

- androgen receptor in bone resorption [J]. Proc Natl Acad Sci USA,2003, 100(16):9416—9421.
- [6] Marcus R, Leary D, Schneider DL, et al. The contribution of testosterone to skeletal development and maintenance: lessons from the androgen insensitivity syndrome [J]. J Clin Endocrinol Metab,2000, 85(3):1032—1037.
- [7] Notelovitz M. Androgen effects on bone and muscle [J]. Fertil Steril, 2002,77(Suppl14):S34—S41.
- [8] Castelo-Branco C, Vicente JJ, Figueras F, et al. Comparative effects of estrogens plus androgens and tibolone on bone, lipid pattern and sexuality in postmenopausal women [J]. Maturitas, 2000, 34(2):161—168.
- [9] Huber DM, Bendixen AC, Pathrose P, et al. Androgens suppress osteoclast formation induced by RANKL and macrophage-colony stimulating factor [J]. Endocrinology, 2001, 142(9):3800—3808.
- [10] Kung AW. Androgen and bone mass in men[J]. Asian J Androl, 2003, 5(2):148—154.
- [11] Liegibel UM, Sommer U, Boercsoek I, et al. Androgen receptor isoforms AR-A and AR-B display functional differences in cultured human bone cells and genital skin fibroblasts [J]. Steroids,2003,68(14):1179—1187.
- [12] Velazquez E, Bellabarba AG. Testosterone replacement therapy [J]. Arch Androl, 1998,412:79—90.
- [13] Wolf OT, Preut R, Hellhammer DH, et al. Testosterone and cognition elderly men: a single testosterone-injection blocks the practice effect in verbal fluency, but has no effect on spatial or verbal memory[J]. Biol Psychiatry,2000,47(7):650—654.
- [14] Vanderschueren D, van Herck E, De Coster R, et al. Aromatization of androgens is important for skeletal maintenance of aged male rats[J]. Calcif Tissue Int, 1996,59:179—183.
- [15] Kousteni S, Bellido T, Plotkin LI, et al. Nongenotropic, sexnonspecific signaling through the estrogen ox androgen receptors: dissociation from transcriptional activity [J]. Cell, 2001, 104(5):719—730.
- [16] Vanderschueren HD, van Herck E, Suiker AM, et al. Bone and mineral metabolism in the androgen resistant(testicular feminized) male rat[J]. J Bone Miner Res,1993,8:801—809.
- [17] Higano CS. Side effects of androgen deprivation therapy: monitoring and minimizing toxicity [J]. Urology, 2003, 61 (Suppl 1):32—38.
- [18] Bermti A, Dogliotti L, Terrone C, et al. Changes in bone mineral density, lean body mass and fat content as measured by dual energy x-ray absorptiometry in patients with prostate cancer without apparent bone metastases given androgen deprivation therapy [J]. J Urol, 2002, 167(6):2361—2367.
- [19] Mizuno Y, Hosoi T, Inoue S, et al. Immunocytochemical identification of androgen receptor in mouse osteoclast like multinucleated cells[J]. Calcif Tissue Int,1994,54:325—326.
- [20] Chang C, Kokontis J, Liao S. Molecular cloning of human and rat complementary DNA encoding androgen receptor[J]. Science, 1988, 240(4850): 324—326.
- [21] Vanderschueren D, Van Herck E, De Coster R, et al. Aromatization of androgen is important for skeletal maintenance of aged male rats[J]. Calcif Tissue Int,1996,59:179—183.

·综述·

强迫运动疗法的研究进展

刘楠¹ 刘世文¹

脑卒中偏瘫经康复训练后,大多数患者的肢体功能可在不同程度上得到恢复。目前我们对恢复的机制尚未完全明了,但是对中枢神经系统功能重组的作用愈加关注。功能核磁(fMRI)、经颅磁刺激(transcranial magnetic stimulation, TMS)和正电子发射扫描(positron emission tomography, PET)使得对工作中的大脑进行无创性研究成为可能,对人脑的研究表明脑卒中后的大脑网络中发生了功能相关性的变化。正确认识这些脑功能的变化能为康复训练的恢复机制提供依据,并可使根据神经生理学原理,创立新的、有效的康复疗法成为可能。

