

电针对大鼠脑可塑性影响的研究进展

★ 李玉玲 (福建中医学院 2005 级硕士研究生 福州 350003)

关键词: 电针; 脑可塑性; 大鼠; 综述

中图分类号: R 245.3⁺1 文献标识码: A

神经系统结构与功能的可塑性是近 20 年来神经生物学研究发展的重要领域。所谓可塑性概指可变性、可修饰性, 主要是指各种因素和各种条件经过一定的时间作用后引起的神经变化^[1]。可塑性是神经系统的重要特性。不同的因素和条件会使神经元或突触的结构功能和形态出现各种代偿性变化, 此变化过程包括了结构形态学、电生理学和生物化学(即一些相关蛋白、神经因子的基因表达)等几方面。其中针刺是中枢神经系统有效的刺激形式之一, 针刺对大脑的功能重组和代偿起着重要作用。在动物实验中多采用大鼠来进行中枢神经系统可塑性的研究。下面将近几年来动物实验中针刺对大鼠脑可塑性影响研究新进展作如下简要综述。

1 结构可塑性变化

脑结构可塑性包括了轴突和树突发芽、神经细胞生成、突触数量增多、突触结构参数变化等。实验证实针刺可明显减轻大脑皮质毛细血管内皮细胞和基膜的损害, 从而改善大脑皮质的血液循环, 达到保护神经元的作用^[2]。通过针刺体表腧穴进行靶诱导也可对中枢神经元可塑性产生有力影响。电针腧穴对再生神经运动神经元的树突伸展、一级树突直径及树突数量恢复均有显著促进作用^[1]。不同研究显示电针可明显提高突触数密度(Nv)、突触面密度(Sv), 而突触连接带的平均面积明显减少, 突触后膜致密物质 PSD 显著上升^[3~5]。汪幅斌等^[3]观察到 MACO 模型大鼠可能因为脑缺血受损后, 导致许多突触结构受损甚至崩溃, 电针则可通过促进残存的突触前、后膜距离的缩短来代偿丢失的突触传递功能。还可改善 D-半乳糖对海马 CA3 区突触超微结构的损害, 从而提高模型动物的空间学习记忆能力^[5~6]。表明电针能有效地使模型大鼠损害神经元突触形态得到一定程度的修复, 阻止损害神经元突触的退变。为电针促进受累肢体的功能康复、提高模型动物的空间学习记忆能力提供了物质与结构基础。

实验发现 MCAO 大鼠梗死灶周围皮层 SYP 变化明显, 对侧对应皮层表达亦增加, 表明存在明显的突触可塑性变化, 而针刺可促进这种可塑性变化, 可能是主要的脑功能恢复的物质基础^[7~8]。唐勇等^[9]以 1-甲基-4-苯基-1,2,3,6 四氢吡啶诱导的帕金森小鼠作为研究对象, 电针合谷、太冲穴,

分别运用尼氏染色和电镜观察神经元损害的大体和超微结构。结果帕金森模型小鼠尼氏染色阳性细胞数目减少, 电针后增加($P < 0.01$); 模型组小鼠黑质致密部神经元核膜不清, 染色质积聚, 线粒体肿胀, 内质网扩张; 电针组神经元胞浆丰满, 内质网较多, 线粒体正常; 模型组突触数目、数密度、面密度、突触平均连接面积较空白组、空电组增加, 电针后呈现进一步增加趋势。进一步支持了电针刺激具有一定程度的促进神经元突触形态可塑性发挥的作用。

2 功能可塑性变化

脑功能可塑性主要表现为脑功能的重组, 潜伏神经通路的启用, 神经联系效率增强等, 而其中比较重要的是突触传递的可塑性。突触传递的可塑性是指突触的反复活动引起突触传递效率的增加(易化)或降低(抑制)。主要表现形式是长时程增强(LTP)和长时程抑制(LTD)^[10]。目前在动物实验中可通过采用电生理技术、生物化学、生理学、基因组学以及蛋白质组学等多种手段了解针刺对脑功能可塑性的影响。

