

·综述·

强制性运动疗法在偏瘫型脑性瘫痪中的应用及机制研究进展*

唐红梅¹ 刘力茹² 徐开寿^{1,3}

脑性瘫痪(以下简称脑瘫)是儿童肢体残疾最常见的原因,患病率为1.5‰—4‰^[1]。近年来随着产科技术的提高及围产医学和新生儿医学的发展,高危儿和极低体重儿生存率大幅度提高,脑瘫的发生率呈现稳中有升的趋势。据不完全统计目前中国现有脑瘫患者约530万,其中0—6岁患儿约占50%,且以每年约5万的速率递增。在所有类型脑瘫患儿当中,偏瘫型脑瘫(hemiplegic cerebral palsy, HCP)在临床中最为常见,约占44%^[2],主要表现为偏侧肢体功能障碍,尤以手功能障碍最为显著。研究发现,HCP患儿的粗大运动功能(gross motor function classification system)水平绝大多数可达Ⅰ级或Ⅱ级,其社会生活能力可接近正常人的82%^[3],单侧肢体功能障碍最为突出,其中单侧上肢功能障碍比下肢功能障碍较为明显。此外患儿上肢肌力、感觉也会有不同程度减退,并伴手部精细活动功能及协调障碍。因患儿发病年龄偏小,自制力较差,常会习惯性地使用健侧上肢,长此以往容易形成“习得性废用”或“发育性不用”。与此同时,HCP患儿患侧受累肌肉与其对应的骨骼生长发育速度常不匹配,容易导致患儿前臂旋前和腕屈肌群挛缩,以及桡尺骨旋转畸形。由此可见,康复的早期介入可促进上肢手功能的改善,同时还可阻止患儿肢体挛缩与畸形的发生和发展。如果得不到及时有效的康复治疗,可致患儿终身残疾,给家庭和社会带来沉重的负担^[4]。

手功能的灵活性及熟练程度与患儿的日常生活、社会交往、教育结果以及日后职业的选择等密切相关。为此,手功能康复应着重于手的灵活性、技巧性及功用性方面的训练。常规的按摩、作业治疗、电刺激、矫形器、肉毒毒素注射和手术等对于HCP患儿手部灵活性及功能性的改善疗效并不明确^[5-6],加上患儿年龄偏小,配合度不高,手功能障碍尤为突出,康复训练及方案亟待调整。近年来研究表明,强制性运动疗法(constraint-induced movement therapy, CIMT)可显著改善HCP患儿手功能。本文就CIMT在HCP中的应用及可能机制作一综述。

1 CIMT概述

早在1917年,Geoffrey Ogden & Shepard Franz就提出CIMT理论,随后该理论相继得以验证,其中最为著名的是Taub等的一系列动物实验研究:通过外科手术去除猴子一侧前肢的感觉传入,如果不限制猴子健侧肢体的使用,猴子会经常使用健侧前肢完成任务,造成患侧肢体废用(失用);而通过限制猴子健侧肢体活动2周后,猴子可学会使用其患侧肢体,克服了患侧肢体的“习得性废用”^[7-8]。

CIMT强调限制健侧上肢,诱导患侧上肢经过集中、反复、强化训练,克服“习得性废用”或“发育性不用及忽略”,进而使大脑其他脑区功能激活并替代瘫痪侧手部运动功能的控制,诱导神经“可塑性”的发生,最终使躯体感觉和运动功能得以相应改善。CIMT最初主要用于脑卒中患者的康复治疗,荟萃研究分析指出CIMT可显著改善卒中患者手臂的使用情况和活动情况^[9]。此外CIMT的应用范围也逐渐推广至帕金森病、臂丛神经损伤及手指张力障碍等领域。近年来,越来越多研究证实,CIMT可显著改善HCP患儿手功能,提高其社会生活能力^[10-11]。

2 CIMT在偏瘫型脑瘫HCP中的应用

CIMT在HCP患儿中的应用,延续了Taub等^[12]在成人卒中研究中的方案,即每天限制非受累侧时间大于清醒时间的90%,6h/d,持续2—3周。随后研究进行了多种改良,按时间长短分为三种:①CIMT限制非受累侧肢体时间>3h/d;②改良CIMT(modified CIMT, mCIMT)多采用每天限制非受累侧肢体时间<3h/d^[13];③强制性使用方案(forced use treatment, FUT)则仅限制非受累侧肢体,无其他任何干涉^[14]。

