

电针对急性缺血性脑卒中溶栓患者自噬因子的影响

苑翼楠¹, 朱娴琼², 徐颖², 程南方³, 白雪¹

1. 锦州医科大学附属第一医院, 辽宁 锦州 121000

2. 广州中医药大学, 广东 广州 510006

3. 佛山市中医院, 广东 佛山 528000

[摘要] 目的: 观察电针对急性缺血性脑卒中(AIS)溶栓患者血清自噬因子及神经功能的影响。方法: 选择104例AIS溶栓患者, 按随机数字表法分为观察组和对照组各52例。5例受试者于研究过程脱落, 实际完成病例数99例, 其中观察组50例, 对照组49例。对照组参考指南予常规治疗, 观察组在对照组基础上给予电针疗法, 连续治疗4周。评价2组临床疗效, 比较2组治疗前后超敏C-反应蛋白(hs-CRP)、血管内皮生长因子(VEGF)、沉默信息调节因子1(SIRT1)mRNA和自噬相关蛋白Beclin1 mRNA水平, 评价2组神经功能和生活质量。结果: 观察组总有效率为94.00%, 高于对照组71.43% ($P < 0.05$)。治疗后, 2组hs-CRP、VEGF水平较治疗前下降 ($P < 0.05$), SIRT1 mRNA较治疗前上升 ($P < 0.05$)。治疗后, 观察组hs-CRP、VEGF、Beclin1 mRNA低于对照组, SIRT1 mRNA高于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 2组美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分较治疗前降低 ($P < 0.05$); 且观察组NIHSS评分低于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 2组脑卒中专用生活质量量表(SS-QOL)各项目评分均高于治疗前 ($P < 0.05$), 且观察组体力、手功能、情绪、生活能力和社会活动评分均高于对照组 ($P < 0.05$)。结论: 电针有助于改善AIS患者临床症状, 改善细胞自噬及血管新生, 恢复患者神经功能, 提高日常生活能力和生活质量。

[关键词] 急性缺血性脑卒中; 溶栓; 电针; 自噬因子; 神经功能; 生活质量

[中图分类号] R743.3 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0256-7415 (2023) 19-0201-05

DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2023.19.039

Effect of Electro-acupuncture on Autophagy Factors in Patients with Thrombolysis for Acute Ischemic Stroke

YUAN Yinan¹, ZHU Xianqiong², XU Ying², CHENG Nanfang³, BAI Xue¹

1. The First Affiliated Hospital of Jinzhou Medical University, Jinzhou Liaoning 121000, China; 2. Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou Guangdong 510006, China; 3. Foshan Hospital of Traditional Chinese Medicine, Foshan Guangdong 528000, China

Abstract: **Objective:** To observe the effect of electro-acupuncture on autophagy factors in serum and neurological function in patients with thrombolysis for acute ischemic stroke (AIS). **Methods:** A total of 104 cases of patients with thrombolysis for AIS were selected and divided into the observation group and the control group according to the random number table method, with 52 cases in each group. Five subjects fell out during the research process, and the actual number of completed cases was 99, including 50 cases in the observation group and 49 cases in the control group. The control group received routine treatment according to the guidelines, and the observation group received electro-acupuncture based on

[收稿日期] 2023-04-03

[修回日期] 2023-07-04

[基金项目] 广东省基础与应用基础研究基金区域联合基金项目 (22202107190000253)

