

# 运动对脊髓损伤功能改善作用机制的研究进展\*

王瑾<sup>1</sup> 王红星<sup>1</sup> 王彤<sup>1,2</sup>

随着当今医疗技术的不断提高,车祸及坠落等意外造成的脊髓损伤患者的死亡率下降,但随之带来的是残疾患者人数增加。脊髓损伤(spinal cord injury, SCI)常导致严重残疾,并且延续终生,不仅影响患者的生存质量,也为家庭及社会增添了负担。

为减轻和改善SCI带来的功能障碍,促进脊髓损伤的恢复,研究者们进行了不懈的努力。20世纪80年代动物实验证明了脊髓神经具有再生能力<sup>[1]</sup>,即指在适宜的再生环境中轴突断裂后通过侧芽生长、轴突重塑或轴突再生重新建立传导通路。尽管临床上尝试了多种治疗措施,如外源性神经营养因子、细胞移植、基因治疗等。大量实验表明,神经损伤后单纯给予神经生长营养因子和细胞移植并不能取得明显的再生效果。这些问题的共性在于单纯地强调于某一环节或某一局部,难以从再生环境这一整体调控神经再生的各种因素,忽视了神经再生的整体环境基础和内在环境的复杂性。到目前为止,这些临床治疗仍未能获得有功能意义的神经再生。近年来,研究者发现<sup>[2]</sup>:当患者发生脊髓损伤后,改善和促进其运动功能的恢复是SCI患者康复治疗的首要目标。目前主要的运动疗法有常规运动训练(如关节活动练习,肌力练习,站立训练,平衡功能练习及步行练习等)、强制性运动疗法(constraint-induced movement therapy, CIMT)、重量支撑平板训练(body weight supported treadmill training, BWSTT)和下肢康复机器人训练(lokomat)等,其中康复机器人训练常与BWSTT联合应用,以替代治疗师的辅助治疗。运动训练作为中枢性神经损伤患者康复治疗的主要方法,在改善脑损伤、脊髓损伤肢体功能方面取得明显效果。传统观点认为运动只能通过改善和代偿的机制发挥残存功能,提高运动功能。但临床研究显示,运动主要是通过代偿和替代、改善与训练、训练与学习的机制来达到康复目的。运动训练不仅能明显地促进脊髓损伤后运动功能恢复,而且神经功能也明显地恢复,这是传统观点难以解释的。本文就运动干预对SCI功能改善的作用进行分析,探讨运动促进SCI功能恢复的作用机制。

## 1 运动可诱导再生环境中多种与神经再生相关的神经生长营养因子表达<sup>[3]</sup>

有研究提示运动可能参与了再生环境“允许”作用的诱导。国内有学者还发现,联合应用运动训练和神经生长因子,发现功能的改善明显优于单纯应用神经生长因子组<sup>[4]</sup>。进一步提示,运动可能增强了再生环境“允许”作用,促进神经生长。此外,有研究还发现SCI后运动训练时机和不同训练时程都影响神经生长相关基因的表达。SCI后第5天开始运动训练,脑源性神经营养因子BDNFmRNA表达明显增加,而第2天开始训练则无明显变化<sup>[5]</sup>,有力地提示运动与再生环境“允许”作用的相关性,而且这种诱导作用具有一定的时间窗。但何种运动方案能最大限度地诱导再生环境“允许”作

用?而且“允许”作用的机制是什么?均未见研究。基础研究进一步表明运动训练可诱导内环境中包括BDNF在内多种与神经再生相关的神经生长营养因子表达<sup>[6-7]</sup>。这些研究表明运动训练可能参与了中枢神经再生环境的调节使神经生长因子及受体表达上调增强内在再生能力,诱导再生环境产生“允许”作用。

## 2 运动对脊髓中枢模式发生器的作用影响

Rossignol等人<sup>[8]</sup>用脊髓损伤的猫进行的步行训练发现:脊髓横断性损伤的猫在几周的重量支撑步行训练后,能够产生步行模式,即猫的身体重量被悬挂,身体重量部分抵消,用手辅助其后肢行走。有人认为,猫的这一能力得益于所谓的运动发生器(central pattern generator, CPG),CPG是在损伤平面下的腰段脊髓中产生的,能控制感觉相关的运动。这些脊髓“学习”机制的研究引发了对脊髓CPG研究的兴趣。CPG是由三种基本的中间神经元(兴奋神经元、侧抑制神经元和末端交叉抑制神经元)组成的脊髓内特殊的自发产生运动模式的神经网络,它具有独立于脊髓上输入发放节律性冲动的特性,即肌肉的节律性收缩可由低级中枢自主控制。

