

· 临床论著 ·

电针联合常规疗法对弥漫性轴索损伤昏迷患者的促醒作用研究

郭协力¹ 戴伟川¹ 陈巧丽² 洪婷婷²

摘要 **目的** 观察电针联合西医常规疗法对弥漫性轴索损伤昏迷患者的促苏醒作用。**方法** 将 145 例弥漫性轴索损伤(Ⅲ型)昏迷患者分为治疗组(71 例)和对照组(74 例),对照组采用西医常规治疗,治疗组在常规治疗基础上加用电针治疗。观察治疗前及治疗后 10、20、30 天格拉斯哥昏迷量表(GCS)评分、促醒率,采用 ELISA 技术测定两组血清乙酰胆碱酯酶(AchE)浓度,应用速率法测定其活性;多元逐步回归法分析治疗组 GCS 评分与 AchE 浓度及活性的相关性。**结果** 与本组治疗前比较,治疗组治疗 10、20、30 天后 GCS 评分均明显升高($P < 0.01$, $P < 0.05$),对照组治疗 20、30 天 GCS 评分升高($P < 0.01$)。治疗组 GCS 评分及苏醒率较对照组同期升高($P < 0.01$, $P < 0.05$)。AchE 浓度与 GCS 评分呈负相关性,其浓度对 CCS 评分影响大于活性($P < 0.05$)。**结论** 电针联合西医常规疗法对弥漫性轴索损伤有促苏醒作用,可缩短患者昏迷时间,其促醒机制与 AchE 浓度有关。

关键词 弥漫性轴索损伤;昏迷;电针;促醒;乙酰胆碱酯酶

Wake-Promoting Effects of Electroacupuncture Combined with Routine Therapy on Comatose Patients with Diffuse Axonal Injury GUO Xie-li¹, DAI Wei-chuan¹, CHEN Qiao-li², and HONG Ting-ting² 1 Department of Neurosurgery, Jinjiang Municipal Hospital, Fujian (362200); 2 Department of Rehabilitation, Jinjiang Municipal Hospital, Fujian (362200)

ABSTRACT **Objective** To observe the wake-promoting effects of electroacupuncture combined with routine therapy on comatose patients with diffuse axonal injury. **Methods** Totally 145 patients with diffuse axonal injury (type Ⅲ) were assigned to the treatment group (71 cases) and the control group (74 cases). The control group was treated with conventional Western medicine therapy, and the treatment group with conventional Western medicine therapy combined with electroacupuncture. The GCS score and wake-promoting rates were observed at baseline and 10, 20, 30 days after treatment. The AchE concentration was measured by ELISA, and the AchE activity was measured by kinetic rate method. The correlation between GCS score and AchE concentration and AchE activity were analyzed by the method of multiple stepwise regression analysis. **Results** All the GCS score of the patients in the treatment group increased after 10, 20, and 30 days of treatment ($P < 0.05$). GCS score increased after 20 and 30 days of treatment in the control group ($P < 0.05$). The GCS score and consciousness-promoting rates of the treatment group were higher than the control group at the same time point ($P < 0.05$). It was found that there was a negative correlation between the AchE concentration and GCS score, The influence of AchE concentration on CCS score was greater than AchE activity ($P < 0.05$). **Conclusions** It was suggested that conventional Western medicine therapy combined with electroacupuncture can promote the recovery of diffuse axonal injury, shorten the time of coma. The neurotransmitter AchE may play a role in the pathological and physiological mechanism of wake-promoting.

基金项目:福建省泉州市科技计划项目(No. Z[2010]0052)

作者单位:1. 福建省晋江市医院神经外科(福建 362200); 2. 福建省晋江市医院康复科(福建 362200)

通讯作者:戴伟川, Tel: 13559575942, E-mail: 13559575942@139.com

DOI: 10.7661/j.cjim.20171104.321

KEYWORDS diffuse axonal injury; coma; electroacupuncture therapy; wake-promoting; AchE

