

小量脑出血患者早期康复治疗的临床研究*

林敏¹, 邹少娜²

(湖南师范大学附属湘东医院:1. 神经内科;2. 病理科,湖南醴陵 412200)

摘要:目的 探讨早期康复治疗对小量脑出血患者功能恢复的作用及其可能机制。方法 将 133 例脑出血患者随机分成常规治疗、非早期康复和早期康复 3 组,3 组患者均常规使用内科药物治疗,早期康复组、非早期康复组分别于第 2 天和第 14 天进行康复治疗,比较患者治疗前与治疗 4 周后的 Fugl-Meyer 评分和 Barthel 指数,并检测治疗前、后患者血清中循环内皮祖细胞(EPCs)和血管内皮生长因子(VEGF)的变化。结果 早期康复组患者治疗后 Fugl-Meyer 评分和 Barthel 指数较常规治疗组、非早期康复组明显增高($P < 0.01$),血清中 EPCs 和 VEGF 较常规治疗组显著升高($P < 0.01$)。结论 早期康复治疗能明显改善患者的肢体运动功能和日常生活能力,其机制可能与循环 EPCs 和 VEGF 增加有关。

关键词:脑出血;早期康复;Fugl-Meyer 评分;Barthel 指数;内皮;干细胞;血管内皮生长因子

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2014.12.012

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2014)12-1442-03

Clinical study of early rehabilitation treatment in patients with small cerebral hemorrhage*

Lin Min¹, Zou Shaona²

(1. Department of Neurology; 2. Department of Pathology, Affiliated Xiangdong Hospital of

Hunan Normal University, Liling, Hunan 412200, China)

Abstract: Objective To investigate the effect of early rehabilitation treatment in the patients with small cerebral hemorrhage and its possible mechanisms. Methods 133 patients with cerebral hemorrhage were randomly divided into the routine treatment, non-early rehabilitation and early rehabilitation groups and given the routine drug treatment. The early rehabilitation group and the non-early rehabilitation group were additionally given the rehabilitative training after 2 d and 14 d respectively. The scores of Fugl-Meyer reassessment and the Barthel index were assessed before training and after 4-week training, and the serum levels of circulating endothelial progenitor cells(EPCs) and vascular endothelial cell growth factors(VEGF) were detected. Results Compared with the routine treatment group and the non-early rehabilitation group, the scores of Fugl-Meyer reassessment and the Barthel index after treatment in the early rehabilitation group were significantly increased($P < 0.01$). The serum levels of circulating EPCs and VEGF in the early rehabilitation group were also significantly increased compared with the routine treatment group control($P < 0.01$). Conclusion Early rehabilitation treatment can obviously improve the limb movement function and the daily living ability in the patients with small cerebral hemorrhage, its mechanisms may be involved with the increase of circulating EPCs and VEGF.

Key words: cerebral hemorrhage; early rehabilitation; Fugl-Meyer reassessment; Barthel index; endothelium; stem cells; vascular endothelial growth factor

脑血管病是中国中老年人群常见病、多发病,其中脑出血患者的病死率和致残率相当高,近年来,随着诊断治疗水平的不断提高,其病死率有所降低,但大部分存活者中都有不同程度的功能障碍,严重影响了患者的生存质量,增加了社会和家庭的负担。现有的药物治疗尚不能完全解决这些问题,康复治疗有着药物治疗无法替代的作用。早期康复对减轻后遗症,帮助患者神经功能恢复和代偿有着重要作用^[1]。本研究观察了近 7 年来早期康复治疗对小量高血压性脑出血患者的肢体运动功能和日常生活能力的影响,并通过检测康复训练前、后患者血清中循环内皮祖细胞(endothelial progenitor cells, EPCs)和血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)的变化,探讨早期康复训练的作用机制。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2004 年 1 月至 2011 年 1 月入住本院的脑出血患者 133 例,诊断按全国第四届脑血管病会议标准^[2],均经头颅 CT 扫描证实出血量小于 30 mL,且出血部位在基底

