

· 专题综述 ·

卒中早期康复研究进展

■ 王巍¹, 巫嘉陵^{1,2}

作者单位

¹300350 天津天津市环湖医院神经康
复科²天津市环湖医院康复
医学科

通信作者

巫嘉陵

wywj2009@hotmail.

com

【摘要】 卒中具有高致残率的特点, 70%~80%的患者存在卒中后功能障碍, 康复是降低卒中后功能障碍非常有效的方法。卒中后早期康复试验证据较少, 卒中后开展康复的最佳时间仍然不确定。尽管证据仍不充足, 但是越来越多证据显示卒中后前2周内开展康复治疗是有益的。本文就卒中康复相关机制及卒中后早期康复循证医学证据方面进行了综述。

【关键词】 卒中康复; 早期康复; 神经可塑性; 神经免疫

【DOI】 10.3969/j.issn.1673-5765.2019.09.008

Progress in Early Rehabilitation after Stroke

WANG Wei¹, WU Jia-Ling^{1,2}. ¹Department of Neurological Rehabilitation, Tianjin Huanhu Hospital, Tianjin 300350, China; ²Department of Rehabilitation, Tianjin Huanhu Hospital, Tianjin 300350, China

Corresponding Author: WU Jia-Ling, E-mail: wywj2009@hotmail.com

【Abstract】 Stroke has a high disability rate, 70%-80% of patients have post-stroke dysfunction, and rehabilitation is a very effective way to reduce post-stroke dysfunction. There is less evidence for early rehabilitation after stroke, and the optimal time to begin rehabilitation after stroke remains unsettled. Although the evidence is still insufficient, there is increasing evidence that rehabilitation treatment is beneficial within the first 2 weeks after stroke. This article reviewed the mechanisms related to stroke rehabilitation and evidence-based medical evidence for early rehabilitation after stroke.

【Key Words】 Stroke rehabilitation; Early rehabilitation; Neuroplasticity; Neuroimmunity

脑血管病是一类具有高发病率、高致死率及高致残率的疾病, 该疾病给家庭及社会带来了沉重负担。目前普遍认为卒中后, 在病情允许的前提下应尽早启动康复治疗, 但开始康复治疗的最佳时机、康复强度及获益情况仍无明确定论。下面就卒中康复机制及近年来在卒中康复方面的研究进展作一综述。

1 卒中康复机制

研究表明脑缺血损伤后会触发一系列缺血瀑布反应, 这一系列反应共同驱动大脑神经组织重组和再生, 这是神经自发修复的细胞组织结构基础。神经系统这种在结构和功能上的自身修改以适应环境变化的能力, 称为神经

可塑性。研究人员一直假设卒中后早期神经可塑性可以被增强及延长, 基于这一假设开展的临床研究尚未取得一致性结论。卒中后早期康复可以减轻炎症反应、抑制细胞凋亡、促进神经营养因子表达、诱导血管生成、促进神经再生、突触重建等发挥神经保护作用^[1]。下面简要概述早期康复与神经可塑性、神经免疫的关系, 为卒中后早期康复获益提供理论依据。

1.1 康复与神经可塑性 大脑组织结构变化是卒中后神经可塑性和功能恢复的基础。动物模型研究显示脑缺血后, 不仅在皮层梗死灶周围出现神经结构的可塑性变化, 在梗死灶远隔部位也出现树突和轴突的一系列重构性改变; 促进突触形成的生长因子信号可在卒中后3 d检

测到,在7~14 d达到高峰,这一过程与卒中后临床症状自发恢复时间一致^[2]。卒中后,脑组织缺血还会引发新生血管生成,大鼠卒中后10 d内就出现大量的新生血管形成,形成侧支循环,为缺血组织提供血液供应^[3]。同时新生血管也可以作为支架,支持神经干细胞从室管膜下区的储集层迁移到梗死灶^[4]。Jing Luo等^[5]通过缺血性卒中大鼠模型研究发现康复训练可以促进卒中大鼠的功能恢复,并减少梗死体积,这可能是由于康复训练促进了神经干细胞在病灶侧室管膜下区增殖、迁移及神经干细胞在受损纹状体的分化;而其中趋化因子受体4/基质细胞源性因子-1通路参与了与运动锻炼介导的神经干细胞增殖和迁移,但与神经干细胞的分化无关。

