

·综述·

成对关联刺激对脑卒中后大脑重塑影响的研究进展*

胡艳¹ 田峻² 郭铁成^{1,3}

2012年发表的国际卒中试验3(The third international stroke trial, IST3)^[1]表明,脑卒中为全球范围内60岁以上人群的第二大死亡原因,其中以缺血性脑卒中最为常见,首次发病的脑卒中患者中近1/3会遗留各种功能障碍,包括运动功能障碍、认知障碍、吞咽障碍等,严重影响患者的日常生活活动能力和生存质量,同时也给家庭和社会带来了沉重的精神负担和经济负担^[2]。缺血性脑卒中是指由于血氧供应不足而促发后续一系列级联反应,最终引起部分脑组织的坏死和凋亡,其病理生理过程十分复杂。近年来,随着基因组学、蛋白质组学和代谢组学的快速发展,脑缺血损伤机制研究被提高到一个新的水平,其主要的损伤机制包括兴奋性氨基酸(excitatory amino acids, EAAs)的毒性作用^[3]、能量耗竭和酸中毒^[4]、氧化应激^[5]、炎症反应^[6]等几个方面。脑卒中后组织的修复和功能重建一直是临床康复中的难题,越来越多的证据显示,神经可塑性是脑损伤后功能修复的基础。神经可塑性指神经系统具有改变其结构和功能以适应内外环境变化的能力,可从不同层面反映,小到突触、细胞水平,大到半球内和半球间的神经网络水平。成对关联刺激(paired associative stimulation, PAS)作为一种新的非侵入性大脑刺激(non-invasive brain stimulation, NIBS)技术,可直接调节大脑皮质的兴奋性,促进大脑的可塑性变化,已逐渐成为神经康复领域中研究的热点问题。

1 成对关联刺激的组成及作用

Hebbian理论又称为关联性可塑样变化(associative plasticity),即若一个弱的输入信号在激活突触后神经元之前被强化,则突触的传递效率会增强,形成长时程增强(long-term potentiation, LTP),反之,则突触的传递效率减弱,形成长时程抑制(long-term depression, LTD)^[7]。基于上述理论,Stefan等^[8]首次提出PAS的概念,其将周围神经电刺激(peripheral associative stimulation, PNS)和中枢经颅磁刺激(transcranial magnetic stimulation, TMS)两种刺激手段相结合,两种不同来源的刺激产生的冲动均可到达大脑皮质锥体

细胞的突触后神经元,通过调整两者之间的时间间隔(inter-stimulus interval, ISI),可对大脑皮质的兴奋性产生不同的影响,即:当两种刺激产生的神经冲动几乎同步到达初级运动皮质(primary motor cortex, M1)区时,大脑皮质的兴奋性增高;若TMS产生的刺激冲动在PNS之前到达,则大脑皮质的兴奋性降低。

Stefan等^[8]首次将ISI=25ms的PAS(记作PAS25)应用于健康受试者,发现PAS25可使刺激侧大脑运动皮质的兴奋性增加,表现为运动诱发电位(motor evoked potential, MEP)的波幅增加,并且MEP的变化具有出现迅速(<30min)、持续时间持久且可逆(最少持续60min)、时序依赖性和部位特异性(topographically specific)等特点,具有与LTP相似的特征,推测PAS25可能诱导产生LTP样可塑性变化;2002年,Stefan等^[9]又发现PAS25引起的这种皮质兴奋性增加效应可被NMDA受体的拮抗剂(右美沙芬)所阻断,支持了PAS25诱导产生的LTP样的可塑性变化发生在大脑皮质的这一观点;2003年,Wolters等^[10]证实了这一研究结果的同时,发现ISI=10ms的PAS(记作PAS10)可使大脑皮质的兴奋性显著降低,产生LTD样的可塑性变化。PAS引起的兴奋性的变化不仅仅只局限于所刺激部位的局部皮质神经元,还可通过神经纤维网络连接传递到邻近或者远隔的皮质区域,如Murakami等^[11]将PAS25和PAS10分别作用于健康受试者的M1区,发现不仅在运动皮质区可观察到LTP/LTD样效应,在躯体感觉皮质区也可观察到LTP/LTD样效应;此外,PAS还可经由胼胝体影响刺激部位对侧大脑皮质的兴奋性,如Shin等^[12]将PAS25作用于9例健康受试者,发现PAS25既可刺激侧皮质MEP的波幅显著增高,也可使非刺激侧皮质区MEP的波幅增高,并且大脑半球间抑制(interhemispheric inhibition, IHI)明显降低。需要注意的是,PAS10和PAS25是临床上应用较多的调节人体大脑皮质兴奋性的参数,并不是唯一能诱导LTP和LTD的刺激模式。ISI是PAS的一个关键参数,其决定了PAS对皮质兴奋性的作用类型(易化、抑制或无作用),而PAS的频率对其产生兴奋作用的强弱也有一定的影

