

· 继续教育园地 ·

神经系统可塑性的理论与实践

吴毅 刘昱

可塑性是指神经系统在结构或功能上发生动态变化以适应不断改变的内外环境的特性,这一特性体现在神经系统的发育过程中、动物的学习和技能训练过程中以及体现在神经系统损伤后的代偿和修复过程中,并且神经可塑性作为一项基础理论在康复医学领域中具有非常重要的理论和实践意义。

神经系统可塑性理论的发展

许多世纪以来,关于中枢神经系统损伤后必然会导致某些功能永久性丧失的悲观观点一直在生物医学界占有统治地位。造成这一结果的主要原因包括:第一有实验证明,中枢神经系统似乎是“无法再生”的;第二人们认为大脑特定部位严格负责某一特定功能,当该部位损伤后,其相应功能也就会随之消失,而大脑其它部位无法取代失去的功能。然而一些早期研究发现,部分中枢神经损伤患者的家属由于并不知道大脑损伤后“功能不能恢复”的理论,而继续积极地对患者进行治疗并最终取得很好的康复疗效,故原有的理论在现实中被证实是不准确的。

随着时代发展,大量科学研究也表明中枢神经系统损伤后丧失的功能是可以得到一定程度恢复的,如有学者曾破坏实验犬的某些皮质区引起功能缺陷,但是发现随着时间的推移,实验犬功能明显恢复;还有学者通过实验造成猴中央前回脑区损伤,经过训练后能够部分恢复运动功能。为了解释该现象,人们相继提出一些理论或假说,各有侧重地阐述了功能恢复的种种可能机制。在这些理论中,神经可塑性理论最受关注也最为重要。Bethe(1930年)等首先提出了中枢神经系统可塑性的概念,他认为神经系统可塑性是指生命机体适应发生的变化以及应付生活中危险的能力,并认为这也是中枢神经系统受到打击后重新组织以保持适当功能的基础。他在实验中观察了两栖类动物在被去除1~3个肢体后的功能恢复情况,发现实验动物可以通过调整以新的方式继续运动。他根据这些结果认定,人和高等脊椎动物之所以具有高度的可塑性,不是由于神经再生,而是由于动态的功能重组或适应的结果。Luria(1969)等重新提出并最后完善了功能重组的理论,认为受伤后脑的残留部分通过功能重组,以新的方式代偿已丧失的功能,并认为在此过程中,特定的康复训练具有重要作用。他们将功能重组划分为系统内功能重组和系统间功能重组两部分:(1)系统内重组是指同一系统内相同水平或不同水平间出现代偿,如由病灶周围组织代偿或由病灶以上或以下结构来代偿等;(2)系统间重组是指由另一个原先在功能上完全不同的系统来代偿,如由皮肤的触觉来代偿视觉等。

神经系统可塑性理论的依据

目前研究表明,除海马齿状回等区域的损伤可通过自身神经干细胞分化补充外,绝大部分区域的神经细胞死亡后确实不

能再生,这也是中枢神经系统损伤后康复治疗的最大难点所在。目前研究发现,不能再生的观点并不适用于神经轴突、树突及突触连接上。对动物脑皮质研究后发现,脑神经细胞体只占皮质体积的3%,而树突、轴突及神经胶质占到皮质容积的97%。当部分神经细胞死亡时,存活细胞中丰富的轴突可以代偿这种损失,因为丧失的轴突可由大量完好的轴突通过侧支长芽的方式来取代。

另外,中枢神经系统可塑性理论在人和动物身上均已得到较好证明,典型的病种就是多发性硬化症,此病是一种慢性进行性脱髓鞘疾病,其临床特点是病情反复发作,但患者病情能自行缓解,尤为值得注意的是患者病情缓解是在有明显、确定的病理学异常基础上发生的。在缓解期间,患者实际的病理变化要比临床症状严重许多,其生前的磁共振成像及死后的尸检结果均证明了这一点。由于该种疾病在发展过程中,髓鞘的再生是很有限的,因此推测其缓解是由于残存的有髓神经纤维发生了其它精细变化的结果。现已证实,这种改变是此病在发生脱髓鞘后,其轴突出现明显重塑现象,沿轴突在离子通道上发生精细的亚细胞水平的重新组织,从而构成了自发功能恢复的基础。

