

• 理论与实践 •

编者按 康复医学的理论集中在研究神经系统、肌骨系统和心肺系统伤病引起的功能、能力障碍及其恢复的机理上。本杂志将在“理论与实践”栏目下,约请国内著名专家系统地介绍上述三方面的理论。由于在周围神经系统、肌骨系统和心肺系统方面,创伤或疾病后能够恢复的事实已为读者熟悉,故先介绍长久以来对其受伤或疾病后能否恢复一直存在疑问的中枢神经系统的这方面的问题。此专题共分8部分。本文刊出后广大读者如有不同观点或疑问均欢迎给本编辑部来信或投本刊“百家论坛”一栏开展讨论。

中枢神经系统(CNS)损伤后功能恢复的理论(六)

中国康复研究中心 缪鸿石*

摘要 本节继续介绍功能恢复的外界影响。

关键词 脑损伤;神经节苷脂;功能恢复

③神经节苷脂

神经节苷脂(ganglioside, G)是位于脊椎动物细胞膜外脂层的唾液酸或涎酸,由疏水性的酰基鞘氨醇部分和亲水性的涎基低聚糖类基团所组成。G可分为单涎神经节苷脂(GM1)、双涎神经节苷脂(GD1a、GD1b、GD2、GD3)、三涎神经节苷脂(GT1a、GT1b)和四涎神经节苷脂(GQ1a、GQ1b)。

G类物质在神经细胞膜上的变化对神经元表型和结构有明显的影响。其酰基鞘氨醇蛋白质位于胞膜双脂层内,而涎基低聚糖类基因的极性朝向细胞外,这种特征使得G类物质能与细胞外多种信息相互作用,因而其变化对神经元内外信息的传递有重要意义。此外,G还能调节与神经元膜有关的功能,对神经元损伤和修复有明显的保护和促进作用。

A 对脑损伤的保护作用

a 对缺血性脑损伤的保护作用 在猫可逆性大脑中动脉闭塞模型中,GM1能明显减轻病理损伤和神经功能障碍,对运

动功能恢复的促进作用尤为明显。在人的缺血性脑卒中,GM1同样能显著地促进神经功能的恢复。其机制与下列因素有关:①G有阻断谷氨酸等EAA对神经元的毒性作用;EAA的神经毒作用已如前述,在体外培养中,加入G后能显著减少因EAA而引起的大脑皮层神经元、海马锥体细胞、小脑神经元及视神经细胞的死亡;②可防止脑组织 Ca^{2+} 浓度升高;③有效地减轻脑水肿;④维持神经细胞膜和神经胶质细胞膜 Na^+-K^+-ATP 酶的活性;⑤提高神经元对氧自由基损伤的抗力等。

b 对脑外伤的保护作用 在鼠单侧黑质纹状体通路损伤模型中,GM1能有效地防止黑质多巴胺神经元死亡,能明显地促进伤后神经功能的恢复;在双侧尾状核内嗅皮层损伤模型中,GM1能明显减轻其运动和记忆障碍。GM1还能减轻脑挫裂伤的脑水肿;有效地治疗穹隆伞、额叶内侧皮层和中隔的损伤。

c 防MPTP引起的脑损伤 MPTP即1甲-4苯-1,2,5,6-四氢吡啶(1-

methyl-4-phenyl-1,2,5,6-tetrahydropyridine), 其中毒可导致黑质纹状体神经元多巴胺含量显著下降, 在临床上出现帕金森病症状, GM1 能提高上述组织中的多巴胺含量, 减轻 MPTP 引起的神经功能

障碍。

B 促进 CNS 的修复

Sabel 等 1986~1989 在仓鼠的视系中得到了 G 增强轴突长芽的直接解剖学证据, 其情况如图 9:

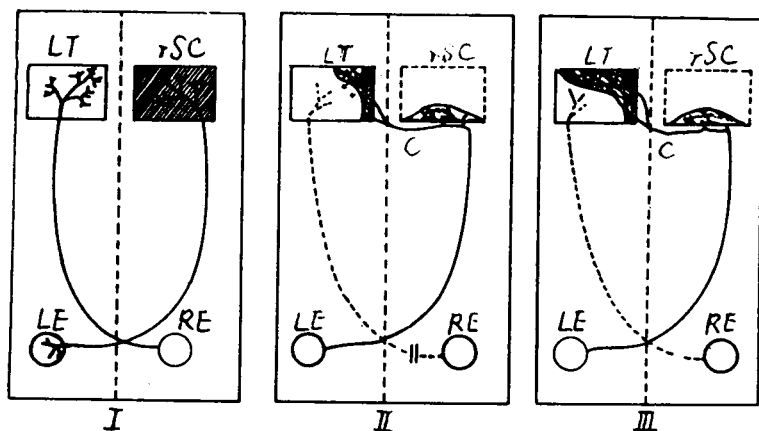


图 9 仓鼠视系受损后接受 G 处理时的变化

I—正常; II—人为损伤后的变化; III—损伤后用 G 处理的结果(仿 Sabel 改)

