

· 针灸推拿 ·

本文引用:何龙,何可,严杰.“益气调血、醒脑通络”药线灸疗法治疗缺血性脑卒中患者运动功能障碍的临床研究[J].湖南中医药大学学报, 2019,39(8):971-976.

## “益气调血、醒脑通络”药线灸疗法治疗缺血性脑卒中患者运动功能障碍的临床研究

何龙<sup>1</sup>,何可<sup>2\*</sup>,严杰<sup>2</sup>

(1.湖南中医药高等专科学校附属第一医院针灸科,湖南 株洲 412000;2.湖南中医药大学第二附属医院,湖南 长沙 410000)

**〔摘要〕**目的 探讨“益气调血、醒脑通络”药线灸疗法治疗缺血性脑卒中患者运动功能障碍的疗效,观察治疗前后患者外周血中 Keap1-核因子 E2 相关因子(NF-E2-related factor 2,Nrf2)/抗氧化反应元件(antioxidant response element, ARE)通路功能的变化情况,为提高该病的疗效提供新思路。**方法** 选取本院 2017 年 1 月至 2018 年 1 月收治的 92 例缺血性脑卒中运动功能障碍患者作为观察对象,按照患者入院先后分为对照组与研究组,每组 46 例。对照组给予运动康复治疗,研究组在此基础上给予“益气调血、醒脑通络”药线灸疗法治疗,对比两组疗效、治疗前后运动功能、平衡功能、外周血中 Keap1-Nrf2/ARE 通路分子、抗氧化酶指标、血清神经损害标志物、氧化应激产物变化情况。**结果** 研究组治疗总有效率为 89.13%,高于对照组的 71.74%( $P<0.05$ );治疗后两组 Fugl-Meyer 评分、Berg 评分均高于治疗前( $P<0.05$ ),且研究组高于对照组( $P<0.05$ );治疗后研究组 Keap1 mRNA 较治疗前升高( $P<0.05$ ),Nrf2、ARE mRNA 较治疗前下降( $P<0.05$ ),且与对照组比较差异均有统计学意义( $P<0.05$ );治疗后两组外周血抗氧化酶相关指标表达量均高于治疗前( $P<0.05$ ),且研究组高于对照组( $P<0.05$ );治疗后两组血清神经损害标志物及氧化应激相关指标表达水平均低于治疗前( $P<0.05$ ),且研究组低于对照组( $P<0.05$ )。**结论** “益气调血、醒脑通络”药线灸疗法可提高缺血性脑卒中患者运动功能障碍运动功能及平衡功能,改善外周血 Keap1-Nrf2/ARE 通路功能,减轻脑神经损伤,提高抗氧化能力,缓解氧化应激反应,具有较高临床应用价值。

**〔关键词〕** 缺血性脑卒中;运动功能障碍;药线灸;康复治疗;Keap1;Nrf2;ARE

**〔中图分类号〕**R245;R743.3

**〔文献标志码〕**B

**〔文章编号〕**doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2019.08.010

### Clinical Study on "Benefiting Qi and Regulating Blood, Restoring Consciousness and Dredging Collateral" Medicine Line Moxibustion Therapy on Patients with Ischemic Stroke and Motor Dysfunction

HE Long<sup>1</sup>, HE Ke<sup>2\*</sup>, YAN Jie<sup>2</sup>

(1. Department of Acupuncture and Moxibustion, The First Affiliated Hospital of Hunan College of Traditional Chinese Medicine, Zhuzhou, Hunan 412000, China; 2. The Second Affiliated Hospital of Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410000, China)

