



电子、语音版

·综述·

基于电针疗法对脑梗死后神经功能恢复的研究进展

张游, 尹亚龙, 吴新贵

广西医科大学第一附属医院中医科, 广西南宁 530021

摘要: 脑梗死(CI)作为全球脑血管病中最常见的一种类型,其发作而导致的神经运动功能损害也是临床上最常见的后遗症之一。如何进行脑梗死后神经功能的重建一直是临床治疗的重点及最终目标,电针(EA)是传统中医针灸理论与现代科学技术相结合的产物,其在临床上治疗包括脑梗死在内的脑血管病具有独特优势,且已有大量临床研究表明,EA可以促进脑梗死后神经功能的恢复,是世界卫生组织(WHO)最早向全球推荐采用针刺(电针)治疗的病种之一。本文就近年来电针对脑梗死神经功能障碍的治疗和改善及可能的作用机制进行系统性回顾,旨在探讨电针对脑梗死的急性期和恢复期的治疗方案,为临床治疗提供新的治疗思路。

[国际神经病学神经外科学杂志, 2022, 49(1): 79-86.]

关键词: 脑梗死; 治疗; 电针; 神经功能障碍

中图分类号: R743.3

DOI: 10.16636/j.cnki.jinn.1673-2642.2022.01.017

Research progress of electroacupuncture-based neurological function recovery after cerebral infarction

ZHANG You, YIN Ya-Long, WU Xin-Gui

Department of Traditional Chinese Medicine, The First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning, Guangxi 530021, China

Corresponding author: WU Xin-Gui, Email: wxingui200061@aliyun.com

Abstract: Cerebral infarction (CI) is the most common cerebrovascular disease in the world, and motor function damage is a common sequela. Reconstruction of the neurological function after CI has always been the focus and ultimate goal of clinical treatment. Electroacupuncture (EA) is a combination of acupuncture theory of traditional Chinese medicine with modern science and technology, with unique advantages in the clinical treatment of cerebrovascular diseases, including CI. A large number of clinical studies have shown that EA can promote the recovery of neurological function after CI. CI is among the first batch of diseases recommended by the World Health Organization to be treated with EA. This paper systematically reviews EA treatment of neurological dysfunction from CI in recent years and the possible mechanisms of action. The aim of this review is to explore the EA treatment schemes for the acute and convalescent stages of CI, and to provide new ideas for clinical treatment.

[Journal of International Neurology and Neurosurgery, 2022, 49(1): 79-86.]

Keywords: cerebral infarction; treatment; electroacupuncture; neurological dysfunction

脑梗死(cerebral infarction, CI),在中医学里称“中风”,是一种由局限性脑缺血、缺氧导致缺血性坏死或软化,进而产生神经功能障碍的脑血管疾病。CI作为全球

急性脑血管病中最常见的一种类型,患病人数约占脑血管病总患病人数的87%^[1],具有发病率高、致残率高、复发率高、死亡率高等特点,总体预后较差,是目前导致老

基金项目: 国家自然科学基金(81760885、81360564);广西自然科学基金(2017GXNSFDA198011);广西壮族自治区卫生与计划生育委员会中医药科技专项课题(GZLC16-34);广西中医药管理局立项课题(GZZC14-44)

收稿日期: 2021-09-06; **修回日期:** 2021-12-29

作者简介: 张游(1995—),男,在读硕士研究生,研究方向:脑血管病的针灸治疗与研究。Email: 843757818@qq.com。

通信作者: 吴新贵(1965—),男,主任医师,教授,研究方向:脑血管病的针灸治疗与研究。Email: wxingui200061@aliyun.com。

年人神经功能障碍和死亡的主要原因之一^[2]。脑梗死状态下的局限性脑缺血不仅可对神经元造成不可逆转的损伤,还会导致一连串的病理事件:如能量衰竭、酸中毒、谷氨酸过度释放、细胞内 Ca^{2+} 水平升高、自由基的产生(尤其是在再灌注后)、血脑屏障(blood brain barrier, BBB)的破坏、炎症以及最终由坏死、凋亡、自噬混合形式组成的大量兴奋性细胞死亡^[3],从而扰乱大量神经网络的功能。因此,寻找改善神经功能的治疗方法越来越受到人们的重视,但目前的治疗方式十分有限。

电针(electroacupuncture, EA)是针灸的一种形式,起源于针灸和电刺激的结合,也是我国中风后患者的一般补充疗法,它比起传统针灸更容易控制、标准化和客观可衡量化,并且作为一种相对可行、简单、廉价的治疗方法,在临床上被普遍接受。以往的研究表明,电针治疗可以改善中风后的偏瘫^[4]、痉挛^[5]、神经痛^[6]、认知功能^[4],还在精神心理状况的调节^[7]上发挥了作用,许多患者在中风后通过电针治疗表现出显著的神经功能改善^[8]。通过文献分析,电针改善脑缺血损伤的机制可能分为3个方面(图1):①电针可激活神经损伤后的内源性恢复机制,同时诱导机体产生缺血耐受反应^[9];②电针在抗炎^[10]、抗氧化应激^[11]、抗凋亡^[12]方面发挥了作用;③电针在神经功能恢复上表现了明显的效果,如促进血管再生^[13]、神经再生^[14]、激活神经营养因子释放^[4],发挥神经保护作用。

