

康复治疗新技术对脑卒中后脑可塑性影响的研究进展

徐高静 吴毅

复旦大学附属华山医院康复医学科, 上海 200040

通信作者: 吴毅, Email: wuyi4000@163.com

【摘要】 脑卒中不仅给患者带来沉重的生理和心理打击, 而且后期致残率严重影响患者的日常生活能力。近年来, 干细胞技术被证明可能通过细胞替代、促进血管再生以及抗炎调控等机制改变脑可塑性。此外非侵入性脑刺激技术也逐渐引起了人们的关注, 其中最常见的是经颅磁刺激以及经颅直流电刺激可能通过调控皮质兴奋/抑制平衡, 增加神经营养因子分泌及相关调控基因表达, 强化相关信号通路的激活, 从而调控卒中模型的脑可塑性。另外通过神经移植手术建立新的神经通路也为脑可塑性提供了新的思路。

【关键词】 脑可塑性; 脑卒中; 干细胞; 经颅磁刺激; 经颅电刺激

基金项目: 上海市科委生物医药与临床医学领域重大科技项目资助(13411951000); 上海市卫计委重要薄弱学科建设项目资助(2015ZB0401)

Fund program: The Key Construction Projects of Shanghai Science and Technology on Biomedicine (13411951000); The Key Construction Projects of Shanghai Health and Family Planning on Weak Discipline (2015ZB0401)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2019.02.018

脑可塑性是指中枢神经系统结构和功能随外界环境变化而自我修饰的适应能力^[1]。作为脑卒中后机体功能恢复机制研究的一个重要方向, 脑可塑性既可被认为是康复训练的结构和功能基础, 也可被认为是康复训练对结构和功能的影响机制。尽管目前脑卒中急性期治疗水平大幅提升, 但多数患者仍会遗留不同程度的功能障碍。据 2013 年全国性调查预测, 目前全国约有存活的脑卒中患者 1100 余万人, 每年新发(首次)脑卒中病例 240 余万, 每年约有 112 万患者死于脑卒中^[2]。因此, 通过全面、综合的康复治疗促进脑卒中患者已丧失或受损功能恢复或代偿至关重要。近年来干细胞治疗、非侵入性脑刺激、健侧颈神经移位术等新技术的发展, 为基于脑可塑性的康复治疗拓宽了新思路, 本研究拟对这些康复治疗技术对脑卒中后脑可塑性的影响作简要综述, 以期对改进脑卒中后临床康复干预有所帮助。

干细胞治疗对脑卒中后脑可塑性的影响

机体干细胞的自我复制更新能力、多向分化潜能和高度增殖潜能增加了脑卒中后的恢复空间^[3]。干细胞治疗目前主要分为两种方向, 一种为激活内源性神经干细胞分化, 另一种为通过静脉输注或手术方式植入外源性干细胞。近年来有新证据表明, 干细胞治疗脑卒中主要是通过旁分泌细胞因子实现的; 相关实验发现, 直接输注干细胞所产生的细胞外囊泡可获得与输注干细胞相近的作用(包括神经保护、血管再生及抑制细胞凋亡等)^[4]。此外还有实验证明生物活性肽可募集自体间充质干细胞到缺血部位, 无需进行细胞移植也能达到促进血管新生的效果^[5]。关于干细胞影响脑卒中后脑可塑性的相关机制可能包括以下方面。

一、抗炎调控

脾脏作为人体重要的外周免疫器官, 近年来在脑卒中后免

疫损伤中发挥的作用引起了高度关注。脑卒中后血脑屏障受损, 外周免疫细胞可进入大脑, 活化的单核细胞、巨噬细胞和小胶质细胞可通过损伤突触、吞噬细胞及细胞毒性作用, 进一步引起受损脑区细胞水肿、坏死和凋亡。通过荧光标记技术发现啮齿动物制作脑卒中模型后, 脾脏中的外周免疫细胞在患侧半球中聚集^[6-7]。在临床实验中发现, 脑卒中患者血清中可检测到白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)升高, 并被证明是脑卒中后院内死亡率的可信预测变量^[8]。近年来体外实验证明间充质干细胞可通过影响 IL-6 和血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)信号通路来达到抗炎及神经元保护效果, 有望改善脑卒中预后^[9]。Lee 等^[10]通过大鼠实验发现, 于脑出血 2 h 后向动物模型静脉输注神经干细胞可抑制脑水肿形成及神经元变性, 通过降低脑和脾脏中肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、IL-6 和细胞核转录因子- κ B 浓度, 能减少脑出血后炎性浸润及细胞凋亡, 而这一过程主要是以脾脏为中介完成的。进一步的大鼠实验发现, 在脑卒中慢性期(卒中后 60 d)以静脉输注的方式输注荧光标记的神经干细胞后, 神经干细胞首先浓聚于脾脏, 通过降低脾脏中 TNF- α 浓度来达到抗炎效果, 最终达到减少梗死灶体积的效果^[11]。

