

引用:王彭汉,黄麟苻,易丽贞,刘欣,郭斌,吴雪芬,刘未艾,岳增辉. 针药对脑卒中后肢体痉挛状态 BDNF 含量影响的研究进展[J]. 湖南中医杂志,2020,36(6):150-152.

针药对脑卒中后肢体痉挛状态 BDNF 含量影响的研究进展

王彭汉,黄麟苻,易丽贞,刘欣,郭斌,吴雪芬,刘未艾,岳增辉

(湖南中医药大学,湖南长沙,410208)

[关键词] 脑卒中;肢体痉挛状态;针刺;中药;BDNF;综述;学术性

[中图分类号]R246.6 [文献标识码]A DOI:10.16808/j.cnki.issn1003-7705.2020.06.060

脑卒中又称“卒中”“脑血管意外”,是一种急性脑血管疾病,是由于脑部血管突然破裂或因血管阻塞导致血液不能流入大脑而引起脑组织损伤的一组疾病^[1]。调查显示,卒中已成为仅次于缺血性心脏病之后的第二大死亡原因,也是首要的致残原因^[2]。据统计,我国每年有 150~200 万新发脑卒中病例,且发病率以每年 9% 的速度上升,其中 60% 的脑卒中患者会遗留不同程度的运动障碍^[3-4],最为常见的就是肢体痉挛,以肢体肌张力增高、肌力减退及关节的挛缩变形为主要表现,大大降低了患者的生活水平和质量。

脑源性神经影响因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)不仅对脑损伤后神经功能起恢复作用,且与 γ -氨基丁酸(GABA)密切联系, γ -GABA 是影响卒中后肢体痉挛的重要物质基础,长期以来,一直被认为是缓解肢体痉挛状态的重要指标之一,是大多数快速抑制性突触传递的媒介物。BDNF 不仅对突触结构的功能有影响,而且在调节突触可塑性的过程中起着重要的作用,参与调节谷氨酸和 GABA 能突触的突触后神经递质受体的数量与分布,即突触前调控机制和突触后调控作用,对卒中后痉挛的产生、缓解具有重要的意义。长期以来,针刺和中药一直作为治疗脑卒中的主要方法广泛运用于临床,备受患者的信赖,现将近年来针刺和中药对卒中后肢体痉挛状态 BDNF 含量影响的研究进展综述如下。

1 GABA 与脑卒中后肢体痉挛状态的相关性

现代医学认为,中枢系统中的抑制性神经递质 GABA 影响着卒中后痉挛的形成和加强,它是中枢神经系统中最主要的抑制性物质,广泛存在于大脑和脊髓中。长期以来,GABA 一直被认为是一种抑制性的媒介,也是大多数快速抑

制性传递的媒介。30%~40% 的中枢神经元可能以 GABA 作为抑制性神经元。抑制性再狭窄与损伤后上运动神经元的再狭窄与 GABA 密切相关。中枢神经系统损伤主要表现为肢体损伤,如脑梗死、脑卒中等患者在脑脊液中的再灌注水平下降等^[5-6],提示肌张力的增加与上运动神经元损伤后抑制水平的降低与 GABA 密切联系。在离体实验中,超抗原等药物能明显减轻脑卒中后上肢运动神经元损伤所致的再狭窄程度,证实了靶水平及其功能对脑卒中后肢体功能的影响。此外,GABA 在脊髓组织等神经组织中的表达和功能对缓解脑卒中后肢体功能也有重要作用^[7-8]。可见,GABA 在痉挛的产生、缓解中都扮演了重要角色。

BDNF 是一种在大脑中合成的小分子碱性蛋白质,在神经系统的发育过程中占据主导地位,可提高脑梗死后大鼠的功能恢复^[9]。神经元的生理活动可以促进 BDNF 的合成、转运和储存,而在体内的聚集作用则能促进超抗原活性的增强,从而调节突触可塑性^[10]。研究表明,在不同的生长发育过程或神经再生过程中,BDNF 均能调节神经再生的形态。它可以增加再分配的分支,扩大再分配的范围,复杂化树突之间的联系。在损伤神经元中加入超抗原可以维持正常的结构和形态,而选择性地抑制和降低 BDNF 活性依赖的生物学功能。这些研究显示,BDNF 的再加工具有促进神经生长的双重效应,其与 TrkB 结合可诱导下游关键物质的还原,促进神经元体内的再合成,进而激活信号转导通路。在这些位点上合成后并将其转运到相应的神经元以发挥其调节作用,即为 BDNF 的突触前调控机制^[11]。