在过去的二十年里,中风后超急性期和急性期的治疗有了显著的改善,但我们现在必须把注意力转向积极促进康复的治疗上。神经可塑性是指神经系统因环境变化而改变其结构和功能的能力,这与大脑重塑以及神经功能恢复密切相关^[15]。当谈到临床实践时,通过治疗技术(如无创脑刺激、针灸/电针、任务导向训练)促进和调节神经可塑性是促进运动恢复的关键^[10],可促进缺血性中风后的神经再生、血管生成和功能恢复^[16]。因为缺血性中风的超急性期在临床上较为紧急且少见,急性期和恢复期患者的需求相对较多。因此,本文就电针治疗对脑梗死急性期和恢复期的神经功能改善的疗效及相关作用机制进行系统性回顾,为临床治疗提供新的治疗方案。

1 针灸改善脑梗死后神经功能障碍

1.1 运动功能

脑梗死可以通过影响神经功能来改变行为活动,如偏瘫、躯体协调失衡或失语症,造成病人预后生活质量严重降低。有研究表明,脑梗死出现了一个新特性,其越来越成为一种慢性致残性疾病——脑梗死患者在急性期幸存下来,但仍旧留下了残疾。这种脑梗死残疾是相当严重的,高达80%的脑梗死患者最终只可以恢复短距离行走的能力,而无法恢复正常散步的能力^[17]。患病初期,70%~80%的脑梗死患者上肢运动功能受损,与步态一

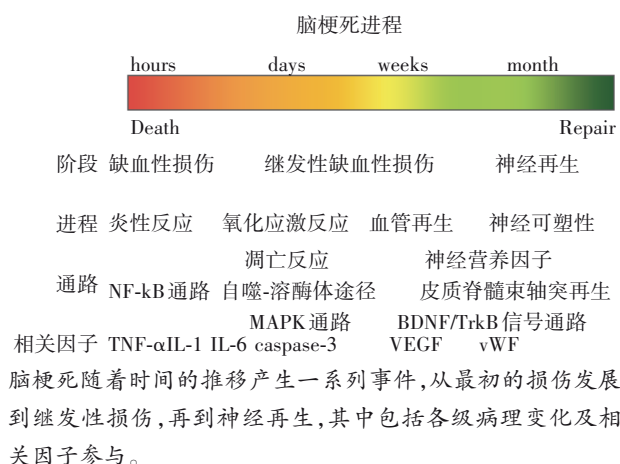


图1 脑梗死进程示意图

样,大多数患者都会康复,但瘫痪的手臂无法恢复至正常状态,患病后6个月,仍有相当大比例(25%~53%)的患者至少有一项日常生活任务(洗漱、进食、上下楼等)需要依赖他人^[18]。

上肢松弛性瘫痪是脑梗死后的一种严重运动障碍,其特征是肢体虚弱和肌张力降低,可持续数周、数月甚至数年。众所周知,日常生活活动能力(activities of daily living, ADL)的独立在很大程度上依赖于上肢运动功能的恢复,而电针治疗是脑梗死后松弛性瘫痪应用最广泛的中医疗手段之一。已有多项研究报道,曲池穴、手三里穴、合谷穴是脑梗死患者运动功能康复中常用且有效的穴位^[19]。根据中医理论,刺激它们可以促进恢复血液的自由流动^[20]。研究发现刺激以上3个穴位20 min,并保持250 μs的脉冲信号、2 Hz的频率,结果短期组(≤2个月)、中期组(2~6个月)的信息网络节点均有增加,特别是在短期组中最明显,提示有效连通性增加,预测电针治疗可改善患者的运动皮质功能,可促进肢体功能恢复^[4]。

卒中后痉挛(post-stroke spasticity, PSS)是脑梗死后的主要并发症之一,有20%~50%的脑梗死患者受到影响,其可导致疼痛、姿势不佳、移动困难和体位改变、活动受限和卫生问题^[21]。PSS的常规治疗包括非药物治疗、药物干预和侵入性神经外科手术^[22]。大多数临床指南对于轻度症状优先考虑非药物干预措施,例如拉伸和夹板^[23];对于中度或严重的痉挛最常用的治疗方法之一是肉毒杆菌毒素A注射,但其临床疗效较为有限,有效期只能维持2~3个月,且价格相对昂贵,同时药物可导致多种全身性不良反应,包括肌肉无力、嗜睡和认知障碍^[24]。Li等^[25]总结了33例随机对照试验,最常用的治疗肢体痉挛穴位为“百会”、“风池”。一些研究表明,针灸在帮助改善肢体运动功能和降低痉挛的严重性方面具有治疗潜力,Lim等^[5]提出针刺或电针可显著降低脑梗死后的痉挛状态,尤其是腕、膝和肘的肌肉。Cai等^[26]研究了1 425名患

者,结果显示与常规护理相比,电针结合常规护理显著降低了上肢和下肢的阿什沃斯量表(modified Ashworth Scale, MAS)评分。综上所述,电针治疗可以改善脑梗死后肢体痉挛状态,但是具体机制仍尚不明确,可能与抑制疼痛、调节运动神经元的活动、抑制兴奋性神经递质有关^[27]。

1.2 感觉功能

中央卒中疼痛(central post-stroke pain, CPSP)是脑梗死最麻烦的后遗症之一,作为一种神经性疼痛的类型,其可能是由脑梗死导致中央躯体感觉系统的大范围病变引起的^[28]。脑梗死患者中CPSP的发病率约为7.3%~10.5%,主要表现为痛温觉过敏^[29],CPSP通常使用药物治疗,包括镇痛药、抗抑郁药和抗惊厥药,但是这些药物可能会产生抗药性和成瘾性^[30]。电针具有操作简单,损伤小,成本小的优点,同时有一些报道显示,电针可以通过调节交感神经来缓解疼痛,例如针刺“足三里”穴和“百会”穴可以显著减少疼痛^[6]。一些研究人员通过研究疼痛的过程,表明神经元细胞凋亡和异常的星形细胞活化在疼痛中起重要作用^[31]。Tian等^[32]发现,电针治疗可以通过抑制神经元细胞凋亡和异常的星形细胞来施加镇痛作用,EA治疗组连续5 d,每天30 min的2 Hz低频电针治疗可以有效缓解神经元细胞凋亡,而15 Hz高频电针治疗可以有效地抑制异常的星形胶质细胞激活,此外还发现,电针治疗缓解CPSP的疗效优于氟西汀。这些研究可为临床治疗CPSP提供新的方案。