二、细胞替代

尽管对于干细胞治疗而言, 理论上将干细胞分化出的新生神经元并入受损神经网络中可能会达到最佳康复效果, 但实际上细胞替代相关依据仍旧不够充分^[12], 分化的神经元需要建立功能性突触方可使大脑控制其活动。Torneto 等^[13]通过实验证明, 人类诱导性多能干细胞可分化为皮质神经祖细胞, 移植到动物模型上也能存活, 并能最终分化为功能性神经元来改善脑卒中动物受损功能。在此基础上的后续动物实验发现, 受损脑区可与移植分化的神经元建立传入突触, 存活神经元可建立正常且具有功能的突触传导。上述研究均表明干细胞治疗后

发生细胞替代是可能的^[14]。

三、血管再生

近年来,神经-血管单位也是脑卒中后损伤修复的研究热点之一。神经-血管单位是由神经元、胶质细胞、血管内皮细胞、周细胞等组成的复合体。在脑卒中后损伤修复阶段,新生血管可促进神经修复,而神经再生也可诱导血管再生,两者的细胞间相互作用可促进神经-血管单位再生^[15]。干细胞治疗(如间充质干细胞)可增加微血管密度、改善血液灌注,进一步分化的内皮细胞及平滑肌细胞也能达到促血管新生目的^[16]。Tang 等^[17]发现神经干细胞治疗对老龄小鼠有促血管新生的效果,其 VEGF 表达明显增强,提示衰老后的机体内环境对干细胞诱导血管再生无明显负面影响。另外还有动物研究将人胚胎干细胞成功定向分化为功能性内皮细胞并整合到脉管系统中^[18]。富奇志等^[19]将大鼠制成脑缺血模型并分为 3 组,分别将神经干细胞、内皮祖细胞、神经干细胞+内皮祖细胞移植到缺血半暗带区,结果发现神经干细胞+内皮祖细胞移植组新生血管数量明显多于其他两组;但干细胞治疗诱导血管新生与具体功能康复间存在何种机制尚未明确。

非侵入性脑刺激对脑卒中后脑可塑性的影响

非侵入性脑刺激技术[以重复经颅磁刺激(repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS)、经颅直流电刺激(transcranial direct current stimulation, tDCS)为代表]能选择性、特异性地影响脑可塑性,从而引导脑卒中后恢复阶段脑网络重组^[20]。

一、经颅直流电刺激

经颅直流电刺激(tDCS)是一种利用恒定、低强度直流电(1~2 mA)调节大脑皮质神经元活动的非侵入性干预技术。tDCS 由阳极和阴极两个表面电极组成,由控制软件设置刺激类型输出,以微弱极化直流电作用大脑皮质。关于 tDCS 影响脑卒中后脑可塑性的相关机制可能包括以下方面。

1. tDCS 对细胞因子及神经营养因子的影响:相关研究发现,于缺血后 1 d 或 1 周后开始阳极 tDCS 治疗,大鼠均可在后续行为测试中获益,1 d 后治疗组周围皮质微管相关蛋白 2 表达明显增强,而 1 周后治疗组主要表现为周围和对侧皮质生长相关蛋白 43 (growth-associated protein-43, GAP-43)水平增强,但两组大鼠梗死灶面积组间差异并无统计学意义^[21]。

Kim 等^[22]研究发现,单侧阳极 tDCS 可使大鼠该侧皮质以及海马中可塑性相关基因(包括脑源性神经营养因子等 mRNA)转录增加,而这可能是阳极 tDCS 影响大鼠脑可塑性的基础。Antonenko 等^[23]应用磁共振波谱分析评估健康老年人 γ -氨基丁酸(gamma-aminobutyric acid, GABA)水平时发现,与伪刺激组比较,阳极 tDCS 作用于左侧感觉运动皮质后 GABA 水平显著降低,而阴极 tDCS 刺激相同区域 GABA 水平无显著改变,并且这种效应在年龄越大的群体中越明显。一项以 15 例儿童脑卒中患者(平均年龄 12.1 岁)为研究对象的临床实验提示,阳极 tDCS 刺激病灶对侧初级运动皮质区后,该区域谷氨酸/谷氨酰胺及肌酸水平降低,而伪刺激或阴极 tDCS 刺激该区域则未观察到上述变化,阳极刺激组患儿最终获得较其他治疗组更佳的运动功能改善^[24]。

