

# 经皮穴位电刺激治疗术后认知功能障碍作用的研究进展

李沛沛<sup>1</sup> 冯彤彤<sup>1</sup> 高嘉巍<sup>1</sup> 王瑞刚<sup>2</sup> 刘铁军<sup>2</sup>

(1.华北理工大学 2.华北理工大学附属医院)

摘要: 术后认知功能障碍 (Postoperative cognitive dysfunction, POCD) 多发生在老年患者手术后, 往往使患者生活自理能力减弱, 生活质量下降, 也给其家庭带来了严重负担。围手术期经皮穴位电刺激 (transcutaneous electrical acupoint stimulation, TEAS) 因其方便、无创、安全等特点被广泛用于镇痛及 POCD 等的改善等方面。本文主要就 POCD 现状及 TEAS 治疗 POCD 的炎症机制等方面进行综述。

关键词: 术后认知功能障碍; 经皮穴位电刺激; 炎症机制; 综述

## 一、术后认知功能障碍

依据《北美精神疾病诊断与统计手册第四版修订版 (DSM-IV-R)》, POCD 是一种轻度的术后神经认知功能障碍。POCD 主要出现在 65 岁以上的高龄老年群体, 其主要症状包括术后出现的注意力、记忆力、感知觉、抽象思维能力、执行能力、语言反应能力的明显下降。谵妄多发生于术后 1-3 天, 表现为急性和不稳定的意识受损; 而 POCD 的认知功能障碍往往难以被识别, 且持续时间不确定, 可能会演变成一种长期疾病, 妨碍患者的术后恢复, 提高患者死亡率。

### 1、POCD 重要性

老年人 POCD 的发病率较高, 这主要与老年人中枢神经系统功能减退, 机体各种代偿能力下降有关。POCD 不只是让患者生活能力及生活质量急速下降, 而且还使他们的康复时间延长。研究表明, 在多数择期行非心脏手术的老年病人中, POCD 术后第一周的发病率为 25.8%, 而术后三个月的发病率则是 9.9%<sup>[1]</sup>。由于世界医疗水平的发展、人口预期寿命逐年增长、社会经济条件改善、人民群众健康意识增强等因素, 导致老年人手术占比明显增加, POCD 多与手术等医疗因素相关, 同时中国是世界上老年人口最多的国家, 因此我们更需要关注 POCD, 加强对 POCD 的研究力度, 对高危患者积极采取预防措施, 提高识别能力, 探寻科学有效的治疗方法。

### 2、POCD 定义和诊断

围手术期神经认知障碍包括术前确诊的神经认知障碍、任何形式的急性事件 (如术后 1 周内或出院前发生的术后谵妄)、术后 30 天内出现的认知功能减退 (神经认知恢复延迟) 以及术后 12 个月内出现的认知减退 (术后神经认知障碍)<sup>[2]</sup>。目前, 神经心理测试是 POCD 临床诊断和研究的常用方法, 包括简易智力状态检查 (mini mental state exam, MMSE) 量表、蒙特利尔认知评估量表等。MMSE 量表共包括 30 个关于时空定向、注意力、记忆和语言能力等方面的问题, 是目前评估 POCD 应用最广的认知功能筛查量表。

### 3、POCD 发病机制

#### 3.1 胆碱能系统

POCD 与中枢胆碱能系统活性下降有着紧密的联系。目前

的研究认为, 手术后引起的认知功能障碍主要与乙酰胆碱能受体受到抑制, 导致中枢胆碱能系统活性减退有关<sup>[3]</sup>。乙酰胆碱是大脑中最早被识别的胆碱能神经递质, 由胆碱乙酰转移酶催化乙酰胆碱酯酶对其进行水解, 对学习和记忆有着不可或缺的影响。Zhang 等<sup>[4]</sup>通过术前 4 周对小鼠行多奈哌齐 (乙酰胆碱酯酶抑制剂) 灌胃与否分为实验组和对照组, 实验组行多奈哌齐灌胃处理来增强胆碱系统活性, 而对照组不予处理, 两组小鼠均行胫骨开放骨折髓内钉固定术, 术后对比两组小鼠记忆功能发现, 实验组小鼠记忆功能正常而对照组小鼠短时记忆明显下降。该实验结果表明乙酰胆碱酯酶抑制剂对麻醉和手术造成的认知功能下降有预防作用。

