

· 综述 ·

康复训练对局灶性脑缺血动物的影响*

江 城¹ 廖维靖^{1,2} 杨万同¹

脑血管意外是一类发病率、死亡率和致残率都很高的疾病,在中国,脑血管意外的致残率在众多疾病中居于首位。随着脑血管疾病的患病群体逐渐年轻化,要更好的促进脑血管意外患者的恢复,减少残疾和残障,提高生存质量,尽早回归社会已显得越来越重要。有研究表明,康复治疗对缺血性脑梗死的患者在改善感觉、运动及行为能力方面已获得明显的疗效^[1-3]。长期以来,对实验动物模型的研究已涉及到康复治疗的诸多方面,包括运动训练、丰富环境(含社交, social interaction)、药物辅助治疗等;还提出各种治疗手段在缺血性脑损伤的动物脑内所产生的一系列病理、生理、解剖和功能的变化,如突触发生、树突分支生长(dendritic arborization),星形胶质细胞增生、血管生成、脑功能重建等,这些都为理解康复治疗的机制打下了基础。

1 丰富的康复治疗手段

1.1 运动训练

康复医学强调运动训练治疗。对脑缺血大鼠给予不同方式的运动训练,如滚筒式网状训练器(跑笼)、或踏车等简单运动方式^[4-6]、平衡木、转棒、网屏、杂技(acrobatic task)任务(走双杠、爬绳、爬梯、障碍跳等)、水迷宫^[3,5-6]等复杂运动方式,最后大鼠的姿势反射、肌力、动、静态平衡能力、抓握、协调及学习能力均有不同程度的改善。进一步对比不同运动方式^[3],发现大脑中动脉阻断(middle cerebral artery occlusion, MCAO)大鼠进行转棒训练比单纯踏车训练或不训练对照组有更显著的运动功能改善,这提示了包含运动平衡及协调训练的复杂运动比简单或不运动更能有效地改善梗死后的行为功能表现。当然,由于行为评估方法的不同,简单运动训练改善简单运动能力,但复杂运动训练可改善复杂以及简单运动能力。同时,运动训练还涉及到主动学习的过程。有研究表明^[7-8],正常鼠在给予技巧性取食训练(skilled reaching task)后,运动能力明显增强。而上述各种训练方式,尤其是复杂训练,均包含主动学习的过程,有利于脑缺血动物运动能力的恢复。曾有报道^[9],限制 MCAO 大鼠未受累前肢并促进受累前肢的早期过度使用,结果会增加脑组织损伤,延缓康复过程;还有报道^[10],对短暂四血管阻断(four-vessel occlusion)大鼠给予二选一杠杆(one of two levers)主动训练及相应的逆转训练(reversal task)后,主动训练组的行为表现并没有明显优于对照组。运动训练能否有效改善脑缺血后的行为表现,与缺血损伤的程度,康复运动的方式,运动介入的时间等相关。

1.2 丰富生存环境

丰富生存环境(enriched environment)^[4,6,11-12]是在很大的笼子中放置各种各样的物品,如搁板、塑料管、梯子、秋千、小球等,并定时给予更换,让大鼠自由活动,不断接受新的刺激。丰富环境还涉及社交因素^[4,12],在研究年轻大鼠双侧海马损伤

的实验中^[13],社交组和纯丰富环境组显示出相似的行为结果,所以通常是数只大鼠共处一个笼子中。早期研究显示^[12],大鼠大脑中动脉结扎前后均处于丰富环境比单纯术后居于丰富环境者有更好的行为表现。还有研究指出^[14],即使是缺血后 15 天才移至丰富环境笼,大鼠的行为表现也有明显的改善。最近有报道^[15],脑缺血大鼠术后 5 天就置于丰富环境与 14 天才干预相比,行为表现和脑组织改变都有明显改善,而 30 天才干预的大鼠几乎与单纯群居鼠无区别,提示康复治疗的效果会随着时间而减弱。但是,也有人提出^[16],局灶性脑缺血大鼠在术前或术后仅处于丰富环境下并不能改善受累前肢及指(趾)的表现。因此,丰富生存环境虽可产生有利影响,但是单纯给予此因素的作用还很有限。