此外还有动物实验发现,tDCS 诱导产生的长时程增强作用依赖于脑源性生长因子(brain-derived neurotrophic factor,

BDNF)水平^[25];进一步研究发现,阳极 tDCS 通过影响 BDNF 启动子 I 乙酰化,增强 BDNF 外显子 I 和 IX 表达,上调 BDNF 基因表达,从而提高 BDNF 蛋白质水平,最终对海马长时程增强作用及记忆功能产生正面效应^[26]。另一项临床实验中,阳极 tDCS 刺激左侧运动皮质(M1)后,使用重复 TMS 测量发现不同 BDNF 基因表型人群其皮质脊髓束的兴奋性也有所不同^[27]。

2. tDCS 对脑局部血流的影响:相关研究表明,tDCS 能调控人局部脑血流,而且调控范围不局限于电极作用区域,阳极 tDCS 刺激初级运动皮质后,可显著增加对侧初级运动皮质、运动前区皮质及辅助运动区氧合血红蛋白浓度,而阴极 tDCS 刺激可显著降低这些区域氧合血红蛋白浓度^[28]。相关动物实验也得到类似结果,并提示 tDCS 所诱发的血流增加、代谢改善或其他效应程度取决于 tDCS 刺激参数^[29]。

3. tDCS 与神经元保护:相关实验发现,于大脑中动脉闭塞 45 min 后开始阴极 tDCS 刺激,可减少动物脑梗死灶面积,并且 1 周后其行为学测试评分更佳,这可能与阴极 tDCS 可以减少梗死后半暗带区异常微血管收缩所致的去极化电位有关^[30]。Kim 等^[31]则通过组织学实验发现,tDCS 对卒中后大鼠神经轴突具有保护作用。另一项临床研究表明,中重度脑卒中患者在运动训练前应用 tDCS 可能较训练后应用 tDCS 能产生更好的治疗作用,但该结果可能需更大样本量研究进一步证实^[32]。

二、重复经颅磁刺激

重复经颅磁刺激(rTMS)可通过导电线圈产生的磁场影响被刺激脑区电活动,目前在国内 rTMS 主要被应用于脑功能检测以及精神疾病治疗,针对脑卒中的治疗应用相对局限,但不可否认的是,rTMS 对脑可塑性也有一定影响。关于 rTMS 影响脑卒中后脑可塑性的相关机制可能包括以下方面。

1. rTMS 与皮质兴奋/抑制平衡:rTMS 被证实可影响多种神经递质或其受体水平。动物实验证实,rTMS 可通过影响 α -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异恶唑丙酸(amino-3-hydroxy-5-methylisoxazole-4-propionic acid, AMPA)受体/N-甲基天冬氨酸(N-methyl-D-aspartic acid, NMDA)受体表达,改变神经元电生理特性,并重新调控兴奋性和抑制性神经递质表达,从而调控长时程增强作用或长时程抑制作用,增强神经突触可塑性^[33]。

2. rTMS 与神经营养因子:BDNF 在神经元迁移、分化、树突及轴突生长以及突触形成后提高神经元存活率等方面均具有积极作用。Wang 等^[34]研究后发现,rTMS 刺激(磁刺激频率 5 Hz,刺激时长 2.5 min,中间间隔时长 1 min,持续刺激 5 d)能对实验大鼠 BDNF 及酪氨酸激酶受体(tropomyosin-related kinase B, TrkB)信号通路激活产生积极作用,而且还能增强淋巴细胞中 TrkB 与 NMDA 受体连接。此外还有学者通过培养小鼠离体海马神经元发现,无论是低强度(1.14 T)还是高强度(11.52 T)的低频(1 Hz)磁刺激均能有效促进树突及轴突生长,增加突触密度,提高突触体蛋白、GAP-43 浓度;但高强度磁刺激易损伤神经元,低强度磁刺激则可促进神经元突触出芽、构建神经网络,有利于神经网络重建^[35]。

