

## 《物理医学与康复学进展》(2024 云版)

### 前言

习近平总书记要求，科技事业发展要坚持“四个面向”：面向世界科技前沿、面向经济主战场、面向国家重大需求、面向人民生命健康！这就是中华康复高质量发展的战略方向。

党的二十大报告提出，必须坚持科技是第一生产力、人才是第一资源、创新是第一动力。这就是中华康复高质量发展的战略抓手。

中华康复要高质量发展，就必须提升第一生产力、第一资源与第一动力，充分发挥康复科技、人才与创新对康复发展的基础性、战略性支撑作用。

为了面向国际康复前沿，为了系统展示物理医学与康复学主要亚专业的研究进展，第十二届委员会全体专家基于自己的研究方向、结合前沿研究热点、参考国内外学者发表的相关研究文献(2018 年至今)，群贤聚智、铸就《物理医学与康复学进展》2024 云版。

2024云版是在 2023云版基础上更新完善，第十二届委员会的专家们倾情奉献的 59 篇进展。全书703页、39万余字，内容涵盖神经康复、肌骨康复、心肺康复、重症康复、内科康复、儿科康复及盆底康复等，旨在便利全体 康复同道把握进展、对标前沿， 加压奋进，补齐短板、赶超一流！

2024年5月，我们启动了《物理医学与康复学进展》2024 云版的更新工作，历时 2月、终于成册付梓。在此， 特别感谢物理医学与康复学分会第十二届委员会的全体专家们百忙之中的辛勤耕耘！特别感谢中华医学会各级领导与老师们的大力支持！特别感谢学会网站詹老师的支持！

对云版中的错、漏与不当之处，我们真诚的希望各位专家、同道及读者不吝赐教，以便我们修正、改进与完善。 不胜感激之至！

何成奇

2024年7月1日

# 《物理医学与康复学进展》

(2024 云版)

主编：何成奇

共同主编：岳寿伟 周谋望

副主编：胡昔权、李建华、郭铁成。

共同副主编 (按姓氏拼音排序)：白定群、陈丽霞

丛芳、公维军、李红玲、陆晓、潘钰、宋为群、王宝兰

王楚怀、王宏图、袁华、张长杰、张志强。

编委 (按姓氏拼音排序)：蔡西国、陈捷、陈林、陈伟

陈卓铭、丁桃、杜青、胡才友、黄真、金荣疆、康治臣

李哲、林坚、刘遂心、罗军、马超、马跃文、邵伟波

宋振华、孙强三、王宝军、王萍芝、吴鸣、吴霜、吴文

吴毅、夏清、夏文广、谢青、谢欲晓、许建文、许涛

叶超群、翟华、张桂青、张锦明、张巧俊、张跃萍

赵亮、赵澎、赵振彪、朱宁。

学术秘书：魏全 高晖

中华医学会物理医学与康复学分会

第 12 届委员会

2024 年 7 月 1 日

# 《物理医学与康复学进展》

(2024 云版)

## 文章转载声明

《物理医学与康复学进展》2024 云版论文集的每一篇论文由文章内所署名 的作者独立完成，如未经作者授权转载和发表均视为侵权，将依法追究法律责任。

## 目 录

(每一章按作者姓氏首字母排序)

<b>第一章 神经康复 .....</b>	<b>1</b>
脑损伤语言功能定位与康复 陈卓铭.....	1
计算机辅助认知训练在认知障碍康复中的应用进展 胡才友.....	14
无创性脑刺激技术在卒中后认知障碍康复的研究进展 胡昔权.....	23
太极拳对老年人认知功能影响的研究进展 金荣疆.....	34
经颅磁刺激在面神经麻痹中的研究进展 康治臣.....	45
高压氧治疗认知功能障碍的研究进展 李红玲.....	53
无创神经调控技术治疗慢性意识障碍研究进展 李哲.....	67
迷走神经刺激促进脑卒中功能恢复的进展 陆晓.....	75
脑卒中后抑郁的发病机制和临床诊疗研究进展 罗军.....	90
三叉神经电刺激治疗意识障碍的研究进展 马超.....	110
上肢康复机器人在脑卒中康复应用进展 潘钰.....	117
帕金森病所致吞咽障碍的康复治疗研究进展 邵伟波.....	127
整体姿势调整对颈椎病康复治疗的应用 王宝军.....	136
“双任务”多领域应用的研究进展 王宝兰.....	142
意识障碍的康复治疗研究进展 王宏图.....	149
磁共振成像对慢性意识障碍患者的评估作用研究进展 王萍芝.....	157

脑卒中后认知功能障碍患者的脑功能检测和神经调控治疗 吴毅.....	167
脑卒中后认知障碍与康复的研究进展 吴鸣.....	177
脑成像技术在 rTMS 治疗卒中后运动障碍中的应用进展 吴霜.....	187
脑卒中后抑郁的研究进展 吴文.....	198
脑卒中后痉挛的基础与临床研究进展 夏清.....	206
脑卒中后认知功能障碍的研究进展 夏文广.....	215
近红外光谱脑功能成像评定卒中后功能障碍及恢复的研究进展 谢青.....	227
脊髓损伤后神经病理性疼痛非药物治疗研究新进展 许建文.....	239
脊髓损伤后神经病理性疼痛研究新进展 袁华.....	255
脑卒中后吞咽障碍康复的研究进展 翟华.....	262
经颅直流电刺激在脑卒中临床应用的研究进展 张志强.....	271
脑机接口对脑卒中后运动、言语和认知康复的研究进展 赵振彪.....	281
脊髓损伤后神经源性膀胱的诊治进展 周谋望.....	292
<b>第二章 肌骨康复 .....</b>	<b>300</b>
近5年运动疗法治疗膝关节骨性关节炎的基础及临床研究新进展 陈捷.....	300
老年肌少症的运动干预研究进展 陈丽霞.....	319
异位骨化防治的基础与临床研究进展 陈林.....	335
脊柱侧凸康复最新研究进展 杜青.....	352
膝骨关节炎康复进展 何成奇.....	366
老年骨骼肌改变的分子机制研究 林坚.....	380
运用肌内效贴治疗骨关节炎的国内外研究 宋振华.....	391
经颅直流电刺激在慢性疼痛治疗中的研究进展及潜在机制 王楚怀.....	396
运动训练对骨关节炎的作用及其研究进展 许涛.....	411
中轴脊柱关节炎/强直性脊柱炎康复进展 叶超群 .....	421
腰痛康复研究进展 岳寿伟.....	428
全膝关节表面置换术康复治疗研究进展 张跃萍.....	442
骨关节炎发生机制中软骨细胞凋亡相关通路的研究进展 张长杰.....	452
头面衰老性症状和疾病与枕寰枢关节紊乱的相关性探析及推拿整骨论治思 考 赵亮.....	462

富血小板血浆关节腔内注射治疗膝骨关节炎的研究进展 朱宁.....	473
<b>第三章 心肺康复 .....</b>	<b>484</b>
肺癌肺康复研究进展 陈伟.....	484
慢性阻塞性肺疾病的康复研究进展 谢欲晓.....	494
<b>第四章 重症康复 .....</b>	<b>508</b>
重症康复发展的现状与未来 孙强三.....	508
<b>第五章 盆底康复 .....</b>	<b>521</b>
盆底功能障碍性疾病康复研究进展 李建华.....	521
盆底肌肉锻炼在盆底功能障碍性疾病中的应用及进展 张桂青.....	532
<b>第六章 内科康复 .....</b>	<b>543</b>
阿尔茨海默病的病因、机制和治疗研究进展 丁桃.....	543
帕金森病吞咽障碍研究进展 公维军.....	562
非酒精性脂肪肝病的饮食治疗研究进展 刘遂心.....	577
帕金森病抑郁相关的脑环路以及基于环路的神经调控 张巧俊.....	589
<b>第七章 儿童康复 .....</b>	<b>599</b>
经颅磁刺激在孤独症谱系障碍应用的最新进展 赵澎.....	599
<b>第八章 康复技术 .....</b>	<b>613</b>
超声响应的智能复合生物材料在组织修复中的应用 白定群.....	613
加速康复外科围术期康复研究进展 蔡西国.....	624
水中运动治疗研究进展 丛芳.....	650
分散式体外冲击波疗法在康复医学应用中的研究进展 马跃文.....	677
步态分析在康复临床应用中的研究进展 张锦明.....	691
<b>第九章 奋进与致敬 何成奇.....</b>	<b>699</b>

# 第一章 神经康复

## 脑损伤语言功能定位与康复

陈卓铭 李弯月 崔丽燕

暨南大学附属第一医院语言障碍中心

基金项目：国家重点研发计划资助(2020YFC2005700)

Funding: National Key R&D Program of China (2020YFC2005700)

失语症是脑部病变所致的获得性言语功能障碍，从语言功能看待可表现为：口语表达、听理解、复述、命名、阅读、书写等方面不同程度受损。主要的康复方法是通过语言功能强化刺激、功能重组、功能替代等，所以对每一个个体的脑损伤语言功能定位，残存语言功能分析对康复方案制定很关键。近几年对脑损伤的语言功能定位检测技术发展迅速，让我们能观察到脑损伤患者和正常人在执行相应语言任务时大脑皮质的功能激活区域情况的差异，以及他们康复前后大脑的形态及走向的不同<sup>[1]</sup>。下文对脑功能定位技术及贡献点做一总结，以提示语言康复方案制定及训练指导。

### 1.脑功能定位技术

#### 1.1 fMRI 定位

功能磁共振成像(functional magnetic resonance imaging , fMRI)是临床常用的定位技术，其通过检测大脑中的氧饱和度和血流量变化来测量大脑活动<sup>[2]</sup>。当受试者在思考或语言交流时，其大脑特定区域将相应兴奋，该区域的血流量也会增加。fMRI具有高空间分辨率的特点，运用成像技术和图像处理方法，可以将脑的活动以直观的图像形式表达出来，可以较准确地定位脑语言区。有研究提出<sup>[3]</sup>，左侧额下回后部与右侧半球失去功能连接是运动性失语发生的一种神经机制。左侧外侧裂周围区对失语早期语言功能的维持有重要作用。另有研究<sup>[4]</sup>表明失语症后患者左侧中央后回、中央岛盖皮层和岛叶皮层的连接程度降

低。除用于确定疾病位置外，fMRI 也可被用于脑科学方面有研究表明<sup>[3]</sup>语义判断任务和语音判断任务均能有效激活主要语言脑区，如 Broca 区和 Wernicke 区；汉字语言右侧大脑半球亦参与语义、音的加工，大脑皮层反应表现为轻度左侧偏侧化趋势；词语语义判断任务也激活了部分传统皮层语言区，如左额下回，由此可知，图片动词联想、单纯图片命名、词语语义判断任务均可激活语言网络中的多个皮层脑区，不同语言任务的激活区体现不同的认知过程及加工特点<sup>[5]</sup>。通过静止状态功能连接分析，可以分析位于 Broca 和 Wernicke 区域的语言网络，并研究语言网络的时间可靠性及其功能不对称性。在脑语言功能不对称方面，发现 Broca 的面积是左侧向的，而 Wernicke 的面积主要是右侧向的。这两个领域的功能不对称性也显示出较高的短期和长期可靠性<sup>[6]</sup>。

## 1.2 ERP 定位

事件相关电位(event-related potentials, ERP)已成为国内外神经科学的研究热点，ERP 分外源性和内源性两部分。外源性成分包括脑干听觉诱发电位，潜伏期短，受刺激信号物理特性的影响较大，与人的感觉或运动功能相关。内源性成分包括 P300、N270、N300、N400、失匹配负波(mismatch negativity, MMN)、关联性负变(contingent negative variation, CNV)等，受心理因素影响较大，潜伏期大于 100ms，与人的注意、记忆等认知过程相关<sup>[7]</sup>。其中 N400 作为 ERP 主要内源性成分，与语言功能关系较大，在失语症研究中应用较为广泛。N400 能客观反映语言功能障碍程度，波幅和波形可作为临床评价失语症患者语句、语义缺陷的可靠指标，可用于脑卒中或外伤后语言功能的评估<sup>[8]</sup>。

ERP 的最大优势即时间分辨率，并且可以提供始于刺激之前并延伸至反应之后的连续性脑电活动。它为我们揭示了“行为”。例如 ERP 可以对图片命名的视觉提取、词汇概念形成、词目选择、音韵编码、音律化、发音 6 个步骤的连续的脑电活动进行描述<sup>[9]</sup>。同时 ERP 的某些内源性成分可以反映语言加工的情况，包括 P300、N400、失匹配负波(mismatch negativity, MMN)、P600、左前负成分(negative left front component, LAN)等。例如在失语症研究中应用较为广泛的 N400，它能客观反映语言功能障碍程度。其波幅和波形作为临床评价失语症患者语句语义缺陷的可靠指标，可用于脑卒中或外伤后语言功能的评估<sup>[8]</sup>。在

一项回溯性研究中<sup>[10]</sup>研究者在综合前人文章后发现失语症患者存在振幅减少或不存在的，延长潜伏期和信号在整个大脑不规则分布等特点。

一项使用ERP技术，经过脑电源连通性分析，基于图片命名认知活动的时空动态网络的最新研究详细地阐述了图片命名的加工过程<sup>[9]</sup>。从图片的视觉提取到发音的完成，图片命名包括六个大脑网络状态(BNS)。BNS1 (0- 119 msec) 主要涉及下枕骨，与视觉特征提取有关。BNS2 (120- 150 msec) 主要由枕骨区域组成，负责视觉信息处理和物体识别。BNS3 (151- 190 msec)表示发生在枕骨和双侧颞下沟的词汇检索、引理检索和引理选择。BNS4 (191-320 msec)扩散到左侧颞下回，以整合对语音形式的访问。BNS5 (321-480 msec)主要涉及中央前额，负责语音和发音。除发音外，BNS6(481-535 msec)在左岛回，还可能与内省有关。ERP 已成为诊断失语症、检测病情发展和评价预后的重要手段，能可靠、有效地监测认知过程，且不被患者是否存在行为障碍所影响。

### 1.3 近红外定位

功能性近红外光谱(functional near-infrared spectroscopy, fNIRS)是一种光学大脑监测技术，它使用近红外光吸收的变化来估计血红蛋白浓度，从而测算响应神经活动而发生的皮质血流动力学变化，并进行功能性神经成像。fNIRS的生理学基础是神经-血管耦联机制：血红蛋白含氧量不同，组织对光谱的吸收不同；检测大脑血氧浓度变化，可间接了解脑血流动力学。采用 fNIRS监测血流动力学的参数包括O<sub>2</sub>Hb、Dex-O<sub>2</sub>Hb和总血红蛋白浓度，刺激任务中，O<sub>2</sub>Hb浓度增加，总血红蛋白浓度增加，Dex-O<sub>2</sub>Hb浓度减少。研究显示，O<sub>2</sub>Hb最为敏感。在失语症个体中激活了传统网络之外的区域。是诊断失语症、评定病情发展和评价预后的重要技术。与fMRI相比，fNIRS 提供更全面的血流动力学反应评估，同时测量含氧和脱氧血红蛋白浓度变化，也有更好的时间分辨率，即采样更快更全面。在脑卒中后失语患者中，运用fNIRS可以发现与fMRI和ERP一致结果，即功能连通性与连接比以及关键语言区之间的功能连接模式存在异常，其中左侧MTG-左侧角回间的功能连接被认为可能为关键功能连接，左侧MTG和角回有望成为针对脑卒中后完全性失语症患者的新的神经调控靶点。fNIRS与rTMS相结合辅助康复也是未来一个趋势。

## 2. 言语链与语言加工



口语语言交流依赖于言语链(speech chain), 言语链是言语信息从说话人头脑到听话人头脑进程中不同存在形态的链环, 主要涉及语言学、生理学和物理声学三个平面<sup>[11]</sup>。听觉和言语是输入及输出口。听觉发育涉及沿听觉通路的外周和中枢神经系统的变化, 这些变化是自然发生的, 并且是对刺激的反应听觉系统构建了一个感知空间, 从物体和群体中获取信息, 分离声音, 并提供意义和对语言等交流工具的访问。目前已经研究了信息编码的声音特征, 包括频率、强度、响度和位置, 在安静和存在掩蔽物的情况下。在后一种情况下, 听觉系统执行场景分析的能力变得高度相关, 虽然一些基本能力在出生时就已经得到了很好的发展, 但到了青少年时期, 听觉发育显然会长期成熟, 成熟涉及听觉通路。然而, 非听觉变化(注意力、记忆、认知)在听觉发展中起着重要作用。听觉系统适应新刺激的能力是整个神经系统发育的一个关键特征。

关于语言转换的神经影像学研究结果显示, 除语言加工的脑功能区(包括额下回和颞上回等) 激活外, 负责抑制控制系统的相关脑区亦激活, 其中, 前额叶皮质、扣带回和基底神经节可能是双语抑制控制中枢; 基底神经节通过基底神经节-前额叶皮质环路影响语言控制加工; 尾状核参与语言的选择; 前扣带回负责冲突监控, 将发现的冲突传导至前额叶皮质。此外, 顶叶也参与语言转换的抑制机制, 通过背外侧前额叶-顶叶环路抑制非目标语言语音层面的激活<sup>[12]</sup>。分析患者这些功能表现及定位有利于康复设计, 如重点针对于语言转换的康复训练。

### 3.语言功能包括多方面的功能

#### 3.1语言听理解功能

听理解就是从双耳听到声音, 经过大脑复杂的加工过程, 达到理解, 随后做出相应指令, 语言听理解能力的产生主要由腹侧语言加工流形成。腹侧流由下额枕束、下纵束和钩状束组成, 它有时也被称为“极外囊纤维系统”。有学者提出一个腹侧语言加工的双通路模型<sup>[13; 14]</sup>, 由直接和间接两条途径组成。下额枕束为支持语言理解的直接通路, 它是连接枕叶、顶叶、后颞叶和额叶的腹侧联合束, 毗邻两个经典语言区域<sup>[15]</sup>。腹侧流的间接通路则主要由下纵束的前部和钩状束组成<sup>[13]</sup>, 连接支持语义处理的区域, 如枕颞后区和眶额皮质, 并且在颞极中转。语音理解是通过将语音信息与抽象概念联系来实现的, 即把声音映

射到一个词的形式，然后识别它的正确含义。下额枕束和下纵束的中段和后段与语言理解密切相关。钩状束也在语义处理中发挥作用。一项对脑卒中后慢性失语症患者脑白质的研究显示，词汇水平的理解主要依赖于前颞叶通路，而句子水平的理解依赖于包括后颞叶在内的更广泛的通路，其中下额枕束白质完整性的降低与词汇和句子水平的理解缺陷均显著相关，而下纵束主要涉及句子理解，钩状束主要与词汇理解相关，即左侧钩状束通过连接额下认知控制区和前颞区来调节听觉词的语义控制。语言治疗师针对患者的语音理解与语义理解可以设计目标词与干扰词，达到定位损伤与功能康复的有机结合。

在一项关于英语和字母语言系统的研究表明<sup>[16]</sup>，在语义处理过程中，左侧额下回是最重要且相对持续激活的区域；而在处理语音加工时，颞上回会显著激活。也有研究表明，汉语语言认知任务的脑激活区有双侧额下回、双侧额中回、左中央前回及双侧小脑上部等区域<sup>[17]</sup>。有大量证据支持语言学习涉及远超出经典语言中心的区域(Broca区域和 Wernicke区域)，还包括小脑和基底神经节区域。Booth等<sup>[18]</sup>研究表明小脑与左额下回和左外侧颞叶皮层相互连接，壳核与这两个脑区单向连接。此外，小脑与这些语音处理区域之间的联系强于壳核与这些区域之间的联系，这一结果表明壳核和小脑在语言处理中可能有不同的作用<sup>[19]</sup>。上述研究表明除了所有语言处理共享的神经活动之外，每种语言可能都拥有独特的皮质活动区。

### 3.2语言听-视命名

Hara 等<sup>[20]</sup>通过在单词重复任务期间应用它来定位颞上回和额下回的语言激活，其中一半的慢性中风参与者显示左半球激活，另一半显示右半球激活。而最新研究对24名年轻健康对照者、17名老年健康对照者和6名左半球卒中致失语患者，完成了两项语言任务(即语义特征、图片命名)和一个领域一般认知任务(即算术)，fNIRS两次检测，探头覆盖双侧额叶、顶叶和颞叶，并包括用于头皮信号干扰回归的短间隔检测器。年轻和年长的健康对照在语义特征处理(例如，左额下回岛盖部)和词汇检索(例如，左额下回三角部)和一般区域(例如，双侧额中回)期间激活核心语言区域。检测与中风后语言恢复理论一致，失语症个体激活了传统网络之外的区域：语义特征判断过程中的左侧额上回和左侧缘上回；图片命名时左侧额上回和右侧中央前回；算术处理时左侧额下回岛盖部。

### 3.3 复述功能

复述时听到声音之后通过大脑的加工，因信息处理的时效性分是否通达语义的两条通道，通达语义就通过颞叶通过角回到额下回后部表达出来，若不通达语义，从颞上回、额上回表达。复述功能主要由背侧通路来维持。背侧通路中，主要的白质纤维是弓状束和上纵束。弓状束一直被认为是语言的重要连接束，传统认为它连接位于额叶的 Broca区和位于颞叶的 Wernicke区。后来研究发现弓状束具有复杂的结构，其中三段模型受到广泛的认可。该模型将弓状束分为连接颞区和额区的两条平行通路：直接段/长段和间接段/短段。其中间接段分为前后两段，前段连接顶叶与额叶，后段连接颞叶与顶叶；而直接段与经典的弓状束相对应，位于间接段的内侧。在其他文献中，前段也被称为水平段，后段被称为垂直段或颞顶叶段。上纵束是一种广泛的白质束，主要在额叶和顶叶之间进行交流，并与颞叶部分联系。它连接了大脑外侧半球几乎所有的<sup>[21]</sup>区域，目前研究大多将上纵束分为三个部分，即上纵束 I(背侧通路)、上纵束 II(中间通路)和上纵束 III(腹侧通路)<sup>[22]</sup>。由于其与弓状束常常难以区分，一些研究将弓状束列为它的第四部分，也有学者将它们统称为上纵束/弓状束。影像学研究显示<sup>[23]</sup>，上纵束 I位于上顶叶和上额叶的白质中，并延伸至背运动前和背外侧前额叶；上纵束 II占据脑岛上方的白质，它从角回延伸到前额叶皮质；上纵束 III从缘上回延伸至腹前运动区和前额叶区域。此外，还有一条短的U型纤维——额斜束也在语言功能中发挥作用，它的直接束连接额上回的前补充运动区和额下回的后部，其余部分投射至额下回的三角部和中央后回的下部<sup>[24]</sup>。上颞区和前运动区在复述过程中被激活，通过背侧通路弓状束和上纵束相互作用，其中复述功能受损与左侧弓状束的后段关系最为密切。这些区域的损伤对外侧裂周失语综合症和分水岭区失语综合症的功能区分很重要。

### 3.4 流畅性功能

口语流利性的降低是非流利失语症的主要行为特征之一，特点是说话简短、费力。最近的研究表明，弓状束和上纵束负责急性失语症的语音处理，失语症患者的言语流利度主要与背侧通路相关。而左侧弓状束前段可能与口语流利性有关<sup>[25]</sup>。最近一些研究认为左侧弓状束前段和额斜束在支持口语流利性中有重要作用。语言的流畅性依赖于运动和感觉反馈区域之间连接的完整性。左侧

弓状束前段连接额下回和顶叶后区域，可通过听觉反馈来促进口语流利性<sup>[24]</sup>；额斜束连接额下回与前运动区和补充运动区，在言语启动和协调中发挥作用，将运动区域整合到额叶语音产生网络中<sup>[24; 25]</sup>。Basilakos等<sup>[26]</sup>的研究表明，左侧弓状束前段和额斜束重叠部分的完整性是预测脑卒中后失语症口语流利性的重要因素，其中弓状束前段的白质完整性是预测言语流利性降低的最强因子，额斜束具有协同作用。Fridriksson等<sup>[27]</sup>也认为，左侧弓状束前段的损伤对口语流利性有非常负面的影响，在控制运动语音、词汇处理和执行功能的影响后，左侧弓状束前段仍然是失语症口语流利性降低的有力预测因子。还有研究发现，右半球白质完整性与慢性失语症患者的言语流利程度有关，这可能是脑卒中后语言恢复过程中右侧半球的代偿机制。针对流畅性功能障碍早期通过功能刺激，后期康复进入平台期患者，语言治疗师可能更多的采取辅助具形式，非口语形式或者教会患者掩饰。

### 3.5 阅读功能

阅读障碍是一种大脑综合处理视觉和听觉信息不能协调而引起的一种阅读和拼写障碍症，英语阅读障碍者右侧顶叶的激活程度明显降低，表现出了右顶叶缺损<sup>[28]</sup>。

Paulesu 等<sup>[29]</sup>发现，在押韵任务和短时记忆任务中，阅读障碍者大脑左半球比正常阅读者活动少，尤其是连接 Broca区和 Wernicke区的脑岛区活动较少。阅读障碍者除了大脑功能异常外，还被发现存在小脑功能失调。Nicolson 等人提出的小脑理论认为，阅读障碍者的小脑功能失调影响了书写及发音，他们的运动缺陷也与小脑功能失调有关。徐桂凤等<sup>[30]</sup>发现，汉语阅读障碍儿童大脑额叶执行功能存在缺陷。钟姝等<sup>[31]</sup>指出，阅读障碍的注意缺陷与大脑后顶叶皮层功能异常有关。大细胞通路假设认为，阅读障碍的视知觉缺陷来源于视觉大细胞受损，大细胞通路所加工的信息主要投射到靠近颞—枕—顶联合区，这个脑区为后顶叶皮层提供大量投射。因此，阅读障碍的注意缺陷与大细胞通路受损存在一定关系。脑功能的顶下小叶角回损伤时不能理解文字的意思，虽有视觉，不能阅读，表现为阅读功能障碍。

### 3.6 书写功能

大脑许多部位的病变均与书写功能障碍有关，病变的定位至少部分的决定了书写功能障碍的性质，一方面，由于失语和书写功能障碍的分类体系不同，大脑某一部位的损害往往只表现为一种类型的失语，却可以表现出多种障碍的书写功能障碍。书写功能有两条神经通路<sup>[32]</sup>：词汇和亚词汇通路。人们通过字母名字转换(letter name conversion) 或字母形式转换(letterform conversion) 两种机制来完成这个过程。脑功能区域的额中回后部即中央前回手区前方，损伤后动作无障碍，不能书写，出现书写功能障碍。

### 3.7 口语表达功能

口语的生成是将说话者头脑中要传达的意义转变为声音，能让听话者听到，这些声音由具有语法结构的语音序列产生。口语表达功能的功能区位于大脑皮层左半球的额下回(即第三额回后部)，其主要功能是口语表达，这一区域若有损伤，会发生典型的“口语表达性”失语(失语症)。这时患者不能组成正常的言语，说话缓慢费力，语言贫乏，严重患者缄默无语。多数患者能说出单词，但发音不清，造不出完整句子，类似电报语，并有不自主的言语重复又称 Broca 区，这个区域损伤后出现口语表达障碍。

## 4. 脑部病变功能定位对康复的影响

### 4.1 脑血管性疾病影响

脑卒中病灶对卒中后失语症康复的影响主要取决于病灶体积和病灶位置。

Benghanem等<sup>[33]</sup>发现，最初患有严重失语患者的左侧颞顶交界区梗死病灶体积>50ml预示语言功能恢复不良，Forkel 等<sup>[34]</sup>发现，对于左侧半球病变患者，左侧半球与右侧半球的预后预测因子并不相同，病灶体积是左半球纵向失语程度评估唯一且独立的预测因子，而右侧弓状束体积是右侧半球的纵向预测因子，一项由Vitali等<sup>[35]</sup>进行的个体水平研究发现，病变范围较小的患者比病变范围较大的患者恢复更好，保留了部分 Broca区的失语患者，其左侧病灶周围区出现激活，而Broca区完全受损的患者，则出现右侧镜像区的激活。用 rs-fMRI观察失语症患者治疗前后脑功能变化会发现，病灶侧的大脑重组，病灶周围皮质区或病灶对侧的代偿机制都会对语言功能的改善起到作用。同时，无论哪种情况，取得较好治疗效果的失语症患者其脑网络连接增强，特别是左半球语言区的脑网络连接。Fridriksson等<sup>[36]</sup>研究发现康复治疗左脑病灶周围脑区的激活

预示正确命名能力的增强，尤其左侧额叶周围皮质区的激活对于命名功能改善最为重要。Van Hess 等人<sup>[37]</sup>即发现在对失语症患者进行语音和语义上的训练后，发现患者左脑神经网络连接程度上调且恢复正常。除此之外，考虑到语言功能区的患者的代偿机制，有研究者提出通过重复经颅磁刺激(rTMS)或经颅直流电刺激(tDCS)来促进语言功能神经网络重组，加速患者语言功能康复<sup>[38]</sup>。已发现对失语症患者的病灶周围区域运用 tDCS进行兴奋性刺激，或对病灶对侧区域运用 rTMS进行抑制性刺激可以辅助语言恢复<sup>[39]</sup>。

#### 4.2 脑占位性疾病影响

脑肿瘤导致的失语大多为占位机制导致，与肿瘤类型及生长速度相关，肿瘤的损伤部位可以表现出不同类型的失语症、另外临床症状也表现不同。对术前脑部瘤患者样本中的语言产生障碍相关的皮质和白质区域进行映射研究发现对于语义到词法映射，临界映射包括左后中下的部分。对于语音编码，包括左下和后中颞回，与下纵向和后面领域重叠。最后，目标驱动语言的选择包括左额极和前扣带皮层，缓慢肿瘤的生长可能使语言障碍表现较轻，脑肿瘤手术前功能定位检查，手术中采用唤醒手术等，这些技术应用对患者残存语言及手术后语言恢复有很大的好处<sup>[35]</sup>。唤醒手术及术中电刺激技术可以精确定义各个大脑皮质的功能，这意味着可以个依照患者自己对其生活质量的定义，并基于患者自身的需求(职业、休闲活动、生活方式等)和环境个性化的选择肿瘤的切除范围。吴劲松等人联合唤醒手术绘制脑语言图谱和术中磁共振技术，将语言功能区肿瘤远期功能致残率下降至3.3%<sup>[40]</sup>。Duffau 等人甚至提出了“超最大限度切除肿瘤”及“分次切除肿瘤”，在保证患者术后生活质量的同时尽可能的延长患者生命周期<sup>[41]</sup>。

#### 4.3 创伤性疾病影响

创伤性疾病中直接损伤和对冲损伤均以大脑皮层为主，涉及损伤、水肿及局灶出血、缺血等影响。失语症的表现与特定的皮质区域与各项语言功能的对应关系较为复杂，残存语言功能变化较大，特别是与认知障碍表现关联性大。语言功能表现并不只是与特定的脑区有关，而是与一个涉及皮质和皮质下区域的相当复杂的左侧化网络有关，这种语言网络包括特定的脑区(网络节点)及各

脑区间相互连接的白质纤维束(网络连接),即大脑皮质灰质区域与白质纤维共同参与语言的加工过程<sup>[34]</sup>。

### 参考文献

- [1]Guo Z, Jin Y, Peng H, et al. Ipsilesional High Frequency Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation Add-On Therapy Improved Diffusion Parameters of Stroke Patients with Motor Dysfunction: A Preliminary DTI Study[J]. Neural Plasticity, 2016, 2016:6238575.
- [2]马来阳, 刘光耀, 张鹏飞, et al. 功能磁共振成像在人脑语言中的研究进展[J]. 中华生物医学工程杂志, 2021, 12(4): 4.
- [3]陈卓铭. 语言治疗学[M]. 人民卫生出版社, 2018, 03.
- [4]Chen X, Chen L, Zheng S, et al. Disrupted brain connectivity networks in aphasia revealed by resting-state fmri[J]. Front Aging Neurosci, 2021,13: 666301.
- [5]高寒韩, 白红民,等. 针对汉语母语者对 3 种语言任务 bold-fmri 语言区定位的研究[J]. 中华神经医学杂志, 2015, 14(6): 5.
- [6]Zhu L, Fan Y, Zou Q, et al. Temporal reliability and lateralization of the resting-state language network[J]. PLoS One, 2014, 9(1): e85880.
- [7]Huang W J , Chen W W , Zhang X . The neurophysiology of P 300 - An integrated review[J]. european review for medical & pharmacological sciences, 2015.
- [8]CC Duncan, Kosmidis M H , Mirsky A F . Event-related potential assessment of information processing after closed head injury[J]. Psychophysiology, 2010, 40(1):45-59..
- [9]Yi, Aiwen,Chen, Zhuoming,Chang, Yanqun,et al. Electrophysiological evidence of language switching for bidialectals: an event-related potential study[J]. NEUROREPORT, 2018,29 (3): 181- 190.
- [10]Meechan R J H, McCann C M, Purdy S C. The electrophysiology of aphasia: A scoping review[J]. Clin Neurophysiol, 2021, 132(12): 3025-3034.
- [11]陈卓铭. 言语治疗[M]. 人民卫生出版社, 2019 .
- [12]陈卓铭,李金萍.双语加工神经机制与双语失语康复[J]. 中国现代神经疾病杂志,2017,17(06):395-398.

- [13]Duffau H, Herbet G, Moritz-Gasser S. Toward a pluri-component, multimodal, and dynamic organization of the ventral semantic stream in humans: lessons from stimulation mapping in awake patients. *Front Syst Neurosci*. 2013 Aug 26;7:44.
- [14]Zhang J , Wei X , Xie S , et al. Multifunctional Roles of the Ventral Stream in Language Models: Advanced Segmental Quantification in Post-Stroke Aphasic Patients[J]. *Frontiers in Neurology*, 2018, 9:89.
- [15]Sarubbo S , Benedictis A , Maldonado I L , et al. Frontal terminations for the inferior fronto-occipital fascicle: anatomical dissection, DTI study and functional considerations on a multi-component bundle[J]. *Brain Structure & Function*, 2013, 218(1):21-37.
- [16]Mou Z , Ye W , Chang C C , et al. The Application Analysis of Neural Network Techniques on Lexical Tone Rehabilitation of Mandarin-Speaking Patients With Post-Stroke Dysarthria[J]. *IEEE Access*, 2020, 8:1- 1.
- [17]Xi Y, Liu L, Hao G, et al. Research of cerebral activation in uygur-speaking and chinese-speaking participants during verb generation task with functional magnetic resonance imaging[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2017, 96(30): e7460.
- [18]Booth J R , Wood L , D Lu, et al. The role of the basal ganglia and cerebellum in language processing[J]. *Brain Research*, 2007, 1133(none):136- 144.
- [19]Gilmore N, Yücel M A, Li X, et al. Investigating language and domain-general processing in neurotypicals and individuals with aphasia - a functional near-infrared spectroscopy pilot study[J]. *Front Hum Neurosci*, 2021, 15: 728151.
- [20]Hara T, Abo M, Kakita K, et al. The effect of selective transcranial magnetic stimulation with functional near-infrared spectroscopy and intensive speech therapy on individuals with post-stroke aphasia[J]. *Eur Neurol*, 2017, 77(3-4): 186- 194.
- [21]Nakajima R, Kinoshita M, Shinohara H, et al. The superior longitudinal fascicle: Reconsidering the fronto-parietal neural network based on anatomy and function[J]. *Brain Imaging Behav*, 2020, 14(6): 2817-2830.
- [22]Yagmurlu K, Middlebrooks E H, Tanriover N, et al. Fiber tracts of the dorsal language stream in the human brain[J]. *J Neurosurg*, 2016, 124(5): 1396- 1405.
- [23]Geng L, Shan H, Xiao Z, et al. Voice pathology detection and classification from speech signals and EGG signals based on a multimodal fusion method. *Biomed Tech (Berl)*. 2021 Nov 29;66(6):613-625.



- [24]Catani M, Dell'acqua F, Vergani F, et al. Short frontal lobe connections of the human brain[J]. *Cortex*, 2012, 48(2): 273-291.
- [25]李淑青, 王红, 梁俊杰. 语音治疗对 broca 失语症口语表达能力影响的弥散张量成像个案分析[J]. *中国康复医学杂志*, 2018, 33(3): 3.
- [26]Marco C , Mesulam M M , Estrid J , et al. A novel frontal pathway underlies verbal fluency in primary progressive aphasia[J]. *Brain*, 2013(8):2619-2628.
- [27]Julius F , Dazhou G , Paul F , et al. Damage to the anterior arcuate fasciculus predicts non-fluent speech production in aphasia[J]. *Brain A Journal of Neurology*(11):3451-3460.
- [28]Ryan C, Branski, PhD, 陈卓铭主译. 言语语言康复案例集[M]. 中国科学技术出版社, 2022, 01.
- [29]Eraldo P, Uta F, Margaret S, et al. Is developmental dyslexia a disconnection syndrome? Evidence from pet scanning[J]. 1996, (1): 143.
- [30]徐桂凤, 静进, 金字,等. 阅读障碍儿童威斯康星卡片分类测验反应特征分析[J].*中国学校卫生*, 2009, 30(5):3.
- [31]钟姝, 刘翔平, 李燕,等. 发展性阅读障碍者的注意转换缺陷研究综述[J]. *中国特殊教育*, 2011(3):5.
- [32]刘洁, 毕彦超, 韩在柱. 语言书写机制的研究进展:来自失写症的证据[J]. *心理科学进展*, 2008(1):6.
- [33]Aphasia outcome: the interactions between initial severity, lesion size and location.[J]. *Journal of neurology*, 2019.
- [34]Forkel SJ, Thiebaut de Schotten M, Dell'Acqua F, Kalra L, Murphy DG, Williams SC, Catani M. Anatomical predictors of aphasia recovery: a tractography study of bilateral perisylvian language networks. *Brain*. 2014 Jul;137(Pt 7):2027-39.
- [35]Chen X, Chen L, Zheng S, Wang H, Dai Y, Chen Z, Huang R. Disrupted Brain Connectivity Networks in Aphasia Revealed by Resting-State fMRI. *Front Aging Neurosci*. 2021 Oct 20;13:666301.
- [36]Fridriksson J, Richardson J D, Fillmore P, et al. Left hemisphere plasticity and aphasia recovery[J]. *Neuroimage*, 2012, 60(2): 854-863.

- [37]van Hees S, McMahon K, Angwin A, et al. A functional mri study of the relationship between naming treatment outcomes and resting state functional connectivity in post-stroke aphasia[J]. Hum Brain Mapp, 2014, 35(8): 3919-3931.
- [38]Fiori V, Cipollari S, Di Paola M, Razzano C, Caltagirone C, Marangolo P. tDCS stimulation segregates words in the brain: evidence from aphasia. Front Hum Neurosci. 2013 Jun 14;7:269.
- [39]Weiduschat N, Thiel A, Rubi-Fessen I, Hartmann A, Kessler J, Merl P, Kracht L, Rommel T, Heiss WD. Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation in aphasic stroke: a randomized controlled pilot study. Stroke. 2011 Feb;42(2):409-415.
- [40]Lu J, Wu J, Yao C, Zhuang D, Qiu T, Hu X, Zhang J, Gong X, Liang W, Mao Y, Zhou L. Awake language mapping and 3-Tesla intraoperative MRI-guided volumetric resection for gliomas in language areas. J Clin Neurosci. 2013 Sep;20(9):1280-1287.
- [41]Duffau H. The death of localizationism: The concepts of functional connectome and neuroplasticity deciphered by awake mapping, and their implications for best care of brain-damaged patients. Rev Neurol (Paris). 2021 Nov;177(9):1093-1103.

## 计算机辅助认知训练在认知障碍康复中的应用进展

王敬灵 胡才友 江文字 吕渊

广西壮族自治区江滨医院

### 一、 基础研究进展

#### 1. 计算机辅助认知训练技术方法及发展现状

认知训练是使用特定认知策略针对单个或多个认知领域进行一系列重复和标准化任务，从而对认知功能障碍起到干预作用的一种非药物干预手段。传统的认知训练通过纸笔，在治疗师的指导下对患者进行认知功能训练。通过计算机触屏进行人机互动任务训练<sup>[1]</sup>，计算机辅助认知训练（Computer cognitive system training, CCT）通过不断改进和标准化，目前逐渐成为补充传统认知康复的有效治疗手段，在多种可能导致认知障碍的疾病中具有积极的作用<sup>[2]</sup>。

目前多数学者研究认为，CCT在改善认知功能障碍、增加认知储备、延缓认知障碍进展等方面具有一定作用<sup>[3]</sup>。因此，CCT正逐渐应用于认知康复领域，通过提高神经可塑性改善神经损伤后认知，改善患者生活质量及主观认知能力<sup>[4]</sup>。

#### 2. 认知训练在动物实验中的研究进展

研究表明认知训练改善认知障碍可能机制是促进大脑结构的变化，包括重量和细胞数量的变化，以及树突重塑的能力，且可能导致海马内增殖细胞和未成熟神经元数量增加，从而增强海马细胞可塑性<sup>[5]</sup>。Villanueva E.L等对Long-Evans大鼠进行认知训练后，采用大鼠莫里斯水迷宫（Morris water maze, MWM）、巴恩斯圆形迷宫（Barnes circular maze）和新物体识别测试（ORT）等进行认知和行为测试，结果表明，雌鼠和雄鼠的CA1和CA3神经元的所有树突密度均显著增加，雌性和雄性大鼠认知训练后的树突重塑相似<sup>[6]</sup>。此外，Hong J等在大鼠脑梗死模型中进行认知训练联合高频重复经颅磁刺激（repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS）治疗，运用MWM实验评价认知功能，结果表明，认知训练和rTMS均可改善认知功能，联合治疗效果更佳，其机制可

能与差异表达基因（differentially expressed genes, DEG）有关，包括上调基因和下调基因<sup>[7]</sup>。目前，关于CCT改善认知功能基础研究较少，其机制需进一步研究。

### 3.脑影像及神经电生理技术对CCT改善认知作用的评估价值

几十年来，神经心理学量表被广泛应用于认知功能评估。随着医疗和设备技术的发展，CCT改善认知功能的作用机制研究得到一定的发展，通过应用正电子发射型计算机断层显像（Positron Emission Computed Tomography, PET）、磁共振成像（Magnetic Resonance Imaging, MRI）、功能性近红外光谱技术（Functional near-infrared spectroscopy, fNIRS）、脑电图（Electroencephalogram, EEG）等手段，为CCT改善认知功能的评估提供了更精确的量化指标，为大脑神经可塑性理论提供了证据，为指导认知康复治疗提供部分客观依据。

#### 3.1脑影像技术的评估

PET通过记录摄取18F-脱氧葡萄糖（18F-fluorodeoxyglucose, 18F-FDG）测量脑代谢变化，从而推测神经活动和神经元损伤情况。静息态FDG-PET检测显示认知障碍患者在颞顶区、后扣带回皮质和额叶存在进行性代谢缺陷，这可能是静息脑功能网络破坏的基础，由此增加认知障碍进展的风险。进行CCT后，相关脑区代谢活动增加，训练过程中激活区域的神经元的更强和更多样化的激活可以诱导脑血流增加和提高新陈代谢，从而有利于大脑相关区域的功能恢复和保护结构免受损伤<sup>[8]</sup>。

基于功能性磁共振成像（functional MRI, fMRI）的研究表明，CCT可以增强认知障碍患者相关脑区的静息状态功能连通性（functional connectivity, fc）。在认知训练后，健康和遗忘型轻度认知障碍（amnestic mild cognitive impairment, aMCI）个体中与记忆相关的区域(额叶、顶叶和双侧海马)的激活增加。额叶在执行功能和记忆中起着至关重要的作用；海马体与记忆，特别是短期记忆密切相关，它与广泛的皮质和皮质下结构相连，形成与额叶相关的各种神经网络。因此，额叶和海马之间的连接增加可能有助于维持认知功能。大脑功能与结构的可塑性是一个时间积累的过程，即在CCT的几周内，结构可塑性伴随着功能可塑性的产生而发生。进行结构MRI的皮层厚度分析可以看出，注意力训练主要导致前额叶皮质厚度增加，社会认知训练引起下额叶和颞叶外侧

皮质厚度的增加。然而关于皮质厚度与认知功能的关系，有研究认为有认知损害风险的老年人前额叶皮质厚度反而增加，因此，皮质结构变化对认知功能的影响机制目前尚无定论<sup>[9]</sup>。

一般来说，完成脑功能任务需要多个脑区的协同作用，而认知障碍患者以脑病理的逐渐积累为特征，局部病理变化改变了突触间的连接，引起大脑皮质区域网络中断，最终导致功能损害。脑网络功能连通的增强可能促进了大脑皮质厚度的增加，而后者的增加进一步促进前者的增强，从而延缓认知障碍的进展，这一结论需要更多的临床研究证据支持。

fNIRS利用生物组织在电磁光谱近红外区(650-950nm)的相对透明度来测量氧合血红蛋白(HbO<sub>2</sub>)、脱氧血红蛋白(HbR)和总血红蛋白(HbT)浓度的变化。进行认知训练时，HbO增加，HbR降低，激活通道的数量随着脑力工作量的增加而增加，且fNIRS特征的多重组合可以帮助提高真正激活通道的检测<sup>[10]</sup>。fNIRS在精神障碍性疾病的评估广泛应用，随着对fNIRS功能研究的进一步认识，越来越广泛运用于如脑卒中、脑外伤、变性疾病、神经退行性病等多种神经系统疾病所致认知功能障碍的患者中。基于血流动力学及脑代谢变化原理，fNIRS通过测定CCT后各脑区血流代谢变化，可以对认知障碍程度及治疗效果进行量化评估。

在具体应用过程中发现，fMRI的评估存在一定局限性，如受试者活动范围狭小、设备噪声大等，而fNIRS便携及安全，操作时安静没有电离辐射，不受电场和磁场变化的影响，因此，fNIRS在神经领域应用显示出的优势逐渐被接受。

### 3.2神经电生理技术的评估

EEG 是一种常用的非侵入性方法，可在短时间内直接分析脑功能的变化，用于记录大脑的电活动，尤其是突触后锥体神经元的电活动<sup>[11]</sup>。在轻度认知障碍中， $\theta$  波活动增加， $\beta$  波活动减少，随着认知障碍的严重程度增加， $\alpha$  波活动也减少， $\delta$  波活动增加。基于这一原理，应用 EEG 进行认知评估，可以发现 CCT 对认知障碍患者锥体神经元突触活动具有促进作用，进而促进脑网络代谢及功能连通性，激活大脑神经可塑性，最终延缓认知障碍的发展。李瑶<sup>[12]</sup>等对 97 例轻、中度认知障碍的患者进行为期 10 天的计算机辅助认知康复训练，使用脑电近似熵(approximate entropy, ApEn)和 Lempel-Ziv 复杂度(Lempel—Ziv

complexity, LZC)评估轻、中度认知障碍患者疗效,结果表明轻、中度认知障碍患者各脑区脑电信号 ApEn、LZC 均较前显著增加,且观察到 Fp1、Fp2、F7、F8 导联(即双侧额极、前颞区)可能是对该康复训练较为敏感的区域。

基于以上技术对 CCT 改善认知的评估各有优劣,因此,近年来,部分学者开始将不同技术进行整合即多模态形式进行评估,以提高技术整合的优势。国内宋艳<sup>[13]</sup>等利用 EEG 和 fNIRS 联合记录以及融合分析,绘制了高空间分辨率和高时间分辨率的注意的激活响应模式,并进一步揭示了注意力背后的神经血氧耦合机制。

## 二、 临床研究进展

### 1.认知障碍的现状

我国2019年的一项大样本多区域研究显示,≥65岁的人群中痴呆患病率为5.60%;2019年全球最新疾病负担研究结果表明,1990-2016年,中国年龄标准化痴呆患病率增加了5.6%,而全球患病率增加了1.7%<sup>[14]</sup>。截至2022年的数据统计,我国65岁以上人群中轻度认知障碍患者约3800万,痴呆患者约1500万,我国阿尔茨海默病所致痴呆患者已超过1000万<sup>[15]</sup>。老年、女性、家族史、农村居民、受教育年限减少、吸烟、高血压、高脂血症、糖尿病、心脏病、脑血管病等均是发生认知功能减退的危险因素<sup>[16]</sup>。预计到2050年,全世界患痴呆症人数预计将增加3倍,达1.31亿<sup>[3]</sup>。

认知功能下降导致患者生活能力差,给家庭、照料者、医疗保健系统乃至社会带来系列负担<sup>[17]</sup>。对于这类患者,常首选药物干预,但目前尚无对认知障碍起到治愈作用的药物,因此,迫切需要能够延缓认知障碍进展的治疗方案<sup>[18]</sup>。非药物干预包括认知训练、认知刺激、认知康复三种类型<sup>[19]</sup>,如认知功能训练、经颅磁刺激、经颅直流电刺激、多感官刺激疗法、运动计划、芳香疗法、动物辅助疗法、强光疗法、音乐疗法、回忆疗法等,日益被公认为是有助于克服或减少认知障碍带来的一系列问题的有价值的治疗方案<sup>[20]</sup>。

### 2.CCT在认知障碍康复中的应用进展

CCT在改善认知障碍患者的认知功能中具有积极作用,可以增强其记忆、注意、执行功能等认知活动<sup>[1,21,22]</sup>。Bernini等人的研究表明,对认知障碍患者进行4周CCT,治疗结束后患者在蒙特利尔认知评估量表(Montreal Cognitive

Assessment, MoCA) 评分和许多执行测试的总体认知性能评分中显示出较大的改善效应<sup>[1]</sup>。此外, 执行功能需要随着时间的推移不断得到刺激, 因为训练在短期内具有强大的影响, 但在长期内可能不足以维持有效的功能, 因此, 在治疗期间增加每周就诊的次数, 然后鼓励患者在家中继续治疗可能是一种有效的解决方法<sup>[23]</sup>。

CCT是在一定时间内稳定认知功能下降的有效治疗方法, 但目前研究大多偏向于对于健康老年人和轻度认知障碍患者, 而对于中重度痴呆患者, 进行CCT后其认知功能改善效果尚不明显<sup>[3,24,25,26]</sup>, 这可能和认知训练范式及时长选择、患者配合度、依从性等有关。目前不同的CCT任务训练范式对认知功能改善是否存在差异的循证证据仍不多, 王华丽<sup>[27]</sup>等应用多域认知训练干预疗法对aMCI患者进行训练发现, 经训练后患者灰质体积显著增加, 且主要在右侧角回, 角回体积增加与即时记忆和视觉空间记忆能力提高呈正相关, 可见, 多域认知训练对aMCI患者可能有助于保持一般认知和抵抗脑结构萎缩。与单一领域(如记忆)的训练项目相比, 多域认知训练项目在维持或改善整体认知方面可能产生更广泛的效果。

大部分脑卒中患者存在执行功能、记忆力、注意力等认知功能损害, 生活质量及幸福感明显降低。基于计算机的认知训练, 尤其是工作记忆训练, 对改善卒中后认知障碍患者执行功能、日常活动能力等均具有积极作用, 可应用于临床康复治疗中<sup>[28]</sup>。Xuefang L<sup>[29]</sup>等对脑卒中后认知功能障碍(Post-stroke Cognitive Impairment, PSCI) 患者的CCT协同干预可改善认知功能和减少神经功能缺陷, 推测其可能与改善脑血流量、上调血清脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF) 含量、抑制视锥蛋白样蛋白-1(VILIP-1)、神经元特异性烯醇化酶(NSE) 表达与修复受损神经元有关。

对于神经退行性疾病, 如帕金森病所致轻度认知障碍患者, 进行CCT后, 总体认知能力较前明显改善<sup>[1]</sup>。但目前CCT对于其他疾病所致痴呆, 如路易体痴呆、额颞叶痴呆等临床疗效目前尚缺乏相关研究。

此外, 认知训练联合有氧训练、经颅磁刺激、经颅直流电刺激等其他非药物干预手段对认知障碍患者的整体认知功能有显著提升效果<sup>[15、30、31]</sup>。

### 三、 小结与展望

随着人口老龄化及痴呆人数日益增多，为了改善这一群体的生活质量，促使更多老龄人口回归家庭与社会，认知康复逐渐被关注和重视。基于安全性好、不良反应少、可实时在线监测、有利于康复治疗回归社区及家庭等优点，CCT对认知功能障碍的改善作用逐渐成为认知康复领域研究热点。

当前，国际上对于不同程度认知障碍人群疗效研究较普遍，但其神经机制研究尚不成熟。根据目前国内外学者盛行的神经可塑性原理，要求训练时长较长，这导致目前我国住院医疗环境成为CCT发展的短板，因此，增加门诊治疗、提倡住院联合后期家庭治疗可能成为未来的实施方向。此外，通过设置认知训练中心，可以有效提升认知训练的效果，实现“中心—社区—居家”一体化的疾病管理模式<sup>[15、32]</sup>。然而，对于训练范式、训练时长等治疗条件目前尚缺乏有效标准和大规模的循证研究证据，个体间异质性较大，研究结果缺乏可重复性。因此，未来的研究应进一步探索CCT的神经可塑性机制及其在不同疾病中的疗效，制定标准化治疗路径，以期更广泛应用于认知康复领域。

## 参考文献

- [1]. Bernini, S., et al., A computer-based cognitive training in Mild Cognitive Impairment in Parkinson's Disease. *Neuro Rehabilitation*, 2019. 44(4): p. 555-567.
- [2]. Rouse, H.J., B.J. Small and M.E. Faust, Assessment of Cognitive Training & Social Interaction in People with Mild to Moderate Dementia: A Pilot Study. *Clin Gerontol*, 2019. 42(4): p. 421-434.
- [3]. Ge, S., et al., Technology-based cognitive training and rehabilitation interventions for individuals with mild cognitive impairment: a systematic review. *BMC Geriatr*, 2018. 18(1): p. 213.
- [4]. Kazazi, L., et al., The impact of computer-based cognitive training intervention on the quality of life among elderly people: a randomized clinical trial. *Trials*, 2021. 22(1): p. 51.
- [5]. Shepherd, A., et al., A Preclinical Model of Computerized Cognitive Training: Touchscreen Cognitive Testing Enhances Cognition and Hippocampal Cellular Plasticity in Wildtype and Alzheimer's Disease Mice. *Front Behav Neurosci*, 2021. 15: p. 766745.



- [6]. Villanueva, E.L., G.A. Silva and D.D. Bravo, Cognitive training increases dendritic arborization in the dorsal hippocampal CA1 and CA3 neurons of female and male Long-Evans rats. *Synapse*, 2020. 74(4): p. e22140.
- [7]. Hong, J., et al., Different combinations of high-frequency rTMS and cognitive training improve the cognitive function of cerebral ischemic rats. *Brain Res Bull*, 2021. 175: p. 16-25.
- [8]. Zhang, H., et al., Computerized multi-domain cognitive training reduces brain atrophy in patients with amnesic mild cognitive impairment. *Transl Psychiatry*, 2019. 9(1): p. 48.
- [9]. 王晨茜, 陈天勇, 韩布新. 前额叶在老年阶段的可塑性及相关机制[J]. *心理科学进展*, 2018, 26(11): 2003-2012.
- [10]. Lim, L.G., et al., A Unified Analytical Framework With Multiple fNIRS Features for Mental Workload Assessment in the Prefrontal Cortex. *IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng*, 2020. 28(11): p. 2367-2376.
- [11]. Artola, G., et al., Aging Modulates the Resting Brain after a Memory Task: A Validation Study from Multivariate Models. *Entropy (Basel)*, 2019. 21(4).
- [12] 李瑶, 安东侠, 谢小华, 等. 计算机辅助认知康复训练改善轻、中度认知障碍的临床研究[J]. *中国神经免疫学和神经病学杂志*, 2023, 30(2): 96-103.
- [13]. Zhao C, Li D, Guo J, Li B, Kong Y, Hu Y, Du B, Ding Y, Li X, Liu H, Song Y. The Neurovascular Couplings Between Electrophysiological and Hemodynamic Activities in Anticipatory Selective Attention. *Cereb Cortex*. 2022 Jan 24:bhab525. doi: 10.1093/cercor/bhab525. Epub ahead of print. PMID: 35076708.
- [14]. 贾建平, 李妍. 中国痴呆的现状和未来[J]. *中华神经科杂志*, 2020, 53(2): 81-84.
- [15]. 中国医师协会神经内科医师分会, 认知训练中国指南写作组. 认知训练中国指南 (2022年版). *中华医学杂志*, 2022, 102(37): 2918-2925.
- [16]. Jia, L., et al., Prevalence, risk factors, and management of dementia and mild cognitive impairment in adults aged 60 years or older in China: a cross-sectional study. *Lancet Public Health*, 2020. 5(12): p. e661-e671.
- [17]. Liang, J.H., et al., Comparison of multiple interventions for older adults with Alzheimer disease or mild cognitive impairment: A PRISMA-compliant network meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*, 2018. 97(20): p. e10744.

- [18]. Bernini, S., et al., A computer-based cognitive training in Mild Cognitive Impairment in Parkinson's Disease. *NeuroRehabilitation*, 2019. 44(4): p. 555-567.
- [19]. 张保艳等, 认知功能障碍训练的新进展. *中华物理医学与康复杂志*, 2021. 43(02): 第187-189页.
- [20]. Rouse, H.J., B.J. Small and M.E. Faust, Assessment of Cognitive Training & Social Interaction in People with Mild to Moderate Dementia: A Pilot Study. *Clin Gerontol*, 2019. 42(4): p. 421-434.
- [21]. Nyberg, C.K., et al., A longitudinal study of computerized cognitive training in stroke patients - effects on cognitive function and white matter. *Top Stroke Rehabil*, 2018. 25(4): p. 241-247.
- [22]. Pereira-Morales, A.J., et al., Efficacy of a computer-based cognitive training program in older people with subjective memory complaints: a randomized study. *Int J Neurosci*, 2018. 128(1): p. 1-9.
- [23]. Alloni, A., et al., Evaluation of an ontology-based system for computerized cognitive rehabilitation. *Int J Med Inform*, 2018. 115: p. 64-72.
- [24]. Simon, S.S., et al., Cognitive and Brain Activity Changes After Mnemonic Strategy Training in Amnesic Mild Cognitive Impairment: Evidence From a Randomized Controlled Trial. *Front Aging Neurosci*, 2018. 10: p. 342.
- [25]. Gates, N.J., et al., Computerised cognitive training for maintaining cognitive function in cognitively healthy people in late life. *Cochrane Database Syst Rev*, 2019. 3: p. CD012277.
- [26]. 认知训练中国专家共识写作组, 中国医师协会神经内科医师分会认知障碍疾病专业委员会. 认知训练中国专家共识[J]. *中华医学杂志*, 2019, 98(1): 4-8.
- [27]. Zhang H, Wang Z, Wang J, Lyu X, Wang X, Liu Y, Zeng X, Yuan H, Wang H, Yu X. Computerized multi-domain cognitive training reduces brain atrophy in patients with amnesic mild cognitive impairment. *Transl Psychiatry*. 2019 Jan 31;9(1):48.
- [28]. 周青青, 刘昊宇, 赵德福, 等. 工作记忆训练对脑卒中患者执行功能及日常生活活动的影响[J]. *中华物理医学与康复杂志*, 2020, 44(1): 25-29.
- [29]. Xue fang L, Guihua W, Fengru M. The effect of early cognitive training and rehabilitation for patients with cognitive dysfunction in stroke. *Int J Methods*

Psychiatr Res. 2021 Sep;30(3):e1882. doi: 10.1002/mpr.1882. Epub 2021 Jun 15. PMID: 34132448; PMCID: PMC8412226.

[30].Kraft JN, Indahlastari A, Boutzoukas EM, et al. The impact of a tDCS and cognitive training intervention on task-based functional connectivity. *Geroscience*. 2024 Jun;46(3):3325-3339.

[31].Bagattini C, Zanni M, Barocco F, et al. Enhancing cognitive training effects in Alzheimer's disease: rTMS as an add-on treatment. *Brain Stimul*. 2020 Nov-Dec;13(6):1655-1664.

[32].Baik JS, Min JH, Ko SH, et al. Effects of Home-Based Computerized Cognitive Training in Community-Dwelling Adults With Mild Cognitive Impairment. *IEEE J Transl Eng Health Med*. 2023 Sep 19;12:97-105.

## 无创性脑刺激技术在卒中后认知障碍康复的研究进展

中山大学附属第三医院 刘远文 胡昔权

脑卒中是一种全球高发病率、高致残性的神经系统疾病，国内的发病率高于全球约15%<sup>[1]</sup>。尽管现阶段我国脑卒中的复发和病死率呈下降趋势，但仍有70%-80%的患者遗留不同程度的功能障碍，其中卒中后认知障碍（post-stroke cognitive impairment, PSCI）是最常见的功能障碍之一，不仅严重影响患者工作、学习和社会参与，还阻碍其回归家庭、回归社会，给患者、家庭乃至社会带来沉重负担，是目前脑卒中康复的重点关注方向。遗憾的是，目前尚无治疗PSCI的特效药物。认知训练虽常用于PSCI的康复治疗，但其费时费力，对治疗师专业水平及患者配合度的要求较高，临床应用受限。因此，寻找新的康复干预手段，并探讨其作用机制对于PSCI的康复治疗至关重要。

近年来，经颅磁刺激（transcranial magnetic stimulation, TMS）和经颅直流电刺激（transcranial direct current stimulation, tDCS）等无创性脑刺激技术（non-invasive brain stimulation, NIBS）的发展为PSCI的治疗提供了新手段，此外，经颅超声刺激（transcranial ultrasound stimulation, TUS）近来也逐渐受到关注。本文将对NIBS在PSCI治疗中的应用进行综述，系统阐述该领域的临床与应用基础研究进展，以期后续相关研究提供参考。

### 一、 NIBS 技术概述

NIBS是一类安全无创、可改变脑局部兴奋性的脑刺激技术。目前临床上最常用的无创性脑刺激技术为TMS及tDCS。TMS是通过脉冲磁场作用于中枢神经系统，改变皮层神经细胞的膜电位，使之产生感应电流，从而改变脑内代谢和神经电活动<sup>[2]</sup>。根据频率不同，TMS分为高频（>1Hz）和低频（≤1Hz），高频可以提高大脑皮层的兴奋性，而低频能够降低大脑皮层的兴奋性<sup>[3]</sup>。tDCS则是利用恒定、低强度直流电（1~2 mA）调节大脑皮层神经元活动的技术，tDCS由阳极和阴极两个表面电极组成，阳极刺激通常提高皮层兴奋性，阴极刺激则

降低皮层兴奋性。TUS是使用低强度脉冲超声波透过颅骨等组织而作用于大脑皮层或深部脑区，从而调节神经活动的一种新兴的大脑功能调控技术。

基于线圈大小及刺激参数，TMS作用深度在3~8cm之间，其中“8”字型线圈聚焦性较好；基于探头的曲率和半径，TUS作用深度最深达6 cm，其中经颅聚焦超声聚焦的横向宽度可低至1.53mm。与TMS、TUS不同，tDCS主要调节皮层神经细胞兴奋性，不引起皮层神经细胞产生动作电位，其精确度稍欠佳，但因具有设备便携，且定位后不易移位的特点，因而可与认知训练等康复治疗同时进行。因此，TMS、tDCS与TUS各有优势。

## 二、临床研究进展

NIBS在PSCI康复中发挥重要作用，围绕PSCI的NIBS临床研究也取得了新的进展。一项系统评价和荟萃分析结果<sup>[4]</sup>表明重复TMS联合认知训练对PSCI患者的认知功能和日常生活活动具有积极作用。胡昔权团队发现，高频重复TMS刺激左侧前额叶背外侧皮层（dorsolateral prefrontal cortex, DLPFC）可有效改善PSCI患者的认知功能、注意力、记忆力和执行功能，且对认知训练治疗具有一定的协同效应，并提示可能与额叶皮层的活动改变有关<sup>[5-8]</sup>。国内外同行针对PSCI的研究也发现：高频重复TMS刺激DLPFC能显著提高PSCI患者的认知、记忆功能、工作记忆、注意功能和情绪状态<sup>[9-11]</sup>；此外，TMS还可一定程度改善PSCI患者的执行功能，且耐受性较好<sup>[12]</sup>；低频重复TMS刺激对侧DLPFC，可有效促进PSCI患者的注意功能恢复<sup>[13]</sup>。此外，最新研究发现，间歇性爆发性θ波刺激（intermittent theta burst stimulation, iTBS）能够有效、安全地改善PSCI患者整体认知功能，尤其是语义理解及执行功能，并对记忆功能也有积极的影响<sup>[14]</sup>。

刺激部位是影响TMS临床疗效的重要因素之一。Meta分析<sup>[9]</sup>提示背外侧前额叶区（Dorsal lateral prefrontal region, DLPFC）是目前TMS改善PSCI的常用刺激脑区。此外，由于后顶叶皮层（posterior parietal cortex, PPC）与空间感知和视觉空间关系密切，也有研究选择PPC作为目标刺激位置。但TMS作用于PSCI患者的最佳刺激部位、刺激参数、干预时间及疗程等仍有待进一步研究确定。

tDCS对于PSCI认知功能改善的临床证据存在较大争议<sup>[15]</sup>。Yan等人进行Meta分析,结果显示tDCS能够改善脑卒中患者MMSE评分和注意力,然而对记忆力的改善无显著效果<sup>[16]</sup>。Chen等发现tDCS联合计算机辅助认知训练可有效改善PSCI患者的认知功能和ADL能力,尤其是视空间和执行能力,并提示该结果可能与脑血管舒缩功能改善有关<sup>[17]</sup>。此外,胡昔权团队及其他国内同行发现tDCS联合认知训练能够更好的改善PSCI患者的注意力、工作记忆、执行功能等认知功能<sup>[18-20]</sup>。近年来tDCS在居家认知康复中的应用是一种新尝试,通过头戴式电极帽对患者进行刺激,同时基于配套的认知训练软件进行训练,这为居家认知康复提供了一种新方向<sup>[21]</sup>。然而,tDCS改善PSCI的疗效争议,可能与tDCS的刺激部位和治疗方案不同、样本量较小等原因有关。

TUS在PSCI康复中的应用目前还处于基础研究阶段<sup>[22-24]</sup>,也有少量研究开始探索TUS的临床效应。Wang等人研究发现TUS联合认知康复训练能显著改善PSCI患者的语言、延迟回忆、注意力和执行功能等<sup>[25]</sup>。

临床研究多采用功能磁共振、脑电技术等手段客观分析NIBS改善PSCI的作用机制。Li等<sup>[26]</sup>采用静息态功能磁共振成像指标低频波动分数振幅(fALFF)和功能连接(FC)变化评估脑功能改变,发现高频重复TMS刺激左侧DLPFC后,颞上回、额下回和海马旁回的fALFF值较高,而在颞中回、额中回和梭状回的fALFF值较低;且左侧DLPFC与顶回、颞下回、额中下回和边缘回之间的FC增加,而与颞中回和丘脑之间的FC减少。Qin等<sup>[27]</sup>发现低频重复TMS刺激结合康复训练可能影响脑卒中患者皮质-基底节-丘脑-皮质环内的功能活动,促进初级感觉运动域和高级认知域内功能连接恢复。此外,tDCS联合认知训练患者的认知任务表现及脑网络激活也显著增强<sup>[28]</sup>。

### 三、基础研究进展

动物实验也证实NIBS能显著改善PSCI,为阐明NIBS的细胞分子机制提供了实验支撑。已有综述报道TMS和tDCS可以减少脑卒中动物模型的梗死面积,改善认知行为,发挥神经保护作用,并进一步总结了TMS和tDCS的作用可能与抑制细胞凋亡和神经胶质细胞激活、减轻神经炎症反应、促进神经血管新生和提高神经可塑性等机制有关<sup>[29]</sup>。

脑卒中后胶质细胞会发生表型改变，引起炎症反应和神经毒性。利用低频TMS刺激MCAO大鼠能上调抗凋亡因子Bcl-2，并下调促凋亡caspase-3裂解、Bax和基质金属肽酶的表达，减轻神经炎症，减少梗塞面积与细胞死亡，进一步改善认知功能<sup>[30]</sup>。体外实验证实高频TMS可显著抑制A1型神经毒性星形胶质细胞的表达，保护受损的神经元，且回输与TMS刺激后的星形胶质细胞共培养的神经元也可减少MCAO大鼠梗死体积和神经元凋亡，改善认知功能<sup>[31]</sup>。胡昔权团队发现，TMS可促进原代小胶质细胞由促炎的M1型转变为抑炎的M2型，促进具有神经保护功能的分子IL-4和IL-10释放，降低梗死周围区的炎症因子水平，改善脑梗死大鼠的神经功能<sup>[32]</sup>。使用光化学法诱导的脑缺血动物模型也证实TMS促进HIF-1 $\alpha$ 信号传导，引起血管相关的星形胶质细胞A2型转变，保护梗死周围区血管结构，改善神经功能<sup>[33]</sup>。

在TMS促进神经新生和提高神经可塑性的机制研究方面，胡昔权团队及其他团队均证实高频TMS可激活MAPK信号通路促进MCAO大鼠神经干细胞的增殖和分化；通过BDNF/TrkB信号通路抑制细胞凋亡和增强海马神经新生，增加神经元可塑性和区域的脑血流量，改善脑梗死小鼠的认知功能<sup>[34-37]</sup>。体外实验也表明，高频TMS可通过激活ERK和AKT信号通路促进细胞增殖，并抑制缺氧引起的细胞凋亡。高频TMS还可激活Ca<sup>2+</sup>-CaMKII-CREB信号通路，进一步增加BDNF的表达以及增强突触可塑性<sup>[38]</sup>。

TMS联合其他改善PSCI的创新手段研究也有相关报道，如TMS联合人神经功能干细胞移植，可加速大鼠缺血性脑卒中后的功能恢复<sup>[39]</sup>；TMS联合有氧运动也可改善脑梗死大鼠的运动功能<sup>[40]</sup>；间充质干细胞移植联合TMS治疗也可显著改善血管性痴呆大鼠的认知功能，其机制可能与促进自噬及改善突触可塑性有关<sup>[41]</sup>。

临床前研究提示tDCS与TMS改善PSCI的作用现象具有相似性，但是它们调控的分子机制仍然有所差异。同TMS作用相似，tDCS既可以减轻急性期脑卒中梗死面积、脑水肿和神经炎症等病理变化<sup>[29, 42]</sup>，还能促进亚急性期的脑卒中动物模型的神经再生和修复，加快认知和运动功能康复<sup>[43]</sup>。最新基础实验表明，在脑卒中亚急性期开始应用tDCS可增强脑内与血浆内脑源性神经营养因子（brain-derived neurotrophic factor, BDNF）的表达，减轻神经元凋亡<sup>[44]</sup>，提高梗

死周围区大脑皮层的树突棘密度，同时增加不同皮层之间的功能连接，这提示可通过邻近的神经环路储备来提高神经可塑性，恢复脑卒中后认知功能<sup>[45]</sup>。Blaschke等人<sup>[46]</sup>发现缺血性脑卒中在亚急性期会诱导脑网络的连通性增加，并伴有特征路径长度的显著减少，而10天的tDCS治疗可逆转上述脑网络改变，改善卒中小鼠的认知功能障碍。

Choi等人还利用基因组学数据筛选出亚急性期MCAO小鼠梗死周围区生长因子GDF5和PDGFA在tDCS刺激后表达上调，且tDCS促进神经元新生<sup>[47]</sup>。最新研究发现，一种通过将针头与传统的环形高清电极相结合的新型tDCS电极，具有更高的电动势能和空间聚焦性，可克服传统tDCS皮质刺激强度低和聚焦性差的局限，改善缺血半影区的神经元死亡，进一步提高缺血性卒中小鼠的认知功能<sup>[48]</sup>。

目前TUS调节神经功能的作用和机制正逐渐受到关注。最新的基础研究表明TUS改善卒中后运动功能与调节小脑皮质可塑性有关<sup>[49]</sup>。值得注意的是，TUS能影响健康恒河猴的动机和认知行为，并改善两种痴呆模型的认知功能障碍<sup>[50, 51]</sup>。因此，TUS的认知保护作用可能与调节认知功能障碍产生的共同通路有关，比如刺激血管内皮细胞，增加eNOS释放，上调BDNF表达等<sup>[50, 52]</sup>。

#### 四、小结与展望

本文通过查阅国内外2018年6月以来至今最新的临床与应用基础研究，全面、系统地综述了TMS、tDCS、TUS等NIBS技术的特点、对PSCI的临床疗效及其作用机制，为未来NIBS的临床应用提供了参考。NIBS技术在脑损伤康复中的临床应用及其作用机制研究是目前神经康复的研究热点。

尽管如此，目前该领域的临床和机制研究仍存在如下问题：（1）目前NIBS的临床研究大多为单中心、小样本研究，循证医学证据有限；（2）TMS、tDCS临床应用的治疗参数不够统一，难以实现精准定位（特别是TMS）；（3）NIBS的临床研究中，大多仅应用一些功能评估量表，缺少脑电、影像等指标；（4）当前研究大多局限于表象的观察，深入的机制研究仍有限。

基于上述存在的问题，今后的研究方向建议：（1）未来开展多中心、大样本临床研究；（2）进一步优化NIBS的治疗方案，研发高精度、实时跟踪的导航定位设备，实现NIBS的精准刺激；（3）综合运用量表、脑电、近红外、功



能性磁共振等评价指标，对NIBS的疗效进行全面评估；（4）深入开展NIBS改善脑损伤的机制研究，为临床应用提供充分的理论依据。

### 参考文献

- [1] GBD 2016 Lifetime Risk of Stroke Collaborators, Feigin VL, Nguyen G, et al. Global, Regional, and Country-Specific Lifetime Risks of Stroke, 1990 and 2016 [J]. *N Engl J Med*, 2018, 379(25): 2429-37.
- [2] Iglesias AH. Transcranial Magnetic Stimulation as Treatment in Multiple Neurologic Conditions [J]. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2020, 20(1): 1.
- [3] Lefaucheur JP, Aleman A, Baeken C, et al. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS): An update (2014-2018) [J]. *Clin Neurophysiol*, 2020, 131(2): 474-528.
- [4] Gao Y, Qiu Y, Yang Q, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation combined with cognitive training for cognitive function and activities of daily living in patients with post-stroke cognitive impairment: A systematic review and meta-analysis. *Ageing Res Rev* [J]. 2023, 87:101919.
- [5] 尹明宇, 罗婧, 胡昔权, 等. 高频重复经颅磁刺激对脑卒中后认知功能障碍的影响 [J]. *中国康复医学杂志*, 2018, 33(7): 763-9.
- [6] Yin M, Liu Y, Zhang L, et al. Effects of rTMS Treatment on Cognitive Impairment and Resting-State Brain Activity in Stroke Patients: A Randomized Clinical Trial [J]. *Front Neural Circuits*, 2020, 14: 563777.
- [7] Liu Y, Yin M, Luo J, et al. Effects of transcranial magnetic stimulation on the performance of the activities of daily living and attention function after stroke: a randomized controlled trial [J]. *Clin Rehabil*, 2020, 34(12): 1465-73.
- [8] Liu Y, Luo J, Fang J, et al. Screening diagnosis of executive dysfunction after ischemic stroke and the effects of transcranial magnetic stimulation: A prospective functional near-infrared spectroscopy study [J]. *CNS Neurosci Ther*. 2023, 29(6):1561-1570.
- [9] Li K, Sun J, Wu C, et al. Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on post-stroke patients with cognitive impairment: A systematic review and meta-analysis [J]. *Behav Brain Res*. 2023, 439:114229.
- [10] Xie W, Chen X, Ma X, et al. Effect of hyperbaric oxygen therapy combined with

repetitive transcranial magnetic stimulation on vascular cognitive impairment: a randomised controlled trial protocol [J]. *BMJ Open*. 2023;13(11):e073532.

[11] Kaiyue Han, Jiajie Liu, Zhiqing Tang, et al. Effects of excitatory transcranial magnetic stimulation over the different cerebral hemispheres dorsolateral prefrontal cortex for post-stroke cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis. *Front Neurosci*. 2023, 16(17) :1102311.

[12] Begemann MJ, Brand BA, Ćurčić-Blake B, et al. Efficacy of non-invasive brain stimulation on cognitive functioning in brain disorders: a meta-analysis [J]. *Psychol Med*, 2020, 50(15): 2465-86.

[13] Li H, Ma J, Zhang J, et al. Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) Modulates Thyroid Hormones Level and Cognition in the Recovery Stage of Stroke Patients with Cognitive Dysfunction [J]. *Med Sci Monit*, 2021, 27: e931914.

[14] Li W, Wen Q, Xie Y et al. Improvement of poststroke cognitive impairment by intermittent theta bursts: A double-blind randomized controlled trial [J]. *Brain Behav*. 2022;12(6):e2569.

[15] Fregni F, El-Hagrassy MM, Pacheco-Barrios K, et al. Evidence-Based Guidelines and Secondary Meta-Analysis for the Use of Transcranial Direct Current Stimulation in Neurological and Psychiatric Disorders [J]. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2021, 24(4): 256-313.

[16] Yan RB, Zhang XL, Li YH, et al. Effect of transcranial direct-current stimulation on cognitive function in stroke patients: A systematic review and meta-analysis [J]. *PLoS One*, 2020, 15(6): e0233903.

[17] Chen Y, Zhao Z, Huang J, Wang T, Qu Y. Computer-aided cognitive training combined with tDCS can improve post-stroke cognitive impairment and cerebral vasomotor function: a randomized controlled trial [J]. *BMC Neurol*. 2024;24(1):132.

[18] 艾一楠, 李莉莉, 尹明宇, 等. 不同治疗时机的经颅直流电刺激治疗脑卒中后认知障碍的初步研究 [J]. *中国康复医学杂志*, 36(03): 315-21.

[19] 刘远文, 张淑娴, 黄丽, 等. 经颅直流电刺激治疗脑卒中患者注意功能障碍的随机对照单盲研究 [J]. *中国康复医学杂志*, 2021, 36(5): 533-537, 558.

[20] LIU YW, CHEN ZH, LUO J, et al. Explore combined use of transcranial direct current stimulation and cognitive training on executive function after stroke [J]. *J Rehabil Med*. 2021;53(3):jrm00162.

- [21]Ko MH, Yoon JY, Jo YJ, et al. Home-Based Transcranial Direct Current Stimulation to Enhance Cognition in Stroke: Randomized Controlled Trial [J]. *Stroke*. 2022, 53(10):2992-3001.
- [22]Song D, Chen X, Zhou N, et al. Low-intensity pulsed ultrasound triggers a beneficial neuromodulation in dementia mice with chronic cerebral hypoperfusion via activation of hippocampal Fndc5/irisin signaling [J]. *J Transl Med*. 2023, 21(1): 139.
- [23]Lee K, Park TY, Lee W, Kim H. A review of functional neuromodulation in humans using low-intensity transcranial focused ultrasound [J]. *Biomed Eng Lett*. 2024;14(3):407-438.
- [24]Eguchi K, Shindo T, Ito K, et al. Whole-brain low-intensity pulsed ultrasound therapy markedly improves cognitive dysfunctions in mouse models of dementia - Crucial roles of endothelial nitric oxide synthase [J]. *Brain Stimul*. 2018, 11(5): 959-973.
- [25]Wang Y, Li F, He MJ, et al. The effects and mechanisms of transcranial ultrasound stimulation combined with cognitive rehabilitation on post-stroke cognitive impairment [J]. *Neurol Sci*. 2022, 43(7): 4315-4321.
- [26]Li Y, Luo H, Yu Q, et al. Cerebral Functional Manipulation of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation in Cognitive Impairment Patients After Stroke: An fMRI Study [J]. *Front Neurol*, 2020, 11: 977.
- [27]Qin Y, Liu X, Guo X, et al. Low-Frequency Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation Restores Dynamic Functional Connectivity in Subcortical Stroke [J]. *Front Neurol*, 2021, 12: 771034.
- [28]Kolsk & KK, Richard G, Alnaes D, et al. Reliability, sensitivity, and predictive value of fMRI during multiple object tracking as a marker of cognitive training gain in combination with tDCS in stroke survivors [J]. *Hum Brain Mapp*, 2021, 42(4): 1167-81.
- [29]Boonzaier J, van Tilborg GAF, Neggers SFW, et al. Noninvasive Brain Stimulation to Enhance Functional Recovery After Stroke: Studies in Animal Models [J]. *Neurorehabil Neural Repair*, 2018, 32(11): 927-40.
- [30]BUETEFISHCH CM, WEI L, GU X, et al. Neuroprotection of Low-Frequency Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation after Ischemic Stroke in Rats [J]. *Ann Neurol*. 2023;93(2):336-347.

- [31]HONG Y, LIU Q, PENG M, et al. High-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation improves functional recovery by inhibiting neurotoxic polarization of astrocytes in ischemic rats [J]. *J Neuroinflammation*, 2020, 17(1): 150.
- [32]LUO J, FENG Y, LI M, et al. Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation Improves Neurological Function and Promotes the Anti-inflammatory Polarization of Microglia in Ischemic Rats [J]. *Front Cell Neurosci*. 2022;16:878345.
- [33]ZONG X, LI Y, LIU C, et al. Theta-burst transcranial magnetic stimulation promotes stroke recovery by vascular protection and neovascularization [J]. *Theranostics*, 2020, 10(26): 12090-110.
- [34]GUO F, LOU J, HAN X, et al. Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation Ameliorates Cognitive Impairment by Enhancing Neurogenesis and Suppressing Apoptosis in the Hippocampus in Rats with Ischemic Stroke [J]. *Front Physiol*, 2017, 8: 559.
- [35]CUI M, GE H, ZENG H, et al. Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation Promotes Neural Stem Cell Proliferation and Differentiation after Intracerebral Hemorrhage in Mice [J]. *Cell Transplant*, 2019, 28(5): 568-84.
- [36]CAGLAYAN AB, BEKER MC, CAGLAYAN B, et al. Acute and Post-acute Neuromodulation Induces Stroke Recovery by Promoting Survival Signaling, Neurogenesis, and Pyramidal Tract Plasticity [J]. *Front Cell Neurosci*, 2019, 13: 144.
- [37]LUO J, ZHENG H, ZHANG L, et al. High-Frequency Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) Improves Functional Recovery by Enhancing Neurogenesis and Activating BDNF/TrkB Signaling in Ischemic Rats [J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(2).
- [38]BAEK A, KIM JH, PYO S, et al. The Differential Effects of Repetitive Magnetic Stimulation in an In Vitro Neuronal Model of Ischemia/Reperfusion Injury [J]. *Front Neurol*, 2018, 9: 50.
- [39]PENG JJ, SHA R, LI M X, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation promotes functional recovery and differentiation of human neural stem cells in rats after ischemic stroke [J]. *Exp Neurol*, 2019, 313: 1-9.
- [40]CUI J, KIM CS, KIM Y, et al. Effects of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) Combined with Aerobic Exercise on the Recovery of Motor Function in Ischemic Stroke Rat Model [J]. *Brain Sci*, 2020, 10(3).

- [41]WANG F, ZHANG C, HOU S, et al. Synergistic Effects of Mesenchymal Stem Cell Transplantation and Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation on Promoting Autophagy and Synaptic Plasticity in Vascular Dementia [J]. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2019, 74(9): 1341-50.
- [42]CAVALEIRO C, MARTINS J, GONCALVES J, et al. Memory and Cognition-Related Neuroplasticity Enhancement by Transcranial Direct Current Stimulation in Rodents: A Systematic Review [J]. *Neural Plast*, 2020, 2020: 4795267.
- [43]DUAN JX, ZHENG MG, MU SH, et al. Transcranial direct current stimulation treated by multilead brain reflex instrument accelerates neural functional recovery in a rat model of stroke [J]. *Int J Neurosci*, 2021, 131(6): 571-9.
- [44]ZHOU Q, CHEN Y, TANG H, et al. Transcranial direct current stimulation alleviated ischemic stroke induced injury involving the BDNF-TrkB signaling axis in rats [J]. *Heliyon*. 2023, 9(4):e14946.
- [45]LONGO V, BARBATI SA, Re A, et al. Transcranial Direct Current Stimulation Enhances Neuroplasticity and Accelerates Motor Recovery in a Stroke Mouse Model [J]. *Stroke*. 2022, 53(5):1746-1758.
- [46]Blaschke SJ, Vlachakis S, Pallast N, et al. Transcranial Direct Current Stimulation Reverses Stroke-Induced Network Alterations in Mice [J]. *Stroke*. 2023;54(8):2145-2155.
- [47]AHN SM, JUNG DH, LEE HJ, et al. Contralesional application of transcranial direct current stimulation on functional improvement in ischemic stroke mice [J]. *Stroke*, 2020, 51(7): 2208-18.
- [48]Jung DH, Lee JH, Lee HJ, et al. Therapeutic effects of a novel electrode for transcranial direct current stimulation in ischemic stroke mice [J]. *Theranostics*. 2024;14(4):1325-1343.
- [49]BAEK H, PAHK KJ, KIM MJ, et al. Modulation of Cerebellar Cortical Plasticity Using Low-Intensity Focused Ultrasound for Poststroke Sensorimotor Function Recovery [J]. *Neurorehabil Neural Repair*, 2018, 32(9): 777-87.
- [50]EGUCHI K, SHINDO T, ITO K, et al. Whole-brain low-intensity pulsed ultrasound therapy markedly improves cognitive dysfunctions in mouse models of dementia - Crucial roles of endothelial nitric oxide synthase [J]. *Brain Stimul*, 2018, 11(5): 959-73.

[51]MUNOZ F, MEANEY A, GROSS A, et al. Long term study of motivational and cognitive effects of low-intensity focused ultrasound neuromodulation in the dorsal striatum of nonhuman primates [J]. Brain Stimul, 2022.

[52]HUANG SL, CHANG CW, LEE YH, et al. Protective Effect of Low-Intensity Pulsed Ultrasound on Memory Impairment and Brain Damage in a Rat Model of Vascular Dementia [J]. Radiology, 2017, 282(1): 113-22.

## 太极拳对老年人认知功能影响的研究进展

金荣疆

成都中医药大学养生康复学院

随着年龄的增加,老年人认知功能逐渐出现衰退。具体表现为记忆、归纳推理、分析综合、理解判断、注意力、执行力、空间感知和想象力等方面的能力降低<sup>[1]</sup>。随着大脑功能进一步退化,可能导致老年人轻度认知功能障碍(mild cognitive impairment, MCI)、阿尔茨海默症(Alzheimer disease, AD)、路易小体痴呆等神经系统退行性疾病<sup>[2]</sup>。

太极拳是传统有氧康复运动,具有简单易学、轻松柔和、形神兼养、动静结合的特点,对改善老年人的注意力、记忆力、信息处理速度和任务转换能力等认知功能方面发挥着极大的作用<sup>[3]</sup>。

本文将综述太极拳运动对老年人认知功能的中枢和分子病理学机制和临床研究进展。

### 一、基础研究进展

随着神经电生理技术和脑功能成像技术的发展,人们对老年人的脑结构、功能及代谢改变有了新的认识。磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)已逐渐应用于太极拳的中枢机制研究中。

人脑的结构是大脑发挥功能的基础,同时脑功能可以间接反映脑结构,二者相辅相成,共同调节着老年人认知功能的变化。目前通过MRI对老年人认知功能的研究主要分为两个部分:结构磁共振成像(structural magnetic resonance imaging, sMRI)与功能磁共振成像(functional magnetic resonance imaging, fMRI)。

#### (1) 太极拳对大脑结构的影响

潘宜康<sup>[4]</sup>发现,与步行锻炼组相比,长期进行太极拳锻炼的受试者左侧海马、右侧梭状回灰质密度更高;且左侧海马区、右侧楔前叶的局部一致性(regional homogeneity, ReHo)值要高于步行锻炼组。Yue 等人<sup>[5]</sup>对 42 名健康老年杨氏太

太极拳练习者和步行锻炼者开展蒙特利尔认知功能评估测试(Montreal Cognitive Assessment, MOCA)和 fMRI 扫描, 结果发现太极拳组老年人的情景记忆优于步行组, 且太极组颞下区和内侧区(包括海马)灰质密度较高。采用相关分析发现, 左侧海马的灰质密度与情景记忆之间存在偏相关。Cui等<sup>[6]</sup>研究发现, 与一般有氧运动相比, 太极拳对大脑可塑性的影响更强, 表现为左侧枕中回、左侧颞上回和右侧颞中回灰质体积增加。Tao等<sup>[7]</sup>研究显示, 太极拳运动12周后能使脑岛、内侧颞叶和壳核灰质体积显著增加, 且与记忆商数和视觉再现评分呈正相关。Wei等<sup>[8]</sup>发现, 长期练习太极拳者的右半球中央前回、岛沟、额中沟以及左半球颞上回、枕颞内侧沟和舌沟的皮层明显更厚。

## (2) 太极拳对大脑认知功能活动的影响

杜凯<sup>[9]</sup>选取具有2年以上太极拳经验的练习者以及无体育锻炼习惯者, 通过 fMRI 扫描发现, 太极拳练习者在执行 More-odd-shifting(考察转换功能)任务时, 左侧前额叶(prefrontal cortex, PFC) 的激活程度显著增加。陈爽<sup>[10]</sup>利用fMRI观察到6个月(5±1次/周, 1.5h/次)的杨氏太极拳训练和步行练习后的老年人在执行转换任务时, 太极拳组除右侧额中回的激活增强外, 左侧额上回、额中回和右侧中央旁小叶脑区的激活程度都减弱, 且右侧额中回更高的激活与更好的任务表现(即准确率和反应时间)有关。Liu<sup>[11]</sup>等人通过探讨太极拳干预对老年人“默认模式网络”(default mode network, DMN) 的调节作用和记忆功能改善的关系, 发现太极拳通过增加DMN 内侧前额叶皮层 (mPFC) 和右侧壳核/尾状核之间的静息态功能连通性 (resting-state functional connectivity, rsFC), 同时增加后扣带回与右侧壳核/尾状核的 rsFC 来使老年人的记忆力得到改善。而Tao等<sup>[12]</sup>则发现太极拳运动后的记忆功能改善与双侧海马和内侧前额叶皮层之间的FC值显著升高显著相关。岳春林<sup>[13]</sup>等人招募具有6年以上太极拳练习经验的老年人和步行锻炼者, 进行fMRI 扫描, 结果发现, 练习太极拳的老年人左侧额中回低频振荡振幅 (amplitude of low frequency fluctuation, ALFF)值大于步行锻炼者, 进一步研究发现习练太极拳的老年人左侧额中回的ALFF值与2-back工作记忆刷新任务的反应时间存在相关性。Tao等<sup>[14]</sup>发现, 12周的太极拳运动增使背外侧前额叶皮层慢-5和低频区的fALFF增加, 且记忆功能改善呈正相关。Port<sup>[15]</sup>等人利用fMRI扫描具有三年以上太极运动和水中有氧运动的老年人发现, 在执行N-back任务时



，太极拳组右侧额极和额上回的激活程度较小。WU等<sup>[16]</sup>采用stroop 任务态试验设计方案的fMRI 研究结果证实，在12周规律太极拳锻炼之后，受试者在任务切换过程中表现出更低的错误率，以及在任务执行过程中左侧额上回、右侧额中回功能活动的增加，且左侧额上回、右侧额中回功能活动信号的改变和错误率呈负相关。

综上，太极拳可能通过有效增强老年人记忆力、执行力等相关脑区的结构和功能活动来延缓和改善认知功能。

此外，陈爽<sup>[10]</sup>还发现24周的太极拳运动后，太极组在转换任务下激活的中央旁小叶的强度较步行组显著减弱。而有研究表明中央旁小叶的激活程度减弱表示在平衡心算双任务(考察注意分配)中完成任务的准确性更高、维持平衡的能力更强。中央旁小叶的后部属于顶叶的一部分，主要参与调节远端肢体本体感觉。此外，中央旁小叶还与警觉功能有关。陈爽<sup>[10]</sup>还发现太极组舌回与距状裂皮层的激活程度显著增加。舌回和距状裂作为视觉网络的一部分，主要参与视觉信息识别和记忆的过程。梅剑<sup>[17]</sup>通过静息态fMRI对比长期杨氏太极拳习练者和步行者的脑区，发现长期太极拳锻炼者左右侧枕中回的激活程度增强，且楔前叶和枕中回的rsFC增强。Chen等人<sup>[18]</sup>发现太极拳者练习总训练时数与中央前沟和楔前叶体素镜像同形连通性(voxel-mirrored homotopic connectivity, VMHC)值呈显著负相关。

## (2) 太极拳对认知心理活动的影响

老年人认知功能的衰退与焦虑、抑郁等情绪障碍有很大的相关性<sup>[19]</sup>。太极拳因其具有舒缓身心、养心宁神的特点，因此可以通过减少老年人负性情绪、调节心理来延缓认知障碍的发生。陈爽<sup>[10]</sup>的研究发现相较于步行组，太极拳练习者脑岛的激活程度减弱。脑岛主要与身体内部的主观感觉和负面情绪体验的准确性有关，体现了太极拳锻炼对老年人平静和放松体验的重要作用<sup>[20]</sup>。杜凯<sup>[9]</sup>也发现在执行More odd shifting 转换任务时，太极组左侧颞上回的激活程度减弱。颞上回是位于大脑外侧沟与颞上沟之间的部分，负责调节情绪等认知心理的过程<sup>[21]</sup>。这表明长期太极拳锻炼有助于改善老年人抑郁和焦虑等认知心理状态。

近年来兴起的近红外光谱成像(Functional near-infrared spectroscopy, fNIRS)具有更高的生态效度,可实现更复杂的认知任务或太极拳任务,已逐步运用于太极拳中枢效应机制的研究。关硕<sup>[22]</sup>利用fNIRS 分别监测太极拳练习者在6min太极拳运动、6min健步走后完成 Stroop 任务测试时 PFC 的激活情况,发现太极拳运动后,在执行Stroop任务过程中额极区、背外侧前额叶皮层、腹外侧前额叶皮层显著激活。而健步走后,仅发现额极区和背外侧前额叶皮层激活。从而推断太极拳通过腹外侧前额叶皮层的调节情绪功能来改善认知功能。杨源<sup>[23]</sup>将26名健康老年人随机分为太极组和对照组,太极组进行8周简化24式太极拳练习(3次/周、45分/次),对照组保持原有生活方式。发现太极拳运动后,老年人执行Flanker 任务时,反应时间明显缩短;执行N-back 任务时,正确率明显提高。fNIRS 数据显示,在执行Flanker 和 N-back 任务时,太极组额区HbO<sub>2</sub> 明显高于对照组,且随着任务的进行,太极组的老年人能够持续保持较高水平的脑激活状态,而对照组老年人的脑激活状态呈现下降趋势。纪之光<sup>[24]</sup>招募无规律运动的老年人至少间隔 24h 完成太极拳练习、有氧运动、认知训练和静坐看书(同一天进行认知训练和静坐看书),利用 fNIRS 全程监测脑区激活情况,观察到老年人进行太极拳运动时右侧PFC的HbO<sub>2</sub> 含量显著高于其他活动。Tsang等<sup>[25]</sup>基于fNIRS比较16名60-75岁太极拳练习者和非练习者分别进行太极拳练习和肌力 锻炼时的脑区激活情况,观察到老年人进行太极拳练习时PFC的HbO<sub>2</sub> 及总血红蛋白(cHb)水平明显高于肌力锻炼时的水平,且非太极拳练习者进行太极拳运动时cHb更高。表明太极拳学习的早期阶段,需要更多注意力、执行力等认知功能的参与。Chen XP 等<sup>[26]</sup>利用fNIRS 对比太极拳与瑜伽对大脑皮层功能的研究发现,太极拳单腿站立姿势期间,右背外侧前额叶皮层的激活显著高于瑜伽的单腿站立姿势。Xie H等<sup>[27]</sup>[22]的fNIRS研究发现太极拳训练期间前额叶皮质、运动皮质和枕叶皮质信号显著改变。Yang Y 等<sup>[28]</sup>[23]采用侧翼任务范式 fNIRS 研究发现,与无太极拳运动组比较,8周太极拳训练显著改善老年人抑制控制功能,太极拳训练组在不相容任务中前额叶氧合血红蛋白含量升高。

除了在脑结构和功能层面的研究外,分子病理学层面也有新的突破。脑源性神经营养因子(BDNF)属于神经营养因子家族,是一种参与神经元可塑性的蛋白质,与学习、记忆等认知过程密切相关。肿瘤坏死因子(TNF- $\alpha$ )、C反应蛋白

、白细胞介素IL-6 和 IL- 10 水平与认知障碍有关。已有研究发现，定期身心锻炼可以增加外周BDNF的水平，降低炎症因子的水平。 Sungkara<sup>[29]</sup>[24]等人将患有轻度认知障碍(mild cognitive impairment, MCI) 的老年人随机分为太极组和对照组，太极组的患者进行每次 50 分钟，每周 3 次，为期 6 个月的太极训练，而对照组保持原有生活方式，结果发现太极组的 MCI 患者者的逻辑记忆明显优于对照组，且血浆 BDNF 水平显著升高，表明了太极训练可能是通过上调 BDNF 水平来改善 MCI 患者的记忆功能。

近些年来，随着对引起认知障碍的神经系统退行性疾病的病理生理机制研究的不断深入，出现了一批针对其发病机制的重要分子结构的正电子发射断层成像(PET)示踪剂，如 18F 标记的 2-脱氧葡萄糖(18F-2-DG,以下简称 18F-FDG)、 $\beta$ 淀粉样蛋白(A $\beta$ )、tau 蛋白等。从脑组织的代谢组学上来看，认知功能下降的老年人存在显著的脑葡萄糖代谢异常。王治国等人<sup>[30]</sup>采用PET技术验证了 MCI患者的认知功能衰退与A $\beta$  沉积相关 Michael等<sup>[31]</sup>通过试剂18F-AV- 1451 (tau PET 测量)，比较认知正常的老年人与年轻人和 AD 患者之间的记忆保留情况。发现在正常老化过程中，A $\beta$ 与tau示踪剂残留率存在差异，年龄越大，内侧颞叶区域的示踪剂保留率越高，表明情景记忆能力越差。目前，世界上还未有研究基于PET技术探究太极拳对认知功能的影响，因此未来我们可以使用该技术来进一步探索太极拳对认知功能的神经机制， 以期为太极拳改善认知功能提供科学理论依据。

## 二、临床研究进展

当前国内外关于太极拳对老年人认知功能的临床研究都致力于应用量表或者任务测试来评价太极拳对老年人认知功能的改善。Z Jiayuan 等<sup>[32]</sup>对93名认知虚弱老人随机分为正念组、太极拳组以及正念太极拳组，在6个月的干预及干预结束后 6 个月随访期进行评估，发现正念太极拳组的虚弱患病率较低，且认知功能和身体表现更好。Chen Y等<sup>[33]</sup>比较太极拳与健步走对328名2型糖尿病合并轻度认知障碍老年人的认知功能的有效性，结果提示24周的24式太极拳干预在36周时的MoCA评分显著高于健步走组和对照组。Yang SY 等<sup>[34]</sup>将59名遗忘型轻度认知障碍老年人随机分为太极式多组分运动组和护理对照组，其中太极式

多组分运动包括热身、有氧及手部运动、太极拳训练、放松，在干预12周及24周随访时评估受试者的总体认知能力，记忆、延迟记忆、工作记忆能力，语言能力以及执行能力，结果提示，太极式多组分运动组在12周、24周时的各种神经认知功能改善，与护理对照组比较有显著差异。Yu AP 等<sup>[35]</sup>比较24周的杨氏太极拳与常规运动对34名轻度认知障碍患者的认知功能的有效性，研究发现，在干预期24周时两组受试者的整体认知功能都有临床相关的改善，但太极拳组在12周时已表现出整体认知功能的临床相关改善，且改善更大。Huang 等人<sup>[36]</sup>将80名患有MCI的老年人，随机分为太极拳组和对照组。太极组每周练习太极拳三次，持续10个月，而对照组接受常规治疗。使用MoCA评估发现太极拳组治疗效果优于对照组，且在命名和抽象化等认知功能方面具有显著的时间效应。Siu 等人<sup>[37]</sup>招募160名60岁以上的老年人，随机分为干预组(杨式太极拳训练，每周两次，每次一小时，共16周)和对照组(保持原有生活方式)，采用简易精神状态测验(Mini-Mental State Examination, MMSE)进行整体认知能力评估。结果显示，太极组的老年人在MMSE测试得分显著高于对照组。Hai-Jun<sup>[38]</sup>等人选取MCI患者108例，随机分为试验组和对照组，试验组接受每周至少4次，每次至少45分钟，共4个月的太极拳锻炼，对照组保持原有生活方式，采用听觉词汇学习测试(Auditory Vocabulary Learning Test, AVLT)和连线测试(Trail-Making Test-a, TMT-A)评价实验前后记忆和执行功能的变化。训练结束后发现，试验组得分显著高于对照组。此外，Jordan 等人<sup>[39]</sup>通过对26名60岁以上的太极拳锻炼者和非锻炼者在双任务期间进行数字跨度测试(文字记忆)、线索测试(工作记忆和任务切换能力)、类别命名(语义语言流畅度)和FAS测试(音素语言流畅度)来评估老年人的姿势控制和认知功能。结果发现，太极拳锻炼可以通过降低站立姿势控制的双重任务成本来改善认知功能。田龙等人<sup>[40]</sup>招募MCI患者进行为期4个月的太极拳训练，利用MOCA和TMT-B测试发现，太极训练后老年人的认知功能和执行功能明显优于未进行锻炼的对照组。Li 等人<sup>[41]</sup>将318名MCI或自我报告记忆问题的老年人随机分为认知强化太极拳组、标准太极拳和拉伸组，结果显示认知增强太极拳组在MoCA评分和双任务步行方面的改善优于标准太极拳组和拉伸组，并且干预效果持续48周。Xu等人<sup>[42]</sup>对180名MCI患者进行随机试验，将其分为太极拳联合tDCS (TCT)组、太极拳联合假性tDCS (TCS)组、步行联合

tDCS (WAT)组、步行联合假性tDCS (WAS)组, 结果显示干预12周后, TCT组在MOCA评分、记忆商评分和数字符号编码任务反应时间方面较TCS、WAS和WAT组有较大改善, 并且TCT组Stroop测试颜色反应时间比WAS组和WAT组短, 听觉言语学习测试即时回忆比TCS组高, 视觉反应时间比TCS组短, 持续注意时间比WAT组短。因此太极拳联合tDCS可有效改善轻度认知损伤患者的整体认知能力、记忆、执行功能和注意力。Park等人<sup>[43]</sup>纳入了17项随机对照研究进行meta分析太极拳对老年人认知和身体功能的影响, 结果表明太极拳能显著改善老年人的认知功能和身体功能。

### 三、小结与展望

由于人类大脑具有可塑性和适应性, 因此与衰老相关的认知功能下降是可逆的。太极拳作为一项集调息、调形、调神为一体的复杂运动, 对于改善老年人认知功能具有不同于其他有氧运动的效果。综上所述, 当前对于太极拳改善老年人认知功能的研究热点主要致力于脑成像机制方面的研究, 且大多数为我国研究人员的研究成果, 为太极拳在我国乃至世界的全面推广提供了有力的科学依据。

目前该领域的研究虽取得了一定的突破, 但仍存在一些问题: (1) 目前现有研究普遍样本量较小, 因此后续应进一步扩大样本量, 以期得到更加严谨可靠的结论; (2) 现有研究对于太极拳改善认知功能的直接因果关系暂不能被证实, 今后应继续深入, 以明确大脑结构和功能变化与太极拳练习之间的关系; (3) 当前还未有基于脑成像技术探讨不同太极拳流派和不同太极拳招式改善老年人认知功能的研究, 因此未来的研究可以探索不同太极拳流派和招式对老年人认知功能和脑功能的影响; (4) 当前较少研究针对MCI或AD患者开展机制探索, 今后需要在现有研究的基础上, 加强太极拳改善 MCI 或 AD 患者认知功能的相关机制研究; (5) 目前, 尚无基于脑成像技术探讨太极拳不同练习时间、练习强度、练习频率对老年人认知功能的脑区机制研究。未来可以设计高质量的随机对照试验, 为制定太极拳不同运动处方提供科学理论依据。

### 参考文献

[1] 郭晓征, 王兴. 基于近红外光谱分析技术评价运动对老年人认知功能改善的

- 作用 [Z]//郭晓征, 王兴. 中国组织工程研究. 2020: 1790-6
- [2] 陈绍敏, 王英. 轻度认知功能障碍老年人阿尔茨海默病风险预测的研究进展 [J]. 实用老年医学, 2021, 35(12): 1304-8.
- [3] 朱自强, 赵梦娟, 赵春善. 传统有氧康复运动对轻度认知障碍老年人认知功能影响的 Meta 分析 [J]. 中医药导报, 2020, 26(10): 154-8+70.
- [4] 潘宜康. 长期太极拳和步行锻炼者脑结构和脑功能磁共振的对比研究 [D]; 苏州大学, 2020.
- [5] YUE C, YU Q, ZHANG Y, et al. Regular Tai Chi Practice Is Associated With Improved Memory as Well as Structural and Functional Alterations of the Hippocampus in the Elderly [J]. *Frontiers in aging neuroscience*, 2020, 12: 586770.
- [6] CUI L, YIN H, LYU S, et al. Tai Chi Chuan vs General Aerobic Exercise in Brain Plasticity: A Multimodal MRI Study [J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 17264.
- [7] TAO J, LIU J, LIU W, et al. Tai Chi Chuan and Baduanjin Increase Grey Matter Volume in Older Adults: A Brain Imaging Study [J]. *J Alzheimers Dis*, 2017, 60(2): 389-400.
- [8] WEI G X, XU T, FAN F M, et al. Can Taichi reshape the brain? A brain morphometry study [J]. *PLoS One*, 2013, 8(4): e61038.
- [9] 杜凯. 太极拳运动对老年人注意转换功能的影响及 fMRI 研究 [D]. 上海; 上海体育学院, 2019.
- [10] 陈爽. 太极拳和步行锻炼对老年人任务转换功能影响的比较研究 [D]. 浙江; 苏州大学, 2020.
- [11] LIU J, TAO J, LIU W, et al. Different modulation effects of Tai Chi Chuan and Baduanjin on resting-state functional connectivity of the default mode network in older adults [J]. *Social cognitive and affective neuroscience*, 2019, 14(2): 217-24.
- [12] TAO J, LIU J, EGOROVA N, et al. Increased Hippocampus-Medial Prefrontal Cortex Resting-State Functional Connectivity and Memory Function after Tai Chi Chuan Practice in Elder Adults [J]. *Front Aging Neurosci*, 2016, 8: 25.
- [13] 岳春林. 杨氏太极拳锻炼对老年人内在脑活动的影响; proceedings of the 第十一届全国体育科学大会, 中国江苏南京, F, 2019 [C].
- [14] TAO J, CHEN X, LIU J, et al. Tai Chi Chuan and Baduanjin Mind-Body Training Changes Resting-State Low-Frequency Fluctuations in the Frontal Lobe of Older

- Adults: A Resting-State fMRI Study [J]. *Front Hum Neurosci*, 2017, 11: 514.
- [15]PORT A P, SANTAELLA D F, LACERDA S S, et al. Cognition and brain function in elderly Tai Chi practitioners: A case-control study [J]. *Explore (New York, NY)*, 2018, 14(5): 352-6.
- [16]WU M T, TANG P F, GOH J O S, et al. Task-Switching Performance Improvements After Tai Chi Chuan Training Are Associated With Greater Prefrontal Activation in Older Adults [J]. *Frontiers in aging neuroscience*, 2018, 10: 280.
- [17]梅剑. 基于多模态磁共振的习练太极拳者脑网络研究 [D]. 浙江; 苏州大学, 2019.
- [18]CHEN L Z, YUAN X, ZHANG Y, et al. Brain Functional Specialization Is Enhanced Among Tai Chi Chuan Practitioners [J]. *Archives of physical medicine and rehabilitation*, 2020, 101(7): 1176-82.
- [19]张静, 余林. 老年抑郁与认知功能下降 [J]. *中国健康心理学杂志*, 2020, 28(11): 1754-60.
- [20]倪鸣飞. 惊恐障碍患者认知情绪调节的神经解剖机制: 多模态影像学研究 [D]; 中国医科大学, 2021.
- [21]WANG Y, LIAO C, SHANGGUAN C, et al. Individual differences in emotion differentiation modulate electrocortical dynamics of cognitive reappraisal [J]. *Psychophysiology*, 2020, 57(12): e13690.
- [22]关硕. 太极拳对老年人认知功能的影响: fNIRS 研究 [D], 2020.
- [23]杨源. 8 周太极拳运动对社区老年人认知控制与工作记忆能力的影响 [D], 2019.
- [24]纪之光. 高认知要求运动改善老年人抑制功能的特征及其机制 [D], 2018.
- [25]TSANG W W N, CHAN K K, CHENG C N, et al. Tai Chi practice on prefrontal oxygenation levels in older adults: A pilot study [J]. *Complementary therapies in medicine*, 2019, 42: 132-6.
- [26]CHEN X P, WANG L J, CHANG X Q, et al. Tai Chi and Yoga for Improving Balance on One Leg: A Neuroimaging and Biomechanics Study [J]. *Frontiers in neurology*, 2021, 12: 746599.
- [27]XIE H, ZHANG M, HUO C, et al. Tai Chi Chuan exercise related change in brain function as assessed by functional near-infrared spectroscopy [J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1):

13198.

[28] YANG Y, CHEN T, SHAO M, et al. Effects of Tai Chi Chuan on Inhibitory Control in Elderly Women: An fNIRS Study [J]. *Front Hum Neurosci*, 2019, 13: 476.

[29] SUNGKARAT S, BORIPUNTAKUL S, KUMFU S, et al. Tai Chi Improves Cognition and Plasma BDNF in Older Adults With Mild Cognitive Impairment: A Randomized Controlled Trial [J]. *Neurorehabil Neural Repair*, 2018, 32(2): 142-9.

[30] 王治国, 战莹, 张国旭, et al.  $\beta$ -淀粉样蛋白沉积与轻度认知障碍患者认知功能的相关性 [J]. *中华老年多器官疾病杂志*, 2020, 19(05): 331-5.

[31] SCHÖLL M, LOCKHART S N, SCHONHAUT D R, et al. PET Imaging of Tau Deposition in the Aging Human Brain [J]. *Neuron*, 2016, 89(5): 971-82.

[32] JIAYUAN Z, XIANG-ZI J, LI-NAM M, et al. Effects of Mindfulness-Based Tai Chi Chuan on Physical Performance and Cognitive Function among Cognitive Frailty Older Adults: A Six-Month Follow-Up of a Randomized Controlled Trial [J]. *J Prev Alzheimers Dis*, 2022, 9(1): 104-12.

[33] CHEN Y, QIN J, TAO L, et al. Effects of Tai Chi Chuan on Cognitive Function in Adults 60 Years or Older With Type 2 Diabetes and Mild Cognitive Impairment in China: A Randomized Clinical Trial [J]. *JAMA Netw Open*, 2023, 6(4): e237004.

[34] YANG S Y, LEE H C, HUANG C M, et al. Efficacy of Tai Chi-Style Multi-Component Exercise on Frontal-Related Cognition and Physical Health in Elderly With Amnesic Mild Cognitive Impairment [J]. *Front Aging*, 2021, 2: 636390.

[35] YU A P, CHIN E C, YU D J, et al. Tai Chi versus conventional exercise for improving cognitive function in older adults: a pilot randomized controlled trial [J]. *Sci Rep*, 2022, 12(1): 8868.

[36] HUANG N, LI W, RONG X, et al. Effects of a Modified Tai Chi Program on Older People with Mild Dementia: A Randomized Controlled Trial [J]. *J Alzheimers Dis*, 2019, 72(3): 947-56.

[37] SIU M Y, LEE D T F. Effects of tai chi on cognition and instrumental activities of daily living in community dwelling older people with mild cognitive impairment [J]. *BMC Geriatr*, 2018, 18(1): 37.

[38] HAI-JUN Z, YUAN-LE L, XIAO-TAO G. Improving Memory and Executive Function of the Elderly with Mild Cognitive Impairment-A Smart Health Care Approach [J]. *Journal of Medical Imaging and Health Informatics*, 2020, (1): 10.



- [39]JORDAN A J, MANOR B, HAUSDORFF J M, et al. Long-term Tai Chi Training Is Associated With Better Dual-task Postural Control and Cognition in Aging Adults [J]. *Adv Mind Body Med*, 2018, 32(3): 4-11.
- [40]田龙. 太极拳对 MCI 老年人认知功能与执行功能的影响 [J]. *承德医学院学报*, 2020, 37(02): 173-6.
- [41]LI F, HARMER P, ECKSTROM E, et al. Clinical Effectiveness of Cognitively Enhanced Tai Ji Quan Training on Global Cognition and Dual-Task Performance During Walking in Older Adults With Mild Cognitive Impairment or Self-Reported Memory Concerns : A Randomized Controlled Trial [J]. *Ann Intern Med*, 2023, 176(11): 1498-507.
- [42]XU Y, ZHU J, LIU H, et al. Effects of Tai Chi combined with tDCS on cognitive function in patients with MCI: a randomized controlled trial [J]. *Front Public Health*, 2023, 11: 1199246.
- [43]PARK M, SONG R, JU K, et al. Effects of Tai Chi and Qigong on cognitive and physical functions in older adults: systematic review, meta-analysis, and meta-regression of randomized clinical trials [J]. *BMC Geriatr*, 2023, 23(1): 352.

## 经颅磁刺激在面神经麻痹中的研究进展

李静 段晓琴 张海娜 刘忠良 康治臣\*

吉林大学第二医院康复医学科

**[摘要]** 特发性面神经麻痹是最常见的周围性面神经麻痹。目前常规治疗主要包括内科药物治疗，如激素冲击和抗病毒等。在国外，经颅磁刺激技术主要用于急性面瘫的诊断和早期预后评估，而在国内，经颅磁已经应用于面瘫的临床治疗，但各报道的具体刺激部位和刺激参数说法不一，治疗效果难以准确评估。本文主要对近年来经颅磁在特发性面神经麻痹中的研究进展进行综述，目的旨在为经颅磁刺激治疗面神经麻痹提供理论基础。

**[关键词]** 特发性面神经麻痹；经颅磁刺激；周围神经麻痹

**基金项目：**吉林省财政厅科研基金项目（3D517DV93429）；吉林省科技厅自然科学基金项目（20200201438JC）

单侧周围性急性面瘫（Acute facial palsy, AFP）是最常见的面神经疾病。大多数病例最终诊断为特发性面神经麻痹（Idiopathic facial palsy, IFP）亦称为面神经炎（Facial neuritis）或贝尔麻痹（Bell palsy），其原因不明，文献报道其可能与病毒、炎症、自身免疫相关，在不同人群中发病率为（11.5~53.3）/10万/年不等，大气压力和环境温度的急剧变化是主要的危险因素[1]。成人面神经炎的预后相关因素包括年龄、最初面瘫程度、肌电图检查结果，以及糖尿病、高血压等并发症的控制等[2]。面神经炎是一个多学科合作共同治疗的疾病。主要包括急性期的激素冲击、抗病毒治疗，辅以神经康复治疗、针灸理疗以及必要时外科手术减压或其他手术治疗[3,4]。近年来，非药物疗法被用于周围性神经麻痹，经颅磁刺激技术（Transcranial Magnetic Stimulatioin,TMS）是指脉冲磁场无创伤地透过皮肤、颅骨刺激中枢神经系统，改变皮层神经细胞的膜电位，使之产生感应电流，影响脑内代谢和神经电活动的刺激技术，已经广泛用于疼痛、帕金森、中风、抑郁症等疾病的治疗[5]。目前，国内外有关经颅磁刺激在

面神经炎中的研究仍相对较少，国外集中在面瘫的诊断和早期预后评估方面，国内虽已应用于临床治疗，但刺激部位及刺激参数各不相同，因此需进一步深入探讨。本文旨在探讨经颅磁在特发性面神经麻痹方面的应用，以期为面神经炎患者的经颅磁刺激治疗的部位及刺激参数提供参考，尝试解释其治疗原理以及为经颅磁刺激治疗周围神经麻痹提供刺激参数等方面的参考。

## 一、基础研究进展

### 1. 中枢皮质功能重组理论。

面神经炎的恢复与大脑的皮层功能重组相关，而TMS可能有促进皮质功能重组的作用。大脑的皮层功能重组可能提示中枢神经系统的潜在治疗靶点，TMS可以帮助皮质功能重组，促进面瘫恢复。多篇文献报道面神经炎的功能恢复部分源于皮质重组。韩晓薇等[6]应用静息状态功能磁共振成像和功能性分析发现了患者早期即出现面神经传出功能障碍驱动的不同脑功能网络的重构，并且右侧和左侧面神经炎患者的重新融入机制不同。胡盛等[7]研究前扣带回（anterior cingulate cortex, ACC）的功能连通性与病程之间的相关性。发现随着损伤持续时间的增加，患侧ACC的功能连通性增强。强化的脑区包括感觉运动区和面瘫对侧的ACC。提示ACC功能连接增强可能与皮层重组有关。还有研究发现，面神经炎的急性期皮质运动区的面部区域和手部区域的功能神经可塑性是有相关性的，静息功能磁共振（fMRI）可能是检测患者群体中这些早期可塑性的敏感工具[8]。

在临床水平上多项研究表明单用TMS或联合其他康复治疗均可促进皮质功能重组，增加皮层可塑性。提示与运动功能恢复有关的运动区功能连接可作为早期神经康复治疗的干预靶点和目标。有多项研究表明，高频或低频重复经颅磁刺激（repetitive TMS, rTMS）联合常规运动康复治疗，可改变皮层网络脑区间功能连接，诱发皮层运动功能网络重组，促进脑卒中后患者偏运动、吞咽及言语功能恢复[9-12]。有研究表明，TMS可有效改善耳鸣，在功能改善的同时，功能磁共振均提示皮质功能发生了重组[13]。也有联合应用TMS和脑电图的研究发现，经颅磁的改善疼痛作用与前额叶和额叶皮质的神经可塑相关[14]。

动物实验证实经颅磁刺激定向地促进轴突的再生，促进周围神经生长。还具有脑源性神经递质水平的调节、大脑皮质的兴奋性的调节及神经突触连接的

调节作用。胡永善等人[15]应用经颅磁对坐骨神经损伤的大鼠进行经颅磁刺激治疗，磁刺激线圈置于大鼠头颅正上方 2cm，频率为 6HZ。用电生理学和组织学方法分别观察磁刺激对损伤周围神经的潜伏期、波幅及神经传导速度和周围神经髓鞘结构和数目。发现磁刺激组与对照组相比，受损坐骨神经的潜伏期缩短，组织学观察到新生髓鞘数目更多，髓鞘的结构也更完整。刘敏等[16]应用经颅磁对腓总神经损伤的家兔进行经颅磁治疗，磁刺激线圈位于兔头顶正上方 2cm，频率为 10Hz，磁场强度为 1T。治疗前后对患肢进行神经电生理检查及应用免疫组织化学法对受损腓总神经组织中的神经生长因子（NGF）和碱性成纤维细胞（bFGF）的表达进行检测和统计学分析。发现治疗组神经电生理指标及生化指标均优于对照组。在分子水平上：rTMS 在调节神经元可塑性方面的作用基于基因的表达。有学者使用动物和生物模型评估 rTMS 引起的基因和蛋白质表达的变化[17]。具有兴奋性频率的 rTMS 改变了 N-甲基-D-天冬氨酸（NMDA）受体和脑源性神经营养因子（BDNF）基因和蛋白质的表达，这两种基因和蛋白质都是兴奋性神经递质。观察到细胞内钙储存的释放，进一步支持了这一假说。在大鼠模型中发现的其他受影响的基因包括 C-fos，一种细胞激发的标志物，以及早期生长因子 1(Egr1)，它被认为是诱导突触效能的长时程增强（LTD）和抑制（LTP）的标志物。 $\gamma$ -氨基丁酸（GABA）神经传递增加被认为是与抑制性刺激相关的主要变化。

## 2. 磁刺激增加脑血流量。

TMS 作用于面神经颅内段，刺激增加脑血流量，面神经得到更加丰富的血供，促进面瘫恢复。近年来的大量实验证明：缺血可减慢神经再生的速度加速失神经支配肌肉萎缩，不利于神经再生和肢体功能的恢复。相反，在周围神经损伤后尽快恢复血液供应则可以促进周围神经的生长。Borsody 等[18]在狗和羊耳朵上方给予脉冲磁刺激，将焦点磁场指向颞骨内的面神经，用激光多普勒血流计测量脑血流量（cerebral blood flow,CBF），用血管造影术观察脑血管。随后使用灌注 MRI 的实验显示，整个前脑的 CBF 表现为双侧的可重复性增加。探讨其原理可能是脉冲磁场可以激活膝状神经节附近的面神经干，而面神经干内有副交感神经成分参与形成岩大神经，岩大神经再通过翼颞神经节支配大脑的大动脉，从而导致脑血管扩张和脑血流量增加。

### 3. 外周磁刺激促进周围神经修复。

TMS 如作用于外周神经，则可能具有促进 受损周围神经再生修复的作用。外周磁刺激对损伤的周围神经修复作用可能与磁场促进  $\text{Ca}^{2+}$ 通道蛋白的表达以及磁场可以改善神经和局部组织的微循环有关。王维等[19]发现电磁刺激能通过  $\text{Ca}^{2+}$ 通道蛋白的表达来促进神经细胞的增殖，磁刺激亦可以影响 DNA 合成，RNA 转录。磁场还可以改善神经和局部组织的微循环，消炎镇痛、减轻局部水肿、消除无菌性炎症，激活内分泌素，从而对损伤神经具有修复作用。振荡的外部磁场促进周围神经再生还可能因为磁场微弱的涡电流，影响体内电子运动的方向和细胞内外离子的分布、改变细胞膜电位，引发生物效应从而影响神经的兴奋性。同理，磁刺激作用于面神经出口处时，磁场有类似改善颅外段面神经的微循环，促进相关蛋白质的表达以促进神经的修复。

## 二、临床研究进展

### 1. 颅磁刺激对面神经炎的诊断作用。

面神经炎的病变本质上是外周的、运动较低的，而中枢通路是完整的[20]。TMS作为面神经炎的诊断工具，当病变性质为周围性和低运动性时，TMS 可应用于同侧顶枕区或对侧运动区（皮质刺激）。迷路节段的磁兴奋性降低已被证明是面神经炎症或受压的最有力证据之一。神经电图（electroneuronography, EnoG）是面神经麻痹最常用，也最为可靠的神经电生理检查方法。但由于面神经炎的病变部位位于颞骨内，神经纤维的沃勒变性在面神经急性损伤后至少需要72小时才能到达茎乳孔远端的颞骨外段，因此EnoG 不能用于面神经炎的早期阶段[21]。另外，由于大部分面神经位于颅骨内，电刺激只能刺激到面神经的远端，而不能刺激到面神经颅内部分，因此颅骨内的面神经情况需要另一种检查。在多篇文献报道中，TMS可以无痛地兴奋面神经和运动皮质中的面部代表区。刺激部位是同侧顶枕区，此时线圈的底部覆盖乳突部位；皮质刺激时刺激部位是迷路段，此时线圈置于运动皮质的对侧面部区域[22]。对于面神经炎的患者，TMS 对面神经迷路段的诱发反应在症状出现后数小时内显著降低，甚至完全消失；在出现面瘫症状后 3 天内，面神经管内传导阻滞被认为是诊断 BP 的特异性表现。而在症状出现 3 天后，由于进行性轴索断裂，TMS的诊断价值消失[23]。面部 TMS相比于 EnoG 等作为一种早期诊断工具

，对面神经炎的诊断具有较高的敏感性[24]。因此，在面神经炎的早期诊断方面，TMS 具有一定优势，且简便易行，具有无创性的特点。

### 2.经颅磁刺激对面神经炎的预后评估作用。

经颅磁刺激可以在康复和预后方面为面神经炎提供有价值的信息。在上述研究以及更多的预后研究中发现，相比于早期对 TMS 没有阳性反应的面神经炎患者来说，有阳性反应的患者恢复得更快和更好[23,24]。青柳等[25]为获得周围性面瘫患者的早期预后，对 15 例正常人和 108 例周围性面瘫患者进行了 TMS 检查，记录 TMS 诱发的口轮匝肌复合肌肉动作电位（CMAP）。发现那些记录到磁诱发 CMAP 的患者的恢复率明显高于未记录到 CMAP 的患者。

### 3.经颅磁刺激对面神经炎的治疗作用。

如前所述，Rosler 等[26]所观察到 TMS 对面神经炎患者瘫痪侧面部肌肉的皮层诱发（MEP）反应证实：病变本质上是外周的，中枢通路是完整的。因此，根据上述资料，TMS 作用于同侧顶枕区或对侧面部运动区改变了皮层神经细胞的膜电位，诱发Ca<sup>2+</sup>内流，使突触前膜释放神经递质，产生兴奋性突触后电位（EPSP），进而产生感应电流使运动神经元跨突触兴奋，最后 TMS 以神经冲动的方式兴奋面神经传导通路。

在国内，临床上已有临床医生应用单一TMS辅助治疗或联合其他物理因子、针灸治疗面神经炎，均得到良好的效果，但这些报道中的经颅磁刺激参数各不相同，刺激部位也有所不同。林杰等人[27]应用TMS 联合电针治疗周围性面瘫，刺激部位为患侧面部的中枢运动区，刺激频率为 5HZ，得出治疗组面部评分在 20 天后有明显改善；孙曼莉[28]等人应用 TMS 治疗儿童特发性面神经麻痹，刺激部位为患侧耳前方，频率为1HZ，显效率为100%；也有临床研究同时刺激中枢面部运动区和外周茎乳孔处皮肤（即面神经出口处），应用的频率各不相同。也就是说，经颅磁的以上三种刺激方式，均可得到满意疗效，但缺乏大规模的临床观察以获得科学的循证医学证据。

## 三、小结与展望

随着治疗手段的更新改善，面瘫恢复的概率及程度逐年提高。各种无创神经电刺激在治疗中应用广泛。经颅磁刺激治疗周围性面瘫在临床上也已经开始探索性的治疗，大部分报道主张在面瘫侧进行经颅磁刺激并记录面部肌肉复合

肌肉动作电位或皮层诱发电位来诊断及评估特发性面神经麻痹，其刺激参数是变化的，多样的，刺激强度主要依据健侧的数据来制定。而治疗方面，虽有中枢皮质功能重组理论、磁刺激增加脑血流量、外周磁刺激促进周围神经修复等机制，但目前现有的实验数据远不能揭开经颅磁刺激治疗面瘫的谜底，需要更进一步的基础及临床研究。

### 参考文献

- [1]Franzke P, Bitsch A, Walther M, et al. Weather, Weather Changes and the Risk of Bell's Palsy: A Multicenter Case-Crossover Study[J]. *Neuroepidemiology*,2018, 51(3-4):207.
- [2]Yoo MC, Soh Y, Chon J, et al. Evaluation of Factors Associated With Favorable Outcomes in Adults With Bell Palsy[J]. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*,2020,146(3):256.
- [3]Grogan PM, Gronseth GS. Practice parameter: Steroids, acyclovir, and surgery for Bell's palsy (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology[J]. *Neurology*,2001, 56(7):830.
- [4]Menchetti I, McAllister K, Walker D, et al. Surgical interventions for the early management of Bell's palsy[J]. *Cochrane Database Syst Rev*,2021,1(1):CD007468.
- [5]Lefaucheur JP, Aleman A, Baeken C, et al. Corrigendum to "Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS): An update (2014-2018)" [*Clin. Neurophysiol.* 131 (2020) 474-528][J]. *Clin Neurophysiol*,2020,131(5):1168.
- [6]Han X, Li H, Du L, et al. Differences in functional brain alterations driven by right or left facial nerve efferent dysfunction: Evidence from early Bell's palsy[J]. *Quant Imaging Med Surg*,2019,9(3):427.
- [7]Hu S, Wu Y, Li C, et al. Increasing functional connectivity of the anterior cingulate cortex during the course of recovery from Bell's palsy[J]. *Neuroreport*,2015,26(1):6.
- [8]Song W, Dai M, Xuan L, et al. Sensorimotor Cortical Neuroplasticity in the Early Stage of Bell's Palsy[J]. *Neural Plast*,2017,2017:8796239.

- [9] 欧秀君, 王璇, 陈艳, 等. 重复经颅磁刺激结合舌三针治疗脑卒中后吞咽障碍的临床观察 [J]. 中国康复医学杂志,2021,36(10):1264.
- [10] [10]邱国荣, 丘卫红, 邹艳, 等. 重复经颅磁刺激对卒中后失语语言功能重组的影响:基于功能磁共振的研究[J]. 中国康复理论与实践,2018,24(06):686.
- [11] Sathyan S, Tolmacheva A, Tugin S, et al. A New Paired Associative Stimulation Protocol with High-Frequency Peripheral Component and High-Intensity 20 Hz Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation-A Pilot Study[J]. Int J Environ Res Public Health,2021,18(21).
- [12]Weiss Lucas C, Kallioniemi E, Neuschmelting V, et al. Cortical Inhibition of Face and Jaw Muscle Activity and Discomfort Induced by Repetitive and Paired-Pulse TMS During an Overt Object Naming Task[J]. Brain Topogr,2019, 32(3): 418.
- [13]Denton AJ, Finberg A, Ashman PE, et al. Implications of Transcranial Magnetic Stimulation as a Treatment Modality for Tinnitus[J]. J Clin Med,2021,10(22).
- [14]Ye Y, Wang J, Che X. Concurrent TMS-EEG to reveal the neuroplastic changes in the prefrontal and insular cortices in the analgesic effects of DLPFC-rTMS[J]. Cereb Cortex,2022,32(20):4436.
- [15]胡永善, 白玉龙, 林伟平, 等. 经颅磁刺激促进周围神经再生的实验研究[J]. 中华物理医学与康复杂志,2003,(05):13.
- [16]刘敏, 李嵩, 王红莲. 重复经颅磁刺激治疗腓总神经损伤的疗效[J]. 河北医科大学学报,2020,41(04):387.
- [17]Thomson AC, Kenis G, Tielens S, et al. Transcranial Magnetic Stimulation-Induced Plasticity Mechanisms: TMS-Related Gene Expression and Morphology Changes in a Human Neuron-Like Cell Model[J]. Front Mol Neurosci,2020,13:528396.
- [18]Borsody MK, Yamada C, Bielawski D, et al. Effect of pulsed magnetic stimulation of the facial nerve on cerebral blood flow[J]. Brain Res,2013,1528:58.
- [19]王维, 苑秀华, 王中莉, 等. 坐骨神经损伤模型大鼠神经传导速度及损伤运动神经元内生长相关蛋白 43 表达与磁刺激干预[J]. 中国组织工程研究与临床康复,2011,15(46):8617.



- [20]Rösler KM, Magistris MR, Glocker FX, et al. Electrophysiological characteristics of lesions in facial palsies of different etiologies. A study using electrical and magnetic stimulation techniques[J]. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 1995, 97(6): 355.
- [21]Guntinas-Lichius O, Volk GF, Olsen KD, et al. Facial nerve electrodiagnostics for patients with facial palsy: a clinical practice guideline[J]. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2020, 277(7):1855.
- [22]Hur DM, Kim SH, Lee YH, et al. Comparison of Transcranial Magnetic Stimulation and Electroneuronography Between Bell's Palsy and Ramsay Hunt Syndrome in Their Acute Stages[J]. *Ann Rehabil Med*, 2013, 37(1):103.
- [23]Fetoh N, Fathi N, Eldein RG, et al. The role of transcranial magnetic stimulation in acute Bell's palsy[J]. *Journal of Current Medical Research and Practice*, 2020, 5(1):1.
- [24]Lin HJ, Chen PC, Tsai TT, et al. Comparison of nerve conduction study and transcranial magnetic stimulation for early diagnosis and prognosis prediction of idiopathic facial palsy[J]. *Neurol Sci*, 2021, 42(10):4149.
- [25]Kohsyu H. [Clinical investigation of transcranial magnetic stimulation of the facial nerve--an early prognostic diagnosis of patients with peripheral facial palsy and the facial nerve magnetic stimulation site][J]. *Nihon Jibiinkoka Gakkai Kaiho*, 1995, 98(9):1416.
- [26]Rösler KM, Hess CW, Schmid UD. Investigation of facial motor pathways by electrical and magnetic stimulation: sites and mechanisms of excitation[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1989, 52(10):1149.
- [27]林杰, 吴卓华, 徐光青, 等. 重复经颅磁刺激联合电针治疗周围性面瘫的疗效观察[J]. *中华物理医学与康复杂志*, 2015, 37(4):298.
- [28]孙曼莉, 肖农, 刘玲, 等. 重复经颅磁刺激治疗儿童特发性面神经麻痹的临床研究. 第五届全国儿童康复、第十二届全国小儿脑瘫康复学术会议暨国际学术交流会议. 其他: 重庆医科大学附属儿童医院, 2012. 302.

## 高压氧治疗认知功能障碍的研究进展

河北医科大学第二医院 李红玲

标准状态下, 1个大气压(atmospheres absolute,ATA)称为常压, 当周围环境气压超过1个ATA时, 称为高气压。在氧舱内, 高气压下吸入纯氧称高压氧疗法(Hyperbaric Oxygen Therapy, HBOT)。HBOT可通过提高脑组织氧分压, 促进脑组织代谢, 降低血管通透性, 促进脑微循环等发挥作用, 已成为治疗各种神经疾病的常用手段。

认知功能障碍是脑卒中、脑外伤、缺血缺氧性脑病、痴呆等患者的常见症状, 严重影响患者的日常活动。由于目前临床缺乏特效治疗方法, 认知功能障碍的恢复一直是一个难题。近年来, 一系列基础和临床研究显示, HBOT可以改善认知功能。本文就近4年研究进展综述如下。

### 一、基础研究进展

#### (一) 阿尔茨海默病

阿尔茨海默病(Alzheimers'disease,AD)是以记忆、学习、认知功能改变为主要临床特征的疾病, 是最常见的痴呆类型。Paapa等随机将5XFAD(一种AD模型)小鼠分为对照组及实验组。对照组小鼠仅接受水迷宫等训练, 实验组小鼠接受HBOT, 方案为2.4ATA压力下吸纯氧90分钟, 加压、减压各15分钟, 5次/周, 共进行2个月的治疗。结果发现HBOT可改善雌性5XFAD小鼠的认知功能和运动功能, 但对雄性小鼠无显著疗效<sup>[1]</sup>。本研究初步证实了HBOT可改善AD模型小鼠的认知功能, 但并未进一步探索机制, 可能机制如下:

1.改善血管功能障碍。AD的发病机制与血管功能障碍密切相关, 如 $\beta$ -淀粉样蛋白( $\beta$ -amyloid peptide,A $\beta$ )沉积导致的脑淀粉样血管病(CAA), 可引起脑血流量(CBF)下降, 进而损害认知功能。

Shapira等对5XFAD小鼠给予HBOT(2ATA, 60min/d, 5d/w, 持续4w, 共20次)治疗后发现, HBOT可使5XFAD小鼠的小动脉管腔直径增大, CBF

增高，从而减少缺氧；HBOT 还通过减少已有老年斑块的体积，减少新斑块的形 成来减轻淀粉样蛋白负荷，改变 5XFAD 小鼠淀粉样蛋白前体(APP) 加工、增加 A $\beta$  的降解和清除，继而改善小鼠的记忆和行为。在此基础上，该团 队对记忆力减退的老年患者给予 HBOT 3 个月，同样观察到患者的 CBF 增加和认知能力改善<sup>[2]</sup>。

2.上调 BDNF、TrkB、NGF 和 SYN 表达。目前 AD 发病机制假说中，A $\beta$  级联反应假说占主导地位。A $\beta$ 异常沉积可致一系列神经毒性反应(如氧化应激、炎症、突触衰竭等)，引起神经元细胞神经传递功能障碍，致使认知功能改变<sup>[3]</sup>。

罗彬等采用海马注射A $\beta$  的方法构建 AD 模型，2 周后予以 HBOT (1.5ATA 压力下吸纯氧，加压和减压各 15min，稳压吸氧 30min $\times$ 2，1 次/d，共 20d)。该研究发现，HBOT可促进脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)、酪氨酸激酶受体 B (tyrosine receptor kinaseB, TrkB)、神经生长因子 (nerve growth factor, NGF)、突触素 (synaptophysin, SYN) 的表达，减轻 AD 模型大鼠认知障碍<sup>[4]</sup>。

3.减轻 A $\beta$ 的神经毒性损伤。沉默调节蛋白 1 (Sirt1) 能通过热量限制，减少 AD小鼠的A $\beta$  产生，是 AD 的一个潜在治疗靶点。淀粉蛋白前体  $\beta$ -分解酶 1 (BACE1) 则是 APP 降解产生 A $\beta$ 的关键酶，也是 AD 治疗的候选分子。邓青山等对TG (APP/PS1 转基因) 小鼠进行 HBOT 治疗，结果发现，HBOT 能通过增加 Sirt1 蛋白表达、降低 BACE1 蛋白水平而减少 A $\beta$  生成及老年斑形成，进而减轻 A $\beta$  的神经毒性损伤，最终发挥神经保护作用<sup>[5]</sup>。

## (二) 创伤性颅脑损伤

1.降低 p38-MAPK/CCL2 信号通路表达。创伤性脑损伤(trumatic brain injury, TBI)是全球公共卫生面临的巨大挑战之一，其会导致神经系统不同程度损伤<sup>[6]</sup>，并发生认知障碍<sup>[7]</sup>。炎症是 TBI 导致损伤的重要机制之一，而趋化因子，尤其是 C-C 基序配体 2 (CCL2)，C-C 模体配体 2(C-C motif receptor 2, CCR2) 值得重点关注。Jiang等通过受控皮质冲击法诱导大鼠严重TBI模型后，使用

HBOT对其进行治疗,发现 HBOT可通过降低 CCL2、CCR2 和 phospho-p38 的表达,即抑制 p38-MAPK/CCL2 信号通路来改善神经和认知功能<sup>[8]</sup>。

2.减轻 TBI 后脑水肿并抑制神经细胞凋亡。HBOT 治疗 TBI 与其缓解脑水肿,改善意识障碍有关,但其细胞水平机制的探讨较为匮乏。潘强等观察了 HBOT 协同靶向水通道蛋白-4(aquaporin 4,AQP-4)的 RNA 干扰(RNA interference,RNAi)对改善 TBI 大鼠认知功能的作用和机制。该研究采用液压打击法建立大鼠 TBI模型,以导入靶向AQP-4 的RNAi 质粒和HBOT 为干预措施。该研究提示,靶向AQP-4 的 RNAi 技术联合 HBOT 可有效促进认知功能损害的恢复,其机制可能与保护血脑屏障完整性、减轻 TBI 后脑水肿并抑制神经细胞凋亡有关<sup>[9]</sup>。

### (三) 轻度认知障碍

轻度认知障碍(Mild Cognitive Impairment, MCI)是介于认知能力下降 和正常衰老之间的临床状况。每年约有 16%的 MCI 病例进展为痴呆。

近期, Lin Y 等利用 D-半乳糖 (D-gal) 诱导大鼠 MCI 评估了 ERK 信号通路在 HBOT 治疗认知功能中的作用。结果显示,与 MCI 组相比, HBOT 干预组大鼠在Morris 水迷宫实验中的逃逸潜伏期更短,经过HBOT干预的大鼠平台穿越次数最多,认知功能最好,且HBOT 疗效在一定程度上可被 ERK 抑制剂所逆转。病理分析显示, HBOT 组细胞凋亡较少,海马细胞形态较好。分子机制上, HBOT 组 Caspase 3 水平显著降低,而总 ERK1/2 和 p-ERK1/2 水平更高,提示 HBOT 通过 ERK 信号传导抑制细胞凋亡,发挥保护认知功能的作用<sup>[10]</sup>。

### (四) 血管性痴呆

血管性痴呆(Vascular dementia, VD) 是一种由脑血管疾病引起的严重的认知障碍。VD与缺血缺氧密不可分,氧化应激、炎症反应、Ca<sup>2+</sup>失衡、凋亡和自噬均参与其中。

Chen等利用脑缺血再灌注损伤模型探究了 HBOT 在 VD 中的作用和机制。该研究发现, HBOT改善了模型大鼠水迷宫中的导航路径和探测路径中的学习和记忆。从机制上看, HBOT可激活哺乳动物雷帕霉素 (mTOR) 和 4E-BP1 靶标,并抑制 LC3(微管相关蛋白 1 轻链 3)和 自噬相关蛋白质 5(Autophagy- related

proteins), 减少前额叶皮层的过度自噬。HBOT 也降低了细胞内钙离子浓度和 p53 (凋亡蛋白)水平; 同时, BDNF 和 p-Akt (磷酸化蛋白激酶)水平升高。此外, HBOT 还显著抑制了脑 IR 诱导的炎症反应。这些发现为 HBOT 应用于VD治疗 提供了实验证据<sup>[11]</sup>。

## 二、临床研究进展

### (一) 脑卒中后认知障碍

#### 1. 不同时期 HBOT 干预的证据。

(1)急性期: 急性脑梗死(Acute cerebral infarction, ACI) 是我国最常见的脑血管疾病。卒中后认知功能障碍 (post stroke cognitive impairment, PSCI) 是指急性脑卒中后出现达到认知障碍诊断 标准的综合征。我国 PSCI 的发病率高达 80.97%, 但 PSCI缺乏特效疗法。李姝等纳入了 42 例急性脑梗死伴认知功能障碍患者比较添加 HBOT 的疗效。在基线资料可比的情况下, 治疗第 30 天,HBOT 组患者简易精神状态量表(Mini-mental State Examination, MMSE)评分显著高于对照组; HBOT 组患者 NIHSS 评分也明显低于对照组。该研究初步证实了 HBOT 对ACI 患者脑梗死后短期认知功能及神经功能的恢复可能有促进作用<sup>[12]</sup>。陆珍辉等收集了 94 例病程 7 天内的初发 ACI 患者, 比较 HBOT 干预 (2ATA, 加压 15 min, 减压 20min, 稳压戴面罩吸纯氧 60min, 中间间隔 5min 吸舱内空气。1 次/d, 10 次为 1 个疗程) PSCI 的疗效。随访 6 个月后发现, 脑梗死急性期 HBOT 能显著降低 PSCI 的发病率, 提高视空间 / 执行功能与记忆力。但是, Logistic 回归分析发现 HBOT 并非 PSCI 的独立影响因素<sup>[13]</sup>。杨晓玲等针对高压氧对急性脑梗死患者认知功能炎性因子的影响进行了一项研究<sup>[14]</sup>。此项研究收集了95例急性脑梗死并发认知功能障碍患者, 对照组依据指南进行常规治疗, 实验组在常规治疗基础上联合高压氧治疗。HBOT方案为2.2ATA压力下吸纯氧60min, 其中升压15min, 减压20min, 总时长100min。每日一次, 连续10次为1个疗程。结果发现治疗后实验组患者MMSE评分及MoCA评分显著提升, 并且实验组患者血清IL-2、IL-4、IL-6、IL-10、IL-17A、肿瘤坏死因子 $\alpha$ 及干扰素 $\gamma$ 显著低于对照组。进一步验证了高压氧治疗可减轻急性脑梗死患者原发病灶的炎性反应并改善认知功能。

(2)亚急性期：杨华[15]将 198 例亚急性脑卒中患者(病程 7 天~1 个月)随机分配至联合组与对照组，各 99 例。对照组接受双重任务训练，联合组加用 HBOT (2.0ATA，匀速加压 20min，稳压后吸氧 60min，之后匀速减压 20min，1 次/d, 连续治疗 5 d, 休息 2 d)，两组患者干预 4 周后使用 MMSE、MoCA 以及上肢功能运动评定量表等对患者进行评估。结果显示经过 4 周治疗后，联合组的认知功能以及运动功能都显著优于对照组。表明亚急性期脑卒中患者接受 HBOT 也可使认知功能改善。

(3)慢性期：Hadanny 等对 2008-2018 年间因慢性脑卒中(>3 个月)接受 HBOT 的患者进行回顾性分析。参与者在高压舱中接受 5 次/周的 HBOT，每次治疗包括 90min 的 2ATA 的 100%氧气，每 20min 吸 5min 的空气。该研究共纳入 162 名患者(75.3% 男性)，所有接受了 HBOT 的患者认知功能均有提高( $P < 0.05$ )。HBOT 还能提高出血性卒中后的信息处理速度( $P < 0.05$ )。因此，即使在慢性期，HBOT 也能显著改善 ACI 患者所有认知领域<sup>[16]</sup>。罗增媛等的研究探讨了“智三针”联合高压氧治疗脑梗死后血管性认知障碍的疗效<sup>[17]</sup>。此项研究纳入了 90 例脑梗死患者，平均病程均大于 3 个月。高压氧治疗方案为 3.0ATA 压力下吸氧 60min，其中加压、减压各 20in，总时长 100min。1 次/d, 5 次/周，10 次为 1 个疗程，共治疗 3 个疗程。结果显示“智三针”联合高压氧治疗可显著提高患者 MMSE 评分及 MoCA 评分，并可改善患者日常生活活动能力。此项研究提示针灸联合高压氧治疗慢性期脑梗死患者并发认知功能障碍可取得良好疗效。

## 2. 联合治疗

(1) 药物：除上述介绍的研究外，冯子凌等纳入 70 例 ACI 的随机对照研究显示，丁苯酞软胶囊结合高压氧治疗早期血管性认知障碍，可有效改善患者的认知功能，且安全性高<sup>[18]</sup>。

(2) 重复经颅磁刺激 (Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation, rTMS)：吕铭新等将 PSCI 患者随机分为对照组、HBOT 组和联合治疗组，各 46 例。分别给予基本治疗，HBOT，及 HBOT+rTMS 治疗，发现联合治疗组的总有效率 (93.47%) 显著高于 HBOT 组 (67.39%) 和对照组 (47.83%)。治疗后 MoCA 评分，LOTCA 评分、P300 潜伏期等指标在 HBOT 联合 rTMS 组的改善程度也优于

HBOT 组，提示 rTMS 联合 HBOT 可更好的改善 PSCI<sup>[19]</sup>。韦春霞等选取脑梗塞后伴有 MCI 的患者 60 例，通过随机对照设计得到类似结果：rTMS+HBOT 组总有效率及 MBI 评分均也较 HBOT 组有显著升高 ( $P<0.05$ )<sup>[20]</sup>。段小东等比较了 HBOT+rTMS 与单纯 rTMS 治疗 PSCI 的疗效差异。结果同样显示，HBOT 联合 rTMS 治疗比单独 rTMS 治疗脑梗死患者的认知障碍效果更显著<sup>[21]</sup>。综合上述证据，PCIS 患者进行 HBOT+rTMS 治疗很可能获益更多。

(3)运动康复：刘婷等在一项纳入 50 例 PSCI 患者的随机对照研究中，评估了 HBOT 联合有氧运动康复的疗效。该研究发现，有氧运动联合 HBOT 能更有效改善 PSCI 患者的 MMSE 和 MoCA 量表评分及 Barthel 指数，提供了有氧运动联合 HBOT 治疗 PSCI 的证据<sup>[22]</sup>。

(4)音乐治疗：吴纪霞等对 84 例 PSCI 患者。HBOT 联合音乐治疗 PSCI 效果明显，可以有效改善患者 MMSE、事件相关电位(ERP-P300)，并减轻抑郁状态(HAMD 评分)，提高日常生活能力，并且无明显不良反应<sup>[23]</sup>。

(5)针灸：理疗联合针灸是目前治疗 PSCI 的一个研究热点。Li RY 等通过检索纳入 15 项随机对照试验，评估了 7 个针灸治疗方案，其中包括针灸联合 HBOT。该研究显示：提高 PSCI 患者 MMSE 评分和 MoCA 评分的最佳治疗方案是针灸联合 HBOT<sup>[24]</sup>。

## (二)脑外伤后认知障碍

1.不同时期 HBOT 干预的证据 Biggs 通过临床荟萃分析显示，使用 HBOT 作为 TBI 的治疗干预似乎具有更显著的临床获益<sup>[25]</sup>。而且介入的时间越早，效果越好。

(1)早期：丁政等采用随机对照研究探讨了早期(病程  $11.2\pm 5.6d$ ) HBOT 对 TBI 后认知障碍的治疗效果。该研究发现，HBOT 联合传统疗法治疗患者的 MMSE 评分、MoCA 评分的改善幅度显著高于传统疗法 ( $P<0.05$ )。结合治疗前后的 MRI 数据分析后，该研究发现，HBOT 组胼胝体、双侧内囊前肢、左侧上纵束 FA 值与 MMSE 评分及 MoCA 评分具有正相关性 ( $P<0.05$ )。因此，推测 HBOT 治疗的机制可能与调节上述结构的功能有关<sup>[26]</sup>。王金枝等一项纳入 78 例患者

的研究使用HBOT 治疗 TBI 后的认知障碍,也取得了与丁政一致的研究结果[27]。

(2) 恢复期: 蓝晓东等采用针灸辅助 HBOT 对病程较长(1-5 年, 平均  $3.29 \pm 1.02$  个月)的重症 TBI 伴认知障碍患者进行治疗 2 个月, 同样显示具有促进认知功能改善的效果[28]。不同疗程 HBOT 的疗效。有报道了不同疗程 HBOT 对重度 TBI 患者意识障碍和认知功能障碍的疗效分析[29]。此研究纳入了 67 例 TBI 患者, 分为对照组(33 例) 和治疗组(34 例)。治疗前以及治疗后 10 天、20 天、30 天分别采用 Rancho Los Amigos scale-revised(RLAS-R) 量表评估认知功能。结果显示, 对照组和 HBO 组在治疗后的 RLAS-R 评分均有显著提高, HBO 组在连续治疗 10 天时 RLAS-R 评分即出现变化, 且治疗 20 天、30 天时评分较 10 天时提高更加明显, 但 HBOT30 天与治疗 20 天之间 RLAS-R 评分无统计学差异。因此研究者建议, 若要改善 TBI 患者的认知功能, HBOT 至少保证 10 次以上。

### (三) 阿尔茨海默病

Somaa F 等综述了关于 HBOT 的分子和生理机制及其在治疗 AD 中的作用。该研究纳入 391 篇相关文献, 表明基于临床和基础研究的结果一致认为, HBOT 可用于治疗 AD[30]。

### (四) 作用机制研究

Li J 等研究显示, 石杉碱甲联合 HBOT 治疗老年 VD 患者疗效显著, 其机制与血管内皮生长因子(VEGF)、抗凋亡因子(Livin)、HIF-1  $\alpha$  高水平表达有关[31]。Xu Y 研究提示, HBOT 改善 VD 患者的认知功能与血清 Humanin 水平升高有关[32]。

王永楠等采用 HBOT 联合奥拉西坦治疗 TBI 后认知障碍患者的研究发现, HBOT 可促进血清血管形成素-1 (Ang-1)、血管内皮生长因子(VEGF)和 BDNF 的分泌, 从而改善 TBI 后的认知障碍[33]。Zhang L 等指出, HBOT 治疗迟发性脑病(Delay Encephalopathy, DE)时, CD34+/CD90+和 CD34+/CD133+双阳性的



循环干细胞被动员起来,同时,神经生长因子 BDNF、神经标志物如巢蛋白和突触素 (SYP) 表达升高,推测是其改善认知的机制之一<sup>[34]</sup>。

#### (五) 其他疾病

1.帕金森病。帕金森病认知功能障碍(Parkinson disease-mild cognitive impairment, PDMCI)是 PD 常见的非运动症状,主要表现为视空间和执行功能受损,严重影响患者生活质量和身心健康。

钱浩等研究认为,4个疗程的HBOT可缓解 PD 患者的抑郁及焦虑发生率,控制病情,减轻认知功能障碍的严重程度,提高日常生活能力<sup>[35]</sup>。程家琴等发现,盐酸多奈哌齐联合 HBOT 可明显降低 PD 患者统一帕金森病定量表(unified Parkinson s disease rating scale, UPDRS)评分、提高 MoCA 和 MMSE 评分<sup>[36]</sup>,具有治疗 PDMCI 的作用。

2.一氧化碳中毒迟发脑病。张艳杰等探究了不同HBOT 方案对一氧化碳中毒迟发脑病(delayed neuropsychiatric sequelae followed carbon monoxide poisoning, DNS)的预防作用,发现 24h 内接受 HBOT 会使 DNS 的风险明显降低;急性期连续HBOT >6 d 可降低 DNS 发生的风险<sup>[37]</sup>。Qin L 等研究提示醒智益脑颗粒联合 HBOT可明显改善急性 DNS 患者的认知和运动功能<sup>[38]</sup>。Lin CH 发表的一项荟萃分析表明,与接受常压氧 (NBO) 治疗的一氧化碳中毒患者相比,接受 HBOT 患者的神经心理后遗症(包括头痛、记忆障碍、注意力不集中、睡眠障碍和DNS) 发生率较低<sup>[39]</sup>。Zhang 等的研究则认为N-丁苯酞(NBP)和地塞米松 (DXM)联合 HBOT 治疗 DNS 可显著改善患者的认知和运动功能,并且非常安全<sup>[40]</sup>。

3.持续性脑震荡后综合征(persistent post-concussion syndrome, PPCS)。PPCS 是儿童遭遇 TBI 后常见的一种症候群。16岁以下的儿童及青少年所遭遇的TBI90%以上为轻度<sup>[41]</sup>,虽然大多数儿童在短时间内能完全康复,但约有 10%~30%的儿童会患有 PPCS,持续数月甚至数年<sup>[42]</sup>。PPCS 最常见的症状包括疲劳、情绪问题恶化(如抑郁、易怒和焦虑)、注意力和记忆力差以及头痛<sup>[43]</sup>。

以色列一项随机对照研究显示，儿童接受10次HBOT即可显著改善TBI导致的注意力和执行能力缺陷等认知功能障碍<sup>[44]</sup>。

4.氧化二氮滥用(N<sub>2</sub>O)引起的认知功能障碍。N<sub>2</sub>O(俗称笑气)是一种无色有甜味气体，室温下稳定，但在一定条件下可支持燃烧。N<sub>2</sub>O本是一种麻醉药物，可使人产生欣快感，早在19世纪笑气就在各种娱乐场所流行<sup>[45]</sup>。但长期大量使用N<sub>2</sub>O可引起中枢神经系统损伤，从而导致认知功能障碍，表现为记忆力、注意力、视-空间执行能力下降等<sup>[46]</sup>。最近四川大学发表了一篇HBO治疗N<sub>2</sub>O引起的认知功能障碍的治疗方案介绍<sup>[47]</sup>。此实验将80名滥用N<sub>2</sub>O导致认知功能障碍的患者随机分配为对照组和HBOT组。HBOT组每天在治疗压力为2.0ATA氧舱内吸氧90~120min，每周5次，持续2周，共10次。对照组采用假HBOT以进行对照，假HBOT组患者进入氧舱中加压至1.2ATA吸入正常空气。实验结束后采用视听整合连续测试、威斯康星卡片分类测验等对两组患者进行评估，以观察疗效。但目前仅是一种研究方案介绍，具体疗效还需要后续实验确定。

### 三、问题与展望

多项临床研究已经证实了HBOT在不同原因认知障碍中的作用。对HBOT在各种神经系统疾病中应用研究的综述推荐一氧化碳中毒、TBI和脑震荡后综合征(PCS)、脑卒中和神经退行性疾病患者使用HBOT。然而，现有的研究也存在一定不足，首先是HBOT方案不同——压力、治疗时间和重复次数等，仍未达成一致；其次，研究对象的基线资料也不尽相同；还有疗效评估的指标不一致等。因此，通过更为合理的设计，进一步探索HBOT治疗各种认知功能障碍的研究仍然非常必要<sup>[48]</sup>。HBOT治疗认知障碍未来可期。

### 参考文献

- [1] Mensah-Kane P, Davis DL, Shi HS, Trinh OT, Vann PH, Dory L, Sumien N. Hyperbaric oxygen alleviates selective domains of cognitive and motor deficits in female 5xFAD mice. *Geroscience*. 2024 Feb;46(1):517-530. doi: 10.1007/s11357-023-01047-2. Epub 2023 Dec 28. PMID: 38153668; PMCID: PMC10828284.

- [2] Shapira R, Gdalyahu A, Gottfried I, et al. Hyperbaric oxygen therapy alleviates vascular dysfunction and amyloid burden in an Alzheimer's disease mouse model and in elderly patients. *Aging (Albany NY)*. 2021 Sep 9;13(17):20935-20961. doi:10.18632/aging.203485. Epub 2021 Sep 9. PMID: 34499614; PMCID: PMC8457592.
- [3] Kozin SA, Baryin EP, Mitkevich VA, et al. Anti-amyloid therapy of Alzheimer's disease: current state and prospects [J]. *Biochemistry*, 2018,83(9): 1057-1067. DOI: 10.1134 / S006297918090079.
- [4] 罗彬, 张晓芸, 王培福. 高压氧治疗对阿尔茨海默病模型动物影响的实验研究. *中华航海医学与高压医学杂志*, 2021,28 (4): 450-454.
- [5] 邓青山, 王东, 张超, 等. 高压氧通过调节 BACE1 蛋白水平改善 APP/PS1 模型小鼠 A $\beta$  相关病理改变及认知功能. *中国病理生理杂志*, 2019, 35(7):1219-1225
- [6] Gao G, Wu X, Feng J, et al. China CENTER-TBI Registry Participants. Clinical characteristics and outcomes in patients with traumatic brain injury in China: a prospective, multicentre, longitudinal, observational study. *Lancet Neurol* 2020, 19:670–677.
- [7] Maggio MG, De Luca R, Molonia F, et al. Cognitive rehabilitation in patients with traumatic brain injury: a narrative review on the emerging use of virtual reality. *J Clin Neurosci* 2019, 61:1–4.
- [8] Jiang Y, Chen Y, Huang C, et al. Hyperbaric oxygen therapy improves neurological function via the p38-MAPK/CCL2 signaling pathway following traumatic brain injury. *Neuroreport*. 2021 Oct 13;32(15):1255-1262. doi: 10.1097/WNR.0000000000001719. PMID: 34494990; PMCID: PMC8432607.
- [9] 潘强, 朱琳, 高勇, 等. 高压氧联合水通道蛋白-4 基因沉默对脑外伤大鼠认知障碍改善作用及其机制. *中华行为医学与脑科学杂志*, 2021, 30 (8): 686-693.
- [10] Lin Y, Lin X, Zheng X, et al. Hyperbaric oxygen therapy cognitive function in a rat model of mild cognitive impairment via ERK signaling. *Ann Palliat Med*. 2020 Sep;9(5):3472-3480. doi: 10.21037/apm-20-1716. Epub 2020 Sep 17. PMID: 32954764.

- [11] Chen C, Chen W, Nong Z, et al. Hyperbaric oxygen alleviated cognitive impairments in mice induced by repeated cerebral ischemia-reperfusion injury via inhibition of autophagy. *Life Sci.* 2020 Jan 15;241:117170. doi: 10.1016/j.lfs.2019.117170. Epub 2019 Dec 12. PMID: 31838137.
- [12] 李姝, 程莉晶, 庞春阳. 高压氧辅助治疗对急性脑梗死伴认知功能障碍患者认知功能及神经功能恢复情况的影响分析. *中国现代药物应用*, 2021, 15 (4): 34-36.
- [13] 陆珍辉, 李新玲, 丁莉等. 脑梗死急性期高压氧治疗对卒中后认知功能的影响. *航海医学与高气压医学杂志*, 2018, 25 (4): 244-248
- [14] 杨晓玲, 戎天艺, 魏珍玉, 等. 高压氧对急性脑梗死并发认知功能障碍病人认知功能及炎性因子的影响[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2024, 22(03): 557-560.
- [15] 杨华. 高压氧辅助双重任务训练对亚急性期脑卒中患者运动、认知功能和生活质量的影响[J]. *新疆医科大学学报*, 2022, 45(11): 1362-1366.
- [16] Hadanny A, Rittblat M, Bitterman M, et al. Hyperbaric oxygen therapy improve neurocognitive functions of post-stroke patients - a retrospective analysis. *Restor Neurol Neurosci.* 2020;38(1):93-107. doi: 10.3233/RNN-190959. PMID: 31985478; PMCID: PMC7081098.
- [17] 罗增媛, 李俊, 胡结林, 等. “智三针”联合高压氧对脑梗死后血管性认知障碍患者认知功能及日常生活活动能力的影响[J]. *中国当代医药*, 2024, 31(03): 92-95.
- [18] 冯子凌, 刘秀红, 郭明霞. 丁苯酞软胶囊联合高压氧治疗早期血管性认知障碍的疗效观察. *中华实用医刊*, 2021, 48 (19): 72-74
- [19] 吕铭新, 刘双洁, 王玉琴, 等. 10Hz高频重复经颅磁刺激联合高压氧对脑卒中后认知功能障碍及脑代谢的影响. *微循环学杂志*, 2020, 30 (4): 26-31
- [20] 韦春霞, 黄肖群, 黄杰. 重复经颅磁刺激结合高压氧治疗脑梗塞伴轻度认知功能障碍患者的疗效观察. *《按摩与康复医学》*, 2018年, 9(16): 5-7.
- [21] 段小东, 胥方元, 胥泽华, 等. 高压氧联合重复经颅磁刺激治疗脑梗死患者认知功能的疗效观察. *中国康复医学杂志*, 2018, 33 (10): 1168-1172
- [22] 刘婷, 李川, 谷令, 等. 有氧运动联合高压氧治疗对脑卒中后认知障碍的疗效及氧化应激的影响. *中华物理医学与康复杂志*, 2021, 43(7): 623-627

- [23] 吴纪霞, 温振东, 刘晓艳, 等. 高压氧结合音乐治疗脑卒中后认知障碍的疗效观察. 《淮海医药》, 2019, 37 (6): 557-560
- [24] Li RY, Huang RJ, Yu Q. Comparison of Different Physical Therapies Combined with Acupuncture for Poststroke Cognitive Impairment: a Network Meta-Analysis. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2021 Nov 18;2021:1101101. doi: 10.1155/2021/1101101. PMID: 34840581; PMCID: PMC8616672.
- [25] Biggs AT, Dainer HM, Littlejohn LF. Effect sizes for symptomatic and cognitive improvements in traumatic brain injury following hyperbaric oxygen therapy. *J Appl Physiol* (1985). 2021 May 1;130(5):1594-1603. doi: 10.1152/jappphysiol.01084.2020. Epub 2021 Apr 1. PMID: 33792399; PMCID: PMC8354823.
- [26] 丁政, 周苏键, 彭慧平等. 早期高压氧干预对创伤性脑损伤后认知功能障碍影响的 DTI 研究. *中华物理医学与康复杂志*, 2019, 41 (3): 189-194
- [27] 王金枝, 付新爱, 赵建华. 创伤性脑损伤患者行早期高压氧治疗对认知功能障碍的影响及神经作用机制. *中国实用神经疾病杂志*, 2021, 24 (1): 54-59
- [28] 蓝晓东. 针灸辅助高压氧在重症颅脑损伤伴认知障碍患者治疗中的应用效果分析. *现代诊断与治疗*, 2021, 32 (16): 2538-2539.
- [29] 陈郁文, 蒋滢梓, 刘苏, 黄春玲, 朱菁, 朱晓红. 不同疗程高压氧治疗对重度创伤性脑损伤患者意识障碍和认知功能障碍的疗效分析 [J]. *中国康复医学杂志*, 2022, 37(10):1326-1331+1340.
- [30] Somaa F. A Review of the Application of Hyperbaric Oxygen Therapy in Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis*. 2021;81(4):1361-1367. doi: 10.3233/JAD-210157. PMID: 33935095.
- [31] Li J, Meng X, Li F, et al. Huperzine A combined with hyperbaric oxygen on the effect on cognitive function and serum hypoxia-inducible factor-1  $\alpha$  Level in elderly patients with vascular dementia. *Am J Transl Res*. 2021 Jun 15;13(6):6897-6904. PMID: 34306441; PMCID: PMC8290829.
- [32] Xu Y, Wang Q, Qu Z, et al. Protective Effect of Hyperbaric Oxygen Therapy on Cognitive Function in Patients with Vascular Dementia. *Cell Transplant*. 2019 Aug;28(8):1071-1075. doi: 10.1177/0963689719853540. Epub 2019 May 28. PMID: 31134827; PMCID: PMC6728711.

- [33] 王永楠, 殷杰, 汤畅通. 高压氧联合奥拉西坦对脑外伤后患者的认知功能及相关细胞因子的影响. 中华神经创伤外科电子杂志, 2019,5 (6): 349-352
- [34] Zhang L, Sun Q, Xin Q, et al. Hyperbaric oxygen therapy mobilized circulating stem cells and improved delayed encephalopathy after acute carbon monoxide poisoning with up-regulation of brain-derived neurotrophic factor. *Am J Emerg Med.* 2021 Apr;42:95-100. doi:10.1016/j.ajem.2021.01.021. Epub 2021 Jan 14. PMID: 33497900.
- [35] 钱浩, 郑扬波, 林涛等. 高压氧治疗对帕金森病患者情绪及认知障碍的影响. 中华航海医学与高气压医学杂志, 2020, 27(5): 539-542
- [36] 程家琴, 刘勇, 吴霜. 高压氧辅助治疗帕金森病伴轻度认知障碍患者的临床疗效. 中华航海医学与高气压医学杂志, 2019, 26 (3): 254-256
- [37] 张艳杰, 杜敢琴, 郭金朋等. 高压氧对一氧化碳中毒迟发脑病干预作用. 中华急诊医学杂志, 2018, 27 (7): 794-798
- [38] Qin L, Meihua C, Dadong G, et al. Efficacy of Combined XingZhi-YiNao Granules and Hyperbaric Oxygen Therapy for Cognition and Motor Dysfunction in Patients with Delayed Encephalopathy after Acute Carbon Monoxide Poisoning. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2017;2017:1323297. doi: 10.1155/2017/1323297. Epub 2017 Nov 26. PMID: 29333178; PMCID: PMC5733171.
- [39] Lin CH, Su WH, Chen YC, et al. Treatment with normobaric or hyperbaric oxygen and its effect on neuropsychometric dysfunction after carbon monoxide poisoning: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine(Baltimore).* 2018 Sep;97(39):e12456. doi: 10.1097/MD.00000000000012456. PMID:30278526; PMCID: PMC6181555.
- [40] Zhang J, Guo Y, Li W, et al. The Efficacy of N-Butylphthalide and Dexamethasone Combined with Hyperbaric Oxygen on Delayed Encephalopathy After Acute Carbon Monoxide Poisoning. *Drug Des Devel Ther.* 2020 Apr 2;14:1333-1339. doi: 10.2147/DDDT.S217010. PMID: 32308366; PMCID: PMC7135188.

- [41] Barlow KM, Crawford S, Stevenson A, Sandhu SS, Belanger F, Dewey D. Epidemiology of postconcussion syndrome in pediatric mild traumatic brain injury. *Pediatrics*. 2010;126(2):e374–e381. doi: 10.1542/peds.2009-0925.
- [42] Zemek RL, Yeates KO. Rates of persistent postconcussive symptoms. *JAMA*. 2017;317(13):1375–1376. doi: 10.1001/jama.2017.1327.
- [43] Ryan LM, Warden DL. Post concussion syndrome. *Int Rev Psychiatry*. 2003 Nov;15(4):310-6. doi: 10.1080/09540260310001606692.
- [44] Hadanny A, Catalogna M, Yaniv S, Stolar O, Rothstein L, Shabi A, Suzin G, Sasson E, Lang E, Finci S, Polak N, Fishlev G, Harpaz RT, Adler M, Goldman RE, Zemel Y, Bechor Y, Efrati S. Hyperbaric oxygen therapy in children with post-concussion syndrome improves cognitive and behavioral function: a randomized controlled trial. *Sci Rep*. 2022 Sep 23;12(1):15233. doi: 10.1038/s41598-022-19395-y.
- [45] Jay M. Nitrous oxide: recreational use, regulation and harm reduction. *DrugsAlcoholToday* 2008;8:22–5. doi: 10.1108/17459265200800022
- [46] van Amsterdam J, Nabben T, van den Brink W. Recreational nitrous oxide use: Prevalence and risks. *Regul Toxicol Pharmacol*. 2015 Dec;73(3):790-6. doi:10.1016/j.yrtph.2015.10.017. Epub 2015 Oct 22.
- [47] Luo D, Tan L, Shen D, Lai M, Tang Q, Xu J, Li J. Effect of hyperbaric oxygen therapy on cognitive dysfunction induced by nitrous oxide abuse: protocol of a randomised, double-blinded, placebo-controlled trial. *BMJ Open*. 2022 Apr 22;12(4):e054876. doi: 10.1136/bmjopen-2021-054876.
- [48] Marcinkowska AB, Mankowska ND, Kot J, Winklewski PJ. Impact of Hyperbaric Oxygen Therapy on Cognitive Functions: a Systematic Review. *Neuropsychol Rev*. 2021 Apr 13. doi: 10.1007/s11065-021-09500-9. Epub ahead of print. PMID: 33847854.
- [49] Hadanny A, Daniel-Kotovskiy M, Suzin G, et al. Cognitive enhancement of healthy older adults using hyperbaric oxygen: a randomized controlled trial. *Aging (Albany NY)*. 2020 Jun 26;12(13):13740-13761. doi: 10.18632/aging.103571. Epub 2020 Jun 26. PMID: 32589613; PMCID: PMC7377835.

## 无创神经调控技术治疗慢性意识障碍研究进展

郑州大学第五附属医院康复医学科 李哲 方明珠 王国胜

慢性意识障碍(prolonged disorders of consciousness, pDoC)是指意识丧失超过28天的意识障碍,分为植物状态(vegetative state,VS)和微意识状态(minimally conscious state, MCS)<sup>[1]</sup>。我国每年新增pDoC患者超过7万例,年医疗开支达300~500亿元,慢性意识障碍目前尚缺乏有效的促醒方法。

无创神经调控技术能够干预意识回路的节点,促进整个回路恢复正常活动,帮助患者恢复意识,主要包括重复经颅磁刺激(repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS)、经颅直流电刺激(transcranial direct current stimulation, tDCS)、正中神经电刺激(median nerve electrical stimulation, MNS)、迷走神经电刺激(vagus nerve stimulation, VNS)、脑机接口(brain-computer interface, BCI)、功能性近红外光谱技术(functional near-infrared spectroscopy, fNIRS)等。无创神经调控技术治疗具有极大应用前景,本文就目前pDoC常用的无创神经调控技术作用机制、刺激靶点及参数选择等方面进行综述。

### 1、rTMS

rTMS使用交变磁场来改变神经元兴奋性,影响大脑可塑性和皮质组织。rTMS治疗pDoC的频率为5-20 Hz,刺激强度为90%-100%运动阈值,常用刺激靶点有前额叶背外侧、顶枕交接区和M1区。

He,F等<sup>[2]</sup>发现,采用20Hz rTMS刺激左侧M1区后,VS患者出现行为和神经电生理改变。另一项随机对照研究连续5天给予DOC患者和健康人rTMS刺激左侧M1区<sup>[3]</sup>,发现DOC患者在刺激后左侧顶叶、左侧颞下和右前额叶背外侧节点脑功能连接增强,且有1例MCS患者CRS-R评分明显升高,听觉、视觉、运动、言语、沟通和唤醒功能均有改善。

前额叶背外侧为目前最常用的刺激靶点。研究发现,连续20天10Hz刺激VS患者前额叶背外侧可改善其CRS-R评分,降低运动诱发电位和中央运动传导时间<sup>[4]</sup>。Theresa L等<sup>[5]</sup>发现连续20余天10Hz刺激对DoC患者前额叶背外侧可改善



听力、语言功能。He RH等<sup>[6]</sup>连续20天20 Hz刺激DoC患者前额叶背外侧可改善意识状态，且治疗后脑电图 $\alpha$ 波功率增大和 $\delta$ 波功率下降提示对rTMS有较好的反应性。此外，有研究表明刺激顶枕叶有助于MCS患者行为改善。

rTMS与其他促醒治疗结合可取得更好的效果。rTMS联合金刚烷胺更能改善意识障碍患者行为学评分<sup>[5]</sup>；rTMS与针灸、多感觉刺激疗法、小脑顶核电刺激等联合均取得了更为显著的效果。

rTMS可能的促醒机制有：促进神经元轴突修复，激活休眠的神经元，重新连接孤立状态的脑区；激活或抑制皮质-皮质，皮质-皮质下神经网络的活动<sup>[7]</sup>，调节皮质的可塑性<sup>[8]</sup>；增加皮质兴奋性<sup>[9]</sup>。

## 2、tDCS

tDCS以恒定、低强度直流电（1-2mA）作用于大脑皮质，在阳极和阴极刺激部位分别产生兴奋和抑制作用。tDCS治疗pDOC的参数尚无共识，多选择2 mA 的刺激强度及20 min的单次刺激时间。tDCS可能的促醒机制有<sup>[10,11]</sup>：大脑半球间抑制的再平衡；改善局部血流量及皮质兴奋性；增加突触可塑性；激活代偿脑功能区及促进神经再生等。最近研究表明，HD-tDCS能通过增加DOC患者的脑电图振荡活动、脑电图振荡复杂性，减弱脑电图非振荡，促进DOC患者意识的恢复<sup>[12]</sup>。

tDCS刺激靶点多为前额叶背外侧或后顶叶皮层，均可以调节大脑网络以提高意识水平，但是前额叶背外侧脑组织结构严重损伤、存在颅骨缺损或头皮伤口愈合不佳以及局部存在癫痫波患者的理想靶点有待研究。此外，刺激M1区及小脑可改善丘脑-皮层动力<sup>[13]</sup>；电极放置于初级运动皮质的电极与正中矢状线成45°夹角时，对皮质的兴奋性或抑制性作用最强<sup>[14]</sup>。

长时程tDCS刺激为主要研究趋势。长时程tDCS刺激作用机制可能与降低炎症生物标志物(如TNF $\alpha$ 和IP-10)有关<sup>[15]</sup>。Thibaut 等<sup>[16]</sup>首次报道了单次tDCS可短暂地改善意识障碍患者的意识。之后的研究分别纳入VS和MCS患者，对其左侧DLPFC进行2mA的tDCS刺激。患者治疗后CRS-R评分提高及意识体征得到改善<sup>[17]</sup>。Thibaut A等<sup>[18]</sup>发现连续5天的 tDCS治疗可改善MCS患者CRS-R评分，且改善程度与刺激次数呈线性关系。Aurore 等<sup>[19]</sup>对pDoC患者应用连续4周tDCS，未

出现不良反应，且在3个月的随访评估中，MCS患者意识状态有显著的改善。上述研究表明连续tDCS刺激可增强并延长治疗效果，且具有良好的安全性。

tDCS对不同严重程度的 pDOC存在疗效差异。一项研究<sup>[20]</sup>发现tDCS刺激MCS后脑电图中额顶联合区的 $\theta$ 频段功能连接增强， $\gamma$ 频段功能连接减弱，而在刺激VS未观察到这种现象。另一项类似研究表明tDCS治疗MCS后可以引起额顶网络中 $\theta$ 、 $\gamma$ 波的明显活动，而VS没有看到显著的变化<sup>[21]</sup>。表明tDCS调控额顶网络可能是促醒的机制之一，MCS与VS在tDCS调控后脑电图的不同反应有助于区分MCS与VS。

未来可以通过对患者进行EEG实时监测，在患者意识水平较高及较低时段触发tDCS刺激，提高大脑对tDCS的反应性<sup>[22]</sup>。此外，多靶点刺激也可能产生更强的促醒效果<sup>[23]</sup>。近期有研究者提出高精度的tDCS以解决传统tDCS空间定位性差的缺点<sup>[24]</sup>。

tDCS并发症风险低，耐受性好，操作简便，可在床边乃至家庭中实施治疗。未来研究需进一步明确其机制，优化现有治疗方案。

### 3.MNS

MNS在国际意识障碍促醒康复领域内已得到较多认可，其刺激靶点为腕关节掌面横纹线上2cm处的正中神经。目前电流强度多选用（儿童）10-15mA，（成人）15m-20mA，频率40Hz，脉宽300 $\mu$ s。

在一项随机双盲对照试验中<sup>[25]</sup>，接受右侧MNS治疗的患者GCS评分及功能独立性量表评分较高，且未出现相关并发症。一项多中心随机对照试验提示<sup>[26]</sup>，MNS具有较理想的促醒疗效。XIANG等<sup>[27]</sup>发现正中神经电刺激意识障碍患者后意识水平提高且转变为植物状态的比例降低。

MNS可能的促醒机制有：激活上行网状激活系统和觉醒核团；提高脑源性生长因子的水平，活化神经细胞；提高神经递质水平；增强脑皮质活动，改善脑电活动；增加脑血流灌注；减少神经型一氧化氮合成酶神经元数量，减轻神经毒性。功能性近红外光谱提示MNS可促进自身额前区功能调节，增强患侧手的感觉运动刺激，促使大脑远端皮质区域功能重组<sup>[28]</sup>。相关研究<sup>[29]</sup>MNS可以调控神经抑制性及兴奋性递质水平，改善大脑局部血流量、神经营养因子等与意识障碍患者促醒有关的因素。目前该领域的研究有限，需进一步深入研究。

#### 4.VNS

VNS可改善癫痫患者白天嗜睡的症状，延长觉醒时间，具有潜在的促醒功能。目前已有关于VNS促醒治疗的病例报道<sup>[30]</sup>。VNS的促醒机制可能与激活脑网络、改善脑血流量、调节脑内相关神经递质释放、抗炎作用等有关。有研究表明VNS可增强迷走神经中继核团丘脑的代谢活动，促进皮质信号的传导增强脑代谢活动。

经皮耳廓迷走神经刺激 (taVNS)是一种基于中医耳针疗法精准刺激位于耳廓迷走神经分支的治疗方法，但相关研究较少。研究发现MCS患者在接受4周的taVNS治疗后行为评分提高，多个大脑区域间功能连接增强<sup>[31]</sup>。此外，taVNS对MCS患者具有长期的治疗效果<sup>[32]</sup>。目前有研究应用经皮耳迷走神经刺激联合高精度经颅直流电刺激建立外周-中枢刺激模型<sup>[33]</sup>。然而，目前仍缺乏大样本的随机对照研究和更全面的机制研究。

#### 5.BCI

BCI可做为pDoC患者临床行为评估的辅助工具，分析患者是否存在隐匿性的指令跟随能力，从而判断其意识状态<sup>[34]</sup>。已有研究在DOC患者中应用BCI进行沟通交流。但目前BCI在pDoC患者中的应用处于初始阶段，未来需要医学与工科的更多协作。

#### 6.fNIRS

fNIRS 利用近红外波段不同的吸收光谱特性计算两种蛋白的浓度变化来反映大脑的功能状态，从而评估残存意识。主要运用主动范式（要求患者主动响应命令）来检测大脑相应皮层的激活情况。Si等人<sup>[35]</sup>研究表明，对于MCS患者，在MI任务中血流动力学反应显著增加，且与CRS-R得分显著相关。Liu等人<sup>[36]</sup>发现，静息状态fNIRS中，MCS和UWS表现出不同程度的拓扑结构丢失，双侧布罗德曼10区（BA10）功能连通性可用于鉴别MCS和UWS。基于FNIRS的现有研究仍处于起步阶段，样本量小，范式存在一定局限性。未来仍需进一步扩展研究及寻找敏感性更强的实验范式。

#### 6.展望

无创神经调控技术对意识恢复具有积极作用，但仍缺乏大样本的随机对照试验及治疗参数、刺激靶点的研究，具体参数治疗方案如治疗时机等尚未形成

统一标准，疗效评估的客观依据不足。未来可根据患者的病灶部位、脑功能成像及意识状态，制定个体化治疗方案，并通过神经电生理、功能影像等技术对意识状态进行实时监测，及时调整治疗方案，实现全息化精准治疗。同时，可将无创神经调控技术与其他促醒治疗有机结合起来，形成更为全面的促醒治疗方案，帮助意识障碍患者早日康复。

### 参考文献

- [1] Thibaut A, Schiff N, Giacino J, Laureys S, Gosseries O. Therapeutic interventions in patients with prolonged disorders of consciousness. *Lancet Neurol.* 2019;18(6):600-614.
- [2] He, F., Wu, M., Meng, F., Hu, Y., Gao, J., Chen, Z., et al. Effects of 20Hz repetitive transcranial magnetic stimulation on disorders of consciousness: a resting-state electroencephalography study. *Neural Plast.* 2018:5036184.
- [3] Xiaoyu, Xia, Yong, et al. Transcranial magnetic stimulation-evoked connectivity reveals modulation effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on patients with disorders of consciousness.[J]. *Neuroreport*, 2019, 30(18):1307-1315.
- [4] Xin G , Yue Z , Tian X , et al. Effects of 10 Hz repetitive transcranial magnetic stimulation of the right dorsolateral prefrontal cortex in the vegetative state[J]. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 2021, 21(3).
- [5] Pape T B , Herrold A A , Livengood S L , et al. A Pilot Trial Examining the Merits of Combining Amantadine and Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation as an Intervention for Persons With Disordered Consciousness After TBI[J]. *The Journal of Head Trauma Rehabilitation*, 2020, 35.
- [6] He RH, Wang HJ, Zhou Z, Fan JZ, Zhang SQ, Zhong YH. The influence of high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation on endogenous estrogen in patients with disorders of consciousness. *Brain Stimul.* 2021;14(3):461-466.
- [7] Lapitskaya N , Gosseries O , Delvaux V , et al. Transcranial magnetic stimulation in disorders of consciousness.[J]. *Reviews in the Neurosciences*, 2009, 20(3-4):235-250.

- [8] Chen R , Udupa K . Measurement and Modulation of Plasticity of the Motor System in Humans Using Transcranial Magnetic Stimulation[J]. *Motor Control*, 2009, 13(4):442-453.
- [9] Tsai P Y , Wang C P , Ko J S , et al. The persistent and broadly modulating effect of inhibitory rTMS in nonfluent aphasic patients: a sham-controlled, double-blind study.[J]. *Neurorehabilitation & Neural Repair*, 2014, 28(8):779-87
- [10] Chase HW , Boudewyn MA , Carter CS , et al. Transcranial direct current stimulation: a roadmap for research, from mechanism of action to clinical implementation. *Mol Psychiatry*. 2020 Feb;25(2):397-407.
- [11] Foerster A, Yavari F, Farnad L, et al. Effects of electrode angle-orientation on the impact of transcranial direct current stimulation on motor cortex excitability[J]. *Brain Stimul*, 2019, 12(2): 263-266.
- [12] Wang Y, Liu W, Wang Y, Ouyang G, Guo Y. Long-term HD-tDCS modulates dynamic changes of brain activity on patients with disorders of consciousness: A resting-state EEG study. *Comput Biol Med*. 2024;170:108084. doi:10.1016/j.compbiomed.2024.108084
- [13] Aloï D, Jalali R, Tilsley P, Miall RC, Fernández-Espejo D. tDCS modulates effective connectivity during motor command following; a potential therapeutic target for disorders of consciousness. *Neuroimage*. 2022;247:118781.
- [14] Foerster A, Yavari F, Farnad L, et al. Effects of electrode angle-orientation on the impact of transcranial direct current stimulation on motor cortex excitability[J]. *Brain Stimul*, 2019, 12(2): 263-266.
- [15] Angelakis E , Liouta E , Andreadis N ,et al. Transcranial direct current stimulation effects in disorders of consciousness.[J]. *Archives of Physical Medicine & Rehabilitation*, 2014, 95(2):283-289. DOI:10.1016/j.apmr.2013.09.002.
- [16] Thibaut A, Bruno MA, Ledoux D, et al. tDCS in patients with disorders of consciousness: sham-controlled randomized doubleblind study[J]. *Neurology*, 2014, 82(13): 1112-1118.
- [17] Huang W , Wannez S, Fregni F, et al. Repeated stimulation of the posterior parietal cortex in patients in minimally conscious state: a sham-controlled randomized clinical trial. *Brain Stimul* 2017; 10: 718–20.

- [18] Thibaut A, Wannez S, Donneau AF, Chatelle C, Gosseries O, Bruno MA. Controlled clinical trial of repeated prefrontal tDCS in patients with chronic minimally conscious state. *Brain Inj.* 2017; 31 (4):466–474.
- [19] Cheng XR, Zhang YB, Sun DJ, et al. Long-term repetitive transcranial direct current stimulation in patients with disorders of consciousness: a preliminary study. *Brain Inj.* 2024;38(2):68-75.
- [20] Bai Y, Xia X, Wang Y, et al. Fronto-parietal coherence response to tDCS modulation in patients with disorders of consciousness[J]. *Int J Neurosci*, 2018, 128(7): 587-594.
- [21] Naro A, Bramanti P, Leo A, et al. Transcranial alternating current stimulation in patients with chronic disorder of consciousness: a possible way to cut the diagnostic Gordian knot?[J]. *Brain Topogr*,2016, 29(4): 623-644.
- [22] Martens G , D Ib áez-Soria, Barra A , et al. A novel closed-loop EEG-tDCS approach to promote responsiveness of patients in minimally conscious state: A study protocol[J]. *Behavioural Brain Research*, 2021, 409:113311.
- [23] Adele R M , Hedwig K M , Maureen W , et al. Multi-Session Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) Elicits Inflammatory and Regenerative Processes in the Rat Brain[J]. *Plos One*, 2012, 7(8):e43776.
- [24] Guo Y,BaiY,XiaX,et al. Effects of long-lasting highdefinition transcranial direct current stimulation in chronic disorders of consciousness: a pilot study[J]. *Frontiers in Neuroscience*, 2019, 13: 412.
- [25] Lei J , Wang L , Gao G , et al. Right Median Nerve Electrical Stimulation for Acute Traumatic Coma Patients[J]. *Journal of Neurotrauma*, 2015.
- [26] Wu X , Zhang C , Feng J , et al. Right median nerve electrical stimulation for acute traumatic coma (the Asia Coma Electrical Stimulation trial): study protocol for a randomised controlled trial[J]. *Trials*, 2017, 18(1):311.
- [27] Menezes IS, Cohen LG, Mello EA, et al. Combined Brain and Peripheral Nerve Stimulation in Chronic Stroke Patients With Moderate to Severe Motor Impairment. *Neuromodulation*. 2018;21(2):176-183.
- [28] Huo C , Li X , Jing J , et al. Median Nerve Electrical Stimulation–Induced Changes in Effective Connectivity in Patients With Stroke as Assessed With

Functional Near-Infrared Spectroscopy[J]. *Neurorehabilitation and neural repair*, 2019:154596831987595.

[29] Qiao P G , Cheng X , Zuo Z W , et al. Blood Oxygen Level-Dependent Response Changes in the Ipsilateral Primary Somatosensory Cortex and Thalamus of Patients With Moyamoya Disease During Median Nerve Electrical Stimulation[J]. *Journal of Computer Assisted Tomography*, 2019, 43.

[30] Corazzol M, Lio G, Lefevre A, et al. Restoring consciousness with vagus nerve stimulation. *Curr Biol*. 2017;27(18):R994-R996.

[31] Yu YT, Yang Y, Wang LB, Fang JL, Chen YY, He JH, et al. Transcutaneous auricular vagus nerve stimulation in disorders of consciousness monitored by fMRI: the first case report. *Brain Stimul* 2017;10:328–330.

[32] Noé E, Ferri J, Colomer C, Moliner B, O'Valle M, Ugart P, et al. Feasibility, safety and efficacy of transauricular vagus nerve stimulation in a cohort of patients with disorders of consciousness. *Brain Stimul* 2020;13:427–429.

[33] Zhuang Y, Zhai W, Li Q, et al. Effects of simultaneous transcutaneous auricular vagus nerve stimulation and high-definition transcranial direct current stimulation on disorders of consciousness: a study protocol. *Front Neurol*. 2023;14:1165145. Published 2023 Aug 24

[34] Pan J, Xie Q, Huang H, et al. Emotion-Related consciousness detection in patients with disorders of consciousness through an EEG-based BCI system[J]. *Front Hum Neurosci*, 2018, 12:198.

[35] Si J, Yang Y, Xu L, et al. Evaluation of residual cognition in patients with disorders of consciousness based on functional near-infrared spectroscopy. *Neurophotonics*. 2023;10(2):025003.

[36] Liu Y, Kang XG, Chen BB, et al. Detecting residual brain networks in disorders of consciousness: A resting-state fNIRS study. *Brain Res*. 2023;1798:148162

## 迷走神经刺激促进脑卒中功能恢复的进展

陆晓

南京医科大学第一附属医院

脑卒中（cerebral stroke）是人类残疾和死亡的主要原因之一[1]。全世界每年约1500万人罹患脑卒中，其中1/3的患者遗留永久性残疾，1/3患者死亡，亦给家庭、社会和政府造成沉重的经济负担[2]。脑卒中是一种急性脑血管疾病，是由于脑部血管突然破裂或因血管阻塞导致血液不能流入大脑而引起脑组织损伤的一组疾病，包括缺血性和出血性卒中。缺血性脑卒中主要的治疗方法是静脉溶栓和血管内取栓术[1]，出血性脑卒中主要是降低颅内压、药物保护脑组织等，严重者需开颅手术。然而，急性期治疗时间窗狭窄，极大的限制了患者救治机会，因此开发针对脑卒中新的治疗手段迫在眉睫。重复经颅磁刺激、经颅直流电刺激等新型神经调制治疗方法虽然能够改善脑卒中后的功能障碍，但治疗效果及预后仍未达到令人满意的程度，需不断探索新的治疗手段。

迷走神经电刺激(vagus nerve stimulation, VNS)已被FDA批准为一种安全、有效的治疗癫痫、抑郁症和头痛的神经调制治疗方法[3]。近年来，VNS结合康复治疗应用于急、慢性脑卒中改善患者肢体运动功能、感觉以及吞咽及语言功能的研究取得了重要进展，多种分子及神经调控可能参与其中[4]。本文将对迷走神经解剖特点及相关神经递质，VNS侵入式、非侵入式方式以及参数选择，VNS在脑卒中后的临床应用及其在基础研究中可能的机制进行了综述。

### 1 迷走神经解剖及神经递质

1.1 迷走神经解剖。迷走神经是混合型脑神经，其行程最长、分布范围最广，包括一般内脏运动纤维、一般内脏感觉纤维、一般躯体感觉纤维和特殊内脏运动纤维。迷走神经由80%的传入感觉纤维（将信息从身体传递到大脑）和20%的传出纤维（从大脑向身体发送信号）组成[5]。迷走神经的传入纤维接收到外周信息后，大部分投射到孤束核，然后直接或间接投射到大脑的各个区域，包括蓝斑、中缝背核、杏仁核、海马、大脑皮层等。迷走神经传出纤维经颈



静脉孔出颅，行于颈内或颈总动脉及颈内静脉之间的后方，经胸骨上口到达胸腔和腹腔，支配各种内脏器官，调控机体的生理功能[6]。迷走神经网络复杂，感觉信息集中在迷走神经核团处，迷走神经核团向多个脑区传递信息，并通过下行迷走神经传导调节信息。因此迷走神经可以双向地在大脑和外周器官之间传输信号。

1.2迷走神经相关递质。刺激迷走神经后，激发胆碱能神经元释放乙酰胆碱与毒蕈碱型受体(M型受体)和烟碱型受体(N型受体)结合而发挥生物学效应。其中，烟碱型乙酰胆碱受体 $\alpha 7$ 亚型( $\alpha 7nAChR$ )广泛分布于中枢神经系统中，其属于半胱氨酸环超家族的一员，是一种配体门控阳离子通道，具有快速激活以及快速脱敏的特性[1]。迷走神经、乙酰胆碱和 $\alpha 7nAChR$ 是胆碱能抗炎通路的主要组成部分[5]。迷走神经通过释放乙酰胆碱激活 $\alpha 7nAChR$ 从而激活内源性胆碱能抗炎通路继而发挥神经保护作用[7]。同时刺激迷走神经后激活蓝斑合成分泌的去甲肾上腺素(NE)及其3个主要的受体家族： $\alpha 1$ ， $\alpha 2$ ， $\beta$ 受体，亦广泛分布于整个皮质、间脑和大脑的其他区域。有文献表明NE可能通过抗炎[8]、抗氧化[9]、抑制去极化波[10]、营养神经[11]等多种途径抑制卒中继发性损害，产生神经保护作用。

2 VNS干预方式。迷走神经电刺激可分为侵入式迷走神经电刺激(invasive vagus nerve stimulation, iVNS)和非侵入迷走神经电刺激(non-invasive vagus nerve stimulation, nVNS)，后者又称经皮迷走神经刺激(transcutaneous vagus nerve stimulation, tVNS)，其中tVNS又包括经耳迷走神经电刺激(transcutaneous auricular vagus nerve stimulation, taVNS)及经颈迷走神经电刺激(transcutaneous cervical vagus nerve stimulation, tcVNS)。iVNS是指将电极安装在颈部迷走神经上，给予直接电刺激，该方式整体副作用小，偶见心动过缓、心跳停止，但植入电极易引起切口周围血肿，疼痛和局部感染等不良反应。tVNS是指经过迷走神经耳廓分支或者颈部皮肤间接刺激迷走神经，避免了手术植入电极，国外已设计了相关装置，并已应用到临床研究中，但这种方法要求患者有更高的依从性。

2.1侵入式迷走神经电刺激。目前iVNS被报道可以减少脑梗死面积，减轻神经功能缺损，改善前肢功能和感觉功能，增强记忆和认知能力。许多动物实验

表明[12, 13], iVNS可减少梗死面积并改善局灶性脑缺血大鼠的功能评分。此外,即使在缺血早期短暂的iVNS也能对脑缺血大鼠产生持续至少三周的积极影响[14]。这些临床前研究结果表明,iVNS不仅在缺血性卒中早期通过神经保护作用降低脑实质损伤的程度,而且在慢性康复期通过增强神经可塑性减轻神经功能缺损。随之,研究开始将iVNS与其他治疗配合进行,证明iVNS与康复训练相结合可以增强脑梗死大鼠初级感觉和运动皮质的神经可塑性,并增强前肢力量[15]。一些小样本的试点研究[16]也表明,iVNS与康复相结合是改善慢性中风患者肢体运动评分的一种有效方法。最新国内研究[17]进行iVNS对于永久性卒中长期治疗的探索,结果显示iVNS除显著减少脑组织梗死面积外,还能有效改善永久性卒中后小鼠的行为表现,其机制可能与iVNS有效减少永久梗死后的细胞凋亡和过度自噬有关。另一项动物实验表明,iVNS配合触觉训练可有效改善感觉功能[18]。同时iVNS也可能是治疗伴有记忆和认知缺陷卒中患者的有效方法,一项研究表明在大鼠脑缺血/再灌注损伤后,iVNS改善了认知功能,并促进空间记忆和恐惧记忆的恢复[19]。据推测,iVNS通过蓝斑核触发海马和边缘下皮质中NE的释放,细胞外NE浓度增加有助于iVNS对脑缺血损伤后学习记忆、情绪和功能恢复的影响。此外,iVNS结合康复治疗已成为改善记忆的潜在疗法,研究发现与音调搭配的iVNS可增强大鼠的记忆和皮质可塑性[20],iVNS与训练相结合可增强大鼠[21]和人类[22]的记忆保持能力。

然而目前对于iVNS对出血性脑卒中对研究较少,近期有病例报道发现,一例病程3年的出血性脑卒中后遗留运动功能障碍的患者,在接受了连续6周iVNS治疗(频率30 Hz,电流强度0.8 mA,脉宽100 ms),治疗方法和iVNS设置与2021年Dawson等人使用iVNS对缺血性卒中后功能恢复的RCT相匹配,结果发现该患者的Fugl - Meyer评定量表上肢部分(FMA-UE)指数改善了14分,比2021年Dawson等人报道的缺血性脑卒中FMA - UE指数改善的平均值( $5.0 \pm 4.4$ )高了1个标准差以上,提示VNS是出血性卒中后加速康复的一种有效的治疗方法,与缺血性卒中相比,VNS可以提供更大的功能改善[24]。

2.2非侵入迷走神经刺激。tVNS是由iVNS发展而来的安全、低成本、非侵入性的一种方法。经典iVNS通过手术植入的电极和刺激器直接刺激颈部迷走神经,虽然已经证明其能有效减少梗死体积,但不适用于急性卒中的患者,它需

要在颈部进行手术切口，对于突发性缺血性卒中的急诊患者，不需要外科手术的新型tVNS可能是更好的选择，其在迄今为止的试验剂量下安全且耐受性良好，严重不良事件罕见，且有研究表明，tVNS与iVNS均可以刺激迷走神经投射到中枢神经系统，并且可以具有相同的效果[4]。目前相关研究内容主要集中于减小卒中梗死面积、改善上肢运动功能障碍、感觉障碍、睡眠障碍及吞咽障碍等。

taVNS 概念最早在2000年被提出[25]，作为一种新兴的神经调节疗法，其已被证明对 31 种疾病的治疗安全有效，包括 癫痫、抑郁、失眠、糖尿病、中风、认知障碍、意识障碍等[23, 26]。taVNS可刺激耳部的耳甲艇、耳屏及耳垂等区域，且刺激耳甲艇区域时引起迷走神经上行传入通路的激活最为强烈，耳屏次之，耳垂最弱[27]。Peng等人对脑卒中患者进行功能磁共振成像（fMRI）检查发现，taVNS和皮层视觉运动区域之间的任务激活相互作用，与假刺激组相比，同侧taVNS显著增加同侧视觉运动活动，降低对侧视觉运动活动，taVNS相对于病变的偏侧性是优化卒中人群taVNS的关键因素，同侧刺激能够提供最大的直接脑激活[28]。Badran等人开发了一种用于运动康复的闭环taVNS系统，称为运动激活耳迷走神经刺激（MAAVNS），并进行了一项随机、双盲试验，结果发现，与非的配对taVNS组相比，MAAVNS组具有更大的上肢功能获益，提示刺激时机可能很重要，将taVNS与运动配对可能优于不配对的方法[29]。

Ay研究对比tcVNS[12]和taVNS[13]对缺血性中风的治疗作用，发现两者都具有显著的神经保护作用，可有效减少了脑缺血大鼠的梗死体积。Capone 等人[16]证实了脉冲宽度为300 $\mu$ s、频率为20Hz 和痛阈强度的taVNS在中风患者中的可行性，其与机器人辅助康复训练结合可改善慢性卒中患者的上肢功能。Redgrave等人[30]将脉冲宽度为 100 $\mu$ s 且强度低于最大耐受水平的tVNS用于卒中后康复，证明tVNS 结合上肢重复运动的治疗方案可行且有效。Wu等人[31]将刺激参数设置为脉冲宽度为300 $\mu$ s，频率为20Hz，强度基于患者耐受性，每次持续时间为30s，每5min刺激一次，每天30 min，连续15天，证明taVNS 有利于亚急性缺血性脑卒中患者上肢运动功能的恢复，且无明显不良反应。Baig 等[32]研究慢性中风患者中tVNS与重复运动任务练习相结合对感觉恢复的影响，结果64%参与者在干预后恢复了部分感觉，其中运动功能改善最大的患者上肢感觉

改善最佳。Zhao B 等[33]的病例报告显示为期4周的taVNS强化治疗显著改善了卒中后睡眠障碍患者的失眠症状，表明taVNS疗法可能为卒中后睡眠障碍患者的治疗提供一种新的、便携式、安全的自我管理技术。最新的动物实验也证实[34]，21天的taVNS治疗可通过增加髓鞘再生、诱导血管生成和抑制脑缺血大鼠白质炎症反应改善卒中后吞咽困难症状。

2.3 VNS干预参数。对于成人卒中神经可塑性的康复，常采用iVNS治疗参数为100us，30Hz，0.8mA[35]。大多数研究确定了20或25 Hz的频率在taVNS试验中显示出更强的生物学活性，FDA批准刺激频率为20 ~ 30Hz的区域，因为研究表明50Hz及以上的频率在刺激过程中会对迷走神经造成严重和不可逆的损伤，最常见的taVNS应用参数为250us，25Hz，强度在感觉阈与疼痛阈之间[35, 36]。然而，对于VNS的最佳参数仍然没有一致的共识，电流强度、脉宽、频率、占空比和持续时间可能不存在完美的组合，更可能是利用生物学活性参数或行为效应改变进行参数设计。

2.4 iVNS与tVNS关系。对比iVNS与tVNS，有研究提供了健康志愿者tcVNS的电生理学证据，其中tcVNS通过激发迷走神经体感诱发电位激活迷走神经的传入纤维[37]，tcVNS可通过促进小胶质细胞M2极化来调节脑缺血相关炎症过程[38]，taVNS也可提高健康人心脏变异率，抑制交感神经活动，影响人体生理情况[39]，这些发现提高了tVNS作为iVNS的可行替代品的可能性。另外，taVNS已被证明可激活急性缺血性中风大鼠的脑干迷走神经传入核[13]，类似iVNS。这些结果都表明，tVNS可能与iVNS具有相同的通路或机制。

### 3迷走神经电刺激在脑卒中后的临床应用

3.1 迷走神经电刺激对脑卒中后运动功能的影响。近几年，VNS改善脑卒中后运动障碍研究逐渐成为新热点。2018年Kimberley等人[40]将17名缺血性脑卒中患者随机分为两组，实验组接受0.8mA的iVNS治疗，对照组刺激强度则为0mA，同时两组接受同样的临床康复训练。结果发现iVNS联合康复训练治疗缺血性脑卒中后上肢运动障碍是安全、可行、潜在有效的。一年后对这批患者的随访也同样证实iVNS联合长期家庭锻炼计划对慢性缺血性卒中后上肢功能障碍患者的潜在有效性[41]。但基于非盲法随访和小样本，因此无法得出明确的结论。2021年Dawson等人[42]将108例缺血性脑卒中患者随机分组，iVNS组接收

0.8mA的脉冲刺激，对照组接受0mA脉冲刺激，两组均接受6周共18次的康复治疗。结果发现接受iVNS和康复治疗的受试者在运动损伤和功能方面均表现出有意义的改善。由于iVNS需于颈部做切口，有学者研究tVNS对脑卒中患者的影响。2017年Capone等人[16]对慢性卒中患者的一项随机对照研究，和2022年Arsava等人[43]对急性缺血性卒中或脑出血患者的一项随机对照、多中心临床研究均证实了tVNS安全、可行。2024年Wang等人将40例亚急性脑卒中患者随机分为两组，结果发现，与对照组比较，taVNS组联合任务导向训练在上肢功能和日常生活能力方面有显著改善，具有更高的同侧M1区运动诱发电位（MEP）激发率和更短的对侧M1区MEP潜伏期，近红外脑功能成像（fNIRS）显示其对侧前额叶皮层和同侧感觉运动皮层的激活显著增加[44]。有学者纳入VNS结合康复治疗卒中的随机对照试验进行荟萃分析，结果显示患者在治疗后运动功能改善效果优于心理健康及日常生活活动能力的改善，其中VNS的特定参数和干预频率的组合是VNS效应的关键调节因素[45]。另一项荟萃分析发现，基于FMA-UE评估，VNS联合其他治疗方案对上肢运动功能具有即时和长期（30天和90天）疗效；亚组分析显示，tVNS可能优于iVNS，VNS结合综合治疗优于单独VNS结合上肢训练，低频VNS（20 Hz）可能优于高频VNS（25 Hz或30 Hz）；并且VNS组在日常生活活动和抑郁减轻方面优于对照组[46]。

3.2 VNS对脑卒中后感觉功能的影响。关于VNS对脑卒中后感觉功能障碍影响的研究并不多。2019年Baig等人[47]对12名缺血后卒中后遗留上肢功能障碍患者进行经耳VNS（taVNS），同时以最大耐受强度重复进行300次功能性手臂锻炼。轻触觉与本体感觉作为上肢Fugl-Meyer评估的一部分，在基线和治疗结束后进行评分。结果发现其中7名患者在治疗后恢复部分本体感觉。这提示我们taVNS可能会成为脑卒中后改善感觉功能的潜在疗法。

3.3 VNS对脑卒中后言语功能的影响。研究表明VNS与上肢康复训练相结合可促进患者上肢功能的恢复，基础研究证实可能与VNS促进皮质运动网络的突触重组相关，其中也包含口面部的神经网络。基于上述发现，有学者认为鉴于肢体运动控制和言语运动控制康复之间的共性，用于上肢治疗的运动学习和康复的原则也可以应用于言语治疗。有研究表明，将迷走神经电刺激与言语练习

配对训练，可以明显增强言语功能[48]。VNS与言语治疗配对有望成为卒中后运动性言语障碍及吞咽障碍的新手段。

3.4 VNS对脑卒中后吞咽功能的影响。29% ~81%的脑卒中患者存在吞咽障碍，表现为不同程度的进食障碍、吞咽呛咳和流涎，易合并脱水、营养不良、吸入性肺炎等，严重时导致死亡。有研究对28例脑干中风后吞咽障碍的患者，给予经颅磁刺激（rTMS）刺激迷走神经，联合常规的吞咽训练，疗程2周，通过渗透-误吸量表(PAS)和澳大利亚治疗结果评估量表(AusTOMs)评估rTMS预处理前后患者的吞咽功能。并采用环咽肌运动诱发电位(CP-MEPs)的波幅和潜伏期作为神经电生理参数作为评定标准。研究发现rTMS刺激迷走神经可缓解慢性期脑干中风后吞咽障碍，这种新型干预可以成为传统口咽康复的有效补充疗法[49]。另有一例个案报道，病程≥6个月延髓背外侧梗死后严重吞咽困难患者1例，给予tVNS治疗6周后患者可完全口服饮食，没有头部旋转或吐痰，在会谷和梨状窦中未发现唾液残留物，造影剂自由通过上食管括约肌[50]。结果表明tVNS可为吞困难患者提供恢复可能。最新研究将40例急性脑卒中患者随机分配接受taVNS或假taVNS联合常规康复训练，疗程3周，采用改良曼恩吞咽能力评估量表(MASA)、吞咽功能性交流测试评分（FCM）和Rosenbek渗透-误吸量表(RAS)评估吞咽功能，结果显示taVNS可有效改善吞咽功能评分且无严重不良事件，表明taVNS是急性卒中后吞咽困难患者的新型无创治疗策略[51]。

#### 4 VNS对脑卒中保护作用基础研究

4.1 VNS对脑卒中的抗炎作用。脑卒中后会引发广泛的神经炎症，脑缺血性损伤发生时，受损的神经元、小胶质细胞及星形胶质细胞等被激活并释放促炎性细胞因子、趋化因子、次级信使和活性氧等诱导炎症反应的发生[52]，同时诱发炎症级联反应，包括氧化应激、兴奋性毒性、组织酸中毒、血脑屏障破坏等。

根据激活信号的性质，小胶质细胞可分化为M1表型（促炎）或M2表型（抗炎），由于小胶质细胞的M2表型具有抗炎活性，因此在脑缺血相关的炎症发生过程中是一个很有前途的治疗靶点。一项研究结果显示脑缺血再灌注损伤中，VNS可通过抑制IL-17A的表达来介导小胶质细胞M2型极化发挥神经保护作用[38]。另一项研究表明，VNS可以通过抑制脑卒中急性期小胶质细胞的

TLR4/NF- $\kappa$ B通路，促进M2型小胶质细胞极化，抑制M1型小胶质细胞极化，从而减轻脑损伤[53]。VNS对NF- $\kappa$ B通路的抑制作用，可能是通过泛素特异性蛋白酶10（USP10）实现的[54]。

乙酰胆碱相关抗炎机制被称为胆碱能抗炎通路（cholinergic anti-inflammatory Pathway, CAP）[6]，CAP在脑缺血中具有重要的神经保护作用。Zhao等[11]研究证实在大鼠脑缺血再灌注损伤模型中，VNS可通过CAP减少IL-1 $\beta$ 、IL-6和TNF- $\alpha$ 的分泌，促进脑缺血再灌注损伤大鼠运动功能的恢复。在胆碱能抗炎途径，特别是使用 $\alpha$ 7nAChR进行的调节，已显示出作为抑制中风患者炎症反应和促进功能恢复的策略的潜力[55]。最新的一项基础研究证实了VNS可以激活脑卒中小鼠缺血半暗区 $\alpha$ 7nAChR的表达，从而抑制NLRP3炎性体的激活和继发的神经炎症，从而起到神经保护作用[56]。

炎症亦是动脉壁瘤不稳定、生长和破裂风险的关键决定因素。靶向炎症治疗可抑制动脉瘤破裂。Suzuki等[57]建立小鼠颅内动脉瘤模型后给予无创经皮VNS治疗，结果显示VNS显著降低轻症模型动脉瘤破裂率，并可改善蛛网膜下腔出血分级。而且VNS可降低重症模型动脉瘤破裂后的生存率，改善预后。具体作用可能是通过降低基质金属蛋白酶-9的表达来实现的，这为VNS治疗动脉瘤性蛛网膜下腔出血提供了一种潜在的作用机制。

4.2 VNS对脑卒中的抗凋亡作用。细胞凋亡是脑缺血再灌注损伤中主要的细胞死亡形式[58]。Xu等[5]研究显示，在脑缺血再灌注模型中，VNS联合姜黄素可能通过Akt/ERK-2信号通路，降低促凋亡蛋白Bax，增强抗凋亡蛋白Bcl-2的表达，从而显著抑制缺血再灌注诱导细胞凋亡。Zhang等[59]研究表明VNS通过抑制细胞凋亡，对缺血再灌注损伤发挥神经保护作用。另有研究表明VNS可以降低Beclin-1和LC3II水平，增加mTOR表达，通过调节缺血半暗带中自噬相关蛋白，抑制细胞凋亡，从而减少梗死面积[17]。这些研究都为临床应用VNS治疗缺血性脑卒中提供了理论依据。

4.3 VNS对脑卒中的神经可塑性。神经可塑性被认为是脑损伤后功能恢复的关键机制。刺激迷走神经会触发皮层释放可塑性神经调节递质，可驱动运动皮层中特定任务的可塑性[60]。研究发现 $\alpha$ 2-AR拮抗剂可以阻断VNS驱动的运动皮层重塑的发生，说明 $\alpha$ 2-ARs的激活对VNS驱动的运动皮质重塑的发生是必要的

[61]。另有研究报道，经耳VNS可能通过增强缺血皮层中 $\alpha 7nAChR$  的表达，上调生长相关蛋白43和神经丝蛋白200，激活BDNF/cAMP/PKA/ p-CREB信号通路，从而增强轴突可塑性，改善长期的神经系统恢复[62]。

4.4 VNS对脑卒中的血管生成作用。大脑微血管系统在维持正常的大脑和神经功能方面起着极其重要的作用。有研究表明，taVNS显著增加了脑卒中后脑白质中毛细血管密度，增加了血管内皮生长因子（VEGF）和碱性成纤维细胞生长因子（FGF2）的表达，从而改善大鼠脑卒中后吞咽功能障碍[34]。另外，Li等[63]发现taVNS治疗可上调缺血皮质中PPAR- $\gamma$ 的表达，可以减轻神经损伤、减少梗死体积、促进血管生成。而在PPAR- $\gamma$ 沉默后，taVNS的有益作用被减弱。这说明PPAR- $\gamma$ 是VNS诱导的血管生成对抗缺血再灌注损伤的潜在因子，在脑血管结构和功能的调节中起着至关重要的作用。

4.5 VNS对脑卒中的血脑屏障的作用，血脑屏障是大脑中的血管界面，它通过防止过量的有害血液成分来维持大脑内稳态[64]。研究证实VNS在脑卒中模型中可显著减少血脑屏障渗漏，保护血管紧密连接蛋白，降低反应性星形胶质细胞中基质金属蛋白酶-2/9的表达和通过增加脑脊液渗透率来加速脑废物的清除[65, 66]。Wang等人研究发现微创VNS治疗可以通过调节肥大细胞脱颗粒来减轻脑缺血再灌注后血脑屏障和结肠屏障的损伤，抑制肠道和神经炎症，减轻运动障碍和胃肠道功能障碍[67]。

## 5.小结与展望

VNS是一种很有潜力治疗方法。关于VNS干预方式，目前临床上iVNS应用相对广泛，但是tVNS也被证明有相似效应，且其安全方便，更适合广泛推广，未来关于tVNS在卒中疗效方面可进行更多研究。众多的临床研究已经证实VNS在脑卒中后运动障碍、感觉障碍、言语吞咽障碍等有一定作用，且在VNS基础机制的研究中主要通过抗炎、抗凋亡、促进大脑可塑性、促进血管生成及保护血脑屏障等机制对脑卒中达到保护作用。但是在临床研究中VNS在研究对象、研究方案、研究效果方面需作进一步的研究，如研究对象目前集中于脑卒中上肢功能恢复，其对下肢功能、认知情感等功能研究较少；目前研究集中于卒中急性期，关于长期治疗效应缺乏；在刺激方案方面如刺激装置的选择（侵入/非侵入）疗效差异、脑卒中急性期最佳干预时间点的选择、VNS 刺激最优参数的



选择、VNS治疗最佳疗程的选择等都可进行进一步探索，以及基础实验中VNS治疗策略是否适用于临床患者，如何向临床转化等问题。需要进一步的研究明确。

#### 参考文献:

1. Andrabi, S.S., S. Parvez, and H. Tabassum, Ischemic stroke and mitochondria: mechanisms and targets. *Protoplasma*, 2020. 257(2): p. 335-343.
2. Toman, N.G., A.W. Grande, and W.C. Low, Neural Repair in Stroke. *Cell Transplant*, 2019. 28(9-10): p. 1123-1126.
3. Ma, J., et al., Vagus nerve stimulation as a promising adjunctive treatment for ischemic stroke. *Neurochem Int*, 2019. 131: p. 104539.
4. Du, L., et al., Vagus nerve stimulation in cerebral stroke: biological mechanisms, therapeutic modalities, clinical applications, and future directions. *Neural Regeneration Research*, 2024. 19(8): p. 1707-1717.
5. Xu, J., et al., Combination of curcumin and vagus nerve stimulation attenuates cerebral ischemia/reperfusion injury-induced behavioral deficits. *Biomed Pharmacother*, 2018. 103: p. 614-620.
6. Wang, Y., et al., Vagus nerve stimulation in brain diseases: Therapeutic applications and biological mechanisms. *Neurosci Biobehav Rev*, 2021. 127: p. 37-53.
7. Duris, K., J. Lipkova, and M. Jurajda, Cholinergic Anti-inflammatory Pathway and Stroke. *Curr Drug Deliv*, 2017. 14(4): p. 449-457.
8. Chavan, S.S., V.A. Pavlov, and K.J. Tracey, Mechanisms and therapeutic relevance of neuro-immune communication. *Immunity*, 2017. 46(6): p. 927-942 %L 1.
9. Jiang, L., et al., A novel role of microglial NADPH oxidase in mediating extra-synaptic function of norepinephrine in regulating brain immune homeostasis. *Glia*, 2015. 63(6): p. 1057-72.
10. Dreier, J.P., et al., Recording, analysis, and interpretation of spreading depolarizations in neurointensive care: Review and recommendations of the COSBID research group. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2017. 37(5): p. 1595-1625.
11. Day, J.S., et al., Noradrenaline acting on astrocytic  $\beta_2$ -adrenoceptors induces neurite outgrowth in primary cortical neurons. *Neuropharmacology*, 2014. 77: p. 234-48.

