

· 临床研究 ·

早期康复干预对急性脑梗死患者血清神经元特异性烯醇化酶的影响

甄君 孔梅 欧建英 寇丽 李振东 范建中

【摘要】目的 观察早期康复干预对急性脑梗死患者血清神经元特异性烯醇化酶(NSE)的影响。方法 共选取 60 例急性脑梗死患者,将其随机分为康复组及对照组。2 组患者均给予急性期常规治疗,包括抗血小板聚集、改善微循环、神经营养剂以及并发症对症处理等;康复组患者于生命体征稳定后介入系统康复训练。分别于治疗前及治疗 3,7,14 d 时检测各组患者血清 NSE 含量,同时采用美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)对患者神经功能缺损情况进行评分,并比较各组间差异。**结果** 治疗前 2 组患者血清 NSE 水平及 NIHSS 评分组间差异均无统计学意义($P > 0.05$);治疗后 2 组患者病情均较治疗前有一定程度好转,并且以康复组的改善幅度相对较显著,如康复组治疗 7 d 时血清 NSE 水平及治疗 14 d 时 NIHSS 评分均明显优于对照组,组间差异均具有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 早期康复干预有助于降低急性脑梗死患者血清 NSE 含量,减轻脑损伤程度,进而促进患者受损神经功能康复,这可能也是早期康复干预促进急性脑梗死患者功能恢复的重要机制之一。

【关键词】 脑梗死; 康复; 神经元特异性烯醇化酶

The effect of early rehabilitation intervention on serum neuron-specific enolase in patients with acute cerebral infarction ZHEN Jun*, KONG Mei, OU Jian-ying, KOU Li, LI Zhen-dong, FAN Jian-zhong. * Department of Rehabilitation Medicine, The Fifth Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Zhuhai 519000, China
Corresponding author: FAN Jian-zhong, Email: fjz@fimmu.com

【Abstract】Objective To observe the effects of early rehabilitation on the serum neuron specific enolase (NSE) levels of patients with acute cerebral infarction. **Methods** Sixty patients with acute cerebral infarction were randomly divided into a rehabilitation group and a control group. All received routine treatment at the acute stage, including anti-platelet aggregation medication, drugs for improving microcirculation, neurotrophic agents and prompt treatment of any complications. Patients in the rehabilitation group also received systemic rehabilitation training beginning immediately after their vital signs had been stabilized. NSE in serum was assayed before treatment and after 3, 7 and 14 days. National Institutes of Health stroke scale (NIHSS) scores were evaluated at each time point, and the two groups were compared. **Results** There was no significant difference in serum NSE or NIHSS scores between the two groups pre-treatment. Both groups improved to a certain extent, but the improvements in the rehabilitation group were significantly better than in the control group, as their NSE levels at 7 days and NIHSS scores at 14 days were both significantly better. **Conclusions** Early rehabilitation intervention contributes to reducing serum NSE levels after acute cerebral infarction, lessening brain injury, and thereby promoting the recovery of damaged neural function. That may be one of the mechanisms by which early rehabilitation promotes functional recovery in patients with acute cerebral infarction.

【Key words】 Cerebral infarction; Rehabilitation; Neuron specific enolase

近年来我国脑血管病发病率呈逐年上升趋势,急性脑梗死患者约占全部脑卒中患者总数的 70% 左右^[1],同时脑梗死也是世界范围内导致患者长期运动功能障碍的主要原因之一。大量研究发现,康复干预

能促进脑血管病患者神经功能恢复,明显减少合并症发生,可在残疾、残损、残障三个层次上提高患者功能。目前多数学者主张脑梗死后应尽早介入康复干预,关于康复训练促进脑梗死患者运动功能恢复的相关机制也日益受到广泛关注。本研究拟通过观察早期康复干预对急性脑梗死患者血清神经元特异性烯醇化酶(neuron-specific enolase, NSE)含量的影响,从而在分子生化水平探讨早期康复干预促进脑梗死患者功能恢复的相关机制。现报道如下。

DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2011.08.009

作者单位:519000 珠海,中山大学附属第五医院康复医学科(甄君、欧建英),检验科(孔梅),神经内科(寇丽、李振东);南方医科大学南方医院(范建中)