据报道脑卒中后约有2/3的患者留有一侧上肢的功能障碍^[1],训练患侧上肢可大大改善患者的生存质量。以往的康复训练强调的是反复训练^[2~5]和双侧训练^[6~7]。而本文所介绍的强迫运动疗法(constraint-induced movement therapy, CIMT),是近年来国外提出的有别于以往的一种新疗法,主要着重于限制健肢同时对患侧上肢进行重塑训练。尽管该疗法已引入我国,但国外研究发展迅速,值得我们重视。

1 CIMT的起源

在19世纪70年代末和80年代初,Edward Taub等^[8]进行了动物实验研究,他们通过选择性锥体束离断术破坏了猴

子前肢的本体感觉。此步骤后,该动物立即停止使用瘫痪的肢体。然后通过固定健侧前肢3天以上,同时对患肢进行重塑训练可诱导出患肢的再利用。这项研究促成了人类CIMT康复疗法的研究应用。

2 CIMT的机制

研究认为,单侧瘫痪肢体的废用是一种习得性废用(learned-nouse)现象^[9]。习得性废用是由于脑卒中后早期阶段患者试图通过增加对健侧上肢的依赖,以代偿患肢使用困难而产生的。通过固定健肢并对患肢进行大量重塑训练,就可有效克服这种习得性废用现象。

用影像学对猴子的实验研究表明手运动皮质区的局部损伤后的运动恢复是建立在附近运动区功能重组的基础上的。本世纪初Jaillard A等^[10]第一次用fMRI对人类单纯初级运动皮质区(M1)脑卒中进行研究,以检测单纯初级运动区卒中后的恢复是否与临近运动皮质相关,即该运动皮质是否具有代偿能力。因为运动恢复是有时间性的,并通过评定反

1 吉林大学第一临床医院康复科,长春市新民大街1号,130023

作者简介:刘楠,硕士研究生,医师

收稿日期:2006-05-17

映出来,因此在该设计中包含了对脑卒中后两年时间和2项运动任务:手指屈曲(FT)和手指伸展(FE)的研究。他们选择了4例缺血性卒中仅限于M1的患者,4例性别和年龄相配的健康对照组进行一项随机纵向的前瞻性fMRI研究,分别记录3个时间段变化:脑卒中后20d内,4个月和2年。运动激活的独特模式通过FT和FE的时间观察。在第一时段,FT相关激活定位在同侧脑半球而FE相关激活在对侧半球,2项任务进行时双侧小脑都激活。在4个月时技巧性运动恢复与对侧背侧运动前区、感觉运动区和同侧小脑运动区相应激活有关,出现了2种任务的运动模式的同侧化。对于同一侧手,M1内FT和FE相关的激活患者比对照组更靠近背侧。这种背侧改变在2年内进行性增加,表明临近病灶的运动皮质区的功能重组。此外,患者表现出M1内FT和FE代表区的颠倒,FT的背侧转移比FE更加明显。这种功能分离可能反映M1内2种运动方式的手指代表区在M1结构中的亚分区。FT的恢复,在对照组定位在罗朗多脑沟的病变深度内,可能反映在未损伤背侧M1的新的代表区的再出现;而FE的激活更靠背侧,进行了微小的功能重组。这是第一次对单纯M1脑卒中的患者与动物病变实验进行fMRI对比研究。尽管只有少量的患者,但是发现手指运动任务的再出现是在M1未损伤背侧而不是在腹侧,这与脑卒中恢复的代偿模式相符合。该研究证明了人类脑损伤后通过训练可使大脑皮质的功能发生重组的可塑性变化。

3 CIMT的临床应用

3.1 研究CIMT患者的入选标准

①发病后时间超过3个月;②年龄>18岁;③患侧腕关节伸展>20°,拇指和其他四指中其中两指的掌指关节和指间关节伸展>10°,且动作1min内可重复3次;④患侧被动关节活动度肩关节屈曲和外展>90°、肩关节外旋>45°,肘关节伸展<30°,前臂旋后和旋前>45°;⑤无严重的认知障碍,如严重的失语症、注意力障碍、记忆力或沟通上的问题;⑥无严重的药物不能控制的问题,例如:高血压、糖尿病、心脏病、疼痛等;⑦穿上吊带和夹板后能维持一定的平衡,有基本的安全保证;⑧从坐到站和如厕的转位能够自己独立完成,能维持静态站姿(可以手扶东西)至少2min。这是目前公认的入选CIMT的标准^[8,10-12],之后有研究表明急性期的患者也可进行CIMT训练^[13-14]。

