

急性缺血性脑卒中患者超早期活动的研究进展

姚辉 范凯婷 王冉 赵洁 常红

100053 北京,首都医科大学宣武医院神经内科

通信作者:常红,Email:chanhong19791111@163.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2022.01.012

【摘要】 高致残率和高死亡率是急性卒中发作的主要特点,卒中后的超早期活动也一直被认为是高级卒中中心治疗和护理的一个重要组成部分。现就指南中关于卒中后超早期活动的推荐意见、相关干预研究的安全性和有效性、实施现状以及静脉溶栓治疗患者超早期活动的现状进行综述,旨在为急性缺血性脑卒中患者进行超早期活动提供证据支持。

【关键词】 急性缺血性脑卒中; 超早期活动; 康复锻炼; 综述

Research progress of very early mobilization in patients with acute ischemic stroke Yao Hui, Fan Kaiting, Wang Ran, Zhao Jie, Chang Hong

Department of Neurology, Xuanwu Hospital, Capital Medical University, Beijing 100053, China

Corresponding author: Chang Hong, Email: chanhong19791111@163.com

【Abstract】 High disability rate and high mortality is one of the main characteristics of acute stroke. Very early activities and rehabilitation after stroke have been considered as an important part of the treatment and nursing of advanced stroke centers. We reviewed the recommendations in guidelines for very early post-stroke activity, the safety and efficacy of relevant intervention studies, the status of implementation, and the status of very early post-stroke activity in patients treated with intravenous thrombolysis. This review is intended to provide evidence for very early post-stroke activity in patients with acute ischemic stroke.

【Key words】 Acute ischemic stroke; Very early mobilization; Rehabilitation exercise; Review

在我国脑卒中居于威胁居民健康的疾病之首,2016年缺血性卒中的死亡率为56.9/10万,伤残调整寿命年为1 186.22/10万年^[1-2]。急性缺血性卒中(acute ischemic stroke, AIS)患者的超早期活动(very early mobilization, VEM)一直被认为是高级卒中中心治疗和护理的一个重要组成部分。VEM可以减少与卧床相关的并发症如肺炎、静脉血栓、压疮等,以促进病灶血管的再生、神经的可塑性,有助于改善卒中患者的远期预后^[3-4]。然而,目前关于VEM的开始时间、频率和获益仍未达成一致。因此,现就AIS发作后的VEM相关研究进行综述,为进一步明确VEM的干预方案和进行临床护理实践提供参考依据。

一、VEM在指南中的推荐意见

AIS后长期的卧床休息会引起一系列严重的但可以被避免的并发症,如肺炎、深静脉血栓、衰弱、心肺功能障碍、免疫系统疾病等,由于制动引起的这些并发症会减缓患者的恢复,增加致残率和死亡率,需要引起医护人员的关注。当卒中患者病情稳

定后,在卒中单元或神经内科病房内进行超早期康复训练的安全性和有效性已得到证实^[5]。超早期康复的主要内容包括鼓励和协助患者VEM、物理治疗、作业治疗、言语治疗和音乐治疗等方面,其中VEM是进行更多早期康复训练的前提,是最重要和基础的一部分,由护士、医师或康复治疗师等团队成员实施的可以在床上进行的活动,如良肢位的摆放、Bobath握手、桥式运动和床上体位改变等,还包括具有一定频率的离床活动,如床椅转移、离床坐位、站立、行走等活动,并且将开始活动的时间提前到卒中后的24 h内^[6]。

关于卒中康复与活动的多部指南中均推荐要增加卒中后的早期身体活动。加拿大卒中实践指南认为24 h内可以少量低频次的下床活动^[7]。国际指南推荐在入院的24 h内可以进行被动活动,尽早、尽可能频繁的下床活动用来减少压力性损伤或呼吸系统相关的并发症;美国卒中协会和我国脑血管病临床管理指南指出目前不推荐卒中24 h内开始超早期大量活动,24 h后可以遵循循序渐进的原则,短时