健侧颈神经移位术对脑可塑性的影响

近年来手术治疗被证实可改变神经通路,为脑卒中后调控脑可塑性拓展了新方向。徐文东等^[36]单独分离脑卒中患者健侧颈 7 神经,将其与患侧颈部神经对接,以此来连通健侧脑与

患侧外周神经,并辅以康复干预手段来治疗痉挛。上肢瘫痪患者经 12 个月干预后,患者上肢运动功能明显改善(通过 Fugl-Meyer 量表评定),痉挛状态也有所缓解(通过改良 Ashworth 量表评定)。通过经颅磁刺激和神经影像学检查证实术后健侧大脑可通过人为转接神经通路控制患肢,在康复训练辅助下健侧大脑可获得支配同侧肢体的能力,为研究脑可塑性提供了全新方向。此前临床通常认为脑卒中后 6 个月内是康复的最佳干预时间窗,而该研究则证明脑卒中后 5 年甚至更长时间的患者仍有通过手术改变神经通路,改善上肢痉挛状态和运动功能的机会。

展望与未来

在明确治疗安全性的基础上,上述康复治疗新技术为脑卒中患者康复干预提供了全新方向。随着对脑可塑性研究的不断深入,肢体康复最佳时间窗可能有进一步更新,对成年人脑卒中后的修复能力也将有新的解读。未来可将脑可塑性作为导向,利用上述新技术整合出一个综合性的脑卒中康复方案,为不同类型脑卒中患者提供更具备个性化的精准康复治疗。

