

神经肌肉电刺激辅助治疗对脑梗死患者脑部血流、CXC 型趋化因子配体 16 及神经细胞因子的影响

张瑞¹, 尉灵芝²

1. 西安国际医学中心医院神经康复科, 陕西 西安 710100

2. 西安交通大学第二附属医院儿科, 陕西 西安 710004

摘要: **目的** 探究神经肌肉电刺激辅助治疗对脑梗死患者脑部血流、CXC 型趋化因子配体 16 (CXCL16) 及神经细胞因子的影响。 **方法** 收集 2017 年 12 月至 2018 年 12 月西安国际医学中心医院收治脑梗死患者 232 例, 随机分为观察组、对照组, 每组各 116 例。两组均接受常规药物治疗及康复训练, 观察组加用神经肌肉电刺激辅助治疗。比较两组患者的神经细胞因子、认知及综合功能、脑部血流和 CXCL16、CD40 配体 (CD40L) 水平。 **结果** 治疗后, 两组的蒙特利尔认知评估表 (MoCA)、功能综合评定量表 (FCA) 评分、脑源性神经营养因子 (BDNF) 水平、大脑前动脉、中动脉平均血流速度升高, 且观察组高于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组的神经元特异性烯醇化酶 (NSE)、CXCL16、CD40L 水平均降低, 且观察组低于对照组 ($P < 0.05$)。 **结论** 在常规治疗基础上应用神经肌肉电刺激治疗脑梗死, 可有效修复脑组织损伤, 加强脑部血流灌注, 进而改善患者认知及综合能力。

关键词: 脑梗死; 神经肌肉电刺激; 神经细胞因子; 可溶性 CD40 配体; CXC 型趋化因子配体 16

中图分类号: R743.3

DOI: 10.16636/j.cnki.jinn.2020.02.006

Effect of neuromuscular electrical stimulation as an adjuvant therapy on cerebral blood flow, CXC chemokine ligand 16, and neurocytokines in patients with cerebral infarction

ZHANG Rui, WEI Ling-Zhi. 1. Department of Neurological Rehabilitation, Xi'an International Medical Center Hospital, Xi'an 710100, China; 2. Department of Pediatrics, Second Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an, Shanxi 710004, China

Correspondent author: WEI Ling-Zhi, Email: ubaa321@163.com

Abstract: Objective To investigate the effect of neuromuscular electrical stimulation as an adjuvant therapy on cerebral blood flow, CXC chemokine ligand 16 (CXCL16), and neurocytokines in patients with cerebral infarction. **Methods** A total of 232 patients with cerebral infarction admitted to Xi'an International Medical Center Hospital from December 2017 to December 2018 were enrolled in this study and randomly divided into observation group ($n = 116$) and control group ($n = 116$). Both groups were treated with routine medication and rehabilitation training, and the observation group was given neuromuscular electrical stimulation as an adjuvant therapy additionally. The two groups were compared in terms of the levels of neurocytokines, cognitive and comprehensive functions, cerebral blood flow, CXCL16, and CD40 ligand (CD40L). **Results** After treatment, both groups showed increased scores of Montreal Cognitive Assessment and Functional Comprehensive Assessment, level of brain-derived neurotrophic factor, and mean blood flow velocity of anterior cerebral artery and medium-sized artery, and the observation group had significantly higher values than the control group ($P < 0.05$); in addition, both groups showed reduced levels of neuron-specific enolase, CXCL16, and CD40L, and the observation group had significantly lower values than the control group ($P < 0.05$). **Conclusions** On the basis of routine treatment, the adjuvant therapy of neuromuscular electrical stimulation in treating cerebral infarction can effectively repair brain tissue injury, strengthen cerebral blood

收稿日期: 2020-01-10; 修回日期: 2020-04-07

作者简介: 张瑞 (1985-), 男, 本科, 主治医师, 研究方向: 神经康复科。

通信作者: 尉灵芝 (1986-), 女, 本科, 初级治疗师, 研究方向: 神经系统康复。Email: ubaa321@163.com。

perfusion, and thereby improve the cognitive and comprehensive abilities of patients.

