

生理性缺血训练对急性脑梗死患者运动功能恢复的影响

甄晓悦, 陆晓

【摘要】 目的:观察等长收缩诱导的生理性缺血训练(PIT)是否能促进急性脑梗死患者功能恢复。方法:将急性脑梗死患者15例随机分为观察组7例和对照组8例,均进行4周的常规康复训练,观察组同时进行4周的PIT。训练前后分别对患者进行Fugl-Meyer、改良Barthel指数(MBI)、健康调查简表(SF-36)评定及血清血管内皮生长因子(VEGF)检测。结果:训练4周后,与训练前比较,2组患者Fugl-Meyer、MBI与SF-36评分均较训练前明显升高($P<0.05$),且训练后观察组Fugl-Meyer评分显著高于对照组($P<0.05$),MBI和SF-36组间差异均无统计学意义。训练后,观察组患者VEGF明显高于训练前及对照组训练后($P<0.05$),对照组血清VEGF训练前后差异无统计学意义。结论:PIT可以促进急性脑梗死患者的运动功能恢复,其可能的机制是通过VEGF的释放增加促进脑缺血区侧支循环生成。

【关键词】 生理性缺血训练;血管内皮生长因子;脑梗死

【中图分类号】 R49;R743.3 **【DOI】** 10.3870/zgkf.2015.04.004

Effect of physiological ischemic training on motor functional recovery in patients with acute cerebral infarction Zhen Xiaoyue, Lu Xiao. *Department of Rehabilitation Medicine, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029, China*

【Abstract】 Objective: To investigate the effect of physiological ischemia training (PIT) induced by isometric contraction on functional recovery of patients with acute cerebral infarction (ACI). **Methods:** Fifteen patients with ACI were divided into observation group ($n=7$) and control group ($n=8$). All patients received routine rehabilitation training, and those in observation group were given 4-week PIT. Fugl-Meyer motor function score, modified Barthel Index (MBI), the MOS 36-item Short Form Health Survey (SF-36) and plasma concentration of vascular endothelial growth factor (VEGF) were measured at baseline and after training. **Results:** After training for 4 weeks, the Fugl-Meyer, MBI and SF-36 in both two groups were significantly increased as compared with those before training ($P<0.05$). Fugl-Meyer motor function score in observation group was significantly higher than that in control group ($P<0.05$), and MBI and SF-36 showed no significant difference between two groups. After training, plasma concentration of VEGF in observation group was significantly higher than before training and in the control group ($P<0.05$), while that in the control group showed no significant changes. **Conclusion:** PIT can promote the recovery of motor function in patients with ACI probably by promoting the formation of collateral circulation in remote cerebral ischemia zone by increasing the release of VEGF.

【Key words】 physiological ischemic training; vascular endothelial growth factor; cerebral infarction

脑卒中是导致患者长期功能残疾的主要原因,近年来研究发现,脑缺血在引起神经元坏死和脑损伤的同时,也可以促进缺血周边区域再生反应的发生,包括血管新生、血管重塑及神经祖细胞的迁移^[1-2],但在脑组织局部施加缺血训练,临床上难以实施,且存在伦理及安全性顾虑。因此,找到一种既能促进缺血周边区域侧支循环再生又不增加训练风险的方法成为临床迫

切需要解决的问题。生理性缺血训练(physiological ischemia training, PIT)^[3],即正常骨骼肌反复短暂的生理性缺血,造成训练的远隔作用,促进病理性缺血部位的侧支循环生成。本课题组前期研究中证实了等长收缩诱发的PIT可以提高慢性冠心病患者血液中血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)浓度及增加冠心病患者急性冠状动脉闭塞时缺血心肌侧支血流募集从而对心肌产生保护作用^[3-4]。既往大量动物研究证实远隔缺血适应亦可以通过血液中VEGF的增加促进脑缺血区侧支生成从而提供脑保护作用^[5-6]。本研究旨在观察等长收缩诱导的生理性缺血训练对急性脑梗死患者功能恢复的影

