

· 基础研究 ·

不同环境干预对局灶性脑梗死大鼠行为学恢复的影响*

贾子善¹ 李 阔¹ 槐雅萍¹ 高俊淑² 李 娜²

摘要 目的:研究独居、社会交往、探索学习和丰富环境对局灶性脑梗死大鼠行为学恢复的影响。方法:SD 大鼠 65 只,采用开颅电凝法制作右侧大脑中动脉缺血(MCAO)模型,假手术组不电凝大脑中动脉,其余步骤与手术组相同。术后 24h 随机分为独居组(n=15)、社交组(n=15)、探索学习组(n=15)、丰富环境组(n=15)和假手术组(n=5),分别于术后第 1、3、7、14、21、28d 对大鼠采用 Bederson 神经功能评分及修订的神经功能评分(mNSS)进行评定。结果:Bederson 神经功能评分及 mNSS 评分均显示探索学习组及丰富环境组在术后 14—28d 后明显优于独居组和社交组($P<0.05$)。结论:环境对局灶性脑梗死大鼠的行为学恢复有明显影响,丰富环境及探索学习均能改善大鼠的预后。

关键词 丰富环境;探索学习;独居;社会交往;行为学恢复;脑梗死;大鼠

中图分类号:R493, R741 文献标识码:A 文章编号:1001-1242(2007)-07-0578-03

The effects of different environmental intervention on behavioral recovery in rats after unilateral local cerebral infarction/JIA Zishan, LI Kuo, HUAI Yaping, et al./Chinese Journal of Rehabilitation Medicine, 2007, 22(7):578—580

Abstract Objective: To observe the effects of different environment intervention on behavioral recovery in rats after unilateral local cerebral infarction. **Method:** After the right middle cerebral artery occlusion (MCAO) with electric coagulation in SD rats, 65 male rats were randomly divided into individual living group, social communication group, learning group, enriched environment group and sham operated group. The behavioral recovery were evaluated with Bederson test and modified neurological severity scores (mNSS) test at the 1st, 3rd, 7th, 14th, 21st and 28th d after MCAO. **Result:** The scores of Bederson test and mNSS test in enriched environment group and learning group were better than those in individual living group and social communication group ($P<0.05$) post operation 14d to 28d. **Conclusion:** Environment has effects on behavioral recovery in rats after unilateral local cerebral infarction, enriched environment and learning could improve the prognosis of rats.

Author's address Rehabilitation Center, Hebei Provincial People's Hospital, Shijiazhuang, 050051

Key words enriched environment; learning; individual living; social communication; behavioral recovery; cerebral infarction; rat

实验性卒中研究表明,将脑梗死大鼠饲养于丰富环境中,其结果比饲养在标准的实验环境中明显要好^[1],即使延迟至 15 天后才转移到丰富环境中也是如此^[2]。丰富环境由社会交往、探索学习和体力活动等成分构成,社会交往和探索学习对改善脑梗死大鼠功能结局的作用尚不清楚。本实验采用大鼠大脑中动脉缺血(middle cerebral artery occlusion, MCAO)模型,观察了丰富环境、独居、社会交往和探索学习对脑梗死大鼠行为学恢复的影响。

1 材料与方法

1.1 动物

清洁级雄性 SD 大鼠 65 只,3—4 月龄,体重 230—260g,购自华中科技大学同济医学院实验动物学部。将动物随机分为 MCAO 模型组 60 只,假手术

对照组 5 只。

1.2 制备 MCAO 模型及分组

参照 Bederson 等^[3]的方法制备 MCAO 模型。大鼠用 10%水合氯醛(0.35ml/100g 体重)腹腔内注射麻醉,以左侧侧卧位固定于手术台,剃去右侧颞顶部鼠毛。常规消毒后,在右眼与右耳之间切开皮肤,分离颞肌,暴露颞骨翼板,术中避免损伤面神经、面部主要动脉、静脉、眼外肌及泪腺和颧弓。在手术显微镜下,用牙钻经颞骨翼板钻至硬脑膜,暴露大脑中动脉后,用小咬骨钳向下咬去部分颅骨,暴露大脑中动

* 基金项目:河北省卫生厅资助课题(03025)

1 河北省人民医院康复中心,石家庄,050051

2 河北省人民医院神经二科

作者简介:贾子善,男,博士,主任医师,教授

收稿日期:2007-04-02

脉近端, 用电凝器凝闭嗅束近端至大脑下静脉之间的一段大脑中动脉, 然后依次缝合颞肌及皮肤。腹腔内注射 0.2 万 IU 青霉素以预防感染。术后 24h 随机分为独居组 15 只, 社交组 15 只, 探索学习组 15 只和丰富环境组 15 只。假手术对照组, 不电凝大脑中动脉, 其余步骤与手术组相同。

