

· 综述 ·

生长因子与神经肽促进骨折愈合的研究进展

王珊珊 崔宝娟 孙强三

骨折愈合是一个复杂的生物学过程,是骨折断端的组织修复反应。骨折愈合可分为 4 期,分别为血肿形成及肉芽组织修复期、原始骨痂形成期、成熟骨板期和骨重建与塑形期。随着基因技术与分子生物学的发展,骨折愈合机制的研究已经进展到分子水平。生长因子和神经肽的研究已经有数十年历史,对各种生长因子和神经肽的研究使人们对骨折愈合的认识进入一个崭新的阶段。目前国内外已经将研究重点放在如何利用各种生长因子和神经肽治疗骨折。本文就骨折愈合过程中参与调节的生长因子和神经肽作一综述。

生长因子与骨折愈合

生长因子是分子量不大的可溶性多肽,因而又叫多肽生长因子 (polypeptide growth-factor)。生长因子来自不同种类的细胞,通过旁分泌、自分泌和内分泌等途径,对靶细胞的增殖、运动、收缩、分化和组织的改造起调控作用。与骨折愈合关系密切的生长因子有骨形态蛋白 (bone morphogenetic protein, BMP)、转化生长因子- β (transforming growth factor, TGF- β)、成纤维细胞生长因子家族 (fibroblast growth factor, FGF)、胰岛素样生长因子 (insulin-like growth factor, IGFs)、血小板衍生生长因子 (platelet-derived growth factor, PDGF)、血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, EGF) 等。

一、骨形成蛋白

BMP 是在动物骨基质中存在的一种骨诱导活性蛋白,由美国学者 Urist 于 1965 年首次发现。BMP 属于 TGF- β 超家族,是一类酸性多肽,有 20 个以上的亚型,能诱导未分化的间充质细胞不可逆转化为软骨和骨,从而导致新骨形成。目前已克隆到十余种 BMP 的 cDNA。BMP 主要在增生的骨膜、骨髓腔和骨折部位的肌肉 3 种细胞内表达,故以骨折断端的 BMP 浓度最高,更利于发挥其诱导作用。Tsujik 等^[1]的实验证明,BMP-2 在骨折愈合过程中是重要的必不可少的内源性介导因子。BMP-2 和 BMP-4 有维持软骨细胞表型、促进前祖细胞分化为成骨样细胞的作用。Okamoto 等^[2]利用表达 BMP-4 的转基因鼠和含有 BMP 抗体——noggin 的转基因鼠发现,过度表达 BMP-4 的转基因鼠破骨细胞数目增多,骨质疏松严重,软骨中 BMP-4 过度表达,骨小梁厚度增加。过度表达 noggin 的转基因鼠骨膜形成减少,髓腔未成熟骨吸收增加,骨干易骨折。用 BMPs 治疗 noggin 转基因鼠 20 min,免疫印迹显示破骨细胞前体 Smad1/5/8 过度磷酸化,说明 BMPs 刺激了这些前体细胞。BMP-5 的成骨作用与 BMP-2 和 BMP-4 相似,只是作用时间上有延迟,作用强度也较 BMP-2 弱得多。Wutzl 等^[3]通过实验发现,BMP-5 在成骨细胞中可以提高碱性磷酸酶的活性,并呈剂量依赖性。在

mRNA 水平上,BMP-5 可以提高 RANKL/OPG 比值,RANKL/OPG 系统是成骨细胞调节破骨细胞分化和功能的主要信号通路,而且与 BMP-2 相比,BMP-5 和 BMP-6 在影响破骨细胞生成上呈双向模式。Kugimiya 等^[4]研究发现,BMP-2 和 BMP-6 是表达在小鼠长骨中软骨肥大细胞里的主要亚型,诱导内源骨形成。他们利用复合基因缺陷的小鼠 (BMP2 +/ -, BMP-6 -/-) 在生理和病理条件下研究发现,BMP-2 和 BMP-6 可以诱导成骨细胞分化,在骨形成方面起到协同作用。BMP-7 可在骨、肾、肾上腺、膀胱和脑组织中表达,特别是在骨发育和骨愈合过程中表达升高。BMP-7 对未分化的间质细胞可诱导其分化为软骨细胞,对已分化的成骨细胞则使其碱性磷酸酶和骨钙素表达增加,增加成骨活性。皮下植入重组 BMP-12 可诱导跟腱和韧带组织形成,而 BMP-13 基因的表达部位主要在软骨组织,提示 BMP-13 可能对软骨细胞的分化有调节作用。Chhabra 等^[5]研究发现,BMP-14 的缺乏可抑制长骨愈合,提示 BMP-14 也参与了骨折愈合的过程。

