

康复运动对肌萎缩侧索硬化患者躯体功能影响的 Meta 分析

杨丹¹, 周晶^{2,3a,4,5}, 徐丹丹^{2,3a,4}, 黄海^{2,3a,4}, 陈刚^{2,3a,3b,4}, 赵焰^{2,3a,3b,4}

【摘要】 目的:系统评价康复运动治疗肌萎缩侧索硬化(ALS)患者躯体功能障碍的临床疗效及安全性。方法:计算机检索相关中英文数据库有关康复运动治疗 ALS 的随机对照研究(RCT),使用柯克兰偏倚风险评估工具对纳入文献进行质量评价和偏倚风险评估,利用 Cochrane RevMan 软件 5.4 进行统计分析,使用合并率和 95%置信区间(CI)评估结局指标。结果:共纳入 11 篇英文文献,包括 481 例 ALS 患者,其中试验组包括耐力训练、阻力训练、有氧运动、呼吸训练器,对照组为简单关节牵伸活动、无阻力呼吸训练器等。Meta 分析结果显示:试验组 1~3 月的 ALS 功能评定量表(ALSFRS-R)评分优于对照组。试验组 6 月、10~12 月 ALSFRS-R、用力肺活量预计值(FVC%)、ALS 生活质量评分(ALSSQOL-R)、0~3 月疲劳严重程度评分(FSS)、6~10 月(FSS)、四肢总体肌力评分、上肢总体肌力评分、下肢总体肌力评分与对照组相比差异无统计学意义。结论:1~3 月短期内的康复运动能够改善早中期 ALS 患者 ALSFRS-R 量表中的整体功能,但长周期康复运动的临床获益仍需开展大样本高质量的临床研究来提供强有力的证据支撑。

【关键词】 肌萎缩侧索硬化;康复;运动训练;Meta 分析

【中图分类号】 R49;R746.4 **【DOI】** 10.3870/zgkf.2023.10.008

Effects of rehabilitation exercise training on somatic function in patients with amyotrophic lateral sclerosis: A Meta-analysis Yang Dan, Zhou Jing, Xu Dandan, et al. School of Acupuncture-Moxibustion and Orthopedics, Hubei University of Chinese Medicine, Wuhan 430065, China

【Abstract】 **Objective:** To systematically evaluate the efficacy and safety of exercise in treatment of amyotrophic lateral sclerosis patients with physical dysfunction. **Methods:** Randomized controlled studies of exercise training in the treatment of ALS were included in the Chinese and English database. The quality of literature and the risk of bias were evaluated by Cochrane Risks of Bias. The outcome index data were evaluated by merger rate and 95%CI. **Results:** A total of 11 English articles were included, including 481 patients with ALS. Endurance training, resistance training, aerobic exercise and breathing training apparatus were carried out in experimental group, while simple joint traction and non-resistance breathing training apparatus were used in the control group. The results showed that the ALSFRS-R score in the experimental group from 1 to 3 months was better than that in the control group [MD=-0.68, 95%CI (-2.01, 3.40), Z=7.66, P<0.01]. There was no significant difference in ALSFRS-R score, FVC% predicted value, ALSSQOL-R quality of life score, FSS score from 0 to 3 months, FSS score from 6 to 10 months, total muscle strength score of extremities, total muscle strength score of upper limb and total muscle strength score of lower limbs between two groups. **Conclusion:** The short-term rehabilitation exercise of 1-3 months can improve the overall function of ALSFRS-R scale in early and middle stage. However, the clinical benefits of long-term rehabilitation need to be supported by large-sample and high-quality clinical studies.

【Key words】 Amyotrophic lateral sclerosis; Rehabilitation; Exercise training; Meta-analysis

肌萎缩侧索硬化(amyotrophic lateral sclerosis,

ALS)是选择性侵犯上、下运动神经元及传导束的致死性神经变性疾病,临床表现为进行性加重的肌肉萎缩、延髓麻痹及锥体束征^[1]。ALS 患者运动、言语、吞咽、呼吸功能等方面均受不同程度的影响,生活质量及预后极差,多数 ALS 患者因呼吸肌无力导致呼吸衰竭而死亡^[2]。最近有研究提示耐力训练、有氧训练、呼吸肌训练等中低强度运动能够一定程度上改善 ALS 患者的肌力,减缓运动神经元的退行性变,减少对快肌纤维

基金项目:2022 年湖北省重点研发计划(2022BCA055)

收稿日期:2023-04-16

作者单位:1. 湖北中医药大学针灸骨伤学院,武汉 430065;2. 湖北中医药大学附属医院,武汉 430061;3. 湖北省中医院 a. 推拿科/康复医学科, b. 老年病科,武汉 430061;4. 湖北省中医药研究院,武汉 430074;5. 湖北中医药大学第一临床学院,武汉 430065

作者简介:杨丹(1994-),女,研究生在读,主要从事肌萎缩侧索硬化中西医结合治疗方面研究。

通讯作者:赵焰,zhaoyan@hbhtcm.com

的应力,提高肌肉耐力,改善心肺功能^[3]。但目前对于康复运动治疗 ALS 的临床疗效和安全性尚无统一认识,因此本研究旨在通过 Meta 分析的方法来评价康复运动对 ALS 患者躯体功能的影响,为 ALS 临床康复治疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 文献检索 计算机检索中国知网(CNKI)、维普资讯网(VIP)、万方全文数据库(Wanfang)、中国生物医学数据库(CBM)中文数据库;MEDLINE(PubMed),Web of science,Cochrane Central Register of Controlled Trials(Cochrane CENTRAL),Physiotherapy Evidence Database(PEDro),EMBASE,LILACS and SciELO 英文数据库,检索时间限定为各数据库建库时间~2023年2月。

1.2 检索策略 以主题词结合自由词检索,例(肌萎缩侧索硬化 Amyotrophic Lateral Sclerosis,运动神经元病 Motor Neuron Disease)AND (康复 Rehabilitation,呼吸肌训练 Respiratory muscle training,肌力训练 Muscle strength training,有氧运动 Aerobic exercise)。检索时间设置为建库以来至2023年3月1日发表的中英文文献。

1.3 纳入排除标准 纳入标准:①研究对象:符合目前 ALS 常用的四种诊断标准之一:El Escorial 标准(1994年)^[4]、修订版 El Escorial 标准(2000年)^[5]或 Awaji 标准(2008年)^[6]、黄金海岸标准(2020年)^[7-8],纳入符合确诊(definite)、拟诊(probable)2个诊断等级的 ALS 人群。不限年龄、病程、疾病分期、严重程度。②研究类型:随机对照试验(randomized controlled trials,RCT)。③干预方法:试验组包括康复运动,如抗阻运动、耐力运动、有氧运动、呼吸肌训练等。对照组干预方式为常规护理,如简单关节活动或日常拉伸。④结局指标:ALS 相关功能评定量表、肺功能测定、ALS 生活质量量表、肌力测定、疲劳度以及安全性指标。排除标准:文献中有明显的质量问题如数据错误、无法提取数据、重复发表的文献等。

