

·综述·

大脑高级皮质功能可塑性的认知神经心理学研究进展

郑秀丽¹ 敖纯利² 沈 抒² 谢欲晓² 尹文刚¹

大脑是中枢神经系统的重要组成部分,每时每刻都在通过脊髓、外周神经系统及其他通道和躯体各部分进行着信息交换,是人的意识、智慧和行动的源泉。在蓬勃兴起的脑科学研究领域,脑功能可塑性的研究是亟待发展的一项前沿的交叉研究内容,这一研究需要在认知神经心理学、临床神经心理学、失语症学、神经康复学等领域内集成进行。

1 大脑高级皮质功能可塑性的概念及研究方法

大脑可塑性是指大脑可以被环境和经验所修饰,具有在外界环境和经验的作用下不断塑造其结构和功能的能力,分为结构可塑和功能可塑。大脑的结构可塑是指大脑内部的突触、神经元之间的连接可以由于学习和经验的影响建立新的连接,从而影响个体的行为。大脑的功能可塑性,一些观点认为可以理解为脑损伤患者在经过学习、训练后脑功能在一定程度上的恢复和代偿,也表现为正常人通过学习和训练,大脑某一代表区的功能可以由邻近的脑区代替^[1]。最近的一些研究则认为,大脑的功能可塑性是指大脑皮质并非以代表区的形式存在,而是以网络的形式存在,并且这些高级网络不是固定的而是动态地保持着,越来越多的神经心理学研究表明,大脑的这种功能可塑性更具体地体现为大脑高级皮质功能的可塑性^[2],即在失语、失用、失认等高级皮质功能障碍的康复过程中的大脑可塑性。

近年来,认知神经脑成像研究技术已为探讨大脑高级皮质功能可塑性的神经基础研究提供了粗略的框架。在较长时期关注了静态认知过程的神经基础之后,现在许多研究者越来越关注由康复和发育所引起的神经系统的变化。目前关于脑可塑性研究的一个重要趋势是,将皮质结构与高级功能可塑性的映射关系进行整合。

脑可塑性研究中常用的两种实验方法是纵向研究和横向研究^[3]。纵向研究方法是指在实验研究中考察的是同一个个体,这种方法应用于脑损伤患者时,通常用于考察康复不同阶段(通常取3个月内和一年以后)脑区的变化,一般大脑可塑性实验研究采用个案的纵向研究方法。横向研究是在不同个体之间比较脑区的变化,应用于脑损伤患者时,通常取实验组和正常被试的对照组,以考察功能代偿与损伤部位的关系。纵向研究的优点在于这种方法适用于研究脑损伤患者在康复不同时期大脑损伤区域活动特点的变化。横向研究侧重于研究不同个体在执行某一任务时大脑皮质代表区活动特点的变化。

如今,对脑可塑性的认知神经心理研究强调与临床神经康复的结合,以康复作为载体来反映大脑高级皮质功能的可塑性,参照正常人的认知系统模型及其组成部分,对个体的认知功能障碍做具体、详细的分析,找出功能缺陷的主要环节,并在此基础上制定出针对性很强的康复策略,康复策略主要针对障碍的主导环节展开,以修复或代偿被损伤、破坏

的认知组件。研究的领域主要涉及脑损伤患者的语言障碍、记忆障碍、视空间功能障碍、结构性障碍、半球切除与认知功能障碍、儿童神经心理障碍^[4]。

2 国内外研究概况及发展趋势

脑的器质性病变,如脑卒中、肿瘤、外伤等,往往会造成患者在一些高级皮质功能方面出现障碍,亦即神经心理障碍。这些障碍给患者的日常生活带来了相当的困难,并且成为患者回返工作的主要问题。对这些高级脑功能障碍进行的研究是大脑高级皮质功能可塑性研究领域中的重要课题。