二、成纤维细胞生长因子家族

FGF 是最早从牛脑垂体中提取的一种多肽,分子量 13 ~ 18 kD,由不同结构形式的 aFGF 和 bFGF 两种蛋白构成。FGF 有多种生物活性,可刺激细胞游走移行,促进细胞的增殖和分化。FGF 的主要作用是促进成骨细胞增生,增加成骨细胞前体,并使其分化为成骨细胞。但对成熟的成骨细胞而言,FGF 没有直接的刺激作用,且还降低碱性磷酸酶的活性,其作用可通过受体-1,2,3 的基因表达来检测^[6]。王立平等^[7]研究显示,内源性 bFGF 蛋白广泛分布于骨痂中成骨细胞的胞浆中,成骨细胞有合成 bFGF 的能力,主要在早期,而在骨痂变成板层骨后消失,推测是由于板层骨形成后排列于其表面的成骨细胞功能趋于静止而对 bFGF 的转录能力下降。Chen 等^[8]通过实验证明,在兔的干骺端骨折处局部注射 bFGF,可促进骨折愈合并增加了骨折部位的矿化密度。bFGF 也可刺激成骨细胞合成 TGF- β ,抑制胰岛素生长因子-I (IGF-I) 和胰岛素生长因子-II (IGF-II) 的合成。FGF 的另一个重要作用是刺激血管生成,后者在骨愈合过程中起着关键作用。Rabie 等^[9]研究发现,bFGF 可以通过上调血管内皮细胞生长因子 (VEGF) 的表达来促进移植骨的血管化从而促进新骨形成。

三、转化生长因子- β

TGF- β 是一族具有多种功能的蛋白多肽,含有 2 条肽链,分子量为 25 kD。目前知道有 5 种异构体 (TGF- β_1 ~ TGF- β_5),并广泛存在于多种组织及转化细胞中,其中以骨组织、血小板、软骨组织中含量最丰富。TGF- β 是一种具有多种复杂生物效应的生长因子,参与体内多种炎症反应与组织修复。TGF- β 可促进细胞增殖与分化,促进细胞外基质合成,也是多种免疫细胞的自分泌或旁分泌调节因子^[10]。在骨折修复早期,TGF- β 来源于血小板,以脱颗粒的形式从血小板中释放出来,刺激细胞增殖,参与修复过程。TGF- β 具有促进软骨细胞增殖、软骨

基金项目:山东省教育厅科技计划项目 (J05164)

作者单位:250033 济南,山东大学第二医院康复科

通讯作者:孙强三,Email:sangsan@126.com

基质合成、I 型胶原分泌的作用,在特定环境下可以诱导骨髓基质细胞向软骨细胞分化以及抑制软骨分解代谢等作用^[11]。因此近年的研究着眼于利用 TGF- β 作为诱导因子使骨髓基质干细胞向软骨细胞分化,为软骨组织工程提供种子细胞。焦强等^[12]实验证明低浓度的胎牛血清和 10 ng/ml TGF- β 联合作用既可促进人骨髓基质干细胞的增殖,又可诱导其向软骨细胞方向分化。此外 TGF- β 可以促进其他生长因子尤其是 BMP 的激活分化作用。卢卫忠等^[13]联合应用外源性 TGF- β 和 BMP 治疗兔尺骨骨折,显示它们可明显促进骨折愈合,使骨痂量增多,单位骨痂的钙含量明显增加,增强骨折愈合后的力学强度。