1.4 文献数据提取 由2位研究人员独立提取资料,如遇到意见分歧,则与第3位研究人员进行讨论。根据文献的标题和摘要进行初筛,再阅读全文根据纳排标准纳入。提取作者、发表年份、纳入标准、样本量、年龄、病程、疾病严重程度、干预方式、结局指标等。

1.5 纳入研究的风险偏倚评估 使用柯克兰偏倚风险评估工具(Cochrane risks of bias, RoB)对纳入文献的研究方法学进行质量评价和偏倚风险评估:①随机方案;②分配隐藏;③盲法;④基线情况;⑤结果数据的

完整;⑥选择性报告结果;⑦失访和退出描述情况;⑧其他偏倚来源。

1.6 统计学分析 利用 Cochrane RevMan 软件 5.4 进行统计分析,使用合并率和 95% 置信区间(confidence interval, CI)评估结局指标数据。当 $P < 0.1$, $I^2 < 50\%$, 采用固定效应模型使用分析数据,否则,采用随机效应模型。当各研究中的数据异质性较大时则不合并结局指标,并用亚组和敏感性分析来评价异质性大小, $P < 0.01$ 为差异有统计学意义。

2 研究结果

2.1 文献检索及筛选情况 初检出相关文献总共为 1682 篇,去重后剩余 1090 篇,然后根据纳入、排除标准阅读摘要、全文,最终纳入 11 篇英文文献。文献筛选见图 1。

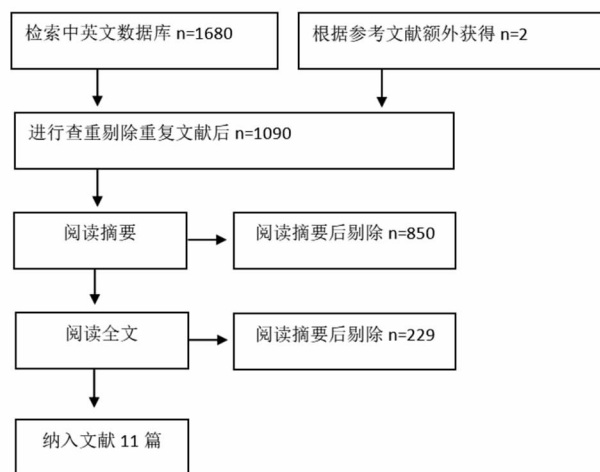


图 1 文献检索流程图

2.2 纳入文献的基本资料 纳入文献包括 11 篇英文文献,共 481 例 ALS 患者,研究人群病情程度较轻、病程较短。试验组干预方法包括耐力、阻力、有氧、呼吸训练,对照组干预方法为简单关节活动、无阻力的呼吸训练器等。以靶心率(即有氧运动提高心血管循环系统的机能时有效而安全的运动心率,靶心率范围在最大心率 60% 与 80% 之间)、伯格自觉运动强度量表(Borg rate of perceived exertion, Borg RPE)(运动者依据运动时疲惫程度来评估强度数值)、最大重复次数(repetition maximum, RM)(承受最大负荷的次数)等指标制定中等强度运动训练方案,并且由物理治疗师进行指导训练或者居家训练。随访时间由 1~24 个月不等。具体见表 1。结局指标包括:①整体功能:肌萎缩侧索硬化功能评定量表/修订版,(aunctional rating scale of ALS/ revised, ALSFRS/ALSFRS-R)。②运动功能:徒手肌力测试(manual muscle strength tes-