3.2 训练方法

3.2.1 限制健侧肢体使用:可使用休息位手夹板或塞有填充料的手套限制健手使用,同时使用吊带限制健侧上肢活动。患者在90%的清醒时间使用手夹板或手套,仅在洗浴、如厕、睡觉及可能影响平衡和安全的活动时才解除强制,连续12d。正式治疗前要给予患者穿脱夹板指导和训练,保证患者能够独立完成穿脱夹板的动作。手夹板或手套一般用易开启的尼龙搭扣固定,以便能让患者本人在紧急情况下(如摔倒后)自行解除。治疗期间要记录日常生活中患肢的使用情况和强制装置的使用情况,并对患者的安全问题给予特别关注^[8,12,15]。

3.2.2 强化训练患侧上肢:在限制健肢的同时,集中、反复、强化训练患侧上肢能有效克服脑卒中患者恢复时形成的习得性废用。训练患侧肢体完成日常生活中的动作,每天6h,每

周5d,连续2周。治疗期间患者不接受其他的康复治疗手段。Taub和Wolf提出强化训练患侧上肢的重塑技术。他们认为,重塑技术是强制性治疗的一种有效形式,特别是与限制健侧肢体相结合。重塑是指一种行为训练方法,即让患者练习几小步就可达到的动作或行为目标,或使任务难度刚刚超过患者的肌肉运动能力,患者要付出相当的努力才能达到目标。重塑训练时,患者即使取得微小的进步,治疗师和医生也要给予明确的反馈。反馈内容是单位时间内动作的重复次数或做一套动作所需的时间。要根据每个患者功能缺损的情况,选择不同的塑形任务,制订个体化训练方案。在每天6h的治疗期间,医生会安排6—7个行为再塑计划,例如:日常生活中使用筷子或勺子吃东西、开关门窗、叠被及手部精细动作的训练等。此期治疗师可帮助患者做牵张运动。除此之外,患者的进餐大部分时间仍是在健侧限制的情况下进食。只留最后几分钟才将限制除去,让患者用健侧帮忙患侧将饭吃完或吃饱^[12,16]。

3.2.3 日常生活期间的任务训练:在日常活动时,鼓励患者进行实际的功能任务练习,在强化治疗的最后几天,应为患者制订家庭训练计划。有研究表明,持续的家庭练习对维持或进一步提高临床训练效果很重要^[17]。

4 CIMT后脑功能重组的相关辅助检查证据

4.1 TMS的研究

病灶在皮质的患者进行CIMT治疗后,与治疗前相比表现为皮质内抑制(ICI)的减少,患侧半球ICI的变化比健侧半球明显,也有些实验病例表现ICI的增加,其原因尚不清楚^[18]。在另一项研究中从TMS得出的证据表明恢复的结果来源于病灶周边抑制的减退和远部皮质内的去抑制。强迫训练、反复训练和运动记忆能够加强恢复,促进患侧半球的再次激活。病灶周边区域的变化进展和大范围的双侧半球通路可能允许病灶缺失后的代偿^[19]。

4.2 fMRI的研究

脑卒中患者经CIMT治疗后fMRI的结果显示的皮质激活少于治疗前的激活^[18]。与此相关,治疗后TMS结果显示ICI减少。

一例左侧初级感觉运动区(SM1)和潜在深层白质损伤的53岁女性患者^[20],以脑中央前回为中心的对侧SM1区在健手运动时被激活,而损伤SM1的中心区在患手运动时被激活。在一个重复方法设计中,4个恢复不完全的慢性脑卒中患者经CIMT治疗后,进行fMRI检查和运动功能测试,另外对5个年龄相配的正常受试者也进行对照显像。用来自fMRI的资料确定偏向指数(LI),以此反映一侧手运动时对侧运动皮质与同侧比较的激活分布。治疗前,脑卒中患者患手运动时与对照组比较有明显差异,由于同侧运动区皮质激活增加的趋势,fMRI显示一个较低的LI(LI=0.23±0.07),患者健手LI=0.65±0.10;对照组正常利手LI=0.65±0.11;正常非利手LI=0.69±0.11($P<0.05$)。CIMT后即刻的运动功能测试表明患者在患侧上肢功能性使用方面有了显著的提高,运动障碍有了显著降低(Fugl-Meyer脑卒中量表和Wolf运动功能测试显示)。这些效应在随访期第6个月仍持续存在。研究认为这种