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2018.12.021

*基金项目:国家自然科学基金项目(81272156)

1 华中科技大学同济医学院附属同济医院康复医学科,武汉,430000; 2 武汉大学中南医院康复医学科; 3 通讯作者
作者简介:胡艳,女,硕士,住院医师; 收稿日期:2017-12-06

响^[13], Wischniewski等^[14]对104项关于PAS应用于健康受试者的实验进行了荟萃分析,发现0.05Hz和0.2Hz的兴奋性PAS作用最强,且0.05Hz的PAS仅需要90对就可以产生效应,而0.1Hz、0.2Hz和0.25Hz所需的对数更多(大约180—270对)。

2 成对关联刺激在脑卒中康复中的应用

2.1 PAS对脑卒中后运动功能的影响

正常生理情况下,两侧大脑半球皮质兴奋性之间处于相互抑制、相互平衡的状态,即所谓的半球间抑制(interhemispheric inhibition, IHI)。IHI失衡是脑卒中后最常适应不良性的可塑性变化(maladaptive plasticity)^[15]。脑缺血后,患侧半球皮质兴奋性降低,对健侧半球的抑制作用减弱,而健侧半球的兴奋性代偿性增高,对患侧半球的抑制作用相对增强,由此,患侧半球受到缺血损伤和来自健侧半球过度抑制的双重影响,IHI失衡,最终导致功能恢复不佳^[16]。脑组织中兴奋性物质和抑制性物质处于相对平衡是IHI平衡的物质基础,而脑缺血后,大脑中兴奋性和/或抑制性信号传导的改变导致这种平衡被打破。谷氨酸(glutamic acid, Glu)和 γ -氨基丁酸(γ -aminobutyric acid, γ -GABA)分别是CNS中两种最主要的兴奋性和抑制性神经递质。在脑卒中后急性阶段,这种平衡的改变主要是由于Glu能信号传导的上调和 γ -GABA能信号传导的下调所致,以Glu能信号的兴奋作用占主导地位,从而引起兴奋性毒性,激活下游的细胞死亡机制^[17]。而在脑损伤后的亚急性和慢性阶段,以 γ -GABA能信号转导的抑制作用占主导地位^[18],给予 γ -GABA能受体的抑制剂^[18]和Glu能受体的激活剂^[19]可提高脑卒中后的运动功能。除了使用药物来调节兴奋/抑制信号转导,间接促其恢复平衡,也可通过神经刺激技术抑制健侧半球的兴奋性或者易化患侧皮质的兴奋性,直接促其恢复平衡。