节区,存在肢体功能障碍,无失语及严重智能障碍,无严重意识障碍,格拉斯哥昏迷量表(GSC)评分大于 8 分,生命体征平稳,无严重心、肝、肺、肾等脏器疾病。将 133 例患者分为常规治疗组、非早期康复组和早期康复组,常规治疗组 46 例,男 29 例,女 17 例,平均年龄 70.50 岁;非早期康复组 45 例,男 30 例,女 15 例,平均年龄 71.40 岁;早期康复组 42 例,男 28 例,女 14 例,平均年龄 72.50 岁,3 组患者的年龄、性别、Fugl-Meyer 评分、Barthel 指数,以及血清中 EPCs、VEGF 比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),见表 1。

表 1 3 组患者相关指标比较($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | n | EPCs (个/mL) | VEGF (ng/L) | Fugl-Meyer 评分 | Barthel 指数 |
|--------|----|----------------|----------------|------------------|---------------|
| 常规治疗组 | 46 | 80.67±9.26 | 340.72±54.63 | 29.60±6.20 | 28.60±7.20 |
| 非早期康复组 | 45 | 88.55±7.63 | 360.25±46.77 | 30.20±7.40 | 26.80±8.60 |
| 早期康复组 | 42 | 72.69±8.75 | 320.89±38.93 | 27.80±5.20 | 25.20±9.60 |

* 基金项目:2012 年湖南省教育厅课题资助项目(12CQ0218)。 作者简介:林敏(1980—),主治医师,硕士研究生,主要从事神经内科临床和基础研究。

表 2 3 组治疗前后 Fugl-Meyer 评分和 Barthel 指数比较($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | n | Fugl-Meyer 评分(分) | | Barthel 指数 | |
|--------|----|------------------|---------------------------|-------------------------|---------------------------|
| | | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 |
| 常规治疗组 | 46 | 29.60±6.20 | 35.80±8.20 ^a | 28.60±7.20 ^a | 38.40±8.60 ^a |
| 非早期康复组 | 45 | 30.20±7.40 | 55.60±10.40 ^{ab} | 26.80±8.60 | 55.30±10.20 ^{ab} |
| 早期康复组 | 42 | 27.80±5.20 | 76.80±9.60 ^c | 25.20±9.60 | 78.20±9.00 ^c |

^a: $P < 0.01$,与早期康复组比较;^b: $P < 0.05$,与常规治疗组比较;^c: $P < 0.01$,与同组治疗前比较。

1.2 方法

1.2.1 治疗及康复训练方法 常规治疗组仅接受神经内科常规药物治疗,非早期康复组在 14 d 以后进行康复训练,早期康复组在患者生命体征平稳,神经系统症状 2 d 内不再进展即开始规范化康复训练。康复训练方法主要采用 Bobath 技术、运动再学习方法和日常生活能力训练等,根据个体功能障碍特点,进行有针对性的循序渐进的治疗,具体内容包括:(1)良好的肢体位置摆放;(2)被动关节活动训练;(3)双手交叉上举摆动训练;(4)翻身训练;(5)坐位训练;(6)站位训练;(7)步行训练;(8)语言和吞咽功能训练;(9)日常生活能力训练^[3]。

1.2.2 功能评定方法 肢体运动功能的评定采用 Fugl-Meyer 评分方法,日常生活自理能力的评定采用 Barthel 指数评分法^[4]。首次评定在治疗开始前进行,再次评定于治疗第 4 周末结束后进行,由同一康复人员评定,Fugl-Meyer 评分满分为 100 分,其中上肢 33 项计 66 分,下肢 17 项计 34 分。Barthel 指数 10 项计 100 分。

