

· 临床研究 ·

虚拟现实治疗技术对创伤性脑损伤患者上肢功能和血清胰岛素样生长因子-1 的影响

江山¹ 杨光² 王一鸣¹ 李娅娜¹ 王会会¹ 李玲¹¹解放军总医院第四医学中心,北京 100048; ²军委联合参谋部战场环境保障局门诊部,北京 100048

通信作者:李玲,Email:liling0519@126.com

【摘要】 目的 观察虚拟现实治疗技术对创伤性脑损伤(TBI)患者上肢运动功能和血清胰岛素样生长因子-1(IGF-1)的影响,探讨虚拟现实技术促进TBI患者上肢功能恢复的机制。方法 选取TBI患者46例,按照随机数字表法将其分为常规康复组和虚拟现实组,每组23例。分别给予常规康复训练和虚拟现实训练。治疗前、治疗2周及治疗4周时,分别测定患者血清IGF-1含量,并采用Fugl-Meyer运动功能量表上肢部分(FMA-UE)评分和改良Barthel指数(MBI)分别评定患者的上肢功能和日常生活活动(ADL)能力。结果 治疗前,2组患者血清IGF-1、FMA-UE及MBI评分比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。与组内治疗前比较,2组患者治疗2周时的血清IGF-1水平均升高,但差异无统计学意义($P>0.05$)。2组患者治疗4周较组内治疗前血清IGF-1升高,差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗2周及4周时,2组患者FMA-UE及MBI评分均较组内治疗前升高,差异有统计学意义($P<0.05$)。与常规康复组同时间点比较,虚拟现实组治疗4周IGF-1(322.45 ± 81.62)、FMA-UE[(47.76 ± 8.41)分]及MBI评分[(74.29 ± 9.08)分]较高($P<0.05$)。结论 虚拟现实技术能够提高TBI患者的血清IGF-1含量,改善其上肢功能和ADL能力。

【关键词】 虚拟现实治疗技术; 创伤性脑损伤; 运动功能; 日常生活能力; 胰岛素样生长因子-1

基金项目:首都临床特色应用研究与成果推广项目(Z151100004015195);国家自然科学基金(81472168);北京市自然科学基金(7172208)

Fund program: Capital Characteristic Clinical Application Research And Achievement Promotion Project (Z151100004015195); National Natural Science Foundation of China (81472168); Natural Science Foundation of Beijing (7172208)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2019.07.009

创伤性脑损伤(trumatic brain injury, TBI)是指一类由外伤导致脑组织严重损害的疾病,虽然TBI患者的总体死亡率由30年前的50%降低至目前的30%左右,但存活的患者中,有10%的轻度损伤患者会遗留永久残疾,中重度患者遗留残疾的概率可达到60%~100%^[1]。近年来,TBI的发病率呈现直线上升趋势^[2]。上肢功能障碍是颅脑创伤患者最为常见的症状之一,严重影响患者的生活质量,阻碍患者重返家庭、工作和社会^[3-4]。

随着人机交互技术的发展,虚拟现实技术逐渐被应用于脑损伤后功能障碍的治疗^[5]。在国内外的病例研究中,虚拟现实技术多被用于脑卒中后运动功能^[6-8]和认知功能^[9-10]的康复。目前,利用虚拟现实技术治疗TBI患者上肢功能障碍的研究较少。血清胰岛素样生长因子-1(insulin-like growth factor-1, IGF-1)主要由肝脏合成与分泌^[11],其与中枢神经功能紧密相关^[12-14]。因此,本研究以存在上肢功能障碍的TBI患者为研究对象,观察虚拟现实技术对TBI患者上肢功能和IGF-1的影响,旨在为TBI上肢功能障碍患者寻求有效的治疗方法。

对象和方法

一、研究对象

选取解放军总医院第一附属医院2015年5月至2018年5月收治的TBI患者46例。纳入标准:①符合TBI诊断标准,并

经CT或MRI证实的患者,发病在6个月以内;②格拉斯哥昏迷评分(Glasgow coma scale, GCS) ≥ 9 分;③入选年龄20~60岁;④存在上肢功能障碍,且Fugl-Meyer运动功能量表上肢部分(the upper-extremity portion of the Fugl-Meyer motor assessment, FMA-UE)评分 ≥ 20 分;⑤无严重失语症或有失语症,但不影响交流和完成指令性动作;⑥患者病情稳定,生命体征平稳;⑦患者或其监护人同意参加本研究,签署知情同意书。排除标准:①其他原因导致的上肢运动功能障碍;②存在认知障碍,简易精神状态量表(mini-mental state examination, MMSE) ≤ 24 分,不能配合训练;③患者或其监护人要求退出临床试验;④患者仍处于病情变化期,生命体征不平稳;⑤孕妇。