此外,BDNF 和 GABA 能神经存在相互调节的作用。在神经成熟过程中,BDNF 的释放由去极化的 GABA_A-R 活

基金项目:国家自然科学基金项目(81673886);湖南省自然科学基金项目(2018JJ2294);湖南省中医药科研计划项目(201862);2018 年湖南省研究生科研创新项目(CX2018B488)

第一作者:王彭汉,男,2017 级硕士研究生,研究方向:针灸治病作用机制与临床研究

通讯作者:岳增辉,男,医学博士,教授,博士研究生导师,研究方向:针灸治病作用机制与临床研究,E-mail:624755064@qq.com

性触发。相反,在磷酸肌醇-3激酶(PI3K)和蛋白激酶C(PKC)的存在下也可通过突触前TrkB受体促进GABA的释放。BDNF参与GABA能神经突触可塑性的调节,且起着关键的作用^[12],如BDNF超抗原活性的提高使得分配的神经突触结构增加,影响GABA能神经的表达,同时BDNF的减少可能导致GABA-R神经系统的损伤,包括GABA神经元的减少,突触抑制,降低突触小泡的数量,降低突触后电流的频率和振幅等。另外,BDNF的表达可能增加BDNF在细胞表面的表达,即BDNF参与调节谷氨酸和GABA能突触中突触后神经递质受体的数量和分布^[13],此称为突触后调控作用。

通过上述两种机制,BDNF不仅可以促进脑卒中后神经元的修复,而且对脑卒中后肢体痉挛状态的恢复也有重要的意义。

2 针刺对脑卒中后肢体痉挛状态 BDNF 含量的影响

2.1 临床研究 目前诸多研究已证实针刺对脑卒中后肢体痉挛状态有明显的改善作用^[14],且治疗手段多样,有经筋刺法^[15]、透刺针法^[16]、巨刺法^[17]、电针、刺络拔罐、火针疗法、针刀疗法、穴位注射法等多种方法。景福权等^[18]探讨针刺结合康复运动疗法对脑梗死患者上肢运动功能障碍及血清BDNF含量的影响,其选择符合诊断和纳入标准的脑梗死后上肢运动功能障碍的患者,随机分为针康组、针刺组、康复组,每组各30例。采用Fugl-Meyer上肢功能评分(U-FMA)、Wolf上肢运动功能评定量表(WMFT)、改良的Barthel指数(MBI)对3组患者治疗前后运动功能进行评定,同时检测治疗前后血清BDNF含量的变化。结果显示,治疗后3组患者U-FMA、WMFT、MBI评分和血清BDNF含量均较治疗前升高,针康组在上述指标的改善方面优于针刺组及康复组。周鹏等^[19]将80例符合纳入标准的动脉粥样硬化性脑梗死患者按照随机方法分为2组,在常规治疗与口服中药的基础上,治疗组予以祛瘀生新针法进行治疗,普通针刺组予以传统针刺治疗,1次/d,10次为1个疗程,3个疗程后分别观察2组治疗前后的Barthel指数、NIHSS评分以及BDNF水平的变化。结果显示两种治疗方法均能提升BDNF水平,降低NIHSS评分及提升Barthel指数,但治疗组优于普通针刺组。

2.2 实验研究 研究表明,针刺可以增加卒中后肢体痉挛状态大鼠的血清BDNF含量,并促进受损神经的修复,缓解肢体痉挛状态。孔妍^[20]按改良的Bederson's神经功能评分标准观察局灶性脑缺血模型大鼠在术前以及术后各个时间点的神经行为学变化,结果显示,模型组出现转位时取右侧划圈、瘫痪侧前肢腹下屈曲、后肢向后外展等不同程度的病灶对侧偏瘫,大部分大鼠发生后部碰撞或无法站立,随后神经功能缺损逐渐减轻。与假手术组比较,模型组及各治疗

组在术后7、14d时均有神经功能缺损;与模型组比较,针刺组、康复组、针康组在术后7、14d时大鼠神经功能评分降低;与针刺组、康复组比较,针康组大鼠神经功能评分降低;说明针刺联合康复缓解肢体痉挛疗效最好。同时发现术后3、7、14、21d针康组均较其他各组BDNF含量高。陈英辉等^[21]观察电针治疗脑缺血急性期大鼠模型BDNF含量的表达,发现电针有激发脑梗死病灶周围神经元再生的作用,可提高BDNF的含量;且当刺激量累加到一定程度时,BDNF的含量与表达水平可在较长时间内维持在一定范围。