1.3 丰富的康复训练手段

不同的康复手段可以产生不同程度的效果,如果综合使用,进行丰富的康复训练,不仅可以比较各种方式的优劣,还从根本上提示,只有丰富的康复治疗才可以达到最佳的功能恢复。对脑缺血大鼠给予丰富环境及技巧性取食运动训练(rehabilitative reaching and staircase-reaching task)^[14],其前肢运动能力有明显的改善。在研究丰富环境,社交以及物理运动对脑缺血大鼠的共同效果时^[14],单纯群居组比独居跑笼综合组的行为改善好,丰富康复训练组(包括丰富环境、社交和运动训练)的行为改善最显著,提示社交因素的影响大于简单运动,而当环境、社交和运动因素相结合时,行为改善最明显。综合康复治疗还包含药物等其他治疗措施,如Selegiline(B型单胺氧化酶抑制剂)^[6],单独使用无明显效果,但同时置于丰富环境后,大鼠空间学习能力有明显改善;非那明(Amphetamine)可促进脑缺血大鼠的神经出芽及突触发生^[16]。灵长类动物猴脑缺血后^[17],在梗死周围皮质区植入表面电极,康复训练的同时还给予阈下电刺激,动物的运动能力有明显的改善。另外,心理因素也是必须考虑的方面。训练脑缺血大鼠走平衡木时^[12],若在受累肢体侧放置一块可移动的木板,其表现会比在健侧侧放木板组好;进行移动和后肢站立(locomotion and rearing)的观测时,反而是独居标准笼的大鼠有更好的表现。这反映出动物有明显的心理依赖性和好奇心。总之,如果熟知不同康复治疗方式的作用,并适当综合搭配,以丰富的康复训练手段运用于脑缺血后康复,同时掌握好作用时机和持续时间,就会产生较好的治疗效果。

* 基金项目:国家自然科学基金资助课题(30370357 和 30271671)

1 武汉大学中南医院康复医学科,武汉大学医学院脑血管病研究中心,武汉市东湖路 169 号,430071

2 通讯作者:廖维靖(武汉大学中南医院康复医学科,武汉大学医学院脑血管病研究中心,武汉市东湖路 169 号,430071)

作者简介:江城,女,硕士研究生

收稿日期:2004-11-15

2 康复治疗机制

脑组织对缺血、缺氧异常敏感,脑缺血发生后的早期,部分脑细胞水肿;进而大量细胞变性、坏死,缺血区液化变软;最后缺血区脑组织被吞噬、清除,胶质增生,毛细血管增多,小病灶形成胶质瘢痕,大病灶形成中风囊。缺血区通常由中心坏死区及周围的缺血半暗带(ischemic penumbra)组成。中心坏死区脑细胞死亡,但半暗带内仍有侧支循环以及大量可存活神经元。脑缺血后短期内的恢复可能缘于这些病理改变的消退,如脑水肿的消退,坏死组织的吸收和远端功能衰退或“神经功能联系不能”(diaschisis)的消失^[3,16]。但是长期康复的作用机制还在不断研究中。目前研究比较多的是大脑可塑性(plasticity)的机制。

2.1 神经系统的可塑性

神经系统的可塑性是指神经系统对外界环境刺激可做出适应性改变的特性。成年大脑终生都具有重塑和功能重组的能力。半个世纪以前,Hebb 提出经验可以强化、重塑皮质神经元联系。神经系统的可塑性在正常及病理情况下均有不同表现,在生长发育时期,其结构功能的不断完善是可塑性的表现。在神经系统受到损伤后,其适应性的重塑作用使受损区周围、邻近远侧区以及对侧半球的结构发生相应改变,在此基础上,受损的神经系统功能得到重建。

2.1.1 神经系统结构的重塑。

2.1.1.1 神经再生:神经再生主要是轴突再生,也就是受损轴突重新芽生,或是周围并行的未受损轴突发芽,实施再支配,恢复功能。由于树突分支的增加可以提供更多表面进行突触发生,重建轴-树连接,因此树突分支生长的增加也是神经再生的重要部分^[18]。早期研究^[18],发现脑缺血后数天轴突 GAP-43 在梗死灶周围新皮质区的免疫反应明显增加,到 30 天则已减少,提出去神经支配以及随后传入刺激减少和神经营养的增量调节,可以促进轴突芽生,但只维持脑损伤后短暂时间,一旦突触形成或神经营养因子水平下降,它就会减弱。脑缺血损伤后,未受损运动皮质有树突分支的轻微增加,若给予丰富康复训练(丰富环境和技巧性取食训练),其损伤对侧半球神经元基底部的树突分支生长明显增加,包括树突全长、分支节段(branch segments)的平均数和树突分支的复杂性^[1]。Jones 和 Schallert^[19-20]的研究显示,具备损伤这一刺激,运动训练可以在对侧半球本体感觉皮质区增加树突分支,即树突生长存在损伤—行为的共同作用。树突分支生长的改变有利于促进局灶性脑缺血区周围突触功能图的长期改变^[18]。

