

· 综述 ·

康复治疗对脑卒中患者脑的结构可塑性的影响

贾子善 李聪元 闫桂芳 赵振彪

脑可塑性是指神经元之间的相互联系可在内、外环境因子的作用下发生改变,这种改变可能与脑组织新联系的形成或者与现有神经联系效率的增强有关。半个世纪前,Hebb 等就提出脑皮层神经元间的联系可因个体经历不同而发生改变;并从那时起就有许多研究证明了成年动物大脑皮层在化学及解剖学方面的可塑性变化^[1],如通过与在标准笼中单独饲养的动物比较,饲养在复杂环境中成年动物的神经元有更多数量的树突分支及突触,并且具有更高的营养因子基因表达^[2]。此外,脑损伤、运动、学习^[3]、感觉刺激(光^[4]、听觉^[5]、物理刺激等^[6])也能引起类似改变。Merzenich 等最先证明了脑可塑性表达的另一方面,即脑皮层各代表区的皮层图(cortical maps)能因为感觉输入、经历等方面的不同而发生相应改变,在对脑损伤的反应上也是如此^[1]。在研究人类志愿者的学习过程中,通过经颅磁刺激技术发现,人类大脑皮层代表区会因每天生活的不同而发生短暂改变,如果规律性地进行某种技巧性很高的活动时,那么涉及相关肌肉运动的皮层代表区就会扩大,如弹弦者脑部的左手手指代表区就较常人扩大;与之相似,盲人用来读盲文的手指在感觉运动皮层中的代表区也会扩大,并随着阅读模式的改变而发生波动^[1]。

实验证明,脑的可塑性涉及脑功能重组、次要通路启用、轴突及树突发芽、神经细胞生成、突触数量增多及神经联系效率增强等方面。下面仅就与脑卒中康复有关的脑可塑性研究的进展进行综述。

大脑皮层网络重组的临床证据

应用 PET、功能 MRI、经颅磁刺激及脑磁图(magnetoencephalography, MEG)等对脑卒中患者功能重组进行研究^[1],以正常人为对照,应用 PET 对大脑中动脉区、内囊、基底节或丘脑病变患者的脑血流分布情况进行分析,发现瘫痪恢复患者的手指在活动时,其脑血流分布模式与正常人比较,发生了明显改变,变得更加复杂并且分布区域明显增大,涉及双侧感觉运动皮层、双侧或对侧岛叶、顶叶下部、运动前区皮层、额叶前部及扣带回等部位,且个体间的差异很大^[7]。Cramer 等^[8]用功能性 MRI 研究了 10 例(其中 5 例深部梗死,5 例皮层梗死)功能恢复良好的脑卒中患者其患侧食指进行手指拍打时的脑部活化情况,发现正常对照者仅活化了右侧皮层的几个运动区,而脑卒中患者除活化了相同区域并且活化范围更大以外,非损伤侧半球感觉运动皮层、运动前区、辅加运动区及损伤侧小脑半球活化信号均明显增加,提示出现了功能重组现象。

Cao 等^[9]通过观察 8 例脑梗死初期即丧失手指活动能力的患者时发现,当他们逐渐恢复到拇指能和食指及中指进行反复对指活动时,利用功能性 MRI 记录患者脑区域活化情况,发现有 3 例患者双侧感觉运动区活化,3 例仅有患侧感觉运动区活

化,提示有部分患者启用了原先已存在的未交叉神经运动通路。不同患者在训练前、后也许有不同的代偿方式,活动模式也会随着时间的不同而发生改变。还有一些报道表明,即使在患者发生脑卒中 4~15 年后,通过对患侧上肢进行强制性训练,不仅能改善患者的运动功能,而且其运动模式也会发生相应改变^[10],如比较患有失语后遗症的患者经言语训练前、后的脑活化情况时发现,在患者功能改善的同时,其功能代表区亦会发生不同模式的改变^[11],并被认为是康复训练有效的可靠依据之一。