PAS治疗脑卒中的基本原理之一就是调节两侧大脑半球之间的兴奋/抑制失衡状态。Uy等^[20]将兴奋性PAS(PAS35)应用于9例脑卒中患者的患侧大脑皮质,发现其可使患侧下肢皮质代表区的兴奋性显著增高,步态指数较治疗前显著改善;Castel等^[21]对脑卒中后1个月、5个月和1年的患者的患侧大脑分别给予兴奋性PAS(PAS25)进行干预,发现PAS可提高患侧上肢皮质代表区的兴奋性(在卒中后5个月时易化作用最显著)并促进患侧上肢的运动功能恢复。随燕芳等^[22]对90例脑卒中患者的健侧大脑皮质给予4周的抑制性PAS(PAS10)治疗,发现治疗组患侧大脑半球的MEP波幅显著高于对照组,治疗组治疗后患侧上肢的Fugl-Meyer评分(FMA)、前臂和手Brunnstrom分期、改良Barthel指数(MBI)较治疗前有所改善,且患侧上肢Fugl-Meyer评分差值与健侧半球MEP波幅差值间呈正相关。Jayaram等^[23]将抑制性PAS作用于脑卒中患者的健侧M1区,发现PAS干预后,健侧运动

皮质区的MEP波幅降低了9%,患侧运动皮质区的MEP波幅增加了30%,表明抑制性PAS在降低健侧半球兴奋性的同时也可增加患侧大脑皮质的兴奋性。2008年Shin等^[24]首次将PAS应用于大鼠,发现ISI=8ms的PAS(PAS8)可使大鼠大脑皮质的兴奋性显著增高,并采用PAS8对缺血性脑卒中大鼠模型的患侧大脑半球连续给予5天的刺激,发现治疗组的运动行为指数显著高于假刺激组。此外,有文献报道有氧运动可显著提高PAS对大脑皮质的兴奋作用^[25],提示PAS与其他的康复手段相结合,可能更有助于脑卒中后功能的恢复。

有关PAS促进脑卒中后运动功能恢复的机制,目前绝大多数认为可能与神经突触反复激活后引发的LTP效应有关。LTP是一种活动依赖性突触增强现象(activity-dependent strengthening of synapse transmission)现象,海马CA1区锥体细胞的LTP现象是研究最多、最经典的突触可塑性模型,被公认为学习记忆细胞水平的生物学基础,是突触可塑性的功能指标^[26]。LTP的诱导产生主要通过NMDA受体介导的 Ca^{2+} 的内流后触发的一系列级联反应,包括蛋白酶(如PKA、CREB等)的磷酸化以及后续神经元内信号转导机制的激活,启动相关基因(如即早反应基因)的转录和相关蛋白(如MAP2、GAP43)的表达,最终导致突触结构和功能的改变^[27]。PAS的作用机制尚需进一步的研究,例如PAS对突触的结构可塑性和功能可塑性是如何调节的、 Ca^{2+} 流入胞内的速度和分布与PAS的关系等等。

2.2 PAS对脑卒中后吞咽功能障碍的影响

脑卒中后吞咽功能障碍(post-stroke dysphagia, PSD)也是脑卒中后常见并发症之一,超过半数的脑卒中患者急性期会出现吞咽困难的症状,而吞咽困难又会引起一系列并发症,如吸入性肺炎、营养不良等^[28]。2012年,Michou等^[29]将PAS应用于6例严重的PSD患者,发现作用于健侧咽部运动皮质代表区的PAS可显著增加患侧咽部运动皮质区的兴奋性,降低了吞咽的反应时间和食物的传输时间;2014年,Michou等^[30]又将咽部刺激(pharyngeal electrical stimulation, PES)、rTMS和PAS三种不同的刺激技术分别应用于PSD患者,发现三种干预方法均可使皮质延髓的兴奋性增加,但PES和PAS可使误吸几率显著降低,而rTMS对误吸几率的影响并不明显。

