

慢性脑缺血致学习记忆功能障碍研究进展*

郭雅碧¹ 郑彩霞¹ 陆敏^{1,2}

慢性脑缺血是神经系统常见的一种病理状态,初期主要以认知功能障碍为临床表现,持续发展就会导致机体神经功能损伤、学习记忆功能障碍。本文主要分析探讨慢性脑缺血致学习记忆功能障碍的研究现状,旨在为慢性脑缺血致学习记忆功能障碍的作用机制研究及临床治疗研究提供帮助。

1 慢性脑缺血的概念

Chronic cerebral ischemia汉译为慢性脑缺血,是神经系统的一种常见病理状态,与动脉硬化、脑梗死、血管性痴呆、阿尔茨海默病等多种脑血管疾病伴发,如不及时进行有效治疗与控制将会导致持久性或进展性的认知与神经功能障碍,是血管性认知障碍发生与发展的重要因素^[1]。慢性脑缺血最早是由日本厚生省于1990年提出,于1991年在日本第十六次脑卒中会议中正式命名,国内报道中也出现过如慢性低灌注状态、慢性脑血管功能不全、脑供血不足,以及慢性动脉硬化等类似名称。日本厚生省提出的慢性脑缺血的临床表现有以下几点:①脑循环障碍引起的各种自觉症状(头重、头晕等);②多数伴有高血压;③眼底动脉呈动脉硬化性改变;④无脑部局灶性神经体征;⑤在脑灌流动脉可听到血管杂音等。

2 慢性脑缺血致学习记忆障碍的病理生理学机制

目前研究认为慢性脑缺血致学习记忆障碍的病理生理学机制主要有细胞凋亡、氧化应激、免疫炎症反应、突触结构域功能异常、中枢胆碱和单胺能系统功能紊乱以及能量代谢障碍等。

2.1 神经元损伤

研究发现,在持久性双侧颈总动脉结扎(two-vessel occlusion, 2-VO)致慢性脑缺血大鼠模型中,在脑白质、海马区特别是CA1区均出现了不同程度的神经元损伤^[2]。而海马区作为参与学习记忆功能等认知活动的重要结构区,海马区的神经元损伤将导致机体学习记忆功能损伤、认知障碍的出现等^[3-4]。研究发现,导致神经元损伤的因素有许多^[5-6],主要有以下几种:

2.1.1 细胞凋亡:是指生物体为维护机体内环境的稳定或器官与组织构建的需要,会通过基因调控使细胞自主有序地发生死亡的一种形式^[7]。研究表明,导致慢性脑缺血发病的重要机制之一的细胞凋亡就是DNA损伤诱发的神经元凋亡^[8-10]。如有研究者通过对慢性脑缺血大鼠海马中脱氧核糖核酸(deoxyribonucleic acid, DNA)修复蛋白脱嘧啶核酸内切酶(apurinic endonuclease, APE)的表达以及神经元凋亡实验研究发现,在慢性脑缺血不同时期APE蛋白的表达水平均不一样,并且证明随着APE蛋白的表达量的增加及活性的增高神经元凋亡率随之下降^[11]。还有研究发现在慢性脑缺血致学习记忆功能障碍模型中,术后脑部血流较2-VO术前减少1/3以上,慢性脑缺血可造成脑白质损伤、海马区神经元凋亡,进一步研究发现在此过程中半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶(caspase-3)mRNA表达量明显升高,认为海马区神经元细胞凋亡与慢性脑缺血导致学习记忆功能障碍有关^[12-13]。除此之外研究还认为PI3K/Akt途径也与认知障碍具有一定的关系^[14]。

2.1.2 氧化应激:在正常情况下人体内存在着大量的超氧化物歧化酶SOD等大量的自由基清除酶,正常情况下自由基的生成和清除是处在一个相对平衡的状态,但若机体处于缺血、缺氧等状态,则会使自由基的生成量加大,平衡状态遭到破坏,大量的自由基使细胞的正常代谢发生改变、损害细胞膜受体,引起神经元损伤^[1]。除此之外大量的研究也证实了清除自由基在慢性脑缺血中可有效保护脑部,降低脑损伤^[15-16]。如Tanaka等通过2-VO大鼠模型研究发现,慢性脑缺血后受损的脑组织中一氧化氮浓度、谷胱甘肽浓度、丙二醛含量以及过氧化氢酶等抗氧化酶的活性均高于对照组,且差异显著($P < 0.01$),并且模型大鼠的学习记忆认知功能明显受损。

