

· 综述 ·

康复医学发展中的转化医学

吴毅 吴军发

“转化医学”(translational medicine)是近年来美国国立卫生研究院(National Institutes of Health, NIH)Zerhouni^[1]在 NIH 路线图中提出的一个概念,是指基础医学的研究成果应快速转化为可在临床实际应用的理论、技术、方法、试剂、设备和药物,即“从实验室到病床”(bench to bedside);反之,临床实践中遇到的问题,又必须通过基础研究来解决,即“从病床到实验室”(bedside to bench),并最终在更高的水平上提升临床治疗水平,形成一个不断循环的研究过程。

康复医学是通过以物理因子为主的医学手段达到预防、恢复或代偿患者功能障碍目的的医学分支学科。像其他医学专科一样,康复医学在很多方面的发展也非常需要转化研究,如康复评定、康复治疗方法、康复工程及康复治疗设备等。以转化医学理念指导康复医学临床与基础研究间的相互转化,将是未来康复医学发展的最重要渠道之一。近年来已有很多学者在康复评定、康复治疗方法、康复工程及康复治疗设备等方面进行了一些转化研究,现综述如下。

康复评定方面的转化医学

康复评定是制定康复治疗计划的基础,也是预测患者功能恢复结局的依据,其中有很多转化医学的研究成果,如痉挛、锥体束传导损伤程度的评定就最具代表性。

痉挛是脑损伤后上运动神经元综合征症状之一,现临床上评定痉挛常用改良 Ashworth 评分,但它是一种半定量评定方法,评定时主要依靠检查者的个人感受,因此主观性强,评定结果不够客观和精确,因此需要研发一些比较精确和客观的评定手段。随着运动力学、机械学的发展,等速训练仪已成为肌力训练最常用的方法之一。除此之外,研究发现,应用等速测力技术评价痉挛与手法评定痉挛原理一致,但等速测力过程中,关节近、远侧肢体固定在仪器上,要求受检者完全放松,采用机械力量带动关节活动,并固定运动的角速度,因此无论痉挛患者的肌张力如何变化,均不能产生加速度,只能使阻力矩输出增加,从而可反映痉挛肢体被动屈伸的阻力,以量化评价痉挛^[2]。

既往预测脑损伤患者功能障碍的恢复通常需依靠康复评定和影像学检查结果。随着神经电生理学的进步,运动诱发电位、听觉诱发电位、视觉诱发电位及脑电图等最初仅用于疾病诊断的检测技术,现已广泛用于康复医学的评定中。运动诱发电位是直接反映运动传导通路受损和恢复情况的一种检查方法,可通过测定大脑皮质受刺激后外周肌肉出现诱发电位的幅度、潜

伏期,从而初步反映脑损伤严重程度,预测脑卒中后运动功能障碍恢复^[3]。听觉诱发电位、视觉诱发电位及脑电图则可用于评价严重意识障碍患者脑损伤的严重程度,是预测患者意识能否恢复的重要方法^[4]。

康复治疗方法方面的转化医学

目前很多康复治疗方法都是根据长期临床观察总结出来的,缺少相应的基础研究和严格的临床对照研究,需要通过进一步的基础和临床研究来发展和优化这些康复治疗方法。由此可见,康复治疗方法的发展离不开基础理论的研究,同时,基础理论研究的结果可用于开创新的康复治疗方法和优化已有的康复治疗方法。

一、基础研究到临床应用

动物实验已证实大脑具有可塑性,即大脑皮质会出现结构的改变及功能的重组。通过动物实验在细胞和分子水平上已证实,神经轴突发芽、离子通道改变、潜伏通路的启用是脑损伤后神经功能恢复的主要机制。同时研究发现有很多因素可能会影响到脑的可塑性,如运动、药物、年龄、环境等。Neeper 等^[5]研究发现,运动可以诱导下丘脑源性神经营养因子 mRNA 和蛋白的表达,而脑源性神经营养因子除了具有保护神经元细胞免受各种损伤作用之外,还具有促进成年个体神经发生和增加突触效率的作用。另研究发现,安非他明可以增加中枢神经系统内的多巴胺及五羟色胺系统突触密度,从而增加皮质内易化和皮质脊髓束的兴奋性^[6]。

