

· 综 述 ·

针刺对脑缺血及再灌注损伤保护作用的研究概况

王明山 马福国 陈怀龙

(青岛市立医院东院区麻醉科, 山东省青岛市东海中路 5 号, 266071)

[关键词] 脑缺血; 再灌注损伤; 针刺疗法; 综述

临床上多种病因或疾病可引起脑缺血及再灌注损伤。药物治疗的副作用限制了其在一些病例中的应用, 迫切需要寻求其他合适的安全途径。针刺可通过神经内分泌途径, 在生理功能最大调节极限范围内, 调动人体固有的生理积极因素, 能尽早促使脑血管疾病患者的局部病理状态向生理状态转化。近年来, 针刺对脑缺血再灌注损伤的保护作用在试验阶段及临床治疗中已取得了进展。本文就近年来针刺对脑缺血再灌注损伤的保护作用研究概况介绍如下。

1 动物实验研究

1.1 针刺治疗脑梗死可以改善脑的微循环

从影像学角度发现, 针刺能明显改善脑循环血流灌注状态, 增加患侧脑梗死区的血流量^[1]。实验表明, 针刺可显著降低血浆和梗死区脑组织匀浆中血栓素 B_2 (TXB₂) 含量, 使 6-酮-前列腺素 α (6-keto-PGF₁ α) 含量增高, 从而改善缺血损害后 T/K 比值, 提示针刺可减轻脑组织缺血损害和保护脑组织的作用与其调节脑缺血组织局部“T-P”系统, 以改善局部微循环和代谢有关^[2]。

1.2 针刺对缺血脑组织在病理形态学及超微结构改变的影响

“醒脑开窍”针法能使脑缺血区细胞水肿明显减轻^[3]。在采用组化染色法观察急性脑缺血模型脑内部缺血区变化及针刺效应时发现, 针刺后皮质部缺血区消失, 缺血体积(占缺血脑半球体积)显著缩小^[4]。

实验证明, 经针刺处理后脑缺血区神经元内尼氏体的脱失明显减轻, 证实针刺能保护尼氏体的机能^[5]。对脑缺血家兔脑组织超微结构研究发现, 缺血针刺组神经纤维较单纯缺血组增多, 髓鞘排列较致密, 虽然线粒体可见嵴稀疏和断裂, 内质网有轻度扩张, 但形态接近正常^[6]。

1.3 改善脑电活动

观察电针对脑缺血大鼠大脑皮层体感诱发电位的影响时, 发现针刺能使 P1、N1 波波幅在减少的基础上明显回升^[7]。此外, 有相关实验报道, 针刺可以调节脑神经细胞的电生理活动, 减轻缺血时脑电活动的抑制^[8]。

1.4 维持细胞内外离子的稳态

细胞内 Ca^{2+} 超载可诱导细胞凋亡, 而 Na^+ 增多是引起细胞水肿的重要原因。在测定大鼠全脑缺血再灌注损伤离子变化时发现, 电针可显著降低脑组织中 Ca^{2+} 含量, 也有降低 Na^+ 含量

的趋势, 能明显改善脑水肿^[9]。针刺可使大脑中动脉闭塞的大鼠大脑皮质缺血区细胞外液中 K^+ 、 H^+ 浓度升高的幅度降低, 并使 Ca^{2+} 、 Na^+ 浓度下降的幅度减少, 从而缓解了因细胞内外离子失衡引起的细胞毒性水肿^[10]。 Mg^{2+} 与脑缺血有密切关系, 脑缺血后血浆、脑组织 Mg^{2+} 含量降低, 血浆镁的降低程度与脑缺血的病情轻重程度呈正相关^[11,12]。针刺可使血清镁含量明显增高, 表明针刺可以调节血清中镁浓度, 起到对神经细胞保护作用^[13]。

1.5 对抗自由基损伤及脂质过氧化反应

氧自由基的产生过多可损伤细胞, 超氧化物歧化酶(SOD)在消除氧自由基中起着重要作用, 过氧化物代谢终产物丙二醛(MDA)升高可引起组织损伤。在脑缺血再灌注后期使用电针, 可以使脑组织的 SOD 活性增高, MDA 含量下降, 从而在一定程度上控制了脑水肿, 对脑缺血神经元起到保护作用^[14]。谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)则是一种重要的机体抗氧化酶。电针可使大鼠脑缺血后血清 GSH-Px 酶活性增高。提示电针对脑缺血后因自由基升高引起的脑功能损伤有较好的保护作用^[15]。

