

运动训练对惊厥性脑损伤干预作用的研究进展*

王洁英^{1,2} 倪 宏^{1,3}

惊厥性脑损伤是儿童时期常见病之一,发育期反复惊厥可增高惊厥易感性并对远期学习、记忆、行为造成影响。癫痫是一种慢性的、反复发作的惊厥性疾病,是由一种或多种因素引起的脑神经功能障碍,其特征表现为反复出现的无明显诱因的惊厥发作^[1]。目前,癫痫治疗手段以药物为主,辅以外科手术治疗,70%的患者能得到有效控制,但是仍有30%患者反复频繁发作控制不佳。传统抗癫痫药物不良反应较大,如肥胖、肝肾功能损害、情感智力损伤等,长期使用在抗癫痫的同时会抑制脑的正常发育,严重影响患者生存质量^[2-3],故寻求非药物治疗的预防康复手段或新的药物治疗,在抗癫痫的同时避免或最大限度地降低药物所引起的不良反应,提高癫痫患儿生存质量,是当今儿童癫痫治疗的热点问题。

运动训练对机体多部位刺激,尤其是脑神经官能刺激,可以引起神经可塑性变化,包括对正常脑、损伤脑及各种神经系统疾病的神经发生产生影响,从而参与脑损伤的修复机制。临床研究发现癫痫患者参与物理运动和社交活动使癫痫发作频率和发作程度有明显下降^[4-7]。同时,实验性研究表明,物理运动对反复惊厥后大鼠脑损伤有保护作用,例如使脑源性神经因子增高、调节兴奋性及抑制性神经递质表达水平、影响海马结构可塑性等,并改善行为、学习记忆等功能^[8,12,14,20]。

1 运动训练与癫痫的临床研究

近年来,运动训练是否对癫痫发作频率有影响,仍处于争论阶段。部分研究者认为剧烈的物理运动可能诱发癫痫突然发作,或者改变抗癫痫药的作用机制,降低血药浓度而导致癫痫发作,而告知癫痫患者避免剧烈的物理运动,患者因恐惧癫痫发作,不得不降低活动量,最终导致肥胖、肌强度下降、肺活量下降等^[9]。另外一些研究者认为,大量临床研究已经明确,有氧运动对心血管疾病或神经退行性疾病的恢复具有明显作用^[10]。故运动训练对癫痫患者的干预作用非常值得探讨。

在运动是否影响癫痫发作方面,很多学者已经改变了他们

们既往的观点,认为运动训练并没有增加癫痫发作频率,反而降低了惊厥易感性,抑制癫痫发作。Nakken等^[4]对成年癫痫患者进行连续4周的加强体格运动训练(45min/次,3次/d,6d/w),对比训练前2周、训练期间及训练后2周的癫痫发作频率,并检测血药浓度,研究结果表明运动训练对癫痫发作频率没有影响,同样发现运动训练并没有改变抗癫痫药物的血药浓度水平。Eriksen等^[11]对顽固性癫痫的女性患者进行有氧舞蹈和力量训练15周(60min/次,2次/w),并对比训练前3个月、训练期间及训练后3个月的癫痫发作频率,结果发现在进行有氧运动期间明显降低了癫痫发作频率和发作程度,并改善癫痫患者心理社会功能、提高生存质量。Sirven等^[12]通过调查问卷研究表明,体育训练能降低癫痫患者发作次数,改善生存质量,并表明每日进行适当强度的体育训练(如每日快走30min)可以作为控制癫痫发作的辅助性治疗。但是,目前对于运动训练与癫痫发作频率之间的争论仍无明确定论,深入探讨运动和癫痫发作的关系,不仅缺乏大量的临床实践信息支持,更重要的是运动训练对惊厥性脑损伤的保护机制还未有深入性研究。

