

脑卒中后运动功能代偿和神经可塑性机制

高蓓瑶¹ 江山¹ 谢欲晓^{1,2}

脑卒中是一组以脑组织缺血及出血性损伤为主要临床表现的脑血管病,2016年脑卒中的全球患病人数为6760万^[1],在我国,年龄≥40岁居民卒中现患人数1318万,每年190余万人因卒中死亡^[2]。多达85%的脑卒中幸存者遗留不同程度的功能障碍,最常见为运动系统功能障碍,常影响一侧的肢体^[3]。

代偿和修复是一对相对的概念。修复是指恢复正常的功能(即损伤前状态),代偿是指对受损功能的替代或行为规避。修复一词强调正常运动方法,代偿一词强调替代运动方法。代偿既是功能改善的机制,也是中枢神经系统损伤后持续性损伤的原因,特点是自发的、早期的、可训练的。在多种中枢神经系统损伤后均能观察到代偿,例如,脑卒中患者依赖功能更好的另一侧肢体/躯干的代偿进行活动;视野部分丧失患者常使用头部和眼睛的运动来补偿视野;非流利性失语/语法性失语患者依靠语义语音以弥补理解能力的下降^[4]。本综述主要讨论运动功能的代偿。

在啮齿类动物脑卒中模型中,传统的行为学测试指标无法很好的区分修复和代偿。如获取食物奖励的成功率作为评价指标,既反映了神经修复的程度,又有代偿发挥作用。目前,一些运动力学等方面的分析可以评价代偿功能,如应用自动跟踪关节位置装置可以直接追踪并分析四肢的轨迹,评价在偏瘫侧肢体恢复过程中是否存在另一侧肢体的代偿^[5-7];如Schallert圆筒测试,通过将动物放置在透明的圆筒中使其双上肢支撑身体,分析动物是否存在使用非偏瘫侧上肢支撑的偏好,进而评价代偿的程度^[8];细面条行为学测试,通过观察大鼠是否优先依靠非偏瘫侧上肢的移动将长条面食移入嘴中,进而评价代偿是否发生^[9]。

1 脑卒中后运动功能代偿

脑卒中发生时,运动皮层主要供血动脉(大脑中动脉远端)及其远支供血动脉(如前脉络膜和纹状动脉)发生阻塞或破裂使控制肢体运动的皮质神经元变性、坏死,或与脊髓和其他皮质下结构(如红核和网状结构)的神经纤维投射断开。运动下行传导通路中断程度直接影响运动功能障碍的

严重程度。脑卒中后运动障碍表现形式不一:肌力减弱、肌肉活动少、牵张反射过度兴奋引起痉挛、异常协同运动模式、运动能力降低和运动协调性被破坏等。常见的临床表现为手臂抬起时肘关节同时弯曲,腕部稳定性降低,手指控制降低,握力减弱。速度较慢,轨迹偏离,粗大运动更多、更易变。单侧脑卒中患者双上肢的功能均可能受到影响,非支配侧上肢受损更轻微。正常情况下人可以通过多种不同的方式、不同的自由度的组合各个关节运动来执行任务,适应不断变化的环境。而脑卒中患者的运动范围大大降低,常用的代偿方式包括:移动躯干保持稳定,移位和旋转患侧肩关节增加远端肢体的运动范围;由于缺乏有效预见性、缺乏进行性和反应性姿势调整^[10],不仅动作发起的控制减弱,停止动作的控制也有偏差,有时需要与物体碰撞后被动停止;损伤程度较轻的患者常使用过大的握力,或过度张开手以便抓住物体^[11];步行过程中对视觉的依赖性增大,还需要非患侧肢体协助或者替代完成任务^[4]。

经典啮齿类动物脑缺血模型建立后,梗死灶常位于初级运动皮层(M1区;由大脑中动脉远端分支供血)和内囊前后肢(由脉络膜前动脉供血)。啮齿类动物和人类不仅在执行任务方式上很相似,在脑卒中后功能障碍特点和代偿性运动模式也具有同源性。功能障碍表现为前肢运动变得更慢、更易变、更多粗大运动。通过躯干、头部和非患侧前肢的代偿辅助完成进食任务。在M1区轻微损伤的灵长类动物模型中,远端指间关节的对指功能力量减弱,对指的姿势改变,常常表现为将食物握在食指和拇指近端之间^[11-12]。

