

· 综 述 ·

脑损伤康复的基础——脑的可塑性

李 鸥 综述, 郭知学 审校

〔摘要〕 脑的可塑性是指中枢神经系统的形态结构和功能活动在环境变化或受伤时相应变化的能力。脑损伤后的多种康复治疗手段与脑的可塑性有关。本文从脑的可塑性的概念讲起,对脑损伤后的功能训练、神经生长因子治疗、干细胞治疗、药物治疗、电刺激治疗、穴位注射治疗和丰富环境因素等几个方面结合脑的可塑性进行综述。

〔关键词〕 脑的可塑性;脑损伤;功能训练;神经生长因子;神经干细胞;穴位疗法;综述

〔中图分类号〕 R651.15 〔文献标志码〕 A doi:10.3969/j.issn.1672-271X.2014.03.023

半个多世纪前 Hebb^[1] 根据经验提出,神经元皮质联系可以重塑。此后,国内外学者对脑的可塑性进行不断深入的研究。目前,脑的可塑性已被许多现代化手段和临床试验所证实。脑损伤后的各种康复手段在机制上都与脑的可塑性有着密切的联系。

1 脑的可塑性的概念

脑的可塑性是指包括脑血管在内的中枢神经系统损伤后在形态结构和功能活动上的可修饰性,即脑神经元之间的相互联系在内、外环境因子的作用下是可改变的^[2]。从广义上讲就是神经可塑性。从低等动物果蝇到脑损伤患者的恢复,都存在着神经可塑性。低等动物中神经系统的可塑性很强,高等动物则减弱,哺乳动物更弱。未成熟脑在发育过程中具有可塑性,发育成熟后,神经元为了适应各种内外环境变化,如在神经系统遭受损伤或老龄化后,神经回路在整个生活过程中仍可变、可修饰或可塑。神经可塑性主要表现在突触可塑性。突触可塑性分结构可塑性和功能可塑性。突触结构的可塑性指突触形态的改变以及新的突触连接形成和传递功能的建立,是一种持续时间较长的可塑性。突触功能可塑性指突触的反复活动引致突触传递效率的增加或降低,包括长时程增强和长时程抑制,长时程增强和长时程抑制被认为是学习和记忆的基础。

2 神经可塑性的分子标志物

轴突出芽作为结构可塑性的组成部分能够通过多种与之相关的蛋白表达上调来进行鉴定,因此以下几种蛋白可作为神经可塑性的间接证据。

2.1 生长相关蛋白-43 (growth-associated protein-43, GAP-43) GAP-43 是一种轴突膜蛋白,主要分布在轴突生长锥以及突触前膜,与轴突生长密切相关,在神经元发育和再生过程中呈现高水平表达,与突触细胞膜再生和突触的功能有着密切的关系,对突触可塑性具有重要意义^[3]。脑组织在损伤、缺氧或缺血等病理情况下,存在神经自我修复的现象,即 GAP-43 可一过性地表达升高,介导脑神经损伤灶周围未受损神经细胞轴突生长和新突触形成^[4]。大量研究证实,促进 GAP-43 表达上调的治疗方法,有利于脑损伤的康复^[5]。

2.2 突触囊泡蛋白 (synaptophysin, SYN) SYN 是一种钙结合蛋白,分布于各种神经末梢的突触前囊泡上,可以作为突触囊泡的一种特异标志性蛋白,它有助于囊泡和突触前膜的融合以及神经递质的释放,其数量和分布密度可间接反映突触的密度^[6]。因此该蛋白被广泛用于标记轴突终末,也是突触重建的重要标志物之一。

2.3 微管相关蛋白-2 (microtubule associated protein-2, MAP-2) MAP-2 是一种构成神经元胞体、轴突和树突的细胞骨架的结构蛋白,主要存在于神经元胞体和树突,为神经元所特有,是脑内最丰富的蛋白之一,可能参与神经元发育、结构稳定、突起形成和突触可塑性调节。已证实 MAP-2 与树突及突触的形态学变化密切相关,在突触改变过程中有重要作用^[7]。