Key words: cerebral infarction; neuromuscular electrical stimulation; neurocytokine; soluble CD40 ligand; CXC chemokine ligand 16

脑梗死是临床常见危重心脑血管疾病之一,主要表现为脑部血管阻塞所致的脑组织急剧缺血缺氧,发病突然且进展极快,死亡率高^[1-2]。常规治疗方案包括抗凝以避免脑血管进一步阻塞;抗生素等抗感染药物预防脑部缺血缺氧诱发感染;脑苷肌肽等营养脑细胞药物(神经节苷脂、多肽、蛋白质以及核酸等)营养保护脑神经。近年来研究证明,CXC 型趋化因子配体 16(CXC chemokine ligand 16, CXCL16)是炎症性趋化因子,也是氧化的低密度脂蛋白清道夫受体;可溶性 CD40 配体(soluble CD40 ligand, CD40L)是机体炎症级联的重要靶点,可调控下游多种炎症因子表达,两者在多种心脑血管疾病发生发展中具有重要意义,可能对脑梗死患者预后判断具有一定价值^[3-4]。神经肌肉电刺激通过给予肌肉电刺激,改善肌肉协调性,并对脑神经进行信息反馈,帮助脑组织修复。本研究对我院 232 例脑梗死患者进行对照研究,旨在探究神经肌肉电刺激辅助治疗对脑梗死恢复期患者脑部血流、CXCL16 及神经细胞因子的影响。

1 对象与方法

1.1 一般资料

以 2017 年 12 月至 2018 年 12 月在我院收治脑梗死患者共 232 例为研究对象,通过随机数字表法分为观察组以及对照组,每组各 116 例。两组患者年龄、性别、梗死部位等一般资料进行均衡性比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),可进行对照研究。见表 1。

表 1 两组患者一般资料比较 [n; ($\bar{x} \pm s$)]

项目	观察组 (n=116)	对照组 (n=116)	χ^2/t 值	P 值
性别(男/女)	61/55	64/52	0.156	0.693
年龄(岁)	64.13 \pm 7.65	63.89 \pm 7.47	0.242	0.809
梗死部位				
额叶	19	21	0.121	0.728
顶叶	42	44	0.074	0.786
颞叶	18	17	0.034	0.854
枕叶	37	34	0.183	0.669

1.2 纳入及排除标准

纳入标准:①符合《中国脑梗死中西医结合诊治指南(2017)》中脑梗死临床指征描述,并经头

部 CT/MIR 确诊^[5];②无溶栓及介入治疗指征;③临床资料完整,药物过敏史明确,能接受研究所使用药物治疗;④患者及家属对研究知情且自愿参与,并签署相关文件;⑤既往无脑血管意外史。

排除标准:①合并肝、肾功能严重不全者;②合并恶性肿瘤者;③严重感染性疾病患者;④罹患精神疾病者;⑤造血功能障碍或凝血功能异常者。

本研究方案拟定后经我院医学伦理委员会审核通过(伦理批号:P-SL-2017018)。

1.3 治疗方法

入院后两组患者在吸氧及心电监护下根据病情接受基础治疗,包括服用血管紧张素受体阻滞类降压药物、抗生素类抗感染药物、抗血小板凝集药物、他汀类调脂药物,脑苷肌肽等营养脑神经药物,并接受专业康复训练指导,持续治疗 4 周。观察组患者联用神经肌肉电刺激进行康复治疗,应用 Vitalstim 型电刺激仪(美国迪杰欧),选择波形为双向方形波,波宽设置为 700 ms,频率设置为 80 Hz,电刺激强度根据患者耐受程度设置为 0~25 mA,将 4 块电极分别置于颈部中线双侧垂直排列,进行电刺激,每次 30 min,持续治疗 4 周。

1.4 观察指标

治疗前后采集两组患者清晨空腹静脉血 6 mL,对血液标本进行离心处理后取上层清液,进行各项指标的检测。

1.4.1 神经细胞因子 通过磁微粒化学发光法检测血清中神经元特异性烯醇化酶(neuron-specific enolase, NSE)含量(北京大成生物工程有限公司);通过酶联免疫吸附法检测脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)水平(上海晶抗生物工程有限公司)。