弥漫性轴索损伤(diffuse axonal injury, DAI)主要是指在特殊外力机制作用下,脑内发生的以神经轴索断裂为特征的一系列病理生理变化,意识障碍为其典型临床表现^[1]。研究发现乙酰胆碱酯酶(Acetylcholine esterase, AchE)的激活参与轴索损伤的病理、生理过程。本试验通过对 DAI 昏迷患者进行电针干预,同时检测血清中 AchE 浓度及活性,并将其结果与格拉斯哥昏迷量表(Glasgow Coma Scale, GCS)进行相关性分析,旨在探索电针对 DAI 昏迷促醒作用及其与 AchE 的相关性。

资料与方法

1 诊断标准 参考 DAI Levi 改良 DAI 诊断及分型标准^[2,3]:入院时呈中、深昏迷,双侧瞳孔均无散大;GCS 评分 3~6 分;头颅 CT 示大脑半球白质内、胼胝体、脑干或小脑等多处有非占位性出血灶或挫裂伤灶,并伴有弥漫性脑肿胀,脑室缩小,环池受压,中线移位 0~5 mm。

2 纳入及排除标准 纳入标准:符合诊断标准;有明确头部外伤史;伤后立即昏迷,无中间清醒期;均采取非手术治疗措施;获取患者或法定监护人知情同意并签署知情同意书。排除标准:既往有颅脑外伤史及脑血管意外史或脑肿瘤、脑炎史;合并心、肺、肾等重要脏器功能衰竭及高血压病、糖尿病;生命体征不稳定;合并明显胸、腹部损伤。

3 一般资料 145 例均为 2010 年 4 月—2016 年 4 月福建省晋江市医院神经外科收治的 DAI III 型患者,将观察对象发放随机号码,先按 1:1 发放,如刚好发放本应进入治疗组患者拒绝进入,就将该患者作为对照组,由下位同意进入治疗组患者补上,按此方法分为治疗组 71 例和对照组 74 例。两组患者一般资料比较(表 1),差异均无统计学意义($P>0.05$)。本研究经福建省晋江市医院医学伦理委员会批准(批号:2010040619)。

表 1 两组一般资料比较

组别	例数	性别 (男/女)	年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	致伤原因 (例, A)	受教育程度 (例, B)	职业 (例, C)
治疗	71	43/28	35 ± 12	52/14/5	31/23/15/2	24/16/9/11/11
对照	74	47/27	36 ± 11	61/10/3	29/25/17/3	26/17/12/9/10

注: A 为车祸伤/坠落伤/打击伤; B 为小学/中学/高中(中专)/大学及其以上; C 为工人/农民/职员/自由职业/其他

4 治疗方法 对照组采用西医常规治疗,治疗组在常规治疗基础上加用电针治疗。

4.1 西医常规治疗 卧床休息、防治脑水肿、营养脑神经、营养支持、防治并发症、高压氧等西医常规对症治疗^[4]。疗程:防治脑水肿 2 周;营养脑神经、营养支持、防治并发症 1 个月;入院 7~8 天后行高压氧治疗 2 个疗程,每个疗程 10 天,前后疗程间隔 2 天。

4.2 电针治疗 针刺主穴:百会、四神聪、攒竹(双侧)、素髻、劳宫(双侧)、三阴交(双侧)、涌泉(双侧)。针刺方法:常规消毒后,取不锈钢无菌针灸针(无锡佳健医疗器械股份有限公司生产) 30 号 1.5 寸或 1.0 寸毫针,百会穴针尖沿头皮下刺入 1.5 寸;攒竹穴刺入 0.3~0.5 寸,行强刺激提插捻转至患者流泪或睁眼;素髻穴针尖沿鼻尖刺入 1.5 寸;三阴交穴向胫骨后缘斜刺 1~1.5 寸,采用提插补法;劳宫穴、涌泉穴均采用提插捻转相结合的方法至肢体出现抽动为止。进针得气后,运针 1 min,接 G6805-2B 低频电子脉冲治疗仪(上海华谊医用仪器有限公司生产),予断续波(电源电压:直流 6 V;输出脉冲波形:非对称双向脉冲波;频率:50 Hz;断续调制频率:10 次/min),以患者肢体出现轻度抽动为强度刺激。疗程:每天 1 次,每次 40 min。每个疗程(10 天)统计疗效,共 3 个疗程,各疗程间隔 2 天。电针治疗在神经外科病区同一间康复治疗室,周围环境安静,均由同一位主任医师主要操作治疗及另一位主治医师协助完成。