1.5 对细胞因子的影响

转化生长因子 β (TGF- β) 是一种多功能的细胞因子, 对多种细胞都有生物学作用, 包括小胶质细胞、星形胶质细胞等, 涉及细胞生长、分化、抗氧化、炎症反应、组织修复、防止凋亡等作用。TGF- β mRNA 在正常脑组织呈低水平表达。针刺大鼠“百会”、“风府”可使缺血再灌注 24 小时脑组织内 TGF- β 增加的同时, 脑梗死体积明显缩小, 表明针刺可有效地通过升高脑内 TGF- β mRNA 的含量, 对脑组织神经元起保护作用^[16]。神经生长因子(NGF)属神经生长因子家族, 又称神经营养素(NT)。NGF 在中枢神经系统发育过程中起重要作用, 同时维持成熟的中枢及周围神经系统神经元的正常功能。电针大鼠“三阴交”、“丰隆”治疗, 可升高 NGF 浓度, 从而可降低脑损害程度, 促进缺血损伤的神经元的恢复^[17]。

近年来, 大量研究表明, 脑内炎症细胞因子高表达在重度颅脑损伤后继发性脑损伤中起重要作用。采用 RIA 法测定大鼠大脑中动脉缺血模型(MCAO)针刺前后肿瘤坏死因子(TNF- α 、白细胞介素 6(IL-6)水平, 发现针刺后血清 TNF- α 、IL-6 明显低于针刺前^[18]。

近年来的研究发现, 核转录因子 κB (NF- κB) 与炎症反应机制密切相关, 并且是多种信号转导途径的汇聚点。缺血再灌注后产生的炎症细胞因子 TNF- α 、IL-6、IL-1 等激活后可诱导 NF- κB 转录各种急性期蛋白的基因表达, 进一步促进炎症反应, 而这些复苏后的局部和全身的炎症反应又可能通过 NF- κB

信号转导途径诱导相关的细胞发生凋亡。正常大鼠海马组织中 NF- κ B 表达较弱,主要位于胞浆,只有极少部分转位至胞核,且不明显。针刺大鼠“大椎”、双侧“内关”穴后,可下调转录因子 NF- κ B 的活性表达和含量,阻滞其转位于核内^[19]。

1.6 参与调控神经递质及脑细胞信号转导

脑缺血时,神经元持续去极化,脑内谷氨酸(Glu)释放增加,同时由于能量匮乏,Glu 重摄取受抑制,导致 Glu 大量堆积,持续刺激其 N-甲基-D-天门冬氨酸(NMDA)受体,引起神经元兴奋性损伤^[20]。实验发现,以大脑中动脉阻塞的脑梗死大鼠为模型,电针“百会”、“大椎”,观察该模型缺血后海马区游离氨基酸含量的动态变化及针刺对该含量的影响。结果表明,缺血后大鼠海马区细胞外氨基酸浓度明显升高,尤其是早期。针刺治疗后明显降低异常升高的 Glu 的含量,从而降低兴奋毒性,减轻脑损伤,这可能是针刺治疗脑梗死的重要机制之一^[21]。受体酪氨酸激酶 A(trkA)是神经生长因子高亲和力受体。trkA 可通过减弱谷氨酸的兴奋毒性,调节一氧化氮合成酶(NOS)活性,抑制细胞内钙超载,抗神经元发生迟发性凋亡及降低自由基水平,在抗脑缺血损伤的作用中发挥着重要作用。针刺局灶性脑缺血的大鼠,缺血皮层见大量 trkA 免疫反应阳性神经元,主要分布在半影区。而非电针缺血侧 trkA 阳性神经元非常少见,两者在显微镜下差别显著。证明针刺可以激发缺血半影区 trkA 表达,而起到脑保护作用^[22]。

1.7 对凋亡调节基因的调控

Caspase 家族是一大类凋亡调节基因,是细胞凋亡的启动和执行者,而 Caspase-3 是 Caspase 家族中最重要的凋亡执行者之一。脑缺血后细胞有坏死和凋亡两种死亡方式,Caspase-3 的活化是脑卒中后神经细胞凋亡的关键环节。在损伤最严重的中心周围有一个区域,其内脑细胞缓慢死亡,称为半暗带。半暗带内的神经元功能受损,但尚未死亡。如果没有再灌注,半暗带崩溃,脑细胞死亡,损伤范围扩大。凋亡细胞大多数存在于半暗带,因此,脑卒中后抑制神经元的凋亡,阻断半暗区向梗死中心区发展是治疗成功的关键环节之一。针刺大鼠“水沟”、“内关”,结果显示,MCAO 模型大鼠脑组织缺血半暗带的 Caspase-3 表达升高,针刺可以降低 Caspase-3 表达,从而切断蛋白酶级联反应过程,抑制缺血半暗区细胞凋亡而起到脑保护作用^[23]。

