

脑损伤后功能恢复机制的研究进展

王欣,王宁华

[摘要] 随着各种原因所致的脑损伤发病率的上升,脑损伤后的功能恢复已成为多学科研究关注的焦点。本文以脑的可塑性学说为基础,从神经细胞的改变、功能重组、功能替代、大脑皮层兴奋性改变和特殊技巧学习等几个方面,对脑损伤后的功能恢复机制进行阐述。

[关键词] 脑损伤;脑的可塑性;功能重组;突触的可塑性;功能训练;综述

Advance in the Mechanisms of Functional Recovery after Brain Injury (review) WANG Xin, WANG Ning-hua. Department of Physical Medicine and Rehabilitation, Peking University First Hospital, Beijing 100034, China

Abstract: With the increasing morbidity of brain injury suffered from different causes, a large number of researchers focus on the recovery of the post-brain injury. Based on the brain plasticity theory, this paper reviewed some possible recovery mechanisms of the post-brain injury, including changes in neural cells, functional reorganization, functional compensation, changes in the excitability of cortex, and specific skills learning.

Key words: brain injury; brain plasticity; functional reorganization; synaptic plasticity; functional training; review

[中图分类号] R742 [文献标识码] A [文章编号] 1006-9771(2008)09-0808-06

[本文著录格式] 王欣,王宁华.脑损伤后功能恢复机制的研究进展[J].中国康复理论与实践,2008,14(9):808-813.

当前,各种原因导致的脑损伤后功能恢复是多学科研究的焦点。由于科研水平和实验条件的限制,对于脑损伤后恢复的诸多机制还尚未明了。近 10 年,脑的可塑性研究为脑损伤后恢复的机制研究打开新的研究方向,也为脑损伤后的康复提供了可能性和基础支持。脑的可塑性理论是 Bethe (1930) 提出,他认为脑可通过学习和训练完成因病损而丧失的功能,但脑必须具有重新获得的形态学基础。当神经细胞损伤后,受损神经元突触、周围细胞以及原来所支配的靶细胞等都要发生一系列的改变,以适应这种损伤所带来的缺损以及功能缺陷。需要指出的是,大脑重组是许多不同机制共同作用的结果,其中一些已经明确,一些仍在探索中。

1 神经细胞轴突的再生和发芽

中枢神经系统(central nervous system, CNS)损伤后的再生和促进其再生的因素一直都是神经科学中令人关注的领域。对于 CNS 和外周神经系统(peripheral nervous system, PNS),对神经细胞胞体的保护以防止发生不可逆性损伤是其损伤后修复的首要条件,对再生和发芽的突起的引导是其功能重组的必要条件,而轴突前端的生长锥(growth cone)识别并联系靶组织是实现功能恢复的基本条件,这 3 个条件在神经损伤恢复中缺一不可。

再生是指神经细胞轴突的再生,发芽是指神经元突起和轴突的发芽。已经死亡了的神经细胞无法再生,再生和发芽的前提是有能行使功能的胞体存在,即坏死灶周围残存的功能和结构完整的神经细胞,在一定化学性微环境的条件下,以轴突和树突的发芽为主,走向损伤区,以替代损伤区已丧失功能的神经细胞原有功能,与靶细胞重建轴突联系,实现神经再支配而

使功能修复。轴突的发芽被认为是脑损伤后自然恢复的机制之一。

1.1 轴突发芽概述 轴突的发芽可分为 3 类:再生性发芽、代偿性发芽、侧支或反应性发芽。前者多见于周围神经系统损伤后,后者多见于 CNS 病损时。再生性发芽是周围神经纤维的再生,而神经细胞损伤后不能再生。还有一种发芽形式称作内生生长,即损伤后的扩伸轴束因对远处的生长因子起反应而走向并支配远处目标。原则上发芽可以恢复原神经细胞在损伤时失去的功能,并与其周围环境建立新的联系。CNS 损伤后,神经的连接状态并未静止,在剩余的神经环路中存在实质性的结构重组。在大脑皮质与皮质的投射纤维中也可发芽,如邻近损伤细胞层的树突向损伤处扩伸,以及大脑皮质损伤边缘的轴束重新排列等,与局灶性损伤后功能的恢复也密切相关。连接不好或差的发芽可导致病情恶化,可引起癫痫发作或学习障碍等。

在发育或恢复中的 CNS,破坏一个细胞轴束分支可诱发远处无损部分的发芽,称为代偿性发芽。对成年大白鼠部分切断小脑上脚,由于蓝斑神经元投射经此进入小脑,也即是切断蓝斑神经元投射至小脑的分支,由此引起蓝斑投射到大脑海马的纤维密度增加^[1]。这种细小纤维系统代偿发芽现象对成年 CNS 特别重要。由此,脑的一部分病损能够激发脑的远隔部分发芽和功能再调整。

侧支或反应性发芽指受损神经组织邻近的未受损神经元发出新的侧支生长。这种生长可加强突触效应并使新的系统取代损坏的突触。新突触连接的出现显示动态的突触再生。侧支或反应性发芽是再学习或代偿过程的基本生理机理。

1.2 细胞周围微环境对轴突发芽的影响 轴突发芽是在一定的微环境下发生的。CNS 本身的微环境不利于轴突的发芽,而 PNS 能为轴突的发芽提供适宜微环境。Richardson^[2]采用将外周神经移植到中枢神经损伤区域的方法,从而改变其本来的微环境,创造适宜轴突再生与发芽的微环境,其机制主要为外周

