

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2024.01.033

通督调神针刺法联合认知功能训练对卒中后认知障碍患者肠道菌群和神经递质的影响 *

景亚丽¹ 顾晨丛¹ 魏凯² 刘杰³ 王利春^{3Δ}

(1 河北中医学院研究生学院 河北 石家庄 050000; 2 承德医学院中医学院 河北 承德 067000;

3 河北省沧州中西医结合医院神经重症康复科 河北 沧州 061000)

摘要 目的:观察通督调神针刺法联合认知功能训练对卒中后认知障碍患者神经递质、肠道菌群的影响。**方法:**按照随机数字表法将河北省沧州中西医结合医院 2021 年 7 月 -2022 年 10 月收治的 124 例卒中后认知障碍患者分为对照组(62 例,认知功能训练)和观察组(62 例,认知功能训练、通督调神针刺法联合治疗)。对比两组简易精神状态检查表(MMSE)、日常生活活动(ADL)、蒙特利尔认知评估量表(MoCA)、血清神经递质[去甲肾上腺素(NE)、神经递质乙酰胆碱(ACh)、5-羟色胺(5-HT)、多巴胺(DA)]、肠道菌群指标。**结果:**治疗 30 d 后,观察组 MMSE、MoCA、ADL 评分高于对照组同期($P<0.05$)。治疗 30 d 后,观察组 ACh、DA、NE、5-HT 高于对照组同期($P<0.05$)。治疗 30 d 后,观察组大肠埃希菌、肠球菌低于对照组同期,双歧杆菌、乳杆菌高于对照组同期($P<0.05$)。**结论:**卒中后认知障碍患者在认知功能训练基础上结合通督调神针刺法,认知功能、肠道菌群和神经递质水平显著改善,从而有利于改善患者的日常生活活动能力。

关键词:通督调神针刺法;认知功能训练;卒中后认知障碍;肠道菌群;神经递质

中图分类号:R743;R245 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2024)01-167-04

Effect of Tongdu Tiaoshen Acupuncture Combined with Cognitive Function Training on Intestinal Flora and Neurotransmitters in Patients with Post Stroke Cognitive Impairment*

JING Ya-li¹, GU Chen-cong¹, WEI Ka², LIU Jie³, WANG Li-chun^{3Δ}

(1 Graduate School of Hebei University of Traditional Chinese Medicine, Shijiazhuang, Hebei, 050000, China;

2 College of Traditional Chinese Medicine, Chengde Medical College, Chengde, Hebei, 067000, China;

3 Department of Neurocritical Rehabilitation, Cangzhou Integrated Traditional Chinese and Western Medicine Hospital of Hebei Province, Cangzhou, Hebei, 061000, China)

ABSTRACT Objective: To observe the effect of Tongdu tiaoshen acupuncture combined with cognitive function training on neurotransmitters and intestinal flora in patients with post stroke cognitive impairment. **Methods:** According to the random number table method, 124 patients with post stroke cognitive impairment who were admitted to Cangzhou Integrated Traditional Chinese and Western Medicine Hospital of Hebei Province from July 2021 to October 2022 were divided into control group (62 cases, cognitive function training) and observation group (62 cases, cognitive function training, Tongdu tiaoshen acupuncture combined treatment). Mini-mental state examination (MMSE), activities of daily living (ADL), Montreal cognitive assessment scale (MoCA), serum neurotransmitters [norepinephrine (NE), neurotransmitter acetylcholine (ACh), 5-hydroxytryptamine (5-HT), dopamine (DA)] and intestinal flora indexes were compared between two groups. **Results:** 30 days after treatment, the scores of MMSE, MoCA and ADL in observation group were higher than those in control group ($P<0.05$). 30 days after treatment, ACh, DA, NE and 5-HT in observation group were higher than those in control group ($P<0.05$). 30 days after treatment, Escherichia coli and Enterococcus in observation group were lower than those in control group, and Bifidobacterium and Lactobacillus were higher than those in control group ($P<0.05$). **Conclusion:** Patients with post stroke cognitive impairment combine with Tongdu tiaoshen acupuncture method on the basis of cognitive function training, which can significantly improve cognitive function, intestinal flora and neurotransmitter levels, which is conducive to improving patients' activities of daily living.