但如何使这些因素的治疗效应最大化,正是近年来脑损伤康复的研究热点,相信这些研究结果必将会优化脑损伤后康复治疗方法,同时会引出一些新的问题,进而为未来的基础研究提供新的研究方向。如 Page 等^[7]通过临床研究发现,反复性抗阻训练对改善脑卒中患者肢体运动功能疗效甚微,然而“特定任务(specific tasks)”的康复训练则具有较好的促进肢体运动功能障碍恢复的效果。如 Bhogal 等^[8]通过对 8 项有关言语治疗强度随机对照临床试验结果进行 Meta 分析,发现言语康复治疗效果与言语康复治疗时间存在一定的正相关关系,其中 4 项随机对照临床试验中的受试者平均每周接受 8 h 的言语训练,共连续治疗 11 周,其结果显示,言语康复治疗可显著改善患者言语功能;另外 4 项随机对照临床试验中的受试者平均每周接受 2 h 的言语训练,连续治疗 22 周,但其结论为,语言康复治疗对脑卒中患者的言语功能恢复无明显疗效。

二、从临床应用到基础研究

近年来脑损伤康复方面出现了很多新的康复治疗方法,主要有强制性运动疗法(Constraint-induced movement therapy, CIMT)、自动机械装置辅助运动训练、运动想象治疗、镜像治疗、功能性电刺激、经颅磁刺激等。这些治疗方法很多是先经过临床实践证明能够促进脑损伤后神经功能恢复,但在作用机制方面尚不完全清楚,因而开展了一系列揭示这些康复治疗方法作

DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2012.03.024

基金项目:国家自然科学基金资助(81171856),国家高新技术计划(863 计划)资助(2007AA02Z482),上海市科委生物医药重大课题资助项目(10DZ1950800)

作者单位:200040 上海,复旦大学附属华山医院康复医学科

通信作者:吴毅,Email:wuyi3000@yahoo.com.cn

用机制的基础研究。

CIMT 是 20 世纪 80 年代开始用于临床的脑损伤后康复治疗方法之一。Johanna 等^[9]将 66 例慢性卒中患者随机分为偏瘫侧上肢强迫训练组和基于神经发育疗法的双侧上肢强化训练对照组,每周训练 5 d,每天 6 h,连续 2 周,连续随访 1 年,结果显示训练 1 周后偏瘫侧上肢强迫训练组在上肢动作研究量表(action research arm test, ARAT)和动作活动日志(motor activity log, MAL)评价结果方面明显比对照组要好,1 年后 ARAT 的改善继续存在,但 MAL 方面改善不能长期维持。

近 20 年来, CIMT 促进卒中运动功能恢复的临床研究较多,但关于 CIMT 促进脑损伤患者瘫痪肢体运动功能恢复的机制并不清楚。任何临床实践都需要理论化研究,唯此实践才能在理论的指导下更加科学完善。Rha 等^[10]将 47 只新生缺氧缺血性脑损伤模型小鼠随机分成对照组、丰富环境组、丰富环境 + 强制训练组,损伤 3 周后,在干预的 2 周内每天注射 5 溴-2 脱氧尿苷来标记增殖细胞,结果显示,丰富环境 + 强制训练组小鼠在水平阶梯步行试验时跌倒率较对照组、丰富环境组明显更低,同时丰富环境 + 强制训练组小鼠较对照组、丰富环境组在脑室下区、纹状体区有更多的神经元再生。这一实验提示 CIMT 可能是通过促进神经元再生来促进脑损伤小鼠的运动功能恢复。

Gauthier 等^[11]将 36 例卒中患者随机分为强制运动组(16 例)和对照组(20 例),在患者治疗前和治疗后即刻行 T1 加权成像 MRI 扫描,采用统计参数映射(statistical parametric mapping, SPM)软件行基于体素的形态测量,结果显示 CIMT 组患侧上肢手臂功能较对照组有更大的改善,同时 CIMT 组患侧手臂同侧和对侧大脑半球感觉区和运动区灰质体积对称性增加,双侧海马体积也显著增加,而对照组却未显示灰质体积的增加。这一研究提示既往我们忽视的脑结构重塑可能是 CIMT 促进脑损伤后运动功能恢复的机制。

