

· 综述 ·

运动疗法在早期急性脑缺血中应用的基础研究进展

于惠贤 胡永善 贾杰

在急性脑缺血病患者的恢复过程中,康复训练越来越受重视。在急性脑缺血病早期对患者进行康复治疗,能够降低其后期的血栓栓塞、肺炎和死亡等的发生率,缩短住院时间,并可预防和矫治患者的运动、感觉、言语和认知等多种功能障碍,提高或恢复日常生活活动能力和工作能力,改善患者的异常精神状态,提高家庭回归率并降低生活依赖的程度,减轻患者家庭和整个社会的经济负担。

运动训练是康复治疗的一个很重要的组成部分,其对急性脑缺血病的抗细胞凋亡作用以及对神经症状的改善作用等已经得到广泛的肯定。因此,国内外越来越多的学者对其作用机制展开了研究。目前,急性脑缺血病早期运动训练的机制研究主要集中在血管内皮细胞、神经细胞的凋亡与再生等几个方面。

脑缺血损伤的主要病理生理学改变

脑缺血再灌注损伤是一个复杂的病理生理过程,这个级联反应包括许多环节,如能量障碍、细胞酸中毒、兴奋性氨基酸释放增加、细胞内钙失稳态、自由基生成、炎性细胞因子释放、凋亡基因激活等。这些环节互为因果,彼此重叠,并相互联系,形成恶性循环,最终导致细胞凋亡或坏死^[1]。

运动疗法对血管及其内皮细胞的保护作用

一、促进血管再生作用的机制

血管再生是一个极其复杂的过程,涉及内皮细胞分裂、血管基底膜及细胞外基质的降解和内皮细胞迁移等,其机制还未完全明了。脑血管闭塞以后,缺血区的毛细血管增生,其增生范围和程度直接关系到缺血区的血流以及营养等的运输,影响神经元生理功能的恢复。内皮细胞的增殖是血管形成的基础,而各种内皮细胞生成因子又是内皮细胞增殖的基础。

Ogoh 等^[2]的研究发现,中等强度的踏板运动可以明显增加健康志愿者的用心输出量及提高其大脑中动脉的平均血流速度;而对急性脑缺血病患者进行早期的康复训练,可以增加脑内缺血区及其周边的脑血流量,同时增加与运动相关脑区的血流灌注,这一结论已经通过功能性磁共振成像、脑血流图等手段证实^[3]。运动导致的血流增加可能是由于原血管的血流量增大,也有可能是因为血管新生,这提示了运动训练可能对血管新生有一定的作用。

李玲等^[4]发现,运动训练可以促进脑梗死大鼠梗死灶周围胶质细胞增生,以及周边散在的小血管芽向坏死区生长并形成胶质瘢痕,之后边缘有明显的血管和纤维母细胞增生,在梗死灶

内有肉芽和血管支架形成。Kim 等^[5]将不同的年龄段大鼠分为运动组和静止组,运动组给予 1 周一定强度的运动踏板训练,发现运动可使其齿状回的细胞分芽增殖,使大鼠大脑感觉运动皮质Ⅲ层的锥体细胞出现形态学改变,表现为枝状结构样改变,树突棘密度增加。Swain 等^[6]对 6~12 月龄的雌雄大鼠进行跑轮训练,30 d 后,运用 T2 加权相和 FAIR(fMRI)检测大鼠大脑运动皮质的脑血流和血管新生的情况,发现运动训练组与静止组相比,运动皮质的新生血管明显增加。故推测运动促进血管新生的机制可能是通过增强脑组织的代谢,并且提高血流中 CO₂ 的浓度,从而诱导血管新生。

