

脑卒中后神经修复的研究进展

杨 靖 李承晏

摘 要 脑卒中是一种世界范围内常见的神经系统疾病。脑卒中后大脑皮质缺血损伤可引起缺血损伤区微环境变化及大脑自发性神经修复。近年来对脑卒中后神经修复的可塑性的认识有很大的进步,但应用于临床治疗还有很多需要克服的难题。本文对脑卒中后神经功能修复的机制和治疗策略取得的新进展进行了综述。

关键词 脑卒中 神经修复 神经重建

中图分类号 R71

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2016.10.047

脑卒中后大脑皮质缺血损伤可引起缺血损伤区微环境变化,导致神经元和胶质细胞结构改变,可引起大脑自发性神经修复^[1,2]。脑卒中后自发性神经修复是大脑应对神经损伤的适应性反应,常表现为缺血损伤区周围或远离区的神经元细胞通过侧枝发芽的方式向靶组织神经元延伸,生成新的突触,促进神经网络的重塑和神经功能的恢复^[3]。近年来对脑卒中后神经修复的可塑性的认识有很大的进步,但应用于临床治疗还有很多需要克服的难题。

一、大脑神经修复的主要结构和功能

1. 脑卒中后神经功能的自发性修复:脑卒中后坏死区的细胞坏死和周围区的细胞功能紊乱可以导致神经功能的缺失,具体机制与低代谢、神经血管的解偶连、神经传导的异常和神经功能的失调相关。在人类和动物模型中都可以观察到脑卒中损伤后神经功能的自发性修复。目前认为脑卒中后自发性神经修复可分为3期:①神经功能失调的逆转、神经细胞的活化和功能恢复;②改变已有神经通路的特性;③神经可塑性的改变导致新的神经网络形成。其中2期和3期的神经重构过程是中枢神经系统损伤后再学习过程的基础。

2. 脑卒中后大脑皮质的自我修复和神经网络重建:大脑皮质是由大量的高度紧密联系的神经元组成,这些功能复杂的神经元呈网络样分布,并且受中枢神经系统的胶质细胞的调控和管理。神经组织具有应对环境变化的适应能力,这也是大脑学习过程的基本生理特征。其中神经可塑性是神经系统应对环

境适应能力和学习过程的神经生物学基础^[4]。在组织结构上,神经可塑性代表着树突、轴突的树枝状、树突棘密度、突轴数量和体积、受体密度和某些部位神经元的数量。组成神经可塑性的神经结构决定神经网络的复杂性,同时在脑卒中损伤后神经修复中起关键作用。

大脑皮质是根据信号输入和输出改变神经元的结构和功能而制定新的神经网络。当主要的躯体感觉皮质区受损后不能接受正常输入时,皮质感觉区会出现快速的结构和功能重组,受损区周边的大脑皮质可以接受感觉输入。同样主要的运动皮质区的网络也会随着损伤和任务训练出现相应改变。研究发现对人类或者动物进行特殊性任务训练可引起相应肌肉的大脑控制区的运动皮质区增加^[5]。

3. 脑卒中后对侧大脑半球参与神经修复:健侧大脑半球对脑卒中损伤后运动功能的恢复有一定的帮助作用,但这种作用在正常机体中几乎不显现^[6]。许多研究表明在脑卒中患者的瘫痪肢体做运动时可以观察到健侧大脑半球运动运动区的兴奋性增加^[7]。因此,在脑卒中早期康复过程中,两侧的大脑半球的运动皮质区都有参与,而且以损伤对侧大脑半球为主。目前已经有研究发现通过对脑卒中后大脑半球的功能磁共振的早期观察可以预测病人的后期运动功能的恢复程度^[8]。

4. 脑卒中后对侧皮质脊髓束的神经重建:以往人们对脑卒中后大脑皮质神经网络中的功能和结构重建的研究较多,而对脊髓水平的神经重建认识不足。在脑卒中动物模型中脑卒中后自发运动功能的恢复与颈髓皮质脊髓束的神经重建和双侧大脑半球皮质的锥体细胞的神经重组高度相关。在人类脑卒中患者的影像学研究发现相似的结果,这为改善脑卒