收稿日期:2015-01-31

作者单位:南京医科大学第一附属医院康复医学科,南京 210029

作者简介:甄晓悦(1989-),女,硕士研究生在读,主要从事脑卒中康复方面的研究。

通讯作者:陆晓, luxiao1972@163.com

响。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2013年4月~2014年10月在我院神经内科和急诊科收治的急性脑梗死患者15例。纳入标准:符合全国第四届脑血管病学术会议的诊断标准,并经头颅CT或MRI证实为脑梗死患者;第1次脑梗死发作,病程<7d;年龄18~75岁;意识清楚,检查合作,无明显失语或严重认知功能障碍;Fugl-Meyer评分 ≤ 75 分;健侧有一定的肌肉耐力,能坚持配合进行等长收缩训练;生命体征稳定且自愿加入试验。排除标准:合并脑实质或蛛网膜下隙出血;有严重的临床并发症:肝、肾疾患,深静脉血栓、失代偿性心衰,严重心律失常,3个月内曾有心脏骤停、呼吸停止或心梗,严重肺炎或阻塞性肺病,难治性高血压与糖尿病;简易精神状态检查表(Minimum Mental State Examination, MMSE)评分<24分。患者随机分为2组,①观察组7例:男3例,女4例;年龄(59.43 $\pm$ 12.10)岁;病程(4.00 $\pm$ 0.82)d。②对照组8例:男6例,女2例;年龄(64.88 $\pm$ 9.16)岁;病程(3.87 $\pm$ 0.83)d。2组患者一般资料比较差异无统计学意义。

1.2 方法 2组均进行常规康复治疗:根据患者具体情况选用相应的治疗方法。①上下肢关节活动度(range of motion, ROM)训练:包括被动、辅助-主动及主动ROM训练;②上下肢活动:牵伸、牵引、挤压,运动诱发和姿势反射诱发,关键点控制,联合反应诱发,共同运动诱发,分离动作诱导训练;③电刺激:冈上肌、三角肌电刺激,腕背伸肌群电刺激,踝背伸、足外翻肌群电刺激;④姿势和平衡:a.床上运动。翻身训练,从卧到坐,坐卧转移;b.床边坐位活动。头颈控制,肩关节活动,平衡反应诱发,躯干的屈伸和旋转及屈髋动作诱发;⑤站立训练:直立床,床边辅助站立训练,站立训练;⑥ADL训练:穿上衣训练,进食训练,转移训练,洗漱训练,洗澡训练、步行训练及上下楼梯训练。每天1次,每次40~60min,每周5d。观察组同时进行PIT:采用健侧主观最大努力静力性握拳诱导上肢肌肉最大等长收缩运动,造成短暂的骨骼肌生理性缺血,从而达到PIT的目的。在训练过程中患者健手持握力器用主观最大努力持续握拳并计时,每次持续1min,放松1min,重复10次为1组,上、下午各2组,每天共4组,每周训练5d,共训练4周。运动中要求患者保持自然呼吸,避免憋气^[3]。

1.3 评定标准 ①Fugl-Meyer评定量表:采用包含上下肢、手腕和手的运动功能评分,对每一项进行三级评定(0、1、2级),总分100分,分值越高,功能状态越

好。②改良 Barthel 指数(modified Barthel Index, MBI)^[7]。MBI是在保持原始 Barthel 指数评定内容不变的基础上对其等级进行加权,将每个评定项目细分为1~5级,其敏感度更高。总分100分。③健康调查简表(Short Form Health Survey, SF-36):它评价健康相关生活质量的8个方面:生理功能、生理职能、躯体疼痛、总体健康、生命活力、社会功能、情感角色及心理健康。④ELISA法检测 VEGF:使用光密度值代表血清 VEGF 浓度。

1.4 统计学方法 所有数据均经 SPSS 20.0 软件检验呈正态性分布且方差齐性。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, t 检验或方差分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

训练4周后,与训练前比较,2组患者 Fugl-Meyer、MBI 与 SF-36 评分均较训练前明显升高($P < 0.05$),且训练后观察组 Fugl-Meyer 评分显著高于对照组($P < 0.05$),MBI 和 SF-36 组间差异均无统计学意义。训练后,观察组患者 VEGF 明显高于训练前及对照组训练后($P < 0.05$),对照组血清 VEGF 训练前后差异无统计学意义。见表1。