1.3 造模后饲养环境

①假手术对照组: 饲养于标准笼, 每笼 5 只。②独居组: 饲养于标准笼, 一鼠一笼。③社会交往组: 饲养于标准笼, 每笼 5 只。④探索学习组: 15 只大鼠饲养于由一个圆笼和一个方笼组成的迷宫笼 (图 1)。直径 500mm 圆笼同 640mm×480mm×120mm 方笼中间通过两通道相连 (圆笼: 中间由丝网分隔, 一侧为进食区, 一侧为饮水区; 方笼: 由丝网分隔形成通道宽 80mm×80mm 的迷宫。迷宫由易到难, 每周变换 1 次)。⑤丰富环境组^[1,4-5]: 15 只饲养于大小为 815mm×610mm×450mm 的丰富环境笼 (图 2)。在笼子边高 150mm 处沿两侧各放一 70mm 宽木板, 2 块木板通过 25mm 宽的平衡木连接; 一侧通过楼梯连接笼底; 另一侧通过滑梯连接笼底, 并在高 220mm 处沿一角放一斜板。铁链和秋千悬于笼中; 各种小木块以及各种小的玩具每周更换 1 次。同时给予声音及光照刺激。

1.4 行为学评价

分别于术后 1d、3d、7d、14d、21d、28d 对各组大鼠进行 Bederson 神经功能评分^[1]、修订的神经功能评分 (modified neurological severity scores, mNSS)^[5]的评价。

1.5 统计学分析



图 1 迷宫笼



图 2 丰富环境笼

全部数据采用 SPSS12.0 统计软件包进行统计, 计量资料以均数±标准差表示, 组间差异采用随机区组设计资料的方差分析。

2 结果

2.1 Bederson 神经功能评分

见表 1。假手术组大鼠无明显异常; 造模各组大鼠均出现明显的瘫痪, 且随着时间的推移, 逐渐恢复; 1—7d 组评分差异无显著性意义 ($P>0.05$), 探索组于 14—28d 和丰富环境组于 21—28d 恢复明显优于独居组和社交组 ($P<0.05$); 探索组和丰富环境组之间差异无显著性意义 ($P>0.05$), 独居组和社交组之间差异无显著性意义 ($P>0.05$)。

表 1 不同环境下随时间变化各组 Bederson 神经功能评分

($\bar{x} \pm s$)

组别	动物数	1d	3d	7d	14d	21d	28d
假手术组	5	0.40±0.55	0.20±0.45	0.00±0.00	0.00±0.00	0.00±0.00	0.00±0.00
独居组	15	2.20±0.41	2.13±0.35	2.00±0.00	1.80±0.56	1.53±0.64	1.33±0.62
社会交往组	15	2.13±0.64	1.93±0.46	1.93±0.46	1.80±0.41	1.47±0.52	1.27±0.46
探索学习组	15	2.20±0.41	2.00±0.38	1.80±0.41	1.40±0.63 ^①	0.93±0.46 ^①	0.80±0.56 ^①
丰富环境组	15	2.07±0.26	2.00±0.00	2.00±0.00	1.67±0.49	1.00±0.66 ^①	0.73±0.70 ^①

注: ①与独居组和社交组比较 $P<0.05$

2.2 修订的神经功能评分比较

见表 2。造模后 1—7d 四组评分差异无显著性意义 ($P>0.05$)。于 14—28d 探索组和丰富环境组 mNSS 运动和平衡单项评分及总分均明显低于独居组和社交组 ($P<0.05$); 感觉、反射及不正常运动评分各组比较差异无显著性; 丰富环境组评分稍低于探索组, 独居组评分稍低于社交组, 但探索组和丰富环境组之间差异无显著性意义 ($P>0.05$), 独居组和社交组之间差异无显著性意义 ($P>0.05$)。

3 讨论

丰富环境是指复杂的无生命物与社会刺激的复合体。鼠的典型丰富环境为: 鼠笼较大, 多只鼠群居于笼中, 笼中设置各种可操纵的物品和“玩具”, 包括支架、秋千、爬梯、斜坡、墙壁、水管、积木、玻璃球、乒乓球等, 配合不同的声音和光亮, 每 1 周更换 1 次。大鼠在丰富环境中有机会进行社会交往、探索和各种体力活动, 但不进行特殊训练^[6]。

表 2 不同环境下随时间变化各组 mNSS 评分

(x±s)

动物数	1d	3d	7d	14d	21d	28d
运动						
假手术组	5	0.20±0.45	0.00±0.00	0.00±0.00	0.00±0.00	0.00±0.00
独居组	15	3.87±1.19	3.20±1.08	3.00±1.07	2.47±0.99	1.60±0.74
社会交往组	15	3.07±0.96	2.80±0.78	3.07±1.22	2.60±1.35	1.93±1.10
探索学习组	15	3.27±1.22	2.67±1.05	2.47±1.019	1.67±1.05 ^①	1.47±0.99 ^①
丰富环境组	15	2.73±0.80	2.33±0.72	2.20±0.68	1.73±0.88 ^①	1.33±0.90 ^①
平衡木						
假手术组	5	0.40±0.55	0.00±0.00	0.00±0.00	0.00±0.00	0.00±0.00
独居组	15	3.20±0.56	3.00±0.00	3.00±0.00	2.80±0.41	2.47±1.06
社会交往组	15	3.13±0.52	2.93±0.26	2.93±0.26	2.73±0.46	2.33±0.49
探索学习组	15	3.27±0.46	3.00±0.00	2.93±0.26	2.60±0.51 ^①	1.87±1.06 ^①
丰富环境组	15	3.07±0.26	3.00±0.00	2.87±0.35	2.53±0.52 ^①	1.46±1.30 ^①
mNSS						
假手术组	5	0.60±0.89	0.00±0.00	0.00±0.00	0.00±0.00	0.00±0.00
独居组	15	8.93±1.03	7.93±0.96	7.27±0.70	6.60±0.99	5.33±1.29
社会交往组	15	8.33±1.18	7.73±0.88	7.13±1.25	6.07±1.67	4.87±1.30
探索学习组	15	8.47±1.55	7.40±1.35	6.33±1.35 ^②	4.87±1.51 ^①	3.33±1.84 ^①
丰富环境组	15	8.27±0.88	7.13±0.83	6.40±0.98 ^①	5.00±1.36 ^①	3.07±2.05 ^①