2.1 电生理学变化 目前 LTP/LDP 现象已被公认为是学习记忆活动在细胞水平上的生物学基础。研究发现, 大鼠针刺后其突触效应增强^[10]。杨卓欣等^[11]采用在体记录突触传递长时程增强(LTP)的电生理学方法, 证实电针可增强缺血性脑损伤大鼠海马齿状回的基础突触传递活动和高频刺激(HFS)所诱导的 LTP。表明电针对大鼠脑可塑性的作用与其增强中枢突触传递作用密切相关, 这可能是电针治疗脑缺血的作用机制之一。

2.2 生物化学、基因组学及蛋白质组学影响

2.2.1 对生物化学的影响 目前针刺对脑可塑性变化中研究比较多的是 NGF、BDNF 的表达变化。NGF 是由 Levi-Montalcini 发现的第一种 NTFs。NGF 与其受体结合后, 在脑发育中可影响脑干细胞向不同神经元的分化, 刺激神经纤维的定向生长, 调节神经递质合成, 参与细胞凋亡, 几乎渗透到神经系统发育的各个方面和整个过程^[12], 表现出其特有的促神经可塑性发展的作用^[13]。王琴玉等^[14]实验证实针刺可增加 NGF 的阳性表达, 使之在 21 天时仍维持在较高水平, 可推测针刺促进 NGF 的长时程表达是其治疗缺血缺氧性脑损伤的重要机制之一。BDNF 作为神经营养因子家族中的

一员,广泛分布于大脑中,是一类可促进运动神经元、感觉神经元、基底节前脑胆碱能神经元、皮层神经元、海马神经元、多巴胺能神经元等的存活和生长发育,防止它们受损死亡的神经营养因子,它可以保护神经元,抵抗损伤,并在缺血后促进损伤神经元的修复,并且缺血时间越长,损伤越严重,它们表达越明显;许能贵等^[15]研究显示电针可以通过提高 BDNF 在缺血区周围皮层的表达,保护缺血性脑损伤,并可能与大脑可塑性的形成有一定的关系。易玮等^[16]实验显示电针可通过保护与改善 MCAO 模型大鼠缺血脑区皮质的突触超微结构,提高神经营养因子 NGF 和 BDNF 的表达。认为电针治疗缺血性脑血管病的机理可能是通过调节突触可塑性的各种相关因子的变化,来调节突触可塑性的改变从而促进脑的可塑性。

当大脑急性缺氧缺血时,供应细胞基本活动的能量 ATP 合成大量减少,ATP 的缺乏使 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ 泵停止, Na^+ 、 K^+ 、 Ca^{2+} 、 Cl^- 等离子顺着浓度梯度穿过细胞膜,造成细胞内高渗,脑细胞水肿。 Ca^{2+} 的大量内流导致细胞内钙超载, Ca^{2+} 通过激活蛋白酶、脂酶和核酸内切酶等并通过多种机制使细胞损伤进一步加剧^[17]。闫丙川^[18]等证实了针刺可提高缺氧缺血性脑损伤大鼠模型海马组织 ATP 酶活性,从而改善脑损伤后脑细胞能量代谢衰竭的情况,并促进脑组织释放神经生长因子,后者通过抑制缺血脑组织细胞凋亡和减轻自由基及兴奋性氨基酸毒性的损伤作用、调节神经细胞内 Ca^{2+} 水平和促进受损神经元的再生等多种机制发挥生物学效应,使 HIBD 大鼠的学习和记忆能力明显改善。