Key words: Tongdu tiaoshen acupuncture method; Cognitive function training; Post stroke cognitive impairment; Intestinal flora; Neurotransmitters

Chinese Library Classification(CLC): R743; R245 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2024)01-167-04

* 基金项目:河北省中医药管理局科研计划项目(2020517)

作者简介:景亚丽(1997-),女,在读硕士研究生,从事中西医结合康复治疗神经系统疾病方向的研究, E-mail: jingyali1997@163.com

Δ 通讯作者:王利春(1976-),男,硕士,主任医师,从事中西医结合康复治疗神经系统疾病方向的研究, E-mail: wanglichun1976@163.com

(收稿日期:2023-05-08 接受日期:2023-05-30)

前言

脑卒中是临床常见的脑血管疾病,常遗留不同程度的中枢神经功能受损^[1]。认知障碍是脑卒中后常见的中枢神经功能障碍之一,患者会出现记忆力、注意力以及视空间能力下降,严重影响患者的生活质量^[2]。既往研究发现^[3,4],肠道菌群紊乱在脑卒中后认知障碍的发生发展中起着重要作用。药物治疗和认知功能训练是目前治疗该病的常用手段,但常规西药治疗长期应用存在不良反应发生风险,且认知功能训练也受限于患者的理解程度,恢复效果有限。通督调神针刺法以整体观念为指导,通过神-脑-心-肾-督脉为轴治疗脑血管疾患,具有阴阳调和、通络活血之效^[5]。故而本次研究通过观察通督调神针刺法联合认知功能训练治疗对卒中后认知障碍患者的影响,旨在为临床治疗提供更多参考依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择河北省沧州中西医结合医院 2021 年 7 月-2022 年 10 月收治的 124 例卒中后认知障碍患者。纳入标准:(1)卒中后认知障碍的诊断标准参考《中国卒中后认知障碍防治研究专家共识》^[6],简易精神状态检查表(MMSE)评分 <26 分;(2)既往无精神疾患;(3)卒中事件 6 个月内,意识清楚,稳定的生命体征;(4)签署知情同意书。排除标准:(1)无法独立完成量表评测者;(2)脑卒中前存在认知功能下降者;(3)合并有心、脑、肝、肾、肺病变;(4)受试人员正在参加其他试验。按照随机数字表法将患者分为对照组(62 例,认知功能训练)和观察组(62 例,认知功能训练、通督调神针刺法联合治疗),其中对照组男性 37 例,女性 25 例,脑卒中类型:出血性 33 例,缺血性 29 例;年龄范围 41~74 岁,平均(53.59±4.87)岁;合并疾病:高血压 17 例,高脂血症 14 例,糖尿病 12 例;脑卒中病程范围 1~6 月,平均(2.96±0.63)月;受教育年限 5~18 年,平均(10.59±3.47)年。观察组男性 35 例,女性 27 例,脑卒中类型:出血性 35 例,缺血性 27 例;年龄范围 43~73 岁,平均(53.28±4.61)岁;合并疾病:高血压 19 例,高脂血症 12 例,糖尿病 10 例;脑卒中病程范围 1~5 月,平均(2.93±0.58)月;受教育年限 6~16 年,平均(10.86±4.12)年。两组患者一般资料对比未见统计学差异($P>0.05$)。本研究方案通过河北省沧州中西医结合医院伦理学委员会批准进行。

1.2 方法

两组均接受改善脑循环、对症调整血压、血糖、血脂和控制危险因素等个体化治疗,并均衡营养、合理运动。在此基础上,对照组接受认知功能训练,①注意力训练:方法可选用电脑游戏、猜谜等。②视空间能力训练:方法可选用抛接球、搭积木等。③记忆功能训练:让患者回忆几小时前、昨天及几天前发生的事。④思维训练:指导指认扑克牌并进行分类整理。⑤计算力训练:根据患者病情及受教育程度选择难易程度。⑥言语训练:跟着语音进行复述,从词到句,鼓励多与他人交流。上述认知功能训练每次 1 小时,每日 1 次,每周 5 次,共治疗 30 d。观察组在对照组的基础上接受通督调神针刺法,选穴与刺法:风府、大椎、神道直刺 15 mm~20 mm,百会、神庭向后平刺 15 mm~20 mm,