CIMT 的行为效应与 LI 的降低趋势有关, 从治疗前降到治疗后即刻 ($LI=-0.01 \pm 0.06, P=0.077$) 和治疗后 6 个月 ($LI=-0.03 \pm 0.15$)。笔者认为此结论提示患者在 CIMT 之后, 对侧激活区减少, 同侧激活区增加。这些资料提供了初步的证据, 证明慢性期脑卒中患者由于进行 CIMT 所产生的运动功能的提高可能与皮质激活向未损伤半球转移有关^[21]。

一例 73 岁的右侧偏瘫患者, 4 个月前患皮质下脑卒中, 接受了 2 周的 CIMT 治疗。治疗过程中, 在患者完成旋转钥匙的任务时, 用近红外线获取可视显像图。应用 Wolf 运动功能测试 (WMFT)、运动活动表 (MAL) 和抓握钥匙测试评定临床结果。分别应用 TMS 和 fMRI 显示皮质区和脑血流动态反应。可视显像技术检测表明在治疗过程中两侧半球的血氧浓度全部降低, 对侧半球的偏向指数增加。治疗后 TMS 结果显示对侧皮质运动区显像增加, 治疗后 fMRI 表明双侧初级运动区皮质激活, 其中患手运动时对侧半球激活略明显。临床评分表明其功能性活动获得了明显的改善。两周的 CIMT 导致了该患者患手功能改善和健侧半球的皮质功能重组^[22]。

4.3 单光子发射计算机断层现象 (single-photon emission computerized tomography, SPECT) 的研究

用 SPECT 研究 12 个慢性卒中患者, 分别在 CIMT 之前和 2 周 CIMT 之后进行 SPECT 扫描。两次结果对比, 在运动相关区域发现了灌注增加现象: 患侧半球灌注增加的特异区域为中央前回、运动前区皮质 (Brodmann 6 区, BA6)、额叶皮质、额上回 (BA10); 在健侧半球, 灌注增加区域为额上回 (BA6) 和扣带回 (BA31); 同时小脑可见双侧灌注增加。灌注增加的脑区接收和融合来自不同感觉系统的信息并策划运动的执行。区域性脑血流减少在患侧半球为舌回 (BA18), 在健侧额叶皮质, 发现额回的两个区灌注减低 (BA8、10), 并且健侧半球梭形回 (BA20) 和颞下回 (BA37) 表现出灌注减少。精细运动疗法看来可以改变参与运动策划和执行的脑区的局部脑血流灌注。这些改变可能是脑卒中慢性期采用 CIMT 之后重组过程激活的标志^[23]。

4.4 PET 的研究

一个对慢性脑卒中患者的研究表明, 患手运动时, 与同年龄段的对照组比较, 患者表现为患侧半球运动前区 (Brodmann 6 区)、健侧运动前区功能代偿增强, 其次健侧半球的初级运动感觉区和顶叶皮质 (健侧半球 Brodmann 4 区和顶上小叶) 以及患侧小脑功能增强^[24]。在一个比较 CIMT 和常规治疗 (对照治疗) 的研究中, 在研究开始、治疗之前对患者进行的 PET 激活研究与正常志愿者比较, 发现其差异具有显著性。通过随机效应分析, 脑卒中患者当患侧手指被动运动时, 初级运动区、辅助运动区和小脑激活增加。但健侧手指被动运动时不出现上述结果。在研究开始通过随机效应分析 CIMT 组和对照治疗组的 PET 激活差异无显著性。通过固定效应分析, 当患手运动时, 两组患者出现随时间变化的纵向激活的改变。CIMT 疗法后患侧半球运动区激活下降, 任一区域的激活都不增加。那么, CIMT 治疗后患者的激活模式与正常者接近。因为开始时患者与正常志愿者比较, 患侧激活增加。对照治疗组患者当患手运动时健侧半球运动皮质激活呈纵向降低改变和单独患侧 Brodmann 40 区的激活增加。在两