12. Ay, I., et al., Transcutaneous Cervical Vagus Nerve Stimulation Ameliorates Acute Ischemic Injury in Rats. *Brain Stimul*, 2016. 9(2): p. 166-73.
13. Ay, I., V. Napadow, and H. Ay, Electrical stimulation of the vagus nerve dermatome in the external ear is protective in rat cerebral ischemia. *Brain Stimul*, 2015. 8(1): p. 7-12.
14. Hiraki, T., W. Baker, and J.H. Greenberg, Effect of vagus nerve stimulation during transient focal cerebral ischemia on chronic outcome in rats. *J Neurosci Res*, 2012. 90(4): p. 887-94.
15. Hays, S.A., et al., Vagus nerve stimulation during rehabilitative training enhances recovery of forelimb function after ischemic stroke in aged rats. *Neurobiol Aging*, 2016. 43: p. 111-8.
16. Capone, F., et al., Transcutaneous Vagus Nerve Stimulation Combined with Robotic Rehabilitation Improves Upper Limb Function after Stroke. *Neural Plast*, 2017. 2017: p. 7876507.
17. Du, L., et al., Effects of Long-Term Vagus Nerve Electrical Stimulation Therapy on Acute Cerebral Infarction and Neurological Function Recovery in Post MCAO Mice. *Oxid Med Cell Longev*, 2022. 2022: p. 8131391.
18. Darrow, M.J., et al., Restoration of Somatosensory Function by Pairing Vagus Nerve Stimulation with Tactile Rehabilitation. *Ann Neurol*, 2020. 87(2): p. 194-205.
19. Liu, A.F., et al., Effects of vagus nerve stimulation on cognitive functioning in rats with cerebral ischemia reperfusion. *J Transl Med*, 2016. 14: p. 101.
20. Loerwald, K.W., et al., The interaction of pulse width and current intensity on the extent of cortical plasticity evoked by vagus nerve stimulation. *Brain Stimul*, 2018. 11(2): p. 271-277.
21. Clark, K.B., et al., Posttraining electrical stimulation of vagal afferents with concomitant vagal efferent inactivation enhances memory storage processes in the rat. *Neurobiol Learn Mem*, 1998. 70(3): p. 364-73.
22. Clark, K.B., et al., Enhanced recognition memory following vagus nerve stimulation in human subjects. *Nat Neurosci*, 1999. 2(1): p. 94-8.
23. Rebeiz, T., et al., Noninvasive vagus nerve stimulation in spontaneous subarachnoid hemorrhage (VANQUISH): A randomized safety and feasibility study. *Brain Stimulation*, 2024. 17(3): p. 543-549.

24. Cummins, D.D., et al., Vagus nerve stimulation for enhanced stroke recovery after intracerebral hemorrhage: illustrative case. *Journal of Neurosurgery. Case Lessons*, 2024. 7(11): p. CASE23676.
25. Ventureyra, E.C., Transcutaneous vagus nerve stimulation for partial onset seizure therapy. A new concept. *Childs Nerv Syst*, 2000. 16(2): p. 101-2.
26. Wang, L., et al., Transcutaneous auricular vagus nerve stimulators: a review of past, present, and future devices. *Expert Rev Med Devices*, 2022. 19(1): p. 43-61.
27. Butt, M.F., et al., The anatomical basis for transcutaneous auricular vagus nerve stimulation. *J Anat*, 2020. 236(4): p. 588-611.
28. Peng, X., et al., Left or right ear? A neuroimaging study using combined taVNS/fMRI to understand the interaction between ear stimulation target and lesion location in chronic stroke. *Brain Stimulation*, 2023. 16(4): p. 1144-1153.
29. Badran, B.W., et al., Motor Activated Auricular Vagus Nerve Stimulation as a Potential Neuromodulation Approach for Post-Stroke Motor Rehabilitation: A Pilot Study. *Neurorehabilitation and Neural Repair*, 2023. 37(6): p. 374-383.
30. Redgrave, J.N., et al., Transcutaneous Auricular Vagus Nerve Stimulation with Concurrent Upper Limb Repetitive Task Practice for Poststroke Motor Recovery: A Pilot Study. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2018. 27(7): p. 1998-2005.
31. Wu, D., et al., Effect and Safety of Transcutaneous Auricular Vagus Nerve Stimulation on Recovery of Upper Limb Motor Function in Subacute Ischemic Stroke Patients: A Randomized Pilot Study. *Neural Plast*, 2020. 2020: p. 8841752.
32. Baig, S.S., et al., Transcutaneous vagus nerve stimulation (tVNS) in stroke: the evidence, challenges and future directions. *Auton Neurosci*, 2022. 237: p. 102909.
33. Zhao, B., et al., Transcutaneous auricular vagus nerve stimulation in treating post-stroke insomnia monitored by resting-state fMRI: The first case report. *Brain Stimul*, 2019. 12(3): p. 824-826.
34. Long, L., et al., Transcutaneous Auricular Vagus Nerve Stimulation Promotes White Matter Repair and Improves Dysphagia Symptoms in Cerebral Ischemia Model Rats. *Front Behav Neurosci*, 2022. 16: p. 811419.
35. Thompson, S.L., et al., A Review of Parameter Settings for Invasive and Non-invasive Vagus Nerve Stimulation (VNS) Applied in Neurological and Psychiatric Disorders. *Front Neurosci*, 2021. 15: p. 709436.

36. Yap, J.Y.Y., et al., Critical Review of Transcutaneous Vagus Nerve Stimulation: Challenges for Translation to Clinical Practice. *Front Neurosci*, 2020. 14: p. 284.
37. Nonis, R., et al., Evidence of activation of vagal afferents by non-invasive vagus nerve stimulation: An electrophysiological study in healthy volunteers. *Cephalalgia*, 2017. 37(13): p. 1285-1293.
38. Zhao, X.P., et al., Non-invasive Vagus Nerve Stimulation Protects Against Cerebral Ischemia/Reperfusion Injury and Promotes Microglial M2 Polarization Via Interleukin-17A Inhibition. *J Mol Neurosci*, 2019. 67(2): p. 217-226.
39. Clancy, J.A., et al., Non-invasive vagus nerve stimulation in healthy humans reduces sympathetic nerve activity. *Brain Stimul*, 2014. 7(6): p. 871-7.
40. Kimberley, T.J., et al., Vagus Nerve Stimulation Paired With Upper Limb Rehabilitation After Chronic Stroke. *Stroke*, 2018. 49(11): p. 2789-2792.
41. Dawson, J., et al., Vagus Nerve Stimulation Paired With Upper-Limb Rehabilitation After Stroke: One-Year Follow-up. *Neurorehabil Neural Repair*, 2020. 34(7): p. 609-615.
42. Dawson, J., et al., Vagus nerve stimulation paired with rehabilitation for upper limb motor function after ischaemic stroke (VNS-REHAB): a randomised, blinded, pivotal, device trial. *Lancet*, 2021. 397(10284): p. 1545-1553.
43. Arsava, E.M., et al., Assessment of safety and feasibility of non-invasive vagus nerve stimulation for treatment of acute stroke. *Brain Stimulation*, 2022. 15(6): p. 1467-1474.
44. Wang, M.-H., et al., Transcutaneous auricular vagus nerve stimulation with task-oriented training improves upper extremity function in patients with subacute stroke: a randomized clinical trial. *Frontiers in Neuroscience*, 2024. 18: p. 1346634.
45. Gao, Y., et al., Vagus nerve stimulation paired with rehabilitation for motor function, mental health and activities of daily living after stroke: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2023. 94(4): p. 257-266.
46. Wang, X., et al., Application of vagus nerve stimulation on the rehabilitation of upper limb dysfunction after stroke: a systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Neurology*, 2023. 14: p. 1189034.
47. Baig, S.S., et al., Transcutaneous Auricular Vagus Nerve Stimulation with Upper Limb Repetitive Task Practice May Improve Sensory Recovery in Chronic Stroke. *J*

- Stroke Cerebrovasc Dis, 2019. 28(12): p. 104348.
48. Morrison, R.A., S.A. Hays, and M.P. Kilgard, Vagus Nerve Stimulation as a Potential Adjuvant to Rehabilitation for Post-stroke Motor Speech Disorders. *Front Neurosci*, 2021. 15: p. 715928.
49. Lin, W.S., et al., Vagus nerve magnetic modulation facilitates dysphagia recovery in patients with stroke involving the brainstem - A proof of concept study. *Brain Stimul*, 2018. 11(2): p. 264-270.
50. Yuan, Y., et al., Effect of Transcutaneous Vagus Nerve Stimulation in Dysphagia After Lateral Medullary Infarction: A Case Report. *Am J Speech Lang Pathol*, 2019. 28(4): p. 1381-1387.
51. Wang, Y., et al., Effect of transcutaneous auricular vagus nerve stimulation on post-stroke dysphagia. *J Neurol*, 2023. 270(2): p. 995-1003.
52. Slota, J.A. and S.A. Booth, MicroRNAs in Neuroinflammation: Implications in Disease Pathogenesis, Biomarker Discovery and Therapeutic Applications. *Noncoding RNA*, 2019. 5(2).
53. Zhang, L., et al., Vagus nerve stimulation mediates microglia M1/2 polarization via inhibition of TLR4 pathway after ischemic stroke. *Biochem Biophys Res Commun*, 2021. 577: p. 71-79.
54. Xie, C., et al., USP10 is a potential mediator for vagus nerve stimulation to alleviate neuroinflammation in ischaemic stroke by inhibiting NF- $\kappa$ B signalling pathway. *Frontiers in Immunology*, 2023. 14: p. 1130697.
55. Neumann, S., et al., Innate Immunity and Inflammation Post-Stroke: An  $\alpha$ 7-Nicotinic Agonist Perspective. *Int J Mol Sci*, 2015. 16(12): p. 29029-46.
56. Xia, X.-M., et al., Vagus nerve stimulation as a promising neuroprotection for ischemic stroke via  $\alpha$ 7nAChR-dependent inactivation of microglial NLRP3 inflammasome. *Acta Pharmacologica Sinica*, 2024. Online ahead of print.
57. Suzuki, T., et al., Noninvasive Vagus Nerve Stimulation Prevents Ruptures and Improves Outcomes in a Model of Intracranial Aneurysm in Mice. *Stroke*, 2019. 50(5): p. 1216-1223.
58. Uzdensky, A.B., Apoptosis regulation in the penumbra after ischemic stroke: expression of pro- and antiapoptotic proteins. *Apoptosis*, 2019. 24(9-10): p. 687-702.
59. Zhang, L.N., et al., Vagal Nerve Stimulation Protects Against Cerebral Ischemia-

Reperfusion Injury in Rats by Inhibiting Autophagy and Apoptosis. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2021. 17: p. 905-913.

60. Engineer, N.D., et al., Targeted Vagus Nerve Stimulation for Rehabilitation After Stroke. *Front Neurosci*, 2019. 13: p. 280.

61. Tseng, C.T., et al., Local activation of  $\alpha 2$  adrenergic receptors is required for vagus nerve stimulation induced motor cortical plasticity. *Sci Rep*, 2021. 11(1): p. 21645.

62. Li, J., et al.,  $\alpha 7$ nAChR mediates transcutaneous auricular vagus nerve stimulation-induced neuroprotection in a rat model of ischemic stroke by enhancing axonal plasticity. *Neurosci Lett*, 2020. 730: p. 135031.

63. Li, J., et al., PPAR- $\gamma$  Mediates Ta-VNS-Induced Angiogenesis and Subsequent Functional Recovery after Experimental Stroke in Rats. *Biomed Res Int*, 2020. 2020: p. 8163789.

64. Yang, A.C., et al., Physiological blood-brain transport is impaired with age by a shift in transcytosis. *Nature*, 2020. 583(7816): p. 425-430.

65. Cheng, K.P., et al., Clinically-derived vagus nerve stimulation enhances cerebrospinal fluid penetrance. *Brain Stimul*, 2020. 13(4): p. 1024-1030.

66. Yang, Y., et al., Non-invasive vagus nerve stimulation reduces blood-brain barrier disruption in a rat model of ischemic stroke. *Brain Stimul*, 2018. 11(4): p. 689-698.

67. Wang, Y., et al., Minimally invasive vagus nerve stimulation modulates mast cell degranulation via the microbiota-gut-brain axis to ameliorate blood-brain barrier and intestinal barrier damage following ischemic stroke. *International Immunopharmacology*, 2024. 132: p. 112030.

## 脑卒中后抑郁的发病机制和临床诊疗研究进展

刘禹 罗军\*

单位：中国南昌 南昌大学第二附属医院康复医学科 330006

邮箱：[luojun1786@163.com](mailto:luojun1786@163.com)

脑卒中的死亡率、致残率和复发率均很高，卒中后常伴随并发症主要包括抑郁、焦虑、认知障碍和嗅觉缺失等<sup>[1-2]</sup>。其中脑卒中后抑郁症（poststroke depression, PSD）的发展是脑卒中后最常见神经精神并发症<sup>[3]</sup>。根据国内外最新的流行病学资料显示，PSD发病率总体波动于20%-40%<sup>[4]</sup>。PSD与脑卒中导致的认知功能和行为能力的缺损相互影响，若得不到及时的干预，将严重影响卒中后患者的病情恢复及重返社会<sup>[5]</sup>。PSD从首次发现距今已有100多年的历史，然而关于PSD的一系列深入研究是从20世纪70年代才开始<sup>[6]</sup>。Folstein等的研究发现，与骨科患者相比，脑卒中患者更容易抑郁（脑卒中组45%，骨科组10%）<sup>[7]</sup>。Yang等研究发现卒中后残疾的严重程度和抑郁水平高度正相关，抑郁症所致的死亡是PSD最严重的后果之一<sup>[8]</sup>。因此，对PSD进行系统全面的研究对于减轻脑卒中疾病负担意义重大。

### 一、发病机制研究进展

PSD的病理生理过程是多重、复杂和尚未完全阐明的。抑郁症和PSD都是器质性疾病，没有单一的病理生理机制可以完全解释PSD。但理解PSD病理机制对开发更有针对性的治疗方法至关重要。

#### 1.1 生物学说

##### 1.1.1 下丘脑-垂体-肾上腺（HPA）轴功能障碍学说

下丘脑-垂体-肾上腺（HPA）轴是主要的神经内分泌应激反应系统，涉及调节情绪、免疫和代谢<sup>[9]</sup>。HPA轴致病学说是抑郁症精神病学中较公认的致病学说之一<sup>[10]</sup>。当下丘脑接收到来自海马或其他组织的信号时，下丘脑的室旁核释放促肾上腺皮质激素释放激素（CRH），然后刺激垂体释放促肾上腺皮质激素（ACTH），ACTH影响肾上腺皮质合成和释放糖皮质激素<sup>[11]</sup>。糖皮质激素及

其受体是HPA轴的重要组成部分<sup>[12]</sup>。一方面，糖皮质激素作用于海马、下丘脑和垂体，对HPA轴活性产生负调控作用。另一方面，它调节大脑中神经元的存活和神经发生。当抑郁症发生时，唾液、血浆和尿液中的皮质醇水平会升高<sup>[13]</sup>。一项研究表明，高皮质醇血症与脑卒中后晚期（3年）的严重抑郁症有关，但与脑卒中后早期（0-3个月）无关<sup>[14]</sup>。糖皮质激素受体分为两种类型：即盐皮质激素受体（MR）和糖皮质激素受体（GR）<sup>[15]</sup>。MR和GR激活的协同作用在介导HPA系统的糖皮质激素反馈抑制中起着至关重要的作用<sup>[16]</sup>。动物研究表明，小鼠GR表达减少会导致抑郁样行为。正如预期的那样，在整个大脑中GR表达增加的小鼠，如YGR小鼠，对压力具有保护作用<sup>[17]</sup>。因此，HPA轴可能在PSD的病理生理学中起着至关重要的作用，并且HPA轴可以作为该疾病的治疗靶点。

### 1.1.2 炎症和创伤学说

越来越多的证据表明，炎症反应作为一种关键的生物事件与抑郁症有着密切的关系<sup>[18]</sup>。Smith以“抑郁症的巨噬细胞理论”的形式首次提出了细胞因子在抑郁症中的作用<sup>[19]</sup>。这些促炎细胞因子包括白介素-1 $\alpha$ （IL-1 $\alpha$ ）、白介素-1 $\beta$ （IL-1 $\beta$ ）、白细胞介素-6（IL-6）以及肿瘤坏死因子- $\alpha$ （TNF- $\alpha$ ）<sup>[20]</sup>。在重度抑郁症患者中，经常观察到血清或血浆中IL-6和C反应蛋白（CRP）水平升高<sup>[21]</sup>。因此，抗细胞因子治疗是PSD的一种潜在治疗方法<sup>[22]</sup>。近期一项临床试验的荟萃分析得出结论，抗细胞因子治疗可以改善抑郁症状<sup>[23]</sup>。炎症可通过三种方式刺激HPA轴的活性：（1）细胞因子对大脑的直接作用；（2）诱导糖皮质激素抵抗；（3）间接改变GR功能。最近的一项前瞻性队列研究也得出了类似的结论<sup>[24]</sup>。脑卒中作为一种大脑创伤，可以在受伤的大脑区域引发强烈的炎症反应。受损的神经元随后释放细胞因子，这些细胞因子可以激活小胶质细胞，随后导致其他脑区的炎症，诱发神经功能紊乱<sup>[25]</sup>。

### 1.1.3 神经递质学说

目前，关于抑郁症与神经递质有关的理论有两种，即单胺能假说和谷氨酸介导的兴奋性毒性<sup>[26]</sup>。单胺类，主要包括5-羟色胺（5-HT或血清素）、多巴胺（DA）、去甲肾上腺素（NE）对大脑产生至关重要的影响<sup>[27]</sup>。此外，研究人员发现5-HT、NE和DA神经元在中枢神经系统中直接或间接地相互连接<sup>[28]</sup>。抑



郁症患者的单胺类水平有所下降。抑郁症患者大脑中的5-HT水平低于正常人<sup>[29]</sup>。PSD患者也出现了类似的变化。因此，脑脊液（CSF）和血浆5-HT水平的变化是脑卒中后的一个重要临床指标，可用于预测脑卒中后的精神疾病<sup>[30]</sup>。谷氨酸是一种兴奋性神经递质，急性脑卒中后大脑和血浆中的谷氨酸水平都会升高<sup>[31]</sup>。此外，炎症还会增加中枢谷氨酸水平<sup>[32]</sup>。研究表明，抑郁症患者脑脊液中的谷氨酸浓度显著高于健康对照组。在C57BL/6小鼠的抑郁症模型中，CSF中的谷氨酸水平在早期增加<sup>[33]</sup>。因此脑卒中可能通过改变神经递质，尤其是5-HT和谷氨酸的改变，从而触发PSD。

#### 1.1.4 神经营养假说与神经可塑性

神经营养假说是抑郁症的重要理论之一<sup>[34]</sup>。各种神经营养因子可以保护神经元免受创伤、炎症等损伤，其的缺失可导致脑边缘区域和大脑皮层的神经元萎缩<sup>[35]</sup>。在这些神经营养因子中，胰岛素样生长因子-1（IGF-1）和脑源性神经营养因子（BDNF）在脑卒中后的恢复和神经康复中研究最为广泛<sup>[36]</sup>。PSD患者血清中BDNF的浓度低于对照组，传统的抗抑郁药，如舍曲林和地西普兰，可以显著改善BDNF的表达，从而支持神经元的生存和功能<sup>[37]</sup>。因此，血清BDNF可以作为PSD的生物标志物。此外，糖皮质激素可以下调海马中的BDNF，这意味着神经营养假说与HPA轴间接相关。

#### 1.1.5 其他致病学说

线粒体功能障碍参与抑郁症的发病：德克萨斯大学的研究发现抑郁症患者血液中的线粒体碎片增多、线粒体自噬和凋亡标志物升高，且CRP水平越高其自噬和凋亡标志物水平越高<sup>[38]</sup>。同时另一项研究发现抑郁症患者的11种线粒体抗氧化酶水平低于正常，经过药物治疗抑郁症状缓解后可恢复正常<sup>[39]</sup>。肠道菌群可能影响抑郁行为：谢鹏等<sup>[40]</sup>通过测序雄性食蟹猴肠道黏膜和管腔的微生物样本发现，抑郁症患者与健康人群相比有27种微生物群落功能存在差异，尤其在厚壁菌门和拟杆菌门以及普氏菌科和毛螺菌科存在显著差异。

#### 1.2 社会心理学说

脑卒中患者因躯体功能的丧失，病情程度、社会、家庭地位或家庭关系的改变、性别、工作性质、年龄的改变，等社会、心理因素共同作用下产生焦虑<sup>[18]</sup>。近年来，关于PSD的心理学研究已经取得一系列重要成果，但是目前研究

方向大部分局限于卒中后心理状态的消极变化，关于心理创伤后恢复，心理问题应对方式，对于卒中创伤培养坚毅品质等方面仍亟需进一步研究。

### 1.3 其他风险因素

识别PSD的风险因素有助于指导临床医生更密切地监测抑郁症状，有助于临床医生为患者提供更密集的预防干预措施。PSD的风险因素可分为三类：1) 卒中前风险因素（卒中前存在的因素）；2) 卒中相关风险因素（与卒中事件本身相关的因素）；3) 卒中后风险因素（卒中后出现）<sup>[41]</sup>。

1) 卒中前风险因素：PSD的卒中前危险因素与普通人群中抑郁症的危险因素相似。它们包括：女性，个人精神疾病史（尤其是抑郁症和焦虑症），精神疾病家族史，较高级别的神经质，这是一种与易受压力和易感性相关的人格特征有关的消极情绪倾向。强有力的证据表明，高神经质评分与高抑郁症发生率、复发率以及持续性、严重性有关。神经质在患有其他类型抑郁症的人中也更为明显，例如产后抑郁症和其他医学疾病中的抑郁症<sup>[42]</sup>。

2) 卒中相关风险因素：严重和反复卒中可导致更高发生率的PSD，这表明更严重的神经组织损伤（有时也称为卒中严重程度）是PSD的危险因素。也有研究报告说，与其他区域的卒中相比，基底神经节的损伤有着更高的程度的PSD发生率相关。最近的研究结果还将PSD的发生风险与脑血管疾病受到影响的白质总体积增加联系起来。PSD的频率在卒中后第一年较高，12个月后下降。研究表明，第一年PSD的发生率约为33%，之后降至25%<sup>[43]</sup>。

3) 卒中后风险因素：丹麦一项针对超过150,000名卒中住院患者进行的大型研究发现，12个月后PSD风险的下降更为强劲<sup>[44]</sup>。他们还观察到，在血管事件后的前三个月，风险特别高（OR=8.99；95% CI= 8.61–9.39）。还有研究证实，因缺乏社会支持、残疾程度更高、医疗负担更大以及由于卒中后与卒中相关的缺陷而导致独立性较低的人患PSD的风险更高。据推测，社会支持系通过情感支持、治疗动机和日常功能支持发挥其保护作用。

## 二、临床诊疗研究进展

### 2.1 PSD的临床诊断

PSD的诊断方法与单纯的轻/重度抑郁综合征相似，主要运用各种心理量表，目前仍缺乏客观的生化及影像学指标。

### 2.1.1 PSD的临床量表诊断

现如今，PSD的诊断严重不足，临床亟需对脑卒中患者的症状进行积极筛查。尽管PSD患病率为18%至33%，但只有5%的卒中患者在临床实践中被诊断为PSD并接受了相应治疗。PSD的诊断可能具有挑战性，因为抑郁症的许多症状可能与卒中直接导致的临床症状重叠。我们要意识到PSD的早期识别和正确诊断对脑卒中患者的康复和预后非常重要，但根据目前公认的国际（ICD10）、美国（DSM-V）、中国（CCMD-3）3大精神疾病诊断标准，PSD尚没有明确的概念和诊断标准，同时，由于脑卒中患者常伴有意识、认知、言语等功能障碍，不能准确描述自己的心理状态，临床医师很难获得准确的信息，这导致PSD的临床诊断非常困难。在临床实践中，国内专家创新性地提出了6条诊断标准作为临床定性诊断，辅之以症状量表作定量诊断<sup>[45]</sup>。常用的卒中功能评定量表有<sup>[46]</sup>：（1）美国国立卫生院神经功能缺损评分量表（national institute of health stroke scale, NIHSS）：这是一种标准化的神经科检查，用于大批卒中患者的神经功能缺损的描述。（2）Barthel指数（Barthel index, BI）：主要适用于检测老年人治疗前后的独立生活活动能力变化，反映了老年人需要护理的程度，适用于患有神经、肌肉和骨骼疾病的长期住院老年人。（3）改良Rankin量表（modified rankin scale, mRS）：它提供了患者因脑卒中而经历的残疾程度的信息，可用于随访和预测预后。非失语患者抑郁症状自评量表<sup>[47]</sup>：（1）Zung抑郁自评量表（Zung's self-rating depression scale, ZSRDS或SDS）：其原型来自于Zung抑郁量表1965，SDS量表的特点是使用简便，并能相当直观地反映抑郁患者的主观感受。（2）Beck抑郁问卷（Beck depression inventory, BDI）：是国际上测量抑郁程度所广泛使用的问卷之一，适用于13岁以上的人群。（3）9条目健康问卷（9 items patients' health questionnaire depression scale, PHQ-9）也可以用来评估抑郁症状的严重程度。非失语患者抑郁症状他评量表<sup>[48]</sup>：汉密尔顿抑郁量表（Hamilton depression scale, HAMD）、蒙哥马利艾森伯格抑郁评价量表（Montgomery Eisenberg depression rating scale, MADRS）、卒中后抑郁分级量表（rating scale for post- stroke depression, PSDRS）。失语患者评估量表<sup>[49]</sup>：（1）视觉模拟情绪量表（visual analogue mood scale, VAMS）：是最常用的一种疼痛强度的单维度测量评估工具。（2）抑郁程度圆形量表（

depression index survey circular scale, DISCs)。 (3) 失语患者抑郁量表 (aphasic depression rating scale, ADRS)。以上表格在各自评价领域均存在优劣, 现在亟需开发针对于PSD的评价表。

### 2.1.2 PSD的影像学诊断

现如今, 关于PSD患者大脑功能状态以及代谢方面的影像学技术已经有一些高分辨的影像及脑功能成像技术提供早期、准确的帮助<sup>[50]</sup>。研究表明, 常规平扫计算机断层扫描 (Computed Tomography, CT) 及磁共振成像 (Magnetic resonance imaging, MRI) 对于PSD的具有诊断及研究价值<sup>[51]</sup>。一项纳入52个PSD研究的荟萃分析显示, 右侧半球脑梗死与PSD存在一定的联系, 但是这可能是由于左半球脑卒中患者行为和语言理解功能障碍, 从而引起心理量表测试困难<sup>[52]</sup>。在上述研究中, 大部分研究脑卒中的影像学诊断方法是平扫CT, 与MRI比较起来, CT的优点主要在于对骨、钙化、早期脑出血的显示优于MRI, 同时成像速度快, 器官的运动伪影较小。但是, MRI显示疾病的病理过程较CT更广泛, 结构更清楚, 对神经、血管、肌肉等软组织成分显示明显优于CT。单纯的脑卒中部位观察不能满足人们全面认识PSD的需要, 功能影像还可以从大脑功能活动、物质代谢、白质纤维束等方面阐明PSD的发生可能与神经环路的破坏有关。因此观察到脑部血流变化, 对于PSD的联合诊断也十分重要, 有研究表明, 通过单光子发射计算机断层扫描 (single photon emission computed tomography, SPECT) 发现与非抑郁组相比, PSD组病灶一侧的额叶皮质血流受限程度与抑郁症病情进展程度相关<sup>[53]</sup>。总的来说, 目前临床上关于PSD的影像学诊断研究还存在许多问题: 1.总体方向缺乏临床上可信的统一标准; 2.PSD脑成像结果容易受到外部因素干扰; 3.当前大部分研究规模小、缺乏大样本量和前瞻性的研究。

### 2.1.3 机器学习辅助PSD诊断

近十年, 随着人工智能技术的突飞猛进, 其在医疗领域的应用也日益广泛<sup>[54]</sup>。特别是利用机器学习等技术辅助抑郁症的诊断, 对于该病症的及早发现和治疗具有重大意义<sup>[55]</sup>。在脑功能影像研究方面, 主要聚焦于额叶、颞叶、杏仁核和扣带回等部位的功能异常<sup>[56]</sup>。功能性磁共振成像 (fMRI) 作为研究脑功能影像的主要工具, 已被广泛运用, 并依据实验设计的差异, 分为静息态fMRI和

任务态fMRI<sup>[57]</sup>。例如，Hahn等<sup>[58]</sup>采用单高斯过程分类，并与高斯过程分类和决策树-支持向量机（线性核）进行比较，整合了三项与抑郁症相关的功能性MRI任务中与情绪和情感处理相关的数据，从而显著提升了分类的准确性。在脑电图（EEG）研究方面，EEG数据具有非侵入性、低成本和高效率的特点，能够实时反馈患者的大脑活动，为医生提供了更好的疾病和治疗洞察<sup>[59]</sup>。Acharya等<sup>[60]</sup>提出了一种使用深度卷积神经网络自动化筛查抑郁症的EEG方法，该方法基于265名患者的数据集，可以在高达96.30%的准确率和92.50%的敏感性下筛查抑郁症，此准确度在当前领域中非常高。此外，行为数据如表情、声音和文本等，由于其采集成本较低，数据易获取，且模型准确率高，也受到了广泛关注。研究人员提出了一种基于深度卷积神经网络模型的方法，该方法可以从视频数据中预测贝克抑郁量表II（BDI-II）的值<sup>[61]</sup>。与其他基于视觉的方法相比，该模型能够更好地刻画患者的面部动力学特征，从而显著提高抑郁症的预测性能。同时，在回归网络中引入了记忆注意力机制，以深度判别抑郁表示，通过卷积神经网络算法进一步优化了面部特征的提取<sup>[62]</sup>。在基准数据集上的经验评估显示，该方法优于当前几种最先进的技术。总的来说，这些研究展示了机器学习在抑郁症辅助诊断中的巨大潜力，为抑郁症的早发现和早治疗提供了有力的支持<sup>[63]</sup>。

## 2.2 PSD的临床治疗

PSD在很大程度上是一种可治疗的疾病，但目前临床上对于PSD的治疗普遍不足，对其康复产生负面影响。结合药理学、心理社会和以脑卒中为重点的治疗（如身体和认知康复，以及预防新的血管事件）可以获得最佳治疗、康复效果。

### 2.2.1 药理干预

在PSD治疗流程中，三环类抗抑郁药（TCA）已被广泛研究，特别是去甲替林和丙咪嗪已被证明比安慰剂更有效<sup>[64]</sup>。然而，TCAs可能比五羟色胺再摄取抑制剂（Selective Serotonin Reuptake Inhibitor, SSRI）具有更多的副作用，涉及心脏毒性和脑卒中复发风险增加。虽然人们普遍认为氟西汀治疗PSD有更强的证据，但文献并不一定支持这一说法。

自2016年以来，三项荟萃分析报告了有关PSD最有效药物的相互矛盾的数据<sup>[65]</sup>。5-羟色胺-去甲肾上腺素再摄取抑制剂、帕罗西汀和米氮平均被强调为最佳策略，但是，这些研究中的样本量相对较低。尽管如此，仍有积极证据表明脑卒中后期开始使用SSRI可能会降低PSD的出现概率和促进卒中康复。改善PSD的作用机制在很大程度上与PSD的发生机制重叠，包括神经营养因子的增加、抗炎作用等。然而，鉴于缺乏相对强有力的临床证据，抗抑郁药的选择应基于临床因素、副作用和药理学特性进行综合考虑。此外，脑出血卒中患者考虑到出血风险增加的可能性，应谨慎使用SSRI，尽管没有大量文献可以最终确定在这种情况下出血风险是否会增加。总的来说，脑卒中后患者通常服用多种药物，而且米氮平、舍曲林、西酞普兰和依他普仑的药物相互作用较少，因此这四种抗抑郁药往往是首选<sup>[66]</sup>。

### 2.2.2 神经调节

电休克疗法（Electroconvulsive therapy, ECT）已用于PSD，特别是对于难治性病例。尽管ECT是一种安全的手术，但在开始治疗前应进行全面的医学调查<sup>[67]</sup>。具体而言，排除心脏病患者至关重要，此外需要对更能代表卒中后人群的样本进行更多研究。最近一项随机、对照、双盲临床试验进行了48名卒中后患者的经颅直流电刺激（Transcranial direct-current stimulation, tDCS）作用研究，发现tDCS明显比对照组更有效，治疗之间的HAM-D平均差异约为5分（ $p < 0.001$ ）。

重复经颅磁刺激（Repeat Transcranial Magnetic Stimulation, rTMS）作为难治性PSD患者的补救措施，不仅可以改善患者抑郁症状，还可改善其认知功能<sup>[68]</sup>。近五年内，关于rTMS的治疗PSD的研究显著增加。研究表明，rTMS对PSD有积极影响，治疗周期的中位持续时间为4周，大多数研究发现其激活了左背外侧前额叶皮层。然而，刺激参数和强度存在差异性。经颅磁刺激由于其针对大脑特定区域的能力，可能在PSD中特别有用；然而，它的局限性之一是无法到达大脑深处区域。需要进一步和更具代表性的随机临床对照试验，以评估rTMS的长期影响。

### 2.2.3 中药

用于脑卒中的中药主要作用是活血化瘀和神经修复，现在国内应用极其广泛，不仅有口服药，还有静脉注射和肌肉注射药，使用方便。许多研究表明，传统中药单体及其相关复方制剂能够促进脑卒中后的神经修复、降低PSD发生<sup>[69]</sup>。相关研究有：乌灵胶囊能增加脑对谷氨酸和 $\gamma$ -氨基丁酸的摄取，促进合成发挥抗抑郁作用<sup>[70]</sup>。在PSD大鼠模型上，由柴胡、黄芩、半夏等制备疏脑解郁汤在联合帕罗西汀治疗，能取得较好的治疗效果<sup>[71]</sup>。由金丝桃和刺五加组成的复方中药制备成的舒肝解郁胶囊在治疗PSD方面疗效显著，值得临床推广研究<sup>[72]</sup>。总的来说，目前针对于PSD的中药报道多为临床相关性研究，但是严格按照国际临床实验标准，进行双盲、随机、对照的中药临床研究罕见。此外，复方中药有效成分众多，作用部位众多，治疗机制不清、笼统也是难以解决的问题，这些都需要我们进一步探索和研究。

### 2.2.3 传统疗法、心理干预、音乐疗法、高压氧治疗

针灸对于PSD治疗是一种安全有效的选择，其在中医理论的引导下，选择特定穴位后消毒皮肤，通过针刺并施予提拉捻转等手法来达到治疗疾病的目的<sup>[73]</sup>。研究表明和谐的医护关系，耐心倾听、积极回应，进行积极的心理辅导干预能够显著改善患者的消极负面情绪，降低PSD的发生率和改善PSD患者的治疗效果<sup>[74]</sup>。此外，传统武术、音乐疗法、高压氧治疗均被证明可改善PSD症状<sup>[75]</sup>。

### 2.2.4 智能康复设备

**PSD抑郁症检测型智能设备：**为了满足抑郁症患者的需求，已经开发出了检测型智能可穿戴服饰产品<sup>[76]</sup>。这些产品利用内置的生物传感器和信号处理器来监测穿戴者的生理数据变化<sup>[77]</sup>。它们主要分为佩戴式产品，如头盔、手环和手表，以及穿着式产品，如智能服装。近红外脑功能成像（fNIRS）是诊断抑郁症的常用影像学检查方法，但传统设备昂贵且移动性差<sup>[78]</sup>。然而，美国加利福尼亚州的Kernel公司推出了一款轻便的近红外脑成像头盔，该设备由4个主体和52个模块组成，每个模块都配备2个激光光源。它通过红外光监测大脑不同区域的血氧变化来评估大脑活动，进而检测抑郁症<sup>[79]</sup>。这款头盔重约2公斤，检测结果的准确性与台式机相当，实现了fNIRS设备的微型化和便携性。

**PSD抑郁症治疗型智能设备：**针对抑郁症患者的治疗型智能可穿戴服饰产品主要采用物理治疗方法<sup>[80]</sup>。由于抑郁症主要与脑部有关，因此大多数治疗产品都是贴合脑部的帽型设计。瑞典的Flow Neuroscience公司推出了一款智能可穿戴治疗产品<sup>[81]</sup>，针对抑郁症患者大脑左额叶活跃度较低的问题（该区域对认知技能和情绪表达至关重要），该产品采用tDCS来刺激左额叶并降低右额叶的活跃度，从而实现左右脑的平衡治疗<sup>[82]</sup>。此外，该产品还配备了应用软件，以增强患者与设备之间的交互体验。

### 三、小结与展望

PSD的临床转化研究是极具挑战性的，因为目前没有针对PSD的可靠动物模型。然而，进一步研究、阐明PSD的病理生理机制是必不可少的，这有助于开发更精细的预防和治疗干预措施。继续完善PSD的表型的研究也是关键，因为多种表型的存在意味着发病机制的差异性，最终影响到治疗方法和干预措施。尽管PSD的出现会显著影响脑卒中治疗与康复，但抑郁症状在脑卒中研究中是常被忽视的一环。在未来的研究中，应当多注重基础研究和临床实验的结合评估，在深入探究PSD的发病机制的基础上，开展大规模、联合的临床治疗研究。

总的来说，PSD是一种多因素、常见且可治疗的疾病，与多种负面危险因素相关。PSD的危险因素包括女性、精神疾病史、严重或多次脑卒中、基底神经节损伤等。PSD的病理生理学是多因素的，可能涉及单胺水平降低、神经营养反应异常、炎症增加以及谷氨酸介导的兴奋性毒性等。对卒中后患者进行准确的心理评估，了解患者的心理状态如内疚、快感缺乏、情绪低落、绝望等，会有助于辅助诊断PSD。因此，结合药理学、社会心理学和临床康复治疗手段是PSD治疗的重点和难点，这也是以后的研究、发展方向。

### 参考文献

- [1] Medeiros GC, Roy D, Kontos N, Beach SR. Post-stroke depression: A 2020 updated review. *Gen Hosp Psychiatry*. 2020 Sep-Oct;66:70-80. doi: 10.1016/j.genhosppsy.2020.06.011. Epub 2020 Jun 27. PMID: 32717644.
- [2] Robinson RG, Jorge RE. Post-Stroke Depression: A Review. *Am J Psychiatry*.



2016 Mar 1;173(3):221-31. doi: 10.1176/appi.ajp.2015.15030363. Epub 2015 Dec 18. PMID: 26684921.

[3] Das J, G K R. Post stroke depression: The sequelae of cerebral stroke. *Neurosci Biobehav Rev.* 2018 Jul;90:104-114. doi: 10.1016/j.neubiorev.2018.04.005. Epub 2018 Apr 12. PMID: 29656030.

[4] Espárrago Llorca G, Castilla-Guerra L, Fernández Moreno MC, Ruiz Doblado S, Jiménez Hernández MD. Post-stroke depression: an update. *Neurologia.* 2015 Jan-Feb;30(1):23-31. English, Spanish. doi: 10.1016/j.nrl.2012.06.008. Epub 2012 Aug 16. PMID: 22901370.

[5] Dajpratham P, Pukrittayakamee P, Atsariyasing W, Wannarit K, Boonhong J, Pongpirul K. The validity and reliability of the PHQ-9 in screening for post-stroke depression. *BMC Psychiatry.* 2020 Jun 9;20(1):291. doi: 10.1186/s12888-020-02699-6. PMID: 32517743; PMCID: PMC7285729.

[6] Pendlebury ST, Rothwell PM. Prevalence, incidence, and factors associated with pre-stroke and post-stroke dementia: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol.* 2009 Nov;8(11):1006-18. doi: 10.1016/S1474-4422(09)70236-4. Epub 2009 Sep 24. PMID: 19782001.

[7] Gu J, Huang H, Chen K, Huang G, Huang Y, Xu H. Are they necessary? Preventive therapies for post-stroke depression: A meta-analysis of RCTs. *Psychiatry Res.* 2020 Feb;284:112670. doi: 10.1016/j.psychres.2019.112670. Epub 2019 Oct 31. PMID: 31740211.

[8] Ghaffari A, Akbarfahimi M, Rostami HR. Discriminative factors for post-stroke depression. *Asian J Psychiatr.* 2020 Feb;48:101863. doi: 10.1016/j.ajp.2019.101863. Epub 2019 Nov 5. PMID: 31901586.

[9] Speers AB, Cabey KA, Soumyanath A, Wright KM. Effects of *Withania somnifera* (Ashwagandha) on Stress and the Stress- Related Neuropsychiatric Disorders Anxiety, Depression, and Insomnia. *Curr Neuropharmacol.* 2021;19(9):1468-1495. doi: 10.2174/1570159X19666210712151556. PMID: 34254920; PMCID: PMC8762185.

[10] van Strien T. Causes of Emotional Eating and Matched Treatment of Obesity. *Curr Diab Rep.* 2018 Apr 25;18(6):35. doi: 10.1007/s11892-018-1000-x. PMID: 29696418; PMCID: PMC5918520.

- [11] Medeiros GC, Roy D, Kontos N, Beach SR. Post-stroke depression: A 2020 updated review. *Gen Hosp Psychiatry*. 2020 Sep-Oct;66:70-80. doi: 10.1016/j.genhosppsy.2020.06.011. Epub 2020 Jun 27. PMID: 32717644.
- [12] Zhou B, Zhu Z, Ransom BR, Tong X. Oligodendrocyte lineage cells and depression. *Mol Psychiatry*. 2021 Jan;26(1):103-117. doi: 10.1038/s41380-020-00930-0. Epub 2020 Nov 3. PMID: 33144710; PMCID: PMC7815509.
- [13] Villa RF, Ferrari F, Moretti A. Post-stroke depression: Mechanisms and pharmacological treatment. *Pharmacol Ther*. 2018 Apr;184:131-144. doi: 10.1016/j.pharmthera.2017.11.005. Epub 2017 Nov 9. PMID: 29128343.
- [14] Dwyer JB, Aftab A, Radhakrishnan R, Widge A, Rodriguez CI, Carpenter LL, Nemeroff CB, McDonald WM, Kalin NH; APA Council of Research Task Force on Novel Biomarkers and Treatments. Hormonal Treatments for Major Depressive Disorder: State of the Art. *Am J Psychiatry*. 2020 Aug 1;177(8):686-705. doi: 10.1176/appi.ajp.2020.19080848. Epub 2020 May 27. Erratum in: *Am J Psychiatry*. 2020 Jul 1;177(7):642. Erratum in: *Am J Psychiatry*. 2020 Oct 1;177(10):1009. PMID: 32456504; PMCID: PMC7841732.
- [15] Keller J, Gomez R, Williams G, Lembke A, Lazzeroni L, Murphy GM Jr, Schatzberg AF. HPA axis in major depression: cortisol, clinical symptomatology and genetic variation predict cognition. *Mol Psychiatry*. 2017 Apr;22(4):527-536. doi: 10.1038/mp.2016.120. Epub 2016 Aug 16. PMID: 27528460; PMCID: PMC5313380.
- [16] Bucciarelli V, Caterino AL, Bianco F, Caputi CG, Salerni S, Sciomer S, Maffei S, Gallina S. Depression and cardiovascular disease: The deep blue sea of women's heart. *Trends Cardiovasc Med*. 2020 Apr;30(3):170-176. doi: 10.1016/j.tcm.2019.05.001. Epub 2019 May 11. PMID: 31109802.
- [17] Geerlings MI, Gerritsen L. Late-Life Depression, Hippocampal Volumes, and Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis Regulation: A Systematic Review and Meta-analysis. *Biol Psychiatry*. 2017 Sep 1;82(5):339-350. doi: 10.1016/j.biopsych.2016.12.032. Epub 2017 Jan 27. PMID: 28318491.
- [18] Beurel E, Toups M, Nemeroff CB. The Bidirectional Relationship of Depression and Inflammation: Double Trouble. *Neuron*. 2020 Jul 22;107(2):234-256. doi: 10.1016/j.neuron.2020.06.002. Epub 2020 Jun 17. PMID: 32553197; PMCID: PMC7381373.

- [19] Colasanto M, Madigan S, Korczak DJ. Depression and inflammation among children and adolescents: A meta-analysis. *J Affect Disord.* 2020 Dec 1;277:940-948. doi: 10.1016/j.jad.2020.09.025. Epub 2020 Sep 11. PMID: 33065836.
- [20] Kiecolt-Glaser JK, Derry HM, Fagundes CP. Inflammation: depression fans the flames and feasts on the heat. *Am J Psychiatry.* 2015 Nov 1;172(11):1075-91. doi: 10.1176/appi.ajp.2015.15020152. Epub 2015 Sep 11. PMID: 26357876; PMCID: PMC6511978.
- [21] Miller AH, Maletic V, Raison CL. Inflammation and its discontents: the role of cytokines in the pathophysiology of major depression. *Biol Psychiatry.* 2009 May 1;65(9):732-41. doi: 10.1016/j.biopsych.2008.11.029. Epub 2009 Jan 15. PMID: 19150053; PMCID: PMC2680424.
- [22] Berk M, Williams LJ, Jacka FN, O'Neil A, Pasco JA, Moylan S, Allen NB, Stuart AL, Hayley AC, Byrne ML, Maes M. So depression is an inflammatory disease, but where does the inflammation come from? *BMC Med.* 2013 Sep 12;11:200. doi: 10.1186/1741-7015-11-200. PMID: 24228900; PMCID: PMC3846682.
- [23] Franklin TC, Xu C, Duman RS. Depression and sterile inflammation: Essential role of danger associated molecular patterns. *Brain Behav Immun.* 2018 Aug;72:2-13. doi: 10.1016/j.bbi.2017.10.025. Epub 2017 Nov 2. PMID: 29102801.
- [24] Osimo EF, Baxter LJ, Lewis G, Jones PB, Khandaker GM. Prevalence of low-grade inflammation in depression: a systematic review and meta-analysis of CRP levels. *Psychol Med.* 2019 Sep;49(12):1958-1970. doi: 10.1017/S0033291719001454. Epub 2019 Jul 1. PMID: 31258105; PMCID: PMC6712955.
- [25] Wang Y, Gao C, Gao T, Zhao L, Zhu S, Guo L. Plasma exosomes from depression ameliorate inflammation-induced depressive-like behaviors via sigma-1 receptor delivery. *Brain Behav Immun.* 2021 May;94:225-234. doi: 10.1016/j.bbi.2021.02.004. Epub 2021 Feb 16. PMID: 33607235.
- [26] Polityńska B, Pokorska O, Wojtukiewicz AM, Sawicka M, Myśliwiec M, Honn KV, Tucker SC, Wojtukiewicz MZ. Is depression the missing link between inflammatory mediators and cancer? *Pharmacol Ther.* 2022 Dec;240:108293. doi: 10.1016/j.pharmthera.2022.108293. Epub 2022 Oct 8. PMID: 36216210.
- [27] Kennis M, Gerritsen L, van Dalen M, Williams A, Cuijpers P, Bockting C. Prospective biomarkers of major depressive disorder: a systematic review and meta-

- analysis. *Mol Psychiatry*. 2020 Feb;25(2):321-338. doi: 10.1038/s41380-019-0585-z. Epub 2019 Nov 19. PMID: 31745238; PMCID: PMC6974432.
- [28] Fullana N, Gasull-Camós J, Tarrés-Gatius M, Castañé A, Bortolozzi A, Artigas F. Astrocyte control of glutamatergic activity: Downstream effects on serotonergic function and emotional behavior. *Neuropharmacology*. 2020 Apr;166:107914. doi: 10.1016/j.neuropharm.2019.107914. Epub 2019 Dec 14. PMID: 32045742.
- [29] Korczak M, Kurowski P, Leśniak A, Grönbladh A, Filipowska A, Bujalska-Zadrozny M. GABAB receptor intracellular signaling: novel pathways for depressive disorder treatment? *Eur J Pharmacol*. 2020 Oct 15;885:173531. doi: 10.1016/j.ejphar.2020.173531. Epub 2020 Aug 29. PMID: 32871173.
- [30] Khushboo, Siddiqi NJ, de Lourdes Pereira M, Sharma B. Neuroanatomical, Biochemical, and Functional Modifications in Brain Induced by Treatment with Antidepressants. *Mol Neurobiol*. 2022 Jun;59(6):3564-3584. doi: 10.1007/s12035-022-02780-z. Epub 2022 Mar 29. PMID: 35352302.
- [31] Dionisie V, Filip GA, Manea MC, Manea M, Riga S. The anti-inflammatory role of SSRI and SNRI in the treatment of depression: a review of human and rodent research studies. *Inflammopharmacology*. 2021 Feb;29(1):75-90. doi: 10.1007/s10787-020-00777-5. Epub 2020 Nov 8. PMID: 33164143.
- [32] Czéh B, Simon M. Benefits of animal models to understand the pathophysiology of depressive disorders. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2021 Mar 2;106:110049. doi: 10.1016/j.pnpbp.2020.110049. Epub 2020 Jul 29. PMID: 32735913.
- [33] Feld GB, Born J. Neurochemical mechanisms for memory processing during sleep: basic findings in humans and neuropsychiatric implications. *Neuropsychopharmacology*. 2020 Jan;45(1):31-44. doi: 10.1038/s41386-019-0490-9. Epub 2019 Aug 23. PMID: 31443105; PMCID: PMC6879745.
- [34] Levy MJF, Boule F, Steinbusch HW, van den Hove DLA, Kenis G, Lanfumey L. Neurotrophic factors and neuroplasticity pathways in the pathophysiology and treatment of depression. *Psychopharmacology (Berl)*. 2018 Aug;235(8):2195-2220. doi: 10.1007/s00213-018-4950-4. Epub 2018 Jun 30. PMID: 29961124; PMCID: PMC6061771.
- [35] Carniel BP, da Rocha NS. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and

inflammatory markers: Perspectives for the management of depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2021 Jun 8;108:110151. doi: 10.1016/j.pnpbp.2020.110151. Epub 2020 Oct 21. PMID: 33096156.

[36] Kennis M, Gerritsen L, van Dalen M, Williams A, Cuijpers P, Bockting C. Prospective biomarkers of major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis. *Mol Psychiatry*. 2020 Feb;25(2):321-338. doi: 10.1038/s41380-019-0585-z. Epub 2019 Nov 19. PMID: 31745238; PMCID: PMC6974432.

[37] Popovic D, Schmitt A, Kaurani L, Senner F, Papiol S, Malchow B, Fischer A, Schulze TG, Koutsouleris N, Falkai P. Childhood Trauma in Schizophrenia: Current Findings and Research Perspectives. *Front Neurosci*. 2019 Mar 21;13:274. doi: 10.3389/fnins.2019.00274. PMID: 30983960; PMCID: PMC6448042.

[38] Bansal Y, Kuhad A. Mitochondrial Dysfunction in Depression. *Curr Neuropharmacol*. 2016;14(6):610-8. doi: 10.2174/1570159x14666160229114755. PMID: 26923778; PMCID: PMC4981740.

[39] Simon MS, Schiweck C, Arteaga-Henríquez G, Poletti S, Haarman BCM, Dik WA, Schwarz M, Vrieze E, Mikova O, Joergens S, Musil R, Claes S, Baune BT, Leboyer M, Benedetti F, Furlan R, Berghmans R, de Wit H, Wijkhuijs A, Arolt V, Müller N, Drexhage HA. Monocyte mitochondrial dysfunction, inflammaging, and inflammatory pyroptosis in major depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2021 Dec 20;111:110391. doi: 10.1016/j.pnpbp.2021.110391. Epub 2021 Jun 23. PMID: 34171401.

[40] Guo Q, Lin H, Chen P, Tan S, Wen Z, Lin L, He J, Wen J, Lu S. Dynamic changes of intestinal flora in patients with irritable bowel syndrome combined with anxiety and depression after oral administration of enterobacteria capsules. *Bioengineered*. 2021 Dec;12(2):11885-11897. doi: 10.1080/21655979.2021.1999374. PMID: 34923901; PMCID: PMC8810103.

[41] Kandola A, Ashdown-Franks G, Hendrikse J, Sabiston CM, Stubbs B. Physical activity and depression: Towards understanding the antidepressant mechanisms of physical activity. *Neurosci Biobehav Rev*. 2019 Dec;107:525-539. doi: 10.1016/j.neubiorev.2019.09.040. Epub 2019 Oct 2. PMID: 31586447.

[42] Das J, G K R. Post stroke depression: The sequelae of cerebral stroke. *Neurosci Biobehav Rev*. 2018 Jul;90:104-114. doi: 10.1016/j.neubiorev.2018.04.005. Epub

2018 Apr 12. PMID: 29656030.

[43] Das J, G K R. Post stroke depression: The sequelae of cerebral stroke. *Neurosci Biobehav Rev*. 2018 Jul;90:104-114. doi: 10.1016/j.neubiorev.2018.04.005. Epub 2018 Apr 12. PMID: 29656030.

[44] Shi Y, Yang D, Zeng Y, Wu W. Risk Factors for Post-stroke Depression: A Meta-analysis. *Front Aging Neurosci*. 2017 Jul 11;9:218. doi: 10.3389/fnagi.2017.00218. PMID: 28744213; PMCID: PMC5504146.

[45] Mijajlović MD, Pavlović A, Brainin M, Heiss WD, Quinn TJ, Ihle-Hansen HB, Hermann DM, Assayag EB, Richard E, Thiel A, Kliper E, Shin YI, Kim YH, Choi S, Jung S, Lee YB, Sinanović O, Levine DA, Schlesinger I, Mead G, Milošević V, Leys D, Hagberg G, Ursin MH, Teuschl Y, Prokopenko S, Mozheyko E, Bezdenezhnykh A, Matz K, Aleksić V, Muresanu D, Korczyn AD, Bornstein NM. Post-stroke dementia - a comprehensive review. *BMC Med*. 2017 Jan 18;15(1):11. doi: 10.1186/s12916-017-0779-7. PMID: 28095900; PMCID: PMC5241961.

[46] Dwyer Hollender K. Screening, diagnosis, and treatment of post-stroke depression. *J Neurosci Nurs*. 2014 Jun;46(3):135-41. doi: 10.1097/JNN.000000000000047. PMID: 24670433.

[47] Huff W, Ruhrmann S, Sitzer M. Diagnostik und Therapie der Depression nach Schlaganfall [Post-stroke depression: diagnosis and therapy]. *Fortschr Neurol Psychiatr*. 2001 Dec;69(12):581-91. German. doi: 10.1055/s-2001-19183. PMID: 11753747.

[48] Carod-Artal FJ. Depresión postictus (II). Diagnóstico diferencial, complicaciones y tratamiento [Post-stroke depression (II): its differential diagnosis, complications and treatment]. *Rev Neurol*. 2006 Feb 16-28;42(4):238-44. Spanish. PMID: 16521063.

[49] Droś J, Klimkowicz-Mrowiec A. Current view on post-stroke dementia. *Psychogeriatrics*. 2021 May;21(3):407-417. doi: 10.1111/psyg.12666. Epub 2021 Feb 19. PMID: 33608997.

[50] Tay J, Morris RG, Markus HS. Apathy after stroke: Diagnosis, mechanisms, consequences, and treatment. *Int J Stroke*. 2021 Jul;16(5):510-518. doi: 10.1177/1747493021990906. Epub 2021 Feb 4. PMID: 33527880; PMCID: PMC8267086.

[51] Douven E, Köhler S, Rodriguez MMF, Staals J, Verhey FRJ, Aalten P. Imaging

Markers of Post-Stroke Depression and Apathy: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Neuropsychol Rev.* 2017 Sep;27(3):202-219. doi: 10.1007/s11065-017-9356-2. Epub 2017 Aug 22. PMID: 28831649; PMCID: PMC5613051.

[52] Douven E, Staals J, Freeze WM, Schievink SH, Hellebrekers DM, Wolz R, Jansen JF, van Oostenbrugge RJ, Verhey FR, Aalten P, Köhler S. Imaging markers associated with the development of post-stroke depression and apathy: Results of the Cognition and Affect after Stroke - a Prospective Evaluation of Risks study. *Eur Stroke J.* 2020 Mar;5(1):78-84. doi: 10.1177/2396987319883445. Epub 2019 Oct 16. PMID: 32232173; PMCID: PMC7092734.

[53] Liang W, Fan Z, Cui S, Shen X, Wang L. The association between White matter microstructure alterations detected by Diffusional kurtosis imaging in Neural circuit and post-stroke depression. *Neurol Res.* 2021 Jul;43(7):535-542. doi: 10.1080/01616412.2021.1888033. Epub 2021 Feb 15. PMID: 33588692.

[54] Franziska Kühne, Fauth H, Ay-Bryson D S, et al. Communicating the diagnosis of cancer or depression: Results of a randomized controlled online study using video vignettes[J]. *Cancer Medicine*, 2021, 10(24). DOI:10.1002/cam4.4396.

[55] Wei Z, Wang X, Ren L, et al. Using machine learning approach to predict depression and anxiety among patients with epilepsy in China: A cross-sectional study[J]. *Journal of affective disorders*, 2023.

[56] Haydée Maria Correia da Batista, Paim A B, Siqueira B S, et al. Factors That Can Trigger Depression: An Application of Machine Learning to National Health Survey Data in Brazil[J]. *P2P E INOVAÇÃO*, 2021, 7(2):164-185. DOI:10.21721/p2p.2021v7n2.p164-185.

[57] Al-Wesabi F N, Alsolai H, Hilal A M, et al. Machine Learning Based Depression, Anxiety, and Stress Predictive Model During COVID-19 Crisis[J]. *计算机,材料和连续体(英文)*, 2022. DOI:10.32604/cmc.2022.021195.

[58] Osman R A, Osman H A. On the Use of Machine Learning for Classifying Auditory Brainstem Responses: A Scoping Review[J]. *IEEE Access*, 2021. DOI:10.1109/ACCESS.2021.3102096.

[59] Khan S, Zubair S. Prospectives of Big Data Analytics and Explainable Machine Learning in Identification of Probable Biomarkers of Alzheimer's disease[C]//The 1st International Conference on Computing and Machine Intelligence (ICMI-2021). 2021.

- [60] Palattao C A V , Solano G A , Tee C A ,et al.Determining factors contributing to the psychological impact of the COVID-19 Pandemic using machine learning[C]//International Conference on Artificial Intelligence in Information and Communication.IEEE, 2021.DOI:10.1109/ICAIIIC51459.2021.9415276.
- [61] Choi J G , Ko I , Han S .Depression Level Classification Using Machine Learning Classifiers Based on Actigraphy Data[J].IEEE Access, 2021, PP(99):1-1.DOI:10.1109/ACCESS.2021.3105393.
- [62] Raihan M , Bairagi A K , Rahman S .A Machine Learning Based Study to Predict Depression with Monitoring Actigraph Watch Data[J]. 2021.DOI:10.1109/ICCCNT51525.2021.9579614.
- [63] Roy S , Dey R K , Sarkar I ,et al.Role of Machine Learning in Diagnosis and Recovery from Depression[J]. 2021.
- [64] Jaywant A, DelPonte L, Kanellopoulos D, O'Dell MW, Gunning FM. The Structural and Functional Neuroanatomy of Post-Stroke Depression and Executive Dysfunction: A Review of Neuroimaging Findings and Implications for Treatment. *J Geriatr Psychiatry Neurol.* 2022 Jan;35(1):3-11. doi: 10.1177/0891988720968270. Epub 2020 Oct 19. PMID: 33073704.
- [65] Villa RF, Ferrari F, Moretti A. Post-stroke depression: Mechanisms and pharmacological treatment. *Pharmacol Ther.* 2018 Apr;184:131-144. doi: 10.1016/j.pharmthera.2017.11.005. Epub 2017 Nov 9. PMID: 29128343.
- [66] Starkstein SE, Hayhow BD. Treatment of Post-Stroke Depression. *Curr Treat Options Neurol.* 2019 Jun 25;21(7):31. doi: 10.1007/s11940-019-0570-5. PMID: 31236751.
- [67] Hadidi NN, Huna Wagner RL, Lindquist R. Nonpharmacological Treatments for Post-Stroke Depression: An Integrative Review of the Literature. *Res Gerontol Nurs.* 2017 Jul 1;10(4):182-195. doi: 10.3928/19404921-20170524-02. Epub 2017 May 30. PMID: 28556875.
- [68] Jaywant A, DelPonte L, Kanellopoulos D, O'Dell MW, Gunning FM. The Structural and Functional Neuroanatomy of Post-Stroke Depression and Executive Dysfunction: A Review of Neuroimaging Findings and Implications for Treatment. *J Geriatr Psychiatry Neurol.* 2022 Jan;35(1):3-11. doi: 10.1177/0891988720968270. Epub 2020 Oct 19. PMID: 33073704.



- [69] Lefaucheur JP, Aleman A, Baeken C, Benninger DH, Brunelin J, Di Lazzaro V, Filipović SR, Grefkes C, Hasan A, Hummel FC, Jääskeläinen SK, Langguth B, Leocani L, Londero A, Nardone R, Nguyen JP, Nyffeler T, Oliveira-Maia AJ, Oliviero A, Padberg F, Palm U, Paulus W, Poulet E, Quartarone A, Rachid F, Rektorov á I, Rossi S, Sahlsten H, Schecklmann M, Szekely D, Ziemann U. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS): An update (2014-2018). *Clin Neurophysiol.* 2020 Feb;131(2):474-528. doi: 10.1016/j.clinph.2019.11.002. Epub 2020 Jan 1. Erratum in: *Clin Neurophysiol.* 2020 May;131(5):1168-1169. PMID: 31901449.
- [70] Wang Y, Li M, Liang Y, Yang Y, Liu Z, Yao K, Chen Z, Zhai S. Chinese Herbal Medicine for the Treatment of Depression: Applications, Efficacies and Mechanisms. *Curr Pharm Des.* 2017;23(34):5180-5190. doi: 10.2174/1381612823666170918120018. PMID: 28925891.
- [71] Li C, Huang J, Cheng YC, Zhang YW. Traditional Chinese Medicine in Depression Treatment: From Molecules to Systems. *Front Pharmacol.* 2020 May 7;11:586. doi: 10.3389/fphar.2020.00586. PMID: 32457610; PMCID: PMC7221138.
- [72] Deng J, Wang C, Jiang Y. Warming yang method in traditional Chinese medicine for depression: A protocol for systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2020 Dec 24;99(52):e23919. doi: 10.1097/MD.00000000000023919. PMID: 33350795; PMCID: PMC7769371.
- [73] Lin SK, Wang PH, Huang CH, Kuo YH, Lai JN, Cheng-Chung Wei J. Association between Traditional Chinese medicine and a lower risk of dementia in patients with major depression: A case-control study. *J Ethnopharmacol.* 2021 Oct 5;278:114291. doi: 10.1016/j.jep.2021.114291. Epub 2021 Jun 3. PMID: 34089809.
- [74] Xiang H, Li J, Li B, Tan Q, Cai G. Trends of Acupuncture Therapy on Depression From 2011 to 2020: A Bibliometric Analysis. *Front Psychol.* 2021 Oct 13;12:721872. doi: 10.3389/fpsyg.2021.721872. PMID: 34721179; PMCID: PMC8549834.
- [75] Xiang H, Li J, Li B, Tan Q, Cai G. Trends of Acupuncture Therapy on Depression From 2011 to 2020: A Bibliometric Analysis. *Front Psychol.* 2021 Oct 13;12:721872. doi: 10.3389/fpsyg.2021.721872. PMID: 34721179; PMCID: PMC8549834.
- [76] Agrawal P. Cumulative Video Analysis Based Smart Framework for Depression Disorders[J]. 2021.

- [77] Mao K , Zhang W , Wang D B ,et al.Prediction of Depression Severity Based on the Prosodic and Semantic Features With Bidirectional LSTM and Time Distributed CNN[J].IEEE transactions on affective computing, 2023(3):14.
- [78] Chikersal P , Doryab A , Tumminia M ,et al.Detecting Depression and Predicting its Onset Using Longitudinal Symptoms Captured by Passive Sensing: A Machine Learning Approach With Robust Feature Selection[J].ACM Transactions on Computer-Human Interaction, 2021, 28(1):1-41.DOI:10.1145/3422821.
- [79] Wuttke A , Steinmetz A , Endres K ,et al.Behavioral Activation by Wearable Devices in Patients with Late-Life Depression[J].GeroPsych, 2023.DOI:10.1024/1662-9647/a000312.
- [80] Ware S , Yue C , Morillo R ,et alAutomatic depression screening using social interaction data on smartphones[J].Smart health. 2022.
- [81] Sheng W , Pham M , Do H M ,et al.Negative Emotion Management Using a Smart Shirt and a Robot Assistant[J].IEEE Robotics and Automation Letters, 2021, PP(99):1-1.DOI:10.1109/LRA.2021.3067867.
- [82] Aminifar A , Rabbi F , Pun V ,et al.Monitoring Motor Activity Data for Detecting Patients' Depression Using Data Augmentation and Privacy-Preserving Distributed Learning.[J].Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. Annual International Conference, 2021, 2021:2163-2169.DOI:10.1109/EMBC46164.2021.9630592.

## 三叉神经电刺激治疗意识障碍的研究进展

许珍 马超

中山大学孙逸仙纪念医院康复科

三叉神经电刺激(Trigeminal Nerve Electrical Stimulation, TNS)作为一种周围神经电刺激的治疗方法,主要是通过无创性电刺激面部三叉神经分支发挥作用,被广泛应用于头面部疼痛<sup>[1,2]</sup>、抑郁症<sup>[3,4]</sup>、注意力缺陷多动障碍<sup>[5,6]</sup>、癫痫<sup>[7,8]</sup>等疾病的治疗。近年来,TNS 已逐步用于意识障碍患者的促醒治疗,应用前景广阔。本文主要从基础和临床研究两个方面阐述三叉神经电刺激治疗意识障碍的作用机制及在临床中的应用效果。

### 一、基础研究进展

针对三叉神经电刺激治疗机制的研究近年来不断增多,但尚未能完全阐述清楚。本文将从三叉神经电刺激对脑灌注的影响、中枢投射作用以及其它作用等方面阐述三叉神经电刺激治疗意识障碍的潜在作用机制。

#### 1. TNS 对脑血流的作用

脑血管意外、创伤性脑损伤及缺血缺氧性脑病等导致的意识障碍与脑灌注密切相关<sup>[9]</sup>。三叉神经支配大部分面部、硬脑膜和颅内血管,起到控制脑血管张力的作用。TNS 可通过血管扩张或提高平均动脉压来改善脑血流,从而预防缺血性损伤和保护高危组织<sup>[10,11]</sup>。其中,TNS 的血管舒张作用同大脑降钙素基因相关肽(calcitonin-gene-related peptide, CGRP)水平的增加有关,此外,TNS 还可维持脑灌注阈值,显著改善颅内血管的痉挛<sup>[12]</sup>。综合既往研究,TNS 可通过逆向通路、三叉神经副交感成分和中枢通路三种途径增加脑血流量<sup>[13]</sup>。

(1) 逆向通路:刺激三叉神经感觉神经可激活三叉神经节通路,引起神经递质(如 CGRP)的逆向释放、血管扩张和脑血流的增加。CGRP 作为一种血管扩张剂,在三叉神经节中含量高,可能介导了 TNS 血管扩张效应。CGRP 在神经节中产生,然后输送到脑血管周围的神经末梢,促进血管扩张,进而增加脑血流量。TNS 以刺激强度依赖性方式增加脑内 CGRP 的浓度,从而产生可控的脑

血管舒张。该作用效果具有体定独立性，既往研究也表明在蛛网膜下腔出血引发的血管痉挛后，TNS 诱导的脑血管舒张反应仍然存在<sup>[12]</sup>。

(2) 三叉神经副交感神经通路：通过拉伸、压力、温度和电刺激等方式刺激三叉神经分支可激活三叉神经感觉核，并通过网状结构的小钩间纤维经脑干反射进一步激活迷走神经背侧运动核，从而引起脑内副交感神经支配的血管扩张，进而提高血流量<sup>[14]</sup>。

(3) 中枢通路：三叉神经节可直接投射到延髓头端腹外侧区 (rostral ventrolateral medulla, RVLM)，它是与全身血管舒缩控制相关的重要区域。随着三叉神经的刺激，RVLM 中的细胞激活并引起外周血管收缩，随后经肾上腺素能信号通路使平均动脉压增加，最终将血液引导至易缺血器官。RVLM 的激活还通过内在投射方式以一氧化氮依赖性方式诱导脑血流增加，该途径并不依赖于血压、脑耗氧量和代谢需求。因此，基于上述两机制，刺激 RVLM 可在维持甚至升高全身血压的基础上，同时降低脑血管阻力，优先将血液分流至大脑并增加脑灌注。这一途径在某些病理状态下(如蛛网膜下腔出血或创伤性脑损伤)，对预防继发性损伤具有重要作用。综上，TNS 可从多种途径刺激脑血流增加，进而起到促醒的作用。

## 2.TNS 对不同脑区活动的影响

TNS 可通过三叉神经核广泛投射到各个脑区，进而起到调节脑部功能的作用。三叉神经传入信息投射到三叉神经脊束核后，不仅通过三叉丘系到达体感皮层，还可到达同侧孤束核、蓝斑和背侧中缝核。其中，孤束核被认为是介导 TNS 诱导大脑多个区域变化的中继站，如内嗅皮质、边缘系统和海马均可通过此途径受 TNS 调节。海马还接收来自蓝斑的双侧投射，通过去甲肾上腺素能投射调节其功能。因此，孤束核和蓝斑是介导三叉神经传入对边缘系统的神经调节的潜在中继站，而 TNS 可有效增强蓝斑神经元兴奋性，因此可广泛影响多个与觉醒、意识水平密切相关的脑区。三叉神经信号传入还可通过与上行网状激活系统的联系，在控制觉醒/警觉性和注意力方面发挥着特别重要的作用<sup>[15]</sup>。既往研究发现短期 TNS 可影响健康人<sup>[16]</sup>和难治性癫痫患者<sup>[17]</sup>的脑电活动，证实了 TNS 对大脑皮层活动的影响。本团队发现 TNS 能显著激活下丘脑外侧核和三叉神经脊束核的神经元活动，提高大鼠的意识水平和脑电活动<sup>[18]</sup>。本团队还采用

功能磁共振成像探索TNS 对小鼠大脑活动的影响，发现一系列脑区可能受 TNS 调节，从而影响动物的神经功能<sup>[19]</sup>。

### 3.TNS 对神经环路的影响

本团队从经典行为学范式和海马组织病理生理学角度证实了 TNS 可改善创伤性脑损伤(Traumatic brain injury, TBI)小鼠模型认知功能障碍，并逆转其海马组织的病理变化。通过综合利用嗜神经病毒追踪、神经元活性(c-Fos 信号)、RNA scope、Cre-loxp 系统转基因小鼠和化学遗传学方法操控关键核团的特定神经元亚群，验证其在提高 TBI 小鼠模型认知能力中的作用，证实了 TNS 所介导的三叉神经节(Trigeminal ganglion, TG) →下丘脑室旁核(Paraventricular hypothalamic nucleus, PVN) 的促肾上腺激素释放激素神经元 (Corticotropin-releasing hormone, CRH)(CRH+ PVN) →黑质致密部/腹侧被盖区(Substantia nigra pars compacta/Ventral tegmental area, SNc/VTA) 的多巴胺转运体(Dopamine transporter, DAT) 神经元(DAT+ SNc/VTA) →海马体(Hippocampus,HPC) 通路的存在，并证实了该神经环路在 TNS 改善小鼠 TBI 后认知障碍方面起关键作用。采用神经递质探针技术结合光遗传学方法联系由 TNS 介导的投射路径上下游核团，发现 TNS 通过激活该神经环路可增加 TBI 小鼠 HPC 区域神经递质多巴胺的释放，进而改善 TBI 小鼠的认知障碍。最后，通过酶联免疫吸附试验和 Bulk RNA 测序进一步验证神经递质改变的长期效应，综合证明了该环路在 TNS 治疗 TBI 中的重要作用。

### 4.其他

结合既往研究，TNS 除了改善脑灌注和调节多个脑区活动，还可从影响神经递质的表达、炎症水平、细胞凋亡、血脑屏障的完整性等多个方面发挥作用。本团队发现 TNS 可激活三叉神经脊束核和下丘脑外侧神经元食欲素的表达，而食欲素在维持清醒状态中起到关键作用<sup>[18]</sup>。另外，TNS 可从行为学上减轻创伤性脑损伤小鼠的神经功能障碍。TNS 治疗不仅能有效降低 VEGF 的表达水平，还能保护血脑屏障，减轻脑水肿。TNS 还有效降低了 TNF- $\alpha$  和 IL-6 的水平，并下调Caspase-3 信号通路，影响炎症和凋亡。最后，功能磁共振成像也被用来探索 TNS 对大脑活动的影响。本团队发现 TNS 刺激后主嗅球、次级运动区

、前嗅核、前扣带区、海马 CA3 等脑部活动增加，而旁正中小叶、锥体系带、小叶旁、祥状小叶 Crus 2 区、中间网状核、虹膜后过渡区等脑部活动减少<sup>[19]</sup>。

综上所述，基础研究已经表明，TNS 作为临床上常用的无创性神经调控技术，可从脑血流、脑区活动、血脑屏障、蛋白质表达、炎症、凋亡等多个角度发挥作用，为后续进一步解决临床问题打下基础。

## 二、临床研究进展

意识障碍是指人们对自身和环境的感知发生障碍，或人们赖以感受环境的精神活动发生障碍的一种状态，包括觉醒度改变和/或意识内容改变。意识障碍的主要病因包括脑血管疾病、创伤性脑损伤、缺血缺氧性脑病。意识障碍的治疗方法多样，包括针刺、高压氧、经颅磁刺激、迷走神经电刺激和正中神经电刺激等。我们首次提出 TNS 在意识障碍促醒中可发挥作用，采用低频电刺激疗法，将 2 对电极分别贴在双侧眶上孔和眶下孔处(三叉神经 V1、V2 支)，刺激参数为频率 40Hz，脉宽 200us，动作/休息：30 秒/30 秒，电压强度 18-20V，每天刺激 6 小时，连续刺激 6 周。通过回顾性分析比较意识障碍患者采用常规康复手段结合 TNS 治疗组和常规康复治疗组，治疗 4 周前后的格拉斯哥昏迷评分(TheGlasgow Coma Scale, GCS)，发现两组治疗后 GCS 评分均有显著增加，且 TNS 治疗组的意识改善程度明显优于对照组。这结果提示了三叉神经电刺激可用于改善意识障碍患者的意识水平<sup>[21]</sup>。既往研究也显示，对意识障碍患者使用 TNS，治疗前后的功能和结构磁共振结果提示各脑功能活动度中心值明显改善，表明 TNS 对意识障碍患者的脑区可能存在激活作用<sup>[20]</sup>。本团队通过随机对照研究比较慢性意识障碍患者采用常规康复训练结合 TNS 治疗和常规康复治疗对意识状态的改善情况，发现常规康复训练+TNS 治疗组在治疗 1 个月后及 3 个月随访期内 GCS 评分和修订版昏迷恢复量表(Coma Recovery Scale-Revised, CRS-R)评分均显著增加，促醒效果优于常规康复治疗组。亚组分析发现由脑外伤及脑卒中所致的慢性意识障碍患者在常规康复训练联合 TNS 治疗中获益优于缺血缺氧性脑病患者。同时通过正电子发射计算机断层成像(18-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography, FDG-PET)发现 TNS 可以提高慢性意识障碍患者的右侧海马旁回、右侧楔前叶及双侧中扣带回的代谢水平，

右侧海马旁回的代谢水平随着意识评分的增加而增加。此项研究证实了TNS 对慢性意识障碍患者的临床疗效和脑代谢水平的改善。

### 三、小结与展望

综上所述，TNS的作用机制是多样的，包括脑灌注、脑区活动以及神经递质的变化等。TNS 治疗所采用的参数包括刺激位置、振幅、持续时间、模式和频率等也存在差异，如何在临床治疗过程中选择个性化参数是进一步研究的方向。

### 参考文献

- [1]Zayan K, Felix E, Galor A. Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation for Facial Pain. *Progress in neurological surgery* 2020; 35:35-44.
- [2]Schoenen J, Coppola G. Efficacy and mode of action of external trigeminal neurostimulation in migraine. *Expert review of neurotherapeutics* 2018; 18:545-555.
- [3]Cook I, Schrader L, Degiorgio C, Miller P, Maremont E, Leuchter A. Trigeminal nerve stimulation in major depressive disorder: acute outcomes in an open pilot study. *Epilepsy & behavior : E&B* 2013; 28:221-226.
- [4]Shiozawa P, Duailibi M, da Silva M, Cordeiro Q. Trigeminal nerve stimulation (TNS) protocol for treating major depression: an open-label proof-of-concept trial. *Epilepsy & behavior : E&B* 2014; 39:6-9.
- [5]McGough J, Sturm A, Cowen J, Tung K, Salgari G, Leuchter A, et al. Double-Blind, Sham-Controlled, Pilot Study of Trigeminal Nerve Stimulation for Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 2019; 58:403-411.e403.
- [6]Rubia K. Editorial: Precision Medicine in Neurotherapeutics for Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 2021; 60:813-815.
- [7]Gil-López F, Boget T, Manzanares I, Donaire A, Conde-Blanco E, Baillés E, et al. External trigeminal nerve stimulation for drug resistant epilepsy: A randomized controlled trial. *Brain stimulation* 2020; 13:1245-1253.
- [8]Mercante B, Nuvoli S, Sotgiu M, Manca A, Todesco S, Melis F, et al. SPECT imaging of cerebral blood flow changes induced by acute trigeminal nerve

stimulation in drug-resistant epilepsy. A pilot study. *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology* 2021; 132:1274-1282.

[9]O'leary R, Nichol A. Pathophysiology of severe traumatic brain injury. *Journal of neurosurgical sciences* 2018; 62:542-548.

[10]Terrier L, Hadjikhani N, Velut S, Magnain C, Amelot A, Bernard F, et al. The trigeminal system: The meningovascular complex- A review. *Journal of anatomy* 2021; 239:1-11.

[11]Li C, Chiluwal A, Afridi A, Chaung W, Powell K, Yang W, et al. Trigeminal Nerve Stimulation: A Novel Method of Resuscitation for Hemorrhagic Shock. *Critical care medicine* 2019; 47:e478-e484.

[12]Li C, White T, Shah K, Chaung W, Powell K, Wang P, et al. Percutaneous Trigeminal Nerve Stimulation Induces Cerebral Vasodilation in a Dose-Dependent Manner. *Neurosurgery* 2021; 88:E529-E536.

[13]White T, Powell K, Shah K, Woo H, Narayan R, Li C. Trigeminal Nerve Control of Cerebral Blood Flow: A Brief Review. *Frontiers in neuroscience* 2021; 15:649910.

[14]Sahu A, Koht A. Unusual Manifestations of the Trigemino-cardiac Reflex During Awake Craniotomy: A Case Report and Review of the Literature. *A&A practice* 2021; 15:e01508.

[15]De Cicco V, Tramonti Fantozzi M, Cataldo E, Barresi M, Bruschini L, Faraguna U, Manzoni D. Trigeminal, Visceral and Vestibular Inputs May Improve Cognitive Functions by Acting through the Locus Coeruleus and the Ascending Reticular Activating System: A New Hypothesis. *Frontiers in neuroanatomy* 2017; 11:130.

[16]Ginatempo F, De Carli F, Todesco S, Mercante B, Sechi G, Deriu F. Effects of acute trigeminal nerve stimulation on rest EEG activity in healthy adults. *Experimental brain research* 2018; 236:2839-2845.

[17]Ginatempo F, Fois C, De Carli F, Todesco S, Mercante B, Sechi G, Deriu F. Effect of short-term transcutaneous trigeminal nerve stimulation on EEG activity in drug-resistant epilepsy. *Journal of the neurological sciences* 2019; 400:90-96.

[18]Zheng Y, Wu S, Yang Q, Xu Z, Zhang S, Fan S, et al. Trigeminal nerve electrical stimulation: An effective arousal treatment for loss of consciousness. *Brain research bulletin* 2021; 169:81-93.



[19]Yang Q, Zhang S, Xu Z, Liu L, Fan S, Wu S, Ma C. The Effectiveness of Trigeminal Nerve Stimulation on Traumatic Brain Injury. *Neuromodulation : journal of the International Neuromodulation Society* 2022; undefined: undefined.

[20]Fan S, Wu X, Xie M, Li X, Liu C, Su Y, et al. Trigeminal nerve stimulation successfully awakened an unconscious patient. *Brain stimulation* 2019; 12:361-363.

[21]杨仟,翟羽佳,范胜诺,等. 三叉神经电刺激对获得性脑损伤继发性昏迷的促醒作用 :一项回顾性病例对照研究[J]. *岭南急诊医学杂志*,2021,26(1):26-28.

## 上肢康复机器人在脑卒中康复应用进展

潘钰

北京清华长庚医院

### 一、引言

我国每年有超过250万例新发的脑卒中患者，每年给中国造成的经济负担高达400亿元，发病率逐年上升并呈年轻化趋势。据世界卫生组织报道，超过60%的脑卒中患者进入慢性期后仍然存在上肢和手功能障碍，不能独立生活，给家庭和社会造成沉重的负担<sup>[1]</sup>。研究显示，只有15%脑卒中患者手功能可恢复至原功能50%以上，不足3%患者手功能可以恢复到原功能70%以上。上肢和手功能障碍是脑卒中康复的重点和难点。目前治疗师徒手训练、功能性电刺激、感觉刺激等是脑卒中后上肢和手功能康复临床应用最广泛的治疗方法，但临床观察显示这些治疗方法存在耗费人力、过程枯燥、参与性低等缺点，且康复效果不理想。

近年来，随着临床医学、生物学工程、计算机科学等学科的发展，出现了机器人辅助训练、脑机接口、重复经颅磁刺激、经颅直流电刺激、镜像疗法等新的治疗方法，其中上肢康复机器人是近年来的研究热点。上肢康复机器人通过集中、重复的强化训练，提高中枢神经系统功能的重塑，达到运动功能恢复的目的，具有精确化、自动化、智能化、可重复化等优点，能有效减轻治疗师负担。目前具有代表性的上肢康复机器人有MIT-Manus、Bi-Manus Track、Mirror-Image Movement Enabler (MIME)、hand of hope等，按机器人结构和操作方式可分为末端执行器式和外骨骼式两种常见类型。末端执行器式是由患者上肢远端操作机器人的末端执行器进行运动，能够完成腕、肘、肩关节多个关节活动，且操作简便，缺点是动作模式固定，且通常缺少精细运动训练，典型代表为Bi-Manus Track；外骨骼式机器人通过模拟人体的关节轴，可以针对特定手部精细动作进行训练，但造价相对昂贵，典型代表为hand of hope。随着技术的发展，目前已经出现多种针对不同部位的上肢康复机器人，如肩肘部康复机器

人、腕部康复机器人、手部康复机器人等，也有结合不同技术上肢康复机器人，如结合神经肌肉电刺激技术、虚拟现实（Virtual Reality, VR）技术、脑机接口技术(Brain-Computer Interaction, BCI)等。

## 二、基础研究进展

临床工作中，上肢康复机器人已越来越多地应用于脑卒中患者的功能康复，而其潜在的作用机制仍尚未被深入了解。目前，已有一些研究采用表面肌电、功能磁共振、脑电图、功能性近红外光谱成像等技术发现，上肢康复机器人可以通过促进中枢神经系统的重塑，改善上肢肌肉张力的控制协调功能，提高脑卒中患者的运动控制能力。朱琳等人采用表面肌电图观察机器人辅助训练前后脑卒中上肢屈肌痉挛的患者屈肘和伸肘时肌肉收缩情况，结果发现机器人辅助训练可以有效降低拮抗剂在主动肌收缩过程中占比的大小，维持上肢屈伸肌群肌张力协调平衡<sup>[2]</sup>。也有研究利用核磁影像发现上肢康复机器人可以促进脑卒中患者大脑功能网络拓扑结构的重组<sup>[3]</sup>，增强本体感觉和运动相关皮质与锥体外系之间的协调性，从而改善脑卒中患者的上肢运动功能<sup>[4]</sup>。Chen等人采用脑电图和功能磁共振成像了解BCI诱导的神经可塑性变化，结果发现BCI可以使双侧大脑半球间的相互作用发生变化，包括提高对侧大脑顶叶和颞叶的兴奋性，降低同侧大脑半球感觉运动区的兴奋性，重新平衡双侧大脑半球的兴奋性<sup>[5]</sup>。

## 三、临床研究进展

### 1. 上肢运动功能

目前，已有大量临床随机对照试验证实上肢康复机器人可以提高各期脑卒中患者上肢运动功能和肌力。对于亚急性期和慢性期的卒中后患者，与常规治疗相比，上肢康复机器人能更大程度地改善肩肘协调，并减少躯干代偿性运动<sup>[6]</sup>。Franceschini等随机对照随访试验也证明上肢康复机器人可以提高亚急性脑卒中患者的上肢运动功能，并在6个月随访时发现长期疗效<sup>[7]</sup>。相比上肢近端康复机器人，上肢远端康复机器人对脑卒中患者上肢功能和远端肌力有更好的效果<sup>[8]</sup>。有研究认为初始上肢运动功能严重、手部痉挛和伴有失语症可能是影响BCI对卒中患者上肢远端功能训练效果不足的独立危险因素<sup>[9]</sup>。Lin等<sup>[10]</sup>研究了基于动作态脑电信号的深度学习模型预测脑卒中患者BCI训练的康复预后，结果显

示Fp2/Fpz-AF8、Fp2/F4/F8-P3、P1/PO7-PO5和AF3-AF4脑区的功能连接可能与BCI训练康复效果有关。

## 2. 肌张力

上肢康复机器人对脑卒中后患者肌张力的影响尚有争议。部分研究结果显示，上肢康复机器人较常规治疗能更有效地降低脑卒中患者上肢肌肉异常增高的肌张力，且缓解肌张力的效果可以维持至少6个月<sup>[11]</sup>，但也有研究认为上肢康复机器人训练会引起上肢肌张力增高<sup>[12]</sup>。既往研究将上肢康复机器人与肉毒毒素注射结合取得了较好的疗效。J.W.Hung等将肉毒毒素注射与双侧机器人辅助联合治疗慢性脑卒中患者上肢痉挛，发现患者的运动功能、肌张力、活动与参与能力较训练前均有显著改善，肉毒毒素注射和任务导向性训练联合治疗后患者的上肢运动质量更好<sup>[13]</sup>。但也有研究认为上肢康复机器人结合肉毒毒素注射和常规治疗结合肉毒毒素注射在缓解慢性脑卒中患者上肢痉挛效果方面没有差异，康复机器人组上肢肌力提高更加明显<sup>[14]</sup>。结果的差异性可能与研究采用的康复机器人不同、运动模式不同有关。

## 3. 日常生活活动能力

单独进行上肢康复机器人无法明显改善脑卒中患者日常生活能力<sup>[12, 15]</sup>，而部分研究发现上肢康复机器人联合其他方法尤其是强制性运动疗法可以提高脑卒中患者的日常生活能力<sup>[16-18]</sup>。Yuji等的临床试验显示，外骨骼上肢机器人联合作业疗法可以改善急性脑卒中患者的上肢运动功能和日常生活活动能力，尤其是穿上衣能力<sup>[17]</sup>。一项回顾性研究认为手部灵巧性更高、运动功能障碍更轻的脑卒中患者在上肢康复机器人训练中获得日常生活能力改善的可能性更高<sup>[19]</sup>。

## 4. 上肢康复机器人与常规训练比较

目前缺乏高质量研究证明上肢康复机器人比治疗师为主导的常规训练更有效。由于不同研究所采用的上肢康复机器人不同，所耗费的人力和资源不同以及训练强度、频率、方式不同等原因，对于上肢康复机器人训练效果与强度匹配的常规训练效果的比较，各研究结果和临床指导意见目前尚未达成共识。有研究显示上肢康复机器人在改善亚急性期脑卒中患者的功能和残疾方面具有不低于常规治疗的效果，可以作为在医院或出院后直接在家进行最低限度治疗师

监督的第一步训练，以帮助增加脑卒中患者手部治疗的训练强度<sup>[20-23]</sup>。而一项使用MIT-Manus康复机器人的多中心随机对照试验则认为，对于中度或重度上肢功能受限的患者，训练3个月后上肢康复机器人与常规护理相比没有显著改善脑卒中患者的上肢运动功能，上肢康复机器人训练不符合经济效益<sup>[24]</sup>。Lee HC等的临床随机对照试验采用上肢康复机器人辅助任务导向性训练，结果显示上肢康复机器人辅助任务导向性训练可以提高亚急性期和慢性期脑卒中患者的上肢运动功能、指总伸肌的收缩效能和日常生活活动能力<sup>[25]</sup>。一项临床随机对照试验显示与常规训练相比，接受上肢机器人康复的患者上肢近端运动协调表现出更大的提高，两种训练方法都没有改善患者上肢远端的控制<sup>[26]</sup>。

#### 5. 上肢机器人辅助双侧训练

上肢康复机器人也应用于双侧训练的辅助，在双侧训练中，机器人装置通过主动移动未受影响的上肢来辅助受影响肢体的移动。两种著名的机器人辅助上肢双侧训练设备是Bi-Manu Track (BMT) 和Mirror-Image Movement Enabler (MIME)。Bi-Manu Track旨在训练肘部和手腕的运动，而MIME专注于肩部和肘部，两者均可促进脑卒中后运动功能的恢复<sup>[27]</sup>。手部康复机器人辅助双侧训练还需要更多的临床证据。研究发现上肢机器人辅助双侧训练在激活同侧初级运动皮质和辅助运动区方面可能优于单侧训练，因此上肢机器人辅助双侧训练可以更好地重新平衡由脑卒中引起的异常的跨大脑半球抑制<sup>[28]</sup>。但这种神经生理的优势并没有体现在上肢运动功能上，一项meta分析结果表明，上肢康复机器人辅助双侧训练在上肢运动功能的训练效果不如上肢康复机器人辅助单侧训练<sup>[29]</sup>。

#### 6. 手部康复机器人

手部康复机器人主要用于协助患者进行手部屈伸、对指等功能训练。近年来，越来越多手部康复机器人被开发并测试研究，也有一些设备已经投入市场。手部康复机器人按照机器材料可大致分为外骨骼机械手和软体手。*Hand of Hope* 是一种联合表面肌电驱动外骨骼设备的手部康复机器人，该机器人可抵抗一定的痉挛帮助手部肌张力较高的患者完成康复训练。*Sinfonia* 是一款来自意大利的软体手康复机器人，相比外骨骼机械手，软体手的重量更轻，使其在训练过程中更容易离开桌面操作。有研究证明，手部康复机器人可以显著改善卒

中患者手部活动范围及灵活性<sup>[30]</sup>。脑机接口技术在脑卒中患者的手功能康复方面也取得了一些初步进展。脑机接口联合手部康复机器人技术不依赖于大脑、外周神经与肌肉组成的正常输出通路，而是通过脑电设备通过提取患者运动想象时的运动意图直接与手部康复机器人建立直接的通路系统。一些研究表明脑-机接口可以提高运动想象的能力，而运动想象能力的提高与运动功能恢复有关，运动想象任务的作用不仅在于触发脑电变化驱动外骨骼，还在于辅助运动功能的恢复<sup>[31]</sup>。

### 7. 上肢康复机器人与其他康复技术联合治疗

有研究将机上肢康复机器人与其他治疗方法相结合，取得了不同的治疗效果。上肢康复机器人与神经肌肉电刺激结合可以改善亚急性期和慢性期脑卒中患者的上肢运动功能<sup>[15, 32]</sup>，Straudi等针对亚急性期脑卒中患者的临床随机对照试验表明，上肢康复机器人与功能电刺激结合并不比与剂量匹配的常规训练更有效<sup>[33]</sup>。目前的大部分研究认为中枢神经调控技术并没有加强上肢康复机器人训练疗效的作用。Kim等将上肢康复机器人联合低频重复经颅磁刺激(repetitive Transcranial Magnetic Stimulation, rTMS)用于右半球脑卒中后偏侧忽略的治疗，结果显示上肢康复机器人和rTMS联合治疗偏侧忽略的疗效没有明显优于单独常规治疗和单独rTMS治疗<sup>[34]</sup>。Comino-Suarez等的系统综述显示经颅直流电刺激联合上肢康复机器人不能改善脑卒中后上肢功能、力量、痉挛、功能独立性或运动速度，经颅直流电刺激的介入时机和参数设置、脑卒中损伤的程度与类型可能是影响经颅直流电刺激联合上肢康复机器人疗效的关键因素<sup>[35]</sup>。Patel等的临床随机对照试验使用虚拟现实上肢康复机器人对急性期脑卒中患者接受进行的额外8小时的强化训练可以更加显著提高上肢运动功能和腕部的主动关节活动度，并且这种显著性持续至治疗后6个月<sup>[36]</sup>。也有研究显示上肢康复机器人联合强制性运动疗法可以通过减少运动任务过程中动作代偿，从而改善运动控制、提高运动功能和运动质量，使患者在工具性日常生活中获得更大的独立性<sup>[27]</sup>。

### 三、小结与展望

目前已经有大量研究证明上肢康复机器人可以提高脑卒中上肢运动功能，改善上肢协调功能，上肢康复机器人训练可以作为临床治疗中的辅助治疗的一部分，减轻治疗师工作负担，帮助患者达到治疗强度。上肢康复机器人对脑卒

中患者神经功能重塑潜在的作用机制仍尚未被充分了解，但大量研究证明上肢康复机器人可以重新改善脑卒中后双侧大脑半球间的平衡和功能连接，促进患侧大脑半球的神经重塑及神经通路的激活。但由于目前相关临床试验样本量普遍较少，各研究所采用的康复机器人、治疗方案和患者情况都有所不同，所以康复机器人训练有效介入时机、治疗频率和治疗强度仍无统一标准，各研究得出的结论也不尽相同，例如上肢康复机器人用于脑卒中患者的治疗效果虽然已基本达成共识，目前仍缺乏高质量证据证明上肢康复机器人与剂量匹配的常规训练相比治疗效果的优越性。上肢康复机器人与其它不同的治疗方法结合的治疗效果不同，目前认为上肢康复机器人结合强制性运动疗法、虚拟现实、任务导向性训练可以产生更好的治疗效果，而上肢机器人结合rTMS、tDCS等中枢神经调控技术似乎并不优于单独使用上肢康复机器人的治疗效果。未来应采用高质量临床研究，进一步明确不同类型上肢康复机器人对不同阶段脑卒中患者的治疗方案，并针对神经系统重塑机制进行更加深入的探索。

## 参考文献

- [1] CHIEN W T, CHONG Y Y, TSE M K, et al. Robot-assisted therapy for upper-limb rehabilitation in subacute stroke patients: A systematic review and meta-analysis [J]. *Brain and Behavior*, 2020, 10(8): e01742.
- [2] 朱琳, 席艳玲, 黄海霞, 等. 机器人辅助训练对脑卒中患者上肢屈肌痉挛的疗效观察及表面肌电图分析 [J] *中国康复医学杂志*. 2020, 35(08): 954-8.
- [3] BRESSI F, BRAVI M, CAMPAGNOLA B, et al. Robotic treatment of the upper limb in chronic stroke and cerebral neuroplasticity: a systematic review [J]. *J Biol Regul Homeost Agents*, 2020, 34(5 Suppl. 3): 11-Medicine.
- [4] WU Q, YUE Z, GE Y, et al. Brain Functional Networks Study of Subacute Stroke Patients With Upper Limb Dysfunction After Comprehensive Rehabilitation Including BCI Training [J]. *Front Neurol*, 2020, 10.
- [5] CHEN C, YUAN K, WANG X, et al. Neural Correlates of Motor Recovery after Robot-Assisted Training in Chronic Stroke: A Multimodal Neuroimaging Study [J]. *Neural Plast*, 2021, 2021: 8866613.
- [6] CARPINELLA I, LENCIONI T, BOWMAN T, et al. Effects of robot therapy on

upper body kinematics and arm function in persons post stroke: a pilot randomized controlled trial [J]. *J Neuroeng Rehabil*, 2020, 17(1): 10.

[7] FRANCESCHINI M, MAZZOLENI S, GOFFREDO M, et al. Upper limb robot-assisted rehabilitation versus physical therapy on subacute stroke patients: A follow-up study [J]. *J Bodywork Movement Ther*, 2020, 24(1): 194-8.

[8] HSIEH Y-W, LIN K-C, WU C-Y, et al. Comparison of proximal versus distal upper-limb robotic rehabilitation on motor performance after stroke: a cluster controlled trial [J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 2091.

[9] WU Q, GE Y, MA D, et al. Analysis of Prognostic Risk Factors Determining Poor Functional Recovery After Comprehensive Rehabilitation Including Motor-Imagery Brain-Computer Interface Training in Stroke Patients: A Prospective Study [J]. *Front Neurol*, 2021, 12.

[10] LIN P J, JIA T, LI C, et al. CNN-Based Prognosis of BCI Rehabilitation Using EEG From First Session BCI Training [J]. *IEEE Trans Neural Syst Rehab Eng*, 2021, 29: 1936-43.

[11] QIAN Q, NAM C, GUO Z, et al. Distal versus proximal - an investigation on different supportive strategies by robots for upper limb rehabilitation after stroke: a randomized controlled trial [J]. *J Neuroeng Rehabil*, 2019, 16(1): 64.

[12] VEERBEEK J M, LANGBROEK-AMERSFOORT A C, VAN WEGEN E E H, et al. Effects of Robot-Assisted Therapy for the Upper Limb After Stroke: A Systematic Review and Meta-analysis [J]. *Neurorehab Neural Repair*, 2016, 31(2): 107-21.

[13] HUNG J W, WU C Y, CHANG K C, et al. Comparative hybrid effects of combining botulinum toxin A injection with bilateral robot-assisted, mirror or task-oriented therapy for upper extremity spasticity in patients with chronic stroke [J]. *Ann Phys Rehabil Med*, 2018, 61: e71.

[14] GANDOLFI M, VALÈ N, DIMITROVA E K, et al. Effectiveness of Robot-Assisted Upper Limb Training on Spasticity, Function and Muscle Activity in Chronic Stroke Patients Treated With Botulinum Toxin: A Randomized Single-Blinded Controlled Trial [J]. *Front Neurol*, 2019, 10.

[15] CHEN Y-W, CHIANG W-C, CHANG C-L, et al. Comparative effects of EMG-driven robot-assisted therapy versus task-oriented training on motor and daily function in patients with stroke: a randomized cross-over trial [J]. *J Neuroeng Rehabil*,



2022, 19(1): 6.

[16]HUNG C-S, LIN K-C, CHANG W-Y, et al. Unilateral vs Bilateral Hybrid Approaches for Upper Limb Rehabilitation in Chronic Stroke: A Randomized Controlled Trial [J]. Arch Phys Med Rehabil, 2019, 100(12): 2225-32.

[17]IWAMOTO Y, IMURA T, SUZUKAWA T, et al. Combination of Exoskeletal Upper Limb Robot and Occupational Therapy Improve Activities of Daily Living Function in Acute Stroke Patients [J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2019, 28(7): 2018-25.

[18]YOON D, LEE S, CHO S-H, et al. A RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL ON THE EFFECTS OF OCCUPATIONAL THERAPY INTERVENTIONS USING PATIENT-CENTERED ROBOT-ASSISTED REHABILITATION FOR FUNCTIONAL IMPROVEMENT IN SUBACUTE STROKE PATIENTS [J]. J Mech Med Biol, 2021, 21(09): 2140040.

[19]FRANCESCHINI M, GOFFREDO M, POURNAJAF S, et al. Predictors of activities of daily living outcomes after upper limb robot-assisted therapy in subacute stroke patients [J]. PLoS One, 2018, 13(2): e0193235.

[20]CHIEN W-T, CHONG Y-Y, TSE M-K, et al. Robot-assisted therapy for upper-limb rehabilitation in subacute stroke patients: A systematic review and meta-analysis [J]. Brain and Behavior, 2020, 10(8): e01742.

[21]RANZANI R, LAMBERCY O, METZGER J-C, et al. Neurocognitive robot-assisted rehabilitation of hand function: a randomized control trial on motor recovery in subacute stroke [J]. J Neuroeng Rehabil, 2020, 17(1): 115.

[22]CHEN Z, WANG C, FAN W, et al. Robot-Assisted Arm Training versus Therapist-Mediated Training after Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis [J]. J Healthc Eng, 2020, 2020: 8810867.

[23]XU Q, LI C, PAN Y, et al. Impact of smart force feedback rehabilitation robot training on upper limb motor function in the subacute stage of stroke [J]. NeuroRehabilitation, 2020, 47: 209-15.

[24]RODGERS H, BOSOMWORTH H, KREBS H I, et al. Robot assisted training for the upper limb after stroke (RATULS): a multicentre randomised controlled trial [J]. The Lancet, 2019, 394(10192): 51-62.

[25]LEE H-C, KUO F-L, LIN Y-N, et al. Effects of Robot-Assisted Rehabilitation on Hand Function of People With Stroke: A Randomized, Crossover-Controlled,

- Assessor-Blinded Study [J]. *The American Journal of Occupational Therapy*, 2020, 75(1): 7501205020p1-p11.
- [26]LENCIONI T, FORNIA L, BOWMAN T, et al. A randomized controlled trial on the effects induced by robot-assisted and usual-care rehabilitation on upper limb muscle synergies in post-stroke subjects [J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 5323.
- [27]HSIEH Y-W, LIING R-J, LIN K-C, et al. Sequencing bilateral robot-assisted arm therapy and constraint-induced therapy improves reach to press and trunk kinematics in patients with stroke [J]. *J Neuroeng Rehabil*, 2016, 13(1): 31.
- [28]YANG C-L, LIN K-C, CHEN H-C, et al. Pilot Comparative Study of Unilateral and Bilateral Robot-Assisted Training on Upper-Extremity Performance in Patients With Stroke [J]. *The American Journal of Occupational Therapy*, 2012, 66(2): 198-206.
- [29]WU J, CHENG H, ZHANG J, et al. Robot-Assisted Therapy for Upper Extremity Motor Impairment After Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis [J]. *Phys Ther*, 2021, 101(4): pzab010.
- [30]TSOUIPIKOVA D, STOYKOV N S, CORRIGAN M, et al. Virtual Immersion for Post-Stroke Hand Rehabilitation Therapy [J]. *Ann Biomed Eng*, 2015, 43(2): 467-77.
- [31]HATEM S M, SAUSSEZ G, DELLA FAILLE M, et al. Rehabilitation of Motor Function after Stroke: A Multiple Systematic Review Focused on Techniques to Stimulate Upper Extremity Recovery [J]. *Front Hum Neurosci*, 2016, 10.
- [32]CREMA A, FURFARO I, RASCHELLÀ F, et al. Reactive Exercises with Interactive Objects: Interim Analysis of a Randomized Trial on Task-Driven NMES Grasp Rehabilitation for Subacute and Early Chronic Stroke Patients [J/OL] 2021, 21(20):10.3390/s21206739
- [33]STRAUDI S, BARONI A, MELE S, et al. Effects of a Robot-Assisted Arm Training Plus Hand Functional Electrical Stimulation on Recovery After Stroke: A Randomized Clinical Trial [J]. *Arch Phys Med Rehabil*, 2020, 101(2): 309-16.
- [34]KIM S B, LEE K W, LEE J H, et al. Effect of Combined Therapy of Robot and Low-Frequency Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation on Hemispatial Neglect in Stroke Patients [J]. *Ann Rehabil Med*, 2018, 42(6): 788-97.
- [35]COMINO-SUÁREZ N, MORENO J C, GÓMEZ-SORIANO J, et al. Transcranial direct current stimulation combined with robotic therapy for upper and lower limb

function after stroke: a systematic review and meta-analysis of randomized control trials [J]. *J Neuroeng Rehabil*, 2021, 18(1): 148.

[36]PATEL J, FLUET G, QIU Q, et al. Intensive virtual reality and robotic based upper limb training compared to usual care, and associated cortical reorganization, in the acute and early sub-acute periods post-stroke: a feasibility study [J]. *J Neuroeng Rehabil*, 2019, 16(1): 92.

## 帕金森病所致吞咽障碍的康复治疗研究进展

邵伟波

南京中医药大学第二附属医院

帕金森病(Parkinson's disease, PD)是世界第二大常见神经退行性疾病,全球约有610万人患病<sup>[1,2]</sup>, 吞咽障碍是帕金森病临床关注的主要问题。根据疾病分期、病程和评估方法的不同, 其患病率在11%到87%之间<sup>[3]</sup>。PD可影响到吞咽的每个阶段, 因其早期症状隐匿, 识别率低, 极易导致吸入性肺炎和营养不良等并发症, 影响患者生活质量, 而吸入性肺炎也是导致PD患者死亡率增加的主要原因, 康复治疗的介入可有效减轻减少吞咽困难带来的不良影响。基于此, 本文将对PD所致吞咽困难的康复治疗研究进行综述, 从基础与临床研究进展两方面进行阐述, 以期为后续相关研究提供参考。

### 一、基础研究进展

PD发生发展过程中神经肌肉的多种病理性变化, 可导致吞咽调控的各个层面机能受损, 最终发生吞咽障碍<sup>[4]</sup>。目前认为, 多种因素通过协同作用导致多巴胺(dopamine, DA)能神经元的减少是PD发生的主要机制<sup>[5]</sup>, 这些因素主要包括: 内质网异常蛋白折叠、线粒体功能障碍、神经炎性反应和微生物群-肠-脑轴的改变, 同时还包括一些相关基因的改变<sup>[7-8]</sup>, 与脑葡萄糖的代谢也具有相关性<sup>[6]</sup>。但PD伴吞咽障碍的机制尚不清楚, 有可能与吞咽中枢和外周神经肌肉受累的多巴胺能和非多巴胺能机制受损有关。

对于PD患者来说, 其吞咽皮层激活程度相对于正常人来说整体较弱, 当患者存在吞咽障碍时该情况更明显。当患者伴随有吞咽障碍时, 其中枢激活高峰不会向运动区及前区外侧、顶叶侧下进行转移, 充分表明延髓及其他高级中枢调节功能不能正常运行是导致PD患者发生吞咽障碍的一个主要原因<sup>[9-10]</sup>。科学界通过注射1-甲基-4-苯基-1, 2, 3, 6-四氢吡啶诱导PD的发生, 在PD的非人灵长类动物和PD患者的细胞外记录中显示GPi神经元的平均放电增加, 表明PD可能是由于基底神经节输出过多引起<sup>[11]</sup>, 患有吞咽障碍的PD患者其中枢胆碱能活

性会有所降低,对于该类病人来说,受中脑黑质多巴胺的作用,会导致神经元丢失及路易小体的形成<sup>[12]</sup>。Park等人围绕与吞咽有关的外周神经-肌肉展开随机对照试验时了解到:局部神经肌肉电刺激与常规吞咽相比,当 $\alpha$ 突触核蛋白沉积存在PD病人咽喉肌相关神经轴突内与神经肌肉接头位置时,这时其咽、喉感觉神经都会伴随有该蛋白物质的沉积,从而导致吞咽障碍问题更加明显<sup>[13]</sup>。

康复治疗在帕金森病伴吞咽障碍患者治疗中的作用机制尚不清楚。有研究提出,脑的可塑性可能是帕金森病患者康复训练有效的神经基础。Hirsch等通过144名患有不同疾病严重程度(Hoehn和Yahr阶段1至3期)的PD成人,采用随机对照试验和准实验设计来研究认知和身体活动对PD大脑结构或功能的影响,发现运动诱导后的脑源性神经营养因子(BDNF)血清水平的增加<sup>[14]</sup>,Monteiro-Junior等也提出了康复训练改善PD伴吞咽障碍的机制可能与减少氧化应激,刺激神经递质和神经营养因子释放,从而延缓神经细胞变形过程有关的假设<sup>[15]</sup>。

## 二、临床研究进展

《2021年帕金森病吞咽困难的治疗多国专家共识》中提出,对于PD患者,由于疾病的进展性,吞咽治疗的目的是尽可能长时间地维持吞咽功能<sup>[16]</sup>,在不出现肺部并发症的前提下,提供足够的营养和水分。吞咽治疗主要依赖于代偿性和康复性的策略。代偿性策略的是通过改变食物及进食方式等,使饮食更安全、更容易,而不实际改变吞咽的生理机能<sup>[17]</sup>。康复方法的目的是通过改变吞咽生理机能和能力来改善吞咽功能<sup>[18]</sup>。目前研究主要包括:药物治疗、吞咽功能康复技术干预、中医中药的应用以及手术治疗几方面。

1、药物治疗。左旋多巴和多巴胺替代疗法是PD的金标准治疗方法。已知多巴胺能药物可以改善PD患者的运动功能,然而,其对吞咽功能的影响仍存在争议。根据文献检索表明,早期采用多巴胺递质替代治疗对于轻度吞咽障碍或无自觉吞咽障碍症状的PD患者,可以有效改善吞咽功能,在PD关闭状态下,对左旋多巴的敏感程度似乎与吞咽困难的严重程度有关<sup>[19]</sup>。

2.吞咽功能康复技术干预。常规的吞咽治疗包括多种干预措施,如饮食管理策略、吞咽运动训练(吞咽动作、动作强化练习、感觉刺激等)、神经刺激技术以及吞咽相关病理生理学医疗手段干预等,临床使用相对较为广泛,但相比

脑血管病所致吞咽的康复治疗，研究的深入性和系统性，包括循证性，仍存在不足。

2.1 饮食管理策略。饮食管理策略主要从食物性状的调整、进食姿势及方式的改变等，然而，对吞咽困难相关并发症并未产生长期有效的影响<sup>[17]</sup>。Logemann等通过对711例诊断为帕金森伴吞咽障碍的患者进食不同稠度液体的随机观察，得出吞咽浓稠的液体虽然可降低PD患者的误吸风险，但是，吞咽浓稠的液体是相对困难的，容易使吞咽肌群出现疲劳效应<sup>[23]</sup>，导致吞咽时间延长，非常浓稠的液体也可能加重吞咽后的咽部残余，导致脱水等不良情况出现<sup>[24]</sup>，Flynn等人在47家医院以及79家护理机构，随机抽取515名PD伴吞咽困难的老人，在视频透视下观察受试者进食不同稠度液体后肺炎发生情况，观察周期3个月，得出与吞咽常规液体食物相比，液体性状增厚后并不能有效降低肺炎或死亡率的结论<sup>[25]</sup>。

对于吞咽障碍较重且有明显误吸风险或摄食不足的患者,建议尽早采取管饲法以避免出现严重的并发症，短期选择鼻胃管喂养，长期推荐经皮内镜下胃造瘘喂养。另有研究发现，间歇性经口-食管置管注食与常规留置胃管对比的研究，结果发现间歇性经口-食管置管注食组的吞咽功能改善有效率明显提高。

2.2 吞咽运动训练。吞咽运动训练旨在提高吞咽过程中涉及的肌肉的力量、动作速度及协调性。相关研究结论指出,口腔训练治疗和口咽腔器官运动体操能够通过大脑皮质感觉和运动神经调控机制改善咀嚼以及舌的感觉及功能活动,促进与吞咽相关的肌肉感觉和运动协调功能的提高,并且通过神经可塑机制建立神经肌肉新的侧支通路，反复运动也可以避免咽下肌群废用性萎缩，从而改善吞咽功能<sup>[20]</sup>,目前视频辅助吞咽治疗和呼气肌肉强度训练也被认为是改善PD患者吞咽障碍的有效训练手段<sup>[21-22]</sup>。

其它运动方面的康复训练，还包括通过发音和歌唱方式来促进吞咽器官功能的提升。Myung Sun Yeo等人通过团体形式的治疗性歌唱方式诱导训练晚期帕金森患者的吞咽功能，其结果优于常规的音乐治疗组<sup>[27]</sup>；Lee Silverman语音训练对16名PD伴吞咽困难的受试者进行发音治疗，得出发音治疗不仅对发声具有确切的疗效,对PD患者的咽食管吞咽和咳嗽功能以及声音均有影响<sup>[26]</sup>。Stegemoller等对24名PD患者进行治疗性歌唱训练8周，使用肌电图、SWAL-

QOL和帕金森量表做为评价指标,得出歌唱治疗可以增强PD患者与吞咽运动相关肌肉的活动,使其能够更长时间地维持喉复合体高度,更有效地保护气道的结论<sup>[28]</sup>。

此外,呼吸肌训练对吞咽功能、日常生活能力和生活质量也具有不同程度的改善作用,Troche等人对68例报告有PD伴吞咽困难的患者进行了随机对照试验,经过4周的呼吸训练后,VFSS检测到的吞咽功能有显著改善<sup>[29]</sup>。

2.3 神经刺激技术。神经刺激技术包括非侵入性脑刺激(Non-Invasive Brain Stimulation,NIBS)和经皮电刺激(Transcutaneous Electrical Stimulation, TES)。

NIBS基于神经可塑性原理,定义为通过突触发生、重组、网络加强和抑制,改变神经元通路以增加神经功能。最常用的技术是经颅直流电刺激(Transcranial Direct Current Stimulation,tDCS)和重复经颅磁刺激(Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation,rTMS)。Khedr等将33名PD和吞咽困难患者随机分为假经颅磁刺激组和真实经颅磁刺激组,通过观察吞咽困难、舌骨抬高和咽部通过时间的改善程度,得出经颅磁刺激能有效改善PD患者的吞咽功能<sup>[30]</sup>。有研究认为,tDCS对吞咽功能的可塑性具有积极的作用<sup>[31]</sup>,但仍需更多的临床研究以提供充分的循证证据。TES被引入做为吞咽困难治疗的一种辅助手段,低频脉冲电流刺激可以帮助肌肉群产生较为明显的扩张和收缩,改善咽肌协调性,使进食更加容易,同时有效预防咽部肌肉的废用性萎缩,帮助恢复吞咽功能。

2.4 医疗手段干预。吞咽困难的医学方法可用于特定的病理生理损伤,特别是下气道保护不足和食道上括约肌(Upper Esophageal Sphincter,UES)功能障碍。

对于因痉挛和/或UES失弛缓而引起的吞咽困难,可通过高分辨率食道测压进行检测<sup>[32]</sup>,考虑采用肉毒杆菌毒素(Botulinum Toxin,BT)注射的治疗方法。Alfonsi等通过对24例神经源性UES失弛缓患者(PD患者12例),进行单侧BT注射治疗,采用吞咽障碍严重程度量表及纤维内窥镜进行评估,得出BT注射可改善神经源性吞咽困难的结论<sup>[33]</sup>。流行病学表明,约60%的PD患者存在声门功能不全。注射喉成形术是一种旨在增强和调节声带以减少各种疾病引起的声门功能不全的技术,一项回顾研究调查了在声门功能不全的PD患者中,通过注射喉成形术辅助语言和吞咽治疗的疗效,作者总结,在反流症状指数(RSI),声门功能

指数(GFI), 饮食评估工具-10(EAT-10)和内窥镜检查等指标上, 注射喉成形术可以改善声门闭合, 并减少患者报告的吞咽困难症状严重程度<sup>[34]</sup>。

3、中医中药的应用。PD又称为震颤麻痹, 属于中医“震颤”、“颤证”、“振掉”等范畴, 是由于肝肾阴虚、髓海失充以致血不荣筋、筋惕肉瞤的一类疾病。PD的主证是颤证, 而吞咽症状为“从属症状”, 治疗上也应处于从属关系, 以对症处理为主。有医家以经络学说为基础, 认为脏腑失养、经络不通、气滞痰凝等病理因素致使咽喉失养、吞咽功能失司而发为本病<sup>[35]</sup>。目前应用中医疗法改善吞咽功能的研究不胜枚举, 且治疗形式多样, 以针刺、艾灸、中药外敷、刺血疗法、穴位注射等研究居多<sup>[36]</sup>, 但在中医辨证和经络辨识及取穴方面, 尚缺少统一标准和大样本数量的深入研究。

4、手术治疗。脑深部电刺激(Deep brain stimulation,DBS)可以改善PD的非运动症状及运动并发症, 四极电极通常放置在丘脑底核(Subthalamic Nucleus,STN)或苍白球内段(Globus Pallidus internal segment,GPi), DBS治疗是目前PD神经调控治疗的主要手段。但关于DBS对吞咽功能影响的相关研究较少, 且研究结果存在争议。

国外一项研究比较了不同频率电刺激: 低频刺激(60Hz)、标准高频刺激(130Hz), 对STN与STN和黑质联合刺激, 提供了STN-DBS对吞咽困难的治疗具有积极作用的依据<sup>[35]</sup>。TERMSARASAB等<sup>[37]</sup>发现, 低频高压的双侧STN-DBS治疗可能改善轻度吞咽障碍的晚期PD患者的吞咽功能。目前来说, 开展DBS治疗时需充分考虑患者的吞咽状况, 制定合理且具有针对性的个体化治疗方案, 才可能获得理想的疗效。

### 三、小结与展望

在PD治疗过程中, 患者常常首诊或长期就诊于神经内科, 导致部分患者经常忽略吞咽困难这一临床表现。往往到了疾病中晚期或吞咽障碍明显时, 才会就诊于康复医学科, 致使吞咽康复治疗介入延迟和滞后。因此, 呼吁临床医生予以重视, 早期关注和筛查。此外, 由于其发病机制仍未完全明确, 针对其开展的不同治疗方案及措施是否有效仍有较大争议。强调在PD本身疾病诊治的前提和基础上, 以改善吞咽功能、延缓疾病进展为目的, 并遵循早期、长期、个



体化的原则进行治疗和干预。如何根据帕金森的类型及阶段来制定不同的针对性方案，以求疗效最优，是进一步研究的方向。

### 参考文献

- [1]T.Ole-Bjorn,S.Anette,Epidemiology of Parkinson's disease[J]. NeuralTransm, 2019, 124:901 –905.
- [2]M.J.Armstrong,M.S.Okun , Diagnosis and treatment of Parkinson disease[J]. JAMA, 2020,323:548.
- [3]Gong S, Gao Y, Liu J, Li J, Tang X, Ran Q, Tang R, Liao C. The prevalence and associated factors of dysphagia in Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis. Front Neurol. 2022 Oct 6;13:1000527. doi: 10.3389/fneur.2022.1000527. PMID: 36277913; PMCID: PMC9582284.
- [4]Krasko Maryann N.Dysphagia in Parkinson Disease: Part II—Current Treatment Options and Insights from Animal Research[J].Current Physical Medicine and Rehabilitation Reports. Volume 11 , Issue 2 . 2023. PP 188-198.
- [5]GOHKH,ACHARRYYA S,NGS Y.Risk and prognostic factors for pneumonia and chokingamong Parkinson`s disease patients with dysphagia[J].Parkinsonism Relat Disor,2020,29: 30-34.
- [6]Oh JY, An EJ, Lee Y, Kim SM, Cheon M, Kim JY. Association of dysphagia with altered brain glucose metabolism in Parkinson's disease. CNS Neurosci Ther. 2023 Sep;29(9):2498-2507. doi: 10.1111/cns.14214. Epub 2023 Apr 11. PMID: 37041694; PMCID: PMC10401099.
- [7]Youn J, Umemoto G, Oh E, Park J, Jang W, Oh YS, Kim HT, Cho JW, Fujioka S, Tsuboi Y. Cardiac sympathetic denervation could be associated with dysphagia in Parkinson's disease. Front Neurol. 2022 Oct 11;13:1010006. doi: 10.3389/fneur.2022.1010006. PMID: 36303556; PMCID: PMC9592804.
- [8]SARKARA,RAYMICKJ,IMAM S.Neurprotective and therapeutic strategies against Parkinson`s disease:recent perspectives[J].Int J Mol Sci,2020,17(6):E904.
- [9]TAKIZAWAC,GEMMELLE,KENWORTHYJA.Systematic review of the Prevalence of Oropharyngeal Dysphagia in Stroke,Parkinson`s Disease,Alzheimer`s Disease,Head Injury,and pneumonia[J].Dysphagia2019,31(3):434-441.

- [10]PATELK.Optimising medication for Parkinson`s disease patients with dysphagia[J].Br J Community Nurs,2019,20(7):322,324-326.
- [11]KHEDR E M, MOHAMED K O, SOLIMAN R K, et al . The effect of high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation on advancing Parkinson`s disease with dysphagia: Double blind randomized clinical trial[J]. Neurorehabil NeuralRepair,2019,33(6):442-452.
- [12] Kim Ji Hwan. Striatal Dopaminergic Loss and Dysphagia in Parkinson Disease[J].Clinical Nuclear Medicine. Volume 48 , Issue 2 . 2023. PP 143-149.
- [13] Park JS , Oh DH , Hwang NK , et al.Effects of neuromuscularelectrical stimulation in patients with Parkinson` s disease anddysphagia: A randomized, single-blind, placebo-controlled trial[J].Neuro Rehabil,2018,42(4):457-463.
- [14] Hirsch MA, Farley BG. Exercise and neuroplasticity in persons living with Parkinson's disease [J]. Phys Rehabil Med,2019,45(2):215-229.
- [15]Monteiro-Junior RS, Cevada T, Oliveira BR, et al. We need to move more:neurobiological hypotheses of physical exercise as a treatment for Parkinson's disease[J]. Med Hypotheses,2020,85(5):537-541.
- [16]Antonio Schindler,Nicole Pizzorni,etal.Consensus on the treatment of dysphagia in Parkinson`s disease[J].Journal of the Neurological Sciences,2021,430:120008.
- [17]S.K. Smith, H. Roddam, H. Sheldrick, Rehabilitation or compensation: time for a fresh perspective on speech and language therapy for dysphagia and Parkinson`s disease[J].Int.Lang. Commun. Disord. 2022,47:351 –364.
- [18]A. Vose, J. Nonnenmacher, M.L. Singer, M. Gonzalez-Fernandez, Dysphagia management in acute and sub-acute stroke[J].Curr. Phys. Med. Rehabil. Rep.2020, 2:197 –206.
- [19]WARNECKE T, SUTTRUP I, SCHRODER J B, et al. Levodopa responsiveness of dysphagia in advanced Parkinson`s disease and reliability testing of the FEES-Levodopatest[J]. Parkinsonism Relat Disord,2020,28:100-106.
- [20]UMEMOTO G, FURUYA H. Management of dysphagia in patients with Parkinson`s disease and related disorders[J]. Intern Med,2020,59(1):7-14.
- [21] HOWELL R J, WEBSTER H, KISSELA E, et al. Dysphagia in Parkinson`s disease improves with vocal augmentation[J]. Dysphagia,2019,34(6):862-868.

[22]MILES A, JARDINE M, JOHNSTON F, et al. Effect of Lee Silverman Voice Treatment (LSVT LOUD®) on swallowing and cough in Parkinson’s disease: A pilot study[J]. *Neurol Sci*,2017,383:180-187.

[23] J.A. Logemann, G. Gensler, J. Robbins, A.S. Lindblad, D. Brandt, J.A. Hind,S. Kosek, K. Dikeman, M. Kazandjian, G.D. Gramigna, D. Lundy, S. McGarveyToler, P.J.Miller Gardner, A randomized study of three interventions for aspiration of thin liquids in patients with dementia or Parkinson’s disease, *J. Speech Lang. Hear.Res.* 2018,51:173 – 183.

[24] Baert, G. Vlaemyneck, A.S. Beeckman, S. Van Weyenberg, C. Matthys, Dysphagia management in Parkinson’s disease: comparison of the effect of thickening agents on taste, aroma, and texture[J].*Food Sci.*2021,86:1039–1047.

[25] E. Flynn, C.H. Smith, C.D. Walsh, M. Walshe, Modifying the consistency of food and fluids for swallowing difficulties in dementia[J].*Cochrane Database Syst. Rev.*2018,9,CD011077.

[26]MILES A, JARDINE M, JOHNSTON F, et al. Effect of Lee Silverman Voice Treatment (LSVT LOUD®) on swallowing and cough in Parkinson’s disease:A pilot study[J]. *Neurol Sci*,2017,383:180-187.

[27]STEGEMOLLER E L, HIBBING P, RADIG H, et al. Therapeutic singing as an early intervention for swallowing in persons with Parkinson’s disease[J].*Complement Ther Med*, 2017, 31:127-133.

[28]Yeo MS, Hwang J, Lee HK, Kim SJ, Cho SR. Therapeutic singing-induced swallowing exercise for dysphagia in advanced-stage Parkinson's disease. *Front Neurol.* 2024 Apr 2;15:1323703. doi: 10.3389/fneur.2024.1323703. PMID: 38628693; PMCID: PMC11018993.

[29]M.S. Troche, J.C. Rosenbek, M.S. Okun, C.M. Sapienza, Detraining outcomes with expiratory muscle strength training in Parkinson disease[J].*Rehabil. Res. Dev.* 2020,51:305 –310.

[30]E.M. Khedr, K.O. Mohamed, R.K. Soliman, A.M.M. Hassan, J.C. Rothwell, The effect of high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation on advancing Parkinson’s disease with dysphagia: double blind randomized clinical trial[J].*Neurol. Sci.* 2018,393:116 – 127.

- [31]林春,孟兆祥,金星等.神经调控技术在帕金森病康复中的临床研究与应用[J].中华物理医学与康复杂志,2020,42(3):276-279.
- [32] Marques CHD, Lemme EMO, Abrahão-Júnior LJ. Swallow Impairment in Parkinson's Disease: Revelations from High-Resolution Videomanometry. *Dysphagia*. 2023 Oct;38(5):1371-1381. doi: 10.1007/s00455-023-10566-1. Epub 2023 Mar 8. PMID: 36884091.
- [33]E. Alfonsi, D.A. Restivo, G. Cosentino, R. De Icco, G. Bertino, A. Schindler, M. Todisco, M. Fresia, A. Cortese, P. Prunetti, M.C. Ramusino, A. Moglia, G. Sandrini, C. Tassorelli, Botulinum toxin is effective in the management of neurogenic dysphagia. clinical-electrophysiological findings and tips on safety in different neurological disorders[J].*Front. Pharmacol.*2021, 8:80.
- [34]潘晓明, 白昱昉,杨小清等.加味逍遥散联合腹针引气归元治疗帕金森病吞咽障碍[J].广州中医药大学学报,2017, 34(4):538-542.
- [35]C.Pflug,J.C.Nienstedt,A.Gulberti,F.Müller,E.Vettorazzi,J.C.Koseki,A.Niessen,T. Flügel,U.Hidding,C.Buhmann,D.Weiss,C.Gerloff,W.Hamel,C.K.E.Moll,M.Pötter Nerger,Impact of simultaneous subthalamic and nigral stimulation on dysphagia in Parkinson's disease[J].*Ann.Clin.Transl.Neurol.*2020,7(5):628 –638.
- [36]Feng WX, Yang ML, Tang L, Yan FF, Zhang H. Effect of acupuncture on swallowing function for patients of Parkinson's disease with dysphagia[J].2023 Jul 12;43(7):739-42. Chinese. doi: 10.13703/j.0255-2930.20220617-0001. PMID: 37429650.
- [37]TERMSARASAB P,TSE W.Deep brain stimulation and oropharyngeal dysfunction in Parkinson's disease:a case report[J].*Parkinsonism Relat Disord*,2020, 21(1):79-80.

## 整体姿势调整对颈椎病康复治疗的应用

王宝军<sup>1</sup> 项文平<sup>2</sup> 焦原苑<sup>1</sup>

1.包头市中心医院, 内蒙古自治区 包头 014040

2.包头市蒙中医院, 内蒙古自治区 包头 014040

颈椎病（Cervical Spondylosis）是指颈椎椎间盘退行性改变及其继发的病理改变累及其周围组织结构（神经根、脊髓、椎动脉、交感神经及脊髓前中央动脉等）并出现与影像学改变相应的临床表现的疾病。颈椎病是常见病、多发病，患病率报道不一，可高达20%以上，给人们带来了躯体、心理和经济等方面的多重负担。随着现代生活方式的改变及电子化产品的广泛使用，“低头族”、“葛优瘫”等引发的颈椎问题明显增多，且不断侵蚀低年龄段人群，由此而引发的包括工作、生活、学习等各方面的不适越来越常见<sup>[1]</sup>。年轻人是国家的未来、民族的希望，是社会发展的动力，在学习及创业时期受到颈椎病的困扰将带来很大痛苦并严重影响个人及社会发展，给国家及社会带来严重损失，因此，对颈椎病的治疗及发病机制的研究越来越受到重视。

### 一、颈椎病发病机制研究进展

一般认为颈椎病的发病是多种因素共同作用的结果，颈椎间盘退行性改变及继发性椎间关节退变是其发病基础，在颈椎原发性退变的基础上产生一系列继发性改变，这些继发性改变包括器质性改变、动力性异常。器质性改变主要有椎间盘变性、突出、骨赘形成、骨质或骨关节结构破坏和继发性椎管狭窄等结构性变化，这些病理变化对椎间盘周围重要的组织结构造成静态性压迫。动力性改变包括颈椎生理弧度改变、颈椎节段性不稳，如椎间松动、位移、屈度增加以及韧带松弛、肌肉收缩能力下降等生物力学变化，在此基础上，颈椎伸屈活动过程中容易造成动态性压迫，对脊髓等重要组织造成损害。既往研究过分强调颈椎退行性变等器质性改变的致病作用，而忽略了动力性改变对颈椎病的影响。

目前很多临床观察发现，有些患者颈椎病症状很典型，但在影像上未见明显的颈椎退行性改变，而影像检查显示颈椎间盘退变很严重的人群中，有些人并没有症状，细究无明显退变而症状明显的患者，多数能找到颈椎力学不良的征象。因此，推测在颈椎病发病机制中，动力性改变，如颈椎节段性不稳，颈椎生物力学不良等，比单纯的器质性改变影响更大，可能是颈椎病致病的主要成因，这在年轻的颈椎病患者中尤其重要。王之祥等<sup>[2]</sup>通过对青年颈椎病患者X线片分析，发现椎体退行性变较为少见，而颈椎生理曲度改变和椎体失稳是该类型颈椎病的主要表现。颈椎长时间的固定某一姿势或者某一方向的反复运动，可能引起颈椎力学平衡的受损。近年来随着计算机及互联网的普及，加之青年人工作压力的逐渐增大，不当的工作学习姿势更易使青年人罹患颈部疾病。何卫等<sup>[3]</sup>认为青年颈椎病患者软骨变性改变的发生率显著低于中老年人，颈部长时间处于不良位置，如低头（前屈）、偏头（侧弯与旋转）等，均可使颈部的肌肉僵硬，加大颈椎局部的应变位移，导致颈椎失稳并引起曲度改变。故不同于中老年颈椎病，青年颈椎病的发病机制以颈椎力学失衡为主。

## 二、整体姿势调整在颈椎病康复中的应用

根据发病机制及组织结构受累不同而出现不同临床表现，可将颈椎病分为颈型、神经根型、脊髓型和其他型<sup>[4]</sup>。颈型颈椎病在临床上十分常见，是其余各型持续发病的早期基础病变，且盘踞于青年人群中，其易复发的特点让患者的生活质量受到严重影响。2016年发布的最新颈椎病发病统计图表明，青少年、青年的颈椎病发病率较十年前分别上升至12%和25%<sup>[5-7]</sup>。

但是在国内、外研究中对神经根型颈椎病、脊髓型颈椎病等功能障碍明显的颈椎疾病的研究数量远远超过了对颈型颈椎病的关注，导致颈型颈椎病症状向其他类型颈椎病恶化，错失了延缓和治愈的良机。临床上，颈型颈椎病发病年龄段集中在青少年的主要因素被归因于在姿势不当的情况下，颈部频繁的日常工作活动受到损伤或长时间保持一个相近姿势而出现的劳损等。姿势是指非强制的、无意识状态下的自然姿态，从人体力学方面来说，是指身体各组织器官，尤其是骨骼、肌肉以及神经系统互相关连所构成的姿态<sup>[8,9]</sup>。工作和生活中的不良姿势是影响颈椎病的重要因素<sup>[10,11]</sup>，持续处于不同程度非中立位的不合适姿势将使颈椎承受不同压力，促使颈椎病发病。

姿势控制系统<sup>[12-16]</sup>的组成包括肌肉骨骼系统、自动姿势反应、姿势定向等，不良姿势引起姿势控制系统损害，促使颈椎病发病或加重颈椎病症状。正常活动时姿势控制系统正常工作，关节面之间发生相对运动后能够恢复到中立位状态，姿势仍然保持正常，但是重复的习惯及长时间保持不良的姿式，会使发生运动的关节无法恢复到中立位置，出现关节错位、对线不良，导致异常姿势，如果颈椎长时间处于这种异常状态，过度前屈或后伸，就会引起颈椎周围组织结构逐渐产生病变，造成颈椎病的发生<sup>[17,18]</sup>。

“低头族”已成为随处可见的生活状态。这也导致上交叉综合征（Upper Crossed Syndrome, UCS）<sup>[19]</sup>、头部前倾姿势（Foward Head Posture, FHP）<sup>[20]</sup>等异常姿势的发生率大大增加，而这些异常姿势与颈椎病具有较高的相关性。此外因伏案工作的增加，且当人体处于坐位工作或学习时，大多习惯骨盆后倾姿势，造成腰椎曲度变小甚至反曲，这样人体为达到自身平衡，进行性地调整为胸曲也减小或变直，颈椎变直或反曲<sup>[21]</sup>。颈椎疾病不仅与颈部局部病变有关，而且与胸、腰、骨盆、下肢不良姿势也密切相关，原因在于错误的姿势习惯会导致颈椎和上胸椎的异常压力，使颈椎曲度发生变化，造成斜方肌、肩胛提肌等被动拉伸，出现圆肩、驼背（胸椎过度后凸）等，为了维持脊柱整体相对稳定，就会出现腰椎过度前凸、骨盆前倾，反过来说，踝关节、膝关节、骨盆的异常，也会因为力学传导引起颈椎姿势异常。因此，颈椎病患者可能不仅有颈部异常姿势，可能还存在胸椎过度后凸、腰椎过度前突出、骨盆前倾、膝过伸等整体异常姿势。基于这一因素，颈椎病康复很重要的一点就是对于整体不良姿势的调整，改变不良姿势的理论可能成为颈椎病研究的重要方向<sup>[22,23]</sup>。

目前国内外对颈椎病的治疗以综合的康复治疗为主，辅以一些药物治疗。主要的康复治疗方法包括颈椎牵引、物理因子治疗、手法治疗、运动疗法等以及新兴的非手术脊柱减压、主动运动治疗技术等<sup>[24,25]</sup>。国外较早就开展了针对颈椎病防治的运动疗法，但专门提出运动控制训练方法治疗颈椎病较早见于O'LEARYS等<sup>[26]</sup>从关节不稳、本体感觉受损及肌肉协同（Muscle Cooperation）障碍等多方面阐述了颈椎病患者特征之后，开始设计并针对性应用于颈椎病及颈痛患者中<sup>[27]</sup>。

PANJABI等<sup>[28]</sup>很早就提出，骨组织系统对颈椎的机械稳定性只起20%的作用，而颈部周围的肌肉组织起高达80%的作用。由此可知，颈椎病患者肌肉模式的改变纠正更有利于患者颈椎失稳的改善。目前临床上一般都是将治疗的重点放在颈椎局部的康复上，但人体至上而下是一个完整的整体，不仅仅是局部病变能导致颈椎病的发生，整体姿势不良同样也会导致颈椎动力性改变。目前单纯通过颈椎局部康复，很难达到预期治疗效果，并且容易复发，针对整体的姿势或运动进行调整可能能够解决更多颈椎的问题。整体姿势异常后肌力和耐力下降，过度使用会使损害及疼痛出现的可能性增加，整体姿势调整是针对由于整体姿势异常引发的神经肌肉控制障碍，以中立位姿势为基础，通过激活并稳定关节和肌肉的活动，恢复正常神经肌肉控制，最终减少损害及疼痛发生的治疗技术。近年来随着“低头族”、“久坐族”、“手机族”的增多，不良姿势引起的颈椎疾病越来越多，且以颈型颈椎病居多，因此，给予患者整体姿势调整对于颈椎病的预防、康复治疗具有重要的意义，纠正姿势异常后颈椎病患者症状也能得到改善也能证明整体姿势异常是颈椎病的发病机制之一，所以整体姿势调整是一个有效的颈椎病康复治疗方法为患者临床症状提供新思路。

### 三、展望

颈椎病的病因复杂多样，且逐渐低龄化，国内外学者对此探究不断深入。使用整体姿势调整技术，可以获得良好的治疗效果，使颈椎病患者保持更久的康复疗效，从而达到减轻或治疗疼痛的目的，为颈椎病的康复治疗提供新的解决方法，更好的减轻患者病痛，提高治疗效果。应用整体姿势调整技术还需要进行大量研究进一步探索，证实其疗效，整体姿势调整治疗颈椎病未来可期。

### 参考文献

- [1] 中国康复医学会颈椎病专业委员会.颈椎病诊疗与康复指南（2010版）.
- [2] 王之祥,李臻,岳翔,等. 青年颈椎病80例X线平片分析[J].郑州大学学报（医学版）,2005,40(6):1173-1174.
- [3] He W, Hu XX. X-ray signs analysis on cervical spondylosis in youths [J]. Zhongguo Xian Dai Yi Xue Za Zhi, 2002, 12 (5): 83 - 84.



- [4] 颈椎病的分型、诊断及非手术治疗专家共识.中华外科杂志, 2018,56(6): 401-402.
- [5] Merskey H, Bogduk N. Classification of chronic pain. Descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms[M]. 2nd ed. Seattle: IASP Press, 1994: 11.
- [6] Pietrobon R, Coeytaux RR, Carey TS, et al. Standard scales for measurement of functional outcome for cervical pain or dysfunction :a systematic review[J]. Spine, 2002, 27(5) :511-522.
- [7] Wlodyka-Demaille S, Poiraudau S, Catanzariti JF, et al. The ability to change of three questionnaires for neck pain[J]. Spine, 2004, 71:317-326.
- [8] Massion J. Postural control system[J]. Curr Opin Neurobiol,1994,4:877-887.
- [9] 温敏,臧博文,王宝军,等.偏瘫患者的躯干异常姿势康复治疗对其运动及功能能力恢复的影响[J].包头医学院学报,2020,36(04):1-6.
- [10] Segen JC. Concise dictionary of modern medicine[J]. McGraw-Hill, 2006, 296(1):101-102.
- [11] Genda E, Horrii E. Theoretical stress analysis in wrist joint-neutral position and functional position[J]. J Hand SurgBr,2000, 25(3):292-295.
- [12] Shumway Cook A, Woollacott MH. Motor Control[M]. Williams & Wilkins.1995,119-239.
- [13] Horak FB. Clinical measurement of postural control in adult[J]. Physical Ther,1987,67:1881-1885.
- [14] (美)弗洛伦斯·彼得森·肯德尔(著),韩甲(译).肌肉测试与功能:姿势与疼痛[M]5版.北京:北京科学技术出版社,2019.
- [15] Woollacott MH, Shumway-Cook A. Changes in posture control across the life span a systems approach[J]. Phys Ther,1990,70(12):799-807.
- [16] Konrad H, Girardi M, Helfert. Balance and aging[J]. Laryngoscope, 1999, 109(9):1454-1460.
- [17] Dunning JR, Butts R, Mourad F, et al. Upper cervical and upper thoracic manipulation versus mobilization and exercise in patients with cervicogenic headache: a multi-center randomized clinical trial[J]. BMC Musculoskelet Disord, 2016, 17(1): 64.

- [18] 马拦,王宝军,张军,等. 颈源性头痛静态整体姿势评估的临床研究[J].中华脑科疾病与康复杂志(电子版),2020,10(1):6-10.
- [19] ARSHADI R, GHASEMI G A, SAMADI H. Effects of an 8-week selective corrective exercises program on electromyography activity of scapular and neck muscles in persons with upper crossed syndrome: Randomized controlled trial[J]. *Phys Ther Sport*, 2019, 37: 113-119.
- [20] KANG JH, PARK RY, LEE SJ, et al. The effect of the forward head posture on postural balance in long time computer based worker[J]. *Ann Rehabil Med*, 2012, 36(1): 98-104.
- [21] FALLA D, SHAUN O'L, FAGAN A, et al. Recruitment of the deep cervical flexor muscles during a postural-correction exercise performed in sitting[J]. *Manual Therapy*, 2007, 12(2): 139-143.
- [22] 赵兵德,林定坤.青年颈型颈椎病发病特点及诊治策略[J].*新中医*,2017, 7.49(7):81-84.
- [23] 张长江.脊柱相关疾病.北京:人民卫生出版社,2005.12-491.
- [24] Shakoor MA, Ahmed MS, Kibria G, et al. Effects of cervical traction and exercise therapy in cervical spondylosis [J]. *Banqladesh Med Res Counc Bull*, 2002, 28 (2):61- 69.
- [25] Schairer WW, Carer A, Lu M, et al. The increased prevalence of cervical Spondylosis inpatients with adult thoracolumbar spinal deformity[J]. *J Spinal Disord Tech*, 2014, 27(8):E305-308.
- [26] O'LEARY S, FALLA D, JULL G. Recent advances in therapeutic exercise for the neck: implications for patients with head and neck pain[J]. *Australian Endodontic Journal*, 2003, 29 (3): 138-142.
- [27] JULL G, FALLA D, TRELEAVEN J, et al. Therapeutic Exercise for Cervical Disorders[J]. *Grievs Mod Man Ther vertebral Column*, 2004, 10: 1016.
- [28] PANJABI MM, CHOLEWICKI J, NIBU K, et al. Critical load of the human cervical spine: an in vitro experimental study[J]. *Clinical Biomechanics*, 1998, 13: 11-17.

## “双任务”多领域应用的研究进展

杨宸茜, 王宝兰

新疆医科大学第一附属医院康复医学科

“多任务处理”是我们日常生活中的一个关键特征, 在我们的生活中常需同时完成两项甚至更多任务, 双任务(dual task, DT)则是目前用来研究同时进行两个不同任务时, 任务处理能力的常用方法。例如, 在同一时间段内进行日常运动和认知活动, 期间可多次评估运动和认知能力, 最终分析运动和认知因素对DT表现的影响。近年来, DT已不再是陌生的话题, 已有越来越多的研究者将DT应用于临床研究中且涉及多个领域。在研究对象方面, DT已不局限于单纯对患者群体进行诊疗, 还可用来区分健康群体与轻度功能障碍的群体; 在疾病种类方面, DT正广泛应用于脑卒中、帕金森病(Parkinson's disease, PD)、阿尔兹海默病(Alzheimer's disease, AD)、多发性硬化(multiple sclerosis, MS)等疾病。综上所述, 本文旨在探索DT的多领域应用研究, 望能为神经系统疾病与老年退行性功能障碍找到一种新的治疗方法, 同时探索DT在疾病筛查与评估方面的潜力。

### 1 DT对认知功能的影响

#### 1.1 DT在认知功能中的临床应用

近年来, 越来越多的研究证明在神经系统疾病的诊疗中, DT可以改善认知功能障碍患者的注意力、记忆力与执行能力。在DT研究的初期, 便有研究团队针对脑卒中后认知障碍(post-stroke cognitive impairment, PSCI)患者进行DT训练, 最终发现DT是一种安全的治疗模式, 并且在不同任务结合的情况下对患者的认知障碍都有一定的积极影响[1, 2]。在神经系统疾病中枢干预治疗有效的基础上, DT对老年退行性认知功能障碍也有相关研究。Naina等人[3]对健康老年人设定了中等强度的DT体育训练和认知刺激, 旨在研究受试者认知和身体功能的影响, 研究发现每周两次的多感官认知刺激和多模式适度体育训练的DT组合可以作为一种有效的方案, 并且可以缓解与年龄相关的认知能力下降

的进程，还可改善健康老年人的身体素质和生活质量。David A 等人[4]也对健康老年人进行了DT研究，对受试者同时进行有氧运动和认知训练，最终发现DT显著改善健康老年人在DT步行期间的认知表现。综合上述研究，在老年健康人群中，进行DT训练可减缓退行性认知功能障碍，这对目前已逐步进入老龄化社会的我国来说，是一个可广泛应用于社区康复医疗站的有效治疗方式。

此外，DT在认知功能中的研究常强调多个任务的完成需懂得如何对注意力进行合理分配，这对于运动员来说，在比赛中将注意力分散到许多相关线索上的能力则至关重要，在此背景下，Pedro 等人[5]在系统性评价中发现DT的早期效应会损害运动员的运动和认知表现，即存在双任务成本(dual task interference, DTI)，然而，长期效应则提高了他们的工作记忆和注意力。综上所述，DT目前在认知功能方面的目标人群不仅包括患病人群，还包括健康人群与对认知功能需求较高的特殊职业人群，并且，越来越多的研究显示DT在改善认知功能方面具有一定的优势。

### 1.2 DT在认知功能中的机制研究

DT目前在改善神经系统疾病患者的认知功能的机制尚没有统一定论，但各研究团队通过试验给出了许多可参考探讨的理论，如DTI[6]、资源共享理论[7]、中心瓶颈理论[8]、神经可塑性等。DTI指同时执行两个任务时，其中一项或两项任务被干扰的现象。资源共享理论指同时执行两项任务时，虽然会争夺有限的处理资源，但此两项任务可以并行执行。中心瓶颈理论则相反，它强调同时执行两个任务时，会存在先后处理顺序，在后处理任务中产生中央处理瓶颈。目前，有学者认为影响PD患者的DT机制包括大脑的可塑性理论和运动再学习理论，PD患者可通过大量重复和有针对性的DT训练增强认知资源分配能力，同时促进神经重塑以提高动作的自动化水平。Xiao-Ling Li 等人[9]则通过18个月龄大鼠在水迷宫试验的表现和神经体液因子的变化来研究认知能力的情况，在12周的认知运动双任务干预治疗后，他们发现DT干预使脑源性神经营养因子 (brain-derived neurotrophic factor)、超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase)、谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase)等表达水平升高，并且突触可塑性相关蛋白和氧化应激指标的影响大于单一干预。

## 2 DT对运动功能的影响

## 2.1 DT 在运动功能中的临床应用

运动功能障碍的患者常存在平衡协调、姿势控制、本体感觉与步态的受损。姿势稳定是能够在静态和动态活动中都保持稳定性所必需拥有的能力，平衡能力可体现在外部刺激下仍能保持身体的正确位置，本体感觉是感知自己身体部位的位置变化和运动。步态的执行则涉及以上多方面，需在中枢控制下，联合平衡与协调能力，四肢与躯干的协同运动。

Yea-Ru 等人[10]比较不同类型的 DT 步态训练对 PD 患者 DT 步态表现影响的研究。认知双任务步态训练(CD TT) 组是在不同的步行条件下执行认知任务，运动双任务步态训练(MD TT)组则是在不同行走条件下执行运动任务。在研究中，他们发现 CD TT 不仅比 MD TT 更有效地减少双足支撑时间，还改善了运动双任务行走过程中的步态速度与步幅，这是 MD TT 或一般步态训练无法实现的，此外，CD TT 还提高参与者的行走表现。然而，MD TT 在降低 PD 患者的步态变异性方面比 CD TT 更有效。还有研究团队研究 DT 对脑卒中患者的步态能力、DTI 和跌倒风险的影响，结果发现 DT 提高了患者的步态能力，并且在预防老年人跌倒方面更有效[11,12]。Shashank 等人[13]通过荟萃分析研究 DT 训练对健康和易跌倒人群静态和动态姿势稳定性的影响，他们也观察到 DT 对提高易跌倒的老年人群和脑卒中患者的姿势稳定性具有积极影响。通过以上研究不难发现，DT 对运动功能障碍尤其平衡协调能力欠佳的患者来说，是个不错的治疗方案，在有限的治疗时间内能让患者的功能障碍得到更多的改善。

## 2.2 DT 在运动功能中的机制研究

行走所需的注意资源会在前额叶皮层活动中反映出，与健康对照组相比，脑卒中患者在行走时表现出前额叶皮质激活增加，这是由于实现运动所需的注意力需求增加。在步行中增加一项额外的任务会增加前额叶皮层的活动和注意力需求。此外，与单任务相比，进行 DT 训练的脑卒中患者双侧额上回、双侧颞下回和左尾状核的激活程度更高。Elisabetta 等人[14]在双任务步态/平衡训练中加入动作观察训练-运动图像后发现，DT 可促进参与运动控制和执行注意力能力的大脑区域的特定功能重组。虽然目前的研究机制尚未统一，但通过神经电生理学的研究发现，DT 在运动功能改善过程中可能也存在脑功能区的激活

与神经可塑性此外可能与其对认知功能的改善作用相似，都需要患者对注意资源进行合理分配，才能更好的完成任务。

### 3 双任务的筛查与评估作用

在目前的研究中可发现，DT 已不单单作为治疗方案，也有另一重身份——“筛查与评估”。通过研究发现，DT 在疾病筛查与评估中起着完善与补充的作用，并且在部分疾病的早期筛查中逐渐显露出重要作用。Chorong 等人[15] 则对AD 患者给予评估时进行了DT步态表现的预测能力与单任务步态表现的预测能力，结果得出在全面的AD诊断评估中，DT 可能比单任务步行更有预测特征。Lynda 等人[16]评估 MS 患者认知言语运动干扰的，并探讨同时发生构音障碍和认知受损的 MS 患者从单任务到 DT 条件的语音测量的受试者差异，最终发现 DT 有望识别患有认知障碍和构音障碍的 MS 患者。Felipe 等人[17]则回顾了 DT 的多样性及其作为早期认知障碍筛查的相关性，结果发现 DT 步态是认知障碍的有用预测指标且优于单任务步速测量。Carissa 等人[18]则通过神经影像学 and DT 表现来检测老年患者早期存在轻度认知障碍(mild cognitive impairment, MCI)，最终发现 DT 表现与额叶、颞叶和顶叶内五个皮质脑区域的体积和 13 个区域的厚度有显著关联，提示 DT 和 MRI 形态测量变化作为早期检测社区老年人认知障碍的简单而准确的工具的潜力。DT 是一种简单且廉价的评估，有助于在门诊诊疗时预测和区分不同程度的认知障碍，为老年人认知障碍筛查打开了诊断窗口。DT 目前正发挥着筛查与评估的作用也是考虑到 DT 测试有可能会让微弱的功能障碍暴露出，最终得以发现早期疾病状态，这也促使康复预防工作更好的开展。

### 4 小结与展望

在现在这个社会，衰老是慢性疾病、虚弱、肌肉减少症和肥胖症的危险因素，这些疾病与疼痛密切相关，但随着年龄的增长，疼痛本身并非不可避免。近年来，除了研究 DT 对功能障碍的改善与提高，也有研究团队正在研究 DT 对神经心理、疼痛及日常生活能力的作用。Reshma A.等人[19]对 60 岁以上的老年人进行了社区 DT 训练计划，通过 3 个月的研究证明DT 运动是安全的，并且可能减轻老年人的疼痛和能够改善生活质量、身体和认知功能。通过对文献的分析和总结，就目前来说，近年来国内在 DT 方面的研究越来越多，但

在研究的深度与创新性方面，国外的研究仍先于国内，因此我们在此研究领域内仍有可拓展的空间。DT 强调叠加和加强两种训练的效果，相辅相成、相互引导，相较于其他治疗方式，在任务设计方面有更大的灵活性且有不错的长期效应，训练可以适应不同类型疾病的认知与运动方面，患者可以体验到有一定难度但比较有趣的康复治疗方式，是一种值得进一步研究和推广的干预方法。总之，DT 是一种简易有效、成本低、但效率高，可应用多场景的干预方法，但其临床应用的标准化及其内部机制还需进一步研究。

### 参考文献

- [1]N. Ali, H. Tian, L. Thabane, et al. The Effects of Dual-Task Training on Cognitive and Physical Functions in Older Adults with Cognitive Impairment; A Systematic Review and Meta-Analysis[J]. JPAD-J. Prev. Alzheimers Dis.,2022,9(2):359-370.10.14283/jpad.2022.16.
- [2]Y. L. Chen and Y. C. Pei. Musical dual-task training in patients with mild-to-moderate dementia: a randomized controlled trial[J]. Neuropsychiatr. Dis. Tre at.,2018,14:1381-1393.10.2147/ndt.S159174.
- [3]N. Y. V. Jardim, N. V. O. Bento-Torres, V. O. Costa, et al. Dual-Task Exercise to Improve Cognition and Functional Capacity of Healthy Older Adults[J]. Front. Aging Neurosci.,2021,13:16.10.3389/fnagi.2021.589299.
- [4]D. A. Raichlen, P. K. Bharadwaj, L. A. Nguyen, et al. Effects of simultaneous cognitive and aerobic exercise training on dual-task walking performance in healthy older adults: results from a pilot randomized controlled trial[J]. BMC Geriatr.,2020,20(1):10.10.1186/s12877-020-1484-5.
- [5]P. E. D. Moreira, G. T. D. Dieguez, S. D. T. Bredt, et al. The Acute and Chronic Effects of Dual-Task on the Motor and Cognitive Performances in Athletes:A Systematic Review[J]. Int. J. Environ. Res. Public Health,2021,18(4):14.10.3390/ijerph18041732.
- [6]A. M. McPhee, T. C. K. Cheung and M. A. Schmuckler. Dual-task interference as a function of varying motor and cognitive demands[J]. Frontiers in psychology,2022,13:952245.10.3389/fpsyg.2022.952245.

- [7]K. M. Arnell and J. Duncan. Separate and shared sources of dual-task cost instimulus identification and response selection[J]. *Cognitive psychology*,2002,44(2): 105-147.10.1006/cogp.2001.0762.
- [8]T. Strobach, M. Becker, T. Schubert, et al. Better dual-task processing in simultaneous interpreters[J]. *Frontiers in psychology*,2015,6:1590.10.3389/fpsyg.2015.01590.
- [9]X. L. Li, X. Tao, T. C. Li, et al. Cognitive-exercise dual-task intervention ameliorates cognitive decline in natural aging rats through reducing oxidative stress and enhancing synaptic plasticity[J]. *Exp. Gerontol.*,2022,169:9.10.1016/j.exger.2022.111981.
- [10]Y. R. Yang, S. J. Cheng, Y. J. Lee, et al. Cognitive and motor dual task gait training exerted specific training effects on dual task gait performance in individuals with Parkinson's disease: A randomized controlled pilot study[J]. *Plos One*, 2019,14(6): 12.10.1371/journal.pone.0218180.
- [11]C. Y. Baek, W. N. Chang, B. Y. Park, et al. Effects of Dual-Task Gait Tread mill Training on Gait Ability, Dual-Task Interference, and Fall Efficacy in People With Stroke: A Randomized Controlled Trial[J]. *Phys. Therapy*,2021,101(6):10.10.1093/ptj/pzab067.
- [12]B. Spano, M. G. Lombardi, M. De Tollis, et al. Effect of Dual-Task Motor-Cognitive Training in Preventing Falls in Vulnerable Elderly Cerebrovascular Patients: A Pilot Study[J]. *Brain Sci*,2022,12(2)10.3390/brainsci12020168.
- [13]S. Ghai, I. Ghai and A. O. Effenberg. Effects of dual tasks and dual-task training on postural stability: a systematic review and meta-analysis[J]. *Clin. Interv. Aging*,2017,12:557-577.10.2147/cia.S125201.
- [14]E. Sarasso, F. Agosta, N. Piramide, et al. Action Observation and Motor Imagery Improve Dual Task in Parkinson's Disease: A Clinical/fMRI Study[J]. *Mov. Disord.*,2021,36(11):2569-2582.10.1002/mds.28717.
- [15]C. Oh. Single-Task or Dual-Task? Gait Assessment as a Potential Diagnostic Tool for Alzheimer's Dementia[J]. *J Alzheimers Dis*,2021,84(3):1183 1192.10.3233/JAD-210690.
- [16]L. Feenaughty. Dual-task speech performance in multiple sclerosis[J]. *Mult Scler Relat Disord*,2021,53:103077.10.1016/j.msard.2021.103077.



- [17]F. Ramirez and M. Gutierrez. Dual-Task Gait as a Predictive Tool for Cognitive Impairment in Older Adults: A Systematic Review[J]. *Front Aging Neurosci*,2021,13:769462.10.3389/fnagi.2021.769462.
- [18]C. Grijalva, N. Toosizadeh, J. Sindorf, et al. Dual-task performance is associated with brain MRI Morphometry in individuals with mild cognitive impairment[J]. *J Neuroimaging*,2021,31(3):588-601.10.1111/jon.12845.
- [19]R. A. Merchant, L. Au, S. Seetharaman, et al. Association of Pain and Impact of Dual-Task Exercise on Function, Cognition and Quality of Life[J]. *J Nutr Health Aging*,2021,25(9):1053-1063.10.1007/s12603-021-1671-x.

## 意识障碍的康复治疗研究进展

意识障碍(disorders of consciousness, DoC)是指脑外伤、脑卒中、缺血缺氧性脑病等各种严重脑损伤导致的意识丧失状态。<sup>[1]</sup>慢性意识障碍(prolonged DoC, pDoC)是指意识丧失超过28天的病理状态,可分为植物状态(vegetative state, VS)/无反应觉醒综合征(unresponsive wakefulness syndrome, UWS)、最低意识状态(minimally conscious state, MCS)。在pDoC患者的整个治疗周期中康复是至关重要的,同时也面临着巨大的挑战。<sup>[2]</sup>本文就DoC的康复治疗的临床研究进行回顾,以期为后续治疗和研究提供参考。

### 一、 临床研究进展

#### 1. 直立倾斜训练

重型颅脑损伤(sTBI, severe traumatic brain injury)患者可能存在自主神经功能障碍,导致直立不耐受。对意识水平较低的患者来说,直立倾斜训练作为康复的重要的一步已被越来越多地接受。斜床站立在内的体位转换训练是指南中强推荐的pDoC患者康复治疗之一<sup>[2]</sup>,但用在sTBI早期的研究很少。Michala等<sup>[3]</sup>调查了sTBI早期直立运动的可行性和安全性。30名中位受伤时间为12天的sTBI患者被随机(1:1)分配到干预组(早期直立运动,倾斜台上倾斜70°站立20分钟/d)或对照组(标准护理,调整位置防止压疮和呼吸道护理)。并匹配15名健康志愿者,记录仰卧位和倾斜70°平视时的5分钟心电图。通过分析时域(RR间期标准差、均方根差)、频域(低频功率、高频功率、低/高频功率比、总功率)和非线性分析(去趋势波动和样本熵)等心率变异性参数。由于在第4天和第5天≥40%的数据丢失,分析限制在前3天。结果显示对照组和干预组的心率变异性变量之间没有发现差异。这是首次报道TBI急性期挑战直立的自主神经反应的研究,提示可以在TBI急性期进行短时间(3天)直立倾斜训练;期待时间更长的研究。

#### 2. 经颅直流电刺激(tDCS)

包括tDCS在内的神经调控技术是近年来神经科学领域发展迅猛的技术，被推荐用于治疗pDoC患者<sup>[2]</sup>，但具体机制尚不清楚。皮质激活、血管生成和炎症的改变可能是脑损伤后行为恢复的关键因素。在一项纵向研究中，Straudi等<sup>[4]</sup>探究了tDCS治疗外伤性pDoC后的抗炎和皮质反应。10名MCS患者接受10次阳极作用于双侧初级运动皮层（M1区）的tDCS治疗(40min/次 \* 5次/w \* 2w)，治疗前后进行CRS-R量表评估；单次和多次tDCS治疗后，用功能近红外光谱观察皮质血流动力学反应。此外，收集血管生成(血管生成素-2、BMP9、内啡肽、HbEFG、HGF、IL8、Leptin、PLGF、VEGF-A和VEGF-C)和炎症循环生物标志物(GM-CSF、IFN $\gamma$ 、IP10、MCP1和TNF $\alpha$ )。结果发现单次tDCS治疗后观察到显著的血流动力学反应；10次治疗后，检测到血管生成素-2、VEGF-C和IP-10显著降低。此外，行为(CRS-R)和TNF $\alpha$ 、IP10变化之间存在相关性。说明tDCS的应用对刺激区域下的皮层活动有短暂的影响，没有显著持久的效果；而临床效果可能与炎症生物标志物降低有关。

### 3.无创神经调控治疗

#### (1)经颅磁刺激（TMS）

大多数rTMS治疗DoC患者选择左前背外侧额叶皮层(DLPFC)作为靶点，M1区的贡献尚不清楚。99名脑外伤后1-3个月的VS患者被随机分为试验组(n=33，rTMS刺激患侧半球M1区，对照组(n=33，rTMS刺激DLPFC)和安慰剂组(n=33，刺激线圈的位置同与试验组，但线圈表面垂直于靶点头皮切线的45°平面)<sup>[5]</sup>。rTMS治疗方案为20min/次\*1次/d，5次/w\*4w。这三组均进行药物治疗、常规康复治疗（常规康复治疗包括20 min正中神经电刺激、30min肢体被动运动、40min高压氧治疗）。总治疗时间均为110min/d，5次/w\*4w。治疗前后进行GCS、CRS-R量表评估和EEG、SSEP神经电生理检查。结果显示三组的临床和神经生理反应在治疗后均有改善；试验组的改善程度最高。这一发现为rTMS治疗DoC提供了新的有效靶点。

由于患者的临床情况不同，统一的rTMS治疗方案难以达到满意的效果。Xu等<sup>[6]</sup>提出根据DoC患者的意识水平、受伤部位选择不同的rTMS干预方案。拟纳入30名DoC患者参加一项随机双盲假对照交叉试验，每位患者将接受基础治疗（包括药物治疗和被动肢体活动、高压氧等）上的20次刺激（10次rTMS-主动

刺激，10次假刺激，洗脱期 $\geq 10$ 天）。根据患者大脑半球相对完整的MRI图像，选择MCS患者的DLPFC和VS/UWS患者的PPC作为其个体化靶点；如果双侧半球损伤（如缺氧缺血性脑病、弥漫性轴索损伤），选择左半球为靶点。进行CRS-R量表评估，并检测高密度脑电的效率、相对谱功效和功能连通性；记录不良事件。该研究一旦完成的话，将为个体化rTMS在DoC患者中的应用提供数据支持。

靶点的选择成为一个越来越重要的问题，目前尚无直接比较TMS治疗对DOC患者大脑前部和后部影响的研究。来自比利时等国的研究者<sup>[7]</sup>拟招募90名亚急性期和慢性期DoC患者进入一项由两阶段组成的多中心前瞻性研究进行验证。在第一阶段(RCT)，患者将在10天的交叉设计中接受4次rTMS，靶点(i)DLPFC和(ii)左角回(AG)，以及(iii和iv)它们的假刺激方案。在第二阶段(纵向个性化试验)中，患者将接受为期20个工作日的个性化刺激，目标是在随机对照试验中选出最佳靶点，并随机分配到主动干预组或假刺激组。进行临床反应生物标志物CRS-R量表评估和电生理生物标志物(例如，功率谱、功能连通性和有效连通性、扰动复杂指数)检测，并记录不良事件。干预后3个月和6个月评估长期结果。该方案是DoC领域针对患者个体化治疗方案发展的一个重要里程碑，完成后将为治疗决策提供重要数据支持。但完成全部试验共需9周，对于DoC患者这个非常脆弱的群体来说，是非常具有挑战性的。

## (2)tDCS

tDCS已广泛用于治疗pDoC，但以往的研究未考虑颅脑的结构损伤或破坏，因此适用性有限。韩国的研究者们<sup>[8]</sup>拟利用患者的MRI图像T1相进行3D大脑建模，并根据电场模拟制订个体化的tDCS方案(P-tDCS)。24名ABI术后DOC患者将被随机分配到交叉试验的a组或b组。干预的顺序[a组:P-tDCS(第1期)，洗脱期(>2周)和假tDCS(第2期);B组:假tDCS(第1期)，洗脱期，P-tDCS(第2期)]。所有患者将接受常规康复+假tDCS和常规康复+P-tDCS，30min/d\*5d/w\*2w。进行韩国版CRS-R量表评估、定量脑电图(EEG)检查并记录不良事件。该结果将为tDCS精准治疗DOC提供客观依据，并进一步验证P-tDCS对于有手术史、颅骨缺损或已有植入装置的DOC患者的可行性。采用交叉设计，以便所有患者都有相同的机会从tDCS获益。

tDCS已被证明可以改善DoC患者的意识，但是缺乏多中心随机对照研究的证实。Thibaut等<sup>[9]</sup>率先开展了一项随机对照双盲研究，来自比利时等5个国家10个中心的62名DoC患者（32名MCS、30名VS/UWS；39名非创伤性、23名创伤性）被随机分配到tDCS主动刺激组（靶点左侧前额叶皮层，20min/次\*1次/d\*5d/w\*4w）或假刺激组。每周进行行为学评估并随访3个月。根据患者的诊断（MCS和VS/UWS）和病因（创伤性或非创伤性）在组和亚组水平上进行分析，并进行中期分析以决定是否继续或停止试验。结果显示：在组水平上没有发现治疗效果，故停止试验；但3个月随访的亚组分析显示MCS和创伤性病因患者有显著改善。该结果提示tDCS在康复过程中似乎并不能促进患者的康复，诊断和病因似乎是导致对治疗反应的重要因素；为DoC患者可能的皮质可塑性变化提供了新的见解。

### (3)正中神经电刺激（MNS）

至今为止，促进早期昏迷恢复的有效治疗还很少。单中心对照试验显示了MNS促醒的潜力，迫切需要多中心研究的证据。Xiang等<sup>[10]</sup>在中国的22个中心进行了一项在急性期完成干预的随机对照试验，TBI后7-14天的急性期昏迷患者（GCS评分4-8分且GCS运动评分<5分）被随机(1:1)分配到RMNS组（n=167，RMNS+常规治疗）或对照组（n=162，常规治疗）。RMNS的方案为电流强度20mA，8h/d\*2w。主要指标是6个月患者恢复意识的比例，并进行GCS、FOUR、CRS-R、DRS和GOSE等比较。结果显示：损伤后6个月，RMNS组患者恢复意识的比例明显高于对照组。轨迹分析显示，RMNS组患者GCS、CRS-R和DRS改善速度明显。两组不良事件相似，没有与刺激设备相关的严重不良事件。该研究的结果非常令人欣喜，为早期昏迷患者及家属带来了福音。需要进一步验证MNS是否可以在更宽的时间窗和更长的评估期内用于改善其他病因的昏迷。

### (4)经皮耳迷走神经刺激（Transcutaneous auricular vague nerve stimulation, taVNS）

taVNS被推荐作为补充治疗改善pDoC患者的意识水平<sup>[2]</sup>，但是缺少随机对照研究的证据支持。在一项随机、双盲、假刺激对照的单中心试验中<sup>[11]</sup>，60名MCS和VS/UWS患者被随机分为常规治疗（包括多模态感觉和听觉刺激、常规物理治疗和丰富环境治疗）基础上的tVNS主动刺激组和tVNS假刺激组。主动刺

激方案：刺激左侧迷走神经外耳支，30min/次\*2次/d\*6d/d\*4w。假刺激只是没有电流输入。干预前后使用CRS-R量表评估意识，监测心率和血压，并记录不良事件。结果显示：主动tVNS组患者的意识改善更明显，但与假刺激组的比较，差异无统计学意义；进一步分析发现，两组中的MCS患者差异明显，但VS/UWS患者的差异不显著。所有的副作用都被认为是常见的医疗状况，与tVNS没有明显相关性。初步数据表明tVNS对MCS患者可能是一种有效和安全的促醒方法。

上述研究中患者的入选病程均在3个月以上，3个月内的患者是否结果有变呢？比利时的专家团队<sup>[12]</sup>拟进行一项前瞻性平行随机对照双盲临床试验，44名损伤后7-90天的患者将随机接受5天的双侧迷走神经主动刺激(45min/d，电流强度3mA)或假刺激。治疗前后进行CRS-R量表评估和高密度EEG检查。将分析在组和个人(即应答者)水平上CRS-R和EEG指标(如 $\alpha$ 波段功率谱、功能连接)的变化。一旦研究完成，将有助于确定taVNS在治疗DoC患者中的作用，促进研究迷走神经传入网络，从而提出新的靶向治疗策略。

#### (5) 三叉神经刺激(TNS)

已有临床病例报告发现TNS诱导pDoC患者觉醒，但是共识推荐中没有提及，可能由于缺乏随机对照研究的资料。在一项前瞻性、单中心、双盲、假对照研究中<sup>[13]</sup>，60名VS或MCS患者(男25名，女35名)被随机(1:1)分为两组：TNS组(n=30，常规康复治疗+TNS(刺激三叉神经第一和第二支，电流强度10-15mA))和假TNS组(n=30，常规康复治疗+假刺激(刺激装置连接同TNS组，电流强度调到0mA))；3h/d\*5d/w\*4w，随访8w。常规康复包括被动肢体训练、针灸和高压氧治疗。使用CRS-R、GCS、双侧上肢体感诱发电位(SEP)和18-氟氧葡萄糖正电子发射断层扫描(FDG-PET)评估意识水平、神经电生理功能和脑代谢。结果显示：TNS组的CRS-R和GCS评分随时间变化明显高于假刺激组；FDG-PET显示TNS组右侧海马旁回、右侧楔前叶和双侧中扣带回代谢明显增加。提示TNS治疗可能通过改善脑代谢和脑活动来促进意识的恢复，为促醒提供了一种有希望的治疗。

#### 4. 两种或两种以上疗法联合应用：

无创性神经调控分为自上而下的中枢神经调控和自下而上的周围神经调控，目前已有几种单个治疗的方案用于DoC患者，但疗效有限。中枢神经调控和

周围神经调控联合逐渐得到关注。75名因创伤性或非创伤性脑损伤的pDOC患者被随机分配到：(1)rTMS+sham-MNS组；(2)MNS+sham-rTMS组；(3)MNS+rTMS组<sup>[14]</sup>。rTMS方案为以10Hz刺激DLPFC，6d/w\*4w；假刺激时线圈与头皮呈90°，以确保没有磁场输出。MNS方案为电流强度15-20mA，8h/d\*6d/w\*4w；假刺激时电极位置同前，没有电流输入。主要评估CRS-R量表评分变化，并评估GCS评分、觉醒率、EEG评分、SEP的N20潜伏期和振幅的基线变化。结果显示与单独rTMS或单独MNS组相比，联合干预组在CRS-R、GCS总分、双侧N20振幅和不良侧N20潜伏期方面均有显著改善；接受联合干预的患者脑电活动改善更大，且脑电活动改善率组间差异有统计学意义；但三组间唤醒率差异无统计学意义。提示MNS+rTMS联合应用对改善pDOC患者的意识水平比单用MNS或单用rTMS更有效。为DoC患者促醒治疗提供中枢—周围神经调控联合的新选择。

除中枢—周围神经调控的联合外，研究者们<sup>[15]</sup>首次提出HD-tDCS和音乐刺激对pDOC患者意识水平的影响的随机对照研究方案。拟将90名无听力障碍的pDOC患者分为VS/UWS组和MCS组，每组按1:1:1的比例随机分为常规康复治疗（物理治疗、作业治疗和言语治疗）基础上的音乐刺激+HD-tDCS组、HD-tDCS组和HD-tDCS假刺激组；HD-tDCS方案为20min/次\*2次/d\*5d/w\*2w，音乐刺激方案为由6首耳熟能详的中日乐曲组成一个播放列表，随机播放，20min/次\*2次/d。使用CRS-R，GOSE和EEG以及失匹配负波评估意识水平，并记录不良事件和并发症。进行组内和组间疗效比较，以确定最有效的干预方法。结果预期HD-tDCS和音乐刺激联合干预的患者会有更显著的改善，并且这些改善将持续1周和3个月的随访。期望HD-tDCS和音乐刺激相结合的中枢—外周联合刺激范式能够促进pDOC患者的意识恢复，实现机制互补。有望为未来多中心随机对照试验的设计和和实施提供有价值的见解。

## 二、小结与展望

治疗DoC的方法有很多，但效果仍然不够理想。随着rTMS、tDCS为代表的中枢神经调控技术和MNS、tVNS、TNS为代表的周围神经调控技术的不断进步，单一疗法或联合疗法的单中心、多中心随机对照研究方案的陆续提出，将会

为促醒治疗带来更多的数据支持，pDoC患者会有越来越多的治疗选择。未来的研究包括选择规划统一有效的治疗方案以及借助功能影像和电生理技术探讨这些治疗技术的机制和大脑功能连接性等。期待更多大样本、多中心的随机对照研究结果呈现。

#### 参考文献:

1. 中国医师协会神经修复专业委员会意识障碍与促醒学组.慢性意识障碍诊断与治疗中国专家共识.中华神经医学杂志,2020,19(10):977-982.
2. 中国残疾人康复协会,中国康复医学会,中国康复研究中心.慢性意识障碍康复中国专家共识.中国康复理论与实践,2023,29(2):125-139.DOI:10.3969/j.issn.1006-9771.2023.02.001
3. Michala DS, Morten A, Markus HO, et al. Autonomic response to early head-up tilt in patients with severe traumatic brain injury: Analysis from a randomized feasibility trial. *Physiol Rep*,2023,11(8):e15666. doi: 10.14814/phy2.15666.
4. Straudi S, Antonioni A, Baroni A, et al. Anti-Inflammatory and Cortical Responses after Transcranial Direct Current Stimulation in Disorders of Consciousness: An Exploratory Study. *J. Clin. Med*,2024, 13, 108. doi.org/10.3390/jcm13010108
5. Longbin Shen, Yixuan Huang, Yujun Liao, et al. Effect of high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation over M1 for consciousness recovery after traumatic brain injury. *Brain Behav*, 2023,13(5):e2971. doi: 10.1002/brb3.2971.
6. Xu C, Zhu Z, Wu W, et al. Effects of 10 Hz individualized repetitive transcranial magnetic stimulation on patients with disorders of consciousness: a study protocol for an exploratory double-blind crossover randomized sham-controlled trial. *Trials*,2023,24(1):249. doi: 10.1186/s13063-023-07122-5.
7. Vitello MM, Rosenfelder MJ, Cardone P, et al.A protocol for a multicenter randomized and personalized controlled trial using rTMS in patients with disorders of consciousness. *Front Neurol*, 2023,14:1216468. doi: 10.3389/fneur.2023.1216468.
8. Yoon MJ, Oh HM, Kim T, et al. Safety and therapeutic effects of personalized transcranial direct current stimulation based on electrical field simulation for prolonged disorders of consciousness: study protocol for a multi-center, double-blind,



randomized controlled trial. *Front Neurol*. 2023,14:1184998. doi: 10.3389/fneur.2023.1184998.

9. Thibaut A, Fregni F, Estraneo A, et al. Sham-controlled randomized multicentre trial of transcranial direct current stimulation for prolonged disorders of consciousness. *Eur J Neurol*, 2023,30(10):3016-3031. doi: 10.1111/ene.15974.

10. Xiang W, Li Xi, Jin Lei, et al. Acute traumatic coma awakening by right median nerve electrical stimulation: a randomised controlled trial. *Intensive Care Med*,2023,49(6):633-644. doi: 10.1007/s00134-023-07072-1.

11. Zhou YF, Kang JW, Xiong Q, et al. Transauricular vagus nerve stimulation for patients with disorders of consciousness: A randomized controlled clinical trial. *Front Neurol*, 2023,14:1133893. doi: 10.3389/fneur.2023.1133893.

12. Marie M Vitello,Marie-Michèle Briand,Didier Ledoux, et al. Transcutaneous vagal nerve stimulation to treat disorders of consciousness: Protocol for a double-blind randomized controlled trial.*Int J Clin Health Psychol*,2023,23(2):100360.doi: 10.1016/j.ijchp.2022.100360.

13. Haiyun Ma, Shengnuo Fan, Zhen Xua, et al.Trigeminal nerve stimulation for prolonged disorders of consciousness: A randomized double-blind sham-controlled study. *Brain Stimul*, 2023,16(3):819-827. doi: 10.1016/j.brs.2023.05.002.

14. Xiong Q, Le K, Tang Y, et al. Effect of single and combined median nerve stimulation and repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with prolonged disorders of consciousness: a prospective, randomized, single-blinded, controlled trial. *Front Aging Neurosci*, 2023, 15:1112768. doi: 10.3389/fnagi.2023.1112768

15. Jie Yan, Fubing Zha, Juan Zhou, et al. Combining HD-tDCS with music stimulation for patients with prolonged disorders of consciousness: Study protocol for an RCT trial. *NeuroRehabilitation*, 2024,54(3):495-504. doi: 10.3233/NRE-230282.

## 磁共振成像对慢性意识障碍患者的评估作用研究进展

王萍芝 关浩然 刘芮

山西白求恩医院山西医学科学院同济山西医院

山西医科大学第三医院山西医科大学第三临床医院

[摘要] 慢性意识障碍是脑损伤后严重的长期并发症之一，最终转归直接影响医疗人员和家属的决策。目前尚缺乏对意识障碍严重程度及预后的有效而精准的评估工具。本文主要对近三年磁共振成像对慢性意识障碍患者的意识水平和预后的评估作用的最新研究做综述。

[关键词] 意识障碍；磁共振成像；预后；评估

意识障碍是指由严重颅脑损伤引起患者觉醒和(或)觉知改变<sup>[1]</sup>，导致意识障碍的原因包括创伤性脑损伤(traumatic brain injury, TBI)、脑卒中、心脏骤停及某些代谢性因素等<sup>[2]</sup>。TBI是导致患者意识障碍的常见原因之一<sup>[3]</sup>。意识障碍患者的预后分为4种状态：死亡、植物状态/无反应觉醒状态(vegetative state/unwakefulness syndrome, VS/UWS)、微小意识状态(minimally conscious state, MCS)及脱离微小意识状态(exit minimally conscious state, eMCS)，这几种状态可相互转化，不同的状态采取的治疗方案和家庭护理方案不同。由于受细胞水肿、炎症反应及临床并发症等因素影响，急性期患者预后转归不稳定。慢性意识障碍指病程 $\geq 28$ d的意识障碍<sup>[4]</sup>，患者预后相对稳定。

如何准确评估慢性意识障碍患者意识水平，并精准预测此类患者的预后，以便实施有针对性的临床及康复护理手段，已成为临床面临的一大难题<sup>[5]</sup>。目前，临床主要通过量表评分判断意识障碍程度，但受患者运动和言语功能等影响，误诊率可达40%<sup>[6]</sup>。由于无法分析脑实质潜在创伤后变化等原因，传统的电子计算机断层扫描(Computed Tomography, CT)不能提供与长期预后相关的准确信息<sup>[7]</sup>，而磁共振成像(Magnetic Resonance Imaging, MRI)具有较高的预后评估价值<sup>[8-12]</sup>。MRI是一种利用非电离电磁辐射生成内部结构的横断面图像的非

侵入性成像技术，分为结构磁共振成像(structural MRI, sMRI)、弥散加权成像(diffusion weighted imaging, DWI)、弥散张量成像(diffusion tensor imaging, DTI)、基于血氧水平依赖成像(blood oxygenation level dependent, BOLD)等多种模式，可提供全面、多参数的脑解剖、功能和代谢相关信息<sup>[13]</sup>。本综述从多种MRI入手，对意识障碍患者意识严重程度及预后评估的相关研究进展进行综述。

## 1 sMRI

sMRI可对大脑进行定量高分辨率结构成像分析，如大脑各个脑区或大脑皮质厚度和体积，使研究人员可评估创伤性脑损伤后组织损失的程度<sup>[14]</sup>，有助于TBI的诊断评估和确定重型TBI的预后<sup>[15]</sup>。

### 1.1 脑损伤后病变部位与意识障碍严重程度和预后的相关性

不同部位损伤对意识障碍程度和预后具有重要影响。先前有国内的学者的研究已经证实sMRI提示脑干背侧、双侧丘脑及胼胝体具有损伤的意识障碍患者预后不佳<sup>[16,17]</sup>。Yang等<sup>[14]</sup>采用sMRI对58例严重创伤性脑损伤患者的脑损伤进行了初评及后期随访，结果显示，脑桥的周围灰质与意识恢复呈正相关。Benjamin等<sup>[18]</sup>对158例脑出血后意识障碍的患者进行MRI影像采集和为期3个月的随访，结果表明深部结构性病变可预测意识障碍患者的恢复情况，尤其是中脑、脑桥被盖以及尾状核的病变。

### 1.2 脑损伤后病变体积、密度与意识障碍严重程度和预后的相关性

Pozeg等<sup>[19]</sup>研究显示，左中脑、右基底节区、右丘脑、右顶叶皮质和左额叶皮质较大或弥漫性病变是患者无残存意识的重要特征；脑干保留的患者脑白质和灰质广泛受损，提示意识完全丧失。Morozova等<sup>[20]</sup>开发了一套诊断性MRI评分系统，以脑萎缩为基础区分慢性VS/UWS和MCS患者。

Ferraro等<sup>[21]</sup>利用sMRI评估了胼胝体(corpus callosum, CC)和皮质下白质(subcortical white matter, SWM)的完整性，结果显示，CC体积和密度值与意识水平呈正相关。Lutkenhoff等<sup>[22]</sup>对143例不同病因所致意识障碍患者的研究发现，丘脑与基底节的组织萎缩程度与意识水平具有一定相关性。

## 2 DWI

DWI成像可显示剪切损伤和捕捉水分子的净移，从微观水平上观察生物

组织的结构，早期发现创伤性白质病变方面优于传统的MRI成像。脑白质纤维束的表观弥散系数(apparent diffusion coefficient, ADC)是DWI检查中描述组织水分子扩散运动速度和范围的参数，水分子扩散越快，ADC越大；反之则ADC越小。有研究显示，TBI患者ADC值降低的程度对预测无意识持续时间具有重要的临床意义，ADC值降低程度越大提示患者无意识持续时间越长<sup>[23]</sup>。额叶和基底节区的ADC值预测重型TBI患者预后良好结局的灵敏度可达100%<sup>[24]</sup>。DWI在预测心脏骤停后(缺血缺氧性脑病)意识障碍预后方面也显示一定的意义。相关研究表明，与神经学检查相比，ADC值小于阈值的脑组织体积占全脑体积的百分比更能区分预后，预测不良结局的特异性可达100%<sup>[25,26]</sup>，或者接近100%<sup>[27,28]</sup>。然而，有研究发现，由于该技术具有一定的难度，包括依赖于时间的ADC信号变化和信号异常的界定值不统一(如ADC值阈值)。ADC值预测性较差或存在假阳性结果<sup>[29]</sup><sup>[29]</sup>。

### 3 DTI

DTI是一种定量的MRI技术，可评估脑白质神经纤维束完整性或微观结构损伤，已广泛用于临床白质的研究<sup>[1,30]</sup>。脑白质中各项异性分数(fractional anisotropy, FA)值与白质纤维髓鞘的完整性、致密性及平行性呈正相关。脑白质破坏在严重TBI致意识障碍预后判断中发挥着重要作用。

#### 3.1 全脑白质结构的损伤与慢性意识障碍预后的相关性

Velly等<sup>[31]</sup>在一项多中心研究中，选取150例缺氧缺血性意识障碍患者，使用DTI预测6个月后的功能恢复，结果显示，与临床学检查、脑电图、定性MRI或全脑ADC相比，机器学习获得的全白质FA评分区分昏迷预后结果方面的准确性较高，对预后差的预测特异度为100%。Keijzer等<sup>[32]</sup>的研究同样证实在缺血缺氧性脑病的DoC患者中，与仅包含临床参数的模型相比，结合临床参数、全脑的MD和FA的预测模型将预测不良患者的灵敏度从60%提高到85%

#### 3.2 脑局部白质纤维完整性与意识障碍预后的相关性

内侧丘系中央被盖束、皮质脊髓束和脑桥被盖束的完整性与脑外伤后意识障碍严重程度相关。Wang等<sup>[33]</sup>收集了14例意识障碍患者和15名健康对照组的DTI数据，采用改良昏迷恢复量表(Coma Recovery Scale-Revised, CRS-R)评估白质完整性和患者残余意识之间的关系，结果显示，意识障碍患者在广泛的白

质完整性破坏基础上，穹窿部损伤明显，CRS-R评分与穹窿、钩状束、桥脑交叉束、内囊后肢白质完整性呈正相关。同样的，上行网状激活系统<sup>[34]</sup>和脑干<sup>[35]</sup>的FA值也表现出与意识的相关性。因此，严重脑损伤后白质普遍出现异常，但意识损伤可能是由于连接大脑区域的关键通路中断造成的。

内侧前额叶皮质可能也与意识的形成密切相关，Sung<sup>[36]</sup>等的研究证明了缺血缺氧性脑病患者的左右两个半球的内侧前额叶FA值与CRS-R具有较强的正负相关，表明内侧前额叶皮质的损伤程度与意识具有较强的关联。

#### 4 静息态功能磁共振(resting-state fMRI , rs-fMRI)

sMRI和DTI可对大脑解剖结构和结构性连接(structural connection, SC)进行判断，而功能磁共振的BOLD成像模式可探究大脑的功能性连接(functional connection, FC)，有一部分在空间意义上相对远距离的脑区在神经生理活动的同步一致性，称之为脑网络。

传统脑网络包括默认模式网络(defaultmode network, DMN)、背侧注意网络(dorsal attention network, DAN)、自我参照网络(self-referential network, SRN)、感觉运动网络(sensorimotor network, SMN)、视觉网络(visual network, VN)、听觉网络(auditory network, AN)、显著网络(salience network, SN)等。

Rs-fMRI即在没有任何感官或认知刺激下进行影像学采集，DMN作为最重要的静息态脑网络，主要与意识的感知自我觉醒有关<sup>[9]</sup>。有证据表明，DMN的FC区分VS/UWS和MCS患者的准确率>80%<sup>[2]</sup>，慢性意识障碍患者，即VS/UWS、MCS和健康对照组DMN和其他静息状态的脑网络之间的关系具有显著差异<sup>[37]</sup>。

Patrice<sup>[38]</sup>等研究显示，后内侧皮质和前额叶皮质的SC和FC对意识障碍患者具有显著的预测价值。Chen<sup>[39]</sup>等通过将意识障碍患者与健康对照组对比，结果显示，意识障碍患者的DMN、中扣带回皮质(mid cingulate cortex ,mCC)、左侧额中回的FC降低，表明意识可能与DMN和mCC之间的连接通路相关。Sean<sup>[40]</sup>等的研究发现长期意识障碍患者的丘脑与DMN的连接显著减少。

基于rs-fMRI分析，慢性意识障碍患者的动态脑网络也有改变。以往的脑网络研究均是建立在假设FC是同步性活动基础上，健康人脑内存在广泛复杂的时间延时结构，内部脑活动(intrinsic brain activity, IBA)具有动态波动性。而既往

的研究结果显示,这种延时结构可能是大脑交流、传播及信息处理的基础<sup>[41,42]</sup>。Bolin<sup>[43]</sup>等通过对BOLD信号的全脑IBA时间延迟(time delay, TD)和概率流(probability flow, PF)推断意识障碍患者IBA的传播结构和传播效率,并基于连接体的预测模型,预测患者临床评分,结果表明,意识障碍患者不仅DMN和SMN的TD和PF发生改变,且TD范围较健康对照组缩短。模型分析表明,TD较PF具有更好的CRS-R预测性效能,其中小脑和前额叶皮质是主要的预测区域。

综上,对于rs-fMRI,各脑网络之间、脑网络内部的连接强度和相互之间的关系,不仅在空间上的相互连接强度值得关注,在时间上的激活顺序及传播效率上应进行更深入的研究。尤其在DMN、SMN、mCC以及小脑、前额叶皮质的变化更值得关注。

### 5 任务态功能磁共振(task-related fMRI)

有研究表明,在VS/UWS、MCS的患者中,被动(即感官刺激后)、主动(即遵嘱执行动作)刺激和无任务静息状态下的BOLD检查发现,大脑网络模式存在差异<sup>[44]</sup>。

#### 5.1 被动任务态功能磁共振

多数被动任务研究中,采用听觉任务模式,意识障碍被试者出现双侧颞叶的特定激活模式,与健康志愿者比较差异无统计学意义<sup>[45]</sup>。被动任务与额叶下区、颞叶上皮质和颞叶中皮质的显著激活有关,即与语言处理相关的大脑区域有关。与健康对照组相比,意识障碍患者皮质外部网络区域(额中回和角回)和皮质下内部网络活动普遍减少,VS/UWS患者与MCS患者相比,DAN的激活无显著差异<sup>[46]</sup>。

#### 5.2 主动任务态功能磁共振

主动刺激任务,如想象打网球或导航回家,在部分临床诊断为VS/UWS的患者中,出现了类似健康人的脑区激活。对29例慢性意识障碍患者使用举手的主动范式进行fMRI的BOLD成像检查,结果表明,尽管符合VS/UWS和MCS诊断的临床标准,4例患者保留了遵循口头命令的能力,并通过大脑激活自愿执行任务,而不是通过语言或实际运动执行任务;提示在临床上采取主动范式BOLD检测,可进一步避免VS/UWS的误诊<sup>[47]</sup>。有研究显示,主动任务主要诱发前额叶背外侧,左侧下顶叶和中央旁小叶及枕叶和颞叶的内侧结构,主动任

务的激活群集数量较被动任务明显增多<sup>[46]</sup>。被动任务可激活以颞叶为主的脑区，但外部皮质网络和内部皮质下网络较健康人连接强度减少。相较而言，主动任务可激活更多额顶、颞枕叶部分脑区。

## 6 小结和展望

随着医学影像学技术的不断发展，MRI技术应用领域逐步扩大。sMRI、DWI、DTI、fMRI-BOLD这些新技术为临床判断意识障碍患者的意识水平和病情变化提供了新思路和新方法。每种方法在意识障碍诊断及预后判断上各有优势和劣势，单独应用得到的患者信息较片面，多模态MRI模型可预测预后、研究动态脑网络、探索任务态范式和试验等，仍需医疗人员和工科工作者深入研究，进而实现意识障碍的精准诊断和预后评估，以期为治疗方案的制定、神经调控的精准定位提供依据。

## 参考文献

- [1] Alnagger N, Cardone P, Martial C, et al. The current and future contribution of neuroimaging to the understanding of disorders of consciousness [J]. *La Presse Médicale*, 2023,52(2).
- [2] Edlow BL, Claassen J, Schiff ND, et al. Recovery from disorders of consciousness: Mechanisms, prognosis and emerging therapies [J]. *Nature Reviews Neurology*, 2020,17(3):135-156.
- [3] Squitti R, Reale G, Tondolo V, et al. Imbalance of essential metals in traumatic brain injury and its possible link with disorders of consciousness [J]. *International journal of molecular sciences*, 2023,24(7).
- [4] 张皓, 凌锋. 慢性意识障碍康复中国专家共识 [J]. *中国康复理论与实践*, 2023,29(02):125-139.
- [5] Sanz LRD, Thibaut A, Edlow BL, et al. Update on neuroimaging in disorders of consciousness [J]. *Current Opinion in Neurology*, 2021,34(4):488-496.
- [6] Bodien YG, Katz DI, Schiff ND, et al. Behavioral assessment of patients with disorders of consciousness [J]. *Semin Neurol*, 2022,42(3):249-258.
- [7] Smith LGF, Milliron E, Ho M-L, et al. Advanced neuroimaging in traumatic brain injury: An overview [J]. *Neurosurgical Focus*, 2019,47(6).
- [8] Fischer D, Newcombe V, Fernandez-Espejo D, et al. Applications of advanced

- mri to disorders of consciousness [J]. *Semin Neurol*, 2022,42(3):325-334.
- [9] Snider SB, Edlow BL. Mri in disorders of consciousness [J]. *Curr Opin Neurol*, 2020,33(6):676-683.
- [10]Magnani FG, Barbadoro F, Cacciatore M, et al. The importance of instrumental assessment in disorders of consciousness: A comparison between american, european, and uk international recommendations [J]. *Critical Care*, 2022,26(1).
- [11]Diouf A, Machnowska M. Conventional mr imaging in trauma management in adults [J]. *Neuroimaging clinics of North America*, 2023,33(2):235-249.
- [12]Liu G, Chi B. Technological modalities in the assessment and treatment of disorders of consciousness [J]. *Physical medicine and rehabilitation clinics of North America*, 2024,35(1):109-126.
- [13]Hu L, Yang S, Jin B, et al. Advanced neuroimaging role in traumatic brain injury: A narrative review [J]. *Front Neurosci*, 2022,16(872609).
- [14]Yang A, Xiao XH, Liu ZH, et al. A multimodal magnetic resonance imaging study of recovery of consciousness in severe traumatic brain injury: Preliminary results [J]. *J Neurotrauma*, 2018,35(2):308-313.
- [15]Andelic N, Forslund MV, Perrin PB, et al. Long-term follow-up of use of therapy services for patients with moderate-to-severe traumatic brain injury [J]. *Journal of rehabilitation medicine*, 2020,52(3):jrm00034.
- [16]何亮, 刘伟. 重度颅脑损伤患者清醒与 mri 表现的相关性 [J]. *军医进修学院学报*, 2012,33(07):742-744.
- [17]王向宇, 江耿思, 陈燕伟, et al. 应用 mri 分级预测颅脑损伤长期意识障碍患者的清醒时间及预后 [J]. *中华神经医学杂志*, 2010,09(12):1268-1270.
- [18]Rohaut B, Doyle KW, Reynolds AS, et al. Deep structural brain lesions associated with consciousness impairment early after hemorrhagic stroke [J]. *Sci Rep*, 2019,9(1):4174.
- [19]Pozeg P, Jöhr J, Pincherle A, et al. Discriminating cognitive motor dissociation from disorders of consciousness using structural mri [J]. *NeuroImage Clinical*, 2021,30(102651).
- [20]Morozova S, Kremneva E, Sergeev D, et al. Conventional structural magnetic resonance imaging in differentiating chronic disorders of consciousness [J]. *Brain sciences*, 2018,8(8).



- [21]Ferraro S, Nigri A, Nava S, et al. Interhemispherical anatomical disconnection in disorders of consciousness patients [J]. *Journal of Neurotrauma*, 2019,36(10):1535-1543.
- [22]Lutkenhoff ES, Chiang J, Tshibanda L, et al. Thalamic and extrathalamic mechanisms of consciousness after severe brain injury [J]. *Annals of neurology*, 2015,78(1):68-76.
- [23]Zheng WB, Liu GR, Li LP, et al. Prediction of recovery from a post-traumatic coma state by diffusion-weighted imaging (dwi) in patients with diffuse axonal injury [J]. *Neuroradiology*, 2007,49(3):271-279.
- [24]宋春杰, 李俊, 徐海清, et al. 表观弥散系数联合振幅整合脑电图技术预测重型颅脑损伤昏迷患者的预后研究 [J]. *中华危重病急救医学*, 2021,33(5):609-612.
- [25]Hirsch KG, Fischbein N, Mlynash M, et al. Prognostic value of diffusion-weighted mri for post-cardiac arrest coma [J]. *Neurology*, 2020,94(16):e1684-e1692.
- [26]Yacoub M, Birchansky B, Mlynash M, et al. The prognostic value of quantitative diffusion-weighted mri after pediatric cardiopulmonary arrest [J]. *Resuscitation*, 2019,135(103-109).
- [27]Keijzer HM, Verhulst M, Meijer FJA, et al. Prognosis after cardiac arrest: The additional value of dwi and flair to eeg [J]. *Neurocrit Care*, 2022,37(1):302-313.
- [28]Kang C, Min JH, Park JS, et al. Association of ultra-early diffusion-weighted magnetic resonance imaging with neurological outcomes after out-of-hospital cardiac arrest [J]. *Critical care (London, England)*, 2023,27(1):16.
- [29]Zhou SE, Maciel CB, Ormseth CH, et al. Distinct predictive values of current neuroprognostic guidelines in post-cardiac arrest patients [J]. *Resuscitation*, 2019,139(343-350).
- [30]Fischer D, Newcombe V, Fernandez-Espejo D, et al. Applications of advanced mri to disorders of consciousness [J]. *Seminars in Neurology*, 2022,42(03):325-334.
- [31]Velly L, Perlberg V, Boulier T, et al. Use of brain diffusion tensor imaging for the prediction of long-term neurological outcomes in patients after cardiac arrest: A multicentre, international, prospective, observational, cohort study [J]. *The Lancet Neurology*, 2018,17(4):317-326.
- [32]Keijzer HM, Duering M, Pasternak O, et al. Free water corrected diffusion tensor imaging discriminates between good and poor outcomes of comatose patients after

- cardiac arrest [J]. *European Radiology*, 2022,33(3):2139-2148.
- [33]Wang L, Yang Y, Chen S, et al. White matter integrity correlates with residual consciousness in patients with severe brain injury [J]. *Brain Imaging Behav*, 2018,12(6):1669-1677.
- [34]Jang SH, Kim SH, Kim JW, et al. Difference in the ascending reticular activating system between vegetative and minimally conscious states following traumatic brain injury [J]. *NeuroReport*, 2021,32(18):1423-1427.
- [35]Sawamura S, Ikegame Y, Kawasaki T, et al. Brainstem volume, diffusion, and metabolism are associated with chronic consciousness disorders after traumatic brain injury [J]. *Journal of Neuroimaging*, 2022,33(2):310-317.
- [36]Jang SH, Choi EB. Relationship between the consciousness level and the structural neural connectivity of the medial prefrontal cortex in hypoxic-ischemic brain injury: A pilot study [J]. *NeuroReport*, 2022,33(17):750-755.
- [37]Li H, Zhang X, Sun X, et al. Functional networks in prolonged disorders of consciousness [J]. *Front Neurosci*, 2023,17(11):3695.
- [38]Peran P, Malagurski B, Nemmi F, et al. Functional and structural integrity of frontoparietal connectivity in traumatic and anoxic coma [J]. *Critical care medicine*, 2020,48(8):e639-e647.
- [39]Chen L, Rao B, Li S, et al. Altered effective connectivity measured by resting-state functional magnetic resonance imaging in posterior parietal-frontal-striatum circuit in patients with disorder of consciousness [J]. *Front Neurosci*, 2021,15(766633).
- [40]Coulborn S, Taylor C, Naci L, et al. Disruptions in effective connectivity within and between default mode network and anterior forebrain mesocircuit in prolonged disorders of consciousness [J]. *Brain sciences*, 2021,11(6).
- [41]Rudas J, Martínez D, Castellanos G, et al. Time-delay latency of resting-state blood oxygen level-dependent signal related to the level of consciousness in patients with severe consciousness impairment [J]. *Brain connectivity*, 2020,10(2):83-94.
- [42]Chen P, Xie Q, Wu X, et al. Abnormal effective connectivity of the anterior forebrain regions in disorders of consciousness [J]. *Neurosci Bull*, 2018,34(4):647-658.
- [43]Cao B, Guo Y, Guo Y, et al. Time-delay structure predicts clinical scores for patients with disorders of consciousness using resting-state fmri [J]. *NeuroImage*

Clinical, 2021,32(102797).

[44]Song M, Yang Y, Yang Z, et al. Prognostic models for prolonged disorders of consciousness: An integrative review [J]. Cellular and molecular life sciences : CMLS, 2020,77(20):3945-3961.

[45]Mencarelli L, Biagi MC, Salvador R, et al. Network mapping of connectivity alterations in disorder of consciousness: Towards targeted neuromodulation [J]. Journal of clinical medicine, 2020,9(3).

[46]Berlingeri M, Magnani FG, Salvato G, et al. Neuroimaging studies on disorders of consciousness: A meta-analytic evaluation [J]. Journal of clinical medicine, 2019,8(4).

[47]Wang F, Hu N, Hu X, et al. Detecting brain activity following a verbal command in patients with disorders of consciousness [J]. Front Neurosci, 2019,13(976).

## 脑卒中后认知功能障碍患者的脑功能检测和神经调控治疗

吴毅

复旦大学附属华山医院康复医学科

流行病学研究显示，中国人终生卒中的总体风险和男性的风险均为全球第一<sup>[1]</sup>。因此，脑卒中带来的各种功能障碍更需要引起关注，其中就包括脑卒中后认知功能障碍（PSCI, post-stroke cognitive impairment）。PSCI发生的病理生理基础是脑结构损伤和功能障碍；对脑功能状态的检测可以为PSCI的有效、精准、规范性治疗提供有力保障；在此基础上进行神经调控治疗是PSCI的重要非药物治疗手段之一。

### （一）PSCI的脑功能检测

PSCI的规范化诊断和康复干预的基础是全面、准确的认知功能评定。目前，国内外应用广泛并被主要指南推荐可选用的神经心理评定测验主要包括总体认知功能筛查量表，如简易智能状态检查(MMSE, mini-mental state examination)、蒙特利尔认知评定量表(MoCA, Montreal cognitive assessment)，以及针对各认知领域的测验组合<sup>[2]</sup>。

认知作为脑的高级功能，其正常功能的神经基础涉及多个脑区之间有序、高效的功能协作。在采用上述神经心理测验对认知功能进行评定的基础上，对认知相关脑区的功能活动及其之间的功能连接进行检查，有助于深入揭示认知障碍及功能康复的机制，并帮助制定康复治疗方案。

#### 1. PSCI相关的脑功能活动常模式

PSCI患者的认知障碍常涉及记忆、注意、执行功能、视空间功能等多种认知领域的加工过程，往往涉及多个关键脑区、各脑区之间的协作关系(即功能连接)，以及相关脑区及其功能连接所形成的脑功能网络。因此，对认知相关的脑功能评定不仅需要检测关键脑区的局部功能活动状态，包括静息态下功能局部脑功能活动状态，以及任务状态下的功能激活状态；还需要检测不同脑区间功能连接，脑功能网络特征等。

(1)局部脑区的功能活动：对于局部脑区的功能活动检查，经典的方法是检测受试者在进行某种特定任务时脑区的激活状态，最常用的是进行任务态功能磁共振成像(functional magnetic resonance imaging, fMRI)检查，但需要受试者具备较高的配合度，因此一般适用于功能损伤较轻的PSCI患者。此外，也可以通过计算fALFF等指标<sup>[3]</sup>反映局部脑区在静息状态下的功能活动。

(2)脑功能连接/网络分析：脑功能连接的定义是远隔神经元功能活动之间的统计学相关性，根据连接是否具有指向性，又可以分为无向连接和有向连接<sup>[4]</sup>。存在功能相关性的脑区及其间的功能连接构成脑功能网络，脑功能网络具有小世界属性、层级化和模块化等拓扑结构特征<sup>[5]</sup>。脑功能连接可以通过探测脑区间血氧水平变化的关系或电生理信号关系的方式进行检测。目前研究发现，PSCI患者的认知障碍，如注意障碍、记忆障碍等，可能与脑功能连接异常及其代偿模式相关，包括关键脑区间功能连接强度的异常，以及脑功能网络拓扑结构异常；而功能恢复则可能伴随着功能连接/网络拓扑结构的改善<sup>[6,7]</sup>。因此，对脑功能连接/网络属性进行检测，有助于进一步解释PSCI患者功能障碍和康复机制；在此基础上，探索基于脑功能连接检测的PSCI治疗方案，也是未来的研究方向之一。

## 2.PSCI相关脑功能活动异常的检测技术

PSCI 患者的脑功能活动的常用检测技术包括 fMRI、近红外脑功能成像(fNIRS,functional near-infrared spectroscopy)、脑电图(electroencephalogram,EEG)等。其中，fMRI、fNIRS 均对血氧水平依赖信号进行检测，是对神经活动的间接检测。而 EEG 则是通过电极探测大脑皮层神经活动产生的电信号，属于对神经活动的直接检测，在临床康复中主要使用头皮电极进行电信号记录。

fMRI通过磁共振快速成像方法来检测被测组织的BOLD信号，反映脑局部血氧水平的变化情况，并间接反映脑功能活动的MRI成像方法，是目前最常用的一种功能磁共振成像技术。fMRI技术具有空间分辨率(相对于fNIRS、EEG)高、全脑覆盖度好等优势；可用于检测受试者在不接受刺激/不进行特定任务(即静息态)或进行特定任务(即任务态)情况下的脑功能活动；可以对特定脑区的局部功能活动进行分析，也可以对脑功能连接/网络进行分析。目前已有较多研究应用fMRI技术对PSCI患者的脑功能异常及其康复治疗神经机制进行研究<sup>[6-8]</sup>。

fNIRS是一种较新兴的神经成像技术，可以通过实时检测大脑皮层的氧合血红蛋白和脱氧血红蛋白的含量，间接地反映大脑神经活动<sup>[9]</sup>。fNIRS具有体积小、重量轻、成本低廉、时间分辨率高的优点，可以通过检测脑卒中患者静息态、任务态中的血氧信号反映脑功能，适用于PSCI患者的康复评定与康复治疗的临床实践。fNIRS的主要优势在于测试环境要求低，更易于在康复治疗场景和治疗过程中进行应用。但fNIRS的空间分辨率低于fMRI，且fNIRS主要对大脑皮层功能活动进行检测，而无法对深部核团的功能活动进行检测。

fNIRS评定同样可分为静息态和任务态<sup>[9]</sup>。认知活动是由各脑区协调产生的，与全脑静息态神经网络关系密切。fNIRS可以采集PSCI患者静息态下大脑的自发活动信号，反映大脑自发活动规律、连接规律及脑网络拓扑属性<sup>[10]</sup>。脑卒中患者的静息态功能连接与脑卒中发病时间、脑损伤程度关系密切<sup>[11,12]</sup>。在脑卒中患者进行认知康复训练的过程中，使用fNIRS定期采集静息态脑网络信号，可以评定患者大脑认知功能相关功能连接、有效连接的动态变化<sup>[13]</sup>。

认知功能由多个认知域组成，包括记忆、计算、时空间定向、结构能力、执行能力、语言理解和表达应用等方面。认知功能障碍包括单或多个认知域发生损害。针对PSCI患者受损的各认知域，可采用不同的fNIRS任务态范式，如stroop范式、言语流畅性范式、工作记忆范式等评定患者认知功能<sup>[14]</sup>。

与fMRI和fNIRS不同，EEG是对神经活动产生的电信号进行直接检测，时间分辨率远高于上述两种检查；但头皮电极记录的EEG信号经过衰减后，其空间分辨率低于fMRI和fNIRS。随着高密度EEG的出现，一定程度上弥补了空间分辨率不足的缺陷；同时，相关采集分析技术的不断发展，使EEG在评估脑神经活动的应用越来越广。基于静息态EEG，可进行频谱功率<sup>[15]</sup>、复杂度<sup>[16]</sup>、功能/有效连接<sup>[17,18]</sup>等指标的评估。人类大脑的认知活动通常在极短的时间内进行处理、计算和决策，EEG的高时间分辨率特性在评估事件相关任务的认知活动中具有较强优势，可用于研究特定的大脑认知功能。不过，EEG信号的信噪比较低，需要多次重复才能达到稳定的反应，所需的实验时间通常较长，这可能引起病人的不适和焦虑。

既往研究表明，量化EEG的频谱振荡特点、局灶或全脑功能连接可作为PSCI识别、预测的生物标记物<sup>[15,17,19-21]</sup>，同时EEG也可作为监测卒中后各种认

知干预手段疗效的指标<sup>[18,22,23]</sup>，从而揭示卒中后认知障碍发生和功能重塑的神经电生理机制。

## (二)PSCI的无创神经调控治疗

无创神经调控技术(non-invasivebrainstimulation,NIBS)可以对特定脑区产生兴奋或抑制的调节作用，从而促进脑卒中所致的脑功能障碍恢复<sup>[24]</sup>。在常规认知训练的基础上应用 NIBS 可以帮助提升 PSCI 的康复疗效<sup>[25]</sup>。经颅磁刺激(transcranialmagneticstimulation,TMS)和经颅直流电刺激(transcranialdirectcurrentstimulation,tDCS)是目前临床应用最广泛的 NIBS 技术<sup>[26]</sup>。然而，同样的 NIBS 方案的疗效存在个体差异<sup>[27]</sup>，因此，在为临床或研究应用设计精确的调节策略时，需重视这些差异效应<sup>[28]</sup>。在脑功能检测的基础上使用 NIBS，有助于实现精准神经康复治疗，是未来的发展方向<sup>[29]</sup>。

### 1.TMS的神经调控作用

目前，PSCI的TMS治疗主要选择的治疗靶点包括背外侧前额叶皮质(the dorsolateral prefrontal cortex, DLPFC)以及后顶叶。其中，后者主要针对偏侧忽略进行治疗。

DLPFC是TMS治疗PSCI患者最重要的治疗靶点<sup>[30]</sup>。Ronald Ngetich<sup>[31]</sup>汇总相关研究发现，TBS应用于左右不同侧DLPFC时会产生不同效应，高频rTMS可以用于改善PSCI患者的认知症状。有研究结合fMRI探讨了rTMS的效果和作用机制，结果显示，左侧DLPFC高频rTMS有助于改善PSCI患者的认知功能。Yin<sup>[32]</sup>等人的研究招募了34位PSCI患者，治疗组使用10Hz的高频rTMS刺激PSCI患者左侧DLPFC区，患者的认知功能改善，fMRI结果显示，患者认知功能的改善与左内侧DLPFC低频振幅比率增加、右内侧DLPFC和右腹侧前扣带回皮质功能连接强度增加有关。Li<sup>[33]</sup>的研究使用5Hz的高频rTMS刺激PSCI患者左侧DLPFC区，同样观察到认知功能改善，fMRI的结果显示，治疗组左DLPFC与楔前叶、额中回、额下回、颞下回和边缘系统的功能连接性增加，提示rTMS对认知功能的改善可能与上述脑区之间功能连接增强相关。Liu<sup>[34]</sup>等将62位PSCI患者随机分为治疗组和假刺激组，除了常规认知康复训练外，治疗组用10Hz的高频rTMS干预左侧DLPFC区，疗程持续4周，研究发现该方案可以改善PSCI患者的日常生活活动能力和注意力。Tsai<sup>[35]</sup>证实了左侧DLPFC的5Hz重复经颅磁刺激(rTMS)方

案以及或采用间歇θ脉冲刺激(intermittentthetaburststimulation, iTBS)方案, 均对PSCI患者的认知功能有改善作用。该研究发现, 与iTBS相比, 5HzrTMS对注意力产生更好的调节作用, 与先前在健康人和抑郁症患者左侧DLPFC上应用高频rTMS的研究一致, 且无高血压共病的患者更易接受rTMS对认知功能的调节。

2023年发表的一项荟萃分析汇总评估了10项TMS治疗PSCI的临床研究结果, 共包含347例受试者; 结果发现对左侧DLPFC的高频rTMS可以提升PSCI患者的总体认知功能以及注意、记忆功能<sup>[36]</sup>。另一项2023年发表的荟萃研究评估了rTMS联合认知训练对PSCI的康复疗效。该分析共纳入8项临床研究, 包含336例受试者; 结果发现左侧DLPFCrTMS联合认知训练可能提升PSCI患者的总体认知功能、执行功能和日常生活活动能力<sup>[37]</sup>。

## 2.tDCS的神经调控作用

经颅直流电刺激(transcranialdirectcurrentstimulation,tDCS)是一种非侵入性的调节脑皮层神经活动的方法, 其作用是基于放置在头皮不同位置的两个电极之间传输的弱电流(1-2mA), 能够在电极之间的大片皮质区域产生极化梯度, 从而调节皮质兴奋性。

一些初步研究表明, tDCS对健康人和脑卒中患者的认知功能都有有益的影响, 但针对特定认知功能的研究数量有限<sup>[36]</sup>。此外, 目前部分研究可能存在矛盾的结果, 这可能会和试验设计差异(如电流强度、时间、刺激部位及治疗次数等治疗方案的选择等)有关。Yan<sup>[38]</sup>等通过荟萃分析后指出tDCS可能对PSCI患者有效, 但仍然需要在该领域进行更多高质量的研究, 以确定tDCS在治疗PSCI中的潜在益处并建立最佳治疗方案。Andr ć<sup>[39]</sup>等进行的一项系统回顾及荟萃分析指出, 使用tDCS等可增加DLPFC活动, 并改善工作记忆, 为研究tDCS作用于脑卒中患者相应区域的认知改善提供了证据支持。

Au-Yeung<sup>[40]</sup>等通过一项双盲、随机、交叉对照实验, 对10例脑卒中患者的损伤半球主要运动区域进行阳极tDCS, 对侧半球行采取阴极tDCS和假tDCS作用, 每次20min, 结果表明阴极tDCS可以促进卒中病人的注意力改善。Hosseinzadeh<sup>[41]</sup>等人将100例脑卒中患者分为4组(对照组、假刺激组、阳极tDCS和阴极tDCS), 患者接受常规治疗并接受相同的tDCS方案(一个月内每周3次, 每



次30分钟), 在tDCS干预的1个月和3个月之前和之后, 评估其认知功能, 研究发现阳极tDCS可改善视觉注意。

Shaker<sup>[42]</sup>等将40名卒中患者随机分为治疗组和假刺激组, 治疗前、后对所有患者进行认知评估和功能独立性测量, 研究发现, tDCS是一种安全有效的神经康复方式, 可改善包括注意、图形记忆、逻辑推理等多个领域的认知功能。

### (三)小结与展望

综上, 建立基于脑功能检测的评定体系和基于神经调控方案的精准治疗体系, 实现多水平、多认知领域的全面、量化评定, 将有助于进一步改善PSCI患者的康复疗效。

### 参考文献

- [1] FEIGIN V L, NGUYEN G, CERCY K, et al. Global, Regional, and Country-Specific Lifetime Risks of Stroke, 1990 and 2016 [J]. *New England Journal of Medicine*, 2018, 379(25): 2429-2437
- [2] 中国卒中学会血管性认知障碍分会, 汪凯, 郁金泰, 等. 卒中后认知障碍管理专家共识 2021 [J]. *中国卒中杂志*, 2021, 16(04):376-389.
- [3] ZOU Q H, ZHU C Z, YANG Y, et al. An improved approach to detection of amplitude of low-frequency fluctuation (ALFF) for resting-state fMRI: Fractional ALFF [J]. *Journal of Neuroscience Methods*, 2008, 172(1): 137-141.
- [4] FRISTON K J. Functional and effective connectivity: a review [J]. *Brain Connect*, 2011, 1(1): 13-36.
- [5] 梁夏, 王金辉, 贺永. 人脑连接组研究:脑结构网络和脑功能网络 [J]. *科学通报*, 2010, 55(16): 1565-1583.
- [6] SIEGEL J S, SEITZMAN B A, RAMSEY L E, et al. Re-emergence of modular brain networks in stroke recovery [J]. *Cortex*, 2018, 101:44-59.
- [7] ALVALAGGIO A, DE FILIPPO DE GRAZIA M, ZORZI M, et al. Post-stroke deficit prediction from lesion and indirect structural and functional disconnection [J]. *Brain*, 2020, 143(7): 2173-2188.
- [8] LIU J, WANG Q, LIU F, et al. Altered functional connectivity in patients with

post-stroke memory impairment: A resting fMRI study [J]. *Exp Ther Med*, 2017, 14(3): 1919-1928.

