

神经可塑性与脑卒中后运动功能恢复的研究进展

袁栋才¹ 张凤春¹ 魏巍² 郑磊¹

运动功能障碍是脑卒中后最主要的临床症状,严重影响患者日常生活活动能力和生存质量。一直以来,运动疗法和物理治疗是脑卒中后运动功能恢复的金标准,然而,即使采用高强度的康复训练仍有15%—30%的脑卒中患者留有不同程度的残疾^[1]。近年来,随着脑损伤后机体的内源性修复机制研究的深入,越来越多的证据表明,神经可塑性改变是脑损伤后运动功能恢复的基础。因此,探寻有效增加神经可塑性的康复手段,结合常规的运动和物理治疗,将更加有助于脑卒中患者运动功能恢复。

1 脑卒中与神经可塑性

脑卒中后大脑皮质缺血或局灶性病变可引起损伤区微环境变化,导致神经元细胞及胶质细胞结构改变,触发机体的内源性神经修复,大量证据表明,这种由疾病引发的神经可塑性变化是脑损伤后运动功能恢复的关键^[2]。目前,脑卒中后神经可塑性研究主要有三大方向,其一,研究正常运动功能的细胞和分子机制,及运动功能障碍病理生理的发生过程,以期运动功能恢复提供更佳的预后指标,并为探寻有效的康复治疗手段提供理论基础^[3-4]。其二,重点探索药物、神经刺激和细胞治疗等以增加神经可塑性为目标的康复手段,以期利用机体的神经可塑性变化促进脑卒中患者运动功能恢复^[5]。另外,有研究旨在利用先进的生物医学和组织工程技术,如加入神经前体细胞或骨髓间充质干细胞等,促进受损大脑神经网络的重塑和运动功能恢复^[6-7]。目前,尽管脑卒中神经可塑性的研究尚处初级阶段,但其对运动功能恢复的影响显而易见,且已积累了许多令人信服的实验数据^[8]。

2 神经可塑性与运动功能恢复

基础研究证实,神经可塑性与脑卒中运动功能恢复关系密切^[9]。啮齿类动物模型中发现,大量轴突纤维束沿梗死边缘重组,幸存的锥体束轴突在缺血性脑损伤区域的远端发芽,且受损侧和对侧的锥体束末端轴突发芽率在脑卒中后均有明显提高^[8]。另外,树突重组亦被证明在动物模型的大量发生^[10],这些神经的可塑性改变部分代偿了由于轴突损伤所

引起的神经纤维束的破坏,对受损运动功能恢复有一定促进作用。研究证实,不同的康复手段均可在一定程度上影响神经可塑性,Carmichael ST^[9]证实,在啮齿类动物模型中,进行特定任务训练和有氧运动有利于运动功能恢复,认为这些措施可以激活神经可塑性改变的分子途径,如上调脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)的表达。此外,Biernaskie J等^[11]证实,特定任务训练可诱发脑卒中大鼠神经结构的变化,如神经发生、轴突和树突分支等。耐力训练则被证实可通过增加机体的代谢需求诱导血管发生,技能训练则有利于诱导突触发生^[12]。最近Clarkson AN等^[13]证实,谷氨酸AMPA受体有利于再学习所诱导的运动功能恢复,其原因可能和脑卒中后AMPA受体激活并释放BDNF到梗死皮质周围有关,从而为运动再学习提供有力的理论基础。

3 增强神经可塑性的康复手段

3.1 药物干预治疗

药物干预的作用之一就是影响神经递质系统,如增强胆碱能系统的活性,调节大脑皮质的神经活动,促进脑卒中后患者运动功能恢复。基础研究证实,药物治疗如安非他明(amphetamine)可通过增加突触前多巴胺和去甲肾上腺素的释放,并抑制神经递质的再摄取等促进脑损伤后运动功能恢复^[14]。Goldstein LB^[15]亦证实,安非他明治疗可降低脑卒中后运动功能障碍患者的Fugl-Meyer评分。同样的结论亦在左旋多巴(levodopa)中得到证实^[16]。最近,Chollet F等^[17]研究发现,在急性缺血性脑卒中患者中,采用物理治疗的同时加入抗抑郁药物氟西汀(floxetine)可显著提高患者运动功能恢复,认为氟西汀可通过快速诱导突触中单胺类神经递质的表达,产生二次长期的神经可塑性改变。

药物干预的作用之二通过调节机体的神经发生、血管发生、突触和树突发芽等,促进脑卒中运动功能的恢复。脑卒中后过度增殖的少突胶质细胞所表达的鞘相关糖蛋白Nogo-A可激活RhoA信号途径,而RhoA则通过影响肌动蛋白诱导生长锥回缩及塌陷,抑制轴突再生。加入抗Nogo-A抗