康复工程方面的转化医学

康复医学是以改善患者功能障碍为主要目的,但很多患者可能由于病损的原因,有些功能无法恢复,针对这些患者可能需要采取一些辅助的方法来改善患者的生活自理能力,增强其独立性。常用的康复工程设备有轮椅、矫形器、假肢等,既往由于制作这些设备的材料和工艺比较落后,制成的这些辅助设备常常非常笨重和工艺粗糙。近 20 余年来,随着材料科学、制作工艺及计算机技术等方面的进步,轮椅、矫形器及假肢等康复辅助设备在轻便、坚固、智能化方面得到显著的改善。

一、假肢和矫形器

假肢是为弥补截肢者的肢体缺损,代偿已失肢体部分功能而制造、装配的人工肢体。在上世纪 80 年代以前,假肢制作多采用外骨骼式假肢结构,随着生物工程和生物材料技术的发展,现在多采用骨骼式假肢,使用的材料由传统的铝、皮、木演变为强度好、质量轻的钛合金、铝镁合金,甚至采用强度高的碳纤维材料。加之计算机辅助设计和制造技术在假肢接受腔的设计和制造方面应用,极大地提高了假肢接受腔的适配性^[12]。而植入式假肢则是将由生物相容材料制成的中间植入体植入残肢骨腔内,创口愈合后在体外将假肢安装在植入体上,这种新技术将彻底避免传统假肢必须借用接受腔、通过残端软组织传力所带来的副作用,使患者真正感觉到假肢是其

身体的一部分^[13]。矫形器是通过静力或动力的作用,预防和矫正人体四肢和躯干等部位畸形和替代骨骼和肌肉活动功能的康复器械。材料科学和制作工艺的进步同样也使矫形器的制作更加符合人体科学。

二、助行器

助行器是辅助人体稳定站立和行走的工具和设备的统称,根据工作原理和功能的不同,可分为无动力式助行器、动力式助行器和功能电刺激助行器三类。无动力的截瘫步行器(advanced reciprocating gait orthosis, ARGO)是按标准步态设计出的高级往复产品,可帮助截瘫患者站立和行走,但这类步行器具有使用时体能消耗大、步态严重失真等缺点。为此需对无动力式助行器进行改造和升级^[14]。

随着材料学、机械学、控制学和运动学等学科发展,助行器正朝着微型化、电子化、信息化、智能化与人性化方向发展,先后出现了动力式助行器、功能电刺激助行器及智能代步移动机器人,其中有美国伯克利大学研制的伯克利下肢外骨骼(Berkeley lower extremity exoskeleton, BLEEX)、Jaspers 等设计的与电刺激相结合的半动力式步行器、日本 Tsukuba 大学研制开发的混合辅助肢体(hybrid assistive limb, HAL)等设备^[15-17]。尽管这些新型步行器在某种程度上克服了无动力步行器体能消耗大的缺点,但仍存在结构庞大、笨重、穿戴不方便、制作费用极高等缺点,离临床广泛使用尚有很大距离。

康复治疗设备方面的转化医学

转化医学在康复治疗设备方面同样也具有很广阔的发展前景,可以根据基础研究的结果,研发一些新的康复治疗设备,将之应用于临床康复之中,以提高临床康复治疗的效率和效果。其中,机器人辅助康复训练系统和虚拟现实技术就是很好的例子。