但到目前为止,临床研究对象还仅仅局限于瘫痪程度较轻、患手至少能单独活动的患者,还没有涉及研究不同恢复程度患者间的活动模式以及与特殊治疗干预之间的关系等等,而且在已经发表的文献中还时常有相互矛盾的现象发生^[1]。因为各个研究个体间差异较大,需要对特定缺陷的患者进行纵向研究,并确定精确的损伤部位。尽管有文献提示脑区活化的程度及范围与功能恢复程度之间有一定的相关性^[5,6],但功能性影像学资料在多大程度上与后果资料相关,以及重组的功能代表区是否越广泛、越大,就预示着功能恢复越好等问题还有待进一步研究。

功能自发恢复过程中的脑可塑性变化

相关研究已证明,在脑损伤后的不同时间(从数分钟到数月不等)内,脑的其它部位也会发生相应改变^[12]。造成脑损伤后脑可塑性变化的主要原因包括输入神经阻滞、抑制的去除、活动依赖性的突触改变、膜兴奋性的变化、新联系的形成或者业已存在联系的启用(unmasking)等等。一般认为,脑皮质图的快速改变与业已存在神经联系的启用有关,如有文献报道神经突触可以非常快地发生可塑性变化^[13]。

大脑皮层缺血或局灶性、创伤性损伤可作为一种刺激引起大量神经元及胶质细胞的结构发生改变,这与大脑的代偿性、可塑性有关。损伤半球的可塑性变化一直受到广大学者的关注,如损伤灶周围脑组织中存在广泛的神经元及突触重塑,在损伤后 2~14 d 时树突及轴突发芽,14~60 d 时突触数量显著增多^[14,15];另外位于损伤对侧半球(完整半球)的同位皮层也会有明显的可塑性变化。许多研究表明,非损伤侧感觉运动皮层的结构变化与受损皮层残存组织的变化相似,只是在程度、时间上的特征可能有明显不同。尽管未损伤半球发生结构变化的时间可因对侧脑损伤的大小、类型及进展速度的不同而相异,但其总的结构变化顺序基本上一致,最早是神经胶质细胞增生,各种生长因子表达增强,其后是树突分叉,最后是突触生成^[16]。如机体大脑中动脉阻塞后,位于第 V 层的椎体神经元树突分叉明显增多,于阻塞后第 2~3 周时达到峰值,其后出现树突修剪过程并伴有棘密度增加及突触大量生成^[17]。Jones 等^[18]应用电镜观察了大鼠一侧感觉运动皮层遭损伤 30 d 后,其对侧运动皮层突触变化的特点,发现与假手术对照组大鼠比较,皮层损伤组大鼠的突触活动带范围增大,并伴有大量的多轴突-树突突触及不

连续突触后受体(即所谓的贯通突触)形成,但与运动技巧训练组比较,其单突触比例较高^[19]。

运动训练对大脑可塑性的影响

相关研究表明,运动训练对机体正常中枢神经系统有明显的影响作用。如实验发现大鼠通过一系列运动训练(包括跑转笼或平板、伸爪取笼外食物及复杂技巧训练等)可增加鼠纹状体多巴胺受体的密度及海马胆碱能受体的密度,促进大脑皮层Ⅱ/Ⅲ层单个神经元突触数量增加,及新血管生成,增加轴突、树突分支及单位长度树突的树突棘数量。也有学者认为,单纯的运动活动不足以增加突触联系的数量,需结合某些学习过程^[20]及复杂技巧训练等来刺激突触生成,而跑转笼或跑平板这样的随意运动仅可促进脑血管生成,不会增加脑皮层突触数量^[21]。功能缺损动物必须学习、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,行为方式与脑之间这种连续不断的相互稳定影响作用为机体功能改善提供了丰富资源。

