

· 综述 ·

脑损伤后功能重组与临床康复方法

徐丽丽 吴毅 郑庆平 张蕙

脑功能重组是中枢神经病损后功能恢复的前提和基础,并与学习、记忆密切相关。近年来人们开始尝试用各种康复治疗方法,以促进神经功能的重组向着有利于功能恢复的方向发展,以使患者早日回归社会。本文主要综述近年来主要的康复治疗方法在促进大脑功能重组方面的作用,以探索最为有效的康复治疗手段。

脑损伤后脑功能重组发生的机制及动态演变过程

近年来,国内外有较多关于脑可塑性和功能重组发生机制的研究,提出了多种关于可塑性发生的理论:如突触功能的调整^[1]、远隔功能抑制的消除^[2]、突触芽生^[3]、神经胶质细胞对突触可塑性的影响^[4]等。神经可塑性的发生还与神经递质、神经生长抑制因子、神经营养因子等的作用密切相关。

脑损伤后,脑可塑性的发生和脑功能的重组是一个动态变化过程。Rijntjes^[5]提出,脑卒中后脑功能重组可以分成 4 个阶段:(1)第一阶段,即脑卒中后的即刻改变,整个神经网络都处于一种抑制状态,这与远隔功能抑制的理论相一致;(2)第二阶段,主要是未受损半球的增量调节和过度活动;(3)第三阶段,双侧半球运动相关区域的激活减低,在这一阶段,残存的神经网络正在建立新的平衡;(4)第四阶段,即脑卒中后恢复的慢性阶段。但目前对每个阶段具体的持续时间尚未达成共识,需要进一步的临床研究来确定。脑损伤后脑功能重组的动态变化提示,在脑卒中恢复的不同时期,应采取不同的康复措施,以促进脑功能的重组和运动功能的恢复。

功能训练对脑功能重组的作用

功能训练是脑卒中后功能恢复的重要治疗手段,对改善患者的运动功能和提高日常生活活动能力有着很重要的作用。研究表明,功能训练可以促进脑局部缺血后脑源性神经生长因子、突触蛋白和胰岛素样生长因子的表达^[6]。使用正电子发射断层照相术(positron emission tomography, PET)、功能性磁共振成像(functional magnetic resonance imaging, fMRI)可以通过运动时相应脑区血流量的改变来显示运动时皮质功能活动的情况^[7,8],为运动时脑功能重组的发生提供了客观的依据。

一、强制性运动疗法

强制性运动疗法是近年来引人注目的针对脑卒中后上肢功能障碍的一种新的康复训练技术。它通过限制患者健侧肢体的运动,并集中对患肢进行大量、重复的练习和日常生活相关的活动,逐渐增加难度以达到训练的目标,克服患肢的“习得性废用(learned non-use)”^[9]。Taub 等^[10]的研究发现,限制健侧肢体运动,而对患侧肢体进行强化训练,可以明显增加患肢的灵巧度,并且这种功能的改善可以转移到现实生活中,改善患者的日常生活活动能力。随访发现,治疗的效果可以持续到

治疗后 2 年或更久。

Kim 等^[11]使用 fMRI 对训练时脑功能的变化进行研究发现,强制性运动疗法可以激活对侧大脑半球的运动皮质,同侧的运动皮质和辅助运动区的激活也增加。在另一项 fMRI 研究中, Kononen 等^[12]发现,运动时损伤同侧的运动皮质和辅助运动区也有激活,并增加受损半球中央前回、运动前皮质区的脑血流,对侧大脑半球的额上回、双侧小脑血流也有增加,表明运动时相应大脑功能代表区的激活,提示发生脑功能重组的可能。