参 考 文 献

- [1] Singer W. Development and plasticity of cortical processing architectures [J]. Science, 1995, 270 (5237): 758-764. DOI: 10.1126/science.270.5237.758
- [2] 孙海欣,王文志.我国脑卒中流行状况及其防控策略[J].中华神经科杂志, 2017, 50 (12): 881-884. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2017.12.001.
- [3] Yazawa T, Mizutani T, Yamada K, et al. Differentiation of adult stem cells derived from bone marrow stroma into Leydig or adrenocortical cells [J]. Endocrinology, 2006, 147 (9): 4104-4111. DOI: 10.1210/en.2006-0162.
- [4] Doeppner TR, Herz J, Gorgens A, et al. Extracellular vesicles improve post-stroke neuroregeneration and prevent postischemic immunosuppression [J]. Stem Cells Transl Med, 2015, 4 (10): 1131-1143. DOI: 10.5966/sctm.2015-0078.
- [5] Kim JH, Jung Y, Kim BS, et al. Stem cell recruitment and angiogenesis of neuropeptide substance P coupled with self-assembling peptide nanofiber in a mouse hind limb ischemia model [J]. Biomaterials, 2013, 34 (6): 1657-1668. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2012.11.008.
- [6] Seifert HA, Pennypacker KR. Molecular and cellular immune responses to ischemic brain injury [J]. Transl Stroke Res, 2014, 5 (5): 543-553. DOI: 10.1007/s12975-014-0349-7.
- [7] Seifert HA, Leonardo CC, Hall AA, et al. The spleen contributes to stroke induced neurodegeneration through interferon gamma signaling [J]. Metab Brain Dis, 2012, 27 (2): 131-141. DOI: 10.1007/s11011-012-9283-0.
- [8] Rallidis LS, Vikelis M, Panagiotakos DB, et al. Inflammatory markers and in-hospital mortality in acute ischaemic stroke [J]. Atherosclerosis, 2006, 189 (1): 193-197. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2005.11.032.
- [9] Huang P, Gebhart N, Richelson E, et al. Mechanism of mesenchymal stem cell-induced neuron recovery and anti-inflammation [J]. Cytotherapy, 2014, 16 (10): 1336-1344. DOI: 10.1016/j.jcyt.2014.05.007.
- [10] Lee ST, Chu K, Jung KH, et al. Anti-inflammatory mechanism of intra-vascular neural stem cell transplantation in haemorrhagic stroke [J]. Brain, 2008, 131 (3): 616-629. DOI: 10.1093/brain/awm306.
- [11] Acosta SA, Tajiri N, Hoover J, et al. Intravenous bone marrow stem cell grafts preferentially migrate to spleen and abrogate chronic inflammation in stroke [J]. Stroke, 2015, 46 (9): 2616-2627. DOI: 10.1161/STROKEAHA.115.009854.
- [12] Janowski M, Wagner DC, Boltze J. Stem cell-based tissue replacement after stroke: factual necessity or notorious fiction [J]. Stroke, 2015, 46 (8): 2354-2363. DOI: 10.1161/STROKEAHA.114.007803.
- [13] Tornero D, Wattananit S, Gronning MM, et al. Human induced pluripotent stem cell-derived cortical neurons integrate in stroke-injured cortex and improve functional recovery [J]. Brain, 2013, 136 (12): 3561-3577. DOI: 10.1093/brain/awt278.
- [14] Tornero D, Tsupkyov O, Granmo M, et al. Synaptic inputs from stroke-injured brain to grafted human stem cell-derived neurons activated by sensory stimuli [J]. Brain, 2017, 140 (3): 692-706. DOI: 10.1093/brain/aww347.
- [15] Dirnagl U. Pathobiology of injury after stroke: the neurovascular unit and beyond [J]. Ann N Y Acad Sci, 2012, 1268: 21-25. DOI: 10.1111/j.1749-6632.2012.06691.x.
- [16] Xie N, Li Z, Adesanya TM, et al. Transplantation of placenta-derived mesenchymal stem cells enhances angiogenesis after ischemic limb injury in mice [J]. J Cell Mol Med, 2016, 20 (1): 29-37. DOI: 10.1111/jcmm.12489.
- [17] Tang Y, Wang J, Lin X, et al. Neural stem cell protects aged rat brain from ischemia-reperfusion injury through neurogenesis and angiogenesis [J]. J Cereb Blood Flow Metab, 2014, 34 (7): 1138-1147. DOI: 10.1038/jcbfm.2014.61.
- [18] Kane NM, Meloni M, Spencer HL, et al. Derivation of endothelial cells from human embryonic stem cells by directed differentiation: analysis of microRNA and angiogenesis in vitro and in vivo [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2010, 30 (7): 1389-1397. DOI: 10.1161/ATVBAHA.110.204800.
- [19] 富奇志,齐志国,朱晓峰,等.血管内皮祖细胞对共同植入缺血再灌注模型大鼠脑内的神经干细胞增殖、凋亡和血管形成的调节 [J]. 第三军医大学学报, 2010, 32 (6): 511-515. DOI: 10.16016/j.1000-5404.2010.06.002.
- [20] Bolognini N, Pascual-Leone A, Fregni F. Using non-invasive brain stimulation to augment motor training-induced plasticity [J]. J Neuroeng Rehabil, 2009, 6: 8. DOI: 10.1186/1743-0003-6-8.
- [21] Yoon KJ, Oh BM, Kim DY. Functional improvement and neuroplastic effects of anodal transcranial direct current stimulation (tDCS) delivered 1 day vs. 1 week after cerebral ischemia in rats [J]. Brain Res, 2012, 1452: 61-72. DOI: 10.1016/j.brainres.2012.02.062.
- [22] Kim MS, Koo H, Han SW, et al. Repeated anodal transcranial direct current stimulation induces neural plasticity-associated gene expression in the rat cortex and hippocampus [J]. Restor Neurol Neurosci, 2017, 35 (2): 137-146. DOI: 10.3233/RNN-160689.
- [23] Antonenko D, Schubert F, Bohm F, et al. tDCS-induced modulation of GABA levels and resting-state functional connectivity in older adults [J]. J Neurosci, 2017, 37 (15): 4065-4073. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.0079-17.2017.
- [24] Carlson HL, Ciechanski P, Harris AD, et al. Changes in spectroscopic biomarkers after transcranial direct current stimulation in children with perinatal stroke [J]. Brain Stimul, 2018, 11 (1): 94-103. DOI: 10.1016/j.brs.2017.09.007.