基金项目:国家自然科学基金资助项目(81271364)

作者单位:430060 武汉大学人民医院神经内科

通讯作者:李承晏,电子邮箱:lichenyan2015@126.com

中后运动功能康复提供新的研究方向。

二、促进脑卒中后神经重建的治疗策略

1. 行为和任务训练治疗:对于脑卒中神经康复以往比较注重运动训练,然而运动训练却是一个更模糊的概念。一般为了健康而主动运动训练通常意味着扩展实践任务,从而导致对任务学习与后续任务的具体改进,而脑卒中后的运动训练则可促进运动功能的补偿。在健康者和卒中发生后的大脑,任务训练可进行运动学习,从而选择和改进运动任务。因此,任务训练是通过外部强加的运动学习的过程。许多动物实验研究已经证明经过运动、感觉和认识刺激强化后的环境训练不但可以改善正常机体的神经可塑性,而且还可以促进脑卒中损伤后感觉运动功能的恢复^[9]。在临床试验中采用的多模式刺激和多种运动感觉训练治疗可以取得同样的效果。常见的治疗技术有运动再学习方案、强制性运动疗法、减重步行训练、运动想象疗法以及结合机器人的辅助治疗。

2. 脑刺激治疗技术:研究人员最初使用功能磁共振成像发现,脑卒中患者的患侧下肢脑卒中后运动恢复与多个脑区过度活化有关,其中也包括对侧半球的区域。这些活化区域包括双侧 M1 皮质、次级躯体感觉皮质、SMC、PMC、扣带回、小脑和背侧丘脑。因此人们开始尝试应用脑刺激技术调控兴趣区域的兴奋性来促进神经功能的恢复和重建。目前的脑刺激技术主要有经颅磁刺激(transcranial magnetic stimulation TMS)、经颅电刺激(transcranial direct current stimulation tDCS)、皮质电刺激(cortical electrical stimulation CES)。其中 TMS 技术是利用电磁效应产生电场作用于离散的大脑区域,可以同时产生神经刺激效应和神经调节效应^[10],tDCS 则是通过安置在头皮的电极板释放低频直流电刺激以改变神经放电,从而产生神经调节效应的脑刺激技术,两者均属于无创颅刺激技术^[11]。目前 TMS 和 tDCS 在脑卒中后神经重建的研究较成熟,两者都可以诱发大脑皮质长时间的兴奋性改变,从而影响脑卒中后神经重建。无创脑刺激技术的具体作用机制目前不甚明确,目前的动物实验研究发现 TMS 可以诱发海马的长时程增强作用(long-term potentiation, LTP)和长时程抑制效应(long-term depression, LTD),TMS 和 tDCS 都可以引起大脑不同区域的各种神经递质和神经调节物分布的变化,另外有证据显示 TMS 可以促进早基因 c-fos、编码神经生长因子的基因的表达^[12]。在人类临床研究中,TMS 和 tDCS 可以诱发大脑皮质兴奋性的