水沟斜刺,针尖朝向鼻中隔。行针手法:每个穴位以小幅度、高频手法捻转 30 s;留针时间:20 min。上述治疗 1 次/d,共治疗 30 d。

1.3 观察指标

(1)治疗前、治疗 30 d 后采用 MMSE^[7]、蒙特利尔认知评估量表(MoCA)^[8]、日常生活活动(ADL)^[9]评估患者的认知功能情况和生活活动能力,其中 MMSE 包括计算、定向、记忆、空间、言语、识记、注意、结构等,共 30 分,分数越高,认知功能越好。MoCA 包括执行功能、注意与集中、语言、抽象思维、视结构技能、记忆以及计算和定向力,量表总分为 30 分,得分越高说明患者认知功能越强。ADL 指一个人为了满足日常生活的需要每天所进行的必要活动,包括梳妆、洗澡、洗漱、进食、如厕、穿衣等,总分 100 分,分数越高,日常生活活动能力越好。(2)治疗前、治疗 30 d 后留取患者清晨空腹静脉血 5 mL。采用酶联免疫吸附法(相关试剂盒购自深圳晶美生物工程有限公司)检测血清多巴胺(DA)、乙酰胆碱(ACh)、5-羟色胺(5-HT)、去甲肾上腺素(NE)水平。(3)采集患者治疗前、治疗 30 d 后粪便样本,样本要求均为清晨新鲜粪便 0.5 g。采集好的粪便样本保存于冻存管中,保存至 -80 摄氏度超低温冰箱送检。将冻存的粪便样本取出约 400 mg,放入灭菌的离心管内,经 10000 r/min,离心 3 min,弃置上层液。按照 10 倍连续稀释法稀释到 10⁻⁸,依据研究目的,涂抹于不同培养基上,计数培养基上生长的菌落数,包括大肠埃希菌、双歧杆菌、肠球菌、乳杆菌。

1.4 统计学方法

应用 SPSS 22.0 软件进行统计处理。计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,采用 t 检验;计数资料以例(%)表示,采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组 MMSE、MoCA、ADL 评分对比

治疗前,两组 MoCA、MMSE、ADL 评分对比无差异($P>0.05$)。治疗 30 d 后,两组 MMSE、MoCA、ADL 评分升高($P<0.05$),观察组 MMSE、MoCA、ADL 评分高于对照组同期($P<0.05$)。见表 1。

2.2 两组 Ach、DA、NE、5-HT 水平对比

治疗前,两组 Ach、DA、NE、5-HT 对比,未见统计学差异($P>0.05$)。治疗 30 d 后,两组 Ach、DA、NE、5-HT 升高($P<0.05$),观察组 Ach、DA、NE、5-HT 高于对照组同期($P<0.05$)。见表 2。

2.3 两组肠道菌群指标对比

治疗前,两组大肠埃希菌、双歧杆菌、肠球菌、乳杆菌对比,未见统计学差异($P>0.05$)。治疗 30 d 后,两组大肠埃希菌、肠球菌下降,双歧杆菌、乳杆菌升高($P<0.05$),观察组大肠埃希菌、肠球菌低于对照组同期,双歧杆菌、乳杆菌高于对照组同期($P<0.05$)。见表 3。

3 讨论

卒中后认知障碍非药物干预的主要目的是改善认知水平、精神行为症状以及日常活动能力^[10]。认知功能训练虽有一定的改善效果,但受限于卒中后患者神经损伤程度,导致理解能力、训练力度下降,患者受益一般^[11]。中医认为卒中后认知障碍患者病变在脑,首取督脉,督脉被认为是人体奇经八脉之一,督脉

表 1 两组 MMSE、MoCA、ADL 评分对比($\bar{x} \pm s$, 分)Table 1 Comparison of MMSE, MoCA and ADL scores between two groups($\bar{x} \pm s$, score)