目前关于PAS治疗PSD的机制尚不完全明确,可能与其影响了脑血流量、脑代谢物含量的变化等相关。近年来,随着影像学的发展,以正电子发射型计算机断层显像(positron emission computed tomography, PET)、磁共振波谱(magnetic resonance spectrum, MRS)和功能性磁共振(functional magnetic resonance imaging, fMRI)等手段获得的脑损伤后恢复的资料均支持脑功能重组、脑血流量、脑代谢物含量的变化与脑卒中后功能的恢复密切相关,如发生在

左侧大脑半球喉部皮质代表区的脑卒中患者,大多数伴有语言功能障碍或者失语,随着语言功能的逐渐恢复,右侧半球左额叶皮质的兴奋性增高^[31];又如脑卒中后患手的功能逐渐恢复与运动皮质周边区域或相邻的躯体感觉皮质的激活有关^[32-33]。2009年,Singh等^[34]首次将PAS100应用于正常人咽部皮质代表区,并采用MRS观察PAS对刺激脑区Glu含量的变化,发现PAS可引起咽肌皮质的兴奋性显著增高,持续时间超过2h,并且在干预后30min,刺激局部M1区Glu含量暂时平均下降25%,其他脑代谢物(乙酰天门冬氨酸、胆碱)的含量无变化;2015年,Michou等^[35]将PAS100应用于11例健康受试者咽部皮质区域,采用fMRI检测PAS干预前后刺激部位皮质区及其对侧皮质区的血氧水平(blood oxygen level-dependent, BOLD),采用MRS检测PAS100干预后脑组织中GABA的变化,结果表明PAS组在吞咽过程中刺激部位的BOLD信号较假刺激组显著增高,同时,刺激部位对侧的大脑半球区域的BOLD信号也显著增高,说明PAS不仅可影响刺激部位的脑组织功能活动,还能影响刺激远隔部位脑组织的功能活动,并且刺激部位对侧GABA/creatine有上升的趋势。Glu和GABA分别是CNS中最主要的兴奋性神经递质和抑制性神经递质,是大脑皮质兴奋/抑制平衡的物质基础,并且与LTP/LTD的形成密切相关,PAS引起的Glu和GABA的变化可能是其调节大脑皮质兴奋性的物质基础。

3 小结

PAS是一种无创、无痛的新型非侵入性大脑刺激(non-invasive brain stimulation, NIBS)技术,能有效辅助脑卒中后功能的恢复,在脑卒中后的康复应用中具有极大的潜在价值,但同时也面临着许多问题:①目前有关PAS的研究主要集中在临床研究,缺乏相关的基础研究从分子水平上进一步探讨PAS的作用机制。②PAS在临床研究中所采用的ISI、刺激参数不尽相同导致结果有一定的差异性,且目前的临床应用仍处于初期探索阶段,主要为定性评价,缺乏大样本、多中心、标准化的系统研究。