基金项目:国家技术研究发展计划(863 计划)(2007 AA02Z482)。

作者单位:北京大学第一医院物理医学与康复科,北京市 100034。

作者简介:王欣(1987-),女,云南昆明市人,技师,主要研究方向:神经康复。通讯作者:王宁华。

神经中施万细胞(Schwann cells, SCs)的作用。

1.3 一些活性物质的影响 在成人 CNS 损伤后,神经细胞胶质的瘢痕和一些髓磷脂抑制性的分子对轴突再生的影响还没有完全明了。Koprivica 等报道,在神经损伤后,表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)的激活似乎在阻碍其轴突再生过程中发挥了关键性作用^[3]。抑制表皮生长因子激酶的功能可以阻止髓磷脂抑制剂和蛋白多糖硫酸软骨素对轴突再生的抑制作用。另外,再生抑制因子导致 EGFR 的酪氨酸激酶活性具有钙依赖性的特点。对 EGFR 的局部抑制实验显示,损伤的视神经纤维再生明显^[4],表明这种方法可能对 CNS 损伤后的恢复有意义。

神经生长因子(nerve growth factor, NGF)是一种由 118 个氨基酸组成的蛋白质,具有调节神经元前体细胞增殖和分化、增加伤后神经元的存活、对抗神经毒、抑制自身免疫、保护神经元的作用,并调节中枢和外周神经元存活和轴突生长,对效应神经元的化学、机械性损伤的修复起重要作用。

目前发现,在 CNS 可塑性方面,巨噬细胞通过释放细胞素促进小胶质细胞和星形胶质细胞表达 NGF,释放少突胶质细胞抑制物——细胞毒因子,抑制少突胶质细胞的成熟,从而间接地促进 CNS 的再生。此外巨噬细胞还能促进细胞黏附分子(cell adhesion molecule, CAMs)和细胞外基质(extracellular matrix, ECM)增加,有助于神经系统修复。小胶质细胞是脑内的主要免疫细胞,其存在直接影响 CNS 的免疫功能和损伤后修复。脑缺血损伤后,细胞内的炎症过程即开始。病灶周围的小胶质细胞受到刺激,迅速活化增殖,成为活性小胶质细胞并发挥巨噬细胞的吞噬效应,通过产生神经毒性分子和神经营养因子发挥双重作用^[5]。活性小胶质细胞在发育中和损伤后的脑组织中均能发现。小胶质细胞能分泌多种细胞素,能合成 NGF 和碱性成纤维细胞生长因子,能分泌白细胞介素(IL)1 和 6^[6], IL-1 能够诱导 NGF 表达,促进发育中的 CNS 细胞的分化和生长,IL-6 能增加受伤神经元的存活。

在脑损伤,特别是脑缺血发生后,基因表达的改变在损伤的恢复中起到了关键作用;另一方面,缺血诱导的基因适应性表达改变可能导致进一步的组织损伤^[7]。热休克基因(heat shock gene)又称热休克蛋白 72(heat shock protein, HSP72)。在应激状态下可以导出存在于正常细胞内和细胞外的 HSP72。在脑卒中、颅脑外伤或癫痫发作时,HSP72 均增多。目前认为,HSP72 对 CNS 损伤有神经保护作用^[8]。Akino 等认为,早期反应基因(early response gene or immediate early gene, IEG)包括 c-fos 等原癌基因,与癌的发生有关,亦与细胞的生长调节有关,细胞除极、大脑皮层受刺激或损伤、疼痛、应激、脱水等均可诱导出 c-fos^[7]。c-fos 在细胞的生长和分化方面进行调节,有利于 CNS 损伤后的修复。

2 功能重组

对躯体感觉和运动功能来说,相对是“硬件”的 CNS 能产生适应外伤性改变的可塑性变化。Kennard 等进一步提出了脑的功能再组织理论^[9-10],认为成人脑损伤后,在结构与功能上有重新组织并替代原有功能的能力。现认为,脑卒中后,残存的结构和网络结构可以代偿被损伤的功能^[11]。Nudo 等指出,大脑影像技术清楚显示神经系统在人一生中或受伤后通过活动和行为的经验和学习而不断重塑^[12]。运动皮质功能可塑性基

础——运动区图上肌肉代表区广为重叠,并有特定肌肉和关节代表区;单个皮质脊髓神经元可分配到多个运动神经元库;水平的神经纤维使分散代表区相互连接等。许多与运动有关的区域已经被证实与脑卒中后运动功能的恢复相关^[11,13-14],如初级运动皮层和前运动皮层等。同侧初级运动皮层在脑卒中后恢复中起重要作用^[15]。但是 Ward 等认为,对侧的 M1 区是否有同样作用还不甚明确^[11]。在 Takeuchi 等的实验证实,在对慢性脑卒中患者的损伤对侧 M1 区进行经颅磁刺激后,其患侧手的运动功能明显提高^[16]。这一发现将对设计和选择脑卒中的治疗方案提供新的思路。