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2014.04.024

1 哈励逊国际和平医院神经内科,衡水,053000;2 哈励逊国际和平医院骨科

作者简介:袁栋才,男,硕士,主任医师;收稿日期:2013-04-02

体可抑制 RhoA 信号通路的活动,促进皮质脊髓束的重塑和轴突再生,提高对侧感觉运动皮质椎体神经元细胞树突棘的密度和长度,促进患者运动功能恢复^[18]。烟酸(Niacin, nicotinic acid, vitamin B3)作为血脂异常最有效的药物,亦被证实可对脑卒中受损神经有保护作用,其可通过促进血管再生,轴突生长,突触发生等促进受损运动功能恢复,但其在脑卒中的临床实用性和有效性仍需进一步证实^[19]。另外,Chen P 等^[20]证实,脑注射肌苷可迅速刺激对侧大脑的神经元伸展至失神经支配区的大脑和脊髓,改善实验动物的行为预后。

Zhang ZG 等^[21]研究发现,大脑微血管和神经胶质细胞对脑卒中缺血性压力可产生一致的回应,通过分泌神经营养及保护因子等,为神经功能修复创造一个良好的环境,并推测外源性刺激神经再生的治疗方法可能改善脑卒中患者运动功能恢复。最近研究发现,苯丁酸钠(sodium phenylbutyrate)可改善小鼠的空间学习和记忆能力,促进其受损运动功能恢复,认为与其提高神经系统中 BDNF 和神经营养因子-3 (Neurotrophin-3, NT-3)的表达相关^[22]。在啮齿类动物模型中,外源性加入粒细胞集落刺激因子(granulocyte colony-stimulating factor, G-CSF),促红细胞生成素(erythropoietin)和 BDNF 等^[23-24],可明显增强轴突再生,促进受损运动功能恢复。

目前,药物治疗脑卒中尚处于临床试验阶段,通过药物直接干预调节机体的神经可塑性尚存在安全隐患^[1]。近期, Ehrenreich H 等^[25]研究发现,在接受溶栓类药物阿替普酶(alteplase)治疗的脑卒中患者中,加入促红细胞生成素但不能改善患者的临床预后,反而会增加患者死亡、出血、水肿和血栓栓塞事件等并发症发生的风险。后续研究表明,促红细胞生成素可激活基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)2 和 9 的活性,而阿替普酶可增强这一作用,从而导致血脑屏障渗漏,引发脑水肿和出血性脑梗死。因此,在应用药物干预治疗前应对脑卒中患者进行非常仔细的评估^[8]。

3.2 神经刺激疗法

神经刺激疗法通过直接刺激周围神经系统(peripheral nervous system, PNS)或中枢神经系统(central nervous system, CNS)以增强脑卒中患者的神经可塑性,促进其运动功能恢复^[26]。Nowak DA 等证实,电刺激 PNS 和肌肉有助于脑卒中患者偏瘫患肢的移动^[27]。此外, PNS 刺激可通过传入神经通路影响 CNS,已有一些康复手段通过刺激 PNS 诱导大脑皮质的可塑性。Embrey DG 等^[28]研究证实,重复刺激 PNS 可以有效提高脑卒中患者患侧肢体的力量和手指序列敲击学习能力。已经证实,刺激 CNS 尤其是初级运动皮质(M1)有助于脑卒中后运动功能障碍的恢复,认为其可直接影响突触活性和基因表达的变化,并增加神经递质,受体和神经营养因子的水平^[1]。研究发现,正常的肢体运动均伴有短暂的皮

质脊髓束兴奋性增加,目前,大量研究旨在通过 TMS 或硬膜外电极等方法外源性刺激影响受损侧 M1 的兴奋性以促进脑卒中患者运动功能恢复^[29],而大多结果显示,刺激受损侧 M1 可改善脑卒中患者的运动能力,但仍需临床大样本的支持^[1]。