5 观察指标及方法 测评两组患者治疗前、治疗 10 天、20 天、30 天后 GCS 评分、测定其血清 AchE 浓度及活性。

5.1 血清 AchE 水平及其活性测定 患者治疗前、治疗 10 天、20 天、30 天后当天或次日空腹采肘静脉血 6 mL 分别置于 2 支抗凝试管中,予高速离心机离心 10 min 后取血清(离心半径 8 cm, 2 500 r/min) 2 mL 立即用速率法测定其活性,试剂盒购自北京 BH-KT Clinical Reagent Co 公司;另一管置于 -80 ℃ 深低温保存待测 AchE 浓度。采用 ELISA 方法测定血清 AchE 浓度,ELISA 试剂盒购自美国 R&D 公司。

5.2 促醒判断 以 GCS > 12 分,能进行感情交流,并能按吩咐完成动作为有效;鉴于患者至吩咐完成动作病程较长,另设定对比参数促醒率便于评判是否有效促醒,促醒率(%) = (GCS 评分大于 8 分的患者例数/治疗总例数) × 100%。

所有病史采集均由 1 名主任医师、1 名副主任医

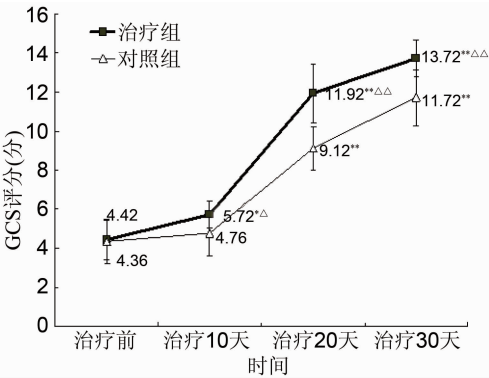
师及 2 名主治医师完成。

6 统计学方法 运用 SPSS 11.5 统计软件,正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组 GCS 评分、AChE 浓度及活性之间的比较,采用多样本均数比较的方差分析,组间两两比较采取 SNK-*q* 检验;两组间苏醒率比较,采用多个独立样本比较的 *Kruskal-Wallis H* 检验及非参数 Mann-Whitney *test* 检验;治疗组 GCS 评分与 AChE 浓度及活性的相关性应用多元逐步回归法,设应变量 *Y* 为 GCS 评分,自变量 X_1 为 AChE 浓度, X_2 为 AChE 活性。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1 脱落情况 治疗组脱落 2 例,因患者意识转清后不耐受电针治疗自行退出;对照组脱落 3 例,因治疗过程中出现严重并发症而退出。

2 两组各时间点 GCS 评分比较(图 1) 与本组治疗前比较,治疗组治疗 10、20、30 天后 GCS 评分均明显升高($P < 0.01$, $P < 0.05$),对照组治疗 10 天 GCS 评分升高不显著($P > 0.05$),治疗 20、30 天 GCS 评分升高($P < 0.01$);相同治疗时间段治疗组 GCS 评分较对照组高($P < 0.01$, $P < 0.05$)。

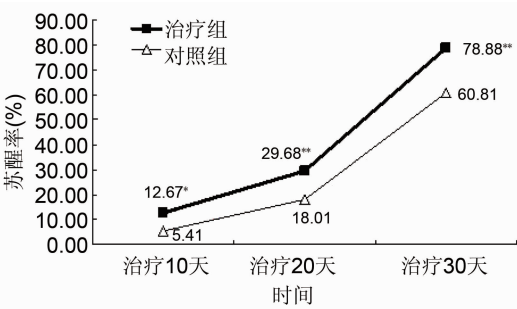


注:与本组治疗前比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$;与对照组同期比较, $\Delta P < 0.05$, $\Delta\Delta P < 0.01$

