

· 综述 ·

血管性痴呆康复治疗的研究进展

董军涛 林阳阳 燕铁斌

血管性痴呆 (vascular dementia, VD) 是由多种脑血管疾病所导致的严重认知功能障碍综合征。目前我国 60 岁以上人群 VD 的患病率约 0.9%, 仅次于阿尔茨海默病, VD 患者存在记忆、注意、执行功能或语言等认知障碍, 严重影响着其日常生活, 同时也给家庭和社会带来沉重负担^[1]。目前, 临床上常采用多奈哌齐、吡拉西坦、尼麦角林、维生素 E、维生素 C 和银杏叶制剂等药物进行治疗, 但疗效并不理想, 且有不同程度的不良反应^[2]。临床研究已证实, 康复治疗可促进患者认知功能恢复, 但有关其作用机制的研究较少, 近年来已引起国内外研究者的广泛关注^[3]。本文对近年来利用物理因子、运动训练、高压氧及中医学治疗 VD 的研究现状做一综述, 旨在从康复医学角度为治疗该病提供更多理论依据。

物理因子

一、脑深部电刺激

脑深部电刺激 (deep brain stimulation, DBS) 已经发展成为传统的、具有立体定向功能的治疗手段之一, 其是神经外科中常用毁损手术的替代方法。DBS 具有可逆性和可调性的特点, 大大降低了手术的致残率。该技术最初应用于治疗运动障碍疾病, 常选用的靶点位置为丘脑、苍白球和丘脑底核, 近年来, DBS 的治疗范围已经拓展到癫痫、肌张力障碍及丛集性疼痛等多种疾病中^[4]。国外有许多学者认为, DBS 未来可能会被应用于治疗痴呆患者的记忆障碍, 但目前仍以动物模型研究为主, 其作用机制可能与特殊神经递质的释放及神经可塑性有关^[5]。Chen 等^[6]采用 Morris 水迷宫研究 DBS 对痴呆大鼠记忆功能的影响, 结果发现接受 DBS 痴呆大鼠的记忆功能明显优于对照组和安慰剂组, 证实了 DBS 的有效性。Stone 等^[7]研究发现, DBS 能促进大鼠海马齿状回神经元再生。国内有学者认为, DBS 的作用机制可能与上调尼氏小体及神经生长因子的含量有关^[8]。随着纳米技术的出现和功能影像技术的不断进步, 相信 DBS 的作用机制将会被进一步阐释, 其必将被应用于更加广泛的领域。

二、重复经颅磁刺激

经颅磁刺激 (transcranial magnetic stimulation, TMS) 是 Barker 等人于 1985 年首先创立的一种皮质刺激方法, 其具有无痛、无损伤、操作简便、安全可靠等优点, 在临床上得到了广泛应用。重复经颅磁刺激 (repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS) 是在 TMS 基础上发展起来的一项新型神经电生理技术。临床上, rTMS 除应用于兴奋运动皮质、观察运动诱发电位外, 还可用于定位癫痫患者语言中枢、评估认知障碍等^[9]。Emara 等^[10]研究发现, rTMS 能促进脑卒中患者肢体运动功能障碍恢

复, 但有关 rTMS 治疗 VD 的相关研究较少。Wang 等^[11]分别从 mRNA、蛋白质水平及形态学方面探究 rTMS 对 VD 大鼠海马 CA1 区脑源性神经营养因子、谷氨酸受体-1 及突触素表达水平的影响, 结果发现, 低频、高频 rTMS 均能促进上述物质表达, 且治疗后痴呆大鼠水迷宫的逃逸潜伏期明显缩短, 通过原平台的游泳距离占运动总距离的百分比明显增加, 说明 rTMS 的主要作用机制是影响突触可塑性。Ma 等^[12]研究发现, 由年龄所致的认知减退与海马区结构的突触可塑性密切相关, 低频 rTMS 可以通过调节脑源性神经生长因子参与的信号传导通路来改变突触可塑性, 进而影响认知功能。国内有文献报道, rTMS 能通过调节海马齿状回中间神经元的功能状态, 进而提高颗粒细胞的兴奋性, 增强长时程增强的诱导幅度^[13]。rTMS 可通过不同刺激频率对皮质产生兴奋或抑制作用, 在认知障碍的康复方面具有很大潜力, 但其对脑代谢及脑血流量、脑组织病理生理改变及安全性等方面的影响有待于进一步研究。

