

· 综述 ·

脑卒中运动功能障碍康复的新进展

王文清¹ 杨晓莲¹ 姜贵云¹ 鞠智卿¹

资料表明,脑卒中大约有 85% 患者伴有上肢功能缺损^[1], 他们中的 55%—75% 患者在发病后 3—6 个月仍伴有上肢功能障碍^[2-3], 严重威胁人类的健康和生存质量, 给社会和家庭带来沉重的负担。随着康复医学的迅速发展, 脑卒中康复已成为康复医学研究的重点之一。本文简述近年来脑卒中后瘫痪肢体康复治疗的新进展, 以及对未来脑卒中康复发展方向的展望。

1 中医意念疗法

意念疗法在我国传统医学中具有悠久历史。意念可以调节人体内的生物电, 使之和谐均衡。意念导引能够增强前额脑电活动, 改变左前后优势脑轴的观念对比, 并出现特征谐振频率的变化。而入静意念可使各脑区脑电活动的 α_2 波功率、部分脑区 α_1 波功率显著增加。对于脑卒中的恢复机制主要是脑水肿的恢复、远隔神经功能抑制的恢复、半暗带血液循环的恢复。由于意念能使 α_2 波、 α_1 波功率增加, 所以能够促进神经细胞的恢复。意念可促使某些神经肽的分泌, 从而影响心理生理变化。有研究提示意念调息功法通过特定信息的介导影响皮质—下丘脑—腺垂体—靶腺的活动从而调节或抑制人体的神经生化—内分泌激素的活动, 进而调控人体生命活动。杨远滨等^[4]把大脑功能重组的观点与中医“形神统一”的整体观有机的结合起来。

2 “运动想象”疗法

“运动想象”疗法是近几年脑卒中康复的一种新方法。Yoo 等^[5]用单病例研究方法, 观察了“运动想象”对 3 例脑卒中偏瘫患者描线训练效果的影响, 结果显示“运动想象”明显改善患者描线的准确性。Malouin 等^[6]观察了“运动想象”对 12 例脑卒中患者和 14 个年龄、性别相匹配的正常人下肢负重能力训练的影响, 发现想象与实际训练相结合可明显提高被训练者的下肢负重能力, 提示“运动想象”的效果与保持工作记忆的能力有关。Crosbie 等^[7]采用单病例研究方法, 对 14 例发病 10—176 天且一直进行常规康复训练的脑卒中患者进行了研究, 在仍进行常规康复训练的同时, 增加伸手抓握物品这一“运动想象”任务, 有 10 例患者完成了整个观察过程, 9 例上肢运动指数积分明显改善, 提示“运动想象”疗法有助于改善患者的上肢功能。贾子善等^[8]认为尽管“运动想象”疗法还存在适应证选择、指导语的规范等尚需解决的问题, 但本疗法极有可能成为一种很有前途的治疗方法。

3 强制性运动疗法

3.1 概念

强制性运动疗法^[9](constraint induced movement therapy, CIMIT), 是 Edward Taub 教授和其同事经过数年研究, 由美国 Alabama 大学神经科学研究人员通过动物实验而发展起来的

治疗上神经元损伤的一种训练方法。

3.2 方法

CIMIT 是在生活环境中限制脑卒中患者使用健侧上肢, 强制性反复使用患侧上肢。具体方法包括两方面: 限制健侧使用, 用休息位夹板或吊带将健侧上肢固定, 每天在清醒时的固定时间不少于 90%, 持续 2 周。强制使用患侧, 每天 6h, 每周 5 次, 持续 2 周。共 10 天的治疗。经典的 CIMIT 强调的是限制患者健侧肢体的运动, 强制患者使用患侧肢体完成日常功能活动。Page 等^[10]对一些恢复后期偏瘫患者进行了改良的 CIMIT。他们把 17 例患者分为三组, 使用评定量表: Fugl-Meyer 运动功能量表(FMA), 上肢运动功能评测量表(ARA), 运动活跃性日志(MAL)。结果: 改良 CIMIT 组 FMA 和 ARA 得分明显高于其他两组, 在 MAL 得分上与其他两组比较有统计学意义。这说明, 改良 CIMIT 对于恢复后期偏瘫患者的上肢恢复是有效的。CIMIT 较之传统的神经发育疗法 (neuro development treatment, NDT) 显示出了诸多的先进性。从理论方面来说, CIMIT 采用了“脑的可塑性”和“大脑功能重组”理论, 刘霖等^[11]经过诸多的实验研究说明, 在恢复后期偏瘫患者的上肢康复中, CIMIT 较传统的 NDT 技术更为有效。