四、胰岛素样生长因子

IGFs 与胰岛素同源,包括 IGF-I、IGF-II 和 IGF 结合蛋白 1~6(骨骼组织主要为 IGF 结合蛋白 3~5)及特异性 IGF 受体。IGF-I、IGF-II 是分别有 67 个、70 个氨基酸残基组成的单链多肽,由 3 个双硫键交叉连接而成,分为 A、B、C 和 D 4 个区。骨骼是除肝脏外体内 IGFs 第二大来源。IGFs 既有胰岛素样促合成代谢作用,又有促生长作用,能诱导有丝分裂,与成骨细胞膜上具有高亲和力的相应受体结合,其中 IGF-I 可刺激 I 型胶原合成和增加骨基质沉积率,促进成骨细胞增殖、分化、募集。王敏等^[14]的实验证实,IGF-I 可以明显促进成骨细胞的生长增殖,并且在 0.1~10 ng/ml 的浓度范围内呈浓度依赖性。IGF-I 还可通过抑制金属蛋白酶而减少骨胶原的降解,维持骨基质。IGF-II 是介导生长激素促进细胞和骨组织生长的活化因子,体内能分泌 IGF-II 的细胞很多,具有 IGF-II 受体的组织与细胞也很广泛,IGF-II 在骨组织中含量最为丰富,且是少数几个具有维持软骨细胞表型能力的生长因子之一,也是第一个被发现对软骨形成具有调控作用的多肽生长因子,在骨折愈合过程中对软骨源性、骨源性的成骨均有重要的调节作用。喻鑫昱等^[15]研究显示,在微动刺激下实验动物骨折端各个时期,尤其是增殖期的软骨细胞与周围的软骨基质中 IGF-II 的 mRNA 呈较高水平的表达,在软骨细胞合成的高峰期也有表达。

五、血小板衍生生长因子

PDGF 首先在血小板中被发现,分子量为 28~35 kD,由 2 个多肽链 A 和 B 组成异二聚体,是一种存在于多种组织中的促细胞有丝分裂的多肽生长因子,能刺激多种细胞(如成骨细胞、成纤维细胞、平滑肌细胞等)分裂增殖,在体外具有促进纤维细胞生长的作用,对所有起源于间叶的细胞(包括成骨细胞)具有丝裂原作用,既能促进骨形成,又能刺激骨吸收,起双向调节作用^[16]。在骨折早期,血小板释放大量 PDGF,后者能增强单核细胞和巨噬细胞的游走性,促进骨折局部成纤维细胞的大量增殖和分化,协同其它生长因子特别是 BMP 促进骨折愈合。Rasubala 等^[17]通过兔下颌角骨折模型,运用免疫组化的方法观察骨折愈合过程中 BMP-2、PDGF-B 的表达发现,PDGF-B 只在骨折愈合的早期和中期有表达,在后期没有表达,推测 PDGF-B 的表达与原始间质细胞的增殖和迁移有关,对骨折愈合有直接的调节作用。陈艺新等^[18]通过实验发现,PDGF 与 IGF-I 联合应用可显著促进成骨细胞 DNA、胶原蛋白、碱性磷酸酶的合成,对促进成骨细胞的增殖与分化功能具有协同作用。

六、血管内皮生长因子

VEGF 是分子量为 34~35 kD 的同源二聚体糖蛋白。VEGF 可刺激体内新生血管的生长,增加血管通透性,对维持血

管的正常形态和完整性具有重要意义。VEGF 通过与血管内皮细胞上的特异性受体结合,经一系列分子生物学效应产生强大的促血管内皮细胞增殖及血管生成作用。VEGF 还可以调节软骨细胞的分裂增殖与成熟,促进纤维骨痂向骨性骨痂的转变。初同伟等^[19]的实验显示,VEGF 及其受体在骨折早期主要在骨细胞和炎细胞表达,以后血管内皮细胞、成骨细胞、纤维母细胞都出现了 VEGF 的表达,说明 VEGF 及其受体表达贯穿骨折愈合的全程。在后来的研究中又表明 VEGF 对 bFGF1、BMP 在骨折端的表达具有明显的正向或负向调控作用,并可能与骨折端病理改变有关。应用外源性 VEGF 使 bFGF1 表达受到明显抑制,而应用外源性 VEGF 可以使骨折端对 BMP 的表达时间提前和延长,拮抗 VEGF 则抑制了骨折端对 BMP 的表达。表明 VEGF 对 BMP 的表达具有重要影响,并有可能作为骨折端 BMP 表达的重要启动信号和因子之一^[20]。