参考文献

- [1] Sandercock P, Wardlaw JM. The benefits and harms of intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator within 6 h of acute ischaemic stroke (the third international stroke trial [IST-3]: a randomised controlled trial[J]. *Lancet*, 2012, 379:2352—2363.
- [2] Urtion ML, Kohia M, Davis J, et al. Systematic literature review of treatment interventions for upper extremity hemiparesis following stroke[J]. *Occup Ther Int*, 2007, 14(1): 11—27.
- [3] Nishizawa Y. Glutamate release and neuronal damage in ischemia[J]. *Life Sci*, 2001, 69(4): 369—381.
- [4] Katsura K, Kristian T, Siesjo BK. Energy metabolism, ion homeostasis, and cell damage in the brain[J]. *Biochem Soc Trans*, 1994, 22(4): 991—996.
- [5] Lewen A, Matz P, Chan PH. Free radical pathways in CNS injury[J]. *J Neurotrauma*, 2000, 17(10): 871—890.
- [6] Tobin MK, Bonds JA, Minshall RD, et al. Neurogenesis and inflammation after ischemic stroke: what is known and where we go from here[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2014, 34(10): 1573—1584.
- [7] Hebb DO. The organization of behavior. A neuropsychological theory[M]. New York: Wiley, 1949.
- [8] Stefan K, Kunesch E, Cohen LG, et al. Induction of plasticity in the human motor cortex by paired associative stimulation[J]. *Brain*, 2000, 123 (3): 572—584.
- [9] Stefan K, Kunesch E, Benecke R, et al. Mechanisms of enhancement of human motor cortex excitability induced by interventional paired associative stimulation[J]. *J Physiol*, 2002, 543(Pt 2): 699—708.
- [10] Wolters A, Sandbrink F, Schlottmann A, et al. A Temporally Asymmetric Hebbian Rule Governing Plasticity in the Human Motor Cortex[J]. *J Neurophysiol*, 2003, 89(5): 2339—2345.
- [11] Murakami T, Sakuma K, Nomura T, et al. Changes in somatosensory-evoked potentials and high-frequency oscillations after paired-associative stimulation[J]. *Exp Brain Res*, 2008, 184(3): 339—347.
- [12] Shin HW, Sohn YH. Interhemispheric transfer of paired associative stimulation-induced plasticity in the human motor cortex[J]. *NeuroReport*, 2011, 22(4): 166—170.
- [13] Sale MV, Ridding MC, Nordstrom MA. Factors influencing the magnitude and reproducibility of corticomotor excitability changes induced by paired associative stimulation[J]. *Exp Brain Res*, 2007, 181(4): 615—626.
- [14] Wischniewski M, Schutter DJ. Efficacy and time course of paired associative stimulation in cortical plasticity: Implications for neuropsychiatry[J]. *Clin Neurophysiol*, 2016, 127 (1): 732—739.
- [15] Murase N, Duque J, Mazzocchio R, et al. Influence of interhemispheric interactions on motor function in chronic stroke[J]. *Ann Neurol*, 2004, 55(3): 400—409.
- [16] Di Lazzaro V, Profice P, Pilato F, et al. Motor cortex plasticity predicts recovery in acute stroke[J]. *Cereb Cortex*, 2010, 20(7): 1523—1528.
- [17] Arundine M, Tymianski M. Molecular mechanisms of glutamate-dependent neurodegeneration in ischemia and traumatic brain injury[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2004, 61(6): 657—668.
- [18] Lake EM, Chaudhuri J, Thomason L, et al. The effects of delayed reduction of tonic inhibition on ischemic lesion and sensorimotor function[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2015, 35(10): 1601—1609.
- [19] Dhawan J, Benveniste H, Luo Z, et al. A new look at glutamate and ischemia: NMDA agonist improves long-term functional outcome in a rat model of stroke[J]. *Future Neurol*, 2011, 6(6): 823—834.
- [20] Uy J, Ridding MC, Hillier S, et al. Does introduction of plastic change in motor cortex improve leg function after stroke? [J]. *Neurology*, 2003, 61(7): 982—984.
- [21] Castel-Lacanal E, Marque P, Tardy J, et al. Induction of