**〔Abstract〕 Objective** To investigate the efficacy of "benefiting Qi and regulating blood, restoring consciousness and dredging collateral" medicine line moxibustion therapy in the treatment of patients with ischemic stroke and motor dysfunction, and to observe the changes of Keap1- NF-E2-related factor 2 (Nrf2) / antioxidant response element (ARE) pathway function in peripheral blood of patients before and after treatment, to provide new ideas for improving the efficacy of the disease. **Methods** A total of 92 patients with ischemic stroke and motor dysfunction admitted to The First Affiliated Hospital of Hunan University of Traditional Chinese Medicine from January 2017 to January 2018 were enrolled. The patients were divided into a control group and a study group according to the order of patient's admission, with 46 cases in each group. The control group was given exercise rehabilitation treatment. On the basis of this, the study group was given the treatment of "benefiting Qi and regulating blood,

**〔收稿日期〕**2019-01-24

**〔基金项目〕**湖南省中医药科研计划项目重点课题(201611)。

**〔作者简介〕**何龙,男,硕士,副主任医师,研究方向:针灸临床应用研究。

**〔通讯作者〕**\*何可,男,硕士,副主任医师,E-mail:38968947@qq.com。

restoring consciousness and dredging collateral" medicine line moxibustion therapy. The curative effects, the motor function, balance function before and after the treatment, changes in Keap1-Nrf2/ARE pathway molecules, antioxidant enzyme markers, serum neurological damage markers, and oxidative stress products in peripheral blood of the 2 groups were compared. **Results** The effective rate of the study group was 89.13%, which was higher than 71.74% of the control group ( $P<0.05$ ). The Fugl-Meyer and Berg scores of the 2 groups were higher than before treatment ( $P<0.05$ ). The study group was higher than the control group ( $P<0.05$ ). After treatment, Keap1 mRNA of the study group was increased ( $P<0.05$ ), and Nrf2 and ARE mRNA were decreased ( $P<0.05$ ). Compared with the control group, the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ). After treatment, the expression levels of antioxidant enzymes in peripheral blood of the 2 groups were higher than before treatment ( $P<0.05$ ), and the study group was higher than the control group ( $P<0.05$ ). After treatment, the expression levels of serum neurological damage markers and oxidative stress related indexes in the 2 groups were lower than before treatment ( $P<0.05$ ), and the study group was lower than the control group ( $P<0.05$ ). **Conclusion** The treatment of "benefiting Qi and regulating blood, restoring consciousness and dredging collateral" medicine line moxibustion therapy can improve the motor function and balance function of patients with ischemic stroke and motor dysfunction, boost the function of Keap1-Nrf2/ARE pathway in peripheral blood, reduce the damage of cranial nerve. It has high clinical value by enhancing antioxidant capacity and relieving oxidative stress.

[**Keywords**] ischemic stroke; motor dysfunction; medicine line moxibustion; rehabilitation treatment; Keap1; Nrf2; ARE

缺血性脑卒中(cerebral ischemic stroke, CIS)是由于脑局部血液循环障碍引起的神经功能缺损综合征。血栓栓塞或血栓形成导致血流中断,不仅造成脑组织发生不可逆的缺血性损害,同时脑组织供血供氧不足可引起一系列代谢异常,对神经功能产生继发性损伤<sup>[1-2]</sup>。其中,氧化应激反应持续激活、氧自由基大量产生、抗氧化酶大量消耗,是 CIS 患者神经发生继发性损伤的病理因素<sup>[3-4]</sup>。Keap1-核因子 E2 相关因子(NF-E2-related factor 2, Nrf2)/抗氧化反应元件(antioxidant response element, ARE)是抵抗内外界氧化损伤的防御性转导通路,其具有参与维持氧化/抗氧化平衡及参与清除自由基的作用。相关研究显示 Keap1-Nrf2/ARE 通路功能改变与 CIS 患者神经损伤及氧化应激反应密切相关<sup>[5]</sup>。

