

# 早期康复训练对脑梗死偏瘫患者外周血内皮祖细胞和基质细胞衍生因子 1 $\alpha$ 含量及运动功能恢复的影响

陈瑞芳 罗勇 汶海琪 谢宸宸 庞月珊

**【摘要】 目的** 观察早期康复训练对急性脑梗死偏瘫患者外周血内皮祖细胞(EPCs)、基质细胞衍生因子 1 $\alpha$ (SDF-1 $\alpha$ )含量及运动功能恢复的影响。**方法** 入选首次发病 48 h 内的急性脑梗死偏瘫患者 50 例,按随机数字表法分成对照组和治疗组,每组 25 例。2 组患者均给予神经内科常规药物治疗,治疗组在药物治疗基础上给予早期康复训练。所有患者均在治疗前和治疗 1 周后,分别采用流式细胞仪检测外周血 EPCs 相对数量,采用酶联免疫吸附试验法检测外周血 SDF-1 $\alpha$  含量;并于治疗前和治疗 3 个月后,采用简易 Fugl-Meyer 评分法和改良 Barthel 指数评分法,对患者进行 FMA 及 MBI 评分。**结果** ①治疗前,对照组与治疗组患者的外周血 EPCs 相对数量和 SDF-1 $\alpha$  含量比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。经治疗 1 周后,2 组患者的外周血 EPCs 和 SDF-1 $\alpha$  均较治疗前明显升高,且治疗组 EPCs 相对数量[(1.50 $\pm$ 0.13)%]和 SDF-1 $\alpha$  含量[(1810.68 $\pm$ 110.28)pg/ml]较对照组升高更为明显,差异有统计学意义( $P<0.01$ )。②Spearman 等级相关分析显示,2 组患者治疗前后 EPCs 增加量与 SDF-1 $\alpha$  增加量呈正相关( $r=0.785, P<0.01$ )。③2 组患者治疗前 FMA 和 MBI 评分差异无统计学意义( $P>0.05$ ),治疗 3 个月后上述评分均较治疗前改善,且治疗组 FMA[(59.40 $\pm$ 17.39)分]和 MBI[(64.08 $\pm$ 15.22)分]较对照组改善更为明显,差异均有统计学意义( $P<0.01$ )。**结论** 早期康复训练有助于进一步改善急性脑梗死偏瘫患者运动功能预后,治疗机制可能与其上调外周血 SDF-1 $\alpha$  进而促进骨髓 EPCs 动员有关。

**【关键词】** 脑梗死; 康复训练; 内皮祖细胞; 基质细胞衍生因子-1 $\alpha$

**基金项目:**重庆市卫生局中医药科技重点项目(ZY20131027);教育部高等学校博士学科点专项科研基金联合资助课题(20095503110001)

## Effect of early rehabilitation on endothelial progenitor cells, stromal cell-derived factor alpha 1 and motor function recovery after acute cerebral infarction

Chen Ruifang\*, Luo Yong, Wen Haiqi, Xie Chenchen, Pang Yuehan. \* Department of Neurology, Zhengzhou Central Hospital Affiliated with Zhengzhou University, Zhengzhou 450007, China

Corresponding author: Luo Yong, Email: luoyong1998@163.com

**【Abstract】 Objective** To observe the effects of early rehabilitation training on endothelial progenitor cells (EPCs), stromal cell-derived factor alpha 1 (SDF-1 $\alpha$ ) and motor function recovery in hemiplegic patients with acute cerebral infarction. **Methods** Fifty hemiplegic patients after a first acute cerebral infarction were randomly divided into a control group ( $n=25$ ) and an experimental group ( $n=25$ ). Both groups of patients were given routine drug therapy, while the experimental group also received early rehabilitation (within 48 hours of onset). EPCs and SDF-1 $\alpha$  levels in peripheral blood were measured before and after one week of treatment, and Fugl-Meyer assessments and modified Barthel index scoring were conducted at admission and after three months of treatment. **Results** There was no difference between the 2 groups before the treatment. After a week of treatment, however, the EPC and SDF-1 $\alpha$  values of both groups had increased, with those of the experimental group increasing significantly more than in the control group. Spearman rank correlation analysis showed that the increase in EPCs was positively correlated with the SDF-1 $\alpha$  increment in the first week. After 3 months of treatment, the average FMA and MBI results of the experimental group were significantly better than those of the control group. **Conclusion** Early rehabilitation training can help to further improve the recovery of motor function for hemiplegic patients after acute cerebral infarction. This may be

DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2016.02.001

作者单位:450007 郑州,郑州大学附属郑州中心医院神经内科(陈瑞芳);重庆医科大学附属第一医院神经内科,重庆市神经病学重点实验室(罗勇);广州市第一人民医院神经内科(汶海琪);成都大学附属医院神经内科(谢宸宸);南充市中心医院老年科(庞月珊)

通信作者:罗勇,Email:luoyong1998@163.com

related to its effect in upregulating the expression of SDF-1 $\alpha$ , thus contributing to the mobilization of EPCs in the bone marrow.

**[Key words]** Cerebral infarction; Rehabilitation; Endothelial progenitor cells; Stromal cell derived factor 1 $\alpha$

**Fund program:** Key Traditional Chinese Medicine Projects of Chongqing Municipal Health Bureau (grant ZY20131027) and the Specialized Research Fund for Doctoral Programs of the Ministry of Education (grant 20095503110001)

现代康复理论和实践证明,有效的康复训练能够减轻脑梗死患者的功能残疾,提高患者满意度,加速脑卒中患者的康复进程,降低潜在的护理费用,节约社会资源<sup>[1]</sup>。目前越来越多的研究<sup>[2-4]</sup>表明,康复训练改善脑梗死神经功能预后与促进脑梗死边缘区微血管超微结构的恢复及新生血管的生成有关,但进一步的机制尚不明确。近年来较多研究证实,成年个体脑血管再生的机制主要涉及骨髓内皮祖细胞(endothelial progenitor cells,EPCs)的参与<sup>[5]</sup>。故本研究通过观察脑梗死偏瘫患者血清中血管再生前体细胞 EPCs 及其迁移介导因子基质细胞衍生因子-1 $\alpha$ (stromal cell derived factor 1 $\alpha$ ,SDF-1 $\alpha$ )在早期康复训练下的变化情况,探讨早期康复训练治疗急性脑梗死的疗效及机制,以期为临床应用提供进一步的理论依据。

## 资料与方法

### 一、研究对象

入选标准:①符合全国第 4 届脑血管病学术会议修订的脑梗死诊断标准<sup>[6]</sup>,并经头颅 CT 或 MRI 证实;②首次发病,且发病时间在 6~48 h,③急性卒中治疗低分子肝素试验分型<sup>[7]</sup>为大动脉粥样硬化型脑梗死,所有女性患者均已绝经;④既往肢体活动正常,入院存在不同程度的偏瘫,肌力 0~IV 级;⑤生命体征稳定,无意识障碍;⑥能够遵医嘱服用脑梗死二级预防药物;⑦同意参与本试验并签署知情同意书。

排除标准:①出血性脑梗死、脑栓塞、腔隙性脑梗死;②严重的心、肺、肝、肾功能不全及血液系统疾病;③恶性肿瘤;④各种感染性疾病;⑤冠状动脉粥样硬化性心脏病;⑥既往使用过他汀类药物者;⑦存在骨关节系统疾病影响肌力评定者;⑧急性期我科治疗后转入康复医学科继续治疗者;⑨不能按时来院随访者。

选取 2013 年 7 月 1 日至 2013 年 12 月 30 日重庆医科大学附属第一医院神经内科收治且符合上述标准

的急性脑梗死患者 50 例,根据患者入院时间顺序,按随机数字表法将入组患者分为对照组和治疗组,每组 25 例。2 组患者年龄、性别、发病时间及高血压、糖尿病、高脂血症、高同型半胱氨酸血症、吸烟等一般临床资料经统计学分析比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性,详见表 1。本研究项目已获重庆医科大学伦理委员会批准。