表1 纳入文献基本信息

作者/年份	纳入标准	人数	年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	病程(月, $\bar{x} \pm s$)	ALSFRS-R 严重程度	结局指标	干预方式	完成方式	观察时点
Drory 等 2001[9]	轻中度 ALS	E:14 C:11	E:58.0±13.2 C:60.7±16.4	E:20.7 C:19.4	E/C:平均 27.5	MMT、ASH、ALSFRS、FSS、VAS、SF-36	E:四肢躯干中等强度耐力锻炼,具体方式未提及 C:简单日常活动 E/C 每次至少 15min,2 次/周,共 24 周。	由经验丰富的物理治疗师评估后制定运动方案后电话随访提供指导	治疗开始后的第 3、6、9、12 个月
Bello-Haas 等 2007[10]	①早期 ALS; ②FVC>90%; ③ ALSFRS >30 分	E:13 C:14	未提及	未提及	未提及	ALSFRS、FSS、SF-36、MVIC、FVC%	E:中等负荷阻力运动(残存肌力大于 3 级)十伸展运动 C:简单伸展活动 单次运动时间未提及,E:2~3 次/周,C:7 次/周,共 24 周	1 名物理治疗师在康复机构指导训练	治疗开始后的第 3、6 个月
Pinto 等 2012[11]	①病程 < 24 个月;②ALSFRS-R ≥ 24 分;③ FVC 预计值 ≥ 70%; ④MIP 最大吸气压或最大吸气压 ≥ 50%; ⑤无口唇漏气	E:13 C:13	E:57.1±9.3 C:56.8±8.7	E:11.5±5.3 C:12.6±6.6	E:34.39±3.6 C:33.5±3.8	ALSFRS、RS、FIM、FSS、ESS、HRSD、EQ-5D、PaCO ₂ 、PACO ₂ /FVC、PEF、MIP、MEP、MVV、SNIP、膈肌/胸锁乳突肌肌电信号	E:夹鼻呼吸训练器(压力 9~41 cmH ₂ O,阻力设置为最大吸气压 MIP40%) C:前 16 周夹鼻呼吸训练器最小压力(9cmH ₂ O),后 16 周阻力与 E 组相同 E/C 每次 10min,2 次/d(上午、下午),共 32 周	物理治疗师每周电话指导并收集量表信息	治疗开始后的第 4、8 个月
Lunetta 等 2016[12]	①病程 ≤ 24 个月;② ALSFRS-R 各亚项均 ≥ 3 分;③ FVC 预计值 ≥ 70%	E:30 C:30	E:61.1±10.1 C:60.3±9.9	E:15.2±7.2 C:13.7±6.1	E:39.1±4.7 C:38.3±5.1	ALSFRS-R、FVC%、McGillQLQ	E:上下肢屈伸运动+抗阻训练(MRC≥3 分)+功率自行车(心肺运动实验最大功率的 60%;Borg RPE 为 7 分;心率为靶心率的 75%) C:上下肢简单被动牵伸活动 E/C 每次 40min,7 次/周,2 周/月,共 24 周	1 名有经验的物理治疗师在康复机构指导锻炼	治疗开始后的第 1、3、6、12 个月
Clawson 等 2017[13]	未提及	E1:21 C:20	E1:57.7±9.7 E2:63.7±10.6 C:57.8±11.9	E1:11.08±13.21 E2:7.25±7.21 C:7.30±6.80	E1:39.7±3.7 E2:39.2±4.9 C:39.6±5.0	ALSFRS-R、握力、FVC、ALSSQOL-R、FSS、ASH、VO ₂ max	E1:渐进式抗阻训练:上下肢居家袖带负重抗阻训练,共完成 2 组,每组 8 次。(前 2 周阻力 40% 1RM;3~4 周阻力 50% 1RM;5~24 周阻力 70% 1RM) E2:耐力训练:上下肢 minicycle 迷你健身车训练(Borg RPE 为 13~15 分;心率为靶心率的 40~70%) C:简单被动牵伸和关节活动 E/C 每次 30min,3 次/周,共 24 周	物理治疗师对患者家属进行培训后居家锻炼,每次复诊时纠正指导。	治疗开始第 3、6 个月
Braga 等 2018[14]	①病程 6~24 个月;② ALSFRS-R ≥ 30 分;③ FVC 预计值 ≥ 70%	E:24 C:24	E:63.2±13.0 C:62.0±12.1	E:10.8±6.5 C:10.79±7.7	E:40.4±5.0 C:37.4±4.9	ALSFRS-R、FVC、心肺运动试验相关指标	E:专人监督下的综合锻炼方案(关节范围练习+四肢放松+躯干平衡+步态训练+跑步机有氧运动) C:居家日常关节活动 E/C 单次运动时间未提及,2 次/周,共 24 周	E:在康复机构由物理治疗师指导完成;C:居家进行。	6 个月治疗结束
Plowman 等 2018[15]	① FVC 预计值 ≥ 65%; ② ALSFRS-R ≥ 30 分; ③ 未行无创通气或有创通气治疗; ④ 未安装膈肌起搏器	E:24 C:24	E:63.1±10.0 C:61.1±10.3	E:20.9±14.5 C:16.9±6.8	E:36.6±6.3 C:37.5±6.1	MEP、吞咽造影、FVC%、ALSFRS-R	E:呼吸训练器(患者 MEP < 40 cmH ₂ O,阻力设置为 5~20cmH ₂ O 患者 MEPs > 40cmH ₂ O,阻力设置为 20~150cmH ₂ O,阻力设置为最大吸气压 MEP50%) C:假对照(将内弹簧拆除,无阻力) E/C 每次 20min,5 次/周,共 8 周	居家由家属帮助完成并记录锻炼日志。	治疗结束
Merico 等 2018[16]	①散发性或家族性 ALS; ②轻中度残疾; ③ 无或借助辅助能行走	E:23 C:15	E:61.6±10.6 C:59.8±14.7	E:30.2±11.8 C:30.3±6.7	E:36.1±4.7 C:34.5±3.6	FIM、FSS、MRC、6MWT、ALSFRS-R	E:渐进式肌肉力量(MRC 肌力评分 ≥ 3 分的肌肉采用弹力带练习)+耐力训练(功率自行车或跑步机)(心率为靶心率的 40~70%。力量训练休息时间:肌肉收缩有效时间的 80%) C:简单被动牵伸和关节活动 E:力量训练 3 组;有氧训练 15~20min;C:1h;7 次/周,共 5 周	2 名有经验的物理治疗师在康复机构指导锻炼	5 周治疗结束
Zucchi 等 2019[17]	①病程 ≤ 18 个月;② ALSFRS-R ≥ 30 分;③ FVC 预计值 ≥ 50%; ④未行无创通气或有创通气治疗	E:32 C:33	E:65.14±9.90 C:64.74±10.10	E:15.67±9.74 C:16.64±8.98	E:39.8±5.7 C:40.2±5.2	ALSFRS-R、 Δ ALSFRS-R*、存活率、胃造瘘/无创通气时间/有创通气时间、FVC%、ALSAQ-40 和 McGillQLQ、FSS、BDI、CBS	E/C:①有氧训练:跑步机或自行车,运动 10min,休息 5min,共计 30min(无步行能力但下肢残存肌力只骑自行车);②耐力训练:弹力绳训练非受累肌肉,每组 12~15 次,每组间隔 5min 休息,共完成至少 3 组训练;③在耐力训练未穿插牵伸或辅助主动运动,操作时间不限。(有氧训练 Borg RPE 为 3 分) 每次 45min,E:5 次/周,C:2 次/周,共 10 周	在附近康复机构锻炼全程由物理治疗师监督。	治疗开始第 3、6、9、12、18、24 个月
Groenestijn 等 2019[18]	① FVC 预计值 ≥ 80%; ②预期寿命 > 1 年; ③ 有或无辅助行走能力 ≥ 10min; ④ 骑功率自行车 ≥ 15min	E:27 C:30	E:60.9±10.0 C:59.9±10.7	E:15.5±10.9 C:18.0±14.0	E:42.3±3.5 C:42.3±4.2	ALSFRS-R、ALSAQ-40、SF-36、TUG、FVC%、CIS、SNIP、IPA、SIP68、NHP	E:渐进式有氧训练:①居家功率自行车;②康复机构 5min 热身+30min 功率自行车、踏板、跑台+20min 上下肢力量(MRC 肌力评分 ≥ 3 分)的训练+常规护理(有氧训练强度从靶心率的 50% 加到 70%;阻力强度 40%~50% 1RM;Borg RPE 为 11~14 分) C:常规简单被动牵伸及关节活动 每次 20~35min,E:2 次/周居家;1 次/周康复机构,C:频次未提及,共 16 周	居家自行锻炼/康复机构由物理治疗师指导	治疗结束时、治疗后第 36 个月
Kalron 等 2021[19]	①散发性或家族性 ALS; ②轻中度残疾; ③ VC 慢肺活量 > 40%; ④ 无或借助辅助能行走	E:14 C:14	E:58.5±13.2 C:60.4±14.7	E:7.3±12.0 C:6.4±12.2	E:35.7±5.3 C:37.5±5.6	SVC、FVC%、MIP、MEP、2MWT、5STS、FSS、SF-36、	E:①有氧训练:卧式自行车 20~30min;②牵伸、被动活动关节 10min;③力量训练:上下肢、躯干大肌群自身肢体负重锻炼 20min。(有氧训练:心率为靶心率的 40~60%) C:常规简单被动牵伸及关节活动 每次 50~60min,E:居家 2 次/周;康复机构 1 次/周,C:频次未提及,共 12 周	治疗组在神经康复领域有 10 年以上工作经验的物理治疗师、运动康复人员于康复机构指导练习;对照组居家由家属帮助练习。	治疗前、治疗开始后第 6、12 周 E: Experimental group 试验组;C: control group 对照组。 * Δ ALSFRS-R: 疾病进展率=(起始评分-终点评分)/病程(月)。

ting, MMT)、肌力评定法(the UK medical research council, MRC)、肌肉最大随意等长收缩(maximum voluntary isometric contraction, MVIC)、肌张力评估量表(ashworth spasticity scale, ASH)、功能独立性评定量表(functional independent measure, FIM)、个人

