

- ic stimulation improves naming in Alzheimer disease patients at different stages of cognitive decline[J]. *Eur J Neurol*, 2008, 15:1286—1292.
- [14] Fertonani A, Rosini S, Cotelli M, et al. Naming facilitation induced by transcranial direct current stimulation[J]. *Behav Brain Res*, 2010, 208:311—318.
- [15] Sparing R, Dafotakis M, Meister IG, et al. Enhancing language performance with non-invasive brain stimulation—a transcranial direct current stimulation study in healthy humans[J]. *Neuropsychologia*, 2008, 46(1):261—268.
- [16] Monti A, Cogiamanian F, Marceglia S, et al. Improved naming after transcranial direct current stimulation in aphasia[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2008, 79(4):451—453.
- [17] Baker J, Rorden C, Fridriksson J. Using transcranial direct current stimulation (tDCS) to treat stroke patients with aphasia[J]. *Stroke*, 2010, 41(6):1229—1236.
- [18] Ferrucci R, Marceglia S, Vergari M, et al. Cerebellar transcranial direct current stimulation impairs the practice-dependent proficiency increase in working memory[J]. *J Cogn Neurosci*, 2008, 20(9):1687—1697.
- [19] Fecteau S, Pascual-Leone A, Zald DH, et al. Activation of prefrontal cortex by transcranial direct current stimulation reduces appetite for risk during ambiguous decision making[J]. *J Neurosci*, 2007, 27(23):6212—6218.
- [20] Boggio PS, Ferrucci R, Rigonatti SP, et al. Effects of transcranial direct current stimulation on working memory in patients with Parkinson's disease[J]. *J Neurol Sci*, 2006, 249(1):31—38.
- [21] Fregni F, Boggio PS, Santos MC, et al. Noninvasive cortical stimulation with transcranial direct current stimulation in Parkinson's disease[J]. *Mov Disord*, 2006, 21(10):1693—1702.
- [22] Fregni F, Boggio PS, Nitsche MA, et al. Treatment of major depression with transcranial direct current stimulation[J]. *Bipolar Disord*, 2006, 8(2):203—204.
- [23] Boggio PS, Rigonatti SP, Ribeiro RB, et al. A randomized, double-blind clinical trial on the efficacy of cortical direct current stimulation for the treatment of major depression[J]. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2008, 11(2):249—254.
- [24] Rigonatti SP, Boggio PS, Myczkowski ML, et al. Transcranial direct stimulation and fluoxetine for the treatment of depression[J]. *Eur Psychiatry*, 2008, 23(1):74—76.
- [25] Poreisz C, Boros K, Antal A, et al. Safety aspects of transcranial direct current stimulation concerning healthy subjects and patients[J]. *Brain Res Bull*, 2007, 72(4—6):208—214.

·综述·

颅脑外伤后认知功能障碍恢复的实验研究进展

罗爱华^{1,2} 窦祖林^{1,3}

主要由交通意外引起的颅脑外伤(traumatic brain injury, TBI)已成为工业化国家45岁以下人群的首要致死和致残原因。在美国,每年估计有140多万人遭遇颅脑外伤,有8—9万人遭受脑外伤后出现持久的功能障碍^[1]。临床研究已表明,轻度颅脑外伤患者有10%—15%存在长期的认知和行为功能障碍,中度颅脑外伤患者至少有50%存在长期的损伤相关的残障^[2]。与运动功能障碍相比,TBI后记忆力、定向力、注意力、执行功能、解决问题能力等认知功能障碍往往更为突出,持续时间更长,严重影响患者躯体运动功能的恢复和日常生活能力的提高。因此,TBI后认知功能障碍恢复的研究已成为基础与临床的研究热点之一。

1 TBI后认知功能障碍发生的机制

1.1 认知功能相关的神经网络组织结构受损产生认知功能障碍

一般而言,按照脑组织受伤发生的时间顺序,可分为原发性损伤和继发性损伤。原发性损伤是指外伤性暴力作用在头颅立即发生的损伤,外伤性暴力直接对颅内神经元进行冲击、撕裂、剪切和挤压导致大脑皮质、海马、丘脑、纹状体等维持正常认知功能的神经网络结构受损,从而出现相应的认知功能障碍。继发性损伤是指暴力作用发生一定时间后出现的脑组织结构损伤,大量动物实验研究证实,由原发损伤启动的继发性脑损伤(secondary brain injury, SBI)是TBI后脑损害的主要病理过程,SBI发生的机制复杂、涉及兴奋性氨基酸毒性损伤,自由基积聚与损伤,神经元Ca²⁺超载损伤,炎症反应激活损伤等,一般认为局部脑血管痉挛,神经细胞缺血、缺氧是SBI发生的重要原因^[3]。有研究认为SBI引起海马部位尤其是CA2、CA3区大量的神经元死亡,是TBI后认知功能障碍发生的主要原因^[4]。进一步的研究尚发现SBI在TBI后数周至数月内进行性发展,Graham等在侧方液压致伤(lat-

