

针刺治疗卒中后焦虑作用机制研究进展

赵思懿 刘忠玲 于海亮*通讯作者

(黑龙江中医药大学 黑龙江哈尔滨 150040)

摘要: 检索近年来针刺治疗卒中后焦虑障碍相关文献, 发现针刺可通过多种机制达到对卒中后焦虑障碍的治疗作用, 主要包括调控中枢神经递质的紊乱、抑制细胞因子的释放、促进受损神经组织的修复、抑制 HPA 轴亢进、抑制氧化应激反应、改善肠道菌群等。本文通过对当前针刺治疗卒中后焦虑障碍发生机制进行总结归纳, 以期为本病的临床治疗提供参考。

关键词: 针刺; 中风后焦虑; 作用机制; 综述

脑卒中后焦虑障碍 (post-stroke anxiety disorder, PSAD) 是一种继发于卒中之后, 以患者焦虑障碍为主要表现的临床病症, 是卒中后常见的并发症。流行病学调查显示, PSAD 在卒中发病一年内的发病率尤其高, 严重影响患者的康复进程, 加重家庭负担^[1]。目前临床上主要以药物治疗以及心理治疗为主, 由于本病治疗周期较长, 长期应用存在不良反应大、费用昂贵等缺点^[2]。针刺治疗 PSAD 疗效确切, 可明显改变患者的焦虑状态, 且具有安全、操作简便等优点, 为进一步了解针刺对 PSAD 的作用机制, 笔者对近年来相关文献进行总结^[3]。

1 调控中枢神经递质的释放

与 PSAD 发病相关的中枢神经递质主要包括单胺类、氨基酸类, 以及肽类神经递质, 神经递质是情绪调节的多个环节, 当各种原因引起中枢神经系统内神经递质的含量或浓度发生改变时, 患者的情绪调控则出现紊乱, 表现出多种焦虑症状^[4]。

1.1 单胺类递质

单胺类神经递质与焦虑发病关系紧密, 卒中后患者情绪调节环受损, 导致多种单胺类神经递质释放紊乱, 其中以 5-HT、DA、NE 最具代表性^[5]。针刺对多种单胺类神经递质均有较好的调节作用。周陶成等研究发现, 应用靳三针联合“通督调神”针刺, 可明显提高患者血清中单胺类神经递质 (5-HT、DA、NE) 的水平, 促进受损脑组织的恢复^[6]。

1.2 对氨基酸类神经递质的影响

在影响情绪活动的诸多神经递质中, 以 GABA 与 Glu 最具代表性, 二者分别是中枢神经系统中抑制性与兴奋性氨基酸类神经递质的代表^[7]。GABA 通过突触前抑制减少 Glu 的释放, 以维持神经系统的兴奋作用, 若二者之间动态平衡被打破则可引起明显的情绪变化^[8]。

1.3 对神经肽的调节作用

神经肽是中枢神经系统中常见的内源性活性物质, 对情感活动具有调节作用, 主要包括 P 物质、S 肽、Y 肽等, 其中以神经肽酪氨酸 (NPY) 为代表, 广泛分布于纹状体、海马等结构中, 研究发现, NPY 具有较好的抗焦虑作用, 各种原因导致的 NPY 系统失调, 可能是焦虑发病的病理学基础^[9]。

2. 调节相应细胞因子的水平

细胞因子一直是卒中后焦虑发病病理生理学机制研究的热点, 卒中后体内多种细胞因子水平升高, 不但会加重对脑血管的损害, 还可以诱发或加重焦虑等多种负面情绪的产生^[10]。细胞因子根据其作用机制不同, 可分为促炎性细胞因子、抗炎性细胞因子, 以及其他因子, 研究发现, 细胞因子可作用于中枢神经系统, 影响神经递质的代谢, 以及相应神经内分泌功能^[11]。

2.1 抑制促炎症细胞因子

当卒中发生后, 体内多种促炎症细胞因子如白细胞介素 1 β 、白细胞介素 6、白细胞介素 10 等分泌增加, 作用于中枢神经系统, 导致神经内分泌功能紊乱^[12]。针刺可减少体内多种炎症因子的表达^[13]。

2.2 促进抗炎细胞因子

体内的抗炎细胞因子是一系列可对促炎症细胞因子的作用做出反应的免疫调节分子, 常见的包括白细胞介素 4、转化因子 β 1 等^[14]。研究显示白细胞介素 4 可通过抑制促炎症细胞因子白细胞介素 1 β 的表达同时调节中枢神经系统中相应神经递质的表达来缓解大鼠的不良情绪^[15]。