组间纵向变化的直接、固定效应比较中, CIMT 患者与对照治疗组比较, 其患侧尾状核、患侧感觉运动区、患侧颞中回和小脑蚓部呈纵向降低; 健侧前小脑、健侧颞中回、健侧额前区背侧表现为相对增加。在随机效应分析中这些相对变化不明显^[25]。

上述资料客观地证明了 CIMT 可以使卒中患者的脑功能发生重组。经 CIMT 后, 患者患侧和健侧半球都发生了可塑性变化, 但 CIMT 激活的脑区是以哪一侧为主目前结果尚不一致。大多数的研究结果表明 CIMT 以激活患侧半球为主, 使脑功能趋于正常人的模式; 但也有一部分研究认为 CIMT 后脑激活区向健侧半球转移。今后关于 CIMT 激活脑功能区的研究将有助于明确 CIMT 的机制及效果。

5 CIMT 的辅助及改良方法

5.1 CIMT 和 TMS、神经肌肉电刺激联合应用

在神经康复中, TMS 提供了有关预后和病理生理方面的信息, 而且有益于治疗目的。大量研究表明, 脑卒中后运动诱发电位 (MEPs) 的丧失与运动功能恢复不良相关。用低刺激强度的 TMS 刺激瘫痪肌肉获得的 MEPs 提示良好的运动功能的代偿。参与 CIMT 的脑卒中患者治疗后表现出患侧半球运动兴奋区的扩大。运动兴奋区的扩大与运动功能的提高相关^[26]。CIMT 的重要入选标准即为腕关节伸展至少 20°, 手指伸展 10°。通过对未达到该标准的患者进行一段时间的神经肌肉电刺激, 可使患侧腕关节伸展能力明显提高, 达到 CIMT 的入选标准, 使他们能够进行 CIMT, 从而有机会获得新的运动能力以完成更有意义的活动^[27]。有病例报道一位 72 岁的老年男性患者, 脑卒中后 10 年, 没有达到常规 CIMT 的治疗标准。在 CIMT 训练的一半时间给患者的患侧腕伸肌应用神经肌肉电刺激, 结果发现患侧肢体的运动行为、使用的质量和数量、肌肉活动、关节活动度和反应时间都有改善。这些改善与由 TMS 测得的初级运动皮质区的手指联合伸肌肌群代表区的定位相吻合。这些变化提示将神经肌肉电刺激作为 CIMT 的辅助疗法具有可行性^[28]。该报道的结论如果能被进一步证实, 那么将使能入选 CIMT 治疗的患者范围进一步扩大, 对改进 CIMT 很有意义。

5.2 CIMT 和肉毒毒素 A 联合应用

CIMT 结束后, 患者的患上肢的使用和功能都有了显著的提高, 但由于屈肌高张力使得手指做伸展活动仍有困难。选择性地给上肢屈肌应用肉毒毒素 A, 改善了患者的手功能, 提高了客观量表的得分^[29]。

5.3 改良的 CIMT

这种改良的 CIMT 与原来的不同之处在于不限制健肢功能。尽管 CIMT 是一种有效的治疗方法, 近来有调查揭示这种方法令许多临床医生担心, 由于考虑到实用性和来源问题, 又产生了一种改良的 CIMT (mCIMT), 这种方法保留了对患肢进行大量训练的部分, 而对健肢不加限制。Yen JG 等^[30]将若干个脑卒中患者随机分到 mCIMT 组或对照组, mCIMT 组接受 2 周的 mCIMT 治疗, 然后应用 WMFT 评分。结果两周的训练过后, mCIMT 在 WMFT 中的 6 个项目 (肘负重伸展、提铅笔、从书架取书、洗扑克、在锁中旋转钥匙和提篮子) 均有显著