一、机器人辅助康复训练系统

研究显示,重复强化训练能够促进卒中偏瘫肢体运动功能恢复^[18],所以需要强化训练。但由于康复治疗师的时间有限,很难对大多数患者进行强化训练,故需要研发一些能进行重复运动的康复治疗设备。近年来国内外研发了许多机器人辅助康复训练系统,可辅助患者进行上、下肢康复强化训练。上肢康复训练的机器人系统经过十几年的发展,现包括本地、远程及基于虚拟环境的三种类型的康复医疗训练机器人系统。本地康复医疗训练机器人系统有麻省理工学院设计的 MIT-MANUS、Reinkensmeyer 等研制的 ARM-Guide、瑞士苏黎世大学 Nef 等开发的 ARMin 等康复医疗训练机器人系统。虚拟环境康复医疗训练机器人系统有美国加利福尼亚大学的 Robert 等研制的上肢运动康复外骨骼式训练系统 TWREX^[19]。下肢步态训练的机器人按动力输入方式可分为腿部驱动和足底驱动两种类型。腿部驱动的有瑞士 Hocoma 医疗器械公司与瑞士苏黎世 Balgrist 医学院康复中心合作推出的 Lokomat 步行康复训练机器人和清华大学精密仪器系康复工程研究中心研究的 GRTS 步行康复训练机器人;足底驱动下肢步态训练的机器人最早有德国柏林大学研制的机械步态训练型(mechanical gait training, MGT)步行康复训练机器人,随后 Stefan Hesse 等在 MGT 基础上采用了最新的机器人技术、计算机技术和虚拟现实技术研发了 Haptic Walker 步行康复训练机器人^[20]。

二、虚拟现实技术

研究发现,训练积极性是患者主动训练所必需的,相互反馈能够提高患者参与康复训练的积极性^[21]。因此必须开发一些新的康复训练方法来给患者提供反馈,虚拟现实技术的发展使这种思想得以实现。

虚拟现实技术(virtual reality, VR)具有“3 I”的特征,即沉浸(immersion)、交互(interaction)和想象(imagination)。沉浸是 VR 系统的核心,表示用户完全沉浸在计算机生成的虚拟场景中,有身临其境之感;交互是指用户与虚拟场景中各种对象相互作用,它是人机和谐的关键性因素;想象是指 VR 能使用户从虚拟环境中获取新的知识,提高感性和理性认识,从而产生新的想象^[22]。VR 系统根据其沉浸程度和系统组成可分为桌面式、大屏幕式及头盔式 3 种。桌面式特点是虚拟系统视野小,沉浸感差,但成本与制作要求低,易普及和实现;大屏幕式则能通过大视野的虚拟环境较好地使观察者和虚拟环境完全融合,虚拟效果接近完美,但该虚拟方式的实现技术非常复杂,开发和运行成本很高;头盔式则是上述 2 种系统的折中产品,具有成本适中、虚拟环境较好等特点^[23]。

近些年,国内也有许多学者在康复治疗设备的转化医学研究方面做了大量的工作。复旦大学附属华山医院联合国内多家著名大学及附属医院、以及生产企业等共同承担国家高新技术计划(863 计划)资助的项目“脑血管病康复治疗新技术开发应用研究”,根据临床康复治疗的实际需要,先后设计和开发了“信号式功能性电刺激治疗仪”、“反馈式电刺激助力治疗仪”、“智能型循环运动下生物反馈电刺激治疗仪”、“吞咽障碍治疗仪”、“言语与认知障碍诊治仪”、“智能化多态平衡测定训练系统”等一系列新的康复评定与康复治疗设备,这些新研发的仪器设备通过安全性与有效性检测后,将陆续应用到临床实践中,对临床医疗和科研工作起到重要作用^[24-25]。这些研究工作为进一步开拓转化医学在康复医学中的应用进行了有益的尝试。