[9] PAOL P, ILIAS T, ANTONIA H, et al. The present and future use of functional near - infrared spectroscopy (fNIRS) for cognitive neuroscience [J]. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 2020, 1464(1):5-29.

[10] HU Z, LIU G, DONG Q, et al. Applications of Resting-State fNIRS in the Developing Brain: A Review From the Connectome Perspective [J]. *Frontiers in Neuroscience*, 2020, 14:476.

[11] HORDACRE B, GOLDSWORTHY M R, WELSBY E, et al. Resting State Functional Connectivity Is Associated With Motor Pathway Integrity and Upper-Limb Behavior in Chronic Stroke [J]. *Neurorehabilitation and neural repair*, 2020, 34(6): 547-557.

[12]李浩正, 范晨雨, 谢鸿宇, 等. 脑卒中后完全性失语症患者功能连接模式的功能性近红外光谱成像研究 [J]. *中国康复医学杂志*, 2021(10): 1233-1239.

[13]范晨雨, 张敬军, 刘罡, 等. 患侧角回重复经颅磁刺激治疗脑梗死后古茨曼综合征的个案报告[J]. *中国康复医学杂志*, 2020, 35(11): 1368-1371.

[14] CHEN W L, WAGNER J, HEUGEL N, et al. Functional Near-Infrared Spectroscopy and Its Clinical Application in the Field of Neuroscience: Advances and Future Directions [J]. *Frontiers in Neuroence*, 2020, 14:724.

[15] SCHLEIGER E, SHEIKH N, ROWLAND T, et al. Frontal EEG delta/alpha ratio and screening for post-stroke cognitive deficits: The power of four electrodes [J]. *International Journal of Psychophysiology*, 2014, 94(1): 19-24.

[16] DING Y, CHU Y, LIU M, et al. Fully automated discrimination of Alzheimer's disease using resting-state electroencephalography signals [J]. *Quant Imaging Med Surg*, 2022, 12(2): 1063-1078.

[17] ROMEO Z, MANTINI D, DURGONI E, et al. Electrophysiological signatures of resting state networks predict cognitive deficits in stroke [J]. *Cortex*, 2021,138:59-71.

[18] TOPPI J, MATTIA D, ANZOLIN A, et al. Time varying effective connectivity for describing brain network changes induced by a memory rehabilitation treatment [J]. *Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc*, 2014;2014:6786-6789.

- [19] SCHLEIGER E, WONG A, READ S, et al. Poststroke QEEG informs early prognostication of cognitive impairment [J]. *Psychophysiology*, 2017, 54(2):301-309.
- [20] AMINOV A, ROGERS J M, JOHNSTONE S J, et al. Acute single channel EEG predictors of cognitive function after stroke [J]. *PLoS One*, 2017, 12(10): e0185841.
- [21] PETROVIC J, MILOSEVIC V, ZIVKOVIC M, et al. Slower EEG alpha generation, synchronization and "flow"-possible biomarkers of cognitive impairment and neuropathology of minor stroke [J]. *Peerj*, 2017, 5:e3839.
- [22] 焦磊磊, 孙良文, 高少军, 等. 脑卒中认知障碍患者治疗前后的脑电特征 [J]. *中国康复理论与实践*, 2020, 26(07): 847-50.
- [23] POPA L L, IANCU M, LIVINT G, et al. N-Pep-12 supplementation after ischemic stroke positively impacts frequency domain QEEG [J]. *Neurol Sci*, 2022, 43(2): 1115-1125.
- [24] CASTRILLON G, SOLLMANN N, KURCYUS K, et al. The physiological effects of noninvasive brain stimulation fundamentally differ across the human cortex [J]. *Science Advances*, 2020, 6(5): eaay2739.
- [25] DING Q, LIN T, WU M, et al. Influence of iTBS on the Acute Neuroplastic Change After BCI Training [J]. *Frontiers in cellular neuroscience*, 2021, 15:653487.
- [26] BEGEMANN M J, BRAND B A, URI-BLAKE B, et al. Efficacy of non-invasive brain stimulation on cognitive functioning in brain disorders: A meta-Analysis [J]. *Psychological Medicine*, 2020, 50(15): 1-22.
- [27] LÓPEZ-ALONSO V, CHEERAN B, R O-RODR GUEZ D, et al. Inter-individual Variability in Response to Non-invasive Brain Stimulation Paradigms [J]. *Brain Stimulation*, 2014, 7(3): 372-380.
- [28] ZHONG G, YANG Z, JIANG T. Precise Modulation Strategies for Transcranial Magnetic Stimulation: Advances and Future Directions [J]. *Neurosci Bull*, 2021, 37(12): 1718-1734.
- [29] CURTIN A, TONG S, SUN J, et al. A Systematic Review of Integrated Functional Near-Infrared Spectroscopy (fNIRS) and Transcranial Magnetic Stimulation (TMS) Studies [J]. *Frontiers in neuroscience*, 2019,13:84.
- [30] BURKE M J, FRIED P J, PASCUAL-LEONE A. Transcranial magnetic stimulation: Neurophysiological and clinical applications [J]. *Handb Clin Neurol*, 2019, 163:73-92.

- [31] NGETICH R, ZHOU J, ZHANG J, et al. Assessing the Effects of Continuous Theta Burst Stimulation Over the Dorsolateral Prefrontal Cortex on Human Cognition: A Systematic Review [J]. *Front Integr Neurosci*, 2020, 14:35.
- [32] YIN M, LIU Y, ZHANG L, et al. Effects of rTMS Treatment on Cognitive Impairment and Resting-State Brain Activity in Stroke Patients: A Randomized Clinical Trial [J]. *Front Neural Circuits*, 2020, 14:563777.
- [33] LI Y, LUO H, YU Q, et al. Cerebral Functional Manipulation of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation in Cognitive Impairment Patients After Stroke: An fMRI Study [J]. *Front Neurol*, 2020, 11:977.
- [34] LIU Y, YIN M, LUO J, et al. Effects of transcranial magnetic stimulation on the performance of the activities of daily living and attention function after stroke: a randomized controlled trial [J]. *Clin Rehabil*, 2020, 34(12): 1465-1473.
- [35] TSAI P Y, LIN W S, TSAI K T, et al. High-frequency versus theta burst transcranial magnetic stimulation for the treatment of poststroke cognitive impairment in humans [J]. *J Psychiatry Neurosci*, 2020, 45(4): 262-270.
- [36] Li KP, Sun J, Wu CQ, et al. Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on post-stroke patients with cognitive impairment: A systematic review and meta-analysis [J]. *Behav Brain Res*. 2023 Feb 15;439:114229.
- [37] Gao Y, Qiu Y, Yang Q, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation combined with cognitive training for cognitive function and activities of daily living in patients with post-stroke cognitive impairment: A systematic review and meta-analysis [J]. *Ageing Res Rev*. 2023 Jun;87:101919..
- [38] YAN R B, ZHANG X L, LI Y H, et al. Effect of transcranial direct-current stimulation on cognitive function in stroke patients: A systematic review and meta-analysis [J]. *PLOS ONE*, 2020, 15(6): e0233903.
- [39] BRUNONI A R, VANDERHASSELT M A. Working memory improvement with non-invasive brain stimulation of the dorsolateral prefrontal cortex: A systematic review and meta-analysis [J]. *Brain & Cognition*, 2014, 86(1): 1-9.
- [40] AU-YEUNG S S Y, WANG J, CHEN Y, et al. Transcranial Direct Current Stimulation to Primary Motor Area Improves Hand Dexterity and Selective Attention in Chronic Stroke [J]. *Am J Phys Med Rehabil*, 2014, 93(12): 1057-1064.

- [41] HOSSEINZADEH S A, MAZHARI S, NAJAFI K, et al. Anodal transcranial direct current stimulation enhances positive changes in movement functions, visual attention and depression of patients with chronic ischemic stroke: A clinical trial [J]. *Biomedical Research and Therapy*, 2018, 5(11): 2841-2849.
- [42] SHAKER H A, SAWAN S A E, FAHMY E M, et al. Effect of transcranial direct current stimulation on cognitive function in stroke patients [J]. *The Egyptian journal of neurology, psychiatry and neurosurgery*, 2018;54(1):32.

## 脑卒中后认知障碍与康复的研究进展

吴鸣

中国科学技术大学附属第一医院(安徽省立医院) 康复医学科

脑卒中是全球范围内成人死亡和功能性残疾的主要原因之一。脑卒中可引起肢体功能障碍,记忆、语言、注意力、方向等认知领域的障碍也很常见,是卒中后发生痴呆的高危人群。脑卒中后认知障碍(poststroke cognitive impairment,PSCI)是影响患者生活质量和社会功能的重要因素,对其早期识别与处理直接关系到脑卒中相关受损功能的康复和结局。本文就 PSCI 的发病机制、临床特点,以及相关功能评估和康复治疗的研究进展作一综述。

### 一、PSCI 的机制研究

1.关键结构与功能网络损害 认知功能是获取知识的智能加工过程,涉及感知、学习、记忆、语言、思维、精神、情感等一系列心理和社会行为,它与我们的功能活动密切相关。PSCI 与脑卒中患者的生活质量下降相关,其认知能力下降可能是全认知领域的,也可能与一个或多个认知领域有关,如记忆、注意力和执行功能。大脑不同区域的损害可能导致类似的认知缺陷,而同一区域的病变可能导致不同的认知缺陷。Bournonville 等[1]的研究结果表明,PSCI 与一个由 167 个区域和 178 个连接组成的全脑网络功能障碍有关,前额叶上、中、下回和颞上、下回之间存在功能连接断开。脑桥脑卒中(pontine stroke, PS)患者的功能网络连接分离与整合的不平衡,所有脑网络内部和之间(包括初级感知域和高级认知控制域内)的连通性水平降低,使得记忆功能受到较大影响[2]。脑桥舌回在语言网络和语言工作记忆中起关键作用,楔前叶在工作记忆、注意控制和执行能力中的价值不容忽视[3]。脑卒中后失语症(poststroke aphasia ,PSA)是由局灶性病变和分布语言网络功能障碍直接作用的结果[4]。

2.脑萎缩 脑萎缩(包括脑总容量和海马体积损失)被认为是神经退行性疾病的特征。早期认知障碍与随后更严重的脑萎缩相关[5],反映了脑卒中和脑血管负荷的联合影响。Veldsman 等[6]的研究发现,随着时间的推移,亚急性缺血

性卒中引起脑网络结构的退化可能导致纵向领域特异性认知功能障碍，包括注意、执行功能、语言、记忆和视觉空间功能损伤。海马萎缩可加重认知能力的损害[7]。

3.脑白质病变 大脑白质由有髓鞘的轴突组成，它们在不同的大脑区域之间传递信号[8]。大脑损伤不仅使大脑功能失效，而且使大脑区域间的联系中断，失去了相关信息输入或输出，直接影响患者的认知和行为[9]。有研究[10]显示图像命名涉及大脑顶叶、额叶和颞叶皮层区域，它们之间的白质通道对命名及其相关过程至关重要。在被识别的脑神经束中，四个左半球腹侧脑神经束的完整性与非言语语义加工有关，一个左半球背侧脑神经束的完整性与语音加工有关。

4.血流调节异常和小血管病变 有研究提示 PSCI 的发生受脑血流自我调节(cerebral autoregulation,CA)受损的影响，且CA受损是进行性认知功能减退的危险因素[11]。脑卒中后小血管疾病(small vessel disease,SVD)患者的认知能力显著下降[12]。

5.非梗死侧的改变 烟雾病合并脑卒中患者再次出现广泛的认知功能障碍，表现为双侧大脑皮质复杂性及其不对称。这些差异可单独引起单侧半球的认知功能不平衡，可能是对侧半球长期慢性缺血和代偿的结果[13]。

6.分子机制 血清素是一种神经递质，参与调节情绪、认知、学习和记忆。一项初步研究[14]发现，血清素水平的下降与认知功能的恶化有关。分子生物学实验研究[15] 结果发现，急性脑缺血后神经元中的突触体相关蛋白29 水平降低，并通过突触前方式干扰神经回路导致认知障碍。

## 二、PSCI 的临床特点

1. PSCI 的发病率与现状 脑卒中是获得性认知障碍的第二大常见原因，PSCI 发病率高达 50%~60%，其中三分之二为轻度认知障碍[16]。随着人口老龄化和卒中后死亡率的下降，PSCI 的比率将会增加。PSCI 经常因其他功能障碍(如运动异常等)的存在下而被忽视。

2.PSCI 的主要临床表现 PSCI 除了脑卒中本身引起的局灶性认知症状(如失语症和患侧忽视)外，最初的症状可能很难识别。执行功能、注意力、心理处理速度、视觉感知和构建能力的缺陷是亚急性和慢性脑卒中患者的常见病症，

60%的 PSCI 患者存在至少 1 个认知领域的认知障碍[17]。因为注意力受损，病人很容易被不相干的刺激分散注意力。多任务处理可能会很困难，不仅是因为注意力转移困难，还因为在不同任务之间转换困难，患者可能难以做出决定。PSCI 可在不同时期发生:卒中后急性期、恢复期(而其他卒中症状有所改善)或延迟到卒中后数月/数年[16]。认知障碍对脑卒中患者日常生活活动能力(activities of daily living,ADL)产生的负面影响，包括记忆和回忆能力、处理复杂活动的反应能力以及应对生活挑战的能力[18]。脑卒中对认知的影响被发现是可变的，他们可能没有认知障碍，或可能认知功能下降，最初下降，然后改善，保持稳定，或随着时间的推移发展为痴呆[19]。PSCI 患者在脑卒中后一年内没有改善，容易出现严重的脑卒中后记忆功能障碍[20]。

3.PSCI 的危险因素和保护因素 多项研究[16,21-22]表明，脑损害的严重程度、年龄、文化程度、脑卒中史、糖尿病、高血压、脑卒中类型、脑梗死部位、脑梗死小和位置、抑郁症状和生理功能、卒中前的就业和关系状况等是 PSCI 危险因素。识别这些危险因素将有助于预防认知能力进一步下降。Shin 等[23]首次就脑卒中患者认知储备对PSCI 及恢复的调节作用进行了相关研究。结果表明个人丰富的生活经历，包括教育和职业对脑卒中患者认知功能损害有一定的缓冲作用，并可促进脑卒中后早期认知功能的快速恢复。高等教育能最大限度地减少脑卒中后的长期认知衰退，特别是对老年患者。

### 三、PSCI 的评估

PSCI 是卒中后常见的功能障碍，最常见的认知症状有记忆障碍、注意力障碍和执行功能障碍，多数幸存者受到困扰。严重脑卒中后 1 年内痴呆的发病率是远远高于一般人群。因此，早期筛查和识别 PSCI 对患者的康复非常重要。常用认知障碍评估量表包括以下几种：

1.简明精神状态检查(Mini-Mental Status examination, MMSE)[24]是最常用的认知障碍评估工具之一，评价项目包括定向、语言、视觉绘图、注意和计算能力、短期记忆等功能。

2.蒙特利尔认知评估(Montreal cognitive assessment, MoCA)[25]是一种用于快速筛选轻度认知障碍病例的量表，可以评估不同领域、不同严重程度的



认知障碍，包括注意力、执行力、记忆、语言、视觉空间构建、抽象概念、计算和定位。

3.老年人认知能力下降调查问卷(informant questionnaire on cognitive decline in the elderly,IQCODE)[26]是一套用于测试老年人认知能力下降的认知功能问卷，该问卷的最大好处是它不受教育程度、性别或以前的职业的影响，复测信度非常高。

4.临床痴呆评分(clinical dementia rating,CDR)[27]可全面评估患者的日常生活和认知功能，是评估痴呆严重程度的主要工具之一。

#### 四、PSCI 的康复治疗

1.运动训练 认知障碍可能持续到卒中后一年，甚至更长时间。持续的认知缺陷会严重影响脑卒中患者ADL和生活质量(quality of life,QOL)。因此，早期有效治疗PSCI 已成为现代神经康复的重点之一。运动训练对脑卒中后认知有显著的积极作用，甚至在慢性脑卒中也有轻微到中度的治疗效果[28]。一项多中心随机对照试验[29] 结果表明，有氧运动结合计算机认知训练有助于脑卒中幸存者认知功能状态的改善，以及提高 PSCI 患者的执行功能。

2.认知策略训练 注意缺陷是脑卒中后最常见的认知障碍之一。采用纸笔任务和交互式、计算机化的多点触摸练习[30]，可提高康复干预的有效性和乐趣，以解决脑卒中后个体的注意力缺陷。采用面孔-名字记忆策略训练[31]有助于提高脑卒中患者记忆表现和促进大脑激活变化的潜力。使用语义组织策略的认知训练[32]可以改善缺血性脑卒中患者的情景记忆表现，并促进潜在的神经功能可塑性。

3.虚拟现实技术 虚拟现实适应性联合认知训练[33]对慢性脑卒中患者的注意力、空间意识及抑郁情绪有正向影响。通过模拟日常生活活动进行基于虚拟现实的认知康复训练比传统的方法有更大的影响[34]。由于运动和认知之间复杂的相互作用，机器人治疗，特别是与虚拟现实技术相结合，可能会对慢性中风患者的认知恢复和心理健康产生积极的影响[35]。

4.非侵入性脑刺激 近年来，非侵入性脑刺激(non-invasive brain stimulation, NIBS)在卒中后认知障碍康复中的作用引起了广泛关注[36]。一般来说，NIBS 技术利用电和/或磁能以非侵入性方式诱导大脑皮层的兴奋性改变，使认知相关

区域功能连接 FC 增加, 并可能诱导持久的神经可塑性改变。重复经颅磁刺激 (repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS) 和经颅直流电刺激 (transcranial direct current stimulation, tDCS) 是目前临床应用的主要 NIBS, 对大脑皮层有不同的作用机制。rTMS 会产生一个垂直于刺激线圈的时变磁场, 然后产生通常与皮层组织内的线圈平行的电流。不同刺激频率对大脑皮层活动的影响不同, 高频( $\geq 5\text{Hz}$ )刺激促进局部神经元的兴奋性, 低频( $\leq 1\text{Hz}$ )刺激表现出抑制作用。tDCS 是一种通过直接连接在头皮上的电极板, 利用极弱的电流(0.5-2 mA)改变皮层细胞膜电位, 通过阳极或阴极增加或降低皮层敏感性的装置。tDCS 对脑损伤引起的白质病变有积极的影响, 产生一种激活神经元相互作用的生理现象, 即改善神经细胞之间的信号传输[37]。

5.任务导向运动 正常运动需要通过环境和空间感觉/知觉系统的运动控制, 以及认知加工。认知功能在运动控制中至关重要, 其过程包括以任务为导向。为了有效的恢复这些复杂的康复过程, 需要教授 PSCI 患者正常的运动模式, 并通过创造性的运动任务引导运动学习[38]。NIBS通过激活神经连接的可塑性或重组神经元连接来有效地获得运动技能, 结合适当的治疗性运动任务训练有助于脑卒中患者受损功能的改善[39]。

6.计算机辅助技术 近年的研究发现, 计算机辅助自我调节学习和多领域认知训练可以增加海马与额叶和左顶叶脑网络功能连接, 改变白质可塑性, 从而提高 PSCI患者的认知行为能力[35]。基于脑电图信号和深度学习技术的脑卒中患者主动康复模型[37] 的建立可能有助于提高脑卒中患者偏瘫上肢运动功能恢复的康复治疗效率。

## 五、小结与展望

综上所述, PSCI的发病机制、临床与功能评估和康复治疗等方面已取得了较大的进展, 但其机制仍有待进一步探索, 特别是在分子生物学与多模型神经影像学的相关性方面, 对 PSCI的早期识别和诊断有很大的潜力。NIBS 治疗 PSCI的特定刺激部位、刺激参数和刺激持续时间等需要进一步研究。利用先进的功能性神经成像技术和神经心理学工具对刺激部位及相关区域的脑功能活动进行评估, 将有助于理解 NIBS在神经网络中的作用机制, 更有助于精确的神经

靶向康复。同时，对 PSCI 的传统康复治疗还需要更多的证据。NIBS 与传统康复治疗相结合，以及计算机辅助认知训练可能成为未来 PSCI 的主要治疗方法。

### 参考文献

- [1].Guo J,Biswal BB,Han S,et al.Alterd dynamics of brain segregation and integration in poststroke aphasia.[J] Hum Brain Mapp. 2019; 40(11):3398–3409. doi: 10.1002/hbm.24605.
- [2].Wang Y, Wang C, Miao P,et al.An imbalance between functional segregation and integration in patients with pontine stroke: A dynamic functional network connectivity study.[J]. Neuroimage Clin. 2020; 28:102507. doi: 10.1016/j.nicl.2020.102507.
- [3].Wu L,Wang C,Liu J,et al. Voxel-Mirrored Homotopic Connectivity Associated With Change of Cognitive Function in Chronic Pontine Stroke.[J].Front Aging Neurosci. 2021; 13:621767. doi: 10.3389/fnagi.2021.621767.
- [4].Liu Z, He S,Wei YC,et al.Changes of cerebral cortical structure and cognitive dysfunction in “healthy hemisphere” after stroke: a study about cortical complexity and sulcus patterns in bilateralischemic adult moyamoya disease.[J].BMC Neurosci. 2021; 22:66-75. doi: 10.1186/s12868-021-00672-x.
- [5].Brodtmann A, Werden E, Khlif MS,et al. Neurodegeneration Over 3 Years Following Ischaemic Stroke: Findings From the Cognition and Neocortical Volume After Stroke Study.[J].Front Neurol. 2021; 12: 754204. doi: 10.3389/fneur.2021.754204.
- [6].Veldsman M, Cheng HJ, Ji F,et al.Degeneration of structural brain networks is associated with cognitive decline after ischaemic stroke.[J]. Brain Commun. 2020; 2(2): fcaa155. doi: 10.1093/braincomms/fcaa155.
- [7].Topiwala A, Suri S, Allan C, et al.Predicting cognitive resilience from midlife lifestyle and multi modal MRI: A 30-year prospective cohort study. [J].PLoS ONE 2019;14(2): e0211273. doi.org/10.1371/journal.pone.0211273.
- [8].Sung YW, Kawachi Y, Choi US, et al. A Set of Functional Brain Networks for the Comprehensive Evaluation of Human Characteristics.[J].Front Neurosci. 2018; 12:149.doi: 10.3389/fnins.2018.00149.

- [9].de Schotten MT, Foulon C, Nachev P. Brain disconnections link structural connectivity with function and behavior.[J]. Nat Commun. 2020; 11:5094. doi: 10.1038/s41467-020-18920-9
- [10].Xing S, Mandal A, Lacey EH, et al. Behavioral effects of chronic gray and white matter stroke lesions in a functionally defined connectome for naming.[J] Neurorehabil Neural Repair. 2018; 32(6-7):613–623. doi:10.1177/1545968318780351.
- [11].Chi NF, Hu HH, Chan L, et al. Impaired cerebral autoregulation is associated with poststroke cognitive impairment.[J]. Ann Clin Transl Neurol. 2020;7(7):1092-1102. doi:10.1002/acn3.51075.
- [12].Li W, Zhang L, Qiao L, et al. Towards a Better Estimation of Functional Brain Network for Mild Cognitive Impairment Identification: A Transfer Learning View.[J]. IEEE J Biomed Health Inform. 2020; 24(4):1160–1168. doi: 10.1109/JBHI.2019.2934230.
- [13].Bournonville C, Henon H, Dondaine T, et al. Identification of a specific functional network altered in poststroke cognitive impairment.[J]. Neurology 2018;90(21):e1879-e1888. doi:10.1212/WNL.0000000000005553.
- [14].Siotto M, Germanotta M, Santoro M, et al. Serotonin Levels and Cognitive Recovery in Patients with Subacute Stroke after Rehabilitation Treatment.[J]. Brain Sci. 2021 May; 11(5): 642. doi: 10.3390/brainsci11050642.
- [15]Yan W, Fan J, Zhang X, et al. Decreased neuronal synaptosome associated protein 29 contributes to poststroke cognitive impairment by disrupting presynaptic maintenance.[J]. Theranostics. 2021;11(10): 4616–4636. doi: 10.7150/thno.54210.
- [16].Surawan J, Sirithanawutichai T, Areemit S, et al. Prevalence and factors associated with memory disturbance and dementia after acute ischemic stroke.[J]. Neurol Int. 2018;10(3): 7761. doi: 10.4081/ni.2018.7761.
- [17].Dautzenberg G, Lijmer J, Beekman A. Diagnostic accuracy of the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) for cognitive screening in old age psychiatry: Determining cutoff scores in clinical practice.[J]. Int J Geriatr Psychiatry. 2020; 35(3): 261-269. doi: 10.1002/gps.5227.

- [18] Aam S, Einstad MS, Munthe-Kaas R, et al. Post-stroke Cognitive impairment-impact of follow-up time and stroke subtype on severity and cognitive profile: the Nor-COAST Study.[J].*Front Neurol*. 2020;11:699. doi: 10.3389/fneur.2020.00699.
- [19].Hernández MCV, Grimsley-Moore T, Chappell FM,et al. Post-stroke Cognition at 1 and 3 Years Is Influenced by the Location of White Matter Hyperintensities in Patients With Lacunar Stroke.[J].*Front Neurol*. 2021;12: 634460. doi: 10.3389/fneur.2021.634460.
- [20].Wafa HA,Wolfe CDA,Emmett E,et al. Burden of Stroke in Europe: Thirty-Year Projections of Incidence, Prevalence, Deaths, and Disability-Adjusted Life Years.[J]. *Stroke*. 2020; 51(8): 2418–2427. doi: 10. 1161/STROKEAHA. 120.029606.
- [21].Buvarp D, Rafsten L,Abzhandadze T, et al.A prospective cohort study on longitudinal trajectories of cognitive function after stroke.[J].*Sci Rep*. 2021;11:17271. doi: 10. 1038/s41598-021-96347-y.
- [22].Pendlebury ST, Rothwell PM, Study OV.Incidence and prevalence of dementia associated with transient ischaemic attack and stroke: analysis of the population-based Oxford Vascular Study.[J].*Lancet Neurol*. 2019; 18(3): 248–258. doi: 10. 1016/S1474-4422(18)30442-3.
- [23].Shin M,Sohn MK,Lee J,et al.Effect of Cognitive Reserve on Risk of Cognitive Impairment and Recovery After Stroke:The KOSCO Study.[J]. *Stroke*.2020; 51(1):99– 107. doi: 10. 1161/STROKEAHA. 119.026829
- [24].Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. “Mini-mental state” . A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician.[J]. *J Psychiatr Res*. 1975;12(3):189– 198. doi: 10. 1016/0022-3956(75)90026-6.
- [25].Nasreddine ZS, Phillips NA, B édirian V, Charbonneau S, Whitehead V, Collin I, et al. The Montreal cognitive assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. [J].*J Am Geriatr Soc*. 2005;53(4):695–699. doi: 10. 1111/j. 1532-5415.2005.53221.x.
- [26].Jorm AF. The informant questionnaire on cognitive decline in the elderly(IQCODE): a review. [J].*International Psychogeriatrics* 2004;16:275-93. doi: 10. 1017/s1041610204000390.
- [27].Morris JC. The Clinical Dementia Rating (CDR): current version and scoring rules.[J]. *Neurology*. **1993**;43:2412–2414.doi: 10. 1212/wnl.43. 11.2412-a.

- [28]Viktorisson A, Andersson EM, Lundström E, et al. Levels of physical activity before and after stroke in relation to early cognitive function.[J].Sci Rep. 2021;11(1):9078. doi:10. 1038/s41598-021-88606-9.
- [29]Yeh TT, Chang KC, Wu CY.The Active Ingredient of Cognitive Restoration: A Multicenter Randomized Controlled Trial of Sequential Combination of Aerobic Exercise and Computer-Based Cognitive Training in Stroke Survivors With Cognitive Decline.[J].Arch Phys Med Rehabil. 2019;100(5):821-827. doi: 10. 1016/j.apmr.2018. 12.020.
- [30]Navarro MD, Llorens R, Borrego A, et al.Competition Enhances the Effectiveness and Motivation of Attention Rehabilitation After Stroke: A Randomized Controlled Trial.[J].Front Hum Neurosci. 2020 Sep 30;14:575403. doi: 10.3389/fnhum.2020.575403.
- [31]Maier M,Ballester BR,Leiva Bañuelos N, et al.Adaptive conjunctive cognitive training (ACCT) in virtual reality for chronic stroke patients: a randomized controlled pilot trial.[J].J Neuroeng Rehabil.2020;17(1):42. doi: 10. 1186/s12984-020-0652-3.
- [32]Miotto EC, Bazán PR, Batista AX, et al.Behavioral and Neural Correlates of Cognitive Training and Transfer Effects in Stroke Patients.[J].Front Neurol. 2020;11:1048. doi: 10.3389/fneur.2020.01048.
- [33]Faria AL, Andrade A, Soares L, I Badia SB.Benefits of virtual reality based cognitive rehabilitation through simulated activities of daily living: a randomized controlled trial with stroke patients.[J].J Neuroeng Rehabil. 2016;13(1):96. doi: 10. 1186/s12984-016-0204-z.
- [34]Manuli A, Maggio MG, Latella D, et al.Can robotic gait rehabilitation plus Virtual Reality affect cognitive and behavioural outcomes in patients with chronic stroke? A randomized controlled trial involving three different protocols.[J].J Stroke Cerebrovasc Dis. 2020;29(8):104994. doi: 10. 1016/j.jstrokecerebrovasdis. 2020. 104994.
- [35]Batista AX, Bazán PR, Conforto AB, et al.Effects of Mnemonic Strategy Training on Brain Activity and Cognitive Functioning of Left-Hemisphere Ischemic Stroke Patients.[J].Neural Plast. 2019;2019:4172569. doi: 10. 1155/2019/4172569.

- [36].Li Y, Luo H, Yu Q, et al.Cerebral Functional Manipulation of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation in Cognitive Impairment Patients After Stroke:An fMRI Study.[J].Front Neurol. 2020;11:977.doi: 10.3389/fneur.2020.00977.
- [37].Kim J, Lee M, Yim JE. A New Approach to Transcranial Direct Current Stimulation in Improving Cognitive Motor Learning and Hand Function with the Nintendo Switch in Stroke Survivors.[J].Med Sci Monit. 2019; 25: 9555-9562. doi: 10.12659/MSM.921081.
- [38].Liu TW, Ng GYF, Ng SSM.Effectiveness of a combination of cognitive behavioral therapy and task-oriented balance training in reducing the fear of falling in patients with chronic stroke: study protocol for a randomized controlled trial.[J].Trials. 2018 ; 19(1):168. doi: 10.1186/s13063-018-2549-z.

## 脑成像技术在 rTMS 治疗卒中后运动障碍中的应用进展

吴霜 曾妮

贵州医科大学附属医院

重复经颅磁刺激 (rTMS) 是一种非侵入性脑刺激技术, 可用于调控脑损伤后神经可塑性以促进脑功能的恢复, 是近年来治疗脑卒中后功能障碍的新型康复手段[1]。rTMS 已被证实对治疗脑卒中后运动功能障碍有益[2-3]。如何通过 rTMS 诱导神经可塑性改变以获得更好的临床疗效, 是目前的研究热点[4]。随着脑成像技术的发展, 功能性磁共振成像技术 (functional magnetic resonance imaging, fMRI)、弥散张量成像 (diffusion tensor imaging, DTI) 技术、近红外光谱技术 (functional Near-infrared Spectroscopy, fNIRS)、脑电图 (electroencephalograph, EEG) 等技术逐渐被应用于评价大脑功能和结构的变化[5], 对深入探讨 rTMS 调节脑功能和神经重塑的机制、制定和选择临床治疗方案以及获取更大的临床收益具有重要意义。

### 1 多模态 fMRI 技术

血氧水平依赖性功能磁共振 (blood oxygenation level dependent-fMRI, BOLD-fMRI) 包括静息态功能磁共振 (resting-state fMRI, rs-fMRI) 和任务态功能磁共振 (task-state fMRI, ts-fMRI), 它通过检测局部神经元活动时血氧水平依赖性信号, 可准确地反映大脑活动状态[6]。

#### 1.1 静息态功能磁共振 (rs-fMRI)

rs-fMRI 常用于观察卒中后静息状态下的脑区功能网络连接变化。Du 等人[7]的研究对缺血性脑卒中患者进行高频/低频重复经颅磁刺激 (high/low frequency-rTMS, HF/LF-rTMS) 治疗并使用 rs-fMRI 评估脑区功能网络连接变化, 结果发现 HF-rTMS 主要表现出患侧初级运动皮层 (M1) 和健侧 M1 之间的静息态功能连接 (FC) 增加, 而 LF-rTMS 则表现出健侧 M1 和对侧 M1 之间的 FC 增加。Guo[8]等人的研究也支持 HF-rTMS 与 LF-rTMS 在脑卒中运动功能障碍治疗中的不同机制, 该研究发现治疗后 HF-rTMS 与 LF-rTMS 两组患者运动功能均



显著改善，rs-fMRI显示治疗后双侧初级运动区（primary motor cortex, M1）、运动辅助区（Supplementary Motor Area, SMA）和健侧运动前区（premotor area, PMA）的网络功能性连接（functional connectivity, FC）显著增加。其中HF-rTMS组双侧多个脑区FC变化与运动改善明显相关，且患侧M1区和健侧PMA的FC显著高于LF-rTMS组，提示HF-rTMS可能为急性卒中患者FC重组和运动功能恢复带来更大益处。还有研究针对相同刺激部位不同治疗次数（10次、20次、30次）进行评估，刺激方案为健侧M1区LF-rTMS，结果发现20次rTMS组对卒中后上肢运动功能改善最佳，基于rs-fMRI的结果发现，20次rTMS组增强了患侧M1或前运动皮层与中央前回、中央后回和扣带回等区域的功能连接[9]。除单独的rTMS作为干预方式外，有研究将rs-fMRI应用于观察rTMS和经颅直流电（transcranial direct current stimulation, tDCS）同时刺激亚急性脑卒中患者双侧M1区的疗效，结果显示双模式刺激后健侧M1区、半球间FC和所有运动相关的脑区网络连通性均显著增强，提示双模式刺激可能更有助于亚急性脑卒中患者克服半球间的不平衡[10]。

动态功能连接（dynamic functional connectivity, dFC）分析的出现，弥补了rs-fMRI数据的时间分辨率的不足，可从时间维度上的变化来评价动态脑网络。Qin等人[11]发现卒中患者在状态II下平均停留时间（mean dwell time, MDT）降低，存在脑功能分离和整合的减少，脑网络之间存在异常dFC。卒中后大规模网络之间的信息整合，可能是一种潜在的脑内网络代偿机制[12]。经LF-rTMS结合康复训练治疗后，MDT逐渐接近正常，且与上肢Fugl-Meyer评分呈正相关，提示LF-rTMS可促进卒中后异常dFC的部分恢复。

rs-fMRI检查无需患者执行指令，适用性较广泛，影响因素相对较少，结果一致性较高[13]。其结果可反映卒中后运动障碍的严重程度及rTMS干预前后的脑网络连通性的差异，针对不同时期卒中患者或康复过程中动态功能连接与结构连接之间的关联等方面还需进行深入的研究。

### 1.2 任务态功能磁共振成像 (ts-fMRI)

任务态功能磁共振成像 (task-state fMRI, ts-fMRI) 常用于检测完成指令性任务时的脑区激活情况。Du 等人[14]发现，高频重复经颅磁刺激 (HF-rTMS) 能显著提高急性缺血性卒中患者患侧初级运动皮层 (M1) 和运动辅助区 (SMA) 的兴

奋性，而低频重复经颅磁刺激 (LF-rTMS) 能显著抑制健侧 M1 和 SMA 的兴奋性，手指敲击任务下的 ts-fMRI 结果与两组运动功能改善显著相关。Yamada 等人[15]对卒中后痉挛患者进行患侧 M1 区 LF-rTMS 治疗，发现随着痉挛减轻和运动功能恢复，M1 区偏侧化指数 (laterality index, LI) 升高，皮层激活明显向患侧 M1 区转移，证实了 rTMS 通过调节大脑皮层兴奋性来改善卒中后运动障碍的有效性[16]。

还有一些研究利用 ts-fMRI 对 rTMS 治疗中的靶点和参数进行选择。Hensel 等人[17]使用 ts-fMRI 引导的 rTMS 干预急性脑卒中患者三个健侧区域 (M1区、背侧运动前皮质、顶内前沟) 的皮质活动，发现刺激顶内前沟可调控患侧 M1 区从而改善患侧手指敲击能力。卒中后半球间顶叶-额叶网络可能与顶叶运动相关区域的重组有关，未来可考虑选择 M1 区外的其他区域作为刺激靶点。Revill 等[18]对卒中患者患侧 M1 区采用 Hebbian 型初级运动皮质刺激方式，结果显示患者手功能的改善与伸腕任务下 ts-fMRI 双侧 M1 区的激活重组呈显著正相关。

ts-fMRI 可检测任务态下的脑区激活，特异性强，但设计和实施难度大，对受试者配合程度要求高，影响因素较多。与其他脑成像方法协同使用，可相互补充完善。

### 1.3 动脉自旋标记功能磁共振成像 (ASL-fMRI)

动脉自旋标记功能磁共振成像 (Arterial Spin Labeling-functional Magnetic Resonance Imaging, ASL-fMRI) 是一种与 BOLD-fMRI 不同的、基于核磁血流标记的非侵入式动脉血流量测量技术[19]。BOLD-fMRI 检测局部神经元活动时血氧水平依赖性信号，而 ASL-fMRI 直接检测脑血流，可进行定量分析，但时间分辨率与信噪比较低[19]。目前新型 MR 设备都同时配备 ASL 和 BOLD 这两种技术，临床上常结合二者进行对脑功能的评估。有研究使用 BOLD-fMRI 联合 ASL-fMRI 评估间歇性 theta 爆发刺激 (intermittent theta-burst stimulation, iTBS) 的治疗机制，其中 BOLD-fMRI 主要评估大脑激活状态以及功能连接状态，而 ASL-fMRI 用于定量评估脑血流量，结果提示 iTBS 诱导的背外侧前额叶皮层持续神经变化和性能增强，将影响与之相关的额顶叶网络[20]。

## 2 磁共振波谱 (MRS)

磁共振波谱 (Magnetic Resonance Spectroscopy, MRS) 是目前唯一能无创无痛评估活体大脑代谢物的影像学工具, 可评估十几种代谢物浓度。与脑卒中在各恢复阶段病理生理机制相关的代谢产物包括 GABA (兴奋性代谢物) 和 Glu (抑制性代谢物) 等。有研究使用 MRS 评估 rTMS 各刺激范式对脑代谢的影响, 为 rTMS 改善神经缺损症状的机制提供了理论依据。Matsuta 等人[21]使用 MRS 评估 cTBS 对健康人群 GABA 的影响, 结果发现 cTBS 可抑制运动皮层运动诱发电位 (MEP), 并使受刺激半球 GABA 浓度升高, 同时未受刺激的对侧半球 GABA 浓度下降, 说明 cTBS 刺激后的神经缺损症状改善可能与改变非受累侧半球兴奋性、调节半球间抑制的平衡状态有关。还有研究发现, cTBS 增加了 M1 区 GABA 浓度, 认为 cTBS 可以增强 GABA 能神经元活性[22]。综上所述, MRS 为 rTMS 在脑卒中的治疗效果评估和治疗机制探讨提供了新的研究路径。

### 3 弥散张量成像 (DTI) 技术

弥散张量成像 (Diffusion Tensor Imaging, DTI) 是磁共振成像的特殊形式, 可观察和追踪脑白质纤维束, 准确评价不同方向纤维的分数各向异性 (Fractional Anisotropy, FA), 脑白质中 FA 值与髓鞘的完整性、纤维的致密性及平行性呈正相关[23]。有研究发现 rTMS 治疗后, 健侧脑桥皮质和小脑皮质环相关脑区、胼胝体和健侧扣带回的 FA 增加, 且健侧内囊后肢增加的 FA 值与运动功能改善相关, 提示 rTMS 可以通过改善健侧皮质-小脑环的结构连通性, 并加强半球间联系发挥健侧代偿的治疗作用[24]。Ueda 等人[25]以 LF-rTMS 对 Brunnstrom 分期在 4-5 期的脑卒中患者进行干预后, 患侧上肢运动功能显著提高, 损伤区域附近的白质结构如内囊前肢、丘脑辐射和穿过辐射冠的皮质脊髓束纤维发生了变化, 患侧中央前回与健侧中央前回之间的连通性增加。Johansen 等[26]认为白质通路结构可影响脑卒中患者的行为, 可以通过 DTI 检测白质结构损伤情况来预测卒中预后或组间疗效差异。

DTI 结果稳定性较好, 可用于临床预后评估, 但不能反映皮质-皮质间、皮质-皮质下等脑区之间的功能联系, 未来的研究可结合多模态结构成像或电生理检查以弥补功能连通性检测的不足。

### 4 近红外光谱技术 (fNIRS)

近红外光谱技术 (functional Near-Infrared Spectroscopy, fNIRS) 系统通过光纤探头检测血红蛋白的特征性吸收光谱, 测量组织 (如皮质微循环血管) 的血流动力学及氧合/脱氧血红蛋白 (oxyHb/deoxyHb) 含量变化[27], 以反映皮质激活程度。Chang 等人[28]报道, 与运动诱发电位 (motor evoked potential, MEP) 引导定位相比, fNIRS 辅助 rTMS 导航系统定位的卒中患者, 伸肘功能表现出更优的治疗效果。类似地, 有研究对比 fNIRS 和 MEP 引导的 rTMS 治疗靶点的治疗效果, 发现 fNIRS 导航组的肘部功能改善显著高于 MEP 导航组[29]。对于部分不能通过健侧皮质检测出 MEP 的患者, rTMS 治疗时 fNIRS 可替代传统 MEP 导航靶点。Kim 等人[30]将健康受试者控制手功能的脑区分为两个刺激部位, 包括 MRI 根据解剖定位的手功能大脑皮层区 (hand knob, HK) 和 TMS 根据第一掌骨骨间背侧肌最大振幅 MEP 定位的实际皮层区 (hand motor hotspot, hMHS)。fNIRS 检查提示: 与假刺激组相比, hMHS-rTMS 组非优势半球运动皮质区 deoxyHb 积分值显著增加, 而 HK-rTMS 组的 deoxyHb 增加无统计学意义, 提示 hMHS 可能是更好的刺激靶点。fNIRS 对皮质氧合变化具有高灵敏度, 作为脑神经调控热点的导航定位工具有较大的发展空间。

fNIRS 对受试者身体运动的限制相对较小, 支持长时间连续测试, 已作为评价 rTMS 对卒中后运动功能障碍的工具。有研究使用 fNIRS 评估机器人辅助上肢训练联合间歇性  $\theta$  爆发刺激 (intermittent theta burst stimulation, iTBS) 治疗卒中后上肢运动功能障碍疗效和机制, 结果发现联合治疗组治疗后大脑激活转移至健侧, 且功能评分优于机器人辅助上肢训练单一治疗组[31]。同样地, 也有其他研究利用 fNIRS 对 rTMS 联合其他治疗方法进行评估, 发现单一治疗方案和联合治疗方案对脑功能网络连接的激活情况不同, 基于 fNIRS 的评估可以提供有关卒中康复联合干预背后的神经机制的信息[32]。

此外, fNIRS 还用于评估不同 rTMS 治疗模式的治疗机制, 例如 Xie 等人[33]的基于 fNIRS 的研究表明 LF-rTMS 显著诱导脑卒中患者对侧上额叶皮层和前运动皮层的激活, 并持续调节同侧半球功能网络。但 HF-rTMS 并未表现出类似的效应。基于 fNIRS 评估的这些发现可能有助于了解 rTMS 模式功效的差异。再者, 有研究发现, 在治疗过程中, 脑功能网络连接状态会出现变化, 在

不同的脑功能网络连接状态下，应对 rTMS 的治疗方案进行相应的调整，以达到最佳的治疗效果和精准的康复治疗[34]。

虽然 fNIRS 技术的探测深度有限，空间分辨率不足，但其时间分辨率较好，人群适用性广泛，应用场景灵活，更适宜与 EEG、TMS 等方法联合进行多模态脑功能评价。

### 5 脑磁图 (MEG) 技术

脑磁图 (Magnetoencephalography, MEG) 是一种测量大脑中神经元活动引起的磁场的非侵入性脑功能检测技术，与 fMRI 测量的血氧水平依赖性信号不同，MEG 直接测量皮质神经活动，不受神经血管解耦联的影响。此外，中风时血管舒缩反应性的改变很容易影响血氧水平依赖性信号血流动力学反应，但 MEG 信号完好无损。因此，MEG 已被用来检测神经可塑性和连接性的早期修饰，但尚未广泛应用于临床[35]。

针对卒中后运动功能障碍，有研究使用 MEG 评估经颅直流电刺激 (tDCS) 对卒中后上肢运动功能障碍患者神经兴奋性的影响，结果发现，tDCS 可增加患侧 M1 区  $\alpha$  频带事件相关同步，支持 tDCS 对卒中后上肢运动功能障碍治疗的有效性[36]。MEG 在卒中后运动障碍中的应用还需进一步研究。

### 6 多模态脑功能成像技术

多模态脑功能成像指根据需要将多种脑成像技术联合使用以获得更全面的评估结果。李静等[37]使用 rs-fMRI 联合 DTI 技术，发现 HF-rTMS 能够促进急性缺血性脑卒中患者的上肢运动功能恢复，该治疗效应可持续至发病后一年，主要机制为增强了病灶对侧相关区域如 M1 区、SMA、中央后回、扣带回的功能与结构重塑。另一项 rs-fMRI 联合 ts-fMRI 的研究发现，HF-rTMS 和 LF-rTMS 可促进脑卒中运动功能恢复，主要通过调节脑局部运动区神经活动，改变皮层网络脑区间功能连接，诱发皮层运动功能网络重组完成，此外早期患侧 M1 区皮层激活情况对功能预后具有预测价值[38]。一项个案报道使用多模态脑成像技术 (常规 MRI、DTI 和 fMRI)，评价 iTBS 对卒中患者言语及上肢功能的疗效，随访 5 个月后患者的语言和右上肢功能均显著改善，基于三个模态的分析发现其感觉运动网络趋于正常化，连接两个半球的胼胝体纤维束显著增厚，语言网络中皮层募集增加[39]。

除上述不同类型的 MRI 联合使用之外，还有多种脑成像技术可联合使用评价非侵入性脑刺激技术的治疗效果和机制。EEG 和 fNIRS 便于携带，可测量不同生理信息，近年来作为多模态融合技术在神经科学中发挥重要作用，主要应用于脑机接口脑信号采集[40]、脑卒中风险预测 (基于可穿戴 EEG-fNIRS)[41]、比较不同神经调控方案的疗效等[42]。

多模态评估技术的使用可对各种脑成像技术的优势加以整合，相互弥补缺点，将有助于更全面更灵敏地反映脑功能和结构的变化，并更精准地预测预后。

### 三、小结与展望

脑成像技术与非侵入性神经调控技术的结合在卒中后康复治疗的研究中有着巨大潜力，不仅可以评估康复治疗效果，为脑卒中患者提供个性化治疗方案和模式，更为进一步研究卒中后脑可塑性和神经康复机制提供了可能。目前大多数临床研究仍处于起步阶段，在脑激活和神经网络重组机制研究、rTMS 治疗参数和靶点的选择等方面还有着广泛的探索空间。随着神经影像技术的发展，多模态脑功能成像分析和多模式神经调控方案的研究将成为卒中后运动功能康复的重要手段。

### 参考文献

- [1]Lefaucheur JP, Aleman A, Baeken C et al. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS): An update (2014-2018).[J] .Clin Neurophysiol, 2020, 131: 474-528.
- [2]Harvey RL, Edwards D, Dunning K et al. Randomized Sham-Controlled Trial of Navigated Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for Motor Recovery in Stroke.[J] .Stroke, 2018, 49: 2138-2146.
- [3]Agarwal S, Koch G, Hillis AE et al. Interrogating cortical function with transcranial magnetic stimulation: insights from neurodegenerative disease and stroke.[J] .J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2019, 90: 47-57.
- [4]Fisicaro F, Lanza G, Grasso AA et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation in stroke rehabilitation: review of the current evidence and pitfalls.[J] .Ther Adv Neurol Disord, 2019, 12: 1756286419878317.

- [5]Li YM, Luo H, Yu Q et al. Cerebral Functional Manipulation of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation in Cognitive Impairment Patients After Stroke: An fMRI Study.[J] .Front Neurol, 2020, 11: 977.
- [6] 樊蕴辉,吴毅,孙莉敏.功能磁共振和经颅磁刺激对脑卒中偏瘫康复的应用进展[J].中国 康复医学杂志,2021,36(12):1587-1591.
- [7] Juan Du, Yao W, Li J et al. Zhang Z, Liu X. Motor Network Reorganization After Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation in Early Stroke Patients: A Resting State fMRI Study[J]. Neurorehabil Neural Repair. 2022 Jan;36(1):61-68.
- [8] Guo ZW, Jin Y, Bai X et al. Distinction of High- and Low-Frequency Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation on the Network in Stroke Patients.[J] .Neural Plast, 2021, 2021: 8873221.
- [9].Lv Y, Zhang JJ, Wang K et al. Determining the Optimal Stimulation Sessions for TMS-Induced Recovery of Upper Extremity Motor Function Post Stroke: A Randomized Controlled Trial[J]. Brain Sci. 2023 Nov 30;13(12):1662.
- [10]Lee J, Park E, Lee A et al. Modulating Brain Connectivity by Simultaneous Dual-Mode Stimulation over Bilateral Primary Motor Cortices in Subacute Stroke Patients.[J] .Neural Plast, 2018, 2018: 1458061.
- [11]Qin Y, Liu XY, Guo XP et al. Low-Frequency Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation Restores Dynamic Functional Connectivity in Subcortical Stroke.[J] .Front Neurol, 2021, 12: 771034.
- [12]D'Imperio D, Romeo Z, Maistrello L et al. Sensorimotor, attentional, and neuroanatomical predictors of upper limb motor deficits and rehabilitation outcome after stroke. Neural Plast. 2021, 2021:8845685.
- [13]Zhao Z, Wu J, Fan M, et al. Altered intra- and inter-network functional coupling of resting-state networks associated with motor dysfunction in stroke [J]. Hum Brain Mapp, 2018, 39(8):3388-3397.
- [14]Du J, Yang F, Hu JP et al. Effects of high- and low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation on motor recovery in early stroke patients: Evidence from a randomized controlled trial with clinical, neurophysiological and functional imaging assessments.[J] .Neuroimage Clin, 2019, 21: 101620.
- [15]Yamada N, Kakuda W, Senoo A, et al. Functional cortical reorganization after low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation plus intensive

occupational therapy for upper limb hemiparesis: evaluation by functional magnetic resonance imaging in poststroke patients .[J]. *Int J Stroke*, 2013, 8(6):422-429

[16]Neva JL, Brown KE, Wadden KP, et al. The effects of five sessions of continuous theta burst stimulation over contralesional sensorimotor cortex paired with paretic skilled motor practice in people with chronic stroke.[J]. *Restor Neurol Neurosci*,2019, 37(3): 273-290

[17]Hensel L, Tscherpel C, Freytag J et al. Connectivity-Related Roles of Contralesional Brain Regions for Motor Performance Early after Stroke.[J] .*Cereb Cortex*, 2021, 31: 993-1007.

[18]Revill KP, Haut MW, Belagaje SR et al. Hebbian-Type Primary Motor Cortex Stimulation: A Potential Treatment of Impaired Hand Function in Chronic Stroke Patients.[J] .*Neurorehabil Neural Repair*, 2020, 34: 159-171.

[19]张冰月. 基于 ASL-fMRI 技术研究艾灸关元穴治疗原发性痛经的脑功能影响机制[D].北京中医药大学,2019.

[20]Taylor SF, Lee TG, Jonides J et al. Theta Burst Transcranial Magnetic Stimulation of Fronto-Parietal Networks: Modulation by Mental State.[J] . *J Psychiatr Brain Sci*. 2020;5:e200011.

[21]Matsuta H, Shimomura T, Kouchiyama T et al. Continuous theta-burst stimulation to the sensorimotor cortex affects contralateral gamma-aminobutyric acid level and resting-state networks.[J] . *PLoS One*. 2022 Aug 15;17(8):e0272268.

[22]李雅静,朱玉连.经颅磁刺激联合磁共振波谱在脑卒中康复领域的应用进展[J].*中国康复*,2022,37(11):693-697.

[23]Pinter D, Gattringer T, FandlerHS et al. Early Progressive Changes in White Matter Integrity Are Associated with Stroke Recovery.[J] .*Transl Stroke Res*, 2020, 11: 1264-1272.

[24]Li J, Zuo ZT, Zhang XW et al. Excitatory Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation Induces Contralesional Cortico-Cerebellar Pathways After Acute Ischemic Stroke: A Preliminary DTI Study.[J] .*Front Behav Neurosci*, 2018, 12: 160.

[25]Ueda R, Yamada N, Abo M et al. White matter changes follow low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation plus intensive occupational therapy for motor paralysis after stroke: a DTI study using TBSS.[J] .*Acta Neurol Belg*, 2021, 121: 387-396.



- [26] Johansen-BH, Scholz J, Stagg CJ. Relevance of structural brain connectivity to learning and recovery from stroke[J]. *Front Syst Neurosci*, 2010, 4: 146.
- [27]李浩正,范晨雨,谢鸿宇,吴军发,田闪,吴毅,朱玉连,胡瑞萍.脑卒中后完全性失语症患者功能连接模式的功能性近红外光谱成像研究 [J]. *中国康复医学杂志*,2021,36(10):1233-1239.
- [28]Chang PW, Lu CF, Chang ST et al. Functional Near-Infrared Spectroscopy as a Target Navigator for rTMS Modulation in Patients with Hemiplegia: A Randomized Control Study.[J] .*Neurol Ther*, 2021
- [29]Chang PW, Lu CF, Chang ST, Tsai PY. Functional Near-Infrared Spectroscopy as a Target Navigator for rTMS Modulation in Patients with Hemiplegia: A Randomized Control Study. *Neurol Ther*. 2022 Mar;11(1):103-121.
- [30]Kim J, Kim H, Lee J et al. Comparison of hemodynamic changes after repetitive transcranial magnetic stimulation over the anatomical hand knob and hand motor hotspot: A functional near-infrared spectroscopy study.[J] .*Restor Neurol Neurosci*, 2020, 38: 407-417.
- [31]Dai L, Zhang W, Zhang H,et al. Effects of robot-assisted upper limb training combined with intermittent theta burst stimulation (iTBS) on cortical activation in stroke patients: A functional near-infrared spectroscopy study[J] . *NeuroRehabilitation*. 2024;54(3):421-434.
- [32]Huo C, Xu G, Xie Het al. Effect of High-Frequency rTMS combined with bilateral arm training on brain functional network in patients with chronic stroke: An fNIRS study[J] . *Brain Res*. 2023 Jun 15;1809:148357.
- [33]Xie H, Li X, Xu Get al. Effects of transcranial magnetic stimulation on dynamic functional networks in stroke patients as assessed by functional near-infrared spectroscopy: a randomized controlled clinical trial[J] . *Cereb Cortex*. 2023 Dec 9;33(24):11668-11678
- [34]Ni J, Jiang W, Gong X et al. Effect of rTMS intervention on upper limb motor function after stroke: A study based on fNIRS[J] . *Front Aging Neurosci*. 2023 Jan 13;14:1077218.
- [35]Paggiaro A, Birbaumer N, Cavinato M, Turco C, Formaggio E, Del Felice A, Masiero S, Piccione F. Magnetoencephalography in Stroke Recovery and Rehabilitation[J] . *Front Neurol*. 2016 Mar 31;7:35.]

- [36]Kuo IJ, Tang CW, Tsai YA et al. Neurophysiological signatures of hand motor response to dual-transcranial direct current stimulation in subacute stroke: a TMS and MEG study[J] .. J Neuroeng Rehabil. 2020 Jun 11;17(1):72.
- [37]李静.急性缺血性脑卒中重复经颅磁刺激治疗的多模态功能磁共振研究[D].北京协和医学院, 2019.
- [38]杜鹃. 基于多模态功能磁共振的重复经颅磁刺激促进脑卒中运动功能恢复的作用机制 研究[D].第二军医大学,2017.
- [39]Yeung JT, Young IM, Doyen S et al. Changes in the Brain Connectome Following Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for Stroke Rehabilitation.[J] .Cureus, 2021, 13: e19105.
- [40]王鹏. 基于 EEG-fNIRS 的运动想象型脑机接口研究[D].东南大学,2021.
- [41]Chen YH, Sawan M. Trends and Challenges of Wearable Multimodal Technologies for Stroke Risk Prediction.[J] .Sensors (Basel). 2021 Jan 11;21(2):460.
- [42]Rezaee Z, Ranjan S, Solanki Det al. Dutta A. Feasibility of combining functional near-infrared spectroscopy with electroencephalography to identify chronic stroke responders to cerebellar transcranial direct current stimulation-a computational modeling and portable neuroimaging methodological study.[J] .Cerebellum. 2021 Dec;20(6):853-871.

## 脑卒中后抑郁的研究进展

吴文 张雪霏

南方医科大学珠江医院

**摘要** 卒中后抑郁(post stroke depression, PSD)是脑卒中患者最常见的精神障碍之一, 30%-60%的脑卒中患者曾经有过或目前持续存在抑郁症状表现<sup>[1]</sup>。抑郁可使躯体疾病恶化, 加重社会功能缺陷, 严重影响了卒中患者的生活质量、社会适应性和康复<sup>[2]</sup>。然而, 由于卒中多合并言语及认知功能障碍, 仅靠量表难以确诊抑郁, 且PSD发生机制不明, 治疗效果尚不满意, 极大地影响病人的预后, 已成为影响卒中康复的重要负面因素。本研究拟通过总结卒中后情绪障碍的发病机制和治疗方法, 为PSD的精准康复提供新的理论依据和方法指导, 以期为临床治疗提供思路及指导。

**关键词:** 卒中后抑郁; 机制; 治疗方法; 综述

PSD的病理生理机制目前涉及神经营养假说、神经可塑性、炎症加重、神经递质移位及HPA轴功能障碍等<sup>[3]</sup>,因此生物学指标相关研究也依此展开。其中以脑源性神经营养因子、血清炎性因子及神经递质类等血液类指标最为多见, 对PSD的预测、诊断及抑郁程度的判定具有积极意义。

### 一、生物学指标

#### 1. 血液类

##### 1.1 神经营养因子

神经营养假说是卒中后抑郁的假说之一。近期研究发现, 卒中入院时血清胰岛素样生长因子(IGF-1)水平低者发生PSD的风险高<sup>[4]</sup>。骨细胞可溶性触发受体-1(STREM-1)表达水平低和NIHSS评分高与PSD相关<sup>[5]</sup>,脑卒中患者抑郁程度与STREM-1和胶质细胞源性神经营养因子(GDNF)水平呈负相关<sup>[6]</sup>。可见神经营养因子对PSD的诊断和病情评估具有深刻意义, 可作为疗效评价的重要指标和潜在治疗靶点。

### 1.2神经递质类

类似于抑郁症的单胺能假说，研究者推测脑血管病变导致含生物胺的轴突损伤，使额叶和颞叶以及基底神经节中5-羟色胺、多巴胺和去甲肾上腺素的生成减少。这些区域中生物胺的缺乏可能导致卒中后抑郁<sup>[7]</sup>。既往研究发现与非抑郁的卒中患者相比，卒中后抑郁患者的脑脊液5-羟吲哚乙酸代谢物的浓度降低，支持了5-羟色胺神经传递的失衡的假说<sup>[7]</sup>。基于此假说，研究者发现通过促进5-羟色胺和去甲肾上腺素的合成，可以有效减轻卒中患者的抑郁症状<sup>[8]</sup>。

谷氨酸能系统与卒中后抑郁的关系是近几年的研究热点<sup>[9]</sup>。既往研究表明，在急性期时卒中后抑郁患者的血清谷氨酸浓度明显比卒中后非抑郁患者高，研究者认为谷氨酸的长期释放，代谢和清除障碍会导致谷氨酸在特定的大脑区域积聚，从而导致脑组织形态和功能改变并削弱突触活动<sup>[10]</sup>。磁共振波谱可以对谷氨酸相关代谢物进行体内评估，研究者发现抑郁患者的额叶和扣带回区域谷氨酸代谢物水平降低，表明谷氨酸与情绪障碍的发生关系密切<sup>[11]</sup>。

### 1.3血清炎症因子

促炎因子和抗炎因子的平衡失调可能是卒中后抑郁产生的另一个重要原因。卒中后抑郁患者的白细胞介素-6，白细胞介素-10和肿瘤坏死因子 $\alpha$ 等炎症因子的血清浓度明显增高<sup>[12]</sup>。脑部创伤可在受伤的大脑区域引发强烈的炎症反应，受损的神经元释放细胞因子激活小胶质细胞，随后导致远隔脑区的炎症<sup>[13]</sup>。最终，炎症会引起脑卒中患者的抑郁<sup>[14]</sup>。因此，抗炎性细胞因子治疗是一种潜在的治疗PSD的方法。

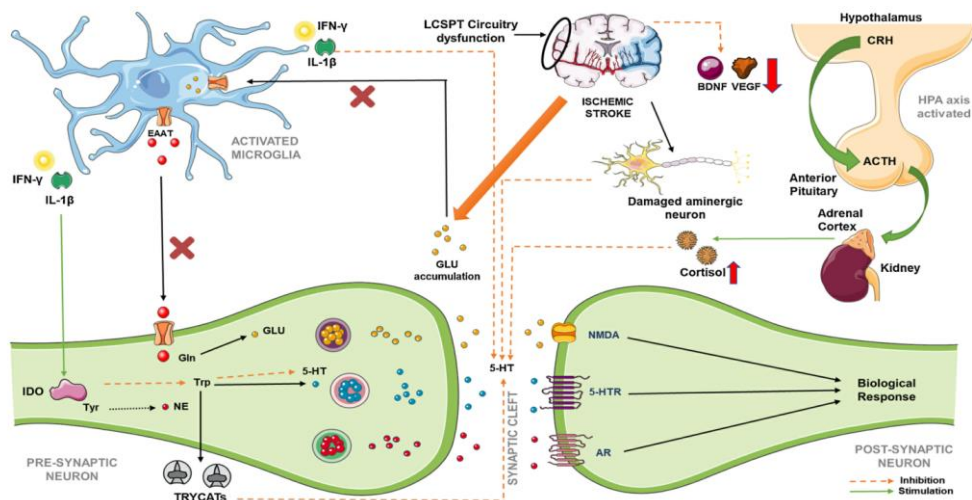


图 1.卒中后抑郁症的病理生理学：神经递质含量异常、脑源性神经营养因子(BDNF)减少、损伤部位促炎性细胞因子增加、情绪环路紊乱、下丘脑-垂体-肾上腺(HPA)轴的激活(图来源于 <https://smart.servier.com/>)。

## 2.脑网络机制

卒中的病理基础很复杂，损伤部位是卒中后抑郁的重要相关因素。研究者对卒中抑郁患者和卒中非抑郁患者的损伤部位进行比较，发现卒中抑郁患者在额叶、颞叶皮层下区及内囊的梗死发生率更高，这两个脑区在情感的形成、认知和行为控制过程起重要作用<sup>[15]</sup>。

随着脑功能成像技术的发展，研究者提出除了脑区内功能连接强度的改变，网络间的连接强度改变可能也与卒中后抑郁的产生有关，表明卒中后抑郁可能是多个脑网络共同作用的结果<sup>[16]</sup>。通过多模态脑成像为代表的影像学方法可以结合多维特征信息，实现PSD诊断、疗效预测及制定康复策略。前期课题组在PSD患者中发现了结构连接和功能连接的耦合作用<sup>[17]</sup>，从而筛选出特异的治疗反应指标为PSD患者制定个体化精准治疗方案，效果明显。这些结果表明多模态脑成像能够直接反应PSD不同阶段的病理生理特征，而且可能成为卒中后抑郁早期筛查、客观诊断和疗效评估的重要生物学标记物。

另外随着神经导航技术、功能近红外光谱学和功能性MRI的发展,特定的大脑区域可以精确定位于刺激。卒中后抑郁的神经调节也将从单一目标刺激演变为共同刺激两个或多个目标,甚至是环路和网络。

## 二 治疗方法

### 1. 药物治疗

由于卒中后抑郁的病理生理机制较复杂，因此基于药理学原理的治疗与预防存在较大挑战，但是目前抗抑郁药物是治疗卒中后抑郁的重要手段。除了其主要药理活性(即抑制神经元对5-羟色胺的再摄取)外，还有证据支持其多效性作用机制:抗炎和通过上调神经营养蛋白来增强神经元新生，这一功能可能通过刺激线粒体能量代谢来实现<sup>[18]</sup>。另外，抗抑郁药物在改善卒中患者功能恢复方面的潜在作用，不同的药物具有各自特性，研究者发现氟硫西汀不仅具有抗抑郁作用，还具有增强认知功能的特性，需要进一步的研究来阐明其在治疗卒中后抑郁患者中的作用<sup>[19]</sup>。由于氧化应激在脑卒中和抑郁症发病机制中具有关键作

用，卒中时产生的活性氧会引起神经组织的氧化应激、脂质过氧化、蛋白质氧化和DNA损伤。由此产生的神经组织病理生理过程可以被认为是诱导卒中后抑郁的主要机制。因此,Nabavi等人<sup>[20]</sup>认为包含多酚的抗氧化剂可能通过保护神经元免受氧化应激，减轻缺血性损伤通过抑制脂质过氧化反应和相互作用的能力从血管内皮一氧化氮的生成途径,减轻炎症反应，从而作为包含多酚的抗氧化剂可能成为一个有用的治疗中风后抑郁症的新靶点。

即使目前的抗抑郁药物治疗可以改善抑郁症状，但目前还没有确定最佳的药物和最佳的治疗时间，并且对药物的临床治疗结果的解释应谨慎进行，因为大多数试验都排除了失语症，认知障碍，严重神经功能缺损的患者，限制了结果的外推性<sup>[21]</sup>。在未来对于卒中后抑郁的药物治疗新发展可能指向抗细胞因子调节，也许能够通过影响中枢神经系统内的炎症反应来改善抑郁症的症状。

## 2.物理因子治疗

物理因子治疗是另一种治疗卒中后抑郁的常用手段。其中对于卒中后抑郁最常用的物理因子治疗是重复经颅磁刺激和经颅直流电刺激。由于卒中后的神经元重组和可塑性对患者的情绪障碍可能是有益的，而直接作用于神经元的非侵入性脑刺激（包括重复经颅磁刺激和经颅直流电刺激）可用于监测和调节神经元的功能活动情况，促进或干扰神经元的活动，创造暂时或长期的良性大脑功能变化，从而可以达到治疗卒中后抑郁的目的<sup>[22]</sup>。

### 2.1重复经颅磁刺激

既往研究已经充分证明重复经颅磁刺激可以有效减轻卒中后抑郁患者的情绪障碍，研究者发现重复经颅磁刺激可以增加神经可塑性，调节脑源性神经营养因子、谷氨酸、5-羟色胺等多种神经递质的代谢，促进脑网络平衡等多种方式调节卒中后抑郁患者的情绪状态<sup>[23,24]</sup>。Gu等人<sup>[25]</sup>通过对慢性卒中后抑郁患者予以10Hz刺激作用于左背外侧前额叶皮层从而症状缓解，证明重复经颅磁刺激是一种治疗卒中后抑郁的有效方法。

### 2.2经颅直流电刺激

经颅直流电刺激是一种通过微弱电流调节神经元兴奋性的神经调控技术<sup>[25]</sup>，既往研究表明使用经颅直流电刺激提高左侧前额叶皮质背外侧兴奋性和抑制右侧前额叶皮质背外侧兴奋性可以有效减轻患者的抑郁症状<sup>[26]</sup>。

### 2.3 物理治疗联合药物治疗

研究发现除了单独使用重复经颅磁刺激和经颅直流电刺激治疗外，某些药物可能会影响治疗过程中的神经可塑性效应。在Brunoni等<sup>[27]</sup>对抑郁症患者的一项研究中发现，盐酸舍曲林和经颅直流电刺激的联合治疗比盐酸舍曲林或经颅直流电刺激单独治疗更有效。因此，不难推测未来对卒中后抑郁患者最好的干预是结合不同的方法，以最大限度地发挥神经元的可塑性，进而达到更快、更持续地改善抑郁障碍。

综上可知，多种神经调控技术在卒中后抑郁的研究和治疗中有着广泛的应用前景，但也存在亟待解决的难题。第一，卒中后抑郁人群的高异质性，可能导致在易感基因、认知功能、脑结构等诸多方面存在差异，进而影响不同治疗方式疗效。第二，治疗参数与疗效的可比性：在了解异质性的基础上，在使用电刺激时所使用的参数不同，因此报道的研究结果不一致。另外，未来将会有更多神经调控技术例如经颅聚焦超声刺激、经皮迷走神经刺激、星状神经节的脉冲射频干预等用于卒中后抑郁的研究中。将来的研究应探究电刺激治疗的最佳参数，并结合患者的情况实施个体化治疗。此外，如何收集大型随机对照试验中卒中后抑郁患者的对重复经颅磁刺激和经颅直流电刺激的耐受性、刺激参数和神经可塑性变化的明确数据也是未来研究中的一大挑战<sup>[28]</sup>。

### 三、总结

对PSD早期诊断及正确治疗不仅可以促进缺损神经功能恢复，而且能提高患者生存质量。但目前仍有很多问题尚不明确，例如用于评估PSD的量表，目前的抑郁量表在使用中最初不是为脑卒中人群开发的。针对不同人群，筛查能力是不同的。近期有研究人员研究不同抑郁量表的信度和效度，研究发现各量表对PSD的筛查能力无显著差异，但在影响分类的因素上存在差异。可以推荐使用较少躯体项目的评估量表来筛查PSD，尤其是在卒中的急性期<sup>[29]</sup>。识别可靠的PSD生物标志物和预测因子，对PSD进行个体化治疗以及治疗PSD的新方法等均有待于进一步研究。但现有研究多为小样本，不同的研究在纳入标准、分析方法方面也存在一定差异。此外，如何解读影像学、神经电生理、病理生理、生物化学及免疫学等相关学科研究结果间的联系，还需更多的研究和探索。具体选取哪种治疗方案可使患者最大程度获益是目前亟待解决的问题。

在未来的研究中,将个体的临床资料、认知功能和基因特征构建成一个多维度的信息网络,并通过这种信息网络支持精确诊断和个体化治疗。从个体层面,基因组学、蛋白组学、代谢组学等分子数据,认知功能、脑影像、神经调控治疗中的即时反馈等临床资料,不同层级、不同维度的数据进行整合以确定个体健康状态和疾病转归。从群体层面,统一疗效评估标准、提高研究结果可比性、达成参数设定共识等方面具有重要的意义<sup>[30]</sup>。探讨各评价指标间的关联及优先级,删去冗杂重复、关联度低的指标,建立规范评价指标体系;确定各评价方法的最佳临床应用时机及频率;开展多中心、大样本的临床观察,提供权威循证医学依据等。

### 参考文献

- [1] Ghaffari A, Akbarfahimi M, Rostami HR. Discriminative factors for post-stroke depression. *Asian J Psychiatr*, 2019, 48: 101863.
- [2] Hirt J, van Meijeren LCJ, Saal S, et al. Predictive accuracy of the Post-Stroke Depression Prediction Scale: A prospective binational observational study(). *J Affect Disord*, 2020, 265: 39-44.
- [3] Guo J, Wang J, Sun W, Liu X. The advances of post-stroke depression: 2021 update. *Journal of neurology*. 2021.
- [4] Kalkman HO. Novel Treatment Targets Based on Insights in the Etiology of Depression: Role of IL-6 Trans-Signaling and Stress-Induced Elevation of Glutamate and ATP. *Pharmaceuticals (Basel, Switzerland)*. 2019;12(3).
- [5] Pedroso VSP, Vieira LM, de Miranda AS, et al. Early Post stroke Depressive Symptoms are Associated with Low Peripheral Levels of Soluble Triggering Receptor Expressed on Myeloid Cells-1 ( sTREM-1) and Glial Cell-derived Neurotrophic Factor ( GDNF) [J]. *Curr Neurovasc Res*, 2020, 17(4): 495-501.
- [6] Kim JS. Management of post-stroke mood and emotional disturbances. *Expert Rev Neurother*, 2017, 17(12): 1179-1188.
- [7] Su JA, Chou SY, Tsai CS, et al. Cytokine changes in the pathophysiology of poststroke depression. *Gen Hosp Psychiatry*, 2012, 34(1): 35-39.
- [8] Kim JM, Kang HJ, Kim JW, et al. Associations of Tumor Necrosis Factor-alpha



and Interleukin-1beta Levels and Polymorphisms with Post-Stroke Depression. *Am J Geriatr Psychiatry*, 2017, 25(12): 1300-1308.

[9] Verma R, Cronin CG, Hudobenko J, et al. Deletion of the P2X4 receptor is neuroprotective acutely, but induces a depressive phenotype during recovery from ischemic stroke. *Brain Behav Immun*, 2017, 66: 302-312.

[10] Robert G. Robinson, Spalletta G. Poststroke Depression A Review. *canadian journal of psychiatry-revue canadienne de psychiatrie*, 2010, 55: 341-349.

[11] Geng L-Y, Qian F-Y, Qian J-F, et al. The combination of plasma glutamate and physical impairment after acute stroke as a potential indicator for the early-onset post-stroke depression. *Journal of Psychosomatic Research*, 2017, 96: 35-41.

[12] Yuksel C, Ongur D. Magnetic resonance spectroscopy studies of glutamate-related abnormalities in mood disorders. *Biol Psychiatry*, 2010, 68(9): 785-794.

[13] Cheng SY, Zhao YD, Li J, et al. Plasma levels of glutamate during stroke is associated with development of post-stroke depression. *Psychoneuroendocrinology*, 2014, 47: 126-135.

[14] Frank D, Kuts R, Tsenter P, et al. The effect of pyruvate on the development and progression of post-stroke depression: A new therapeutic approach. *Neuropharmacology*, 2019, 155: 173-184.

[15] Zhang T, Jing X, Zhao X, et al. A prospective cohort study of lesion location and its relation to post-stroke depression among Chinese patients. *J Affect Disord*, 2012, 136(1-2): e83-e87.

[16] Tang WK, Lu JY, Chen YK, et al. Association of frontal subcortical circuits infarcts in poststroke depression: a magnetic resonance imaging study of 591 Chinese patients with ischemic stroke. *J Geriatr Psychiatry Neurol*, 2011, 24(1): 44-49.

[17] Hama S, Yamashita H, Shigenobu M, et al. Post-stroke affective or apathetic depression and lesion location: left frontal lobe and bilateral basal ganglia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 2007, 257(3): 149-152.

[18] Wei N, Yong W, Li X, et al. Post-stroke depression and lesion location: a systematic review. *J Neurol*, 2015, 262(1): 81-90.

[19] Ilut S, Stan A, Blesneag A, et al. Factors that influence the severity of post-stroke depression. *Journal of Medicine and Life*, 2017, 10: 167-171.

[20] Jiang L, Geng W, Chen H, et al. Decreased functional connectivity within the

default-mode network in acute brainstem ischemic stroke. *Eur J Radiol*, 2018, 105: 221-226.

[21]Zhang P, Wang J, Xu Q, et al. Altered functional connectivity in post-ischemic stroke depression: A resting-state functional magnetic resonance imaging study. *Eur J Radiol*, 2018, 100: 156-165.

[22]Shi Y, Liu W, Liu R, et al. Investigation of the emotional network in depression after stroke: A study of multivariate Granger causality analysis of fMRI data. *J Affect Disord*, 2019, 249: 35-44.

[23]Balaev V, Orlov I, Petrushevsky A, et al. Functional connectivity between salience, default mode and frontoparietal networks in post-stroke depression. *J Affect Disord*, 2018, 227: 554-562.

[24]Karaahmet OZ, Gurcay E, Avluk OC, et al. Poststroke depression: risk factors and potential effects on functional recovery. *International Journal of Rehabilitation Research*, 2017, 40(1): 71-75.

[25]Ayasrah SM, Ahmad MM, Basheti IA. Post-Stroke Depression in Jordan: Prevalence Correlates and Predictors. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2018, 27(5): 1134-1142.

[26]Hadidi N, Treat-Jacobson DJ, Lindquist R. Poststroke depression and functional outcome: a critical review of literature. *Heart Lung*, 2009, 38(2): 151-162.

[27]Shi Y, Yang D, Zeng Y, et al. Risk Factors for Post-stroke Depression: A Meta-analysis. *Front Aging Neurosci*, 2017, 9: 218.

[28]Arwert HJ, Meesters JJL, Boiten J, et al. Poststroke Depression:A Long-Term Problem for Stroke Survivors. *American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation*, 2018, 97(8): 565-571.

[29]Douven E, Staals J, Schievink SHJ, et al. Personality traits and course of symptoms of depression and apathy after stroke: Results of the CASPER study. *J Psychosom Res*, 2018, 111: 69-75.

[30]van Mierlo ML, van Heugten CM, Post MW, et al. Psychological factors determine depressive symptomatology after stroke. *Arch Phys Med Rehabil*, 2015, 96(6): 1064-1070.

## 脑卒中后痉挛的基础与临床研究进展

夏清 刘然然

合肥市第二人民医院

脑卒中，亦称脑血管意外，是高患病率、高致残率、高病死率的脑部疾病，严重危害人类健康[1]。痉挛是脑卒中患者常见并发症之一，其可制约肢体功能的恢复，降低日常生活活动能力，影响患者生活质量。脑卒中后痉挛一直是临床康复治疗的难题，尽管痉挛的管理和治疗手段较多，但效果并不满意。本文就卒中后痉挛的研究进展进行阐述，为临床痉挛的综合管理提高参考。

### 一. 基础研究进展

目前脑卒中后痉挛的病理机制尚未完全阐明，现多认为是神经因素和非神经因素共同作用的结果，其本质是脊髓水平反射通路失去上位中枢的抑制性调控，通过脊髓上、脊髓水平、肌肉三种不同水平功能重塑后出现的一种适应不良表现[2, 3]。

#### 1. 神经性因素

##### 脊髓上水平

脊髓上兴奋性与抑制性通路失衡导致支配肌肉发生痉挛[4]。既往研究表明，脑卒中后痉挛状态的改善与皮质网络系统、皮质脊髓系统的可塑性之间呈显著相关性[5]。且人们普遍认为，同侧运动皮层的可塑性主要有助于运动功能的恢复，而对侧运动皮层的贡献尚不完全清楚[6]。

研究显示健侧大脑半球的重塑也是卒中后痉挛恢复的机制之一[3, 7, 8]。Zheng 等[7]研究表明，慢性脑损伤患者的 C7 神经从健侧转移到患侧后，功能磁共振成像显示同侧半球和瘫痪肢体之间建立了连接，从而改善功能并减轻上肢痉挛状态，上述研究结果肯定了健侧皮质重塑对改善痉挛状态的积极作用。但 McPherson J 等[9]研究指出，脑卒中后健侧皮质网状脊髓网络的动态募集尽管是一种对受损侧运动功能缺失的代偿行为，但它无法产生独立、精细的主动运动，反而可能与卒中后痉挛状态相关。

## 1.2 脊髓水平

目前脊髓节段水平异常主要表现在以下几个方面：(1) 脊髓运动神经元的传入冲动增加，研究表明，卒中患者的动态张力增高与Ⅱ类传入纤维的释放有关[10]。(2) 脊髓运动神经元内在特性的改变，卒中后下传信号的中断导致运动神经元出现持续性内向电流，神经元的自我持续放电在痉挛中起一定作用[11]。(3) 脊髓神经元之间突触递质释放的改变。研究表明，脊髓水平对运动最后共同通路产生抑制作用的机制有 Ib 单向抑制、Ia 末端的突触前抑制、Ia 交互性抑制及闰绍细胞的回返性抑制，而卒中后这些抑制作用减弱均可产生痉挛[12]，另激活后抑制的减少也与痉挛的产生有关[13]。

## 2. 非神经性因素

痉挛的肌肉长时间固定于缩短位置，造成肌肉肌纤维缩短，肌节数量减少；肌肉去神经支配，肌细胞膜神经受体后期表达上调，使得肌肉对神经递质的敏感性增加。肢体长时间固定感觉输入减少，导致半球间初级运动皮质不平衡，增加同侧兴奋性，降低对侧兴奋性，均可促进痉挛状态发生[14]。PreetiR 等[15]研究证明，透明质酸在肌肉的沉积是痉挛发生的可能机制之一，透明质酸是肌肉间结缔组织的主要成分，痉挛肌肉中发现其含量增加，注射透明质酸水解酶后，痉挛得以缓解。

## 二. 临床研究进展

### 1. 痉挛的康复评定：

目前临床上评定痉挛的方法主要包括量表法和电生理法。临床常用的量表包括改良 Ashworth 量表和改良 Tardieu 量表，量表法因操作简单而广泛应用于临床，但受评估者主观性及客观因素如检测体位、次数等影响，致重测信度较差[16,17]。电生理检测常用的方法为表面肌电图，其可通过表明电极采集肌电信号客观评估患者肌肉功能状态，但因电极摆放位置、皮肤阻抗等因素影响信号记录，同时缺乏标准化检测方案和正常数据库，目前多用于临床实验研究，尚需规范操作流程，控制影响因素，才能精准评估痉挛程度及评价疗效[18]。

随着科学技术的发展，超声定量检测、磁共振弹性成像、等影像学方法也逐步应用于痉挛的临床评估中。(1) 超声定量技术通过灰度图像观察肌肉形态，超声弹性成像评估肌肉力学性能，可有效评估患者肌肉情况[19]。Gao J 等[20]研究发现，利用超声定量技术评估卒中后患者肱二头肌，结果提示灰度像素值和剪切波速度，与肘关节活动范围呈负相关，表明超声定量技术评估痉挛的可行性。(2) 磁共振弹性成像是近年来快速发展的一种新型无创成像技术，其可通过比较痉挛肌肉与其拮抗肌的横截面积和体积来评估痉挛状态。影像学检测方法具有客观、无创等优点，但目前尚缺乏测量指标与临床评价方法相关性的研究，且因其价格较贵，操作复杂，限制了其在临床的应用[21]。

## 2. 痉挛的临床治疗

### 2.1 药物治疗

痉挛的药物治疗根据作用部位可分为全身抗痉挛药物和局部神经阻滞药物。(1) 全身抗痉挛药物主要包括神经递质类、苯二氮卓类、单胺类药物，通过不同的药理作用达到改善痉挛的目的，但其存在广泛的神经和心血管副作用。(2) 目前肉毒毒素是临床最常用的局部神经阻滞药物，且其应用范围不断拓宽，并取得较好疗效，但肉毒毒素对呼吸和心脏功能具有致命影响，无法进行全身治疗，因其作用可逆，多应用于有残存功能的患者[22]。

Gyimesi M 等[23]设计了一种小分子肌肉松弛剂(MPH-220)，研究证实，MPH-220 能够选择性抑制骨骼肌球蛋白 2 亚型，降低肌张力同时不抑制心肌球蛋白，并可有效改善脑卒中大鼠痉挛状态。故 MPH-220 是一种很有前途的抗痉挛药物，但尚需大量临床实验证明该药应用于人体的安全性和有效性。

大麻素是一类从大麻里发现的一组萜酚类化合物，其通过抑制兴奋性递质释放、减轻疼痛，进而改善肌肉痉挛，目前仅批准用于多发性硬化患者。既往大量动物实验证明，大麻素可有效缓解脑卒中大鼠痉挛状态[24]。Marinelli L 等[25]发起的一项双盲、随机、对照、单中心临床研究表明，脑卒中患者应用大麻素类药物无严重不良反应发生，但痉挛改善不显著，可能与样本量较小

，患者痉挛程度低以及低疼痛水平有关。大麻素对脑卒中痉挛治疗的有效性尚需多中心、大样本的临床实验进一步验证。

## 2.2 物理治疗

物理治疗是卒中后痉挛治疗的最常用方法。其包括运动疗法、手法治疗及物理因子治疗三大方面。(1) 运动及手法疗法，临床常用的方法有良肢位摆放、软组织牵伸技术、神经发育疗法、肌力训练、推拿等，临床实践发现其相对有效，但目前尚缺乏高质量证据支持[26]。(2) 物理因子治疗，临床应用水疗法、冷疗法和热疗法等多种治疗方法可部分缓解痉挛,近年随着神经调控技术的发展，经颅直流电、经颅磁刺激也开始应用于痉挛治疗，但目前的临床实验产生了矛盾的结果，可能与作用部位、设置参数不同有关[27]。

近年多项临床试验证实体外冲击波、振动疗法、音乐疗法、肌内效贴对卒中后痉挛疗效显著[28]。(1) 体外冲击波是利用能量转换和传递原理，造成不同密度组织之间产生能量梯度差和扭拉力，形成空化效应，产生生物学作用。Radinmehr H 等[29]利用体外冲击波作用于脑卒中患者下肢，结果证实踝关节主被动活动范围、腓肠肌和比目鱼肌的痉挛评分均有改善，但其缓解痉挛的具体机制尚不明确，有待于进一步研究阐明。(2) 振动治疗是一种用机械设备产生一定频率的振动波来刺激机体特定部位产生效应的治疗方法。MiyaraK 等[30]观察全身振动对脑卒中患者下肢痉挛的影响，结果提示患者下肢痉挛缓解，髋踝关节活动度改善，而目前认为振动刺激作用于肌肉，松解肌肉间粘连，降低肌梭敏感性，是缓解痉挛的可能机制，但针对痉挛程度不同患者治疗参数的选择尚不明确[31]。(3)既往临床实践发现，音乐疗法可有效缓解脑卒中后痉挛。Luo W 等[32]研究发现，利用音乐疗法干预脑卒中患者，其相对传统康复训练组可有效缓解肌痉挛。目前音乐疗法缓解痉挛的具体机制尚不明确，可能机制为音乐疗法可提高脑源性神经营养因子的浓度，继而增强大脑运动皮质的兴奋性，引起神经系统重组有关。音乐疗法在痉挛康复中的应用尚缺乏统一规范的标准，不同研究采用的音乐疗法差别较大，需要更多大样本量的随机对照试验来进一步的验证，以探索最优的治疗方案。(4) 肌内效贴(kinesio Tape) 通过贴布的自身力学方向以及粘弹性，可对组织进行持续牵拉，具有改善循环、强化感觉输入、稳定关节、缓解疼痛等作用，进而缓解痉挛。Huang YC 等[33]应用肌

内效贴作用于脑卒中患者上肢，结果证实患者痉挛评分(改良 Ashworth 量表)有所改善，故肌内效贴亦可作为脑卒中后痉挛管理的有效手段之一。

### 2.3 机器人辅助治疗

机器人辅助治疗是近年来痉挛治疗的研究热点，随着科技的不断发展，脑机-接口机器人逐渐应用于卒中后痉挛治疗，脑-机接口是在大脑与外部设备之间建立的一种人机交互技术，吴琼等[34]研究将脑机接口技术结合手外骨骼机器人治疗脑卒中痉挛患者，结果提示患者痉挛明显改善，静息态功能 MRI 提示可加强神经重塑。

### 2.4 矫形器

矫形器通过持续牵伸肌肉改善痉挛，随着 3D 打印技术的发展，利用 3D 打印技术，对矫形器进行设计与制作，实现矫形器的个体化与精准化，可达到更好的治疗效果。Wang 等[35]研究发现，利用 3D 打印技术设计定制手部矫形器应用于脑卒中患者手功能的康复，其增加了佩戴舒适度，减少了皮肤过敏发生率，患者痉挛、握力、手指活动范围均有改善。但因操作复杂，价格较贵，限制了其在临床的进一步推广。

### 2.5 手术治疗

当痉挛严重影响患者生活质量，且药物、物理治疗等手段疗效欠佳时，可考虑手术治疗。目前常用的手术方式包括局部神经离断、肌腱延长、肌腱移植等，其可一定程度上改善痉挛，但手术风险较高、术后并发症多，故在脑卒中后痉挛治疗中较少使用[36]。

徐文东等[37]将健侧颈 7 神经移位到脑卒中患侧肢体，使其重新接受大脑的下传信号，一定程度上对痉挛起到了抑制作用。Guan 等[38]对该手术进行了改良，从经椎前入路改为经椎后入路，缩短神经移位距离，避免使用桥接神经，提高了手术的成功率。但颈 7 神经移位可缓解上肢的痉挛，对下肢功能改善作用有限，近期有利用腰骶神经移位治疗偏瘫患者下肢的报道，但术后的效果缺乏大样本临床数据的支持，仍待进一步研究和证实[39]。

随着侵入性脑刺激技术的快速发展，Sokal P 等[40]在痉挛患者小脑脚附近永久植入电极，结果证实部分患者的痉挛状态得以改善；Meyers EC 等[41]利用迷走神经电刺激可明显缓解脑卒中动物模型肢体的痉挛，改善动物肢体的运动

功能。但因需侵入性操作，限制其在临床的进一步开展，且尚需进一步验证其在人体的安全性与有效性。

三. 小结与展望脑卒中后痉挛并非以单一机制引起，而是由复杂的神经网络共同作用所致，但因中枢结构复杂，且受伦理学限制，迄今为止痉挛发生的病理生理机制尚不明确，有待于进一步深入研究。目前痉挛的评定方法较多，各有其局限性，痉挛的有效干预措施多样，但尚缺乏高质量的证据。临床上针对病程不同、严重程度不同的患者，如何实时、动态、标准化的评估痉挛程度，合理优化治疗参数，制定个体化的治疗方案是未来需要进一步研究的课题。

#### 参考文献:

- [1]. Simiao, W., et al., Stroke in China: advances and challenges in epidemiology, prevention, and management. *The Lancet Neurology*, 2019. 18(4).
- [2]. Li, S., G.E. Francisco and W.Z. Rymer, A New Definition of Poststroke Spasticity and the Interference of Spasticity With Motor Recovery From Acute to Chronic Stages. *Neurorehabil Neural Repair*, 2021. 35(7): p. 601-610.
- [3]. Li, S., et al., A Unifying Pathophysiological Account for Post-stroke Spasticity and Disordered Motor Control. *Front Neurol*, 2019. 10: p. 468.
- [4]. Ko, S.H., et al., Corticoreticular Pathway in Post-Stroke Spasticity: A Diffusion Tensor Imaging Study. *J Pers Med*, 2021. 11(11).
- [5]. Calabro, R.S., et al., Is two better than one? Muscle vibration plus robotic rehabilitation to improve upper limb spasticity and function: A pilot randomized controlled trial. *PLoS One*, 2017. 12(10): p. e0185936.
- [6]. Li, S. and G.E. Francisco, New insights into the pathophysiology of post-stroke spasticity. *Front Hum Neurosci*, 2015. 9: p. 192.
- [7]. Zheng, M.X., et al., Trial of Contralateral Seventh Cervical Nerve Transfer for Spastic Arm Paralysis. *N Engl J Med*, 2018. 378(1): p. 22-34.
- [8]. Li, S. and G.E. Francisco, New insights into the pathophysiology of post-stroke spasticity. *Front Hum Neurosci*, 2015. 9: p. 192.
- [9]. McPherson, J.G., et al., Progressive recruitment of contralesional cortico-reticulospinal pathways drives motor impairment post stroke. *J Physiol*, 2018. 596(7): p. 1211-1225.



- [10]. Maupas, E., et al., Patellar tendon vibration reduces the increased facilitation from quadriceps to soleus in post-stroke hemiparetic individuals. *Ann Phys Rehabil Med*, 2017. 60(5): p. 319-328.
- [11]. Steele, P.R., et al., Altered Motoneuron Properties Contribute to Motor Deficits in a Rabbit Hypoxia-Ischemia Model of Cerebral Palsy. *Front Cell Neurosci*, 2020. 14: p. 69.
- [12]. Satkunam, L.E., Rehabilitation medicine: 3. Management of adult spasticity. *CMAJ*, 2003. 169(11): p. 1173-9.
- [13]. 肖娟, 张京与杨远滨, 激活后抑制与痉挛的关系. *中国康复理论与实践*, 2014. 20(01): 第 56-58 页.
- [14]. Ikeda, T., et al., Effects of short-term immobilization of the upper limb on the somatosensory pathway: a study of short-latency somatosensory evoked potentials. *J Phys Ther Sci*, 2019. 31(8): p. 603-607.
- [15]. Raghavan, P., Emerging Therapies for Spastic Movement Disorders. *Phys Med Rehabil Clin N Am*, 2018. 29(3): p. 633-644.
- [16]. Meseguer-Henarejos, A.B., et al., Inter- and intra-rater reliability of the Modified Ashworth Scale: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Phys Rehabil Med*, 2018. 54(4): p. 576-590.
- [17]. Balci, B.P., Spasticity Measurement. *Noro Psikiyatrs Ars*, 2018. 55(Suppl 1): p. S49-S53.
- [18]. Luo, Z., et al., Advanced quantitative estimation methods for spasticity: a literature review. *J Int Med Res*, 2020. 48(3): p. 300060519888425.
- [19]. Gao, J., et al., Quantitative Ultrasound Imaging to Assess the Biceps Brachii Muscle in Chronic Post-Stroke Spasticity: Preliminary Observation. *Ultrasound Med Biol*, 2018. 44(9): p. 1931-1940.
- [20]. Tran, A. and J. Gao, Quantitative Ultrasound to Assess Skeletal Muscles in Post Stroke Spasticity. *J Cent Nerv Syst Dis*, 2021. 13: p. 1179573521996141.
- [21]. Creze, M., et al., Magnetic resonance elastography of the lumbar back muscles: A preliminary study. *Clin Anat*, 2018. 31(4): p. 514-520.
- [22]. 刘开鑫等, A 型肉毒毒素治疗神经系统疾病的研究进展. *中国康复理论与实践*, 2019. 25(09): 第 1038-1042 页.

- [23]. Gyimesi, M., et al., Single Residue Variation in Skeletal Muscle Myosin Enables Direct and Selective Drug Targeting for Spasticity and Muscle Stiffness. *Cell*, 2020. 183(2): p. 335-346.e13.
- [24] Cristino L, Bisogno T, Di Marzo V. Cannabinoids and the expanded endocannabinoid system in neurological disorders[J]. *Nat Rev Neurol*,2020,16(1):9-29.
- [25] Marinelli L, Puce L, Mori L, et al. Cannabinoid Effect and Safety in Spasticity Following Stroke: A Double-Blind Randomized Placebo-Controlled Study[J]. *Front Neurol*,2022,13:892165.
- [26]. Hodge, J.O., C.L. Brandmeir and N.J. Brandmeir, Neuromodulation Therapies for Spasticity Control: Now and Beyond. *Neurol India*, 2020. 68(Supplement): p. S241-S248.
- [27]. Korzhova, J., et al., Transcranial and spinal cord magnetic stimulation in treatment of spasticity: a literature review and meta-analysis. *Eur J Phys Rehabil Med*, 2018. 54(1): p. 75-84.
- [28]. Jia, G., et al., Long-term Effects of Extracorporeal Shock Wave Therapy on Poststroke Spasticity: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2020. 29(3): p. 104591.
- [29]. Radinmehr, H., et al., Effects of one session radial extracorporeal shockwave therapy on post-stroke plantarflexor spasticity: a single-blind clinical trial. *Disabil Rehabil*, 2017. 39(5): p. 483-490.
- [30]. Miyara, K., et al., Feasibility of using whole body vibration as a means for controlling spasticity in post-stroke patients: a pilot study. *Complement Ther Clin Pract*, 2014. 20(1): p. 70-3.
- [31]. 肖悦与许光旭, 振动治疗在脑卒中后肢体痉挛中的应用进展. *中国康复医学杂志*,2019. 34(06): 第 742-746 页.
- [32] Jia C, Zhang H, Ni G, et al. [Spasmodic hemiplegia after stroke treated with scalp acupuncture, music therapy and rehabilitation: a randomized controlled trial][J]. *Zhongguo Zhen Jiu*,2017,37(12):1271-1275.
- [33] Huang Y C, Chen P C, Tso H H, et al. Effects of kinesio taping on hemiplegic hand in patients with upper limb post-stroke spasticity: a randomized controlled pilot study[J]. *Eur J Phys Rehabil Med*,2019,55(5):551-557.

- [34]. 吴琼等, 脑机接口综合康复训练对亚急性期脑卒中疗效的静息态功能磁共振研究. 中国康复理论与实践, 2020. 26(01): 第 77-84 页.
- [35]. Wang, K., et al., The research on 3D printing fingerboard and the initial application on cerebral stroke patient's hand spasm. Biomed Eng Online, 2018. 17(1): p. 92.
- [36]. 姚龙与张恒柱, 脑卒中后痉挛性偏瘫的手术治疗研究进展. 中华神经医学杂志, 2021. 20(12): 第 1275-1280 页.
- [37]. Xu, W.D., Surgical Technique of Xu's CC7 Procedure "Contralateral C7 to C7 Cross Nerve Transfer Through a Trans Longus Colli, Prespinal Route for Treating Spastic Arm". Oper Neurosurg (Hagerstown), 2020. 20(1): p. 61-68.
- [38]. Guan, J., et al., Treatment of Central Paralysis of Upper Extremity Using Contralateral C7 Nerve Transfer via Posterior Spinal Route. World Neurosurg, 2019. 125: p. 228-233.
- [39]. Qiu, Y.Q., et al., Contralateral Lumbar to Sacral Nerve Rerouting for Hemiplegic Patients After Stroke: A Clinical Pilot Study. World Neurosurg, 2019. 121: p. 12-18.
- [40]. Sokal, P., et al., Deep anterior cerebellar stimulation reduces symptoms of secondary dystonia in patients with cerebral palsy treated due to spasticity. Clin Neurol Neurosurg, 2015. 135: p. 62-8.
- [41] Meyers E C, Solorzano B R, James J, et al. Vagus Nerve Stimulation Enhances Stable Plasticity and Generalization of Stroke Recovery[J].Stroke,2018, 49(3): 710-717.

## 脑卒中后认知功能障碍的研究进展

夏文广 郑婵娟 段璨 李正良

湖北省中西医结合医院湖北省康复医院

### 一、基础研究进展

#### 1. 神经干细胞

Zhang等[1]使用脑出血小鼠模型，证明了铁在海马体的积累会触发神经干细胞的过度激活，进而导致神经干细胞池耗竭、神经发生减少和认知功能减退。铁螯合剂、抗氧化剂以及在神经干细胞中条件性过表达整合素 $\alpha 3$  (Itga3)，均能够改善 NSC 池的耗竭、神经发生异常和认知功能减退。Lu等[2]给MCAO小鼠注射生长分化因子(GDF11)能显著增加侧脑室下区神经干细胞数量，促进小鼠神经元的再生，改善认知功能，但进一步研究发现，MCAO大鼠神经干细胞的持续激活也会导致干细胞耗尽，影响大脑再生储存能力。因此，在神经干细胞的激活和抑制之间找到平衡是干细胞治疗认知障碍的关键。

#### 2. 非侵入性脑刺激(non-invasive brain stimulation, NIBS)

低强度脉冲超声( low intensity pulsed ultrasound, LIPUS )可增加脑缺血大鼠病灶周围双皮质素(doublecortin, DCX)阳性神经元的数量，改善卒中后的认知功能[3]。重复经颅磁刺激(repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS) 可通过抑制星形胶质细胞神经毒性改善认知功能[4]。经颅直流电(transcranial direct current stimulation, tDCS) 刺激则可通过促进生长因子(如 GDF5 和 PDGFA)的表达促进神经修复，改善认知功能[5]。

#### 3. 中医药治疗

PSCI 相关的中医药治疗主要包括针刺和中药。Tian 等[6]发现针刺可通过 Notch3 信号通路抑制海马神经元凋亡，从而改善大鼠的记忆功能。Chen 等[7]发现黄芪甲苷 VI 能有效激活 EGFR/MAPK 信号通路，促进脑缺血大鼠神经干细胞增殖和神经再生，改善空间学习记忆能力。张扬等[8]发现补阳还五汤可能通过 激活 AMPK/mTOR 通路进而激活自噬，减轻认知功能损害。也有学者认

为多种中药单体及配伍复方可以通过调控 Nrf2/HO-1 信号通路显著改善中风患者的认知功能[9]。

#### 4.运动训练

运动训练具有改善血管生成、神经发生和突触可塑性的作用，可持续改善脑血流量、认知功能和肌肉力量，减少细胞死亡和白质损失[10]。它能通过与脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)相关的途径改善卒中后的运动和认知功能障碍[11]。运动训练还可抑制 tau 乙酰化，改善脑缺血大鼠的运动、平衡和记忆功能[12]。此外，运动训练对 PSCI 的改善作用也可能与促进 NeuN 和 Synapsin I 表达，增加前额皮质神经元和突触数量有关[13]。

#### 5.丰富环境 (enriched environment, EE)

EE 是环境反应和基因相互作用的经典范例，能够对损伤的大脑产生巨大影响，较多研究发现丰富环境显著增加脑缺血大鼠的神经再生和学习适应能力，且不会增加异常神经元的生成，可促进卒中后认知功能的恢复[14-15]。例如，Fan [16]和 Wei 等[17]人发现，EE 减轻了慢性脑灌注不足 (CCH) 大鼠的认知障碍，并增强了谷氨酸能突触发生，还抑制了神经毒性反应性星形胶质细胞的激活。此外，EE 还可以通过 Sirt1/PGC-1 $\alpha$  通路减轻 MSD 诱导的认知障碍、氧化应激和神经炎症，并逆转老年后代小鼠突触蛋白水平的降低。

#### 6.肠道菌群

卒中后肠道微生物多样性显著降低，菌群组成紊乱，代谢产物减少，造成肠道微生物失调。Liu 等[18]根据肠道微生物相关数据建立了 PSCI 风险模型，可以预测 PSCI 的发生风险。Koszewicz 等[19]指出改善肠道微生物失调可能有助于降低 PSCI 的风险。

#### 7.肠上皮干细胞

除了对大脑的破坏作用外，卒中还会迅速使肠上皮细胞功能失调，出现肠道“渗漏”，导致血液中炎性细胞因子和有毒肠道代谢产物水平升高，Mani KK 等[20]研究发现肠上皮干细胞移植可通过降低肠道通透性和减少内毒素 LPS 及炎性细胞因子 IL-17A 水平而修复肠道功能，促进卒中后认知功能的恢复。

#### 8.铁死亡

铁死亡作为一种新的细胞死亡方式，与凋亡、坏死、自噬等不同，是一种铁依赖性的脂质过氧化导致的细胞程序性死亡。铁死亡参与介导了脑卒中后的神经损伤，是 PSCI 干预的潜在靶点。Chen 等[21]发现铁蛋白在 MCAO 大鼠模型中，通过上调 P53 和 SLC7A11 的表达抑制海马神经元的铁死亡。Yan 等[22]研究发现，富马酸二甲酯可通过抑制 NRF2 信号通路来抑制铁死亡，进而缓解认知障碍。

## 二、临床研究进展

### 1. 药物治疗

针对卒中后认知功能障碍尚无一致推荐的特效药物，有证据证实多奈哌齐、加兰他敏等能改善卒中后认知障碍，而尼莫地平、美金刚、吡拉西坦对卒中后认知障碍获益尚不清楚，其他药物如胞磷胆碱、长春西汀等仍有待进一步研究[23]。中成药制剂如丹参酮、银杏叶注射液、舒血宁注射液等对卒中后认知障碍也有一定程度的改善[24]，但这些研究样本量少、研究之间存在异质性，故不能做出临床评价及推荐。

### 2. 运动疗法

运动疗法除能够改善患者的运动功能外，还能够延缓认知功能的下降，相比于其他治疗，运动疗法成本更低[25]。Debreceeni-Nagy A 等认为低强度有氧训练可以改善脑卒中患者的认知功能[26]。Yeh T T 等发现有氧训练联合计算机辅助认知训练对 PSCI 的改善优于单纯的计算机辅助认知训练[27]。中医功法属于运动疗法的身心运动，可以提高身体力量、平衡、柔韧性，研究证实八段锦、易筋经等能改善脑卒中后认知障碍[28-30]。

### 3. 作业治疗(occupational therapy, OT)

作业疗法是 PSCI 的重要康复手段之一，研究发现，OT 对脑卒中后认知障碍的改善明显优于计算机辅助认知训练[31]。Adamit T 发现在康复环境中进行认知OT能有效改善轻度卒中患者的日常生活能力以及认知功能，值得临床推广使用[32]。一项最新的系统综述发现，OT对卒中后认知障碍的有效性尚不明确，可能对注意力、工作记忆和灵活性有一定的改善作用，而其他认知领域效果改善不明显，因此，仍需更多的研究探讨OT对卒中后认知障碍的有效性[33]。

### 4. NIBS

NIBS技术主要包括 rTMS、tDCS 等[34]。多项研究发现，低、高频 rTMS 均能改善认知功能，但其疗效优劣有待进一步研究[35,36]，研究发现 rTMS 对卒中患者认知功能和生活质量均有一定程度改善[37]。间歇性  $\theta$  爆发刺激(iTBS) 是一种新型的经颅磁刺激(TMS)，对 PSCI 患者也具有一定疗效[38]，也有研究报道 NIBS 对空间忽视有一定改善作用，对认知功能影响不确切，但证据等级较低，仍需进一步大样本的随机对照研究[39,40]。

#### 5.虚拟现实技术(virtual reality, VR)

VR 具有安全性高、趣味性强、反馈及时的优点，是目前临床研究的热点。Maier M 发现 VR 适应性认知训练对患者认知功能以及抑郁状态均有一定程度的改善，但执行功能变化不明显[41]。另一项研究发现，使用虚拟康复课程有助于恢复中风患者的运动和认知功能[42]。VR 技术在改善认知障碍方面的应用已得到初步证实[43]，但仍有待进一步高质量的随机对照临床试验研究。

#### 6. EE

EE主要通过增加感觉、运动、认知及社交刺激，从而改善中枢神经可塑性。研究显示情感表达干预可增加患者认知活动的参与度，且在卒中患者发病 6 个月后仍有持续改善作用；日常听音乐或演讲等感官刺激可有效改善 PSCI 患者的言语、记忆以及注意力[44]。EE 作为多模式生物-心理-社会康复的一种重要补充方案，可能是 PSCI 非药物干预的一个研究方向。

#### 7.镜像神经元训练(mirror neuron system-based training, MNST)

MNST不仅能改善卒中患者的运动功能，还能在一定程度上改善患者的注意力、执行能力以及专注力，体现了当前“中枢-外周-中枢”闭环康复模式以及手部功能和认知康复趋势[45]。国内也有学者发现 MNST 能有效改善卒中后认知障碍，与 TMS 联用效果优于单独使用[46]。

#### 8.深部脑刺激(Deep brain stimulation, DBS)

DBS是通过立体定向手术将刺激电极植入脑深部神经核团或其他神经组织并进行高频电刺激的一种技术。目前的研究大多以阿尔茨海默症为主，且对于阿尔茨海默症的研究，DBS治疗的评估仅限于早期的临床结果，缺乏进一步的随访[47,48]。DBS 能否真正提高认知障碍患者的生存时间，改善患者的远期生活质量尚不清楚。

## 9.干细胞技术

干细胞治疗是当今医学研究最热门、最前沿的医学技术之一，近年来迅速发展，具有广阔的市场前景。但是由于伦理学要求，目前国内外关于干细胞移植的临床试验研究较少。干细胞治疗是脑卒中后认知障碍治疗的一个新方向，且随着技术的改进和研究的深入，可能具有较好的应用前景。

## 10、脑机接口(brain-computer interface, BCI)

近年来，BCI不仅应用于脑卒中后认知障碍的治疗[49]，还可应用脑电信号进行 PSCI 的评定。总体而言，多种康复技术的融入，如将 BCI 与运动想象联合，能提高卒中患者的注意力[50]。随着 BCI 系统不断创新，今后可通过开发低成本和便携式系统，有可能对患者家属进行基础 BCI 的培训，开展居家康复，以便提供对认知功能的更深入，有效和长期的治疗。

## 11.针刺疗法

针刺疗法具有调节人体脏腑气血的作用，使阴阳趋于平和，从而发挥正常功能，达到治疗疾病的目的。多项研究发现头针、电针、体针能有效改善脑卒中后认知障碍，主要选穴包括有百会、神庭、四神聪、印堂、太溪、悬钟等，值得临床推广应用[51-54]，一项系统评价纳入 1290 项随机对照研究发现艾灸能有效改善 PSCI 患者的认知功能和日常生活能力[55]。

## 12.远程康复

Wilson P H 等研究发现远程居家康复训练可显著提高卒中患者的运动和认知功能，节约康复成本[56]。Ozen S 等认为远程居家康复能够为卒中患者出院后提供进一步的治疗，但对认知障碍方面的改善尚不清楚[57]。总之，远程居家康复训练能节约医疗资源，为康复治疗提供极大的便利，也是今后认知障碍康复的一个方向。

## 13.视动刺激

视动刺激(optokinetic stimulation)多为通过视觉运动刺激的方式来诱发视动眼震，同时行 fMRI 检查分析视觉、眼动及多感觉前庭皮层的激活-负激活模式。Bode LKG 等研究发现视动刺激联合辅助阅读可改善卒中后偏侧忽略的注意力[58]，但以上研究样本量较少，需进一步大样本的随机对照研究。

## 三、小结与展望



目前临床尚无 PSCI 的特效治疗，在指南推荐的药物基础上联合康复治疗也成为临床应用最多的综合治疗方案。同时传统中医药技术，包括中药、针刺、中医功法等联合现代康复的中西医结合认知康复也成为具有中国特色的重要康复策略。除此之外，研究者一直都在探索新的认知康复技术，如干细胞治疗、DBS及BCI等，这些新的治疗技术展现了较好的潜力，但其安全性和有效性仍需更深入的研究来证实。

### 参考文献

- [1] Zhang X, Li H, Wang H, et al. Iron/ROS/Itga3 mediated accelerated depletion of hippocampal neural stem cell pool contributes to cognitive impairment after hemorrhagic stroke. *Redox Biol.* 2024;71:103086. doi:10.1016/j.redox.2024.103086.
- [2] Lu L, Bai X, Cao Y, et al. Growth Differentiation Factor 11 Promotes Neurovascular Recovery After Stroke in Mice[J]. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 2018, 12:205.
- [3] Ichijo S, Shindo T, Eguchi K, et al. Low-intensity pulsed ultrasound therapy promotes recovery from stroke by enhancing angio-neurogenesis in mice in vivo[J]. *Scientific Reports*, 2021, 11(1):4958.
- [4] Hong Y, Liu Q, Peng M, et al. High-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation improves functional recovery by inhibiting neurotoxic polarization of astrocytes in ischemic rats[J]. *Journal of neuroinflammation*, 2020, 17(1):150.
- [5] Ahn S M, Jung D H, Lee H J, et al. Contralesional Application of Transcranial Direct Current Stimulation on Functional Improvement in Ischemic Stroke Mice[J]. *Stroke*, 2020, 51(7):2208-2218.
- [6] Tian R, Wang S. Electroacupuncture Reduced Apoptosis of Hippocampal Neurons in Mice with Cerebral Infarction by Regulating the Notch3 Signaling Pathway[J]. *J Mol Neurosci*, 2019, 67(3):456-466.
- [7] Chen X, Wu H, Chen H, et al. Astragaloside VI Promotes Neural Stem Cell Proliferation and Enhances Neurological Function Recovery in Transient Cerebral Ischemic Injury via Activating EGFR/MAPK Signaling Cascades[J]. *Molecular neurobiology*, 2019, 56(4):3053-3067.

- [8] 张扬, 严寒, 梁永. 补阳还五汤对缺血性脑卒中大鼠认知功能的影响 [J]. 中成药, 2023, 45(4):1309-1314.
- [9] 陈淑颖, 陈丽敏, 李晓晓, 等. Nrf2/HO-1 信号通路在卒中后认知障碍中的作用及中药干预的研究进展[J]. 中国医院药学杂志, 2023,网络首发.
- [10] Khan MB, Alam H, Siddiqui S, et al. Exercise Improves Cerebral Blood Flow and Functional Outcomes in an Experimental Mouse Model of Vascular Cognitive Impairment and Dementia (VCID). *Transl Stroke Res.* 2024;15(2):446-461. doi:10.1007/s12975-023-01124-w.
- [11]Chen Z, Hu Q, Xie Q, et al. Effects of Treadmill Exercise on Motor and Cognitive Function Recovery of MCAO Mice Through the Caveolin-1/VEGF Signaling Pathway in Ischemic Penumbra[J]. *Neurochemical Research*, 2019, 44(4):930-946.
- [12] Mankhong S, Kim S, Moon S, et al. Effects of Aerobic Exercise on Tau and Related Proteins in Rats with the Middle Cerebral Artery Occlusion[J]. *International journal of molecular sciences*, 2020, 21(16).
- [13] 凌梦钰, 杨一卓, 刘帅, 等. 运动训练对脑缺血再灌注大鼠认知功能及前额皮层神经元核抗原和突触素 1 表达的效果[J]. 中国康复理论与实践, 2021, 27(11):1272-1281.
- [14] Woitke F, Blank A, Fleischer AL, et al. Post-Stroke Environmental Enrichment Improves Neurogenesis and Cognitive Function and Reduces the Generation of Aberrant Neurons in the Mouse Hippocampus[J]. *Cells*, 2023,12(4):652.
- [15] Zhang S, Zhang Y, Liu H, et al. Enriched environment remodels the central immune environment and improves the prognosis of acute ischemic stroke in elderly mice with chronic ischemia[J]. *Front Immunol*, 2023,14:1114596.
- [16] Fan B, Lin J, Luo Q, Liao W, Hao C. Enriched Environment Inhibits Neurotoxic Reactive Astrocytes via JAK2-STAT3 to Promote Glutamatergic Synaptogenesis and Cognitive Improvement in Chronic Cerebral Hypoperfusion Rats. *Neurotox Res.* 2024;42(2):22. Published 2024 Apr 2. doi:10.1007/s12640-024-00704-4
- [17] Wei RM, Zhang YM, Zhang KX, et al. An enriched environment ameliorates maternal sleep deprivation-induced cognitive impairment in aged mice by improving mitochondrial function via the Sirt1/PGC-1 $\alpha$  pathway. *Aging (Albany NY)*. 2024;16(2):1128-1144. doi:10.18632/aging.205385

- [18] Liu Y, Kong C, Gong L, et al. The Association of Post-Stroke Cognitive Impairment and Gut Microbiota and its Corresponding Metabolites[J]. *Journal of Alzheimer's disease : JAD*, 2020, 73(4):1455-1466
- [19] Koszewicz M, Jaroch J, Brzecka A, et al. Dysbiosis is one of the risk factor for stroke and cognitive impairment and potential target for treatment[J].*Pharmacological research*, 2021, 164:105277.
- [20] Mani KK, El-Hakim Y, Branyan TE, et al. Intestinal epithelial stem cell transplants as a novel therapy for cerebrovascular stroke[J]. *Brain Behav Immun*. 2023,107:345-360.
- [21] Chen W, Jiang L, Hu Y, et al. Ferritin reduction is essential for cerebral ischemia-induced hippocampal neuronal death through p53/SLC7A11-mediated ferroptosis[J]. *Brain Res*, 2021, 1752:147216.
- [22] Yan N, Xu Z, Qu C, et al. Dimethyl fumarate improves cognitive deficits in chronic cerebral hypoperfusion rats by alleviating inflammation, oxidative stress, and ferroptosis via NRF2/ARE/NF- $\kappa$ B signal pathway[J]. *Int Immunopharmacol*, 2021, 98:107844.
- [23]Farooq MU, Min J, Goshgarian C, Gorelick PB. Pharmacotherapy for Vascular Cognitive Impairment. *CNS Drugs*. 2017;31(9):759-776. doi:10.1007/s40263-017-0459-3
- [24]汪凯, 董强, 郁金泰, 等. 卒中后认知障碍管理专家共识 2021[J]. *中国卒中杂志*, 2021, 16(04):376-389.
- [25]Adjetej C, Davis JC, Falck RS, et al. Economic Evaluation of Exercise or Cognitive and Social Enrichment Activities for Improved Cognition After Stroke. *JAMA Netw Open*. 2023;6(11):e2345687. Published 2023 Nov 1. doi:10.1001/jamanetworkopen.2023.45687
- [26] Debreceni-Nagy A, Horváth J, Bajuszné Kovács N, et al. The effect of low-intensity aerobic training on cognitive functions of severely deconditioned subacute and chronic stroke patients: a randomized, controlled pilot study[J]. *Int J Rehabil Res*, 2019, 42(3):275-279.
- [27] Yeh T T, Chang K C, Wu C Y. The Active Ingredient of Cognitive Restoration: A Multicenter Randomized Controlled Trial of Sequential Combination of Aerobic

Exercise and Computer-Based Cognitive Training in Stroke Survivors With Cognitive Decline[J]. *Arch Phys Med Rehabil*, 2019, 100(5):821-827.

[28] Zheng G, Zheng Y, Xiong Z, et al. Effect of Baduanjin exercise on cognitive function in patients with post-stroke cognitive impairment: a randomized controlled trial[J]. *Clin Rehabil*, 2020, 34(8):1028-1039.

[29] Guo C, Wang Y, Wang S, et al. Effect and Mechanism of Traditional Chinese Medicine Exercise Therapy on Stroke Recovery.[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2023, 2023: 5507186.

[30] Xue X, Jin X M, Luo K L, et al. Effectiveness of Yijinjing on cognitive functions in post-stroke patients with mild cognitive impairment: study protocol for a randomized controlled trial[J]. *Trials*, 2021, 22(1):265.

[31] Ozen S, Senlikci H B, Guzel S, et al. Computer Game Assisted Task Specific Exercises in the Treatment of Motor and Cognitive Function and Quality of Life in Stroke: A Randomized Control Study[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2021, 30(9):105991.

[32] Adamit T, Shames J, Rand D. Effectiveness of the Functional and Cognitive Occupational Therapy (FaC(o)T) Intervention for Improving Daily Functioning and Participation of Individuals with Mild Stroke: A Randomized Controlled Trial[J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2021, 18(15).

[33] Gibson E, Koh CL, Eames S, Bennett S, Scott AM, Hoffmann TC. Occupational therapy for cognitive impairment in stroke patients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2022;3(3):CD006430. Published 2022 Mar 29. doi:10.1002/14651858.CD006430.pub3

[34] Hara T, Shanmugalingam A, McIntyre A, et al. The Effect of Non-Invasive Brain Stimulation (NIBS) on Attention and Memory Function in Stroke Rehabilitation Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis[J]. *Diagnostics (Basel)*, 2021,11(2).

[35] Gao Y, Qiu Y, Yang Q, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation combined with cognitive training for cognitive function and activities of daily living in patients with post-stroke cognitive impairment: A systematic review and meta-analysis.[J]. *Ageing Res Rev*, 2023, 87: 101919.

- [36] Zhang X, Lan X, Chen C, et al. Effects of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation in Patients With Mild Cognitive Impairment: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials[J]. *Front Hum Neurosci*, 2021, 15:723715.
- [37] Yin M, Liu Y, Zhang L, et al. Effects of rTMS Treatment on Cognitive Impairment and Resting-State Brain Activity in Stroke Patients: A Randomized Clinical Trial[J]. *Front Neural Circuits*, 2020, 14:563777.
- [38] Han M, He J, Chen N, et al. Intermittent theta burst stimulation vs. high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation for post-stroke cognitive impairment: Protocol of a pilot randomized controlled double-blind trial.[J]. *Front Neurosci*, 2023, 17: 1121043.
- [39] Elsner B, Kugler J, Pohl M, et al. Transcranial direct current stimulation (tDCS) for improving activities of daily living, and physical and cognitive functioning, in people after stroke[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2020, 11(11):Cd009645.
- [40] Van Lieshout E C C, Van Hooijdonk R F, Dijkhuizen R M, et al. The Effect of Noninvasive Brain Stimulation on Poststroke Cognitive Function: A Systematic Review[J]. *Neurorehabil Neural Repair*, 2019, 33(5):355-374.
- [41] Maier M, Ballester B R, Leiva Banuelos N, et al. Adaptive conjunctive cognitive training (ACCT) in virtual reality for chronic stroke patients: a randomized controlled pilot trial[J]. *J Neuroeng Rehabil*, 2020, 17(1):42.
- [42] Rogers J M, Duckworth J, Middleton S, et al. Elements virtual rehabilitation improves motor, cognitive, and functional outcomes in adult stroke: evidence from a randomized controlled pilot study[J]. *J Neuroeng Rehabil*, 2019, 16(1):56.
- [43] 付亏杰, 孙丽楠, 刘云芳, 等. 虚拟现实技术在认知障碍康复治疗中的应用[J]. *中华物理医学与康复杂志*, 2019, (07):550-553.
- [44] Yuan M, Guo Y S, Han Y, et al. Effectiveness and mechanisms of enriched environment in post-stroke cognitive impairment[J]. *Behav Brain Res*, 2021, 410:113357.
- [45] Mao H, Li Y, Tang L, et al. Effects of mirror neuron system-based training on rehabilitation of stroke patients[J]. *Brain Behav*, 2020, 10(8):e01729.
- [46] 陈卓, 张英, 王海燕, 等. 重复经颅磁刺激联合镜像神经元训练系统对非痴呆性血管性认知障碍的影响[J]. *中华物理医学与康复杂志*, 2018, 40(12):891-894.

- [47] Deeb W, Salvato B, Almeida L, et al. Fornix-Region Deep Brain Stimulation-Induced Memory Flashbacks in Alzheimer's Disease[J]. *N Engl J Med*, 2019, 381(8):783-785.
- [48] Scharre D W, Weichart E, Nielson D, et al. Deep Brain Stimulation of Frontal Lobe Networks to Treat Alzheimer's Disease[J]. *J Alzheimers Dis*, 2018, 62(2):621-633.
- [49] Yuan Z, Peng Y, Wang L, et al. Effect of BCI-Controlled Pedaling Training System With Multiple Modalities of Feedback on Motor and Cognitive Function Rehabilitation of Early Subacute Stroke Patients[J]. *IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng*, 2021, 29:2569-2577.
- [50] Liu X, Zhang W, Li W, et al. Effects of motor imagery based brain-computer interface on upper limb function and attention in stroke patients with hemiplegia: a randomized controlled trial.[J]. *BMC Neurol*, 2023, 23: 136.
- [51] Xiong J, Zhang Z, Ma Y, et al. The effect of combined scalp acupuncture and cognitive training in patients with stroke on cognitive and motor functions[J]. *NeuroRehabilitation*, 2020, 46(1):75-82.
- [52] Zhang S H, Wang Y L, Zhang C X, et al. Effect of Interactive Dynamic Scalp Acupuncture on Post-Stroke Cognitive Function, Depression, and Anxiety: A Multicenter, Randomized, Controlled Trial[J]. *Chin J Integr Med*, 2022, 28(2):106-115.
- [53] Su K Q, Liu S T, Li J Y, et al. Effects of different acupuncture treatment methods on post-stroke cognitive impairment: study protocol for a multicenter randomized controlled trial[J]. *Trials*, 2021, 22(1):27.
- [54] 章薇, 娄必丹, 李金香, 等. 中医康复临床实践指南 缺血性脑卒中(脑梗死)[J]. *康复学报*, 2021, 31(06):437-447.
- [56] Liu F, Lyu Z, Lin S, Li Z, et al. Effects of moxibustion on cognition and activities of daily living in post-stroke cognitive impairment: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Nurs Scholarsh*. 2023 Mar;55(2):464-476.
- [57] Wilson P H, Rogers J M, Vogel K, et al. Home-based (virtual) rehabilitation improves motor and cognitive function for stroke patients: a randomized controlled trial of the Elements (EDNA-22) system[J]. *J Neuroeng Rehabil*, 2021, 18(1):165.

[58] Bode LKG, Sprenger A, Helmchen C, et al. Combined optokinetic stimulation and cueing-assisted reading therapy to treat hemispatial neglect: A randomized controlled crossover trial.[J] .Ann Phys Rehabil Med, 2023, 66: 101713.

# 近红外光谱脑功能成像评定卒中后功能障碍及恢复的研究进展

乔勇军 谢青

上海交通大学医学院附属瑞金医院康复医学科

## 一、基础研究进展

### 1. 卒中后的脑功能成像技术

卒中后常见运动、平衡、协调甚至言语吞咽与情绪认知等功能障碍。随着科学技术的不断进步、医工交叉的深入融合，针对卒中后各种功能障碍的康复评定技术与方法，也从主观量表式的评估不断地向客观可重复性的检测技术发展，并且越来越多地关注卒中后脑功能的重塑机理。目前可用于评估卒中后脑功能状态的无创技术有功能性核磁共振成像（Functional Magnetic Resonance Imaging, fMRI）、脑电图（Electroencephalogram, EEG）、正电子发射型计算机断层显像（Positron Emission Tomography, PET）及近红外光谱脑功能成像（Functional near-infrared spectroscopy, fNIRS）技术等。

这些脑成像技术在基础原理、空间和时间分辨率、覆盖范围及对仪器的应用要求上都具有各自的特点。fMRI拥有极强的空间分辨率，但是其时间分辨率低、仪器设备便携性差、对患者的适应性差，而且价格昂贵；EEG拥有很强的时间分辨率，具有便携、迅速、费用低廉等优势，但是空间分辨率低；PET不仅时间分辨率低，而且费用昂贵<sup>[1]</sup>。而fNIRS虽然存在无法检测脑深部情况，无法收集结构图像和解剖信息的局限性<sup>[2]</sup>，但胜在兼有良好的空间分辨率和时间分辨率，在便携性及费用上占有优势，且具有优秀的抗运动性和抗电磁干扰性，因而使得fNIRS越来越多地受到康复领域的关注，尤其是卒中后的康复功能评定<sup>[3]</sup>。

fNIRS是将特定波长（650~950nm）的光线照射到头部并接收，测量氧合血红蛋白（oxyhemoglobin, HbO）和脱氧血红蛋白（deoxyhemoglobin, HbR）的相对浓度变化，依据神经-血管耦合机制，利用脑部相应的血流动力学改变来推



断神经活动情况的一种无创脑功能成像技术<sup>[4]</sup>。近年来，fNIRS用于卒中后患者的脑功能重塑机制，以及对功能恢复评估的研究不断增多。

## 2. 卒中后的fNIRS神经可塑性研究

神经可塑性的基本要素之一是皮质重组，卒中后的神经元重组和可塑性在非常早期的阶段就已经开始。Kinoshita等<sup>[5]</sup>发现卒中后初期受损大脑功能会迁移到其他未受损的大脑区域中，健侧半球产生代偿性的功能激活，其激活有助于卒中患者的运动表现和功能恢复。然而Delorme等<sup>[6]</sup>利用fNIRS表明，在健侧半球代偿之后，随着运动功能的恢复，患侧半球也被激活，即认为卒中患者患侧感觉运动区恢复激活越多，上肢功能恢复越好。这种代偿与恢复的可塑性差异可能与卒中的严重程度、卒中后的自发恢复及康复周期的长短有关<sup>[7]</sup>。因此，运用无创技术检测大脑半球皮质激活对康复预后判断具有重要意义。

卒中患者的运动功能恢复是康复治疗的首要目标之一。Kato等<sup>[8]</sup>以fMRI为对照，使用fNIRS研究证实了同侧运动皮质，主要是感觉运动皮质（SMC）代偿或重组在卒中恢复期的变化。在完成最常见的上肢随意运动-抓握运动时，fNIRS观察发现卒中患者患侧大脑的SMC激活更大，并且与抓握力量存在正相关<sup>[9]</sup>。以上研究都是在任务范式下观察大脑皮层变化<sup>[10]</sup>，能够使我们更准确地探究其皮质激活情况，但是卒中患者有时正确执行任务的能力有限<sup>[11]</sup>。因此有研究者提出静息态功能连接（RSFC）可作为评估受试者特定能力的度量指标<sup>[12]</sup>。Arun等<sup>[13]</sup>采用fNIRS检测RSFC来研究卒中后功能恢复状态,发现上肢运动障碍的患者前期会出现患侧脑RSFC下降而健侧上升的现象。随着恢复的进展，患侧脑主要运动区（M1）、运动前区（PMC）及感觉区（S1）之间的功能连接增加。其他研究者也观察到卒中后患者的RSFC存在着半球间不平衡以及经过图论分析的额叶网络拓扑特性在一定程度上可以预测脑卒中患者运动功能的现象<sup>[14-16]</sup>，为静息态fNIRS用于卒中后偏侧化神经可塑性研究提供了依据。

平衡功能的恢复是卒中患者日常生活能力恢复的保证。Mihara等<sup>[17]</sup>使用fNIRS发现卒中患者受到外部姿势扰动时会引起相关脑区皮质反应，包括前额叶（PFC）、运动前区（PMC）、辅助运动区（SMA）和顶叶皮质区域会产生对应激活来进行平衡控制，其中SMA多被认为是卒中后平衡恢复的关键区域<sup>[18]</sup>。步行状态下，卒中患者下肢运动功能恢复的脑区激活与正常人有所不同，其中

SMC活跃的不对称性改善和上肢运动恢复相似，而PMC和SMA的激活则是下肢运动恢复的特殊脑区<sup>[19]</sup>。除此之外，PFC对于卒中后下肢的步态功能也存在影响。站立负荷可能作为应激源作用于卒中后患者使PFC激活增加<sup>[20]</sup>。当患者进行认知任务并行走时，fMRI和fNIRS检测下的PFC激活比单认知任务要高，表明卒中后行走会增加对PFC活动的需求，但是在早期不会因为认知负荷增加而再次增加PFC的激活<sup>[21]</sup>。所以对于卒中患者来说，下肢所需要完成的步态动作会成为一个负荷源增加患者PFC的激活，但早期会存在“天花板”效应，即PFC不会因为除步态运动以外的认知活动增加而加大激活。而到了中后期，PFC是在多重任务下被增强激活的。

## 二、临床研究进展

### 1. fNIRS用于卒中后功能障碍及恢复的评估

#### 1.1 运动功能

已经有研究者从方法学角度梳理了fNIRS用于评估脑卒中患者上肢运动功能康复的常用任务范式与指标<sup>[22]</sup>，fNIRS结合运动范式实时评估与卒中康复相关的神经反应的可行性已经被验证<sup>[23]</sup>。在过往针对手指敲击、抓握等常见运动模式的fNIRS研究中，随着神经可塑性理论的持续演进，能够量化纵向激活改变导致大脑半球间平衡变化的偏侧化指数被提出<sup>[24,6]</sup>，即将大脑分为健侧优势半球（偏侧化指数为-1到0）和患侧优势半球（偏侧化指数为0到1），在健侧优势半球状态下即健侧脑区代偿性激活时运动恢复会更加明显；在患侧优势半球状态下卒中患者进行上肢运动时偏侧化指数与功能恢复程度呈现正相关。在最新的fNIRS研究中，除了常见的抓握运动范式外，一种新型的关节大程度运动范式被引入<sup>[25]</sup>。研究团队发现，在受试者执行这一复杂的关节运动任务时，关键的运动皮质区域均呈现出了显著的神经激活。这一发现为卒中后患者恢复大程度运动功能及日常生活能力提供了神经活动模式的科学基础。

卒中后患者的脑偏侧化现象不仅在运动任务下存在，在静息态功能连接（RSFC）上同样存在，Song等<sup>[26]</sup>发现卒中后的偏瘫打破了皮质正常RSFC模式。Sui等<sup>[27]</sup>研究发现不同程度的卒中后上肢功能障碍反映了不同的RSFC模式，并主要表现在背外侧前额叶区（DLPFC）和双侧主要运动区（M1）之间的联系上

。Wang等<sup>[28]</sup>和Chu等<sup>[29]</sup>也发现了同样的现象，并用于评估脑卒中患者的运动功能。最近，Xu等<sup>[30]</sup>量化了fNIRS在静息状态脑卒中患者皮质活动强度和脑网络指标中的可靠性，首次为fNIRS在脑卒中康复中的静息态实验设计和分析策略提供了全面的参考，所以卒中后运动功能相关皮质活动的偏侧性能够作为运动恢复的潜在物标志物<sup>[31]</sup>。

### 1.2 认知与情绪功能

卒中后认知功能障碍（PSI）或卒中后抑郁（PSD）的继发率超过30%<sup>[32]</sup>，有研究者曾应用fNIRS评估针灸治疗卒中后认知障碍的疗效<sup>[33]</sup>，而最近的研究表明轻度认知障碍脑卒中患者MoCA分数提高与fNIRS重心值降低呈正相关<sup>[34]</sup>，相关皮层区域功能连接水平的降低可能是脑卒中后认知功能障碍中认知功能受损的标志<sup>[35]</sup>。这表明fNIRS提供了一种非侵入性的方法来识别卒中后的认知障碍。在卒中后抑郁的辅助诊断上，fNIRS的言语流畅性任务范式（Verbal fluency task, VFT）已显示出良好的特异性和敏感性<sup>[36,37]</sup>，并且展现出比较高的诊断和评定价值<sup>[38]</sup>。Koyanagi等<sup>[39]</sup>运用VFT范式发现卒中后抑郁患者17项汉密尔顿抑郁量表(HAMD17)得分越高，额颞叶积分值越低，证实了fNIRS评估的可行性。与此同时，Peng等<sup>[40]</sup>研究表明卒中后抑郁可能与脑网络特性的改变有关。

### 1.3 言语与吞咽功能

失语症是卒中后常见的语言功能丧失，约三分之一患者受此影响<sup>[41]</sup>。fNIRS研究揭示，卒中后语言障碍与SMA、额下回（IFG）等脑区紧密相关，SMA激活可能助益词语提取<sup>[42]</sup>。在命名和短语重复任务中，完全性失语症患者左侧SMG激活降低，提示其关键作用<sup>[43]</sup>。fNIRS不仅评估言语功能恢复，更在rTMS治疗中为靶点定位提供重要指导<sup>[44]</sup>。

卒中后吞咽障碍特征为吞咽困难，发生率高<sup>[45]</sup>。fNIRS研究发现，健康人吞咽时IFG激活<sup>[46]</sup>，并且在执行不同的吞咽任务时出现了左右不一的偏侧化激活模式<sup>[47,48]</sup>。卒中患者吞咽研究显示，执行吞咽及想象时IFG激活明显<sup>[49]</sup>，但皮质网络功能连接强度减弱<sup>[50]</sup>。吞咽功能同样具有优势半球，fNIRS可指导康复治疗<sup>[51]</sup>。

## 2. fNIRS用于卒中后康复治疗效果的评估

fNIRS不仅可以作为评定功能恢复的潜在工具，也可以作为一种实时可视化的评定手段来评估康复治疗的效果。fNIRS检测下的额叶及运动区的神经激活和脑网络指标变化能够判断患肢运动训练和双臂运动训练的优势<sup>[52-54]</sup>。此外，对侧M1激活的增强能够解释“提醒运动”（RMT）与上下肢联动康复训练改善上下肢运动功能的机制<sup>[55,56]</sup>。同样，功能性电刺激（FES）治疗前后运用fNIRS能够发现同侧SMC明显激活，上肢功能得到改善<sup>[57]</sup>。对卒中患者进行正中神经电刺激（MNES）治疗，通过fNIRS检测双侧PFC、M1和枕叶(OL)等区域的信号，发现MNES能影响大脑远端皮质重组，包括同侧促进PFC调节功能和M1的神经耦合下降来改善执行认知功能<sup>[58]</sup>。在卒中患者骑行状态下使用fNIRS检测不同强度电刺激时的皮质激活能发现低强度电刺激治疗通过更好地促进S1的激活优于其他强度电刺激方案<sup>[59]</sup>。

fNIRS能观察重复经颅磁刺激（rTMS）联合双侧手臂训练（BAT）对卒中患者脑功能重组的影响<sup>[60]</sup>，也可根据大脑半球的激活状态优化指导rTMS的治疗靶点<sup>[61]</sup>。根据rTMS临床指南，健侧低频（A级证据）及患侧高频（B级证据）均可用于治疗卒中患者的上肢功能障碍<sup>[62]</sup>。Urushidani等<sup>[63]</sup>在一例亚急性卒中患者上肢功能恢复处于瓶颈期时，用fNIRS检测到此时健侧皮质激活高于患侧，采取健侧低频rTMS治疗后发现患肢的运动功能明显提高，皮质激活也逐渐转移到患侧。随后进行了单中心研究，59名患者在进行健侧低频rTMS治疗前均进行了fNIRS评估，发现卒中后健侧半球显著激活的患者在进行rTMS治疗后，运动恢复优于患侧半球显著激活的患者<sup>[24]</sup>。以上健侧rTMS治疗似乎与前述患者健侧脑区激活有利于运动恢复的可塑性原理相悖，但是当健侧脑区代偿达到平台期依旧存在恢复瓶颈时，应该考虑健侧脑区对患侧脑区的激活产生了抑制作用，这便是rTMS治疗机制中的半球间抑制原理<sup>[64]</sup>。

### 3.fNIRS多模态用于卒中后功能障碍及恢复的评估

fNIRS 基于光学检测,不会与电磁场产生干扰,可兼容其他技术进行多模态检测。在使用fNIRS观测的同时，不仅可以同时使用肌电图（EMG）记录受试者运动时的外周肌电活动<sup>[65,65]</sup>，还能够采用脑电图（EEG）同步记录皮质电活动<sup>[66]</sup>，更加全面地评估卒中患者运动任务的外周肌肉与大脑活动状态。Chen等<sup>[67]</sup>证实了TMS和fNIRS联合使用可以在一定程度上推断卒中后运动功能的预后，

并可能有助于发展有效的个体化神经调节策略。Liang等<sup>[68]</sup>使用 EEG-fNIRS联合检测卒中患者踝关节背屈活动的电信号与血氧信号进行平衡功能恢复的预测，并认为事件相关去同步（ERD）和氧合血红蛋白（HBO）有望成为运动恢复的生物标志物。与此同时，fMRI和fNIRS联合的脑机接口（BCI）运用在临床上也被展示能够显著改善肢体协调性和主动手腕伸展<sup>[69,70]</sup>

### 三、小结与展望

fNIRS在脑功能检测技术中有其独特的优势，但在卒中康复的使用中仍然存在局限性。首先，fNIRS作为一种基于血流动力学的神经成像方法，其研究结果的准确性受到颅骨厚度、环境噪音和运动伪迹等影响，但可以通过优秀的实验设计、数据预处理及重复测量达到最小化差异。其次，fNIRS受通道及技术限制，很难检测大脑深部结构如脑干和小脑，导致无法探究深部脑结构对于卒中康复的影响，但可以通过使用多模式成像技术如fNIRS-fMRI、fNIRS-EEG或fNIRS-PET来克服这一局限性。因此，未来还需要在数据处理方法和多模态成像研究上不断地探索来推动近红外光谱在卒中康复评定领域中的应用。

### 参考文献

- [1] Pinti P, Tachtsidis I, Hamilton A, et al. The present and future use of functional near-infrared spectroscopy (fNIRS) for cognitive neuroscience[J/OL]. *Ann N Y Acad Sci*, 2020, 1464(1): 5-29.
- [2] Quaresima V, Bisconti S, Ferrari M. A brief review on the use of functional near-infrared spectroscopy (fNIRS) for language imaging studies in human newborns and adults[J/OL]. *Brain and Language*, 2012, 121(2): 79-89.
- [3] Lee J H, Jung Y J. FUNCTIONAL NEAR-INFRARED SPECTROSCOPY-BASED UPPER EXTREMITY FUNCTION REHABILITATION FOR STROKE SURVIVOR: A REVIEW[J/OL]. *Journal of Mechanics in Medicine and Biology*, 2020, 20(02): 2050001.
- [4] Chen W L, Wagner J, Heugel N, et al. Functional Near-Infrared Spectroscopy and Its Clinical Application in the Field of Neuroscience: Advances and Future Directions[J/OL]. *Frontiers in Neuroscience*, 2020, 14: 724.

- [5] Kinoshita S, Tamashiro H, Okamoto T, et al. Association between imbalance of cortical brain activity and successful motor recovery in sub-acute stroke patients with upper limb hemiparesis: a functional near-infrared spectroscopy study[J/OL]. *Neuroreport*, 2019, 30(12): 822-827.
- [6] Delorme M, Vergotte G, Perrey S, et al. Time course of sensorimotor cortex reorganization during upper extremity task accompanying motor recovery early after stroke: An fNIRS study[J/OL]. *Restor Neurol Neurosci*, 2019, 37(3): 207-218.
- [7] 殷勇艳,龚玉来. 近红外脑功能成像在脑卒中运动功能障碍中的应用[J]. *临床医学研究与实践*,2022,7(24):190-194.
- [8] Kato H, Izumiyama M, Koizumi H, et al. Near-infrared spectroscopic topography as a tool to monitor motor reorganization after hemiparetic stroke: a comparison with functional MRI[J/OL]. *Stroke*, 2002, 33(8): 2032-2036.
- [9] Lim S B, Eng J J. Increased Sensorimotor Cortex Activation With Decreased Motor Performance During Functional Upper Extremity Tasks Poststroke[J/OL]. *J Neurol Phys Ther*, 2019, 43(3): 141-150.
- [10]毛梦钗,许东升. 功能性近红外光谱成像技术评估脑卒中患者上肢运动功能康复:任务态范式[J]. *中国医学影像技术*,2023,39(2):285-290.
- [11]Guggisberg A G, Koch P J, Hummel F C, et al. Brain networks and their relevance for stroke rehabilitation[J/OL]. *Clin Neurophysiol*, 2019, 130(7): 1098-1124.
- [12]Biswal B, Zerrin Yetkin F, Houghton V M, et al. Functional connectivity in the motor cortex of resting human brain using echo-planar mri[J/OL]. *Magnetic Resonance in Medicine*, 1995, 34(4): 537-541.
- [13]Arun K M, Smitha K A, Sylaja P N, et al. Identifying Resting-State Functional Connectivity Changes in the Motor Cortex Using fNIRS During Recovery from Stroke[J/OL]. *Brain Topogr*, 2020, 33(6): 710-719.
- [14]Lu K, Xu G, Li W, et al. Frequency-specific functional connectivity related to the rehabilitation task of stroke patients[J/OL]. *Medical Physics*, 2019, 46(4): 1545-1560.
- [15]Han Q, Zhang M, Li W, et al. Wavelet coherence analysis of prefrontal tissue oxyhaemoglobin signals as measured using near-infrared spectroscopy in elderly subjects with cerebral infarction[J/OL]. *Microvascular Research*, 2014, 95: 108-115.
- [16]Sun J, Wang D, Chen S, et al. The behavioral significance of resting state network after stroke: A study via graph theory analysis with near-infrared spectroscopy[J/OL].

Medicine in Novel Technology and Devices, 2021, 11: 100083.

[17]Mihara M, Miyai I, Hattori N, et al. Cortical control of postural balance in patients with hemiplegic stroke[J/OL]. Neuroreport, 2012, 23(5): 314-319.

[18]Mihara M, Fujimoto H, Hattori N, et al. Effect of Neurofeedback Facilitation on Poststroke Gait and Balance Recovery: A Randomized Controlled Trial[J/OL]. Neurology, 2021, 96(21): e2587-e2598.

[19]Miyai I, Yagura H, Oda I, et al. Premotor cortex is involved in restoration of gait in stroke[J/OL]. Ann Neurol, 2002, 52(2): 188-194.

[20]Moriya M, Sakatani K. Relation Between Asymmetry of Prefrontal Activity and Autonomic Nervous System in Post-stroke Patients with a Disorder of Consciousness[J/OL]. Adv Exp Med Biol, 2018, 1072: 53-58.

[21]Hermand E, Tapie B, Dupuy O, et al. Prefrontal Cortex Activation During Dual Task With Increasing Cognitive Load in Subacute Stroke Patients: A Pilot Study[J/OL]. Front Aging Neurosci, 2019, 11: 160.

[22]毛梦钗, 许东升. 功能性近红外光谱成像技术评估脑卒中患者上肢运动功能康复:任务态范式[J]. 中国医学影像技术, 2023, 39(2): 285-290.

[23]Huo C, Xu G, Sun A, et al. Cortical response induced by task-oriented training of the upper limb in subacute stroke patients as assessed by functional near-infrared spectroscopy[J/OL]. Journal of Biophotonics, 2023, 16(3): e202200228.

[24]Tamashiro H, Kinoshita S, Okamoto T, et al. Effect of baseline brain activity on response to low-frequency rTMS/intensive occupational therapy in poststroke patients with upper limb hemiparesis: a near-infrared spectroscopy study[J/OL]. International Journal of Neuroscience, 2019, 129(4): 337-343.

[25]Chen Z, Song X, Qiao Y, et al. Increased Inertia Triggers Linear Responses in Motor Cortices during Large-Extent Movements—A fNIRS Study[J/OL]. Brain Sciences, 2022, 12(11): 1539.

[26]Song Y, Sun Z, Sun W, et al. Neuroplasticity Following Stroke from a Functional Laterality Perspective: A fNIRS Study[J/OL]. Brain Topography, 2023.

[27]Sui Y, Kan C, Zhu S, et al. Resting-state functional connectivity for determining outcomes in upper extremity function after stroke: A functional near-infrared spectroscopy study[J/OL]. Frontiers in Neurology, 2022, 13: 965856.

[28]Wang D, Wang J, Zhao H, et al. The relationship between the prefrontal cortex

and limb motor function in stroke: A study based on resting-state functional near-infrared spectroscopy[J/OL]. *Brain Research*, 2023, 1805: 148269.

[29]Chu Q, Guo X, Zhang T, et al. Stroke-Related Alterations in the Brain's Functional Connectivity Response Associated with Upper Limb Multi-Joint Linkage Movement[J/OL]. *Brain Sciences*, 2023, 13(2): 338.

[30]Xu G, Huo C, Yin J, et al. Test-retest reliability of fNIRS in resting-state cortical activity and brain network assessment in stroke patients[J/OL]. *Biomedical Optics Express*, 2023, 14(8): 4217.

[31]Lee Friesen C, Lawrence M, Ingram T G J, et al. Home-based portable fNIRS-derived cortical laterality correlates with impairment and function in chronic stroke[J/OL]. *Frontiers in Human Neuroscience*, 2022, 16: 1023246.

[32]Mijajlović M D, Pavlović A, Brainin M, et al. Post-stroke dementia – a comprehensive review[J/OL]. *BMC Medicine*, 2017, 15(1): 11.

[33]Chen J, Li H, Zeng C, et al. Evaluation of the recovery outcome of poststroke cognitive impairment after cluster needling of scalp acupuncture therapy based on functional near-infrared spectroscopy[J/OL]. *Brain Behav*, 2020, 10(8): e01731.

[34]李秀丽, 李珊, 冯梦晨, et al. 采用上肢运动游戏治疗卒中后轻度认知障碍并结合功能性近红外光谱技术进行疗效评估的研究[J]. *中国康复*, 2023, 38(7): 412-416.

[35]Kong Y, Peng W, Li J, et al. Alteration in brain functional connectivity in patients with post-stroke cognitive impairment during memory task: A fNIRS study[J/OL]. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, 2023, 32(9): 107280.

[36]Husain S F, Yu R, Tang T B, et al. Validating a functional near-infrared spectroscopy diagnostic paradigm for Major Depressive Disorder[J/OL]. *Scientific reports*, 2020, 10(1): 9740-9740.

[37]Song M, Suda M, Aoyama Y, et al. Similar activation patterns in the prefrontal cortex for Chinese and Japanese verbal fluency tests with syllable cues as revealed by near-infrared spectroscopy[J/OL]. *J Clin Exp Neuropsychol*, 2020, 42(9): 924-931.

[38]McIntyre R S, Anderson N, Baune B T, et al. Expert Consensus on Screening and Assessment of Cognition in Psychiatry[J/OL]. *CNS Spectr*, 2019, 24(1): 154-162.

[39]Koyanagi M, Yamada M, Higashi T, et al. The Usefulness of Functional Near-Infrared Spectroscopy for the Assessment of Post-Stroke Depression[J/OL]. *Front Hum Neurosci*, 2021, 15: 680847.



- [40]Peng Y, Zheng Y, Yuan Z, et al. The characteristics of brain network in patient with post-stroke depression under cognitive task condition[J/OL]. *Frontiers in Neuroscience*, 2023, 17: 1242543.
- [41]Brady M C, Kelly H, Godwin J, et al. Speech and language therapy for aphasia following stroke[J/OL]. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2016, 2016(6).
- [42]Obayashi S. The Supplementary Motor Area Responsible for Word Retrieval Decline After Acute Thalamic Stroke Revealed by Coupled SPECT and Near-Infrared Spectroscopy[J/OL]. *Brain Sciences*, 2020, 10(4): 247.
- [43]Li H, Liu J, Tian S, et al. Language reorganization patterns in global aphasia—evidence from fNIRS[J/OL]. *Frontiers in Neurology*, 2023, 13: 1025384.
- [44]李浩正, 吴毅, 胡瑞萍. 经颅磁刺激结合功能成像在脑卒中后失语症康复中的应用研究进展[J]. *中华物理医学与康复杂志*, 2023, 45(7): 646-650.
- [45]Matos K C, Oliveira V F D, Oliveira P L C D, et al. An overview of dysphagia rehabilitation for stroke patients[J/OL]. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, 2022, 80(1): 84-96.
- [46]Kober S E, Wood G. Changes in hemodynamic signals accompanying motor imagery and motor execution of swallowing: A near-infrared spectroscopy study[J/OL]. *NeuroImage*, 2014, 93: 1-10.
- [47]邵佳慧, 李浩正, 王婷玮, et al. 基于功能性近红外光谱技术的吞咽相关任务大脑皮质功能偏侧化研究[J]. *中国康复医学杂志*, 2022, 37(5): 594-599.
- [48]Kober S E. Hemodynamic signal changes during saliva and water swallowing: a near-infrared spectroscopy study[J/OL]. *Journal of Biomedical Optics*, 2018, 23(01): 1.
- [49]Kober S E, Bauernfeind G, Woller C, et al. Hemodynamic Signal Changes Accompanying Execution and Imagery of Swallowing in Patients with Dysphagia: A Multiple Single-Case Near-Infrared Spectroscopy Study[J/OL]. *Frontiers in Neurology*, 2015, 6.
- [50]Wen X, Peng J, Zhu Y, et al. Hemodynamic signal changes and functional connectivity in acute stroke patients with dysphagia during volitional swallowing: a pilot study[J/OL]. *Medical Physics*, 2023, 50(8): 5166-5175.
- [51]Liu H, Peng Y, Liu Z, et al. Hemodynamic signal changes and swallowing improvement of repetitive transcranial magnetic stimulation on stroke patients with

dysphagia: A randomized controlled study[J/OL]. *Frontiers in Neurology*, 2022, 13: 918974.

[52] Xu G, Huo C, Yin J, et al. Effective brain network analysis in unilateral and bilateral upper limb exercise training in subjects with stroke.[J/OL]. *Medical physics*, 2022, 49(5): 3333-3346.

[53] 田婧,何志杰,杨青,等. 基于功能性近红外光谱技术的卒中后上肢单侧任务与双侧任务的脑功能成像对比观察[J]. *中国卒中杂志*,2022,17(4):360-364.

[54] 田婧,刘珏,何志杰,等. 基于功能性近红外光谱技术的脑卒中后上肢运动功能障碍患者单侧上肢训练和双侧上肢训练脑网络功能连接对比研究[J]. *中国康复理论与实践*,2022,28(5):497-501.

[55] Bai Z, Fong K N K. “Remind-to-Move” Treatment Enhanced Activation of the Primary Motor Cortex in Patients with Stroke[J/OL]. *Brain Topogr*, 2020, 33(2): 275-283.

[56] Huo C, Xu G, Li Z, et al. Limb linkage rehabilitation training-related changes in cortical activation and effective connectivity after stroke: A functional near-infrared spectroscopy study[J/OL]. *Scientific Reports*, 2019, 9(1): 6226.

[57] Hara Y, Obayashi S, Tsujiuchi K, et al. The effects of electromyography-controlled functional electrical stimulation on upper extremity function and cortical perfusion in stroke patients[J/OL]. *Clinical Neurophysiology*, 2013, 124(10): 2008-2015.

[58] Huo C, Li X, Jing J, et al. Median Nerve Electrical Stimulation-Induced Changes in Effective Connectivity in Patients With Stroke as Assessed With Functional Near-Infrared Spectroscopy[J/OL]. *Neurorehabil Neural Repair*, 2019, 33(12): 1008-1017.

[59] Lo C C, Lin P Y, Hoe Z Y, et al. Near Infrared Spectroscopy Study of Cortical Excitability During Electrical Stimulation-Assisted Cycling for Neurorehabilitation of Stroke Patients[J/OL]. *IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng*, 2018, 26(6): 1292-1300.

[60] Huo C, Xu G, Xie H, et al. Effect of High-Frequency rTMS combined with bilateral arm training on brain functional network in patients with chronic stroke: An fNIRS study[J/OL]. *Brain Research*, 2023, 1809: 148357.

[61] Chang P W, Lu C F, Chang S T, et al. Functional Near-Infrared Spectroscopy as a Target Navigator for rTMS Modulation in Patients with Hemiplegia: A Randomized Control Study[J/OL]. *Neurology and Therapy*, 2022, 11(1): 103-121.

- [62]Lefaucheur J P, Aleman A, Baeken C, et al. Corrigendum to “Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS): An update (2014–2018)” [Clin. Neurophysiol. 131 (2020) 474–528][J/OL]. *Clinical Neurophysiology*, 2020, 131(5): 1168-1169.
- [63]Urushidani N, Kinoshita S, Okamoto T, et al. Low-Frequency rTMS and Intensive Occupational Therapy Improve Upper Limb Motor Function and Cortical Reorganization Assessed by Functional Near-Infrared Spectroscopy in a Subacute Stroke Patient[J/OL]. *Case Reports in Neurology*, 2018, 10(2): 223-231.
- [64]Boddington L J, Reynolds J N J. Targeting interhemispheric inhibition with neuromodulation to enhance stroke rehabilitation[J/OL]. *Brain Stimulation*, 2017, 10(2): 214-222.
- [65]Alnajjar F, Ozaki K ichi, Itkonen M, et al. Self-Support Biofeedback Training for Recovery From Motor Impairment After Stroke[J/OL]. *IEEE Access*, 2020, PP: 1-1.
- [66]Li R, Li S, Roh J, et al. Multimodal Neuroimaging Using Concurrent EEG/fNIRS for Poststroke Recovery Assessment: An Exploratory Study[J/OL]. *Neurorehabilitation and Neural Repair*, 2020, 34(12): 1099-1110.
- [67]Chen S, Zhang X, Chen X, et al. The assessment of interhemispheric imbalance using functional near-infrared spectroscopic and transcranial magnetic stimulation for predicting motor outcome after stroke[J/OL]. *Frontiers in Neuroscience*, 2023, 17: 1231693.
- [68]Liang J, Song Y, Belkacem A N, et al. Prediction of balance function for stroke based on EEG and fNIRS features during ankle dorsiflexion[J/OL]. *Frontiers in Neuroscience*, 2022, 16: 968928.
- [69]Rieke J D, Matarasso A K, Yusufali M M, et al. Development of a combined, sequential real-time fMRI and fNIRS neurofeedback system to enhance motor learning after stroke[J/OL]. *Journal of Neuroscience Methods*, 2020, 341: 108719.
- [70]Matarasso A K, Rieke J D, White K, et al. Combined real-time fMRI and real time fNIRS brain computer interface (BCI): Training of volitional wrist extension after stroke, a case series pilot study[J/OL]. *PloS One*, 2021, 16(5): e0250431.

## 脊髓损伤后神经病理性疼痛非药物治疗研究新进展

许建文 徐森明 陈建敏

(广西医科大学第一附属医院康复医学科, 南宁, 530021)

**摘要:** 脊髓损伤后神经病理性疼痛发病率高、危害大, 单纯药物治疗效果不佳, 而非药物替代治疗具有副作用小、疗效可观、有效改善患者负面情绪等优势。本文从基础研究、临床研究及其安全性与局限性等方面对近年来非药物治疗脊髓损伤后神经病理性疼痛的进展进行综述, 以期为后续研究和临床治疗提供依据。

**关键词:** 脊髓损伤; 神经病理性疼痛; 非药物治疗; 综述

New Research Advance in Non- pharmacological Treatment of Neuropathic Pain after Spinal Cord Injury

### **Abstract**

The incidence of neuropathic pain in patients with spinal cord injury is high, and recovery is difficult, which seriously impacts their activities of daily living and quality of life. However, few pharmacological interventions have been shown to encourage consciousness enhancements. Recently, the promising and growing field of nonpharmacological therapeutic methods have been proposed due to the obvious advantages of safety, and effectivity. This paper reviews the basic research, clinical science, and discusses the safety and limitations of non-pharmacological treatment for neuropathic pain after spinal cord injury in recent years.

**Keywords:** spinal cord injury; neuropathic pain; non-pharmacological treatment; review

神经病理性疼痛（neuropathic pain, NP）是一类由于中枢或周围神经系统紊乱引起的复杂慢性疼痛综合征，常见于躯体感觉神经系统的损伤或疾病，包括脊髓损伤、脑卒中、周围神经病变、带状疱疹等<sup>[1]</sup>。流行病学研究表明，神经病理性疼痛在普通人群中的患病率为7~8%，占慢性疼痛患者的20~25%；而在脊髓损伤（spinal cord injury, SCI）中，30%~50%的患者会出现脊髓损伤后神经病理性疼痛（SCI-NP），严重增加了患者及社会经济负担。NP的症状具有多维性、异性的特点，其中SCI-NP主要表现为损伤水平或以下自发性疼痛、痛觉过敏和痛觉超敏，这些症状常被患者表述为“烧灼感”、“麻刺感”、“刺痛”、“电击样疼痛”等，通常在脊髓受损后1年内出现，与炎症或其他局部组织、器官无明显关系<sup>[2]</sup>。研究显示SCI-NP患者15%~35%会出现严重疼痛<sup>[3]</sup>，影响SCI患者日常生活活动，给病人的身心健康造成巨大伤害，还可引发焦虑、抑郁等负面情绪，甚至导致患者自杀。目前SCI-NP发病机制未完全明确，尚无特效治疗方法<sup>[4]</sup>。临床治疗仍以药物为主，如抗癫痫药物、阿片类药物、抗抑郁药物等<sup>[5]</sup>。但疗效有限，仅有约35%的SCI-NP患者的疼痛缓解程度达到50%<sup>[6]</sup>，且药物治疗存在多种副作用<sup>[7]</sup>。因此，探寻非药物疗法成为SCI-NP研究领域的一大重点。本文主要对SCI-NP非药物治疗的基础研究、临床研究等方面进行综述。

## 一、基础研究进展

### 1 干细胞治疗

干细胞被认为是一种很有前景的治疗方法。间充质干细胞在骨髓组织中含最为丰富，并具有强大的增殖能力和多向分化潜能。在SCI-NP治疗方面，最新的一项研究<sup>[8]</sup>显示，跟既往的髓内注射骨髓间充质干细胞悬液相比，硬膜下移植骨髓间充质干细胞片能够显著减轻大鼠的SCI-NP，这可能得益于更稳定的干细胞片能够产生更多的干细胞生长因子，从而有效抑制局部炎症。干细胞治疗还可避免髓内注射对脊髓的直接损伤。Sarveazad等<sup>[9]</sup>研究显示，人脂肪源性干细胞联合低剂量激光治疗可减轻脊髓损伤大鼠的SCI-NP，其机制可能是增加了 $\gamma$ -氨基丁酸受体的表达。与其他干细胞相比，神经干细胞具有对神经组织定向分化潜能，在神经再生修复和功能重建方面表现出独特的优势。有研究<sup>[10]</sup>报道，神经干细胞能抑制P2X4和P2X7受体的过度表达，并能激活感觉功能的重建，是减轻SCI-NP的一种潜在选择。

## 2 运动疗法

SCI-NP 的发生与中枢小胶质细胞和星形胶质细胞的激活有关，早期运动训练可抑制小胶质细胞和星形胶质细胞，从而有效缓解大鼠的 SCI-NP<sup>[11-12]</sup>。早期运动还可能通过下调背根神经节中巨噬细胞的数量来减轻 SCI-NP<sup>[12]</sup>。由此可见，背根神经节中的巨噬细胞可能是未来治疗 SCI-NP 的一个可行的细胞靶点。

多项研究<sup>[13-14]</sup>显示，运动训练可通过 TrkB 信号通路促进脊髓远端γ-氨基丁酸合成关键酶——谷氨酸脱羧酶-65 和谷氨酸脱羧酶-67等的表达，从而减轻 SCI-NP。Dugan等<sup>[15]</sup>的研究发现，单纯强化运动训练或单纯神经祖细胞移植只能部分减轻SCI-NP，而强化运动训练联合 γ-氨基丁酸能神经祖细胞移植显著减轻 SCI-NP，提示强化运动训练和 γ-氨基丁酸能神经祖细胞移植具有协同作用。还有学者研究报道持续的强化运动训练可减少 SCI 大鼠的脊髓炎症，从而有效抑制 SCI-NP，还可延长 SCI 大鼠的生存时间，与无运动训练的 SCI 大鼠结局显著不同<sup>[16]</sup>。一项荟萃分析<sup>[17]</sup>显示，运动训练对 SCI-NP 的治疗效果受运动开始时间、持续时间以及运动的类型和强度等运动参数的影响。

## 3 电针治疗

电针治疗具有镇痛作用。左薇<sup>[18]</sup>等研究显示电针刺激夹脊穴可显著提高痛阈，从而减轻大鼠的 SCI-NP。朱瑞婷<sup>[19]</sup>等报道 SCI-NP大鼠的百会穴和夹脊穴同时进行电针刺激，可降低 IL-1、IL-6及 TNF-α在血清中的表达水平。杨松<sup>[20]</sup>等研究认为，电针的这种镇痛作用机制可能与抑制脊髓背角CCL2、PKC、VGCC的表达，从而抑制中枢敏化有关。另一项研究<sup>[21]</sup>认为电针治疗可抑制 PI3K-mTOR信号通路，从而对 SCI-NP 起到有益的调节作用。电针对 SCI-NP 的治疗作用和机制研究方面已经取得一些进展，但不同的穴位、不同的电流刺激对改善SCI-NP的机制是否不同，还有待进一步研究。

## 4 光生物调节治疗

光生物调节治疗（photobiomodulation therapy, PBMT）是使用非常低能量的光进行治疗的一种方法。近年来，PBMT 在 SCI-NP 研究领域取得了一些进展。有研究<sup>[22]</sup>显示，PBMT可以降低 IL-6、BDNF、GDNF等疼痛因子水平，从而改善 SCI-NP大鼠的异常疼痛和热痛觉过敏，并促进神经功能恢复。国

外的一项研究<sup>[23]</sup>发现, PBMT主要针对免疫系统功能进行调节, 并具有时间依赖性。此外, Zhang 等<sup>[24]</sup>的研究表明, PBMT 能显著抑制小胶质细胞和星形胶质细胞的激活, 同时降低CXCL10 的表达水平。由于这种疗法的新颖性, 目前对 SCI-NP 的治疗方案尚未达成共识, 其相关机制尚未完全清楚。因此, 未来需开展更多高质量的研究深入探讨。

## 5 其他疗法

有学者通过观测低强度激光治疗 (Low level laser therapy, LLLT) 对 SCI-NP 大鼠的运动行为、异常性疼痛水平和痛觉过敏等的影响, 结果显示 LLLT 可改善 SCI-NP 大鼠牵拉痛觉过敏、热痛觉过敏等症状, 且副作用小, 认为 LLLT 是治疗 SCI-NP 理想的非药物非侵入性技术<sup>[25]</sup>。Tan 等<sup>[26]</sup>研究发现, 经颅直流电刺激 (Transcranial direct current stimulation, tDCS) 能有效减轻脊髓损伤所致的神经病理性疼痛, 并认为其作用机制可能与促进小胶质细胞表型转化, 从而调节相应脑区的炎症和抗炎细胞因子有关。

## 二、临床研究进展

### 1 虚拟现实技术

虚拟现实 (virtual reality, VR) 技术近年备受关注。Putrino David 等<sup>[27]</sup>研究显示, 短期暴露于虚拟环境能显著降低慢性 SCI-NP 的强度, 其疗效与患者的沉浸或专注程度相关。然而, 一项随机对照试验研究结果显示, 短暂的虚拟环境治疗可能只有益于改善 SCI-NP 的某些方面, 对整体疼痛的缓解效果尚不明确<sup>[28]</sup>。短暂的虚拟环境暴露治疗可能是导致无法达到最佳效果的重要因素。吉海波等人<sup>[29]</sup>证实了这种猜测, 其采用 30 min 虚拟行走对 SCI-NP 患者进行干预, 为期 6 周, 结果显示患者的神经性疼痛程度、不良情绪和睡眠障碍均得到显著改善。VR 的特点在于集沉浸感、交互性和想象力于一体, 有着传统步行训练难以比拟的优势。有研究<sup>[30]</sup>表明, 与被动错觉步行相比, 沉浸式交互虚拟行走更能显著减少 SCI-NP 的强度, 由此认为疼痛的缓解程度可能与所提供的虚拟现实环境、个体的沉浸水平以及参与的感官数量等有关。国外开展的一项随机交叉研究<sup>[31]</sup>也证实了这一推论。新的证据<sup>[32]</sup>表明, 沉浸式交互虚拟行走可能是通过调节感觉运动皮质重组, 并使丘脑神经递质 GABA 的增加, 从而缓解 SCI-NP。此外, Tran Y 等<sup>[33]</sup>研究发现, VR的使用可以引起神经性疼痛相关脑

电图的相应改变，具体表现为：在3DVR中，额叶区域的 $\delta$ 活动增加， $\theta$ 活动减少；在2D画面和3DVR对应期间，相对 $\alpha$ 波段8Hz-12Hz也持续下降，低 $\gamma$ 波30Hz-45Hz能量增加，患者自我报告的疼痛减少。现有的研究结果揭示的可能只是VR技术对SCI-NP众多镇痛作用机制的冰山一角，更多相关研究仍有待深入开展。

## 2 运动疗法

Chen YM 等<sup>[34]</sup>研究表明神经性疼痛是一种慢性疼痛，临床上难以通过药物治疗达到完全缓解。而运动可以有效缓解神经性疼痛。研究表明，在普瑞巴林口服治疗的基础上，核心稳定性训练能明显缓解SCI-NP程度<sup>[3]</sup>。Todd KR 等<sup>[35]</sup>通过研究SCI-NP患者在运动日和非运动日的疼痛程度及其相关影响因素，发现SCI-NP患者在完成至少一次运动后，其SCI-NP显著减少，提示运动疗法可减轻SCI-NP，对缓解SCI-NP有正向积极的作用。另一项研究<sup>[36]</sup>中亦有提及SCI-NP患者在运动后疼痛明显减轻，并提高患者自身的愉悦感，减轻负性心理事件的发生率。国外学者<sup>[37]</sup>研究认为，通过瑜伽训练，可使SCI患者适应各种身体姿势和伸展体位，从而减轻SCI-NP患者的疼痛程度并提高患者对疼痛的耐受。此外，练习气功被证明对改善SCI-NP具有较好的长期疗效<sup>[38]</sup>。运动疗法虽在改善SCI-NP方面表现出了一定的优势，但不同的运动模式、具体的运动强度仍有待进一步探索。

## 3 非侵入性神经调节

### 3.1 直流电刺激

tDCS 和经皮脊髓直流电刺激（transcutaneous spinal direct current stimulation, tsDCS）是直流电非侵入性调节神经常见的两种方式。目前，tDCS对SCI-NP的治疗作用尚存争议。有学者<sup>[39]</sup>研究报道了tDCS对慢性SCI-NP无治疗效果。也有学者研究发现tDCS对病程在2年以内的SCI-NP同样有改善作用，认为tDCS的疗效与SCI-NP的病程长短无明显相关性<sup>[40]</sup>。tDCS干预的效果不一致，可能受刺激参数和患者个体特征等因素的影响。此外，疗程也是影响疗效的一个重要因素。一项随机对照试验发现，运动结合阳极tDCS治疗慢性SCI-NP的效果并不优于单独运动疗法，但在随访4周后tDCS的疗效才显现<sup>[41]</sup>。该结果提示tDCS的疗效可能依赖于治疗时间的积累。巧合的是，另



一项研究<sup>[42]</sup>结论给予了间接证明, 该研究发现单次 20 分钟的 tsDCS 治疗对 SCI-NP 镇痛效果不明显。关于 tDCS 治疗 SCI-NP, 有学者分析认为, 目前支持 tDCS 干预 SCI-NP 的证据仍然有限, 还有待进一步的研究<sup>[43]</sup>。由于目前相关的研究不多, 难以为临床提供有效证据, 需开展进一步的研究, 如选择 SCI 急性期, 调整 tsDCS 刺激方案等。

### 3.2 重复经颅磁刺激

重复经颅磁刺激 (repeated transcranial magnetic stimulation, rTMS) 技术是常见的非侵入性神经调节技术之一。国内学者<sup>[6,44]</sup>研究报道 rTMS 能够有效改善 SCI-NP。国外学者的一项研究<sup>[45]</sup>也得出同样的结论, 但同时指出 rTMS 对 SCI-NP 的镇痛作用持续时间较短, 应与药物联合治疗。郭艳萍等<sup>[46]</sup>、Sun 等<sup>[47]</sup>也支持这一观点。以上结果支持 rTMS 作为一种有前途的 SCI-NP 治疗方法。Jin 等<sup>[48]</sup>对不同区域的治疗效果进行了对比研究, 发现选择 SCI-NP 患者左侧背外侧前额叶皮质区 (LDLPFC) 进行 rTMS 治疗, 在缓解疼痛方面具有同等的效果, 但在减少抑郁方面更加有效。然而, Yu B 等<sup>[49]</sup>汇总分析却表明, 重复经颅磁刺激、经颅直流电刺激或颅电疗法刺激对减轻脊髓损伤后的神经性疼痛没有显著影响, 即在脊髓损伤个体中, 未观察到无创脑刺激对神经性疼痛和抑郁症的显著影响。另一荟萃分析显示, 与假 rTMS 患者组相比, rTMS 对 SCI 后 NP 没有显示早期镇痛作用, 但显示出更好的中期镇痛作用<sup>[50]</sup>。一项系统评价认为, 目前 rTMS 用于 SCI-NP 的临床研究虽然较多, 但高质量研究较少, 且研究结论不一致, 尚不足以支持 rTMS 对 SCI-NP 具有积极作用, 其长期疗效同样有待研究<sup>[51]</sup>。在安全性方面, 有研究证明, 长期给予 10hz 和 80% 运动阈值的 rTMS 治疗, 不会影响 SCI-NP 患者的认知功能<sup>[52]</sup>。张昆龙等<sup>[53]</sup>采用高频 rTMS 对伴焦虑和 (或) 抑郁的 SCI-NP 患者进行干预, 结果发现高频 rTMS 治疗 SCI-NP 安全、有效, 同时还能显著改善患者的焦虑和抑郁情绪。间歇性爆发性  $\theta$  波刺激 (intermittent theta burst stimulation, iTBS) 是一种新形式的 rTMS 治疗。Kim 等<sup>[54]</sup>研究认为, iTBS 和 rTMS 对 SCI-NP 均有缓解作用, 但在安全性、方便性和依从性方面, iTBS 更具优势。然而, 目前有关 rTMS 治疗 SCI-NP 安全性的研究报道不多, 特别是缺少不同刺激参数和远期安全性方面研究。因此,

未来需要对 rTMS 干预 SCI-NP 的临床疗效、作用机制及远期安全性开展更多高质量、大样本的随机对照研究。

### 3.3 神经反馈

神经反馈 (Neurofeedback, NFB) 是一种记录脑电活动及对其实时反馈的技术, 其使患者通过特定的训练时间点及方式对目标脑电活动进行选择性强化的训练, 以达到治疗疾病的目的。近年来, 由于脑机接口技术的发展实现了脑电信号的实时分析和可视化, NFB 技术得到了进一步提高和应用。有文献报道, 使用脑机接口技术进行 NFB 训练可以明显减轻 SCI-NP<sup>[55-56]</sup>。基于脑电图的神经反馈训练已应用于临床实践, 最新研究<sup>[57]</sup>发现, 脑电图中  $\theta/\alpha$  值可以作为评价 SCI-NP 患者疼痛严重程度的可靠指标。该结果可能为今后 NFB 训练治疗 SCI-NP 提供有利帮助。此外, 国外一项关于脑电图介导的神经反馈研究<sup>[58]</sup>表明, 对于成功的神经反馈, 情感可能比心理行为更重要, 提示增加患者对神经反馈的信心可能有利于提高神经反馈。虽然目前 NFB 相关临床研究报道少见, 但其已显示出广阔的前景, 值得深入研究。

### 3.4 呼吸控制电刺激

呼吸控制电刺激 (breathing controlled electrical stimulation, BreEStim) 是近年出现用于干预 NP 的创新物理疗法, 目前国内鲜有相关报道。国外有学者<sup>[7]</sup>报道 BreEStim 可通过调节中枢神经对 SCI-NP 产生即时的镇痛效果。Karri J 等<sup>[59-60]</sup>对 SCI-NP 受试者给予由 BreEStim 提供的中央定向疼痛干预, 结果发现 BreEStim 可通过增加副交感神经张力来实现镇痛效应, 同时还有助于促进自主神经功能的恢复。因临床应用时间较短, BreEStim 干预 SCI-NP 的疗效及机制尚需更多高质量的研究证实。

## 4 侵入性神经调节

脊髓电刺激 (Spinal cord stimulation, SCS) 是通过手术将微电极植入患者椎管内的硬膜外腔中, 以传导电流刺激脊髓, 从而干扰疼痛的传递。有学者<sup>[61]</sup>研究发现, SCS 对难治性 SCI-NP 有缓解作用。也有学者<sup>[62]</sup>认为, 由于样本量较小、研究质量不高, 目前缺乏有力的证据指导 SCS 治疗 SCI-NP 的临床实践。

## 5 针刺治疗

针刺治疗技术在临床康复中的应用广泛，常见的有普通针刺、电针和头针等。龙佳佳等<sup>[63]</sup>在常规治疗的基础上，采用针刺百会穴、合谷穴、阿是穴及筋膜触发点治疗 SCI-NP，结果显示患者疼痛程度显著减轻。郑清华等<sup>[64]</sup>采用头针结合夹脊电针对 SCI-NP 患者进行治疗，取得了显著的临床疗效。还有研究<sup>[65]</sup>发现针刺内关穴结合刺络拔罐可有效降低患者的疼痛程度。Estores I 等<sup>[66]</sup>研究显示对于慢性脊髓损伤患者给予耳穴针刺后，可有效减轻疼痛。现有临床报道不多，未来需要开展多中心、随机、双盲、对照试验进一步评估针刺治疗SCI-NP 的疗效。

## 6 联合治疗

尽管已有不少研究证实单一疗法对 SCI-NP 具有一定的治疗效果，但在临床实践中，多种疗法联合治疗更为常见。侯轶<sup>[67]</sup>等报道，在常规康复治疗的基础上，采用夹脊电针疗法联合 rTMS 治疗不完全性 SCI 后 NP 的效果，结果发现该联合疗法不仅有效减轻患者的疼痛症状，还显著改善了患者的心理状态，以及血清炎性因子和疼痛介质水平。马慧<sup>[68]</sup>等发现常规康复加针刺督脉穴、背俞穴等穴位，能显著降低SCI-NP患者血清脑源性神经营养因子的水平，从而减轻疼痛程度。与之类似的，余艳梅<sup>[69]</sup>等人的研究显示 rTMS 联合针刺治疗不仅有助于缓解 SCI-NP 患者疼痛症状，而且还能显著改善患者的情绪和生活质量。此外，针刺内关穴结合刺络拔罐对SCI-NP 也具有较好的辅助治疗作用<sup>[65]</sup>。而加用头针结合夹脊电针对 SCI-NP 进行治疗，可能对抗炎细胞因子产生调节作用，进而缓解 SCI-NP 症状<sup>[64]</sup>。近年来，随着运动治疗被认可度的提升，相关的研究也逐渐增多。刘清宁等<sup>[70]</sup>采用运动引导想象训练对SCI-NP患者进行干预，发现患者的疼痛和睡眠障碍均得到了有效地缓解。Cheng 等<sup>[71]</sup>报道，运动联合应用人类脂肪干细胞可部分缓解SCI-NP。此外，神经松动术有利于改善神经组织血液循环、排除神经内的有害物质和降低神经组织对炎症物质的敏感性，在神经损伤后的康复中应用较普遍。研究表明，与单纯短刺法治疗相比，神经松动术与短刺法联合治疗可以明显缓解 SCI-NP，并降低复发率<sup>[72]</sup>。目前临床上的联合治疗相关研究以针刺、电针、rTMS、神经松动术等联合使用多见，但缺少横向研究，究竟怎样联合其效果更具优越性，目前研究尚未涉及，这可能是未来值得探讨的一大重点。

## 7 心理治疗

心理治疗（Psychotherapy）是通过建立关系、开展对话、有效沟通、行为改变等的技巧来达到治疗的目标，现已被越来越多的学者认可。心理治疗的技术和方法包括暗示、催眠术、行为矫正、音乐、绘画等。Kaur J 等<sup>[73]</sup>报道心理意象训练能显著改善SCI-NP。Wood C 等<sup>[74]</sup>的研究证明音乐治疗可有效减轻SCI-NP。

## 8 饮食与代谢

脊髓损伤后机体的代谢发生改变与 SCI-NP 的关系，同样也得到了学者们的关注。有研究<sup>[75]</sup>表明，代谢综合征和由于过度肥胖引起的慢性全身炎症会增加发生 SCI-NP 的风险。研究<sup>[76]</sup>发现，SCI 患者保持具有抗炎特性的饮食有利于预防和缓解疼痛。由于相关报道不多，SCI 患者是否可以通过调节饮食和代谢来帮助预防和减轻 SCI-NP，仍有待进一步研究。

## 三、小结与展望

目前已有不少非药物治疗 SCI-NP 的基础及临床相关研究报道，其中运动疗法和干细胞治疗的机制研究，以及非侵入性神经调控技术和虚拟现实技术的临床疗效备受关注。随着神经调控、脑电等技术方面研究的深入，SCI-NP 治疗的新技术、新方法将不断涌现。围绕神经环路、信号通路、免疫调节等方面研究其作用机制、或相关技术治疗SCI-NP 的远期疗效和安全性等方面开展研究，以及联合治疗的优化方案均有可能是今后值得探讨的方向。

## 参考文献

- [1] Bouhassira D. Neuropathic pain: Definition, assessment and epidemiology. [J]. Rev Neurol (Paris), 2019,175(1-2):16-25.
- [2] Widerström-Noga E. Neuropathic Pain and Spinal Cord Injury: Phenotypes and Pharmacological Management. [J]. Drugs, 2017,77(9):967-984.
- [3] 成浩,朱保锋,李峰,等.核心稳定性训练对脊髓损伤后神经性疼痛的效果及血清炎症因子的影响[J].实用医院临床杂志,2021,18(6):8-11.
- [4] Richardson EJ, Deutsch G, Deshpande HD et al. Differences in resting cerebellar and prefrontal cortical blood flow in spinal cord injury-related neuropathic pain: A

- brief report.[J]. *J Spinal Cord Med*,2021,44(5):794-799.
- [5] 中华预防医学会脊柱疾病预防与控制专业委员会脊柱脊髓损伤疾病预防与控制学组,中国康复医学会脊柱脊髓专业委员会基础研究学组.急性脊柱脊髓损伤围术期管理临床指南[J].*中华创伤杂志*,2019,35(7):577-587.
- [6] 由健,毕可萍,姜恒蔚,等.重复经颅磁刺激治疗脊髓损伤患者的神经病理性疼痛的效果[J].*国际医药卫生导报*,2021,27(24):3858-3860.
- [7] Li S, Stampas A, Frontera J et al. Combined transcranial direct current stimulation and breathing-controlled electrical stimulation for management of neuropathic pain after spinal cord injury.[J]. *J Rehabil Med*,2018,50(9):814-820.
- [8] Yamazaki K, Kawabori M, Seki T et al. Mesenchymal Stem Cell Sheet Promotes Functional Recovery and Palliates Neuropathic Pain in a Subacute Spinal Cord Injury Model.[J]. *Stem Cells Int*,2021,2021:9964877.
- [9] Sarveazad A, Janzadeh A, Taheripak G et al. Co-administration of human adipose-derived stem cells and low-level laser to alleviate neuropathic pain after experimental spinal cord injury.[J]. *Stem Cell Res Ther*,2019,10(1):183.
- [10] Du XJ, Chen YX, Zheng ZC et al. Neural stem cell transplantation inhibits glial cell proliferation and P2X receptor-mediated neuropathic pain in spinal cord injury rats.[J]. *Neural Regen Res*,2019,14(5):876-885.
- [11] 李向哲,王灿,方露,等.早期运动训练对脊髓损伤大鼠痛觉阈值及脊髓后角胶质细胞活化的影响[J].*中国康复医学杂志*,2018,33(10):1149-1155.
- [12] Chhaya SJ, Quiros-Molina D, Tamashiro-Orrego AD et al. Exercise-Induced Changes to the Macrophage Response in the Dorsal Root Ganglia Prevent Neuropathic Pain after Spinal Cord Injury.[J]. *J Neurotrauma*,2019,36(6):877-890.
- [13] Li X, Wang Q, Ding J et al. Exercise training modulates glutamic acid decarboxylase-65/67 expression through TrkB signaling to ameliorate neuropathic pain in rats with spinal cord injury.[J].*Mol Pain*,2020,16:1744806920924511.
- [14] 李向哲,丁洁,王庆华,等.减重平板训练对脊髓损伤大鼠神经病理性疼痛及脊髓后角谷氨酸脱羧酶-65/67 表达的影响[J].*中国康复理论与实践*,2021,27(02):131-136.
- [15] Dugan EA, Jergova S, Sagen J. Mutually beneficial effects of intensive exercise and GABAergic neural progenitor cell transplants in reducing neuropathic pain and

- spinal pathology in rats with spinal cord injury.[J]. *Exp Neurol*,2020,327:113208.
- [16]Dugan EA, Schachner B, Jergova S et al. Intensive Locomotor Training Provides Sustained Alleviation of Chronic Spinal Cord Injury-Associated Neuropathic Pain: A Two-Year Pre-Clinical Study. [J]. *J Neurotrauma*,2021,38(6):789-802.
- [17]Palandi J, Bobinski F, de Oliveira GM et al. Neuropathic pain after spinal cord injury and physical exercise in animal models: A systematic review and meta-analysis.[J].*Neurosci Biobehav Rev*, 2020,108:781-795.
- [18]左薇,穆敬平,许明军.夹脊穴电针对实验性脊髓损伤后中枢性疼痛模型大鼠自发痛行为学和痛超敏现象的影响[J].*中国医药导报*,2021,18(27):17-20.
- [19]朱瑞婷,张磊,孟召实,等.电针刺刺激百会穴、夹脊穴对脊髓损伤大鼠神经病理性疼痛的改善作用观察[J].*山东医药*,2020,60(30):50-53.
- [20]杨松,孟灵,钟青华,等.电针颈夹脊穴对神经病理性疼痛大鼠脊髓背角 PKC、VGCC 及 CCL2 表达影响[J].*辽宁中医药大学学报*,2023,25(4):72-76.
- [21]Wang Y, Zhao Y, Ma X et al. Beneficial Effects of Electroacupuncture on Neuropathic Pain Evoked by Spinal Cord Injury and Involvement of PI3K-mTOR Mechanisms.[J]. *Biol Res Nurs*, 2019,21(1):5-13.
- [22]Janzadeh A, Sarveazad A, Hamblin MR et al. The effect of chondroitinase ABC and photobiomodulation therapy on neuropathic pain after spinal cord injury in adult male rats. [J]. *Physiol Behav*,2020,227:113141.
- [23]Janzadeh A, Ramezani F, Yousefi S, et al. Time-dependent photobiomodulation management of neuropathic pain induced by spinal cord injury in male rats. *Lasers Med Sci*. 2023,38(1):120.
- [24]Zhang Z, Zhu Z, Zuo X, et al. Photobiomodulation reduces neuropathic pain after spinal cord injury by downregulating CXCL10 expression. *CNS Neurosci Ther*. 2023,29(12):3995-4017.
- [25]Mojarad N, Janzadeh A, Yousefifard M et al. The role of low level laser therapy on neuropathic pain relief and interleukin-6 expression following spinal cord injury: An experimental study.[J]. *J Chem Neuroanat*,2018,87:60-70.
- [26]Tan M, Feng Z, Chen H, et al. Transcranial direct current stimulation regulates phenotypic transformation of microglia to relieve neuropathic pain induced by spinal cord injury. *Front Behav Neurosci*. 2023,17:1147693.

- [27]Putrino D, Tabacof L, Breyman E et al. Pain Reduction after Short Exposure to Virtual Reality Environments in People with Spinal Cord Injury.[J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2021,18(17):8923.
- [28]Richardson EJ, McKinley EC, Rahman AKMF et al. Effects of virtual walking on spinal cord injury-related neuropathic pain: A randomized, controlled trial.[J]. *Rehabil Psychol*,2019,64(1):13-24.
- [29]吉海波,李永奎,邢叔星.虚拟行走对脊髓损伤相关神经病理性疼痛的影响[J]. *颈腰痛杂志*,2022,43(03):398-400.
- [30]Trost Z, Anam M, Seward J et al. Immersive interactive virtual walking reduces neuropathic pain in spinal cord injury: findings from a preliminary investigation of feasibility and clinical efficacy. [J]. *Pain*,2022,163(2):350-361.
- [31]Austin PD, Craig A, Middleton JW et al. The short-term effects of head-mounted virtual-reality on neuropathic pain intensity in people with spinal cord injury pain: a randomised cross-over pilot study. [J]. *Spinal Cord*,2021,59(7):738-746.
- [32]Gustin SM, Bolding M, Willoughby W, et al. Cortical Mechanisms Underlying Immersive Interactive Virtual Walking Treatment for Amelioration of Neuropathic Pain after Spinal Cord Injury: Findings from a Preliminary Investigation of Thalamic Inhibitory Function. *J Clin Med*. 2023,12(17):5743.
- [33]Tran Y, Austin P, Lo C, et al. An Exploratory EEG Analysis on the Effects of Virtual Reality in People with Neuropathic Pain Following Spinal Cord Injury.[J]. *Sensors(Basel)*, 2022,22(7):2629.
- [34]Chen YM, Wang XQ. Bibliometric Analysis of Exercise and Neuropathic Pain Research.[J].*J Pain Res*,2020,13:1533-1545.
- [35]Todd KR, Lawrason SVC, Shaw RB, et al. Physical activity interventions, chronic pain, and subjective well-being among persons with spinal cord injury: a systematic scoping review.[J]. *Spinal cord*,2021,59(2):93-104.
- [36]Todd KR, Martin Ginis KA. An examination of diurnal variations in neuropathic pain and affect, on exercise and non-exercise days, in adults with spinal cord injury.[J]. *Spinal Cord Ser Cases*, 2018,4:94.
- [37]Telles S, Sayal N, Nacht C, et al. Yoga: Can it be integrated with treatment of neuropathic pain? [J].*Ann Neurosci*,2019; 26(2):82-91.
- [38]Van de Winckel A, Carpentier ST, Deng W, et al. Feasibility of using remotely

delivered Spring Forest Qigong to reduce neuropathic pain in adults with spinal cord injury: a pilot study. *Front Physiol.* 2023,14:1222616.

[39]Carvalho VG, de Almeida RL, Boechat-Barros R. Motor cortical excitability behavior in chronic spinal cord injury neuropathic pain individuals submitted to transcranial direct current stimulation-case reports.[J]. *Spinal Cord Ser Cases*,2020,6(1):101.

[40]刘璐,许涛,李冰冰,等.经颅直流电刺激治疗脊髓损伤后神经病理性疼痛的疗效观察[J].*中华物理医学与康复杂志*,2020,42(08):721-723.

[41]Yeh NC, Yang YR, Huang SF et al. Effects of transcranial direct current stimulation followed by exercise on neuropathic pain in chronic spinal cord injury: a double-blinded randomized controlled pilot trial. [J]. *Spinal Cord*, 2021,59: 684-692.

[42]Choi YA, Kim Y, Shin HI. Pilot study of feasibility and effect of anodal transcutaneous spinal direct current stimulation on chronic neuropathic pain after spinal cord injury. [J]. *Spinal Cord*,2019,57(6):461-470.

[43]Li C, Jirachapitak S, Wrigley P et al. Transcranial direct current stimulation for spinal cord injury-associated neuropathic pain. [J]. *Korean J Pain*,2021,34(2):156-164.

[44]何予工,杨蕾,宋斌.重复经颅磁刺激治疗不完全脊髓损伤后神经病理性疼痛的临床观察[J].*重庆医学*,2019,48(18):3208-3210+3214.

[45]Zhao CG, Sun W, Ju F et al. Analgesic Effects of Directed Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation in Acute Neuropathic Pain After Spinal Cord Injury.[J]. *Pain Med*,2020,6:1216-1223.

[46]郭艳萍,黄犇,周学梅.重复经颅磁刺激联合加巴喷丁治疗脊髓损伤后神经病理性疼痛的临床观察[J].*中华脑科疾病与康复杂志(电子版)*,2019,9(06):345-349.

[47]Sun X, Long H, Zhao C et al. Analgesia-enhancing effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on neuropathic pain after spinal cord injury: An fNIRS study.[J]. *Restor Neurol Neurosci*, 2019, 37(5): 497-507.

[48]Jin L, Wang H, Dong Y, et al. Choosing the optimal target area for repeated transcranial magnetic stimulation in treating neuropathic pain in spinal cord injury patients: a comparative analysis. *Front Neurol.* 2024,15:1370420.

[49]Yu B, Qiu H, Li J et al. Noninvasive Brain Stimulation Does Not Improve Neuropathic Pain in Individuals With Spinal Cord Injury: Evidence From a Meta-



Analysis of 11 Randomized Controlled Trials.[J].Am J Phys Med Rehabil, 2020, 99: 811-820.

[50]Shen Z, Li Z, Ke J et al. Effect of non-invasive brain stimulation on neuropathic pain following spinal cord injury: A systematic review and meta-analysis.[J]. Medicine (Baltimore), 2020, 99(34): e21507.

[51]张仁刚,王凤怡,张嘉祺,等.重复经颅磁刺激改善脊髓损伤患者神经病理性疼痛疗效的系统评价[J].中华物理医学与康复杂志,2021,43(07):645-649.

[52]Selingardi PML, de Lima Rodrigues AL, da Silva VA et al. Long-term deep-TMS does not negatively affect cognitive functions in stroke and spinal cord injury patients with central neuropathic pain.[J].BMC Neurol,2019,19(1):319.

[53]张昆龙,薛白洁,肖玮,等.重复经颅磁刺激对神经病理性疼痛患者疼痛和情绪的影响[J].中国现代神经疾病杂志,2022,22(11):940-947.

[54]Kim JK, You J, Son S, et al. Comparison of intermittent theta burst stimulation and high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation on spinal cord injury-related neuropathic pain: A sham-controlled study. J Spinal Cord Med. 2023,20:1-7.

[55]Al-Taleb MKH, Purcell M, Fraser M et al. Home used, patient self-managed, brain-computer interface for the management of central neuropathic pain post spinal cord injury: usability study.[J]. J Neuroeng Rehabil,2019,16(1):128.

[56]Vučković A, Altaleb MKH, Fraser M et al. EEG Correlates of Self-Managed Neurofeedback Treatment of Central Neuropathic Pain in Chronic Spinal Cord Injury.[J]. Front Neurosci, 2019,13:762.

[57]王德正,王威,徐舫舟,等.伴发神经病理性疼痛的脊髓损伤患者脑电生物标记分析[J].中国康复医学杂志,2022,37(11):1463-1470.

[58]Anil K, Demain S, Burridge J et al. The importance of self-efficacy and negative affect for neurofeedback success for central neuropathic pain after a spinal cord injury.[J].Sci Rep, 2022,12(1):10949.

[59]Karri J, Li S, Chen YT et al. Observations of Autonomic Variability Following Central Neuromodulation for Chronic Neuropathic Pain in Spinal Cord Injury.[J].Neuromodulation, 2021,24(3):427-433.

[60]Karri J, Li S, Zhang L et al. Neuropathic pain modulation after spinal cord injury by breathing-controlled electrical stimulation (BreESim) is associated with

- restoration of autonomic dysfunction. [J].J Pain Res,2018,11:2331-2341.
- [61]Yamada C, Maeda A, Matsushita K et al. 1-kHz high-frequency spinal cord stimulation alleviates chronic refractory pain after spinal cord injury: a case report.[J].JA Clin Rep, 2021,7:46.
- [62]Dombovy-Johnson ML, Hunt CL, Morrow MM, Lamer TJ et al. Current Evidence Lacking to Guide Clinical Practice for Spinal Cord Stimulation in the Treatment of Neuropathic Pain in Spinal Cord Injury: A Review of the Literature and a Proposal for Future Study. [J].Pain Pract, 2020,20:325-335.
- [63]龙佳佳,谭树生,谢青,等.针刺肌筋膜触发点联合疼痛康复治疗对脊髓损伤后中枢性疼痛的抑制作用[J].中国临床医生杂志,2018,46(07):874-877.
- [64]郑清华,刘凡,石菡,等.头针结合夹脊电针治疗脊髓损伤后神经病理性疼痛的临床观察[J].中国中医急症,2021,30(03):491-494.
- [65]赵娉莹,黄春荣,周世超,等.针刺内关穴配合刺络拔罐辅治脊髓损伤后神经痛临床研究[J].实用中医药杂志,2020,36(11):1414-1415.
- [66]Estores I, Chen K, Jackson B, et al. Auricular acupuncture for spinal cord injury related neuropathic pain: a pilot controlled clinical trial. [J]. J Spinal Cord Med,2017,40(4):432-438.
- [67]侯轶,李婧,刘洋,等.夹脊电针疗法联合重复经颅磁刺激对不完全性脊髓损伤后神经病理性疼痛患者心理状态、血清炎性因子和疼痛介质的影响[J].现代生物医学进展,2022,22(19):3724-3728.
- [68]马慧,董观记,王卫,等.针刺联合综合康复训练对脊髓损伤患者血清 BDNF、IGF-1 水平及 ASIA 评分的影响[J].现代中医药,2023,43(6):69-73.
- [69]余艳梅,刘勇,徐智韬,等.重复经颅磁刺激联合针刺治疗脊髓损伤后神经病理性疼痛的临床研究[J].中国康复,2022,37(07):400-404.
- [70]刘清宁,王彦哲,闫春林,等.运动引导想象训练对脊髓神经减压术后患者神经病理性疼痛和睡眠障碍的影响[J].中国临床护理,2024,16(3):159-162.
- [71]Cheng X, Mao GP, Hu WJ, et al. Exercise combined with administration of adipose-derived stem cells ameliorates neuropathic pain after spinal cord injury. Neural Regen Res. 2023,18(8):1841-1846.
- [72]王阳,任毅,刘泉宏,等.神经松动术联合短刺法治疗脊髓损伤后神经病理性疼

痛的效果评价[J]. 检验医学与临床,2022,19(23):3265-3268.

[73]Kaur J, Ghosh S, Sahani AK et al. Mental Imagery as a Rehabilitative Therapy for Neuropathic Pain in People With Spinal Cord Injury: A Randomized Controlled Trial.[J].Neurorehabil Neural Repair, 2020,34(11):1038-1049.

[74]Wood C, Cutshall SM, Lawson DK, et al.Music Therapy for Anxiety and Pain After Spinal Cord Injury: A Pilot Study.[J]. Glob Adv Health Med,2022,10:21649561211058697.

[75]Felix ER, Gater DR Jr. Interrelationship of Neurogenic Obesity and Chronic Neuropathic Pain in Persons With Spinal Cord Injury.[J].Top Spinal Cord Inj Rehabil,2021,27(1):75-83.

[76]Allison DJ, Ditor DS. Maintenance of diet participation in individuals with spinal cord injury: effect on mood and neuropathic pain. [J]. Spinal Cord Ser Cases,2018,4:97.

## 脊髓损伤后神经病理性疼痛研究新进展

袁华

空军军医大学西京医院

慢性疼痛是脊髓损伤(spinal cord injury, SCI)患者常见的并发症,疼痛常发生在损伤平面或者损伤平面以下,大部分是神经病理性疼痛(neuropathic pain, NP)。由于疼痛程度严重,药物治疗效果不佳,亟需深入探索NP发病机制,寻找新的治疗方法。本综述就SCI后NP的发病机制及治疗方法进行探讨。

### 一、神经炎症在SCI后NP发病机制中发挥关键作用

神经炎症反应在SCI后NP发病机制中的作用受到越来越多的关注。SCI发生后早期的炎症反应对损伤部位愈合是必要的,但由此产生的疤痕不仅阻断了完整的组织再生,而且可能导致神经可塑性的适应不良,甚至产生NP。通过调节胶质细胞和免疫细胞,纠正神经免疫失调,可能成为SCI后NP治疗的新靶点。

#### 1.胶质细胞介导的神经炎症与SCI后NP

##### 1.1 小胶质细胞

研究表明,小胶质细胞在SCI大鼠模型损伤部位及远端区域显著激活,伴随NP疼痛程度增加。因此,靶向调控小胶质细胞为NP提供了一种潜在的治疗策略。

Hu X等人[1]证实小胶质细胞瞬时受体电位香草素4型(TRPV4)通道位于脊髓神经免疫轴的中心,可将周围神经损伤转化为中枢性NP,TRPV4的基因消融或药理学阻断显著减弱了NP小鼠模型中的神经性疼痛行为。Kishima 等[2]应用小胶质细胞激活相关P38-MAPK 通路抑制剂利帕西地尔可显著降低损伤部位炎症因子如诱导型一氧化氮合酶(iNOS)、肿瘤坏死因子 $\alpha$ (tumor necrosis factor, TNF- $\alpha$ )、白细胞介素(IL)-1 $\beta$ 和IL-6的表达水平,同时伴有疼痛程度的改善。Yao 等[3]发现miR-130a-3p在SCI大鼠损伤脊髓表达显著上调,鞘内注射miR-130a-3p抑制剂显著抑制小胶质细胞激活、NF- $\kappa$ B磷酸化及IL-1 $\beta$ 、

IL-6、TNF- $\alpha$  的表达，并且改善了 SCI 大鼠 NP 症状。研究发现，NEAT1(nuclear paraspeckle assembly transcript 1，一种新型的lncRNA)在损伤脊髓处表达也明显高于对照组，并伴有小胶质细胞的激活，IL-6、IL-1 $\beta$ 和TNF $\alpha$ 等炎性因子的表达[4]。敲除NEAT1可通过miR-128-3p/水通道蛋白4(aquaporin-4, AQP4)机制调控NP的演化，证实NEAT1通过促进miR-128-3p的表达，影响AQP4信号通路，减轻SCI后NP症状。上述研究表明，调控SCI后小胶质细胞激活可能是NP的潜在治疗策略。

### 1.2 星形胶质细胞

脊髓背角星形胶质细胞介导的神经炎症反应对SCI后NP发生也有显著影响，抑制星形胶质细胞过度炎症反应有助于缓解NP。趋化因子配体13(chemokine ligand 13, CXCL13)/趋化因子受体5(chemokine receptor5, CXCR5)是外周和中枢神经系统炎症反应的重要调节因子。Zhang 等人[5]研究发现，SCI大鼠脊髓引起的星形胶质细胞lncRNA PVT1、CXCL13 和 CXCR5 表达上调，miR-186-5p 表达降低。靶向或抑制PVT1可通过上调miR-186-5p和下调CXCL13/CXCR5，明显抑制星形胶质细胞的激活，降低神经炎性因子和蛋白的表达，从而减轻SCI后NP程度。

内向整流钾通道蛋白 4.1 (Kir4.1)是参与星形胶质细胞活化过程最重要的K<sup>+</sup>通道。Ou M 等[6]发现在 NP 小鼠模型中，脊髓星形胶质细胞 Kir4.1 表达水平降低。敲除星形胶质细胞 Kir4.1 可致痛觉过敏，而过表达 Kir4.1 可缓解 NP 模型小鼠痛觉过敏。调节脊髓Kir4.1可能是治疗NP的新靶点。

### 2. 活性氧水平增高与 SCI 后 NP 发生相关

活性氧(reactive oxygen species, ROS)是需氧细胞在代谢过程中产生的一类含有氧自由基的高活性化学物。SCI 后神经元、神经胶质细胞和免疫细胞均可产生的，既往研究显示 ROS 升高及相关信号通路激活与 NP 有关[7]，多种 ROS 清除剂可以减轻 NP 症状。

Mata-Bermudez A 等[8]将抗氧化剂氨苯砜应用于 SCI 大鼠，脂质过氧化产物(LP)降低、谷胱甘肽浓度(GSH)升高，提示氧化应激程度下降，有效缓解痛觉过敏，且氨苯砜预防性治疗具有类似效果，该作用与 NMDA 受体有关。同一研究团队[9]进一步应用 NMDA 受体拮抗剂-金刚烷胺，也观察到 LP

降低，GSH 升高，同时 NP 大鼠的痛觉过敏有效缓解。因此抗氧化剂调节活性氧的过度升高可能是治疗 SCI 后 NP 的一个新靶点。

线粒体是活性氧的主要来源，SCI 可以引起线粒体裂变，线粒体分裂蛋白 Drp1 在神经系统线粒体分裂过程中起重要作用。我们课题组研究发现[10]，小鼠外周神经损伤后 NP 伴有脊髓背角 ROS 显著升高，通过脊髓背角定位注射腺相关病毒（AAV）靶向上调 Drp1 可以降低 NP 应激引起的 ROS 升高，并缓解 NP 症状。电镜显示 Drp1 通过促进分裂的方式将线粒体氧化损伤部位分裂，抑制机体内线粒体 ROS 损伤的积累，避免线粒体进一步肿胀和嵴碎裂，保护线粒体正常生理功能，缓解神经氧化应激损伤引起的 NP 症状。提示保护线粒体可能作为治疗 SCI 后 NP 的新靶点。

## 二、SCI后NP临床治疗研究进展

### 1. 药物治疗进展甚微

神经免疫失调机制在 SCI 后 NP 的产生中发挥一定作用，尽管针对性药物研发尚无明显进展，寻找有效的抗炎靶点和药物一直是临床研究的主要方向。

Lin 等[11]发现由 CHRNA7 基因编码的  $\alpha 7$  烟碱型乙酰胆碱受体( $\alpha 7$  nicotinic acetylcholine receptor,  $\alpha 7$  nAChR) 可抑制人体炎症反应。人类基因组具有 CHRFAM7A 基因，该基因共享 CHRNA7 的外显子基因，当 CHRFAM7A 出现变异时，以 IL-13 为代表的炎症因子升高，并且与疼痛评分呈明显的相关性，提示该基因变异可能与 SCI 后 NP 的发生发展密切相关，CHRFAM7A 基因型可能用于指导未来的抗炎治疗。

Li 等[12]证实IL-6和TNF- $\alpha$ 是参与 SCI 后 NP 的两个中心分子；SCI-NP 模型小鼠TLR4/MyD88/NF- $\kappa$ B 炎症通路蛋白的表达显著增加，使用TLR4 抑制剂 TAK-242，抑制小胶质细胞中的 TLR4，可以逆转炎症信号通路及疼痛阈值。

### 2. 非药物治疗进展值得关注

研究发现，SCI 后 NP 的产生是疼痛网络过度兴奋的结果，其中大脑感觉-运动皮质的适应不良是中枢敏化导致NP产生的关键环节。非药物治疗技术，尤其是无创神经调控技术，可以直接作用大脑皮质，引起大脑可塑性的改变，显示出治疗 SCI 后 NP 的巨大潜能。

#### 2.1 无创神经调控技术

无创神经调控技术是一类通过调节或调控神经兴奋性来治疗或者改善疾病的一类技术，其中在NP中应用最广泛的是重复经颅磁刺激(repetitivetranscranial magnetic stimulation, rTMS )和经颅直流电刺激 ( transcranial direct current stimulation, tDCS)等[13]。研究发现[14]，左侧 M1 区高频 rTMS 可通过影响疼痛网络相关脑区的激活、调节神经营养因子 BDNF 和 NGF 的分泌而减轻 SCI 后 NP。Foglia等证实，左侧 M1 区高频(10Hz) rTMS 治疗还可有效缓解 SCI 后耐药性 NP[15]。

Soler 等人研究显示[16]，tDCS 和视错觉训练联合治疗可显著减轻疼痛。Yeh NC 等人的研究也支持 tDCS 对于 NP 的缓解作用[17]。Li[18]等研究发现，呼吸控制电刺激疗法也表现出对慢性 SCI 后 NP 患者的止痛作用，并维持了 7 天。其机制可能是自主呼吸可以激活脑岛，前扣带皮质等脑区，调节疼痛网络发挥止痛效应。

## 2.2 脑机接口神经反馈

Al-Taleb 等人[19]使用便携式脑机接口神经反馈治疗 SCI 后 NP，经过平均 4 周的治疗，15 例慢性期 SCI 后 NP 患者中有 12 例疼痛程度减轻，其中 8 例显著减轻(疼痛评分降低超过 30%)，同时逆转了 NP 患者较常见的脑电图  $\alpha$  波降低。与药物治疗相比，神经反馈治疗副作用较少，是家庭自我管理治疗 NP 的一种较为可行方案，但仍需精准评估以筛选适用人群。

Hasan 等研究[20]发现SCI 后NP患者的疼痛与大脑皮质感觉-运动网络中theta波段的皮质连接性明显改变相关，在疼痛肢体运动想象时连接节点增加，为脑机接口应用范式设计选择提供了基础。

## 2.3 虚拟现实

虚拟现实(virtual reality, VR)是一种基于计算机操作的治疗技术，患者在虚拟环境中获得沉浸感和临场感，可产生即时镇痛效果，但长期疗效尚不明确。最新一项研究表明[21]，短期暴露于 VR 环境可降低 SCI 后 NP 患者的疼痛强度。Trost Z 等[22]在 VR 治疗的基础上，进一步引入交互模式，允许 SCI 患者控制虚拟步态，交互条件下 SCI 患者 NP 疼痛评分及 NP 相关活动干扰显著降低，同时患者的抑郁情绪也得到了显著改善。Gustin 等[23]给予 SCI 后 NP 患者 10 次沉浸式 VR 行走训练后，疼痛程度降低，MRI 检查显示丘脑中 GABA 含

量增加,提示其可能介导了 VR 行走治疗 NP 效应。但基于 VR 的 NP 治疗仍需深入研究并明确其镇痛机制、评估其后续效应。

### 三、小结与展望

SCI 后 NP 的产生和发展机制尚未阐明导致临床治疗效果不佳,近年来神经免疫失衡可能在 SCI 后 NP 发生发展中的作用不断阐明,可望为 SCI 后 NP 的治疗提供新的治疗靶点或策略。

虽然目前药物治疗尚未取得进展,但是无创神经调控技术为代表的新型非药物治疗技术表现对 SCI 后 NP 的治疗效果,随着治疗参数的优化可能带来更好的治疗前景。

### 参考文献

- [1] Hu X, Du L, Liu S, et al. A TRPV4-dependent neuroimmune axis in the spinal cord promotes neuropathic pain[J]. *J Clin Invest*, 2023, 133(5).
- [2] Kishima K, Tachibana T, Yamanaka H, et al. Role of Rho-associated coiled-coil containing protein kinase in the spinal cord injury induced neuropathic pain[J]. *Spine J*, 2021, 21(2):343-351.
- [3] Yao L, Guo Y, Wang L, et al. Knockdown of miR-130a-3p alleviates spinal cord injury induced neuropathic pain by activating IGF-1/IGF-1R pathway[J]. *J Neuroimmunol*, 2021, 351:577458.
- [4] Xian S, Ding R, Li M, et al. LncRNA NEAT1/miR-128-3p/AQP4 axis regulating spinal cord injury-induced neuropathic pain progression[J]. *J Neuroimmunol*, 2021, 351:577457..
- [5] Zhang P, Sun H, Ji Z. Downregulating lncRNA PVT1 relieves astrocyte overactivation induced neuropathic pain through targeting miR-186-5p/CXCL13/CXCR5 axis[J]. *Neurochem Res*, 2021, 46(6):1457-1469.
- [6] Ou M, Chen Y, Liu J, et al. Spinal astrocytic MeCP2 regulates Kir4.1 for the maintenance of chronic hyperalgesia in neuropathic pain[J]. *Prog Neurobiol*, 2023, 224:102436.
- [7] Yang R, Shi L, Si H, et al. Gallic acid improves comorbid chronic pain and depression behaviors by inhibiting P2X7 receptor-mediated Ferroptosis in the spinal cord of rats[J]. *ACS Chem Neurosci*, 2023, 14(4):667-676.



- [8] Mata-Bermudez A, Diaz-Ruiz A, Burelo M, et al. Dapsone prevents allodynia and hyperalgesia and decreased oxidative stress after spinal cord injury in rats[J]. *Spine (Phila Pa 1976)*, 2021, 46(19):1287-1294.
- [9] Mata-Bermudez A, Rios C, Burelo M, et al. Amantadine prevented hypersensitivity and decreased oxidative stress by NMDA receptor antagonism after spinal cord injury in rats[J]. *Eur J Pain*, 2021, 25(8):1839-1851.
- [10] Zhang KL, Li SJ, Pu XY, et al. Targeted up-regulation of Drp1 in dorsal horn attenuates neuropathic pain hypersensitivity by increasing mitochondrial fission[J]. *Redox Biol*, 2022, 49:102216.
- [11] Lin M, Huang W, Kabbani N, et al. Effect of CHRFAM7A delta2bp gene variant on secondary inflammation after spinal cord injury[J]. *PLoS One*, 2021, 16(5):e0251110.
- [12] Li Z, Bai H, Zhang R, et al. Systematic analysis of critical genes and pathways identified a signature of neuropathic pain after spinal cord injury[J]. *Eur J Neurosci*, 2022, 56(2):3991-4008.
- [13] Li LL, Huang HL, Yu Y, et al. Non-invasive brain stimulation for neuropathic pain after spinal cord injury: a systematic review and network meta-analysis[J]. *Front Neurosci*. 2022. 15:800560.
- [14] Zhao CG, Sun W, Ju F, et al. Analgesic effects of directed repetitive transcranial magnetic stimulation in acute neuropathic pain after spinal cord injury[J]. *Pain Med*, 2020, 21(6):1216-1223.
- [15] Foglia SD, Rehsi RS, Turco CV, et al. Case report: the feasibility of rTMS with intrathecal baclofen pump for the treatment of unresolved neuropathic pain following spinal cord injury[J]. *Front Rehabil Sci*, 2022, 3:893014.
- [16] Soler D, Morina D, Kumru H, et al. Transcranial direct current stimulation and visual illusion effect according to sensory phenotypes in patients with spinal cord injury and neuropathic pain[J]. *J Pain*, 2021, 22(1):86-96.
- [17] Yeh NC, Yang YR, Huang SF, et al. Effects of transcranial direct current stimulation followed by exercise on neuropathic pain in chronic spinal cord injury: a double-blinded randomized controlled pilot trial[J]. *Spinal Cord*, 2021, 59(6):684-692.