最新有关CIMT在HCP应用中的共识联合了9个国家的379篇文献(患儿年龄横跨0—19岁),该共识对CIMT的具体应用做了相应阐述^[15]:①训练强度:研究指出CIMT训练每天6h比每天2h效果更好,而另有研究发现每天3h和6h间效果差别不大^[16];②训练频率:建议为每周训练5—7次为最

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2018.10.026

*基金项目:国家自然科学基金(81672253);广东省科技计划项目(2015A030401006;2014A020212469);广州市科技计划项目(2014J4100136);广东省自然科学基金(2016A030310247)

1 广州市妇女儿童医疗中心康复科,广州,510120; 2 广州体育学院; 3 通讯作者

作者简介:唐红梅,女,医师; 收稿日期:2017-04-22

佳^[17];③持续时间:4岁以下患儿持续6—8周(2h/d)^[18],4岁及以上患儿持续2—3周(6h/d)为最佳^[19];④训练环境:特定营地化训练效果优于家庭及学校训练;⑤辅助限制器材:目前没有任何研究证明可拆卸和不可拆卸辅具与训练结合的效果有异,但患儿适应程度与手套的舒适性成正比^[20];⑥训练效果:多数研究指出CIMT的疗效至少可持续3—6个月,但CIMT疗效大于6个月以上的研究证据不足。

尽管CIMT在HCP中的疗效得到广泛认可,但在应用实施过程中也需注意以下事项:避免强迫患儿使用患侧手而使其产生挫败感,应根据情况调整训练时间、频率及强度;避免因皮肤不耐受而造成皮肤方面的问题,如湿疹等;以游戏引导方式进行训练,可提高训练质量。

3 CIMT改善HCP患儿手功能的机制研究

CIMT强调限制患儿健侧上肢,诱导患侧上肢集中、反复、强化训练,进而使大脑其他脑区功能激活并替代瘫痪侧手部运动功能的控制,从而诱导神经“可塑性”的发生。由此可见,CIMT的疗效机制涉及两方面,即大脑功能区依赖性皮质重组和克服“习得性废用”或“发育性不用及忽略”。以下我们从几个方面来阐述CIMT疗效的可能机制。

3.1 诱导神经可塑性的发生和神经网络的重组

从解剖学上来看,大脑对肢体运动的调控呈交叉支配,当患侧大脑受损时,健侧大脑活动就会加强,促进大脑重组;此外,大脑通过两侧半球间联系可使功能支配区转移;其次,脑部残留区有巨大的代偿能力,患儿可通过训练学会之前不具备的运动方式。Sutcliffe等^[21]通过功能磁共振研究首次证实,CIMT可促使患儿频繁使用患侧上肢,增加了受累侧上肢的感觉输入,进而引起对侧及同侧大脑半球躯体感觉皮质区的重组和募集。另有研究发现,HCP患儿经CIMT干预后,其上肢运动技巧及能力明显提高,并伴大脑皮层感觉运动静息态网络的重组,且两侧大脑半球感觉运动静息态网络的双边匹配可持续6月以上^[22]。研究提示,CIMT可增加皮质运动区(M1)相关功能定位的支配面积,也可增加其他皮质运动区的募集,从而发生功能重组,其中,CIMT干预后参加皮质功能重组的主要部分可能为对侧初级感觉运动区和同侧小脑^[23]。Dancause等^[24]研究报告,康复训练参与脑结构的重塑过程,身体各部位功能的恢复与脑结构重塑密切相关,其中上肢、腕关节部位的功能较易恢复,尤其是手指伸展功能的恢复最为显著。综上,CIMT可促进感觉运动系统的重组和脑内灰质神经元的招募,从而有效地将这些输入信号转化为皮质脊髓信号,最终促进患肢功能的恢复。但也有观点认为,CIMT不是直接激活对侧运动皮质区,而是通过增加感觉运动皮质区的外周反馈进而激活对侧皮质区,而这种反馈对于感知运动意识是必要的,推测CIMT可通过减少患者的空

