

·基础研究·

运动训练对慢性酒精中毒大鼠坐骨神经功能恢复的影响

李莉¹ 吴光¹ 崔松彪^{1,2}

摘要 **目的:**探讨长期饮酒对大鼠周围神经功能及形态的影响,并观察早期运动训练能否对其功能恢复产生促进作用,同时探讨其代偿机制。**方法:**将60只雄性Wistar大鼠随机分为3组:A组为对照组20只,B组为酒精中毒组20只,C组为康复组20只。采用灌胃法B、C组以50%(v/v)食用酒精,按10ml/kg·d灌胃8周,康复组于灌胃第7周开始同时予游泳训练及跑笼训练2周,对照组则用等体积的生理盐水,每只大鼠每周称重,8周后做电生理测定,并做坐骨神经检查。**结果:**①酒精中毒组大鼠体重、食量、毛色均较对照组差,并出现酒精中毒性精神症状;②电生理检查酒精中毒组大鼠神经肌肉收缩阈值增高,峰值降低;③酒精中毒组微观结构显示轴索变性伴继发性节段性脱髓鞘改变,而其他两组则不显著。**结论:**①长期大量饮用高浓度白酒对大鼠周围神经肌肉形态及功能均有影响,其改变与人类慢性酒精中毒周围神经病相似;②早期运动训练对慢性酒精中毒大鼠坐骨神经肌肉损伤有一定治疗作用。

关键词 酒精中毒;坐骨神经;运动训练;微观结构;电生理

中图分类号:R745,R493 文献标识码:A 文章编号:1001-1242(2008)-01-0046-03

Effects of motor functional training on microstructure of the sciatic nerve in the rats with chronic alcoholism/LI Li, WU Guang, CUI Songbiao//Chinese Journal of Rehabilitation Medicine, 2008, 23(1): 46—48

Abstract Objective: To evaluate the effects on function and microstructure of sciatic nerve and muscle in rats with chronic alcoholism and to study the relevant mechanism.**Method:** Sixty rats were divided randomly and equally into 3 groups: group A(control group),group B(ethanol group) and group C(exercises group). The group B and group C were administered ethanol (50%,v/v)10 ml/kg·d in 8 weeks .The control group was administered isovolume normal saline.Meanwhile,at the last 2 weeks, the exercises group was administered with swimming training and running in the cage. Measurements of weight and appetite in each rat were performed every week and the electromyography and histomorphometric analysis in sciatic nerve for peripheral neuropathy were evaluated in 60 rats which were exposed to ethanol or control condition for 8 weeks. **Result:** ①Both weight and appetite decreased in group B and group C than group A. ②In electrophysiological studies group B showed significant low amplitude compared with group A and group C. ③In histomorphometrical studies, microstructure under light microscope showed axonal degeneration with secondary segmental demyelination in group B. **Conclusion:** ①Long term alcohol intake can damage the function and microstructure of peripheral nerve and muscle in rats which is similar to that in human alcoholism. ②The exercises training can improve the functional recovery of extremities in rats with chronic alcoholism.

Author's address Department of Neurology, Affiliated Hospital of Yanbian University,Yanji 133000

Key words alcoholism; sciatic nerve; exercises training; microstructure; electrophysiology

乙醇为强亲神经毒性,对神经系统的影响远较其他器官显著,酒精性神经病俗称逆死性神经病,即病变从轴突末梢向胞体慢速推进,故疾病早期周围神经末梢首先受到损害,受累周围神经包括感觉神经、运动神经或自主神经。在以往研究中,认为周围神经受损伤后几分钟内就可以发生重组,而且在伤后会持续很长时间,但后期部分外周感受器已实现神经再支配,本实验建立酒精中毒大鼠周围神经病模型,观察超微结构及应用电生理技术,进一步探讨了运动训练对大鼠神经功能改善机制。