2.1 神经功能联系不能的抑制 Monakow 提出,局部脑组织发生损害时,可以使结构正常的远隔部位出现短暂的功能抑制,且原发损害部位与远隔部位之间在解剖上有纤维联系,这一现象称为神经功能联系不能(Diaschisis)^[17],但当时不能解释这种现象的发生机制。一段时间后,被抑制的功能得以恢复,但恢复的程度和速度不同。近 20 年来,由于神经网络概念和神经影像学发展,神经功能联系不能的概念才得以证实^[18]。通过应用功能性磁共振(fMRI)、正电子发射断层扫描(PET)和局部脑血流(rCBF)等现代设备的检测,在动物实验与人脑损伤后对局部脑血容量(local cerebral blood volume, LCBV)、局部脑血流量(local cerebral blood flows, LCBF)、局部脑葡萄糖代谢率(local cerebral metabolic rate of glucose, LCMRglu)和局部脑氧代谢率(local cerebral metabolic rate of O₂, CMRO₂)的测定发现,大脑原发损害病灶对侧的小脑半球存在着代谢与灌注的异常,同时大脑原发损害病灶对侧大脑半球、同侧小脑半球也存在着代谢与灌注的异常^[19-23]。一般来说,神经功能联系不能通常不会造成明显的额外临床神经功能缺损^[24]。抑制的消失是功能缓慢恢复的重要机制,恢复的速度与程度可受药物制剂的影响,如苯丙胺等去甲肾上腺素能性药物已被证实能促进卒中后脑远隔功能抑制的消退,并在运动疗法的基础上增进运动、认知、言语功能的恢复。

2.2 新生神经元的迁移 缺血性脑卒中中可能导致脑缺血区域的神经形成和新生神经细胞迁移。这个过程可能有利于脑卒中后的功能恢复,并且成为指导脑卒中后康复的新方向之一。损伤区域的神经形成在动物卒中模型中已有显示。

Greenberg 等分别对患有脑卒中的患者和未发生任何神经系统疾患的正常对照组人群利用标记的方法分别进行了活体组织检查,结果实验组中新生神经元细胞所产生的抗标记物抗体使标记褪色,而对照组则无褪色^[25]。这个结果表明,脑卒中患者的标记组织中存在有新生的神经元,并且是由其他区域迁移所致。Greenberg 指出,脑卒中引起的代偿性神经形成为脑卒中后脑损伤的恢复提供了新思路。但是,Arvidsson 指出,脑卒中后新生神经元是否可以整合到原来神经回路并且促进脑卒中后功能恢复尚不明确^[26]。如果整合可以发生,将是人类神经元刺激发生的新治疗方向。

3 突触的可塑性

CNS 可塑性的一种重要表现为突触效率的改变。突触的可塑性被认为是大脑皮层重组的基础^[27-29],其主要方式包括:侧支发芽使突触的前端扩大,增加信息传输的面积和效率;侧支发芽时使单突触变为双突触,使原有的效率增加一倍;使新生的突触更靠近细胞体;增加突触间隙的宽度;增加神经递质

的数量,并使之出现在以前不可能有的区域上;使破坏和灭活神经递质的机制失效;改变细胞膜的通透性,从而改变细胞的兴奋性;改变突触间隙内神经递质的浓度和回吸收的速度;改变突触后膜的敏感性;改变树突膜的通透性等^[30]。

成人海马活动依赖性突触连接的改变和重组包括两种方式:长时程增强(long-term potentiation, LTP)和长时程抑制(long-term depression, LTD),这些机制都预存在哺乳动物的 CNS 中^[31-32]。LTP 是一种快速建立而持久作用的突触反应性增强,具有协同性、特异性、长时性等特点,与脑的信息处理、储存及学习记忆等有关^[33]。海马 CA1 区 LTP 和 LTD 的出现都是由于 NMDA(N-methyl D-aspartate)受体的激活和突触后细胞外 Ca^{2+} 浓度增加所致。但是, NMDA 受体的激活对于 LTP 和 LTD 的区别还不甚明确^[34]。Taniike 等指出, NMDA 受体的激活对于 LTP 和 LTD 的最显著的区别在于 NMDA 受体激活的数量和激活的持续时间有所不同,细胞外的 Ca^{2+} 浓度增加的持续时间将决定 LTP 或 LTD 的发生^[35]。

段树民等在其研究中发现,少突胶质前体细胞(NG2 胶质细胞)也具有可塑性,可以产生 LTP 反应,但产生反应的机制与神经元间突触产生可塑性的机制不同。NG2 胶质细胞没有 NMDA 受体,但这类胶质细胞有一种对 Ca^{2+} 有通透性的 AMP(α -aminoo-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole propionate)受体,通过激活这类 AMP 受体,可以在 NG2 胶质细胞的突触产生 LTP 反应^[36]。

4 功能替代

功能替代是指依赖残存的、未受损伤的神经系统以另外的方式来完成人们所想达到的目的,脑损伤部位的功能经过训练后能由周边未损伤的脑组织来代替。

Nudo 等在 1999 年时推测,当大脑皮质的某部分损伤后,其他部分会“替代”该区域的功能^[37]。但当时对这种功能恢复的神经模式知之甚少。Jenkins 等在猴的大脑皮质区复制出一个小梗死灶,在周围的反复刺激下,大脑皮质的运动感觉代表区获得重新组建,梗死灶周围的完好皮质接替梗死区内的功能,导致瘫痪恢复,并由电生理电位分布描记图所证实^[38]。

在猴身上的实验证明,病灶周围组织通过突触效率的提高可以代偿损伤的局部功能。通过在开颅后使用诱发电位的方法找出负责屈拇运动的皮层并加以切除,猴的屈拇能力立即丧失。术后通过训练,大约 10 d 左右,猴的屈拇能力恢复到以前 90% 左右。开颅证实,此时负责屈拇的皮层出现在以前区域的周围。再次切除,重复以上的实验,结果仍发现损伤的局部仍由其周围的组织代偿。