通信作者:范建中;Email:fjz@fimmu.com

资料与方法

一、研究对象

共选取 2008 年 10 月至 2010 年 3 月间在我院住院治疗的急性脑梗死患者 60 例,均符合 1995 年中华医学会第 4 届全国脑血管病学术会议修订的脑卒中诊断标准^[2],并经头颅 CT 或 MRI 检查证实,患者入选标准如下:首次发病,病程在 48 h 以内;入选时病情稳定、意识清醒;无痴呆及认知功能障碍;能理解并配合治疗;排除伴发肿瘤、脑外伤或严重心、肝、肺、肾等重要脏器功能障碍患者。采用随机数字表法将其分为康复组及对照组,其中康复组有患者 33 例,男 19 例,女 14 例;平均年龄(61.4 ± 5.7)岁;平均病程(20.8 ± 10.2)h;脑基底核梗死 21 例,脑叶梗死 8 例,多发性脑梗死 4 例。对照组有患者 27 例,其中男 16 例,女 11 例;平均年龄(64.2 ± 4.5)岁;平均病程(19.3 ± 12.4)h;脑基底核梗死 18 例,脑叶梗死 6 例,多发性脑梗死 3 例。2 组患者一般情况及病情经统计学比较,发现组间差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

二、治疗方法

2 组患者均给予急性期常规治疗,包括抗血小板聚集、改善微循环、神经营养因子以及并发症对症处理等。康复组患者于发病 2~3 d、生命体征稳定后介入系统康复干预,根据患者具体病情及偏瘫肢体功能障碍程度制订个体化训练方案,其中早期康复干预以运动治疗为主,由康复治疗师遵循被动运动→辅助运动→主动运动规律进行由简单到复杂、由少到多、循序渐进的运动训练,具体训练内容包括:①床上良肢位摆放,保持偏瘫侧肩关节外展、外旋位、肘关节伸展位、前臂旋后位及腕关节背屈位、手指伸展位;下肢保持髋关节内收、内旋位,膝关节保持轻度屈曲位及踝关节保持背屈位;②床上训练,待患者进入弛缓期后进行四肢全关节范围内被动运动,每天训练 3~5 次,同时辅以床上变换体位训练及上下肢抗痉挛训练;③进行仰卧位→床边坐起训练、坐位平衡训练、从坐→站训练及站立平衡训练等;④减重步行训练;⑤上、下楼梯训练;⑥日常生活活动能力训练,如采用健侧肢体帮助或代偿患侧肢体运动,尽量参与力所能及的日常活动,如进食、穿衣、洗漱等。上述康复训练每日 1 次,每次训练 30~45 min,每周训练 6 次,同时教会患者家属正确的辅助训练及护理方法。对照组患者仅根据医嘱自行进行康复训练,但并不排除患者出院后自行到康复机构接受治疗。

三、NSE 样本采集与检测

所有患者分别于入院时及治疗 3,7,14 d 时空腹

抽取肘静脉血 2 ml,经 3000 r/min 离心 15 min 后分离血清,置于 $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ 冰箱内待测,NSE 检测采用由瑞士罗氏公司提供的 ROCHE E601 电化学发光仪及 NSE 检测试剂盒,分析灵敏度为 0.05 ng/ml。采用双抗体夹心化学发光法测定血清中 NSE 含量,将 20 μl 样本、生物素化的单克隆 NSE 特异性抗体以及钆复合物标记的单克隆 NSE 抗体进行第 1 次孵育,从而形成抗原抗体夹心复合物;然后添加包被链霉素的磁珠微粒进行第 2 次孵育,复合体与磁珠通过生物素和链霉亲和素的作用结合,将反应液吸入测量池中,通过电磁效应将磁珠吸附在电极表面,然后向电极施加特定电压,促使复合体化学发光,通过光电倍增器测量发光强度,采用 Elecsys 软件自动通过定标曲线计算样本中 NSE 含量。

四、神经功能缺损评分

所有患者于入院时及治疗 3,7,14 d 时进行神经功能缺损评分,采用美国国立卫生研究院卒中量表(National Institute of Health Stroke Scale,NIHSS)^[3],该量表共有 11 个维度,包括意识、凝视、视野、面瘫、上肢运动功能、下肢运动功能、共济失调、感觉、语言、构音障碍、忽视症等条目,最高分为 24 分,评分值越高,则表明受试者神经功能缺损程度越严重。

