

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2016.11.020

综 述

针灸治疗中风后睡眠障碍的机理研究概况

胡桢¹, 倪光夏^{1,2*}

(1. 南京中医药大学第二临床医学院, 江苏省南京市仙林大学城仙林大道 138 号, 210023; 2. 南京中医药大学第二附属医院)

摘要 近 10 年来有关针灸治疗中风后睡眠障碍 (PSSD) 的临床和实验研究文献统计显示, 针灸在治疗 PSSD 方面效果显著, 其机制主要是对中风后睡眠-觉醒功能区域的保护和修复以及对与睡眠-觉醒密切相关的脑血流动力学、神经递质、细胞因子等的调节作用, 该项研究旨在为针灸治疗 PSSD 的临床和科研提供一定的思路。

关键词 中风后睡眠障碍; 针灸机理; 睡眠-觉醒功能区域

研究表明, 约 95% 中风患者发病后出现中风后睡眠障碍 (PSSD)^[1]。PSSD 表现形式多样, 主要有入睡困难、过度睡眠、总睡眠时间减少、睡眠倒错、睡眠呼吸障碍或夜间入睡后伴有精神症状。PSSD 不仅影响患者的生活质量、身心健康及神经功能康复, 还会导致中风危险因素如高血压病、糖尿病等的加重, 甚至诱发脑梗死或脑出血的复发^[2]。大量研究表明, 针灸对 PSSD 有良好疗效, 且方法多样, 并有起效快、疗效持久、副作用少等优点^[3]。我们对针灸治疗 PSSD 的机理做以下探讨。

1 睡眠-觉醒的神经调节机制

睡眠-觉醒具有复杂的神经调节机制, 分为促进觉醒系统和促进睡眠系统^[4]。促进觉醒系统有两条主要的激活途径: 第一条是由脑干被盖背外侧核和脑桥被盖网状核通过乙酰胆碱激活丘脑中继核和网状核, 而将信号传递到大脑皮质; 第二条是由来自不同神经核团的信号首先激活外侧下丘脑和基底前脑, 继而激活大脑皮质, 这些神经核团包括腹侧导水管周围灰质多巴胺 (DA) 能神经元、背侧和正中脊核 5-羟色胺 (5-HT) 能神经元和蓝斑核去甲肾上腺素 (NE) 能神经元等。第二条激活途径也接受来自外侧下丘脑食欲素 (orexin) 能神经元、基底前脑 γ-氨基丁酸 (GABA) 能和乙酰胆碱能神经元的信号^[5], 其中 5-HT 也参与了抑制快动

眼睡眠 (REM) 的作用^[6]。位于下丘脑腹外侧的 orexin 能神经元在觉醒期主要表现为兴奋状态, 并在睡眠和觉醒这两种状态的转换过程中起到稳定性作用^[6-7]。GABA 是脑内抑制性神经递质, 主要存在于基底前脑和腹外侧视前区、脑干和丘脑部, 脑中不同部位的 GABA 神经元共同起到促进睡眠的作用^[8]。谷氨酸 (Glu)、褪黑素 (MT) 也参与睡眠-觉醒的调控。Glu 能促进皮质细胞活动增多来维持觉醒^[9], 分布于脑干、外侧下丘脑和基底前脑等处。MT 是视交叉上核的松果体合成和分泌的一种胺类激素, 发挥调节生物钟的功能。此外, 研究表明, 细胞因子参与睡眠的调节, 主要有白细胞介素 1 (IL-1)、白细胞介素 2 (IL-2)、白细胞介素 6 (IL-6) 及肿瘤坏死因子 α (TNF-α) 等, 这些细胞因子在睡眠过程中具有一定的昼夜节律性, 能不同程度地促进睡眠, 如细胞因子 IL-1、IL-6、TNF 在夜间睡眠时增加并具催眠作用^[10]。脑血流动力学与睡眠也有重要的关系, REM 时需血流量和代谢增加。

2 PSSD 的现代医学发病机制

中风后脑损伤部位会产生一系列的病理生理变化, 除了脑血流动力学的改变、缺氧和能量代谢衰竭造成脑损伤外, 许多继发的因素对中风后神经元的损伤亦起着重要作用, 包括自由基脂质过氧化损伤、胞内 Ca^{2+} 超载、炎症反应、中枢单胺类神经递质代谢紊乱、兴奋性氨基酸 (EAA) 神经毒等, 这些

基金项目: 江苏省自然科学基金 (BK20131458)