根据 Glees 对顽固性癫痫患者分别切除左、右侧脑半球后的治疗观察,发现所切除侧的大脑半球功能经过训练后,大部分可由对侧大脑所代替或代偿^[39]。此外,大脑中似有某些基础性环路,可供许多不同的神经行为所使用。如枕叶功能经过训练可由毫不相干的顶叶皮质来执行,由此创立的 Bach-y-Rita 触觉-视觉取代系统(tactile vision substitution system, TVSS)研究,有力地证明脑有足够的可塑性去重组功能以利用来自替代系统的信息^[40]。躯体感觉诱发电位的研究亦证明,受过训练的盲人对触觉刺激能较快地加工,即盲人经 TVSS 训练后,可体验到刺激成像在空间而不是在皮肤上,即脑有足够的可塑性去重建功能来代替原来的系统信息。

脑的失神经超敏与代偿性发芽被认为是抑制消失和功能恢复的机制。局部的损伤可通过失神经超敏(denervation supersensitivity, DS)等生化机制来代替。DS 是指失神经后,经过一段时间局部的兴奋性反而增高的现象。目前亦将 DS 列为功能重组的方式之一。

5 大脑皮层兴奋性改变

经颅磁刺激(transcranial magnetic stimulation, TMS)是通过一种安全、相对无痛、非侵入性时变磁场透过颅骨在颅内产生磁场,使大脑皮层受到刺激而发生兴奋性改变的一种方法,可以产生每秒单次或多次磁场强度、位置和方向改变的刺激。TMS 由 Barker 和他的同事们在 1985 年首先介绍^[41]。TMS 刺激主要通过两种方式来达到其作用:①增加损伤半球的兴奋性;②抑制非损伤侧半球以降低对损伤侧潜在的干扰^[42]。重复经颅磁刺激(repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS)是 1992 年在 TMS 基础上发展起来的新的神经电生理技术,多采用高频率刺激(>1 Hz),能影响局部和远隔皮层功能,实现皮层功能区域性重建,影响多种神经递质和基因表达水平等,目前正逐渐用于正常人和各种疾病治疗方面的研究。

TMS 的刺激频率不同,其所达到的效果也有所不同。根据频率的范围,应用于手运动皮层的抑制和促进的调控作用已经有许多研究。低频率(1 Hz)的 rTMS 能够抑制皮层兴奋性^[43-47],而高频率(5~20 Hz)的 rTMS 可以促进运动皮层的兴奋性^[48-49]。运用低频率 rTMS 作用于脑非损伤侧的临床试验表明,刺激可以降低半球间抑制并且可以造成一些脑卒中患者的行为改变^[43,50]。而将高频率 rTMS 直接应用于运动皮层,可以提高被刺激半球运动皮层的兴奋性,并且可以加强正常个体和帕金森病患者短期的运动功能^[49,51-52],还证明对重症抑郁和运动障碍等神经精神疾病有确切疗效^[53-54],对其应用于脑损伤自然恢复和训练后恢复的机制研究也在进行中。但是,皮层 rTMS 应用在某些情况下可能诱发癫痫^[55]。

对慢性卒中患者的患侧运动皮层使用高频率 rTMS 后,通过运动训练,可以提高其脑的可塑性,并且可以促进慢性卒中患者的运动学习的效果^[56]。Kim 等在对 15 例轻偏瘫卒中患者在偏瘫对侧初级皮质运动区(M1)分别给予 10 Hz rTMS 刺激和空白刺激 10 min 后,嘱患者立即患侧手指做连续复合运动,利用运动精确性、运动时间、运动诱发电位(MEP)波幅判定干预前后患者行为和运动皮层兴奋性的变化,结果发现,高频 rTMS 组的 MEP 波幅显著高于空白刺激组,并且波幅的变化与运动准确性的提高呈显著正相关^[56]。利用 TMS 与空白刺激对照的方法进行的一系列实验均证实,给予 TMS 可显著提高运动皮层的兴奋性,并且运动的改善程度与皮层的兴奋程度正相关性。TMS 对脑损伤后神经康复提出了新的治疗方向^[43,50,57]。

Takeuchi 的研究显示,使用 1 Hz rTMS 降低损伤对侧 M1 区皮层兴奋性,解除对侧 M1 的经胼胝体抑制(transcallosal inhibition, TCI),可以提高卒中患者患侧的运动功能^[16]。功能缺失的单侧半球可以调节对侧半球的活动,通过这样的机制可以达到功能的促进^[58],单侧 M1 区实质损伤后,1 Hz rTMS 对侧 M1 区后,同侧手的运动功能提高也证明了这个观点^[44]。

6 特殊技巧学习

脑损伤后特殊技巧的学习是指运用某些技巧反复学习以

达到功能恢复的最佳化。

6.1 训练与功能恢复 大脑一个显著性的特征是其能够通过形成编码和保留记忆能力基础的可塑性机制,经历功能性的和形态学上的重塑。目前,普遍被接受的一个观点是,依赖于被激活的神经网络结构的突触联系增加和结构重塑,是学习的神经生物学基础^[59]。神经活动的增加或减少是导致人的皮质功能再组的重要因素,其结果与灵长类或低等动物研究结果一致。动物的实验与手运动再训练皮质图的改变说明,再训练可以防止未受损手代表区的进一步缩小。在重新进行技巧锻炼的条件下,可使手代表区扩展至邻近皮质区。脑的可塑性改变可能在损伤后很短时间内发生。临床研究表明,集中的高强度康复训练比适量的训练对运动功能的恢复更加有效^[59]。