目前,基于认知神经心理学的研究发现,影响大脑高级皮质功能可塑性的主要因素有:时间、年龄、利手、病变部位、病变性质等。就时间而言,可塑过程一般在初期发展较快,以后则趋于迟缓。就年龄而言,一般年龄越轻,可塑性越强,但是年龄与可塑之间的关系并不这样简单,只有在排除了其他因素之后才可得出结论。就利手而言,临床多发现左脑受损而出现失语的左利者比右利者康复效果好,可塑性更强,原因一般被归结为左右利者大脑半球偏侧化程度的不同,且左利者多有右脑代偿的优势。就性别而言,女性患者的失语程度常比男性患者为轻,且康复效果也好,原因多与大脑两半球的性别差异有关。就病变部位而言,高级功能(特别是与言语有关的方面)的障碍,多见于大脑左半球的损伤,且康复也较右半球损伤为慢。就病变性质而言,脑外伤患者高级功能的康复效果比脑血管病、脑肿瘤以及退化性脑病者要好^[5]。

在动物实验中,一项对成年大鼠的研究发现,如把两个相邻的面部触须黏合在一起,并剪短其余的触须,以便为被粘合的触须提供同时的自然刺激,数天后测定其皮质代表区,发现被粘合的触须皮质代表区与对照触须相比明显增大,尤其是该触须代表区的汇聚部分面积可增至对照的5—6倍^[6]。一项探讨实验性大鼠大脑皮质梗死后同侧纹状体、丘脑及对侧脊髓前角的神经结构可塑性的研究发现:大脑皮质梗死后早期远离梗死灶的相关神经组织有明显的可塑性,后期神经细胞继发性死亡且可塑减缓^[7]。对于鸣禽的一项研究发现:其脑内负责发声的核团具有显著的可塑性,唱歌可以增加脑内音乐核团的体积。鸣禽的发声核团的体积可以随雄性鸣禽荷尔蒙状态的不同有显著改变,在生育季节,发声核团(尤其是高音部分的核团)会有显著变大^[8]。

一系列关于成人的研究发现,大脑的容量不仅取决于神经元的数量,更重要的是取决在一生当中随基因程序和生活经验而发展起来的神经元之间的功能连接。对于正常人脑而

1 中国科学院心理研究所心理健康重点实验室,中国科学院研究生院,北京,100101

2 中日友好医院物理康复科

作者简介:郑秀丽,女,博士在读

收稿日期:2007-03-08

言, 大脑高级皮质功能可塑性是学习和经验累计的结果。运动技巧的学习和丰富环境的因素可引起突触数量的增加和树突的增长, 学习和经验使高级皮质代表区增大^[9]。皮质代表区可塑性是指感觉、运动、语言、认知等功能在大脑皮质具有各自的功能代表区, 并且它不是固定不变的, 而是一个动力学结构^[10]。经验或训练可以重组皮质代表区的精细结构^[11]。经验依赖性的结构重组可以用来解释某些智能和运动技巧的获得, 因此所有的脑损伤患者只要及时接受正规的功能训练都会收到很好疗效, 这是近年来脑可塑性理论引发的一场医疗革命^[12]。脑损伤的康复治疗有助于大脑受损神经环路的重新连接, 根据特定环路联系间的受损程度给出了系列治疗的建议, 较轻的联系的受损可以通过大脑的自动康复来修补, 较重的受损则会显著造成大脑功能的损伤^[13], 这就需要有效的方法来进行训练, 这些训练项目直观地验证了大脑高级皮质功能的可塑性。

