

周围神经损伤及脑功能重塑研究进展

马书杰^{1,2}, 吴佳佳^{1,2}, 华续赞², 徐建光¹

【关键词】 周围神经损伤; 脑功能; 功能重塑

【中图分类号】 R49; R742 【DOI】 10.3870/zgkf.2019.03.014

目前, 尽管显微外科技术的进步, 能够最大程度地恢复神经连续性, 但周围神经损伤后的功能恢复并不能令人满意, 寻求新的临床治疗及康复策略来促进神经再生, 提高肢体功能恢复迫在眉睫。近年来研究显示, 周围神经损伤后引起大脑功能重塑, 并在周围神经损伤后的功能恢复中起重要作用^[1]。深入了解周围神经损伤后脑重塑规律, 对于制定适合的康复策略, 提高临床疗效有重要意义。

1 周围神经损伤的治疗现状

周围神经损伤是临床常见的创伤或其并发症。流行病学研究表明, 每年新发生超过千万的创伤患者中, 2.8%合并有周围神经损伤^[2-3], 而其在肢体创伤中的比例则高达3%~10%^[4-5], 周围神经损伤后, 由于神经再生速度缓慢以及失神经肌萎缩等因素, 部分患者甚至终身残疾。因此采取积极措施促进神经再生, 尽早与靶器官建立突触连接, 防治失神经肌萎缩对于周围神经损伤后功能恢复与手术修复同等重要, 目前神经损伤后的临床治疗措施主要涉及以下几个方面。

1.1 促进周围神经再生 周围神经损伤后轴突再生, 如何加快周围神经再生速度是提高周围神经修复疗效的重要方法之一。针对这个问题, 国内外学者已在多方面进行了研究, 包括药物治疗、神经电刺激、基因治疗、中国传统医学等。Li等^[6]采用神经营养因子治疗糖尿病周围神经损伤大鼠, 能够显著促进雪旺氏细胞增殖、调节神经相关蛋白表达, 从而加快神经再生及髓鞘化。此外, 基因治疗^[7]、激素治疗^[8]、TNF- α 等也有一定的促进周围神经再生作用^[9]。近年来, 中国传统医学在周围神经损伤的康复中崭露头角, Wu等^[10]研究发现电针可以改善大鼠神经修复后感觉功能恢复,

并可以改善大鼠步态及协调性, 从而促进周围神经损伤后功能恢复。Yu等^[11]研究发现推拿通过下调组织纤溶酶原激活剂(Tissue Type plasminogen Activator, TPA)和纤溶酶原激活物抑制物-1(Plasminogen Activator Inhibitor-1, PAI-1)的水平, 改善坐骨神经挤压伤大鼠的运动功能。

1.2 防治失神经肌萎缩 周围神经损伤后, 失神经骨骼肌萎缩的防治是周围神经功能恢复的另一个重要方面。骨骼肌失神经支配后会发生一系列形态学、组织学及分子化学变化, 包括肌纤维横截面积变小、纤维排列紊乱、细胞凋亡、蛋白质降解、胶原纤维增生、肌肉微环境改变等^[12-15]。目前临床常用的延缓失神经骨骼肌萎缩的方法主要包括被动运动、神经肌肉电刺激、脉冲式磁疗、异位寄养、基因治疗以及干细胞移植等^[16-21]。研究表明, 高频电流(>50 Hz)可增加肌纤维直径, 低频电流(<20 Hz)可增加氧化酶活性^[22]。此外, 异体神经干细胞移植能够维持骨骼肌纤维直径、抑制胶原纤维增生、维持失神经肌肉突触后膜形态及功能, 在防治失神经肌肉萎方面也具有潜力^[23-25]。

