

·综述·

脑卒中后运动性疲劳的诊治进展*

冯 慧¹ 潘化平^{1,2}

脑卒中后疲劳(post-stroke fatigue, PSF)是脑卒中后自觉疲劳、乏力或能量缺乏而影响自主活动的一种主观感受。PSF在卒中患者中很常见、重要但经常被忽略,其发病率达30%—76%^[1],持续时间可达2年以上^[2],是卒中后患者康复的最大障碍之一,可影响到患者功能恢复、日常生活活动能力、生存质量,会增加死亡率。PSF的概念在1999年被提出,2003年De Groot MH^[3]首次提出了诊断标准:即在过去的1个月中持续2周时间,每天或几乎每天出现明显的疲劳、能量减少或需要增加休息,其疲劳程度与最近的体力活动水平不相称,再加上以下任意3条:①睡眠或休息难以改变或恢复。②动机保留而效率下降。③自我感觉需要克服这种活力的不足。④由于疲劳影响日常生活/任务。⑤活动后乏力要持续数小时。⑥对疲劳感的明显关注。PSF的评估、诊断、临床分型等尚无明确标准,Tseng BY^[4]等认为运动性疲劳(exertion fatigue)和慢性疲劳状态(chronic fatigue)是PSF两种截然不同的临床类型。慢性疲劳状态与体力活动的水平无关,与之前是否运动亦无关,特指一种纯感觉的倦怠,是一种难于维持或不愿再维持活动的感觉,可毫无征兆地突然发生,且休息后不能缓解。而运动性疲劳常在体力劳动后出现,可影响患者家务活动和社会活动的水平,多出现在急性期,持续时间较短^[5]。运动性疲劳是躯体性疲劳和精神性疲劳的综合表现。躯体性症状主要表现在运动能力的下降,精神性症状主要表现为行为的改变。而躯体性疲劳分为外周疲劳和中枢疲劳两大类。需要注意的是不少学者多采用力竭的动物模型研究运动性疲劳,混淆了精疲力尽与运动性疲劳^[6]。另外,随着对PSF研究的深入,人们逐渐认识到其与卒中后心理情感后遗症的区别,认为它是影响卒中患者躯体及心理康复的重要因素,疲劳症状的鉴别有利于临床医生进行危险因素的干预及改善疗效,本文着重就卒中后运动性疲劳的高危因素、发病机制、评估标准及治疗现状等进行综述。

1 高危因素

PSF病理生理机制复杂,涉及性别、年龄、卒中部位、抑

郁、认知功能、睡眠障碍、卧床、功能障碍、废用、药物副作用等多种因素^[7-8],其中有学者认为年龄越高的患者发生PSF的可能性越大^[9],但这些因素与PSF的相关性,尤其是与不同临床类型PSF的相关性并不明确。目前已有大量研究表明抑郁是PSF的独立危险因素^[10],部分研究认为抑郁状态和PSF二者之间是相互独立的因素,因为无抑郁的患者亦可以出现PSF^[11]。在现有文献的基础上,通过多元回归分析,Tseng BY等^[4]研究了有氧运动能力、运动控制能力、抑郁状态三种因素与两种不同类型PSF之间的相关性,他们认为有氧运动能力是运动性疲劳的独立预测因子,而抑郁状态则与其无明确相关性,仅仅是慢性疲劳状态的独立预测因子。运动控制能力与两种类型PSF均无相关性,这两种不同类型PSF之间无关联,因为即使脑梗死后神经功能障碍低至美国国立卫生研究院卒中量表(national institute of health stroke scale,NIHSS)评分为0,还是伴随着较高的疲劳发生率。这说明卒中后疲劳确实是一种卒中后独特的并发症,而不是卒中后生理功能下降所致的单纯应激反应^[12]。这明显与之前的观点不同。不过,来自瑞典的调查发现卒中后疲劳的发病率和卒中所致神经功能缺失程度呈正相关,神经功能缺失越明显,疲劳发病率越高^[13],此外,卒中肢体功能障碍的分布和疲劳也有关系,双下肢肌力下降增加疲劳发病率^[14]。所以值得一提的是,这两类疲劳的关系复杂,要想将这两种疲劳完全分开还需要更多大规模前瞻性队列研究证实。

