

·特约稿·

运动对脊髓损伤功能恢复影响机制的国内研究现状

王 彤¹ 李向哲²



王彤教授

脊髓损伤(spinal cord injury, SCI)是一种严重的中枢神经系统(central nervous system, CNS)创伤性疾病,可导致损伤平面以下一系列的运动、感觉、自主神经系统功能障碍及痉挛与疼痛等并发症,严重影响患者的日常生活活动能力及生存质量。SCI临床治疗一直致力于神经保护措施以减轻继发性损伤,促进功能恢复。自20世纪80年代研究证明中枢神经系统中的有些神经元在特定条件下能够再生以来,脊髓损伤后的神经再生成为医学界的研究热点。由于神经再生的复杂性,脊髓再生研究主要停留在动物实验水平^[1],难以真正转化为SCI有效临床治疗措施。因此如何有效促进脊髓损伤后神经再生,成为SCI实验研究、临床治疗和康复的关键。

常规运动疗法作为中枢性神经损伤患者康复治疗的主要方法,传统观点认为它是通过改善和代偿的机制发挥残存功能,提高运动功能。近年来,国内外的临床研究证实了减重支撑平板训练、功能性电刺激(functional electrical stimulation, FES)辅助下肢踏车、机器人下肢辅助训练、虚拟情境训练、强制性运动训练等技术在脊髓损伤患者的功能改善上取得了明显的效果,这引起了国内康复医学界研究者的关注,随之也涌现了不少康复训练改善SCI患者功能改善的临床观察与研究文章,用客观数据证明了以上技术应用的治疗效果及作用^[2]。与此同时,运动治疗技术对SCI功能改善影响机制的基础研究已经启动。针对SCI动物实验采用的运动方式与临床相仿,主要包括:减重平板训练、游泳训练、下肢辅助训练装置、自由转轮训练和电

刺激及爬楼梯训练等^[3],其中,王红星等发明的大鼠减重支撑平板步行训练装置(专利号:ZL 2009 1 0232827.4)已成功应用于SCI的基础研究,用于3项国家自然科学基金相关课题的研究。

近年来,国外研究主要致力于运动对SCI发挥神经保护、神经再生等作用和影响神经可塑性及脊髓远端运动发生器来促进SCI后的功能恢复的研究^[1]。到目前为止,运动对SCI后功能恢复的作用机制并不明确。国内研究在观察运动对SCI治疗效果的同时,开始关注运动对SCI功能恢复机制的基础研究^[4],主要从下面几个方面展开。

1 单纯运动训练对SCI大鼠功能恢复的影响

研究主要关注运动是否可以诱导脊髓再生环境中多种与神经再生相关的神经生长营养因子表达、表达的部位及表达增强的途径。许冬晨、王瑾等^[5-6]进行了运动促进脊髓损伤大鼠神经再生环境“允许”作用机制的研究,发现脊髓损伤自然恢复规律在损伤后7—14d,损伤后7d为适宜训练时间窗;而Li等^[7]在SCI后24h、48h和72h开始进行平板训练,共观察4周,结果显示72h后运动训练的恢复效果更佳。丁晓晶等^[8]观察了减重平板训练对SCI大鼠运动功能及远端脊髓形态学的影响;他们与国内其他研究结果一致,均证实了单纯运动训练可以促进SCI后损伤局部和/或远端脊髓内的脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)^[9-15]、神经生长因子(nerve growth factor, NGF)^[13,16-19]、神经营养因子-3(neurotrophin-3, NT-3)等^[13,20]神经营养因子的表达,促进SCI后的神经修复及功能恢复,促进远端脊髓形态的恢复,减轻远端神经元的继发损害。此外,张立新等^[21]的研究发现,SCI后第2天开始运动训练可明显提高大鼠的运动功能恢复,并能减小损伤面积和减轻损伤局部的炎症

