

脊髓的可塑性

叶超群^{1,2}, 孙天胜¹

[摘要] 脊髓损伤后,脊髓的可塑性由损伤和特殊形式的训练启动,表现为自发性可塑性(损伤诱导的可塑性)和训练任务依赖性可塑性两种类型。自发性可塑性主要表现为轴突芽生、潜伏通路重启、突触效率改变等形式;训练任务依赖性可塑性表现为中枢模式发生器重新激活、脊髓神经元回路重组。对脊髓可塑性的深入探索,最大限度地增强脊髓的可塑性,将有助于优化现有治疗方案或研究新的治疗策略,进一步促进脊髓损伤患者的康复。

[关键词] 脊髓损伤;脊髓可塑性;中枢模式发生器;脊髓神经元回路;综述

Spinal Cord Plasticity (review) YE Chao-qun, SUN Tian-sheng. The Department of Orthopaedics, Beijing Military General Hospital, Beijing 100700, China

Abstract: Spinal cord plasticity includes spontaneous neuronal plasticity and task-dependent plasticity which was respectively driven by spinal cord injury and special treatment. Spontaneous plasticity occurred at neuronal and synaptic sites, displaying various forms of axonal sprouting, unmasking of relatively ineffective functional connections and modification of synaptic efficacy. Task-dependent plasticity demonstrated reactivation of central generator pattern and functional reorganization of extensive spinal circuits. Exploration, induction and guidance of spinal cord plasticity will help determine the most optimal treatments and expand therapy methods to further promote function recovery of patients with spinal cord injury.

Key words: spinal cord injury; spinal cord plasticity; central pattern generator; spinal circuits; review

[中图分类号] R651.2 [文献标识码] A [文章编号] 1006-9771(2008)08-0707-04

[本文著录格式] 叶超群,孙天胜. 脊髓的可塑性[J]. 中国康复理论与实践,2008,14(8):707-710.

脊髓具有可塑性,并贯穿于人的整个生命过程。在出生后的一段时间内,脊髓可塑性表现最为明显,其作用是帮助个体掌握规范的行为(如步行)和回避疼痛等伤害性刺激;成年后,脊髓可塑性主要在获得和维持新的运动技能中发挥作用,以及补偿因衰老、疾病和创伤所引起的外周和中枢神经系统的变化。

脊髓可塑性表现为自发性可塑性和活动依赖性可塑性两种类型。在正常人,脊髓自发性可塑性主要存在于发育过程中,与神经细胞轴突的生长和数量的增加有关;在轴突找到了合适的生长方向和形成突触后,则主要表现为活动(训练)依赖性可塑性。活动(训练)依赖性可塑性强化那些与常用的如行为和运动反应等有关的神经联系,其他不常用的则受到抑制,使机体的神经网络变得更有组织和规律。

脊髓损伤后,脊髓可塑性由损伤和特殊形式的训练启动,表现为自发性可塑性(损伤诱导的可塑性)和训练任务依赖性可塑性两种类型。轴突芽生、潜伏通路重启、突触效率改变、脊髓神经元回路重组等多种形式,是脊髓损伤患者功能恢复的基础。笔者主要对脊髓损伤后脊髓可塑性的表现形式及其机制进行综述,为进一步的研究提供参考。

1 自发性可塑性

脊髓损伤模型动物在伤后不接受任何干预的情况下可出现运动功能恢复,机制与脊髓自发性可塑性有关。自发性可塑性由损伤诱发,并有多种表现形式,主要包括损伤部位周围正常轴突芽生、损伤轴突再生性出芽和突触数量增加。早期的研