五、统计学分析

本研究所得计量数据以($\bar{x} \pm s$)表示,采用 SPSS 11.0 版统计学软件包进行数据分析,计量资料比较采用方差分析,计数资料比较采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

结 果

一、治疗前后 2 组患者血清 NSE 含量比较

治疗前 2 组患者血清 NSE 水平组间差异无统计学意义($P > 0.05$);分别经 7,14 d 治疗后,发现 2 组患者血清 NSE 水平均较治疗前明显降低(均 $P < 0.05$);进一步分析发现,康复组患者血清 NSE 下降幅度较显著,在治疗后 7 d 时明显低于对照组同期水平,组间差异具有统计学意义($P < 0.05$),提示早期系统康复干预对脑梗死患者血清 NSE 水平具有显著影响作用,具体情况详见表 1。

表 1 治疗前、后不同时间点 2 组患者血清 NSE 水平比较 (ng/ml, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	入院时	治疗 3 d 时	治疗 7 d 时	治疗 14 d 时
康复组	33	27.37 \pm 5.35	23.27 \pm 4.98	16.69 \pm 4.30 ^{b,c}	12.85 \pm 4.27 ^b
对照组	27	26.58 \pm 4.86	22.56 \pm 5.07	20.82 \pm 5.52 ^a	14.32 \pm 5.19 ^b

注:与入院时比较,^a $P < 0.05$,^b $P < 0.01$;与对照组同期比较,^c $P < 0.05$

二、治疗前后 2 组患者神经功能恢复情况比较

治疗前 2 组患者 NIHSS 评分组间差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 分别经 7, 14 d 治疗后, 发现 2 组患者 NIHSS 评分均较治疗前明显降低 ($P < 0.05$); 进一步分析发现, 康复组患者 NIHSS 评分的改善幅度相对较显著, 如治疗后 14 d 时康复组 NIHSS 评分明显优于对照组, 组间差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 提示早期系统康复干预对急性脑梗死患者神经功能恢复具有明显促进作用, 具体情况详见表 2。

表 2 治疗前、后不同时间点 2 组患者 NIHSS 评分比较 (分, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	入院时	治疗 3 d 时	治疗 7 d 时	治疗 14 d 时
康复组	33	14.27 ± 3.12	12.46 ± 3.87	7.61 ± 4.01 ^a	5.06 ± 3.23 ^{ab}
对照组	27	13.89 ± 2.85	11.87 ± 3.45	8.27 ± 3.88 ^a	7.85 ± 3.25 ^a

注: 与入院时比较, ^a $P < 0.05$; 与对照组同期比较, ^b $P < 0.05$

讨 论

早期康复训练是脑卒中单元治疗中的一项重要内容, 它对促进脑卒中患者神经功能恢复、防治并发症、减少后遗症、提高日常生活质量均具有积极作用。尽管目前有部分学者认为早期介入运动疗法可能导致急性脑卒中患者病情恶化^[4], 但多数研究仍认为偏瘫后尽早开展运动训练是必要的, 如国外脑血管病患者的早期康复几乎与药物等治疗同步进行; 国内也有学者倡议, 只要患者神志清醒、生命体征稳定、神经体征 48 h 内不再恶化即可介入早期康复干预^[5]。有大量研究证实, 早期康复治疗可明显提高急性脑卒中患者运动功能, 降低致残率, 提高日常生活活动能力及生活质量, 且康复介入时间越早, 则患者功能恢复及整体疗效越佳^[6-8]。本研究入选脑梗死患者经早期康复治疗, 并未发现患者因早期康复干预而导致病情加重, 进一步证实对急性期脑梗死患者进行规范、循序渐进的早期康复训练是安全、有效的, 不仅不影响患者治疗进展, 同时还能进一步促进患者受损神经及肢体功能恢复。

目前有大量研究发现, 脑梗死后缺血半暗带内尚有大量可存活的神经元细胞, 在一定时间内这些神经元呈现以凋亡为主的可塑性变化; 若及时采取适当措施可抑制半暗带内神经元凋亡、减轻神经元损伤, 从而逆转半暗带恶化、促进神经功能恢复。目前已知神经元特异性烯醇化酶 (NSE) 主要存在于大脑神经元及神经内分泌细胞中, 并参与脑组织糖酵解过程, 是观察脑内神经元损伤或坏死程度的客观特异性指标^[9], 如脑梗死后由于局部脑组织缺血、缺氧, 导致神经元受损或坏死, 细胞膜完整性遭到破坏, NSE 迅速从细胞内溢出并通过受损血脑屏障进入外周血液中, 此时患者血清