* 通讯作者: xgn66@163.com, 13675103002

损伤与 PSSD 的发病有着密切的关系。现代医学对 PSSD 发病机制的研究主要归纳为以下 5 个方面:

2.1 睡眠-觉醒功能区域的损害

中风后脑内生成大量自由基, 氧自由基及由其引起的脂质过氧化反应是导致脑进一步损害的重要因素。过氧化脂质 (LPO) 是自由基反应的主要产物, 超氧化物歧化酶 (SOD) 及谷胱甘肽过氧化物酶 (GSH-Px) 为抗自由基反应的主要酶类。在中风的病理状态下, 细胞内外 Ca^{2+} 平衡失调, 使细胞内 Ca^{2+} 超载而引起脑损伤。脑组织中的 EAA 主要包括 Glu 和天门冬氨酸 (Asp)。生理状态下细胞外的 EAA 不会对神经元产生兴奋毒性, 中风后 EAA 重摄取发生障碍并因钙内流而释放加速, 造成脑病灶局部 EAA 过量积聚而产生兴奋毒性。若中风病灶直接累及或发生的病理变化间接损害了睡眠-觉醒功能区域, 则会导致 PSSD, 这是 PSSD 发病的主要因素。如中风使上部脑桥、中脑、靠近蓝斑等部位受损可产生睡眠时间和类型的严重紊乱; 脑桥被盖梗死可导致 REM 期睡眠行为障碍及视幻觉^[1]。研究发现, 若患者的脑梗死部位位于丘脑、下丘脑、中脑被盖或脑桥上部时, 则患者嗜睡现象较严重, 其原因是这些部位的梗死对于睡眠-觉醒功能区域的损伤最为明显^[1]。

2.2 脑血流动力学的改变

脑出血患者存在不同程度的血液黏稠度增高及血流减慢, 从而导致血供障碍。血浆内皮素 (ET) 是内源性的血管收缩肽, 具有较强收缩血管的作用, 有研究发现, 急性脑缺血患者的 ET 增高^[2], 血栓素 A₂ (TXA₂) 和前列环素 (PGI₂) 具有维持血小板及血液凝固功能的作用, 一氧化氮 (NO) 和 ET 是血管活性物质中的一对重要因子, 正常情况下 NO/ET 保持动态平衡, 中风后这些物质的含量发生异常而使脑血流量减少^[3]。研究表明, 中风患者在睡眠时脑血流量、血流速度、血容量减少, 使需要血流量和代谢增加的 REM 受到影响而产生睡眠障碍^[4]。

2.3 神经递质的异常

中风后脑组织的单胺类神经递质发生紊乱, 主要有 5-HT、NE、DA, 其在中风后的病理生理中起重要作用, 不但可直接导致细胞受损, 脑代谢循环功能障碍, 还具有介导多种神经毒性作用及促细胞凋亡的作用。而 5-HT、NE、DA 亦是和睡眠-觉醒相关的重要神经递质, 其代谢的紊乱是导致 PSSD 发生的重要机制。其中由于 5-HT 的降低与抑郁的

发生有着重要的关系, 故推测 PSSD 与抑郁有关, 可能 PSSD 是中风后抑郁的早期症状。有研究显示, 脑梗死合并睡眠呼吸障碍的患者亚急性期存在明显的抑郁情绪^[5]。Glu、GABA 是与睡眠-觉醒相关的氨基酸类递质, 其亦参与中风后的病理生理过程而产生代谢紊乱, 中风导致这些神经递质代谢异常与 PSSD 的发病有重要关系。

2.4 免疫细胞因子的异常

在中风的发生发展过程中均会出现非特异性的炎症反应、抗原特异性 T 细胞介导的细胞免疫反应及体液免疫反应, 其中较重要的细胞因子有 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 等, 如脑缺血再灌注损伤就主要与 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 等炎性细胞因子失控释放形成的“瀑布效应”有关。免疫细胞因子参与睡眠-觉醒的调节, 中风后细胞因子的异常是 PSSD 的另一个发病机制。

2.5 神经激素的异常

与睡眠相关的神经激素有 MT、orexin 等, 中风后, 其分泌和代谢受到影响, 则会导致 PSSD。如病灶累及松果体和下丘脑腹外侧时, MT、orexin 的代谢紊乱, 而发生睡眠-觉醒的紊乱。有学者认为, MT 的浓度、分泌节律的改变是卒中后日间过度倦睡发生的一项重要原因^[6]。急性脑梗死患者处于高水平的觉醒状态与丘脑食欲素原 mRNA 水平上升, 食欲素原表达增高有密切关系^[1]。