还有一个中枢神经功能重组的案例,如一位美国教授在66岁时因脑干梗死而出现严重临床症状,其锥体束有接近93%的结构被破坏,其在渡过急性期后每天接受3h的康复训练并积极参与家庭治疗,他还为自己想出许多特殊的训练作业,如每天洗碗(手有痉挛时就在温水中洗)等,起初完成这项动作要耗费数小时时间,另外即使健侧手可以写字,他也坚持用患手打字,最初他很难将手指放在所需键位上,以后虽能完成该动作,但速度缓慢且错误较多。该患者通过不懈努力后终于能够完成打字任务,并逐渐恢复全日工作(持续3年时间),最后在步行攀登9000英尺高山峰时死于心肌梗死(死时年龄为72岁)。尸检时发现,该患者锥体束病变严重,只有约3%的部分保留完好,但就在这如此少的锥体束情况下,他却能恢复全日工作,并能步行爬山,可见中枢神经系统可塑性具有多么巨大的潜力。

神经系统可塑性的表现形式

中枢神经系统损伤后由于可塑性的存在使丧失的功能得以不同程度的恢复,但神经系统究竟通过何种方式实现功能恢复,即可塑性的主要表现形式有哪些,在较长的一段时间内并不为人们所知,这也引起很多学者们的强烈兴趣,由此进行了大量的研究工作。目前较为公认的神经可塑性主要表现形式有以下几方面。

一、轴突长芽

轴突长芽有两种形式,一种为再生长芽,即从损伤轴突的断端向损伤区生长,重新支配去神经支配的组织。但由于生长速度缓慢、距离长,轴突断端往往没有达到损伤区而该区就被生长迅速的神经胶质形成胶质瘢痕所占据,以致断端进入损伤区受阻,无法恢复神经支配;另一种为侧支发芽,即从靠近损伤区

的正常轴突向侧方伸出分支支配损伤组织,由于轴突本身正常且距离损伤区较近,因此轴突侧支发芽可以迅速到达损伤区,恢复其神经支配。目前认为成人神经组织受损后主要以侧支再生为主,即损伤区邻近的正常神经元侧支发芽,向靶组织或其它神经元延伸,从而形成新的神经突触联系。

二、突触传递效率的改变

当某部分神经组织损伤导致靶组织神经支配减少时,那么在突触前水平,支配该区域的其它残留神经轴突末梢会不断扩大,从而增大信息传递面积,同时该神经末梢释放的神经递质的量也将增多;在突触后水平,靶组织细胞膜的通透性和敏感性均增加,相应的神经递质受体分布范围也不断扩大,如出现在以前未分布的区域中;在突触间隙方面,机体破坏和灭活神经递质的机制减弱或失效。这些变化共同导致突触传递效能增强,减轻由于神经损伤所致的功能障碍。

三、潜伏通路的开放

潜伏通路是指在发育过程中已经存在、但在正常情况下不起主导作用的神经通路,在主导通路损伤后其功能才得以显现。有学者在观察实验猴头眼协调控制实验中发现,其颈部本体感受器在迷路反射途径被破坏后发挥了控制头眼协调运动的主导作用。

