

卒中后早期多通道功能性电刺激辅助的步态训练：一项随机对照试验的研究方案

Maijke van Bloemendaal, Sicco A. Bus, Charlotte E. de Boer, Frans Nollet, Alexander C.

H. Geurts and Anita Beelen

摘要

背景：许多脑卒中患者下肢肌肉瘫痪，导致代偿性步态模式，其特征在于空间和时间参数的不对称以及行走能力的降低。功能性电刺激已被用于改善步行能力，但证据主要限于卒中后慢性期腓神经功能性电刺激的矫形效应。本研究的目的是研究长达10周的多通道功能性电刺激（MFES, Multi-channel Functional Electrical Stimulation）辅助步态训练对亚急性卒中患者时空步态对称性和步行能力恢复的治疗效果。

方法：在一项随机对照设计的原理验证研究中，40名行走缺陷的成年患者在卒中发病后31天内住院康复，随机分为MFES辅助步态训练或常规步态训练。步态训练每个工作日在30分钟的时间内进行，最长可达10周。主要结局指标是步长对称比。对分组不知情的评估员在基线，干预期间每2周，干预后立即和3个月随访时进行结果评估。

讨论：本研究旨在为卒中后早期MFES辅助步态康复的可行性和有效性提供初步证据。研究结果将为更大型多中心试验的设计提供信息。

试验注册：该试验在荷兰临床试验注册处注册（编号NTR4762，2014年8月28日注册）

关键词：脑卒中，下肢，功能性电刺激，步态，训练，时空参数

研究背景

恢复独立步态是中风康复的主要目标之一[1-3]。在中风后的早期阶段，受累侧的肌肉组织通常是轻瘫甚至瘫痪。因此，以空间和时间参数不对称为特征的代偿步态模式可能会持续出现，甚至出现在腿部运动控制明显恢复的患者中，可能是由于与上肢所描述的“习得性废用”相关的机制[4]。这些代偿性步态模式的效率较低，可能会对平衡控制产生负面影响，导致跌倒和受伤的风险增加以及功能活动受限[5-8]。此外，它们可能引起一些并发症，如肌肉挛缩和关节变形[6]。在中风后的早期康复阶段，通过运动再学习和神经可塑性来恢复步态对称性，所以高强度，多次重复和任务特异性训练是必不可少的[9,10]。在中风后早期使用与步态周期同步的功能性电刺激（FES），可通过增强神经可塑性、预防并发症以及获得适当的代偿性改变来改善步态对称性。尽管已经有研究证明了腓神经FES（PFES）的矫形效果，但PFES在亚急性期的治疗效果却鲜有人研究[11-19]。此外，PFES仅在步态周期的摆动相和早期支撑相辅助踝关节背屈，并且对下肢近端关节并无作用。一些研究表明膝关节屈肌、伸肌的力量和活动范围与步态表现有关[20-22]。因此，下肢远端和近端的多通道FES（MFES）可以通过代偿大腿和踝背屈肌肉无力来更有效地使步态模式正常化。有初步证据表明，MFES在早期脑卒中康复中对平衡控制和行走能力有积极的治疗作用[23-25]。然而，目前尚不清楚MFES能否有效地恢复步态对称性。此外，目前尚不清楚在功能性步态训练中实施MFES是否可行，包括步态前的准备运动。由于早期卒中康复期间MFES辅助步态训练的证据有限，我们设计了一项理论验证研究。本研究旨在探讨MFES辅助步态训练对脑卒中亚急性期患者住院康复期间步态对称性及步行能力作用的可行性及初步疗效。我们假设在脑卒中后早期最长10周内MFES辅助步态训练是可行的，并且与常规步态训练相比更能改善步长对称性。在本文中，我们根据SPIRIT指南（附件1）描述了我们研究的方案。

研究方法

设计

我们实施了一项前瞻性、对评估者设盲、单中心、理论验证研究，采用双臂随机平行设计。

将入院接受康复治疗的40名中风后亚急性期步态障碍患者，按1:1的比例被随机分为干预组（接受MFES辅助步态训练组）和对照组（接受常规步态训练组）。干预时间持续10周或结束康复出院（以较早者为准）。我们在10周干预期间每2周评估一次结果，3个月后随访再次评估（图1）。