1.3 后遗症的治疗 神经病理性疼痛是周围神经损伤的主要后遗症之一, 这种疼痛可能长期存在, 并给患者带来巨大的痛苦, 严重影响生活质量, 目前临床上对神经病理性疼痛的治疗效果并不令人满意。研究认为中枢神经系统胶质细胞活化是周围神经损伤后神经病理性疼痛的主要原因之一^[26]。Qiu等^[27]利用20Hz重复经颅磁刺激刺激患肢对应运动皮质缓解臂丛损伤后长期、顽固性神经痛, 20d后患者疼痛评分下降了30%以上。Dimov等^[28]通过电刺激岛叶皮质缓解大鼠神经损伤后顽固病理性疼痛的研究也得到类似结果, 其机制可能是通过促进大鼠中脑导水管周围灰质疼痛回路中阿片类物质分泌, 诱导镇痛作用。另外, 一些药物治疗, 如雌激素^[29]、水杨酸等也可在一定程度上缓解神经病理性疼痛^[30]。

2 周围神经损伤后的脑重塑规律

2.1 周围神经损伤后的脑功能重塑规律 随着功能

基金项目: 国家自然科学基金青年科学基金项目(81603713)

作者单位: 1. 上海中医药大学康复医学院, 上海 201203; 2. 上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院, 上海 200437

作者简介: 马书杰(1986-), 女, 博士后, 主要从事周围神经损伤的康复治疗及传统康复促进神经系统损伤后脑功能重塑机制方面的研究。

通讯作者: 徐建光, xujianguang@hotmail.com

磁共振 (functional magnetic resonance imaging, fMRI)、脑电图 (electroencephalogram, EEG)、脑磁图 (Magnetoencephalography, MEG) 等无创性脑功能研究技术的发展, 周围神经损伤修复后脑功能重塑的研究逐渐受到国内外重视。总结其基本规律为: 神经失传入后, 相应大脑皮质面积逐渐萎缩, 并发生沉寂; 同时其邻近的皮质发生扩张并侵占该皮质功能区。Franck 等^[31]切断猫的脊神经背根, 观察到其相应的初级体感皮质被邻近皮质侵占。切断猫正中神经、尺神经和桡神经后, 相应体感皮质同样发生沉寂和萎缩, 即使在术后一年, 其皮质依然存在沉寂区域^[32]。在猴子的研究中发现, 成年猴子各手指在感觉皮质由内向外依次排列, 正中神经切断后相应皮质区发生沉寂, 被邻近扩张的皮质侵占, 这种沉寂与扩张交错排布, 甚至可完全占据失神经传入皮质^[33]。这种现象在坐骨神经横断的啮齿类动物模型中得到印证^[34]。

2.2 周围神经直接修复后的脑功能重塑规律 周围神经损伤后, 对于损伤程度较轻, 未造成神经缺损的情况下, 可直接修复神经两断端。神经修复后, 连续性恢复, 并通过轴突再生重新建立与靶器官的突触连接, 此时大脑可再一次发生可塑性变化。但由于在前期神经失传入阶段, 大脑相应皮质区被侵占, 即使神经修复, 由于再生轴突错向生长, 对肢体的再支配不能恢复到原来水平, 其脑功能重塑也往往是不完全的。一项关于周围神经损伤的经典研究表明, 猴子的正中神经修复后, 其相应感觉皮质区变为不连续的、模糊的马赛克样, 这严重影响该皮质精确处理正中神经信息的能力^[35-36]。临床上断手再植的患者, 移植手获得一定功能后, 原手部对应皮质区重新激活并逐渐恢复原来状态, 但仍有部分手部皮质区与肘部皮质区无法分离, 从而导致患手无法实现独立控制^[37]。因此, 肢体功能无法完全恢复的原因可能与大脑皮质重塑不良有关。