1.4.2 认知及综合功能评定 蒙特利尔认知评估量表(Montreal Cognitive Assessment, MoCA)满分为 30 分,得分越高说明患者认知功能越好^[6];功能综合评定量表(Functional Comprehensive Assessment, FCA)包括自我照料及认知两方面,满分为 108 分,得分越高说明患者综合功能越好^[7]。

1.4.3 脑部血流 治疗前后通过经颅多普勒(飞利浦彩色超声诊断系统 EPIQ 5)检测两组患者大脑前动脉、中动脉平均血流速度。

1.4.4 CXCL16、CD40L 通过酶联免疫吸附法检测血清中 CXCL16、CD40L 水平,试剂盒均由上海酶联生物科技有限公司提供。

1.5 统计学方法

数据采用 SPSS 21.0 进行处理。计量资料用均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,两组间比较采用成组 t 检验,治疗前后比较采用配对 t 检验。计数资料用例 (n) 表示,两组间比较采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 表

示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组 NSE、BDNF 水平比较

治疗前,两组 NSE、BDNF 水平比较,差异未见统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗后,两组患者 NSE 水平均降低,BDNF 水平均升高,且观察组变化更为显著 ($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 两组患者治疗前后 NSE、BDNF 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	NSE($\mu\text{g/L}$)		BDNF(ng/ml)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	116	15.31 ± 2.67	12.65 ± 1.98 *	3.27 ± 0.78	4.49 ± 0.65 *
观察组	116	15.78 ± 2.13	10.07 ± 1.61 *	3.34 ± 0.83	5.01 ± 0.91 *
t 值		1.482	10.889	0.662	5.008
P 值		0.140	0.000	0.509	0.000

注: * 为与治疗前比较, $P < 0.05$

2.2 两组 MoCA 及 FCA 评分比较

治疗前,两组患者 MoCA 及 FCA 评分比较,差异未见统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗后,两组的

MoCA 及 FCA 评分均升高,且观察组以上评分高于对照组 ($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 两组患者治疗前后 MoCA 及 FCA 评分比较 (分, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	MoCA		FCA	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	116	12.43 ± 2.57	24.12 ± 5.31 *	56.24 ± 11.35	74.31 ± 12.78 *
观察组	116	12.79 ± 2.35	20.37 ± 5.62 *	55.13 ± 11.85	70.36 ± 11.56 *
t 值		1.113	5.224	0.729	2.469
P 值		0.267	0.000	0.467	0.014

注: * 为与治疗前比较, $P < 0.05$

2.3 两组脑部血流速度比较

治疗前,两组患者大脑前动脉、中动脉平均血流速度比较,差异未见统计学意义 ($P > 0.05$)。

治疗后,两组患者大脑前动脉、中动脉平均血流速度均升高 ($P < 0.05$),且观察组高于对照组 ($P < 0.05$)。见表 4。

表 4 两组患者治疗前后脑部血流指标的比较 [cm/s ; ($\bar{x} \pm s$)]

组别	例数	大脑前动脉平均血流速度		大脑中动脉平均血流速度	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	116	36.33 ± 6.72	47.39 ± 9.52 *	44.52 ± 11.36	57.42 ± 12.13 *
观察组	116	37.21 ± 6.88	53.43 ± 11.31 *	43.13 ± 10.82	62.15 ± 12.92 *
t 值		0.986	4.400	0.954	2.875
P 值		0.325	0.000	0.341	0.004

注: * 为与治疗前比较, $P < 0.05$

2.4 两组 CXCL16、CD40L 水平比较

治疗前,两组患者 CXCL16、CD40L 水平比较,差异未见统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗后,两组

的 CXCL16、CD40L 水平均降低 ($P < 0.05$),且观察组指标低于对照组 ($P < 0.05$)。见表 5。

表 5 两组患者治疗前后 CXCL16、CD40L 水平比较 [ng/L; ($\bar{x} \pm s$)]

组别	例数	CXCL16		CD40L	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	116	0.50 ± 0.07	0.32 ± 0.05 *	439.54 ± 41.15	417.35 ± 33.25 *
观察组	116	0.51 ± 0.08	0.17 ± 0.02 *	435.26 ± 39.25	265.23 ± 32.11 *
t 值		1.013	30.000	0.811	35.445
P 值		0.312	0.000	0.418	0.000