间、多次的床边康复及早期离床康复训练是安全可行的^[7-11]。总之,目前更多的指南认为下床活动的时间点应该在卒中发作的24 h后,但是24 h内循序渐进的VEM逐渐被关注、提出和探讨。卒中发病后,大脑的可塑性会随时间的推移逐渐下降,因此神经元修复的最佳时期是一个狭窄的窗口,证实最准确的适合VEM的窗口期显得尤为重要^[12]。

二、有关VEM的基础研究

研究者首先以动物实验的结果来验证卒中发作24 h内VEM是否有利于卒中恢复的假设,结论存在不一致性。部分研究的结果支持卒中后24 h内的活动,如Li等^[13]发现与卒中后6 h、12 h、48 h或72 h的被动运动相比,卒中后24 h是最理想的治疗时间,可通过抑制神经元细胞凋亡介导的因子,提高脑缺血大鼠的记忆功能和学习能力。Tian等^[14]研究显示卒中后24 h运动训练可通过减轻大鼠脑微血管内皮细胞凋亡来改善运动能力和脑血流量。然而,依然有一系列的研究不支持VEM。如Shen等^[15]研究发现在卒中小鼠发病后的6 h开始运动,会导致乳酸、葡萄糖转运蛋白以及促进细胞凋零的因子表达增加。Li等^[16]发现卒中后6~24 h内小鼠运动锻炼可增加炎症细胞因子,而相同的运动在3 d后会起到相反的作用。Risedal等^[17]发现卒中后24 h内的VEM比第7天开始的相同活动训练会增加梗死灶的严重程度。动物模型的荟萃分析结果显示,相比于卒中后1~5 d开始的肢体功能锻炼,诱导卒中小鼠24 h内活动会导致认知功能、神经功能恢复情况变差^[18]。关于VEM动物实验研究的不一致性在一定程度上打消了人们支持卒中后24 h内活动的想法,但是研究方案依然值得深思和讨论。

三、VEM的安全性和有效性

在AIS患者中首先证实了开展VEM是安全的。如Herisson等^[19]发现早期坐位相比于卒中3 d后进行性坐位并没有对卒中结局产生不利影响。Sundseth等^[20]发现卒中后平均13 h开始锻炼的患者,相比于平均30 h开始者,死亡和日常生活高度依赖的发生率无明显变化。Li等^[21]荟萃分析的结果显示24 h内VEM导致患者跌倒、神经功能恶化等并发症发生率和3个月后的死亡率没有差异。目前最受关注的多中心、国际高质量的AVERT(A Very Early Rehabilitation Trial)试验两组开始活动的时间为18.5 h和22.4 h,3个月不良事件发生率和死亡率上差异无统计学意义^[22],但是可以看到即使是对照组开始活动的时间也在24 h内开展,因此并不能说明卒中患者24 h内的活动锻炼不安全^[23-24]。安全

性的验证支持进一步探究VEM的有效性。

目前的研究在VEM的获益上结论并不一致。如Sundseth等^[20]和AVERT研究^[22]均发现VEM组以改良Rankin量表得分为评价指标评估预后不良的发生率较高。然而Li等^[21]荟萃分析的结果显示VEM组Barthel指数得分高,而住院时间更短。值得关注的一点是,AVERT探讨了不同VEM方案的重要性,发现更短时间、更频繁的VEM,即每次不超过10 min,每天2~10次以上的活动锻炼,在调整性别和疾病严重程度等混杂因素的影响后,结果显示依然可以提高卒中后患者的日常生活独立性,锻炼每增加一次,出现良好预后的概率增加13%^[25],结果支持了低剂量高频次活动方案的益处。因此VEM获益结论的不一致性可能是干预方案中活动强度的差异性导致的。