[作者简介] 苑翼楠 (1987-), 女, 主管护师, E-mail: 578829935@qq.com。

[通信作者] 白雪 (1993-), 女, 护师, E-mail: 1278558870@qq.com。

the treatment of the control group. Both groups were treated for four consecutive weeks. The clinical effects in the two groups were evaluated. The levels of high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) and vascular endothelial growth factor (VEGF), as well as mRNA of silent information regulator 1 (SIRT1) and autophagy-related gene Beclin-1 (Beclin1) in the two groups were compared before and after treatment. The neurological function and quality of life were evaluated in the two groups. **Results:** The total effective rate was 94.00% in the observation group, higher than that of 71.43% in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of hs-CRP and VEGF in the two groups were decreased when compared with those before treatment ($P < 0.05$), and mRNA of SIRT1 was increased when compared with that before treatment ($P < 0.05$). After treatment, the levels of hs-CRP and VEGF and mRNA of Beclin1 in the observation group were lower than those in the control group, and mRNA of SIRT1 was higher than that in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the scores of National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) in the two groups were decreased when compared with those before treatment ($P < 0.05$); and the NIHSS score in the observation group was lower than that in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the scores of each item on the Stroke Specific Quality of Life Scale (SS-QOL) in the two groups were higher than those before treatment ($P < 0.05$), and the physical strength, hand function, emotion, life ability, and social activity scores in the observation group were higher than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion:** Electro-acupuncture is helpful to improve the clinical symptoms of AIS patients, improve autophagy and angiogenesis, restore neurological function of patients, and improve the ability of daily living and quality of life.

Keywords: Acute ischemic stroke; Thrombolysis; Electro-acupuncture; Autophagy factors; Neurological function; Quality of life

急性缺血性脑卒中(AIS)是指脑供血不足引起脑组织缺血坏死,目前指南推荐 AIS 时间窗内采取静脉溶栓、手术取栓等治疗^[1],旨在恢复缺血区血供、促进微血管新生与有效灌注重建。然而,溶栓对于时间窗要求太高,大多患者无溶栓机会,而抗凝、抗血小板聚集等常规治疗疗效有限。AIS 后诱导的血管新生通过内皮细胞增殖、迁移和扩展延伸,促使缺血区形成毛细血管网,促进神经功能恢复,然而,由于自身血管新生存在滞后性,对快速进展的缺血神经元带来的益处有限^[2],因此,发掘促进血管新生的干预措施具有重要意义。近年来研究发现,在 AIS 期间,细胞自噬参与了内皮细胞的血管生成功能,自噬相关蛋白 Beclin1 的缺乏促进血管生成^[3]。同时研究发现,通过上调沉默信息调节因子 1(SIRT1)的表达,可激活自噬,从而发挥 AIS 神经损伤保护作用^[4]。电针作为中医特色疗法之一,可促进血管新生,改善脑功能^[5]。本研究观察电针治疗

AIS 溶栓患者的临床疗效及对血清自噬相关因子水平的影响。

1 临床资料

1.1 诊断标准 参考《中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018》^[1]中 AIS 诊断标准。急性起病;局灶神经功能缺损(一侧面部或肢体无力或麻木,语言障碍等),少数为全面神经功能缺损;影像学出现责任病灶或症状体征持续 24 h 以上;排除非血管性病因;脑 CT(或)MRI 排除脑出血。

1.2 纳入标准 符合诊断标准;年龄 18~80 岁;发病至进行溶栓的治疗时间(OTT)≤3 h,颅脑 CT/MRI 明确单侧大脑中动脉供血区责任缺血病灶;自愿参与本试验,且病历资料完整。

