

· 综述 ·

丰富环境对于中枢神经系统可塑性的影响*

张国庆¹

早在上世纪 40 年代末期, Hebb 将大鼠暴露于丰富环境中, 发现大鼠的水迷宫试验成绩提高。60 年代, Rosenzweig 及其同事证实丰富环境对大鼠学习记忆能力有促进作用, 并有神经解剖学方面的改变, 诸如脑重量增加、皮质增厚、树突结构改变等。70 年代起, Greenough 等深入研究了丰富环境对于树突分枝、突触形成、血管和胶质细胞生成的影响。90 年代起, 从基因表达、细胞凋亡和神经再生角度阐述了丰富环境对于神经系统功能及其可塑性的作用。早期的临床研究局限于丰富环境对于脑卒中的治疗及康复, 当前的研究已经扩展到丰富环境对于正常脑发育的促进, 以及对于癫痫、自闭症等神经精神疾病的作用。本文就近期有关丰富环境的研究进展予以综述。

1 丰富环境的构建

目前并没有“丰富环境”的确切定义, 笼统地说, 丰富环境有社会交往和生存环境两方面因素。丰富环境的设置也因实验者和实验动物而异, 通常包括更大的活动空间、新鲜多变的环境, 以及动物间更多的交往。动物的笼舍较常规的笼舍大, 并具有丰富的笼舍环境, 如梯子、滚轮、绳子、平台、隧洞、盒子、球、积木、秋千、小塑像等, 同时考虑到动物的昼夜习性、环境温度、摄食习惯等因素。每周甚至每天更换一次环境布置。目前很强调动物自发运动的重要性, 滚轮等运动器械成为不可或缺的道具。啮齿类动物 95% 以上感光细胞为视杆细胞, 对于颜色刺激不敏感, 在动物实验中并不注重颜色的变化; 而在人类则应当强调环境色彩的重要性。当前的研究尚未将丰富环境的参数细化, 仍有许多问题有待解决。

2 丰富环境对于行为、智力的影响

丰富环境对于实验动物的行为和智力具有积极影响。暴露于丰富环境中的大鼠空间及非空间记忆能力提高, 水迷宫试验成绩提高, 对于外来危险记忆力提高^[1], 并可以减少攻击性行为, 增加觅食活动, 减少因为紧张引起的排便反射和防御行为。此外, 丰富环境可以完全抵消亲子分离所造成的不利影响^[2]。

丰富环境对于行为和记忆的作用具有神经解剖学和分子生物学基础。在细胞水平, 丰富环境可以增加细胞体积, 增加树突分枝及树突棘密度, 增加单个神经元的突触数量。这些变化在视皮质及海马改变最为明显^[3]。

丰富环境可以长期地、选择性地改变突触效率。这种改变通过选择性转录神经递质相关基因而实现。比如, 丰富环境可以改变一系列神经递质受体密度和亲和力, 这些受体和信号传导分子的改变通过第二信使所引起的级联反应被放大^[4]。即刻时相蛋白(Fos, Jun)对这一过程有调控作用^[4]。丰富环境还可以增加神经营养因子的产生, 如神经生长因子(nerve growth factor, NGF)、脑源性神经营养因子(brain-de-

rived neurotrophic factor, BDNF)等, 以此保持突触的持续可塑性。研究显示丰富环境可以使海马和下丘脑的 NGF、BDNF、神经营养因子 3(NT-3)的 mRNA 和蛋白均显著增加, 较单独饲养的大鼠增加 2—20 倍^[5]。丰富环境也可以防止大鼠刻板行为的发生, 而这种改善与纹状体 BDNF 含量增加相关。

暴露于丰富环境中可以增加海马 CA1 神经元的兴奋性突触后电位和群簇放电的长时程电位(long-term potentiation, LTP), 显示了丰富环境增强记忆的电生理基础^[6]。