1 资料与方法

1.1 一般资料

1.1.1 实验动物及分组:共选取健康成年Wistar雄性大鼠60只,鼠龄10周左右,体重200—220g,购自延边大学医学院动物实验中心,将60只大鼠随机

1 延边医学院神经病学教研室,延吉,133000

2 通讯作者:崔松彪(延边大学附属医院神经内科,吉林省延吉市,133000)

作者简介:李莉,女,在读硕士,主治医师

收稿日期:2007-03-05

分为 3 组对照组、酒精组、康复组, 每组 20 只。

1.1.2 主要设备: RM6240 多道生理信号采集处理系统(成都)Hitachi-600 型透射电镜, 自制滚筒式网状训练仪自制游泳训练容器。

1.2 方法

1.2.1 动物模型: 大鼠购进后适应性灌胃 8 周(10ml/kg·d), 其中对照组给予生理盐水, 酒精组、康复组给予 50% 食用酒精, 期间康复组于第 7 周始, 同时进行: ①跑笼: 放于长 100cm, 直径 60cm, 网眼 1cm×1cm 的圆形网状仪中, 训练大鼠抓握、旋转及行走能力。每天训练 1 次, 每次 20min。②游泳训练: 将大鼠置于一水深 0.6m, 直径 0.8m 的圆形容器内, 每天游泳 1 次连续 2 周。

1.2.2 样本制备及处理: 饲养结束后, 将各组大鼠用 10% 水合氯醛(3ml/kg)腹腔注射, 待完全麻醉后显露坐骨神经。用 RM6240 多道生理信号记录仪记录电信号, 测定传导速度、波幅、潜伏期按上述方法暴露在后肢坐骨神经, 用锋利的剪刀从近端坐骨切迹处切断, 远端从腓肠神经分叉处剪断, 迅速取出置于石蜡板上, 切去两端各约 1—2mm, 并分为两等份, 一份放入福尔马林液中固定, 经常规脱水、透明、浸蜡、包埋, 制成 4μm 石蜡切片, HE 染色; 另一份放入 2% 戊二醛中, 制作电镜标本。进行超微结构分析。

1.2.3 主要观察指标: ①饮酒对大鼠周围神经功能及形态影响。②观察早期运动训练能否对其功能恢复产生促进作用, 同时探讨其代偿机制。

1.3 统计学分析

数据采用均数±标准差表示, 用 SPSS12.0 统计软件对结果进行方差分析, $P<0.05$ 表示差异有显著性意义。

2 结果

2.1 不同时间各组大鼠体重变化

参加实验数量为 60 只, 进入结果分析 3 组 60 只大鼠, 其中酒精组、康复组前 4 周各死亡 3 只, 未补充。一般情况, 3 周后, 动物体重差异具有显著性意义($P<0.05$)。对照组食量正常, 体重增长正常。酒精组出现少食少动、反应淡漠、毛发无光、营养不良、体重增长缓慢、不增甚至下降, 死亡原因有消化道出血、肺脓肿等。康复组经过训练后, 食量恢复, 但体重仍未增长。3 组大鼠体重比较见表 1。

2.2 灌胃 8 周后各组大鼠坐骨神经光镜及电镜观察结果

光镜下对照组神经纤维排列整齐, 髓鞘完整。酒精组大鼠坐骨神经束膜出现明显的炎症细胞浸润,

表 1 各组大鼠体重比较 ($\bar{x}\pm s$)

时间	对照组	酒精组	康复组
灌胃前	230.00±19.27	227.50±14.88 ^①	231.25±15.52 ^①
灌胃 1 周	273.75±31.59	246.25±23.87 ^①	266.25±32.04 ^①
灌胃 2 周	273.75±7.44	263.75±14.08 ^①	263.75±11.88 ^①
灌胃 3 周	323.75±10.61	267.50±30.12 ^②	271.25±35.23 ^②
灌胃 4 周	347.50±7.07	198.75±29.49 ^②	285.00±25.07 ^②
灌胃 5 周	378.00±26.96	317.50±28.66 ^②	316.25±22.80 ^②
灌胃 6 周	385.00±18.52	327.50±31.00 ^②	325.00±28.00 ^②
灌胃 7 周	390.00±20.70	328.75±29.00 ^②	322.50±22.68 ^②
灌胃 8 周	397.00±19.80	340.00±35.45 ^②	325.00±28.28 ^②