3 可能通过影响脑的可塑性而促进脑损伤后功能康复的治疗方法

3.1 功能恢复训练 对皮质损伤区域进行刺激可促进运动和感觉功能恢复,而单纯力量训练并不能达到刺激皮质损伤区的作用,只有配合技巧训练

作者单位: 310007 浙江杭州,南京军区杭州疗养院神经康复科

通讯作者: 郭知学, E-mail: zxc_862@hotmail.com

才能诱导脑组织重塑。在大鼠脑梗死后 6 h, 通过水迷宫进行康复训练, 使 GAP-43 和 P38 mRNA 的表达于建模后第 14 天明显升高^[8]。在脑出血大鼠模型上, 转笼运动也可以使脑出血大鼠出血灶周围和皮质 GAP-43 的表达上调^[9]。董晓敏等^[10]的研究发现, 早期系统正规的康复治疗有利于脑损伤患者认知功能和运动功能的康复, 且早期介入适量频度的康复治疗更能促进功能的全面恢复。

3.2 神经生长因子治疗 神经生长因子 (nerve growth factor, NGF) 是一种蛋白, 由神经靶器官制造, 逆行进入神经细胞内, 对神经元的发育、再生和突触重建有着非常重要的作用。在脑损伤的婴儿脑室内注射 NGF, 可改善局部脑组织的灌注, 减少患儿脑内的软化灶, 并使脑功能明显改善。而这些功能的改善与神经可塑性的标志物——微管相关蛋白的表达上调有关^[11]。对碱性成纤维细胞生长因子 (basic fibroblast growth factor, bFGF) 的研究发现: 通过增加 bFGF 的内源性表达, 可以使脑卒中后神经元的突触出芽, 再生神经的血管形成和神经胶质的增生。向卒中鼠的小脑延髓池注射 bFGF 可以使鼠瘫痪侧的感觉和运动功能得到改善, 这一功能的改善可能是通过增加 GAP-43 的表达, 从而促进了脑损伤区的轴突生长取得的^[12]。另外几种生长因子, 包括胰岛素样生长因子-1 和转化生长因子等在脑缺血和脑梗死早期应用亦有益处。这些因子可能是组织恢复和功能重组过程中重要的信号分子。

3.3 神经干细胞治疗 神经干细胞 (neural stem cell, NSC) 是具有多向分化潜能前体细胞, 在适合条件下有分化成成熟细胞的能力, 能增殖并分化成神经元、星形胶质细胞和少突胶质细胞。NSC 分化成熟后, 将重塑神经元之间的联系。在啮齿类, NSC 大量存在于脑室中的室管膜或室管膜下带和在海马齿状回颗粒下层。人类也存在有 NSC, 曾经从室管膜下带和脑室周围的白质中培养出来。NSC 做移植材料时应先体外培养, 使分裂增殖、分化, 再移植于脑内需要部位。NSC 的来源为胚胎、骨髓和周围血 (特别是脐带血)。后两者主要用于造血系统, 也可能成为分化成其他组织型的来源, 包括脑细胞。脑缺血后骨髓间充质干细胞移植激发 GAP-43 特异性表达有效地促进了中枢神经再生, 并介导了神经功能的恢复^[13]。

3.4 药物干预 基础与临床实验业已证实, 一些药物如与运动疗法或言语疗法结合, 能促进脑损伤的康复。双丁酸环腺苷酸能够促进脑缺血再灌注损伤大鼠轴突再生和运动功能的恢复, 研究检测到缺血

灶周边组织 GAP-43 mRNA 明显升高^[14]。目前临床上应用较广的神经修复药物单唾液酸四己糖神经节苷脂能通过刺激脊髓损伤后 MAP-2 表达增强的方式来促进脊髓损伤后神经元的修复和动物运动功能的恢复^[15]。据报道, 能促进运动恢复的药物还有: 地昔帕明 (去甲丙咪嗪)、苯丁胺、苯丙醇胺、司来吉兰 (丙炔苯丙胺) 和左旋多巴等。

3.5 电刺激疗法 在脑梗死后瘫痪肢体的康复治疗中, 经常使用电刺激疗法。张艳等^[16]使用半导体医疗机对脑梗死偏瘫大鼠瘫痪肢体的 4 个穴位, 相当于人的手三里、外关、伏兔、三阴交进行电刺激治疗, 6 周后治疗组梗死灶边缘区突触数目增多, 突触间隙变窄, 突触活性区长度增加, 突触后膜致密物质厚度增厚, 且治疗组运动功能较对照组有一定的改善。提示电刺激可以改善急性脑梗死偏瘫的运动功能, 可能与电刺激通过外周神经通路传到中枢, 引起突触可塑性变化有关。另外电刺激还能提高大鼠脊髓损伤植入脐血干细胞后 GAP-43 的表达, 对脊髓损伤突触的可塑性具有一定的有利影响^[17]。