注: ①与独居组和社会组比较 $P<0.05$; ②与独居组比较 $P<0.05$

有较多的证据表明, 手术后环境能够影响实验性脑损伤的功能后果, 包括创伤性脑损伤、海马切除和皮层剥离术后等^[7]。在实验性脑梗死后, 将大鼠饲养在丰富的环境中, 使之有机会从事各种体力活动、探索学习, 并与其他大鼠进行交流, 其结果比饲养在标准的实验环境中明显要好^[1], 即使延迟到 15 天后才转移到丰富环境中也是如此^[2]。本实验研究结果提示, 丰富环境组行为学恢复明显优于社交组和独居组, 与以往的研究结论相同。

丰富环境由社会交往、探索学习和体力活动等成分构成, 各种成分在改善脑梗死大鼠功能结局方面的作用尚不清楚。有研究发现 MCAO 后早期适度运动可能有利于功能恢复^[8], 但也发现早期患肢较剧烈活动因引起脑梗死体积增大反而不利于功能恢复^[9]。有人将丰富环境、社会交往和跑转笼这样的体力活动相比较, 显示社会交往比跑转笼优越, 而允许自由进行各种体力活动并同时进行社会交往这样的丰富环境会取得最好的结果^[10], 这是否提示单纯体力活动可能在丰富环境的作用中不起主要作用需进一步研究。本研究中, 社会交往组功能恢复虽稍好于独居组, 但差异无显著性意义, 可能单纯社会交往在丰富环境的作用中也不起主要作用。在本研究中, 探索学习组与丰富环境组比较, 去除了声光刺激, 明显减少了体力活动的方式和强度, 但两组行为学恢复无明显差异, 提示探索学习可能在丰富环境各成分中起着重要的作用。推测探索学习可使动物不断地主动学习、接受新的信息而改变自身行为、适应新的环境、不断用新的记忆取代旧的记忆, 从而提高动物的行为能力。

丰富环境促进脑梗死大鼠行为学恢复可能与引

起了明显的脑可塑性变化有关。许多研究表明^[6], 丰富环境可引起正常成年或衰老动物脑组织发生广泛的可塑性变化, 包括增加树突分支、棘密度、突触数量、突触接触面积、神经介质及神经营养因子表达等。其不同成分的作用机制尚不十分清楚, 需进一步探究。

参考文献

- [1] Ohlsson AL, Johansson BB. Environment influences functional outcome of cerebral infarction in rats[J]. Stroke, 1995, 26: 644.
- [2] Johansson BB. Functional outcome in rats transferred to an enriched environment 15 days after focal brain ischemia[J]. Stroke, 1996, 27: 324.
- [3] Bederson JB, Pitlis LH, Tsun M, et al. Rat Middle cerebral artery occlusion: evaluation of the model and development of a neurologic examination[J]. Stroke, 1986, 17(3): 472.
- [4] Grabowski M, Sorensen JC, Mattsson B, et al. Influence of an enriched environment and cortical grafting on functional outcome in brain infarcts of adult rats [J]. Exp Neurol, 1995, 133: 1.
- [5] Chen J, Sanberg PR, Li Y, et al. Intravenous administration of human umbilical cord blood reduces behavioral deficits after stroke in rats[J]. Stroke, 2001, 32(11): 2682.
- [6] 贾子善, 李聪元, 闫桂芳, 等. 康复治疗对脑卒中患者脑的结构可塑性的影响[J]. 中华物理医学与康复杂志, 2004, 26(10): 634.
- [7] Johansson BB. Brain plasticity and stroke rehabilitation[J]. Stroke, 2000, 31(1): 223.
- [8] Nudo RJ, Wise BM, siFuentes F, et al. Neural substrates for the effects of rehabilitative training on motor recovery after ischemic infarct[J]. Science, 1996, 272: 1791.
- [9] Kozlowski DA, James DC, Schallert T. Use-dependent exaggeration of neuronal injury after unilateral sensorimotor cortex lesions[J]. J Neurosci, 1996, 16(15): 4776.
- [10] Johansson BB, Ohlsson AL. Environment, social interaction and physical activity as determinants of functional outcome after cerebral infarction in the rat [J]. Exp Neurol, 1996, 139: 322.