

· 研究简报 ·

电刺激对脑梗死后大鼠脑皮质功能重建的影响

何祥 杨溪瑶

脑梗死后功能的恢复与大脑可塑性有关。影像学研究表明,脑卒中患者存在不同的脑激活图像,这与功能重组相关。近年来人们开始关注脑损伤后的不同时期未受损组织的变化^[1]。Hallett^[2]指出这种变化可能是因为去神经传入、去抑制、功能活动依赖性突触的改变、膜兴奋性的改变、新的纤维联系的形成或者是先前存在的纤维联系的暴露。有报道^[3],猴的幼崽单侧运动皮质损伤,成年时发现新的运动功能代表区,此区在损伤处的内侧。Staines 等^[4]对 2 例脑卒中患者及 6 例对照者在单侧和双侧重复抓握运动时所进行的功能性 MRI 检查表明:起初,与单侧患肢运动相比,双侧运动时受损半球的运动皮质(MI)增强,随着运动的恢复,单侧运动和双侧运动对患侧 MI 的影响不再有差别。目前,早期康复及未受累半球的激活受到重视。本实验研究脑梗死大白鼠在进行患侧、健侧及双侧前肢腕部电刺激过程中两侧半球不同部位的激活情况,以探讨脑梗死早期运动功能重建的机制。

材料与方法

一、实验动物

成年雄性 Wistar 大鼠 64 只,体重 270 ~ 300 g,由沈阳军区总医院实验动物中心提供。

二、方法

采用 Longa 等^[5]的线栓法制成大脑中动脉闭塞(middle cerebral artery occlusion, MCAO)模型。大鼠苏醒后评分:0 分——无神经损伤症状;1 分——不能完全伸展对侧前爪;2 分——向外侧转圈;3 分——向对侧倾倒;4 分——不能自发行走,甚至意识丧失。取 2 分、3 分大鼠为实验对象,不具备上述体征及手术后未能生存至预定时间的大鼠被淘汰。将入选的 64 只实验大鼠随机分为 2 组,即 3 d 组与 14 d 组,每组 32 只。每组又分为 4 个亚组,即患肢电刺激组、健肢电刺激组、双侧电刺激组及无电刺激组,每个亚组为 8 只。

分别在脑梗死后 3 d 和 14 d,用 6805-C 电针仪对患肢电刺激组、健肢电刺激组及双侧电刺激组大鼠相应侧别的前肢腕部进行电刺激(4 ~ 5 V, 0.5 ms, 3 Hz) 15 min,第 10 分钟时尾静脉注入^{99m}Tc-ECD100Ci。5 min 后断头处死,迅速取脑,分离两侧运动皮质区、坏死中心区及其镜像区,称脑组织湿重后在计数仪上分别测定不同脑组织的放射性,计算每克脑组织放射性占注射剂量的比值(ID%/g)。

三、统计学分析

用 SPSS 10.0 统计学软件进行统计学分析,所有资料用($\bar{x} \pm s$)表示,均数间的比较用单因素方差分析和 *t* 检验。

结 果

术后 3 d,患肢、健肢单侧电刺激及双侧同时电刺激时,双侧

皮质区放射性比值均有明显增高,与无电刺激组比较,差异均有显著性意义($P < 0.05$)。双肢电刺激组较患肢电刺激组与健肢电刺激组增高更明显,差异亦有显著性意义($P < 0.05$),说明电刺激可使双侧皮质明显激活,而双侧电刺激较单侧电刺激对皮质激活更明显(图 1,2)。