图 9—I 是正常仓鼠的皮下视系简化图(略去丘脑的腹外侧膝状核、前顶盖核等), 来自左眼(LE)的视束, 越过中线支配右上丘(right superior colliculus, rSC); 图 9—II 是当 rSC 在出生后第一日大部去除(用虚线表示)时, 来自左眼(LE)的视束出现延伸向左顶盖(LT)的异常交叉纤维(C), 并可见 C 在左顶盖(LT)内的支配区向左方长芽(方向如 II 之 LT 内的箭头)[为避免右眼在 LT 内的竞争性轴突生长影响 C, 在长芽最旺盛的中期(出生后 9 日)摘除右眼(RE)(用双垂直线表示)]; 图 9—III 是每日腹腔内注射 G 3 周, 杀死动物。用特殊的组织化学法(用银粒密度反映轴突分枝和终端)检查视系, 证实治疗组长芽反应显著增加, 其终端野的总大小是对照动物的两倍, 银粒数量在对照组为 3.2 百万, 而治疗组为 7.9 百万, 充分证明了 G 加强了轴突的生长。

关于 G 对 CNS 修复有促进作用的机

制, 目前认为是 G 对神经生长因子(NGF)和碱性成纤维细胞生长因子(bFGF)的神经修复作用有促进效应的原故, 因在实验中发现: GM1 与神经细胞膜结合后有显著促进 NGF 对中枢胆碱能神经元轴突生长的作用。另当 bFGF 的浓度低到失效时, 若加入 GM1 能迅速使 bFGF 再次生效。

C 防止伤后的变性

为证实这种作用, Sabel 在动物左半球黑纹通路切断和造成右半球尾状核损伤, 在伤后七日, 用 Fink-Heimer 法直接定量测定了黑质网状部(substantia nigra pars reticular)顺行变性的范围, 其结果如图 10:

从图 10 可以明显地看出, 用 G 后 I 和 II 的面积均明显地比盐水对照的少。因此证明 G 能有效地保留尾状核损伤后的神经元连结, 提示 G 有预防继发性细胞死亡和在损伤区周围有轴突保护作用。

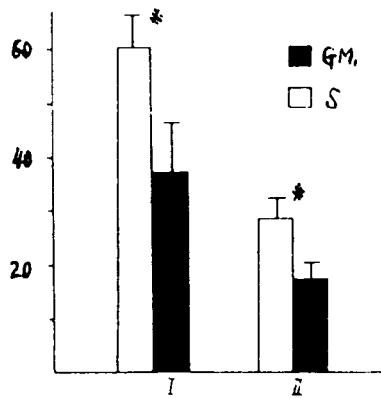


图 10 用 G 或盐水后顺行变行的变化。
I—总变性区大小；II—严重的终端变性区的大小；纵轴—变性区面积相当于黑质网状部的 %；黑柱—投与 G (GM1) 的一组；空心柱—盐水对照组；※—差异达到 P<0.01

在临床应用方面,Batlistin 曾在人大脑皮层缺血损伤后 10 日连续用 G (GM1) 20mg,肌肉注射,日二次,共 6 周,发现 G 确有改善神经学症状的效果。最近曾有人用 GM1 治疗 119 例蛛网膜下腔出血的患者,发现神经功能有较显著的恢复。另在临床研究中亦证明 GM1 能显著促进脊髓损伤患者神经功能的恢复。

在临床应用中需注意的,有报导,G 能引起格林-巴利综合征,尽管很罕见,但是应高度注意。

④ 其他促进 CNS 功能恢复的药物

在 1980 年以前,实验证明对 CNS 损伤恢复有一定帮助的药物主要如表 8:

表 8 对 CNS 损伤恢复有帮助的药物(1980 年以前)

药 物	作 用
I 胆碱能药物	
①氯化氨甲酰胆碱(carbamylcholine,C)	加速单侧切除皮层 4、6 区后猴的运动功能恢复
②C-硫胺(thiamine,T)	同 上
③C-T-阿托品	同 上
④加兰他敏(galanthamine)	促进皮层功能紊乱的患者的再学习
II 刺激剂	
①土的宁(strychnine)	加速单侧切除 4、6 区皮层猴的运动功能的恢复
②D—苯齐巨林(D—amphetamine)	加速鼠视条件反射的恢复
III 催眠剂	
①戊巴比托(pentobarbital)	促进猴的大脑中动脉阻塞的恢复
②氟哌啶醇(haloperidol)	促进外丘脑损伤鼠的恢复
IV 神经调节剂	
①L—甲状腺素(L—thyroxine)	促进脊髓受压鼠的轴突再生
②ACTH	促进杏仁核损伤鼠的恢复
③胰岛素(insulin)	促进背侧海马损伤鼠的恢复
④左旋多巴(L—DOPA)	促进人工截瘫鼠的恢复
V 其他	
①透明质酸酶(hyaluronidase)	注入切断区能促进鼠脊髓的再生
②环磷酰胺(cyclophosphamide)	切断鼠脊髓后促进皮脊束轴突再生
③吗啡(morphine)	促进下丘脑损伤鼠的恢复