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2017.12.001

1 南京医科大学第一附属医院,江苏省人民医院,210029; 2 苏州科技城医院康复医学中心

作者简介:王彤,女,主任医师;收稿日期:2017-05-07

细胞浸润。李萌等^[22]在SCI后第3天进行运动训练后发现,运动训练可抑制细胞凋亡,减少活性中性粒细胞数量,减轻脊髓的继发性损害。贺晓玉等^[11]发现,运动训练不仅可以增加SCI大鼠脊髓内BDNF的合成,还可以通过增加哺乳动物雷帕霉素靶蛋白的表达,调控SCI后的轴突再生。Sun等^[23]通过检测生长相关蛋白-43(GAP-43)和酪氨酸激酶分别对轴突及突触生长和神经元间可塑性进行了观察,发现平板训练可以促进不完全性SCI大鼠的神经可塑性。而Hou等^[24]对大鼠皮质脊髓束损伤模型进行运动训练后发现,运动训练可通过抗凋亡机制促进大鼠的运动功能恢复。王红星、吴勤峰等^[25-26]研究进一步阐明了运动促进SCI大鼠脑部感觉运动皮质、脊髓损伤远端腰髓、损伤局部BDNF及TrkB的表达,但未发现SCI大鼠运动后向远端延伸的皮质脊髓束。曹雅娜、李向哲等^[25,27]的研究更深层地分析了运动调控脊髓内环境BDNF表达的途径,采用肉毒毒素阻断腓肠肌神经肌肉接头的运动传导通路,并使用TrkB阻滞剂阻断BDNF-TrkB通路,观察运动训练对脊髓损伤大鼠功能恢复的影响,揭示了运动是通过“骨骼肌-运动神经-脊髓”这一逆向通路调节脊髓内环境BDNF及TrkB的表达,阐明了BDNF-TrkB信号通路是运动训练促进SCI功能恢复的重要途径。

以上研究证明了运动能改善SCI后运动功能及诱导BDNF、Slit表达,采用皮质脊髓束标记物(biotin dextran amine, BDA)顺向示踪技术、肉毒毒素阻滞及鞘内注射TrkB-IgG等手段,揭示了运动对大鼠SCI后早期内环境神经修复与重建的局部及整体分子生物学与形态学变化,运动训练可诱导脊髓损伤局部、远端、皮质神经再生微环境中相关因子表达,增强神经再生。神经再生微环境可能通过骨骼肌→运动神经逆向传导通路调控。这些研究阐明了运动对SCI影响的作用途径,研究设计有新意。但研究的深度不够,仅局限于以往研究认定的范畴,尚无突破性进展。

2 运动训练联合电针对SCI大鼠功能的促进作用

国内有研究者研究了SCI后进行运动训练联合电针治疗,与单纯运动组及单纯电针组相比,可更大程度地促进BDNF^[9,14]、NGF^[17,19]及NT-3^[20]的合成,更有效地促进运动功能恢复。马睿杰等^[17]使用电针联合运动训练治疗SCI大鼠后发现,该联合疗法在增加NGF表达的同时也可以促进巢蛋白(nestin)的合成,促进神经再生。电针联合运动训练还可通过调节细胞周期蛋白(如Cdc42和Cdh1)的合成,促进SCI后脊髓神经元的迁移及神经轴突的生长^[28-29]。此外,电针联合运动训练还可促进GAP-43的合成,减少神经生长抑制性因子-神经轴突生长抑制剂-A(Nogo-A)^[30]和胶质纤维酸性蛋白(glial fibrillary acidic protein, GFAP)的合成^[16],降低血清谷丙转氨酶和谷草转氨酶的含量^[20],促进损伤脊髓的修复、轴突的再生及运动功能的恢复。

以上的研究结合了我国的传统中医特色,更多展现了运动结合针灸治疗改善SCI内环境的作用,有望成为今后临床SCI患者功能改善的治疗热点。

3 运动训练联合干/祖细胞移植对SCI大鼠功能的作用

干细胞治疗神经系统损伤性疾病(如SCI、脑损伤等)在近年来持续升温。张鑫等^[31]使用人脂肪间充质干细胞(human adipose-derived stem cells, hADSCs)及内皮祖细胞移植联合运动训练治疗SCI大鼠,运动训练于SCI术后次日进行,结果显示,联合治疗组BDNF的表达量明显高于细胞组及单纯运动组,说明运动训练与干细胞联合治疗对功能恢复具有协同作用。董春磊等^[32]的研究发现,运动训练联合骨髓间充质干细胞(bone marrow mesenchymal stem cells, BMSCs)治疗可显著增加BMSCs向神经细胞的分化,对神经修复具有重要作用。赵素香等^[33]研究发现,使用内皮祖细胞联合早期运动训练对脊髓神经组织具有保护作用,可显著增加SCI大鼠神经突触和血管的再生,增加BDNF和血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)的合成,促进运动功能的恢复。叶超群等^[10]的研究发现,于SCI后1周开始运动训练,SCI后第2周局部嗅鞘细胞移植,运动训练10周后,与不运动组及非嗅鞘细胞移植组相比,联合治疗组脊髓内的BDNF、NGF及NT-3等的表达增加不具有显著性意义,也未能有效促进脊髓内兴奋性神经递质(5-羟色胺、多巴胺及去甲肾上腺素等)的合成。