四、VEM方案的实施现状

VEM的理念和方案正在被逐渐地熟知和推广。Ho等^[26]调查显示在来自加拿大一所医院的296例患者中,在入院的12 h和24 h内,分别有57.1%和72.0%的患者接受了被动活动,91.6%和99.3%的患者接受了主动活动,24.3%和45.3%的患者接受了下床活动;几乎所有的患者在入院12 h均接受了主动活动,而下床活动不多见;入院24 h内,当接受了静脉溶栓治疗、严重卒中和出现意识障碍时,医生可能会优先考虑被动活动而非下床活动。

在VEM的初始阶段,常先采用被动式的抬高床头,以确保患者在直立位置时实现血流动力学和生命体征的稳定性,方可进行床外活动和步行锻炼。如Norvang等^[27]为患者佩戴身体传感器来观察患者躺、坐和直立位的时间与卒中结局的关系,结果显示保持直立位时间长的患者肢体功能状态恢复得更好,长时间的坐位与老年和卒中严重程度相关。Fanny等^[28]实施在卒中后当天到第2天床头抬高30°~60°,第3天床旁坐位,持续15~60 min的活动方案,结果显示相比于在第3天开始此方案的患者,3个月独立行走的患者增加了1.1%。低剂量高频次的床上和床边活动,即在开始的时间和每日活动的总时间不变的情况下,增加活动的频率是可以改善患者的预后,是目前比较提倡的一种VEM方案,在很多的研究中得到证实。Chippala和Sharma^[29]让患者在卒中后第18小时开始活动,在每天45 min的主动或被动活动的基础上,增加5~30 min,不超过45 min,每天至少2次的锻炼,患者出院时Barthel指数的改善程度明显增加,并且3个月后依然有效。Bahouth等^[30]设计了8级的早期主动活动方案,包

括 level 1: 卧床休息; level 2: 床上翻身; level 3: 床边坐位; level 4: 床椅移动; level 5: 床边站立 1 min; level 6: 步行 10 步以上; level 7: 步行 25 步以上; level 8: 步行 250 步以上, 逐步增加活动等级和持续时间的方案提高了日常生活活动能力的分数、独立性。

五、VEM对静脉溶栓治疗患者安全性及预后的影响

以静脉溶栓治疗为主的再灌注治疗是目前国内外指南中一致推荐的对于 AIS 患者的治疗方案, 能及时使闭塞的血管部分或全部再通、半暗带区血液供应恢复, 避免大部分脑细胞坏死, 缩小梗死面积, 减轻损伤程度。为了预防症状性脑出血、早期神经功能恶化等严重不良事件的发生, 最传统的治疗方案是 24 h 内持续卧床休息。VEM 在该类特殊患者中也进行了验证。

首先是对治疗师在该类患者中开展 VEM 态度进行了调查, 康复治疗师作为 VEM 的主要实施者, 探究其态度和影响因素是促进新观念推广的重要成分。Turner 等^[31]对英格兰和威尔士的物理治疗师进行调查, 探究其对溶栓患者 24 h 内活动的经验和建议, 结果显示即使目前的指南没有强烈推荐 VEM, 他们依然会在了解患者状况后权衡利弊实施干预, 并且在已进行 VEM 的患者中并未发生不良事件。

其次, 在静脉溶栓患者中的研究也显示大多数患者在 24 h 内的活动是安全的, 在详细的安全性评估和生命体征监测的情况下是可以开展的。如 Arnold 等^[32]在进行不良安全事件评估(症状变化、生命体征变化、出血并发症)以确保血流动力学稳定的情况下, 对接受阿替普酶静脉溶栓的患者开展 24 h 内的 VEM, 包括床边坐位到直立位、床旁站立、床椅移动和走动, 由有资质的医生或康复治疗师进行, 72.2% 的患者坚持完成了活动方案的大部分任务且没有不适状况, 1 例患者出现短暂性的偏瘫加重, 但没有造成颅内出血和永久性的神经功能恶化。Silver 等^[33]发现溶栓后卧床时间在 12 ~ 24 h 的患者肺炎发生率更低、出院神功功能恢复得更好、平均住院天数更短。Momosaki 等^[34]使用日本脑卒中静脉溶栓住院患者的数据库进行分析, 显示在入院的当天或者第二天开始任何形式、任何强度的康复锻炼或活动的患者, 出院功能独立的比例增加 4.6%, 短期和长期的死亡率和脑出血发生率无显著差异, 接触 VEM 的患者更有可能实现功能独立, 不增加不良预后。