改善。结论表明 mCIMT 在提高脑卒中患者的患手功能方面也非常有用。由于该疗法不对健肢限制,减轻了患者训练期间的麻烦和负担,因此使得 mCIMT 成为可行有效的、受患者喜爱的治疗方法。

6 CIMT 的效果与个体差异

在动物模型上的一些实验研究表明,在发病早期 CIMT 可能没有益处甚至可能有害。Schallert 等对发病早期的患者,立即将其健侧上肢固定于塑料模型中 14d。他们发现在最初 7d 内对患者强迫过度使用阻碍患肢的运动恢复并扩大病灶。如果模型应用延迟至损伤 7—14d 后,病灶不会扩大,但对运动功能恢复有负面影响^[31-33]。Bland 等^[33]在大脑中动脉局部皮质卒中后立即强制使用患侧上肢,也增加了病灶面积阻碍了运动恢复。因此 CIMT 如果开始得太早可能也是有害的。但是 Grotta 等^[44]对脑卒中急性期患者经 CIMT 治疗的效果进行了研究,其结果表明对脑卒中病程小于两周的患者进行 CIMT 可能是无害处的,并可能促进恢复。个人因素或个体差异是否影响 CIMT 的效果呢?为获得结果,Rijntjes 等^[44]做了如下研究:26 例患者接受 CIMT,并坚持 6 个月。总共鉴定出 14 个个人因素,用六项测试包括脑卒中后常用的 Frenchay 上肢活动测试,9 孔柱测试给患者做评价。结果表明尽管存在个体差异,但作为一个整体,治疗后患者都有改善。在任何一个测试中个人因素都不影响功能的改善。因此得出结论:预想中基于 CIMT 理论可引起差异的因素(例如:脑卒中时间、以前的治疗、感觉障碍等)不影响治疗结果。目前对进行 CIMT 治疗的脑卒中患者的病程限制尚有争议,急性期患者是否可以应用还需要大范围的研究论证,因此笔者认为对脑卒中急性期患者暂不进行 CIMT 治疗。

7 CIMT 的展望

CIMT 指的是一组治疗运动障碍以提高目标肢体使用率的新方法,包括运动限制、大量训练和行为重建。上肢功能障碍是脑卒中的一种常见且难处理的结局。CIMT 可以增加脑卒中后患侧肢体的使用,降低运动障碍。CIMT 有足够的疗效证据支持它对中枢神经系统损伤后的慢性残疾的益处,其与患者的年龄和发病时间无关。并且,这些益处可以过渡到对现实生活中肢体的使用的预测评估。有许多研究报道了 CIMT 对慢性脑卒中偏瘫及其他多种慢性残疾疾病包括非运动障碍如患肢痛和失语症的疗效、临床脑卒中后该疗法的应用及能够获得这些疗效神经生理学机制(克服习得性废用、脑重组可塑性)。CIMT 成功的关键因素为它是否能根据疾病因素、经济原因、训练地点限制、患者的认知和运动水平而修改方案^[35]。

尽管有很多小范围的研究表明 CIMT 明显改善了脑卒中偏瘫患者的上肢功能障碍,但是治疗时或治疗后患者的满意度并没有明显提高,且治疗后随访期的满意度又下降了。其原因为许多患者在其个人认可的活动表现上并没有明显的提高,治疗后其生活仍依赖他人帮助或是治疗后功能恢复的速度明显不如治疗期间的速度^[36]。康复治疗的目的就是减少功能障碍,提高生存质量,如经康复治疗之后,患者只是在测

试结果中表现出提高而在现实生活中的个人表现上没有提高,那么也就没有实现提高生存质量的目的。因此今后如何改进 CIMT 训练项目,使得经该疗法治疗后的患者 ADL 中的表现能够获得显著提高,是一个亟待解决的问题。

有研究表明在用 PET 研究 CIMT 的脑激活情况时,通过随机效应分析脑激活的组间变化可能均来自于治疗手段无关的干扰因素^[25]。因此还需要做更多的工作去更加确切地描述大脑激活变化与 CIMT 治疗后运动功能改善的机制。而目前所得到的结果还需在更多的重复研究来证实。