丰富环境对于基因扰动也具有保护作用, 可以改善小脑退化模型小鼠的运动缺陷, 改善 N-甲基-D-天冬氨酸受体敲除小鼠的非空间记忆缺陷^[7]。动物实验也证实, 丰富环境还可以改善老年性神经退化, 可以改善认知和空间记忆能力, 减少神经元凋亡, 增加谷氨酸脱羧酶(GAD)活性和海马突触密度^[8]。

在人类社会中, 早已证实, 儿童早期生活的稳定性对于终生的健康都有重要影响。如果子女与父母关系紧张、受虐待、管教过严都会造成儿童行为和精神问题, 并会增加许多常见病的发病率和死亡率。实验显示, 如果幼年大鼠长期受到精神压抑, 它的杏仁核中促肾上腺皮质激素释放激素(corticotropin releasing factor, CRF)将增加, 由此引发焦虑; 而下丘脑的 CRF 分泌减少, 使得垂体释放的促肾上腺皮质激素减少, 应激能力下降。另一方面, 脑组织中 5-羟色胺浓度下降, 睾酮浓度增加, 这些物质改变都与抑郁、酗酒、吸毒、自杀及暴力倾向相关。可见幼年生活的不幸对其一生具有重大影响, 而这种影响是具有明确的神经内分泌学证据的^[9]。

在学校进行的普查也发现, 父母亲是吸毒者或低社会经济阶层的儿童通常智力较低, 易患注意缺陷多动性障碍; 他们如果在年幼时被较高社会阶层家庭收养, 智力可以正常发育, 但仍存在注意力不集中问题。对于易于发生成长问题的儿童, 良好的环境显著提高其智力水平, 但对其运动能力影响不大^[10]。

3 丰富环境对于脑损伤的影响

丰富环境可以改善诸多疾病的预后, 减轻惊厥、脑缺血、脑梗死、脑创伤对于中枢神经系统的损伤。研究显示, 阻断大鼠双侧颈总动脉 10min, 同时失血造成低血压, 建立全脑缺血模型, 丰富环境可以显著减少海马 CA1 区神经元的死亡^[11]。

结扎大鼠一侧大脑中动脉 2h, 造成缺血再灌注模型。在

* 审校: 邵肖梅(复旦大学附属儿科医院新生儿科)

1 复旦大学附属儿科医院新生儿科, 200032

作者简介: 张国庆, 男, 主治医师, 在读博士研究生

收稿日期: 2005-05-01

丰富环境中饲养 10 天后, 大鼠的肢体放置试验及迷宫试验成绩明显改善。实验显示, 丰富环境可以改善受损对侧额叶、顶叶皮层功能而增进大鼠运动及记忆能力, 而海马谷氨酸受体介导的反应与此相关^[11]。

短暂全脑缺血 15min 可以导致大鼠海马 CA1 细胞损伤以及认知缺陷。缺血大鼠及假手术大鼠在丰富环境中嗅觉能力、探索能力以及水迷宫试验得分均显著提高。丰富环境中的大鼠 BDNF 水平高于标准环境中饲养大鼠, 但是在该实验中, 丰富环境并没有减少海马 CA1 细胞的缺失^[12]。

试验证实, 丰富环境可以减少海马神经元自发性凋亡 45%, 并可以对抗由海人藻酸导致的神经毒性和惊厥, 丰富环境还可以使神经胶质源性营养因子、脑源性营养因子含量增加, 环腺苷酸(cAMP)反应元件结合蛋白的磷酸化增加。这反映了丰富环境抑制自发性凋亡、对抗脑损伤是通过影响转录因子活性, 诱导生长因子表达途径的^[13]。

Dahlqvist 等^[14]在另一项大鼠脑局灶缺血试验中, 永久结扎一侧大脑中动脉, 术后大鼠被分为 4 组: 单独饲养的简单环境组、有运动器械的单独饲养组、集体饲养于大笼中的简单环境组、集体饲养的丰富环境组。与简单环境中饲养的大鼠相比, 丰富环境暴露大鼠损伤部位之外的皮层及海马 CA1 区域的神经生长因子诱导基因 A、B(NGFI-A、B)的 mRNA 显著增高; 单独饲养有运动器械组大鼠海马 CA4 区域 5-羟色胺受体 5-TH1A、5-TH2A 的 mRNA 显著减少, 而齿状回盐皮质激素受体表达显著下降。研究者认为, 在丰富环境中, 社会交往是较运动更为重要的因素。

