

针灸联合康复治疗对脑梗死患者神经功能恢复、血清细胞因子分泌的影响

刘艳华 张 静 孙 艳 徐 帅

(山东省枣矿集团中心医院康复医学科, 枣庄, 277000)

摘要 目的:探讨针灸联合康复治疗对脑梗死患者神经功能恢复、血清细胞因子分泌的影响。方法:选取2015年9月至2018年2月枣矿集团中心医院收治的急性脑梗死患者176例作为研究对象,按照康复期治疗方案分为对照组($n=90$)和观察组($n=86$),对照组接受常规康复治疗,观察组接受针灸联合常规康复治疗,均以4周为1个疗程。比较2组康复治疗前后神经功能恢复情况以及血清炎症反应因子[白细胞介素-6(IL-6)、白细胞介素-18(IL-18)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)]、血管新生指标[碱性成纤维细胞生长因子(bFGF)、血管内皮生长因子(VEGF)、基质金属蛋白酶-9(MMP-9)]情况。结果:治疗1个疗程、治疗2个疗程后,观察组NIHSS评分值分别为(16.15 ± 2.24)分、(7.37 ± 0.91)分,分别低于对照组的(22.73 ± 2.85)分、(15.09 ± 2.21)分,差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗2疗程后,观察组血清中IL-6、IL-18、TNF- α 的含量为(4.18 ± 0.52) pg/mL、(8.77 ± 1.03) pg/mL、(9.92 ± 1.53) pg/mL,分别低于对照组的(7.43 ± 0.89) pg/mL、(12.01 ± 1.55) pg/mL、(14.28 ± 1.69) pg/mL,差异有统计学意义($P < 0.05$);观察组血清中bFGF、VEGF、MMP-9的含量为(19.77 ± 2.84) pg/mL、(374.18 ± 45.39) pg/mL、(54.25 ± 7.49) ng/mL,分别高于对照组的(14.69 ± 1.73) pg/mL、(316.21 ± 39.74) pg/mL、(48.27 ± 6.28) ng/mL,差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论:脑梗死康复期患者在常规康复治疗基础上加入中医针灸治疗,可进一步减轻患者的神经功能缺损程度,具体作用机制可能与针灸减轻患者炎症反应并促进血管新生等相关。

关键词 脑梗死;针灸;康复治疗;神经功能;炎症反应因子;血管新生

Effects of Acupuncture and Moxibustion Combined with Rehabilitation on Neurological Function Recovery and Serum Cytokines Secretion in Patients with Cerebral Infarction

Liu Yanhua, Zhang Jing, Sun Yan, Xu Shuai

(Department of Rehabilitation Medicine, Central Hospital of Zaokuang Group in Shandong Province, Zaozhuang 277000, China)

Abstract Objective: To explore effects of acupuncture and moxibustion combined with rehabilitation on neurological function recovery and serum cytokines secretion in patients with cerebral infarction. **Methods:** A total of 176 cases of acute cerebral infarction patients underwent treatment in the Central Hospital of Zaokuang Group during September 2015 to February 2018 were collected as research subjects and retrospectively analyzed. According to the rehabilitative treatment plans, the patients were divided into control group($n=90$, underwent routine rehabilitation), and observation group($n=86$, underwent acupuncture and moxibustion combined with conventional rehabilitation treatment), taking 4 weeks as 1 course of treatment. The recovery of nerve function, serum inflammatory factors [interleukins-6 (IL-6), interleukin-18 (IL-18) and tumor necrosis factor- α (TNF- α)] and angiogenesis indexes [basic fibroblast growth factor(bFGF), vascular endothelial growth factor(VEGF) and matrix metalloproteinase-9(MMP-9)] were compared between the 2 groups after the rehabilitative treatment. **Results:** After 1 and 2 courses of the treatment, NIHSS score in the observation group was (16.15 ± 2.24) and (7.37 ± 0.91), which were respectively lower than the control group's (22.73 ± 2.85) and (15.09 ± 2.21), and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). After 2 courses of the treatment, the serum IL-6, IL-18 and TNF- α in the observation group were (4.18 ± 0.52) pg/mL, (8.77 ± 1.03) pg/mL and (9.92 ± 1.53) pg/mL, which were respectively lower than the control group's (7.43 ± 0.89) pg/mL, (12.01 ± 1.55) pg/mL and (14.28 ± 1.69) pg/mL, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). the serum bFGF, VEGF and MMP-9 in the observation group were (19.77 ± 2.84) pg/mL, (374.18 ± 45.39) pg/mL and (54.25 ± 7.49) ng/mL, which were respectively higher than the control group's (14.69 ± 1.73) pg/mL, (316.21 ± 39.74) pg/mL and (48.27 ± 6.28) ng/mL, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion:** Acupuncture and moxibustion of traditional Chinese medicine on the basis of conventional rehabilitation in patients with cerebral infarction can further reduce their nerve function defects. The specific mechanism may be related to relieving patients' inflammatory response, promoting angiogenesis, etc.