通过上述讨论,我们可以了解在脑卒中患者和动物模型中的代偿方式,需要注意的是,脑卒中后运动功能代偿存在着过度代偿的问题。过度代偿对修复会产生负面影响,如非患侧上肢代偿会伴随患侧肢体的废用——“习得性废用”,即患者反复体验患肢功能障碍最终促进患肢的废用。“习得性废用”被认为是适应不良的代偿^[13]。灵长类动物中,当一侧上肢的周围感觉丧失后,即使再次得以恢复,它们仍在继续使用另一侧肢体。习得性废用的神经机制与其驱动神经可塑性有关。患侧和健侧肢体的训练存在着竞争性影响^[14]。

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2021.08.023

1 中日友好医院康复医学科,北京市,100029; 2 通讯作者

第一作者简介:高蓓瑶,女,博士,住院医师; 收稿日期:2021-01-18

如事先未接受健侧前肢训练,直接进行患侧前肢的训练,在促进功能恢复的同时可增加相应脑区的面积;事先接受了健侧前肢训练,动物的功能恢复会明显减慢^[14]。

2 脑卒中后功能恢复理论

在缺血性脑卒中患者的功能恢复过程中存在三个重叠的阶段:初始阶段称为急性期,在疾病发作后持续约2周;第二阶段是亚急性期,通常从第2周持续至发病后6个月;慢性期开始于脑卒中后数月甚至数年。脑卒中的急性期,正常底物代谢过程中的耗能被剥夺,神经元在几秒钟内发生变性,2min后脑部就显示出结构受损的迹象。由于正常获取能量过程受阻,神经元无法维持其跨膜离子梯度以及水和电解质的平衡,引起凋亡和坏死级联反应,最终导致感觉和运动功能受损。脑卒中的亚急性期是急性期过渡到慢性期的一段时间,常在脑卒中后6个月内,后到达恢复的平台期。多数患者可在慢性期遗留运动功能障碍,并常常影响一侧的肢体^[15]。脑卒中后功能恢复的理论基础包括“重新激活”理论与“再平衡”理论,可以解释在脑卒中后调控神经可塑性的可行性。

2.1 “重新激活”理论

在健康的大脑中,运动技能学习增加,感觉运动体验增多,均会促进适应性神经可塑性,对应皮层代表区大小和/或兴奋性增加。而在脑卒中患者大脑中,病灶周围组织中残存与支配运动的皮层大小和/或兴奋性大幅降低。通过运动技能的训练和增加感觉运动的体验,可以调节脑卒中患者病灶周围的神经可塑性。相反,放弃学习运动技能,减少感觉的输入,均会抑制适应性神经可塑性,增加适应不良的神经可塑性,继而对皮层代表区大小和/或兴奋性减少,最终表现为适应不良的代偿^[16]。由于与学习体验和运动技能直接相关,所以该理论涉及的关键脑区为海马区。海马功能通过神经回路实现,其中轴突从齿状回的神经元投射到CA3神经元,CA3神经元投射到CA1神经元。CA3是研究信息传入相关的重要脑区,齿状回和海马CA3区之间的信号传递由苔藓纤维(MFs)介导,MF突触及其调节系统根据接受环境和体验(environment and experience)输入而改变,引起突触传递后发生突触后动作电位,该输入性的调节被认为会对海马神经元网络的活动产生重大影响^[17-18]。

2.2 “再平衡”理论

脑卒中后的运动功能障碍除了结构性病变,还与损伤侧半球神经组织功能抑制以及损伤对侧脑半球的适应不良的神经可塑性之间的相互作用有关。例如,脑卒中后常伴随胼胝体受损,胼胝体调节半球间的相互作用,维持半球间功能平衡。胼胝体损伤后通常会导致损伤对侧运动皮层活动异常增加,进而导致对损伤半球抑制作用增加。患者如果长期

保持不良的代偿方式,将进一步增加对侧运动皮层的活动,加剧这种现象。该理论预测,通过增加损伤同侧皮层活动和/或降低对侧活动,半球间相互作用重新平衡,则促进偏瘫性卒中后的运动恢复。该理论涉及的脑区为损伤半球运动脑区与损伤半球对侧运动脑区^[16]。