PSSD 发病机制复杂, 除上述因素外, 还与患者的心理、卒中性质、年龄、性别等有关^[7-18]。

3 针灸治疗 PSSD 的机理

基于现代医学对 PSSD 发病机制的认识, 以及现代医学对针灸治疗作用的相关实验研究结果, 针灸对 PSSD 的治疗作用主要通过以下 4 个方面。

3.1 减轻睡眠-觉醒功能区域的损害

3.1.1 抗自由基损伤 针灸的抗自由基损伤作用在针灸对脑血管疾病的脑保护中发挥了重要作用, 可减轻与睡眠-觉醒相关功能区域的损伤。研究表明, 针刺可降低中风患者 LPO 含量, 升高 SOD、GSH-Px 含量^[9]。华金双等^[20]在观察艾灸预处理对全脑缺血大鼠 SOD 的影响中发现, 艾灸能使脑组织 SOD 含量增加, 从而对缺血缺氧脑组织起保护作用。田青等^[21]在实验中发现, 电针能明显提高脑出血大鼠脑组织 SOD 的水平。

3.1.2 调节细胞 Ca^{2+} 稳态 细胞内 Ca^{2+} 超载是中风后脑损伤的关键病理机制。研究表明, 针刺可调

节细胞 Ca^{2+} 稳态, 保护脑细胞功能。如郭义等^[2]在实验中发现, 手十二井穴刺络放血可使脑缺血大鼠细胞外 Ca^{2+} 向细胞内迁移, 并通过某些环节阻止细胞内 Ca^{2+} 的聚积。傅立新等^[23]研究发现, 缺血及缺血后再灌注均会导致脑组织 Ca^{2+} 含量明显升高, 尤以缺血早期严重, 针刺可降低 Ca^{2+} 含量而抑制 Ca^{2+} 超负荷。

3.1.3 拮抗 EAA 的释放 研究表明, 针灸可拮抗 EAA 的释放而保护脑组织。如戴高中等^[24]在实验中发现对大鼠脑出血模型予以电针后, 能抑制海马中不同兴奋性氨基酸 (Glu、ASP) 的释放, 减轻脑组织的损害。侯雪民等^[25]研究也证明, 针刺能抑制 EAA 的释放, 降低其兴奋毒性, 保护脑缺血后继发性神经元损伤。

3.2 改善脑血流动力学

针灸可改善脑血流动力学, 对睡眠-觉醒相关脑组织起到保护或促进修复的作用, 并减轻 REM 期睡眠时受到的影响。如研究表明, 针灸可有效改善脑出血后血液黏稠度增高及血流减慢而导致血供障碍的异常状态^[26]; 以电刺激小脑急性脑缺血患者发现, 血浆血管内皮素含量降低, 使血管扩张, 微循环得到改善^[27]; 还有研究表明, 针刺可通过调节中风患者 TXA₂/PGI₂、NO/ET 的水平来调整血管舒缩功能, 增加脑血流量, 改善脑组织的能量代谢^[28]。

3.3 调节单胺类神经递质

研究表明, 针灸可有效调节中风后单胺类神经递质的代谢紊乱, 如有学者报道, 大鼠缺血脑组织单胺类神经递质 (NE、DA、5-HT) 含量显著升高, 电针可显著降低缺血脑组织中单胺类神经递质的含量^[29], 还可有效调节脑缺血再灌注过程中单胺类神经递质的紊乱^[30]。

3.4 调节细胞因子

研究表明, 针灸可通过干预免疫反应过程的某些环节而有效调节中风后免疫细胞因子的异常^[31]。如在实验中发现, 艾灸足三里、绝骨能显著降低脑缺血患者的炎性细胞因子 IL-1 β 、IL-6, 并改善患者的临床神经功能^[32]; “醒脑开窍” 针刺法可以抑制大鼠脑缺血再灌注后大脑皮层异常升高的白细胞介素 1 受体 I (IL-1RI)、肿瘤坏死因子受体 I (TNFR-I) 的蛋白表达^[33]。