1.3 反射功能

“吞咽困难”为液体从口腔流向食道的障碍。其中脑梗死是吞咽困难最常见的神经性病因,通常在脑梗死后的前2~4周内即可观察到该症状。有文献记载脑梗死后吞咽困难(post-stroke dysphagia, PSD)患病率为29%~81%^[33],然而据现在报道,轻度吞咽障碍在脑梗死患者中的患病率为91%^[34],已经成为脑梗死后发病率最高的并发症,需要我们提高警惕。同时吞咽困难还可导致其他相关并发症,如营养不良、吸入性肺炎和生活质量差^[35]严重影响患者的生存状态。有研究表明,针灸可能有助于皮质半球损伤的PSD患者的康复,改善吞咽障碍^[36]。自主吞咽功能的下行运动神经传导主要由初级运动皮质(M1)发起,而电针治疗“莲泉”穴可提高非梗死区M1的局部场电位,激活吞咽功能相关神经元(锥体细胞),增加非梗死区自主吞咽时的运动传导^[37]。电针可能是通过刺激健侧M1和吞咽肌的血流、提高舌下神经的运动传导速度,缓解PSD症状。

1.4 其他功能障碍

卒中治疗中的一个重大挑战是神经精神后遗症,因其极大地降低了卒中幸存者的生活质量。众所周知,卒中后患者很大一部分有身体残疾,其中大约20%~30%的卒中

患者出现卒中后抑郁(post-stroke depression, PSD)和认知障碍(post-stroke cognitive impairment, PSCI)^[38]。在以往的研究中各种针灸疗法已经被广泛地引入到脑梗死后神经功能缺损和抑郁的治疗中,包括抑郁障碍、功能障碍和认知功能恶化^[8]。前额穴位由三叉神经感觉通路支配,三叉神经感觉通路与脑干网状结构有更密切的侧支联系,特别是含有5-羟色胺(5-HT)产生神经元的中缝核团和含有去甲肾上腺素(NA)产生神经元的蓝斑^[39]。大量证据证实,脑干5-HT和NA神经元系统在针刺后可调节多种大脑功能。Zhang和他的同事^[40]开发了一种专门用于脑梗死后康复的新针灸模式——密集频电刺激+电针。额部密集穴位的电刺激经常用于治疗各种精神症状,并已被证明对重度抑郁症^[41]、产后抑郁症^[42]和强迫症(obsessive-compulsive disorder, OCD)^[43]有治疗作用。

PSCI表现为抽象思维、记忆、定向和类似功能的损害。因PSCI的机制目前尚未完全阐明,因此,对其治疗的选择是有限的。不过,一些治疗阿尔茨海默病的药物在PSCI患者中显示出积极的作用,例如胆碱酯酶抑制剂(多奈哌齐)^[44],但是仍缺乏足够的证据。以往的研究表明,针刺三叉神经支配的穴位可达到调节大脑功能的作用^[45]。Zheng等^[4]通过针刺三叉神经支配的两个头皮穴位“印堂”穴和“百会”穴,2 Hz、1 mA的强度持续治疗14 d,并通过Morris水迷宫和新物体识别测试分别评估大鼠的空间学习记忆和认知记忆能力,与假手术大鼠相比,脑梗死组的大鼠在Morris水迷宫训练阶段需要更长的时间找到平台,在探测阶段在目标象限中花费的时间更少,在新物体识别测试中,脑梗死组在新物体上花费的时间少于对照组,而EA组在2个测试中都逆转了上述现象,结果表明,脑梗死可以使空间学习记忆能力和认知功能下降,而电针治疗可以改善这些认知功能障碍。

2 针灸疗法在脑梗死不同分期中的应用

目前临床上对脑梗死分期的方法有很多,其中最主要的是依发病时间来进行区分:发病6 h内称为超急性期,此时脑梗死灶尚未完全形成,若及时溶栓治疗,可完全恢复;6 h至1周内称为急性期,脑组织开始出现缺血坏死灶,并从梗死区逐渐向梗死周边区域扩散;1周到6个月期间称为恢复期,此时缺血梗死灶已趋于稳定,神经营养因子、突触再生等神经修复能力开始发挥主要作用;6个月后称为后遗症期,此阶段病情稳定,一般以防止疾病复发为主。因超急性期情况较为紧急,针灸治疗一般在急性期及恢复期运用较广泛。

2.1 急性期

在脑梗死后的急性期,首先开始出现核心梗死灶的细胞大量损伤和死亡,随后继发炎症和产生自由基,与此同时半影区的部分再灌注血液激活了内皮细胞,使大量中性粒细胞和巨噬细胞涌入,进一步加重脑损伤^[46]。激