究显示,脊髓损伤后脊髓下行传导束和感觉传导束均有功能代偿能力。猫皮质脊髓束损伤后,可因红核脊髓束的代偿使前肢运动功能出现不同程度的恢复^[1];大鼠背侧柱损伤后,也可因其他感觉运动途径的代偿使前肢获得熟练取物功能^[2]。进一步的研究显示,大鼠背侧皮质脊髓束损伤后,腹侧皮质脊髓束出现芽生,前肢取物功能逐步恢复,如此时损伤腹侧皮质脊髓束,获得的前肢功能又消失,表明背侧皮质脊髓束损伤后大鼠获得的前肢功能是腹侧皮质脊髓束芽生的结果^[3]。损伤轴突再生芽也可促进脊髓神经元回路重组,使运动功能恢复。Bareyre 等在近期发现,背侧半横断的不完全性脊髓损伤模型大鼠,横断的背侧皮质脊髓束可向颈髓芽生支配本体感觉神经元(neuron),并通过损伤部位周围的长脊髓本体感觉神经元与腰髓运动神经元联系,形成新的脊髓内神经元环路,使动物获得前肢功能,经突触的逆向示踪和电生理、行为学检查分别证实其结构、功能的完整性^[4]。除损伤部位周围轴突芽生和损伤轴突再生,突触的可塑性在自发恢复中起重要作用。Nacimiento 等发现,脊髓半横断大鼠损伤侧腰骶部运动神经元在刚损伤时对突触素(synaptophysin)的阳性反应很微弱,至伤后 90 d 时其阳性标记与未损伤侧相似,表明此时有新的突触形成,其位置在运动神经元胞体周围,可能来自中间神经元的发芽^[5]。进一步的研究表明,下胸段脊髓半横断大鼠后肢运动功能的恢复与突触素 I (synapsin I) 的表达呈显著正相关,但无论是突触素表达还是后肢运动功能,均与脑源性神经生长因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)表达无关,提示脊髓损伤后动物运动功能恢复与突触的数量增加有关^[6]。在人类,无法从解剖上直接观察到脊髓自发的可塑性,但电生理学检查提供了相应的证据。Calancie 等利用重复胫神经刺激的方法,对 24 例急性颈髓损伤(ASIA A~D 级)患者的肢体间反射进行了研究,发现所有受试者均可出现肢体节间反射,平均时间为伤后 6 个

作者单位:1. 北京军区总医院骨科,北京市 100700;2. 首都体育学院保健康复教研室,北京市 100088。作者简介:叶超群(1968-),女,湖北蕲春县人,副教授,博士后,硕士研究生导师,主要研究方向:脊髓损伤修复与康复。通讯作者:孙天胜。

月,最早在伤后 5 个月 3 周出现,最晚在伤后 1.6 年(1 例),有 7 例在伤后 11 个月出现。Calancie 等认为,肢体节间反射出现的时间显示脊髓损伤后突触重组的发生,排除了传统的观点:脊髓损伤后肢体间反射出现是脊髓反射兴奋性增高的结果,因为研究显示,明显的肢体节间反射较脊髓反射出现的时间晚几个月,且此时部分患者已接受抗痉挛药物的治疗。Calancie 等推测,突触重组可能由上行传入纤维与损伤部位头侧运动神经元的再生出芽形成新的突触或原有突触因再生出芽加强引起^[7]。

虽然损伤后脊髓可表现出自发性可塑性,但这种可塑性存在时间和程度的限制。一般来说,自发性可塑性在伤后几分钟到几小时便可出现,可持续到伤后 1 年,1 年以后,脊髓运动神经元便出现退变。同时,由于损伤后不同时期脊髓内环境的变化使这种自发性可塑性受到限制,如急性期的继发性损伤、炎症反应因子、髓磷脂释放的轴突生长抑制因子、瘢痕形成等,因此在合适的时间内采取有效的治疗策略增强脊髓的自发性可塑性有助于功能恢复。再生治疗是脊髓损伤修复研究领域的热点,一系列研究证实:不同的再生策略如神经营养因子、轴突生长抑制因子阻滞剂的应用、细胞移植、对抑制因子在细胞内信号传导的抑制等均可促进轴突再生,并使动物的功能出现一定程度的恢复,原因正是与再生治疗促进脊髓自发性可塑性有关^[8,9]。

2 训练任务依赖性可塑性

训练任务依赖性可塑性是中枢神经系统的独特表现。这种可塑性依赖于特殊的训练方式启动,并需要持续不断的刺激维持。节律性交互刺激、减重步行训练(body weight support training, BWST)、机器人驱动的减重步行训练、功能性电刺激等均显示出启动任务依赖性可塑性的作用。训练任务依赖性可塑性主要表现为中枢模式发生器(central pattern generators, CPG)重新激活和/或脊髓神经元回路广泛重组。