对此也有不同的报道。将局部脑缺血高血压大鼠饲养于丰富环境中, 可以改变其功能预后, 而脑梗死面积变化不大, 实验发现, 梗死区域之外的皮质及海马 CA1 区域 NGFI-A 含量减少, 且一直持续到术后第 20 天, 其中丰富环境饲养组较标准环境饲养组下降幅度更为显著; 而在术后第 30 天, 丰富环境组的 NGFI-A 含量增加, 超过标准环境组。NGFI-A 与细胞凋亡、急性脑缺血后的慢性神经退变、神经塑形过程, 以及长时程电位的稳定有关, 因而可能具有神经保护作用。作者认为, 丰富环境可以改善缺血大鼠的预后, 可能与 NGFI-A 的迟发性增高有关^[15]。

Li 等^[16]在另一项大鼠局部脑缺血实验显示, 在整个脑组织中, 标准环境组大鼠的 BDNF 含量更高。利用 BDNF 的 mRNA 反意寡核苷酸探针检测, 标准环境组较丰富环境组高, 在结扎对侧脑、损伤周边区域及海马均是如此。研究者认为, 高浓度的 BDNF 反映了组织的高度兴奋性, 对此的抑制可能具有保护性。

也有实验显示, 丰富环境可以使脑缺血后大鼠运动能力及 T-迷宫试验成绩显著提高, 但是 60 天后, 丰富环境组较标准环境组海马 CA1 细胞数量显著减少。作者认为, 术后过早予以丰富环境干预可能与此相关, 建议谨慎选择适当的干预时间和干预强度^[17]。

Kirsi 等^[18]在另一项大鼠全脑缺血实验中发现, 丰富环境组大鼠的颗粒细胞层 Fos 阳性细胞与标准环境组相比差异无显著性意义。Fos 是神经活动的标志物, 也是显示神经活动路径的重要标记。上述实验得出的不同结论可能与实验设计有

关, 丰富环境对于脑缺血损伤的作用机制仍有待进一步阐明。

4 丰富环境对于神经再生和脑移植物的影响

丰富环境对于神经再生和脑移植物的影响是近期关注的热点。Grabowski 等^[19]将脑局灶性缺血大鼠分为 A、B、C 三组。A 组为丰富环境饲养组、B 组为丰富环境饲养并接受脑组织块移植组、C 组为标准环境饲养并接受脑组织块移植组。B、C 组脑梗死面积差异无显著性意义。在转杆试验和肢体放置试验中, A、B 组表现相近, 并较 C 组更为出色。结果显示, 丰富环境虽然不能减少脑细胞的坏死, 但是具有与脑组织移植同样的疗效。

丰富环境可以改变胶质细胞形态(包括星型胶质细胞和少突胶质细胞), 也可以在大脑和小脑促进胶质细胞增生。胶质细胞再生与神经系统时间和空间的塑形相关, 对于胶质细胞和神经元功能的整合具有重要意义。而胶质细胞紊乱的结构也与中枢神经系统错误重塑有关, 并可以引发诸如癫痫、痴呆、大小脑白质异常、自闭症等疾患, 显示了利用丰富环境具有治疗这些疾患的潜力^[20]。

新生大鼠出生前后的环境, 不论丰富环境还是不利的环境, 对于大鼠认知功能及脑的发育均有影响。研究者以 5-溴尿嘧啶(5-Brdu)标记海马新生的颗粒层细胞, 并检测神经细胞黏附分子、BDNF、突触素的表达。生后的不利环境对于脑的细胞增殖并无影响, 但生后的丰富环境可以逆转出生前不利环境的影响。这提示我们可以操纵生后环境, 对抗生命早期不利环境对于认知和大脑结构的影响^[21]。