2 运动训练与癫痫的基础性研究

2.1 惊厥性脑损伤前进行运动训练的影响

动物癫痫模型研究发现,运动训练对癫痫性脑损伤的神经元易损性有调节作用^[13-14]。Arida等^[15]用建立杏仁核点燃癫痫模型,研究癫痫与运动训练的相关性,将大鼠分为急性有氧运动训练组(跑台运动40min,20m/min,运动结束1min后进行点燃刺激)和慢性有氧运动训练组(跑台运动40min,20m/min,连续45d,运动结束1min后进行点燃刺激)。结果发现,急性和慢性运动均能延缓点燃发展,慢性有氧运动组点燃达到5级需要的电刺激比急性运动训练组和对照组更强,且维持在1级抽搐发作时间较长,后放电持续时间较短,表明运动训练能延缓大鼠杏仁核点燃发展。Setkowicz等^[14]通过对生后35天大鼠进行连续45d的跑台和游泳训练(其中3天为一个循环:第1天为跑台运动20min/次,18m/min;第2天为游泳训练,持续20min;第3天休息),45天后采用匹鲁卡

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2011.12.022

*基金项目:国家自然科学基金(30870808);江苏省自然科学基金(BK2007509,BK2010233);江苏省高校自然科学基金(07KJB320103)

1 苏州大学附属儿童医院,苏州,215003; 2 陕西省人民医院; 3 通讯作者

作者简介:王洁英,女,硕士研究生,住院医师; 收稿日期:2011-05-26

品诱导癫痫持续发作,观察首次发作的潜伏期、发作强度及发作后6h内自发性发作次数。研究发现经过运动训练的大鼠开始出现症状的潜伏期和达到最大抽搐强度所需时间较未训练的大鼠更长,表明规律的运动能降低惊厥易感性,改变癫痫持续状态的实验性进程。但究竟是何种机制导致运动后惊厥易感性降低,目前动物研究表明运动训练后神经递质释放增加最可能与此相关。Dunn等^[16]对大鼠进行跑台运动和轮转运动训练8周后,对其大脑皮质、海马、髓质、脊髓进行高效液相色谱—电化学检测分析。结果表明慢性运动训练后不同脑区去甲肾上腺素及其代谢产物(3-甲氧基-4-羟基苯乙二醇(MHPG)和3,4-二羟苯乙二醇(DHPG))增多。Bailey和Chaouloff等^[17-18]将经过1h跑台训练后的大鼠立即断头取脑,检测发现训练急性期大鼠下丘脑、中脑、前额叶皮质、海马及纹状体中五羟色胺、儿茶酚胺及其代谢产物水平增高。而去甲肾上腺素及儿茶酚胺类均对大脑神经起抑制性作用,我们考虑运动训练对癫痫发作的影响可能与神经递质产生和释放增加有关,例如去甲肾上腺素的抑制性参与了大鼠杏仁核点燃的发展。因此,表明运动训练后诱发脑神经递质的调节,可能降低惊厥发作易感性。

2.2 惊厥性脑损伤后进行运动训练的影响

运动训练对癫痫发生发展进程是否有益,可从癫痫发生后进行运动训练所产生的影响及是否改变癫痫发作频率进行评估。Arida等^[19]采用匹鲁卡品诱发大鼠持续性癫痫,模型成功后对其进行规律跑台运动训练(45min/次·d,连续45d),观察运动训练期间及运动训练45天后大鼠癫痫发作次数,结果表明癫痫后运动组大鼠在运动训练期间及训练结束后自发性发作频率较未运动组大鼠明显降低。近年来研究者从代谢和电生理学方面解释癫痫动物进行运动训练后对癫痫发展的影响机制,表明癫痫发作期和发作间期脑的代谢物对中枢神经系统结构的细胞再生、增殖和抑制癫痫发作起到了导航作用^[20-21]。Arida等^[20]采用匹鲁卡品诱导癫痫持续状态,模型成功后进行规律跑台运动,通过定量¹⁴C标记的2-脱氧葡萄糖的方法衡量局部脑葡萄糖利用率(local cerebral metabolic rates for glucose, LCMRglu),结果发现有氧运动训练后癫痫大鼠发作期及发作间期下丘脑和听觉皮质LC-MRglu增高。Vissing等^[22]对非癫痫大鼠运动训练后进行LC-MRglu检测,发现运动训练期间听觉和视觉脑皮质葡萄糖利用较高,提示这种改变与运动期间精神警觉度升高有关。警觉度提高是完成动机性活动的必然过程,运动训练期间,注意力和警觉性增强降低了癫痫发作次数。代谢率增强能从一定程度上解释癫痫后进行运动训练降低癫痫发作频率的现象。Arida等^[23]通过在海马CA1区记录细胞外诱发电位反应,发现癫痫后进行运动训练大鼠的电生理的确发生了变化,主要特征为海马群体峰电位的降低,而群体峰电位的降