2.1 CPG 重新激活 CPG 是指脊髓内特殊的中间神经元回路,具有独立于脊髓上输入和感觉传入,而自我维持运动样神经活动的特性。这些中间神经元与特殊的感受信息互相作用,激活运动神经元,并接受脊髓上输入的控制和反射的调节,产生运动输出^[10-12]。CPG 使步行变成一种近乎自主的神经程序,但人类是否存在 CPG 或 CPG 在控制步行中的作用,学者们的意见并不一致,因为很难或不能直接显示在完全性脊髓损伤后或去掉感觉传入后,观察到具有自激振荡(摆动)特性的中间神经元网络。

BWST 是根据人类可能存在 CPG 的设想提出的,其对脊髓损伤患者步行功能的改善作用间接证实了人类可能存在 CPG,也说明 BWST 改善脊髓损伤患者步行功能的机制可能是重新激活 CPG。但人类的 CPG 涉及的范围广泛,受脊髓上输入控制较多。

研究显示,脊髓损伤患者在 100% 减重幅度下进行下肢步行样运动不能使肌肉激活,只有在给予载荷(适度减轻体重)时才导致适当的下肢肌肉激活,且肌肉的激活波幅均与迈步时腿的载荷(load)直接相关。但是,仅有载荷输入是不够的,在足部承受载荷的情况下,仅使脊髓损伤患者踝关节进行模拟迈步活动时,不能激活下肢肌肉,而结合髋关节的活动时才能充分激活下肢肌肉^[13];BWST 主要通过这两种感觉输入激活下肢肌肉并使其表现出类似于正常人的时相转换模式,产生运动模

式。这种现象与 CPG 的特性非常吻合。对于 CPG,感觉输入是最基本、必需的成分^[14],合适的感觉输入信息不仅通过中间神经元调节、激活完成具体任务的运动神经元,而且通过本体感觉反馈对运动输出进行调节。有研究证明:来自负荷感受器和髋的感觉输入正是 CPG 必不可少的两种反馈。与负荷相关的感觉输入来自下肢伸肌的交互传入或足底的机械感受器,可能被整合到多突触脊髓反射途径,使运动模式适应地面要求。如在站立相,通过加强伸肌活动抑制迈步;在站立相末,通过反馈使载荷降低,迈步可被启动。在正常人,其作用是塑造运动模式,控制节律性运动的时相转换,使活动不断进行。髋的感觉输入来自髋关节和其周围的肌肉,作用是在步行过程中,启动站立相到迈步相的转换。可见, BWST 正是通过提供合适的负荷感受器刺激和髋的感觉输入重新激活 CPG,使脊髓损伤患者步行功能得到改善。

但是, Dietz 在利用 BWST 对脊髓损伤患者进行训练过程中发现,患者运动模式的改善依赖于损伤平面,损伤平面越高,运动模式越接近正常,提示在人类, CPG 可能不局限于脊髓的某个特殊节段,而是分布于整个脊髓^[15]。

2.2 脊髓神经元回路广泛重组 Grasso 等发现,在进行 BWST 过程中, ASIA C 和 D 级患者主要通过肩、臂、躯干的代偿重新获得运动功能,损伤越严重,需要的代偿越多; ASIA A 和 B 级患者也表现出此种代偿机制^[16,17]。进一步的研究发现,在进行 BWST 时,患者足的空间运动轨迹与正常人一致,但不同的下肢关节活动时相关系和记录的大部分肌肉的活动模式与正常人不同^[17],说明患者是通过不同肢体和身体节段活动的生物力学偶联机制获得理想的足运动学特征^[18,19]。这种机制可用运动平衡(motor equivalence)原则和运动的控制等级原理解释^[20]。运动平衡原则强调不变的运动任务可通过变化的手段获得,即脊髓损伤患者为获得理想的足的空间运动轨迹,须借助腿的近端、躯干和肩的肌肉代偿获得;一个运动的控制等级根据不同的步行条件下不同步态参数的变化程度确定。在 BWST 中,足的位置在所有患者中是最一致的参数,所以排列在最高级别,以下依次排列的是肢体节段的活动、关节活动度和心电图模式^[20,21]。