因此, 在临床中对于轻中度卒中的再灌注治疗患者, 在评估安全性的基础上进行早期离床活动获

取是可行的, 至少可以减小平卧位进食或大小便的不舒适感。

六、总结与展望

通过对 AIS 患者 VEM 相关研究的回顾, 对于我们的启示主要包含两方面内容。首先, 该方面的研究依然需要大样本随机对照研究结果来证实, 更多的着重于机制研究, 并考虑采用新颖的研究设计来更有科学性地证实研究结果。同时, 在 VEM 的有效性评价上, 结局指标缺乏统一的标准, 常使用改良 Rankin 量表作为卒中研究中常用的随访结局评价指标, 鉴于该评价工具的敏感性不高, 建议通过生物学标志物或者开发客观科学的工具来评价患者的早期康复锻炼的潜力, 可能带来巨大的临床益处。其次, 在临床开展 VEM 时, 还要考虑患者年龄、卒中严重程度、病变部位、病变大小和合并症等因素的影响。

综上, 卒中患者早期康复的最佳时机, 尤其是 24 h 内是否可以进行活动已经得到了部分研究的支持, 在临床上可以逐渐开始进行低剂量高频次的活动, 以期尽早改善 AIS 患者的预后。

利益冲突 文章所有作者共同认可文章无相关利益冲突

作者贡献声明 文章设计、文献调研与整理、论文撰写、论文修订为姚辉、范凯婷、常红, 文章构思为姚辉、范凯婷、王冉、赵洁, 文章修改、质量控制及审校为赵洁、常红

参 考 文 献

- [1] Furie KL, Jayaraman MV. 2018 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke[J]. Stroke, 2019, 49(3): 509-510. DOI: 10.1161/STROKEAHA.118.020176.
- [2] 王陇德, 刘建民, 杨弋, 等. 我国脑卒中防治仍面临巨大挑战—《中国脑卒中防治报告 2018》概要[J]. 中国循环杂志, 2019, 34(2): 105-119. DOI: 10.3969/j.issn.1000-3614.2019.02.001. Wang DL, Liu JM, Yang Y, et al. The Prevention and Treatment of Stroke Still Face Huge Challenges—Brief Report on Stroke Prevention and Treatment in China, 2018 [J]. Chinese Circulation Journal, 2019, 34(2): 105-119.
- [3] Constans A, Pin-Barre C, Temprado JJ, et al. Influence of aerobic training and combinations of interventions on cognition and neuroplasticity after stroke[J]. Front Aging Neurosci, 2016, 8: 164. DOI: 10.3389/fnagi.2016.00164.
- [4] Cumming TB, Thrift AG, Collier JM, et al. Very early mobilization after stroke fast-tracks return to walking: further results from the phase II AVERT randomized controlled trial[J]. Stroke, 2010, 42(1): 153-158. DOI: 10.1161/STROKEAHA.110.594598.
- [5] Mountain A, Patrice LM, Teasell R, et al. Canadian Stroke Best Practice Recommendations: Rehabilitation, Recovery, and Community Participation following Stroke. Part Two: Transitions and Community Participation Following Stroke[J]. Int J Stroke, 2020, 15(7): 789-806. DOI: 10.1177/1747493019897847.
- [6] 王清, 陈湘玉. 急性缺血性脑卒中患者早期康复活动的研究进展[J]. 解放军护理杂志, 2015, 32(1): 38-40. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9993.2015.01.011.