间注意力来增加手部使用频率^[25]。

3.2 增加神经元的兴奋性

CIMT除可促进脑区功能重组外,研究还发现CIMT可增加相应脑皮质区域的兴奋性^[26],使其在一定刺激下更易启动或诱发运动的发生。另有研究证实,CIMT可在短期内快速加强患手腕部屈伸肌群对运动单位的募集和兴奋节律的同步化,且这种改善情况可持续至治疗后6个月^[27]。Juenger等^[28]通过经颅磁刺激和功能MRI进一步证实,CIMT可增加先天性偏瘫儿童患肢对侧脑M1区神经元的兴奋性,而抑制患肢同侧脑M1区兴奋性。CIMT对大脑躯体感觉S区神经元活性的研究目前仅见于脑卒中患者的报道,研究指出CIMT训练后患肢同侧S区神经元兴奋性的增高与患肢功能改善呈正相关^[29]。一般认为大脑受损之后,儿童较成人有更大的脑功能重组及可塑性能力,为此我们推测,CIMT也可能通过兴奋大脑内躯体感觉区神经元进而促进肢体功能的康复,但相关机制仍需进一步研究证实。

3.3 促进脑白质结构及其完整性的恢复

Glenn等^[30]对15例先天性偏瘫儿童和17例年龄相匹配的对照受试者进行扩散张量MR成像检查,结果发现患儿偏瘫的临床严重程度与锥体束的分数各向异性,横向扩散性和平均扩散率的不对称性相关。随着偏瘫严重程度的增加,受累锥体束分数各向异性降低,横向扩散率和平均扩散率增加。随后研究进一步证实,HCP患儿手功能相关的大脑脚、内囊后肢及皮质离心纤维的分数各向异性显著低于正常儿童^[31],提示HCP患儿上述部位纤维受损。然而,目前有关CIMT与脑瘫儿童纤维束的研究相对较少。Kwon等^[32]通过弥散张量纤维束成像技术(diffusion tensor tractography, DTT)观察了10例5岁以下单侧脑瘫患儿在CIMT治疗前后皮质脊髓束的改变情况,研究发现CIMT干预后2例患儿的皮质脊髓束较干预前明显突出,提示CIMT可促使脑瘫患儿皮质脊髓束趋于完整。另有研究提示,CIMT干预1个月后,HCP患儿内囊后肢平均扩散程度的增高与患儿运动功能提高显著相关^[33]。研究进一步提示,HCP患儿不论其皮质脊髓束是否完整、中断或被替代,均可受益于CIMT的干预,从而改善患儿运动功能,这和成人卒中患者的研究结果一致^[34]。然而,有关此方面的研究证据仍不充分,有待进一步深入研究。

3.4 调控神经生物活性因子的表达

Ishida A等^[35]对皮质下出血大鼠给予早期和晚期CIMT干预,结果发现早期CIMT的干预可促进大鼠同侧感觉运动皮层区ΔFosB高表达,并提高脑源性神经营养因子(brain derived neurotrophic factor, BDNF)和生长相关蛋白-43(growth associated protein-43, GAP-43)的表达,而晚期CIMT的干预效果则不理想。另有研究发现,CIMT可促进缺血性大鼠双侧皮质脊髓束的再生及交叉投射,同时可显著

减低缺血皮质中Nogo-A、Nogo-A受体和RhoA/Rho相关激酶的表达,以减少其对神经轴突的抑制;同时可增加GAP-43、突触素、突触后密度蛋白-95及vGlut1的表达,以促进缺血性大鼠的轴突再生^[36]。国内张晓钰^[37]通过对局灶性脑梗死大鼠进行早期CIMT干预,结果发现CIMT可改善大鼠神经功能,并提高周围神经生长因子(nerve growth factor, NGF)的表达水平。另有研究通过制备新生儿缺氧缺血性脑损伤小鼠模型,发现CIMT可增强脑内神经发生,促进小鼠肢体功能的恢复^[38]。

4 问题与展望

CIMT对于HCP患儿上肢功能的改善已得到广泛认同。然而,目前有关CIMT的研究多停留在临床疗效观察层面,各报道的入选标准、限制时间、训练强度、训练频率各异,如何选择最佳的干预时机,以及建立标准化的治疗方案及随访体系,仍是目前工作的重点及未来研究的方向,为此规范和推广CIMT的临床应用任重道远。另外,CIMT在HCP中的机制研究尚处于起步阶段,深入开展CIMT及其相关作用机制的研究,对明确HCP的发病机制和CIMT的作用靶点意义重大。