- [18] Li S, Stampas A, Frontera JE, et al. New perspective on neuromodulation techniques: Breathing-controlled electrical stimulation as an innovative neuromodulation technique for management of neuropathic pain after spinal cord injury[J]. *J Int Soc Phys Rehabil Med*, 2020,3:106-11.
- [19] Al-Taleb MKH, Purcell M, Fraser M, et al. Home used, patient self-managed, brain-computer interface for the management of central neuropathic pain post spinal cord injury: usability study[J]. *J Neuroeng Rehabil*, 2019,16(1):128.
- [20] Hasan MA, Sattar P, Qazi SA, et al. Brain networks with modified connectivity in patients with neuropathic pain and spinal cord injury[J]. *Clin EEG Neurosci*, 2024,55(1):88-100.
- [21] Erik L, Valentina G, Anna MG, et al. A therapeutic matrix: virtual reality as a clinical tool for spinal cord injury-induced neuropathic pain[J]. *Brain Sci*, 2021, 11, 1201.
- [22] Trost Z, Anam M, Seward J, et al. Immersive interactive virtual walking reduces neuropathic pain in spinal cord injury: findings from a preliminary investigation of feasibility and clinical efficacy[J]. *Pain*, 2022, 163(2):350-361.
- [23] Gustin SM, Bolding M, Willoughby W, et al. Cortical mechanisms underlying immersive interactive virtual walking treatment for amelioration of neuropathic pain after spinal cord injury: findings from a preliminary investigation of thalamic inhibitory function[J]. *J Clin Med*, 2023,12(17): 5743

## 脑卒中后吞咽障碍康复的研究进展

翟华

上海市养志康复医院

### 一、基础研究进展

吞咽障碍是脑卒中最常见的并发症之一，有研究显示脑卒中患者在发病后三周内和三周后吞咽障碍发生率可达46.3%和58.8%[1]。同时，吞咽障碍可能导致脱水、营养不良、误吸、肺炎等一系列并发症，严重影响患者的生活质量，增加患者的死亡率。本文将围绕基础研究、评估手段及治疗技术对近几年国内外脑卒中后吞咽障碍康复的研究进展进行探讨。

#### 1. 病灶部位和吞咽功能的关系

吞咽是一个复杂的过程，由广泛的双侧神经网络支配，包括皮质、皮质下和延髓灰质脑区，以及连接这些区域的白质束[2]，不同病变部位均可导致吞咽功能障碍[3]。研究显示除脑干外，感觉运动皮质、顶颞皮质和岛叶皮质也在正常吞咽功能中发挥重要作用，感觉运动皮质区受损，可能会造成喉闭合不全和咽部残留，引发渗透或误吸；而吞咽启动延迟与顶颞皮质受损有很大关联；喉上抬不充分及咽期延长与岛叶有关[4]。此外，基底节、内囊及丘脑损伤是导致脑卒中后吞咽障碍的主要皮质下结构。其中咽期时间延长与基底节受损有一定关联；内囊受损会出现舌骨前移减小、咽部残留、咳嗽反射减弱等症状；丘脑前部受损与脑卒中后肺炎相关[4]。而灰质或白质损伤对吞咽功能的影响仍有待研究[2]。

#### 2. 病灶部位对吞咽功能恢复的影响

研究表明，吞咽神经网络的双侧支配有助于吞咽障碍快速恢复，如皮质中风引起的吞咽障碍的恢复取决于未受损大脑半球的皮质重组[2,5]。然而，由于治疗手段、患者大脑可塑性等存在差异，并非所有患者都能康复，个体本身吞咽神经控制的差异也会影响吞咽功能的预后[3]。有研究提出脑区联合受损也

可能对吞咽功能的恢复产生影响，如岛叶和额叶的联合损伤可能导致吞咽障碍程度增加以及持续时间延长[2]。

### 3.影响吞咽功能的其他因素

脑卒中后所用镇静剂或神经性药物可能会影响患者意识水平或神经肌肉连接，从而导致喉闭合、呼吸暂停和上食管括约肌开放之间的精确协调受损。呼吸窘迫可能会导致患者吞咽过程中的呼吸暂停期缩短，喉部提前打开，更易发生渗透或误吸[3]。患者在咀嚼过程中缺乏足够的口腔内感觉，导致咀嚼肌活动不充分，无法向大脑发出信号，无法适时将吞咽口腔期转换为咽期[6]。此外，即使病灶位置相同的患者也可能存在不同程度的吞咽障碍，这可能源于个体间大脑结构和功能的差异，也可能源于病变以外的因素。患者整体的健康状况、认知功能或知觉的缺陷等都可能影响吞咽障碍恢复及预后[3]。

## 二、临床研究进展

### 1. 吞咽障碍评估技术

临床常用标准吞咽功能评估量表、进食评估问卷(EAT-10)等检查患者口面部结构、功能及进食能力，而气道保护、食团推进、咽部残留等吞咽生理病理特征只能通过吞咽造影、纤维鼻咽喉镜等仪器进行观察。此外，传统评估方法存在缺乏定量参数、软组织检测不充分等不足。近年来国内外研究从增强可操作性、诊断精确性及定量化等方面开展研究，形成了一些有临床应用前景的评估技术。

#### 吞咽造影检查 (Videofluoroscopic Swallowing Study)

VFSS可观察与吞咽相关的舌、咽、喉、食管等解剖结构及运动轨迹，并可对吞咽生理进行量化分析，是吞咽障碍诊断的“金标准”。通过逐帧分析，也可以从生物力学角度观察吞咽解剖结构的运动协调性，以及食团随时间推送情况。然而，为避免长期暴露在X射线下，VFSS不能作为管理吞咽障碍治疗进程的常用评估方法[7]。此外，VFSS对操作场地、患者的坐位平衡和认知功能有严格要求[8]。

### 1.2 表面肌电(sEMG)检测技术

sEMG通过检测颏下肌群和舌骨下肌群肌电活动的平均振幅和持续时间来评估患者的吞咽功能[9]。Sakai等人认为患者吞咽时需产生更强肌力，激活更多肌肉纤维来代偿，导致其sEMG振幅更高和/或活动持续时间更长[10]，sEMG也可应用于不同吞咽时期的鉴别[11]。使用同心圆环(CREs)电极可避免空间分辨率差、易受周围肌肉电信号干扰等问题[12]。而高密度表面肌电(HD-sEMG)在信号深度、广度、连续性及直观性方面更具优势[13]。

### 1.3 超声检测技术

超声可显示软组织细节，具有实时性、可重复性高、简单易操作等特点，将超声探头置于口腔底部或舌骨上，评估吞咽过程中肌肉的形态和运动是其在吞咽障碍评估中的两点主要应用[14]。有研究者通过超声检查量化吞咽过程中舌骨上肌群的收缩情况，发现当吞食稀流质时，颏舌骨肌横截面积增加的百分比与舌骨前移距离显著正相关[15]。超声检测咽部残留的敏感性和特异性较高[15]，应用于进食过程，可为防止误吸提供指导[16]，也可应用于环咽肌的肉毒毒素注射[17]。

## 2. 吞咽障碍治疗技术

近年来的研究对常规治疗技术进行了机制、疗效、改进等方面的研究，但常规治疗技术侧重吞咽功能的代偿和行为干预，治疗效果存在局限性。随着对吞咽障碍机制认识的提高和先进技术手段的发展，新的治疗方法得到不断发展和应用。

### 2.1 常规治疗方法

#### 2.1.1 舌骨上肌群运动训练

舌骨上肌群运动训练可增强肌肉收缩能力，改善喉上抬不足和环咽肌开放不全。其中，下颏抗阻力训练(CTAR)与Shaker法疗效相似，但CTAR可增加舌前压力，对舌骨上肌群的激活特异性更高[18]。CTAR的训练工具得到了不断改良，以便上肢活动不利患者使用[19]。新技术——下颌下推运动可减少训练时胸锁乳突肌的代偿，通过直接收缩舌骨下肌来降低舌骨位置，促使舌骨上肌进行离心收缩，具有CTAR同等或更显著的效果[20]。

#### 2.1.2 姿势控制训练

脑卒中患者躯干控制能力减弱，出现上颈椎伸展下颈椎屈曲的头前伸姿势，导致舌骨上肌被动拉长，收缩能力下降，吞咽安全性降低[21]。应用上颈椎关节活动术(C1-C2)联合神经肌肉电刺激可增加颅颈屈曲的活动范围，加强颈深屈肌力量，有效改善吞咽能力[22]。患者处于胸廓直立姿势(腰背挺直)时，颈角和肩角的增加减少了舌骨和喉部之间的距离，使会厌谷变宽，降低误吸风险，同时舌骨上肌处于最佳收缩长度，产生吞咽动作时效率最佳[23]。

### 2.1.3 针灸治疗

针灸刺激能增强咽部神经活动的兴奋性，抑制异常反射，防止咽下肌群萎缩。对患者辨证分型，采用局部选穴结合循经远端选穴的方法进行针灸治疗，可有效改善吞咽功能，减少误吸风险[24,25]。电针结合常规吞咽功能训练可减少吸入性肺炎的发生，提高吞咽治疗效果[26]。其协同球囊扩张技术对脑干梗死后环咽肌失迟缓症，具有减少误吸、改善吞咽功能的效果[27]。

## 2.2 物理因子治疗

### 2.2.1 生物反馈技术

生物反馈技术基于错误学习理论，在患者意识主导下训练正确的吞咽方法，形成有效的正反馈环路，促进脑功能重建[28]。短期内应用生物反馈技术可有效降低误吸风险，但长期使用效果并不显著[29]。表面肌电生物反馈和高分辨率测压法(HRM)可联合使用于指导患者在特定代偿姿势下吞咽，最大化清除食团，增加环咽肌静息状态下压力[30]。用力吞咽联合表面肌电生物反馈能更有效提高下颌肌群肌肉力量[31]，提高患者训练积极性。

### 2.2.2 非侵入性脑刺激技术(Noninvasive Brain Stimulation, NIBS)

目前，针对吞咽功能障碍的NIBS应用主要包括经颅直流电刺激(Transcranial Direct Current Stimulation, tDCS)和重复性经颅磁刺激(Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation, rTMS)[32]。

#### 2.2.2.1 经颅直流电刺激(tDCS)

tDCS的阳极可使静息膜电位去极化，从而增加神经元兴奋性，阳极tDCS可促进脑卒中后吞咽障碍恢复[33]。由于吞咽功能受双侧大脑支配，刺激健侧及患侧半球均有可能改善吞咽功能[34]。低强度电流具有更好的治疗效果[34]，多采用1.5mA/10min或1.0mA/20min进行刺激。在急性期应用tDCS可促进患者的自

发恢复过程，但tDCS在脑卒中急性期和慢性期的疗效差异仍不明确[35]。tDCS的电极放置位置、刺激参数、急慢性期疗效仍需进一步研究。

#### 2.2.2.2 重复性经颅磁刺激 (rTMS)

rTMS通过作用于大脑皮层的磁场产生的感应电流，改变皮层神经元的动作电位，并影响大脑的代谢和神经活动[5]。高频rTMS作用于健侧半球可促进吞咽功能的恢复，刺激患侧皮质延髓束也可改善吞咽功能障碍[36]。目前针对脑卒中后吞咽障碍多采用3Hz或5Hz的高频刺激，低频rTMS的研究较少[37]。多选择刺激下颌舌骨肌皮质代表区，但也有研究显示给予下颌舌骨肌或食管运动皮质代表区双侧联合高频刺激，均可改善吞咽功能，且双侧刺激效果优于单侧[38]。

。

### 2.3 吞咽障碍治疗新技术

#### 2.3.1 运动想象疗法

运动想象与运动执行在大脑皮层控制中存在重叠[39]，将其应用于健康人群吞咽功能训练，发现其可能与口腔内压的增加相关[40]。运动想象疗法有可能成为无法直接进行摄食训练患者的一种实用、有效的训练方法[41]，更多研究可围绕运动想象和舌运动及口腔压力改变开展。

#### 2.3.2 干细胞移植技术

干细胞植入技术在涉及舌功能障碍和口干症的动物研究中已经取得很大进展，如注射干细胞可改善口干症相关症状；其在恢复甲杓肌和喉内收功能方面具备潜力。目前该领域的研究较少且处于初期，远没有成为临床实践的一部分，但在改善吞咽功能上有巨大潜力[42]。

### 三、小结与展望

目前国内外关于该领域的研究主要关注特定吞咽功能障碍及并发症的相关脑损伤部位；卒中急性期、亚急性期吞咽障碍及并发症发展的预测因素；精确定量描述吞咽生理的评估技术和标准；神经刺激、生物反馈等新技术手段的探索及应用。尽管相关研究已取得一定进展，但脑卒中后吞咽障碍的发生机制仍不明确；新的评估技术尚未形成标准，未能得到广泛应用；部分治疗技术的疗效缺乏临床依据。而改进评估方法，探索更加客观、可重复性高

的诊断工具可能彻底改变我们对吞咽生理病理学的认识。通过对常规治疗方法的治疗参数、干预时机等因素进行研究将有助于形成标准化治疗方案。新的治疗技术仍需通过大样本量的研究进一步确定其疗效。

### 参考文献

- [1] Zhang M, Li C, Zhang F, et al. Prevalence of Dysphagia in China: An Epidemiological Survey of 5943 Participants. *Dysphagia*, 2021, 36:339-50.
- [2] Wilmskoetter J, Daniels SK, Miller AJ. Cortical and Subcortical Control of Swallowing-Can We Use Information From Lesion Locations to Improve Diagnosis and Treatment for Patients With Stroke? *Am J Speech Lang Pathol*, 2020, 29:1030-43.
- [3] Zuercher P, Moret CS, Dziewas R, et al. Dysphagia in the intensive care unit: epidemiology, mechanisms, and clinical management. *Crit Care*, 2019, 23:103.
- [4] Jones CA, Colletti CM, Ding MC. Post-stroke Dysphagia: Recent Insights and Unanswered Questions. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2020, 20:61.
- [5] Li L, Huang H, Jia Y, et al. Systematic Review and Network Meta-Analysis of Noninvasive Brain Stimulation on Dysphagia after Stroke. *Neural Plast*, 2021, 2021:3831472.
- [6] Yoneda M, Saitoh K. Modification of Masticatory Rhythmicity Leading to the Initiation of the Swallowing Reflex in Humans. *Dysphagia*, 2018, 33:358-68.
- [7] Ingleby HR, Bonilha HS, Steele CM. A Tutorial on Diagnostic Benefit and Radiation Risk in Videofluoroscopic Swallowing Studies. *Dysphagia*, 2021.
- [8] 戴萌, 张耀文, 安德连, et al. 吞咽造影检查在脑卒中患者口服胶囊吞咽功能评估中的应用研究. *中华物理医学与康复杂志*, 2019:647-50.
- [9] Koyama Y, Ohmori N, Momose H, et al. Detection of swallowing disorders using a multiple channel surface electromyography sheet: A preliminary study. *J Dent Sci*, 2021, 16:160-7.
- [10] Sakai K, Nakayama E, Rogus-Pulia N, et al. Submental Muscle Activity and Its Role in Diagnosing Sarcopenic Dysphagia. *Clin Interv Aging*, 2020, 15:1991-9.



- [11] Roldan-Vasco S, Restrepo-Agudelo S, Valencia-Martinez Y, et al. Automatic detection of oral and pharyngeal phases in swallowing using classification algorithms and multichannel EMG. *J Electromyogr Kinesiol*, 2018, 43:193-200.
- [12] Garcia-Casado J, Prats-Boluda G, Ye-Lin Y, et al. Evaluation of Swallowing Related Muscle Activity by Means of Concentric Ring Electrodes. *Sensors (Basel)*, 2020, 20.
- [13] 赵博伦, 周兰姝. 基于表面肌电技术的脑卒中吞咽障碍评估研究进展. *中华物理医学与康复杂志*, 2021, 43:655-9.
- [14] Allen JE, Clunie GM, Winiker K. Ultrasound: an emerging modality for the dysphagia assessment toolkit? *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*, 2021, 29:213-8.
- [15] Cheng DTH, Lee KYS, Ahuja AT, et al. Sonographic assessment of swallowing in irradiated nasopharyngeal carcinoma patients. *Laryngoscope*, 2018, 128:2552-9.
- [16] Miura Y, Nakagami G, Yabunaka K, et al. A Randomized Controlled Trial to Investigate the Effectiveness of the Prevention of Aspiration Pneumonia Using Recommendations for Swallowing Care Guided by Ultrasound Examination. *Healthcare (Basel)*, 2018, 6.
- [17] Wang YC, Wu CH, Shyu SG, et al. Ultrasonography-guided botulinum toxin injection to the cricopharyngeus muscle: a case report and technical notes. *Med Ultrason*, 2020, 22:345-55.
- [18] Park JS, Hwang NK. Chin tuck against resistance exercise for dysphagia rehabilitation: A systematic review. *J Oral Rehabil*, 2021, 48:968-77.
- [19] Kim HH, Park JS. Efficacy of modified chin tuck against resistance exercise using hand-free device for dysphagia in stroke survivors: A randomised controlled trial. *J Oral Rehabil*, 2019, 46:1042-6.
- [20] Chang MC, Park S, Cho JY, et al. Comparison of three different types of exercises for selective contractions of supra- and infrahyoid muscles. *Sci Rep*, 2021, 11:7131.
- [21] Iyengar YR, Vijayakumar K, Abraham JM, et al. Relationship between postural alignment in sitting by photogrammetry and seated postural control in post-stroke subjects. *NeuroRehabilitation*, 2014, 35:181-90.

- [22] Jeon YH, Cho KH, Park SJ. Effects of Neuromuscular Electrical Stimulation (NMES) Plus Upper Cervical Spine Mobilization on Forward Head Posture and Swallowing Function in Stroke Patients with Dysphagia. *Brain Sci*, 2020, 10.
- [23] Moon IY, Yi CH, Park IW, et al. Effects of sitting posture and bolus volume on activation of swallowing-related muscles. *J Oral Rehabil*, 2020, 47:577-83.
- [24] Qiu X, Yao XJ, Han SN, et al. Acupuncture Reduces the Risk of Dysphagia in Stroke Patients: A Propensity Score-Matched Cohort Study. *Front Neurosci*, 2021, 15:791964.
- [25] Chan YT, Zhang HW, Sun WZ, et al. Acupuncture for Poststroke Dysphagia: A Pilot, Nonrandomized, Self-Controlled Trial. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2020, 2020:4689296.
- [26] Huang J, Shi Y, Qin X, et al. Clinical Effects and Safety of Electroacupuncture for the Treatment of Poststroke Dysphagia: A Comprehensive Systematic Review and Meta-Analysis. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2020, 2020:1560978.
- [27] 李眺, 曾小香, 蔺丽娟, et al. 球囊扩张术联合针刺治疗脑干梗死后环咽肌失弛缓症:随机对照研究. *中国针灸*, 2019, 39:1027-33.
- [28] 董旭, 李壮苗, 吴燕华. 生物反馈治疗脑卒中后吞咽障碍疗效的 Meta 分析. *中华物理医学与康复杂志*, 2019:227-33.
- [29] Benfield JK, Everton LF, Bath PM, et al. Does Therapy With Biofeedback Improve Swallowing in Adults With Dysphagia? A Systematic Review and Meta-Analysis. *Arch Phys Med Rehabil*, 2019, 100:551-61.
- [30] Romain D, Evans LK, Diaz Y, et al. Biofeedback Training Improves Swallowing in a Unique Case of Upper Esophageal Sphincter Hypotonicity. *Laryngoscope*, 2021, 131:E1567-E9.
- [31] Archer SK, Smith CH, Newham DJ. Surface Electromyographic Biofeedback and the Effortful Swallow Exercise for Stroke-Related Dysphagia and in Healthy Ageing. *Dysphagia*, 2021, 36:281-92.
- [32] Wessel MJ, Egger P, Hummel FC. Predictive models for response to non-invasive brain stimulation in stroke: A critical review of opportunities and pitfalls. *Brain Stimul*, 2021, 14:1456-66.

- [33] Li Y, Feng H, Li J, et al. The effect of transcranial direct current stimulation of pharyngeal motor cortex on swallowing function in patients with chronic dysphagia after stroke: A retrospective cohort study. *Medicine (Baltimore)*, 2020, 99:e19121.
- [34] Marchina S, Pisegna JM, Massaro JM, et al. Transcranial direct current stimulation for post-stroke dysphagia: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Neurol*, 2021, 268:293-304.
- [35] Cheng I, Sasegbon A, Hamdy S. Effects of Neurostimulation on Poststroke Dysphagia: A Synthesis of Current Evidence From Randomized Controlled Trials. *Neuromodulation*, 2021, 24:1388-401.
- [36] 闫思念, 吴毅. 非侵入性脑刺激技术对脑卒中导致的吞咽障碍康复治疗研究进展. *中国康复医学杂志*, 2019, 34:1374-7.
- [37] 陈柱, 陆瑶, 陈宜懿. 神经调控技术在吞咽障碍康复中的应用进展. *中国康复理论与实践*, 2020, 26:1287-91.
- [38] 王京利, 张志强, 张立新, et al. 重复经颅磁刺激治疗卒中后吞咽障碍的研究进展. *中国康复医学杂志*, 2019, 34:1493-6.
- [39] Szykiewicz SH, Nobriga CV, Cheung A, et al. Mental Practice Using Motor Imagery in Dysphagia Rehabilitation: A Survey of Practicing Speech-Language Pathologists. *Semin Speech Lang*, 2020, 41:349-64.
- [40] Szykiewicz SH, Kamarunas E, Drulia T, et al. A Randomized Controlled Trial Comparing Physical and Mental Lingual Exercise for Healthy Older Adults. *Dysphagia*, 2021, 36:474-82.
- [41] Szykiewicz SH, Nobriga CV, O'Donoghue CR, et al. Motor Imagery Practice and Increased Tongue Strength: A Case Series Feasibility Report. *J Speech Lang Hear Res*, 2019, 62:1676-84.
- [42] Tran EK, Juarez KO, Long JL. Stem cell treatments for oropharyngeal dysphagia: Rationale, benefits, and challenges. *World J Stem Cells*, 2020, 12:1001-12.

## 经颅直流电刺激在脑卒中临床应用的研究进展

张志强

中国医科大学附属盛京医院

经颅直流电刺激(transcranial Direct Current Stimulation, tDCS)是一种通过在头皮上施加微弱电流来改变大脑功能的神经调节方法。随着社会老龄化和神经系统疾病发病率的日益增长,由于其无创、安全、操作便捷等优点,近年来逐渐受到重视。tDCS 能有效改善脑卒中后的运动、语言、吞咽、认知功能等。与其他电刺激相比,tDCS 更安全、高效,在神经康复领域内有广阔的应用前景。

### 一、基础研究进展

#### 1. 对局部皮质和脑网络的调节

脑卒中后,健侧半球皮质活动过于活跃,而患侧半球皮质兴奋性减弱,阳极 tDCS 可以调节神经元活动,增强半球间的一致性从而改善运动功能[1-3]。

#### 2. 对神经功能的保护作用

tDCS 降低脑缺血早期的脑损伤面积,脑水肿程度,改善脑缺血损伤区脑组织的形态结构,抑制缺血损伤诱导的细胞凋亡及胶质细胞过度激活,降低缺血损伤区炎性因子含量[4]。tDCS 可以抑制缺血再灌注损伤后缺血神经元中 OTUD7B 基因的上调,促进沉默调节蛋白表达的增加,保护神经元[5]。tDCS 也可以改善胶原酶诱导的脑出血大鼠模型的运动功能和纹状体组织损伤[6]。

#### 3. 对脑血流的改变

tDCS 可增加运动皮质相应区域的脑血流灌注[7]。tDCS 可降低大鼠蛛网膜下腔出血后新发血管痉挛的发生率[8]。tDCS 可调节局部脑血流量(Regional Cerebral Blood Flow, rCBF)[9],阳极 tDCS 能够引起大脑皮质及皮质下区域 rCBF 广泛增加,而阴极 tDCS 则引起 rCBF 广泛减少[10, 11]。

#### 4. 对突触功能的调节

tDCS 有效抑制脑星形细胞增多，增强缺血性卒中后神经元存活和突触功能[12]。突触可塑性的变化与 tDCS 诱导突触活动的长时程增强(Long-Term Potentiation, LTP)有关[13]。研究证明 tDCS 诱导的 LTP 具有极性特异性、N-甲基-天门冬氨酸受体依赖性[14]。

#### 5. 对脑损伤后的修复作用

tDCS 不仅促进 MACO 缺血性脑损伤早期脑室下区的神经干细胞增殖，还促进神经干细胞向缺血损伤区迁移并向神经元和少突胶质细胞分化[15]。

## 二、临床研究进展

### 1. 运动功能

大量研究[16-24]认为，tDCS 可有效改善脑卒中患者上肢运动功能，对轻症或亚急性期、恢复期患者效果尤为明显，治疗效果可持续 3 个月至 1 年。Raylene[25]发现 5 次 tDCS 治疗即可影响恢复期脑卒中患者功能恢复的程度。而 Bolognini 等的研究[26]认为功能改善只能维持在半年以内，FREGNI 等[27]则否认了 tDCS 的治疗效果。Crujisen[28]通过对受试者头部进行建模再施加 tDCS 发现，针对患者的解剖学和运动功能进行 tDCS 会比将电极片放置在 M1 区更有效。还有研究[29]发现，tDCS 强化了患者的触觉与协调能力，同时削弱了深感觉。

tDCS 改善下肢运动功能的研究存在差异[30-33]，Patricia[34]的研究认为只使用低强度的 tDCS 刺激无法有效刺激下肢的皮层表现区，因此 tDCS 对脑卒中患者步行功能的影响尚缺乏支持性证据。

有学者[35]认为未受损半球(同侧半球)在脑卒中后的交叉皮质脊髓通路中发挥补偿作用，因而在同侧半球施以阳极 tDCS 能够强化患侧运动能力。

### 2. 语言功能

Biou[36]认为 tDCS 治疗语言功能障碍时，双侧调节并不优于单侧调控。Julius[37]发现使用 tDCS 治疗卒中后语言功能障碍是可行的，近期多项研究[38, 39]也赞同此观点。但 Spielmann[40]纳入病程小于 3 个月患者的研究则不认可 tDCS 治疗脑卒中后失语的疗效，可能是由于纳入标准不一致所致。

### 3. 吞咽功能

多项研究[41, 42]认可 tDCS 对卒中后吞咽障碍的治疗效果，一项 Meta 分析发现[43]，干预部位并不影响吞咽功能的改善程度；急性期患者的治疗效果优于非急性期；脑干损伤组的治疗效果优于大脑半球损伤组；脑梗死比脑出血吞咽功能更容易恢复。而 Pingue[44]发现在康复早期使用双侧 tDCS 治疗吞咽障碍并无显著疗效。此外 Marchina[45]认为 tDCS 的疗效并不随治疗剂量的增加而提高。临床常以阳极刺激患侧或健侧口咽部皮层感觉区域，阴极置于对侧肩部或对侧眼眶上方，电流强度设置为 1-2mA[46]。

#### 4. 认知功能

多项研究[47, 48]认为 tDCS 可以改善脑卒中患者认知功能，且 tDCS 对病程较短和缺血性脑卒中的患者更有效。

对病程处于恢复期的患者而言，tDCS 的疗效仍有争议。一项 tDCS 辅以认知治疗的研究[49]发现治疗组与假刺激组认知功能均有提升，但无显著性差异。Myoung-Hwan[50]的研究则认为 tDCS 对恢复期患者有效。这可能是由于两项研究使用的治疗剂量或评估指标不同。

#### 5. 抑郁

tDCS 治疗脑卒中后抑郁(Post Stroke Depression, PSD)的研究大多是非药物研究[51]。Hongyu[52]等认为 tDCS 可能通过增强前额叶皮质中的有氧代谢，提高 PSD 患者对负性情绪的处理能力，从而改善抑郁症状。

#### 6. 儿童治疗

Mirkowski[53]发现，tDCS 并没有改善儿童脑卒中后上肢偏瘫。但 tDCS 治疗与加拿大作业表现测量表(Canadian Occupational Performance Measure, COPM)的改善有关，说明 tDCS 可以改善患儿的日常生活活动能力。一项针对儿童非侵入性脑刺激安全性的研究[54]认为在儿童治疗中使用 tDCS 是有足够的安全性和耐受性。

### 三、小结与展望

#### (一)小结

目前 tDCS 相关的基础研究结果比较一致，但临床研究结果不一。因为动物试验的条件在临床上很难实现，例如动物试验用的电流强度难以在临床中应用。经粗略计算，目前临床应用的电流强度仅为动物试验的 1/10 或更低

。同时多数 临床试验，应用的直流电可能只在皮肤表面产生刺激，无法对脑组织产生实质刺激。

## (二)展望

未来的研究应针对脑卒中不同时期、不同严重程度，开展大样本多中心临床研究，重点阐释以下几方面：

1.探讨 tDCS 是对中枢神经刺激产生的直接调控作用，还是对周围神经刺激产生的调节作用。

2.研究 tDCS 对中枢神经调控产生作用时应达到的有效参数。

3.探索 tDCS 极刺激在中枢神经与周围神经的异同。

综上所述，对于 tDCS 的未来研究，应基于临床实践发现的科学问题，进一步阐释其作用机制机理。

## 参考文献

- [1] SCHJETNAN A G, GIDYK D C, METZ G A, et al. Anodal transcranial direct current stimulation with monopolar pulses improves limb use after stroke by enhancing inter-hemispheric coherence [J]. *Acta neurobiologiae experimentalis*, 2019, 79(3): 290-301.
- [2] BLANKEN T F, BATHELT J, DESERNO M K, et al. Connecting brain and behavior in clinical neuroscience: A network approach [J]. *Neuroscience and biobehavioral reviews*, 2021, 130: 81-90.
- [3] YANG K, XI X, WANG T, et al. Effects of transcranial direct current stimulation on brain network connectivity and complexity in motor imagery [J]. *Neuroscience letters*, 2021, 757: 135968.
- [4] ZHANG K Y, RUI G, ZHANG J P, et al. Cathodal tDCS exerts neuroprotective effect in rat brain after acute ischemic stroke [J]. *BMC neuroscience*, 2020, 21(1): 21.
- [5] CHENG J, FAN Y Q, JIANG H X, et al. Transcranial direct-current stimulation protects against cerebral ischemia-reperfusion injury through regulating Cezanne-dependent signaling [J]. *Experimental neurology*, 2021, 345: 113818.
- [6] HEIDARZADEGAN A R, ZARIFKAR A, SOTOUDEH N, et al. Different paradigms of transcranial electrical stimulation improve motor function impairment

and striatum tissue injuries in the collagenase-induced intracerebral hemorrhage rat model [J]. BMC neuroscience, 2022, 23(1): 6.

[7] HU S, ZHENG T, DONG Y, et al. Effect of Anodal Direct-Current Stimulation on Cortical Hemodynamic Responses With Laser-Speckle Contrast Imaging [J]. Frontiers in neuroscience, 2018, 12: 503.

[8] MALINOVA V, BLEUEL K, STADELMANN C, et al. The impact of transcranial direct current stimulation on cerebral vasospasm in a rat model of subarachnoid hemorrhage [J]. Journal of cerebral blood flow and metabolism : official journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism, 2021, 41(8): 2000-9.

[9] WORKMAN C D, FIETSAM A C, PONTO L L B, et al. Individual Cerebral Blood Flow Responses to Transcranial Direct Current Stimulation at Various Intensities [J]. Brain sciences, 2020, 10(11).

[10] SHINDE A B, LERUD K D, MUNSCH F, et al. Effects of tDCS dose and electrode montage on regional cerebral blood flow and motor behavior [J]. NeuroImage, 2021, 237: 118144.

[11] JAMIL A, BATSIKADZE G, KUO H I, et al. Current intensity- and polarity-specific online and aftereffects of transcranial direct current stimulation: An fMRI study [J]. Human brain mapping, 2020, 41(6): 1644-66.

[12] AHN S M, JUNG D H, LEE H J, et al. Contralesional Application of Transcranial Direct Current Stimulation on Functional Improvement in Ischemic Stroke Mice [J]. Stroke, 2020, 51(7): 2208- 18.

[13] NICOLL R A. A Brief History of Long-Term Potentiation [J]. Neuron, 2017, 93(2): 281-90.

[14] YU T H, WU Y J, CHIEN M E, et al. Transcranial direct current stimulation induces hippocampal metaplasticity mediated by brain-derived neurotrophic factor [J]. Neuropharmacology, 2019, 144: 358-67.

[15] ZHANG K, GUO L, ZHANG J, et al. tDCS Accelerates the Rehabilitation of MCAO-Induced Motor Function Deficits via Neurogenesis Modulated by the Notch1 Signaling Pathway [J]. Neurorehabilitation and neural repair, 2020, 34(7): 640-51.



- [16]COMINO-SUÁREZ N, MORENO J C, GÓMEZ-SORIANO J, et al. Transcranial direct current stimulation combined with robotic therapy for upper and lower limb function after stroke: a systematic review and meta-analysis of randomized control trials [J]. *Journal of neuroengineering and rehabilitation*, 2021, 18(1): 148.
- [17]SALAZAR A P, CIMOLIN V, SCHIFINO G P, et al. Bi-cephalic transcranial direct current stimulation combined with functional electrical stimulation for upper-limb stroke rehabilitation: A double-blind randomized controlled trial [J]. *Annals of physical and rehabilitation medicine*, 2020, 63(1): 4- 11.
- [18]NAVARRO-LÓPEZ V, DEL VALLE-GRATACÓS M, FERNÁNDEZ-MATÍAS R, et al. The Long-Term Maintenance of Upper Limb Motor Improvements Following Transcranial Direct Current Stimulation Combined with Rehabilitation in People with Stroke: A Systematic Review of Randomized Sham-Controlled Trials [J]. *Sensors (Basel, Switzerland)*, 2021, 21(15).
- [19]BORNHEIM S, CROISIER J L, MAQUET P, et al. Transcranial direct current stimulation associated with physical-therapy in acute stroke patients - A randomized, triple blind, sham-controlled study [J]. *Brain stimulation*, 2020, 13(2): 329-36.
- [20]Orrù, Graziella, Conversano, Ciro, Hitchcott, Paul Kenneth, Gemignani, Angelo, Motor stroke recovery after tDCS: a systematic review. *Rev eurosci*. 31 (2): 201-218. doi: 10.1515/revneuro-2019-0047.
- [21]Garrido M, M, Álvarez E, E, Acevedo P, F, et al. Early transcranial direct current stimulation with modified constraint-induced movement therapy for motor and functional upper limb recovery in hospitalized patients with stroke: A randomized, multicentre, double-blind, clinical trial. *BRAIN STIMUL*. 2022; 16 (1): 40-47. doi: 10.1016/j.brs.2022.12.008
- [22] Hsu, SP, Lu, CF, Lin, BF, et al. Effects of bihemispheric transcranial direct current stimulation on motor recovery in subacute stroke patients: a double-blind, randomized sham-controlled trial. *J Neuroeng Rehabil*. 2023; 20 (1): 27. doi: 10.1186/s12984-023-01153-4
- [23] Morone, G, Capone, F, Iosa, M, et al. May Dual Transcranial Direct Current Stimulation Enhance the Efficacy of Robot-Assisted Therapy for Promoting Upper Limb Recovery in Chronic Stroke?

NEUROREHAB NEURAL RE. 2022; 36 (12): 800-809. doi: 10. 1177/15459683221138743

[24] Kashoo, FZ, Al-Baradie, RS, Alzahrani, M, et al. Effect of Transcranial Direct Current Stimulation Augmented with Motor Imagery and Upper-Limb Functional Training for Upper-Limb Stroke Rehabilitation: A Prospective Randomized Controlled Trial. *Int J Environ Res Public Health*. 2022; 19 (22): doi: 10.3390/ijerph192215199

[25] Pires, R, Baltar, A, Sanchez, MP, et al. Do Higher Transcranial Direct Current Stimulation Doses Lead to Greater Gains in Upper Limb Motor Function in Post-Stroke Patients? *Int J Environ Res Public Health*. 2023; 20 (2): doi: 10.3390/ijerph20021279

[26] BOLOGNINI N, RUSSO C, SOUZA CARNEIRO M I, et al. Bi-hemispheric transcranial direct current stimulation for upper-limb hemiparesis in acute stroke: a randomized, double-blind, sham-controlled trial [J]. *European journal of neurology*, 2020, 27(12): 2473-82.

[27] FREGNI F, EL-HAGRASSY M M, PACHECO-BARRIOS K, et al. Evidence-Based Guidelines and Secondary Meta-Analysis for the Use of Transcranial Direct Current Stimulation in Neurological and Psychiatric Disorders [J]. *The international journal of neuropsychopharmacology*, 2021, 24(4): 256-313.

[28] Van der Crujisen, J, Dooren, RF, Schouten, AC, et al. Addressing the inconsistent electric fields of tDCS by using patient-tailored configurations in chronic stroke: Implications for treatment. *Neuroimage Clin*. 2022; 36 103178. doi: 10. 1016/j.nicl.2022. 103178

[29] Muffel, T, Shih, PC, Kalloch, B, et al. Differential effects of anodal and dual tDCS on sensorimotor functions in chronic hemiparetic stroke patients. *BRAIN STIMUL*. 2022; 15 (2): 509-522. doi: 10. 1016/j.brs.2022.02.013

[30] COPPENS M J M, STARING W H A, NONNEKES J, et al. Offline effects of transcranial direct current stimulation on reaction times of lower extremity movements in people after stroke: a pilot cross-over study [J]. *Journal of neuroengineering and rehabilitation*, 2019, 16(1): 136.

[31] GONG Y, LONG X M, XU Y, et al. Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation combined with transcranial direct current stimulation on motor function

and cortex excitability in subacute stroke patients: A randomized controlled trial [J]. *Clinical rehabilitation*, 2021, 35(5):718-27.

[32] Wong, PL, Yang, YR, Huang, SF, et al. Effects of Transcranial Direct Current Stimulation Followed by Treadmill Training on Dual-Task Walking and Cortical Activity in Chronic Stroke: A Double-Blinded Randomized Controlled Trial. *J REHABIL MED*. 2023; 55 jrm00379. doi: 10.2340/jrm.v55.5258

[33] Ehsani, F, Mortezaejad, M, Yosephi, MH, et al. The effects of concurrent M1 anodal tDCS and physical therapy interventions on function of ankle muscles in patients with stroke: a randomized, double-blinded sham-controlled trial study. *NEUROL SCI*. 2021; 43 (3): 1893- 1901. doi: 10. 1007/s10072-021-05503-9

[34]VAZ P G, SALAZAR A, STEIN C, et al. Noninvasive brain stimulation combined with other therapies improves gait speed after stroke: a systematic review and meta-analysis [J]. *Topics in stroke rehabilitation*, 2019, 26(3): 201- 13.

[35] Klomjai, W, Giron, A, Mounir El Mendili, M, et al. Anodal tDCS of contralesional hemisphere modulates ipsilateral control of spinal motor networks targeting the paretic arm post-stroke. *CLIN NEUROPHYSIOL*. 2022; 136 1- 12. doi: 10. 1016/j.clinph.2021. 12.016

[36]BIOU E, CASSOUDESALLE H, COGNAM, et al. Transcranial direct current stimulation in post-stroke aphasia rehabilitation: A systematic review [J]. *Annals of physical and rehabilitation medicine*, 2019, 62(2): 104-21.

[37]FRIDRIKSSON J, RORDEN C, ELM J, et al. Transcranial Direct Current Stimulation vs Sham Stimulation to Treat Aphasia After Stroke: A Randomized Clinical Trial [J]. *JAMA neurology*, 2018, 75(12): 1470-6.

[38]ELSNER B, KUGLER J, MEHRHOLZ J. Transcranial direct current stimulation (tDCS) for improving aphasia after stroke: a systematic review with network meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Journal of neuroengineering and rehabilitation*, 2020, 17(1): 88.

[39]WOODHEAD Z V J, KERRY S J, AGUILAR O M, et al. Randomized trial of iReadMore word reading training and brain stimulation in central alexia [J]. *Brain : a journal of neurology*, 2018, 141(7): 2127-41.

- [40]SPIELMANN K, VAN DE SANDT-KOENDERMAN W M E, HEIJENBROEK-KAL M H, et al. Transcranial Direct Current Stimulation Does Not Improve Language Outcome in Subacute Poststroke Aphasia [J]. *Stroke*, 2018, 49(4): 1018-20.
- [41]SUNTRUP-KRUEGER S, RINGMAIER C, MUHLE P, et al. Randomized trial of transcranial direct current stimulation for poststroke dysphagia [J]. *Annals of neurology*, 2018, 83(2): 328-40.
- [42]MAO H, LYU Y, LI Y, et al. Clinical study on swallowing function of brainstem stroke by tDCS [J]. *Neurological sciences : official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*, 2022, 43(1): 477-84.
- [43]WANG T, DONG L, CONG X, et al. Comparative efficacy of non-invasive neurostimulation therapies for poststroke dysphagia: A systematic review and meta-analysis [J]. *Neurophysiologie clinique = Clinical neurophysiology*, 2021, 51(6): 493-506.
- [44]PINGUE V, PRIORI A, MALOVINI A, et al. Dual Transcranial Direct Current Stimulation for Poststroke Dysphagia: A Randomized Controlled Trial [J]. *Neurorehabilitation and neural repair*, 2018, 32(6-7): 635-44.
- [45]MARCHINA S, PISEGNA J M, MASSARO J M, et al. Transcranial direct current stimulation for post-stroke dysphagia: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Journal of neurology*, 2021, 268(1): 293-304.
- [46] Kumar, S, Marchina, S, Langmore, S, et al. Fostering eating after stroke (FEASt) trial for improving post-stroke dysphagia with non-invasive brain stimulation. *Sci Rep*. 2022; 12 (1): 9607. doi: 10. 1038/s41598-022- 14390-9
- [47]YAN R B, ZHANG X L, LI Y H, et al. Effect of transcranial direct-current stimulation on cognitive function in stroke patients: A systematic review and meta-analysis [J]. *PloS one*, 2020, 15(6): e0233903.
- [48]VAN LIESHOUT E C C, VAN HOOIJDONK R F, DIJKHUIZEN R M, et al. The Effect of Noninvasive Brain Stimulation on Poststroke Cognitive Function: A Systematic Review [J]. *Neurorehabilitation and neural repair*, 2019, 33(5): 355-74.
- [49]KOLSKAR K K, RICHARD G, ALNAES D, et al. Reliability, sensitivity, and predictive value of fMRI during multiple object tracking as a marker of cognitive

- training gain in combination with tDCS in stroke survivors [J]. *Human brain mapping*, 2021, 42(4): 1167-81.
- [50] Ko, MH, Yoon, JY, Jo, YJ, et al. Home-Based Transcranial Direct Current Stimulation to Enhance Cognition in Stroke: Randomized Controlled Trial. *STROKE*. 2022; 53 (10): 2992-3001. doi: 10.1161/STROKEAHA.121.037629
- [51] BUCUR M, PAPAGNO C. A systematic review of noninvasive brain stimulation for post-stroke depression [J]. *Journal of affective disorders*, 2018, 238: 69-78.
- [52] LI H, ZHU N, KLOMPARENS E A, et al. Application of functional near-infrared spectroscopy to explore the neural mechanism of transcranial direct current stimulation for post-stroke depression [J]. *Neurological research*, 2019, 41(8): 714-21.
- [53] MIRKOWSKI M, MCINTYRE A, FALTYNEK P, et al. Nonpharmacological rehabilitation interventions for motor and cognitive outcomes following pediatric stroke: a systematic review [J]. *European journal of pediatrics*, 2019, 178(4): 433-54.
- [54] ZEWDIE E, CIECHANSKI P, KUO H C, et al. Safety and tolerability of transcranial magnetic and direct current stimulation in children: Prospective single center evidence from 3.5 million stimulations [J]. *Brain stimulation*, 2020, 13(3): 565-75.
- [55] Cobb WA, Guiloff RJ, Cast J. Breach rhythm: the EEG related to skull defects [J]. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 1979, 47(3): 251-271. DOI: 10.1016/0013-4694(79)90278-5.
- [56] Remond A. Origin and transformation of the electrical activities which result in the electroencephalogram. *Handbook of electroencephalography and clinical neurophysiology* [M/OL]. Amsterdam: Elsevier, 1977(2020-04-09).

## 脑机接口对脑卒中后运动、言语和认知康复的研究进展

孙琬玥 赵振彪 尹昱

河北省人民医院

[摘要] 脑机接口(brain computer interface, BCI) 作为一种中枢神经干预手段, 通过在人或动物大脑与外部设备之间建立直接连接, 实现脑与外部环境的信息交换, 为脑卒中患者提供了新的康复机会。文章分别探讨了BCI在上肢和下肢康复治疗中的应用效果。对于上肢康复, BCI在急性期、亚急性期、恢复期及后遗症期均显示出积极的治疗效果。对于下肢康复, BCI技术同样表现出对步态和相关运动功能的显著改善作用。此外, 本文还讨论了BCI技术与经颅直流电刺激等其他康复方法的结合使用, 以进一步提升康复效果。

[关键词] 脑机接口; 脑卒中; 运动; 语言; 认知

脑卒中是目前导致人类死亡的第二位原因, 也是成人首要的致残疾病, 可导致患者严重的运动、感觉、认知等障碍, 全球约 1/3 幸存者遗留有不同程度的残疾[1], 这直接影响了患者的功能和生活质量。目前的康复治疗方法主要包括物理治疗、作业治疗、强制诱导运动疗法[2]、药物、针灸、理疗等, 这些治疗在脑卒中后急性期对于部分患者回复效果较好, 但在治疗后期效果并不明显。且这些治疗大多作于外周, 忽略了对患侧大脑的直接干预。脑机接口(brain computer interface, BCI) 作为中枢神经干预技术可用于恢复、替代、增强、补充或改善中枢神经系统的自然输出[3], 为脑卒中后遗症患者提供康复的机会。

### 一、基础研究进展

BCI 是指在人或动物大脑与外部环境之间创建的直接连接, 实现脑与外部环境的信息交换。BCI主要由信号采集装置, 计算机及输出设备这三部分组成。

根据BCI信号采集位置和方式不同, 可分为侵入式脑机接口(invasive brain - computer interface, IBCI) 和非侵入式脑机接口(noninvasive brain-computer

interface, NBCI) 2 类。IBCI 需要过外科手术将电极或电极网格植入大脑, 植入设备直接对编码行为相关信息的神经元进行信号采集, 主要测量局部场电位(local field potentials, LFPs)、单位活动(single-unit activity, SUA)、多单位活动(multi-unit activity, MUA)、皮质表面电极记录的皮电振荡 (electrocorticographic oscillations recorded from electrodes on the cortical surface, ECoG)和钙通道渗透率(calcium channel permeability)五种类型的脑电活动[4-7]。IBCI 避免了经皮肤和颅骨的传导后产生衰减, 记录信号质量高[8], 但此类设备长期应用会面临手术创伤大、生物相容性、感染风险电极位置维护、大脑与电极之间的电特性的保存等挑战。NBCI 从头皮表面记录大脑信号, 根据信号采集形式的不同主要分为脑电图 (electroencephalogram, EEG)、脑磁图(magnetoencephalogram, MEG)、近红外光谱(near infrared spectroscopy, NIRS)和功能性核磁共振成像(functional magnetic resonance imaging, fMRI)等[9]。

BCI 通过信号采集装置采集大脑中枢系统的活动信号, 并将信号传送给计算机, 计算机将大脑活动信号进行特征提取以去除混杂伪像, 特征信号可分为视觉诱发电位(visual evoked potentials, VEP)、慢皮质电位(slow cortical potentials, SCP)、P300 诱发电位(P300 evoked potentials, P300)或感觉运动节律( $\mu$ 和 $\beta$ 节律)。

经特征提取后的信号转换为命令输出并控制外部设备, 使得瘫痪肢体在外部设备辅助下发生运动。在此过程中, 中枢神经系统与外周神经系统形成新的闭合环路, 促进受损的神经通路恢复或诱导皮质可塑性, 从而替代或恢复丧失的神经功能[10]。为了改善中风患者的生活质量, 主要研究了康复性和辅助性这 2 种类型的 BCI。康复性 BCI 旨在通过刺激大脑中受损神经元电路的恢复来恢复中风导致的功能丧失; 辅助性 BCI 旨在通过使用 BCI 作为一种替代的通信和控制手段来完全绕过受损的通路[11-13]。

## 二、临床研究进展

### 1. BCI 对上肢康复治疗

#### 1.1 BCI 对急性期、亚急性期上肢的康复治疗

为了最大限度地降低脑卒中致残率, 提高患者生存质量, 应在积极抢救治疗的同时, 积极开展早期康复治疗。有研究表明, 在早期康复训练中神经恢复是关

键，且效果会随着时间的推移而减弱[14]。Hashimoto[15]对受试者采用BCI-FES进行2~4天的手腕伸展训练，训练结束后，患者上肢远端功能恢复、异常肌肉协同作用减少、患肘屈肌近端收缩也得到改善。吴琼[16]发现4周基于运动想象的BCI治疗使得患者运动功能明显改善；颞、额、枕、顶叶多个脑区间功能连接增强，其中左侧顶叶前梨状皮质区与右侧额叶下脚后区之间的连接、左侧中央前回背侧和右侧前颞横回之间的连接与上肢运动功能改善呈正相关。

## 1.2 BCI对恢复期上肢的康复治疗

该部分纳入了恢复中后期的患者，即脑卒中后1~6个月的患者。Pichiorri[17]研究显示基于运动想象(motor imagery, MI)的BCI治疗1个月结束后患者上肢运动功能较对照组明显改善。且患侧感觉运动节律的去同步化( $\alpha$ 和 $\beta$ 波段的去同步性更强)较治疗组更强。此外，运动功能的改善与相同波段内大脑半球内连接性的静息变化呈正相关。向宪文[18]将纳入恢复期患者随机分为2组。对照组采用常规康复训练治疗，实验组采用BCI+常规康复训练治疗；治疗后2组的上肢运动功能均优于治疗前，且BCI组均优于对照组。2组患者经颅多普勒检查显示治疗后的收缩期血流速度、舒张末期血流速度均较治疗前增高(说明脑部供血增加)，且治疗组均高于对照组。Chen[19]招募脑卒中和创伤性脑损伤患者，在同一患者不同时期随机进行左手或右手的基于运动尝试(motor attempt, MA)和MI任务的BCI训练。在结束后对MI和MA任务的BCI精确度、皮层激活模式进行评估，并对BCI精度与FMA评分、事件相关电位(event-related desynchronization, ERD)的关系进行分析。ERD是指从MI或IM产生脑波，是从EEG中提取的常见指标，ERD活动程度与运动任务中大脑皮层的激活程度呈正相关[20-22]。结果显示MA任务较MI可获得更好的BCI准确性。BCI准确率是BCI干预的重要参数，与偏瘫患者运动恢复[23]呈正相关。偏瘫患者由于脑损伤，他们的皮层激活模式发生了很大的变化[24]。通常表现出与健康人不同的皮层兴奋性[25]。

在MA任务中，CP1通道的ERD值与同侧大脑半球BCI的准确度呈负相关，而CP2通道的ERD值与双侧大脑半球BCI的准确度呈负相关；在MI任务中，C4通道的ERD值与双侧半球、对侧半球BCI准确度呈负相关。且在MA任务中，8~13 Hz频段内BCI准确度与手部的FMA评分呈显著正相关；



在 MI 任务中，13~30 Hz 频段内 BCI 准确度与手部的 FMA 评分呈显著正相关。

### 1.3 BCI 对后遗症期上肢的康复治疗

脑卒中后遗症期是指脑损伤导致的功能障碍经过各种治疗，受损的功能在相当长的时间内不会有明显改善时期，约有 50% 患者在此阶段存在持续性运动障碍。Khan[26]对纳入的脑卒中发病6 个月以上患者进行 20 次 BCI 控制的机械手治疗后患侧半球活跃度增加，健侧减少，双侧不对称性减少，主要表现在顶叶、中央区，与此同时双侧大脑半球间中央区连通性增加，且两者变化呈正相关。患者的上肢功能较治疗前明显改善，且运动功能的改善与双侧大脑半球间非对称性改变和连通性改变呈正相关。Cathy[27]对脑卒发病6 个月以上的患者进行了 20 次 BCI 引导的机械手训练，上肢运动功能在治疗后即刻以及治疗后 6 个月与治疗前相比均有显著提高。双侧大脑感觉运动区之间的功能性连接显著增加，且在中央、额叶和顶叶区域，局部神经元活动显著增加，产生影响在 6 个月后仍然持续。Sinha[28]对后遗症期患者进行了 BCI-FES 干预，干预后上肢行为结果测试均有显著改善。平均网络连通性、大脑半球内连通性和大脑半球间连通性均增加，特别是患侧和健侧辅助运动区和初级运动皮质大脑半球内连通性显著增加。功能连通性改变与行为结果测量之间呈正相关。干预后 1 个月：上肢行为结果有显著改善。平均网络连通性强度显著增加，但大脑半球内连通性、大脑半球间连通性没有明显增加。且手臂动作与大脑半球间的连通性变化呈负相关，这可能表明在停止 BCI 干预后，皮层重组再次发生。Chew[29]将招募的 42 名脑卒中后遗症期偏瘫患者随机分成 2 组，实验组在 MI-BCI 前接受 10 次 20min 的双侧经颅直流电刺激(transcranial direct current stimulation, tDCS) 刺激，对照组在 MI-BCI 前进行相同时长的双侧假刺激。治疗结束后两组的运动功能均有明显改善。与对照组相比，实验组患者在 tDCS+BCI 干预后患侧初级运动皮质(M1)的静息运动阈值明显降低。而对照组在假刺激干预后，健侧 M1 区的短时皮质内抑制显著降低。Xin Hu[30]将纳入的 19 名脑卒中后遗症期上肢功能重度损伤的患者随机分成 2 组，2 组患者都接受了为期 2 周的 10 次 40 分钟的 MI-BCI 训练，实验组每次训练前进行 20 分钟的双侧 tDCS 刺激，对照组每次训练前给予 20 分钟的双侧假刺激，治疗结束后两组患者在运动功

能均有改善，但实验组患者健侧大脑半球躯体运动网络( somatomotor network, SMN)间功能连接性(functional connectivity, FC) 改变与运动功能改变呈负相关。可能归因于MI-BCI 和 tDCS 在调节脑功能活动方面途径机制相反，导致结果与运动功能改善存在矛盾的相关性。

## 2. BCI 对下肢的治疗

Chung[31]对纳入的后遗症期偏瘫患者进行 BCI-FES 治疗，治疗后患者的步态速度、步频、步长均较有明显改善。Taylor[32]对纳入的健康人和脑卒中患者进行 BCI 干预，并通过 EEG 记录这些受试者在 MI 和踝关节背屈时的运动相关皮层电位，结果显示 BCI 可以影响健康人和脑卒中患者下肢的运动皮质兴奋性。方文垚[33]将 40 例脑卒中患者,随机分为实验组和对照组，每组各 20 例,两组均接受常规康复训练,其中实验组在常规康复训练基础上行 BCI 康复治疗。治疗后实验组患者下肢运动功能及日常生活活动能力较对照组提高更明显。Yu[34]等对纳入的 8 名健康受试者进行 MI 和 P300 相结合的混合式 BCI 控制的轮椅训练，训练结束后受试者通过交替执行 MI 任务或注意 P300 闪光实现对轮椅进行向前、向后移动，向左、向右移动，加速、减速，向左移动 45°、向右移动 45°，向左、向右转动并停止等 11 种操作。

## 3. BCI 对脑卒中后失语和认知障碍的应用

失语和认知障碍是卒中后第二常见的损害。失语症和认知障碍具有显著的双向交互作用[11]。传统的言语治疗和认知功能改善方法取得的成功有限，因此有必要探索新的和更有效的康复战略[35]。目前有关 BCI 用于卒中后言语和认知康复的研究只使用 BCI 的神经反馈范式来实现认知和言语的改善。在言语康复领域，Mroczkowska 等人报告，在进行了 10 次神经反馈训练后，患者的表达能力有所改善。C3 脑电电极的 $\beta/\theta$ 频段功率比提高[36]。在另一项研究中，增加大脑枕区相对阿尔法能力的神经反馈训练使得患者在命名、图像和颜色识别、句子完成和语言流利性方面略有改善[37]。这些研究中提出的初步结果需要在随机对照研究中进一步验证。

在认知康复领域，大多数针对额顶区或运动和感觉运动区的脑电信号的功率谱密度的调制的研究显示，神经反馈训练使得认知有整体改善。Mroczkowska 等案例研究显示，神经反馈训练后，患者的注意力、视觉知觉、

情感调节都有所改善[35]。此外，另一研究报道，在 $\alpha$ 波段上调神经反馈后，脑卒中患者运动和认知领域出现跨域改善，抑郁和焦虑也有所减少[37]。Hofer 等人观察到，基于感觉运动节律(sensorimotorrhythm, SMR)的神经反馈训练导致陈述性记忆的改善，而基于 $\theta/\beta$ 功率的神经反馈导致抑制和认知灵活性的改善。同样，Kober 等人观察到，基于 SMR 的神经反馈与视觉空间短期记忆表现的改善有关，而 $\alpha$ 波段上调与工作记忆表现的改善有关[38]。这些研究表明，需要对这些频段的具体作用及其在认知康复领域的益处进行更多的研究。

### 三、小结与展望

目前 BCI 技术应用于运动、言语、认知障碍等康复的研究还有许多难题需要考虑解决，在 BCI 技术本身问题上：脑电信号采集的稳定性差、准确性低、干扰因素较多；大脑生物信号特征的提取、解码和分类目前无统一标；BCI 传输效率低；BCI 及外设设备便携性差使用操作繁琐等问题限制其广泛应用。在 BCI 临床应用中，BCI 作为主动式康复治疗对患者注意力的需求有较高要求[39]。但过度注意力集中、过长训练时间，以及视觉刺激等因素导致患者在 BCI 使用过程中易于疲劳，进而影响治疗效果[40]。此外因为个体想象能力具有较大差异，大约有10%~30%患者从未实现对 BCI 的控制。现有 BCI 治疗脑卒中后运动障碍及神经重塑的研究多集中在慢性脑卒中患者，对急性期或亚急性期的脑卒中患者治疗效果的研究较少。缺乏对不同病程的脑卒中患者运动功能及脑功能治疗效果的直接性比较试验，且各康复时期结束后的远期效果尚不统一。针对 BCI 治疗的具体时长、治疗强度、何种信号采集方式的 BCI 准确性更高、何种反馈类型的 BCI 治疗效果最优等各项参数问题还有待研究，且大部分试验研究样本缺乏标准化，样本量较少，缺乏对照组，导致无法明确 BCI 的临床应用价值。这需要今后的研究中从纳入标准开始就考虑几个方面的问题，例如发病时间、病变位置、年龄分层、患者的特征、是否可以通过培训最大可能达到足够的准确性等都需要给予注意。

### 参考文献

- [1] Kruse A, Suica Z, Taeymans J, et al. Effect of brain-computer interface training based on non-invasive electroencephalography using motor imagery on functional

- recovery after stroke - a systematic review and meta-analysis[J]. *BMC Neurology*, 2020,20(1). DOI: 10.1186/s12883-020-01960-5.
- [2] Biasiucci A, Leeb R, Iturrate I, et al. Brain-actuated functional electrical stimulation elicits lasting arm motor recovery after stroke[J]. *Nat Commun*,2018,9(1):2421. DOI: 10.1038/s41467-018-04673-z.
- [3] Simon C, Bolton D A E, Kennedy N C, et al. Challenges and Opportunities for the Future of Brain-Computer Interface in Neurorehabilitation[J]. *Frontiers in Neuroscience*, 2021,15. DOI: 10.3389/fnins.2021.699428.
- [4] Mehring C, Nawrot M P, de Oliveira S C, et al. Comparing information about arm movement direction in single channels of local and epicortical field potentials from monkey and human motor cortex[J]. *Journal of Physiology-Paris*, 2004,98(4-6):498-506. DOI: 10.1016/j.jphysparis.2005.09.016.
- [5] Leuthardt E C, Schalk G, Wolpaw J R, et al. A brain –computer interface using electrocorticographic signals in humans[J]. *Journal of neural engineering*, 2004,1(2):63-71. DOI: 10.1088/1741-2560/1/2/001.
- [6] Clancy K B, Koralek A C, Costa R M, et al. Volitional modulation of optically recorded calcium signals during neuroprosthetic learning[J]. *Nature Neuroscience*, 2014,17(6):807-809. DOI: 10.1038/nn.3712.
- [7] Bansal A K, Truccolo W, Vargas-Irwin C E, et al. Decoding 3D reach and grasp from hybrid signals in motor and premotor cortices: spikes, multiunit activity, and local field potentials[J]. *J Neurophysiol*, 2012,107(5):1337-1355. DOI: 10.1152/jn.00781.2011.
- [8] Bolle L J, de Jong C A, Bierman S M, et al. Common sole larvae survive high levels of pile-driving sound in controlled exposure experiments[J]. *PLoS One*, 2012,7(3):e33052. DOI: 10.1371/journal.pone.0033052.
- [9] Chaudhary U, Birbaumer N, Ramos-Murguialday A. Brain-computer interfaces for communication and rehabilitation[J]. *Nat Rev Neurol*, 2016,12(9):513-525. DOI: 10.1038/nrneurol.2016.113.
- [10] Chung E, Kim J H, Park D S, et al. Effects of brain-computer interface-based functional electrical stimulation on brain activation in stroke patients: a pilot randomized controlled trial[J]. *J Phys Ther Sci*, 2015,27(3):559-562. DOI: 10.1589/jpts.27.559.

- [11] Mane R, Chouhan T, Guan C. BCI for stroke rehabilitation: motor and beyond[J]. *J Neural Eng*, 2020,17(4):41001. DOI: 10.1088/1741-2552/aba162.
- [12] Chaudhary U, Birbaumer N, Ramos-Murguialday A. Brain-computer interfaces for communication and rehabilitation[J]. *Nat Rev Neurol*, 2016,12(9):513-525. DOI: 10.1038/nrneurol.2016.113.
- [13] Cervera M A, Soekadar S R, Ushiba J, et al. Brain-computer interfaces for post-stroke motor rehabilitation: a meta-analysis[J]. *Ann Clin Transl Neurol*,2018,5(5):651-663. DOI: 10.1002/acn3.544.
- [14] Horn S D, DeJong G, Smout R J, et al. Stroke rehabilitation patients,practice, and outcomes: is earlier and more aggressive therapy better?[J]. *Arch Phys Med Rehabil*, 2005,86(12 Suppl 2):S101-S114. DOI: 10.1016/j.apmr.2005.09.016.
- [15] Hashimoto Y, Kakui T, Ushiba J, et al. Portable rehabilitation system with brain-computer interface for inpatients with acute and subacute stroke: A feasibility study[J]. *Assist Technol*, 2021:1-9. DOI:10.1080/10400435.2020.1836067.
- [16] 吴琼, 任诗媛, 乐赞, 等. 脑机接口综合康复训练对亚急性期脑卒中疗效的静息态功能磁共振研究[J]. *中国康复理论与实践*, 2020,26(01):77-84.
- [17] Pichiorri F, Morone G, Petti M, et al. Brain-computer interface boosts motor imagery practice during stroke recovery[J]. *Annals of Neurology*, 2015,77(5):851-865.DOI: 10.1002/ana.24390.
- [18] 向宪文, 朱家莹, 孙远标, 等. 脑机接口康复训练系统治疗缺血性脑卒中恢复期上肢功能障碍的临床研究[J]. *中国医学创新*, 2020,17(20):154-158.
- [19] Chen S, Shu X, Wang H, et al. The Differences Between Motor Attempt and Motor Imagery in Brain-Computer Interface Accuracy and Event-Related Desynchronization of Patients With Hemiplegia[J]. *Frontiers in Neurorobotics*, 2021,15. DOI:10.3389/fnbot.2021.706630.
- [20] Pfurtscheller G, Lopes D S F. Event-related EEG/MEG synchronization and desynchronization: basic principles[J]. *Clin Neurophysiol*, 1999,110(11):1842-1857. DOI: 10.1016/s1388-2457(99)00141-8.
- [21] Takemi M, Masakado Y, Liu M, et al. Event-related desynchronization reflects downregulation of intracortical inhibition in human primary motor cortex[J]. *J Neurophysiol*, 2013,110(5):1158-1166. DOI: 10.1152/jn.01092.2012.

- [22] Kaiser V, Bauernfeind G, Kreilinger A, et al. Cortical effects of user training in a motor imagery based brain-computer interface measured by fNIRS and EEG[J]. *Neuroimage*, 2014,85 Pt 1:432-444. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2013.04.097.
- [23] Biasucci A, Leeb R, Iturrate I, et al. Brain-actuated functional electrical stimulation elicits lasting arm motor recovery after stroke[J]. *Nature Communications*, 2018,9(1). DOI: 10.1038/s41467-018-04673-z.
- [24] Shu X, Chen S, Meng J, et al. Tactile Stimulation Improves Sensorimotor Rhythm-Based BCI Performance in Stroke Patients[J]. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 2019,66(7):1987-1995. DOI: 10.1109/TBME.2018.2882075.
- [25] Li W, Li C, Xiang Y, et al. Study of the activation in sensorimotor cortex and topological properties of functional brain network following focal vibration on healthy subjects and subacute stroke patients: An EEG study[J]. *Brain Res*, 2019,1722:146338. DOI: 10.1016/j.brainres.2019.146338.
- [26] Khan A, Chen C, Yuan K, et al. Changes in electroencephalography complexity and functional magnetic resonance imaging connectivity following robotic hand training in chronic stroke[J]. *Top Stroke Rehabil*, 2021,28(4):276-288. DOI: 10.1080/10749357.2020.1803584.
- [27] Lau C C Y, Yuan K, Wong P C M, et al. Modulation of Functional Connectivity and Low-Frequency Fluctuations After Brain-Computer Interface-Guided Robot Hand Training in Chronic Stroke: A 6-Month Follow-Up Study[J]. *Frontiers in Human Neuroscience*, 2021,14. DOI: 10.3389/fnhum.2020.611064.
- [28] Sinha A M, Nair V A, Prabhakaran V. Brain-Computer Interface Training With Functional Electrical Stimulation: Facilitating Changes in Interhemispheric Functional Connectivity and Motor Outcomes Post-stroke[J]. *Frontiers in Neuroscience*, 2021,15. DOI: 10.3389/fnins.2021.670953.
- [29] Chew E, Teo W, Tang N, et al. Using Transcranial Direct Current Stimulation to Augment the Effect of Motor Imagery-Assisted Brain-Computer Interface Training in Chronic Stroke Patients—Cortical Reorganization Considerations[J]. *Frontiers in Neurology*, 2020,11. DOI: 10.3389/fneur.2020.00948.
- [30] Hu M, Cheng H J, Ji F, et al. Brain Functional Changes in Stroke Following Rehabilitation Using Brain-Computer Interface-Assisted Motor Imagery With and

Without tDCS: A Pilot Study[J]. *Front Hum Neurosci*, 2021,15:692304. DOI:10.3389/fnhum.2021.692304.

[31] Chung E, Lee B, Hwang S. Therapeutic effects of brain-computer interface-controlled functional electrical stimulation training on balance and gait performance for stroke[J]. *Medicine*, 2020,99(51):e22612. DOI:10.1097/MD.00000000000022612.

[32] Taylor D, Niazi I K, Signal N, et al. A brain computer interface (BCI) intervention to increase corticomotor excitability in the lower limb in people with stroke[J]. *Physiotherapy*, 2015. DOI: 10.1016/j.physio.2015.03.1473.

[33] 方文垚, 刘昊, 杨柳, 等. 脑机接口技术在脑卒中偏瘫患者下肢运动功能康复治疗中的应用[J]. *山东医药*, 2018,58(10):66-68.

[34] Yu Y, Zhou Z, Liu Y, et al. Self-Paced Operation of a Wheelchair Based on a Hybrid Brain-Computer Interface Combining Motor Imagery and P300 Potential[J]. *IEEE Transactions on Neural Systems and Rehabilitation Engineering*, 2017,25(12):2516-2526. DOI: 10.1109/TNSRE.2017.2766365.

[35] Nie P, Liu F, Lin S, et al. The effects of computer-assisted cognitive rehabilitation on cognitive impairment after stroke: A systematic review and meta-analysis[J]. *J Clin Nurs*, 2022,31(9-10):1136-1148. DOI: 10.1111/jocn.16030.

[36] Mroczkowska D, Białkowska J, Rakowska A. Neurofeedback as supportive therapy after stroke. Case report[J]. *Postępy Psychiatrii i Neurologii*, 2014,23(4):190-201. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pin.2014.09.002>.

[37] Nan W, Dias A, Rosa A C. Neurofeedback Training for Cognitive and Motor Function Rehabilitation in Chronic Stroke: Two Case Reports[J]. *Front Neurol*, 2019,10:800. DOI: 10.3389/fneur.2019.00800.

[38] Kober S E, Schweiger D, Witte M, et al. Specific effects of EEG based neurofeedback training on memory functions in post-stroke victims[J]. *J Neuroeng Rehabil*, 2015,12:107. DOI: 10.1186/s12984-015-0105-6.

[39] Mak J N, Wolpaw J R. Clinical Applications of Brain-Computer Interfaces: Current State and Future Prospects[J]. *IEEE Reviews in Biomedical Engineering*, 2009,2:187-199. DOI: 10.1109/RBME.2009.2035356.

[40] Foong R, Tang N, Chew E, et al. Assessment of the Efficacy of EEG-Based MI-BCI With Visual Feedback and EEG Correlates of Mental Fatigue for Upper-Limb

Stroke Rehabilitation[J]. IEEE transactions on biomedical engineering, 2020,67(3):786-795.DOI: 10.1109/TBME.2019.2921198.



## 脊髓损伤后神经源性膀胱的诊治进展

李涛 周谋望

北京大学第三医院康复医学科

近年来，脊髓损伤(Spinal cord injury, SCI)在全球范围内仍呈现上升趋势，最近的研究统计结果显示[1]，2016年美国SCI年龄标准化发生率较1990年上升了3.7%，而我国同期的发病率上升了9.3%，虽然该研究显示当前美国SCI的发病率仍高于我国，但增速已明显减缓；由此导致的结果是我国SCI的患病率明显升高，从1990年到2016年升高了30.6%，而同期美国却下降了7.3%。致病原因创伤性因素呈上升趋势，而且随着人口老龄化的发展，我国SCI患者的发病年龄在逐渐增高，2016年一项针对我国30个省市自治区SCI住院患者的横断面调查发现中老年患者占比接近一半，而且SCI患者的生存寿命也在逐渐延长，这将是我们将面临的新的局面和挑战。[2-4]

大部分SCI患者存在下尿路(Lower urinary tract, LUT)功能障碍，也即我们熟知的神经源性膀胱。有研究显示，膀胱管理是SCI患者最为关注的问题之一，其受关注的优先级不低于疼痛、行走功能、手功能和性功能。[5, 6]数十年以前，肾功能衰竭是导致SCI患者死亡的首要原因。[7]随着治疗水平的不断提高，这种状况在逐渐改善，但是LUT问题的风险仍然较高，而且并发症频发，是导致再入院和增加经济负担的主要原因。因此，如何更好地管理SCI患者的膀胱功能显得非常重要。SCI患者的诊疗需要多学科协作，单一专业介入已经难以满足SCI患者管理的需求，这也包括神经源性膀胱的管理。[8]

当前医学界对神经源性膀胱的管理存在以下共识[9, 10]：膀胱功能是保护肾脏的关键；维持储尿和排尿期的低压环境对保护上尿路至关重要；SCI发生之日起就应该对泌尿系统进行精细管理；避免膀胱过度充盈和降低残余尿量同等重要。

### 脊髓损伤后神经源性膀胱的类型

众所周知，上运动神经元损伤时神经源性膀胱的典型表现是神经源性逼尿肌

过度活动(Neurogenic detrusor overactivity, NDO)以及逼尿肌和括约肌的协同失调(Detrusor sphincter dyssynergia, DSD)。而下运动神经元损伤常会导致逼尿肌无反射,由此引发的尿潴留会造成充盈性尿失禁。

但是临床上患者的表现并非这么典型与简单,我们可以见到许多不同的逼尿肌和括约肌功能障碍表现,而且其膀胱功能变化在不同的阶段或者病程中缺乏规律。最常见的是NDO伴DSD、NDO伴括约肌松弛、迟缓性膀胱伴括约肌痉挛,以及膀胱和括约肌同时迟缓。因此,需要强调的是SCI后LUT功能障碍是具有特异性和个体化的,所以LUT功能障碍的评定、准确诊断及针对性地制定个性化的治疗方案极为重要。[11]

#### 神经源性膀胱的评定与诊断

国内外指南均指出,SCI患者神经源性膀胱的评定与诊断涉及病史、体格检查、实验室检查(如尿液检查:常规和培养;血液检查:评估全身情况、肾功能和炎症;等)、影像学检查(泌尿系超声、KUB平片、尿路造影等)以及专业的泌尿学检查(如膀胱镜等)等,其中最为重要的是尿动力学检查,许多指南将其作为A级推荐。[9, 10]

尿动力学检查(Urodynamic study, UDS)不一定需要非常精细的设备,即便是一个单通道的便宜的检查方法也能提供一些有价值的信息,只要检查者经过良好的培训即可。测压管(垂直放置的空管与旁边带有刻度的标尺固定在一起即可)通过一个三通阀门与膀胱内导管和灌注管相连接,就可以得到非常有意义的基础信息,包括膀胱内容量变化时引起的压力变化等情况。[12]

目前最推荐的还是标准的尿动力学检查设备,它可以同时测定多个参数:包括,尿流情况、膀胱和直肠压力,间接测得逼尿肌压力,还可以借助表面肌电观察尿道括约肌的活动情况。我国的尿动力学检查普及率仍然较低,导致神经源性膀胱的诊出率依然低下。[4]当然,影像尿动力学检查(Video-UDS)通常被认为是诊断LUT功能的金标准,但是对于多数SCI神经源性膀胱患者,无影像的标准尿动力学检查检查已包含与神经控制相关的主要参数,除非怀疑患者存在膀胱-输尿管返流的情况需要影像尿动力学检查。配备影像尿动力学检查设备需要X线设备或者超声仪器,对环境及空间要求较高,这是

Video-UDS配备的局限性。[13] 所以在康复医学科配备无影像的尿动力学检查设备即可。

应该注意的是SCI患者的膀胱功能不是一成不变的，因此神经泌尿学评估也是随访的内容，如果患者与膀胱功能相关的症状持续存在、有所恢复或出现其他变化时都应该进行尿动力学检查复查。

### 神经源性膀胱的管理

国际脊髓学会(ISCoS) 建议，在SCI后的急性期，多尿状态趋于稳定且达到心血管功能稳定之前，泌尿系统的管理通常使用尿管进行持续地导尿，即留置导尿。在此期间对于尿管的护理非常重要，以避免感染和其它并发症。在接下来的康复早期阶段，应该将LUT的功能恢复作为主要的康复目标，因为LUT并发症不仅会降低患者的生活质量还会影响患者的生存预期。因此，在SCI后的早期康复阶段应该对患者进行系统的神经源性膀胱评定与的诊断，开展针对性的治疗，ISCoS 推荐进行尿动力学检查以明确LUT功能。依据此项检查的结果，制定针对性的膀胱管理策略。当然，膀胱管理策略的制定不仅依赖LUT功能，还要考虑患者的临床和认知状态、手功能情况及其偏好。[11]

膀胱功能的保守治疗包括行为培训和盆底训练。损伤程度较重的SCI患者，  
，  
如AIS A级或B级的患者，尚无证据显示盆底康复是有用的，因为他们丧失了控制LUT的功能。在损伤程度较轻的患者，盆底康复可用于改善排尿和节制。  
另外，  
培养科学合理的饮水习惯、按时及规律的排尿习惯是有益的。

需要强调的是，耻骨上叩击诱发膀胱收缩(被称为反射性排尿)以及通过Valsalva运动和Crede手法进行排尿现在都是不提倡的，除非使用这些方法排尿时膀胱内压不会过高，残余尿量也不会很多，且两次排尿间不会失禁，这只有少数患者能够做到。[9, 10]

1.导尿充分而完全的膀胱引流对于降低泌尿系感染的复发风险至关重要。对于SCI的患者，如果其不能自主排空膀胱，而且其损伤节段、认知状态和手功能允许的话，间歇性自我导尿(Intermittent Self-Catheterization, ISC)是一种

被推荐的“金标准”方法。[9, 10]过渡时期应由护士或照料者为患者导尿，直至患者可以自行导尿为止。目前我国IC的普及率远低于发达国家，2017年一项唐山震后40年SCI患者生存现状的研究发现间歇性导尿(Intermittent catheterization, IC)的应用率只有7.9%[14]，而同时期荷兰的研究随访了一批平均损伤22年的SCI患者，其IC的应用率达到42.6%[15]。因此积极推动IC的普及是提高我国神经源性膀胱诊疗水平和改善患者生命、生活质量的重要内容之一。

如果由于以下情况间歇性自我导尿不能实施时可以考虑耻骨上造瘘导尿：患者的损伤节段较高且无人护理，其它导出尿液的方法也不适用或无效(反射性排尿、腹压排尿)。由于括约肌松弛或反射性排尿导致尿失禁的男性患者，可以使用外部集尿器，外部集尿器优于尿垫和持续性导尿。但要注意选择合适的型号并妥善固定，以确保集尿的安全有效，且能够避免阴茎的皮肤损伤。[11]

2.保护保护肾功能神经源性膀胱的处理，对于许多脊髓损伤的患者可能会伴随着他的余生。随着脊髓损伤患者生命预期的延长，神经源性膀胱的处理越来越显得重要。在神经源性膀胱处理的时候，我们广大医务人员一定要牢记一个重要内容，就是保护肾功能。在日常小便的管理中要牢牢记住对肾功能的保护，因为这与患者的生命息息相关。我们建议对于使用各种排尿的方法的患者，尤其是手压排尿和反射性排尿的患者，要定期复查肾功能。脊髓损伤急性期，每3-6个月进行肾功能以及膀胱、输尿管、肾脏B超检查。之后每年都要进行肾功能，膀胱、输尿管及肾脏B超检查。如果发现肾功能的异常，应该及时处理，这对保护患者的肾功能以及延长患者的寿命极为重要。

### 3.口服药物治疗

根据不同的LUT功能障碍情况(NDO伴或不伴DSD)，选用不同的药物进行治疗。而对于逼尿肌活动低下的患者目前尚无有效的药物可用。抗毒蕈碱药物被推荐为NDO患者的一线治疗方法，指南中作为A级推荐，证据等级为1a。[9, 10]通过抑制毒蕈碱受体，可以使逼尿肌压力下降、膀胱容量增加，且反射性尿失禁也可以得到控制。 $\alpha$ 受体阻滞剂可以降低膀胱出口阻力，可能会改

善DSD患者的膀胱引流情况，对减少残余尿量也有积极效果。不仅如此， $\alpha$ 受体阻滞剂还可以降低自主神经反射异常的发生率。但由于降低了尿道阻力，可能会有尿失禁的风险。[16]

#### 电刺激或神经调节

应用电刺激改善神经源性LUT功能障碍是一种可以选择的方法。包括无创的经皮周围神经电刺激(可刺激阴部神经或胫神经)或在膀胱内电刺激。有研究显示经皮胫神经刺激和体外阴茎/阴蒂刺激可以改善神经源性LUT功能并减少NDO。[17]不全损伤的SCI尿潴留患者可以尝试经皮膀胱电刺激或行膀胱内电刺激，

因为其可以诱发逼尿肌收缩，但长期结果并不理想。近年来，盆底肌电刺激作为一种非侵入性的治疗措施在临床上得以推广，并显现出改善患者膀胱功能和尿路症状的效果，因此在常规治疗基础上可以考虑为SCI患者使用盆底肌电刺激。[18]

#### 肉毒毒素注射

对于抗毒蕈碱药物治疗无效的NDO患者，逼尿肌注射肉毒毒素是一种微创的可逆的化学去神经支配治疗方法，指南中作为A级推荐，证据等级为1a。[9,10]尿道外括约肌注射肉毒毒素的直接效果并不清楚，因为内括约肌的协同失调并未解除，尿道外括约肌注射的适应症并未建立。关于肉毒毒素注射后残余尿量的临床效果，文献中的结果也不一致。[19]

#### 手术治疗(神经调节或刺激)

骶神经调节此项技术是微创的，且完全可逆，因此SCI所致神经源性膀胱患者在选择创伤更大治疗方法前可以考虑这种治疗手段，因为其可能会防止NDO和尿失禁，但是研究结果并不一致。而且，此类患者通常还会伴有肠道功能障碍的问题，由于骶神经调节对两种问题都有效，因此合并这两种问题的患者就是很好的适用人群，可以提高其相关的生活质量。[20, 21]

阴部神经调节膀胱主要受阴部神经的传入纤维支配，因此膀胱功能与阴部神经息息相关。由于阴部神经包含了很大比例的传入纤维成分，因此，对于NDO尤其是对抗毒蕈碱药物无反应和传统的骶神经调节失败的患者，阴部神经刺激是一种有效的替代性疗法。[20, 21]

**骶神经后根切断术和前根电刺激** 1969年, Brindley开发了一套在马尾神经水平刺激骶神经根的装置。在手术置入Brindley刺激器的同时需要行骶神经后根切断术。骶神经后根切断术可以抑制逼尿肌和括约肌的过度活动, 进而改善膀胱的顺应性, 起到保护上尿路的作用。Brindley技术可以改善排尿功能和有效的控制排尿。稳定期的骶上脊髓损伤(截瘫、四肢瘫)伴有膀胱和/或括约肌过度活动(尿失禁、药物治疗无效的DSD且有上尿路受累风险)的患者都可以从此项技术中获益。电极被放置于骶神经前根, 可获得可控的排尿。手术后多数患者获得了满意的排尿控制状态, 不再需要尿失禁集尿装置, 因此生活质量显著提高。膀胱容量和顺应性也明显提高, 继而泌尿系感染率下降。大多数患者残余尿量减少, 达到了平衡排尿状态, 不再需要导尿。而且还有部分患者可以改善排便和勃起功能。[20, 21]但生殖器有感觉和存在反射性勃起的患者进行神经切断后会丧失反射性勃起, 而且骶神经后根切断是一种不可逆的去神经传入技术, 因此应严格把握适应证。

**反射弧重建** 1994年Xiao和Godec将鼠的L4脊神经前根中枢端与支配膀胱的L6脊神经前根周围端在硬膜内吻合, 经电生理学检测和辣根过氧化物酶(HRP)示踪, 证明成功建立了“皮肤-脊髓中枢-膀胱”的人工反射通路, 首次提出建立了“体神经-中枢神经-自主神经”人工膀胱反射弧(肖氏反射弧)这一全新概念, 并已成功应用临床。2003年肖等在《Journal of Urology》上发表了15名完全性骶上SCI患者行L5和S2/3前根吻合手术的报道。术后平均随访12-18个月, 有10/15(67%)的患者通过尿流动力学检测证实有了满意的膀胱功能恢复。侯春林团队自1996年起一直进行脊髓损伤后膀胱功能障碍的研究并取得了重大进展。利用脊髓损伤平面以下残存腱反射, 通过神经移位, 形成新的排尿扳机点, 改善圆锥以上脊髓损伤引起的痉挛性膀胱排尿功能, 成功建立了“腱-脊髓中枢-膀胱”的人工反射通路。

肖氏反射弧手术在全世界各地开展了超过3000例, 总有效率超过了80%。手术适应症从当初的脊髓损伤和硬脊膜膨出所致神经源性膀胱, 扩展至脊髓肿瘤术后、椎间盘术后、子宫切除术后、脊髓空洞、脊髓炎等导致的大小便功能障碍和输尿管返流积水等疾病。但在推广过程中, 存在疗效不稳定、手术难度过高推广困难等问题。

2014年曹晓健团队在硬膜外椎管内可以将双侧S1前根和S2、S3双根前根无张力吻合重建反射弧。期望用自身生物动力代替外源机械动力，克服各自不足，实现排尿动力和阻力协调的再平衡。2018开始临床应用，为脊髓损伤后痉挛性膀胱排尿功能障碍的治疗提供一种新的简单安全、经济实用且易于推广的手术方式和研究思路。

针对LUT的其他手术外科治疗适用于药物治疗无效或康复治疗无效的患者

神经源性膀胱的手术目标主要包括：保持膀胱充足的容量、降低逼尿肌压力、提高尿道阻力，以及经尿道IC无法实现时的膀胱处理。目前主要是通过不同的技术实现膀胱扩大(比如逼尿肌部分切开、回肠代膀胱等)或尿流改道。[9, 10]

#### 参考文献

- [1] GBD 2016 Traumatic Brain Injury and Spinal Cord Injury Collaborators. Global, regional, and national burden of traumatic brain injury and spinal cord injury, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol.* 2019 Jan;18(1):56-87
- [2] GBD 2016 Neurology Collaborators. Global, regional, and national burden of neurological disorders, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol.* 2019 May;18(5):459-480
- [3] New PW, Lee BB, Cripps R, et al. Global mapping for the epidemiology of paediatric spinal cord damage: towards a living data repository. *Spinal Cord.* 2019 Mar;57(3):183- 197
- [4] 张娜,周谋望,刘楠,等. 2016年度全国脊髓损伤康复医疗质量控制调查报告[J]. *中国康复医学杂志*, 2018, 33(10): 1137- 1141
- [5] Lo C, et al. *J Neurotrauma.* 2016 Nov 1;33(21):1958- 1968.
- [6] Simpson LA 1, et al. *J Neurotrauma.* 2012 May 20;29(8):1548- 1555
- [7] Tribe CR. Causes of death in the early and late stages of paraplegia. *Paraplegia.* 1963 May;1:19-47
- [8] Van Loo MA, et al. *Spinal Cord.* 2010 May;48(5):423-428

- [9] 那彦群, 孙颖浩, 叶章群, 等. 中国泌尿外科疾病诊断治疗指南.(2014版)[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2014: 267-329
- [10] European Association of Urology Guidelines on Neuro-Urology 2020
- [11] ISCoS Text Book on Comprehensive Management of Spinal Cord Injuries 2015
- [12] Zamli AH, Ratnalingam K, Yusmido YA, et al. Diagnostic accuracy of single channel cystometry for neurogenic bladder diagnosis following spinal cord injury: a pilot study. *Spinal Cord Ser Cases*. 2017 May 4;3:16044
- [13] Ansari SH, Mahdy AE. Are video-urodynamics superior to traditional urodynamic studies in changing treatment decision with urinary symptoms? *Arab J Urol*. 2019;17(2):160- 165
- [14] 赵丽丽,张希成,郑斌,等. 唐山地震40年后幸存脊髓损伤患者生活现状调查[J]. *中国康复理论与实践*,2017,23(8):959-964
- [15] Adriaansen JJ, van Asbeck FW, Tepper M, et al. Bladder-emptying methods, neurogenic lower urinary tract dysfunction and impact on quality of life in people with long-term spinal cord injury. *J Spinal Cord Med*. 2017;40(1):43-53
- [16] Schwantes U, Grosse J, Wiedemann A. Refractory overactive bladder: a common problem? *Int Urogynecol J*. 2015;26(10):1407- 1414
- [ 17] McGee MJ, Amundsen CL, Grill WM. Electrical stimulation for the treatment of lower urinary tract dysfunction after spinal cord injury. *J Spinal Cord Med*. 2015;38(2):135- 146
- [18] 金娟,周钦钦,刘炜,等. 盆底肌电刺激治疗脊髓损伤后神经源性膀胱的随机对照试验的 Meta分析[J]. *中华物理医学与康复杂志*,2021,43(1):64-68
- [ 19] Peyronnet B, Gamé X, Vurture G, et al. Botulinum Toxin Use in Neurourology. *Rev Urol*. 2018;20(2):84-93
- [20] Janssen DA, Martens FM, de Wall LL, et al. Clinical utility of neurostimulation devices in the treatment of overactive bladder: current perspectives. *Med Devices (Auckl)*. 2017;10:109- 122
- [21] Coolen RL, Groen J, Blok B. Electrical stimulation in the treatment of bladder dysfunction: technology update. *Med Devices (Auckl)*. 2019;12:337-345



## 第二章 肌骨康复

### 近5年运动疗法治疗膝关节骨性关节炎的基础及临床研究 新进展

陈捷

福建省立医院康复科

**摘要：**膝关节骨性关节炎是一种临床常见的疾病，运动疗法可以改善膝骨关节炎患者的疼痛、僵硬、关节功能障碍并稳定膝关节等，其治疗效果已得到共识。文章总结归纳运动疗法治疗膝骨关节炎的基础和临床研究的新进展。运动疗法的作用机制研究包括分子生物学作用和生物力学作用，即通过抑制炎症、保护软骨、改善膝关节的生物力学特征。2018年以来在以往研究的基础上更加深入，如强抗炎分子Maresin-1、基因甲基化、氧化系统-抗氧化系统以及KOA患者步态生物力学等；运动疗法在影像学、脑科学也开展了积极的探讨。临床研究中开展了多种运动方式对KOA的临床症状改善和生活质量提高的应用研究，如抗阻训练、减重下的抗阻训练、股四头肌联合髌外展肌强化训练以及传统运动和家庭自我锻炼等不同方式的运动疗法对KOA的干预均呈现出临床意义。尽管如此，运动疗法改善KOA的机制仍尚未明确，临床运动处方各要素变量控制存在一定困难，未来需要更多高质量、大规模、长时间的随机对照研究以阐明运动疗法对KOA的最佳量效关系。

**关键词：**膝关节骨性关节炎；运动疗法；基础研究；临床研究；进展

膝关节骨性关节炎(Kneeosteoarthritis, KOA)是一种临床常见的疾病<sup>[1]</sup>。在2019年全球疾病负担研究中，全球的患病率为4.89%，中国的患病率为7.93%<sup>[2]</sup>，然而随着全球人口老龄化、肥胖和关节损伤发生率的增加，预计未来KOA的

患病率将会上升<sup>[3,4]</sup>。KOA主要以局部炎症和关节结构改变为临床特征<sup>[5]</sup>，并伴有疼痛症状和功能丧失，严重损害患者的生活质量<sup>[6]</sup>，增加家庭的经济负担<sup>[7]</sup>，也给社会医疗带来巨大挑战。近年来，国内外开展了大量关于KOA病因病机的基础研究，但没有取得突破性进展，同时许多临床医生和康复治疗师也在临床实践尝试不同的治疗方法<sup>[2]</sup>。运动疗法在治疗KOA的临床证据不断扩大，一些新的方法正在临床实践中尝试。本文综合检索了2018年6月至2021年12月的8个电子数据库(Pubmed、EMBASE、CochraneCENTRAL、CINHAL、WebofScience、中国知网、万方数据知识服务平台和维普网)，为KOA的基础研究和临床康复提供新思路 and 启发。

### 基础研究进展

随着运动疗法在KOA中的广泛应用，越来越多的研究者展开了对于运动训练改善KOA的机制探究。以往的研究表明，各种的运动疗法的作用机制主要包括两个方面：分子生物学作用和改善膝关节生物力学特征。

#### 分子生物学作用

以往的研究证明细胞因子和炎症介质作为重要的影响因素参与KOA的发病过程<sup>[8]</sup>。运动疗法可以缓解KOA炎症反应，即运动疗法可以调节炎性细胞因子水平以及相关基因和信号通路，从而有效改善KOA的临床症状。具体地说，运动疗法可以直接下调促炎性细胞因子如IL-1 $\beta$ 、IL-6、IL-15、IL-18等<sup>[9-12]</sup>或上调抗炎性细胞因子如IL-4、IL-10、IGF、TGF- $\beta$ 等<sup>[13-15]</sup>。另外，运动也会调节相关信号通路和基因，一项研究<sup>[16]</sup>通过KEGG通路图谱分析跑步机运动大鼠软骨，结果显示，低强度运动能够调剂涉及PI3K-AKT、NF- $\kappa$ B、Rap、MAPK、cAMP和Ptgs2等不同途径；此外，运动能够参与抑制细胞外基质(ECM)降解，骨形成和促炎级联启动的基因表达，运动可以如上调MMP-9、MMP-8、IGF-1、colla-1、adamts-14；下调Chrdl2、Tnferf11b、Timp、Thbs2、MMP-13等。但是这些基因并未完全被动物实验证实，未来需要更多的实验进行探讨和深究。氧化系统—抗氧化系统的失衡在KOA的发病过程中也起到重要的作用。运动疗法可以增加KOA软骨对氧化应激的防御机制。研究发现通过8周的跑步机运动，患有OA的大鼠的过氧化物歧化酶(SOD)活性较对照组明显增加，减少反应活

性氧类 (ROS)对软骨的损害<sup>[17]</sup>。以上结果表明,运动疗法在参与OA发病机制和进展的几种分子途径中起着关键的多方面的作用。

2018年以来的研究在既往的研究上更加深入,进一步探究运动与各个炎症因子、炎症介质、信号通路和基因之间内在联系。卢景涵等<sup>[31]</sup>将大鼠进行1h跑步机运动处理后,在碘乙酸钠(MIA)诱导的OA大鼠的关节内灌洗液中发现,通过激活PI3K/AKT途径,可增加强抗炎分子Maresin-1并降低MMP-13。杨晟磊等<sup>[98]</sup>的研究发现8周中等强度跑台运动干预对MIA诱导的KOA小鼠模型具有保护作用,可能与抑制P38/NF- $\kappa$ B/NLRP3信号通路的表达有关。在基因甲基化方面,一项2019年的研究中作者认为在未来的运动疗法指南中,确认PDK4高磷酸化以反映运动疗法的干预效果将是必不可少的<sup>[32]</sup>。Kamo T等<sup>[33]</sup>发现运动疗法可以调节终末期KOA患者膝关节置换术后骨骼肌和脂肪代谢的PDK4基因甲基化的速率,且显著降低患者体重和体脂。运动疗法联合其他干预方式对软骨组织中基因表达也有一定的作用。AsadiS等<sup>[34]</sup>发现运动联合臭氧和间充质干细胞疗法可以改善KOA大鼠软骨组织中HIF1和SOX9基因的表达。另外,在氧化系统—抗氧化系统中,金平等<sup>[35]</sup>发现中等强度耐力运动可以改善氧化应激和疼痛反应,调控 $\alpha$ 7nAChR/STAT3蛋白表达,抑制TNF- $\alpha$ 、IL-1水平,对关节起到保护作用。此外,JNK/NF- $\kappa$ B信号传导通路<sup>[36]</sup>、PDGF/Akt信号通路<sup>[37]</sup>、NLRP3/caspase-1/GSDMD信号传导通路<sup>[38]</sup>等在抑制关节炎症中也发挥重要作用。在软骨细胞自噬、凋亡、焦亡反应等也展开了不少的探讨。Vasilceac F A等<sup>[39]</sup>发现运动训练可以下调KOA大鼠股四头肌肌腱中MMP-2活性并能最大限度地减少软骨细胞外基质变性的影响。李子豪等<sup>[40]</sup>发现中等强度的运动可以通过P2X7/AMPK/mTOR轴促进软骨细胞自噬,以减轻软骨细胞焦亡反应。在最近的一个动物实验中发现中等强度的机械负荷运动可以通过激活TGF- $\beta$ 1/Smad2/Smad3轴并抑制NF- $\kappa$ B信号通路来抑制软骨细胞焦亡<sup>[41]</sup>。以上的研究说明运动疗法在分子生物学水平对KOA炎症缓解、软骨保护以及基因甲基化等途径发挥重要的作用,为临床上运动治疗KOA提供理论基础。

### 改善膝关节的生物力学特征

运动疗法能够通过增加膝关节周围肌肉力量介导KOA症状的缓解<sup>[18,19]</sup>。膝关节内收力矩被认为是膝关节动态负荷的替代指标,并且被认为与KOA严重程

度呈正相关<sup>[20]</sup>。且膝关节外侧关节间隙大于内侧，所以导致下肢的力线多向内侧偏移，从而加剧内侧软骨面的磨损<sup>[21]</sup>。Murray A M等<sup>[22]</sup>发现股四头肌力量差异能够解释KOA步态期间膝关节屈曲角度和膝关节内收力矩的差异。Fransen等<sup>[23]</sup>发现经过股四头肌等长收缩运动训练后，患者的主观疼痛和身体机能的改善与股四头肌肌力变化呈正相关。此外，通过训练大腿其他肌肉群，如腓绳肌，同样能改善KOA患者疼痛和WOMAC评分<sup>[24,25]</sup>。刘宁等通过对KOA患者进行股四头肌和腓绳肌联合肌力训练发现，治疗组的VAS疼痛分数和Lysholm功能评分均优于单纯的物理因子疗法<sup>[26]</sup>。Hall,M<sup>[27]</sup>、刘福英<sup>[28]</sup>、黄玲<sup>[29]</sup>也发现类似的结果。这些结果表明大腿肌肉力量的增加可能是旨在改变KOA膝关节力学干预的潜在目标。大腿肌肉力量训练可能通过降低膝关节内收力矩峰值，减少膝关节内侧间室的负荷，在一定程度上缓解KOA的生物力学压力，改善KOA患者的身体功能；另一方面，大腿肌肉力量增加为患者完成更多的日常生活活动增加了信心，随之带来的情绪改变和对运动的恐惧心理的改善同样是导致KOA症状缓解的可能原因。在减轻关节疼痛和改善身体节能和生活质量外，一些文献还提出运动疗法能够刺激膝关节周围组织的本体感受器<sup>[30]</sup>，增强本体感觉，促进平衡的恢复，但是缺乏深入的基础研究支撑。

2018年之后，较少的研究关注伸膝肌训练与膝关节内收力矩之间的关系，而KOA患者的步态生物力学得到更多的关注。Boyer等<sup>[42]</sup>通过研究量化步行力学和肌肉协同激活对疼痛的影响，结果发现，调整步态、减少膝关节内收力矩是KOA患者疼痛减少的主要生物力学机制。Bokaeian H R等<sup>[43]</sup>发现KOA患者内侧推力步态可以显著减少膝关节内收力矩。而KOA早期进行股四头肌等长肌力训练时发现，股四头肌力量与保持步态和抑制步行中异常的膝关节运动学有关，该研究说明早期介入股四头肌的力量训练可能可以预防KOA的异常步态<sup>[44]</sup>。同时也有研究者开始关注于开放式动力链与闭合式动力链强化训练对轻度KOA患者下肢生物力学和疼痛的影响<sup>[45]</sup>。该研究将有助于制定更有效的家庭训练方案，特别是对于轻度的KOA患者。此外，关于运动治疗KOA的脑影像学研究也有一定的进展，刘娇等<sup>[46,47]</sup>发现传统运动疗法可以调节常见和独特的DLPFC(认知控制)途径，并且改变背外侧前额皮质——辅助运动区(DLPFC-

SMA)的静息功能状态连接(rsFC)、调节阿片类药物递减途径和奖励/激励系统的rsFC, 同时血清标志物水平也受到影响。

以上研究说明, 运动疗法的分子生物学作用如抑制关节炎症、延缓软骨细胞退化以及生物力学改善等可能是运动疗法治疗KOA的可能机制, 而在影像学、脑科学等方面研究还尚未深入, 未来需要更多的研究深入探讨脑科学与运动疗法的内在联系。随着对膝骨关节炎发病机制研究的深入, 其发病原因可能是由多方面因素共同造成。但较少的研究者聚焦于膝关节分子学、蛋白质组学、细胞学和基因组学等层面, 因此, 未来需要更多的研究从多角度探讨运动疗法治疗膝骨关节炎的机制。

### 临床研究进展

目前临床上常用的膝骨关节炎运动疗法主要包括了抗阻训练、有氧运动、本体感觉训练、传统运动, 在以往的研究中均被证明具有一定的临床效果, 但是仍缺乏高质量的临床研究。而近年来的临床实践在历史研究的基础上分别对不同的运动疗法展开了多角度、多层次、多平台的观察。然而由于运动疗法在临床研究中受到多方面因素的干扰, 因此尚未取得突破性进展, 同时对于运动剂量问题尚未有明确的定论。

### 抗阻训练对KOA的改善

以往的研究已经证实, 肌肉强化训练对于KOA患者恢复下肢肌肉力量是必不可少的。力量训练的主要功能是缓解疼痛、改善身体机能、增加行走时下肢肌肉的减震能力<sup>[48-51]</sup>。在肌肉强化训练中, 抗阻训练一直是被研究的热点。Vincent Kevin R<sup>[52]</sup>通过对比离心阻力训练、向心阻力训练发现, 两种阻力训练类型都有效地增加了下肢肌肉力量。该研究说明无论肌肉收缩类型如何, 膝关节屈曲和伸展肌肉力量增强都可以改善功能和疼痛症状。而在更进一步研究显示向心抗阻训练能更有效地降低行走疼痛和站立时疼痛的严重程度<sup>[52]</sup>。减重状态下的抗阻训练也在被进一步研究。减重训练常通过外力支撑部分身体重量, 从而减轻膝关节软骨压力负荷。Peeler J等<sup>[54]</sup>的研究显示12周下肢部分减重的低负荷跑步机锻炼可以改善膝关节疼痛、关节功能和大腿肌肉力量, 同时在训练停止后, 训练效果能够得以维持。气动部分重量支持跑步机可以显著减轻疼痛, 且明显增加股四头肌力量<sup>[55]</sup>。而K.L.Bennell等<sup>[56]</sup>发现下肢训练无论是否减重

均能改善疼痛和功能，但是考虑到不良事件的发生和对某些次要结果的潜在益处，该作者认为负重训练可能是首选的干预措施。同时，有meta分析指出膝关节负荷运动似乎对KOA患者的关节软骨和其他风险因素无不良的影响<sup>[57]</sup>。也有研究者提出适当的膝关节负荷可以增加KOA患者下肢的稳定性，然而超负荷负重则会使下肢稳定性减弱<sup>[58]</sup>。因此，我们认为减重状态下适当的负荷运动对于改善KOA周围肌肉力量、膝关节疼痛和功能具有重要意义。水中运动是另一种常见的减重训练，可以作为因下肢肌肉力量不足或膝盖高度疼痛而无法进行陆地抗阻运动的代替疗法<sup>[59]</sup>。Rewald S等<sup>[60]</sup>发现为期12周的水上自行车训练改善了轻至中度KOA患者自我报告的膝关节疼痛和身体功能。Azizi S等<sup>[61]</sup>发现为期8周的水上运动有利于减轻男性老年KOA患者的主观疼痛，且对患者的步态和平衡也有一些明显的改善。但是Matti Munukka<sup>[62]</sup>研究结果表明，参加强化水中自行车阻力训练对女性轻度KOA患者的疼痛、身体功能和生活质量没有短期或长期的治疗效果，而对膝关节僵硬程度在短期内有小幅改善。说明水上的膝关节运动疗法可能会受到锻炼方式、频率和时间以及患者年龄、性别和疾病严重程度的影响，因此需要更进一步的研究明确水中运动对于不同KOA患者的临床疗效。

股四头肌负责伸膝和屈髋功能，同时对于屈膝的抑制和关节的稳定也起到巨大作用，也有证据表明膝伸肌无力是发生膝骨关节炎的危险因素<sup>[63]</sup>，因此股四头肌一直被作为KOA患者训练的重点。近年来更进一步的研究表明，虽然针对股四头肌的训练有助于改善KOA的症状，但是不会改变行走过程中的股四头肌或膝关节生物力学<sup>[64]</sup>。在一项相关性研究中表明股四头肌力量的增加可能不是KOA疼痛和功能活动改善的原因<sup>[65]</sup>。而在Yuenyongviwat V的研究中也显示，更长时间的股四头肌强化锻炼可以更快地减轻疼痛，提高日常生活活动，然而效应量很小<sup>[66]</sup>。这两个新的研究结果说明，肌肉力量的改变不是引发KOA症状及功能障碍的唯一原因，因此单纯强化膝伸肌力量对KOA患者获益不定。所以一些研究者建议根据患者自身状况和医生的评估，在治疗方案中考虑增加髌外展肌强化训练。一些研究<sup>[67-69]</sup>均表明在股四头肌力量训练的基础上加入髌关节强化训练后，患者疼痛和步行功能得到明显改善。且与单独的股四头肌训练相比，加入髌关节肌强化训练的患者能更快地改善膝关节疼痛、症状、日常生

活活动和生活质量，但是效应量很小，仅持续了2-4周，之后没有差异<sup>[68]</sup>。这些研究提示我们在一些高度疼痛的KOA患者，经过医生或治疗师的评估，可以选择早期介入髌关节肌强化训练，更短的时间内减轻患者疼痛症状。

另外一些的抗阻训练也被应用于KOA的临床研究中，包括血流限制训练<sup>[70]</sup>、动态阻力运动<sup>[71]</sup>和弹性阻力运动训练<sup>[72]</sup>，也表现出良好的临床效果，为KOA患者提供更多的选择，同时也受到越来越多学者的关注。

### 有氧运动对KOA的改善

有氧运动指主要以有氧代谢提供运动中所需能量的运动方式，其运动负荷与耗氧量呈线性关系，包括游泳、慢走和自行车等方式。在近几年的临床研究中，较少被单独作为一种干预措施出现，一般多与抗阻训练相结合或者以患者自我锻炼进行。在Lijiang Luan<sup>[73]</sup>、Jenna M Schulz等<sup>[74]</sup>、Kabiri S<sup>[75]</sup>的meta结果中显示，所有模式的有氧运动与抗阻训练相结合，均能减轻疼痛并改善功能。一项研究表明联合形式的有氧运动训练对KOA疗效明显优于单一的有氧运动训练<sup>[76]</sup>。Michael Hurley等<sup>[77]</sup>人的meta分析提示，通过参加陆地或水上运动计划可能会略微改善KOA患者的身体机能、抑郁和疼痛情况。总之，有氧运动作为一种改善全身心的运动方法，对于KOA的症状改善具有良好的临床作用，但是需要医生的准确评估，必要时可联合其他治疗方式以增加临床疗效。

### 本体感觉训练对KOA的改善

随着KOA的进展，膝关节肌肉、肌腱、韧带和关节囊的损伤导致本体感觉明显减弱<sup>[78]</sup>，增加KOA患者受伤和跌倒的风险。Qipeng Song等<sup>[79]</sup>的研究发现本体感觉神经肌肉促进技术（PNF）是缓解KOA症状的有效方法。它在不增加膝关节内收力矩的情况下，具有减轻疼痛、增加被动活动度和主动屈曲活动度的作用。沈培鑫等<sup>[99]</sup>的研究结果表明PNF能有效缓解KOA老年患者的关节疼痛并提高其身体稳定性和改善楼梯行走功能。在Hee Seong Jeong<sup>[80]</sup>的meta分析中表明本体感觉训练可有效促进KOA患者疼痛缓解和改善功能性日常活动，建议纳入康复计划。但是单独的本体感觉训练对膝关节僵硬和其他活动性指标没有很大的改变<sup>[81]</sup>，因此需要联合常规物理治疗方法或其他干预方式来弥补这一缺陷。临床试验证明联合干预方式能有效改善KOA患者疼痛和膝关节功能以及平

衡能力<sup>[82-84]</sup>。以上研究说明,在KOA治疗过程中引入个体化本体感觉训练,能进一步缓解KOA患者症状改善膝关节功能以及平衡能力,值得临床推广应用。

### 传统运动对KOA的改善

在KOA患者的健康教育中,传统运动和自我锻炼是有助于维持临床疗效的方法。在Ruojin Li<sup>[85]</sup>的meta分析表明,传统运动可能有效减轻KOA患者疼痛,改善僵硬,改善身体机能。孔祥瑞等<sup>[100]</sup>的meta分析表明,太极拳练习能有效地缓解膝关节骨性关节炎患者的疼痛、僵硬症状,改善患者的身体功能。郑丽维等<sup>[101]</sup>的研究结果显示,八段锦运动可有效减轻中老年KOA患者的膝关节疼痛,提高其动静态平衡能力及跌倒效能水平。在Alexander.B.Kuntz<sup>[86]</sup>的研究中,结果表明与不运动相比,基于生物力学的瑜伽锻炼计划在临床KOA女性的疼痛、自我报告的身体功能和活动能力方面产生了临床上有意义的改善。尽管这可能表明瑜伽计划可能对KOA更有效,但未来需要研究更大样本的研究。同样的,家庭锻炼计划在减轻KOA症状和改善老年患者身体机能方面有效<sup>[87,88]</sup>。但是基于传统运动的随机对照试验数量较少,同时在设计实验的过程中方法学具有局限性,需要更多具有大样本量和长期干预的高质量RCT来进一步证实传统运动和自我锻炼对KOA的有效性及其潜在机制。

### 运动疗程对KOA的影响

虽然在以上的众多研究中已经证实了运动疗法对于KOA的积极意义,但是也表现出不同的最终结局。对于影响运动疗法疗效的因子,在一些研究也对此展开了探讨。关于运动干预时间对运动疗法的影响研究中,A.C.Lee等<sup>[89]</sup>的研究发现,在长达12周的运动干预中许多患者早期改善较为明显,但是随着时间的延长,运动疗法的作用降低。Siew-Li Goh<sup>[90]</sup>的meta分析提示,在运动疗法干预8周时,运动对疼痛、功能和表现的益处大于对生活质量的益处,且优于常规护理,并在开始锻炼后2个月时达到最大,并且随着时间的推移逐渐降低,在9至18个月时不优于常规护理。同时文章还指出年龄较小、KOA且未达到关节置换手术指征的患者可能会从运动疗法中获益更多。说明运动干预时间的长短、患者的疾病严重程度以及患者年龄大小对运动疗法的获益也不同。另外在药物对于运动疗法的影响研究中,Jonas Bloch Thorlund等<sup>[91]</sup>的研究中发现,在使用镇痛剂的KOA患者中,超过一半的人在接受8周运动治疗后停止使用镇痛



剂或转而使用风险较低的镇痛剂。说明运动疗法可以减少镇痛药物的使用。而在Bart WKoes的研究表明,在接受教育和锻炼计划的KOA患者中,镇痛药物的使用剂量与3个月后的随访结果呈弱相关<sup>[92]</sup>。说明运动训练效果的维持与镇痛药物的使用关系不明显。

以上情况说明,运动疗法的临床效果会随着时间的延长而逐渐降低,因此在临床实践中应考虑延长KOA患者的运动干预的时间,或者在后续的治疗中建议患者进行家庭自我锻炼。但是在KOA患者的长期运动疗法对影像学疾病严重程度和软骨完整性研究中发现,长期运动治疗不会改变胫股影像学疾病的严重程度、软骨形态或滑膜炎/积液,但可能会略微增加骨髓病变严重程度增加的可能性<sup>[93]</sup>。因此KOA患者是否能从长期的运动治疗中获益需要被进一步商讨。在Allyn M Bove等<sup>[94]</sup>的研究中对于KOA患者,在12个月内间隔,使用定期加强疗程,在2年内成本更低且更有效。这种间段治疗方式也给临床医生提供了一个可行的方案。同时也有一些研究<sup>[95-97]</sup>对运动的剂量问题如最佳的重复次数、最大强度或重复频率进行研究,但是仍然没有发现运动参数的变化与干预后患者症状改善之间的内在联系。目前对于运动疗法的干预频次和持续时间仍没有权威的说明,因此在未来的研究和临床实践中,需要对于运动疗法的剂量、频率和疗程问题进行更深入地研究和探讨,以明确一个标准的运动康复方案。

### 小结

总之,运动疗法作为一种常见的KOA干预方式,具有改善膝骨关节炎患者的疼痛、僵硬、关节功能障碍和稳定膝关节的作用,同时可以预防软骨退化、抑制炎症、防止骨质疏松,其疗效已得到许多患者、医生、治疗师以及研究者的共识。但是关于运动疗法改善KOA的机制研究仍需要进一步地深入,尤其在生物力学、影像学、脑科学、基因组学、蛋白质组学、分子学和组织学等方面需要更多的注意。在临床实践研究中,运动治疗的长期疗效以及最佳治疗参数也有待进一步的研究,因此鼓励开展更多的大样本、多中心、长期随访的RCT研究,以辅助制定标准的康复方案。

## 参考文献

- [1] Arden N K, Perry T A, Bannuru R R, et al. Non-surgical management of knee osteoarthritis: comparison of ESCEO and OARSI 2019 guidelines[J]. *Nature Reviews Rheumatology*, 2020.
- [2] Hunter D J, March L, Chew M. Osteoarthritis in 2020 and beyond: a Lancet Commission[J]. *Lancet*, 2020,396(10264):1711-1712.
- [3] Cross M, Smith E, Hoy D, et al. The global burden of hip and knee osteoarthritis: estimates from the Global Burden of Disease 2010 study[J]. *Annals of the rheumatic diseases*, 2014,73(7):1323-1330.
- [4] David, J, Hunter, et al. Osteoarthritis.[J]. *Lancet*, 2019.
- [5] Dorian, Emmert, Tim, et al. So behandeln Sie das schmerzende Knie[J]. *Mmw Fortschritte Der Medizin*, 2018.
- [6] Vitaloni M, Bemden B V, Contreras R, et al. Global management of patients with knee osteoarthritis begins with quality of life assessment: a systematic review[J]. *BMC Musculoskeletal Disorders*, 2019,20.
- [7] Dantas L O, Salvini T, Mcalindon T E. Knee osteoarthritis: key treatments and implications for physical therapy[J]. *Revista Brasileira de Fisioterapia*, 2020,25(2).
- [8] 林璐璐, 石广霞, 屠建锋, 等. 膝骨关节炎疼痛机制研究进展[J]. *中国疼痛医学杂志*, 2022,28(06):454-459.
- [9] Cheung C, Wyman J F, Bronas U, et al. Managing knee osteoarthritis with yoga or aerobic/strengthening exercise programs in older adults: a pilot randomized controlled trial[J]. *Rheumatol Int*, 2017,37(3):389-398.
- [10] Aguiar G C, Do N M, De Miranda A S, et al. Effects of an exercise therapy protocol on inflammatory markers, perception of pain, and physical performance in individuals with knee osteoarthritis[J]. *Rheumatol Int*, 2015,35(3):525-531.
- [11] Helmark I C, Mikkelsen U R, Børglum J, et al. Exercise increases interleukin-10 levels both intraarticularly and peri-synovially in patients with knee osteoarthritis: a randomized controlled trial[J]. *Arthritis Res Ther*, 2010,12(4):R126.

- [12] Chua S J, Messier S P, Legault C, et al. Effect of an exercise and dietary intervention on serum biomarkers in overweight and obese adults with osteoarthritis of the knee[J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2008,16(9):1047-1053.
- [13] Scanzello C R. Role of low-grade inflammation in osteoarthritis[J]. *Curr Opin Rheumatol*, 2017,29(1):79-85.
- [14] Uchimura T, Foote A T, Smith E L, et al. Insulin-Like Growth Factor II (IGF-II) Inhibits IL-1 $\beta$ -Induced Cartilage Matrix Loss and Promotes Cartilage Integrity in Experimental Osteoarthritis[J]. *J Cell Biochem*, 2015,116(12):2858-2869.
- [15] Assirelli E, Pulsatelli L, Dolzani P, et al. Human osteoarthritic cartilage shows reduced in vivo expression of IL-4, a chondroprotective cytokine that differentially modulates IL-1 $\beta$ -stimulated production of chemokines and matrix-degrading enzymes in vitro[J]. *PLoS One*, 2014,9(5):e96925.
- [16] Blazek A D, Nam J, Gupta R, et al. Exercise-driven metabolic pathways in healthy cartilage[J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2016,24(7):1210-1222.
- [17] Cifuentes D J, Rocha L G, Silva L A, et al. Decrease in oxidative stress and histological changes induced by physical exercise calibrated in rats with osteoarthritis induced by monosodium iodoacetate[J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2010,18(8):1088-1095.
- [18] Lu J, Feng X, Zhang H, et al. Maresin-1 suppresses IL-1 $\beta$ -induced MMP-13 secretion by activating the PI3K/AKT pathway and inhibiting the NF- $\kappa$ B pathway in synovioblasts of an osteoarthritis rat model with treadmill exercise[J]. *Connect Tissue Res*, 2021,62(5):508-518.
- [19] Kamo T, Kurose S, Ohno H, et al. Epigenetic mechanism controls PDK4 gene activation before and after exercise therapy following artificial knee arthroplasty[J]. *Clinical Interventions in Aging*, 2019,Volume 14:1433-1443.
- [20] Kamo T, Kurose S, Ohno H, et al. Epigenetic mechanism controls PDK4 gene activation before and after exercise therapy following artificial knee arthroplasty[J]. *Clin Interv Aging*, 2019,14:1433-1443.
- [21] Asadi S, Farzanegi P, Azarbayjani M A. Combined therapies with exercise, ozone and mesenchymal stem cells improve the expression of HIF1 and SOX9 in the cartilage tissue of rats with knee osteoarthritis[J]. *Physiol Int*, 2020,107(2):231-242.

- [22] 金平平, 朱海心, 邵宇飞, 等. 耐力运动对关节炎大鼠氧化应激与软骨炎性表达及 CHRNA7 信号的影响[J]. 西部医学, 2022,34(08):1109-1114.
- [23] Chen L, Lou Y, Pan Z, et al. Treadmill and wheel exercise protect against JNK/NF- $\kappa$ B induced inflammation in experimental models of knee osteoarthritis[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2020,523(1):117-122.
- [24] Yao Z, Chen P, Wang S, et al. Reduced PDGF-AA in subchondral bone leads to articular cartilage degeneration after strenuous running[J]. J Cell Physiol, 2019,234(10):17946-17958.
- [25] Liu J, Jia S, Yang Y, et al. Exercise induced meteorin-like protects chondrocytes against inflammation and pyroptosis in osteoarthritis by inhibiting PI3K/Akt/NF- $\kappa$ B and NLRP3/caspase-1/GSDMD signaling[J]. Biomed Pharmacother, 2023, 158: 114118.
- [26] Vasilceac F A, Marqueti R C, Neto I, et al. Resistance training decreases matrix metalloproteinase-2 activity in quadriceps tendon in a rat model of osteoarthritis[J]. Braz J Phys Ther, 2021,25(2):147-155.
- [27] Li Z, Huang Z, Zhang H, et al. Moderate-intensity exercise alleviates pyroptosis by promoting autophagy in osteoarthritis via the P2X7/AMPK/mTOR axis[J]. Cell Death Discov, 2021,7(1):346.
- [28] Wang Y, Jin Z, Jia S, et al. Mechanical stress protects against chondrocyte pyroptosis through TGF- $\beta$ 1-mediated activation of Smad2/3 and inhibition of the NF- $\kappa$ B signaling pathway in an osteoarthritis model[J]. Biomed Pharmacother, 2023,159:114216.
- [29] 张旻, 陈博, 潘富伟, 等. 太极拳对早期膝骨关节炎患者膝关节内侧间室应力的影响[J]. 中国中医骨伤科杂志, 2022,30(04):5-9.
- [30] 张旻, 陈博, 庞坚, 等. 膝骨关节炎患者在太极站桩练习中髌骨位置对膝关节应力的影响[J]. 上海中医药大学学报, 2018,32(04):47-51.
- [31] Chang A H, Moisiu K C, Chmiel J S, et al. External knee adduction and flexion moments during gait and medial tibiofemoral disease progression in knee osteoarthritis[J]. Osteoarthritis Cartilage, 2015,23(7):1099-1106.
- [32] 殷梦媛, 石瑛, 张昱, 等. 生物力学疗法治疗膝骨关节炎的研究进展[J]. 中医正骨, 2016,28(12):33-37.

- [33] Murray A M, Thomas A C, Armstrong C W, et al. The associations between quadriceps muscle strength, power, and knee joint mechanics in knee osteoarthritis:A cross-sectional study[J]. Clin Biomech (Bristol, Avon), 2015,30(10):1140-1145.
- [34] Fransen M, McConnell S, Harmer A R, et al. Exercise for osteoarthritis of the knee: a Cochrane systematic review[J]. Br J Sports Med, 2015,49(24):1554-1557.
- [35] Knoop J, Steultjens M P, Roorda L D, et al. Improvement in upper leg muscle strength underlies beneficial effects of exercise therapy in knee osteoarthritis:secondary analysis from a randomised controlled trial[J]. Physiotherapy, 2015,101(2):171-177.
- [36] Hafez A R, Al-Johani A H, Zakaria A R, et al. Treatment of knee osteoarthritis in relation to hamstring and quadriceps strength[J]. J Phys Ther Sci,2013, 25(11): 1401-1405.
- [37] 刘宁, 王维, 王中莉, 等. 膝关节骨性关节炎肌力训练疗效的临床研究[J]. 中国误诊学杂志, 2011,11(15):3546-3548.
- [38] Hall M, Hinman R S, Wrigley T V, et al. Knee extensor strength gains mediate symptom improvement in knee osteoarthritis: secondary analysis of a randomised controlled trial[J]. Osteoarthritis Cartilage, 2018,26(4):495-500.
- [39] 刘福英, 刘卫华. 股四头肌等长等张收缩锻炼在治疗膝骨关节炎中的作用[J]. 中国医药科学, 2013,3(15):40-42.
- [40] Huang L, Guo B, Xu F, et al. Effects of quadriceps functional exercise with isometric contraction in the treatment of knee osteoarthritis[J]. Int J Rheum Dis,2018,21(5):952-959.
- [41] Lai Z, Zhang Y, Lee S, et al. Effects of strength exercise on the knee and ankle proprioception of individuals with knee osteoarthritis[J]. Res Sports Med,2018,26(2): 138-146.
- [42] Boyer K A, Hafer J F. Gait mechanics contribute to exercise induced pain flares in knee osteoarthritis[J]. BMC Musculoskelet Disord, 2019,20(1):107.
- [43] Bokaeian H R, Esfandiarpour F, Zahednejad S, et al. Effects of an Exercise Therapy Targeting Knee Kinetics on Pain, Function, and Gait Kinetics in Patients With Knee Osteoarthritis: A Randomized Clinical Trial[J]. Adapt Phys Activ Q,2021,38(3):377-395.

- [44] Bokaeian H R, Esfandiarpour F, Zahednejad S, et al. Effects of an Exercise Therapy Targeting Knee Kinetics on Pain, Function, and Gait Kinetics in Patients With Knee Osteoarthritis: A Randomized Clinical Trial[J]. *Adapt Phys Activ Q*, 2021, 38(3):377-395.
- [45] Ng W H, Jamaludin N I, Sahabuddin F, et al. Comparison of the open kinetic chain and closed kinetic chain strengthening exercises on pain perception and lower limb biomechanics of patients with mild knee osteoarthritis: a randomized controlled trial protocol[J]. *Trials*, 2022, 23(1):315.
- [46] Liu J, Chen L, Tu Y, et al. Different exercise modalities relieve pain syndrome in patients with knee osteoarthritis and modulate the dorsolateral prefrontal cortex: A multiple mode MRI study[J]. *Brain Behav Immun*, 2019, 82:253-263.
- [47] Liu J, Chen L, Chen X, et al. Modulatory effects of different exercise modalities on the functional connectivity of the periaqueductal grey and ventral tegmental area in patients with knee osteoarthritis: a randomised multimodal magnetic resonance imaging study[J]. *Br J Anaesth*, 2019, 123(4):506-518.
- [48] Zeng C Y, Zhang Z R, Tang Z M, et al. Benefits and Mechanisms of Exercise Training for Knee Osteoarthritis[J]. *Front Physiol*, 2021, 12:794062.
- [49] Gamze, Kus, Ipek, et al. Strengthening the quadriceps femoris muscle versus other knee training programs for the treatment of knee osteoarthritis.[J]. *Rheumatology international*, 2018.
- [50] Meredith, N., Turner, et al. The Role of Resistance Training Dosing on Pain and Physical Function in Individuals With Knee Osteoarthritis: A Systematic Review:[J]. *Sports Health*, 2019, 12(2):200-206.
- [51] Hansen S, Vaegter H B, Petersen K K. Pretreatment Exercise-induced Hypoalgesia is Associated With Change in Pain and Function After Standardized Exercise Therapy in Painful Knee Osteoarthritis[J]. *The Clinical Journal of Pain*, 2020, 36(1):16-24.
- [52] Vincent K R, Vasilopoulos T, Montero C, et al. Eccentric and Concentric Resistance Exercise Comparison for Knee Osteoarthritis[J]. *Medicine & exercise in Sports & Exercise*, 2019, 51(10):1.
- [53] Vincent K R, Vincent H K. Concentric and Eccentric Resistance Training Comparison on Physical Function and Functional Pain Outcomes in Knee

Osteoarthritis:A Randomized Controlled Trial R1[J]. American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation, 2020,Publish Ahead of Print:1.

[54] Peeler J, Leiter J, MacDonald P. Effect of Body Weight-Supported Exercise on Symptoms of Knee Osteoarthritis: A Follow-up Investigation[J]. Clin J Sport Med, 2020,30(6):e178-e185.

[55] Kuptniratsaikul V, Chaiworapuek W, Kovintaset K, et al. Pain management and strength gains compared between pneumatic partial weight support treadmill and underwater treadmill in overweight patients with knee osteoarthritis: A randomized controlled trial[J]. Clin Rehabil, 2022,36(9):1214-1228.

[56] Bennell K L, Nelligan R K, Kimp A J, et al. What type of exercise is most effective for people with knee osteoarthritis and co-morbid obesity?: The TARGET randomized controlled trial[J]. Osteoarthritis Cartilage, 2020,28(6):755-765.

[57] Alessio B, Juhl C B, Martijn S, et al. Impact of exercise on articular cartilage in people at risk of, or with established, knee osteoarthritis: A systematic review of randomised controlled trials[J]. British Journal of Sports Medicine, 2018,53:2017-98661.

[58] 黄继超. 不同程度负重对膝关节炎患者动态膝外翻及下肢稳定性影响的研究[D]. 成都体育学院, 2019.

[59] Kittichaikarn C, Kuptniratsaikul V. Design of an Underwater Treadmill System for rehabilitation of older obese adults: a pre-post study[J]. BMC Geriatr,2019,19(1):310.

[60] Rewald S, Lenssen A, Emans P J, et al. Aquatic Cycling Improves Knee Pain and Physical Functioning in Patients With Knee Osteoarthritis: A Randomized Controlled Trial[J]. Arch Phys Med Rehabil, 2020,101(8):1288-1295.

[61] Azizi S, Dadarkhah A, Rezasoltani Z, et al. Randomized controlled trial of aquatic exercise for treatment of knee osteoarthritis in elderly people[J]. Interv Med Appl Sci, 2020,11(3):161-167.

[62] Munukka M, Waller B, Häkkinen A, et al. Effects of progressive aquatic resistance training on symptoms and quality of life in women with knee osteoarthritis:A secondary analysis[J]. Scandinavian Journal of Medicine and Science in Sports,2020,30(7928).

- [63] Øiestad B E, Juhl C B, Culvenor A G, et al. Knee extensor muscle weakness is a risk factor for the development of knee osteoarthritis: an updated systematic review and meta-analysis including 46 819 men and women[J]. *Br J Sports Med*,2022,56(6):349-355.
- [64] Paul, DeVita, Jens, et al. Quadriceps-strengthening exercise and quadriceps and knee biomechanics during walking in knee osteoarthritis: A two-centre randomized controlled trial.[J]. *Clinical Biomechanics*, 2018.
- [65] Bokaeian H R, Bakhtiary A H, Mirmohammadkhani M, et al. Quadriceps strengthening exercises may not change pain and function in knee osteoarthritis[J]. *Journal of Bodywork & Movement Therapies*, 2017:S1170436223.
- [66] Yuenyongviwat V, Duangmanee S, Iamthanaporn K, et al. Effect of hip abductor strengthening exercises in knee osteoarthritis: a randomized controlled trial[J].*BMC Musculoskeletal Disorders*, 2020,21(1).
- [67] Hislop A C, Collins N J, Tucker K, et al. Does adding hip exercises to quadriceps exercises result in superior outcomes in pain, function and quality of life for people with knee osteoarthritis? A systematic review and meta-analysis[J].*Br J Sports Med*, 2020,54(5):263-271.
- [68] Yuenyongviwat V, Duangmanee S, Iamthanaporn K, et al. Effect of hip abductor strengthening exercises in knee osteoarthritis: a randomized controlled trial[J].*BMC Musculoskelet Disord*, 2020,21(1):284.
- [69] Xie Y, Zhang C, Jiang W, et al. Quadriceps combined with hip abductor strengthening versus quadriceps strengthening in treating knee osteoarthritis: a study protocol for a randomized controlled trial[J]. *BMC Musculoskelet Disord*, 2018,19(1):147.
- [70] Ferraz R B, Gualano B, Rodrigues R, et al. Benefits of Resistance Training with Blood Flow Restriction in Knee Osteoarthritis[J]. *Medicine & Science in Sports & Exercise*, 2018,50(5):897.
- [71] Chen S M, Shen F C, Chen J F, et al. Effects of Resistance Exercise on Glycated Hemoglobin and Functional Performance in Older Patients with Comorbid Diabetes Mellitus and Knee Osteoarthritis: A Randomized Trial[J]. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 2020,17(1).



- [72] Liao C D, Tsao J Y, Chiu Y S, et al. Effects of Elastic Resistance Exercise After Total Knee Replacement on Muscle Mass and Physical Function in Elderly Women With Osteoarthritis: A Randomized Controlled Trial[J]. *American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation*, 2019,99(5):1.
- [73] Luan L, Bousie J, Pranata A, et al. Stationary cycling exercise for knee osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis[J]. *Clinical Rehabilitation*, 2020,35(6):697085851.
- [74] Schulz J M, Birmingham T B, Atkinson H F, et al. Are we missing the target Are we aiming too low? What are the aerobic exercise prescriptions and their effects on markers of cardiovascular health and systemic inflammation in patients with knee osteoarthritis? A systematic review and meta-analysis[J]. *Br J Sports Med*,2020,54(13):771-775.
- [75] Kabiri S, Halabchi F, Angoorani H, et al. Comparison of three modes of aerobic exercise combined with resistance training on the pain and function of patients with knee osteoarthritis: A randomized controlled trial[J]. *Physical Therapy in Sport*, 2018:22-28.
- [76] 李军. 有氧运动训练对大鼠膝关节炎的影响[D]. 西南医科大学, 2017.
- [77] Hurley M, Dickson K, Hallett R, et al. Exercise interventions and patient beliefs for people with hip, knee or hip and knee osteoarthritis: a mixed methods review[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2018,4(4):D10842.
- [78] 石静楠, 薛雅月, 张宽, 等. 膝关节炎患者本体感觉特征[J]. *医用生物力学*, 2022,37(02):355-360.
- [79] Song Q, Shen P, Mao M, et al. Proprioceptive neuromuscular facilitation Improves Pain and Descending Mechanics among Elderly with Knee Osteoarthritis[J]. *Scandinavian Journal of Medicine and Science in Sports*, 2020.
- [80] Jeong H S, Lee S C, Song J B, et al. Proprioceptive Training and Outcomes of Patients With Knee Osteoarthritis: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials[J]. *Journal of athletic training*, 2019.
- [81] Jeong H S, Lee S C, Jee H, et al. Proprioceptive Training and Outcomes of Patients With Knee Osteoarthritis: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials[J]. *J Athl Train*, 2019,54(4):418-428.

- [82] 郑广昊, 李海晴, 王颖鹏, 等. 本体感觉训练治疗膝骨性关节炎的疗效观察[J]. 中国康复, 2023,38(01):26-29.
- [83] 王广, 王传敏, 马利中. 低强度脉冲超声联合本体感觉训练治疗膝骨关节炎疗效观察[J]. 医学理论与实践, 2022,35(01):161-163.
- [84] 李昭扬, 余捷, 赵超, 等. 本体感觉神经肌肉促进技术联合干扰电、磁热治疗膝骨关节炎[J]. 华南国防医学杂志, 2018,32(06):399-402.
- [85] Li R, Chen H, Feng J, et al. Effectiveness of Traditional Chinese Exercise for Symptoms of Knee Osteoarthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials[J]. Int J Environ Res Public Health, 2020,17(21).
- [86] Kuntz A B, Chopp-Hurley J N, Brenneman E C, et al. Efficacy of a biomechanically-based yoga exercise program in knee osteoarthritis: A randomized controlled trial[J]. Plos One, 2018,13(4):e195653.
- [87] Chen H, Zheng X, Huang H, et al. The effects of a home-based exercise intervention on elderly patients with knee osteoarthritis: a quasi-experimental study[J]. BMC Musculoskelet Disord, 2019,20(1):160.
- [88] Suzuki Y, Iijima H, Tashiro Y, et al. Home exercise therapy to improve muscle strength and joint flexibility effectively treats pre-radiographic knee OA in community-dwelling elderly: a randomized controlled trial[J]. Clin Rheumatol, 2019,38(1):133-141.
- [89] Lee A C, Harvey W F, Han X, et al. Pain and Functional Trajectories in Symptomatic Knee Osteoarthritis over up to 12 Weeks of Exercise Exposure[J]. Osteoarthritis & Cartilage, 2018:S1253992664.
- [90] Slga B, Msm p A, Js A, et al. Efficacy and potential determinants of exercise therapy in knee and hip osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis[J]. Annals of Physical and Rehabilitation Medicine, 2019,62(5):356-365.
- [91] Thorlund J B, Roos E M, Goro P, et al. Patients use fewer analgesics following supervised exercise therapy and patient education: an observational study of 16499 patients with knee or hip osteoarthritis[J]. Br J Sports Med, 2021,55(12):670-675.

- [92] Koes B W, Chiarotto A, Thorlund J B, et al. Does pain medication use influence the outcome of 8 weeks of education and exercise therapy in patients with knee or hip osteoarthritis? An observational study[J]. *Pain Med*, 2022.
- [93] Ans, Van, Ginckel, et al. Effects of long-term exercise therapy on knee joint structure in people with knee osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis.[J]. *Seminars in arthritis and rheumatism*, 2018.
- [94] Bove A M, Smith K J, Bise C G, et al. Exercise, Manual Therapy, and Booster Sessions in Knee Osteoarthritis: Cost-Effectiveness Analysis From a Multicenter Randomized Controlled Trial[J]. *Phys Ther*, 2018,98(1):16-27.
- [95] Tan J S, Tikoft E, O'Sullivan P, et al. The Relationship Between Changes in Movement and Activity Limitation or Pain in People With Knee Osteoarthritis: A Systematic Review[J]. *J Orthop Sports Phys Ther*, 2021,51(10):492-502.
- [96] Torstensen T A, Grooten W, Østerås H, et al. How does exercise dose affect patients with long-term osteoarthritis of the knee? A study protocol of a randomised controlled trial in Sweden and Norway: the SWENOR Study[J]. *BMJ Open*, 2018,8(5):e18471.
- [97] Torstensen T A, Grooten W, Østerås H, et al. How does exercise dose affect patients with long-term osteoarthritis of the knee? A study protocol of a randomised controlled trial in Sweden and Norway: the SWENOR Study[J]. *BMJ Open*, 2018,8(5):e18471.
- [98] 杨晟磊, 张新安. 中等强度跑台运动通过调控P38/NF-κB/NLRP3信号通路改善膝骨性关节炎小鼠的机制研究: The 13th National Convention on Sport Science of China[C], 中国天津, 2023.
- [99] 沈培鑫, 赵硕, 肖尧, 等. PNF训练对膝骨关节炎老年患者的康复效果研究[J]. *山东体育学院学报*, 2024,40(02):104-114.
- [100] 孔祥瑞, 赵恩, 刘宏伟, 等. 太极拳对膝关节骨性关节炎疼痛、僵硬与身体功能的影响: 随机对照试验的系统性评价和Meta分析: The 13th National Convention on Sport Science of China[C], 中国天津, 2023.
- [101] 郑丽维, 邹连玉, 卢爱华, 等. 八段锦对中老年膝骨关节炎患者膝关节及平衡能力影响的效果研究[J]. *中医康复*, 2024,1(02):28-32.

## 老年肌少症的运动干预研究进展

赵肖奕 陈丽霞

中国医学科学院 北京协和医院

肌少症(sarcopenia)指与增龄相关的进行性骨骼肌量减少、伴有肌肉力量和(或)肌肉功能减退的综合征,称为原发性肌少症[1]。此外,疾病状态引起的继发性肌少症不在本文讨论之列。2020年的一项荟萃分析表明,肌少症在社区居民中的患病率为9–10%,在照护机构人员中为30–50%,在住院患者中为23–24%。[2]肌少症导致身体活动能力及生活质量下降,且增加机体失能、跌倒和继发骨折、肺功能下降、睡眠障碍、认知障碍和过早死亡等不良后果的风险。[3–7]欧洲老年人肌少症工作组(EWGSOP)[8–9]和亚洲肌少症工作组(AWGS)[10]等相继发表肌少症诊疗的专家共识。早期发现和干预肌少症及其危险因素,对提高老年人的生活质量、减少并发症、避免严重后果和不良结局具有重要意义。迄今为止,还没有有效的药物干预来治疗肌少症。[11]运动作为一种非药物治疗手段,已被多项随机对照试验和荟萃分析证实可以预防和/或延缓肌少症的发展。因此本文对2018年6月以来的有关肌少症运动干预的研究进展进行综述。

### 一、基础研究进展

#### 1.1 增龄相关的骨骼肌减少

从肌少症的定义来看,骨骼肌减少是肌少症的重要表现。为分析与增龄相关的骨骼肌减少的机制以及运动在其中的作用,科学家进行了一系列研究。TRB3表达与年龄相关,并在细胞增殖、分化和纤维化中发挥重要作用。与3月龄小鼠相比,18月龄的老年小鼠前肢握力、倒挂时间和跑步肌力竭跑步时间明显降低,腓肠肌重量占体重的百分比和腓肠肌重量与胫骨长度的比值明显下降,骨骼肌间质纤维化明显。老年小鼠TRB3蛋白表达减少,萎缩相关标志物atrogin1和MuRF1显着增加。敲除TRB3后,快肌的横截面积和肌力升高,

atrogin1表达降低，间质纤维化显著减少，运动能力显著增加。[12]骨骼肌中TRB3的高表达，导致自噬的抑制和引起骨骼肌纤维化的MAPK信号通路的改变，老化的骨骼肌蛋白代谢异常与自噬是调节蛋白质代谢稳态功能下降相关。TRB3基因敲除恢复了自噬功能，进而缓解骨骼肌纤维萎缩，减少骨骼肌纤维化，提高老龄小鼠的运动能力。内源性肽apelin的生成与运动相关，其合成量在人类和啮齿类动物中存在年龄依赖性，影响运动的效果。在3月龄、12月龄及24月龄的小鼠，血清apelin随年龄增长而减少，骨骼肌apelin或其受体的mRNA表达下调。缺乏apelin或其受体的小鼠随着年龄增长，骨骼肌纤维发育不全及萎缩导致瘦体重流失加剧，同时肌肉强直收缩能力显著下降。而外源补充apelin可以逆转肌肉减少。[13]apelin通过触发肌纤维中的线粒体生成、自噬和抗炎途径，以及通过靶向作用于骨骼肌干细胞来增强再生能力，从而显著增强肌肉功能。与人类相似，小鼠的肌肉质量会随着年龄的增长而减少。6月龄小鼠与24月龄小鼠的跖肌质量更多、握力更强。与之相对应miR-19b-3p在6月龄小鼠骨骼肌中的表达量是24月龄小鼠的5倍，miR-19b-3p在细胞增殖中发挥重要作用并具有抗凋亡作用，可能与小鼠衰老诱导的肌肉萎缩和力量下降有关。进一步的体外实验证实，miR-19b-3p可以有效调节人类肌细胞的合成代谢。[14]miR-19b-3p是细胞衰老的标记物之一，随着年龄增长而降低，参与调节细胞增殖、分化、蛋白水解等多种过程，其低表达预示着合成代谢抵抗。因此，循环中miR-19b-3p和其他miRNAs可以作为年龄相关性骨骼肌质量和功能丧失的潜在治疗靶点。

### 1.2 抗阻运动对骨骼肌的影响

抗阻运动是目前应用最多的延缓和改善肌少症的运动干预方法，因此也是基础研究最多的方面。通过对雌性大鼠注射肽聚糖-多糖制作肌肉萎缩动物模型。电刺激诱发大鼠腓肠肌最大等长收缩模拟抗阻运动，每组20次共进行4组。抗阻运动后即刻，腓肠肌内细胞外信号调节激酶、p70S6激酶、4E结合蛋白1的磷酸化水平升高。在10天内每隔2-3天进行5次抗阻运动后，测量腓肠肌质量有明显提高。根据以往研究，细胞外信号调节激酶、p70S6激酶、4E结合蛋白1的磷酸化水平与mTORC1信号通路密切相关，是促进骨骼肌蛋白合成的重要途径。[15]在慢性炎症大鼠模型中，抗阻训练可通过激活蛋白质合成信号通路缓解骨骼肌萎缩。另一项研究利用了大鼠的翻正反射模拟高强度间歇静态肌力训练

。被悬吊下肢的大鼠通过上肢抓握把杆保持头部抬起姿态，期间进行的是肱二头肌等长收缩。每次训练持续15分钟。经过8周的训练后，大鼠的握力/体重比值较未训练的对照组显著提高，肱二头肌体积增加，脂肪浸润减少。PGC-1 $\alpha$ 是一种转录共激活因子，在骨骼肌纤维类型转换过程中起着至关重要的作用。通过肱二头肌局部注射siRNA可以阻断局部PGC-1 $\alpha$ 信号转导，上述训练可以逆转这一现象。训练后PGC-1 $\alpha$ 表达增加，下游靶点FNDC5表达上调，UCP1表达下调，提示了运动预防骨骼肌萎缩的可能信号通路。[16]PGC-1 $\alpha$ 在健康骨骼肌细胞中高水平表达，可增加线粒体数量及起氧化能力；相反，PGC-1 $\alpha$ 水平降低表明线粒体氧化磷酸化不足，导致细胞内脂质积聚。增加PGC-1 $\alpha$ 的表达是抑制肌肉减少的重要方法。上述研究证实抗阻运动可以通过调节骨骼肌合成代谢水平，从而提升骨骼肌力量和容积。卫星细胞位于骨骼肌纤维中，对于骨骼肌细胞修复、维持细胞状态及产生肌肥大效应具有至关重要的作用。抗阻训练可以增加肌纤维中卫星细胞的比例，通过对你卫星细胞的全基因组筛查可以发现，与未经训练的48周龄中年小鼠相比，接受抗阻训练的中年小鼠与8周龄的年轻小鼠基因表达水平相似，包括PI3K-Akt信号通路中的Gng5、Atf2和Rtor，以及肌动蛋白骨架通路中的Limk1、Arhgef12和Araf。对基因功能的分析显示，增龄引起功能下降的基因得到重新激活，同时抑制了增龄诱导活化的基因。[17]

### 1.3 有氧运动对骨骼肌的影响。

跑步机模拟有氧运动是最常用的动物运动干预模型之一。与年轻小鼠相比，老年小鼠的腓肠肌纤维的横截面积显著降低，但跑步机上最大强度75%VO<sub>2</sub>(12m/min)下每周5天(60分钟/天)为期8个月的有氧运动训练，可以逆转这一变化。[18]该研究中，与年轻小鼠相比，老年小鼠线粒体相关蛋白Drp1、Mfn2、PGC-1 $\alpha$ 、COX4、Pink1和P62表达显著降低，而8个月运动后得到一定程度逆转。因此，与抗阻训练相类似，有氧训练也可以通过调节骨骼肌线粒体功能改善肌少症。对老年大鼠进行8个月的跑步机高强度间歇训练或持续运动训练，与对照组相比，高强度间歇训练组大鼠的瘦体重百分比、耐力、抓力和骨骼肌指数显著增加，持续运动训练组大鼠耐力显著增加。高强度间歇组血浆氧化应激水平、慢性炎症状态和脂联素水平显著降低，血浆瘦素显著升高，而持续运动训练组主要表现为脂联素显著降低。[19]慢性的氧化应激状态及慢性炎

症状是肌少症发生的病理基础，运动的抗氧化作用是其逆转肌少症表现潜在机制。

## 二、临床研究进展

### 2.1 抗阻训练用于肌少症干预

在肌少症运动干预方面，抗阻训练是最常用的手段之一。发表于2021年的一篇系统综述，分析对于65岁以上无并发症的肌少症、衰弱或衰弱前期的老年人进行8周及以上抗阻训练的效果。对25项随机对照研究的荟萃分析显示，抗阻训练可以改善握力和下肢力量，改善平衡、灵敏度和步速，减少脂肪含量提高肌肉质量。[20]另一项涵盖了中文发表研究的荟萃分析，纳入了14项针对60岁以上确诊肌少症的人群进行的随机对照研究，结果提示8周及以上的抗阻训练可以提高握力、伸膝肌力及步速、起立行走试验成绩。[21]对于60岁以上的肌少症患者进行抗阻训练可显著提高握力、步速和骨骼肌指数。以握力作为肌力的代表进行亚组分析显示，弹性带形式的中等强度阻力训练改善握力最佳，建议训练时间超过12周，每周3次以上，每次40-60分钟。[22]一项对于中国养老机构衰弱老人的研究，发现抗阻强度及训练组数与下肢肌力及6分钟步行距离均存在正相关关系，说明训练强度及训练量这两项抗阻训练的重要参数均与衰弱老年人的身体功能存在计量反应关系。[23]

根据EWGSOP，5次起坐试验不达标是肌少症的诊断标准之一，一篇对渐进性器械抗阻训练的荟萃分析显示，3个月以上的训练可以提高老年肌少症患者5次起坐试验成绩，提示渐进性器械抗阻训练可以有效改善下肢肌力，同时发现股四头肌质量占大腿质量的比例及其横截面积增加。次要结果方面，可以改善简易体能状况量表评分、YUG测试、步速及6分钟步行测试结果。该研究没有发现训练对握力的改善，从一个侧面反映了渐进性器械抗阻训练可以综合改善肌少症老年人的功能状态，但是对改善老年人上肢力量仍存在的挑战。[24]血流限制配合低强度抗阻训练可以作为高强度抗阻训练的替代方案，因此对于无法承受高强度训练的老年人多了一项选择。有荟萃分析对6项随机对照试验的结果加以总结，在65岁以上未达到推荐身体活动量的老年人中，进行低强度血流限制训练至少4周，可以达到与传统高强度扩展训练相似的结果，可以提高肌肉力量和质量。[25]但是值得注意的是，这类研究数量及样本量较小，需

要更多的研究证实这一结论。加速康复外科是近年来多学科合作的重点，围手术期的康复干预也是综合管理的重要组成部分。有研究显示，肌少症是多种肿瘤手术不良结局的独立预测因子，同时也是一项重要的可逆性危险因素。对于70岁以上需要进行结直肠切除术的患者进行3周的弹力带抗阻预康复，可以缩短住院时间、提高生活质量。[26]在限期手术前通过数周的时间对于老年人进行抗阻训练，可以通过较少的投入对预后产生正向影响，是一种值得推广的手段。对于平均年龄为69.6岁的冠脉搭桥术后患者，在传统心脏康复基础上，增加每周2次持续3个月的血流限制下低强度抗阻训练，可以更有效提高大腿前部中层厚度、骨骼肌质量指数、步行速度和伸膝肌力。并且没有出现心脏情况恶化或延迟性肌肉酸痛等副作用。[27]围手术期是老年患者功能下降的常见阶段，通过及时的术前及术后康复干预，是一种安全有效的预防途径。

## 2.2混合训练用于肌少症干预

除抗阻训练外，肌少症领域也有对其他训练形式的研究。对2010年1月至2021年3月发表的混合训练关于运动对老年人肌少症影响的荟萃分析结果提示，抗阻训练和包括抗阻、有氧和平衡等的混合训练都可以提高肌力和步速、起立行走试验等运动表现。[28]为期12周的平衡加抗阻训练与单纯抗阻训练相比，在80岁以上的患有肌少症的高龄老人中可以获得更多的获益。抗阻训练每周2两次，以1-RM的70-80%进行3组，平衡训练每次20分钟，均在物理治疗师密切监督下进行。12周后，两组的Barthel指数均有显著提高，并且混合训练组提高更明显。并且，两组的步速、握力、简易体能状况量表评分和Berg平衡评分均显著提高，且混合训练组步速、握力、简易体能状况量表评分提高显著高于单纯抗阻训练组。训练期间未发生严重不良事件。因此，物理治疗师的监督下，这两种训练计划对高龄老人都是安全、可行的。[29]但是，与进行抗阻训练相比，单纯进行姿势平衡训练不能改善中度肌少症的老年女性的身体成分、握力及平衡功能。[30]多组分运动计划可以有效提高肌少症和肌少症前期患者身体功能和肌肉质量。每周进行一次多组分训练，在拉伸及热身后进行25-30分钟抗阻训练动作，然后完成25-30分钟完成踏步有氧运动训练和平衡训练。其中抗阻训练由抗自重抗阻开始，逐渐增加至不同强度的弹力带抗阻。与健康宣教的对照组相比，步速、起立行走试验、5次坐立试验等均有显著提高。利用磁



共振成像发现对照组大腿肌肉上部和中部横截面肌肉面积和右大腿的肌肉体积在12周后有显著下降，但是运动组未观察到这一现象，提示运动有防止肌肉质量损失的趋势。[31]研究的不同结果也对训练的强度和频率的选择提供了参考。平均年龄64.3岁的老年男性进行连续8周、每周3次的有氧加抗阻相结合的运动，与对照组相比，试验组的骨骼肌质量、上肢及下肢肌力显著增加，体重增加但体脂百分比下降，该研究同时发现先进行有氧训练者，骨骼肌质量、上肢及下肢肌力的增加更为显著。[32]人工智能作为一种近年来快速发展的技术，也应用于肌少症的康复领域，社区筛查中发现的肌少症老年人，通过人工智能辅助定制的有抗阻运动与易筋经相结合的运动方案，经过24周的锻炼，可以显著提高握力及腰部肌肉面积、肌肉密度。[33]

### 2.3 振动疗法用于肌少症干预

振动疗法可能是改善肌少症的一种新方法，可以用于不能或不愿进行常规锻炼的老年人和体弱者。一篇纳入了7个研究的系统综述结果提示，全身振动疗法和局部振动疗法治疗后肌肉力量显著增加，坐立试验和起立行走试验等运动表现水平明显提升。[34]全身振动训练可以改善肌少症患者股四头肌自主激活水平。受试者膝关节弯曲60°在全身振动机的平台上，振动频率为40Hz，振幅为4毫米，保持90秒。上述训练持续12周，每周3次。采取电极刺激股神经干引起股四头肌强直收缩，测试股四头肌的神经运动募集。与未干预的对照组相比，振动训练组训练前后测试值提高更明显。[35]一项纳入了衰弱和衰弱前期养老院居民的研究，比较了12周每周2次的振动疗法和常规护理产生的不同效果。研究采取垂直振动，振幅为1毫米，初始频率为25Hz，每三周增加5Hz。在振动板上受试者需完成3组10次重复的浅蹲、窄距深蹲、宽距深蹲和提踵运动。1实验组的膝关节等长伸展肌力较对照组显著提高，简易体能状况量表评分也较对照组有提高趋势。总体锻炼方案耐受性良好，未发生明显不良反应。[36]另一项研究评估了全身振动疗法的安全性。肌少症和非肌少症的60岁以上老年人随机进行有振动的深蹲训练和无振动的深蹲训练。深蹲训练持续10分钟，屈膝10°持续3秒与屈膝60°持续3秒交替进行。测量血流动力学指标发现，两组心率、收缩压、舒张压和主观用力程度分级的提高无显著差异。这一研究进一步证实了在肌少症患者中应用抗阻加振动训练的心血管安全性。[37]值得注意的

是，对于80岁以上高龄老人，有两项关于全身振动训练的随机对照研究，这在其他运动形式中并不常见。由于患者主动参与对康复结果具有明显影响，这也提示全身振动训练是高龄老人参与难度较小的一种运动形式。第一项研究的受试者平均年龄88.6岁，研究持续8周，受试者进行每周5次，每次20分钟的振动训练，屈膝站在振动板上，训练负荷逐渐增加，频率范围12-16Hz振幅3-5毫米。研究发现我国传统的太极拳运动与全身振动训练一样可以起到提高高龄老人下肢力量的作用，但两种训练均未明显改善肌肉质量。[38]另一项对平均年龄82.5岁的高龄老人对研究中，试验组受试者保持膝关节屈曲状态进行5次1分钟的频率6Hz、振幅2毫米的全身振动训练，并随着研究推进逐渐增加难度至进行10次1分钟的频率26Hz、振幅4毫米的全身振动训练。训练每周进行3次，持续16周。结果发现与单纯继续屈膝站立训练的对照组相比，试验组在计时起立行走试验、10米步行距离和直线行走等测试中获得了更好的成绩。并且在6个月和12个月随访时仍能分别保持在直线行走和10米步行距离中的优势。[39]全身振动训练对于高龄老人未带来不良反应，并且效果具有持续性，为高龄老人提供了一种安全有效提高功能的锻炼形式。

### 三、肌少症与运动训练相关的机制研究

#### 3.1炎症反应

低度慢性炎症是衰老过程的特征之一。大量证据表明，衰老的特征是循环水平和细胞产生促炎细胞因子，例如白细胞介素(IL)-6、肿瘤坏死因子 $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )和C反应蛋白(CRP)的水平普遍提高。衰弱和衰弱前期的老年人进行24周的渐进式抗阻运动训练，每周2次，强度由50% 1-RM提高至75% 1-RM。锻炼后较高的血清TNF- $\alpha$ 、IL-8和IL-6水平与腿部推举力量呈负相关。这提示全身炎症状态影响了抗阻训练的获益。[40]在一项国内的多中心研究中，基线筛查显示，与非肌少症老年人相比，对老年肌少症患者的IL-6、IL-18、TNF- $\alpha$ 、血清样细胞凋亡弱诱导因子(TWEAK)和瘦素显著偏低，而脂联素、胰岛素样生长因子1(IGF1)和胰岛素水平显著升高。进行为期12周的强化生活方式干预，包括每周3次的哑铃上肢抗阻训练和沙袋下肢抗阻训练配合营养补充。对比干预前和干预后，肌肉质量提高的同时，TWEAK、TNF- $\alpha$ 、IL-18水平显著提高，几乎达到正常水平。脂联素和胰岛素显著增加，甚至超过了

非肌少症组。该研究证明，通过营养补充和锻炼强化生活方式干预可以减轻亚临床炎症状态。[41]一项对社区老年人进行的随访研究发现，进行包括力量和平衡训练的体育锻炼、营养补充及认知训练6个月后，肌少症的发病率、步速及双能X线吸收法测得的附肢骨骼肌指数均有所改善。与非肌少症组相比，在干预前肌少症组肌肉代谢标志物肌酐、鸢尾素水平和胰岛素信号传导的生物标志物c-肽、胰岛素、瘦素水平低。而在干预后，两组无显著差异。肌少症逆转可以通过较高的基线肌酐、c-肽和血红蛋白水平来预测。[42]对于新冠感染者的研究显示，肌肉减少是新冠肺炎患者病情恶化和预后不良的重要风险因素，其中慢性炎症状态是其潜在机制。[43]血浆可溶性TNF受体水平与肌肉质量、肌肉力量和身体功能成反比，而全身振动刺激后老年肌肉减少症患者血浆可溶性TNF受体水平升高,提示是振动疗法改善肌少症的可能机制之一。[44]

### 3.2细胞凋亡与分化

肌少症发生是肌细胞凋亡增加，肌肉干细胞数量及分化减少的结果。60岁以上的老年人参加为期10个月的杨氏24式太极拳训练课程，每周2次，每次40分钟。训练后老年人生物电阻抗法测得四肢骨骼肌质量指数增加，6分钟步行测试距离增加。此研究中，观察到细胞因子TNF $\alpha$ 和主要参与细胞存活的信号传导的TNFR<sub>II</sub>受体浓度增加，但同时未检测到可以介导细胞凋亡的TNFR<sub>I</sub>受体水平变化。[45]骨骼肌干细胞数量和/或功能下降是老年人发生肌少症的关键因素。在老年男性中，单次抗阻运动后24和48小时I型肌纤维骨骼肌干细胞含量在显著增加。随后进行12周每周2次抗阻训练与每周1次高强度间歇训练相结合的计划，抗阻训练强度由1RM的65%逐渐增加到1RM的80%，高强度间歇训练为10组持续60秒的最大心率的90%下踏车训练。I型和II型肌纤维骨骼肌干细胞含量在单次抗阻运动后24和48小时均显著增加。[46]这可能表明规律运动后抗凋亡过程已被激活。与年龄相关的卫星细胞减少和功能丧失可能于肌少症等发生、发展相关。老年人骨骼肌中卫星细胞含量可以通过转录因子如Pax3和Pax7，以及肌形成调节因子Myf5、MyoD、Myog及MRF4来表示。同时，毛细血管起着向肌肉输送氧气、营养物质和激素的关键作用，老年人肌肉的毛细血管化程度减低，影响肌肉正常功能。平均年龄71岁的老年男性在14天内进行6次低强度

的单侧下肢抗阻训练后进行肌活检，与未经训练的对侧下肢相比，I型和II型肌纤维的横截面积更大，Pax7阳性细胞即卫星细胞和毛细血管含量较高。[47]进行8周每周3次抗阻加有氧相结合的运动，可以提高老年男性血清Pax3、Pax7和Myf5、Myog水平，而先进行有氧训练者，Pax3和Myog水平提高更为显著。[32]肌形成调节因子Myf5和Myog的表达受Pax3级Pax7转录的调控分别控制成肌细胞增殖和终末分化，该研究揭示了运动对肌少症干预的潜在机制。

### 3.3与肌肉蛋白合成相关的通路

骨骼肌质量由蛋白质合成和分解之间的动态变化所决定，细胞内的作用途径包括信号蛋白、基因转录和microRNA表达。为分析骨骼肌对抗阻训练的反应差异，70岁以上的老年人进行6个月每周3次的渐进性抗阻训练，强度逐渐增加至1-RM的80%。根据X射线吸收测定法测量腿部瘦体重的变化，将受试者分为提高组和降低组。提高组有5个血清miRNA表达增加(miR-19b-3p、miR-92a、miR-126、miR-133a-3p和miR-133b)和1个miRNA表达降低(miR-1-3p)，生物信息学分析指向PI3K-Akt信号通路及MAPK、FOXO和mTOR信号传导以及泛素介导的蛋白水解等肌肉质量调节通路。[48]男性更年期的血清睾酮减少及生物利用度下降与少肌症和衰弱有关，补充睾酮和进行抗阻训练可以预防这一情况的发生。对一组健康老年男性进行6周每周3次的全身抗阻训练，强度为80%的1-RM，配合每两周250mg的睾酮注射。与注射生理盐水的对照组相比，实验组核糖体生物合成的增加促进蛋白质合成代谢增加，与合成代谢相关的mRNA表达(雄激素受体、Srd5a1、AKR1C3、HSD17β3)增加，胰岛素样生长因子-1信号传导(IGF-1Ea、IGF-1Ec)、肌源性调节因子和合成代谢信号的活性(mTOR、AKT、RPS6)上调。同时观察到超声和双能X线吸收测定法得的去脂体重增加，股外侧肌肌肉厚度、肌束长度和股四头肌横截面积增加及肌力增加。[49]

## 四、小结与展望

随着人口老龄化，合并肌肉减少症患者的数量预计会增加，因此需要有效的预防和治疗策略。在老年人中，缺乏运动是肌少症发生的危险因素，也是可干预的靶点。在人群和动物实验中均已证实，抗阻训练或包含抗阻训练在内的混合训练可以有效改善肌肉质量、肌肉功能。其背后的机制涉及蛋白质合成、细胞凋亡与分化以及复杂的信号调控。选择合适的运动，是预防和治疗肌少症

的途径之一。诸如远程督导、人工智能等新技术在康复领域逐渐得到广泛应用，也同样可以应用于老年肌少症等康复中。

目前的研究仍存在一定问题。一方面运动相关的各项研究在训练量、强度、形式和持续时间上存在较大异质性。另一方面，研究样本多为男性，对于由于激素水平等的差异，同样运动的效果不同，需要进行更多以女性为样本的研究，并且对混合样本进行性别亚组分析。此外，目前的研究时长以数周几十余周为主，需要更多探索运动干预长期获益的队列研究。相信随着研究的深入，干预不同人群肌少症的最佳运动方案框架将逐步呈现在临床工作者面前。

### 参考文献

- [1] Rosenberg I. Epidemiologic and methodologic problems in determining nutritional status of older persons. (Summary comments)[J]. *Am J Clin Nutr*, 1989, 50.
- [2] Papadopoulou SK, Tsintavis P, Potsaki P, Papandreou D. Differences in the prevalence of sarcopenia in community-dwelling, nursing home and hospitalized individuals. A systematic review and meta-analysis. *J Nutr Health Aging*. 2020;24(1):83–90.
- [3] Yeung SSY, Reijnierse EM, Pham VK, Trappenburg MC, Lim WK, Meskers CGM, et al. Sarcopenia and its association with falls and fractures in older adults: a systematic review and meta-analysis. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2019;10(3):485–500.
- [4] Harris R, Chang Y, Beavers K, Laddu-Patel D, Bea J, Johnson K, et al. Risk of fracture in women with sarcopenia, low bone mass, or both. *J Am Geriatr Soc*. 2017;65(12):2673–2678.
- [5] Ohara DG, Pegorari MS, Santos NLOD, Silva CFR, Oliveira MSR, Matos AP, et al. Cross-sectional study on the association between pulmonary function and sarcopenia in Brazilian community-dwelling elderly from the Amazon region. *J Nutr Health Aging*. 2020;24(2):181–187.
- [6] Ida S, Kaneko R, Nagata H, Noguchi Y, Araki Y, Nakai M, et al. Association between sarcopenia and sleep disorder in older patients with diabetes. *Geriatr Gerontol Int*. 2019;19(5):399–403.

- [7] Peng TC, Chen WL, Wu LW, Chang YW, Kao TW. Sarcopenia and cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis. *Clin Nutr.* 2020;39(9):2695 – 2701.
- [8] Cruz-Jentoft A J , Baeyens J P , Bauer J M , et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis[J]. *Age and Ageing*, 2010, 39(4):412-423.
- [9] Cruz-Jentoft A J , Glistan B , Jrgen B , et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis[J]. *Age and Ageing*, 2019(4):4.
- [10] Chen L K , Woo J , Assantachai P , et al. Asian Working Group for Sarcopenia: 2019 Consensus Update on Sarcopenia Diagnosis and Treatment[J]. *Journal of the American Medical Directors Association*, 2020.
- [11] Cruz-Jentoft AJ, Sayer AA. Sarcopenia. *Lancet.* 2019;393(10191):2636 –2646.
- [12] Shang G K, Han L, Wang Z H, et al. Sarcopenia is attenuated by TRB3 knockout in aging mice via the alleviation of atrophy and fibrosis of skeletal muscles[J]. *Journal of cachexia, sarcopenia and muscle*, 2020, 11(4): 1104-1120.
- [13] Vinel C, Lukjanenko L, Batut A, et al. The exerkinine apelin reverses age-associated sarcopenia[J]. *Nature medicine*, 2018, 24(9): 1360-1371.
- [14] Rivas D A, Peng F, Benard T, et al. miR-19b-3p is associated with a diametric response to resistance exercise in older adults and regulates skeletal muscle anabolism via PTEN inhibition[J]. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*, 2021, 321(6): C977-C991.
- [15] Sumi K, Ashida K, Nakazato K. Resistance exercise with anti-inflammatory foods attenuates skeletal muscle atrophy induced by chronic inflammation[J]. *Journal of Applied Physiology*, 2020, 128(1): 197-211.
- [16] Liu Y, Guo C, Liu S, et al. Eight Weeks of High-Intensity Interval Static Strength Training Improves Skeletal Muscle Atrophy and Motor Function in Aged Rats via the PGC-1 $\alpha$ /FNDC5/UCP1 Pathway[J]. *Clinical Interventions in Aging*, 2021, 16: 811.
- [17] Hsu WB, Lin SJ, Hung JS, Chen MH, Lin CY, Hsu WH, Hsu WR. Effect of resistance training on satellite cells in old mice - a transcriptome study : implications for sarcopenia. *Bone Joint Res.* 2022 Feb;11(2):121-133. doi:10.1302/2046-3758.112.BJR-2021-0079.R2. PMID: 35188421; PMCID: PMC8882320.

- [18] Liu S, Yu C, Xie L, et al. Aerobic exercise improves mitochondrial function in sarcopenia mice through Sestrin2 in an AMPK $\alpha$ 2-dependent manner[J]. *The Journals of Gerontology: Series A*, 2021, 76(7): 1161-1168.]
- [19] 孙磊, 李方晖. 高强度间歇训练对老龄大鼠骨骼肌减少症及某些氧化应激, 脂肪细胞因子和炎症因子的影响[J]. *中国运动医学杂志*, 2019(8):9.
- [20] Talar K, Hernández-Belmonte A, Vetrovsky T, et al. Benefits of resistance training in early and late stages of frailty and sarcopenia: a systematic review and meta-Analysis of randomized controlled studies[J]. *Journal of Clinical Medicine*, 2021, 10(8): 1630.
- [21] Chen N, He X, Feng Y, et al. Effects of resistance training in healthy older people with sarcopenia: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *European Review of Aging and Physical Activity*, 2021, 18(1): 1-19.
- [22] Zhao H, Cheng R, Song G, Teng J, Shen S, Fu X, Yan Y, Liu C. The Effect of Resistance Training on the Rehabilitation of Elderly Patients with Sarcopenia: A Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health*. 2022 Nov 22;19(23):15491. doi: 10.3390/ijerph192315491. PMID: 36497565; PMCID: PMC9739568.
- [23] Lai X, Zhu H, Wu Z, Chen B, Jiang Q, Du H, Huo X. Dose-response effects of resistance training on physical function in frail older Chinese adults: A randomized controlled trial. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2023 Dec;14(6):2824-2834. doi: 10.1002/jcsm.13359. Epub 2023 Oct 24. PMID: 37875291; PMCID: PMC10751415.
- [24] Mende E, Moeinnie N, Schaller N, Weiß M, Haller B, Halle M, Siegrist M. Progressive machine-based resistance training for prevention and treatment of sarcopenia in the oldest old: A systematic review and meta-analysis. *Exp Gerontol*. 2022 Jun 15;163:111767. doi: 10.1016/j.exger.2022.111767. Epub 2022 Mar 19. PMID: 35318104.
- [25] Rodrigo-Mallorca D, Loaiza-Betancur AF, Monteagudo P, Blasco-Lafarga C, Chulvi-Medrano I. Resistance Training with Blood Flow Restriction Compared to Traditional Resistance Training on Strength and Muscle Mass in Non-Active Older Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health*. 2021 Oct 30;18(21):11441. doi: 10.3390/ijerph182111441. PMID: 34769957; PMCID: PMC8583588.

- [26] Wu J, Chi H, Kok S, Chua JMW, Huang XX, Zhang S, Mah S, Foo LX, Peh HY, Lee HB, Tay P, Tong C, Laddad J, Tan CHM, Khoo N, Aw D, Chong CXZ, Ho LML, Sivarajah SS, Ng J, Tan WJH, Foo FJ, Teh BT, Koh FH. Multimodal prerrehabilitation for elderly patients with sarcopenia in colorectal surgery. *Ann Coloproctol*. 2023 Mar 31. doi: 10.3393/ac.2022.01207.0172. Epub ahead of print. PMID: 37004990.
- [27] Ogawa H, Nakajima T, Shibasaki I, Nasuno T, Kaneda H, Katayanagi S, Ishizaka H, Mizushima Y, Uematsu A, Yasuda T, Yagi H, Toyoda S, Hortobágyi T, Mizushima T, Inoue T, Fukuda H. Low-Intensity Resistance Training with Moderate Blood Flow Restriction Appears Safe and Increases Skeletal Muscle Strength and Size in Cardiovascular Surgery Patients: A Pilot Study. *J Clin Med*. 2021 Feb 2;10(3):547. doi: 10.3390/jcm10030547. PMID: 33540756; PMCID: PMC7867301.
- [28] Lu L, Mao L, Feng Y, et al. Effects of different exercise training modes on muscle strength and physical performance in older people with sarcopenia: a systematic review and meta-analysis[J]. *BMC geriatrics*, 2021, 21(1): 1-30.
- [29] Liang Y, Wang R, Jiang J, et al. A randomized controlled trial of resistance and balance exercise for sarcopenic patients aged 80 –99 years[J]. *Scientific Reports*, 2020, 10(1): 1-7.
- [30] Piastra G, Perasso L, Lucarini S, et al. Effects of two types of 9-month adapted physical activity program on muscle mass, muscle strength, and balance in moderate sarcopenic older women[J]. *BioMed research international*, 2018, 2018.
- [31] Makizako H, Nakai Y, Tomioka K, et al. Effects of a multicomponent exercise program in physical function and muscle mass in sarcopenic/pre-sarcopenic adults[J]. *Journal of clinical medicine*, 2020, 9(5): 1386.
- [32] Moghadam BH, Bagheri R, Ashtary-Larky D, Tinsley GM, Eskandari M, Wong A, Moghadam BH, Kreider RB, Baker JS. The Effects of Concurrent Training Order on Satellite Cell-Related Markers, Body Composition, Muscular and Cardiorespiratory Fitness in Older Men with Sarcopenia. *J Nutr Health Aging*. 2020;24(7):796-804. doi: 10.1007/s12603-020-1431-3. PMID: 32744578.
- [33] He S, Wei M, Meng D, Wang Z, Yang G, Wang Z. Self-determined sequence exercise program for elderly with sarcopenia: A Randomized controlled trial with



clinical assistance from explainable artificial intelligence. *Arch Gerontol Geriatr.* 2024 Apr;119:105317. doi: 10.1016/j.archger.2023.105317. Epub 2023 Dec 21. PMID: 38176122.

[34] Wu S, Ning H T, Xiao S M, et al. Effects of vibration therapy on muscle mass, muscle strength and physical function in older adults with sarcopenia: a systematic review and meta-analysis[J]. *European Review of Aging and Physical Activity*, 2020, 17(1): 1-12.

[35] Wei N, Ng G Y F. The effect of whole body vibration training on quadriceps voluntary activation level of people with age-related muscle loss (sarcopenia): a randomized pilot study[J]. *BMC geriatrics*, 2018, 18(1): 1-6.

[36] Grubbs B F, Figueroa A, Kim J S, et al. Whole-body vibration training in frail, skilled nursing home residents[J]. *International Journal of Exercise Science*, 2020, 13(3): 140.

[37] de Paula F A, Mendonça V A, Lage V K S, et al. Immediate Effects of Whole-Body Vibration Associated with Squatting Exercises on Hemodynamic Parameters in Sarcopenic Older People: A Randomized Controlled Trial[J]. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 2021, 18(22): 11852.

[38] Zhu YQ, Peng N, Zhou M, Liu PP, Qi XL, Wang N, Wang G, Wu ZP. Tai Chi and whole-body vibrating therapy in sarcopenic men in advanced old age: a clinical randomized controlled trial. *Eur J Ageing.* 2019 Mar 2;16(3):273-282. doi: 10.1007/s10433-019-00498-x. PMID: 31543722; PMCID: PMC6728405.

[39] Wadsworth D, Lark S. Effects of Whole-Body Vibration Training on the Physical Function of the Frail Elderly: An Open, Randomized Controlled Trial. *Arch Phys Med Rehabil.* 2020 Jul;101(7):1111-1119. doi: 10.1016/j.apmr.2020.02.009. Epub 2020 Mar 4. PMID: 32145279.

[40] Hangelbroek R W J, Knuiman P, Tieland M, et al. Attenuated strength gains during prolonged resistance exercise training in older adults with high inflammatory status[J]. *Experimental Gerontology*, 2018, 106: 154-158.

[41] Li CW, Yu K, Shyh-Chang N, Li GX, Jiang LJ, Yu SL, Xu LY, Liu RJ, Guo ZJ, Xie HY, Li RR, Ying J, Li K, Li DJ. Circulating factors associated with sarcopenia during ageing and after intensive lifestyle intervention. *J Cachexia Sarcopenia*

Muscle. 2019 Jun;10(3):586-600. doi: 10.1002/jcsm.12417. Epub 2019 Apr 10. PMID: 30969486; PMCID: PMC6596393.

[42] Lu Y, Niti M, Yap K B, et al. Effects of multi-domain lifestyle interventions on sarcopenia measures and blood biomarkers: secondary analysis of a randomized controlled trial of community-dwelling pre-frail and frail older adults[J]. Aging (Albany NY), 2021, 13(7): 9330.

[43] Wang Y, Tan S, Yan Q, Gao Y. Sarcopenia and COVID-19 Outcomes. Clin Interv Aging. 2023 Mar 9;18:359-373. doi: 10.2147/CIA.S398386. PMID: 36923269; PMCID: PMC10010141.

[44] Almeida HC, Lage VKS, Tairar R, Santos JM, Paula FA, Rapin A, S á-Caputo DC, Bernardo-Filho M, Lacerda ACR, Mendonça VA. Effect of whole-body vibration stimulation on plasma soluble TNF receptors in elderly with sarcopenia: a randomized controlled trial. Braz J Med Biol Res. 2024 Apr 19;57:e13282. doi: 10.1590/1414-431X2024e13282. PMID: 38656072; PMCID: PMC11027183.

[45] Morawin B, Tylutka A, Chmielowiec J, et al. Circulating Mediators of Apoptosis and Inflammation in Aging; Physical Exercise Intervention[J]. International Journal of Environmental Research and Public Health, 2021, 18(6): 3165.

[46] Snijders T, Nederveen J P, Bell K E, et al. Prolonged exercise training improves the acute type II muscle fibre satellite cell response in healthy older men[J]. The Journal of physiology, 2019, 597(1): 105-119.

[47] Moore DR, Kelly RP, Devries MC, Churchward-Venne TA, Phillips SM, Parise G, Johnston AP. Low-load resistance exercise during inactivity is associated with greater fibre area and satellite cell expression in older skeletal muscle. J Cachexia Sarcopenia Muscle. 2018 Aug;9(4):747-754. doi: 10.1002/jcsm.12306. Epub 2018 May 14. PMID: 29761654; PMCID: PMC6104111.

[48] Rivas D A, Peng F, Benard T, et al. miR-19b-3p is associated with a diametric response to resistance exercise in older adults and regulates skeletal muscle anabolism via PTEN inhibition[J]. American Journal of Physiology-Cell Physiology, 2021, 321(6): C977-C991.

[49] Gharahdaghi N , Rudrappa S, Brook M S, et al. Testosterone therapy induces molecular programming augmenting physiological adaptations to resistance exercise in older men[J]. J Cachexia Sarcopenia Muscle. 2019 Dec;10(6):1276-1294.

## 异位骨化防治的基础与临床研究进展

蒋宛凌<sup>1</sup>，张大力<sup>2</sup>，谢杨丽<sup>3</sup>，陈涵钢<sup>3</sup>，杨京<sup>3</sup>，张斌<sup>3, 4</sup>，陈林<sup>3</sup>

作者单位

1重庆市急救医疗中心（重庆大学附属中心医院）康复医学科，重庆 400042；2北部战区总医院心内科，沈阳，辽宁 110016；3中国人民解放军陆军特色医学中心骨代谢与修复中心（骨科医学），战伤修复与康复医学研究室，创伤、烧伤和复合伤国家重点实验室，创伤中心，重庆 400042；4 兴城特勤疗养中心疗养六科，兴城，辽宁 125100

通讯作者

陈林<sup>3</sup>，Email: [linchen70@163.com](mailto:linchen70@163.com)

**摘要：**异位骨化是指非骨骼组织（包括肌肉、肌腱或其他软组织）中出现病理性骨组织。异位骨化可引起疼痛、关节活动障碍甚至僵直，影响患者的日常生活，但目前其发病机制尚不明确，治疗方法有限。本文综述异位骨化防治的基础及临床研究方面进展，为后续的研究提供线索。

**关键词：**异位骨化；预防；治疗；分子机制；治疗

异位骨化（heterotopic ossification, HO）是指在肌肉、肌腱、皮肤、关节等软组织中形成骨组织，根据病因主要分为获得性HO和遗传性HO两大类。其中获得性HO发生率更高，常继发于严重的烧伤、创伤、冲击波等高能损伤以及中枢神经系统损伤。临床上常见的获得性HO主要由肢体创伤引起，是关节功能障碍的重要原因<sup>1</sup>。HO的临床发生率与损伤的严重程度有关，在严重创伤而截肢的患者中HO的发生率可高达90%<sup>2-4</sup>。遗传性HO，如进行性骨化性纤维发育不良（fibrodysplasia ossificans progressiva, FOP）和进行性骨发育异常（progressive osseous heteroplasia, POH），是严重威胁生命的罕见病。HO的临床

症状可表现为从轻微肿胀到出现严重疼痛与关节僵硬，影响患者的日常生活能力和社会参与能力。但是目前获得性HO的发生机制尚不完全明确，遗传性HO异位骨形成的机制也未完全阐明，HO治疗方法也有限，因此，深入解析HO的发生发展机制，探索安全有效的预防和治疗措施，是HO研究领域的难点和重点。本文从HO防治的基础及临床研究进行综述。

## 一、基础研究进展

除抗炎药及抑制破骨等常规药物外，防治HO的其它大多数药物仍处于基础研究阶段。目前HO预防及治疗的基础研究主要集中在针对其形成的关键因素、病理过程、分子机制等方面，近年来HO形成的分子与细胞水平取得较大进展。

### 1 HO形成关键因素：前体细胞、成骨信号、微环境相关进展

#### 1.1 前体细胞

病理性成骨的细胞起源并不局限于成骨细胞谱系，而是可能由多种干细胞的多能干分化引起的。目前研究发现参与HO形成的前体细胞主要包括造血细胞、间充质干细胞、成纤维细胞、内皮细胞等。除上述前体细胞外，近期研究还发现肌腱干/祖细胞（Tendon stem/progenitor cells, TSPC）作为肌腱组织中的干细胞，能够多向分化，并在某些条件下向成骨分化，导致HO<sup>5</sup>。此外，肌腱区域的间充质干细胞也可以被激活参与成骨分化，其可以被Nfatc1-Cre、Prx1-Cre和Dermo1-Cre标记。在某些条件下，一些具有增殖能力的其他细胞也可能向成骨分化。例如，血管周围细胞（Gli1-Cre）、来自外周神经的PS+和SP7+细胞以及肌肉卫星细胞（Tie2-Cre/VE钙粘蛋白-Cre）都参与HO的形成。研究发现Hoxa11代表一群局限于肢体中的间充质前体细胞，具有成骨、成软骨及成脂潜能，同时参与获得性HO的形成<sup>6</sup>。另外，在Tie2阳性细胞中过表达BMP2可诱导HO形成，伴随骨髓造血细胞、成纤维细胞、成骨前体细胞及循环促炎性细胞的增多，提示上述细胞参与HO的发生<sup>7</sup>。最新的单细胞转录组学分析发现PROCR+成纤维细胞来源的钙化的凋亡小泡是HO的始动因子，钙化的凋亡小泡通过膜联蛋白通道富集钙，通过静电作用被I型胶原吸收，并聚集在细胞外基质中产生钙化结节，导致肌腱钙化和硬化<sup>8</sup>。总之，HO的细胞起源相对复杂，各种细胞有可能响应某些特定的刺激而向成骨分化转变，从而促进HO的形成<sup>9</sup>（见表1）。

表1 不同细胞类型的所在位置及对于HO的作用

细胞类型	位置	描述
造血细胞	骨髓	导致炎症和骨髓再生阶段，对HO的贡献尚不清楚
内皮细胞	血液和淋巴管	通过EndMT途径对HO有贡献，但由于缺乏表面标志物内皮细胞特异性，可能被高估
成纤维-成脂祖细胞	肌肉和相关软组织；广泛分布于其他组织	支持肌肉再生，对HO贡献较大
肌卫星细胞	肌肉	BMP2诱导HO，对HO贡献较低
Hoxa11+ 间充质基质细胞	肌腱、肌肉和骨骼组织	有助于骨骼修复，在损伤后表达软骨和成骨转录谱
肌腱和韧带祖细胞	肌腱和韧带	基于Scx-Cre标记的骨/腱切除术后，分别占异位骨和软骨的25%和40%

### 1.2成骨信号

目前大多数关于HO的基础研究都是基于创伤和遗传小鼠模型。通常，骨形态发生蛋白（bone morphogenetic protein, BMP）的过度激活和随后的激活素1型受体（activin type-1 receptor, ACVR1）的级联激活被认为会导致软骨内成骨异常，导致HO。不同的BMP信号蛋白，其在参与成骨过程中的功能有所不同<sup>9</sup>（见表2）。

表2 BMP及其在主要细胞过程和异位骨化中的作用

信号蛋白	功能
BMP1	骨形成和体内稳态
BMP2	诱导骨和软骨发育，参与HH通路
BMP3	骨骼和软骨发育；在骨分化中拮抗其他BMP
BMP4	有效诱导软骨和成骨

BMP5	骨骼和软骨发育
BMP6	成骨分化；与BMP5和BMP7密切相关
BMP7	骨稳态；通过SMAD经典途径诱导成骨细胞分化
BMP8	在发育骨骼中表达；成骨和生殖细胞生成
BMP9/GDF2	诱导软骨和成骨
BMP11/GDF11	增强骨骼形成
BMP12/GDF7	抑制软骨内骨生长；诱导肌腱分化；调节骨骼结构
BMP13/GDF6/CDMP2	在发育过程中形成骨骼之间的分界线；诱导肌腱分化
BMP14/GDF5/CDMP1	调节骨骼发育和关节形成；促进骨折愈合

mTORC1信号通路作为调节HO的机械传感器，其激活可以促进软骨生成和成骨<sup>10</sup>。不同的机械负荷可以通过mTORC1信号通路调节肌腱的HO<sup>11</sup>。在机械信号的刺激下，mTORC1激活细胞核中的一种组蛋白去乙酰化酶Sirtuin 1（Sirt1），其作为一种新的骨调节因子并抑制硬化蛋白基因SOST的表达，通常被认为是成骨细胞分化和骨形成的强负调节因子<sup>12</sup>。在小鼠肌腱切断模型中发现IGF-1可以通过激活PI3K/Akt/mTOR信号通路介导创伤性HO的进展<sup>13</sup>。

Hedgehog（Hh）信号传导的失调也导致了許多HO<sup>14</sup>。近期研究表明，这种病理性成骨与生理性成骨过程可能具有相似的生物学机制，但HO的成骨过程有所不同。矮小相关转录因子2（runt-related transcription factor 2, runx2）作为一种经典的成骨转录因子参与了生理性及病理性成骨过程<sup>15</sup>。同样在HO的形成过程中，血小板衍生因子BB（platelet-derived growth factor, PDGF-BB）的浓度会随之增加，局部破骨细胞的活性也会增强，其增强后释放的转化生长因子 $\beta$ （transforming growth factor- $\beta$ , TGF- $\beta$ ），在HO微环境中招募间充质基质/祖细胞（mesenchymal stromal/progenitor cells, MSCs）进行骨重塑活动<sup>16</sup>。不同的是，在HO成骨过程中CK2/HAUSP途径是runx2稳定性的关键调节因子，因为酪蛋白激酶2（Casein kinase 2, CK2）磷酸化runx2，并募集泛素特异性蛋白酶（herpesvirus-associated ubiquitin-specific protease, HAUSP），以稳定runx2免受泛素依赖性蛋白酶降解。此外，Hh信号通路通过增加ROS生成，进而促进了创伤

诱导的肌腱异位骨化<sup>17</sup>。除了获得性HO，近期有报道ARHGAP36基因在成纤维细胞中的过表达，抑制了TGF- $\beta$ 并激活Hh信号导致了遗传性异位骨化发生<sup>18</sup>。

近年来有学者发现模拟人POH的间充质细胞缺失GNAS小鼠通过激活Yes相关蛋白(yes-associated protein ,YAP)从而促进SHH (Sonic hedgehog)分泌，SHH又进一步活化YAP从而导致YAP-SHH信号循环放大，并诱导周围细胞成骨分化，这一机制在FOP和获得性HO发生中同样发挥作用。通过基因敲除或药物抑制YAP或SHH均能够减少遗传性及获得性HO中异位骨形成，且不影响正常骨稳态<sup>19</sup>。

### 1.3微环境

炎症是异位骨化发展过程中一种重要的微环境改变。创伤导致局部和全身炎症状态，使炎性细胞因子升高，如肿瘤坏死因子 $\alpha$  (tumor necrosis factor, TNF $\alpha$ )、白介素1 $\beta$  (interleukin-1 $\beta$ , IL-1 $\beta$ )、白介素6 (interleukin-6, IL-6)和单核细胞趋化因子-1 (monocyte chemotactic protein-1, MCP-1)，这可能导致软组织中间充质干细胞的异常激活<sup>20</sup>。此外，近年研究也表明IL-17通过激活 $\beta$ -catenin通路促进HO生长，而抑制IL-17后可以显著减少HO的生长，其机制与促进干细胞异常成骨分化有关<sup>21</sup>。炎症相关细胞，如巨噬细胞和肥大细胞，也积聚在创伤诱导的异位骨化部位，并促进异位骨化<sup>22</sup>。研究发现HO中存在衰老和焦亡的巨噬细胞，这些细胞可能通过促进干细胞成骨，此过程在HO的发生发展中发挥重要作用<sup>23</sup>。在体内用药物清除巨噬细胞后，可显著减少创伤后炎症诱导的HO形成，机制和抑制TGF- $\beta$ 及VEGF信号有关<sup>24</sup>。损伤刺激可诱发性巨噬细胞活化，通过注射激活素A (Activin A)中和抗体能够抑制Sox9阳性骨骼前体细胞的招募，进而减少异位骨形成。Activin A是获得性HO形成的一个上游关键调控因子，有望成为防治HO形成和进展的靶点<sup>25</sup>。除了获得性HO，在遗传性HO的研究中也发现巨噬细胞分泌的TGF- $\beta$ 及异常激活的p38MAPK信号通路可以诱发FOP形成<sup>26</sup>。在FOP中，NF- $\kappa$ B信号的激活可加重巨噬细胞的炎症，并可通过与smad和mTOR信号的相互作用促进间充质干细胞的软骨形成和成骨形成<sup>27</sup>。因此，抑制炎症细胞及炎症相关因子可能是防治HO的一个潜在措施。

淋巴系统的异常在异位骨化的形成过程中有重要的作用。近年有研究发现成纤维细胞生长因子受体3 (fibroblast growth factor receptor 3, FGFR3) 缺失通



过减少Col2阳性细胞来源的淋巴管内皮细胞生成影响局部炎性细胞淋巴管引流，进而促进获得性HO的形成，这一过程依赖于淋巴管内皮细胞中的BMPRIa-pSmad1/5信号通路的调节<sup>28</sup>。

在创伤性HO患者和小鼠标本中IL-17和 $\beta$ -catenin表达水平均明显增高，IL-17能够通过上调 $\beta$ -catenin信号通路增强间充质干细胞成骨分化，而IL-17R和 $\beta$ -catenin中和抗体能够抑制小鼠间充质干细胞成骨与HO形成<sup>21</sup>。而在神经源性HO（neurogenic heterotopic ossification, NHO）的组织中炎性因子处于高表达水平。在脊髓损伤NHO小鼠的肌肉组织内IL-1 $\beta$ 表达水平明显增高，敲除IL-1受体和注射IL-1抗体均能够显著抑制小鼠NHO的发生<sup>29</sup>。上述研究提示，IL-1可能是NHO的防治靶点。

除炎症以外，创伤后局部组织的缺氧状态也可能引发HO。局部组织缺氧导致缺氧诱导因子（hypoxia inducible factors, HIFs）的激活<sup>30</sup>，可以增加促血管生成细胞因子，如血管内皮生长因子（vascular endothelial growth factor, VEGF）的产生<sup>31</sup>，促进局部病理性骨组织形成，在实验模型中，抑制HIFs可以降低HO的形成<sup>30</sup>。此外，KLF2-PPAR $\gamma$ 轴通过影响氧化还原平衡来导致线粒体功能障碍和ROS的产生，从而导致创伤诱导的HO的发生<sup>32</sup>。

涉及神经损伤的创伤发生后，周围神经也会释放出多种因子，如P物质和降钙素基因相关肽，参与骨代谢活动并和与HO的形成有关<sup>33, 34</sup>。神经的修复过程对HO的进展也有促进的作用<sup>35</sup>。在跟腱切断的动物模型中，成纤维细胞对脑源性细胞外囊泡的吞噬可诱导损伤肌腱内细胞焦亡，成纤维细胞焦亡导致损伤部位钙和磷浓度增加，并创造促进成骨的微环境<sup>36</sup>。神经系统调控HO的发生发展的具体机制有待进一步深入研究。

## 2.基于HO形成病理过程的相关干预措施研究

基于对HO分子机制的了解，抑制其发生、发展各个阶段的病理过程是HO有效的治疗策略。抑制炎症及成软骨、成骨过程的药物、活性物质，例如核视黄醇受体（RAR）激动剂、骨形态发生蛋白（Bone morphogenetic protein, BMP）受体拮抗剂、自由基清除剂和免疫剂（伊马替尼）、缺氧抑制剂等，可发挥一定预防及治疗HP作用。大量研究针对HO的病理过程探索了有前景的治疗方法

，包括改变微环境和调节炎症及相关信号通路，然而HO的确切细胞起源、发病机制和潜在机制以及基于此的具体治疗方法还有待进一步开发<sup>37</sup>。

### 2.1 抑制前体细胞生成

核视黄酸受体（retinoic acid receptor, RAR）以三种形式存在（RAR $\alpha$ 、RAR $\beta$ 和RAR $\gamma$ ），RAR $\alpha$ 在早期肢芽的间充质前体细胞表达，在软骨分化过程中逐渐高表达RAR $\gamma$ ，非配体介导的RAR信号是软骨发育过程的必需。研究发现非选择性活性形式的维生素A与选择性RAR $\gamma$ 激动剂，可阻断培养间充质细胞的软骨生成过程。

帕洛瓦罗汀是一种RAR $\gamma$ 激动剂，已经用于临床试验，它可以预防HO的发生<sup>38</sup>。此外，由于RAR $\gamma$ 在非软骨组织中广泛表达，使用帕洛瓦罗汀可能存在一定的致畸性，需要进行更多的研究来评估其疗效与副作用。

### 2.2 成骨信号抑制剂

BMP信号是经典的促进成骨的信号，其拮抗剂可能发挥抑制HO形成。LDN-193189是BMP-1的抑制剂，在HO小鼠模型中有效地减少了MSCs的成骨分化<sup>39</sup>。另一种BMP拮抗剂Noggin也有助于HO的预防。Noggin通过病毒载体传递到细胞中，有效抑制BMP-4表达和HO的形成<sup>40</sup>。BMP2还通过mTORC1依赖性机制促进成骨，而mTORC2通过一系列机械或化学信号调控成骨。然而，由于潜在的副作用，迄今为止开发的BMP抑制剂在人体临床试验中尚无足够证据提示其安全性。

mTOR信号通路的激活能促进异位骨化的形成<sup>30</sup>，雷帕霉素通过抑制mTOR复合物mTORC1和mTORC2，在FOP<sup>41</sup>、创伤诱导HO<sup>42</sup>的实验模型中，以及在体外和体内瘦素诱导的成骨模型<sup>43</sup>中抑制骨形成。二甲花翠素（Malvidin, MA）是一种O-甲基化花青素，具有抗炎的作用，MA可以通过抑制mTORC1信号通路有效抑制肌腱来源干细胞的成骨分化，从而改善大鼠跟腱创伤性HO的进展<sup>44</sup>。

### 2.3 干预微环境

#### 2.3.1 自由基清除剂和免疫剂

游离放射性物质是一种反应性极强且不稳定的复合物，可导致细胞氧化损伤，加速异位骨形成过程，提示抑制氧化损伤可能是缓解HO的途径。别嘌呤醇

和N-乙酰半胱氨酸联合应用于HO兔模型中，可预防HO形成。在多种FOP小鼠模型中，通过遗传、生物或药物手段抑制MMP-9可以消除创伤诱导的HO<sup>45</sup>。

### 2.3.2 缺氧抑制剂

在遗传、创伤诱导和混合型HO模型中存在局部组织缺氧的表现。在常氧下，脯氨酰羟化酶结构域（PHD）蛋白能分解HIF-1 $\alpha$ 亚单位。使用HIF-1 $\alpha$ 抑制剂PX-478，显著降低了HO的形成。HIF-1 $\alpha$ 可能成为未来预防HO和FOP治疗的靶点<sup>46</sup>。

### 3 四环素包被的破骨细胞

近期有学者报道，通过在破骨细胞培养过程中加入四环素从而获得包被四环素的破骨细胞，研究发现这种工程化的四环素-破骨细胞（TC-OC）“生化战士”与普通破骨细胞相比对钙矿物质具有更强的亲和力，从而能够更好地靶向和黏附到异位矿化骨。体内外实验均显示与普通破骨细胞相比TC-OC能够更加有效地清除HO，逆转HO进程<sup>47</sup>。

## 二、临床研究进展

HO防治的临床研究主要集中在药物治疗、康复治疗、放射治疗、手术治疗等方面。

### 1. 药物治疗

#### 1.1 非甾体抗炎药

非甾体抗炎药（NSAIDs）已成功用于预防脊髓损伤和髋关节置换术后异位骨形成。虽然NSAIDs如塞来昔布和美洛昔康已被用于预防HO，但非选择性COX抑制剂吲哚美辛目前被认为是预防HO形成和进展的首选。NSAIDs的治疗窗口有限，仅在异位骨形成之前有效。一旦骨沉积发生，NSAIDs无效<sup>48</sup>。对于HO的预防最佳使用时机为中枢神经系统损伤的2个月内，疗程为4~6周。这类药物对多发伤患者有潜在的负面影响，如吲哚美辛可能会干扰骨折愈合，布洛芬可能会加重严重脑外伤后的认知功能。另外，COX-1抑制剂与出血和穿孔等胃肠道副作用的发生率增加有关。因此，针对多发伤患者应慎重考虑使用NSAIDs预防/减少异位骨形成。

#### 1.2 双膦酸盐

双膦酸盐是骨质疏松症、Paget's骨病等代谢性骨病的常用药物，通过抑制破骨细胞骨吸收功能发挥治疗作用。含氮双膦酸盐，如利塞膦酸盐、阿替膦酸钠和阿仑膦酸盐，可通过成骨细胞周期阻滞和细胞增殖抑制直接和/或间接导致成骨细胞凋亡，且有效防止矿化，通常被用作HO预防药物，治疗剂量在 $10^{-5} \sim 10^{-9}$  mol/L<sup>49</sup>。长期使用双膦酸盐可能过度抑制骨吸收导致不典型股骨颈骨折等。但对高HO风险的患者，使用双膦酸盐治疗获益大于风险。

最近的一些研究还发现，非编码RNA可能对异位骨化有治疗作用，靶向DKK1和血管内皮生长因子（VEGF）的微小RNA，如miR-17-5p，可以缓解强直性脊柱炎中存在的异位骨化<sup>50</sup>，但是这种作用尚未在大规模临床试验中得到证实。

## 2 康复治疗

### 2.1 运动疗法

最新研究表明以肢体功能最大化为目标的针对性治疗应成为HO患者康复的重点<sup>51</sup>。在HO治疗方法中运动疗法存在一定的争议。部分研究认为创伤部位的关节活动会增加异位骨的形成，甚至是HO形成的重要诱因。对有HO风险的创伤性脑损伤（Traumatic Brain Injury, TBI）和脊髓损伤患者采用被动运动疗法的有效性还有待进一步验证。目前的临床研究发现，适当的、轻柔的主被动关节活动可改善患者的运动功能，预防关节僵直，并不会引起或者加重异位骨的形成，而暴力牵拉僵硬或挛缩的关节可能会导致肌肉撕裂和骨化。故建议早期和定期锻炼，持续被动活动及抗阻肌力锻炼，以防止肌肉缩短、软组织挛缩和关节僵硬<sup>52</sup>。此外，对进展中或严重的HO，应继续进行主动和被动关节活动练习，以及静态渐进式矫形器牵伸。

### 2.2 物理因子治疗

有部分学者认为早期进行物理治疗可能会加重HO，但可改善神经源性或以关节功能障碍为主的HO患者的功能。研究证明，采用强度为10 mT，频率25 Hz，持续时间30 min的脉冲低强度电磁场可以预防脊髓损伤所致的HO发生<sup>53</sup>。此外，体外冲击波治疗也被认为是治疗慢性NHO的新型非侵入性干预措施，能够有效改善患者局部疼痛及关节活动度，提高日常生活活动能力，其作用机制可能与影响抗炎细胞因子的产生有关<sup>54, 55</sup>。

### 3 放射治疗

放射治疗被认为是通过抑制少突胶质前体细胞（Oligodendrocyte Progenitor Cells, OPC）或间充质细胞的分化来防止NHO或创伤性HO的形成和/或进展<sup>56</sup>。虽然其对预防TBI和脊髓损伤后NHO发生或防止复发有一定效果，但可能会影响异位骨附近的骨折愈合，破坏伤口愈合，并且与恶性肿瘤风险增加有关<sup>57</sup>。因此，在多发性创伤NHO患者中使用放射治疗通常是禁忌。而全髋关节置换术后中剂量（20 Gy~24 Gy）放疗是预防HO的有效剂量，但是否存在长期的副作用尚无相关研究<sup>58</sup>。

### 4 手术治疗

侵袭性手术切除是治疗HO唯一有效的临床方法。然而，建议只有在HO患者满足以下标准时才考虑手术：（1<sup>59</sup>）由于关节强直导致活动范围（ROM）显著减少；（2）没有急性炎症反应；（3）病变充分矿化（成熟），可以进行切除<sup>60</sup>。

既往研究发现，在异位骨完全矿化后，手术切除是首选降低HO复发风险的措施。既往的研究中，TBI和脊髓损伤后出现的NHO常在伤后12-18个月再行手术切除。而现阶段研究倾向于早期切除，即只要患者病情稳定，并且病变充分矿化，能耐受手术，即可以进行手术切除。此外，研究表明，早期切除可能降低手术并发症（如围手术期骨折）的风险，增强骨和关节软骨的功能<sup>61</sup>。但手术切除仍会有很多并发症，由于骨化组织对神经、血管的包裹，增加了手术的难度及风险，可能导致新的损伤，以及潜在的失血和感染相关，均可能对其恢复产生重大影响<sup>57</sup>此外，手术切除会损伤邻近的周围组织，且在切除部位常见复发。因此，手术并非最佳的HO治疗手段，是否手术需要对综合进行评价应该仔细考虑。

## 三、小结与展望

HO是临床中的常见病，其发生将严重影响患者康复进程，亦是患者致残的主要原因，同时增加了康复医生及治疗师开展康复治疗的难度。目前现有针对该疾病的防治手段有限，不能有效地阻止其发展并根治。最近关于HO防治的基础研究，主要聚焦其发生的病理过程，以开发新的分子疗法为目前的研究热点，但需要深入的研究阐明这些疗法的安全性和有效性，筛选出治疗靶点。而在

临床研究中，HO的防治缺乏多中心、大样本的研究数据，亦无相关的专家共识及临床指南。目前虽有一些HO相关风险预测的报道<sup>62</sup>，但缺乏高质量的临床研究，未形成HO发生风险的客观评估指标，难以鉴别高发人群，确定是否需要药物干预及干预起始时间点、剂量与疗程。此外，NHO的发生与脊髓损伤及TBI的损伤部位是否存在相关性<sup>63</sup>，是否有更多的康复治疗方法可以早期预防HO的发生，物理因子治疗具体的剂量、时间、疗程，能否通过客观的检验<sup>64</sup>及检查指标提供手术介入的最佳时机等诸多临床问题，都需要进一步研究。

### 参考文献

1. Potter BK, Forsberg JA, Davis TA, Evans KN, Hawksworth JS, Tadaki D, et al. Heterotopic ossification following combat-related trauma. *J Bone Joint Surg Am* 2010; 92 Suppl 2:74-89.
2. Hoyt BW, Pavey GJ, Potter BK, Forsberg JA. Heterotopic ossification and lessons learned from fifteen years at war: A review of therapy, novel research, and future directions for military and civilian orthopaedic trauma. *Bone* 2018; 109:3-11.
3. Markes AR, Venishetty N, Gatto A, Swarup I. Pediatric Heterotopic Ossification: A Comprehensive Review. *Curr Rev Musculoskelet Med* 2023; 16:514-20.
4. Meyers C, Lisiecki J, Miller S, Levin A, Fayad L, Ding C, et al. Heterotopic Ossification: A Comprehensive Review. *JBMR Plus* 2019; 3:e10172.
5. Lin J, Yang Y, Zhou W, Dai C, Chen X, Xie Y, et al. Single cell analysis reveals inhibition of angiogenesis attenuates the progression of heterotopic ossification in Mx(-/-) mice. *Bone Res* 2022; 10:4.
6. Pagani CA, Huber AK, Hwang C, Marini S, Padmanabhan K, Livingston N, et al. Novel Lineage-Tracing System to Identify Site-Specific Ectopic Bone Precursor Cells. *Stem Cell Reports* 2021; 16:626-40.
7. Prados B, Del Toro R, MacGrogan D, Gomez-Apinaniz P, Papoutsi T, Munoz-Canoves P, et al. Heterotopic ossification in mice overexpressing Bmp2 in Tie2+ lineages. *Cell Death Dis* 2021; 12:729.
8. Yan J, Gao B, Wang C, Lu W, Qin W, Han X, et al. Calcified apoptotic vesicles from PROCN(+) fibroblasts initiate heterotopic ossification. *J Extracell Vesicles* 2024; 13:e12425.

9. Felix-Illembhio F, Pickering GAE, Kiss-Toth E, Wilkinson JM. Pathophysiology and Emerging Molecular Therapeutic Targets in Heterotopic Ossification. *Int J Mol Sci* 2022; 23.
10. Lin SS, Liu YW. Mechanical Stretch Induces mTOR Recruitment and Activation at the Phosphatidic Acid-Enriched Macropinosome in Muscle Cell. *Front Cell Dev Biol* 2019; 7:78.
11. Chen G, Jiang H, Tian X, Tang J, Bai X, Zhang Z, et al. Mechanical loading modulates heterotopic ossification in calcific tendinopathy through the mTORC1 signaling pathway. *Mol Med Rep* 2017; 16:5901-7.
12. Liu W, Wang Z, Yang J, Wang Y, Li K, Huang B, et al. Osteocyte TSC1 promotes sclerostin secretion to restrain osteogenesis in mice. *Open Biol* 2019; 9:180262.
13. Mao D, Wang K, Jiang H, Mi J, Pan X, Zhao G, et al. Suppression of Overactive Insulin-Like Growth Factor 1 Attenuates Trauma-Induced Heterotopic Ossification in Mice. *Am J Pathol* 2024; 194:430-46.
14. Fang F, Sup M, Luzzi A, Ferrer X, Thomopoulos S. Hedgehog signaling underlying tendon and enthesis development and pathology. *Matrix Biol* 2022; 105:87-103.
15. Kim JM, Yang YS, Park KH, Ge X, Xu R, Li N, et al. A RUNX2 stabilization pathway mediates physiologic and pathologic bone formation. *Nat Commun* 2020; 11:2289.
16. Wang X, Li F, Xie L, Crane J, Zhen G, Mishina Y, et al. Inhibition of overactive TGF-beta attenuates progression of heterotopic ossification in mice. *Nat Commun* 2018; 9:551.
17. Li G, Deng Y, Li K, Liu Y, Wang L, Wu Z, et al. Hedgehog Signalling Contributes to Trauma-Induced Tendon Heterotopic Ossification and Regulates Osteogenesis through Antioxidant Pathway in Tendon-Derived Stem Cells. *Antioxidants (Basel)* 2022; 11.
18. Melo US, Jatzlau J, Prada-Medina CA, Flex E, Hartmann S, Ali S, et al. Enhancer hijacking at the ARHGAP36 locus is associated with connective tissue to bone transformation. *Nat Commun* 2023; 14:2034.
19. Cong Q, Liu Y, Zhou T, Zhou Y, Xu R, Cheng C, et al. A self-amplifying loop of YAP and SHH drives formation and expansion of heterotopic ossification. *Sci Transl*

Med 2021; 13.

20. Sung Hsieh HH, Chung MT, Allen RM, Ranganathan K, Habbouche J, Cholok D, et al. Evaluation of Salivary Cytokines for Diagnosis of both Trauma-Induced and Genetic Heterotopic Ossification. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2017; 8:74.

21. Tu B, Yu B, Wang W, Li J, Yuan F, Zhu J, et al. Inhibition of IL-17 prevents the progression of traumatic heterotopic ossification. *J Cell Mol Med* 2021; 25:7709-19.

22. Convente MR, Chakkalakal SA, Yang E, Caron RJ, Zhang D, Kambayashi T, et al. Depletion of Mast Cells and Macrophages Impairs Heterotopic Ossification in an Acvr1(R206H) Mouse Model of Fibrodysplasia Ossificans Progressiva. *J Bone Miner Res* 2018; 33:269-82.

23. Li J, Wang X, Yao Z, Yuan F, Liu H, Sun Z, et al. NLRP3-Dependent Crosstalk between Pyroptotic Macrophage and Senescent Cell Orchestrates Trauma-Induced Heterotopic Ossification During Aberrant Wound Healing. *Adv Sci (Weinh)* 2023; 10:e2207383.

24. Tu B, Li J, Sun Z, Zhang T, Liu H, Yuan F, et al. Macrophage-Derived TGF-beta and VEGF Promote the Progression of Trauma-Induced Heterotopic Ossification. *Inflammation* 2023; 46:202-16.

25. Mundy C, Yao L, Sinha S, Chung J, Rux D, Catheline SE, et al. Activin A promotes the development of acquired heterotopic ossification and is an effective target for disease attenuation in mice. *Sci Signal* 2021; 14.

26. Barruet E, Morales BM, Cain CJ, Ton AN, Wentworth KL, Chan TV, et al. NF-kappaB/MAPK activation underlies ACVR1-mediated inflammation in human heterotopic ossification. *JCI Insight* 2018; 3.

27. Liu F, Zhao Y, Pei Y, Lian F, Lin H. Role of the NF-kB signalling pathway in heterotopic ossification: biological and therapeutic significance. *Cell Commun Signal* 2024; 22:159.

28. Zhang D, Huang J, Sun X, Chen H, Huang S, Yang J, et al. Targeting local lymphatics to ameliorate heterotopic ossification via FGFR3-BMPRIa pathway. *Nat Commun* 2021; 12:4391.

29. Tseng HW, Kulina I, Girard D, Gueguen J, Vaquette C, Salga M, et al. Interleukin-1 Is Overexpressed in Injured Muscles Following Spinal Cord Injury and Promotes Neurogenic Heterotopic Ossification. *J Bone Miner Res* 2022; 37:531-46.



30. Wang H, Kaplan FS, Pignolo RJ. The HIF-1alpha and mTOR Pathways Amplify Heterotopic Ossification. *Biomolecules* 2024; 14.
31. Hwang C, Marini S, Huber AK, Stepien DM, Sorkin M, Loder S, et al. Mesenchymal VEGFA induces aberrant differentiation in heterotopic ossification. *Bone Res* 2019; 7:36.
32. Sun Z, Liu H, Hu Y, Luo G, Yuan Z, Liu W, et al. KLF2/PPARgamma axis contributes to trauma-induced heterotopic ossification by regulating mitochondrial dysfunction. *Cell Prolif* 2024; 57:e13521.
33. Li J, Zhang Z, Tang J, Hou Z, Li L, Li B. Emerging roles of nerve-bone axis in modulating skeletal system. *Med Res Rev* 2024.
34. Wan QQ, Qin WP, Ma YX, Shen MJ, Li J, Zhang ZB, et al. Crosstalk between Bone and Nerves within Bone. *Adv Sci (Weinh)* 2021; 8:2003390.
35. Li D, Liu C, Wang H, Li Y, Wang Y, An S, et al. The Role of Neuromodulation and Potential Mechanism in Regulating Heterotopic Ossification. *Neurochem Res* 2024.
36. Lu W, Yan J, Wang C, Qin W, Han X, Qin Z, et al. Interorgan communication in neurogenic heterotopic ossification: the role of brain-derived extracellular vesicles. *Bone Res* 2024; 12:11.
37. Cao G, Zhang S, Wang Y, Quan S, Yue C, Yao J, et al. Pathogenesis of acquired heterotopic ossification: Risk factors, cellular mechanisms, and therapeutic implications. *Bone* 2023; 168:116655.
38. Wheatley BM, Cilwa KE, Dey D, Qureshi AT, Seavey JG, Tomasino AM, et al. Palovarotene inhibits connective tissue progenitor cell proliferation in a rat model of combat-related heterotopic ossification. *J Orthop Res* 2018; 36:1135-44.
39. Li L, Tuan RS. Mechanism of traumatic heterotopic ossification: In search of injury-induced osteogenic factors. *J Cell Mol Med* 2020; 24:11046-55.
40. Legosz P, Drela K, Pulik L, Sarzynska S, Maldyk P. Challenges of heterotopic ossification-Molecular background and current treatment strategies. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2018; 45:1229-35.
41. Hino K, Horigome K, Nishio M, Komura S, Nagata S, Zhao C, et al. Activin-A enhances mTOR signaling to promote aberrant chondrogenesis in fibrodysplasia ossificans progressiva. *J Clin Invest* 2017; 127:3339-52.

42. Qureshi AT, Dey D, Sanders EM, Seavey JG, Tomasino AM, Moss K, et al. Inhibition of Mammalian Target of Rapamycin Signaling with Rapamycin Prevents Trauma-Induced Heterotopic Ossification. *Am J Pathol* 2017; 187:2536-45.
43. Jiang H, Chen Y, Chen G, Tian X, Tang J, Luo L, et al. Leptin accelerates the pathogenesis of heterotopic ossification in rat tendon tissues via mTORC1 signaling. *J Cell Physiol* 2018; 233:1017-28.
44. Jiang H, Ding Y, Lin X, Tian Q, Liu Y, He H, et al. Malvidin attenuates trauma-induced heterotopic ossification of tendon in rats by targeting Rheb for degradation via the ubiquitin-proteasome pathway. *J Cell Mol Med* 2024; 28:e18349.
45. Lounev V, Groppe JC, Brewer N, Wentworth KL, Smith V, Xu M, et al. Matrix metalloproteinase-9 deficiency confers resilience in fibrodysplasia ossificans progressiva in a man and mice. *J Bone Miner Res* 2024; 39:382-98.
46. Matsuo K, Chavez RD, Barruet E, Hsiao EC. Inflammation in Fibrodysplasia Ossificans Progressiva and Other Forms of Heterotopic Ossification. *Curr Osteoporos Rep* 2019; 17:387-94.
47. Jin W, Lin X, Pan H, Zhao C, Qiu P, Zhao R, et al. Engineered osteoclasts as living treatment materials for heterotopic ossification therapy. *Nat Commun* 2021; 12:6327.
48. Joice M, Vasileiadis GI, Amanatullah DF. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for heterotopic ossification prophylaxis after total hip arthroplasty: a systematic review and meta-analysis. *Bone Joint J* 2018; 100-B:915-22.
49. Yolcu YU, Wahood W, Goyal A, Alvi MA, Reeves RK, Qu W, et al. Pharmacologic prophylaxis for heterotopic ossification following spinal cord injury: A systematic review and meta-analysis. *Clin Neurol Neurosurg* 2020; 193:105737.
50. Qin X, Zhu B, Jiang T, Tan J, Wu Z, Yuan Z, et al. miR-17-5p Regulates Heterotopic Ossification by Targeting ANKH in Ankylosing Spondylitis. *Mol Ther Nucleic Acids* 2019; 18:696-707.
51. Won P, Pickering TA, Schneider JC, Kowalske K, Ryan CM, Carrougher GJ, et al. Physical and psychosocial outcomes among burn-injured people with heterotopic ossification: A burn model system study. *Burns* 2024; 50:957-65.
52. Vasileiadis GI, Varvarousis DN, Manolis I, Ploumis A. The Impact of Continuous Passive Motion on Heterotopic Ossification Maturation. *Am J Phys Med Rehabil*

2021; 100:e194-e7.

53. Durovic A, Miljkovic D, Brdareski Z, Plavsic A, Jevtic M. Pulse low-intensity electromagnetic field as prophylaxis of heterotopic ossification in patients with traumatic spinal cord injury. *Vojnosanit Pregl* 2009; 66:22-8.

54. Jeon HM, Lee WJ, Chung HS, Yi YG, Yang S, Kim DH, et al. Extracorporeal shock wave therapy to treat neurogenic heterotopic ossification in a patient with spinal cord injury: A case report. *J Spinal Cord Med* 2021; 44:627-30.