2.1.3 免疫炎症反应:是脑缺血损伤级联反应的一个重要过程,当机体处于慢性脑缺血状态后,小胶质细胞会激活一系列通路,产生肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF- α)等炎症介质,引起神经细胞的损伤和一定的脑损伤。大量的研究表明免疫细胞活化后可一定程度地加重大鼠的脑损伤和学习记忆障碍,而慢性脑缺血可以导致免疫细胞活动增强^[17-18],从而更加加重了脑损伤及学习记忆功能损伤,而一些免疫抑制

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2016.09.022

*基金项目:湖北省自然科学基金面上项目(2015CFB468)

1 华中科技大学同济医学院附属同济医院康复科,武汉,430033; 2 通讯作者
作者简介:郭雅碧,女,硕士研究生; 收稿日期:2015-02-02

剂可以通过释放相关细胞因子而改善或减轻脑损伤程度^[19]。

2.2 突触异常

突触正常的结构、功能和可塑性是机体学习记忆等认知功能的基础。研究发现在慢性脑缺血状态下正常的海马区和齿状回突触数目显著减少,引发机体学习记忆功能障碍,研究认为这一变化与突触素的表达有关,认为突触素作为突触前囊泡膜上的一种钙结合蛋白,决定着突触的结构域功能^[20]。如有研究者使用2-VO模型对慢性脑缺血致学习记忆障碍大鼠模型进行研究,2-VO组大鼠的学习记忆能力与对照组相比明显下降,走迷宫时间明显延长,且走迷宫过程中多次重复行走或多次进入盲端。而随着脑缺血时间的延长,这种学习记忆功能障碍症状明显加重,持续缺血4周以后两组间差异显著($P < 0.01$)。并且研究发现在第4周时模型组大鼠海马区域齿状回突触素阳性产物表达量降低,在持续缺血第6周或第12周时表达量下降最显著,由此认为慢性脑缺血导致的学习记忆功能障碍可能与海马区和齿状回突触异常有关^[21]。

2.3 能量代谢障碍

在机体内维持细胞正常的生理结构和功能所必需的物质之一就是能量,能量可以直接参与突触间信息的传递,维持细胞内稳定等。机体内磷酸肌酸生成减少,三磷酸腺苷(adenosine triphosphate, ATP)含量降低等均会引起能量代谢紊乱乃至能量代谢障碍,最终使正常细胞的结构受损、功能紊乱。诸多研究表明脑缺血后脑组织中葡萄糖和乳酸的浓度明显升高,认为这些现象是脑缺血后能量代谢受损的标志^[13]。与此同时有研究还证明慢性脑缺血所导致的能量代谢紊乱可以引起葡萄糖摄取障碍以及乳酸堆积,最终导致脑组织中葡萄糖和乳酸浓度的升高^[22]。

2.4 中枢胆碱能和单胺能神经递质系统功能障碍

在中枢神经系统中乙酰胆碱和单胺类是重要的神经递质。中枢胆碱能和单胺能神经递质功能障碍与紊乱可导致机体学习记忆功能障碍和精神行为异常。如Tanaka等^[23]通过对2-VO大鼠不同生长周期时的单胺和单胺代谢产物水平进行相应的检测研究发现,在造模成功后1—3周期间大鼠额叶皮质与纹状体多巴胺含量产生变化,在额叶皮质、纹状体、海马区、中脑和丘脑等组织中的5-羟色胺的变化较明显,呈急性期升高和延迟期下降的趋势,而在额叶皮质中5-羟色胺的延迟性下降可解释大鼠学习记忆功能障碍。此后Murakami等^[24]也通过研究2-VO大鼠模型中乙酰胆碱含量的变化发现模型大鼠学习记忆功能下降的同时,乙酰胆碱含量也会显著下降,模型大鼠使用乙酰胆碱受体激动剂后学习记忆功能得到明显改善,由此推测中枢胆碱能神经递质与慢性脑缺血导致的学习记忆功能障碍具有一定的关系,其损伤会导致学习记忆功能障碍。还有研究证明胆碱能通过改

善脑缺血模型大鼠的海马神经细胞凋亡来改善空间记忆障碍^[21]。

3 慢性脑缺血致学习记忆障碍的治疗干预方法

慢性脑缺血致学习记忆障碍的治疗目的就是将脑缺血导致的神经细胞损伤尽快恢复,改善其功能,防止病情向更加严重的脑卒中、血管性痴呆等方向发展。目前对于慢性脑缺血的治疗改善方法有传统的内科药物疗法(如血管扩张剂、抗血小板聚集药物和他汀类药物等)、经颅磁刺激疗法、高压氧(hyperbaric oxygen, HBO)治疗方法、针灸治疗法、功能训练法以及小脑顶核电刺激疗法(fastigial nucleus stimulation, FNS)等方法。