1.3 排除标准 合并严重心、肺、肾疾病;合并恶性肿瘤者;正在参加其他临床试验者;不配合治疗者。

1.4 一般资料 选取 2019 年 1 月—2022 年 6 月佛

佛山市中医院收治的 104 例 AIS 患者,按随机数字表法分为观察组和对照组各 52 例。5 例受试者于研究过程中因个人原因提前出院,视为脱落。本研究实际完成病例数 99 例,其中观察组 50 例,对照组 49 例。对照组男 22 例,女 27 例;平均年龄(59.39 ± 7.62)岁;合并高血压 36 例,合并糖尿病 24 例,合并高脂血症 16 例;梗死部位:基底节区 30 例,脑桥 19 例;病变责任血管:后循环穿支动脉 14 例,前循环穿支动脉 35 例;瘫痪肢体:右侧肢体 15 例,左侧肢体 34 例。观察组男 24 例,女 26 例;平均年龄(61.00 ± 8.26)岁;合并高血压 38 例,合并糖尿病 19 例,合并高脂血症 18 例;梗死部位:基底节区 24 例,脑桥 26 例;病变责任血管:后循环穿支动脉 18 例,前循环穿支动脉 32 例;瘫痪肢体:右侧肢体 19 例,左侧肢体 31 例。2 组一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。本研究获得佛山市中医院医学伦理委员会审核通过(KY[2019]034)。

2 治疗方法

2.1 对照组 参考指南予注射用阿替普酶(德国 Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 50 mg, 国药准字 SJ20160055)0.9 mg/kg(最大剂量 90 mg)静脉溶栓治疗,总剂量的 10% 先静脉推入,剩余剂量在随后 60 min 持续静脉滴注,无明显不适者 24 h 后复查颅脑 CT;予吸氧、抗栓、改善侧支循环、营养脑细胞等药物及早期康复训练等常规治疗,共治疗 2 周。

2.2 观察组 在对照组基础上给予电针疗法。针具选择华佗牌一次性针灸针(0.30 mm×25 mm, 0.30 mm×50 mm),针刺取穴合谷、肩髃、手五里、阳陵泉、太冲、丰隆、血海、内关、足三里。直刺太冲 0.3~0.5 寸;直刺足三里 1~2 寸;直刺手五里、肩髃、曲池、合谷 0.5~1 寸;直刺丰隆及血海、阳陵泉 1~1.5 寸;得气后连接电针治疗仪,电针仪型号为 SDZ-II,以疏密波形进行电流刺激,刺激强度以患者耐受为宜,每次 25 min,隔天 1 次,连续治疗 4 周。

3 观察指标与统计学方法

3.1 观察指标 ①血液指标。治疗前后采集患者空腹静脉血 5 mL,离心分离血清,置于-20℃冷冻箱内存存储备用。采用酶联免疫吸法测定血清超敏 C-反应蛋白(hs-CRP)和血管内皮生长因子(VEGF)水平,

试剂盒购自菲恩(武汉)生物科技有限公司(货号 EH0327)和伊塔(北京)生物科技有限公司(货号 YK-04628)。取另一份外周静脉血,置入肝素抗凝管中,使用梯度离心法提取外周血单个核细胞,利用实时荧光定量(RT-qPCR)技术检测患者 SIRT1 mRNA 和 Beclin1 mRNA 表达水平。②神经功能。由神经内科主治医师采用美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评估患者的神经功能,NIHSS 分值越高,说明神经功能缺损越严重。③生活质量。采用脑卒中专用生活质量量表(SS-QOL)评估患者的生活质量,该量表包括体力、移动能力、手功能、记忆与思维、情绪、生活能力、社会活动、语言交流 8 个维度,共 59 项条目,各条目采用 5 级评分法进行评分,总分为 0~100 分,分值越高,表明患者生活质量越高。

3.2 统计学方法 采用 SPSS23.0 统计学软件分析数据。符合正态分布的计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用独立样本 t 检验,组内比较采用配对样本 t 检验;计数资料以百分比(%)表示,采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

4 疗效标准与治疗结果

4.1 疗效标准 参考《脑卒中患者临床神经功能缺损程度评分标准(1995)》^[6]根据神经功能缺损评分进行评价。基本痊愈:功能缺损评分减少 $\geq 91\%$;有效:功能缺损评分减少 18%~90%;无效:功能缺损评分减少 $< 17\%$ 。

4.2 2 组临床疗效比较 见表 1。观察组总有效率为 94.00%,高于对照组 71.43%($\chi^2 = 7.35, P = 0.007$)。

表 1 2 组临床疗效比较					例(%)
组别	例数	基本痊愈	有效	无效	总有效
观察组	50	27(54.00)	20(40.00)	3(6.00)	47(94.00) ^①
对照组	49	18(36.73)	17(34.69)	14(28.57)	35(71.43)