长时程增强效应,导致机体行为持续性改变,增加神经组织的可塑性,从而促进运动和认知功能的修复^[13,14]。

由于脑卒中后神经可塑性的发展随着时间的推移发生改变,因此针对每位患者要进行个体化的刺激模式。首先,要决定对哪一侧大脑半球进行有效的刺激治疗。虽然目前已发现对健侧大脑刺激治疗是可以获益的,而对侧半球的抑制刺激亦出现阳性结果。然而,对于不同的个体,在不同阶段的恢复对侧半球对脑卒中后的神经修复作用是不断变化的,只有明确皮质的映射关系才可以确定哪些患者将最受益于健侧、对侧或双侧刺激治疗。其次,每个大脑半球刺激的位置和程度需要确定。虽然实验研究表明,分布式的刺激比聚焦刺激可能更有效,但是非选择性广泛的刺激可能不被接受的临床应用。刺激运动皮质的不同部分可能在双侧 M1 区兴奋性产生完全不同的影响。然而,不同的 TMS 程序可能形成不同的皮质电路。目前刺激部位最常见的是由功能磁共振成像和(或)TMS 映射来确定,而这两种方法都有一定的局限性。功能磁共振成像研究只能够将非常有限的肢体动作进行激活映射,而 TMS 也局限于仅能反应体感皮质映射变化的局限性,比较依靠检测肌肉活动。第三,确定每个患者的最佳刺激参数。最近的研究表明,经颅磁刺激可提高脑卒中幸存者的步态表现,不同的刺激参数得到不一样的获益,这需要更深入的研究来确定合理的刺激参数。

植入式 CES 是一种新的有创的电刺激神经调控技术,基本原理是向大脑皮质脉冲式地注入电荷,从而影响神经细胞的动作电位,激发神经细胞放电。目前已有部分基础动物实验证实 CES 能够改善脑卒中损伤后神经可塑性,促进神经重建和功能康复^[15]。但是前期的临床试验由于特殊原因结果不甚理想,因此仍然需要进行技术攻关选择合适的刺激模式以取得理想的预期效果。

3. 药物治疗促进神经重建:目前已经发现有些药物具有刺激脑卒中后神经重建作用,从而促进神经功能修复。常见的有右旋苯丙胺、左旋多巴、 $\sigma-1$ 受体激动剂、氟西汀、烟酸、肌酐、生长因子等。实验研究发现苯丙胺联合运动联系可以增加脑卒中损害后的轴突可塑性和新的神经通路形成,从而有助于运动神经功能恢复^[16]。在缺血性脑卒中患者中定时应用左旋多巴药物联合物理治疗可以促进运动功能的康复^[17]。抗抑郁药物氟西汀可以增加突轴内单胺含量

以及调节神经可塑性分子的转录水平改变,从而引起神经可塑性的长期性改变^[18]。VEGF、EPO、BDNF、bFGF 等生长因子在临床试验中也被证实了有助于脑卒中后神经可塑性和功能修复。

4. 细胞移植治疗促进神经重建:细胞移植治疗在神经康复治疗中有很大的应用前景。不同来源的干细胞具有共同的基本生理特性,但是在脑卒中损伤病理状态下的分化情况和营养因子分泌存在差异性。与药物作用机制不同,细胞治疗能够根据缺血损伤后局部环境在时间和空间上的改变进行动态的自行调整,而不仅单纯作用于某一信号通路或作用机制,这样更加有利于神经网络的重组继而神经功能的恢复。在临床前期的动物模型试验中,脑卒中后移植的干细胞能够迁移到缺血损伤区,同时在解剖结构和电生理特性上逐步发育成熟,从而参与神经网络的重建^[19]。目前细胞治疗研究的细胞来源多样,常见的有内源性干细胞、外源性神经干细胞、间充质干细胞、胚胎干细胞、诱导后多能干细胞,在基础实验研究中都有一定的成效。另外某些基础动物实验研究对移植干细胞进行基因修饰,促进神经生长因子 BDNF、VEGF 的分泌增加,在脑卒中损伤后可改善神经可塑性,有助于神经功能修复,近来有研究者利用病毒转染方法探索能否促使干细胞出现新的生理功能,从而有利于移植后的增殖、分化和参与神经网络的重建。目前进行的细胞移植治疗临床试验研究均是小样本试验,而其没有设置特殊的对照组,来源的细胞多数取自于自体骨髓细胞。这些研究将为以后大规模的临床试验做安全性评估,同时要权衡其临床收益和风险,相信在不久的将来,细胞治疗技术会逐步应用于脑卒中后的临床康复治疗。