低与细胞外钾浓度的变化和所处环境中荷包牡丹碱(γ 氨基丁酸受体阻断剂)的增加有关。Erkut等^[24]通过对大鼠进行短时间长时程(15min/次·d,连续90d)游泳训练后,采用青霉素点燃建立癫痫模型,并记录大脑皮层脑电波变化,结果发现受训大鼠在注射青霉素后70—90min内痫样放电频率及波幅均明显降低。这些发现可能是运动训练使癫痫大鼠自发性发作次数减少的潜在性机制^[13,19]。但这一机制尚不明了,运动训练影响或改变神经网络电生理学性质的机制仍需进一步研究。

实验研究表明,不同实验方法所诱导的癫痫发作均能影响海马突触可塑性^[25-27]。海马突触可塑性主要表现为长时程增强(long-term potentiation, LTP)和长时程抑制(long-term depression, LTD),是学习记忆活动的细胞水平的生物学基础。LTP现象在海马及其他突触连接系统,如苔状纤维至CA3锥体细胞、Shaffer侧支至CA1锥体细胞等处均能观察到,LTP反映了突触水平上的信息贮存过程,是学习记忆过程中神经元生理活动的客观指标。运动训练能改变神经可塑性^[28]。Van Praag H等对健康SD大鼠进行慢跑训练28d后测定其LTP,与对照组相比,运动组大鼠海马LTP振幅明显增强,且学习记忆能力较高^[29]。这一现象在癫痫动物模型中同样有发现,Arida^[23]等对癫痫大鼠进行连续45d的自发性轮转运动后进行免疫组织化学方法观察海马结构,发现长期慢性的有氧运动对癫痫后神经可塑性及LTP效应损伤具有修复作用。运动训练可以增加大鼠齿状回的突触可塑性,降低LTP阈值^[30],并引起树突长度、树突复杂性、树突棘密度和神经前体细胞等一系列细胞结构的增加^[31]。Xu等^[32]通过强制大鼠在马达驱动的转轮中跑步,发现强制运动组大鼠海马齿状回中BrdU及Nestin阳性细胞数以及CaMK II基因表达均明显增高,并促进大鼠海马齿状回神经发生。李超等^[33]对青霉素致痫发育期大鼠惊厥后早期进行踏转轮运动训练6d,发现早期运动训练使海马GluR2表达水平上调,海马苔藓纤维发芽减少,并明显改善发育期惊厥发作所造成的学习能力损害。

运动训练对脑神经元有保护作用。研究表明物理运动能提高与可塑性有关的突触蛋白、谷氨酸盐受体(NR2b and GluR5)、脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)和IGF-1的水平^[34-36],从而降低脑损伤程度。BDNF在学习和记忆的过程中起到重要作用,它作为突触可塑性最主要的调节器来提高齿状回的LTP。动物实验研究发现,运动训练能调节损伤后脑神经元易损性^[37],脑神经营养因子(nerve growth factor, NGF)表达上调是运动训练对脑神经保护作用因素之一^[38]。Neper等^[39]发现运动训练能增加惊厥后大鼠海马及大脑皮质中BDNF mRNA及NGF mRNA的表达水平。Sartori等^[40]采用匹鲁卡品诱发小鼠癫痫