3.3 机制

CIMIT 的基础性研究源自早年对灵长类动物的研究。在 1971、1974 年 Glassman 做了灵长类运动皮质损毁后运动功能恢复的实验, 那时他就已经发展了中枢神经系统的可塑性。1998 年德国 Jena 大学的 Liepert, Miltner, Bauder 等研究了卒中患者 CIMIT 前后的运动皮质重组情况。他们应用经颅磁刺激(transcranial magnetic stimulation, TMS) 和运动诱发电位(motor evoked potential, MEP) 测量患者治疗前后运动区的变化。最后发现, 在损伤灶周围, 运动功能区发生了重塑现象。即使是恢复后期患者, 其运动区也可在治疗后扩大。以后, 又有多项研究证明 CIMIT 可以让脑卒中患者的大脑功能重组。在 2001 年 Levy 等使用 fMRI 观察恢复后期卒中患者进行 CIMIT 治疗前后皮质重组情况^[12]证明了 CIMIT 理论基础来自于行为心理学和神经科学的研究成果——“习得性废用(learned-nonuse)”的形成及其矫正过程。

3.4 研究现状

CIMIT 是近年来引人注目的针对脑卒中后上肢功能障碍的一种新的康复训练技术, 随机对照实验结果表明接受 CIMIT 的患者在上肢运动功能改善方面显著优于接受常规训练的患者^[13-15]我们在国内也研究初步证实了 CIMIT 的有效性。CIMIT 分别在脑卒中的慢性期^[16]、亚急性期^[17]急性期^[18]都取得了很大进展。

1 河北承德医学院附属医院康复医学科, 承德市, 067000

作者简介: 王文清, 男, 主治医师

收稿日期: 2006-04-03

3.5 存在问题

从治疗技术角度来讲,CIMT大多应用于慢性期者的上肢功能恢复(虽然有一些新进展,但从文章数量来看,明显不够),而对于急性期患者,研究仍然不够。其次,从具体治疗来说,CIMT过度强调了患侧上肢的单独运动,而忽视了双上肢的协同配合运动;在Page等^[19]2002年的一份调查报告里,68%的被调查患者(共208例)对CIMT并不感兴趣,尤其不喜欢强制性练习方式和配戴限制性装置。这个结论和很多研究中“患者良好的依从性”有了明显的冲突。这也提示我们,CIMT的方法需要进一步改善。

4 常规康复治疗结合神经肌肉电刺激

脑卒中患者常规康复治疗手法主要以Bobath手法为主,主动的功能训练诱发来自皮肤、关节处深、浅感受器的信息传入,以促进大脑皮质功能的重组,最终可促进运动功能的重新恢复。吴毅等^[20]在常规康复治疗的基础上结合神经肌肉电刺激对40例脑卒中患者进行治疗前后的比较,观察其对患者认知功能和日常生活能力的疗效影响。结果:40例脑卒中患者经过8周的治疗,治疗前后相比,脑卒中患者MMES评定差异有显著性意义, $P<0.05$ 。Barthel指数评定治疗前后相比差异有非常显著性意义, $P<0.01$ 。

5 物理疗法与现代科学技术相结合

现代科学技术的迅速发展必将带动康复医学的进步,脑卒中肢体功能恢复的一个重要理论和治疗原则是患侧高级中枢的功能重组,即脑的可塑性现象。刘桂芬等^[24]认为,电刺激对失神经支配肌肉的影响,不论是局部应用还是全身应用,不管电流类型、脉冲频率、波幅、疗程长短如何,均具有延缓肌萎缩、恢复功能的作用。干细胞移植使中枢神经组织再生成为可能,从而直接完成神经系统功能重建,而不是已有的神经与肌肉的代偿作用机制。满勇等^[25]报告神经节苷脂能够维持神经干细胞的原始神经状态,促进神经干细胞的增殖,从而能够修复中枢神经系统神经元的损伤。