图 1 两组各时间点 GCS 评分比较

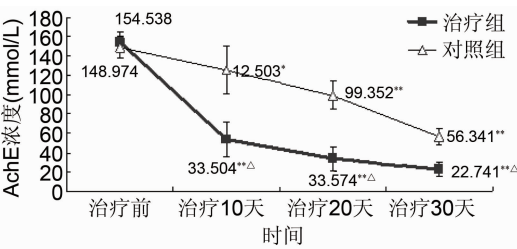
3 两组各时间点苏醒率比较(图 2) 相同治疗时间段治疗组苏醒率较对照组高($P < 0.01$, $P < 0.05$)。

4 两组各时间点血清 AChE 浓度及活性比较(图 3、4) 与本组治疗前比较,两组治疗 10、20、30 天 AChE 浓度均降低($P < 0.01$, $P < 0.05$),且治疗组低于对照组同期($P < 0.01$),两组 AChE 活性比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。



注:与对照组同期比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$

图 2 两组相同治疗时间段苏醒率比较



注:与本组治疗前比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$;与对照组同期比较, $\Delta P < 0.01$

图 3 两组各时间点血清 AChE 浓度比较

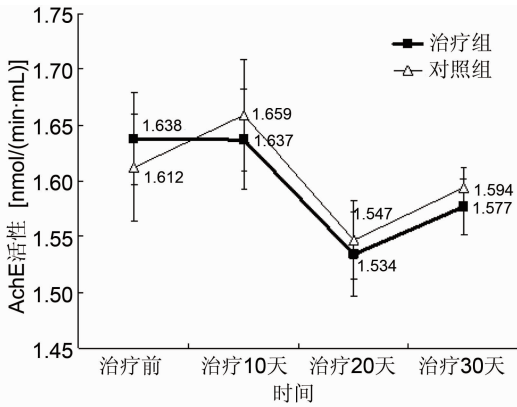


图 4 两组各时间点血清 AChE 活性比较

5 GCS 评分与 AChE 浓度及活性相关性分析(表 2) AChE 浓度与 GCS 评分呈负相关性($P < 0.05$),其中标准化回归系数及偏相关系数均表明 AChE 浓度比活性对 GCS 评分影响大($P < 0.05$)。

表 2 GCS 评分与 AChE 浓度及活性相关性分析

项目	B	Std Error	Beta	t	P
AChE 浓度	-0.402 3	0.154 0	0.354 1	2.612	0.015 6
AChE 活性	-0.287 0	0.111 7	-0.160 1	-2.570	0.008 4

注: B 为偏回归系数; Std Error 为样本回归系数标准误; Beta 为标准化回归系数; 最佳回归方程: $\hat{Y} = 6.4996 - 0.4023X_1 - 0.2870X_2$

讨 论

本研究结果显示治疗组治疗 10、20、30 天后 GCS 评分均较治疗前明显升高,相同治疗时间段治疗组 GCS 评分亦较对照组高,均表明常规西医治疗配合电针对 DAI 有促苏醒作用,缩短患者昏迷时间。中医学认为:头颅受到暴力伤害,造成脑部经脉断裂,血溢脉外,闭阻脑窍,窍闭神匿而致昏迷不醒,故治疗上以益髓醒脑、化瘀通络、开窍启闭为主。本研究以百会、四神聪、攒竹、素髻、劳宫、三阴交、涌泉为主穴电针治疗。百会穴居巅顶,属督脉通于脑,有升阳醒脑、宁心安神之功,并能疏通督脉,醒脑开窍;四神聪位元神之府,可引阴入阳,有补脑养心之效,与百会合用,可畅达气机;素髻穴具有调节心脑功能的作用;攒竹穴可调理气机,强刺激可反射性刺激大脑皮层;三阴交为足三阴交会之穴,一穴通三经,有益肾生髓之功效,髓可上注于脑,髓海充足则可醒神开窍;劳宫穴与涌泉二穴相配,水火互济、化瘀通络、醒神开窍^[5-10];诸穴合用,共奏开窍启闭、益髓醒脑、调畅气机之功,使气血和调、经络通畅、脏腑气机顺畅,从而醒神开窍。既往研究报道中电针治疗主要集中在肢体恢复、周围神经疾病疼痛症状改善或认知功能改善^[11-13],本研究着重研究电针对意识障碍的影响,将百会、四神聪、攒竹、素髻、劳宫、三阴交、涌泉等穴位合用相配,并首次加用低频电子脉冲断续波治疗方法,该方法经济、安全、效果良好。