基于半球间发生功能抑制,研究者认为,激活对侧M1区时可对患侧半球施加过度的抑制性影响。降低对侧皮层的兴奋性或破坏其活动性,可以改善部分患者患侧上肢在运动任务中的功能,但这种效果存在相当大的可变性^[19]。但是目前对侧半球,即与损伤半球相对的另一侧半球,在脑卒中功能预后的作用仍有争论^[20-22]。调控对侧半球是否有助于患侧的功能恢复具体取决于皮质脊髓束损害程度、发病时间等^[23-28]。

对侧运动皮层神经元的轴突投射可在交叉的侧支处发芽,在脊髓、红核、纹状体、梗死周围皮层和其他区域的神经支配形成突触^[25],促进形成新的连接,更好地控制患侧运动^[22]。对侧运动皮层发芽促进运动功能改善的表现形式包括患侧肢体运动恢复正常和对健侧肢体的代偿依赖减少^[26]。研究也表示,对侧半球通过树突发芽到功能支配区域,与患侧神经皮层病变的大小有关^[27]。

3 运动训练改变功能代偿的可塑性机制

脑卒中后康复干预对于功能的代偿过程是十分关键的,以下内容将阐述运动训练如何改变神经结构可塑性、功能可塑性、神经再生,并重点探讨分别针对患侧和健侧的训练如何影响功能代偿。

3.1 运动训练改变神经的功能可塑性

脑卒中后神经可塑性依赖神经元功能状态,功能较活跃的神经通路比不活跃的神经通路更有可能出现神经重组^[28-30]。神经功能可塑性常见的研究方法包括:分子生物学,行为学,电生理等手段。近年来多项研究将运动作为有效的干预手段,研究神经损伤后的修复机制。如有氧运动可以增加脑源性神经营养因子(brain derived neurotrophic factor, BDNF)/BDNF前体^[31],跑台运动组的小鼠脑内caveolin-1、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、BDNF、突触蛋白I和胞质FMR1相关蛋白1(cytoplasmic FMR1 interacting protein 1 CYFIP1)蛋白表达上调,5-溴脱氧尿嘧啶核苷(bromodeoxyuridine / 5-bromo-2'-deoxyuridine, BrdU)/CD34、BDNF、BrdU/NeuN阳性细胞的数量均显著增多并伴随运动障碍的改善^[32],跑台运动通过上调Caveolin-1/VEGF信号通路促进突触可塑性,改善了局灶性脑缺血/再灌注引起的神经功能缺损^[33]。苏国辉教授团队在2019年的研究,运用双光子在体成像手段,发现跑台训练可以持续增加小鼠运动皮层内V层锥体神经元的顶

树突棘发生;体外电生理记录和在体钙成像均发现皮层神经元兴奋性显著增强。据此支持运动训练对神经可塑性功能层面的积极影响。此外,经过运动训练后改善的神经元可塑性可以影响学习记忆功能,伴随轴突髓鞘化改善,与mTOR通路激活有关^[34]。说明了运动训练不仅改变运动功能的神经可塑性,还调节与记忆学习可塑性相关蛋白的表达。此外,由于神经元之间的结合部位是通过突触来连接,中枢神经系统中突触的数量、成熟度可以间接反映神经元活动,从而解释神经连接改变的规律,所以还有研究者认为,梗死区域周围皮层的突触连接变化是与这部分脑区的功能直接相关的,并且受到运动训练的调控^[35]。

3.2 运动训练改变神经的结构可塑性

脑卒中后发生的神经结构的重塑,相比于神经功能的重塑需要的时间更长。在结构层面的变化,包括相关灰质区的大小变化,运动纤维投射再分布,轴突的侧枝发芽,潜伏通路的重启,以及更加微观层面的树突和突触的结构改变均受到运动的调控。脑卒中后神经元对运动训练非常敏感,且没有“时间窗”彻底关闭之说^[36],脑卒中后早期康复介入可以有效地促进梗死周围运动皮层和远隔区域的重塑,改善患侧的行为功能,远期康复干预仍然可以促进功能恢复。

神经结构可塑性常见的研究方法,包括核磁共振成像,电脑断层扫描,脑组织样本进行形态学染色等。一项临床随机对照研究发现,渐进式任务重复性跑步机运动(treadmill exercise, T-EX)可以纠正脑卒中慢性期患者异常步态,提升行走速度和改善心血管功能的适应性。研究者应用功能磁共振获得反映神经网络的可塑性,数据结果显示,患者在T-EX训练前后小脑后叶和中脑的神经网络活跃度均明显增加,说明运动训练介导的步行速度改善与小脑和中脑的激活增加有关^[37]。多项涉及脑卒中后运动康复的基础研究中,结论支持运动训练影响脑卒中后神经纤维投射,改变神经元突触形态,树突的长度^[38-44],促进运动功能的改善。