二、双侧肢体训练

双侧肢体训练强调在对脑卒中患者进行康复训练时,不应只注重训练偏瘫侧肢体,应同时对健侧和偏瘫侧肢体进行训练,通过双手完成一些协调性的动作,使偏瘫侧肢体的运动功能在健侧肢体的帮助下得到训练,运动功能得到恢复。有研究表明,健侧和偏瘫侧肢体同时进行训练时,双侧的相应肌肉同时被激活,从而可以激活未受损的大脑半球,使双侧大脑半球之间发生交叉反应,有利于受损侧大脑功能重组的发生^[13]。

在临床上,双侧肢体训练和强制性运动训练在应用上存在一定的矛盾。但是,目前的研究仅停留在脑功能重组的实验中,还缺乏两者严格的临床对照研究来比较两者的疗效。

电刺激对脑功能重组的促进作用

电刺激作为一种物理疗法已广泛应用于临床,对改善脑卒中患者的肢体功能及提高生活自理能力具有一定的促进作用。Pang 等^[14]的动物实验表明,电刺激可以减少脑内兴奋性神经递质谷氨酸的释放,减轻再灌注脑损伤,在不升高血压的条件下增加海马区毛细血管的血流量。何祥等^[15]的实验表明,电刺激还可改变脑血管的构筑,增加相应脑区血管网的密度。还有研究表明,电刺激可以通过刺激细胞增殖来促进脑损伤后纹状体的神经新生,并能够促进新生神经元的发育和成熟^[16]。电刺激体外培养的中枢神经细胞,可使神经细胞的突起呈现趋向性生长,延伸方向与刺激电极的方向大体一致;有的细胞还与同一方向远处细胞的轴突或树突相连接,表明电刺激可以使培养的神经细胞处于良好的生长状态^[17]。

此外,电刺激还可以调控神经生长相关基因的表达,延缓局部缺血再灌注后病损区胶质细胞源性神经营养因子(glial cell line-derived neurotrophic factor, GDNF)表达水平的降低^[18],并能够提高脑内脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF) mRNA 的水平,对神经生长起保护作用^[19]。Lee 等^[20]使用单光子发射计算机断层显像(single photon emission computed tomography, SPECT)观察针刺对脑血流的影响时发现,针刺可以增加梗死灶周边的缺血半暗带、同侧或对侧感觉运动皮质的血流量。Kimberley 等^[21]通过 fMRI 进行观察时发现,电刺激可使脑卒中患者同侧躯体感觉皮质的皮质强度指数显著增加。Wu 等^[22]对腕关节正中神经进行电刺激可使初

级躯体感觉皮质的拇指代表区扩大。这些实验都提示了电刺激可以促进脑损伤后脑功能的重组。

言语训练对脑功能重组的影响

失语症是脑卒中后主要功能障碍之一,影响患者的社会交往,也是脑卒中后发生抑郁的一个主要影响因素。Thulborn 等^[23]主要应用 fMRI 技术观察失语症患者康复治疗中脑功能的变化情况,发现言语功能恢复时,脑功能区的激活以右侧与损伤相对应的脑区为主,而 6 个月后,这种向右侧的偏移仍然存在。在另一项 fMRI 的研究中,Riecker 等^[24]证实,左侧内囊缺血性梗死后,构音障碍得以完全恢复的患者其右侧 Broca 区和 Wernicke 语言区明显激活,提示了皮质言语运动控制区的右移。

然而,在随后 Fernandez 等^[25]的研究中,脑卒中后失语症患者右侧额顶区一直处于激活状态,而在脑卒中后 1 年,患者的言语功能改善后,才观察到左半球的变化。提示右侧大脑半球的激活可能与去抑制有关,而左半球的变化可能与功能的长期改善有关。这些结果的差异可能与不同研究对象之间梗死面积、认知功能的损害、康复措施等不同有关。