对于细胞移植、转基因技术对SCI功能恢复、神经再生影响的基础研究一直是国内研究者们关注的热点,但转化在临床应用及效果观察上一直存在争议。尽管在干细胞治疗的同时增加运动训练,但研究显示,对SCI大鼠功能恢复的作用呈现两种不同的结果。运动的干预是否对干细胞治疗功能恢复具有协同作用还有待深入推敲与研究,我们通过研究已证实运动对SCI功能改善的有效作用,尤其要重视运动干预的方式和效应。期望运动干预的积极作用可成为细胞移植、转基因技术等促进SCI功能恢复的推动力。

4 运动训练联合甲基强的松龙对SCI大鼠功能的促进作用

糖皮质激素冲击疗法在SCI急性期应用相对较为成熟。在SCI后进行运动训练联合甲基强的松龙治疗,该联合治疗可显

著提升受损脊髓内的BDNF表达,联合治疗组对BDNF的促进作用高于单纯运动组及单纯甲基强的松龙治疗组^[9],且联合治疗组对运动功能的促进作用明显优于非联合治疗组^[34]。但上述研究均未能进一步对受损脊髓的神经生理病理改变进行观察研究。

研究发现,平板训练^[35]、功能性电刺激踏车^[36]、机器人辅助步行训练^[37]及MOTOmed^[38]等运动训练可以缓解SCI后的痉挛。有研究观察了运动训练对脊髓损伤后痉挛大鼠脊髓钾-氯离子协同转运体2 (potassium chloride cotransporter-2,KCC2)表达的影响,结果发现运动训练是改善脊髓损伤后痉挛的一种有效手段,其机制可能与KCC2表达的上调有关。且KCC2的表达上调可能与运动诱导的BDNF合成增加有关^[39]。BDNF在抑制细胞凋亡,促进轴突发芽,保护残存神经方面有着重要作用^[40],这也有助于控制痉挛的发展。运动在SCI缓解痉挛机制方面的研究还有待深入。

5 小结

国内近年来的研究发现,研究者们开展了多项基础研究,阐明了运动对SCI内环境神经生长因子表达的促进作用和作用途径,并将运动与临床治疗和中医疗法相结合以寻求更多SCI治疗方法,有一定的创新性,明确了运动对SCI功能改善的促进作用,揭示了神经生长与调节因子、炎性因子、血管内皮生长因子等在SCI内环境局部与整体修复与重建中的重要作用。但多数研究仅停留在特异性蛋白或基因的检测,未能进一步探究详细内在调控机制;缺乏动态的、系列的功能影像学、神经电生理学依据,缺乏基础研究向临床应用的转化;与国内SCI后药物治疗、干细胞移植、基因治疗等基础研究相比,运动对SCI功能恢复影响机制研究的投入、关注度与研究深度均欠缺,与国外研究之间存在相当的差距。鉴于此,如能对SCI后功能恢复的深层次机制进行系列探讨,并挖掘其中具体的调节途径,加大SCI运动干预与其他治疗技术与研究的合作力度,加大基础研究向临床应用的转化,将会为我国SCI后运动等综合干预措施的应用与研究揭开新的篇章。