神经组织重组是卒中后神经可塑性的基本要素之一,这一过程是受损大脑的功能转移到其他未受损大脑区域的过程。小鼠卒中后1~3 d内,刺激小鼠患侧肢体时,健侧大脑皮层产生活动,表明感觉输入重组至健侧半球;卒中后1~2周,大脑活动回到受损的半球,存留的边缘皮质承接受损大脑的功能^[6]。许多fMRI和PET研究已经证明在人类的运动和语言功能恢复过程中也发生着相同的重塑过程^[7]。动物模型研究显示功能转移回受损半球的程度与功能恢复的程度呈正相关^[8]。尽管这些研究表明在人类和动物这种神经重塑过程是相似的,但是人类大脑皮层重组时间与动物模型并不完全吻合,动物从活动锻炼开始到转移至受损半球大概需要2周时间,而人类自发恢复时间至少需要3个月。因此,人类最长神经可塑性时间窗目前尚不完全清楚。

1.2 康复与神经免疫 康复治疗可以调节炎症因子及神经营养因子表达、细胞凋亡、血管生成、干细胞迁移等过程,从而促进神经功能恢复。Ying Zhang等^[9]研究缺血性卒中大鼠模型表明,康复训练可以降低促炎因子的表达水平,从而对脑缺血再灌注损伤起到神经保

护作用。Myoung-Hwa Lee等^[10]通过缺血性卒中沙土鼠模型研究发现,平板运动训练可以减轻卒中后缺血诱导的皮层细胞凋亡,减少卒中后遗症,促进神经功能的恢复。目前与卒中预后相关,研究最广泛的是脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)。BDNF是神经生长因子家族中的一员,它参与神经发生、神经元分化、脑缺血损伤后的神经元存活及抑制细胞凋亡等多个卒中后恢复的病理生理环节。BDNF在突触可塑性中发挥重要作用,可能在卒中后认知恢复中也发挥重要作用^[11];大鼠大脑中动脉闭塞模型中,外源性给药BDNF可减少梗死体积,改善感觉运动功能^[12]。由于BDNF在卒中康复中发挥着重要作用,因此增加外源性BDNF可能是改善卒中后功能恢复的潜在干预手段^[13]。缺血性卒中可引起海马区细胞凋亡,从而导致记忆损伤。沙土鼠脑缺血模型研究证明,跑步机训练可以增强BDNF的表达和细胞增殖,减少细胞凋亡^[14]。有报道称,缺血性卒中后大鼠模型,与不运动的大鼠相比,平板运动训练提高了碱性成纤维细胞生长因子(basic fibroblast growth factor, bFGF)的表达水平,促进神经康复,减少梗死体积,并上调了血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)受体2(FIK-1)/CD34、微囊蛋白-1(caveolin-1)及VEGF的表达水平,通过调节caveolin-1/VEGF通路,促进bFGF诱导神经和血管生成^[15]。

2 卒中早期康复证据

2.1 缺血性卒中 许多缺血性卒中动物模型研究表明,卒中后24~48 h开始进行运动锻炼的动物与延迟运动训练或不进行运动训练的动物相比,行为预后更好,缺血体积更小^[1, 16]。目前认为卒中后强迫卧床的观点是错误的,尽早让患者活动可以预防并发症并促进功能恢复。最大和最有说服力的试验是多中心的随机对照试验——卒中后超早期康复(A Very Early