### 二、干预方法

2 组患者均给予口服拜阿司匹林 100 mg(每晚 1 次)、阿托伐他汀 20 mg(每晚 1 次)以及活血化瘀、控制危险因素等药物治疗;治疗组在药物治疗基础上,在入院当天就开始给予康复训练治疗。

早期康复训练具体内容:①良肢位的摆放——患者仰卧位、侧卧位时主要采用肩部及髋部垫枕的方式保持患侧下肢曲膝曲髋、患侧上肢肩胛骨向前伸肘腕;②定时翻身——白天每 2 h 翻身 1 次,鼓励患者采用 Bobath 握手的方式主动翻身,不能独立完成者家属及康复治疗师根据患者情况适当予以指导、帮助,完全不能进行者予以被动翻身,每 2 h 翻身 1 次;③肌力训练——根据患者肌力分级及配合情况,康复治疗师予以被动运动、助力运动及指导患者主动运动,活动顺序从大关节到小关节,循序渐进;④坐位平衡——主要采用端坐位平衡训练方法;⑤转移训练——主要包括仰卧位侧向转移训练、床上健侧/患侧起坐转移训练;⑥步行训练——在负重训练基础上进行;⑦日常生活活动能力训练——主要是穿脱衣、进餐等上肢精细动作方面的练习,着重训练患者的肢体灵活性及协调性;⑧心理干预——对患者住院期间表现出恐惧、绝望、烦躁、焦虑等情绪反应,给予及时的心理疏导,并根据患者的文化程度及所处的疾病阶段,恰当解释病情,同时鼓励家属关心、体贴、尊重、谅解、安慰患者,协助做好心理康复。

上述康复训练每日 1 次,每次 45~60 min,连续训练 2 周,主要由康复治疗师完成,同时教会患者及家属

表 1 2 组患者一般临床资料比较

组别	例数	性别		平均年龄 (岁, $\bar{x}\pm s$ )	发病时间 (h, $\bar{x}\pm s$ )	血纤维蛋白原 (mg/dl, $\bar{x}\pm s$ )	合并疾病(例)				吸烟 (例)
		男	女				高血压	糖尿病	高脂血症	高同型半胱氨酸血症	
对照组	25	11	14	64.76 $\pm$ 11.35	19.36 $\pm$ 10.72	3.18 $\pm$ 0.65	18	7	5	6	7
治疗组	25	13	12	63.36 $\pm$ 12.08	18.52 $\pm$ 9.97	3.30 $\pm$ 0.69	16	6	7	9	10

正确训练的方法。出院后患者的家庭康复主要以患者主动锻炼为主,患者家属予以适当帮助和督促,研究者对患者进行电话随访 3 个月。

### 三、评定指标

1. 外周血 EPCs 数量测定:2 组患者均于治疗前和治疗 1 周后抽取肘静脉血 4 ml 于乙二胺四乙酸(ethylene diamine tetra acetic acid, EDTA) 抗凝管中在 2 h 内送检。采用流式细胞仪检测血液中 CD34<sup>+</sup>KDR<sup>+</sup> 双阳性标记细胞作为 EPCs 的标志,以 CD34<sup>+</sup>KDR<sup>+</sup> 占外周血单个核细胞百分比作为 EPCs 的相对数量。

操作步骤:取新鲜外周血 100 μl 加入流式细胞管,加入红细胞裂解液(碧云天生物技术研究所在 2 ml, 静置孵育 5 min, 去除红细胞;4 °C 1000 r/min(离心半径 20 cm)离心 5 min, 弃上清,加入磷酸盐缓冲液(phosphate buffer solution, PBS) 2 ml 清洗;加入 Biotin-KDR 抗体(Novus 生物公司)0.5 μl, 混匀,重悬细胞,孵育 30 min 后加入 PBS 2 ml 清洗;加入 PE-CD34 抗体(Santa Cruz 公司)20 μl 及 Streptavidin FITC 抗体(eBioscience 公司)2 μl, 4 °C 避光孵育 30 min;各管加入 PBS 2 ml 清洗 1 次,1000 r/min(离心半径 20 cm)离心 5 min, 弃上清后加入 100 μl PBS 重悬细胞,4 °C 保存,送检;用流式细胞仪(美国 BD 公司产)测定 CD34<sup>+</sup>KDR<sup>+</sup> 占单个核细胞的百分比,采用 CELLQuest 软件分析。