参考文献

- [1] Fu J, Wang H, Deng L, et al. Exercise training promotes functional recovery after spinal cord injury[J]. Neural Plasticity, 2016, 2016(2): 1—7.
- [2] 王瑾, 王红星, 王彤. 运动对脊髓损伤功能改善作用机制的研究进展[J]. 中国康复医学杂志, 2008, 23(8): 753—755.
- [3] 丁晓晶, 王红星, 王彤. 脊髓损伤大鼠运动训练方式的研究进展[J]. 中国康复医学杂志, 2010, 25(6): 589—591.
- [4] 肖寒贫, 顾兵, 王烁宇, 等. 运动训练对脊髓损伤大鼠康复作用的研究现状[J]. 神经损伤与功能重建, 2013, (3): 221—224.
- [5] 徐冬晨, 王红星, 王彤. 大鼠部分重量支撑平板训练新模型在不完全性脊髓损伤运动功能改善中的应用[J]. 中国康复医学杂志, 2010, 25(8): 721—724.
- [6] 王瑾, 王红星, 王彤. 脊髓损伤大鼠远端运动神经元继发性损害的变化特点[J]. 中华物理医学与康复杂志, 2010, 32(10): 721—724.
- [7] Li W, Zhang X, Xue H, et al. Comparison of three different time points of starting treadmill training in spinal cord injured rats[J]. Developmental Neurorehabilitation, 2013, 16(6): 382—390.
- [8] 丁晓晶, 王瑾, 王红星, 等. 减重平板训练对脊髓损伤大鼠运动功能及远端脊髓形态学的影响[J]. 中国康复医学杂志, 2011, 26(3): 210—214.
- [9] 李亚丽, 刘合玉, 夏彬. 减重平板训练联合甲基强的松龙对脊髓损伤大鼠运动功能和脑源性神经营养因子及其受体TrkB表达的影响[J]. 中国康复医学杂志, 2016, 31(8): 852—856.
- [10] 叶超群, 翟蕾, 蔡艳华, 等. 嗅鞘细胞移植结合步行训练对大鼠脊髓挫伤部位神经递质水平和神经营养因子表达的影响[J]. 中国康复医学杂志, 2014, 29(8): 702—706.
- [11] 贺晓玉, 周嘉嘉, 邓京捷, 等. 运动训练对脊髓损伤大鼠脊髓内BDNF及mTOR表达的影响[J]. 中国运动医学杂志, 2014, 33(6): 547—551.
- [12] 贺晓玉. 运动训练对脊髓损伤大鼠脊髓内BDNF及其受体TrkB表达的影响[J]. 天津医药, 2014, (6): 547—550.
- [13] 卢虎英, 徐基民, 刘兰群, 等. 减重步行训练结合督脉电针对脊髓损伤大鼠运动功能和脑源性神经营养因子的影响[J]. 中国康复医学杂志, 2013, 28(6): 553—557.
- [14] 刘帅, 邢艳丽, 孟巍. 减重步行训练结合电针对脊髓损伤大鼠损伤组织脑源性神经营养因子的影响[J]. 中国康复理论与实践, 2012, 18(5): 420—422.
- [15] 柴湘婷, 王红星, 丁晓晶, 等. 运动训练对大鼠损伤远端脊髓超微结构及脑源性神经营养因子表达的影响[J]. 中国康复医学杂志, 2012, 27(8): 728—731.
- [16] 李灵玲, 周达岸, 杨燕兴, 等. 联合应用督脉电针和游泳训练后脊髓损伤大鼠神经干细胞分化方向的研究[J]. 中国康复医学杂志, 2016, 31(2): 172—176.