中 NSE 水平明显升高。有学者研究后指出, 血清及脑脊液中 NSE 水平与脑损伤程度具有正相关性^[10], 如脑梗死急性期血清中 NSE 水平越高, 则神经功能恢复就越差, 临床预后也不尽如人意。本研究采用双抗体夹心法检测早期康复干预对脑梗死后不同时间点血清中 NSE 含量的影响, 发现 2 组患者经相应治疗后, 其血清中 NSE 水平均较治疗前明显下降, 神经功能缺损程度亦有显著好转, 且均以康复组的改善幅度较显著, 提示急性脑梗死患者自身有一定修复功能, 但恢复幅度有限; 而通过给予早期系统康复干预, 可促使急性脑梗死患者血清 NSE 水平进一步降低, 间接表明早期康复干预能保护神经元, 减轻缺血、缺氧诱发的脑损伤, 进而为促进患者神经功能恢复奠定良好基础。其相关机制主要包括以下方面: ①早期康复干预能够加速脑侧支循环建立, 增强缺血半暗带区血液供应, 抑制神经元凋亡, 促使 NSE 释放减少, 达到神经保护目的; ②康复训练通过增加脑缺血后运动及感觉信息输入, 激活脑细胞, 改善神经元微环境, 促使多种营养因子分泌, 保护神经元, 促进受损功能恢复^[11-12]; ③康复训练可促进脑梗死灶周围某些保护性神经因子分泌, 抑制细胞外钙内流、钙蛋白激酶激活、神经细胞骨架崩解等, 从而稳定细胞内环境, 保护缺血、缺氧神经元, 促进神经树突中相关蛋白合成, 刺激神经细胞树突分支、轴突再生, 有利于神经突触重塑, 加速神经细胞功能恢复与代偿^[13]。另外本研究结果还发现, 在治疗后 7 d 时, 康复组患者血清 NSE 水平显著低于同期对照组 ($P < 0.05$), 而治疗后 14 d 时康复组血清 NSE 水平虽然仍低于对照组, 但此时组间差异亦无统计学意义 ($P > 0.05$), 考虑造成上述现象的原因除了与脑梗死灶体积、部位、治疗因素有关外, 可能还与机体代谢水平、血脑屏障破坏程度等亦有一定关联, 从而影响神经化学物质的释放与代谢, 下一步研究将增加观察样本数量, 以尽可能消除因个体差异等因素而导致的误差。

综上所述, 本研究结果表明, 早期系统康复干预可显著降低急性脑梗死患者血清 NSE 水平, 从而保护神经元、减轻脑损伤、促进受损神经功能恢复, 这可能也是早期系统康复干预促进急性脑梗死患者功能恢复的重要机制之一。

参 考 文 献

- [1] 陈灏珠. 实用内科学. 北京: 人民卫生出版社, 2001: 2428-2432.
- [2] 全国第四届脑血管病学术会议. 各类脑血管疾病诊断要点. 中华神经科杂志, 1996, 29: 379.
- [3] 贾建平, 陈海. 神经疾病分级评分量表. 北京: 化学工业出版社, 2010: 230-233.
- [4] 刘世文, 张鉴棚. 卒中中早期康复疗法与急性期症状的恶化. 中国康复医学杂志, 2001, 16: 189-190.

[5] 朱辅连. 加强神经康复学的研究工作. 中华神经科杂志, 1998, 31: 5.

[6] 尚翠侠, 李强, 刘珊珊, 等. 急性脑卒中患者早期康复的临床研究. 中华物理医学与康复杂志, 2003, 25: 619-621.

[7] 徐军青, 邱纪方, 俞莲娟. 早期康复干预对急性脑卒中患者生存质量的影响. 中华物理医学与康复杂志, 2006, 28: 696-698.

[8] 潘莉, 李金兰. 120 例急性脑卒中患者的早期康复治疗. 神经损伤与功能重建, 2007, 2: 19-20.