Ogden 等证明,中央回损伤的恒河猴模型中,功能恢复与功能训练密切相关^[60];其后, Foerster 强调了在 CNS 损伤的恢复中功能恢复训练的重要性; Luria 在 1969 年提出的功能重组理论也因为强调功能恢复训练而被称为再训练理论(retraining theory)^[61]。此理论强调通过反复、特定的训练,使其他区域的神经代偿损伤处原有的神经功能,并且通过失神经超敏反应、潜伏通路和突触启用及轴突出芽等机制实现 CNS 的功能重组。Feeney 等研究 D-安非他明对感觉运动皮层损伤动物的功能恢复时再度证明功能恢复训练的必要性^[62]。Jenkin 等证实,反复刷拂指尖的皮肤数月,可使皮层中代表该区的范围明显扩大^[38],这种改变周围刺激可以改变 CNS 中感受野的事实,表明在功能恢复训练中可以从周围应用不同的刺激以达到影响中枢的目的。

Ackerley 等指出,使用依赖性可塑性可以在现存或消失的运动皮层兴奋性中引出,与外界节律同步的运动训练可能可以促进使用依赖性可塑性,并促进运动皮层的兴奋性输出^[63]。

对人的研究也提供了以作业活动为导向、反复训练为重点的训练有助于脑卒中后功能可塑性^[64]。Liepert 等通过限制健手的活动,训练患手的强迫训练治疗后,对受损大脑半球中拇短展肌的输出区域进行测试,结果发现,随着患手完成动作能力的进步,其功能代表区的面积有显著增大,这种变化持续了 6 个月,并且受损侧的大脑半球功能区面积回复到和健侧一样大^[65]。其他一些研究的结果也支持成人脑卒中后大脑皮质中发生相当大范围的使用依赖性功能重组^[66-68]。

6.2 运动记忆的形成与镜像神经元系统 运动记忆是运动技能形成的基本成分之一。Stefan 等对正常人群的实验观察表明,相对于单独的肢体练习而言,与肢体练习相结合的运动训练将对运动记忆的编码过程进行调节^[69]。

镜像神经元(mirror neurons)分布十分广泛,在两个大脑半球的重要区域都有分布,包括运动前皮质(pre motor cortex)和顶叶皮质(parietal cortex),并同时动作的观察和动作的执行进行调控。有人指出,镜像神经元系统对运动学习有指导作用^[40]。人类原始运动皮层(MI)显示了对运动观察的镜像活动,这能够形成运动记忆,并且包含于运动学习之中。但是,对于运动观察是否能直接导致 MI 的运动记忆还尚未明确^[70]。Stefan 等运用 TMS 显示了对单一的拇指重复运动引起运动学上 MI 可观察到的特异性记忆束,当运动反向时,上述现象减退^[71]。

在对恒河猴进行实验时可以观察到,在猴子做出各种不同

的动作(例如抓取玩具或食物)时,猴脑中有一群独特的神经元伴随特定动作而放电;当猴子看到实验员够取食物时,这部分神经元同等强度被激活;在排除一些干扰因素后,研究者意识到,神经元的活动与猴子看到的动作有关,是大脑对动作本身的体现,与动作的执行人无关^[72]。破坏整个镜像神经系统,恒河猴的认知能力严重下降,无法对刺激作出反应。有许多证据表明,这种镜像神经元系统在人类中同样存在,这对脑卒中后存在的上肢功能障碍的康复提供了一个新的治疗与训练方向^[73]。

6.3 丰富的环境对脑的可塑性的影响 丰富的环境可以导致脑内的许多变化,如结构、行为和生物化学方面的变化^[74]。越来越多的证据表明,丰富的环境可以促进许多类型脑损伤后认知和运动障碍的恢复。Faverjon 等在探究环境对正常大鼠和癫痫持续状态大鼠的影响的研究中发现,生活在丰富环境中的大鼠,视空间学习能力明显提高,即使在有癫痫持续状态的大鼠中,丰富的环境同样提高其认知能力,神经细胞形成和转录因子的激活可能是提高视空间记忆的主要因素^[75]。

动物实验显示,社交刺激、与促进身体活动物体的互动和觉醒水平的提高是丰富环境促进行为能力提高的关键因素^[76-77]。Fumie 等的试验证实,试验条件下的丰富环境可以改变 AMPA 受体亚组的表达,并且可能改变脑的可塑性潜能^[42]。

神经再生受到生活环境和脑损伤的影响。脑缺血后神经再生的增加被视为脑卒中后功能恢复的必要条件。Nygren 等的研究显示,脑卒中后被饲养在丰富环境中的大鼠,其肢体运动功能恢复更快,丰富的环境可以增加正常动物和脑卒中动物齿状回的神经细胞再生,且在脑卒中后大鼠室下区有新生的细胞出现^[78]。丰富的环境并不会增加脑梗死的区域或者死亡率。

7 小结

随着对脑的可塑性研究的深入,发现脑损伤后恢复的不同机制。尽管脑损伤后可以由神经细胞本身的改变和损伤病灶周围细胞来产生一些功能性代偿,但对这部分研究没有一个系统性的远期结果的评估。在这种代偿和再生中,是否存在一些物质的改变来完成这一过程还需要进一步的研究。代偿后,由于神经网络结构和连接的改变建立起新的联系,是否会引起一些继发性的改变还不得而知。可以明确的是,脑损伤局部的恢复可以促进功能的恢复;反之,功能的恢复可以反作用于损伤局部的恢复。这些脑损伤的基础研究为临床的治疗提供了新方向和新思路。

