

· 综述 ·

中枢神经再生策略:增强神经因子介导的再生环境“允许”作用*

王红星¹ 徐冬晨¹ 王 彤¹

1 再生环境“允许”作用的基本机制

神经再生环境是神经生长的基础环境,是由细胞基质、神经元、轴/树突、胶质细胞、髓磷脂等结构与维持神经生长和功能的神经介质,以及提供神经功能活动的微循环和代谢环境等构成的物质环境。神经再生环境受自身分泌的各种神经生长相关的营养因子、调节因子等的调控。

20世纪80年代实验研究已发现^[1],中枢神经受损轴突在自身环境下不能再生但可在外周神经移植中生长,提示中枢神经具有内在再生能力,同时再生环境又具有再生抑制作用。此后,有研究进一步证明^[2-3],再生环境同时具有促神经再生作用和再生抑制作用,神经再生能力受再生环境中促再生作用和再生抑制作用的综合影响。神经是否能够再生取决于两种作用的消长^[4]。只有增强再生环境的促再生作用、削弱再生抑制作用,才能使中枢神经内在再生能力得以发挥,允许神经生长。为此,有学者提出了再生环境“允许”作用的概念^[5-9]。该概念是从整体水平对中枢神经再生特点的高度概括,形象地说明神经再生所需的条件和基础,为今后神经再生研究指明了发展方向。中枢神经再生环境既具有促神经再生作用,又具有再生抑制作用。再生环境产生“允许”作用的基础是增强促神经再生作用并削弱再生抑制作用,从而打破两者的平衡,使内在再生能力增强。

内在再生能力与再生环境中神经生长相关的基因上调或表达(“再生相关基因”, regeneration related genes, RAGs)有关^[5-9]。RAGs表达或上调则促进神经生长,不表达或不上调则无神经生长。因此,再生相关基因表达是增强内在再生能力的物质基础和机制。而再生环境抑制作用主要由各种神经生长抑制因子、胶质瘢痕屏障造成^[7-9]。因此,促进再生环境中RAGs表达、提高神经生长营养因子浓度,中和或消除抑制因子、破坏或克服胶质瘢痕屏障的阻碍作用,以增强促再生作用,同时减弱或消除抑制作用,从而增强内在再生能力。神经生长相关因子介导的内在再生能力和再生抑制作用的消长,是再生环境“允许”作用产生的基本机制之一。

2 增强再生环境“允许作用”的策略

多年来,围绕如何增强内在再生能力和消除再生抑制作用这一轴心,进行了大量的研究,根据再生环境“允许作用”的神经因子介导机制,提出并实践了多种策略。根据对再生环境作用途径和方式的不同,可将目前增强神经因子介导的再生环境“允许”作用策略分为两类:①直接作用于中枢神经再生环境,如基因治疗、细胞移植、中和或削弱抑制因子等;②通过外源性信息输入,如运动训练,间接调控再生环境,通过自身内源性神经生长营养因子表达增强“允许作用”。

2.1 直接增强再生环境“允许作用”的策略

2.1.1 基因治疗:内在再生能力取决于再生相关因子的表达。大量研究通过基因治疗和损伤部位直接注射神经生长因子可增强再生环境的内在再生能力,产生“允许”作用,促进

神经生长^[10-13]。

虽基因治疗能促进神经生长,但难以达到有功能意义的神经再生,并且有很大局限性。如研究发现生长因子相关蛋白(GAP-43)与CAP-23联合转基因能使脊髓轴突再生,而单一基因不能使轴突再生^[14];又如将胸段红核脊髓的轴突切断后在胸段损伤部位注射BDNF或神经营养因子可使GAP-43、Ta1-tubulin上调并促使轴突长入损伤部位移植的外周神经中,而在红核附近予以BDNF不能有效促进RAGs表达^[15]。可见基因治疗不能使再生环境中神经再生所需的多种因子协调表达,而且只能短暂地表达增加,从而限制了内在再生能力的增强;而且不同神经元对各种神经营养因子的反应能力不同限制了神经生长因子发挥生物学作用。因此,单纯的基因治疗难以持久有效地增强内在再生能力,诱导再生环境产生“允许作用”。