持续状态建立癫痫模型,对癫痫小鼠进行连续28d的自愿性跑动训练,训练结束后和单纯惊厥组比较,发现运动训练组小鼠体重明显增高、空间记忆能力增强,并且BDNF表达水平升高、海马CA1和CA3区神经元丢失不明显。Ni H等对发育期大鼠进行青霉素点燃诱发反复惊厥后进行踏转轮运动训练6d后发现,运动训练能显著改善惊厥大鼠学习能力并且提升海马GABA-A和CCK表达^[41]。王洁英等^[42]采用三氟乙醚吸入诱导新生期大鼠反复惊厥,模型成功后进行水疗运动训练(2min/次,5次/d,连续28d),研究发现惊厥水疗组大鼠神经反应性有所提高,大脑皮质可塑性相关基因-1(PRG-1) mRNA及PRG-3 mRNA表达水平下调,且海马CA3区始层及齿状回内分子层异常增生苔藓纤维程度降低,表明水疗运动训练能改善新生期惊厥脑损伤后神经行为异常,并影响惊厥后神经可塑性。

2.3 运动训练影响癫痫发生的可能相关因素

动物实验和临床观察表明癫痫时伴有非常活跃的自由基活动^[43]。氧化应激能促进神经元和神经胶质细胞死亡,当机体受到致病因素刺激后,氧自由基(oxygen free radical, OFR)的含量增多并攻击细胞的脂类、蛋白质和核酸,损伤细胞的线粒体和信号转导系统,导致基因的异常表达和神经元的凋亡,并参与兴奋性氨基酸释放激活等,最终导致癫痫的发生、发展^[44]。癫痫发作时及发作后癫痫病灶处能量、氧及血流量发生变化,伴随着缺氧和缺血后再灌注损伤,可产生大量OFR,并形成自由基连锁反应。规律的运动训练使抗氧化剂及修复系统发生适应性的变化,氧化损伤水平降低,增强机体对氧化性自由基的抵抗力^[45]。运动训练能调节活性氧水平,对蛋白质含量、BDNF、酪氨酸受体激酶B、cAMP反应元件结合蛋白的表达均产生影响,引起神经发生的增强和功能改善^[46]。

褪黑素(melatonin, MT)是大脑松果体分泌的天然荷尔蒙,通过维持体内其他激素的正常水平和调节他们的正常循环来调节机体的生理活动。摄取足够的褪黑素能改善内分泌系统的功能,提高免疫力,提高抗紧张、抗氧化的功能,改善睡眠、减缓人体老化速度,减缓性器官退化速度。临床研究表明,褪黑素能够控制癫痫动物的急性大发作,减轻慢性癫痫并发症状。Peled N等^[47]对6例顽固性癫痫发作患儿于每日睡前口服MT,通过多导睡眠扫描检查并观察他们的行为改变,发现在使用MT的过程中患儿的癫痫发作明显改善。运动训练能调节褪黑素的表达水平,Theron等^[48]研究发现,在进行一段时间急性运动后,人体内血浆褪黑素水平显著增高,而在运动结束1h后则恢复到运动前水平。Carr等^[49]发现,健康女性经过连续8周的跑步训练后,血浆内褪黑素水平在每日运动前及运动后均较8周前升高。临床和基础研究亦表明褪黑素可以发挥抗惊厥药的功能,而且运动训练

对癫痫的发生发展具有积极的干预效应。已知内源性褪黑素由松果体分泌,Silva等^[50]对松果体切除大鼠进行杏仁核点燃,发现与对照组相比,松果体切除大鼠的点燃发展呈加速度进程,而经过跑台训练干预36d后再次点燃,点燃发展的加速度进程较前明显降低,并表明这一现象可能与运动后血浆内褪黑素水平增高有关。这些临床和基础研究为褪黑素或规律的体育运动控制癫痫发作提供理论及循证依据。

