

· 综述 ·

意向运动疗法与脑缺血后损伤可塑性关系的研究

刘建锋,胡中扬 综述 侯德仁 审校

中南大学湘雅三医院神经内科,湖南省长沙市 410013

摘要:缺血性脑卒中后通常伴有肢体功能的障碍,康复锻炼能够影响相关蛋白的表达,从而提高大脑的可塑性,进而促进肢体功能的恢复;miRNA 在蛋白质的表达过程中起着重要的调节作用。意向运动是一种主动运动方式,它能最大限度的调动患者的主观能动性,以获得最佳的康复效果。本文主要就脑可塑性机制、意向运动过程中蛋白质变化、缺血性卒中后 miRNA 表达变化以及意向运动促进脑可塑性的可能分子生物学机制进行综述。

关键词:意向运动;缺血性脑卒中;大脑可塑性;微小 RNA

据卫生部 2009 年统计,在城市居民死亡原因中脑卒中处于第三位,在农村处于第二位。随着脑卒中诊断技术和治疗方法的进步,脑卒中后死亡率明显下降,而相对的脑卒中后残疾率明显上升。2008 年全国脑卒中患病率为 9.7‰,其中缺血性脑卒中占一半以上。缺血性脑卒中的高发病率和高致残率给患者、家庭和社会带来了沉重的负担,因此加强缺血性脑卒中后神经康复的研究具有重要意义。

1 大脑可塑性

在人的大脑皮层中,约有 100 万亿条各种各样的连接,这些连接控制整个人体的运动、认知及感觉;随着人体的不断生长及学习的进步,这些连接的数目及紧密程度也在发生着不断变化,这一过程被称为神经“可塑性”。但是神经系统疾病可破坏这些已形成的连接,同时要求神经元之间形成新的连接以恢复正常的功能^[1]。Morgen 等^[2]利用功能 MRI 记录志愿者重复拇指运动在大脑皮层引起的信号变化,结果发现,经过短期的训练,在人大脑皮层形成了一个更小、更高效的控制拇指运动的神经传导网络。

1.1 大脑可塑性的分类

1.1.1 功能上的可塑性 我们日常生活中各种技能的获得、下降或丧失反映了我们大脑功能可塑

性的存在。

1.1.2 结构上的可塑性 结构上的可塑性是指通过环境的强化和不断地训练,可以使脑结构发生一些有利于功能上的变化。Groussard 等^[3]通过功能核磁共振成像研究发现,音乐家在练习演奏技巧时双侧海马、额叶内侧回、颞区的脑活动处于兴奋状态,且音乐家海马区的灰质密度要高于非音乐家;这表明长期的音乐记忆训练导致海马区的结构和功能得到了重塑。

1.2 神经损伤后可塑性的表现形式

第一,当某一部位损伤后,该部位所支配的功能可由损伤区周围组织或损伤区对侧相应部位来替代。第二,正常情况下在神经传导过程中不起主导作用的固有传导通路,当起主导作用的神经通路损伤后,其功能会逐渐得以体现。第三,当神经传导通路受损时,位于突触后膜的神经元受到的刺激减小或丧失,此时其对作用于后膜的神经递质的反应性也明显增强。这一现象的可能生理机制是:①突触后膜上受体数量的增加;②细胞膜通透性的增强;③轴突的生长及新突触的形成使神经通路得到修复^[4]。

1.3 中枢神经系统可塑性的机制^[5,6]

(1)大脑是靠神经系统不断形成及凋亡之间的相互作用逐渐形成的;缺乏半胱天冬氨酸酶基因的

基金项目:湖南省科技厅项目(2010SK3110)