5. 星形胶质细胞调节治疗:星形胶质细胞是中枢神经系统中最丰富的细胞类型。在维持正常的脑功能,他们发挥重要作用,维持着突触结构和功能的一个关键部分和神经血管单元。脑卒中发生后,星形胶质细胞在急性期会同时出现损伤和修复两方面的作用。其中在早期星形胶质细胞的炎性反应可能会加重缺血性损害,但星形胶质细胞同时通过释放神经营养因子和抗兴奋毒性作用来限制病灶扩展。同样在脑卒中后期恢复中,胶质瘢痕可以阻碍轴突再生和神经重建,但是星形胶质细胞同时也有助于血管生成,神经突触和轴突,重塑,从而促进神经功能的恢复。因此,星形胶质细胞反应是参与缺血性病变的关键因素之一。研究表明脑卒中后脑组织的缺血半暗带会

出现星形胶质细胞的活化和神经胶质增生,同时星形胶质细胞参与了脑卒中后病理过程的脑血流控制。在缺血性脑损伤后,星形胶质细胞能够分泌 VEGF,促进局部血管新生,参与突触的再生和神经修复过程^[20]。此外星形胶质细胞在脑损伤后清除氧自由基能够起重要作用。因此调节星形胶质细胞功能能够改善神经功能可塑性,促进神经功能修复及神经网络重建,且星形胶质细胞能够对神经修复过程中过度增生的突触有及时清除作用。

由于缺血性脑卒中后中枢神经系统反应的复杂性以及神经修复过程中的可塑性,神经修复治疗是一种很有前景的脑卒中治疗手段,与以往保存组织结构为主的治疗手段不同,其通过药物、物理治疗或细胞治疗等手段可直接干预调节机体的内源性神经修复。目前,神经修复治疗已在前期研究中取得很好的效果,相信在不久的将来,神经修复治疗必将为脑卒中的治疗带来良好的契机。

参考文献

- 1 Zhang Y, Chapman A, Plested M, *et al.* The incidence, prevalence, and mortality of stroke in France, Germany, Italy, Spain, the UK, and the US: a literature review[J]. *Stroke Res Treat*, 2012, 12(3): 1-11
- 2 Hermann DM, Chopp M. Promoting brain remodelling and plasticity for stroke recovery: therapeutic promise and potential pitfalls of clinical translation[J]. *Lancet Neurol*, 2012, 11(4): 369-380
- 3 Moshayed P, Carmichael ST. Hyaluronan neural stem cells and tissue reconstruction after acute ischemic stroke[J]. *Biomatter*, 2013, 3(1): 371-375
- 4 Xu Y, Hou QH, Russell SD, *et al.* Neuroplasticity in post-stroke gait recovery and noninvasive brain stimulation[J]. *Neural Regen Res*, 2015, 10(12): 2072-2080
- 5 Liew SL, Rana M, Cornelsen S. Improving motor corticothalamic communication after stroke using real-time fMRI connectivity-based neurofeedback[J]. *Neurorehabil Neural Repair*, 2015, 14: 2771-2783
- 6 Umeda T, Isa T. Differential contributions of rostral and caudal frontal forelimb areas to compensatory process after neonatal hemidecortication in rats. [J]. *Eur J Neurosci*, 2011, 34(9): 1453-1460
- 7 Touvykine B, Mansoori BK, Jean-Charles L, *et al.* The effect of lesion size on the organization of the ipsilesional and contralesional motor cortex[J]. *Neurorehabil Neural Repair*, 2016, 30(3): 280-292
- 8 Bajaj S, Butler AJ, Drake D, *et al.* Functional organization and restoration of the brain motor-execution network after stroke and rehabilitation[J]. *Front Hum Neurosci*, 2015, 30(9): 173
- 9 Phan ML, Bieszcza KM. Sensory cortical plasticity participates in the epigenetic regulation of robust memory formation[J]. *Neural Plast*, 2016, 2016: 7254297
- 10 Borich MR, Wheaton LA, Brodie SM, *et al.* Evaluating interhemi-