

DOI:10.13210/j.cnki.jhmu.20170726.008

网络出版地址: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/46.1049.R.20170726.1104.016.html>

针灸辅助治疗对脑卒中后抑郁患者血清细胞因子、神经递质的影响

冯 琬¹, 杨耀军² ✉

(1. 陕西省榆林市榆阳区中医医院针灸科, 陕西 榆林 719000; 2. 陕西省志丹县人民医院神经外科, 陕西 延安 717500)

[摘要] **目的:** 研究针灸辅助治疗对脑卒中后抑郁患者血清细胞因子、神经递质的影响。**方法:** 选择卒中后抑郁患者作为研究对象, 随机分为两组, 对照组接受神经营养、康复锻炼以及抗抑郁药物等对症治疗, 针灸组在对症治疗的基础上进行针灸辅助治疗。治疗前及治疗后 2、4 周时, 检测血清中神经细胞因子、炎症细胞因子及神经递质的含量。**结果:** 治疗后 2、4 周时, 两组血清中 BDNF、NGF、IGF-1、FGF-2、NE、DA、5-HT 的含量均高于治疗前, HCY、IL-1 β 、IL-2、sIL-2R、TNF- α 的含量均低于治疗前且针灸组患者血清中 BDNF、NGF、IGF-1、FGF-2、NE、DA、5-HT 的含量均高于对照组, HCY、IL-1 β 、IL-2、sIL-2R、TNF- α 的含量均低于对照组。**结论:** 针灸辅助治疗用于卒中后抑郁能够增加神经细胞因子分泌、减少炎症细胞因子分泌并调节单胺类神经递质的功能。

[关键词] 卒中后抑郁; 针灸; 细胞因子; 神经递质

[中图分类号] R743 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-1237(2017)14-2014-04

Effect of adjuvant acupuncture therapy on serum cytokines and neurotransmitters in patients with post-stroke depression

FENG Wan¹, YANG Yao-jun² ✉

(1. *Acupuncture and Moxibustion Department, Traditional Chinese Medicine Hospital of Yuyang District Yulin City Shaanxi Province, Yulin City, Shaanxi Province, 719000*; 2. *Department of Neurosurgery, Zhidan County People's Hospital in Shaanxi Province, Yan'an City, Shaanxi Province, 717500*)

[Foundation Project]: It is supported by Project for Science and Technology Development of Shaanxi Province (2013JM4053).

[Author]: FENG Wan (1969-), Female, Attending Physician, Tel : 13772300453, E-mail : fanru12@163.com.

[Correspondence to]: YANG Yao-jun, Tel : 13571112733, E-mail : 353453912@qq.com.

Received : 2017-07-14 Revised : 2017-07-20

JHMC, 2017; 23(14): 2014-2017

View from specialist: It is creative, and of certain scientific and educational value.

[ABSTRACT] Objective: To study the effect of adjuvant acupuncture therapy on serum cytokines and neurotransmitters in patients with post-stroke depression. **Methods:** Patients with post-stroke depression who were treated in Traditional Chinese Medicine Hospital of Yuyang District Yulin City were selected as the research subjects and divided into two groups by random number table, control group of patients received neurotrophs, rehabilitation exercise, antidepressant drugs and other symptomatic treatments, and the acupuncture group received auxiliary acupuncture treatment on the basis of symptomatic treatment. The serum levels of nerve cytokines, inflammatory cytokines and neurotransmitters were detected before treatment as well as 2 weeks and 4 weeks after treatment. **Results:** Two weeks and four weeks after treatment, serum BDNF, NGF, IGF-1, FGF-2, NE, DA and 5-HT levels of both groups of patients were higher than those before treatment while HCY, IL-1 β , IL-2, sIL-2R, TNF- α levels were lower than those before treatment, and serum BDNF, NGF, IGF-1, FGF-2, NE, DA and 5-HT levels of

[基金项目] 陕西省科技攻关项目(2013JM4053)

[作者简介] 冯琬(1969-), 女, 陕西榆林人, 主治医师, 电话: 13772300453, E-mail: fanru12@163.com.