活的小胶质细胞、入侵的中性粒细胞和巨噬细胞释放大量炎症细胞因子,促使自由基产生,造成脑组织二次损伤^[47]。

2.1.1 抗炎性浸润反应 脑梗死后引起的细胞损伤会引发危险信号的释放,从而激活中枢神经系统(CNS)中的免疫系统,促使CNS中的常驻免疫细胞和外周免疫细胞的发生炎性浸润^[48]。NF- κ B信号通路主导着脑缺血后引起的脑损伤的发生和发展,被认为可能是脑梗死后损伤的“主调节器”^[49],所以如何抑制NF- κ B信号通路可能是减少急性期脑梗死引起的脑损伤和炎症的有效策略。Xu等^[10]通过建立MACO大鼠模型,并每天以1 mA的强度和2/20 Hz的频率刺激“百会”、“合谷”和“太冲”穴30 min,结果表明EA治疗可以抑制一部分小胶质细胞和星形胶质细胞从静息状态向激活状态的转化,以及降低TNF- α 、IL-1 β 和IL-6的分泌;同时还检测到EA后NF- κ B通路处于抑制状态,并表现出神经保护作用,比如神经行为功能好转、脑梗死体积减小、脑损伤减轻,说明EA在急性期发挥脑保护作用的途径可能与抑制NF- κ B信号通路的过度激活有关。

2.1.2 抗氧化应激 氧化应激可导致脂质过氧化、蛋白质变性、酶失活、线粒体和DNA损伤、细胞内Ca²⁺超载、细胞骨架结构损伤和抗氧化剂储备枯竭,已被证实是急性期脑梗死继发性脑损伤的基本机制^[50]。因此,缓解氧化应激被认为是限制脑缺血性损伤进一步扩大的潜在治疗策略。EA在以往的研究中被证实有缓解脑损伤和炎症的作用^[45]。通过对线粒体的具体作用机制进一步研究,发现EA治疗“百会”与“足三里”穴可以显著增加线粒体膜电位和ATP水平,并通过PI3K/Akt/mTOR诱导的自噬—溶酶体途径(autophagy-lysosome pathway, ALP)通路,尤其是Pink1/Parkin介导的对有丝分裂的清除,改善受损的线粒体体积聚,以缓解氧化应激、神经元损伤和脑梗死急性期的损伤作用^[11]。

2.1.3 抗细胞凋亡 程序性细胞死亡(programmed cell death, PCD)是指在胚胎发育过程中以及在某些病理条件下,由细胞内分子通路介导的细胞死亡^[51]。脑梗死后,神经元会发生PCD或坏死,进而发展为神经功能障碍,通过抑制PCD可以阻止或改善神经功能损伤,其中细胞凋亡途径是抑制PCD中最突出、研究最深入的一种方式^[52]。有研究表明,cofilin线粒体易位是细胞凋亡途径的早期步骤,并积极参与淀粉样蛋白 β 诱导的细胞凋亡和神经变性^[53]。Sun等^[12]通过对脑梗死大鼠进行电针预处理,与对照组比较,电针预处理大鼠的cofilin蛋白水平明显降低,细胞凋亡减少,可能是EA在早期通过抑制cofilin蛋白来减轻细胞凋亡,并保护大脑免受缺血性损伤。Xing等^[54]的研究表明,电针刺激“曲池”和“足三里”穴可能通过激活MAPK信号通路途径发挥抗细胞凋亡作用。另有

研究显示,电针干预后显著抑制神经元自噬和凋亡,并明显下调cleaved caspase-3(CCAS3)、LC3II/I、Beclin1的表达,表明电针治疗可能通过抑制脑梗死急性期的细胞凋亡和自噬来减少脑损伤^[55]。

2.2 恢复期

随着时间的推移,脑缺血从核心梗死灶进展到半暗带和梗死周围组织,在这个过程中涉及继发性损伤级联反应,包括缺血细胞的再灌注损伤、星形胶质细胞和白细胞的激活、炎性细胞因子的释放和自由基的产生、以及同步神经元活动的发生,这是一种脑梗死后引发神经修复的放射状效应^[56]。神经修复的过程:首先在半影区和梗死周围组织中产生的自由基可刺激神经元兴奋^[57];然后炎性细胞因子可激活星形胶质细胞,促进血管生成,并诱导轴突萌发^[58];最后脑梗死后的同步神经元活动可诱导轴突萌发和新连接的形成^[59]。

2.2.1 增强神经元可塑性 在脑梗死动物模型中可以观察到神经修复的基本要素包括轴突萌芽、树突分支生成、突触发生、神经发生和胶质形成^[54]。脑梗死后神经功能的恢复需要突触发生和轴突萌芽,以激活脑缺血损伤区域的神经可塑性。一个基本的神经发生过程是,脑梗死后在缺血受损或部分失去传入神经的大脑区域开始出现轴突萌芽和新连接的形成,并在脑梗死周边区域的躯体感觉皮质、运动前皮质处触发新的连接,最后由梗死对侧皮质投射远距离连接到纹状体、中脑和脊髓,但这样诱导的神经可塑性是有限的,需要与康复治疗相结合才能实现最佳恢复^[60]。动物模型研究表明,在梗死周围皮质与对侧皮质中,两者之间通过轴突萌芽建立了新的连接模式,并与神经功能恢复有因果联系,当这些新连接形成时,运动功能恢复加快,被阻止时,恢复减慢^[61]。

在临床前和临床实验中,有两种神经修复方法:一种方法是通过物理治疗或药物促进内源性神经发生和血管生成;另一种方法是基于细胞的治疗,包括使用生长因子或干细胞移植^[62]。针灸作为物理治疗中的一种,在多项研究中已证实对脑梗死后脑损伤有积极作用,可促进神经功能的恢复,从而提高脑卒中后的生活质量^[63]。有研究发现,每天对“百会”穴进行1~2 mA、2/10 Hz、30 min的电刺激,治疗28 d后,健侧颈髓的皮质脊髓束(corticospinal tract, CST)轴突在中线交叉处向患侧去神经支配的脊髓灰质腹角延伸,与脑梗死组比较,EA组C3~C5的脊髓灰质中部和左侧的CST轴突的数量显著增加,同时EA组中NF-200表达显著增加^[14]。为研究EA和学习与记忆相关关系,Liu等^[64]构建大脑中动脉闭塞诱导的认知缺陷(middle cerebral artery occlusion induced cognitive deficit, MICO)大鼠模型,每天使用0.2 mA、1/20 Hz刺激“百会”和“神亭”穴30 min,14 d后与模型组比较,EA治疗后可以改善海马CA1锥体细胞的树突棘密度和突触数量的减