二、促进血管生成素家族与内皮生长因子抗内皮细胞凋亡作用的机制

血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)又名血管通透性因子(vascular permeability factor, VPF),被认为是唯一一特异性作用于内皮细胞的重要的血管生成因子。最新发现,血管生成素(Angiopoietins, Ang)-1 和 Ang-2,及其内皮特异性酪氨酸激酶受体 Tie-2 是调节血管生成、维持血管功能状态的重要因子,在血管内皮凋亡、血管形成后期的血管成熟、稳定及重建方面扮演着非常重要的角色。Ang-1 还可以调节 Tie-2 从而促进细胞之间的相互连接,利于新生血管分化、成熟为有功能的血管^[7]。Ang-1 与受体 Tie-2 结合后,促进表达 Tie-2 的血管内皮细胞萌芽和分枝,募集内皮周围的成纤维细胞、间质细胞以及胶质细胞等,从而促进血管重塑和成熟,形成完整的血管壁;并通过调节内皮细胞和血管周围间质细胞的相互作用,维持血管管腔的完整性和稳定性,促使血管向梗死灶生长^[8]。Akt 是 Ang-1/Tie-2 信号通路下游的重要调节因子^[9]。当 Ang-1 与 Tie-2 结合以后, Tie-2 发生磷酸化,从而促使下游的 PI3K 激活 Akt 使其磷酸化,促进血管内皮细胞的增生和分化。Ang-1/Tie-2/磷脂酰肌醇 3 激酶(phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)/Akt 通路是目前国际上比较公认的维持血管新生以及分化的重要通路^[10]。不仅如此, Ang-1/Tie-2 通过活化 PI3K/Akt 通路,抑制 Fax 及 Fax 配体的表达,阻止内皮细胞的凋亡。然而, Akt 是否完全执行了该通路下游的传导信息,是否有其它的因子参与,这些还不得而知。活化内皮细胞磷脂酰肌醇激酶(PI3),可使凋亡抑制剂生成增多,对抗内皮细胞凋亡,抑制急性脑缺血大鼠血脑屏障(blood brain barrier)通透性的增加。Ang-2 则在 VEGF 的协同作用下,促进血管增生^[11]。局灶性脑缺血后,脑梗死周边区 VEGF 的表达和微血管的增生对改善梗死周边区的微循环、促进功能恢复具有重要意义,而运动训练对这一过程有明显的促进作用,这可能是其促进脑缺血后功能恢复的一个重要机制。

Lee 等^[12]发现:脑缺血后脑内可见新生血管形成。VEGF/VEGFR 系统和 Ang/Tie 系统在脑缺血血管生成中起到了关键作用。急性脑缺血病发生后,进行适度的跑台训练可以明显减小脑梗死体积,促进血管生成素家族中 Ang-1、Tie-2 以及其下游

DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2010.08.024

基金项目:国家自然科学基金(30772300)

作者单位:200040 上海,复旦大学附属华山医院康复医学科,复旦大学神经生物学国家重点实验室

通信作者:胡永善,Email:drhys@sina.com

PI3K/Akt 的表达,并增加大脑缺血区周围的血管密度,改善侧枝循环^[13-14]。

运动训练对神经细胞保护作用的机制

一、对神经毒性物质的抑制作用

缺血脑损伤后,可以通过多种机制诱发神经损伤和细胞凋亡。其中,兴奋性氨基酸毒性,即兴奋性氨基酸受体过度激活引起的神经元细胞死亡是脑缺血致组织损伤的重要促发者和介导者^[15]。脑缺血刺激轴突末端,使兴奋性氨基酸释放大量增加、重摄取减少,最重要的是死亡细胞胞膜破裂后致兴奋性氨基酸大量溢出,造成细胞间隙兴奋性氨基酸浓度迅速增高。细胞间隙超常量的兴奋性氨基酸持续强烈地作用于细胞膜上的 N-甲基 D-天门冬氨酸 (N-methy-D-aspartate, NMDA) 受体,导致神经元损伤。

Leung 等^[16]认为,对脑缺血大鼠进行一定强度的运动跑台训练后,兴奋性氨基酸的浓度前 2 周会增高,但是并没有加重细胞坏死的程度;他们还发现经过运动训练后,牛磺酸的浓度会降低,因此推测运动训练可能通过抑制牛磺酸的表达而减缓细胞的死亡。运动训练之所以具有脑保护作用,是因为它可增加内源性阿片类物质的释放,后者是 NMDA 受体拮抗剂,故可减轻脑缺血后兴奋性氨基酸的毒性刺激。由于兴奋性氨基酸受体可以使 Ca^{2+} 介导通道开放,而 Ca^{2+} 介导的钙激活中性蛋白酶 calpain 能使微管相关蛋白-2 (microtubule-associated protein-2) 水解,从而破坏神经细胞骨架,所以运动训练可以缓解 Ca^{2+} 超载引发的一系列损伤。运动训练虽然暂时性地使兴奋氨基酸浓度增高但是并未加重细胞死亡,相反在后期又可诱发突触蛋白 1 的表达,从而促进突触的重塑^[17-18]。