CIS 具有发病率高、致残率高、致死率高的特点,据统计,我国 CIS 发病率以每年 8.70% 的幅度攀升,其中 40 岁及以上缺血性脑卒中患者残疾率为 16.23%<sup>[6]</sup>。CIS 在急性期后,患者存在不同程度的运动功能障碍,影响生活质量。药线灸疗法是基于中医直接灸法基础上,结合岭南低气候特点发展起来的特色治疗方法,其利用特制的苕麻或棉纱,做成线条或线团,浸制药物后进行肤灸。CIS 属于中医“中风”范畴,病因病机主要为阴阳失调、气血逆乱、经络瘀阻,本研究基于 CIS 病机病因构建“益气调血、醒脑通络”药线灸疗法,观察其治疗 CIS 运动功能障碍患者的临床疗效及对患者外周血中 Keap1-Nrf2/ARE 通路功能的影响,现报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取本院自 2017 年 1 月至 2018 年 1 月收治

的 92 例缺血性脑卒中运动功能障碍患者作为观察对象,所有患者均符合《中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2010》版<sup>[7]</sup>诊断标准。按照患者入院先后分为对照组与研究组,各 46 例。对照组中男 33 例,女 13 例;年龄 40~69(57.7±10.4)岁;病程 1~5(2.6±1.1)个月;左侧偏瘫 22 例,右侧偏瘫 24 例;brunnstrom 分级<sup>[8]</sup>: I 级 2 例, II 级 8 例, III 级 17 例, IV 级 13 例, V 级 6 例。研究组中男 32 例,女 14 例;年龄 40~70(58.3±10.8)岁;病程 1~6(2.5±1.2)个月;左侧偏瘫 20 例,右侧偏瘫 26 例;brunnstrom 分级: I 级 1 例, II 级 9 例, III 级 18 例, IV 级 11 例, V 级 7 例。检验比较两组性别、年龄、病程、brunnstrom 分级显示差异无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性。

纳入标准:(1)符合诊断标准;(2)发病前无肢体障碍或肢体畸形;(3)首次动脉系统缺血伴肢体偏瘫;(4)初发病程 1~6 个月;(5)年龄 40~70 岁;(6)生命体征平稳,神志清醒;(7)知情研究且签署同意书。

排除标准:(1)既往脑卒中病史或脑出血且遗留运动障碍者;(2)合并认知障碍、语言功能障碍、视觉障碍等无法配合者;(3)合并痴呆、抑郁症等精神疾病及癫痫者;(4)近 3 个月未参与同类试验者;(5)合并严重心肝肾肺等严重脏器功能障碍者;(6)伴自身免疫性疾病、恶性肿瘤、急慢性皮肤病、皮肤烧伤者;(7)妊娠及哺乳期者;(8)近 2 周内未服用肌肉松弛剂、镇静类药物;(9)合并急慢性感染性疾病、骨关节病变者;(10)不配合者。

中止/剔除/脱落标准:(1)中途自行退出;(2)认为治疗造成不良损害;(3)不及时检查、未按规定接受观察无法判断疗效。

## 1.2 方法

对照组给予运动康复治疗方法:根据患者运动功能障碍程度,参照脑血管意外的运动再学习方法<sup>[9]</sup>制定个性化康复训练计划。训练内容包括颈部控制性训练、发展姿势对称性训练、躯干控制性训练、平衡能力训练、肩胛带控制训练、肩关节控制训练、肘关节控制训练、手功能训练、腕关节控制训练、发展协调性训练、速度性训练、日常活动能力训练、手部精细功能训练等。周一至周五治疗,每周六、日休息,每次进行康复治疗 30 min,每天 1~2 次,连续治疗 6 个月。

研究组在对照组基础上采用“益气调血、醒脑通络”药线灸疗法:选择直径 0.7 mm 的 2 号药线。治疗穴位取:百会、四神聪、神庭、风池、内关、膻中、中脘、气海、血海、足三里、三阴交。食指和拇指持线的一端,露出线头 1~2 cm,使用酒精灯点燃形成火星,将火星线头快速点按穴位上,火灭即起为一壮,一穴灸 1 壮,1 次/d,每灸 1 次休息 2 d,连续治疗 6 个月。