55. Li Y, Zhu Y, Xie Z, Jiang C, Li F. Long-term radial extracorporeal shock wave therapy for neurogenic heterotopic ossification after spinal cord injury: A case report. *J Spinal Cord Med* 2022; 45:476-80.

56. Eisenstein N, Stapley S, Grover L. Post-Traumatic Heterotopic Ossification: An Old Problem in Need of New Solutions. *J Orthop Res* 2018; 36:1061-8.

57. Mujtaba B, Taher A, Fiala MJ, Nassar S, Madewell JE, Hanafy AK, et al. Heterotopic ossification: radiological and pathological review. *Radiol Oncol* 2019; 53:275-84.

58. Hu ZH, Chen W, Sun JN, Zhang Y, Zhang Y, Chen XY, et al. Radiotherapy for the prophylaxis of heterotopic ossification after total hip arthroplasty: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trails. *Med Dosim* 2021; 46:65-73.

59. Davis EL, Davis AR, Gugala Z, Olmsted-Davis EA. Is heterotopic ossification getting nervous?: The role of the peripheral nervous system in heterotopic ossification. *Bone* 2018; 109:22-7.

60. Brady RD, Shultz SR, McDonald SJ, O'Brien TJ. Neurological heterotopic ossification: Current understanding and future directions. *Bone* 2018; 109:35-42.

61. Hammad Y, Akiely R, Hajjaj N, Tahboub F, Al-Ajlouni J. The Surgical Management of the Rare Neurogenic Myositis Ossificans of the Hip: A Report of 3 Cases. *J Orthop Case Rep* 2021; 11:45-51.

62. Kazezian Z, Bull AMJ. A review of the biomarkers and in vivo models for the diagnosis and treatment of heterotopic ossification following blast and trauma-induced injuries. *Bone* 2021; 143:115765.

63. Huang H, Cheng WX, Hu YP, Chen JH, Zheng ZT, Zhang P. Relationship between heterotopic ossification and traumatic brain injury: Why severe traumatic brain injury increases the risk of heterotopic ossification. *J Orthop Translat* 2018;

12:16-25.

64. Hongwei M, Tiebing Q, Zhiguo L, Kemin L. Proteomics study on biomarkers for heterotopic ossification secondary to traumatic brain injuries. *J Rehabil Med* 2020; 52:jrm00001.

## 脊柱侧凸康复最新研究进展

杜青

上海交通大学医学院附属新华医院

脊柱侧凸是脊柱一个或数个节段冠状面侧方弯曲，Cobb法测量弯曲角度 $\geq 10^\circ$ 可明确诊断，是一种三维畸形，常合并椎体旋转和矢状面生理弯曲改变，按病因分为特发性、先天性、神经肌肉型等。特发性脊柱侧凸进展率为42%~49%，后两型进展与先天畸形程度、原发疾病高度相关<sup>1</sup>，畸形严重将导致躯干不对称、生物力线异常、心肺功能下降、生活质量降低。随着病因、筛查、康复临床研究深入开展，早期预防与非手术干预日益受到关注。

### 一、基础研究进展

脊柱侧凸受多因素影响，先天性侧凸的椎体畸形引起脊柱纵向生长不平衡，神经肌肉型多与原发疾病导致的肌力变化、运动、感觉障碍、骨量减少相关，特发性脊柱侧凸最常见，病因不明，可能与本体感觉异常、遗传因素、骨代谢、结缔组织异常有关<sup>2</sup>。双胞胎和家系研究表明特发性脊柱侧凸受遗传因素影响，但已知与相关遗传的变异只能解释遗传的小部分<sup>3</sup>。Gi-蛋白 $\alpha$ 亚基、纤维蛋白1抗体-1和-2，及各种差异表达的蛋白可能与特发性脊柱侧凸的肌肉改变有关<sup>4</sup>。*LBX1*基因通过*MyoD*的调节参与成肌细胞分化和肌管形成与特发性脊柱侧凸高度相关<sup>5</sup>，表观遗传学显示凹侧椎旁深层肌肉组织依赖性和甲基化水平显著降低，与侧凸严重程度有关<sup>6</sup>。*Piezo2*缺失被认为与特发性脊柱侧凸患者的临床本体感觉测试有关<sup>7</sup>。骨代谢相关的病因学理论指出，特发性脊柱侧凸血液循环中脂联素升高促进OPG-RANK-RANKL通路中破骨细胞活跃<sup>8</sup>。*lncAIS*长链非编码RNA表达下调使*HOXD8* mRNA稳定性降低，抑制*RUNX2* mRNA表达，降低间充质干细胞的成骨分化，导致骨密度下降<sup>9</sup>，但暂无临床研究验证。脊柱生长不平衡、脊柱运动神经元对轴向肌肉组织控制不对称也是可能的病因，表现为椎间盘前缘较长，前后长度差异与Cobb角相关<sup>10</sup>；脊柱侧凸中循环瘦素水平升高，下丘脑对瘦素敏感性增加，导致骨骼生长和神经发育不同步，引起生长不对

称<sup>11</sup>；脊柱侧凸以 $\alpha$ 振荡时间变异性增加为特征的轴向肌双侧控制改变可能与侧凸发生有关<sup>12</sup>。最新研究认为脊柱侧凸可能存在与脑髓质相关的神经生理学功能障碍和神经形态学变化，包括白质密度异常和连通性改变。

## 二、临床研究进展

### 1. 早期筛查

青少年时期脊柱侧凸最常见，早期畸形轻、难以发现，就诊普遍较晚，错过非手术治疗黄金时期，导致手术率、残疾率升高，学龄期筛查有利于早期发现和干预，降低手术率<sup>13</sup>。筛查推荐使用Adams前屈试验联合躯干旋转角度测量<sup>14</sup>；脊柱超声扫描可排除50%的筛查假阳性，通过站立位全脊柱X线正位片明确诊断<sup>15</sup>。3D背部外观扫描也是快速侧凸脊柱活动度和识别腰椎侧凸的有效方法<sup>16</sup>。大规模由专业人员开展的筛查虽耗时长、花费高，其准确性远高于未经培训的家进行测量，能有效减少假阴性，避免错过早期治疗黄金期<sup>17</sup>。国外已尝试设计线上小程序等新筛查手段，通过分析儿童自检或家长报告的脊柱侧凸相关异常姿势与体态情况，快速进行侧凸初步判断<sup>18</sup>。

### 2. 康复评定

站立位全脊柱X线正位片是重要的影像学检查，可判断侧凸部位和严重程度，侧凸Cobb角 $\geq 10^\circ$ 是明确诊断的金标准，可通过人工智能脊柱对线分析系统、深度学习算法快速完成X线片相关指标测量<sup>19</sup>。传统X线片的射线暴露会增加致癌（如乳腺癌）的额外风险<sup>20</sup>，而EOS成像系统辐射量低<sup>21</sup>，临床应用广泛。便携式3D超声无辐射，在侧凸监测、疗效评定、进展预测具有潜在价值<sup>22</sup>。

影像学评定还包括Risser分级判断骨骼成熟度<sup>23</sup>、矢状面参数测量，且矢状面测量结果与摄片站姿有关<sup>24</sup>。早发性脊柱侧凸鞘内异常、脊髓栓系和空洞发生率高，可进行脊柱核磁共振检查，计算机断层扫描（computed tomography, CT）、多平面或三维重建 CT 用于合并肿瘤或脊椎峡部裂的术前检查和术中导航<sup>25</sup>。生长发育期儿童可每6~12个月随访了解进展情况。

脊柱侧凸多存在骨代谢异常、心肺功能下降、背痛，生活质量受影响，全面综合评定至关重要。超声骨密度、基于MRI的椎体骨质量（vertebral bone quality, VBQ）评分可评定骨强度<sup>26</sup>，通过血生化检查可了解是否存在骨代谢异常<sup>27</sup>。表面肌电用于评定双侧竖脊肌兴奋性对称性，超声可用于凹侧肋间肌、

膈肌肌力检查<sup>28</sup>。较大的胸椎Cobb角、顶椎旋转角或平背与肺功能损伤显著相关<sup>29</sup>；侧凸Cobb角每增加2.6~4.5°，肺功能的预计值下降1%<sup>30</sup>，随侧凸加重出现限制性通气功能障碍，运动中表现为快速呼吸模式和通气储备减少，可通过肺功能测试、心肺运动试验评定<sup>31</sup>。姿势异常和肌肉骨骼发育的不对称可导致平衡功能下降<sup>32</sup>和足底压力分布异常<sup>33</sup>。背痛和生活质量可使用脊柱侧凸研究协会-22项问卷评定<sup>34</sup>，其他生活质量评定还包括脊柱畸形生活质量测试图表、健康调查简表，生活质量预测因子包括脊柱侧凸严重程度、外观畸形感知、躯干旋转和抑郁程度<sup>35</sup>。早发性脊柱侧凸进展迅速，生活质量显著低于患哮喘、癫痫、心脏病或癌症的慢病儿童，可应用中文版早发性脊柱侧凸24项问卷评定生活质量<sup>36</sup>。

### 3.康复治疗

脊柱侧凸保守治疗包括康复治疗 and 支具治疗，Cobb角<20°选择观察或运动疗法，Cobb角20°~45°可增加支具治疗<sup>37</sup>。早期康复减缓生长发育期畸形进展，改善不良结局，降低手术率<sup>38</sup>，运动疗法以脊柱侧凸特定运动疗法为主，但临床疗效仍存在争议<sup>39</sup>。

#### 3.1脊柱侧凸特定运动疗法

脊柱侧凸特定运动疗法基于特定主动矫正模式和运动训练，进行稳定性、本体感觉训练和运动控制。有限的证据表明，6个月、每周不少于4.4小时的特定运动疗法对生长发育期轻、中度单弯效果更佳<sup>40</sup>，可单独或联合其他治疗改善躯干外观、关节位置觉和足部力线，对低骨骼成熟度的患者疗效更显著<sup>41</sup>，胸弯疗效最差<sup>42</sup>。针对侧凸的平衡功能问题和肺功能下降，特定运动疗法通过核心力量训练及呼吸训练锻炼患者腰、腹、背部和呼吸肌力量，激活深部肌群，改善脊柱力线，提升姿势稳定性、呼吸功能<sup>43</sup>。

Schroth疗法是目前关注最多的脊柱侧凸特定运动疗法，但现有研究对治疗剂量、处方方法和依从性描述不全<sup>44</sup>。另一方面，由于轻度特发性脊柱侧凸患者入组缓慢、流失率高，开展多中心随机对照研究较为困难<sup>45</sup>。目前的证据支持Schroth疗法有益于改善侧凸Cobb角、躯干旋转角、生活质量、姿势控制、平衡功能<sup>46</sup>，效果较其他特定运动疗法或核心力量训练更好<sup>47</sup>；联合其他治疗（如马术治疗、悬吊训练）改善躯干外观、关节位置觉、双侧椎旁肌对称性和足部

力线，对低骨骼成熟度的患者疗效更显著<sup>48</sup>；持续至少10周，每天穿戴支具不少于23小时，且每周进行不少于2次、每次1小时的Schroth训练对轻中度青少年特发性脊柱侧凸疗效最佳<sup>49</sup>。

与健康同龄人相比，侧凸患者运动频率降低，特定运动疗法可预防侧凸进展，但同时会因训练枯燥占用日常活动时间，造成患者自我满意度欠佳<sup>50</sup>。需充分考虑患者接受度，逐步从以医院康复为主转变为家庭康复与医院治疗相结合，每周3次医院治疗结合每天1次家庭康复可有效改善侧凸畸形<sup>51</sup>。应加强日常生活健康宣教，减少久坐行为，鼓励规律身体活动，保持肌肉量、促进骨健康。

### 3.2 支具治疗

支具治疗是有效阻止侧凸进展的治疗方法之一，不同类型支具有效性不同。88%~100%使用欧洲支具（如Chêneau及其衍生支具、Lyon支具、动态减旋支具、Tria C支具、Sforzesco支具和PASB支具）、70%~94%使用Boston支具的患者可避免手术。以Cobb角 $45^{\circ}$ 为评估治疗失败临界值时，欧洲支具、Boston支具的治疗失败率分别为15%和20%~63%。以 $50^{\circ}$ 为治疗失败临界值，支具治疗总体失败率为28%<sup>52</sup>。

支具治疗的效果受生长潜力和进展风险、脊柱柔韧性、支具内矫正、支具穿戴和磨损情况的影响<sup>42</sup>。脊柱柔韧性是支具效果（如初始支具内Cobb角、初始支具矫正率、侧凸进展和侧凸矫正）的预测因素<sup>53</sup>。支具内矫正有限、脊柱柔韧性较差则效果不佳<sup>54</sup>。支具质量影响支具内矫正和舒适度，间接影响支具穿戴和磨损情况，3D打印支具轻薄，即时疗效较好，但长期效果与低温热塑板支具效果相似<sup>55</sup>。结合生物力学模拟的CAD/CAM制作的支具舒适度高，但支具内矫正角度并不比手工制作的支具更有价值<sup>56</sup>。

Cobb角 $>20^{\circ}$ 且处于生长发育期（Risser0~3）、存在侧凸进展风险的患者推荐增加支具治疗<sup>57</sup>；初潮未满1年的女孩，即使骨骼发育较成熟至Risser $\geq 3$ 仍建议支具治疗<sup>58</sup>。Cobb角 $>40^{\circ}$ 如支具治疗可保持畸形稳定，且患者不愿意接受手术治疗，可继续支具治疗和定期随访<sup>59</sup>。每日支具穿戴的时间根据畸形严重程度、年龄、生长发育情况、治疗目标、疗效和依从性决定<sup>59</sup>。首次支具内矫正读数至少要达初始角度的50%，每日佩戴时间至少18小时，且时间越长效果越



好；进展风险高的患者每日应佩戴20~22小时；符合手术指征希望推迟或避免手术的，需每日佩戴近23小时。对于颈胸腰骶支具，将压力垫移动至身体后方凸侧，并在脊柱凸侧前外侧留出一定矫正空间可取得更好的疗效<sup>60</sup>。热敏传感器监测、健康咨询、和运动监督可有效提高支具治疗依从性<sup>61</sup>；定制加长、舒适的内衣可改善长期佩戴支具导致的因汗水堆积、摩擦而产生皮肤问题，提高患者舒适度和治疗依从性<sup>62</sup>。有研究将支具治疗完成摘除后的1~25年分为有3个主要进展阶段：（1）立即（在支具摘除时）进展约7°；（2）短期（5年内）进展约0.8°/年；（3）长期（5年后）进展约0.2°/年。侧凸进展的程度和速度主要取决于结束支具治疗时的侧凸程度，25年内 $<25^\circ$ 的患者进展程度和速度显著小于 $\geq 25^\circ$ 的患者<sup>63</sup>。

支具结合特定运动疗法较单一支具更有效，支具治疗期间鼓励患者积极参加体育运动（运动时脱掉支具）<sup>64</sup>，有益于提高呼吸功能，促进身心健康<sup>65</sup>。支具治疗建议6~12个月随访，摄片前需至少脱掉支具18小时<sup>66</sup>。支具治疗至骨骼成熟（Risser4-5）后，需根据情况逐步减量使用6-12个月直至完全去除<sup>67</sup>。对于拒绝手术的Cobb角在40-60°的青少年特发性脊柱侧凸患者，强化支具管理和特定运动疗法可能是避免、脊柱融合手术的替代方法<sup>68</sup>。

### 3.3 常规运动疗法

常规运动疗法的概况性综述结果表明，腰椎稳定训练显著改善特发性脊柱侧凸患者的坐姿平衡，本体感觉神经肌肉促进训练显著改善动态平衡测试对称性，核心稳定性结合身体意识训练显著改善垂直感，但牵伸训练、自我牵伸脊柱稳定训练、脊柱稳定性训练对特发性脊柱侧凸患者姿势平衡的改善不显著，整体证据水平较低<sup>69</sup>。

### 3.4 手法治疗

手法治疗分为脊椎矫正技术（推拿和整脊）和肌筋膜松解技术两类，旨在通过压力和触摸促进淋巴引流、改善血液循环、延长缩短或紧张的结缔组织、放松紧张肌肉和神经系统。推拿结合核心力量训练有助于改善侧凸Cobb角和腰部前屈活动度；整脊的治疗有效率低于特定运动疗法，证据等级均很低<sup>70,71</sup>。今后应完善研究设计提升证据等级，结合传统康复优势，促进中西医结合康复疗法的发展。

### 3.5 身体活动

身体活动与青少年特发性脊柱侧凸密切相关，应鼓励患者参加身体活动，它在预防青少年特发性脊柱侧凸方面发挥着重要作用<sup>72</sup>。中等强度的体力活动比其他强度的体力活动更有利于预防AIS<sup>73</sup>。在特发性脊柱侧凸已经发展到需要手术的青少年中，有氧和阻力训练相结合的训练方案比只进行有氧训练的类似训练方案更能提高功能锻炼能力<sup>74</sup>。

### 3.6 心理社会干预

青少年特发性脊柱侧凸影响躯干形态和身体功能，造成明显的社会独立和回避，引起不同程度的不良心理，如抑郁和焦虑<sup>75</sup>，影响治疗依从性和生活质量。现有研究多将心理社会干预用于术后患者，发现认知行为疗法较非心理社会干预更显著降低术后焦虑，显著增加社会活动，提升患者对医院服务的满意度<sup>76</sup>。

## 三、小结与展望

脊柱侧凸是一种常见的脊柱疾病，影响外观形象、功能和生活质量，康复评定与治疗技术有待规范和推广。国内外逐渐形成以康复为主的早期干预，从单纯支具治疗扩展至特定运动疗法、支具治疗、传统康复治疗、心理干预等综合性干预，人工智能和机器学习发展不断促进脊柱侧凸筛查、康复诊疗技术的提升。应进一步加强脊柱侧凸病因学与发病机制研究，提升筛查人员操作规范性，开发简便经济的筛查技术；结合我国国情推进本土化康复新技术，开展多中心临床研究提升证据等级；建立脊柱侧凸康复诊疗三级转诊和质量评价指标体系，加强规范化专病康复诊疗技术的推广应用和技术下沉，促进全生命周期的脊柱健康。

### 参考文献：

1. Caesarendra W, Rahmani W, Mathew J, Thien A. Automated Cobb Angle Measurement for Adolescent Idiopathic Scoliosis Using Convolutional Neural Network. *Diagnostics (Basel)*. 2022;12(2).
2. Aulia TN, Djufri D, Gatam L, Yaman A. Etiopathogenesis of adolescent idiopathic scoliosis (AIS): Role of genetic and environmental factors. *Narra J*.

2023;3(3):e217.

3. Cheng T, Einarsdottir E, Kere J, Gerdhem P. Idiopathic scoliosis: a systematic review and meta-analysis of heritability. *EFORT Open Rev.* 2022;7(6):414-421.
4. Roggio F, Trovato B, Sortino M, Onesta MP, Petrigna L, Musumeci G. The Role of Muscle Biomarkers in Adolescent Idiopathic Scoliosis. *J Clin Med.* 2023;12(24).
5. Xu L, Feng Z, Dai Z, et al. A Functional SNP in the Promoter of LBX1 Is Associated With the Development of Adolescent Idiopathic Scoliosis Through Involvement in the Myogenesis of Paraspinal Muscles. *Front Cell Dev Biol.* 2021;9:777890.
6. Faldini C, Manzetti M, Neri S, et al. Epigenetic and Genetic Factors Related to Curve Progression in Adolescent Idiopathic Scoliosis: A Systematic Scoping Review of the Current Literature. *Int J Mol Sci.* 2022;23(11).
7. Lau KKL, Law KKP, Kwan KYH, Cheung JPY, Cheung KMC. Proprioception-related gene mutations in relation to the aetiopathogenesis of idiopathic scoliosis: A scoping review. *J Orthop Res.* 2023;41(12):2694-2702.
8. Zhang H-Q, Wang L-J, Liu S-H, Li J, Xiao L-G, Yang G-T. Adiponectin regulates bone mass in AIS osteopenia via RANKL/OPG and IL6 pathway. *J Transl Med.* 2019;17(1):64.
9. Zhuang Q, Ye B, Hui S, et al. Long noncoding RNA lncAIS downregulation in mesenchymal stem cells is implicated in the pathogenesis of adolescent idiopathic scoliosis. *Cell Death Differ.* 2019;26(9):1700-1715.
10. de Reuver S, Brink RC, Homans JF, et al. Anterior lengthening in scoliosis occurs only in the disc and is similar in different types of scoliosis. *Stud Health Technol Inform.* 2021;280:58-62.
11. Marya S, Tambe AD, Millner PA, Tsirikos AI. Adolescent idiopathic scoliosis : a review of aetiological theories of a multifactorial disease. *Bone Joint J.* 2022;104-B(8):915-921.
12. Simoneau M, Pialasse J-P, Mercier P, Blouin J-S. Adolescents with idiopathic scoliosis show decreased intermuscular coherence in lumbar paraspinal muscles: A new pathophysiological perspective. *Clin Neurophysiol.* 2022;138:38-51.
13. Negrini S, Donzelli S, Aulisa AG, et al. 2016 SOSORT guidelines: orthopaedic and rehabilitation treatment of idiopathic scoliosis during growth. *Scoliosis Spinal*

*Disord.* 2018;13:3.

14. Dunn J, Henrikson NB, Morrison CC, Blasi PR, Nguyen M, Lin JS. Screening for Adolescent Idiopathic Scoliosis: Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA.* 2018;319(2):173-187.

15. Pang H, Wong Y-S, Yip BH-K, et al. Using Ultrasound to Screen for Scoliosis to Reduce Unnecessary Radiographic Radiation: A Prospective Diagnostic Accuracy Study on 442 Schoolchildren. *Ultrasound Med Biol.* 2021;47(9):2598-2607.

16. Page K, Gmelich C, Thakur A, et al. 3D Surface Topographic Optical Scans Yield Highly Reliable Global Spine Range of Motion Measurements in Scoliotic and Non-Scoliotic Adolescents. *Children (Basel).* 2022;9(11).

17. Heemskerk JL, de Groot C, Willigenburg NW, Altena MC, Kempen DHR. Screening for adolescent idiopathic scoliosis is more accurate when performed by healthcare professionals compared to untrained parents: a diagnostic accuracy study. *Eur Spine J.* 2022;31(9):2339-2347.

18. Engel R, McAviney J, Graham PL, Anderson PJ, Brown BT. Novel Screening Tool for Adolescent Idiopathic Scoliosis: A Reliability Study. *J Manipulative Physiol Ther.* 2022;45(5):358-364.

19. Wang MX, Kim JK, Choi J-W, Park D, Chang MC. Deep learning algorithm for automatically measuring Cobb angle in patients with idiopathic scoliosis. *Eur Spine J.* 2024.

20. Farivar D, Skaggs DL, Gabriel K, Illingworth KD. Breast Cancer Incidence, Mortality, and Cost in Adolescent Idiopathic Scoliosis Patients and the Role of Low Dose Biplanar Radiography. *J Am Acad Orthop Surg.* 2023;31(17):e633-e637.

21. Girdler S, Cho B, Mikhail CM, Cheung ZB, Maza N, Kang-Wook Cho S. Emerging Techniques in Diagnostic Imaging for Idiopathic Scoliosis in Children and Adolescents: A Review of the Literature. *World Neurosurg.* 2020;136:128-135.

22. Lai KK-L, Lee TT-Y, Lee MK-S, Hui JC-H, Zheng Y-P. Validation of Scolioscan Air-Portable Radiation-Free Three-Dimensional Ultrasound Imaging Assessment System for Scoliosis. *Sensors (Basel).* 2021;21(8).

23. Neal KM, Shirley ED, Kiebzak GM. Maturity Indicators and Adolescent Idiopathic Scoliosis: Evaluation of the Sanders Maturity Scale. *Spine (Phila Pa 1976).* 2018;43(7):E406-E412.

24. Fehr BJ, Visser A, Parent EC. Systematic review of imaging comparisons of spinal alignment among standing positions in healthy adolescents or adolescents with idiopathic scoliosis: SOSORT 2023 award winner. *Eur Spine J.* 2023;32(11):3941-3960.
25. Larson AN, El-Hawary R. Radiologic Evaluation in Early-Onset Scoliosis. In: Akbarnia BA, Thompson GH, Yazici M, El-Hawary R, eds. *The Growing Spine: Management of Spinal Disorders in Young Children.* Cham: Springer International Publishing; 2022:127-135.
26. Ramos O, Razzouk J, Chung JH, Cheng WK, Danisa OA. Opportunistic assessment of bone density in patients with adolescent idiopathic scoliosis using MRI-based vertebral bone quality. *J Clin Neurosci.* 2022;103:41-43.
27. Brzęczek M, Hyla-Klekot L, Kokot F, Synder M. Evaluation of Selected Parameters of Calcium and Phosphate Metabolism in Children with Adolescent Idiopathic Scoliosis. *Ortop Traumatol Rehabil.* 2019;21(4):271-278.
28. Pietton R, David M, Hisaund A, et al. Biomechanical Evaluation of Intercostal Muscles in Healthy Children and Adolescent Idiopathic Scoliosis: A Preliminary Study. *Ultrasound Med Biol.* 2021;47(1):51-57.
29. Kan MMP, Negrini S, Di Felice F, et al. Is impaired lung function related to spinal deformities in patients with adolescent idiopathic scoliosis? A systematic review and meta-analysis-SOSORT 2019 award paper. *Eur Spine J.* 2023;32(1):118-139.
30. Kempen DHR, Heemskerk JL, Kaçmaz G, et al. Pulmonary function in children and adolescents with untreated idiopathic scoliosis: a systematic review with meta-regression analysis. *The spine journal : official journal of the North American Spine Society.* 2021.
31. Lin Y, Feng E, Shen J, et al. Influences of Thoracic Spinal Deformity on Exercise Performance and Pulmonary Function: A Prospective Study of 168 Patients with Adolescent Idiopathic Scoliosis. *Spine (Phila Pa 1976).* 2022;47(3):E107-e115.
32. Jamison M, Glover M, Peterson K, et al. Lumbopelvic postural differences in adolescent idiopathic scoliosis: A pilot study. *Gait Posture.* 2022;93:73-77.
33. Wen JX, Yang HH, Han SM, et al. Trunk balance, head posture and plantar pressure in adolescent idiopathic scoliosis. *Front Pediatr.* 2022;10:979816.
34. An JK, Berman D, Schulz J. Back pain in adolescent idiopathic scoliosis: A

- comprehensive review. *J Child Orthop*. 2023;17(2):126-140.
35. Kaya MH, Erbahar F, Alkan H, et al. Factors influencing of quality of life in adolescent idiopathic scoliosis. *Musculoskelet Sci Pract*. 2022;62:102628.
36. Gao R, Sun B, Zhang X, et al. Reliability and Validity of the Simplified Chinese Early-onset Scoliosis Quality of Life 24-item Questionnaire. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2021;46(2):E114-e117.
37. Negrini S, Donzelli S, Aulisa AG, et al. 2016 SOSORT guidelines: orthopaedic and rehabilitation treatment of idiopathic scoliosis during growth. *Scoliosis Spinal Disord*. 2018;13:3.
38. von Heideken J, Iversen MD, Gerdhem P. Rapidly increasing incidence in scoliosis surgery over 14 years in a nationwide sample. *Eur Spine J*. 2018;27(2):286-292.
39. Baumann AN, Orellana K, Oleson CJ, et al. The impact of patient scoliosis-specific exercises for adolescent idiopathic scoliosis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials with subgroup analysis using observational studies. *Spine Deform*. 2024;12(3):545-559.
40. Fan Y, To MK, Kuang GM, Cheung JPY. The Relationship Between Compliance of Physiotherapeutic Scoliosis Specific Exercises and Curve Regression With Mild to Moderate Adolescent Idiopathic Scoliosis. *Global Spine J*. 2022:21925682221109565.
41. Abdel Ghafar MA, Abdelraouf OR, Abdel-Aziem AA, et al. Pulmonary Function and Aerobic Capacity Responses to Equine Assisted Therapy in Adolescents with Idiopathic Scoliosis: A Randomized Controlled Trial. *J Rehabil Med*. 2022;54:jrm00296.
42. Wong LPK, Cheung PWH, Cheung JPY. Curve type, flexibility, correction, and rotation are predictors of curve progression in patients with adolescent idiopathic scoliosis undergoing conservative treatment : a systematic review. *Bone Joint J*. 2022;104-b(4):424-432.
43. Radwan NL, Ibrahim MM, Mahmoud WS. Comparison of two periods of Schroth exercises for improving postural stability indices and Cobb angle in adolescent idiopathic scoliosis. *J Back Musculoskelet Rehabil*. 2022;35(3):573-582.
44. Schreiber S, Whibley D, Somers EC. Schroth Physiotherapeutic Scoliosis-Specific Exercise (PSSE) Trials-Systematic Review of Methods and

- Recommendations for Future Research. *Children (Basel)*. 2023;10(6).
45. Zapata KA, Dieckmann RJ, Hresko MT, et al. A United States multi-site randomized control trial of Schroth-based therapy in adolescents with mild idiopathic scoliosis. *Spine Deform*. 2023;11(4):861-869.
46. Kastrinis A, Koumantakis G, Tsekoura M, et al. The Effect of Schroth Method on Postural Control and Balance in Patients with Adolescent Idiopathic Scoliosis: A Literature Review. *Adv Exp Med Biol*. 2023;1425:469-476.
47. Ceballos-Laita L, Carrasco-Uribarren A, Cabanillas-Barea S, Pérez-Guillén S, Pardos-Aguilella P, Jiménez Del Barrio S. The effectiveness of Schroth method in Cobb angle, quality of life and trunk rotation angle in adolescent idiopathic scoliosis: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Phys Rehabil Med*. 2023;59(2):228-236.
48. Zhang P, Shen X, Zhang L, Wang S, Wu Q. Effect of sling exercise combined with Schroth therapy on adolescents with mild idiopathic scoliosis: A twelve-week randomized controlled trial. *J Back Musculoskelet Rehabil*. 2024;37(2):379-388.
49. Chen J, Xu T, Zhou J, et al. The Superiority of Schroth Exercise Combined Brace Treatment for Mild-to-Moderate Adolescent Idiopathic Scoliosis: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *World Neurosurg*. 2024.
50. Yagci G, Ozcan DA, Kuru CA, Yakut Y. Kinesiophobia and its association with treatment choice in individuals with idiopathic scoliosis. *Journal of back and musculoskeletal rehabilitation*. 2021.
51. Kim S. Efficacy of conservative treatment on exacerbation of adolescent idiopathic scoliosis. *J Exerc Rehabil*. 2022;18(4):240-247.
52. Lee YJ, Wang WJ, Mohamad SM, et al. A comparison between Boston brace and European braces in the treatment of adolescent idiopathic scoliosis (AIS) patients: a systematic review based on the standardised Scoliosis Research Society (SRS) inclusion criteria for brace treatment. *Eur Spine J*. 2024;33(2):630-645.
53. Luo CL, Ma CZH, Zou YY, Zhang LS, Wong MS. Associations between spinal flexibility and bracing outcomes in adolescent idiopathic scoliosis: a literature review. *J Orthop Surg Res*. 2023;18(1):955.
54. Karavidas N, Tzatzaliaris D. Brace and Physiotherapeutic Scoliosis Specific Exercises (PSSE) for Adolescent Idiopathic Scoliosis (AIS) treatment: a prospective study following Scoliosis Research Society (SRS) criteria. *Arch Physiother*.

2022;12(1):22.

55. Lin Y, Cheung JPY, Chan CK, et al. A Randomized Controlled Trial to Evaluate the Clinical Effectiveness of 3D-Printed Orthosis in the Management of Adolescent Idiopathic Scoliosis. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2022;47(1):13-20.

56. Zheng Q, He C, Huang Y, Xu T, Jie Y, Ma CZ-H. Can Computer-Aided Design and Computer-Aided Manufacturing Integrating with/without Biomechanical Simulation Improve the Effectiveness of Spinal Braces on Adolescent Idiopathic Scoliosis? *Children (Basel)*. 2023;10(6).

57. Zapata KA, Sucato DJ, Jo CH. Physical Therapy Scoliosis-Specific Exercises May Reduce Curve Progression in Mild Adolescent Idiopathic Scoliosis Curves. *Pediatric physical therapy : the official publication of the Section on Pediatrics of the American Physical Therapy Association*. 2019;31(3):280-285.

58. Kawasaki S, Shigematsu H, Tanaka M, Suga Y, Yamamoto Y, Tanaka Y. Is brace treatment unnecessary for cases of adolescent idiopathic scoliosis above Risser sign 3? *J Orthop Sci*. 2020;25(6):975-979.

59. Aulisa AG, Guzzanti V, Falciglia F, Giordano M, Galli M, Aulisa L. Brace treatment of Idiopathic Scoliosis is effective for a curve over 40 degrees, but is the evaluation of Cobb angle the only parameter for the indication of treatment? *Eur J Phys Rehabil Med*. 2019;55(2):231-240.

60. Strube P, Lindemann C, Bahrke M, et al. Improvement of Adolescent Idiopathic Scoliosis Primary Correction by Brace Design Optimization. *Children (Basel)*. 2022;9(5).

61. Cordani C, Malisano L, Febbo F, et al. Influence of Specific Interventions on Bracing Compliance in Adolescents with Idiopathic Scoliosis-A Systematic Review of Papers Including Sensors' Monitoring. *Sensors (Basel)*. 2023;23(17).

62. Wong MS, Beygi BH, Wong KW, Sin SW, Kwok WK, Wu HD. Effect of different undergarment designs on the compliance and acceptance of the patients with adolescent idiopathic scoliosis under orthotic treatment. *Prosthet Orthot Int*. 2022;46(6):576-581.

63. Luhmann S, Zaaroor-Regev D, Upasani VV, Shufflebarger H. The natural history of curve behavior after brace removal in adolescent idiopathic scoliosis: a literature review. *Spine Deform*. 2023;11(3):567-578.



64. Chopra S, Larson AN, Milbrandt TA, Kaufman KR. Outcome of bracing vs. surgical treatment in adolescents with idiopathic scoliosis based on device measured daily physical activity: a prospective pilot study. *J Pediatr Orthop B*. 2022.
65. Fang MQ, Huang XL, Wang W, et al. The efficacy of Schroth exercises combined with the Chêneau brace for the treatment of adolescent idiopathic scoliosis: a retrospective controlled study. *Disabil Rehabil*. 2022;44(18):5060-5068.
66. Kaelin AJ. Adolescent idiopathic scoliosis: indications for bracing and conservative treatments. *Ann Transl Med*. 2020;8(2):28.
67. Grivas TB, Negrini S, Aubin CE, et al. Nonoperative management of adolescent idiopathic scoliosis (AIS) using braces. *Prosthet Orthot Int*. 2022;46(4):383-391.
68. Zhang T, Huang Z, Sui W, et al. Intensive bracing management combined with physiotherapeutic scoliosis-specific exercises for adolescent idiopathic scoliosis patients with a major curve ranging from 40-60° who refused surgery: a prospective cohort study. *Eur J Phys Rehabil Med*. 2023;59(2):212-221.
69. Baik S-M, Kim S-H, Lee J-H. A scoping review of the different types of exercise programs proposed for the improvement of postural balance in adolescents with idiopathic scoliosis. *J Back Musculoskelet Rehabil*. 2023;36(6):1261-1272.
70. Sun Y, Zhang Y, Ma H, Tan M, Zhang Z. Spinal Manual Therapy for Adolescent Idiopathic Scoliosis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Biomed Res Int*. 2023;2023:7928429.
71. Sun Y, Zhang Y, Ma H, Tan M, Zhang Z. Spinal Manual Therapy for Adolescent Idiopathic Scoliosis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Biomed Res Int*. 2023;2023:7928429.
72. Negrini A, Donzelli S, Vanossi M, et al. Sports participation reduces the progression of idiopathic scoliosis and the need for bracing. An observational study of 511 adolescents with Risser 0-2 maturation stage. *Eur J Phys Rehabil Med*. 2023;59(2):222-227.
73. Qi X, Peng C, Fu P, Zhu A, Jiao W. Correlation between physical activity and adolescent idiopathic scoliosis: a systematic review. *BMC Musculoskelet Disord*. 2023;24(1):978.
74. Xavier VB, Avanzi O, de Carvalho BD, Alves VLDS. Combined aerobic and resistance training improves respiratory and exercise outcomes more than aerobic

training in adolescents with idiopathic scoliosis: a randomised trial. *J Physiother.* 2020;66(1):33-38.

75. Mitsiaki I, Thirios A, Panagouli E, et al. Adolescent Idiopathic Scoliosis and Mental Health Disorders: A Narrative Review of the Literature. *Children (Basel).* 2022;9(5).

76. Yan LI, Wong AY, Cheung JP, et al. Psychosocial interventions for teenagers with adolescent idiopathic scoliosis: A systematic literature review. *J Pediatr Nurs.* 2023;73:e586-e593.

## 膝骨关节炎康复进展

朱思忆, 何成奇

四川大学华西医院

膝骨关节炎 (Knee Osteoarthritis, KOA) 是高致残性疾病。根据WHO全球疾病负担分析发现<sup>[1]</sup>, 全球症状性OA发病率为10-12%, 伤残损失健康生命年 (Years lived with disability, YLD) 约为1890万人年, 是第四大致残疾病<sup>[2]</sup>。中国KOA患病率为18%, 全国KOA患者高达2.52亿, YLD约为197万人年, 已成为致残最常见的疾病之一<sup>[3, 4]</sup>。KOA防治被列为《国家中长期科学和技术发展规划纲要 (2006-2020年)》重点领域<sup>[5]</sup>。世界卫生组织、美国风湿病协会为代表的权威机构或学术组织分别更新循证指南共同推荐<sup>[6, 7]</sup>: KOA的一线治疗应以患者教育、自我管理及物理治疗等非药物干预为主<sup>[8, 9]</sup>。KOA的康复治疗应从身体功能、结构、活动参与及社会环境因素等多方面着手, 采用结合健康教育与自我管理、降低危险因素暴露、康复医学、物理治疗、作业治疗等多学科多维度的个性化康复治疗方案, 从而有效减轻或消除疼痛, 矫正畸形, 改善或恢复关节功能、日常生活能力、社会参与能力及提高患者的生活质量。已有临床应用研究 (Ia或Ib级证据, 基于英国牛津大学循证医学中心证据分级和推荐标准<sup>[10]</sup>) 证明多种康复及物理治疗均能在减轻KOA患者的疼痛、改善关节功能、提高生活质量方面安全有效<sup>[11, 12]</sup>。我国在KOA的康复治疗领域进行了较为深入的探索, 分别在基础机制与临床应用研究中取得了积极研究成果。因此, 本研究进展将对KOA的康复治疗基础和临床研究展开文献综述, 以期为KOA防治前移提供重要参考。

### 一、 基础研究进展

#### (一) 运动疗法对软骨代谢与软骨下骨重建的影响

##### 1.对软骨代谢的影响

Ma N等人<sup>[13]</sup>通过比较运动治疗与硫酸软骨素对兔膝OA模型作用, 探索了运动治疗对软骨形态与代谢的影响。研究将21只新西兰兔随机分入空白组 (n=3

), OA模型组 (n=6), 药物治疗组 (n=6) 以及运动治疗组 (n=6)。干预4周后, 通过病理组织切片与染色观察关节组织结构变化, 通过X线检测关节面与间隙的变化, 提取样本RNA检测软骨代谢相关基因表达量。结果显示, 对比模型组, 4周的运动治疗干预与硫酸软骨素具有相同的软骨保护作用, 均能够改善软骨形态并增加镜下软骨细胞数量, 维持关节表面的平滑与间隙。尽管两种治疗方式均能上调软骨合成相关基因ACAN, Col2/10表达, 并同时下调炎症因子IL-1 $\beta$ 及软骨分解蛋白酶MMP-3、ADAMTS-5表达, 但相比硫酸软骨素治疗, 运动治疗能够更显著上调Col10与ACAN的表达与下调IL-1 $\beta$ 的表达, 对维持软骨形态与抑制软骨细胞凋亡具有比硫酸软骨素更为积极的作用。

Chang NJ等人<sup>[14, 15]</sup>采用切除前交叉韧带制造创伤性兔膝OA模型, 观察被动性抗阻训练结合跑台运动是否能够对创伤后早期的OA软骨提供保护作用并延缓OA的进展, 同时对其可能的软骨保护与代谢调节机制进行了探索。30只新西兰兔行前交叉韧带切除术后, 被随机平均分入至空白对照组, 持续性被动抗阻训练组, 跑台运动组以及运动结合组。干预4周后, 取样检测关节平面的病理结构变化, 进行OA评分, 对病理组织切片进行免疫组织化学染色以检测软骨代谢水平。结果显示, 相较空白对照与其他干预组, 被动抗阻训练组展现出最为显著的软骨保护作用, 主要表现为软骨结构完整, 基带清晰, 细胞形态与数目未出现凋亡和减少, 基质排列有序, 并能有效增加蛋白多糖的合成, 降低炎症因子TNF- $\alpha$ 及参与软骨凋亡Caspase-3蛋白的表达, 而跑台运动联合抗阻训练可加速OA软骨的破坏进程, 其原因可能与早期OA生物应力加速不均而导致软骨破坏加速有关, 因此该研究提示早期OA的运动治疗应偏重于肌力训练。

## 2.对软骨下骨重建的影响

李哲等人<sup>[16]</sup>分析了不同强度跑台运动对大鼠胫骨软骨下骨三维结构的影响。选取了120只大鼠作为研究对象, 随机分为对照组与观察组。经过3天适应性训练, 分别给对照组低强度跑台运动训练和观察组高强度跑台运动训练。观察两组大鼠胫骨软骨下骨松质骨及下骨板状结构。结果显示, 对照组大鼠骨松质分离度 (0.138 $\pm$ 0.024 mm) 显著低于观察组 (0.176 $\pm$ 0.010 mm), 对照组大鼠松质骨厚度 (0.158 $\pm$ 0.037 mm) 显著高于观察组 (0.121 $\pm$ 0.013 mm)。观察组大鼠下骨板孔隙率显著低于对照组, 而下骨板骨密度、厚度均高于对照组。证实跑台运动强

度对大鼠胫骨软骨下骨三维结构具有明显的改善作用，且运动强度越大，对软骨下骨结构的改善越明显。

## （二）物理因子治疗对软骨代谢与软骨下骨重建的影响

### 1. 脉冲电磁场（PEMFs）

干细胞技术可用于软骨损伤修复，但如何实现靶向修复尚未解决。Huang, J. 等人研究发现<sup>[17]</sup>，100 mT，40-70 Hz的PEMFs可促进间充质干细胞在体外向软骨细胞分化，并且干细胞融合、增殖以及向成软骨分化的效应可被包含纳米颗粒的磁性水凝胶进一步放大，与对照组相比，PEMFs联合磁性水凝胶可增强成软骨分化甲苯胺蓝染色，上调II型胶原、蛋白聚糖及转录因子SOX9的表达。

干细胞来源外泌体可能是PEMFs促进软骨修复的重要靶点。Xu, Y.等人研究发现<sup>[18]</sup>，与15/45 Hz频率相比，1 mT，75 Hz的PEMFs在体外可最大限度调动脂肪来源干细胞的外泌体对抗IL-1 $\beta$ 诱导的软骨细胞分解代谢活动，促进合成代谢产物COL2A1、SOX9及ACAN表达，维持软骨细胞活性。在体内关节腔内注射1 mT，75 Hz的PEMFs干预后的外泌体可延缓OA的进展。但研究并未阐述具体作用机制，仍有待未来研究探索。

慢性低度炎症环境下软骨细胞活性与存活能力减弱、非程序性死亡所致软骨缺损是KOA发病重要的病理基础。Liu, J.等人研究发现<sup>[19]</sup>，3.82 mT，8 Hz的PEMFs可明显缓解KOA造模引起的大鼠膝关节软骨退变及滑膜炎症，降低软骨病理组织学评分，通过下调IL-1 $\beta$ 和MMP-13表达有效抑制因KOA软骨退变引起的低度炎症水平，与KOA模型组相比，PEMFs干预的生物学作用可能与抑制NLRP3/Caspase-1/GSDMD炎症通路过表达相关。徐杨等人<sup>[20]</sup>研究同样发现，PEMFs联合外泌体可通过抑制炎症反应，下调MMP13及caspase-1蛋白表达，抑制IL-1 $\beta$ 诱导的软骨细胞凋亡。

Yang, X.等人研究发现<sup>[21]</sup>，75 Hz，3.8 mT的PEMFs可有效缓解内侧半月板不稳所致的小鼠KOA关节软骨退变及滑膜炎症，通过免疫组化及软骨细胞非程序性死亡基因表达水平检测发现，与KOA模型组及IL-6<sup>-/-</sup>、TNF- $\alpha$ <sup>-/-</sup>工程小鼠相比，PEMFs可通过有效下调IL-6和TNF- $\alpha$ 炎症因子通路细胞因子的表达，从而促进软骨细胞自噬水平、抑制凋亡水平，保护KOA关节软骨。Wang, M.等人<sup>[22]</sup>进一步研究创伤后大鼠KOA模型发现，高转换频率（HSR）的PEMFs可有效抑

制关节半月板和滑膜中IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 炎症因子水平，降低半月板损伤、滑膜炎症病理评分，从而保护膝关节结构。

KOA软骨下骨的骨重建以高转换为特点，可能是关节软骨退变破坏的重要始动因素。Yang, X.<sup>[23]</sup>及Ye, W.<sup>[24]</sup>等人研究共同发现，与KOA模型组相比，75 Hz, 1.6 mT的PEMFs可有效增加大小鼠软骨下骨骨体积分数（Bone Volume Fraction, BV/TV）、骨小梁厚度及数目（Trabecular Thickness and Number, Tb.Th and Tb.N），减少骨表面积/骨体积比值（Bone Surface/Bone Volume, BS/BV）和骨小梁间隙（Trabecular Separation, Tb.Sp）。Yang, X.<sup>[23]</sup>等人通过检测软骨下骨重建的细胞因子免疫组化蛋白水平和基因表达水平发现，PEMFs可上调Wnt3a、 $\beta$ -catenin及OPG表达水平，提示改善KOA软骨下骨重建可能与调控Wnt、RANK通路细胞因子表达相关。

## 2. 治疗性超声

Xia L等人<sup>[25]</sup>观察了治疗性超声波对雌激素缺乏所致的骨与软骨缺损的修复作用。28只新西兰白兔被随机分入空白对照组，模型组，超声治疗组以及雌激素治疗组，除空白组外，其他三组均行双侧卵巢切除术，术后8周开始给予超声或雌激素治疗。第10周后，对血清雌激素水平、骨密度及生物力学特性、软骨组织形态结构以及MMP-13水平进行测定。结果显示，治疗性超声可显著提升去势大兔的雌激素水平，骨密度及质量，延缓雌激素所致的骨量丢失。对兔OA模型所致的损伤软骨具有明显的修复作用，从结构到分子验证其能抑制MMP-13活性与表达，延缓软骨退变，并通过降低炎症因子水平与抑制Caspase-3/8凋亡指标表达，有效阻止软骨凋亡。

吴建萍等人<sup>[26]</sup>利用低强度脉冲超声对兔膝OA模型进行治疗，观察了OA软骨细胞II型胶原和基质金属蛋白酶13表达水平变化。将20只新西兰白兔进行膝OA模型建立后随机分组为对照与实验两组。实验组接受治疗性超声干预，对照组进行空白干预，8周后，对样本进行病理组织切片与甲苯胺蓝染色，利用qRT-PCR法检测软骨细胞基质金属蛋白酶13和II型胶原表达量。结果显示，实验组病理组织学评分明显低于对照组，仅出现轻微的软骨裂隙现象，软骨保护作用可能与上调II型胶原表达和下调金属蛋白酶13表达相关。

杜登悝等人<sup>[27, 28]</sup>探讨了低强度脉冲超声照射人OA软骨细胞后,对胞外基质的影响及作用机制。该研究提取人膝关节置换术后OA软骨细胞,经甲苯胺蓝染色与II型胶原免疫化学染色鉴定,分别用流式细胞仪、qRT-PCR技术及WB技术检测不同超声强度(0、30、60、90 mW/cm<sup>2</sup>)下软骨细胞的凋亡率和II型胶原、蛋白聚糖、金属蛋白酶13及Akt和磷酸化Akt(p-Akt)在mRNA及蛋白水平的表达差异。结果显示,与对照组相比,不同剂量的超声均能降低OA软骨细胞的凋亡率,软骨细胞及胞外基质的II型胶原、蛋白聚糖分子表达量均能被超声治疗上调,而金属蛋白酶13的表达量明显下降,其机制被认为可能与磷酸化Akt活化水平高度相关。

### 3. 全身振动治疗

王俊博等人<sup>[29]</sup>研究了不同频率低强度全身震动治疗(WBV)对于兔膝OA软骨下骨微结构、软骨降解、骨/软骨转换以及关节功能的影响。96只新西兰白兔行前交叉切断术后,被随机分入两组:手术组与干预组。术后2月,干预组分别以频率5Hz、10Hz、20Hz、30 Hz、40 Hz进行WBV治疗,震动幅度2-4mm,40min/d,5d/周,持续治疗8周。干预完成后采用负重不对称法检测关节疼痛度,采集尾静脉血液及尿液检测骨/软骨转换标记物COMP,CTX-I/II,运用微型CT分析软骨体积和骨微结构,关节软骨采用大体形态学和组织学评分进行分析。结果显示,相比低频率(5-20Hz)振动改善关节功能和软骨下骨微结构,增加骨转换,延缓软骨降解等治疗效应,40Hz振动明显加速了兔膝OA的发展进程,提示全身振动治疗OA的治疗参数具有明显的窗口效应,低频率具有较好的软骨下骨保护作用。

## 二、 临床研究进展

### (一) 运动疗法的应用与效果

#### 1. 有氧运动

Li F等人<sup>[30]</sup>观察分析了个性化有氧运动处方对膝OA患者活动功能及运动依从性的改善效应,并进一步探讨了患者对个性化运动方案制定与实施的用户体验。34名受试者被纳入到为期4周的有氧运动干预中,每名受试者每天进行1小时的个性化有氧运动,干预前后对患者进行WOMAC评分、膝关节活动度、下肢肌肉力量与耐力评定,并在干预后8周对患者进行问卷与访谈追访。结果显示

，33名受试者的运动依从性不仅有效提升，12项与OA相关活动指标也得到显著改善，定性回访中患者对有氧运动项目给予了积极的评价与反馈。采用因人而异的有氧运动方案不仅能有效改善膝OA患者的功能，同时能让患者获得较为舒适的运动体验，从而提高患者的参与度和对干预的依从性。

## 2.肌力训练

Li Y等人<sup>[31]</sup>对抗阻训练对膝OA有效性与安全性临床研究进行了系统评价与荟萃分析，经过计算机搜索数字数据库，筛选后共纳入17份符合标准的临床研究，提取并分析数据后发现，抗阻肌力训练能有效缓解膝OA患者疼痛（SMD: -0.43;  $P < 0.001$ ），关节僵硬（SMD: -0.31;  $P = 0.02$ ），从而提高患者功能活动（SMD: -0.53;  $P < 0.001$ ）。因而采用抗阻训练能够有效缓解OA患者疼痛，改善关节活动功能。

刘明伟等人<sup>[32]</sup>观察探讨了下肢力量训练对膝OA的有效性、安全性及可行性。研究纳入200例膝OA患者，随机分组为训练组、针灸组、理疗组、中药外敷组，每组各50例。比较4组的治疗效果及安全性。结果显示，训练组的治疗总有效率为90%，显著高于其他3组（针灸组:70%、理疗组:72%、中药外敷组:70%），差异具有统计学意义（ $P < 0.05$ ）。4组患者经治疗后，疼痛症状均得到明显减轻，比较4组的VAS评分，训练组低于其他3组，差异具有统计学意义（ $P < 0.05$ ）。相比其他康复治疗，下肢力量训练的有效性具有更好的效能。

## 3.太极

Kong LJ等人<sup>[33]</sup>对太极缓解不同病因导致的慢性疼痛的有效性进行系统评价与荟萃分析，经过计算机搜索数字数据库，筛选后共纳入18份符合标准的临床研究，提取并分析数据后发现，相对于腰椎间盘突出与骨质疏松所导致的慢性疼痛，太极对OA的慢性疼痛症状具有最佳的缓解作用（SMD: -0.54,  $P < 0.05$ ）。相比其他性质的慢性疼痛，太极可有效改善OA患者的疼痛及关节功能。

Lu J等人<sup>[34]</sup>观察并探索了太极对膝OA女性患者睡眠质量、生活质量及功能活动的改善效应。46名膝OA患者被随机分为太极治疗组与空白对照组，太极治疗组患者每周进行3次太极训练，共24周；空白对照组患者则接受每周两次的OA健康宣讲，分别采用匹兹堡睡眠指数、Berg量表、SF-36量表评定患者干预前后睡眠质量、生活质量及功能活动水平。结果显示，相较于对照组的患者，



接受干预的患者睡眠质量与生活质量得到较为显著提升，主要体现在入睡等待时间、睡眠时长、日间功能障碍以及生存质量SF-36等主要观测结局的改善。因而，太极对于膝OA患者具有良好的睡眠、生活质量及功能改善效应。

#### 4.水疗

Lu M等人<sup>[35]</sup>对水疗治疗膝OA的有效性随机对照试验进行了系统评价与荟萃分析，经过计算机搜索数字数据库，筛选后共纳入6份符合标准的临床研究，提取并分析数据后发现，水疗仅对膝OA患者运动与活动功能具有改善作用，仅一份试验报道了对疼痛的缓解作用，对生活质量的改善作用不明显，由于缺乏更为可靠的数据支持，因此仅能建议水疗作为膝OA患者的一项辅助治疗方式。

### (二) 不同物理因子的应用与效果

#### 1. 脉冲电磁场 (PEMFs)

PEMFs治疗KOA的有效性已获得较多Ia或Ib证据支撑。多项系统评价与Meta分析证实<sup>[36-38]</sup>，在所有非手术及药物的治疗方式中，PEMFs是治疗KOA的最具潜力干预方式之一，主要作用包括减轻KOA患者疼痛及僵硬、改善关节功能、提高ADL能力等。与其他物理因子（例如低能量激光）相比<sup>[39]</sup>，PEMFs治疗效果更为优效。

尽管PEMFs治疗KOA的临床效果得到肯定，但不同研究结论之间仍存在分歧。Wu, Z.<sup>[40]</sup>及Yang, X.<sup>[41]</sup>等人均分析发现，相比对照组，特定参数范围内的PEMFs对KOA疼痛缓解、关节僵硬程度的改善以及功能活动的提高均具有一定统计学显著差异。Wu, Z.<sup>[40]</sup>等人通过亚组分析发现干预时间越短，PEMFs治疗效果更好。而Yang, X.<sup>[41]</sup>等人的亚组结果则指出PEMFs参数、干预时间和KOA临床疗效无明显相关性。差异源头可能来自于PEMFs不同的定义、纳入不同目标人群（例如Wu, Z.<sup>[40]</sup>等人纳入除KOA之外的其他OA患者）。

Viganò, M.等人<sup>[42]</sup>分析发现，与对照组相比，PEMFs可有效降低KOA患者疼痛评分，而对功能活动无明显提升，并通过亚组分析发现，不同对照干预方式的设置以及随访时间均可影响PEMFs治疗KOA的效应量，随着时间推移，PEMFs治疗KOA的效果与对照组并无明显差异。Chen, L.等人<sup>[43]</sup>分析发现，与对照组相比，PEMFs可有效提升KOA患者关节功能，而无法减少疼痛评分及关

节僵硬度。出现不同结论的原因可能与观察结局不统一、亚组分析的不同设置（例如考虑对照组干预方式、PEMFs参数、随访时间等）相关。

## 2. 治疗性超声

Zhang C等人<sup>[44]</sup> 对治疗性超声对膝OA治疗的有效性与安全性的研究进行了系统评价与荟萃分析，经过计算机搜索数字数据库，筛选后共纳入10份符合标准的临床研究，提取并分析数据后发现，治疗性超声对于OA患者疼痛具有较明显的缓解作用（SMD: -0.93,  $P < 0.01$ , 异质性: 0.12），能显著降低WOMAC功能评分（SMD: -0.93,  $P = 0.04$ , 异质性: 0.94），纳入分析的10份随机对照临床试验均未报道治疗安全相关的不良事件，证实了治疗性超声的临床应用的安全与有效性。

## 3. 全身振动治疗

Wang P等人<sup>[45]</sup> 对全身振动训练治疗膝OA随机对照试验进行了系统评价与荟萃分析，经过计算机搜索数字数据库，筛选后分别纳入5份符合标准的临床研究，提取并分析数据后发现，全身振动对膝OA患者WOMAC活动评分（SMD = -0.72,  $P = 0.0008$ ），12周的治疗周期对6分钟步行（SMD = 1.15m,  $P = 0.0006$ ）与平衡测试结果（SMD = -0.78,  $P = 0.01$ ），均具有较为显著的改善作用。然而，全身振动对WOMAC疼痛及关节功能评分并无显著改善效应。全身振动训练应作为膝OA患者的功能提升训练方式之一。

刘珂等人<sup>[46]</sup>观察并探究了全身振动训练对膝OA患者疼痛、下肢肌力、肌肉状态及功能表现的有效性。40例膝OA患者（男性20例,女性20例；年龄50-65岁,平均年龄57.35岁）被随机分入振动组和对照组,每组20例,男女例数相同,振动组采用传统治疗+多频振动仪干预,对照组仅采用传统治疗。疼痛采用VAS评分,下肢肌力采用徒手肌力评定法（MRC分级法）,肌肉状态采用Myoton-3设备检测,膝关节功能状态采用WOMAC评定。干预时间为1个月。结果显示，与对照组相比，振动组肌力和肌肉状态提升更显著，VAS和WOMAC评分下降趋势更为明显，差异均具有统计学意义（ $P < 0.05$ ）。全身振动训练被证实可减轻膝OA患者疼痛程度，提高股四头肌肌力,改善肌肉状态和膝关节功能,是一种可推荐的康复治疗方式。

### （三）康复矫形辅具的应用与效果

张旻等人<sup>[47]</sup> 通过对比早期内侧间室膝OA患者在佩戴传统与新型外侧楔形角矫形鞋垫(LW)后步行过程中所产生的下肢生物力学变化及差异,探讨新型设计的LW在早期内侧间室OA康复治疗中的应用价值。研究采用三维步态测评系统分别观察并分析30例早期内侧间室型膝OA患者在佩戴传统LW(楔形角5°)、新型带足弓支撑的LW(楔形角5°)及无佩戴任何矫形器(测试过程中均穿标准鞋)3种不同条件下的下肢关节运动学、动力学及时间空间参数变化。结果显示,与未佩戴任何矫形鞋垫相比,两种LW后膝关节载荷(膝关节内翻力矩,膝关节内翻角冲量)均显著降低( $P<0.05$ )。较其他两种方式,传统的LW能显著增加患者步行过程中踝关节外翻角度、外翻力矩及内侧地面反作用力( $P<0.05$ ),而佩戴新型LW后下肢前进角度较其他2种方式显著增加( $P<0.05$ )。两种不同设计的LW均有助于缓解早期内侧间室型膝OA患者运动过程中的膝关节载荷,但相较于传统设计,带有足弓设计的新型矫形鞋垫佩戴舒适度更佳。

### 三、 小结与展望

#### (一) 基础研究方面

尽管基础研究已较为深入的阐述了康复治疗对OA关节软骨代谢、软骨下骨重建的生物学影响,然而OA的发病机理及干预对OA进展的精准调控机制仍不清楚,所以,明确康复干预模式对OA是否具有保护软骨与抑制软骨下骨不良重建成为了近年基础研究的热点与重点。未来的基础研究方向应着重于解决以下几个方面的问题:

- 1.明确不同康复治疗对软骨代谢的精准调控网络;
- 2.明确不同康复治疗对软骨下骨及骨代谢的精准调控机制;
- 3.明确不同康复治疗对滑膜及炎症环境的影响与调控机理;
- 4.探索不同康复治疗的最佳治疗剂量、参数及组合;
- 5.探索OA最优效康复干预组合与模式。

#### (二) 临床研究方面

根据最新的OA临床指南推荐与循证证据,并基于ICF框架与分类体系,康复治疗已成为OA疾病综合康复管理框架的基础治疗方式,至今,过半的康复治疗方式已获得最高循证等级支持并在临床指南中获得Ia-Ib等级推荐。然而,部

分康复干预方式对OA治疗的优效性仍因循证证据短缺或阴性结果而受到质疑，因此，未来的临床研究方向应着重于解决以下几个方面的问题：

- 1.开展已获得评级或推荐康复治疗的真实世界研究；
- 2.对缺乏证据的支持的康复治疗，开展大样本、多中心临床实验；
- 3.开展不同康复治疗的优效性组合研究；
- 4.根据需要开展康复治疗OA的回顾与前瞻性研究；
- 5.根据现有临床证据制定优效性评估标准，进一步提升证据等级；
- 6.不断更新OA的康复治疗临床实践与指南标准。

## 参考文献

- [1] CIEZA A, CAUSEY K, KAMENOV K, et al. Global estimates of the need for rehabilitation based on the Global Burden of Disease study 2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019 [J]. *The Lancet*, 2020, 396(10267): 2006-17.
- [2] SAFIRI S, KOLAHI A-A, SMITH E, et al. Global, regional and national burden of osteoarthritis 1990-2017: a systematic analysis of the global burden of disease study 2017 [J]. *Annals of the rheumatic diseases*, 2020, 79(6): 819-28.
- [3] LONG H, ZENG X, LIU Q, et al. Burden of osteoarthritis in China, 1990–2017: findings from the Global Burden of Disease Study 2017 [J]. *The Lancet Rheumatology*, 2020, 2(3): e164-e72.
- [4] WEI J. High prevalence and burden of osteoarthritis in China [J]. *The Lancet Rheumatology*, 2020, 2(3): e127-e8.
- [5] 中华人民共和国国务院. 国家中长期科学和技术发展规划纲要（2006-2020年） [Z]. 2006
- [6] BANNURU R R, OSANI M, VAYSBROT E, et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee, hip, and polyarticular osteoarthritis [J]. *Osteoarthritis and cartilage*, 2019, 27(11): 1578-89.
- [7] KOLASINSKI S L, NEOGI T, HOCHBERG M C, et al. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation guideline for the management of osteoarthritis of the hand, hip, and knee [J]. *Arthritis & Rheumatology*, 2020, 72(2): 220-33.
- [8] 中华医学会骨科学分会关节外科学组, 中国医师协会骨科医师分会骨关节炎

- 学组, 国家老年疾病临床医学研究中心, et al. 中国骨关节炎诊疗指南(2021 年版) [J]. 中华骨科杂志, 2021, 41(18): 24.
- [9] BROPHY R H, FILLINGHAM Y A. AAOS clinical practice guideline summary: Management of osteoarthritis of the knee (nonarthroplasty) [J]. Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons, 2022, 30(9): e721-e9.
- [10] Oxford Centre for Evidence-Based Medicine: Levels of Evidence (March 2009) [Z]. 2009
- [11] LI S, YU B, ZHOU D, et al. Electromagnetic fields for treating osteoarthritis [J]. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2013, (12).
- [12] 向小娜, 余曦, 刘岩, et al. 富血小板血浆与脉冲电磁场联合应用治疗骨关节炎: 理论与临床研究的进展 [J]. 中国组织工程研究, 2019, 23(30): 4868.
- [13] MA N, WANG T, BIE L, et al. Comparison of the effects of exercise with chondroitin sulfate on knee osteoarthritis in rabbits [J]. Journal of orthopaedic surgery and research, 2018, 13(1): 16.
- [14] CHANG N J, LEE K W, CHU C J, et al. A Preclinical Assessment of Early Continuous Passive Motion and Treadmill Therapeutic Exercises for Generating Chondroprotective Effects After Anterior Cruciate Ligament Rupture [J]. The American journal of sports medicine, 2017, 45(10): 2284-93.
- [15] CHANG N J, SHIE M Y, LEE K W, et al. Can Early Rehabilitation Prevent Posttraumatic Osteoarthritis in the Patellofemoral Joint after Anterior Cruciate Ligament Rupture? Understanding the Pathological Features [J]. International journal of molecular sciences, 2017, 18(4).
- [16] 李哲. 不同强度跑台运动对大鼠软骨下骨三维结构的影响 [J]. 中华物理医学与康复杂志, 2016, 38(011): 803-6.
- [17] HUANG J, LIANG Y, HUANG Z, et al. Magnetic Enhancement of Chondrogenic Differentiation of Mesenchymal Stem Cells [J]. ACS biomaterials science & engineering, 2019, 5(5): 2200-7.
- [18] XU Y, WANG Q, WANG X-X, et al. The Effect of Different Frequencies of Pulsed Electromagnetic Fields on Cartilage Repair of Adipose Mesenchymal Stem Cell-Derived Exosomes in Osteoarthritis [J]. Cartilage, 2022, 13(4): 200-12.
- [19] LIU J, HUANG X, ZHOU J, et al. Pulsed electromagnetic field alleviates

synovitis and inhibits the NLRP3/Caspase-1/GSDMD signaling pathway in osteoarthritis rats [J]. *Electromagnetic biology and medicine*, 2022: 1-7.

[20]XU Y, WANG Q, WANG X, et al. Effect of pulsed electromagnetic fields on mesenchymal stem cell-derived exosomes in inhibiting chondrocyte apoptosis [J]. *Sheng wu yi xue Gong Cheng xue za zhi= Journal of Biomedical Engineering= Shengwu Yixue Gongchengxue Zazhi*, 2023, 40(1): 95-102.

[21]YANG X, GUO H, YE W, et al. Pulsed Electromagnetic Field Attenuates Osteoarthritis Progression in a Murine Destabilization-Induced Model through Inhibition of TNF- $\alpha$  and IL-6 Signaling [J]. *Cartilage*, 2021, 13(2\_suppl): 1665s-75s.

[22]WANG M, LI Y, FENG L, et al. Pulsed electromagnetic field enhances healing of a meniscal tear and mitigates posttraumatic osteoarthritis in a rat model [J]. *The American Journal of Sports Medicine*, 2022, 50(10): 2722-32.

[23]YANG X, HE H, GAO Q, et al. Pulsed electromagnetic field improves subchondral bone microstructure in knee osteoarthritis rats through a Wnt/ $\beta$ -catenin signaling-associated mechanism [J]. *Bioelectromagnetics*, 2018, 39(2): 89-97.

[24]YE W, GUO H, YANG X, et al. Pulsed Electromagnetic Field Versus Whole Body Vibration on Cartilage and Subchondral Trabecular Bone in Mice With Knee Osteoarthritis [J]. *Bioelectromagnetics*, 2020, 41(4): 298-307.

[25]XIA L U, HE H, GUO H, et al. Effects of ultrasound on estradiol level, bone mineral density, bone biomechanics and matrix metalloproteinase-13 expression in ovariectomized rabbits [J]. *Experimental and therapeutic medicine*, 2015, 10(4): 1429-36.

[26]吴建萍, 王志刚, 王黎明. 低强度脉冲超声干预膝关节炎模型兔软骨细胞 II 型胶原和基质金属蛋白酶 13 的表达 [J]. *中国组织工程研究*, 2016, 20(18): 2596-602.

[27]杜登悝, 陈世荣, 易刚, et al. 低强度脉冲超声促进人骨性关节炎软骨细胞合成细胞外基质 [J]. *细胞与分子免疫学杂志*, 2016, (11): 1536-40.

[28]杜登悝, 易刚, 唐赢, et al. 低强度脉冲超声对人骨性关节炎软骨细胞的影响 [J]. 2016.

[29]王俊博, 刘思佳, 陈红英, et al. 低强度不同频率全身震动治疗对兔膝骨关节炎的影响 [J]. *四川大学学报: 医学版*, 2017, 48(4): 537-42.

[30]LEE F I, LEE T D, SO W K. Effects of a tailor-made exercise program on

exercise adherence and health outcomes in patients with knee osteoarthritis: a mixed-methods pilot study [J]. *Clinical interventions in aging*, 2016, 11: 1391-402.

[31] LI Y, SU Y, CHEN S, et al. The effects of resistance exercise in patients with knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis [J]. *Clinical rehabilitation*, 2016, 30(10): 947-59.

[32] 刘明伟, 黄海滨, 尹利军, et al. 下肢力量训练治疗膝骨性关节炎关节功能改善的技术规范化研究 [J]. *深圳中西医结合杂志*, 2017, 27(3): 41-3.

[33] KONG L J, LAUCHE R, KLOSE P, et al. Tai Chi for Chronic Pain Conditions: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials [J]. *Scientific reports*, 2016, 6: 25325.

[34] LU J, HUANG L, WU X, et al. Effect of Tai Ji Quan training on self-reported sleep quality in elderly Chinese women with knee osteoarthritis: a randomized controlled trial [J]. *Sleep medicine*, 2017, 33: 70-5.

[35] LU M, SU Y, ZHANG Y, et al. Effectiveness of aquatic exercise for treatment of knee osteoarthritis: Systematic review and meta-analysis [J]. *Zeitschrift fur Rheumatologie*, 2015, 74(6): 543-52.

[36] FERREIRA R M, TORRES R T, DUARTE J A, et al. Non-Pharmacological and Non-Surgical Interventions for Knee Osteoarthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis [J]. *Acta reumatologica portuguesa*, 2019, 44(3): 173-217.

[37] MARKOVIC L, WAGNER B, CREVENNA R. Effects of pulsed electromagnetic field therapy on outcomes associated with osteoarthritis: A systematic review of systematic reviews [J]. *Wiener klinische Wochenschrift*, 2022, 134(11-12): 425-33.

[38] TONG J, CHEN Z, SUN G, et al. The efficacy of pulsed electromagnetic fields on pain, stiffness, and physical function in osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis [J]. *Pain Research and Management*, 2022, 2022.

[39] ELBOIM-GABYZON M, NAHHAS F. Laser therapy versus pulsed electromagnetic field therapy as treatment modalities for early knee osteoarthritis: a randomized controlled trial [J]. *BMC geriatrics*, 2023, 23(1): 1-11.

[40] WU Z, DING X, LEI G, et al. Efficacy and safety of the pulsed electromagnetic field in osteoarthritis: a meta-analysis [J]. *BMJ open*, 2018, 8(12): e022879.

[41] YANG X, HE H, YE W, et al. Effects of Pulsed Electromagnetic Field Therapy on Pain, Stiffness, Physical Function, and Quality of Life in Patients With Osteoarthritis:

A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Placebo-Controlled Trials [J]. *Physical therapy*, 2020, 100(7): 1118-31.

[42] VIGANÒ M, PERUCCA ORFEI C, RAGNI E, et al. Pain and Functional Scores in Patients Affected by Knee OA after Treatment with Pulsed Electromagnetic and Magnetic Fields: A Meta-Analysis [J]. *Cartilage*, 2021, 13(1\_suppl): 1749s-60s.

[43] CHEN L, DUAN X, XING F, et al. Effects of pulsed electromagnetic field therapy on pain, stiffness and physical function in patients with knee osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Journal of rehabilitation medicine*, 2019, 51(11): 821-7.

[44] ZHANG C, XIE Y, LUO X, et al. Effects of therapeutic ultrasound on pain, physical functions and safety outcomes in patients with knee osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis [J]. *Clinical rehabilitation*, 2015.

[45] WANG P, YANG X, YANG Y, et al. Effects of whole body vibration on pain, stiffness and physical functions in patients with knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis [J]. *Clinical rehabilitation*, 2015, 29(10): 939-51.

[46] 刘珂, 陈光, 黄月乔, et al. 全身振动训练对膝骨关节炎有效性的随机对照研究 [J]. *生物医学工程与临床*, 2015, (6): 609-12.

[47] 张旻, 马峥, 江澜, et al. 不同外侧楔形矫形鞋垫对内侧面膝骨性关节炎患者步态的影响 [J]. *中国康复*, 2015, (2015 年 01): 61-4.



## 老年骨骼肌改变的分子机制研究

林坚 李盈枝

浙江医院康复医学中心

### 老年骨骼肌改变及运动对抗骨骼肌衰老的分子机制

老年骨骼肌的衰弱性改变即骨骼肌增龄性改变是人体衰老过程中的一个显著表现，这一因素的变化不仅导致肌肉质量和数量下降以及肌肉力量的减小，还会对人体中几乎所有的器官功能产生各种影响，是人体功能出现各种衰弱性改变的重要影响因素。

随着对增龄性骨骼肌改变研究的不断深入，人们发现增龄过程中骨骼肌的改变包括了功能和结构的多重变化，其变化远较我们想象的复杂。目前增龄性骨骼肌改变的分子机制尚不完全清楚。综合近年来相关的研究可以发现，其可能的关键分子机制包括了老年骨骼肌的线粒体功能失衡、卫星细胞再生能力受损、肌肉蛋白质合成与降解的改变、以及长期低度炎症对肌纤维的影响等。更多的了解增龄性骨骼肌改变地机制有助于我们能够更好的认识人体的衰老过程，寻找更好的应对方法。

#### 一、线粒体功能失衡：

线粒体质量控制(MQC)是维持真核细胞线粒体稳态的一个复杂网络调节机制，目前已知其主要由线粒体调控骨骼肌蛋白质稳态、线粒体生物发生、线粒体动力学改变和自噬这四个途径来调控。线粒体质量控制功能在增龄的过程中的改变使得骨骼肌的整个能量系统发生变化，直接调控了老年骨骼肌的改变。

线粒体调控骨骼肌细胞蛋白质稳态功能障碍：均衡的线粒体功能在保持肌纤维新蛋白质合成和受损蛋白质降解之间的动态平衡中起着重要作用。肌肉线粒体中存在一种去除错误折叠和功能障碍蛋白质的复杂机制，目前已知的选择性清除受损线粒体蛋白质的主要是泛素-蛋白酶体系统(UPS)和自噬-溶酶体系统(ALS)两种途径 [1,2]。UPS 主要在 AMP 激活蛋白激酶(AMPK)和 Forkhead Box O(Fox O)转录因子家族的严格调节下消除单个和未折叠的蛋白质，被认为

是骨骼肌蛋白降解的主要途径[1,3]。骨骼肌中 ALS 的调控机制较为复杂,多种调节自噬的分子可通过直接或间接与 Atg 的作用调节自噬过程,其中 p62 蛋白与 LC3 可直接作用,介导多泛素样蛋白经 ALS 降解[4];磷脂酰肌醇 3 激酶(classIII PI3)与 Beclin 1(Atg6 的同源蛋白)可形成 classIII PI3-Beclin1 复合体,调节骨骼肌细胞自噬途径[5]。在典型的快速老化小鼠 SAMP8 的骨骼肌中,可以发现由于选择性清除受损线粒体蛋白质的功能受损,蛋白质合成相关标记物(Akt、mTOR 和 p70S6K)的表达均下调;而蛋白质降解相关标记物(FoxO3、MuRF-1 和 MAFbx)均升高,表明在增龄的过程中,线粒体蛋白质更新具有降解趋势[6]。衰老肌肉中线粒体蛋白质平衡失调可显著减少肌肉质量并损害线粒体生物发生。

**线粒体生物发生:** 线粒体生物发生主要包括三个步骤:核基因的转录、核编码线粒体蛋白的导入和线粒体 DNA 的转录和复制[7]。在此过程中,有三个突出的代谢调节剂(AMPK, PGC-1 $\alpha$  和 SIRT1)协同作用以阻碍增龄性肌肉衰减的进展。AMPK 在线粒体生物发生中的生物学活性随着衰老而下降[8]。AMPK/PGC-1 $\alpha$  途径的激活促进骨骼肌线粒体生物发生[9,10]。多项研究表明线粒体生物发生及其调节因子共同参与了增龄性肌肉衰减的病理生理变化。在出现肌肉萎缩和运动表现差的老年人中,可以观察到骨骼肌 PGC-1 $\alpha$  水平降低[11]。

**线粒体动力学改变:** 线粒体作为动态细胞器在生长过程中不断经历由特定的线粒体蛋白控制的融合和裂变的重塑过程,已知的该过程相关蛋白包括线粒体融合核心 Opa1、线粒体融合蛋白 1 和 2(Mfn1/2),以及裂变核心 Drp1 和 Fis1 蛋白[12]。这几种调节线粒体动力改变的蛋白质在老年肌肉中都被发现有减少或缺乏。如下调 Mfn2[13]以及敲除 Opa1 和 Drp1[14]已被证明会导致老年小鼠的骨骼肌萎缩。在具有肌减少症表型的老年小鼠的骨骼肌中检测到 Mfn1、Mfn2 和 Opa1 的 mRNA 表达水平降低[15]。

**线粒体自噬:** 线粒体自噬是在多种刺激下的一种细胞适应性代谢反应,其通过特异性地降解受损的线粒体,维持细胞中活性氧的水平,防止线粒体内容物的释放和线粒体途径的细胞凋亡或坏死。线粒体自噬受多种信号途径的调控。近年来的研究表明衰老肌肉中存在自噬功能障碍[16]。其中

PINK1/Parkin介导的骨骼肌线粒体自噬途径是老年骨骼肌改变研究中的一个重点方向[17,18]。

总之，稳态 MQC 的维持归因于衰老过程中线粒体蛋白稳态、生物发生、动力学和自噬的协同调节。质量控制稳态的破坏导致功能失调的线粒体积累，对老年人的骨骼肌状态产生负面影响。

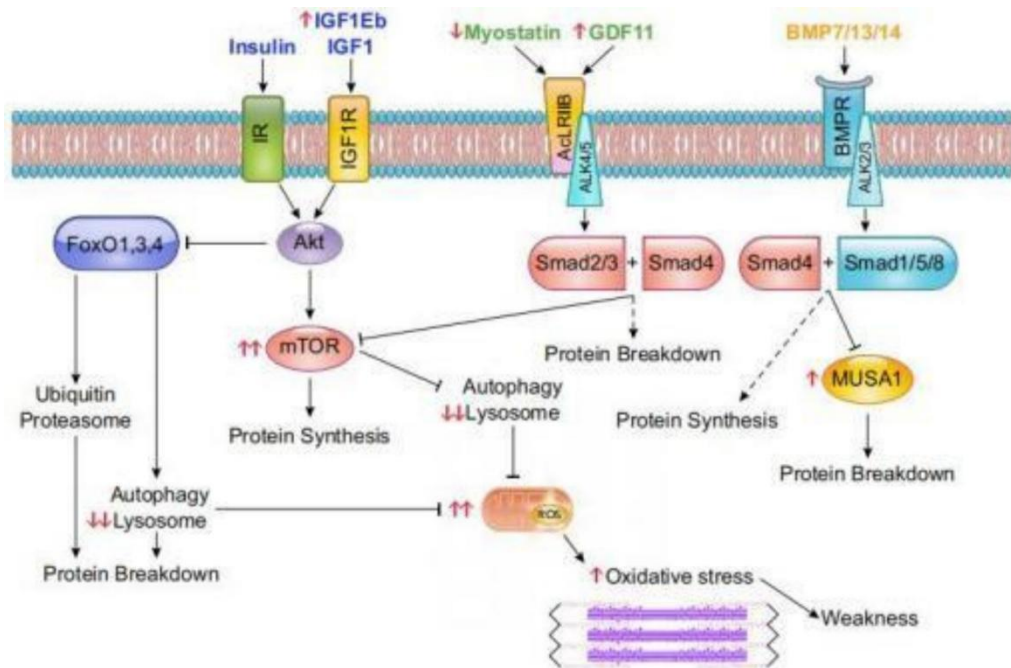
## 二、卫星细胞衰老及再生能力下降

卫星细胞(MuSCs)也称为肌肉干细胞，在成年哺乳动物骨骼肌的再生过程中起着不可或缺的作用，通过骨骼肌卫星细胞的激活介导，产生增殖的肌源性前体细胞，其与现有肌纤维分化和融合或形成新的肌纤维[19]。

肌肉卫星细胞对血清中的全身性可溶性因子、炎症和局部生长因子敏感，这些因子在衰老期间都会发生变化，并对卫星细胞功能产生影响，在骨骼肌损伤时影响其修复和再生过程[20]。值得关注的是，Wnt 中和和转化生长因子 $\alpha$ (TGF- $\beta$ )信号通路均拮抗对卫星细胞活化至关重要的 Notch 信号通路，有可能改善老年肌肉修复[21,22]。最近的研究表明骨骼肌卫星细胞的衰老可能是肌肉再生潜能丧失的根本原因[23]。p16INK4a/pRB 途径和 p53/p21 途径是公认的触发细胞衰老的细胞周期抑制途径[24,25]。同样，衰老微环境中的 SASP 在细胞衰老和肌肉减少之间架起了桥梁[26]。

## 三、骨骼肌蛋白质合成与降解的改变

骨骼肌细胞内细胞器和蛋白质的数量取决于生物发生合成和清除破坏之间的平衡。当蛋白合成的增强超过降解的速率时，肌肉就会生长。相反，当前述的细胞降解途径泛素/蛋白酶体和自噬/溶酶体系统克服蛋白质合成时，骨骼肌就会发生萎缩。对骨骼肌蛋白质合成目前主要聚焦 IGF1/AKT1/mTOR 信号传导通路和TGF  $\beta$  超家族和信号传导通路(图一)。



图一. 肌肉蛋白质合成及降解的部分细胞内信号通路及相互作用。

IGF1/PI3K/AKT/PKB/mTOR 信号通路被认为是肌肉中蛋白质合成的关键控制器。同时该途径亦抑制蛋白质分解。其中 mTOR 激酶是控制蛋白质合成的关键因素，起到调节蛋白质、核糖体和线粒体等多个生物合成代谢过程。在啮齿类动物中，衰老期间肌肉特异性 IGF1 表达下降[27]；在人类中没有发现这种降低。大多数研究表明，在人类、大鼠和小鼠衰老期间，mTOR 信号传导持续或增加 [28,29,30]，因此抑制蛋白质合成也许并非是肌萎缩的原因。然而，在老年人中，当运动或营养等促进生长的刺激不能有效激活肌动蛋白通路时，这种合成代谢阻力被认为是损伤后肌肉恢复减少的一个重要因素[31]。

TGF $\beta$  超家族包含 30 多种可分泌配体，对特定受体亚型具有不同的选择性。这些配体的下游有两个主要的信号通路可被激活，影响属于 Smad 家族的两类转录因子 (Smad2 和 Smad3)。激活素、肌生长抑制素/GDF8 和 GDF11、以及 TGF $\beta$  蛋白质可促进 Smad2 和 Smad3 的活性和肌肉萎缩。肌生长抑制素是这个超家族中最著名的成员，因为肌生长抑制素基因敲除小鼠具有高度的肌肉增生性[32]。尽管观察到肌生长抑制素抑制剂可以促进小鼠和人类的肌肉生长，但肌生长抑制素似乎并不参与肌少症的发病[33]。事实上，最近的几项研究表明

，老年人血清中的肌生长抑制素水平没有变化，甚至没有降低。GDF11 是最近引起人们注意的一个潜在的肌少症和虚弱综合征的 TGF $\beta$  家族成员。GDF11 和肌生长抑制素在氨基酸序列和结构上非常相似，当使用抗体测定其表达水平时，甚至会相互干扰[34]。一项初步观察表明，GDF11 在小鼠中的表达随着年龄的增长而下降[35]。另一个 TGF $\beta$  超家族 BMP 最近的数据显示，在小鼠中，BMPs 的合成代谢功能占主导地位，而在老年受试者中，转录组学研究发现 BMP5 受到抑制[36]，这表明该信号可能在衰老期间控制肌肉质量中发挥作用。

#### 四、低度炎症(Low-Grade Inflammation)在肌肉老龄化过程中作用机制

骨骼肌的慢性低度炎症也被称为肌少症炎症，是衰老过程的一个标志。衰老导致相关的分泌表型(SASP)分泌各种炎症细胞因子(如白介素、肿瘤坏死因子等)、趋化因子(如单核细胞趋化蛋白 MCPs 等)、基质金属蛋白酶 MMPs 和生长因子(如转化生长因子  $\beta$ ) 等，组织器官中累积的这些衰老细胞分泌的成分会破坏相应的组织结构和功能[37]。数据表明，骨骼肌中与年龄相关的炎症与年龄相关的疾病密切相关[38]。

已知的各种 SASP 之间关系形成相互作用网。Freund 等人指出，p38MAPK/NF- $\kappa$ B 通路是一条重要的 SASP 调节通路，小分子 SB203580 (SB) 抑制 p38MAPK 激活导致 SASP 分泌水平降低，随后，p38MAPK 主要通过 NF- $\kappa$ B 诱导 SASP。此外，IL-1 $\alpha$  信号通过 NF- $\kappa$ B 和 C/EBP $\beta$  途径是衰老相关 IL-6/IL-8 分泌的上游调节器[39]，而 miR-146a/b 通过负性调节 NF- $\kappa$ B 活性，充当炎症途径的负性调节因子[40]。NF- $\kappa$ B 信号通路也参与调节骨骼肌萎缩，成肌细胞 NF- $\kappa$ B 对 TNF- $\alpha$  介导抑制培养的 C2C12 中的肌肉分化至关重要[41]。

目前研究还发现，SASP 诱导衰老的慢性炎症，可能会破坏干细胞功能，因为衰老细胞分泌的蛋白酶以及免疫细胞释放 SASP 成分均可以破坏干细胞胞壁。而炎症过程导致的干细胞数量减少证实了这种现象[42]。衰老细胞通过强大的外泌体活动创造了一个炎症微环境，诱导免疫系统识别到衰老肌细胞并将其消除，如果过量的衰老细胞被消除且不能得到补充及再生，则会导致骨骼肌的损害和减少。

运动可以通过多种分子机制对衰老骨骼肌细胞产生影响

运动被广泛认为可以对抗骨骼肌衰老，可以影响衰老骨骼肌细胞分子机制的各个方面，包括线粒体生物发生、蛋白质合成和降解平衡、基因表达和炎症等。

**改善蛋白质合成和降解平衡：**力量训练和有氧运动都可以通过促进肌肉蛋白质合成来对抗骨骼肌衰老。这是通过激活 mTORC1 信号通路、升高 IGF-1 水平等途径增加蛋白质合成前体物质的供应、促进蛋白质合成，同时也可以通过抑制 FOXO 信号通路、激活自噬等途径防止蛋白质降解过度等机制实现的[43]。

**增加肌肉细胞的线粒体数量和功能：**线粒体功能下降是骨骼肌衰老的重要原因之一。运动可以提高线粒体的数量、大小和功能，并可以促进线粒体生物合成，提高线粒体呼吸链复合物的活性，从而增强能量代谢和抗氧化能力[44]。运动还可以通过转录因子 PGC-1 $\alpha$  的激活、核内受体 PPAR $\delta$  的表达等途径促进线粒体和核基因的表达，从而增强肌肉细胞的代谢和功能[45]。

**降低氧化应激和炎症：**氧化应激和炎症是导致骨骼肌衰老的另一个重要原因。运动可以通过减少 NF- $\kappa$ B 的激活、升高 AMPK 的活性等途径提高抗氧化酶和抗氧化分子的表达、减少自由基产生、降低炎症因子的水平等机制来降低氧化应激和炎症，从而保护肌肉细胞免受炎症损伤[46]。

**提高肌肉干细胞活性：**肌肉干细胞是骨骼肌修复和再生的关键细胞类型，而其活性会随着年龄的增加而下降。研究表明，运动可以通过激活 Notch 信号通路、提高 IGF-1 水平等机制来促进肌肉干细胞的活性[47]。

**促进血管新生：**血管密度下降是骨骼肌衰老的另一个重要原因。运动可以通过提高血液中 VEGF 等因子的水平、激活 VHL/HIF-1 $\alpha$  通路等机制来促进血管新生和增加血管密度[48]。在小鼠实验中，过表达 SIRT1 可以通过增加骨骼肌毛细血管的密度和数量，提高老龄鼠运动能力及耐力[49]。

**改善神经元-肌肉连接：**神经元-肌肉连接的改变也是导致骨骼肌衰老的一个因素。研究表明，运动可以通过提高神经元的兴奋性、促进神经突触形成等机制来改善神经元-肌肉连接[50]。

总结

老龄骨骼肌结构及分子变化涉及的相关机制极其广泛且复杂，目前研究远远未达到充分理解这一过程。运动被证实为切实有效且经济易行的对抗方式，可以让衰老骨骼肌细胞更加健康、强壮，从而减缓或延缓衰老的进程。未来应增加我们对增龄性肌肉减少的病理生理学基础以及分子和细胞机制的理解，并开展一些基于针对肌少症细胞衰老的干预措施的临床试验，以期设计出更为有效的策略来预防和治疗老龄化所致的骨骼肌改变。

### 参考文献

- [1] Romanello V, Guadagnin E, Gomes L, Roder I, Sandri C, Petersen Y, et al.. (2010). Mitochondrial fission and remodelling contributes to muscle atrophy. *Embo J*, 29:1774- 1785.
- [2] Johnson ML, Robinson MM, Nair KS (2013) . Skeletal muscle aging and the mitochondrion. *Trends Endocrinol Metab*, 24:247-256.
- [3] Pohl C, Dikic I (2019) . Cellular quality control by the ubiquitin-proteasome system and autophagy. *Science*, 366:818-822.
- [4] Johansen T, Lamark T. (2011) . Selective autophagy mediated by autophagic adapter proteins. *Autophagy*, 7:279–96.
- [5] Hill SM, Wrobel L, Rubinsztein DC. (2019) . Post-translational modifications of Beclin 1 provide multiple strategies for autophagy regulation. *Cell Death Differ* 26:617–629.
- [6] Liu HW, Chang YC, Chan YC, Hu SH, Liu MY, Chang SJ (2020). Dysregulations of mitochondrial quality control and autophagic flux at an early age lead to progression of sarcopenia in SAMP8 mice. *Biogerontology*, 21:367-380.
- [7] Ji LL, Kang C (2015). Role of PGC- 1 $\alpha$  in sarcopenia: etiology and potential intervention - a mini-review. *Gerontology*, 61:139- 148.
- [8] Reznick RM, Zong H, Li J, Morino K, Moore IK, Yu HJ, et al.. (2007) . Aging-associated reductions in AMP-activated protein kinase activity and mitochondrial biogenesis. *Cell Metab*, 5:151- 156.
- [9] Kou G, Li Z, Wu C, Liu Y, Hu Y, Guo L, et al.. (2018). Citrus Tangeretin Improves Skeletal Muscle Mitochondrial Biogenesis via Activating the AMPK-PGC1

-u Pathway In Vitro and In Vivo: A Possible Mechanism for Its Beneficial Effect on Physical Performance. *J Agric Food Chem*, 66:11917- 11925.

[10] Jiao W, Hu F, Li J, Song J, Liang J, Li L, et al.. (2020) . Qiangji Jianli Decoction promotes mitochondrial biogenesis in skeletal muscle of myasthenia gravis rats via AMPK/PGC- 1 $\alpha$  signaling pathway. *Biomed Pharmacother*, 129:110482.

[11] Joseph AM, Adhihetty PJ, Buford TW, Wohlgenuth SE, Lees HA, Nguyen LM, et al. . (2012). The impact of aging on mitochondrial function and biogenesis pathways in skeletal muscle of sedentary high- and low-functioning elderly individuals. *Aging Cell*, 11:801-809.

[12] Scorrano L (2007). Multiple functions of mitochondria-shaping proteins. *Novartis Found Symp*. 287:47-55; discussion 55-9.

[13] Wang L, Gao J, Liu J, et al.. (2018). Mitofusin 2 Regulates Axonal Transport of Calpastatin to Prevent Neuromuscular Synaptic Elimination in Skeletal Muscles. *Cell Metab*, 28:400-414.e408.

[14] Romanello V, Scalabrin M, Albiero M, et al.. (2019). Inhibition of the Fission Machinery Mitigates OPA1 Impairment in Adult Skeletal Muscles. *Cells*, 8.

[15] Del Campo A, Contreras-Hernández I, Castro-Sepúlveda M, Campos CA, Figueroa R, Tevy MF, et al.. (2018). Muscle function decline and mitochondria changes in middle age precede sarcopenia in mice. *Aging (Albany NY)*, 10:34-55.

[16] Joseph AM, Adhihetty PJ, Wawrzyniak NR, et al.. (2013). Dysregulation of mitochondrial quality control processes contribute to sarcopenia in a mouse model of premature aging. *PloS One*, 8:e69327.

[17] Gouspillou G, Sgarioto N, Kapchinsky S, et al.. (2014). Increased sensitivity to mitochondrial permeability transition and myonuclear translocation of endonuclease G in atrophied muscle of physically active older humans. *Faseb J*, 28:1621-1633.

[18] Gouspillou G, Godin R, Piquereau J, et al.. (2018). Protective role of Parkin in skeletal muscle contractile and mitochondrial function. *J Physiol*, 596:2565-2579.

[19] Yin H, Price F, Rudnicki MA. (2013). Satellite cells and the muscle stem cell niche. *Physiol Rev*. 93(1):23-67.

[20] Harridge S. (2010) . Blood sweat and satellite cells. Adaptability of the aged muscle to overload[J]. *Journal of Science & Medicine in Sport*. 12(supp-S2):e4-e4.

[21] Gómez Pinto LI, Rodríguez D, Adamo AM, Mathieu PA. (2018). TGF- $\beta$



pro-oligodendrogenic effects on adult SVZ progenitor cultures and its interaction with the Notch signaling pathway. *Glia*, 66(2):396-412.

[22] Trendelenburg AU, Meyer A, Jacobi C, Feige JN, Glass DJ. (2012). TAK-1 signaling inhibits myoblast differentiation by increasing levels of Activin A. *Skeletal Muscle*, 7;2(1):3.

[23] Liao KA, Rangarajan KV, Bai X, Taylor JM, Mack CP. (2021). The actin depolymerizing factor destrin serves as a negative feedback inhibitor of smooth muscle cell differentiation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 321(5):H893-H904.

[24] Childs, B. G., Durik, M., Baker, D. J., and van Deursen, J. M. (2015). Cellular Senescence in Aging and Age-Related Disease: From Mechanisms to Therapy. *Nat. Med.* 21 (12), 1424-1435.

[25] Herranz, N., and Gil, J. (2018). Mechanisms and Functions of Cellular Senescence. *J. Clin. Invest.* 128 (4), 1238-1246.

[26] Kalinkovich, A., and Livshits, G. (2017). Sarcopenic Obesity or Obese Sarcopenia: A Cross Talk between Age-Associated Adipose Tissue and Skeletal Muscle Inflammation as a Main Mechanism of the Pathogenesis. *Ageing Res. Rev.* 35, 200-221.

[27] Musarò A, McCullagh K, Paul A, Houghton L, et al. (2001). Localized IGF-1 transgene expression sustains hypertrophy and regeneration in senescent skeletal muscle. *Nat Genet*, 27 : 195-200.

[28] Markofski MM, Dickinson JM, Drummond MJ, et al. (2015). Effect of age on basal muscle protein synthesis and mTORC1 signaling in a large cohort of young and older men and women. *Exp Gerontol*, 65: 1-7.

[29] Paturi S, Gutta AK, Katta A, Kakarla SK, et al. (2010). Effects of aging and gender on muscle mass and regulation of Akt-mTOR-p70S6K related signaling in the F344BN rat model. *Mech Ageing Dev*, 131: 202-209.

[30] White Z, White RB, McMahon C, Grounds MD, Shavlakadze T. (2016). High mTORC1 signaling is maintained, while protein degradation pathways are perturbed in old murine skeletal muscles in the fasted state. *Int J Biochem Cell Biol*, 78: 10-21.

[31] Shin YJ, Kwon ES, Lee SM, Kim SK et al. (2020). A subset of microRNAs in the Dlk1-Dio3 cluster regulates age-associated muscle atrophy by targeting Atrogin-1. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, 11(5):1336- 1350.

- [32] Ryan AS, Li G. (2021). Skeletal muscle myostatin gene expression and sarcopenia in overweight and obese middle-aged and older adults. *JCSM Clin Rep*, 6(4):137- 142.
- [33] Takayama K, Hitachi K, Okamoto H, et al.. (2022) . Development of Myostatin Inhibitory d-Peptides to Enhance the Potency, Increasing Skeletal Muscle Mass in Mice. *ACS Med Chem Lett*, 13(3):492-498.
- [34] Schafer MJ, Atkinson EJ, Vanderboom PM, et al.. (2016) . Quantification of GDF11 and Myostatin in Human Aging and Cardiovascular Disease. *Cell Metab*, 23: 1207- 1215.
- [35] Loffredo FS, Steinhauser ML, Jay SM, et al.. (2013) . Growth differentiation factor 11 is a circulating factor that reverses age-related cardiac hypertrophy. *Cell*, May 9;153(4):828-39.
- [36] Sartori R, Schirwis E, Blaauw B, Bortolanza S, et al..(2013). BMP signaling controls muscle mass. *Nat Genet*, 45(11):1309- 18.
- [37] Baker, D. J., Wijshake, T., Tchkonina, T., LeBrasseur, N. K., Childs, B. G., van de Sluis, B., et al. (2011) . Clearance of p16Ink4a-Positive Senescent Cells Delays Ageing-Associated Disorders. *Nature*, 479 (7372), 232-236.
- [38] Kalinkovich, A., and Livshits, G. (2017) . Sarcopenic Obesity or Obese Sarcopenia:A Cross Talk between Age-Associated Adipose Tissue and Skeletal Muscle Inflammation as a Main Mechanism of the Pathogenesis. *Ageing Res. Rev.* 35, 200-221.
- [39] Akbari M, Shanley DP, Bohr VA, Rasmussen LJ. (2021) . Cytosolic Self-DNA-A Potential Source of Chronic Inflammation in Aging. *Cells*, 10(12):3544.
- [40] Gong H, Chen H, Xiao P, Huang N, Han X, Zhang J,et al..(2022) . miR- 146a impedes the anti-aging effect of AMPK via NAMPT suppression and NAD<sup>+</sup>/SIRT inactivation. *Signal Transduct Target Ther*, 7(1):66.
- [41] Guttridge DC, Mayo MW, Madrid LV, Wang CY, Baldwin AS Jr. (2000). NF-kappaB-induced loss of MyoD messenger RNA: possible role in muscle decay and cachexia. *Science*, 289(5488):2363-6.
- [42] Pascual-Fernández, J., Fernández-Montero, A., Córdova-Martínez, A., Pastor, D., Martínez-Rodríguez, A. , and Roche, E. (2020) . Sarcopenia: Molecular Pathways and Potential Targets for Intervention. *Ijms*, 21 (22), 8844.

- [43] Atherton PJ, Smith K. Muscle protein synthesis in response to nutrition and exercise. *J Physiol*. 2012 Mar 15; 590(6):1049-57.
- [44] Hood DA, Memme JM, Oliveira AN, Triolo M. Maintenance of Skeletal Muscle Mitochondria in Health, Exercise, and Aging. *Annu Rev Physiol*. 2019 Feb 10; 81:19-41.
- [45] Handschin C, Spiegelman BM. The role of exercise and PGC1alpha in inflammation and chronic disease. *Nature*. 2008 Jul 24;454(7203):463-9.
- [46] Lanza IR, Nair KS. Mitochondrial function as a determinant of life span. *Pflugers Arch*. 2010 Apr;459(2):277-89.
- [47] 张亦凡, 韩晓霞, 张琳, 等。运动对肌肉干细胞增殖和分化的影响及其分子机制[J]. *中国运动医学杂志*, 2020, 39(7): 567-572.
- [48] 王佳, 柴济民, 宋锁忠, 等。运动对血管生成的调控作用及其分子机制[J]. *中国运动医学杂志*, 2019, 38(10): 935-938.
- [49] Das A, Huang G X, Bonkowski M S, et al. Impairment of an Endothelial NAD<sup>+</sup>-H<sub>2</sub>S Signaling Network Is a Reversible Cause of Vascular Aging[J]. *Cell*, 2018, 173(1):74-89.e20.
- [50] Wu H, Xiong WC, Mei L. To build a synapse: signaling pathways in neuromuscular junction assembly. *Development*. 2010 Sep; 137(17): 1017-33.

## 运用肌内效贴治疗骨关节炎的国内外研究

宋振华

海口市人民医院

膝关节骨性关节炎(knee osteoarthritis, KOA)是一种慢性退行性骨关节疾病，是世界范围内造成残疾和疼痛的重要原因。目前治疗 KOA 方法包括药物、手术、物理治疗、作业治疗、健康教育等[1]。在这些治疗方式中，肌内效粘贴(Kinesiologytaping, KT)被认为是一种可运用于 KOA 患者治疗的一种康复治疗方法[2]，并在世界各地获得广泛应用和认可[3]。但目前关于 KT 的临床运用研究也存在一些争议[4]。本文将对 KT 治疗 KOA 的近期研究进行综述，探讨这一领域的研究进展。

### 一、基础研究进展

在 KOA 的治疗中，KT 被认为具有缓解疼痛、减轻水肿、改善循环、支持固定、矫正姿势等生理效应[5-8]，但其作用机制尚不明确。目前关于 KT 产生作用机制的假说主要包括以下几种[9-14]：①能刺激贴扎部位的神经，产生镇痛的作用；②可以增强受损肌肉的收缩能力，减少受损肌肉因为过度伸展而导致的疼痛，并能减少肌肉疲劳、痉挛的发生率；③贴扎可改善局部的血液循环、淋巴循环，改善水肿，降低组织压，减少炎症反应，达到消肿缓解疼痛作用；④KT降低了皮下伤害感受器的压力，降低肌肉保护性抑制、促进功能提升；⑤通过 KT 的压力和张力的会触发皮肤中的机械感受器，增强感觉输入，进而调控神经和肌肉的活动，有利于增强躯体姿势控制及肢体运动能力。

贴布粘贴的张力是 KT 运用中的一个重要技术参数[15]。人们一直主张 KT 的效果取决于应用过程中使用的张力，并与不同的作用机制相关,Kase 等人建议针对每个临床目标使用特定量的张力(即 30%用于减轻疼痛和水肿，50%用于肌肉激活，50%以上用于稳定)，但目前文献仍然缺乏对张力临床试验的全面回顾，Yago Tavares Pinheiro 等通过 Meta 分析比较了 KOA 患者 KT(干预)张力应用

的效果，结果显示是否运用张力对疗效疼痛、功能等指标没有明显差异。且目前的研究并不支持对 KOA 患者使用 KT。

近期尚无更进一步的研究探索 KT 的作用机制。

### 临床研究进展

目前关于 KT 对 KOA 的临床疗效，目前仍然存在一定的争议。2019 年 Venta Donec 等[16、17]通过一项随机、双盲、对照试验研究 KT 对 KOA 患者活动能力和功能改善的有效性。干预组接受 KT 治疗，而对照组接受非技术粘贴的贴布治疗(模拟安慰剂)，结果两组贴扎的患者均表现出较好的临床改善。虽然提供的粘贴方式不同，但是均可通过皮肤产生刺激，达到感受疼痛的效果。

Maryam Hayati 等[18]发表于 2019 年的一篇文章比较了KT 和非甾体抗炎药对早期 KOA 的疗效，结果提示各组疼痛均明显减轻，且组间无显著性差异。提示 KT 作为一种缓解疼痛的方法可能会减少药物治疗的需求，或者至少推迟早期 OA 患者的非甾体抗炎药处方应用。

Özge Ece Günaydin 等则比较了 KT 与体外冲击波及家庭锻炼对 KOA 的效果[19]。组内评估显示，每组的肌肉力量都有显著的改善。KT 治疗和 ESWT 的效果与家庭锻炼组相比在力量增强、疼痛减轻、和功能水平改善方面没有任何差异。

除了疼痛，在膝关节置换术(TKA)后的早期，患者经常出现小腿淋巴水肿，这降低了关节活动范围(ROM)，引起疼痛并导致浅静脉受压。Jaromir Jarecki[10、20]等 2021 年的一篇研究显示，KT可以在 TKA 术后早期使用减少皮下组织肿胀。但该研究中 KT 不能显著减少疼痛或改善 ROM。

联合治疗是KOA 治疗的常用模式。Hülya Altmis等研究发现MWM+KT组与MWM+ 安慰粘贴组，单独 MWM 组相比，具有显著的临床疗效。Chia-Hung Lin[22]等比较 KT 治疗联合物理疗法(PT)与单纯 PT 治疗 OA 的疗效，结果显示：与单纯 PT 治疗(热疗、电疗、运动疗法和手法治疗等)相比，PT 联合 KT 治疗膝关节 OA 在减轻疼痛和改善功能方面有更好的疗效。

综上所述，KT治疗总体上可以减轻软组织水肿和疼痛，提高患者的体验度，但对改善 KOA 的膝关节相关的功能疗效并不太确定。对于那些表现出疼痛、缺乏关节控制、不稳定或害怕运动的 KOA 患者来说，KT 结合其他物理治疗方法可能可以带来更多的益处。虽然目前 KT 的相关研究还存在一些争议，但考虑到 KT 简便易用，安全性高，这种治疗可能被患者优先选择应用。

### 三、小结与展望

虽然 KT 在世界范围内是一种流行的治疗方法，但目前尚无充分证据支持它用于治疗 KOA 患者，且其作用机制也缺乏研究支持。后续可采用对感觉检查更具前景检查指标更敏感性的诸如电流感知阈值(current perception threshold, CPD)检查，并结合功能影像学及分子影像学技术进行相关评定；贴扎后局部血流、软组织形态的改变则可使用超声介入等检查，并结合损伤位置炎症介质及组织学特征动物实验；并考虑到 KT 的时间效应以及贴布本身形状、贴扎方向等对结局的影响。

### 参考文献

- [1] Elif Umay Altas, Sevtap gunay Ucurumb, Derya Ozer Kayab.Acute effect of kinesiology taping on muscle strength, tissue temperature,balance, and mobility in female patients with osteoarthritis of the knee.SOMATOSENSORY & MOTOR RESEARCH.<https://doi.org/10.1080/08990220.2020.1840347>
- [2] Aydoğdu O, Sari Z, Yurdalan S U, et al. Clinical outcomes of Kinesio taping applied in patients with knee osteoarthritis: a randomized controlled trial. J Back Musculoskelet Rehabil,2017, 30(5): 1045-1051.
- [3] McAlindon TE, Bannuru RR, Sullivan MC, et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis. Osteoarthr Cartil, 2014, 22:363 –388.
- [4] 侯永康, 杜双, 邓佩琳等.肌内效贴对膝骨关节炎治疗效果的 Meta 分析.中国康复理论与实践[J]. 2019,6(25).
- [5] Puerma-Castillo M C, Garc á-R ós M C, P érez-G ómez M E, et al. Effectiveness of Kinesio taping in addition to conventional rehabilitation treatment on pain, cervical range of motion and quality of life in patients with neck pain: A randomized controlled trial [J]. J Back Musculoskelet Rehabil, 2018,31 (3):4 53-464.

- [6] Ya M, Lee J H. Is Kinesio tapi to generate skin convolutions effective for increasing local blood circulation?[J]. *Med Sci Monit*, 2018, 24: 288-293.
- [7] Shah, M, Julu, P.O.O, Monro, J.A, Coutinho, et al. Neuromuscular taping reduces blood pressure in systemic arterial hypertension. *Med. Hypotheses* 2018, 116, 30–32.
- [8] Alahmari KA, Reddy RS, Tedla JS, et al. The effect of Kinesio taping on cervical proprioception in athletes with mechanical neck pain-a placebo-controlled trial. *BMC musculoskeletal disorders*. 2020; 21(1):648. Epub 2020/10/05.
- [9] Hosp S, Csapo R, Heinrich D, et al. Does kinesiology tape counter exercise-related impairments of balance in the elderly? *Gait Posture*, 2018, 62:167-172.
- [10] 熊键, 张喆, 章志超, 等. 肌内效贴布贴扎联合颈部肌群多角度抗阻训练治疗颈型颈椎病的疗效观察[J]. *中华物理医学与康复杂志*, 2019, 41 (6) 439—441.
- [11] HADAMUSA, GRABOWICZ M, WASOWSKI P, et al. Assessment of the impact of Kinesiology taping application versus placebo taping on the knee joint position sense Preliminary Report[J]. *Ortop Traumatol Rehabil*, 2018, 20(2):139-148.
- [12] ANDREO P, TUTHILL JC, AZIM E. Proprioception. *Curr Bio*, 2018, 28(5):R194-203.
- [13] KHALAF K, HEALE L. Effects of kinesiology tape on non-linear center of mass dispersion during the Y balance test. *Front Physiol*, 2018, 9:1527.
- [14] Jaromir Jarecki, Magdalena Sobiech, Karolina Turzanska, et al. A Kinesio Taping Method Applied in the Treatment of Postsurgical Knee Swelling after Primary Total Knee Arthroplasty. *Clin. Med.* 2021, 10, 2992. <https://doi.org/10.3390/jcm10132992>
- [15] Yago Tavares Pinheiro, Romulo Lemos e Silva, Hugo Jario de Almeida Silva, et al. Does current evidence support the use of kinesiology taping in people with knee osteoarthritis? Elsevier Inc <https://doi.org/10.1016/j.explore.2020.08.001>.
- [16] Donec V and Kubilius R. The effectiveness of Kinesio Taping® for pain management in knee osteoarthritis: a randomized, double-blind, controlled clinical trial. *Ther Adv Musculoskelet Dis* [Internet] 2019; 11:1759720X1986913, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31497072>.
- [17] Venta Donec, Raimondas Kubilius. The effectiveness of Kinesio

- [19] Taping® for mobility and functioning improvement in knee osteoarthritis: a randomized, double-blind, controlled trial. *Clinical Rehabilitation* [20] 2020, Vol. 34(7) 877 –889.
- [21] Maryam Hayati, PhD, Zohreh Yazdi, MD, Mahnaz Abbasi, MD. Comparison of Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs and Knee Kinesio Taping in
- [22] Early Osteoarthritis Pain: A Randomized Controlled Trial. *Journal of Bodywork & Movement Therapies*, 2018, doi: 10.1016/j.jbmt.
- [23] Özge Ece Günaydin, PhD, PTa and Volga Bayrakci Tunay, PhD, PT. Comparison of the added effects of kinesio taping and extracorporeal shockwave therapy to exercise alone in knee osteoarthritis. *Physiotherapy Theory and Practice An International Journal of Physical Therapy*. 2020, ISSN: (Print) (Online) Journal homepage: <https://www.tandfonline.com/loi/iptp20>.
- [24] Baczkowicz, D, Skiba, G, Czerner, M, et al. Gait and functional status analysis before and after total knee arthroplasty. *Knee* 2018, 25, 888 – 896. [CrossRef] [PubMed]
- [25] Hülya Altmis, Deran Oskay, Bülent Elbasan, et al. Mobilization with movement and kinesio taping in knee arthritis evaluation and outcomes. *International Orthopaedics*. 2018. <https://doi.org/10.1007/s00264-018-3938-3>.
- [26] Chia-Hung Lin<sup>1</sup>, Meng Lee, Kuan-Yu Lu<sup>1</sup>, et al. Comparative effects of combined .
- [27] physical therapy with Kinesio taping and physical therapy in patients with knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis[J]. *Clinical Rehabilitation* 2020, 1-14. [sagepub.com/journals-permissions](https://www.sagepub.com/journals-permissions).



## 经颅直流电刺激在慢性疼痛治疗中的研究进展及潜在机制

王楚怀 李岩

中山大学附属第一医院康复医学科

慢性疼痛是全球重大的公共健康问题，给患者带来不同程度的身心障碍和巨大经济负担。目前慢性疼痛的主要治疗方式有药物治疗、介入技术以及手术治疗等，但各自存在不同程度的副作用及不良反应，且治疗效果良莠不齐。

经颅直流电刺激（Transcranial direct current stimulation, tDCS）是一种非侵入性的通过电极在特定脑区施加微弱恒定电流以改变皮层兴奋性的神经调控技术。在过去几十年中，越来越多的研究证实了 tDCS 在治疗脊髓损伤、纤维肌痛、偏头痛和术后疼痛等慢性疼痛方面的疗效。但由于不同疾病病因机制的差异，导致 tDCS 的干预方式也有所不同，本文旨在介绍 tDCS 干预不同脑区对慢性疼痛的疗效及潜在作用机制，为神经调控技术在慢性疼痛治疗方面提供理论依据。

### 1 tDCS治疗慢性疼痛的有效性

初级运动皮质（Primary motor cortex, M1）是 tDCS 作用的常用靶点，在头痛<sup>[1-3]</sup>、骨关节炎<sup>[4, 5]</sup>、肌筋膜疼痛<sup>[6, 7]</sup>、术后痛<sup>[8, 9]</sup>、纤维肌痛<sup>[10, 11]</sup>以及神经性疼痛<sup>[12, 13]</sup>等方面都具有良好的镇痛效果。刺激方式多为阳极置于疼痛部位对侧半球的 M1，阴极置于阳极对侧的眶上区。另外，有研究表明当刺激模式转换为阴极刺激 M1 时，同样会提高健康受试者的疼痛阈值和感觉阈值，起到镇痛作用<sup>[14]</sup>。背外侧前额叶皮层（Dorsolateral prefrontal cortex, DLPFC）是另一个 tDCS 常用的刺激靶点，在纤维肌痛<sup>[15, 16]</sup>、偏头痛<sup>[17, 18]</sup>、肌筋膜痛<sup>[6]</sup>、术后疼痛<sup>[8]</sup>、神经性疼痛<sup>[12, 19, 20]</sup>等方面同样取得较好的疗效。刺激方式多为阳极置于 DLPFC，阴极置于阳极对侧的眶上区。在疼痛抑制方面，阳极和阴极刺激

DLPFC 均可以提高健康人的感觉阈值和疼痛阈值<sup>[14, 21]</sup>。与刺激 M1 和 DLPFC 不同, tDCS 多为阴极刺激初级躯体感觉皮层 (Primary somatosensory cortex, S1), 可以降低皮质兴奋性, 提高感觉和疼痛阈值, 从而起到镇痛作用<sup>[14]</sup>。由于前扣带回皮质 (Anterior cingulate cortex, ACC) 在疼痛感知和情绪方面发挥重要作用, 近年来有学者也尝试刺激该区域来调节疼痛。例如, Mariano 等<sup>[22]</sup>发现, 10 次 tDCS 阴极刺激左背侧 ACC 可以改善慢性腰痛患者的疼痛症状和负面情绪。Xiong 等<sup>[23]</sup>则发现, 高精度 tDCS 阴极刺激 ACC 可以提高健康受试者的热痛阈值和压痛阈值。另外, 有学者还会通过 tDCS 阴极刺激枕叶皮层或者视觉皮层来进行偏头痛的治疗<sup>[24, 25]</sup>。目前有少量研究将小脑也作为了 tDCS 调节疼痛的目标脑区<sup>[26, 27]</sup>。例如, Bocci 等<sup>[26]</sup>对幻肢疼痛患者进行连续五天 tDCS 阳极刺激小脑的治疗, 结果显示刺激小脑可以帮助改善患者的阵发性疼痛。

tDCS 对慢性疼痛的临床效果会因为刺激的参数不同而产生很大差异。首先, 由于疾病的病理生理机制不同, 电极放置位置的差异在治疗过程中会产生不同的影响。例如, Andrade 等<sup>[28]</sup>认为 tDCS 阳极刺激 DLPFC 对难治性慢性偏头痛疗效更好, 与刺激 M1 相比, 虽然两种方式均可减轻疼痛, 但刺激 M1 后会出现更多的不良反应。另外, Ahdab 等<sup>[24]</sup>则发现连续 3 天阴极刺激偏头痛患者的枕叶皮层可以有效减轻患者的头痛天数、疼痛强度以及药品消耗, 显著增加无头痛天数, 且治疗效果可持续两周。但这种刺激方式对健康受试者的疼痛感知和痛阈则无明显调节作用<sup>[29]</sup>。在治疗纤维肌痛方面, Caumo 等<sup>[30]</sup>的研究表明, 20 次的家庭式 tDCS 刺激 M1 和 DLPFC 均可以改善纤维肌痛患者的疼痛程度, 但刺激 M1 可以更好地改善患者的功能障碍。其次, 另一个影响因素是刺激部位放置的电极极性。2017 年的一项荟萃分析纳入了六项临床试验, 结果显示 tDCS 阳极刺激 M1 可以改善纤维肌痛患者的疼痛和功能, 而阴极刺激 M1 则没有增加患者的疼痛阈值<sup>[31]</sup>。在治疗偏头痛方面, tDCS 阳极刺激 M1 可以帮助减少患者头痛的发作频率、天数、持续时间以及药物的使用<sup>[32]</sup>, 而阴极刺激 M1 同样可以帮助减轻症状<sup>[33]</sup>。Pereira 等<sup>[27]</sup>则发现, 相比于阴极刺激和假刺激, tDCS 阳极刺激小脑可以显著提高健康受试者的疼痛阈值。

tDCS 治疗后镇痛效果的持久性被认为是一种累积性的, 可以通过增加刺激剂量来提高其有效性, 包括通过提高刺激的电流强度或电流密度、增加刺激持

续时间和治疗周期等方式<sup>[34]</sup>。目前,大多数的 tDCS 治疗方案为在 20-30 分钟内应用 1-2 毫安 (mA) 的电流强度,持续 5-10 个疗程<sup>[35]</sup>。在相同电流强度下,为了提高电流密度也可选择电极更小的高精度 tDCS。与单次刺激相比,多次 tDCS 治疗因存在累积效应致使镇痛效果更佳。例如, Gurdiel-Álvarez 等<sup>[36]</sup>尝试了两种不同的刺激模式对纤维肌痛患者进行治疗,但无论是在主观疼痛感受方面还是疼痛阈值、疼痛耐受性、疼痛敏感性等方面,单次 tDCS 干预均没有起到明显的改善作用。而当刺激剂量增加至 2 周进行 10 次干预后,纤维肌痛患者不仅主观疼痛感受降低、疼痛阈值升高,同时焦虑、抑郁水平也得到了明显的改善<sup>[11]</sup>。

最后, tDCS 常作为一种增强型辅助治疗,它与其它物理治疗联合应用时,产生的治疗效果比对照组或单独治疗组的效果更好,旨在增强其个体效应<sup>[34]</sup>。一项荟萃分析结果表明,相比于单独进行 tDCS 治疗或外周电刺激疗法,二者的联合治疗在缓解慢性疼痛方面具有更大的优势<sup>[37]</sup>。Mendonca 等<sup>[38]</sup>也发现,相比于单独 tDCS 治疗和单独运动治疗,阳极 tDCS 与有氧运动联合治疗可以更好地调节纤维肌痛患者的疼痛、焦虑程度和负面情绪。

尽管大量的文献证实了 tDCS 在慢性疼痛方面有着积极的作用,但有时仍然能观察到一些相互矛盾的结果。上述我们已经讨论了这可能是受刺激模式的影响,但似乎研究的结果也会受到试者在治疗前和治疗期间的期望和信念的影响,因此在研究中会观察到安慰剂效应或反安慰剂效应的存在<sup>[39]</sup>。例如,在 Cumiford 等<sup>[40]</sup>的研究中,对纤维肌痛患者进行连续五天 tDCS 治疗和假刺激,结果显示两种方式均能减轻患者疼痛。在临床试验期间,受试者可能会受到周围环境的影响,如治疗过程中受试者之间的支持与理解、医生的关注与同情等,这不同程度地影响受试者对治疗的预期,甚至导致霍桑效应,即通过观察和评估获得的兴趣、关心或关注会促使受试者的行为发生变化<sup>[41]</sup>,最终导致试验结果产生偏差。然而,在临床研究中,常常忽略对受试者主观期望和信念的系统评估,这可能会掩盖安慰剂效应或反安慰剂效应对 tDCS 试验结果的影响。

## 2 tDCS潜在的镇痛机制

tDCS 作为一种自上而下的神经调控技术，刺激后会引引起皮质和皮质下结构兴奋性的改变——根据刺激电极极性可导致神经元兴奋性的增加或减少。阳极刺激通常会导致电极下方区域神经元的兴奋性增加，阴极刺激则会导致兴奋性降低，即产生抑制作用。然而，tDCS 最终的治疗效果还要取决于刺激剂量和当时的大脑状态<sup>[42]</sup>。尽管与 tDCS 相关的镇痛机制还不完全清楚，但目前已经有不少针对 tDCS 镇痛机制的研究。

### 2.1 tDCS调节皮质兴奋性

既往研究显示，tDCS 阳极刺激 M1 可以增加下行疼痛调节通路中相关脑区的兴奋性，包括丘脑、基底神经节、杏仁核、扣带回皮质、前额叶等区域，产生抑制疼痛的信号，减少中枢敏化引起的痛觉过敏<sup>[43, 44]</sup>。有学者还通过条件性疼痛调节的方式——一种用来反映人体下行疼痛调节通路是否受损的实验范式，证实 tDCS 阳极刺激 M1 可以通过下行疼痛调节通路来减轻膝关节炎患者的疼痛程度<sup>[4]</sup>。通过经颅磁刺激的研究发现，tDCS刺激 M1 的镇痛机制可能与改变皮质兴奋性以及皮层映射有关<sup>[14, 45, 46]</sup>。

与刺激 M1 不同的是，大量研究已经证实了前额叶皮层本身即具有疼痛调节作用，它可以将疼痛感觉输入的强度、性质以及位置信息与注意力、焦虑、恐惧和预期等状态相整合<sup>[47]</sup>。早在 2003 年 Lorenz 等<sup>[48]</sup>就已经观察到 DLPFC 会通过皮质和皮质下结构（如 ACC、岛叶、杏仁核和丘脑等）形成有效的调节通路来主动调控疼痛感知过程。Stagg 等<sup>[49]</sup>等的研究再次印证了此观点，他们通过磁共振成像发现 tDCS 阳极刺激左侧 DLPFC 会引起相关脑区血流灌注和功能耦合的改变，尤其是左侧 DLPFC 与双侧丘脑之间的功能连接减少。在慢性疼痛状态下，由于神经系统适应不良可能会导致注意力和认知资源分配不平衡，疼痛患者会将更多的注意力资源集中在疼痛感知过程中。当 DLPFC 兴奋性增高后可能会抑制这种适应不良，进行注意力偏差修正<sup>[50]</sup>。然而，这一点仍需要更充分的证据，受刺激方式的影响，刺激 DLPFC 后注意力与疼痛之间的关系仍不明确。另有学者发现单次刺激 DLPFC 可以提高纤维肌痛患者的热痛阈值和疼痛耐受性，定向和执行注意力网络性能提高，但对执行注意力的影响与对疼痛的影响二者之间无相关性<sup>[51]</sup>。

S1 和次级躯体感觉皮层 (Secondary somatosensory cortex, S2) 的激活程度与疼痛刺激强度呈显著正相关, 而且 S1 的激活与不同程度的疼痛强度有关, S2 的激活则与疼痛的感觉辨别有关, 同时 S2 还会引起对疼痛刺激的关注<sup>[52]</sup>。因此, 对于 S1, tDCS 的刺激方式常用阴极刺激来抑制皮层的兴奋性。例如, Rahimi 等<sup>[33]</sup>利用 tDCS 阴极刺激 S1 来降低偏头痛的疼痛频率、持续时间以及疼痛强度。

近年来, 有研究显示 tDCS 作用于小脑可以调节感觉阈值和激光诱发电位, 阳极刺激可以提高阈值, 降低疼痛评分, 阴极则是相反效果<sup>[53]</sup>。有学者通过诱发电位的变化推测 tDCS 阳极刺激小脑可能通过调节躯体感觉皮层和扣带回皮层的活动来参与疼痛处理过程<sup>[26]</sup>。

tDCS 可以帮助调节皮层的稳态可塑性。组织或者神经的损伤会引起皮层发生广泛的可塑性变化, 导致疼痛持久化、慢性化<sup>[54, 55]</sup>。已经有研究证实了 tDCS 干预慢性疼痛患者后可以使其运动皮层的兴奋性和皮层表征恢复到正常, 从而打破疼痛的持续性发展<sup>[46, 56]</sup>。

慢性疼痛患者经受持续的疼痛影响会产生诸多负性情绪。在调节疼痛情绪情感方面, 相关脑区包括 ACC、前额叶皮层、岛叶、杏仁核以及导水管周围灰质等<sup>[57]</sup>。因此, 相关研究中报道 tDCS 帮助减轻疼痛感觉的同时, 也会改善疼痛情绪<sup>[11, 58]</sup>。DLPFC 是调节疼痛情绪情感的重要刺激靶点。影像学研究表明前额叶皮层的激活与负性情绪呈负相关关系<sup>[48]</sup>, 疼痛灾难化评分的降低也与前额叶皮层活动的增加有关<sup>[59]</sup>。Naylor 等<sup>[58]</sup>也证实了 tDCS 刺激 DLPFC 可以降低疼痛患者的不愉快等级, 其效果更优于刺激 M1 和枕叶皮层。

## 2.2 tDCS 调节皮质网络

丘脑是疼痛调节网络中一个重要的中继站<sup>[60]</sup>。当 tDCS 作用于 M1 时, 同侧的丘脑腹外侧核 (运动区) 激活并增加了与下行疼痛调节的相关脑区的活动, 同时丘脑的感觉神经元则受到抑制, 导致丘脑参与外周痛觉信号的传递过程受阻, 从而起到调控疼痛的作用<sup>[61-63]</sup>。Cumiford 等<sup>[40]</sup>也发现 M1 与丘脑腹外侧核、S1 与前岛叶以及丘脑腹外侧核与导水管周围灰质之间更强的基线连接可以更好地预测 tDCS 的治疗效果。Neeb 等<sup>[64]</sup>则通过功能磁共振成像发现, 连续 5 天 tDCS 阳极刺激 M1 在减轻炎症性肠病后慢性腹痛的同时, 患者的内侧视觉

网络和右侧额顶叶网络的功能连接增加，尤其是杏仁核、岛叶以及 S1 之间的连接显著增加。

既往研究比较了单次 tDCS 阳极刺激 M1 和 DLPFC 后皮质之间的功能连接情况，结果显示阳极刺激 M1 和刺激 DLPFC 都增加了丘脑右侧腹后外侧核和感觉运动皮层之间的功能连接，但刺激 M1 时的影响更大。同时，这两种刺激方式都增加了丘脑背内侧核与 M1 之间的功能连接，刺激 DLPFC 还调节了丘脑背内侧核与 DLPFC 之间的功能连接。因此 tDCS 干预 DLPFC 可能会影响疼痛体验的认知-情感评估过程<sup>[65]</sup>。此外，tDCS 作用于 DLPFC 时，阴极和阳极的位置均作用于前额叶皮层上，这种方式可能会增强左右侧 DLPFC 之间的连通性，而疼痛敏感性的高低与左右半球之间的连通性有关，更强的半球间连接性导致更强的疼痛耐受性<sup>[66]</sup>。

### 2.3 tDCS 的神经生理机制

tDCS 影响大脑皮层和神经网络可塑性的同时，伴随着神经递质的释放、离子的动态转移、蛋白质的表达以及基因活动等变化<sup>[67]</sup>。tDCS 可以调节内源性阿片类系统的激活来参与镇痛。一项正电子放射断层显像的研究表明，tDCS 会增加治疗后丘脑、杏仁核、海马体等部位阿片类受体的可用性，且这与疼痛敏感性降低有关<sup>[68]</sup>。Khedr 等<sup>[11]</sup>则发现 10 次 tDCS 阳极刺激 M1 后，血清中  $\beta$ -内啡肽的含量增加，这可能帮助缓解纤维肌痛患者疼痛并改善情绪。

一项神经性疼痛模型的动物研究表明 tDCS 的镇痛机制不仅与阿片类系统有关，还与腺苷能、血清素能、去甲肾上腺素能、大麻素能、谷氨酸能以及  $\gamma$ -氨基丁酸能有关<sup>[69]</sup>。tDCS 会引起谷氨酸、 $\gamma$ -氨基丁酸等兴奋性和抑制性的神经递质在疼痛相关脑区发生含量改变，引起钙离子的转移，产生兴奋性或抑制性的突触后电位，起到调节脑区兴奋性的作用。这些代谢物质的含量甚至可以作为 tDCS 疗效的预测因子<sup>[70]</sup>。Reidler 等<sup>[71]</sup>通过磁共振波谱测量发现，tDCS 干预健康受试者的 M1 后疼痛阈值的增加可能与丘脑中谷氨酰胺水平和 ACC 中 N-乙酰天冬氨酸水平改变有关。

动物研究表明，tDCS 还可以调节血清和大脑皮层中的脑源性神经营养因子水平，帮助减少了大鼠的焦虑行为<sup>[72]</sup>。tDCS 还会降低外周的炎症水平，缓

解病情。例如, Suchting 等<sup>[73]</sup>发现膝关节炎患者连续 5 天的 tDCS 治疗后, 血清中肿瘤坏死因子- $\alpha$ 、白细胞介素-6、白细胞介素-10 等下降。

### 3 展望与总结

经颅直流电刺激作为一种无创性神经调控技术, 其作用于大脑皮层, 可引起皮层兴奋性改变, 起到自上而下的调控作用。在过去几年, 针对 tDCS 阳极刺激 M1 进行疼痛控制的临床研究取得显著成果, 然而受干预方式的影响, tDCS 的疼痛调控作用仍不能给出统一的结论, 其调节机制也需要更多的临床研究来进一步验证。tDCS 刺激 DLPFC 在疼痛方面的应用并不多, 目前主要的研究集中在刺激 DLPFC 后对认知功能的影响。至于 tDCS 干预其他脑区对慢性疼痛的有效性也处于探索阶段。

随着科学技术发展, 出现了高精度 tDCS 和基于脑网络的 tDCS 干预技术, 摒弃了传统电极面积大、作用靶点不准确的缺点, 拥有更大的研究和应用价值。传统的 tDCS 方法在治疗慢性疼痛中具有良好效果, 与新兴治疗策略的结合可能会增强 tDCS 的治疗效果。此外, 可远程监督的家庭式 tDCS 也为那些需要长期治疗的慢性疼痛患者提供了一个安全、便利、有效的治疗选择。

我们在查阅 tDCS 与镇痛相关的研究报道时, 仍有不少文章在质疑 tDCS 的有效性。由于大多数研究中使用的 tDCS 刺激参数不同, 在证实 tDCS 具有镇痛作用的同时, 还有诸多问题值得我们去探究。此文简要概述了 tDCS 潜在的镇痛机制, 结合现代医学影像学等方法, 对 tDCS 干预后引起的神经可塑性变化进行了初步探索, 同时根据这些方法来证实刺激参数的有效性, 为未来针对不同疾病选择适宜的刺激参数提供了有力证据。

### 参考文献

- [1] Dasilva A F, Mendonca M E, Zaghi S, et al. tDCS-Induced Analgesia and Electrical Fields in Pain-Related Neural Networks in Chronic Migraine [J]. Headache, 2012, 52(8): 1283-95.
- [2] Hervik J A, Vika K S, Stub T. Transcranial Direct Current Stimulation for Chronic Headaches, a Randomized, Controlled Trial [J]. Front Pain Res (Lausanne), 2024, 5: 1353987.

- [3] Lim M, Kim D J, Nascimento T D, et al. High-Definition tDCS over Primary Motor Cortex Modulates Brain Signal Variability and Functional Connectivity in Episodic Migraine [J]. *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 2024, 161: 101-11.
- [4] Tavares D R B, Okazaki J E F, Santana M V A, et al. Motor Cortex Transcranial Direct Current Stimulation Effects on Knee Osteoarthritis Pain in Elderly Subjects with Dysfunctional Descending Pain Inhibitory System: A Randomized Controlled Trial [J]. *Brain stimulation*, 2021, 14(3): 477-87.
- [5] Rahimi F, Nejati V, Nassadj G, et al. The Effect of Transcranial Direct Stimulation as an Add-on Treatment to Conventional Physical Therapy on Pain Intensity and Functional Ability in Individuals with Knee Osteoarthritis: A Randomized Controlled Trial [J]. *Neurophysiol Clin*, 2021, 51(6): 507-16.
- [6] Choi Y H, Jung S J, Lee C H, et al. Additional Effects of Transcranial Direct-Current Stimulation and Trigger-Point Injection for Treatment of Myofascial Pain Syndrome: A Pilot Study with Randomized, Single-Blinded Trial [J]. *Journal of alternative and complementary medicine (New York, NY)*, 2014, 20(9): 698-704.
- [7] Sakrajai P, Janyacharoen T, Jensen M P, et al. Pain Reduction in Myofascial Pain Syndrome by Anodal Transcranial Direct Current Stimulation Combined with Standard Treatment: A Randomized Controlled Study [J]. *The Clinical journal of pain*, 2014, 30(12): 1076-83.
- [8] Hamed R, Khedr E M, Haridy N A, et al. Effects of Transcranial Direct Current Stimulation in Pain and Opioid Consumption after Spine Surgery [J]. *European journal of pain (London, England)*, 2022, 26(7): 1594-604.
- [9] Khedr E M, Sharkawy E S A, Attia A M A, et al. Role of Transcranial Direct Current Stimulation on Reduction of Postsurgical Opioid Consumption and Pain in Total Knee Arthroplasty: Double Randomized Clinical Trial [J]. *European journal of pain (London, England)*, 2017, 21(8): 1355-65.
- [10] Loreti E H, Freire A M, Alexandre Da Silva A, et al. Effects of Anodal Transcranial Direct Current Stimulation on the Primary Motor Cortex in Women with Fibromyalgia: A Randomized, Triple-Blind Clinical Trial [J]. *Neuromodulation*, 2023, 26(4): 767-77.
- [11] Khedr E M, Omran E a H, Ismail N M, et al. Effects of Transcranial Direct



Current Stimulation on Pain, Mood and Serum Endorphin Level in the Treatment of Fibromyalgia: A Double Blinded, Randomized Clinical Trial [J]. *Brain stimulation*, 2017, 10(5): 893-901.

[12] Alipour A, Mohammadi R. Evaluation of the Separate and Combined Effects of Anodal tDCS over the M1 and F3 Regions on Pain Relief in Patients with Type-2 Diabetes Suffering from Neuropathic Pain [J]. *Neuroscience letters*, 2024, 818: 137554.

[13] Bonifácio De Assis E D, Martins W K N, De Carvalho C D, et al. Effects of rTMS and tDCS on Neuropathic Pain after Brachial Plexus Injury: A Randomized Placebo-Controlled Pilot Study [J]. *Scientific reports*, 2022, 12(1): 1440.

[14] Vaseghi B, Zoghi M, Jaberzadeh S. Differential Effects of Cathodal Transcranial Direct Current Stimulation of Prefrontal, Motor and Somatosensory Cortices on Cortical Excitability and Pain Perception - a Double-Blind Randomised Sham-Controlled Study [J]. *The European journal of neuroscience*, 2015, 42(7): 2426-37.

[15] Caumo W, Alves R L, Vicuña P, et al. Impact of Bifrontal Home-Based Transcranial Direct Current Stimulation in Pain Catastrophizing and Disability Due to Pain in Fibromyalgia: A Randomized, Double-Blind Sham-Controlled Study [J]. *The journal of pain*, 2022, 23(4): 641-56.

[16] Brietzke A P, Zortea M, Carvalho F, et al. Large Treatment Effect with Extended Home-Based Transcranial Direct Current Stimulation over Dorsolateral Prefrontal Cortex in Fibromyalgia: A Proof of Concept Sham-Randomized Clinical Study [J]. *The journal of pain*, 2020, 21(1-2): 212-24.

[17] Najji F, Sharbafchi M R, Khorvash F, et al. The Efficacy of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) Versus Transcranial Direct-Current Stimulation (tDCS) on Migraine Headaches: A Randomized Clinical Trial [J]. *Adv Biomed Res*, 2024, 13: 7.

[18] De Brito Aranha R E L, Torro-Alves N, Andrade S M, et al. Effects on Pain and Cognition of Transcranial Direct Current Stimulation over the Dorsolateral Prefrontal Cortex in Women with Chronic Migraine [J]. *Neurophysiol Clin*, 2022, 52(4): 333-8.

[19] Ayache S S, Palm U, Chalah M A, et al. Prefrontal tDCS Decreases Pain in

- Patients with Multiple Sclerosis [J]. *Frontiers in neuroscience*, 2016, 10: 147.
- [20] Yoon E J, Kim Y K, Kim H R, et al. Transcranial Direct Current Stimulation to Lessen Neuropathic Pain after Spinal Cord Injury: A Mechanistic Pet Study [J]. *Neurorehabilitation and neural repair*, 2014, 28(3): 250-9.
- [21] Vaseghi B, Zoghi M, Jaberzadeh S. How Does Anodal Transcranial Direct Current Stimulation of the Pain Neuromatrix Affect Brain Excitability and Pain Perception? A Randomised, Double-Blind, Sham-Control Study [J]. *PloS one*, 2015, 10(3): e0118340.
- [22] Mariano T Y, Burgess F W, Bowker M, et al. Transcranial Direct Current Stimulation for Affective Symptoms and Functioning in Chronic Low Back Pain: A Pilot Double-Blinded, Randomized, Placebo-Controlled Trial [J]. *Pain medicine (Malden, Mass)*, 2019, 20(6): 1166-77.
- [23] Xiong H Y, Cao Y Q, Du S H, et al. Effects of High-Definition Transcranial Direct Current Stimulation Targeting the Anterior Cingulate Cortex on the Pain Thresholds: A Randomized Controlled Trial [J]. *Pain medicine (Malden, Mass)*, 2023, 24(1): 89-98.
- [24] Ahdab R, Mansour A G, Khazen G, et al. Cathodal Transcranial Direct Current Stimulation of the Occipital Cortex in Episodic Migraine: A Randomized Sham-Controlled Crossover Study [J]. *Journal of clinical medicine*, 2019, 9(1).
- [25] Rocha S, Melo L, Boudoux C, et al. Transcranial Direct Current Stimulation in the Prophylactic Treatment of Migraine Based on Interictal Visual Cortex Excitability Abnormalities: A Pilot Randomized Controlled Trial [J]. *Journal of the neurological sciences*, 2015, 349(1-2): 33-9.
- [26] Bocci T, De Carolis G, Ferrucci R, et al. Cerebellar Transcranial Direct Current Stimulation (ctDCS) Ameliorates Phantom Limb Pain and Non-Painful Phantom Limb Sensations [J]. *Cerebellum (London, England)*, 2019, 18(3): 527-35.
- [27] Pereira M, Rafiq B, Chowdhury E, et al. Anodal Cerebellar tDCS Modulates Lower Extremity Pain Perception [J]. *NeuroRehabilitation*, 2017, 40(2): 195-200.
- [28] Andrade S M, De Brito Aranha R E L, De Oliveira E A, et al. Transcranial Direct Current Stimulation over the Primary Motor Vs Prefrontal Cortex in Refractory Chronic Migraine: A Pilot Randomized Controlled Trial [J]. *Journal of*

the neurological sciences, 2017, 378: 225-32.

[29] Boggio P S, Zaghi S, Lopes M, et al. Modulatory Effects of Anodal Transcranial Direct Current Stimulation on Perception and Pain Thresholds in Healthy Volunteers [J]. *European journal of neurology*, 2008, 15(10): 1124-30.

[30] Caumo W, Lopes Ramos R, Vicuña Serrano P, et al. Efficacy of Home-Based Transcranial Direct Current Stimulation over the Primary Motor Cortex and Dorsolateral Prefrontal Cortex in the Disability Due to Pain in Fibromyalgia: A Factorial Sham-Randomized Clinical Study [J]. *The journal of pain*, 2024, 25(2): 376-92.

[31] Zhu C E, Yu B, Zhang W, et al. Effectiveness and Safety of Transcranial Direct Current Stimulation in Fibromyalgia: A Systematic Review and Meta-Analysis [J]. *J Rehabil Med*, 2017, 49(1): 2-9.

[32] Cerrahoğlu Şirin T, Aksu S, Hasirci Bayir B R, et al. Is Allodynia a Determinant Factor in the Effectiveness of Transcranial Direct Current Stimulation in the Prophylaxis of Migraine? [J]. *Neuromodulation*, 2021, 24(5): 899-909.

[33] Rahimi M D, Fadardi J S, Saeidi M, et al. Effectiveness of Cathodal tDCS of the Primary Motor or Sensory Cortex in Migraine: A Randomized Controlled Trial [J]. *Brain stimulation*, 2020, 13(3): 675-82.

[34] Pinto C B, Teixeira Costa B, Duarte D, et al. Transcranial Direct Current Stimulation as a Therapeutic Tool for Chronic Pain [J]. *The journal of ECT*, 2018, 34(3): e36-e50.

[35] Zhang K L, Yuan H, Wu F F, et al. Analgesic Effect of Noninvasive Brain Stimulation for Neuropathic Pain Patients: A Systematic Review [J]. *Pain Ther*, 2021, 10(1): 315-32.

[36] Gurdíel-Álvarez F, González-Zamorano Y, Lerma Lara S, et al. Effectiveness of Unihemispheric Concurrent Dual-Site Stimulation over M1 and Dorsolateral Prefrontal Cortex Stimulation on Pain Processing: A Triple Blind Cross-over Control Trial [J]. *Brain sciences*, 2021, 11(2).

[37] Nascimento R M D, Cavalcanti R L, Souza C G, et al. Transcranial Direct Current Stimulation Combined with Peripheral Stimulation in Chronic Pain: A Systematic Review and Meta-Analysis [J]. *Expert review of medical devices*,

2023, 20(2): 121-40.

[38] Mendonca M E, Simis M, Grecco L C, et al. Transcranial Direct Current Stimulation Combined with Aerobic Exercise to Optimize Analgesic Responses in Fibromyalgia: A Randomized Placebo-Controlled Clinical Trial [J]. *Frontiers in human neuroscience*, 2016, 10: 68.

[39] Braga M, Barbiani D, Emadi Andani M, et al. The Role of Expectation and Beliefs on the Effects of Non-Invasive Brain Stimulation [J]. *Brain sciences*, 2021, 11(11).

[40] Cummiford C M, Nascimento T D, Foerster B R, et al. Changes in Resting State Functional Connectivity after Repetitive Transcranial Direct Current Stimulation Applied to Motor Cortex in Fibromyalgia Patients [J]. *Arthritis research & therapy*, 2016, 18: 40.

[41] Mccambridge J, Witton J, Elbourne D R. Systematic Review of the Hawthorne Effect: New Concepts Are Needed to Study Research Participation Effects [J]. *J Clin Epidemiol*, 2014, 67(3): 267-77.

[42] Woods A J, Antal A, Bikson M, et al. A Technical Guide to tDCS, and Related Non-Invasive Brain Stimulation Tools [J]. *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 2016, 127(2): 1031-48.

[43] Meeker T J, Keaser M L, Khan S A, et al. Non-Invasive Motor Cortex Neuromodulation Reduces Secondary Hyperalgesia and Enhances Activation of the Descending Pain Modulatory Network [J]. *Frontiers in neuroscience*, 2019, 13: 467.

[44] Naegel S, Biermann J, Theysohn N, et al. Polarity-Specific Modulation of Pain Processing by Transcranial Direct Current Stimulation - a Blinded Longitudinal Fmri Study [J]. *The journal of headache and pain*, 2018, 19(1): 99.

[45] Antal A, Terney D, Kühnl S, et al. Anodal Transcranial Direct Current Stimulation of the Motor Cortex Ameliorates Chronic Pain and Reduces Short Intracortical Inhibition [J]. *Journal of pain and symptom management*, 2010, 39(5): 890-903.

[46] Gunduz M E, Pacheco-Barrios K, Bonin Pinto C, et al. Effects of Combined and Alone Transcranial Motor Cortex Stimulation and Mirror Therapy in Phantom

Limb Pain: A Randomized Factorial Trial [J]. *Neurorehabilitation and neural repair*, 2021, 35(8): 704-16.

[47] Shiers S, Price T J. Molecular, Circuit, and Anatomical Changes in the Prefrontal Cortex in Chronic Pain [J]. *Pain*, 2020, 161(8): 1726-9.

[48] Lorenz J, Minoshima S, Casey K L. Keeping Pain out of Mind: The Role of the Dorsolateral Prefrontal Cortex in Pain Modulation [J]. *Brain : a journal of neurology*, 2003, 126(Pt 5): 1079-91.

[49] Stagg C J, Lin R L, Mezu M, et al. Widespread Modulation of Cerebral Perfusion Induced During and after Transcranial Direct Current Stimulation Applied to the Left Dorsolateral Prefrontal Cortex [J]. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 2013, 33(28): 11425-31.

[50] Clarke P J, Browning M, Hammond G, et al. The Causal Role of the Dorsolateral Prefrontal Cortex in the Modification of Attentional Bias: Evidence from Transcranial Direct Current Stimulation [J]. *Biological psychiatry*, 2014, 76(12): 946-52.

[51] Silva A F, Zortea M, Carvalho S, et al. Anodal Transcranial Direct Current Stimulation over the Left Dorsolateral Prefrontal Cortex Modulates Attention and Pain in Fibromyalgia: Randomized Clinical Trial [J]. *Scientific reports*, 2017, 7(1): 135.

[52] Timmermann L, Ploner M, Haucke K, et al. Differential Coding of Pain Intensity in the Human Primary and Secondary Somatosensory Cortex [J]. *Journal of neurophysiology*, 2001, 86(3): 1499-503.

[53] Bocci T, Santarcangelo E, Vannini B, et al. Cerebellar Direct Current Stimulation Modulates Pain Perception in Humans [J]. *Restorative neurology and neuroscience*, 2015, 33(5): 597-609.

[54] Kim W, Kim S K, Nabekura J. Functional and Structural Plasticity in the Primary Somatosensory Cortex Associated with Chronic Pain [J]. *Journal of neurochemistry*, 2017, 141(4): 499-506.

[55] Thapa T, Graven-Nielsen T, Chipchase L S, et al. Disruption of Cortical Synaptic Homeostasis in Individuals with Chronic Low Back Pain [J]. *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical*

Neurophysiology, 2018, 129(5): 1090-6.

[56] Schabrun S M, Jones E, Elgueta Cancino E L, et al. Targeting Chronic Recurrent Low Back Pain from the Top-Down and the Bottom-Up: A Combined Transcranial Direct Current Stimulation and Peripheral Electrical Stimulation Intervention [J]. *Brain stimulation*, 2014, 7(3): 451-9.

[57] Tracey I, Mantyh P W. The Cerebral Signature for Pain Perception and Its Modulation [J]. *Neuron*, 2007, 55(3): 377-91.

[58] Naylor J C, Borckardt J J, Marx C E, et al. Cathodal and Anodal Left Prefrontal tDCS and the Perception of Control over Pain [J]. *The Clinical journal of pain*, 2014, 30(8): 693-700.

[59] Seminowicz D A, Davis K D. Cortical Responses to Pain in Healthy Individuals Depends on Pain Catastrophizing [J]. *Pain*, 2006, 120(3): 297-306.

[60] Yen C T, Lu P L. Thalamus and Pain [J]. *Acta anaesthesiologica Taiwanica : official journal of the Taiwan Society of Anesthesiologists*, 2013, 51(2): 73-80.

[61] Knotkova H, Nitsche M A, Cruciani R A. Putative Physiological Mechanisms Underlying tDCS Analgesic Effects [J]. *Frontiers in human neuroscience*, 2013, 7: 628.

[62] Pagano R L, Fonoff E T, Dale C S, et al. Motor Cortex Stimulation Inhibits Thalamic Sensory Neurons and Enhances Activity of Pag Neurons: Possible Pathways for Antinociception [J]. *Pain*, 2012, 153(12): 2359-69.

[63] Polan á R, Paulus W, Nitsche M A. Modulating Cortico-Striatal and Thalamo-Cortical Functional Connectivity with Transcranial Direct Current Stimulation [J]. *Human brain mapping*, 2012, 33(10): 2499-508.

[64] Neeb L, Bayer A, Bayer K E, et al. Transcranial Direct Current Stimulation in Inflammatory Bowel Disease Patients Modifies Resting-State Functional Connectivity: A Rct [J]. *Brain stimulation*, 2019, 12(4): 978-80.

[65] Sankarasubramanian V, Cunningham D A, Potter-Baker K A, et al. Transcranial Direct Current Stimulation Targeting Primary Motor Versus Dorsolateral Prefrontal Cortices: Proof-of-Concept Study Investigating Functional Connectivity of Thalamocortical Networks Specific to Sensory-Affective Information Processing [J]. *Brain connectivity*, 2017, 7(3): 182-96.

[66] Sevel L S, Letzen J E, Staud R, et al. Interhemispheric Dorsolateral

Prefrontal Cortex Connectivity Is Associated with Individual Differences in Pain Sensitivity in Healthy Controls [J]. *Brain connectivity*, 2016, 6(5): 357-64.

[67] Cirillo G, Di Pino G, Capone F, et al. Neurobiological after-Effects of Non-Invasive Brain Stimulation [J]. *Brain stimulation*, 2017, 10(1): 1-18.

[68] Kim D J, Nascimento T D, Lim M, et al. Exploring HD-tDCS Effect on M-Opioid Receptor and Pain Sensitivity in Temporomandibular Disorder: A Pilot Randomized Clinical Trial Study [J]. *The journal of pain*, 2024, 25(4): 1070-81.

[69] Souza A, Martins D F, Medeiros L F, et al. Neurobiological Mechanisms of Antiallodynic Effect of Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) in a Mice Model of Neuropathic Pain [J]. *Brain research*, 2018, 1682: 14-23.

[70] Foerster B R, Nascimento T D, Deboer M, et al. Excitatory and Inhibitory Brain Metabolites as Targets of Motor Cortex Transcranial Direct Current Stimulation Therapy and Predictors of Its Efficacy in Fibromyalgia [J]. *Arthritis & rheumatology (Hoboken, NJ)*, 2015, 67(2): 576-81.

[71] Reidler J S, Mendonca M E, Santana M B, et al. Effects of Motor Cortex Modulation and Descending Inhibitory Systems on Pain Thresholds in Healthy Subjects [J]. *The journal of pain*, 2012, 13(5): 450-8.

[72] Filho P R, Vercelino R, Cioato S G, et al. Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) Reverts Behavioral Alterations and Brainstem Bdnf Level Increase Induced by Neuropathic Pain Model: Long-Lasting Effect [J]. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry*, 2016, 64: 44-51.

[73] Suchting R, Colpo G D, Rocha N P, et al. The Effect of Transcranial Direct Current Stimulation on Inflammation in Older Adults with Knee Osteoarthritis: A Bayesian Residual Change Analysis [J]. *Biological research for nursing*, 2020, 22(1): 57-63.

## 运动训练对骨关节炎的作用及其研究进展

邓晓凤 郝晓霞 刘佳蔚 尚星茹 迟瑞敏 许涛\*

华中科技大学同济医学院附属同济医院康复医学科，武汉

430030 通信作者：许涛， Email:rehabcc@163.com

基金项目：国家自然科学基金资助(82072556)

Fund program: National Natural Science Foundation of China (82072556)

骨关节炎(Osteoarthritis, OA)是一种以关节疼痛、活动受限、弹响、积液和局部炎症为特征的慢性退行性疾病，主要病理特征为关节软骨退变、软骨下骨硬化、骨赘形成以及滑膜炎等，其发生发展与年龄、体重、激素、自身免疫等诸多因素有关。运动训练在改善 OA 病理进展和保护关节功能方面已经得到了大量证据支持,本文将对运动训练在 OA 预防以及治疗中的基础研究和临床研究结果进行综述，为提升 OA 的临床诊疗水平提供参考。

### 基础研究进展

#### 1.运动训练对 OA 发病机制的影响

人们曾经认为 OA 只是单纯退变性“磨损”过程，但广泛研究表明炎症[1]、自噬紊乱[2]、衰老[3]、异常凋亡等多种发病机制在 OA 的发展中起着核心作用 [4]。它们相互作用、相互促进，共同推动 OA 的发生和发展。

在关节软骨内的炎症环境主要由炎症通路的激活、炎症细胞的募集活化及一系列炎症因子的分泌导致[1]。在炎症的持续刺激下，关节微环境逐渐被破坏，造成软骨-软骨下骨、半月板，韧带和髌下脂肪垫等结构的损伤。经研究发现适量的运动训练能从各个环节有效缓解关节内的炎症环境[5]。在 OA 的动物模型中，通过运动训练能调控 JNK、NF- $\kappa$ B[6]、PI3K 等炎症相关通路信号传导以控制炎症，并降低 OA 模型关节液的炎症因子水平[6, 7]。



自噬是一个重要的细胞过程，它在应对各种病理应激状态时负责维持细胞稳态[8]。在体外实验中，Zhang 等人的 RNA 测序结果提示适度的机械应力可调节线粒体自噬和线粒体动力学：适度的机械应激可能通过维持线粒体功能和清除活性氧来增强软骨细胞的线粒体自噬和线粒体易位，而过度的机械应激会导致线粒体功能障碍和细胞凋亡[9]。另外，以 OA 动物模型为基础进行实验表明适度的跑台运动上调了自噬相关蛋白的表达水平，从而减少了细胞凋亡和软骨退化，这可能与 P2X7 相关通路激活有关[10-12]。

细胞衰老是一种必然过程，其特征是细胞周期永久停滞和衰老相关表型的分泌，关节内各种细胞组分的衰老均会导致 OA 进展[13]。衰老大鼠模型显示出明显的软骨组织退化，而适度的体力活动和正常的机械关节负荷通过促进滑液中润滑素的合成，改善了关节软骨的摩擦和润滑功能，从而防止软骨退化[14]。

软骨细胞的程序性死亡主要包括细胞凋亡、焦亡和铁死亡[5]。首先，适度的运动可以保护软骨细胞免受炎症或其他应激下造成的细胞凋亡的影响[5]；细胞焦亡是指一种依赖于炎症小体和 Caspase-1 激活介导的细胞死亡的过程，研究表明适度的运动或机械应力分别通过增加自噬或鸢尾素(Irisin)的作用来缓解软骨细胞焦亡[11, 15]；细胞铁死亡是一种近年新发现的程序性细胞死亡过程，与 OA 的发展密切相关[16]。尽管有限的研究表明运动相关的 Irisin 能通过激活 Nrf2 途径抑制铁死亡[17]，但能否通过减轻铁死亡从而改善 OA 仍有待研究。

此外，OA 的发病机制与多种细胞因子的相互作用密切相关，适度运动可调节许多保护性细胞因子作用，从而降低 OA 的风险并延缓其进展。BMP 是一种生长因子，被认为对维持关节软骨和软骨下骨的形态和功能至关重要，它在关节软骨中的表达受到机械应力的调节[18, 19]。BMP 可以通过诱导干细胞向软骨细胞分化和软骨特异性 ECM 合成，有效改善软骨退变。研究报道适度运动可增加浅表软骨细胞中 BMP 的表达，从而防止软骨退化、骨赘形成以及软骨下骨损伤和吸收 [18, 20]。TGF- $\beta$  和血小板衍生生长因子(PDGF)及其下游途径参与软骨细胞的分化和成熟，并在保护软骨方面发挥重要作用。研究表明运动可以上调 TGF- $\beta$  的产生并降低 OA 风险[21]。然而，剧烈的跑步干预或过度的机械应力抑制了软骨下骨中 PDGF-AA 的产生，导致软骨退化[22]。

## 2.运动训练对 OA 病变结构的影响

适度的运动训练可以通过改善上述一系列 OA 发病机制，保护软骨细胞，改善关节软骨-软骨下骨病变，起到治疗 OA 的作用[5]。在细胞层面，适度运动训练能恢复软骨细胞功能，包括降低 MMPs 及 ADAMTs 的活化及恢复软骨基质中蛋白多糖、蛋白聚糖和 II 型胶原蛋白水平[5, 23]；在关节软骨-软骨下骨形态结构层面，运动训练能够有效改善 OA 关节软骨中的软骨下骨丢失，骨矿物质密度并重新编程软骨-软骨下单元及治疗软骨变形，防止了软骨退化软化、骨赘形成、软骨下骨损伤和软骨下骨囊肿的生长[18, 20, 24, 25]。

肌肉质量也是 OA 发展的危险因素之一，关节周围肌肉质量和功能的逐渐丧失会对关节稳定性和健康产生影响，研究表明髋关节和膝关节 OA 患者的肌肉横截面积减少了 12-19%[26]。因此，通过运动训练强化关节周围肌肉力量可能有助于预防及治疗 OA。研究表明运动训练可以增加 OA 大鼠的肌肉横截面积，降低肌纤维密度[27]。增加运动训练中支持的极限负荷，可以改善实验动物肌腱的生物力学特性和结构，从而延缓 OA 病理进展[28]。此外，基础研究发现经过运动锻炼之后的肌肉会分泌一种 PGC-1 $\alpha$  蛋白，该蛋白调控的下游因子之一可以通过剪切和修饰形成 Irisin[29]。在体外实验中，Irisin 能通过激活 Erk 和 p38 信号通路及抑制炎症因子、分解代谢蛋白，从而减少软骨细胞凋亡和改善软骨下骨微结构来减弱 OA 进展[30, 31]。

总之，通过运动治疗 OA 的多种研究表明，适度的运动训练可以通过改善一系列 OA 发病机制从而达到提高肌肉质量，促进软骨修复，防止软骨退化和软骨下骨异常重塑的目的。这些研究为运动训练在 OA 治疗中的机制研究探索和临床应用提供了实验基础，并为临床制定 OA 患者的运动诊疗方案提供理论依据。

### 临床研究进展

OA 患者的一线治疗是非药物干预，重点在于教育、运动和体重管理。在临床诊疗上，治疗 OA 的运动训练有多种选择，包括有氧运动、力量训练、平衡训练、水上运动和其他运动等等。

#### 1.有氧运动训练

有氧运动训练是人们日常生活中最方便的且有效的运动训练，包括步行、慢跑、骑自行车、和球类运动等[32, 33]。有氧运动可以促进脂肪组织的新陈代谢，防止肌肉萎缩，加速受损软骨的恢复，增强机体免疫力，恢复关节功能和缓解关节疼痛[34]。一系列临床研究发现，适度的有氧运动能使 OA 患者恢复受损软骨及改善软骨糖胺聚糖含量，从而减轻关节疼痛、功能障碍，并提高肌肉的力量，提高他们的生活质量和体能[34, 35]。在一项 RCT 研究中，78 名 OA 患者分为三组接受 8 周不同的有氧训练(跑步机、自行车测力计或手臂测力计)后均能改善关节功能及减轻疼痛症状[36]；另一项研究表明，OA 患者在接受六周的跑步机训练(5 天/周，强度维持在患者最大心率的 60-70%)后与对照组相比膝关节疼痛及运动能力有明显改善[35]。此外，在一篇汇总了 13 篇 OA 患者 RCT 结果的综述中报道适度的有氧运动训练均能减轻患者的疼痛症状，并强调了控制体重及健康教育对 OA 患者能从运动中长期获益的重要意义[34]。

## 2.力量运动训练

力量运动训练对于 OA 患者恢复肌肉力量是必不可少的。力量训练的主要作用是缓解关节疼痛、僵硬、增强肌肉力量、改善身体机能。力量训练可以分为几种不同类型：(1)等速运动：是指肌肉力量发生变化但运动速度不变的运动训练。等速肌肉强化是促进 OA 康复动态肌肉强化的有效方法，据一项由 42 名 OA 患者参与的 RCT 研究发现进行为期 6 周的等速运动训练可以通过降低患者血清中炎症因子水平，缓解疼痛，增加肌肉力量[37]；(2)等长运动：指在肌肉收缩过程中肌肉张力显著增加，而肌肉长度没有变化的运动训练。临床研究发现，为期 12 周的股四头肌等长运动训练能促进 OA 患者本体感觉、关节僵硬和肌力的康复，且增加患者关节囊中关节液的透明质酸水平和黏度[38]；(3)等张运动：指在肌肉收缩过程中，肌肉张力保持不变，但肌肉纤维的长度缩短或延长的运动。据一项由 61 名 OA 患者参加的 RCT 研究发现，接受三周(5 天/周)的等张运动训练(每天进行 90 次 1.5 公斤的下肢举重训练)除了能增加肌肉力量外，对比其他力量训练更能有效减轻患者疼痛症状[39]。不同的力量训练方案有不同的效果，但共同的特点是增加肌肉量。

### 3.平衡运动训练

平衡训练有多种形式，包括静态平衡训练、动态平衡训练、平衡器械训练等 [40]。临床中摔倒风险较高的 OA 患者进行平衡训练能有效降低患者跌倒的风险。平衡训练能让患者在不稳定的运动过程中重新恢复重心并尽量减小支撑基础 [41]。一系列临床试验表明，平衡训练可以提高 OA 患者的步行能力和平衡能力，减轻疼痛，稳定运动功能和降低跌倒风险。在一项 RCT 研究中，46 名不同程度的 OA 患者在接受 8 周的平衡功能锻炼后，在跌倒事件发生、关节功能和疼痛等方面均有改善[42]。此外，在 2021 一项双盲 RCT 研究表明持续 6 周(5 天/周)，每天 30 分钟的动态平衡训练计划在改善 OA 患者的身体机能、运动范围和平衡方面比传统物理疗法具有更好的效果[43]。

### 4.水上运动训练

水上运动训练的最主要的优势在于温度刺激和水的浮力所造成的负重减少能更好的改善患者的运动功能障碍[44]。临床试验表明水上运动可以有效减轻中老年 OA 患者的关节疼痛和僵硬，改善肌肉力量和功能，增强心肺功能，且与常规康复训练和陆地上运动相比降低关节僵硬的效果更快，更好，副作用更少[45, 46]。其中，一项由 111 名 OA 患者参与的 RCT 研究发现接受水上自行车训练(每周接受 2 次每次 45 分钟)的患者相较常规护理组能有效改善关节疼痛和身体机能[45]。水上运动可以显著提高膝关节的柔韧性、力量和有氧适应性，并且不会加重关节负担，适合体重指数较高的 OA 患者。

在临床和日常生活中还有许多训练方法如：太极拳、瑜伽和五禽戏等等锻炼，均有报道对 OA 有一定的治疗作用[47-50]。适度的运动训练有益于 OA 患者的康复，在治疗过程中更重要的是针对不同的患者病情和不同的需求，灵活设计个性化的运动训练方案，力求做到减轻患者疼痛、改善关节活动度、提高生活质量、增强身体机能等要求。

### 总结

经本文关于运动训练对 OA 影响的回顾，提示了人们在生活中上进行多种类型的适量运动训练能够通过增强肌肉力量功能，改善软骨质量从而预防 OA 的发生发展；在临床试验及治疗中，适量的运动训练同样被证实能有效的降低循环及关节液中的炎症因子，恢复软骨功能及结构，从而延缓及治疗 OA。

尽管运动训练影响 OA 发生发展的机制逐渐清晰，但目前对于骨关节炎的运动疗法的参数及诊疗方案依然还没有统一的标准。这可能是由于运动训练的疗效限制于患者个体差异，患者依从性，方式方法的选择差异。我们还需要更广泛、更深入的基础及临床研究来证实运动疗法治疗 OA 患者的有效性和科学性。

### 参考文献

- [1] Motta F, Barone E, Sica A, Selmi C. Inflammaging and Osteoarthritis. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2023; 64: 222-38.
- [2] Gong Y, Li S, Wu J, Zhang T, Fang S, Feng D, et al. Autophagy in the pathogenesis and therapeutic potential of post-traumatic osteoarthritis. *Burns Trauma.* 2023; 11: tkac060.
- [3] Zhang H, Shao Y, Yao Z, Liu L, Zhang H, Yin J, et al. Mechanical overloading promotes chondrocyte senescence and osteoarthritis development through downregulating FBXW7. *Ann Rheum Dis.* 2022; 81: 676-86.
- [4] Tian F, Wang J, Zhang Z, Yang J. LncRNA SNHG7/miR-34a-5p/SYVN1 axis plays a vital role in proliferation, apoptosis and autophagy in osteoarthritis. *Biol Res.* 2020; 53: 9.
- [5] Deng X, Xu H, Hao X, Liu J, Shang X, Xu T. Effect of moderate exercise on osteoarthritis. *EFORT Open Rev.* 2023; 8: 148-61.
- [6] Chen L, Lou Y, Pan Z, Cao X, Zhang L, Zhu C, et al. Treadmill and wheel exercise protect against JNK/NF- $\kappa$ B induced inflammation in experimental models of knee osteoarthritis. *Biochem Biophys Res Commun.* 2020; 523: 117-22. Liu J, Jia S, Yang Y, Piao L, Wang Z, Jin Z, et al. Exercise induced meteorin-like protects chondrocytes against inflammation and pyroptosis in osteoarthritis by inhibiting PI3K/Akt/NF- $\kappa$ B and NLRP3/caspase-1/GSDMD signaling. *Biomed Pharmacother.* 2023; 158: 114118.
- [7] Sun K, Jing X, Guo J, Yao X, Guo F. Mitophagy in degenerative joint diseases. *Autophagy.* 2021; 17: 2082-92.
- [8] Zhang J, Hao X, Chi R, Qi J, Xu T. Moderate mechanical stress suppresses the IL-1 $\beta$ -induced chondrocyte apoptosis by regulating mitochondrial dynamics. *J Cell Physiol.* 2021; 236: 7504-15.

- [9] Zhang X, Yang Y, Li X, Zhang H, Gang Y, Bai L. Alterations of autophagy in knee cartilage by treatment with treadmill exercise in a rat osteoarthritis model. *Int J Mol Med*. 2019; 43: 336-44.
- [10] Li Z, Huang Z, Zhang H, Lu J, Tian Y, Piao S, et al. Moderate-intensity exercise alleviates pyroptosis by promoting autophagy in osteoarthritis via the P2X7/AMPK/mTOR axis. *Cell Death Discov*. 2021; 7: 346.
- [11] Li Z, Huang Z, Zhang H, Lu J, Wei Y, Yang Y, et al. IRE1-mTOR-PERK Axis Coordinates Autophagy and ER Stress-Apoptosis Induced by P2X7-Mediated Ca(2+) Influx in Osteoarthritis. *Front Cell Dev Biol*. 2021; 9: 695041.
- [12] Coryell PR, Diekman BO, Loeser RF. Mechanisms and therapeutic implications of cellular senescence in osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2021; 17: 47-57.
- [13] Musumeci G, Castrogiovanni P, Trovato FM, Imbesi R, Giunta S, Szychlinska MA, et al. Physical activity ameliorates cartilage degeneration in a rat model of aging: a study on lubricin expression. *Scand J Med Sci Sports*. 2015; 25: e222-30.
- [14] Jia S, Yang Y, Bai Y, Wei Y, Zhang H, Tian Y, et al. Mechanical Stimulation Protects Against Chondrocyte Pyroptosis Through Irisin- Induced Suppression of PI3K/Akt/NF-  $\kappa$ B Signal Pathway in Osteoarthritis. *Front Cell Dev Biol*. 2022; 10: 797855.
- [15] Yao X, Sun K, Yu S, Luo J, Guo J, Lin J, et al. Chondrocyte ferroptosis contribute to the progression of osteoarthritis. *J Orthop Translat*. 2021; 27: 33-43.
- [16] Wang J, Zhu Q, Wang Y, Peng J, Shao L, Li X. Irisin protects against sepsis-associated encephalopathy by suppressing ferroptosis via activation of the Nrf2/GPX4 signal axis. *Free Radic Biol Med*. 2022; 187: 171-84.
- [17] Iijima H, Ito A, Nagai M, Tajino J, Yamaguchi S, Kiyan W, et al. Physiological exercise loading suppresses post- traumatic osteoarthritis progression via an increase in bone morphogenetic proteins expression in an experimental rat knee model. *Osteoarthritis Cartilage*. 2017; 25: 964-75.
- [18] Nam J, Perera P, Rath B, Agarwal S. Dynamic regulation of bone morphogenetic proteins in engineered osteochondral constructs by biomechanical stimulation. *Tissue Eng Part A*. 2013; 19: 783-92.
- [19] Iijima H, Aoyama T, Ito A, Tajino J, Yamaguchi S, Nagai M, et al. Exercise intervention increases expression of bone morphogenetic proteins and prevents the

progression of cartilage-subchondral bone lesions in a post-traumatic rat knee model. *Osteoarthritis Cartilage*. 2016; 24: 1092-102.

[20] Han AJ, Alexander LC, Jr., Huebner JL, Reed AB, Kraus VB. Increase in Free and Total Plasma TGF- $\beta$ 1 Following Physical Activity. *Cartilage*. 2021; 13: 1741s-8s.

[21] Yao Z, Chen P, Wang S, Deng G, Hu Y, Lin Q, et al. Reduced PDGF-AA in subchondral bone leads to articular cartilage degeneration after strenuous running. *J Cell Physiol*. 2019; 234: 17946-58.

[22] Bricca A, Juhl CB, Grodzinsky AJ, Roos EM. Impact of a daily exercise dose on knee joint cartilage - a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials in healthy animals. *Osteoarthritis Cartilage*. 2017; 25: 1223-37.

[23] Iijima H, Aoyama T, Ito A, Yamaguchi S, Nagai M, Tajino J, et al. Effects of short-term gentle treadmill walking on subchondral bone in a rat model of instability-induced osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2015; 23: 1563-74.

[24] Hao X, Wang S, Zhang J, Xu T. Effects of body weight-supported treadmill training on cartilage-subchondral bone unit in the rat model of posttraumatic osteoarthritis. *J Orthop Res*. 2021; 39: 1227-35.

[25] Shorter E, Sannicandro AJ, Poulet B, Goljanek-Whysall K. Skeletal Muscle Wasting and Its Relationship With Osteoarthritis: a Mini-Review of Mechanisms and Current Interventions. *Curr Rheumatol Rep*. 2019; 21: 40.

[26] Assis L, Almeida T, Milares LP, dos Passos N, Araújo B, Bublitz C, et al. Musculoskeletal Atrophy in an Experimental Model of Knee Osteoarthritis: The Effects of Exercise Training and Low-Level Laser Therapy. *Am J Phys Med Rehabil*. 2015; 94: 609-16.

[27] Bezerra MA, Lemos A, Lira KD, Silveira PV, Coutinho MP, SR EM. Does aerobic exercise training promote changes in structural and biomechanical properties of the tendons in experimental animals? A systematic review. *Biol Sport*. 2012; 29: 249-54.

[28] Boström P, Wu J, Jedrychowski MP, Korde A, Ye L, Lo JC, et al. A PGC1- $\alpha$ -dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis. *Nature*. 2012; 481: 463-8.

[29] Vadalà G, Di Giacomo G, Ambrosio L, Cannata F, Cicione C, Papalia R, et al. Irisin Recovers Osteoarthritic Chondrocytes In Vitro. *Cells*. 2020; 9.

- [30] He Z, Li H, Han X, Zhou F, Du J, Yang Y, et al. Irisin inhibits osteocyte apoptosis by activating the Erk signaling pathway in vitro and attenuates ALCT-induced osteoarthritis in mice. *Bone*. 2020; 141: 115573.
- [31] Brosseau L, Taki J, Desjardins B, Thevenot O, Fransen M, Wells GA, et al. The Ottawa panel clinical practice guidelines for the management of knee osteoarthritis. Part three: aerobic exercise programs. *Clin Rehabil*. 2017; 31: 612-24.
- [ 32] Wellsandt E, Golightly Y. Exercise in the management of knee and hip osteoarthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2018; 30: 151-9.
- [33] Gay C, Chabaud A, Guilley E, Coudeyre E. Educating patients about the benefits of physical activity and exercise for their hip and knee osteoarthritis. Systematic literature review. *Ann Phys Rehabil Med*. 2016; 59: 174-83.
- [34] Kılıç F, Demirgüç A, Arslan SA, Keskin ED, Aras M. The effect of aerobic exercise training on postmenopausal patients with knee osteoarthritis. *J Back Musculoskelet Rehabil*. 2020; 33: 995-1002.
- [35] Kabiri S, Halabchi F, Angoorani H, Yekaninejad S. Comparison of three modes of aerobic exercise combined with resistance training on the pain and function of patients with knee osteoarthritis: A randomized controlled trial. *Phys Ther Sport*. 2018; 32: 22-8.
- [36] Samut G, Dinçer F, Özdemir O. The effect of isokinetic and aerobic exercises on serum interleukin-6 and tumor necrosis factor alpha levels, pain, and functional activity in patients with knee osteoarthritis. *Mod Rheumatol*. 2015; 25: 919-24.
- [37] Miyaguchi M, Kobayashi A, Kadoya Y, Ohashi H, Yamano Y, Takaoka K. Biochemical change in joint fluid after isometric quadriceps exercise for patients with osteoarthritis of the knee. *Osteoarthritis Cartilage*. 2003; 11: 252-9.
- [38] Malas F, Ozçakar L, Kaymak B, Ulaşlı A, Güner S, Kara M, et al. Effects of different strength training on muscle architecture: clinical and ultrasonographic evaluation in knee osteoarthritis. *Pm r*. 2013; 5: 655-62.
- [39] Takacs J, Krowchuk NM, Garland SJ, Carpenter MG, Hunt MA. Dynamic Balance Training Improves Physical Function in Individuals With Knee Osteoarthritis: A Pilot Randomized Controlled Trial. *Arch Phys Med Rehabil*. 2017; 98: 1586-93.
- [40] Schlenstedt C, Paschen S, Kruse A, Raethjen J, Weisser B, Deuschl G. Resistance versus Balance Training to Improve Postural Control in Parkinson's



Disease: A Randomized Rater Blinded Controlled Study. *PLoS One*. 2015; 10: e0140584.

[41] Braghin RMB, Libardi EC, Junqueira C, Nogueira-Barbosa MH, de Abreu DCC. Exercise on balance and function for knee osteoarthritis: A randomized controlled trial. *J Bodyw Mov Ther*. 2018; 22: 76-82.

[42] Lee HG, An J, Lee BH. The Effect of Progressive Dynamic Balance Training on Physical Function, The Ability to Balance and Quality of Life Among Elderly Women Who Underwent a Total Knee Arthroplasty: A Double-Blind Randomized Control Trial. *Int J Environ Res Public Health*. 2021; 18.

[43] Lu M, Su Y, Zhang Y, Zhang Z, Wang W, He Z, et al. Effectiveness of aquatic exercise for treatment of knee osteoarthritis: Systematic review and meta-analysis. *Z Rheumatol*. 2015; 74: 543-52.

[44] Rewald S, Lenssen AFT, Emans PJ, de Bie RA, van Breukelen G, Mesters I. Aquatic Cycling Improves Knee Pain and Physical Functioning in Patients With Knee Osteoarthritis: A Randomized Controlled Trial. *Arch Phys Med Rehabil*. 2020; 101: 1288-95.

[45] Munukka M, Waller B, Häkkinen A, Nieminen MT, Lammentausta E, Kujala UM, et al. Effects of progressive aquatic resistance training on symptoms and quality of life in women with knee osteoarthritis: A secondary analysis. *Scand J Med Sci Sports*. 2020; 30: 1064-72.

[46] An BC, Wang Y, Jiang X, Lu HS, Fang ZY, Wang Y, et al. Effects of Baduanjin () exercise on knee osteoarthritis: a one-year study. *Chin J Integr Med*. 2013; 19: 143-8.

[47] Hu L, Wang Y, Liu X, Ji X, Ma Y, Man S, et al. Tai Chi exercise can ameliorate physical and mental health of patients with knee osteoarthritis: systematic review and meta-analysis. *Clin Rehabil*. 2021; 35: 64-79.

[48] Xiao Z, Li G. The effect of Wuqinxi exercises on the balance function and subjective quality of life in elderly, female knee osteoarthritis patients. *Am J Transl Res*. 2021; 13: 6710-6.

[49] Kuntz AB, Chopp-Hurley JN, Brenneman EC, Karampatos S, Wiebenga EG, Adachi JD, et al. Efficacy of a biomechanically-based yoga exercise program in knee osteoarthritis: A randomized controlled trial. *PLoS One*. 2018; 13: e0195653.

## 中轴脊柱关节炎/强直性脊柱炎康复进展

叶超群

空军特色医学中心康复医学科

中轴脊柱关节炎(axial spondyloarthritis, axSpA) 是一种主要累及骨盆 和中轴骨骼的慢性炎性风湿类疾病, 以骶髂关节炎、脊柱关节炎、肠炎以及前葡萄膜炎, 牛皮癣和炎性肠疾病等关节外表现为特征, 主要表现为炎性背痛、中轴骨结构和功能障碍、活动受限和潜在畸形。根据 X 线片上是否出现明确的骶髌关节结构改变它又分为非放射学中轴脊柱关节炎(non-radiographic axSpA, nr-axSpA) 和放射学中轴脊柱关节炎(radiographic axSpA, r-axSpA), r-axSpA 又称为强直性脊柱炎 (ankylosing spondylitis, AS)。近年来, axSpA 的诊治 取得了巨大进展, 重视康复治疗是进展之一。一系列 axSpA 管理指南[1-9]一 致推荐尽早开始的个体化规律的康复治疗, 本文在前期概述“中轴脊柱关节炎/ 强直性脊柱炎康复进展”基础上, 对 2022 年 axSpA 康复进展进行综述, 以为更好 了解 axSpA 康复前沿提供参考, 进一步促进 axSpA 康复研究和临床康复。

### 一、康复评价

#### 1.患者报告的结局评价信息系统在 axSpA 中的应用

患者报告的结局评价信息系统 (Patient-Reported Outcomes Measurement Information System, PROMIS)是依据现代评价理论利用当代样本开发的高效、灵活、精准的结局评价系统, 包含 7 个领域: 身体功能、焦虑、抑郁、疲劳、睡眠障碍、参与社会角色和活动的的能力、疼痛干扰, 以及 1 条关于疼痛强度的项目。PROMIS有多种版本, 已在多种疾病中进行验证。2022 年, PROMIS PF-10 的结构有效性也在严重功能限制的RA和axSpA 患者中得到了验证[11]。系统分析显示: 在 axSpA 患者中, PROMIS 疼痛干扰、身体功能、疲劳和抑郁最常使用[12]。

#### 2.超声评价 AS 患者腰椎肌肉质量

利用肌肉超声剪切波弹性成像技术观察腰椎多裂肌的杨氏模量、横截面积和厚度的研究显示：AS患者的多裂肌质量和功能随着疾病的进展而降低，超声剪切波弹性成像可以很好地反映这些变化[13]。

## 二、康复治疗

1.欧洲风湿病联盟(European League Against Rheumatism, EULAR)发布风湿和肌骨疾病患者生活方式建议。EULAR 于 2021 年发布的炎性关节炎患者自我管理指南[7]，对包括患者教育、目标设定与问题解决、体力活动、健康生活方式、情绪评估与管理、工作咨询等 9 项内容进行了建议；2023 年，EULAR 进一步发布了预防风湿和肌骨疾病 (rheumatic and musculoskeletal diseases, RMD) 进展的生活方式、行为和工作参与建议[14]，建议包括五项总体原则和 18 项具体建议。总体原则明确了健康生活方式、行为是 RMD 患者管理的必要组成部分，可作为补充医疗但不能作为替代医疗，以及如何执行健康生活方式。具体建议包括强调运动的安全性及益处，axSpA 患者应保持规律的中度有氧和力量练习，避免不进行体力活动；摄入健康、均衡饮食；维持正常体重；戒烟；工作参与；避免中等程度的饮酒等。

### 2.ASAS-EULAR 更新 axSpA 管理指南的发布

2022 年 ASAS-EULAR 对 axSpA 管理指南进行了更新。更新的指南包括 5 条总则和 15 条具体建议。总原则提出了控制症状和炎症、预防进行性结构损伤、保持功能和社会参与的主要目标，由风湿病学家主导的多学科协作原则，非药物和药物治疗相结合的最佳治疗模式，基于患者和风湿病专业人员共同决策的以最佳照护为目标的治疗策略，以及管理中需考虑的高额个人、医疗和社会成本问题。

在具体建议中，对建议 9 和建议 12 进行了更新，新形成了建议 10 和建议 11。其中，前 5 项建议侧重于治疗目标和疾病监测、生活方式和非甾体抗炎药作为首选药物治疗；第 6-8 条建议论述了止痛药的使用，不鼓励单纯的中轴病变者长期使用糖皮质激素和 DMARDs。更新的建议涉及到生物 DMARD (bDMARD, 即肿瘤坏死因子抑制剂(TNFi)、白细胞介素 17 抑制剂 (IL-17i)) 和靶向合成 DMARDs (tsDMARDs JAK 抑制剂) 的应用：疾病活动性持续高的患者，尽管进行了常规治疗，但仍应考虑使用 TNFi、IL-17i 或 JAKi(建议 9)

，应用 b/tsDMARD 无效者，应考虑使用另一种 bDMARD (TNFi 或 IL-17i)或 JAKi (建议 12)。新形成的建议包括：复发性葡萄膜炎或炎症性肠病等关节外表现首选TNF 单克隆抗体，严重银屑病首选 IL-17i (建议 10)；患者对治疗无反应时应重新考虑诊断和是否存在合并症(建议 11)。建议 13 是在持续缓解的患者中考虑减量而不是立即停止bDMARD， 建议 14、15 涉及脊柱合并症和手术[15]。

### 3.运动疗法

最新系统综述进一步证实了教育、运动和非甾体抗炎药对 axSpA 的有效性[16]。运动方式、强度、量-效关系等依然是康复研究热点。几项随机对照研究分别显示：为期 8 周、3 次/周的普拉提练习较 8 周家庭常规锻炼[17]、8 周的普拉提结合有氧运动较单独的有氧运动[18]明显改善 AS 患者的症状、疾病活动、脊柱活动、核心耐力、平衡能力和生活质量[17]以及功能和心理社会状况[18]，瑜伽有助于改善 AS 患者的疼痛、功能指数和心理健康，且远程瑜伽干预可行有效[19]。监督下的小组训练不仅可成功实施高强度间歇有氧运动，改善有氧耐力及功能[20]，而且对患者的运动健康信念产生有益的短期和长期影响，进而与患者更高的身体活动机会呈正相关[21]。提示 axSpA 监督下的小组运动、高强度练习的可行性和有效性。

### 4.中国传统康复

针灸、耳针、温针、电针等对 AS 影响的系统综述正在进行之中。近期系统综述显示：与西药相比，独活寄生联合西药[22]、督脉艾灸联合西药[23]均明显提高 AS 患者的治疗有效率、功能评分和表现，降低不良反应发生率，减轻炎症反应和免疫指标。另有研究显示：艾灸可降低 AS 小鼠的促炎细胞因子，改善骨侵蚀；艾灸可能通过对 APOE 的调节进而对 AS 小鼠的 Wnt/ $\beta$ -catenin 通路具有潜在抑制作用[24]。

### 5.智能康复

固定在手腕、下背、髌、腰、大腿前方等部位的可穿戴设备可用来量化 axSpA 患者的身体活动和久坐行为[25]。而头戴式虚拟现实作为一种分散注意力和促进康复的技术，可以提高患者的参与度，同时可方便患者在家定期测量和评估脊柱活动度，利于患者和医生进行客观的活动度测量及精细的行动数据

收集。尤其是使用智能手机技术实施 VR 康复将提供一种方便的锻炼和有效的康复方法 [26]。

### 三、其他

#### 1. 工作参与

包括 770 例 axSpA 患者参加的德国多中心观察性 ATTENTUS –axSpA 调查研究显示：23.4% 的患者未就业，6.5% 的人领取了伤残抚恤金，120 名患者终止当前工作，其中 28 人失业 10 年或更长时间。目前有工作的 590 人中，过去一年中 31.9% 报告缺勤，35.9% 的患者症状超过 1 个月。疾病活动性低、更好的身体功能和整体功能是工作参与未受损的主要预测因素 [27]。还有系统综述显示：非药物干预对患者工作参与的影响很小，强调量身定制干预措施 [28]。

。

#### 2. 合并症

包括 11 项研究、170 万名参与者的系统分析显示：AS 患者的中风风险、尤其是缺血性中风的风险显著增加，但其持续时间与中风发病率之间无相关性，结果提示：AS 患者应考虑脑血管危险因素的管理和全身炎症的控制 [29]。

。

### 四、小结

2022 年 axSpA 的康复进展主要包括健康生活方式的建议、axSpA 管理指南的更新，对不同方式及强度的运动疗法的研究，对智能康复(可穿戴设备、虚拟现实)、结局评价指标、工作参与及合并症的关注等；这些进展对于优化 axSpA 的管理、康复具有重要意义。

尽管物理医学和补充替代医学(complementary and alternative medicine, CAM)治疗方法是管理 AS 的安全有效方法，但因方法学缺陷，如样本量有限、偏倚风险、研究异质性等，CAM 的证据水平较低，因此，未来应关注于减少方法上的缺陷及其机制的研究、对干预方案(频率和次数、量-效关系)的研究。

### 参考文献

- [1] Reyes-Cordero G, Enríquez-Sosa F, Gomez-Ruiz C, et al. Recommendations of the Mexican College of Rheumatology for the Management of Spondyloarthritis. *Reumatol Clin (Engl Ed)*. 2021;17(1):37-45.
- [2] Ward, MM, Deodhar A, Gensler LS, et al. 2019 Update of the American College of Rheumatology/ Spondylitis Association of America/Spondyloarthritis Research and Treatment Network Recommendations for the Treatment of Ankylosing Spondylitis and Non-radiographic Axial Spondyloarthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2019 ; 71(10): 1285 – 1299.
- [3] Ward, MM, Deodhar A, Gensler LS, et al. 2019 Update of the American College of Rheumatology/ Spondylitis Association of America/Spondyloarthritis Research and Treatment Network Recommendations for the Treatment of Ankylosing Spondylitis and Non-radiographic Axial Spondyloarthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2019 ; 71(10): 1599 – 1613.
- [4] Tam LS, Wei JCC, Aggarwal A, et al. APLAR axial spondyloarthritis treatment recommendations. *Int J Rheum Dis*. 2019;1 – 17.
- [5] Wei JC, Liu CH, Tseng JC, et al. Taiwan Rheumatology Association consensus recommendations for the management of axial spondyloarthritis. *Taiwan Rheumatology Association (TRA)*. *Int J Rheum Dis*. 2020;23(1):7-23.
- [6] Manara M, Prevete I, Marchesoni A, et al. The Italian Society for Rheumatology recommendations for the management of axial spondyloarthritis. *Reumatismo*. 2021;73(2):71-88. [7] Nikiphorou E, Santos E, Marques A, et al. 2021 EULAR recommendations for the implementation of self-management strategies in patients with inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2021;80(10):1278-1285.
- [8] Ann Rheum Dis. 2021;80(10):1278-1285.
- [9] Truong SL, McEwan T, Bird P, et al. Australian Consensus Statements for the Assessment and Management of Non-radiographic Axial Spondyloarthritis. *Rheumatol Ther*. 2022;9(1):1-24.
- [10] Wendling D, Lukas C, Prati C, et al. 2018 update of French Society for Rheumatology (SFR) recommendations about the everyday management of patients with spondyloarthritis. *Joint Bone Spine*. 2018;85(3):275-284.
- [11]

- [12] the PROMIS PF-10 in patients with inflammatory rheumatic diseases and severe limitations in physical functioning. *Scand J Rheumatol.* 2023 Mar 20;1-9.
- [13] Teuwen M M H, Knaapen I R E, Vlieland T P M V , et al. The use of PROMIS measures in clinical studies in patients with inflammatory arthritis: a systematic review. *Qual Life Res.* 2023 Apr 27.
- [14] Wang MY, Liu J, Meng LC, et al. Mapping of lumbar multifidus stiffness Quantification in ankylosing spondylitis with shear-wave elastography. *BMC Musculoskelet Disord.* 2022;23(1):917.
- [15] Gwinnutt JM, Wieczorek M, Balanescu A, et al. 2021 EULAR recommendations regarding lifestyle behaviours and work participation to prevent progression of rheumatic and musculoskeletal diseases. *Ann Rheum Dis* 2023;82:48–56.
- [16] Ramiro S, Nikiphorou E, Sepriano A, et al. ASAS-EULAR recommendations for the management of axial spondyloarthritis: 2022 update. *Ann Rheum Dis* 2023;82:19–34.
- [17] Ortolan A, Webers C, Sepriano A, et al. Efficacy and safety of non-pharmacological and nonbiological interventions: a systematic literature review informing the 2022 update of the ASAS/ EULAR recommendations for the management of axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2023;82:142–152.
- [18] Acar Y, İlçin N, Gürpınar B, et al. The effects of clinical pilates training on disease-specific indices, core stability, and balance in patients with ankylosing spondylitis. *J Bodyw Mov Ther.* 2023;33:69-75.
- [19] Oksüz S, Unal E. Comparison of the effects of aerobic training alone versus aerobic training combined with clinical Pilates exercises on the functional and psychosocial status of patients with ankylosing spondylitis: A randomized controlled trial. *Physiother Theory Pract.* 2023;39(1):61-71.
- [20] Singh J, Metri K, Tekur P, et al. Tele-yoga in the management of ankylosing spondylitis amidst COVID pandemic: A prospective randomized controlled trial. *Complement Ther Clin Pract.* 2023;50:101672.
- [21] Hilberdink B, Giesen FVD, enhancements in supervised group exercise for people Vlieland TV, et al. Implementing with axial spondyloarthritis: a hybrid effectiveness-implementation study. *Scand J Rheumatol.* 2023;52(1):60-68.

- [22] Bilberg A, Dagfinrud H, Sveaas SH, et al. Supervised Intensive Exercise for Strengthening Exercise Health Beliefs in Patients With Axial Spondyloarthritis: A Multicenter Randomized Controlled Trial. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2022;74(7):1196-1204.
- [23] Wan R, Ji Y, Fan Y, et al. Efficacy and safety of Duhuo Jisheng decoction combined with Western medicine in the treatment of ankylosing spondylitis: A systematic review and meta-analysis. *Complement Ther Clin Pract*. 2023;51:101739.
- [24] Cheng J, Wang X, Wang L, et al. Meta-Analysis of Different Acupuncture Points in the Treatment of Ankylosing Spondylitis with Supervised Moxibustion. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2022;4688689. doi: 10.1155/2022/4688689. eCollection 2022.
- [25] Xu X, Yang H, Chen JN, et al. Moxibustion attenuates inflammation and alleviates axial spondyloarthritis in mice: Possible role of APOE in the inhibition of the Wnt pathway. *J Tradit Complement Med*. 2022;12(5):518-528.
- [26] Soulard J, Physical Activity Spondyloarthritis: Carlin T, Knitza J, et al. Wearables for Measuring the and Sedentary Behavior of Patients With Axial Systematic Review. *JMIR Mhealth Uhealth*. 2022;10(8):e34734.
- [27] Paul A, Connolly J, Condell J, et al. Implementation of virtual reality in the rehabilitation of patients suffering from axial spondyloarthritis. *Rural Remote Health*. 2023;23(1):8140.
- [28] Kiltz U, Hoepfer K, Hammel L, et al. Work participation in patients with axial spondyloarthritis: high prevalence of negative workplace experiences and long-term work impairment. *RMD Open* 2023;9:e002663.
- [29] Butink MHP, Webers C, Verstappen SMM, et al. Nonpharmacological interventions to promote work participation in people with rheumatic and musculoskeletal diseases: a systematic review and meta-analysis from the EULAR taskforce on healthy and sustainable work participation. *RMD Open* 2023;10:e002903.
- [30] Bhagavathula AS, Bentley BL, Woolf B, et al. Increased risk of stroke among patients with ankylosing spondylitis: A systematic review and meta-analysis. *Reumatol Clin (Engl Ed)*. 2023;19(3):136-142.



## 腰痛康复研究进展

岳寿伟 魏慧

山东大学齐鲁医院

腰痛（Low back pain,LBP）是指腰骶臀部的疼痛、伴或不伴有下肢的症状，不是一个单独的疾病诊断，而是以腰部疼痛为代表的一组临床症候群[1]。腰痛按照发病时间分为急性腰痛和慢性腰痛，急性腰痛病程一般在30天以内，慢性腰痛病程大于3个月[2]。腰痛具有病因复杂、终生患病率高、病程长、易复发等特点，严重影响患者的日常生活和心理健康，已成为全球活动受限和工作缺勤的首要原因，给社会造成了巨大的经济负担[1]。目前，WHO将“减少致残性腰痛”列为实现全球健康的目标之一，并呼吁使腰痛相关研究成为“全球健康”的优先项目[3]。

### 一、基础研究进展

腰痛的基础研究主要围绕其病理机制展开，具体内容涵盖椎间盘变性、痛觉敏化，脑结构及功能变化以及所涉及的信号通路。

#### 1. 椎间盘变性

腰椎间盘突出症是疼痛人群中最常见的肌肉骨骼疾病之一[4]。椎间盘变性是腰痛的重要原因，是一种慢性且不可逆的过程，表现为基质降解增加、髓核蛋白多糖丢失、水化、椎间盘结构破坏以及椎间盘高度降低[5]，最终刺激外周炎症细胞浸润，导致IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 、血管和神经生长因子水平升高；其变性所引起的一系列生化反应，可直接刺激痛觉感受器，激活痛觉传导通路，产生疼痛。同时，基质降解可增加椎间盘组织的吸收和周围神经末梢的激活，使周围痛觉感受器的敏感性增加，痛觉增强[6]。终板缺陷亦可促进椎间盘和椎体之间的炎症相互作用，终板缺陷和椎间盘蛋白多糖的急剧减少可以增加分解代谢酶、促炎细胞因子和促凋亡蛋白[7]，同时影响促炎和促破骨因子的双向转运，最终导致损伤累积和愈合受阻，从而驱动椎间盘变性[8]。因此，椎

间盘源性疼痛的病理机制包括机械压迫和炎症因子，两者共同作用造成神经损伤，从而导致神经性疼痛。

## 2. 痛觉敏化

腰痛存在中枢敏化现象，脊髓及脊髓以上痛觉相关神经元的突触传递增强或兴奋性异常升高，包括神经元的自发性放电增多、感受域扩大、对外界刺激的阈值降低、对阈上刺激的反应增强等病理改变，最终导致疼痛信号放大传递引起疼痛[9]。腰痛时，外周伤害性感受神经元对传入信号的敏感性增加，出现外周敏化现象，受损细胞和炎性细胞释放出可使伤害感受器发生敏化的化学物质，如去甲肾上腺素、组胺、缓激肽、前列腺素、细胞因子及神经肽等，此类化学物质放大传入的神经信号从而导致疼痛[10]。神经损伤等刺激引起神经胶质细胞活化，神经胶质细胞增殖、细胞形态发生改变、免疫表面抗原上调以及炎症因子和活性氧的产生，引起疼痛过敏进而导致疼痛[11]。

慢性腰痛患者外周血中也存在炎症反应，研究表明c反应蛋白（CRP）和IL-6等促炎生物标志物与慢性腰痛的严重程度呈正相关，而TNF- $\alpha$ 与慢性腰痛的发生呈正相关[12]。鉴于神经炎症及神经生理变化与慢性腰痛患者的临床表现相关，且有助于疼痛综合征的分型[13]，我们期待其可为精准医学疗法提供基于机制的理论依据。

## 3. 脑结构和功能变化

近年来，多项脑成像研究探讨了腰痛相关的脑结构和功能改变。研究发现，慢性腰痛患者较正常受试者痛阈明显降低[14]，腰痛患者在感觉运动系统、注意网络、默认网络，疼痛调节网络等方面表现出明显的结构和功能改变[15]。腰痛患者在某些皮层和皮层下区域的活动增强，如内侧前额皮质、扣带皮层、杏仁核和岛叶的激活增加，疼痛缓解区活动减少，疼痛相关区域的功能连接改变等共同导致疼痛的中枢结构与功能改变。

## 4. 信号通路改变

①离子通道：腰痛涉及的离子通道主要为钠通道和钙通道。目前临床使用的离子通道药物主要有钠通道阻滞剂和钙通道调节剂。研究表明，钠通道阻滞剂阻断不同类型的电压依赖性钠通道，抑制过度兴奋的感觉神经元。钙通道选择性地抑制疼痛的突触传递，在不直接阻断钙通道的情况下缓解神经

性疼痛[16]。此外，瞬时受体电位（Transient Receptor Potential, TRP）通道[17]、离子通道酸传感系列[16]（Acid-Sensing Family of Ion Channels, ASICs）、嘌呤能P2X3离子通道[18]等在腰痛的产生及发展中起重要作用。②环状RNA：研究表明，环状RNA可作为生物标志物和神经性疼痛的治疗靶点[19]，特异性环状RNA通过其靶向miRNA进行调控，从而调控同源下游mRNA和蛋白。③研究显示肾素-血管紧张素系统（RAS）影响神经炎症、神经再生和神经保护的复杂过程，靶向作用于AngII信号，具有镇痛潜力[20]。④NLRP3炎症小体的激活与椎间盘炎症、细胞外基质降解和椎间盘细胞凋亡有关，参与神经性疼痛的发生和维持[21]。⑤β-连环蛋白（β-catenin）在维持脊柱组织稳态方面起着关键作用，其异常上调可导致严重的脊柱退化，应用β-连环蛋白抑制剂可缓解腰痛[22]。

## 二、临床研究进展

腰痛的临床研究集中于流行病学、康复评定及康复治疗两个方面，康复治疗以非手术治疗为主。

### 1. 流行病学

目前关于腰痛的流行病学调查多集中在特定职业和人群，例如司机、青少年、运动员等。一项系统性评价对运动员腰痛患病率和危险因素进行分析，通过对Medline、Embase、Cumulated Index to Nursing and Allied Health Literature（CINAHL）、Web of Science 和 Scopus 中的数据进行检索，最终纳入 86 项研究，高质量的 45 项研究中，13 项研究的终生患病率为 63%，范围为 36%-88%（95% CI 为 51%-74%，I<sup>2</sup>=99%）；22 项研究中，腰痛患病率为 51%，范围为 12%-94%（95% CI 为 41%-61%，I<sup>2</sup>=98%）。腰椎间盘突出症的危险因素包括腰椎间盘突出症发病史，OR 值为 3.5，范围为 1.6-4.0（95% CI 为 1.9-6.4）。运动员的腰痛以腰椎间盘突出症最常见，但目前的证据还不足以确定哪些运动的风险最高。腰椎间盘突出症发作史、高训练量、运动负荷增加和长运动年限是常见的危险因素[23]。

### 2. 康复评定

康复评定是康复医学的重要组成部分，它是在临床检查的基础上，对病、伤、残者的功能状况及其水平进行客观、定性、定量的描述，并对结果作出合

理解释的过程。康复医师接诊腰痛患者时，首先应对其进行详细的病史采集和体格检查，明确腰痛的病因[24]。通过分析患者病史，寻找腰痛的“红色危险因子（Red Flags）”，红色危险因子是指严重的病变导致继发性腰痛的危险因素，若存在一个或多个红色危险因子，则需要进一步靶向诊断或请相关专家会诊[2]。在排除导致腰痛的严重病变并明确诊断后，即可对腰痛患者进行下一步的康复评定，以指导康复治疗。腰痛康复评定的一般内容包括腰椎功能评定、疼痛程度评定、健康相关生活质量评定、躯干肌肉力量与耐力评定、腰椎活动度评定、影像学评估、电生理检查以及心理评定[25-27]。近年来，三维步态分析、肌骨超声、定量 MRI、腰痛的国际功能残疾健康分类等也逐渐应用于腰痛的康复评定。

### 2.1 三维步态分析

慢性非特异性腰痛患者与健康人相比在步态模式方面存在显著差异，疼痛会影响腰痛患者的步行特征。对腰痛患者进行功能评估时，自我报告的问卷易受到社会经济因素、心理因素和疼痛的影响，而步态分析所测得的生物力学改变更加客观，不易受到这些因素的影响[28]。另外，对于一些腰痛患者来说，存在临床症状和影像学表现不一致的情况[29]，因此可以通过三维步态分析系统分析躯体的运动学、动力学等指标，并结合表面肌电图对腰痛患者进行客观的康复评定。

### 2.2 肌骨超声

肌肉骨骼超声（Musculoskeletal ultrasound, MSUS）是一种安全、快速、必要且广泛应用的影像学检查方法，患者对其耐受性良好[30]。它可对肌肉骨骼系统进行多平面和动态检查，并能显示软组织的解剖细节[31]。因肌骨超声独特的优势，它被越来越多地用于检查或治疗腰痛。

### 2.3 定量 MRI

对于椎间盘源性腰痛，常规 MRI 只能观察椎间盘的形态变化，而无法诊断椎间盘的早期退变，也无法确定痛性椎间盘的来源[32]；椎间盘造影虽然可以诊断椎间盘源性下腰痛，但会造成椎间盘损伤，并增加发生腰痛的风险[33]。定量 MRI 成像相比传统 MRI 可测量或推测椎间盘内水、蛋白多糖、乳酸、钠、氨基酸等多种成分的含量，同时可以获得椎间盘微环境的酸碱度、微结构

的完整程度等信息。乳酸及蛋白多糖等多种代谢物质的波谱信息、T1 $\rho$  值、ADC 值、FA 值等可作为定量磁共振影像标志物，为椎间盘退变的早期改变及椎间盘源性下腰痛提供更加准确而全面的信息[34]。通过对影像标志物的分析，可以定量测量椎间盘内特定物质的含量并反映椎间盘结构的变化，帮助无创诊断椎间盘退变及椎间盘源性下腰痛。

#### 2.4 腰痛的国际功能残疾，健康分类

世界卫生组织发起了国际功能、残疾和健康分类（International Classification of Functioning, Disability and Health, ICF），作为估计疾病分类（ICD-10）的补充分类系统，ICF 对个人、健康相关的功能和损伤以及日常生活活动中的整体健康状况进行分类[35]。腰痛的 ICF 核心组合具有良好的临床效用[36]，因其发展年限短，内容仍需不断扩充完善。另外，ICF 内容的繁杂限制了它在腰痛患者评估方面的应用，仍需进一步研究简化其在临床中的应用。

### 3. 康复治疗

#### 3.1 药物治疗

目前，腰痛的药物治疗主要包括非甾体类抗炎药、肌松剂、皮质类固醇、非阿片类镇痛药、阿片类镇痛药等传统药物。而且有研究显示，加巴喷丁、5-羟色胺-去甲肾上腺素再摄取抑制剂度洛西汀也可用于腰痛相关神经病理性疼痛的治疗[37]。此外，神经生长因子（Nerve Growth Factor, NGF）抑制剂、褪黑素（Melatonin）等也被证实对治疗腰痛有效。神经生长因子抑制剂的作用机制不同于传统药物，它作用于NGF信号传导通路及其下游途径，从而靶向抑制疼痛。相关药物如酪氨酸受体激酶A（Tyrosine Receptor Kinase A, TrkA）抑制剂等已经完成部分临床研究，但仍需进一步临床试验验证疗效及不良反应[38]。褪黑素是一种由松果体分泌的多效性吲哚激素，在抵抗各种退行性疾病方面发挥着重要作用，血清中的褪黑素水平随着年龄的增长而下降。褪黑素通过与其膜或细胞内受体的相互作用，可以促进自噬，清除自由基，抑制促炎症因子的释放，阻断细胞凋亡途径，从而增强不同类型椎间盘细胞的抗应激能力和基质的合成。体内研究表明，外源性的褪黑素可以维持椎间盘的结构完整性，并抑制椎间盘退变的发展。因此，褪黑素值得深入研究[39]。

#### 3.2 肌内效贴

肌内效贴（Kinesio Taping, KT）也称为平衡胶带，可用于缓解非特异性腰痛。肌内效贴应每天使用16小时，可以持续使用多天。一项研究对44例慢性腰痛患者进行了肌内效贴疗效评估，1周后患者的疼痛明显减轻，并保持到第4周，躯干屈曲活动范围也有改善，以第2周最为显著。一项对5项研究（n=306）的系统综述发现，肌内效贴可作为慢性腰痛的辅助治疗，但单用时效果欠佳[40]。

### 3.3 运动疗法

在慢性腰痛的治疗中，运动疗法仍然是一线治疗方法。腰痛指南通常推荐应用体育锻炼来治疗非特异性腰痛，症状持续存在者还可以增加心理治疗方案。研究表明，主动治疗方法如运动可减少残疾的发生。丹麦、美国和英国的指南建议，可单独进行运动疗法，或与物理因子治疗联合改善慢性腰痛[41]。

### 3.4 椎间盘注射治疗

椎间盘注射治疗（Intervertebral Disc Therapies, IDTs）是指在透视引导下，将药物直接注射到椎间盘中。Daste Camille等[42]评估了IDTs治疗慢性腰痛的益处和危害，他们对相关研究进行系统评价，检索了EMBASE、MEDLINE、CENTRAL和CINHAL数据库以及会议摘要。在1396条引文中共筛选出18项符合条件的试验，其中有5项评估了注射糖皮质激素，并被纳入定量综合分析，13项评估了其他产品，包括依那西普（n=2）、托西珠单抗（n=1）、亚甲蓝（n=2）等。结果发现，糖皮质激素短期内可以降低慢性腰痛患者的腰痛强度，然而中长期的影响不明显。此外，椎间盘再生治疗也是减少椎间盘退变所致腰痛的热点研究，最常见的方法包括组织工程、生长因子治疗、基因治疗等。

### 3.5 脊神经射频消融

脊神经射频消融可用于治疗慢性腰痛。多项研究证实，脊神经射频消融是安全的、持久的和有效的。然而，仍需要进行可重复的大型随机对照试验，证实其在实践中的治疗作用[43]。

### 3.6 硬膜外激素注射

硬膜外激素注射（Epidural Steroid Injections, ESI）又称为选择性神经根阻滞术（Selective Nerve Root Block, SNRB），有经椎间孔、经椎板间和骶管3种注射途径。因经椎间孔途径具有更接近靶点、用药量最少和短期疗效佳等特点

，较多学者认为经椎间孔途径的综合效果要优于后两种途径，但其血管内注射及神经损伤等风险则增加[44]。在临床实践中，应综合考虑，择优选择合适的注射方式。对于腰部MR/CT确诊存在腰椎间盘突出且伴有神经根受压症状或体征的亚急性或慢性腰痛患者，经常规保守治疗无效的可考虑在X线/CT或超声引导下行ESI。临床研究表明[45]，超声引导下注射与X线/CT引导下注射相比，对腰痛伴下肢痛患者在缓解疼痛和改善功能障碍方面效果相当，还能够节省定位时间且无辐射，值得推广。另外，除了常规药物如类固醇激素可以用于ESI外，富血小板血浆（Platelet-Rich Plasma, PRP）、血小板裂解物（Platelet Lysate, PL）、富生长因子血浆（Plasma Rich in Growth Factors, PRGF）等再生医学产物也逐渐应用于硬膜外注射，且疼痛缓解时间优于硬膜外类固醇注射，但是相关研究证据等级较低[46]。

### 三、小结与展望

当前，腰痛的基础与临床研究主要集中于腰痛的发病机制、康复评定及临床治疗等方面。中枢及外周敏化、中枢结构变化、流行病学调查及椎间盘微创治疗等是研究热点，但当前国内的腰痛研究存在病理机制研究较浅、基础研究的科研权威性略差、康复评定研究偏少、临床研究类型相对单一等不足，需加强以下几个方面的研究。

#### 1. 深化前沿基础研究技术

采用基因编辑、生物测序、神经环路示踪、化学遗传等技术，将先进研究技术应用于腰痛的病理机制研究；将全基因组关联分析[47,48]、单细胞转录组分析[49]等生信分析技术应用于腰痛基因易感位点的研究、腰痛相关细胞种群的分子特征鉴定、功能差异及分子治疗靶点研究；利用腺病毒探针示踪、生物标志物诊断、嵌合模型、依从性预测等新报道的模型技术，与成熟动物模型相结合，以实验动物为基础，构建能准确模拟功能障碍的动物模型，深化腰痛的基础研究。

#### 2. 加强康复干预对腰痛的作用及机制研究

运用离子通道、活性因子、蛋白激酶、受体等分子生物学研究热点，结合特定细胞载体、基因编辑与基因治疗、干细胞等多种生物治疗措施与康复干预技术，加强经皮神经电刺激、经颅磁刺激、功能性电刺激等物理因子治疗方法

[50], 并将运动等康复干预措施与表观遗传调控研究相结合[51]。用于镇痛治疗的非药物机制、靶点及疗效策略研究。

### 3. 优化临床研究的类型

扩展临床研究类型, 建立大数据研究平台和多中心研究。利用电子病历系统收集电子病历资料, 强化生物信息分析、流行病学研究与单核苷酸多态性位点研究相结合, 探寻腰痛突变位点。调整研究规模、研究方向、研究深度, 将腰痛的临床研究与国际接轨, 进一步服务于腰痛的诊断与治疗。

### 4. 强化医工交叉应用研究

将近红外、脑电、肌电、步态、触力觉等多种信息技术融合, 实现腰痛评估、训练、反馈和评价一体化的康复策略和康复任务。将传统康复治疗与生物医学新技术相结合, 注重人工智能、机器学习与神经调控、神经环路、神经网络恢复及高级脑功能的结合[52]。深入分析腰痛功能障碍的机制, 进一步指导治疗, 推动医工交叉技术在腰痛临床中的应用。

### 5. 探索腰痛新型治疗成分与材料

将小分子有机化合物等成分应用于腰痛治疗研究[53], 结合基因表达通路分析, 探索小分子治疗新策略。分析不同细胞及细胞成分在腰痛中的作用。通过靶向衰老细胞等不同细胞类型的药物研究[54]、不同细胞成分如外泌体等的功能研究[55], 为腰痛的靶向治疗提供新思路。通过水凝胶及具有独特物理化学性质的纳米生物材料, 将细胞成分功能与材料研究相结合, 促进新型生物材料在腰痛治疗中的应用。

## 参考文献

- [1] Hartvigsen J, Hancock MJ, Kongsted A, Louw Q, Ferreira ML, Genevay S, et al. What low back pain is and why we need to pay attention. *Lancet (London, England)*. 2018;391(10137):2356-67.
- [2] 岳寿伟, 何成奇. 物理医学与康复学指南与共识. 人民卫生出版社, 中华医学会物理医学与康复学分会. 2019.



- [3] Buchbinder R, van Tulder M, Öberg B, Costa LM, Woolf A, Schoene M, et al. Low back pain: a call for action. *Lancet (London, England)*. 2018;391(10137):2384-8.
- [4] Vlaeyen JWS, Maher CG, Wiech K, Van Zundert J, Meloto CB, Diatchenko L, et al. Low back pain. *Nature reviews Disease primers*. 2018;4(1):52.
- [5] Sampara P, Banala RR, Vemuri SK, Av GR, Gpv S. Understanding the molecular biology of intervertebral disc degeneration and potential gene therapy strategies for regeneration: a review. *Gene therapy*. 2018;25(2):67-82.
- [6] Scholz J, Woolf CJ. The neuropathic pain triad: neurons, immune cells and glia. *Nature neuroscience*. 2007;10(11):1361-8.
- [7] Zehra U, Tryfonidou M, Iatridis JC, Illien-Jünger S, Mwale F, Samartzis D. Mechanisms and clinical implications of intervertebral disc calcification. *Nature reviews Rheumatology*. 2022;18(6):352-62.
- [8] Francisco V, Pino J, González-Gay M, Lago F, Karppinen J, Tervonen O, et al. A new immunometabolic perspective of intervertebral disc degeneration. *Nature reviews Rheumatology*. 2022;18(1):47-60.
- [9] Jia L, Zhang Y, Qu YJ, Huai J, Wei H, Yue SW. Gene therapy by lentivirus-mediated RNA interference targeting extracellular-regulated kinase alleviates neuropathic pain in vivo. *Journal of cellular biochemistry*. 2019;120(5):8110-9.
- [10] Bannister K, Sachau J, Baron R, Dickenson AH. Neuropathic Pain: Mechanism-Based Therapeutics. *Annual review of pharmacology and toxicology*. 2020;60:257-74.
- [11] Nakawaki M, Uchida K, Miyagi M, Inoue G, Kawakubo A, Satoh M, et al. Changes in Nerve Growth Factor Expression and Macrophage Phenotype Following Intervertebral Disc Injury in Mice. *Journal of orthopaedic research : official publication of the Orthopaedic Research Society*. 2019;37(8):1798-804.
- [12] van den Berg R, Jongbloed EM, de Schepper EIT, Bierma-Zeinstra SMA, Koes BW, Luijsterburg PAJ. The association between pro-inflammatory biomarkers and nonspecific low back pain: a systematic review. *The spine journal : official journal of the North American Spine Society*. 2018;18(11):2140-51.

- [13] Alshelh Z, Brusafferri L, Saha A, Morrissey E, Knight P, Kim M, et al. Neuroimmune signatures in chronic low back pain subtypes. *Brain : a journal of neurology*. 2022;145(3):1098-110.
- [14] Meints SM, Mawla I, Napadow V, Kong J, Gerber J, Chan ST, et al. The relationship between catastrophizing and altered pain sensitivity in patients with chronic low-back pain. *Pain*. 2019;160(4):833-43.
- [15] Zhou Z, Hui ES, Kranz GS, Chang JR, de Luca K, Pinto SM, et al. Potential mechanisms underlying the accelerated cognitive decline in people with chronic low back pain: A scoping review. *Ageing research reviews*. 2022;82:101767.
- [16] De Logu F, Geppetti P. Ion Channel Pharmacology for Pain Modulation. *Handbook of experimental pharmacology*. 2019;260:161-86.
- [17] De Logu F, Li Puma S, Landini L, Portelli F, Innocenti A, de Araujo DSM, et al. Schwann cells expressing nociceptive channel TRPA1 orchestrate ethanol-evoked neuropathic pain in mice. *The Journal of clinical investigation*. 2019;129(12):5424-41.
- [18] Dong CR, Zhang WJ, Luo HL. Association between P2X3 receptors and neuropathic pain: As a potential therapeutic target for therapy. *Biomedicine & pharmacotherapy = Biomedecine & pharmacotherapie*. 2022;150:113029.
- [19] Zheng YL, Guo JB, Song G, Yang Z, Su X, Chen PJ, et al. The role of circular RNAs in neuropathic pain. *Neuroscience and biobehavioral reviews*. 2022;132:968-75.
- [20] Balogh M, Aguilar C, Nguyen NT, Shepherd AJ. Angiotensin receptors and neuropathic pain. *Pain reports*. 2021;6(1):e869.
- [21] Chao-Yang G, Peng C, Hai-Hong Z. Roles of NLRP3 inflammasome in intervertebral disc degeneration. *Osteoarthritis and cartilage*. 2021;29(6):793-801.
- [22] Lu K, Wang Q, Jiang H, Li J, Yao Z, Huang Y, et al. Upregulation of  $\beta$ -catenin signaling represents a single common pathway leading to the various phenotypes of spinal degeneration and pain. *Bone research*. 2023;11(1):18.
- [23] Wilson F, Ardern CL, Hartvigsen J, Dane K, Trompeter K, Trease L, et al. Prevalence and risk factors for back pain in sports: a systematic review with meta-analysis. *British journal of sports medicine*. 2020.

