

# 脊髓损伤大鼠运动训练方式的研究进展

丁晓晶<sup>1</sup> 王红星<sup>1</sup> 王彤<sup>1,2</sup>

脊髓损伤 (spinal cord injury, SCI) 是造成残疾的重要原因,改善和促进运动功能恢复是 SCI 患者康复治疗的首要目标。虽然大量动物实验和临床研究表明不同运动训练方式均能有效促进 SCI 后运动功能恢复,有研究对目前临床上常用的几种步行训练方式进行的 Meta 分析<sup>[1]</sup>,指出减重步行训练、功能性电刺激等疗效比较肯定,但对其明确的生物学效应及机制尚不清楚。采用脊髓损伤实验动物研究运动训练的生物学效应及机制成为脊髓损伤研究的重要手段和内容。大鼠是制作脊髓损伤模型及运动训练的理想动物。由于动物实验研究中所采用的运动训练方式众多,因此采用何种运动训练方式最为理想,成为实验研究的关键所在。本文对当前脊髓损伤大鼠实验研究中所采用的运动训练方式进行综述和分析,为脊髓损伤动物实验的运动训练方案的选择和制定提供参考。

## 1 重量支撑平板运动 (body-weight support treadmill training, BWSTT)

这种方法目前已经被广泛地应用于脊髓损伤动物的运动训练研究中。早期主要是应用于完全性 SCI 的动物模型中,如 1986 年 Lovely 等就开始猫的平板减重步行训练<sup>[2]</sup>。而近期关于减重平板对不完全性 SCI 动物运动功能恢复的研究越来越多。从临床研究到动物实验,这种方法对 SCI 患者运动功能恢复的促进作用已毋庸置疑。

实验方法:损伤前 3 天进行适应性训练,损伤后应早期开始运动训练。把大鼠放在运动平板上,用橡胶带子通过身上穿的马甲连接到减重装置系统<sup>[3]</sup>。大鼠的四肢可以自由活动,一般使大鼠上肢悬空进行双足步行训练。减重量一般为体重的 85%,即 85% 的动物体重由减重装置支持,动物的后肢承受 15% 的体重。减重量可根据训练情况进行调整(80%—95%)<sup>[4]</sup>。John Cha 等<sup>[5]</sup>比较了 5 个不同减重水平:55%、65%、75%、85% 和 95%,结果显示减重越多,步行数目越少。

常用运动方案:每天训练 3 组,每组 10min,间歇 5min,共 30min,每周训练 5 天。训练时平板的速度一般设为 5.8cm/s<sup>[6-7]</sup>,Chad Heng 等<sup>[4]</sup>用的是 8cm/s。John Cha 等<sup>[5]</sup>比较了 8cm/s 和 14cm/s 两种平板速度,结果显示速度越快,步行

数目越多。他们还比较了每组训练量是 1000 步和每组 100 步的差别,结果显示步行质量和步行频率并无差别。但运动量可能影响步行的空间和时间特性,大的运动量可提高步行周期和持续时间,还可以提高对承重和速度相关性刺激的反应。训练时程的安排可根据具体实验方案调整,一般 8—12 周。有实验表明<sup>[8]</sup>,早期进行运动训练效果较好(不同损伤模型早期训练的时间略有不同,一般在损伤后 3—7 天开始),运动功能恢复可在第 2 周出现,第 4 周达到最大,第 7—12 周趋于稳定。受伤后第一个月是运动功能恢复的时间窗<sup>[9]</sup>,而延迟运动训练可降低运动训练效果<sup>[9]</sup>。