3.1 药物治疗方法

药物治疗方法一直是慢性脑缺血治疗方法中的常用方法之一,但仍然缺乏明确疗效的慢性脑缺血治疗药物,常规的药物如他汀类药物、抗血小板聚集药物以及血管扩张剂等虽能够起到一定的治疗效果,扩张血管、改善脑血流,但其不良应对患者的危害不容小觑。对于治疗慢性脑缺血药物的研究一直是本领域的研究重点。有研究表明长春西汀、桂哌齐特以及丁咯地尔等可通过缓解脑部血管痉挛起到改善脑部血流作用,可有效改善脑缺血致认知障碍患者的临床症状^[25-26]。也有研究表明尼莫地平也具有治疗血管性痴呆的作用,且安全性较好^[27]。我国研究者朱海生等^[28]将80例脑供血不足患者随机分为治疗组和对照组,每组均给予抗血小板聚集、活血化瘀药物治疗的同时治疗组加用丁苯酞,12周后发现治疗组脑动脉血流速度与对照组比较有所改善($P < 0.05$),且治疗组简易智力状态检查(mini-mental state examination, MMSE)、长谷川痴呆量表(Hasegawa dementia scale, HDS)评分较对照组有明显改善($P < 0.05$),临床疗效优于对照组($P < 0.05$),证明丁苯酞可改善脑缺血导致的患者认知功能,提高脑血流量,治疗脑供血不足安全有效。张薇等^[29]为探讨尼麦角林治疗血管性认知功能障碍的疗效,选取了87例血管性认知功能障碍患者,随机分为治疗组(44例)和对照组(43例),对照组给予抗动脉粥样硬化治疗,治疗组在此基础上服用尼麦角林,12周后,通过日常生活能力量表(activities of daily living, ADL)、MMSE及韦克斯勒记忆量表(Waxman memory scale, WMS)进行评分,结果发现两组患者的ADL、MMSE和WMS评分均改善,其中治疗组三项评分改善情况均优于对照组,治疗过程中未发现有明显不良反应,由此证明尼麦角林治疗血管性认知功能障碍有明显的疗效。

3.2 高压氧治疗方法

高压氧治疗法,是指机体在高于一个大气压的环境中呼吸的与环境等压的纯氧。目前临床研究HBO治疗方法能

使患者机体的血氧含量和血氧压力显著增高,弥散能力加强的同时有效改善脑部微循环、减轻脑水肿。如聂艳玲等^[30]为研究高压氧对慢性脑供血不足患者的临床疗效及血清一氧化氮(nitric oxide, NO)和内皮素-1的影响,选择110例慢性脑供血不足患者,随机分为对照组和治疗组,治疗组在常规药物治疗的基础上加用高压氧治疗,对照组患者仅进行常规药物治疗,治疗20天后发现治疗组疗效总有效率优于对照组;治疗组患者血清ET-1水平明显低于对照组,血清NO水平明显高于对照组,差异均有显著性意义($P < 0.01$),并由此证明高压氧不仅可以有效缓解脑缺血患者的临床症状,还能降低血清ET-1、升高NO水平,显著改善患者的血管内皮功能。由此来看高压氧治疗方法能够有效改善脑组织缺氧状况、改善机体血管内皮功能。

3.3 经颅磁刺激疗法

除此之外有研究者使用经颅磁刺激以及微波理疗和超声波磁疗等治疗方法等也取得了良好的治疗效果,得到了人们的认可,被广泛地应用于临床治疗中。如:Steinle等^[31]研究报告认为经颅磁刺激用于治疗脑卒中后认知功能障碍具有无痛、无损伤、安全可靠、操作简便等优点,建议用于血管因素引起的认知障碍治疗。并有研究证明脑缺血是导致认知功能障碍的重要原因^[32-33],慢性脑缺血可致机体与认知功能相关的海马、颞叶内侧等部位出现萎缩^[34-35],而经颅磁刺激可增加皮质脑血量和血流速,从而促进神经细胞生长^[36-37]。而进一步的深入研究发现经颅磁刺激治疗可通过影响大脑固有能力去恢复和补偿的功能,且对5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)、门冬氨酸(N-methyl-D-aspartate, NMDA)以及多巴胺(dopamine, DA)等脑内神经递质及其传递调节神经元兴奋性的基因表达和相关细胞信号传导分子具有明显的调节作用^[38-40]。