二、对神经细胞的保护作用

神经元、胶质细胞以及内皮细胞组成的神经血管单元在功能上紧密联系,急性脑缺血后的脑功能重建与神经血管功能单元的活动密切相关,其血脑屏障结构与功能的变化对血管新生有重要作用,而血管新生则与神经再生紧密关联^[19]。神经血管单元中,星形胶质细胞 (astrocytes) 在数量上占有绝对的优势,是神经元的 10 ~ 50 倍,约占脑体积的一半。

Dienel 等^[20]研究发现,早期运动训练可能通过促进梗死灶周围的星形胶质细胞大量增殖,从而减少梗死灶的毒性氨基酸,同时释放大量的神经保护因子,阻止梗死灶的扩大,维护神经系统的正常功能。段淑荣等^[21]研究发现,早期康复训练可促进梗死灶周围脑源性神经营养因子 (brain-derived neurotrophic factor) 的表达,保护缺血缺氧细胞,促进已损伤细胞的恢复,从而维持神经系统的正常功能。

强制性运动训练也属于运动疗法,已有研究证实了其在脑缺血后的脑保护作用。通常脑缺血 24 h 以后,对大鼠健侧肢体活动进行相应限制,使动物更倾向于使用偏瘫肢体进行运动训练,训练时间一般持续 2 ~ 5 周。这些研究结果显示,该疗法可以明显促进大鼠脑神经细胞再生,减小脑梗死体积^[22-24]。

三、对一氧化氮合酶的影响

体内多种组织细胞中均存在一氧化氮合酶 (nitric oxide synthase, NOS), 包括血管内皮细胞、巨噬细胞、中性粒细胞、血小板以及中枢和外周神经系统。一氧化氮在体内的生理作用非常广泛,对血液循环系统的正常功能起重要的调节作用^[25]。一氧化

氮还介导了谷氨酸的神经毒性过程。Engelmann 等^[26]发现,游泳可调节兴奋性和抑制性氨基酸神经递质的释放,兴奋性氨基酸可能通过激活 NMDA 受体,继而激活钙/钙调蛋白的活性,催化 NOS 蛋白的产生。

小 结

脑缺血性细胞凋亡或坏死是一个十分复杂的病理过程,也是急性脑缺血病引发一系列病理机制的首要靶点。脑缺血可以同时通过多种途径参与细胞的死亡。临床研究也证明,急性缺血性脑血管病患者生命体征稳定以后,如果尽早介入运动疗法,可以显著降低患者神经功能缺损积分,改善其运动功能^[27]。

同时,脑缺血也是诱发抗凋亡因子、细胞保护因子及其激活途径的重要因素,比如: γ -氨基丁酸、NOS 以及一些神经营养因子的表达与释放,从一定程度上抵制了毒性因素的细胞损伤作用,减缓脑梗死的进程。然而,很多研究表明,单凭这些微量的保护因子远远不足以抑制或逆转大脑梗死的结局。大量的临床观察和动物实验证明:在急性脑缺血病中后期,大脑已发生了不可逆转性死亡,早期及时地介入有效的干预手段是抑制或减缓梗死发生发展的进程、最大限度降低患者功能障碍的关键。运动疗法是目前已被证明的有效手段之一,可以改善脑血流、抑制损伤性因素的作用,从而促进保护性因子的表达,在急性脑缺血病早期即起到脑保护作用。