2.3 调节其他炎症细胞因子水平

脑卒中后多种炎症细胞因子反应性升高, 如 C-反应蛋白、新喋呤、脂联素等, 以 C-反应蛋白为例, 研

究显示卒中后患有精神障碍的患者血浆或脑脊液中 C-反应蛋白明显升高,且与卒中后精神障碍的发生独立相关^[16]。

3.促进受损脑组织的修复

卒中发生后,病灶局部脑组织血供迅速减少,神经元缺血缺氧最终因能量衰竭而发生凋亡,是卒中后焦虑发病的病理基础。神经系统可通过相应的结构与功能的重塑,以适应外界的刺激^[17]。针刺具有改善脑组织的血液供应以及促进脑组织重塑等多方面优势,对卒中后受损神经组织的恢复具有积极意义^[18]。

3.1 改善脑组织的血液供应

卒中后脑组织血液以及氧气的供养障碍造成神经元的变形、坏死、肿胀是卒中后焦虑发病的病理学基础,改善脑组织的缺血缺氧状态对卒中后神经功能的恢复具有重要意义^[19]。针刺对脑组织缺血缺氧的状态具有较好的治疗作用^[20]。卒中后缓解缺血半暗带的损伤是卒中治疗的核心,机体主要是通过促进血管新生的方式缓解缺血半暗带的损伤^[21]。

3.2 促进神经修复

针刺可作为一种外界刺激,激活脑组织的自我修复能力,对受损的中枢神经系统具有积极的治疗作用,研究显示针刺可增加与情感相关的海马组织内神经生长因子的含量,上调神经保护物质,促进神经干细胞的分化,还可以恢复受损突触的结构与功能,抑制大脑皮层的过度兴奋,从而达到对受损神经元的保护作用^[22, 23]。

4.抑制 HPA 轴亢进

下丘脑-垂体-肾上腺轴 (HPA 轴)是身体重要的反馈系统之一,对维持神经内分泌功能具有重要意义,研究表明,HPA 轴功能紊乱可能是焦虑与抑郁共同的发病机制^[24]。卒中发生后患者的激素水平发生明显改变,HPA 轴相关激素可直接作用于中枢神经系统,如当体内皮质醇类激素功能亢进时,海马结构最先受到攻击,导致大脑的认知功能以及情感表达障碍^[25]。

5.抑制氧化应激反应

氧化应激反应可作为脑卒中与焦虑的共同致病环节,机体受到损害后氧化应激反应产生的氧自由基在加重患者脑组织的缺血缺氧状态的同时,对患者体内多种神经递质的浓度均有影响。在氧自由基生成过多的情况下,体内的内源性抗氧化机制被激活,在一定程度上可

清除氧自由基,但代偿性机制的过度激活也会加重机体的缺氧状态。

6.改善肠道菌群

肠道菌群与焦虑之间的联系正在被逐渐揭示,由于卒中发生后身体发生多种病理生理学改变,肠道菌群失调在卒中后十分常见^[26]。研究显示肠道菌群可通过多种途径来调节大脑的功能,肠道菌群、肠神经系统、中枢神经系统三者常相互影响,关系紧密即肠道菌群-肠-脑轴^[27]。

7.其他因素

针刺治疗卒中后焦虑其他机制包括、调节下丘脑-垂体-甲状腺轴 (HPT 轴)、影响胰岛素的分泌以及敏感性等多个方面。胰高血糖素样肽 1 (GLP-1) 在促进胰岛细胞分泌胰岛素的同时,可作用于中枢神经系统,对焦虑亦有调节作用^[28]。

8.小结

针刺治疗 PSAD 的机制研究已经在调控中枢神经递质的紊乱、抑制细胞因子的释放、促进受损神经组织的修复、抑制 HPA 轴亢进、抑制氧化应激反应、改善肠道菌群等多方面开展,针刺对 PSAD 具有多靶点的干预作用,但仍有待完善,如很多的实验对象都是成年大鼠,但 PSAD 患者以老年人居多,在进一步的实验组有必要考虑大鼠年龄因素对多种神经内分泌的影响,再者 PSAD 的发病,是多种机制的同时作用结果,而非独立作用,可进一步研究多种机制之间的关联。

参考文献:

[1]Rafsten L, Danielsson A, Sunnerhagen K S. Anxiety after stroke: A systematic review and meta-analysis[J]. Journal of Rehabilitation Medicine, 2018, 50(9).

[2]吉堃. 引火汤治疗卒中后焦虑(虚阳上浮型)的临床研究[D].山东中医药大学,2021.

[3]姚丽君,冯裕星,蒋国燕,等.背部循经叩刺结合“七神针”对卒中后焦虑障碍和脾胃功能的影响[J].针刺研究,2020,45(12):990-994+1005.

[4]Craske M G, Stein M B, Eley T C, et al. Correction: Anxiety disorders[J]. Nature Reviews Disease Primers, 2017, 3:17100.