按照随机数字表法分为常规康复组和虚拟现实组,每组23例。治疗期间,常规康复组流失2例、退出1例,虚拟现实组流失3例、退出1例。2组患者性别、年龄、病程、GCS、FMA-UE评分比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,详见表1。

二、治疗方法

常规康复组的康复训练遵循个体化原则,根据神经生理学和神经发育学原理,给予有针对性的康复治疗,包括患侧上肢肩胛骨松动训练、关节活动训练、取物训练及患手手指抓握与张开训练等。上述治疗每日1次,每次40 min,每周训练5 d,共4周。

表 1 2 组患者一般资料比较

组别	例数	性别(例)		年龄 (岁, $\bar{x}\pm s$)
		男	女	
CRT	20	13	7	48.73±5.51
VRT	19	12	7	49.62±6.29

组别	例数	病程 (d, $\bar{x}\pm s$)	GCS (分, $\bar{x}\pm s$)	FMA-UE 评分 (分, $\bar{x}\pm s$)
CRT	20	111.22±18.45	11.69±1.87	36.71±6.53
VRT	19	106.59±25.12	11.38±2.17	34.99±5.90

虚拟现实组采用虚拟现实训练,采用国产虚拟现实训练系统进行训练。主要有以下训练模式:①家居环境——模拟患者的家居环境,训练任务包括拿水果、整理衣物、放水杯等;②搬运物体——患者通过虚拟操作,搬运流水线上的各种物体,并将其归类;③接椰子——患者通过移动患侧上肢,模拟接树上的椰子;④组装训练——将显示屏中出现的各类物品进行组装。该设备包含有视觉和听觉反馈系统。患者可实时观看过程,并及时调整自己的操作。当患者的操作正确或成功时,系统会给出提示音,并鼓励患者进行下一步操作。在治疗过程中,治疗师需根据患者的功能障碍特点选择不同的训练模式,循序渐进,并根据患者的完成情况及时调整。上述治疗每日 1 次,每次 40 min,每周训练 5 d。

三、评定方法

1. 血清 IGF-1 测定:所有患者均在治疗前、治疗 2 周和 4 周时,清晨空腹抽取肘静脉血 2 ml,室温下静置 1 h 后,置于未加抗凝剂的试管中,以 1500 r/min 离心分离血清,采用 ELISA 法检测 IGF-1 水平(试剂盒购自北京易科攀博生物有限公司),严格按照试剂盒说明书操作。

2. FMA-UE 评分:治疗前、治疗 2 周和 4 周时,采用 FMA-UE 评定患者的上肢功能。该量表总分 66 分,得分越高,提示患者上肢功能越好。

3. 改良 Barthel 指数(modified Barthel index, MBI):治疗前、治疗 2 周和 4 周时,采用 MBI 评定患者的日常生活活动(activities of daily living, ADL)能力,总分 100 分,得分越高,提示 ADL 能力越好。

四、统计学方法

采用 SPSS 17.0 版统计学软件进行数据处理。计量资料采用($\bar{x}\pm s$)形式表示,均数比较采用 *t* 检验, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

结 果

一、2 组患者治疗不同时间点血清 IGF-1 测定

治疗前,2 组患者血清 IGF-1 比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。与组内治疗前比较,2 组患者治疗 2 周时的血清 IGF-1 水平均升高,但差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。2 组患者治疗 4 周较组内治疗前血清 IGF-1 升高,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。与常规康复组同时时间点比较,虚拟现实组治疗 4 周 IGF-1 较高 ($P < 0.05$)。详见表 2。

二、2 组患者治疗不同时间点 FMA-UE 及 MBI 评分比较

治疗前,2 组患者 FMA-UE 及 MBI 评分比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗 2 周及 4 周时,2 组患者 FMA-UE 及 MBI 评分均较组内治疗前升高,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。与常

规康复组同时时间点比较,虚拟现实组治疗 4 周 FMA-UE 及 MBI 评分均较高,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。详见表 3。

表 2 2 组患者治疗不同时间点血清 IGF-1 测定结果比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	治疗前	治疗 2 周	治疗 4 周
常规康复组	20	238.79±79.45	246.66±72.91	255.76±97.26 ^a
虚拟现实组	19	251.30±88.26	272.58±80.43	322.45±81.62 ^{ab}

注:与组内治疗前比较, ^a $P < 0.05$;与常规康复组同时时间点比较, ^b $P < 0.05$

表 3 2 组患者治疗不同时间点 FMA-UE 及 MBI 评分比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	FMA-UE	MBI
常规康复组			
治疗前	20	36.71±6.53	58.15±11.77
治疗 2 周	20	41.33±7.23 ^a	65.45±8.67 ^a
治疗 4 周	20	42.17±7.24 ^a	67.49±10.23 ^a
虚拟现实组			
治疗前	19	34.99±5.90	56.59±10.98
治疗 2 周	19	40.08±7.15 ^a	68.74±9.21 ^a
治疗 4 周	19	47.76±8.41 ^{ab}	74.29±9.08 ^{ab}