3.3 运动训练与神经再生

脑卒中后会发生神经再生,但神经元再生的特点和外周神经纤维再生的特点区别甚远。神经干细胞储存在海马和侧脑室室管膜下,随着年龄渐长,出现神经元生成减少和海马齿状回萎缩的现象,并受到细胞外环境和纤维化的影响,生长因子的表达被抑制。而神经鞘/轴突的再生非常广泛,在神经损伤早期(数天至数周)尤为活跃,也可以发生在脑卒中后远期(数月或更长时间),以不同程度发生,并遵循不同的时程^[45-46],轴突变性促进失神经区域附近的剩余轴突新侧支萌发,并形成新突触^[15,47-49]。运动训练可以上调神经干细胞的数量,促进干细胞分化为神经元的潜能^[50],促进大鼠梗死周围运动皮层中新的树突和突触形成^[51]。由于运动促进神经元再生能力仍然十分有限,所以补充治疗技术:如干细

胞移植,外泌体注射等是目前的研究热点^[52-53]。

3.4 训练患侧肢体或健侧肢体对代偿的影响

在脑卒中啮齿类动物模型,每天对患侧前肢进行精细功能训练,几周后功能障碍可得以改善,如果对健侧肢体训练后,患侧肢体功能障碍则会加剧,发生适应不良的代偿——“习得性废用”,并至少持续2个月^[54-55]。如果对双侧肢体进行交替训练,也可以改善功能恢复^[56]。总结机制如下:无任何干预下,动物对健侧肢体依赖增加,对应的健侧M1区中突触再生和突触成熟增多;对健侧肢体干预,进行任务训练,支配健侧对应的脑区面积增多^[57],支配患侧对应的脑区面积会减少^[14],并对功能恢复造成不利影响,可能发生了双侧半球的竞争性变化;对患侧肢体干预,进行任务训练,支配患侧对应的脑区面积增加,并改善功能的恢复^[58-59]。

还有一些研究者认为,训练患侧肢体通常会促进对应M1区突触的增多和成熟,主要表现为穿孔突触的增加,而穿孔突触是功能性的兴奋性突触,直接反映突触的成熟^[60]。而训练健侧肢体也可促进M1区的突触增多,主要表现为多突触钮扣(multisynaptic boutons, MSB)形成的突触增加^[14],MSB反映了突触之间的竞争^[61]。对大鼠的胼胝体横切后,健侧前肢训练的不利作用即消失^[62],说明了对侧运动皮层的投射可能是竞争性突触的来源,证明了双侧半球会发生互相竞争。有证据表明,依靠躯干代偿会减慢上肢运动功能恢复^[63],主要通过抑制支配上肢的脑区内突触连接,以及干扰支配肘部和腕部的脑区建立更大范围的突触连接。

科学家基于动物实验结果和神经可塑性理论,针对患肢“习得性废用”,引入强制性运动疗法(constraint induced movement therapy, CIMT),并取得较好的治疗效果。CIMT具体做法要求患者清醒期间限制其健侧上肢使用,并对患侧上肢进行任务密集型练习。脑卒中慢性期患者,经过CIMT干预可以增加受损半球控制患侧手运动皮层脑区大小^[64-65]。机制可能与轴突连接重新建立和神经元树突增加有关^[66]。但是,需要注意的是,严重运动皮质梗死的大鼠中,固定健侧前肢,会明显阻碍功能障碍的改善^[67]。所以在严重脑卒中患者,可以鼓励患者非患侧肢体和躯干的功能代偿。

4 小结

脑卒中后偏瘫患者常常遗留一定的运动功能障碍,同时也存在着运动功能的代偿。轻度损伤的脑卒中患者依赖健侧肢体或躯干是一种有争议的代偿方式,甚至会引起适应不良的代偿,其机制是对侧半球会与患侧半球发生突触水平的干扰和竞争,促进患侧肢体“习得性废用”。脑卒中后神经可塑性目前有两种理论模型,分别是“重新激活”理论与“再平衡”理论,有研究认为损伤对侧半球促进或干扰患侧肢体功能恢复,需要取决于具体的代偿方式,目前还存在一定的争