- [17] 马睿杰,孙连珠,张柳娟,等. 电针结合减重步行训练对急性脊髓损伤大鼠巢蛋白和神经生长因子表达的影响[J]. 中国康复医学杂志, 2015,30(6):532—537.
- [18] 贺晓玉,周嘉嘉,邓京捷,等. 运动训练对脊髓损伤大鼠脊髓内神经生长因子及其受体 TrkA 表达的影响[J]. 海南医学,2014,(11):1563—1566.
- [19] 李惠兰,刘兰群,卢虎英,等. 减重步行训练和督脉电针对脊髓损伤大鼠神经营养因子及生长相关蛋白-43 表达的影响[J]. 中国康复理论与实践,2012,(10):930—933.
- [20] 杨燕兴,李灵玲,刘鹏民,等. 电针联合游泳训练对脊髓全横断大鼠脊髓神经营养因子-3 及血清谷丙转氨酶、谷草转氨酶的影响[J]. 中国康复医学杂志,2016,31(6):641—646.
- [21] 张立新,Aktins Tyler,张丽丽,等. 早期跑台及转轮训练对大鼠脊髓损伤后的功能恢复及 ED1 表达的影响[J]. 中华物理医学与康复杂志,2016,38(7):481—486.
- [22] 李萌,陈银海,张慧,等. 早期运动训练对脊髓损伤大鼠后肢运动功能影响及相关机制研究[J]. 中国康复医学杂志,2015,30(4):318—323.
- [23] Sun T, Ye C, Wu J, et al. Treadmill step training promotes spinal cord neural plasticity after incomplete spinal cord injury[J]. Neural Regeneration Research,2013,(27):2540—2547.
- [24] Hou T, Yang X, Xia P, et al. Exercise promotes motor functional recovery in rats with corticospinal tract injury:anti-apoptosis mechanism[J]. Neural Regeneration Research,2015,10(4):644—650.
- [25] Wu Q, Cao Y, Dong C, et al. Neuromuscular interaction is required for neurotrophins-mediated locomotor recovery following treadmill training in rat spinal cord injury[J]. Peer J,2016,4:e2025.
- [26] Wang H, Liu N, Zhang Y P, et al. Treadmill training induced lumbar motoneuron dendritic plasticity and behavior recovery in adult rats after a thoracic contusive spinal cord injury[J]. Experimental Neurology,2015,271:368—378.
- [27] 曹雅娜,王红星,王彤,等. A 型肉毒毒素注射联合运动训练对脊髓损伤大鼠运动功能及腓肠肌功能的影响[J]. 中华物理医学与康复杂志,2014,36(12):902—906.
- [28] 张柳娟,何克林,马睿杰. 电针结合运动疗法对急性脊髓损伤大鼠 Cdc42 因子表达的研究[J]. 江西中医药大学学报,2015,(5):66—69.
- [29] 孟巍,邢艳丽,刘帅. 减重步行训练结合针刺治疗对脊髓损伤大鼠运动功能及 Cdh1 mRNA 表达的影响[J]. 中国康复医学杂志,2012,27(7):635—638.
- [30] 刘鹏民,李灵玲,王良,等. 督脉电针结合游泳训练对大鼠全横断脊髓损伤后 GAP-43 和 Nogo-A 表达的影响[J]. 中国康复医学杂志,2016,31(4):399—404.
- [31] 张鑫,李萌,陈银海,等. hADSCs 移植联合运动训练对脊髓损伤大鼠运动功能的影响及其相关机制[J]. 中华神经医学杂志,2014,13(5):472—477.
- [32] 董春磊,王宝兰,李忠伟,等. 减重步行训练对脊髓损伤大鼠干细胞移植后神经细胞诱导分化的影响[J]. 中华物理医学与康复杂志,2015,37(5):321—326.
- [33] 赵素香,侯英诺,张子檀,等. 内皮祖细胞移植联合早期运动改善脊髓损伤区血管再生及后肢功能[J]. 中国组织工程研究,2016,(6):883—890.
- [34] 李亚丽,夏彬,刘合玉. 减重平板训练联合甲基强的松龙对脊髓损伤大鼠运动功能的影响[J]. 中国实用神经疾病杂志,2015,(8):54—55.
- [35] Hou J, Nelson R, Nissim N, et al. Effect of combined treadmill training and magnetic stimulation on spasticity and gait impairments after cervical spinal cord injury[J]. Journal of Neurotrauma,2014,31(12):1088—1106.
- [36] Sadowsky CL, Hammond ER, Strohl AB, et al. Lower extremity functional electrical stimulation cycling promotes physical and functional recovery in chronic spinal cord injury[J]. Journal of Spinal Cord Medicine,2013,36(6):623—631.
- [37] Duffell LD, Brown GL, Mirbagheri MM. Facilitatory effects of anti-spastic medication on robotic locomotor training in people with chronic incomplete spinal cord injury[J]. J Neuroeng Rehabil,2015,12(29):29.
- [38] 柳尧花,王丽华,王玉英,等. MOTOMed 运动训练对脊髓损伤后肌痉挛的治疗作用[J]. 海军医学杂志,2013,34(6):377—379.
- [39] 李向哲,王彤. 脑源性神经营养因子对脊髓损伤后痉挛影响的研究进展[J]. 中国康复医学杂志,2016,31(11):1289—1292.
- [40] Garraway SM, Huie JR. Spinal plasticity and behavior: BDNF-induced neuromodulation in uninjured and injured spinal cord[J]. Neural Plasticity,2016,2016:9857201.