[通讯作者] 杨耀军, 电话: 13571112733, E-mail: 353453912@qq.com.

[收稿日期] 2017-07-14 **[修回日期]** 2017-07-20 **网络出版时间:** 2017-07-26 11:04:52

acupuncture group were higher than those of control group while HCY, IL-1 β , IL-2, sIL-2R, TNF- α levels were lower than those of control group. **Conclusions:** Adjuvant acupuncture therapy for post-stroke depression can increase the secretion of nerve cytokines, reduce the secretion of inflammatory cytokines and regulate the function of monoamine neurotransmitters.

[KEY WORDS] Post-stroke depression; Acupuncture; Cytokine; Neurotransmitter

脑卒中又称为急性脑血管疾病,具体包括出血性脑卒中和缺血性脑卒中两类,前者主要包括脑出血、蛛网膜下腔出血,后者主要包括脑梗死、短暂性脑缺血发作。急性脑血管疾病的起病急骤、病情进展迅速,不仅会引起神经功能损害,还会造成一系列精神症状。卒中后抑郁是脑卒中康复期常见的并发症,会引起情绪低落、思维活动迟缓等临床症状,严重者会出现绝望情绪、自杀行为。卒中后抑郁的发病机制尚未完全明确,炎症细胞因子、神经细胞因子分泌异常以及单胺类神经递质紊乱被认为与抑郁情绪的产生密切相关^[1,2]。中医理论认为卒中后抑郁属于“郁证”的范畴,脏腑亏虚、气机不畅是抑郁情绪产生的重要病机,通过针灸能够起到调理阴阳、宁心安神、行气活血的作用^[3]。在下列研究中,我们分析了针灸辅助治疗对脑卒中后抑郁患者血清细胞因子、神经递质的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择2014年5月~2017年2月期间在榆林市榆阳区中医医院就诊的卒中后抑郁患者作为研究对象,共72例,所有患者均有明确的脑卒中病史,卒中后出现抑郁症状且HAMD评分 ≥ 17 分。排除卒中前合并精神疾病、认知障碍的患者以及卒中后存在意识障碍的患者。采用随机数表法将入组的72例患者随机分为两组,每组各36例。针灸组中男性22例,女性14例,年龄47~64岁,缺血性脑卒中25例、出血性脑卒中11例;对照组中男性23例,女性13例,年龄45~65岁,缺血性脑卒中26例、出血性脑卒中10例。两

组患者一般资料的比较无显著性差异($P > 0.05$)。

1.2 治疗方法

对照组患者接受神经营养、康复锻炼以及抗抑郁药物等对症治疗,抗抑郁药物治疗方法如下:盐酸多塞平片起始剂量50 mg口服1次/日,1周后效果不显著可酌情加量。针灸组患者在常规对症治疗的基础上进行针灸辅助治疗,方法如下:取百会穴、四神穴、神庭穴、内关穴、神门穴、三阴交进行针灸,所用针灸针为华佗牌规格0.5~1.5寸,百会穴向后平刺1寸、四神聪穴向百会穴方向平刺0.5~0.8寸、神庭穴平刺0.5寸、内关穴直刺1寸、神门穴直刺0.3~0.5寸并注意避开血管、三阴交直刺1.0~1.3寸,各个穴位留针时间均为30分钟,每周治疗5天、休息2天,连续治疗4周。

1.3 血清指标检测方法

治疗前及治疗后2、4周时,采集两组患者的肘静脉血3~5 mL,离心分离血清后采用酶联免疫吸附试剂盒测定BDNF、NGF、IGF-1、FGF-2、HCY、IL-1 β 、IL-2、sIL-2R、TNF- α 、NE、DA、5-HT的含量。

1.4 统计学处理

采用SPSS16.0软件进行统计分析,组间数据的处理采用t检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义($P < 0.05$)。