参考文献

- [1] Stavsky M, Mor O, Mastrolia SA, et al. Cerebral palsy-trends in epidemiology and recent development in prenatal mechanisms of disease, treatment, and prevention[J]. Front Pediatr, 2017, (5):21.
- [2] Zelnik N, Lahat E, Heyman E, et al. The role of prematurity in patients with hemiplegic cerebral palsy[J]. J Child Neurol, 2016, 31(6):678—682.
- [3] 徐开寿,何璐,麦坚凝,等.痉挛型脑瘫患儿的社会生活能力特征及其相关性研究[J].中国康复医学杂志,2011,26(4):308—312.
- [4] Panteliadis CP, Hagel C, Karch D, et al. Cerebral palsy: A lifelong challenge asks for early intervention[J]. Open Neurol J, 2015, (9):45—52.
- [5] Lannin NA, Ada L. Neurorehabilitation splinting: theory and principles of clinical use[J]. Neuro Rehabilitation, 2011, 28(1):21—28.
- [6] Sakzewski L, Ziviani J, Boyd RN. Efficacy of upper limb therapies for unilateral cerebral palsy: a meta-analysis[J]. Pediatrics, 2014, 133(1):e175—204.
- [7] Taub E. Movement in nonhuman primates deprived of somatosensory feedback[J]. Exerc Sport Sci Rev, 1976, (4): 335—374.
- [8] Taub E, Perrella P, Barro G. Behavioral development after forelimb deafferentation on day of birth in monkeys with and without blinding[J]. Science, 1973, 181(4103):959—960.
- [9] Kwakkel G, Veerbeek JM, van Wegen EE, et al. Constraint-induced movement therapy after stroke[J]. Lancet Neurol, 2015, 14(2):224—234.
- [10] Zafer H, Amjad I, Malik AN, et al. Effectiveness of constraint induced movement therapy as compared to bimanual therapy in upper motor function outcome in child with hemiplegic Cerebral palsy[J]. Pak J Med Sci, 2016, 32(1): 181—184.
- [11] Sakzewski L, Ziviani J, Abbott DF, et al. Randomized trial of constraint-induced movement therapy and bimanual training on activity outcomes for children with congenital hemiplegia[J]. Dev Med Child Neurol, 2011, 53(4):313—320.
- [12] Taub E, Ramey SL, DeLuca S, et al. Efficacy of constraint-induced movement therapy for children with cerebral palsy with asymmetric motor impairment[J]. Pediatrics, 2004, 113(2):305—312.
- [13] Eliasson AC, Krumlinde-sundholm L, Shaw K, et al. Effects of constraint-induced movement therapy in young children with hemiplegic cerebral palsy: an adapted model[J]. Dev Med Child Neurol, 2005, 47(4):266—275.
- [14] Sung IY, Ryu JS, Pyun SB, et al. Efficacy of forced-use therapy in hemiplegic cerebral palsy[J]. Arch Phys Med Rehabil, 2005, 86(11):2195—2198.
- [15] Eliasson AC, Krumlinde-Sundholm L, Gordon AM, et al. Guidelines for future research in constraint-induced movement therapy for children with unilateral cerebral palsy: an expert consensus[J]. Dev Med Child Neurol, 2014, 56(2): 125—137.
- [16] Case-Smith J, DeLuca SC, Stevenson R, et al. Multicenter randomized controlled trial of pediatric constraint-induced movement therapy: 6-month follow-up[J]. Am J Occup Ther, 2012, 66(1):15—23.
- [17] Aarts PB, Jongerius PH, Geerdink YA, et al. Effectiveness of modified constraint-induced movement therapy in children with unilateral spastic cerebral palsy: a randomized controlled trial[J]. Neurorehabil Neural Repair, 2010, 24(6): 509—518.
- [18] Eliasson AC, Shaw K, Berg E, et al. An ecological approach of Constraint Induced Movement Therapy for 2-3-year-old children: a randomized control trial[J]. Res Dev Disabil, 2011, 32(6):2820—2828.
- [19] Gordon AM, Hung YC, Brandao M, et al. Bimanual training and constraint-induced movement therapy in children with hemiplegic cerebral palsy: a randomized trial[J]. Neurorehabil Neural Repair, 2011, 25(8):692—702.
- [20] Wallen M, Ziviani J, Herbert R, et al. Modified constraint-induced therapy for children with hemiplegic cerebral pal-