四、损伤区周围组织的功能重组

有学者先利用电刺激找出实验猴运动皮质中负责拇指屈曲的部位,然后破坏该区及对侧引起拇指屈曲的相应皮质,猴子的拇指屈曲能力丧失。经过一段时间训练后,实验猴恢复了拇指屈曲功能,此时脑电检查显示实验猴损伤皮质周围细胞激活,使拇指再次恢复屈曲功能;再一次破坏控制拇指屈曲的皮质部位,其丧失的功能经一段时间训练后又再次恢复,而相应的皮质代表区又扩大至二次损伤后的皮质周围区域。由此说明,实验猴拇指屈曲功能的恢复是病灶周围未受损皮质功能重建的结果,并且该皮质功能重建的效果受康复训练影响。

五、损伤区对侧相应部位的功能重组

有学者将猴子一侧脊髓椎体束切断后,用同侧皮质注射放射性标记氨基酸的方法观察实验猴在不同时期颈、胸、腰、骶脊髓组织切片的变化。两只猴子的椎体束分别被切断 80% 和 85%,另设一实验猴作为对照。3 个月后,在绝大部分同侧皮质脊髓束切片上,均未发现放射性标记的氨基酸增多,而在存活 18 个月的猴子 C₈ 和 T₁ 部分发现有标记物出现。切片中的许多大核周体被广泛的放射性氨基酸标记。根据阳性神经元的定位及大小,可推断这是由于失去对侧锥体束支配和控制的手运动功能神经元发生了选择性的突触后标记,这些标记物来自同侧皮质。此实验表明,突触重组的发生导致一条新的同侧皮质运动神经元传导通路形成。

此外,临床上对难治的癫痫患者进行胼胝体切断后发现,患者肢体运动和日常生活能力在一段时间后均能恢复到基本正常的程度。对一侧大脑半球切除的患者研究后证实了双侧神经功能支配的存在,如 Glass 曾报道,有患者因严重癫痫发作而切除左侧大脑半球后,其右侧肢体部分运动功能可自然恢复,言语能力仍有保留,经过康复训练后右手能够恢复部分功能。

神经系统可塑性与临床实践

由于脑可塑性的存在,中枢神经系统在损伤后可有所恢复,

但是在不同个体中,其恢复的程度是不同的。寻找影响神经系统可塑性的因素,创造利于增大可塑性的因素,控制不利于可塑性的因素,均具有重要的临床实际意义。

目前临床将中枢神经系统损伤后划分为四个阶段:①急性期,为损伤 48 h 以内;②伤后早期,为伤后 3 d~3 个月;③后期,为伤后 3 个月~2 年;④晚期,为伤后 2 年以上。在不同时期有各种不同的因素影响脑可塑性,从而直接影响了神经组织损伤后的功能恢复。

一、急性期

神经系统损伤后的神经功能障碍与神经细胞损伤的数量及定位有直接关系,尽量减少神经细胞的损伤不仅可减轻神经功能障碍的程度,而且有助于损伤区域神经细胞网络的重建。在急性期,损伤不仅直接造成病灶区神经细胞死亡,而且由于病灶周围水肿的存在以及反应性血管痉挛,进一步加重了神经系统损伤。因此,临床上此期主要采用药物防止神经细胞死亡,以减少损伤区的面积。常用的药物治疗有二类:①保护神经细胞药物,自由基和钙超载是神经系统损伤时造成神经细胞死亡的主要原因,自由基清除剂和钙离子拮抗剂等可以清除自由基和有效抑制钙超载,因此常被用于挽救损伤的神经细胞;②防止血管痉挛、改善微循环灌注药物,当中枢神经系统损伤后,内源性吗啡类物质产生增多,引起血管痉挛,从而使损伤区缺血、缺氧更加严重。应用类吗啡类物质拮抗剂可以对抗血管痉挛、增加损伤区血液供应。

二、伤后早期

急性期过后,神经系统功能逐渐恢复,新的血管开始形成,轴突再生此时也已出现,并逐步形成新的神经细胞网络,残存的神经细胞开始发生一系列的变化以适应损伤后新的环境。在这一时期内,有众多因素影响和决定着中枢神经系统的转归,其中较重要的因素包括以下方面。