近 20 年的认知神经影像技术也为研究大脑高级皮质功能可塑性提供了有效的工具^[14]。脱氧葡萄糖 PET 通过脑组织对脱氧葡萄糖摄取量的不同来测定不同部位的葡萄糖代谢率, 并可以借助不同的放射性示踪剂来反映局部脑组织的脑血流、脑代谢、脑受体和药物动力变化, 为在活体直观地研究脑功能重塑提供了有力武器^[15]。Karbe H 等^[16]对脑卒中后昏迷患者进行静息状态和词语重复状态下的 PET 研究, 发现左侧辅助运动区在脑卒中的亚急性期起了最主要的代偿作用, 在左侧大脑半球语言中枢受损的状态下启用右侧的区域进行语言功能的代偿。Mariacristina^[17]用 PET 对失语患者进行的研究揭示了右半球在失语患者的康复中发挥着作用, 此外, 由专门训练引起听理解能力的提高与脑功能重塑有密切联系。fMRI 由于无创性、可重复性、无辐射, 也是一项被广泛应用的研究技术。应用此技术的研究显示, 中枢神经系统因不同病因受到损伤后, 皮质重塑的变化与神经系统的破坏程度相关, 这种重塑性也有助于减轻脑损伤所带来的临床后果。相应的, 皮质适应能力的耗竭也可能是造成某些固定的神经系统功能缺陷的原因^[18]。采用经颅骨磁刺激新技术能够在无创条件下刺激人的运动皮质, 为了解人的运动皮质可塑性提供了十分宝贵的资料。研究表明, 刺激后天性上肢截肢患者的运动皮质能引起一种早已丧失的手正在运动的感觉, 而先天性截肢患者则并无这种感觉^[9]。Lee DS 等^[19]对先天性耳聋患者进行研究, 发现耳聋患者存在上颞叶和下颞叶功能脑区的低代谢, 随着年龄的增长, 患者可以通过体式语言感受外界, 在植入内耳助听器前, 耳聋患者可以通过体式语言来激发颞叶的听觉皮质, 而在植入助听器后, 可以借助内耳助听器来兴奋内耳神经, 从而在一定程度上激发脑内颞叶的听觉皮质, 这种现象称为“跨感受模式的脑皮质重塑”^[20-21]。同样的现象出现在先天性盲的患者脑内, Braille 阅读可以激发视觉皮质, 但当 Braille 阅读时给予经颅刺激, 则可影响视觉皮质的激活, 使 Braille 阅读能力降低^[22]。此外, 在一项对睡眠和记忆以及大脑可塑性的研究中, Matthew P Walker 等^[23]指出了睡眠对于脑功能可塑性的重要作用, 在睡眠过程中脑内可进行记忆编码、记忆巩固、大脑重塑、记忆再巩固等重要步骤。

还有一部分特定的研究旨在揭示儿童大脑高级皮质功

能可塑性机制, 例如通过研究大脑半球可塑性和儿童语言的发育, 探讨海马-颞叶与记忆的关系, 从而建立脑与行为的模式^[24]。关于童年早期脑外伤的脑可塑性研究, 一些人认为由于发育中大脑的可塑性更强, 因此儿童早期脑外伤后应该康复得很好, 另一些人则认为儿童早期大脑很脆弱, 脑外伤容易导致一系列的损伤。一项旨在检查童年早期脑外伤后果的实验^[25], 选取 3 组儿童(轻、中、重伤), 2.0—6.11 岁, 组间对伤前的适应性、行为功能、心理社会因素、年龄、性别均进行了比较, 绘制出伤后 30 个月的恢复和脑可塑性情况。结果显示: 这些因素与儿童脑外伤后高级皮质功能的可塑性之间有很强的相关, 重伤组中, 伤前低的社会适应性和家庭贫困者的儿童, 在伤后几年的时间里, 日常技能的恢复效果都最差。

3 展望

尽管神经心理学有成熟的测量方法、神经脑成像有先进的技术手段、神经心理学与神经康复医学又取得了前述众多的研究进展, 但真正把三者结合起来对大脑可塑性机制进行系统性研究的方式还是鲜见的, 需要更多具有开创性的研究思路来进行完善。因此, 利用认知神经心理学的研究方法结合认知脑成像、神经计算机模拟等先进技术手段, 围绕大脑损伤结构、部位、时间、性别与认知功能之间的联结关系, 用“双重分离”的研究方法, 对个体的认知功能障碍做具体、详细的分析, 找出功能缺陷的主要环节, 探查认知组件和高级皮质功能的可塑性机制, 是今后进一步研究的重要课题。深入研究特定认知功能的康复历程, 以及康复历程中具有可塑性的认知组块和环路, 在精细的实验控制条件下得出的研究成果可以在结构和功能层面上深入揭示脑的可塑性机制。