2 结果

2.1 血清中神经细胞因子的含量

治疗前,两组血清中BDNF、NGF、IGF-1、FGF-2的含量无统计学差异($P > 0.05$);治疗后2、4周时,两组血清中BDNF、NGF、IGF-1、FGF-2的含量均高于治疗前且针灸组患者血清中BDNF、NGF、IGF-1、FGF-2的含量均高于对照组,组内治疗前后及组间治疗后血清中神经细胞因子含量的差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表1。

表1 治疗前后血清中神经细胞因子含量的变化($n = 36, \bar{x} \pm s$)

组别	时间	BDNF (ng/mL)	NGF (pg/mL)	IGF-1 (ng/mL)	FGF-2
针灸组	治疗前	7.80 \pm 0.93	279.3 \pm 33.6	29.35 \pm 3.62	4.31 \pm 0.56
	治疗后2周	13.41 \pm 1.85 Δ \blacktriangle	381.3 \pm 45.9 Δ \blacktriangle	42.56 \pm 6.28 Δ \blacktriangle	6.49 \pm 0.78 Δ \blacktriangle
	治疗后4周	16.58 \pm 2.36 Δ \blacktriangle	452.6 \pm 61.5 Δ \blacktriangle	55.41 \pm 7.49 Δ \blacktriangle	7.51 \pm 0.93 Δ \blacktriangle
对照组	治疗前	7.76 \pm 0.89	281.2 \pm 36.2	29.14 \pm 3.35	4.28 \pm 0.52
	治疗后2周	9.67 \pm 1.06 Δ	325.6 \pm 42.8 Δ	35.26 \pm 4.92 Δ	5.06 \pm 0.72 Δ
	治疗后4周	11.38 \pm 1.44 Δ	379.3 \pm 48.9 Δ	39.58 \pm 5.41 Δ	5.85 \pm 0.68 Δ

注:与治疗前比较, $\Delta P < 0.05$;与对照组治疗后的比较, $\blacktriangle P < 0.05$ 。

2.2 血清中炎症细胞因子的含量

治疗前,两组血清中HCY、IL-1 β 、IL-2、sIL-2R、TNF- α 的含量无统计学差异($P > 0.05$);治疗后2周、治疗后4周时,两组患者血清中HCY、IL-1 β 、IL-2、sIL-2R、TNF- α 的含

量均低于治疗前且针灸组患者血清中HCY、IL-1 β 、IL-2、sIL-2R、TNF- α 的含量均低于对照组,组内治疗前后及组间治疗后血清中炎症细胞因子含量的差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表2。

表2 治疗前后血清中炎症细胞因子含量的变化($n=36, \bar{x} \pm s$)

组别	时间	HCY (nmol/mL)	IL-1 β (pg/mL)	IL-2 (pg/mL)	sIL-2R (pmol/mL)	TNF- α (pg/mL)
针灸组	治疗前	36.25 \pm 4.27	32.52 \pm 4.59	85.61 \pm 9.35	132.5 \pm 16.7	46.41 \pm 5.72
	治疗后2周	23.42 \pm 3.48 \triangle \blacktriangle	21.39 \pm 3.17 \triangle \blacktriangle	48.62 \pm 5.24 \triangle \blacktriangle	74.4 \pm 8.9 \triangle \blacktriangle	30.29 \pm 4.25 \triangle \blacktriangle
	治疗后4周	17.68 \pm 1.94 \triangle \blacktriangle	17.53 \pm 2.18 \triangle \blacktriangle	34.25 \pm 4.58 \triangle \blacktriangle	50.3 \pm 7.2 \triangle \blacktriangle	23.41 \pm 3.25 \triangle \blacktriangle
对照组	治疗前	36.78 \pm 5.51	33.10 \pm 4.53	86.12 \pm 9.27	133.1 \pm 14.8	46.86 \pm 6.02
	治疗后2周	31.35 \pm 4.62 \triangle	27.31 \pm 3.52 \triangle	68.74 \pm 8.93 \triangle	93.4 \pm 11.4 \triangle	39.48 \pm 4.85 \triangle
	治疗后4周	27.62 \pm 3.53 \triangle	23.75 \pm 2.97 \triangle	61.32 \pm 7.68 \triangle	82.6 \pm 9.3 \triangle	33.25 \pm 4.85 \triangle