2.3 周围神经移位修复后的脑功能重塑规律 在某些情况下 (如臂丛神经根性撕脱伤等), 神经损伤后不能进行直接修复, 而需要进行神经移位术。具体做法是将功能较不重要的其它神经切断, 作为动力神经移位修复损伤神经, 有时甚至需要用对侧 (健侧) 上肢的神经移位修复患肢 (如健侧颈 7 神经移位术等)^[38]。神经移位术后脑重塑过程更加复杂^[39], 神经移位后功能恢复良好的患者, 早期需要依靠动力神经联动来带动患肢运动, 到后期患肢可以实现完全或部分独立运动。这个过程中大脑出现相应变化: 术后早期患肢由动力神经的代表区控制, 经过一段时间康复训练后, 患肢原皮质功能区重新激活并控制患肢^[40-41]。患肢原皮质功能区能否重新激活与其功能恢复程度息息相

关。

3 周围神经损伤后脑功能重塑的机制

研究表明, 神经损伤后的中枢重塑可发生在脊髓、脑干、丘脑和大脑皮质水平, 其机制涉及组织、细胞和分子水平的一系列变化。周围神经损伤后早期大脑出现快速重塑, 受损神经对应皮质功能区被邻近皮质区迅速侵占, 邻近皮质的这种扩张, 可能是由于潜在的兴奋性突触连接暴露以及 GABA 抑制减少共同作用的结果^[42]。在人类研究中已经证实神经失传入后 γ -氨基丁酸 (GABA) 及其谷氨酸脱羧酶 (GABA 的合成酶) 迅速减少。而 GABA 受体拮抗剂的使用, 又可以引起神经元突起延伸及诱发电位反应增强, 更加证实了 GABA 在脑功能重塑中的作用^[43]。大脑可塑性的潜在机制也可能涉及到电压门控系统, 包括钠-钾-钙离子通道和 HCN 通道 (hyperpolarization-activated cyclic nucleotide-gated channels) 表达的变化^[44]。研究证实, 外周神经损伤后, 位于丘脑腹后外侧核内的三级伤害感受神经元钠通道的表达发生变化^[45]。

长时期的脑功能重塑可能涉及更稳定的功能结构机制, 包括由轴突发芽和新突触连接形成的现象或者皮质内和皮质-皮质下长时程增强 (long-term potentiation, LTP) 和长时程抑制 (long-term depression, LTD)^[46-47]。

周围神经损伤后可塑性重组的稳固需要结构重塑, 包括轴突侧支发芽、树突延长及形成新突触连接而产生的新的神经投射^[48]。研究表明成年猴截肢后, 脊髓和楔状核中的传入神经末末区域异常增大, 而慢性截肢可以引起更广泛的皮质扩张, 达 10~14mm, 这种扩张与长程皮质内轴突发芽一致^[49]。此外, 与轴突回缩和代偿性轴突芽生相关的继发性跨神经萎缩似乎对大脑皮质中脑图谱重塑具有重要影响^[50]。LTP 和 LTD 在周围神经损伤后长时程脑重塑中起重要作用。LTP 和 LTD 的这种长时程重塑可发生在运动皮质^[50]、感觉皮质和视觉皮质中^[51-52]。

另外, 中枢神经系统可塑性还有许多分子的参与。皮质重组可能上调了编码与突触活动 (谷氨酸能和 GABA 能) 有关的分子编码基因, 以及与神经元生长和神经元退化有关的分子通路, 包括转录因子和神经营养因子等^[53-54]。不同的神经营养因子可以作用于不同的神经元靶点, 调节神经电活动, 突触前和突触后水平的突触传递或皮质内抑制性连接^[55]。神经损伤扰乱营养因子及其受体的表达和分布, 从而引起活动剥夺神经元的回缩, 同时诱导未被剥夺的神经核团向活动剥夺神经元区域扩张。

4 小结与展望

周围神经损伤后中枢系统整个神经轴均出现可塑性改变,涉及组织、分子、基因各个层面,对于周围神经损伤后中枢重塑的整体机制目前尚不明确,科学研究任重而道远。了解周围神经损伤后中枢重塑规律,正确利用有利重塑,限制不良重塑,结合 TMS 等现代治疗技术,开发新的治疗方法及策略,为临床周围神经损伤患者的功能康复治疗提供新的思路。