丰富环境与卒中单元对脑功能重组的促进作用

丰富环境(enriched environment)是目前研究脑功能重组的一种实验方法,它是相对于通常饲养动物的标准环境而言的^[26]。在丰富环境中,动物的饲养环境空间增大,内置物体丰富而新奇,成员较多,不仅提供了多感官刺激和运动的机会,还赋予了相互间社交性行为的可能。丰富环境使用的笼子较大,每只笼子里有 8~12 只大鼠,笼子里设有各式各样的物体,如盒子、链子、滑梯、隧道、玻璃杯、筑巢材料等,并且每日更换,以保持新奇感。而相对于前者,又提出了贫瘠环境的概念,即每只笼子里不仅不设任何物体,而且只有 1 只大鼠。

丰富环境通过对各感官的刺激,可增加实验动物大脑齿状回新生神经元的数量,使突触分支和形成增加^[27];皮质躯体感觉运动回路重组,感觉运动和学习记忆功能得到增强。已有实验证实,在丰富环境中饲养的大鼠,其空间学习记忆能力增强,同时脑损伤后空间记忆的损害程度减轻,脑损伤的恢复加快^[28]。Matsumori 等^[29]的实验发现,在丰富环境中饲养的动物,脑损伤后齿状回的神经母细胞数量增加,并可以使缺血半暗区 N-乙酰神经氨酸阳性的细胞数也增加,Komitova 等^[30]的实验发现,丰富环境也可以促进脑局部缺血后大鼠室下区神经元的发生和分化。

因此,如果我们在康复实践中给患者提供丰富的环境(如在治疗室添置鲜亮颜色的物品以增加视觉刺激,在功能训练时播放背景音乐以增加听觉刺激),同时将脑卒中患者分组,以组为单位进行训练(如卒中单元),从而使患者之间能进行一定的社会交往,对增强患者训练的主动性、改善脑卒中后抑郁、促进认知功能恢复、提供社会支持、提高脑卒中患者在现实生活中处理复杂问题的能力以及促进脑卒中后功能的全面恢复将会有较大的帮助。脑卒中单元的回溯性研究证实,它能降低脑卒中患者的死亡率^[31],缩短住院时间和降低致残率等,由此还可减少住院费用,因此,是一个值得推广的康复治疗模式。

虚拟现实技术在促进脑功能重组方面的应用

虚拟现实技术(virtual reality)是近年来随着电脑多媒体技术的广泛应用而发展起来的,应用于临床多个领域,如虚拟内窥镜、计算机辅助手术治疗、手术的仿真与训练、医学教学等。虚拟现实技术也开始应用于康复领域,作为促进患者功能恢复的一种治疗手段。

虚拟现实系统主要由计算机主机、用来进行人机交互的界面、感知躯体运动的装置等构成。已有一些实验证明^[32,33],应用虚拟现实技术可以促使患者手部、上肢及下肢的功能恢复。You 等^[34]应用虚拟现实技术对一例 8 岁偏瘫儿童进行了康复训练,在训练前、后使用 fMRI 对其皮质的活动情况进行检查。治疗前,在运动患侧肘关节时,双侧的初级感觉运动皮质和损伤侧的辅助运动区都有明显的激活;治疗后,患者的手可以拿取物品、进食和穿衣,同时脑区的激活转移到了对侧的感觉运动皮质。同样 You 等^[35]对 10 例脑卒中患者进行了随机的对照研究,发现应用虚拟现实技术训练后,患者的运动功能有了明显的改善,运动时激活的脑区也由损伤同侧转移到了对侧的感觉运动皮质,提示脑功能重组的发生。

随着神经科学的发展,我们对脑可塑性和功能重组的认识不断深入。但是,不同实验的结果仍然有相互矛盾的地方。这就需要我们在临床实践中逐步探索,不断总结,发现一些确实可以促进脑卒中患者脑功能重组、运动功能较快恢复的有效康复措施。