## 1.3 评价标准

1.3.1 疗效评估 参照中国中医药学会内科分会延缓衰老委员会制定的《血管性痴呆诊断、辨证及疗效评定标准》<sup>[10]</sup>进行评价,疗效指数=(治疗后得分-治疗前得分)/治疗后得分 $\times$ 100%;显效:疗效指数增加 $\geq$ 20%;有效:12% $\leq$ 疗效指数增加 $<$ 20%;无效:疗效指数增加 $<$ 12%;恶化:疗效指数增加 $>$ -12%。总有效率=(显效+有效)/46 $\times$ 100%。

1.3.2 运动功能评估 使用国际通过运动功能 Fugl-Meyer 评分法(FMA)<sup>[11]</sup>评估患者运动功能:其中上肢运动功能评分最高 66 分,下肢运动功能评分最高 34 分,总分 100 分,分值越高表示运动功能障碍程度越轻;使用 Berg 平衡量表评价患者的平衡功能,分值 0~56 分,分值越高表明平衡功能越好。

1.3.3 外周血 Keap1-Nrf2/ARE 通路相关分子的表达的测定 治疗前后测定患者外周血 Keap1-Nrf2/ARE 通路分子 Keap1、Nrf2、ARE 及外周血抗氧化酶指标醌氧化还原酶 1 (quinone oxidoreductase 1, NQO1)和血红素单加氧酶 1(heme oxygenase 1,HO1)的基因的表达量:(1)提取 RNA,抽取外周血 1~2 mL,使用上海百研生物科技有限公司生产的全血 RNA 抽提试剂盒提取总 RNA,操作按说明书进行;(2)反转录:使用宝日医生物技术(北京)有限公司生产的 TAKARA 反转录试剂盒进行,按照说明书对

RNA 进行反转录反应:根据目标基因信使 RNA (mRNA)序列和引物设计检测引物、探针,以反转录产物作为模板,使用罗氏 LightCycler480 实时荧光定量 PCR 仪进行扩增反应,使用宝日医生物技术(北京)有限公司提供的 TAKARA-PCR 试剂盒,按照反应曲线计算 Keap1、Nrf2、ARE、NQO1、HO1mRNA 的表达量。

1.3.4 神经损害标志物检测 治疗前后检测血清神经损害标志物髓鞘碱性蛋白(myelin basic protein, MBP)、神经元特异性烯醇化酶(neuron-specific enolase, NSE)、血清胶质纤维酸性蛋白(glial fibrillary acidic protein, GFAP)、S100B 蛋白(s100 calcium binding protein B, S100B)、血清铁调素 25(hepcidin 25, Hpc25):抽取静脉血 3~5 mL,离心取上清液,放在-80℃冰箱中待检。使用酶联免疫吸附法检测 MBP(MBL 酶联免疫 ELISA 试剂盒,上海江莱生物科技有限公司)、NSE(人 NSE 试剂盒,R&D 公司)、GFAP(牛神经 GFAP Elisa kit,R&D 公司)、S100B (Human S100B ELISA 试剂盒,BioVendor 公司;Human Hpc25 elisa kit,R&D 公司),酶标仪为 Bio-rad 伯乐 Model680 酶标仪,均按照操作说明书进行。

1.3.5 氧化应激相关指标表达的测定 治疗前后测定血清氧化应激产物活性氧(reactive oxygen species, ROS)、晚期氧化蛋白产物(advanced oxidation protein products,AOPP)、丙二醛(malondehyde,MDA)水平:均用酶联免疫吸附法检测,ROS、AOPP、MDA ELISA 试剂盒均由武汉博士德公司生产,酶标仪同上,按照说明书进行检测。

## 1.4 统计学分析

用 SPSS 19.0 统计学软件分析,计量资料行 t 检验,计数资料行  $\chi^2$  检验, $P<0.05$  表示差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组患者疗效比较