6 小结

由于脑卒中患者不但表现肢体运动功能的障碍,还表现有言语、认知、日常生活活动能力等多方面的功能障碍。因此,对脑卒中患者的康复治疗应采取以神经肌肉促进技术为主结合物理治疗的综合康复方法,才能获得满意效果^[23-24]。20世纪90年代初,在“脑的十年”(1991—2000)中神经科学取得了巨大的进展。其中以强制性使用运动疗法发展最快、疗效最为明显。大量的、重复的和密集的练习乃是CIMT重要的治疗策略与原则。行为再塑的技巧训练是CIMT练习的核心内容,与常规的作业治疗内容有所不同,CIMT根据每个患者的动作能力和日常生活能力情况来制定个体化的行为再塑计划,这些计划中执行的活动大多是日常生活中常用到的动作,有时需将这些活动分成许多较小的动作来完成,让患者重复练习这些小的动作,而且CIMT关注的重点是患者是否能将治疗的效果转移到真实生活的情境中。CIMT的治疗机制目前仍不清楚,可能与大脑皮质功能重组有关^[25-26]但是

CIMT认可度和疗效方面极存在着争议^[24],应进一步加强对CIMT研究。与神经发育疗法或其他传统的治疗脑卒中患者的运动疗法不同,“强制性使用”运动疗法是从动物实验到临床应用,具有可靠的神经科学基础。是以功能性为导向,以指向性任务为原则,以密集形训练为基础的一种新兴方法。因此,有可能成为21世纪脑卒中康复治疗体系中的一枝新秀。

参考文献

- [1] Brokes JG,Lankhorst JG,Rumping K,et al.The long-term outcome arm function after stroke: results of a follow-up study[J]. Disabil Rehabil, 1999, 21(8):357—364.
- [2] Kwakkel G,W agenaar RC,Twisk JW, et al.Intensity of leg and arm training after primary middle-cerebral-aretry stroke:a randomized trial[J].Lancet,1999,354(9174):191—196.
- [3] Wilkinson PR,Wolfe CD,Warburton FG,et al.A long-term follow-up of stroke patients[J].Stroke,1997, 28(3): 507—512.
- [4] 杨远滨,王芎斌.中医意念与康复的运动想象疗法的比较[J].中国康复医学杂志,2005,20(10):761—762.
- [5] Yoo E,Park E, Chung B.Mental practice effect on line-tracing accuracy in persons with hemiparetic stroke:a preliminary study [J].Arch Phys Med Rehabil,2001,82(9):1213—1218.
- [6] Malouin F,Belleville S,Richards CL,et al.Working memory and mental practice outcomes after stroke [J].Arch Phys Med Rehabil,2004,85(2):177—183.
- [7] Crosbie JH,McDonough SM,Gilmore DH,et al.The adjunctive role of mental practice in the rehabilitation of the upper limb after hemiplegic stroke: a pilot study [J].Clin Rehabil,2004,18: 60—68.
- [8] 贾子善.“运动想象”疗法在脑卒中康复中的应用[J].中国康复医学杂志,2004,19(11):867—868.
- [9] Taub E,Uswatte G,Pidikiti R.Constraint-induced movement therapy: a new family of techniques with broad application to physical rehabilitation—a clinical review [J]. Rehabil Res Dev, 1999, 36(3):237—251.
- [10] Page SJ,Sisto S,Levine P,McGrath RE.Efficacy of modified constraint-induced movement therapy in chronic stroke: a single-blinded randomized controlled trial [J].Arch Phys Med Rehabil,2004,85(1):14—18.
- [11] 刘霖.强制性运动疗法:基本理论和临床实践[J].中国康复医学杂志,2005,20(12):944.
- [12] Schaechter JD,Kraft E,Hilliard TS,et al.Motor recovery and cortical reorganization after constraint-induced movement therapy in stroke patients:a preliminary study [J]. Neurorehabil Neural Repair,2002,16(4):326—338.
- [13] Van Peppen RP,Kwakkel G,Wood-Dauphinee S,et al.The impact of physical therapy on functional outcomes after stroke. what's the evidence[J]. Clin Rehabil,2004,18(8):833—862.
- [14] Van der Lee JH.Constraint-induced movement therapy.Some thoughts about theories and evidence [J].J Rehabil Med,2003, [41 Suppl]:41—45.
- [15] Suputtitad A,Swanwela NC,Tumvitee S.Effectiveness of constraint-induced movement therapy in chronic stroke patients [J].J Med Assoc Thai,2004,87(12):1482—1490.
- [16] 毕胜.强制性使用运动疗法在脑卒中和脑外伤上肢康复中的应用[J].中国康复理论与实践,2003,9(3):144—145.
- [17] 瓮长水.强制性使用运动疗法在亚急性期和慢性期脑卒中患者中的效力[J].中国康复医学杂志,2005,20(11):806—809.
- [18] 郭雪云.早期强制性使用运动疗在急性脑卒中偏瘫肢体功能康复的研究[J].中国疗养医学,2004,13(1):14—15.
- [19] Page SJ, Levine P,Sisto S, Bond Q, et al. Stroke patients' and therapists' opinions of constraint-induced movement therapy[J].Clin Rehabil,2002,16(1):55—60.
- [20] 吴毅,安华,施桂珍,等.常规康复治疗结合神经肌肉电刺激对脑卒中患者的疗效观察 [J]. 中国康复医学杂志,2004,19(1): 25—27.
- [21] 刘桂芬,周志贤.不同组合模式神经肌肉电刺激促进瘫痪上肢功能恢复的效果[J].中国临床康复,2004,8(22):4424—4425.
- [22] 满勇,李红伟,杨波,等.不同剂量神经节苷脂对神经干细胞增殖和分化的影响[J].中国临床康复,2004,8(22):4635.