最大摄氧量(VO_{2max})是反映机体吸入氧、运输氧和利用氧能力的重要指标,常用来评定人体运动适能水平,是反映有氧运动能力的重要生理学参数^[15]。Tseng BY等^[4]研究证实最大摄氧量高的卒中患者运动性疲劳的发生率和程度更低,运动后疲劳感的恢复更快^[4]。

2 疲劳机制

卒中后运动性疲劳是指机体生理过程不能持续其功能在某一特定水平上和/或不能维持预定的运动强度,其发病机制可能与中枢性结构的破坏、神经递质的改变及行为与心

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2018.10.025

*基金项目:南京市科技发展计划项目(2015sc516010);南京医科大学科技发展计划项目(南医大科2015(20)号);南京市医学科技发展计划项目(YKK15145)

1 南京医科大学附属江宁医院康复医学科,南京,211100; 2 通讯作者
作者简介:冯慧,硕士,副主任医师; 收稿日期:2017-04-11

理社会学因素有关,提示中枢疲劳是机制之一^[12],而发生在卒中患者神经肌肉接头、横管系统、肌浆网、线粒体、 Ca^{2+} 控制及肌细胞膜等部位的异常则提示外周疲劳机制。无论是中文的还是英文的“中枢疲劳(central fatigue)”一词,从字面上会被理解为“中枢的疲劳”或“中枢疲劳了”,如改为“下行驱动性疲劳”(downward drive fatigue)则更确切^[6]。目前主要从能量耗竭、代谢产物堆积、内环境稳定性失调、自由基损害等方面进行研究^[16]。乳酸是肌糖原酵解的代谢产物,正常情况下,乳酸的生成和清除处于动态平衡中,当乳酸的生成大于清除时,乳酸堆积会影响内环境的稳定,造成机体代谢不能正常进行,是导致疲劳产生的一个重要原因。因此,乳酸是否能够及时消除就十分重要。 $\text{VO}_{2\text{max}}$ 下降,血乳酸增多,肌肉pH值降低,进而引起一系列生化改变,导致疲劳。

$\text{VO}_{2\text{max}}$ 的大小主要取决于心排血量、动静脉氧差、氧弥散能力和肺通气量,其中动静脉氧差取决于外周组织细胞摄取氧的能力,研究显示75%卒中患者有氧运动能力下降^[17],可能的原因包括骨骼肌萎缩、肌纤维表型的改变^[18]、瘫痪肢体血液供应下降^[19]及胰岛素抵抗^[20]等。利用CT扫描大腿中段发现,脑卒中患者偏瘫侧下肢的肌肉含量较非偏瘫侧下降约20%^[21],同时偏瘫侧下肢的脂肪含量较非偏瘫侧增加约25%,有代谢活动的肌细胞数量决定了人体的 $\text{VO}_{2\text{max}}$ 水平,肌肉萎缩可导致 $\text{VO}_{2\text{max}}$ 下降,一项利用双能X线(double-energy X-ray)测量大腿肌肉质量的研究也证实了肌肉含量与 $\text{VO}_{2\text{max}}$ 之间的相关性^[21]。

肌红蛋白Mb存在于肌细胞的胞浆中,是肌细胞携带氧的重要运输蛋白。肌细胞线粒体内的氧化磷酸化依赖于Mb的氧运输和弥散功能,卒中患者骨骼肌的I型慢缩纤维向II型快缩纤维转变^[18],偏瘫侧下肢中的II型快缩纤维的比例可达68%±14%,而在健侧下肢中的比例仅为50%±13%,后者与健康人体肌纤维类型的比例相符,II型快缩纤维中Mb含量较少,另外,不同类型骨骼肌运动时其摄氧量以及效率亦不同,骨骼肌的摄氧量动力学研究表明,快收缩激活和慢肌相比更慢^[22],这种肌纤维类型的变化使得卒中患者有氧代谢和乳酸清除的水平下降,疲劳感较早发生。