议。运动训练通过影响神经在功能层面可塑性,结构层面可塑性,神经再生方式改善运动功能的恢复,患侧训练和强调健侧训练的运动治疗分别对代偿结果和神经重塑有不同的影响。基于神经机制和代偿性行为,可以帮助研究者更深入地理解脑卒中康复的机制,并进一步提出有针对性的、新的康复干预手段。

参考文献

- [1] Global, regional, and national burden of stroke, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016[J]. *Lancet Neurology*, 2019, 18(5): 439–458.
- [2] 《中国脑卒中防治报告2019》概要[J]. *中国脑血管病杂志*, 2020, 17(5): 272–281.
- [3] Mayo NE, Wood-Dauphinee S, Ahmed S, et al. Disability following stroke[J]. *Disability and Rehabilitation*, 1999, 21(5–6): 258–268.
- [4] Jones TA. Motor compensation and its effects on neural reorganization after stroke[J]. *Nature Review Neuroscience*, 2017, 18(5): 267–280.
- [5] Braun RG, Andrews EM, Kartje GL. Kinematic analysis of motor recovery with human adult bone marrow-derived somatic cell therapy in a rat model of stroke[J]. *Neurorehabilitation and Neural Repair*, 2012, 26(7): 898–906.
- [6] Lai S, Panarese A, Spalletti C, et al. Quantitative kinematic characterization of reaching impairments in mice after a stroke[J]. *Neurorehabilitation and Neural Repair*, 2015, 29(4): 382–392.
- [7] Palmer T, Tamte M, Halje P, et al. A system for automated tracking of motor components in neurophysiological research[J]. *Journal of Neuroscience Methods*, 2012, 205(2): 334–344.
- [8] Schallert T, Fleming SM, Leasure JL, et al. CNS plasticity and assessment of forelimb sensorimotor outcome in unilateral rat models of stroke, cortical ablation, parkinsonism and spinal cord injury[J]. *Neuropharmacology*, 2000, 39(5): 777–787.
- [9] Allred RP, Adkins DL, Woodlee MT, et al. The Vermicelli Handling Test: A simple quantitative measure of dexterous forepaw function in rats[J]. *Journal of Neuroscience Methods*, 2008, 170(2): 229–244.
- [10] Lang CE, Wagner JM, Edwards DF, et al. Recovery of grasp versus reach in people with hemiparesis poststroke[J]. *Neurorehabilitation and Neural Repair*, 2006, 20(4): 444–454.
- [11] Whishaw IQ, Pellis SM, Gorny BP. Skilled reaching in rats and humans: evidence for parallel development or homology[J]. *Behavioural Brain Research*, 1992, 47(1): 59–70.
- [12] Sacrey LA, Mariam A, Whishaw IQ. Similar hand shaping in reaching-for-food (skilled reaching) in rats and humans provides evidence of homology in release, collection, and manipulation movements[J]. *Behavioural Brain Research*, 2009, 204(1): 153–161.
- [13] Dromerick AW, Lang CE, Birkenmeier R, et al. Relationships between upper-limb functional limitation and self-reported disability 3 months after stroke[J]. *Journal of Rehabilitation Research and Development*, 2006, 43(3): 401–408.
- [14] Kim SY, Allred RP, Adkins DL, et al. Experience with the "good" limb induces aberrant synaptic plasticity in the perilesion cortex after stroke [J]. *Journal of Neuroscience*, 2015, 35(22): 8604–8610.
- [15] Carmichael ST, Kathirvelu B, Schweppe CA, et al. Molecular, cellular and functional events in axonal sprouting after stroke[J]. *Experimental Neurology*, 2017, 287(SI3): 384–394.
- [16] Furlan L, Conforto AB, Cohen LG, et al. Upper limb immobilisation: a neural plasticity model with relevance to poststroke motor rehabilitation[J]. *Neural Plasticity*, 2016, 2016: 8176217.
- [17] Cosgrove KE, Galvan EJ, Barrionuevo G, et al. mGluRs modulate strength and timing of excitatory transmission in hippocampal area CA3[J]. *Molecular Neurobiology*, 2011, 44(1): 93–101.
- [18] Jaffe DB, Gutierrez R. Mossy fiber synaptic transmission: communication from the dentate gyrus to area CA3[J]. *Progress in Brain Research*, 2007, 163: 109–132.
- [19] Grefkes C, Ward NS. Cortical reorganization after stroke: How much and how functional?[J]. *Neuroscientist*, 2014, 20(1): 56–70.
- [20] Hummel FC, Cohen LG. Non-invasive brain stimulation: a new strategy to improve neurorehabilitation after stroke? [J]. *Lancet Neurology*, 2006, 5(8): 708–712.
- [21] Buetefisch CM, Kleiser R, Seitz RJ. Post-lesional cerebral reorganisation: Evidence from functional neuroimaging and transcranial magnetic stimulation[J]. *Journal of Physiology-Paris*, 2006, 99(4–6): 437–454.
- [22] Jankowska E, Edgley SA. How can corticospinal tract neurons contribute to ipsilateral movements? A question with implications for recovery of motor functions[J]. *Neuroscientist*, 2006, 12(1): 67–79.
- [23] Bradnam LV, Stinear CM, Byblow WD. Ipsilateral motor pathways after stroke: implications for non-invasive brain stimulation[J]. *Frontiers in Human Neuroscience*, 2013, 7: 184.
- [24] Dancause N, Touvykine B, Mansoori BK. Inhibition of the contralesional hemisphere after stroke: reviewing a few of the building blocks with a focus on animal models[J]. *Progress in Brain Research*, 2015, 218: 361–387.
- [25] Jones TA, Adkins DL. Motor system reorganization after stroke: stimulating and training toward perfection[J]. *Physiology*, 2015, 30(5): 358–370.
- [26] Lindau NT, Baenniger BJ, Gullo M, et al. Rewiring of the corticospinal tract in the adult rat after unilateral stroke and anti-Nogo-A therapy[J]. *Brain*, 2014, 137(3): 739–756.
- [27] Morecraft RJ, Ge J, Stilwell-Morecraft KS, et al. Frontal and frontoparietal injury differentially affect the ipsilateral corticospinal projection from the nonlesioned hemisphere in