此外,最近有许多研究是关于 mCIMT 的,mCIMT 主张不限制健肢,与 CIMT 限制健肢比较有明显的区别。目前尚缺少证据论证两种方法的疗效和在脑功能重组方面的差异。有人认为:习得性废用的理论尚需质疑。现有的证据支持代偿学习理论。TMS 等功能显像测到的皮质变化是这种代偿运动技巧,而不是重建由于梗死或患肢废用失去的定位区^[37]。甚至认为:与限制相比,直接训练单侧或双侧的代偿策略是一种更有效的方法^[37]。关于 CIMT 疗法是否应限制健肢的问题,还有待于进一步的研究探讨。

参考文献

- [1] Gowland C,deBruin H,Basmajian JV,et al. Agonist and antagonist activity during voluntary upper-limb movement in patients with stroke[J].Phys Ther,1992,72:624—633.
- [2] Butefisch C,Hummelsheim H,Denzler P,et al. Repetitive training of isolated movements improves the outcome of motor rehabilitation of the centrally paretic hand [J].J Neurol Sci,1995,130:59—68.
- [3] Hummelsheim H,Maier-Loth ML,Eickhof C. The functional value of electrical muscle stimulation for the rehabilitation of the hand in stroke patients[J]. Scand J Rehabil Med,1997,29:3—10.
- [4] Chae J,Bethoux F,Bohine T,et al. Neuromuscular stimulation for upper extremity motor and functional recovery in acute hemiplegia[J].Stroke,1998,29:975—979.
- [5] Powell J,Pandy AD,Granat M,et al. Electrical stimulation of wrist extensors in poststroke hemiplegia [J]. Stroke,1999,30:1384—1389.
- [6] Mudie MH,Matyas TA. Can simultaneous bilateral movement involve the undamaged hemisphere in reconstruction of neural networks damaged by stroke[J]?Disabil Rehabil,2000,22:23—37.
- [7] Whitall J,McCombe Waller S,Silver KH,et al. Repetitive bilateral arm training with rhythmic auditory cueing improves motor function in chronic hemiparetic stroke[J]. Stroke,2000,31:2390—2395.
- [8] Edward Taub, Crago JE, Durgio LD,et al.An Operant approach to rehabilitation medicine: overcoming learned nonuse by shaping [J]. Journal of the experimental analysis of behavior, 1994,61:281—293.
- [9] Jaillard A,Martin CD,Garambois K,et al. Vicarious function within the human primary motor cortex? A longitudinal for stroke study[J].Brain,2005,128(5):1122—1138.
- [10] Wolf SL,Binder-MacLeod SA.Electromyographic biofeedback