Lafrenaye AD 等^[14]通过动物模型研究轴索损伤的发生机制为:在致伤因子作用下,损伤首先发生在轴索膜,当轴索内钙离子负荷超过细胞清除能力时,细胞内蛋白酶和 AchE 被激活,从而使轴索局部肿胀,一段时间后,肿胀的轴索最终断裂^[11],AchE 的激活参与轴索损伤的病理、生理过程。Sussman JL 等^[15-17]研究表明 Ach 存在于中枢神经系统中,通过自分泌或旁分泌途径与 Ach 受体结合而发挥生物学效应,其在调节突触可塑性方面起关键作用,最后通过 AchE 水解而失活。脑组织与血清中 AchE 水平呈正相关,故血清 AchE 能部分反映脑部 AchE 水平的变化^[18,19]。Guzik TJ 等^[20]研究表明中枢神经递质 Ach 参与调节神经元兴奋性、皮质可塑性,与脑觉醒密切相关。本试验中对照组损伤患者血清中 AchE 浓度水平显著升高,推测患者中枢神经胆碱能神经细胞变性坏死及胆碱能神经纤维受到损伤,AchE 含量增加从而加速递质 Ach 水解,使得递质 Ach 含量相对降低,导致胆碱系统功能紊乱,进一步影响神经元兴奋性、皮质可塑性,致使患者觉醒功能下降,而通过电针使 AchE 含量减少

从而减少递质 Ach 水解,使 Ach 含量相对较高,从而维持神经元兴奋性、皮质可塑性,保护了轴索,避免大量神经元细胞凋亡,从而促进患者的早日苏醒。近年来对 DAI 治疗的研究主要集中在微管相关蛋白 1B、Hmoer 蛋白家族、灭活轴索生长抑制因素^[21],但仍无重大突破,许多问题还在探索中。本研究中治疗组治疗 10、20、30 天 AchE 浓度水平均低于对照组,发现电针治疗有在受损轴索周围维持较高 AchE 含量的作用,从改善轴索周围微环境进行研究,从另一视角发现改善轴索周围微环境具有重要性,而且为研究 AchE 抑制剂(如他克林、多奈哌齐、利斯的明、加兰他敏等药物)是否可促醒 DAI 提供一定的可行性理论基础。

总之,通过电针治疗直接扩张血管,增加缺血区氧和血流的供应,改善脑组织氧合血红蛋白饱和度及血流量,同时电针作用使神经递质 Ach 含量维持在较高水平,从而维持神经元的兴奋性、皮质可塑性,保护了轴索,避免大量神经元细胞凋亡,从而促进患者的早日苏醒。

采用电针配合常规西医治疗可更有效地促醒 DAI 昏迷患者,缩短昏迷时间,为后续康复治疗争取更多有利的治疗时机,以提高治愈率,降低致残率。但鉴于 DAI 患者意识障碍的发病机制极其复杂且本研究样本量偏小,此结果有待进一步深入研究及扩大样本量进一步证实。

利益冲突:本文无利益冲突。

参 考 文 献

- [1] 贺晓生,章翔,易声禹.弥漫性轴索损伤[J].中华神经外科杂志,1999,15(1):58.
- [2] Levi L, Guiburd JN, Lemberger A, et al. Diffuse axonal injury: analysis of 100 patients with radiological signs [J]. Neurosurgery, 1990, 27(3): 429-432.
- [3] Levi L, Guilburd JN, Bar-Yosef G, et al. Severe head injury in children-analyzing the better outcome over a decade and the role of major improvements in intensive care [J]. Childs Nerv Syst, 1998, 14(4-5): 195-202.
- [4] 吴在德,吴肇汉主编.外科学[M].第7版.北京:人民卫生出版社,2008:252-259.
- [5] 沈菁,雷晓明,宋洋,等.电针内关、百会穴对脑缺血/再灌注大鼠 GRP78 和 Caspase-12 基因表达的影响[J].湖南中医药大学学报,2016,36(2):57-60.
- [6] 尹正录,孟兆祥,林舜艳,等.针刺对老年大鼠术后认知功能障碍的影响及机制研究[J].针灸临床杂志,2015,31(12):70-73.
- [7] 江钢辉,陈振虎,赖新生.针刺智三针和四神聪穴治疗