【参考文献】

- [1] Navarro X, Vivo M, Valero-Cabre A. Neural plasticity after peripheral nerve injury and regeneration[J]. *Prog Neurobiol*, 2007, 82(4):163-201.
- [2] Battiston B, Titolo P, Ciclamini D, et al. Peripheral Nerve Defects: Overviews of Practice in Europe [J]. *Hand Clinics*, 2017, 33(3):545-550.
- [3] Li R, Liu Z, Pan Y, et al. Peripheral Nerve Injuries Treatment: a Systematic Review[J]. *Cell Biochemistry & Biophysics*, 2014, 68(3):449-454.
- [4] Hudson AR, Hunter D. Timing of peripheral nerve repair: important local and neuropathological factors[J]. *Clin Neurosurg*, 1977, 24(24):391-405.
- [5] Noble J, Munro C A, Prasad V S, et al. Analysis of upper and lower extremity peripheral nerve injuries in a population of patients with multiple injuries[J]. *Journal of Trauma & Acute Care Surgery*, 1998, 45(1):116-122.
- [6] Li R, Li Y, Wu Y, et al. Heparin-polyoxamer thermosensitive hydrogel loaded with bFGF and NGF enhances peripheral nerve regeneration in diabetic rats[J]. *Biomaterials*, 2018, 168(1):24-37.
- [7] Boldyreva M A, Bondar I V, Stafeev I S, et al. Plasmid-based gene therapy with hepatocyte growth factor stimulates peripheral nerve regeneration after traumatic injury[J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 101(11):682-690.
- [8] Tao L, Shuai Q, Li WY, et al. Miconazole enhances nerve regeneration and functional recovery after sciatic nerve crush injury[J]. *Muscle & Nerve*, 2017, 57(5):821-828.
- [9] Liu Y, Zhou L J, Wang J, et al. TNF- α Differentially Regulates Synaptic Plasticity in the Hippocampus and Spinal Cord by Microglia-Dependent Mechanisms after Peripheral Nerve Injury [J]. *Journal of Neuroscience*, 2017, 37(4):871-881.
- [10] Wu J, Lu Y, Hua X, et al. Cortical remodeling after Electroacupuncture Therapy in peripheral nerve repairing model[J]. *Brain Research*, 2018, 22(14):55-63.
- [11] Tian-yuan, Steven, Wong, et al. Chinese Tuina Downregulates the Elevated Levels of Tissue Plasminogen Activator in Sciatic Nerve Injured Sprague-Dawley Rats[J]. *Chinese Journal of Integrative Medicine*, 2017, 23(8):1-8.
- [12] 吴佳佳, 徐建光, 马书杰. 失神经骨骼肌萎缩的机制及康复治疗[J]. *安徽医药*, 2017, 21(11):1949-1953.
- [13] Huang J, Zhu X. The molecular mechanisms of calpains on muscle atrophy[J]. *Physiological Research*, 2016, 65(4):547-560.
- [14] 徐雷, 顾玉东, 徐建光, 等. 人体失神经萎缩骨骼肌蛋白质组学的初步研究[J]. *中华外科杂志*, 2005, 21(4):236-240.
- [15] Dufresne S S, Antoine B P, Sabrina B, et al. Physiological role of receptor activator nuclear factor- κ B (RANK) in denervation-induced muscle atrophy and dysfunction [J]. *Receptors & Clinical Investigation*, 2016, 3(2): 13231-13236.