注：* 为与治疗前比较, $P < 0.05$

3 讨论

脑梗死临床治疗原则主要为改善脑部血供、降低脑组织损伤进而提高患者神经功能^[8]。药物治疗在脑梗死治疗中具有重要地位,可有效改善不具备溶栓及介入治疗指征的脑梗死患者病情,常规药物治疗中血管紧张素受体阻滞类降压药物、抗血小板生成药物以及他汀类调脂药物,可发挥扩张脑血管、减少阻塞的作用,脑苷肌肽富含多肽、游离氨基酸等组分,具有营养与供能作用,可促进受损脑组织修复^[9],但仍有部分患者预后不佳^[10]。神经肌肉电刺激作为康复治疗手段,可通过电流刺激,促进脑神经功能恢复,有效改善脑梗死患者预后^[11-12]。

动脉粥样硬化斑块破裂以及血栓脱落为脑梗死主要病理机制,亦可导致脑动脉血流流速降低,影响脑部供血。本研究中对照组患者接受常规药物治疗及康复训练并应用脑苷肌肽,观察组在对照组基础上联合神经肌肉电刺激进行治疗。治疗后,两组患者大脑前动脉、中动脉平均血流速度均升高,且观察组高于对照组。神经肌肉电刺激通过低频脉冲电刺激肌肉组织,使促使其进行收缩,增加受损脑神经信号传入,释放乙酰胆碱能神经递质释放,发挥扩张动脉、增加脑动脉血流量的作用^[13-14],因此观察组患者梗死减少,脑部血流灌注恢复更佳。

NSE 为神经元和神经内分泌细胞内酶,发生脑梗死后,脑细胞细胞膜破损,NSE 可释放入血,循环 NSE 水平可提示脑组织受损程度,BDNF 为神经营养因子,可促进神经细胞新生^[15-16]。两组患者 NSE 水平均降低,BDNF 水平均升高,且观察组变化更为显著。观察组患者通过神经肌肉电刺激颈部中线双侧肌肉,一方面可增加脑部血流,另一方面可能通过刺激神经递质释放,降低梗死周围去极化作用,促进 BDNF 分泌,增加脑组织对缺血环境的抗性,从而抑制 NSE 外流。

CXCL16 能够调节细胞的黏附程度并参与炎症级联反应;CD40L 主要由淋巴细胞分泌,可促进血管黏附因子表达,导致血管内皮功能失衡,研究证实两者均为脑血管疾病促发因素^[17-18]。治疗后,两组的 CXCL16、CD40L 水平均降低,且观察组指标低于对照组。说明神经肌肉电刺激还可能通过降低活化淋巴细胞产生 CD40L 水平,调节 CXCL16 分泌,促进血管内皮功能恢复,对脑梗死患者产生治疗效果,其具体治疗机制有待进一步深入研究。

意识及神经功能的恢复为脑梗死患者临床治疗过程中极为关注的指标,极大影响患者预后。本研究结果显示治疗后,两组的 MoCA 及 FCA 评分均升高,且观察组以上评分高于对照组,说明观察组患者接受神经肌肉电刺激后意识及综合功能均优于对照组。分析其原因,基础治疗及脑苷肌肽可帮助神经元再生,促进神经组织修复,在此基础上神经肌肉电刺激可增强肌力,改善患者肌肉运动功能,同时可通过反馈刺激中枢神经系统,提高大脑皮质感觉,并经多次康复训练可形成兴奋灶^[19-20],有助于重塑受损中枢神经功能。

综上,神经肌肉电刺激辅助治疗脑梗死恢复期患者,可有效抑制脑组织损伤、帮助其修复,加强脑部血流灌注,进而改善患者认知及综合能力,具有临床推广价值。

参 考 文 献

[1] 安宁,杨印东,解锦鼎,等. 神经肌肉电刺激对脑卒中患者生活能力及抑郁状态的影响分析[J]. 中国药物依赖性杂志, 2015, 24(6): 486-489.

[2] 杨静,董海蓉,戚志强,等. γ -谷氨酰转移酶与急性脑梗死的关系研究[J]. 国际神经病学神经外科学杂志, 2018, 45(6): 569-572.