重量支撑平板训练可以模拟人类的步行方式,对研究 SCI 后患者步行功能的恢复有很大帮助。这种方法不仅可以用于步行训练,还可以用于站立训练(单足站立或双足站立)的研究<sup>[9]</sup>,改善 SCI 后下肢的负重能力。还有实验表明<sup>[10]</sup>,重量支撑平板步行训练与游泳和站立训练相比,可以明显改善痛觉过敏现象,重建正常感觉。但这种步行训练方法不是啮齿类动物自然的运动模式,可能会对实验结果产生一些影响<sup>[4]</sup>。另外,训练中可能出现运动的不连续,软瘫期需要手法帮助。当动物在训练中停下来时,有时需要电刺激或者借助痛觉和触觉的刺激来迫使动物继续完成训练<sup>[3]</sup>。这种刺激可能会使动物产生应激。另外需注意的是,训练中要保持大鼠双足的整个脚底都能踏在平板上,这样才能产生有效的步行。目前关于训练的减重量,平板速度的控制,每日的训练量等参数设置还在进一步的研究中,旨在寻求一种最佳的运动方案。

## 2 游泳训练

游泳也是一种常用的 SCI 动物的运动训练方式。水的浮力提供一种天然的体重支撑作用,不像平板运动,需要借助专门的减重系统。游泳训练所需设备比较简单。Smith 等<sup>[11]</sup>采用一个长 60 英寸,宽 7 英寸,高 12 英寸的游泳池,水深 8 英寸,可提供约 48 英寸的游泳距离,水温保持在 27—30℃。

训练方案<sup>[11]</sup>:损伤前一周进行适应性训练,连续 5 天,每天 10min。损伤后约一周开始训练,每组 4min,每天早上 3 组,下午 3 组,每天训练共 24min。训练中注意观察大鼠的尾巴有没有接触池底,不要让尾巴产生代偿支撑作用而影响运

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2010.06.026

1 南京医科大学第一附属医院(江苏省人民医院)康复医学科,210029; 2 通讯作者

作者简介:丁晓晶,女,硕士研究生; 收稿日期:2009-05-28

动训练效果。Smith 等<sup>[11]</sup>同时研究了皮肤反馈对运动训练的影响,他们在池底安装几排不锈钢的离心管(15ml 大小),一行 8 个管子,间隔 12mm,每行间隔 10mm。当大鼠的下肢接触管顶时可促使下肢收缩。实验表明,游泳中的皮肤反馈对水中和地面上的运动能力都有加强作用。

啮齿类动物是天生的游泳好手,对游泳训练的适应很快<sup>[12]</sup>。在水中也可以产生下肢类似步行的运动,而且与地面上步行的恢复时程相同,与步行训练具有相似性。游泳作为一种康复措施,可以产生较多的步数和较高的步行频率,可以使中枢发生器通路产生更多数量的步行周期<sup>[13]</sup>。游泳对 SCI 后痛觉异常也有一定的缓解作用<sup>[10]</sup>。但在大鼠的游泳训练中,呼吸道感染的发生率较高<sup>[12]</sup>。训练结束后需要尽快弄干大鼠身上的毛(用毛巾擦干,放进特制干燥箱或者用红外线灯烤干)。同时要注意每次训练时都要换干净的水,并保持水温基本恒定(27—30℃)。

### 3 下肢辅助机器装置

这是近几年出现的一种新的运动训练模式,它是在重量支撑平板运动的基础上加上一双机器臂,一端连于大鼠的踝部,另一端与一个计算机系统相连。这种装置不仅可以量化减重量<sup>[14]</sup>,细化减重支持的步态分析<sup>[14]</sup>,测试出脊髓运动控制中心对下肢承重微小变化的反应调节能力<sup>[14]</sup>,还可以用于训练和控制大鼠的步行<sup>[15]</sup>,同时可以记录踝部的水平和垂直方向的运动轨迹及运动速度等一系列步态分析的参数,便于进行运动学分析<sup>[17]</sup>。这是一种较为客观的、可以量化的运动训练技术。

运动方案与减重平板运动基本相同:平板速度 8cm/s,减重 85%,每天训练 15—20min,每周训练 5 次。有研究表明<sup>[18—19]</sup>在运动前 15min 加用药物 quipazine(喹哌嗪,0.5mg/kg,腹腔注射)可以加强运动恢复的效果。