3.6 穴位注射治疗 穴位注射疗法, 是在经络、腧穴上适量注射液体药物, 以防治各类疾病的方法。穴位注射在选择适当腧穴的基础上, 适当的小剂量药物, 可以在短时间内产生与大剂量静注等强甚或更强的药效, 李鸥等^[18-19]对脑外伤患者的康复治疗中, 采用穴位注射胞二磷胆碱的方法, 显著改善了患者的记忆、认知功能和下肢的运动功能障碍。汪春等^[20]对脑卒中恢复期患者在康复治疗的基础上辅以穴位注射血栓通治疗, 显著改善了患者的临床症状, 提高了患者生存质量评分。但对于该疗法促进脑功能恢复的机制尚需进一步研究和探讨。

3.7 环境刺激 丰富的环境可以引起脑内的结构、行为和生化等方面的变化, 促进许多类型脑损伤后认知和运动障碍的恢复。丰富环境、探索学习、社会交往都能够促进局灶性脑梗死大鼠大脑皮质 SYN 的表达增加, 从而促进神经功能重组^[21]。

脑损伤后的可塑性改变使大量患者的脑功能恢复成为可能, 深入研究脑的可塑性的机制以及如何通过促进脑的可塑性改变来恢复脑损伤后的脑功能, 将成为各种康复手段的基石, 必将为脑损伤后的康复治疗带来新的曙光。

【参考文献】

- [1] Hebb DO. The organization of behavior; a neuropsychological theory [M]. New York: John Wiley & Sons, 1949: 335.

更好地发挥传统中药治疗糖尿病足的疗效。通过中西医结合的方法,扬长避短,发挥各自治疗糖尿病足的优势,既凸显冰黄凝胶清热燥湿、消肿生肌、活血止痛等功效,又提供创面湿润减压的环境,使糖尿病足创面免受微生物的危害,同时减轻了患者因单用银离子敷料带来的经济负担,为临床治疗糖尿病足提供经济有效的途径,值得临床推广运用。

【参考文献】

[1] 李华江. 糖尿病足诊治进展[J]. 海军医学杂志, 2011, 32(2): 143-145.

[2] 李松岩. 中西医结合治疗糖尿病足的临床疗效观察[J]. 中国伤残医学, 2014, 22(1): 130-131.

[3] 张莉红. 164 例Ⅳ期糖尿病足患者的护理体会[J]. 华南国防医学杂志, 2013, 27(12): 914-915, 917.

[4] 杨淑盈, 单 岩. 糖尿病足创面护理的研究进展[J]. 全科护理, 2011, 9(12): 3288-3289.

[5] 蒋琪霞, 朱礼霞. 负压伤口治疗中两种填充敷料的研究进展[J]. 东南国防医药, 2012, 14(2): 152-155.

[6] 陈 晴, 谢鲲鹏, 云宝仪, 等. 黄柏等中草药对 MRSA 的抑菌作用及其对质粒的消除作用[J]. 微生物学杂志, 2013, 33(3): 54-57.

[7] 常允平, 韩英梅, 张俊艳. 乳香的化学成分和药理活性研究进展[J]. 现代药物与临床, 2012, 27(1): 52-59.

[8] 张 博, 张 婷. 黄柏的化学成分、质量分析方法及药理作用研究[J]. 现代医药卫生, 2013, 29(10): 1505-1507.

[9] 张伟红. 康惠尔银离子抗菌敷料治疗难治性感染伤口效果观察[J]. 护理学杂志, 2009, 24(16): 78-79.

(收稿日期: 2014-01-12; 修回日期: 2014-02-21)

(本文编辑: 黄攸生)

(上接第 299 页)

[2] Singer W. Development and plasticity of cortical processing architecture[J]. Science, 1995, 270: 758-764.

[3] Li Y, Chen J, Zhang CL, et al. Gliosis and brain remodeling after treatment of stroke in rats with marrow stromal cells [J]. Glia, 2005, 49(3): 407-417.