3.4 针灸疗法

近年来随着祖国传统中医学研究的迅速发展,人们发现针灸治疗方法在脑血流量的调节方面具有一定的正面疗效作用,如王春霞等^[41]研究头穴丛刺法对慢性脑缺血损伤大鼠学习记忆能力的影响时发现,对使用2VO法制作的慢性脑缺血致学习记忆障碍的大鼠模型,头穴丛刺法可以显著提高其学习记忆成绩,解剖发现经过头穴丛刺法的大鼠额叶皮质得到改善,海马组织病理学检测发现神经元死亡减少,经过进一步的分子生物学试验研究显示头穴丛刺可以上调HIF-1 α 的表达,促进脑部血管和神经元再生,从而改善脑缺血后大鼠的学习记忆能力。樊留博等^[42]研究脑缺血后电针以及电针联合强制性运动疗法对模型组大鼠的神经功能恢复情况,发现电针联合强制性运动治疗组大鼠的神经功能缺损评分明显降低,与其他各试验组相比差异具有显著性意义($P < 0.05$),证明电针联合强制性运动可抑制脑梗死灶周围

的胶质纤维酸性蛋白(glial fibrillary acidic protein, GFAP)表达,改善大鼠神经功能,提示这可能与脑缺血损伤神经元的再生和修复有关。相对于药物治疗等传统的治疗方法,针灸疗法有其独特的治疗方法与手段,而中医针灸对于治疗改善慢性脑缺血致记忆功能障碍的相关研究与临床实践还需广泛深入地进行,这也许会给慢性脑缺血致记忆功能障碍患者的康复带来新的福音。

3.5 中药治疗法

结合我国中医药研究发展的中草药治疗方法,在慢性脑缺血致记忆功能障碍方面也取得了良好的治疗效果,得到了人们的认可,被广泛地应用于临床治疗中。如:卜宪聪等^[43]将90例脑缺血患者,随机分为3组,疏血通组给予疏血通,丹川组给予丹参川芎嗪注射液,联合组给予疏血通和丹参川芎嗪,3组给药均为1次/d,疗程14d。在治疗前后每组均采用经颅多普勒超声(transcranial Doppler, TCD)进行脑血流动力学检测,结果发现疏血通注射液和丹参川芎嗪注射液均有改善头晕、头痛等症状及改善脑血流动力学的作用,但联合组治疗后头晕、头痛等临床症状减轻更明显,血液流变学改善更显著($P < 0.05$),认为丹参川芎嗪联合疏血通治疗慢性脑缺血效果更佳,可在临床中使用。曹乐等^[44]采用改良的Pulsinelli四血管阻断法制备全脑缺血一再灌注损伤学习记忆的大鼠血管性痴呆模型,研究乌参醒脑方对大鼠脑缺血致血管性痴呆的神经保护作用,结果发现大鼠全脑缺血再灌注引起海马神经细胞损伤和学习记忆力能力损害;乌参醒脑方组中、高剂量组(56、112mg/kg)和EGB761阳性对照组能剂量依赖性地增加脑缺血后大鼠海马幸存的活锥体神经元密度和尼氏体数目,还能改善血管性痴呆大鼠的空间学习记忆和参照记忆能力,指出乌参醒脑方对全脑缺血再灌注神经损伤和血管性痴呆有显著的治疗作用。郭泽春等^[45]采用不同时间点分别永久性结扎左右颈总动脉的方法制备慢性脑缺血大鼠动物模型,并将100只Wistar雄性大鼠分为正常对照组、假手术组、慢性脑缺血组、大剂量、小剂量灵芝孢子粉灌胃组,通过水迷宫法对各组大鼠进行学习、记忆能力观察测定,结果发现慢性脑缺血组大鼠逃避潜伏期比正常对照组和假手术组逃避潜伏期明显延长、跨越平台次数明显减少($P < 0.05$);大剂量、小剂量治疗组大鼠逃避潜伏期与慢性脑缺血组相比明显缩短、跨越平台次数明显增多($P < 0.05$),证明灵芝孢子粉可显著改善慢性脑缺血模型大鼠的学习认知能力,且长期大剂量效果显著。乔黎焱等^[46]采用2-VO法制造慢性脑缺血模型,研究芪丹通脉片的治疗作用发现芪丹通脉片可显著改善慢性脑缺血所致的认知功能障碍,高剂量组效果最佳,提示该药可用于防治血管性认知功能障碍。