参考文献

- [1] 郭瑞芳, 彭聃龄. 脑可塑性研究综述 [J]. 心理科学, 2005, 28 (2): 409—411.
- [2] 尹文刚. 神经心理康复的理论和实践 [C]. 中国康复医学会议. 北京, 1996.
- [3] Poldrack RA. Imaging brain plasticity: conceptual and methodological Issue—a theoretical review [J]. NeuroImage, 2000, 12:1—13.
- [4] 尹文刚. 脑功能康-认知神经心理学的临床应用(一) [J]. 中国康复理论与实践, 2002, 8(7):396—397.
- [5] 尹文刚. 脑功能康-认知神经心理学的临床应用(二) [J]. 中国康复理论与实践, 2002, 8(9):562—565.
- [6] 高波, 刘树伟. 大脑皮质可塑性的研究进展 [C]. 首届全国功能神经影像学和神经信息学研讨会论文集汇编, 2003, 67—71.
- [7] 曾进胜, 李华, 范玉华. 实验性大脑皮质梗死后中枢神经系统相关部位的神经可塑性 [J]. 中国康复医学杂志, 2002, 17(2):69—71.
- [8] Elizabeth Adkins-Regan. Activity dependent brain plasticity: Does singing increase the volume of a song system nucleus [J]. Behavioral Neuroscience, 2005, 119(1):346—348.
- [9] Nestor A Bayona, Jamie Bitensky, Robert Teasell. Plasticity and reorganization of the uninjured brain [J]. Topics in Stroke rehabilitation, 2005, 12(3):1.
- [10] Bao S, Chan VT, Merzenich MM. Cortical remodeling induced by activity of ventral tegmental dopamine neurons [J]. Nature, 2001, 412(6842):79—83.
- [11] Schoups A, Vogels R, Qian N. Practising orientation identification improves orientation coding in V1 neurons [J]. Nature, 2001, 412(6846):549—553.
- [12] Otte A. The plasticity of the brain [J]. Eur J Nucl Med, 2001, 28(3):263—269.
- [13] Ian H. Robertson, Jaap M.J. Murre. Rehabilitation of Brain

- Damage: Brain plasticity and principles of guided recovery[J]. Psychological Bulletin, 1999, 125(5): 544—575.
- [14] Juan M. Muñoz-Cespedes, Marcos Ricos-Lago, Nuria Paul, et al. Functional neuroimaging studies of cognitive recovery after acquired brain damage in adults [J]. Neuropsychology Review, 2005, 15(4):169.
- [15] 左传涛. 脑中风患者脑功能重塑研究中应注意的问题[J]. 国外医学·放射医学核医学分册, 2005, 29(1):1—5.
- [16] Karbe H, Herholz K, Halber M, et al. Collateral inhibition of transcallosal activity facilitates functional brain asymmetry[J]. J Cereb Blood Flow Metab, 1998, 18(10):1157—1161.
- [17] Mariacristina Musso. Training-induced brain plasticity in aphasia Brain [J]. ProQuest Psychology Journals, 1999, 122(9): 1781—1790.
- [18] Rocea MA, Filippi M. Functional MRI to study brain plasticity in clinical neurology[J]. Neurological Science, 2006, 27(3):24.
- [19] Lee DS, Lee JS, Oh SH, et al. Deafness: Cross-R modal plasticity and cochlear implants [J]. Nature, 2001, 409(6817): 149—150.
- [20] Nishimura H, Hashikawa K, Doi K, et al. Sign language "heard" in the auditory cortex[J]. Nature, 1999, 397(6715):116.
- [21] Rauschecker JP. Compensatory plasticity and sensory substitution in the cerebral cortex[J]. Trends Neurosci, 1995, 18(1):36—43.
- [22] Cohen LG, Celnik P, Pascual-Leone A, et al. Functional relevance of cross-modal plasticity in blind humans[J]. Nature, 1997, 389(6647):180—183.
- [23] Matthew P Walker, Robert Stickgold. Sleep, Memory and Plasticity [J]. Annual Review of Psychology, 2006, 57(9):139—143.
- [24] Robert A. Novelly. The debt of Neuropsychology to the epilepsies[J]. American Psychologist, 1992, 47(9):1126.
- [25] Vicki A. Anderson, Cathy Catroppa. Understanding predictors of functional recovery and outcome 30 months following early childhood head injury[J]. Neuropsychology, 2006, 20(1): 42—57.