Michael 等^[22]将 10 周龄大鼠置于丰富环境中, 检测海马神经元和胶质细胞的再生。饲养于丰富环境 1 个月后, 细胞再生不明显; 饲养 2 个月后, 细胞再生显著。实验显示, 丰富环境同时刺激海马神经元和胶质细胞的再生, 经历了丰富环境刺激后, 海马的神经元和胶质细胞的比例仍保持均衡。

早期暴露于丰富环境可以显著增加视皮质和海马神经元的神经再生。即使是中老年大鼠(10—20 月龄), 丰富环境也可以诱导神经再生, 较标准环境大鼠多 4 倍^[23]。仅进行自主的滚轮运动, 而不进行强制的学习和运动, 大鼠的神经再生也显著增加^[23], 这可能与运动相关的神经再生与神经营养因子产生增加有关^[24]。

在这方面也有不同的实验结果。研究者结扎自发性高血压大鼠一侧大脑中动脉, 3 周后将组织块移植入坏死腔, 恢复 1 周后将大鼠分置于丰富环境和普通环境, 通过胶质纤维酸性蛋白、微管相关蛋白 2 及突触素的免疫组化染色, 研究移植物与宿主作用。两组大鼠的移植物形态与神经标志物免疫染色无显著性差异, 显示丰富环境并不能促进脑移植物与宿主在结构上的整合^[25]。

5 丰富环境的干预年龄、时程及其他相关因素

丰富环境作用的有效性是否与暴露时间的长短及个体的年龄相关? 这一直是学术界感兴趣的课题。上世纪 60 年代的研究显示, 大鼠每天暴露于丰富环境数小时或是 24h 连续暴露, 在神经递质产生及脑重量方面没有差异。90 年代一项

研究证实, 暴露于丰富环境 4 天即可以使树突形态发生改变。在结束丰富环境暴露 30 天后, 还可以发现树突摄取及突触数量增加。即使是成年或老年大鼠, 丰富环境也显示了有效性^[3]。Rampon 等^[4]证实, 成年动物在丰富环境中 2 天, 每天 6h 就有一系列基因表达的显著改变。众多实验证实, 只要暴露适当时间, 丰富环境均具有一定作用。

Satoru 等^[20]利用改良的水迷宫实验证实了丰富环境可以改善大鼠的认知和记忆。将不同年龄的大鼠饲养于丰富环境 3 个月, 在老年期进行比较, 结果显示幼年期即暴露于丰富环境的大鼠认知提高更为明显, 提示丰富环境对于幼年大鼠神经可塑性的作用更强。对于成年大鼠而言, 丰富环境可以改善其认知, 但是长期暴露于丰富环境组与短期暴露组相比, 认知改善的差异不显著; 而老年大鼠长期暴露于丰富环境组较短期暴露组的认知改善更明显, 显示了长时间的丰富环境刺激对于改善老年大鼠认知、延缓记忆衰退更为有效。

自发性高血压大鼠在结扎大脑中动脉 2 周后置于丰富环境中, 大鼠的旋转木杆平衡试验、前肢握持试验、肢体放置试验成绩均显著增高^[27]。显示, 即使是在晚期予以干预也同样有效。

暴露于丰富环境中可以增加海马的 LTP, 研究者将新生大鼠在生后前 3 周暴露于丰富环境中, 每天 3min。在生后 7—8 个月和 13—14 个月检测海马 CA1 神经元的兴奋性突触后电位以及群簇放电的 LTP, 两者的 LTP 均显著增加^[7]。显示生命早期短暂的丰富环境刺激对于成年后的 LTP 尚具有积极影响。

丰富环境有社会交往因素和运动环境因素两方面, 但是二者分别有什么作用, 哪一个更重要仍不明确。Barbro 等^[28]结扎一侧颈总动脉建立脑缺血模型, 将大鼠分为丰富环境组、缺乏运动的丰富环境组、有自主运动的单独饲养组。结果证实, 在丰富环境中, 社会交往较运动更为重要, 而两者结合则更为有效。