- monkey (*Macaca mulatta*)[J]. *Journal of Comparative Neurology*, 2016, 524(2):380—407.
- [28] Brus-Ramer M, Carmel JB, Chakrabarty S, et al. Electrical stimulation of spared corticospinal axons augments connections with ipsilateral spinal motor circuits after injury[J]. *Journal of Neuroscience*, 2007, 27(50):13793—13801.
- [29] Friel KM, Martin JH. Bilateral activity-dependent interactions in the developing corticospinal system[J]. *Journal of Neuroscience*, 2007, 27(41):11083—11090.
- [30] Jiang YQ, Zaaimi B, Martin JH. Competition with primary sensory afferents drives remodeling of corticospinal axons in mature spinal motor circuits[J]. *Journal of Neuroscience*, 2016, 36(1): 193—203.
- [31] Luo L, Li C, Du X, et al. Effect of aerobic exercise on BDNF/proBDNF expression in the ischemic hippocampus and depression recovery of rats after stroke[J]. *Behavioural Brain Research*, 2019, 362:323—331.
- [32] Chen Z, Hu Q, Xie Q, et al. Effects of treadmill exercise on motor and cognitive function recovery of MCAO mice through the caveolin-1/VEGF signaling pathway in ischemic penumbra[J]. *Neurochemical Research*, 2019, 44(4):930—946.
- [33] Xie Q, Cheng J, Pan G, et al. Treadmill exercise ameliorates focal cerebral ischemia/reperfusion-induced neurological deficit by promoting dendritic modification and synaptic plasticity via upregulating caveolin-1/VEGF signaling pathways[J]. *Experimental Neurology*, 2019, 313:60—78.
- [34] Chen K, Zheng Y, Wei JA, et al. Exercise training improves motor skill learning via selective activation of mTOR[J]. *Science Advances*, 2019, 5(7):eaaw1888.
- [35] Nie J, Yang X. Modulation of synaptic plasticity by exercise training as a basis for ischemic stroke rehabilitation[J]. *Cellular and Molecular Neurobiology*, 2017, 37(1):5—16.
- [36] Allred RP, Kim SY, Jones TA. Use it and/or lose it-experience effects on brain remodeling across time after stroke[J]. *Frontiers in Human Neuroscience*, 2014, 8:379.
- [37] Luft AR, Macko RF, Forrester LW, et al. Treadmill exercise activates subcortical neural networks and improves walking after stroke: a randomized controlled trial[J]. *Stroke*, 2008, 39(12):3341—3350.
- [38] Hu J, Li C, Hua Y, et al. Constraint-induced movement therapy improves functional recovery after ischemic stroke and its impacts on synaptic plasticity in sensorimotor cortex and hippocampus[J]. *Brain Research Bulletin*, 2020, 160:8—23.
- [39] Liu P, Li C, Zhang B, et al. Constraint induced movement therapy promotes contralesional-oriented structural and bihemispheric functional neuroplasticity after stroke[J]. *Brain Research Bulletin*, 2019, 150:201—206.
- [40] Gao BY, Xu DS, Liu PL, et al. Modified constraint-induced movement therapy alters synaptic plasticity of rat contralateral hippocampus following middle cerebral artery occlusion[J]. *Neural Regeneration Research*, 2020, 15(6): 1045—1057.
- [41] Hu J, Liu PL, Hua Y, et al. Constraint-induced movement therapy enhances AMPA receptor-dependent synaptic plasticity in the ipsilateral hemisphere following ischemic stroke[J]. *Neural Regeneration Research*, 2021, 16(2):319—324.
- [42] Li C, Zhang B, Tian S, et al. Early wheel-running promotes functional recovery by improving mitochondria metabolism in olfactory ensheathing cells after ischemic stroke in rats[J]. *Behavioural Brain Research*, 2019, 361:32—38.
- [43] Hu J, Li C, Hua Y, et al. Constrained-induced movement therapy promotes motor function recovery by enhancing the remodeling of ipsilesional corticospinal tract in rats after stroke[J]. *Brain Research*, 2019, 1708:27—35.
- [44] Li C, Zhang B, Zhu Y, et al. Post-stroke constraint-induced movement therapy increases functional recovery, angiogenesis, and neurogenesis with enhanced expression of HIF-1 α and VEGF[J]. *Current Neurovascular Research*, 2017, 14(4):368—377.
- [45] Hinman JD. The back and forth of axonal injury and repair after stroke[J]. *Current Opinion in Neurology*, 2014, 27(6):615—623.
- [46] Murphy TH, Corbett D. Plasticity during stroke recovery: from synapse to behaviour[J]. *Nature Reviews Neuroscience*, 2009, 10(12):861—872.
- [47] Starkey ML, Bleul C, Zoerner B, et al. Back seat driving: hindlimb corticospinal neurons assume forelimb control following ischaemic stroke[J]. *Brain*, 2012, 135(11): 3265—3281.
- [48] Liu Z, Zhang RL, Li Y, et al. Remodeling of the corticospinal innervation and spontaneous behavioral recovery after ischemic stroke in adult mice[J]. *Stroke*, 2009, 40(7): 2546—2551.
- [49] Cheng HW, Rafols JA, Goshgarian HG, et al. Differential spine loss and regrowth of striatal neurons following multiple forms of deafferentation: A Golgi study[J]. *Experimental Neurology*, 1997, 147(2):287—298.
- [50] Xing Y, Bai Y. A review of exercise-induced neuroplasticity in ischemic stroke: pathology and mechanisms[J]. *Molecular Neurobiology*, 2020, 57(10):4218—4231.
- [51] Wang L, Conner JM, Nagahara AH, et al. Rehabilitation drives enhancement of neuronal structure in functionally relevant neuronal subsets[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2016, 113(10):2750—2755.
- [52] Gao B, Zhou S, Sun C, et al. Brain endothelial cell-derived exosomes induce neuroplasticity in rats with ischemia/reperfusion injury[J]. *ACS Chemical Neuroscience*, 2020, 11(15):2201—2213.
- [53] Zhou S, Gao B, Sun C, et al. Vascular endothelial cell-derived exosomes protect neural stem cells against ischemia/reperfusion injury[J]. *Neuroscience*, 2020, 441:184—196.
- [54] Allred RP, Maldonado MA, Hsu JE, et al. Training the "less-affected" forelimb after unilateral cortical infarcts interferes with functional recovery of the impaired forelimb in rats[J]. *Restorative Neurology and Neuroscience*, 2005, 23(5—6):297—302.