· 综述 ·

运动对细胞因子动力学的影响及其机制探讨

于 洋¹ 杨贤罡¹ 崔荣荣¹

1983年 Cannon JG和 Kluger MJ^[1]首次报道从受试者运动后获取的血浆注射入鼠腹腔, 导致其直肠温度升高, 提示运动诱发细胞因子反应。已证实大强度运动不仅导致致热反应, 还引起中性粒细胞和单核细胞的激活及功能的增强, 从而抑制细胞免疫导致传染性增加。细胞因子作为这种现象的调节因素被释放进入外周循环已成为目前关注的焦点。在全民健身和竞技运动领域, 关注免疫与健康, 预防过度训练所引发的运动性免疫抑制, 探讨细胞因子动力学对运动的反应及其机制具有十分重要的理论意义和实践价值。本文就运动与细胞因子动力学的最新研究现状作一综述, 以期促进该领域的进一步研究。

1 运动对细胞因子动力学的影响

细胞因子是由免疫细胞和某些非免疫细胞经刺激而合成、分泌的一类生物活性物质。主要介导和调节免疫应答, 刺激造血功能并参与组织修复等。目前研究较多的主要有促炎性细胞因子: 白细胞介素-1(interleukin-1, IL-1), 白细胞介素-2(IL-2), 干扰素- γ (interferon- γ , IFN- γ)和肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α); 多效能炎性细胞因子: 白细胞介素-6(IL-6)和抗炎性细胞因子: 白细胞介素-4(IL-4)和白细胞介素-10(IL-10)。

1.1 运动对促炎性细胞因子的影响

IL-1在体内诱导发热和急性期反应、刺激中性粒细胞产生。TNF- α 强力促进炎症, 调节细胞的增生和分化, 杀伤转化细胞。IFN- γ 刺激T细胞、B细胞、巨噬细胞和NK细胞的生长和分化, 上调抗原提呈细胞MHC分子的表达, 促进Th1细胞的分化, 抗病毒。

尽管一直认为TNF- α 和IL-1是急性期反应的主要诱发因子, 目前大量的研究已表明这两种细胞因子的外周循环

浓度运动后无变化或变化很小, 出现延迟性增加。一些研究在运动后检测不到TNF- α , 另外一些报道运动后TNF- α 浓度升高^[2-3]。采用RT-PCR法测定7名男性受试者进行最大跑台运动应激实验后外周末梢血中直系TNF- α 的基因表达水平显著下降^[4], 这与以前在血清水平或离体实验中观察到的结果相反。8周步行锻炼使口服普伐他汀药物期的血脂异常患者运动后血清IL-1、TNF- α 水平显著降低^[5]。持续8周, 3天/周, 自愿车轮跑运动使7周龄BALB/c系鼠运动后腹腔巨噬细胞由脂多糖(LPS)诱导的IL-1产生和脾淋巴细胞由刀豆蛋白A(Con A)诱导的IL-2产生均显著高于安静对照组^[6]。适度运动升高感染单纯性疱疹病毒(HSV-1)的老年鼠HSV-1特异性Th1细胞因子IL-2的水平^[7]。但也有报道运动后IL-1水平没有变化^[4]或降低^[8]。

大量报道显示不同强度运动后IFN- γ 增加^[9-11]。适度运动增加感染HSV-1的老年鼠中HSV-1特异性Th1细胞因子IFN- γ 的水平^[7]。受过良好训练的划船运动员进行大强度运动后由抗CD2/抗CD28单克隆抗体刺激的IFN- γ 分泌物显著上升^[12]。不同负荷训练均上调IFN- γ mRNA的表达, 存在不一致的原因可能在于IFN- γ 的分泌除了在翻译水平调节外, 可能还有其他水平或途径的调节^[9]。也有报道运动后IFN- γ 水平没有变化^[4, 13]或降低^[8]。

1.2 运动对IL-6的影响

IL-6主要调节T细胞和B细胞的功能, 诱导急性期反应。尽管早期研究一直认为IL-1是运动导致血浆活性改变的原因, 但可能存在其他未检测到的细胞因子^[1]。当时的检测

1 沈阳体育学院, 110102

作者简介: 于洋, 女, 教授

收稿日期: 2007-01-30