Groups	MMSE		MoCA		ADL	
	Before treatment	30 d after treatment	Before treatment	30 d after treatment	Before treatment	30 d after treatment
Control group(n=62)	24.84± 0.62	26.62± 1.35*	24.93± 0.87	26.14± 0.89*	67.46± 6.32	78.43± 6.14*
Oobservation group(n=62)	24.89± 0.73	28.04± 1.08*	24.91± 0.92	28.91± 1.24*	66.94± 5.87	86.73± 7.59*
t	-0.769	-6.467	0.100	-14.290	0.475	-6.694
P	0.443	<0.001	0.920	<0.001	0.636	<0.001

Note: Compare with before treatment, * $P<0.05$.表 2 两组 Ach、DA、NE、5-HT 水平对比($\bar{x} \pm s$)Table 2 Comparison of Ach, DA, NE and 5-HT levels between two groups($\bar{x} \pm s$)

Groups	Ach(mg/L)		DA(μg/L)		NE(μg/L)		5-HT(μg/L)	
	Before treatment	30 d after treatment	Before treatment	30 d after treatment	Before treatment	30 d after treatment	Before treatment	30 d after treatment
Control group(n=62)	73.39± 5.95	82.07± 7.58*	26.53± 3.15	33.21± 4.87*	20.69± 3.06	26.27± 4.28*	247.75± 39.19	291.14± 37.24*
Oobservation group(n=62)	72.76± 6.82	89.34± 6.29*	27.56± 2.89	42.88± 5.61*	21.66± 4.34	32.34± 3.95*	246.72± 36.21	365.35± 35.22*
t	0.544	-5.857	-1.897	-10.249	-1.438	-8.297	0.152	-11.400
P	0.588	<0.001	0.060	<0.001	0.153	<0.001	0.879	<0.001

Note: Compare with before treatment, * $P<0.05$.表 3 两组肠道菌群指标对比($\bar{x} \pm s, \times 10^7$ cfu/g)Table 3 Comparison of intestinal flora indexes between two groups($\bar{x} \pm s, \times 10^7$ cfu/g)

Groups	Escherichia coli		Bacillus bifidus		Eenterococcus		Bacillus lactis	
	Before treatment	30 d after treatment	Before treatment	30 d after treatment	Before treatment	30 d after treatment	Before treatment	30 d after treatment
Control group(n=62)	10.34± 1.21	7.23± 2.64*	7.25± 1.64	9.19± 1.48*	9.28± 1.36	6.73± 1.48*	8.98± 2.67	11.27± 1.54*
Oobservation group(n=62)	10.37± 1.36	5.10± 1.88*	7.21± 1.45	12.52± 1.09*	9.34± 1.22	4.84± 1.35*	8.03± 2.78	14.51± 1.42*
t	-0.130	-6.973	0.144	7.154	-0.259	-8.294	-0.102	6.616
P	0.897	<0.001	0.886	<0.001	0.796	<0.001	0.797	<0.001

Note: Compare with before treatment, * $P<0.05$.

干发于脊里,上至风府穴入脑,上循巅顶,在总督全身阳脉中发挥重要作用^[12]。通督调神针刺法是根据明代李时珍“脑为元神之府”理论所得,强调了调节脑神是针灸治疗认知障碍的关键,督脉既属于脑又络脑的经脉,与脏腑关系密切;同时又是唯一一条既属肾又络肾的经脉,与先天之本关系密切^[5]。故考虑采用通督调神针刺法治疗,以期获得更好的治疗效果。

本次研究结果显示,认知功能训练、通督调神针刺法联合治疗可有效改善认知功能,提高日常生活活动能力。通督调神针刺法选取的穴位风府是人体督脉上重要的穴道之一,可以起到散风熄风、通关开窍的功效;大椎起到振奋阳气、疏风散寒、解肌发汗的作用;神道具有宁神安心、清热平喘之效;百会属督脉,主治头痛、目眩、中风、失语等,具有益智健脑、提神解烦之效;神庭归属督脉,有缓解头痛、记忆力减退、精神分裂症等作