注:与治疗前比较, $\triangle P<0.05$;与对照组治疗后的比较, $\blacktriangle P<0.05$ 。

2.3 血清中神经递质的含量

治疗前,两组血清中 NE、DA、5-HT 的含量无统计学差异($P>0.05$);治疗后2、4周时,两组血清中 NE、DA、5-HT 的含量均高于治疗前且针灸组患者血清中 NE、DA、5-HT 的含量均高于对照组,组内治疗前后及组间治疗后血清中神经递质含量的差异有统计学意义($P<0.05$)。见表3。

表3 治疗前后血清中神经递质含量的变化($n=36, \bar{x} \pm s$)

组别	时间	NE	DA	5-HT
针灸组	治疗前	8.95 \pm 1.02	8.01 \pm 0.94	7.98 \pm 0.93
	治疗后2周	14.51 \pm 1.84 \triangle \blacktriangle	13.94 \pm 1.67 \triangle \blacktriangle	14.12 \pm 1.67 \triangle \blacktriangle
	治疗后4周	17.04 \pm 2.25 \triangle \blacktriangle	16.78 \pm 2.05 \triangle \blacktriangle	16.92 \pm 2.03 \triangle \blacktriangle
对照组	治疗前	8.87 \pm 0.94	8.14 \pm 0.98	8.03 \pm 0.89
	治疗后2周	11.36 \pm 1.42 \triangle	10.37 \pm 1.16 \triangle	11.16 \pm 1.49 \triangle
	治疗后4周	13.31 \pm 1.69 \triangle	12.94 \pm 1.42 \triangle	13.05 \pm 1.48 \triangle

注:与治疗前比较, $\triangle P<0.05$;与对照组治疗后的比较, $\blacktriangle P<0.05$ 。

3 讨论

卒中后抑郁是脑卒中康复过程中常见的并发症,会出现多种躯体症状和精神症状,严重者会产生绝望情绪以及自杀行为。脑卒中康复过程中抑郁情绪的产生与脑组织缺血损伤或出血损伤后神经细胞因子、炎症细胞因子分泌异常以及多种单胺类神经递质功能紊乱有关^[4]。在临床实践中,常规的抗抑郁药物以及神经营养药物能够在一定程度上促进神经功能恢复并改善抑郁情绪,但疗效并不理想。针灸是近年来兴起的中医治疗手段,被用于神经系统疾病及精神科疾病的治疗^[5]。卒中后抑郁属于中医的"郁证"范畴,脏腑亏虚、气机不畅所致心神无主是疾病的主要病机,通过针灸刺激百会穴、四神穴、神庭穴、内关穴、神门穴、三阴交等穴位,能够有效调节气机、宁神醒脑^[6]。已有研究报道,针灸治疗对卒中后抑郁患者的抑郁情绪具有显著的改善价值^[7],但针灸改善卒中后抑郁患者抑郁情绪的具体分子机制并未阐明。

针灸作为一种刺激信号,能够引起神经末梢产生动作电位并释放神经冲动,传导至中枢神经系统后能够调节相应神经细胞因子的分泌。BDNF 和 NGF 是特异性作用于神经元的细胞因子,前者具有促进受损神经元再生和分化的作用、能够维持中枢神经的生理功能并促进损伤神经功能的修复,后者具有显著的神经营养和促进神经生长作用、能够改

善神经元的营养状态并诱导轴突生长^[8]; IGF-1 是体内重要的促生长细胞因子,主要由肝脏合成并且能够通过血脑屏障,作用于脑组织中的受体后调节神经功能^[9]; FGF2 是一类调控神经元、胶质细胞、内皮细胞存活、增殖的细胞因子,对脑卒中康复过程中侧枝循环的建立以及神经细胞的再生均具有促进作用^[10]。我们通过分析治疗前后血清中神经细胞因子含量的变化可知:两组患者治疗后血清中 BDNF、NGF、IGF-1、FGF-2 的含量均高于治疗前且针灸组患者治疗后血清中 BDNF、NGF、IGF-1、FGF-2 的含量均高于对照组。这就说明常规治疗手段能够在一定程度上改善卒中后抑郁患者神经细胞因子的分泌,联合使用针灸辅助治疗能够更进一步促进神经细胞因子分泌、有利于改善神经元的营养状态。