#### 3.2 炎症反应

近年来研究发现, 神经炎症尤其是中枢神经系统的炎症反应和 POCD 的发生有明显相关性<sup>[5]</sup>。正常情况下, 机体发生适当的炎症反应会增强自身对外周刺激的反应能力, 但过度炎症反应, 则会对机体造成各种不良后果。随着年龄增加, 机体出现神经元功能减退, 再生及修复能力下降等, 导致老年人对围手术期药物及手术刺激等产生的炎症反应防御能力不足, 引起机体免疫应激, 产生大量炎症因子同时也破坏血脑屏障, 外周炎症因子侵犯中枢神经系统, 导致中枢出现炎症反应激活神经胶质细胞发挥炎症细胞功能的部分作用, 释放大量有毒物质, 最终出现神经毒性, 对认知功能产生影响。围术期的有创性操作或药物等因素可致机体出现外周炎症反应, 使机体产生白细胞介素-6、肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) 等促炎因子, 大量炎症因子通过血脑屏障进入中枢神经系统, 引起大脑海马区产生一系列炎症反应, 从而导致记忆和学习等功能下降。Yujie Tang<sup>[6]</sup>等研究, 通过向实验组注射脂多糖后诱发其外周炎症反应, 对照组小鼠不作处理, 后对两组小鼠行麻醉下部分肝叶切除术, 结果显示, 实验组小鼠的执行能力、学习和记忆能力均有明显下降, 而对照组小鼠则无明显影响, 证明炎症反应与 POCD 发病有明显相关性。

### 4、POCD 影响因素

#### 4.1 患者本身因素

患者本身存在精神疾病或是患者患有某种器质性疾病导致

患者认知功能障碍；高龄患者本身体质较弱，且大多患者受教育程度低，通常合并一种或多种基础疾病，术前焦虑、紧张、睡眠不足等均会导致患者出现 POCD；患者对疼痛刺激敏感，术后伤口疼痛、留置导管刺激、环境刺激等不适，造成患者情绪不佳，术后也可出现认知功能下降。

#### 4.2 手术因素

首先，手术创伤本身会导致患者产生应激反应，产生神经炎症反应，损害大脑海马体区突出神经元活性，影响学习和记忆功能，出现认知功能障碍；其次，术前禁食水、手术时间长、出血量多、输血输液不及时等可能导致大脑低灌注，降低大脑氧供，导致细胞代谢紊乱，影响患者认知功能。

#### 4.3 麻醉因素

麻醉方式的选择会对患者术后认知功能产生影响，全身麻醉相较于椎管内麻醉及外周神经阻滞相比，前者给依据手术时长给药，药量大，代谢缓慢，容易引起脑代谢血流异常，引发神经元损伤和凋亡，导致患者学习和记忆能力下降；后者都是区域型麻醉方式，短时间内可以恢复，一定程度上避免了大脑神经系统的损伤，从而降低 POCD 的发病风险<sup>[7]</sup>。麻醉深度也会对患者的认知功能产生影响。老年患者手术时，若麻醉过浅，一定程度上减少了全麻药物的用量，也避免了全麻药物带来的不良反应，但患者生命体征不稳定、出现体动反应等，造成手术难以进行；若麻醉过深，全麻用药量大，患者呼吸循环受抑，也会造成患者脑供血供氧不足，从而导致脑损伤<sup>[8]</sup>。

### 二、围术期经皮穴位电刺激

TEAS 是一种无创的电刺激疗法，通过在相应穴位上放置电极，连接刺激仪输出不同频率和强度的波来达到刺激穴位的目的，与传统针灸疗法相比具有安全、无痛、易于操作等特点，逐渐成为了临床上治疗 POCD 的辅助手段<sup>[9]</sup>。

#### 1、TEAS 治疗 POCD 的中医理论

POCD 在中医上属于“痴证”和“呆证”的范畴，病变主要在大脑，治疗要以醒神开窍、健脑益智为重。TEAS 以疏通经络、醒神开窍、健脑益智为治疗原则，通过刺激相应穴位发挥治疗作用来达到预期目的。由于不同的穴位有特定的作用途径，穴位的选择以及不同腧穴配伍方式会影响 TEAS 效果。根据以往实验结论，出于不同的治疗目的，选择的穴位也不尽相同，不同的穴位可相互协同或拮抗，故临床上大多会将多个穴位搭配使用来提高 TEAS 的治疗效果。根据我国中医经络腧穴理论，结合临床治疗经验，为治疗 POCD 多选取的内关穴、合谷穴搭配使用。内关穴是手厥阴心包经穴位，心包经与机体的精神活动和思维意识密切相关，主神思，可作为因此治疗术后脑损伤可将内关穴作为首选穴位，可起到安神宁心、理气镇痛等功效，促进脑细胞供氧平衡，改善脑组织血液循环，提高术后患者的认知能力<sup>[10]</sup>。合谷穴为手阳明大肠经原穴，代表大肠经经络气

