

# “智七针”对非痴呆型血管性认知功能障碍的影响及其部分机制研究

罗 萌<sup>1,3</sup> 杨 梅<sup>2</sup> 曾 勇<sup>3</sup>

(1 四川中医药高等专科学校, 绵阳, 621000; 2 四川省八一康复中心, 成都, 6111303; 3 绵阳市中医院, 绵阳, 621000)

**摘要** 目的:观察“智七针”对非痴呆型血管性认知功能障碍的临床疗效及探讨其部分机制。方法:选取2013年1月至2015年1月绵阳市中医院神经内科就诊的VCIND患者60例,随机分为对照组和观察组,每组30例,2组患者均口服多奈哌齐(5 mg/次,1次/d)或石杉碱甲(100  $\mu$ g/次,2次/d),观察组在此基础上加“智七针”,1次/d,30 min/次,针刺5次/周。2组患者均连续治疗3个月,分别比较2组患者治疗前、治疗1个月及治疗3个月后蒙特利尔量表(Montreal scale, MoCA)、数字广度(Digit Span, DST)、听觉词语学习测试(Auditory Words Learning Test, AVLT)及语言流畅性测试(language fluency test, VFT)的变化,同时检测2组治疗前后外周血清JNK信号通路上标志性蛋白表达变化。结果:1)治疗1个月后观察组在MoCA总分、AVLT总分及VFT较治疗前明显增加,与对照组比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),而DST评分2组治疗后均较治疗前改善( $P < 0.05$ ),但治疗后2组评分相仿( $P > 0.05$ )。治疗3个月后观察组MoCA、AVLT及VFT均明显优于对照组,差异均有统计学意义( $P$ 均 $< 0.05$ )。DST评分2组治疗后3个月后组间差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。2)2组治疗后pJNK浓度较治疗前下降,其中观察组下降趋势较明显( $P < 0.05$ )。结论:智七针可明显改善非痴呆型血管性认知功能障碍患者认知能力,其作用机制可能与降低JNK磷酸化有关。

**关键词** 血管性认知功能障碍;非痴呆型;智七针;JNK;磷酸化

## Study on Effects of “Intelligence Seven Needles” on Vascular Cognitive Impairment of Non-Dementia and the Partial Mechanism

Luo Meng<sup>1,3</sup>, Yang Mei<sup>2</sup>, Zeng Yong<sup>3</sup>

(1 Sichuan College of Traditional Chinese Medicine, Mianyang 621000, China; 2 Sichuan 81 Rehabilitation Center, Chengdu 611130, China; 3 Mianyang Hospital of TCM, Mianyang 621000, China)

**Abstract Objective:** To observe the clinical curative effects of “Intelligence Seven Needles” on vascular cognitive impairment of non-dementia (VCIND), and to explore the partial mechanism. **Methods:** A total of 60 cases of patients with VCIND were included and randomly divided into the control group and the treatment group, 30 cases in each group. Both of the two groups were receiving oral administration of donepezil (5 mg/time, qd) or huperzine A (100  $\mu$ g/time, bid), and the treatment group was added “Intelligence Seven Needles”, once a day, 30 min per time, and 5 times per week. After continuous treatment for 3 months, the changes of Montreal scale (MoCA), digit span (DST), auditory verbal learning test (AVLT) and voice fluency test (VFT) between the two groups at the time that before treatment, 1 month and 3 months after treatment were compared, and trademark protein expression changes of JNK signaling pathway in the peripheral blood before and after the treatment between the two groups were detected. **Results:** 1) MoCA score, AVLT score and VFT score were significantly increased after 1 month's treatment, and the differences were statistically significant compared with control group ( $P < 0.05$ ). The DST scores were improved in two groups after treatment ( $P < 0.05$ ), but the scores were similar in the two groups after treatment ( $P > 0.05$ ). MoCA, AVLT and VFT in the treatment group after three months' treatment were better than that in the control group, and the differences were statistically significant ( $P < 0.05$ ). There were no statistical differences of DST scores between the two groups after 3 months' treatment ( $P > 0.05$ ). 2) The concentration of pJNK in the two groups decreased after treatment, and the decrease trend of the treatment group was more significantly ( $P < 0.05$ ). **Conclusion:** “Intelligence Seven Needles” can significantly improve the cognitive ability of patients with VCIND, and its mechanism may be associated with the lower of JNK phosphorylation.