2.1.2 细胞移植:细胞移植除可以克服或控制再生环境中胶质细胞的屏障抑制作用外,还可以通过分泌神经营养因子以增强内在再生能力,使再生环境产生“允许”作用。目前采用的移植细胞包括神经干细胞、胚胎细胞、神经膜细胞、嗅神经鞘细胞移植。这些细胞可通过分化为成熟的神经元、提供营养支持和神经生长底物,以代替损伤的神经元、增强神经再生能力、促进神经轴突生长跨过胶质屏障^[16-20]。细胞移植同样面临着基因治疗的问题,也仅能在一定程度上促进内在再生能力、削弱抑制作用,难以持久地诱导并维持“允许”作用。

2.1.3 抗抑制作用:通过削弱或阻断再生环境中的抑制作用,使内在再生能力得到有效发挥,也可促进再生环境“允许”作用的产生^[21]。目前研究已发现某些抑制因子可被其特异性抗体中和,从而消除其对神经再生的抑制作用^[22]。如Nogo-A可被其单克隆抗体中和而消除其抑制作用,从而促进正常具有非容许特性的CNS环境中的轴突再生^[23]。基础实验已尝试了抑制或去除瘢痕中的细胞成分、降解抑制因子的方法^[24]。定向阻滞细胞内传导通路可消除特定的抑制作用以介导轴突生长,如Rho抑制剂(C3酶)能阻断Rho信号传导通路并促进轴突生长^[25]。此外有研究还发现非甾体类抗炎药物能通过抑制Nogo-A促进轴突生长^[26]。这无疑对神经再生研究和治疗提供了更广阔的前景。

2.2 间接诱导再生环境“允许”作用的策略

研究发现,在造成脊髓背侧柱损伤前1—2周预先损伤坐骨神经,则半数动物有越过损伤部位的轴突再生;而在缺乏外周神经预损伤的情况下,背侧柱却无轴突生长;并发现外周神经损伤后环境中大量轴突再生相关的基因表达上调,无神经预损伤则基因表达不上调^[27]。提示外周神经损伤能诱导再生环境产生“允许”作用。并且其“允许”作用具有可诱导

* 基金项目:国家自然科学基金资助项目(30671018)

1 南京医科大学第一附属医院康复医学科,210029

作者简介:王红星,男,硕士,主治医师

收稿日期:2007-12-19

性。研究^[28]表明其诱导机制主要通过信息输入调节再生环境中的神经生长相关基因表达。有研究证明除外周神经损伤外,运动训练可间接诱导再生环境产生“允许”作用。

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^[29-30]。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^[31-32]。研究发现主动的康复训练能使 SCI 大鼠 BDNF 及其受体、NGF、GAP-43mRNA 表达增加^[33-35]。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。除运动训练外,研究发现,功能性电刺激^[36-37]以及磁刺激^[38-39]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均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。

2.3 直接增强和间接诱导联合策略

直接措施只能作用于再生环境的局部或单一环节,未调动再生环境自身内源性机制,难以从整体上调控再生环境,获得有效促进神经再生的“允许”作用。而间接措施作为一种诱导再生环境产生“允许”作用的可行性措施,与基因治疗和细胞移植的区别在于通过外源性信息输入,使再生环境整体发生适应性变化,通过自身调节调动内源性再生机制而产生“允许”作用。最近研究发现^[40],联合应用神经生长因子和运动训练比单纯神经生长因子治疗或运动训练更能促进神经功能的恢复。这提示两种不同作用途径的措施联合应用,有可能更有效地诱导再生环境“允许”作用产生,值得深入研究。

3 小结

再生环境是神经生长的物质基础环境,神经再生是再生环境中内在再生能力超过再生抑制作用而产生“允许”作用的结果。虽然多种神经因子的调节在一定程度上能产生神经再生的“允许”作用,但内在再生能力和再生抑制作用的特点又使这些措施的局限性充分暴露,从而难以转化为有效的治疗手段和措施。从再生环境整体考虑,综合地利用多种措施以协调再生环境中各种因素,诱导“允许”作用产生,才能促进有功能意义的神经再生,是神经再生研究的关键。