1980 年以后,实验证明或再次证明对

CNS 损伤恢复有帮助的药物有:①甲基强

的松龙琥珀酸钠(MPSS):可延缓神经组织的缺血及伴发的脂质过氧化;②PGI₂及阿斯匹林等 TXA₂ 合成酶抑制剂可减轻损伤区的缺血;③儿茶酚胺(catecholamine):在动物运动皮层受伤之后,此剂合并康复训练可显著地加速运动的恢复,如苯丙胺(amphetamine),此药与运动疗法相结合能促进脑卒中患者的康复,此药尚可促进单侧额叶皮层切除之后,动物触觉定位(tactile placing)的恢复。

此外,苯丙氨已在临床上应用,Davis 等 1987 年在 8 名中风 10 日之内经过严格挑选并证实已有稳定的运动缺陷的患者中,分为应用右旋苯丙胺(D-amphetamine)10mg 和安慰剂两组进行对照试验,两组患者均配合 45min 的物理治疗,并用 Fugl-Meyer 法评定其效果,证实治疗组疗后运动行为有明显的改善。1987 年,Evans 等在对照研究中证实,无论是 D-amphetamine (0.1mg 和 0.2mg/kg 体重,日二次),还是哌醋甲脂(methylphenidate 0.15mg 和 0.3mg/kg 体重,日二次),都能改善患严重颅外伤已 2 年之久的青年患者的结局,其结果得到神经心理学和言语测试的客观证实。1992

年, Walker-Batson 等报导了, D-amphetamine 在 6 名左中脑动脉梗塞引起失语的患者中的良好效果,患者在中风 10—30 日入院,口服 D-amphetamine 10—15mg,继之以 30min—1hr 的强化言语治疗,每 4 日 1 次,共 10 次,结果用 Porch 的交流能力指数评定,3 个月后有 5 名患者达到恢复的水平(按数学模型分析,预测在 6 个月后达到的恢复评分为 100%),余 1 人也达到前述评分的 80%。Feeney 和 Sutton 等根据他们的实验结果,认为 D-amphetamine 的作用是由基底节、脑干等组织介导的,另此药也能通过减轻脑受伤后代谢功能的受抑而发生效果。另不少作者还证实,氟哌啶醇(haloperidol)等药能对消 D-amphetamine 的作用。④alpha chorolase:能增加皮层 SEP,促进躯体感觉讯息向脑损伤区的传达;⑤溴二乙麦角酰胺(bromolysergic acid diethylamide)、肉桂硫胺(cinanserine)、二苯环庚啶(cyproheptadine)等抗 5-羟色胺剂能显著地延缓脊髓损伤动物的缺血性截瘫的出现;⑥近年在临床上较广泛应用的促进脑功能恢复的药物还有表 9 及后文中的几种:

表 9 在临床上应用的一些促进 CNS 神经细胞功能恢复的药物

药名(别名)	成 份
1、海得琴(hydergine) (喜德镇)	二氢麦角碱
2、盐酸氟桂嗪(flunarizine hydrochloride) (西比灵 Sibeliem)	氟桂嗪
3、脑复新(pyritinol)	盐酸吡硫醇
4、脑复康(piracetam)	乙酰胺吡咯烷酮
5、舒脑灵(ischelim)	二氢化麦角柯宁碱、二氢化麦角汀碱、二氢化麦角隐亭
6、活血素(vasobral)	二氢化麦角隐亭甲磺酸盐
7、脑通(nicergoline) (Sermion)	麦角溴烟脂
8、都可喜(duxil)	含烯丙哌三嗪 30mg、阿马碱 10mg
9、脑活素(cerebrolysin)	脑蛋白水解物
10、素高捷疗(solcoseryl)	小牛血提取物

1993—1994 年还发现应用一氧化氮(nitric oxide, NO)生成剂 ISDN(10mg/Kg 口服)及 SIN-1(3mg/kg/n 静滴)可减少大小鼠缺血性脑梗塞灶的体积。NO 是血管内皮舒张因子,能使脑血管扩张,增加脑血流,上述实验治疗证明了 NO 有保护缺血脑组织的作用。

近年还证实东菱克栓酶(batroxobin)

5BU 加入 250ml 生理盐水中静脉滴入,隔日 1 次,共 3 次,首次量加倍(10BU)的疗法对脑梗塞有良好治疗效果。国内学者通过动物实验研究,认为此药对缺血神经元的保护作用是缓解氧自由基损伤的结果,而不是诱发热休克蛋白-70 基因表达的结果。

Theories of Functional Recovery after CNS Injuries(6)/Miao Hongshi // Chinese Journal of Rehabilitation Theory & Practice. — 1997, 3(1): 1~5

Abstract This section will continue to introduce external factors of recovery.

Key words brain injury; ganglioside(G); functional recovery