总之,转化医学为康复医学基础研究与临床应用提供了一座宽阔的桥梁,必将促进康复医学整体水平显著提高,康复医学未来的发展绝对离不开转化医学。

参 考 文 献

- [1] Zerhouni E. Medicine. The NIH Roadmap. Science, 2003, 302:63-72.
- [2] Akman MN, Bengi R, Karatas M, et al. Assessment of spasticity using isokinetic dynamometry in patients with spinal cord injury. Spinal Cord, 1999, 37:638-643.
- [3] Escudero JV, Sancho J, Bautista D, et al. Prognostic value of motor evoked potential obtained by transcranial magnetic brain stimulation in motor function recovery in patients with acute ischemic stroke. Stroke, 1998, 29:1854-1859.
- [4] Rothstein TL, Thomas EM, Sumi SM. Predicting outcome in hypoxic-ischemic coma; a prospective clinical and electrophysiologic study. Electroencephalogr Clin Neurophysiol, 1991, 79:101-107.
- [5] Neeper SA, Gomez-Pinilla F, Choi J, et al. Physical activity increases mRNA for brain-derived neurotrophic factor and nerve growth factor in rat brain. Brain Res, 1996, 726:49-56.
- [6] Tegenthoff M, Cornelius B, Pleger B, et al. Amphetamine enhances training-induced motor cortex plasticity. Acta Neurol Scand, 2004, 109: 330-336.
- [7] Page SJ. Intensity versus task-specificity after stroke; how important is intensity? Am J Phys Med Rehabil, 2003, 82:730-732.
- [8] Bhogal S, Teasell R, Speechley M. Intensity of aphasia therapy in, impact on recovery. Stroke, 2003, 34:987-993.
- [9] Johanna H, van der Lee, Robert C, et al. Forced use of the upper extremity in chronic stroke patients results from a single-blind randomized clinical trial. Stroke, 1999, 30: 2369-2375.
- [10] Rha DW, Kang SW, Park YG, et al. Effects of constraint-induced movement therapy on neurogenesis and functional recovery after early hypoxic-ischemic injury in mice. Dev Med Child Neurol, 2011, 53: 327-333.
- [11] Gauthier LV, Taub E, Perkins C, et al. Remodeling the brain plastic structural brain changes produced by different motor therapies after stroke. Stroke, 2008, 39:1520-1525.
- [12] Dudley SC. Presentation highlights: computer-aided design and manufacture (CAD-CAM). JRRD, 2002, 39: 15-16.
- [13] Hagberg K, Brånemark R. One hundred patients treated with osseointegrated transfemoral amputation prostheses-rehabilitation perspective. JRRD, 2009, 46:331-344.
- [14] Douglas R, Larson PF, D'Ambrosia R, et al. The LSU reciprocation gait orthosis. Orthopedics, 1983, 6:834-839.
- [15] Dollar AM, Herr H. Lower extremity exoskeletons and active orthoses: challenges and state-of-the-art. IEEE Trans Robotics, 2008, 24:1-15.
- [16] Jaspers P, Peeraer L, Van Petegem W, et al. The use of an advanced reciprocating gait orthosis by paraplegic individuals: A follow-up study. Spinal Cord, 1997, 35:585-589.
- [17] Kawamoto H, Lee S, Kanbe S, et al. "Power assist method for HAL-3 using EMG-based feedback controller" in Proc. IEEE Int Conf Sys Man Cyber, 2003, 2:1648-1653.
- [18] Butefisch C, Hummelsheim H, Denzler P, et al. Repetitive training of isolated movements improves the outcome of motor rehabilitation of the centrally paretic hand. J Neurol Sci, 1995, 130:59-68.
- [19] 李会军, 宋爱国. 上肢康复训练机器人的研究进展及前景. 机器人技术与应用, 2006, 4:32-36.
- [20] 程方, 王人成, 贾晓红, 等. 减重步行康复训练机器人研究进展. 中国康复医学杂志, 2008, 23: 366-368.
- [21] Emily AK. Virtual reality and physical rehabilitation; a new toy or a new research and rehabilitation tool? J Neuroeng Rehabil, 2004, 1:8.
- [22] Rose FD, Brooks BM, Rizzo AA. Virtual reality in brain damage rehabilitation. Cyberpsychol Behav, 2005, 8:241-242.
- [23] 李科, 尧德中. 虚拟现实技术在认知康复中的应用. 中华物理医学与康复杂志, 2005, 27:245-247.
- [24] 张东衡, 徐秀林, 郭旭东, 等. 信号式电刺激治疗仪设计. 制造业自动化, 2009, 31:144-147.
- [25] 王欣, 王宁华. 功能性电刺激在改善运动功能方面的作用. 中国康复理论与实践, 2009, 15:238-241.

(修回日期:2012-01-22)

(本文编辑:松 明)