参考文献

- [1] Richardson PM, McGuinness UM, Aguayo AJ. Axons from CNS neurons regenerate into PNS grafts[J]. *Nature*, 1980, 284:264—265.
- [2] Johansson BB. Regeneration and plasticity in the brain and spinal cord [J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2007, 27(8):1417—1430.
- [3] Xiang S, Pan W, Kastin AJ. Strategies to create a regenerating environment for the injured spinal cord [J]. *Curr Pharm Des*, 2005, 11(10):1267—1277.
- [4] Jones LL, Sajed D, Tuszynski MH. Axonal regeneration through regions of chondroitin sulfate proteoglycan deposition after spinal cord injury: a balance of permissiveness and inhibition [J]. *J of Neuroscience*, 2003, 23(28): 9276—9288.
- [5] Ding Q, Wu Z, Guo Y, et al. Proteome analysis of up-regulated proteins in the rat spinal cord induced by transection injury [J]. *Proteomics*, 2006, 6(2):505—518.
- [6] Xiao L, Ma ZL, Li X, et al. cDNA microarray analysis of spinal cord injury and regeneration related genes in rat[J]. *Acta Physiologica Sinica*, 2005, 57 (6): 705—713.
- [7] Jakovcevski I, Wu J, Karl N, Leshchyns'ka I, et al. Glial scar

- expression of CHL1, the close homolog of the adhesion molecule L1, limits recovery after spinal cord injury [J]. *The Journal of Neuroscience*, 2007, 27(27):7222—7233.
- [8] Chivatakarn O, Kaneko S, He Z, et al. The Nogo-66 receptor NgR1 is required only for the acute growth cone-collapsing but not the chronic growth-inhibitory actions of myelin inhibitors[J]. *J Neurosci*, 2007, 27(27): 7117—7124.
- [9] Lehmann HC, Lopez PH, Zhang G, et al. Passive immunization with anti-ganglioside antibodies directly inhibits axon regeneration in an animal model [J]. *The Journal of Neuroscience*, 2007, 27(1):27—34.
- [10] Blesch A, Tuszynski MH. Transient growth factor delivery sustains regenerated axons after spinal cord injury [J]. *The Journal of Neuroscience*, 2007, 27(39):10535—10545.
- [11] Liu Y, Kim D, Himes BT, et al. Transplants of fibroblasts genetically modified to express BDNF promote regeneration of adult rat rubrospinal axons and recovery of forelimb function [J]. *Journal of Neuroscience*, 1999, 19: 4370—4387.
- [12] Lu P, Yang H, Jones LL, et al. Combinatorial therapy with neurotrophins and cAMP promotes axonal regeneration beyond sites of spinal cord injury [J]. *Journal of Neuroscience*, 2004, 24(28): 6402—6409.
- [13] Tuszynski MH, Grill R, Jones LL, et al. NT-3 gene delivery elicits growth of chronically injured corticospinal axons and modestly improves functional deficits after chronic scar resection[J]. *Exp Neurol*, 2003, 181(1):47—56.
- [14] Frey D, Laux T, Xu L, et al. Shared and unique roles of CAP23 and GAP43 in actin regulation, neurite outgrowth, and anatomical plasticity[J]. *J Cell Biol*, 2000, 149:1448—1454.
- [15] Brian K, Wolfram Tetzlaff. Spinal cord regeneration [J]. *Spine*, 2001, 26:13—22.
- [16] Toft A, Scott DT, Barnett SC, et al. Electrophysiological evidence that olfactory cell transplants improve function after spinal cord injury[J]. *Brain*, 2007 130(4):970—984.
- [17] Biernaskie J, Sparling JS, Liu J, et al. Skin-derived precursors generate myelinating schwann cells that promote remyelination and functional recovery after contusion spinal cord injury [J]. *The Journal of Neuroscience*, 2007, 27(36): 9545—9559.
- [18] Au E, Richter MW, Vincent AJ, et al. SPARC from olfactory ensheathing cells stimulates Schwann cells to promote neurite outgrowth and enhances spinal cord repair [J]. *The Journal of Neuroscience*, 2007, 27(27):7208—7221.
- [19] Zhang Y, Klassen HJ, Tucker BA, et al. CNS progenitor cells promote a permissive environment for neurite outgrowth via a matrix metalloproteinase -2 -dependent mechanism [J]. *The Journal of Neuroscience*, 2007, 27(17):4499—4506.
- [20] Kim BG, Hwang DH, Lee SI, et al. Stem cell-based cell therapy for spinal cord injury[J]. *Cell Transplant*, 2007, 16(4): 355—364.
- [21] Li S, Liu BP, Budel S, et al. Blockade of Nogo-66, myelin-associated glycoprotein, and oligodendrocyte myelin glycoprotein by soluble Nogo-66 receptor promotes axonal sprouting and recovery after spinal injury [J]. *The Journal of Neuroscience*, 2004, 24(46):10511—10520.
- [22] Buffo A, Zagrebelsky M, Huber AB, et al. Application of neutralising antibodies against NI -35/250 myelin-associated neurite outgrowth inhibitory proteins to the adult rat cerebellum induces sprouting of uninjured Purkinje cell axons [J]. *J Neurosci*, 2000, 20:2275—2286.
- [23] Walmsley AR, Mir AK. Targeting the Nogo-A signalling pathway to promote recovery following acute CNS injury [J]. *Curr Pharm Des*, 2007, 13(24):2470—2484.
- [24] Cafferty WB, Yang SH, Duffy PJ, et al. Functional axonal regeneration through astrocytic scar genetically modified to digest chondroitin sulfate proteoglycans [J]. *The Journal of Neuroscience*, 2007, 27(9): 2176—2185.
- [25] Kubo T, Hata K, Yamaguchi A, et al. Rho-ROCK inhibitors as emerging strategies to promote nerve regeneration [J]. *Curr Pharm Des*, 2007, 13(24): 2493—2499.
- [26] Fu Q, Hue J, Li S. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs promote axon regeneration via RhoA inhibition [J]. *The Journal of Neuroscience*, 2007, 27(15): 4154—4164.
- [27] Bareyre FM, Kerschensteiner M, Raineteau O. The injured spinal cord spontaneously forms a new intraspinal circuit in adult rats[J]. *Nat Neurosci*, 2004, 7:267—277.
- [28] Gómez-Pinilla F, Ying Z, Roy RR, et al. Afferent input modulates neurotrophins and synaptic plasticity in the spinal