收稿日期:2010-11-25;修回日期:2011-03-16

作者简介:刘建锋(1986-),男,硕士研究生,主要研究方向为脑血管病和老年痴呆。

通讯作者:侯德仁(1966-),男,博士,主任医师,硕士研究生导师,主要从事脑血管病和老年痴呆研究,E-mail:houd718@xy3yy.com。

小鼠在成熟过程中因缺乏细胞凋亡机制,最终形成巨脑;神经元的过度表达是一种适应性结果,它为胎儿期神经损伤后的修复提供了储备。(2)在新生大鼠缺血缺氧性研究中发现,大脑损伤后的几个月内神经再生持续进行,并不断有新的神经元填充受损的大脑皮质。(3)新生的神经元与残存的神经传导通路连接在一起可促进神经系统损伤后的修复。(4)神经损伤数天后,侧脑室注入新生的神经干细胞可促进神经功能的修复,其机制可能是促进神经生长因子的表达,此外其还可以替代受损的神经元。

脑的可塑性表现在脑结构与行为之间存在着相互作用。一方面,当脑的形态与结构发生改变时,相应的行为(例如学习、记忆等)与心理功能也会随之改变;另一方面,当人们学会了某种运动技能后,与其运动有关的神经系统内的细胞结构就会发生可塑性变化^[7]。

2 意向运动疗法

意向运动指某个个体集中注意力竭尽全力完成某一动作从而达到某一预期目标的一种运动方式,是目前临床用于治疗各种原因所致脑损伤的方法之一,对神经康复具有重要作用。意向运动是主动运动的一种,它不同于被动运动,前者是患者尽量依靠自己完成某一动作,后者是指别人协助或通过机械等形式实现的运动。意向运动旨在充分发挥患者的主观能动性,尽可能的锻炼患肢完成某一动作。

2.1 康复运动的疗效

目前的研究表明,在脑卒中病人能够耐受的前提下选择合适的康复强度,能够增加患者肌力,改善患者的日常生活能力。Slade 等^[8]研究康复锻炼对住院天数的影响,实验组比对照组增加 67% 的运动量,结果显示,实验组患者平均住院天数较对照组显著缩短了 14 d。实验中还进行了回归分析,结果显示,若早期缺乏康复训练,则两组患者的平均住院天数均增加 16 d。Tang 等^[9]选取脑卒中后智能缺陷患者研究带有倾向性的意向运动疗法对卒中后运动能力恢复影响,实验采用 STREAM 量表对实验前后患者运动能力进行评分,结果发现经过 8 周治疗后,无论患者的智能高低,意向运动疗法组患者的下肢运动能力较单纯促神经恢复组患者明显改善。

2.2 意向运动疗法的分子生物学机制研究

神经影像学研究表明,人及动物的动作形成和发生网络包括大脑额叶皮质运动区、辅助运动区,

基底节区神经传导束,动作的产生不是由外部直接刺激所引起。同时研究还表明:动作的形成在时间分布区上要早于动作的发生^[10-12]。脑卒中后由于大脑皮质运动区或神经传导通路的破坏,故造成人和动物动作无法形成或发生。近期的研究表明,意向运动疗法能够提高脑卒中后突触可塑性,进而促进神经功能的恢复。戚其学等^[13]研究发现通过强制运动疗法可明显降低大鼠通过梯形平衡木的错误百分率,同时降低缺血后脑组织 Nogo-A 蛋白的含量,而 Nogo-A 蛋白已被证实为脑卒中后突触生成的抑制剂,该实验证明强制运动可降低 Nogo-A 蛋白水平,从而提高突触可塑性,进而促进神经功能的恢复。Tang 等^[14]研究显示,意向运动疗法在缺血性脑组织早期能够促进 α -氨基羟甲基恶唑丙酸 (AMPA) 受体亚单位的表达,从而提高突触可塑性。相似的研究还发现运动训练能够降低 Rho 激酶水平、提高基质细胞衍生因子-1 蛋白的表达水平,这些蛋白的改变均能够提高突触可塑性,加快神经功能的恢复^[15,16]。