研究组治疗有效率为 89.13%,高于对照组的 71.74%,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),见表 1。

表 1 两组患者临床疗效比较[例(%)]

分组	n	显效	有效	无效	恶化	总有效
研究组	46	16(36.96)	25(54.35)	4(8.70)	1(2.17)	41(89.13)
对照组	46	12(26.09)	21(45.65)	11(23.91)	2(4.35)	33(71.74)
$\chi^2$ 值		-	-	-	-	4.420
P 值		-	-	-	-	0.036

表2 两组患者治疗前后运动功能比较( $\bar{x}\pm s$ ,分)

分组	n	FMA 评分				Berg 评分			
		治疗前	治疗后	t 值	P 值	治疗前	治疗后	t 值	P 值
研究组	46	37.32±10.25	84.60±7.95	24.721	0.000	18.06±6.41	47.76±4.28	26.135	0.000
对照组	46	36.87±11.48	75.33±8.17	18.513	0.000	18.39±5.97	36.89±5.11	15.967	0.000
t 值		0.198	5.515			0.256	11.060		
P 值		0.843	0.000			0.799	0.000		

表3 两组患者治疗前后外周血 Keap1、Nrf2、ARE 的 mRNA 质表达量比较( $\bar{x}\pm s$ )

分组	n	Keap1		Nrf2		ARE	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
研究组	46	0.32±0.05	0.82±0.07*	2.56±0.39	1.65±0.27*	2.22±0.45	1.26±0.13*
对照组	46	0.31±0.06	0.37±0.09	2.52±0.41	2.23±0.35	2.24±0.41	2.15±0.16
t 值		0.868	8.923	0.479	5.830	0.223	19.411
P 值		0.388	0.000	0.633	0.000	0.824	0.000

注:与治疗前比较,\* $P<0.05$

## 2.2 两组患者治疗前后运动功能比较

治疗前,两组 FMA、Berg 评分比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。治疗后,两组 FMA 评分及 Berg 评分均高于治疗前( $P<0.05$ ),且研究组高于对照组( $P<0.05$ ),见表 2。

## 2.3 两组患者治疗前后外周血 Keap1、Nrf2、ARE mRNA 的表达量比较

治疗前,两组 Keap1、Nrf2、ARE mRNA 表达量比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。治疗后,研究组 Keap1 mRNA 升高,Nrf2、ARE mRNA 下降,与治疗前比较差异均有统计学意义( $P<0.05$ );但对照组治疗前后 Keap1、Nrf2、ARE mRNA 表达量比较差异无统计学意义( $P>0.05$ );且治疗后研究组 Keap1 mRNA 高于对照组,Nrf2、ARE mRNA 低于对照组( $P<0.05$ )。见表 3。

## 2.4 两组患者治疗前后外周血抗氧化酶表达水平比较

治疗前,两组外周血 HO1、NQO1 mRNA 的表达量比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。治疗后,两组 HO1、NQO1 mRNA 的表达量均显著高于治疗前;且研究组高于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),见表 4。

## 2.5 两组患者治疗前后血清神经损害标志物比较

治疗前,两组血清 MBP、NSE、GFAP、S100B、Hepc25 水平比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。治疗后,两组血清 MBP、NSE、GFAP、S100B、Hepc25 水平显著

表4 两组患者治疗前后外周血 HO1、NQO1mRNA 质表达量比较( $\bar{x}\pm s$ )

分组	n	HO1		NQO1	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
研究组	46	23.54±4.37	56.83±3.25*	18.36±2.38	38.87±5.22*
对照组	46	22.91±4.39	50.19±3.67*	17.83±2.74	32.24±5.08*
t 值		0.690	9.187	0.990	6.174
P 值		0.492	0.000	0.325	0.000