TIMEPOINT	STUDY PERIOD							Close-out
	Enrolment -t ₁	Allocation t ₀	Post-allocation				t ₂	
			t _{1,1}	t _{1,2}	t _{1,3}	t _{1,4}		
ENROLMENT:								
Eligibility screen	x							
Informed consent	x							
Allocation		x						
INTERVENTIONS:								
MFES in usual care (intervention group)			—————▶					
Control group (usual care)			—————▶					
ASSESSMENTS:								
<i>Efficacy (primary and secondary outcome assessments)</i>								
Spatiotemporal gait analysis system		x			x		x	x
Two-dimensional gait analysis		x			x		x	x
Three-dimensional gait analysis							x	
Functional Gait Assessment		x	x	x	x	x	x	x
Functional Ambulation Categories	x	x	x	x	x	x	x	x
Comfortable Ten Meter Walking Test		x	x	x	x	x	x	x
Patient subjective gait recovery score (percentage)		x	x	x	x	x	x	x
Berg Balance Scale		x			x		x	x
Falls Efficacy Scale I								x
<i>Feasibility</i>								
Patient satisfaction with gait training (1-item numeric rating scale)					x		x	
Patient satisfaction with the MFES- device (questionnaire)							x	
<i>Patient characteristics (body functions lower limb)</i>								
Motricity Index		x			x		x	x
Brunnström Fugl-Meyer Assessment		x			x		x	x
Passive Range of Motion		x			x		x	x
Erasmus Medical Centre Modified Nottingham Sensory Assessment		x			x		x	x
Modified Ashworth Scale I		x			x		x	x

-t₁, enrolment week 0; t₀, allocation and baseline week 0; t₁, every two weeks during intervention; t₂, post intervention (maximally week 10); t₃, three months follow-up; MFES, multi-channel functional electrical stimulation

Fig. 1 Schedule of enrolment, interventions and assessments

伦理

研究方案已获得阿姆斯特丹医学中心医学伦理委员会 (MEC) 的批准 (方案编号 : NL50002.018.14)。研究方案或研究程序的任何变更将由MEC审查和批准,并及时通知涉及的人员。受试者在荷兰的一个康复中心 (Huizen的梅伦康复中心) 招募和训练。本次研究已在荷兰试验登记处登记 (编号NTR4762 , 2014年8月28日登记)。附件2提供了试验注册数据的概述。

受试者

所有受试者在上述康复中心招募。所有住院康复的脑卒中患者均由其理疗师筛选以获得入组资格。纳入标准包括 : (1) 临床诊断为脑卒中 (根据世界卫生组织定义的诊断标准) [26] ; (2) 中风发作后31天内 ; (3) 年龄在18至80岁之间 ; (4) 有步态训练的适应症 (根据治疗师的意见) ; (5) 在治疗师的帮助下或者能独自站在平行杠之间以及在一名治疗师的帮助下可以完成行走 (功能性步行量表[FAC]评分 ≥ 1) ; (6) 踝关节背屈被动运动范围 (PROM) 大于等于 0° , 且膝关节可以完全伸展。排除标准包括 : (1) 患有蛛网膜下腔出血或小脑、脑干中风 ; (2) 膝关节或踝关节屈肌或伸肌严重痉挛 (即改良Ashworth评分[MAS] ≥ 3 级) ; (3) 中风前就存在的下肢缺陷或可能严重干扰步态的任何其他医疗合并症 (在中风前最大步行距离 < 300 米或步行时间 < 6 分钟) ; (4) 严重的认知障碍或失语症 , 导致对试验说明的理解严重受损 ; (5) 可能导致无法遵守研究方案的医疗条件 (例如 , 充血性心力衰竭、化疗、不受控制的癫痫、妊娠、抑郁症或精神疾病等) ; (6) 有需求型心脏起搏器植入、除颤器植入或者其他电子植入物 ; (7) 患侧下肢有金属植入物 ; (8) 患侧下肢目前患有癌症或者可能癌变。潜在符合纳入标准的受试者将收到关于研究的口头和详细书面信息 (参见附加文件3) , 并被邀请参与试验。在愿意参与的情况下 , 由研究人员进行纳入评估 , 该研究人

员会向受试者解释研究的程序和程序并要求知情同意。研究人员将记录每个受试者者的以下统计数据：性别、出生日期、身高、体重、中风类型、中风位置（左、右或两者皆有）、偏瘫侧（左或右）、中风日期、偏侧忽略（有无触觉和视觉表现）、相关疾病、药物和FAC评分。此外，为每个受试者记录下肢的下列感觉运动特征：运动能力指数（肌肉力量）[27]，Brunnström Fugl-Meyer评估（选择性运动能力）[28]，以及特定部位Erasmus医疗中心改良诺丁汉感觉评估（触觉和本体感觉）[29]，MAS（肌肉张力）[30,31]和髋、膝、踝关节的被动运动范围（PROM）。受试者保留的权利包括发送简讯、在随访时调整时间、发送即将访问的提醒以及提供交通支持。