2. 外周血 SDF-1α 含量测定:2 组患者均在治疗前和治疗 1 周后抽取肘静脉血 4 ml 于抗凝管中在 2 h 内送检,将抗凝管置于离心机中,3500 r/min(离心半径 20 cm)离心 15 min,用移液管吸取上层血浆,置于-80 °C 冰箱内冻存,待检。标本收集完毕,采用酶联免疫吸附试验法(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)测定血浆中 SDF-1α 含量,严格按试剂盒使用说明进行操作(其中 ELISA 试剂盒购自 eBioscience 公司)。

3. 运动功能评分:于治疗前和治疗 3 月后,由神经内科医师(双盲法)采用简易 Fugl-Meyer 评分法(Fugl-Meyer assessment, FMA)<sup>[28]</sup> 和改良 Barthel 指数(modified Barthel index, MBI)评分法<sup>[30]</sup> 分别对 2 组患者的运动功能和日常生活活动能力进行评定。

### 四、统计学方法

使用 SPSS 17.0 版统计学软件进行统计学分析处理,2 组计量资料以( $\bar{x} \pm s$ )表示,治疗前、后对比采用配对 *t* 检验,组间比较采用成组 *t* 检验,计数资料对比采用  $\chi^2$  检验,两变量间相关性分析采用 Spearman 等级相关分析。 $P < 0.05$  认为差异有统计学意义。

## 结 果

一、2 组患者治疗前、后外周血 EPCs 相对数量比较

治疗前,2 组患者外周血 EPCs 相对数量比较,组间差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。治疗 1 周后,2 组患者外周血 EPCs 相对数量均较组内治疗前升高,但治疗组升高更为明显,组间差异有统计学意义( $P < 0.01$ ),详见表 2。

表 2 2 组患者治疗前、后外周血 EPCs 相对数比较(% ,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	治疗前	治疗 1 周后
对照组	25	0.47±0.11	0.75±0.09 <sup>a</sup>
治疗组	25	0.46±0.10	1.50±0.13 <sup>ab</sup>

注:与组内治疗前比较,<sup>a</sup> $P < 0.01$ ;与对照组治疗后比较,<sup>b</sup> $P < 0.01$

### 二、2 组患者治疗前、后外周血 SDF-1α 含量比较

治疗前,2 组外周血 SDF-1α 含量组间差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。治疗 1 周后,2 组患者的外周血 SDF-1α 含量均较组内治疗前升高( $P < 0.01$ ),且治疗组升高较对照组更为明显,差异有统计学意义( $P < 0.01$ ),见表 3。

表 3 2 组患者治疗前、后外周血 SDF-1α 含量比较  
(pg/ml,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	治疗前	治疗 1 周后
对照组	25	1102.48±93.39	1324.88±97.58 <sup>a</sup>
治疗组	25	1135.60±95.28	1810.68±110.28 <sup>ab</sup>

注:与组内治疗前比较,<sup>a</sup> $P < 0.01$ ;与对照组治疗后比较,<sup>b</sup> $P < 0.01$

三、2 组患者外周血 EPCs 及 SDF-1α 变化量的直线相关分析

治疗前,2 组患者外周血 EPCs 数量及 SDF-1α 含量组间差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),治疗 1 周后外周血的 EPCs 数量及 SDF-1α 含量均增加。Spearman 等级相关分析显示,2 组患者的 EPCs 与 SDF-1α 的增加量呈正相关( $r = 0.785, P < 0.01$ )。