- 血管性痴呆的临床研究[J]. 广州中医药大学学报, 2003, 20(4): 271-273.
- [8] 许凯声, 宋建华, 黄迢华, 等. 针刺素髻为主对重型颅脑损伤昏迷促苏醒的临床疗效观察[J]. 中国针灸, 2014, 34(6): 532-533.
- [9] 陈文君, 寿依群, 李建华, 等. 应用功能性磁共振成像技术探讨针刺三阴交穴对脑功能的调节作用[J]. 中华物理医学与康复杂志, 2007, 29(11): 777-778.
- [10] 魏艳霞, 张保朝, 周静, 等. 针灸百会、涌泉穴治疗老年性痴呆的临床效果[J]. 中国老年学杂志, 2016, 6(36): 2916-2917.
- [11] 李洪新, 张笑吟, 牛巧云, 等. “醒脑开窍”针刺法结合康复训练治疗脑卒中偏瘫疗效观[J]. 中华全科医学, 2013, 11(1): 97-98.
- [12] 李杨, 温伟波. 针灸治疗早期 2 型糖尿病神经病变的临床观[J]. 云南中医中药杂志, 2015, 36(12): 42-44.
- [13] 冯华, 李瑶. 针灸治疗改善老年轻度认知功能障碍患者认知功能及生活质量的临床研究[J]. 神经损伤与功能重建, 2016, 11(1): 89-92.
- [14] Lafrenaye AD, Todani M, Walker SA, et al. Microglia processes associate with diffusely injured axons following mild traumatic brain injury in the micro pig [J]. J Neuroinflammation, 2015, 10(12): 186.
- [15] Sussman JL, Harel M, Frolow F, et al. Atomic structure of acetylcholinesterase from *Torpedo californica*: a prototypic acetylcholine-binding protein[J]. Science, 1991, 253(5022): 872-879.
- [16] Helmhout PH, Staal JB, Heymans MW, et al. Prognostic factors for perceived recovery or functional improvement in non-specific low back pain: secondary analyses of three randomized clinical trials[J]. Eur Spine J, 2010, 19(4): 650-659.
- [17] Torrent J, Vilchez-Acosta A, Muñoz-Torrero D, et al. Interaction of prion protein with acetylcholinesterase: potential pathobiological implications in prion diseases[J]. Acta Neuropathol Commun, 2015, 3(3): 18.
- [18] Madhavan R, Gong ZL, Ma JJ, et al. The function of cortactin in the clustering of acetylcholine receptors at the vertebrate neuromuscular junction [J]. PLoS One, 2010, 5(2): 1371.
- [19] Zimmermann M. Neuronal AChE splice variants and their non-hydrolytic functions: redefining a target of AChE inhibitors? [J]. Br J Pharmacol, 2013, 170(5): 953-967.
- [20] Guzik TJ, Marvar P J, Czesnikiewicz-Guzik M, et al. Perivascular adipose tissue as a messenger of the brain-vessel axis: role in vascular-inflammation and dysfunction [J]. J Physiol Pharmacol, 2007, 58(4): 591-610.
- [21] 张鹏, 赵敏珠, 朱士胜, 等. 微管相关蛋白-1B 在弥漫性轴索损伤中的表达变化与意义[J]. 重庆医科大学学报, 2016, 41(1): 34-37.
- (收稿: 2016-09-15 在线: 2017-11-25)
责任编辑: 赵芳芳

中国中西医结合杂志社微信公共账号已开通

中国中西医结合杂志社已经开通微信公共账号, 可通过扫描右方二维码或者搜索微信订阅号“中国中西医结合杂志社”加关注。本杂志社将通过微信不定期发送《中国中西医结合杂志》、*Chinese Journal of Integrative Medicine* 的热点文章信息, 同时可查看两本期刊的全文信息, 欢迎广大读者订阅。