注:与组内治疗前比较, ^a $P < 0.05$;与常规康复组同时时间点比较, ^b $P < 0.05$

讨 论

本研究结果显示,虚拟现实技术能提高 TBI 患者的上肢功能及 ADL 能力,同时还能提高患者的血清 IGF-1 水平。在治疗 4 周后,患者的上肢功能、ADL 能力及血清 IGF-1 水平均优于常规康复治疗。

虚拟现实技术通过计算机技术创造出虚拟环境,可以根据患者的职业特点创造出适合患者的虚拟环境,让患者的康复训练与实际生活紧密结合,促使患者重返家庭、社会和工作更为容易和便捷。本研究中,治疗 2 周时,2 组患者的上肢功能比较,差异无统计学意义。治疗 4 周时,虚拟现实组的疗效显著优于常规康复组,说明虚拟现实在改善患者上肢功能方面优于常规康复。这可能是由于虚拟现实治疗方案的选择与患者的职业、家庭特征相关联,具有个性化的特征,因此患者在训练过程中始终保持新鲜感,不易产生厌烦、疲劳等情绪,避免这些情绪所致的训练效率下降。此外,虚拟现实训练过程中也部分兼具了认知功能的训练,如本研究所采用的组装训练模块中,除训练患者的上肢功能外,还训练了患者的空间定位能力、手眼协调能力、注意力等。

在本研究中,为了探讨虚拟现实技术的作用机制,我们还观察了虚拟现实技术对于 TBI 患者血清 IGF-1 水平的影响。血清 IGF-1 水平受生长激素(growth hormone, GH)/IGF-1 轴调节, GH 通过激活 STAT5 信号途径促进肝 IGF-1 基因的表达^[15-16]。既往研究表明,IGF-1 水平与神经功能紧密相关,能够修复受损的神经细胞。有研究发现,IGF-1 对缺血、缺氧诱导的神经元损伤具有保护作用,并促进内源性神经干细胞的增值、迁移和分化^[17]。也有研究发现,IGF-1 能够降低 TBI 后损伤脑区的血管

阻力,改善损伤脑区的血液循环,进而促进神经功能的恢复^[18]。除此之外,IGF-1 还能够抑制神经细胞的凋亡^[19],调节离子通道活性,减少钙离子内流^[20],抑制一氧化氮合酶活性,减少一氧化氮的合成和释放等^[21]。而本研究发现,虚拟现实技术能够提高血清 IGF-1 水平,但常规康复治疗方法却无此作用,常规康复治疗 2 周和 4 周后,IGF-1 水平与治疗前比较,未见明显变化,提示虚拟现实技术改善 TBI 患者的上肢功能和 ADL 能力,可能与 IGF-1 相关。此外,有研究发现,虚拟现实技术还能促进缺血缺氧大脑胆碱复合物和 N-乙酰天门冬氨酸的水平^[13]。这两种物质直接反映了神经元的代谢水平,说明虚拟现实技术还能促进大脑神经元的代谢,抑制凋亡,这一点与 IGF-1 的作用类似。进一步的 PET-CT 研究也发现,虚拟现实技术能够提高脑组织的代谢能力,从而改善脑功能^[22]。但信号机制或影响途径,目前未见相关研究。由于虚拟现实技术集合了视觉、听觉、触觉并融为一体,因此其对中枢刺激的传入途径也较为复杂,是各种感觉传导通路的集合,因此相关信号传入或影响途径还有待进一步研究。

综上,虚拟现实技术能够改善 TBI 患者的上肢功能及 ADL 能力,提高血清 IGF-1 水平。

参 考 文 献

- [1] Patel HC, Menon DK, Tebbs S, et al. Specialist neurocritical care and outcome from head injury[J]. *Intensive Care Med*, 2002, 28(5):547-553.
- [2] Plaschke K, Hauth S, Jansen C, et al. The influence of preoperative serum anticholinergic activity and other risk factors for the development of postoperative cognitive dysfunction after cardiac surgery[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2013, 145(3):805-811. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2012.07.043.
- [3] Sivanandam TM, Thakur MK. Traumatic brain injury: a risk factor for Alzheimer's disease [J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2012, 36(5):1376-1381. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2012.02.013.
- [4] 郭章, 康德智. 创伤性脑损伤后认知障碍发生机制的研究进展[J]. *中华神经医学杂志*, 2009, 8(6):637-639. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-8925.2009.06.032.
- [5] Wann JP, Turnbull JD. Motor skill learning in cerebral palsy: movement, action and computer-enhanced therapy[J]. *Baillieres Clin Neurol*, 1993, 2(1):15-28.
- [6] 梁明, 窦祖林, 王清辉, 等. 虚拟现实技术对不同类型卒中患者偏瘫上肢功能的影响[J]. *中国康复医学杂志*, 2014, 36(8):592-595. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2014.08.005.
- [7] 杨雨洁, 岳雨珊, 郭佳宝, 等. 虚拟现实技术对卒中患者上下肢运动功能康复效果的系统评价[J]. *中国康复理论与实践*, 2013, 19(8):710-721. DOI: 10.3969/j.issn.1006-9771.2013.08.002.
- [8] 胡艳群, 李斌, 王蛟颜, 等. 短期虚拟现实康复训练联合认知干预对老年卒中偏瘫患者运动功能、Lovett 肌力分级及生存质量的影响分析[J]. *中国医学前沿杂志(电子版)*, 2018, 10(8):97-101. DOI: 10.12037/YXQY.2018.08-24.
- [9] 温鸿源, 李力强, 龙洁珍, 林楚华. 3D 虚拟现实技术对卒中记忆