目前,支持脑缺血后早期进行运动训练具有脑保护作用的证据越来越多,然而,也存在一些争议。有研究报道,早期过度的肢体活动训练可加重脑损伤,使梗死范围扩大。Humm 等^[28]破坏大鼠大脑上肢运动功能支配区以后,用石膏固定健肢,促使动物过度使用偏瘫侧肢体 2 周后发现:脑损伤后第 1 周过度训练上肢可使脑损伤范围扩大,而且肢体功能也没有明显的改善;损伤后第 2 周进行过度的强制性训练虽然没有加重脑损伤,但是也没有明显地改善脑功能。Risødal 等^[29]也认为,脑缺血后早期介入强制性训练会加重脑损伤。Tang 等^[30]对脑缺血大鼠生活的笼子进行了改造,大鼠要想获得食物必须首先爬过一定高度的阶梯,在干预结束以后检测 α -氨基-3-羟基-4 异恶唑-丙酸 (AMPA) 受体的表达情况,发现亚急性期诱导大鼠进行主动性运动训练可以明显地减轻其脑损伤,因此推测强制性的运动训练可能加重脑损伤,然而,主动性的运动训练可以减轻脑损伤。

总之,不同的干预时间、不同的干预手段、不同的干预强度得出的结果是不同的。但是,如何去验证脑缺血后运动训练对脑损伤部位的影响,目前还存在很大的难度。首先,运动方式各有不同,有强制性的运动训练方法如电动跑台、游泳;有主动运动疗法如远程取食等。这些方法各有优缺点,前者虽然能将运动强度量化,但是依从性差,且国内外尚无一致的运动量化标准;后者则相反,虽然依从性好但是很难量化。另外,运动训练开始介入的最佳时间和每次训练间隔的时间长度等均未达成一致。其机制还有待探明。

参 考 文 献

- [1] 方舒东,朱也森. 脑缺血再灌注损伤的病理生理研究进展. 医学综述, 2006, 18: 1114-1116.
- [2] Ogoh S, Brothers RM, Barnes Q, et al. The effect of changes in cardiac output on middle cerebral artery mean blood velocity at rest and during