在脑卒中和抑郁症的疾病进程中,炎症反应是共同的病理基础,炎症细胞因子的异常分泌不仅会造成粥样斑块形成并引起脑血管疾病的发生,还会影响大脑神经网络的功能并引起情绪的改变。HCY 是体内蛋氨酸代谢循环中的产物,对巨噬细胞具有激活作用并且能够触发炎症反应; IL-1 β 、IL-2、TNF- α 均由活化的巨噬细胞产生,能够介导炎症反应的级联激活,诱导多种炎症细胞在病灶内浸润并促进多种炎症介质的分泌^[11]。我们通过分析治疗前后血清中炎症细胞因子含量的变化可知:两组患者治疗后血清中 HCY、IL-1 β 、IL-2、sIL-2R、TNF- α 的含量均低于治疗前且针灸组患者治疗后血清中 HCY、IL-1 β 、IL-2、sIL-2R、TNF- α 的含量均低于对照组。这就说明常规治疗手段能够在一定程度上减轻卒中后抑郁患者康复过程中的炎症反应,联合使用针灸辅助治疗能够更进一步抑制炎症因子的分泌并减轻炎症反应,进而有利于神经功能的恢复和抑郁情绪的改善。

"单胺类神经递质假说"是目前认可度较高的抑郁症发病机制,NE、DA、5-HT 等单胺类神经递质分泌及功能紊乱会造成情绪调节异常,产生焦虑、抑郁等不良情绪。NE 是调控觉醒、应激及情绪的神经递质,能够通过调节大脑对新环境刺激的反应来维持大脑的兴奋状态^[12,13]; DA 能够作用于前额皮质并直接引起焦虑情绪^[14]; 5-HT 是调控睡眠、认知及

情绪的神经递质,通过作用于突触后膜的 5-HT_{1A} 受体和 5-HT₂ 受体来调节情绪^[15,16]。在卒中后焦虑的发生过程中 NE、DA、5-HT 等单胺类神经递质的分泌明显减少。我们通过分析治疗前后血清中单胺类神经递质含量的变化可知:两组患者治疗后血清中 NE、DA、5-HT 的含量均高于治疗前且针灸组患者治疗后血清中 NE、DA、5-HT α 的含量均高于对照组。这就说明常规治疗手段能够在一定程度上减少卒中后抑郁患者康复过程中单胺类神经递质的分泌,联合使用针灸辅助治疗能够更进一步抑制单胺类神经递质的分泌并改善抑郁情绪。