近年研究表明,运动造成骨骼肌脂质过氧化可导致肌纤维膜及线粒体膜等生物膜损伤,从而引发细胞代谢和功能紊乱,使肌肉工作能力下降进而产生疲劳^[16]。卒中患者骨骼肌脂质过氧化的水平在疲劳发生中的机制需进一步研究。糖原是运动最重要能源,其储量多少直接决定运动能力的强弱,卒中患者胰岛素抵抗在运动性疲劳中的作用机制也需要进一步研究^[20]。

3 评估标准

疲劳的评估表格较多,但是由于卒中患者往往伴随肢体

功能障碍,很多常规疲劳量表不适合评估卒中后疲劳。比如常用的评估疲劳水平的定速行走耗氧量测试(walking economy),在对卒中后疲劳评估中效度就不理想^[23]。目前尚无PSF特异的测量评估工具,其常用量表可分为单维度量表(如只评价疲劳的严重程度)和多维度量表(评价疲劳两个以上的维度),主要包括以下几种:①疲劳严重程度量表(fatigue severity scale, FSS),侧重于评价卒中患者疲劳严重后果程度,最为常用,填写快捷简单,患者易于接受,包括9项,根据患者对疲劳严重程度的评价将结果分为1—7分,其中1分为非常不同意,7分为非常同意,各项相加除以9得到FSS评分, FSS>4分为疲劳, FSS≤4分为非疲劳。是一个单维度量表,对疲劳患者的认知和社会功能的实现表现较少^[24];②疲劳评价量表(fatigue assessment scale, FAS),常被国外学者用来研究PSF。FAS是简易的患者自我报告工具,共有10项判断性陈述,包含“我被疲劳困扰”、“我容易很快乏力”、“我每天干不了太多事”、“我每天生活精力都不充沛”、“我体力已经耗尽”、“我感到开始做事有困难”、“我难以清晰思考”、“我没有做事的欲望”、“我脑力已经耗尽”、“我做事时不易集中精力”。每项判断性陈述后有5种状态分级,包含“从不”(1分)、“有时”(2分)、“较频繁”(3分)、“经常”(4分)、“总是”(5分)。研究者根据患者不同的状态分级累加评分,得出总疲劳得分、体力疲劳得分和脑力疲劳得分。研究发现FAS内部一致性较高,对于卒中幸存者较易接受,不受患者性别干扰,对卒中后疲劳的评估有较高的信度和效度;③疲劳影响量表(fatigue impact scale, FIS),是一个多维度量表,与FSS、FAS比较,能更好的反映疲劳对患者社会功能的影响;④多维疲劳症状量表(multidimensional fatigue symptom inventory, MFIS):具有多维、简短、包含疲劳各方面症状的优点。源量表是由阿姆斯特丹大学医学院Smets等于1995年通过对癌症放疗患者、慢性疲劳综合征患者、心理学专业大学生、医疗专业大学生、医生和新兵的验证后编制的,用于测量受试者近2周内的疲劳情况。该量表共包含20个条目5个维度,即综合疲劳、躯体疲劳、心理疲劳、活动减少和能力减退,采用1.5分计分方法,量表总分为20—100分,每个维度的得分反映疲劳的严重程度,得分越高表示疲劳越严重。苗雨在2008年对该量表进行了汉化,保留了源量表的20个条目。形成了中文版多维疲劳量表(the Chinese version of multidimensional fatigue inventory-20, MFI-20)。不足的是,上述量表对于PSF的评价均缺乏界定标准,为PSF的患病率确定带来困难,另外对于疲劳程度的多次评估所导致的差异也致使PSF患病率存在不同程度的范围扩大^[26]。

目前研究多认为,对脑卒中患者疲劳状况的评价应包括体力、认知、社会等多方面因素,即对疲劳的评价应是多维度的,除量表类型的选择外,试验方法的选择对PSF研究结果

的影响亦很大。Michael KM^[27]分析运动性疲劳与 VO_{2max} 的相关性时,仅仅在单一时刻利用视觉模拟评分评估疲劳程度,他们认为运动性疲劳和 VO_{2max} 之间无相关性,而Tseng BY等^[4]则利用了视觉模拟评分评价运动前后的疲劳程度及恢复程度,就得出了恰恰相反的结论。