另一项研究显示, 丰富环境 (尤其在动物幼年期) 可以提高 Morris 水迷宫试验成绩, 并且增加海马 cAMP 反应元件结合蛋白含量。但是, 单纯社会交往并不提高水迷宫试验成绩^[29]。此外, 我们也不清楚丰富环境中的各种小道具的具体作用, 将丰富环境的因素细化分析是今后需要进行的工作。

6 小结

对于丰富环境的研究已经长达五十余年, 丰富环境干预已经被证实是一种简便有效的治疗康复手段, 对于延缓衰老、增进智力也有一定作用。目前仍然有很多问题没有解决, 比如干预应该从什么时候开始, 持续多久, 何种干预最为安全有效, 对于不同人群干预方式强度应该如何调整, 过强的丰富环境刺激对机体有什么不利影响, 如何避免这种不利影响? 相信随着这些问题的解决, 丰富环境干预将会成为被广泛接受的治疗手段。

参考文献

- [1] Frick KM, Fernan dez SM. Enrichment enhances spatial memory and increases synaptophysin levels in aged female mice[J]. *Neurobiol Aging*, 2003, 24(4):615.
- [2] Bredy TW, Humpartzoomian RA, Cain DP, et al. Partial reversal of

- the effect of maternal care on cognitive function through environmental enrichment[J]. *Neuroscience*, 2003, 118(2):571.
- [3] Kempermann G, Gast D, Gage FH. Neuroplasticity in old age: Sustained fivefold induction of hippocampal neurogenesis by longterm environmental enrichment[J]. *Ann Neurol*, 2002, 52(1):135.
- [4] Rampon C, Jiang CH, Dong H, et al. Effects of environmental enrichment on gene expression in the brain [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2000, 97(23):12880.
- [5] Pham TM, Winblad B, Granholm AC, et al. Environmental influences on brain neurotrophins in rats[J]. *Pharmacol Biochem Behav*, 2002, 73(1):167.
- [6] Akaysha C, Tang, Bende Zou. Neonatal Exposure to Novelty Enhances Long-Term Potentiation in CA1 of the Rat [J]. *Hippocampus*, 2002, 12(2):398.
- [7] Rampon C, Tang YP, Goodhouse J. Enrichment induces structural changes and recovery from nonspatial memory deficits in CA1 NMDAR1-knockout mice[J]. *Nat Neurosci*, 2000, 3(2):238.
- [8] Bruce S, McEwen. Early life influences on life-long patterns of behavior and health[J]. *MRDD Research Reviews*, 2003, 9(3):149.
- [9] Ormoy A. The impact of intrauterine exposure versus postnatal environment in neurodevelopmental toxicity: long-term neurobehavioral studies in children at risk for developmental disorders [J]. *Toxicology Letters*, 2003, 140—141:171.
- [10] Andrey B, Isabel S, Yitao L, et al. Enriched environment delays the onset of hippocampal damage after global cerebral ischemia in rats[J]. *Brain Research*, 2003, 964(1):121.
- [11] Jukka J, Nicola PG, Karl Z, et al. Behavioral deficits and recovery following transient focal cerebral ischemia in rats: glutamatergic and GABAergic receptor densities[J]. *Behavioural Brain Research*, 2003, 138(2):187.
- [12] LG, S.M. O'Mara. Research report impact of enriched-environment housing on brain-derived neurotrophic factor and on cognitive performance after a transient global ischemia[J]. *Behavioural Brain Research*, 2004, 152(2):231.
- [13] Deborah Young, Patricia A. Lawlor, Paola Leone, et al. Environmental enrichment inhibits spontaneous apoptosis, prevents seizures and is neuroprotective [J]. *Nature Medicine*, 1998, 5(4):448.
- [14] Dahlqvist P, Ronnbäck A, Risedal A, et al. Effects of postischemic environment on transcription factor and serotonin receptor expression after permanent focal cortical ischemia in rat[J]. *Neuroscience*, 2003, 119(3):643.
- [15] Dahlqvist P, Zhao L, Johansson IM, et al. Environmental enrichment alters nerve growth factor-induced gene A and glucocorticoid receptor messenger RNA expression after middle cerebral artery occlusion in rats[J]. *Neuroscience*, 1999, 93(2):527.
- [16] Li RZ, Anette R, Aleksandra W, et al. Enriched environment influences brain-derived neurotrophic factor levels in rat forebrain after focal stroke[J]. *Neuroscience Letters*, 2001, 305(3):169.
- [17] Farrell R, Evans S, Corbett D. Environmental enrichment enhances recovery of function but exacerbates ischemic cell death[J]. *Neuroscience*, 2001, 107(4):585.
- [18] Kirsi P, Jari K, Jouni S, et al. Enriched-environment housing increases neuronal Fos-staining in the dentate gyrus after a water maze spatial learning task[J]. *Neuropharmacology*, 2001, 40(2):440.
- [19] Martin G, Jens CS, Bengt M, et al. Influence of an enriched environment and cortical grafting on functional outcome in brain infarcts of adult rats[J]. *Experimental Neurology*, 1995, 133(1):96.
- [20] Willie KD, William TG. Plasticity of nonneuronal brain tissue roles in developmental disorders [J]. *MRDD Research Reviews*, 2004, 10(2):85.
- [21] Ja WK, Cheol HP, Se HC, et al. Postnatal environment can counteract prenatal effects on cognitive ability, cell proliferation, and synaptic protein expression[J]. *The FASEB Journal*, 2003, 17(6):1556.
- [22] Michael N, Ekaterina P, Ulf J. Enriched environment increases neurogenesis in the adult rat dentate gyrus and improves spatial memory[J]. *J Neurobiol*, 1999, 39(3):569.
- [24] Van PH, Kempermann G, Gage FH. Running increases cell pro-