神经肽与骨折愈合

神经肽是广泛分布于中枢和周围神经并具有多种功能及生物活性的分子多肽,它主要在脊髓背根神经节合成,向上移行至脊髓后角,向下移行至感觉神经末梢。神经肽在神经系统和骨折组织之间起着重要的桥接作用,参与对修复细胞增殖、迁移、分化的调控。与骨折愈合有密切关系的神经肽主要有降钙素基因相关肽(calcitonin gene-related peptide, CGRP)、P 物质(substance P, SP)、血管活性肠肽(vasoactive intestinal peptide, VIP)、神经肽 Y(neuropeptide Y, NPY)等。

一、降钙素基因相关肽

CGRP 是 1983 年由 Rosenfeld 等应用 DNA 重组和分子生物学技术研究发现的一种生物活性多肽。它由降钙素基因编码而成。降钙素基因由 2800 个碱基对组成,其中含 5 个内含子和 6 个外显子。它可以衍变成降钙素/CGRP、淀粉样肽、肾上腺髓质素基因,而其产物均具有不同的功能。CGRP 阳性神经纤维在骨组织中存在周围神经系统中,其合成来源于脊髓后根神经节内的感觉神经元,通过轴突逆向传递到达神经末梢。CGRP 主要分布在骨代谢活跃的部位。Ballica 等^[21]将人类 CGRP 基因移植于鼠成骨细胞后发现,转基因鼠的骨小梁密度及骨量明显增加。在卵巢切除的小鼠中,可见含 CGRP 基因鼠虽出现骨量丢失,但丢失程度较对照组轻。由此可见, CGRP 具有刺激成骨细胞成骨的作用,这种作用可能是通过刺激骨髓干细胞有丝分裂、促进骨先质细胞分化及增强成骨细胞活性而实现的。Shih 等^[22]利用成年大鼠骨髓干细胞培养发现, CGRP 既能增加骨集落的形成数目,又可增大骨集落的大小,而且这种促进作用与 CGRP 浓度呈正相关。另外 CGRP 还可与 CT 受体结合从而直接抑制破骨细胞活性,减少对骨的吸收^[23]。徐琳等^[24]研究发现,骨折愈合过程中 CGRP 能够上调 OPG/RANKL 表达量的相对比值,可能是通过调节破骨细胞分化、活性,间接参与骨折愈合过程的调节。很多实验证明, CGRP 可以促进骨折愈合,同时研究也证明骨折可以促进 CGRP 神经纤维长入骨折端。近来, Li 等^[25]通过比较大鼠胫骨垂直骨折和成角骨折 2 种骨折发现,在骨折愈合的第 1 周,编织骨的软骨细胞和骨痂中就有 CGRP 的神经纤维出现。在第 3~5 周 CGRP 主要以生芽的方式出现在成角骨折的凹面。在垂直骨折和成角骨折中 CGRP 神经纤维主要出现在骨折的凹面,尤以成角骨

折最为明显。CGRP 免疫反应性与新生骨的数目是一致的,特别是在成角骨折的凹面。由此可见骨折可以直接诱导很多内在的、局限性的 CGRP 神经纤维的生长,为骨折愈合提供了前提条件。

二、P 物质

SP 属速激肽家族,来自前速激肽原-A 基因,为 11 肽。速激肽受体分为 NK1、NK2、NK3,均属 G 蛋白偶联受体,其中 NK1 对 SP 最敏感。SP 主要分布在长骨、关节、牙齿等,以代谢活跃部位为最多,如骨膜、干骨后端及骨骺板附近。王新等^[26]通过实验观察表明,在中枢损伤大鼠骨折愈合过程中骨痂内 SP 在骨折的第 4 天呈阳性表达,第 7 天呈强阳性表达。Shih 等^[27]通过对大鼠骨髓干细胞培养发现,骨形成细胞集落大小及数量随加入 SP 浓度的增加而增加,为 SP 剂量依赖性,但其集落增加的数量约为 CGRP 的一半,说明 SP 也有刺激骨生成作用,但较 CGRP 弱得多。Kingery 等^[28]发现,切断单侧坐骨神经可导致双侧后肢干骺端等骨代谢活跃区骨密度降低,神经损伤侧较明显,给予 NK1 抗体可加剧这一变化。因此,可认为 SP 对于骨折的修复和重建有着重要的作用。