树突分叉和突触生成似乎源于新的运动学习过程,而脑损伤似乎能加强这种可塑性变化过程。如当动物单侧前肢运动区发生脑缺血损伤后,通过进行复杂运动技巧训练可增加其完整半球运动皮层树突分叉^[3]、V层神经突触的数量,最终实验结果表明,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,而不参加训练的正常动物最少。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^[19]。大脑完整半球的这种可塑性变化在自然界动物中也常可见到,考虑与动物单侧感觉运动区损伤后会造成一侧肢体瘫痪,动物会长时间优先利用健侧肢体做各种复杂运动有关,由于对健肢的使用增多,相关大脑皮层区域的树突分叉、棘密度及与任务相关的突触数量可被选择性增多,故推测动物完整皮层的结构性改变是由行为学需要或改变所引起。有关研究表明,动物在发生脑损伤 15 d 内,通过不完全制动其健侧前肢,可完全阻滞完整半球感觉运动皮层前肢区第 V 层椎体神经元的树突发生分叉,而制动患肢则对完整半球的树突分叉过程无明显影响,但可使病灶周围残存组织中的第 V 层神经元分叉减少,使瘫痪肢体功能恢复速度减慢。如果在动物发生脑损伤 30~35 d 后制动肢体,则几乎对动物行为学及组织学变化无明显影响^[22],似乎显示了肢体运动负担相对较重的脑损伤早期阶段可能是脑可塑性发生改变的敏感期。

应当指出的是,尽管完全废用患肢阻碍了与运动功能恢复有关皮层代表区的可塑性变化^[23],但若早期(缺血或局灶性创伤性损伤发生后第 1 周内)进行过度运动训练,可明显加重患侧半球残存组织的负担,引起广泛的迟发性细胞死亡或加重使用依赖性脑损伤^[16],故脑损伤后短期内完全休息及过度运动均应严格禁忌。

丰富环境对脑可塑性的影响

丰富环境(enriched environment)是指存在有多个干预因子的环境。例如老鼠的典型丰富环境为:鼠笼较大、适用于群居、

笼中有不断更换的各种可操纵物品及“玩具”,并配有不同的声音及光亮,老鼠在这种环境中能有机会进行各种体力活动及相互间接接触。相关研究表明,丰富环境可引起正常成年或衰老动物脑组织发生广泛的可塑性变化,包括增加树突分支、棘密度、突触数量、突触接触面积、神经介质及神经营养因子表达等。Turner 等^[24]研究了不同饲养条件对正常大鼠视觉皮层突触数量的影响,发现单个神经元突触数量以丰富环境组最多,其次为社会交往(群居)组,而单只饲养于标准环境下的大鼠最少。在丰富环境中饲养大鼠 4~10 d 后,可引起大鼠脑视觉皮层Ⅱ/Ⅲ层表面 GFAP 免疫反应性突起密度明显增高,且胶质细胞及突触接触增多^[25],提示丰富环境增强了胶质细胞参与突触活动过程,与突触可塑性变化有着密切联系。丰富环境还可预防衰老性神经元突触数量减少,使成年或衰老小鼠海马及齿状回神经元生成数量增多^[26],如将小鼠暴露于丰富环境中持续 3 周时间,即可使其大脑皮层Ⅱ/Ⅲ、V/VI 各层树突棘数量明显增加^[27]。

丰富环境也可引起缺血脑组织的树突及突触可塑性发生改变。如当大鼠大脑中动脉发生阻塞后,将其饲养于丰富环境中 4 d 后就可使海马区树突分支、长度、棘突密度明显增多^[28];暴露于丰富环境中 3 周可见梗死灶对侧半球Ⅱ/Ⅲ层椎体神经元树突棘明显增多,但在第 V/VI 层未见明显差异^[27]。进一步实验还证实,如果在丰富环境刺激的基础上,增加复杂技巧康复训练,则可在明显改善动物患肢功能的同时,梗死灶对侧脑半球的树突长度、分支数量及复杂性也会得到明显增加,而且脑皮质第 V 层亦有相应改变^[29]。

脑可塑性变化中的神经生成(Neurogenesis)