力量量表(checklist individual strength, CIS)、6 分钟步行试验(the six-minute walk test, 6MWT)、站立-行走计时测试(timed-up-and-go test, TUG)、2min 步行试验(the two-minute walk test, 2MWT)、5 次重复坐至站立测试(the 5 repetition sit to stand test, 5STS)、

握力。③呼吸功能:动脉血氧分压(arterial oxygen partial pressure, PaO₂)、动脉血二氧化碳分压(arterial partial pressure of carbon dioxide, PaCO₂)、呼气流量峰值(peak expiratory flow, PEF)、最大吸气压(maximal inspiratory pressure, MIP)、最大呼气压力(maximal expiratory pressure, MEP)、最大自主通气量(maximal voluntary ventilation, MVV)、夜间血氧饱和度(oxygen saturation on nocturnal oximetry, SpO₂)、用力肺活量(forced vital capacity, FVC)、最大耗氧量(the maximum oxygen consumption, VO₂max)、用力肺活量预计值(forced vital capacity-percentage predicted, FVC%)、鼻吸气压(sniff nasal inspiratory pressure, SNIP)、慢速肺活量(slow vital capacity, SVC)、膈肌/胸锁乳突肌肌电信号。④睡眠:埃普沃斯嗜睡量表(Epworth daytime sleepiness scale, ESS)。⑤心理状态:汉密顿抑郁量表(Hamilton rating scale for depression, HRSD)、抑郁自评问卷(Beck depression inventory, BDI)。⑥生活质量:欧洲五维度健康量表(EuroQol five dimensions questionnaire, EQ-5D)、肌萎缩侧索硬化生活质量量表-修订版(ALS specific quality of life-revised, ALSSQOL-R)、麦吉尔生活质量问卷(McGill quality of life questionnaire, McGillQLQ)、肌萎缩侧索硬化患者自我评估问卷(amyotrophic lateral sclerosis assessment questionnaire, ALSAQ-40)、健康调查简表(health survey short form, SF-36)、参与和自主性测评问卷(impact on participation and autonomy questionnaire, IPA)、疾病影响程度量表 SIP68 (68-item sickness impact profile, SIP68)、诺丁汉健康量表(Nottingham health profile, NHP)。⑦疼痛:视觉模拟疼痛评分(visual analogue scale, VAS)。⑧吞咽功能:功能性经口摄入量表(the functional oral intake scale, FOIS)、进食评估问卷(eating assessment tool-10)等。⑨疲劳:疲劳严重程度(fatigue severity scale, FSS)。⑩家庭负担:照顾者负担量表(caregiver burden scale, CBS)。

2.3 纳入文献的方法学质量 10项研究报道了随机序列生成的使用情况,1项研究只提到了随机化字样。2项研究描述了隐藏分配的方法,8项研究未提及隐藏分配,1项研究分配隐藏不充分。因考虑患者及物理治疗师者实行盲法可行性较低,且对试验结果产生影响较小,所以纳入文献的盲法都为低风险。11项研究均未报道结局评估中的盲法。11项研究均描述了脱落和失访,报告了缺失数据。11项报道有1篇可能存在选择性报告结局的可能性,所有研究均无其他偏倚。风险评估情况见图2、图3。

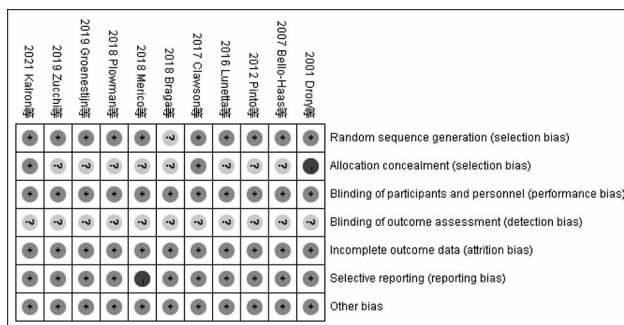


图2 偏倚风险

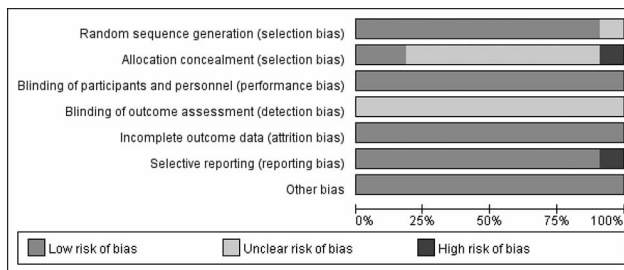


图3 总体风险评估

2.4 Meta分析结果

2.4.1 ALSFRS-R 功能评分 有8篇文献报道 ALS-FRS-R 评分,由于干预周期和随访时长不同,汇总了5篇文献1~3月的 ALSFRS-R 评分(I²=0%),试验组 ALSFRS-R 评分优于对照组[MD=-0.68, 95%CI(-2.01, 3.40), Z=7.66, P<0.01]。有4篇文献报道治疗结束随访第6个月 ALSFRS-R 评分(I²=78%),试验组 ALSFRS-R 评分与对照组相比差异无统计学意义[MD=3.09, 95%CI(-0.68, 6.87), Z=1.60, P=0.11]。有2篇文献报道了治疗结束随访第10~12个月的 ALSFRS-R 评分(I²=66%),试验组 ALSFRS-R 评分与对照组相比差异无统计学意义[MD=1.66, 95%CI(-1.86, 5.17), Z=0.92, P=0.36]。见图4。