- [7] Casaubon LK, Boulanger JM, Glasser E, et al. Canadian stroke best practice recommendations: acute inpatient stroke care guidelines, update 2015 [J]. *Int J Stroke*, 2016, 11(2): 239-252. DOI: 10.1177/1747493015622461.
- [8] Winstein CJ, Stein J, Arena R, et al. Guidelines for adult stroke rehabilitation and recovery: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association [J]. *Stroke*, 2016, 47: e98-e169. DOI: 10.1161/STR.0000000000000098.
- [9] National Stroke Foundation. Clinical Guidelines for Stroke Management [S]. Melbourne: Australia, 2010. https://www.pedro.org.au/wp-content/uploads/CPG_stroke.pdf.
- [10] Indredavik B, Salvesen R, Næss HDT. Nasjonal Retningslinje for Behandling Og Rehabilitering Ved Hjerneslag (National Guidelines for Treatment and Rehabilitation of Stroke) [S]. Oslo: Norway, 2010. <https://helsedirektoratet.no/Retningslinjer/Hjerneslag.pdf>.
- [11] 张通, 赵军, 白玉龙, 等. 中国脑血管病临床管理指南(节选版) — 卒中康复管理 [J]. *中国卒中杂志*, 2019, 14(8): 823-831. DOI: 10.3969/j.issn.1673-5765.2019.08.017.
- Zhang T, Zhao J, Bai YL, et al. Chinese Stroke Association Guidelines for Clinical Management of Cerebrovascular Disorders (Excerpts)-Management of Stroke Rehabilitation [J]. *Chinese Journal of Stroke*, 2019, 14(8): 823-831.
- [12] Greem JB. Brain reorganization after stroke [J]. *Stroke Rehabil*, 2003, 10(3): 1-20.
- [13] Li M, Peng J, Wang MD, et al. Passive movement improves the learning and memory function of rats with cerebral infarction by inhibiting neuron cell apoptosis [J]. *Mol Neurobiol*, 2014, 49(1): 216-221. DOI: 10.1007/s12035-013-8512-9.
- [14] Tian S, Zhang Y, Tian S, et al. Early exercise training improves ischemic outcome in rats by cerebral hemodynamics [J]. *Brain Res*, 2013, 1533: 114-121. DOI: 10.1016/j.brainres.2013.07.049.
- [15] Shen J, Huber M, Zhao EY, et al. Early rehabilitation aggravates brain damage after stroke via enhanced activation of nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase (NOX) [J]. *Brain Res*, 2016, 1648(Pt A): 266-276. DOI: 10.1016/j.brainres.2016.08.001.
- [16] Li F, Pendency JT, Ding JN, et al. Exercise rehabilitation immediately following ischemic stroke exacerbates inflammatory injury [J]. *Neurol Res*, 2017, 39(6): 530-537. DOI: 10.1080/01616412.2017.1315882.
- [17] Risedal A, Zeng R, Johansson BB. Early training may exacerbate brain damage after focal brain ischemia in the rat [J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 1999, 19(9): 997-1003. DOI: 10.1097/00004647-199909000-00007.
- [18] Schmidt A, Wellman J, Schilling M, et al. Meta-analysis of the efficacy of different training strategies in animal models of ischemic stroke [J]. *Stroke*, 2014, 45: 239-247. DOI: 10.1161/STROKEAHA.113.002048.
- [19] Herisson F, Godard S, Volteau C, et al. Early Sitting in Ischemic Stroke Patients (SEVEL): A Randomized Controlled Trial [J]. *PLoS One*, 2016, 11(3): e0149466. DOI: 10.1371/journal.pone.0149466.
- [20] Sundseth A, Thommessen B, Ronning OM. Outcome after mobilization within 24 hours of acute stroke: a randomized controlled trial [J]. *Stroke*, 2012, 43(9): 2389-2394. DOI: 10.1161/STROKEAHA.111.646687.