[4] 陈 燕, 赵春玲, 罗礼容, 等. 慢性间断性低氧对大鼠海马神经元及生长相关蛋白的进行性影响[J]. 中国康复理论与实践, 2013, 19(8): 739-742.

[5] Liu B, Cai GX, Yi J, et al. Buyang Huanwu Decoction regulates neural stem cell behavior in ischemic brain [J]. Neur Regen Res, 2013, 8(25): 2336-2342.

[6] Takaki M, Ujike H, Kodama M, et al. Increased expression of synaptophysin and stathmin mRNAs after methamphetamine administration in rat brain[J]. Neuroreport, 2001, 12: 1055-1060.

[7] Chen LJ, Wang YJ, Tseng GF. Compression alters kinase and phosphatase activities and MAP-2 phosphorylation transiently while prompting the fast adaptive dendritic remodeling of underlying cortical neurons[J]. J Neurotrauma, 2010, 23(1): 1557-1566.

[8] 王守彪. 早期康复训练对大鼠脑缺血半影区 GAP-43 和 P38 mRNA 表达的影响[J]. 青岛大学医学院学报, 2003, 39(2): 137-139.

[9] 李红玲, 葛艳萍, 刘春辉. 运动训练对出血性脑损伤 GAP-43 基因及蛋白表达的影响[J]. 中国康复医学杂志, 2008, 23(10): 884-887.

[10] 董晓敏, 吴立红, 李爱萍, 等. 早期不同频度的康复训练对创伤性颅脑损伤患者认知及运动功能的影响[J]. 东南国防医药, 2013, 15(4): 340-342.

[11] Chiapetti A, Antoneui A, Genovese O, et al. Intraventricular nerve growth factor infusion improves cerebral blood flow and stimulates doublecortin expression in two infants with hypoxic-ischemic brain injury [J]. Neurol Res, 2008, 30(3): 223-228.

[12] Cairns K, Finklestein SP. Growth factors and stem cell as treatment for stroke recovery[J]. Phys Med Rehabil Clin N Am, 2003, 14(1 Suppl): 135-140.

[13] 刘广义, 曹 文, 王锡波. 脑缺血损伤后 BMSCs 移植及 GAP-43 表达在脑神经修复中的作用[J]. 现代生物医学进展, 2009, 9(22): 4228-4233.

[14] 牛陵川, 李长清, 陈 艳, 等. 双丁酸腺苷酸促进脑缺血再灌注大鼠轴突再生和运动功能恢复[J]. 中国老年学杂志, 2009, 29(7): 805-808.

[15] 陈永刚, 耿 彬, 王栓科, 等. 神经节苷脂对大鼠脊髓损伤后微管相关蛋白-2 表达的影响及意义[J]. 中国矫形外科杂志, 2011, 19(10): 840-845.

[16] 张 艳, 黄如训. 电刺激对大鼠脑梗塞运动功能及突触的影响[J]. 中山医科大学学报, 1998, 19(2): 89-93.

[17] 孙迎春, 李建军, 高莉敏. 电针刺激对脊髓损伤大鼠植入脐血干细胞后生长相关蛋白、碱性成纤维细胞生长因子、胰岛素样生长因子表达的影响[J]. 中国康复理论与实践, 2009, 15(8): 717-719.

[18] 李 鸥, 郭知学, 汪 春, 等. 穴位注射胞二磷胆碱治疗脑外伤后记忆及认知功能障碍的疗效观察[J]. 中国康复医学杂志, 2012, 27(7): 669-670.

[19] 李 鸥, 郭知学, 汪 春. 穴位注射治疗脑外伤后下肢运动功能障碍[J]. 中国康复, 2012, 27(3): 198-199.

[20] 汪 春, 郭知学, 李 鸥. 血栓通穴位注射对脑卒中恢复期患者临床疗效及生活质量的影响[J]. 中国康复, 2009, 24(3): 177-179.

[21] 李 娜, 高俊淑, 李 阔, 等. 不同环境设置对局灶性脑梗死大鼠梗死灶周围 Syn 表达的影响[J]. 中国康复医学杂志, 2009, 24(3): 213-215.

(收稿日期: 2014-04-03)

(本文编辑: 黄攸生)