许多研究表明机器辅助装置在训练和测试步行功能方面是一种有效的方法,对运动功能的评估也很有帮助<sup>[20]</sup>。通过机器臂的控制,可以减少摆动相中的拖步;通过整体调节髋与腿的协调,增加髋部的伸展来促进摆动相的启动<sup>[20]</sup>,恢复踝关节的摆动轨迹,产生更多的步行,对运动学分析有益;还可评估感觉信息传入的质量和数量,研究感觉传入对步行的影响。

但早期认为这种机器辅助运动是一种被动的活动,这种机器控制的相对固定、重复的运动模式会引起感觉系统的敏感性下降,以致最后可能会导致“习得性废用”的出现<sup>[18—19]</sup>。

近年来认为正常运动模式的重新获得有赖于一定范围内运动错误的纠正。运动训练中的自我纠正能力对于形成有效的独立的步行有着至关重要的作用。因此最新的机器辅助研究<sup>[18—19]</sup>提供一种“需要时辅助”(assist-as-needed)运动模式,这种机器控制模式是在一定范围的运动轨迹窗内的控

制,即:运动范围在这个轨迹窗内不予控制,超出这个范围才给与控制。这种负反馈辅助作用相当于一个有经验的治疗师的辅助作用,可以避免“习得性废用”的出现。

### 4 自发性跑转笼(voluntary wheel running)

把动物放在一个带有跑转轮的聚乙烯笼子(长 30cm,宽 40cm,高 47cm)里,转轮一般直径 37cm,宽 7cm<sup>[21]</sup>(F.Gomez-Pinilla 等<sup>[22]</sup>采用的规格是:聚乙烯笼子长 30cm、宽 40cm、高 20cm,转轮直径 31.8cm,宽 10cm),并营造一个良好的环境,让动物自由活动,来研究 SCI 动物的运动功能恢复情况。这是一种主动运动,无需外界的刺激。

研究表明这种运动方式可以促进神经元的轴突再生<sup>[23]</sup>,诱导海马的神经元再生<sup>[24]</sup>,促进 BDNF 生成增多<sup>[22]</sup>,对动物的心理健康有益<sup>[25]</sup>,可以减轻 SCI 后年龄相关性缺陷<sup>[26]</sup>,还可促进血清素纤维的生长<sup>[24]</sup>。但这种运动模式难以进行较大强度的运动,训练的组数、次数及间歇时间等参数不易控制,不能得到较客观的量化指标。

### 5 其他训练方法

电刺激肌肉收缩<sup>[22]</sup>,包括离体电刺激收缩和在体电刺激收缩。多采用在体电刺激收缩,将电极置入肌肉内,一般在麻醉状态下电刺激动物,产生在体肌肉收缩。可以使肌纤维全部募集,产生较强的运动收缩能力。此方法所需设备简单,实验条件易于控制,运动强度便于量化。但不足之处是,实验中使动物固定及使用麻醉剂,可能产生应激,影响动物的生理功能,尤其是内分泌系统。

还有实验<sup>[26]</sup>让脊髓损伤的大鼠爬水平的梯子。梯子共 1m 长,测试区有 0.8m 长,梯子有 10 根横梁,每根直径 1cm,间隔 3—8cm(间隔可以随时调整,防止实验动物习惯化)。让实验大鼠在梯子上行走,记录其脚掌踩空的次数。用这种方法可以锻炼动物的精确步行和协调能力。

### 6 小结

综上所述,每种运动训练方法都有各自的优点和不足之处(见表 1),研究者要根据实验目的,选择合适的运动训练方式,这对整个实验研究的顺利完成至关重要。至于哪种运动训练方式最好以及每种方式的运动方案,还需进一步的研究。目前还有很多研究已经倾向于多种训练方式的联合应用<sup>[27—28]</sup>,以达到更好的促进运动功能恢复的效果,如运动网络的研究、重量支撑平板步行训练与硬膜外电刺激和药物喹哌嗪(quipazine)的联合应用等。

