

· 综述 ·

脑卒中后大脑可塑性研究及康复进展

周士枋

高居我国死亡率首位的脑血管意外随着近年来诊疗水平与抢救成功率的明显提高而有所下降,但 80% 的致残率给个人、家庭、社会、国家带来沉重负担。神经细胞的不可再生性对康复治疗的可能性提出质疑,但大量的临床实践又证明康复治疗的有效性和急迫性。本文对大脑功能可塑性的有关问题作一简介。

大脑在损伤后的愈合过程

一、神经元死亡

在脑出血或缺血性卒中的过程中,可以出现神经元的一系列改变,而 ATP 的耗尽导致神经元细胞膜上的 $\text{Ca}^{2+}/\text{Na}^+$ 泵功能失常, Ca^{2+} 大量内流,是神经元死亡的重要原因之一。局部脑血流量(rCBF)降低至 15 ml/100(g · min),诱发电位消失,但神经元细胞外 K^+ 活性没有改变,称为传导衰竭(conduction failure),神经元有可修复性;当 rCBF 降至 6 ml/100(g · min)时,细胞外 K^+ 增多,细胞内 Ca^{2+} 随之增高,称为膜衰竭(membrane failure),神经元大量死亡。不同脑区对缺血缺氧的耐受性各不相同,大脑皮质最差(4~5 min),其中额叶受累最重,其次是顶叶、枕叶,最后是颞叶;小脑是 10~15 min,延髓 20~30 min,脊髓 40~50 min。脑细胞死亡包括细胞结构破坏、细胞膜的破裂、崩解、炎症浸润等,还包括由此引发的细胞凋亡过程。细胞凋亡是与 ATP 无关的细胞程序性死亡,病理表现为细胞膜完整,其周围无炎症反应^[1]。

二、早期即刻基因的激活

早期反应基因(early response genes)包括 C-fos、C-jun、C-myc 等等,都是原癌基因(proto-oncogenes),属转录因子,能够调节细胞的周期。Fos 是 C-fos 的产物,是位于细胞核终于 DNA 结合的蛋白,它通过与 jun 族成员或其他蛋白形成复合物而调节靶基因的表达。在脑损伤的可塑性中,C-fos 及其他早期反应基因的存在十分重要^[2,3]。它们的靶基因可能是前脑啡肽(preproenkephalin)、强啡呔(dynorphin)、血管活性肠肽(VIP)等物质。C-fos 等的蛋白产物 fos 和 jun 形成和靶基因启动子 AP-1 位点结合的异二聚体来调节它们的转录。这些 C-fos 对 CNS 细胞生长和分化进行调节,从而促进脑的可塑性和减轻脑的损伤,其激活是通过大范围病变的刺激而获得,并进一步产生该基因在转录和表达过程中的变化,从而影响迟发应答基因(late response genes)。

三、急性脑损伤后的恢复机理

1. 病灶周围水肿的消退:CT 证实,病灶周围水肿可以持续 56 d 之久,主要是最初几天或几周。
2. 血管的自发再沟通:急性发病后局部或周围血管常常发生反射性痉挛,甚至完全闭锁;几小时或几天后重新沟通,Kohlmeyer 曾用血管造影证实 68% 的患者有此现象。

作者单位:210029 南京医科大学第一附属医院康复医学科

3. 侧枝循环的形成:正常情况下除椎动脉 Willis 环外是不开通的,发病后可以出现侧枝开放,使血液循环有所恢复。

4. 功能联系不良(diaschisis)的消失:功能联系不良可能是由代谢功能抑制引起,1989 年在动物实验中已证实在 CNS 损伤后脑代谢功能有广泛的抑制,表现为脑局部葡萄糖利用的代谢率(local cerebral metabolic rate of glucose utilization)、细胞色素氧化酶和 α -甘油磷酸脱氢酶(α -GPDH)的活性降低,这些变化导致动物行为的显著受抑制。随着急性阶段的消退,这种抑制消失,功能可以从“休克”中恢复。