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2011.09.025

1 中山大学附属第三医院康复医学科,510630; 2 广州医学院第二附属医院康复医学科; 3 通讯作者
作者简介:罗爱华,女,副主任医师,博士研究生; 收稿日期:2010-11-18

eral fluid percussion injury, LFPI)1年后的大鼠中,仍可观察到致伤皮质部位、丘脑、海马部大量的神经元、神经胶质细胞死亡^[5]。由SBI引起的神经网络结构完整性的破坏,其机制更为复杂,对TBI后认知功能障碍的影响更为严重和持久。

尽管已知神经网络组织结构受损是TBI后认知功能障碍发生的主要原因,但Zohar等在自由落体致轻度闭合性颅脑外伤的小鼠研究中发现,受伤小鼠空间学习记忆能力明显受损却并未见明显脑组织形态结构损伤^[6]。可见,TBI后认知功能障碍的发生机制不能简单归结于脑组织的局部损伤,神经递质系统损伤可能是TBI后认知功能障碍发生的另一重要机制。

1.2 TBI引起神经递质系统的改变产生认知功能障碍

实验研究已证实,TBI后认知功能障碍与多种神经递质的变化有关。中枢胆碱能系统,特别是基底前脑胆碱能系统功能受损是TBI后认知功能障碍发生的主要原因,Donat等对控制性皮质致伤(controlled cortical impact,CCI)大鼠脑内胆碱能标志物的研究揭示外伤对胆碱能系统的破坏具有时间依赖性,在TBI后2h脑内胆碱能系统无明显改变,但在TBI后24h、72h时,囊泡乙酰胆碱转运体VACHT、N-乙酰胆碱受体、M-乙酰胆碱受体均较对照组降低,且72h时较24h降低更明显^[7]。

γ -氨基丁酸(γ -aminobutyric acid, GABA)作为脑内重要的抑制性神经递质,在TBI发生后的不同时期呈动态改变并影响动物的认知功能。Hoskison等在CCI大鼠的研究中发现,伤后一个月内GABA介导的前额叶皮质抑制性神经元活动增强与大鼠工作记忆(working memory)减退相关,在此期间腹腔注射GABAA受体拮抗剂(荷包牡丹碱, bicuculline)可显著改善大鼠的工作记忆,但4个月后大鼠的工作记忆减退与GABA递质系统无直接相关,荷包牡丹碱干预不能改善此期间大鼠的认知功能^[8]。谷氨酸是脑内重要的兴奋性神经递质,藉N-甲基-D-门冬氨酸(N-methyl-D-aspartate, NMDA)和非NMDA受体起作用,TBI后大量谷氨酸释放激活突触NMDA受体,导致兴奋性氨基酸毒性损伤,产生TBI后认知功能障碍^[9]。

近年来,多巴胺递质系统对TBI后认知功能的影响愈来愈受到研究者的重视,研究已证实,TBI易引起大脑黑质-纹状体、前额叶皮质等多巴胺神经通路受损,抑制多巴胺递质的合成及释放,导致认知功能减退^[10]。此外,研究尚发现去甲肾上腺素、5-羟色胺、神经肽等递质功能的改变均与TBI后认知功能障碍的产生密切相关^[11]。

2 促进TBI后认知功能障碍恢复的干预及相关机制

2.1 药物对TBI后认知功能恢复的影响

基于对TBI后认知功能发生机制的认识,一系列旨在减

轻TBI损伤的药物如自由基清除剂、 Ca^{2+} 拮抗剂、NMDA受体阻滞剂、抗炎性反应药物等脑保护药物,以及改善神经递质功能的药物如乙酰胆碱酯酶抑制剂、多巴胺受体激动剂、5-羟色胺受体激动剂等广泛应用在动物的认知功能恢复研究中。Rao等^[12]发现对CCI大鼠腹腔注射谷氨酸非竞争性NMDA受体阻断剂美金刚(memantine),可明显减少海马CA2、CA3区神经元的丢失,改善大鼠受损的认知功能。此外,Kline等的研究已证实对CCI大鼠外源性给予Repinotan HCl(选择性5-羟色胺A受体激动剂)干预,亦可减少海马CA1、CA3区神经元的丢失,提高大鼠水迷宫测试(morris water maze test, MWM)成绩^[13];外源性多巴胺D2受体激动剂溴隐亭(bromocriptine)干预,可减轻TBI引起的氧化应激反应,明显改善CCI大鼠的学习记忆能力^[13]。