少。这些结果表明,EA治疗增强了轴突、树突再生和CST新投影的形成,进而增加了各脑区之间的新连接,发生神经重塑,并促进大脑功能恢复。此外,EA还可以在损伤的初始阶段加快神经干细胞增殖,并进一步促进分化,从而有助于脑梗死后的神经功能障碍恢复^[65]。

2.2.2 促进神经营养因子增加 神经营养因子(neurotrophic factors, NTFs)是一类由神经支配的组织(如肌肉)和星形胶质细胞产生的蛋白质分子,在中枢神经系统发育过程中对神经元的生存、分化、生长起重要作用,例如改善突触传递、增强突触可塑性、激活突触发生和神经保护作用,同时它也在成熟的中枢及周围神经系统中发挥作用,维持神经元生存及执行正常功能、促进损伤后的神经元再生、改善神经功能障碍等^[66]。在以往的研究中,许多小分子化合物已经被开发出来,许多生长因子已经被确定可以保护神经干细胞,在脑梗死后的神经再生中起重要作用,常见的有碱性成纤维细胞生长因子(basic fibroblast growth factor, bFGF)、表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)、脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)等^[67]。

为了探讨电针改善认知功能障碍的相关分子机制,Zhang等^[40]分别在大鼠海马体和前额叶皮质中检测BDNF/TrkB信号通路上的关键蛋白、神经递质受体及其下游基因的表达,与对照组相比,脑梗死组显著下调了这2个脑区中BDNF和TrkB的表达,在EA治疗14 d后,这些生物标志物几乎恢复到对照组水平。在一项临床研究中,发现急性缺血性脑梗死患者血清中的BDNF水平远低于健康个体^[68],而EA疗法可以逆转这些变化,这与动物实验得出的结论一致。综上,EA可以通过刺激特定穴位激活周围神经,并诱导大脑中各种NTFs的表达,而这些被诱导产生的NTFs触发自分泌或旁分泌信号,促进神经发生,从而对脑梗死后的神经功能障碍发挥治疗作用^[69]。

2.2.3 促进内源性血管再生 血管再生是脑梗死后恢复期的关键特征,可以通过恢复脑局部血流来逆转缺血环境并促进长期恢复^[70]。血管再生主要发生在梗死周围组织,也有一部分梗死对侧皮质的血管结构也发生变化^[71]。动物和临床研究表明,内源性血管生成在改善脑梗死后的脑组织恢复和功能预后中起着重要作用,相较于对照组,半影区血管密度更高的脑梗死患者发病率较低,生存时间更长,通过进一步研究还发现,血管生成也可能促进轴突和树突的萌发和神经发生^[72]。

在《动物》杂志上,Du等^[73]的研究提示,EA可能在促进脑缺血大鼠血管生成方面发挥重要作用。Shi等^[74]的研究还表明,电针“水沟”穴可促进血管生成和侧支循环的建立,并促进神经功能改善。Wu等^[75]通过检测血管内皮细胞中血管性血友病因子(vWF)的表达,以评价毛细血管的形成情况,发现EA组和硫酸氯吡格雷(CHS)组治

疗后第3、7天梗死区微血管密度均明显高于假手术组和未治疗组,但EA与CHS组相比较差异无统计学意义,说明EA和CHS疗法在脑梗死恢复期均能促进血管生成。血管生成一般通过生长因子的释放而激活,其中血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)是最有效的血管生成因子^[76]。Liu等^[77]的研究发现,EA治疗阴经穴位可增加大鼠梗死周围组织血管密度、VEGF和蛋白激酶B/内皮型一氧化氮合酶(Akt/eNOS)的表达,并降低了改良的神经系统严重程度评分(Modified Neurological Severity Score, mNSS)。以上研究表明,EA在恢复期发挥脑保护作用可能与上调梗死区的VEGF的表达以及促进微血管的生成相关。

3 总结

综上所述,电针治疗可以通过减轻炎症水肿、减轻疼痛、增强脑血流和改善日常生活能力等机制促进脑梗死后神经功能障碍的恢复,同时在预后上可以改善认知记忆功能、言语功能、吞咽功能、运动功能以及精神后遗症。临床上治疗脑梗死运用最广泛的方式,如溶栓和动脉内血栓切除术,尽管治疗效果显著,但是由于有各种条件有限制且有发生并发症的风险。因此,我们迫切需要寻找其他有效的方法治疗恢复期脑梗死患者。电针具有简单、容易控制、无明显不良反应的治疗方式,同时配合其他常规康复治疗对脑梗死患者有较好的疗效,能有效改善脑梗死患者的预后和生活质量,可以为恢复期脑梗死提供补充治疗,为临床治疗提供一种潜在的治疗策略。

参 考 文 献

- [1] WANG YL, HAN SR, QIN HQ, et al. Chinese Stroke Association guidelines for clinical management of cerebrovascular disorders: executive summary and 2019 update of the management of high-risk population[J]. *Stroke Vasc Neurol*, 2020, 5(3): 270-278.
- [2] HANKEY GJ. Stroke[J]. *Lancet*, 2017, 389(10069): 641-654.
- [3] DURUKAN A, TATLISUMAK T. Acute ischemic stroke: overview of major experimental rodent models, pathophysiology, and therapy of focal cerebral ischemia[J]. *Pharmacol Biochem Behav*, 2007, 87(1): 179-197.
- [4] ZHENG Y, QIN ZS, TSOI B, et al. Electroacupuncture on trigeminal nerve-innervated acupoints ameliorates poststroke cognitive impairment in rats with middle cerebral artery occlusion: involvement of neuroprotection and synaptic plasticity[J]. *Neural Plast*, 2020, 2020: 8818328.
- [5] LIM SM, YOO J, LEE E, et al. Acupuncture for spasticity after stroke: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2015, 2015: 870398.
- [6] XU XM, LUO H, RONG BB, et al. Nonpharmacological therapies for central poststroke pain: a systematic review[J]. *Medicine*