2.2.2 对基因表达的影响 细胞凋亡是受多基因调控的,文献报道多集中在 bcl-2、bax、c-fos 等少数基因上。研究证明,基因 Bcl-2 有抑制细胞凋亡的作用,而 Bax 功能与 Bcl-2 相反,Bax 和 Bcl-2 表达比率决定细胞是否发生凋亡; P_{53} 及其下游靶基因在细胞死亡特别是诱导凋亡过程中发挥重要作用, P_{53} 及其相关基因在脑缺血中的表达调控已成为目前缺血神经元死亡机制中的一个关键性环节^[19]。研究表明针刺可促进促凋亡因子 Bcl-2 大量表达、抑制抑凋亡因子 Bax 的过度表达,使 Bcl-2/Bax 相对升高^[19~21],明显降低 P_{53} 在缺血周边区皮层表达 ($P < 0.01$)^[22],从而抑制脑神经细胞凋亡,挽救缺血半暗带向正常脑组织转化,减小脑梗死面积,改善神经功能症状,发挥一定的脑组织保护作用。

c-fos 基因的表达早期出现在缺血后注定存活神经元中,参与神经元损伤后的早期反应,是缺血后神经细胞存活的标志。fos 蛋白的积累,说明了缺血后神经元蛋白合成能力的快速恢复;c-fos 基因可激活系列后期效应性基因,参与细胞内的抗损伤和增强修复机制的功能。“醒脑开窍”针法对各脑区 c-fos mRNA 的表达结果不同,说明该针法可促使神经细胞对缺血损伤产生不同的适应性变化,从而增强脑组织的修复能力,加速神经元网络的重建,以恢复其正常功能^[23]。

刘存志等^[24]研究显示针刺在转录和翻译水平上均可明显抑制多发梗塞性痴呆 MID 大鼠海马区 nNOS 的过度表达,降低源于 nNOS 过度表达所形成的 NO 神经毒性,从而

通过调节 nNOS 的表达起到一定的神经保护作用。考虑这可能是针刺改善多发梗塞性痴呆 MID 大鼠脑功能,提高其学习记忆能力的重要机制之一。

2.2.3 对蛋白质组学的影响 生长相关蛋白(GAP-43)和微管相关蛋白(MAP-2)分别表达于神经元的轴突和树突,两者被视为神经可塑性的分子标志物。GAP-43 在神经系统发育期高表达于神经元的核周胞体和轴突,以轴突生长锥的含量最为丰富,介导轴突的定向生长,作用机制尚不完全明确。其在成熟神经组织表达水平降低,而仅在具有可塑性的某些区域,如海马仍保持一定水平的表达,参与学习、记忆等神经心理过程。在成熟神经组织受到损伤或缺血死亡的病理情况下,与其发生突触联系的神经元失传入或传出,通过某种机制诱导 GAP-43 一过性高表达,介导缺血灶周围未受损神经元轴突的出芽伸长和新突触形成。一旦轴突生长锥到达相应的靶并建立新的突触联系后 GAP-43 的表达量即迅速下降。微管相关蛋白(MAP-2)是神经元结构蛋白,为神经元所特有,常用于细胞培养中神经元的鉴定。其正常表达于成熟神经元的核周胞质和树突,具有组装微管、构成并稳定细胞骨架结构的作用。MAP-2 对缺血性脑损伤非常敏感^[25]。

实验研究表明电针能够提高 GAP-43 和突触囊泡蛋白在缺血灶周围皮质的表达,从而促进缺血后轴突的出芽和突触的形成^[16,26,27]。提示电针可以促进 MCAO 模型大鼠缺血损伤区再建突触的较高密度和活跃的功能。其研究支持了缺血后轴突出芽和突触再生的假设,进一步肯定了缺血后神经元在解剖上的可塑性,为脑缺血后神经修复提供了分子的基础。电针还可改善组织病理学指标,促进突触数目和结构的恢复,增加 MAP-2 和 SYN 的表达,促进脑缺血后突触功能的重建^[7]。由于轴突和突触的可塑性有利于缺血后功能的恢复,而电针作为一条能够提高其可塑性,从而促进功能恢复的有效手段被进一步证实,这将为脑缺血的电针治疗提供一条客观的理论依据。

3 针刺方式和脑损伤后开始针刺的时间对脑可塑性的影响

从文献报道可以看出,实验大都采用针刺加电。现代研究表明,针刺加电能可使抑制状态的神经组织恢复正常,可调节脊髓神经功能,改善局部组织血液循环和营养状况,促进脑脊液流动,促进损伤后的鞘神经再生和修复。通电时发生的尖端放电现象,可使局部神经细胞膜电位增高,可通过组织屏障建立新的传导通路^[28]。