4 治疗

针对PSF目前尚无肯定的有效治疗方法,而且对疲劳类型进行区别治疗的研究不多^[8]。适度运动、物理刺激、精神刺激疗法、任务导向训练、认知疗法均可能有效^[28],不进行功能锻炼或久坐不动的患者更易出现疲劳感^[29],对PSF患者进行认知功能治疗和运动训练较单独认知功能治疗更能缓解患者的疲劳状态^[30],这些研究均从一定程度上提示适当的身体活动有助于减缓疲劳感,运动治疗能有效改善PSF。

运动疗法是癌症相关疲劳最有效的非药物治疗手段^[31],但是它对PSF的治疗研究还很少。DeGroot MH^[32]、Tseng BY等^[4]关于PSF分型的试验间接证实了运动疗法有积极的效果,但是单纯的运动疗法并不能完全解决问题。目前对运动疗法的研究包括运动疗法的形式、强度、频率等方面。运动形式的研究又包括肌力训练、有氧训练、呼吸肌力量训练等等。Lewis等^[14]对66例脑卒中后可步行的社区患者进行横断面研究发现,疲劳与下肢伸肌力量下降相关,认为有必要进行提高下肢伸肌力量的训练,并深入研究这些训练对PSF的作用。马艳^[33]认为PSF患者通常伴有不同程度呼吸功能障碍,其原因与偏瘫侧呼吸肌出现瘫痪或痉挛有关;由于脑卒中后长期卧床及躯干肌乏力,在一定程度上限制了膈肌参与呼吸运动,膈肌训练可以减轻卒中患者的疲劳严重程度,提高日常生活能力。其中,针对有氧训练能否缓解卒中运动性疲劳的研究最多,可能的机制包括有氧训练有效地改善脑卒中患者的心肺功能,提高运动试验中所测 VO_{2max} 。研究表明,脑卒中患者有氧训练后 VO_{2max} 可以提高9%—34.8%^[34]。而有氧训练改善脑卒中患者 VO_{2max} 的作用机制除了对心肺系统的直接效应、对骨骼肌做功率提高的外周效应、对葡萄糖转运和代谢相关酶的作用、对胰岛素敏感性的影响及对动脉循环的扩张效应外^[35-36],还可能包括对脑血流循环的影响^[37]、对偏瘫侧肌肉的作用等机制。另外,除开有氧训练提高脑卒中患者 VO_{2max} 的途径外,Kutlubaev等^[38]指出动物实验和人体研究都发现运动可以改善抑郁症状,功能磁共振发现运动和疲乏感的控制中枢均位于前额叶、岛叶和前带皮质(anterior cingulate cortex)。所以,有氧训练改善运动性疲劳的机制还有待于进一步研究。

卒中后患者进行有氧训练的可行性已经得到证实,卒中早期患者肢体主动运动不充分时进行一定强度的耐力训练并不会诱发或加重偏瘫侧肢体痉挛,对患者肢体功能的恢复

起到了促进作用,但是在有氧训练处方的制定上,训练靶强度由于受到偏瘫肢体功能障碍的影响而偏低,高强度的耐力训练的可行性和有效性问题需要进一步研究。

运动性疲劳不是精疲力尽,不能用肌肉或器官完全不可能维持运动时的机体变化去解释和说明运动性疲劳的现象与机制,虽然多在体力活动后出现,但适宜强度的运动治疗对其有改善作用。

5 展望

正因为PSF的发病机制存在多样性,它的治疗也是多样化、个体化的。关于PSF临床分型的研究有助于治疗方案的选择,PSF的有效治疗仍处于探索阶段,就有氧训练的研究而言,目前大部分脑卒中患者有氧训练研究针对亚急性期后肢体功能相对较好的患者,因神经功能缺损的限制,训练的方法局限于功率自行车、台阶训练等,但是,从理论上讲,不同时期和瘫痪程度的脑卒中患者进行有氧训练都能缓解运动性疲劳。临床上很多脑卒中有氧训练受到耐受性和依从性等因素限制影响实际有氧训练的完成,因此,有必要通过脑卒中患者有氧训练的剂量研究得出不同脑卒中患者可以达到缓解运动性疲劳效果的最低训练强度、训练时间和训练时程。关于脑卒中患者有氧训练缓解运动性疲劳机制的研究多存留在临床层面,细胞水平和分子水平的研究目前很不充分,相应的动物实验也应逐渐进行。