- [55] Allred RP, Jones TA. Maladaptive effects of learning with the less-affected forelimb after focal cortical infarcts in rats [J]. *Experimental Neurology*, 2008, 210(1):172—181.
- [56] Kerr AL, Wolke ML, Bell JA, et al. Post-stroke protection from maladaptive effects of learning with the non-paretic forelimb by bimanual home cage experience in C57BL/6 mice[J]. *Behavioural Brain Research*, 2013, 252: 180—187.
- [57] Hsu JE, Jones TA. Contralesional neural plasticity and functional changes in the less-affected forelimb after large and small cortical infarcts in rats[J]. *Experimental Neurology*, 2006, 201(2):479—494.
- [58] Conner JM, Chiba AA, Tuszynski MH. The basal forebrain cholinergic system is essential for cortical plasticity and functional recovery following brain injury[J]. *Neuron*, 2005, 46(2):173—179.
- [59] Nishibe M, Urban E, Barbay S, et al. Rehabilitative training promotes rapid motor recovery but delayed motor map reorganization in a rat cortical ischemic infarct model[J]. *Neurorehabilitation and Neural Repair*, 2015, 29(5):472—482.
- [60] Ganeshina O, Berry RW, Petralia RS, et al. Synapses with a segmented, completely partitioned postsynaptic density express more AMPA receptors than other axospinous synaptic junctions[J]. *Neuroscience*, 2004, 125(3):615—623.
- [61] Lee KJ, Park IS, Kim H, et al. Motor skill training induces coordinated strengthening and weakening between neighboring synapses[J]. *Journal of Neuroscience*, 2013, 33(23):9794—9799.
- [62] Allred RP, Cappellini CH, Jones TA. The "good" limb makes the "bad" limb worse: experience-dependent inter-hemispheric disruption of functional outcome after cortical infarcts in rats[J]. *Behavioral Neuroscience*, 2010, 124(1): 124—132.
- [63] Michaelsen SM, Dannenbaum R, Levin MF. Task-specific training with trunk restraint on arm recovery in stroke - Randomized control trial[J]. *Stroke*, 2006, 37(1):186—192.
- [64] Liepert J, Bauder H, Miltner WHR, et al. Treatment-induced cortical reorganization after stroke in humans[J]. *Stroke*, 2000, 31(6):1210—1216.
- [65] Sawaki L, Butler AJ, Leng X, et al. Constraint-induced movement therapy results in increased motor map area in subjects 3 to 9 months after stroke[J]. *Neurorehabilitation and Neural Repair*, 2008, 22(5):505—513.
- [66] Nesin SM, Sabitha KR, Gupta A, et al. Constraint induced movement therapy as a rehabilitative strategy for ischemic stroke-linking neural plasticity with restoration of skilled movements[J]. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, 2019, 28(6):1640—1653.
- [67] Whishaw IQ. Loss of the innate cortical engram for action patterns used in skilled reaching and the development of behavioral compensation following motor cortex lesions in the rat[J]. *Neuropharmacology*, 2000, 39(5):788—805.