表1 2组训练前后 Fugl-Meyer、MBI、SF-36 评分及血清 VEGF 含量比较 $\bar{x} \pm s$

组别	时间	Fugl-Meyer(分)	MBI(分)	SF-36(分)	VEGF
对照组 ($n=7$)	训练前	25.75 $\pm$ 12.00	24.50 $\pm$ 3.86	26.18 $\pm$ 3.68	0.11 $\pm$ 0.03
	训练后	51.00 $\pm$ 17.59 ^a	57.50 $\pm$ 16.61 ^a	37.80 $\pm$ 6.95 ^a	0.09 $\pm$ 0.01
观察组 ($n=8$)	训练前	34.71 $\pm$ 13.05	38.71 $\pm$ 18.80	26.72 $\pm$ 8.32	0.09 $\pm$ 0.01
	训练后	68.71 $\pm$ 13.34 ^{ab}	65.57 $\pm$ 19.52 ^a	42.28 $\pm$ 7.52 ^a	0.12 $\pm$ 0.03 ^{ab}

与训练前比较,^a $P < 0.05$;与对照组比较,^b $P < 0.05$

3 讨论

3.1 生理性缺血训练对急性脑梗死患者功能恢复的影响 脑梗死患者由于局部脑组织血液循环障碍,持续缺血缺氧造成所支配区域出现感觉、运动、言语吞咽、认知等不同方面的功能障碍,从而严重影响患者的日常生活活动能力及生活质量。2001年,第54届世界卫生大会通过了“国际功能、残疾与健康分类”(International Classification of Functioning, Disability and Health, ICF),提倡对患者功能的评价分为身体水平(身体功能和结构)、个体水平(活动)和社会水平(参与)。因此本研究从身体水平(Fugl-Meyer)、个体水平(MBI)和社会水平(SF-36)3个层面对患者进行评定讨论 PIT 对患者功能的影响。

大脑局部的缺血刺激可以对神经元产生保护作用。研究表明,脑梗后在大脑局部施加3次15s的缺血刺激即可提高脑梗后神经元存活率,提高大脑局部

血流量(Cerebral Brain Flow,CBF),从而减轻神经功能缺损症状^[8]。但在大脑局部施加缺血刺激存在安全及伦理顾虑,临床上难以实现。随着肢体缺血后适应远隔保护作用的发现,以袖带加压或肌肉等长收缩形式诱导的生理性缺血训练越来越受到关注。

肌肉等长收缩时,由于肌肉张力增高,穿行其中的血管阻力增大,可以不同程度地阻断血流,研究证实40%最大等长收缩强度已达到阻断局部血流的最大限度^[9],因此这一运动形式可以作为生理性缺血模型的基础。生理性缺血训练即通过正常骨骼肌反复短暂的生理性缺血,造成训练的远隔作用,促进病理性缺血部位的侧支循环生成。本研究结果显示经过4周的PIT,与对照组相比,观察组患者的Fugl-Meyer明显升高,MBI与SF-36评分组间无明显差异,说明PIT可以提高患者的运动功能水平,而对日常生活活动能力与生活质量无明显作用。既往的研究结果多采用NIHSS或改良Rankin评价患者的神经功能缺损症状,与本研究结果相似。2012年,李如娟等^[10]对145例以往有短暂性脑缺血或脑梗死的患者进行随机分组,实验组采用双侧袖带加压法加压对患者进行5个循环5min的生理性缺血训练,6个月后实验组的NIHSS评分与脑梗再发率均明显低于对照组。Meng等^[11]对68例脑卒中或短暂性脑缺血病史并经影像学证实存在颈动脉斑块的患者连续300d进行双上肢5个循环5min的生理性缺血训练,结果证实训练组患者脑梗再发率较对照组明显下降,且训练组患者恢复(改良Rankin评分0~1分)时间明显缩短。以上研究均表明,PIT可以促进脑梗死患者身体水平的功能恢复。