2.4.2 FVC%预计值 所纳入的文献中有5篇文献报道了 FVC%预计值(I²=0%)试验组 FVC%预计值与对照组相比差异无统计学意义[MD=1.71, 95%CI(0.10, 3.31), Z=2.09, P=0.04]。见图5。

2.4.3 ALSSQoL-R 生活质量评分 所纳入的文献中有2篇文献报道了 ALSSQoL-R 生活质量评分(I²=47%),试验组 ALSSQoL-R 生活质量评分与对照组相比差异无统计学意义[MD=-0.02, 95%CI(-0.10, 0.05), Z=0.58, P=0.56]。见图6。

2.4.4 FSS 疲劳量表评分 所纳入的文献中有7篇文献报道了 FSS 疲劳量表评分,有4篇文献报道了0~3月 FSS 评分(I²=50%)试验组 FSS 评分与对照组相比差异无统计学意义[MD=-6.42, 95%CI(-6.42, 3.92), Z=0.47, P=0.64]。有4篇文献报

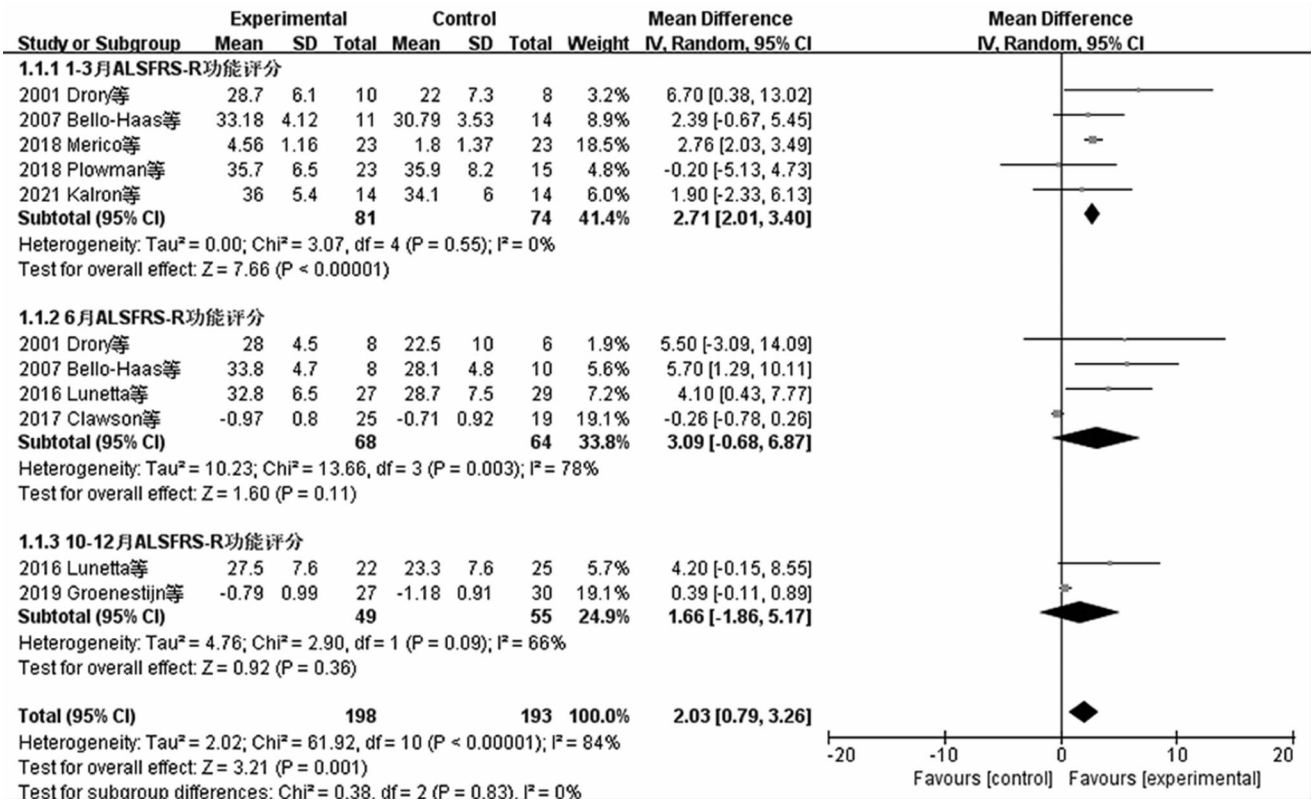


图 4 康复运动对 ALS 患者 ALSFRS-R 功能评分的影响

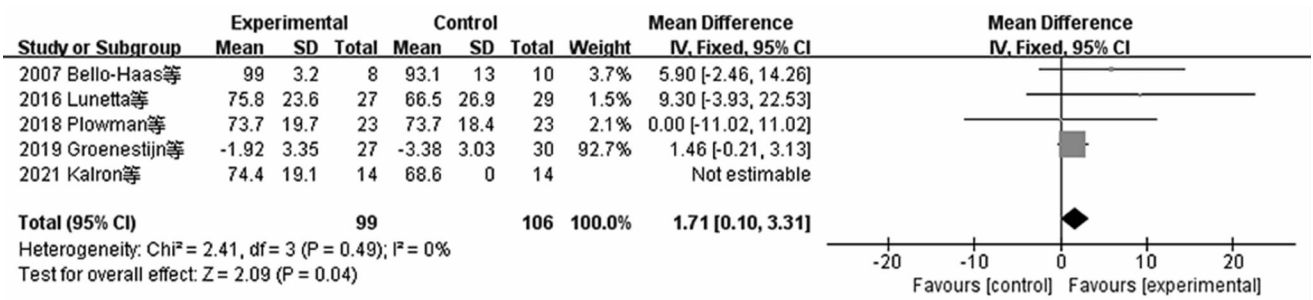


图 5 康复运动对 ALS 患者 FVC% 预计值的影响

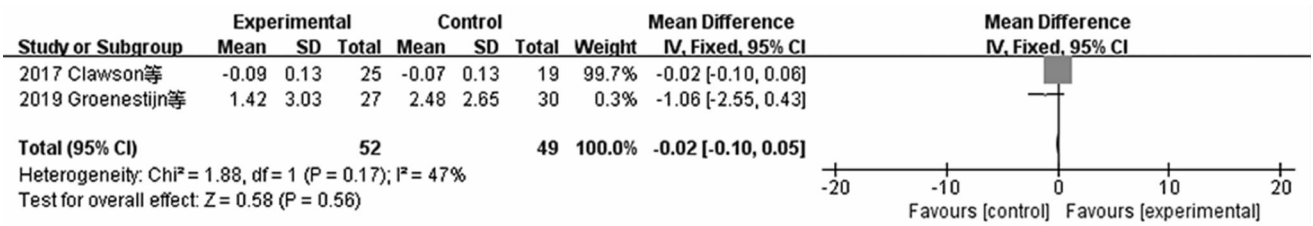


图 6 康复运动对 ALS 患者 ALSSQoL-R 生活质量评分的影响

道了 6~10 个月 FSS 评分 (I² = 0%) 试验组 FSS 评分与对照组相比差异无统计学意义 [MD = 0.01, 95% CI (-0.01, 0.14), Z = 0.22, P = 0.82]。见图 7。