用;水沟则具有醒神开窍、清热熄风之效;诸穴合用,患者阴阳调和、气血得以运行、精髓之空逐渐被填补,有助于改善患者的临床症状^[13,14]。本次研究结果显示,通督调神针刺法联合认知功能训练可有效改善卒中后认知障碍患者的神经递质水平。ACh、DA、NE、5-HT均属于神经递质,5-HT、NE参与着机体认知功能障碍及抑郁发生、发展过程^[15,16];ACh与学习、记忆密切相关,可维持意识的清醒,在学习记忆中起重要作用^[17]。DA可调节认知障碍所涉及的多种精神类疾病^[18]。当上述指标水平呈下降趋势时,提示病情呈恶化进展。现代医学研究证实^[19,20],通督调神针刺法具有抗血小板凝集、血栓形成,改善患者局部血液供应及微循环,抑制脑细胞凋亡,刺激脊髓的初级运动中枢,改善患者肌肉筋膜濡养状态,进一步增强患者神经可塑性,诱导神经修复的作用,从而有助于神经递质的分泌。

肠道菌群作为人体最大的微生态系统的重要组成部分,参与着机体营养吸收、肠道免疫等过程,可有效维持肠道微生态稳定^[21,22]。既往研究证实^[23],肠道菌群与高血压、动脉粥样硬化等疾病的发生发展密切相关。而高血压、动脉粥样硬化等疾病又是导致卒中后认知障碍发生的主要危险因素之一。可见肠道菌群通过免疫反应、代谢作用等途径导致肠道微生态失衡,导致认知障碍的发生,同时卒中后认知障碍又可进一步引起肠道菌群紊乱,引起恶性循环^[24]。相关报道也证实肠道菌群失调会引发外周神经性炎症反应,进而增加认知障碍的发病风险^[24]。因此,纠正肠道菌群失衡状态已然成为治疗卒中后认知障碍疾病的新策略。本次研究结果显示,通督调神针刺法联合认知功能训练可有效改善卒中后认知障碍患者肠道菌群。结合人体的脏器解剖位置可知,若机体处于阴阳失衡的病理状态,会破坏肠道微生态稳态^[25]。而任督二脉循行于脑轴中重要的脑、肠部位,通督调神针刺法通过调节阴阳平衡可以达到调控循行脏器肠道、大脑的生理功能的作用^[26]。既往也有研究证实通督调神针刺法可能通过调节肠道菌群以提高肠道屏障功能、提高大脑活性物质等方面,发挥针刺改善神经功能障碍的作用^[27]。

综上所述,认知功能训练、通督调神针刺法联合治疗可有效改善卒中后认知障碍患者认知功能,提高日常生活活动能力,并改善肠道菌群和神经递质。

参考文献(References)