与此一致的是,在步行过程中,不同程度脊髓损伤患者其脊髓运动池激活模式不同。在正常人的一个步态周期中,腰骶膨大的头侧和尾侧分别在站立相和摆动相被激活,而在时相转换时,活动从一处转移至另一处,呈现出步态周期中明显的腰骶膨大头尾侧自激摆动的特征(CPG 的特性),此特点与猫极为相似。在不完全性脊髓损伤患者中也可见到与正常人一样的特征,不同的是,在站立相,腰骶膨大的头侧和尾侧共同激活,其波幅较正常人低。而完全性脊髓损伤患者则明显与正常人不同,出现更广泛的电静息或低波幅区域。无论是完全性还是不完全性脊髓损伤患者,时相转换时出现包括颈、胸和腰段脊髓的轻快激活。上述现象提示,正常人的 CPG 可能位于腰骶膨大周围, BWST 可使脊髓损伤患者脊髓神经元回路发生重组,表现为激活方式和涉及范围的改变,以新的方式参与步行能力的控制^[17]。据此, Grasso 把脊髓损伤患者的这种步行功能的代偿机制归结于广泛的脊髓神经元回路重组的结果,这种重组几乎遍布于从脊髓的颈段到骶髓段,重组后形成的新的脊髓神经元回路可产生节律性活动,而非重新激活损伤前的 CPG 所致。

他认为,合适的训练可诱导运动过程中不常规出现 CPG 特点的运动神经元出现 CPG 特点。

如果人类的 CPG 的确如 Dietz 所认为的“遍布于整个脊髓,而非某一特殊节段”,Grasso 的脊髓内广泛神经元重组机制与 CPG 重新激活机制并不矛盾。因此,脊髓内广泛神经元重组(或 CPG 重新激活)是脊髓训练任务依赖性可塑性的表现,是脊髓损伤患者步行功能恢复的核心。CPG 或脊髓内神经元回路 与脊髓下行传导束、节段性感觉输入的内在联系可能是其重组的解剖基础。更重要的是,特殊的刺激如 BWST 能通过调节脊髓内的轴突导向分子、神经递质和神经营养因子表达、分泌促进其重组。研究显示,BWST 可分别降低脊髓损伤模型猫和大鼠脊髓内尤其是与支配训练相关肌肉的运动神经元池处的 GAD67(一种 γ 酪氨酸合成酶)的数量、基因表达和甘氨酸受体及其相关肽的分布^[22],减轻对脊髓内旁侧兴奋性神经元的抑制,利于功能重组,促进迈步能力的改善。同时,在步行过程中,CPG 内的 5-羟色胺和谷氨酰胺受体均被激活,进一步通过延迟 γ 酪氨酸释放减轻对脊髓内旁侧兴奋性神经元的抑制。BWST 还可促进脊髓内神经营养因子-3(neurotrophin-3, NT-3)和 BDNF 的释放。Hutchinson 等发现,脊髓挫伤模型大鼠脊髓和周围神经内 BDNF 基因表达下调,而 3 种不同的训练方案(伤后第 4 天开始,25 min/次,1 次/d,5 d/周,共 7 周),如 BWST 游泳、站立,均使动物脊髓内 BDNF 的表达上调^[23],同时,BWST 还使 BDNF 在周围神经的表达达正常水平。此外,训练还使脊髓内 NT-3 mRNA 过表达。BDNF、NT-3 是体内两种重要的神经营养因子,不仅具有促进轴突再生的作用,还可促进突触重组。

3 对目前研究现状的思考

脊髓损伤一直是世界范围内医学界面临的难题,但近年来的研究取得了一定的进展,主要表现为:在基础研究领域,药物治疗、轴突再生(细胞移植、神经营养因子和轴突生长抑制因子阻滞剂的应用、对抑制因子在胞内信号传导的抑制)、免疫治疗、组织工程等方法均显示出一定的促进轴突再生和动物功能改善的作用,但效果有限,尤其是轴突再生距离和数量有限,与功能改善的关系不能确定。