从前面的研究可以看出,通过意向性运动疗法可以使得缺血脑组织中与突触可塑性有关的蛋白质表达发生改变。但是迄今为止,对于调节这些蛋白质表达的分子机制仍不清楚,需进一步探究调节突触可塑性的分子表达途径,从而为脑卒中后神经功能的恢复提供分子治疗途径。研究发现卒中后神经系统的损伤和修复过程中基因表达的调控机制包括 DNA 甲基化、组蛋白修饰、染色质重塑和微小 RNA (miRNA) 调控等^[17]。

3 miRNA 在缺血后脑组织中的表达变化

miRNA 是近年来在多种真核细胞及病毒中发现的一类来源于内源性染色体上的非编码单链 DNA,长度为 21 ~ 25 nt 的短序列,在进化上具有高度的保守性,约 40% ~ 50% 的 miRNA 能够通过与靶 mRNA 特异性的碱基互补配对,引起靶 mRNA 降解或者抑制其翻译,从而对基因进行转录后的表达调控。

目前研究表明,在脑缺血后伴随着一系列 miRNA 的表达变化。Jeyaseelan 等^[18]观察了 miRNA 在大鼠 MCAO 模型脑组织及血液中的表达情况,结果显示共有 114 种 miRNA 表达,其中在再灌注 24 h 后及 48 h 后分别有 106 种及 82 种 miRNA 表达。同时研究还发现,miR-30a-3p 和 miR-383 的表达与 AQP4 的表达一致,miR-132 及 miR-664 与 MMP9 的表达一致,层粘连蛋白和整联蛋白的表达

下调与 miR-124a 的表达上调有关。已有的研究表明, AQP1 及 AQP4 在脑组织中有着丰富的表达, 前者在脉络丛中表达, 能够减少脑脊液的分泌; 后者在脑室旁毛细血管周围的星形胶质细胞及室管膜细胞中表达, 调节水在血管、细胞、脑室中的通透; 它们与脑脊液的重吸收、渗透压调节、脑水肿形成有关^[19]。MMP9、层粘连蛋白和整联蛋白与血脑屏障的稳定性有关。国内文全庆等^[20]学者通过双颈总动脉结扎方法制备大鼠脑缺血模型, 于大脑缺血后 30 min 取皮层脑组织通过 miRNA 表达谱芯片检测发现脑缺血后大鼠皮层脑组织中 35 个已知 miRNA 表达上调 2 倍以上, 89 个表达下调 2 倍以上。其中促进凋亡和影响细胞周期的 miR-23、miR-24、miR-26、miR-30、miR-103、miR-107 等显著上调; 与神经干细胞、前体细胞分化有关的 let-7、miR-124、miR-128、miR-9 等也显著上调。Sepramaniam 等^[21]研究了大鼠 MCAO 模型脑组织中 miR-320a 与 AQP1 及 AQP4 的关系, 结果显示, 利用 miR-320a 可以调节 AQP1 及 AQP4 在正常和缺血情况下脑组织中的表达, 同时还发现 Pre-miR-320a 抑制 AQP1 及 AQP4 的表达, 而反义 miR-320a 能够促进 AQP1 及 AQP4 的表达; 且反义 miR-320a 在增加 AQP1 及 AQP4 表达的同时, 能够减小大脑缺血后的梗死体积。

从以上的研究结果中我们可以看出, miRNA 参与了脑组织缺血后的病理生理变化。虽然我们已发现了部分 miRNA 所调控的基因及蛋白合成^[18, 19], 但是对大多数的 miRNA 的调控机制仍缺乏相关的报道。

4 意向运动疗法对缺血损伤后可塑性改变的分子生物学机制

4.1 机制假设

任何生理过程的完成均需要通过基因的转录、翻译后在相应的部位合成蛋白质。生物体根据自身内外环境的变化, 不断的调控着基因的表达, 以使生物体更好的适应变化着的环境状态。生物体内的部分基因在正常情况下低表达或不表达, 而在生物体遭到损伤等诱因下其表达量明显增加, 如缺血后 miRNA 的变化。我们已经知道在接受意向性运动疗法干预后, 缺血性脑卒中实验组的神经功能恢复明显好于对照组, 同时通过免疫组织化学检测可以发现, 能够促进突触可塑性的蛋白的表达要明显高于对照组^[13-16], miRNA 在调节 mRNA 的翻译过