Rehabilitation, AVERT) 试验, AVERT试验采取了超早期康复(very early mobilization, VEM)方案,该方案由三个核心要素组成:①卒中发生后24 h内更早启动;②关注离床活动(out of bed, OOB)(坐、站、走);③在标准护理中增加至少3个OOB疗程^[17]。AVERT试验发现VEM组卒中后3个月获得良好预后(mRS评分0~2分)概率较常规对照组(常规对照组通常也在卒中后24 h内启动,但离床活动数量少)显著降低。两组在康复强度上差异很大,VEM干预组OOB平均时间几乎是对照组的3倍(201.5 min vs 70 min),这可能比首次活动时间差异对结果的影响更大,组间差异最大的并发症是卒中进展,但无统计学意义。因此,AVERT试验可能证明超早期、剧烈的活动与梗死扩大有关。作为一项实用试验,AVERT缺乏卒中分型,如果根据亚型分析治疗效果,或者根据亚型分层后随机化分组,可能会更好地确定干预受益(或有害)人群。为进一步确定最佳的OOB活动时间、频率和数量,AVERT研究组对所有受试者进行剂量-反应分析,他们研究了3种剂量特征:①卒中后第一次活动的时间;②每天OOB活动次数的中位数;③每天OOB活动分钟数的中位数。该分析结果显示短且更频繁的早期活动,每次不超过10 min,至少每天2次,可耐受前提下大于10次(没有上限),可以增加卒中后重获功能独立的机会;分析结果还显示保持首次活动的时间和每天的量不变,每天每增加一次OOB治疗,获得良好预后的概率增加了13%,相反,保持首次活动的时间和活动频率不变,增加OOB活动的时间,降低获得良好预后的概率^[18]。

2017年发表在*Stroke*上的一项多中心随机对照试验——卒中后超早期主动活动(Active Mobility Very Early After Stroke, AMOBES)试验,该试验在卒中72 h内开始活动,比较每天20 min的软物理治疗(是被动范围的运动锻炼,旨在预防与静止相关的并发症,

每周至少5 d,作为对照组)与强化软物理治疗(是在对照组基础上每天增加45 min的主动强化运动,作为观察组)对功能恢复及临床预后的影响。该研究结果发现,观察组和对照组在改善运动功能恢复及临床预后方面类似,提示极早期、强化的运动锻炼在促进卒中后运动功能恢复方面无效,但是这个结论可能只适合严重卒中^[19]。

2014年Purusotham Chippala等^[20]为了观察急性卒中后早期康复的启动时间、强度、频次及作用效果,比较了标准康复和早期康复的临床效果。标准康复定义为每天45 min的被动和(或)主动运动,治疗方案由治疗师制定,治疗7 d或直到出院。早期康复为早期干预组,是在标准康复基础上,需额外增加每次OOB活动5~30 min,每天至少2次,治疗7 d,但首次康复时间是根据患者实际耐受状况,在发病24 h内启动。早期干预组比标准组开始时间平均早12 h(早期干预组平均18 h,标准组平均30 h)。主要终点是从基线至出院时Barthel指数(Barthel index, BI)改善情况。该研究结果显示在出院及3个月随访时,早期干预组的功能改善状况都显著优于标准对照组,这表明在常规康复基础上的早期康复干预,有助于改善急性卒中后功能恢复。

一项来自日本国家性住院患者数据库研究分析,该研究试图阐明rt-PA溶栓后卒中患者接受早期康复治疗与预后之间的关系。在研究中,早期康复定义为入院当天或第2天就开始的任何类型的物理治疗或作业治疗,对照组定义为入院第3天开始的康复训练。主要终点是观察出院时功能独立性(mRS 0~2分),次要终点是观察安全性,包括发病后7 d、30 d和90 d的死亡率及入院后颅内出血的发生率。研究结果显示,两组在安全性方面均无统计学差异,而出院时功能独立的比例早期康复组高于对照组(41.2% vs 36.6%, $P < 0.001$),校正混杂因素后的多元逻辑回归分析显示卒中后早期康复与功