人类步行是一个复杂现象。近来研究发现,步行是由大脑和脊髓的很多区域和水平综合控制:最高层次控制是大脑的边缘前叶,这一区域储藏了步行程序的记忆与相关的情感。中层的控制包括丘脑,它接受和传递信息,脑干将大脑中枢和脊髓连接起来。低位中枢是脊髓,以前曾认为它不过是一个传递中心,对猫的研究发现,它能产生相对简单的步行运动模式,即CPG。而人类仅仅有CPG,是无法进行正常步行的。其他的神经解剖区域同样对于运动是必需的,这些区域包括:肌肉骨骼系统、外周神经系统、脊髓的腹外侧、腹正中传导通路、髓质网状系统、中脑和丘脑下运动区域。这些运动区域通过下行通路调控CPG。脊髓成为步行调节的低位中枢。单一的CPG因素并不能产生正常的步态,负重和髋关节有关的感觉输入对步行功能的改善极为重要,这些感觉输入信号能重新激活或调节脊髓CPG,使其输出运动信号,传入的感觉信号可能扩大皮质下运动代表区的活动,使运动中枢对运动的控制能力加强。CPG对感觉的反馈是运动控制系统的一部分,它使运动模式与外界相适应。

BWSTT与以往常规康复训练单纯的肌力、关节活动、站立和平衡能力不同,它是通过让患者反复进行步行周期这一整套过程来学习步行的,这就使得在传统中认为尚不宜开始步行训练的患者可以早期开展步行训练。临床实践表明,

\* 基金项目:国家自然科学基金项目(30671018)

1 南京医科大学第一附属医院(江苏省人民医院)康复医学科, 210029

2 通讯作者

作者简介:王瑾,女,硕士研究生

收稿日期:2008-02-20

BWSTT 能显著改善 SCI 患者的步行能力,其主要作用是减少步行中下肢相关肌群的收缩负荷,使下肢肌力小于 3 级的患者能提早进行步态训练,有利于患者早期下床活动;下肢关节负荷的减轻可以改善和加大下肢关节的活动范围;减重状态下可以调节下肢的肌肉张力,避免和缓解由于早期负重行走带来的不必要的下肢伸肌协同运动和由这种异常模式导致的足下垂、内翻等病理性步态,及早输入符合正常人的生理步行模式,促进正常步态恢复,提高步行能力。患者在减重支撑装置的保护下,使患者步行中身体重心的分布趋于对称,提高患者步行稳定性;增加了平衡稳定性,安全性提高,消除患者步行中的紧张和恐惧心理,更好地配合治疗师的治疗,治疗师也可以把精力主要放在对下肢异常步态矫治上。

目前研究认为 CPG 与脊髓反射关系密切,BWSTT 训练可影响脊髓内相关的反射通道,使损伤水平以下的低位脊髓中枢发生可塑性改变<sup>[8-9]</sup>,激活脊髓低位中枢的 CPG。Grasso 等<sup>[10]</sup>利用脊髓支配肌肉和步行时相关肌肉肌电图描绘人类脊髓运动神经元活动图时发现,SCI 患者的激活方式和范围较正常人发生了改变,提示 SCI 后患者脊髓内神经元回路发生了功能重组,机体以新的模式参与步行能力的控制。Winchester 等发现<sup>[11]</sup>,4 例伴有反射性膝屈伸的严重 SCI 患者经过 BWSTT 训练后,尽管瘫痪下肢在休息位无随意活动,但能行走 100—200m,这一变化提示存在脊髓水平的复杂反射运动模式。另外,有研究表明,BWSTT 可促进机体脊髓内神经营养因子-3(NT-3)及脑源性神经生长因子(BDNF)的表达和释放,抑制  $\gamma$  氨基丁酸等中枢性抑制类递质的表达、释放,从而增强脊髓的可塑性,促进神经元回路的重组<sup>[12]</sup>。