[9] Lima JE, Takayanagui OM, Garcia LV, et al. Use of neuron-specific enolase for assessing the severity and outcome in patients with neurological disorders. Braz J Med Biol Res, 2004, 37: 19-26.

[10] Oh SH, Lee JG, Na SJ, et al. Prediction of early clinical severity and extent of neuronal damage in anterior-circulation infarction using the initial serum neuron specific enolase level. Arch Neurol, 2003, 60: 37-41.

[11] 袁华, 龙华, 李玲. 康复训练对脑梗死大鼠皮质 S-100、GFAP 和 Nestin 表达的影响. 中华物理医学与康复杂志, 2003, 25: 520-522.

[12] 秦颖, 马丽媛, 倪金霞, 等. 康复训练对急性脑梗死大鼠行为学及神经生长因子及脑源性神经生长因子的影响. 中国临床康复, 2006, 10: 85-87.

[13] Binernaskie J, Corbertt D. Enriched rehabilitative training promotes improved forelimb motor function and enhanced dendritic growth after focal ischemic injury. J Neurosci, 2001, 21: 5272-5280.

(修回日期: 2011-04-26)
(本文编辑: 易 浩)

· 消息 ·

吴宗耀教授荣获国际物理医学与康复医学会 “赫尔曼·弗莱克斯终身成就奖”

在 2011 年 6 月于波多黎各圣胡安市举行的国际物理医学与康复医学会 (ISPRM) 第 6 次世界大会上, 吴宗耀教授被 ISPRM 授予赫尔曼·弗莱克斯终身成就奖 (Herman Flax Lifetime Achievement Award), 成为中国获此殊荣的第一人。

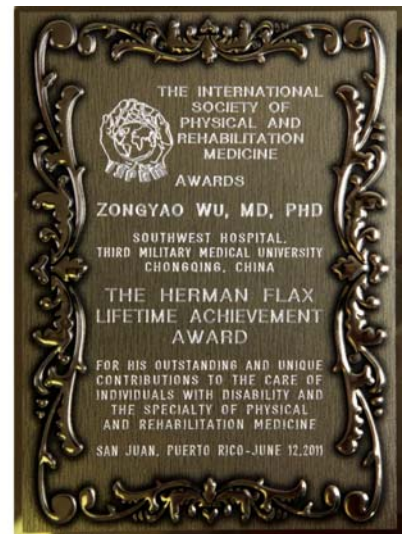
国际物理医学与康复医学会前主席 Melvin 教授亲自为吴教授颁奖, 并对他在国际物理医学与康复医学领域作出的杰出而独特的贡献给予了高度评价。吴教授随后在大会上发表了热情洋溢的讲话。

据了解, ISPRM 是国际物理医学与康复医学专科医生的唯一世界性学术组织, 也是世界卫生组织认可的世界物理医学与康复医学的唯一代表性组织和政策制定的咨询机构。赫尔曼·弗莱克斯终身成就奖是 ISPRM 为纪念物理医学与康复医学专家赫尔曼·弗莱克斯而设立的, 旨在表彰对残疾人的关怀和物理医学与康复医学专业有重要贡献的个人。该奖项是国际物理医学与康复医学会的最高奖项, 每两年颁发一次, 每次仅限一人。

吴宗耀教授目前任 ISPRM 执行理事、ISPRM 中国学会代表。吴教授从事物理医学与康复专业 50 余年, 是我国现代康复医学的先驱之一, 国内第一个康复医学博士授权学科创始人。他在第三军医大学西南医院领导建立了设置全面、内容丰富、人才齐备的临床康复科, 培养了硕士、博士 30 余人; 在国内率先开展了表面肌电图的临床应用研究, 率先将阴部神经反射用于截瘫与腰椎间盘突出症的诊断, 深入地开展了认知电位 P300 的解剖学起源、诱发电位 BAEP 与 SEP 判断脑死亡标准以及 TDP 辐射的物理性质的系列研究。获得过省、市科技进步一、二等奖以及中国康复医学会和中国康复研究中心的特殊贡献奖。



国际物理医学与康复医学会主席 Melvin 教授为吴教授颁奖



国际物理医学与康复医学会颁发的
赫尔曼·弗莱克斯终身成就奖奖牌