3.6 功能训练康复疗法

如今功能康复训练对于慢性脑缺血患者的功能恢复已

经证实,大量的临床研究也证实对于脑缺血致功能损伤的患者,与自然恢复相比接受功能康复训练的患者各项功能的恢复更为显著。有研究者通过研究cAMP-PKA-CREB信号通路发现该通路在脑缺血大鼠模型的康复训练中起到一定的调节作用。实验中观察到接受康复训练治疗的脑缺血大鼠运动功能明显改善,并且可能与cAMP-PKA-CREB信号通路有关^[47-49]。郝勃舒等^[50]研究得出经过8周的运动干预,血管性痴呆造成的小鼠学习记忆障碍和空间记忆能力有明显的改善作用,提示适宜的运动训练可以通过增加脑组织中蛋白质浓度和超氧化物歧化酶的活性,抑制脑组织中丙二醛含量的增长,并认为血管性痴呆海马CA1区脑组织神经生长因子(neuron growth factor, NGF)的表达量与脑中受损有着密切关系,NGF能够有效地保护脑内神经细胞,有氧运动可明显增加NGF的表达量。除此之外还有许多研究证明跑台训练对脑缺血大鼠的功能恢复也具有一定的积极作用^[51-52],而其作用机制尚未明确,对于人类的脑缺血后的功能康复相关的研究报道还较少,后期对其机制进行深入广泛的研究必将会为慢性脑缺血的治疗提供具有深远意义的帮助。

3.7 其他

除去以上传统保守治疗方法以外,还有研究者利用脑电仿生电刺激仪(小脑顶核电刺激仪)对60例老年脑供血不足患者进行治疗,将60例患者,随机分为联合组和药物组,联合组在常规药物治疗的基础上,给予脑电仿生电刺激,1次/d,14d为1疗程,通过脑血液动力学、血液流变学以及临床表现的改善判定其疗效。结果发现治疗后两组患者椎基底动脉系统、颈内动脉系统平均血流速度均有增快,但联合组较药物组增幅显著($P < 0.05$);治疗后血液流变学指标均有改善,且联合组改善效果优于药物组,差异显著($P < 0.05$),证明脑电仿生电刺激能够增加慢性脑供血不足患者的脑供血、降低血粘度,改善头痛、头晕等临床表现^[53]。

4 展望

随着人们生活水平的提高,人们对健康的重视日益加深,而学习和记忆功能是高等动物和人类认知的基础,也是低等动物生存所必须的机能,是大脑的基本功能之一,多种因素造成的学习与记忆功能的衰退对人类健康生活所造成的伤痛无法估量。因慢性脑缺血致学习记忆障碍的临床表现多种多样,发病机制尚不能明确统一,因此在实际的治疗过程中往往会依据患者的实际情况以及医者的经验技术等指定多种治疗方案。但不管使用何种疗法均是在慢性脑缺血导致学习记忆功能障碍的发病机制基础上进行相应的治疗,因此深入研究其发病具体机制是缓解和改善慢性脑缺血导致学习记忆功能障碍所面临的迫在眉睫的问题。相信在科学技术飞速发展的今天必将为这一生命科学难题带来福

音,为人类的生命带来福音。

参考文献

- [1] Kim HA, Miller AA, Drummond GR, et al. Vascular cognitive impairment and Alzheimer's disease: role of cerebral hypoperfusion and oxidative stress[J]. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, 2012, 385(10):953—959.
- [2] Ihara M, Taguchi A, Maki T, et al. A mouse model of chronic cerebral hypoperfusion characterizing features of vascular cognitive impairment[J]. *Methods Mol Biol*, 2014, (1135):95—102.
- [3] Wang KC, Fan LW, Kaizaki A, et al. Neonatal lipopolysaccharide exposure induces long-lasting learning impairment, less anxiety-like response and hippocampal injury in adult rats[J]. *Neuroscience*, 2013, (234):146—157.
- [4] Oomen CA, Bekinschtein P, Kent BA, et al. Adult hippocampal neurogenesis and its role in cognition[J]. *Wiley Interdisciplinary Reviews:Cognitive Science*, 2014, 5(5): 573—587.
- [5] Kalaria RN, Akinyemi R, Ihara M. Does vascular pathology contribute to Alzheimer changes[J]? *J Neurol Sci*, 2012, 322(1—2):141—147.
- [6] de la Torre JC. Cardiovascular risk factors promote brain hypoperfusion leading to cognitive decline and dementia[J]. *Cardiovasc Psychiatry Neurol*, 2012, (2012):367516.
- [7] Li P, Hu X, Gan Y, et al. Mechanistic insight into DNA damage and repair in ischemic stroke: exploiting the base excision repair pathway as a model of neuroprotection[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2011, 14(10):1905—1918.
- [8] Tao T, Liu Y, Zhang J, et al. Therapeutic hypercapnia improves functional recovery and attenuates injury via antiapoptotic mechanisms in a rat focal cerebral ischemia/reperfusion model[J]. *Brain Res*, 2013, (1533):52—62.
- [9] Hill JW, Poddar R, Thompson JF, et al. Intranuclear matrix metalloproteinases promote DNA damage and apoptosis induced by oxygen-glucose deprivation in neurons[J]. *Neuroscience*, 2012, (220):277—290.
- [10] Chen SD, Yang DI, Lin TK, et al. Roles of oxidative stress, apoptosis, PGC-1 α and mitochondrial biogenesis in cerebral ischemia[J]. *Int J Mol Sci*, 2011, 12(10):7199—7215.
- [11] Leak RK, Li P, Zhang F, et al. Apurinic/apyrimidinic endonuclease 1 upregulation reduces oxidative DNA damage and protects hippocampal neurons from ischemic injury[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2015, 22(2):135—148.
- [12] Cai QY, Chen XS, Zhan XL, et al. Protective effects of catalpol on oligodendrocyte death and myelin breakdown in a rat model of chronic cerebral hypoperfusion[J]. *Neurosci Lett*, 2011, 497(1):22—26.
- [13] Cai Q, Yao Z, Li H. Catalpol promotes oligodendrocyte survival and oligodendrocyte progenitor differentiation via the Akt signaling pathway in rats with chronic cerebral hypoperfusion[J]. *Brain Res*, 2014, (1560):27—35.
- [14] Shu Y, Zhang H, Kang T, et al. PI3K/Akt signal pathway involved in the cognitive impairment caused by chronic cerebral hypoperfusion in rats[J]. *PloS One*, 2013, 8(12):