三、神经肽 Y

NPY 是 1982 年由 Tatemoto 首次从猪脑中分离得到,是由 36 个氨基酸组成的活性多肽。它的结构与同是 36 个氨基酸的胰多肽和肽 YY 极其相似,故认为同属胰多肽家族。NPY 空间三维结构类有 2 个相互逆平行的螺旋区,当某些因素造成其三维结构改变时,它便失活。NPY 的受体分为 Y1、Y2、Y3 三型,三型受体激动均可抑制腺苷酸环化酶,其中 Y3 型受体对 NPY 最敏感。马文辉等^[29]用免疫组化染色表明,成骨细胞表面存在 NPY 等神经肽受体。Lindblad 等^[30]研究发现,NPY 可能是通过抑制成骨细胞中 cAMP 的合成而影响成骨细胞的活动。

四、血管活性肠肽

VIP 属于胰高血糖素相关肽家族,为 28 肽,其前体有 170 个氨基酸,酶切加工成 VIP。VIP 基因为单拷贝基因,基因长为 8 837 bp。VIP 作为一种骨代谢调节因子,来自于交感神经元,并且在骨内伴随神经纤维到达浅层的骨膜间及深层的哈佛管系统血管周围部分。VIP 在体外能有效刺激骨吸收,在骨内以旁分泌作用于成骨细胞上亲和力的受体,通过 cAMP 机制刺激骨吸收。秦煜等^[31]实验研究发现,在骨发育早期就出现 VIP 能神经纤维的表达,提示 VIP 能神经早于血管发生就可以独立地支配骨基质,同时 VIP 的表达和碱性磷酸酶活性在空间和时间上呈平行关系,提示 VIP 与成骨细胞分化相关。

结 论

骨折愈合是一个极其复杂的过程,其间涉及多种生长因子和神经肽,各种细胞因子相互作用,作为一个网络调节骨折愈合。随着分子生物学和免疫技术的发展,越来越多的细胞因子被发现参与骨折愈合,其临床应用也得到长足进展,特别是基因疗法的应用推动骨折治疗向微创、无创的方向发展。虽然生长因子和神经肽相互作用调节骨折愈合的具体途径和机制尚未完全明了,但这是将来骨折损伤修复的研究方向。

参 考 文 献

[1] Tsuji K, Bandyopadhyay A, Harfe BD, et al. BMP2 activity, although

dispensable for bone formation, is required for the initiation of fracture healing. *Nat Genet*, 2006, 38:1424-1429.

[2] Okamoto M, Marai J, Yoshikawa H, et al. Bone morphogenetic proteins in bone stimulate osteoclasts and osteoblasts during bone development. *J Biol Miner Res*, 2006, 21:1022-1033.

[3] Wutzi A, Brozek W, Lembass I, et al. Bone morphogenetic proteins 5 and 6 stimulate osteoclast generation. *J Biomed Mater Res A*, 2006, 77:75-83.

[4] Kugimiya F, Kawaguchi H, Kamekura S, et al. Involvement of endogenous bone morphogenetic protein (BMP) 2 and BMP6 in bone formation. *J Biol Chem*, 2005, 280:35704-35712.

[5] Chhabra A, Zijerdi D, Zhang J, et al. BMP-14 deficiency inhibits long bone fracture healing: a biochemical, histologic, and radiographic assessment. *J Orthop Trauma*, 2005, 19:629-634.

[6] Rundle CH, Miyakoshi N, Ramirez E, et al. Expression of the fibroblast growth factor receptor genes in fracture repair. *Clin Orthop Relat Res*, 2002, 403:253-263.

[7] 王立平, 党耕町. 碱性成纤维细胞生长因子在骨折愈合过程中的表达与合成. *中华骨科杂志*, 1999, 19:488-490.

[8] Chen WJ, Jingushi S, Aoyama I, et al. Effects of FGF-2 on metaphyseal fracture repair in rabbit tibiae. *J Bone Miner Metab*, 2004, 22:303-309.

[9] Rabie AB, Lu M. Basic fibroblast growth factor up-regulates the expression of vascular endothelial growth factor during healing of allogeneic bone graft. *Arch Oral Biol*, 2004, 49:1025-1033.

[10] Wiklemann B, Schenidmaier G, Brenner N, et al. Quantification, localization, and expression of IGF-I and TGF-beta 1 during growth factor stimulated fracture healing. *Calcif Tissue Int*, 2004, 74:388-397.