- [16] Itoh Y, Murakami T, Mori T, et al. Training at non-damaging intensities facilitates recovery from muscle atrophy[J]. *Muscle & Nerve*, 2016, 55(2):243-253.
- [17] Su Z, Hu L, Cheng J, Klein JD, et al. Acupuncture plus low-frequency electrical stimulation (Acu-LFES) attenuates denervation-induced muscle atrophy[J]. *J Appl Physiol (1985)*. 2016, 120(4):426-436.
- [18] 顾施辉, 徐建光, 徐文东, 等. 神经干细胞移植延缓失神经肌萎的作用机制[J]. *中华外科杂志*, 2009, 25(3):147-150.
- [19] Yang J, Sun L, Fan X, et al. Pulsed electromagnetic fields alleviate streptozotocin-induced diabetic muscle atrophy[J]. *Molecular Medicine Reports*, 2018.
- [20] Moimas S, Novati F, Ronchi G, et al. Effect of vascular endothelial growth factor gene therapy on post-traumatic peripheral nerve regeneration and denervation-related muscle atrophy [J]. *Gene Therapy*, 2013, 20(10):1014-1021.
- [21] 张文明, 柳明忠, 朱维钦, 等. 臂丛损伤后神经移位寄养法预防失神经支配肌萎缩的实验研究[J]. *中华外科杂志*, 2007, 23(6):373-376.
- [22] Nishida M M, Tsuboyama T, Moritani T, et al. Review of the evidence on the use of electrical muscle stimulation to treat sarcopenia[J]. *European Geriatric Medicine*, 2016, 7(3):267-271.
- [23] 沈云东, 徐建光, 徐文东, 等. 神经干细胞移植延缓失神经肌肉萎缩的实验研究[J]. *中国修复重建外科杂志*, 2008, 22(9):1051-1055.
- [24] 徐雷, 顾玉东, 徐建光, 等. 神经干细胞移植延缓失神经肌萎的作用机制[J]. *中华外科杂志*, 2005, 21(4):236-240.
- [25] 林森, 徐建光. 干细胞及其在骨骼肌失神经肌萎缩防治中的应用研究[J]. *国际骨科学杂志*, 2004, 25(5):291-293.
- [26] Liu Y, Le W, Chong M, et al. A new model for the study of neuropathic pain after brachial plexus injury[J]. *Injury-international Journal of the Care of the Injured*, 2016, 48(2):253-261.
- [27] Qiu YQ, Hua XY, Zuo CT, et al. Deactivation of distant pain-related regions induced by 20-day rTMS: a case study of one-week pain relief for long-term intractable deafferentation pain[J]. *Pain Physician*, 2014, 17(1): E99-E105.
- [28] Dimov L F, Toniolo E F, Alonso-Matielo H, et al. Electrical stimulation of the insular cortex as a novel target for the relief of refractory pain: An experimental approach in rodents[J]. *Behav Brain Res*. 2018, 2(346):86-95.
- [29] Lee J Y, Choi H Y, Ju B G, et al. Estrogen alleviates neuropathic pain induced after spinal cord injury by inhibiting microglia and astrocyte activation[J]. *Biochim Biophys Acta*. 2018, 1864(7): 2472-2480.
- [30] N Nawaz, M Saeed, K Rauf, et al. Antinociceptive effectiveness of Tithoniatubaeformis in a vincristine model of chemotherapy-induced painful neuropathy in mice [J]. *Biomed Pharmacother*.