- sy: a feasibility study[J]. *Dev Neurorehabil*, 2008, 11(2): 124—133.
- [21] Sutcliffe TL, Gaetz WC, Logan WJ, et al. Cortical reorganization after modified constraint-induced movement therapy in pediatric hemiplegic cerebral palsy[J]. *J Child Neurol*, 2007, 22(11):1281—1287.
- [22] Manning KY, Menon RS, Gorter JW, et al. Neuroplastic sensorimotor resting state network reorganization in children with hemiplegic cerebral palsy treated with constraint-induced movement therapy[J]. *J Child Neurol*, 2016, 31(2): 220—226.
- [23] Murayama T, Numata K, Kawakami T, et al. Changes in the brain activation balance in motor-related areas after constraint-induced movement therapy; a longitudinal fMRI study [J]. *Brain Inj*, 2011, 25(11):1047—1057.
- [24] Dancause N, Nudo RJ. Shaping plasticity to enhance recovery after injury[J]. *Prog Brain Res*, 2011, (192):273—295.
- [25] Brady K, Garcia T. Constraint-induced movement therapy (CIMT): pediatric applications[J]. *Dev Disabil Res Rev*, 2009, 15(2):102—111.
- [26] Walther M, Juenger H, Kuhnke N, et al. Motor cortex plasticity in ischemic perinatal stroke: a transcranial magnetic stimulation and functional MRI study[J]. *Pediatr Neurol*, 2009, 41(3):171—178.
- [27] Xu K, He L, Mai J, et al. Muscle recruitment and coordination following constraint-induced movement therapy with electrical stimulation on children with hemiplegic cerebral palsy: a randomized controlled trial[J]. *PLoS One*, 2015, 10 (10):e0138608.
- [28] Juenger H, Kuhnke N, Braun C, et al. Two types of exercise-induced neuroplasticity in congenital hemiparesis: a transcranial magnetic stimulation, functional MRI, and magnetoencephalography study[J]. *Dev Med Child Neurol*, 2013, 55(10):941—951.
- [29] Laible M, Grieshammer S, Seidel G, et al. Association of activity changes in the primary sensory cortex with successful motor rehabilitation of the hand following stroke[J]. *Neurorehabil Neural Repair*, 2012, 26(7):881—888.
- [30] Glenn OA, Ludeman NA, Berman JI, et al. Diffusion tensor MR imaging tractography of the pyramidal tracts correlates with clinical motor function in children with congenital hemiparesis[J]. *AJNR*, 2007, 28(9):1796—1802.
- [31] Holmström L, Lennartsson F, Eliasson AC, et al. Diffusion MRI in corticofugal fibers correlates with hand function in unilateral cerebral palsy[J]. *Neurology*, 2011, 77(8):775—783.
- [32] Kwon JY, Chang WH, Chang HJ, et al. Changes in diffusion tensor tractographic findings associated with constraint-induced movement therapy in young children with cerebral palsy[J]. *Clin Neurophysiol*, 2014, 125(12):2397—2403.
- [33] Manning KY, Fehlings D, Mesterman R, et al. Resting state and diffusion neuroimaging predictors of clinical improvements following constraint-induced movement therapy in children with hemiplegic cerebral palsy[J]. *J Child Neurol*, 2015, 30(11):1507—1514.
- [34] Rickards T, Sterling C, Taub E, et al. Diffusion tensor imaging study of the response to constraint-induced movement therapy of children with hemiparetic cerebral palsy and adults with chronic stroke[J]. *Arch Phys Med Rehabil*, 2014, 95(3):506—514.
- [35] Ishida A, Misumi S, Ueda Y, et al. Early constraint-induced movement therapy promotes functional recovery and neuronal plasticity in a subcortical hemorrhage model rat [J]. *Behav Brain Res*, 2015, (284):158—166.
- [36] Zhao S, Zhao M, Xiao T, et al. Constraint-induced movement therapy overcomes the intrinsic axonal growth-inhibitory signals in stroke rats[J]. *Stroke*, 2013, 44(6):1698—1705.
- [37] 张晓钰. 早期强制性使用运动疗法对局灶性脑梗死大鼠行为学评分及神经生长因子表达的影响[J]. *中国康复医学杂志*, 2007, 22(6):509—511.
- [38] Rha DW, Kang SW, Park YG, et al. Effects of constraint-induced movement therapy on neurogenesis and functional recovery after early hypoxic-ischemic injury in mice[J]. *Dev Med Child Neurol*, 2011, 53(4):327—333.