注:①与对照组比较, $P < 0.05$

4.3 2 组治疗前后血液指标比较 见表 2。治疗前,2 组 hs-CRP、VEGF、SIRT1 mRNA、Beclin1 mRNA 水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后,2 组 hs-CRP、VEGF 水平较治疗前下降($P < 0.05$),SIRT1 mRNA 较治疗前上升($P < 0.05$)。治疗后,观察组 hs-CRP、VEGF、Beclin1 mRNA 低于对照组,SIRT1 mRNA 高于对照组($P < 0.05$)。

表2 2组治疗前后血液指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	hs-CRP(mg/L)	VEGF(ng/L)	SIRT1 mRNA	Beclin1 mRNA
观察组	治疗前	50	6.79 ± 1.79	471.12 ± 52.28	0.52 ± 0.23	1.87 ± 1.06
	治疗后	50	2.18 ± 0.58 ^{①②}	169.85 ± 18.84 ^{①②}	0.68 ± 0.20 ^{①②}	1.03 ± 0.05 ^{①②}
对照组	治疗前	49	6.67 ± 1.63	468.71 ± 42.56	0.54 ± 0.14	1.80 ± 0.98
	治疗后	49	3.77 ± 0.68 ^①	183.67 ± 21.97 ^①	0.60 ± 0.15 ^①	1.54 ± 0.26

注: ①与本组治疗前比较, $P < 0.05$; ②与对照组治疗后比较, $P < 0.05$

4.4 2组治疗前后神经功能缺损评分比较 见表3。治疗前, 2组NIHSS评分比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后, 2组NIHSS评分较治疗前降低($P < 0.05$); 且观察组NIHSS评分低于对照组($P < 0.05$)。

表3 2组治疗前后神经功能缺损评分比较($\bar{x} \pm s$) 分

组别	例数	NIHSS评分		t 值	P 值
		治疗前	治疗后		
观察组	50	12.36 ± 5.58	3.24 ± 0.98	13.90	<0.001
对照组	49	12.18 ± 5.22	5.37 ± 1.20	11.75	<0.001
t 值		-0.16	9.64		
P 值		0.871	<0.001		

4.5 2组治疗前后SS-QOL评分比较 见表4。治疗前, 2组SS-QOL各项目评分比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后, 2组SS-QOL各项目评分均高于治疗前($P < 0.05$), 且观察组体力、手功能、情绪、生活能力和社会活动评分均高于对照组($P < 0.05$)。

5 讨论

现代医学研究表明, AIS病灶中仍有部分神经元存活, 具有逆转神经损伤可能, 因此早期恢复血流灌注极为重要^[7]。然而, 溶栓获益与风险有时间相关性, 而且溶栓后血管再闭塞与症状性颅内出血等会增加患者不良预后及病死率^[8]。目前国内针对脑卒中治疗绝大多数以综合疗法为主。

AIS属于中医学中风病范畴, 中医认为该病基本病机为阴阳气血失衡, 病位在脑、心, 且与肝肾关系密切, 属本虚标实之证, 以风、火、痰、气、瘀为标, 肝肾气血亏虚为本, 故当以调养脏腑、调理阴阳气血为治则, 以助整体机能恢复。本课题组通过长期临床观察发现, 电针治疗AIS患者具有良好疗效。电针肩髃穴能祛风通络、理气化痰; 电针合