基金项目:山东省卫生厅青年科研基金项目(9622)

作者简介:刘艳华(1984.03—),女,硕士,主治医师,研究方向:中医康复,E-mail:liuyanhua2003@163.com

Key Words Cerebral infarction; Acupuncture and moxibustion; Rehabilitation therapy; Nerve function; Inflammatory factors; Angiogenesis

中图分类号:R246.6 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2019.09.060

脑梗死属于临床重症,有效治疗方法为急诊入院后行溶栓、抗凝、抗血小板等急性期治疗,以最大程度开放梗死血管、恢复梗死区域神经血供^[1-2]。绝大部分脑梗死患者进入康复期后仍遗留不同程度神经功能损伤,具体表现为肢体偏瘫、语言及智力功能缺陷等,对后续患者回归社会、开始正常生活造成负面影响。康复期训练对脑梗死患者十分必要,但常规肢体功能锻炼、日常生活能力培训、语言功能训练等作用效果存在局限性^[3]。中医研究脑梗死时间悠久,其治疗具有多靶点、多层次等特点,其与西医联合有望突破目前脑梗死恢复期患者的疗效瓶颈^[4]。针灸是重要的中医外治手段,既往多研究其对脑梗死急性期或者恢复期患者整体治疗效果的影响,关于该方式发挥作用的具体机制探讨则涉及不多。本文回顾性分析脑梗死恢复期患者的康复方案,探讨针灸辅助治疗对患者神经功能缺损程度的影响并分析其实现作用的可能机制,现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2015 年 9 月至 2018 年 2 月枣矿集团中心医院收治的经急性期治疗后均进入康复期的急性脑梗死患者 176 例作为研究对象,按照康复期治疗方案分为对照组($n=90$)和观察组($n=86$),对照组中男 49 例,女 41 例,年龄 54~72 岁,平均年龄(63.08 ± 11.75)岁,发病至入院时间间隔 1~7 h,平均时间间隔(3.84 ± 0.69)h,并发症:高血压 68 例、糖尿病 34 例;观察组中男 46 例,女 40 例,年龄 52~73 岁,平均年龄(63.14 ± 11.88)岁,发病至入院时间间隔 1~6 h,平均时间间隔(3.79 ± 0.71)h,并发症:高血压 65 例、糖尿病 31 例。2 组患者一般资料经比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究经过我院伦理委员会批准并经患者及其家属知情同意。

1.2 诊断标准 急诊 CT 或者 MRI 确诊脑梗死诊断,急性发病。

1.3 纳入标准 1)首次发作脑梗死;2)院外未经相关治疗;3)年龄 ≤ 80 周岁;4)家属签署知情同意书。

1.4 排除标准 1)既往脑梗死、脑外伤病史或者脑部手术史;2)合并脑血管畸形;3)合并阿尔兹海默症、帕金森病、重性精神病等可能影响正常神经功能的疾病;4)入院前 6 个月内针灸史;5)合并恶性肿瘤性

疾病;6)合并全身感染性疾病。

1.5 脱落与剔除标准 1)康复期出现再次脑出血、导致康复中断者;2)无意外情况下自主中断康复治疗者;3)拒绝配合随访及相关检查者。

1.6 治疗方法 对照组患者参照《中国脑梗死急性期康复专家共识》^[5]进行康复治疗,具体如下:1)姿势摆放:根据患者具体肢体功能障碍程度制定个体化训练方案,逐步训练患者坐位及站立姿势,最初采取 60°坐起、其后逐步增加角度至 90°,同时缓慢练习站立,坐位训练及站立训练分别持续 20 min,1 次/d。2)四肢关节活动:完成四肢关节活动 2 次/d,单次持续时间约 30 min,活动幅度由小到大、具体以患者可耐受为宜;3)步行训练:在医师协助下每日进行步行及上下楼梯训练,逐步增加步行距离;4)日常生活能力训练:在医师指导及协助下完成穿衣、洗漱、进食等日常基本生活行为;5)语言训练:对存在语言障碍的患者,根据具体障碍类型进行相应训练,单次持续时间约为 20 min,1~2 次/d。