5. 神经营养因子的作用:这类因子在 CNS 损伤后的修复中有重要作用,例如神经生长因子(NGF)、脑衍生神经营养因子(BDNF)、神经营养因子-3(NTF-3)、睫状神经营养因子(CNTF)等均由靶组织所产生。由非神经元细胞型的有丝分裂原形成的营养因子有表皮生长因子(EGF)、成纤维细胞生长因子(FGF)和胰岛素样生长因子(IGF);另外还有通过其他细胞产生的白细胞介素 I(IL-1)、神经白细胞素(NLK)和促轴突生长因子(NPF)等。这些因子可以对外周和/或中枢神经发挥营养作用,常常为特一的蛋白分子,经过轴索逆行转运至神经细胞体,并与特定的受体相结合激活代谢而发挥作用^[4,6,9]。虽然神经营养因子对外周神经的促进、生长作用已经得到肯定,但对中枢神经的作用仍有争议:神经细胞在发育成熟后不能再繁殖再生,因为它们不具有合成 DNA 的功能,无法分裂繁殖,但周围神经外有 Schwann 鞘,它可以给新芽(sprout)提供生长因子 NGF,促进新芽生长;中枢神经则没有此鞘,因此不能产生 NGF。此外,中枢神经缺乏促进轴突生长的细胞外生长促进因子如层粘连素(laminin)、纤维粘连蛋白(fibronectin)和肝硫酸蛋白/heparin sulfate proteoglycan。中枢神经的髓鞘由突触胶质细胞形成,它还存在 2 种轴索生长抑制物 NI-35(分子量 35 kd)和 NI-250(分子量 250 kd)。除此之外,损伤部位的星状胶质细胞大量增生,所产生的瘢痕阻挡了新生芽的生长和扩展(Schwali, 1990),受损部位的血供不足也是中枢神经再生困难的原因之一^[10]。

6. 对芽变功能的新认识:芽变已经得到证实,但其获得的功能恢复尚需要客观评估。芽变只有具备以下四个条件才具备功能联系:①新的芽变要回到原来损伤的神经支配的区域;②需要建立新的联系即芽变和其他神经元之间发生连接;③功能恢复与上述生物学恢复相一致;④再次切断后又出现相关功能障碍。大量的研究观察证实不能再生的概念不能运用到轴突、树突以及突触连接上。轴突长芽并导致功能恢复很容易在海马中得到证实:从同侧内嗅皮层去除部分传入后,大多数余下的传入终端都长芽,最后取代了 80% 失去的突触;Cragg 在动物皮层中证实脑神经细胞体只占皮层容积的 3%,而树突、轴突和神经胶质却占 97%。近来对老年人脑的可塑性研究表明,树突树在平均年龄 79.6 岁的老年人中甚至比平均年龄 52.1 岁成人的分布更为广泛。这提示即使在老年人中虽然有一些神

经元退化或死亡,但树突仍有可能增多。从树突、轴突、胶质所占比例可知,部分神经元细胞死亡时,存活细胞的丰富突触可以代偿这部分损失,也即有可能通过侧枝长芽来取代。

功能恢复的神经解剖学依据(大脑功能的可塑性)

一、对侧支配

1973 年,Brinkman 等认为,一侧上肢的前臂和手指运动受对侧大脑半球支配,上肢近端的运动则受同侧大脑支配。1980 年 Glees 报告,根据动物试验和临床观察,在单侧大脑受损后,依靠受损对侧的大脑未交叉的皮层脊髓束仍可以保存对受损大脑对侧肢体的部分感觉和运动的控制,有的病例还能保存双手的运动功能。1997 年 Cramer 等应用磁共振功能成像(fMRI)观察证实,受损大脑对侧相应部位(较原范围更大一些)有更大的活性,可以控制该侧的功能,对侧大脑半球和同侧皮层运动前区作为对运动区的补充,其活性也提高,进而出现功能重建。