### 3 运动促进皮质功能重塑加强对脊髓活动的控制

CIMT 是 20 世纪 80 年代开始兴起的一种新的运动疗法。它是建立在克服习得性废用基础上的一套“塑形”技术<sup>[13]</sup>,即通过限制患者的健肢活动的同时对患侧进行集中、重复、强化的训练,从而提高患侧肢体运动功能和实际生活能力。CIMT 最初多用于治疗慢性卒中患者上肢运动功能障碍,随着 CIMT 的深入研究,其原则运用于脊髓损伤后下肢功能障碍的治疗获得了成功<sup>[14]</sup>。局灶性经颅磁刺激(transcranial magnetic stimulation, TMS)、神经电刺激成像(neuroelectric source imaging, EEG)和磁成像(magnetic source imaging, MEG) 的人体研究和猴子经皮质微刺激研究(intracortical microstimulation, ICMS)证实皮质重建可能与 CI 治疗作用有关。CI 治疗伴随功能依赖性皮质重建的增加的实验证据已通过各种神经影像学研究予以证实。这些证据提示,CI 治疗通过两个有关联但独立的机制产生肢体使用的永久性增加<sup>[14]</sup>。首先,CI 治疗提供强化患肢使用的机会和强迫健肢的不用,以消除患者在急性和亚急性期患肢的习得性废用。其次,患侧肢体使用的增加,涉及肢体功能活动的持续和反复应用,可诱导对侧皮质区的扩大,达到控制患肢的运动和新的同侧区域的募集。这个功能依赖性皮质重建可以作为患肢使用永久性增加的神经基础。已有研究首先证实了这些脑结构或功能的改变,伴随着诱导功能依赖性脑部结构功能重建和治疗诱导的中枢神经系统损伤后运动的改善。因此,

以上提供的治疗作用生理学依据,为 CI 治疗奠定了基础。多位研究者已通过影像手段来证实了 CIMT 对脑损伤后大脑皮质的功能重组<sup>[15]</sup>的作用,至于 CIMT 对 SCI 患者产生疗效的作用机制是否与皮质功能重塑加强对脊髓活动的控制有关尚不明确。有研究发现,BWSTT 恢复 SCI 患者基本步行能力的机制与训练同时加强脊髓内上行性传入冲动,促进皮质相应区域功能重塑有关。4 例脊髓损伤后患者,进行机器人 BWSTT,3 次/周,共 12 周, fMRI 结果提示皮质的感觉和运动中枢活动增加(S1,S2),说明 BWSTT 能促进脊髓之上的神经运动中枢重塑<sup>[11]</sup>。根据运动控制的运动学说,对运动的控制产生于有目的的行为。BWSTT 特定任务步行训练可使大脑学习对下肢的运动控制。研究证实,特定任务训练有助于脊髓损伤患者的运动再学习取得最佳效果<sup>[16]</sup>。因此,中枢神经可塑性是 BWSTT 改善 SCI 患者下肢功能作用机制的基础。有关这方面的研究还待深入。

临床和实验研究已表明运动训练能促进脑损伤和脊髓损伤后运动功能的恢复,并提示运动训练能促进脑功能重塑<sup>[17-18]</sup>。除运动训练外,研究发现功能性电刺激<sup>[19]</sup>以及磁刺激<sup>[20]</sup>也能促进中枢神经损伤后功能恢复及神经功能重塑,提示这些外源性刺激措施可能通过诱导再生环境产生“允许”作用,促进中枢神经功能重塑及神经再生。

### 4 运动对脊髓区域激活作用的影像学依据

随着功能性核磁共振(fMRI)的发展,可以通过血氧饱和度和血流量变化的测定间接反映脊髓神经元功能活动,从而能够观察到运动对脊髓不同区域的激活作用,帮助我们进一步认识运动对脊髓功能活动的影响。研究发现:上肢运动刺激可引起颈脊髓灰质中间外侧区域的激活,同时也引起脊髓前角的信号轻度增强。有人对健康志愿者进行最大力度握拳(频率 2Hz) 实验,发现激活区域位于同侧脊髓中部和前角灰质,包括运动神经元、皮质脊髓束的终端神经轴突和供应脊髓神经元的毛细血管。Stroman 等<sup>[21]</sup>应用 3.0 T.fMRI 技术研究颈脊髓的 BOLD 效应成像,发现运动刺激时颈脊髓功能激活区信号增强值约为 7.0%,静息时信号恢复正常。有人认为运动刺激可以单独或同时激活同侧 C6—T1 脊髓前角或后角神经功能区。Madi 等<sup>[22]</sup>用 1.5 T.fMRI 技术对运动刺激后颈脊髓神经功能激活的成像进行分析,发现激活区域与颈脊髓的实际解剖位置相一致,并具有相当的可靠性。实验结果提示相同运动刺激条件下,运动量大小与信号增强具有线性相关性。功能激活区分布于整个脊髓,主要激活区与实际对应的脊髓解剖位置相一致。例如,屈肘运动(肱二头肌对应 C5、C6)引起 C5、C6 fMRI 信号改变,伸腕(桡侧腕长、腕短伸肌对应 C6—7)在 5/6 实验对象的图像中有 C6—7 fMRI 信号改变。张劲松<sup>[23]</sup>对 7 例健康右手志愿者进行握拳、屈腕及穴位按压试验,结果发现 7 例均不同程度激活相应脊髓兴奋区,握拳试验和屈腕试验主要激活 C4—T1 支配区,信号增加强度一般在 10%—20%之间。下肢运动刺激同样可以应用 BOLD.fMRI 技术观察腰脊髓神经功能的激活情况。研究发现双侧下肢踝关节主动运动时,激活区同时位于腰脊髓的运动及感觉功能区,主要有 S2—3 脊髓的左侧前后角、L5 脊髓两侧前角、L1—4