1. 神经营养因子:神经营养因子是神经细胞发育和生长所必需的环境因子,其在伤后早期的作用包括保护神经细胞、促进神经细胞生长及轴突发芽、促进受损功能恢复等。目前一些重要的神经营养因子,如神经生长因子已广泛应用于临床,以改善患者的预后。

2. 康复训练:功能缺损动物必须通过学习、适应新的运动方式或技巧,以便能充分代偿缺失的功能。这些代偿方式的形成可以明显地引起受损及完整脑半球组织发生相应改变,而这些脑结构的改变又反过来增强了行为方式的变化。随着时间及体验的逐步进行,行为方式与中枢神经系统之间这种连续不断的相互作用为机体功能改善提供了丰富资源。有研究表明,新生神经突触数量以脑缺血损伤后复杂运动训练组最多,其次为单纯缺血组及正常动物训练组,而以不参加训练的正常动物组最少。突触类型在单纯缺血组中以单突触为主,而缺血训练组及单纯训练组则以多树突-轴突突触为主。另外,近期还有研究表明,如伤后早期给予适当的康复训练,可促进患者功能恢复到更理想水平。

3. 神经干细胞移植:神经干细胞移植是当前中枢神经系统损伤后研究的热点。移植后的神经干细胞具有向病变部位迁移的特性,随后分化为特异性细胞。脑室内移植的神经干细胞可通过血脑屏障迁移至脑实质中并与宿主细胞在形态结构及功能上形成良好整合,参与宿主神经网络形成。在神经干细胞移植

中,移植时机的把握非常重要,一般采用延期移植。延期移植指不是在伤后即刻,而是在受伤后延至宿主产生神经营养因子和轴突生长促进因子最多时才进行移植,亦即在伤后 8~10 d 左右开始移植。神经干细胞修复损伤的机制可能包括:在宿主受体和干细胞分化而来的神经细胞间形成突触联系;为轴突的再生提供基质;分泌必需的神经营养因子;帮助无髓或新生轴突形成髓鞘。神经干细胞移植虽然还处于实验研究阶段,但其多向分化的特性及改善病灶微环境的作用使其具有广阔的临床应用前景。

三、伤后晚期和后期

在受伤后晚期和后期,中枢神经系统损伤患者的情况基本趋于稳定,但这并不意味着临床工作的结束,而是更加长期和艰巨康复工作的开始。坚持进行康复治疗及日常功能训练对患者功能恢复具有深远影响。因为即使是在损伤发生许多年后进行康复训练,也可以不同程度地改善患者的功能状态。在此阶段中,让患者处于变换的复杂环境中,去不断完成新的功能任务。复杂的环境可以给患者提供类似个体及群体生活的特有氛围,在一定程度上表现其交往的社会性;通过完成丰富的运动训练,使患者学习及实践的经验不断积累,从而促使其整体功能得到最大程度的康复;同时结合应用一些有利于神经再生的药物,如神经营养因子、神经节苷脂等,均有助于患者功能的康复;另外患者的心理状态、家庭和社会的理解及支持对患者的功能康复也具有重要影响作用。

参 考 书 目

- [1] 缪鸿石. 中枢神经系统(CNS)损伤后功能恢复的理论(二). 中国康复理论与实践,1996,1:1-5.
- [2] 缪鸿石. 中枢神经系统(CNS)损伤后功能恢复的理论(一). 中国康复理论与实践,1996,1:1-5.
- [3] Glees P, Cole J, Whitty CW, et al. The effects of lesions in the cingu-