针灸辅助治疗用于卒中后抑郁能够有效改善抑郁情绪,增加神经细胞因子分泌、减少炎症细胞因子分泌并调节单胺类神经递质的功能是针灸改善抑郁情绪的分子途径。

参考文献

- Tse T, Binte Yusoff SZ, Churilov L, et al. Increased work and social engagement is associated with increased stroke specific quality of life in stroke survivors at 3 months and 12 months post-stroke; a longitudinal study of an Australian stroke cohort [J]. *Top Stroke Rehabil*, 2017, 24:1-10.
- Baker C, Worrall L, Rose M, et al. A systematic review of rehabilitation interventions to prevent and treat depression in post-stroke aphasia [J]. *Disabil Rehabil*, 2017, 19:1-23.
- Liao HY, Ho WC, Chen CC, et al. Clinical Evaluation of Acupuncture as Treatment for Complications of Cerebrovascular Accidents: A Randomized, Sham-Controlled, Subject- and Assessor-Blind Trial [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2017, 2017:7498763.
- Garton AL, Sisti JA, Gupta VP, et al. Poststroke Post-Traumatic Stress Disorder: A Review [J]. *Stroke*, 2017, 48(2): 507-512.
- Luo D, Ma R, Wu Y, et al. Mechanism Underlying Acupuncture-Ameliorated Depressive Behaviors by Enhancing Glial Glutamate Transporter in Chronic Unpredictable Mild Stress (CUMS) Rats [J]. *Med Sci Monit*, 2017, 23(23): 3080-3087.
- Suzuki S, Tobe C. Effect of Acupressure, Acupuncture and Moxibustion in Women With Pregnancy-Related Anxiety and Previous Depression: A Preliminary Study [J]. *J Clin Med Res*, 2017, 9(6): 525-527.
- Lu CY, Huang HC, Chang HH, et al. Acupuncture Therapy and Incidence of Depression After Stroke [J]. *Stroke*, 2017, 48(6): 1682-1684.
- Chang J, Yao X, Zou H, et al. BDNF/PI3K/Akt and Nogo-A/RhoA/ROCK signaling pathways contribute to neurorestorative effect of Houshiheisan against cerebral ischemia injury in rats [J]. *J Ethnopharmacol*, 2016, 24(194): 1032-1042.
- Li Y, Sun W, Han S, et al. IGF-1-Involved Negative Feedback of NR2B NMDA Subunits Protects Cultured Hippocampal Neurons Against NMDA-Induced Excitotoxicity [J]. *Mol Neurobiol*, 2017, 54(1): 684-696.
- Ji XW, Wu CL, Wang XC, et al. Monoamine neurotransmitters and fibroblast growth factor-2 in the brains of rats with post-stroke depression [J]. *Exp Ther Med*, 2014 Jul; 8(1): 159-164.
- Jiao JT, Cheng C, Ma YJ, et al. Association between inflammatory cytokines and the risk of post-stroke depression, and the effect of depression on outcomes of patients with ischemic stroke in a 2-year prospective study [J]. *Exp Ther Med*, 2016, 12(3): 1591-1598.
- Maletic V, Eramo A, Gwin K, et al. The Role of Norepinephrine and Its α -Adrenergic Receptors in the Pathophysiology and Treatment of Major Depressive Disorder and Schizophrenia: A Systematic Review [J]. *Front Psychiatry*, 2017, 17:8:42.
- Moriguchi S, Yamada M, Takano H, et al. Norepinephrine Transporter in Major Depressive Disorder: A PET Study [J]. *Am J Psychiatry*, 2017, 174(1): 36-41.
- Chong TT, Husain M. The role of dopamine in the pathophysiology and treatment of apathy [J]. *Prog Brain Res*, 2016, 229: 389-426.
- Liu MY, Ren YP, Wei WL, et al. Changes of Serotonin (5-HT), 5-HT_{2A} Receptor, and 5-HT Transporter in the Sprague-Dawley Rats of Depression, Myocardial Infarction and Myocardial Infarction Co-exist with Depression [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2015, 128(14): 1905-1909.
- Wu YY, Jiang YL, He XF, et al. 5-HT in the dorsal raphe nucleus is involved in the effects of 100-Hz electro-acupuncture on the pain-depression dyad in rats [J]. *Exp Ther Med*, 2017, 14(1): 107-114.
- Wu P, Li Y, Zhu S, et al. Mdivi-1 alleviates early brain injury after experimental subarachnoid hemorrhage in rats, possibly via inhibition of Drp1-activated mitochondrial fission and oxidative stress [J]. *Neurochem Res*, 2017, 42(5): 1449-1458.
- Zhang W, Li B, Guo Y, et al. Rhamnetin attenuates cognitive deficit and inhibits hippocampal inflammatory response and oxidative stress in rats with traumatic brain injury [J]. *Cent Eur J Immunol*, 2015, 40(1): 35-41.

(上接第 2009 页)

- Hamming AM, van der Toorn A, Rudrapatna US, et al. Valproate reduces delayed brain injury in a rat model of subarachnoid hemorrhage [J]. *Stroke*, 2017, 48(2): 452-458.
- Zhao DA, Bi LY, Huang Q, et al. Isoflurane provides neuroprotection in neonatal hypoxic ischemic brain injury by suppressing apoptosis [J]. *Braz J Anesthesiol*, 2016, 66(6): 613-621.