**Key Words** Vascular cognitive impairment; Non-dementia; Intelligence Seven Needles; JNK; Phosphorylation

中图分类号: R259 文献标识码: A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2017.09.046

血管性认知功能障碍 (Vascular Cognitive Impairment, VCI) 包括所有由血管因素导致或与其相关

的不同类型不同程度的认知损伤,其分为非痴呆性血管性认知功能障碍(Vascular Cognitive Impairment No Dementia, VCIND)、血管性痴呆(Vascular Dementia, VD)及混合型痴呆。随着病情的逐渐发展 VCIND 可进展为 VD 或混合型痴呆,严重影响患者日常生活能力,所产生的伤害远大于器质性损伤<sup>[1]</sup>,因此改善 VCIND 是目前临床刻不容缓的任务。“智七针”是在源于靳瑞教授的“智三针”及四神针,多年临床证实其可明显改善认知功能障碍患者的认知能力,但其改善认知功能的作用机制尚未明了。近年来研究显示 JNK 信号通路其通过参与管理神经元细胞的增殖凋亡,从而与神经系统的学习和记忆能力关系密切,因此我们设想:“智七针”改善认知功能是否通过 JNK 信号通路进行介导?因此本团队进行一系列临床观察研究,为目前热门的临床诊疗提供切实可行的依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2013 年 1 月至 2015 年 1 月绵阳市中医院神经内科就诊的 VCIND 患者 60 例纳入研究。2 组患者一般资料的比较见表 1。

表 1 2 组患者一般资料的比较

| 组别        | 性别   |   | 年龄(岁)    | 病程(年)    |
|-----------|------|---|----------|----------|
|           | 男    | 女 |          |          |
| 观察组(n=30) | 12   | 8 | 67.2±3.0 | 3.27±4.2 |
| 对照组(n=30) | 11   | 9 | 66.7±3.2 | 3.52±3.2 |
| $\chi^2$  | 3.18 |   | 4.01     | 3.27     |
| P         | 0.35 |   | 0.25     | 0.33     |

1.2 纳入标准 1)符合 2006 年中国防治认知功能障碍专家共识专家组制定的关于 VCIND 的诊断标准<sup>[2]</sup>;2)年龄≤70 岁;3)辅助检查提示存在血管性因素,如脑出血、脑梗死、糖尿病、脑白质变性等;4)近 1 个月内未服用改善认知药物者;5)日常生活能力未受影响。

1.3 排除标准 1)年龄超过 70 岁者;2)NIHSS 评分大于 3 分者;3)存在失语、精神症状、意识不清者;4)有肝肾等重大脏器病变或合并肿瘤或营养不良性脑病者;5)近 1 个月内服用过改善认知药物者;6)患者或家属不予签署知情同意书者。

1.4 治疗方法 2 组患者口服盐酸多奈哌齐(卫材(中国)药业有限公司生产,国药准字 H20050978),1 次/d,10 mg/次,或石杉碱甲(上海复旦复华药业有限公司生产,国药准字 H1096133)100 μg/次,2 次/d。观察组在上述改善认知基础治疗上加用“智七针”,具体操作如下:1)主穴:智三针联合四神针。

2)配穴:痰浊蒙窍证型选足三里、丰隆、阴陵泉;气滞血瘀证型选血海、膈俞、合谷;脾肾两虚证型加脾俞、肾俞、足三里、太溪、绝骨;心火旺盛证型选太冲、行间,证型参考中华中医药学会老年病分会制定的关于呆病的证型依据<sup>[3]</sup>。操作方法:所有患者取穴部位严格消毒,取 30 号华佗牌不锈钢针刺入至帽状腱膜下层约 15~20 mm,得气为度,行针 1 次/10 min,1 次持续针刺 30 min,1 次/d,5 次/周。