与同期对照组比较^① $P>0.05$, ^② $P<0.05$, 酒精组与同期康复组比较 $P>0.05$

部分神经纤维间隙扩大, 可见髓鞘肿胀, 结构疏松, 板层结构紊乱, 并伴有空泡变性。康复组神经纤维排列大致整齐, 髓鞘完整, 轴索无肿胀与对照组类似, 见图 1。

电镜下坐骨神经的观察结果显示, 对照组有髓神经纤维结构完整, 髓鞘质膜层多同心圆排列, 层次分明, 轴索无肿胀。酒精组有髓神经纤维的髓鞘发生质膜板层分离, 形成裂隙或圆孔状, 整个髓鞘形状变异, 有凹陷, 弯曲或扭曲, 轴索肿胀或萎缩, 微管微丝分布不均匀。线粒体呈轻微空泡变性。康复组可见有髓神经纤维结构大致完整, 髓鞘排列整齐, 轴索无肿胀及萎缩, 与对照组呈类似改变。见图 2。



图 1 各组大鼠坐骨神经光镜观察结果 (HE, ×100)



图 2 各组大鼠坐骨神经电镜观察结果 (Bar=1μm)

2.3 各组大鼠电生理测定结果比较

见表 2。

表 2 各组大鼠坐骨神经电生理测定结果比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	动物数	波幅(mV)	潜伏期(ms)	传导速度(m/s)
对照组	20	14.88±1.83	0.789±0.035	46.20±1.65
酒精组	17	9.66±1.21 ^{①②}	1.203±0.048 ^{①②}	37.85±1.85 ^②
康复组	17	13.88±1.53	0.792±0.74	41.62±1.66

①与对照组比较 $P<0.01$; ②与康复组比较 $P<0.05$

3 讨论

慢性酒精中毒性周围神经病是 1787 年 Lettson 首先描述, 是国外常见的神经疾病之一, 确切发病机制目前尚不清楚, Victor^[4]认为, 长期饮酒所致的慢性酒精中毒性周围神经疾病可能与多种维生素缺乏

有关, 即酒精所致的营养代谢障碍可引发慢性酒精中毒性周围神经疾病。

慢性酒精中毒性周围神经病治疗遵循戒酒和补充营养两大原则, 但酗酒者常常拒绝戒酒或多次戒酒失败。周围神经损伤后轴索和髓鞘的损伤范围是决定预后的重要因素。髓鞘未损伤时无华勒氏变性, 只是引起一时的神经阻断, 经过数周乃至数月内可期待完全恢复。当神经内膜受损伤时其预后不良, 功能不能完全恢复, 并出现肌肉萎缩和感觉消失。但轴索损伤时从原部位出现退行性变化且 72h 后神经传导消失, 并出现近端变性和神经细胞的肿胀及线粒体溶解^[1]。20 世纪 60 年代, 英国的 Parry 等^[2]首先开始对周围神经损伤修复后的患者进行系统观察和功能训练, 大脑在周围神经损伤后早期具有显著的快速重组能力, 快速重组主要表现为受损神经皮质代表区邻近区域迅速扩展到受损伤皮质代表区。Wall 等^[4]认为周围神经受损伤后几分钟内就可以发生重组, 而且在伤后会持续很长时间, 但后期部分外周感受器已实现神经再支配, 但由于再生轴突会随意地从感觉神经纤维的近端缓慢地进入远端, 多数难于达到, 并且与终末器建立恰当的联系, 关于运动训练对功能恢复的效果, 有肯定和否定两种相反的结果, 其中最重要的变数为运动负荷。运动负荷有其强度的临界点, 当超过一定的运动量时, 因运动过负荷可能妨碍神经再生并导致肌肉的损伤, 但当未达到临界点时可促进运动功能的恢复和神经再生^[4-5]。