在康复医学领域,BWST、机器人辅助的步行训练、功能性电刺激等也都显示出一定的效果,但效果均有限,如 BWST 虽可使部分不完全性脊髓损伤患者获得家庭或社区功能性步行^[24],完全性脊髓损伤患者在合适条件下(合适的平板速度、减重幅度)可连续步行 3~10 步^[25,26],但国际多中心对照研究显示,与包括以其他方式进行的步行为主的康复方法相比,BWST 在促进脊髓损伤患者步行功能恢复方面并无优势^[27]。有研究显示,在常规康复治疗基础上进行水中平板步行训练可改善不完全性脊髓损伤患者的运动、感觉功能及生活自理能力^[28]。功能性电刺激目前已发展为功能性电刺激治疗,可通过启动任务依赖性可塑性促进患者功能恢复,但成功恢复患者步行功能的仅限于个案报道^[29];机器人辅助下 BWST 已经进入临床使用^[30];硬膜外脊髓电刺激也已进入临床试用,从理论上讲,后两种方法对患者步行功能改善的作用至少与 BWST 相似或更好,但报道很少。

因此,对脊髓可塑性的深入探索,利用脊髓可塑性特点最大限度地增强脊髓的可塑性,将有助于优化现有治疗方案或研

究新的治疗策略,进一步促进脊髓损伤患者的康复。有效的治疗策略应该是将增强脊髓自发性可塑性和训练任务依赖性可塑性策略相结合,通过增强自发性可塑性最大限度地促进神经细胞轴突再生;通过启发任务依赖性可塑性促进再生的轴突与脊髓神经元回路重组。所以,将不同再生策略有机结合进一步促进轴突再生的基础研究,探索提供合适的感觉输入促进脊髓神经元回路重组的康复措施,将再生治疗和康复训练相结合的方法,正成为本领域的重要发展方向。

[参考文献]

- [1] Alstermark B, Lundberg A, Pettersson LG, et al. Motor recovery after serial spinal cord lesions of defined descending pathways in cats [J]. *Neurosci Res*, 1987, 5(1): 68—73.
- [2] McKenna JE, Whishaw IQ. Complete compensation in skilled reaching success with associated impairments in limb synergies, after dorsal column lesion in the rat [J]. *J Neurosci*, 1999, 19(5): 1885—1894.
- [3] Weidner N, Ner A, Salimi N, et al. Spontaneous corticospinal axonal plasticity and functional recovery after adult central nervous system injury [J]. *Proc Natl Acad Sci*, 2001, 98(6): 3513—3518.
- [4] Baroyre FM, Kerschensteiner M, Raineteau O. The injured spinal cord spontaneously forms a new intraspinal circuit in adult rats [J]. *Nat Neurosci*, 2004, 7(3): 269—277.
- [5] Nacimiento W, Sappok T, Brook GA, et al. Structural changes of caudal to a low thoracic spinal cord hemisection in the adult rat: a light and electron microscopic study [J]. *Acta Neuropathol*, 1995, 90(60): 552—564.
- [6] Gulino R, Dimartino M, Casabona A, et al. Synaptic plasticity modulates the spontaneous recovery of locomotion after spinal cord hemisection [J]. *Neurosci Res*, 2007, 57(1): 148—156.
- [7] Calancie B, Maria R, Broton MJG. Interlimb reflexes and synaptic plasticity become evident months after human spinal cord injury [J]. *Brain*, 2002, 125(Pt 5): 1150—1161.
- [8] 叶超群,孙天胜,刘智. 脊髓损伤后轴突再生的研究进展 [J]. *中国脊柱脊髓杂志*, 2007, 17(9): 715—718.
- [9] 黄飞,吴华. 脊髓再生的现状和前景 [J]. *中国康复*, 2006, 21(62): 407—409.
- [10] Grillner S, Zangger P. How detailed is the central pattern generation for locomotion? [J]. *Brain Res*, 1975, 88(2): 367—371.
- [11] Marder E, Bucher D. Central pattern generators and the control of rhythmic movements [J]. *Curr Biol*, 2001, 11(23): 986—996.
- [12] Zehr EP. Neural control of rhythmic human movement: the common core hypothesis [J]. *Exerc Sport Sci Rev*, 2005, 33(4): 54—60.
- [13] Dietz V, Muller R, Colombo G. Locomotor activity in spinal man: significance of afferent input from joint and load receptors [J]. *Brain*, 2002, 125(Pt 12): 2626—2634.
- [14] Pearson KG. Common principles of motor control in vertebrates and invertebrates [J]. *Ann Rev Neurosci*, 1993, 16: 265—297.
- [15] Dietz V, Nakazawa K, Wirz M, et al. Level of spinal cord lesion determines locomotor activity in spinal man [J]. *Exp Brain Res*, 1999, 128(3): 405—409.
- [16] Ilvanenko YP, Grasso R, Zago M, et al. Temporal components of the motor patterns expressed by the human spinal cord reflect global kinematic goals [J]. *J Neurophysiol*, 2003, 90(5): 3555—3565.
- [17] Grasso R, Vanenko YPI, Zago M, et al. Distributed plasticity of locomotor pattern generators in SCI patients [J]. *Brain*, 2004, 127(5): 1019—1034.
- [18] Bianchi L, Angelini D, Orani GP, et al. Kinematic coordination in human gait: relation to mechanical energy cost [J]. *J Neurophysiol*, 1998, 79(4): 2155—2170.