注:与治疗前比较,\* $P<0.05$

低于治疗前,且研究组低于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),见表 5。

## 2.6 两组治疗前后血清氧化应激产物比较

治疗前,两组 MDA、AOPP、ROS 水平比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。治疗后,两组 MDA、AOPP、ROS 水平均低于治疗前,且研究组低于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),见表 6。

## 3 讨论

CIS 由于病变部位、范围、性质等,可引起不同的症状、体征,运动功能障碍是 CIS 中枢脑功能受损的显著症状之一<sup>[12]</sup>。临床研究认为 CIS 发生后,大脑仍具有较强的可塑性,其中有效的功能训练、物理刺激等是重塑大脑的关键<sup>[13]</sup>。运动康复治疗可以通过运动向大脑中枢神经传输感觉冲动,刺激局部微循环,提高神经细胞兴奋性,促进神经系统功能重塑<sup>[14]</sup>。运动康复治疗还具有激活大脑相关皮层,增强大脑皮层兴奋性,促进运动功能恢复的作用<sup>[15]</sup>。但 CIS 发

表 5 两组治疗前后血清神经损害标志物比较( $\bar{x}\pm s$ )

分组	n	时间	MBP/( $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ )	NSE/( $\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$ )	GFAP/( $\text{pg}\cdot\text{mL}^{-1}$ )	S100B/( $\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$ )	Hepc25/( $\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$ )
研究组	46	治疗前	25.76 $\pm$ 9.12	30.78 $\pm$ 9.68	43.39 $\pm$ 8.07	2.93 $\pm$ 0.41	52.47 $\pm$ 7.79
		治疗后	6.23 $\pm$ 1.25*	6.06 $\pm$ 2.14*	19.25 $\pm$ 6.73*	1.03 $\pm$ 0.34*	22.62 $\pm$ 4.15*
对照组	46	治疗前	26.03 $\pm$ 9.53	31.36 $\pm$ 9.27	42.96 $\pm$ 8.44	2.96 $\pm$ 0.39	51.88 $\pm$ 7.83
		治疗后	8.97 $\pm$ 1.18*	8.75 $\pm$ 2.30*	24.62 $\pm$ 6.18*	1.65 $\pm$ 0.38*	27.38 $\pm$ 4.65*
t1/t2			0.139/10.811	0.294/5.807	0.250/3.986	0.360/8.247	0.362/5.180
P1/P2			0.890/0.000	0.770/0.000	0.803/0.000	0.720/0.000	0.718/0.000

注:t1、P1 为治疗前比较,t2、P2 为治疗后比较;与治疗前比较,\* $P<0.05$

表 6 两组治疗前后血清氧化应激产物比较( $\bar{x}\pm s$ )

分组	n	MDA/( $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ )		AOPP/( $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ )		ROS/( $\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ )	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
研究组	46	18.84 $\pm$ 2.77	7.82 $\pm$ 1.08*	40.13 $\pm$ 5.79	13.35 $\pm$ 2.71*	409.73 $\pm$ 66.28	212.45 $\pm$ 25.16*
对照组	46	18.61 $\pm$ 2.89	10.37 $\pm$ 1.02*	41.45 $\pm$ 6.32	16.68 $\pm$ 2.88*	413.15 $\pm$ 67.33	283.97 $\pm$ 27.82*
t 值		0.390	11.642	0.045	5.711	0.246	12.932
P 值		0.698	0.000	0.299	0.000	0.807	0.000