2 临床研究

2.1 针刺治疗脑梗死

在临床研究方面,许多专业人员进行了大量的临床观察研究,对其机理进行了可贵的探索。研究发现,针刺治疗脑梗死患者,可使患者血管扩张,血流速度加快,脑血流量增加,明显改善脑的供血情况,促进病灶侧大脑组织细胞的恢复^[24]。针刺后中风患者的甲皱微循环得到明显改善,微血管径增大、血流速度加快,微血管压力增高,血细胞聚集度减轻^[25]。

2.2 对 $P_{bt}O_2$ 、 $P_{bt}CO_2$ 和 pH 值的影响

在全麻下行开颅术的患者术中针刺腧穴(双侧的涌泉和厉兑),用脑组织氧代谢监测仪直接监测脑组织的氧分压($P_{bt}O_2$)、二氧化碳分压($P_{bt}CO_2$)和 pH 值的变化。发现针刺涌泉和厉兑后, $P_{bt}O_2$ 和 pH 值增加, $P_{bt}CO_2$ 下降。由于 $P_{bt}O_2$ 、 $P_{bt}CO_2$ 反映的是神经细胞代谢所必需的底物氧和代谢产生的二氧化碳,针刺

涌泉和厉兑后, $P_{bt}O_2$ 增加、 $P_{bt}CO_2$ 下降说明局部脑组织的物质供给增加。而且 $P_{bt}O_2$ 与局部脑血流量(rCBF)有很强的相关性,针刺后 $P_{bt}O_2$ 增加,同时伴有 $P_{bt}CO_2$ 下降和 pH 值升高,进一步表明 rCBF 增加。针刺停止 5 分钟后, $P_{bt}O_2$ 和 pH 值仍维持较高水平, $P_{bt}CO_2$ 维持在较低水平,说明针刺涌泉和厉兑有持续增加脑血流量的作用^[26]。

2.1 对炎性细胞因子的调节

针刺研究发现,急性脑梗死早期进行头针治疗能降低血清 TNF 含量,促进脑组织的恢复^[27]。细胞间黏附分子(ICAM-1)介导细胞与细胞间的黏附,在炎症过程中起重要作用。颅脑损伤后脑组织周围血管内皮细胞因子表达显著升高,ICAM-1 表达上调后导致白细胞聚集附壁,造成毛细血管阻塞,引起脑缺血。而且活化的白细胞释放氧自由基和蛋白水解酶,损伤局部血管,导致组织水肿。研究发现,重型颅脑损伤患者伤后第 1 天脑脊液中 IL-8、sICAM-1 均较正常值明显升高,伤后第 3 天仍维持在最高值水平。第 7 天开始下降。针刺双侧涌泉和厉兑穴,患者脑脊液中 IL-8、sICAM-1 在第 2 天开始下降,第 3 天进一步降低,第 5 天下降到正常值水平。由此可见,重度颅脑损伤患者给予针刺治疗可以降低 CSF 中 IL-8、sICAM-1 含量,从而减轻与细胞因子表达水平上调相关炎症反应介导的脑组织损伤程度。这可能与其抑制细胞因子的表达,阻断白细胞与血管内皮细胞黏附,减轻脑损伤组织的炎症反应有关^[28]。

2.3 其他

有研究表明,中风患者针刺后甘油三酯、胆固醇、 β 脂蛋白均较治疗前明显下降,提示针刺有降血脂作用^[29]。唐启盛等观察了针刺头穴对急性脑梗死患者,能明显调节 PGT² 和 TXA₂ 水平,有加速组织修复,提高 PGT² 合成的能力,及防止血栓进一步加重和促进病情好转的作用^[30]。有关文献表明,明显缺血的大脑皮层 β 内啡肽(β EP)含量显著升高,针刺急性脑梗死患者,能使其血浆中过高的 β 内啡肽维持在正常值水平,推测针刺可通过调整内阿片肽类神经递质异常,来发挥对缺血性神经元的保护作用^[31]。