- cord[J]. J Neurophysiol, 2004, 92: 3423—3432.
- [29] 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.
- [30] 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, 127:1403—1414.
- [31] Tong L, Shen H, Perreau VM, et al. Effects of exercise on gene-expression profile in the rat hippocampus [J]. Neurobiol Dis, 2001, 8(6):1046—1056.
- [32] 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.
- [33] 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.
- [34] 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.
- [35] Ding Y, Li J, Luan X, et al. Exercise pre-conditioning reduces brain damage in ischemic rats that may be associated with regional angiogenesis and cellular overexpression of neurotrophin[J]. Neuroscience, 2004, 124(3):593—591.
- [36] Stein RB. Functional electrical stimulation after spinal cord injury[J]. Journal of Neurotrauma, 1999, 16:713—717.
- [37] Degnan GG, Wind TC. Functional electrical stimulation in tetraplegic patients to restore hand function [J]. Journal of Long-Term Effects of Medical Implants, 2002, 12: 175—188.
- [38] Lefaucheur JP. Stroke recovery can be enhanced by using repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) [J]. Neurophysiol Clin, 2006, 36(3):105—115.
- [39] 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, 29(1):1—13.
- [40] Hannila SS, Siddiq MM, Filbin MT. Therapeutic approaches to promoting axonal regeneration in the adult mammalian spinal cord[J]. Int Rev Neurobiol, 2007, 77:57—105.