3 中药对脑卒中后肢体痉挛状态 BDNF 含量的影响

3.1 临床研究 中药治疗脑卒中后肢体痉挛状态有良好的效果,无明显的毒副作用,值得大力推广。但是由于中医诊疗方式的独特性,各医家对疾病的看法不同,临床上所用的方剂也不类相同。王有科等^[22]运用补阳还五汤对41例缺血性卒中患者进行熏蒸治疗,探讨其作用机制。结果显示,患者经治疗后血清BDNF表达水平较治疗前显著升高。洪江^[23]运用Bobath技术联合回本复原方治疗脑卒中急性期患者116例,结果显示:联合组治疗后血清BDNF水平明显高,FMA评分增加,NIHSS评分降低,MBI评分增加,说明Bobath技术联合回本复原方可升高脑卒中急性期患者血清BDNF水平,促进受损神经的恢复,有效改善运动能力和生活能力。曹玉婷^[24]研究显示,康复训练加补阳还五汤可升高气虚血瘀型缺血性卒中患者血清BDNF水平,并提升患者NIHSS、FMA评分,促进患者神经运动功能恢复,缓解肢体痉挛状态。杨宏山等^[25]运用康复训练联合疏血通注射液治疗73例急性脑梗死患者,采用改良Ashworth痉挛评定量表评价肢体痉挛程度,检测治疗前后BDNF水平。结果显示,治疗后治疗组改良Ashworth评分低于对照组,BDNF水平明显高于对照组,提示康复训练联合疏血通注射液可促进急性脑梗死患者神经功能恢复。

3.2 实验研究 谢利^[26]探讨参麦注射液对局灶性脑缺血再灌注大鼠脑梗死灶周围大脑皮质可塑性的影响及其作用机制,其将健康SD大鼠68只(雌雄各半)随机分为空白组、假手术模型组、对照组和低、中、高剂量参麦注射液治疗组,造模后进行药物干预。结果显示各治疗组肌力均较模型组有明显改善,尤以参麦注射液中剂量组改善最为明显;各组在术后7d时,参麦注射液组的BDNF mRNA表达仍处于较高水平,说明参麦注射液对脑梗死具有神经保护作用。江爱娟等^[27]研究补肾生髓方和益气活血方对大鼠缺血再灌注期半暗带生长因子相关蛋白(GAP-43)和突触素(SYP)表达的影响。结果发现,术后治疗组半暗带的损伤与模型组比较明显减少,且在术后5d时肢体痉挛状态减轻,行为学评分增加,GAP-43和SYP表达阳性细胞平均吸光密度显

著升高,说明补肾生髓方和益气活血方能促进脑缺血后神经功能和肢体运动的恢复,抵抗脑缺血后的功能损伤。陈业农等^[28]研究益气方和活血方分别对大鼠神经干细胞的影响结果发现,再灌注组大鼠脑组织中 BDNF 的表达均在 3 d 和 7 d 时模型组有明显提高的趋势。

4 结 语

目前,随着中医药的大力发展,针刺和中药已经成为了治疗脑卒中后肢体痉挛状态的主要方法,且都取得了明显的治疗效果,但研究样本量少、缺少系统性纳入标准及治疗方案等循证依据等是目前存在的主要问题,因此如何进一步综合比较最佳的治疗方法组合,制定出更科学、更合理的研究方案,是今后要努力的方向。

通过上述临床观察和实验可知,针刺和中药能明显提高卒中后血清的 BDNF 含量,从而缓解肢体痉挛状态,但是关于肢体痉挛和 BDNF 含量的直接关系目前研究较少,大多以 GABA 作为直接影响因素,BDNF 通过与其间接的相互作用来达到缓解肢体痉挛的目的。BDNF 作为促进卒中中疾病恢复过程中对神经系统的保护和激发作用,对恢复肢体痉挛应该有着更重要的作用,因此应增加该方面的研究,且是否可以考虑研究针药结合对 BDNF 含量的影响,从而使得治疗的效果更加显著,也是可以探索的方向之一。

参 考 文 献

[1] 盘点 2016 脑卒中重要指南共识回顾[J]. 心脑血管病防治, 2017,17(1):1-2.

[2] 岳伟. 中国 40 岁及以上人群脑卒中患病率及相关危险因素的调查研究[D]. 天津:天津医科大学,2016.

[3] 招远祺. 基于急性缺血中风临床路径组织化卒中管理的构建与实践[D]. 广州:广州中医药大学,2011.

[4] BRAININ M, NORRVING B, SUNNERHAGEN K, et al. Poststroke chronic disease management; towards improved identification and interventions for poststroke spasticity-related complications [J]. Int J Stroke, 2011,6(1):42-46.