- [24] Pangarkar SS, Kang DG, Sandbrink F, Bevevino A, Tillisch K, Konitzer L, et al. VA/DoD Clinical Practice Guideline: Diagnosis and Treatment of Low Back Pain. *Journal of general internal medicine*. 2019;34(11):2620-9.
- [25] Chiarotto A, Boers M, Deyo RA, Buchbinder R, Corbin TP, Costa LOP, et al. Core outcome measurement instruments for clinical trials in nonspecific low back pain. *Pain*. 2018;159(3):481-95.
- [26] Peng B, Bogduk N, DePalma MJ, Ma K. Chronic Spinal Pain: Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment. *Pain research & management*. 2019;2019:1729059.
- [27] 黄晓琳, 燕铁斌. 康复医学.第 6 版.北京:人民卫生出版社; 2018. 211—4.
- [28] Stief F, Meurer A, Wienand J, Rauschmann M, Rickert M. Effect of lumbar spinal fusion surgery on the association of self-report measures with objective measures of physical function. *Gait & posture*. 2018;61:7-12.
- [29] Scheidt S, Gesicki M, Winnewisser J, Leichtle C, Hofmann UK. Using inpatient gradual diagnostics to identify the treatment strategy for lumbar back pain-Can treadmill gait analysis objectify the patients' declaration of pain relief? *Gait & posture*. 2019;73:251-7.
- [30] Güvener O, Ricci V, Özçakar L. Ultrasound Imaging/Guidance to Augment Musculoskeletal Interventions. *Korean journal of radiology*. 2022;23(4):492-3.
- [31] Hall MM, Allen GM, Allison S, Craig J, DeAngelis JP, Delzell PB, et al. Recommended musculoskeletal and sports ultrasound terminology: a Delphi-based consensus statement. *British journal of sports medicine*. 2022;56(6):310-9.
- [32] Zheng HD, Sun YL, Kong DW, Yin MC, Chen J, Lin YP, et al. Deep learning-based high-accuracy quantitation for lumbar intervertebral disc degeneration from MRI. *Nature communications*. 2022;13(1):841.
- [33] Cuellar JM, Stauff MP, Herzog RJ, Carrino JA, Baker GA, Carragee EJ. Does provocative discography cause clinically important injury to the lumbar intervertebral disc? A 10-year matched cohort study. *The spine journal : official journal of the North American Spine Society*. 2016;16(3):273-80.
- [34] Chianca V, Albano D, Messina C, Vincenzo G, Rizzo S, Del Grande F, et al. An update in musculoskeletal tumors: from quantitative imaging to radiomics. *La Radiologia medica*. 2021;126(8):1095-105.

- [35] D. S. World Health International Classification of Functioning, Disability and Health--ICF. *Journal of Audiological Medicine*. 2001;10(3):VII.
- [36] Bagraith KS, Hayes J, Strong J. Mapping patient goals to the International Classification of Functioning, Disability and Health (ICF): examining the content validity of the low back pain core sets. *Journal of rehabilitation medicine*. 2013;45(5):481-7.
- [37] Knezevic NN, Candido KD, Vlaeyen JWS, Van Zundert J, Cohen SP. Low back pain. *Lancet (London, England)*. 2021;398(10294):78-92.
- [38] Oo WM, Hunter DJ. Nerve Growth Factor (NGF) Inhibitors and Related Agents for Chronic Musculoskeletal Pain: A Comprehensive Review. *BioDrugs : clinical immunotherapeutics, biopharmaceuticals and gene therapy*. 2021;35(6):611-41.
- [39] Cheng Z, Xiang Q, Wang J, Zhang Y. The potential role of melatonin in retarding intervertebral disc ageing and degeneration: A systematic review. *Ageing research reviews*. 2021;70:101394.
- [40] Pergolizzi JV, Jr., LeQuang JA. Rehabilitation for Low Back Pain: A Narrative Review for Managing Pain and Improving Function in Acute and Chronic Conditions. *Pain and therapy*. 2020;9(1):83-96.
- [41] Shipton EA. Physical Therapy Approaches in the Treatment of Low Back Pain. *Pain and therapy*. 2018;7(2):127-37.
- [42] Daste C, Laclau S, Boisson M, Segretin F, Feydy A, Lefèvre-Colau MM, et al. Intervertebral disc therapies for non-specific chronic low back pain: a systematic review and meta-analysis. *Therapeutic advances in musculoskeletal disease*. 2021;13:1759720x211028001.
- [43] Urits I, Noor N, Johal AS, Leider J, Brinkman J, Fackler N, et al. Basivertebral Nerve Ablation for the Treatment of Vertebrogenic Pain. *Pain and therapy*. 2021;10(1):39-53.
- [44] Helm li S, Harmon PC, Noe C, Calodney AK, Abd-Elsayed A, Knezevic NN, et al. Transforaminal Epidural Steroid Injections: A Systematic Review and Meta-Analysis of Efficacy and Safety. *Pain physician*. 2021;24(S1):S209-s32.
- [45] Cui X, Zhang D, Zhao Y, Song Y, He L, Zhang J. An open-label non-inferiority randomized trail comparing the effectiveness and safety of ultrasound-guided

selective cervical nerve root block and fluoroscopy-guided cervical transforaminal epidural block for cervical radiculopathy. *Annals of medicine*. 2022;54(1):2681-91.

[46] Kubrova E, Martinez Alvarez GA, Her YF, Pagan-Rosado R, Qu W, D'Souza RS. Platelet Rich Plasma and Platelet-Related Products in the Treatment of Radiculopathy-A Systematic Review of the Literature. *Biomedicines*. 2022;10(11).

[47] Lie MU, Pedersen LM, Heuch I, Winsvold B, Gjerstad J, Hasvik E, et al. Low Back Pain With Persistent Radiculopathy; the Clinical Role of Genetic Variants in the Genes SOX5, CCDC26/GSDMC and DCC. *Frontiers in genetics*. 2021; 12: 757632.

[48] P S, IB S, Y Z, 梁辰. 基于全基因组测序筛选腰椎管狭窄症易感基因突变位点. *中国疼痛医学杂志*. 2021;27(07):486-9.

[49] Tu J, Li W, Yang S, Yang P, Yan Q, Wang S, et al. Single-Cell Transcriptome Profiling Reveals Multicellular Ecosystem of Nucleus Pulposus during Degeneration Progression. *Advanced science (Weinheim, Baden-Wurtemberg, Germany)*. 2022;9(3):e2103631.

[50] Ahn S, Prim JH, Alexander ML, McCulloch KL, Fröhlich F. Identifying and Engaging Neuronal Oscillations by Transcranial Alternating Current Stimulation in Patients With Chronic Low Back Pain: A Randomized, Crossover, Double-Blind, Sham-Controlled Pilot Study. *The journal of pain*. 2019;20(3):277.e1-.e11.

[51] Kawai Y, Jang SH, Lee S, Millecamps M, Kang H, Gregoire S, et al. Exercise attenuates low back pain and alters epigenetic regulation in intervertebral discs in a mouse model. *The spine journal : official journal of the North American Spine Society*. 2021;21(11):1938-49.

[52] Tagliaferri SD, Angelova M, Zhao X, Owen PJ, Miller CT, Wilkin T, et al. Artificial intelligence to improve back pain outcomes and lessons learnt from clinical classification approaches: three systematic reviews. *NPJ digital medicine*. 2020;3:93.

[53] Kamali A, Ziadlou R, Lang G, Pfannkuche J, Cui S, Li Z, et al. Small molecule-based treatment approaches for intervertebral disc degeneration: Current options and future directions. *Theranostics*. 2021;11(1):27-47.

[54] Cherif H, Bisson DG, Mannarino M, Rabau O, Ouellet JA, Haglund L. Senotherapeutic drugs for human intervertebral disc degeneration and low back pain. *eLife*. 2020;9.

[55] Liang W, Han B, Hai Y, Sun D, Yin P. Mechanism of Action of Mesenchymal Stem Cell-Derived Exosomes in the Intervertebral Disc Degeneration Treatment and Bone Repair and Regeneration. *Frontiers in cell and developmental biology*. 2021;9:833840.

## 全膝关节表面置换术康复治疗研究进展

张跃萍 曹亚斌

甘肃省人民医院

膝骨关节炎(KOA)是骨科常见的关节慢性退行性病变,主要表现为关节活动受限、关节疼痛肿胀,严重影响患者正常生活[1-2]。随着我国老龄化程度的加深,KOA患者数量逐年增加,给家庭和社会带来了沉重的卫生经济负担 [3-5]。全膝关节表面置换术(TKA)是治疗终末期膝关节骨性关节炎重要方法[6]。近年来,随着假体设计、手术技术的进步,大多数患者膝关节活动能力及生活质量明显提高,但研究发现,仍有 19%的患者术后效果较差[7]。大量研究表明康复治疗对于 TKA 患者功能恢复及生活质量改善具有十分重要的意义。为更好的为 TKA 患者提供安全、全面、规范、系统的康复治疗,本次研究通过查阅近年来国内外相关文献,从康复治疗理念、康复治疗方式方法方面进行综述。

### 1.康复治疗理念

1.1 加速康复外科(ERAS)是指在外科围手术期运用循证医学方法,采用一系列优化措施,以减轻患者心理和生理创伤应激反应,从而减少并发症,缩短住院时间,降低再入院及死亡风险,减少医疗费用[8]。ERAS 理念强调多学科协作干预,在骨科相关疾病得到了很好的实践[9]。建立由骨科医生、康复治疗师、护理、心理学家、营养师等在内的多学科成员组成康复管理小组,对 TKA 患者进行全面系统的评估,制定针对患者最佳的个性化康复方案,减少或阻断患者应激反应,从而加速术后康复进程[9,10]。

1.2 全周期康复是指围绕患者疾病相关的功能障碍所进行的一种全范围、全流程的康复介入模式[11]。我国接受 TKA 手术的患者数量正处于快速增长阶段,但总体满意度仍较低[12]。全周期康复的目的就是提高医疗工作的效率、质量和患者的满意度[13]。研究指出,全周期康复模式可有效改善

TKA术后患者的膝关节功能、降低术后并发症和患者疼痛程度，从而有效改善患者的生活质量[14]。目前患者康复管理主要围绕住院过程开展，很少涉及术前阶段及居家康复阶段管理[15]。在当前 ERAS 广泛开展的背景下，要求患者在达到身体最佳状态时接受手术，患者长远的整体功能及满意度要求不断提高，全周期康复管理需求日益突出[16,17]。

1.3 预康复(Prehabilitation) 即术前康复，指以患者为中心，优化术前生理储备，使其适应和承受手术应激的过程，从而提高患者的功能水平[18]。通过对患者进行心理干预、营养指导和运动干预，旨在优化术前的生理储备，提高患者功能水平，加快患者术后康复进程[19]。TKA 术前预康复已经大量实践效果显著[20]，国外已经形成术前预康复指南[21]。

1.4 远程康复(Telerehabilitation) 指通过信息技术, 医护人员和患者在不同地点间传输康复数据, 实时交换信息, 提供评估、监测、干预、监督、教育和咨询等服务[22,23], 保证患者从医院到居家康复的延续性, 减轻医院和患者的交通和时间成本, 打破时间和地域界限, 保证患者享受同等水平的康复治疗, 提高其康复依从性。TKA 患者术后康复时间较长, 术后自主居家训练是保证手术效果、帮助患者恢复关节功能的重要环节[24], 因此远程康复在 TKA 患者中逐渐推广应用。

## 2.康复治疗

2.1 预康复阶段本着安全有效易实现原则，总结研究发现此阶段康复干预方式推荐健康教育，体重管理，营养指导，运动训练。

### 2.1.1 健康教育

向患者讲解手术方案、预康复目的及疼痛自我管理信息，提高患者预康复知晓度，强调主动锻炼的重要性，鼓励患者参与自我管理[25]；制作预康复宣传手册、视频，进行预康复宣传，可实施远程干预[26]；日常生活活动的建议，讲解助行器、拐杖的使用方法[27]；建议术前戒烟酒、建议戒烟 4 周[25]；指导心肺功能训练，鼓励吹气球练习、有效咳嗽、行走练习[28]；患者存在紧张、焦虑等心理状况，进行积极心理干预[25，29]。

### 2.1.2 体重管理



体重过重，关节受力增加，会加速膝骨关节炎进程。Johns 等[30]对关节置换术术前危险因素筛查方案进行系统评价，提出了术前优化的方案，建议患者体重指数 $<40\text{ kg/m}^2$ 。

### 2.1.3 营养指导

有研究对术前低蛋白血症患者进行营养干预，与同期对照医院的营养不良患者相比，未进行干预组与术后人工关节感染、再入院和总护理费用增加有关[31]。有证据建议维持血清白蛋白 $>35\text{ g/L}$ ，营养不良者，配合高蛋白、高热量饮食，必要时输注人血白蛋白[32, 33]。

### 2.1.4 运动训练

康复干预指导或远程家庭指导的康复计划[34]；有氧训练、力量训练和功能性活动训练的组合，建议于术前 4-8 周开始，每周 3 次，在物理治疗师的监督下进行训练[35]；建议下肢力量训练，每周 3 次，60min/次[36]。

## 2.2 术后康复阶段

TKA 患者术后功能障碍主要包括疼痛、肿胀、关节活动度受限、肌肉力量下降、平衡功能下降、步行等日常生活能力下降。

### 2.2.1 术后疼痛、肿胀的康复治疗

物理因子疗法在 TKA 术后使用冷疗法可以减少出血和肿胀，提高患者的疼痛域值来达到止痛的目的，使患者运动依从性提高[37, 38]。陈英超等[39]研究发现术后 6、12、24、48、72 h 冷疗组疼痛评分较对照组明显降低；另外术后 72 小时对照组镇痛药物使用量较冷疗组高。而刘玉等[40]通过 Meta 分析指出，全膝关节置换后应用冷疗可有效缓解疼痛，但对于减少阿片类镇痛剂的应用及改善活动度无显著疗效。经皮神经电刺激(TENS)已被临床使用缓解术后疼痛问题。Peng 等[41]发现 TENS 能够引起粗神经纤维的兴奋，减少疼痛冲动的传导，以此启动人体内源性镇痛系统。李伟等[42] 研究认为，TENS 作为 TKA 术后疼痛的辅助疗法可以有效缓解术后 1-2 天的活动痛，使患者术后运动效果更好。

2.2.2 关节活动度训练 TKA 术后膝关节活动度是评价手术效果和患者满意度的重要指标。由于 TKA 术中组织剥离，疼痛肿胀导致关节僵硬、活动受限。

主动膝关节屈伸训练主动关节活动度训练在患者疼痛可控范围内进行，具有很好地安全性和有效性。有研究建议，膝关节屈曲角度应在出院时达到 $90^{\circ}$ ，14天达到术前活动范围[43]。

持续被动运动(CPM)是一种通过控制ROM反复提供膝关节被动运动的方法。马信等[44]对TKA术后接受CPM治疗的患者和只接受常规训练的对照组患者进行比较，结果显示CPM组患者的膝关节屈曲度明显高于对照组。

关节松动术对于改善因软组织粘连和关节囊挛缩导致的关节活动度下降具有明显的优势。Xu等[45]研究表明，TKA术后行关节松动术的治疗组较物理因子治疗组更有优势。在临床实践中，关节松动术联合物理因子能取得较好的治疗效果[46]。

2.2.3 肌力训练膝关节周围肌肉力量训练是TKA术后康复训练的重要内容。TKA患者因手术创伤及疼痛等原因致使活动度下降，活动量减少，导致股四头肌和腘绳肌肌力明显减弱[47]。渐进式抗阻力运动是肌肉克服额外施加阻力时进行的主动运动，是一种有效提高肌肉力量的方法[48]。大量研究表明，TKA术后进行渐进抗阻训练能够有效改善TKA患者下肢肌肉力量，缓解疼痛，提高活动能力[49]。肌力训练除了常规的膝关节周围肌群训练外，还应兼顾髌关节、踝关节周围肌群以及核心肌群的强化训练。李琳等研究认为TKA术后对髌关节、踝关节周围肌群康复训练能够使下肢的整体功能得到更好的改善[50]。

2.2.4 本体感觉训练本体感觉对膝关节稳定性，个体运动的协调性、平衡性起着关键的作用[51]。长期的膝关节炎以及TKA手术的创伤，导致膝关节本体感觉严重受损。相关系统回顾性研究及Meta分析发现平衡及本体感觉训练对TKA术后患者本体感觉和平衡功能具有显著改善作用[52]。钟小溪等[53]研究发现，本体感觉训练能有效提升TKA患者体位感和平衡感，进而改善膝关节功能障碍。

2.2.5 日常生活能力训练KOA患者因长期疼痛及活动能力受限导致日常生活能力出现不同程度的减弱。尤其步行，上下楼梯等负重运动能力受限。研究表明，TKA患者术后早期日常生活能力训练可有效改善膝关节的活动度、缓

解疼痛及提高整体功能[54]。日常生活能力训练可以提升患者信心，从而缓解焦虑情绪，改善睡眠。

### 2.3 居家康复阶段

TKA 患者康复周期长，居家康复训练占比较大。良好的居家康复训练行为依从性非常关键。有研究指出，TKA 患者居家康复训练行为依从性水平一般，主动寻求建议依从率最低[55]。远程康复可以与患者互动，有反馈机制，很好地调动患者主观能动性。研究表明，远程康复可以改善 KTA 患者运动功能，降低并发症，提高疾病认知，降低医疗成本和提高患者满意度[56]。随着信息技术的飞速发展，远程康复在TKA患者中的应用方式越来越多。TKA患者家属 QQ 群、微信公众平台、Skype互联网语音电话、居家骨科护理平台、互联网远程门诊系统、远程监测系统等方式已经在临床广泛使用 [57-60]。

综上，对于 TKA 患者可运用先进的康复理念，制定个体化康复方案。随着 TKA 手术及相关康复方案的不断完善，TKA 术后患者康复疗效将获得更加显著的提升。

### 参考文献

- [1] Emmert D, Rasche T, Stieber C, et al. Knee pain- symptoms, diagnosis and therapy of osteoarthritis [J]. MMW Fortschr Med , 2018 , 160( 15) : 58-64.
- [2] Alonso B , Bravo B , Mediavilla L , et al . Osteoarthritis- related biomarkers profile in chronic anterior cruciate lig- ament injured knee [J]. Knee , 2020 , 27( 1) : 51-60.
- [3] SCHWARTZ A J, CHANG Y H H, BOZIC K J, et al. Evidence of pentup demand for total hip and total knee arthroplasty at age 65. J Arthroplasty , 2019 , 34(2): 194 –200.
- [4] KREMERS H M, LARSON D R, CROWSON C S, et al. Prevalence of total hip and knee replacement in the United States. J Bone Joint Surg Am , 2015 , 97(17): 1386 – 1397.

- [5] KURTZ S , ONG K , LAU E , et al. Projections of primary and revision hip and knee arthroplasty in the United States from 2005 to 2030. *J Bone Joint Surg Am*, 2007, 89(4): 780 – 785.
- [6] Emmert D, Rasche T, Stieber C, et al. Knee pain- symptoms, diagnosis and therapy of osteoarthritis [J]. *MMW Fortschr Med* , 2018 , 160( 15) : 58-64.
- [7] Alonso B , Bravo B , Mediavilla L , et al . Osteoarthritis- related biomarkers profile in chronic anterior cruciate lig- ament injured knee [J]. *Knee* , 2020 , 27( 1) : 51-60.
- [8] 王欢,杨新明,张瑛.评《骨科加速康复护理实践》加速康复外科理念在骨科患者围手术 期护理中的应用分析[J]. *临床误诊误治*,2023,36(02):156.
- [9] 周宗科,翁习生,曲铁兵,等. 中国髌、膝关节置换术加速康复围术期管理策略专家 共识. *中华骨与关节外科杂志*,2016, 9(1): 1-9.
- [10] McDonald S, Page MJ, Beringer K, et al. Preoperative education for hip or knee replacement. *Cochrane Database Syst Re*, 2014, 2014(5): CD003526.
- [11] 刘强 , 刘美茜 , 张玉梅 . 帕金森病患者的院内全周期康复模式 [J]. *老年医学与保 健* , 2020, 26(3): 340-342.
- [12] GUNARATNE R, PRATT D N, BANDA J, et al. Patient dissatisfaction following total knee arthroplasty: A systematic review of the literature. *J Arthroplasty* , 2017 , 32(12): 3854 – 3860.
- [13] 杨红 . 快速康复外科理念应用于单侧全髌关节置换术快速康复临床护理路径的初步 构建及应用 [D]. 南昌 : 南昌大学 , 2018.
- [14] 冯雁玲,黄玉妞,黄天带.全程管理模式在骨关节炎行全膝关节置换术患者中的 应用[J]. *齐鲁护理杂志*,2022,28(12):108- 111.
- [15] 曾伟南,杨静,沈彬,等. 华西医院骨科关节置换术加速康复围手术期血液管理临床 实践及成效. *川北医学院学报*, 2021 , 36(9): 1175 – 1180.
- [16] 李卡,刘雨薇,冯金华,等. 加速康复外科模式在全髌关节置换术围术期管理中的临 床研究. *四川大学学报(医学版)* , 2019 , 50(4): 604 –608.

- [17] CASTRODAD I M D, RECAI T M, ABRAHAM M M, et al. Rehabilitation protocols following total knee arthroplasty: A review of study designs and outcome measures. *Ann Transl Med*, 2019, 7(Suppl 7): S255[2022-06-19].
- [18] 邱田, 刘子嘉, 黄宇光. 预康复在加速术后康复中的价值[J]. *临床麻醉学杂志*, 2018, 34(3): 296—298.
- [19] 谢艳, 陈佳丽, 宁宁等. 加速康复下髌/膝关节置换术患者术前预康复最佳证据总结[J]. *华西医学*, 2022, 37(10): 1517-1523.
- [20] Li G, Weng J, Xu C, et al. Factors associated with the length of stay in total knee arthroplasty patients with the enhanced recovery after surgery model[J]. *J Orthop Surg Res*, 2019, 14(1): 343.
- [21] Anderson AM, Comer C, Smith TO, et al. Consensus on preoperative total knee replacement education and prehabilitation recommendations: a UK-based modified Delphi study [J]. *BMC Musculoskelet Disord*, 2021, 22(1): 352.
- [22] Kennedy DM, Hanna SE, Stratford PW, Wessel J, Gollish JD. Preoperative function and gender predict pattern of functional recovery after hip and knee arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2006;21(4):559-566.
- [23] Piqueras M, Marco E, Coll M, et al. Effectiveness of an interactive virtual telerehabilitation system in patients after total knee arthroplasty: a randomized controlled trial. *J Rehabil Med*. 2013;45(4):392-396.
- [24] 刘静, 李伦兰, 甘玉云. 远程康复在全膝关节置换术后患者中的应用进展 [J]. *安徽医学*, 2022, 43(12): 1479-1482.
- [25] Wainwright TW, Gill M, McDonald DA, et al. Consensus statement for perioperative care in total hip replacement and total knee replacement surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) Society recommendations. *Acta Orthop*, 2020, 91(1): 3 - 19.
- [26] Anderson AM, Comer C, Smith TO, et al. Consensus on preoperative total knee replacement education and prehabilitation recommendations: a UK-based modified Delphi study. *BMC Musculoskelet Disord*, 2021, 22(1): 352.
- [27] NICE. Joint replacement (primary): hip, knee and shoulder. NICE, 2020: 1 -75

- [28] Cabilan CJ, Hines S, Munday J. The effectiveness of prehabilitation or preoperative exercise for surgical patients: a systematic review. *JBIS Database System Rev Implement Rep*, 2015, 13(1): 146- 187.
- [29] McDonald S, Page MJ, Beringer K, et al. Preoperative education for hip or knee replacement. *Cochrane Database Syst Re*, 2014, 2014(5): CD003526.
- [30] Johns WL, Layon D, Golladay GJ, et al. Preoperative risk factor screening protocols in total joint arthroplasty: a systematic review. *J Arthroplasty*, 2020, 35(11): 3353 -3363.
- [31] Schroer WC, LeMarr AR, Mills K, et al. 2019 Chitranjan S. Ranawat award: elective joint arthroplasty outcomes improve in malnourished patients with nutritional intervention: a prospective
- [32] 陈佳丽, 宁宁, 廖灯彬, 等. 术前高蛋白饮食提高全膝关节置换术患者的术前营养状况. *成都医学院学报*, 2020,15(5): 599-602.
- [33] Bohl DD, Shen MR, Kayupov E, et al. Hypoalbuminemia independently predicts surgical site infection, pneumonia, length of stay, and readmission after total joint arthroplasty. *J Arthroplasty*, 2016, 31(1): 15-21.
- [34] Nguyen C, Boutron I, Roren A, et al. Effect of prehabilitation before total knee replacement for knee osteoarthritis on functional outcomes: a randomized clinical trial. *JAMA Netw Open*, 2022, 5(3): e221462.
- [35] Cabilan CJ, Hines S, Munday J. The effectiveness of prehabilitation or preoperative exercise for surgical patients: a systematic review. *JBIS Database System Rev Implement Rep*, 2015, 13(1): 146- 187.
- [36] Calatayud J, Casaña J, Ezzatvar Y, et al. High -intensity preoperative training improves physical and functional recovery in the early post -operative periods after total knee arthroplasty: a randomized controlled trial. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*, 2017, 25(9): 2864-2872.
- [37] Karaduman ZO, Turhal O, Turhan Y, et al. Evaluation of the clinical efficacy of using thermal camera for cryotherapy in patients with total knee arthroplasty: a prospective study[J]. *Medicina( Kaunas)* , 2019 , 55( 10) : 661.
- [38] Sadoghi P , Hasenhütl S , Gruber G , et al . Impact of a new cryotherapy

device on early rehabilitation after primary total knee arthroplasty( TKA) : a prospective randomised controlled trial [J].*Int Orthop* , 2018 , 42( 6) : 1265 — 1273.

[39] 陈英超,刘素霞,杨春英,等.全膝关节置换术患者应用加压持续冷疗袋的效果观察[J]. *中华关节外科杂志:电子版*,2020,14(4):4.

[40] 刘玉,张楠心,戴丽群,等.全膝关节置换后冷疗有效性的 Meta 分析[J]. *中国组织工程研究*,2020,24(9):6.

[41] Peng WW , Tang ZY , Zhang FR , et al . Neurobiological mechanisms of TENS-induced analgesia [J]. *Neuroimage* , 2019 , 195: 396 — 408.

[42] 李伟,王保新,王凯,等.经皮神经电刺激技术对全髋关节置换术后疼痛影响的临床研究[J]. *中华骨与关节外科杂志*, 2020 , 13( 3) : 245 — 248.

[43] 毛世刚,张梅莹,于观潇,等.全膝关节置换术患者术后早期屈曲活动度对远期活动度的影响[J]. *中华保健医学杂志*, 2016 , 18( 5) : 395 — 397.

[44] 马信,阙榕彩,谢雪萍.CPM 锻炼联合心理指导在膝关节患者术后康复中的应用分析[J]. *基层医学论坛*,2020,24(31):2.

[45] Xu J, Zhang J, Wang XQ, et al. Effect of joint mobilization techniques for primary total knee arthroplasty: study protocol for a randomized controlled trial[J]. *Medicine( Baltimore)* , 2017 , 96( 49) :e8827.

[46] 牛雪飞,苏辉棠.关节松动术联合物理因子治疗人工全膝关节置换术后关节活动受限的临床疗效观察[J]. *中华物理医学与康复杂志*, 2015 , 37( 5) : 380 — 381.

[47] Mizner RL, Petterson SC, Stevens JE, et al. Early quadriceps strength loss after total knee arthroplasty . The contributions of muscle atrophy and failure of voluntary muscle activation [J]. *J Bone Joint Surg Am* , 2005 , 87( 5) : 1047 — 1053.

[48] 黄茜茜,姚洁,蔡玉娜等.渐进式抗阻力运动及其在全膝关节置换术后康复治疗中的研究进展[J].*广西医学*,2022,44(12):1414- 1417+1428.

[49] 马晓宁,赵启文.肌肉力量训练的生理学进展研究[J]. *心理月刊*, 2020, 15( 5) : 239 . [50] 李琳,林坚,刘晓林,等.髌膝踝关节周围肌群肌力训练对

老年全膝关节置换术后患者下肢运动功能的影响[J]. 中国康复医学杂志, 2018, 33(4): 436 - 440.

[50] 郝文博, 任立峰, 武斌. 本体感觉训练促进膝关节损伤后韧带细胞增殖研究[J]. 科学技术与工程, 2017, 17(13): 131 - 135.

[51] Dominguez NF, Igual OC, Silvestre MA, et al. Effects of balance and proprioceptive training on total hip and knee replacement rehabilitation: A systematic review and Meta-analysis[J]. Gait Posture, 2018, 62: 68 - 74.

[52] 钟小溪, 高志云, 王娟. 本体感觉强化训练在膝骨关节炎患者全膝关节置换术后康复治疗中的应用效果[J]. 临床医学研究与实践, 2023, 8(11): 23-25.

[53] 李莉, 王梓, 尹梦虹, 等. 膝关节置换后早期强调步态训练对患者功能恢复的影响[J]. 中国组织工程研究, 2017, 21(27): 4288 - 4293.

[54] 赵改云. 全膝关节置换术患者居家康复训练行为依从性的研究及影响因素分析[D]. 上海交通大学, 2019. DOI:10.27307/d.cnki.gsjtu.2019.003602.

[55] 刘静, 李伦兰, 甘玉云. 远程康复在全膝关节置换术后患者中的应用进展 [J]. 安徽医学, 2022, 43(12): 1479- 1482.

[56] 冷佳俐, 高凤辉. 家属同步教育的延续性护理对全膝关节置换术患者康复的影响[J]. 护理学杂志, 2015, 30(24): 82-84.

[57] 方红霞, 梁晓燕, 颜岚, 等. 运用微信对人工膝关节置换术患者行院外延续护理的效果[J]. 骨科, 2016, 7(3): 207-209.

[58] 王洁, 霍孝蓉, 蒋莹卿等. 居家骨科护理平台的设计及在江苏省的应用[J]. 中华护理杂志, 2017, 52(07): 826-829.

[59] 黄鹏, 张昊华, 刘艳成等. 膝关节置换后康复远程监测系统的应用研究[J]. 北京生物医学工程, 2018, 37(01): 66-72+102.



## 骨关节炎发生机制中软骨细胞凋亡相关通路的研究进展

张长杰 王玫懿

中南大学湘雅二医院康复医学科

**摘要：**骨关节炎（Osteoarthritis, OA）是最常见的慢性骨关节疾病，以关节软骨的退行性变和继发骨质增生为特征。软骨细胞是关节软骨唯一的细胞类型，其异常变化会影响OA的发生和进展。通过对OA软骨细胞凋亡信号通路的研究，可以发掘信号通路中的关键环节和关键因子，从而减少软骨细胞凋亡，这对于OA的研究和治疗具有重大意义。

**关键词：**骨关节炎；软骨细胞；细胞凋亡；信号转导通路

骨关节炎（Osteoarthritis, OA）是最普遍的关节疾病，也是老年人残疾的主要原因，全球超过5亿人受其影响，其中膝关节骨性关节炎患者超过2.6亿人。从1990年到2019年，OA患者数量增加了48%<sup>[1]</sup>。OA临床表现为疼痛、肿胀、僵硬、功能障碍，严重影响人们的生活质量<sup>[2]</sup>。该疾病以关节软骨退变为特点，并伴有骨重塑、骨赘形成和滑膜炎等病理变化，涉及复杂的机械性、炎症性和代谢性因素，目前确切的发病机制不明<sup>[3]</sup>。

关节软骨由软骨细胞和细胞外基质组成，软骨细胞是关节软骨的唯一细胞，在维持软骨基质的结构和完整性方面发挥着重要的作用，软骨细胞的异常变化会影响OA的发生和进展<sup>[4]</sup>。生理状态下，软骨细胞增殖和凋亡处于动态平衡，以此维持细胞数量及功能的稳定。然而，一旦软骨细胞发生过度凋亡就会打破这一动态平衡，进而引起和加重OA。软骨细胞凋亡在OA发生机制中具有重要作用，是OA病理过程的重要组成部分之一。因此，有必要深入了解OA中软骨细胞凋亡的信号通路，这对于揭示骨关节炎的发生和发展机制，寻找防治骨关节炎的新途径具有重要意义。

### 1. MAPKs 信号通路

丝裂原活化蛋白激酶（Mitogen-activated protein kinase, MAPK）是细胞内丝氨酸-苏氨酸蛋白激酶超家族的成员，是多种信号转导途径的重要组成部分<sup>[4]</sup>。MAPK信号通路调控着多种细胞过程，如关节软骨细胞的增殖、分化和凋亡等<sup>[5]</sup>。大量证据表明MAPK信号在OA的发病机制和进展中起着核心作用<sup>[6, 7]</sup>。MAPKs家族信号通路包括三个主要分支：p38MAPK、c-Jun氨基末端激酶（c-Jun N-terminal kinase, JNK）和细胞外调节蛋白激酶（Extracellular regulated protein kinases, ERK），研究证实三者参与OA的发病机制<sup>[8, 9]</sup>。

### 1.1 p38MAPK信号通路

p38MAPK信号通路是MAPK信号通路的一个重要分支，主要调控细胞的应激反应、细胞凋亡、细胞分化等生物学过程<sup>[8, 9]</sup>。p38MAPK由上游MAPK激酶激活，活化的p38MAPK可以激活转录因子2（Activating transcription factors-2, ATF2）和caspase-3，进而启动凋亡通路<sup>[10, 11]</sup>。Ge等<sup>[12]</sup>的研究表明，抑制3-磷酸肌醇依赖性蛋白激酶-1（3-Phosphoinositide dependent protein kinase-1, PDK1）可以减轻IL-1 $\beta$ 诱导的软骨细胞磷酸化p38的表达，从而抑制p38MAPK信号通路和caspase-3的下调，避免软骨细胞凋亡。p38MAPK信号通路还可以通过增加Bax，下调抗凋亡蛋白Bcl-2表达，增加软骨细胞凋亡<sup>[13]</sup>。促凋亡蛋白和抗凋亡蛋白比例异常导致线粒体孔隙形成并破坏线粒体膜电位，细胞色素c随后从线粒体释放进入细胞质，进而激活caspase-3，触发内源性凋亡途径，引起软骨细胞的凋亡<sup>[14]</sup>。此外，p38MAPK信号通路还可以调节一系列转录因子的活性，如CREB、ATF-2等，进而调节凋亡相关基因的表达。Zhou等<sup>[14]</sup>的研究证明，藁本内酯通过抑制p38MAPK信号通路激活，阻止ATF-2的激活，减少促炎因子iNOS的产生，从而发挥保护关节软骨、抗凋亡的作用。综上，p38MAPK信号通路通过多种途径参与了软骨细胞凋亡的调控，该信号通路在OA的发病中具有促进作用。

### 1.2 JNK信号通路

JNK家族是一种保守的丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶，通过激活核分子和非核分子，影响细胞的增殖、分化、凋亡和炎症反应等生命过程<sup>[15, 16]</sup>。在OA的发病过程中，JNK信号通路也参与了软骨细胞凋亡的调控<sup>[17]</sup>。JNK信号通路通过调控凋亡相关蛋白的表达来促进软骨细胞凋亡。该通路激活会引起多种激活蛋白-

1 (Activator protein-1, AP-1) 成分的激活, 包括Jun蛋白 (c-Jun、JunB和JunD)、Fos蛋白 (c-Fos、FosB、Fra-1和Fra-2)、ATF2、ELK-1、p53和c-Myc, 以及非转录因子Bcl-2家族成员 (Bcl-2、Bcl-xL、Bim和Bcl-2相关死亡启动子 (BAD)) [18, 19]。

AP-1会调节各种促炎细胞因子如TNF $\alpha$ 和IL-1的表达, 导致蛋白多糖合成减少和软骨降解酶-13 (Matrix metalloproteinase-13, MMP-13) 的生成增强, 从而增强软骨细胞凋亡[20]。Yang等[21]研究表明, 通过激活JNK信号通路和其他促炎因子的表达可以促进软骨细胞凋亡并抑制软骨细胞增殖。Shi等[22]研究表明, 抑制软骨细胞JNK信号传导会降低软骨细胞中IL-6和肿瘤坏死因子 $\alpha$  (Tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ ) 的浓度以及MMP-13数量, 从而减少软骨细胞的凋亡。此外, JNK还可以直接激活下游的caspase3, 启动caspase级联凋亡[23]。综上, JNK信号通路在软骨细胞凋亡中发挥着重要的作用, 是OA软骨细胞凋亡的促进通路。

### 1.3 ERK1/2信号通路

ERK是一种丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶[24], 主要由MEK和ERK两个蛋白激酶组成, 该信号通路的经典激活途径为Ras $\rightarrow$ Raf $\rightarrow$ MEK1/2 $\rightarrow$ ERK1/2, 该通路与细胞增殖、分化和凋亡有关[25]。ERK信号通路在OA细胞凋亡中的作用比较复杂, 具有双重效应。该通路信号通路在炎性因子 (例如TNF- $\alpha$ 和白介素1 $\beta$ ) 的诱导下, 通过多种途径诱导软骨细胞凋亡, 包括增强Bax和caspase-3的表达, 降低Bcl-2的表达[13]。He等[26]研究表明, 上调转录沉默信息调节1 (Silent information regulation of transcription 1, Sirt1) 表达可以抑制p38、JNK和ERK磷酸化, 增加Bcl-2表达, 降低Bax、MMP1和MMP13表达, 从而抑制OA软骨细胞凋亡和细胞外基质降解。然而, 在某些情况下, ERK信号通路可抑制凋亡。Chen等[27]研究证明, ERK通路可能对NO诱导的软骨细胞凋亡起保护作用, 抑制ERK通路会增强细胞凋亡。因此, ERK信号通路是OA的促凋亡因子, 也是抗凋亡因子, 具体取决于实验的条件。

## 2. NF- $\kappa$ B 通路

NF- $\kappa$ B是一种多功能转录因子, 与细胞的存活、增殖、分化、凋亡、衰老、炎症反应等活动密切相关[28]。NF- $\kappa$ B的激活由经典途径和替代途径介导, 两

种途径有不同的激活机制。经典途径由IKK $\beta$ 调节，而IKK $\beta$ 则由炎症细胞因子如TNF $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 或LPS激活。替代途径则由TNFR超家族的成员激活，包括CD40、淋巴毒素- $\beta$ 受体（lymphotoxin- $\beta$  receptor, LT $\beta$ R）和NF- $\kappa$ B受体激活剂（Receptor activator of NF- $\kappa$ B, RANK）。在OA软骨中，抑制NF- $\kappa$ B的激活，可显著下调IL-1 $\beta$ 诱导的软骨细胞凋亡，部分上调II型胶原的表达和下调GRK5的表达<sup>[29]</sup>。G蛋白偶联受体激酶5（Gprotein-coupledreceptorkinase5, GRK5）是调节NF- $\kappa$ B信号转导通路重要调节因子。Sueishi等<sup>[30]</sup>通过体内体外双重验证，证实GRK5通过NF- $\kappa$ B信号通路介导的分解代谢反应调节软骨降解，即在人OA软骨细胞中，下调GRK5基因的表达，可使OA相关因子和NF- $\kappa$ B转录激活水平下降，进而降低MMP13和ADAMTS4等软骨分解代谢因子，最终改善OA。另一方面，Chen等<sup>[31]</sup>研究也证明通过抑制大鼠原代关节软骨细胞中的NF- $\kappa$ B信号通路，可以改善IL-1 $\beta$ 诱导的软骨细胞凋亡，治疗OA。Wang等<sup>[32]</sup>研究也表明，抑制NF- $\kappa$ B途径，可以抑制膝关节OA的炎症反应和软骨细胞凋亡。上述研究均提示NF- $\kappa$ B信号通路在诱导软骨细胞凋亡过程中起重要作用，抑制该通路可改善软骨细胞凋亡情况。

### 3. PI3K/AKT通路

磷脂酰肌醇3-激酶/（phosphoinositide3-kinase, PI3K）/AKT信号通路广泛存在于多种细胞中，通过调控下游分子表达参与疾病的发生和发展，如激活哺乳动物雷帕霉素靶蛋白、P21和S6等<sup>[33]</sup>，在调节细胞生存、增殖、分化、凋亡和代谢等方面发挥重要作用<sup>[34]</sup>。众多研究表明PI3K/AKT信号通路通过促进软骨细胞增殖和抑制软骨细胞凋亡来保护OA<sup>[35-37]</sup>。PI3K活化并激活AKT，将其定位于质膜中。AKT产生许多下游效应，如激活环磷腺苷效应元件结合蛋白，抑制p27和激活mTOR<sup>[38]</sup>。抑制该通路会阻碍蛋白多糖的合成并降低软骨细胞的存活率。Zhang等<sup>[37]</sup>研究发现激活PI3K/Akt信号通路可上调软骨细胞自噬水平，改善膝关节软骨损伤情况，治疗OA。FU等<sup>[39]</sup>研究发现，在OA大鼠模型中，磷酸化Akt蛋白的表达显著抑制，紫草素通过调节PI3K/Akt信号通路抑制炎症和软骨细胞凋亡。但是，Li等<sup>[40]</sup>通过评估H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>诱导的软骨细胞内ROS水平、诱导型一氧化氮合酶的表达以及软骨细胞内PI3K、磷酸化的丝/苏氨酸蛋白激酶、caspase-9和caspase-3的表达发现，氧化应激可以通过激活PI3K/Akt和

caspase途径导致软骨细胞凋亡。这个研究似乎与前面的研究相矛盾，可能是由于细胞表型、干预方式等不同所造成的，具体尚待我们的进一步研究。

#### 4. Wnt/ $\beta$ -catenin 通路

在OA软骨细胞凋亡过程中，Wnt信号通路扮演着重要角色。Wnt信号通路分为依赖 $\beta$ -catenin经典Wnt信号通路和不依赖 $\beta$ -catenin的非经典Wnt信号通路，其中经典Wnt- $\beta$ -catenin通路是与软骨疾病最相关的通路。该通路中，Wnt配体结合家族受体（Frizzledfamilyreceptors, FZDs）和低密度脂蛋白受体相关蛋白5/6（low-densitylipoproteinreceptor-relatedprotein5/6, LRP5/6），以稳定 $\beta$ -catenin受体并启动相关信号级联通路<sup>[41]</sup>。Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路参与软骨的分解代谢，并影响软骨细胞的成熟、分化和凋亡，因此与OA的发生和发展有关<sup>[42, 43]</sup>。研究表明，Wnt信号通路的过度激活与骨关节炎的发病和严重程度有关<sup>[44, 45]</sup>。此外，Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路是软骨细胞基质分解作用的强大促进因子，可能是年龄相关性的骨关节炎病变中导致软骨基质过度重塑和降解的部分机制<sup>[46]</sup>。有研究表明在OA软骨和IL-1 $\beta$ 刺激的软骨细胞中激活Wnt信号通路，使得软骨细胞产生MMP13和ADAMTS4等基质降解酶，停止合成II型胶原和蛋白聚糖等软骨基质分子，破坏了细胞外基质的代谢稳态，进而引起OA<sup>[47]</sup>。另一方面，Ba等人<sup>[48]</sup>发现激活Wnt/ $\beta$ -catenin号通路除了会增加基质降解酶的表达外，同时也会促进软骨细胞的凋亡。Lietman等<sup>[49]</sup>研究则证实通过间歇的、局部的使用小分子Wnt抑制剂治疗，可以改善OA引起的滑膜炎和软骨丢失。但是，在关节软骨细胞中抑制 $\beta$ -catenin信号转导会导致Col2a1-ICAT转基因小鼠的软骨细胞凋亡增加和关节软骨破坏<sup>[50]</sup>。这似乎暗示着Wnt信号在关节软骨中具有双重作用。然而有关抑制 $\beta$ -catenin会引起OA的文章不多，但典型的Wnt/ $\beta$ -catenin信号参与OA的发病机制是毋庸置疑的，未来需要我们进行更多的研究以验证如何调节Wnt/ $\beta$ -catenin信号以治疗OA。

综上所述，OA软骨细胞凋亡的机制十分复杂，涉及多条信号通路，有的信号通路对软骨细胞凋亡起促进作用，有的信号通路对软骨细胞凋亡起保护作用，各条通路之间是否存在相互作用有待于进一步探究，全面了解OA软骨细胞凋亡信号通路，发掘信号通路中的关键环节和关键因子，从而减少软骨细胞凋亡，对于OA的研究进展和治疗具有重大意义。

## 参考文献

- [1] HUNTER D J, MARCH L, CHEW M. Osteoarthritis in 2020 and beyond: a Lancet Commission [J]. *The Lancet*, 2020, 396(10264): 1711-2.
- [2] ABRAMOFF B, CALDERA F E. Osteoarthritis: pathology, diagnosis, and treatment options [J]. *Medical Clinics*, 2020, 104(2): 293-311.
- [3] KOLASINSKI S L, NEOGI T, HOCHBERG M C, et al. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation guideline for the management of osteoarthritis of the hand, hip, and knee [J]. *Arthritis & rheumatology*, 2020, 72(2): 220-33.
- [4] ZHOU Y, MING J, LI Y, et al. Ligustilide attenuates nitric oxide-induced apoptosis in rat chondrocytes and cartilage degradation via inhibiting JNK and p38 MAPK pathways [J]. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 2019, 23(5): 3357-68.
- [5] HOUSMANS B, VAN DEN AKKER G, NEEFJES M, et al. Direct comparison of non-osteoarthritic and osteoarthritic synovial fluid-induced intracellular chondrocyte signaling and phenotype changes [J]. *Osteoarthritis and Cartilage*, 2023, 31(1): 60-71.
- [6] LIAO C-R, WANG S-N, ZHU S-Y, et al. Advanced oxidation protein products increase TNF- $\alpha$  and IL-1 $\beta$  expression in chondrocytes via NADPH oxidase 4 and accelerate cartilage degeneration in osteoarthritis progression [J]. *Redox biology*, 2020, 28: 101306.
- [7] ISMAIL H M, YAMAMOTO K, VINCENT T L, et al. Interleukin-1 acts via the JNK-2 signaling pathway to induce aggrecan degradation by human chondrocytes [J]. *Arthritis & rheumatology*, 2015, 67(7): 1826-36.
- [8] HOSSAIN M A, ALAM M J, KIM B, et al. Ginsenoside-Rb1 prevents bone cartilage destruction through down-regulation of p-Akt, p-P38, and p-P65 signaling in rabbit [J]. *Phytomedicine*, 2022, 100: 154039.
- [9] MA N, TENG X, ZHENG Q, et al. The regulatory mechanism of p38/MAPK in the chondrogenic differentiation from bone marrow mesenchymal stem cells [J]. *Journal of orthopaedic surgery and research*, 2019, 14: 1-8.
- [10] JIN Y, FAN Y, YAN E Z, et al. Effects of sodium ferulate on amyloid-beta-induced MKK3/MKK6-p38 MAPK-Hsp27 signal pathway and apoptosis in rat hippocampus [J]. *Acta Pharmacologica Sinica*, 2006, 27(10): 1309-16.

- [11]WEI L, SUN X-J, WANG Z, et al. CD95-induced osteoarthritic chondrocyte apoptosis and necrosis: dependency on p38 mitogen-activated protein kinase [J]. *Arthritis research & therapy*, 2006, 8: 1-10.
- [12]GE Q, WANG H, XU X, et al. PDK1 promotes apoptosis of chondrocytes via modulating MAPK pathway in osteoarthritis [J]. *Tissue and Cell*, 2017, 49(6): 719-25.
- [13]WANG P, QIAN H, XIAO M, et al. Role of signal transduction pathways in IL-1 $\beta$ -induced apoptosis: Pathological and therapeutic aspects [J]. *Immunity, Inflammation and Disease*, 2023, 11(1): e762.
- [14]CARNEIRO B A, EL-DEIRY W S. Targeting apoptosis in cancer therapy [J]. *Nature reviews Clinical oncology*, 2020, 17(7): 395-417.
- [15]LI T, BAI H, YANG L, et al. Low temperature exposure inhibits proliferation and induces apoptosis of bovine subcutaneous preadipocytes via p38 MAPK/JNK activation [J]. *Comparative Biochemistry and Physiology Part B: Biochemistry and Molecular Biology*, 2023, 264: 110813.
- [16]YOUNIS N S, MOHAMED M E. Anethole pretreatment modulates cerebral Ischemia/Reperfusion: the role of JNK, p38, MMP-2 and MMP-9 pathways [J]. *Pharmaceuticals*, 2023, 16(3): 442.
- [17]LU H, WANG W, KANG X, et al. Hydrogen (H<sub>2</sub>) alleviates osteoarthritis by inhibiting apoptosis and inflammation via the JNK signaling pathway [J]. *Journal of Inflammation Research*, 2021: 1387-402.
- [18]LI Y-S, DENG Z-H, ZENG C, et al. JNK pathway in osteosarcoma: pathogenesis and therapeutics [J]. *Journal of Receptors and Signal Transduction*, 2016, 36(5): 465-70.
- [19]YU C, MINEMOTO Y, ZHANG J, et al. JNK suppresses apoptosis via phosphorylation of the proapoptotic Bcl-2 family protein BAD [J]. *Molecular cell*, 2004, 13(3): 329-40.
- [20]ANSARI M Y, AHMAD N, VOLETI S, et al. Mitochondrial dysfunction triggers a catabolic response in chondrocytes via ROS-mediated activation of the JNK/AP1 pathway [J]. *Journal of cell science*, 2020, 133(22): jcs247353.
- [21]YANG P, TAN J, YUAN Z, et al. Expression profile of cytokines and chemokines in osteoarthritis patients: Proinflammatory roles for CXCL8 and CXCL11 to chondrocytes [J]. *International immunopharmacology*, 2016, 40: 16-23.

- [22]SHI L, XU X, MENG B, et al. Neuregulin 4 attenuates osteoarthritis progression by inhibiting inflammation and apoptosis of chondrocytes in mice [J]. *Calcified Tissue International*, 2022, 110(1): 131-42.
- [23]XU C, JIANG T, NI S, et al. FSTL1 promotes nitric oxide-induced chondrocyte apoptosis via activating the SAPK/JNK/caspase3 signaling pathway [J]. *Gene*, 2020, 732: 144339.
- [24]LATOURTE A, CHERIFI C, MAILLET J, et al. Systemic inhibition of IL-6/Stat3 signalling protects against experimental osteoarthritis [J]. *Annals of the rheumatic diseases*, 2017, 76(4): 748-55.
- [25]ZHOU B, CHEN D, XU H, et al. Proliferation of rabbit chondrocyte and inhibition of IL-1 $\beta$ -induced apoptosis through MEK/ERK signaling by statins [J]. *In Vitro Cellular & Developmental Biology-Animal*, 2017, 53: 124-31.
- [26]HE D S, HU X J, YAN Y Q, et al. Underlying mechanism of Sirt1 on apoptosis and extracellular matrix degradation of osteoarthritis chondrocytes [J]. *Molecular Medicine Reports*, 2017, 16(1): 845-50.
- [27]CHEN Q, KAO X, GAO Y, et al. Increase in NO causes osteoarthritis and chondrocyte apoptosis and chondrocyte ERK plays a protective role in the process [J]. *Molecular Biology Reports*, 2021, 48: 7303-12.
- [28]JIMI E, HUANG F, NAKATOMI C. NF- $\kappa$ B signaling regulates physiological and pathological chondrogenesis [J]. *International journal of molecular sciences*, 2019, 20(24): 6275.
- [29]CHENG Y, LI F, ZHANG W-S, et al. Silencing BLNK protects against interleukin-1 $\beta$ -induced chondrocyte injury through the NF- $\kappa$ B signaling pathway [J]. *Cytokine*, 2021, 148: 155686.
- [30]SUEISHI T, AKASAKI Y, GOTO N, et al. GRK 5 Inhibition Attenuates Cartilage Degradation via Decreased NF- $\kappa$ B Signaling [J]. *Arthritis & Rheumatology*, 2020, 72(4): 620-31.
- [31]CHEN T, ZHOU R, CHEN Y, et al. Curcumin ameliorates IL-1 $\beta$ -induced apoptosis by activating autophagy and inhibiting the NF- $\kappa$ B signaling pathway in rat primary articular chondrocytes [J]. *Cell Biology International*, 2021, 45(5): 976-88.
- [32]WANG J, WANG X, CAO Y, et al. Therapeutic potential of hyaluronic acid/chitosan nanoparticles for the delivery of curcuminoid in knee osteoarthritis and



an in vitro evaluation in chondrocytes [J]. International journal of molecular medicine, 2018, 42(5): 2604-14.

[33]QIN W, CAO L, MASSEY I Y. Role of PI3K/Akt signaling pathway in cardiac fibrosis [J]. Molecular and cellular biochemistry, 2021, 476(11): 4045-59.

[34]TANG F, WANG Y, HEMMINGS B A, et al. PKB/Akt-dependent regulation of inflammation in cancer; proceedings of the Seminars in cancer biology, F, 2018 [C]. Elsevier.

[35]YAO X, JING X, YE Y, et al. Fibroblast growth factor 18 exerts anti-osteoarthritic effects through PI3K-AKT signaling and mitochondrial fusion and fission [J]. Pharmacological research, 2019, 139: 314-24.

[36]XU K, SHA Y, WANG S, et al. Effects of Bakuchiol on chondrocyte proliferation via the PI3K-Akt and ERK1/2 pathways mediated by the estrogen receptor for promotion of the regeneration of knee articular cartilage defects [J]. Cell proliferation, 2019, 52(5): e12666.

[37]ZHANG Q, LAI S, HOU X, et al. Protective effects of PI3K/Akt signal pathway induced cell autophagy in rat knee joint cartilage injury [J]. American Journal of Translational Research, 2018, 10(3): 762.

[38]XIE S, CHEN M, YAN B, et al. Identification of a role for the PI3K/AKT/mTOR signaling pathway in innate immune cells [J]. PloS one, 2014, 9(4): e94496.

[39]FU D, SHANG X, NI Z, et al. Shikonin inhibits inflammation and chondrocyte apoptosis by regulation of the PI3K/Akt signaling pathway in a rat model of osteoarthritis [J]. Experimental and Therapeutic Medicine, 2016, 12(4): 2735-40.

[40]LI D, NI S, MIAO K-S, et al. PI3K/Akt and caspase pathways mediate oxidative stress-induced chondrocyte apoptosis [J]. Cell Stress and Chaperones, 2019, 24: 195-202.

[41]HUA Y, YANG Y, LI Q, et al. Oligomerization of Frizzled and LRP5/6 protein initiates intracellular signaling for the canonical WNT/ $\beta$ -catenin pathway [J]. Journal of Biological Chemistry, 2018, 293(51): 19710-24.

[42]TAMAMURA Y, OTANI T, KANATANI N, et al. Developmental regulation of Wnt/ $\beta$ -catenin signals is required for growth plate assembly, cartilage integrity, and endochondral ossification [J]. Journal of Biological Chemistry, 2005, 280(19): 19185-95.

- [43]DAO D Y, JONASON J H, ZHANG Y, et al. Cartilage-specific  $\beta$ -catenin signaling regulates chondrocyte maturation, generation of ossification centers, and perichondrial bone formation during skeletal development [J]. *Journal of Bone and Mineral Research*, 2012, 27(8): 1680-94.
- [44]BLASIOLI D J, KAPLAN D L. The roles of catabolic factors in the development of osteoarthritis [J]. *Tissue Engineering Part B: Reviews*, 2014, 20(4): 355-63.
- [45]FONSECA J, SANTOS M, CANHAO H, et al. Interleukin-6 as a key player in systemic inflammation and joint destruction [J]. *Autoimmunity reviews*, 2009, 8(7): 538-42.
- [46]YUASA T, OTANI T, KOIKE T, et al. Wnt/ $\beta$ -catenin signaling stimulates matrix catabolic genes and activity in articular chondrocytes: its possible role in joint degeneration [J]. *Laboratory investigation*, 2008, 88(3): 264-74.
- [47]HOU L, SHI H, WANG M, et al. MicroRNA-497-5p attenuates IL-1 $\beta$ -induced cartilage matrix degradation in chondrocytes via Wnt/ $\beta$ -catenin signal pathway [J]. *International Journal of Clinical and Experimental Pathology*, 2019, 12(8): 3108.
- [48]BA C, NI X, YU J, et al. Ubiquitin conjugating enzyme E2 M promotes apoptosis in osteoarthritis chondrocytes via Wnt/ $\beta$ -catenin signaling [J]. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2020, 529(4): 970-6.
- [49]LIETMAN C, WU B, LECHNER S, et al. Inhibition of Wnt/ $\beta$ -catenin signaling ameliorates osteoarthritis in a murine model of experimental osteoarthritis [J]. *JCI insight*, 2018, 3(3).
- [50]ZHU M, CHEN M, ZUSCIK M, et al. Inhibition of  $\beta$ -catenin signaling in articular chondrocytes results in articular cartilage destruction [J]. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*, 2008, 58(7): 2053-64.

# 头面衰老性症状和疾病与枕寰枢关节紊乱的相关性探析及 推拿整骨论治思考

赵亮 保善录 郭常宏 马龙 马强

青海省人民医院中西医结合科

关键词：头面衰老性症状与疾病；枕寰枢关节紊乱；推拿整骨手法；

摘要：2022 年《物理医学与康复学进展 2022 云版》我团队提出“头面衰老性症状和疾病与枕寰枢关节紊乱”这一概念，对其相关性进行初步探讨，并从推拿整骨手法治疗方面进行了思考。时隔一年，随着相关文献的增多，本文就对这一概念相关性探讨及推拿整骨论治思考方面增补最新佐证，继续运用现代医学、生物力学、脏腑经络学说等相关知识对这一概念相关性进行探讨分析，为头面器官衰老相关性症状和疾病的诊疗提供一定的思路。此乃一家之言，不妥之处还望 同行老师批评指正。

引言：近年来随着对结构解剖学，肌肉关节异常应力结构改变，十二经筋等理论认识、挖掘的逐步增多，脊柱关节紊乱引发的脊柱源性疾病被引起重视。枕寰枢关节位于脊柱特殊的位置，其紊乱所引起的症状与疾病具有隐匿多样、难诊断、难治疗等特点。对于寰枢关节紊乱(错位/半脱位/脱位)的影像学诊断暂无标准，张口位 X 光片及 CT 诊断主要依据两寰齿间距，触诊则是耳垂下、下颌角后、枕骨下缘处(枕下肌群)摸到皮下相关肌肉张力、压痛明显。查阅相关文献结合笔者三十余年的推拿整骨临床经验，及上述团队人员临床诊疗经验总结来看，枕寰枢关节紊乱所引起的症状是综合性的，包括后偏头痛、头懵、头昏、头重、头晕、恶心、焦虑失眠、胸闷，前额、鼻梁上段、眼睛干涩痛、眼压增高、单侧视物模糊减弱、鼻塞、口腔溃疡等，耳鸣、听力减退，或上述部分面部器官功能性早于同年龄阶段减退，或其临床症状与疾病原因未明，但通过推拿整骨手法矫正紊乱的枕寰枢关节，恢复枕寰枢关节的应力结构和人体力学结构，上述所述的异常症状才会得到改善或治愈。

## 一、头发质量与枕寰枢关节紊乱的相关性探析

笔者在临床当中遇到因颈椎病前来就诊的患者，颈椎触诊发现枕寰枢关节轻微紊乱，采用推拿整骨手法调整治疗紊乱的枕寰枢关节后，患者表示颈椎痛及功能障碍好转的同时，以前头发油腻、花白、干燥无光泽等头发质量问题有了明显的改善。这一临床案例后在后来的临床当中也是多见。

东方人头发的发质特性是粗黑硬重，因含碳、氢粒子较大较多，当人体衰老老化时，头发通常会变成银白色[1]，这种变化主要与供应头皮血液的几大动脉有密切关系。来自枕寰枢关节旁的枕动脉供应着部分头皮的毛发，当枕寰枢关节紊乱时就会从生理结构上影响枕动脉及周围神经、淋巴管的位置走行，影响其远部的血液和淋巴液供应，神经的传导性。这种因枕寰枢关节紊乱造成的椎动脉走行位置改变而持续性受到微弱干扰的血液、淋巴液、神经信号传导上输注于头皮层的毛发时，会出现早于同龄人群阶段的头发质量问题。周学龙[2]等通过研究发现，调整寰枢关节后患者左右椎动脉的血流动力学指标明显改善。这就如同河流走行位置的变化所产生的灌溉田地面积区域及渗透量有所不同。

## 二、眼部衰老性症状与枕寰枢关节紊乱的相关性探析

去年 7 月份平安县籍女患者白某 37 岁，突发左侧视力下降，伴随左侧颈肩部隐痛不适，眼科行相关检查后无异常，建议行颈椎病相关治疗，患者遂到我科治疗，颈椎 X 片提示颈椎生理曲度变直，颈椎退行性改变，触诊枕寰枢关节左右高度不一，给予推拿整骨手法调整治疗紊乱的枕寰枢关节及颈椎间歇式牵引治疗 4 次，患者颈肩部隐痛好转的同时，视力回复。

在结构解剖学中十二对颅神经中的视神经[3]、外展神经[4]等都与颈椎前侧的脑干位置、左右椎动脉有明显的关系。虽然没有直接证据证明枕寰枢关节紊乱与眼部衰老性症状和疾病有密切关系，但通过推拿整骨手法治疗枕寰枢关节紊乱性颈椎病后所发现的患者视力回复，为枕寰枢关节紊乱与眼部疾病相关提供了一定的间接证明。

## 三、耳部衰老性症状与枕寰枢关节紊乱的相关性探析

笔者及团队成员在推拿整骨手法治疗枕寰枢关节紊乱导致的颈部疼痛及功能障碍时，有患者反映自己的耳部胀懵感及听力下降症状好转。因此我们推断

早于同年龄阶段出现的衰老性耳部症状和疾病并非是年龄因素导致的，很有可能是颈源性，更多是枕寰枢关节紊乱导致的。徐毅高[5]等人认为颈源性耳鸣由于颈椎的急慢性损伤和退行性改变导致颈椎解剖位置的改变，刺激或压迫颈部交感神经或椎动脉，发生椎-基底动脉供血不足或迷路动脉血管反射性痉挛，使内耳血液循环出现急慢性障碍，因而引起耳鸣。张家鹏[6]等人采用直立仰头试验配合手法复位诊治急性颈源性耳鸣后显示耳鸣障碍量表评分明显降低，耳鸣主观改善总有效率 82.7%。枕寰枢关节的位置在整个颈椎中起到承上启下并与头面部器官最近，因此颈椎源性耳鸣与听力下降与枕寰枢关节的解剖结构位置关系密切。

#### 四、脸部衰老症状和疾病与寰枢关节紊乱的相关性探析

枕寰枢关节紊乱造成的脸部衰老症状和疾病主要包括脸部皱纹的与老年性黄斑的出现及增快速度早于本身年龄段及同龄人的情况。笔者及团队成员在推拿整骨手法治疗因枕寰枢关节紊乱造成的颈椎病的时候发现不是所有的脸部皱纹与老年性黄斑的出现及增快速度早于本身年龄段及同龄人的情况与个体基因有关，而是与枕寰枢关节错位有关。枕寰枢关节错位紊乱导致枕寰枢关节周围的椎动脉、神经、血管、淋巴管的解剖位置改变，影响血流速度、神经传到、淋巴液分泌，造成所支配的颜面部肌肉、皮肤的色泽、感觉等发生轻微的改变。陈芳[19]等在临床中发现不是所有的面部疼痛都是由于三叉神经炎症所引起，而是由于颈椎病/枕寰枢关节紊乱造成的，通过推拿整骨手法治疗颈椎病/枕寰枢关节紊乱后，其面痛症状好转或治愈。

#### 五、颅内非器质性衰老性症状和疾病与枕寰枢关节紊乱的相关性探析

枕寰枢关节紊乱引起的如枕大神经痛[7-8]、颈型眩晕症[9]、颈源性头痛[10]、颈源性高血压[11-12]、颈源性焦虑抑郁[13]、颈源性失眠[14-15]、颈源性脑鸣[16]、颈源性偏头痛[17-18]，颈椎原因性面部疼痛[19]等都属于颅内非器质性病变。这类疾病所引起的症状没有特效药治疗，但通过推拿整骨手法调整紊乱的枕寰枢关节能起到意想不到的效果。对于此类疾病的推拿整骨手法治疗目前已有相当多的文献报道，并且也有比较合理的结构解剖学和生物力学解释，在临床医学领域也基本较认可采用推拿整骨手法来治疗。如果认识不到颈椎，尤其是枕寰枢关节紊乱原因导致此类症状与疾病的重要性，很多临床医

师与患者就将归类于神经/精神类疾病，甚至归类为疑难杂症，耽误患者病情的同时，也体现了部分临床医师自身的诊疗局限。因此笔者再次呼吁专科医师对于上述疾病在排除本专业原因后不要误认为 此类疾病就属于疑难杂症，其实还可以多从其他专业/专科医师的角度去思考并 解决。

六、2022 年至今关于头面衰老性症状和疾病与枕寰枢关节紊乱的相关性的更新文献理论方面。Lacy J[20]提出成人的寰枢关节的不稳定是由于急性创伤事件或退行性疾病导致的。朱永涛等[21]提出颈椎曲率矫直和倒弓是寰枢不稳定的原因，颈椎曲率越小，寰枢不稳越严重。Neal MT 等[22]提出寰枢骨关节炎能导致严重的颈 部疼痛症状和枕神经痛。

手法方面。卢立炳[23]用浙北伤科手法，刘路等[24]采用中医正骨联合理筋手法，张伦广等[25]采用三步(准备手法、治疗手法、结束手法)，三位(仰卧位、俯卧位、端坐位)，三法(仰卧位拔伸旋转整复法、俯卧位侧向斜扳整复法、端坐位反提整复法) 治疗儿童寰枢关节半脱位疗效显著。任隆升等[26]用四步整复法配合理筋推拿手法与间歇式牵引疗法，邵文杰等[27] 以以中医“脊柱一体观”强调“理 筋”与“正骨”相结合，李俊辰等[28]采用武医宗师郑怀贤的郑氏正骨治疗寰枢关节半脱位方面可减轻患者疼痛症状，调整寰齿侧间隙，恢复颈椎功能活动。严一成等[29]用牵拉整复法，蔡耿辉等[30]用牵引疗法治疗寰枢关节错位所致颈性眩晕疗 效显著。程坤等[31]用平乐正骨三步(松筋、正骨、束骨) 五法(中药熏洗法、颈椎优值牵引法、功能锻炼法、平乐正骨筋滞骨错手法、温针灸) 治疗颈源性头痛 疗效显著。

### 总结与展望

枕寰关节和寰枢关节构成复合联合关节，使头能做多轴、俯仰、侧屈和旋转运动，枕寰枢关节上面承载头颅，下面链接下颈段及整个脊柱，位置特殊且重要。从解剖结构来看[32]，枕寰枢关节由枕骨、寰椎、枢椎及其间的滑膜囊、韧带等组成，枕寰枢关节后方有复杂且力学功能强大的枕下肌群/枕下三角(从浅到深为头前直肌，头侧直肌、头后大直肌、头后小直肌、头下斜肌、头上斜肌)。前方 毗邻人体生命中枢-脑干，左右有供应脑-基底动脉的左右椎动脉，枕寰枢关节周围更是有错综复杂的神经、血管、淋巴管等组织；从生物力学

角度来讲，枕寰枢 关节连接着颈椎与颅骨，是头颅运动的基础与平台，其力学的稳定性为头颅与颈椎的正常活动提供基础支撑。枕寰枢关节周围组织所占面积小，但链接头颅与下颈段，具有高速传送动静脉血液、传递信号的功能。过去枕寰枢关节被认为是推拿手法的禁区，到目前为止也是脊柱外科、脑外科医师做手术时高度危险的一个区域；从经络循行来看[33]，枕寰枢关节周围的经络主要是足太阳膀胱之脉与足太阳之筋，“膀胱足太阳之脉，从巅入络脑，还出别下项，循肩髃内，夹脊抵腰中，入循膂，络肾，属膀胱”，“足太阳之筋其直者结于枕骨，上头，下颜，结于鼻”，由此可以看出足太阳膀胱经脉与足太阳膀胱之筋的气血循行在枕寰枢关节周围 连接着颅内外、眼部、鼻部、耳部、脸部等头面部重要组织器官。头皮是毛发的 根基，足太阳膀胱经脉与筋在颈部/枕寰枢关节部气血运行的道路略微改变甚至 或受阻时则会引起头发质量的变化。

枕寰枢关节紊乱所引起的症状是综合性的症候群。中医内科系统疾病有“怪 病治痰学说”，在手法治疗脊柱，尤其是枕寰枢关节疾病方面也该有“怪病整理枕寰枢学说”。“怪病整理枕寰枢学说”是基于枕寰枢关节力学结构的改变。枕寰枢关节肌肉的力学变化对“上行性”颈椎病的产生和进展具有关键性的影响。枕寰枢关节紊乱后，主要是出现骨错缝、筋出槽的情况，次要少概率是出现半脱位或脱位的情况，无论是主要还是次要情况都会影响到枕下肌肉的力学改变后出现枕下肌群综合征。枕寰枢椎小关节的移位必然要对人体视觉和平衡觉产生重要影响，引起脊源性头晕，此外也会对出入枕骨大孔的血管、神经和脊髓、脑脊液造成不良的刺激，影响内环境的稳定，引起或加重一系列的临床问题，如头晕、烦躁、失眠多梦、抑郁、血压不稳及头面部五官疾病，如面神经炎、面肌痉挛、三叉神经痛、视觉障碍、痉挛性斜颈等。枕寰枢关节错位是造成颈源性头痛、眩晕 及许多中枢神经功能紊乱性疾病的重要病理环节，Gyer G[34]等发现枕寰枢及颈椎 推拿后出现了一些明显的神经生理变化，包括神经可塑性改变、运动神经元兴奋性改变、皮质驱动增强。Gevers-Montoro C<sup>[35]</sup>等提出推拿整骨手法调整脊柱可能通过调节炎症反应的外周机制对枕寰枢及颈椎筋膜炎起到治疗作用，这为枕寰 枢关节紊乱造成的枕下肌群综合征的治疗及

疗效机理做了进一步的阐释。枕寰枢椎关节的紊乱与精神性疾病也有密切关系，可能是紊乱的寰枢椎影响了脑脊液的循环引起的，临床实践也证明调整紊乱的寰枢椎是治疗精神性疾病行之有效的方法，如更年期综合征、抑郁症和失眠、烦躁等。此外，枕寰枢复合关节邻近脊髓上端，部分枕寰枢紊乱患者可出现明显的脑干受压症状和体征[36]，出现躯体四肢麻木无力和下肢行走困难。

对于枕寰枢关节结构紊乱的推拿整骨手法较多，有单一针对枕寰枢的手法，但大都是针对上颈段或整个颈椎的手法，如比较经典的颈椎旋转扳法、颈椎旋提手法[37]、颈椎定位牵旋复位法[38]、颈椎屈曲旋提手法[39]、颈椎三维正骨推拿手法[40]、三维定点旋转复位法[41]、坐位侧屈旋顶法[42]、推顶旋颈法[43]、颈椎松调拔伸法[44]、苏氏正骨[45]、侧头摇正法[46]、通督仰卧位旋转扳法[47]、四步整脊手法[48]、平衡正脊法[49]、颈椎调曲手法[50]、整颈三步九法[51]、龙氏正骨手法[52-53]、美式整脊手法[54-55]、点穴理筋手法、韦氏侧旋提推法[56]、脊柱定点旋转复位法[57]、颈椎旋提正骨手法[58]、俯卧位旋颈法[59]、曲旋直提法[60]、肌松调整复合手法[61]、三维平衡正脊手法[62]、“三步五法”推拿法[63]、棍点理筋正骨手法[64]等。推拿整骨手法调治方法较多，各家纷呈，总的来说主要是遵循“手摸心会、法从心出”，从而做到筋入槽、骨入位。随着对枕寰枢关节力学结构的进一步认识，许多临床医师不单单从局部枕寰枢符合关节或颈椎入手取调理，而是着眼于整个脊柱，如调胸稳颈手法[65]、颈腰共轭推拿法[66]。

对于推拿整骨手法治疗枕寰枢关节紊乱现存在的主要问题有两点。一是许多临床医师及手法治疗师没有认识到枕寰枢关节紊乱的重要性。二是手法不统一，难于迅速广泛传播。推拿整骨手法治疗的核心是手摸心会，任何技巧性的东西都是熟能生巧的，如果没有多年的推拿整骨手法临床经验，手摸心会就是空谈。纵观传统医学与国内外现状，单论枕寰枢关节紊乱造成的相关症状与疾病记载较少，推拿整骨手法治疗方面更是较少，都是系统的归类于调理颈椎或上颈段。结合对枕寰枢关节推拿整骨手法治疗现状与笔者及团队成员的经验来看，有技巧的调整紊乱的枕寰枢关节是有效治疗头面部衰老性症状与疾病的关键。因此从枕寰枢关节的推拿整骨调理入手对头面部衰老性症状及疾病进行治疗很有临床价值和科研价值。



## 参考文献

- [1]何亚.人头发中氢、氧稳定同位素研究[D].中国人民公安大学,2020.
- [2]周学龙,孙利伟,任世定.坐位拔伸调整法治疗寰枢关节半脱位疗效观察及安全性评价[J]. 广西中医药,2021,44(05):38-40.
- [3]王茜,姜海舰,郝云,等.误诊为颈椎病的视神经脊髓炎谱系疾病 1 例报告[J].中国矫形外科杂志,2020,28(15):1437-1438.
- [4]陈丹,江桥.外展神经麻痹误诊为颈椎病 1 例分析 [J]. 中医药临床杂志,2014,26(11):1196.
- [5]徐毅高,周红海,钟仲,等.四种常见颈源性疾病中医治疗概况 [J]. 广西中医药,2018,41(06):54-56.
- [6]张家鹏,郭亿莲,陈世忠,等.直立仰头试验及手法复位对急性颈源性耳鸣诊治的疗效分析 [J].中国中西医结合耳鼻咽喉科杂志,2018,26(04):296-299.
- [7]黄帆,陈智恒,雷骏轩,等.吴山以林氏定点旋转扳法为主诊治枕大神经痛经验[J].上海中医药杂志,2021,55(08):29-31+36.
- [8]赵彩燕. 定点旋转手法治疗颈源性枕大神经痛的临床研究[D].广州中医药大学,2010.
- [9]卢继东. 卧位定点扳法治疗颈型眩晕的临床观察[C]//第十二次全国推拿学术年会暨推拿手法调治亚健康临床应用及研究进展学习班论文集,2011:373-375.
- [10]Fernandez M, Moore C, Tan J,etal. Spinal manipulation for the management of cervicogenic headache: A systematic review and meta-analysis. Eur J Pain. 2020 Oct;24(9):1687-1702.)
- [11]Galindez-Ibarbengoetxea X, Setuain I, Andersen LL,etal. Effects of Cervical High-Velocity Low-Amplitude Techniques on Range of Motion, Strength Performance, and Cardiovascular Outcomes: A Review. J Altern Complement Med.2017 Sep;23(9):667-675.
- [12]Wang Y, Xu M, Shi Y. Efficacy of spinal chiropractic manipulative therapy for adjusting the relationship between cervical facet joints to treat headache caused by acute mountain sickness. J Int Med Res. 2020 Jan;48(1):300060519898005.

- [13]Alansari SM, Youssef EF, Shanb AA. Efficacy of manual therapy on psychological status and pain in patients with neck pain. A randomized clinical trial. *Saudi Med J*. 2021 Jan;42(1):82-90.
- [14]张馨心,毛晓艳,李倩,等.牵复三步法治疗颈源性失眠的临床疗效观察[J].*现代诊断与治疗*,2021,32(11):1690-1691.
- [15]刘云潇.头颈循经手法治疗颈源性失眠的临床疗效观察[D].*云南中医药大学*,2021.
- [16]丁薇,张根明,仪凡,等.浅析脑鸣的中西医发病机制 [J]. *中西医结合心脑血管病杂志*,2021,19(15):2661-2663.
- [17]Rist PM, Hernandez A, Bernstein C, et al. The Impact of Spinal Manipulation on Migraine Pain and Disability: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Headache*. 2019 Apr;59(4):532-542.
- [18]Dunning J, Butts R, Zacharko N, et al. Spinal manipulation and perineural electrical dry needling in patients with cervicogenic headache: a multicenter randomized clinical trial. *Spine J*. 2021 Feb;21(2):284-295.
- [19]陈芳,桂振东.颈椎病引起的面部疼痛案例分析 [J]. *中西医结合心脑血管病电子杂志*,2016,4(31):32.
- [20]Lacy J, Bajaj J, Gillis CC. Atlantoaxial Instability. 2023 Feb 14. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan –.
- [21]Zhu YT, Lyu LJ, Zhang C, Huang YB, Wu HJ, Huang HZ, Liu Z. [Correlative analysis of cervical curvature and atlantoaxial instability]. *Zhongguo Gu Shang*. 2022 Feb 25;35(2):132-5. Chinese.
- [22]Neal MT, Gibbs W, Lyons MK. Atlantoaxial Osteoarthritis: A Well-Established Entity that Remains Frequently Overlooked. *Turk Neurosurg*. 2022;32(2):336-340.
- [23]徐飞,张磊.卢立炳治疗青少年寰枢关节半脱位经验[J].*浙江中西医结合杂志*,2023,33(03):256-258. [24]刘路,张微,高阳等.中医正骨联合理筋手法治疗儿童寰枢关节半脱位的临床研究[J].*河北中医*,2023,45(01):23-25+29.
- [25]张伦广,郑志刚,潘三元等.三步三位三法治疗儿童寰枢关节半脱位的临床研究[J].*中医药学报*,2022,50(07):85-88.

- [26]任隆升,赵丹旻,吕璨等.四步整复法配合理筋推拿手法与间歇式牵引治疗寰枢关节半脱位临床研究[J].山东中医杂志,2023,42(03):271-275.
- [27]邵文杰,谢远军.推拿治疗寰枢关节半脱位临床体会[J].浙江中医杂志,2022,57(12):903-904.
- [28]李俊辰,李志刚,王更宏等.郑氏正骨治疗 2 例寰枢椎半脱位患者的病例报告[J].广西医学,2022,44(17):2055-2057.
- [29]严一成,朱炯伟,居宇斌等.牵拉整复法治疗寰枢关节错位所致颈性眩晕的疗效研究[J].按摩与康复医学,2023,14(01):4-7.
- [30]Cai G, Zhu D, Chen J, Lin X, Chen R. Effects of traction therapy on atlantoaxial joint dislocation-induced cervical vertigo. Braz J Med Biol Res. 2022 Feb 28;55:e11777.
- [31]程坤.平乐正骨三步五法治疗颈源性头痛 30 例[J].中医研究,2022,35(07):39-43.
- [32]丁文龙,刘学政.系统解剖学[M],人民卫生出版社.2018,2.
- [33]田代华,刘更生.灵枢经[M],人民卫生出版社.2018,12.
- [34]师宁宁,兰鹏飞,杨吉勃,等.浅析“脊柱枢纽论”[J].按摩与康复医学,2020,11(10):6-8.
- [35]Gyer G, Michael J, Inklebarger J, et al. Spinal manipulation therapy: Is it all about the brain? A current review of the neurophysiological effects of manipulation. J Integr Med. 2019 Sep;17(5):328-337.
- [36]Gevers-Montoro C, Provencher B, Descarreaux M, et al. Neurophysiological mechanisms of chiropractic spinal manipulation for spine pain. Eur J Pain. 2021 Aug;25(7):1429-1448.
- [37]孙淑芬,余伟吉,张勇,等.旋提手法联合舒适牵引治疗椎动脉型颈椎病的临床疗效及对血流动力学的影响[J].中医药临床杂志,2021,33(09):1778-1781.
- [38]刘春志,杨利学.定位牵旋复位法治疗神经根型颈椎病的临床疗效[J].广西医学,2021,43(17):2130-2132+2137.
- [39]王海兴.屈曲旋提手法治疗神经根型颈椎病的临床疗效观察[D].江西中医药大学,2021. [40]任祥.三维正骨推拿手法治疗神经根型颈椎病的临床疗效研究[D].湖南中医药大学,2020.

- [41]余自豪.三维定点旋转复位法治疗椎动脉型颈椎病的临床观察[D].黑龙江中医药大学,2020.
- [42]马晶晶.坐位侧屈旋顶法治疗交感型颈椎病的临床研究[D].云南中医药大学,2021.
- [43]郭晓波.推顶旋颈法治疗神经根型颈椎病(CSR) 的疗效观察[D].云南中医药大学,2021. [44]玉应说.松调拔伸法治疗神经根型颈椎病的临床研究[D].云南中医药大学,2021.
- [45]陈红秀.苏氏正骨治疗气滞血瘀型颈型颈椎病的临床疗效观察 [D].天津中医药大学,2020.
- [46]龚智超.侧头摇正法配合针刺治疗椎动脉型颈椎病的临床疗效观察[D].湖南中医药大学,2019.
- [47]张斌.通督仰卧位旋转扳法治疗颈型颈椎病的临床研究[D].山西省中医药研究院,2019. [48]洪丽玲.四步整脊手法治疗神经根型颈椎病的临床疗效观察[D].福建中医药大学,2020. [49]贺晶.平衡正脊法治疗神经根型颈椎病的临床疗效观察[D].南京中医药大学,2020.
- [50]韦建深.颈椎调曲手法对颈椎病合并失眠症治疗的影响研究[D].广西中医药大学,2019. [51]乔梁.“整颈三步九法”治疗神经根型颈椎病的多中心随机对照研究[D].上海中医药大学,2019.
- [52]袁智先.龙氏正骨手法治疗寰枢关节紊乱型颈椎病的临床疗效观察[D].广州中医药大学,2019.
- [53]谭俊杰.龙氏正骨手法结合肌肉能量技术治疗颈型颈椎病的临床观察[D].湖南中医药大学,2020.
- [54]钟涔,刘洪波,左亚忠,等.美式整脊治疗椎动脉颈椎病的有效性与安全性观察[J].实用 中西医结合临床,2019,19(05):15-17.
- [55]任芳芳.美式整脊联合针刀治疗神经根型颈椎病的临床疗效观察[D].天津中医药大学,2021.
- [56]林展鹏.点穴理筋手法联合韦氏侧旋提推法治疗神经根型颈椎病的疗效观察[D].广州中医药大学,2021.

- [57]梁新.脊柱定点旋转复位联合弧度牵引治疗颈曲异常类神经根型颈椎病的临床观察[D].河南中医药大学,2021
- [58]吴楚升.电针配合旋提正骨手法治疗神经根型颈椎病的临床分析[J].中外医疗,2021,40(09):73-75.
- [59]吴焯族.俯卧位旋颈法联合针刺治疗神经根型颈椎病的临床疗效观察[D].福建中医药大学,2020.
- [60]黄达.曲旋直提法配合毫针疗法治疗神经根型颈椎病的疗效观察[D].广州中医药大学,2020.
- [61]吕欣荣.肌松调整复合手法联合针刺治疗神经根型颈椎病临床研究[D].广州中医药大学,2020.
- [62]张庆浩.三维平衡正脊手法配合针刺治疗神经根型颈椎病的临床研究[D].济南大学,2019.
- [63]郭海.“三步五法”推拿结合易筋经“托天式”治疗神经根型颈椎病的临床疗效观察[D].福建中医药大学,2020.
- [64]赵德宇.棍点理筋正骨手法联合氟比洛芬巴布膏治疗颈型颈椎病的临床研究[D].安徽中医药大学,2021.
- [65]陈让.调胸稳颈手法治疗青少年颈型颈椎病的临床研究[D].云南中医药大学,2021.
- [66]胡焯琛.颈腰共轭推拿结合电针治疗颈椎病(颈型)的临床疗效观察[D].湖南中医药大学,2020.

## 富血小板血浆关节腔内注射治疗膝骨关节炎的研究进展

林瑞珠 1、2 温莎 1、2 张金晨 1、2 田心保 1、2 赖喆莹 1、2

李小龙 1、2 田富宝 1、2 陈坤 1、2 朱宁 1、2\*

1 宁夏医科大学总医院； 2 宁夏医科大学临床医学院

骨关节炎(osteoarthritis, OA)是一种具有多因素病因的慢性退行性关节疾病,其特征是关节软骨进行性丢失、软骨下骨异常重塑和滑膜过度增生,导致慢性疼痛和运动障碍的发展[1]。膝关节是骨关节炎最常见的部位。膝骨关节炎(knee osteoarthritis, KOA)患者局部的疼痛,是其就医的主要驱动因素,也是影响临床医疗决策的主要因素[2]。2018年我国《骨关节炎诊疗指南》依据治疗方案的阶梯化处理原则,关节腔注射药物中新增富血小板血浆(platelet-rich plasma, PRP)[3]。

PRP是一种自体或异体血液衍生疗法,通过离心从全血中去除红细胞,并从血浆中分离超生理浓度的血小板血浆,其中含有包括血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)等多种生长因子[4]。各种生长因子比例与人体内正常比例相符,具有最佳协同作用,同时不出现免疫排斥,在促进骨组织和软骨组织再生修复中起积极作用[5]。近年来,在OA的临床中广泛应用。因此,本文将对PRP治疗KOA的基础及临床研究新进展加以综述。

。

### 基础研究进展

#### 1.1 PRP在KOA动物模型中的制备方法和治疗方案

PRP治疗KOA最广泛使用的动物模型为小型哺乳动物[6],包括豚鼠、小鼠、大鼠以及兔等。研究中多通过手术诱导制备动物模型,最常用为前交叉韧带横断和半月板切除;也可以通过关节腔内注射木瓜蛋白酶、单碘乙酸钠、喹诺酮和胶原酶等进行化学诱导形成;或者通过自身体重引起,例如豚鼠的KOA模型。

PRP在动物实验中的血液来源包括自体取血[7]和同种异体取血[8]，依据白细胞含量的不同，分为纯PRP(pure PRP, P-PRP)、贫白细胞的PRP (leukocyte-poor PRP, LP-PRP)和富含白细胞的PRP(leukocyte-rich PRP, LR-PRP)三种类型。不同类型的PRP 制备方法有所差异[8、9]。

PRP最常见的注射时间方案是每周单次给药，其次是每周3次；疗程从4周到5周不等。Chouhan D K 等学者[10]比较每周1次与每周3次注射给药的疗效，发现后者在豚鼠早期KOA模型中的滑膜评分和总关节评分方面显示更好的结果。

### 1.2 PRP 干预 KOA 动物模型的机制研究

多数动物研究报告PRP对KOA动物模型中的软骨和软骨细胞有积极影响，证明了其在行为学、组织学、免疫组化和超微结构评估中的益处[11]。研究发现，在Micro-CT 和MRI扫描动物的膝关节中，PRP治疗后组别与对照组相比，软骨破坏和表面损失的严重程度明显降低，软骨下骨髓的过度灌注减少[12、13]。PRP 干预后软骨细胞也表现出较好的超微结构特征，细胞膜相对完整，细胞器丰富，细胞核形态大致正常，细胞质染色相对均匀[14]。软骨细胞分泌的软骨基质也呈现出较好的特征，蛋白多糖的损失减少，胶原纤维排列均匀，II型胶原蛋白表达增加[15]。

滑膜炎症在KOA的发病机制中起重要作用。KOA模型中滑膜改变可导致软骨保护因子的浓度降低，以及关节基质降解和疼痛发展的因子产生增加[16]。与对照组相比，PRP可减少KOA的炎症反应，减轻水肿、减少滑膜血管和纤维化，减少炎症细胞浸润[17]，缓解疼痛并改善膝关节功能[18、19]。

在生物分子研究方面，PRP具有显著浓度的抗炎细胞因子[20]，可以通过降低炎症标志物COX-2和诱导型一氧化氮合酶(Inducible nitric oxide synthase, iNOS)的蛋白水平，阻断关节软骨细胞核因子 $\kappa$ B的抑制蛋白(inhibitor of NF- $\kappa$ B, I $\kappa$ B)生成和NF- $\kappa$ B的磷酸化，从而抑制软骨细胞凋亡和基质降解[21]。同时，PRP还可降低肿瘤坏死因子- $\alpha$  (tumor necrosis factor- $\alpha$  , TNF- $\alpha$ )、基质金属蛋白酶 (MMP-2, -9和-13)、白细胞介素-1 $\beta$  (interleukin-1 $\beta$ , IL-1 $\beta$ )和前列腺素E2 (Prostaglandin-E2, PGE2)的表达[22]。

通过PRP干预获得KOA症状改善的原因可能源于PRP对软管的直接合成代谢作用，以及血小板浓缩物在减少滑膜炎症方面的间接作用，从而正向调节关节内环境。

## 二、临床研究进展

### 2.1 PRP临床应用中的制备方法 & 治疗剂量

PRP可以在实验室离心机中使用双离心方案制备，也可以使用市面出售的PRP分离系统制备(相关制备方法详见表1)。

研究表明[35]不同的PRP分离设备生成的PRP中血液成分和生长因子浓度存在明显的差异，血小板注射剂量可以从 $2.1 \times 10^9/L$ 到 $54.3 \times 10^9/L$ 不等，这意味着不同

表 1 PRP 的制备方法汇总

总血液 体积 (ml)	离心转速,rpm		离心时间,min			最 终 PRP 体 积(ml)
	第一次离 心	第二次 离心	第一次 离心	第二次 离心		
Sun, S.F.et al[23]	7	500-1200	-	8	-	3
孙仁义等[24]	150	5600	2500	-	-	15
Park Y B.et al[25]	54	3200	-	15	-	6
S á nchez M.et al[26]	32	1800	-	8	-	2
Lin K Y.el al[27]	10	1500	-	8	-	5
黄凯华等[28]	36	-	-	-	-	6
杜薇等[29]	40	3000	-	10	-	4
郑赛磊等[30]	15	1500	-	5	-	5
吴克亮等[31]	30	2000	3500	10	10	4-5
Tshopp M.et al[32]	-	1500	-	5	-	3
SzwedowskiD.et al[33]	10-12	4000	-	5	-	7-8
Di Martino A.et al[34]	300	1800	3500	10	10	16

设备之间相差可以超过25倍。PRP制备时所需外周血液的量、离心转速、离心时间和最终获取PRP的量各不相同，抽血量少的只有7ml[34]，多的有300ml，其他普遍在30-40ml左右；离心转速在500-5600rpm不等；单次离心时间约5-15min，但并未发现转速的选择和离心时间存在反比关系(详见表 1)。

关于PRP关节腔内注射的剂量研究显示，单次注射剂量2-8ml不等。有学者研究表明[36]伸直位膝关节腔容积值为 $106 \pm 26ml$ ，屈曲30°位容积值平均为



79±21ml, 屈曲45°位容积值为62±16 ml, 屈曲60°位容积值为54±13ml, 屈曲75°位容积值为51±12ml, 屈曲90°位容积值为50±12ml。因此考虑注射8ml PRP制剂是可行的。

## 2.2 PRP 注射部位

PRP注射部位一般为膝关节腔内, 也有学者[25]在膝关节腔内注射后, 对周围组织进行点状注射。该团队采取常规关节腔内注射PRP(约2ml)的同时, 选取内外侧副韧带、脂肪垫、鹅足滑囊等5个痛点, 于各点分别注入PRP约0.2ml。

也有学者采取关节腔内联合骨内注射的治疗方法。郭峰等[37]将关节腔内联合松质骨内注射与单用关节腔内注射PRP相比, 并采用视觉模拟评分法(Visual Analogue Scale, VAS)和西安大略省和麦克马斯特大学骨关节炎指数(Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index, WOMAC)评估临床疗效。研究发现在治疗后第3、6和12个月, 联合注射疗法能更好地改善KOA患者的疼痛及功能。但针对骨内注射PRP的治疗方法, 不同学者意见不同。一项针对老年人重度KOA患者的研究[38]指出, 骨内注射PRP的镇痛效果虽可与皮质激素相媲美, 但骨内注射方式仍不被推荐。

## 2.3 PRP 关节腔内注射治疗KOA的临床疗效比较

PRP临床研究选择的KOA患者Kellgren & Lawrence分级(K-L)多为1-3级, 治疗频次多为1周1次, 总疗程为3周, 由于研究不足, 目前尚无法分析证实哪种频次可以提供最佳的治疗效果[39]。

Lin K Y 等[27]使用的PRP注射剂量为2 ml/次, 1周内给予3次治疗, 结果表明关节腔内注射PRP可为轻度至中度KOA患者提供至少1年的显著临床功能改善。同时, Gato-Calvo 等[40]提出PRP治疗KOA方面, 轻度KOA的年轻患者比老年人或重度KOA患者疗效更好。黄凯华等[28]针对K-L分级2-4级KOA患者行PRP治疗, 可获得至少6个月的疗效, 且在治疗3个月后疗效优于透明质酸(Hyaluronic Acid, HA)。DiMartino A等[34]发现LR-PRP及LP-PRP治疗KOA, 均在1年的随访中对KOA患者临床症状具有改善作用, 且白细胞的存在对PRP注射的临床结果没有显著影响。

王赵洋等[41] PRP注射剂量为4-5ml/次, 隔周1次, 共2次, 为轻度至中度KOA患者提供至少半年的功能改善, 且通过MRI T2序列评估软骨形态的完整

性对软骨的修复进行定量评价发现，PRP治疗对软骨的修复和重建具有良好的治疗效果。

在PRP与其他关节腔内药物注射的对比研究中发现，PRP注射治疗KOA的疗效普遍较好。国内学者杜薇等[29]对KOA的临床研究中选择K-L分级为3-4级的患者，注射4ml PRP与注射糖皮质激素(glucocorticosteroids, CS)2ml混合利多卡因2ml的患者对比，6个月的WOMAC和VAS疗效评估提示，PRP关节腔内注射在重度KOA的患者中能显著减轻疼痛、改善关节功能、提高生活质量。Szwedowski D等[33]发现关节内注射PRP，可为轻度至中度KOA患者提供至少6个月的临床显著功能改善，且效果优于HA或CS注射。

Zhe Xu等[42]针对K-L分级2-3级KOA患者行关节腔内注射治疗，比较PRP(4ml，半月1次，共3次)联合HA(2ml)与单纯PRP或HA的临床疗效，发现单纯或联合使用PRP在2年随访中比HA具有更好的疗效，联合使用比单纯PRP治疗疗效更好，并能减少不良反应，且PRP的使用还能改善滑膜增生及降低炎症因子水平。郑赛磊等[30]每周1次，共4周注射PRP治疗KOA，发现治疗4周后PRP有效缓解了患者症状，并降低了关节液中炎性因子水平，效果优于玻璃酸钠。

一项包含18项随机对照试验的荟萃分析发现[43]，与HA相比，采用PRP治疗的KOA患者临床结果有望得到更多改善，且亚组分析表明LP-PRP比LR-PRP在改善患者症状上更具有优势。Peng YN等对14项随机对照试验的meta分析发现[39]，LR-PRP注射液与HA注射液相比，无明显的疼痛缓解效果，而LR-PRP在KOA患者的3个月、6个月和12个月随访中表现出更好的临床改善。

但也有研究显示PRP治疗KOA患者存在不满意的临床效果。Bennell K L等[44]通过膝关节腔内注射PRP(每周1次，共计3周)治疗K-L分级2-3级的社区志愿者，治疗后随访12个月后采用MRI评估胫骨内侧软骨体积，结果显示在任何一个主要结局指标的比较上，PRP疗法都没有比生理盐水安慰剂更有效。因此PRP治疗KOA并未比其他非手术治疗方法在影像学表现上有明显优势。Tschopp M等[32]比较关节内注射CS、HA、PRP或安慰剂后的KOA患者症状改善情况，在1次3ml PRP注射后，随访12个月，PRP在早期至中期疼痛水平较低的膝关节骨性关节炎患者中并不具有更好的短期或长期效果，甚至与安慰剂组比亦不具有优势。

PRP应用的安全方面, Andia I等[38]提出PRP是安全的, PRP制剂用于不同的临床领域, 包括牙科、肌肉骨骼医学、整形外科、体外受精和伤口管理等。一项纳入23项随机对照试验的荟萃分析发现[45], PRP与安慰剂或HA相比的不良事件发生率没有显著差异。而一项纳入43项针对不同关节内注射治疗KOA的研究中发现[46], 关节内注射LP-PRP的不良事件发生率更低, 并且在减缓膝关节疼痛、提高关节功能方面具有超过12个月的长期获益结果。

同样, 在联合应用的安全性研究中, Zhe Xu等[42]发现联合使用比单纯PRP, HA注射治疗疗效更好, 且联合应用能减少不良反应发生率。一项纳入9项随机对照试验, 4项队列研究共1118名KOA患者的系统评价[47]发现, 与单独使用PRP治疗相比, PRP联合HA治疗具有更低的不良事件发生率。

### 三、小结与展望

PRP关节腔内注射治疗KOA在改善患者疼痛、延缓疾病进展具有一定的优势。国内首次《关节腔注射富血小板血浆治疗膝骨关节炎的临床实践指南(2018年版)》[48], 对于PRP的制备标准并无明确方法推荐, 因此在今后研究中我们要注意以下几个方面: 1、规范PRP制备流程及质量控制标准, 包括离心次数、离心转数、注射剂量、注射部位、治疗频次、治疗周期、疗效评价指标等; 2、开展高质量的临床研究, 为PRP关节腔内注射治疗KOA提供更好的循证依据, 包括明确了解PRP的不同成分如何影响OA发病机制和疼痛。

### 参考文献

- [1] Mandl LA.Osteoarthritis year in review 2018[J].Osteoarthritis Cartilage, 2019,27: 359-364.
- [2] Hunter,D.J.and S.Bierma-Zeinstra., Osteoarthritis[J]. Lancet,2019; 393(10182): 1745- 1759.
- [3] 中华医学会骨科学会分会关节外科学组.骨关节炎诊疗指南(2018年版)[J].中华骨科杂志, 2018.38(12):705-715.
- [4] Everts P,Onishi K,Jayaram P,et al.Platelet-rich plasma: new performance understandings and therapeutic considerations in 2020[J].International journal of molecular sciences,2020,21(20): 7794.

- [5] Szwedowski D, Szczepanek J, Paczesny L, et al. The effect of platelet-rich plasma on the intra-articular microenvironment in knee osteoarthritis[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2021, 22(11):5492.
- [6] Szponder T, Latalski M, Danielewicz A, et al. Osteoarthritis: Pathogenesis, Animal Models, and New Regenerative Therapies[J]. *Journal of Clinical Medicine*, 2023, 12(1):5.
- [7] 邱皓, 陈诗谋, 翁政, 等. 富血小板血浆干预膝关节骨性关节炎模型兔关节软骨和滑膜的改变[J]. *中国组织工程研究*, 2020, 24(14):2205-2210.
- [8] ARAYAN, MIYATAKE K, TSUJIK, et al. Intra-articular Injection of Pure Platelet-Rich Plasma Is the Most Effective Treatment for Joint Pain by Modulating Synovial Inflammation and Calcitonin Gene-Related Peptide Expression in a Rat Arthritis Model [J]. *Am J Sports Med*, 2020, 48(8):2004-2012.
- [9] ZHENG C, LU H, TANG Y, et al. Autologous Freeze-Dried, Platelet-Rich Plasma Carrying Icariin Enhances Bone-Tendon Healing in a Rabbit Model [J]. *Am J Sports Med*, 2019, 47(8):1964- 1974.
- [10] CHOUHAN D K, DHILLON M S, PATELS, et al. Multiple Platelet-Rich Plasma Injections Versus Single Platelet-Rich Plasma Injection in Early Osteoarthritis of the Knee: An Experimental Study in a Guinea Pig Model of Early Knee Osteoarthritis[J]. *Am J Sports Med*, 2019, 47(10):2300-2307.
- [11] CHANG NJ, ERDENEKHUYAGY, CHOUPH, et al. Therapeutic Effects of the Addition of Platelet-Rich Plasma to Bioimplants and Early Rehabilitation Exercise on Articular Cartilage Repair [J]. *Am J Sports Med*, 2018, 46(9):2232-2241.
- [12] YASUI Y, DANKERT JF, TONOGAI I, et al. The Effect of Single vs Serial Platelet-Rich Plasma Injections in Osteochondral Lesions Treated With Microfracture: An In Vivo Rabbit Model [J]. *Am J Sports Med*, 2021, 49(14):3876-3886.
- [13] Huang GS, Peng YJ, Hwang DW, et al. Assessment of the efficacy of intra-articular platelet rich plasma treatment in an ACLT experimental model by dynamic contrast enhancement MRI of knee subchondral bone marrow and MRI T2\* measurement of articular cartilage. *Osteoarthritis Cartilage*. 2021, 29(5):718-727.
- [14] 胡斌. 塞来昔布联合富血小板血浆对膝骨关节炎大鼠软骨组织形态学的影响[J]. *中国临床药理学杂志*, 2020, 36(14):2017-2020.

- [15] 房昕, 郭金铭, 刘品端. 不同浓度富血小板血浆修复兔膝关节炎软骨缺损的比较[J]. 中国组织工程研究, 2021, 25(35):5588-5593.
- [16] Nicholson TA, Sagmeister M, Wijesinghe SN, et al. Oligonucleotide Therapeutics for Age-Related Musculoskeletal Disorders: Successes and Challenges[J]. *Pharmaceutics*. 2023, 15(1):237.
- [17] XUE Y, SUX, JIANG M, et al. Pure platelet-rich plasma facilitates the repair of damaged cartilage and synovium in a rabbit hemorrhagic arthritis knee model [J]. *Arthritis Res Ther*, 2020, 22(1):68.
- [18] Cheng PG, Yang KD, Huang LG, et al. Comparisons of Cytokines, Growth Factors and Clinical Efficacy between Platelet-Rich Plasma and Autologous Conditioned Serum for Knee Osteoarthritis Management. *Biomolecules*. 2023, 13(3):555.
- [19] Riewruja K, Phakham S, Sompolpong P, et al. Cytokine Profiling and Intra-Articular Injection of Autologous Platelet-Rich Plasma in Knee Osteoarthritis. *International journal of molecular sciences*. 2022, 23(2):890.
- [20] Woodell-May J, Steckbeck K, King W. Potential Mechanism of Action of Current Point-of-Care Autologous Therapy Treatments for Osteoarthritis of the Knee—A Narrative Review[J]. *International journal of molecular sciences*. 2021, 22(5):2726.
- [21] Zhao H, Zhu W, Mao W, et al. Platelet-rich plasma inhibits Adriamycin-induced inflammation via blocking the NF- $\kappa$ B pathway in articular chondrocytes[J]. *Molecular Medicine*, 2021, 27(1):1-9.
- [22] ALVES J C A, SANTOS A, JORGE P I F, et al. Management of Osteoarthritis Using 1 Intra-articular Platelet Concentrate Administration in a Canine Osteoarthritis Model [J]. *Am J Sports Med*, 2021, 49(3):599-608.
- [23] Sun SF, Lin GC, Hsu CW, et al. Comparing efficacy of intraarticular single crosslinked Hyaluronan (HYAJOINT Plus) and platelet-rich plasma (PRP) versus PRP alone for treating knee osteoarthritis. *Sci Rep*. 2021, 11(1):140.
- [24] 孙仁义, 贾堂宏. 关节腔内注射透明质酸钠与富血小板血浆治疗膝关节骨性关节炎的比较[J]. 中国组织工程研究, 2020, 24(14):2164-2169.
- [25] Park YB, Kim JH, Ha CW, et al. Clinical Efficacy of Platelet-Rich Plasma Injection and Its Association With

Growth Factors in the Treatment of Mild to Moderate Knee Osteoarthritis: A Randomized Double-Blind Controlled Clinical Trial As Compared With Hyaluronic Acid. *Am J Sports Med.* 2021,49(2):487-496.

[26] Sánchez M, Delgado D, Pompei O, et al. Treating Severe Knee Osteoarthritis with Combination of Intra-Osseous and Intra-Articular Infiltrations of Platelet-Rich Plasma: An Observational Study. *Cartilage.* 2019, 10(2):245-253.

[27] Lin KY, Yang CC, Hsu CJ, et al. Intra-articular Injection of Platelet-Rich Plasma Is Superior to Hyaluronic Acid or Saline Solution in the Treatment of Mild to Moderate Knee Osteoarthritis: A Randomized, Double-Blind, Triple-Parallel, Placebo-Controlled Clinical Trial. *Arthroscopy.* 2019,35(1):106- 117.

[28] 黄凯华,吴志浩,张子亮,等.透明质酸、富血小板血浆及两者联合应用对膝骨关节炎的疗效评估[J]. *中国骨质疏松杂志*,2019,25(12):1707- 1711.

[29] 杜薇,崔洪鹏,付本升,等. 关节腔内及膝周痛点注射富血小板血浆治疗膝关节炎骨性关节炎[J]. *中国骨伤*,2020,33(03):209-213.

[30] 郑赛磊,冷子宽,尚春风,等. 富血小板血浆与玻璃酸钠治疗膝骨关节炎的疗效对比[J]. *中华实验外科杂志*,2023,40(1):165- 168.

[31] 吴克亮,肖庆华,张震,等.PRP 联合金天格胶囊对人膝骨关节炎关节液 IL- 1 $\beta$ 、IL-6 及 TNF-  $\alpha$  水平的影响[J]. *中国老年学杂志*,2021,41(10):2110-2114.

[32] Tschopp M, Pfirrmann CWA, Fucentese SF, et al. A Randomized Trial of Intra-articular Injection Therapy for Knee Osteoarthritis. *Invest Radiol.* 2023,58(5):355-362.

[33] Szwedowski D, Mobasher A, Moniuszko A, et al. Intra-Articular Injection of Platelet-Rich Plasma Is More Effective than Hyaluronic Acid or Steroid Injection in the Treatment of Mild to Moderate Knee Osteoarthritis: A Prospective, Randomized, Triple-Parallel Clinical Trial. *Biomedicines.* 2022, 10(5):991.

[34] Di Martino A, Boffa A, Andriolo L, et al. Leukocyte-Rich versus Leukocyte-Poor Platelet-Rich Plasma for the Treatment of Knee Osteoarthritis: A Double-Blind Randomized Trial. *Am J Sports Med.* 2022,50(3):609-617.

[35] Popescu MN, Iliescu MG, Beiu C, et al. Autologous Platelet-Rich Plasma Efficacy in the Field of Regenerative Medicine: Product and Quality Control. *Biomed Res Int.* 2021,2021:4672959.

- [36] 杨健齐.不同膝关节屈曲角度对膝关节腔容积变化、患者舒适度及膝关节置换术后出血影响的实验研究 [D].南方医科大学,2021.
- [37] 郭峰,宋兵,解焕鑫,等.松质骨内注射富血小板血浆治疗中晚期膝关节骨性关节炎的临床效果[J]. 中国医药导,2023,20(03):79-83.
- [38] Andia I, Atilano L, Maffulli N. Moving toward targeting the right phenotype with the right platelet-rich plasma (PRP) formulation for knee osteoarthritis[J]. Therapeutic advances in musculoskeletal disease, 2021, 13:1759720X211004336.
- [39] Peng YN, Chen JL, Hsu CC, Chen CPC, Suputtitada A. Intra-Articular Leukocyte-Rich Platelet-Rich Plasma versus Intra-Articular Hyaluronic Acid in the Treatment of Knee Osteoarthritis: A Meta-Analysis of 14 Randomized Controlled Trials. Pharmaceuticals (Basel). 2022, 15(8):974.
- [40] Gato-Calvo, L., et al., Platelet-rich plasma in osteoarthritis treatment: review of current evidence. Ther Adv Chronic Dis, 2019, 10:2040622319825567.
- [41] 王赵洋,高文飞,邵一鸣,等.3.0T MRI T2 mapping 序列对富血小板血浆治疗早、中期膝骨关节炎的临床效果评价[J]. 中华外科杂志,2023,61(2):138-144.
- [42] Zhe X, He Z, Shu L, et al. Intra-Articular Platelet-Rich Plasma Combined With Hyaluronic Acid Injection for Knee Osteoarthritis Is Superior to Platelet-Rich Plasma or Hyaluronic Acid Alone in Inhibiting Inflammation and Improving Pain and Function. Arthroscopy. 2021, 37(3):903-915.
- [43] Belk JW, Kraeutler MJ, Houck DA, et al. Platelet-Rich Plasma Versus Hyaluronic Acid for Knee Osteoarthritis: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. Am J Sports Med. 2021, 49(1):249-260. [44] Bennell K L, Paterson K L, Metcalf B R, et al. Effect of intra-articular platelet-rich plasma vs placebo injection on pain and medial tibial cartilage volume in patients with knee osteoarthritis: the RESTORE Randomized Clinical Trial[J]. JAMA, 2021, 326(20):2021-2030.
- [45] Hong M, Cheng C, Sun X, et al. Efficacy and Safety of Intra-Articular Platelet-Rich Plasma in Osteoarthritis Knee: A Systematic Review and Meta-Analysis. Biomed Res Int. 2021, 2021:2191926.
- [46] Zhao D, Pan JK, Yang WY, et al. Intra-Articular Injections of Platelet-Rich Plasma, Adipose Mesenchymal Stem Cells, and Bone Marrow Mesenchymal Stem

Cells Associated With Better Outcomes Than Hyaluronic Acid and Saline in Knee Osteoarthritis: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Arthroscopy*. 2021,37(7):2298-2314.

[47] Zhang Q, Liu T, Gu Y, et al. Efficacy and safety of platelet-rich plasma combined with hyaluronic acid versus platelet-rich plasma alone for knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *J. Orthop Surg Res*.2022, 17(1):499.

[48] 邢丹,余楠生,袁霆,等.关节腔注射富血小板血浆治疗膝骨关节炎的临床实践指南(2018)年版[J]. *中华关节 外科杂志(电子版)*,2018, 12(04):444-448.



## 第三章 心肺康复

### 肺癌肺康复研究进展

陈伟<sup>1</sup> 高民<sup>1</sup> 李瑾<sup>2</sup> 刘伟豪<sup>2</sup> 秦存宇<sup>2</sup>

1 江苏省徐州市中心医院康复医学科； 2 江苏省徐州市康复医院心肺康复科

肺癌是一种具有高发病率和病死率的恶性肿瘤。据报道肺癌是全球致死率最高的癌症，每天大约有340人死于肺癌，比在癌症死亡人数中排名第二的结肠直肠癌死亡人数高2.5倍<sup>错误!未找到引用源。</sup>。肺癌治疗通常包括手术、放疗、靶向治疗、化疗和免疫治疗等方式，癌症本身和这些治疗可能会对肺功能产生一定的影响，例如肺活量下降、呼吸困难等。因此，如何提高肺癌幸存患者的肺功能受到越来越多的关注。肺癌患者肺康复逐渐成为研究的热点。肺康复包括很多方面，如适当的锻炼、良好的营养等。适当的运动锻炼可以增强肺部的功能和体能。可以根据个人情况选择适当的锻炼方式，比如进行一些简单的呼吸肌肉训练、气功、瑜伽等方式。进行肺康复能够帮助恢复肺功能和体力，提高生活质量，还可以预防复发和其他潜在的健康问题。本文将通过肺癌肺康复的基础研究、临床研究及展望来对肺癌肺康复的现状和发展趋势进行述评。

#### 一、基础研究进展

运动能够调控肿瘤细胞本身，如增殖和凋亡，还能改善肿瘤微环境。

1.运动通过细胞因子途径减少炎症反应，延缓癌症进程。

运动可以通过其强大的抗炎作用减轻癌症患者的疼痛、认知障碍、疲劳和神经病变症状<sup>错误!未找到引用源。</sup>。运动过程中，肌肉分泌白介素6 (interleukin-6, IL-6)从而导致抗炎IL-10的释放，降低IL-6的水平，并通过释放IL-1受体激动剂来抑制促炎的IL-1 $\beta$ 。其他细胞因子也与运动的抗炎效果有关，

如运动能通过诱导皮质醇的释放而降低肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor , TNF); 干扰素- $\gamma$ 在运动后立即增加,但在运动结束24小时后水平较前下降。近年来的研究进一步表明,规律的锻炼能通过内源性细胞因子途径调节炎症,使静息时总体炎症减少[3]。

呼吸康复训练还能够降低炎症标志物IL-8、TNF- $\alpha$ 、干扰素- $\gamma$ 的水平[4]。主动循环呼吸训练联合肺保护性通气可降低胸腔镜下肺癌根治术后患者TNF- $\alpha$ 、IL-8、IL-10等炎症因子指标[5]。

#### 2.运动改善肿瘤微环境,抑制肿瘤生长及转移。

对小鼠肿瘤模型的研究表明,运动在调节肿瘤微环境(tumor microenvironment , TME)中发挥核心作用,包括对免疫细胞的调节(如T细胞和NK细胞),从而抑制肿瘤生长及转移[6]。多项研究表明运动能提高T细胞和NK细胞的抗肿瘤活性[7][10]。T细胞和NK细胞的动员可能与运动强度有关[11]。高水平的免疫细胞动员为可能需要高强度的运动。高强度有氧运动是否可以动员和增加肺癌患者TME中免疫细胞的浸润,是一个很有意义的临床问题,有必要进行临床试验加以验证[12]。

#### 3.运动降低氧化应激水平,增强抗氧化能力。

缺氧是TME的特征之一。细胞在缺氧环境中氧化磷酸化代谢途径受阻,线粒体内膜电子呼吸链传递异常,活性氧(reactive oxygen species , ROS)升高。ROS不能及时清除会导致氧化应激[13]。过量的ROS可以抑制脯氨酸羟化酶的活性,阻断其对缺氧诱导因子-1(hypoxia-inducible factor-1, HIF-1)的降解,导致HIF-1的异常激活、肿瘤干细胞(cancer stem cells , CSCs)的增多,最终导致肿瘤转移和对放化疗的抵抗[14]。有氧运动可以减少ROS的产生,上调谷胱甘肽过氧化物酶、线粒体超氧化物歧化酶等内源性抗氧化酶,加速HIF-1降解,提高机体抗氧化能力。

#### 4.运动抑制肿瘤细胞增殖,诱导肿瘤细胞凋亡。

在小鼠癌症模型中,中等强度的有氧运动训练可通过激活Caspase和减少BCL2的表达,诱导肿瘤细胞凋亡[15]。此外,运动时产生的血清还被证明能够通过IL-6诱导调节的DNA损伤抑制肿瘤细胞的增殖[16]。

#### 5.运动促进肌肉蛋白表达正常化,防止恶病质的进展。

运动可以降低全身炎症，促进肌肉合成代谢，可能抵消癌症恶病质综合征引起的肌肉萎缩[17]。COP9 信号体复合亚基 2(COP9 signalosome complex subunit 2, COPS2)是癌症恶病质早期骨骼肌中表达下调最严重的蛋白之一。一项研究发现运动训练使荷瘤大鼠和小鼠肌肉COPS2蛋白表达正常化，可能有助于控制恶病质[18]。

## 二、临床研究进展

肺癌肺康复近年颇受关注，尽管目前尚无统一的肺癌康复临床指南，但相关的临床研究不断深入。

### 1.肺癌肺康复临床观念的更新与进展

#### 1.1国内肺康复在围术期管理中地位日益凸显

围术期气道管理是胸科术后加速外科康复(enhanced recovery after surgery, ERAS)的关键内容之一。从2012年第一版专家共识的制定，到2016版及2018版的两度更新，再到2020年发表的由胸外科专家联合编写的《中国胸外科围手术期气道管理指南》[19]，围手术期气道管理和降低气道并发症等理念已深入人心。该指南强调了肺功能评估及肺康复训练在肺癌患者术前、术后的重要临床应用价值。

#### 1.2国外肺癌肺康复认知进展

2013年美国胸科学会/欧洲呼吸学会就“肺康复的重要概念和关键进展”发表官方声明文件[20]，强调肺康复有助于改善肺癌患者由于缺乏运动等因素造成的失能状态。2019年美国运动医学会倡导“Exercise is Medicine”，建议肿瘤患者在抗癌治疗期间和整个生存期进行运动训练[21]。2019年癌症幸存者运动指南：国际多学科圆桌会议共识声明，提出运动训练对癌症幸存者来说总体上是安全的，每个幸存者都应该“避免不运动”[22]。澳大利亚临床肿瘤协会发布一篇声明，建议将运动训练纳入肿瘤患者的常规治疗。此外，2021年第一版《国际重度肺癌专家共识》发布[23]，肺康复被列为重度肺癌患者生命支持技术应用内容(推荐等级：B；证据等级：2a)。2023年最新的系统综述显示[24]，术前、术后及围手术期肺康复均被认为是减少肺癌相关症状，改善肺功能、呼吸肌功能、身体活动和患者生活质量(QoL)的有效干预措施。

#### 2.肺癌肺康复评估进展

2.1参照ERAS框架，一是基线评估时患者自身情况，生活习惯，合并症，既往治疗史等；二是治疗过程中因放疗、化疗而导致的危险因素如放射性肺损伤等。目前放疗的肺康复相对研究较少，但研究发现，采用心肺运动试验 (cardiopulmonary exercise test, CPET) 作为放射性肺损伤的临床评估手段，比传统肺功能评定更能预测放射性肺损伤的发生[25][26]。

2.2以世界卫生组织国际健康分类家族(World Health Organization Family International Classification, WHO-FICs) 理论体系为指导，以“功能”为导向，主要涵盖身体结构和功能(如心肺功能、肌力、肌耐力)、活动和参与层面以及环境、综合评估(如患者自我报告的健康相关生存质量、自诉症状等)。专家共识[23]在术前功能性评估部分，肯定了6分钟步行试验 (six-minute walking test, 6MWT) 应用于中重度心肺疾病患者治疗疗效和功能状态评估的临床价值。2020年，姜格宁等专家联合编写的《肺切除手术患者术前肺功能评估肺科共识》则强调了术前准确评估患者肺功能，降低围术期并发症的风险及远期生存风险，为外科手术切除范围决策提供依据，并且重点强调了CPET在术前评估中的重要作用[27]。

### 3.肺癌肺康复治疗进展

3.1肺康复方案尚无标准，循证证据有限，但研究逐渐深入。

目前无统一的肺癌肺康复方案，陆晓等学者在围手术期临床管理（如术前常规预防血栓、禁食禁水，术后多模式镇痛、控制恶心及呕吐等）的基础上对术前肺康复训练流程（呼吸训练、有效咳嗽、有氧训练）和术后肺康复训练流程（术后第一天即开始延续至出院及院外的有效咳嗽训练、膈式呼吸、有氧训练）等进行了研究[28]。励建安等学者的Meta分析也支持该康复流程[29]。

Kong M 等人也做了类似的回顾性总结[30]。Chao WH 等人通过术前 CPET结果将患者进行危险分层，之后所有患者均接受围手术期心肺康复治疗，并根据危险分层采取不同的训练频率和强度[31]。

关于训练的时间、强度与方法，目前各研究中报道了多种参数。有循证医学证据显示[32]，肺癌患者术前康复运动干预时间可从5天到长达8周，运动频率从1次/天到5次/周不等陆晓等学者制定的围手术期肺康复干预方案，其中有氧训练的强度为6MWT中最大心率的60-80%，并结合Borg评分（13-15分）[28]

。Perrotta 等在NSCLC并发COPD患者中开展高强度综合肺康复训练（2-3周），高强度训练部分以CPET测定的70%峰值踏车功率为起始踏车强度，并结合Borg量表询问患者主观疲劳程度；结果发现，患者运动耐量显著提高，气体交换效率明显改善[33]。Bhatia C 等的研究显示，短期高强度间歇训练(high-intensity interval training, HIIT)可提高心肺功能和步行能力错误!未找到引用源。。一项Meta分析和荟萃分析指出，术前吸气肌训练(inspiratory muscle training, IMT)结合运动训练可提高6分钟步行距离(six minute walk distance, 6MWD)、肺功能和生活质量，但证据质量均不高[35]。也有Meta分析显示HIIT可提高VO<sub>2</sub>peak和FEV<sub>1</sub>，但不能提高6MWD[36]。

3.2 保守治疗患者实施肺康复研究有限，但安全性和有效性得到初步证实。

在不能手术肺癌患者中实施肺康复的高质量证据仍然有限。一项来自澳大利亚的研究显示，非手术NSCLC患者居家肺康复治疗后可提高运动能力，但自诉生存质量及症状有所改善[37]。王丹等人发现放疗期间同步运动训练有助于提高其运动能力，维持生存质量，且安全可行[38]。DoJ等人发现住院放疗的NSCLC患者进行每周3次、共4周的康复训练，可改善呼吸肌和运动功能，且无不良反应[39]。一项前瞻性研究纳入40例接受(化)放疗的肺癌患者，其中干预组进行为期8周的居家肺康复训练，包括每周3次耐力训练和2次抗阻训练，结果显示干预组的功能性运动能力显著增加，生活质量生理性损害得到预防[40]。但目前患者的康复积极性和依从性依然很低。

综上所述，癌症患者所需的最佳运动参数目前尚不清楚。对于有效对抗癌症的训练计划来说，最关键的参数可能不是身体活动的总量，而是与基线相比的增加。考虑到癌症患者不能达到与健康个体相同强度的训练水平，根据患者的态度和基础健康度来调整体育活动也许会提高依从性，提高肺康复的效果。

### 三、小结与展望

#### 1. 基础研究仍需加强

与COPD以及其他肺部疾病康复机制的研究相比而言，肺癌肺康复的基础研究相对较少。目前研究的热点多集中在运动对于肺癌的炎症反应、氧化应激、调节肿瘤细胞增殖凋亡等方面。探索不同运动参数对于肿瘤微环境、肿瘤细胞本身以及癌症恶病质的作用和机制将是未来的研究方向。

## 2. 临床研究需要进一步完善

肺癌肺康复临床观念已经深入人心。国内外围手术期肺康复的相关研究得到快速发展。评估方面，参照ERAS框架同时以WHO-FICs理论体系为指导，兼顾临床因素和功能导向。但康复治疗缺乏系统化、标准化的方案，国内外基本上以COPD等康复方案为参考依据，需要更多的研究探索围手术期肺康复流程。保守治疗患者实施肺康复研究有限。

## 3. 展望

随着治疗水平的提高，肺癌幸存者日益增加，肺癌肺康复必将成为以后的研究热点。包括运动在内康复干预的基础研究将深入到细胞、分子和基因水平。临床方面，肺癌肺康复的临床评估和治疗流程标准化方案的建立需要进一步研究。随着肿瘤治疗理念的各种发展，肺癌的临床综合治疗将进入新的时代，跨学科的协作必将促进肺癌肺康复的发展。

## 参考文献:

- [1] Siegel RL, Giaquinto AN, Jemal A. Cancer statistics, 2024. *CA Cancer J Clin.* 2024 Jan-Feb;74(1):12-49.
- [2] Kleckner I R, KamenC, Gewandter J S, et al. Effects of exercise during chemotherapy on chemotherapy-induced peripheral neuropathy: a multicenter, randomized controlled trial[J]. *Support Care Cancer*,2018,26 (4): 1019-1028.
- [3] Kleckner I R, KamenC, GewandterJS, et al. Response to Crevenna and Ash-bury, Vallance and Bolam, and Crevenna and Keilani regarding the effects of exercise on chemotherapy-induced peripheral neuropathy[J]. *Support Care Cancer* , 2019 , 27(1):7-8.
- [4] Kleckner I R, KamenC, ColeC,et al. Effects of exercise on inflammation inpatients receiving chemotherapy: a nationwide NCORP randomized clinical trial[J].*Support Care Cancer*,2019,27 (12): 4615-4625.
- [5] 符晶,陈兴峰,王秀川. 呼吸康复训练对慢性阻塞性肺疾病患者的影响[J].*中华肺部疾病杂志*,2021,14 (02): 208-211.
- [6] 周宗团,宋凌志,谭华荣,等.主动循环呼吸训练联合肺保护性通气策略对胸腔镜下肺癌根治术后患者肺功能、炎症因子及氧化应激指标的影响[J]. *肿瘤预防与*

治疗, 2021,34 (09): 838-842.

[7] KoelwynGJ , Wennerberg E , Demaria S , et al. Exercise in Regulation of Inflammation-Immune Axis Function in Cancer Initiation and Progression [J]. *Oncology (Williston Park)*,2015;29:908 –20.

[8] RundqvistH , Veliça P , Barbieri L , et al. Cytotoxic T-cells mediate exercise-induced reductions in tumor growth[J]. *Elife*. 2020 Oct 23;9:e59996.

[9] Kurz E, Hirsch CA ,Dalton T , et al. Exercise-induced engagement of the IL-15/IL-15R $\alpha$  axis promotes anti-tumor immunity in pancreatic cancer[J]. *Cancer Cell*. 2022 Jul 11;40 (7): 720-737.e5.

[10]Pedersen L, IdornM, Olofsson GH,et al. Voluntary Running Suppresses TumorGrowth through Epinephrine-and IL-6-Dependent NK Cell Mobilization andRedistribution[J]. *Cell Metab*. 2016 Mar 8;23 (3): 554-62.

[11]Rooney BV, BigleyAB, LaVoy EC,et al. Lym-phocytes and monocytes egressperipheral blood within minutes after cessation of steady state exercise: A detailedtemporal analysis of leukocyte extravasation[J]. *Physiol Behav*,2018 (194) :260 –7.

[12]Holmen Olofsson G, Mikkelsen MK, RagleAM,et al. High Intensity Aerobic exercisetraining and Immune cell Mobilization in patients with lung cancer (HI AIM)-arandomized controlled trial[J]. *BMC Cancer*,2022;22(1):246.

[13]Yang H, LiuY, Kong J. Effect of aerobic exercise on acquired gefitinib resistancein lung adenocarcinoma[J]. *Transl Oncol*, 2021, 14 (11): 101204.

[14]Tong W W, Tong G H, Liu Y. Cancer stem cells and hypoxia-inducible factors[J].*Int J Oncol*, 2018, 53 (2): 469-476.

[15]Mart ín-Ruiz A, Fiuza Lucas C, Rinc ón-Castanedo C, etal. Benefits of exercise and immunotherapy in a murine model of human non-small-cell lung carcinoma[J]. *ExercImmunol Rev*, 2020, 26: 100-115.

[16]Orange ST, Jordan AR, Odell A, et al. Acute aerobic exercise-conditioned serumreduces colon cancer cell proliferation in vitro through interleukin-6-inducedregulation of DNA damage[J]. *Int J Cancer*,2022 Jul 15;151 (2): 265-274.

[17]Cortiula F, HendriksL EL, van de WorpWRPH, et al. Physical exercise at thecrossroad between muscle wasting and the immune system: implications for lung cancercachexia[J]. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, 2022, 13 (1): 55-67.

- [18]Alves CRR, Neves WD , de Almeida NR , et al. Exercise training reversescancer-induced oxidative stress and decrease in muscle COPS2/TRIP15/ALIEN[J].MolMetab,2020,39:101012.
- [19]支修益,刘伦旭.中国胸外科围手术期气道管理指南(2020 版) [J].中国胸心血管外科临床杂志,2021,28(03):251-262
- [20]Spruit MA , Singh SJ , Garvey C, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: key concepts and advances in pulmonary rehabilitation [J]. Am J Respir Crit Care Med,2013,188(8): e13-64.
- [21]Schmitz KH, Campbell AM, StuiiverMM, et al. Exercise is medicine in oncology: engaging clinicians to help patients move through cancer[J]. CA Cancer J Clin,2019,69(6):468—484.
- [22]Campbell KL, Winters-Stone KM, WiskemannJ, et al. Exercise Guidelines for CancerSurvivors: Consensus Statement from International Multidisciplinary Roundtable[J]. Med Sci Sports Exerc. 2019 Nov,51(11):2375-2390.
- [23]Zhou C, LiS, LiuJ, et al. International consensus on severe lung cancer-the first edition [J]. Transl Lung Cancer Res,2021, 10(6): 2633-2666.
- [24]Abidi Y, Fekete M, Farkas Á, et al. Effectiveness and quality of life in lung cancer, pre-, post- and perioperative rehabilitation - A review. Physiol Int. 2023 May 26;110(2):89-107.
- [25]夏露露,高民,张一帆,等. 心肺运动试验对放射性肺损伤的预测价值分析[J]. 中华物理医学与康复杂志,2020(12) :1105-1110.
- [26]夏露露,高民,李瑾,等. 心肺运动试验评估肺癌患者放射治疗前后整体功能变化的临床研究[J]. 中国康复医学杂志,2020,35(7)
- [27]姜格宁, 张雷,朱余明,等. 肺切除手术患者术前肺功能评估肺科共识[J]. 中国胸心血管外科临床杂志,2020,27(1):1-9.
- [28]Zheng Y, Mao M, Li F, et al. Effects of enhanced recovery after surgery plus pulmonary rehabilitation on complications after video-assisted lung cancer surgery: a multicentre randmised controlled trial. Thorax. 2023 Jun;78(6):574-586.
- [29]陈卫海, 励建安, 许彬,等.术前肺康复对肺癌患者术后恢复影响的 Mate 分析 [J].中国呼吸与危重监护杂志, 2020,19 (6): 9.
- [30]Kong M, Zheng H, DingL, et al. Perioperative pulmonary rehabilitation training



(PPRT) can reduce the cost of medical resources in patients undergoing thoracoscopic lung cancer resection: a retrospective study[J]. *Ann Palliat Med*, 2021, 10(4):4418-4427.

[31]Chao WH, TuanSH, TangEK,et al. Effectiveness of Perioperative Cardiopulmonary Re-habilitation in Patients With Lung Cancer Undergoing Video-Assisted Thoracic Surgery[J]. *Front Med (Lausanne)*, 2022,Jun 15;9:900165.

[32]Himbert C, Klossner N, ColettaAM,et al. Exercise and lung cancer surgery: A systematic review of randomized-controlled trials[J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2020,156:103086

[33]PERROTTA F, CENNAMO A, CERQUA F S, et al. Effects of a high-intensity pulmonary rehabilitation program on the minute ventilation/carbon dioxide output slope during exercise in a cohort of patients with COPD undergoing lung resection for non-small cell lung cancer [J]. *J Bras Pneumol*, 2019, 45(6): e20180132.

[34]BHATIA C, KAYSER B. Preoperative high-intensity interval training is effective and safe in deconditioned patients with lung cancer: a randomized clinical trial [J]. *J Rehabil Med*, 2019, 51(9): 712-718.

[35]de Oliveira Vacchi C, Martha BA, Macagnan FE. Effect of inspiratory muscle training associated or not to physical rehabilitation in preoperative anatomic pulmonary resection: a systematic review and meta-analysis. *Support Care Cancer*. 2022 Feb;30(2):1079-1092.

[36]Chen Z, Jia J, Gui D, Liu F, Li J, Tu J. Functional and postoperative outcomes after high-intensity interval training in lung cancer patients: A systematic review and meta-analysis. *Front Oncol*. 2023 Jan 20;12:1029738.

[37]Edbrooke L, Aranda S, Granger CL, et al. Multidisciplinary home-based rehabilitation in inoperable lung cancer: a randomised controlled trial. *Thorax*. 2019 Aug;74(8):787-796.

[38]王丹,李瑾,张明,高民,陈猛,张一帆,夏露露,陈伟.运动训练对晚期肺癌放疗患者心肺运动功能及生存质量影响的临床研究[J]. *中国康复医学杂志*,2022,37(04):501-509.

[39]Do J, Lee SH, Kim SA, et al. The effects of inspiratory muscle training with pulmonary rehabilitation on NSCLC patients during radiation therapy: A pilot clinical study. *Thorac Cancer*. 2023;10.1111/1759-7714.14899

[40]Borghetti P, Branz J. Home-based pulmonary rehabilitation in patients undergoing (chemo)radiation therapy for unresectable lung cancer: a prospective explorative study. Radiol Med. 2022 Dec;127(12):1322-1332.

## 慢性阻塞性肺疾病的康复研究进展

刘旭妍 江山 谢欲晓

中日友好医院

### 一、基础研究进展

慢阻肺康复的基础研究聚焦于与功能相关的问题。慢阻肺患者的活动能力一方面受制于阻塞性通气功能障碍导致的全身氧弥散运输异常，同时与呼吸肌和骨骼肌局部的功能障碍有关。以往研究发现，氧化应激反应引起的线粒体功能障碍被认为是肌肉力量下降的因素之一，接近 50% 的中重度慢阻肺患者的股四头肌中存在慢肌纤维比例减少的现象，涉及复杂的调控机制。认知功能障碍是另一种常见的共病，约 32% 的患者合并认知功能障碍，认知衰减速度较非肺病人群更快，且精神心理评估中表现不同，脑调控研究技术的应用为探索作用机制提供了一些新思路。在康复治疗领域，以运动训练为核心的呼吸康复内容创新是一项持续性的工作。临床和动物实验为未来的呼吸康复提供了启发。

肌肉功能障碍一直是慢阻肺基础研究领域的热点。Haji 等学者[1]发现气道线粒体膜电位(Mitochondrial Membrane Potential,  $\Delta\psi_m$ )与 FEV1% 及最大耗氧量之间存在显著正相关。在 GOLD 2 级的慢阻肺患者支气管肌肉活检中  $\Delta\psi_m$  降低、线粒体活性氧(Mitochondrial Reactive Oxygen Species, mtROS) 增加、超氧化物歧化酶 2 (Superoxide Dismutase 2, SOD2) 水平降低；而在股四头肌活检中，虽然 mtROS 显著增加，但  $\Delta\psi_m$  或 SOD2 表达无变化；依此推测氧化应激引起的线粒体功能障碍在气道发生的时间较股四头肌更早。Thome 等学者[2] 发现烟草通过激活芳香烃受体(Aryl Hydrocarbon Receptor, AHR)诱导小鼠肌肉萎缩。Ceco 等学者[3]发现 10% CO<sub>2</sub> 可以抑制 C2C12 成肌细胞的分化和修复，AMPK $\alpha$ 2-FoxO3a-MuRF1 途径可能参与介导高碳酸血症患者的肌肉萎缩。微小 RNA(miRNA) 作为基因表达的调节因子，通过调节骨骼肌发育(增殖、分化)、蛋白质合成和降解、炎症反应和代谢，在调节 COPD 患者骨骼肌功能障碍中发

挥着重要作用；特别是，肌肉特异性 miRNA(myomiR) 的表达可以影响肌纤维类型转换、横截面积大小以及肌生长抑制素的合成和降解[4]。

在慢阻肺的脑功能调控研究方面也有新的进展。Finnegan 等学者[5]发起一项基于轻中度慢阻肺患者的大型队列研究，应用功能核磁成像技术(Functional Magnetic Resonance Imaging, fMRI)对患者的呼吸困难症状和活动水平进行聚类分析。研究将参与者的主观感受和客观能力按四类因素进行划分，分别对应于情绪、症状负担、活动能力、社会参与能力，进而分层产生两组将症状负担的组间差异与前岛叶内与期望相关的大脑活动联系起来。与高症状负荷组相比，低症状负荷组显示前岛叶内的大脑活动显著增加。这一结果也印证了前岛叶是以往公认的处理呼吸困难和身体内部感知的神经区域的观点。

慢阻肺导致认知功能障碍的机制尚未明确，一项综述[6]表明，有几种机制被认为是 COPD 与较高认知障碍发生率相关的可能原因，包括氧化应激、组织低氧血症、非活动状态和全身炎症状态。全身炎症和缺氧引起的氧化应激被认为是导致痴呆的原因之一，这可能是将心肺病理学与神经认知障碍联系起来的一种机制[7]。国内一项回顾性研究[8]采用中文的神经心理学测试工具进行评估，发现慢阻肺患者的认知受损在工作记忆和执行功能方面较对照组更为显著，可能与记忆信息的整合异常有关。一项采用度中心性(Degree Centrality, DC)的研究[9]分析比较慢阻肺患者与健康对照组的 fMRI、肺功能及神经心理学评估的差异，结果显示慢阻肺患者的右舌回、右中央旁小叶和双侧辅助运动区的DC显著减少，其中右侧旁小叶的 DC 值与肺功能下降呈正相关。另一项研究[10]分析了认知功能和默认模式网络(Default Mode Network, DMN)之间的相关性。DMN 被认为与人类正常活动关系密切，慢阻肺患者的 DMN 激活脑区少于对照组，同时通过比较静态 fMRI 激活脑区间的功能连接(Functional Connectivity, FC)发现左后扣带回皮质和左海马的 FC 值与认知功能和肺功能下降密切相关。一项研究[11]显示，COPD 患者基底节区和海马旁/海马皮质局部的异常静态和动态神经活动与肺功能下降和语义记忆障碍有关。前述研究从全脑功能连接的角度进行探索，提示大脑的固有功能中枢和连通性改变可能是造成慢阻肺患者认知损害的机制。

康复治疗在基础研究方面近年来也取得一些突破。以往研究发现骨骼肌细胞在运动时产生的鸢尾素被认为可以改善运动功能[9]。Kubo 等学者[13]利用烟草暴露小鼠模型研究了运动-鸢尾素-Nrf2 轴(Nuclear Factor Erythroid 2-related Factor 2) 对肺气肿的抑制作用。运动+吸烟组经 12 周跑步训练后, 血清鸢尾素水平和肺匀浆中 Nrf2 和血红素加氧酶-1 (Heme Oxygenase-1, HO-1) 水平显著高于无运动吸烟组和健康对照组, 支气管肺泡灌洗液中炎性细胞数量和肺组织破坏指数也小于无运动吸烟组。据此推测运动时肌肉分泌的鸢尾素可能通过 Nrf2 和 HO-1 对氧化应激产生保护作用, 改善吸烟所诱导的肺气肿, 是一个治疗慢阻肺的潜在靶点。一项基于 LAMA (Long Acting Muscarinic Antagonists) 的药理学研究通过多变量分析发现, LAMA 能够提高慢阻肺患者的血清鸢尾素水平, 与 6 分钟过步行距离呈正相关, 解释了LAMA 具有调节骨骼肌能量消耗的肺外效应作用[12]。Broxterman 等学者[14]招募重度慢阻肺患者和健康受试者进行为期 8 周单腿伸膝训练, 采用热稀释法评估股动脉和股静脉的血流量并行血气分析, 比较训练前后的氧气运输改善情况。结果发现抗阻训练能改善慢阻肺患者肌肉内的氧弥散运输功能, 但对流性运输功能的改善不及健康受试者。另一项基于近红外光谱技术和心肺运动功能试验(Cardiopulmonary Exercise Test, CPET) 的研究[15]显示慢阻肺患者的耐力训练时的肌氧饱和度曲线提示运动耐量的降低与动态过度通气相关, 而在相同的平均工作速率下间歇耐力训练较持续耐力训练更能有效保持肌肉的氧合功能。

上述研究可为当前的呼吸康复工作提供实践依据, 还对未来的研究指引了方向。

## 二、临床研究进展

全面和个性化的评估是呼吸康复的基础。GOLD 2023 指南[16]提出, 慢阻肺患者需要全面的康复评估; 除了传统的功能评估及症状评估外, 还需要评估患者的自我管理能力和心理健康水平、社会适应性、健康素养及需求, 以制定个性化的康复目标。美国胸科学会在 2021 年重新定义了现代肺康复的组成框架[17], 包括评估、方案、介入方式和质量控制四个部分, 每个部分纳入一些可操作性的条目。在最优化的设想下, 呼吸康复的多学科协作管理模式, 除了要求系统化患者教育、专业人员资质考核、循证的干预措施、标准化操作记录

和团队协作经验分享以外，还对医患共同决策、成本效益比考核、参与率、可及性、可行性、科技辅助手段、替代运动方案等方面作出了考量。

慢阻肺急性加重期(AECOPD)康复介入时机前移。GOLD 2022 指南引用了一项纳入 19 万多例慢阻肺患者( $\geq 65$ 岁)的保险系统回顾性研究[18]：以出院后第 90 天作为康复启动的时间截断点，在 90 天内启动者的 1 年内死亡率比 90 天后启动者显著降低，且 90 天内启动者的 1 年内再入院次数明显减少。丹麦的 COPD-EXA-REHAB 研究[19,20]通过 RCT 纳入了 150 名 AECOPD 患者，分别于出院 2 周内 ( $n=76$ )和 2 月内 ( $n=74$ ) 启动康复并随访 1 年。首要结局指标方面，两组的 1 年内死亡率没有显著差异，而早期康复组的 1 年内再住院率下降与较高的依从性相关。次要结局指标方面，早期康复组的短期步行耐力显著提高，呼吸系统症状和生活质量没有差异，但耐力的短期获益在随访 6 个月的时候不再显现。总体而言目前对 AECOPD 康复介入标准仍不够精准。一方面是由于在呼吸及危重症医学领域急性加重期的定义和分类尚未达成共识，2021 年的罗马提议[21]试图建立一套新的定义和分类方法，该提议可以为 AECOPD 的呼吸康复工作提供借鉴作用。另一方面是由于康复医学领域需要进一步累积严格设计的临床研究证据。

远程康复的有效性得到了更多的验证。在 COVID-19 大流行背景下，需要在保持社交距离的前提下对康复计划进行调整。为了方便患者进行远程自我管理，GOLD 推出随访清单列表，建议遵循地方指南接种肺炎、百日咳、流感及新冠病毒疫苗；同时指出许多患者由于交通不便、呼吸康复资源不足等原因，导致康复计划的参与率下降。应用互联网及数字技术的远程康复服务可以帮助患者克服障碍，成为传统的中心康复服务的可替代方案[16]。一项 Cochrane 系统综述[22] 分析显示初级的远程康复可以改善慢阻肺患者的 6MWD 和 CAT (COPD Assessment Test) 问卷得分，与中心康复的改善没有显著差异，此外维持的远程康复也可以增加 6MWD。因未曾报告不良事件，该系统综述认为远程康复是安全的。四川一项远程康复研究[23]利用了手机微信程序作为管理媒介，招募了 106 名慢阻肺患者，干预时间 3 个月。结果显示与传统面对面的形式相比，远程康复形式在气促改善程度、CAT、SGRQ 和训练满意度方面没有差异。GOLD 2023 指南引用了一项随机对照研究[24]结果显示，COPD 患者身

体活动减少受到自我效能等行为心理社会决定因素的影响，基于远程康复技术的干预措施通过提供方便和可获得的手段来提高运动自我效能，教育和激励患者努力改变健康的生活方式，提高患者活动水平。澳大利亚一项卫生经济学研究[25]指出，在没有明显疗效差别的前提下居家康复模式具有更好的性价比，平均节省 4497 澳元(95% CI: -12,250 至 3257 澳元)，具有成本效益概率接近80%。居家康复模式与远程监督可以促进慢阻肺患者在出院后更快进入康复流程，并且被认为是经济有效的。

离心运动和耐力训练策略被再度重视。下楼梯和下坡是常见的离心运动形式，由于其较低的代谢能耗和心肺负荷特点，曾被大量应用于心肺康复治疗领域。一项运动代谢水平研究[26]分析慢阻肺患者和同年龄健康受试者的表现，发现在低通气量条件下亚极量的离心运动可以输出更高的功率。一项平行单盲 RCT[27]发现，重度慢阻肺患者在同等心率水平下，离心运动的呼吸困难症状和肌肉疲劳感低于向心运动。另一项 RCT[28]比较了下山步行法与常规训练对下肢肌肉成分和运动耐力的差异，虽然组间的肌肉活检分析和 6WMD 增加值没有显著差异，但下山步行组达到 6MWD MCID 的比例高于常规训练组(84%/65%， $p=0.03$ )。离心运动适用于通气功能较差的慢阻肺患者。GOLD 2023[16]指南指出，在身体情况耐受条件下，患者应尽可能进行耐力运动训练，达到症状限制最大心率的 60-80%，或 Borg 评分的呼吸困难或疲劳评分为 4-6 (中度至重度)。一项纳入 14 项随机对照研究的荟萃分析[29]结果显示，进行耐力训练患者的6MWD显著大于对照组，mMRC 评分、CAT评分显著低于对照组；因此，耐力训练可以改善患者的运动功能，减少呼吸困难，可作为慢阻肺患者康复训练的重要组成部分之一。同时，GOLD 2023 指南[16]提出，耐力训练可以通过连续或间歇的锻炼计划来完成，后者包括患者进行相同的总工作量，但分为较短时间的高强度运动。

呼吸肌力量训练是呼吸康复的重要环节。一项严格的多中心双盲 RCT[30]招募了吸气肌力量减退的慢阻肺患者，分别发放吸气肌训练器(n=110)和假训练器(n=109)，同时均接受有氧运动和抗阻运动组成的康复程序。试验结果显示吸气肌训练组的最大吸气压、呼吸耐力和呼吸功率均高于假试验组，在功率踏车耐力试验中平均延长了75秒并降低了Borg 气促评分，但两组的6MWD

增加值没有显著差异。膈肌功能障碍是 COPD 患者的突出表现之一，直接影响患者的呼吸效率，是导致 COPD 和呼吸衰竭进行性加重的重要病理机制之一，与疾病死亡率密切相关；膈肌功能障碍表现为结构变化(如膈肌萎缩、单纤维功能障碍、肌节损伤和纤维型转变)和功能变化(如肌力下降、耐力变化、膈肌疲劳、膈肌活动能力下降等)；目前，COPD 患者膈肌功能障碍的可能机制包括全身炎症、氧化应激、过度充气、慢性缺氧和营养不良；膈肌及肋间肌力量训练、运动干预及营养干预等康复方法能够在一定程度上消除膈肌功能障碍的危险因素，改善整体状况[31]。

一些替代常规肺康复的方案得到验证。Patel 等学者[32]招募了 318 例慢阻肺患者分两种康复模式进行康复(最简模式与常规健身房模式)，其中最简模式以步行作为有氧运动类型，以弹力带、台阶和简易的重物提供抗阻训练；随访结果显示最简模式在运动能力和与健康相关的生活质量方面也实现了显著的临床获益，并且效果不亚于常规健身房模式。广东一项比较太极拳与常规肺康复的 RCT[33]研究显示两者的短期获益相当，当训练程序结束 12 周后太极拳组的 SGRQ(St George's Respiratory Questionnaire)问卷评分出现了持续提高的临床显著差异，可能与太极拳的可持续性有关。然而该研究的局限在于所招募的受试的代表性不足，120 例患者的简易体能状况量表(Short Physical Performance Battery, SPPB)得分均为 12 分，其体能状况优于慢阻肺群体的平均水平。GOLD 2023 指南引用了一项纳入 23 项研究的荟萃分析[34]结果显示，与空白对照相比，太极拳组的 6 MWD、%PredFEV1、SGRQ 评分和慢性呼吸系统疾病问卷(CRQ)均有显著改善，与呼吸练习相比，太极能显著提高 6MWD；因此，提示太极拳能够减轻 COPD 患者呼吸困难，增强运动能力，改善生活质量，慢性阻塞性肺病患者可以从练习太极训练中获益。上海一项多中心 RCT[35]探究了八段锦的居家康复效果，研究将 240 名中度慢阻肺患者分为 4 组(八段锦/三球式训练器/八段锦+三球式训练器/常规护理)，干预时间 12 周，结果显示八段锦+三球式训练器组的效果最好，能改善 6MWD、CAT 和 SGRQ。丹麦一项比较歌唱训练和常规肺康复效果的 RCT[36]指出：经过 10 周康复程序后，歌唱训练组(n=145)在 6MWD 方面不低于常规肺康复组(n=125)，并且达到 6MWD 最



小重要差异(MCID=30m); 此外 SGRQ、焦虑抑郁评分、肺功能、呼吸困难或依从性方面, 组间差异无显著性; 短期获益不劣于常规肺康复。

身体活动(Physical Activity, PA)管理有助于维持康复效果, GOLD 2023[16]指南提出 COPD 患者身体活动减少是导致患者的生活质量下降、住院率和死亡率增加的原因之一; 现阶段, 临床上对实施针对行为的干预措施以改善身体活动产生了极大的兴趣, 但目前证据等级相对较低, 尚需进行更多优化设计的临床试验对 COPD 患者的 PA 进行客观评估。值得注意的是, 身体活动管理和日常生活活动能力(Activity of Daily Life, ADL)指导并不等同于常规的康复训练项目。

一项系统综述和荟萃分析 [37]指出以往的常规肺康复计划对于改善气促症状、提高心肺运动耐力和生活质量是有积极作用的, 但不能增加 PA 或 ADL。以往的研究认为慢阻肺康复的持续获益时间大约为 1 年, 一项随访期 2 年的研究[38]在为期 8 周的肺康复程序以外要求患者每日进行 30 分钟的居家步行。2 年后通过问卷再次评估生理心理及生活质量状况, 其中除了 SGRQ 活动能力以外焦虑症状、气促评分等方面的获益都得以维持, 这可能与持续的居家步行有关。另一项基于智能手环的 PA 干预研究[39]结果显示, 与常规护理相比, 接受无监督步行 干预的患者的 1 年内急性加重风险显著下降。一项互联网介导的、基于计步器的 PA 干预研究[40]结果显示, 在 12-15 个月的随访中, 通过计步器联合提供反馈、目标设定、疾病教育和社区论坛的网站对患者进行为期 3 个月的干预, COPD 急性加重的风险显著降低。但是, 迄今为止, 大多数已发表的研究所提供的治疗方案并不一致, 并且缺乏必要的细节(例如, 类型、数量、时间、使用的工具、质量保证方法等)来复制研究或调整临床干预措施。

运动性低血氧饱和度(Exercise-induced Desaturation, EID)对部分慢阻肺患者的构成了风险。EID 被认为与急性加重风险相关, 导致活动能力和生活质量下降, 进而增加疾病死亡率。一项 RCT[41]纳入了 111 名出现 EID 的慢阻肺患者, 并严格按照三盲设计, 在康复训练中吸入的氧气或空气流速均为 5L/min, 结果显示在 8 周后两组的往返步行耐力测试增加距离和 CRQ (Chronic Respiratory Disease Questionnaire)问卷得分较基线均有显著改善, 但没有组间差异。另一项多中心 RCT[42]招募了 171 名低血氧血症的慢阻肺患者, 按照经鼻

高流量吸氧(High-flow Oxygen Therapy, HFOT)和文丘里面罩(V-mask)的方式分组。经过20次有氧踏车训练后,两组的心肺运动耐力均较基线水平慢性提高,但组间分析显示 HFOT 组增加的 6MWD 高于V-mask 组,6MWD 达到 MCID 的比例也较高,但踏车耐力时长没有额外差异。目前的研究证据尚不充分,仍需要进一步针对 EID 患者分层设计并且长期随访,才能更好地证实辅助氧疗的效果。

焦虑和抑郁状态是慢阻肺的常见共病。一项系统综述和荟萃分析[43]指出,与常规护理相比肺康复对焦虑和抑郁症状有显著的临床益处,其中对焦虑症状的益处为中等程度,对抑郁症状的益处为较大程度。认知功能障碍也是一种容易忽视的共病。认知功能障碍存在于不同肺功能水平的慢阻肺患者,而阻塞性睡眠呼吸暂停是另一个独立危险因素[44]。建议采用蒙特利尔认知评估量表(Montreal Cognitive Assessment, MoCA)进行评估,一项研究[45]招募了 67 名稳定期和 45 例急性加重期慢阻肺患者,结果显示为期 6 周的肺康复可以提高合并认知障碍者的 MoCA 评分,提示了常规肺康复训练对于认知功能障碍的潜在价值。另一项 Pilot 研究[46]招募了60 名慢阻肺患者,3 周的住院康复程序结束后所有患者的平均认知功能水平得到显著提高,合并认知障碍者的 6MWD 增加值小于认知正常者,且在 SF-36 问卷情感职能维度和躯体疼痛维度没有改善。

患者间的经验交流可以促进疾病自我管理能力的提升。通过转化具有肺康复经验的慢阻肺患者并进行培训,使其成为非专业卫生工作者,证实有助于后续肺康复工作的开展,该方法可以提高患者的参与积极性和依从性[47]。

### 三、小结与展望

慢阻肺的疾病负担巨大。90%以上与慢阻肺相关的死亡发生在中低收入国家[48]。我国的慢阻肺患者总数接近 1 亿[49], $\geq 40$  岁的慢阻肺患者中呼吸康复治疗率仅为 0.8%[50]。由于呼吸康复的理论和实施架构源于发达国家地区,严格意义上依赖于跨学科协作,在中低收入地区难以复制。我国当下的呼吸康复工作一方面沿用国外的经验,一方面通过本土化使其满足个别地区患者的基本需求。根据健康中国 2030 规划纲要,亟需建立深入基层的规范化技能培训体系和智能化远程管理模式[51]。未来的工作可以围绕两个核心问题开展:

一、如何提高呼吸康复的效益？紧跟国内外前沿基础研究，融合其他优势学科开拓思路，通过精准的评估方法和创新的治疗技术促进个体的健康水平。

二、如何降低呼吸康复的门槛？依托于全球领先的移动互联网，利用数量和成本优势实施远程康复服务，以提高呼吸康复的可及性、参与性和依从性。

### 参考文献

- [1] Haji G, Wiegman CH, Michaeloudes C, et al. Mitochondrial dysfunction in airways and quadriceps muscle of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Res.* 2020;21(1):262. Published 2020 Oct 12. doi:10.1186/s12931-020-01527-5
- [2] Thome T, Miguez K, Willms AJ, et al. Chronic aryl hydrocarbon receptor activity phenocopies smoking-induced skeletal muscle impairment. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2022;13(1):589-604. doi:10.1002/jcsm.12826
- [3] Ceco E, Celli D, Weinberg S, et al. Elevated CO<sub>2</sub> Levels Delay Skeletal Muscle Repair by Increasing Fatty Acid Oxidation. *Front Physiol.* 2021;11:630910. Published 2021 Jan 21. doi:10.3389/fphys.2020.630910
- [4] Zhao et al. The role of muscle-specific MicroRNAs in patients with chronic obstructive pulmonary disease and skeletal muscle dysfunction. *Front Physiol.* 2022 Oct 21;13:954364. Published 2022 Oct 21. doi: 10.3389/fphys.2022.954364.
- [5] Finnegan SL, Harrison OK, Harmer CJ, et al. Breathlessness in COPD: linking symptom clusters with brain activity. *Eur Respir J.* 2021;58(5):2004099. Published 2021 Nov 18. doi:10.1183/13993003.04099-2020
- [6] Kakkerla, K., Padala, K. P., Kodali, M., and Padala, P. R. Association of chronic obstructive pulmonary disease with mild cognitive impairment and dementia. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2018.24,173-178. doi: 10.1097/MCP.0000000000000458
- [7] Cheung, Y. T., Brinkman, T. M., Li, C., Mzayek, Y., Srivastava, D., Ness, K.K., et al. Chronic health conditions and neurocognitive function in aging survivors of childhood cancer: a report from the childhood cancer survivor study. *J. Natl. Cancer Inst.* 2018. 110, 411-419. doi:10.1093/jnci/djx224

- [8] Lv Z, Hu P, Jiang Y, et al. Changes in Spatial Working Memory in Stable Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Retrospective Study. *Biomed Res Int.* 2020;2020:7363712. Published 2020 Jul 22. doi:10. 1155/2020/7363712
- [9] Li H, Xin H, Yu J, et al. Abnormal intrinsic functional hubs and connectivity in stable patients with COPD: a resting-state MRI study. *Brain Imaging Behav.* 2020;14(2):573-585. doi:10. 1007/s11682-019-00130-7
- [10] Hu X, Wang H, Tu Y, et al. Alterations of the default mode network and cognitive impairments in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2018;13:519-528. Published 2018 Feb 7. doi:10.2147/COPD.S146870
- [11] Lv, Z. , Chen, Q. , Jiang, Y. , Hu, P. , Zhang, L. , Bai, T. , et al. (2020) . Abnormal static and dynamic local-neural activity in COPD and its relationship with pulmonary function and cognitive impairments. *Front. Hum. Neurosci.* 14, 580238. Published: 2021 Jan 15. doi: 10.3389/fnhum.2020.580238
- [12] Mandal J, Roth M, Papakonstantinou E, et al. Treatment with long acting muscarinic antagonists stimulates serum levels of irisin in patients with COPD. *Pulm Pharmacol Ther.* 2018;48:111- 116. doi:10. 1016/j.pupt.2017. 10.011
- [13] Kubo H, Asai K, Kojima K, et al. Exercise Ameliorates Emphysema Of Cigarette Smoke-Induced COPD In Mice Through The Exercise-Irisin-Nrf2 Axis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2019;14:2507-2516. Published 2019 Nov 14. doi:10.2147/COPD.S226623
- [14] Broxterman RM, Wagner PD, Richardson RS. Exercise training in COPD: muscle O2 transport plasticity. *Eur Respir J.* 2021;58(2):2004146. Published 2021 Aug 19. doi:10. 1183/13993003.04146-2020
- [15] Louvaris Z, Chynkiamis N, Spetsioti S, et al. Greater exercise tolerance in COPD during acute interval, compared to equivalent constant-load, cycle exercise: physiological mechanisms. *J Physiol.* 2020;598(17):3613-3629. doi:10. 1113/JP279531
- [16] Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease ( GOLD) . Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention Available from:<https://goldcopd.org/> of Chronic Obstructive Lung Disease (2023 Report).

- [17] Holland AE, Cox NS, Houchen-Wolloff L, et al. Defining Modern Pulmonary Rehabilitation. An Official American Thoracic Society Workshop Report. *Ann Am Thorac Soc*. 2021;18(5):e12-e29. doi:10.1513/AnnalsATS.202102-146ST
- [18] Lindenauer PK, Stefan MS, Pekow PS, et al. Association Between Initiation of Pulmonary Rehabilitation After Hospitalization for COPD and 1-Year Survival Among Medicare Beneficiaries. *JAMA*. 2020;323(18):1813-1823. doi:10.1001/jama.2020.4437
- [19] Kjærgaard JL, Juhl CB, Lange P, Wilcke JT. Early pulmonary rehabilitation after acute exacerbation of COPD: a randomised controlled trial. *ERJ Open Res*. 2020;6(1):00173-2019. Published 2020 Feb 17. doi:10.1183/23120541.00173-2019
- [20] Kjærgaard JL, Juhl CB, Lange P, Wilcke T. Adherence to early pulmonary rehabilitation after COPD exacerbation and risk of hospital readmission: a secondary analysis of the COPD-EXA-REHAB study. *BMJ Open Respir Res*. 2020;7(1):e000582. doi:10.1136/bmjresp-2020-000582
- [21] Celli BR, Fabbri LM, Aaron SD, et al. An Updated Definition and Severity Classification of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations: The Rome Proposal. *Am J Respir Crit Care Med*. 2021;204(11):1251-1258. doi:10.1164/rccm.202108-1819PP
- [22] Cox NS, Dal Corso S, Hansen H, et al. Telerehabilitation for chronic respiratory disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;1(1):CD013040. Published 2021 Jan 29. doi:10.1002/14651858.CD013040.pub2
- [23] Jiang Y, Liu F, Guo J, et al. Evaluating an Intervention Program Using WeChat for Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Randomized Controlled Trial. *J Med Internet Res*. 2020;22(4):e17089. Published 2020 Apr 21. doi:10.2196/17089
- [24] Robinson et al. A web-based physical activity intervention benefits persons with low self-efficacy in COPD: results from a randomized controlled trial. *J Behav Med*. 2019 December ; 42(6): 1082-1090. doi:10.1007/s10865-019-00042-3.
- [25] Burge AT, Holland AE, McDonald CF, et al. Home-based pulmonary rehabilitation for COPD using minimal resources: An economic analysis. *Respirology*. 2020;25(2):183-190. doi:10.1111/resp.13667

- [26] Ward TJC, Lindley MR, Ferguson RA, et al. Submaximal Eccentric Cycling in People With COPD: Acute Whole-Body Cardiopulmonary and Muscle Metabolic Responses. *Chest*. 2021;159(2):564-574. doi:10.1016/j.chest.2020.08.2082
- [27] Bourbeau J, De Sousa Sena R, Taivassalo T, et al. Eccentric versus conventional cycle training to improve muscle strength in advanced COPD: A randomized clinical trial. *Respir Physiol Neurobiol*. 2020;276:103414. doi:10.1016/j.resp.2020.103414
- [28] Camillo CA, Osadnik CR, Burtin C, et al. Effects of downhill walking in pulmonary rehabilitation for patients with COPD: a randomised controlled trial. *Eur Respir J*. 2020;56(3):2000639. Published 2020 Sep 17. doi:10.1183/13993003.00639-2020
- [29] Yingying Li, Weiwei Wu, Xiaoqiao Wang, and Lili Chen. Effect of Endurance Training in COPD Patients Undergoing Pulmonary Rehabilitation: A Meta-Analysis. *Comput Math Methods Med*. 2022 Sep 7;2022:4671419. doi: 10.1155/2022/4671419.
- [30] Charususin N, Gosselink R, Decramer M, et al. Randomised controlled trial of adjunctive inspiratory muscle training for patients with COPD. *Thorax*. 2018;73(10):942-950. doi:10.1136/thoraxjnl-2017-211417
- [31] Cao et al. Diaphragm Dysfunction and Rehabilitation Strategy in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Front Physiol*. 2022 May 2;13:872277. Published: 2022 May 02. doi: 10.3389/fphys.2022.872277.
- [32] Patel S, Palmer MD, Nolan CM, et al. Supervised pulmonary rehabilitation using minimal or specialist exercise equipment in COPD: a propensity-matched analysis. *Thorax*. 2021;76(3):264-271. doi:10.1136/thoraxjnl-2020-215281
- [33] Polkey MI, Qiu ZH, Zhou L, et al. Tai Chi and Pulmonary Rehabilitation Compared for Treatment-Naive Patients With COPD: A Randomized Controlled Trial. *Chest*. 2018;153(5):1116-1124. doi:10.1016/j.chest.2018.01.053
- [34] Liu et al. The effect of Tai Chi on the pulmonary rehabilitation of chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *Ann Palliat Med*. 2021 Apr;10(4):3763-3782. doi: 10.21037/apm-20-940.
- [35] Chen X, Fu C, Wang X, et al. Effect of Baduanjin on pulmonary rehabilitation inpatients with moderate chronic obstructive pulmonary disease: a multi-center randomized controlled trial (Preprint). 2021.

- [36]Kaasgaard M, Rasmussen DB, Andreasson KH, et al. Use of Singing for Lung Health as an alternative training modality within pulmonary rehabilitation for COPD: an RCT [published online ahead of print, 2021 Oct 8] . *Eur Respir J*. 2021;2101142. doi:10. 1183/13993003.01142-2021
- [ 37]Higashimoto Y, Ando M, Sano A, et al. Effect of pulmonary rehabilitation programs including lower limb endurance training on dyspnea in stable COPD: A systematic review and meta-analysis. *Respir Investig*. 2020;58(5):355-366. doi:10. 1016/j.resinv.2020.05.010
- [ 38] Yohannes AM, Dryden S, Casaburi R, Hanania NA. Long-Term Benefits of Pulmonary Rehabilitation in Patients With COPD: A 2-Year Follow-Up Study. *Chest*. 2021;159(3):967-974. doi:10. 1016/j.chest.2020. 10.032
- [39]Wootton SL, Hill K, Alison JA, et al. Effects of Ongoing Feedback During a 12-Month Maintenance Walking Program on Daily Physical Activity in People with COPD. *Lung*. 2019;197(3):315-319. doi:10. 1007/s00408-019-00216-5
- [40]Emily S. Wan, Ana Kantorowski, Marilyn L. Moy, et al. Long-term effects of web-based pedometer-mediated intervention on COPD exacerbations. *Respir Med*. 2020 February ; 162: 105878. doi:10. 1016/j.rmed.2020. 105878. [41]Alison JA, McKeough ZJ, Leung RWM, et al. Oxygen compared to air during exercise training in COPD with exercise-induced desaturation. *Eur Respir J*. 2019;53(5):1802429. Published 2019 May 30. doi:10. 1183/13993003.02429-2018
- [42]Vitacca M, Paneroni M, Zampogna E, et al. High-Flow Oxygen Therapy During Exercise Training in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Chronic Hypoxemia: A Multicenter Randomized Controlled Trial. *Phys Ther*. 2020;100(8):1249- 1259. doi:10. 1093/ptj/pzaa076
- [43]Gordon CS, Waller JW, Cook RM, Cavalera SL, Lim WT, Osadnik CR. Effect of Pulmonary Rehabilitation on Symptoms of Anxiety and Depression in COPD: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Chest*. 2019;156(1):80-91. doi:10. 1016/j.chest. 2019.04.009
- [ 44]Zhang XL, Gao B, Han T, Xiang BY, Liu X. Moderate-to-Severe Obstructive Sleep Apnea and Cognitive Function Impairment in Patients with COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* . 2020;15:1813- 1822. Published 2020 Jul 27. doi:10.2147/COPD.S257796

- [45]France G, Orme MW, Greening NJ, et al. Cognitive function following pulmonary rehabilitation and post-discharge recovery from exacerbation in people with COPD. *Respir Med.* 2021;176:106249 . doi:10. 1016/j.rmed.2020. 106249
- [46]Andrianopoulos V, Gloeckl R, Schneeberger T, et al. Benefits of pulmonary rehabilitation in COPD patients with mild cognitive impairment - A pilot study. *Respir Med.* 2021;185:106478. doi:10. 1016/j.rmed.2021. 106478
- [47]White P, Gilworth G, Lewin S, et al. Improving uptake and completion of pulmonary rehabilitation in COPD with lay health workers: feasibility of a clinical trial. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2019;14:631-643. Published 2019 Mar 12. doi:10.2147/COPD.S188731
- [48]GBD 2015 Chronic Respiratory Disease Collaborators. Global, regional, and national deaths, prevalence, disability-adjusted life years, and years lived with disability for chronic obstructive pulmonary disease and asthma, 19 90-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015 [published correction appears in *Lancet Respir Med.* 2017 Oct;5(10 ):e30]. *Lancet Respir Med.* 2017;5(9):691-706. doi:10. 1016/S2213-2600(17)30293-X
- [49]Wang C, Xu J, Yang L, et al. Prevalence and risk factors of chronic obstructive pulmonary disease in China (the China Pulmonary Health [CPH] study): a national cross-sectional study. *Lancet.* 2018;391(10131):1706- 1717. doi:10. 1016/S0140-6736(18)30841-9
- [50]丛舒, 王宁, 樊静, 等. 2014—2015 年中国 40 岁及以上慢性阻塞性肺疾病患者呼吸康复治疗情况. *中华 流行病学杂志.* 2020;41(07):1014- 1020. doi: 10.3760/cma.j.cn112338-20200129-00059
- [51]Jia C, Zhang C, Fang F, et al. Enjoying Breathing Program: A National Prospective Study Protocol to Improve Chronic Obstructive Pulmonary Disease Management in Chinese Primary Health Care. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2020;15:2179-2187. Published 2020 Sep 15. doi:10.2147/COPD.S258479



## 第四章 重症康复

### 重症康复发展的现状与未来

杨梦茹<sup>1</sup> 曾凡硕<sup>2</sup> 崔宝娟<sup>3</sup> 孙强三<sup>4</sup> 刘芳<sup>5</sup>

山东大学第二医院康复医学中心

重症康复（intensive care rehabilitation, ICR）是指针对危重症患者在病情允许的范围内提高患者的身体、心理及社会功能所进行的康复治疗。随着危重症患者抢救成功率的提高，重症患者康复问题逐渐成为临床关注的热点<sup>[1]</sup>。重症康复治疗的价值主要是促进患者尽早从危重状态恢复，对功能障碍尽早给予康复干预，达到最佳的康复疗效，尽早使患者回归家庭和社会<sup>[2]</sup>。国家卫生健康委2021年发布了《关于加快推进康复医疗工作发展的意见》，要求三级综合医院康复医学科重点要为急危重症和疑难复杂疾病患者提供康复医疗服务，三级综合医院康复医学科开展重症康复工作势在必行<sup>[3]</sup>。

#### 一、重症康复发展的现状

##### 1. 重症康复发展历程

我国的重症医学与康复医学同起步于20世纪80年代，两者在现代电子及机械设备的帮助下飞速发展，但重症医学的发展却明显快于康复医学。随着重症医学的发展，危重症患者的救治存活率不断提高，2010年之后重症康复逐渐走进了人们的视野。随着医患双方对康复治疗认识的不断提高，重症康复已成为目前康复治疗的研究热点。

##### 2. 常见系统重症康复治疗

###### 2.1 神经系统重症康复治疗

神经重症患者常合并意识障碍、肢体偏瘫、感觉障碍等多种临床症状，若无法得到及时有效的治疗，会对患者自理能力造成严重影响，甚至会致使其永久性丧失自理功能<sup>[4]</sup>。目前研究认为，脑卒中患者受损的中枢神经系统功能尚存，在适宜的条件下，其部分神经元具有再生能力，Titsworth等人首次研究了神经ICU的早期康复活动，发现早期康复训练可显著提高患者活动能力，减少住院和ICU住院时间<sup>[5]</sup>。后续有多项研究发现在神经ICU内进行早期康复具有良好的耐受性和可行性<sup>[6, 7]</sup>。早期康复活动与蛛网膜下腔出血后良好的功能预后独立相关，延迟康复训练是患者功能独立性降低以及脑血管痉挛发生的独立危险因素<sup>[8]</sup>。因此对神经重症患者实施早期神经康复治疗，可获得较好的治疗与预后效果。

## 2.2 心血管系统重症康复治疗

脑卒中后除了肢体功能障碍，有高达62%-75%的患者合并不同程度的心肺功能障碍。心肺功能障碍不仅会增加卒中患者日常生活活动能力受限，同时增加临床康复工作的复杂度，不恰当评估及治疗易导致增加临床意外的发生甚至死亡<sup>[9, 10]</sup>。因此，建立有效的心脏康复体系也是整个卒中周期中亟需解决的重要问题。心脏功能康复起源于冠心病的康复，康复对象从最初的单一心肌梗死患者扩展到绝大多数心脏病患者，包括介入疗法及手术后的心脏重症患者。近年来，国内外学者对运动为基础的心脏康复也做出大量的研究及探索。有学者按照美国运动医学协会（ACSM）推荐进行物理治疗，在长达54min左右的PT训练中仅有3min达到目标心率，而在持续40min左右的OT训练中仅仅只有1min达到目标心率<sup>[11]</sup>。可见，目前临床的康复模式的运动强度并不能有效提高患者心肺功能。心脑血管疾病的患者难以回归正常生活的原因，并不单纯的仅是因为肢体功能障碍，心肺耐力差难以支撑完成相应任务也是问题的关键。其中，高强度间歇运动（high-intensity interval training, HIIT）已经被发现，通过高强度运动与低强度运动或休息相结合，交替反复训练，可以有效改善心血管疾病和非血管病患者最大摄氧量和心肺耐力。相对低强度持续跑台训练，HIIT可以显著改善卒中患者的心肺耐力<sup>[10]</sup>。此外，蒋庆渊等<sup>[12]</sup>发现心脏康复治疗对于经皮冠状动脉介入术后急性心肌梗死患者，有利于患者增强运动能力，促进心脏康复，改善心理状态，提高其生活质量。一项探索性研究发现，与非运动对照

组相比，近期心肌梗死患者接受运动康复训练后左心室扭转减少、扭转速度降低，并且随着进一步的训练，运动能力也可以得到提高<sup>[13]</sup>。对心衰大鼠的研究也发现，动静结合康复运动能降低心衰大鼠血清中血管紧张素Ⅱ及醛固酮水平，改善心功能进而延缓心衰进程<sup>[14]</sup>。并且，适宜的运动有助于增强心肌细胞线粒体的自噬能力和心肌细胞的凋亡，保证其良好的功能。然而，目前对于重症患者有效的心脏康复运动强度尚无共识，需要大量的临床研究进行探索。

### 2.3 呼吸系统重症康复治疗

呼吸功能障碍是危重症患者进入 ICU 的最常见原因之一。尤其，脑卒中患者由于一方面中枢神经受损导致膈肌为主的呼吸肌运动功能障碍；另一方面由于长期卧床、胸廓活动受限，导致膈肌发生严重萎缩，其萎缩速度为肢体骨骼肌的2-8倍<sup>[15, 16]</sup>。膈肌功能障碍/力量下降，继而引发肺通气量减少，咳嗽峰值流速降低，最终导致气道保护能力降低，表现出患者反复发生肺部感染、气切套管拔管困难及撤机失败等，严重影响其预后及康复进程<sup>[17, 18]</sup>。因此，近年来，国内外学者针对这些重症患者呼吸治疗展开了大量研究。早期康复治疗被发现可使呼吸重症监护病房的患者平均住院日降低3天，气管切开率下降24%，脱机失败概率下降9%<sup>[19]</sup>。Rehder<sup>[20]</sup>等研究发现，早期康复治疗对需体外膜肺支持的呼吸重症患者，可减少其术后机械通气时间及重症监护室住院时间、总住院天数。住院期间进行康复训练与机械通气患者1年生存率提高呈正相关<sup>[21]</sup>。此外，众所周知，体位改变是重症患者肺通气的重要方式，横断面评估发现，随着体位的增高，脑卒中气管切开患者膈肌移动度和厚度也在增大<sup>[22]</sup>。而在Gan等<sup>[23]</sup>学者的随机回顾性病例对照研究，观察ICU患者在机械通气后72h内接受了早期被动立位训练（持续7天，每天1次，每次30min）呼吸功能情况，主要研究结果发现，训练组呼气末膈肌厚度增大，而膈肌增厚率萎缩速度相对于对照组减慢，次要研究结果发现训练组的平均动脉压和白细胞水平均有所下降。总的来说，康复训练在优化ICU患者的分泌物清除、气体交换、肺功能恢复和辅助脱机等方面发挥着重要作用<sup>[24]</sup>。

## 3. 重症康复治疗技术发展

### 3.1 吞咽功能障碍康复技术

重症患者由于各种原因常常昏迷不醒，需要进行气管切开或气管插管、鼻饲饮食。长期鼻饲饮食、胃造瘘管饮食或者中枢神经损伤引起的吞咽肌痉挛等，导致吞咽功能障碍、咽部肌肉萎缩。吞咽训练是通过各种运动、物理治疗预防或治疗吞咽肌群的废用性萎缩；肉毒素注射、球囊扩张技术治疗吞咽肌痉挛，可达到治疗吞咽障碍的目的。

无创神经刺激疗法中重复经颅磁刺激(rTMS)、颅直流电刺激(tDCS)和神经肌肉电刺激(NMES)可有效治疗脑卒中后吞咽困难。依据现有循证医学证据，rTMS可能是最有效的治疗方法<sup>[25]</sup>。

### 3.2 促醒技术

促醒技术包括运动与体位刺激、针刺、正中神经电刺激、低频电刺激、音乐疗法、感觉刺激等。觉醒调节系统活动受位于LH的Orexin能神经元系统统一调节、控制。董晓阳等<sup>[26]</sup>发现正中神经电刺激可以上调外侧下丘脑OX1及OX1R，促进脑外伤后昏迷大鼠觉醒<sup>[27]</sup>。电针等康复方法可以激活外侧下丘脑Orexin系统，上调OX1水平及OX1R表达，调节丘脑皮层网络功能，影响大脑皮层电活动，促进意识障碍大鼠意识恢复。而音乐疗法具有简单、易操作的特性，已被证明可以促进慢性脑卒中患者的听觉和运动神经可塑性<sup>[28]</sup>，和帮助调节意识障碍患者的觉醒和警觉性<sup>[29]</sup>。目前，音乐除了作为一种治疗方法，也被广泛学者应用于神经电生理评估的任务范式，结合人工智能在帮助临床大夫准确诊断意识障碍分类和预后预测方面也表现出来巨大潜力<sup>[30, 31]</sup>。

rTMS在意识障碍的康复促醒治疗中亦具有一定疗效。大脑皮质对不同频率的rTMS产生不同程度的变化。有研究认为左侧顶叶皮层、左下颞皮质及右侧DLPFC的重建可能是rTMS改善意识的脑网络基础<sup>[32]</sup>。朱希等<sup>[33]</sup>人基于fMRI的研究显示，经10Hzr TMS治疗(右侧DLPFC)后，7例DOC患者的顶叶、前额叶神经元活动的一致性和同步性程度较前提高，可能有助于意识恢复。

### 4.重症康复开展模式

目前国内外开展重症康复的模式主要包括两种：一是ICU早期移动康复模式，即由康复团队到由其他医生负责的ICU开展早期移动性康复。优势是保持患者生命体征稳定的同时尽早开展重症康复工作，劣势是需要做大量的学科间的协调工作，包括ICU医师早期康复理念的建立、康复治疗技术应用和临床救

治之间的矛盾处理、团队之间的协作关系的建立等等；二是重症康复病房(HDU)模式。优势是相对较早对重症患者进行康复干预，康复资源利用相对更为集中，康复决策落实更为有效，劣势是需要康复医师具备良好的处理危急重症的能力，这对康复医师提出了新的更高的要求。综合以上两种模式可以看出，最佳的重症康复模式是应在ICU早期移动康复模式基础上进行HDU模式重症康复工作。

## 二、重症康复发展的未来

### 1.安全性和有效性

早期康复（定义为自发病起72h内的动员），安全性和有效性是临床工作者是否开展早期康复治疗的重要考虑因素。神经损伤患者在入院早期，跌倒、谵妄和意识改变等发生几率高，这使得早期康复具有更大的挑战性。一项大型国际随机对照试验分析表明，在ICU对GCS评分 $\leq 8$ 分的患者进行早期动员可有效改善出院时的功能，并且与对照组相比，没有发现有害影响<sup>[34]</sup>。此外，有一些证据支持神经ICU内的直立定位和被动活动可以安全进行，不会显著改变脑灌注压<sup>[35]</sup>。Calvo-Ayala等<sup>[36]</sup>发现仅物理治疗或运动可有效改善重症患者长期身体功能，且干预开始越早效果越好。Kress等<sup>[37]</sup>认为目前对重症康复的研究还相对较少，但基于目前研究可得出，重症康复可预防谵妄发生，且对患者短期的功能状态和长期的生活质量均有改善作用。

虽然，目前诸多研究确定了早期康复运动可能会利用神经可塑性和神经元重组的早期和狭窄窗口来补偿因损伤而失去的连接<sup>[38]</sup>。然而，早期康复运动的类型、剂量、强度和频率仍不明确。因此，未来的临床研究应进一步多亚组分析，探索出不同病因的患者的有效运动类型、强度等，从而改善患者原发病和预防其并发症。

### 2.重症康复介入时机的确立

目前对重症患者进行康复的最佳时机仍存在争议，确诊危重症后2-5d进行康复在临床治疗中被普遍接受<sup>[37]</sup>。也有研究建议在进入重症监护室后24h内对患者进行早期康复的评估决策<sup>[39]</sup>。

国外指南建议在患者条件允许的情况下尽快开始康复，创伤性颅脑损伤的患者首次活动时间通常在受伤后至少1周<sup>[40]</sup>。我国的一项多中心随机对照试

验表明，与延迟康复组相比，早期康复组的住院天数降低，功能预后改善，6个月生存率更高，并且早期康复与降低医疗费用密切相关<sup>[41]</sup>。

神经重症康复中国专家共识要求<sup>[42]</sup>，康复医师在神经重症患者入住ICU/NICU 24-48h内完成康复评估、提出康复问题、评估预后，与重症室医生沟通，制定综合康复治疗计划；入院72h内康复治疗团队完成医护技一体化查房，根据病情及检查结果调整治疗方案、初期康复评定、制定近期及远期康复目标、制定康复治疗计划。

由于损伤类型的特异性，康复介入时间也有所差异，如缺血性脑卒中患者早期开展康复运动（24h内），预后可能更差。而在稳定的神经危重症患者中，从床头抬高，到下床和行走的进展可能有不同程度的益处，详见表1。

表1.在神经危重症护理中早期动员的人群异质性考虑<sup>[43]</sup>

诊断	开始动员时间	考虑因素	解决方案
缺血性脑卒中	>24h	脑灌注、颅内压改变	密切血压监测，使用血管加压药物时避免活动
蛛网膜下腔出血	破裂后 24-48h 动脉瘤安全	脑室外引流变位、颅内压力	确保脑室引流安全，单次瞬时峰值并不妨碍动员
脑出血	出血稳定后 ≥24h	血压增高	密切监测血压，可能在输液时发生移位作用于血管的药物
脊髓损伤	脊柱稳定后24h	体位性低血压	密切血压监测，使用血管加压药物时避免活动
颅脑外伤	出血后24h	颅内压升高	密切监测颅内压，单次瞬时峰值不妨碍动员

### 3.深化重症肺炎控制的研究

重症肺炎又称暴发性肺炎，患者患有肺炎合并呼吸衰竭，出现系统受累等症状，并伴有由各种病原体引起的严重菌血症，引起患者血压下降、神志不清和昏迷等临床症状。值得注意的是，肺炎是导致中风后死亡的主要并发症，尤其是急性缺血性中风(AIS)患者。流行病学指出，卒中相关肺炎(SAP)在不同国家的发病率估计为5%-30%，而在需要侵入性治疗的患者中高达40%<sup>[44]</sup>。重症

肺炎的治疗情况将很大程度影响昏迷脑损伤患者的预后及转归，对重症肺炎进行及时的监测和评估是开展有效治疗的重要基础。既往研究发现，Barthel量表评分较低、伴有肺部基础疾病、气管通气、鼻饲喂养、低蛋白血症被认为是卒中患者入院期间肺炎发生的独立危险因素<sup>[45]</sup>。这项研究给临床工作者提示，肺炎的发生不单是某一种因素决定，尤其对于脑损伤患者，是肺部疾病、吞咽功能、营养状态等多种因素交互作用。所以，未来研究和临床工作，无论是肺炎前评估还是早期肺康复训练及护理管理都应从多维度出发，探索多维度的降低患者肺炎发生率的康复训练手段。近年随着该理念在重症监护中的推广应用，越来越多的研究表明，以早期肺康复为主的训练，可以改善患者的生理状况，有效缩短患者重症加强护理病房(ICU)的住院时间<sup>[46]</sup>。

#### 4.探索静脉血栓给康复治疗带来的不利影响

下肢深静脉血栓(DVT)是脑卒中偏瘫患者常见的并发症之一，发病率可达3%~30%，甚至高达53%，如不及时治疗或治疗不当，可导致DVT栓子脱落易引起肺栓塞(PE)，若肺栓塞不能及时治疗将导致患者死亡。

《中国脑卒中康复治疗指南(2011完全版)》提出，所有脑卒中的患者均应评价深静脉血栓的风险，早期康复训练是预防深静脉血栓的有效方法（I级推荐）<sup>[47]</sup>。其中一项队列研究中发现，脑卒中后1周内康复介入的患者，其远期预后比2周后行康复介入者好，且DVT与肌力恢复呈负相关<sup>[48]</sup>。余芳<sup>[49]</sup>等人的研究提示，针灸结合穴位敷贴治疗缺血性脑卒中偏瘫，可降低患者血小板表面活性、抑制血小板聚集，从而抗凝、改善局部循环。

我们开展的一项临床研究发现，173例脑卒中合并肌间静脉血栓患者在抗凝治疗基础上进行康复治疗，治疗过程中，有2例出现肺动脉栓塞，给予制动、抗凝、氧疗等积极治疗后恢复良好，1例进展为腓静脉血栓，行下腔静脉滤器植入术，恢复良好；159例患者复查彩超显示血栓稳定，血栓大小无进展；11例患者复查彩超显示血栓消失，所有患者均无颅脑出血性疾病发生。该临床研究证明在药物抗凝的基础上，肌间静脉血栓行适宜的康复训练是相对安全的，但该研究尚待进一步深入。

#### 5.需进一步探索营养支持治疗的作用

营养支持对危重症患者的恢复至关重要，由于危重症患者疾病复杂，大多数都会出现一定程度的营养不良，导致营养不良的原因包括制动后肌萎缩、吞咽困难、疼痛、创伤后应激障碍引起的食欲不振等<sup>[50]</sup>。

重度颅脑损伤后2-7天存在着颅高压、脑水肿及下丘脑植物神经功能紊乱，胃肠功能减弱或基本停止活动，此时如给予全胃肠内营养不但营养不能吸收，而且还易引起呕吐、反流误吸引起呼吸道感染，增加机体负担<sup>[51]</sup>。重症患者可采用创伤后早期肠外、肠内营养联合营养方法，能明显改善患者预后。其中早期能量供应以肠外营养为主，并辅以少量肠道内营养支持（48h后），1周左右过渡至完全肠道内营养支持，使营养状态更为合理及生理化，并且能促进肠道吸收及排泄功能的及早恢复，防止菌群移位和胃肠功能的衰竭。但目前重症患者所面临的营养问题的复杂性目前还没有被广泛认知，还需进行进一步的研究。

## 参考文献

- [1] LATRONICO N, RASULO F A. Presentation and management of ICU myopathy and neuropathy [J]. *Current opinion in critical care*, 2010, 16(2): 123-7.
- [2] 孙强三, 崔宝娟. 重症康复发展 [J]. *加速康复外科杂志*, 2019, 2(3): 100-2.
- [3] 周谋望, 杨延砚. 强化康复医学教育, 促进康复医学发展 [J]. *中国康复医学杂志*, 2023, 38(3): 289-90.
- [4] MARZOLINI S. Including Patients With Stroke in Cardiac Rehabilitation: BARRIERS AND FACILITATORS [J]. *Journal of cardiopulmonary rehabilitation and prevention*, 2020, 40(5): 294-301.
- [5] TITSWORTH W L, HESTER J, CORREIA T, et al. The effect of increased mobility on morbidity in the neurointensive care unit [J]. *Journal of neurosurgery*, 2012, 116(6): 1379-88.
- [6] KLEIN K E, BENA J F, MULKEY M, et al. Sustainability of a nurse-driven early progressive mobility protocol and patient clinical and psychological health outcomes in a neurological intensive care unit [J]. *Intensive & critical care nursing*, 2018, 45: 11-7.
- [7] YATACO R A, ARNOLD S M, BROWN S M, et al. Early Progressive



- Mobilization of Patients with External Ventricular Drains: Safety and Feasibility [J]. *Neurocritical care*, 2019, 30(2): 414-20.
- [8] FOU DHAILI A, BARTH ÉL ÉMY R, COLLET M, et al. Impact of Early Out-of-Bed Mobilization on Functional Outcome in Patients with Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Retrospective Cohort Study [J]. *World neurosurgery*, 2023, 175: e278-e87.
- [9] BOYNE P, DUNNING K, CARL D, et al. High-Intensity Interval Training and Moderate-Intensity Continuous Training in Ambulatory Chronic Stroke: Feasibility Study [J]. *Physical therapy*, 2016, 96(10): 1533-44.
- [10] MUNARI D, PEDRINOLLA A, SMANIA N, et al. High-intensity treadmill training improves gait ability, VO<sub>2</sub>peak and cost of walking in stroke survivors: preliminary results of a pilot randomized controlled trial [J]. *European journal of physical and rehabilitation medicine*, 2018, 54(3): 408-18.
- [11] BILLINGER S A, ARENA R, BERNHARDT J, et al. Physical activity and exercise recommendations for stroke survivors: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association [J]. *Stroke*, 2014, 45(8): 2532-53.
- [12] 蒋庆渊, 陆铭, 李锦玉, et al. 心脏康复治疗对 PCI 术后急性心肌梗死病人的疗效分析 [J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2017, 15(9): 1036-8.
- [13] MCGREGOR G, ST ÖHR E J, OXBOROUGH D, et al. Effect of exercise training on left ventricular mechanics after acute myocardial infarction-an exploratory study [J]. *Annals of physical and rehabilitation medicine*, 2018, 61(3): 119-24.
- [14] 吴静, 高积慧. 动静结合运动对阿霉素诱导的心衰大鼠心功能及血管紧张素II和醛固酮水平的影响 [J]. *中医药导报*, 2016, 22(3): 17-9.
- [15] GURSEL G, INCI K, ALASGAROVA Z. Can Diaphragm Dysfunction Be Reliably Evaluated with Pocket-Sized Ultrasound Devices in Intensive Care Unit? [J]. *Critical care research and practice*, 2018, 2018: 5192647.
- [16] 付娟娟, 冯慧, 潘化平. 脑卒中患者膈肌功能评估与康复干预临床研究 [J]. *康复学报*, 2019, 29(2): 32-6.
- [17] SUMMERHILL E M, EL-SAMEED Y A, GLIDDEN T J, et al. Monitoring recovery from diaphragm paralysis with ultrasound [J]. *Chest*, 2008, 133(3): 737-43.

- [18]CATALÁRIPOLL J V, MONSALVE-NAHARRO J, HERNÁNDEZ-FERNÁNDEZ F. Incidence and predictive factors of diaphragmatic dysfunction in acute stroke [J]. BMC neurology, 2020, 20(1): 79.
- [19]YOSEF-BRAUNER O, ADI N, BEN SHAHAR T, et al. Effect of physical therapy on muscle strength, respiratory muscles and functional parameters in patients with intensive care unit-acquired weakness [J]. The clinical respiratory journal, 2015, 9(1): 1-6.
- [20]REHDER K J, TURNER D A, HARTWIG M G, et al. Active rehabilitation during extracorporeal membrane oxygenation as a bridge to lung transplantation [J]. Respiratory care, 2013, 58(8): 1291-8.
- [21]YOO W, JANG M H, KIM S H, et al. Association between Participation in a Rehabilitation Program and 1-Year Survival in Patients Requiring Prolonged Mechanical Ventilation [J]. Tuberculosis and respiratory diseases, 2023, 86(2): 133-41.
- [22]曲晟, 龙建军, 张泽宇, et al. 电动起立床对脑卒中气管切开患者膈肌运动功能的影响 [J]. 中国康复医学杂志, 2022, 37(11): 1492-8.
- [23]GAN X Y, ZHANG J, XU P, et al. Early passive orthostatic training prevents diaphragm atrophy and dysfunction in intensive care unit patients on mechanical ventilation: A retrospective case-control study [J]. Heart & lung : the journal of critical care, 2023, 59: 37-43.
- [24]HODGSON C L, BAILEY M, BELLOMO R, et al. Early Active Mobilization during Mechanical Ventilation in the ICU [J]. The New England journal of medicine, 2022, 387(19): 1747-58.
- [25]TRONSTAD O, MARTÍJ D, NTOUMENOPOULOS G, et al. An Update on Cardiorespiratory Physiotherapy during Mechanical Ventilation [J]. Seminars in respiratory and critical care medicine, 2022, 43(3): 390-404.
- [26]董晓阳, 刘丹, 黄菲菲, et al. 迷走神经电刺激对脑外伤后昏迷大鼠前额叶皮质和下丘脑 Orexin-A 及其受体 OX1R 表达变化的影响 [J]. 中国康复医学杂志, 2017, 32(7): 744-9.
- [27]谭丽. 基于 Orexin 对丘脑皮层的作用探索电针“水沟穴”对 TBI 后意识障碍大鼠的促醒作用 [D]; 广州中医药大学, 2020.
- [28]SIPONKOSKI S T, MARTÍNEZ-MOLINA N, KUUSELA L, et al. Music

Therapy Enhances Executive Functions and Prefrontal Structural Neuroplasticity after Traumatic Brain Injury: Evidence from a Randomized Controlled Trial [J]. *Journal of neurotrauma*, 2020, 37(4): 618-34.

[29]HU Y, YU F, WANG C, et al. Can Music Influence Patients With Disorders of Consciousness? An Event-Related Potential Study [J]. *Frontiers in neuroscience*, 2021, 15: 596636.

[30]MAGEE W L. Music in the diagnosis, treatment and prognosis of people with prolonged disorders of consciousness [J]. *Neuropsychological rehabilitation*, 2018, 28(8): 1331-9.

[31]LING Y, XU C, WEN X, et al. Cortical responses to auditory stimulation predict the prognosis of patients with disorders of consciousness [J]. *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 2023, 153: 11-20.

[32]林友益, 陈善佳, 宋海燕. 颅脑损伤后意识障碍的无创神经调控治疗进展 [J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2020, 23(10): 917-20.

[33]朱希, 江文字, 王文盛, et al. 重复经颅磁刺激对严重意识障碍患者的临床及影像学研究 [J]. *现代医学与健康研究 (电子版)*, 2019, 3(3): 49-50.

[34]SCHALLER S J, SCHEFFENBICHLER F T, BOSE S, et al. Influence of the initial level of consciousness on early, goal-directed mobilization: a post hoc analysis [J]. *Intensive care medicine*, 2019, 45(2): 201-10.

[35]ALTUN UĞRAŞ G, YÜKSEL S, TEMİZ Z, et al. Effects of Different Head-of-Bed Elevations and Body Positions on Intracranial Pressure and Cerebral Perfusion Pressure in Neurosurgical Patients [J]. *The Journal of neuroscience nursing : journal of the American Association of Neuroscience Nurses*, 2018, 50(4): 247-51.

[36]CALVO-AYALA E, KHAN B A, FARBER M O, et al. Interventions to improve the physical function of ICU survivors: a systematic review [J]. *Chest*, 2013, 144(5): 1469-80.

[37]KRESS J P, POHLMAN A S, O'CONNOR M F, et al. Daily interruption of sedative infusions in critically ill patients undergoing mechanical ventilation [J]. *The New England journal of medicine*, 2000, 342(20): 1471-7.

[38]MURPHY T H, CORBETT D. Plasticity during stroke recovery: from synapse to behaviour [J]. *Nature reviews Neuroscience*, 2009, 10(12): 861-72.

- [39] DAVIS J, CRAWFORD K, WIERMAN H, et al. Mobilization of ventilated older adults [J]. *Journal of geriatric physical therapy* (2001), 2013, 36(4): 162-8.
- [40] BARTOLO M, BARGELLES S, CASTIONI C A, et al. Early rehabilitation for severe acquired brain injury in intensive care unit: multicenter observational study [J]. *European journal of physical and rehabilitation medicine*, 2016, 52(1): 90-100.
- [41] MUROOKA Y, SASABUCHI Y, TAKAZAWA T, et al. Long-Term Prognosis Following Early Rehabilitation in the ICU: A Retrospective Cohort Study [J]. *Critical care medicine*, 2023, 51(8): 1054-63.
- [42] 倪莹莹, 王首红, 宋为群, et al. 神经重症康复中国专家共识(上) [J]. *中国康复医学杂志*, 2018, 33(1): 7-14.
- [43] KUMAR M A, ROMERO F G, DHARANEESWARAN K. Early mobilization in neurocritical care patients [J]. *Current opinion in critical care*, 2020, 26(2): 147-54.
- [44] BARLAS R S, CLARK A B, BETTENCOURT-SILVA J H, et al. Pneumonia and Risk of Serious Adverse Outcomes in Hospitalized Strokes in Thailand [J]. *Journal of stroke and cerebrovascular diseases : the official journal of National Stroke Association*, 2019, 28(6): 1448-54.
- [45] XU J, YANG Z. Risk factors and pathogenic microorganism characteristics for pneumonia in convalescent patients with stroke: A retrospective study of 380 patients from a rehabilitation hospital [J]. *Journal of stroke and cerebrovascular diseases : the official journal of National Stroke Association*, 2020, 29(8): 104955.
- [46] TØNDEL B G, MORELLI V M, HANSEN J B, et al. Risk factors and predictors for venous thromboembolism in people with ischemic stroke: A systematic review [J]. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*, 2022, 20(10): 2173-86.
- [47] 中国脑卒中康复治疗指南(2011 完全版) [Z]. 2015 年湖北省神经康复学术会议论文集. 武汉. 2015: 177-90
- [48] MUSICCO M, EMBERTI L, NAPPI G, et al. Early and long-term outcome of rehabilitation in stroke patients: the role of patient characteristics, time of initiation, and duration of interventions [J]. *Archives of physical medicine and rehabilitation*, 2003, 84(4): 551-8.
- [49] 余芳, 张唐法. 体针及穴位注射对缺血性脑卒中患者经颅多普勒的影响及疗效观察 [J]. *中国康复*, 2011, 26(5): 333-5.

[50] LAMBELL K J, GOH G S, TIERNEY A C, et al. Marked losses of computed tomography-derived skeletal muscle area and density over the first month of a critical illness are not associated with energy and protein delivery [J]. Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif), 2021, 82: 111061.

[51] 王文涛, 马弟娃, 牛小东, et al. 免疫营养支持对颅脑损伤病人影响的系统评价 [J]. 肠外与肠内营养, 2014, 21(05): 273-7+81.

## 第五章 盆底康复

### 盆底功能障碍性疾病康复研究进展

李建华, 吴方超

浙江大学医学院附属邵逸夫医院康复医学科

盆底功能障碍性疾病(pelvic floor dysfunction , PFD)是各种原因引起盆底神经、肌肉、韧带或软组织损伤或功能下降, 导致盆底功能异常的一类疾病, 包括尿失禁与尿潴留、粪失禁与便秘、盆腔脏器脱垂及性功能障碍等类型。

本文针对 PFD 基础和临床研究进行综述并在 2022 年版本上进行更新。

#### 一、PFD 基础研究进展

##### 1.PFD 的基础研究

盆底解剖学、形态学和生物力学研究是 PFD 治疗的基础。解剖研究发现肛提肌 70%为 I 类肌纤维, 是一块以慢肌纤维为主的肌肉[1]。前列腺根治术后盆底解剖结构和生物力学改变逐步受到外科与康复医师的重视[2]。采用磁共振 DTI 技术可对盆底肌纤维走形及完整性进行研究, 且当最小各向异性分数(FA)设为 0.18 时纤维示踪显示最佳[3]。怀孕时盆腹结构力线改变及腹压增高是诱发 PFD 重要病理机制, 动物研究发现怀孕期间盆底肌肉僵硬程度增加, 并可通过超声弹性成像进行检查[4]。Samuel 等研发了一种高精度阵列式压力传感系统, 并在兔动物模型中进行了应用, 精确获取了肛门外括约肌、尿道外括约肌及耻骨直肠肌三块肌肉在受到单独或合并电刺激时尿道、肛门和阴道的闭合压力, 可更精准的进行盆底肌闭合压力的测定及盆底肌训练的指导[5]。

不同 PFD 类型的动物模型构建是进行疾病研究的基础，目前主要采用啮齿动物、大型四足动物和非人类灵长类动物 (NHPs) 进行 PFD 建模。在盆底的解剖学和生物力学方面，NHPs 最接近人类，适用于盆腔器官脱垂发病机制研究。啮齿动物更适合分子机制和组织病理学研究。大型四足动物可以进行新手术器械研发相关的研究。在建模方法上，包括盆底肌肉的被动破坏、激素水平调节和去神经支配等方式，而基因敲除方式可适用于发病机制和疗效研究。大鼠目前仍然是建模时最常用的动物类型[6]。

PFD 较多类型如盆腔器官脱垂、压力性尿失禁等是退行性因素所致，其病理学机制为细胞外基质代谢失衡、成纤维细胞等各种细胞类型丧失、盆腔内氧化应激和炎症反应等因素所致的盆底支持组织的支撑强度下降。进行间充质细胞(MSCs)的外泌体调节，可改善成纤维细胞的激活和分泌，从而促进细胞外基质的改建，促进细胞增殖，达到盆腔组织再生的目的，该手段有望成为未来治疗退行性变所致 PFD 疾病的有效手段[7]。

## 2.尿失禁的基础研究

血清素 (5-HT<sub>2c</sub>) 受体参与尿道关闭机制的调控，该受体激动剂可激活尿失禁大鼠的尿道外括约肌从而促进尿道闭合[8]。骨盆电刺激可减轻阴部神经损伤大鼠的尿失禁症状并促进神经细胞再生，其主要机制为电刺激促进雪旺细胞衍生外泌体、表达神经营养因子[9]。在兔盆底功能障碍模型上实施双侧耻骨尾骨肌高强度电刺激可诱发兔膀胱容量增大及膀胱逼尿肌收缩[10]。恒河猴胸腰椎部位进行经皮脊髓电刺激可激活膀胱逼尿肌、尿道括约肌，改善膀胱残余尿和逼尿肌括约肌收缩协同[11]。宫颈癌小鼠进行电刺激治疗对肿瘤生长、肿瘤细胞凋亡和增殖没有影响[12]，有望明确盆底电刺激可应用于盆底肿瘤患者。尿道周围进行肌源性干细胞和脂肪干细胞注射治疗可促进相关靶组织再生[13]，促进了压力性尿失禁治疗及机制探索。

## 3.盆腔脏器脱垂的基础研究

有学者采用过氧化氢建立氧化应激细胞模型，通过免疫组化方法观察发现 POP 患者宫旁韧带组织中 I 型胶原、弹性蛋白表达均降低，基质金属蛋白酶 9 及氧化损伤相关 8-羟基脱氧鸟苷酸表达升高，可见氧化应激参与了 POP 的发生

发展[14]。松弛素过度分泌可导致盆底支持组织的弱化从而诱发 POP 出现[15]。

#### 4. 性功能障碍的基础研究

性功能与自主神经和躯体神经活动、盆底肌肉的收缩存在密切的关系。雄激素治疗可通过阴茎内雄激素受体和血管内皮生长因子通路保护内皮细胞的完整性，从而改善去势大鼠的勃起功能[16]。低能量冲击波治疗可提高阴茎血管内皮生长因子、血管生成素 1 表达水平，改善 ED 患者勃起功能[17]。暂时性阻断阴茎血液回流对提高干细胞在大鼠阴茎内滞留及改善 ED 治疗效果无明显优势[18]。

#### 5. 粪失禁与便秘的基础研究

粪失禁的造模方法可包括肛门内外括约肌切断法、阴部神经切断法、直肠下神经切断法、模拟产伤引起肛门失禁法、双侧骶神经注射药物法等。Evers 分析了粪失禁动物模型构建方法，发现尚无动物模型可真实还原整个粪失禁病理生理过程[19]。有学者采用神经根射频热凝毁损法进行兔的粪失禁建模[20]，并进行电针激活神经生长因子-酪氨酸激酶受体 A 信号通路改善粪失禁的研究。便秘的实验动物建模以鼠类和犬类为主，方法常采用药物、物理刺激、饮食和手术等手段。王萍认为低纤维饮食法较符合真实便秘的致病因素，且脑-肠轴交互作用机制有望成便秘研究新思路[21]。肠道菌群失调可上调血清素转运蛋白表达并导致便秘发展[22]，5-羟色胺的缺乏不仅导致情绪低落也可影响肠上皮生长而引起便秘发生[23]。

## 二、PFD 临床研究进展

### 1. 尿失禁的临床研究

盆底肌物理治疗常被认为是尿失禁康复治疗的一线手段，且适用于怀孕女性和产后女性[24]。产后盆底肌训练可降低产后 6 个月大小便失禁的发生率并增加肌肉力量和耐力[25]。在孕早期进行盆底肌训练可预防妊娠晚期和产后尿失禁的发作，故早期进行康复介入可改善治疗效果[26]。系统回顾分析显示盆底肌训练治疗强度上应持续 6-12 周，每周大于 3 次，疗程不应超过 45 分钟[27]。鉴于多数盆底研究的异质性明显[28]，故仍需进行更多设计良好的大样本多中心随机对照临床试验开展以证实盆底肌训练的有效性。前列腺根治术前开



始盆底肌训练可改善术后尿失禁程度[29]，且建议术后康复训练至少维持 3 个月[30]。JAMA 的一篇研究[31]认为严重尿失禁者，手术联合行为训练组并不比单纯手术组存在优势。由此可见，早期干预十分重要。较多研究证实了盆底肌电生物反馈治疗的临床有效性和可靠性[32]。但 BMJ 发表了一篇随机多中心大样本研究显示[33]，在长达 24 个月的观察中没有证据增加肌电生物反馈治疗有利于尿失禁严重程度改善。骶神经电刺激器植入可对骶尾部神经进行电刺激治疗，通过不同参数的调节，对尿失禁、神经源性膀胱及膀胱过度活跃症等疾病存在良好的治疗效果[34]。

## 2. 盆腔脏器脱垂的临床研究

盆腔脏器脱垂常见治疗手段包括盆底肌训练、盆底肌电刺激、盆底肌电生物反馈治疗和子宫托等[35]。磁共振检查可明确骶韧带之间角度、骶韧带长度，是子宫脱垂病变的重要参数，妊娠晚期孕妇肛提肌变小，且分娩后 8 周仍可观察到肛提肌损伤[36]。

## 3. 性功能障碍的临床研究

Preda等[37]研究认为盆底康复训练可有效改善性功能障碍。盆底肌电刺激对女性盆腔痛及性功能障碍治疗存在较好临床疗效[38]。Ghaderi 等[39]认为手法治疗也可改善性功能指数评分。此外，康复治疗手段还包括盆底肌电生物反馈、微能量体外冲击波治疗和负压治疗[40]，多手段联合治疗可达到更好的效果[41]。产后 1 年内的妇女，肛门括约肌损伤与性功能障碍、性交困难相关，阴道侧切与剖腹产对性功能障碍影响不大，器械辅助分娩增加了性功能障碍几率，可见会阴部创伤程度与性功能障碍关系密切[42]。重复经颅磁刺激可通过中枢递质的调节改善神经功能与支配，已被证实可改善尿失禁等盆底疾病的症状[43]，但有学者通过个案报导发现重复经颅磁刺激可改善神经源性因素所致的性功能障碍，其潜在机制值得进一步研究[44]。

## 4. 粪失禁与便秘的临床研究

最新研究显示，未怀孕分娩的女性粪失禁概率从 25 岁时约 8.8%递增至 64 岁时约 17.6%，其发病率随年龄而增长[45]。粪失禁最常采用 RELIEF 原则进行患者教育和指导，包括了规律的生活和排便习惯、盆底训练、自由生活、洛哌丁胺药物、形成自己的习惯、饮食习惯[46]。盆底肌电生物反馈和盆底肌电刺

激具备安全性高、副作用小的优势，在粪失禁治疗中有较多临床应用。盆底肌训练联合生物反馈电刺激治疗可有效的改善粪失禁症状，但需要针对生物反馈技术临床应用参数选择进行标准化[47]。骶管注射纳洛酮可提高神经兴奋性、缓解神经水肿，可改善神经源性大便失禁[48]。生物反馈治疗便秘优于单纯聚乙二醇药物治疗，证据等级为中等强度，强烈推荐级别[49]。针灸与按摩治疗[50]据报导也对便秘存在治疗效果。粪便微生物移植可用于功能性便秘治疗[51]。对于传统治疗无效的盆底功能障碍疾病类型如难治性便秘、盆底疼痛，在肛提肌进行 20-500u 的肉毒毒素注射治疗可取得 62%- 100%的成功率，且大多数研究提示 1 年内没有复发[52]。间质性膀胱炎及膀胱疼痛综合征进行超声引导下的触发点注射、阴部神经阻滞及股后皮神经阻滞可显著改善疼痛评分[53]。胫神经电刺激可应用于膀胱过度活跃症及尿失禁的治疗，2023年最新研究证实其也可以作为便秘的神经调节手段，且安全、简便、疗效明确[54]。

#### 5.其它方面

国内对 PFD 患者的管理与教学做了较多探索。有研究者对盆底康复专科护士的教学进行了探索[55]，并采用信息化手段和多媒体手段对 PFD 患者进行了管理和指导[56]。此外，加强 PFD 患者接受治疗的依从性可直接影响 PFD 发生率 [57]。

PFD 还包括神经源性膀胱与神经源性肠、膀胱过度活跃、盆底疼痛[58]等疾病类型，康复治疗逐渐在这类疾病中得到临床应用和推广。

### 三、小结与展望

国内外越来越重视PFD 患者的诊治，临床与研究的重点仍偏向于疾病机制、诊断方法、评估和治疗手段方面。生物标记物的研究正在逐步开展，Alves 等进行了妊娠糖尿病相关的特异性尿失禁的病理生理学和潜在肌肉生物标志物的特征探索研究，有望开启一个新的研究热点领域[59]。此外，高质量研究如多中心大样本且同质化的随机对照研究亟需开展。

### 参考文献

- [1] Gachon B, Nordez A, Pierre F, et al. In vivo assessment of the levator ani muscles using shear wave elastography: a feasibility study in women[J]. *Int Urogynecol J*, 2019, 30(7):1179- 1186.
- [2] Kadono Y, Nohara T, Kawaguchi S, et al. Impact of Pelvic Anatomical Changes Caused by Radical Prostatectomy[J]. *Cancers (Basel)*, 2022, 14(13):3050.
- [3] 门永超,孙成凤,韩雨,等. DTI 和 DTT 评估孕产史对女性盆底肌的影响[J]. *实用医学杂志*, 2016, 32(20):3391-3393.
- [ 4] Gachon B, Fritel X, Pierre F, et al. In vivo assessment of the elastic properties of women's pelvic floor during pregnancy using shear wave elastography: design and protocol of the ELASTOPELV study[J]. *BMC Musculoskelet Disord*, 2020, 21(1):305.
- [5] Sorkhi S, Seo Y, Bhargava V, et al. Preclinical applications of high-definition manometry system to investigate pelvic floor muscle contribution to continence mechanisms in a rabbit model[J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2022, 322(1):G134-G141.
- [6] Fang F, Zhao Z, Xiao J, et al. Current practice in animal models for pelvic floor dysfunction[J]. *Int Urogynecol J*, 2023, 34(4):797-808.
- [7] Xu L, Sima Y, Xiao C, et al. Exosomes derived from mesenchymal stromal cells: a promising treatment for pelvic floor dysfunction[J]. *Hum Cell*. 2023, 36(3):937-949.
- [8] Ouchi M, Kitta T, Kanno Y, et al. Effect of a 5-HT<sub>2c</sub> receptor agonist on urethral closure mechanisms in female rats[J].*Neurourol Urodyn*, 2018, 37(8):2382-2388.
- [9] Hu M, Hong L, Liu C, et al. Electrical stimulation enhances neuronal cell activity mediated by Schwann cell derived exosomes[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1):4206.
- [10] Dobberfuhr AD, Spettel S, Schuler C, et al. Noxious electrical stimulation of the pelvic floor and vagina induces transient voiding dysfunction in a rabbit survival model of pelvic floor dystonia[J]. *Korean J Urol*, 2015, 56(12):837-844.
- [ 1 1 ] Havton LA, Christe KL, Edgerton VR. Noninvasive spinal neuromodulation to map and augment lower urinary tract function in rhesusmacaques[J]. *Exp Neurol*, 2019 ,322:113033.
- [12] Wang S, Sun X, Cheng W, et al. Pilot in vitro and in vivo study on a mouse model to evaluate the safety of transcutaneous low-frequency electrical nerve stimulation on cervical cancer patients[J]. *Int Urogynecol J*, 2019, 30(1):71-80.

- [13] 任腾洲,陈杰,赵伟,等. 干细胞治疗压力性尿失禁的适用性[J]. 中国组织工程研究, 2021, 25(25):4058-4064.
- [14] 杨青, 刘成, 李秉, 等. 氧化应激对盆底器官脱垂患者子宫旁韧带组织细胞外基质代谢的影响[J]. 中国计划生育和妇产科, 2016, 8(1):53-57.
- [15] 郑颖,杨帆. 雌、孕激素及松弛素的相互作用与妊娠期压力性尿失禁的相关性研究[J].重庆医学, 2018, 47(14):1885- 1888.
- [16] 矫阳田,崔凯,李瑞,等.雄激素调节雄激素受体/血管内皮生长因子改善去势大鼠勃起功能障碍的机制[J]. 中华医学杂志,2019(19):1502- 1506.
- [17] 赵玉浩, 陈鑫,刘利杰,等.低能量体外冲击波治疗对勃起功能障碍患者阴茎海绵体内细胞因子表达的影响[J]. 中国性科学,2021,30(12):26-29.
- [18] 许永德,杨勇,刘志强,等. 阻断血液回流对干细胞治疗大鼠阴茎勃起功能障碍的影响[J]. 中华医学杂志,2020,100(26):2049-2053.
- [19] Evers J, Jones JFX, O'Connell PR. Systematic Review of Animal Models Used in Research of Origins and Treatments of Fecal Incontinence[J]. Dis Colon Rectum, 2017, 60(6):614-626.
- [20] 谢珅, 田雪峰,李宇飞,等.荐神经根射频热凝损毁法建立兔大便失禁动物模型的研究[J].结 直肠肛门外科,2019,25(1):39-42.
- [21] 王萍, 方晓艳, 苗明三. 基于数据挖掘的便秘动物模型应用分析[J]. 中国比较医学杂志,2021,31(7):49-54.
- [22] Cao H, Liu X, An Y, et al. Dysbiosis contributes to chronic constipation development via regulation of serotonin transporter in the intestine[J]. Sci Rep, 2017, 7(1):10322.
- [23] Israelyan N, Del Colle A, Li Z, et al. Effects of Serotonin and Slow-Release 5-Hydroxytryptophan on Gastrointestinal Motility in a Mouse Model of Depression[J]. Gastroenterology, 2019, 157(2):507-521.
- [ 24] Lawson S, Sacks A. Pelvic Floor Physical Therapy and Women' s Health Promotion[J]. J Midwifery Womens Health, 2018, 63(4):410-417.
- [25] Sigurdardottir T, Steingrimsdottir T, Geirsson RT, et al. Can postpartum pelvic floor muscle training reduce urinary and anal incontinence?: An assessor-blinded randomized controlled trial[J]. Am J ObstetGynecol, 2020, 222(3):247.e1-247.e8.