- [19] Lacquaniti F, Grasso R, Zago M, et al. Motor patterns in walking [J]. News Physiol Sci, 1999, 14: 168—174.
- [20] Lacquaniti F. Central representations of human limb movements as revealed by studies on drawing and handwriting[J]. Trends Neurosci, 1989, 12(8): 287—291.
- [21] Poppele R, Bosco G. Sophisticated spinal contributions to motor control[J]. Trends Neurosci, 2003, 26(5): 269—276.
- [22] Edgerton VR, de Leon RD, Harkema SJ, et al. Retraining the injured spinal cord[J]. J Physiol, 2001, 533(1): 15—22.
- [23] Hutchinson KJ, Gomez-Pinilla F, Crowe MJ, et al. Three exercise paradigms differentially improve sensory recovery after spinal cord contusion in rats[J]. Brain, 2004, 127(Pt 6): 1403—1414.
- [24] Hicks AL, Adams MM, Ginis KM, et al. Long-term body-weight-supported treadmill training and subsequent follow-up in persons with chronic SCI: effects on functional walking ability and measures of subjective well-being[J]. Spinal Cord, 2005, 43(5): 291—298.
- [25] Harkema S, Dobkin BH, Edgerton VR. Pattern generators in locomotion: implications for recovery of walking after spinal cord injury [J]. Top Spinal Cord Inj Rehabil, 2000, 6: 82—96.
- [26] Maegele M, Muller S, Wering A, et al. Recruitment of spinal motor pools during voluntary movements versus stepping after human spinal cord injury[J]. J Neurotrauma, 2002, 19(10): 1217—1229.
- [27] Dobkin B, Apple D, Barbeau H, et al. Weight-supported treadmill vs over-ground training for walking after acute incomplete SCI[J]. Neurology, 2006, 66(4): 484—493.
- [28] 丛芳, 周红俊, 李建军, 等. 水中平板步行训练对脊髓损伤患者康复疗效的初步观察[J]. 中国康复理论与实践, 2006, 12(12): 1021—1023.
- [29] McDonald JW, Becker D, Sadowsky CL, et al. Late Recovery following spinal cord injury: Case report and review of the literature [J]. J Neurosurg, 2002, 97(suppl 2): 252—265.
- [30] Wirz M, Zemon DH, Rupp R, et al. Effectiveness of an automated locomotor training in patients with a chronic incomplete spinal cord injury: a multicenter trial[J]. Arch Phys Med Rehabil, 2005, 86(4): 672—680.

(收稿日期 : 2007-08-29)