既往生理性缺血研究中很少涉及到MBI及SF-36,本研究结果证实,与对照组相比4周的PIT并未显著提高患者的日常生活活动能力及生存质量。其可能原因为尽管MBI敏感度与BI相比大大提高,但在某些评定项目中仍然存在天花板效应和地板效应。地板效应表示当患者的某一项功能处于低水平状态时,其功能继续变差时,不能够引起相应评定项目分数的变化;天花板效应表示当患者的功能处于高水平状态时,其功能继续改善后不能引起相应评定项目分数的变化。SF-36是目前国际上应用最广泛的普适性生存质量量表,普遍应用于各个学科对患者生存质量的研究。但有研究认为,其评定脑卒中患者生存质量的敏感性及针对性相对较差,专科量表较普适性量表更能反映脑卒中的功能特点^[12],且研究发现SF-36在躯体功能、生理职能、社会功能和情感职能4个维度存在地板效应,在生理职能、社会功能和情感职能3个维度上

存在天花板效应^[13],这可能是造成SF-36组间无明显差异的原因。

3.2 生理性缺血训练促进患者运动功能恢复的可能机制 VEGF是目前特异性最强的一种促血管生长因子,在运动、缺血、缺氧及血管损伤时能诱导血管生成^[14],尤其在小动脉生成及血管新生过程中起重要作用^[15]。在体研究发现,鼠脑室内注入VEGF不仅可以促进脑组织缺血半暗带区的血管再生过程,而且可以增加齿状回及室管膜下区域新生神经元的存活率,从而可以减少梗死面积,改善神经功能^[16],这些结果均提示VEGF可以参与到缺血后缺血区域的神经血管再生过程中^[17]。

课题组前期动物实验发现,PIT可促进VEGF的释放^[18],通过其远隔效应归巢到缺血心肌生成侧支循环,改善冠脉流量,最终实现“生物搭桥”^[19]。临床研究也表明,PIT可以提高慢性冠心病患者血液中VEGF浓度^[3]及增加冠心病患者急性冠状动脉闭塞时缺血心肌侧支血流募集^[4]。Sandri等^[20]发现PIT可以增加健康人血清VEGF水平,但关于PIT对脑梗死患者血液中VEGF浓度的影响,尚未有相应的研究。既往研究发现,常规运动干预可以提高患者的VEGF^[21],本研究提示PIT促进患者运动功能恢复的可能机制是通过增加患者血清VEGF浓度促进脑缺血区侧支生成。

3.3 本研究的局限性 与同类研究相比本研究入组病例较少,训练时间较短,且由于试验条件等原因,仅仅对血清中VEGF浓度进行了检测,PIT促进脑梗死患者功能恢复是多种因子共同作用的结果,其他复杂的机制将在后续研究中进行深入探讨。

【参考文献】

- [1] Krupinski J, Kaluza J, Kumar P, et al. Role of angiogenesis in patients with cerebral ischemic stroke[J]. Stroke, 1994, 25(9): 1794-1798.
- [2] Fan Y, Yang GY. Therapeutic angiogenesis for brain ischemia: a brief review[J]. J Neuroimmune Pharmacol, 2007, 2(3): 284-289.
- [3] 李咏雪, 林松, 陆晓, 等. 生理性缺血训练对冠心病患者循环血管内皮祖细胞的影响[J]. 中国康复医学杂志, 2012(4): 293-299.
- [4] 陆晓, 林松, 励建安. 等长收缩运动促进急性冠状动脉闭塞时侧支血流募集[J]. 中华物理医学与康复杂志, 2012, 34(10): 747-751.
- [5] Pignataro G, Meller R, Inoue K, et al. In vivo and in vitro characterization of a novel neuroprotective strategy for stroke: ischemic postconditioning[J]. J Cereb Blood