3 临床意义和展望

多年来临床及基础研究已经表明,惊厥性脑损伤前或损伤后早期进行运动训练,能起到神经保护和辅助治疗作用,并能阻碍慢性癫痫的发展。癫痫发作通常发生在惊厥持续状态、中风、脑外伤、中枢系统炎症性疾病等脑损伤发生后。从急性脑损伤到慢性癫痫发生前这段时间称之为潜伏期,潜伏期进行有效地人工干预措施能阻碍脑神经变性,改善脑功能结构的异常改变,抑制癫痫发生。惊厥性脑损伤后早期进行运动训练有助于阻止癫痫再次发作并能更好的控制惊厥发作。而这一非药物治疗策略在癫痫发展中可能起到抗惊厥或抗惊厥药物的作用,如果这种干预措施能达到疗效,则能很好地控制急性惊厥发作向慢性癫痫的发展,起到神经保护作用,抑制行为认知损伤。

癫痫发病机制复杂,对患者脑损伤影响严重,如何更有效地控制癫痫发作,提高癫痫患者生存质量是多年来的研究目标及研究热点。运动训练作为一种非药物疗法,从上世纪80年代起学者们就开始研究其对癫痫发作的影响,大部分研究表明运动训练对癫痫患者发病次数及发病程度有积极影响,但仍有部分研究表明二者之间无相关性,这在文中已经提及。而动物实验的研究表明,运动训练对惊厥性脑损伤具有神经保护作用,能抑制氧自由基活动、提高脑组织内脑源性神经因子含量、调节兴奋性及抑制性神经递质表达水平等,在海马结构可塑性改变中起积极作用,改善神经行为、学习记忆等。这些研究结果还处于实验阶段,尚未进入临床试用,但可为医务人员提供一个的思路和方向以更好的控制癫痫发作。

参考文献

- [1] Silverstein FS, Jensen FE. Neonatal seizures[J]. Ann Neurol, 2007, 62(2):112—120.
- [2] Pavlou E, Gkampeta A. Learning disorders in children with epilepsy[J]. Childs Nerv Syst, 2011, 27(3):373—379.
- [3] Bittigau P, Siffringer M, Genz K, et al. Antiepileptic drugs and apoptotic neurodegeneration in the developing brain[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2002, 99(23):15089—15094.
- [4] Nakken KO, Bjørholt PG, Johannessen SI, et al. Effect of physical training on aerobic capacity, seizure occurrence, and serum level of antiepileptic drugs in adults with epilepsy[J]. Epilepsia, 1990, 31(1):88—94.
- [5] Ablah E, Haug A, Konda K, et al. Exercise and epilepsy: a