- 2018,103:1043-1051.
- [31] Kaas, JH. Plasticity of sensory and motor maps in adult mammals[J]. *Annu Rev Neurosci*, 1991, 14(14):137-167.
- [32] Franck JI. Functional reorganization of cat somatic sensory-motor cortex (Sml) after selective dorsal root rhizotomies[J]. *Brain Res*, 1980, 186(2):458-462.
- [33] Dykes RW, Avendano C, Leclerc SS. Evolution of cortical responsiveness subsequent to multiple forelimb nerve transections; an electrophysiological study in adult cat somatosensory cortex [J]. *J Comp Neurol*, 1995, 354(3):333-344.
- [34] Wall J T, Cusick C G. Cutaneous responsiveness in primary somatosensory (S-I) hindpaw cortex before and after partial hindpaw deafferentation in adult rats[J]. *Journal of Neuroscience*, 1984, 4(6):1499-1515.
- [35] Battiston B, Titolo P, Ciclamini D, et al. Peripheral Nerve Defects: Overviews of Practice in Europe[J]. *Hand Clin*, 2017, 33(3):545-550.
- [36] Merzenich MM, Kaas JH, Wall JT, et al. Progression of change following median nerve section in the cortical representation of the hand in areas 3b and 1 in adult owl and squirrel monkeys[J]. *Neuroscience*, 1983, 10(3):639-665.
- [37] Jain N, Florence SL, Kaas JH. Reorganization of somatosensory cortex after nerve and spinal cord injury[J]. *News Physiol Sci*, 1998, 13(3):143-149.
- [38] Giroux P, Sirigu A, Schneider F, et al. Cortical reorganization in motor cortex after graft of both hands[J]. *Nat Neurosci*, 2001, 4(7):691-692.
- [45] Gu YD, Zhang GM, Chen DS, et al. Seventh cervical nerve root transfer from the contralateral healthy side for treatment of brachial plexus root avulsion[J]. *J Hand Surg Br*, 1992, 17(5):518-521.
- [46] Wehrli L, Bonnard C, Anastakis DJ. Current status of brachial plexus reconstruction: Restoration of hand function [J]. *Clin Plast Surg*, 2011, 38(4):661-681.
- [47] Sokki AM, Bhat DI, Devi BI. Cortical reorganization following neurotization: a diffusion tensor imaging and functional magnetic resonance imaging study[J]. *Neurosurgery*, 2012, 70(10):1305-1311.
- [48] Mohanty C B, Bhat D, Indira D B. Role of Central Plasticity in the Outcome of Peripheral Nerve Regeneration[J]. *Neurosurgery*, 2015, 77(3):418-423.
- [49] Chowdhury SA, Rasmusson DD. Comparison of receptive field expansion produced by GABA(B) and GABA(A) receptor antagonists in raccoon primary somatosensory cortex[J]. *Exp Brain Res*, 2002, 144(1):114-211.
- [50] Dasgupta D, Sikdar S K. Calcium permeable AMPA receptor dependent long lasting plasticity of intrinsic excitability in fast spiking interneurons of the dentate gyrus decreases inhibition in the granule cell layer[J]. *Hippocampus*, 2015, 25(3):269-285.
- [51] Peng Zhao, Stephen G Waxman, Bryan C Hains. Sodium channel expression in the ventral posterolateral nucleus of the thalamus after peripheral nerve injury[J]. *Molecular Pain*, 2006, 2(1):1-10.
- [52] Kos A, Loohuis N O, Meinhardt J, et al. MicroRNA-181 promotes synaptogenesis and attenuates axonal outgrowth in cortical neurons[J]. *Cellular & Molecular Life Sciences Cmls*, 2016, 73(18):1-13.
- [53] Chun S, Bayazitov IT, Blundon JA, et al. Thalamocortical long-term potentiation becomes gated after the early critical period in the auditory cortex[J]. *J Neurosci*, 2013, 33(17):7345-7357.
- [54] Hickmott PW, Steen PA. Large-scale changes in dendritic structure during reorganization of adult somatosensory cortex[J]. *Nature Neuroscience*, 2005, 8(2):140-142.
- [55] Florence S L, Taub H B, Kaas J H. Large-scale sprouting of cortical connections after peripheral injury in adult macaque monkeys [J]. *Science*, 1998, 282(5391):1117-1121.

作者·读者·编者

重要启示

从 2015 年 7 月 22 日起,本刊交纳各项费用(如审稿费、版面费、广告费、订刊费、版权费及发行费等)均改为银行柜台(或网银、支付宝、手机银行 APP)转账汇款(禁止无卡现金存款、财付通等转账),不再通过邮局汇款或现金。本刊银行账号为同济医院对公账号,具体信息请登录网站 www.zgkfzz.com 首页“汇款要求”查看。

特别提示:本刊只接受给华中科技大学同济医学院附属同济医院单位转账。目前如有非法机构冒充《中国康复》收取费用,多以个人名义要求转账,请作者注意甄别,谨防上当受骗。