脑代谢成像技术发现,脑卒中后患者受损侧 M1 的活动水平异常增高,而神经电生理数据表明,在脑卒中患肢运动的过程中,对侧 M1 可对受损侧 M1 产生异常持久的抑制作用^[30]。这种脑半球间的竞争抑制可能是脑卒中后运动功能恢复的重要影响因素,这一发现也促使了对侧 M1 成为脑卒中康复介入治疗的又一主要目标。研究证实,在亚急性或慢性脑卒中患者中,减少对侧 M1 兴奋性可显著改善患肢的运动能力^[31]。同时,Marshall RS 等^[32]证实,受损侧和对侧初级运动皮质神经活动较高的患者,在运动功能恢复上更易从康复训练中受益。Stinear CM 等^[33]发现,对经颅磁刺激(transcranial magnetic stimulation, TMS)产生可测量的运动诱发电位(motor-evoked potentials, MEPs)的脑卒中患者较未反应者拥有更好的预后,并可获得更多的运动功能恢复。后续研究证实,未对 TMS 刺激发生反应的脑卒中患者,其受损侧脑白质束的完整性较对侧显著降低^[34]。Swayne OB 等^[34]证实,在脑卒中急性期,脑皮质的完整性可能是影响脑卒中后运动功能恢复的最重要因素,而在脑卒中恢复期,运动皮质的动态变化则对运动功能恢复具有重要影响力。

另外,以 PNS 和 CNS 刺激相结合方法亦取得了可喜的成果。Celnik P 等^[35]证实,重复低强度刺激患侧肢体外周神经后,采用经颅直流电刺激受损侧初级运动皮质可显著提高脑卒中患者手指序列敲击学习能力。目前,神经刺激疗法已在基础研究和前期临床中取得许多可喜的成果,后续研究应在深入了解运动神经系统相关性的基础上,着眼于治疗时间,适宜的刺激方式,以期使患者获得最大程度的受益^[1]。

3.3 细胞治疗

细胞治疗旨在利用先进的生物医学和组织工程技术,通过外源性加入神经前体细胞或骨髓间充质干细胞等,促进脑卒中患者神经传导通路的重建和运动功能的恢复。然而,单纯移植神经前体细胞对受损神经的修复作用有限,Alagappan D 等^[36]证实,在移植神经前体细胞时,加入外源性神经营养因子和生长因子能明显加强其对损伤神经元和运动功能的修复作用。已经证实,神经前体细胞发挥其抗缺血性脑损伤和促进运动功能恢复的作用有赖于神经前体细胞和脑微血管之间的相互作用,二者通过释放营养因子相互支持,为神经再生创造一个良好的微环境^[7]。近年来,随着体细胞重编程(somatic reprogramming)技术的快速崛起,研究人员可以通过表达特定的基因组合,将体细胞转化为多能干细胞或其他类型的体细胞。近期,Torper O 等^[37]利用该技术避开干细胞阶段,直接将人成纤维细胞和胶质细胞重编程为产多巴

胺的神经细胞,并使之成功在实验动物大脑中转化为神经细胞,并有效改善其受损神经和运动功能的恢复。

另外,Hermann DM等^[8]研究证实,自体静脉移植的骨髓基质细胞(bone marrow stromal cells, MSCs)在脑脊液和损伤的脑组织的诱导下可形成神经细胞、神经胶质细胞,并可不断分泌神经营养因子,有效促进脑卒中患者神经系统恢复和脑功能重塑,推动脑卒中患者运动功能恢复。自体静脉移植MSCs具有安全、易于获得扩增、低免疫排斥等优势,且对不同时期的脑卒中患者均具有较好的治疗效果^[38],其在脑卒中运动功能康复方面有强大的潜力,并有望成为脑卒中康复的重要手段。

4 结论

随着神经可塑性在脑卒中运动功能恢复机制研究中的深入,以增强神经可塑性为目标的康复手段必将丰富脑卒中运动功能恢复的界限。目前,尽管这些康复手段尚处于基础研究阶段,但其对运动功能恢复的影响显而易见,并且积累了许多令人信服的实验数据。总之,脑卒中后运动功能恢复是一个综合性的治疗过程,在注重运动和物理治疗的同时,结合药物、神经刺激和细胞治疗等康复手段,以增强脑卒中患者的神经可塑性,促进其运动功能的全面恢复。