血会聚于该穴位，能安神镇惊、疏风解表、通经活络，也可改善神经认知功能<sup>[11-12]</sup>。段崇珍<sup>[13]</sup>研究表明，实验组于麻醉诱导前 30 min 给予双侧合谷和内关穴 TEAS 治疗，而对照组在相应穴位贴上假电极而不予刺激，两组均行全髌关节置换术，术后两组患者 MMSE 评分结果表明 TEAS 能增加全髌关节置换术病人术后神经认知功能评分。尹正录等<sup>[14]</sup>研究显示，电刺激内关穴和百会穴可以改善脑代谢，降低神经炎症反应，增强脑灌注，促使脑神经元细胞恢复，从而改善患者术后的学习记忆功能。综上所述，TEAS 刺激内关、合谷等穴位可降低 POCD 发生率。祖国中医从古至今历史悠久，博大精深，需要我们继续探索，并且基于中医角度探索 TEAS 对 POCD 的作用机制的研究相对较少，今后需要继续该方面的探索，从中医角度继续探寻最佳 TEAS 治疗方案并提供科学理论依据。

### 2、TEAS 治疗 POCD 的西医理论

#### 2.1 TEAS 抑制炎症反应

围术期各种因素导致机体释放大促炎因子，透过血脑屏障，引起中枢神经系统炎症反应，导致患者认知功能下降。TEAS 刺激百会、内关、风池穴位，能有效抑制手术中炎性细胞因子释放，如 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6，减轻中枢神经元的炎症损伤，改善患者认知功能。陆黎娟等的研究表明<sup>[15]</sup>，TEAS 将中医穴位与经皮电神经刺激相结合，通过电刺激代替传统针刺刺激穴位表浅的经络，刺激机体产生内啡肽及强啡肽，作用于下丘脑-垂体-肾上腺轴，产生糖皮质激素，抑制手术中炎性细胞因子释放，减轻中枢炎症反应，改善术后认知功能。

#### 2.2 TEAS 改善脑微循环

围术期各种刺激引起的炎症反应会使周围毛细血管痉挛，导致微循环阻滞；同时术后患者血运不畅，血液高凝状态，都会降低大脑氧供，诱导中枢神经系统损伤。刘晨等研究<sup>[16]</sup>，对足三里穴进行 TEAS 可激活第三腰髓节段的脊髓-交感神经反射通路，达到促进儿茶酚胺类物质释放入血、收缩下肢血管、升高血压的目的，从而恢复和增加脑血流量，保护缺血神经元的功能。另外，研究表明<sup>[17]</sup>，TEAS 可以调控降钙素基因相关肽（CGRP）/内皮素（ET）使脑组织微循环得以改善，调节脑组织氧、糖和乳酸代谢，提高脑组织对缺血缺氧的耐受程度，保护脑功能。

#### 2.3 TEAS 抑制自由基氧化

氧自由基及由其引起的脂质过氧化反应是导致脑组织损害的重要机理之一。有研究提示，TEAS 可能通过上调海马 PGC-1 $\alpha$ 、NRF 1 和 TFAM 蛋白表达，进而激活抗氧化蛋白 Nrf 2、HO-1 和 NQO 1 的表达，促进海马线粒体生物合成，从而增加海马神经元中抗氧化蛋白的含量，从而改善认知功能<sup>[18]</sup>。通过何峰<sup>[19]</sup>等研究，可以得出 TEAS 刺激相关穴位，可以增强脑组织和血清中超氧化物歧化酶（SOD）的活性，SOD 可以清除氧自由基，

抑制脂质过氧化反应的发生,从而减轻缺血再灌注损伤,达到保护脑组织的作用。

#### 2.4 TEAS 调节神经递质

围术期各种刺激还会导致胆碱乙酰转移酶下降,TEAS 可增强中枢胆碱能系统的活性,降低脑内乙酰胆碱含量,改善脑血流,减轻脑缺血缺氧后脑损伤,从而达到改善神经认知功能的目的<sup>[20]</sup>。

#### 三、总结

POCD 可发生在术后的任何时期,持续数周甚至数年都有可能。目前,虽然已经证实 TEAS 对 POCD 的短期疗效,临床上大多数临床实验都观察患者术后 30 天内的术后认知状况,观察时间相对较短,缺少 TEAS 对 POCD 长期疗效随访及长期疗效作用机制的研究。POCD 大多发生在老年人,因此临床多数实验多选取大于 65 岁老年人作为研究对象,而 TEAS 对年轻人的作用及其相关机制尚不明确。临床大多实验样本量不多,TEAS 穴位的选取、频率和强度以及持续时间都存在局限性,未来还有很多需要我们去探索,进而将 TEAS 科学应用,进一步降低 POCD 的发病率。