- survey of Midwest epilepsy patients[J]. *Epilepsy Behav*, 2009, 14(1):162—166.
- [6] McAuley JW, Long L, Heise J, et al. A prospective evaluation of the effects of a 12-week outpatient exercise program on clinical and behavioral outcomes in patients with epilepsy[J]. *Epilepsy Behav*, 2001, 2(6):592—600.
- [7] Nakken KO. Physical exercise in outpatients with epilepsy[J]. *Epilepsia*, 1999, 40(5):643—651.
- [8] Arida RM, Scorza CA, Scorza FA, et al. Effects of different types of physical exercise on the staining of parvalbumin-positive neurons in the hippocampal formation of rats with epilepsy[J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2007, 31(4):814—822.
- [9] Jalava M, Sillanpää M. Physical activity, health-related fitness, and health experience in adults with childhood-onset epilepsy: a controlled study[J]. *Epilepsia*, 1997, 38(4):424—429.
- [10] Dayan A, Feinberg MS, Holbova R, et al. Swimming exercise training prior to acute myocardial infarction attenuates left ventricular remodeling and improves left ventricular function in rats[J]. *Ann Clin Lab Sci*, 2005, 35(1):73—78.
- [11] Eriksen HR, Ellertsen B, Gronningsaeter H, et al. Physical exercise in women with intractable epilepsy[J]. *Epilepsia*, 1994, 35(6):1256—1264.
- [12] Sirven JI. Epilepsy and exercising: another brick in the wall[J]. *Epilepsy Behav*, 2009, 14(1):1—2.
- [13] Arida RM, Scorza FA, Santos NF, et al. Effect of physical exercise on seizure occurrence in a model of temporal lobe epilepsy in rats[J]. *Epilepsy Res*, 1999, 37(1):45—52.
- [14] Setkowicz Z, Mazur A. Physical training decreases susceptibility to subsequent pilocarpine-induced seizures in the rat[J]. *Epilepsy Res*, 2006, 71(2—3):142—148.
- [15] Arida RM, de Jesus Vieira A, Cavaleiro EA. Effect of physical exercise on kindling development[J]. *Epilepsy Res*, 1998, 30(2):127—132.
- [16] Dunn AL, Reigle TG, Youngstedt SD, et al. Brain norepinephrine and metabolites after treadmill training and wheel running in rats[J]. *Med Sci Sports Exerc*, 1996, 28(2):204—209.
- [17] Bailey SP, Davis JM, Ahlborn EN. Neuroendocrine and substrate responses to altered brain 5-TH activity during prolonged exercise to fatigue[J]. *J Appl Physiol*, 1993, 74(6):3006—3012.
- [18] Chaouloff F, Laude D, Merino D, et al. Amphetamine and alpha-methyl-p-tyrosine affect the exercise-induced imbalance between the availability of tryptophan and synthesis of serotonin in the brain of the rat[J]. *Neuropharmacology*, 1987, 26(8):1099—1106.
- [19] Arida RM, Scorza FA, Peres CA, et al. The course of untreated seizures in the pilocarpine model of epilepsy[J]. *Epilepsy Res*, 1999, 34(2—3):99—107.
- [20] Arida RM, Fernandes MJ, Scorza FA, et al. Physical training does not influence interictal LCMRglu in pilocarpine-treated rats with epilepsy[J]. *Physiol Behav*, 2003, 79(4—5):789—794.
- [21] Arida RM, Sanabria ER, da Silva AC, et al. Physical training reverts hippocampal electrophysiological changes in rats submitted to the pilocarpine model of epilepsy[J]. *Physiol Behav*, 2004, 83(1):165—171.
- [22] Vissing J, Andersen M, Diemer NH. Exercise-induced changes in local cerebral glucose utilization in the rat[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 1996, 16(4):729—736.
- [23] Arida RM, Scorza CA, da Silva AV, et al. Differential effects of spontaneous versus forced exercise in rats on the staining of parvalbumin-positive neurons in the hippocampal formation[J]. *Neurosci Lett*, 2004, 364(3):135—138.
- [24] Tutkun E, Ayyildiz M, Agar E. Short-duration swimming exercise decreases penicillin-induced epileptiform ECoG activity in rats[J]. *Acta Neurobiol Exp (Wars)*, 2010, 70(4):382—389.
- [25] Parent JM, Lowenstein DH. Mossy fiber reorganization in the epileptic hippocampus[J]. *Curr Opin Neurol*, 1997, 10(2):103—109.
- [26] Parent JM. The role of seizure-induced neurogenesis in epileptogenesis and brain repair[J]. *Epilepsy Res*, 2002, 50(1—2):179—189.
- [27] Kempermann G, Kuhn HG, Gage FH. More hippocampal neurons in adult mice living in an enriched environment[J]. *Nature*, 1997, 386(6624):493—495.
- [28] Cotman CW, Berchtold NC. Exercise: a behavioral intervention to enhance brain health and plasticity[J]. *Trends Neurosci*, 2002, 25(6):295—301.
- [29] Van Praag H, Christie BR, Sejnowski TJ, et al. Running enhances neurogenesis, learning, and long-term potentiation in mice[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1999, 96(23):13427—13431.
- [30] Farmer J, Zhao X, Van Praag H, et al. Effects of voluntary exercise on synaptic plasticity and gene expression in the dentate gyrus of adult male Sprague-Dawley rats in vivo[J]. *Neuroscience*, 2004, 124(1):71—79.
- [31] Eadie BD, Redila VA, Christie BD, et al. Voluntary exercise alters the cytoarchitecture of the adult dentate gyrus by increasing cellular proliferation, dendritic complexity, and spine density[J]. *J Comp Neurol*, 2005, 486(1):39—47.
- [32] Xu WP, Shan LD, Gong S, et al. Forced running enhances neurogenesis in the hippocampal dentate gyrus of adult rats and improves learning ability[J]. *Sheng Li Xue Bao*, 2006, 58(5):415—420.
- [33] 李超,倪宏,王浙东.运动训练对发育期大鼠反复惊厥所致认知损害的干预及机制研究[J]. *中国康复医学杂志*, 2010, 25(3):205—210.
- [34] Vaynman SS, Ying Z, Yin D, et al. Exercise differentially regulates synaptic proteins associated to the function of BDNF[J]. *Brain Res*, 2006, 1070(1):124—130.
- [35] Berchtold NC, Chinn G, Chou M, et al. Exercise primes a molecular memory for brain-derived neurotrophic factor protein induction in the rat hippocampus[J]. *Neuroscience*, 2005, 133(3):853—861.
- [36] Trejo JL, Carro E, Torres-Aleman I. Circulating insulin-like growth factor I mediates exercise-induced increases in the number of new neurons in the adult hippocampus[J]. *J Neurosci*, 2001, 21(5):1628—1634.
- [37] Carro E, Trejo JL, Busiguina S, et al. Circulating insulin-like growth factor I mediates the protective effects of physical exercise against brain insults of different etiology and anatomy[J]. *J Neurosci*, 2001, 21(15):5678—5684.
- [38] Rasmussen P, Brassard P, Adser H, et al. Evidence for a release of brain-derived neurotrophic factor from the brain during exercise[J]. *Exp Physiol*, 2009, 94(10):1062—1069.
- [39] Neeper AS, Gomez-Pinilla F, Choi J, et al. Exercise and brain neurotrophins[J]. *Nature*, 1995, 373(6510):109.
- [40] Sartori CR, Pelágio FC, Teixeira SA, et al. Effects of voluntary running on spatial memory and mature brain-derived neurotrophic factor expression in mice hippocampus after sta-