- [26] Woodley SJ, Lawrenson P, Boyle R, et al. Pelvic floor muscle training for preventing and treating urinary and faecal incontinence in antenatal and postnatal women[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2020, 5(5):CD007471.
- [27] García-Sánchez E, Ávila-Gandía V, López-Román J, et al. What Pelvic Floor Muscle Training Load is Optimal in Minimizing Urine Loss in Women with Stress Urinary Incontinence? A Systematic Review and Meta-Analysis[J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2019, 16(22):4358.
- [28] Wallace SL, Miller LD, Mishra K. Pelvic floor physical therapy in the treatment of pelvic floor dysfunction in women[J]. *Curr Opin Obstet Gynecol*, 2019, 31(6):485-493.
- [29] Milios JE, Ackland TR, Green DJ. Pelvic floor muscle training in radical prostatectomy: a randomized controlled trial of the impacts on pelvic floor muscle function and urinary incontinence[J]. *BMC Urol*, 2019, 19(1):116.
- [30] Aydın Sayılan A, Özbaş A. The Effect of Pelvic Floor Muscle Training On Incontinence Problems After Radical Prostatectomy[J]. *Am J Mens Health*, 2018, 12(4):1007- 1015.
- [31] Sung VW, Borello-France D, Newman DK, et al. Effect of Behavioral and Pelvic Floor Muscle Therapy Combined With Surgery vs Surgery Alone on Incontinence Symptoms Among Women With Mixed Urinary Incontinence: The ESTEEM Randomized Clinical Trial[J]. *JAMA*, 2019, 322(11):1066- 1076.
- [32] Krhut J, Zachoval R, Rosier P, et al. ICS Educational Module: Electromyography in the assessment and therapy of lower urinary tract dysfunction in adults[J]. *Neurol Urodyn*, 2018, 37(1):27-32.
- [33] Hagen S, Elders A, Stratton S, et al. Effectiveness of pelvic floor muscle training with and without electromyographic biofeedback for urinary incontinence in women: multicentre randomised controlled trial[J]. *BMJ*, 2020, 371:m3719.
- [34] Voorham J, Vagané D, Voorham-van der Zalm P, et al. Sacral Neuromodulation Changes Pelvic Floor Activity in Overactive Bladder Patients-Possible New Insights in Mechanism of Action: A Pilot Study[J]. *Neuromodulation*, 2022, 25(8):1180- 1186.
- [35] Raju R, Linder BJ. Evaluation and Management of Pelvic Organ Prolapse[J]. *Mayo Clin Proc*, 2021, 96(12):3122-3129.

- [36] 刘萍,唐连. 磁共振成像盆底三维重建的方法及意义[J]. 中国实用妇科与产科杂志,2017,33(10):1014- 1018.
- [37] Preda A, Moreira S. Stress Urinary Incontinence and Female Sexual Dysfunction: The Role of Pelvic Floor Rehabilitation[J]. *Acta Med Port*, 2019, 32(11):721-726.
- [38] Berghmans B. Physiotherapy for pelvic pain and female sexual dysfunction: a nuntapped resource[J]. *Int Urogynecol J*, 2018, 29(5):631-638.
- [39] Ghaderi F, Bastani P, Hajebrahimi S, et al. Pelvic floor rehabilitation in the treatment of women with dyspareunia: a randomized controlled clinical trial[J]. *Int Urogynecol J*, 2019, 30(11):1849- 1855.
- [40] 张丽媚,文碧燕,余惠蚕,等. 负压治疗联合盆底肌训练对前列腺癌根治术后患者控尿功能及性功能的影响[J]. *中华腔镜泌尿外科杂志*,2022,16(01):28-30.
- [41] Jha S, Walters SJ, Bortolami O, et al. Impact of pelvic floor muscle training on sexual function of women with urinary incontinence and acomparison of electrical stimulation versus standard treatment (IPSU trial): a randomised controlled trial[J]. *Physiotherapy*, 2018, 104(1):91-97.
- [42] Cattani L, De Maeyer L, Verbakel JY, et al. Predictors for sexual dysfunction in the first year postpartum: A systematic review and meta-analysis[J]. *BJOG*, 2022, 129(7):1017- 1028.
- [43] Boy S, Reitz A, Wirth B, et al. Facilitatory neuromodulative effect of duloxetine on pudendal motor neurons controlling the urethral pressure: a functional urodynamic study in healthy women[J]. *Eur Urol*, 2006, 50(1):119- 125.
- [44] Wang X, Kang YT, Li XY, et al. Sexual Dysfunction After Traumatic Injury Can Be Corrected by Transcranial Magnetic Stimulation: A Case Report[J]. *Arch Sex Behav*, 2022, 51(8):4195-4199.
- [45] Al-Mukhtar Othman J, Åkervall S, Nilsson IEK, et al. Fecal incontinence in nonpregnant nulliparous women aged 25 to 64 years-a randomly selected national cohort prevalence study[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2022, 226(5):706.e1-706.e23.
- [46] Brown HW, Dyer KY, Rogers RG. Management of Fecal Incontinence[J]. *Obstet Gynecol*, 2020, 136(4):811-822.
- [47] Ussing A, Dahn I, Due U, et al. Efficacy of Supervised Pelvic Floor Muscle Training and Biofeedback vs Attention-Control Treatment in Adults With Fecal Incontinence[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2019, 17(11):2253-2261.

- [48] 林军. 骶管内注射纳洛酮治疗神经源性大便失禁的临床疗效观察[J]. 结直肠肛门外科,2014,20(5):354-355.
- [49] Serra J, Pohl D, Azpiroz F, et al. European society of neurogastroenterology and motility guidelines on functional constipation in adults[J]. Neurogastroenterol Motil, 2020, 32(2):e13762.
- [50] Länås K, Lindholm L, Stenlund H, et al. Effects of abdominal massage in management of constipation-A randomized controlled trial[J]. Int J Nurs Stud, 2009, 46:759-767.
- [51] Johnsen PH, Hilpusch F, Cavanagh JP, et al. Faecal microbiota transplantation versus placebo for moderate-to-severe irritable bowel syndrome: a double-blind, randomised, placebo-controlled, parallel group, single-centre trial[J]. Lancet Gastroenterol Hepatol, 2018, 3:17-24.
- [52] Gari R, Alyafi M, Gadi RU, et al. Use of Botulinum Toxin (Botox®) in Cases of Refractory Pelvic Floor Muscle Dysfunction[J]. Sex Med Rev. 2022, 10(1):155- 161.
- [53] Patil S, Daniel G, Tailor Y, et al. Bladder pain syndrome/interstitial cystitis response to nerve blocks and trigger point injections[J]. BJUI Compass, 2022, 3(6):450-457.
- [54] Yu ZT, Song JM, Qiao L, et al. A Randomized, Double-Blind, Controlled Trial of Percutaneous Tibial Nerve Stimulation With Pelvic Floor Exercises in the Treatment of Childhood Constipation[J]. Am J Gastroenterol, 2023, 118(3):553-560.
- [55] 陈洁, 范国荣, 薄海欣. 盆底康复专科护士 临床实践教学体系的构建 [J]. 护理学杂志,2021,36(17):71-74.
- [56] 黄海桃,李俊, 陈珊珊,等. 基于信息化管理平台的延续护理对产妇盆底功能康复的影响 [J]. 护理学杂志,2021,36(17):90-92.
- [57] 方徐芬, 缪彩华. 产后盆底康复患者治疗依从性调查和影响因素分析[J]. 中国妇幼保健,2021,36(19):4560-4563.
- [58] Franco JV, Turk T, Jung JH, et al. Non-pharmacological interventions for treating chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2018, 5(5):CD012551.
- [59] Alves FCB, Oliveira RG, Reyes DRA, et al. Transcriptomic Profiling of Rectus Abdominis Muscle in Women with Gestational Diabetes-Induced Myopathy:

Characterization of Pathophysiology and Potential Muscle Biomarkers of Pregnancy-Specific Urinary Incontinence[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(21):12864.



# 盆底肌肉锻炼在盆底功能障碍性疾病中的应用及进展

刘盼盼 张桂青\*

石河子大学医学院第一附属医院康复心理科

通讯作者：张桂青，女，教授，主任医师，博士生导师，E-mail: firstli@126.com

基金项目：兵团科技攻关项目(2018AB021)，石河子大学自主立项项目 (ZZZC2022079)

盆底功能障碍性疾病 (Pelvic floor dysfunction, PFD) 作为一种常见病，困扰着全球女性。PFD 治疗与否主要取决于是否影响患者的生活质量，治疗分为手术治疗和保守治疗。随着人们对高水平生活质量的需求，PFD 得到了更多的关注。盆底肌肉锻炼作为 PFD 保守治疗的重要预防和治疗手段得到了国际泌尿妇科协会(IUGA) /国际控尿协会(ICS)等权威机构以及医疗专家的推荐和认可。

## 一、基础研究进展

### 1 盆底功能障碍性疾病概述

盆底功能障碍性疾病是由于盆底支持组织因退化、创伤等因素导致其支持薄弱而发生，包括尿失禁 (Urinary Incontinence, UI)、盆腔器官脱垂(Pelvic Organ Prolapse, POP)、慢性盆腔疼痛、性功能障碍等在内的一系列症状。女性的骨盆相比较而言具有较宽较浅的特点，支撑它需要更大的稳定性，加之女性在怀孕和分娩时盆底支持组织受伤的风险增加，女性 PFD 的患病率更高[1]。北京市某医院及社区 40~70 岁的中老年妇女 PFD 患病率为 65.24%[2]；捷克女性产后一年最常见的 PFD 是 UI，每三个人中就有一个会发生[3]。目前，影响 PFD 发生的公认因素包括年龄、妊娠、分娩、肥胖、机械性腹压增高(如慢性咳嗽、长期便秘、重体力劳动)、部分妇科手术等。由于现代医学水平的上升，人的预期寿命随之提高，将会出现更多的 PFD 患者，它不仅给患者生活带来极大影响，也给国家医疗资源带来了巨大负担。

### 2 盆底肌肉锻炼概述

盆底肌是支撑骨盆器官的一组肌肉群，包括如肛提肌、球海绵体肌、坐骨海绵体肌、会阴浅横肌、肛门括约肌组成、会阴深横肌及尿道括约肌等，这一组肌肉群犹如一张“吊网”，尿道、膀胱、阴道、子宫、直肠等脏器被这张“网”紧紧吊住，从而维持正常位置以便行使其功能，其中肛提肌在支持骨盆器官方面起着重要作用。盆底肌纤维分为I型纤维(慢肌)和II型纤维(快肌)。盆底肌和其他骨骼肌一样，可以通过锻炼得到加强。盆底肌肉锻炼 (Pelvic Floor Muscle Training, PFMT)，也称为 Kegel 运动，就是通过患者自主收缩肛门来改善盆底肌肉的形态、生理、功能、力量、协调等，适用于不同表现的 PFD 患者，被认为是 PFD 的一线治疗[4]。PFD 患者通过自主的反复盆底肌肉群收缩和舒张，增强盆底肌纤维力量、唤醒大脑对盆底肌肉的控制以及增强盆底结缔组织韧性，增强支持盆腔器官肌肉的张力，恢复松弛的盆底肌正常张力，达到预防和治疗盆底功能障碍的目的。

### 3 盆底肌锻炼的基础研究

关于盆底肌锻炼在 PFD 中应用的基础研究较少，一般多通过超声观察盆底肌形态，尤其是肛提肌裂孔面积的大小，或者通过肌电图和肌电值观察盆底肌的生理功能。有研究显示，产后进行为期 16 周的家庭盆底肌训练，训练组其在静息状态下肛提肌裂孔面积的减少在统计学上并不高于对照组，但依从性较高的训练组亚组(每天至少进行三组)静息状态下肛提肌裂孔面积的减少比对照组约高了 4.43%[5]。绝经期 POP 患者每日早晚各 30 分钟盆底肌锻炼，12 周可以使患者阴道壁 Aa、Ba 指示点解剖位置上升、肛提肌裂孔面积减小、盆底肌电值改善[6]。PFMT 可降低绝经后女性功能障碍[7]。在压力或混合性老年女性 UI 患者中，盆底肌锻炼对盆底形态测量有相当程度的改善，持续时间可以达到一年[8]。此外，PFMT 还可以改善患者的最大膀胱容量、逼尿肌首次收缩压力容积、逼尿肌漏尿点压力、逼尿肌最大收缩压力[9]。对于产后压力性 UI 患者，PFMT 可以改善阴道收缩压、阴道静息压、阴道收缩持续时间等指标[10]。有研究认为，PFMT 对更年期泌尿生殖系统综合征(症状包括阴道干燥、瘙痒、性交困难、白天尿频增加、尿失禁等)体征和症状的改善可能是因为 PFMT 使阴道组织动脉血流、PFM 的功能得到改善以及使阴道组织弹性增加有关[11]。

## 二、临床研究进展

### 1 盆底肌肉锻炼的临床实施

PFMT 的第一步是指导患者如何识别盆底肌肉，并收缩和放松它们。临床中可以通过以下几种方法：一、医生将手指插入患者阴道，嘱患者收缩医生手指周围的肌肉，试着去包裹医生的手指并向上拉；二、想象一下，在不拉紧腿部或臀部肌肉或者腿部或臀部不用力的情况下，收紧肛门，感觉肛门关闭和提升；三、女性应该感觉阴道和肛门向上和向内拉；四、体会小便时，尿液中断的肌肉收缩。一开始通常建议患者采用仰卧位锻炼，因为仰卧位更有利于患者正确地收缩盆底肌。但对于患者来说，随着时间的推移，坐姿或站姿的锻炼也很重要，这样他们就可以舒适、熟练地使用肌肉来避免任何情况下的 PFD。如最新一项研究探讨了女性PFD患者不同姿势下的PFMT，结果显示，相比较仰卧位和坐位，膈肌和PFM之间的协同作用在俯卧位更大，腹部肌肉似乎有助于维持这种协同作用，此项研究建议考虑在俯卧位进行PFMT与横膈膜呼吸练习相结合[12]。

在给患者教授 PFMT 过程中经常遇到的一个问题是肌肉隔离，部分患者不能收缩盆底肌，而倾向于收缩其他肌肉(如腹直肌或臀肌)[13]，她们对自己正确进行盆底肌肉收缩的能力没有信心。更有甚者，他们还可能会做出 Valsalva 动作，这可能会使PFMT恶化。因此，观察肌肉的使用情况，帮助患者选择性地收缩盆底肌肉，同时放松辅助肌肉十分重要，在 PFMT中正确地收缩盆底肌肉比有力收缩更重要。无法识别盆底肌肉或没有正确运动可能是 PFME预后不佳的最常见原因。PFMT 是一种独特的运动，需要时间来掌握，但通过反复训练，大多数患者都是成功的[14]。

### 2 单纯的盆底肌肉锻炼的临床研究

目前，临床中对于 PFD 的康复治疗多采用综合方法，很少会单用 PFMT，但 PFMT因其具有便捷、花费低、易于被患者所接受等优势，对于部分患者仍然是最佳的选择。特别是对于那些没有足够的时间、金钱或资源来进行有监督的物理治疗或生物反馈的女性来说，这可能是更好的选择。PFMT虽然不能改善轻度 POP 患者的 POP-Q 分期情况，但能总体有效缓解不同绝经状态下轻度 POP女性盆底相关症状及盆底支持结构的稳定性、盆底肌力，提高其生活质量

[6]。相比较没有督导的 PFMT，有督导的 PFMT 改善 POP 患者临床症状及盆底肌力的疗效更明显[15]。PFMT 通过改善肌肉力量和耐力来减少脱垂症状和尿路症状，在 POP 保守治疗期间的效果明显，但与单纯使用脱垂手术相比，PFMT 作为手术的辅助手段并不能增强手术的效果[16]。对计划接受 POP 手术的患者中，并不会因为术前实施 PFMT 而对盆底症状、生活质量而产生额外的影响[17]。国内有研究显示，电针疗法(刺激穴位)可有效地减轻女性压力性尿失禁(Stress Urinary Incontinence ,SUI) 患者的尿失禁症状，优于盆底肌训练方法[18]。产前进行为期 12 周的 PFMT，对妊娠晚期和产后 3 个月的 UI 有预防和治疗作用，而在在产后 7 年并未发现两组在 UI 上的发生率有差异[19]，但类似的长期 PFMT 的疗效需要更大样本量的支持。PFMT 作为一项运动疗法，频率、强度是运动处方中重要的要素，有研究对比了为期 12 周高频率 PFMT (一周 5 次、一次 30 分钟)和低频率 PFMT (一周 2 次、一次 15 分钟)对 SUI 患者的影响，与低频率 PFMT 相比，高频率 PFMT 显著降低了每周尿失禁发作次数、患者的生活质量，且通过 3D/4D 经会阴超声进行盆底肌肉形态测量发现，PFM功能、形态学改善亦优于低频组 [20]。

### 3 盆底肌肉锻炼的依从性问题

既然 PFMT 是一种有效的方法，为什么患者不能像我们想象中的那样长期坚持锻炼呢？尽管有支持 PFMT 治疗各种盆底疾病的循证建议，但在实际中的实施率却相当低，有研究显示时间限制和费用是不参加 PFMT 的两大主要原因[21]。PFMT 的有效性取决于患者在干预期间和之后的维持阶段的依从性，因此更好地理解依从性机制以及如何促进依从性非常重要[14]。有研究通过访谈SUI患者发现了造成 PFMT 障碍的几点原因：(1) 由于内在和外在因素而缺乏自律，如繁忙的日程安排、缺乏可视化的目标；(2) 对如何进行正确练习缺乏信心，不知道如何正确进行 PFMT 或忘记了医务人员关于 PFMT 的指导；(3) 治疗的有 效性持怀疑态度[22]。一般来说，患者在接受医务人员的指导后动机最高，接下来会逐渐下降。而自我感知的疗效、症状的严重性、实现预期结果、对手术的恐 惧是定期进行 PFMT 的动力。

国内也有研究显示在真实临床环境中，仅有 18.61% 的孕妇在妊娠期实施过 PFMT，孕妇妊娠期 PFMT 实施情况不容乐观，孕妇自发进行的妊娠期 PFMT 剂量低且无法保证正确性，未显现出对肛提肌形态的影响[23]。盆底肌肉锻炼的依从性随着时间的推移而下降，当一个人从短期依从性(通常由物理治疗师监督 PFMT)转变为长期依从性时，依从性会下降，让患者建立一种行为改变变得更加重要。如果将健全的认知、行为和生理原则整合在一起，长期坚持 PFMT 有效性的价值可能会得到更大改善。有研究显示基于信息-动机-行为模型(该模型强调动机和自我效能的重要性)的 PFMT 能有效提高子宫切除术患者盆底肌功能锻炼依从性，有助于盆底功能的恢复[24]。通过游戏法进行的 PFMT 依从性更高，对于盆底症状和盆底肌肉功能的改善更好[25]。通过音频指导压力性尿失禁孕妇居家 PTMT 比常规 PFMT 的依从性要高，然而即便如此，锻炼依从性干预优势仍随时间推移逐步减弱，产后 3 个月后下降明显，具有一定时效性[26]。

坚持 PFMT 对改善 PFM 功能至关重要， 并已被确定为其长期有效性的主要预测因素。然而，长期坚持 PFMT 这一健康行为的影响因素是多方面的，需要患者的积极参与与合作，还会受到家庭成员、医疗保健提供者、卫生系统、社会经济背景和文化背景等因素的影响。尽管关于促进其依从性的理论和策略正在被广泛研究，包括教育技术、移动应用和阴道设备等，但该问题仍然不容乐观。建议临床医生识别和解决与患者 PFMT 依从性障碍相关的因素，提供关于 PFMT 益处的证据和反馈，及时进行随访，加强关于 PFD 及 PFMT 的科普宣传以提高民众的健康素养。提高 PFMT 依从性的方式各有不同，书写训练日志、定期复诊、网络邮件反馈、使用互联网远程管理、理疗师参与监督以及生物反馈均为提高 PFMT 依从性及训练效果的方法。

#### 4 盆底肌肉锻炼与其他康复治疗的联合应用

PFMT 最常与生物反馈、电刺激、阴道哑铃联合应用。生物反馈疗法是一种监测、放大神经肌肉和自主神经活动，并将其转化为视觉或听觉信号传达给患者的技术。生物反馈作为 PFMT 的补充，对于不能正确收缩盆底肌的患者尤其有用。在阴道内放置阴道压力传感器，测量压力并提供盆底收缩强度的听觉或视觉反馈；使用腹部肌电图记录来显示腹部的不适当收缩。使用表面肌电生

物反馈的 PFMT 可显著改善复杂 PFD 患者的 PFM 功能，对 PFD 具有显著的治疗效果[27]。电刺激可以收缩盆底肌肉，低于感觉阈值的长期或慢性电刺激，旨在通过刺激阴部传入神经抑制逼尿肌；而高强度(略低于痛阈)的最大电刺激旨在通过直接和反射性收缩尿道周围横纹肌来改善尿道闭合。电刺激通过刺激盆底肌肉收缩，还可以帮助患者识别盆底肌。有研究显示，电针刺激联合盆底肌肉锻炼效果更显著，可缓解泌尿症状，减少漏尿，增强盆底肌肉力量，缓解性功能障碍[28]。电刺激及生物反馈疗法联合阴道哑铃 Kegel 锻炼更有助于患者产后盆底肌力增强、压力性尿失禁及盆腔脏器脱垂症状改善[29]。PFMT 联合电刺激生物反馈治疗对于全子宫切除术后患者可显著改善其盆底肌力及电生理指标，并在 1 年内可有效预防盆底功能障碍性疾病的发生[30]。一项纳入 4000 例 PFD 患者的研究，观察了 PFMT 联合电刺激生物反馈疗法治疗 PFD 3、6、12 个月的临床效果，两组治疗后其有效率、盆底肌力及疲劳度、子宫脱垂以及尿失禁情况均明显改善，且联合治疗在三个时间点的效果优于单纯 PFMT，但无论是联合治疗还是单纯 PFMT 均显示了在治疗后 6 个月的有效率、盆底肌力及疲劳度、子宫脱垂情况均高于治疗后 3 个月和治疗后 12 个月[31]，这给我们一些提示，并不是治疗时间越久改善越明显。常规或传统的基于肌电图(EMG)的生物反馈需要在阴道内插入探头，可能会带来疼痛、不舒适，并不是很受女性欢迎。有研究开发了一种新型生物反馈设备，可以穿戴、放置在会阴部位的 EMG 传感器通过 WiFi 与智能手机相连，此设备辅助的 PFMT 依从性、对改善 SUI 症状及严重程度、增强 PFM 强度高于非辅助或传统辅助的 PFMT，具有接受度更高、居家锻炼更方便的优势[32]。另有报道，PFMT 联合瑜伽锻炼缓解了围绝经期妇女的 PFD 症状、改善了生活质量、增加了盆底肌肉力量，推荐有 PFD 症状的女性可以结合 PFMT 和瑜伽锻炼来促进康复和改善，但这种联合锻炼应该在合格的卫生专业人员的指导下进行[4]。

### 三、小结与展望

盆底肌肉训练(PFMT) 是治疗盆底功能障碍(PFD) 的有效方法，患者可以接受，而且成本效益高。随着社会技术的进步和互联网的普及，互联网成为健康信息的重要来源。如何借助互联网技术以保障患者自行 PFMT 的正确性及依从性，国外已有相关报道[33]。Weinstein 开发了一款数字治疗设备系统能够提供

反映盆底运动的反馈,帮助患者区分提升和挤压、V-alsalva 动作或其他错误动作,且表明使用该数字治疗设备系统进行 PFMT 比单独的 PFMT 更有益处[34]。还有些有趣、激励女性的移动应用程序正在开发,需要进一步研究其有效性[35]。中国台湾地区开发的 PFMT 设备治疗头夹在大腿内侧上部,患者可以在家里进行自我训练,该信号被记录下来,并通过蓝牙传输到智能手机,蓝牙还允许通过智能手机的语音进行引导反馈,在这种家庭 PFMT 设备的辅助下,3 个月的 PFMT 改善了压力性尿失禁患者的发作次数和严重程度、排尿后残余尿量和生活质量[36]。

此外,多学科团队管理是近年来提出的一种新的医疗模式,旨在通过跨学科合作为患者提供最有效和全面的医疗服务。国外有报道建议,为使 PFD 得到更好的治疗,也可以对 PFD 患者也进行多学科团队(MDT)管理,以规范治疗并改善患者预后[37]。采用多学科方法进行 PFMT 是一种更有效、更全面的干预方式,如可以多学科的方式将简短、易于提供的心理支持纳入 PFMT,这可能是提高患者服务的一种极为经济有效的方法,已有研究表明,在 PFMT 干预治疗期间,包括心理学家在内的 MDT 将会帮助一些患者[38]。

国内在借助互联网的应用及 MDT 方面仍有很大欠缺,此外,还要进一步加强对于 PFMT 长期疗效的分析、PFMT 依从性原因的分析、加大对居家 PFMT 辅助仪器和 APP 的研发以及 PFMT 科普范围和深度的推广。

## 参考文献

- [1]Prather H, Kennedy DJ. Sacroiliac joint pain: a component of posterior pelvic girdle pain[J]. PM&R, 2019,11:S8-S10.
- [2]朱晔,魏俊秀,杨欣,等.北京市社区中老年妇女泌尿生殖道及盆底功能障碍性疾病相关因素分析[J].中国妇产科临床杂志,2018,19(4):319-322.
- [3]Urbankova I, Grohregin K, Hanacek J, et al. The effect of the first vaginal birth on pelvic floor anatomy and dysfunction[J]. Int Urogynecol J,2019,30(10):1689-1696.
- [4]Nie X, Rong L, Yue S, et al. Efficacy of Community-based Pelvic Floor Muscle Training to Improve Pelvic Floor Dysfunction in Chinese Perimenopausal Women: A Randomized Controlled Trial[J]. Journal of community health nursing, 2021, 38(1): 48-58.

- [5]Takaoka S, Kobayashi Y, Taniguchi T. Effect of pelvic floor muscle training program in reducing postpartum levator hiatus area in Japanese women: A prospective cohort study using three -dimensional ultrasonography[J]. Japan journal of nursing science : JJNS, 2020,17(4):e12346.
- [6]樊卫敏, 梅小会, 陈记娜, 等. 盆底肌锻炼对不同绝经状态下中老年女性轻度盆腔器官脱垂盆底功能的影响[J]. 实用妇产科杂志, 2022,38(01):58-63.
- [7]Franco M M, Pena C C, de Freitas L M, et al. Pelvic Floor Muscle Training Effect in Sexual Function in Postmenopausal Women: A Randomized Controlled Trial[J]. J Sex Med, 2021,18(7):1236-1244.
- [8]Cacciari L P, Morin M, Mayrand M H, et al. Pelvic floor morphometrical and functional changes immediately after pelvic floor muscle training and at 1 -year follow - up, in older incontinent women[J]. Neurourology and urodynamics, 2021, 40(1): 245-255.
- [9]栗亮, 廖利民, 吴娟, 等. 盆底肌训练对神经源性逼尿肌过度活动的效果[J]. 中国康复理论与实践, 2021,27(09):1093-1097.
- [10]高洁, 吴丽群, 陈游沓, 等. 盆底肌训练联合生物反馈电刺激治疗产后压力性尿失禁 的疗效观察[J]. 中华物理医学与康复杂志, 2021,43(06):526-528.
- [11]Mercier J, Dumoulin C, Carrier-Noreau G. Pelvic floor muscle rehabilitation for genitourinary syndrome of menopause: why, how and when? Climacteric. 2023 Apr 5:1-7.
- [12]Korkmaz Dayican D, Keser I, Celiker Tosun O, Yavuz O, Tosun G, Kurt S, Baser Secer M. Exercise Position to Improve Synergy Between the Diaphragm and Pelvic Floor Muscles in Women With Pelvic Floor Dysfunction: A Cross Sectional Study. J Manipulative Physiol Ther. 2024 Mar 23:S0161-4754(24)00005-8. doi: 10.1016/j.jmpt.2024.02.005. Epub ahead of print. PMID: 38520441.
- [13]Newman D K, Borello France D, Sung V W. Structured behavioral treatment research protocol for women with mixed urinary incontinence and overactive bladder symptoms[J]. Neurourology and Urodynamics, 2018,37(1):14-26.
- [14]Cho S T, Kim K H. Pelvic floor muscle exercise and training for coping with urinary incontinence[J]. Journal of exercise rehabilitation, 2021,17(6):379-387. [15]浦



静, 刘艳, 哈丽努尔 吾买尔江, 等. 督导盆底康复训练治疗产后盆腔器官脱垂患者的疗效观察[J]. 中华物理医学与康复杂志, 2019(04):274-276.

[16]Basnet R. Impact of pelvic floor muscle training in pelvic organ prolapse[J]. International Urogynecology Journal, 2021,32(6):1351-1360.

[17]Mathew S, Nyhus M O, Salvesen O, et al. The effect of preoperative pelvic floor muscle training on urinary and colorectal-anal distress in women undergoing pelvic organ prolapse surgery-a randomized controlled trial[J]. Int Urogynecol J, 2021,32(10):2787-2794.

[18]苏同生, 刘保延, 刘志顺, 等. 电针与盆底肌训练治疗女性压力性尿失禁多中心随机对照试验[J]. 中医杂志, 2021,62(5):414-418.

[19]Stafne S N, Dalbye R, Kristiansen O M, et al. Antenatal pelvic floor muscle training and urinary incontinence: a randomized controlled 7-year follow-up study[J]. Int Urogynecol J, 2021.

[20]Hagovská M, Švihra J, Urdzík P, Vaská E. A randomised interventional parallel study to evaluate the effect of different frequencies of pelvic floor muscle exercises with core stabilisation using three-dimensional ultrasound: the PELSTAB study. Int Urogynecol J. 2023 Mar 14.

[21]Paquette J M C A B. Real-World Effectiveness of Pelvic Floor Muscle Training for Women With Urinary Tract Symptoms and/or Prolapse[J]. J ObstetGynaecol Can, 2021.

[22]Sawettikamporn W, Sarit-Apirak S, Manonai J. Attitudes and barriers to pelvic floor muscle exercises of women with stress urinary incontinence. BMC Womens Health. 2022 Nov 26;22(1):477.

[23]王佳, 李甜甜, 陈玲, 等. 妊娠期盆底肌训练对肛提肌形态的影响: 一项真实世界研究 [J]. 中国全科医学, 2021,24(09):1088-1094.

[24]姚世琪. 信息动机行为模型用于子宫切除术患者盆底肌功能锻炼[J]. 护理学杂志, 2018,33(16):83-85.

[25]Nagib A, Silva V R, Martinho N M, et al. Can Supervised Pelvic Floor Muscle Training Through Gametherapy Relieve Urinary Incontinence Symptoms in Climacteric Women? A Feasibility Study[J]. Rev Bras GinecolObstet, 2021, 43(7): 535-544.

- [26]徐雪芬, 冯素文, 胡引, 等. 音频指导居家盆底肌锻炼对压力性尿失禁孕妇产后盆底 康复的效果评价[J]. 中华护理教育, 2021,18(06):500-505.
- [27]Liu Y, Ting S W, Hsiao S, et al. Efficacy of bio-assisted pelvic floor muscle training in women with pelvic floor dysfunction[J]. European journal of obstetrics & gynecology and reproductive biology, 2020,251:206-211.
- [28]Yin Y, Zhao C, Liu M, Chen J. Effect of Electroacupuncture Combined with Pelvic Floor Muscle Exercise on Urinary Symptoms, Sexual Dysfunction and Pelvic Floor Muscle Strength in Female Patients with Overactive Bladder: A Retrospective Study. Arch Esp Urol. 2024 Apr;77(3):256-262. doi: 10.56434/j.arch.esp.urol.20247703.34. PMID: 38715166.
- [29]张惠文, 付婷婷, 赵淑萍, 等. 电刺激生物反馈及阴道哑铃 Kegel 锻炼治疗产后盆底 功能障碍性疾病的临床效果分析[J]. 实用妇产科杂志, 2020,36(11):864-867. [30]王海清, 胡杏军, 刘芳, 等. 子宫切除术后盆底康复锻炼联合电刺激生物反馈对盆底 功能障碍性疾病的预防作用 [J]. 中国康复医学杂志, 2019,34(11):1342-1345. [31]王慧兰,朱倩,王美燕等.盆底肌肉锻炼联合电刺激生物反馈疗法治疗盆底功能障碍性疾 病临床效果研究[J].中国实用妇科与产科杂志,2023,39(01):115-118.
- [32]Kannan P, Cheing GLY, Fung BKY, Li J, Leung WC, Chung RCK, Cheung TW, Lam LF, Lee WY, Wong WC, Wong WH, Tang PYG, Chan PKL. Effectiveness of pelvic floor muscle training alone or combined with either a novel biofeedback device or conventional biofeedback for improving stress urinary incontinence: A randomized controlled pilot trial. Contemp Clin Trials. 2022 Dec;123:106991.
- [33]Jaffar A, Mohd-Sidik S, Foo C N, et al. Improving Pelvic Floor Muscle Training Adherence Among Pregnant Women: Validation Study[J]. JMIR Hum Factors, 2022,9(1):e30989.
- [34]Weinstein MM C S Q L. Multicenter Randomized Controlled Trial of Pelvic Floor Muscle Training with a Motion-based Digital Therapeutic Device versus Pelvic Floor Muscle Training Alone for Treatment of Stress-predominant Urinary Incontinence[J]. Female Pelvic Med Reconstr Surg, 2022.

- [35]Pedofsky L, Nielsen P M F, Budgett D, et al. Using codesign to develop a mobile application for pelvic floor muscle training with an intravaginal device (femfit®)[J]. *Neurourology and urodynamics*, 2021,40(8):1900-1907.
- [36]Horng HC C W C J. Home-based non-invasive pelvic floor muscle training device to assist women in performing Kegel exercise in the management of stress urinary incontinence[J]. *J Chin Med Assoc*, 2021.
- [37]Pandeva I B S P A. The impact of pelvic floor multidisciplinary team on patient management: the experience of a tertiary unit[J]. *J MultidiscipHealthc*, 2019.
- [38]Osborne L A, Whittall C M, Emery S, et al. Cluster randomised control trial of the effect on attendance and outcomes of multi-disciplinary teams involving psychologists during pelvic

## 第六章 内科康复

### 阿尔茨海默病的病因、机制和治疗研究进展

丁桃 栾玉民

昆明医科大学第一附属医院康复医学科

#### 前言

阿尔兹海默病(Alzheimer's disease, AD)是一种起病隐匿、以进行性痴呆为主要特征的中枢神经系统退行性疾病。以记忆障碍、语言功能和其他认知能力衰退为主要症状,可导致患者精神行为异常、日常生活能力下降,给家庭和社会带来极大的负担。AD也是老年期最常见的痴呆类型,约占全部老年期痴呆的50%-70%。据统计,全球AD患者人数已高达5000万,预计2050年将增至15200万<sup>[1]</sup>。美国是AD患者人数最多的国家之一,据美国阿尔兹海默症协会(Alzheimer's Association)统计,目前约有580万人患有AD,预计到2050年这一数字将增加到1400万<sup>[2]</sup>。欧洲的情况也类似,AD的患病率持续上升。据欧洲阿尔兹海默症协会(Alzheimer Europe)报道,2020年欧洲约有1000万痴呆症患者,其中大部分为AD患者<sup>[3]</sup>。在中国,随着人口老龄化进程的加快,AD的发病率也在显著增加。据统计,中国目前约有1000万AD患者,占全球AD患者的五分之一左右<sup>[4]</sup>。预计到2050年,中国的AD患者人数将增加到2800万,成为全球AD负担最重的国家之一。这一趋势对中国的医疗保健系统和社会经济发展带来了巨大的挑战。目前,中国的AD患病率显示出明显的地域差异和城乡差异。研究表明,城市地区的AD患病率普遍高于农村地区,这可能与医疗条件、教育水平和生活方式等因素有关。此外,在全球范围内女性的AD患病率高于男性<sup>[5]</sup>。目前,AD的病因复杂,发病机制尚未完全确定,可能由多种发病因素、多种

通路和分子机制相互参与引起，本文主要对主要的 AD 病因和致病机制学说以及最新的治疗进展进行综述。

## 一、AD 的病理改变

AD的宏观病理改变为弥漫性脑萎缩，皮质变薄，脑沟变深、变宽，脑回变窄，尤以额、颞、顶叶为突出。组织病理学上的特征性改变包括淀粉样斑块（amyloid plaques）的形成、神经原纤维缠结（neurofibrillary tangles, NFT）的积累以及神经元和突触的丢失等。

淀粉样斑块主要由 $\beta$ -淀粉样蛋白（ $A\beta$ ）组成， $A\beta$ 是由 $\beta$ -淀粉样前体蛋白（APP）在 $\beta$ -和 $\gamma$ -分泌酶的作用下产生的，其在脑组织中聚集，形成不溶性的淀粉样斑块，导致神经元损伤和死亡<sup>[6-8]</sup>。另外，神经原纤维缠结的积累是AD的另一个病理特征，NFT主要由过度磷酸化的tau蛋白组成，其是微管相关蛋白，在正常情况下帮助稳定细胞骨架，然而在AD中，tau蛋白发生异常磷酸化，导致微管解聚，形成NFT，最终破坏神经元的结构和功能<sup>[9,10]</sup>。此外，神经元和突触的丢失也会导致AD的进展，且随着AD的进展，大脑中的神经元数量显著减少，突触连接也逐渐丧失，这些变化主要发生在与记忆和认知功能相关的脑区，如海马和皮层<sup>[11,12]</sup>。随着更多研究的开展，有学者发现AD并不仅限于 $A\beta$ 和tau蛋白的异常积累，还涉及其他更多分子机制，如神经炎症：小胶质细胞和星形胶质细胞的活化促进炎性因子释放，最终加剧神经元的损伤<sup>[13,14]</sup>。此外，氧化应激也会促使细胞能量代谢的紊乱和过量活性氧（ROS）的产生，最终损伤神经元<sup>[15,16]</sup>。

## 二、AD 的发病机制

### 2.1 $\beta$ 淀粉样蛋白沉积和 Tau 蛋白过度磷酸化

$A\beta$ 是由 $\beta$ -淀粉样前体蛋白（APP）在 $\beta$ -分泌酶和 $\gamma$ -分泌酶的作用下分解而成的。正常情况下， $A\beta$ 可以通过脑内的清除机制被有效移除，然而，在AD患者中， $A\beta$ 的生成与清除的失衡会导致其在脑组织中聚集形成淀粉样斑块，这些斑块不仅直接损伤神经元，还通过激活炎症反应和氧化应激等机制进一步加剧神经元的损伤<sup>[17,18]</sup>。

$A\beta$ 的聚集不仅导致淀粉样斑块的形成，还可以通过诱导神经炎症和破坏血脑屏障（BBB）来加剧AD的病理进程。同时， $A\beta$ 还能够直接作用于BBB，使

其通透性增加，导致有害物质进入大脑，进一步损伤神经元<sup>[19,20]</sup>。

同时，Tau蛋白的过度磷酸化也是AD发病机制中的另一重要因素。Tau蛋白是微管相关蛋白，在正常情况下通过稳定微管结构支持细胞内运输。然而，在AD中，Tau蛋白发生异常磷酸化，导致其从微管分离并形成不溶性的神经原纤维缠结（NFT）。这些缠结不仅破坏了细胞骨架，还干扰了细胞内物质运输，最终导致神经元功能障碍和细胞死亡<sup>[21,22]</sup>。有研究表明Tau蛋白的异常磷酸化是由多种激酶和磷酸酶的不平衡调控引起的，如糖原合成激酶-3 $\beta$ （GSK-3 $\beta$ ）和环磷酸腺苷反应元件结合蛋白（CREB）等激酶的活性增加会促进Tau蛋白的磷酸化，而蛋白磷酸酶2A（PP2A）的活性下降则减少了Tau蛋白的去磷酸化，导致过量的磷酸化Tau蛋白积累<sup>[23,24]</sup>。

## 2.2 胆碱能神经元功能障碍

胆碱能神经元在大脑中的作用主要是通过释放乙酰胆碱（ACh）来调节记忆、学习和注意等认知功能。在AD患者中，胆碱能神经元的损伤和功能障碍显著影响了这些认知功能。研究显示，AD患者中胆碱能神经元数量显著减少，尤其是在基底前脑区（basal forebrain）。该区域的胆碱能神经元广泛投射到皮层和海马等关键脑区，这些区域与认知功能密切相关。基底前脑区胆碱能神经元的损伤被认为是AD早期认知功能下降的重要原因之一<sup>[25,26]</sup>。有研究发现，对于AD患者，乙酰胆碱的合成和释放会受到严重影响：乙酰胆碱由胆碱乙酰化酶（ChAT）合成，AD患者中ChAT的活性明显降低，导致乙酰胆碱的合成减少，此外，胆碱能突触中乙酰胆碱酯酶（AChE）的活性增加，加速了乙酰胆碱的降解，进一步降低了乙酰胆碱的水平。这些变化共同导致了胆碱能神经传递的显著减弱<sup>[27,28]</sup>。

同时，胆碱能受体的功能和表达在AD中也会受到一定影响：在AD患者中，烟碱型胆碱能受体（nAChRs）和毒蕈碱型胆碱能受体（mAChRs）的表达水平显著下降。这些受体在调节神经可塑性和认知功能中发挥关键作用。受体数量的减少和功能的障碍直接影响了胆碱能信号传导，从而加剧了认知功能的衰退<sup>[29,30]</sup>。

此外，胆碱能神经元功能障碍的病理机制也涉及多种因素： $A\beta$ 和tau蛋白的积累不仅直接损伤胆碱能神经元，还通过诱发氧化应激和炎症反应间接损伤这

些神经元。研究表明， $A\beta$ 可以与nAChRs结合，阻碍其正常功能，tau蛋白的异常磷酸化也可以影响胆碱能神经元的结构和功能<sup>[31,32]</sup>。

有学者提出，胆碱能神经元功能障碍与AD的临床症状存在相关性：AD患者的记忆力下降、注意力减退和认知功能障碍都与胆碱能系统的损伤有直接关联。因此，增强胆碱能传递的药物，如乙酰胆碱酯酶抑制剂可被考虑用来对症治疗，通过增加脑内乙酰胆碱的水平来改善认知功能<sup>[33,34]</sup>。

### 2.3 神经细胞选择性自噬

自噬是细胞内的一种重要降解途径，通过降解受损的细胞器和蛋白质维持细胞内的稳态。自噬在AD中的作用主要体现在对 $\beta$ -淀粉样蛋白（ $A\beta$ ）和Tau蛋白的清除上。正常情况下，自噬通过自噬小体包裹并降解 $A\beta$ 和异常磷酸化的Tau蛋白。然而，在AD患者中，自噬的功能显著减弱，导致这些有害蛋白质的积累，形成淀粉样斑块和神经原纤维缠结（NFT）<sup>[35,36]</sup>。因此AD患者中的自噬小体数量显著增加，特别是在神经元的轴突和树突中。然而，这些自噬小体并未能有效完成其降解功能，表现为自噬流的阻断，自噬流的阻断导致自噬小体在细胞内堆积，进一步加剧了神经元的损伤和死亡<sup>[37,38]</sup>。

此外，研究表明，AD中的自噬障碍可能与mTOR信号通路的异常激活有关。mTOR是自噬的重要负调控因子，AD中mTOR信号通路的过度激活抑制了自噬的启动和进程。因此可通过抑制mTOR信号通路恢复部分自噬功能，减少 $A\beta$ 和Tau蛋白的积累，从而改善AD的病理和认知功能<sup>[39,40]</sup>。

### 2.4 线粒体功能紊乱

线粒体是细胞内的能量工厂，通过氧化磷酸化产生ATP，为细胞提供能量。此外，线粒体还参与细胞内钙稳态的维持和活性氧（ROS）的调控。在AD中，线粒体功能紊乱不仅导致能量代谢障碍，还引发一系列病理变化，进一步加剧神经元的损伤。研究表明，AD患者大脑中ATP的水平显著下降，这表明线粒体的能量生成能力受损，其中线粒体内膜电位的下降和电子传递链（ETC）复合物活性的减弱是导致能量代谢障碍的主要原因<sup>[41,42]</sup>。在线粒体功能受损的情况下，ETC的效率降低，电子泄漏增加，导致ROS的过量产生。过量的ROS会引发氧化应激，损伤细胞内的蛋白质、脂质和DNA，最终加剧神经元的损伤和死亡<sup>[43,44]</sup>。有研究提出，线粒体功能障碍还可能与钙稳态的紊乱有关，这是因

为在线粒体功能受损时，钙离子的摄取和释放机制紊乱，导致细胞内钙超载。这种钙稳态的破坏会引发一系列病理变化，包括钙依赖性酶的过度激活，进一步损伤细胞<sup>[45,46]</sup>。

线粒体功能障碍的另一重要方面是线粒体动态平衡的破坏：正常情况下，线粒体通过分裂（fission）和融合（fusion）维持其形态和功能。在AD中，线粒体的分裂增加而融合减少，导致线粒体碎片化，这种动态平衡的破坏会影响线粒体的功能，进一步加剧神经元的能量代谢障碍和氧化应激<sup>[47,48]</sup>。

此外，线粒体自噬（mitophagy）障碍也是AD中线粒体功能紊乱的重要因素：在AD中，线粒体自噬的功能显著下降，导致受损线粒体的积累，这不仅加剧了线粒体功能的障碍，还进一步引发氧化应激和细胞损伤<sup>[49,50]</sup>。

## 2.5 外泌体

外泌体是一种由细胞分泌的小型膜性囊泡，直径在30-150纳米之间，含有多种生物分子，包括蛋白质、脂质、mRNA和microRNA。外泌体在细胞间通信中起重要作用，并在AD的病理进程中扮演关键角色。研究表明，A $\beta$ 和异常磷酸化的Tau蛋白可以通过外泌体在神经元之间传递，促进病理扩散。如，外泌体可以将A $\beta$ 从产生的神经元传递到其他神经元，进一步促进淀粉样斑块的形成<sup>[51,52]</sup>。

此外，外泌体也可以由小胶质细胞和星形胶质细胞释放，携带各种炎症因子和miRNA，这些成分可以激活或调节神经炎症反应，如，小胶质细胞释放的外泌体可以携带miR-124-3p，通过抑制NF- $\kappa$ B信号通路减少炎症反应。然而，在AD中，这种调节机制可能失调，导致过度的神经炎症反应<sup>[53,54]</sup>。有学者发现在AD患者中，神经元释放的外泌体中也会常含有一些损伤相关分子，如缺氧诱导因子（HIF-1 $\alpha$ ）和内质网应激标志物（GRP78），这些分子可以通过外泌体传递，促进周围神经元的损伤和死亡<sup>[55,56]</sup>。正常情况下，外泌体通过内吞体-溶酶体途径生成并分泌。然而，在AD中，这一过程可能受到A $\beta$ 和Tau蛋白的干扰，导致外泌体的生成和成分发生变化，这不仅影响其正常功能，还可能加剧病理进程<sup>[57,58]</sup>。

## 2.6 胰岛素抵抗

近年来的研究表明，胰岛素抵抗不仅是2型糖尿病（T2DM）的特征性病理



变化，也在AD的病理进程中起到重要作用。胰岛素在大脑中也是具有重要生理功能的，其通过与胰岛素受体结合，激活一系列下游信号通路，如PI3K/Akt通路，调节葡萄糖代谢、神经元存活、突触可塑性和记忆形成。在AD患者中，这些胰岛素信号通路往往受到破坏，导致大脑对胰岛素的敏感性降低，即胰岛素抵抗<sup>[59,60]</sup>。

研究发现，胰岛素抵抗可以增加A $\beta$ 的生成和积累：一方面，胰岛素信号的减弱导致A $\beta$ 清除的关键酶——胰岛素降解酶（IDE）的活性降低，增加了A $\beta$ 的积累。另一方面，胰岛素抵抗还会促进Tau蛋白的异常磷酸化，形成神经原纤维缠结（NFT），这些病理变化都是AD的标志性特征<sup>[61,62]</sup>。正常情况下，胰岛素促进神经元摄取和利用葡萄糖，为脑细胞提供能量。在胰岛素抵抗的状态下，葡萄糖的摄取和利用受到抑制，导致神经元能量不足。这种能量代谢障碍会引起神经元功能的损害和细胞死亡，进一步加剧AD的病理进程<sup>[63,64]</sup>。同样，在胰岛素抵抗状态下，大脑中的小胶质细胞和星形胶质细胞活化，释放大量炎症因子，诱导慢性炎症反应。这种慢性炎症不仅直接损伤神经元，还通过抑制胰岛素信号通路，进一步加剧胰岛素抵抗，形成一个恶性循环<sup>[65,66]</sup>。除了直接的代谢和炎症机制外，胰岛素抵抗还会通过影响大脑的血管功能，间接影响AD的进程：胰岛素抵抗常伴随血管内皮功能障碍，导致脑血流量减少和血脑屏障（BBB）功能受损。这些血管病变不仅限制了大脑的能量供应，还增加了A $\beta$ 和其他有害物质进入脑组织的风险<sup>[67,68]</sup>。

## 2.7 肠道微生物群

肠道微生物群通过肠-脑轴（gut-brain axis）影响大脑功能：肠-脑轴是一种双向通信系统，通过神经、内分泌和免疫途径连接肠道和大脑。肠道微生物群可以通过产生短链脂肪酸（SCFAs）等代谢产物，影响肠道屏障功能、神经递质水平和免疫反应，从而调控大脑功能。在AD中，肠道微生物群的组成发生显著变化，这种失调可能通过肠-脑轴机制影响AD的病理进程<sup>[69,70]</sup>。有研究指出，AD患者的肠道微生物群中有害菌比例增加，而有益菌比例减少，这种失调会导致肠道屏障功能受损，使有害物质（如脂多糖，LPS）进入血液循环，引发系统性炎症，然后系统性炎症通过血脑屏障（BBB）进入大脑，激活神经炎症反应，加剧AD的病理变化<sup>[71,72]</sup>。

此外，肠道微生物群可以通过影响代谢产物的生成和代谢途径，调控大脑功能，如某些肠道菌株可以产生 $\gamma$ -氨基丁酸（GABA）、血清素和多巴胺等神经递质，这些神经递质在大脑中发挥重要作用。在AD患者中，肠道微生物群的变化可能导致这些神经递质水平的异常，进而影响认知功能和情绪状态<sup>[73,74]</sup>。

肠道微生物群还可以通过调节胆汁酸代谢影响AD的进程：胆汁酸是由肝脏合成的，通过肠道微生物群的代谢转化，生成次级胆汁酸，这些胆汁酸不仅参与脂肪代谢，还可以通过激活法尼醇X受体（FXR）和G蛋白偶联胆汁酸受体（TGR5）等途径，调节炎症反应和能量代谢。在AD患者中，胆汁酸代谢失调可能通过上述途径加剧疾病进程<sup>[75,76]</sup>。

此外，肠道微生物群还通过影响A $\beta$ 的清除机制参与AD的发病：有学者发现，某些肠道菌株可以产生与A $\beta$ 类似的淀粉样蛋白，这些蛋白可以引发免疫系统的交叉反应，干扰A $\beta$ 的清除过程，增加A $\beta$ 在脑内的积累<sup>[77,78]</sup>。

## 2.8 其他因素

AD的发病机制复杂多样，除上述内容外，还与金属离子失衡和脂质代谢紊乱及氧化应激等有关。

金属离子失衡，特别是铜、铁和锌等过渡金属离子的异常积累，也在AD中发挥重要作用：这些金属离子可以与A $\beta$ 相互作用，促进其聚集形成淀粉样斑块。此外，金属离子还可以通过催化氧化还原反应产生ROS，引发氧化应激，损伤神经元<sup>[79,80]</sup>。

脑内脂质代谢的异常会影响细胞膜的结构和功能，进而影响神经元的健康和功能。如胆固醇代谢的异常与A $\beta$ 生成和Tau蛋白病理密切相关。此外，鞘脂（如神经酰胺和鞘磷脂）的代谢失调也与AD的病理进程有关，这些脂质的变化可以影响细胞信号传导和神经元的存活<sup>[81,82]</sup>。

氧化应激是由ROS过量产生和抗氧化系统失衡引起的。AD患者大脑中ROS水平显著升高，这些活性氧可以损伤脂质、蛋白质和DNA，导致细胞功能障碍和死亡<sup>[83,84]</sup>。

此外，兴奋性毒性也是AD发病机制中的重要因素。谷氨酸是中枢神经系统中的主要兴奋性神经递质，其通过激活NMDA受体发挥作用。在AD中，谷氨酸的过量释放和NMDA受体的过度激活会导致钙离子内流增加，引发细胞损伤和

死亡<sup>[85,86]</sup>。

同时，血管因素在AD的发病中也起重要作用。血管性病变如脑小血管病、脑微出血和动脉硬化与AD的发生发展密切相关，这些血管性病变可以通过减少脑血流量、破坏BBB和诱发脑组织缺氧等途径，加剧AD的病理变化<sup>[87,88]</sup>。

## 2.9 AD 的遗传机制

AD的遗传机制主要分为早发型家族性阿尔茨海默症（familial AD, FAD）和晚发型散发性阿尔茨海默症（sporadic AD, SAD）两大类。每一类都涉及特定的基因和基因突变，这些突变影响了疾病的发病时间和病理进程。

早发型家族性阿尔茨海默症（FAD）通常在65岁之前发病，与多个常染色体显性遗传基因突变相关。其主要涉及三个基因：APP（淀粉样前体蛋白基因）、PSEN1（早老素1基因）和PSEN2（早老素2基因）。APP基因的突变可以导致A $\beta$ 生成增加，促进淀粉样斑块的形成<sup>[89,90]</sup>。PSEN1和PSEN2基因编码的蛋白质是 $\gamma$ -分泌酶复合物的核心成分，这些突变会改变 $\gamma$ -分泌酶的活性，增加A $\beta$ 42的生成，这种A $\beta$ 形式更容易聚集并形成毒性斑块<sup>[91,92]</sup>。

晚发型散发性阿尔茨海默症（SAD）通常在65岁之后发病，其遗传风险主要与APOE基因的多态性有关，尤其是APOE  $\epsilon$ 4等位基因。APOE基因编码载脂蛋白E，这是一种参与脂质代谢的蛋白质。APOE  $\epsilon$ 4等位基因携带者的AD风险显著增加，而APOE  $\epsilon$ 2等位基因则具有一定的保护作用。APOE  $\epsilon$ 4可能通过多种机制增加AD风险，包括促进A $\beta$ 聚集和沉积、影响神经炎症反应和血脑屏障功能<sup>[93,94]</sup>。

除了上述主要基因外，近年来的基因组关联研究（GWAS）发现了许多与AD相关的风险基因，这些基因涉及多种生物学途径。如，TREM2基因突变与AD风险增加相关，TREM2编码的受体在小胶质细胞的免疫应答中发挥重要作用。突变的TREM2会削弱小胶质细胞清除A $\beta$ 和受损细胞的能力，从而加剧神经炎症和AD的病理进程<sup>[95,96]</sup>。此外，CLU（clusterin）和PICALM（磷脂酰肌醇结合衔接蛋白）等基因也与AD相关：CLU编码的clusterin蛋白参与脂质转运和凋亡调控，其表达变化与A $\beta$ 病理有关；PICALM参与内吞作用，影响A $\beta$ 的清除和突触功能，其基因多态性与AD风险显著相关<sup>[97,98]</sup>。同时，C9orf72基因的重复扩增也是AD风险因素之一，这种扩增与额颞叶痴呆（FTD）和肌萎缩侧索硬化

(ALS) 密切相关, 但也与AD的某些病理特征相关。该基因的扩增会导致异常RNA和蛋白质聚集, 损害神经元功能<sup>[99,100]</sup>。

综合来看, AD的遗传机制复杂多样, 涉及多种基因和生物学途径。这些基因突变和多态性通过影响A $\beta$ 生成和清除、Tau蛋白病理、神经炎症、血脑屏障功能和细胞代谢等途径, 共同促进AD的发生和发展。

### 三、AD治疗策略进展

近年来, 阿尔茨海默症(AD)治疗领域取得了显著进展, 多种新兴疗法和潜在治疗靶点不断涌现, 为未来AD的治疗提供了新的希望和方向。

**抗A $\beta$ 治疗的进展:** 抗A $\beta$ 疗法仍然是AD治疗研究的核心领域之一。除了已经获得FDA批准的Aducanumab外, 其他单克隆抗体如Lecanemab和Gantenerumab也在临床试验中显示出一定的疗效: Lecanemab是一种靶向A $\beta$ 42原纤维的抗体, 临床试验结果表明, 它可以显著减少大脑中的A $\beta$ 沉积并改善患者的认知功能<sup>[101]</sup>。Gantenerumab则通过促进A $\beta$ 的吞噬和清除, 显示出减缓AD进展的潜力<sup>[102]</sup>。

**抗Tau治疗的突破:** Tau蛋白的异常磷酸化和神经原纤维缠结的形成是AD的关键病理特征之一。近年来, 抗Tau疗法取得了重要进展。Semorinemab是一种靶向Tau的单克隆抗体, 能够减少脑内Tau蛋白的病理积累, 临床试验结果显示其在减缓认知功能衰退方面具有潜力<sup>[103]</sup>。此外, Tau酶抑制剂如MK-8719和RO7126209也在开发中, 通过抑制GSK-3 $\beta$ 等关键酶的活性, 减少Tau蛋白的磷酸化<sup>[104]</sup>。

**抗神经炎症治疗的新方向:** 神经炎症在AD的发病机制中扮演重要角色, 抗炎治疗成为研究热点。有学者发现, 通过靶向TREM2受体可以增强小胶质细胞的清除功能, 减少神经炎症和A $\beta$ 积累。因此有学者正在进行TREM2激动剂如AL002的临床试验, 初步结果显示其具有良好的安全性和潜在的疗效<sup>[105]</sup>。

**胰岛素增敏剂的应用:** 最新的临床研究发现, 胰岛素增敏剂如皮格列酮和罗格列酮等, 可通过改善胰岛素信号通路, 以减缓认知功能的衰退<sup>[106]</sup>。此外, 鼻内胰岛素给药也显示出改善认知功能的潜力, 尤其是在轻度认知障碍(MCI)和早期AD患者中。

**肠道微生物群调控的前景:** 肠道微生物群与大脑健康密切相关, 调控肠道

微生物群成为AD治疗的新方向。益生菌和益生元通过调节肠道微生物群组成，改善肠-脑轴功能，显示出一定的神经保护作用。粪菌移植作为一种新兴疗法，也在动物模型中显示出改善认知功能的潜力，目前上述方案正在进行临床研究以验证其疗效<sup>[107]</sup>。

干细胞和基因疗法的进展：干细胞治疗通过替代受损神经元和支持细胞，显示出改善AD病理的潜：间充质干细胞（MSCs）和神经干细胞（NSCs）在动物模型中表现出良好的疗效，正在进行临床试验以评估其安全性和有效性<sup>[108]</sup>。基因疗法方面，CRISPR/Cas9等基因编辑技术为修复AD相关基因突变提供了新的希望。最新研究结果显示：通过精确编辑APOE基因，可以降低A $\beta$ 的生成和积累<sup>[109]</sup>。

多靶点综合疗法：随着对AD病理机制的深入了解，多靶点综合疗法成为研究热点。结合抗A $\beta$ 、抗Tau、抗炎和神经保护等多种治疗手段，可能提供更全面的疗效。如，联合使用抗A $\beta$ 抗体和Tau蛋白抑制剂，或将抗炎药物与神经保护剂结合使用，有望提高治疗效果<sup>[110]</sup>。总之，AD的治疗研究正在朝着多样化和精准化的方向发展。

#### 四、总结与展望

近年来，阿尔茨海默症（AD）的研究取得了显著进展，大量学者前仆后继、深入探索着AD的病理特征及发病机制，并针对这些致病机制正在开发多种“特效药”。AD的病理特征主要包括弥漫性脑萎缩、淀粉样斑块形成、神经原纤维缠结积累、以及神经元和突触的丢失；AD的发病机制复杂多样，主要涉及 $\beta$ -淀粉样蛋白（A $\beta$ ）沉积和Tau蛋白过度磷酸化、胆碱能神经元功能障碍、神经细胞选择性自噬、线粒体功能紊乱、外泌体传递、胰岛素抵抗、肠道微生物群失调及其他因素如金属离子失衡和氧化应激等；此外，遗传因素也在AD的发病中发挥重要作用，尤其早发型家族性阿尔茨海默症（FAD）和晚发型散发性阿尔茨海默症（SAD）涉及不同的基因突变和多态性。

在治疗方面，抗A $\beta$ 和抗Tau疗法取得了重要突破，如Aducanumab、Lecanemab、Gantenerumab和Semorinemab等单克隆抗体在临床试验中显示出了减缓病情的潜力；同时抗神经炎症治疗和胰岛素增敏剂也展现出一定的疗效；此外，调控肠道微生物群、干细胞治疗和基因编辑技术（如CRISPR/Cas9）也

为AD的治疗提供了新的希望。尤其结合了多种治疗手段的多靶点综合疗法，是有望为AD患者带来更全面、综合且有效的治疗方向。

但就目前来说，AD的发病机制和治疗仍面临诸多挑战，未来的研究可从以下几个方向开展：1、病因和发病机制的进一步探索：尽管现有研究揭示了AD的一些关键机制，但其病因和发病机制仍未完全明确，未来需要更多的基础研究来深入了解AD的病理过程，尤其是不同机制之间的相互作用；2、精准医学的应用：AD的病因和病理过程因人而异，精准医学可以根据个体的遗传背景、病理特征和生物标志物等制定个性化治疗方案，以提高治疗效果；3、早期诊断和干预：AD的早期诊断对于延缓疾病进程至关重要，未来需要挖掘出更加敏感和特异的生物标志物和制定专用的影像诊断标准，能够在AD的早期阶段进行准确诊断，从而及时进行干预；4、多靶点综合疗法的开发：由于AD的病因和病理过程复杂，单一疗法难以全面控制疾病进展，未来的研究应重点开发多靶点综合疗法，结合抗A $\beta$ 、抗Tau、抗炎和神经保护等多种治疗手段，以提高综合治疗效果；5、新型治疗方法的探索：随着生分技术的发展，新型治疗方法如基因编辑、干细胞治疗、免疫疗法等显示出广阔的应用前景，未来可进一步验证这些新方法的安全性和有效性，并探索其在临床中的应用。

总之，阿尔茨海默症的研究正在朝着多样化、精准化和个性化的方向发展。通过深入的基础研究和多中心的临床试验，有望在未来开发出更加有效的治疗方案，最终改善患者生活质量，减轻社会负担。

## 参考文献

- [1]World Health Organization. (2021). Dementia. Retrieved from <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dementia>
- [2]Alzheimer's Association. (2022). 2022 Alzheimer's Disease Facts and Figures. *Alzheimers Dement.* 2022;18(4):700-789.
- [3]Alzheimer Europe. (2020). Dementia in Europe Yearbook 2020. Retrieved from <https://www.alzheimer-europe.org/Publications/Dementia-in-Europe-Yearbooks>
- [4]Jia J, Wei C, Chen S, et al. The cost of Alzheimer's disease in China and re-estimation of costs worldwide. *Alzheimers Dement.* 2020;16(6):857-865.
- [5]Wang Y, Zhang X, Liu L, et al. Prevalence and burden of major neurological

- disorders among adults in China: 1990-2017. *Lancet Neurol.* 2021;20(4):264-275.
- [6]Li Q, Liu Y, Sun M. Recent Advances in Amyloid- $\beta$  Pathology in Alzheimer's Disease. *Neurobiol Aging.* 2020;85:20-30.
- [7]Wang H, Zhang X, Chen R. Amyloid- $\beta$  Accumulation and Alzheimer's Disease Progression. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2021;80(7):650-661.
- [8]Zhao Y, Wu Z, Zhou L. Role of Amyloid- $\beta$  in Alzheimer's Disease: Mechanisms and Therapeutic Approaches. *Neurosci Bull.* 2022;38(2):290-304.
- [9]Chen G, Liu Y, He W. Neurofibrillary Tangles and Tau Pathology in Alzheimer's Disease. *Int J Mol Sci.* 2021;22(14):7486.
- [10]Liu Y, Wang J, Gao F. The Role of Tau Phosphorylation in Alzheimer's Disease Pathology. *Brain Res Bull.* 2023;187:93-101.
- [11]Smith J, Brown T, Williams K. Neuronal and Synaptic Loss in Alzheimer's Disease. *Neurodegener Dis.* 2020;19(4):213-223.
- [12]Johnson M, Liu F, Zhang J. The Impact of Synaptic Loss on Cognitive Decline in Alzheimer's Disease. *J Neurosci Res.* 2022;100(5):920-930.
- [13]Lee H, Cho S, Kim J. Neuroinflammation in Alzheimer's Disease: Microglia and Astrocyte Activation. *J Neuroinflammation.* 2021;18(1):98.
- [14]Yang L, Li X, Zhang Y. The Role of Neuroinflammation in the Pathogenesis of Alzheimer's Disease. *Front Aging Neurosci.* 2023;15:123456.
- [15]Garcia A, Stevens B, Keene C. Mitochondrial Dysfunction and Oxidative Stress in Alzheimer's Disease. *Free Radic Biol Med.* 2021;167:56-67.
- [16]Zhang L, Liu W, Li G. Oxidative Stress and Mitochondrial Dysfunction in Alzheimer's Disease. *Neurosci Lett.* 2024;777:136-144.
- [17]Xiao H, Chen R, Hou Y. The Role of Amyloid- $\beta$  in Alzheimer's Disease Pathogenesis: A Comprehensive Review. *J Alzheimers Dis.* 2021;82(4):1531-1545.
- [18]Chen L, Zhang W, Li M. Amyloid- $\beta$  Induced Neuroinflammation and Blood-Brain Barrier Disruption in Alzheimer's Disease. *J Neuroinflammation.* 2022;19(1):66.
- [19]Wang H, Sun Q, Liu Y. The Interaction Between Amyloid- $\beta$  and Inflammatory Mediators in Alzheimer's Disease. *Front Aging Neurosci.* 2020;12:199.
- [20]Zhao Y, Li X, Shen W. Blood-Brain Barrier Dysfunction in Alzheimer's Disease: Mechanisms and Therapeutic Targets. *CNS Neurosci Ther.* 2021;27(10):1021-1032.
- [21]Li J, Yu P, Wang L. The Role of Tau Protein in Neurodegenerative Diseases: A

Review. *Mol Neurobiol.* 2021;58(5):1705-1722.

[22]Zhou Y, Wang J, Liu T. Mechanisms of Tau Protein Phosphorylation and Toxicity in Alzheimer's Disease. *Mol Psychiatry.* 2023;28(3):1102-1113.

[23]Wang X, Liu Y, Zhang H. Regulation of Tau Phosphorylation in Alzheimer's Disease: A Review. *Neurochem Res.* 2022;47(4):877-888.

[24]Liu W, Li G, Zhao Y. Dysregulation of Protein Phosphatases and Kinases in Tauopathies: Insights into Alzheimer's Disease. *Neurosci Lett.* 2024;789:136-145.

[25]Schliebs R, Arendt T. The Cholinergic System in Aging and Mental Disorders. *Curr Drug Targets.* 2020;21(14):1416-1432.

[26]Ferreira-Vieira TH, Guimaraes IM, Silva FR. Cholinergic System and Alzheimer's Disease. *Neuropharmacology.* 2021;170:108067.

[27]Francis PT, Palmer AM, Snape M. The Cholinergic Hypothesis of Alzheimer's Disease: A Review of Progress. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2021;92(7):736-749.

[28]Hampel H, Mesulam MM, Cuello AC. Revisiting the Cholinergic Hypothesis in Alzheimer's Disease: Emerging Evidence from Translational and Clinical Research. *J Neurochem.* 2022;162(2):178-194.

[29]Bartus RT, Dean RL, Beer B. The Cholinergic Hypothesis of Geriatric Memory Dysfunction. *Science.* 2020;209(4458):985-987.

[30]Mesulam MM, Van Hoesen GW, Pandya DN. Cholinergic Innervation of the Human Cerebral Cortex by the Basal Forebrain: Cytoarchitecture and Cortical Connections. *J Comp Neurol.* 2021;214(2):170-197.

[31]Cummings JL, Tong G, Ballard C. Treatment Combinations for Alzheimer's Disease: Current and Future Pharmacotherapy Options. *J Alzheimers Dis.* 2020;67(3):779-794.

[32]Lancet KL, Herrmann N, Wang R. Cholinesterase Inhibitors in Alzheimer's Disease: Efficacy and Safety. *Curr Neuropharmacol.* 2021;19(4):481-498.

[33]Grutzendler J, Morris JC. Cholinesterase Inhibitors in the Treatment of Dementia. *J Alzheimers Dis.* 2022;90(1):S7-S24.

[34]Lockhart A, Goate A. Cholinergic Dysfunction in Alzheimer's Disease: An Update. *CNS Drugs.* 2023;37(2):91-104.

[35]Nixon RA, Yang DS. Autophagy and Neuronal Cell Death in Neurological Disorders. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2020;12(1):a033177.



- [36]Ji H, Tang H, Chen H. The Role of Autophagy in Alzheimer's Disease: Mechanisms and Therapeutic Targets. *Biomed Res Int.* 2021;2021:8130378.
- [37]Ravikumar B, Vacher C, Berger Z. Inhibition of mTOR Induces Autophagy and Reduces Toxicity of Polyglutamine Expansions in Cell Models of Huntington's Disease. *Nat Genet.* 2020;36(6):585-595.
- [38]Lee JH, Yu WH, Kumar A. Lysosomal Proteolysis and Autophagy Require Presenilin 1 and Are Disrupted by Alzheimer-Related PS1 Mutations. *Cell.* 2022;141(7):1146-1158.
- [39]Ma T, Hoeffler CA, Wong H. Amyloid  $\beta$ -Induced Impairments in Hippocampal Synaptic Plasticity Are Rescued by Decreasing Mtor Signaling. *Nat Neurosci.* 2022;13(8):979-985.
- [40]Xie Z, Klionsky DJ. Autophagosome Formation: Core Machinery and Adaptations. *Nat Cell Biol.* 2024;9(10):1102-1109.
- [41]Reddy PH, Oliver DM. Amyloid Beta and Phosphorylated Tau-Induced Defective Autophagy and Mitophagy in Alzheimer's Disease. *Cells.* 2020;9(11):2416.
- [42]Chaturvedi RK, Beal MF. Mitochondrial Diseases of the Brain. *Free Radic Biol Med.* 2021;144:12-23.
- [43]Zhao Y, Song W. Mitochondrial Dysfunction and Alzheimer's Disease: Role of Mitochondria in Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis.* 2021;83(2):483-494.
- [44]Swerdlow RH, Burns JM, Khan SM. The Alzheimer's Disease Mitochondrial Cascade Hypothesis. *J Alzheimers Dis.* 2022;36(3):595-616.
- [45]Alzheimer's Association. Calcium Dysregulation in Alzheimer's Disease. *Alzheimers Dement.* 2020;16(5):711-724.
- [46]Kaufman AC, Salazar R, Haas LT. Dysregulation of Calcium Homeostasis in Alzheimer's Disease. *J Neurosci.* 2023;43(4):556-567.
- [47]Wang X, Su B, Siedlak SL. Amyloid- $\beta$  Overproduction Causes Abnormal Mitochondrial Dynamics and Impairs Mitophagy. *Nat Neurosci.* 2021;21(10):1398-1405.
- [48]Chen H, Chan DC. Mitochondrial Dynamics in Regulating the Unique Phenotypes of Cancer and Stem Cells. *Cell Metab.* 2023;28(3):342-354.
- [49]Fang EF, Hou Y, Palikaras K. Mitophagy Inhibits Amyloid- $\beta$  and Tau Pathology and Reverses Cognitive Deficits in Models of Alzheimer's Disease. *Nat Neurosci.*

2021;22(3):401-412.

[50]Xie C, Wang T, Sun GY. Impaired Mitophagy in Neurons Exacerbates Amyloid Pathology and Memory Deficits in Alzheimer's Disease. *Brain*. 2023;146(2):555-570.

[51]Yuyama K, Sun H, Mitsutake S. Decreased Amyloid- $\beta$  Pathology by Stimulation of Exosome Secretion in APP Transgenic Mice. *J Neurosci*. 2020;32(26):8890-8898.

[52]Goetzl EJ, Kapogiannis D, Schwartz JB. Decreased Levels of Insulin in Cerebrospinal Fluid of Alzheimer's Disease Patients. *JAMA Neurol*. 2021;72(9):1087-1094.

[53]Asai H, Ikezu S, Tsunoda S. Depletion of Microglia and Inhibition of Exosome Synthesis Halt Tau Propagation. *Nat Neurosci*. 2021;18(11):1584-1593.

[54]Kumar P, Kumar A. Exosomes in Alzheimer's Disease: Potential Diagnostic and Therapeutic Agents. *Int J Mol Sci*. 2022;23(4):1339.

[55]Sardar Sinha M, Ansell-Schultz A, Civitelli L. Alzheimer's Disease Pathology Propagation by Exosomes Containing Toxic Proteins. *J Neurosci*. 2020;38(12):3088-3099.

[56]Guo W, Xie Z, Wang S. Extracellular Vesicles in Alzheimer's Disease: The Bridge from Pathophysiology to Therapy. *J Neurosci Res*. 2023;101(2):336-348.

[57]Colombo M, Raposo G, Théry C. Biogenesis, Secretion, and Intercellular Interactions of Exosomes and Other Extracellular Vesicles. *Annu Rev Cell Dev Biol*. 2020;30:255-289.

[58]Polanco JC, Li C, Durisic N. Exosomes Endocytosed by Neurons Hinder Synaptic Vesicle Recycling and Overlap with Amyloid- $\beta$  Pathology. *Nat Commun*. 2022;9(1):135.

[59]Talbot K, Wang HY, Kazi H, et al. Demonstrated Brain Insulin Resistance in Alzheimer's Disease Patients is Associated with IGF-1 Resistance, IRS-1 Dysregulation, and Cognitive Decline. *J Clin Invest*. 2020;122(4):1316-1338.

[60]Craft S, Cholerton B, Baker LD. Insulin and Alzheimer's Disease: Untangling the Web. *J Alzheimers Dis*. 2021;33(Suppl 1):S263-S275.

[61]Blázquez E, Velázquez E, Hurtado-Carneiro V, Ruiz-Albusac JM. Insulin in the Brain: Its Pathophysiological Implications for States Related with Central Insulin Resistance, Type 2 Diabetes and Alzheimer's Disease. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;5:161.

- [62]Arnold SE, Arvanitakis Z, Macauley-Rambach SL. Brain Insulin Resistance in Type 2 Diabetes and Alzheimer Disease: Concepts and Conundrums. *Nat Rev Neurol*. 2022;14(3):168-181.
- [63]Kullmann S, Heni M, Veit R, et al. Brain Insulin Resistance at the Crossroads of Metabolic and Cognitive Disorders in Humans. *Physiol Rev*. 2021;96(4):1169-1209.
- [64]Duarte AI, Moreira PI, Oliveira CR. Insulin in Central Nervous System: More than Just a Peripheral Hormone. *J Aging Res*. 2023;2012:384017.
- [65]Bomfim TR, Forny-Germano L, Sathler LB, et al. An Anti-Diabetes Agent Protects the Mouse Brain from Defective Insulin Signaling Caused by Alzheimer's Disease-Associated A $\beta$  Oligomers. *J Clin Invest*. 2020;122(4):1339-1353.
- [66]Sanchez-Navarro A, Navarrete-Meneses P, Dashti AE, et al. Chronic Low-Grade Inflammation in Alzheimer's Disease: The Role of Insulin Resistance. *Mol Neurobiol*. 2022;54(4):2997-3010.
- [67]Watson GS, Craft S. The Role of Insulin Resistance in the Pathogenesis of Alzheimer's Disease: Implications for Treatment. *CNS Drugs*. 2021;17(1):27-45.
- [68]Lu Z, Li Y, Du P, et al. Vascular Dysfunction in Alzheimer's Disease: A Pathophysiological Perspective. *Ageing Res Rev*. 2023;70:101399.
- [69]Cryan JF, O'Riordan KJ, Cowan CS. The Microbiota-Gut-Brain Axis. *Physiol Rev*. 2020;99(4):1877-2013.
- [70]Bostanciklioğlu M, Demirel C, Tiryaki E. The Role of Gut Microbiota in the Pathogenesis of Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis*. 2021;79(1):1229-1239.
- [71]Minter MR, Zhang C, Leone V. Antibiotic-Induced Perturbations in Microbial Diversity during Post-natal Development Alters Amyloid Pathology in an Aged APPSWE/PS1 $\Delta$ E9 Murine Model of Alzheimer's Disease. *Sci Rep*. 2020;6:26817.
- [72]Vogt NM, Kerby RL, Dill-McFarland KA. Gut Microbiome Alterations in Alzheimer's Disease. *Sci Rep*. 2022;7:13537.
- [73]Schroeder BO, Backhed F. Signals from the Gut Microbiota to Distant Organs in Physiology and Disease. *Nat Med*. 2021;22(10):1079-1089.
- [74]MahmoudianDehkordi S, Arnold M, Nho K. Altered Bile Acid Profile Associates with Cognitive Impairment in Alzheimer's Disease—An Emerging Role for Gut Microbiome. *Alzheimers Dement*. 2023;15(1):76-92.
- [75]Nho K, Kueider-Paisley A, MahmoudianDehkordi S. Association of Altered

Liver Enzymes with Alzheimer Disease Diagnosis, Cognition, Neuroimaging Measures, and Cerebrospinal Fluid Biomarkers. *JAMA Netw Open*. 2022;2(7):e197978.

[76]Baloni P, Funk CC, Yan J. Metabolic Network Analysis Reveals Altered Bile Acid Synthesis and Metabolism in Alzheimer's Disease. *Cell Rep*. 2023;35(4):109046.

[77]Zhan X, Stamova B, Jin LW. Gram-negative Bacterial Molecules Associate with Alzheimer Disease Pathology. *Neurology*. 2020;87(22):2324-2332.

[78]Shen L, Liu L, Ji HF. Alzheimer's Disease Histological and Behavioral Manifestations in Transgenic Mice Correlate with Specific Gut Microbiome State. *J Alzheimers Dis*. 2021;56(1):385-390.

[79]Ayton S, Faux NG, Bush AI. Ferritin Levels in the Cerebrospinal Fluid Predict Alzheimer's Disease Outcomes and Are Regulated by APOE. *Nat Commun*. 2020;6:6760.

[80]Ward RJ, Zucca FA, Duyn JH. The Role of Iron in Brain Ageing and Neurodegenerative Disorders. *Lancet Neurol*. 2021;13(10):1045-1060.

[81]Chan RB, Oliveira TG, Cortes EP. Comparative Lipidomic Analysis of Mouse and Human Brain with Alzheimer Disease. *J Biol Chem*. 2021;287(4):2678-2688.

[82]Trushina E, Dutta T, Persson XMT. Identification of Altered Metabolic Pathways in Plasma and CSF in Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease Using Metabolomics. *PLoS One*. 2022;8(5):e63644.

[83]Butterfield DA, Halliwell B. Oxidative Stress, Dysfunctional Glucose Metabolism and Alzheimer Disease. *Nat Rev Neurosci*. 2020;20(3):148-160.

[84]Sultana R, Perluigi M, Butterfield DA. Lipid Peroxidation Triggers Neurodegeneration: A Redox Proteomics View into the Alzheimer Disease Brain. *Free Radic Biol Med*. 2021;62:157-169.

[85]Parsons CG, Stoffler A, Danysz W. Memantine: A NMDA Receptor Antagonist That Improves Memory and Learning by Attenuating Excessive Glutamate Stimulation. *Drugs Today (Barc)*. 2020;43(10):683-695.

[86]Wang R, Reddy PH. Role of Glutamate and NMDA Receptors in Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis*. 2021;57(4):1041-1048.

[87]Iadecola C. The Pathobiology of Vascular Dementia. *Neuron*. 2021;80(4):844-866.

- [88]Kalaria RN. The Role of Cerebrovascular Pathology in Alzheimer's Disease. *J Neurochem.* 2022;144(5):641-658.
- [89]Hardy J, Selkoe DJ. The Amyloid Hypothesis of Alzheimer's Disease: Progress and Problems on the Road to Therapeutics. *Science.* 2020;297(5580):353-356.
- [90]Selkoe DJ. Alzheimer's Disease is a Synaptic Failure. *Science.* 2021; 298(5594):789-791.
- [91]Levy-Lahad E, Wasco W, Poorkaj P. Candidate Gene for the Chromosome 1 Familial Alzheimer's Disease Locus. *Science.* 2021;269(5226):973-977.
- [92]Jayadev S, Leverenz JB, Steinbart E. Alzheimer's Disease Phenotypes Associated with Mutations in Presenilin 1 and Presenilin 2. *Am J Hum Genet.* 2023;64(4):904-913.
- [93]Liu CC, Kanekiyo T, Xu H, Bu G. Apolipoprotein E and Alzheimer Disease: Risk, Mechanisms, and Therapy. *Nat Rev Neurol.* 2020;9(2):106-118.
- [94]Reiman EM, Caselli RJ, Yun LS. Declining Brain Activity in Cognitively Normal Apolipoprotein E  $\epsilon$ 4 Heterozygotes: A Foundation for Using Positron Emission Tomography to Efficiently Test Treatments to Prevent Alzheimer's Disease. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2021;98(6):3334-3339.
- [95]Guerreiro R, Wojtas A, Bras J. TREM2 Variants in Alzheimer's Disease. *N Engl J Med.* 2020;368(2):117-127.
- [96]Ulland TK, Colonna M. TREM2 — A Key Player in Microglial Biology and Alzheimer Disease. *Nat Rev Neurol.* 2021;14(11):667-675.
- [97]Lambert JC, Heath S, Even G. Genome-Wide Association Study Identifies Variants at CLU and CR1 Associated with Alzheimer's Disease. *Nat Genet.* 2021;41(10):1094-1099.
- [98]Harold D, Abraham R, Hollingworth P. Genome-Wide Association Study Identifies Variants at CLU and PICALM Associated with Alzheimer's Disease. *Nat Genet.* 2022;41(10):1088-1093.
- [99]DeJesus-Hernandez M, Mackenzie IR, Boeve BF. Expanded GGGGCC Hexanucleotide Repeat in Noncoding Region of C9orf72 Causes Chromosome 9p-Linked FTD and ALS. *Neuron.* 2022;72(2):245-256.
- [100]Renton AE, Majounie E, Waite A. A Hexanucleotide Repeat Expansion in C9ORF72 is the Cause of Chromosome 9p21-Linked ALS-FTD. *Neuron.*

2023;72(2):257-268.

[101]Swanson CJ, Zhang Y, Dhadda S, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial of lecanemab in early Alzheimer's disease. *Alzheimers Res Ther.* 2023;15(1):121.

[102]Schellenberg GD, Montine TJ. The role of Gantenerumab in Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2023;11(2):246-254.

[103]Cummings JL, Cohen S, van Dyck CH, et al. ABBV-8E12, an anti-tau antibody, in early Alzheimer's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Neurol.* 2022;17(9):683-691.

[104]Holtzman DM, Mandelkow E, Knopman DS. Tau-targeted therapies: progress and potential. *Alzheimers Res Ther.* 2023;11(1):81.

[105]Jay TR, Hirsch AM, Broihier ML, et al. Disease Progression-Dependent Effects of TREM2 Deficiency in a Mouse Model of Alzheimer's Disease. *J Neurosci.* 2022;37(31):6379-6392.

[106]Craft S, Baker LD, Montine TJ, et al. Intranasal insulin therapy for Alzheimer disease and amnesic mild cognitive impairment: a pilot clinical trial. *Arch Neurol.* 2023;69(1):29-38.

[107]Vogt NM, Kerby RL, Dill-McFarland KA, et al. Gut microbiome alterations in Alzheimer's disease. *Sci Rep.* 2022;7(1):13537.

[108]Blurton-Jones M, Spencer B, Michael S, et al. Neural stem cells improve cognition via BDNF in a transgenic model of Alzheimer disease. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2023;106(32):13594-13599.

[109]Park CY, Kim J, Kweon J, et al. Targeted inversion of two microRNAs in mice using CRISPR-Cas9. *Nat Biotechnol.* 2023;35(5):457-462.

[110]Aisen PS, Cummings J, Jack CR Jr, et al. The future of Alzheimer's disease: the next 10 years. *Alzheimers Dement.* 2023;11(4):472-481.

## 帕金森病吞咽障碍研究进展

黄佩玲, 公维军

首都医科大学附属北京康复医院

帕金森病(Parkinson's Disease, PD)是临床上较常见的神经变性疾病,其病理主要为黑质多巴胺能神经元丢失和路易小体形成<sup>[1]</sup>。临床表现可分为静止性震颤、肌强直、动作迟缓及姿势平衡障碍的运动性症状和感觉异常、睡眠障碍、自主神经功能紊乱、神经精神异常及行为障碍等非运动性症状<sup>[2,3]</sup>。吞咽障碍是常见的非运动性症状,可发生在 PD 病程的任何时期<sup>[4]</sup>,发生率高达82%,但主观评估的发生率仅为35%,隐性吞咽障碍患者所占比例较高<sup>[5]</sup>。随着病情发展,隐性吞咽障碍会发展为显性吞咽障碍,严重程度不断进展。严重的吞咽障碍可导致患者营养不良、社交障碍、焦虑抑郁,更为严重的是吞咽障碍增加误吸风险,进而增加吸入性肺炎风险,可导致 PD 患者死亡,是 PD 患者预后的不良因素<sup>[4]</sup>。鉴于吞咽障碍对 PD 患者预后的重要影响,本文将总结 PD 患者吞咽障碍的发病机制、诊断评估及康复治疗等方面的研究进展,以提高康复医师和康复技术人员对 PD 吞咽障碍的重视。

### 1 发病机制

帕金森病发生相关性吞咽困难的机制尚不明确。有研究者认为吞咽中枢和外周神经肌肉受累的多巴胺能和非多巴胺能机制受损参与了帕金森病吞咽障碍的发生发展<sup>[6,7]</sup>。大脑皮质存在大量多巴胺能神经递质。在中枢神经系统,正常人吞咽时皮质感觉运动区、运动前区、扣带前回、岛叶等多个脑区激活,其中初级感觉运动皮层是自主吞咽时最为稳定、激活面积最大和信号最强的脑区<sup>[8,9]</sup>。运动前区前部储存运动记忆,是规划和选择运动方案的高级中枢,在吞咽过程中发挥指导和调控作用,运动前区后部与初级运动区临近,有双向联系,功能重叠。初级运动区通过运动前区后部的纤维联系,接受运动前区前部的运动(吞咽)规划,实施运动方案(吞咽)<sup>[10]</sup>。补充运动区与运动前区共同组成

Brodmann6区, 早期研究表明, SMA区在参与复杂时序性运动以及运动的起始与执行有重要作用。岛叶是主要的味觉皮层, 通过前部与丘脑的腹后外侧部(面部和口腔的感觉代表区域, 味觉传入的第一级神经元的终止换元中继站)相联系。额下回位于岛叶附近, 在功能上可能与岛叶有着相似成分<sup>[9]</sup>。一项纳入 38 名帕金森病吞咽障碍患者的研究显示, 正常对照组、PD 吞咽障碍患者激活脑区部位较为一致, 与以往正常人进行自主吞咽水任务和反射吞咽水任务时激活的脑区大体相同, 多集中在中央前回、中央后回、辅助运动区、基底节、岛叶、小脑等脑区<sup>[11]</sup>。Suntrup S<sup>[12,13]</sup>等人的研究也发现, 帕金森病患者吞咽皮层激活程度显著降低, 发生吞咽障碍时降低程度更显著; 存在吞咽障碍的患者不发生中枢激活高峰向运动区外侧、运动前区外侧、顶叶侧下转移。Akio Kikuchi 等人<sup>[14]</sup>通过 PET 技术发现, 与正常人对照相比, PD 合并吞咽困难患者在辅助运动区(BA6 区)和前扣带回的葡萄糖代谢降低, 3年后双侧内侧额叶、内侧扣带皮层、丘脑以及上、中、下眶额叶也出现了葡萄糖代谢降低。PD 吞咽障碍患者治疗前后激活脑区与正常对照组相比, 中央前回(BA6、4 区)激活增强, 说明 PD 吞咽障碍患者吞咽中枢功能减弱, 需要激活扩大脑区激活体积和强度以维持吞咽功能。高吉祥等人<sup>[15]</sup>发现 PD 合并吞咽困难组患者(13名)较 NCs 组受试者(10名)而言, 左侧小脑扁桃体、小脑 8 区、小脑 9 区、梭状回处功能连接增强。根据以上研究可以得出一个结论: PD 吞咽障碍患者在安静状态下通过增强左侧小脑扁桃体、小脑 8 区、小脑 9 区、梭状回处连接以维持吞咽的基线状态, 在启动吞咽功能后, 中央前回脑区激活体积增大、强度增加成为一种补偿方式。

帕金森病吞咽障碍与延髓及其他高级中枢调节功能异常有关。其中, 脑干和大脑皮质属于非多巴胺能神经系统。Lee<sup>[16]</sup>等发现伴有吞咽困难的 PD 患者中枢胆碱能活性下降。而 PD 以中脑黑质多巴胺能神经元丢失和路易小体形成为主要特征, 多巴胺能机制在吞咽障碍发挥重要作用。临床观察到的多巴胺类药物可缓解或加重吞咽障碍以及脑深部电刺激对吞咽障碍的影响均说明了这一点。其他相关研究也进一步验证了这一点。比如研究发现多巴胺药物治疗对帕金森病吞咽障碍改善起到重要作用, 对各个阶段、不同程度吞咽困难、波动性和伴异动症的吞咽障碍有疗效<sup>[17]</sup>。研究发现脑深部电刺激(deep brain



stimulation, DBS)可改善 PD 患者的吞咽障碍<sup>[18,19]</sup>, 但也发现单侧刺激丘脑底核(subthalamic nucleus, STN)可使原有的吞咽问题加剧<sup>[20]</sup>。另外, 在 PD 早期, 与吞咽反射有关的孤束核和疑核却很少累及<sup>[21,22]</sup>, 与此相反, PD 吞咽障碍的患者咽反射启动异常十分常见<sup>[16]</sup>, 因此, 处于亚临床状态的帕金森病吞咽障碍患者可能通过皮层激活范围及兴奋性的适应性改变代偿性吞咽功能, 但随着疾病进展, 这种适应性改变无法代偿, 从而表现明显的吞咽障碍。在吞咽相关的外周神经-肌肉研究中, 研究者也发现异常。如 PD 患者支配咽喉肌的神经轴突内及神经肌肉接头处存在  $\alpha$ -突触核蛋白沉积<sup>[23]</sup>, 咽、喉感觉神经均存在  $\alpha$ -突触核蛋白的沉积, 伴吞咽困难者沉积情况更严重<sup>[24]</sup>。

吞咽和呼吸功能具有密切联系, 声门下的机械感受器将压力刺激传入各级吞咽中枢, 中枢控制和调节吞咽肌肉的收缩程度, 进而完成吞咽过程。正常的呼吸吞咽模式为呼气-吞咽-呼气<sup>[25]</sup>, 帕金森病患者呼吸模式多为吸气-吞咽-吸气, 异于常人<sup>[26]</sup>, 吞咽-吸气模式的比例高的 PD 患者, 误吸风险非常高<sup>[27]</sup>, 基于该机制而提出的呼气肌强度训练明显改善帕金森吞咽障碍<sup>[28]</sup>, 反向说明了呼吸对 PD 吞咽障碍的重要作用。

吞咽障碍作为帕金森病的前驱症状之一, 已经成为帕金森病预防、早期检测和早期治疗的重点关注对象。但是早期帕金森病吞咽障碍的动物模型建立存在一定的难度, 近期的工作取得了一定的进展和突破。Krasko 等人利用Pink1大鼠模型(一种公认的早发性帕金森病遗传大鼠模型)来测定吞咽障碍和胃肠蠕动障碍。吞咽障碍通过吞咽钡剂的视频荧光造影检查来判断, 结果显示, Pink1-/-大鼠表现出较慢的咀嚼速率、较慢的咽食管推注速度和更多的异常吞咽行为<sup>[29]</sup>。

另外, 帕金森病的血清素能病变(5-羟色胺[5-HT])与整个病程中的运动和非运动症状密切相关, 根据死后组织病理学分期, 血清素能病变可能早于黑质多巴胺能投射的消失。控制吞咽的复杂感觉运动神经回路严重依赖血清素, 但是5-HT缺乏对吞咽功能的影响在很大程度上仍未被探索。Haney等人的研究比较敲除TPH2(色氨酸-羟化酶-2, 5-HT合成限速酶)和未敲除TPH2的小鼠的吞咽功能, 结果显示5-HT缺乏改变了吞咽的3个阶段。与对照组相比, TPH2-/-小鼠的舔舐和吞咽速度明显较慢, 食道传输时间更快<sup>[30]</sup>。

## 2 临床表现

在 PD 患者中，吞咽障碍起病隐匿，可发生在 PD 病程的任何时期，与疾病的严重程度无关<sup>[4]</sup>。在 PD 早期阶段，95-100% 患者存在吞咽障碍，多为亚临床状态，患者不易察觉，当患者主观发现吞咽异常，大多发展为中重度<sup>[5]</sup>。吞咽障碍进行性进展，平均在出现运动症状的 10-11 年后进展为严重的吞咽困难<sup>[31]</sup>。PD 以吞咽障碍起病非常少见<sup>[32]</sup>。帕金森病吞咽各时期均可出现功能障碍，个体差异大。各时期吞咽异常各有特点，又相互影响。各时期吞咽障碍并非单独存在，而是混合出现，共同特点是运动模式异常和协调性降低，具体表现为：口腔期运动速度减慢，幅度减小，协调性变差<sup>[33]</sup>；舌肌运动异常在口腔期吞咽障碍十分突出，体现为启动困难或延迟、输送速度减慢、水平运动幅度变小、运动模式异常和协调性变差等<sup>[21]</sup>；咽期存在反射启动延迟、吞咽时间延长、舌根、咽缩肌收缩不全，舌骨前移不充分、舌骨运动不稳定、喉上抬不足、喉前庭关闭异常、会厌折返延迟、会厌运动范围变小<sup>[21]</sup>、机械感觉减退<sup>[34]</sup>；食管期出现食管上括约肌松弛障碍、开放不足，食管有效蠕动减弱、输送减慢、食管反流和食管下括约肌开放延迟等<sup>[35]</sup>。这些异常在吞咽浓稠的食团时更明显，可导致食物残留、渗透、反流、误吸等异常增多。在帕金森病患者中，各种功能障碍并不是互独立的，而是互相影响的。至于性别、年龄等方面，研究显示在震颤主导型、运动迟缓型、早期姿势不稳和步态困难型这三种类型的 PD 患者中，第三种类型的 PD 患者的吞咽障碍情况较前两种更为复杂，其年龄、性别、病程、疾病分期、左旋多巴等效剂量和统一帕金森病评定量表 III 和 II 第 7 项的得分差异性更大。较高的年龄(>63.5 岁)和左旋多巴等效剂量(>475 mg)是咽吞咽困难存在的独立预测因子。鉴于口咽肌肉运动的协调性更为明显，早期姿势不稳和步态困难型亚型可能成为一个风险因素<sup>[36]</sup>。当帕金森病患者的疾病进程不断进展，运动症状和非运动症状混淆并呈现恶化趋势。Fabbri M 等人纳入 50 名帕金森病晚期(ADL 量表<50 或 Hoehn-Yahr 分期>3)，详细评估 1 年前后的运动症状和非运动症状以及基线的左旋多巴试验，结果显示患者在 1 年内仍表现出显著的、异质性的运动和非运动进展，吞咽困难严重程度可预测其他并发症的发生<sup>[37]</sup>。有趣的是，在另外一项研究显示，PD 患者中吞咽障碍问卷得分与跌倒效能量表密切相关，但与步态冻结评分无关<sup>[38]</sup>。另外，在一项纳入 48

名帕金森病患者的观察性研究中，研究者追踪随访 6 年患者的吞咽障碍的进展状况和相关症状的影响，结果发现，吞咽障碍与认知状况和性别具有高的相关性，PD 吞咽障碍患者的焦虑程度较无吞咽障碍患者的高，提示男性和(或)认知障碍的PD 患者吞咽障碍恶化程度和速度更高，吞咽障碍对 PD 患者的情绪造成不良影响<sup>[39]</sup>。

### 3 诊断和评估

吞咽障碍的程序化评估流程包括筛查试验和临床吞咽查体以及仪器检查<sup>[40]</sup>。目前，常用吞咽障碍问卷(The swallowing disturbance questionnaire, SDQ)和慕尼黑帕金森病吞咽障碍测试(the Munich Dysphagia test-Parkinson's disease, MDT-PD)进行 PD 吞咽障碍的初筛。其灵敏性分别为 80.5% 和 81.3%，特异性分别为 82%、71%，前者涵盖了常见的口腔期(5 个问题)、咽期(10 个问题)吞咽障碍的症状,能判断严重程度，是发现早期 PD 吞咽障碍的有效手段，缺点在于未能涵盖食管期吞咽障碍；后者能通过口咽期状、饮水、进食情况等发现患者营养状况异常和轻微甚至无误吸的风险的口咽吞咽困难，可以在 PD 吞咽障碍患者症状波动(尤其是患者出现异动症状时)等特殊情况下替代仪器检查评估患者吞咽功能<sup>[41,42]</sup>。非运动症状问卷(non-motor symptoms questionnaire, NMSQ)仅仅只有一个关于吞咽困难的问题，即关于胃肠道部分的题目“吞咽食物或饮水时感到困难或呛咳”，其可以提示存在吞咽困难的可能性，但区分率仅为 27%<sup>[43]</sup>。这一比率甚至低于 meta 分析中 35%的主观患病率，表明 NMS Quest 低估了帕金森病吞咽困难发生率<sup>[44]</sup>。因此只能用于症状筛查不能用于严重程度的判断。统一的帕金森病评定量表也存在类似的不足<sup>[41]</sup>。吞咽造影检查(videofluoroscopic swallowing examination, VFSE)和内镜吞咽检查(videoendoscopic swallowing study, VESS)被认为是评价吞咽困难的金标准。临床常用的 VFSE 可直接观察吞咽各个时期，观察是否有食物或液体的误吸、反流、残留，但 X 线对被检查者身体可能存在损伤，不宜反复多次进行；检查前需吞咽含造影剂的食物，存在吸入性肺炎的风险，对吞咽困难严重的患者不适用；同时可能被患者拒绝。另外其不能对舌震颤、食物滞留、误吸等症状及吞咽时喉异常进行量化分析。动态吞咽造影分析软件能进行定量分析，发现吞咽细微变化，预测误吸风险<sup>[45]</sup>。利用 VFSE 定量分析研究 PD 患者吞咽情况的

研究报告称该方法能实现 PD 病患者吞咽情况的个体化评估<sup>[46]</sup>。VESS 可目测咽期声带的功能、咽食物滞留情况、吞咽前后误吸情况等，但在评估咽反射时管腔堵塞，其不能观察食团的基本运动情况，同时对咽期检测不全面。但是相比吞咽造影检查，其可在床边进行，对晚期卧床和处于关期的帕金森病患者的吞咽评估具有独特优势<sup>[47]</sup>。此外，高分辨率测压可检测 PD 患者合并的食管吞咽困难，甚至可以识别帕金森病的隐性吞咽障碍<sup>[48]</sup>。肌电图可对吞咽障碍患者的进行客观、定量诊断和随访，区分自发吞咽和主动诱导吞咽，这在不合作 PD 病人如昏迷、痴呆患者和晚期患者口咽吞咽困难的评估是十分重要的<sup>[49]</sup>。

#### 4 康复治疗

尽管 PD 的康复治疗提倡早期、长期干预，并根据患者自身情况和病情发展及时调整干预方案<sup>[50]</sup>。但是目前临床对帕金森病吞咽困难的康复治疗，多根据临床症状选择治疗方案对症治疗，缺乏对帕金森病人吞咽困难系统化管理。需要注意的是，帕金森病隐性吞咽障碍和轻度吞咽障碍未能引起足够的注意，得到及时的治疗。而中重度吞咽障碍的治疗多集中在改善进食方式、改善营养状况、预防误吸性肺炎等治疗。吞咽困难的康复治疗包括药物治疗、吞咽训练、DBS、经颅磁刺激。药物治疗主要是服用多巴胺类药物，对各个阶段均有效，尤其是口腔阶段，对轻中度吞咽困难的治疗效果优于重度。另外，其对波动性和伴异动症的吞咽困难也有疗效<sup>[17]</sup>。但是，药物治疗存在明显的剂量依赖性，在对药物敏感性降低的 PD 患者中，药物对吞咽困难的作用降低，为了达到治疗效果，剂量增加，而药物引起的其他副作用也在增加。在 DBS 治疗方面，关于 PD 吞咽困难治疗的临床资料较少，处于探索阶段。Troche MS<sup>[18]</sup>认为刺激 STN、内侧苍白球(globus pallidus interna, GPi)临床治疗效果存在争议：患者自觉吞咽功能改善，但客观性检查未发现证据。三项分别包含 11 名、14 名、18 名 PD 患者的单侧 STN DBS 的研究中均发现，患者主观感觉吞咽功能改善，但 VFSE、VESS 检查未发现相关改善<sup>[51-53]</sup>。但是，其他研究显示不同的结果。在一项对 7 名冻结步态伴吞咽障碍的 PD 患者行单侧 STN DBS 治疗的随机双盲研究中发现，60 Hz 刺激与 130 Hz 相比，误吸频率明显减少了 57% (吞咽造影检查)和主观吞咽困难减少了 80% (吞咽问卷)<sup>[54]</sup>。在对一名存在异动症及轻度吞咽障碍的晚期帕金森病患者行双侧 STN 后发现，不同电压下吞咽功能可

以有相反的改变，高电压时吞咽障碍改善而低电压时加重。因此，低频、高压将成为 PD 伴吞咽困难患者进行 DBS 调控的重要考量<sup>[54]</sup>。另外，单侧刺激 STN 可加剧吞咽异常情况，单侧刺激 GPi 对患者的吞咽功能不产生明显影响，无治疗意义<sup>[20]</sup>。这为 PD 伴吞咽困难患者治疗方案位点的选择提供了参考意见。总结以上研究资料，我们得出结论：进行 DBS 治疗需考虑患者吞咽状况，以个体化为原则，综合选择位点（单侧还是双侧，STN 还是 GPi）、频率、电压，选择更具针对性的治疗方案，治疗效果可能更理想。吞咽训练方面，传统方法有代偿性吞咽治疗如口腔器官运动体操、Masake 训练法、Shaker 训练法。但这些方法在 PD 患者的治疗效果无法得到询证医学证据支持。目前得到研究认可的有 Lee Silverman 发音治疗(Lee Silverman Voice Treatment, LVST)、呼气肌强度训练(expiratory muscle strength training, EMST)以及生物反馈治疗。LVST 技术针对帕金森病患者嗓音异常问题，注重高强度的声带训练及改善患者对于发声力度的自我感知能力，具有长期疗效，PD 患者构音障碍与吞咽异常存在相关性，因此，LVST 除了改善发音异常，还可以改善吞咽障碍<sup>[55]</sup>。EMST 和生物反馈治疗对 PD 吞咽障碍有效，且疗效得到证实。一项随机、双盲、安慰剂对照的临床试验提供 I 类证据，60 名 PD 患者进行 4 周的呼气肌强度训练后，经 VFSE 测得渗透吸入量减少，其吞咽困难得到改善<sup>[28]</sup>。近期一项随机对照研究比较感觉运动训练气道保护（sensorimotor training for airway protection, smTAP）和 EMST 对帕金森病吞咽障碍患者的呼吸道保护作用时发现，smTAP 组和 EMST 组治疗后患者的最大呼气压力和自主咳嗽呼气峰流速改善，在反射性咳嗽 PEFr、反射性咳嗽呼气量和急迫性咳嗽方面，smTAP 组有所改善，但 EMST 组无改善。因此，smTAP 改善反射和自主咳嗽功能的疗效高于目前的金标准 EMST<sup>[56]</sup>。在另一项随机对照试验中，42 例吞咽困难患者随机完成经内镜的生物反馈或常规吞咽治疗。其中，前者的口腔食物残留较后者明显减少<sup>[57]</sup>。另外，针对晚期及存在认知异常的帕金森病患者，相当一部分需要他人喂食，不恰当的进食方式易导致误吸，对吞咽方式的管理如改变进食方式和进行呼吸道保护手法训练等尤为重要。经颅磁刺激(repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS) 是一项具有无痛、无损伤、操作简便及安全可靠等优点的技术，多年来这一技术不断更新并应用于临床。研究证实其对治疗 PD 吞咽障碍

有效，但仍需大样本数据的支持<sup>[58]</sup>。一项比较 rTMS 组(5HzrTMS 联合神经肌肉电刺激，45 名)、假刺激组(神经肌肉电刺激联合假 rTMS 治疗，45 名)干预前后洼田饮水试验、标准吞咽功能评价量表得分的研究发现，假刺激组有效率 80%，rTMS 组有效率 95.56%<sup>[59]</sup>。另外，在一项双盲随机对照研究中，33 例 PD 伴吞咽困难患者随机分为假刺激组和 rTMS 组(2000 脉冲、20 Hz、90% 静止运动阈值)，刺激运动皮质手区、一侧半球 5 分钟、持续 10 天(5 天/周)后发现，rTMS 组吞咽障碍指数以及吞咽造影结果改善<sup>[60]</sup>。影响 rTMS 疗效的重要参数之一为频率。以上 2 项研究证实高频 rTMS (5Hz、20Hz)对 PD 吞咽障碍有效。另外，R. J. Howell 等人进行一项回顾性研究，纳入 14 名接受喉成型术 (injection laryngoplasty, IL)对声门闭合不全合并吞咽障碍的帕金森病患者，比较术前术后反流症状指数、声门功能指数、进食评估工具-10 (Eating Assessment Tool-10, EAT)和频闪检查，结果发现 14 名患者的评估指标较前改善。因此，IL 可能成为声门功能不全合并吞咽障碍的 PD 患者的有益辅助治疗<sup>[61]</sup>。总的来说，帕金森病吞咽障碍的康复手段多样，在真实世界临床实践过程中，如何平衡药物治疗和非药物治疗手段的优缺点和具体实施，应该根据患者的病情、需求、经济状况、便利性、安全性和或获益可能综合考量<sup>[62]</sup>。

## 5 总结与展望

吞咽障碍是 PD 患者管理的重要方面，早期识别、及时处理、预防相关并发症将有利于改善 PD 患者生活质量，降低误吸性肺炎发生率，挽救生命。但目前 PD 相关吞咽障碍诊断率较低，患者和相关科室医师均未能提高警惕，且治疗尚未能形成一套成熟的方案。相关康复手段询证医学证据不足。对 PD 相关吞咽障碍机制的探讨，制定相关适宜量表协助诊断，提出早期、长期、个性的治疗原则，发展发音治疗、呼吸肌强度训练、内镜辅助下生物反馈的新技术等，学术界已为此做出大量的努力，取得了一定的成果。相信在对帕金森相关吞咽障碍的不断深入研究，能更加有效地帮助这一部分患者。

## 参考文献

- [1] Lee J M, Derkinderen P, Kordower J H, et al. The Search for a Peripheral Biopsy Indicator of alpha-Synuclein Pathology for Parkinson Disease[J]. *J Neuropathol Exp Neurol*, 2017,76(1):2-15.DOI:10.1093/jnen/nlw103.
- [2] Jiang F, Yang T, Yin H, et al. Evidence for the Use of Acupuncture in Treating Parkinson's Disease: Update of Information From the Past 5 Years, a Mini Review of the Literature[J]. *Front Neurol*, 2018,9:596.DOI:10.3389/fneur.2018.00596.
- [3] Chen W, Xu Z M, Wang G, et al. Non-motor symptoms of Parkinson's disease in China: a review of the literature[J]. *Parkinsonism Relat Disord*,2012,18(5):446-452.DOI:10.1016/j.parkreldis.2012.02.002.
- [4] Han M, Ohnishi H, Nonaka M, et al. Relationship between dysphagia and depressive states in patients with Parkinson's disease[J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2011,17(6):437-439.DOI:10.1016/j.parkreldis.2011.03.006.
- [5] Kalf J G, de Swart B J, Bloem B R, et al. Prevalence of oropharyngeal dysphagia in Parkinson's disease: a meta-analysis[J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2012,18(4):311-315.DOI:10.1016/j.parkreldis.2011.11.006.
- [6] Lopez-Liria R, Parra-Egeda J, Vega-Ramirez F A, et al. Treatment of Dysphagia in Parkinson's Disease: A Systematic Review[J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2020,17(11).DOI:10.3390/ijerph17114104.
- [7] Umemoto G, Furuya H. Management of Dysphagia in Patients with Parkinson's Disease and Related Disorders[J]. *Intern Med*, 2020,59(1):7-14.DOI:10.2169/internalmedicine.2373-18.
- [8] Perry B J, Martino R, Yunusova Y, et al. Lingual and Jaw Kinematic Abnormalities Precede Speech and Swallowing Impairments in ALS[J]. *Dysphagia*, 2018,33(6):840-847.DOI:10.1007/s00455-018-9909-4.
- [9] Kober S E, Grossinger D, Wood G. Effects of Motor Imagery and Visual Neurofeedback on Activation in the Swallowing Network: A Real-Time fMRI Study[J].*Dysphagia*, 2019,34(6):879-895.DOI:10.1007/s00455-019-09985-w.
- [10] Kooshkabadi A, Lunsford L D, Tonetti D, et al. Gamma Knife thalamotomy for tremor in the magnetic resonance imaging era[J]. *J Neurosurg*,2013,118(4):713-718.DOI:10.3171/2013.1.JNS121111.
- [11] Huang P L, Wang S J, Sun R F, et al. Increased activation of the caudate nucleus and parahippocampal gyrus in Parkinson's disease patients with dysphagia after

repetitive transcranial magnetic stimulation: a case-control study[J]. *Neural Regen Res*, 2022,17(5):1051-1058.DOI:10.4103/1673-5374.324863.

[12] Suntrup S, Teismann I, Wollbrink A, et al. Magnetoencephalographic evidence for the modulation of cortical swallowing processing by transcranial direct current stimulation[J]. *Neuroimage*, 2013,83:346-354.DOI:10.1016/j.neuroimage.2013.06.055.

[13] Suntrup S, Teismann I, Bejer J, et al. Evidence for adaptive cortical changes in swallowing in Parkinson's disease[J]. *Brain*, 2013,136(Pt3):726-738.DOI:10.1093/brain/awt004.

[14] Kikuchi A, Baba T, Hasegawa T, et al. Hypometabolism in the supplementary and anterior cingulate cortices is related to dysphagia in Parkinson's disease: a cross-sectional and 3-year longitudinal cohort study[J]. *BMJ Open*, 2013,3(3).DOI:10.1136/bmjopen-2012-002249.

[15] Silbergleit A K, LeWitt P, Junn F, et al. Comparison of dysphagia before and after deep brain stimulation in Parkinson's disease[J]. *Mov Disord*,2012,27(14):1763-1768.DOI:10.1002/mds.25259.

[16] Lee K D, Koo J H, Song S H, et al. Central cholinergic dysfunction could be associated with oropharyngeal dysphagia in early Parkinson's disease[J]. *J Neural Transm (Vienna)*, 2015,122(11):1553-1561.DOI:10.1007/s00702-015-1427-z.

[17] Warnecke T, Suttrup I, Schroder J B, et al. Levodopa responsiveness of dysphagia in advanced Parkinson's disease and reliability testing of the FEES-Levodopa-test[J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2016,28:100-106.DOI:10.1016/j.parkreldis.2016.04.034.

[18] Troche M S, Brandimore A E, Foote K D, et al. Swallowing and deep brain stimulation in Parkinson's disease: a systematic review[J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2013,19(9):783-788.DOI:10.1016/j.parkreldis.2013.05.001.

[19] Gandhi P, Steele C M. Effectiveness of Interventions for Dysphagia in Parkinson Disease: A Systematic Review[J]. *Am J Speech Lang Pathol*, 2022,31(1):463-485.DOI:10.1044/2021\_AJSLP-21-00145.

[20] Troche M S, Brandimore A E, Foote K D, et al. Swallowing outcomes following unilateral STN vs. GPi surgery: a retrospective analysis[J]. *Dysphagia*, 2014,29(4):425-431.DOI:10.1007/s00455-014-9522-0.



- [21] Kim Y H, Oh B M, Jung I Y, et al. Spatiotemporal characteristics of swallowing in Parkinson's disease[J]. *Laryngoscope*, 2015,125(2):389-395.DOI:10.1002/lary.24869.
- [22] Lee W H, Lim M H, Nam H S, et al. Differential kinematic features of the hyoid bone during swallowing in patients with Parkinson's disease[J]. *J Electromyogr Kinesiol*, 2019,47:57-64.DOI:10.1016/j.jelekin.2019.05.011.
- [23] Mu L, Chen J, Sobotka S, et al. Alpha-Synuclein Pathology in Sensory Nerve Terminals of the Upper Aerodigestive Tract of Parkinson's Disease Patients[J].*Dysphagia*, 2015,30(4):404-417.DOI:10.1007/s00455-015-9612-7.
- [24] Mu L, Sobotka S, Chen J, et al. Parkinson disease affects peripheral sensory nerves in the pharynx[J]. *J Neuropathol Exp Neurol*, 2013,72(7):614-623.DOI:10.1097/NEN.0b013e3182965886.
- [25] Martin-Harris B, Brodsky M B, Michel Y, et al. Breathing and swallowing dynamics across the adult lifespan[J]. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 2005,131(9):762-770.DOI:10.1001/archotol.131.9.762.
- [26] Xiang Y, Fu L, Xiang H X, et al. Correlations among Pulmonary DJ-1, VDR and Nrf-2 in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Case-control Study[J]. *Int J Med Sci*, 2021,18(11):2449-2456.DOI:10.7150/ijms.58452.
- [27] Troche M S, Huebner I, Rosenbek J C, et al. Respiratory-swallowing coordination and swallowing safety in patients with Parkinson's disease[J]. *Dysphagia*, 2011,26(3):218-224.DOI:10.1007/s00455-010-9289-x.
- [28] Troche M S, Okun M S, Rosenbek J C, et al. Aspiration and swallowing in Parkinson disease and rehabilitation with EMST: a randomized trial[J]. *Neurology*, 2010,75(21):1912-1919.DOI:10.1212/WNL.0b013e3181fef115.
- [29] Krasko Maryann N, Szot John, Lungova Karolina, et al. Pink1<sup>-/-</sup> Rats Demonstrate Swallowing and Gastrointestinal Dysfunction in a Model of Prodromal Parkinson Disease[J]. *Dysphagia*, 2023, 38(5):1382-1397.DOI:10.1007/s00455-023-10567-0
- [30] Haney Megan M, Sinnott Joseph, Osman Kate L, et al. Mice Lacking Brain-Derived Serotonin Have Altered Swallowing Function[J]. *Otolaryngology - Head and Neck Surgery*, 2019, 161(3):468-471.DOI:10.1177/0194599819846109

- [31] Muller J, Wenning G K, Verny M, et al. Progression of dysarthria and dysphagia in postmortem-confirmed parkinsonian disorders[J]. *Arch Neurol*, 2001,58(2):259-264.DOI:10.1001/archneur.58.2.259.
- [32] Noyce A J, Silveira-Moriyama L, Gilpin P, et al. Severe dysphagia as a presentation of Parkinson's disease[J]. *Mov Disord*, 2012,27(3):457-458.DOI:10.1002/mds.24006.
- [33] Ws C M, R B L, Carneiro D, et al. Swallowing in patients with Parkinson's disease: a surface electromyography study[J]. *Dysphagia*, 2012,27(4):550-555.DOI:10.1007/s00455-012-9406-0.
- [34] Leow L P, Beckert L, Anderson T, et al. Changes in chemosensitivity and mechanosensitivity in aging and Parkinson's disease[J]. *Dysphagia*, 2012,27(1):106-114.DOI:10.1007/s00455-011-9347-z.
- [35] Sung H Y, Kim J S, Lee K S, et al. The prevalence and patterns of pharyngoesophageal dysmotility in patients with early stage Parkinson's disease[J].*Mov Disord*, 2010,25(14):2361-2368.DOI:10.1002/mds.23290.
- [36] Claus I, Muhle P, Suttrup J, et al. Predictors of Pharyngeal Dysphagia in Patients with Parkinson's Disease[J]. *J Parkinsons Dis*, 2020,10(4):1727-1735.DOI:10.3233/JPD-202081.
- [37] Fabbri M, Coelho M, Abreu D, et al. Dysphagia predicts poor outcome in late-stage Parkinson's disease[J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2019,64:73-81.DOI:10.1016/j.parkreldis.2019.02.043.
- [38] Kobylecki C, Shiderova I, Boca M, et al. Falls risk is predictive of dysphagia in Parkinson's disease[J]. *Neurol Sci*, 2022,43(2):1415-1417.DOI:10.1007/s10072-021-05700-6.
- [39] Wang P, Wang B, Chen X, et al. Six-Year Follow-Up of Dysphagia in Patients with Parkinson's Disease[J]. *Dysphagia*, 2022,37(5):1271-1278.DOI:10.1007/s00455-021-10387-0.
- [40] Cosentino G, Todisco M, Giudice C, et al. Assessment and treatment of neurogenic dysphagia in stroke and Parkinson's disease[J]. *Current Opinion in Neurology*, 2022,35(6):741-752.DOI:10.1097/WCO.0000000000001117.
- [41] Simons J A, Fietzek U M, Waldmann A, et al. Development and validation of a new screening questionnaire for dysphagia in early stages of Parkinson's disease[J].

Parkinsonism Relat Disord, 2014,20(9):992-998.DOI:10.1016/j.parkreldis.2014.06.008.

[42] Manor Y, Giladi N, Cohen A, et al. Validation of a swallowing disturbance questionnaire for detecting dysphagia in patients with Parkinson's disease[J]. *Mov Disord*, 2007,22(13):1917-1921.DOI:10.1002/mds.21625.

[43] Chaudhuri K R, Prieto-Jurcynska C, Naidu Y, et al. The nondeclaration of nonmotor symptoms of Parkinson's disease to health care professionals: an international study using the nonmotor symptoms questionnaire[J]. *Mov Disord*, 2010,25(6):704-709.DOI:10.1002/mds.22868.

[44] Boot J A, Ray C K. Oropharyngeal dysphagia in Parkinson's disease: comments on paper by Kalf et al[J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2013,19(2):275. DOI:10.1016/j.parkreldis.2012.07.017.

[45] Lin C W, Chang Y C, Chen W S, et al. Prolonged swallowing time in dysphagic Parkinsonism patients with aspiration pneumonia[J]. *Arch Phys Med Rehabil*, 2012,93(11):2080-2084.DOI:10.1016/j.apmr.2012.07.010.

[46] Ellerston J K, Heller A C, Houtz D R, et al. Quantitative Measures of Swallowing Deficits in Patients With Parkinson's Disease[J]. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 2016,125(5):385-392.DOI:10.1177/0003489415617774.

[47] Warnecke T, Hamacher C, Oelenberg S, et al. Off and on state assessment of swallowing function in Parkinson's disease[J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2014,20(9):1033-1034.DOI:10.1016/j.parkreldis.2014.06.016.

[48] Sung H Y, Kim J S, Lee K S, et al. The prevalence and patterns of pharyngoesophageal dysmotility in patients with early stage Parkinson's disease[J]. *Mov Disord*, 2010,25(14):2361-2368.DOI:10.1002/mds.23290.

[49] Ertekin C. Electrophysiological evaluation of oropharyngeal Dysphagia in Parkinson's disease[J]. *J Mov Disord*, 2014,7(2):31-56.DOI:10.14802/jmd.14008.

[50] Abbruzzese G, Marchese R, Avanzino L, et al. Rehabilitation for Parkinson's disease: Current outlook and future challenges[J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2016,22 Suppl 1:S60-S64.DOI:10.1016/j.parkreldis.2015.09.005.

[51] Lengerer S, Kipping J, Rommel N, et al. Deep-brain-stimulation does not impair deglutition in Parkinson's disease[J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2012,18(7):847-853.DOI:10.1016/j.parkreldis.2012.04.014.

- [52] Kulneff L, Sundstedt S, Olofsson K, et al. Deep brain stimulation - effects on swallowing function in Parkinson's disease[J]. *Acta Neurol Scand*, 2013,127(5):329-336.DOI:10.1111/ane.12019.
- [53] Silbergleit A K, LeWitt P, Junn F, et al. Comparison of dysphagia before and after deep brain stimulation in Parkinson's disease[J]. *Mov Disord*, 2012,27(14):1763-1768.DOI:10.1002/mds.25259.
- [54] Termsarasab P, Tse W. Deep brain stimulation and oropharyngeal dysfunction in Parkinson's disease: a case report[J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2015,21(1):79-80.DOI:10.1016/j.parkreldis.2014.10.019.
- [55] Miles A, Jardine M, Johnston F, et al. Effect of Lee Silverman Voice Treatment (LSVT LOUD(R)) on swallowing and cough in Parkinson's disease: A pilot study[J]. *J Neurol Sci*, 2017,383:180-187.DOI:10.1016/j.jns.2017.11.015.
- [56] Troche Michelle S, Curtis James A, Sevitz Jordanna S, et al. Rehabilitating Cough Dysfunction in Parkinson's Disease: A Randomized Controlled Trial[J]. *Movement Disorders*, 2022, 38(2):201-211.DOI:10.1002/mds.29268
- [57] Manor Y, Mootanah R, Freud D, et al. Video-assisted swallowing therapy for patients with Parkinson's disease[J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2013,19(2):207-211.DOI:10.1016/j.parkreldis.2012.10.004.
- [58] Barwood C H, Murdoch B E. rTMS as a treatment for neurogenic communication and swallowing disorders[J]. *Acta Neurol Scand*, 2013,127(2):77-91.DOI:10.1111/j.1600-0404.2012.01710.x.
- [59] 郑秀琴, 于苏文, 崔红霞, 等. 高频重复经颅磁刺激联合神经肌肉电刺激治疗帕金森病吞咽功能障碍的疗效分析[J]. *中华物理医学与康复杂志*, 2018,40(1):29-32.DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2018.01.007.
- [60] Khedr E M, Mohamed K O, Soliman R K, et al. The Effect of High-Frequency Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation on Advancing Parkinson's Disease With Dysphagia: Double Blind Randomized Clinical Trial[J]. *Neurorehabil Neural Repair*, 2019,33(6):442-452.DOI:10.1177/1545968319847968.
- [61] Howell R J, Webster H, Kissela E, et al. Dysphagia in Parkinson's Disease Improves with Vocal Augmentation[J]. *Dysphagia*, 2019,34(6):862-868.DOI:10.1007/s00455-019-09982-z.

[62] Bhidayasiri R, Phuenpathom W, Tan A H, et al. Management of dysphagia and gastroparesis in Parkinson's disease in real-world clinical practice – Balancing pharmacological and non-pharmacological approaches[J]. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 2022,14.DOI:10.3389/fnagi.2022.979826.

## 非酒精性脂肪肝病的饮食治疗研究进展

李剑, 李德钊, 刘遂心

中南大学湘雅医院康复科

非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD) 是指一种以肝细胞大量脂质聚集、肝脏慢性炎症为特征的代谢性肝病。随着全球静息生活方式和高能量饮食习惯改变, NAFLD患病率显著增加, 据统计, NAFLD在全球人群中患病率约25%[1], 2019年中国NAFLD的病例数为29342万[2], 较2005年增加了68.32%。众所周知, NAFLD已经成为代谢综合征和死亡的独立危险因素[3], 且与胰岛素抵抗、2型糖尿病、肥胖和高脂血症密切相关[4], 大大增加患心血管疾病的风险, 是临床亟需解决的难题。目前暂无临床一线用药治疗NAFLD[5], 改变不健康的饮食习惯和坚持科学运动成为防治NAFLD的一线选择。本文拟从NAFLD的相关机制研究进展和饮食治疗研究进展两方面进行综述, 旨在推广饮食治疗在NAFLD患者的临床应用。

### 一、非酒精性脂肪肝病的相关机制研究进展

随着对非酒精性脂肪肝病认识的深入, 发现此病不仅引起肝脏的脂肪沉积、慢性炎症和肝脏纤维化, 且导致代谢紊乱, 显著增加心血管疾病患病风险。脂肪酸代谢、胰岛素抵抗是其代谢紊乱的主要表现, 遗传易感基因、肠道菌群与NAFLD发病的关系是目前研究的热点。我们课题组研究与NAFLD相关炎症因子, 也取得了一些成果, 现分述如下:

#### 1. 非酒精性脂肪肝病与脂肪酸代谢

脂肪酸代谢异常是非酒精性脂肪肝病最主要表现之一。脂肪酸作为一种代谢免疫活性物质参与了NAFLD中甘油三酯蓄积[6]及炎症[7]等病理生理过程。过多的脂肪摄入及过低的脂自噬水平均促进NAFLD的病理生理进程。一项研究表明, 高脂肪饮食(60%脂肪、20%蛋白质和20%碳水化合物)喂养小鼠80周, 导

致衰老小鼠出现肝细胞损伤、炎症，肝脂肪变性及肝纤维化，模拟了 NAFLD 的病理生理过程[8]。流行病学研究发现：NAFLD 患者摄入的脂肪中包含大量的胆固醇及饱和脂肪酸，而多不饱和脂肪酸则占比很少[9]。备受关注的鹿特丹研究着重观察反式脂肪酸摄入与NAFLD发病之间的关系，结果发现食品中的反式脂肪酸摄入与NAFLD的高患病率有关[10]，进一步观察发现，伴随反式脂肪酸摄入增多，患者胰岛素抵抗、肥胖和全身炎症的风险增高。另有研究还发现，摄入 $\omega$ -3多不饱和脂肪酸能降低肝脏脂肪含量及肝脏酶学水平，提示 $\omega$ -3具有对抗NAFLD的作用[11、12]。

以上研究提示饮食中摄入过多脂肪，尤其是胆固醇、饱和脂肪酸和反式脂肪酸，是导致NAFLD的主要因素，而摄入 $\omega$ -3多不饱和脂肪酸则对NAFLD的发生有保护作用。

脂自噬是一种溶酶体依赖的细胞途径，能够降解脂滴，改善脂质代谢<sup>[13]</sup>。研究表明：饥饿时小鼠的脂自噬活性显著上调，减少脂滴并提供能量<sup>[14]</sup>。运动结合饮食干预(高脂饮食回到正常饮食)，通过脂质自噬减少了肝脏脂滴的形成，肝脏中的甘油三酯，改善NAFLD，同时减轻肝脏老化<sup>[15]</sup>。提示改变饮食结构可有效治疗NAFLD。

## 2.非酒精性脂肪肝病与胰岛素抵抗

胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)是NAFLD的主要发病机制及常见并发症之一<sup>[16]</sup>。2型糖尿病患者NAFLD的患病率为55.5%，非酒精性脂肪肝炎患病率为37.3%<sup>[17]</sup>。胰岛素抵抗引起机体糖类转化成脂肪的水平增加，并沉积到肝脏，出现NAFLD的病理改变<sup>[18]</sup>。此外，肝脏作为胰岛素的靶器官之一，NAFLD可诱发胰岛素抵抗或加重原有的胰岛素抵抗，形成恶性循环<sup>[19]</sup>。已知2型糖尿病，高龄、肥胖、缺乏运动、遗传均是胰岛素抵抗发生的危险因素，提示加强运动、控制饮食可通过改善胰岛素抵抗而治疗NAFLD。已有研究验证了这个假设，即通过地中海饮食及低脂饮食干预后，NAFLD患者胰岛素抵抗显著降低、肝脏脂肪变性减低、肝脏酶学水平改善<sup>[20]</sup>。

## 3.非酒精性脂肪肝病与遗传易感基因

不同个体暴露于相同致病因素，发生肝脏脂肪沉积和肝脏炎症的程度并不一致，提示遗传因素参与了NAFLD及非酒精性脂肪性肝炎的病理生理过程<sup>[21]</sup>

。一项针对60对同卵双胞胎患者的横断面调查<sup>[22]</sup>，结果发现7.5%的患者存在非酒精性肝病，且肝细胞脂肪变性与肝纤维化程度与同卵双胞胎明显相关。该研究支持遗传因素参与NAFLD的发病过程。借助多基因组测序、基因芯片等技术，进一步深入研究发现PNPLA3-148M等位基因促进多不饱和脂肪酸在肝细胞内合成甘油三酯，加重肝脏脂肪沉积<sup>[23]</sup>；而羟基类固醇17-β脱氢酶13的基因变异(rs72613567: TA)携带者，可减少肝脏炎症和纤维化相关基因的表达，降低肝脏慢性炎症和纤维化的风险<sup>[24]</sup>。目前遗传与NAFLD的研究尚处于初期阶段，寻找关键靶点并设计成药物，继而应用于临床仍需进一步探索。

#### 4.非酒精性脂肪肝病与肠道菌群

肝脏通过门静脉系统、胆道系统和循环中的介质与肠道关联。近年研究发现，肠道菌群(gut microbiota, GM)在NAFLD的发生、发展过程中扮演重要角色，逐步成为NAFLD治疗的一个重点靶点<sup>[25]</sup>。研究表明饮食结构改变可影响肠道菌群的结构及其代谢产物，如：短链脂肪酸和氨基酸发生改变，从而影响脂质代谢<sup>[26]</sup>。当GM生态失调，肠道免疫屏障受损，细菌通过血液循环进入肝脏，被特定的受体识别后激活免疫系统，释放多种内毒素激发全身性炎症反应，诱发IR、肥胖、肝脂肪变性甚至肝纤维化<sup>[27]</sup>。此外，GM失调能够降低脂蛋白脂肪酶活性，促进甘油三酯积累，导致NAFLD的发生<sup>[28]</sup>。以上研究提示，维持肠道菌群的稳态、保护肠道屏障功能是饮食治疗NAFLD的重要靶点。

#### 5.非酒精性脂肪肝病与炎症因子

NAFLD致病因素持续存在会导致肝脏慢性炎症，继而出现肝功能不全和肝纤维化。巨噬细胞迁移抑制因子(macrophage migration inhibitory factor, MIF)是近年来研究较多的一种与NAFLD相关的炎症因子<sup>[29]</sup>。我们课题组应用高脂饮食喂养的NAFLD小鼠模型，证明了红景天苷可激活MIF，缓解NAFLD小鼠的肝脏脂肪沉积<sup>[30]</sup>。课题组进一步研究发现，运动训练可提高MIF表达水平，抑制MKK4/JNK通路，进而抑制肝细胞凋亡<sup>[31]</sup>。亦有研究发现运动训练可提高肝脏中的MIF表达水平，激活AMPK/SIRT1通路改善肝脂质代谢紊乱<sup>[32]</sup>。鉴于饮食控制与运动训练均与能量消耗有关，我们首次提出热量限制饮食改善NAFLD的机制与激活肝脏中MIF的表达有关，进而抑制MKK4/JNK通路和激活AMPK/SIRT1通路，抑制肝细胞凋亡、改善肝脂质代谢紊乱<sup>[33]</sup>。



## 二、非酒精性脂肪肝病的饮食治疗研究进展

营养过剩是NAFLD发生、发展的主要因素之一，提示健康饮食、控制体重和增加身体活动，是NAFLD有效的治疗方法。碳水化合物<sup>[34]</sup>、饱和脂肪酸、反式脂肪酸、红肉<sup>[35]</sup>摄入过多， $\omega$ -3多不饱和脂肪酸、一些维生素和微量元素摄入不足，是导致NAFLD发生与发展的重要因素。临床针对上述因素制定了一些饮食治疗方式，包括：正常饮食、热量限制饮食、生酮饮食、地中海饮食与间歇性禁食等。其核心在于在保障身体营养需求的前提下，减少热量的摄入，而达到治疗NAFLD的目的，现分述如下：

### 1.正常饮食与NAFLD

《中国居民膳食营养素参考摄入量》提出正常饮食的概念，即健康成年人每日摄入碳水化合物占总热量的50%-65%，脂肪20%-30%，蛋白质占10%-15% (男60g/d，女50g/天)，并补充一些必要的维生素及矿物质<sup>[36]</sup>。一项研究表明：对高脂喂养(脂肪含量60%) 16周诱导的NAFLD肥胖小鼠模型进行饮食联合运动干预，由高脂饮食回到正常饮食后，小鼠的肝脏脂肪沉积明显改善，且正常饮食联合运动训练改善程度更强明显<sup>[37]</sup>。另一项以高脂喂养(脂肪含量45%)大鼠诱发的NAFLD模型中，给与回到正常饮食干预后肝脏甘油三酯含量降低，且肝脏脂自噬水平提高，提示NAFLD改善<sup>[15]</sup>。以上研究提示仅需改变不健康的高脂饮食习惯，回归正常饮食，即可改善NAFLD。但此种饮食干预方式起效慢且效果不及热量限制饮食。

### 2.热量限制饮食与NAFLD

热量限制 (Caloric Restriction, CR) 饮食是指通过饮食控制，减少约25-30%的热量摄入<sup>[38]</sup>，是最基本的饮食治疗方案。有学者采用CR饮食干预高脂喂养诱导的NAFLD小鼠，发现CR饮食可减轻NAFLD的肝脏炎症和肝脂肪变性<sup>[39]</sup>。另一项随机对照研究采用CR饮食对NAFLD患者干预12周，发现患者体重、肝脏酶学水平，肝脂肪变性程度等均明显降低，显示CR饮食可有效治疗NAFLD<sup>[40]</sup>。进一步研究发现，CR水平与体重减轻、肝脏酶学降低程度存在明显的量效关系，提示想要获得更好的饮食治疗效果，热量限制程度应保持在一定的低水平

。但此种饮食干预方式在实施过程中患者容易脱落<sup>[41]</sup>，且可能导致营养不良等副作用，限制了其临床应用。

### 3. 生酮饮食与NAFLD

研究发现，在限制总热量摄入的同时，减少碳水化合物的摄入对NAFLD治疗效果更好<sup>[42]</sup>，故生酮饮食疗法应运而生。生酮饮食是严格限制碳水化合物摄入的饮食方式，要求碳水化合物摄入量控制在总热量摄入的10%以下。此饮食方式中，胰岛素分泌明显减少，导致肝脏脂肪分解增加，肝脏的脂质沉积减少，从而治疗NAFLD。一项研究报道：对肥胖合并NAFLD的患者进行为期4周的生酮饮食干预，运用核磁共振方法观察到肝脏脂肪显著减少，与脂肪生成相关基因的表达水平降低<sup>[43]</sup>。另一项研究观察了生酮饮食对非酒精性脂肪肝炎患者的影响，发现生酮饮食干预6.5月后，患者体重、收缩压水平和血清甘油三酯水平明显降低，肝脏纤维化指标明显改善<sup>[44]</sup>。研究证实生酮饮食是治疗NAFLD和非酒精性脂肪肝炎的有效方法。但此种饮食干预方式可能导致患者低密度脂蛋白水平不受控制，增加动脉粥样硬化患病风险并加重肾脏的负担，限制了其临床运用。

### 4. 地中海饮食与NAFLD

地中海饮食是一种建议摄入富含抗氧化剂和纤维的食物，摄入适当的 $\omega$ -3/ $\omega$ -6比例脂肪酸(如橄榄油)，不建议摄入饱和脂肪酸和动物蛋白的饮食方式<sup>[45]</sup>。研究已经证明地中海饮食对NAFLD的危险因素，如肥胖、高甘油三酯血症和胰岛素抵抗均有治疗作用<sup>[46]</sup>。一项临床试验表明，地中海饮食干预NAFLD患者12周，肝脂肪变性降低约25%，体重减轻至少2.1kg<sup>[47]</sup>。另一项研究发现地中海饮食干预NAFLD患者6月，可显著减少其肝内脂肪含量，并明显改善患者肝内氧化和炎症状态<sup>[48]</sup>。目前多种指南均推荐地中海饮食作为对抗肝脂肪变性的最佳饮食模式<sup>[49]</sup>，建议医生更多的推荐给NAFLD患者。

### 5. 间歇性禁食与NAFLD

间歇性禁食是目前公认的热量限制饮食的替代方法<sup>[50]</sup>，可以用来减轻体重和纠正代谢紊乱。主要包含以下类型：限时喂养、隔日禁食、5:2禁食和宗教禁食等。不同类型的间歇性禁食对NAFLD患者均有一定的治疗效果<sup>[51]</sup>。一项荟萃分析评估了间歇性禁食对NAFLD患者体重和肝功能的影响，发现间歇禁食对

NAFLD患者有独立且显著的减轻体重和降低肝脏酶学水平的作用<sup>[52]</sup>。在一项为期8周的随机对照试验中，NAFLD患者采用隔日间歇禁食干预，具体方法为：禁食日摄入平时30%的能量，非禁食日不受限制，发现隔日间歇禁食干预可使患者肝脂肪变性和肝纤维化水平显著降低<sup>[53]</sup>。另有两项临床研究均采用5:2禁食的方式干预NAFLD患者12周，发现此方案可降低NAFLD患者体重，血清甘油三酯及肝脏酶学水平，且改善肝脂肪变性及肝脏炎症<sup>[54·55]</sup>。本课题组以高脂诱导的NAFLD为模型，分别给与回到正常饮食及间歇进食两种方案干预，发现两种饮食干预均有效，且间断进食干预效果更好，其机制可能与间断进食对MIF的激活作用更强有关<sup>[33]</sup>。此外，有学者发现间歇性禁食相较于其它饮食治疗方式，不但对NAFLD有良好的治疗作用，还能显著纠正患者的代谢紊乱<sup>[56]</sup>，大大减少了患者患心血管疾病的风险，使患者全面受益<sup>[57]</sup>。但该饮食治疗实施过程中，部分患者感到饥饿、易怒，注意力不集中等不适感<sup>[58]</sup>，采用何种间断禁食的方案有待进一步研究。

### 三、小结与展望

饮食治疗对NAFLD有显著的防治作用，仅仅从高脂饮食等不健康的饮食方式回归正常饮食，即可使NAFLD患者获益。不同的饮食干预方案均可起到减轻患者体重、减少肝脏脂肪含量、改善肝脏炎症水平及降低肝脏酶学水平的作用，并能进一步改善患者预后。地中海饮食是有益于健康且能有效治疗NAFLD的饮食干预方式，是目前公认推荐的饮食治疗方法。但此种饮食方式不符合中国人传统饮食习惯，广泛应用于临床仍需适应过程，也可尝试发开一些新的符合地中海饮食的菜系并向大众推广。间歇性禁食不仅能有效治疗NAFLD，且能更好的纠正合并的代谢紊乱，理论上更有益于患者的心血管健康，值得推荐。但间歇性禁食的模式需要进一步探讨，尤其是钟泽文团队研究发现，严格将进食时间控制在8小时之内，其余时间禁食，长期来看此类人群患心血管疾病或癌症患者的心血管死亡风险显著增高，研究结果不支持长期严格按照16:8的模式来禁食。总之，饮食干预治疗NAFLD非常有效，但目前无法确定何种饮食干预方式最佳。根据研究结果开发适用于饮食干预的预制食品是一项非常有前景的工作。已知饮食干预联合运动治疗NAFLD比单纯的饮食治疗或运动治疗效果更强，故针对NAFLD的杂交治疗方案及模式值得进一步深入研究。随着NAFLD与

易感基因和肠道菌群相关发病机制研究的深入，有望找到关键靶点研发治疗 NAFLD 的药物，并应用于临床。

### 参考文献

- [1] Younossi Z M, Koenig A B, Abdelatif D, et al. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes[J]. *Hepatology*, 2016, 64(1): 73-84.
- [2] Liu H, Qi J, Yang J, et al. Burden of liver complications related to non-alcoholic fatty liver disease in China from 2005 to 2019: Observations from the Global Burden of Disease Study, 2019[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2023.
- [3] Younossi Z M. Non-alcoholic fatty liver disease - A global public health perspective[J]. *J Hepatol*, 2019, 70(3): 531-544.
- [4] J.M. Hazlehurst, C. Woods, T. Marjot, et al. Non-alcoholic fatty liver disease and diabetes *Metabolism*, 65 (8) (2016), pp. 1096-1108.
- [5] EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease[J]. *J Hepatol*, 2016, 64(6): 1388-402.
- [6] Petkevicius K, Bidault G, Virtue S, et al. Norepinephrine promotes triglyceride storage in macrophages via beta2-adrenergic receptor activation[J]. *Faseb j*, 2021, 35(2): e21266.
- [7] Dong J, Bobe G, Guan Y, et al. Mitochondrial membrane protein mitofusin 2 as a potential therapeutic target for treating free fatty acid-induced hepatic inflammation in dairy cows during early lactation[J]. *J Dairy Sci*, 2020, 103(6):5561-5574.
- [8] Velázquez K T, Enos R T, Bader J E, et al. Prolonged high-fat-diet feeding promotes non-alcoholic fatty liver disease and alters gut microbiota in mice[J]. *World J Hepatol*, 2019, 11(8): 619-637.
- [9] Berná G, Romero-Gomez M. The role of nutrition in non-alcoholic fatty liver disease: Pathophysiology and management[J]. *Liver Int*, 2020, 40 Suppl 1: 102-108.
- [10] Alferink L J, Kiefte-De Jong J C, Erler N S, et al. Association of dietary macronutrient composition and non-alcoholic fatty liver disease in an ageing population: the Rotterdam Study[J]. *Gut*, 2019, 68(6): 1088-1098.
- [11] De Castro G S, Calder P C. Non-alcoholic fatty liver disease and its treatment with n-3 polyunsaturated fatty acids[J]. *Clin Nutr*, 2018, 37(1): 37-55.

- [12] Lee C H, Fu Y, Yang S J, et al. Effects of Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acid Supplementation on Non-Alcoholic Fatty Liver: A Systematic Review and Meta-Analysis[J]. *Nutrients*, 2020, 12(9).
- [13] Martinez-Lopez N, Singh R. Autophagy and Lipid Droplets in the Liver[J]. *Annu Rev Nutr*, 2015, 35: 215-37.
- [14] Kumar R, Rahman M A, Nazarko T Y. Nitrogen Starvation and Stationary Phase Lipophagy Have Distinct Molecular Mechanisms[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(23).
- [15] Gao Y, Zhang W, Zeng L Q, et al. Exercise and dietary intervention ameliorate high-fat diet-induced NAFLD and liver aging by inducing lipophagy[J]. *Redox Biol*, 2020, 36: 101635.
- [16] 郭亮, 汤其群. 非酒精性脂肪肝发病机制和治疗的研究进展[J]. *生命科学*, 2018, 30(11): 1165-1172.
- [17] Younossi Z M, Golabi P, De Avila L, et al. The global epidemiology of NAFLD and NASH in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis[J]. *J Hepatol*, 2019, 71(4): 793-801.
- [18] Khan R S, Bril F, Cusi K, et al. Modulation of Insulin Resistance in Nonalcoholic Fatty Liver Disease[J]. *Hepatology*, 2019, 70(2): 711-724.
- [19] Armandi A, Rosso C, Caviglia G P, et al. Insulin Resistance across the Spectrum of Nonalcoholic Fatty Liver Disease[J]. *Metabolites*, 2021, 11(3).
- [20] Akbulut U E, Isik I A, Atalay A, et al. The effect of a Mediterranean diet vs. a low-fat diet on non-alcoholic fatty liver disease in children: a randomized trial[J]. *Int J Food Sci Nutr*, 2022, 73(3): 357-366.
- [21] Pafili K, Maltezos E, Papanas N. Ipragliflozin and sodium glucose transporter 2 inhibitors to reduce liver fat: will the prize we sought be won?[J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2018, 19(3): 185-187.
- [22] Loomba R, Schork N, Chen C H, et al. Heritability of Hepatic Fibrosis and Steatosis Based on a Prospective Twin Study[J]. *Gastroenterology*, 2015, 149(7): 1784-93.
- [23] Luukkonen P K, Nick A, Hödt ä-Vuori M, et al. Human PNPLA3-I148M variant increases hepatic retention of polyunsaturated fatty acids[J]. *JCI Insight*, 2019, 4(16).

- [24] Luukkonen P K, Tukiainen T, Juuti A, et al. Hydroxysteroid 17- $\beta$  dehydrogenase 13 variant increases phospholipids and protects against fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease[J]. *JCI Insight*, 2020, 5(5).
- [25] Aron-Wisnewsky J, Vigliotti C, Witjes J, et al. Gut microbiota and human NAFLD: disentangling microbial signatures from metabolic disorders[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2020, 17(5): 279-297.
- [26] 梁源, 于瑞丽, 尹悦. 肠道菌群及其代谢产物在糖脂代谢中的作用 [J]. *生理科学进展*. 2019, 50(05): 321-325.
- [27] Albillos A, De Gottardi A, Rescigno M. The gut-liver axis in liver disease: Pathophysiological basis for therapy[J]. *J Hepatol*, 2020, 72(3): 558-577.
- [28] Jin C, Zeng Z, Wang C, et al. Insights into a Possible Mechanism Underlying the Connection of Carbendazim-Induced Lipid Metabolism Disorder and Gut Microbiota Dysbiosis in Mice[J]. *Toxicol Sci*, 2018, 166(2): 382-393.
- [29] Jankauskas S S, Wong D W L, Bucala R, et al. Evolving complexity of MIF signaling[J]. *Cell Signal*, 2019, 57: 76-88.
- [30] Jie Liu , De zhao Li , Yao shan Dun , Hui Li , Jeffrey W. Ripley-Gonzalez , Jie Zhang , Ling Qiu , Baiyang You , Suixin Liu. Rhodiola activates macrophage migration inhibitory factor to alleviate non-alcoholic fatty liver disease[J]. *Life Sciences*. 2022, 308:120949.
- [31] Cui N, Li H, Dun Y, et al. Exercise inhibits JNK pathway activation and lipotoxicity via macrophage migration inhibitory factor in nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2022, 13: 961231.
- [32] Moon H Y, Song P, Choi C S, et al. Involvement of exercise-induced macrophage migration inhibitory factor in the prevention of fatty liver disease[J]. *J Endocrinol*, 2013, 218(3): 339-48.
- [33] Dezhao Li, Yaoshan Dun, Dake Qi, et al. Intermittent fasting activates macrophage migration inhibitory factor and alleviates high-fat diet-induced nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Scientific reports*, 2023, 13(1):13068.
- [34] Sindhunata D P, Meijnikman A S, Gerdes V E A, et al. Dietary fructose as a metabolic risk factor[J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2022, 323(3): C847-c856.
- [35] He K, Li Y, Guo X, et al. Food groups and the likelihood of non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis[J]. *Br J Nutr*, 2020, 124(1): 1-13.

- [36] 程义勇. 《中国居民膳食营养素参考摄入量》2013修订版简介[J]. 营养学报. 2014,. 36(04): 313-317.
- [37] Ok D P, Ko K, Bae J Y. Exercise without dietary changes alleviates nonalcoholic fatty liver disease without weight loss benefits[J]. *Lipids Health Dis*, 2018, 17(1): 207.
- [38] Pignatti C, D'adamo S, Stefanelli C, et al. Nutrients and Pathways that Regulate Health Span and Life Span[J]. *Geriatrics (Basel)*, 2020, 5(4).
- [39] Ai L, Luo W, Yuan P, et al. Liver macrophages mediate effects of downhill running and caloric restriction on nonalcoholic fatty liver disease of high fat diet-fed mice[J]. *Life Sci*, 2020, 256: 117978.
- [40] Asghari S, Rezaei M, Rafrat M, et al. Effects of Calorie Restricted Diet on Oxidative/Antioxidative Status Biomarkers and Serum Fibroblast Growth Factor 21 Levels in Nonalcoholic Fatty Liver Disease Patients: A Randomized, Controlled Clinical Trial[J]. *Nutrients*, 2022, 14(12).
- [41] Goldenberg J Z, Day A, Brinkworth G D, et al. Efficacy and safety of low and very low carbohydrate diets for type 2 diabetes remission: systematic review and meta-analysis of published and unpublished randomized trial data[J]. *Bmj*, 2021, 372: m4743.
- [42] Cunha G M, Guzman G, Correa De Mello L L, et al. Efficacy of a 2-Month Very Low-Calorie Ketogenic Diet (VLCKD) Compared to a Standard Low-Calorie Diet in Reducing Visceral and Liver Fat Accumulation in Patients With Obesity[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2020, 11: 607.
- [43] Schiavo L, Pilone V, Rossetti G, et al. A 4-Week Preoperative Ketogenic Micronutrient-Enriched Diet Is Effective in Reducing Body Weight, Left Hepatic Lobe Volume, and Micronutrient Deficiencies in Patients Undergoing Bariatric Surgery: a Prospective Pilot Study[J]. *Obes Surg*, 2018, 28(8): 2215-2224.
- [44] Belopolsky Y, Khan M Q, Sonnenberg A, et al. Ketogenic, Hypocaloric Diet Improves Nonalcoholic Steatohepatitis[J]. *J Transl Int Med*, 2020, 8(1): 26-31.
- [45] Lăcătușu C M, Grigorescu E D, Floria M, et al. The Mediterranean Diet: From an Environment-Driven Food Culture to an Emerging Medical Prescription[J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2019, 16(6).

- [46] Akhlaghi M, Ghasemi-Nasab M, Riasatian M. Mediterranean diet for patients with non-alcoholic fatty liver disease, a systematic review and meta-analysis of observational and clinical investigations[J]. *J Diabetes Metab Disord*, 2020, 19(1): 575-584.
- [47] Properzi C, O'sullivan T A, Sherriff J L, et al. Ad Libitum Mediterranean and Low-Fat Diets Both Significantly Reduce Hepatic Steatosis: A Randomized Controlled Trial[J]. *Hepatology*, 2018, 68(5): 1741-1754.
- [48] Monserrat-Mesquida M, Quetglas-Llabrés M, Bouzas C, et al. Increased Adherence to the Mediterranean Diet after Lifestyle Intervention Improves Oxidative and Inflammatory Status in Patients with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease[J]. *Antioxidants (Basel)*, 2022, 11(8).
- [49] Katsagoni C N, Papatheodoridis G V, Ioannidou P, et al. Improvements in clinical characteristics of patients with non-alcoholic fatty liver disease, after an intervention based on the Mediterranean lifestyle: a randomised controlled clinical trial[J]. *Br J Nutr*, 2018, 120(2): 164-175.
- [50] Park J, Seo Y G, Paek Y J, et al. Effect of alternate-day fasting on obesity and cardiometabolic risk: A systematic review and meta-analysis[J]. *Metabolism*, 2020, 111: 154336.
- [51] Rózański G, Pheby D, Newton J L, et al. Effect of Different Types of Intermittent Fasting on Biochemical and Anthropometric Parameters among Patients with Metabolic-Associated Fatty Liver Disease (MAFLD)-A Systematic Review[J]. *Nutrients*, 2021, 14(1).
- [52] Yin C, Li Z, Xiang Y, et al. Effect of Intermittent Fasting on Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Systematic Review and Meta-Analysis[J]. *Front Nutr*, 2021, 8:709683.
- [53] Johari M I, Yusoff K, Haron J, et al. Author Correction: A Randomised Controlled Trial on the Effectiveness and Adherence of Modified Alternate-day Calorie Restriction in Improving Activity of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 10599.
- [54] Holmer M, Lindqvist C, Petersson S, et al. Treatment of NAFLD with intermittent calorie restriction or low-carb high-fat diet - a randomised controlled trial[J]. *JHEP Rep*, 2021, 3(3): 100256.



- [55] Kord Varkaneh H, Salehi Sahlabadi A, Găman M A, et al. Effects of the 5:2 intermittent fasting diet on non-alcoholic fatty liver disease: A randomized controlled trial[J]. *Front Nutr*, 2022, 9: 948655.
- [56] Patikorn C, Roubal K, Veetil S K, et al. Intermittent Fasting and Obesity-Related Health Outcomes: An Umbrella Review of Meta-analyses of Randomized Clinical Trials[J]. *JAMA Netw Open*, 2021, 4(12): e2139558.
- [57] Gao Y, Tsintzas K, Macdonald I A, et al. Effects of intermittent (5:2) or continuous energy restriction on basal and postprandial metabolism: a randomised study in normal-weight, young participants[J]. *Eur J Clin Nutr*, 2022, 76(1): 65-73.
- [58] De Cabo R, Mattson M P. Effects of Intermittent Fasting on Health, Aging, and Disease[J]. *N Engl J Med*, 2019, 381(26): 2541-2551.
- [59] Meng Chen, Victor W.Zhong. Association Between Time-Restricted Eating and All-Cause and Cause-Specific Mortality. [www.https://www.abstractsonline.com/pp8/#!/20343/presentation/379](https://www.abstractsonline.com/pp8/#!/20343/presentation/379)

## 帕金森病抑郁相关的脑环路以及基于环路的神经调控

惠艳娉 李立博 张巧俊

西安交通大学第二附属医院康复医学科, 西安, 710004

基金项目: 国家自然科学基金青年科学基金 (No. 81902291)。

通讯作者E-mail: zhangqj@mail.xjtu.edu.cn

帕金森病 (Parkinson's disease, PD) 是第二大神经变性病, 以震颤、肌强直、动作迟缓、姿势平衡障碍的运动症状, 睡眠障碍、嗅觉障碍、自主神经功能障碍、认知和精神障碍等非运动症状为显著特征。发病率随年龄增长而升高, 据估计在2030年, 中国帕金森病患者人数将占全球一半<sup>[1]</sup>。

抑郁是PD最常见的非运动症状, 和焦虑经常并存, 并可在PD运动症状之前出现, 其不仅显著影响患者的生活质量, 还可导致更快的病情进展, 严重影响患者日常生活能力, 增加照料者的负担。针对PD患者抑郁的治疗, 包含药物治疗和非药物治疗。近年来, 非侵入性脑刺激重复经颅磁刺激 (repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS)、经颅直流电刺激 (transcranial direct current stimulation, tDCS) 和低强度聚焦超声 (low-intensity focused ultrasound, LIFUS) 技术受到越来越多研究者的青睐。本文主要对PD抑郁相关的脑环路以及 rTMS、tDCS 和 LIFUS 在 PD 相关抑郁症的治疗进展进行概述。

### 基础研究进展

#### 1. PD抑郁相关的脑环路

PD相关抑郁的发生与神经递质及脑环路息息相关。PD的主要病理改变是中脑黑质致密部 (substantia nigra pars compacta, SNc) 多巴胺 (dopamine, DA) 能神经元的变性缺失, 使输送到纹状体的DA显著减少, 导致额叶-基底节环路受损, 5-羟色胺 (5-hydroxytryptamine, 5-HT) 能、去甲肾上腺素 (noradrenaline, NA) 能以及DA能的神经传递系统失调, 从而引起PD患者的抑郁障碍。

有研究显示额叶皮层与基底节之间存在五个互相平行且独立的环路，每个环路的基本组成都包括纹状体、苍白球、黑质、丘脑和大脑皮质，而且每一个基底节环路都会接受来自功能上有关联的大脑区域的共同调控，最后在一个皮层区域终止。内侧前额叶皮层（medial prefrontal cortex, mPFC）在调节情绪、认知和活动过程中起着重要作用，其接受来自于中缝核群的5-HT能神经纤维的支配，黑质-纹状体通路的变性也可导致mPFC中5-HT受体的功能失调<sup>[2, 3]</sup>。SNc不仅参与基底节的运动控制，而且通过腹侧被盖区（ventral tegmental area, VTA）介导动机和奖赏，该神经网络的功能障碍与抑郁情绪、快感减退和冷漠有关。外侧缰核（lateral habenula, LHb）是上丘脑的一个组成部分，其将来自皮质和边缘区域的信息整合到中脑。LHb在调节脑内DA能和5-HT能递质系统中发挥关键作用，其接收来自苍白球内侧部（globus pallidus internus, GPi）的神经投射后，传出谷氨酸能（Glutamate, Glu）能纤维直接投射或通过γ-氨基丁酸（γ-aminobutyric acid, GABA）能的吻内侧被盖核（rostromedial tegmental nucleus, RMTg）间接投射至VTA和中缝背核（dorsal raphe nucleus, DRN）。VTA和DRN分别是脑内DA能和5-HT能投射的主要来源，LHb的激活强烈地抑制这些中脑单胺能核团的活动，导致DA和5-HT水平降低，最终产生抑郁症状<sup>[4-6]</sup>。

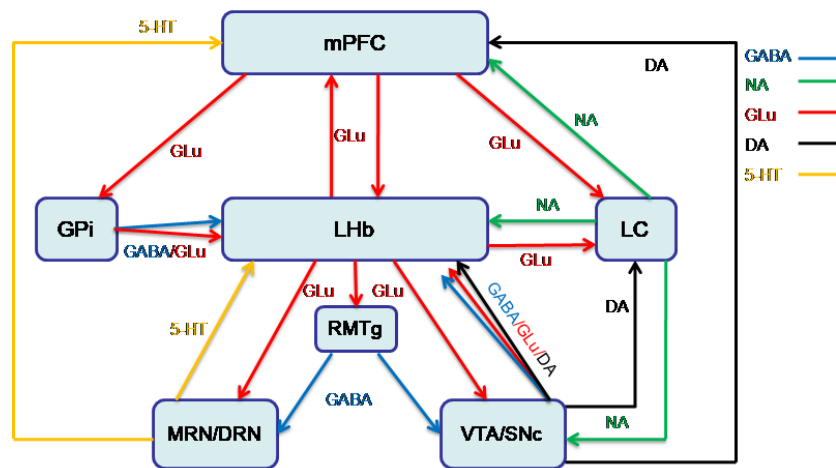


图1 PD抑郁相关脑环路及神经递质示意图

(mPFC: 内侧前额叶皮层; LHb: 外侧缰; GPi: 苍白球内侧部; LC: 蓝斑; RMTg : 吻内侧被盖核; MRN: 中缝中核; DRN: 中缝背核; VTA: 腹侧被盖区; SNc: 黑质致密部)

## 2. 基于脑环路的非侵入性神经调控

rTMS和tDCS是目前被最为关注的非侵入性神经调控技术, 能够改变神经系统信号传递, 调节神经元及其所在神经网络活动性, 最终引起特定脑功能改变, 根据不同的刺激手段, 不但可以引起快速的、局部的功能改变, 也可以引发持续的神经元功能和神经环路连接改变, 进而治疗PD相关抑郁。近年来, LIFUS作为一种新兴的非侵入性神经调控技术逐渐引人关注, 其通过低强度超声波模式以亚毫米级精度深部刺激脑组织, 具有空间分辨率高、穿透深度好的优点, 在精神神经领域具有很大的潜在应用价值。电生理学、行为学及功能影像学等证据表明, LIFUS可双向调节(兴奋或抑制)神经元的活动, 诱导可逆性的神经生物学效应<sup>[7]</sup>。

PD相关抑郁的发生与额叶-基底节环路受损和神经递质系统异常息息相关。rTMS可以通过增加皮层兴奋性或通过调节脑内神经递质, 间接影响纹状体-腹侧苍白球-丘脑-皮层通路, 可以即时刺激或抑制特定脑区, 以改善PD患者的抑郁症状<sup>[8]</sup>。低频rTMS(DF-rTMS)可抑制局部皮质的兴奋性, 高频rTMS(HF-rTMS)可易化局部神经元活动。动物实验中发现, 前额区HF-rTMS(20Hz)对DA能系统具有调节作用, 可促进海马、伏核、纹状体内DA能递质释放, 同时5-HT亦显著增加; 高频rTMS增加PD模型大鼠SNc及纹状体中酪氨酸羟化酶阳性DA能神经元和DA能纤维, 促进DA能神经元存活, 显著改善PD模型大鼠运动症状和抑郁样行为。同时HF-rTMS可通过升高颅内源性神经营养因子水平, 改善纹状体DA能神经元存活, 调节皮质兴奋性, 改善大脑局部血流, 调整神经网络功能异常状态进而改善PD症状。

tDCS由阳极和阴极两个表面电极组成, 阳极刺激通常能增强刺激部位神经元的兴奋性, 阴极刺激则降低刺激部位神经元的兴奋性。tDCS可通过调节皮质纹状体通路和丘脑-皮质环路网络功能的连通性, 增强刺激对大脑皮层的作用, 从而有效改善PD运动和非运动症状。两项以6-OHDA损毁PD模型大鼠为实验对

象的研究中，前者采用强迫游泳试验和旷场试验观察大鼠抑郁样及焦虑样行为变化，tDCS治疗可以改善PD大鼠抑郁样行为和焦虑样行为<sup>[8]</sup>；后者采用强迫游泳实验和蔗糖偏好实验观察大鼠的抑郁行为，发现tDCS可以通过影响相关皮层及皮层下结构的电活动、递质含量及受体磷酸化程度，从而改善PD大鼠抑郁样行为<sup>[9]</sup>。

目前，LIFUS对PD的研究多局限于运动症状，关于PD抑郁的研究非常有限。但动物实验发现，LIFUS对抑郁症有很好的治疗效果，其通过刺激mPFC或腹内侧前额叶皮层改善抑郁模型大鼠的抑郁行为，并上调脑源性神经营养因子的水平<sup>[10]</sup>。LIFUS还能增强成年海马神经干细胞的增殖和再生，而后者与抑郁的发生及抗抑郁药的作用机制密切相关<sup>[11]</sup>。最新研究发现，LIFUS可显著改善抑郁模型大鼠的抑郁样行为，并能改变突触结构可塑性和mPFC中突触后蛋白的表达，从而增强海马vCA1-mPFC通路的 $\theta$ 振荡同步化活动和突触功能可塑性，提示LIFUS改善了与vCA1-mPFC通路突触可塑性相关的抑郁样行为<sup>[12]</sup>。这些研究表明LIFUS可通过调节mPFC、海马等脑区的活动及神经通路影响抑郁行为，而PD抑郁的发生与这些脑区的结构和功能异常密切相关，提示LIFUS可能对PD抑郁具有治疗效应。除此之外，有研究发现LIFUS改变了PD模型动物DA和5-HT的细胞外浓度，表明LIFUS具有调节神经递质释放、降解及再吸收的能力<sup>[13]</sup>。已知DA和5-HT递质系统功能紊乱是PD相关抑郁发生的重要病理生理学机制，那么LIFUS对DA和5-HT的水平调节极有可能改善PD相关抑郁。

## 临床研究进展

### 1. rTMS用于PD抑郁的治疗

PD患者的抑郁症状与皮质-纹状体网络相关，抑郁症患者左大脑半球尤其是左侧前额叶区域兴奋性较右侧降低，采用HF-rTMS刺激左侧背外侧前额叶皮层（dorsolateral prefrontal cortex, DLPFC）增强局部神经元活动或DF-rTMS刺激右侧DLPFC抑制局部神经元兴奋性，已被国内外研究证明可缓解PD患者抑郁症状。2019年国际运动障碍协会（Movement Disorders Society, MDS）循证指南中，对2项高质量的rTMS治疗PD相关抑郁症的效果进行了评估，提出rTMS可以作为治疗PD抑郁的非药物方法<sup>[14]</sup>。

Randver等和Aftanas等<sup>[15, 16]</sup>都对HF-rTMS(10Hz)治疗PD抑郁患者进行了观察,前者靶点是DLPFC,后者采用刺激双侧M1和DLPFC,结果均显示rTMS能够有效治疗PD抑郁,且rTMS治疗的影响在刺激结束后4周仍持续存在。Panayiota等<sup>[17]</sup>采用HF-rTMS(10Hz)作用于PD抑郁患者右侧初级运动皮层(M1),结果显示可维持至少5个月的积极效应。而Francesca等<sup>[18]</sup>基于既往HF-rTMS在PD的治疗中显示出的良好效果,观察H型线圈HF-rTMS对PD患者治疗的安全性和有效性,结果同样显示该方法有效且安全。国内也有多个rTMS治疗PD抑郁患者的临床研究报道,比较一致的结果是5Hz或10Hz高频rTMS刺激左侧DLPFC可以改善PD抑郁症状,而低频rTMS治疗结果不一<sup>[19-24]</sup>。然而,Yokoe M等<sup>[25]</sup>拟观察M1、SMA和DLPFC,哪个区域是最佳的治疗靶点,结果却发现这三个靶点的HF-rTMS均没有改变PD患者情绪障碍。

2018-2023年期间国内外有多个rTMS治疗PD抑郁症状的荟萃分析报道<sup>[26-30]</sup>,共纳入了29项RCT试验,1174例PD抑郁患者,刺激频率包括5Hz、10 Hz、15Hz和0.5Hz及1Hz,刺激部位左侧DLPFC或左侧DLPFC联合M1区,大部分结论是HF-rTMS DLPFC能有效地降低患者的抑郁评分,rTMS在治疗PD抑郁症方面与SSRIs同样有效,而低频rTMS疗效不明显。

鉴于目前国内外有大量的rTMS治疗PD抑郁的临床研究结果,2021年中国帕金森病重复经颅磁刺激治疗指南推荐意见<sup>[31]</sup>:rTMS可有效改善PD患者抑郁症状,可选择HF-rTMS(5Hz)左侧DLPFC区改善PD抑郁症状(B级推荐)。

## 2.tDCS用于PD抑郁的治疗

一些tDCS的临床试验和随访观察均表明tDCS治疗对PD抑郁症的改善具有一定效果。Manenti等<sup>[32]</sup>采用tDCS阳极置于PD患者DLPFC进行治疗2周,吴少璞等<sup>[33]</sup>采用双侧阳极tDCS刺激PD患者双侧前额叶及DLPFC区,治疗4周,患者抑郁评分显著改善。Hikmat等<sup>[34, 35]</sup>研究了PD患者在tDCS治疗后的睡眠质量、抑郁症状和生活质量的变化,阳极置于双侧M1和DLPFC区,阴极置于眶上区,结果显示tDCS在PD患者睡眠质量和抑郁程度改善方面具有一定的治疗作用。也有一些研究得出并不优于安慰剂组的效应。2024年的一篇综述<sup>[36]</sup>纳入了9项相关研究,大多数研究采用左背外侧前额叶皮层(DLPFC)的阳极刺激,结果显示

tDCS治疗后PD患者的抑郁评分降低。然而相比rTMS，tDCS治疗PD抑郁的研究较少，结果差异较大，尚缺乏tDCS治疗PD相关指南的推荐<sup>[30]</sup>。

### 3.LIFUS用于PD抑郁的治疗

目前关于LIFUS对PD抑郁的临床研究亦非常有限。但Kim等发现LIFUS双侧刺激PFC可调节PFC的神经活动，影响功能连接或功能重组<sup>[37]</sup>。此外，Sanguinetti等发现LIFUS刺激背外侧前额叶皮层30分钟可增强健康受试者的愉悦感<sup>[38]</sup>。Reznik等将LIFUS作用于轻中度抑郁患者的右侧额颞叶，发现抑郁患者的忧虑情绪减轻<sup>[39]</sup>。Riis等发现LIFUS作用于前扣带皮层改善了难治性抑郁患者的抑郁评分，且症状改善时间持续至少6周<sup>[40, 41]</sup>。这些研究提示LIFUS极有可能通过调节PFC及相关神经环路改善PD相关抑郁。

### 小结与展望

虽然大部分研究显示非侵入性神经调控技术rTMS和tDCS治疗PD抑郁症状是一种具有独特优势的非药物新技术，但是目前的研究普遍存在样本数量不足、评价指标、治疗模式不统一的情况，未来应扩大样本容量来减少偏倚，同时还要考虑到生物学、生理学和社会人口统计学等因素对于治疗反应的影响，以明确rTMS的最佳刺激频率，tDCS最适宜电流强度，最佳刺激靶点等问题。另外，多种刺激方式联合刺激相较于单一刺激方式是否能够更好地使大脑皮层兴奋性产生变化尚未知，rTMS与tDCS二者融合的神经调控效应有待进一步发掘。目前聚焦超声消融（focusedultrasoundablation, FUSA）已被美国食品与药品管理局批准用于治疗晚期PD患者的运动障碍，但关于LIFUS对PD相关抑郁的基础及临床研究仍非常有限，鉴于LIFUS对局部脑区及神经环路的调节作用，LIFUS极有可能是一种治疗PD抑郁症状的新型非侵入性神经调控模式，且与rTMS、tDCS相比具有高聚焦性、深部刺激的优势，应用前景巨大。未来应开展基础及临床研究明确LIFUS对PD抑郁的作用及机制，并探寻适合的刺激靶点和刺激模式。

总之，未来经颅电、磁、超声刺激技术的相关研究将越来越具有吸引力，产生诸多临床应用，创造无限学术研究和社会价值，最终为人类健康事业服务。

### 参考文献

1. Li, G., *et al.* Parkinson's disease in China: a forty-year growing track of bedside work. *Transl Neurodegener*, 2019. 8: 22.
2. Hare, B.D. and R.S. Duman. Prefrontal cortex circuits in depression and anxiety: contribution of discrete neuronal populations and target regions. *Mol Psychiatry*, 2020. 25(11): 2742-2758.
3. Wu, Z., *et al.* Activation and blockade of alpha2-adrenoceptors in the prelimbic cortex regulate anxiety-like behaviors in hemiparkinsonian rats. *Biochem Biophys Res Commun*, 2019. 519(4): 697-704.
4. Yang, Y., *et al.* Blockade of pre-synaptic and post-synaptic GABAB receptors in the lateral habenula produces different effects on anxiety-like behaviors in 6-hydroxydopamine hemiparkinsonian rats. *Neuropharmacology*, 2021. 196: 108705.
5. Zhang, J., *et al.* Activation of calcium-impermeable GluR2-containing AMPA receptors in the lateral habenula produces antidepressant-like effects in a rodent model of Parkinson's disease. *Exp Neurol*, 2019. 322: 113058.
6. Zhang, J., *et al.* Blockade of calcium-permeable AMPA receptors in the lateral habenula produces increased antidepressant-like effects in unilateral 6-hydroxydopamine-lesioned rats compared to sham-lesioned rats. *Neuropharmacology*, 2019. 157: 107687.
7. Bystritsky, A., *et al.* A review of low-intensity focused ultrasound pulsation. *Brain Stimul*, 2011. 4(3): 125-136.
8. Khatri, D.K., *et al.* Anxiety: An ignored aspect of Parkinson's disease lacking attention. *Biomed Pharmacother*, 2020. 131: 110776.
9. Zhang, L., *et al.* Transcranial direct current stimulation of the prefrontal cortex improves depression-like behaviors in rats with Parkinson's disease. *Brain Res*, 2024. 1822: 148649.
10. Zhang, J., *et al.* Low-intensity pulsed ultrasound ameliorates depression-like behaviors in a rat model of chronic unpredictable stress. *CNS Neurosci Ther*, 2021. 27(2): 233-243.
11. Scarcelli, T., *et al.* Stimulation of hippocampal neurogenesis by transcranial focused ultrasound and microbubbles in adult mice. *Brain Stimul*, 2014. 7(2): 304-307.
12. Wang, F., *et al.* Low-intensity focused ultrasound ameliorates depression-like behaviors associated with improving the synaptic plasticity in the vCA1-mPFC



pathway. *Cereb Cortex*, 2023.

13. Min, B., Yang, P.S., Bohlke, M., Park, S., Vago, D.R., Maher, T.J., Yoo, S. Focused ultrasound modulates the level of cortical neurotransmitters: Potential as a new functional brain mapping technique. *Int J Imag Syst Technol*, 2011. 21: 232-240.

14. Seppi, K., *et al.* Update on treatments for nonmotor symptoms of Parkinson's disease-an evidence-based medicine review. *Mov Disord*, 2019. 34(2): 180-198.

15. Aftanas, L.I., *et al.* [Clinical and neurophysiological effects of dual-target high-frequency rTMS over the primary motor and prefrontal cortex in Parkinson's disease]. *Zh Nevrol Psikiatr Im S S Korsakova*, 2020. 120(5): 29-36.

16. Randver, R., K. Davel, and T. Toomsoo. High-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation to the left dorsolateral prefrontal cortex of patients with Parkinson's disease and treatment-resistant depression: a pilot study. *Neurocase*, 2019. 25(3-4): 80-90.

17. Michael, P., *et al.* High-frequency rTMS improves quality of life and depressive symptoms in Parkinson's disease: A case report. *Heliyon*, 2022. 8(12): e12196.

18. Spagnolo, F., *et al.* Bilateral Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation With the H-Coil in Parkinson's Disease: A Randomized, Sham-Controlled Study. *Front Neurol*, 2020. 11: 584713.

19. 戴为正, *et al.* 普拉克索联合高频重复经颅磁刺激治疗早期帕金森病合并抑郁患者的临床疗效观察. *东南国防医药*, 2021. 23(6): 592-595.

20. 汤俊芬, *et al.* 对帕金森病伴抑郁患者行重复经颅磁刺激疗效的探讨及其磁共振波谱分析研究. *癫痫与神经电生理学杂志*, 2020. 29(06): 333-337.

21. 蔡庆节, *et al.* 高频重复经颅磁刺激对伴抑郁的帕金森病患者情绪及认知功能的影响. *癫痫与神经电生理学杂志*, 2019. 28(6): 5.

22. 吴少璞, *et al.* 重复经颅磁刺激联合康复训练改善帕金森病运动及非运动症状的疗效观察. *中华物理医学与康复杂志*, 2019(05): 338-343.

23. Chen, J., *et al.* Comparative Analysis of the Effects of Escitalopram, Pramipexole, and Transcranial Magnetic Stimulation on Depression in Patients With Parkinson Disease: An Open-Label Randomized Controlled Trial. *Clin Neuropharmacol*, 2022. 45(4): 84-88.

24. Jiang, S., *et al.* Neuronavigated repetitive transcranial magnetic stimulation

improves depression, anxiety and motor symptoms in Parkinson's disease. *Heliyon*, 2023. 9(8): e18364.

25. Yokoe, M., *et al.* The optimal stimulation site for high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation in Parkinson's disease: A double-blind crossover pilot study. *J Clin Neurosci*, 2018. 47: 72-78.

26. Chen, J., *et al.* Non-pharmacological treatment for Parkinson disease patients with depression: a meta-analysis of repetitive transcranial magnetic stimulation and cognitive-behavioral treatment. *Int J Neurosci*, 2021. 131(4): 411-424.

27. Lesenskyj, A.M., *et al.* Treating refractory depression in Parkinson's disease: a meta-analysis of transcranial magnetic stimulation. *Transl Neurodegener*, 2018. 7: 8.

28. Li, S., *et al.* Motor recovery and antidepressant effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on Parkinson disease: A PRISMA-compliant meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*, 2020. 99(18): e19642.

29. Qin, B., *et al.* Effectiveness of high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with depression and Parkinson's disease: a meta-analysis of randomized, controlled clinical trials. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2018. 14: 273-284.

30. Angelopoulou, E., *et al.* Pharmacological and Non-Pharmacological Treatments for Depression in Parkinson's Disease: An Updated Review. *Medicina (Kaunas)*, 2023. 59(8).

31. 王丽娟, *et al.* 中国帕金森病重复经颅磁刺激治疗指南. *中国神经精神疾病杂志*, 2021. 47(10): 577-585.

32. Manenti, R., *et al.* Transcranial direct current stimulation combined with cognitive training for the treatment of Parkinson Disease: A randomized, placebo-controlled study. *Brain Stimul*, 2018. 11(6): 1251-1262.

33. 吴少璞, *et al.* 经颅直流电刺激对伴快速眼动睡眠行为障碍-帕金森病患者睡眠障碍的影响. *中华物理医学与康复杂志*, 2020(01): 50-51-52-53-54.

34. Hadoush, H., *et al.* Sleep Quality, Depression, and Quality of Life After Bilateral Anodal Transcranial Direct Current Stimulation in Patients with Parkinson's Disease. *Med Sci Monit Basic Res*, 2018. 24: 198-205.

35. Hadoush, H., *et al.* Melatonin serum level, sleep functions, and depression level after bilateral anodal transcranial direct current stimulation in patients with Parkinson's disease: a feasibility study. *Sleep Sci*, 2021. 14(Spec 1): 25-30.

36. Chmiel, J., F. Rybakowski, and J. Leszek. Effect of Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) on Depression in Parkinson's Disease-A Narrative Review. *J Clin Med*, 2024. 13(3).
37. Kim, Y.G., *et al.* Neuromodulation Using Transcranial Focused Ultrasound on the Bilateral Medial Prefrontal Cortex. *J Clin Med*, 2022. 11(13).
38. Sanguinetti, J.L., *et al.* Transcranial Focused Ultrasound to the Right Prefrontal Cortex Improves Mood and Alters Functional Connectivity in Humans. *Front Hum Neurosci*, 2020. 14: 52.
39. Reznik, S.J., Sanguinetti, J.L., Tyler, W.J., Daft, C., Allen, J.J.B. A double-blind pilot study of transcranial ultrasound (TUS) as a five-day intervention: TUS mitigates worry among depressed participants. *Neurology, Psychiatry and Brain Research*, 2020. 37: 60-66.
40. Riis, T.S., *et al.* Durable effects of deep brain ultrasonic neuromodulation on major depression: a case report. *J Med Case Rep*, 2023. 17(1): 449.
41. Riis, T., *et al.* Device for Multifocal Delivery of Ultrasound Into Deep Brain Regions in Humans. *IEEE Trans Biomed Eng*, 2024. 71(2): 660-668.

## 第七章 儿童康复

### 经颅磁刺激在孤独症谱系障碍应用的最新进展

赵澎

天津市儿童医院（天津大学儿童医院）

孤独症谱系障碍（Autism spectrum disorder, ASD）是一组非常复杂的神经发育障碍，其基本特征是社会交流和互动的持续障碍，以及行为、兴趣或活动的限制性、重复性模式。这些症状在儿童早期出现，但可能直到社会需求超过其应对能力并影响个人日常功能时才会充分表现出来，不同程度地影响患者的发展和参与[1]。经颅磁刺激（Transcranial magnetic stimulation, TMS）是一种非侵入性神经调节技术，根据脉冲刺激模式的不同可分为单脉冲经颅磁刺激（single-pulse TMS, sTMS）、配对脉冲经颅磁刺激（Paired-pulse TMS, pTMS）、重复性经颅磁刺激（repetitive TMS, rTMS）以及 $\theta$ 爆发刺激（theta burst stimulation, TBS）等。近年各种 TMS 技术已引入ASD的研究和治疗领域，现就近年来国内外相关基础和临床研究的最新进展作一综述，以期TMS技术在ASD的研究及临床应用提供循证依据。

#### 一、TMS干预ASD的生物学效应

##### 1. 恢复Akt/GSK-3 $\beta$ 信号通路活性

Akt/GSK-3 $\beta$ 即丝氨酸-苏氨酸蛋白激酶/糖原合成酶激酶-3 $\beta$ 信号通路。糖原合成酶激酶-3 $\beta$ （Glycogen synthase kinase-3 $\beta$ , GSK-3 $\beta$ ）是突触中连接多个信号通路的关键激酶，对突触的可塑性起重要作用[2]。前扣带皮层（anterior cingulate cortex, ACC）是大脑负责社会职能的一个关键区域，与社会功能障碍的发生密切相关。在经典的ASD单基因模型如*Shank3b*<sup>-/-</sup>[3][4]、*FMR1*<sup>-/-</sup>[5]

等均发现, ACC脑区GSK-3 $\beta$ 信号减少, 甚至突触缺失。Hou Y等[5]发现*FMRI*<sup>-/-</sup>小鼠ACC脑区磷酸化GSK-3 $\beta$ 显著上调, 而磷酸化GSK-3 $\beta$ 可抑制GSK-3 $\beta$ 的活性。GSK-3 $\beta$ 的活性及其底物p-PSD-95的下降亦见于*Shank3b*<sup>-/-</sup>小鼠模型[3]。由此可见, ACC脑区Akt/GSK-3 $\beta$ 信号通路异常可能是多种ASD模型社交缺陷的保守机制。

对*FMRI*<sup>-/-</sup>小鼠的研究发现, 予1Hz rTMS干预后, 小鼠ACC脑区GSK-3 $\beta$ 的磷酸化被显著抑制, 同时其社交时间和移动距离显著增加、发声明显增多、发声时间更长, 这一作用可持续7天[5]。该研究证实, 低频rTMS可促进*FMRI*<sup>-/-</sup>小鼠ACC脑区恢复Akt/GSK-3 $\beta$ 信号通路活性, 从而改善ASD模型小鼠社交障碍症状并产生持久的效果, 具有临床应用的潜力, 而高频(10Hz) rTMS则未发现此效应[5]。

## 2. 调节兴奋-抑制失衡

ASD症状产生的潜在神经病理生理学机制是兴奋性和抑制性神经递质的失衡[6]。大脑兴奋性递质谷氨酸和抑制性递质 $\gamma$ -氨基丁酸

( $\gamma$ -aminobutyric acid, GABA)之间的平衡在突触的成熟、神经回路的完善, 以及认知、情绪和行为的调节方面发挥重要作用, 其信号系统任何环节的破坏均可导致兴奋-抑制失衡而影响高级神经活动。在GABA能中间神经元, 谷氨酰胺在谷氨酰胺酶作用下水解为谷氨酸, 谷氨酸在谷氨酸脱羧酶(Glutamic acid decarboxylase, GAD)催化下进一步生成GABA。GAD是谷氨酸-谷氨酰胺循环的限速酶, ASD患者GAD活性可能发生改变, 继而引发兴奋-抑制失衡, 这是产生ASD的“共同最终途径”, ASD共患癫痫的高发病率即为兴奋-抑制失衡的表现[6]。GABA<sub>A</sub>受体3个亚基( $\alpha 5$ 、 $\beta 3$ 、 $\gamma 3$ )的编码基因均定位于15q11-13, 因而15q11-13是ASD的遗传易感基因区域, 约1~3%病例与该区域重复相关[7]。已经编码 $\beta 3$ 亚基的基因敲除小鼠模型证实, 该区域的突变可致ASD高风险, 并与重复性和一致性行为相关[8]。

Iska Moxon-Emre等[9]对28名有执行功能障碍的ASD青年(23.3 $\pm$ 4.69岁)左侧背外侧前额叶皮层(dorsolateral prefrontal cortex, DLPFC)行高频rTMS干预, 并在干预前后行磁共振波谱(Magnetic resonance spectroscopy, MRS)测量GABA及Glx水平, 其中Glx为谷氨酸和谷氨酰胺复合物。研究结果

发现，接受高频rTMS刺激左侧DLPFC后，ASD患者较假刺激组Glx水平显著增加，而未检测到GABA水平的变化。该研究证实，以高频rTMS刺激左侧DLPFC可改变ASD患者谷氨酸能通路的功能，从而调节兴奋-抑制失衡，但由于GABA、谷氨酸和谷氨酰胺的水平在不断变化，在GABA/谷氨酸代谢途径中，监测Glx水平的变化可能更容易实现。

### 3.对 Gamma 节律的影响

神经活动的节律模式在脑电图表现为电压振荡，与知觉、注意力、记忆和意识等各种认知功能相联系。Gamma节律通常定义为30~90Hz或更高频率范围内的脑电频带，反映大脑区域内和区域间神经网络信息的整合机制。不同子频带的功能意义不同，35~45Hz间的“40Hz中心Gamma低频带”与注意力、学习和记忆有关，而高频带(>60Hz)则与视觉认知过程相关[10]。Gamma振荡有助于调节注意力的维持、工作记忆、面孔处理和执行功能的细化，以及将单个物体的知觉特征整合为整体[11]。Gamma振荡是兴奋性锥体细胞和小清蛋白(parvalbumin, PV)抑制性中间神经元节律之间相互作用的结果，在此频带大脑才能最有效地处理来自不同解剖位置的多模态信息[10]。ASD患者Gamma活动病理性增加，事件相关Gamma振荡的振幅较正常发育者显著增高，体现为皮层水平感觉信息整合障碍。因此，异常脑电Gamma振荡是ASD的生物标记和评估疗效的工具[12]。

低频rTMS刺激DLPFC区域可通过影响Gamma振荡从而改善ASD患者的执行功能和精神症状。干预后ASD患者对非目标刺激的Gamma反应显著降低，完成Oddball任务的准确性提高，同时，行为调查问卷显示易怒、多动和重复行为得分显著下降[12]。另一项研究则显示，经低频rTMS刺激DLPFC干预18周后，Gamma振荡达峰值振幅的时间显著缩短，而衰减相增加[13]。

### 4. 对海马非典型发育的影响

海马非典型发育与ASD关系的研究受到日益关注，由此引起的功能障碍主要表现为记忆处理、社会互动和空间推理方面的缺陷[14]。海马CA1区在社会记忆中起着重要的作用，对于动物的社会互动至关重要。产前暴露于丙戊酸的ASD大鼠海马CA1区树突棘密度降低，突触素(synaptophysin, SYN)、微管相关蛋白2(microtubule-associated protein 2, MAP2)、脑源性神经营养

因子 (brain-derived neurotrophic factor, BDNF) 的水平亦降低[15]。SYN是突触囊泡内最重要的蛋白质之一, 其水平增加可增强神经递质分泌到突触间隙, 从而促进神经元之间的突触传递[16]。MAP2与树突棘密度和结构有关; BDNF则能影响该区域的树突棘密度和树突长度。低频rTMS干预可提高SYN水平从而增强神经传递, MAP2、BDNF的表达亦有增加, 同时, 海马CA1区树突棘的密度增加[15]。

研究发现, 在低频rTMS干预的基础上, 同时注射超顺磁氧化铁纳米颗粒 (superparamagnetic iron-oxide nanoparticles, SPIONs) 所得效果更佳[15]。对于小型啮齿动物来说, 磁刺激线圈相当于刺激了其整个大脑, 而且, 磁场强度也会随着线圈表面距离的增加而减小。利用SPIONs及其磁电学特性来有效地刺激特定的大脑区域, 恰可解决该问题。当暴露在TMS产生的磁场中时, SPIONs可产生局部磁脉冲并刺激周围区域。这些微粒在人体内外都表现出了显著的稳定性。

## 二、TMS在ASD功能障碍中的临床应用

ASD主要是特发性疾病, 部分继发于已知的环境或遗传异常[17]。继发性者的神经病理学表现包括脑回不规则, 神经元层状分布异常, 以及皮层和皮层下的各种细胞聚集。特发性ASD亦可见类似但更微小的病理改变, 包括神经元异位、灰白质交界处神经元区域密度增加和局灶性皮质发育异常等神经元迁移异常, 这些改变都提示先天性异常, 即神经元祖细胞分裂异常和/或未能迁移到其适当的位置[17]。TMS是针对ASD假定核心病理特征的首选治疗方法之一, 特别是可改变与Gamma节律同步的皮质抑制失衡[18]。

### 1.rTMS

#### (1) 对脑电峰值 $\alpha$ 频率的影响

脑电图峰值 $\alpha$ 频率 (Peak alpha frequency, PAF) 可体现认知准备的过程, 是大脑成熟和脑网络发育的重要标志[19]。ASD儿童PAF不随年龄正常增加, 而出现神经成熟、脑结构和功能发展的异常迹象。低频rTMS可促进ASD患者相关脑区PAF的增加, 从而改善临床症状。Jian等选取低功能ASD儿童给予低频 (1Hz) rTMS刺激DLPFC, 每次180个脉冲, 每周2次, 共18次后, 患儿前额

区、左颞区、右颞区和枕区的PAF均显著增加，中央区和右颞区之间的 $\alpha$ 一致性显著增加，同时伴有临床症状的改善[19]。

### (2) 对ASD核心症状的影响

近年相关临床研究[19-23]表明，rTMS作为一种非侵入性神经调节技术，可不同程度改善ASD核心症状，如社交能力[19] [21]、执行能力[20]、认知能力[21] [23]、语言能力[21]，并减少限制性重复行为[20]和强迫[20]（详见表 1）。亦有少数疗效无显著性差异的报道[22]。

低频（1Hz）rTMS刺激ASD患者DLPFC区域，可降低Gamma振荡功率，增加其对靶刺激物和非靶刺激物的反应差异，从而提高与自我监控行为相关的执行功能和应用纠正措施的能力，是最常选择的干预方案[19]。

J. Bernardo 等[24]在PubMed、Web of Science、Science Direct等平台对rTMS治疗ASD核心症状或认知症状的研究进行了系统文献检索和Meta分析，获得合格文献共23篇，其中病例报告4篇、非对照临床试验7篇、对照临床试验12篇。Meta分析显示，rTMS可中等程度影响ASD儿童的重复和刻板行为、社会行为和执行功能，并有显著意义。目前相关研究的主要缺陷在于：缺少盲法的使用和对于治疗收益的长时间观察。大多数研究由于缺乏受试者和评估者对治疗分配的盲法，存在中到高度的偏倚风险。仅有5项研究报告了治疗收益在6个月以上时间内的稳定性和症状的持续改善。

近年研究发现，颞顶连接（temporoparietal junction, TPJ）与社会认知能力密切相关，是“社会脑”亚网络的一个主要枢纽[25]。ASD患者TPJ区域存在异常激活，已有学者[26]发布研究方案拟将右侧TPJ做为rTMS的刺激靶点，其效果期待后续报道。

### (3) 对ASD共患障碍的影响

睡眠障碍是ASD儿童常见的共患障碍，其与ASD核心症状之间的相互作用尚未清楚。双侧DLPFC区域的rTMS干预对于ASD儿童的睡眠障碍有治疗效果。Gao L等[27]对39名ASD儿童右侧DLPFC行低频（1Hz）刺激、左侧DLPFC行10Hz高频刺激，5次/周。干预4周后，ASD患者的儿童睡眠习惯问卷（Children's Sleep Habits Questionnaire, CSHQ）中除了睡眠呼吸紊乱和入睡延迟之外，睡前抗拒、睡眠焦虑、日间嗜睡等项目的评分均显著减少。



表 1 rTMS 治疗 ASD 的临床研究(2018 年 6 月~2024 年 4 月)

编号	作者	研究方法	样本量 (N) 年龄 (岁) (均数±标准差)	方案 强度	总脉 冲数 (次)	线圈	部位	持续时间	评估	治疗 效果	不良 反应
1	Jian 等[19] 2018	年龄、性别相匹配、假刺激对照	N=16 7.8±2.1	1 Hz 90% MT	180	8 字形	1-6 次左侧 DLPFC, 7-12 次右侧 DLPFC, 12-18 次双侧 DLPFC	每周 2 次, 共 18 次	ABC	显著 改善	无
2	Caio Abujadi 等 [20]2018	开放标签试验	N=10 9-17 岁	iTBS 100%MT	600	-	右侧 DLPFC	每周 5 次, 连续 3 周	RBS-R、YBOCS、 WCST、Stroop 试 验	显著 改善	无
3	Yingxue Yang 等 [21]2019	自身对照	N=11 7.09±2.88	20Hz 刺激器 输出的 50%	500	8 字形	左侧 IPL	每周 5 次, 连续 3 周	VerBAS、ATEC	显著 改善	无
4	Stephanie 等 [22]2020	随机、双盲、平行、假刺激对照试验	N=40 16-35 岁	20Hz 90%RMT	750	8 字形	左/右 DLPFC	每周 5 次, 连续 4 周	BRIEF、MINI、 VABS-II	无明 显差 异	轻度
5	Hsing-Chan g Ni 等 [23]2021	随机、单盲、假刺激对照、交叉试验	N=13 22.7±1.4	iTBS 80%AMT	600	8 字形	双侧 pSTS	5 天	WCST、AQ	显著 改善	无

注:

1.方案、强度: iTBS= intermittent theta-burst stimulation 间歇性 θ 爆发式刺激; MT= motor threshold 运动阈值; AMT= active motor threshold 活化的运动阈值; RMT= rest motor threshold 静息运动阈值

2.部位： DLPFC=dorsolateral prefrontal cortex 背外侧前额叶皮质； IPL =inferior parietal lobule 顶下小叶； pSTS=posterior superior temporal sulcus 颞上回后部

3.评估方法： ABC =Autism Behavior Checklist 孤独症行为检查表； ADOS= Autism Diagnostic Observation Schedule 孤独症诊断观察量表； ATEC =Autism Treatment Evaluation Checklist 孤独症治疗评估表； AQ= Autism Spectrum Quotient 孤独症谱系商； BRIEF=Behavioral Rating Inventory for Executive Function 执行功能行为评定量表； MINI= Mini International Neuropsychiatric Interview (≥18 years) or MINI for Children and Adolescents (MINI-KID) (<18 years) 国际神经精神病学迷你访谈(Mini)(≥18 岁)或儿童和青少年迷你访谈(Mini - kid)(<18 岁)； RBS-R=Repetitive Behavior Scale Revised 限制性行为量表修订版； VABS-II=Vineland Adaptive Behavior Scale-II 文兰适应行为量表； VerBAS=Verbal Behavior Assessment Scale 言语行为评估量表； WCST =Wisconsin Card Sorting Test 威斯康星卡片分类测验； YBOCS=Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale 耶鲁-布朗强迫症量表

#### (4)不良反应

关于rTMS治疗ASD相关不良反应（adverse effects, AEs）发生率的系统评价和Meta分析结果显示[28]，对ASD儿童行rTMS干预的AEs总体发生率为25%，未发现rTMS诱发ASD儿童出现AEs的特定风险因素。AEs按照发生率从高到低分别为：头痛16%，易怒14%，瘙痒10%，面部不适10%，困倦6%，头痛/头晕4%，应用部位疼痛4%，注意力不集中4%，疲劳4%，轻度头皮刺激2%，颈部疼痛2%，恶心2%，短暂性肌肉痉挛2%，由程序错误引起的癫痫发作2%等。所有报告的AEs都是轻微和短暂的，严重AEs相对较少，并且可以在休息或药物治疗后缓解。癫痫发作的风险被认为<0.01%[28]。迄今为止，仅报告了一例ASD儿童在行rTMS治疗期间有一次癫痫发作，其原因系由于磁刺激器程序输入错误，受试者无意中接受到刺激强度为171%RMT的脉冲刺激，从而引起了癫痫发作[29]。该受试者在急诊室接受了评估，经机构审查委员会审查不良事件报告，最终决定在没有发生进一步事件的情况下完成研究，其后在预期的治疗水平下未再发生重大AEs事件。

#### 2. TBS

TBS又称θ短阵脉冲刺激，是一种新兴的模式化重复经颅磁刺激，可模仿人海马神经元活动的自然脉冲节律，根据刺激与间歇时间的不同，以及对皮层兴奋性的影响，可分为间歇性TBS（intermittent TBS, iTBS）和连续性TBS（continuous TBS, cTBS），前者可引起兴奋效应，后者则产生抑制作用[20]。

TBS可用于ASD的机制研究和治疗干预。对海马谷氨酸突触行TBS干预，可诱发NMDA受体依赖的、非转录依赖的长时程增强，这一技术已用于对CACNA1C基因编码的L型Ca<sup>2+</sup>通道的研究，该基因是包括ASD在内的神经精神疾病的重要风险基因[30]。Ali Jannati等报道，在接受M1区cTBS干预后的60分钟内，ASD组对cTBS的促进反应较正常发育组显著增多，cTBS干预的后效可做为临床测量高功能ASD儿童和青少年皮层可塑性的生物标志物，用于鉴别高功能ASD和正常发育者[31]。

与rTMS相比，TBS具有耗时短、强度低、效应强等特点，可显著改善ASD的核心症状，可能是一种较好的干预方案[20] [23]。iTBS模式对于ASD共

患的精神障碍也有较好的疗效，对左侧DLPFC行iTBS干预可以改善ASD患者药物治疗无效的抑郁症状[32]。iTBS模式还可用于具有与ASD相似社交缺陷的ASD样特征（autism-like traits, ALT）亚临床组，ALT主要社交缺陷表现包括不典型的眼神交流和难以理解面部表情，与右后颞上沟（right posterior superior temporal sulcus, rpSTS）功能异常有关[33]。对ALT患者行iTBS干预后，其情绪识别准确率显著提高，rpSTS与左侧小脑之间的静息态功能连接显著降低[33]。

### 3. pTMS

pTMS是通过同一个TMS线圈以不同的脉冲间隔施加两个连续的磁脉冲，测量第1个脉冲——条件刺激（conditioning stimulus, CS）对第2个脉冲——测试刺激（test stimulus, TS）的影响程度。当阈下CS与阈上TS的脉冲间隔为1~6ms时，产生的运动诱发电位抑制称为短间隔皮质内抑制（Intracortical inhibition, ICI），由GABA<sub>A</sub>受体介导；脉冲间隔增加至10~25ms时可反映皮质内易化（intracortical facilitation, ICF），由NMDA受体、GABA<sub>A</sub>受体和去甲肾上腺素受体介导；两个脉冲间隔为50~200ms的阈上刺激则可评价GABA介导的长间隔皮质内抑制[6]。

鉴于ICF是由皮层和皮层下电路的复杂相互作用引起，其改变可反映与深在大脑结构相关的神经兴奋性的动态，pTMS研究有助于探查不同ASD临床类型之间皮质兴奋性的差异。Ernest V Pedapati等发现，单纯的ASD患者ICF正常，而ASD合并注意缺陷多动障碍（Attention Deficit Hyperactivity Disorder, ADHD）者ICF则显著降低，ICF的受损与其注意力缺陷和执行功能障碍相关[34]。ADHD是ASD最常见的共患精神障碍，约37~78%的ASD患者有注意力不集中、多动和/或冲动症状[35]。共患ADHD和ASD的儿童及青少年在住院率、药物治疗和行为治疗率方面均高于单纯ASD患者[35]。共患ADHD的ASD患者出现ICF受损的机制在于，与其皮层下结构（包括右尾状核、苍白质和壳核）发育不成熟相关的局部连通性增加，这一改变与临床Conners父母评估量表结果相关联[34]。

ASD与正常青少年对短间隔ICI范式的反应是否存在差异则至今尚无定论[6]。

### 三、小结与展望

本文通过文献检索，对近几年国内外TMS技术在ASD的诊断和治疗领域应用的相关基础和临床研究的最新进展做了介绍和总结，以期为TMS技术在ASD的研究及临床应用提供循证依据和参考。

1.目前研究表明，rTMS可通过恢复Akt/GSK-3 $\beta$ 信号通路活性、调节兴奋-抑制失衡、影响Gamma振荡等机制产生生物学效应，在一定程度上改善ASD的核心症状，如社交、执行力、认知及语言功能，减少限制性重复行为和强迫，并可改善共患的睡眠障碍。低频（1Hz）rTMS刺激 ASD 患者DLPFC区域是目前最常推荐的干预方案。

2.现有证据是初步的、不充分的，必须谨慎对待。动物试验方面因为磁场可能会影响整个皮质，目前研究并非针对大脑特定区域，已有部分研究证实rTMS与SPIONs联合应用可解决该问题，还需要更为广泛的应用验证。临床研究则大多没有充分控制安慰剂效应，最为有效的刺激部位、治疗参数、目标和计划也尚未明确，迫切需要进一步的随机、双盲、假刺激对照试验，并需要有足够的随访期以证实疗效持续的时间。

3.ASD是一组病因各异的神经发育障碍疾病，其原因可能涉及神经元移行障碍、环境因素所致脑损伤，以及 Angelman 综合征、Phelan-McDermid 综合征等遗传性疾病，纳入研究对象的病因不同可能会影响研究结果，设定入选标准时应注意把控。

4.刺激靶点的定位和可重复性也非常重要，期待导航经颅磁刺激（navigated TMS, nTMS）技术能够应用于学龄儿童及青少年，以获得更为精准的定位。

### 参考文献

- [1] Jessica B. Girault, Joseph Piven. The neurodevelopment of autism from infancy through toddlerhood. *Neuroimaging Clin N Am.* 2020, 30 (1): 97– 114. doi:10.1016/j.nic.2019.09.009.
- [2] M.O. Caracci, M.E. Avila, G.V. De Ferrari. Synaptic Wnt/GSK3beta Signaling Hub in Autism. *Neural Plasticity*, 2016, p. 9603751,10.1155/2016/9603751.

- [3]M. Wang, X. Liu, Y. Hou, et al. Decrease of GSK-3 $\beta$  activity in the anterior cingulate cortex of Shank3b (-/-) mice contributes to synaptic and social deficiency, *Front. Cell. Neurosci.* 2019,(13): 447. Doi.org/10.3389/fncel.2019.00447.
- [4] B. Guo, J. Chen, Q. Chen, et al. Anterior cingulate cortex dysfunction underlies social deficits in Shank3 mutant mice. *Nat. Neurosci.* 2019, (22): 1223- 1234.Doi.org/10.1038/s41593-019-0445-9.
- [5]Hou Y, Zhao J, Yang D, et al. LF-rTMS ameliorates social dysfunction of FMR1-/- mice via modulating Akt/GSK-3 $\beta$  signaling. *Biochem Biophys Res Commun.* 2021, 550: 22-29. doi: 10.1016/j.bbrc.2021.02.086.
- [6]Port RG, Oberman LM, Roberts TPL. Revisiting the excitation/inhibition imbalance hypothesis of ASD through a clinical lens. *Br J Radiol.* 2019, 92: 20180944.
- [7] Fumi Masuda, Shinichiro Nakajima, Takahiro Miyazaki, et al. Motor cortex excitability and inhibitory imbalance in autism spectrum disorder assessed with transcranial magnetic stimulation: a systematic review. *Translational Psychiatry*, 2019, 9:110.
- [8] Jamie Horder, Max Andersson, Maria A. Mendez, et al. GABAA receptor availability is not altered in adults with autism spectrum disorder or in mouse models. *Sci. Transl. Med.* 2018, 10, eaam8434.
- [9]Iska Moxon-Emre,Zafiris J Daskalakis,Daniel M Blumberger, et al. Modulation of Dorsolateral Prefrontal Cortex Glutamate/Glutamine Levels Following Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation in Young Adults With Autism. *Front Neurosci.* 2021, 15:711542. doi: 10.3389/fnins.2021.711542.
- [10]Ling Liu, Haifeng Xu, Jun Wang, et al. Cell type–differential modulation of prefrontal cortical GABAergic interneurons on low gamma rhythm and social interaction. *Sci. Adv.* 2020, 6 : eaay4073.
- [11] Manuel F. Casanova, Estate M. Sokhadze, Emily L. Casanova, et al. Transcranial Magnetic Stimulation in Autism Spectrum Disorders: Neuropathological Underpinnings and Clinical Correlations. *Semin Pediatr Neurol.* 2020, 35: 100832.
- [12] Manuel F. Casanova, Mohamed Shaban, Mohammed Ghazal, et al. Effects of Transcranial Magnetic Stimulation Therapy on Evoked and Induced Gamma Oscillations in Children with Autism Spectrum Disorder. *Brain Sci.* 2020, 10, 423. doi:10.3390/brainsci10070423.

- [13]Manuel F Casanova,Mohamed Shaban,Mohammed Ghazal, et al. Ringing Decay of Gamma Oscillations and Transcranial Magnetic Stimulation Therapy in Autism Spectrum Disorder. *Appl Psychophysiol Biofeedback*. 2021, 46 (2): 161- 173. doi: 10.1007/s10484-021-09509-z.
- [14]Banker SM, Gu X, Schiller D, Foss-Feig JH. Hippocampal contributions to social and cognitive deficits in autism spectrum disorder. *Trends Neurosci*. 2021;44:793–807. doi: 10.1016/j.tins.2021.08.005.
- [15]Afshari M, Gharibzadeh S, Pouretmad H, et al. Reversing valproic acid-induced autism-like behaviors through a combination of low-frequency repeated transcranial magnetic stimulation and superparamagnetic iron oxide nanoparticles. *Sci Rep*. 2024, 14(1): 8082. doi: 10.1038/s41598-024-58871-5.
- [16]Zhou Q, et al. Intrahippocampal injection of IL-1 $\beta$  upregulates Siah1-mediated degradation of synaptophysin by activation of the ERK signaling in male rat. *J. Neurosci. Res*. 2023, 101:930–951. doi: 10.1002/jnr.25170.
- [17]Manuel F. Casanova, Estate M. Sokhadze, Emily L. Casanova, et al. Translational Neuroscience in Autism: From Neuropathology to Transcranial Magnetic Stimulation Therapies. *Psychiatr Clin North Am*. 2020, 43 (2): 229–248. doi:10.1016/j.psc.2020.02.004.
- [18]Manuel F. Casanova, Estate M. Sokhadze, Emily L. Casanova, et al. Transcranial Magnetic Stimulation in Autism Spectrum Disorders: Neuropathological Underpinnings and Clinical Correlations. *Semin Pediatr Neurol*. 2020, 35: 100832. doi:10.1016/j.spen.2020.100832.
- [19]Jian Nan Kang, Jia Jia Song, Manuel F. Casanova, et al. Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on children with low-function autism. *CNS Neurosci Ther*. 2019, 25 (11): 1254- 1261. doi: 10.1111/cns.13150.
- [20]Caio Abujadi, Paul E. Croarkin, Bianca B. Bellini, et al. Intermittent theta-burst transcranial magnetic stimulation for autism spectrum disorder: an open-label pilot study. *Revista Brasileira de Psiquiatria*. 2018, 40: 309–311. doi:10.1590/1516-4446-2017-2279.
- [21]Yingxue Yang,Hongxing Wang,Qing Xue, et al. High-Frequency Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation Applied to the Parietal Cortex for Low-

- Functioning Children With Autism Spectrum Disorder: A Case Series. *Front Psychiatry*. 2019, 9, 10: 293. doi: 10.3389/fpsy.2019.00293.
- [22]Stephanie H. Ameis, Daniel M. Blumberger, Paul E. Croarkin, et al. Treatment of Executive Function Deficits in autism spectrum disorder with repetitive transcranial magnetic stimulation: A double-blind, sham-controlled, pilot trial. *Brain Stimul*. 2020, 13 (3): 539–547. doi:10.1016/j.brs.2020.01.007.
- [23]Hsing-Chang Ni, Hsiang-Yuan Lin, Yi-Lung Chen, et al. 5-day multi-session intermittent theta burst stimulation over bilateral posterior superior temporal sulci in adults with autism-a pilot study. *Biomedical Journal*, 2021, S2319-4170 (21) 00093-7. doi: 10.1016/j.bj.2021.07.008.
- [24]J. Bernardo Barahona-Corrêa, Ana Velosa, Ana Chainho, et al. Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for Treatment of Autism Spectrum Disorder: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in Integrative Neuroscience*. 2018, 12: 27. doi:10.3389/fnint.2018.00027.
- [25]Li-Zhuang Yang, Wei Zhang, Wenjuan Wang, et al. Neural and Psychological Predictors of Cognitive Enhancement and Impairment from Neurostimulation. *Adv Sci (Weinh)*. 2020, 7 (4):1902863. doi: 10.1002/advs.201902863.
- [26]Peter G Enticott, Karen Barlow, Adam J Guastella, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in autism spectrum disorder: protocol for a multicentre randomised controlled clinical trial. *BMJ Open*. 2021, 11(7): e046830. doi: 10.1136/bmjopen-2020-046830.
- [27] Gao L, Wang C, Song XR, et al. The Sensory Abnormality Mediated Partially the Efficacy of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation on Treating Comorbid Sleep Disorder in Autism Spectrum Disorder Children. *Front Psychiatry*. 2022, 24 (12):820598. doi: 10.3389/fpsy.2021.820598.
- [28] Huashuang Z, Yang L, Chensheng H, et al. Prevalence of Adverse Effects Associated With Transcranial Magnetic Stimulation for Autism Spectrum Disorder: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Psychiatry*. 2022, 13:875591. doi: 10.3389/fpsy.2022.875591.
- [29]Gwynette MF, Lowe DW, Henneberry EA, et al. Treatment of adults with autism and major depressive disorder using transcranial magnetic stimulation: an open label pilot study. *Autism Res*. 2020, 13:346–351.



- [30]Sridharan PS, Lu Y, Rice RC, et al. Loss of Cav1.2 channels impairs hippocampal theta burst stimulation-induced long-term potentiation. *Channels (Austin)*. 2020, 14(1): 287-293. doi: 10.1080/19336950.2020.1807851.
- [31]Jannati A, Block G, Ryan MA, et al. Continuous Theta-Burst Stimulation in Children With High-Functioning Autism Spectrum Disorder and Typically Developing Children.*Front Integr Neurosci*. 2020, 14: 13. doi: 10.3389/fnint.2020.00013.
- [32] Noda Y, Fujii K, Mimura Y, et al.A Case Series of Intermittent Theta Burst Stimulation Treatment for Depressive Symptoms in Individuals with Autistic Spectrum Disorder: Real World TMS Study in the Tokyo Metropolitan Area.*J Pers Med*. 2023, 13(1):145. doi: 10.3390/jpm13010145.
- [33]Liu P, Xiao G, He K, et al. Increased Accuracy of Emotion Recognition in Individuals with Autism-Like Traits after Five Days of Magnetic Stimulations.*Neural Plast*. 2020: 9857987.doi: 10.1155/2020/9857987.
- [34]Ernest V. Pedapati, Lindsey N. Mooney, Steve W. Wu, et al. Motor cortex facilitation: a marker of attention deficit hyperactivity disorder co-occurrence in autism spectrum disorder. *Translational Psychiatry*. 2019, 9: 298.
- [35]Stevens T, Peng L, Barnard-Brak L. The comorbidity of ADHD in children diagnosed with autism spectrum disorder. *Res. Autism Spectr. Disord*. 2016, 31:11–18.