三、功能性电刺激

功能性电刺激 (functional electrical stimulation, FES) 是利用一定强度的低频脉冲电流, 通过预先设定的程序来刺激一组或多组肌肉, 从而诱发肌肉运动或模拟正常的自主运动, 以达到改善或恢复被刺激肌肉或肌群功能的目的^[14]。20 世纪 60 年代, FES 开始被应用于脑卒中运动障碍康复, 其主要目的是作为一种“支具”来替代丧失的神经功能, 以恢复偏瘫肢体的功能活动^[15]。应用 FES 时, 要求被刺激的肢体具备完整的神经传导通路, 即运动障碍是由中枢神经系统 (脑和脊髓) 损伤所导致, 其特点是可以产生即刻的功能性活动。大量基础和临床研究证实, FES 能促进脑卒中后运动功能恢复^[16-17]。国内已有学者报道, 信号式 FES 治疗可促进脑卒中患者的神经功能恢复, 从而改善情绪障碍, 提高认知功能^[18]。然而, FES 用于 VD 治疗的基础和临床研究较少。Ke 等^[19]在研究不同形式运动训练对脑梗死大鼠运动障碍的影响时, 发现 FES 诱导产生的非自主运动, 可明显减小脑梗死面积, 提高梗死侧海马脑源性生长因子的表达量^[20]。脑源性生长因子能改善神经可塑性, 在学习记忆的形成中发挥重要作用, 所以, FES 能否通过上调大鼠海马区脑源性生长因子的表达水平, 从而引起海马区神经可塑性发生变化, 进而改善 VD 大鼠的学习记忆能力, 可能会成为新的研究课题之一。

运动训练

临床研究证实, 运动训练不仅可以提高健康人群的认知水平, 还可以显著改善因脑卒中、脑外伤、阿尔茨海默病和帕金森病等所致的认知障碍^[21]。有基础研究发现, 运动训练可以促进 VD 大鼠海马及皮质区脑源性生长因子的表达水平, 有利于神经元存活, 并能改善突触可塑性, 如促进长时程增强的形成等^[22]。Langdon 等^[23]将制作 VD 模型后的大鼠分为模型组、假

DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2015.05.025

基金项目:国家自然科学基金资助项目(81171863)

作者单位:510120 广州, 中山大学孙逸仙纪念医院康复医学科

通信作者:燕铁斌, Email:dr.yan@126.com

手术组和治疗组,治疗组接受运动训练,模型组则保持静止状态,术后第 16 周,与假手术组比较,模型组和治疗组的学习记忆能力均明显下降,而术后第 16 周、第 24 周的行为学检测发现,治疗组的认知水平明显高于模型组。形态学上,治疗组大鼠海马 CA1 区神经元胞体的大小更接近假手术组,仅数量相对减少,提示运动训练不仅能增加海马 CA1 区神经元的数目,还有利于保持神经细胞形态的稳定。Wang 等^[24]研究发现,运动训练可以上调胰岛素降解酶的表达水平,促进 β -淀粉样蛋白降解,从而减少海马区 β -淀粉样蛋白的聚集和沉淀,改善 VD 大鼠的认知功能。国内也有学者认为,提高血红素氧合酶-1 mRNA 的表达水平可能是运动训练改善 VD 的作用机制之一^[25]。此外,也有学者认为,运动训练可以增加脑部的血液供应量,促进大脑皮质、小脑及海马等脑区的血管再生^[26]。

高压氧

高压氧治疗是指患者在高于 1 个大气压的环境里吸入 100% 的纯氧,从而达到治疗疾病的过程。目前高压氧已广泛应用于各种缺血缺氧性疾病的治疗过程中,且均取得了显著的治疗效果。基础研究发现,高压氧治疗可以改善 VD 大鼠的学习记忆功能^[27]。其可能的作用机制如下:①抑制海马神经细胞凋亡,减少脑梗死的体积^[28];②提高脑损伤部位的氧分压,改善缺氧状态,促进脑代谢;③提高血脑屏障的通透性,提高药物的有效利用率;④促进侧支循环形成,保护“缺血半暗区”内的神经细胞,增加神经细胞间的突触传递,促进神经功能恢复^[29];⑤降低脑血管通透性,减少渗出,改善微循环^[30]。Zhang 等^[31]研究发现,经过高压氧治疗后,VD 大鼠梨状皮质的局部脑血流量明显增加,通过免疫组化技术发现该区域巢蛋白的表达水平明显升高,双皮素阳性细胞主要集中于杏仁核至嗅裂的表面细胞层,表明改善 VD 大鼠脑部血液供应、促进梨状皮质神经再生可能是高压氧治疗 VD 的作用机制之一。