#### 参考文献:

- [1]Urits I, Orhurhu V, Jones M, et al. Current perspectives on postoperative cognitive dysfunction in the ageing population[J]. *Turk J Anaesthesiol Reanim*, 2019, 47(6): 439 - 447.
- [2]EVERED L,SILBERT B,KNOPMAN D S,et al.Recommendations for the nomenclature of cognitive change associated with anaesthesia and surgery-2018[J].*Br J Anaesth*,2018,121(5):1005-1012.
- [3]Xu H, Chen L, Zhang X, et al. Central cholinergic neuronal degeneration promotes the development of postoperative cognitive dysfunction[J]. *Lab Invest*, 2019, 99(7):1078-1088.
- [4]Zhang X, Jiang X, Huang L, et al. Central cholinergic system mediates working memory deficit induced by anesthesia/surgery in adult mice[J]. *Brain Behav*, 2018, 8(5):e00957.
- [5]Zhang X, Dong H, Li N, et al. Activated brain mast cells contribute to postoperative cognitive dysfunction by evoking microglia activation and neuronal apoptosis[J]. *J Neuroinflammation*, 2016, 13(127):2-15.
- [6]Tang Y, Wang X, Zhang S, et al. Pre-existing weakness is critical for the occurrence of postoperative cognitive dysfunction in mice of the same age [J]. *PLoS One*, 2017, 12(8):1-17.
- [7]王跃.不同麻醉方式对老年骨折患者术后认知功能的影响探讨[J].*中国实用医药*,2023,18(15):24-27.DOI:10.14163/j.cnki.11-5547/r.2023.15.006.
- [8]刘燕.不同麻醉深度对老年患者术后认知功能障碍发生的影响[J].*中国卫生标准管理*,2022,13(08):86-88.
- [9]Tan R,He Y,Zhang S, et al. Effect of transcutaneous electrical acupoint stimulation on protecting against radiotherapy-induced ovarian damage in mice[J]. *J Ovarian Res*,2019;12(1):65.
- [10]Lin SY,Yin ZL,Gao J,et al. Effect of acupuncture-anesthetic composite anesthesia on the incidence of POCD and TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ ,IL-6 in elderly patients[J]. *Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi*,2014,34(7):795-799.
- [11]王晖,高燕玲,陈立典,等.指揉合谷穴的功能磁共振研究 [J]. *中国康复医学杂志*, 2013, 28(4): 311-314.
- [12]周海燕,黄思琴,朱晓委,等.合谷穴与合谷配太冲针刺即时效应和后遗效应的脑功能网络连接差异[J].*成都中医药大学学报*, 2021, 44(3): 1-7.
- [13]段崇珍.经皮穴位电刺激预处理对老年患者术后认知功能障碍和炎症因子的影响[D].西安:陕西中医药大学,2018.
- [14]尹正录,孟兆祥,林舜艳,等.穴位电刺激对高龄患者术后认知功能及炎症因子的影响 [J]. *中华针灸电子杂志*,2015,4(04):159-163.
- [15]陆黎娟,方晓慧,夏亲华等.经皮穴位联合经阴道电刺激治疗盆腔炎症性疾病后遗症慢性盆腔痛气滞血瘀型的疗效及对炎症因子的影响[J].*河北中医*,2023,45(12):2053-2057+2062.
- [16]刘晨,韩瑞丽,郑兰兰等.经皮穴位电刺激对胸腔镜肺癌根治术患者术中循环抑制的影响 [J]. *临床麻醉学杂志*,2023,39(12):1287-1292.
- [17]王均炉,任秋生,沈财成等.经皮穴位电刺激对开颅术围术期脑损伤相关因子的影响[J].*针刺研究*,2008,(01):26-30.
- [18]康吉良,胡可,卢俊樾等.经皮穴位电刺激通过 PGC-1 $\alpha$ 介导的线粒体生物生成和抗氧化应激改善 VD 大鼠的认知功能(英文)[J/OL].*生物化学与生物物理进展*,1-18[2024-01-23].
- [19]何峰,杨骏,史洪润等.电针相关井穴对血管性痴呆大鼠学习记忆及清除自由基能力的影响 [J]. *中国临床康复*,2004,(10):1902-1903.
- [20]刘晓红.不同频率电针对血管性痴呆小鼠脑保护作用的比较研究[D].河北医科大学,2012.