- [21] Li Z, Zhang X, Wang K, et al. Effects of Early Mobilization after Acute Stroke: A Meta-Analysis of Randomized Control Trials [J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2018, 27(5): 1326-1337. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2017.12.021.
- [22] Group ATC. Efficacy and safety of very early mobilization within 24 h of stroke onset (AVERT): a randomised controlled trial [J]. *Lancet*, 2015, 386(9988): 46-55. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)60690-0.
- [23] Cumming TB, Churilov L, Collier J, et al. AVERT Trial Collaboration group. Early mobilization and quality of life after stroke: Findings from AVERT [J]. *Neurology*, 2019, 93(7): e717-e728. DOI: 10.1212/WNL.0000000000007937.
- [24] Cumming TB, Bernhardt J, Lowe D, et al. Early Mobilization After Stroke Is Not Associated With Cognitive Outcome [J]. *Stroke*, 2018, 49(9): 2147-2154. DOI: 10.1161/STROKEAHA.118.022217.
- [25] Bernhardt J, Churilov L, Ellery F, et al. Prespecified doseresponse analysis for a very early rehabilitation trial (AVERT) [J]. *Neurology*, 2016, 86(23): 2138-2145. DOI: 10.1212/WNL.0000000000002459.
- [26] Ho E, Cheung SH, Denton M, et al. The practice and predictors of early mobilization of patients post-acute admission to a specialized stroke center [J]. *Top Stroke Rehabil*, 2018; 1-7. DOI: 10.1080/10749357.2018.1507308.
- [27] Norvang OP, Hokstad A, Taraldsen K, et al. Time spent lying, sitting, and upright during hospitalization after stroke: a prospective observation study [J]. *BMC Neurol*, 2018, 18(1): 138. DOI: 10.1186/s12883-018-1134-0.
- [28] Fanny H, Sophie G, Christelle V, et al. Early Sitting in Ischemic Stroke Patients (SEVEL): A Randomized Controlled Trial [J]. *PLoS One*, 2016, 11(3): e0149466. DOI: 10.1371/journal.pone.0149466.
- [29] Chippala P, Sharma R. Effect of very early mobilisation on functional status in patients with acute stroke: a single-blind, randomized controlled trial [J]. *Clin Rehabil*, 2016, 30(7): 669-675. DOI: 10.1177/0269215515596054.
- [30] Bahouth MN, Power MC, Zink EK, et al. Safety and feasibility of a neuroscience critical care program to mobilize patients with primary intracerebral hemorrhage [J]. *Arch Phys Med Rehabil*, 2018, 99: 1220-1225. DOI: 10.1016/j.apmr.2018.01.034.
- [31] Turner N, Pickering D, Jones K. Physiotherapists' experiences of early mobilization after stroke thrombolysis in England and Wales: A qualitative study [J]. *Physiother Theory Pract*, 2020, 31: 1-8. DOI: 10.1080/09593985.2020.1799462.
- [32] Arnold SM, Dinkins M, Freeman WD, et al. Very early mobilization in stroke patients treated with intravenous recombinant tissue plasminogen activator [J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2015, 24(6): 1168-1173. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2015.01.007.
- [33] Silver B, Hamid T, Khan M, et al. 12 versus 24 h bed rest after acute ischemic stroke thrombolysis: a preliminary experience [J]. *J Neurol Sci*, 2020, 409: 116618. DOI: 10.1016/j.jns.2019.116618.
- [34] Momosaki R, Yasunaga H, Kakuda W, et al. Very Early versus Delayed Rehabilitation for Acute Ischemic Stroke Patients with Intravenous Recombinant Tissue Plasminogen Activator: A Nationwide Retrospective Cohort Study [J]. *Cerebrovasc Dis*, 2016, 42(1/2): 41-48. DOI: 10.1159/000444720.

(收稿日期: 2021-07-09)

(本文编辑: 赵金鑫)