1.5 观察指标

1.5.1 蒙利特认知评估量表 此表格包括视空间、命名、记忆、语言、延迟回忆、定向力等 8 方面的内容,总分为 30 分,患者如果受教育年限短于 12 年则分数加 1 分进行校正。

1.5.2 DST、AVLT 及 VFT 检测 这 2 项属于单项神经心理学测试内容,其中 DST 包括正序及倒序背诵数字的广度,主要体现患者的注意力及瞬时记忆力。AVLT 主要参照华山医院修订的版本进行检测,主要体现患者最多词语数量、再认词语数量,主要体现短时记忆、长时记忆及记忆重建等方面能力。VFT 主要观察患者 1 min 内所说出的城市名称数量、动物数量或城市与动物交叉表达的数量,主要检测患者构思流畅性。

1.5.3 Western blotting 检测 JNK、pJNK 浓度 将外周血加入淋巴细胞分离液提取外周血单核细胞,利用含 10% 胎牛血清的 RPMI 1640 培养基将提取的细胞置于 37℃,5% CO<sub>2</sub> 环境中培养 4~6 h,随后以 3 000 r/min 4℃离心 10 min,收集细胞,然后加入细胞裂解液,充分裂解后置于 4℃12 000 r/min 离心机离心 10 min。取上清液获取总蛋白,再根据 DAB 方法对所提蛋白液进行浓度测定,之后以 100 μL 蛋白液中加入 25 μL 的上样缓冲液于 100℃金属浴中变性,接着可按照每泳道上样量为 50 g 蛋白,计算上样量,电泳(4%浓缩胶,12%分离胶,120 V,50 mA,1.5 h)结束后将凝胶取出,用 PVDF 膜转印,遵循胶在负极,膜在正极的原则,50 V,100 mA,2 h,5%脱脂奶粉液的封闭 2 h,TBS 洗 3 次,5 min/次,分别加入 5%脱脂奶粉按 1:1 000 稀释的抗 JNK、pJNK 和 β-actin 抗体(1:1 000),4℃孵育过夜,TBS 洗 3 次,5 min/次,加入碱性磷酸酶标记山羊抗兔 IgG(1:2 000)室温 2 h,TBS 洗 3 次,5 min/次。将滤膜放入配好的显色液中显色 15~30 min,计算机扫描图像,并由生物图像分析系统 Bio-Rad 公司,Model Gel Doc 2000(美国)分析处理。

1.6 统计学方法 所有结果均选择 3 个或 3 个以

上数据,各实验数据以均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,应用 SPSS 22.0 软件进行统计处理,计量资料比较采用  $t$  检验和单因素方差分析。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 “智七针”可提高患者的认知能力 治疗 1 个月后观察组在 MoCA 总分、AVLT 总分及 VFT 较治疗前明显增加,与对照组比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),而 DST 评分 2 组治疗后均较治疗前改善( $P < 0.05$ ),但治疗后 2 组评分相仿( $P > 0.05$ )。治疗 3 个月后观察组 MoCA、DST、AVLT 及 VFT 均明显优于对照组,差异均有统计学意义( $P$  均  $< 0.05$ )具体见表 2 至 5。

| 表 2 2 组 MoCA、DST、AVLT 和 VFT 评分比较(分, $\bar{x} \pm s$ ) |             |           |             |             |
|-------------------------------------------------------|-------------|-----------|-------------|-------------|
| 组别                                                    | MoCA 评分     | DST 评分    | AVLT 评分     | VFT 评分      |
| 观察组                                                   |             |           |             |             |
| 治疗前                                                   | 21.3±1.1    | 3.7±1.4   | 11.4±2.2    | 12.6±1.5    |
| 治疗后 1 个月                                              | 23.1±1.2*   | 5.7±1.9*  | 16.6±3.2*   | 15.6±2.3*   |
| 治疗后 3 个月                                              | 26.3±1.7*△▲ | 9.4±3.4*▲ | 20.6±4.4*△▲ | 27.4±2.7*△▲ |
| 对照组                                                   |             |           |             |             |
| 治疗前                                                   | 20.1±1.9    | 3.4±1.7   | 12.1±1.8    | 12.1±1.7    |
| 治疗后 1 个月                                              | 23.2±1.1*   | 5.6±2.4*  | 16.7±2.1*   | 16.2±2.4*   |
| 治疗后 3 个月                                              | 23.6±1.3*   | 9.6±3.3*  | 17.2±2.3*   | 21.6±2.3*   |