2.4.5 四肢肌力评分 所纳入的文献中有 5 篇文献报道了四肢肌力, 有 3 篇文献报道了四肢总体肌力评分 (I² = 93%), 试验组四肢总体肌力评分与对照组相比差异不明显 [MD = 0.38, 95% CI (-0.17, 0.93),

Z = 1.37, P = 0.17]。有 3 篇文献报道了上肢总体肌力评分 (I² = 0%), 试验组上肢总体肌力评分与对照组相比差异无统计学意义 [MD = 0.06, 95% CI (-0.38, 0.51), Z = 0.28, P = 0.78]。有 3 篇文献报道了下肢总体肌力评分 (I² = 0%), 试验组总体肌力与对照组相比差异无统计学意义 [MD = 0.02, 95% CI (-0.45, 0.50), Z = 0.09, P = 0.93]。见图 8。

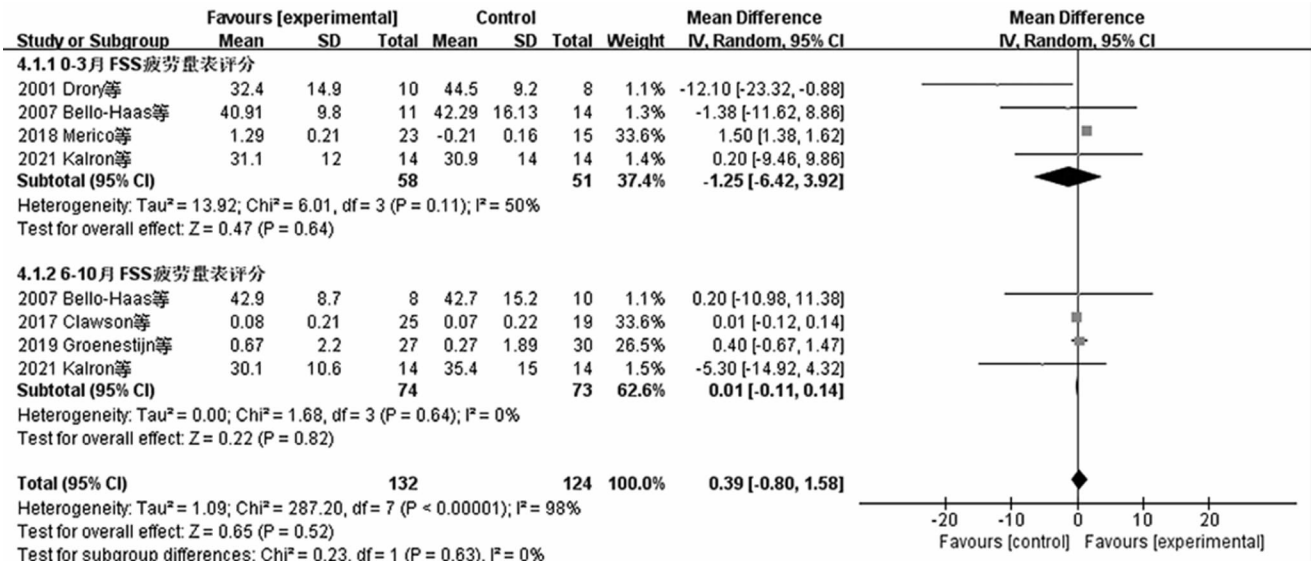


图7 康复运动对 ALS 患者 FSS 疲劳量表评分的影响

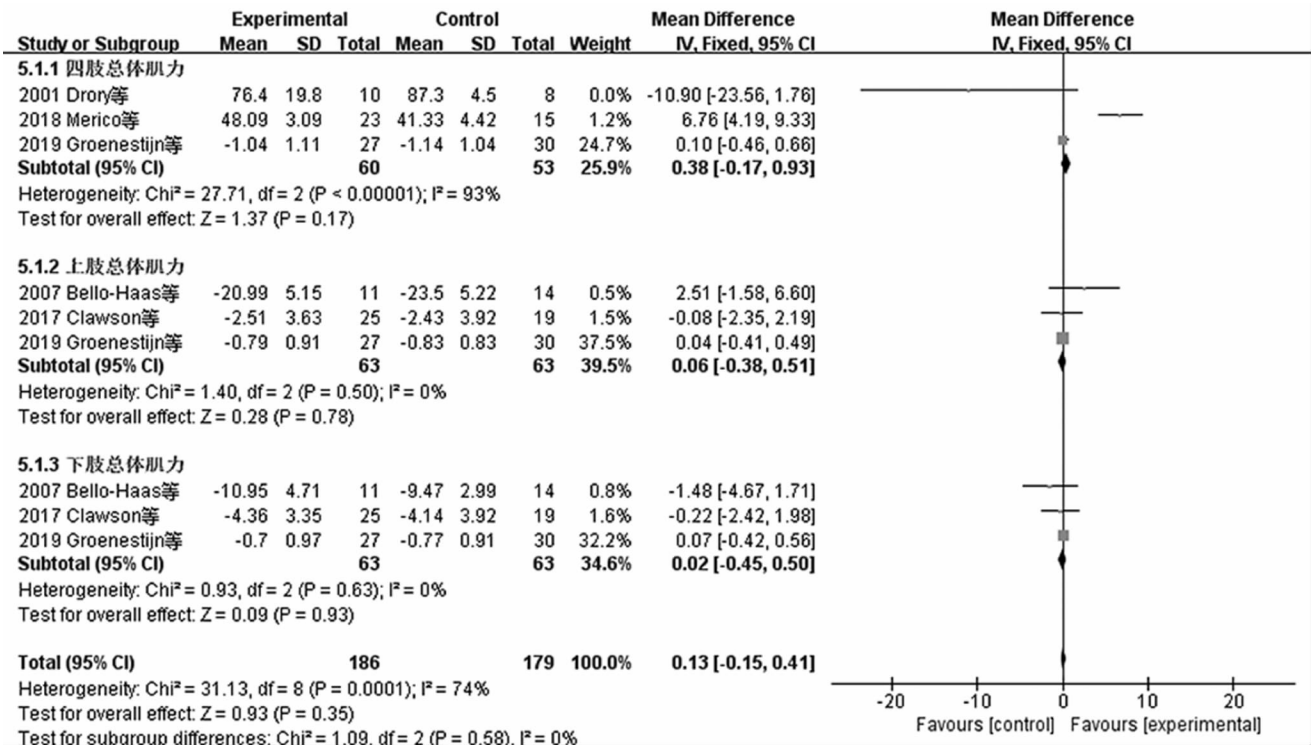


图8 康复运动对 ALS 患者四肢肌力的影响

2.4.6 不良反应 纳入研究报告了严重不良事件包括死亡、气管切开、肺栓塞、肺炎、呼吸衰竭,但均与运动无关。常见的不良反应包括肌肉疼痛、痉挛。

3 讨论

ALS 属于神经系统罕见病,其发病机制仍不明确,遗传因素、兴奋性氨基酸毒性、线粒体功能异常、神经营养缺乏、氧化应激、轴突转运损伤、神经微丝聚集等因素可能与发病相关^[20-22]。全球获 FDA 批准用于治疗 ALS 的药物为利鲁唑和依达拉奉,前者作用机制

为降低谷氨酸介导兴奋性毒性对运动神经元的损害作用,后者能清除氧自由基,产生抗氧化作用从而保护神经细胞,但据相关报道及实际临床应用中发现,其治疗效果并不理想,仅能延长中位生存时间 2~5 个月^[23]。目前国内外研究聚焦于基因靶向药、生长或营养因子相关制剂以及干细胞疗法方面的研究,仍处于基础研究阶段^[24],尚无有效方法延缓 ALS 疾病进展,由此可见,如何改善 ALS 患者神经缺损症状,提高生活质量并延长生存时间仍是现实目标。近年来多科学管理及康复治疗在多种急慢性疾病中应用十分广泛,尤其在

神经康复、心肺康复等方面体现其巨大潜力,能够帮助患者在功能缺损的情况下维持自身功能、改善缺损症状并提高生活质量^[25]。因此有诸多研究团队将研究重点转向了ALS的康复治疗及多学科管理,并且发现康复治疗可能在ALS临床治疗中发挥重要作用^[26]。

本次Meta分析结果显示,与对照组相比,1~3月中等强度康复运动训练可以改善早中期ALS患者ALSFRS-R功能评分,且差异具有统计学意义;2组6月、10~12个月ALSFRS-R功能评分差异无统计学意义,但MD值分别为3.09、1.66,且6个月时ALSFRS-R功能评分MD值高于1~3个月的ALSFRS-R功能评分MD值,提示中等强度康复运动训练可能需要长周期康复治疗才能产生积极效应。