2.1.1.2 突触的可塑性:缺血后 14 天,缺血灶附近及对侧相应皮质区突触小泡蛋白免疫反应才明显增加,且突触数目永久性增加^[18]。若在脑损伤后给予复杂的运动技巧训练,发现损伤周围及对侧运动皮质的突触数目全面增加,以及不同亚型的突触增加^[5,21]。检测杂技训练后皮质的 fos 表达,发现突触数目有明显的增加^[22]。对正常大鼠进行技巧性取食训练后,观察离体脑片诱发场电位,发现 M1 前肢运动区大量水平联接得到改良,增强了突触效能^[23]。皮质水平联接的突触重塑可能是以皮质图重建为基础,从机制上则认为与长时程增强和长时程抑制有关^[23-24]。比较转棒和单纯踏车对 MCAO 大鼠突触发生的不同影响时,发现突触小泡蛋白均有表达,表达强度无

明显区别,但前者丘脑核团的表达明显早于后者,提示不同运动方式对脑缺血后丘脑突触发生会有不同影响^[25]。局灶性脑缺血后,大量初级和次级神经元的死亡产生去神经支配的区域,刺激未受损神经元,在相邻或远离梗死区的皮质和皮质下区域萌发、建立新的突触联系^[25]。这反映了突触的可塑性,即在大脑受到损伤后,突触可在数量、形态和效能上发生适应性改变,重新恢复联系及功能。

2.1.1.3 脑细胞的重塑:康复训练可以促进损伤后某些基因及其产物的表达,有利于神经元结构和功能的修复。有研究发现^[26],丰富环境可以促进 MCAO 大鼠的 NGFI-A 和 GR 的 mRNA 表达增多,而且,NGFI-A 的表达开始不明显,到 30 天才开始增加。有研究显示^[24],脑缺血和创伤后,在损伤影响区出现了数目增多的祖细胞(progenitor cells)增殖和分化。康复训练还可引起脑缺血后星形胶质细胞代谢增强,星形胶质细胞对脑的发育、微环境的控制、细胞外神经递质水平的调节和神经元的营养都有重要影响;而且组织培养试验中还发现它可以保护神经元免受轴突损伤^[10,24,27]。

2.1.2 神经系统功能的重建(脑功能的代偿):上个世纪 50 年代,Gless 和 Cole 用表面刺激技术发现,运动皮质拇指代表区梗死后,该代表区可重新出现在梗死周围区。Nudo 等^[28]使用皮质内微刺激技术(intracortical microstimulation techniques, ICMS)研究灵长类动物脑梗死,发现若是自发性恢复,梗死区代表的运动并不会在梗死周围皮质出现,而且,那些未受损的梗死周围区还会产生进一步的损伤;但给予康复训练后,不仅阻止邻近未受损手代表区的进一步受损,还引起邻近未受损组织“替代”受损的功能。研究显示脑损伤后大鼠前肢不对称使用的增加^[5,11]也是脑功能代偿的一种表现。在正常大鼠进行技巧学习性运动训练的研究中^[7],通过 ICMS 也证实了其尾侧前肢运动区中腕及指(趾)代表区在训练后变得更广泛。Karni 等^[29]利用 fMRI 检测进行长期运动技巧学习训练的正常成人,发现在初级运动皮质中,由预训练激活的脑图范围要比由对照训练激活的脑图范围大。在研究脑损伤大鼠的行为恢复时,利用 fMRI 检测到原感觉运动皮质受损后,相应的传入刺激可引起对侧皮质和损伤周围皮质出现激活的脑区,产生了功能重建^[30]。这些研究显示大脑无论在正常状态,或是受损状态,施加适当的因素,其脑部功能区就会发生相应变化。对于受损伤大脑,这一过程使因受损伤而丧失的功能得以通过其他剩余的未受损脑区产生代偿性功能,或者平常闲置的静息脑区重新启用,再现丧失的功能,完成脑功能的代偿。因此,脑缺血损伤后积极治疗并给予康复训练,促进脑功能代偿,有利于受损运动功能的恢复。