- 功能障碍患者疗效及 1H-MRS 的影响[J]. *中国老年学杂志*, 2017, 37(1):100-102. DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2017.01.043.
- [10] 王辉, 吴吉生. 虚拟现实训练对认知障碍的脑卒中偏瘫患者的影响[J]. *中国康复*, 2017, 32(4):299-301. DOI: 10.3870/zgkf.2017.04.010.
- [11] 吴国柱, 郭跃先, 杨士杰. 胰岛素样生长因子-1(IGF-1)的临床应用进展[J]. *河北医药*, 2015, 37(9):1398-1400. DOI: 10.3969/j.issn.1002-7386.2015.09.043.
- [12] Ashpole NM, Sanders JE, Hodges EL, et al. Growth hormone, insulin-like growth factor-1 and the aging brain[J]. *Exp Gerontol*, 2015, 68(1):76-81. DOI: 10.1016/j.exger.2014.10.002.
- [13] Ozdemir D, Baykara B, Aksu I, et al. Relationship between injury-induced hippocampal damage brain levels and traumatic IGF-1 circulating and cognitive dysfunction in immature rats[J]. *Neurosci Lett*, 2012, 507(1):84-89. DOI: 10.1016/j.neulet.2011.11.059.
- [14] Mysoet J, Dupont E, Bastide B, et al. Role of IGF-1 in cortical plasticity and functional deficit induced by sensorimotor restriction[J]. *Brain Behav*, 2015, 290(1):117-123. DOI: 10.1016/j.bbr.2015.04.055.
- [15] Gatti R, De Palo EF, Antonelli G, et al. IGF-I/IGFBP system: metabolism outline and physical exercise[J]. *J Endocrinol Invest*, 2012, 35(7):699-707. DOI: 10.3275/8456.
- [16] Kalita A, Gupta S, Singh P, et al. IGF-1 signaling pathway in neuronal STAT5 upregulation of cyclin D1 is mediated via cells[J]. *IUBMB Life*, 2013, 65(5):462-471. DOI: 10.1002/iub.1152.
- [17] Guan J, Beilharz EJ, Skinner SJ, et al. Intracerebral transportation and cellular localisation of insulin-like growth factor-I following central administration to rats with hypoxic-ischemic brain injury[J]. *Brain Res*, 2000, 853(2):163-173.
- [18] Gillespie CM, Merkel AL, Martin AA. Effects of insulin-like growth factor-I and LR3IGF-I on regional blood flow in normal rats[J]. *J Endocrinol*, 1997, 155(2):351-358.
- [19] Akundi RS, Zhi L, Büeler H. PINK1 enhances insulin-like growth factor-1-dependent Akt signaling and protection against apoptosis[J]. *Neurobiol Dis*, 2012, 45(1):469-478. DOI: 10.1016/j.nbd.2011.08.034.
- [20] Sánchez JC, López-Zapata DF, Pinzón OA. Effects of 17beta-estradiol and IGF-1 on L-type voltage-activated and stretch-activated calcium currents in cultured rat cortical neurons[J]. *Neuro Endocrinol Lett*, 2014, 35(8):724-732.
- [21] Blottner D, Baumgarten HG. Insulin-like growth counteracts bFGF-induced survival of nitric oxide synthase factor-I (NOS)-positive spinal cord neurons after target-lesion in vivo[J]. *J Neurosci Res*, 1992, 32(4):471-480. DOI: 10.1002/jnr.490320403.
- [22] Verger A, Malbos E, Reynaud E, et al. Brain metabolism and related connectivity in patients with acrophobia treated by virtual reality therapy: an ¹⁸F-FDG PET pilot study sensitized by virtual exposure[J]. *EJNMMI Res*, 2018, 8(1):93-100. DOI: 10.1186/s13550-018-0446-9.

(修回日期:2019-05-08)

(本文编辑:凌 琛)