程中起着关键作用。因此, 可以推测意向运动疗法在促进缺血后大脑可塑性方面的机制可能是: 意向运动作为一种诱因, 诱导了体内特定基因的表达, 使得相关 miRNA 明显增加, miRNA 作用于其靶 mRNA, 使得阻碍突触可塑性的蛋白质合成终止, 从而使有利于突触可塑性的蛋白质表达增加。

4.2 基于意向运动疗法研究 miRNA 与大脑可塑性的关系

通过建立大脑缺血模型, 在实施意向运动疗法干预后, 运用 RNA 芯片技术检测实验组及对照组表达缺血脑组织中的 miRNA, 找出差异表达的 miRNA; 同时运用蛋白质组学技术, 找出差异表达的蛋白质, 从而找出在大脑可塑性的信号传导通路中起关键作用的 miRNA, 进一步可将筛选出的 miRNA 用于大脑重塑的分子治疗。Dharap 等^[22]已研究了 miRNA 干扰对脑缺血后靶基因表达的影响, 该研究小组用 mir-145 的反义 RNA (antagomir) 通过侧脑室注射的方法注入大鼠局灶性脑缺血模型体内以抑制 mir-145 的生物学效应, 结果发现和对照组相比, mir-145 的“antagomir”治疗组大鼠脑组织的 mir-145 的靶基因超氧化物歧化酶(SOD)表达水平显著上调, 而 SOD 被认为能减轻脑缺血后的氧化应激。

综上所述, 神经康复研究不仅要注重疗效, 更要逐步明确其促进功能恢复的内在调控机制。明确 miRNA 在缺血性卒中后大脑重塑信号传导通路中作用机制, 在今后的缺血性脑卒中过程中不但能够减轻缺血后的病理生理变化, 更能够为大脑结构及功能的重塑提供分子治疗靶点。

参 考 文 献

- [1] Rebecso JM, Stevenson IH, Kording KP, et al. Rewiring neural interactions by micro-stimulation. *Front Syst Neurosci*, 2010, 4 pii: 39.
- [2] Morgen K, Kaelin N, Sawaki A, et al. Kinematic specificity of cortical reorganization associated with motor training. *Neuroimage*, 2004, 21(3): 1182-1187.
- [3] Groussard M, La Joie R, Rauchs G, et al. When music and long-term memory interact: effects of musical expertise on functional and structural plasticity in the hippocampus. *PLoS One*, 2010, 5(10): e13225.
- [4] 刘罡, 吴毅, 吴军发. 脑卒中后大脑可塑性的研究进展. *中国康复医学杂志*, 2008, 23(1): 87-90.
- [5] Johnston MV. Plasticity in the developing brain: implications for rehabilitation. *Dev Disabil Res Rev*, 2009, 15(2): 94-101.