[参考文献]

- [1] Cherubini E, North RA, Williams T. Synaptic potentials in rat locus coeruleus neurons[J]. J Physiol, 1988, 406:431-442.
- [2] Richardson PM, McGuinness UM, Aguayo AJ. Axons from CNS Neurons regenerate into PNS graft[J]. Nature, 1980, 284:264-265.
- [3] Koprivica V, Cho KS, Park JB, et al. EGFR activation mediates inhibition of axon regeneration by myelin and chondroitin sulfate proteoglycans[J]. Science, 2005, 310:106-110.
- [4] Ahmed Z, Suggate EL, Brown ER, et al. Schwann cell-derived factor-induced modulation of the NgR/p75 NTR/EGFR axis disinhibits axon growth through CNS myelin in vivo and in vitro[J]. Brain, 2006, 129(6):1517-1533.
- [5] del Zoppo GJ, Milner R, Mabuchi T. Microglial activation and matrix protease generation during focal cerebral ischemia[J]. Stroke,

- 2007, 38(2, Suppl):646 - 651.
- [6] Mabuchi T, Kitagawa K, Ohtsuki T, et al. Contribution of microglia/macrophages to expansion of infarction and response of oligodendrocytes after focal cerebral ischemia in rats[J]. *Stroke*, 2000, 31:1735 - 1743.
- [7] Paul T, Philip K, Chung Y, et al. Immediate early gene expression in response to cerebral ischemia: Friend or foe? [J]. *Stroke*, 2006, 27(9):1682 - 1687.
- [8] Midori A, Sheri L. Gene transfer therapy using defective herpes simplex virus vectors to overexpress the stress protein, HSP72, protects neurons from a stroke[J]. *Neurosurgery*, 1997, 41(3):743 - 744.
- [9] Kennard M. Reorganization of motor function in the cerebral cortex of monkeys deprived of motor and premotor areas in infancy[J]. *J Neurophysiol*, 1938, 1:477 - 496.
- [10] Kennard M. Relation of age to motor impairment in man and in subhuman primates[J]. *Arch Neurol Psychiatry*, 1940, 44:377 - 397.
- [11] Ward NS, Cohen LG. Mechanisms underlying recovery of motor function after stroke[J]. *Arch Neurol*, 2004, 61:1844 - 1848.
- [12] Nudo RJ, Plautz EJ, Frost SB. Role of adaptive plasticity in recovery of function after damage to motor cortex[J]. *Musc Nerve*, 2001, 8:1000 - 1019.
- [13] Ward NS, Brown MM, Thompson AJ, et al. Neural correlates of outcome after stroke: a cross-sectional fMRI study[J]. *Brain*, 2003, 126:1430 - 1448.
- [14] Fridman EA, Hanakawa T, Chung M, et al. Reorganization of the human ipsilesional premotor cortex after stroke[J]. *Brain*, 2004, 127:747 - 758.
- [15] Werhahn KJ, Conforto AB, Kadom N, et al. Contribution of the ipsilateral motor cortex to recovery after chronic stroke[J]. *Ann Neurol*, 2003, 54:464 - 472.
- [16] Takeuchi N, Chuma T, Matsuo Y, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation of contralesional primary motor cortex improves hand function after stroke[J]. *Stroke*, 2006, 27(10):2681 - 2686.
- [17] von Monakow C. Die Lokalisation im Grosshirn und der Aufbau Funktion durch Kortikale Herde[M]. Translated and experted by G. Harris. // Pribram KH. *Mood States and Mind*. London: Penguin, 1914: 27 - 37.
- [18] Kesselring J. Constantin von Monakow's formative years in Pfaffers [J]. *J Neurol*, 2000, 247:200 - 205.
- [19] You DL, Shienh FY, Tzen KY, et al. Cerebral perfusion SPECT in transient attack[J]. *Eur J Radiol*, 2000, 34:48 - 51.
- [20] Nguyen DK, Botex MI. Diaschisis and neurobehavior[J]. *Can J Neurol Sci*, 1998, 25:5 - 12.
- [21] Rubin G, Levy EI, Scarrow AM, et al. Remote effects of acute ischemic stroke: A xenon CT cerebral blood flow study[J]. *Cerebrovasc Dis*, 2000, 10: 221 - 228.
- [22] Mochizuki Y, Oishi M, Mizutani T. Diaschisis and acetazolamide reactivity in brainstem infarction[J]. *Keio L Med*, 2000, 49(Suppl 1):A135 - A137.
- [23] Abe O, Okubo T, Hayashi N, et al. Temporal changes of the apparent diffusion coefficients of water and metabolites in rats with hemispheric infarction: experimental study of transhemispheric diaschisis in the contralateral hemisphere at 7 tesla[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2000, 20:726 - 735.