### 四、2 组患者治疗前、后神经功能评分比较

治疗前,2 组患者的 FMA 及 MBI 评分组间差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。2 组患者治疗后随访期间均未见严重不良事件发生。治疗 3 月后,FMA 和 MBI 评分均较组内治疗前明显改善( $P < 0.01$ ),且治疗组较对照组改善更为明显,组间差异有统计学意义( $P < 0.01$ ),见表 4。

表 4 治疗前后两组患者运动功能评分比较(分,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	FMA		MBI	
		治疗前	治疗 3 月后	治疗前	治疗 3 月后
对照组	25	24.56±12.11	40.92±14.63 <sup>a</sup>	35.48±10.60	48.72±11.57 <sup>a</sup>
治疗组	25	26.80±13.81	59.40±17.39 <sup>ab</sup>	38.28±13.21	64.08±15.22 <sup>ab</sup>

注:与组内治疗前比较,<sup>a</sup> $P < 0.01$ ;与对照组治疗后比较,<sup>b</sup> $P < 0.01$

## 讨 论

脑梗死后引起的肢体瘫痪是威胁患者生活质量的

重要问题,2013 年 Zhang 等<sup>[8]</sup>首次对中国脑卒中临床康复治疗研究进行 Meta 分析,共纳入我国发表在中英文期刊上的 37 个临床随机对照试验的 5916 例脑卒中患者资料,研究发现,脑卒中后进行康复治疗可以显著改善患者日常生活活动能力和减轻残疾。康复训练尤其是脑梗死急性期的康复干预对改善脑梗死个体神经功能缺损症状的有效性已得到了许多学者的广泛认可<sup>[1,8-11]</sup>,有研究表明,其治疗机制与促进脑血管再生有关<sup>[2-4,12-13]</sup>,但具体尚未明确。而基础研究已经证实,成年个体脑血管再生主要涉及 EPCs 的参与<sup>[14-16]</sup>。基于上述背景,本研究对最终纳入的 50 例急性脑梗死患者进行了前瞻性康复干预研究,通过观察治疗前后外周血 EPCs 及 SDF-1 $\alpha$  的变化情况,来进一步探讨康复治疗训练治疗脑梗死的作用机制。

本研究结果显示,治疗前,2 组患者外周血 EPCs 数量及 SDF-1 $\alpha$  含量差异无统计学意义( $P>0.05$ ),治疗 1 周后上述指标较治疗前有所增加;Spearman 相关分析发现,EPCs 的增加量与同时间点 SDF-1 $\alpha$  的增加量呈正相关,这可能与脑缺血后 SDF-1 $\alpha$ /CXCR4 轴激活有关<sup>[17-18]</sup>。

SDF-1 $\alpha$  是 CXC 趋化因子家族的成员之一,可由多种组织器官分泌产生<sup>[19]</sup>,正常神经系统含量较少,主要由神经元及星形胶质细胞分泌产生。作为趋化因子家族的一员,SDF-1 $\alpha$  具有趋化活性,可以与 EPCs 的表面的 CXCR4 受体特异性结合<sup>[17]</sup>。脑梗死发生后,缺血半暗带区的星形胶质细胞活化,诱导 SDF-1 $\alpha$  分泌增加,分泌增加的 SDF-1 $\alpha$  从血浆循环到达骨髓,可激活 MMP-9 并释放 sKitL,sKitL 进一步诱导 SDF-1 $\alpha$  释放,从而促进 CXCR4<sup>+</sup> 细胞从骨髓中动员<sup>[17,20]</sup>。本研究发现,脑梗死患者治疗 1 周后,循环 EPCs 增加量与 SDF-1 $\alpha$  的增加量呈正相关,该结果与 EPCs 和 SDF-1 $\alpha$  在脑缺血早期的病理生理关系相一致,Bogoslovsky 等<sup>[21]</sup>对急性脑梗死患者外周血 EPCs、SDF-1 $\alpha$  进行相关性研究亦有类似发现。本研究在对脑梗死患者外周血 EPCs 和 SDF-1 $\alpha$  变化量进行观察的同时,还设置了康复治疗训练组,发现与对照组相比,治疗组患者 1 周时外周血 EPCs 及 SDF-1 $\alpha$  升高更显著,提示康复治疗可能通过上调 SDF-1 $\alpha$  来促进骨髓 EPCs 动员至外周血。