- exercise. *J Physiol*, 2005, 569:697-704.
- [3] Kononen M, Kuikka JT, Husso-Saastamoinen M, et al. Increased perfusion in motor areas after constraint-induced movement therapy in chronic stroke; a single-photon emission computerized tomography study. *J Cereb Blood Flow*, 2005, 25:1668-1674.
- [4] 李玲, 徐莉, 晏培松. 脑梗死大鼠康复训练后脑的增殖细胞抗原的表达及病理学改变. *中华物理医学与康复杂志*, 2000, 22:339-342.
- [5] Kim YP, Kim H, Shin MS, et al. Age-dependence of the effect of treadmill exercise on cell proliferation in the dentate gyrus of rats. *Neurosci Lett*, 2004, 355:152-154.
- [6] Swain RA, Harris AB, Wiener EC, et al. Prolonged exercise induces angiogenesis and increases cerebral blood volume in primary motor cortex of the rat. *Neuroscience*, 2003, 117:1037-1046.
- [7] Fukuhara S, Sako K, Minami T, et al. Differential function of Tie 2 at cell-cell contacts and cell-substratum contacts regulated by angiopoietin-1. *Nat Cell Biol*, 2008, 10:513-26.
- [8] Valable S, Montaner J, Bellail A, et al. VEGF-induced BBB permeability is associated with an MMP-9 activity increase in cerebral ischemia; both effects decreased by Ang-1. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2005, 25:1491-1504.
- [9] Ardelit AA, McCullough LD, Korach KS, et al. Estradiol regulates angiopoietin-1 mRNA expression through estrogen receptor-alpha in a rodent experimental stroke model. *Stroke*, 2005, 36:337-341.
- [10] DeBusk LM, Hallahan DE, Lin PC. Akt is a major angiogenic mediator downstream of the Ang1/Tie 2 signaling pathway. *Exp Cell Res*, 2004, 298:167-177.
- [11] Zhu Y, Lee C, Shen F, et al. Angiopoietin-2 facilitates vascular endothelial growth factor-induced angiogenesis in the mature mouse brain. *Stroke*, 2005, 36:1533-1537.
- [12] Lee ST, Chu K, Jung KH, et al. Granulocyte colony-stimulating factor enhances angiogenesis after focal cerebral ischemia. *Brain Res*, 2005, 1058:120-124.
- [13] 徐丽丽, 胡永善, 吴毅, 等. 运动训练对大鼠局部脑缺血再灌注后血管生成素及其受体表达的影响. *中国运动医学杂志*, 2008, 27:568-570.
- [14] 于惠贤, 胡永善, 贾杰, 等. 运动训练调节 Tie-2/PI3K/AKT 通路促进脑缺血大鼠缺血区血管新生的研究. *中国运动医学杂志*, 2009, 5:521-525.
- [15] Whetstell WJ. Current concepts of excitotoxicity. *J Neuropathol Exp Neurol*, 1996, 55:1-3.
- [16] Leung LY, Tong KY, Zhang SM. Neurochemical effects of exercise and neuromuscular electrical stimulation on brain after stroke; a microdialysis study using rat model. *Neurosci Lett*, 2006, 397:135-139.
- [17] Griesbach GS, Gomez-Pinilla F, Hovda DA, et al. The upregulation of plasticity-related proteins following TBI is disrupted with acute voluntary exercise. *Brain Res*, 2004, 1016:154-162.
- [18] Yang RY, Wang PS, Wang SM, et al. Treadmill training effects on neurological outcome after middle cerebral artery occlusion in rats. *Neurol Sci*, 2003, 30:252-258.
- [19] Iwai M, Cao G, Yin W, et al. Erythropoietin promotes neuronal replacement through revascularization and neurogenesis after neonatal hypoxia/ischemia in rats. *Stroke*, 2007, 38:795-803.
- [20] Dienel GA, Cruz NF, Ball K, et al. Behavioral training increases local astrocytic metabolic activity but does not alter outcome of mild transient ischemia. *Brain Res*, 2003, 961:201-212.
- [21] 段淑荣, 王勋, 张璇. 康复训练对脑梗死大鼠梗死灶周围脑源性神经营养因子表达的影响. *中国临床康复*, 2004, 8:6931-6933.
- [22] Nudo RJ, Wise BM, SiFuentes F, et al. Neural substrates for the effects of rehabilitative training on motor recovery after ischemic infarct. *Science*, 1996, 272:1791-1794.
- [23] Biernaskie J, Szymanska A, Windle V, et al. Bi-hemispheric contribution to functional motor recovery of the affected forelimb following focal ischemic brain injury in rats. *Eur J Neurosci*, 1996, 21:989-999.
- [24] Fanny W, Silke K, Albrecht K, et al. Effects of skilled forelimb training on hippocampal neurogenesis and spatial learning after focal cortical infarcts in the adult rat brain. *Stroke*, 2007, 38:2833-2840.
- [25] Ally A, Maher TJ. Maher Endothelial NOS expression within the ventrolateral medulla can affect cardiovascular function during static exercise in stroked rats. *Brain Res*, 2008, 1196:33-40.
- [26] Engelmann M, Wolf G, Horn TF. Release patterns of excitatory and inhibitory amino acids within the hypothalamic supraoptic nucleus in response to direct nitric oxide administration during forced swimming in rats. *Neurosci Lett*, 2002, 324:252-254.
- [27] Purvis T, Cadilhac D, Donnan G, et al. Systematic review of process indicators; including early rehabilitation interventions used to measure quality of acute stroke care. *Int J Stroke*, 2009, 4:72-80.
- [28] Humm JL, Kozlowski DA, James DC, et al. Use-dependent exacerbation of brain damage occurs during an early post-lesion vulnerable period. *Brain Res*, 1998, 783:286-292.
- [29] Risedal A, Zeng J, Johansson BB. Early training may exacerbate brain damage after focal brain ischemia in the rat. *Cereb Blood Flow Metab*, 1999, 19:997-1003.
- [30] Tang Q, Yang Q, Hu Z, et al. The effects of willed movement therapy on AMPA receptor properties for adult rat following focal cerebral ischemia. *Behav Brain Res*, 2007, 181:254-261.

(修回日期:2010-06-20)

(本文编辑:吴倩)

补 遗

本刊于 2010 年 32 卷第 7 期发表的《脑卒中后肩关节功能障碍的循证康复治疗》一文的通信作者系北京大学第一医院物理医学与康复科王宁华教授,特此说明。

《中华物理医学与康复杂志》编辑部