近年来关于干细胞的研究逐渐增多,现已证明脊椎动物中枢神经系统内确实存在神经干细胞、多潜能干细胞,它们是神经元及胶质细胞的前体细胞,主要存在于脑室周围的室管膜、室管膜下以及齿状回处,其它部位也可能有少量存在^[30]。成年动物脑内的干细胞经组织培养后,可增生分化成神经元或胶质细胞,与胎儿脑内的干细胞分化成不同类型神经元的效率是相同的。成年人脑内也发现有干细胞存在,最初发现于室管膜下的脑组织及脑室周围组织中,最近的研究证实,它们能在成年人的大脑齿状回处分化成神经元^[31],而且相关的实验研究还发现该类型干细胞分化受体内生长因子及丰富环境的调控^[26]。总之,脑损伤后确有新神经元生成,但与功能后果间的关系,以及脑损伤后干预措施能否有效促进神经再生目前尚不清楚,还需更进一步研究。

参 考 文 献

- 1 Johansson BB. Brain plasticity and stroke rehabilitation. *Stroke*, 2000, 31:223-239.
- 2 Klintsova AY, Greenough WT. Synaptic plasticity in cortical systems. *Curr Opin Neurobiol*, 1999, 9:203-208.
- 3 Burry SD, Jones TA. Unilateral sensorimotor cortex lesions in adult rats facilitate motor skill learning with the "unaffected" forelimb and training-induced dendritic structural plasticity in the motor cortex. *J Neurosci*, 2002, 22:8597-8606.
- 4 Castren E, Zafra P, Thoenen H, et al. Light regulates expression of brain-