- [24] 耿晓非, 魏东宁, 朱克. 急性缺血性卒中与神经功能联系不能的研究进展[J]. *中华神经科杂志*, 2002, 35:305 - 306.
- [25] Ying M, Banwait S, Greenberg DA. Evidence for stroke-induced neurogenesis in the human brain[J]. *Natl Acad Sci USA*, 2006, 103:13198 - 13202.
- [26] Frankish H. Newborn neurons may help heal brain after stroke [J]. *Lancet Neurol*, 2006, 5(10):820.
- [27] Hess G, Donoghue JP. Long-term potentiation of horizontal connections provides a mechanism to reorganize cortical motor maps[J]. *J Neurophysiol*, 1994, 71:2543 - 2547.
- [28] Das A, Gilbert CD. Long-range horizontal connections and their role in cortical reorganization revealed by optical recording of cat primary visual cortex[J]. *Nature*, 1995, 375:780 - 784.
- [29] Hess G, Aizenman CD, Donoghue JP. Conditions for the induction of long-term potentiation in Layer II/III horizontal connections of the rat motor cortex[J]. *J Neurophysiol*, 1996, 75:1765 - 1777.
- [30] 朱镛连. 脑的可塑性与功能再组[J]. *中华内科杂志*, 2000, 39(8):567 - 568.
- [31] Bear MF, Malenka RC. Synaptic plasticity: LTP and LTD[J]. *Curr Opin Neurobiol*, 1994, 4:389 - 399.
- [32] Buonomano DV, Merzenich MM. Cortical plasticity: from synapses to maps[J]. *Annu Rev Neurosci*, 1998, 21:149 - 186.
- [33] Behnisch T, Matsushita S, Thomas K. Imaging of gene expression during long-term potentiation[J]. *Neuroreport*, 2004, 15(13):2039 - 2043.
- [34] Mizuno T, Kanazawa I, Sakurai M. Differential induction of LTP and LTD is not determined solely by instantaneous calcium concentration: an essential involvement of a temporal factor[J]. *Eur J Neurosci*, 2001, 14(4):701 - 708.
- [35] Taniike N, Lu YF, Tomizawa K, et al. Critical differences in magnitude and duration of N-methyl D-aspartate (NMDA) receptor activation between long-term potentiation (LTP) and long-term depression (LTD) induction[J]. *Acta Med Okayama*, 2008, 62(1):21 - 28.
- [36] Ge WP, Yang XJ, Zhang ZJ, et al. Long-term potentiation of neuron-glia synapses mediated by Ca²⁺-permeable AMPA receptors [J]. *Science*, 2006, 312:1533 - 1537.
- [37] Nudo RJ, Friel KM. Cortical plasticity after stroke: implications for rehabilitation[J]. *Rev Neurol*, 1999, 9:713 - 717.
- [38] Jenkins WM, Merzenich MM, Ochs MT, et al. Functional reorganization of primary somatosensory cortex in adult owl monkeys after behaviorally controlled tactile stimulation[J]. *J Neurophysiol*, 1990, 63:82 - 104.
- [39] Glees P. Functional Cerebral Reorganization Following Hemispherectomy in Man and after Small Experimental Lesions In Primates. Recovery of Function[M]. Baltimore: Baltimore University Press, 1980:106 - 126.
- [40] Bach-y-Rita, Collins CC, Saunders FA, et al. Vision substitution by tactile image projection[J]. *Nature*, 1968, 221:963 - 964.
- [41] Barker AT, Jalinatts R, Freeston IL. Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex[J]. *Lancet*, 1985, 1:1106 - 1107.
- [42] Talelli P, Rothwell J. Does brain stimulation after stroke have a future? [J]. *Curr Opin Neurol*, 2006, 19:543 - 550.
- [43] Mansur CG, Fregni F, Boggio PS, et al. A sham stimulation-controlled trial of rTMS of the unaffected hemisphere in stroke patients [J]. *Neurology*, 2005, 64(10):1802 - 1804.
- [44] Kobayashi M, Hutchinson S, Theoret H, et al. Repetitive TMS of the motor cortex improves ipsilateral sequential simple finger movements[J]. *Neurology*, 2004, 62:91 - 98.
- [45] Maeda F, Keenan JP, Tormos JM, et al. Modulation of corticospinal excitability by repetitive transcranial magnetic stimulation[J]. *Clin Neurophysiol*, 2000, 111:800 - 805.
- [46] Theoret H, Halligan E, Kobayashi M, et al. Unconscious modular-