### 参考文献

- [1] 张纛,纪树荣,彭晓霞,等.慢性脊髓损伤患者步行训练有效性的 Meta 分析[J].中国康复医学杂志,2009,24(2):153—157.
- [2] Lovely RG, Gregor RJ, Roy RR, et al. Effects of training on the

表1 几种训练方式的比较

训练项目	目的	优点	不足
重量支撑平板运动	站立训练、步行训练	模拟人类的步行方式,改善下肢的负重能力,可以明显改善痛觉过敏现象。	不是啮齿类动物的自然运动方式,需要特殊减重装置,运动不连续时需要手法帮助或刺激。
游泳训练	步行训练	啮齿类动物对游泳训练适应快,水的浮力是一种天然的体重支撑,不需要特殊装置,对痛觉过敏有一定改善作用。	呼吸道感染的发生率较高,每次训练完需要尽快弄干动物身上的毛。
下肢机器辅助训练	步行训练	较客观,可以量化,可以获得很多参数,便于进行运动学分析,可以较好地用于评估、训练和运动控制。	所需装置较复杂,还要避免“习得性废用”的出现。
自发性跑转笼	自然步态恢复	是一种主动运动,不需要外界任何刺激,装置较简单,容易操作。	难以进行较大强度的训练,运动训练参数不易控制,不能得到较客观的量化指标。
电刺激肌肉收缩	肌力训练	方法简单,实验条件便于控制,运动强度便于量化。	需要固定动物和使用麻醉剂,可能产生应激,影响动物的生理状态。
爬水平梯子	步行训练	训练精确步行和协调能力,方法和设备简单。	不适用于损伤较重及损伤早期的训练。

recovery of full-weight-bearing stepping in the adult spinal cat [J]. *Exp Neurol*, 1986, 92(2): 421—435.

[3] Multon S, Franzen R, Poirrier AL, et al. The effect of treadmill training on motor recovery after a partial spinal cord compression-injury in the adult rat [J]. *Journal of Neurotrauma*, 2003, 20(8): 699—706.

[4] Heng C, de Leon RD. Treadmill training enhances the recovery of normal stepping patterns in spinal cord contused rats [J]. *Experimental Neurology*, 2009, 216(1): 139—147.

[5] Cha J, Heng C, Reinkensmeyer DJ, et al. Locomotor ability in spinal rats is dependent on the amount of activity imposed on the hindlimbs during treadmill training [J]. *Journal of Neurotrauma*, 2007, 24(6): 1000—1012.

[6] Edgerton VR, Duke J, Johnson LA, et al. Effects of treadmill exercises on hind muscles of the spinal cat, in: *Spinal Cord Reconstruction* [M]. C.C. Kao, R.P. Bunge, and P.J. Reier (eds). New York: Raven Press, 1983. 435—443.

[7] Fouad K, Metz GA, Merkle D, et al. Treadmill training in incomplete spinal cord injured rats [J]. *Behav Brain Res*, 2000, 115(1): 107—113.

[8] Norrie BA, Nevett-Duchcherer JM, Gorassini MA. Reduced functional recovery by delaying motor training after spinal cord injury [J]. *J Neurophysiol*, 2005, 94: 255—264.

[9] Bigbee AJ, Crown ED, Ferguson, et al. Two chronic motor training paradigms differentially influence acute instrumental learning in spinally transected rats [J]. *Behav Brain Res*, 2007, 180(1): 95—101.

[10] Hutchinson KJ, Gomez-Pinilla F, Crowe MJ, et al. Three exercise paradigms differentially improve sensory recovery after spinal cord contusion in rats [J]. *Brain*, 2004, 127 (Pt 6): 1403—1414.