1.2.3 流式细胞术(FCM)检测循环 EPCs CD34⁺ KDR⁺ 细胞是血液中主要的循环 EPCs,故本研究用 CD34⁺ KDR⁺ 细胞代替 EPCs,检测方法如下:(1)将 2 mL 乙二胺四乙酸(ethylene diamine tetraacetic acid,EDTA)抗凝血与 2 mL Hank's 液混匀。(2)于液面上缓慢加入 4 mL 人淋巴细胞分离液,以 2 000 r/min 离心 15 min。(3)收集界面上的细胞,放入含 Hank's 液 4~5 mL 的试管中,充分混匀。(4)以 1 500 r/min 离心 10 min。(5)弃去上清液,沉淀反复洗 2 次即得到外周血单个核细胞(MNC)。(6)调节 MNC 浓度为 1×10^6 个/mL。(7)取 50 μ L MNC 分别加入 2 个试管中,管 1 为测定管,管 2 为对照管。在管 1 中加入 2.5 μ L CD45-Cy5,10 μ L CD34-FITC,10 μ L KDR-PE,管 2 中加入 2.5 μ L CD45-Cy5,10 μ L IgG1-FITC,10 μ L IgG1-PE,充分混匀,避光孵育 30 min。(8)加入 3 mL NH₄CL,混匀后避光 10 min。(9)1 500 r/min 离心 5 min,弃上清液。(10)往沉淀物中加 0.5 mL PBS 液,1 500 r/min 离心 5 min,弃上清液,洗 2 次。(11)往沉淀物中加 PBS 液 0.5~1.0 mL 混匀。(12)上机做荧光激活细胞计数仪(FACS)分析,每份样本分析 50 000 个细胞以上。FCM 采集的数据用软件 SYSTEMTMIISOFTWARE 和 WinMDI2.8 分析。(13)CD34⁺ KDR⁺ 细胞数的计算,CD34⁺ KDR⁺ 细胞数=外周血白细胞数 \times CD34⁺ KDR⁺ %。

1.2.4 ELISA 法测定 VEGF 水平 (1)标准品的稀释:设标准品孔 6 孔,每孔中加入标准品稀释液 120 μ L,第 1 孔加标准品 120 μ L,混匀后用加样器吸出 120 μ L,移至第 2 孔,如此反复对倍稀释至第 5 孔,最后从第 5 孔吸出 120 μ L 弃去,使之体积均为 120 μ L,第 6 孔为空白对照。(2)每个标准品、空白孔及待测样品孔均做复孔。(3)加样:①空白孔,空白对照孔不加样

品、生物素标记的抗体、链霉素亲和素-HRP,只加显色剂 A&B 和终止液,其余各步操作相同;②标准品孔,加入标准品 50 μ L,链霉素亲和素-HRP 50 μ L(标准品中已事先整合好生物素抗体,故不加);③待测样品孔中,加入样品 40 μ L,然后各加入生物素标记二抗 10 μ L、链霉素亲和素-HRP 50 μ L,盖上封板膜,轻轻振荡混匀,37 $^{\circ}$ C 温育 60 min。(4)配液:将 20 倍浓缩洗涤液用蒸馏水 20 倍稀释后备用。(5)洗涤:小心揭掉封板膜,弃去液体,甩干,每孔加满洗涤液,静置 10.5 min 后弃去,如此重复 5 次,拍干。(6)显色:每孔先加入显色剂 A 50 μ L,再加入显色剂 B 50 μ L,轻轻震荡混匀,37 $^{\circ}$ C 避光显色 10 min。(7)终止:每孔加入终止液 50 μ L,终止反应(此时蓝色立转黄色)。(8)测定:以空白孔调零,450 nm 波长依序测量各孔的吸光度(A 值)。测定在加终止液后 10 min 以内进行。(9)根据标准品的浓度及对应的 A 值计算出标准曲线的直线回归方程,再根据样品的 A 值在回归方程上计算出对应的样品浓度。

1.3 统计学处理 应用 SPSS10.0 软件进行统计分析,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用方差分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