- [23] 兰月,黄东峰,丘卫红,等.影响脑卒中患者生活质量的相关因素分析[J].中国临床康复,2003,7(31):4248.
- [24] 张雯,吴卫青,杨蓉,等.早期康复介入改善老年脑卒中患者日常生活能力的1年随访[J].中国临床康复,2003,7(16):2357.
- [25] Kim YH,Park JW,Ko MH,et al.Plastic changes of motor network after constraint-induced movement therapy[J].Yonser Med J,2004,45(2):241—246.
- [26] 毕胜,马林,瓮长水.动态功能性磁共振成像在强制性使用运动疗法治疗脑卒中上肢偏瘫的初步研究[J].中国康复医学杂志,2003,18(12):719—723.

·综述·

Ghrelin 临床生物学功能

史守纪¹ 申毓军²

1999年由Kojima等^[1]发现的生长激素促分泌素受体的内源性配体 Ghrelin,与其受体结合后可产生广泛的生物学效应,在具有促生长激素(growth hormone,GH)分泌作用的同时,又具有增强食欲,增加体重,维持能量正平衡的调节能量代谢的作用。近年来发现其还有多种生物学作用,如:调节血糖水平,增强心脏功能,降低血压,影响生殖和行为等。现将 Ghrelin 的最新研究进展及其与临床的关系综述如下。

1 Ghrelin 的分子生物学

人类 Ghrelin 基因位于3号染色体(3p25-26),包含四个外显子和三个内含子^[2]。Ghrelin 基因的5'端侧翼序列研究表明^[3],长达2000bp的上游序列存在多种转录因子的结合位点,包括 AP2,bHLH,PEA-3,Myb,NF-IL6,肝细胞核因子-5,NF-κB 及雌激素、糖皮质激素的反应元件。这段 cDNA 编码长117个氨基酸的蛋白质^[4],包括23个氨基酸的前导肽和一个94个氨基酸的 Ghrelin 前激素原。Ghrelin 前激素原包含一个28氨基酸的成熟 Ghrelin 和一个66个氨基酸的多肽。Ghrelin 前激素原再分解为28氨基酸的成熟 Ghrelin 多肽,其第三位丝氨酸残基有辛酰化基团,为其生物活性所必需^[4]。前激素原基因还可以通过选择性结合内含子产生第二个 GHS-R 的内源性配体 des Gln14 Ghrelin,即14位上少一个谷氨酰胺的27氨基酸的多肽,这两种形式由同一个基因,两个 mRNA 产生,并且对于刺激生长激素的分泌同样有效^[4]。