3 问题与展望

缺血性脑损伤是一个复杂的病理生理过程。如上所述,针刺对缺血性脑损伤具有多水平、多通道、多靶点的保护和干预作用。现阶段对针刺治疗脑梗死的作用机理虽进行了大量的研究,并取得了一些成果,但尚不够全面深入,对缺血性脑损伤保护作用机制的研究也多限于动物实验阶段,且这些研究尚处于各自孤立的状态。因此,探讨针刺对缺血性脑损伤多方面的保护机制之间的内在联系和共同作用机制,是针刺作用机制研究的目标之一。另外,针刺对缺血性脑损伤的临床治疗多限于脑梗死的康复性治疗,应用于临床其他病因引起的缺血性脑损伤少见,特别是针刺预刺激对脑缺血患者的影响尚少见报道,需进一步拓宽临床应用范围。

参考文献

- [1]王玉升,王军,范军铭,等.电针对急性局灶性脑缺血模型大鼠的影响[J].中国针灸,1996,(9):34-36.
- [2]李锋,董建勇,郭诚杰,等.针刺对家兔缺血性中风(脑梗死)急性期 TXB₂、6-keto-PGF₁ α 等的影响[J].第四军医大学学

报, 1997, 18(3): 228-230.

- [3] 胡国强, 田菲, 李平, 等. 醒脑开窍针法对脑缺血及再灌注家兔脑自由基病理学超微结构的影响[J]. 中国危重病急救医学, 1996, 8(1): 5-7.
- [4] 翟娜, 路秀秀, 石学敏, 等. 针刺干预大鼠实验性脑梗死形态学研究[J]. 针刺研究, 1993, 18(3): 209-212.
- [5] 杜元灏, 翟娜, 李谈. 电针对脑梗死模型大鼠脑传导纤维及尼氏体的影响[J]. 针灸临床杂志, 1998, 14(11): 43-46.
- [6] 施静. 针刺抗脑缺血性神经元凋亡作用与机制的研究[J]. 生理科学进展, 1999, 30(4): 326-329.
- [7] 罗勇, 黄仲荪, 周保和, 等. 脑缺血及缺血后电针对大鼠大脑皮层体感诱发电位的影响[J]. 针刺研究, 1994, 19(2): 26-28.
- [8] 陈志强, 赵毅, 高玉江, 等. 电针对脑局部缺血再灌注大鼠 SEP 的影响[J]. 针刺研究, 1996, (4): 34-36.
- [9] 李威, 范军铭, 贾七奇, 等. 电针对大鼠全脑缺血再灌注损伤的保护作用[J]. 中国针灸, 1996, (11): 21-23.
- [10] 马岩璠, 郭义, 张艳军, 等. 手十二井穴刺络放血对实验性脑缺血大鼠缺血组织 K^+ , Na^+ 浓度影响的动态观察[J]. 中国针灸, 1997(9): 562-564.
- [11] Vande Linde AM, Chopp M, Chen H, et al. Chronic changes in the brain Mg^{2+} concentration after for brain ischemia in the rat [J]. Metab Brain Dis. 1991, 6(4): 199-206.
- [12] Helpert JA, Vande Linde AM, Welch KM, et al. Acute elevation and recovery of intracellular $[Mg^{2+}]$ following human cerebral ischemia [J]. Neurology, 1993, 43(8): 1577-1581.
- [13] 张瑜, 吴燕璠, 余军. 针刺对急性局灶性脑缺血大鼠血清钙镁磷含量的影响[J]. 中国中医药科技, 2004, 2004, (3): 129-131.
- [14] 许能贵, 马耕耘, 许冠荪, 等. 电针对局灶性脑缺血大鼠脑血流量、脑组织水含量 SOD、MDA 的影响[J]. 针刺研究, 1998, (3): 175-177.
- [15] 李刃, 李忠仁, 沈梅红, 等. 电针对脑缺血大鼠血清 GSH、GSH-Px 影响的研究[J]. 上海针灸杂志, 2006, 25(9): 40-42.
- [16] 裴海涛, 郭壮丽. 头穴针刺对局灶性脑缺血再灌注大鼠脑内 TGF- β mRNA 表达的调节[J]. 中国针灸, 2003, 23(12): 739-741.
- [17] 任秀君, 马惠芳, 王晓宁, 等. 电针对高血脂合并脑缺血大鼠血脂及神经生长因子影响的实验研究[J]. 针刺研究, 2007, 32(1): 24-26.
- [18] 张艳玲, 李创鹏, 马雅玲. 针刺治疗急性脑梗死 INF- α 、IL-6 及肌力的影响[J]. 中国针灸, 2001, 21(11): 677-679.
- [19] 孔立红, 孙国杰, 刘胜洪, 等. 针刺对脑缺血再灌注大鼠海马组织核转录因子 2 表达及含量的影响[J]. 针刺研究, 2006, 31(3): 140-142.
- [20] Frim DM, Short MP, Rosenberg WS, et al. Local protec-

tive effects of nerve growth factor secreting fibroblasts against excitotoxic lesion in the rat striatum [J]. J Neurosurg, 1993, 78(2): 267-273.