脊髓两侧前后角, 信号增加强度一般在(11.9±1.0)%之间; 而被动运动时, 腰脊髓下段运动及感觉功能区同时激活, 上段只有运动功能区激活, 主要有S2-3 脊髓两侧后角、L4 右侧前角及中部、L1-3 两侧前角, 信号增加强度一般在 12.4%±1.1%之间。2004年, Kornelsen 等<sup>[24]</sup>分别研究了主动和被动活动踝关节时腰髓功能核磁的变化, 发现主动活动踝关节时可以在腰髓两侧的感觉和运动区域发现刺激活动; 被动活动踝关节时, 下腰髓两侧感觉和运动区域发现刺激活动, 而上腰髓仅出现运动区域的刺激活动。这些结果与脊髓的解剖和生理功能是一致的。由此可见, 上肢或下肢局部肌肉的运动可以在脊髓横断面上产生明确定位; 不管是感觉刺激还是运动刺激, 刺激的强度与功能核磁所反映的脊髓内信号改变在一定范围内呈正相关。另外, 还可以在脊髓损伤状态下, 研究复杂运动功能的脊髓核磁改变以及对脊髓可塑性作进一步研究<sup>[26-27]</sup>。

总之, 当今动物和临床神经再生研究的主导思想侧重于脊髓再生环境内再生能力和再生抑制的“允许作用”。关于脊髓生理功能的了解大多数是从灵长类动物和其他哺乳动物的实验结果推断的。有关运动对脊髓神经功能活动的影响及对脊髓损伤功能恢复影响的研究较少, 已有一些研究发现运动可诱导再生环境中多种与神经再生相关的神经生长营养因子表达; 运动对脊髓 CPG 的激活作用; 运动促进皮质功能重塑加强对脊髓活动的控制。fMRI 技术能在动物身上直接反映出脊髓神经激活区域的情况, 为研究复杂的脊髓功能活动提供了一种无创的检查方法, 帮助我们进一步探讨运动对脊髓损伤后功能激活的作用机制, 分析和揭示运动对脊髓内环境区域活动 CPG 激活、神经功能重塑、神经再生之间相互关联、相互作用。运动促进脊髓损伤功能恢复的“允许”作用与脑损伤功能重建一样, 脊髓损伤后功能恢复除神经再生机理外, 还有神经功能重塑理论, 这其中包括了脊髓内环境的神经电生理改变、解剖学形态改变、循环代谢改变及生化学改变的复杂内环境, 绝非单纯的局部作用效应, 它们之间是如何相互调节和作用促进神经功能重塑和神经再生还有待于进一步深入研究。