·综述·

矫形器在运动损伤康复中的应用进展

陈 建¹

矫形器是装配于人体外部,通过力的作用以预防、矫正畸形,补偿功能和辅助治疗骨关节及神经肌肉疾患的体外使用装置的总称。矫形器(orthosis)一词最早由美国 Vernon Nickel 在 1953 年提出,是希腊语中“ortho”和“statikos”二词组合的略写,曾被称为夹板或支具。最早的夹板用于固定治疗肢体的骨折,18 世纪以后薄铁制造工艺高度发展,欧洲已有大量精巧的夹板、支具生产。在我国,明代已经应用了木制围腰,中医骨伤科应用小夹板治疗骨折的历史久远。近年来,随着矫形外科、康复医学及现代高分子材料学、生物力学的发展,矫形器的研发、制作、装配取得了长足的进步,在欧美发达国家不仅被广泛应用于临床骨科、矫形外科及康复医学科,而且已经成为运动创伤外科和骨外科制动、固定、治疗、康复训练等主要的辅助装置。在我国,虽然矫形器的优点已逐步被临床骨科、康复医学科和矫形外科医师所认识和接受,主要应用于临床神经康复和骨科康复领域,许多报道对此都进行了较全面的论述^[1-3],但缺乏足够的基础理论机制和临床实践研究。矫形器在运动损伤康复中的作用没有得到足够的重视,如何有效地发挥矫形器在运动损伤后的康复治疗及运动训练中的作用,已成为国内广大运动康复医学专业人员面临的重要课题。本文旨在引起相关专业人员注意认识差距,积极开展矫形器的临床实践应用和基础性理论研究,促进矫形器在运动损伤康复中的应用,为各类运动损伤患者的康复训练提供有力的保障。

1 矫形器的分类

1992 年国际标准化组织(International Organization for Standardization, ISO) 确认并公布了矫形器的统一名称和分类^[4]。Rovere 等^[4]根据矫形器的作用将矫形器分为三大类:康复性、功能性和预防性矫形器。康复性矫形器主要应用于运动损伤或手术后康复训练过程,保护受伤部位、促进运动功能恢复;功能性矫形器是在运动损伤或手术后确保运动员能

够重返比赛避免受伤部位再次受伤;预防性矫形器主要用于保护正常部位避免发生运动损伤。另外,有些专著和文献根据制作材料将矫形器分为软、硬和半硬(semirigid)矫形器。

2 矫形器在运动损伤康复中的应用历史

通过 MEDLINE PUBMED 搜索引擎输入“orthosis in sports injury”共搜索到相关文献 251 篇,最早的文献报道是 Roser LA 等 1971 年研究比较了支具和胶布应用于不稳定膝关节的效果^[5],Rovere 等^[4]1989 年在《临床运动医学杂志》发表了“支具和胶布在运动医学中的应用”一文,表明预防性支具和胶布已经被证明能有效地预防踝关节损伤,但对于在接触性运动中能否预防膝关节损伤还存在着争议。Decoster 等^[6]1995 年在《美国骨科杂志》报道了当时功能性前交叉韧带(anterior cruciate ligament, ACL)矫形器的应用观点,结果表明,大部分骨科医生给 ACL 损伤患者应用矫形器,给 ACL 重建患者应用矫形器长达 9 个月,且更偏爱使用订配的矫形器,对于哪种矫形器更有效及应用原理方面却没有研究结果。在中国期刊全文数据库搜索到相关的最早的文章是刘卫东等 1985 年在《中国医科大学学报》发表的“用 RB 支具治疗先天性髌脱位 62 例的体会”一文^[7]。1989 年李忠实^[8]在《中国康复医学杂志》发表“膝关节骨性关节炎的支具治疗”论述了膝关节软骨病的支具治疗措施^[8]。此后还有一些相关研究,而当时主要用于骨科矫形,诸如先天性髌关节脱位、脊柱及四肢术后固定、截瘫患者辅助站立行走等。20 世纪 90 年代以后关于现代矫形器在运动损伤康复中的应用的文献报道才逐渐有所增加。由此可见,国外将现代矫形器应用于运动损伤康复中始于上世纪 70 年代初,而国内相对晚了近 20 年。有研

1 武汉体育学院健康科学学院体育保健与康复教研室,湖北省武汉市武昌珞瑜路 461 号,430079
作者简介:陈建,男,硕士,讲师
收稿日期:2007-08-23