[11] 雷磊, 廖威明, 盛璞文, 等. 重组 PGL 3-转化生长因子 $\beta 1$ 基因转染兔骨髓基质干细胞体外诱导向软骨细胞分化的实验研究. *中国修复重建外科杂志*, 2006, 20:134-138.

[12] 焦强, 卫小春, 陆向东, 等. 转化生长因子- $\beta 1$ 和血清对人骨髓基质干细胞增殖及向软骨细胞诱导分化的影响. *中华创伤骨科杂志*, 2005, 7:960-963.

[13] 卢卫忠, 唐康来, 赵麟丰. 外源性 TGF- β 和 BMP 对兔尺骨骨折愈合作用的研究. *中国矫形外科杂志*, 2005, 13:770-772.

[14] 王敏, 辛海霞, 黄象艳. 胰岛素样生长因子-1 对成骨细胞生长影响的实验研究. *中国矫形外科杂志*, 2004, 12:236-238.

[15] 喻鑫强, 张先龙. 低频微动后转化生长因子 $\beta 1$ 与胰岛素样生长因子在新骨组织中的表达研究. *中国修复重建外科杂志*, 2006, 20:685-689.

[16] Horner A, Bord S, Kemp P, et al. Distribution of platelet-derived growth factor(PDGF) A chain mRNA protein, and PDGF-alpha receptor in rapidly forming human bone. *Bone*, 1996, 19:353-362.

[17] Rasubala L, Yoshikawa H, Nagata K, et al. Platelet-derived growth factor and bone morphogenetic protein in the healing of mandibular fractures in rats. *Br J Oral Maxillofac Surg*, 2003, 41:173-178.

[18] 陈艺新, 郭涛, 尹培荣, 等. 血小板衍生性生长因子(PDGF)与胰岛素样生长因子(IGFs)对成骨细胞增殖及分化的影响. *中华创伤骨科杂志*, 2003, 5:354-360.

[19] 初同伟, 王正国, 朱佩芳, 等. 骨折愈合过程中血管内皮生长因子及其受体的表达. *中华创伤杂志*, 2001, 17:344-346.

[20] 初同伟, 王正国, 朱佩芳. 血管内皮生长因子对骨折愈合相关因子表达调控. *中华骨科杂志*, 2003, 23:235-238.

[21] Ballica R, Valentijn K, Khachatryan A, et al. Targeted expression of calcitonin gene-related peptide to osteoblasts increases bone density in mice. *J Bone Miner Res*, 1999, 14:1067-1074.

- [22] Shih C, Bernard GW. Calcitonin generelated peptide enhances bone colony development in vitro. Clin Orthop Relat Res, 1997, 334 :335-344.
- [23] Cornish J, Callon KE, Bava U, et al. Effects of calcitonin, amylin, and calcitonin gene-related peptide on osteoclast development. Bone, 2001, 29:162-168.
- [24] 徐琳, 谭颖徽, 王建华. 失神经支配兔下颌骨折愈合过程中 CGRP 对 OPG/RANKL 系统表达的影响. 第三军医大学学报, 2005, 27:988-990.
- [25] Li J, Kreichbergs A. Site-specific CGRP innervation coincides with bone formation during fracture healing and modeling: a study in rat angulated tibia. J Orthop Res, 2007, 25:1204-1212.
- [26] 王新, 宋跃明, 裴福兴. 中枢神经损伤大鼠骨痂中神经肽的表达. 中国矫形外科杂志, 2006, 14:1261-1263.
- [27] Shih C, Bernard GW. Calcitonin generelated peptide enhances bone colony development in vitro. Clin Orthop Relat Res, 1997, 334 :335-344.
- [28] Kingery WS, Offley SC, Gou TZ, et al. A substance P receptor (NK1) antagonist enhances the widespread osteoporotic effects of sciatic nerve section. Bone, 2003, 33: 927-936.
- [29] 马文辉, 时述山, 李亚非, 等. 神经肽对人成骨细胞生物学影响机理的研究. 中国矫形外科杂志, 2001, 8:1091-1095.
- [30] Lindblad BE, Nielsen LB, Jespersen SM, et al. Vasoconstrictive action of neuropeptide Y in bone. The porcine tibia perfused in vivo. Acta Orthop Scand, 1994, 65:629-634.
- [31] 秦煜, 裴国献. 神经肽 Y 和血管活性肠肽在发育骨中的表达. 中华创伤骨科杂志, 2002, 4:137-140.