EPCs 作为血管损伤区唯一的自体修复干细胞,在缺血缺氧时在多种因子介导下可从骨髓动员至脑缺血区,除参与促进脑血管再生外,还能通过参与修复血管内皮、减轻炎症反应、保护血脑屏障、促进神经再生等多向的脑保护机制,挽救神经血管单元,从而改善脑梗死患者长期预后<sup>[5]</sup>。脑梗死急性期外周血 EPCs 的数量可以作为预测预后的观点已得到许多学者认可<sup>[22-23]</sup>,并且已有一些药物干预性研究报道,如有学者

发现阿托伐他汀<sup>[24]</sup>、胞二磷胆碱<sup>[25]</sup>、重组组织型纤溶酶原激活剂<sup>[25]</sup>、促红细胞生成素<sup>[26]</sup>、丁苯酞等<sup>[27]</sup>可上调脑梗死患者急性期外周血 EPCs 数量,并且急性期外周血 EPCs 数量更多的患者其 90 d 时神经功能恢复更好,研究者据此认为这些药物改善神经功能预后的机制或涉及 EPCs 参与。

本研究采用康复训练作为急性脑梗死的干预治疗手段,首次对急性脑梗死偏瘫患者外周血 EPCs 及与 EPCs 动员、迁移等过程密切相关的介导因子 SDF-1 $\alpha$  同时进行定量观察,采用评定运动功能改善情况使用较多并且信度和效度较高的 FMA 量表<sup>[28-29]</sup>及 MBI 量表<sup>[30-31]</sup>评分结果作为临床疗效指标,对入组患者进行 3 月的临床随访。本研究发现,康复干预可有效上调脑梗死患者 1 周时外周血 EPCs 数量及 SDF-1 $\alpha$  含量,并改善患者 3 月时运动功能预后,结合已经证实的 EPCs 对脑缺血区神经血管单元的多向保护作用及急性期 EPCs 数量在预测脑梗死预后方面的重要地位,推测早期康复训练改善脑梗死偏瘫患者预后的机制可能涉及 EPCs 的参与,对脑梗死早期进行 EPCs 内源性干预,促进自体骨髓 EPCs 动员、迁移、归巢至脑缺血区,参与侧支循环的建立和神经重塑,可能是早期康复训练治疗脑梗死的机制之一。

综上所述,本研究结果显示早期康复训练有助于进一步改善急性脑梗死偏瘫患者运动功能预后,推测其治疗机制可能与其促进 EPCs 动员有关,而后者又可能与康复训练促进外周血 SDF-1 $\alpha$  的表达上调有关,研究结论为康复训练治疗脑梗死的临床应用提供了进一步的理论依据。但由于受时间和条件所限,本研究尚存在一定的局限性:①样本量较小,随访时间较短;②为单中心研究,存在一定的选择性偏倚;③未动态随访患者经颅多普勒超声/数字减影血管造影等血管检查,而治疗前后进行相关脑血管检查有助于进一步从血流动力学及解剖学角度评价脑血管的修复和再生情况;④目前全球康复治疗研究的康复干预手段不一,本试验是仅仅是基于本院的康复训练情况进行的临床研究,故研究结论可能存在局限性;⑤因研究条件及患者接受程度等方面的限制,本研究纳入观察的指标较少,如果能将早期康复训练干预与患者治疗期间 EPCs 活体示踪情况及治疗前后脑血管造影或脑梗死 MRI 面积检查、SDF-1 $\alpha$  检查、临床神经功能评分等五者结合进行研究,会使研究结论更具说服力。

## 参 考 文 献

- [1] 张通. 中国脑卒中康复治疗指南(2011 完全版)[J]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2012, 4(6): 55-56. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7372.2012.06.014.