随机和盲法

隐藏式随机和分组由指定的研究员（AB）使用计算机化随机系统完成，该研究员不参与任何患者接触的活动。随机是根据受试者功能性步行能力（依赖性步态[FAC 1-2]与独立性步态[FAC 3-5]）分层进行的。所有评估过程中，评估人员都不知道受试者的分组情况。研究要求受试者不向评估者透露他们的分组或治疗内容。数据将由独立的统计者进行分析。在完成数据分析之前，随机分组将对主要研究者设盲。

对照组

对照组的受试者将根据需要接受物理治疗师和/或步行治疗师的定期步态训练。通常情况下，每周5天的工作日内，有3到8次的30分钟步态物理训练，持续6到12周。上述“常规治疗”可能包括个人步态训练、小组步态训练、健身训练、运动和物理治疗。可以使用助行器、矫形器、矫形鞋和药物，但不能使用下肢FES。受试者的活动不受限制。治疗师被要求在每周日志中记录每个受试者的步态训练特征（持续时间、频率和内容）。

干预组

干预组的受试者接受相同数量的步态物理治疗，但步态训练由MFES辅助。在每周的5个工作日内，我们向受试者提供30分钟的MFES训练，最长持续时间为10周。物理治疗师和步行治疗师专门接受了MFES的使用培训以进行MFES步态训练。研究者要求他们在每周日志中记录每个受试者的步态训练特征（持续时间、频率、MFES的内容和强度）。在最初4天的适应期内，MFES的持续时间从每日15分钟（第1天）逐渐增加到每日30分钟（第4天）。此后，受试者在每个工作日接受30分钟的MFES辅助步态训练。

多通道功能电刺激装置

本次研究中使用的MFES装置(Ness L300™Plus ,BioNess ,Valencia ,CA ,USA ;CE 0473)在步态周期中向受试腿的肌肉提供电脉冲，以促进踝关节背屈，并帮助膝关节屈曲或伸展。该装置包括两个袖带（小腿和大腿）、一个脚踏开关和一个无线控制单元，通过射频信号激活系统（图2）。在每个袖带中嵌入两个棉电极和一个刺激单元。小腿袖带的电极位于腓总神经和胫骨前肌上方，以引起踝关节背屈。大腿袖带的电极位于股内侧肌上方以促进膝关节伸展，或位于股二头肌短头上方以促进膝关节弯曲。通过这种装置，可以刺激麻痹肌肉或对抗痉挛肌肉。图3举例说明了大腿袖带的定位和大腿电刺激的给予时间，后者在图上表示为步态周期的百分比[32]。授权的临床医生经过专门培训，能够安装和设置MFES设备。他们在试验开始时为受试者安装设备，每两周半评估一次设备的设置。脚踏开关中的力敏电阻检测脚踩下的力。动态步态跟踪算法用于通过分析足部压力来检测脚是否在地面上（例如，初始触地 initial contact）或在空中（例如，脚跟离地 heel off）。由系统计算平均支撑相和摆动相，并且通过无线电信号将数据发送到刺激单元，从而允许根据步态周期的各个时间点（步态模式）同步给予电刺激。在调试过程中，临床医生使用手持计算机（掌上电脑；PDA）

设置步态模式的刺激参数（强度、持续时间、脉冲频率、波形和刺激的最大持续时间、增加速度、延伸和减少速度）。腓神经电刺激从“脚跟离地（heel off）”开始，到“脚跟触地（heel contact）”结束。刺激可以延伸到脚跟触地之后，以控制第一个身体摇晃。大腿部分的电刺激，即股二头肌短头或股骨肌肉，可以在步态周期的任何部分开始和结束1-2次，具体由临床医生确定。在没有外界帮助的情况下无法行走的受试者在个人物理治疗期间接受NESS L300™ Plus临床医师模式（步行之前的准备训练和平衡训练）和步态模式（步态训练）的MFES治疗。该临床医师模式用于同时手动启动和停止大腿和小腿单元的刺激。临床医师模式使用的参数与为步态模式设置的刺激参数相同。



Fig. 2 The functional electrical stimulation device including two cuffs, a foot switch, and a control unit