- tion of motor cortex excitability revealed with transcranial magnetic stimulation[J]. *Exp Brain Res*, 2004, 155: 261 - 264 .
- [47] Muellbacher W, Ziemann U, Wissel J, et al. Early consolidation in human primary motor cortex[J]. *Nature*, 2002, 415: 640 - 644 .
- [48] Pascual-Leone A, Tormos JM, Keenan J, et al. Study and modulation of human cortical excitability with transcranial magnetic stimulation[J]. *J Clin Neurophysiol*, 1998, 15: 333 - 343 .
- [49] Peinemann A, Reimer B, Loer C, et al. Long-lasting increase in corticospinal excitability after 1800 pulses of subthreshold 5 Hz repetitive TMS to the primary motor cortex[J]. *Clin Neurophysiol*, 2004, 115: 1519 - 1526 .
- [50] Takeuchi N, Chuma T, Matsuo Y, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation of contralesional primary motor cortex improves hand function after stroke[J]. *Stroke*, 2005, 36(12): 2681 - 2686 .
- [51] Siebner HR, Rossmeier C, Mentschel C, et al. Short-term motor improvement after sub-threshold 5-Hz repetitive transcranial magnetic stimulation of the primary motor hand area in Parkinson's disease[J]. *J Neurol Sci*, 2000, 178: 91 - 94 .
- [52] Kim YH, Park JW, Ko MH, et al. Facilitative effect of high frequency subthreshold repetitive transcranial magnetic stimulation on complex sequential motor learning in humans[J]. *Neurosci Lett*, 2004, 367: 181 - 185 .
- [53] Fitzgerald PB, Benitez J, de Castella A, et al. A randomized, controlled trial of sequential bilateral repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment resistant depression[J]. *Am J Psychiatry*, 2006, 163(1): 88 - 94 .
- [54] Khedr EM, Farweez HM, Islam H. Therapeutic effect of repetitive transcranial magnetic stimulation on motor function in Parkinson's disease patients[J]. *Eur J Neurol*, 2003, 10(5): 567 - 572 .
- [55] Wassermann EM. Risk and safety of repetitive transcranial magnetic stimulation: report and suggested guidelines from the International Workshop on the Safety of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation[J]. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 1998, 108(1): 1 - 16 .
- [56] Kim YH, You SH, Ko MH, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation-induced corticomotor excitability and associated motor skill acquisition in chronic stroke[J]. *Stroke*, 2006, 37(6): 1471 - 1476 .
- [57] Fregni F, Boggio PS, Valle AC, et al. A sham-controlled trial of a 5-day course of repetitive transcranial magnetic stimulation of the unaffected hemisphere in stroke patients[J]. *Stroke*, 2006, 37(8): 2115 - 2122 .
- [58] Kapur N. Paradoxical functional facilitation in brain-behaviour research. A critical review[J]. *Brain*, 1996, 119: 1775 - 1790 .
- [59] Ackerley SJ, Stinear CM, Byblow WD. The effect of coordination mode on use-dependent plasticity[J]. *Clin Neurophysiol*, 2007, 118(8): 1759 - 1766 .
- [60] Ogden R, Franz SI. On cerebral motor control: the recovery from experimentally produced hemiplegia[J]. *Psychobiology*, 1917, 1: 33 - 49 .
- [61] Luria AR, Naydin VL, Tsvetkova LS, et al. Restoration of higher cortical function following local brain damage[M]. // Vinken PJ, Bruyn GW. *Handbook of Clinical Neurology*. Amsterdam: Elsevier, 1969: 368 - 433 .
- [62] Sutton RL, Feeney DM. Alpha-noradrenergic agonists and antagonists affect recovery and maintenance of beam-walking ability after sensorimotor cortex ablation in the rat[J]. *Restor Neurol Neurosci*, 1992, 4: 1 - 11 .
- [63] Ackerley SJ, Stinear CM, Byblow WD. The effect of coordination mode on use-dependent plasticity[J]. *Clin Neurophysiol*, 2007, 118(8): 1759 - 1766 .
- [64] Cramer SC, Basting EP. Mapping clinically relevant plasticity after stroke[J]. *Neuropharmacology*, 2000, 39: 842 - 851 .
- [65] Nelles G, Jentzen W, Jueptner M, et al. Arm training induced plasticity in stroke studied with serial positron emission tomography[J]. *Neuro Image*, 2001, 13: 1146 - 1154 .
- [66] Weiller C, Chollet F, Friston KJ, et al. Functional reorganization of the brain in recovery from striatocapsular infarction in man[J]. *Ann Neural*, 1992, 31: 463 - 472 .
- [67] Cramer SC, Nelles G, Benson RR, et al. A functional MRI study of subjects recovered from hemiparetic stroke[J]. *Stroke*, 1997, 28: 2518 - 2527 .
- [68] Kopp B, Kunkel A, Muhlneckel W, et al. Plasticity in the motor system related to therapy-induced improvement of movement after stroke[J]. *Clin Neurosci*, 1999, 4: 807 - 810 .
- [69] Stefan K, Classen J, Celnik P, et al. Concurrent action observation modulates practice-induced motor memory formation[J]. *Eur J Neurosci*, 2008, 27(3): 730 - 738 .
- [70] Dietrichs E. Brain plasticity after stroke - implications for post-stroke rehabilitation[J]. *Tidsskr Nor Lægeforen*, 2007, 127(9): 1228 - 1231 .
- [71] Stefan K, Cohen LG, Duque J, et al. Formation of a motor memory by action observation[J]. *J Neurosci*, 2005, 25(41): 9339 - 9346 .
- [72] Matelli M, Luppino G, Rizzolatti G. Patterns of cytochrome oxidase activity in the frontal agranular cortex of the macaque monkey[J]. *Behav Brain Res*, 1985, 18: 125 - 136 .
- [73] Giovanni B, Ana S, Small Steven L. Functions of the mirror neuron system: implications for neurorehabilitation[J]. *Cogn Behav Neurol*, 2006, 19(1): 55 - 63 .
- [74] Naka F, Narita N, Okado N, et al. Modification of AMPA receptor properties following environmental enrichment[J]. *Brain Dev*, 2005, 27(4): 275 - 278 .
- [75] Faverjon S, Silveira DC, Fu DD, et al. Beneficial effects of enriched environment following status epilepticus in immature rats[J]. *Neurology*, 2002, 59(9): 1356 - 1364 .
- [76] Walsh RN, Cummins RA. Mechanisms mediating the production of environmentally induced brain changes[J]. *Psychol Bull*, 1975, 82: 986 - 1000 .
- [77] Bennett EL. Cerebral effects of differential experience and training[M]. // Rosenzweig MR, Bennett EL. *Neural Mechanisms of Learning and Memory*. Cambridge MA: MIT press, 1976: 277 - 287 .
- [78] Josefina Nn, Jelena WT, Patrik B. environment attenuates cell genesis in subventricular zone after focal ischemia in mice and decreases migration of newborn cells to the striatum[J]. *Stroke*, 2006, 37: 2824 - 2829 .

(收稿日期: 2008-04-30)