2.2 康复训练对受损大脑产生的其他改变

2.2.1 血管生长:康复训练可以促进梗死灶边缘毛细血管扩张,血管增生,梗死灶内肉芽组织生长,血管形成支架,这对于改善脑血液循环,促进细胞代谢有重要意义^[31]。

2.2.2 神经递质的作用:大脑皮层兴奋性和抑制性神经递质的共同调节可能对损伤后重组过程起到重要作用^[36]。有研究表明^[24],谷氨酸(兴奋性递质)有助于皮质重组,而 N-甲基 D-天门冬氨酸(NMDA)型受体阻滞剂以及 γ -氨基丁酸 A(GABA)的激动剂能阻止皮质重组。由散在的神经调节系统,如蓝

斑(去甲肾上腺素)、基底核(乙酰胆碱)、外侧被盖(多巴胺)和中缝核(5-羟色胺),所释放的神经递质有助于改善皮质重组。

2.2.3 神经营养因子的表达:丰富的康复训练可以诱导缺血周边区 NGF、BDNF、TGF、bFGF 等神经营养因子的表达^[10-11,21],神经营养因子不仅在中枢神经系统发育过程中对神经元的生存、分化、生长起作用,而且在脑损伤时对神经细胞具有重要的保护作用 and 促进神经细胞功能恢复的作用。

3 小结

脑缺血动物模型的研究在康复训练方式、影响因素及作用机制上为临床提供了有益的证据。但下列问题尚待解决:
①如何有针对性的给予脑缺血对象以适当的康复训练方式;
②如何确定康复介入的开始时间(康复治疗的时间窗)。康复治疗作用显著,特别是综合的康复治疗方式。随着科学技术的发展,研究手段会越来越先进,比如影像学的发展,由最早只能显示解剖学改变,到现在可以检测功能的变化,这将非常有利于我们探索这些未知领域,研究不同康复手段的效果。未来的研究,除了要解决上述问题,还需要继续开发有效的康复训练方式,尤其是涉及运动技巧学习的运动方式;继续研究康复治疗的机制,尤其是分子生物学的机制,从基因水平阐明康复治疗促进恢复的原因;从根本上确定康复治疗对脑缺血疾病影响的时间进展,尤其是长期影响,从而更好地指导临床。