## 第八章 康复技术

### 超声响应的智能复合生物材料在组织修复中的应用

韩晓宇, 易威威, 陈姝羽, 蔡正伟,

朱莹, 韩旺, 郭茜亚, 沈皆亮, 崔文国, 白定群

重庆医科大学第一附属医院康复医学科

上海交通大学医学院瑞金医院上海创伤骨科研究所

上海市骨关节疾病防治重点实验室

组织修复是指局部组织、细胞因某种致病因素的作用而遭受损伤或死亡后, 由邻近健康细胞的再生来修补, 以恢复组织完整性的过程[1, 2]。整个过程可分为局部炎症反应阶段、细胞增殖分化和肉芽组织生成阶段和组织塑形阶段[3-8], 三个阶段彼此依靠复杂的生物学信号相互连接。为了匹配组织修复的复杂特点, 可以自适应方式响应生理环境变化的智能生物材料应运而生[9-10]。对于变化的组织修复过程, 智能生物材料需要做出智能响应来促进组织修复[11-13]。目前智能响应主要通过用于传感、通信及能量收集的组件实现, 而驱动这些组件的最好方式之一则是超声波。超声(Ultrasound ,US)是一种频率超过人耳(> 20kHz)的周期性振动机械波, 具有可控性、无创性和高组织穿透能力等优点[14,15], 可以实现对超声响应的生物组件的精准调控[16]。目前已有许多超声响应的生物材料在药物递送、基因传递等方面的研究文章[16-18]。本综述将首次全面系统的对超声响应的生物材料在组织修复中的研究进展进行总结并结合目前研究重难点对未来的研究方向进行展望。

#### 1.超声波的介绍

超声波是一种频率超过人耳(> 20 kHz)的周期性振动机械波, 由于其可控, 无创, 对人体组织穿透力强, 在临床中广泛应用[19,20]。为了更好的利用超声波, 对介质的声学 and 几何特性必须有一定的了解。不同的介质的声阻抗不同, 声波在传递时遇到的阻力不同, 自然传播效率就不一样。此外, 几何形状对于声波的传播也有很大影响。超声波换能器通常发射平面波, 当遇到界面为平面的物体时, 声波会发生弯曲折射甚至聚焦, 这取决于材料的几何性质。目前虽有研究证实超声的治疗效果, 但作用机制尚未明确, 此外高强度和低强度超声之间的界限也仍存在争议。为了满足医疗的需要, 超声可以通过空化、微流、结构振动、声散射、声辐射力等诱导生物活性材料的智能响应, 这是未来智能生物材料研究的重点。

## 2. 超声响应的生物材料在组织修复中的作用机制

21世纪以来, 由材料科学和生命科学相结合的生物材料科学发展迅速[21], 为现代医学发展做出了巨大贡献[22,23]。为了应对外部生物环境的复杂性, 包含了用于传感、通信和能量收集组件的智能生物材料应运而生。超声波是驱动这些组件最好的方法之一, 它能够安全地通过结构复杂的不透明介质传输能量[24]。同时超声可以精确地集中在微小的区域, 并在广泛的时间框架内起作用。在上述现象的基础上, 超声成为智能复合生物材料执行所需的有效驱动力[25,26]。当超声波作用于智能生物材料系统时, 主要目标是发挥它的非声学效应, 如触发药物的释放, 机械地启动生物过程等。这种反应需要将声能转化为更有用的能量形式的机制[11]。实现方法有四种: 压电、声流、声辐射力和空化。当声波作用于压电材料时会发生内部极化并完成能量转换(声能转化为电能), 在抗感染和成骨等领域广泛应用验证了材料对机械波的响应性[27]。声流是一种从声波传递到流体所驱动的流体流动, 具体分为施利希廷流和瑞利流[28] (图 1A, B)。声波随时间和位置而衰减, 在散装流体中可能发生埃卡特流(图 1C)。声辐射力(ARF)是产生稳定力的第二种非线性机制, 任何暴露在超声波下的物体都会受到声辐射力的影响[29]。ARF 可以用来重新排列和控制声场内的粒子、细胞、气泡等, 因此可以用来远程控制材料的性质、细胞的组装等[30] (图 1D), 此外 ARF 可以促进药物的有效递送(图 1G)。空化是超声换能器最重要的

机理，利用超声的空化作用可使气泡破裂。基于此，部分气泡状纳米材料可以通过空化效应对超声产生强烈响应[31] (图 1E, F)。

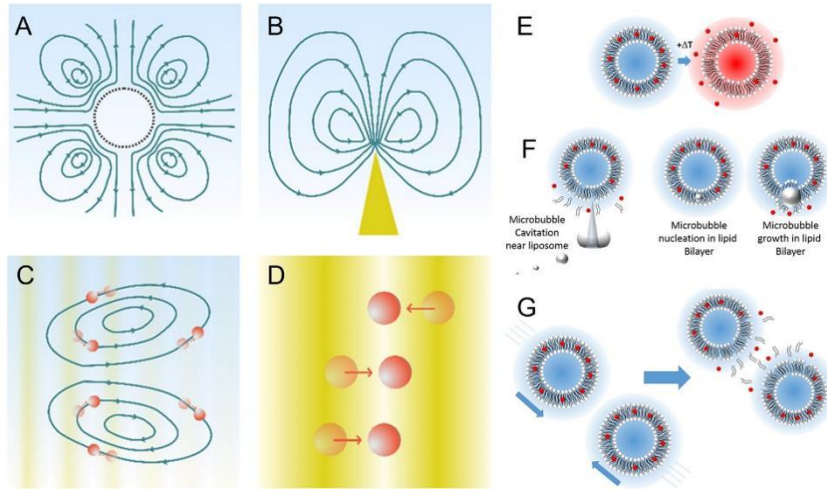


图 1: 超声波能量可以使用不同的机制转换成有用的形式。(A)气泡振动引起的流动。(B)微观结构振动引起的流动。(C)声波的传播和衰减导致声流。(D)声辐射力。(E)温度敏感的脂质体可以在聚焦超声的帮助下从体内释放,以提高流体温度。(F)药物释放可以通过超声诱导的空化来实现。(G)通过声辐射力流增加粒子碰撞频率,可以促进材料转移。

### 3. 超声响应的生物材料在皮肤修复(超声贴片)方面的研究

长期以来慢性伤口迁延不愈导致的并发症严重影响着世界上约5%的人口生存质量的下降,尤其是糖尿病患者和老年人。透皮给药系统(TDDS)是一种可以增加药物的渗透率和治疗效果的无创给药途径,为这类患者带来了福音。但目前广泛应用的透皮剂存在过敏性皮炎、皮肤感染等副作用[32]。超声介导的透皮给药,不仅具备无创、经济、便捷等优点,而且可以对时空进行精准的选择[33]。Lyu 等人发明了一种柔性超声贴片用于慢性伤口的修复。在柔性电路基板上将压电陶瓷排列成线性单元,将水凝胶作为柔性超声贴片的包裹层和耦合层,避免伤口感染,保证超声的渗透效果[34]。Han 等人将构建的纳米酶及纳米微泡负载到水凝胶中,开发了“诊疗一体”的水凝胶系统促进创面修复,该复合水凝胶有良好的粘附性、自愈性及可注射性,可以促进葡萄糖消耗并外在超声的触发下精准爆破释放血管内皮生长因子(VEGF)促进糖尿病创面的血管化,进而加快了修复的进程[35]。此外, Li 等人利用超声透药的特点,开发出了

一种可伸缩的电子面膜(SEFM)作为保健产品,它可以集成各种传感器和驱动器,提高药物的渗透效率[36](图 2D-G)。Ma 等人报道了一种具有超声介导和抗疲劳的坚固可控的生物粘合剂,充分利用了超声波在生物粘附和按需给药方面的优势。治疗效果的增加将对临床治疗具有革命性意义[37](图 2A-C)。无论是利用超声气泡的空化效应还是压电 电化学效应,都应特别注意超声的频率和强度与治疗时间之间的关系。未来非常重要的研究兴趣是在三个变量(频率、强度和时间)之间找到平衡,以实现无创和高效的药物递送。

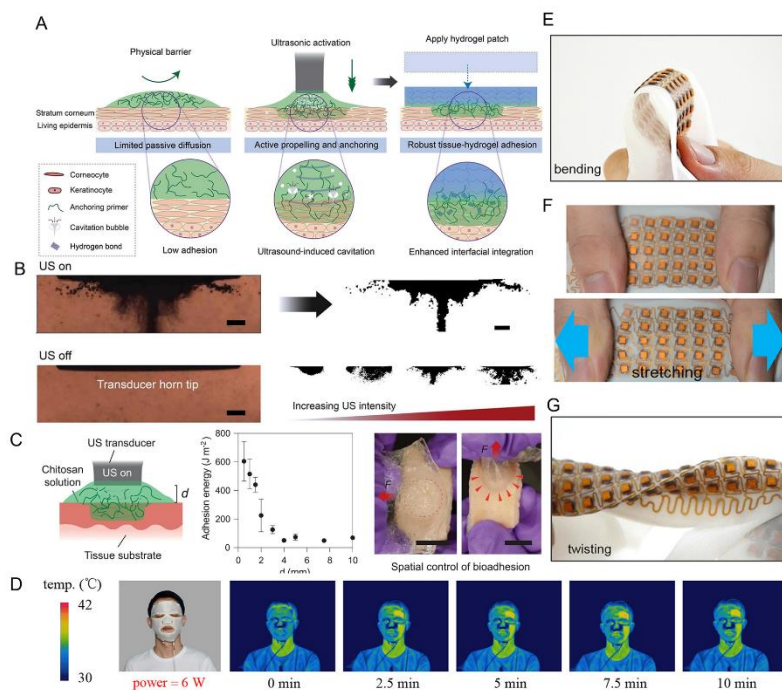


图 2: 用于皮肤研究的超声响应生物材料。(A)限制被动扩散和干扰生物粘附的屏障效应的皮肤图。(B)通过将引物推进并锚定到组织基质中,US 在水凝胶和组织之间建立了空间受限的牢固结合。(C)通过拉剪试验表征的粘附能与猪皮图像的相关性。SEFM 的机械和热性能。(D)在30℃的环境温度下,用6W的电输入测量半SEFM 中的温度分布。SEFM 的大变形:(E)弯曲、(F)拉伸和(G)扭曲。

#### 4.超声响应的生物材料在成骨方面的研究

大阶段骨缺损的临床愈合是骨科难点问题之一[38],骨填充物是常用的骨缺损治疗方法[39]。传统的骨修复材料(自体骨、异体骨)存在供体不足、结构单一、功能性不足、感染等问题[40,41]。近年来生物材料被用于治疗骨缺损的修

复 [42]。超声可以充当骨修复材料的“遥控器”及“触发器”的角色[43]。多孔钛支架因具有出色的力学强度、合适的孔径，其对骨缺损的修复有一定的优势，但缺乏电活性，阻碍了其进一步的应用。Fan 等人研究采用钛酸钡压电陶瓷对多孔Ti6Al4V支架进行表面改性，联合超声机械波对钛酸钡压电陶瓷的作用，产生微电流，促进骨缺损部位的钙盐沉积[44] (图 3B)。Lei 等人构建了一种超声响应型硫掺杂(SDBTO)钛酸钡(BTO) 压电催化剂，通过构建最佳的硫掺杂在 BTO 中引入适量的氧空位，提高 SDBTO 的压电性能使得 SDBTO 具有优异的压电催化性能，联合超声机械作用，表现出优良的抗菌性能，抑菌率达97.12%[45] (图 3A,C,D)。此外，Crasto 等人开发了一种新型脂质体-BMP-2 纳米复合物，BMP-2 的释放与应用超声的强度和ación时间成正比，在体内实验中取得了良好的成骨效果[46]。Han 等人为了解决骨免疫时空紊乱问题，利用双乳化法制备载白藜芦醇 (RES) 的聚乳酸-羟基乙酸共聚物(PLGA)纳米微泡，并利用碳二亚胺法通过缩合反应巧妙地将纳米微泡与光交联甲基丙烯酸酯明胶/透明质酸 (GelMA/HAMA)复合水凝胶进行化学结合，从而构建了超声“遥控”爆破的水凝胶，通过体外超声无创遥控精准调控骨免疫时空紊乱，从而维持骨免疫微环境的稳态，加快骨修复的进程[47]。尽管超声响应生物材料促进骨修复方面取得了令人兴奋的成就，但仍存在穿透深度不足、超声热效应损伤、潜在机制不明等问题，需要进一步研究。

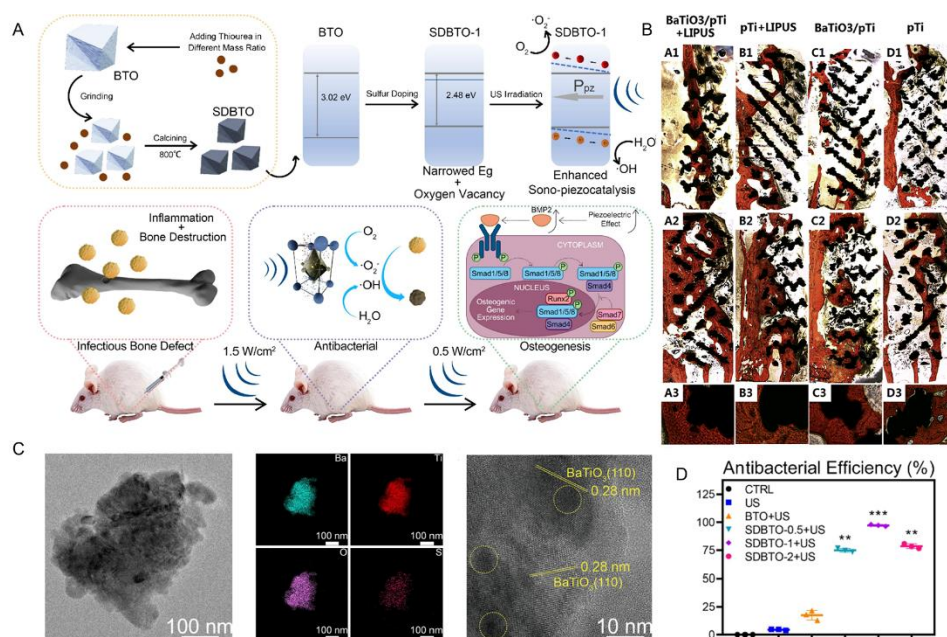


图 3: 成骨中的超声响应生物材料。(A) 基于压电催化的成骨和抗菌治疗机制。新形成的骨头被称为红色斑点。黑色污渍指的是多孔支架。(B)不同组手术后6周和12周用Van-Gieson染色法染色的组织切片。(C)合成的SDBTO纳米颗粒的表征。(D) SDBTO纳米粒子体外抗菌的研究。

## 5.总结与展望

超声响应的智能生物材料可以对外部的刺激做出反应, 并可以根据来自外部环境的信息做出精准调控, 目前取得了突出性的成果[48], 但仍然有一些挑战需要关注和克服。

1)超声响应的生物材料只能根据外部的信息再使用超声进行调控这相较于人体的生物信号的变化来说是“滞后”的。因此, 如何能赋予生物材料除超声响应性以外自主捕捉生物学信号的能力将是我们未来努力的方向。

2)骨缺损的修复是一个级联贯续的生物过程, 每个时期的生理特点是不同的, 如何能利用生物材料超声响应性的特点, 对每个时期都能做出精准干预, 是未来的研究方向。

3)超声响应性生物材料在皮肤修复的应用来说, 最大的突破点是如何能在赋予材料超声响应性的同时, 将防脱水、粘附性和机械强度集合于一体 [49-51]。

## 参考文献

- [1] Baumann, Kim. “Slow cell death helps tissue repair.” *Nature reviews. Molecular cell biology* vol. 22,8 (2021): 508.
- [2] Dekoninck, Sophie, and Cédric Blanpain. “Stem cell dynamics, migration and plasticity during wound healing.” *Nature cell biology* vol. 21,1 (2019): 18-24.
- [3] Fu, Xiao-Bing. “Repair cell first, then regenerate the tissues and organs.” *Military Medical Research* vol. 8,1 (2021): 2.
- [4] Kugelberg, Elisabeth. “Tissue repair: Biological scaffolds modulate immune cells.” *Nature reviews. Immunology* vol. 16,5 (2016): 276-7.
- [5] Reddien, Peter W. “Lin28: time for tissue repair.” *Cell* vol. 155,4 (2013): 738-9.

- [6] Zhang, Ben et al. "Toward a Better Regeneration through Implant-Mediated Immunomodulation: Harnessing the Immune Responses. " *Advanced science* (Weinheim, Baden-Wurttemberg, Germany) vol. 8,16 (2021): e2100446.
- [7] Talbott, Heather E et al. "Wound healing, fibroblast heterogeneity, and fibrosis. " *Cell stem cell* vol. 29,8 (2022): 1161-1180.
- [8] Li, Xiaowei et al. "Nanofiber-hydrogel composite-mediated angiogenesis for soft tissue reconstruction. " *Science translational medicine* vol. 11,490 (2019): eaau6210.
- [9] Zhang, Ke et al. "Advanced smart biomaterials and constructs for hard tissue engineering and regeneration. " *Bone research* vol. 6,31 (2018).
- [10] Lin, Xiahui et al. "Ultrasound-Activated Sensitizers and Applications. " *Angewandte Chemie (International ed. in English)* vol. 59,34 (2020): 14212-14233.
- [11] Athanassiadis, Athanasios G et al. "Ultrasound-Responsive Systems as Components for Smart Materials. " *Chemical reviews* vol. 122,5 (2022): 5165-5208.
- [12] No, Young Jung et al. "Role of Biomaterials and Controlled Architecture on Tendon/Ligament Repair and Regeneration. " *Advanced materials (Deerfield Beach, Fla.)* vol. 32,18 (2020): e1904511.
- [13] Horsley, Valerie, and Fiona Watt. "Repeal and Replace: Adipocyte Regeneration in Wound Repair. " *Cell stem cell* vol. 20,4 (2017): 424-426.
- [14] Cooke, R W. "Ultrasound examination of neonatal heads. " *Lancet (London, England)* vol. 2,8132 (1979): 38.
- [15] van der Windt, Daniëlle A W M et al. "Ultrasound therapy for musculoskeletal disorders: a systematic review. " *Pain* vol. 81,3 (1999): 257-271.
- [16] Sirsi, Shashank R, and Mark A Borden. "State-of-the-art materials for ultrasound-triggered drug delivery. " *Advanced drug delivery reviews* vol. 72 (2014): 3-14.
- [17] Wang, Chonghe et al. "Bioadhesive ultrasound for long-term continuous imaging of diverse organs. " *Science (New York, N.Y.)* vol. 377,6605 (2022): 517-523.
- [18] Lee, Jeong Yu et al. "Nanoparticle-Loaded Protein-Polymer Nanodroplets for Improved Stability and Conversion Efficiency in Ultrasound Imaging and Drug Delivery. " *Advanced materials (Deerfield Beach, Fla.)* vol. 27,37 (2015): 5484-92.



- [19] Newman, P G, and G S Rozycki. "The history of ultrasound. " *The Surgical clinics of North America* vol. 78,2 (1998): 179-95.
- [20] Timothy, J Mason et al. "Application of ultrasound. " *Emerging technologies for food processing* vol. (2005): 323-351.
- [21] Wei, Hongpu et al. "Recent advances in smart stimuli-responsive biomaterials for bone therapeutics and regeneration. " *Bone research* vol. 10,1 (2005): 17.
- [22] Xu, T., Zhao, S., Lin, C. et al. "Recent advances in nanomaterials for sonodynamic therapy. " *Nano Research* vol. (2020):2898 –2908.
- [23] Hubbell, J A. "Biomaterials in tissue engineering. " *Bio/technology (Nature Publishing Company)* vol. 13,6 (1995): 565-76.
- [24] Papa, Anne-Laure et al. "Ultrasound-sensitive nanoparticle aggregates for targeted drug delivery. " *Biomaterials* vol. 139 (2017): 187-194.
- [25] Hong, Xiaowei et al. "Multimode ultrasound viscoelastography for three-dimensional interrogation of microscale mechanical properties in heterogeneous biomaterials. " *Biomaterials* vol. 178 (2018): 11-22.
- [26] ter Haar, Gail. "Therapeutic applications of ultrasound. " *Progress in biophysics and molecular biology* vol. 93,1-3 (2007): 111-29.
- [27] Steven, R Anton and Henry, A Sodano. "A review of power harvesting using piezoelectric materials (2003 –2006). " *Smart materials and Structures* vol. 16,3 (2007): R1.
- [28] Wiklund, Martin et al. "Acoustofluidics 14: Applications of acoustic streaming in microfluidic devices. " *Lab on a chip* vol. 12,14 (2012): 2438-51.
- [29] Yosioka, Katsuya, and Yukihiro Kawasima. "Acoustic radiation pressure on a compressible sphere". *Acta Acustica united with Acustica* vol. 5,3 (1955): 167-173.
- [30] Gor'Kov, L. P. "On the forces acting on a small particle in an acoustical field in an ideal fluid." *Soviet physics, Doklady* vol. (2014):315-317.
- [31] Noltingk, B.E. and Neppiras, E.A. "avitation Produced by Ultrasonics. " *Proceedings of the Physical Society* vol. 63,9 (1950):674-685.
- [32] Prausnitz, Mark R, and Robert Langer. "Transdermal drug delivery. " *Nature biotechnology* vol. 26,11(2008):1261-8.
- [33] Epstein-Barash, Hila et al. "A microcomposite hydrogel for repeated on-demand ultrasound-triggered drug delivery. " *Biomaterials* vol. 31,19 (2010): 5208-17.

- [34] Lyu, Wenhan et al. "Flexible Ultrasonic Patch for Accelerating Chronic Wound Healing." *Advanced healthcare materials* vol. 10,19 (2021): e2100785.
- [35] Han, Xiaoyu et al. "A Diagnostic and Therapeutic Hydrogel to Promote Vascularization via Blood Sugar Reduction for Wound Healing." *Adv. Funct. Mater* vol. 33,14(2023): 2213008.
- [36] Li, Shuang et al. "Stretchable Electronic Facial Masks for Sonophoresis." *ACS nano* vol. 16,4 (2022): 5961-5974.
- [37] Ma, Zhenwei et al. "Controlled tough bioadhesion mediated by ultrasound." *Science (New York, N.Y.)* vol. 377,6607 (2022):751-755.
- [38] Einhorn, Thomas A, and Louis C Gerstenfeld. "Fracture healing: mechanisms and interventions." *Nature reviews. Rheumatology* vol. 11,1 (2015): 45-54.
- [39] Wang, Wenhao, and Kelvin W K Yeung. "Bone grafts and biomaterials substitutes for bone defect repair: A review." *Bioactive materials* vol. 2,4 (2017):224-247.
- [40] Nele, Valeria et al. "Ultrasound-Triggered Enzymatic Gelation." *Advanced materials (Deerfield Beach, Fla.)* vol. 32,7 (2020): e1905914.
- [41] Yang, Peng et al. "Individual Tissue-Engineered Bone in Repairing Bone Defects: A 10-Year Follow-Up Study." *Tissue engineering. Part A* vol. 26,15-16 (2020): 896-904.
- [42] Wang, Tao et al. "Engineering immunomodulatory and osteoinductive implant surfaces via mussel adhesion-mediated ion coordination and molecular clicking." *Nature communications* vol. 13,1 (2022):160.
- [43] Veronick, James et al. "The effect of acoustic radiation force on osteoblasts in cell/hydrogel constructs for bone repair." *Experimental biology and medicine (Maywood, N.J.)* vol. 241,10 (2016): 1149-1156.
- [44] Fan, Bo et al. "Electroactive barium titanate coated titanium scaffold improves osteogenesis and osseointegration with low-intensity pulsed ultrasound for large segmental bone defects." *Bioactive materials* vol. 5,4 (2020):1087-1101.
- [45] Jie L et al. "Sulfur-regulated defect engineering for enhanced ultrasonic piezocatalytic therapy of bacteria-infected bone defects." *Chemical Engineering Journal* vol. 435(2022).

- [46] Crasto, Gazelle J et al. "Controlled bone formation using ultrasound-triggered release of BMP-2 from liposomes. " *Journal of controlled release: official journal of the Controlled Release Society* vol. 243 (2016): 99-108.
- [47] Han, Xiaoyu et al. "Ultrasonic-controlled "explosive" hydrogels to precisely regulate spatiotemporal osteoimmune disturbance. " *Biomaterials* vol. 295 (2023): 122057.
- [48] Debashish Roy et al. "Future perspectives and recent advances in stimuli-responsive materials." *Progress in Polymer Science* vol. 35,1-2 (2010):278-301.
- [49] Mao, Jiayi et al. "Advanced Biomaterials for Regulating Polarization of Macrophages in Wound Healing. " *Adv. Funct. Mater* vol. 32 (2022):2111003.
- [50] Qian, Shutong et al. "Secretory Fluid-Aggregated Janus Electrospun Short Fiber Scaffold for Wound Healing. " *Small (Weinheim an der Bergstrasse, Germany)* vol. 18,36 (2022): e2200799.
- [51] Mao, Jiayi et al. "Reprogramming stem cells in regenerative medicine. " *Smart Med* vol. 1,1 (2022):e20220005.

方式	材料设计	超声频率	超声强度	疾病治疗	超声响应的效率
修复	柔性超声贴片	不明	20 mW/cm <sup>-2</sup>	慢性伤口修复	该贴片在伤口修复中起着关键作用，在 2 型糖尿病大鼠中，大大加速了伤口愈合的过程
	可伸缩的电子面膜	1MHz	6 W, 10 min	面部	通过人体面部实验证实了面膜成功提高了皮肤的含水量 20%
	“诊疗一体化”水凝胶	不明	不明	糖尿病创面	UGV 通过超声的爆破释放 VEGF 有效促进了糖尿病创面的胶原沉积和血管复，加速了糖尿病创面的修复进程，是一种极具潜力的慢性创面的治疗手段。
	坚固可控的生物粘合剂	不明	116 W/cm <sup>-2</sup>	生物粘合剂	这种生物胶粘剂充分利用了超声波在生物粘附和按需给药方面的优势
	多孔的Ti <sub>6</sub> Al <sub>4</sub> V (pTi)@BaTiO <sub>3</sub> 支架	1.5 MHz	30mWcm <sup>-2</sup> ，持续时间为20min	大块骨缺损	在兔桡骨大节段骨缺损植入6周和12周显著促进成骨和骨整合
	含 硫 钛 酸 钡 (SDBTO)	1.0 MHz	1.5W/cm <sup>-2</sup> ，0.5W/cm <sup>-2</sup> ，50 % 占空比	大块骨缺损	SDBTO-1成功治愈金黄色葡萄球菌感染的大鼠胫骨骨缺损，抑制炎症，显著改善骨再生
	脂质体-BMP-2纳米复合物	1.0 MHz	不明	大块骨缺损	在体内实验中取得了良好的成骨效果
	超声触发酶凝胶法	20 KHz	25% 占空比，20% 振幅, 5 s	骨缺损	超声刺激脂质体释放钙离子，触发谷氨酰胺转胺酶的活性，催化共价分子间交联催化纤维蛋白水凝胶的形成
	超声遥控爆破水凝胶	650 KHz	1.5W/cm <sup>-2</sup>	精准调控骨免疫的时空紊乱	完美契合骨组织愈合骨免疫生理特点，提供了一种极具潜力的骨免疫介导的骨修复生物材料

## 加速康复外科围术期康复研究进展

加速康复外科(enhanced recovery after surgery, ERAS)以循证医学证据为基础,以减少手术病人的生理及心理的创伤应激反应为目的,通过外科、麻醉、护理、营养等多学科协作,对围手术期处理的临床路径予以优化,从而减少围手术期应激反应及术后并发症,缩短住院时间,促进病人康复<sup>[1]</sup>。ERAS源于20世纪90年代,由丹麦哥本哈根大学哈维德夫医院Henrik Kehlet教授在1997年首先提出,ERAS是一种围手术期多学科协作、优化外科处理程序的创新理念。2007年,ERAS由中国工程院院士黎介寿教授首次引入中国,在外科医学领域得到快速发展和应用。它颠覆了很多传统外科理念,是一种外科治疗模式的创新,强调以病人为中心,涉及外科学、麻醉学、营养学、护理学、心理医学、康复医学等诸多学科协作,真正实现手术前、手术中、手术后整个团队的配合与全流程优化。这一创新外科治疗模式不但强调多学科配合,也强调患者和家属共同参与,有助于减轻患者心理生理创伤及应激反应,减少术后并发症,促进术后快速康复,缩短住院时间,减少医疗费用等,展示出很好效果<sup>[2,3]</sup>。国家卫生健康委员会高度重视,2023年10月发布了12个骨科相关手术加速康复临床路径<sup>[4]</sup>。康复医学作为治疗功能障碍的学科,积极融入ERAS团队,在围手术期康复方面越来越发挥重要作用。ERAS围手术期康复分为术前康复和术后康复,应用在肝胆、胃肠、胸外、神经、骨科、泌尿、妇科、乳腺等多个外科领域,功能障碍主要包括运动、肺功能、胃肠、膀胱、意识、疼痛等多方面,近年来在这些领域康复研究发展较快。

### 一、术前康复研究进展

在外科手术人群中,由于身体状况、疾病、手术类型及持续时间、麻醉等因素影响,患者对手术应激及术后恢复情况不尽相同。术前精准评估并采取有效措施减轻手术患者生理及心理的创伤应激及术后并发症,加快术后恢复,是ERAS内涵要求。术前康复干预措施包括预康复、营养优化、心理干预、宣教等,可以改善机体生理及心理状态,预防术后并发症。

## 1. 预康复

预康复(prehabilitation)是指针对外科病人存在的手术风险因素,术前采取运动锻炼等康复干预措施,增强机体的功能储备,提高患者应对手术创伤应激反应能力,促进术后快速康复<sup>[5]</sup>。预康复的目的是为患者做好术前机体功能和康复知识的准备,减少术后并发症和住院时间,提高术后恢复速度<sup>[6]</sup>。

### 1.1 预康复方式

预康复运动方式主要包括运动训练、抗阻训练、呼吸肌训练、有氧训练等,不但可以改善患者身体状况,提高心肺功能,而且可以改善心理状态和认知功能,降低术后并发症和缩短住院时间。研究发现全膝关节置换术预康复方案进行力量训练,可明显提高患者肌肉力量和平衡功能,高强度力量训练可有效改善姿势控制能力,且渐进式抗阻训练不会加重膝关节疼痛和积液<sup>[7,8]</sup>。术前预康复进行吸气肌训练不但能提高肺功能,而且可以改善肌肉功能。研究发现,术前吸气肌训练联合体育锻炼可提高肺切除术后患者的呼吸功能,提高运动能力,减少呼吸困难和肌肉力量丧失的感觉<sup>[9]</sup>。在运动状态下进行吸气肌抗阻训练,可以诱导呼吸肌肉代谢反射,使交感神经兴奋性降低、迷走神经兴奋性增强,从而降低外周血管张力,使肌肉血流及氧供重新分布,改善呼吸肌力量和肺功能<sup>[10]</sup>。胸部、心脏及上腹部手术的患者进行术前肺康复可以增加患者呼吸肌力量和肺功能,降低术后并发症发生率,提高患者生活质量和运动能力,缩短住院时间<sup>[11-13]</sup>。Alexander等<sup>[14]</sup>通过随机对照实验对全膝置换术病人进行术前为期6周、每周2次的血流限制训练,得出该训练能显著提高术后肌肉功能和生活质量。Humeidan等<sup>[15]</sup>研究发现行心脏、神经外科手术的老年患者术前使用平板电脑对记忆、速度、注意力、灵活性和解决问题等认知功能进行锻炼,可降低患者术后谵妄的风险。Sumin等<sup>[16]</sup>研究显示对择期心脏手术的患者,术前短期神经肌肉电刺激是可行、安全且有效的,可提高术前六分钟步行距离和受刺激肌肉的力量。

### 1.2 预康复运动处方

ERAS团队在为外科患者制定预康复运动计划时,共同确定不同临床场景下的最佳运动处方,以提高效果<sup>[17]</sup>。研究显示术前4周开始的预康复与术后干预8周的康复一样可以有效地恢复非小细胞肺癌切除术患者的功能<sup>[18]</sup>。Ibekwe

等<sup>[19]</sup>研究显示通过1~2周的高强度间歇训练与术前8~12周开始的肺康复一样可以减少术后肺部并发症，这种较短时间的预康复可能更适合胸外科择期手术的患者，尤其是癌症患者。在运动强度上，腹部肿瘤手术患者进行短期中等强度运动训练与高强度间歇训练的效果比较，短期高强度间歇训练是一种更有效的干预措施<sup>[20]</sup>。现有的研究对预康复运动处方方案尚未形成一致共识，未来需要使用统一综合的评估标准、低偏倚风险、大样本、多中心的随机临床试验来指导实践，还必须考虑患者选择、干预设计和干预持续时间等<sup>[21]</sup>。

### 1.3 预康复个体化及模式

预康复应该是个体化的，制定预康复方案时要考虑患者的偏好、实际情况和可接受性。为了最有利于患者预后，预康复计划需要个体化考虑患者的医疗、营养、心理、运动康复和护理<sup>[22]</sup>。尽管所有癌症患者都应考虑进行预康复，但老年人或身体虚弱的人可能会受益最大<sup>[23]</sup>。且虚弱患者存在交通不便、缺乏社会支持以及沟通障碍等多方面劣势，其预康复更应注重个体化<sup>[24]</sup>。年老等虚弱的肿瘤患者接受多模式预康复后，包括体能和呼吸训练、营养支持等，可以提高其身体功能，减少手术应激反应和伴随的全身炎症，减少术后并发症的发生率，提高化疗耐受性，并可能调节肿瘤微环<sup>[25-28]</sup>。护士和康复治疗师监督下的定期有氧运动和抗阻运动、营养优化、生活方式调整、心理健康和预防保健的多模式预康复治疗，可能会改善肝癌患者的预后<sup>[29]</sup>。Molenaar等<sup>[30]</sup>开展的一项国际性多中心研究显示，对未转移的结直肠癌患者在院内开展为期4周的多模式预康复，包括每周3次的高强度间歇训练、营养干预、心理干预和必要的戒烟治疗，可以减少术后并发症，并可能有利于患者功能的恢复。大部分患者愿意参加术前预康复治疗，对他们最具挑战性的运动是阻力训练，而最受欢迎的是有氧训练。大约50%的预康复患者对团体健身课程感兴趣，而不是有监督的个人训练课程<sup>[31]</sup>。目前大多数预康复锻炼在医院或社区进行，是“面对面”的干预措施。Berkel等<sup>[32]</sup>开展的一项双中心前瞻性研究显示，对择期进行结直肠癌手术的高危患者进行为期3周，每周3次的个体化社区监督运动锻炼，可以减少术后并发症。但仍有约三分之一的手术患者偏爱“以家庭为基础”自我管理训练方式，在设计预康复运动锻炼方案时，充分考虑患者的实际情况，可以家庭为主，提高患者参与的积极性<sup>[33]</sup>。在等待手术期间患者参加家庭康复训练，能

够增加或维持其6分钟步行距离，这与住院锻炼的结果相似，而在住所或门诊进行术前平衡训练可有效改善术后早期平衡功能，这些研究表明以家庭为基础的预康复运动锻炼可获得和住院同样效果<sup>[34,35]</sup>。尤其对于准备接受癌症手术的虚弱老年人来说以家庭为基础的运动预康复是可行和可接受的<sup>[36]</sup>。ERAS团队制定个体化预康复方案应结合患者情况，可以选择在医院、社区或家庭进行，运动锻炼方式考虑患者偏爱，提高患者参与预康复积极性。

#### 1.4 预康复信息化

与传统的面对面计划相比，基于家庭的交互式应用程序提供的预康复计划灵活性高，可能对患者更具吸引力<sup>[37]</sup>。以社区和家庭为基础的网络信息技术支撑使预康复模式成为可能，在数字化支持下，高灵活性、低成本和多团队参与的家庭预康复模式已成功应用于心脏康复患者，并显示出技术优势<sup>[5]</sup>。Waller等<sup>[38]</sup>通过智能手表和移动应用程序干预结直肠癌患者的预康复运动锻炼，结果表明此类可穿戴技术可在术前改善患者的整体运动功能。Shelton等<sup>[39]</sup>的研究提示基于应用程序的预康复方案具有可接受性、参与度和依从性较高。虽然与网络信息技术结合是一种非常有前景的预康复干预模式，但仍需要进一步研究其规范性和科学性，为预康复技术及模式创新提供依据。

#### 2. 营养优化

优化的营养管理是降低手术创伤应激和促进组织愈合的重要治疗策略，营养风险筛查和营养预干预应作为术前常规处理方案。由于生理结构改变、伤口疼痛、心情焦虑等因素，影响术后营养干预措施的实施，患者容易出现营养不良和肌肉减少症。老年肺癌患者术后最常见的并发症是术后精神错乱，术前营养状况也是术后认知并发症风险的重要决定因素<sup>[40]</sup>。充足的营养为减轻术后应激反应提供代谢支持，并预防术后并发症。术前营养分析、监测和风险纠正可以保证患者的安全及促进术后快速康复<sup>[41]</sup>。骨科大手术围手术期合理的营养支持能改善患者的临床疗效，减少围手术期并发症，加速患者康复<sup>[42]</sup>。研究发现在接受结直肠手术的患者中，实施术前营养干预或与运动计划相结合，可促进术后康复，显著减少住院时间<sup>[43]</sup>。Fiorindi等<sup>[44]</sup>研究发现营养预干预正向调节了择期手术的炎症性肠病患者的身体营养状态，减轻手术应激反应。Pillinger等<sup>[45]</sup>研究提示在围手术期补充氨基酸可对术后许多临床指标改善有着积极的作用，



另外使用碳水化合物可安全、有效地改善患者身体状况。术前营养干预策略是ERAS理念下围术期准备的重要环节，我们应不断探索围手术期影响康复和预后的营养风险，优化营养干预方案，而不是仅局限于纠正营养不良。

### 3. 心理干预及宣教

心理干预是围手术期康复研究的一个新兴领域。多数患者在术前存在不同程度的焦虑、紧张、抑郁和恐惧等不良心理，影响手术和术后快速康复。研究发现，术前焦虑或抑郁心理影响肩袖撕裂患者的残疾水平和疼痛程度，加重脊柱手术患者术后疼痛和身体损伤程度，降低生活质量，这表明患者术前抑郁、焦虑等不良心理与术后疼痛增加、运动功能障碍和生活质量有密切关系<sup>[46,47]</sup>。术前心理干预可改善患者心理状况，常用的心理干预方法主要有支持性心理治疗、精神分析疗法、认知行为疗法、松弛疗法、激励式心理干预、正念干预、团体疗法和家庭心理支撑等。围手术期的心理干预可降低全膝关节置换术患者的术后疼痛程度，并改善其功能水平和生活质量<sup>[48]</sup>。术前认知行为疗法和放松疗法可有效减轻术后持续性疼痛和身体损伤，音乐治疗可以减轻手术后患者神经内分泌应激反应，家庭心理支持对于经历术后并发症的儿童快速康复至关重要，这些研究表明术前心理干预能提高手术效果，加速术后恢复<sup>[49-51]</sup>。围手术期的短期正念认知行为疗法可降低全膝关节置换术患者的术后疼痛程度，促进其更快恢复<sup>[52]</sup>。

术前宣教，特别是结合患者的心理状态、性格特征、文化程度、对疾病认识的程度等进行个性化宣教，可以提高患者依从性，促进术后快速康复。术前宣教可帮助患者形成准确的预期，降低对手术结果的担忧和焦虑程度，从而减轻术后急性疼痛和加快术后恢复时间，提高患者的满意度，这在多项研究和专家共识中都得到了证实<sup>[53-56]</sup>。

## 二、术后康复研究进展

术后康复是术前康复的延续，由于原发病情、身体状况、手术方式和麻醉情况不同，外科术后存在功能障碍及康复重点不尽相同。运动功能、肺功能、胃肠功能、膀胱功能、认知功能、疼痛、肿胀等功能障碍是患者常见的康复问题，采取有效康复措施积极干预，可减轻手术应激和术后反应，预防并发症，加快术后恢复。

## 1. 术后运动功能康复研究

运动功能障碍是术后常见问题，受手术创伤应激、炎症反应、切口疼痛、营养、病情等因素影响，患者术后活动减少，甚至卧床或制动，导致肌肉萎缩、身体虚弱<sup>[57]</sup>。研究发现，卧床休息一周会导致肌肉质量快速损失3%-5%<sup>[58]</sup>，而制动状态下肌肉萎缩更快，在腿部固定2天后大腿肌肉废用性萎缩迅速发生，在接下来的5天内肌肉以每天约0.8%的速度萎缩<sup>[59]</sup>。术后肌肉萎缩及虚弱，导致肌力、耐力下降，甚至影响呼吸运动和心功能。术后5天未下床也是骨科大手术术后发生VTE的高危因素<sup>[60]</sup>。有高危因素的外科手术患者术后约有13%出现病情恶化，需要非计划转入重症监护病房(intensive care unit, ICU)，导致住院时间延长<sup>[61]</sup>。术后重症监护患者，全身肌力和体能下降，严重者可能发生ICU获得性虚弱(intensive care unit acquired weakness, ICUAW)。ICUAW是ICU患者的一种并发症，在病情危重或有严重基础疾病患者中发病率高达26%至56%<sup>[62]</sup>。该并发症导致严重的肢体和呼吸肌无力，从而导致ICU住院时间延长和呼吸机脱机困难，严重影响患者预后和运动恢复。Beischer等<sup>[63]</sup>研究表明，前交叉韧带重建术后18个月内恢复术前躯体运动水平的病人，超过半数能在后续的3~5年内保持这样的活动水平，并表现出强烈的恢复运动的意愿；相反，不活跃的病人，其生活的不活跃性会随着时间推移而增加，运动水平也随之下下降。临床上应对病人适宜的术后躯体运动有进一步的探索。

术后尽早康复介入，可减轻患者手术创伤应激反应，改善患者运动和躯体功能，预防术后肌肉萎缩、身体虚弱。康复训练也可避免与长时间卧床相关的不良生理影响，如胰岛素抵抗增加、肌肉萎缩、肺功能降低、组织氧合受损和血栓栓塞风险增加等，促进术后快速康复，缩短住院时间<sup>[64]</sup>。

### 1.1 术后康复介入时间

由于病情和手术方式不同，术后康复介入时间有所差异，但尽早康复介入、尽早下地活动是目前一致共识。对髋部骨折术后的老年患者来说，术后早期强化锻炼与完全不锻炼或定期锻炼相比，可能更有益于患者身体机能的恢复<sup>[65]</sup>。Burgess等<sup>[66]</sup>在系统性回顾中总结了不同种类脊柱手术术后早期活动的时机：接受非复杂腰椎融合术患者可在术后立即开始运动，椎间盘切除术后患者可在

术后1~2个小时内开始运动,接受多节段腰椎或胸腰椎融合术在术后8小时内开始运动。**Huang**等<sup>[66]</sup>通过前瞻性研究发现,腰椎减压融合术老年患者术后4个小时下地行走比术后24小时开始行走康复效果更好,主要表现在加快功能恢复、减少疼痛及制动相关并发症,缩短住院时间等。**Göz**等<sup>[67]</sup>的前瞻性单盲随机对照临床试验研究发现对全髋关节置换患者,手术后1-2小时开始活动,手术当天开始进行步态、肌力和协调训练,并在拐杖训练后完成至少 50 m 的步行,可获得了更快的康复,且未提高并发症的发生率。**Thörn**等<sup>[68]</sup>对结直肠手术患者术后30分钟即在术后麻醉监护病房(the post - operative anesthesia care unit, PACU)开始康复训练,由专业物理治疗师对患者从无活动到步行的四个层次进行运动干预,证实了可行性和安全性。**Elsenosy** 等<sup>[69]</sup>的研究也证实,术后当日开始行走的结直肠癌患者的疼痛评分、再入院率较传统治疗降低,伤口感染、肠蠕动延迟、心脏并发症的发生率减少。**Teramoto**等<sup>[70]</sup>通过研究表明,关节镜下踝关节外侧韧带修复术后制动3天即开始进行携带支具的负重训练,并随时间推移增加训练难度,能够有效提升患者的踝关节稳定性,加速恢复进程,近75%的病人在术后8周内返回运动。**Huang**等<sup>[71]</sup>的研究发现,进行胸腔镜肺癌根治术的患者在生命体征稳定后6小时开始调整为半卧位、移动四肢,一日后开始进行各种下肢关节活动,拥有更低的疼痛评分和并发症发生率,以及更优的肺功能和生活质量。还有一些研究未给出具体开始运动时间点,但均建议在术后24小时内开始早期运动康复介入。

### 1.2 术后康复训练强度

关于术后康复训练强度,目前尚无统一共识。需要注意的是,对术后患者制定的有氧运动处方中,除了距离的要求外,所进行的有氧运动的速度也是值得关注的<sup>[72]</sup>。**Watanabe**等<sup>[73]</sup>对ICUAW病人评估早期康复风险,认为长时间低强度训练对帮助患者恢复独立行走最有益。**Corsico**等<sup>[74]</sup>对肺动脉内膜切除术后康复研究认为,大多数患者能恢复良好的运动耐受性,但大约40%的患者运动功能受到限制,只能进行中等强度的锻炼。也有专家提倡术后采用高强度运动负荷,如**Hegazy**等<sup>[75]</sup>对二尖瓣置换术后患者肺功能和功能容量研究认为,高强度、长时间的术后吸气肌训练对于改善二尖瓣置换术后的肺功能、吸气肌力量和功能容量非常有效。可见不同学者对训练强度观点不同,主

要依据患者身体状况、病情、手术方式等因素，采用有益且安全的运动负荷。

### 1.3 术后康复训练方式

对于术后早期康复训练方式，不同病种训练内容不同。骨关节术后早期活动多采用关节活动、肌力训练、床旁坐起、坐站转移、行走等方式<sup>[76]</sup>，胸腹部手术常采用呼吸肌训练、抗阻训练、有氧训练、行走训练等<sup>[75,77]</sup>，智能化康复技术和网络信息技术在术后康复中应用越来越受到关注。美国物理治疗协会建议为髋部骨折后的老年病人提供结构化锻炼，包括渐进抗阻训练、平衡训练、功能性移动训练、负重训练等<sup>[78]</sup>。Sommer等<sup>[77]</sup>建议针对肺癌术后早期采用有氧运动、抗阻运动、步行训练等。Anekwe等<sup>[79]</sup>在系统性回顾中指出，早期康复方式采用早期活动和神经肌肉电刺激治疗，可减少约30%的重症病人患ICUAW的风险，同时可以加快病人出院速度。Alaparthi等<sup>[80]</sup>针对ICU监护患者运动功能障碍，干预方式除了常规康复训练，还采用神经肌肉刺激、床旁功率自行车、功率车结合电刺激、电动起立床、水疗等多模态方式，以提高疗效。Ferre等<sup>[81]</sup>为提升重症监护患者的康复效果，运用智能康复技术加强早期活动，即将网络信息技术融入早期康复，为患病制定智能康复管理计划，在被动活动中配合神经电刺激、用机器人电子技术辅助进行早期被动活动或早期行走、使用传感系统对早期活动进行监测等，大大提高早期康复的效率，改善病人的预后。Chillura等<sup>[82]</sup>在ICUAW病人的康复治疗计划中加入机器人辅助和虚拟现实技术后，加速了患者站立及双侧支撑下行走的康复进程。An等<sup>[83]</sup>通过一项随机单盲对照试验得出，相较于单纯的开链运动，术后进行4周的组合运动训练(含开链运动及闭链运动)对全膝关节置换术患者身体功能、平衡能力和步态有更显著的提升。Kasmi等<sup>[84]</sup>研究显示，相较于单纯的离心训练或增强式训练，离心联合增强式训练对前交叉韧带重建术后男运动员心理状态和肌肉力量的提高更有效。以上研究表明，术后康复训练方式由常规康复向多模态方式转变，智能康复技术和网络信息技术在术后康复中应用有望提高疗效。

## 2. 术后肺功能康复研究

在ERAS理念下，外科围手术期肺康复是临床重点关注的问题。由于病情、手术类型及持续时间、麻醉等多因素影响，患者术后可出现呼吸肌力下降、肺泡塌陷和痰液排出困难<sup>[85]</sup>，导致肺功能下降，严重者出现肺不张、肺部感染、胸腔积液、呼吸衰竭、急性呼吸窘迫综合征等肺部并发症<sup>[86]</sup>。肺部并发症在胸部手术后发生率较高，影响患者术后恢复和预后。术后肺功能低下，易出现肺部并发症，也是术后重症监护患者难以脱机和拔管失败的主要原因。

术后肺功能训练包括加强呼吸肌训练和有效排除呼吸道分泌物两方面，可提高肺功能，预防肺部并发症。呼吸肌训练是提高肺功能的有效措施，其中吸气肌训练更受关注。吸气肌训练通过反复吸气训练来增强以膈肌为主的呼吸肌力量，有助于调节呼吸肌血流分布，改善吸气肌协调性及运动单位募集，促进肌肉氧合，减轻呼吸困难症状和呼吸肌疲劳，从而提高运动耐力<sup>[87]</sup>。在运动状态下进行吸气肌抗阻训练，可有效改善呼吸肌力量和肺功能<sup>[10]</sup>。肺切除术后患者采用高强度呼吸肌训练和有氧运动能更有效提高肺功能，改善肺通气、肺容积，且血清IGFBP-3水平明显改善<sup>[88]</sup>。Xu等<sup>[89]</sup>首次证实了吸气肌训练对经导管主动脉置换术后患者是有益的。相比传统心脏康复来说，吸气肌训练联合心脏康复治疗可有效提高患者运动耐力和通气功能，并缩短住院时长。以上研究表明加强呼吸肌训练，特别是吸气肌训练，可有效提高呼吸肌力量和肺功能。促进呼吸道分泌物排出也是术后肺功能训练的重要训练内容，气道廓清技术是排除呼吸道分泌物训练常用技术，主动循环呼吸技术(active cycle of breathing techniques,ACBT)在促进分泌物排出训练中效果明显。研究发现，在食管癌术后接受ACBT治疗的患者能够有效清除呼吸道分泌物，从而降低肺部并发症的风险<sup>[90]</sup>。相对单一使用ACBT技术，联合训练效果更佳。有研究显示<sup>[91]</sup>，“呼气振动排痰装置Acapella联合ACBT”和“体外膈肌起搏器联合ACBT”训练均能更好地提高肺癌术后患者的肺功能和运动能力。近年来一些呼吸康复新技术在术后临床应用中也逐渐受到关注。肺癌术后采用CPR方案(吸气肌训练，有氧耐力训练和药物治疗)，可明显降低患者肺部并发症的发生率，缩短住院时间，可作为肺癌术后康复的有效策略<sup>[92]</sup>。Rotolo等<sup>[93]</sup>对50名肺癌肺叶切除术患者实施呼气加速器(EFA)治疗，显示在促进气管支气管气道分泌物清除方面效果优于呼气正压瓶(PEP)治疗，且较PEP适应症更广。Schaer<sup>[94]</sup>等人研发了一种同时具备呼

吸肌测试与训练性能的呼吸肌冲刺间隔训练(RMSIT)仪用于呼吸肌训练,可显著提高患者最大通气量和最大吸气压,提高呼吸肌训练效果。Wang等<sup>[95]</sup>早期应用手法膨肺、咳嗽及吸气肌训练干预机械通气患者,结果显示此方案可显著改善浅快呼吸症状,提高肺功能,有利于机械通气患者尽快脱机。术后采用各种肺功能训练技术改善肺功能,提高呼吸肌肌力,有效排除痰液分泌物,可有效预防肺泡塌陷、肺部感染等并发症。

### 3. 术后其他功能康复研究

术后常见功能障碍还包括胃肠、膀胱、认知功能障碍等,积极采取康复干预措施,可减轻或预防术后胃肠、膀胱、认知等功能障碍,促进术后快速康复。

术后胃肠道功能障碍主要包括恶心、呕吐、肠麻痹、腹胀等,特别是腹部手术患者,术后胃肠道功能障碍发生率较高。有文献报道外科手术术后恶心、呕吐的发生率约为30%~80%<sup>[96]</sup>,女性和既往有晕动症病史患者是术后并发恶心呕吐症状的高危人群<sup>[97]</sup>。术后出现的胃肠道功能障碍不仅增加了患者紧张焦虑情绪,而且也成为影响快速康复的重要因素。术后早期下床活动能够有效促进患者胃肠道功能恢复,对于减少术后恶心、呕吐、腹胀等不良事件的发生能够起到积极作用,同时不增加术后并发症的风险<sup>[98]</sup>。包括早期下床活动在内的一系列ERAS方案,可预防术后肠麻痹,减少胃肠道并发症,促进患者早期康复<sup>[99]</sup>。研究发现,针灸对于改善术后恶心、呕吐、肠麻痹、腹胀效果良好,可有效促进胃肠功能恢复<sup>[100,101]</sup>。电针可缩短首次进行腹腔镜结直肠癌切除术患者的术后肠梗阻的持续时间,降低了其延长的风险<sup>[102]</sup>。一项针对针灸在加速康复外科中改善肿瘤患者胃肠功能的荟萃分析显示,与对照组相比,针刺组患者术后开始经口进食时间、首次排气时间、首次排便时间均显著缩短,可显著改善接受ERAS方案的肿瘤患者的胃肠功能恢复和疼痛控制,其中足三里和上巨虚是使用频率最高的穴位,这些发现为将针灸纳入肿瘤患者术后康复方案提供了循证依据<sup>[103]</sup>。有动物实验表明针刺足三里能够刺激迷走神经兴奋,减少肠道的炎症反应,从而达到改善术后胃肠道功能,降低术后肠梗阻的发生<sup>[104]</sup>。另外应用经皮穴位电刺激(Transcutaneous Electrical Acupoint Stimulation, TEAS)也能够有效降低术后恶心呕吐事件的发生,可以加入多模式预防术后恶心呕吐的

管理方案<sup>[105]</sup>。最新有研究表明，和单独电针治疗相比，电针联合TEAS能够更有效促进结直肠手术患者术后胃肠功能恢复，使首次排气排便、经口进食、出院时间明显提前<sup>[106]</sup>。中西医结合ERAS可有效降低胃肠肿瘤患者术后应激反应和炎症反应，有助于患者安全快速恢复胃肠功能<sup>[107]</sup>。术后恶心呕吐发生率较高，通常与使用止痛泵、手术应激有关。一项针对胃袖状切除术的肥胖女性患者的研究表明，术后在足三里穴位注射山莨菪碱能够有效降低术后恶心呕吐事件的发生<sup>[108]</sup>。一项针对于胃肠手术术后运动训练的研究显示，与低强度连续训练相比，高强度间歇训练安全性较好，能够促进术后患者生理功能的恢复<sup>[109]</sup>。

术后膀胱功能障碍主要包括尿道不适、尿失禁、尿潴留等。导管相关尿道不适是术后继发于导尿管拔除后的并发症，TEAS可以有效预防导管相关尿道不适，并提高早期康复效果<sup>[110]</sup>。尿失禁、尿潴留是术后神经源性膀胱常见症状，膀胱神经调节已成为治疗神经源性膀胱功能障碍的有效康复方法<sup>[111]</sup>。经胫神经刺激(transcutaneous tibial nerve stimulation,TTNS)是成人特发性膀胱过度活动症的一种有效、安全的干预措施，对神经源性膀胱过度活动症治疗有效<sup>[112]</sup>。传统康复治疗方面，电针对术后尿潴留的疗效和安全性得到了临床研究证实<sup>[113]</sup>。TEAS可降低腹腔镜胆囊切除术老年患者术后尿潴留发生率，与对照组相比，TEAS组的自主排尿恢复时间短、排尿阈值低、术后导尿次数少、导尿管相关尿道不适以及住院费用低<sup>[114]</sup>。

术后认知障碍包括注意力、语言、执行功能、知觉、学习记忆等功能下降，颅脑手术后发生率较高，其它疾病手术后也有一定发生率，影响患者生活质量和社会参与能力。认知训练是临床常用的认知障碍康复治疗方法，研究发现认知训练改善记忆力和思考能力效果显著，有效提高了大型非心脏及神经外科手术患者术后认知功能<sup>[115]</sup>。一项基于平板电脑的认知训练研究发现，认知训练在改善患者的认知功能和提高生活质量方面是可行和有效的，并降低发生谵妄风险<sup>[116]</sup>。基于家庭的数字化认知训练是一种新兴的认知障碍干预手段，被证明可改善术后老年人认知能力，提高言语、记忆功能<sup>[117]</sup>。研究发现纸笔式术后早期认知训练可降低心脏手术后认知功能下降的发生率<sup>[118]</sup>，

并能提高老年心脏手术患者的健康相关的生活质量<sup>[119]</sup>。认知干预，尤其是记忆干预，对全麻后认知功能障碍的改善可能有一定效果<sup>[120]</sup>。

### 三、小结与展望

围手术期康复包括术前、术后连续康复过程，是ERAS重要部分。术前康复措施包括预康复、营养优化、心理干预、宣教等，可以提高患者身体功能储备、减轻心理和手术创伤应激反应、加快术后康复。术后康复强调尽早康复介入、尽早下地，针对存在的运动、肺功能、胃肠、膀胱、认知等功能障碍进行康复治疗，可减轻患者手术创伤应激反应，改善患者运动及躯体功能，预防并发症，促进术后快速康复。围手术期康复真正实现了整个手术团队的配合与全流程优化，提高手术效果，在ERAS中发挥越来越重要作用。

ERAS围术期管理强调以患者为核心，采用多学科合作模式。多学科合作团队要求各部门间的密切交流，随患者情况改变对康复计划做出实时修正，确保实施最优康复方案。围手术期康复发展较快，但术前和术后康复干预方案尚无一致共识，有些疑难问题的康复治疗技术有待提升。这要求外科专家和康复专家加强合作，组成跨学科团队合作，共同制定可行和有效的康复干预措施，确定最佳干预的时机和方式、最有效的持续时间与强度、与手术相关的运动类型；多学科联合技术攻关，提升康复技术水平；根据患者的个人目标、身体状况和偏好，制定个体化康复干预措施，提高安全性、有效性和依从性，对发展围术期康复意义重大。此外，年龄作为影响术后运动功能恢复的重要因素，ERAS团队内也应纳入针对儿科疾病或老年病的专业人员，共同制定最佳康复方案。

### 参考文献

- [1] 中华医学会外科学分会.加速康复外科中国专家共识及路径管理指南(2018版) [J]. 中国实用外科杂志,2018,38(1): 1-20.DOI:10. 19538/j.cjps.issn1005-2208.2018.01.01.
- [2] Noba L, Rodgers S, Chandler C, et al. Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Reduces Hospital Costs and Improve Clinical Outcomes in Liver Surgery: a



Systematic Review and Meta-Analysis[J]. *J Gastrointest Surg*, 2020 ,24(4):918-932. DOI: 10. 1007/s11605-019-04499-0.

[3] Purushothaman V, Priyadarshini P, Bagaria D, et al. Enhanced recovery after surgery (ERAS) in patients undergoing emergency laparotomy after trauma: a prospective, randomized controlled trial [J]. *Trauma Surg Acute Care Open*,2021 ,6(1):e000698. DOI: 10. 1136/tsaco-2021-000698.

[4]中华人民共和国国家卫生健康委员会.国家卫生健康委办公厅关于印发骨科有关手术加速康复临床路径（2023年版）的通知 [EB/OL]. <http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7659/202310/808494404e484ba497db29eb8e905c1d.shtml>, 2023-10-17.

[5] Durrand J, Singh SJ, Danjoux G. Prehabilitation [J]. *Clin Med Lond*), 2019, 19(6):458-464. DOI: 10.7861/clinmed.2019-0257.

[6] WaterlandJL, IsmailH. Patient acceptance of prehabilitation for major surgery: an exploratory survey[J]. *Support Care Cancer*.2021,29(2):779-785. DOI:10. 1007/s00520-020- 05547-1.

[7] Casaña J, Calatayud J, Ezzatvar Y, et al. Preoperative high-intensity strength training improves postural control after TKA: randomized-controlled trial[J]. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*, 2019 ,27(4):1057- 1066. DOI: 10. 1007/s00167-018-5246-2.

[8]Skoffler B, Dalgas U, Maribo T, et al. No Exacerbation of Knee Joint Pain and Effusion Following Preoperative Progressive Resistance Training in Patients Scheduled for Total Knee Arthroplasty: Secondary Analyses From a Randomized Controlled Trial [J]. *PMR*, 2018,10(7): 687-692. DOI: 10. 1016/j.pmrj.2017. 11.002.

[9]De Oliveira Vacchi C, Martha BA, Macagnan FE. Effect of inspiratory muscle training associated or not to physical rehabilitation in preoperative anatomic pulmonary resection: a systematic review and meta-analysis[J]. *Support Care Cancer*,2022,30(2):1079- 1092. DOI:10. 1007/s00520-021-06467-4.

[10] Katayama K, Goto K, Shimizu K, et al. Effect of increased inspiratory muscle work on blood flow to inactive and active limbs during submaximal dynamic exercise[J]. *Exp Physiol*, 2019,104(2):180- 188. DOI:10. 1113/EP087380

- [11]Saito T,Ono R,Tanaka Y,et al. The effect of home-based preoperative pulmonary rehabilitation before lung resection: A retrospective cohort study[J]. Lung Cancer,2021,12 (162):135- 139. DOI:10. 1016/j.lungcan.2021. 10.012.
- [12] CHEN X, HOU L, ZHANG Y, et al. The effects of five days of intensive preoperative inspiratory muscle training on postoperative complications and outcome in patients having cardiac surgery: a randomized controlled trial[J]. Clin Rehabil,2019,33(5):913-922.DOI:10. 1177/0269215519828212.
- [13]Bibo L, Goldblatt J, Merry C. Does preoperative pulmonary rehabilitation/physiotherapy improve patient outcomes following lung resection?[J]. Interact Cardiovasc Thorac Surg, 2021, 32(6):933-937. DOI:10. 1093/icvts/ivab011.
- [14]Franz A, Ji S, Bittersohl B, et al. Impact of a Six-Week Prehabilitation With Blood-Flow Restriction Training on Pre- and Postoperative Skeletal Muscle Mass and Strength in Patients Receiving Primary Total Knee Arthroplasty[J]. Front Physiol, 2022,13:881484. DOI:10.3389/ fphys.2022.881484.
- [15]Humeidan ML, Reyes JC, MavarezMartinez A, et al. Effect of Cognitive Prehabilitation on the Incidence of Postoperative Delirium Among Older Adults Undergoing Major Noncardiac Surgery:The Neurobics Randomized Clinical Trial[J]. JAMA Surg,2021,156(2):148-156.DOI:10.1001/jamasurg.2020.4371.
- [16] Sumin AN, Oleinik PA, Bezdenezhnykh AV, et al. Prehabilitation in Cardiovascular Surgery: The Effect of Neuromuscular Electrical Stimulation (Randomized Clinical Trial)[J]. Int J Environ Res Public Health, 2023,20(3). DOI: 10.3390/ijerph20032678.
- [17] Tew GA, Ayyash R, Durrand J, et al. Clinical guideline and recommendations on preoperative exercise training in patients awaiting major non-cardiac surgery [J]. Anaesthesia, 2018,73(6): 750-768. DOI: 10. 1111/anae.14177
- [18] Ferreira V, Minnella EM, Awasthi R, et al. Multimodal Prehabilitation for Lung Cancer Surgery: A Randomized Controlled Trial[J]. Ann Thorac Surg,2021,112(5):1600- 1608. DOI:10. 1016/j.athoracsur.2020. 11.022.
- [19] Ibekwe SO, Mondal S, Faloye AO. Pulmonary prehabilitation and smoking cessation[J]. Curr Opin Anaesthesiol, 2023, 36(1):96-102. DOI: 10.1097/ ACO. 0000000000001219

- [20]Franssen RFW, Janssen-Heijnen MLG, Barberan-Garcia A, et al. Moderate-intensity exercise training or high-intensity interval training to improve aerobic fitness during exercise prehabilitation in patients planned for elective abdominal cancer surgery? [J]. *Eur J Surg Oncol*, 2022,48(1):3- 13. DOI: 10.1016/j.ejso.2021.08.026.
- [21]McIsaac DI,Gill M,Boland L,et al. Prehabilitation in adult patients undergoing surgery: an Umbrella review of systematic reviews[J]. *Br J Anaesth*,2022,128(2):244-257.DOI:10.1016/j.bja.2021.11.014.
- [22] Gillis C, Coca-Martinez M, Santa Mina D. Tailoring prehabilitation to address the multifactorial nature of functional capacity for surgery[J]. *J Hum Nutr Diet*, 2023,36(2):395-405. DOI: 10.1111/jhn.13050.
- [23] Silver JK, Flores LE. Integrating Prehabilitation into the Cancer Survivorship Framework. *Eur Urol Focus*. 2024;10(1):23-25. doi:10.1016/j.euf.2023.11.006
- [24] Sontag AF, Kiselev J, Schaller SJ, Spies C, Rombey T. Facilitators and barriers to the implementation of prehabilitation for frail patients into routine health care: a realist review. *BMC Health Serv Res*. 2024;24(1):192. Published 2024 Feb 13. doi:10.1186/s12913-024-10665-1
- [25] Zennami K, Kusaka M, Tomozawa S, et al. Impact of an enhanced recovery protocol in frail patients after intracorporeal urinary diversion. *BJU Int*. Published online March 19, 2024. doi:10.1111/bju.16340
- [26] Sun Y, Tian Y, Cao S, et al. Multimodal prehabilitation to improve the clinical outcomes of frail elderly patients with gastric cancer: a study protocol for a multicentre randomised controlled trial (GISSG+2201). *BMJ Open*. 2023;13(10):e071714. Published 2023 Oct 10. doi:10.1136/bmjopen-2023-071714
- [27] Thoft Jensen B, Bjerggaard Jensen J. One-Year Follow-Up after Multimodal Prehabilitation Interventions in Radical Cystectomy. *Cancers (Basel)*. 2023;15(24):5785. Published 2023 Dec 10. doi:10.3390/cancers15245785
- [28] Christodoulidis G, Halliday LJ, Samara A, Bhuvana N, Park WE, Moorthy K. Personalized Prehabilitation Improves Tolerance to Chemotherapy in Patients with Oesophageal Cancer. *Curr Oncol*. 2023;30(2):1538-1545. Published 2023 Jan 24. doi:10.3390/curroncol30020118.

- [29] Kichena S, Kamani A, Fricke B. Potential of prehabilitation in hepatocellular carcinoma: a narrative review of available evidence. *Ann Palliat Med.* 2024;13(1):101-111. doi:10.21037/apm-23-175
- [30] Molenaar C, Minnella EM, Coca-Martinez M, et al. Effect of Multimodal Prehabilitation on Reducing Postoperative Complications and Enhancing Functional Capacity Following Colorectal Cancer Surgery: The PREHAB Randomized Clinical Trial[J]. *JAMA Surg*, 2023. DOI: 10.1001/jamasurg.2023.0198.
- [31] Ferreira V, Agnihotram RV, Bergdahl A, et al. Maximizing patient adherence to prehabilitation: what do the patients say? [J]. *Support Care Cancer*, 2018, 26(8):2717-2723. DOI:10.1007/s00520-018-4109-1.
- [32] Berkel A, Bongers BC, Kotte H, et al. Effects of Community-based Exercise Prehabilitation for Patients Scheduled for Colorectal Surgery With High Risk for Postoperative Complications: Results of a Randomized Clinical Trial[J]. *Ann Surg*, 2022, 275(2):e299-e306. DOI:10.097/SLA.0000000000004702.
- [33] Waterland JL, Ismail H, Amin B, et al. Patient acceptance of prehabilitation for major surgery: an exploratory survey [J]. *Support Care Cancer*, 2021, 29(2):779-785. DOI:10.1007/s00520-020-05547-1.
- [34] Massierer D, Bourgeois N, Råkel A, et al. Effectiveness of a HomeBased Prehabilitation Program for Lung Transplant Candidates-A Retrospective Chart Review [J]. *J Heart Lung Transplant*, 2020, 39(4S):383-384. DOI:10.1016/j.healun.2020.01.494.
- [35] Blasco JM, Acosta-Ballester Y, Martínez-Garrido I, et al. The effects of preoperative balance training on balance and functional outcome after total knee replacement: a randomized controlled trial[J]. *Clin Rehabil*, 2020, 34(2):182-193. DOI:10.1177/0269215519880936.
- [36] Barnes K, Hladkowitz E, Dorrance K, et al. Barriers and facilitators to participation in exercise prehabilitation before cancer surgery for older adults with frailty: a qualitative study. *BMC Geriatr.* 2023;23(1):356. Published 2023 Jun 6. doi:10.1186/s12877-023-03990-3
- [37] Kimura C, Liu Y, Crowder SE, et al. Barriers and Facilitators of Surgical Prehabilitation Adherence from the Patient Perspective: a Mixed Method Study. *J Gastrointest Surg.* 2023;27(11):2547-2556. doi:10.1007/s11605-023-05857-9.

- [38]Waller E,Sutton P,Rahman S,et al. Prehabilitation with wearables versus standard of care before major abdominal cancer surgery: a randomised controlled pilot study (trial registration:NCT04047524) [J].Surg Endosc,2022,36(2):1008- 1017. DOI:10.1007/s00464-021-08365-6.
- [39]Shelton E,Barreto NB,Bidwell S,et al. Engagement and Adherence with a Web-Based Prehabilitation Program for Patients Awaiting Abdominal Colorectal Surgery [J].J Gastrointest Surg,2021,25(12):3198-3207. DOI:10.1007/s11605-021-05171-2.
- [40] Daksla N, Nguyen V, Jin Z, et al. Brain Prehabilitation for Oncologic Surgery[J]. Curr Oncol Rep, 2022,24(11): 1513- 1520. DOI: 10.1007/s11912-022-01312- 1.
- [41]Briguglio M, Wainwright TW. Nutritional and Physical Prehabilitation in Elective Orthopedic Surgery: Rationale and Proposal for Implementation[J]. Ther Clin Risk Manag,2022,18:21-30. DOI:10.2147/TCRM.S341953.
- [42]国家卫生健康委加速康复外科专家委员会骨科专家组, 中国研究型医院学会骨科加速康复专业委员会, 中国康复技术转化及促进会骨科加速康复专业委员会.骨科大手术加速康复围手术期营养管理专家共识[J]. 中华骨与关节外科杂志,2022,15(10):763-767. DOI:10.3969/j.issn.2095-9958.2022.10.07
- [43] Gillis C, Buhler K, Bresee L, et al. Effects of Nutritional Prehabilitation, With and Without Exercise, on Outcomes of Patients Who Undergo Colorectal Surgery: A Systematic Review and Meta-analysis [J]. Gastroenterology,2018,155(2):391-410. DOI:10.1053/j.gastro.2018.05.012.
- [44]Fiorindi C,Cuffaro F,Piemonte G,et al. Effect of longlasting nutritional prehabilitation on postoperative outcome in elective surgery for IBD[J].Clin Nutr,2021,40(3):928-935. DOI:10.1016/j.clnu.2020.06.020.
- [45]Pillinger NL, Robson JL, Kam P. Nutritional prehabilitation: physiological basis and clinical evidence [J].Anaesth Intensive Care,2018,46(5):453-462.DOI:10.1177/0310057X1804600505.
- [46] Kennedy P, Joshi R, Dhawan A.The Effect of Psychosocial Factors on Outcomes in Patients With Rotator Cuff Tears: A Systematic Review[J]. Arthroscopy, 2019, 35(9): 2698-2706.DOI:10.1016/j.arthro.2019.03.043.
- [47] Strøm J, Bjerrum MB, Nielsen CV,et al. Anxiety and depression in spine surgery-a systematic integrative review [J].Spine J, 2018,18(7):1272- 1285. DOI:10.1016/j.spinee.2018.03.017.

- [48] Sorel JC, Overvliet GM, Gademan MGJ, et al. The influence of perioperative interventions targeting psychological distress on clinical outcome after total knee arthroplasty [J]. *Rheumatol Int*, 2020,40(12): 1961- 1986. DOI:10. 1007/s00296-020-04644-y.
- [49] Wang L, Chang Y, Kennedy SA, et al. Perioperative psychotherapy for persistent post-surgical pain and physical impairment: a meta-analysis of randomised trials [J]. *Br J Anaesth*, 2018,120(6): 1304- 1314. DOI:10. 1016/j.bja.2017. 10.026.
- [50] Fu VX, Oomens P, Sneiders D, et al. The Effect of Perioperative Music on the Stress Response to Surgery: A Meta-analysis[J]. *J Surg Res*, 2019, 244(12):444-455. DOI:10. 1016/j.jss. 2019.06.052.
- [51] Wray J, Ridout D, Jones A, et al. Morbidities After Cardiac Surgery: Impact on Children's Quality of Life and Parents' Mental Health[J]. *Ann Thorac Surg*, 2021,112(6): 2055-2062. DOI:10. 1016/j.athoracsur.2020. 11.003.
- [52] Pester BD, Wilson JM, Yoon J, et al. Brief Mindfulness-Based Cognitive Behavioral Therapy is Associated with Faster Recovery in Patients Undergoing Total Knee Arthroplasty: A Pilot Clinical Trial. *Pain Med*. 2023 Jun 1;24(6):576-585. doi: 10.1093/pm/pnac183. PMID: 36394250.
- [53] Horn A, Kaneshiro K, Tsui BCH. Preemptive and Preventive Pain Psychoeducation and Its Potential Application as a Multimodal Perioperative Pain Control Option: A Systematic Review [J]. *Anesth Analg*, 2020,130(3): 559-573. DOI:10. 1213/ane.00000000000004319.
- [54] Nicolau C, Mendes L, Cir áco M, et al. Educational Intervention in Rehabilitation to Improve Functional Capacity after Hip Arthroplasty: A Scoping Review[J]. *J Pers Med*, 2022,12(5). DOI: 10.3390/jpm12050656.
- [55] Ho CJ, Chen YT, Wu HL, et al. The Effects of a Patient-Specific Integrated Education Program on Pain, Perioperative Anxiety, and Functional Recovery following Total Knee Replacement[J]. *J Pers Med*, 2022,12(5) DOI: 10.3390/jpm12050719.
- [56] 中国抗癌协会甲状腺癌专业委员会护理学组. 甲状腺癌加速康复外科围术期护理专家共识[J]. *护理研究*, 2022,36(1): 1-7. DOI:10. 12102/j.issn. 1009-6493. 2022.01.001

- [57]Maeda N, Shirakawa Y, Tanabe S, et al. Skeletal muscle loss in the postoperative acute phase after esophageal cancer surgery as a new prognostic factor[J]. *World J Surg Oncol*, 2020, 18(1):143. DOI: 10.1186/s12957-020-01908-6.
- [58] Dirks ML, Wall BT, van de Valk B, et al. One Week of Bed Rest Leads to Substantial Muscle Atrophy and Induces Whole-Body Insulin Resistance in the Absence of Skeletal Muscle Lipid Accumulation[J]. *Diabetes*, 2016, 65(10):2862-2875. DOI: 10.2337/db15-1661.
- [59] Kilroe SP, Fulford J, Jackman SR, et al. Temporal Muscle-Specific Disuse Atrophy during One Week of Leg Immobilization[J]. *Med Sci Sports Exerc*, 2020,52(4):944-954.DOI:10.1249/MSS.0000000000002200.
- [60] 国家卫生健康委加速康复外科专家委员会骨科专家组, 中国研究型医院学会骨科加速康复专业委员会, 中国康复技术转化及促进会骨科加速康复专业委员会.骨科大手术加速康复围 手术期静脉血栓栓塞症防治专家共识[J].*中华骨与关节外科杂志*,2022,15(10): 754- 762. DOI:10.3969/j.issn.2095-9958.2022.10.06
- [61]Moore D, Durie ML, Bampoe S, et al. The risk of postoperative deterioration of non-cardiac surgery patients with ICU referral status who are admitted to the regular ward: a retrospective observational cohort study [J].*Patient Saf Surg*, 2021, 15(10).DOI:10.1186/s13037-021-00283-9.
- [62]Panahi A, Malekmohammad M, Soleymani F, et al. The Prevalence and Outcome of Intensive Care Unit Acquired Weakness (ICUAW)[J].*Tanaffos*,2020, 19(3): 250–255. PMID: 33815546.
- [63]Beischer S, Hamrin Senorski E, Thome éR. Patients that maintain their pre-injury level of physical activity 3-5 years after ACL reconstruction are, 18 months after surgery, characterised by higher levels of readiness to return to sport[J]. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*, 2023, 31(2):596-607. DOI: 10.1007/s00167-022-07230-w.
- [64]Wainwright TW, Gill M, McDonald DA, et al. Consensus statement for perioperative care in total hip replacement and total knee replacement surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS(®)) Society recommendations[J]. *Acta Orthop*, 2020, 91(1):3-19. DOI: 10.1080/17453674.2019.1683790.
- [65]Bai F, Leng M, Zhang Y, et al. Effectiveness of intensive versus regular or no exercise in older adults after hip fracture surgery: A systematic review and meta-analysis[J]. *Braz J Phys Ther*, 2023, 27(1):100482. DOI: 10.1016/j.bjpt.2023.100482.

[66]Burgess LC, Wainwright TW. What Is the Evidence for Early Mobilisation in Elective Spine Surgery? A Narrative Review[J]. *Healthcare (Basel)*, 2019, 7(3):92. DOI: 10.3390/healthcare7030092.

[67]Götz J, Maderbacher G, Leiss F, et al. Better early outcome with enhanced recovery total hip arthroplasty (ERAS-THA) versus conventional setup in randomized clinical trial (RCT)[J]. *Arch Orthop Trauma Surg*, 2024, 144(1):439-450. DOI: 10.1007/s00402-023-05002-w.

[68]Thörn RW, Stepniewski J, Hjelmqvist H, et al. Supervised Immediate Postoperative Mobilization After Elective Colorectal Surgery: A Feasibility Study[J]. *World J Surg*, 2022, 46(1):34-42. DOI: 10.1007/s00268-021-06347-2.

[69]Elsenosy AM, Hassan E, Abdelgader M, et al. Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Approach: A Medical Complex Experience[J]. *Cureus*, 2023, 15(12):e51208. DOI: 10.7759/cureus.51208.

[70]Teramoto A, Murahashi Y, Takahashi K, et al. Effect of Accelerated Rehabilitation on Early Return to Sport After Arthroscopic Ankle Lateral Ligament Repair[J]. *Orthop J Sports Med*, 2022, 10(9):23259671221121676. DOI: 10.1177/23259671221121676.

[71]Huang L, Hu Y, Chen J. Effectiveness of an ERAS-based exercise-nutrition management model in enhancing postoperative recovery for thoracoscopic radical resection of lung cancer: A randomized controlled trial. *Medicine (Baltimore)*. 2024 Apr 12;103(15):e37667. doi: 10.1097/MD.00000000000037667.

[72] Finet M, Bellicha A, Sage E, et al. Comprehensive assessment of postoperative mobility during the first days after mini-invasive lung surgery: A prospective observational study[J]. *J Clin Anesth*, 2023,86:111048. DOI: 10.1016/j.jclinane.2022.111048.

[73]Watanabe S, Iida Y, Ito T, et al. Effect of Early Rehabilitation Activity Time on Critically Ill Patients with Intensive Care Unit-acquired Weakness: A Japanese Retrospective Multicenter Study[J]. *Prog Rehabil Med*, 2018, 3:20180003. DOI: 10.2490/prm.20180003.

[74] Corsico AG, D'Armini AM, Conio V, et al. Persistent exercise limitation after successful pulmonary endarterectomy: frequency and determinants[J]. *Respir Res*, 2019, 20(1):34. DOI: 10.1186/s12931-019-1002-5.



- [75]Hegazy FA, Mohamed Kamel SM, Abdelhamid AS, et al. Effect of postoperative high load long duration inspiratory muscle training on pulmonary function and functional capacity after Mitral valve replacement surgery: A randomized controlled trial with follow-up[J]. PLoSOne, 2021, 16(8): e0256609. DOI:10.1371/journal.pone.0256609.
- [76]Kenyon-Smith T, Nguyen E, Oberai T, et al. Early Mobilization Post-Hip Fracture Surgery[J]. Geriatr Orthop Surg Rehabil, 2019, 10:2151459319826431. DOI: 10.1177/2151459319826431.
- [77] Sommer MS, Staerkind M, Christensen J, et al. Effect of postsurgical rehabilitation programmes in patients operated for lung cancer: A systematic review and meta-analysis[J]. J Rehabil Med, 2018, 50(3):236-245. DOI: 10.2340/16501977-2292.
- [78] 刘庆庆,彭伶俐.2021年美国物理治疗协会(APTA)《老年髋部骨折物理治疗管理指南》解读[J].实用老年医学,2022,36(7):752-756. DOI:10.3969/j.issn. 1003-9198.2022.07.025
- [79]Anekwe DE, Biswas S, Bussi ères A, et al. Early rehabilitation reduces the likelihood of developing intensive care unit-acquired weakness: a systematic review and meta-analysis[J]. Physiotherapy, 2020, 107:1-10. DOI: 10.1016/j.physio. 2019. 12.004.
- [80]Alaparathi GK, Gatty A, Samuel SR, et al. Effectiveness, Safety, and Barriers to Early Mobilization in the Intensive Care Unit[J]. Crit Care Res Pract, 2020, 2020:7840743. DOI: 10.1155/2020/7840743.
- [81]Ferre M,Batista E,Solanas A, et al. Smart Health-Enhanced Early Mobilisation in Intensive Care Units[J]. Sensors,2021, 21(16). DOI:10.3390/s21165408.
- [82]Chillura A, Bramanti A, Tartamella F, et al. Advances in the rehabilitation of intensive care unit acquired weakness: a case report on the promising use of robotics and virtual reality coupled to physiotherapy[J]. Medicine ,2020,99(28) :e20939. DOI:10. 1097/MD.00000000000020939.
- [83] An J, Son YW, Lee BH. Effect of Combined Kinematic Chain Exercise on Physical Function, Balance Ability, and Gait in Patients with Total Knee Arthroplasty: A Single-Blind Randomized Controlled Trial[J]. Int J Environ Res Public Health, 2023,20(4)DOI: 10.3390/ijerph20043524.

- [84]Kasmi S, Sariati D, Hammami R, et al. The effects of different rehabilitation training modalities on isokinetic muscle function and male athletes' psychological status after anterior cruciate ligament reconstructions[J]. *BMC Sports Sci Med Rehabil*, 2023, 15(1):43. DOI: 10.1186/s13102-023-00645-z.
- [85]Thybo Karanfil EO, Møller AM. Preoperative inspiratory muscle training prevents pulmonary complications after cardiac surgery - a systematic review[J]. *Dan Med J*, 2018, 65(3):A5450 [pii].
- [86]Soetanto V, Grewal US, Mehta AC, et al. Early postoperative complications in lung transplant recipients[J]. *Indian J Thorac Cardiovasc Surg*, 2022, 38(Suppl 2):260-270. DOI: 10.1007/s12055-021-01178-1.
- [87]Langer D, Ciavaglia C, Faisal A, et al. Inspiratory muscle training reduces diaphragm activation and dyspnea during exercise in COPD[J]. *J Appl Physiol (1985)*, 2018, 125(2):381-392. DOI: 10.1152/jappphysiol.01078.2017.
- [88]Messaggi-Sartor M, Marco E, Martínez-Tález E, et al. Combined aerobic exercise and high-intensity respiratory muscle training in patients surgically treated for non-small cell lung cancer: a pilot randomized clinical trial[J]. *Eur J Phys Rehabil Med*, 2019, 55(1):113-122. DOI: 10.23736/S1973-9087.18.05156-0.
- [89]Xu L, Wei J, Liu J, et al. Inspiratory muscle training improves cardiopulmonary function in patients after transcatheter aortic valve replacement: a randomized clinical trial[J]. *Eur J Prev Cardiol*, 2023, 30(2):191-202. DOI: 10.1093/eurjpc/zwac269.
- [90]Zhong J, Zhang S, Li C, et al. Active cycle of breathing technique may reduce pulmonary complications after esophagectomy: A randomized clinical trial[J]. *Thorac Cancer*, 2022, 13(1):76-83. DOI: 10.1111/1759-7714.14227.
- [91]Chen X, Li C, Zeng L, et al. Comparative efficacy of different combinations of acapella, active cycle of breathing technique, and external diaphragmatic pacing in perioperative patients with lung cancer: a randomised controlled trial[J]. *BMC Cancer*, 2023, 23(1):282. DOI: 10.1186/s12885-023-10750-4.
- [92]Zhou K, Lai Y, Wang Y, et al. Comprehensive Pulmonary Rehabilitation is an Effective Way for Better Postoperative Outcomes in Surgical Lung Cancer Patients with Risk Factors: A Propensity Score-Matched Retrospective Cohort Study[J]. *Cancer Manag Res*, 2020, 12:8903-8912. DOI: 10.2147/CMAR.S267322.

- [93]Rotolo N, Cattoni M, D'Andria M, et al. Comparison of an expiratory flow accelerator device versus positive expiratory pressure for tracheobronchial airway clearance after lung cancer lobectomy: a preliminary study[J]. *Physiotherapy*, 2021, 110:34-41. DOI: 10.1016/j.physio.2019.01.011.
- [94]Schaer CE, Wüthrich TU, Beltrami FG, et al. Effects of Sprint-Interval and Endurance Respiratory Muscle Training Regimens[J]. *Med Sci Sports Exerc*, 2019, 51(2):361-371. DOI: 10.1249/MSS.0000000000001782.
- [95]Wang TH, Wu CP, Wang LY. Chest physiotherapy with early mobilization may improve extubation outcome in critically ill patients in the intensive care units[J]. *Clin Respir J*, 2018, 12(11):2613-2621. DOI: 10.1111/crj.12965.
- [96]Elvir-Lazo OL, White PF, Yumul R, et al. Management strategies for the treatment and prevention of postoperative/postdischarge nausea and vomiting: an updated review[J]. *F1000Res*, 2020, 9:F1000 Faculty Rev-983 [pii]. DOI: 10.12688/f1000research.21832.1.
- [97]Gan TJ, Belani KG, Bergese S, et al. Fourth Consensus Guidelines for the Management of Postoperative Nausea and Vomiting[J]. *Anesth Analg*, 2020, 131(2):411-448. DOI: 10.1213/ANE.0000000000004833.
- [98]Xie QY, Yang J, Lei ZH, et al. Exploring the Application of a Multi-Targeted Nursing Group for Enhanced Recovery After Surgery Using the LEER ("Less Pain", "Early Movement", "Early Return to a Normal Diet" and "Reassurance") Model[J]. *Int J Gen Med*, 2021, 14:7187-7196. DOI: 10.2147/IJGM.S329837.
- [99]中国中西医结合学会围手术期专业委员会,广东省中西医结合学会围手术期专业委员会. 中西医结合围手术期胃肠动力管理中国专家共识 [J]. *中国中西医结合外科杂志*, 2022, 28(1):6- 11. DOI:10.3969/j.issn. 1007-6948.2022.01.001
- [100]Liu X, Wang Z, Yao H, et al. Effects of acupuncture treatment on postoperative gastrointestinal dysfunction in colorectal cancer: study protocol for randomized controlled trials[J]. *Trials*, 2022, 23(1):100. DOI: 10.1186/s13063-022-06003-7.
- [101]Liu Y, May BH, Zhang AL, et al. Acupuncture and Related Therapies for Treatment of Postoperative Ileus in Colorectal Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2018, 2018:3178472. DOI: 10.1155/2018/3178472.

- [102]Wang Y, Yang JW, Yan SY, et al. Electroacupuncture vs Sham Electroacupuncture in the Treatment of Postoperative Ileus After Laparoscopic Surgery for Colorectal Cancer: A Multicenter, Randomized Clinical Trial[J]. *JAMA Surg*, 2023, 158(1):20-27. DOI: 10.1001/jamasurg.2022.5674.
- [103]Chen J, Fu T, Liu L, et al. Effect of acupuncture inclusion in the enhanced recovery after surgery protocol on tumor patient gastrointestinal function: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled studies[J]. *Front Oncol*, 2023, 13:1232754. DOI: 10.3389/fonc.2023.1232754.
- [104]Liu S, Fu W, Fu J, et al. Electroacupuncture alleviates intestinal inflammation via a distinct neuro-immune signal pathway in the treatment of postoperative ileus[J]. *Biomed Pharmacother*, 2024, 173:116387. DOI: 10.1016/j.biopha.2024.116387.
- [105]Zhang B, Hu Y, Shi X, et al. Integrative Effects and Vagal Mechanisms of Transcutaneous Electrical Acustimulation on Gastroesophageal Motility in Patients With Gastroesophageal Reflux Disease[J]. *Am J Gastroenterol*, 2021, 116(7):1495-1505. DOI: 10.14309/ajg.0000000000001203.
- [106]Li H, Wen Q, Lu L, et al. Transcutaneous electrical acupoint stimulation combined with electroacupuncture for rapid recovery of patients after laparotomy for gastrointestinal surgery: a study protocol for a randomised controlled trial[J]. *BMJ Open*, 2021, 11(11):e053309. DOI: 10.1136/bmjopen-2021-053309.
- [107]Zhao H, Sun W. Effect of Enhanced Recovery after Surgery with Integrated Traditional Chinese and Western Medicine on Postoperative Stress Response of Patients with Gastrointestinal Tumors[J]. *Comput Math Methods Med*, 2022, 2022:3663246. DOI: 10.1155/2022/3663246.
- [108]Xue Q, Xing Q, Dong L, et al. ST36 acupoint injection with anisodamine for postoperative nausea and vomiting in female patients after bariatric surgery: a prospective, randomized controlled trial[J]. *Surg Endosc*, 2023, 37(8):5999-6007. DOI: 10.1007/s00464-023-10037-6.
- [109]Rao SJ, Solsky I, Gunawan A, et al. Phase 1 randomized trial of inpatient high-intensity interval training after major surgery[J]. *J Gastrointest Surg*, 2024, 28(4):528-533. DOI: 10.1016/j.gassur.2024.01.020.
- [110]Liang D, Jin S, Huang L, et al. The Effect of Transcutaneous Electrical Acupoint Stimulation on Postoperative Catheter-Related Bladder Discomfort in

- Patients Undergoing Transurethral Resection of the Prostate[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2021, 2021:6691459. DOI: 10.1155/2021/6691459.
- [111]Casal-Beloy I, Garc á-Novoa MA, Garc á-Gonz ález M, et al. [Update on vesical electrostimulation and neuropatic bladder in pediatrics: A sistematic review][J]. *Rev Neurol*, 2021, 72(9):313-322. DOI: 10.33588/rn.7209.2020237.
- [112]Booth J, Connelly L, Dickson S, et al. The effectiveness of transcutaneous tibial nerve stimulation (TTNS) for adults with overactive bladder syndrome: A systematic review[J]. *Neurourol Urodyn*, 2018, 37(2):528-541. DOI: 10.1002/nau.23351.
- [113]Zhong Y, Zeng F, Li J, et al. Electroacupuncture for Postoperative Urinary Retention: A Systematic Review and Meta-Analysis[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2018, 2018:7612618. DOI: 10.1155/2018/7612618.
- [114]Zhang Y, Gong L, Zhang Y, et al. Effect of Transcutaneous Acupoint Electrical Stimulation on Urinary Retention and Urinary ATP in Elderly Patients After Laparoscopic Cholecystectomy: A Prospective, Randomized, Controlled Clinical Trial[J]. *Clin Interv Aging*, 2022, 17:1751-1760. DOI: 10.2147/CIA.S382912.
- [115]Humeidan ML, Reyes JC, Mavarez-Martinez A, et al. Effect of Cognitive Prehabilitation on the Incidence of Postoperative Delirium Among Older Adults Undergoing Major Noncardiac Surgery: The Neurobics Randomized Clinical Trial[J]. *JAMA Surg*, 2021, 156(2):148-156. DOI: 10.1001/jamasurg.2020.4371.
- [116]Butz M, El Shazly J, Sammer G, et al. Decreasing postoperative cognitive deficits after heart surgery: protocol for a randomized controlled trial on cognitive training[J]. *Trials*, 2019, 20(1):733. DOI: 10.1186/s13063-019-3799-0.
- [117]Song Y, Cui X, Zhang Y, et al. Home-Based Computerized Cognitive Training for Postoperative Cognitive Dysfunction After Lung Transplantation in Elderly Population: A Randomized Controlled Trial[J]. *J Nerv Ment Dis*, 2019, 207(8):693-699. DOI: 10.1097/NMD.0000000000001032.
- [118]Butz M, Gerriets T, Sammer G, et al. Effects of postoperative cognitive training on neurocognitive decline after heart surgery: a randomized clinical trial[J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2022, 62(5):ezac251 [pii]. DOI: 10.1093/ejcts/ezac251.
- [119]Butz M, Gerriets T, Sammer G, et al. The impact of postoperative cognitive training on health-related quality of life and cognitive failures in daily living after

heart valve surgery: A randomized clinical trial[J]. *Brain Behav*, 2023, 13(3):e2915.

DOI: 10.1002/brb3.2915.

[120]Bowden T, Hurt CS, Sanders J, et al. Effectiveness of cognitive interventions for adult surgical patients after general anaesthesia to improve cognitive functioning: A systematic review[J]. *J Clin Nurs*, 2023, 32(13-14):3117-3129. DOI:

10.1111/jocn.16423.

## 水中运动治疗研究进展

崔尧<sup>1,2</sup>, 丛芳<sup>1,2\*</sup>

1. 首都医科大学康复医学院 2. 中国康复研究中心北京博爱医院

通讯作者: 丛芳 cong\_fang@crrc.com.cn

水中运动治疗可充分利用水的物理特性, 通过水中针对性的治疗动作, 改善患者的身体结构和功能、活动及参与能力<sup>[1]</sup>。本文旨在介绍水中功能评定与水中运动治疗方面的研究进展, 以指导临床实践。

### 一、基础研究进展

#### 1. 水中运动治疗对脑血流量及神经可塑性的影响

Parfitt等<sup>[2]</sup>研究了水中与陆上平板步行训练对健康受试者脑血流量 (cerebral blood flow, CBF) 的影响。结果显示, 与基线值相比, 水中平板步行训练时的大脑中动脉血流速度 (Middle cerebral artery blood flow velocity, MCAv) 的平均增加值高于陆上 (分别为21%和12%,  $P < 0.001$ ), 而心率 (heart rate, HR) 的平均增加值低于陆上 (平均低11bpm,  $P < 0.001$ )。在进行中等强度的平板步行训练时, 水中与陆上MCAv的增加趋势相似 (约 $10 \text{ cm/s}^2$ ,  $P = 0.56$ )。随着水深的增加, HR呈下降趋势。该研究提示, 水中平板步行训练可能提高运动诱发的CBF增加, 从而优化剪切应力介导的脑血管适应性改变。Carter等<sup>[3]</sup>招募10名健康受试者分别在 $38^\circ\text{C}$ 、 $32^\circ\text{C}$ 的水中及陆上进行功率自行车循环抗阻训练, 每次训练阻力值递增, 分别为5 kg、10 kg和15 kg, 水深为肚脐水平。实验以随机顺序分三次进行, 间隔时间48h以上, 且均在同一时段进行, 以消除潜在的昼夜效应影响。结果表明, 在 $38^\circ\text{C}$ 水中进行功率自行车运动可减小逆行剪切力、增加顺行剪切力和血流介导的血管舒张功能, 提示剪切力可对血管内皮功能产生即刻影响。

从神经生物学的观点来看, 小脑功能可塑性的变化可能是老年人平衡和工作记忆下降的中介因素。Nissim 等<sup>[19]</sup>探索了水中太极治疗 (Ai Chi) 对社区老

年人在高工作记忆负荷任务中平衡能力和脑激活的影响。研究对象为19名65~86岁的老年人，训练持续12周。结果显示，干预后平衡功能显著改善。MRI全脑分析显示，在高工作记忆负荷任务中，Ai Chi组左侧小脑激活减少。MRI感兴趣区分析得出类似的结果，干预前小脑激活高于干预后。该研究提示，Ai Chi可能是一种有效的、非侵入性的干预方法，可以作为一种工具来改善小脑的激活，进而可能改善平衡功能。

## 2. 水中运动治疗对血压、心脏压力反射敏感性和动脉僵硬度的影响

Ngomane等<sup>[5]</sup>测量了15名经服药控制稳定的老年高血压患者的水中与陆上运动治疗时BP变化和血流动力学反应。结果显示，水中运动诱导的动态血压下降范围：24小时舒张压下降 $4.5 \pm 1.3$  mmHg，可持续18小时；夜间收缩压下降 $9.5 \pm 3.0$  mmHg，可持续11小时。Júnior等<sup>[6]</sup>的研究显示，接受水中运动治疗的老年高血压患者日间基线血压较低，舒张压与收缩压均低于对照组。上述研究提示，水中运动治疗可能对老年高血压患者具有潜在的治疗价值。Häfele等<sup>[7]</sup>探索了16周水中有氧运动对老年妇女运动功能、认知功能和血流动力学反应的影响，结果发现，水中运动治疗有助于降低血压、提高功能活动能力，但在认知功能的改善方面尚未发现有统计学意义。温水浸浴有时会导致患者头晕或跌倒，这可能是血压大幅下降引起的，为进一步阐明此现象的机制，Sugawara<sup>[8]</sup>研究了12名健康男性受试者在水深齐心脏水平、水温 $41^{\circ}\text{C}$ 的浴缸中静坐5分钟后站起；通过对站立动作诱发收缩压下降的R-R间期反应来评估心脏压力反射敏感性（baroreflex sensitivity, BRS）。结果发现，短时间的温水浸浴会增强BRS，动脉硬化者所受影响更大。

慢性高血压和动脉硬化增加了妊娠期并发症的风险。Linhares等<sup>[9]</sup>的横断面研究评价了水中运动治疗对孕妇BP、HR和动脉僵硬度（arterial stiffness, AS）的影响，共纳入36例孕妇，其中高血压患者12例，年龄 $30.4 \pm 4.8$ 岁，孕周 $29.2 \pm 3.3$ 周；对照组24例。结果显示，水中运动治疗组AS显著改善，HR降低，但BP无显著下降；提示水中运动可能是一种预防妊娠期并发症的潜在治疗策略。

## 3. 水中运动治疗对代谢的影响



随着肥胖、糖尿病等健康问题的加剧，水中运动治疗对代谢的影响日益受到重视。Hsu等<sup>[10]</sup>将24只肥胖小鼠分为3组：高果糖饮食（high-fructose diet）组（HFD组）、HFD+水中力量训练组（HFD+SE组）、HFD+水中有氧运动组（HFD+AE组）。干预4周后，HFD+SE组和HFD+AE组的血清甘油三酯（TG）、谷草转氨酶（AST）、谷丙转氨酶（ALT）及尿酸水平显著低于HFD组。HFD+AE组肾周脂肪垫重量显著低于HFD组。HFD+AE组TG和总胆固醇（TC）显著低于其他2组。该研究提示，水中运动训练对机体健康有益，其中，水中有氧运动训练优于水中力量训练。Costa等<sup>[11]</sup>研究了水中运动对血脂异常老年妇女血脂指标的影响，结果显示，水中有氧训练（water-based aerobic training, WA）和水中抗阻训练（water-based resistance training, WR）有助于改善血脂异常：WA组和WR组的总胆固醇（total cholesterol, TC）分别下降10.0%和9.6%，甘油三酯（triglycerides, TG）分别下降13.4%和15.7%，低密度脂蛋白（low-density lipoprotein, LDL）分别下降16.1%和16.9%，高密度脂蛋白（high-density lipoprotein, HDL）分别增加7.6%和16.9%，TC/HDL分别下降16.9%和23.4%；而对照组的TC和LDL水平保持不变，TG和TC/HDL分别升高3.6%和11.3%，HDL降低4.8%。

Shourabi等<sup>[12]</sup>将40名糖尿病神经病变患者随机分为4组：水中运动组（aquatic exercise, AE组）、按摩组（massage, M组）、AE+按摩组（AM组）和对照组，每组各10例。AE组和AM组每周运动3次，AM组和M组在同一时间段接受按摩。在干预前后评估血糖标志物、神经生长因子（nerve growth factor, NGF）和平衡功能。结果发现，AE组、AM组、M组的NGF、血糖指标及动态平衡均有改善，AM组改善更多。Doyenart等<sup>[13]</sup>将130名老年人分为非糖尿病组和糖尿病组，测量其参加24次水中高强度间歇性训练前后的抑郁、焦虑评分和氧化功能障碍标志物的变化。结果显示，水中高强度间歇性训练可改善老年人群的功能活动能力与心理状态，可对2型糖尿病老年人群的氧化应激和炎症反应发挥调节作用。

Louras等<sup>[15]</sup>探索了老年人进行高强度水中运动训练后心脏代谢血浆蛋白浓度变化与体能指标的相关性。该研究招募了20名年龄55~82岁（平均 $68.15 \pm 7.75$ 岁）的老年人进行监督下的水中运动训练，目标运动强度为储备心率的70~

80%，45min/次，3次/周，持续6个月。分别于基线和干预后进行CPET、6MWT、和血样检测。结果显示，最大摄氧量、步行距离、血管生成素相关蛋白3、肽甘氨酸 $\alpha$ -酰胺化单加氧酶和胰蛋白酶-2（PRSS2）的蛋白浓度显著降低，相关分析表明，PRSS2是唯一与身体健康水平显著相关的指标，可能是一种反应老年人功能状态的生物标志物。

#### 4. 水中运动治疗对免疫功能的影响

近年来，康复治疗对免疫功能的影响逐渐受到重视。Lee等<sup>[14]</sup>从社区招募了40名老年妇女，开展了为期12周的水中运动治疗。结果显示，干预结束后水中运动组受试者的IgA、IgG、IgM显著升高，IgE显著降低，焦虑、抑郁等心理问题也显著缓解。

#### 5. 水中运动治疗对认知功能的影响

Dunlap 等<sup>[14]</sup>的RCT将25名健康老年人随机分为水中运动组（83 $\pm$ 7岁）和对照组（81 $\pm$ 8岁）。水中运动组在游泳池中接受中等强度的认知运动训练，45min/次，3次/周，共8周；对照组参加跌倒预防健康教育课。两组基线值具有可比性。干预结束后，水中运动组的Stroop色词实验评分、连线测验B部分、数字广度倒退评分改善更多，水中运动训练的依从率为95%，也高于对照组。该研究指出，在水环境中进行认知运动训练可能会为居住在老年生活社区的老年人提供一种有效的认知功能增强策略，进而维持和改善其记忆力、处理速度和执行功能，提高生活质量。

## 二、临床研究进展

### 1. 水中功能评定

#### 1.1 水中心肺功能测试

Ogonowska-Slodownik等<sup>[16]</sup>系统评价了41项有关水中心肺功能测试方案的研究，大体可分为浅水环境、深水环境和使用特殊设备三类方案，包括：浅水区运动，深水区运动，水中平板、水中功率车等运动测试形式。其中，37篇论文提供了峰值/最大耗氧量（VO<sub>2peak</sub>/VO<sub>2max</sub>）数据，可供临床参考。

Frye等<sup>[17]</sup>将17名完全性和不完全性脊髓损伤（spinal cord injury, SCI）患者随机分为水中运动组和陆上上肢功率车训练组，分别测试VO<sub>2peak</sub>。结果显示，水中运动（ $r = 0.93, P < 0.001$ ）与陆上功率车（ $r = 0.96, P < 0.001$ ）两种方案

的重测信度均较好，两者的相关性较高（ $r = 0.72$ ， $P < 0.001$ ）。该研究提示，测试 $VO_{2Peak}$ 的水中运动方案在SCI患者中是可行、有效和可靠的。

Choi等<sup>[18]</sup>分别利用传统陆上和新型水中运动平板训练系统对冠状动脉疾病（coronary artery disease, CAD）患者进行运动负荷试验。水中运动平板测试时水深齐腰、水温 $28^{\circ}C$ ，履带转速从 $2.0km/h$ 开始，此后每分钟增加 $0.5km/h$ ；陆上运动平板测试以 $2.4 km/h$ 的速度和 $1.5\%$ 的坡度开始，此后每分钟分别增加 $0.3km/h$ 和 $1\%$ 坡度。结果显示，水、陆两种测试方案的 $VO_{2max}$ 、峰值心率（HRmax）、自感用力程度（Rating of perceived exertion, RPE）及总运动持续时间无显著性差异。该研究提示，水中与陆上运动平板训练的心肺反应相似，水中平板步行训练可能更有益于CAD患者的心脏康复。

## 1.2 水中表面肌电图检查

表面肌电图（surface electromyography, sEMG）技术用于水中运动功能评定需要特殊的防水处理，因此，与陆上运动相比，水中运动治疗相关的sEMG研究相对较少。

Cuesta-Vargas等<sup>[19]</sup>利用遥测sEMG技术评价了10名健康受试者在水中和陆上进行起立行走计时（TUG）测试时的神经肌肉活动。结果显示，与陆上相比，水中TUG测试时大多数肌肉的最大自主收缩百分比显著不同（ $p < 0.05$ ），水中TUG测试时躯干和下肢的肌肉激活水平低于陆上。Psycharakis等<sup>[20]</sup>利用无线防水sEMG系统测量了慢性腰痛患者和健康受试者进行水中和陆上运动治疗时双侧竖脊肌、多裂肌、臀大肌、臀中肌、腹直肌、腹外斜肌和腹内斜肌的激活情况，同时评定了运动强度、疼痛水平和RPE。结果显示，陆上运动的心率和sEMG信号高于水中运动，差异具有显著性；而水中运动也可产生足够的肌肉激活、运动强度和RPE，陆上运动的心率和sEMG信号高于水中运动并不代表水中运动比陆上运动省力或激活躯干和骨盆肌肉的效果更差。Cuesta-Vargas等<sup>[19]</sup>利用sEMG技术对比了健康老年人与年轻人在执行四种不同水中功能活动时的肌肉激活情况差异。在相同的环境中，和年轻人相比，老年人肌肉激活程度相对较小；老年人和年轻人都呈现出水中肌肉激活弱于陆上的趋势。So等<sup>[21]</sup>通过sEMG观察了20名健康受试者在水中与陆上分别以35、60和95次/分的频率进行上台阶训练时臀大肌、股二头肌、股直肌和腓肠肌的激活水平，以最大自主等长收缩

(MVIC) 标准化后的sEMG数据作为评价指标。结果发现, 对于同样的训练动作, 水中训练的下肢肌肉激活水平均显著低于陆上组 ( $p < 0.05$ ), 四块肌肉中股直肌的激活最强, 两种环境下的MVIC均随动作频率的增加而增大; 该研究提示水中台阶训练可用于下肢无力或膝骨性关节炎患者的下肢力量训练。Harrington等<sup>[22]</sup>针对儿童群体开展的研究表明, 与陆上平板步行训练相比, 水中平板步行训练时腓肠肌内侧头激活减少50.2% ( $p < 0.001$ ), 股直肌激活增加32.8% ( $p < 0.006$ ), RPE增加78.0% ( $p = 0.007$ )。

### 1.3 高速摄影及视频分析技术在水中运动治疗中的应用

Bernardina等<sup>[23]</sup>检验了运动相机在水中3D动作分析中的可行性, 实验中使用两个GoPro Hero 3+相机在水下进行拍摄, 测量了不同物体在约6m<sup>3</sup>的工作体积运动的参数。结果显示, GoPro相机重建标记间距离的平均误差小于2.5mm (分辨率: 1280×720) 和1.5mm (分辨率: 1920×1080)。该研究表明, 利用运动相机进行水中运动评定的方法是可行的, GoPro运动相机在水中能够以与传统运动捕捉系统相当的精度进行定量的水中运动学测量。

Cadenas-Sanchez等<sup>[24]</sup>利用视频运动分析技术比较陆上与水中行走时髌关节在矢状面的运动学数据。实验中, 8名健康成年人以舒适的速度在陆上和水中行走大于10米的距离, 包括向前、向后行走。从三维视频分析中获得下肢矢状面运动学数据, 比较时空步态参数和关节角度。研究发现, 水中步行的步速、步幅、步长和支撑期减小, 步长的不对称性增大。与陆上相比, 首次着地期正走时膝关节和髌关节在水中的屈曲角度更大, 倒走时踝关节的背屈角度更大; 站立末期正走时膝关节屈曲、踝关节背屈的角度更大, 倒走时髌关节屈曲角度更大。该研究揭示了在水中行走与在陆上行走的不同之处, 并为康复计划和运动处方的制定提供了参考依据。

### 1.4 传感器及人工智能在水中运动治疗中的应用

Fantozzi等<sup>[25]</sup>使用可穿戴的惯性和磁性传感器估算水中步行时下肢、骨盆、脊柱和胸部在矢状面和额状面的关节运动学数据。对11名健康成年人在浅水中行走时的数据进行了测量, 将8个可穿戴惯性和磁性传感器插入防水盒中, 并通过弹性带固定在身体上。通过算法自动分割和选择步态周期, 对下肢关节的704个步态周期进行时间归一化, 并计算平均值。惯性和磁性传感器技术可以通过

快速的参数设置和数据分析，在水中运动治疗期间为治疗师提供即时的步态分析报告。在另一项研究中，Fantozzi等<sup>[33]</sup>通过4个可穿戴惯性传感器评估不完全性SCI患者步态启动，计算并比较了10名SCI患者在陆上和水中步行时的时间和加速度。该研究提示，患者在不同环境中采用不同的预期姿势调整措施和控制策略，可为水中运动治疗计划的制定提供参考。近年来，也有学者尝试将sEMG与惯性传感器相结合，以记录水中运动治疗中的肌肉激活情况和加速度变化，并进行水陆数据对比，相关可行性验证试验支持可穿戴设备在水中运动治疗和康复期间用于肌肉骨骼监测的适用性<sup>[27]</sup>。

### 1.5 水中功能评定量表的开发

Alyn水中适应性测试量表（Water Orientation Test of Alyn, WOTA）是水中功能评定的重要工具，其汉化、信度与效度研究已经完成<sup>[28]</sup>。为了弥补WOTA的一些不足并推广国际功能、残疾和健康分类（ICF）理念在水中运动治疗中的应用，有学者新开发了基于Halliwick与ICF的水中功能评定量表，Lieto等<sup>[29]</sup>的研究显示，其评分与Barthel指数评分（BI）之间具有一定的相关性，提示该量表可用于追踪和评价水中运动治疗的康复疗效。

近年来，Humphries水中敏捷性测试（Humphries Assessment of Aquatic Readiness, HAAR）在水中运动治疗中的应用也有所增加。HAAR以Halliwick理念为基础，旨在评估残疾人是否适合进行水中治疗。Shariat等<sup>[30]</sup>发表的一项系统评价与Meta分析显示，对于神经发育障碍儿童，水中运动治疗疗效较好。共纳入16项临床试验（n=248），结果显示，与陆上运动治疗相比，HAAR评定结果显示，水中运动治疗组患儿的心理适应、旋转控制、平衡控制、水中自主活动（如行走、上肢运动、站立、转身）等方面的改善更多。

Güeita-Rodríguez等<sup>[37]</sup>以ICF为理论框架，对儿童康复中常用的水中运动治疗评定量表进行比较，结果显示，WOTA、HAAR、游泳独立性测试（Swimming With Independence Measure, SWIM）等常用量表共包含116个有意义的概念，并与35个ICF二级类目相联系，其中涉及最多的内容是活动和参与。总的来说，水中运动治疗常用评定量表的理论基础同质性较强，但在具体评定内容和内容多样性方面存在一定差异。

## 2. 循证水中运动治疗

水中运动治疗广泛应用于神经系统疾病<sup>[32-34]</sup>、肌肉骨骼系统疾病<sup>[35-38]</sup>、心肺疾病<sup>[39]</sup>等领域。近年来，水中运动治疗的应用范围不断拓展，并取得较好的临床疗效，发表的文献涉及帕金森综合征<sup>[40,41]</sup>、慢性疲劳综合征/肌痛性脑脊髓炎<sup>[42]</sup>、周围神经损伤后前庭功能康复<sup>[43]</sup>、自闭症谱系障碍<sup>[44-46]</sup>、儿童多动症<sup>[47]</sup>、血友病<sup>[48,49]</sup>、少年皮炎<sup>[50]</sup>、外周动脉病<sup>[51]</sup>、乳腺癌<sup>[52-54]</sup>、白血病<sup>[55]</sup>、精神康复<sup>[56]</sup>、孕产康复<sup>[9]</sup>、唐氏综合征<sup>[57]</sup>、脊柱侧凸<sup>[58]</sup>等研究方向。

近年来，有关水中运动治疗的大量系统评价与Meta分析的发表，进一步增强了水中运动治疗的循证基础。

## 2.1 神经康复

### 2.1.1 脑卒中

Manning等<sup>[59]</sup>系统评价了40篇已发表的相关研究，结果提示，水中运动治疗为脑卒中患者提供了一种安全的训练环境，有助于改善脑卒中患者的步行和平衡功能。Ghayour等<sup>[70]</sup>的研究显示，对于脑卒中患者，交替进行水中与陆上运动治疗，其疼痛、平衡功能和步态的改善优于单纯水中运动治疗，水陆联合治疗与水中运动治疗的疗效优于常规陆上治疗，有利于进一步提高患者的功能状态和生活质量。有关脑卒中水中运动治疗的一项系统评价与Meta分析指出，在临床实践中，应该将水中运动治疗与传统物理治疗相结合，然而受限于临床试验的方法学质量，其疗效需要更多的临床试验来验证，需要进一步增大样本量，延长随访时间等<sup>[61]</sup>。

### 2.1.2 帕金森病

Zhang等<sup>[40]</sup>的Meta分析纳入了109项研究和4631名PD患者，涵盖了14种运动类型，结果显示，运动治疗可以延缓PD运动症状的进展以及活动能力和平衡能力的下降，其中，水中运动治疗是一种有效的干预方式。Dai等<sup>[62]</sup>发表的Meta分析也表明，与常规康复治疗相比，水中运动治疗能有效改善PD患者的平衡能力、行走能力和生活质量。Marco等<sup>[75]</sup>的临床试验探索了水中运动治疗对PD患者运动症状和生活质量的影响。14名受试者完成了试验，结果显示，在温热水疗池中开展强化康复训练（治疗场地，游泳池；水温：32~36°C；水深：1.4m；频次：45min/次，共12次），有助于改善患者的运动症状、生活质量和心理健康，尤其是平衡功能的改善更为显著。

一项网状Meta分析对改善PD患者姿势不稳定及平衡功能的24种运动方式进行比较、排名和评价。结果显示，减重平板步行训练、水中运动治疗、普拉提训练等运动是较好的治疗选择<sup>[64]</sup>。越来越多的PD患者对水中运动治疗产生兴趣，导致了相关网络信息需求的增加<sup>[65]</sup>。新近研究显示，温度有可能影响PD的运动症状，在温热的水中运动池中进行运动训练，有可能缓解PD相关症状，如僵直、静止性震颤、运动迟缓、姿势僵硬等<sup>[66]</sup>。另有研究显示，水中运动治疗可能改善PD患者的功能性运动和非运动症状，在提高下肢力量方面也有一定优势<sup>[79]</sup>。此外，水中运动治疗可能有助于提高PD患者的心肺功能，并缓解疲劳<sup>[68]</sup>。

### 2.1.3 脊髓损伤

一项有关水中运动治疗对SCI的影响的系统评价纳入了6项临床研究，结果显示，水中运动治疗有助于改善SCI患者的步行功能、平衡功能和移动能力，但各个研究之间的异质性较大，需提供更多的临床证据予以验证<sup>[69]</sup>。

### 2.1.4 多发性硬化

非药物干预是提高多发性硬化患者生活质量的一种可行而有效的选择，水中运动治疗是非药物干预的一种选择，结合平衡训练可显著改善多发性硬化患者身体活动功能和精神状态，进而提高其生活质量<sup>[70]</sup>。一项网状Meta分析显示，水中运动治疗可能是改善多发性硬化患者临床症状、功能状态和与健康相关的生活质量的一种有效手段<sup>[71]</sup>。

整体而言，对于神经系统疾病，水中运动治疗在改善患者的功能活动能力方面的证据较多<sup>[72]</sup>。

## 2.2 肌骨康复

### 2.2.1 纤维肌痛

纤维肌痛是一种以肌肉骨骼疼痛为特征的慢性疾病。水中运动治疗在改善纤维肌痛患者的疼痛和生活质量方面疗效较好。然而，其益处可能与其他运动方式相同，因此，临床实践中有必要根据每个患者的需求制定个性化计划<sup>[92]</sup>。在缓解疲劳与改善睡眠方面，水中运动治疗也具有一定优势。一项临床试验表明，与对照组相比，为期24周的陆上运动组改善了纤维肌痛患者的身体疲劳，而水中运动组在疲劳和整体睡眠质量方面具有更多的改善。此外，与陆上运动组相比，水中运动组更好地改善了整体睡眠质量。随访到36周时，各组间无显

著性差异。该研究提示，水中运动可改善患者的整体疲劳和睡眠质量，改善幅度为小到中等，此外，在运动干预停止后治疗获益无法长期保持<sup>[74]</sup>。此外，运动治疗的依从率是保证治疗完成度的基础，水中运动治疗在此方面具有一定优势，例如，一项系统评价和Meta分析显示，水中运动治疗可能有助于降低纤维肌痛患者坚持运动治疗的脱落率<sup>[75]</sup>。

### 2.2.2 腰痛

对于慢性非特异性腰痛（Nonspecific Chronic Low-Back Pain, NSCLBP），水中运动治疗有助于缓解疼痛，减轻残疾，增加灵活性，但各个研究之间存在高度异质性，需要进一步提高本领域临床试验的方法学质量<sup>[76]</sup>。一项系统评价表明，水中运动治疗可以缓解NSCLBP患者的疼痛并改善其功能。然而，由于纳入该系统性综述的文章具有较高的偏倚风险等，需要更多高质量的随机对照试验进行验证<sup>[77]</sup>。另一项系统评价表明，NSCLBP治疗最常见的9种运动类型为：有氧训练、水中运动、运动控制运动、阻力训练、普拉提、吊带运动、中国传统运动、步行和瑜伽<sup>[78]</sup>。Psycharakis等<sup>[79]</sup>的横截面研究比较了慢性腰痛患者进行不同类型的水中运动治疗时的肌肉激活情况，在浅水（1.25米深）游泳池中进行26个水中训练动作练习。测量双侧竖脊肌、多裂肌、臀大肌和臀中肌、腹直肌、腹外斜肌和腹内斜肌的肌肉活动。结果显示，髋关节外展/内收和伸展/屈曲运动对臀肌产生更高的激活。深蹲运动的变化增加了背部伸肌的活动。通过使用浮力设备的运动，包括背部漂浮时的腿部和躯干运动，以及一些本体感觉和动态性下肢运动，可以提高腹部肌肉的活动。干预期间疼痛发生率和疼痛强度非常低。Heidari等<sup>[80]</sup>发表的有关水中运动治疗对腰痛疗效的Meta分析纳入了14项RCTs，结果表明，水中运动运动可显著减轻疼痛（MD=-3.82， $p < 0.00001$ ），改善残疾（SMD=1.65， $p < 0.00001$ ），提高生活质量。

### 2.2.3 关节炎

水中运动治疗对膝骨性关节炎患者的疼痛、身体功能、膝关节伸展肌力和步行能力有积极的影响<sup>[81]</sup>。Xu等<sup>[82]</sup>发表的Meta分析显示，对于膝关节骨性关节炎患者，水中运动治疗在患者报告的疼痛（SMD-0.58，95%CI-0.82至-0.33）、僵硬（SMD-0.57，95%CI-1.03至-0.11）和身体功能（SMD-0.15，95%CI-0.52至



-0.18) 等方面有显著改善。该研究提示, 水中运动治疗有助于缓解膝关节骨性关节炎患者的疼痛, 干预结束后疗效可持续三个月以上。

髌股关节炎患者由于疼痛而导致功能能力下降, 股内侧斜肌肌力增强训练有助于在膝关节运动过程中稳定髌骨, 以减轻疼痛。水中运动治疗是一种安全有效的治疗方案, 有助于提高疼痛阈值, 还可以减轻关节负荷和疼痛症状, 改善功能活动和生活质量。水中运动治疗优于单纯的陆上股内侧斜肌肌力增强训练<sup>[83]</sup>。

#### 2.2.4 强直性脊柱炎

水中普拉提 (Aqua Pilates) 和水中拉伸 (Aqua Stretch) 训练是肌肉骨骼疾病康复的新方法。Gandomi 等<sup>[97]</sup>的 RCT 将 40 例强直性脊柱炎 (ankylosing spondylitis, AS) 患者随机分为水中伸展组、水中普拉提组和对照组。结果显示, 在改善疼痛、功能、生活质量和脊柱活动度方面, 水中伸展组和水中普拉提组在统计学上具有相同的效果。Soufivand 等<sup>[98]</sup>的 RCT 研究也显示, 6 周的水中伸展训练可改善 AS 患者的胸廓扩张度、疲劳程度及生活质量。

#### 2.2.4 运动医学

Gluga 等<sup>[87]</sup>探索了关于水中运动治疗对关节创伤或损伤后肩关节本体感觉的影响。结果显示, 单纯陆上运动治疗及水陆联合运动治疗均可显著改善肩关节本体感觉, 两组间疼痛变化无显著差异。对于肩袖损伤关节镜下修补术后患者, 水中运动治疗在术后 3 个月内的功能评分和满意度优于常规康复治疗或自我康复组, 但在术后 1~2 年的功能或满意度评价指标方面无显著性差异<sup>[87]</sup>。Li 等<sup>[88]</sup>的前瞻性随机单盲临床试验结果表明, 与陆上平板步行训练相比, 水中平板步行训练对前交叉韧带重建术后伸肌力量、本体感觉和膝关节功能的改善更大。

一项 Meta 分析<sup>[89]</sup>显示, 与陆上运动治疗相比, 水中运动治疗对慢性肌肉骨骼疾病成年患者的疼痛、身体功能和生活质量均有益处。此外, 与陆上运动治疗相比, 水中运动治疗的疼痛缓解效果持续时间更长。需要更多的长期临床试验来证实水中运动治疗的积极作用和改善机制。此外, 有研究报道, 水中运动治疗可改善上交叉综合征 (Upper-Crossed Syndrome, UCS) 相关的前向头位、圆肩和后凸过度<sup>[90]</sup>。

### 2.3 儿童康复

### 2.3.1 脑性瘫痪

Jorgic等<sup>[73]</sup>的临床试验显示, 综合应用Halliwick技术、游泳和步行训练的水中运动治疗项目(60min/次, 3次/周, 共12周)可改善脑瘫患儿的粗大运动功能、游泳技能、步行耐力和速度。Mujawar等<sup>[92]</sup>的系统评价与Meta分析显示, 约64%的研究表明, 与常规治疗或不干预相比, 水中运动治疗可显著改善脑瘫患儿的运动功能。

### 2.3.2 杜氏肌营养不良

杜氏肌营养不良(Duchenne Muscle Dystrophy, DMD), 是儿童最常见的营养不良之一, 可影响心肺功能和步行能力。水中运动治疗在DMD中的应用逐渐增多, 但其疗效仍需进一步验证, 例如, 一项研究显示, 6个月的水疗结合陆上运动对所有观察指标均无显著影响<sup>[93]</sup>。DMD的主要症状之一是疲劳, 这是由于能量消耗相关的肌肉代谢改变引起的。一项横断面观察性研究<sup>[94]</sup>显示, DMD患者在陆上和水中保持坐姿时, 其能量消耗没有差异, 提示水中运动有可能缓解患者的疲劳。

### 2.3.3 自闭症康复

自闭症谱系障碍(Autism Spectrum Disorder, ASD)是一系列社交缺陷和重复的感觉-运动行为。Güeita-Rodríguez等<sup>[20]</sup>的研究显示, 水中运动治疗可改善ASD儿童的行为和活动模式、社会交往和社会互动, 对其社会能力和身体能力均有积极的促进作用。粗大和精细运动以及运动控制方面的功能障碍, 阻碍了自闭症患者参与体育活动, 导致其社交机会减少。Koumenidou等<sup>[95]</sup>为一名22岁的成年男性自闭症患者制定了游泳和水中运动治疗计划, 60min/次、2次/周、共6个月, 干预后患者立定跳远、握力、屈臂悬吊、6MWT等评价指标均有改善。需要注意的是, 在训练的过程中, 自闭症患者经常会很快失去兴趣和注意力。另有研究显示, 水中运动治疗可改善ASD患者的姿势控制与整合能力, 从而改善其平衡功能<sup>[96]</sup>。总之, 水中运动治疗对自闭症儿童的干预效果得到了一定程度的验证, 有助于缓解运动障碍, 改善执行功能, 为家庭、教师和相关专家提供了运动干预的选项<sup>[97]</sup>。

### 2.3.4 新生儿康复

Santos等<sup>[21]</sup>探索了水中运动治疗在婴幼儿康复方面的应用，结果显示，游泳和水中运动治疗在婴幼儿中的应用安全有效，生命体征稳定的早产儿和新生儿参加水中活动对一般粗大运动功能、视觉运动知觉、认知灵活性和反应选择准确性方面均有积极的影响。

#### 2.4 心肺康复

Platz等<sup>[59]</sup>的Meta分析表明，水中运动治疗是心脏康复领域的一种重要治疗方法，可为患者带来较好的治疗获益，是构建心脏康复新模式的重要组成部分。de Castro等<sup>[99]</sup>研究了水中运动训练对慢性阻塞性肺疾病（chronic obstructive pulmonary disease, COPD）患者平衡功能的影响。招募了50名COPD患者，进行3次/周、共3个月的水中与陆上高强度耐力和力量训练。结果显示，水中运动治疗有助于改善患者的平衡功能和心肺功能。Leonel等<sup>[100]</sup>的Meta分析系统评价了水中运动治疗对2型糖尿病患者心肺功能的干预效果，结果显示，与对照组（control group, CG）或陆上训练组（land training, LT）相比，水中训练组（aquatic training, AT）在HbA1c（AT vs CG=-0.67%，AT vs LT=-0.40%）、VO<sub>2</sub>峰值（AT vs CG=3.78 mL·Kg<sup>-1</sup>·min<sup>-1</sup>，AT vs LT=-0.12 mL/Kg<sup>-1</sup>·min<sup>-2</sup>）、收缩压（AT vs LT=-0.85 mmHg）和舒张压（AT vs.LT=2.12 mmHg）方面显示出优于陆上训练的效果。

#### 2.5 肿瘤康复

Maccarone等<sup>[101]</sup>的系统评价纳入了8项RCT和1项临床研究，评价了水中运动治疗对上肢或下肢原发性或继发性淋巴水肿患者（乳腺癌人群为主）的疗效，结果显示，水中运动治疗有助于改善肩关节屈曲、外旋和外展的关节活动度，可改善肢体力量，减轻疼痛感，提高生活质量。此外，一项前瞻性队列研究表明，对于下肢淋巴水肿患者，包括水中运动治疗在内的综合性住院康复治疗，有助于缓解症状，并提高健康相关生活质量，使患者的疼痛、活力、心理健康、情绪幸福感和人际关系敏感度等指标均有显著改善<sup>[102]</sup>。

#### 2.6 疼痛康复

Seth等<sup>[16]</sup>对369名确诊为慢性疼痛综合征而住院的儿童和年轻患者（年龄=16±3岁；女性占82%）进行了为期4周的强化跨学科疼痛治疗（intensive interdisciplinary pain treatment, IIPT）。IIPT的干预方法包括物理治疗、职业治

疗、水中运动治疗、认知行为治疗、冥想等，以帮助患者提高力量、耐力和功能，同时改变身体感觉、灾难性思维和不适应行为。结果显示，包括水中运动治疗在内的IIPT能改善慢性疼痛患者的预后。此外，Sousa等<sup>[17]</sup>指出，在缓解疼痛方面，水中运动治疗结合健康教育，效果可能更好。

### 2.7 老年康复

平衡功能障碍是造成老年人跌倒的主要原因，Kim等<sup>[106]</sup>的系统评价与Mera分析显示，对于65岁及以上老年人，水中运动治疗和陆上运动治疗对动态平衡功能的影响程度无明显差异，水中运动治疗可有效地改善动态平衡功能，并降低跌倒风险。对于老年妇女，水中运动治疗可显著提高上下肢肌力、敏捷度、柔韧性和总体生活质量，推荐采取水中有氧运动或水中有氧训练与抗阻训练相结合的干预措施<sup>[104]</sup>。整体而言，水中运动治疗在老年康复中的安全性和有效性已经得到了验证，可用于预防和治疗多种老年疾病，但目前所能收集到的临床研究数据较为有限，需要进一步开展临床试验进行验证<sup>[22]</sup>。

### 2.8 健康促进

对于无法进行陆上高强度间歇式训练（High-Intensity Interval Training, HIIT）的患者，可以尝试进行水中HIIT（Aquatic HIIT）<sup>[108]</sup>。水中HIIT是安全有效的，可改善有氧运动表现和下肢肌力，在水中HIIT治疗中，需要加强监测和报告水中运动强度<sup>[100]</sup>。有研究表明，对于久坐妇女，水中有氧运动有助于改善全身多个关节的柔韧性<sup>[110]</sup>。

随着循证医学证据的不断积累和水中运动治疗的规范化发展，国内学者相继制定了水中运动治疗在脊髓损伤<sup>[111]</sup>、脑卒中<sup>[112]</sup>、脑性瘫痪<sup>[113]</sup>等疾病中应用的专家共识或临床实践指南，并发表了进行证据质量评价及推荐意见分级依据的系统评价与Meta分析<sup>[114,115]</sup>。

## 三、小结与展望

综上所述，目前水中运动治疗领域的研究热点主要为水中运动及浸浴对脑血流量、认知功能<sup>[4,116,117]</sup>、心血管反应、代谢等影响的机制研究以及水中运动治疗的循证医学研究，在自闭症谱系障碍、血友病、皮炎等疾病中的应用及重症康复中的尝试性应用也有报道。

国内水中运动治疗领域的相关研究多集中于神经康复、骨科康复、儿童康复等传统应用领域，目前高质量的机制研究及临床研究较少，尤其是在水中运动治疗的神经机制、心肺机制、代谢机制等重要基础研究领域。此外，国内医工结合的高新技术在水中运动治疗中应用的研究也较少。

今后应加强上述方向的机制与临床研究，开展具有中国特色的水中运动治疗研究，例如，大数据及人工智能技术在水中功能评定中的应用、大样本多中心随机对照研究、水中运动治疗器械的设计研发，以及水中运动治疗在康复教育领域的相关研究等<sup>[118-120]</sup>。

### 参考文献

- [1] 丛芳, 崔尧. 水中运动治疗的发展现状与展望[J]. 华西医学, 2020, 35(5): 527-533.
- [2] Parfitt R, Hensman M Y, Lucas S J E. Cerebral Blood Flow Responses to Aquatic Treadmill Exercise[J]. 2017: 8.
- [3] Carter H H, Cheng J L, MacDonald M J, et al. Effects of exercise during water immersion on arterial function in humans[J]. American Journal of Physiology. Regulatory, Integrative and Comparative Physiology, 2023, 324(4): R568-R573.
- [4] Nissim M, Livny A, Barmatz C, et al. Effects of Ai-Chi Practice on Balance and Left Cerebellar Activation during High Working Memory Load Task in Older People: A Controlled Pilot Trial[J]. International Journal of Environmental Research and Public Health, 2021, 18(23): 12756.
- [5] Ngomane A Y, Fernandes B, Guimarães G V, et al. Hypotensive Effect of Heated Water-based Exercise in Older Individuals with Hypertension[J]. International Journal of Sports Medicine, 2019, 40(4): 283-291.
- [6] Júnior F A, Gomes S G, da Silva F F, et al. The effects of aquatic and land exercise on resting blood pressure and post-exercise hypotension response in elderly hypertensives[J]. Cardiovascular Journal of Africa, 2020, 31(3): 116-122.
- [7] Häfele M S, Alberton C L, Häfele V, et al. Water-Based Training Programs Improve Functional Capacity, Cognitive and Hemodynamic Outcomes? The ACTIVE Randomized Clinical Trial[J]. Research Quarterly for Exercise and Sport, 2023, 94(1): 24-34.

- [8] Sugawara J, Tomoto T. Effects of short-term warm water immersion on cardiac baroreflex sensitivity in healthy men[J]. *The journal of physiological sciences: JPS*, 2020, 70(1): 34.
- [9] Linhares G M, Machado A V, Malachias M V B. Hydrotherapy Reduces Arterial Stiffness in Pregnant Women With Chronic Hypertension[J]. *Arquivos Brasileiros De Cardiologia*, 2020, 114(4): 647-654.
- [10] Hsu Y J, Lee M C, Huang C C, et al. The effects of different types of aquatic exercise training interventions on a high-fructose diet-fed mice[J]. *International Journal of Medical Sciences*, 2021, 18(3): 695-705.
- [11] Costa R R, Buttelli A C K, Coconcelli L, et al. Water-Based Aerobic and Resistance Training as a Treatment to Improve the Lipid Profile of Women With Dyslipidemia: A Randomized Controlled Trial[J]. *Journal of Physical Activity & Health*, 2019, 16(5): 348-354.
- [12] Shourabi P, Bagheri R, Ashtary-Larky D, et al. Effects of hydrotherapy with massage on serum nerve growth factor concentrations and balance in middle aged diabetic neuropathy patients[J]. *Complementary Therapies in Clinical Practice*, 2020, 39: 101141.
- [13] Doyenart R, Boeira D, Milhomens Y P, et al. Effects of aquatic high intensity interval training on parameters of functional autonomy, mental health, and oxidative dysfunction in elderly subjects with type 2 diabetes[J]. *International Journal of Environmental Health Research*, 2023: 1-13.
- [14] Lee E, Lim S T, Kim W N. Aquatic exercise for improving immune function and mental stress in pre-frailty elderly women[J]. *Journal of Women & Aging*, 2021, 33(6): 611-619.
- [15] Dunlap E, Alhalimi T, McLaurin N, et al. Aquatic Cognitive-Motor Exercise Training on Cognition and Neurotrophic Factors in Older Adults[J]. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 2024, 105(4): e180.
- [16] Ogonowska-Slodownik A, Richley Geigle P, Morgulec-Adamowicz N. Head-Out Water-Based Protocols to Assess Cardiorespiratory Fitness-Systematic Review[J]. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 2020, 17(19): E7215.
- [17] Frye S K, Ogonowska-Slodownik A, Geigle P R. Aquatic Exercise for People

With Spinal Cord Injury[J]. Archives of Physical Medicine and Rehabilitation, 2017, 98(1): 195-197.

[18] Choi J H, Kim B R, Joo S J, et al. Comparison of cardiorespiratory responses during aquatic and land treadmill exercise in patients with coronary artery disease[J]. Journal of Cardiopulmonary Rehabilitation and Prevention, 2015, 35(2): 140-146.

[19] Cuesta-Vargas Á, Martín-Martín J, Pérez-Cruzado D, et al. Muscle Activation and Distribution during Four Test/Functional Tasks: A Comparison between Dry-Land and Aquatic Environments for Healthy Older and Young Adults[J]. International Journal of Environmental Research and Public Health, 2020, 17(13): E4696.

[20] Psycharakis S G, Coleman S G S, Linton L, et al. Muscle Activity During Aquatic and Land Exercises in People With and Without Low Back Pain[J]. Physical Therapy, 2019, 99(3): 297-310.

[21] So B C L, Kwok M M Y, Lee N W L, et al. Lower Limb Muscles' Activation during Ascending and Descending a Single Step-Up Movement: Comparison between In water and On land Exercise at Different Step Cadences in Young Injury-Free Adults[J]. Healthcare (Basel, Switzerland), 2023, 11(3): 441.

[22] Harrington J W, Anguiano-Hernandez J G, Kingston D C. Muscle activation and rating of perceived exertion of typically developing children during DRY and aquatic treadmill walking[J]. Journal of Electromyography and Kinesiology: Official Journal of the International Society of Electrophysiological Kinesiology, 2023, 68: 102737.

[23] Bernardina G R D, Cerveri P, Barros R M L, et al. Action Sport Cameras as an Instrument to Perform a 3D Underwater Motion Analysis[J]. PloS One, 2016, 11(8): e0160490.

[24] Cadenas-Sanchez C, Arellano R, Vanrenterghem J, et al. Kinematic Adaptations of Forward And Backward Walking on Land and in Water[J]. Journal of Human Kinetics, 2015, 49: 15-24.

[25] Fantozzi S, Giovanardi A, Borra D, et al. Gait Kinematic Analysis in Water Using Wearable Inertial Magnetic Sensors[J]. PloS One, 2015, 10(9): e0138105.

[26] Fantozzi S, Borra D, Cortesi M, et al. Aquatic Therapy after Incomplete Spinal Cord Injury: Gait Initiation Analysis Using Inertial Sensors[J]. International Journal of Environmental Research and Public Health, 2022, 19(18): 11568.

[27] Amin A B, Asabre E, Sahay A, et al. Feasibility Testing of Wearable Device for

Musculoskeletal Monitoring during Aquatic Therapy and Rehabilitation[C]//2023 45th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine & Biology Society (EMBC). Sydney, Australia: IEEE, 2023: 1-4.

[28] 崔尧, 丛芳, 李建军, 等. Alyn 水中适应性测试量表 2 的汉化及在脊髓损伤患者中的信度与效度[J]. 中国康复理论与实践, 2018, 24(11): 1302-1308.

[29] Lieto W, Yi Y G, Shin H I. Validation of the functional component of the Halliwick-ICF assessment scale[J]. Physiotherapy Theory and Practice, 2021: 1-9.

[30] Shariat A, Najafabadi M G, Dos Santos I K, et al. The Effectiveness of Aquatic Therapy on Motor and Social Skill as Well as Executive Function in Children With Neurodevelopmental Disorder: A Systematic Review and Meta-analysis.[J]. Archives of physical medicine and rehabilitation, 2024, 105(5): 1000-1007.

[31] Güeita-Rodríguez J, Florencio L L, Arias-Burá J L, et al. Content Comparison of Aquatic Therapy Outcome Measures for Children with Neuromuscular and Neurodevelopmental Disorders Using the International Classification of Functioning, Disability, and Health[J]. International Journal of Environmental Research and Public Health, 2019, 16(21): E4263.

[32] Veldema J, Jansen P. Aquatic therapy in stroke rehabilitation: systematic review and meta-analysis[J]. Acta Neurologica Scandinavica, 2021, 143(3): 221-241.

[33] Oh S, Lee S. Effect of aquatic exercise on physical function and QOL in individuals with neurological disorder: A systematic review and meta-analysis[J]. Journal of Bodywork and Movement Therapies, 2021, 27: 67-76.

[34] Carroll L M, Morris M E, O'Connor W T, et al. Is Aquatic Therapy Optimally Prescribed for Parkinson's Disease? A Systematic Review and Meta-Analysis[J]. Journal of Parkinson's Disease, 2020, 10(1): 59-76.

[35] Peng M S, Wang R, Wang Y Z, et al. Efficacy of Therapeutic Aquatic Exercise vs Physical Therapy Modalities for Patients With Chronic Low Back Pain: A Randomized Clinical Trial[J]. JAMA network open, 2022, 5(1): e2142069.

[36] Liang Z, Fu C, Zhang Q, et al. Effects of water therapy on disease activity, functional capacity, spinal mobility and severity of pain in patients with ankylosing spondylitis: a systematic review and meta-analysis[J]. Disability and Rehabilitation, 2021, 43(7): 895-902.

[37] Corvillo I, Armijo F, Álvarez-Badillo A, et al. Efficacy of aquatic therapy for



neck pain: a systematic review[J]. *International Journal of Biometeorology*, 2020, 64(6): 915-925.

[38] Maccarone M C, Magro G, Albertin C, et al. Short-time effects of spa rehabilitation on pain, mood and quality of life among patients with degenerative or post-surgery musculoskeletal disorders[J]. *International Journal of Biometeorology*, 2023, 67(1): 29-36.

[39] Sahin H G, Kunduracilar Z, Sonmezer E, et al. Effects of two different aquatic exercise trainings on cardiopulmonary endurance and emotional status in patients with knee osteoarthritis[J]. *Journal of Back and Musculoskeletal Rehabilitation*, 2019, 32(4): 539-548.

[40] Zhang M, Li F, Wang D, et al. Exercise sustains motor function in Parkinson's disease: Evidence from 109 randomized controlled trials on over 4,600 patients[J]. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 2023, 15: 1071803.

[41] Iucksch D D, Siega J, Leveck G C, et al. Improvement of Balance, Motor Aspects, and Activities of Daily Living in Parkinson's Disease after a Sequential Multimodal Aquatic- and Land-Based Intervention Program[J]. *Rehabilitation Research and Practice*, 2023, 2023: 2762863.

[42] Broadbent S, Coetzee S, Beavers R. Effects of a short-term aquatic exercise intervention on symptoms and exercise capacity in individuals with chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis: a pilot study[J]. *European Journal of Applied Physiology*, 2018, 118(9): 1801-1810.

[43] Pereira C M M, Pinheiro do Vale J de S, de Oliveira W P, et al. Aquatic physiotherapy: a vestibular rehabilitation option[J]. *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology*, 2021, 87(6): 649-654.

[44] Güeita-Rodríguez J, Ogonowska-Slodownik A, Morgulec-Adamowicz N, et al. Effects of Aquatic Therapy for Children with Autism Spectrum Disorder on Social Competence and Quality of Life: A Mixed Methods Study[J]. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 2021, 18(6): 3126.

[45] Ansari S, AdibSaber F, Elmieh A, et al. The effect of water-based intervention on sleep habits and two sleep-related cytokines in children with autism[J]. *Sleep Medicine*, 2021, 82: 78-83.

[46] Battaglia G, Agrò G, Cataldo P, et al. Influence of a Specific Aquatic Program on

Social and Gross Motor Skills in Adolescents with Autism Spectrum Disorders: Three Case Reports[J]. *Journal of Functional Morphology and Kinesiology*, 2019, 4(2): E27.

[47] Silva L A D, Doyenart R, Henrique Salvan P, et al. Swimming training improves mental health parameters, cognition and motor coordination in children with Attention Deficit Hyperactivity Disorder[J]. *International Journal of Environmental Health Research*, 2020, 30(5): 584-592.

[48] Neelapala Y V R, Attal R, Tandale S. Aquatic exercise for persons with haemophilia: A review of literature[J]. *Complementary Therapies in Clinical Practice*, 2019, 34: 195-200.

[49] Feldberg G, Ricciardi J B S, Zorzi A R, et al. Aquatic exercise in patients with haemophilia: Electromyographic and functional results from a prospective cohort study[J]. *Haemophilia: The Official Journal of the World Federation of Hemophilia*, 2021, 27(2): e221-e229.

[50] Samhan A, Mohamed N, Elnaggar R, et al. Assessment of the Clinical Effects of Aquatic-based Exercises in the Treatment of Children With Juvenile Dermatomyositis: A 2x2 Controlled-Crossover Trial[J]. *Archives of Rheumatology*, 2020, 35(1): 97-106.

[51] Park S Y, Wong A, Son W M, et al. Effects of heated water-based versus land-based exercise training on vascular function in individuals with peripheral artery disease[J]. *Journal of Applied Physiology (Bethesda, Md.: 1985)*, 2020, 128(3): 565-575.

[52] Mur-Gimeno E, Postigo-Martin P, Cantarero-Villanueva I, et al. Systematic review of the effect of aquatic therapeutic exercise in breast cancer survivors[J]. *European Journal of Cancer Care*, 2022, 31(1): e13535.

[53] Siqueira R B A, Freitas-Junior R, Lopes P S, et al. Hydrotherapy following breast cancer surgery Phase II trial on hydrotherapy in women following breast cancer surgery[J]. *The Breast Journal*, 2020, 26(5): 1107-1110.

[54] Deacon R, de Noronha M, Shanley L, et al. Does the speed of aquatic therapy exercise alter arm volume in women with breast cancer related lymphoedema? A cross-over randomized controlled trial[J]. *Brazilian Journal of Physical Therapy*, 2019, 23(2): 140-147.

[55] Elnaggar R K, Mohamed R R. Aqua-Plyometric Exercises: Potential Implications for Bone Mineral Density, Functional Capacity, and Quality of Life in

- Survivors of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia[J]. *Seminars in Oncology Nursing*, 2021, 37(6): 151225.
- [56] Seoane-Bouzas M, De-Rosende-Celeiro I, Meijide-Failde R. A pilot randomized controlled trial of aquatic-based activities in a group occupational therapy program for adults living with serious mental illness in Spain[J]. *Health & Social Care in the Community*, 2021.
- [57] Ballenger B K, Schultz E E, Dale M, et al. Health Outcomes of Physical Activity Interventions in Adults With Down Syndrome: A Systematic Review[J]. *Adapted physical activity quarterly: APAQ*, 2023, 40(2): 378-402.
- [58] Ogonowska-Slodownik A, Kaczmarczyk K, Kokowicz G, et al. Does the Aquatic Breathing Program Improve Lung Function in Adolescents with Scoliosis?[J]. *Physical & Occupational Therapy in Pediatrics*, 2021, 41(3): 259-270.
- [59] Manning O J, Rancourt S, Tomasone J R, et al. Water-based therapeutic exercise in stroke: a scoping review[J]. *Disability and Rehabilitation*, 2023, 45(9): 1549-1562.
- [60] Ghayour Najafabadi M, Shariat A, Dommerholt J, et al. Aquatic Therapy for improving Lower Limbs Function in Post-stroke Survivors: A Systematic Review with Meta-Analysis[J]. *Topics in Stroke Rehabilitation*, 2022, 29(7): 473-489.
- [61] Giuriati S, Servadio A, Temperoni G, et al. The effect of aquatic physical therapy in patients with stroke: A systematic review and meta-analysis[J]. *Topics in Stroke Rehabilitation*, 2021, 28(1): 19-32.
- [62] Dai S, Yuan H, Wang J, et al. Effects of aquatic exercise on the improvement of lower-extremity motor function and quality of life in patients with Parkinson's disease: A meta-analysis[J]. *Frontiers in Physiology*, 2023, 14: 1066718.
- [63] Di Marco R, Pistonesi F, Cianci V, et al. Effect of Intensive Rehabilitation Program in Thermal Water on a Group of People with Parkinson's Disease: A Retrospective Longitudinal Study[J]. *Healthcare*, 2022, 10(2): 368.
- [64] Qian Y, Fu X, Zhang H, et al. Comparative efficacy of 24 exercise types on postural instability in adults with Parkinson's disease: a systematic review and network meta-analysis[J]. *BMC Geriatrics*, 2023, 23(1): 522.
- [65] Terrens A F, Soh S E, Morgan P. What web-based information is available for people with Parkinson's disease interested in aquatic physiotherapy? A social listening study[J]. *BMC Neurology*, 2022, 22(1): 170.

- [66] Huang T, Wang X X, Gao C Y, et al. Motor symptoms of Parkinson's disease are affected by temperature: A controlled pilot study[J]. BRAIN AND BEHAVIOR, 2024, 14(1): e3369.
- [67] Haas A N, Delabary M dos S, Passos-Monteiro E, et al. The effects of Brazilian dance, deep-water exercise and nordic walking, pre- and post-12 weeks, on functional-motor and non-motor symptoms in trained PwPD: Archives of Gerontology & Geriatrics[J]. Archives of Gerontology & Geriatrics, 2024, 118: N.PAG-N.PAG.
- [68] Doliny A E F, Silva A Z D, Mocelin T K, et al. Aquatic physical therapy effects on cardiorespiratory variables in Parkinson's disease[J]. Fisioterapia em Movimento, 2023, 36: e36126.
- [69] Department of Rehabilitation Sciences, College of Applied Medical Sciences, King Saud University, Riyadh, Saudi Arabia., Aldaihan M M. The Impact of Aquatic Therapy on Balance and Mobility in Individuals with Spinal Cord Injury- A Systematic Review and Meta-Analysis[J]. Journal of Pioneering Medical Science, 2023, 12(2): 27-35.
- [70] Gitman V, Moss K, Hodgson D. A systematic review and meta-analysis of the effects of non-pharmacological interventions on quality of life in adults with multiple sclerosis[J]. European Journal of Medical Research, 2023, 28(1): 294.
- [71] Reina-Gutiérrez S, Cavero-Redondo I, Martínez-Vizcaíno V, et al. The type of exercise most beneficial for quality of life in people with multiple sclerosis: A network meta-analysis[J]. Annals of Physical and Rehabilitation Medicine, 2022, 65(3): 101578.
- [72] Moritz T A, Snowdon D A, Peiris C L. Combining aquatic physiotherapy with usual care physiotherapy for people with neurological conditions: A systematic review[J]. Physiotherapy Research International: The Journal for Researchers and Clinicians in Physical Therapy, 2020, 25(1): e1813.
- [73] Rodríguez-Huguet M, Ayala-Martínez C, Góngora-Rodríguez P, et al. Aquatic Exercise in Physical Therapy Treatment for Fibromyalgia: Systematic Review[J]. Healthcare, 2024, 12(6): 701.
- [74] Gavilán-Carrera B, Borges-Cosic M, Álvarez-Gallardo I C, et al. Effectiveness of Land- and Water-based Exercise on Fatigue and Sleep Quality in Women With Fibromyalgia: The al-Ándalus Quasi-Experimental Study[J]. Archives of Physical

Medicine and Rehabilitation, 2023, 104(11): 1775-1784.

[75] Vancampfort D, Van Damme T, Brunner E, et al. Dropout From Exercise Interventions in Adults With Fibromyalgia: A Systematic Review and Meta-analysis[J]. Archives of Physical Medicine and Rehabilitation, 2024, 105(3): 571-579.

[76] Babiloni-Lopez C, Fritz N, Ramirez-Campillo R, et al. Water-Based Exercise in Patients With Nonspecific Chronic Low-Back Pain: A Systematic Review With Meta-Analysis[J]. JOURNAL OF STRENGTH AND CONDITIONING RESEARCH, 2024, 38(1): 206-219.

[77] Ma J, Zhang T, He Y, et al. Effect of aquatic physical therapy on chronic low back pain: a systematic review and meta-analysis[J]. BMC musculoskeletal disorders, 2022, 23(1): 1050.

[78] Grooten W J A, Boström C, Dederig Å, et al. Summarizing the effects of different exercise types in chronic low back pain – a systematic review of systematic reviews[J]. BMC Musculoskeletal Disorders, 2022, 23(1): 801.

[79] Psycharakis S G, Coleman S G S, Linton L, et al. The WATER study: Which AquaTic ExeRcises increase muscle activity and limit pain for people with low back pain?[J]. Physiotherapy, 2022, 116: 108-118.

[80] Heidari F, Mohammad Rahimi N, Aminzadeh R. Aquatic Exercise Impact on Pain Intensity, Disability and Quality of Life in Adults with Low Back Pain: A Systematic Review and Meta-analysis[J]. Biological Research for Nursing, 2023: 10998004231162327.

[81] Ma J, Chen X, Xin J, et al. Overall treatment effects of aquatic physical therapy in knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis[J]. Journal of Orthopaedic Surgery and Research, 2022, 17(1): 190.

[82] Xu Z, Wang Y, Zhang Y, et al. Efficacy and safety of aquatic exercise in knee osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Clinical Rehabilitation, 2023, 37(3): 330-347.

[83] Intern, Nikam S, Yadav T S, et al. Efficacy of Aquatic Therapy and VMO Strengthening in Patellofemoral Arthritis[J]. International Journal of Physiotherapy and Research, 2022, 10(6): 4409-4416.

[84] Gandomi F, Soufivand P, Ezati M, et al. The effect of Aqua Stretching exercises and Pilates on pain, function and spine posture in patients with ankylosing spondylitis:

a randomized controlled trial[J]. *BMC Sports Science, Medicine and Rehabilitation*, 2022, 14(1): 183.

[85] Soufivand P, Gandomi F, Assar S, et al. The effect of a six-week Aqua Pilates and Aqua Stretch intervention on pain, function, and quality of life in patients affected by ankylosing spondylitis: A rater-blind randomized controlled trial: *Journal of Back & Musculoskeletal Rehabilitation*[J]. *Journal of Back & Musculoskeletal Rehabilitation*, 2024, 37(2): 355-367.

[86] Gliga A C, Neagu N E, Popoviciu H V, et al. Effects of Adding Aquatic-to-Land-Based Physiotherapy Programs for Shoulder Joint Position Sense Rehabilitation[J]. *Healthcare*, 2022, 10(2): 332.

[87] Cikes A, Kadri F, Van Rooij F, et al. Aquatic therapy following arthroscopic rotator cuff repair enables faster improvement of Constant score than land-based therapy or self-rehabilitation therapy[J]. *Journal of Experimental Orthopaedics*, 2023, 10(1): 2.

[88] Li D, Zhang Q, Liu X, et al. Effect of water-based walking exercise on rehabilitation of patients following ACL reconstruction: a prospective, randomised, single-blind clinical trial[J]. *Physiotherapy*, 2022, 115: 18-26.

[89] Wang T, Wang J, Chen Y, et al. Efficacy of aquatic exercise in chronic musculoskeletal disorders: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Journal of Orthopaedic Surgery and Research*, 2023, 18(1): 942.

[90] Sepehri S, Sheikhhoseini R, Piri H, et al. The effect of various therapeutic exercises on forward head posture, rounded shoulder, and hyperkyphosis among people with upper crossed syndrome: a systematic review and meta-analysis[J]. *BMC Musculoskeletal Disorders*, 2024, 25(1): 105.

[91] Jorgic B, Dimitrijevic L, Aleksandrovic M, et al. Effects of 12-week aquatic exercises on gross motor function, swimming skills and walking ability in children with cerebral palsy.[J]. *Minerva pediatrics*, 2024, 76(2): 149-160.

[92] Mujawar M M. A Systematic Review of the Effects of Aquatic Therapy on Motor Functions in Children with Cerebral Palsy[J]. *Reabilitacijos mokslai: slauga, kineziterapija, ergoterapija*, 2022, 2(27): 51-67.

[93] Leone E, Pandyan A, Rogers A, et al. Effectiveness of conservative non-pharmacological interventions in people with muscular dystrophies: a systematic

- review and meta-analysis[J]. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 2024, 95(5): 442-453.
- [94] Castro C R A de P, da Silva R S F, da Silva K M, et al. Comparison of energy expenditure of individuals with Duchenne muscular dystrophy in the sitting posture on the ground and in water: *Neuromuscular Disorders*[J]. *Neuromuscular Disorders*, 2024, 38: 20-25.
- [95] Koumenidou M, Kotzamanidou M C, Panoutsakopoulos V, et al. The Long-Term Adaptations of a Combined Swimming and Aquatic Therapy Intervention in an Adult Person with High-Functioning Autism (Asperger's Syndrome): A Case Study[J]. *Healthcare*, 2023, 11(22): 2986.
- [96] Date S, Munn E, Frey G C. Postural balance control interventions in autism spectrum disorder (ASD): A systematic review: *Gait & Posture*[J]. *Gait & Posture*, 2024, 109: 170-182.
- [97] Faraji S, Najafabadi M G, Zandi H G, et al. Effect of aquatic therapy on motor skill and executive function in children with Autism Spectrum Disorder[J]. *South African Journal for Research in Sport, Physical Education and Recreation*, 2023, 45(2): 17-27.
- [98] Santos C, Burnay C, Button C, et al. Effects of Exposure to Formal Aquatic Activities on Babies Younger Than 36 Months: A Systematic Review[J]. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 2023, 20(8): 5610.
- [99] de Castro L A, Felcar J M, de Carvalho D R, et al. Effects of land- and water-based exercise programmes on postural balance in individuals with COPD: additional results from a randomised clinical trial[J]. *Physiotherapy*, 2020, 107: 58-65.
- [100] Leonel L D S, Brum G de, Alberton C L, et al. Aquatic training improves HbA1c, blood pressure and functional outcomes of patients with type 2 diabetes: A systematic review with meta-analysis[J]. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 2023, 197: 110575.
- [101] Maccarone M C, Venturini E, Menegatti E, et al. Water-based exercise for upper and lower limb lymphedema treatment[J]. *Journal of Vascular Surgery. Venous and Lymphatic Disorders*, 2023, 11(1): 201-209.
- [102] Angst F, Benz T, Lehmann S, et al. Effects of Inpatient Rehabilitation in Leg Lymphedema: A Naturalistic Prospective Cohort Study With Intra-individual Control

of Effects[J]. Archives of Physical Medicine and Rehabilitation, 2023, 104(12): 2035-2042.

[103] Seth M, Vieni K, Hottinger K, et al. Reduced Pain, Improved Function, and Disability among Children with Chronic Pain Following Interdisciplinary Pain Treatment[J]. Archives of Physical Medicine and Rehabilitation, 2024, 105(4): e16.

[104] Sousa A P D, Almeida L A, Lourenço B P, et al. Pain neuroscience education improves quality of life when added to aquatic exercise therapy for women with fibromyalgia: randomized controlled clinical trial[J]. Disability and Rehabilitation, 2024, 46(8): 1559-1569.

[105] Coraci D, Tognolo L, Maccarone M C, et al. Water-Based Rehabilitation in the Elderly: Data Science Approach to Support the Conduction of a Scoping Review[J]. Applied Sciences, 2022, 12(18): 8999.

[106] Kim Y, Vakula M N, Waller B, et al. A systematic review and meta-analysis comparing the effect of aquatic and land exercise on dynamic balance in older adults[J]. BMC Geriatrics, 2020, 20(1): 1-14.

[107] Zhou W S, Mao S J, Zhang S K, et al. Effects of aquatic exercises on physical fitness and quality of life in postmenopausal women: an updated systematic review and meta-analysis[J]. Frontiers in Public Health, 2023, 11: 1126126.

[108] Bunæs-Næss H, Kvæl L A H, Nilsson B B, et al. Aquatic high-intensity interval training (HIIT) may be similarly effective to land-based HIIT in improving exercise capacity in people with chronic conditions: a systematic review and meta-analysis[J]. BMJ Open Sport & Exercise Medicine, 2023, 9(4): e001639.

[109] Depiazzi J E, Forbes R A, Gibson N, et al. The effect of aquatic high-intensity interval training on aerobic performance, strength and body composition in a non-athletic population: systematic review and meta-analysis[J]. Clinical Rehabilitation, 2019, 33(2): 157-170.

[110] Türkmen İ, Çağlar E Ç. Effects of aquatic and step aerobic exercises on flexibility parameters in sedentary women: GeSec: Revista de Gestao e Secretariado[J]. GeSec: Revista de Gestao e Secretariado, 2023, 14(10): 17633-17645.

[111]中华医学会物理医学与康复学分会康复治疗学组, 中国医师协会水疗康复专业委员会. 脊髓损伤水疗康复中国专家共识[J]. 中国康复理论与实践, 2019, 25(1): 34-43.



- [112] 中华医学会物理医学与康复学分会康复治疗学组, 中国医师协会水疗康复专业委员会. 脑卒中水中运动治疗中国循证临床实践指南(2019 版)[J]. 中国康复理论与实践, 2020, 26(3): 249-262.
- [113] 中华医学会物理医学与康复学分会康复治疗学组, 中国医师协会康复医师分会水疗康复专业委员会, 中国康复医学会循证康复医学工作委员会. 脑性瘫痪儿童水中运动治疗临床实践指南[J]. 中国康复理论与实践, 2021, 27(1): 1-14.
- [114] 崔尧, 贾威, 曾明, 等. 水中运动治疗对脑卒中患者下肢运动功能及日常生活活动能力效果的 Meta 分析[J]. 中国康复理论与实践, 2020, 26(3): 263-277.
- [115] 崔尧, 萧敦武, 丁琳, 等. 水中运动治疗对脑性瘫痪儿童青少年运动功能和活动效果的系统评价与 Meta 分析[J]. 中国康复理论与实践, 2021, 27(1): 79-92.
- [116] Farinha C, Teixeira A M, Serrano J, et al. Impact of Different Aquatic Exercise Programs on Body Composition, Functional Fitness and Cognitive Function of Non-Institutionalized Elderly Adults: A Randomized Controlled Trial[J]. International Journal of Environmental Research and Public Health, 2021, 18(17): 8963.
- [117] Nissim M, Livny A, Barmatz C, et al. Effects of aquatic physical intervention on fall risk, working memory and hazard-perception as pedestrians in older people: a pilot trial[J]. BMC geriatrics, 2020, 20(1): 74.
- [118] 崔尧, 丛芳. 基于“慕课”的翻转课堂在康复治疗学教学中的应用效果[J]. 中国康复, 2021, 36(7): 445-448.
- [119] 崔尧, 丛芳, 李建军, 等. 移动康复评定在脊髓损伤患者水中康复评定中的应用[J]. 中国康复理论与实践, 2019, 25(3): 341-346.
- [120] Gu X, Zeng M, Cui Y, et al. Aquatic strength training improves postural stability and walking function in stroke patients[J]. Physiotherapy Theory and Practice, 2023, 39(8): 1626-1635.

## 放散式体外冲击波疗法在康复医学应用中的研究进展

国娟, 韩昆, 马跃文

中国医科大学附属第一医院

体外冲击波主要包括聚焦式体外冲击波(focused extracorporeal shock wave therapy, fESWT)和放散式体外冲击波(radial extracorporeal shock wave therapy, rESWT),前者能量聚焦于一点,治疗更集中,而rESWT成本偏低、治疗面积更广泛、治疗过程更为安全,日趋成为康复医学领域中重要的物理治疗方式。rESWT又名“气压弹道式压力波”,主要利用压缩气体产生能量驱动子弹体,脉冲式冲击治疗区域<sup>[1,2]</sup>。研究发现rESWT具有改善局部血液循环、促进组织修复再生、缓解疼痛及抗痉挛等作用机制,多用于治疗肌肉、骨骼系统疾患,并在难愈性创面、男科疾病和周围神经损伤的功能恢复上也提供巨大帮助<sup>[3]</sup>。由于其临床治疗效果显著,操作简便,探索rESWT的作用机制及其在临床多病种中的应用文章也越来越多。本文现对rESWT在康复医学领域中近几年的主要基础研究和临床应用进展作一综述。

### 一、基础研究进展

#### 1.1 促进组织修复、再生

rESWT可促进肌肉、软骨、骨、神经、皮肤创面等组织的修复及再生。在肌骨系统中,应用rESWT治疗股直肌受损大鼠后,发现肌肉相关标志物MyoD, Myosin 的基因表达增加,提示rESWT可以增加新生肌纤维形成,促进损伤肌肉的恢复<sup>[4]</sup>。在家兔膝关节挛缩模型中,rESWT抑制骨骼肌中NF- $\kappa$ B/HIF-1 $\alpha$ 信号通路的激活,因此减少因长期固定后产生的肌源性挛缩<sup>[5]</sup>。另外,软骨损伤后不易再生,伴随关节疼痛、受限等功能障碍,严重影响患者的生活质量。Zhang等人发现在rESWT的作用下,间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSCs)的自我复制基因Nanog, Oct-4,和Sox-2表达增加,促进MSCs增殖和自我更新,加速体内软骨损伤的修复<sup>[6]</sup>。除了MSCs,rESWT也可通过靶向调节Yes-相关蛋

白 ( Yes-associated protein, YAP) 活性, 影响其核转位来促进软骨下骨干/祖细胞在体外的自我更新, 为软骨修复提供广泛的应用前景<sup>[7]</sup>。同时, rESWT也可减少兔膝关节滑液中一氧化氮水平, 促进膝软骨再生与修复<sup>[8,9]</sup>。并且, rESWT能够调节骨骼中机械敏感蛋白 FAK、AKT 等水平, 促进骨的愈合<sup>[10]</sup>。构建骨质疏松模型发现, rESWT的机械应力可以有效降低了破骨细胞活性, 促进骨形成、减弱骨吸收, 改善骨质流失和骨脆性<sup>[11,12]</sup>。

目前研究发现, rESWT可以安全、有效的促进中枢及外周神经、血管组织的修复、再生。低剂量rESWT促进大鼠坐骨神经的髓鞘增生, 提高坐骨神经功能评分<sup>[13]</sup>。另有实验建立兔腕管综合征 (carpal tunnel syndrome, CTS) 模型并于早期予rESWT干预, 有效阻止了正中神经损伤的进展<sup>[14]</sup>。rESWT也有利于中枢神经组织损伤的修复, 体外研究发现rESWT通过对转录因子 Bach1 的调节, 提高 VEGF 的转录水平, 促进血管内皮的再生<sup>[15]</sup>。并且rESWT通过调节lncRNA NEAT1-let 7b-P21通路促进体外培养的神经干细胞 (neural stem cell, NSC) 增殖<sup>[16]</sup>。体内研究中, 李杰等人对大脑中动脉梗死大鼠予rESWT干预其缺血侧头部, 结果提示脑梗死大鼠患侧头部无出血、渗出等情况, 且海马区 miR-124 表达增高, 神经功能明显改善<sup>[17]</sup>。rESWT也可通过促进Notch1/Hes1 信号通路上调, 提高脑缺血后海马区神经干细胞增殖与分化能力, 为rESWT促进中枢神经系统损伤后的修复提供了理论基础<sup>[18]</sup>。

rESWT可以加速患处血液循环、增强组织代谢, 减少炎性渗出, 对于皮肤创面的修复具有强大的作用。研究通过建立糖尿病足溃疡的动物模型发现, rESWT结合纳米级全氟碳可有效改善微循环, 增加 VEGF 表达, 使溃疡面积缩小, 皮肤组织愈合<sup>[19]</sup>。Chen 等人认为GSK-3 $\beta$ 通路可能参与体外冲击波对皮肤创面组织再生的作用<sup>[20]</sup>。最新研究发现rESWT导致机械敏感的YAP 转录共激活因子的激活及易位到细胞核, 从而增强了表皮细胞、成纤维细胞和内皮细胞的增殖活性, 并增加了微血管密度 (CD31) 和肌成纤维细胞 ( $\alpha$ -SMA) 的数量, 促进褥疮愈合<sup>[21]</sup>。

### 1.2 缓解疼痛

rESWT可以通过激活下行抑制系统, 触发内啡肽和其它镇痛分子的释放而控制疼痛反应, 或通过阻断神经纤维的电压依赖性钠通道, 导致神经纤维中兴

奋传导的可逆阻断,达到局部阵痛的治疗目的<sup>[22,23]</sup>。另外,脊髓背角是将周围神经系统来源的伤害性信息及上位脑结构发出的下行痛觉调节信息进行综合处理的重要部位,实验认为rESWT可减少脊髓背角P物质的释放,降低脊髓神经元型一氧化氮合酶的表达,从而抑制伤害性刺激的传入,对肌筋膜疼痛综合征大鼠起镇痛作用<sup>[24]</sup>。

### 1.3 抗痉挛

rESWT可通过诱导痉挛肌肉内一氧化氮的合成、通过反射抑制神经元的过度兴奋、调节神经肌肉接头(Neuromuscular Junction, NMJ)处的信号传递以及影响肌肉本身的粘弹性等机制发挥抗痉挛的作用<sup>[25]</sup>。目前认为NMJ可能是rESWT抗痉挛的重要部位,研究通过对兔子冲击波处理,使其腓肠肌外侧头复合肌肉动作电位波幅下降,提示冲击波的作用位点为NMJ<sup>[26]</sup>。有研究进一步认为rESWT因破坏NMJ的运动终板而缓解肌痉挛,但rESWT引起的损伤仅限于NMJ处的终板膜,影响终板膜上肌肉特异型激酶等蛋白的表达,并使终板膜上残留的烟碱样乙酰胆碱受体功能改变,以上均能缓解肌痉挛且不会造成神经、肌肉等结构和功能不可逆的损伤<sup>[27]</sup>。

### 1.4 控制炎症反应

体外冲击波可有效调节炎症因子表达,减少炎症渗出,从而达到消炎、消肿的目的。rESWT可以上调肌腱急性损伤后细胞中的FAK磷酸化,通过整合素-FAK-p38MAPK通路,以缓解人原代腱细胞的急性炎症<sup>[28]</sup>。动物实验发现rESWT也可降低炎症因子TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6和COX-2的水平,并通过调节PI3K/AKT/FOXO1信号通路减轻氧化应激反应,抑制大鼠自身免疫性前列腺炎的发展<sup>[29]</sup>。另有研究发现非细菌性前列腺炎大鼠前列腺组织中存在炎症细胞浸润伴有组织纤维化,使用rESWT可显著抑制沉默信息调节因子1(Silent Information Regulator1, SIRT1)在大鼠前列腺组织中的表达,减少炎症和纤维化程度<sup>[30]</sup>。

## 二、临床研究进展

### 2.1 骨骼肌肉系统疾病

#### 2.1.1 软组织损伤

慢性足底筋膜炎作为常见软组织疾患，多表现为足部功能障碍和疼痛<sup>[31]</sup>。有研究将rESWT探头垂直放置在患者足底表面并干预足跟最大压痛点，证实rESWT能有效治疗足底筋膜炎，并通过6个月和12个月随访发现，rESWT组患者足底筋膜炎的视觉模拟疼痛评分(visual analogue scale, VAS)较对照组更低<sup>[32,33]</sup>。

rESWT也对狭窄性腱鞘炎、肩袖钙化性肌腱炎和肱骨外上髁炎等具有显著疗效。18名狭窄性腱鞘炎患者接受rESWT治疗10次后，Quinnell分级为2级患者的关节运动范围、握力、捏力和一般功能活动均取得明显效果<sup>[34]</sup>。在对肩袖钙化性肌腱炎的治疗上，研究显示rESWT结合传统物理疗法的治疗效果优于单独的传统物理疗法<sup>[35]</sup>。另有文献应用rESWT治疗肱骨外上髁炎，可显著降低患者肘关节外侧的前臂伸肌肌腱的疼痛程度，增加握力，提高上肢功能<sup>[36]</sup>。

此外，有研究比较了rESWT和“干针”治疗对于上斜方肌筋膜疼痛综合征的效果，结果提示两者同等有效地减轻疼痛，松解紧张的上斜方肌，但是“干针”却是有创的治疗<sup>[37]</sup>。研究发现一名伴有肌筋膜板机点的紧张型头痛患者在常规治疗后效果不明显，然而在双侧斜方肌接受2000点rESWT治疗后患者疼痛立即缓解<sup>[38]</sup>。Eftekharsadat等人发现在rESWT治疗5次后，腰方肌筋膜疼痛综合征患者的疼痛程度及生活质量较仅应用注射糖皮质激素的患者改善更明显<sup>[39]</sup>。

### 2.1.2 骨和关节疾病

研究指出，rESWT治疗老年股骨头坏死有效，能明显减轻髋关节疼痛，促进下肢运动功能恢复<sup>[40]</sup>。老年患者通常基础状态较差，难以耐受手术麻醉，术后出现并发症风险高，而且伴随骨质疏松的患者可能无法承受髓内钉手术，需要慎重考虑选择手术，因而rESWT成为首选<sup>[41]</sup>。联合rESWT及中药治疗已接受股骨颈骨折闭合复位三枚空心螺钉固定手术的患者，患者取健侧卧位，屈髋屈膝，治疗部位为髂前上棘与股骨粗隆连线中点、腹股沟中点及股骨大粗隆，治疗后1个月患者VAS评分下降，术后6个月患者髋关节Harris评分增加，认为其可有效减轻术后疼痛，提高髋关节功能<sup>[42]</sup>。作为膝骨关节炎的经典治疗方案，药物和手术治疗均有一定副作用<sup>[43,44]</sup>，Uysal等选择rESWT治疗膝骨关节炎，治疗后3个月仍然可有效缓解膝关节疼痛，提高膝关节活动度<sup>[43]</sup>。

目前,临床上多推荐rESWT治疗大部分骨折不愈合,rESWT作用均匀、成本偏低,在浅表骨骼(如胫骨)骨折不愈合的治疗中逐步受到关注<sup>[45]</sup>。有研究应用rESWT治疗开放性胫骨骨折术后延迟愈合,疗效良好且并发症少<sup>[46]</sup>。早期应用rESWT作用骨折周围,能明显缩短胫骨骨折的愈合时间,显著降低胫骨骨折延迟愈合和不愈合的发生率<sup>[47]</sup>。另外,Yue等首次将rESWT治疗锁骨骨折后延迟愈合,每2天一次,共10次rESWT(0.057 mJ/mm<sup>2</sup>,3 Hz,3000点)干预,在干预后4个月和7个月的随访中,患者分别实现了临床和影像学恢复,且治疗过程中不需麻醉剂使用,也没有发生任何副作用<sup>[48]</sup>。

在颞下颌关节紊乱病(temporomandibular joint disorders, TMD)的治疗上,有研究比较rESWT和超声两种治疗方式对TMD的作用,通过4周的治疗两者均能降低VAS评分,rESWT对颞下颌关节功能指数和张口受限的改善更显著<sup>[49]</sup>。另有研究比较了rESWT和fESWT对I类TMD患者的疗效,实验予rESWT(经典探头,1~2Bar压力,9~13Hz频率,1000~1200点数)治疗患者触压痛及咀嚼时的疼痛部位,结果发现其在治疗I类TMD上比fESWT更安全,可早期改善关节功能并缓解疼痛症状<sup>[50]</sup>。

### 2.1.3 中枢神经系统病变后肌肉痉挛

中枢神经系统损伤后的肌肉痉挛,不易恢复,严重影响患者日常生活,使得患者倍感痛苦。Fan等认为在rESWT干预后,与安慰剂组相比,rESWT组卒中患者上肢痉挛肌肉得到明显放松<sup>[51]</sup>。在脑卒中发病8周内的亚急性期,结合rESWT与常规治疗手段对卒中后上肢痉挛肌肉予以治疗,相较于单独使用常规治疗手段,结合rESWT可更好地预防痉挛的产生<sup>[52]</sup>。脑卒中早期患者可能因咬肌和周围肌肉痉挛导致吞咽障碍,有研究采用rESWT(1Bar,2000点,6 Hz)治疗咬肌、颞舌骨肌和二腹肌等痉挛部位,治疗4周后洼田饮水试验等结果表明rESWT组患者吞咽功能明显优于对照组<sup>[53]</sup>。

多发性硬化是一种以肌肉痉挛为表现的中枢神经系统自身免疫性疾病,研究发现4次rESWT可显著减少多发性硬化患者小腿三头肌的痉挛状态并改善踝关节主动及被动活动度<sup>[54]</sup>。有文章予肉毒素与rESWT联合治疗脑瘫患儿腓肠肌,可对其发挥更好的抗痉挛作用<sup>[55]</sup>。

## 2.2 难愈性创面

rESWT能够改善局部血液循环, 调节代谢, 对难愈性创面、慢性下肢溃疡的治疗有着令人满意的效果<sup>[56]</sup>。1项Meta分析总结了rESWT可有效提高糖尿病足溃疡治愈率, 缩短溃疡愈合期, 尤其为难治性和复发性的糖尿病足溃疡提供了新的临床治疗方式<sup>[57]</sup>。Kang等人报告1例rESWT治疗脊髓损伤后出现右足跟压疮性溃疡的男性患者(2.0~3.5 Bar, 频率10 Hz, 点数3 000~6 000次), 经过3个月的治疗, 患者压疮性溃疡最终完全愈合<sup>[58]</sup>。Dolibog等人予rESWT治疗下肢静脉性溃疡4周, 使溃疡面积平均减少了31.6%<sup>[59]</sup>。目前研究也发现单次给予2.5 Bar压力的rESWT使20名患者平均伤口面积从11.51 cm<sup>2</sup>减少到8.09 cm<sup>2</sup>, 平均伤口长度从4.97 cm下降至4.41 cm, 平均伤口宽度从3.15 cm减少至2.49 cm<sup>[60]</sup>。

### 2.3 男科疾病

在对前列腺增生的治疗上, Zhang等人认为rESWT可有效地治疗对 $\alpha$ 受体拮抗剂和外科治疗疗效欠佳的良性前列腺增生, 治疗3个月后患者的最大尿流率较前改善63%, 膀胱残余尿量改善率70%<sup>[61]</sup>。一项临床试验予rESWT(压力1.8~2.0Bar, 频率10 Hz, 点数3 000次)治疗慢性盆腔疼痛综合征, 经过8周治疗后rESWT组患者的美国国立卫生研究院慢性前列腺炎指数(NIH-CPS)显著减少, 且经过3个月的随访, rESWT组复发概率更低<sup>[62]</sup>。另有研究认为在50%的男性勃起功能障碍患者中, 治疗时间持续3周或3周以上的低能量rESWT的治疗效果可维持2年, 且rESWT对非重度勃起功能障碍患者疗效更显著<sup>[63]</sup>。

### 2.4 周围神经损伤及其他系统疾病

近年来, rESWT也应用于周围神经损伤的治疗。研究于CTS患者腕管处予rESWT干预(压力3.0 Bar, 频率12 Hz, 点数1200次), 结果示rESWT不仅缓解疼痛, 与抗炎药物相比对上肢功能改善的效果更佳<sup>[64]</sup>。在轻度至中度CTS中, rESWT和常规物理治疗可有效地减少伤害性疼痛和神经性疼痛, 并在短期内改善手腕部功能, 且研究认为因rESWT治疗次数少等优点, 较传统物理治疗更可取<sup>[65, 66]</sup>。也有研究提出rESWT对三叉神经痛<sup>[67]</sup>、带状疱疹后神经痛<sup>[68]</sup>及糖尿病神经病变<sup>[69]</sup>治疗作用, 可见rESWT在周围神经损伤方面的应用范围正不断拓展。

Kikuchi等人进行的一项多中心研究纳入了41名缺血性心肌病患者，在治疗后并对其进行了三个月的随访，结果显示接受冲击波治疗的患者在临床症状、运动耐量以及心功能等指标方面均呈现显著改善<sup>[70]</sup>。rESWT还可治疗肾动脉狭窄、糖尿病肾病以及各种慢性肾脏疾病<sup>[71,72]</sup>。其机制可能在于rESWT能够刺激内皮和近端肾小管细胞的机械感受器，进而上调血管内皮生长因子，促进血管生成，改善肾脏缺氧、炎症和纤维化，最终有助于恢复肾功能<sup>[73]</sup>。此外，rESWT能够刺激归巢因子的释放，从而吸引内皮祖细胞或干细胞进入受损的肾脏，进行组织修复<sup>[74]</sup>。另外在口腔医学中，rESWT能够显著降低经过牙齿正畸后的松动、牙周袋的发生以及出血风险<sup>[75]</sup>。

### 三、小结与展望

近几年来，体外冲击波因其治疗运动损伤的良好效果已在我国迅速开展，但仍处于初期，所治疗的病种有限，疗效不一。通过本文综述，rESWT因其疗效显著且简便无创，性价比高，在骨骼肌肉系统疾病中有望成为不适合手术的患者的首选治疗方式。除此之外，rESWT不仅有利于皮肤创面、神经系统疾病的康复，陆续也有关于对心脏、肾脏，甚至口腔疾患治疗的报道出现。随着人们对rESWT生物学机制的不断认识，rESWT在不同系统疾病中的治疗方案不断优化，rESWT势必成为康复医学领域普遍应用的物理因子治疗手段，也将为医学领域更多的功能障碍患者带去福音。

### 参考文献

- [1]Guo J, Hai H, Ma Y. Application of extracorporeal shock wave therapy in nervous system diseases: A review. *Front Neurol*, 2022, 13:963849.
- [2]Brunelli S, Bonanni C, Trallesi M, *et al.* Radial extracorporeal shockwave therapy: a novel approach for the treatment of Dupuytren's contractures: a case report. *Medicine (Baltimore)*, 2020, 99(24): e20587.
- [3]（德）海因茨·罗勒（Heinz Lohrer），（德）卢德格尔·戈德斯梅耶（LudgerGerdesmeyer）主编；马跃文主译；张带副主译；王晓青，朱佳琪，关爱琳，牟宏等译者；韩昆翻译秘书.冲击波疗法在医学多学科的应用[M]. 高等教育出版社；中国教育出版传媒集团, 2022.



- [4]Langendorf EK, Klein A, Drees P, et al. Exposure to radial extracorporeal shockwaves induces muscle regeneration after muscle injury in a surgical rat model. *J Orthop Res*, 2020, 38: 1386-1397.
- [5]Wang F, Li W, Zhou Y, et al. Radial extracorporeal shock wave reduces myogenic contracture and muscle atrophy via inhibiting NF- $\kappa$ B/HIF-1 $\alpha$  signaling pathway in rabbit. *Connect Tissue Res*, 2022, 63:298-307.
- [6]Zhang H, Li ZL, Yang F, et al. Radial shockwave treatment promotes human mesenchymal stem cell self-renewal and enhances cartilage healing. *Stem Cell Res Ther*, 2018, 9: 54.
- [7]Zhao Z, Wang Y, Wang Q, et al. Radial extracorporeal shockwave promotes subchondral bone stem/progenitor cell self-renewal by activating YAP/TAZ and facilitates cartilage repair in vivo. *Stem Cell Res Ther*, 2021, 12: 19.
- [8]Qi H, Jin S, Yin C, et al. Radial extracorporeal shock wave therapy promotes osteochondral regeneration of knee joints in rabbits. *Exp Ther Med*, 2018, 16(4): 3478-3484.
- [9]綦惠, 杰永生, 郑蕊, 等. 放散式体外冲击波对软骨细胞生物学行为的影响[J].*北京生物医学工程*, 2020, 39(03):278-284.
- [10]Buarque de Gusmão CV, Batista NA, Vidotto Lemes VT, et al. Effect of Low-Intensity Pulsed Ultrasound Stimulation, Extracorporeal Shockwaves and Radial Pressure Waves on Akt, BMP-2, ERK-2, FAK and TGF- $\beta$ 1 During Bone Healing in Rat Tibial Defects. *Ultrasound Med Biol*, 2019, 45: 2140-2161.
- [11]Ramesh S, Zaman F, Sävendahl L, et al. Radial shockwave treatment promotes chondrogenesis in human growth plate and longitudinal bone growth in rabbits. *Bone*, 2022, 154:116186.
- [12]Inoue S, Hatakeyama J, Aoki H, et al. Utilization of Mechanical Stress to Treat Osteoporosis: The Effects of Electrical Stimulation, Radial Extracorporeal Shockwave, and Ultrasound on Experimental Osteoporosis in Ovariectomized Rats. *Calcify Tissue Int*, 2021, 109: 215-229.
- [13]Sağır D, Bereket C, Onger ME, et al. Efficacy of Extracorporeal Shockwaves Therapy on Peripheral Nerve Regeneration. *J Craniofac Surg*, 2019, 30: 2635-2639.

- [14]Park GY, Kwon DR, Lee SC. Timing of extracorporeal shock wave therapy in rabbits with carpal tunnel syndrome. *J Tissue Eng Regen Med*, 2019, 13(6): 1071-1078.
- [15]杨帆. 体外放散式冲击波调控Bach1促进体外血管生成[D]. 中国医科大学, 2022.
- [16]Han K, Kang N, Yu X, et al. lncRNA NEAT1-let 7b-P21 axis mediates the proliferation of neural stem cells cultured in vitro promoted by radial extracorporeal shock wave. *Regen Ther*, 2022, 21:139-147.
- [17]李杰, 马跃文, 康楠, 等. 体外放散式冲击波促进脑梗死大鼠海马区神经干细胞增殖并抑制miR-124 的表达[J]. *中国组织工程研究*, 2021, 25(31):4981-4987.
- [18]苏明珠, 马跃文. 放散式冲击波通过Notch1/Hes1通路调节脑缺血后海马组织中神经干细胞的增殖与分化[J]. *中国组织工程研究*, 2021, 25(19):3009-3015.
- [19]Wang S, Yin C, Han X, et al. Improved healing of diabetic foot ulcer upon oxygenation therapeutics through oxygen-loading nanoperfluorocarbon triggered by radial extracorporeal shock wave. *Oxid Med Cell Longev*, 2019, 2019: 5738368.
- [20]Chen RF, Lin YN, Liu KF, et al. The Acceleration of Diabetic Wound Healing by Low-Intensity Extracorporeal Shockwave Involves in the GSK-3 $\beta$  Pathway. *Biomedicines*, 2020, 9:21.
- [21]Sopel M, Kuberka I, Szczuka I, et al. Can Shockwave Treatment Elicit a Molecular Response to Enhance Clinical Outcomes in Pressure Ulcers? The Shock Waves in wounds Project. *Biomedicines*, 2024, 12(2):359.
- [22]Wuerfel T, Schmitz C, Jokinen LLJ. The Effects of the Exposure of Musculoskeletal Tissue to Extracorporeal Shock Waves. *Biomedicines*, 2022, 10:1084.
- [23]Simplicio CL, Purita J, Murrell W, et al. Extracorporeal shock wave therapy mechanisms in musculoskeletal regenerative medicine. *J Clin Orthop Trauma*, 2020, 11: S309-S318.
- [24]沃春新, 徐正涛, 秦乐, 等. 体外冲击波治疗大鼠肌筋膜疼痛及其机制初探[J]. *中国疼痛医学杂志*, 2018, 24(08): 586-592.
- [25]Yang E, Lew HL, Özçakar L, et al. Recent Advances in the Treatment of Spasticity Extracorporeal ShockWave Therapy. *J Clin Med*, 2021, 10.

- [26]徐春燕, 陈禹彤, 欧吉兵, 等. 冲击波对兔复合肌肉动作电位及肌组织形态学的影响[J]. 中国康复医学杂志, 2018, 33(09): 1019-1023.。
- [27]陈禹彤, 姚黎清. 放散式体外冲击波对神经肌肉接头影响的研究进展[J]. 中国医学物理学杂志, 2020, 37(06): 754-757.
- [28]Ge R, Ruan B, Chen S, et al. Radial extracorporeal shock wave therapy alleviates acute inflammation of human primary tenocytes through the integrin-FAK-p38MAPK pathway. *Am J Transl Res*, 2023, 15(5):3229-3239.
- [29]Feng B, Dong Z, Wang Y, et al. Li-ESWT treatment reduces inflammation, oxidative stress, and pain via the PI3K/AKT/FOXO1 pathway in autoimmune prostatitis rat models. *Andrology*, 2021, 9(5):1593-1602.
- [30]Song Z, Jin C, Bian Z, et al. Radial Extracorporeal Shock Wave Therapy Combined with Resveratrol Derivative Alleviates Chronic Nonbacterial Prostatitis in Rats. *Inflammation*, 2023, 46(2):584-597.
- [31]Kesikburun S, Uran ŞA, Kesikburun Bilge, et al. Comparison of Ultrasound-Guided Prolotherapy Versus Extracorporeal ShockWave Therapy the Treatment of Chronic Plantar Fasciitis: A Randomized Clinical Trial. *J Foot Ankle Surg*, 2022, 61: 48-52.
- [32]Asheghan M, Hashemi SE, Hollisaz MT, et al. Dextroprolotherapy versus radial extracorporeal shockwave therapy in the treatment of chronic plantar fasciitis: A randomized, controlled clinical trial. *Foot Ankle Surg*, 2021, 27:643-649.
- [33]Tenforde AS, Borgstrom HE, DeLuca S, et al. Best practices for extracorporeal shockwave therapy in musculoskeletal medicine: Clinical application and training consideration. *PMR*, 2022, 14(5):611-619.
- [34]Dogru M, Erduran M, Narin S. The effect of radial extracorporeal shock wave therapy in the treatment of trigger finger. *Cureus*, 2020, 12(6): e8385.
- [35]Duymaz T, Sindel D. Comparison of radial extracorporeal shock wave therapy and traditional physiotherapy in rotator cuff calcific tendinitis treatment. *Arch Rheumatol*, 2019, 34(3): 281-287.
- [36]Ahadi T, Esmaili Jamkarani M, Raissi GR, et al. Prolotherapy vs radial extracorporeal shock wave therapy in the short-term treatment of lateral epicondylitis: a randomized clinical trial. *Pain Med*, 2019, 20(9): 1745-1749.

- [37]Luan S, Zhu ZM, Ruan, et al. Randomized Trial on Comparison of the Efficacy of Extracorporeal Shock Wave Therapy and Dry Needling in Myofascial Trigger Points. *Am Phys Med Rehabil*, 2019, 98: 677-684.
- [38]Takekawa T, Chino T, Yamada N, et al. Multimodal treatment, including extracorporeal shock wave therapy, for refractory chronic tension-type headache: a case report. *J Med Case Rep*, 2023, 17(1):478.
- [39]Eftekharsadat B, Fasaie N, Gotalizadeh D, et al. Comparison of efficacy of corticosteroid injection versus extracorporeal shockwave therapy on inferior trigger points in the quadratus lumborum muscle: a randomized clinical trial. *BMC Musculoskelet Disord*, 2020, 21: 695.
- [40]季晶俊, 陈晓宏, 朱婷, 等. 放散式体外冲击波压痛点结合穴位治疗老年髋骨关节炎临床研究[J]. *山东中医杂志*, 2020, 39(12):1302-1306.
- [41]Alkhashki HM, Al-Boukai AA, Al-Harbi MS, et al. The use of extracorporeal shock wave therapy (ESWT) in treating osteonecrosis of the femoral head (AVNHF): a retrospective study. *Int Orthop*, 2023, 47(12):2953-2960.
- [42]陈振南, 何亚标, 陈定家, 等. 发散式冲击波联合消肿活血汤预防股骨颈骨折术后股骨头坏死研究[J]. *中外医学研究*, 2021, 19(33):29-32.
- [43]Uysal A, Yildizgoren MT, Guler H, et al. Effects of radial extracorporeal shockwavetherapy on clinical variables and isokinetic performance in patients with knee osteoarthritis: a prospective, randomized, single-blind and controlled trial. *Int Orthop*, 2020, 44(7): 1311-1319.
- [44]梁豪君, 贾海光, 朱俊宇, 等. 中国骨肌疾病体外冲击波疗法指南 (2023年版) [J]. *中国医学前沿杂志 (电子版)*, 2023, 15(09):1-20.
- [45]Tibial Spine Research Interest Group, Orellana KJ, Houlihan NV, et al. Tibial Spine Fractures in the Child and Adolescent Athlete: A Systematic Review and Meta-analysis. *Am J Sports Med*, 2024, 52(5):1357-1366.
- [46]Milgrom C, Zloczower E, Fleischmann C, et al. Medial tibial stress fracture diagnosis and treatment guidelines. *J Sci Med Sport*, 2021, 24(6):526-530.
- [47]尤遵强, 黄肖华, 倪秀悦, 等. 胫骨骨折术后骨不连的原因分析及治疗进展[J]. *牡丹江医学院学报*, 2023, 44(06):135-138+142.

- [48]Yue L, Chen H, Feng TH, et al. Low-intensity extracorporeal shock wave therapy for midshaft clavicular delayed union: A case report and review of literature. *World J Clin Cases*, 2021, 9(27):8242-8248.
- [49]Li W, Wu J. Treatment of Temporomandibular Joint Disorders Ultrashort Wave and Extracorporeal Shock Wave: A Comparative Study. *Med Sci Monit*, 2020, 26: e923461.
- [50]王璞, 倪广晓, 韩晓勇, 等. 放散状与聚焦状冲击波治疗颞下颌关节紊乱病的效果比较[J]. *河北医科大学学报*, 2019, 40(06): 683-687.
- [51]Fan T, Zhou X, He P, et al. Effects of Radial Extracorporeal Shock Wave Therapy on Flexor Spasticity of the Upper Limb in Post-stroke Patients: Study Protocol for a Randomized Controlled Trial. *Front Neurol*, 2021, 12: 712512.
- [52]Brunelli S, Gentileschi N, Spanò B, et al. Effect of Early Radial Shock Wave Treatment on Spasticity in Subacute Stroke Patients: A Pilot Study. *Biomed Res Int*, 2022, 2022:8064548.
- [53]黄池颖, 徐炜堇. 放散式体外冲击波疗法用于缺血性脑卒中合并吞咽障碍患者的价值[J]. *中华保健医学杂志*, 2024, 26(01):14-17.
- [54]Marinaro C, Costantino C, D'Esposito O, et al. Synergic use of botulinum toxin injection and radial extracorporeal shockwave therapy in Multiple Sclerosis spasticity. *Acta Biomed*, 2021, 92:e2021076.
- [55]Kwon DR, Kwon DG. Botulinum Toxin a Injection Combined with Radial Extracorporeal Shock Wave Therapy in Children with Spastic Cerebral Palsy: Shear Wave Sonoelastographic Findings in the Medial Gastrocnemius Muscle, Preliminary Study. *Children (Basel)*, 2021, 8(11):1059.
- [56]Taheri P, Shahbandari M, ParvareshM, et al. Extracorporeal Shockwave Therapy for Chronic Venous Ulcers: A Randomized Controlled Trial. *Galen Med J*, 2021, 10:e1931.
- [57]Huang Q, Yan P, Xiong H, et al. Extracorporeal Shock Wave Therapy for Treating Foot Ulcers in Adults With Type 1 and Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Can J Diabetes*, 2020, 44(2):196-204.

- [58]Kang N, Yu X, Ma Y. Radial extracorporeal shock wave therapy in a patient with decubitus ulcer after spinal cord injury: a case report. *Am J Transl Res*, 2020,12(5): 2093-2098.
- [59]Dolibog PT, Dolibog P, Bergler-Czop B, et al. The Efficacy of Extracorporeal Shockwave Therapy Compared with Compression Therapy in Healing Venous Leg Ulcers. *J Clin Med*, 2024,13(7):2117.
- [60]Dymarek R, Kuberka I, Rosińcu k J, et al. The Immediate Clinical Effects Following a Single Radial Shock Wave Therapy in Pressure Ulcers: A Preliminary Randomized Controlled Trial of The SHOWN Project. *Adv Wound Care (New Rochelle)*, 2023, 12(8):440-452.
- [61]Zhang D, Wang YL, Gong DX, et al. Radial extracorporeal shock wave therapy as a novel agent for benign prostatic hyperplasia refractory to current medical therapy. *Am J Mens Health*, 2019, 13(1): 1557988319831899.
- [62]Zhang ZX, Zhang D, Yu XT, et al. Efficacy of radial extracorporeal shock wave therapy for chronic pelvic pain syndrome: a nonrandomized controlled trial.*Am J Mens Health*, 2019, 13(1): 1557988318814663.
- [63] Goldberg D, Andriessen A, Gold M. Radial shockwave therapy for male erectile rejuvenation in a dermatology and/or medical aesthetic practice. *J Cosmet Dermatol*, 2019, 18(6): 1596-1600.
- [64]吉浩宇. 中度腕管综合征的体外冲击波治疗效果研究.实用手外科杂志[J], 2020, 34(01):73 -77.
- [65]Sağlam G, Çetinkaya Alişar D, Özen S. Physical therapy versus radial extracorporeal shock wave therapy in the treatment of carpal tunnel syndrome: A randomized-controlled study. *Turk J Phys Med Rehabil*, 2022, 68:126-135.
- [66]Zhang L, Yang T, Pang L, et al. Effects of Extracorporeal Shock Wave Therapy in Patients with Mild-to-Moderate Carpal Tunnel Syndrome: An Updated Systematic Review with Meta-Analysis. *J Clin Med*, 2023,12(23):7363.
- [67]Zhang D, Meng Y, Hai H, *et al.* Radial extracorporeal shock wave therapy in an individual with primary trigeminal neuralgia: a case report and literature review. *Am J Phys Med Rehabil*, 2018, 97(5): e42-e45.
- [68]孙青, 叶生丽, 郭春芮, 等. 发散式冲击波治疗不同类型带状疱疹后神经痛的临床研究[J]. 中国疼痛医学杂志, 2020, 26(6): 463-466.

- [69]王成, 陈丹, 江桥, 等. 补阳还五汤联合循经取穴冲击波治疗糖尿病周围神经病变的临床疗效观察[J]. 中华中医药学刊, 2022, 40(07):31-34.
- [70]Kikuchi Y, Ito K, Shindo T, et al. A multicenter trial of extracorporeal cardiac shock wave therapy for refractory angina pectoris: report of the highly advanced medical treatment in Japan. *Heart Vessels*, 2019, 34(1):104-113.
- [71]Zhao Y, Santelli A, Zhu XY, et al. Low-Energy Shockwave Treatment Promotes Endothelial Progenitor Cell Homing to the Stenotic Pig Kidney. *Cell Transplant*, 2020, 29:963689720917342.
- [72]Skov-Jepesen SM, Petersen NA, Yderstraede KB, et al. Low-Intensity Extracorporeal Shockwave Therapy (LI-ESWT) in Renal Diseases: A Review of Animal and Human Studies. *Int J Nephrol Renovasc Dis*, 2023, 16:31-42.
- [73]Klomjit N, Lerman A, Lerman LO. It Comes As a Shock: Kidney Repair Using Shockwave Therapy. *Hypertension*, 2020, 76(6):1696-1703.
- [74]Liang W, Liang B, Yan K, et al. Low-Intensity Pulsed Ultrasound: A Physical Stimulus with Immunomodulatory and Anti-inflammatory Potential. *Ann Biomed Eng*, 2024 Apr 29.
- [75]Alshihri A. Translational Applications of Extracorporeal Shock Waves in Dental Medicine: A Literature Review. *Biomedicines*, 2022, 10(4):902.

## 步态分析在康复临床应用中的研究进展

张锦明

哈尔滨医科大学附属第一医院

步态分析是对人行走功能和状态进行分析的一种研究方法,通过对受试者行走过程中每个动作进行定性和定量分析来完成。步态分析主要研究步行时肢体运动的时间和空间变化规律,揭示步态异常的关键环节以及影响因素,实现对患者的功能和治疗效果的客观评价。众所周知,行走障碍对个人影响重大,即使是相对较轻的步行障碍也会影响整体生活质量,这一原因推动了现代临床步态分析领域的发展,通常包括标准化的视频捕获和下肢三维运动学的仪器测量以及动力学、肌电图、足底压力和上半身运动学的测量。近年来,随着现代医学技术的持续发展和步态分析系统的不断改进,步态分析技术已广泛应用于临床医学、康复工程和体育科学等诸多领域,其系统客观、精准的测量结果有助于康复工作者确定康复诊断、制定治疗方案、评价康复疗效等。

### 一、研究技术进展

#### (一) Gaitboter 系统在步态分析中的应用

近年来,多种类型的新型步态分析系统被研发。Needham<sup>[1]</sup>等开发了一种基于计算机视觉和深度学习系统,该系统能够捕捉运动员短跑和动作启动时运动特征以及重心。所采集数据由标记的运动捕捉系统和自定义无标记系统同时捕捉,可作为现有标记方式的运动捕捉系统提供了一种可行的替代方案。中国科学院计算技术研究所研制的 Gaitboter 步态分析系统是一种便携式的、对检查场地无特殊要求的新型步态分析系统。高明明等<sup>[2]</sup>通过比较 Gaitboter 与 Noraxon 步态分析系统时空参数的一致性,得出结论站立相和迈步相时间比例、跨步长、步频、步速、足偏角等时空参数的一致性较好,且 Gaitboter 步态分析系统具有穿戴方便、可操作性强、不受场地限制等优点,可进一步用于异常步态以观察其信度与效度。

#### (二) Kinect 系统在步态分析中的应用



Kinect v1(一代 Kinect)在 2010 年由微软公司推出,在体感游戏中捕获肢体运动,可用深度数据计算出人体 20 个关节的相对三维位置,无需安装额外的传感器或标记物<sup>[3]</sup>。目前步态分析领域应用最广的是 2014 年推出的 Kinect v2, Kinect v2 可获取红绿蓝(RGB)图像和深度信息,和 v1 相比, Kinect v2 增加了红外图像、时间飞行测量等新技术<sup>[4]</sup>,可视检测范围更广,并优化关节提取技术,可根据深度信息提供人体 25 个关节三维位置,构建完整步态的数据模型。

### (三) 表面肌电图在步态分析中的应用

表面肌电图(surface electromyography, sEMG)通过在皮肤表面放置电极,记录邻近神经肌肉系统活动时的生物电信号的测定方法<sup>[5]</sup>,是一种新型、无创、客观的肌肉活动检测技术<sup>[6]</sup>,能够评价肌肉的活动和功能性改变。近年来在康复领域受到广泛关注并逐渐应用于临床。sEMG 信号源于运动单元动作电位,是肌肉活动的最小单位,动态肌电图所获得的基本信息是步态周期中不同时相肌肉活动强度的表现,可客观地呈现运动状态下肌肉电活动,为运动状态下步态分析提供更丰富的信息资源。

## 二、临床研究进展

### (一) 临床步态分析方法进展

1、三维动态分析系统:是针对特定关节或运动中心的三维动态分析,在国际上已得到广泛应用。通过该系统可以获得行走时的角度、步态周期及其与时间的关系等步态参数进行准确评估,从而提高临床诊断的精准性和治疗的有效性。三维步态分析作为一种客观量化的评价工具,有效弥补了功能评分主观性强和影像学评估静态性的不足。随着三维步态分析仪的简化,使用更为方便,价格也大幅降低,我国许多医疗和科研单位都引进了运动捕捉系统,并开展了步态分析的临床科研工作。

2、便携式步态分析仪:近年来研究者尝试使用加速度仪、陀螺仪和力传感器等便携的步态测量仪器进行步态分析<sup>[7]</sup>。解决了三维动态分析系统大多应用于特定实验室,以及一些仪器只能识别个别的时空参数,无法满足临床应用的需求。随着近些年来图像处理技术和传感技术的发展,使用便携式步态分析仪能够应用于更多的临床环境。方略等<sup>[8]</sup>研制了一款下肢外骨骼机器人足底压

力感知系统,该系统通过电路实现模拟压力信号到数字信号的转换,使下肢外骨骼机器人控制中能够实时、准确地采集和检测足底压力信息。

3、混合系统:不同类型的传感器的集成满足了更加准确和可靠的信息,比如可穿戴传感器和环境传感器共同组成的混合系统。使用由多个传感器获取不同类型信息,在识别疾病相关的步态模式方面有非常好的表现<sup>[9]</sup>。近几年越来越多研究开始使用这类型混合系统。在 H. Zhao et<sup>[10]</sup>中,两个运动数据来源,一个三维惯性传感系统和一个三维光学运动捕捉系统,被用于步态检测和分析。最近的一项研究<sup>[11]</sup>提出了一种新的混合模型来探索神经退行性疾病之间的步态差异、帕金森病不同严重程度之间步态差异以及健康个体和患者之间的步态差异,这项研究中就是对多个传感器采集的不同类型数据进行整合。

## (二) 步态分析在临床疾病康复中的应用进展

### 1、步态分析在中枢神经系统疾病康复中的应用进展

足下垂、内翻,划圈步态是偏瘫步态的表象。通过步态分析,找出该表象深层次的原因,制定及时、针对性的康复训练策略。张晶晶<sup>[12]</sup>等根据下肢 sEMG 研究结果提示,设计基于脑卒中偏瘫步态分析的步行康复训练策略,对脑卒中患者进行步态康复训练时可将步态周期划分为四个阶段并逐个阶段进行训练,尤其应该加强患侧单支撑期的锻炼;同时应注意加强脑卒中患者的下肢肌力。另外,应采取强制性使用等,促使患者多使用患侧,加强训练患者重心在健侧与患侧之间的转移,促使患者异常步态的康复。此外,踝关节功能差及小腿肌肉力量弱是偏瘫患者足下垂内翻、划圈步态的最重要原因,也是影响步态对称性、动力性和步行速度的重要原因。加强小腿肌肉的力量训练,缓解局部肌张力,提高踝关节功能,是偏瘫步行训练的重要内容。

目前踝关节活动度测试往往让患者处于卧位或坐位时,采用量角器法进行测定,缺乏步行活动中对踝关节运动的动态观察及其活动度、步行能力的相关性分析。基于标记点的运动跟踪系统作为国际上公认的步态分析“金标准”<sup>[13]</sup>,可用于观察步行速度、步长、步行时各关节活动范围等步行参数。雷斌等<sup>[14]</sup>通过研究患者佩戴踝足矫形器 AFO 前后三维步态分析系统,观察佩戴 AFO 以显著改善步行活动中踝关节活动范围,与步行功能相结合,佩戴 AFO 步行速度变化的幅度较对照组更加明显,说明步行活动中踝关节活动度的改善与步行

能力的提高呈正相关。证实康复训练可以有效改善足下垂及步行功能，且辅以 AFO 治疗后，可获得更好的治疗效果。应用三维步态分析系统采集步行活动中动态的踝关节活动范围，结合步态分析其他的指标，可更好地帮助医生分析关节活动度、运动中的关节活动轨迹与步行功能的相关性。

江容安等<sup>[15]</sup>研究运用视反馈步态分析训练系统制定康复训练计划，在视反馈下进行步行功能训练 6 周后，对比治疗前后步速、步频和重心垂直位移评分差值均大于对照组，证明视反馈步态分析训练系统指导下的康复训练可有效改善脑卒中患者偏瘫步态，提高患者步行能力。

## 2、步态分析在运动系统疾病康复中的应用进展

既往关于成人脊柱畸形( adult spinal deformity, ASD)患者整体生物力学 的研究基于全脊柱 X 线平片，均为静态平衡研究，关于步态的动态平衡报道很少见，而且有学者发现人体静态下重心位置与活动时重心位置有显著不同。白森等<sup>[16]</sup>利用三维步态分析系统分析 ASD 患者术前步态特点，其步频、步长及跨步长 均较健康人群下降，且活动过程中上述运动参数逐渐减小。进一步明确此类疾患，整体生物力学的病理生理变化，为 ASD 患者诊疗及康复提供理论基础。

已有研究表明，步态分析作为检测下腰背痛患者身体损伤的客观工具具有很高的可靠性，现已有部分研究通过步态分析对腰椎间盘突出症患者手术后疗效进行评估，及通过步态分析来比较腰痛患者和健康对照者的参数差异，但这些研究的参数较单一。宋莎莎等<sup>[17]</sup>通过三维步态分析对腰椎间盘突出症患者的步行特征进行定量分析发现，腰椎间盘突出症患者步态存在异常，主要包括步长及跨步长减小，步频加快，膝关节屈伸活动范围及髌关节前屈后伸活动范围减小，并对功能量表与腰椎间盘突出症患者步态参数之间的相关性进行分析，为腰椎间盘突出症患者的临床诊疗、制定康复训练计划、评定康复疗效提供客观依据。陈芳等<sup>[18]</sup>研发了一套基于深度相机的步态采集与分析系统，可准确记录和存储膝关节骨关节炎患者的步态数据，所提取的步态定量特征对于膝关节骨关节炎患者和健康组有统计学差异，能为骨关节步态分析提供帮助。

步态分析可以提供临床检查或 X 线测量无法检测的步态特征和动态关节负荷情况，这是步态分析具有的独特优势。膝关节骨关节炎(knee osteoarthritis,

KOA)患者双足底压力分布会显著改变,这种病态改变不仅累及患侧,而且波及到健侧。对于有痛感的 KOA 患者,步态分析可以作为疼痛的另一客观量化指标。Peixoto等<sup>[19]</sup>发现对于老年女性 KOA 患者,双侧膝骨关节炎疼痛患者较无症状女性的步行速度、步频和步长均较低,但下肢的步长和支撑相是对称的。Na等<sup>[20]</sup>研究了自诉有痛感和无痛感的 KOA 患者,发现有痛感 KOA 患者的膝关节外侧力矩有明显区别,然而无痛感的 KOA 患者与正常人无明显区别。

### 3、步态分析在神经退行性疾病早期诊断的进展

针对阿尔茨海默病(AD)<sup>[21]</sup>、多发性硬化症(MS)<sup>[22]</sup>、帕金森病(PD)<sup>[23]</sup>、脊柱畸形<sup>[24]</sup>等神经退行性疾病,早期常伴随步态异常的情况,我们可以利用步态分析对这类型疾病进行早期筛查,早期辅助诊断。同时在过去的几年里,步态分析中的机器学习已经获得进步,为建立自动系统提供了可能性,能够快速准确区分健康受试者和患者的步态。为了更好地了解不同神经退行性疾病导致的步态受损,目前已经使用各种技术采集大量的步态参数,并通过应用不同方法建立了对应数据模型,使早期步态异常的捕捉成为可能。

#### (三)临床应用过程中值得注意的问题

我们收集的数据多在临床和实验室环境中采集,会引起“霍桑效应”或观察者效应。所谓霍桑效应是由于观察者的存在而引起行为变化,在步态信息收集时,因为受试者意识到自己在被观察,所以他们会主观表现出更好或不同,因此开发长距离步态监测系统是必要的,特别是在自由生活或家庭环境中,以减少环境因素的影响,获得步态分析更为客观的结果<sup>[25]</sup>。实现自由生活状态下步态评估是新的研究方向,科学界将集中精力于此,因为它反映了在现实生活环境中观察对象身上捕捉到习惯和深入的步态数据。小型化可穿戴技术和商用高分辨率光学环境传感器的不断进步支持了这一点,这些传感器能捕获到不同类型的步态特征,这些特征为更深入的自由生活步态研究提供了帮助。自由生活步态的研究,一方面为早期发现各种神经系统疾病的步态障碍创造了条件,有助于实施科学的干预措施提供依据。另一方面,也可以用来发现日常生活中的异常姿势和运动不当,做到早期干预。

### 三、小结与展望

随着科技进步,加之科研投入的增加,越来越多的科研成果得到了转化并应用于临床。步态分析技术在临床的应用使疾病的诊断、康复计划的优化以及治疗效果的评估等方面取得了很大的进步。研发更智能、便捷、精准、安全、实用性广的步态分析系统,有助于从步态异常角度早期发现潜在问题、对疾病伴随的步态异常进行有效干预,对健康人群运动损伤风险的预测及干预。

### 参考文献

- [1] Needham L, Evans M, Cosker DP, et al. Development, evaluation and application of a novel markerless motion analysis system to understand push-start technique in elite skeleton athletes. *PLoS One*, 2021,16(11):e0259624
- [2] 高明明,何泽佳,恽晓萍等. Gaitboter 与 Noraxon 步态分析系统时空参数的一致性比较[J]. *中国康复理论与实践*, 2021; 27(02): 216-221.
- [3] 张世宇,祁子禹,干智超等. 基于Kinect v2低成本动作捕捉系统在步态分析中的开发及应用[J]. *中国神经精神疾病杂志*, 2023,49(1):54-59.
- [4] GUFFANTI D, BRUNETE A, HERNANDO M, et al. The Accuracy of the Microsoft Kinect V2 Sensor for Human Gait Analysis. A Different Approach for Comparison with the Ground Truth. *Sensors (Basel)*, 2020, 20(16): 4405.
- [5] 王亚薇,杨阳,李耀民.表面肌电图在步态分析中的应用 [J]. *中国中西医结合外科杂志*, 2021; 27(3):538-541.
- [6] Agostini V, Ghislieri M, Rosati S, et al. Surface Electromyography Applied to Gait Analysis: How to Improve Its Impact in Clinics?. *Front Neurol*, 2020,11:994.
- [7] 周萌,黄强,蒋协远等. 步态分析在骨科与物理康复领域的应用进展[J]. *骨科临床与研究杂志*,2021,6(4):243-249.
- [8] 方略,袁德宇,何洪军等. 下肢外骨骼机器人足底压力感知系统设计研究[J]. *自动化仪表*,2021,42(8):13-16.
- [9] Kainz H, Schwartz MH. The importance of a consistent workflow to estimate muscle-tendon lengths based on joint angles from the conventional gait model. *GAIT POSTURE*. 2021-07-01; 88:1-9.

- [10] H. Zhao et al., "Multimodal gait recognition for neurodegenerative 1536 diseases,"IEEE Trans. Cybern, pp. 1 – 15, Mar. 2021, doi: 10.1109/TCYB.2021.3056104.
- [11] Muthukrishnan N, Abbas JJ, Krishnamurthi N. A Wearable Sensor System to Measure Step-Based Gait Parameters for Parkinson's Disease Rehabilitation. Sensors (Basel). 2020-11-10;20(22).
- [12] 张晶晶 , 李艳 . 脑卒中偏瘫步态特点及康复策略 [J]. 中国老年学杂志, 2019,39(05):1044-1047.
- [13]ALTSCHUCK N, BAUER C, NEHRING I, et al. Efficacy of prefabricated carbon-composite ankle foot orthoses for children with unilateral spastic cerebral palsy exhibiting a drop foot pattern[J]. J Pediatr Rehabil Med, 2019,12(2):171-180.
- [14] 雷斌, 靳仲夏, 陆云等. 踝足矫形器对脑卒中后足下垂患者步行能力的影响 [J].现代医药卫生, 2020,36(09):1281-1283.
- [15] 江容安, 堵翠, 罗丝丝. 视反馈步态分析训练系统对脑卒中患者提高步行能力的效果[J].安徽医学, 2020,41(01):75-77.
- [16]白森, 郗淑燕. 成人型脊柱畸形患者运动功能的三维步态分析[J].首都医科大学学报, 2021, 42(6):1070-1075.
- [17]宋沙沙, 石润琇, 林磊同等. 腰椎间盘突出症患者步态特征的研究[J].中国康复医学杂志, 2020, 35(3):306-312.
- [18]陈芳, 赵喆, 崔曦雯等. 基于深度相机的膝关节骨关节炎步态分析研究[J].中华骨科杂志, 2021,41(22): 1631- 1639.
- [19]Peixoto JG, de Souza Moreira B, Diz JBM, et al. Analysis of symmetry between lower limbs during gait of older women with bilateral knee osteoarthritis. Aging ClinExp Res, 2019,31(1):67-73.
- [20]Na A, Piva SR, Buchanan TS. Influences of knee osteoarthritis and walking difficulty on knee kinematics and kinetics[J]. Gait Posture, 2018(61):439-444.
- [21]Jeongbin Park, Hyang Jun Lee, etc. Development of a Gait Feature-Based Model for Classifying Cognitive Disorders Using a Single Wearable Inertial Sensor. Neurology. 2023 Jul 04;101(1): e12-e19. doi:10.1212/WNL.0000000000207372.

- [22]Coca-Tapia M, Cuesta-Gómez A、 etc. Gait Pattern in People with Multiple Sclerosis: A Systematic Review. *Diagnostics (Basel)*. 2021 Mar 24;11(4):584. doi: 10.3390/ diagnostics11040584
- [23]Johannes Burtscher,Eduardo Martin Moraud, etc, Exercise and gait/movement analyses in treatment and diagnosis of Parkinson's Disease. *Ageing Res Rev*. 2024 Jan ;93: 102147. doi:10.1016/j.arr.2023.102147.
- [24] Shota Ikegami,Hikaru Nishimura, etc, Reliability and validity of gait dynamic balance assessment in adult spinal deformity patients using a two-point trunk motion measuring device. *Spine J*. 2023 Jul ;23(7): 1045-1053. doi:10.1016/ j.spinee. 2023.04.003.
- [25]Lafferty L, Wawrzyniak J, Chambers M, Silvis M. Clinical Indoor Running Gait Analysis May Not Approximate Outdoor Running Gait Based on Novel Drone Technology.*SPORTS HEALTH*. 2022-01-01;14(5):710-716.

致敬：前十一届委员会的专家

奋进：第十二届委员会的同仁

何成奇

四川大学华西医院

1978 年 5 月，在中华医学会的支持帮助下，物理医学与康复学分会第一届委员会正式成立。

此后，在中华医学会的领导下，前 11 届委员会的历届先贤带领学会创业开拓、奋发图强、砥砺前行，经过 43 年的不懈努力，学会发展日新月异，已成为临床医学的重要组成部分。目前，物理医学与康复学专科分会已成为拥有 6000 余名专科会员，在中华医学会 89 个专科分会中排名第五的、具有较强影响力的分会组织。43 年来，分会专家始终坚持责任担当，积极推动中华物理医学与康复学事业的发展，为“健康中国”的康复医学事业做出了积极而卓越的贡献。

细研分会历程，方知前辈艰辛、踏石留印、才能铸就物理康复史诗辉煌！  
深触同道心路，只有守正创新、抓铁有痕、方可谱写民族复兴康复华章！  
我们深深地知道：是学会前辈为我们开辟了学术交流、技术进步、学科建设、人才培养、国际合作的强大平台！

我们深深地感恩：中华康复的先贤与前驱、中国各界的领导与朋友、海外康复的专家与同仁！



我们将进一步坚守：“四个意识”、“四个自信”和“两个维护”！我们将进一步发挥党的政治引领、思想引领和组织保障作用！以全球化的康复视角、责任担当的使命胸怀，全力助推康复发展！

我们应循证强化六个规范：融合创新的康复科研规范、体系为本的康复服务规范、求真务实的康复学术规范、操作同质的康复技术规范、病人为本的康复流程规范、精细管理的康复运营规范。

我们应砥砺做实六种生态：百家争鸣的康复学术生态、循证同质的康复技术生态、立德树人的康复教育生态、基础至尚的康复科研生态、精准运营的康复管理生态、再生转化的康复产业生态！

我们应加快推进六个康复：循证康复、精准康复、再生康复、转化康复、智慧康复与产业康复。其中循证康复、精准康复、再生康复及转化康复是高质量康复的根本，智慧康复与产业康复是高质量康复的灵魂。

**奋争创业，前十一届委员会敬业奉献、功成神州大地！**

**守正创新，第十二届委员会踔厉奋发、辉煌华夏九州！**

让我们牢记康复初心使命，在变局挑战的 2024 年：携手奋进、循证强化中华康复的六个规范；砥砺前行、全面做实中国康复六种生态，赓续创新、全力做好六个康复，为健康中国谱写高质量的康复华章！

中华医学会物理医学与康复学分会

第 12 届委员会主任委员 何成奇

2024 年 7 月 1 日