根据神经系统的发育,在胚胎 18 周时脑细胞有 140 亿个,基本达到成人水平,而在出生后主要是神经细胞的生长互相之间的突触联系。生后 4 个月开始髓鞘化,属于脑神经细胞的分化(功能专一)和完善阶段,其发育过程 0~4 岁期间最活跃,7 岁基本完成,此时大脑的重量已选 1 300 g 左右,为成人脑重量的 90% 左右,所以脑细胞在分化期可塑性最强,应把握时机,早期干预^[29]。贺双腾等^[30]报道成年鼠脑缺血损伤后 NGF 的免疫活性在脑缺血后 7 天达高峰,至 14 天恢复至正常水平。有实验表明,新生乳鼠缺血缺氧性脑损伤后 21 天,NGF 表达仍较假手术对照组为强,说明幼年期脑功能较成熟脑具有更强的代偿与康复能力。

4 小结

针刺对大脑神经系统可塑性影响的研究具有如下特点:

(1)在检索到的 22 篇文献中,9 篇选取线栓法阻断大脑中动脉导致的局灶性脑缺血模型,4 篇选取热凝阻断大脑中动脉导致的局灶性脑缺血模型,5 篇采用不同方法所致的痴呆模型、缺血缺氧性脑瘫模型、新生大鼠缺氧缺血性脑损伤模型、阿尔茨海默病模型、帕金森病模型各 1 篇。针刺对脑可塑性影响的研究范围相对较广,而以缺血性模型为主。(2)针刺取穴以督脉、阳明经腧穴为主,亦有选取任脉、阴经腧穴的,难以充分说明腧穴的特异性。有 2 篇采用“醒脑开窍”针法,1 篇采用“益气调血,扶本培元”针法,其余均采用电针刺激,电针的强度、频率及波形等各项参数也各不相同,而不同的刺激参数及组合必然会产生不同的效果,针刺时效及量效缺乏系统性。(3)在结构可塑性方面,研究以突触的超微结构变化为主;在功能可塑性方面,对电生理学研究较少,且以 LTP 为主,对生物化学、基因组学、蛋白组学等方面,主要集中在神经生长因子(NGF、BDNF)、凋亡基因、神经相关蛋白等方面。在针刺方式及时间方面,多采用电针,并提倡早期干预。总之,功能的恢复源于结构的重建,脑损伤后神经元信息结构联系的再建与重组是脑功能康复的基本条件。有必要对针刺对神经系统的结构、功能等可塑性的影响进行更加全面、系统、深入的研究,进一步揭示针刺治疗脑损伤的作用机制,为针刺的治疗效果提供理论基础。