注:与治疗前比较 \* $P < 0.05$ ;与同时期对照组比较  $\Delta P < 0.05$ ;与同组治疗后 1 个月比较  $\blacktriangle P < 0.05$

2.2 “智七针”可降低 JNK 磷酸化程度 经过 3 个月治疗,我们发现 2 组患者外周血 pJNK 浓度较治疗前下降,其中观察组下降趋势较明显( $P < 0.05$ )。见图 1。

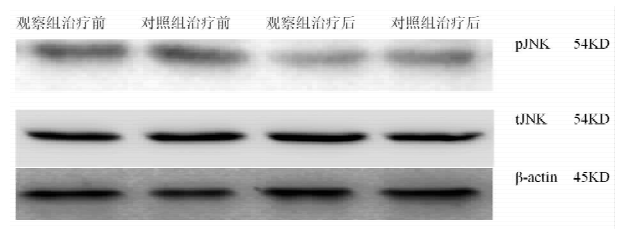


图 1 2 组治疗前后外周血 JNK 浓度的比较

## 3 讨论

一项临床荟萃分析显示 VCIND 患者可出现各个认知领域的损伤,有研究人员通过对 VCIND 患者颅脑 fMRI 数据分析后证实不同亚型的 VCIND 脑血流量的下降区域与认知受损特征具有高度一致性。导致 VCI 病因多样,因此有专家指出尽早识别及控制危险因素,如控制血压、血糖、调节脂肪代谢及抗栓,是预防 VCI 的关键。患者虽然接受改善脑循环、营养脑神经等治疗,但临床效果一直差强人意<sup>[4-9]</sup>。近年来中医尤其是针灸以疗效显著、安全性高等特点被诸多临床工作者所认可。在多年的临床工作中

我们发现“智七针”可明显改善患者认知,本研究对临床治疗进行总结结果显示“智七针”确可明显改善患者关于记忆、语言表达等各认知领域的认知能力,但我们发现治疗 1 个月时 2 组患者组间认知能力能力相仿,直至治疗 3 个月后组间上述指标差异才具有统计学意义,因此我们认为银“智七针”的确可明显改善老年性痴呆患者的认知能力,但其具有一定的时间依赖性。

“智七针”是将广州中医药大学靳瑞教授的智三针及四神针结合合成,在以往大量文献<sup>[10-12]</sup>我们可知智三针及四神针具有醒脑开窍作用,其取得的临床疗效不胜枚举,“智七针”中神庭穴属于督脉,是机体元神所藏之处,具有调和阴阳、醒脑开窍的作用,本神穴是足少阳胆经之气的源头,有主宰神灵之说。四神针包括前顶、后顶、络却,主治智力低下、精神障碍、痴呆等与“神”或“志”相关的疾病,此外在现代医学领域中智三针位于大脑额叶体表透射区,而四神针位于顶叶及颞叶体表透射区,额、顶颞叶与人类智力及情感关系密切,因此“智七针”可调控人类高级思维,针刺后产生的针感刺激大脑皮质,在皮层-丘脑-皮层轴的作用下,针感可对大脑产生正性刺激,对大脑神经产生修复效应,从而达到治疗目的。然后“智七针”通过何途径介导大脑神经修复,目前尚无定论,因此其亦成为本研究的探索内容之一。通过查阅大量文献<sup>[13-14]</sup>我们得知 JNK 信号通路的标志性蛋白 JNK 是丝裂原活化蛋白激酶家族重要成员,其不但介导机体应激、炎症反应等环节,还大量参与细胞生长、增殖、凋亡各方面,其是参与神经元细胞凋亡的重要因子,JNK 磷酸化后可发挥促凋亡作用,从而导致神经元细胞的凋亡加速,JNK 是机体多条重要信号通路的共同作用点,对记忆、学习以及各类情绪变化均具有重要的维持及调节作用。诸多动物研究显示抑制大鼠海马 JNK 的表达,大鼠的记忆力出现明显上升。在本研究中我们对 2 组患者治疗前后外周血清的 JNK 浓度进行检测,结果发现总 JNK 浓度未出现变化,而其磷酸化程度发生变化,组患者外周血 pJNK 浓度较治疗前下降,其中观察组下降趋势较明显( $P < 0.05$ ),这一结果提示“智七针”可改善非痴呆型血管性认知功能障碍患者认知功能的作用机制可能与抑制 JNK 磷酸化程度有关。