- [1] 马凤伟, 邓青芳. 缺血性脑卒中病理生理机制及治疗对策研究进展[J]. 贵州师范大学学报(自然科学版), 2022, 40(6): 116-122.
- [2] Rost NS, Brodtmann A, Pase MP, et al. Post-Stroke Cognitive Impairment and Dementia[J]. Circ Res, 2022, 130(8): 1252-1271.
- [3] 田海涛, 杨云红, 李文俊, 等. 肠道菌群及其代谢物在脑卒中后认知障碍发病机制中的研究进展[J]. 山东医药, 2022, 62(34): 85-88.
- [4] 陈欢, 阎旭, 周进, 等. 肠道菌群及其代谢产物与卒中后认知功能障碍相关性的研究进展[J]. 国际神经病学神经外科学杂志, 2020, 47(5): 545-549.
- [5] 卫星, 张闻东, 赵建军, 等. 通督调神针刺法治疗肝肾亏虚型血管性痴呆疗效观察[J]. 上海针灸杂志, 2022, 41(8): 776-780.
- [6] 中国卒中学会卒中后认知障碍研究圆桌会议专家组. 中国卒中后认知障碍防治研究专家共识[J]. 中国卒中杂志, 2020, 15(2): 158-166.
- [7] Galea M, Woodward M. Mini-Mental State Examination (MMSE)[J]. Aust J Physiother, 2005, 51(3): 198.
- [8] Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian V, et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment[J]. J Am Geriatr Soc, 2005, 53(4): 695-699.
- [9] Lawton MP, Brody EM. Assessment of older people: self-maintaining and instrumental activities of daily living [J]. Gerontologist, 1969, 9(3): 179-186.
- [10] 邢维祖, 麦勇猛, 苏庆杰. 卒中后认知障碍非药物干预疗法的研究进展[J]. 中国医药导报, 2023, 20(3): 50-54.
- [11] 韦冰心, 刘国成, 曾鉴源. 头针运动针刺法联合认知功能训练治疗脑卒中后认知障碍的临床观察[J]. 广州中医药大学学报, 2023, 40(2): 368-374.
- [12] 谢荃, 李艳青, 陈均莉, 等. 对卒中后认知障碍的中医病机认识[J]. 北京中医药大学学报, 2022, 45(10): 1077-1080.
- [13] 张立志, 许能贵. 通督调神针刺法治疗缺血性中风的研究进展[J]. 上海针灸杂志, 2018, 37(9): 1096-1099.
- [14] 蔡丽, 王秀, 毛新发, 等. 认知康复训练联合醒脑通督针刺疗法对脑卒中后认知功能障碍患者认知功能、脑血流动力学和血清神经损伤标志物的影响[J]. 现代生物医学进展, 2023, 23(1): 172-176.
- [15] 孙海涛, 巨淑慧, 庄建华, 等. 5-羟色胺受体对阿尔茨海默病的意义及相关药物研发进展[J]. 中国临床医学, 2017, 24(6): 964-969.
- [16] 郭丽华, 周桂华, 孙红立, 等. 精神分裂症的认知功能与去甲肾上腺素的关联性研究[J]. 精神医学杂志, 2014, 27(2): 157-160.
- [17] 张晓红, 杜双霞, 闫欣, 等. 血清乙酰胆碱、一氧化氮水平与血管性痴呆患者认知功能的相关性研究[J]. 国际检验医学杂志, 2017, 38(15): 2131-2133.
- [18] 李晓白. 多巴胺 D3 受体与认知功能[J]. 中华精神科杂志, 2019, 52(4): 292-294.
- [19] 沈志强, 程红亮, 张闻东, 等. 通督调神针刺法联合多奈哌齐治疗血管性轻度认知障碍的临床效果 [J]. 中国医药导报, 2021, 18(26): 68-72.
- [20] 陈莹, 黄东勉, 谭辉. 脉络宁注射液、通督调神针刺法联合常规治疗对短暂性脑缺血发作患者的临床疗效 [J]. 中成药, 2021, 43(9): 2360-2365.
- [21] Wang H, Zhang M, Li J, et al. Gut microbiota is causally associated with poststroke cognitive impairment through lipopolysaccharide and butyrate[J]. J Neuroinflammation, 2022, 19(1): 76.
- [22] Cho J, Park YJ, Gonzales-Portillo B, et al. Gut dysbiosis in stroke and its implications on Alzheimer's disease-like cognitive dysfunction[J]. CNS Neurosci Ther, 2021, 27(5): 505-514.
- [23] Nelson JW, Phillips SC, Ganesh BP, et al. The gut microbiome contributes to blood-brain barrier disruption in spontaneously hypertensive stroke prone rats[J]. FASEB J, 2021, 35(2): e21201.
- [24] 宋欣娜, 张铭思, 尹恕. 脑卒中后认知功能障碍与肠道菌群紊乱研究进展[J]. 中国现代神经疾病杂志, 2021, 21(1): 34-40.
- [25] 赵奕, 许能贵, 孙健, 等. 通督调神针刺法治疗血管性轻度认知障碍的临床疗效[J]. 中国老年学杂志, 2014, 34(23): 6556-6557.
- [26] 白琳, 程红亮, 张闻东, 等. 通督调神针刺法对血管性轻度认知障碍患者血清脑源性神经营养因子和血浆同型半胱氨酸的影响[J]. 安徽中医药大学学报, 2021, 40(1): 54-58.
- [27] 张刚, 穆敬平, 廖恒, 等. 通督调神针刺法对脑梗死后血管性痴呆患者的认知、行为能力及抗氧化自由基的影响[J]. 世界中医药, 2019, 14(11): 3050-3053.