2组在FVC%预计值比较差异无统计学意义,但MD值为1.71,95%CI为0.10~3.31,说明康复运动对ALS患者FVC改善仍有一定临床效益。同理,ALSSQOL-R生活质量评分、四肢总体肌力、上下肢肌力的改善方面差异虽无统计学意义,因MD值大于0,仍可认为具备临床应用潜力。试验组和对照组均未加重早中期ALS患者的疲劳严重程度。此次研究结论为中等强度康复运动训练应用于早中期ALS患者康复治疗具有一定可行性,无运动相关的不良反应。且本次研究结果与Ferreira等^[27]研究结果较为一致,经运动训练后早中期ALS患者的肌力、功能和呼吸功能得到了改善,且对疾病进展和生存时间无不良影响。

ALS患者由于全身骨骼肌渐进性受累,最终呼吸肌萎缩会出现呼吸困难、咳嗽无力等呼吸功能障碍,研究表明气切后无创呼吸机治疗、死亡是ALS患者的终点结局^[28]。可见呼吸衰竭是导致ALS患者死亡的最直接、最主要原因。采取各种康复治疗手段来维持呼吸功能、改善呼吸功能不全症状是ALS康复治疗过程中的重要环节,而运动训练是肺康复的基础^[29]。本次研究纳入康复运动训练针对全身性肌肉、残存肌力的肌肉以及呼吸肌分别进行了有氧训练、耐力训练、抗阻训练、呼吸器锻炼,同时利用了运动强度相关指标来确定运动方案,避免产生疲劳等不良反应。肢体运动可以加快全身氧气的输送速度、维持残存肌力,而呼吸肌锻炼则能锻炼膈肌活动度、增加膈肌肌力和耐力,促进气体交换,从而改善呼吸困难症状^[30]。另外,运动训练过程中增加了医患交流沟通机会,患者及家属得到鼓励和支持,能够提高ALS患者社会支持感知水平,进而利于提升生活质量。同时,运动训练在树突重组、轴突运输、突触传导、神经调质和营养因子等水平上也取得了运动介导的神经可塑性证据^[31],从而可能对ALS患者运动神经元提供早期保护作用。

ALS属于致死性罕见病,本次检索到的RCT的数量较少,纳入研究样本量较小,运动训练无法设置安慰剂对照,在不同的运动类型、强度、时间和结果测量方面存在较大异质性,部分研究未提供中期或长期随访数据,上述因素均可能导致Meta分析结果无统计学意义。由于该病进展速度较快,生存周期短,后期呈现仅眼球运动的“植物状态”,无特效药物治疗,患者及家属濒临放弃治疗,在此背景下,应更加重视早期介入康复运动训练对ALS患者临床角度的获益。

综上所述,中等强度的康复运动训练对早中期ALS患者而言是一种可行、安全的选择。近年来真实世界证据在罕见病药物审批中主要起到临床试验补充证据作用,可以用于支持药物安全性决策^[32]。因此,未来可以考虑采用真实世界研究方法学的标准来设计注册登记系统,进一步开展大样本高质量的临床研究来提供强有力的证据支撑。应充分评估ALS患者功能障碍程度、对物理锻炼的耐受程度、安全性等方面设置运动处方,包括介入时间、频率、强度、类型、干预时间、疗程、暂停时机等。还需建立长周期ALS患者管理及跟踪随访机制,线上或线下指导患者居家运动锻炼,同时观察康复治疗的长周期疗效,进一步明确康复运动训练在ALS患者中所扮演的角色。