- [2] 胡昔权,郑海清,燕铁斌,等. 康复训练对脑梗死大鼠微血管超微结构及 CD31 表达的影响[J]. 中华物理医学与康复杂志, 2009, 31(2):73-77. DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2009.02.001.
- [3] 段淑荣,杨昆鹏,孙林琳,等. 康复训练对脑梗死大鼠血管内皮生长因子的表达及血管生成的影响[J]. 中华物理医学与康复杂志, 2007, 29(2):80-84. DOI: 10.3760/j.issn:0254-1424.2007.02.003.
- [4] Zhang P, Yu H, Zhou N, et al. Early exercise improves cerebral blood flow through increased angiogenesis in experimental stroke rat model [J]. J Neuroeng Rehabil, 2013, 10(1): 43. DOI: 10.1186/1743-0003-10-43.
- [5] 陈瑞芳,罗勇. 内皮祖细胞治疗急性脑梗死的临床研究进展[J]. 中国卒中杂志, 2013, 8(12):988-992.
- [6] 中华神经科学会, 中华神经外科学会. 各类脑血管疾病诊断要点 [J]. 中华神经科杂志, 1996, 29(6):379-380.
- [7] Kolominsky-Rabas PL, Weber M, Gefeller O, et al. Epidemiology of ischemic stroke subtypes according to TOAST criteria incidence, recurrence, and long-term survival in ischemic stroke subtypes: a population-based study[J]. Stroke, 2001, 32(12): 2735-2740.
- [8] Zhang WW, Speare S, Churilov L, et al. Stroke rehabilitation in China: a systematic review and meta-analysis [J]. Int J Stroke, Int J Stroke, 2013 Apr, 29 [Epub ahead of print]. DOI:10.1111/ijss.12029.
- [9] 胡永善. 中国脑血管病后三级康复治疗的研究[J]. 中国临床康复, 2002, 6(7): 935-935. DOI:10.3321/j.issn:1673-8225.2002.07.001.
- [10] Bernhardt J, Dewey H, Thrift A, et al. A very early rehabilitation trial for stroke (AVERT) phase II safety and feasibility[J]. Stroke, 2008, 39(2):390-396. DOI: 10.1161/STROKEAHA.107.492363.
- [11] Schmidt A, Wellmann J, Schilling M, et al. Meta-analysis of the efficacy of different training strategies in animal models of ischemic stroke[J]. Stroke, 2014, 45(1):239-247. DOI: 10.1161/STROKEAHA.113.002048.
- [12] 张彭跃, 胡永善. 运动训练对缺血性脑卒中后脑功能修复的研究进展[J]. 中国康复医学杂志, 2013, 28(1):78-82. DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2013.01.023.
- [13] Gertz K, Priller J, Kronenberg G, et al. Physical activity improves long-term stroke outcome via endothelial nitric oxide synthase-dependent augmentation of neovascularization and cerebral blood flow [J]. Circ Res, 2006, 99(10):1132-1140. DOI: 10.1161/01.RES.0000250175.14861.77.
- [14] Hess DC, Hill WD, Martin-Studdard A, et al. Bone marrow as a source of endothelial cells and NeuN-expressing cells after stroke [J]. Stroke, 2002, 33(5): 1362-1368. DOI: 10.1161/01.STR.0000014925.09415.C3.
- [15] Zhang ZG, Zhang L, Jiang Q, et al. Bone marrow-derived endothelial progenitor cells participate in cerebral neovascularization after focal cerebral ischemia in the adult mouse [J]. Circ Res, 2002, 90(3): 284-288. DOI: 10.1161/hh0302.104460.
- [16] Fan Y, Shen F, Frenzel T, et al. Endothelial progenitor cell transplantation improves long-term stroke outcome in mice [J]. Ann Neurol, 2010, 67(4):488-497. DOI: 10.1002/ana.21919.
- [17] Hill WD, Hess DC, Martin-Studdard A, et al. SDF-1 (CXCL12) is up-regulated in the ischemic penumbra following stroke: association with bone marrow cell homing to injury [J]. J Neuropathol Exp Neurol, 2004, 63(1):84-96.