治疗前,3 组患者 Fugl-Meyer 评分和 Barthel 指数评分差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后,非早期康复组的 Fugl-Meyer 评分和 Barthel 指数高于常规治疗组($P < 0.05$),而早期康复组 Fugl-Meyer 评分和 Barthel 指数明显高于常规治疗组和非早期康复组,差异有统计学意义($P < 0.01$)。治疗后,非早期康复组和早期康复组患者 EPCs 细胞数和 VEGF 表达水平较常规治疗组均有明显增加($P < 0.01$)。但早期康复组和非早期康复组患者 EPCs 细胞数和 VEGF 表达水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 2、3。

表 3 3 组患者治疗后 EPCs 和 VEGF 比较($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | EPCs(个/mL) | VEGF(ng/L) |
|--------|---------------------------|-----------------------------|
| 常规治疗组 | 100.55±9.56 | 450.72±63.48 |
| 非早期康复组 | 480.58±54.65 ^a | 982.00±62.75 ^a |
| 早期康复组 | 560.67±60.53 ^a | 1 012.00±70.84 ^a |

^a: $P < 0.01$,与常规治疗组比较。

3 讨论

脑出血患者常有不同程度的后遗症,如偏瘫、失语、构音障碍、吞咽困难、括约肌功能障碍、认知功能障碍、心理障碍等,严重影响了患者的生存质量,增加了社会和家庭的负担。如何提高患者生存质量,一直是临床关注的焦点^[5]。过去认为脑出血患者早期应卧床、制动、静养,但目前一致认为,脑出血患者发生不可逆性神经元损伤,其功能恢复不可能单纯依靠药物治

疗,早期康复训练可促进神经侧支循环和神经轴突建立突触联系,促进病灶周围组织重组和健侧脑组织代偿,使丧失的功能重新恢复。康复介入的时间越早,神经功能恢复越好^[6-7]。只要意识清楚,生命体征平稳,神经系统体征 2 d 内不再进展即可以开始康复训练。早期正规系统的康复治疗可以促进肢体运动功能恢复,有效调动残余脑细胞功能,减轻患者残疾,改善患者生活质量,减少住院时间,从而减轻家庭和社会的负担^[8]。

EPCs 是能自我更新、增殖、分化为内皮细胞的多能祖细胞,具有维持血管内皮完整性、修复损伤的血管和促进血管再生的作用,其在脑卒中后脑组织的内皮修复和新生血管形成中均起了重要作用^[9]。VEGF 是一种重要的血管生成因子,其具有增加血管的通透性、促进内皮细胞的增殖、促进血管的生成等重要的生物学功能^[10]。VEGF 也可通过诱导造血因子,如粒-巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)的释放动员 EPCs, EPCs 也可分泌 VEGF^[11]。本研究发现康复组患者血清 VEGF 水平和 EPCs 细胞数显著高于对照组,表明康复训练促进了 VEGF 在外周血中表达,其作用可能是通过促进 EPCs 动员实现的。EPCs 的增加与 VEGF 的升高呈正相关,循环 EPCs 的增加很可能受 VEGF 调节^[12]。本研究推测康复训练促进 EPCs 动员的可能机制为:当机体处于稳态时,EPCs 存在于骨髓中,依靠一些黏附分子如血管细胞黏附分子等黏附在基质细胞上。康复训练能够增加血管内的流体切应力,从而加强 EPCs 的迁移能力,EPCs 被动员进入外周血,EPCs 可通过分泌 VEGF,参与内皮细胞的增殖和血管的生成,从而促进神经功能恢复^[13]。

本研究观察了脑出血患者早期康复治疗对运动功能和日常生活能力的影响,发现经过系统的早期康复治疗,患者的偏瘫肢体运动功能和日常生活能力均得到明显改善,说明早期康复治疗对提高脑出血患者的生存质量,降低致残率具有重要作用,为早期康复理论提供临床依据。脑出血患者的功能重建是一项复杂而艰巨的工作,然而当前中国许多医院神经科还是过去那种单纯以药物治疗为主体的治疗模式,卒中致残率较高,本研究认为,神经科医师应加强与康复医师合作,建立起包括药物治疗、肢体功能康复、心理辅导、健康生活指导等在内的卒中病房,使患者在接受临床药物治疗同时,能尽早接受康复指导和训练,减轻后遗症,提高生活质量^[14-15]。

