

· 综述 ·

帕金森病运动疗法的研究进展

王鲁阳 王涛 熊念

帕金森病(Parkinson's disease)是一种以运动迟缓、肌肉强直、静止性震颤和步态姿势异常为主要临床表现的神变性疾病,目前以药物治疗为主,但长期药物治疗可导致多种不良反应,特别是运动波动和多巴胺失调综合征等,增加了患者及其家庭新的困扰。运动疗法作为一种辅助治疗,近年来逐渐成为国内外治疗关注的热点。大量研究证实,在帕金森病的不同时期,运动疗法不仅能改善患者的运动功能,而且能有效地预防运动并发症^[1-2];运动疗法还能减少帕金森病药物的剂量和不良反应。本文对近年来帕金森病运动疗法方面的研究进展做一综述,以期对运动疗法的临床应用有一定的指导意义。

运动疗法与帕金森病的预防和治疗

一、运动疗法与帕金森病的预防

大量流行病学证据表明,中等程度至剧烈的运动可以减少帕金森病的发生率^[3-4]。2010 年一项荟萃分析证实,中年时期中等强度的运动即可降低患帕金森病的风险,这种关联在男女中无明显差异^[4]。

二、运动疗法与帕金森病的治疗

规律适当的运动可以延缓帕金森病患者的病情进展。Goodwin 等^[2]对 14 篇关于帕金森病患者运动治疗的文献进行了荟萃分析,结果表明,运动疗法可以有效地提高帕金森病患者的步距、步行速度、平衡能力、运动功能和生活质量,但对于减少跌倒和抑郁的发生尚缺乏证据。

帕金森病患者运动疗法的方式

运动功能障碍是帕金森病患者的主要表现,严重影响到患者的平衡性和机动性。有研究表明,伸展、阻力训练能改善帕金森病患者的运动症状^[2]。此外,太极拳、气功、拳击等也展现出良好的应用前景,均能增加帕金森病患者的平衡功能、机动性和步行持续时间^[1]。

一、运动方式

主要包括恢复步行和平衡功能、增强肌肉协调能力和肌力、维持关节活动度的训练。

1. 步态训练:帕金森病患者的步态异常主要表现为步行缓慢、步长缩短、摆动减少、步行启动及变换困难。临床医师一直通过各种感官刺激(视觉听觉)训练来改善帕金森病患者的步态。这可能是因帕金森病患者黑质-纹状体-皮质环路运动机能的缺陷可通过前扣带皮质、背外侧前额叶等皮质机能增强而部分代偿^[5]。外部感官刺激可以联系方位定向和执行控制两个

神经网络系统,从而使患者更好地完成动作。Griffin 等^[6]对 26 例帕金森病患者行视觉暗示对步行影响的研究,干预方式为模拟光线和行走路上划横线,评价指标有完成任务时间、步速、步长及跌倒发生率;结果显示,横线标示组步长明显增加、冻结步态和跌倒发生率减少,而模拟光刺激组仅能小幅度地缩短完成任务时间。Luessi 等^[7]以 19 例帕金森病患者和 17 例志愿者为研究对象,以不同步行速度前进相同距离,每种速度都有 3 种干预方式,即每隔 25 cm 一条条纹、每隔 50 cm 一条条纹及空白对照组;研究表明,视觉暗示组不仅在保持步行速度的同时增加步长步幅和减少步行停顿,还能在较慢的步行速率下提高步态训练效果。Kadivar 等^[8]选取 Hoehn-Yahr(H-Y)分级为 2~4 级的帕金森病患者 20 例,将其分为声音刺激运动组和运动对照组,进行听觉刺激对帕金森病患者步行影响的研究,结果显示,前者在干预后的 4 周就能更好地提高步态指数、平衡测试、步行时间和降低帕金森病综合评定量表(unified Parkinson's disease rating scale,UPDRS)评分;虽然后者也能提高步态指数、平衡测试、步行时间,但持续时间不及前者。Nanhoe-Mahabier 等^[9]进行了听觉刺激使帕金森病患者避开障碍物的研究,与对照组相比,干预组能更好地避开障碍物,从而降低跌倒的风险。另有研究发现,听觉刺激在步态启动和完成任务(如双重任务)上相对视觉刺激更为有效^[10-11]。