[11] Smith RR, Shum-Siu A, Baltzley R, et al. Effects of swimming on functional recovery after incomplete spinal cord injury in rats [J]. *Journal of Neurotrauma*, 2006, 23(6): 908—919.

[12] 李俊平, 徐玉明, 王瑞元. 常用动物运动模型的方式与发展 [J]. *北京体育大学学报*, 2006(12): 1669—1671.

[13] Nessler JA, Reinkensmeyer DJ, Sharp K, et al. Robotic assessment of locomotor recovery in spinal contused rats [J]. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*, 2004, 4: 2687—2690.

[14] de Leon RD, Kubasak MD, Phelps PE, et al. Using robotics to teach the spinal cord to walk [J]. *Brian Res Rev*, 2002, 40: 267—273.

[15] Timoszyk WK, Merlo M, de Leon RD, et al. Second generation robotic systems for study rodent locomotion following spinal cord injury. In 24th Annual IEEE Joint EMBS/BMES, 2002b.p. 2358—2359.

[16] Edgerton VR, Leon RD, Harkema SJ, et al. Retraining the injured spinal cord [J]. *J Physiol*, 2001, 553 (Pt 1): 15—22.

[17] Nessler JA, De Leon RD, Sharp K, et al. Robotic gait analysis of bipedal treadmill stepping by spinal contused rats: characterization of intrinsic recovery and comparison with BBB [J]. *Journal of Neurotrauma*, 2006, 23(6): 882—896.

[18] Cai LL, Fong AJ, Otoshi CK, et al. Implications of assist-as-needed robotic step training after a complete spinal cord injury on intrinsic strategies of motor learning [J]. *The Journal of Neuroscience*, 2006, 26(41): 10564—10568.

[19] Edgerton VR, Roy RR. Robotic training and spinal cord plasticity [J]. *Brain Res Bull*, 2009, 78(1): 4—12.

[20] Nessler JA, Minakata K, Sharp K, et al. Robot-assisted hindlimb extension increases the probability of swing initiation during treadmill walking by spinal cord contused rats [J]. *Journal of Neuroscience Methods*, 2007, 159(1): 66—77.

[21] Van Meeteren NL, Eqqers R, Lankhorst AJ, et al. Locomotor recovery after spinal cord contusion injury in rats is improved by spontaneous exercise [J]. *Journal of Neurotrauma*, 2003, 20(10): 1029—1037.

[22] Gomez-Pinilla F, Ying Z, Roy RR, et al. Voluntary exercise induces a BDNF-mediated mechanism that promotes neuroplasticity [J]. *J Neurophysiol*, 2002, 88(5): 2187—2195.

[23] Molteni R, Zheng JQ, Ying Z, et al. Voluntary exercise increases axonal regeneration from sensory neurons [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2004, 101: 8473—8478.

[24] Engesser-Cesar C, Ichiyama RM, Nefas AL, et al. Wheel running following spinal cord injury improves locomotor recovery and stimulates serotonergic fiber growth [J]. *European Journal of Neuroscience*, 2007, 25(7): 1931—1939.

[25] Duman CH, Schlesinger L, Russell DS, et al. Voluntary exercise produces antidepressant and anxiolytic behavioral effects in mice [J]. *Brain Res*, 2008, 1199: 148—158.

[26] Siegenthaler MM, Berchtold NC, Cotman CW, et al. Voluntary running attenuates age-related deficits following SCI [J]. *Exp Neurol*, 2008, 210(1): 207—216.

[27] Edgerton VR, Courtine G, Gerasimenko YP, et al. Training locomotor networks [J]. *Brain Res Rev*, 2008, 57(1): 241—254.

[28] Ichiyama RM, Courtine G, Gerasimenko YP, et al. Step training reinforces specific spinal locomotor circuitry in adult spinal rats [J]. *J Neuroscience*, 2008, 28(29): 7370—7375.