- Flow Metab, 2008, 28(2):232-241.
- [6] Liu Y, Zhu S, Wang Y, et al. Neuroprotective effect of ischemic preconditioning in focal cerebral infarction: relationship with upregulation of vascular endothelial growth factor[J]. Neural Regen Res, 2014, 9(11):1117-1121.
- [7] 李奎成, 唐丹, 刘晓艳, 等. 国内 Barthel 指数和改良 Barthel 指数应用的回顾性研究[J]. 中国康复医学杂志, 2009, 24(8):737-740.
- [8] Wang JY, Shen J, Gao Q, et al. Ischemic postconditioning protects against global cerebral ischemia/reperfusion-induced injury in rats[J]. Stroke, 2008, 39(3):983-990.
- [9] 励建安, 赵伟英, 周士枋, 等. 冠心病患者等长收缩运动与心肌缺血的关系[J]. 中华物理医学与康复杂志, 2000, 2(2):69-69.
- [10] 李如娟, 曹金强, 杨金波, 等. 肢体远隔缺血预适应对缺血性脑血管病患者的脑保护作用[J]. 中国脑血管病杂志, 2012, 9(7):337-341.
- [11] Meng R, Asmaro K, Meng L, et al. Upper limb ischemic preconditioning prevents recurrent stroke in intracranial arterial stenosis[J]. Neurology, 2012, 79(18):1853-1861.
- [12] 周小炫, 方云华, 陈善佳, 等. 健康调查简表和脑卒中影响量表在脑卒中康复临床中应用情况的调查分析[J]. 中国康复医学杂志, 2014, 29(5):455-459.
- [13] 郭铁成, 陈小红. 急性期脑卒中患者生活质量及 SF-36 适用性的研究[J]. 中华物理医学与康复杂志, 2007, 29(12):822-824.
- [14] Prior BM, Yang HT, Terjung RL. What makes vessels grow with exercise training[J]? J Appl Physiol (1985), 2004, 97(3):1119-1128.
- [15] Zhang QX, Magovern CJ, Mack CA, et al. Vascular endothelial growth factor is the major angiogenic factor in omentum: mechanism of the omentum-mediated angiogenesis[J]. J Surg Res, 1997, 67(2):147-154.
- [16] Wang YQ, Cui HR, Yang SZ, et al. VEGF enhance cortical newborn neurons and their neurite development in adult rat brain after cerebral ischemia[J]. Neurochem Int, 2009, 55(7):629-636.
- [17] Hiasa K, Ishibashi M, Ohtani K, et al. Gene transfer of stromal cell-derived factor-1alpha enhances ischemic vasculogenesis and angiogenesis via vascular endothelial growth factor/endothelial nitric oxide synthase-related pathway: next-generation chemokine therapy for therapeutic neovascularization[J]. Circulation, 2004, 109(20):2454-2461.
- [18] Lu X, Wu T, Huang P, et al. Effect and mechanism of intermittent myocardial ischemia induced by exercise on coronary collateral formation[J]. Am J Phys Med Rehabil, 2008, 87(10):803-814.
- [19] 郑瑜, 励建安, 陆晓, 等. 内皮祖细胞动员对兔生理性缺血训练促进远隔缺血心肌侧支生成的作用[J]. 中国康复医学杂志, 2014, 29(7):597-604.
- [20] Sandri M, Beck EB, Adams V, et al. Maximal exercise, limb ischemia, and endothelial progenitor cells[J]. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil, 2011, 18(1):55-64.
- [21] Gunsilius E, Petzer AL, Stockhammer G, et al. Serial measurement of vascular endothelial growth factor and transforming growth factor-beta1 in serum of patients with acute ischemic stroke[J]. Stroke, 2001, 32(1):275-278.

作者·读者·编者

重要启示

从 2015 年 7 月 22 日起,本刊交纳各项费用(如审稿费、版面费、广告费、订刊费、版权费及发行费等)均改为银行柜台或网银转账汇款(禁止无卡现金汇款或支付宝、财付通等转账),不再通过邮局汇款或现金。本刊银行账号为同济医院对公账号,具体信息请登录网站 www.zgkfzz.com 首页“汇款要求”查看。

特别提示:本刊只接受给华中科技大学同济医学院附属同济医院单位转账。目前如有非法机构冒充《中国康复》收取费用,多以个人名义要求转账,请作者注意甄别,谨防上当受骗。