- liferation and neurogenesis in the adult mouse dentate gyrus [J]. Nat Neurosci, 1999, 2(3):266.
- [25] Cotman CW, Berchtold NC. Exercise: A behavioral intervention to enhance brain health and plasticity [J]. Trends Neurosci, 2002, 25(6):295.
- [26] Zeng J, L. RZ, Nordborg C, et al. Are neuronal markers and neocortical raft-host interface influenced by housing conditions in rats with cortical infarct cavity [J]? Brain Research Bulletin, 1999, 48(2):165.
- [27] Satoru K, Yasushi O, Susumu A. Effects of enriched environments with different durations and starting times on learning capacity during aging in rats assessed by a refined procedure of the Hebb-Williams Maze task [J]. Journal of Neuroscience Research, 2002, 70(2):340.
- [28] Barbro B, Johansson, Anna-lina O. Environment, social interaction, and physical activity as determinants of functional outcome after cerebral infarction in the rat [J]. Experimental Neurology, 1996, 139(2):322.
- [29] Barbro B, Johansson. Functional outcome in rats transferred to an enriched environment 15 days after focal brain ischemia [J]. Stroke, 1996, 27(2):324.

·综述·

创伤后应激障碍的脑磁共振及波谱研究

熊亚敏¹ 施琪嘉¹

以磁共振成像技术(magnetic resonance imaging, MRI)为基础的磁共振波谱技术(magnetic resonance spectroscopy, MRS), 是一种用来在活体检测细胞水平代谢变化的非侵入性的、功能性成像检查法, 也是目前测定活体内某一特定区域化学成分唯一的一种无损伤技术^[1]。首先利用 MRI 选定想要测定的在体组织内区域, MRI 可以对选定区域进行平扫及体积测定, 然后用 MRS 精确测定该区域的特定物质的浓度, 从而得到代表所测得的化合物信号总和的多条谱线组成的谱图, 通过分析谱图可以得到该被测区化合物的水平的变化, 反映被测区域物质代谢功能的状况。分析被测区域体积和代谢功能是否发生变化, 可获得被测区域的功能状态。利用 MRI 和 MRS 对创伤后应激障碍(post-traumatic stress disorder, PTSD)患者特定脑区进行体积测量和脑代谢物水平的测定, 可以分析心理创伤患者相关脑区及脑代谢物发生的变化, 结合临床症状可以判断患者创伤的严重程度, 并可以根据患者的具体情况指导临床治疗。