观察组在对照组康复训练基础上加入针灸治疗,具体如下:选用 0.20 mm $\times$ 40 mm 的毫针,取穴地仓、下关、颊车、足三里、顶旁 1/2 线、顶颞前/后斜线。常规消毒目标穴位处皮肤,地仓、下关、颊车等穴位采用提插泻法,足三里采用提插补法,顶旁 1/2 线、顶颞前/后斜线等穴位采用捻转泻法。得气后行针 3 min、留针 30 min。上述治疗 1 次/周,4 周为 1 疗程。

1.7 观察指标

1.7.1 神经功能恢复情况评价 治疗前、治疗 1 疗程、2 疗程后,均采用神经功能缺损评分量表(NIH Stroke Scale,NIHSS)^[6]评估 2 组患者的神经功能恢复情况。NIHSS 总分 0~45 分,分值越高、神经功能缺损越严重。

1.7.2 血清细胞因子分泌 治疗前、治疗 2 疗程后,留取 2 组患者的晨起空腹外周血标本若干,置于抗凝无菌 EP 管中备用。分离血清后,采用 ELISA 试剂盒检测其中炎症反应因子白细胞介素-6(IL-6)、白细胞介素-18(IL-18)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)的含量;采用放射免疫试剂盒检测其中血管新生指标碱性成纤维细胞生长因子(basic Fibroblast Growth Factor,bFGF)、血管内皮生长因子(Vascular

Endothelial Growth Factor, VEGF)、基质金属蛋白酶-9(Matrix metalloproteinase-9, MMP-9)的含量。ELISA试剂盒购自美国 Gibico 公司、放射免疫试剂盒购自上海西塘生物科技公司。

1.8 统计学方法 采用 SPSS 21.0 统计软件对数据进行分析,NIHSS 评分值、炎性反应因子及血管新生指标含量均是符合正态分布的计数资料,以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,不同时间点组内或者组间比较均采用 *t* 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组患者治疗前后神经功能恢复情况的比较 治疗前,2 组患者 NIHSS 评分值的差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗 1 疗程、治疗 2 疗程后,2 组患者的 NIHSS 评分值均低于治疗前,差异有统计学意义($P < 0.05$);观察组患者上述时间点的 NIHSS 评分值分别低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 2 组患者治疗前后 NIHSS 评分值的比较($\bar{x} \pm s$,分)				
组别	治疗前	治疗 1 疗程	治疗 2 疗程	
观察组($n=86$)	31.48±5.19	16.15±2.24*	7.37±0.91*	
对照组($n=90$)	31.36±4.88	22.73±2.85*	15.09±2.21*	
<i>t</i> 值	0.158	-16.978	-30.049	
<i>P</i> 值	0.437	0.000	0.000	

注:与同组治疗前比较,* $P < 0.05$

2.2 2 组患者治疗前后炎性反应因子含量的比较 治疗前,2 组患者血清中炎性反应因子 IL-6、IL-18、TNF- α 的含量差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗 2 疗程后,2 组患者血清中 IL-6、IL-18、TNF- α 的含量均低于治疗前,差异有统计学意义($P < 0.05$);观察组患者上述时间点血清中 IL-6、IL-18、TNF- α 的含量分别低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 2 组患者治疗前后炎性反应因子含量的比较($\bar{x} \pm s$,pg/mL)				
组别	IL-6	IL-18	TNF- α	
观察组($n=86$)				
治疗前	11.94±1.75	19.56±2.84	23.75±3.84	
治疗 2 疗程	4.18±0.52*	8.77±1.03*	9.92±1.53*	
对照组($n=90$)				
治疗前	11.70±1.68	19.72±2.65	23.56±3.71	
治疗 2 疗程	7.43±0.89*	12.01±1.55*	14.28±1.69*	

注:与同组治疗前比较,* $P < 0.05$

2.3 2 组患者治疗前后血管新生指标含量的比较 治疗前,2 组患者血清中血管新生指标 bFGF、VEGF、MMP-9 的含量差异无统计学意义($P >$

0.05)。治疗 2 疗程后,2 组患者血清中 bFGF、VEGF、MMP-9 的含量均低于治疗前,差异有统计学意义($P < 0.05$);观察组患者上述时间点血清中 bFGF、VEGF、MMP-9 的含量分别低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 2 组患者治疗前后血管新生指标含量的比较($\bar{x} \pm s$)				
组别	bFGF(pg/mL)	VEGF(pg/mL)	MMP-9(ng/mL)	
观察组($n=86$)				
治疗前	11.84±1.95	250.38±29.17	40.81±5.83	
治疗 2 疗程	19.77±2.84*	374.18±45.39*	54.25±7.49*	
对照组($n=90$)				
治疗前	11.79±1.84	247.29±31.26	41.05±5.27	
治疗 2 疗程	14.69±1.73*	316.21±39.74*	48.27±6.28*	