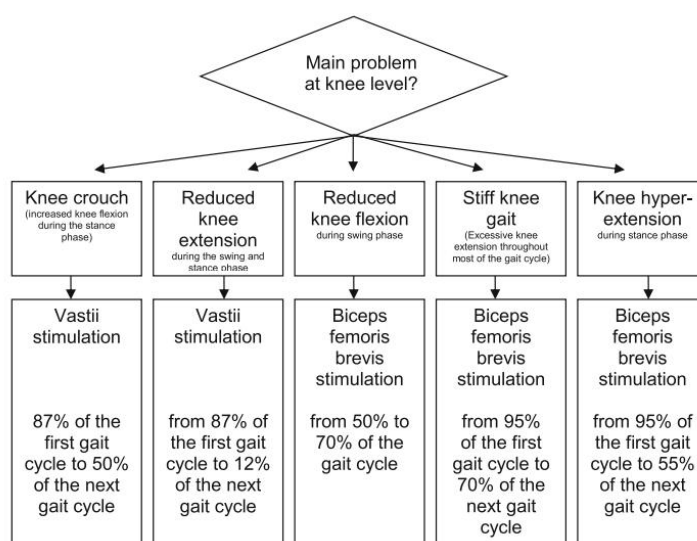


Fig. 3 Examples of thigh cuff muscle activation during the gait cycle

评估指标

主要结局指标

评估MFES辅助步态训练功效的主要结局指标是步长对称比例。本研究使用时空步态分析系统(SGAS, Spatiotemporal Gait Analysis System) ,即使用横向放置的相机(Panasonic HC-V550 High Definition camera 50 Hertz; Panasonic , Osaka , Japan) 和一个离散线性变换矩阵软件测量舒适步态期间的步长。受试者沿着10米长的走道以舒适的步行速度行走 ,直到收集到三个有效的步态试验 ,即每只脚均落在1300毫米宽的视频框架内。初始情况为未穿戴矫形器、光足 ,极少使用助行器的条件下行走。对称比例的计算方法是将患侧腿和健侧腿的步长除以两条腿的步长平均值的差值。

次要结局指标

SGAS还用于计算穿鞋和矫形器与不穿鞋和矫形器行走这两种情况的其他时空参数 (步长 , 步幅 , 步频 , 支撑相时间对称比 , 双支撑时间和摆动/支撑相时间比) 。此外 , 矢状面和冠状面视频 (Basler Scout Gige ; Basler AG , Ahrensburg , Germany) 、肌电图 (Mobita和Porti 78 BT ; TMSI , Oldenzaal , Netherlands) 和力学平板记录仪 (OR6-7 ; AMTI , Watertown , MA , USA) 分别用于收集运动学、肌电图和力学数据。每个不同条件下 (穿和不穿鞋、矫形器和助行器行走) 均收集了一个有效的步态实验。此外 , 在干预期结束时 , 使用8摄像头 VICON MX1.3运动捕捉系统进行全面的三维步态分析 , 该系统以100赫兹的采样率运行 (VICON, Oxford, United Kingdom) ,并搭配使用两个沿着12米走道放置的1000赫兹(OR6-7; AMTI , Watertown , MA , USA) 力学平板记录仪。该设备用于收集三个有效的步态试验以记录步宽以及SGAS无法确定的其他运动学和动力学参数。使用功能性步态评估 (FGA) 、FAC和10米步行测试 (10MWT) 来评估步行功能 , 以上三项均为通过人群认证的卒中测量

标准[33]。FGA是一个包括10个子项目的，用于评估功能性步态的量表。FAC是一种将步态依赖性从“无行走能力或在两人或两人以上的帮助下”(FAC 0)到“独立行走能力”(FAC 5)进行分类的工具。10MWT用于评估舒适速度及最大速度。在本次研究中，只有舒适速度被研究者记录。步行能力也可以通过主观步行能力恢复得分来评估。在每次评估期间，我们要求受试者通过给出0% (“无恢复”)和100% (“完全恢复”)之间的百分比来评估自中风发作以来其行走能力的恢复。平衡控制用Berg平衡量表[34–36]进行评估，并用跌倒效能量表I (FES-I) 评估受试者畏惧跌倒的程度[37]。

可行性研究

干预的可行性是根据受试者对MFES辅助步态训练的依从性和对使用MFES设备进行此类训练的满意度来评估的。采用以下标准：(1) MFES辅助步态训练占据的时间在所有治疗时间的75%以上；(2) 患者对MFES辅助步态训练的满意度在干预期结束时评估的数值评分量表在7分以上 (0 (“最不满意”)至10 (“最满意”))。此外，我们为该研究设计问卷来评估患者对MFES装置的满意度。