- [18] Wang Y, Deng Y, Zhou GQ. SDF-1 $\alpha$ /CXCR4-mediated migration of systemically transplanted bone marrow stromal cells towards ischemic brain lesion in a rat model [J]. Brain Res, 2008, 1195:104-112. DOI: 10.1016/j.brainres.2007.11.068.
- [19] Wang Y, Huang J, Li Y, et al. Roles of chemokine CXCL12 and its receptors in ischemic stroke [J]. Curr Drug Targets, 2012, 13(2):166-172.
- [20] Heissig B, Hattori K, Dias S, et al. Recruitment of stem and progenitor cells from the bone marrow niche requires MMP-9 mediated release of kit-ligand [J]. Cell, 2002, 109(5):625-637. DOI: 10.1016/S0092-8674(02)00754-7.
- [21] Bogoslovsky T, Spatz M, Chaudhry A, et al. Stromal-derived factor-1 $\alpha$  correlates with circulating endothelial progenitor cells and with acute lesion volume in stroke patients [J]. Stroke, 2011, 42(3):618-625. DOI: 10.1161/STROKEAHA.110.596007.
- [22] Sobrino T, Hurtado O, Moro MÁ, et al. The increase of circulating endothelial progenitor cells after acute ischemic stroke is associated with good outcome [J]. Stroke, 2007, 38(10):2759-2764. DOI: 10.1161/STROKEAHA.107.484386.
- [23] Bogoslovsky T, Chaudhry A, Latour L, et al. Endothelial progenitor cells correlate with lesion volume and growth in acute stroke [J]. Neurology, 2010, 75(23):2059-2062. DOI: 10.1212/WNL.0b013e318200d741.
- [24] Sobrino T, Blanco M, Pérez-Mato M, et al. Increased levels of circulating endothelial progenitor cells in patients with ischaemic stroke treated with statins during acute phase [J]. Eur J Neurol, 2012, 19(12):1539-1546. DOI: 10.1111/j.1468-1331.2012.03770.x.
- [25] Sobrino T, Rodríguez-González R, Blanco M, et al. CDP-choline treatment increases circulating endothelial progenitor cells in acute ischemic stroke [J]. Neurol Res, 2011, 33(6):572-577. DOI: 10.1179/016164110X12807570510176.
- [26] Yip HK, Tsai TH, Lin HS, et al. Effect of erythropoietin on level of circulating endothelial progenitor cells and outcome in patients after acute ischemic stroke [J]. Crit Care, 2011, 15(1):R40. DOI: 10.1186/cc10002.
- [27] 赵红如, 张群英, 惠国祯. 丁苯酞对急性缺血性卒中患者外周血内皮祖细胞的影响 [J]. 中华神经外科杂志, 2012, 28(010):1057-1061. DOI:10.3760/cma.j.issn.1001-2346.2012.10.025.
- [28] Gladstone DJ, Danells CJ, Black SE. The Fugl-Meyer assessment of motor recovery after stroke: a critical review of its measurement properties [J]. Neurorehabil Neural Repair, 2002, 16(3):232-240. DOI: 10.1177/154596802401105171.
- [29] 吴江, 贾建平, 崔丽英. 神经病学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2012.497-498.
- [30] 闵瑜, 吴媛媛, 燕铁斌. 改良 Barthel 指数 (简体中文版) 量表评定脑卒中患者日常生活活动能力的效度和信度研究 [J]. 中华物理医学与康复杂志, 2009, 30(3):185-188. DOI:10.3321/j.issn:0254-1424.2009.03.010.
- [31] 范文可, 胡永善, 吴毅, 等. 功能综合评定量表用于脑卒中的信度, 效度及敏感度再次评价 [J]. 中华物理医学与康复杂志, 2007, 29(7):453-457. DOI:10.3760/j.issn:0254-1424.2007.07.007.

(修回日期:2015-12-28)

(本文编辑:汪玲)