- lar gyrus and adjacent areas in monkeys. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1950, 13: 178-190.
- [4] 王茂斌, 主编. 脑卒中的康复医疗. 北京: 中国科学技术出版社, 2006: 22-29.
- [5] Jones TA, Chu CJ, Grande LA, et al. Motor skills training enhances lesion induced structural plasticity in the motor cortex of adult rats. J Neurosci, 1999, 19: 10153-10163.
- [6] Fabisch W, Glees P, Macmillan AL. Hemispherectomy for the treatment of epilepsy in infantile hemiplegia, a review and a case report. Monat fur Psc Neur, 1955, 130: 385-405.
- [7] 贾子善, 李聪元, 闫桂芳, 等. 康复治疗对脑卒中患者脑的结构可塑性的影响. 中华物理医学与康复杂志, 2004, 26: 634-636.
- [8] 廖维靖. 脑损伤及功能重组的研究. 中国康复医学杂志, 2006, 21: 195-196.
- [9] Meintzschel F, Ziemann U. Modification of practice-dependent plasticity in human motor cortex by neuromodulators. Cerebral Cortex, 2006, 16: 1106-1115.
- [10] Dong Y, Dobkin BH, Cen SY, et al. Motor cortex activation during treatment may predict therapeutic gains in paretic hand function after stroke. Stroke, 2006, 37: 1552-1555.
- [11] Deutsch A, Granger CV, Heinemann AW. Poststroke rehabilitation: outcomes of inpatient rehabilitation facilities and subacute rehabilitation programs. Stroke, 2006, 37: 1477-1482.
- [12] Bowden MG, Balasubramanian CK, Neptune RR, et al. Anterior-posterior ground reaction forces as a measure of paretic leg contribution in hemiparetic walking. Stroke, 2006, 37: 872-876.
- [13] Krakauer JW. Motor learning: its relevance to stroke recovery and neurorehabilitation. Curr Opin Neur, 2006, 19: 84-90.
- [14] Frontera WR, Fuhrer MJ, Jette AM, et al. Rehabilitation medicine summit: building research capacity. J Head Traum Rehab, 2006, 21: 1-7.

(收稿日期: 2007-03-19)

(本文编辑: 易 浩)

· 研究简报 ·

模拟移动电话微波辐射对大鼠离体皮质神经细胞的过氧化损伤

高峰 宋水江

【摘 要】 目的 探讨模拟移动电话微波辐射对大鼠离体皮质神经细胞的脂质过氧化损伤作用。**方法** 在对新生大鼠(出生 0~1 d)大脑皮质神经细胞进行原代培养的基础上,采用频率 900 MHz、功率密度 0.05 mW/cm² 的模拟移动电话微波对其辐射 4, 8, 12, 16, 20 及 24 h, 然后继续培养 24 h, 在微波辐射结束后即刻和再培养 24 h 时分别测定细胞超氧化物歧化酶(SOD)活性及丙二醛(MDA)含量, 选用四唑盐(MTT)比色法测定细胞增殖活性。**结果** 皮质神经细胞经模拟移动电话微波辐射 12 h 后, 其 MDA 含量[(2.32 ± 0.29) μmol/g] 明显增高, 与对照组[(1.84 ± 0.28) μmol/g] 比较, 差异具有统计学意义($P < 0.05$); 且随着微波辐射时间的延长, 皮质神经细胞 MDA 含量也逐渐升高, SOD 活性降低较缓慢, 在微波辐射 20 h 后为[(1.60 ± 0.24) × 10³ U/g], 较对照组[(1.91 ± 0.40) × 10³ U/g] 明显下降, 差异具有统计学意义($P < 0.01$)。皮质神经细胞增殖活性在微波辐射 12 h 后为(0.45 ± 0.02), 较相应对照组(0.51 ± 0.03) 明显降低, 差异具有统计学意义($P < 0.01$), 并且随着微波辐射时间的延长而呈现一定的剂量依赖关系。微波辐射后细胞经再培养 24 h 后, 发现微波辐射 8 h 组 SOD 活性明显增高, 同相应对照组比较, 差异具有统计学意义($P < 0.05$); 微波辐射 20 h 组 SOD 活

作者单位: 310009 杭州, 浙江大学医学院附属第二医院神经内科

通讯作者: 宋水江, Email: shuijiangs@yahoo.com.cn