#### 参考文献

- [1] Rossignol S, Barbeau H. Locomotor in the adult chronic spinal cat[J]. *Neurosci Abst*, 1982,13:163.
- [2] Lim PA, Tow AM. Recovery and Regeneration after Spinal Cord Injury: A Review and Summary of Recent Literature[J]. *Ann Acad Med Singapore*, 2007, 36(1):49-57
- [3] Vaynman S, Ying Z, Gomez-Pinilla F. Interplay between brain-derived neurotrophic factor and signal transduction modulators in the regulation of the effects of exercise on synaptic-plasticity[J]. *Neuroscience*, 2003, 122(3):647-657.
- [4] 王易虎, 张灿久. 功能训练并神经生长因子对颅脑损伤患者的康复作用[J]. *中国临床康复*, 2003,7(10):1593.
- [5] Gomez-Pinilla F, Ying Z, Roy RR, et al. Voluntary exercise induces a BDNF-mediated mechanism that promotes neuroplasticity[J]. *J Neurophysiol*, 2002,88:2187-2195.
- [6] Vaynman S, Ying Z, Gomez-Pinilla F. Exercise induces BDNF and synapsin I to specific hippocampal subfields [J]. *J Neurosci Res*, 2004,76(3):356-362.
- [7] Ding Y, Li J, Luan X, et al. Exercise pre-conditioning reduces barin damage in ischemic rats that may be associated with regional angiogenesis and cellular overexpression of neurotrophin [J]. *Neuroscience*, 2004, 124(3):593-91.
- [8] Diets V. Spinal cord pattern generators for locomotion [J]. *Clin Neurophysiol*, 2003,114:1379-1389.
- [9] Stewart BG, Tarniplosky MA, Hicks Aal, et al. Tread-mill training-introduced adaptations in muscle phenotype in persons with in complete spinal cord injury[J]. *Muscle Nerve*, 2004,30(1):61-68.
- [10] Grass R, Vanenko YP, Zago M, et al. Distributed plasticity of locomotor pattern generators in SCI patients[J]. *Brain*, 2004,27:1019-1043.
- [11] Winchester P, McColl R, Querry R, et al. Changes in supraspinal activation patterns following robotic locomotortherapy in motor-incomplete spinal cord injury [J]. *Neurorehabil Neural Repair*, 2005,20:233.
- [12] Ederton VR, Leon RD, Harkema SJ, et al. Retraining the injured spinal cord[J]. *J Physiol*, 2001,533:15-22.
- [13] Taub E, Burgil L, Miller NE, et al. A operant approach to rehabilitation medicine: pvercoming leared nonse by shaping[J]. *Exp Anal Reh*, 1994,61:281-293.
- [14] Taub E, Uswatte G, Mark VW, et al. The learned nonuse phenomenon: implications for rehabilitation [J]. *Eura Medicophys*, 2006, 42(3):241-256.
- [15] 王彤, 董燕. 强迫性运动治疗新技术研究进展[J]. *中国康复医学杂志*, 2006, 21(4):280.
- [16] Dobin B. An overview of treadmill locomotor training with partial body weight support: a neuro physiologically sound approach whose time has come for randomised clinical trials [J]. *Neurorehab Neural Re*, 1999,13:157-165.
- [17] Thomas SL, Gorassini MA. Increases in corticospinal tract function by treadmill training after incomplete spinal cord injury[J]. *J Neurophysiol*, 2005, 94(4):2844-2855.
- [18] Hutchinson KJ, Gómez-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.
- [19] Degnan GG, Wind TC, Jones EV, et al. Functional electrical stimulation in tetraplegic patients to restore hand function[J]. *Journal of Long-Term Effects of Medical Implants*, 2002, 12:175-188.
- [20] Fuggetta G, Pavone EF, Fiaschi A, et al. Acute modulation of cortical oscillatory activities during short trains of high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation of the human motor cortex: A combined EEG and TMS study [J]. *Hum Brain Mapp*, 2008 Jan,29(1):1-13.
- [21] Stroman PW, Nance PW, Ryner LN. BOLD MRI of the human cervical spinal cord at 3 tesla [J]. *Magn Reson Med*, 1999, 42:571-576.
- [22] Madi S, Flanders AE, Vinitiski S, et al. Functional MR imaging of the human cervical spinal cord [J]. *AJNR*, 2001, 22: 1768-1774.
- [23] 张劲松. 单次激发 EPI 序列行颈髓磁共振功能成像的初步研究 [J]. *实用放射学杂志*, 2003, 19(1):20-24.
- [24] Kornelsen J, Stroman PW. fMRI of the lumbar spinal cord during a lower limb motor task [J]. *Magn Reson Med*, 2004, 52(2):411-414.
- [25] 王方永, 李建军, 洪毅, 等. 脊髓功能核磁共振研究现状 [J]. *中国康复理论与实践*, 2005, 11(5):364-365.
- [26] 潘钰, 宋为群, 王茂斌. 磁刺激在脊髓损伤康复中的研究进展 [J]. *中国康复医学杂志*, 2007, 22(1):88-90.
- [27] 李勇强, 王翔, 许光旭. 治疗性运动对脊髓损伤患者体位性低血压的疗效 [J]. *中国康复医学杂志*, 2007, 22(10):931-932.