2.2 丰富环境对TBI认知功能恢复的影响

丰富环境(enriched environment, EE)是促进TBI后认知功能障碍恢复的有效方法之一。实验研究多将动物造模后立即暴露于EE中连续饲养20—30d后,评价动物认知行为学及组织病理学的改变,研究发现EE组动物(8—12只动物共同饲养于大笼,内置滚轮、梯子、积木等物体且定期更换)较标准环境组中的动物(3—5只动物共同饲养,笼子里不设置任何物体)认知功能明显改善^[14—15]。但新近的研究表明,TBI大鼠仅每天暴露于EE中1h,其余时间均置于标准笼中饲养,20d后EE干预组大鼠的WMW测试成绩亦较对照组明显提高^[16]。此外,Hoffman等^[17]的研究尚提出延迟开始的EE干预(TBI后先饲养于标准环境中,1周后再饲养于EE中)较伤后立即EE的干预更利于TBI后认知功能的恢复。

EE促进TBI后动物认知功能恢复的相关机制众说纷纭,没有一致结论。有研究认为,EE可促进未受损的神经网络的适应性代偿是其机制之一,这种适应性在组织形态学上可表现为新的突触生成,树突生长和分支,轴突出芽以及髓鞘再生^[18]。也有研究认为EE可促进神经干细胞的增殖及神经发生是其重要机制,如前述Gaulke等的研究发现FPI大鼠暴露EE后受损同侧海马颗粒细胞层及齿状回前体细胞数量较对照组的明显增加,且分化成熟的神经元主要分布在齿状回颗粒层^[16]。此外,有研究认为EE增高脑内多种神经营养因子水平,从而促进损伤后神经可塑性的发生亦是其相关机制^[19]。

2.3 运动训练对TBI后认知功能恢复的影响

运动训练包括随意运动、强迫运动和特定技能训练三种形式,促进TBI后认知功能恢复的运动干预多采用随意运动的形式。研究发现随意运动训练对TBI后认知功能的恢复受运动训练开始的时间和TBI致伤严重程度的影响,延迟开始的随意运动训练有利于促进受损认知功能的恢复。Griesbach等^[20]在轻度FBI大鼠研究中发现,伤后立即开始随意跑

笼运动的大鼠,1周后MWM测试成绩较对照组未见明显提高,然而伤后第2周开始随意跑笼运动训练的大鼠,1周后大鼠MWM测试成绩较对照组明显提高,海马部脑源性神经营养因子(brain derived neurotrophic factor, BDNF)及其相关受体亦明显增高。随后, Griesbach等^[21]在FPI中度损伤大鼠的研究中发现,与伤后第0—6、14—20天接受随意跑笼运动训练的大鼠相比,仅第30—36天接受随意跑笼运动训练的大鼠中可见BDNF及其他促进神经可塑性的相关分子表达水平的增高,可见TBI致伤程度越严重,随意运动训练开始的时间应相应延迟更有利于认知功能的恢复。

随意运动促进TBI后认知功能恢复的机制,可能与运动引起脑内神经营养因子水平的增高有关,此外, Szabo等^[22]研究认为随意运动可降低脑内羧基类物质、蛋白酶体活性以及即早期生长反应基因Zif268(zinc finger 268, Zif268)的水平,是促进TBI后功能恢复的相关分子学机制。

3 小结

利用动物模型的实验研究,对TBI后认知功能障碍恢复的干预及相关机制已有了一定的认识,但尚有较多的问题需要进一步的研究,如药物研究和筛选,丰富环境干预的最佳开始时机和疗程,TBI后认知功能恢复的适宜运动量,运动训练时间,强迫运动和特定技能训练对TBI后认知功能恢复的影响,以及各种干预机制的深入研究等,实验研究的成果有望能为临床TBI后认知功能障碍的患者提供帮助。