参 考 文 献

- [1] 朱铺连. 脑卒中康复与神经康复机制. 中国康复理论与实践, 2003, 9: 129-132.
- [2] Seitz RJ, Azari NP, Knorr U, et al. The role of diaschisis in stroke recovery. Stroke, 1999, 30: 1844-1850.
- [3] 何祥, 张微. 中枢神经系统损伤后出芽的研究进展. 中国临床康复, 2003, 7: 3494-3495.
- [4] Vernadakis A. Glia-neuron intercommunications and synaptic plasticity. Prog Neurobiol, 1996, 49: 185-214.
- [5] Rijntjes M. Mechanisms of recovery in stroke patients with hemiparesis or aphasia; new insights, old questions and the meaning of therapies. Curr Opin Neurol, 2006, 19: 76-83.
- [6] Ploughman M, Granter-Button S, Chernenko G, et al. Endurance exercise regimens induce differential effects on brain-derived neurotrophic factor, synapsin-I and insulin-like growth factor I after focal ischemia. Neuroscience, 2005, 136: 991-1001.
- [7] Nelles G, Jentzen W, Jueptner M, et al. Arm training induced brain plasticity in stroke studied with serial positron emission tomography. Neuroimage, 2001, 13: 1146-1154.
- [8] 毕胜, 马林, 瓮长水, 等. 动态功能性磁共振成像在强制性使用运动疗法治疗卒中上肢偏瘫中的应用研究. 中国康复医学杂志, 2003, 18: 719-723.
- [9] Sunderland A, Tuke A. Neuroplasticity, learning and recovery after stroke: a critical evaluation of constraint-induced therapy. Neuropsychol Rehabil, 2005, 15: 81-96.
- [10] Taub E, Uswatte G, King DK, et al. A placebo-controlled trial of constraint-induced movement therapy for upper extremity after