参考文献

- [1] Ernst EA review of stroke rehabilitation and physiotherapy[J]. Stroke,1990,21(7):1081—1085.
- [2] Feiel KM,Nudo RJ.Recovery of motor function after focal cortical injury in primates:compensatory movement patterns used during rehabilitation training [J].Somatosens Mot Res,1998,15(3): 173—189.
- [3] Ding Y,Li J,Lai Q,et al.Motor balance and coordination training enhances functional outcome in rat with transient middle cerebral artery occlusion[J].Neurosci,2004, 123(3):667—674.
- [4] Johansson BB,Ohlsson AL.Environment, social interaction, and physical activity as determinants of functional outcome after cerebral infarction in the rats[J].Exp Neurol, 1996,139(2):322—327.
- [5] Jones TA,Chu CJ,Grande LA,et al.Motor skills training enhances lesion—induced structural plasticity in the motor cortex of adult rats[J].J Neurosci,1999,19(22):10153—10163.
- [6] Puurunen K,Jolkkonen J,Sirvio J,et al.Selegiline combined with enriched—environment housing attenuates spatial learning deficits following focal cerebral ischemia in rats [J].J Exp Neurol,2001,167(2): 348—355.
- [7] Kleim JA,Barbay S,Nudo RJ.Functional reorganization of the rat motor cortex following motor skill learning [J]. J Neurophysiol, 1998,80(6):3321—3325.
- [8] Grabowski M,Brundin P,Johansson BB.Paw—reaching, sensorimotor, and rotational behavior after brain infarction in rats[J]. Stroke,1993,24(6): 889—895.
- [9] Risedal A,Zeng J,Johansson BB.Early training may exacerbate brain damage after focal brain ischemia in the rat [J].J Cereb Blood Flow Metab,1999,19(9):997—1003.
- [10] Dienel GA,Cruz NF,Ball K,et al.Behavioral training increases local astrocytic metabolic activity but does not alter outcome of mild transient ischemia[J].Brain Res,2003,961(2): 201—212.
- [11] Biernaskie J,Corbett D.Enriched rehabilitative training promotes improved forelimb motor function and enhanced dendritic growth after focal ischemic injury[J]. J Neurosci,2001,21 (14): 5272—5280.
- [12] Ohlsson AL,Johansson BB. Environment influences functional outcome of cerebral infarction in rats [J]. Stroke,1995,26(4): 644—649.
- [13] Will B,Deluzarche F,Kelche C. Does postoperative environment attenuate or exacerbate symptoms with follow hippocampal lesions in rats?[J]. Behav Brain Res,1983,7(1): 125—132.
- [14] Johansson BB. Functional outcome in rats transferred to an enriched environment 15 days after focal brain ischemia [J]. Stroke,1996,27(2): 324—326.
- [15] Biernaskie J,Chernenko G,Corbett D. Efficacy of rehabilitative experience declines with time after focal ischemic brain injury [J]. J Neurosci,2004,24(5): 1245—1254.
- [16] Nudo RJ. Recovery after damage to motor cortical areas [J]. Curr Opin Neurobiol,1999,9(6): 740—747.
- [17] Plautz EJ,Barbay S,Frost SB,et al. Post—infarct cortical plasticity and behavioral recovery using concurrent cortical stimulation and rehabilitative training : A feasibility study in primates[J]. Neurol Res,2003,25(8): 801—810.
- [18] Stroemer RP,Kent TA,Hulsebosch CE. Neocortical neural sprouting,synaptogenesis,and behavioral recovery after neocortical infarction in rats[J]. Stroke,1995,26(11): 2135—2144.
- [19] Jones TA,Schallert T. Overgrowth and pruning of dendrites in adult rats recovering from neocortical damage [J]. Brain Res, 1992,581(1): 156—160.
- [20] Jones TA,Schallert T. Use—dependent growth of pyramidal neurons after neocortical damage [J]. J Neurosci,1994,14(4): 2140—2152.
- [21] Kleim JA,Jones TA,Schallert T. Motor enrichment and the induction of plasticity before or after brain injury [J]. Neurochem Res,2003,28(11): 1757—1769.
- [22] Kleim JA,Lussnig E,Schwarz ER,et al. Synaptogenesis and Fos expression in the motor cortex of adult rat after motor skill learning[J]. J Neurosci,1996,16(14): 4529—4535.
- [23] Rioult—Pedotti M—S,Friedman D,Hess G,et al. Strengthening of horizontal cortical connections following skill learning[J]. Nat Neurosci,1998,1(3): 230—234.
- [24] Johansson BB. Neurorehabilitation and brain plasticity [J]. J Rehabil Med,2003,35(1): 1.
- [25] Ding Y,Li J,Clark J,et al. Synaptic plasticity in thalamic nuclei enhanced by motor skill training in rat with transient middle cerebral artery occlusion [J]. Neurol Res,2003,25(2): 189—194.
- [26] 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]. Neurosci,1999,93(2): 527—535.
- [27] Valentim LM,Michalowski CB,Gottardo SP,et al. Effects of transient cerebral ischemia on glial fibrillary acidic protein phosphorylation and immunoreactivity in rat hippocampus [J]. Neurosci,1999,91(4): 1291—1297.
- [28] Nudo RJ,Wise BM,Sifuentes F,et al. Neural substrates for the effects of rehabilitative training on motor recovery after ischemic infarct[J]. Science,1996,272(5269): 1791—1794.
- [29] Karni A,Meyer G,Jezzard P,et al. Functional MRI evidence for adult motor cortex plasticity during motor skill learning[J]. Nature,1995,377(6545): 155—158.
- [30] Abo M,Chen ZG,Lai LJ,et al. Functional recovery after brain lesion—contralateral neuromodulation : an fMRI study[J]. NeuroReport,2001,12(7): 1543—1547.
- [31] Kleim JA,Cooper NR,Vandenberg PM. Exercise induces angiogenesis but does not alter movement representations within rat motor cortex[J]. Brain Res,2002,934(1): 1—6.