[3] 嵇继宇,司慧丽,王宏. CXCL16、CD36 与颈动脉易损斑块并发脑梗死的关系[J]. 天津医药, 2016, 44(11): 1377-1380.

[4] 颜頊旭,王明珠,竺王玉,等. 急性脑梗死患者血清中 CD40L、白细胞介素 18 含量与患者神经功能损伤的

- 关系[J]. 中国卫生检验杂志, 2017, 27(5): 674-676.
- [5] 高长玉, 吴成翰, 赵建国, 等. 中国脑梗死中西医结合诊治指南(2017)[J]. 中国中西医结合杂志, 2018, 38(2): 136-144.
- [6] 田野, 熊高华, 胡可慧, 等. 肌电生物反馈疗法联合神经肌肉电刺激对脑卒中后吞咽障碍患者吞咽功能及营养状况的影响[J]. 中国康复, 2016, 31(6): 430-433.
- [7] 李令建, 汤艳萍. NMES 联合吞咽训练与单纯吞咽训练对脑卒中后吞咽障碍的对比研究[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2016, 14(24): 2880-2882.
- [8] 郭安臣, 赵一龙, 苏芳, 等. 脑苷肌肽促进星形胶质细胞分泌 GDNF 保护 AAPH 诱导神经元损伤的实验研究[J]. 中国卒中杂志, 2015, 10(4): 291-297.
- [9] 庞永博, 胡倩, 伊恋, 等. 脑梗死后出血转化的病因研究进展[J]. 国际神经病学神经外科学杂志, 2018, 45(6): 641-644.
- [10] Luo X, Li W, Bai Y, et al. Relation between carotid vulnerable plaques and peripheral leukocyte: a case-control study of comparison utilizing multi-parametric contrast-enhanced ultrasound[J]. BMC Med Imaging, 2019, 19(1): 74.
- [11] 曾艳芳, 谈晓牧, 冀旗玲, 等. 神经肌肉电刺激治疗对脑梗死吞咽障碍患者焦虑抑郁状态的影响[J]. 脑与神经疾病杂志, 2015, 23(4): 276-280.
- [12] 车兴旺, 程晋成, 蒋东生, 等. 运动想象训练联合经颅直流电刺激对脑卒中偏瘫患者上肢功能的影响[J]. 海军医学杂志, 2017, 38(4): 303-306.
- [13] 翟跃芬, 赵萍, 孙宏, 等. 超声、激光、神经肌肉电刺激治疗仪治疗急性脑梗死的临床研究[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2018, 16(16): 2411-2413.
- [14] 王金良, 丁德权, 谭峰, 等. 神经肌肉电刺激联合电针治疗急性脑梗死吞咽障碍的临床研究[J]. 重庆医学, 2014, 43(30): 4071-4073.
- [15] 陈奇翰, 林丹, 邓钢, 等. 依达拉奉联合脑苷肌肽治疗重症颅脑损伤的临床研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2016, 32(14): 1261-1264.
- [16] 罗婷. 脑苷肌肽联合阿替普酶治疗急性脑梗死的临床研究[J]. 现代药物与临床, 2018, 33(10): 2515-2519.
- [17] 邹青, 尤连峰, 李伟, 等. 血清可溶性 CD40 配体和 IL-18 水平与脑梗死的关系分析[J]. 海南医学院学报, 2016, 22(13): 1361-1364.
- [18] 欧阳娟, 阳军, 黄骥. 血清 CXCL16 和 Lp-PLA2 水平与缺血性脑卒中颈动脉易损斑块的关系研究[J]. 临床血液学杂志(输血与检验), 2016, 29(6): 991-994.
- [19] Gaire BP, Sapkota A, Song MR, et al. Lysophosphatidic acid receptor 1 (LPA1) plays critical roles in microglial activation and brain damage after transient focal cerebral ischemia[J]. J Neuroinflammation, 2019, 16(1): 170.
- [20] 古菁, 黄怀, 沈丹彤. 高压氧联合神经肌肉电刺激治疗脑梗死后吞咽障碍的疗效观察[J]. 贵州医药, 2015, 39(1): 28-30.