(修回日期:2008-02-29)

(本文编辑:松 明)

· 临床研究 ·

平衡功能反馈训练对脑卒中患者肢体功能恢复的影响

翟宏伟 巩尊科 陈伟 王海燕 胡江波 周敬杰

【摘要】 目的 探讨平衡功能反馈训练对脑卒中患者肢体功能恢复的影响。**方法** 将 60 例脑卒中患者随机分为治疗组(30 例)和对照组(30 例)。对照组给予常规康复治疗,治疗组在常规治疗基础上辅以平衡功能反馈训练。2 组患者分别经 40 d 治疗后,采用 BBS 和 MBI 量表对其平衡功能和日常生活活动能力进行评定。**结果** 2 组患者经治疗后,其 BBS 和 MBI 评分均较治疗前明显提高,差异具有统计学意义($P < 0.01$);且治疗组患者的改善幅度明显优于对照组,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 平衡功能反馈训练能显著改善脑卒中患者平衡功能,提高其日常生活活动能力。

【关键词】 静态平衡仪; 康复; 脑卒中

脑卒中是中老年人群常见病和多发病,随着医疗技术不断发展,其诊断和抢救水平显著提高,脑卒中致死率明显下降,但致残率却有上升趋势,给患者家庭及社会带来深重负担,如何进一步提高脑卒中患者康复疗效已成为目前研究的重点。本研究在常规康复治疗脑卒中基础上辅以平衡功能反馈训练,发现临床疗效满意。现报道如下。

资料与方法

一、研究对象

共选取 2006 年 1 月至 2007 年 3 月间我科收治的脑卒中患者 60 例,入选标准如下:符合 1995 年全国第四届脑血管病会议制定的脑卒中诊断标准^[1],并经颅脑 CT 或 MRI 确诊;均为首次发病,单侧病灶,病情稳定;无认知、视觉、理解功能障碍;年龄 30~70 岁;无严重心、肝、肾等脏器疾病;均已给予常规康复治疗,并能独立站立 1 min 以上;入选患者对本研究均知情同意。将上述入选患者随机分为治疗组及对照组。治疗组 30 例,男 18 例,女 12 例;平均年龄(58.42 ± 12.18)岁;脑缺血 19 例,脑出血 11 例;病程(15.3 ± 4.5)d。对照组 30 例,男 16 例,女 14 例;平均年龄(55.21 ± 14.32)岁;脑缺血 20 例,脑出血 10 例;病程(16.8 ± 3.6)d。2 组患者性别、年龄及病情比较,差异均无统

计学意义(均 $P > 0.05$),具有可比性。

二、治疗方法

对照组患者给予神经营养药物及常规康复治疗。康复治疗师按计划实施“一对一”康复训练,分 3 个阶段进行,分别是:①初期或软瘫期康复,患者取良肢卧位,对其患肢进行从远端至近端的按摩;在无痛范围内对偏瘫肢体各关节进行被动活动;给予翻身练习、床上坐位平衡训练、起坐训练、呼吸练习、直立床站立训练、患肢低频电刺激等;采用神经促进技术(兴奋性)提高患肢肌张力。②中期或痉挛期康复,练习患肢的分离运动;进行膝手爬行训练;采用神经促进技术(抑制性)降低肌张力;进行患肢单腿搭桥练习,同时训练健侧肢体功能,并逐步进行体位转换、坐和立位平衡、躯干控制、患侧肢体负重等训练,独立完成坐位至站立的转换、站位重心转移、步态及作业练习等。③恢复期康复,包括四肢精细协调训练、实用步行训练、上下楼梯训练以及骑固定自行车训练等。上述康复治疗每天约 40 min,每周训练 6 d。治疗组患者在上述基础上辅以平衡功能反馈训练,采用 PH-A 型静态平衡仪(江苏常州产)对患者平衡功能进行客观、定量评定,并根据评定结果对患者进行有针对性的平衡功能训练,包括重心保持训练、重心前后左右转移控制训练、患肢负重支撑能力训练等。在上述训练过程中,患者可根据平衡仪面板上光标的来回摆动从而了解自身重心的实际移动情况。该训练每天 2 次,每次 10~20 min,每周训练