## 参考文献

[1] Biessels GJ. Diagnosis and treatment of vascular dementia [J]. Biochimica Et Biophysica Acta,2015,1861(5):S0925-4439.

(下接第 2182 页)

生命质量。从脏腑经络辨证来看,本病的病位在大小肠,与肝脾肾三脏有关,症状主要表现在腹部。中脘为胃经募穴,又为八会穴之腑穴,天枢为大肠募穴,二者皆可治疗消化系统疾病,关元为小肠募穴,具有培元固本、补益下焦的作用,配合三阴交,可治腹部疼痛,脾俞、肾俞、大肠腧均可治疗本脏腑疾病,三阴交具有健脾益血、调肝补肾的作用。命门穴又具培元固本、强健腰膝的作用,诸穴相配,共奏调理肝脾、补益气血、补肾健脾的作用。

本研究结果显示,观察组总有效率显著高于对照组,同时观察组在临床症状积分和生命质量评分均显著优于对照组,说明精灸能有效增加匹维溴铵治疗脾肾阳虚证 IBS-D 的疗效。本研究以精灸联合匹维溴铵进行治疗,重用灸法,具有痛苦小,治疗次数少、安全等优点。

#### 参考文献

- [1] Riddle MS, Welsh M, Porter CK, et al. The Epidemiology of Irritable Bowel Syndrome in the US Military; Findings from the Millennium Cohort Study[J]. Am J Gastroenterol, 2016, 111(1): 93-104.
- [2] Baysoy G, Güler-Baysoy N, Kesicioğlu A, et al. Prevalence of irritable bowel syndrome in adolescents in Turkey: effects of gender, lifestyle and psychological factors. Turk J Pediatr, 2014, 56(6): 604-611.
- [3] Hou X, Chen S, Zhang Y, et al. Quality of life in patients with Irritable Bowel Syndrome (IBS), assessed using the IBS-Quality of Life (IBS-QOL) measure after 4 and 8 weeks of treatment with mebeverine hydrochloride orpinaverium bromide; results of an international prospective observational cohort study in Poland, Egypt, Mexico and China[J]. Clin Drug Investig, 2014, 34(11): 783-793.