能独立性显著相关^[21]。该研究为rt-PA溶栓后患者早期康复的疗效和安全性提供了证据,表明静脉溶栓后早期康复更有可能获得功能独立,且未增加不良结局。

一项关于轻中度缺血性卒中患者早期康复的随机对照试验,针对不同的干预时间(24 h vs 48 h)及干预强度(常规 vs 强化)进行分析,该试验纳入发病24 h内入住卒中单元的缺血性卒中患者(首次或复发),受试者随机分为3组:早期常规组(干预时间:发病24~48 h,干预强度:离床活动<1.5 h/d),早期强化组(干预时间:发病24~48 h,干预强度:离床活动≥3 h/d),超早期强化组(干预时间:发病24 h内;干预强度:离床活动≥3 h/d),主要终点是观察3个月时的良好预后(mRS 0~2分)。试验共分析248例患者(早期常规组80例,早期强化组86例,超早期强化组82例),3个月随访,早期强化组良好预后率最高(53.5%, $n=46$),其次为早期常规组(45%, $n=36$),超早期强化组获得良好预后率最低(37.8%, $n=31$)。该研究表明,卒中后24~48 h进行强化康复训练可能是有益的,卒中后24 h内进行强化康复训练并不能获得3个月的良好预后^[22]。

2.2 出血性卒中 相较于缺血性卒中,专门针对出血性卒中早期康复治疗的研究极少。我国进行了一项专门针对脑出血的多中心随机对照研究,该研究纳入243例脑出血患者被随机分为早期康复组和标准康复组,主要终点是随访6个月生存率,次要终点是观察3个月、6个月的功能预后及生活质量、精神状态等(通过改良BI、调查问卷及抑郁量表)。早期康复组(48 h内开始康复)与标准康复组(第7天开始康复)的康复强度相当。结果显示在6个月后,接受标准康复的患者死亡率更高(校正 HR 4.44, 95% CI 1.24~15.87),6个月时的功能预后、生活质量及精神状况都更有利于早期康复组,该研究表明脑出血后48 h内开始康复可提高卒中后6个月的生存率及功能预后^[23]。该试验为脑出血患者

早期康复获益提供了有利证据。并且这一观点在其他试验中同样被证实,脑出血患者早期康复(出血后24 h内开始康复)较对照组日常活动能力(activity of daily living, ADL)评分更高,运动功能恢复更好^[24]。

Mona N. Bahouth等^[25]观察了渐进性活动对神经重症监护室(neurocritical care unit, NCCU)内原发性脑出血患者的影响,渐进性活动计划由多学科医师团队根据患者精神状态和运动功能个体化制定,观察早期渐进性活动的安全性及有效性。结果显示渐进性活动干预是安全的,无与活动相关的神经系统恶化、低血压、跌倒或脑组织中线移位等不良事件,渐进性活动更可能使患者在脑出血后第一周内开始活动,且死亡率与对照组无统计学差异。

Tanja Karic等^[26]进行了一项前瞻性研究,旨在观察动脉瘤性蛛网膜下腔出血(aneurysmal subarachnoid hemorrhage, aSAH)早期康复对并发症(急性期及发病90 d内)的影响,试验分为对照组及早期康复组,对照组接受标准治疗,早期康复组在标准治疗的基础上进行早期康复(术后第1天)。比较两组患者发生脑血管痉挛、aSAH合并脑梗死、慢性脑积水、肺栓塞和血栓栓塞并发症的频率和严重程度。该研究结果表明aSAH术后早期康复安全可行。早期和较高程度的康复训练不但不会增加神经外科并发症,反而会降低aSAH后脑血管痉挛发生的频率和严重程度。

另一项研究探讨了aSAH后轻度锻炼(物理和作业治疗)对预防脑血管痉挛等并发症的影响,该研究包括临床试验及动物实验两部分。临床试验部分:对80例aSAH患者进行回顾性分析,分为轻度锻炼加走动组(锻炼治疗15~45 min/d,每天只要可能就随时走动)、轻度锻炼无走动组(不卧床,在轮椅上活动,同时进行主动活动锻炼)及无活动锻炼组(由于病情严重,四肢只能进行被动活动锻炼)。动脉

瘤夹闭后病情允许情况下开始活动治疗,比较活动组与无活动组血管痉挛和并发症情况,结果显示活动组(第4天前)可显著降低症状性血管痉挛的发生率,但在其他并发症方面两组之间并无差异。动物实验部分:将18只啮齿动物分为三组(对照组,不运动的SAH组及轻度运动的SAH组)。第5天,摘除脑干分析损伤标志物——诱导型一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS),结果显示SAH组iNOS显著高于对照组,但SAH运动组与非运动组iNOS无统计学差异,证实运动锻炼并未促进神经元损伤,因此认为早期活动能显著降低SAH术后血管痉挛^[27]。