[5] 冯晓东. 电针神庭、百会对脑卒中后认知障碍的临床及机制研究[D]. 福州:福建中医药大学,2013.

[6] 桑鹏. 头穴透刺对急性脑梗死脑保护机制的临床与实验研究[D]. 哈尔滨:黑龙江中医药大学,2009.

[7] 金荣疆. 电针阳陵泉抗脑卒中偏瘫肢体痉挛 GABA 受体机制研究[D]. 成都:成都中医药大学,2005.

[8] 马红彦. 康复训练结合电针对脑卒中肢体痉挛大鼠 γ -氨基丁酸能中间神经元表达的影响[D]. 成都:成都中医药大学,2011.

[9] 黄国新. PKA 信号通路在脑缺血后突触可塑性中的作用及针刺干预研究[D]. 广州:广州中医药大学,2009.

[10] 刘德山. ApoE4 通过影响 NMDA 受体功能加剧 5XFAD 小鼠认知功能障碍[D]. 福州:福建医科大学,2013.

[11] MA H, YU B, KONG L, et al. Neural stem cells over-expressing brain-derived neurotrophic factor(BDNF) stimulate synaptic protein expression and promote functional recovery following transplantation in rat model of traumatic brain injury [J]. Neurochem Res, 2012,37(1):69-83.

[12] PORCHER C, HATCHETT C, LONGBOTTOM RE, et al. Positive feedback regulation between γ -aminobutyric acid type A (GABAA) receptor signaling and brain-derived neurotrophic factor(BDNF) release in developing neurons [J]. Journal of Biological Chemistry, 2011,286(24):21667-21677.

[13] 龚能. 抑制性氨基酸及其转运体调节海马神经网络兴奋性和突触可塑性的研究[D]. 合肥:中国科学技术大学,2008.

[14] 汪军, 崔晓. 针刺治疗痉挛研究进展[J]. 中国康复医学杂志, 2012,27(2):191-193.

[15] 张瑜. 经筋刺法治疗脑卒中后痉挛性瘫痪的系统评价与 Meta 分析[D]. 沈阳:辽宁中医药大学,2016.

[16] 岳增辉, 李良, 常小荣, 等. 电针与手针治疗脑卒中痉挛性瘫痪的效应差异研究[J]. 中国针灸, 2012,32(7):582-586.

[17] 卿鹏. 巨刺法结合康复训练对缺血性脑卒中后神经可塑性的影响研究[D]. 广州:广州中医药大学,2012.

[18] 景福权, 周钰, 牛相来, 等. 针刺结合康复运动疗法对缺血性脑卒中恢复期患者肢体运动功能障碍的影响[J]. 中华全科医学, 2018,16(8):1364-1367.

[19] 周鹏, 金远林, 陈小波, 等. 祛瘀生新针法治疗动脉粥样硬化性脑梗死的临床研究[J]. 中医药信息, 2018,35(2):75-78.

[20] 孔妍. 针康法对脑缺血大鼠 Caspase-3 mRNA 和蛋白表达的影响[J]. 针灸临床杂志, 2013,29(5):63-65.

[21] 陈英辉, 黄显奋. 电针对 MCAO 大鼠脑内 GAP-43 和突触囊泡蛋白表达的影响[J]. 中国针灸, 2002,22(6):413-416.

[22] 王有科, 李小刚, 李捷, 等. 基于 nrDNA-ITS 序列的脑卒中肢体痉挛关系研究[J]. 中国针灸, 2014,30(25):128-135.

[23] 洪江. Bobath 技术联合回本复原方治疗脑卒中急性期患者的疗效观察[J]. 中国医学创新, 2016,13(12):101-104.

[24] 曹玉婷. 益气活血中药对脑梗死患者脑可塑性相关蛋白的影响[D]. 广州:广州中医药大学,2014.

[25] 杨宏山, 高炎超. 疏血通注射液联合康复训练治疗急性脑梗死 73 例[J]. 河南中医, 2015,35(3):532-534.

[26] 谢利. 参麦注射液对局灶性脑缺血再灌注大鼠脑梗死灶周围大脑皮质可塑性的影响及其作用机制[J]. 西部中医药, 2007,20(2):60-62.

[27] 江爱娟, 胡建鹏, 王键, 等. 益气活血方和补肾生髓方对大鼠脑缺血恢复期 GAP-43 和 SYP 表达的影响[J]. 中国中医药科技, 2008,15(6):418-419.

[28] 陈业农, 王键, 唐巍, 等. 络脉欣通对局灶性脑缺血再灌注大鼠神经干细胞及相关调节因子影响的实验研究[J]. 中国中医急症, 2008,17(10):1415-1418.