2. 言语功能训练:随着病情进展,当肌强直累及到咽喉肌群时,帕金森病患者会出现言语障碍和吞咽困难,吞咽困难是导致肺炎及帕金森病患者死亡的主要原因,因此对咽喉肌的训练显得尤为重要。对于声音和吞咽训练,Lee Silverman 语音疗法(Lee Silverman voice treatment,LSVT)是研究较多的一种治疗方法。在一项随机对照研究中,受试者被分为 LSVT 治疗组、帕金森病患者对照组和空白对照组,分别于受试前、受试后和受试 6 个月后检测效果,LSVT 组在提高声压值上明显高于帕金森病患者对照组和空白对照组^[12]。此外,LSVT 还能加强喉部功能、吞咽功能和增加声音清晰度^[13-14]。

3. 强制运动训练:强制运动训练作为有氧运动的一种形式,与随意运动相比,具有更大的运动效益。Alberts 等^[15]对帕金森病患者强制运动的研究证实,在帕金森病动物模型和帕金森病患者中能提高运动功能,主要是因为其刺激神经营养因子或增加多巴胺的释放。Ridgel 等^[16]将强制运动与随意运动对帕金森病患者运动功能的影响进行比较,结果表明仅前者可显著改善 UPDRS 评分(35%),后者对运动评分无明显影响。

4. 抗阻训练:帕金森病患者肢体伸展受限会导致运动缓慢,而对肢体进行抗阻力训练可以增加肌力和改善运动功能。研究表明,一定强度的抗阻训练会增加肌肉容积,从而增加肌力^[17]。若在行抵抗阻力训练的同时补充肌氨酸,可以明显加强训练的效果,主要表现为上肢伸展运动的增强^[18]。Dibble 等^[19]分别于训练前、中、后测试患者肌酸激酶的水平,结果肌酸激酶平均值没有太大变化,且均在正常值范围内。

DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2014.011.023

基金项目:国家自然科学基金项目(31171211)

作者单位:430022 武汉,华中科技大学同济医学院附属协和医院神经内科

通信作者:王涛,Email:wangtaowh@hust.edu.cn

二、综合训练

可以全方位地活动到身体的各个关节和肌肉,但仅适用于 H-Y 分级低的帕金森病患者,这使其在临床康复训练中受到一定的限制。

1. 太极拳:太极拳是一种以平衡为基础的运动。Perter 等^[20]对 195 例帕金森病患者进行了一项随机对照研究,将受试者分为太极拳组、伸展训练组和抗阻力训练组,每次训练 60 min,2 次/周,共训练 6 个月;结果表明,与抗阻力训练相比,太极拳可以更好地增加步长;与伸展训练组相比,太极拳能有效地预防跌倒。有 2 项小型研究表明,太极拳可以提高帕金森病患者的平衡能力和姿势稳定性^[21-22]。2008 年 Lee 等^[23]对太极拳疗效的荟萃分析发现,在 UPDRS 评分和预防跌倒方面均优于传统运动疗法。但目前大部分研究的样本量太小,故需要更详细的大样本研究来评价太极拳的效果及优势。

2. 气功:Schmitz-Hübsch 等^[24]对气功改善帕金森病患者运动及非运动症状进行了随机对照研究,选取 56 例帕金森病患者(气功组和空白对照组),评价标准采用 UPDRS 评分;结果表明,在 3 个月和 6 个月时,前者相对后者的运动评分提高具有统计学意义,且这种差异一直持续到 12 个月。

3. 拳击:目前还没有证据表明,拳击训练对帕金森病患者的影响。然而,拳击训练作为锻炼的一部分,能提高患者敏捷性和减少动作迟缓。在印第安纳州印第安纳波利斯,一个以社区为基础的拳击训练组织已经获得了非凡的人气,自 2006 年成立以来超过 80 例帕金森病患者注册。在拳击训练中,成员能更轻松地完成日常生活活动(activities of daily living, ADL),可改善帕金森患者症状和提高患者生活质量^[25]。由此可见,以社区为基础的拳击训练,有可能成为帕金森病患者的一个长期替代治疗。