- applications to the hemiplegic patient: changes in upper extremity neuromuscular and functional status[J]. Physical Therapy, 1983, 63:1393—1403.
- [11] Blanton, Wolf SL. An application of upper extremity constraint-induced movement therapy in a patient with subacute stroke [J]. Phys Ther, 1999, 79(9):847—853.
- [12] Weng CS, Pan XY, Wang J, et al. Effects of constraint-induced movement therapy on upper limb function in subacute stroke patients [J]. Chinese Journal of Clinical Rehabilitation, 2005, 9, 37:20—22.
- [13] Page SJ, Levine P, Leonard AC. Modified constraint-induced therapy in acute stroke: A randomized controlled pilot study[J]. Neurorehabilitation and Neural Repair, 2005, 19, 1:27—32.
- [14] Grotta JC, Noser EA, Ro T, et al. Constraint-induced movement therapy[J]. Stroke, 2004, 35(11 Suppl 1):2699—2701.
- [15] Taub E, Miller NE, Novack TA, et al. Technique to improve chronic motor deficit after stroke [J]. Arch Phys Med Rehabil, 1993, 74:347—354.
- [16] Taub E, Wolf SL. Constraint induced movement techniques to facilitate upper extremity use in stroke patients [J]. Top Stroke Rehabil, 1997, 3:38—61.
- [17] Taub E, Us Pattie G. Constraint-induced movement: a new family of techniques with broad application to physical rehabilitation[J]. Rehabil Res And Dev, 1999, 36:237—251.
- [18] Liepert J, Hamzei F, Weiller C. Lesion-induced and training-induced brain reorganization[J]. Restorative Neurology and Neuroscience, 2004, 22:3—4(269—277).
- [19] Seitz RJ, Butefisch CM, Kleiser R, et al. Reorganization of cerebral circuits in human ischemic brain disease[J]. Restorative Neurology and Neuroscience, 2004, 22:3—4 (207—229).
- [20] Jang SH, Kwon YH, You SH, et al. Medial reorganization of motor function demonstrated by functional MRI and diffusion tensor tractography [J]. Restor Neurol Neurosci, 2005, 23 (5—6): 265—269.
- [21] 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]. Neurorehabilitation and Neural Repair, 2002, 16:4(326—338).
- [22] Park SW, Butler AJ, Cavalheiro V, et al. Changes in serial optical photography and TMS during task performance after constraint-induced movement therapy in stroke: A case study[J]. Neurorehabilitation and Neural Repair, 2004, 18:2(95—105).
- [23] Kononen M, Kuikka JT, Husso-Saastamoinen M, et al. Increased perfusion in motor areas after constraint-induced movement therapy in chronic stroke: A single-photon emission computerized tomography study[J]. Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism, 2005, 25(12):1668—1674.
- [24] Gerloff C, Bushara K, Sailer A, et al. Multimodal imaging of brain reorganization in motor areas of the contralateral hemisphere of well recovered patients after capsular stroke [J]. Brain, 2006, 129(3):791—808.
- [25] George F, Wittnerberg, Robert Chen, Kenji Ishii, et al. Constraint-induced therapy in stroke: magnetic-stimulation motor maps and cerebral activation[J]. Neurorehabilitation and Neural Repair, 2003, 17:48—57.
- [26] Liepert J. Transcranial magnetic stimulation in neurorehabilitation[J]. Acta Neurochir Suppl, 2005, 93:71—74.
- [27] Page SJ, Levine P. Back from the brink: Electromyography-triggered stimulation combined with modified constraint-induced movement therapy in chronic stroke [J]. Archives of Physical Medicine and Rehabilitation, 2006, 87, 1:27—31.
- [28] Fritz SL, Chiu YP, Malcolm MP, et al. Feasibility of electromyography-triggered neuromuscular stimulation as an adjunct to constraint-induced movement therapy[J]. Physical Therapy, 2005, 85, 5:428—442.
- [29] Page SJ, Elovic E, Levine P, et al. Modified constraint-induced therapy and botulinum toxin A: A promising combination[J]. American Journal of Physical Medicine and Rehabilitation, 2003, 82, 1:76—80.
- [30] Yen JG, Wang RY, Chen HH, et al. Effectiveness of modified constraint-induced movement therapy on upper limb function in stroke subjects [J]. Acta Neurologica Taiwanica, 2005, 14: 16—20.
- [31] Kozlowski DA, James DC, Schallert T. Use-dependent exaggeration of neuronal injury following unilateral sensorimotor cortex lesions[J]. J Neurosci, 1996, 16:4776—4786.
- [32] Humm JL, Kozlowski DA, James DC, et al. Use-dependent exacerbation of brain damage occurs during an early post-lesion vulnerable period[J]. Brain Res, 1998, 783: 286—292.
- [33] Bland ST, Schallert T, Strong R, et al. Early exclusive use of the affected forelimb after moderate transient focal ischemia in rats: functional and anatomic outcome [J]. Stroke, 2000, 31: 1144—1152.
- [34] Rijntjes M, Hobbeling V, Hamzei F, et al. Individual factors in constraint-induced movement therapy after stroke[J]. Neurorehabilitation and Neural Repair, 2005, 19, (3):238—249.
- [35] Mark VW, Taub E. Constraint-induced movement therapy for chronic stroke hemiparesis and other disabilities [J]. Restorative Neurology and Neuroscience, 2004, 22, (3):317—336.
- [36] Flinn NA, Schamburg S, Fetrow JM, et al. The effect of constraint-induced movement treatment on occupational performance and satisfaction in stroke survivors[J]. OTJR Occupation, Participation and Health, 2005, 25, (3):119—127.
- [37] Sunderland A, Tuke A. Neuroplasticity, learning and recovery after stroke: A critical evaluation of constraint-induced therapy [J]. Neuropsychological Rehabilitation, 2005, 15, (2):81—96.