二、大脑两半球间的联系

通过两大脑半球间的联系,可以使功能支配区转移,即由受损区向未受损的对侧大脑转移。

三、CNS 残留部分有巨大代偿能力

第一个典型例子是人大脑半球切除后仍能够完成感觉、运动和智力功能,尽管功能远非完善,但可以恢复到接近正常生活的程度。早在 1933 年 Gardner 就报道切除半球 520 g 后,患者能够恢复包括步行能力在内的大量运动控制的例子。第二个典型的例子是脑卒中后,锥体束破坏了近 93% 的患者仍能恢复全日工作,死后尸检更证实锥体束只有大约 3% 保存完好^[4]。

四、通过训练可学会生来不具备的运动方式的例子

正常人眼球不能作绕矢状轴作旋转运动,为了探索眼球运动以及脑的可塑性,Balliet 和 Nakayama 研究了在正常人中通过视反馈训练使受试者产生这一运动能力的可能性。运动范围起初很小,每次可转动 0.8° 左右,但经过一段时间的训练,最终可达 20~30°。这种训练的成功,证明眼运动具有比我们过去所认识的有更大的可塑性,支持了脑可塑性的理论。

五、通过训练可以使一个系统承担与其本身功能毫不相干的功能的例子,即感觉取代研究(sensory substitute studies)。

研究在先天盲人身上进行,学者研制了一种触觉视觉取代系统(TVSS),将此系统中微型电视摄像机装载在眼镜框上,将电视信号转换为大量与图像相应的触觉刺激,并传向固定于躯干上的有 1 032 点的点阵刺激器上,后者按照摄像机受到的图像对皮肤进行相应的刺激。经训练,受试者能述说他们体验到的成像是在空间上而不是在皮肤上,并且很快学会视觉特有的分析方法。这一实验证明,经过训练可以使皮肤感觉承担与本身功能毫不相干的视觉功能,证明脑有足够的可塑重组功能。

六、周围完整神经功能的替代

1996 年 Nudo 等应用皮层内微刺激技术,可以精确地发现疾病发生后大脑皮层功能区的可塑性,也即由梗塞周边脑组织功能代偿即使精细活动如手指运动都可能有所恢复^[11]。

恢复期大脑可塑性的其它机理

一、潜伏通路和突触的启用(unmasking)

是指已经存在的但没有发生作用的通路在主要通路失效时发挥作用。如 Wall 曾证明,有些感觉纤维在进入脊髓后根时不仅终止于其直接进入脊髓的节段处,还发出长轴突至许多其他节段的脊髓处。在完好动物中,用自然外周刺激进行研究时,不能证实有任何细胞对后一类的传入有任何反应。但当直接进入的脊髓根部被破坏后,再用自然或电刺激,在脊髓中可以大量发现对该轴突传入发生反应的细胞。由此证明,当主要通路被破坏后,原先无效的潜伏通路可以发挥代偿性作用。关于重新启用的机制,目前认为是突触调节(synaptic modulation)的结果,即突触的效率在某一监控机制的作用下发生了变化。Unmasking 现象常常在伤后数周即出现,后者常可以引起一定程度的自发恢复,但这种恢复很不充分^[4]。

二、失神经过敏(denervation supersensitivity, DS)的出现

DS 现象在周围神经中可用下述例子说明:在一般情况下,肌纤维只有在神经肌肉接头处才对乙酰胆碱敏感,而他处的敏感性几近于零。一旦失神经后,接头处的敏感性下降,其他所有部位的敏感性却增高。这些大范围敏感性增高的部分可以取代原先接头部位对递质发生反应。在中枢神经系统中亦已证明有 DS 现象^[4]。

三、其他改变

已如前述,当发生局部缺血后可以导致细胞外钙离子内流,后者可以导致自由基、血栓素 A₂(TXA₂)、前列腺素和白三烯等损伤物质的产生,但从另一方面说,也引起一系列拮抗性变化,并有可能激发有利改变,例如超氧化物歧化酶(SOD)对抗自由基、强的松的分泌以减少花生四烯酸;内皮细胞松弛因子——一氧化氮(NO)、内皮素(ET)可以缓解或防止脑血管痉挛和改善脑缺血。近年来还发现降钙素基因相关肽有显著增加脑血流作用,这些都为脑可塑性提供良好的条件^[4]。