- e81901.
- [15] Sayan-Ozacmak H, Ozacmak VH, Barut F, et al. Neuroprotective efficacy of the peroxisome proliferator-activated receptor- γ ligand in chronic cerebral hypoperfusion[J]. *Curr Neurovasc Res*, 2011, 8(3):190—199.
- [16] Marín-Prida J, Pavón-Fuentes N, Llópiz-Arzuaga A, et al. Phycocyanobilin promotes PC12 cell survival and modulates immune and inflammatory genes and oxidative stress markers in acute cerebral hypoperfusion in rats[J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2013, 272(1):49—60.
- [17] Gaur V, Aggarwal A, Kumar A. Possible nitric oxide mechanism in the protective effect of hesperidin against ischemic reperfusion cerebral injury in rats[J]. *Indian J Exp Biol*, 2011, 49(8):609—618.
- [18] Pan LN, Zhu W, Li Y, et al. Astrocytic Toll-like receptor 3 is associated with ischemic preconditioning-induced protection against brain ischemia in rodents[J]. *PLoS One*, 2014, 9(6):e99526.
- [19] Sharifi ZN, Abolhassani F, Hassanzadeh G, et al. Neuroprotective Treatment With FK506 Reduces Hippocampal Damage and Prevents Learning and Memory Deficits After Transient Global Ischemia in Rat[J]. *Archives of Neuroscience*, 2014, 1(1): 35—40.
- [20] Cechetti F, Pagnussat AS, Worm PV, et al. Chronic brain hypoperfusion causes early glial activation and neuronal death, and subsequent long-term memory impairment[J]. *Brain Res Bull*, 2012, 87(1):109—116.
- [21] Takasaki K, Uchida K, Fujikawa R, et al. Neuroprotective effects of citidine-5-diphosphocholine on impaired spatial memory in a rat model of cerebrovascular dementia[J]. *J Pharmacol Sci*, 2011, 116(2):232—237.
- [22] Wang LM, Han YF, Tang XC. Huperzine A improves cognitive deficits caused by chronic cerebral hypoperfusion in rats[J]. *Eur J Pharmacol* 2000,398(1):65—72.
- [23] Tanaka K, Wada N, Ogawa N. Chronic cerebral hypoperfusion induces transient reversible monoaminergic changes in the rat brain[J]. *Neurochem Res*, 2000, 25(2):313—320.
- [24] Murakami Y, Zhao Q, Harada K, et al. Choto-san, a Kam-po formula, improves chronic cerebral hypoperfusion-induced spatial learning deficit via stimulation of muscarinic M1 receptor[J]. *Pharmacol Biochem Behav*, 2005, 81(3): 616—625.
- [25] Wang H, Zhang K, Zhao L, et al. Anti-inflammatory effects of vinpocetine on the functional expression of nuclear factor-kappa B and tumor necrosis factor-alpha in a rat model of cerebral ischemia-reperfusion injury[J]. *Neurosci Lett*, 2014, (566):247—251.
- [26] 邓智建,曹冬梅.桂哌齐特治疗慢性脑供血不足80例[J].*中国医药导报*,2009,4(2):37—38.
- [27] 王群松,于海燕,季莉,等.石杉碱甲联合尼莫地平治疗血管性痴呆的对照观察[J].*中国健康心理学杂志*,2011,(2):154—155.
- [28] 朱海生,王振贤,孙彦书,等.丁苯酞对慢性脑供血不足患者认知功能及脑血流量的影响[J].*中国误诊学杂志*,2012,12(16): 4233—4234.
- [29] 张薇,张临洪.尼麦角林治疗血管性认知功能障碍疗效观察[J].*新医学*,2014,45(3):201—203.
- [30] 聂艳玲.高压氧对慢性脑供血不足患者血清一氧化氮、内皮素-1含量的影响[J].*中华现代护理杂志*,2013,19(18):2127—2130.
- [31] Steinle B, Corbaley J. Rehabilitation of stroke: a new horizon[J]. *Mo Med*, 2011, 108(4):284—288.
- [32] Devanand DP, Van Heertum RL, Kegeles LS, et al. (99m) Tc hexamethyl-propylene-aminoxime single-photon emission computed tomography prediction of conversion from mild cognitive impairment to Alzheimer disease[J]. *Am J Geriatr Psychiatry*, 2010, 18(11):959—972.
- [33] Petersen RC, Caracciolo B, Brayne C, et al. Mild cognitive impairment: a concept in evolution[J]. *J Intern Med*, 2014, 275(3):214—228.
- [34] Poggesi A, Salvadori E, Pantoni L, et al. Risk and Determinants of Dementia in Patients with Mild Cognitive Impairment and Brain Subcortical Vascular Changes: A Study of Clinical, Neuroimaging, and Biological Markers-The VM-CI-Tuscany Study: Rationale, Design, and Methodology[J]. *Int J Alzheimers Dis*, 2012, (2012):608013.
- [35] Sun X, Salat D, Upchurch K, et al. Destruction of white matter integrity in patients with mild cognitive impairment and Alzheimer disease[J]. *J Investig Med*, 2014, 62(7):927—933.
- [36] Wang F, Geng X, Tao HY, et al. The restoration after repetitive transcranial magnetic stimulation treatment on cognitive ability of vascular dementia rats and its impacts on synaptic plasticity in hippocampal CA1 area[J]. *J Mol Neurosci*, 2010, 41(1):145—155.
- [37] Hellmann J, Jüttner R, Roth C, et al. Repetitive magnetic stimulation of human-derived neuron-like cells activates cAMP-CREB pathway[J]. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 2012, 262(1):87—91.
- [38] Nakamura M. Therapeutic application of repetitive transcranial magnetic stimulation for major depression[J]. *Seishin Shinkeigaku Zasshi*, 2012, 114(11):1231—1249.
- [39] Stagg CJ, Nitsche MA. Physiological basis of transcranial direct current stimulation[J]. *Neuroscientist*, 2011, 17(1):37—53.
- [40] Pallanti S, Hollander E. Pharmacological, experimental therapeutic, and transcranial magnetic stimulation treatments for compulsivity and impulsivity[J]. *CNS Spectr*, 2014, 19(1): 50—61.
- [41] 王春霞,许娜,王雅青,等.头穴丛刺法对慢性脑缺血大鼠学习记忆能力和 HIF-1 α 表达的影响[J].*中国中医药现代远程教育*, 2012,10(14):61—62.
- [42] 樊留博,韩文胜,章霞,等.电针联合强制性运动对脑缺血大鼠神经功能及 GFAP 表达的影响[J].*中华全科医学*,2014,12(12): 1981—1983.
- [43] 卜宪聪,刘诗翔.丹参川芎嗪联合疏血通治疗慢性脑供血不足30例临床研究[J].*西南国防医药*,2013,23(5):528—530.
- [44] 曹乐,毕炳添,宾娟,等.乌参醒脑方对大鼠脑缺血致血管性痴呆的神经保护作用[J].*中国新药杂志*,2012,(19):19.
- [45] 郭泽春,陆晓红,秦丽红,等.灵芝孢子粉对慢性脑缺血模型大鼠行为学的影响[J].*黑龙江医药科学*,2012,35(4):54—55.
- [46] 乔黎焱,王宗仁,龙 钢,等.芪丹通脉片对慢性脑缺血损伤大鼠学习记忆的影响[J].*现代生物医学进展*,2011,11(23):4619—4622.