表4 2组治疗前后SS-QOL评分比较($\bar{x} \pm s$) 分

指标	时间	观察组 (例数=50)	对照组 (例数=49)	t 值	P 值
体力	治疗前	57.24 ± 8.01	55.39 ± 8.58	-1.11	0.270
	治疗后	80.06 ± 9.68 ^①	73.43 ± 10.63 ^①	-3.24	0.002
移动能力	治疗前	52.54 ± 10.83	50.80 ± 10.04	-0.83	0.408
	治疗后	73.02 ± 10.06 ^①	69.59 ± 8.96 ^①	-1.79	0.076
手功能	治疗前	53.48 ± 10.26	51.08 ± 9.31	-1.22	0.226
	治疗后	75.86 ± 10.63 ^①	67.31 ± 10.03 ^①	-4.12	<0.001
记忆与思维	治疗前	72.40 ± 10.08	71.27 ± 9.17	-0.59	0.559
	治疗后	81.28 ± 8.30 ^①	79.73 ± 9.76 ^①	-0.85	0.399
情绪	治疗前	63.62 ± 11.74	63.45 ± 10.25	-0.08	0.939
	治疗后	81.02 ± 9.58 ^①	74.53 ± 9.68 ^①	-3.35	0.001
生活能力	治疗前	47.44 ± 9.20	46.18 ± 9.46	-0.67	0.505
	治疗后	70.48 ± 9.58 ^①	64.45 ± 9.42 ^①	-3.16	0.002
社会活动	治疗前	55.48 ± 9.73	54.82 ± 11.15	-0.32	0.753
	治疗后	78.44 ± 9.20 ^①	72.20 ± 9.85 ^①	-3.25	0.002
语言交流	治疗前	69.26 ± 10.90	67.35 ± 10.39	-0.89	0.374
	治疗后	79.06 ± 9.74 ^①	76.49 ± 10.77 ^①	-1.25	0.216

注: ①与本组治疗前比较, $P < 0.05$

谷以镇静止痛, 通经活络, 清热解表; 电针手五里以疏经利节、调和气血; 电针阳陵泉以舒筋壮骨; 电针太冲穴可通络熄风; 电针丰隆可健脾和胃、化痰、降逆; 电针血海可调和气血; 电针内关可调补气血、疏通经脉; 电针足三里健脾和胃、益气补虚、通络除痹; 电针诸穴具有开窍、通络化痰、调和脏腑功能及气血、疏利关节等功效^[9], 有助于患者康复。

自噬是指细胞吞噬自身的胞质蛋白或细胞器并包裹成囊泡, 囊泡与溶酶体融合形成自溶酶体, 然后被降解的过程, 在饥饿、缺氧、营养缺乏和感染等应激条件下, 自噬可以被激活用于清除受损的细胞内细胞器和异常折叠的蛋白质^[10]。随着研究深入, 自噬在脑血管疾病、神经退行性疾病、感染等相关领域的影响价值逐渐受到重视。脑血管的急性闭塞

减少了流向大脑的血液,导致氧气和葡萄糖供应减少,局部的缺血和缺氧进一步诱导细胞能量衰竭,加速了细胞骨架的分解和离子稳态丧失。在缺血/再灌注(I/R)模型大鼠中,自噬参与脑 I/R 后内质网应激的调节,抑制亚细胞器的积累并导致短暂性细胞器损伤^[11]。此外,自噬作为细胞内保护机制,而炎症作为细胞防御机制,两者共同响应脑缺血损伤的刺激,二者具有相互影响作用,Mo Y 等^[12]研究认为,糖原合成酶抑制剂-3 β (GSK-3 β)可通过激活自噬来抑制缺血性脑损伤大鼠皮层神经炎症。曹炳华等^[13]研究发现,在缺血性脑卒中患者中,SIRT1 水平越低,hs-CRP 水平越高,患者合并早期神经功能恶化可能越大,提示 SIRT1 与抑制炎症反应、修复脑损伤等相关。郭宇等^[14]通过研究发现,与健康对照组相比,AIS 组 Beclin1 水平更高($P<0.05$),且与预后良好亚组相比,预后不良的 AIS 患者 Beclin1 水平更高($P<0.05$),且与炎症因子 IL-1 β 、TNF- α 呈正相关关系,提示 Beclin1 可能与炎症反应激活相关。VEGF 上调表达可促进扁平上皮细胞的繁殖,诱导新的螺旋状毛细血管形成,建立血管网,抑制神经细胞凋亡,具有脑保护作用^[15]。