- [25] Fritsch B, Reis J, Martinowich K, et al. Direct current stimulation promotes BDNF-dependent synaptic plasticity: potential implications for motor learning [J]. *Neuron*, 2010, 66 (2): 198-204. DOI: 10.1016/j.neuron.2010.03.035.
- [26] Podda MV, Cocco S, Mastrodonato A, et al. Anodal transcranial direct current stimulation boosts synaptic plasticity and memory in mice via epigenetic regulation of BDNF expression [J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 22180. DOI: 10.1038/srep22180.
- [27] Puri R, Hinder MR, Fujiyama H, et al. Duration-dependent effects of the BDNF Val66Met polymorphism on anodal tDCS induced motor cortex plasticity in older adults: a group and individual perspective [J]. *Front Aging Neurosci*, 2015, 7: 107. DOI: 10.3389/fnagi.2015.00107.
- [28] Takai H, Tsubaki A, Sugawara K, et al. Effect of transcranial direct current stimulation over the primary motor cortex on cerebral blood flow: a time course study using near-infrared spectroscopy [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2016, 876: 335-341. DOI: 10.1007/978-1-4939-3023-4_42.
- [29] Wachter D, Wrede A, Schulz-Schaeffer W, et al. Transcranial direct current stimulation induces polarity-specific changes of cortical blood perfusion in the rat [J]. *Exp Neurol*, 2011, 227 (2): 322-327. DOI: 10.1016/j.expneurol.2010.12.005.
- [30] Notturmo F, Pace M, Zappasodi F, et al. Neuroprotective effect of cathodal transcranial direct current stimulation in a rat stroke model [J]. *J Neurol Sci*, 2014, 342 (1-2): 146-151. DOI: 10.1016/j.jns.2014.05.017.
- [31] Kim SJ, Kim BK, Ko YJ, et al. Functional and histologic changes after repeated transcranial direct current stimulation in rat stroke model [J]. *J Korean Med Sci*, 2010, 25 (10): 1499-1505. DOI: 10.3346/jkms.2010.25.10.1499.
- [32] Powell ES, Carrico C, Westgate PM, et al. Time configuration of combined neuromodulation and motor training after stroke: A proof-of-concept study [J]. *NeuroRehabilitation*, 2016, 39 (3): 439-449. DOI: 10.3233/NRE-161375.
- [33] Cirillo G, Di Pino G, Capone F, et al. Neurobiological after-effects of non-invasive brain stimulation [J]. *Brain Stimul*, 2017, 10 (1): 1-18. DOI: 10.1016/j.brs.2016.11.009.
- [34] Wang HY, Crupi D, Liu J, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation enhances BDNF-TrkB signaling in both brain and lymphocyte [J]. *J Neurosci*, 2011, 31 (30): 11044-11054. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.2125-11.2011.
- [35] Ma J, Zhang Z, Su Y, et al. Magnetic stimulation modulates structural synaptic plasticity and regulates BDNF-TrkB signal pathway in cultured hippocampal neurons [J]. *Neurochem Int*, 2013, 62 (1): 84-91. DOI: 10.1016/j.neuint.2012.11.010.
- [36] Zheng MX, Hua XY, Feng JT, et al. Trial of contralateral seventh cervical nerve transfer for spastic arm paralysis [J]. *N Engl J Med*, 2018, 378 (1): 22-34. DOI: 10.1056/NEJMoa1615208.1.

(修回日期:2019-01-13)

(本文编辑:易 浩)

• 外刊撷英 •

Benefits of standing at work

BACKGROUND AND OBJECTIVE Sedentary behaviors have been associated with an increased risk of chronic disease and mortality. As office workers spend 70 to 85% of their time sitting, this study assessed the effect of a program designed to decrease sitting time at work.

METHODS Eligible subjects were office workers, 18 to 70 years of age, who spent at least 75% of their working day in a seated position. The participants were randomized at the office group level. Those in the intervention group received SMaRT work intervention, including a height adjustable desk and education concerning the consequences of sitting. An electronic cushion provided feedback by vibration regarding sitting time. The control group were not given lifestyle advice, guidance or modified work stations.

The primary outcome measure was change in occupational sitting time, as assessed by an ergometer. Secondary outcomes included physical activity, musculoskeletal health, work-related measures and measures of cognition, mood, and quality of life. The subjects were assessed at baseline and at three, six-and 12-months' follow-ups.

RESULTS At 12-month follow-up, compared to controls, the intervention group had a reduction in sit time of 83.28 minutes per work day, with prolonged sitting time reduced by 44.93 minutes per work day. At 12 months, the intervention group obtained significantly better scores in job performance and recovery from occupational fatigue, but not in job satisfaction. The intervention group also earned better scores in time management and mental interpersonal demands than did the control group. The intervention group also demonstrated better scores on the Stroop Color Word Test-Reaction Time, quality of life and anxiety. No significant difference was found between groups in musculoskeletal complaints.

CONCLUSION This randomized, controlled study of office workers found that an intervention strategy designed to reduce sitting time can reduce sitting time and improve job performance, working engagement, occupational fatigue, anxiety and quality of life.

【摘自:Edwardson CL, Yates T, Biddle SJH, et al. Effectiveness of the stand more at (smart) work intervention: cluster randomized, controlled trial. *BMJ*, 2018, 363, K3870】