本实验在光镜下观察了坐骨神经的形态及电镜下超微结构的改变, 发现高剂量酒精组大鼠的坐骨神经出现髓鞘板层结构排列紊乱, 甚至鞘板脱层, 表明酒精相关性周围神经损伤的主要病理改变也是神经纤维节段性脱髓鞘。记录电极是采用表面电极而不采用针电极, 因而与肌肉的深度无关, 其振幅是比较固定并显现出肌肉的一定的电位总和。复合肌活动电位的起始潜伏期是活性潜伏期、神经传导, 以及神经肌肉结合部的传达时间的总和。阴极电流传播所需要的潜伏期和神经肌肉结合部的传达时间为固定的, 因而能用起始潜伏期来表达出神经传导速度。运动训练组比对照组其复合肌活动电位的潜伏期和振幅均出现有意义的恢复, 这是因为轴索的质和数, 以及和髓鞘的厚度有联系, 说明不能排除运动可促

进髓鞘的生成使其厚度增加, 轴索的直径变大, 即运动训练促进受损伤神经的再生。

近年来学者们在动物实验中多采用转笼、滚筒、网屏、平衡木等方法对动物进行运动训练^[6], 而本实验之所以采用跑笼及游泳是因为大鼠先天具有该运动技能, 游泳训练还减少了大鼠两侧肢体的肌力差异, 增强了平衡功能。本研究所采用的运动量循序渐进, 训练时间每次递增 2min (增 20min 时不再增加) 大鼠经过一段时间训练后, 我们发现其毛发顺滑有光泽, 目光明亮, 神态安详, 其原因可能与运动后能量消耗有关, 而且神经检测提示运动训练能够促进周围损伤修复。

本研究中所制造的神经损伤, 不能代表所有的神经损伤, 因为运动对神经恢复所引起的影响会因各种损伤的不同而不同。运动训练期和评价期也只有 2 周, 只观察到运动初期对运动功能恢复的影响, 而未能研究其远期的影响, 并未能研究出运动功能和复合肌活动电位完全恢复的起点, 只是通过初期的结果来推测运动的效果。今后应经过多种不同程度的神经损伤和长期的运动训练来研究肌肉和神经组织, 研究出运动功能恢复的起点定将对周围神经损伤患者的治疗会有很大帮助。

参考文献

- [1] Spanagel R, Holter SM. Long-term alcohol self-administration with repeated alcohol deprivation phases: An animal model of alcoholism[J]. Alcohol and Alcoholism, 1999, 34 (2): 231—243.
- [2] Hines HM. Effects of immobilization and activity on neuromuscular regeneration[J]. JAMA, 1982, 120: 515—517.
- [3] Parry CB. Rehabilitation of the Hand [M]. 2nd ed. Butterworths, 1966. 107—108.
- [4] Wall JT, Xu J, Wang X. Human brain plasticity: an emerging view of the multiple substrates and mechanisms that cause cortical change and related sensory dysfunctions after injuries of sensory inputs from the body[J]. Brain Res Rev, 2002, 39(2-3): 181—215.
- [5] Hervison GJ, Jeweed MM, Ditunno JF. Reinnervating rat skeletal muscle: Effect of 35% grade treadmill exercise [J]. Arch Phys Med Rehabil, 1982, 63: 313—316.
- [6] Fowler WM, Abresch RT. High-repetitive submaximal treadmill exercise training: Effect on normal and dystrophic mice[J]. Arch Phys Med Rehabil, 1990, 71: 552—557.