康复治疗进展

一、卒中病区(stroke care unit, SCU)

由具有丰富经验的神经科医生、康复科医生以及各种治疗师、护理人员构成;可以进行急性期的监护和抢救;可以进行早期的康复治疗;家属以及社区相关人员可以积极参与;并可以成为卒中研究合作单位。根据 1997 年报道,建立这类病区和一般神经科病区、老年科病区和内科病区比较,结果显示平均随访一年的死亡人数差异比为 0.82(95% 可信度 0.69~0.98, $P < 0.05$);死亡或尚需医疗服务的关系差异比为 0.75(可信度 0.65~0.87, $P < 0.0001$)。若固定随访时间进行比较,则死亡或住院时间肯定减少,差异比 0.76(可信度 0.64~0.90, $P < 0.01$);若比较死亡和日常功能依赖程度,总差异比为 0.71(可信度 0.61~0.84, $P < 0.001$)^[12]。并且还可降低因并发症所致死亡率,且因减轻残疾可减少医院资源的浪费^[13]。因此,不论神经科或康复医学科均对此类病区的建立具有极大的关注和兴趣。

二、强制应用(即尽量鼓励患肢学习运动、对未受损肢体用支带固定的方法)

清醒时将健肢制动 14 d,其中 10 d 每天至少有 6 h 学习应用患肢(通常指上肢),其方法包括进食、扔球、玩牌、写字及各种 OT 练习等;可用悬挂具以增强其可行性。只要训练得当,可以明显改善患肢功能。即使经过若干时间功能仍无改善的

平台期,经上述方法治疗后也有进步(2年随访)。但必须注意的是,不能将健肢固定过久^[14]。

三、利用减轻部分体重的方法在活动平板上运动

这对恢复行走能力有较好的帮助。由于不断重复,并在减轻体重下可以减轻出现下肢负重后的伸肌痉挛,可以出现较好的正常步态^[15]。

四、有氧训练

由于此类患者,尤其是在偏瘫步态中呈现高能耗状态,必须提高人体有氧代谢能力来适应。同时通过有氧训练可以减少心血管系统危险因素对机体影响。在活动平板上进行的有氧运动也极为安全(速度、坡度均可调节,时间也可以控制),因此,鼓励患者进行^[16]。