中医学

一、针灸治疗

针灸作为具有中国特色的传统治疗方法之一,已被长期应用于脑卒中、脑外伤、老年性痴呆、VD 等神经疾患的临床康复中^[32-33]。He 等^[34]通过电生理研究发现,电针刺激大鼠肢体“足三里”、“三阴交”可提高其海马齿状回颗粒细胞的兴奋性,增强海马穿通纤维-齿状回通路场电位波幅,降低长时程增强的诱导阈值,增强神经可塑性。Zhao 等^[35]认为针灸可通过上调 VD 大鼠脑组织内己糖激酶、丙酮酸激酶和葡萄糖-6-磷酸脱氢酶的活性,进而影响能量代谢系统,从而改善痴呆大鼠的认知功能。Zhu 等^[36-37]研究发现,经过电针治疗的 VD 大鼠,其海马 CA1 区凋亡蛋白的表达水平明显低于对照组,因而推测电针可能是通过抑制锥体细胞的凋亡,从而发挥治疗作用。此外,电针治疗还能上调海马区雷帕霉素靶蛋白、真核细胞起始因子的表达水平。He 等^[38]认为,电针治疗改善 VD 大鼠认知功能的机制可能与减少脑组织及血浆中一氧化氮含量,增强自由基清除能力有关。Wang 等^[39]研究发现,艾灸可以调控 VD 大鼠海马区血管内皮生长因子及其受体、成纤维细胞生长因子及其受体的表达水平,刺激有关部位血管再生,进而促进脑神经损伤修复。

二、中药治疗

中药治疗对 VD 康复具有独特作用,近年来已引起较多学者的兴趣,特别是有关中药作用机制的研究。Liu 等^[40]研究认为,服用“补肾健脑方”治疗后,VD 大鼠的学习记忆能力明显改善,机制可能是其增加了大脑皮质和海马区乙酰胆碱含量,促进海马 CA1 区细胞外调节激酶-1 和细胞外调节激酶-2 表达。Wu 等^[41]研究发现,服用“生脉散”治疗后,VD 大鼠脑部一氧化氮合成酶的活性明显下降,提示其可以抑制神经细胞凋亡,从而改善大鼠的认知功能。

问题及展望

随着人口老龄化问题的日益凸显,VD 近年来的发病率呈逐渐上升趋势,已引起了社会的广泛关注。康复治疗在 VD 认知障碍的治疗中发挥出独特的作用,特别是在药物治疗的同时综合应用多种康复治疗手段,能有效减轻认知障碍症状,防止病情进一步恶化,值得临床应用、推广。