综上所述,临床前期实验及临床试验均显示卒中后超早期康复(即在卒中后24 h内)康复强度过大可能是有害的,但小剂量、低频次的康复训练可能有益。卒中后24 h以后,各种类型的康复似乎是安全的。目前早期康复主要着重于缺血性卒中,且缺少不同分型卒中的早期康复研究。随着卒中超早期静脉溶栓及血管内治疗技术应用日益广泛,此类患者早期康复是否有益缺少相关研究。由于脑出血患者早期活动可能会导致急性期神经功能恶化及血流动力学不稳定,针对出血性卒中的相关康复研究开展较少。早期康复的介入时间、治疗剂量及获益人群仍不明确。因此,卒中后超早期康复治疗仍需大量高质量的循证医学证据,以进一步为临床工作提供指导及理论依据。

参考文献

- [1] ZHANG P, JIA X, YANG H, et al. Neuroprotection of early locomotor exercise poststroke: evidence from animal studies[J]. *Can J Neurol Sci*, 2015, 42 (4) : 213-220.
- [2] KRAKAUER J W, CARMICHAEL S T, CORBETT D, et al. Getting neurorehabilitation right: what can be learned from animal models?[J]. *Neurorehabil Neural Repair*, 2012, 26 (8) : 923-931.
- [3] WEI L, ERINJERI J P, ROVAINEN C M, et al. Collateral growth and angiogenesis around cortical stroke[J]. *Stroke*, 2001, 32 (9) : 2179-2184.
- [4] KOJIMA T, HIROTA Y, EMA M, et al. Subventricular zone-derived neural progenitor cells migrate along a blood vessel scaffold toward the post-stroke striatum[J]. *Stem Cells*, 2010, 28 (3) : 545-554.
- [5] LUO J, HU X, ZHANG L, et al. Physical exercise regulates neural stem cells proliferation and migration via SDF-1 α /CXCR4 pathway in rats after ischemic stroke[J/OL]. *Neurosci Lett*, 2014, 578: 203-208. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2014.06.059>.
- [6] JABLONKA J A, BURNAT K, WITTE O W, et al. Remapping of the somatosensory cortex after a photothrombotic stroke: dynamics of the compensatory reorganization[J]. *Neuroscience*, 2010, 165 (1) : 90-100.
- [7] NELLES G, JENTZEN W, BOCKISCH A, et al. Neural substrates of good and poor recovery after hemiplegic stroke: a serial PET study[J]. *J Neurol*, 2011, 258 (12) : 2168-2175.
- [8] KRAKAUER J W, CARMICHAEL S T, CORBETT D, et al. Getting neurorehabilitation right: what can be learned from animal models?[J]. *Neurorehabil Neural Repair*, 2012, 26 (8) : 923-931.
- [9] ZHANG Y, CAO R Y, JIA X, et al. Treadmill exercise promotes neuroprotection against cerebral ischemia-reperfusion injury via downregulation of pro-inflammatory mediators[J/OL]. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2016, 12: 3161-3173. <https://doi.org/10.2147/NDT.S121779>.
- [10] LEE M H, KIM H, KIM S S, et al. Treadmill exercise suppresses ischemia-induced increment in apoptosis and cell proliferation in hippocampal dentate gyrus of gerbils[J]. *Life Sci*, 2003, 73 (19) : 2455-2465.
- [11] KLEIM J A, CHAN S, PRINGLE E, et al. BDNF val66met polymorphism is associated with modified experience-dependent plasticity in human motor cortex[J]. *Nat Neurosci*, 2006, 9 (6) : 735-737.
- [12] JIANG Y, WEI N, LU T, et al. Intranasal brain-derived neurotrophic factor protects brain from ischemic insult via modulating local inflammation in rats[J/OL]. *Neuroscience*, 2011, 172: 398-405. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2010.10.054>.
- [13] PLOUGHMAN M, WINDLE V, MACLELLAN C L, et al. Brain-derived neurotrophic factor contributes to recovery of skilled reaching after focal ischemia in rats[J]. *Stroke*, 2009, 40 (4) : 1490-1495.
- [14] SEO T B, KIM T W, SHIN M S, et al. Aerobic exercise alleviates ischemia-induced memory impairment by enhancing cell proliferation and