- [4] 范芳芳, 张红, 赵生俊, 等. 应用 CONSORT 标准评价中医药治疗肠易激综合征随机对照试验报告的质量[J]. 中国医院药学杂志, 2015, 35(4): 339-343.
- [5] 徐丽华, 符文彬. 针刺配合精灸治疗腰椎间盘突出症 35 例临床观察[J]. 中国民族民间医药, 2015, 24(10): 72-74.
- [6] 徐丽华, 符文彬. 精灸配合针刺治疗膝关节骨性关节炎的疗效[J]. 中国老年学杂志, 2015, 35(11): 3057-3059.
- [7] 杨云生, 彭丽华. 功能性胃肠病罗马诊断标准与研究现状[J]. 解放军医学院学报, 2013, 34(6): 541-543.
- [8] 中华中医药学会脾胃病分会. 肠易激综合征中医诊疗共识意见[J]. 中华中医药杂志, 2010, 25(7): 1062-1065.
- [9] 黄绍刚, 黎颖婷. 中药复方肠激灵治疗腹泻型肠易激综合征 (IBS-D) 随机对照临床研究[C]. 中华中医药学会脾胃病分会第二十四次全国脾胃病学术交流会论文汇编, 2012.
- [10] Hahn BA, Kirchdoerfer LJ, Fullerton S, et al. Evaluation of a new quality of life questionnaire for patients with irritable bowel syndrome [J]. Aliment Pharmacol Ther, 1997, 11(3): 547-552.
- [11] 国家食品药品监督管理局. 中药新药临床研究指导原则(试行)[S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 139-143.
- [12] Didari T, Mozaffari S, Nikfar S, et al. Effectiveness of probiotics in irritable bowel syndrome: Updated systematic review with meta-analysis [J]. World J Gastroenterol, 2015, 21(10): 3072-3084.
- [13] 李湘力, 林泳, 蔡敬宙, 等. 辨证施针对腹泻型肠易激综合征的疗效及血清 5-羟色胺的影响[J]. 广州中医药大学学报, 2015, 32(2): 259-262.
- [14] 蔡玉梅, 郑继范. 麦粒灸配合针刺治疗轻中度腕管综合征[J]. 中国针灸, 2016, 36(4): 387-388.
- [15] 张梦雪, 关玲. 麦粒灸对非小细胞肺癌患者中性粒一淋巴细胞比率及生存质量的影响: 随机对照研究[J]. 中国针灸, 2016, 36(4): 342-346.

(2016-11-06 收稿 责任编辑: 杨觉雄)

(上接第 2178 页)

- [2] 中国防治认知功能障碍专家共识专家组. 中国防治认知功能障碍专家共识[J]. 中华内科杂志, 2006, 45(2): 171-173.
- [3] 傅仁杰. 老年呆病(老年痴呆)的中医 I 临床诊断及疗效评定标准(试行)[C]. 全国中医药防治老年病学术交流会议论文集. 西安: 中华中医药学会老年病分会, 2011.
- [4] 刘艳, 赵晓玲, 王蕾, 等. 多奈哌齐与尼莫地平联合治疗老年期血管性痴呆的临床观察[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2010, 12(6): 488-490.
- [5] 段晓宇, 张正春, 蔡秀英, 等. 尼莫地平对阿尔茨海默病大鼠认知功能的影响[J]. 苏州大学学报: 医学版, 2012, 32(5): 645-648.
- [6] 王霞, 梁卓燕, 李慧芳. 盐酸多奈哌齐联合尼莫地平治疗血管性痴呆的临床观察[J]. 临床荟萃, 2012, 27(6): 482-484.
- [7] 余庆. 记忆能力及海马神经元凋亡的影响[J]. 四川医学, 2009, 30(12): 1861-1865.
- [8] 王里. 盐酸多奈哌齐联合用药方案延缓老年痴呆患者病情进展的作用[J]. 中国老年学杂志, 2014, 34(20): 5849-5850, 5851.

- [9] 杨红, 朱德生. 盐酸多奈哌齐治疗老年痴呆的疗效研究[J]. 中国全科医学, 2013, 16(8): 853-856.
- [10] 李丹, 周兆祥, 刘志坚. 针刺智三针和四神聪穴对脑外伤患者认知障碍的临床观察[J]. 湖南中医药大学学报, 2013, 33(5): 99-102.
- [11] 黄秀容, 袁青, 罗秋燕, 等. 靳三针头穴留针结合认知知觉障碍训练治疗小儿精神发育迟缓临床疗效观察[J]. 中国针灸, 2015, 35(7): 651-656.
- [12] 黄劲柏, 曹慧芳, 胡姣, 等. 针刺治疗儿童精神发育迟滞临床研究[J]. 中国针灸, 2013, 33(8): 682-685.
- [13] 李晓恒, 刘能保, 张敏海, 等. 慢性复合应激性学习记忆增强大鼠海马神经细胞增殖和突触后酪氨酸激酶表达的变化[J]. 解剖学报, 2005, 36(6): 591-596.
- [14] Thornton TM, Rincon M. Non-classical p38 map kinase functions: cell cycle checkpoints and survival[J]. Int J Biol Sci, 2009, 5(1): 44-51.

(2016-11-14 收稿 责任编辑: 王明)