- [47] Kandel ER. The molecular biology of memory: cAMP, PKA, CRE, CREB-1, CREB-2, and CPEB[J]. Mol Brain, 2012, 5(10):14.
- [48] Kida S. A functional role for CREB as a positive regulator of memory formation and LTP[J]. Exp Neurobiol, 2012, 21(4):136—140.
- [49] Niu L, Zhou J, Huang Y, et al. db-Cyclic adenosine monophosphate promotes axon regeneration and motor function recovery in cerebral ischemia-reperfusion rats[J]. Neurol India, 2010, 58(2):195—200.
- [50] 郝勃舒. 有氧运动对血管性痴呆大鼠学习记忆影响及NGF在海马区的作用[D]. 太原: 中北大学, 2014, 1—41.
- [51] Zhang Y, Zhang P, Shen X, et al. Early exercise protects the blood-brain barrier from ischemic brain injury via the regulation of MMP-9 and occludin in rats[J]. Int J Mol Sci, 2013, 14(6):11096—11112.
- [52] Wen J, Qian S, Yang Q, et al. Overexpression of netrin-1 increases the expression of tight junction-associated proteins, claudin-5, occludin, and ZO-1, following traumatic brain injury in rats[J]. Exp Ther Med, 2014, 8(3):881—886.
- [53] 李平, 钟士江, 孙艳, 等. 脑电仿生电刺激仪治疗慢性脑供血不足疗效观察[J]. 武警医学院学报, 2011, 20(5):340—342.