- (Baltimore), 2020, 99(42): e22611.
- [7] HUNG CYF, WU XY, CHUNG VCH, et al. Overview of systematic reviews with meta-analyses on acupuncture in post-stroke cognitive impairment and depression management[J]. *Integr Med Res*, 2019, 8(3): 145-159.
 - [8] SHARIFIFAR S, SHUSTER JJ, BISHOP MD. Adding electrical stimulation during standard rehabilitation after stroke to improve motor function. A systematic review and meta-analysis[J]. *Ann Phys Rehabil Med*, 2018, 61(5): 339-344.
 - [9] HERMANN DM, CHOPP M. Promoting brain remodelling and plasticity for stroke recovery: therapeutic promise and potential pitfalls of clinical translation[J]. *Lancet Neurol*, 2012, 11(4): 369-380.
 - [10] XU HB, WANG Y, LUO Y. OTULIN is a new target of EA treatment in the alleviation of brain injury and glial cell activation via suppression of the NF- κ B signalling pathway in acute ischaemic stroke rats[J]. *Mol Med*, 2021, 27(1): 37.
 - [11] WANG HY, CHEN SH, ZHANG YM, et al. Electroacupuncture ameliorates neuronal injury by Pink1/Parkin-mediated mitophagy clearance in cerebral ischemia-reperfusion[J]. *Nitric Oxide*, 2019, 91: 23-34.
 - [12] SUN JG, SHI JF, HOU JY, et al. Electroacupuncture protects rats from ischemic brain injury via cofilin in mice[J]. *J Cell Biochem*, 2020, 121(1): 43-48.
 - [13] WU YH, HU R, ZHONG XY, et al. Electric acupuncture treatment promotes angiogenesis in rats with middle cerebral artery occlusion through EphB4/EphrinB2 mediated Src/PI3K signal pathway[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2021, 30(3): 105165.
 - [14] DENG B, BAI FH, ZHOU H, et al. Electroacupuncture enhances rehabilitation through miR-181b targeting PirB after ischemic stroke[J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 38997.
 - [15] BERNHARDI RVON, BERNHARDI LE, EUGENÍN J. What is neural plasticity?[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2017, 1015: 1-15.
 - [16] LI WL, YU SP, OGLE ME, et al. Enhanced neurogenesis and cell migration following focal ischemia and peripheral stimulation in mice[J]. *Dev Neurobiol*, 2008, 68(13): 1474-1486.
 - [17] LIU W. A narrative review of gait training after stroke and a proposal for developing a novel gait training device that provides minimal assistance[J]. *Top Stroke Rehabil*, 2018, 25(5): 375-383.
 - [18] CARMICHAEL ST. Emergent properties of neural repair: elemental biology to therapeutic concepts[J]. *Ann Neurol*, 2016, 79(6): 895-906.
 - [19] XU Y, LIN SF, JIANG C, et al. Synergistic effect of acupuncture and mirror therapy on post-stroke upper limb dysfunction: a study protocol for a randomized controlled trial[J]. *Trials*, 2018, 19(1): 303.
 - [20] SZE FKH, WONG E, YI X, et al. Does acupuncture have additional value to standard poststroke motor rehabilitation? [J]. *Stroke*, 2002, 33(1): 186-194.
 - [21] KWAH LK, HARVEY LA, DIONG JHL, et al. Half of the adults who present to hospital with stroke develop at least one contracture within six months: an observational study[J]. *J Physiother*, 2012, 58(1): 41-47.
 - [22] WINSTEIN CJ, STEIN J, ARENA R, et al. Guidelines for adult stroke rehabilitation and recovery: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association[J]. *Stroke*, 2016, 47(6): e98-e169.
 - [23] RODGERS ML, FOX E, ABDELHAK T, et al. Care of the patient with acute ischemic stroke (endovascular/intensive care Unit-Postinterventional therapy): update to 2009 comprehensive nursing care scientific statement: a scientific statement from the American Heart Association[J]. *Stroke*, 2021, 52(5): e198-e210.
 - [24] LINDSAY C, SIMPSON J, ISPOGLOU S, et al. The early use of botulinum toxin in post-stroke spasticity: study protocol for a randomised controlled trial[J]. *Trials*, 2014, 15: 12.
 - [25] FAN WJ, KUANG X, HU JW, et al. Acupuncture therapy for poststroke spastic hemiplegia: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Complement Ther Clin Pract*, 2020, 40: 101176.
 - [26] CAI YY, ZHANG CS, LIU SN, et al. Electroacupuncture for poststroke spasticity: a systematic review and Meta-Analysis[J]. *Arch Phys Med Rehabil*, 2017, 98(12): 2578-2589.e4.
 - [27] ZHU Y, YANG YJ, LI JA. Does acupuncture help patients with spasticity? A narrative review[J]. *Ann Phys Rehabil Med*, 2019, 62(4): 297-301.
 - [28] BLASI F, HERISSON F, WANG SX, et al. Late-onset thermal hypersensitivity after focal ischemic thalamic infarcts as a model for central post-stroke pain in rats[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2015, 35(7): 1100-1103.
 - [29] KLIT H, FINNERUP NB, ANDERSEN G, et al. Central post-stroke pain: a population-based study[J]. *Pain*, 2011, 152(4): 818-824.
 - [30] DOSHI TL, DWORKIN RH, POLOMANO RC, et al. AAAPT diagnostic criteria for acute neuropathic pain[J]. *Pain Med*, 2021, 22(3): 616-636.
 - [31] CHIANG CY, SESSLE BJ, DOSTROVSKY JO. Role of astrocytes in pain[J]. *Neurochem Res*, 2012, 37(11): 2419-2431.
 - [32] TIAN GH, TAO SS, CHEN MT, et al. Electroacupuncture treatment alleviates central poststroke pain by inhibiting brain neuronal apoptosis and aberrant astrocyte activation[J]. *Neural Plast*, 2016, 2016: 1437148.
 - [33] MOURÃO AM, LEMOS SMA, ALMEIDA EO, et al. Frequency and factors associated with dysphagia in stroke[J]. *Codas*, 2016, 28(1): 66-70.
 - [34] FALSETTI P, ACCIAI C, PALILLA R, et al. Oropharyngeal dysphagia after stroke: incidence, diagnosis, and clinical predictors in patients admitted to a neurorehabilitation unit[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2009, 18(5): 329-335.
 - [35] TEASELL R, FOLEY N, FISHER J, et al. The incidence, management, and complications of dysphagia in patients with medullary strokes admitted to a rehabilitation unit[J]. *Dysphagia*,