此外, 国外有研究显示, 针刺可以提高体内源性褪黑激素的分泌而改善入睡、觉醒、睡眠总时间及睡眠质量等指标^[34], 这可能与针灸治疗 PSSD

具有一定的联系。

4 讨论

针灸对 PSSD 的治疗作用是肯定的, 基于现代医学对 PSSD 发病机制的认识, 包括睡眠-觉醒功能区域的损害、脑血流动力学的改变、神经递质的异常、神经激素的异常、免疫细胞因子水平的异常等, 以及根据现代医学对针灸治疗 PSSD 作用的相关实验研究结果, 我们认为, 针灸治疗 PSSD 的主要机理为减轻睡眠-觉醒功能区域的损害以及调节与睡眠-觉醒相关的神经递质和细胞因子等有关, 包括抗自由基的损伤、调节细胞 Ca^{2+} 稳态、拮抗 EAA 的释放、改善脑血流动力学、调节单胺类神经递质、调节细胞因子等。由于 PSSD 的发病机制较复杂及针灸的作用具有多靶点性, 所以关于针灸治疗 PSSD 过程中对神经递质、细胞因子及激素的具体调节机制还需进一步研究。

参考文献

- [1] 刘国军, 陈康宁. 卒中后睡眠障碍研究进展 [J]. 中国卒中杂志, 2007, 2(5): 455-458.
- [2] LEPPAVUORI A, POH JASVAARA T, et al. Insomnia in ischemic stroke patients [J]. Cerebrovasc Dis, 2002, 14(2): 90-97.
- [3] 郭晶晶. 针灸治疗中风后失眠概述 [J]. 河南中医, 2013, 33(11): 1197-1198.
- [4] 臧照辉, 雷志勇, 陈虹, 等. 睡眠-觉醒的神经调节机制 [J]. 国际药学研究杂志, 2008, 35(1): 30-33.
- [5] PORTAS CM, BJORVATN B, URSIN R. Serotonin and the sleep /wake cycle: special emphasis on microdialysis studies [J]. Prog Neurobiol, 2000, 60(1): 13-35.
- [6] LEE MG, HASSANI OK, JONES BE. Discharge of identified orexin / hypocretin neurons across the sleep-waking cycle [J]. J Neurosci, 2005, 25(28): 6716-6720.
- [7] SAPER CB, SCAMMELL TE, LU J. Hypothalamic regulation of sleep and circadian rhythms [J]. Nature, 2005, 437(7063): 1257-1263.
- [8] SIMON C, HAYAR A, GARCIA-RILL E. Developmental changes in glutamatergic fast synaptic neurotransmission in the dorsal subcoeruleus nucleus [J]. Sleep, 2012, 35(3): 407-417.
- [9] 史智勇, 赵红斌. 细胞因子对睡眠的影响 [J]. 国外医学生理病理科学与临床分册, 2000, 20(4): 282-284.
- [10] 戴萍, 周志明. 脑卒中后睡眠障碍及治疗 [J]. 医学综述, 2007, 13(7): 1315-1317.
- [11] 杨辉. 急性脑梗死并发睡眠障碍的发病机制研究进展 [J]. 中国实用神经疾病杂志, 2014, 17(4): 99-101.
- [12] 孙乐蓉, 杨红, 冯爱玉, 等. 电刺激小脑对脑梗塞患者血浆内皮素的影响 [J]. 中华理疗杂志, 2000, 23(4):