参考文献:

- [1] 脑血管病三级康复治疗方研究课题组(A组). 三级康复治疗改善脑卒中偏瘫患者综合功能的临床研究[J]. 中国康复医学杂志, 2007, 22(1): 3-8.
- [2] 中华神经科学会, 中华神经外科学会. 各类脑血管疾病诊断要点[J]. 中华神经科杂志, 1996, 29(6): 379-380.
- [3] 于兑生, 恽晓平. 运动疗法与作业疗法[M]. 北京: 华夏出版社, 2006: 313-374.
- [4] 周维金, 孙启良. 瘫痪康复评定手册[M]. 北京: 人民卫生

出版社, 2006: 46-50.

- [5] Yeo SS, Jang SH. Recovery of an injured corticospinal tract and an injured corticoreticular pathway in a patient with intracerebral hemorrhage[J]. *Neurol Rehabil*, 2013, 32(2): 305-309.
- [6] Zheng W, Zhang C, Hou D, et al. Comparison on different strategies for treatments of hypertensive hemorrhage in the basal ganglia region with a volume of 25 to 35 ml[J]. *Acta Cir Bras*, 2012, 27(10): 727-731.
- [7] Fjaertoft H, Indredavik B, Lydersen S. Stroke unit care combined with early supported discharge: long-term follow-up of a randomized controlled trial[J]. *Stroke*, 2003, 34(11): 2687-2691.
- [8] Dietrichs E. Brain plasticity after stroke-implications for post-stroke rehabilitation[J]. *Tidsskr Nor Laegeforen*, 2007, 127(9): 1228-1231.
- [9] Werner N, Kosiol S, Schiegl T, et al. Circulating endothelial progenitor cells and cardiovascular outcomes [J]. *N Engl Med*, 2005, 353(10): 999-1007.
- [10] Zhao YH, Yuan B, Chen J, et al. Endothelial progenitor cells: therapeutic perspective for ischemic stroke[J]. *CNS Neurosci Ther*, 2013, 19(2): 67-75.
- [11] Urbich C, Aicher A, Heeschen C, et al. Soluble factors released by endothelial progenitor cells promote migration of endothelial cells and cardiac resident progenitor cells [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2005, 39(5): 733-742.
- [12] Huang PH, Chen YH, Wang CH, et al. Matrix metalloproteinase-9 is essential for ischemia-induced neovascularization by modulating bone marrow-derived endothelial progenitor cells [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2009, 29(8): 1179-1184.
- [13] Liu N, Zhang Y, Fan L, et al. Effects of transplantation with bone marrow-derived mesenchymal stem cells modified by Survivin on experimental stroke in rats[J]. *J Transl Med*, 2011, 9(1): 105-106.
- [14] Rinere O', Brien S. Trends in inpatient rehabilitation stroke outcomes before and after advent of the prospective payment system: a systematic review[J]. *J Neurol Phys Ther*, 2010, 34(1): 17-23.
- [15] Hakkennes SJ, Brock K, Hill KD. Selection for inpatient rehabilitation after acute stroke: a systematic review of the literature[J]. *Arch Phys Med Rehabil*, 2011, 92(12): 2057-2070.

(收稿日期: 2013-10-20 修回日期: 2013-12-24)

(上接第 1441 页)

- [15] Angkananard T, Wongpraparut N, Tresukosol D, et al. Fractional flow reserve guided coronary revascularization in drug-cult era in Thai patients with borderline multi-

vessel coronary stenosis[J]. *J Med Assoc Thai*, 2011, 94 Suppl 1: S25-32.

(收稿日期: 2013-11-15 修回日期: 2013-12-24)