- 2002, 17(2): 115-120.
- [36] CHAN YT, ZHANG HW, SUN WZ, et al. Acupuncture for post-stroke dysphagia: a pilot, nonrandomized, self-controlled trial[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2020, 2020: 4689296.
 - [37] CUI S, YAO SQ, WU CX, et al. Electroacupuncture involved in motor cortex and hypoglossal neural control to improve voluntary swallowing of poststroke dysphagia mice[J]. *Neural Plast*, 2020, 2020: 8857543.
 - [38] DOURI A, RUDD AG, WOLFE CDA. Prevalence of poststroke cognitive impairment: South London Stroke Register 1995-2010 [J]. *Stroke*, 2013, 44(1): 138-145.
 - [39] TAKAHASHI T, SHIRASU M, SHIRASU M, et al. The locus coeruleus projects to the mesencephalic trigeminal nucleus in rats[J]. *Neurosci Res*, 2010, 68(2): 103-106.
 - [40] ZHANG ZJ, ZHAO H, JIN GX, et al. Assessor- and participant-blinded, randomized controlled trial of dense cranial electroacupuncture stimulation plus body acupuncture for neuropsychiatric sequelae of stroke[J]. *Psychiatry Clin Neurosci*, 2020, 74(3): 183-190.
 - [41] ZHANG ZJ, NG R, MAN SC, et al. Dense cranial electroacupuncture stimulation for major depressive disorder--a single-blind, randomized, controlled study[J]. *PLoS One*, 2012, 7(1): e29651.
 - [42] CHUNG KF, YEUNG WF, ZHANG ZJ, et al. Randomized non-invasive sham-controlled pilot trial of electroacupuncture for postpartum depression[J]. *J Affect Disord*, 2012, 142(1-3): 115-121.
 - [43] ZHANG ZJ, WANG XY, TAN QR, et al. Electroacupuncture for refractory obsessive-compulsive disorder: a pilot waitlist-controlled trial[J]. *J Nerv Ment Dis*, 2009, 197(8): 619-622.
 - [44] BLENNOW K, DE LEON MJ, ZETTERBERG H. Alzheimer's disease[J]. *Lancet*, 2006, 368(9533): 387-403.
 - [45] ZHANG ZJ, MAN SC, YAM LL, et al. Electroacupuncture trigeminal nerve stimulation plus body acupuncture for chemotherapy-induced cognitive impairment in breast cancer patients: An assessor-participant blinded, randomized controlled trial[J]. *Brain Behav Immun*, 2020, 88: 88-96.
 - [46] SCHOFIELD ZV, WOODRUFF TM, HALAI R, et al. Neutrophils--a key component of ischemia-reperfusion injury[J]. *Shock*, 2013, 40(6): 463-470.
 - [47] BENAKIS C, GARCIA-BONILLA L, IADECOLA C, et al. The role of microglia and myeloid immune cells in acute cerebral ischemia[J]. *Front Cell Neurosci*, 2014, 8: 461.
 - [48] LI XH, LIAO YJ, DONG Y, et al. Mib2 deficiency inhibits microglial activation and alleviates Ischemia-Induced brain injury [J]. *Aging Dis*, 2020, 11(3): 523-535.
 - [49] LIU XM, ZHANG XY, WANG FL, et al. Improvement in cerebral ischemia-reperfusion injury through the TLR4/NF- κ B pathway after Kudiezi injection in rats[J]. *Life Sci*, 2017, 191: 132-140.
 - [50] FENG DY, WANG B, WANG L, et al. Pre-ischemia melatonin treatment alleviated acute neuronal injury after ischemic stroke by inhibiting endoplasmic reticulum stress-dependent autophagy via PERK and IRE1 signalings[J]. *J Pineal Res*, 2017, 62(3): e12395.
 - [51] FUCHS Y, STELLER H. Live to die another way: modes of programmed cell death and the signals emanating from dying cells [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2015, 16(6): 329-344.
 - [52] FAYAZ SM, SUVANISH KUMAR VS, RAJANIKANT GK. Necroptosis: who knew there were so many interesting ways to die?[J]. *CNS Neurol Disord Drug Targets*, 2014, 13(1): 42-51.
 - [53] COOPER GM. *The cell : a molecular approach*[M]. 2nd ed. Sunderland, Mass: Sinauer Associates, 2000.
 - [54] XING Y, YANG SD, WANG MM, et al. Electroacupuncture alleviated neuronal apoptosis following ischemic stroke in rats via midline and ERK/JNK/p38 signaling pathway[J]. *J Mol Neurosci*, 2018, 66(1): 26-36.
 - [55] XING Y, ZHANG M, WANG MM, et al. The anti-apoptosis effect of single electroacupuncture treatment via suppressing neuronal autophagy in the acute stage of ischemic stroke without infarct alleviation[J]. *Front Cell Neurosci*, 2021, 15: 633280.
 - [56] CARMICHAEL ST. The 3 Rs of stroke biology: radial, relayed, and regenerative[J]. *Neurotherapeutics*, 2016, 13(2): 348-359.
 - [57] HU Q, LIANG XP, CHEN D, et al. Delayed hyperbaric oxygen therapy promotes neurogenesis through reactive oxygen species/hypoxia-inducible factor-1 α / β -catenin pathway in middle cerebral artery occlusion rats[J]. *Stroke*, 2014, 45(6): 1807-1814.
 - [58] GLEICHMAN AJ, CARMICHAEL ST. Astrocytic therapies for neuronal repair in stroke[J]. *Neurosci Lett*, 2014, 565: 47-52.
 - [59] CARMICHAEL ST, CHESSELET MF. Synchronous neuronal activity is a signal for axonal sprouting after cortical lesions in the adult[J]. *J Neurosci*, 2002, 22(14): 6062-6070.
 - [60] WIERSMA AM, FOUAD K, WINSHIP IR. Enhancing spinal plasticity amplifies the benefits of rehabilitative training and improves recovery from stroke[J]. *J Neurosci*, 2017, 37(45): 10983-10997.
 - [61] LI SL, NIE EH, YIN YQ, et al. GDF10 is a signal for axonal sprouting and functional recovery after stroke[J]. *Nat Neurosci*, 2015, 18(12): 1737-1745.
 - [62] KOH SH, PARK HH. Neurogenesis in stroke recovery[J]. *Transl Stroke Res*, 2017, 8(1): 3-13.
 - [63] YANG Y, EISNER I, CHEN SQ, et al. Neuroplasticity changes on human motor cortex induced by acupuncture therapy: a preliminary study[J]. *Neural Plast*, 2017, 2017: 4716792.
 - [64] LIU WL, WU J, HUANG J, et al. Electroacupuncture regulates hippocampal synaptic plasticity via miR-134-mediated LIMK1 function in rats with ischemic stroke[J]. *Neural Plast*, 2017, 2017: 9545646.
 - [65] AHN SM, KIM YR, SHIN YI, et al. Therapeutic potential of a combination of electroacupuncture and TrkB-expressing mesenchymal stem cells for ischemic stroke[J]. *Mol Neurobiol*, 2019, 56(1): 157-173.