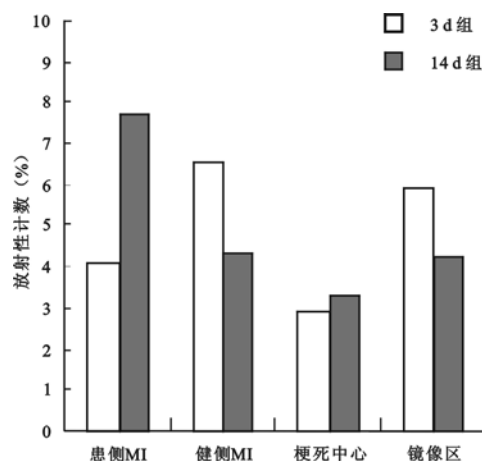


图 1 脑梗死后 3 d 和 14 d 患侧刺激时不同脑区域的放射性计数

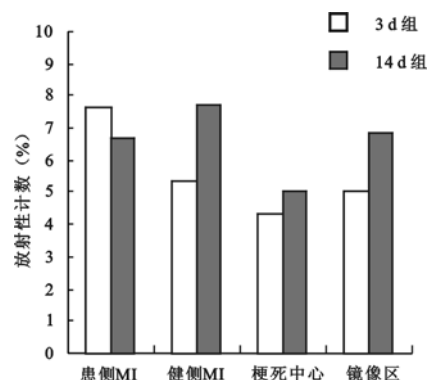


图 2 脑梗死后 3 d 和 14 d 双侧刺激时不同脑区域的放射性计数

术后 14 d,患肢、健肢及双侧同时电刺激时,双侧皮质区放射性比值仍有明显增高,与无电刺激组比较,差异仍有显著性意义($P < 0.05$),但双侧刺激与单纯患侧刺激比较,差异无显著性意义,说明术后 14 d 电刺激仍可使皮质明显激活,双侧电刺激较单侧刺激对皮质激活已不明显。

在 3 d 组和 14 d 组中,坏死中心区的放射性比值的差异无显著性的意义。

术后 3 d,刺激患肢时坏死中心区的镜像区比无电刺激组的激活明显增加,其比值分别为(5.88 ± 0.25)%和(3.15 ± 0.39)%。术后 14 d,患肢刺激对镜像区的影响要比术后 3 d 坏死中心区的镜像区减少,其放射性比值为(5.26 ± 0.63)%,详见表 1。

表 1 电刺激时各组不同脑区域的 ID%/g(% , $\bar{x} \pm s$)

组 别	患侧皮质	健侧皮质	梗死中心	镜像区
3 d 组				
患肢电刺激组	4.08 ± 0.64 *	6.56 ± 0.57 *	2.90 ± 0.40	5.88 ± 0.25 *
健肢电刺激组	5.08 ± 0.39 *	5.09 ± 0.45 *	3.02 ± 0.24	6.02 ± 0.42 *
双肢电刺激组	7.61 ± 1.36 **	5.39 ± 0.93 *	2.83 ± 0.42	6.31 ± 0.64 *
无电刺激组	2.61 ± 1.00	2.90 ± 0.37	3.15 ± 0.37	3.15 ± 0.39
14 d 组				
患肢电刺激组	7.75 ± 0.42 *	4.37 ± 0.37	3.30 ± 0.39	5.26 ± 0.63
健肢电刺激组	4.17 ± 0.46	7.74 ± 0.23 *	3.21 ± 0.36	6.07 ± 0.36 *
双肢电刺激组	6.71 ± 0.44 *	7.73 ± 0.22 *	3.05 ± 0.58	5.39 ± 0.30
无电刺激组	3.78 ± 0.34	5.31 ± 0.63	3.21 ± 0.30	5.06 ± 0.50

注:与无电刺激组相比较, * $P < 0.05$; 与患肢电刺激组比较, # $P < 0.05$

讨 论

功能重组可能是脑卒中后功能恢复的基本原因。Jones 等^[1]报道在脑损伤后几分钟到数月的时间内,脑内未受损区域产生功能重组。Xerri 等^[6]提出通过感觉刺激、实践及学习来修正皮层代表区,也可通过对脑损伤的适应性来调整皮层代表区,促进功能重组。对自愿者经颅磁刺激的研究表明,在每天的日常活动中,皮层代表区的短暂改变很普遍^[7],可证明脑梗死后受损组织存在功能重建。

本实验所用的^{99m}Tc-ECD 脑摄取率与脑血流量成正比,通过^{99m}Tc-ECD 所测得的放射性计数比值能客观反映脑激活及代谢的情况。本研究通过两侧不同脑区域的放射性计数比值测定,观察脑的激活和代谢的情况,以评估脑功能重建动态变化。