4. 音乐运动疗法:它是一种在运动疗法治疗的同时通过聆听音乐使患者的行为、感情及生理活动产生一定变化的治疗技术。Pachetti 等^[26]将 32 例帕金森病患者分为音乐运动治疗组和运动治疗组,音乐运动治疗组进行合唱、练声及节奏性身体活动等,运动治疗组进行柔韧性练习、举重、平衡练习、步态训练等,每日治疗 1.5~2.0 h;3 个月后经测试,音乐运动治疗组患者的病情及生活质量均显著改善,并明显优于运动治疗组。

5. 水中运动:Vivas 等^[27]将水中运动疗法和陆地运动疗法进行对比,选取 H-Y 2~3 级的 11 例帕金森病患者,每次 45 min,2 次/周,为期 4 周的运动;评估指标包括功能完成测试、平衡测试和 UPDRS;结果显示,2 组在功能完成测试中组间差异无统计学意义($P>0.05$),但前者在平衡测试和 UPDRS 评分方面均有所提高,故认为,水下运动能更大程度地提高姿势稳定性,但需要更大型的随机对照研究。Ayán 等^[28]单独评价了 2 种不同的水中运动训练效果,研究选取 21 例 H-Y 1~3 级的帕金森病患者,一组为低强度的水中运动,另一组为抗阻水中运动,每次 60 min,2 次/周,共训练 12 周;训练 12 周后评价患者灵活性、运动功能及生活质量,分别用 5 次坐立、UPDRS、39 项帕金森病调查表评分;结果表明,2 组都能显著提高生活质量,且后组与前组相比,在提高灵活性及运动功能上有统计学意义。尽管水中疗法显示出了效果及优势,但还需要大样本的研究进一步证实。

讨 论

长期以来,由于存在运动疗法可能会加剧帕金森病患者的

症状及病情进展的顾虑,运动治疗一直未能成为帕金森病患者的主流推荐康复策略。然而近年一些研究表明,运动训练能保护多巴胺神经元和促进神经重构,进而改善帕金森病患者症状和延缓病情恶化。其相关机制可能为:①运动可保护帕金森病动物模型线粒体功能和增加大脑特定区域(黑质纹状体)的脑源性神经营养因子和胶质细胞源性神经营养因子表达,从而对多巴胺神经元起到保护和营养作用^[29];②运动还能减少脑损伤标记物(如钙结合蛋白、神经元特异性烯化酶和胶质纤维酸性蛋白)在纹状体的表达^[30];③跑步机运动能抑制小胶质细胞的激活,而中脑黑质内活化的小胶质细胞介导的炎症反应是引起多巴胺能神经元变性的重要病理生理机制之一^[31];④跑步机训练还可增加纹状体多巴胺受体 2 的表达,从而抑制间接通路的活,使丘脑-皮质投射系统活动加强,易化大脑皮质发放运动,进而改善帕金森病患者的运动症状^[32];Al-Jarrah 等^[33]2010 年对 40 只小鼠进行 4 周的跑步机训练,结果表明,其能促进帕金森病小鼠大脑纹状体的血管再生;⑤适度运动会诱发轻微的氧化应激,从而活化转录因子 NF-E2 相关因子 2(NF-E2-related factor 2, Nrf2),并调控上游具有抗氧化基因的调节序列,起到抗氧化作用^[34];⑥长期运动锻炼会减少细胞色素 C 的释放和提高 P53 的水平,下调过氧化体增殖活化受体 γ 辅助活化因子,从而减少线粒体损害^[35]。

目前帕金森病尚无根治性治疗方法,药物治疗可使患者的震颤、肌强直、运动迟缓等症状在一定时期内获得不同程度的缓解,但存在不良反应及症状波动等。而运动疗法作为治疗帕金森病的辅助方式则有肯定疗效,主要体现在它可改善症状、一定程度地延缓病情进展、减少药物剂量及无明显不良反应。虽然运动疗法存在这些优势,但各种运动疗法之间的对比和长期运动疗法带来的效益还缺乏系统研究,尚需要更多的探索。