- [66] LU B, NAGAPPAN G, GUAN XM, et al. BDNF-based synaptic repair as a disease-modifying strategy for neurodegenerative diseases[J]. *Nat Rev Neurosci*, 2013, 14(6): 401-416.
- [67] ZHOU ZH, LU JF, LIU WW, et al. Advances in stroke pharmacology[J]. *Pharmacol Ther*, 2018, 191: 23-42.
- [68] WANG J, GAO L, YANG YL, et al. Low serum levels of brain-derived neurotrophic factor were associated with poor short-term functional outcome and mortality in acute ischemic stroke[J]. *Mol Neurobiol*, 2017, 54(9): 7335-7342.
- [69] ADAMS KL, GALLO V. The diversity and disparity of the glial scar[J]. *Nat Neurosci*, 2018, 21(1): 9-15.
- [70] DVORAK HF, NAGY JA, FENG D, et al. Vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor and the significance of microvascular hyperpermeability in angiogenesis[J]. *Curr Top Microbiol Immunol*, 1999, 237: 97-132.
- [71] ERGUL A, ALHUSBAN A, FAGAN SC. Angiogenesis: a harmonized target for recovery after stroke[J]. *Stroke*, 2012, 43(8): 2270-2274.
- [72] CHEN CK, HSU PY, WANG TM, et al. TRPV4 activation contributes functional recovery from ischemic stroke via angiogenesis and neurogenesis[J]. *Mol Neurobiol*, 2018, 55(5): 4127-4135.
- [73] DU YH, SHI L, LI J, et al. Angiogenesis and improved cerebral blood flow in the ischemic boundary area were detected after electroacupuncture treatment to rats with ischemic stroke[J]. *Neurol Res*, 2011, 33(1): 101-107.
- [74] SHI L, CAO HM, LI Y, et al. Electroacupuncture improves neurovascular unit reconstruction by promoting collateral circulation and angiogenesis[J]. *Neural Regen Res*, 2017, 12(12): 2000-2006.
- [75] WU YH, HU R, ZHONG XY, et al. Electric acupuncture treatment promotes angiogenesis in rats with middle cerebral artery occlusion through EphB4/EphrinB2 mediated Src/PI3K signal pathway[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2021, 30(3): 105165.
- [76] SHWEIKI D, ITIN A, SOFFER D, et al. Vascular endothelial growth factor induced by hypoxia may mediate hypoxia-initiated angiogenesis[J]. *Nature*, 1992, 359(6398): 843-845.
- [77] LIU L, ZHANG Q, XIE HY, et al. Differences in post-ischemic motor recovery and angiogenesis of MCAO rats following electroacupuncture at different acupoints[J]. *Curr Neurovasc Res*, 2020, 17(1): 71-78.

责任编辑:龚学民