注:与同组治疗前比较,* $P < 0.05$

3 讨论

脑梗死属于中医“中风”“卒中”范畴,发病基础是元气耗伤、脑脉瘀滞,基本病机为阴阳失调、气血逆乱^[7]。老年人群多有气血亏虚,加上外界病理因素侵扰,使其亏虚症状加重故易发生急性脑梗死。气虚运血无力贯穿于脑梗死的整个病程,且在康复期尤为明显,这也是康复期脑梗死患者肢体及语言等功能恢复缓慢甚至停滞的重要原因。“益血活血化瘀”是中医治疗脑梗死的基本原则,针灸是脑梗死恢复期极为推崇的外治手段,古代医书中也有诸多关于针灸治疗健忘、痴呆的经验记载,如《针灸大成》所述“神门去心性之痴呆”、《黄帝明堂灸经》记载“中冲二穴,兼主神气不足”^[8]。文中观察组患者在康复治疗同时针刺地仓、下关、颊车、足三里等穴位,持续治疗 2 疗程后发现其 NIHSS 评分值出现显著下降,且具体评分值较对照组低,说明针灸辅助治疗可积极减轻脑梗死恢复期患者的神经功能损伤,从现象上明确了其优化患者神经功能的作用。关于针灸辅助治疗实现上述作用的具体机制,下文具体从炎性反应、血管新生 2 方面展开阐述。

炎性反应在脑梗死急性期及康复期的作用目前受到普遍关注,有研究^[9-10]指出脑梗死患者循环血中多种炎性反应因子的含量高于健康人群,推测炎性反应是导致脑梗死患者病情进展及康复结局不佳的重要原因之一。孙凡^[11]的研究则指出,IL-6、TNF- α 等典型促炎因子参与脑血栓形成及脑梗死发作,其持续高水平状态可进一步刺激神经毒素产生并加重患者神经损伤。文中观察组患者经针灸联合常规康复治疗,其血清中 IL-6、IL-18、TNF- α 等促炎因子的含量呈下降趋势,且显著低于对照组患者。上述结果说明针灸治疗可进一步抑制脑梗死恢复期患

者的全身炎症反应,推测这是该治疗方式减轻脑梗死恢复期患者神经损伤的机制之一。针灸实现上述抗炎作用可能与以下几点相关:1) 针灸刺激相应穴位并直接调节炎症反应因子表达,减少促炎因子合成并增强抗炎因子的作用^[12-14];2) 针灸刺激调节中枢神经系统功能并减轻血管收缩、增加局部血流灌注,减少因持续缺血缺氧所致炎症反应因子大量合成^[15];3) 针灸治疗减轻梗死区域脑组织的缺血再灌注损伤,减少该过程中炎症反应因子的释放。

中医认为祛瘀与生新是同时进行的,针灸治疗在实现“活血通络”作用的同时必然也发挥促血管新生、建立侧支循环等作用。目前已经有动物实验证实针灸治疗可调节机体血管新生,廖军^[16]的研究指出电针可促进颈椎病模型大鼠椎旁肌细胞血管新生;申博^[17]的研究认为针刺可调节类风湿性关节炎大鼠的血管新生并缓解其病情。文中观察组患者接受康复期针灸辅助治疗后发现,其血清中 bFGF、VEGF、MMP-9 等血管新生相关因子的含量大幅提升,且显著高于仅接受康复训练的对照组患者。bFGF、VEGF、MMP-9 均是公认的血管新生最重要的刺激因子,其在脑梗死急性期表达量反应性增加以加速梗死区域侧支循环形成、这是机体的一种自我保护机制,但进入康复期后上述指标含量逐步下降并趋于稳态^[18-20]。文中结果提示针灸治疗可在脑梗死康复期激活血管新生因子的表达并加速梗死区域血管新生及血供恢复,这可能是其实现上文脑保护作用、减轻神经功能损伤的重要机制之一。

综上所述,脑梗死恢复期患者在康复治疗同时加入中医针灸治疗,可有效优化患者的神经功能,其具体机制可能与针灸减轻患者全身炎症反应、促进血管新生等相关。文中从血清学水平描述了针灸治疗的可能机制,有待后续研究进一步从动物研究以及分子学水平明确其作用机制。