参考文献

- [1] Dimyan MA, Cohen LG. Neuroplasticity in the context of motor rehabilitation after stroke[J]. *Nat Rev Neurol*, 2011, 7(2):76—85.
- [2] Taub E, Uswatte G, Elbert T. New treatments in neurorehabilitation founded on basic research[J]. *Nat Rev Neurosci*, 2002, 3(3):228—236.
- [3] Krakauer JW. Motor learning: its relevance to stroke recovery and neurorehabilitation[J]. *Curr Opin Neurol*, 2006, 19(1):84—90.
- [4] Seitz RJ. How imaging will guide rehabilitation[J]. *Curr Opin Neurol*, 2010, 23(1):79—86.
- [5] Floel A, Cohen LG. Recovery of function in humans: cortical stimulation and pharmacological treatments after stroke[J]. *Neurobiol Dis*, 2010, 37(2):243—251.
- [6] Lindvall O, Kokaia Z. Stem cells for the treatment of neurological disorders[J]. *Nature*, 2006, 441(7079):1094—1096.
- [7] Bacigaluppi M, Pluchino S, Peruzzotti-Jametti L, et al. Delayed post-ischaemic neuroprotection following systemic neural stem cell transplantation involves multiple mechanisms[J]. *Brain*, 2009, 132(Pt8):2239—2251.
- [8] Hermann DM, Chopp M. Promoting brain remodelling and plasticity for stroke recovery: therapeutic promise and potential pitfalls of clinical translation[J]. *Lancet Neurol*, 2012, 11(4):369—380.
- [9] Carmichael ST. Cellular and molecular mechanisms of neural repair after stroke: making waves[J]. *Ann Neurol*, 2006, 59(5):735—742.
- [10] Dancause N, Barbay S, Frost SB, et al. Extensive cortical rewiring after brain injury[J]. *J Neurosci*, 2005, 25(44):10167—10179.
- [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] Adkins DL, Boychuk J, Remple MS, et al. Motor training induces experience-specific patterns of plasticity across motor cortex and spinal cord[J]. *J Appl Physiol*, 2006, 101(6):1776—1782.
- [13] Clarkson AN, Overman JJ, Zhong S, et al. AMPA receptor-induced local brain-derived neurotrophic factor signaling mediates motor recovery after stroke[J]. *J Neurosci*, 2011, 31(10):3766—3775.
- [14] Barbay S, Nudo RJ. The effects of amphetamine on recovery of function in animal models of cerebral injury: a critical appraisal[J]. *NeuroRehabilitation*, 2009, 25(1):5—17.
- [15] Goldstein LB. Amphetamine trials and tribulations[J]. *Stroke*, 2009, 40(3 Suppl):S133—S135.
- [16] Sonde L, Lökk J. Effects of amphetamine and/or L-dopa and physiotherapy after stroke—a blinded randomized study[J]. *Acta Neurol Scand*, 2007, 115(1):55—59.
- [17] Chollet F, Tardy J, Albucher JF, et al. Fluoxetine for motor recovery after acute ischaemic stroke (FLAME): a randomised placebo-controlled trial[J]. *Lancet Neurol*, 2011, 10(2):123—130.
- [18] Tsai SY, Markus TM, Andrews EM, et al. Intrathecal treatment with anti-Nogo-A antibody improves functional recovery in adult rats after stroke[J]. *Exp Brain Res*, 2007, 182(2):261—266.
- [19] Cui X, Chopp M, Zacharek A, et al. Niacin treatment of stroke increases synaptic plasticity and axon growth in rats[J]. *Stroke*, 2010, 41(9):2044—2049.
- [20] Chen P, Goldberg DE, Kolb B, et al. Inosine induces axonal rewiring and improves behavioral outcome after stroke[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2002, 99(13):9031—9036.
- [21] Zhang ZG, Chopp M. Neurorestorative therapies for stroke: underlying mechanisms and translation to the clinic[J]. *Lancet Neurol*, 2009, 8(5):491—500.
- [22] Corbett GT, Roy A, Pahan K. Sodium phenylbutyrate enhances astrocytic neurotrophin synthesis via protein kinase C (PKC)-mediated activation of cAMP-response element-binding protein (CREB): implications for Alzheimer disease therapy. *J Biol Chem*, 2013, 288(12):8299—8312.
- [23] Popa-Wagner A, Stöcker K, Balseanu AT, et al. Effects of granulocyte-colony stimulating factor after stroke in aged rats[J]. *Stroke*, 2010, 41(5):1027—1031.
- [24] Belayev L, Khoutorova L, Zhao KL, et al. A novel neurotrophic therapeutic strategy for experimental stroke[J]. *Brain Res*, 2009, (1280):117—123.
- [25] Ehrenreich H, Weissenborn K, Prange H, et al. Recombinant human erythropoietin in the treatment for acute isch-