· 综述 ·

脑卒中后姿势控制机制与训练的研究进展*

江汉宏^{1,2} 叶赛青^{1,2} 高 强^{1,2,3}

姿势控制(postural control, PC)是躯体感觉、前庭觉和视觉系统输入在中枢整合形成身体图式,以维持身体定向和稳定的复杂过程。其目的是控制身体在空间的位置以达到稳定和定向^[1]。姿势控制是人体活动的基础,在日常生活活动中尤为重要。其稳定性和方向性的需求会根据任务和环境的改变而改变。姿势控制障碍是脑卒中后常见的问题,常与患者移动能力下降、日常生活活动能力受限相关,是脑卒中后跌倒的主要危险因素之一^[2]。脑卒中偏瘫患者预期性姿势调节(anticipatory postural adjustments, APAs)存在肌肉激活时间延迟、激活程度降低的情况^[3]。姿势控制能力与身体

活动水平呈正相关,通过改善卒中患者姿势控制可提高其活动能力^[4]。本文汇总健康人姿势控制机制、脑卒中后姿势控制障碍机制及治疗方法等研究进展。

1 健康人姿势控制的调节机制

1.1 姿势控制的中枢传导通路

中枢神经系统(central nervous system, CNS)常通过感觉输入、中枢整合和运动输出三个方面参与姿势控制。基于传导通路在脊髓的解剖位置,可将运动输出系统分为内侧运动系统和外侧运动系统。外侧运动系统始于大脑皮质,包括

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2021.08.024

*基金项目:四川省科技厅重点研发项目(2018FZ0103);四川大学华西医院学科卓越发展1·3·5工程临床研究孵化项目(2020HXFH051)

1 四川大学华西医院康复医学中心,成都市,610000; 2 康复医学四川省重点实验室; 3 通讯作者

第一作者简介:江汉宏,男,硕士研究生,初级治疗师; 收稿日期:2019-09-18