- [6] Toni N, Laplagne DA, Zhao C, et al. Neurons born in the adult dentate gyrus form functional synapses with target cells. *Nat Neurosci*, 2008, 11(8): 901-907.
- [7] 林晓燕. 缺血性脑损伤与认知功能障碍. *国际神经病学神经外科学杂志*, 2008, 35(1): 62-65.
- [8] Slade A, Tennant A, Chamberlain MA. A randomised controlled trial to determine the effect of intensity of therapy upon length of stay in a neurological rehabilitation setting. *J Rehabil Med*, 2002, 34(6): 260-266.
- [9] Tang QP, Yang QD, Wu YH, et al. Effects of Problem-Oriented Willed-Movement Therapy on Motor Abilities for People with Poststroke Cognitive Deficits. *Physical Therapy*, 2005, 85(10): 1021-1032.
- [10] Haggard P, Cartledge P, Dafydd M, et al. Anomalous control: When 'free-will' is not conscious. *Conscious Cogn*, 2004, 13(3): 646-654.
- [11] Hunter MD, Farrow TFD, Papadakis NG, et al. Approaching an ecologically valid functional anatomy of spontaneous "willed" action. *Neuroimage*, 2003, 20(2): 1264-1269.
- [12] Jenkins IH, Jahanshahi M, Jueptner M, et al. Self-initiated versus externally triggered movements. II. The effect of movement predictability on regional cerebral blood flow. *Brain*, 2000, 123(Pt 6): 1216-1228.
- [13] 戚其学, 李玉芬, 赵珊珊, 等. 强制性运动疗法对脑缺血后神经元轴突再生及 Nogo-A 蛋白水平影响的研究. *中国血液流变学杂志*, 2008, 18(3): 317-319.
- [14] Tang QP, Yang QD, Hua ZY, et al. The effects of willed movement therapy on AMPA receptor properties for adult rat following focal cerebral ischemia. *Behav Brain Res*, 2007, 181(2): 254-261.
- [15] 翟志永, 裴莹雪, 赵传胜, 等. 强制性运动疗法对大鼠脑缺血再灌注后神经修复及 Rho 激酶表达的影响. *中国医科大学学报*, 2008, 37(3): 295-298.
- [16] 赵传胜, 戚其学, 赵珊珊, 等. 脑缺血后强制性运动疗法对内源性神经干细胞及基质细胞衍生因子-1 水平的影响. *中国血液流变学杂志*, 2007, 17(4): 521-524.
- [17] Carmichael ST. Gene expression changes after focal stroke, traumatic brain and spinal cord injuries. *Curr Opin Neurol*, 2003, 16(6): 699-704.
- [18] Jeyaseelan K, Lim KY, Armugam A. MicroRNA expression in the Blood and Brain of Rats Subjected to Transient Focal Ischemia by Middle Cerebral Artery Occlusion. *Stroke*, 2008, 39(3): 959-966.
- [19] Papadopoulos MC, Krishna S, Verkman AS. Aquaporin water channels and brain edema. *Mt Sinai J Med*, 2002, 69(4): 242-248.
- [20] 文全庆, 贾延劼, 王明闯, 等. 大鼠脑缺血急性期脑组织 miRNA 的表达变化. *重庆医科大学学报*, 2008, 33(Z1): 23-26.
- [21] Sepramaniam S, Armugam A, Lim KY. MicroRNA 320a functions as a novel endogenous modulator of Aquaporins 1 and 4 as well as a potential therapeutic target in cerebral ischemia. *J Biol Chem*, 2010, 285(38): 29223-29230.
- [22] Dharap A, Bowen K, Place R, et al. Transient focal ischemia induces extensive temporal changes in rat cerebral MicroRNAome. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2009, 29(4): 675-687.

妊娠相关血浆蛋白-A 与颈动脉粥样硬化

王本孝 综述 王俊琚 审校

皖北煤电集团总医院(蚌埠医学院第三附属医院)神经内科, 安徽省宿州市 234011

摘要:妊娠相关血浆蛋白-A 最是从孕妇血清中分离出来的一种与妊娠相关联的大分子糖蛋白, 后来发现它是一种与胰岛素样生长因子相关的锌结合金属蛋白酶。新近发现妊娠相关血浆蛋白-A 是一种新型炎症标记物, 参与动脉粥样硬化的发生发展, 并且与斑块的不稳定性关系密切, 在不稳定的粥样斑块中大量表达, 对识别不稳定斑块有着非常重要的作用。

关键词:妊娠相关血浆蛋白-A; 动脉粥样硬化; 生物学标记物

收稿日期: 2010-10-25; 修回日期: 2011-01-23

作者简介: 王本孝(1978-), 男, 硕士, 主治医师, 主要从事神经心理学和脑血管疾病的研究. E-mail: wangbenxiao@126.com。