1 MRI 和 MRS 的基本原理

MRI 成像是由于在人体内有許多如氢、磷、炭等具有自旋性的原子, 这些原子形成杂乱无章的小磁矩, 在强大的静磁场作用下, 能形成总磁矩, 在射频脉冲作用下出现弛豫现象。当射频脉冲撤离后, 质子释放能量被接受线圈所接受, 即可获得不同层面的人体结构空间位置的图像^[2]。MRS 和 MRI 原理相同, 在人体化合物中不同化学性质的原子核会产生轻微的不同频率的共振, 原子核所处的内环境不同, 产生磁共振的强度也不同, 使不同的化合物在不同的位置形成特征峰, 即化学移位现象(chemical shift, CS), 化学移位是 MRS 的基础。特征峰的峰下面积代表共振的质子数, 可用积分法计算峰下面积对化合物进行定量分析。

目前在脑部研究中 ¹H-MRS 的应用最为广泛^[3]。¹H-MRS 能测出含质子的参与细胞膜代谢化合物如 N-乙酰门冬氨酸(N-acetylaspartate, NAA)、肌酸化合物(creatine compound, Cr)、胆碱化合物(choline compound, Cho)、肌醇(myoinositol, MI)以及无糖酵解产物等物质。

NAA 峰: 代表 N-乙酰门冬氨酸, 在人脑中含量丰富, 普遍存在于神经细胞胞体及神经轴突中, 与神经元发育及髓鞘的形成有关, 成熟的神经胶质细胞中不含 NAA。NAA 的降低提示神经元及轴突的缺失或功能不全^[4], 在神经元细胞或轴索损伤时 NAA 降低, 当神经元细胞或轴突死亡后 NAA 会明显下降直至消失。因此, NAA 能很敏感地反映神经细胞损伤的情况, 是 MRS 研究时一种良好的神经细胞标志物。NAA 的丢失已经被作为神经元损伤或死亡的标记物^[5]。另一方面, 在脑发育成熟过程中, NAA 含量逐渐升高, 它的含量变化反映了神经元的数量和功能状态, 故认为 NAA 峰值是神经元及神经结构完整性的标志, 也是脑发育成熟程度的重要指标之一^[6]。

Cho 峰: 是代表胆碱(choline)复合物, ¹H-MRS 测定的胆碱值是由游离胆碱(choline)、磷酸胆碱(phosphorylcholine)和甘油磷酸胆碱(glycerophosphorylcholine)组成, 这些成分主要作为膜磷脂构成细胞膜或作为神经递质的乙酰胆碱而存在。这些物质主要存在于细胞膜上, 信号强度的改变反映了细胞膜磷脂合成和膜连接的变化, 反映细胞膜代谢状态的改变^[7]。Cr 峰: 代表肌酸(creatine)-磷酸肌酸(phosphocreatine)复合物, 属于磷酸类, 是能量代谢过程中高能磷酸键的缓冲储备物之一, 它参与细胞的能量代谢, 其含量在各种病理状态下较恒定, 可以作为比较其他代谢产物的变化的标志^[8]。由于 Cho 峰和 Cr 峰位置接近而谱线的分离性差, 各自峰值下面积受融合峰的影响较大, 而且两者共同的峰值下面积(Cho+Cr)测量比较准确且较恒定, 故常以 NAA/(Cho+Cr)的比值作为定量指标或判断异常的参数, 其能更准确地反映 NAA 值的减少。神经组织内 NAA/(Cho+Cr)的减低可能是局部组织内神经元缺失、萎缩或者是功能异常, 或者是胶质细胞增生, 也

1 华中科技大学同济医学院附属同济医院神经科, 武汉, 430030

作者简介: 熊亚敏, 女, 硕士研究生

收稿日期: 2005-04-24