一些有关正常受试者运动训练时运动皮质区的脑血流和代谢的改变的研究报道结果是不一致的:有人发现单侧运动时对侧的运动皮质激活^[8],另有研究认为一部分受试者有双侧激活的趋势^[9],也有人认为双侧运动皮质明显激活^[10],这些研究结果表明正常人的偏侧化的程度不同。但对于脑卒中患者,其功能恢复与脑损伤周围区、MI 及未受累半球的功能区相联。本实验中,与患肢刺激相比较,双侧肢体刺激在术后 3 d 对受损大脑半球运动皮质区的激活增强。这种激活增强的机制可能是一种半球间的促进作用。这种作用通过胼胝体的纤维联系进行。术后 14 d,此种增强不明显,说明双侧肢体刺激对半球激活作用减弱。无论是术后 3 d 还是 14 d,不同的电刺激使坏死中心区的激活无显著变化,这表示功能的恢复与坏死区无关。另外,在术后 3 d,患肢刺激使未受损大脑半球运动皮质区和坏死中心的镜像区的激活明显增强。以前有报道一侧脑损伤能引起双侧半球的功能障碍^[11]。本实验中我们发现不同的电刺激引起双侧半球运动皮质区的激活改变。可能的解释就是远隔功能抑制,即在中枢神经系统中某部被破坏时,与此有联系的远隔部分功能即停止,一段时间后功能又可重新恢复。失神经超敏感和代偿性发芽可看作是远隔功能抑制消除的机制。通常,肌纤维只在神经肌肉接头处对乙酰胆碱敏感,但一旦失神经后,接头处的敏感处下降,而其他部分的敏感性却增高,由此可以代替原先接头

部位对乙酰胆碱的反应,故是一种代偿现象,这是在周围神经系统中常见的现象,现在中枢神经系统中也可见到此种现象;同时,同一神经元轴突的未受损分支远端扩伸以替代受损功能。原则上发芽可实现功能重建。在恢复初期,未受损的大脑半球帮助患肢的恢复。有研究表明,健侧半球的兴奋性增高是源于脑卒中后的功能重建^[12]。

本实验对脑卒中后早期不同脑区激活现象的研究结果表明,未受累半球帮助脑卒中后丧失的功能的建立,可能通过不交叉的皮质脊髓束帮助患肢功能的恢复,或者通过胼胝体的纤维联系充当一个间接的促进受累半球活动的角色。这一结果提示我们,脑卒中早期进行双侧肢体电刺激有可能促进患肢功能的恢复,这是对传统单纯的患侧康复治疗方法的一种补充。

参 考 文 献

- 1 Jones EG, Pons TP. Thalamic and brain stem contributions to large-scale plasticity of primate somatosensory cortex. *Science*, 1998, 282: 1121-1125.
- 2 Hallett M. Plasticity in the human motor system. *Neuroscientist*, 1999, 5: 324-332.
- 3 Rouiller EM, Yu XH, Moret V, et al. Dexterity in adult monkeys following early lesion of the motor cortical hand area: the role of cortex adjacent to the lesion. *Eur J Neurosci*, 1998, 10: 729-740.
- 4 Staines WR, McIlroy WE, Graham SJ, et al. Bilateral movement enhances ipsilesional cortical activity in acute stroke: a pilot functional study. *Neurology*, 2001, 56: 401-404.
- 5 Longa EZ, Weinstein PR, Carlson S, et al. Reversible middle cerebral artery occlusion without craniectomy in rats. *Stroke*, 1989, 20: 84-91.
- 6 Xerri C, Merzenich MM, Peterson BE, et al. Plasticity of primary somatosensory cortex paralleling sensorimotor skill recovery from stroke in adult monkeys. *J Neurophysiol*, 1998, 79: 2119-2148.
- 7 Pascual-Leone A, Grafman J, Hallett M. Modulation of cortical motor output maps during development of implicit and explicit knowledge. *Science*, 1994, 263: 1287-1289.
- 8 Roland PE, Meyer E, Shibasaki T. Regional cerebral blood flow changes in cortex and basal ganglia during voluntary movements in normal human volunteers. *J Neurophysiol*, 1982, 48: 467-480.
- 9 Sabatini U, Chollet F, Rascol O, et al. Effect of side and rate of stimulation on cerebral blood flow changes in motor areas during finger movements in humans. *J Cereb Blood Flow Metab*, 1993, 13: 639-645.
- 10 Shibasaki H, Sadato N, Lyshkow H, et al. Both primary motor cortex and supplementary motor area play a role in complex finger movement. *Brain*, 1993, 116: 1387-1398.
- 11 Dobkin JA, Levine RL, Lagreze HL, et al. Evidence for transhemispheric diaschisis in unilateral stroke. *Arch Neurol*, 1989, 46: 1333-1336.
- 12 Buchkremer-Ratzmann I, August M, Hagemann G, et al. Electrophysiological transcortical diaschisis after cortical photo thrombosis in rat brain. *Stroke*, 1996, 27: 1105-1111.

(修回日期:2004-03-18)

(本文编辑:郭正成)