- emic stroke[J]. Stroke, 2009, 40(12):e647—656.
- [26] Conforto AB, Ferreiro KN, Tomasi C, et al. Effects of somatosensory stimulation on motor function after subacute stroke[J]. Neurorehabil Neural Repair, 2010, 24(3):263—272.
- [27] Nowak DA, Grefkes C, Ameli M, et al. Interhemispheric competition after stroke: brain stimulation to enhance recovery of function of the affected hand[J]. Neurorehabil Neural Repair, 2009, 23(7):641—656.
- [28] Embrey DG, Holtz SL, Alon G, et al. Functional electrical stimulation to dorsiflexors and plantar flexors during gait to improve walking in adults with chronic hemiplegia[J]. Arch Phys Med Rehabil, 2010, 91(5):687—696.
- [29] Malcolm MP, Triggs WJ, Light KE, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation as an adjunct to constraint-induced therapy: an exploratory randomized controlled trial [J]. Am J Phys Med Rehabil, 2007, 86(9):707—715.
- [30] Duque J, Hummel F, Celnik P, et al. Transcallosal inhibition in chronic subcortical stroke[J]. Neuroimage, 2005, 28(4):940—946.
- [31] Nowak DA, Grefkes C, Dafotakis M, et al. Effects of low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation of the contralesional primary motor cortex on movement kinematics and neural activity in subcortical stroke[J]. Arch Neurol, 2008, 65(6):741—747.
- [32] Marshall RS, Zarahn E, Alon L, et al. Early imaging correlates of subsequent motor recovery after stroke[J]. Ann Neurol, 2009, 65(5):596—602.
- [33] Stinear CM, Barber PA, Smale PR, et al. Functional potential in chronic stroke patients depends on corticospinal tract integrity[J]. Brain, 2007, 130(Pt1):170—180.
- [34] Swayne OB, Rothwell JC, Ward NS, et al. Stages of motor output reorganization after hemispheric stroke suggested by longitudinal studies of cortical physiology[J]. Cereb Cortex, 2008, 18(8):1909—1922.
- [35] Celnik P, Paik NJ, Vandermeeren Y, et al. Effects of combined peripheral nerve stimulation and brain polarization on performance of a motor sequence task after chronic stroke [J]. Stroke, 2009, 40(5):1764—1771.
- [36] Alagappan D, Lazzarino DA, Felling RJ, et al. Brain injury expands the numbers of neural stem cells and progenitors in the SVZ by enhancing their responsiveness to EGF [J]. ASN Neuro, 2009, 1(2):e00009.
- [37] Torper O, Pfisterer U, Wolf DA, et al. Generation of induced neurons via direct conversion in vivo[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2013, 110(17):7038—7043.
- [38] Lee JS, Hong JM, Moon GJ, et al. A long-term follow-up study of intravenous autologous mesenchymal stem cell transplantation in patients with ischemic stroke[J]. Stem Cells, 2010, 28(6):1099—1106.

北京大学第一医院举办脊柱关节松动术及核心肌群评定和康复治疗技术培训班通知

自2004年以来,北京大学第一医院康复医学科已连续举办八届骨骼肌肉系统常见伤病康复治疗培训班,其间系列讲授了脊柱和四肢关节康复评定和包括关节松动术在内的康复治疗技术,获得业内同行赞誉。此次培训班将由北京大学第一医院康复医学科主办,山西省医师协会康复医师分会、山西大医院共同承办,邀请曾多次担任主讲教师的英国运动损伤物理治疗学会主席G.Smith教授,第二轮传授颈椎和腰椎关节松动术及相关新进展。Smith教授具有丰富的临床经验,而且是一位出色的讲师,对此以往历届学员感受颇深,他注重临床诊疗思路的讲授,以及体格检查和手法治疗技术的演示。此次培训班还将由北京大学第一医院康复医学科王宁华主任讲授脊柱稳定性控制机制、核心肌群临床评测方法及其渐进式功能训练技术等。另外,还将邀请国外专家介绍相关的新技术。授课内容不仅有助于治疗师学习规范的治疗技术,更有助于提高康复医师临床检查技能和临床思维能力。时间为2014年6月24—29日(24日全天报到)。学费1500元(含讲义)。食宿统一安排,费用自理。参加者授予国家级I类继续教育学分10学分。本次报名采取网上报名的方式:自2014年5月1日可开始登陆北医继教管理系统<http://jjgl.bjmu.edu.cn>点击“项目报名”进入网站报名项目列表,找到本项目名称“常见关节肌肉伤病的康复评定与康复治疗技术学习班”,点击右侧“报名入口”,进入报名界面,逐项填写完个人信息(带*为必填项),点击“保存”,系统左上角会提示保存成功,完成报名。咨询电话:010-83575162或010-83572455。若无第二轮通知,请按时报到,地点:山西省太原市龙城大街99号山西大医院康复医学科医生办公室(门诊楼东区体检中心二层康复医学科住院部)。报到当天联系电话:王萍芝 13935105803,陈晓青 13834605111。

北京大学第一医院康复医学科
山西省医师协会康复医师分会山西大医院