· 综述 ·

体感游戏在中国老年人康复领域的研究进展*

纪翔¹ 饶培伦^{1,2}

随着社会老龄化的发展,中国的老龄化现象尤其严峻。2014年,我国65岁及以上老年人口达到1.37亿,在总人口中比重首次超过10%^[1]。老年人容易面临老年痴呆、脑卒中、痉挛等多种疾病^[2],带来肢体损伤、力量下降、平衡能力衰弱等问题;除了疾病,老年人还面临行动缓慢、视觉听觉下降、记忆力减退、容易分神等多种衰老问题。同时,很多老年人长期与子女分离,经常需要忍受孤独的生活环境,容易变得孤僻内向,缺失幸福感,所以老年人在身体和心理上的医疗需求都成为严重的社会问题,老年人也因此成为康复医疗的主要研究对象。现有的文献很多利用体感设备针对老年人的生理和心理两方面的康复进行了游戏的开发和探索,本文将基于对相关文献的回顾,对体感游戏在老年人身心康复领域的作用进行验证,并针对这一应用在中国的发展情况和未来面临的挑战进行综合的分析。

1 体感游戏对老年人康复的作用

体感游戏的本质仍是一种电子游戏。研究发现,电子游戏有利于增强人的以下能力:①认知能力,包括感知、注意、理解、逻辑思考等;②情感和意志力,包括情感控制、压力控制等;③运动控制能力,包括眼手脚协调、反应时间、平衡感

等;④个人素质,包括自我观察、自我约束等;⑤社交能力,包括协作、同理心、交流技巧等;⑥媒体能力,包括媒体知识、调整使用、媒体设计等^[3],并由此产生了严肃游戏的概念。通过严肃游戏,用户可以同时实现玩游戏、运动仿真与教育、锻炼身体、预防疾病、康复医疗的统一^[4]。因此,严肃游戏很可能成为改进老年人社交、认知、感官、情绪功能的一条有效、持久、低阻碍的方法^[5]。

体感游戏是一种在传统电子游戏的基础上引入了体感设备从而改进了输入方式,通过肢体动作来进行输入和控制的全身互动型电子游戏。通过EyeToy、Wii及Kinect等设备^[6]对使用者实现肢体动作捕捉,让使用者直接利用全身的动作进行游戏互动。因此,除了具备电子游戏可以提升认知、情绪、心理等能力的优点之外,还增加了用户的体力活动^[6],帮助促进肢体运动能力的康复。表1列举了一些现有文献中所涉及的体感康复游戏的研究^[7—25]。

由表1可见,体感康复游戏系统的游戏输入方式基于康复治疗师的意见,主要分为伸展运动^[7,9,13],力量运动^[11,14,16],平衡运动^[9,12,16,18],精细运动^[8—9,14]及脑力认知运动^[11—12,14,17]。由于体感设备的引入,所有的康复游戏训练都可以由康复医疗中心变为直接在室内进行,为随时随地进行康复训练提供了便

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2016.09.023

*基金项目:国家自然科学基金资助项目(71188001)

1 清华大学工业工程系,北京,100084; 2 通讯作者
作者简介:纪翔,女,博士生; 收稿日期:2015-04-02