五、中国传统治疗方法

在神经康复中得到广泛应用,如针灸不仅应用于止痛,还应用于解痉等。推拿的效应也正被重视,它对解痉、促进功能恢复方面正区的越来越明显的效应,其机理也正在被研究中。

参 考 文 献

- 1 Rowland LP, eds. Merritt's Neurology. 10th ed. Philadelphia: A Lippincott Williams & Wilkins, 2000. 220-225.
- 2 陈宜张主编. 分子神经生物学. 北京:人民军医出版社,1995. 3 - 6, 43 - 47, 102 - 108, 191 - 212, 334 - 338.
- 3 Mitchell PJ, Tjian R. Transcriptional regulation in mammalian cells by sequence-specific DNA binding proteins. Science, 1989, 245: 371 - 375.
- 4 缪鸿石. 中枢神经系统(CNS)损伤后功能恢复的理论. 中国康复理论与实践, 1996, 2: 1 - 5, 44 - 55, 97 - 102, 145 - 150.
- 5 Gonzalez GA, Montming MR. Cyclic AMP stimulates somatostatin gene transcription by phosphorylation of CREB at serine 133. Cell, 1989, 59: 675 - 680.
- 6 Collier J, Vallance P. Second messenger role for NO widens to nervous and immune systems. Trends Pharmacol Sci, 1989, 10: 427 - 431.
- 7 Ferris CD, Huganir RL, Supattapone S, et al. Purified inositol 1,4,5-triphosphate receptor mediates calcium flux in reconstituted lipid vesicles. Nature, 1989, 342: 87 - 99.
- 8 Dahm LM, Landmesser LT. The regulation of synaptogenesis during normal development and following activity blockade. J Neurosci, 1991, 11: 238 - 255.
- 9 Rodriguez - Tebar A, Dechant G, Barde YA. Binding of brain - derived neurotrophic factor to the nerve growth factor receptor. Neuron, 1990, 4: 487 - 492.
- 10 张国瑾,主编. 持续性植物状态. 南京:南京出版社,1998. 98 - 99.
- 11 Nudo RJ, Wise BM, Sifuentes F, et al. Neutral substrates for the effects of rehabilitative training on motor recovery after ischemic infarct. Science, 1996, 272: 1791 - 1794.
- 12 Stroke Unit Trialists' Collaboration. Collaborative systematic review of the randomised trials of organised in patient (stroke unit) care after stroke. BMJ, 1997, 314: 1151 - 1159.
- 13 Stroke Unit Trialists' Collaboration. How do stroke units improve patient outcomes? Stroke, 1997, 28: 2139 - 2144.
- 14 Taub E, Miller NE, Novack TA, et al. Technique to improve chronic motor deficit after stroke. Arch Phys Med Rehabil, 1993, 74: 347 - 354.
- 15 Macko RF, Desouza CA, Treter CD, et al. Treadmill aerobic exercise training reduces the energy expenditure and cardiovascular demands of hemiparetic gait in chronic stroke patients. Stroke, 1997, 28: 326 - 330.
- 16 Hesse S, Bertelt C, Jahenke MT, et al. Treadmill training with partial body weight support compared with physiotherapy in nonambulatory hemiparetic patients. Stroke, 1995, 26: 976 - 981.

(收稿日期:2001-12-04)

(本文编辑:郭正成)

光疗科研课题招标通知

光疗是有重大意义的治疗技术,1903 年丹麦医生芬森因光疗获诺贝尔医学奖,但近百年来,光疗的临床应用未能再有重大突破。尽管在 80 年代前苏联医生开始采用氦氖激光血管内照射以及紫外光体外血液照射、红光皮肤照射等等治疗方法,但光疗仍未能进入主流治疗技术中。

我公司是医药行业上市公司(股票代码 600842)之全资子公司,为临床医生提供先进的治疗手段是我们的责任。我公司正在试生产一种无创光疗设备,可能比目前所有的光疗设备有更好的疗效。相关的基础研究(光照射对人体纤维母细胞的增生及基因表达图谱的影响等课题)已于今年 2 月开始,现征求临床合作医院。

该光疗机治疗方向:①提高红细胞携氧能力,增加细胞供能;②改善机体免疫功能;③降低体内有害自由基水平;④改善微循环及血液粘稠度;⑤消除慢性疲劳;⑥减轻放疗、化疗后的呕吐反应;⑦治疗抑郁症;⑧减缓皮肤衰老及美容;⑨促进皮肤创面愈合。

为了做好这一科研,我公司提供:①全身光疗机一台(市场价 200 万元人民币左右,科研结束后退回公司或另外签订合作合同);②课题方案(由著名临床流行病学专家按循证医学原则设计);③相关学术论文 700 余篇及已经完成的基础医学研究成果;④必要的技术支持。

医院(课题组长)需具备的条件是:①三级甲等医院;②牵头人有较强的科研能力,曾经在中华医学系列杂志上发表过论文;③提供 50 平方米带冷暖空调的治疗用房,须是里外套间(公司将提供一份治疗用房标准平面图);④医院的全力支持;⑤确保充足的科研时间。

欢迎有兴趣参加该科研项目的医院科室来电来函联系相关事宜。联系人:李剑飞;联系电话:021-63372888-8016;联系地址:上海市宁波路 1 号申华金融大厦 8 层;邮政编码:200002;E-mail:lr@healthtech.com.cn。

上海海斯泰投资有限公司医学部

2002 年 6 月 20 日