- 201-203.
- [3] 孙会芳,姜雪,刘晓静,等. 针刺对缺血性脑血管病脑血流量的影响 [J]. 吉林中医药,2013,33(5):506-508.
- [4] 王幸,郑梅生,陈小转,等. 基底核区脑梗死睡眠障碍的相关因素分析 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志,2007,5(9):907-908.
- [5] 王宁群,李宗信,黄小波,等. 脑梗死合并睡眠呼吸障碍患者亚急性期抑郁状态与 SIS 生存质量相关性研究 [J]. 中国康复,2010,25(4):256-258.
- [6] 吴士文,杨光,金民,等. 脑梗死患者血清褪黑素节律改变与卒中后日间过度倦睡 [J]. 中风与神经疾病杂志,2004,21(6):538-540.
- [7] 陈东,王文安. 急性脑卒中患者睡眠障碍的异质性研究 [J]. 卒中与神经疾病,2014,21(5):286-493.
- [8] 倪白云,李贞. 脑卒中后睡眠障碍 60 例临床分析 [J]. 实用全科医学,2007,5(7):627.
- [9] 郑谅,周莹,李艳慧,等. 针刺对中风血过氧化脂质和抗氧化酶的影响 [J]. 新中医,2001,33(6):42-43.
- [10] 华金双,李丽萍,朱现民. 艾灸预处理对全脑缺血大鼠 SOD、MDA 的影响 [J]. 中国针灸,2006,26(8):595-597.
- [11] 田青,马俊,刘又香. 电针对实验性大鼠脑出血急性期脑组织含水量及 SOD 水平的影响 [J]. 湖北中医杂志,2002,24(2):3-4.
- [12] 郭义,胡利民,张艳军,等. 手十二井穴刺络放血对实验性脑缺血大鼠缺血区细胞外 Ca^{2+} 浓度影响的动态观察 [J]. 针灸临床杂志,1999,15(6):48-50.
- [13] 傅立新,石学敏,李平,等. 针刺对脑缺血及再灌注家兔脑水肿、自由基病理学损伤的保护作用及相关性分析 [J]. 中国中医基础医学杂志,2000,6(2):52-54.
- [14] 戴高中,陈跃来,顾法隆,等. 电针对大鼠脑出血模型海马组织氨基酸含量的影响 [J]. 针刺研究,2002,27(1):36-39.
- [15] 侯雪民,杨骏,李万瑶. Glu、vWF 和 TC、TG 参与电针对实验性脑血管病保护作用的研究 [J]. 针灸临床杂志,2007,23(3):40.
- [16] 周爽,张秋娟,方郑江,等. 针灸治疗脑出血的机理研究探要 [J]. 中医药学刊,2004,22(11):2126-2127.
- [17] 陈雄康. 电针对急性脑梗死大鼠缺血脑组织单胺类递质影响的实验研究 [D]. 武汉:湖北中医学院,2007.
- [18] 欧翔,袁红. 针灸疗法对脑卒中的免疫调节作用 [J]. 针刺研究,2005,30(2):125-127.
- [19] 徐斌,陆任云,倪光夏,等. 电针对脑缺血再灌注大鼠纹状体丘脑中单胺类递质及其代谢产物的影响 [J]. 中国中医药信息杂志,2001,8(8):27-28.
- [20] 曹改杰. 头电针合醒脑开窍针刺早期介入治疗脑梗死的临床效果及对炎症细胞因子的影响 [J]. 中医外治杂志,2012,21(6):32-33.
- [21] 袁卫华,蔡圣朝. 艾灸对缺血性脑血管病炎症细胞因子的影响 [J]. 中医药临床杂志,2011,23(7):576-578.
- [22] 倪光夏,石学敏,王占奎,等. 针刺对缺血再灌注大鼠脑组织炎症反应相关蛋白表达的影响 [J]. 江苏中医药,2012,44(12):73-75.
- [23] SPENES DW, KAYUMOV L, CHEN A, et al. Acupuncture increases nocturnal melatonin secretion and reduces insomnia and anxiety: a preliminary report [J]. J Neuropsychiatry Clin Neurosci, 2004, 16(1):19-28.

(收稿日期:2015-10-06;修回日期:2015-10-15)

编辑:黄健

第七届国际中医妇科学术大会通知(第一轮征文)

为促进国内外从事中医妇科领域学者进行学术交流,加强中医药国际化传播,共同提高中医药诊治妇科疾病水平。由世界中医药学会联合会主办,世界中医药学会联合会妇科专业委员会承办,湖南安邦制药有限公司协办的“第七届国际中医妇科学术大会”,以妇科疑难病诊疗研究为主题,拟定于2016年9月在昆明市举行,届时将举办妇科疑难病诊疗高级研讨班,并设“安邦杯”妇科养血颗粒有奖征文活动,评选优秀学术论文。同时邀请国内外著名妇科专家进行专题学术讲座及大会学术交流。现将有关事项通知如下:

一、征文内容

1. 名老中医对妇科疑难病的中医诊疗方案及学术经验; 2. 妇科疑难病诊治的中医优势及其特色疗法; 3. 新技术、新疗法在诊治妇科疑难病中应用及最新研究进展; 4. 历代医家诊治妇科疑难病经验挖掘与文献整理; 5. 妇科养血颗粒组方研究、药理作用及临床应用; 6. 妇科养血颗粒药效基础及安全性观察; 7. 妇科养血颗粒深层次开发思路及远景规划。

二、征文要求

1. 论文要求未在公开杂志发表,主题鲜明,论据充分,内容详实,文责自负。2. 中英文论文均以 word 格式投稿,全文篇幅在 4000 字左右。3. 所有论文一律采用电子投稿 (fkfh189@163.com)。4. 投稿截止日期:2016 年 7 月 31 日。

三、会议负责人及联系方式

刘丹卓,13787132521, fkfh189@163.com