【参考文献】

- [1] Vidovic M, Müschen LH, Brakemeier S, et al. Current State and Future Directions in the Diagnosis of Amyotrophic Lateral Sclerosis[J]. *Cells*,2023,12(5):736-736.
- [2] Terry D, Heiman-Patterson, Ossama Khazaal, Daohai Yu, et al. Pulmonary function decline in amyotrophic lateral sclerosis[J]. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener*, 2021, 22(sup1): 54-61.
- [3] Lisle S, Tennison M. Amyotrophic lateral sclerosis: the role of exercise[J]. *Curr Sports Med Rep*, 2015,14(1):45-46.
- [4] Westenberg HJ, Debray TPA, Visser AE, et al. Prognosis for patients with amyotrophic lateral sclerosis: development and validation of a personalised prediction model[J]. *Lancet Neurol*,2018, 17(5):423-433.
- [5] Brooks BR, Miller RG, Swash M, et al. World Federation of Neurology Research Group on Motor Neuron Diseases. El Escorial revisited: revised criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis[J]. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord*, 2000,1(5):293-299.
- [6] Shefner JM, Al-Chalabi A, Baker MR, et al. A proposal for new diagnostic criteria for ALS[J]. *Clin Neurophysiol*, 2020,131(8): 1975-1978.
- [7] 王虹杨,卢祖能.肌萎缩侧索硬化症:2020诊断标准(黄金海岸标准)[J]. *神经损伤与功能重建*, 2021, 16(12): 719-721.
- [8] Hannaford A, Pavey N, van den Bos M, et al. Diagnostic Utility of Gold Coast Criteria in Amyotrophic Lateral Sclerosis[J]. *Ann*

- Neurol, 2021,89(5):979-986.
- [9] Drory VE, Goltsman E, Reznik JG, et al. The value of muscle exercise in patients with amyotrophic lateral sclerosis[J]. J Neurol Sci, 2001,191(1-2):133-137.
- [10] Bello-Haas VD, Florence JM, Kloos AD, et al. A randomized controlled trial of resistance exercise in individuals with ALS[J]. Neurology, 2007,68(23):2003-2007.
- [11] Pinto S, Swash M, de Carvalho M. Respiratory exercise in amyotrophic lateral sclerosis[J]. Amyotroph Lateral Scler, 2012, 13(1):33-43.
- [12] Lunetta C, Lizio A, Sansone VA, et al. Strictly monitored exercise programs reduce motor deterioration in ALS: preliminary results of a randomized controlled trial[J]. J Neurol, 2016,263(1):52-60.
- [13] Clawson LL, Cudkowicz M, Krivickas L, et al. A randomized controlled trial of resistance and endurance exercise in amyotrophic lateral sclerosis[J]. Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener,2018,19(3-4):250-258.
- [14] Braga ACM, Pinto A, Pinto S, de Carvalho M. The Role of Moderate Aerobic Exercise as Determined by Cardiopulmonary Exercise Testing in ALS[J]. Neurol Res Int, 2018,261(2):14-24.
- [15] Plowman, E. K., Tabor-Gray, L., Rosado, K. M., et al. Impact of expiratory strength training in amyotrophic lateral sclerosis; Results of a randomized, sham-controlled trial[J]. Muscle & nerve,2019,59(1),40-46.
- [16] Merico A, Cavinato M, Gregorio C, et al. Effects of combined endurance and resistance training in Amyotrophic Lateral Sclerosis; A pilot, randomized, controlled study[J]. Eur J Transl Myol,2018,28(3):7842-7842.
- [17] Zucchi E, Vinceti M, Malagoli C, et al. High-frequency motor rehabilitation in amyotrophic lateral sclerosis; a randomized clinical trial[J]. Ann Clin Transl Neurol,2019,6(5):893-901.
- [18] van Groenestijn AC, Schröder CD, van Eijk RPA, et al. Aerobic Exercise Therapy in Ambulatory Patients With ALS; A Randomized Controlled Trial[J]. Neurorehabil Neural Repair, 2019, 33(2):153-164.
- [19] Kalron A, Mahameed I, Weiss I, et al. Effects of a 12-week combined aerobic and strength training program in ambulatory patients with amyotrophic lateral sclerosis; a randomized controlled trial[J]. J Neurol, 2021,268(5):1857-1866.
- [20] Merjane J, Chung R, Patani R, Lisowski L. Molecular mechanisms of amyotrophic lateral sclerosis as broad therapeutic targets for gene therapy applications utilizing adeno-associated viral vectors[J]. Med Res Rev,2023,43(4):829-854.
- [21] 蔡青,李梦雅,李桂凤,等. 肌萎缩侧索硬化症的免疫机制研究进展[J]. 现代免疫学,2023,43(02):169-174.
- [22] 罗红梅,陈红. SOD1 突变及其介导的线粒体异常在肌萎缩侧索硬化症中的研究进展[J]. 中国康复,2021,36(6):380-384.
- [23] Rokade AV, Yelne P, Giri A. Riluzole, et al. The Hope Against Amyotrophic Lateral Sclerosis[J]. Cureus, 2022, 14(10):305-314.
- [24] 胡晶琼,黎钢. 干细胞治疗肌萎缩侧索硬化的现状和前景展望[J]. 卒中与神经疾病,2023,30(01):96-99,104.
- [25] Lazovic M, Nikolic D, Boyer FC, et al. Evidence-based position paper on Physical and Rehabilitation Medicine practice for people with amyotrophic lateral sclerosis[J]. Eur J Phys Rehabil Med, 2022,58(2):271-279.
- [26] Ferri A, Lanfrancioni F, Corna G, et al. Tailored Exercise Training Counteracts Muscle Disuse and Attenuates Reductions in Physical Function in Individuals With Amyotrophic Lateral Sclerosis[J]. Front Physiol,2019,10(4):537-546.
- [27] Ferreira GD, Costa AC, Plentz RD, et al. Respiratory training improved ventilatory function and respiratory muscle strength in patients with multiple sclerosis and lateral amyotrophic sclerosis; systematic review and meta-analysis[J]. Physiotherapy,2016,102(3):221-228.
- [28] Barbalho I, Valentim R, Júnior MD, et al. National registry for amyotrophic lateral sclerosis; a systematic review for structuring population registries of motor neuron diseases[J]. BMC Neurol, 2021,21(1):269-276.
- [29] 桑德春,贾子善. 老年康复学[M]. 北京:北京科学技术出版社, 2016:89-90.
- [30] 洪逸铭,杜宝新,杨碧莹. 肌萎缩侧索硬化症患者呼吸功能不全的认识及对策进展[J]. 中国神经免疫学和神经病学杂志, 2015, 22(6):443-446.
- [31] 杜佳,付燕,范佳,等. 有氧运动干预 A β 1-42 诱导阿尔茨海默病大鼠海马突触结构与突触蛋白的改变[J]. 中国组织工程研究, 2023,27(33):5256-5262.
- [32] Cook SF, Rhodes T, Schlusser C, et al. A Descriptive Review of Global Real World Evidence Efforts to Advance Drug Discovery and Clinical Development in Amyotrophic Lateral Sclerosis[J]. Front Neurol, 2021,12(3):770-780.

欢 迎 投 稿