Ghrelin 的分子量为3314,其结构在不同种属间高度保守。人和大鼠的 Ghrelin 具有89%同源性,两者只有第11、12位两个氨基酸不同,人 Ghrelin 为精氨酸和缬氨酸,而大鼠是赖氨酸和丙氨酸。人类 Ghrelin 的分子结构与胃动素十分相似^[5]。在 Ghrelin 前激素原含有多态性位点,其中变化最频繁的是 Leu72Met,在高加索人群中 Met 的频率大概是8%;另一个是 Arg51Gln,在不同人群中,Gln 的频率是0.5%—2%^[6]。Leu72Met 多态性与早期肥胖和高体块指数相关^[7]。Arg51Gln 多态性体现在成熟 Ghrelin 的最后一个氨基酸,此氨基酸是内肽酶的作用位点。研究表明^[8],51Gln 与2型糖尿病相关,2型糖尿病患者51Gln 频率是正常人的3倍,并有高血压和低胰岛素生长因子(insulin-like growth factor,IGF-I)倾向。

2 Ghrelin 的合成与分布

Ghrelin 主要由胃合成。原位杂交方法显示,Ghrelin 的 mRNA 存在于胃底泌酸腺的颈部和底部^[9]。合成 Ghrelin 的细胞是 X/A 样细胞,简称为 Gr 细胞,这种细胞呈紧密型,与胃腔不连续,说明它们接受胃腔的物理刺激,基底部的化学刺激,或者两者均有。电子显微镜可见,Gr 细胞与毛细血管固有层联系紧密,显示了其内分泌细胞的特征^[9]。循环中的 Ghrelin 大部分来源于胃,健康人血浆 Ghrelin 浓度为(117±37.2)pmol/L^[9],胃分流术后患者血中 Ghrelin 下降65%—77%^[10]。新近的研究表明,胰腺存在 ε 细胞,专门分泌 Ghrelin^[11]。Ghrelin 属于脑肠肽,除了胃肠道外,在下丘脑、肠、肾、心脏、胎盘、卵巢、睾丸也有分泌。这些发现说明 Ghrelin 具有广泛的生理学作用。

3 Ghrelin 表达的调控

Ghrelin 表达受多种因素的调节。空腹时血浆 Ghrelin 水平显著升高,进餐后则显著下降,60—120min 时达到最低。高脂饮食时胃中 Ghrelin 水平升高。在肥胖者中血浆 Ghrelin 水平降低,随着体重恢复,Ghrelin 水平也逐渐恢复。在神经性厌食和恶病质患者中,血浆 Ghrelin 的水平显著增加,且神经性厌食患者进食后诱导血浆 Ghrelin 下降、缺失,其中机制可能为机体对长期摄食减少的一种适应^[12]。Prader Willi 综合征中,空腹 Ghrelin 的浓度增高,可能与其多食特征相关。Ghrelin 的水平在种族间存在差异,糖尿病的高发人群血浆 Ghrelin 浓度明显降低。Ghrelin 存在性别差异,一般为女性高于男性。

同时,Ghrelin 也受多种激素的调节。胰岛素和 Ghrelin 分泌呈负相关,不管血糖水平正常与否,高浓度胰岛素均能使血 Ghrelin 浓度下降15%—50%。2型糖尿病患者血浆 Ghrelin 水平下降,可能与高胰岛素血症相关。患者血 Ghrelin 水平升高,且餐后 Ghrelin 水平下降缺失,可能与胰岛素缺乏相关。在1型糖尿病患者接受餐前大剂量胰岛素的治疗组、基础胰岛素治疗组和正常对照组中,摄食后血浆 Ghrelin 的

1 无锡商业职业技术学院旅游管理系,无锡,214153

2 扬州大学运动人体科学系

作者简介:史守纪,男,硕士,助教

收稿日期:2006-03-14