- stroke. *Stroke*, 2006, 37: 1045-1049.
- [11] Kim YH, Park JW, Ko MH, et al. Plastic changes of motor network after constraint-induced movement therapy. *Yonsei Med J*, 2004, 45: 241-246.
- [12] 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 Metab*, 2005, 25: 1668-1674.
- [13] Cauraugh JH, Summers JJ. Neural plasticity and bilateral movements: A rehabilitation approach for chronic stroke. *Prog Neurobiol*, 2005, 75: 309-320.
- [14] Pang J, Itano T, Sumitani K, et al. Electroacupuncture attenuates both glutamate release and hyperemia after transient ischemia in gerbils. *Am J Chin Med*, 2003, 31: 295-303.
- [15] 何祥, 杨溪瑶, 陈宪英, 等. 双侧电刺激对脑卒中后大鼠血管构筑的改变. *中国临床康复*, 2003, 7: 762-763.
- [16] Yang ZJ, Shen DH, Guo X, et al. Electroacupuncture enhances striatal neurogenesis in adult rat brains after a transient cerebral middle artery occlusion. *Acupunct Electrother Res*, 2005, 30: 185-199.
- [17] 徐永琦, 卢荣华, 杨键, 等. 中枢神经细胞培养中电刺激的实验研究. *中国康复理论与实践*, 2002, 8: 664-665.
- [18] Wei G, Huang Y, Wu G, et al. Regulation of glial cell line-derived neurotrophic factor expression by electroacupuncture after transient focal cerebral ischemia. *Acupunct Electrother Res*, 2000, 25: 81-90.
- [19] Liang XB, Liu XY, Li FQ, et al. Long-term high-frequency electroacupuncture stimulation prevents neuronal degeneration and up-regulates BDNF mRNA in the substantia nigra and ventral tegmental area following medial forebrain bundle axotomy. *Brain Res Mol Brain Res*, 2002, 108: 51-59.
- [20] Lee JD, Chon JS, Jeong HK, et al. The cerebrovascular response to traditional acupuncture after stroke. *Neuroradiology*, 2003, 45: 780-784.
- [21] Kimberley TJ, Lewis SM, Auerbach EJ, et al. Electrical stimulation driving functional improvements and cortical changes in subjects with stroke. *Exp Brain Res*, 2004, 154: 450-460.
- [22] Wu CW, van Gelderen P, Hanakawa T, et al. Enduring representational plasticity after somatosensory stimulation. *Neuroimage*, 2005, 27: 872-884.
- [23] Thulborn KR, Carpenter PA, Just MA. Plasticity of language-related brain function during recovery from stroke. *Stroke*, 1999, 30: 749-754.
- [24] Riecker A, Wildgruber D, Grodd W, et al. Reorganization of speech production at the motor cortex and cerebellum following capsular infarction: a follow-up functional magnetic resonance imaging study. *Neurocase*, 2002, 8: 417-423.
- [25] Fernandez B, Cardebat D, Demonet JF, et al. Functional MRI follow-up study of language processes in healthy subjects and during recovery in a case of aphasia. *Stroke*, 2004, 35: 2171-2176.
- [26] Will B, Galani R, Kelche C, et al. Recovery from brain injury in animals: relative efficacy of environmental enrichment, physical exercise or formal training (1990-2002). *Prog Neurobiol*, 2004, 72: 167-182.
- [27] Diamond MC, Law F, Rhodes H, et al. Increases in cortical depth and glia numbers in rats subjected to enriched environment. *J Comp Neurol*, 1966, 128: 117-126.
- [28] Dahlqvist P, Ronnback A, Bergstrom SA, et al. Environmental enrichment reverses learning impairment in the Morris water maze after focal cerebral ischemia in rats. *Eur J Neurosci*, 2004, 19: 2288-2298.
- [29] Matsumori Y, Hong SM, Fan Y, et al. Enriched environment and spatial learning enhance hippocampal neurogenesis and salvages ischemic penumbra after focal cerebral ischemia. *Neurobiol Dis*, 2006, 22: 187-198.
- [30] Komitova M, Zhao LR, Gido G, et al. Postischemic exercise attenuates whereas enriched environment has certain enhancing effects on lesion-induced subventricular zone activation in the adult rat. *Eur J Neurosci*, 2005, 21: 2397-2405.
- [31] 张亚清, 温森, 马锐华, 等. 卒中单元治疗对急性脑卒中患者病死百分比的影响. *中国康复医学杂志*, 2005, 20: 284-285.
- [32] Deutsch JE, Merians AS, Adamovich S, et al. Development and application of virtual reality technology to improve hand use and gait of individuals poststroke. *Restor Neurol Neurosci*, 2004, 22: 371-386.
- [33] Holden MK. Virtual environments for motor rehabilitation: review. *Cyberpsychol Behav*, 2005, 8: 187-211.
- [34] You SH, Jang SH, Kim YH, et al. Cortical reorganization induced by virtual reality therapy in a child with hemiparetic cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol*, 2005, 47: 628-635.
- [35] You SH, Jang SH, Kim YH, et al. Virtual reality-induced cortical reorganization and associated locomotor recovery in chronic stroke: an experimenter-blind randomized study. *Stroke*, 2005, 36: 1166-1171.

(修回日期: 2006-10-18)

(本文编辑: 松 明)

· 消息 ·

书 讯



武汉市中西医结合医院针灸科主任、副主任医师、硕士生导师张红星博士主编的《实用颈椎病防治指南》一书已于 2005 年 10 月由湖北科学技术出版社出版发行, 现已第 3 次印刷。

该书内容丰富、系统全面、条理清晰、语言精炼、图文并茂、可读性强, 以中西医理论作为指导, 介绍的方法主要为针对颈椎病的非手术疗法, 实用性强。该书是专门论述颈椎病治疗与康复的一部著作, 可供从事颈椎病研究的人员作为临床、教学及科研重要参考用书, 同时也适合广大医学院校学生、颈椎病患者及其家属参考。

该书定价为 20 元/本, 邮购联系地址: 430022 湖北省武汉市中山大道 215 号武汉市中西医结合医院针灸科; 联系人: 刘丽华; 联系电话: 027-85332281。