[5]安影丹,李令娟.重复经颅磁刺激对脑卒中后癫痫合并焦虑抑郁共病人去甲肾上腺素及 5-羟色胺的调节

作用[J].中西医结合心脑血管病杂志,2018,16(19):2889-2891.

[6]周陶成,童光磊,梁栋,等.靳三针联合“通督调神”针刺治疗儿童智力障碍临床及机制研究[J].中国针灸,2021,41(07):751-755.

[7]岳滢滢,许乐思,陈雨,等.疏肝和胃汤对抑郁模型大鼠伏隔核区谷氨酸、 γ -氨基丁酸含量的影响[J].时珍国医国药,2018,29(04):803-805.

[8]王琼潇,栗胜勇,张熙,等.针刺治疗中风后抑郁的作用机制研究进展[J].辽宁中医药大学学报,2022,24(03):187-190.

[9] Sabban E L , Serova L I , Alaluf L G , et al. Comparative effects of intranasal neuropeptide Y and HS014 in preventing anxiety and depressive-like behavior elicited by single prolonged stress.[J]. Behavioural Brain Research, 2015, 295:9-16.

[10]胡佳,周伟,周志明,等.炎症指标对缺血性脑卒中卒中后抑郁的预测价值[J].南方医科大学学报,2019,39(06):665-671.

[11] Dantzer R , O'Connor J C , Freund G G , et al. From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain.[J]. Nature Reviews Neuroscience, 2008, 9(1):46-56.

[12]张志兰,张文跃,宋义勇,等.伴失眠的抑郁症患者认知功能及血清炎症细胞因子水平研究[J].临床精神医学杂志,2020,30(06):401-403.

[13]张亚兰,宋伯骐,贺煜竣,等.针刺对偏头痛大鼠脑干 IL-6、TNF- α 及三叉神经脊束核 CGRP 水平的影响[J].中国中医药信息杂志,2022,29(01):59-64.

[14]刘雪婷,曾丽萍,邹泽红,等.促炎和抗炎细胞因子及 VEGF 在 AEW 诱发的干皮症痒模型小鼠脊髓水平的表达[J].中国皮肤性病学杂志,2018,32(04):401-405.

[15] Liu X , Liu J , Zhao S , et al. Interleukin-4 Is Essential for Microglia/Macrophage M2 Polarization and Long-Term Recovery After Cerebral Ischemia[J]. Stroke; a journal of cerebral circulation, 2016, 47(2):498.

[16]唐文静,伍思源,杨晨,等.炎症反应与卒中后抑郁[J].中国组织工程研究,2022,26(08):1278-1285.

[17] Cramer S C , Sur M , Dobkin B H , et al. Harnessing neuroplasticity for clinical applications[J]. Brain, 2012, 135(4):e216-e216.

[18]李薇,林丹,邹忆怀,等.头针治疗缺血性脑卒中后偏瘫机制研究进展[J].中国中医药信息杂志,2021,28(05):128-132.

[19] Long G , Wang F , Li H , et al. Circulating miR-30a, miR-126 and let-7b as biomarker for ischemic stroke in humans[J]. BMC Neurology, 2013, 13(1):178.

[20]姚嘉永,邹伟.针刺治疗缺血性脑卒中机制的研究进展[J/OL].针刺研究:1-14[2022-04-04].

[21]苏立贤,张文玉,李仪丙,等.缺血性脑卒中后血管新生及针刺干预研究进展[J].中国中医药信息杂志,2022,29(04):137-144.

[22]钟俊青,王连成.针刺治疗缺血性脑卒中机制的研究进展[J].中华中医药杂志,2020,35(02):823-826.

[23]孙忠人,吕晓琳,尹洪娜,等.针刺调节脑可塑性的机制研究进展[J].针刺研究,2018,43(10):674-677.

[24] A J C , A Z Z W , A W Z , et al. Effects of chronic mild stress on behavioral and neurobiological parameters — Role of glucocorticoid[J]. Hormones and Behavior, 2016, 78:150-159.

[25]朱明锦,睦淑彦,罗方,等.卒中后认知障碍伴失眠的相关因素研究[J].中国全科医学,2021,24(06):732-739.

[26]王雪,杨添淞,孙忠人,等.基于肠道菌群探讨针灸治疗神经、精神疾病的研究进展[J/OL].神经损伤与功能重建:1-3[2022-04-05].

[27]包安,李华南,张玮,等.基于肠道菌群-肠-脑轴理论探讨腹部推拿防治广泛性焦虑症的新思路[J].天津中医药,2021,38(12):1548-1552.

[28]吴梦洁,卢婷婷,王馥婕,等.胰高血糖素样肽 1 在中枢神经系统中的作用研究进展[J].医学综述,2016,22(05):886-889.