参考文献

- [1] Bruns J Jr, Hauser WA. The epidemiology of traumatic brain injury: a review[J]. *Epilepsia*, 2003,44(suppl 10): 2—10.
- [2] Kraus MF, Smith GS, Butters M, et al. Effects of the dopaminergic agent and NMDA receptor antagonist amantadine on cognitive function, cerebral glucose metabolism and D2 receptor availability in chronic traumatic brain injury: a study using positron emission tomography (PET)[J]. *Brain Inj*, 2005,19(7):471—479.
- [3] 贾林伟,刘莉,张更申.颅脑外伤后继发性脑损伤发病机制研究进展[J].*脑与神经疾病杂志*,2008,16:236—327.
- [4] Tehrani R, Rose ME, Vagni V, et al. Disruption of Bax protein prevents neuronal cell death but produces cognitive impairment in mice following traumatic brain injury[J]. *J Neurotrauma*, 2008, 25:755—767.
- [5] Graham SH, Chen J, Clark RS. Bcl-2 family gene products in cerebral ischemia and traumatic brain injury[J]. *J Neurotrauma*,2000,17(10):831—841.
- [6] Zohar O, Schreiber S, Getslev V, et al. Closed-head minimal traumatic brain injury produces long-term cognitive deficits in mice[J]. *Neuroscience*,2003,118(4): 949—955.
- [7] Donat CK, Schuhmann MU, Voigt C, et al. Time-dependent alterations of cholinergic markers after experimental traumatic brain injury[J]. *Brain Res*,2008,1246:167—177.
- [8] Hoskison MM, Moore AN, Hu B, et al. Persistent working memory dysfunction following traumatic brain injury: evidence for a time-dependent mechanism[J]. *Neuroscience*, 2009,159(2): 483—491.
- [9] Rao VL, Dogan A, Todd KG, et al. Neuroprotection by memantine, a non-competitive NMDA receptor antagonist after traumatic brain injury in rats[J]. *Brain Res*,2001,911(1): 96—100.
- [10] Bales JW, Wagner AK, Kline AE, et al. Persistent cognitive dysfunction after traumatic brain injury: A dopamine hypothesis[J]. *Neurosci Biobehav Rev*,2009,33(7):981—1003.
- [11] Wible EF, Laskowitz DT. Statins in traumatic brain injury[J]. *Neurotherapeutics*, 2010,7(1):62—73.
- [12] Kline AE, Yu J, Horváth E, et al. The selective 5-HT(1A) receptor agonist repinotan HCl attenuates histopathology and spatial learning deficits following traumatic brain injury in rats[J]. *Neuroscience*, 2001,106(3):547—555.
- [13] Kline AE, Massucci JL, Ma X, et al. Bromocriptine reduces lipid peroxidation and enhances spatial learning and hippocampal neuron survival in a rodent model of focal brain trauma[J]. *J Neurotrauma*, 2004, 21(12):1712—1722.
- [14] Will B, Galani R, Kelche C, et al. Recovery from brain injury in animals: relative efficacy of environmental enrichment, physical exercise or formal training (1990—2002) [J]. *Prog Neurobiol*, 2004,72(3):167—182.
- [15] Passineau MJ, Green EJ, Dietrich WD. Therapeutic effects of environmental enrichment on cognitive function and tissue integrity following severe traumatic brain injury in rats[J]. *Exp Neurol*, 2001, 168: 373—384.
- [16] Gaulke LJ, Horner PJ, Fink AJ, et al. Environmental enrichment increases progenitor cell survival in the dentate gyrus following lateral fluid percussion injury[J]. *Molecular Brain Research*, 2005,141(2): 138—150.
- [17] Hoffman AN, Malena RR, Westergom BP, et al. Environmental enrichment-mediated functional improvement after experimental traumatic brain injury is contingent on task-specific neurobehavioral experience[J]. *Neurosci Lett*,2008,431(3):226—230.
- [18] Ip EY, Giza CC, Griesbach GS, et al. Effects of enriched environment and fluid percussion injury on dendritic arborization within the cerebral cortex of the developing rat[J]. *J Neurotrauma*, 2002,19(5):573—585.
- [19] Chen X, Li Y, Kline AE, et al. Gender and environmental effects on regional brain-derived neurotrophic factor expression after experimental traumatic brain injury[J]. *Neuroscience*, 2005,135(1):11—17.
- [20] Griesbach GS, Gomez-Pinilla F, Hovda DA. The upregulation of plasticity-related proteins following TBI is disrupted with acute voluntary exercise[J]. *Brain Res*, 2004,1016(2): 154—162.
- [21] Griesbach GS, Gómez-Pinilla F, Hovda DA. Time window for voluntary exercise-induced increases in hippocampal neuroplasticity molecules after traumatic brain injury is severity dependent[J]. *J Neurotrauma*, 2007,24(7):1161—1171.
- [22] Szabo Z, Ying Z, Radak Z, et al. Voluntary exercise may engage proteasome function to benefit the brain after trauma[J]. *Brain Res*, 2010,1341: 25—31.