- [21] 许能贵, 马耕耘, 朱舜丽. 电针对局灶性脑缺血大鼠中枢单胺类神经递质的影响[J]. 中国中医基础杂志, 1999, 5(12): 56-58.
- [22] 施静, 刘晓春, 张静, 等. 电针对局灶性脑缺血大鼠脑内神经生长因子受体 trkA 的影响[J]. 中国组织化学与细胞化学杂志, 1999, 8(2): 132-135.
- [23] 范郁山, 罗燕. 浅刺水沟、内关穴对脑梗死大鼠脑组织缺血半暗带 Caspase-3 蛋白表达的影响[J]. 针灸临床杂志, 2007, 23(2): 45-47.
- [24] 钟奇, 马瑞林. 针刺对缺血性脑血管患者脑血流量的影响[J]. 辽宁中医杂志, 1991, 12(8): 23-26.
- [25] 张仁, 潘来娣, 覃以琳, 等. 子午流注纳甲法对 68 例中风偏瘫患者甲皱微循环的影响[J]. 上海针灸杂志, 1992, (1): 10-12.
- [26] 陈建良, 何升学, 吕文, 等. 针刺在开颅术中脑保护作用的临床研究[J]. 中国针灸, 2003, 23(6): 321-323.
- [27] 周伟, 王丽萍, 刘泓, 等. 头针对脑梗死患者血清肿瘤坏死因子的影响[J]. 上海针灸杂志, 2002, 21(1): 1-3.
- [28] 何升学, 陈建良, 吕文, 等. 针刺穴位对重度颅脑损伤患者脑脊液中 IL-8、sICAM-1 含量的影响[J]. 中华神经外科疾病研究杂志, 2004, 3(5): 485-487.
- [29] 许玉民. 针刺对缺血性中风血脂变化的观察[J]. 上海针灸杂志, 1992, (2): 13-15.
- [30] 唐启盛, 刘连喜, 赵少华. 电针透刺法配按摩治疗面瘫 300 例临床观察[J]. 针灸临床杂志, 1995, 11(10): 20-22.
- [31] 吴绪平, 杨毅红, 李家康, 等. 头穴透刺治疗急性脑梗死及对血浆 β 内啡肽含量的影响[J]. 中国针灸, 2000, 20(7): 429-431.

(收稿日期: 2007-09-17)

[编辑: 李 巍]

《疑难杂症良方效法》征文通知

中国医药学是个伟大的宝库, 有许多宝贵的经验和实用的方法, 为此, 我们将汇编《疑难杂症良方效法》。现面向全国搜集治疗奇、难、怪、顽疾病的良方效法。稿件体例为个案病例形式, 首先介绍病史, 症状, 以及相关的检查与诊断, 其次介绍治法、处方, 最后由撰写者、整理者分析其病机、治愈之理, 并加入自己的体会与看法。请注明“良方效法”字样, 及附作者简介。截稿日期: 2009 年 12 月 30 日。

传承弘扬祖国医学, 不仅需要 对医疗卫生人才的临床经验与学术思想进行挖掘和研究, 而对其的先进事迹、成就业绩, 也应认真整理、研究, 以作为激励进取、催人奋进的典范, 基于此, 我们将编纂《中国当代医疗精英》。现特面向全国征集入选者, 参选者需提供个人身份证复印件、彩色照片两张、个人事迹材料 500~800 字。入选者条件: 从事临床诊疗工作, 具有一技之长或特色疗法者或家传特技者; 医疗卫生企事业单位领导、管理人员和专业技术人员; 对医疗保健事业发展作出突出贡献受过政府或上级业务主管部门表彰、嘉奖、立功奖励者。凡具备以上条件之一者均可参选入编。请注明“医疗精英”字样。截稿日期: 2010 年 1 月 12 日。

以上文稿请寄: 北京市丰台区丰管路 48 号, 北京展旭医学研究中心学术部收, 邮编: 100071。电子文稿: wengao@mingyi120.net。电话: (010) 52204956、68000285。录用文稿将按照《著作权法》发放稿酬; 并在中国名医网 www.mingyi120.net 作宣传。注: 为促进医学研究事业的发展, 我研究中心现面向全国招聘研究会员, 有意者, 请联系我们, 投稿者将优先聘任。