- cortical plastic changes in wrist muscles by paired associative stimulation in the recovery phase of stroke patients[J]. *Neurorehabil Neural Repair*, 2009, 23(4): 366—372.
- [22] 随燕芳,宋振华,童良前,等. 成对关联刺激对脑卒中患者上肢运动功能恢复的影响及其与运动皮质兴奋性改变之间的相关性分析[J]. *中华物理医学与康复杂志*, 2013, 35(9): 703—707.
- [23] Jayaram G, Stinear JW. Contralesional paired associative stimulation increases paretic lower limb motor excitability post-stroke[J]. *Exp Brain Res*, 2008, 185(4): 563—570.
- [24] Shin HI, Han TR, Paik NJ. Effect of Consecutive Application of Paired Associative Stimulation on Motor Recovery in a Rat Stroke Model: A Preliminary Study[J]. *Int J Neurosci*, 2009, 118(6): 807—820.
- [25] Singh AM, Neva JL, Staines WR. Acute exercise enhances the response to paired associative stimulation induced plasticity in the primary motor cortex[J]. *Exp Brain Res*, 2014, 232:3675—3685.
- [26] Shors TJ, Matzel LD. Long-term potentiation: what's learning got to do with it? [J]. *Behav Brain Sci*, 1997, 20(4): 597—614, 614—655.
- [27] Bliss TV, Cooke SF. Long-term potentiation and long-term depression: a clinical perspective[J]. *Clinics*, 2011, 66(S1):3—7.
- [28] Sorensen RT, Rasmussen RS, Overgaard K, et al. Dysphagia screening and intensified oral hygiene reduce pneumonia after stroke[J]. *Journal of Neuroscience Nursing*, 2013, 45(3): 139—146.
- [29] Michou E, Mistry S, Jefferson S, et al. Targeting Unlesioned Pharyngeal Motor Cortex Improves Swallowing in Healthy Individuals and After Dysphagic Stroke[J]. *Gastroenterology*, 2012, 142(1): 29—38.
- [30] Michou E, Mistry S, Jefferson S, et al. Characterizing the mechanisms of central and peripheral forms of neurostimulation in chronic dysphagic stroke patients[J]. *Brain Stimul*, 2014, 7(1):66—73.
- [31] Thulborn KR, Carpenter PA, Just MA. Plasticity of language-related brain function during recovery from stroke[J]. *Stroke*, 1999, 30(4): 749—754.
- [32] Weiller C, Ramsay SC, Wise RJ, et al. Individual patterns of functional reorganization in the human cerebral cortex after capsular infarction[J]. *Ann Neurol*, 1993, 33(2): 181—189.
- [33] Cramer SC, Moore CI, Finklestein SP, et al. A pilot study of somatotopic mapping after cortical infarct[J]. *Stroke*, 2000, 31(3): 668—671.
- [34] Singh S, Mistry S, Jefferson S, et al. A Magnetic Resonance Spectroscopy Study of Brain Glutamate in a Model of Plasticity in Human Pharyngeal Motor Cortex[J]. *Gastroenterology*, 2009, 136(2): 417—424.
- [35] Michou E, Williams S, Vidyasagar R, et al. fMRI and MRS measures of neuroplasticity in the pharyngeal motor cortex[J]. *NeuroImage*, 2015, 117: 1—10.

·综述·

脑卒中后上肢痉挛性瘫痪客观评定方法的研究进展*

黄馨云¹ 吴梦蝶¹ 姜淑云¹ 俞 艳¹ 周艳丽¹ 李 璟^{1,2}

脑卒中具有高发病率、高致残率的特点。大量研究表明上肢痉挛的发病率明显高于下肢,且其康复难度高于下肢^[1-4]。痉挛,是上运动神经元损伤后,牵张反射兴奋增加引起的以速度依赖性的紧张性牵张反射亢进,伴腱反射亢进为特征的运动障碍^[5]。痉挛是脑卒中的主要并发症之一,可造成患者肌肉短缩、姿势异常、疼痛和关节挛缩,导致运动模式异常,从而影响患者日常生活功能,并制约了患者偏瘫肢体的

的康复。

目前,对于上肢痉挛性瘫痪患者功能障碍评定大多是依靠主观量表评价,这种方法精确性及敏感性欠佳,且数据不易保存^[6]。随着近年神经电生理学、影像学、生物力学、康复工程技术的兴起,学者们开始致力于研究针对脑卒中后上肢痉挛程度及上肢运动功能的客观评价手段,以期在主观性量表评估临床痉挛程度未有明显变化时,更为及时、客观地

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2018.12.022

*基金项目:国家重点基础研究发展计划(“973”计划)(2015CB554501)

1 上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院,上海,200437; 2 通讯作者

作者简介:黄馨云,女,硕士研究生; 收稿日期:2017-08-30