参考文献

- [1] Acciarresi M, Bogousslavsky J, Paciaroni M. Post-stroke fatigue: epidemiology clinical characteristics and treatment[J]. Eur Neurol, 2014, 72(5-6): 255—261.
- [2] Glader EL, Stegmayr B, Asplund K. Poststroke fatigue: a 2-year follow-up study of stroke patients in Sweden[J]. Stroke, 2002, 33: 1327—1333.
- [3] De Groot MH, Phillips SJ, Eskes GA. Fatigue associated with stroke and other neurologic conditions: Implications for stroke rehabilitation[J]. Arch Phys Med Rehabil, 2003, 84(11): 1714—1720.
- [4] Tseng BY, Billinger SA, Gajewski BJ, et al. Exertion fatigue and chronic fatigue are two distinct constructs in people post-stroke[J]. Stroke, 2010, 41(12): 2908—2912.
- [5] Tiesinga LJ, Dassen TW, Halfens RJ. DUF and DEFS: development, reliability and validity of the Dutch fatigue scale and the Dutch exertion fatigue scale[J]. Int J Nurs Stud, 1998, 35: 115—123.
- [6] 田峰. 对中枢与外周运动性疲劳的再认识[J]. 中国组织工程研究, 2015, 19(42): 6849—6854.
- [7] de Groot MH, Phillips SJ, Eskes GA. Fatigue associated with stroke and other neurologic conditions: implications for stroke rehabilitation[J]. Arch Phys Med Rehabil, 2003, 84:

- 1714—1720.
- [8] 谢高生,翟志永,高旭萍,等.卒中后疲劳的相关影响因素及发病机制研究进展[J].中国全科医学,2016,19(2):242—245.
 - [9] Feigin VL, Barker-Collo S, Parag V, et al. Prevalence and predictors of 6-month fatigue in patients with ischemic stroke: a population-based stroke incidence study in Auckland [J]. *stroke*, 2012, 43(10):2604—2609.
 - [10] Chen YK, Qu JF, Xiao WM, et al. Poststroke fatigue: risk factors and its effect on functional status and health-related quality of life[J]. *Int J stroke*, 2015, 10(4):506—512.
 - [11] Naess H, Nyland HI, Thomassen L, et al. Fatigue at long-term follow-up young adults with cerebral infarction[J]. *Cerebrovasc Dis*, 2005, 20(4):245—250.
 - [12] Winward C, Sackley C, Metha Z, et al. A population-based study of the prevalence “fatigue after transient ischemic attack and minor stroke[J]. *stroke*, 2009, 40(3):757—761.
 - [13] Appelros P. Prevalence and predictors of pain and fatigue after stroke: A population-based study[J]. *Int J Rehabil Res*, 2006, 29(4):329—333.
 - [14] Lewis SJ, Barugh AJ, Greig CA, et al. Is fatigue after stroke associated with physical deconditioning? A cross-sectional study in ambulatory stroke survivors[J]. *Arch Phys Med Rehabil*, 2011, 92(2):295—298.
 - [15] 赖丽丽,赵杰修,崔书强,等.不同湿度高温环境下机体有氧运动能力相关指标比较[J].中国运动医学杂志,2011,30(9):806—810.
 - [16] 石鹤坤,陈开杰,林小凤,等.公石松水提液对小鼠运动能力与血清乳酸、尿素氮及肝糖原的影响[J].药学实践杂志,2016,34(5):399—402.
 - [17] 冯慧,潘化平.脑卒中的心血管康复现状与进展.新医学,2016,47(1):1—6.
 - [18] De Deyne PG, Hafer-Macko CE, Ivey FM, et al. Muscle molecular phenotype after stroke is associated with gait speed[J]. *Muscle Nerve*, 2004, 30:209—215.
 - [19] Ivey FM, Gardner AW, Dobrovolsky CL, et al. Unilateral impairment of leg blood flow in chronic stroke patients[J]. *Cerebrovasc Dis*, 2004, 18:283—289.
 - [20] Ivey FM, Ryan AS, Hafer-Macko CE, et al. Treadmill aerobic training improves glucose tolerance and insulin sensitivity in disabled stroke survivors: a preliminary report[J]. *Stroke*, 2007, 38(10):2752—2758.
 - [21] Ryan AS, Dobrovolsky CL, Smith GV, et al. Hemiparetic muscle atrophy and increased intramuscular fat in stroke patients[J]. *Arch Phys Med Rehabil*, 2002, 83:1703—1707.
 - [22] Krstrup P, Secher NH, Relu MU, et al. Neuromuscular blockade of slow twitch muscle fibres elevates muscle oxygen uptake and energy turnover during submaximal exercise in humans[J]. *J Physiol*, 2008, 586(24):6037—6048.
 - [23] Lewis SJ, Barugh AJ, Greig CA, et al. Is fatigue after stroke associated with physical deconditioning? A cross-sectional study in ambulatory stroke survivors[J]. *Arch Phys Med Rehabil*, 2011, 92(2):295—298.
 - [24] 吴春薇,刘占东,张拥波,等.3种疲劳量表对脑梗死患者疲劳状况的综合评价[J].中国康复理论与实践,2009,15(5):458—460.
 - [25] 陈敏,李隆龄.卒中后疲劳的研究进展[J].重庆医学,2013,42(35):4343—4345.
 - [26] Acciarresi M, Bogousslavsky J, Paciaroni M. Post-stroke fatigue: epidemiology clinical characteristics and treatment [J]. *Eur Neurol*, 2014, 72(5-6):255—261.
 - [27] Michael KM, Allen JK, Macko RF. Fatigue after stroke: relationship to mobility, fitness, ambulatory activity, social support, and falls efficacy[J]. *Rehabil Nurs*, 2006, 31:210—217.
 - [28] Mead GE, Graham C, Dorman P, et al. Fatigue after stroke: baseline predictors and influence on survival analysis of data from UK patients recruited in the international stroke trial[J]. *PLoS One*, 2011, 6(3):169—188.
 - [29] Duncall F, Mead GE, Dennis M, et al. Fatigue is associated with reduced physical activity one month after stroke[J]. *Cerebrovasc Dis*, 2012, 33(Suppl 2):61.
 - [30] zedlitz AM, Rietveld Te, Geuns Ac, et al. cognitive and graded activity training can alleviate persistent fatigue after stroke: randomized, controlled trial[J]. *Stroke*, 2012, 43(4):1046—1051.
 - [31] Arnold M, Taylor NF. Does exercise reduce cancer-related fatigue in hospitalized oncology patients? A systematic review[J]. *Onkologie*, 2010, 33(11):625—630.
 - [32] De Groot MH, Phillips SJ, Eskes GA. Fatigue associated with stroke and other neurologic conditions: implications for stroke rehabilitation[J]. *Arch Phys Med Rehabil*, 2003, 84(11):1714—1720.
 - [33] 马艳,王小云,岳翔,等.膈肌训练对脑卒中后疲劳患者日常生活活动的影响[J].中华物理医学与康复杂志,2016,38(8):587—591.
 - [34] Ivey FM, Hafer-Macko CE, Macko RF. Exercise rehabilitation after stroke[J]. *NeuroRx*, 2006, 3:439—450.
 - [35] Winnick JJ, Sherman WM, Habash DL, et al. Shorter-term aerobic exercise training in obese humans II type - diabetes mellitus improves whole-body insulin sensitivity through gains in peripheral, not hepatic insulin sensitivity [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2008, 93:771—778.
 - [36] Bmnas UG, Treat-Jacobsen D, Leon AS. Comparison of the effect of upper body-ergometry aerobic training MS treadmill training on central cardiorespiratory improvement and walking distance in patients with claudication[J]. *J Vasc Surg*, 2011, 53:1557—1564.
 - [37] 王尊,王磊,顾一煌,等.有氧训练在脑卒中患者康复治疗中的应用研究进展[J].中华物理医学与康复杂志,2012,34(2):143—146.
 - [38] Kutlubaev MA, Mead GE. Letter by Kutlubaev and Mead regarding article, “Exertion fatigue and chronic fatigue are two distinct constructs in people post-stroke” [J]. *Stroke*, 2011, 42(5):e377.