- tus epilepticus[J]. Behav Brain Res, 2009, 203(2):165—172.
- [41] Ni H, Li C, Tao LY, et al. Physical exercise improves learning by modulating hippocampal mossy fiber sprouting and related gene expression in a developmental rat model of penicillin-induced recurrent epilepticus[J]. Toxicol Lett, 2009, 191(1):26—32.
- [42] 王洁英,倪宏.泡泡浴水疗对新生期大鼠反复惊厥脑损伤的干预效应及分子机制[J].实用儿科临床杂志,2011,26(7):520—523.
- [43] Costello DJ, Delanty N. Oxidative injury in epilepsy: potential for antioxidant therapy[J]. Expert Rev Neurother, 2004, 4(3):541—553.
- [44] Gulati K, Ray A, Vijayan VK. Free radicals and theophylline neurotoxicity: an experimental study[J]. Cell Mol Biol (Noisy-le-grand), 2007, 53(5):42—52.
- [45] Radak Z, Kumagai S, Taylor AW, et al. Effects of exercise on brain function: role of free radicals[J]. Appl Physiol Nutr Metab, 2007, 32(5):942—946.
- [46] Ogonovszky H, Berkes I, Kumagai S, et al. The effects of moderate-, strenuous- and over-training on oxidative stress markers, DNA repair, and memory, in rat brain[J]. Neurochem Int, 2005, 46(8):635—640.
- [47] Peled N, Shorer Z, Peled E, et al. Melatonin effect on seizures in children with severe neurologic deficit disorders[J]. Epilepsia, 2001, 42(9):1208—1210.
- [48] Theron JJ, Oosthuizen JM, Rautenbach MM. Effect of physical exercise on plasma melatonin levels in normal volunteers[J]. S Afr Med, 1984, 66(22):838—841.
- [49] Carr DB, Reppert SM, Bullen B, et al. Plasma melatonin increases during exercise in women[J]. J Clin Endocrinol Metab, 1981, 53(1):224—225.
- [50] Silva de Lacerda AF, Janjoppi L, Scorza FA, et al. Physical exercise program reverts the effects of pinealectomy on the amygdala kindling development[J]. Brain Res Bull, 2007, 74(4):216—220.