参 考 文 献

- [1] Hubert M. Physical therapy for Parkinson's disease[J]. Rev Med Brux, 2011, 32(4):388-392.
- [2] Goodwin VA, Richards SH, Taylor RS, et al. The effectiveness of exercise interventions for people with Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis[J]. Mov Disord, 2008, 23(5):631-640.
- [3] Ransmayr G. Physical, occupational, speech and swallowing therapies and physical exercise in Parkinson's disease[J]. J Neural Transm, 2011, 118(5):773-781.
- [4] Xu Q, Park Y, Huang X, et al. Physical activities and future risk of Parkinson disease[J]. Neurology, 2010, 75(4):341-348.
- [5] Sabatini U, Boulanouar K, Fabre N, et al. Cortical motor reorganization in akinetic patients with Parkinson's disease: a functional MRI study[J]. Brain, 2000, 123(Pt2):394-403.
- [6] Griffin HJ, Greenlaw R, Limousin P, et al. The effect of real and virtual visual cues on walking in Parkinson's disease[J]. J Neurol, 2011, 258(6):991-1000.
- [7] Luessi F, Mueller LK, Breimhorst M, et al. Influence of visual cues on gait in Parkinson's disease during treadmill walking at multiple velocities[J]. J Neurol Sci, 2012, 314(1-2):78-82.
- [8] Kadivar Z, Corcos DM, Foto J, et al. Effect of step training and rhythmic auditory stimulation on functional performance in Parkinson patients[J]. Neurorehabil Neural Repair, 2011, 25(7):626-635.