参 考 文 献

- [1] Zhang Y, Xu Y, Nie H, et al. Prevalence of dementia and major dementia subtypes in the Chinese populations; a meta-analysis of dementia prevalence surveys, 1980-2010 [J]. J Clin Neurosci, 2012, 19 (10): 1333-1337.
- [2] Rockwood K, Mitnitski A, Black SE, et al. Cognitive change in donepezil treated patients with vascular or mixed dementia [J]. Can J Neurol Sci, 2013, 40 (4): 564-571.
- [3] Bahar-Fuchs A, Clare L, Woods B. Cognitive training and cognitive rehabilitation for persons with mild to moderate dementia of the Alzheimer's or vascular type: a review [J]. Alzheimers Res Ther, 2013, 5 (4): 35.
- [4] Hariz M. Deep brain stimulation: new techniques [J]. Parkinsonism Relat Disord, 2014, 20 (1): 192-196.
- [5] Heschem S, Lim LW, Jahanshahi A, et al. Deep brain stimulation of the fornix area enhances memory functions in experimental dementia; the role of stimulation parameters [J]. Brain Stimul, 2013, 6 (1): 72-77.
- [6] Chen N, Dong S, Yan T, et al. High-frequency stimulation of anterior nucleus thalamus improves impaired cognitive function induced by intra-hippocampal injection of A β 1-40 in rats [J]. Chin Med J (Engl), 2014, 127 (1): 125-129.
- [7] Stone SS, Teixeira CM, Devito LM, et al. Stimulation of entorhinal cortex promotes adult neurogenesis and facilitates spatial memory [J]. J Neurosci, 2011, 31 (38): 13469-13484.
- [8] 于宁波, 滕文慧, 王晓亮, 等. 电刺激 Meynert 基底核对血管性痴呆大鼠海马 CA1 区神经元形态及神经生长因子表达的影响 [J]. 中华物理医学与康复杂志, 2014, 36 (3): 221-223.
- [9] Pinter MM, Brainin M. Role of repetitive transcranial magnetic stimulation in stroke rehabilitation [J]. Front Neurol Neurosci, 2013, 32 (1): 112-121.
- [10] Emara TH, Moustafa RR, Elnahas NM, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation at 1 Hz and 5 Hz produces sustained improvement in motor function and disability after ischaemic stroke [J]. Eur J Neurol, 2010, 17 (9): 1203-1209.
- [11] Wang F, Geng X, Tao HY, et al. The restoration after repetitive tran-