样本量

由于缺乏关于效应大小的数据基础，本次研究的样本量取决于在一个中心招募受试者的可行性。该康复中心大约每年有80名中风患者入院。我们采用3年的纳入期，估计25%的患者有资格并愿意参与，所以本次研究的样本量设定为40名受试者 (每组20名)。

数据管理和统计分析

数据输入通过电子和纸质案例报告表格同步进行。受试者的个人信息将被保密。每位受试者都会收到一个识别号，此号用于所有表格，以便于规避使用任何其他名称或个人信息。数据

保存在上锁办公室的一个上锁的文件柜中，并以数字形式存储在试验数据库中，保存期限为15年。

描述统计分析

将使用平均值，标准差，中位数和四分位数范围（取决于数据是否正态分布）和百分比来描述患者特征。基线时的组间比较使用t检验，Mann-Whitney U检验和 χ^2 检验进行。

主要和次级统计分析

主要疗效分析将在意向治疗分析的基础上进行。此外，将执行每个协议分析。将使用重复测量的线性混合模型来分析主要结果和次要结果的差异。我们将使用一个平方时间变量来测试恢复曲线。使用干预的时间交互作用（对比MFES组与对照组）评估各组恢复曲线的斜率是否有组间差异。在这些分析中，截距和时间变量都包含在随机效应中。在干预期结束时，将对三维步态分析参数和FES-I使用t检验以进行组间比较。为了评估干预的可行性，将确定干预组中符合步态训练且在数字评分量表上得分 ≥ 7 分的受试者的比例。我们将描述患者对MFES设备的满意度。在所有分析中，统计学不确定性将以95%置信区间表示。统计学显著性设为 $p < 0.05$ 。

监测和质量控制

由Merem康复中心和阿姆斯特丹学术医疗中心的研究人员每年对研究的实施进行一次内部监测。研究人员根据监测计划，检查完整性、准确性、一致性和研究程序。我们在签署知情同意书（见面会）到最后一次随访期间报告各个参与者的不良事件（AEs）。所有受试者自发报告或由主要研究人员或工作人员观察到的AEs将被记录。所有不良事件都会被跟踪，直到它们的效应减弱或达到稳定状态。根据不良事件的不同，随访可能需要额外的检查或指定

的医疗程序，和/或转诊给全科医生或医学专家。严重的不良事件（SAE）将在研究期间被报告。主要负责人将在首次发现SAE的15天内向MEC报告SAE。致死或者威胁生命的SAE将在主要研究人员发现7天内迅速被上报。主要研究人员每年向MEC报告一次试验进展。

试验公开方式

通过新闻通讯和（国际）国家同行评审期刊（Medline数据库）向受试者，医疗专业人员，公众和其他相关团体传达试验结果。结果将在相关康复和神经病学（国际）国家会议上公布。此外，研究结果将发布在患者群体的网站上。

讨论

本研究的目的是评估长达10周的每日MFES辅助步态训练对卒中后早期的步态时空参数，步行能力和运动恢复的治疗效果。我们假设与常规步态训练相比，MFES辅助步态训练对中风患者步态时空参数的改善更显著，治疗效果更好。这些数据将有助于设计一个统计学效能显著（多中心）随机对照试验。我们研究的优势在于研究了MFES在功能性步态活动中的作用。在研究卒中后早期MFES应用的试验中，有三分之二研究将MFES应用于仰卧位患者[24,25]。此外，关于该主题的两项研究中，MFES的刺激应用时间仅为3-4周[23-25]。目前没有证据确定提高中风患者行走能力的恢复所需的最小MFES强度。在以往的试验中，研究人员使用不同的电刺激剂量，从每天15分钟到一整天，从一天一次到一天多次。在研究卒中后早期阶段应用MFES的两项研究中，受试者们每天接受30-45分钟的MFES后，研究人员发现了几个有积极效应的结果[23-25]。在我们研究中，受试者们在每个工作日接受15-30分钟的MFES辅助治疗，以期在卒中后早期康复制定一个可行的方案。本研究的结果将为MFES辅助步态训练在早期脑卒中康复中恢复步态对称性以及其它几个结局指标的效果提供初步见解。详细数据的收集将产生关于使用MFES促进中风后早期运动和步态恢复的新知识。如果这项研究证

实了MFES辅助步态训练的可行性和初步效果，则需要进行更大规模的研究以进一步确定这种干预的有效性。