注:与治疗前比较,\* $P<0.05$

病机制复杂,病程长久,从 CIS 发病到完全康复有许多阶段,单一的运动康复治疗方法恢复缓慢。

CIS 在中医学中归为“中风”范畴,《素问·调经论》有云:“血之与其,并走于上,则为大厥,厥则暴死”。中医辨证认为,头为“诸阳之会”“清阳之府”,阴阳失调、气血内乱、经络瘀阻引发本病。阴阳失调、气血逆乱而上犯于脑,经络瘀阻,窍闭神匿,神不导气,脑失濡养,脑之神明失用<sup>[6]</sup>。因此,本研究构建“益气调血、醒脑通络”治则,取百会、四神聪、神庭、风池醒脑开窍,取内关、膻中、中脘、气海、血海、足三里、三阴交调和阴阳、益气调血、扶本培元。药线灸疗法以火星直接灼灸百会、四神聪等穴位,具有刺激穴位、疏通经络的作用,使阴阳互济、气血和顺、开窍醒脑。药线灸疗法作为特殊外周物理刺激治疗方法,其能够增强大脑神经信息传递,兴奋大脑运动神经元,增强患肢肌张力,促进大脑中枢神经系统重塑。本研究结果显示,研究组治疗总有效率为 89.13%,高于对照组的 71.74%,研究组的 FMA、Berg 评分高于对照组,提示药线灸疗法能够提高 CIS 运动功能障碍的临床疗效,促进患者运动功能及平衡功能更好地恢复,与既往文献报道<sup>[7]</sup>基本相符。

外周血 Keap1-Nrf2/ARE 通路是细胞内调节氧化/抗氧化平衡的重要信号通路。Keap1-Nrf2/ARE 通路是当前 CIS 研究的热点,通路中的 Keap1、Nrf2

分子相互结合使 Nrf2 降解,防止 Nrf2/ARE 通路激活。氧自由基大量生产可打破 Keap1、Nrf2 结合状态,Nrf2 增加,其识别 ARE 后激活 Nrf2/ARE 通路,增加通路下游的 HO1、NQO1 的表达水平,进而造成氧化/抗氧化失衡。本研究显示,治疗后两组外周血 Keap1-Nrf2/ARE 通路分子中 Keap1mRNA 表达量升高,Nrf2、AREmRNA 表达量下降,外周血 Keap1-Nrf2/ARE 通路下游抗氧化酶 HO1 及 NQO1mRNA 表达量升高,提示“益气调血、醒脑通络”药线灸疗法可改善 CIS 运动功能障碍患者外周血 Keap1-Nrf2/ARE 通路功能,调节氧化/抗氧化平衡。

MBP、NSE、GFAP、S100B 广泛存在于脑神经元及神经胶质细胞中,参与了神经元细胞、神经胶质细胞功能的调控。Hepc25 属于神经内铁代谢分子,过度表达可引起细胞损伤。CIS 患者由于脑组织受损,导致多种标志分子释放进入血液。本研究结果显示,治疗后两组血清神经损伤标志物血清 MBP、NSE、GFAP、S100B、Hepc25 水平均下降,其中研究组变化更明显,提示“益气调血、醒脑通络”药线灸疗法可改善 CIS 运动功能障碍患者脑神经损伤。

ROS 是一种氧自由基形式,具有强氧化性,ROS 过度表达可引起细胞损伤,并能够刺激氧化产物 MDA 和 AOPP 的释放。CIS 患者由于机体处于高氧化应激反应状态,多种氧化应激产物进入血液循环,

加重病情,形成恶性循环<sup>[18]</sup>。本研究结果显示,血清氧化应激反应标志物MDA、AOPP、ROS水平下降,其中研究组变化更明显,提示“益气调血,醒脑通络”药线灸疗法可改善CIS运动功能障碍患者机体氧化应激状态,减小氧化应激所致的损伤。

总而言之,“益气调血,醒脑通络”药线灸疗法对CIS运动功能障碍患者有多种调节作用,包括改善外周血Keap1-Nrf2/ARE通路功能、调节氧化/抗氧化平衡、减轻氧化应激状态,而这可能是“益气调血,醒脑通络”药线灸疗法减轻CIS运动功能障碍患者脑神经损伤,提高患者运动功能及平衡功能的机制之一。由于样本量偏小,治疗时间相对短促,治疗后未进行随访,今后仍需扩大样本量、延长随访观察周期,获得更有价值的研究结果。