- suppressing neuronal apoptosis in hippocampus[J]. *Int Neurol* 2014, 18 (4) : 187-197.
- [15] PANG Q, ZHANG H, CHEN Z, et al. Role of caveolin-1/vascular endothelial growth factor pathway in basic fibroblast growth factor-induced angiogenesis and neurogenesis after treadmill training following focal cerebral ischemia in rats[J/OL]. *Brain Res*, 2017, 1663: 9-19. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2017.03.012>.
- [16] ZHENG H, ZHANG L, LUO J, et al. Physical exercise promotes recovery of neurological function after ischemic stroke in rats[J]. *Int J Mol Sci*, 2014, 15 (6) : 10 974-10 988.
- [17] AVERT TRIAL COLLABORATION GROUP. Efficacy and safety of very early mobilisation within 24 h of stroke onset (AVERT) : a randomised controlled trial[J]. *Lancet*, 2015, 386 (9988) : 46-55.
- [18] BERNHARDT J, CHURILOV L, ELLERY F, et al. Prespecified dose-response analysis for A Very Early Rehabilitation Trial (AVERT) [J]. *Neurology*, 2016, 86 (23) : 2138-2145.
- [19] YELNIK A P, QUINTAINE V, ANDRIANTSIFANETRA C, et al. AMOBES (Active Mobility Very Early After Stroke) : a randomized controlled trial[J]. *Stroke*, 2017, 48 (2) : 400-405.
- [20] CHIPPALA P, SHARMA R. Effect of very early mobilisation on functional status in patients with acute stroke; a single-blind, randomized controlled trial[J]. *Clin Rehabil*, 2016, 30 (7) : 669-675.
- [21] MOMOSAKI R, YASUNAGA H, KAKUDA W, et al. Very early versus delayed rehabilitation for acute ischemic stroke patients with intravenous recombinant tissue plasminogen activator; a nationwide retrospective cohort study[J]. *Cerebrovasc Dis*, 2016, 42 (1-2) : 41-48.
- [22] TONG Y, CHENG Z, RAJAH G B, et al. High intensity physical rehabilitation later than 24 h post stroke is beneficial in patients; a pilot randomized controlled trial (RCT) study in mild to moderate ischemic stroke[J]. *Front Neurol*, 2019, 10: 113. <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.00113>.
- [23] LIU N, CADILHAC D A, ANDREW N E, et al. Randomized controlled trial of early rehabilitation after intracerebral hemorrhage stroke: difference in outcomes within 6 months of stroke[J]. *Stroke*, 2014, 45 (12) : 3502-3507.
- [24] BAI Y, HU Y, WU Y, et al. A prospective, randomized, single-blinded trial on the effect of early rehabilitation on daily activities and motor function of patients with hemorrhagic stroke[J]. *J Clin Neurosci*, 2012, 19 (10) : 1376-1379.
- [25] BAHOUTH M N, POWER M C, ZINK E K, et al. Safety and feasibility of a neuroscience critical care program to mobilize patients with primary intracerebral hemorrhage[J]. *Arch Phys Med Rehabil*, 2018, 99 (6) : 1220-1225.
- [26] KARIC T, RØE C, NORDENMARK T H, et al. Effect of early mobilization and rehabilitation on complications in aneurysmal subarachnoid hemorrhage[J]. *J Neurosurg*, 2017, 126 (2) : 518-526.
- [27] RIORDAN M A, KYLE M, DEDEO C, et al. Mild exercise reduces cerebral vasospasm after aneurysm subarachnoid hemorrhage: a retrospective clinical study and correlation with laboratory investigation[J]. *Acta Neurochir Suppl*, 2015, 120: 55-61. https://doi.org/10.1007/978-3-319-04981-6_10.

(收稿日期: 2019-05-06)



【点睛】 卒中发病率高, 很多卒中患者预后存在神经功能障碍, 康复是改善卒中预后的有效方法。本文从卒中康复机制及早期康复证据方面进行了综述。