- [9] Nanhoe-Mahabier W, Delval A, Snijders AH, et al. The possible price of auditory cueing: influence on obstacle avoidance in Parkinson's disease[J]. *Mov Disord*, 2012, 27(4): 574-578.
- [10] Jantzen KJ, Steinberg FL, Kelso JA. Functional MRI reveals the existence of modality and coordination-dependent timing networks[J]. *Neuroimage*, 2005, 25(4): 1031-1042.
- [11] Rochester L, Hetherington V, Jones D, et al. The effect of external rhythmic cues (auditory and visual) on walking during a functional task in homes of people with Parkinson's disease[J]. *Arch Phys Med Rehabil*, 2005, 86(5): 999-1006.
- [12] Ramig LO, Sapir S, Fox C, et al. Changes in vocal loudness following intensive voice treatment (LSVT) in individuals with Parkinson's disease: a comparison with untreated patients and normal age-matched controls[J]. *Mov Disord*, 2001, 16(1): 79-83.
- [13] Baumgartner CA, Sapir S, Ramig TO. Voice quality changes following phonatory-respiratory effort treatment (LSVT) versus respiratory effort treatment for individuals with Parkinson disease[J]. *J Voice*, 2001, 15(1): 105-114.
- [14] Spielman JL, Borod JC, Ramig LO. The effects of intensive voice treatment on facial expressiveness in Parkinson disease: preliminary data[J]. *Cogn Behav Neurol*, 2003, 16(3): 177-188.
- [15] Alberts JL, Linder SM, Penko AL, et al. It is not about the bike, it is about the pedaling: forced exercise and Parkinson's disease[J]. *Exerc Sport Sci Rev*, 2011, 39(4): 177-186.
- [16] Ridgel AL, Vitek JL, Alberts JL. Forced, not voluntary, exercise improves motor function in Parkinson's disease patients[J]. *Neurorehabil Neural Repair*, 2009, 23(6): 600-608.
- [17] Dibble LE, Hale TF, Marcus RL, et al. High-intensity resistance training amplifies muscle hypertrophy and functional gains in persons with Parkinson's disease[J]. *Mov Disord*, 2006, 21(9): 1444-1452.
- [18] Hass CJ, Collins MA, Juncos JL. Resistance training with creatine monohydrate improves upper-body strength in patients with Parkinson disease: a randomized trial[J]. *Neurorehabil Neural Repair*, 2007, 21(2): 107-115.
- [19] Dibble LE, Hale T, Marcus RL, et al. The safety and feasibility of high-force eccentric resistance exercise in persons with Parkinson's disease[J]. *Arch Phys Med Rehabil*, 2006, 87(9): 1280-1282.
- [20] Li F, Harmer P, Fitzgerald K, et al. Tai chi and postural stability in patients with Parkinson's disease[J]. *N Engl J Med*, 2012, 366(6): 511-519.
- [21] Parekh V. Parkinson disease: Tai chi improves balance in Parkinson disease[J]. *Nat Rev Neurol*, 2012, 8(4): 179.
- [22] Hackney ME, Earhart GM. Tai Chi improves balance and mobility in people with Parkinson disease[J]. *Gait Posture*, 2008, 28(3): 456-460.
- [23] Lee MS, Lam P, Ernst E. Effectiveness of tai chi for Parkinson's disease: a critical review[J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2008, 14(8): 589-594.
- [24] Schmitz-Hübsch T, Pyfer D, Kielwein K, et al. Qigong exercise for the symptoms of Parkinson's disease: a randomized, controlled pilot study[J]. *Mov Disord*, 2006, 21(4): 543-548.
- [25] Combs SA, Diehl MD, Staples WH, et al. Boxing training for patients with Parkinson disease: a case series[J]. *Phys Ther*, 2011, 91(1): 132-142.
- [26] Pacchetti C, Mancini F, Aglieri R, et al. Active music therapy in Parkinson's disease: an integrative method for motor and emotional rehabilitation[J]. *Psychosom Med*, 2000, 62(3): 386-393.
- [27] Vivas J, Arias P, Cudeiro J. Aquatic therapy versus conventional land-based therapy for Parkinson's disease: an open-label pilot study[J]. *Arch Phys Med Rehabil*, 2011, 92(8): 1202-1210.
- [28] Ayón C, Cancela J. Feasibility of 2 different water-based exercise training programs in patients with Parkinson's disease: a pilot study[J]. *Arch Phys Med Rehabil*, 2012, 93(10): 1709-1714.
- [29] Lau YS, Patki G, Das-Panja K, et al. Neuroprotective effects and mechanisms of exercise in a chronic mouse model of Parkinson's disease with moderate neurodegeneration[J]. *Eur J Neurosci*, 2011, 33(7): 1264-1274.
- [30] Al-Jarrah MD, Jamous M. Effect of endurance exercise training on the expression of GFAP, S100B, and NSE in the striatum of chronic/progressive mouse model of Parkinson's disease[J]. *NeuroRehabilitation*, 2011, 28(4): 359-363.
- [31] Sung YH, Kim SC, Hong HP, et al. Treadmill exercise ameliorates dopaminergic neuronal loss through suppressing microglial activation in Parkinson's disease mice[J]. *Life Sci*, 2012, 91(25-26): 1309-1316.
- [32] Vučković MG, Li Q, Fisher B, et al. Exercise elevates dopamine D2 receptor in a mouse model of Parkinson's disease: in vivo imaging with [^{18}F]fallypride[J]. *Mov Disord*, 2010, 25(16): 2777-2784.
- [33] Al-Jarrah M, Jamous M, Al Zailaey K, et al. Endurance exercise training promotes angiogenesis in the brain of chronic/progressive mouse model of Parkinson's disease[J]. *NeuroRehabilitation*, 2010, 26(4): 369-373.
- [34] Asghar M, George L, Lokhandwala MF. Exercise decreases oxidative stress and inflammation and restores renal dopamine D1 receptor function in old rats[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2007, 293(3): F914-F919.
- [35] Patki G, Lau YS. Impact of exercise on mitochondrial transcription factor expression and damage in the striatum of a chronic mouse model of Parkinson's disease[J]. *Neurosci Lett*, 2011, 505(3): 268-272.

(修回日期: 2014-08-27)

(本文编辑: 汪 玲)