参考文献

- [1]李澎涛.中医药诱导神经元可塑性变化对脑功能康复作用的研究展望[J].北京中医药大学学报,2002,25(1):1
- [2]王北松.针刺对脑缺血再灌注家兔大脑皮质突触和毛细血管影响的电镜观察[J].中国中医药科技,2001,8(2):83
- [3]汪毓斌,许能贵.电针对局灶性脑缺血大鼠缺血区突触结构的影响[J].中国临床康复,2005,9(5):115
- [4]余曙光,罗松.电针对老年性痴呆大鼠海马神经元突触形态可塑性的影响研究[J].中华神经医学杂志,2006,5(4):369
- [5]罗松,余曙光.电针对阿尔茨海默病模型大鼠海马神经元突触形态可塑性的影响机制[J].中国临床康复,2006,10(27):189
- [6]原淑娟,张志雄.电针对半乳糖致大鼠学习记忆障碍及突触改变的干预作用[J].江苏中医,2001,22(7):39
- [7]刘波,唐强,李静.针刺治疗缺血性脑损伤的实验研究[J].中国康复理论与实践,2005,11(7):514
- [8]陈加俊,石岩殊.大鼠脑梗死后突触素的变化及针刺的影响[J].中国老年学杂志,2004,24:333
- [9]唐勇,余曙光.电针促进帕金森小鼠黑质致密部突触形态可塑性的研究[J].成都中医药大学学报,2005,28(1):29
- [10]杨敏,姜伟.运动训练对大鼠脑可塑性影响的研究进展[J].中国康复医学杂志,2006,21(10):953
- [11]杨卓欣,于海波.电针对缺血性脑损伤大鼠海马齿状回突触传递活动的影响[J].广州中医药大学学报,2005,22(2):118
- [12]单巍松,吴希如,李春英.神经生长因子在中枢神经系统中的作用[J].国外医学儿科学分册,1996,23(3):122
- [13]黎彬如,毕桂南.神经生长因子与神经可塑性[J].国际脑血管病杂志,2006,14(4):294
- [14]王琴玉,孙砚辉,许能贵,等.不同时窗针刺对脑瘫幼鼠海马 CA1 区神经元及脑组织神经生长因子表达的影响[J].针刺研究,2004,29(3):174
- [15]许能贵,汪毓斌,余世锋,等.针刺百会、大椎穴对局灶性脑缺血大鼠皮层脑源性神经生长因子表达的影响[J].广州中医药大学学报,2004,21(6):439
- [16]易玮,许能贵.电针对局灶性脑缺血大鼠突触可塑性促进作用的实验研究[J].中国中西医结合杂志,2006,26(8):710
- [17]Vannucci RC,Brucklacher RM,Vannucci SJ. Intracellular calcium accumulation during the evolution of hypoxic-ischemic brain damage in the immature rat[J]. Brain Res Dev Brain Res,2001,126:117~120
- [18]闫丙川,刘合玉,贾天明,等.针刺对缺氧缺血性脑损伤大鼠保护作用的实验研究[J].神经疾病与精神卫生,2005,5(1):33
- [19]李成永.推拿、针刺对急性脑梗死大鼠细胞凋亡相关基因蛋白表达的影响[J].上海中医药杂志,2004,38(12)
- [20]郁洁,章薇,郭卫军,等.电针人中穴对大鼠中动脉阻塞大鼠脑神经细胞凋亡及其相关基因表达的干预[J].中国临床康复,2006,10(37):90
- [21]王世军,卢岩.针刺对局灶性脑缺血模型大鼠神经元的保护作用[J].中国病理生理杂志,2005,21(8):1 638
- [22]李成永,吴嘉容,沈国权,等.推拿、针刺对急性脑缺血大鼠的脑保护作用[J].中医药信息,2003,20(6):44
- [23]张春红,王舒,石学敏,等.醒脑开窍针法对脑梗死模型大鼠脑组织 c-fos 基因表达的影响[J].天津中医药,2004,21(3):210
- [24]刘存志,于建春,李谈,等.针刺对多发梗塞性痴呆大鼠海马 nNOS reAN 及蛋白表达的影响[J].针刺研究,2005,30(4):199
- [25]芮登俊,杨万同.中药三七对脑缺血再灌注损伤后神经可塑性的影响[J].中国康复,2003,18(3):132
- [26]陈英辉,黄显奋.电针对 MCAO 大鼠脑内 GAP-43 和突触囊泡蛋白表达的影响[J].中国针灸,2002,22(6):413
- [27]许能贵.电针对不同时间段局灶性脑缺血大鼠缺血区皮层突触素 P38 和 GAP-43 表达的影响[J].针刺研究,2004,29(2):85
- [28]王金玺.针刺治疗小儿脑瘫体会[J].Chinese Journal of Information on TCM,2005,12(6):88
- [29]南登昆.康复医学[M].北京:人民卫生出版社,1993:25
- [30]贺双腾,黎杏群.缺血性脑损伤神经生长因子的表达[J].国外医学脑血管疾病分册,1998,6(1):13

(收稿日期:2007-06-03)

欢 迎 投 稿 ! 欢 迎 订 阅 !