- derived neurotrophic factor mRNA in rat visual cortex. *Proc Natl Acad Sci*, 1992, 89:9444-9448.
- 5 Recanzone GH, Schreiner GR, Merzenich MM. Plasticity in the frequency representation of primary auditory cortex following discrimination training in adult owl monkeys. *J Neurosci*, 1993, 13:87-103.
 - 6 Jenkins WM, Merzenich MM, Ochs MT, et al. Functional reorganization of primary somatosensory cortex in adult owl monkeys after behaviorally controlled tactile stimulation. *J Neurophysiol*, 1990, 68:82-104.
 - 7 Gereon N, Gregor S, Markur J, et al. Reorganization of sensory and motor systems in hemiplegic stroke patients-a positron emission tomography study. *Stroke*, 1999, 30:1510-1516.
 - 8 Cramer SC, Nelles G, Benson RR, et al. A functional MRI study of subjects recovered from hemiparetic stroke. *Stroke*, 1997, 28:2518-2527.
 - 9 Cao Y, D'Olhaberriague L, Vikingstad EM, et al. A pilot study of functional MRI to assess cerebral activation of motor function after poststroke hemiparesis. *Stroke*, 1998, 29:112-122.
 - 10 Kopp B, Kunkel A, Muhlcnickel W, et al. Plasticity in the motor system related to therapy-induced improvement of movement after stroke. *Neuroreport*, 1999, 10:807-810.
 - 11 Musso M, Weiller C, Kiebel S, et al. Training-induced brain plasticity. *Brain*, 1999, 122:1781-1790.
 - 12 Jones EG, Pons TP. Thalamic and brain stem contributions to large-scale plasticity of primate somatosensory cortex. *Science*, 1998, 282:1121-1125.
 - 13 Fischer M, Kaech S, Knutti D, et al. Rapid actin-based plasticity in dendritic spines. *Neuron*, 1998, 20:847-854.
 - 14 Stroemer RP, Kent TA, Hulsebosch CE. Neocortical neural sprouting, synaptogenesis and behavioral recovery after neocortical infarction in rats. *Stroke*, 1995, 26:2135-2144.
 - 15 Li Y, Jiang N, Powers C, et al. Neuronal damage and plasticity identified by microtubule-associated protein 2, growth-associated protein 43, and cyclin D1 immunoreactivity after focal cerebral ischemia in rats. *Stroke*, 1998, 29:1972-1981.
 - 16 Keyvani K, Schallert T. Plasticity-associated molecular and structural events in the injured brain. *J Neuropathol Exp Neurol*, 2002, 61:831-840.
 - 17 Schallert T, Leasure JL, Kolb B. Experience-associated structural events, subependymal cellular proliferative activity, and functional recovery after injury to the central nervous system. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2000, 20:1513-1528.
 - 18 Jones TA. Multiple synapse formation in the motor cortex opposite unilateral sensorimotor cortex lesions in adult Rats. *J Comp Neurol*, 1999, 414:57-66.
 - 19 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.
 - 20 Greenough WT, Anderson BJ. Cerebellar synaptic plasticity relation to learning versus neural activity. *Ann NY Acad Sci*, 1991, 627:231-247.
 - 21 Black JE, Isaacs KR, Anderson BJ, et al. Learning causes synaptogenesis, whereas motor activity causes angiogenesis in cerebral cortex of adult rats. *Proc Natl Acad Sci*, 1990, 87:5568-5572.
 - 22 Jones TA, Schallert T. Use-dependent growth of pyramidal neurons after neocortical damage. *J Neurosci*, 1994, 14:2140-2152.
 - 23 Taub E, Uswar G, Elbert T. New treatment in neurorehabilitation founded on basic research. *Nature*, 2002, 22:89-96.
 - 24 Turner AM, Greenough WT. Differential rearing effects on rat visual cortex synapses: synaptic and neuronal and synapses per neuron. *Brain Res*, 1985, 329:195-203.
 - 25 Jones TA, Greenough WT. Ultrastructural evidence for increased contact between astrocytes and synapses in rats reared in a complex environment. *Neurobiol Learn Mem*, 1996, 65:48-56.
 - 26 Nisson M, Perfilieva E, Johansson V, et al. Enriched environment increases neurogenesis in the adult rat dentate gyrus and improves spatial memory. *J Neurobiol*, 1999, 39:569-578.
 - 27 Johansson BB, Belichenko PV. Neuronal plasticity and dendritic spines: effect of environmental enrichment on intact and postischemic rat brain. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2002, 22:89-96.
 - 28 Briones TL, Therrien B, Metzger B. Effect of environment on enhancing functional plasticity following cerebral ischemia. *Biol Res Nurs*, 2000, 1:299-309.
 - 29 Biernaskie J, Corbetti D. Enriched rehabilitative training promotes improved forelimb motor function after focal ischemic injury. *J Neurosci*, 2001, 21:5272-5280.
 - 30 Palmer TD, Markakis EA, Willhoite AR, et al. Fibroblast growth factor-2 activates a latent neurogenic program in neural stem cells from diverse regions of the adult CNS. *J Neurosci*, 1999, 19:8487-8497.
 - 31 Eriksson PS, Perfilieva E, Bjork-Eriksson T, et al. Neurogenesis in the adult human hippocampus. *Nat Med*, 1998, 4:1313-1317.

(修回日期:2004-03-15)

(本文编辑:易 浩)

· 外刊文献题录 ·

Journal of Rehabilitation Medicine 之 ICF 专辑目录(二)

(Journal of Rehabilitation Medicine Volume 36, Supplement 44, August 2004)

- Cieza A, Stucki G, Weigl M, et al. **ICF Core Sets for chronic widespread pain.** pp. 63-68.
- Cieza A, Stucki G, Weigl M, et al. **ICF Core Sets for low back pain.** pp. 69-74.
- Dreinhöfer K, Stucki G, Ewert T, et al. **ICF Core Sets for osteoarthritis.** pp. 75-80.
- Cieza A, Schwarzkopf SR, Sigl T, et al. **ICF Core Sets for osteoporosis.** pp. 81-86.

- Stucki G, Cieza A, Geyh S, et al. **ICF Core Sets for rheumatoid arthritis.** pp. 87-93.
- Cieza A, Stucki A, Geyh S, et al. **ICF Core Sets for chronic ischemic heart disease.** pp. 94-99.
- Ruof J, Cieza A, Wolff B, et al. **ICF Core Sets for diabetes mellitus.** pp. 100-106.
- Stucki A, Daansen P, Fuessl M, et al. **ICF Core Sets for obesity.** pp. 107-113.