## 参考文献

- [1] SOMMER C J. Ischemic stroke: experimental models and reality [J]. *Acta Neuropathologica*, 2017, 133(2):245-261.
- [2] ALTINTAS O, ALTINTAS M O, KUMAS M, et al. Neuroprotective effect of ischemic preconditioning via modulating the expression of cerebral miRNAs against transient cerebral ischemia in diabetic rats [J]. *Neurological Research*, 2016, 38 (11):1003-1011.
- [3] 侯 昆,戴海龙,肖志成.脑缺血再灌注损伤研究进展[J]. *中国心血管病研究*, 2016, 14(1):10-14.
- [4] NAVIA P, LARREA J A, PARDO E, et al. Initial experience using the 3MAX cerebral reperfusion catheter in the endovascular treatment of acute ischemic stroke of distal arteries[J]. *Journal of Neurointerventional Surgery*, 2016, 8(8):787-790.
- [5] 田 琴,田文芳,柳春霞.缺血性脑卒中患者外周血中Keap1-Nrf2/ARE通路功能的变化及临床意义[J]. *海南医学院学报*, 2018, 24(3): 421-424.
- [6] 王 班,关天嘉,尤莉莉,等.我国缺血性脑卒中残疾情况及其影响因素分析[J]. *中国全科医学*, 2016, 19(2):216-219.
- [7] 中华医学会神经病学分会脑血管病学组急性缺血性脑卒中诊治指南撰写组.中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2010[J]. *中国临床医生杂志*, 2011, 2(3):50-59.
- [8] 管兴淳,唐 巍,付周婷,等.基于Brunnstrom理论探讨中风偏瘫的针灸策略[J]. *安徽中医药大学学报*, 2018, 37(1):4-7.
- [9] 王宁华.脑血管意外的运动再学习方法[J]. *继续医学教育*, 2006, 20 (30):4-9.
- [10] 田金州,韩明向,涂晋文,等.血管性痴呆诊断、辨证及疗效评定标准(研究用)[J]. *中国老年学杂志*, 2002, 22(5):329-331.
- [11] FUGL-MEYER A R. Post-stroke hemiplegia assessment of physical properties[J]. *Scand J Rehabil Med Suppl*, 1980(7):85-93.
- [12] ARTHUR M C, BROWN A, CARLSON K, et al. Dodecafluoropentane Improves Neurological Function Following Anterior Ischemic Stroke[J]. *Molecular Neurobiology*, 2016, 54(6):1-7.
- [13] 张 扬.缺血性脑卒中恢复期神经血管单元的治疗靶点研究[D]. 南京:南京医科大学, 2016:31-33.
- [14] GOUVEIA A, SEGOBIN M, KANNANGARA T S, et al. The aPKC-CBP Pathway Regulates Post-stroke Neurovascular Remodeling and Functional Recovery[J]. *Stem Cell Reports*, 2017, 9(6):1735-1744.
- [15] 杨 妮,杨 凯.运动康复功能锻炼联合针灸疗法对急性脑卒中偏瘫患者肢体运动功能和日常生活活动能力的影响[J]. *中国中医急症*, 2016, 25(3):502-504.
- [16] 许安祥,杨聪存慧,陈 颖,等.补阳还五汤防治急性缺血性脑卒中早期神经功能恶化的临床研究[J]. *湖南中医药大学学报*, 2017, 37 (12):1418-1421.
- [17] 周 雪,礼 海.运动康复联合灸法治疗缺血性脑卒中急性期下肢功能障碍临床观察[J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2018, 21(6):652-654.
- [18] CHEHAIBI K, TRABELSI I, MAHDOUANI K, et al. Correlation of Oxidative Stress Parameters and Inflammatory Markers in Ischemic Stroke Patients[J]. *Journal of Stroke & Cerebrovascular Diseases*, 2016, 25(11):2585-2593.

(本文编辑 匡静之)