·综述·

轻型颅脑外伤后认知功能障碍的神经影像学研究新进展

王丽敏¹ 王伟民^{1,2}

临床上将外伤后出现失去意识(loss of consciousness, LOC)在30min以内、外伤后遗忘(posttraumatic amnesia, PTA)时间少于24h,伤后30min内Glasgow昏迷量表评分在13—15分的闭合性颅脑损伤划分为轻型颅脑损伤(mild traumatic brain injury, mTBI)^[1-2]。研究表明,即使轻型颅脑损伤也能引起认知功能障碍、神经行为紊乱、躯体感觉障碍、躯体症状、物质依赖等一系列脑震荡后遗症症状(post concussion symptom, PCS)^[3],其中认知功能损伤是mTBI后普遍存在、持续时间不一、变化幅度较大的后遗症症状^[4]。以往研究者曾利用EEG、ERP等神经电生理或脑磁图手段对mTBI后遗症进行无创评估,已为早期干预治疗奠定基础。而本文根据临床对MTBI认知功能障碍的症状评估结合近期fMRI、(diffusion tensor imaging, DTI)、大脑功能与结构网络等神经影像学方研究成果,定位 mTBI认知障碍的神经解剖机制,探索新的诊断评估指标。

1 mTBI症状的临床评估和诊断

临床症状评估先于神经电生理或影像学检查,是mTBI各项后遗症评估及诊断的重要指标。

1.1 主观及客观症状量表评估

临床常结合Glasgow昏迷量表和Galveston定向力及记忆遗忘测验(Galveston orientation and amnesia test, GOAT)对患者伤后的意识情况(睁眼、运动、语言)、记忆和定向力情况以及外伤后遗忘情况进行简单快速地评估。研究表明GOAT得分与Glasgow昏迷量表评分之间有很高的相关性^[5],连续GOAT评分还可用于预测TBI患者认知康复的效果^[6]。此外,认知障碍的临床诊断通常会结合患者自我报告的症状评分来进行综合诊断。脑震荡后遗症量表(post concussion symptom scale, PCSS)以及Rivermead 脑震荡后遗症问卷(Rivermead post concussion symptoms questionnaire, RPQ)都是根据患者自述与头痛、头晕、疲劳、易怒、失眠、注意力、记忆等方面的主观症状的频率按照轻、中、重评分,最后按总评分对脑震荡后遗症的严重程度进行分类的一种自评量表,能帮助临床了解TBI脑震荡后遗症症状(包括认知症状)严重程度,PCSS和RPQ被证实具有较高的重测信度和较高的表面结构效度^[7-8]。Chen JK等^[9]曾通过认知测验和功能MRI对PCSS的有效性进行评估,回归分析结果表明脑震荡后遗症评分与认知评估子量表评分呈负相关,该研究结果支持了自评PCSS得分可作为mTBI认知功能障碍的诊断和康复评价的有效指标。

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2011.12.023

1 广州军区广州总医院神经外科,510010; 2 通讯作者

作者简介:王丽敏,女,硕士,技师; 收稿日期:2011-02-19