- cranial magnetic stimulation treatment on cognitive ability of vascular dementia rats and its impacts on synaptic plasticity in hippocampal CA1 area[J]. J Mol Neurosci, 2010, 41(1):145-155.
- [12] Ma J, Zhang Z, Kang L, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) influences spatial cognition and modulates hippocampal structural synaptic plasticity in aging mice[J]. Exp Gerontol, 2014, 58(10):256-268.
- [13] 何晓阔, 刘慧华, 燕铁斌. 高频重复经颅磁刺激对短暂全脑缺血大鼠学习记忆能力及海马时程增强的影响[J]. 中华物理医学与康复杂志, 2012, 34(12):883-888.
- [14] Rushton DN. Functional electrical stimulation[J]. Physiol Meas, 1997, 18(4):241-275.
- [15] Thrasher TA, Popovic MR. Functional electrical stimulation of walking: function, exercise and rehabilitation[J]. Ann Readapt Med Phys, 2008, 51(6):452-460.
- [16] Yan T, Hui-Chan CW, Li LS. Functional electrical stimulation improves motor recovery of the lower extremity and walking ability of subjects with first acute stroke: a randomized placebo-controlled trial[J]. Stroke, 2005, 36(1):80-85.
- [17] Liu HH, Xiang Y, Yan TB, et al. Functional electrical stimulation increases neural stem/progenitor cell proliferation and neurogenesis in the subventricular zone of rats with stroke[J]. Chin Med J (Engl), 2013, 126(12):2361-2367.
- [18] 张安静, 李丽, 白玉龙, 等. 信号式功能性电刺激对脑卒中患者认知功能的影响[J]. 中国康复, 2011, 26(4):253-255.
- [19] Ke Z, Yip SP, Li L, et al. The effects of voluntary, involuntary, and forced exercises on brain-derived neurotrophic factor and motor function recovery: a rat brain ischemia model[J]. PLoS One, 2011, 6(2):16643.
- [20] Shoval G, Weizman A. The possible role of neurotrophins in the pathogenesis and therapy of schizophrenia[J]. Eur Neuropsychopharmacol, 2005, 15(3):319-329.
- [21] Gomez-Pinilla F, Hillman C. The influence of exercise on cognitive abilities[J]. Compr Physiol, 2013, 3(1):403-428.
- [22] Cotman CW, Berchtold NC. Physical activity and the maintenance of cognition: learning from animal models[J]. Alzheimers Dement, 2007, 3(2):30-37.
- [23] Langdon KD, Granter-Button S, Harley CW, et al. Cognitive rehabilitation reduces cognitive impairment and normalizes hippocampal CA1 architecture in a rat model of vascular dementia[J]. J Cereb Blood Flow Metab, 2013, 33(6):872-879.
- [24] Wang H, Ye Q, Huang Y, et al. Effect of rehabilitation training on insulin-resistance and hippocampus amyloid-beta peptide in rats with vascular dementia[J]. Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban, 2013, 38(11):1167-1171.
- [25] 刘莉莉, 刘合玉. 康复训练对血管性痴呆大鼠海马区血红素氧合酶-1mRNA 表达的影响[J]. 中国老年学杂志, 2012, 32(1):99-101.
- [26] Bolduc V, Thorin-Trescases N, Thorin E. Endothelium-dependent control of cerebrovascular functions through age: exercise for healthy cerebrovascular aging[J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2013, 305(5):620-633.
- [27] 李砚屏, 刘青乐, 郑成刚, 等. 高压氧对急性一氧化碳中毒迟发性脑病大鼠学习记忆能力及脑组织髓鞘碱性蛋白的影响[J]. 中华物理医学与康复杂志, 2014, 36(1):12-15.
- [28] Chaves JC, Fagundes DJ, Simoes MJ, et al. Hyperbaric oxygen therapy protects the liver from apoptosis caused by ischemia-reperfusion injury in rats[J]. Microsurgery, 2009, 29(7):578-583.
- [29] Garcia AR, Putnam RW, Dean JB. Hyperbaric hyperoxia and normobaric reoxygenation increase excitability and activate oxygen-induced potentiation in CA1 hippocampal neurons[J]. J Appl Physiol, 2010, 109(3):804-819.
- [30] Gao-Yu C, Cong-Yina D, Li-Jun Z, et al. Effects of hyperbaric oxygen preconditioning on energy metabolism and glutamate level in the peri-infarct area following permanent MCAO[J]. Undersea Hyperb Med, 2011, 38(2):91-99.
- [31] Zhang T, Yang QW, Wang SN, et al. Hyperbaric oxygen therapy improves neurogenesis and brain blood supply in piriform cortex in rats with vascular dementia[J]. Brain Inj, 2010, 24(11):1350-1357.
- [32] Liu H, Zhang D, Tan X, et al. The effect of acupuncture on stroke recovery: study protocol for a randomized controlled trial[J]. BMC Complement Altern Med, 2012, 12(1):216.
- [33] Yu J, Zhang X, Liu C, et al. Effect of acupuncture treatment on vascular dementia[J]. Neurol Res, 2006, 28(1):97-103.
- [34] He X, Yan T, Chen R, et al. Acute effects of electro-acupuncture (EA) on hippocampal long term potentiation (LTP) of perforant path-dentate gyrus granule cells synapse related to memory[J]. Acupunct Electrother Res, 2012, 37(2):89-101.
- [35] Zhao L, Shen P, Han Y, et al. Effects of acupuncture on glycometabolic enzymes in multi-infarct dementia rats[J]. Neurochem Res, 2011, 36(5):693-700.
- [36] Zhu Y, Zeng Y. Electroacupuncture protected pyramidal cells in hippocampal CA1 region of vascular dementia rats by inhibiting the expression of p53 and Noxa[J]. CNS Neurosci Ther, 2011, 17(6):599-604.
- [37] Zhu Y, Zeng Y, Wang X, et al. Effect of electroacupuncture on the expression of mTOR and eIF4E in hippocampus of rats with vascular dementia[J]. Neurol Sci, 2013, 34(7):1093-1097.
- [38] He F. Influences of electro-acupuncture at related jing-well points in rats with vascular dementia[J]. J Tradit Chin Med, 2012, 32(2):238-242.
- [39] Wang P, Tang JY, Yang J. Effects of moxibustion on the expressions of hippocampal VEGF, flt-1, bFGF, and bFGF-r in vascular dementia rats[J]. Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi, 2012, 32(1):97-101.
- [40] Liu YH, Li SW, Zheng QL. Effects of bushen jiannao recipe on the content of acetylcholine and the hippocampal ERK1 and ERK2 protein expressions of vascular dementia rats[J]. Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi, 2012, 32(4):504-509.
- [41] Wu Y, Wen YL, Du L. Effect of Shengmaisan on learning and memory abilities and hippocampal nitric oxide synthase expression and neuronal apoptosis in rats with vascular dementia[J]. Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao, 2010, 30(6):1327-1329.

(修回日期:2015-03-13)

(本文编辑:凌琛)