参考文献

- [1] Zhang Q, Zhou J, Lei H, et al. RBPJ polymorphisms associated with cerebral infarction diseases in Chinese Han population: A Clinical Trial/Experimental Study (CONSORT Compliant) [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2018, 97(31): e11420.
- [2] 杨飞云, 孔令宇, 杨亚勤, 等. 重组人促红细胞生成素治疗急性脑梗死疗效观察[J]. *新乡医学院学报*, 2017, 34(10): 912-915.
- [3] Jin X, Zou Y, Zhai J, et al. Refractory *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia with concomitant acute cerebral infarction in a child: A case report and literature review [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2018, 97(13): e0103.
- [4] 吴斌, 徐士军. 川芎嗪用于心源性脑梗死患者效果观察[J]. *山东*

医药, 2017, 57(20): 84-86.

- [5] 中国脑梗死急性期康复专家共识组. 中国脑梗死急性期康复专家共识[J]. *中华物理医学与康复杂志*, 2016, 38(1): 1-6.
- [6] 侯东哲, 张颖, 巫嘉陵, 等. 中文版美国国立卫生院脑卒中量表的信度与效度研究[J]. *中华物理医学与康复杂志*, 2012, 34(5): 372-374.
- [7] 刘士英. 中医辨证治疗脑梗死的临床疗效分析[J]. *中国保健营养*, 2018, 28(8): 94.
- [8] 张伟. 针灸推拿联合康复训练治疗脑梗死偏瘫疗效观察[J]. *中医临床研究*, 2018, 10(3): 13-14.
- [9] He Y, Ma N, Xing C, et al. Novel IL-6-secreting $\gamma\delta T$ cells increased in patients with atherosclerotic cerebral infarction [J]. *Mol Med Rep*, 2015, 11(2): 1497-1503.
- [10] Chen Y, Zhao Y. Curative efficacy of penicyclidine combined with edaravone on acute cerebral infarction and their effects on serum TNF- α and NDS score in rats [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2018, 22(1): 223-228.
- [11] 孙凡, 刘恒, 徐倩倩, 等. rt-PA 静脉溶栓治疗对脑梗死患者 IL-6、TNF- α 、C 反应蛋白的影响[J]. *广东医学*, 2019, 40(1): 124-127.
- [12] 胡进, 储浩然, 王颖, 等. 利用磁共振 PWI 技术观察头皮针对脑梗死患者脑血流灌注影响研究[J]. *云南中医学院学报*, 2016, 39(6): 40-44.
- [13] 曾焘, 高大伟, 吴宇峰. 乌头汤联合针灸治疗寒湿凝滞型肩周炎疗效观察及对炎症因子的影响[J]. *广州中医药大学学报*, 2019, 36(1): 70-73.
- [14] Du SQ, Wang XR, Zhu W, et al. Acupuncture inhibits TXNIP-associated oxidative stress and inflammation to attenuate cognitive impairment in vascular dementia rats [J]. *CNS Neurosci Ther*, 2018, 24(1): 39-46.
- [15] 王琳, 曹奕, 宋祖贤, 等. 针灸对缺血性脑卒中炎症细胞因子影响研究概况[J]. *实用中医药杂志*, 2016, 32(4): 386-387.
- [16] 廖军, 柯玫瑰, 徐腾, 等. 基于 β -catenin 信号通路的电针促进颈椎病模型大鼠椎旁肌细胞血管新生实验研究[J]. *福建中医药大学学报*, 2013, 23(2): 17-20.
- [17] 申博, 陈迪, 林子昊, 等. 针刺联合艾灸治疗类风湿性关节炎及血管新生调控因子的作用研究[J]. *山西中医学院学报*, 2016, 17(1): 25-27.
- [18] Tang SC, Luo CJ, Zhang KH, et al. Effects of dl-3-n-butylphthalide on serum VEGF and bFGF levels in acute cerebral infarction [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2017, 21(19): 4431-4436.
- [19] Zhang B, Wang D, Ji TF, et al. Overexpression of lncRNA ANRIL up-regulates VEGF expression and promotes angiogenesis of diabetes mellitus combined with cerebral infarction by activating NF- κ B signaling pathway in a rat model [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(10): 17347-17359.
- [20] Chen D, Wei L, Liu ZR, et al. Correction to: Pyruvate Kinase M2 Increases Angiogenesis, Neurogenesis, and Functional Recovery Mediated by Upregulation of STAT3 and Focal Adhesion Kinase Activities after Ischemic Stroke in Adult Mice [J]. *Neurotherapeutics*, 2018, 15(3): 836.

(2018-08-28 收稿 责任编辑: 杨阳)