本研究结果显示,治疗后观察组总有效率高于对照组($P<0.05$),且 NIHSS 评分、SS-QOL 评分高于对照组($P<0.05$),同时,观察组 hs-CRP、Beclin1 mRNA 和 VEGF 均低于对照组($P<0.05$),自噬因子 SIRT1、mRNA 高于对照组($P<0.05$),提示电针有助于改善 AIS 患者临床症状,改善细胞自噬及血管新生,恢复患者神经功能,提高日常生活能力和生活质量。

[参考文献]

- [1] 中华医学会神经病学分会,中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018[J]. 中华神经科杂志, 2018, 51(9): 666-682.
- [2] BECK H, PLATE K H. Angiogenesis after cerebral ischemia[J]. Acta Neuropathol, 2009, 117(5): 481-496.
- [3] XIAO P, GU J, XU W, et al. RTN4/Nogo-A-S1PR2 negatively regulates angiogenesis and secondary neural repair through enhancing vascular autophagy in the thalamus after cerebral cortical infarction[J]. Autophagy, 2022, 18(11): 2711-2730.
- [4] 郭越,周贺民,李慧,等. 从自噬和焦亡角度探究西红花提取物对缺血性脑卒中大鼠神经损伤的保护作用[J]. 中国药理学杂志, 2023, 58(11): 1005-1014.
- [5] 唐丽娟,张慧,冯卫星. 针刺治疗缺血性脑卒中的作用机制研究进展[J]. 江苏中医药, 2023, 55(2): 77-81.
- [6] 中华神经科学会,中华神经外科学会. 脑卒中患者临床神经功能缺损程度评分标准(1995)[J]. 中华神经科杂志, 1996(6): 62-64.
- [7] 靳丽丽,黄晓峰,任伟曼. 灯盏花素联合大秦艽汤对急性缺血性脑卒中患者血管内皮因子水平及血液流变学影响[J]. 四川中医, 2022, 40(4): 140-143.
- [8] 张为艳,杨帆,张晋欣. 急性脑梗死患者应用阿替普酶静脉溶栓后血管再闭塞相关因素分析[J]. 中国药物与临床, 2022, 22(1): 72-75.
- [9] 张姗姗,缪萍,刘立雄,等. 电针结合康复训练对缺血性脑卒中临床疗效及相关指标的影响研究[J]. 中华中医药学刊, 2022, 40(10): 198-201.
- [10] MIZUSHIMA N, KOMATSU M. Autophagy: renovation of cells and tissues[J]. Cell, 2011, 147(4): 728-741.
- [11] MENZIES F M, FLEMING A, RUBINSZTEIN D C. Compromised autophagy and neurodegenerative diseases[J]. Nature Reviews Neuroscience, 2015, 16(6): 345-357.
- [12] MO Y, SUN Y, LIU K. Autophagy and inflammation in ischemic stroke[J]. Neural Regeneration Research, 2020, 15(8): 1388-1396.
- [13] 曹炳华,乔振虎. 缺血性脑卒中患者血清SIRT1水平与早期神经功能恶化的相关性研究[J]. 卒中与神经疾病, 2022, 29(4): 330-332.
- [14] 郭宇,王若丹,周楷. 急性缺血性脑卒中患者外周血自噬及凋亡相关基因表达水平及临床意义[J]. 中国临床神经科学, 2021, 29(3): 241-246.
- [15] 孙荣道,杨国帅,余丹,等. VEGF通过TWIK钾通道对缺血性脑卒中患者的脑保护作用[J]. 广东医学, 2022, 43(12): 1471-1476.

(责任编辑:郑锋玲)