

DOI: 10.19296/j.cnki.1008-2409.2024-03-033

· 论 著 ·

· ORIGINAL ARTICLE ·

丹皮酚辅助 rTMS 治疗对缺血性卒中患者神经功能恢复的影响

潘文文, 王楠

(郑州四六〇医院护理部, 郑州 450000)

摘要 **目的** 观察丹皮酚片辅助重复经颅磁刺激(rTMS)治疗对缺血性卒中患者神经功能恢复的影响。**方法** 选取110例缺血性卒中患者,按照随机数字表法分为常规组和联合组,每组55例。常规组予以常规方法联合rTMS治疗,联合组在常规组治疗基础上联合应用丹皮酚。比较两组的炎症指标、免疫功能、脑神经功能改善情况,以及认知功能、运动功能恢复情况。**结果** 治疗后,联合组的IL-6、IL-1 β 、CRP均低于常规组,差异有统计学意义($P < 0.05$);联合组的CD4⁺/CD3⁺、CD4⁺/CD8⁺均高于常规组,CD8⁺/CD3⁺低于常规组($P < 0.05$);治疗1周后、4周后,联合组的MMSE、MoCA、FMA、MBI评分均高于常规组($P < 0.05$)。**结论** 丹皮酚片辅助rTMS治疗,能有效改善缺血性卒中患者的炎症反应、免疫功能及脑神经功能,对促进其认知功能、运动功能恢复均有积极意义。

关键词: 缺血性卒中; 丹皮酚; 重复经颅磁刺激; 神经功能; 康复情况

中图分类号: R743.3

文献标志码: A

文章编号: 1008-2409(2024)03-0209-06

Effects of salvianolic tablet assisted repetitive transcranial magnetic stimulation treatment on the recovery of neurological function in the patients with ischemic stroke

PAN Wenwen, WANG Nan

(Department of Nursing, Zhengzhou 460 Hospital, Zhengzhou 450000, China)

Abstract **Objective** To observe the effects of salvianolic tablet assisted repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) on the recovery of neurological function in patients with ischemic stroke. **Methods** 110 patients with ischemic stroke were selected as the study subjects and randomly divided into two groups, with 55 cases in each group. The patients in routine group were received routine treatment combined with rTMS treatment. The patients in combination group were treated with combination of paeonol tablets and rTMS. The inflammation indicators, immune function, brain nerve function, cognitive and motor function between the two groups were compared. **Results** After treatment, the levels of IL-6, IL-1 β and CRP in the

基金项目: 河南省医学科技攻关项目(LHGJ202101124)。

第一作者: 潘文文, 本科, 主治医师, 研究方向为心脑血管及神经疾病治疗, panwenwen1990@126.com。

combination group were lower than those in the routine group, showing a statistically significant difference ($P<0.05$). The expression levels of CD^{4+}/CD^{3+} and CD^{4+}/CD^{8+} in the combination group were higher than those in the routine group, while the expression levels of CD^{8+}/CD^{3+} were lower than those in the routine group ($P<0.05$). The MMSE, MoCA scores, FMA, and MBI scores in the combined group after 1 and 4 weeks of treatment were higher than those in the routine group ($P<0.05$). **Conclusion** Paeonol tablets assisted with rTMS improves effectively the inflammatory response, immune function, and neurological function of patients with ischemic stroke.

Keywords: ischemic stroke; paeonol tablets; repetitive transcranial magnetic stimulation; neurological function; rehabilitation situation

缺血性卒中为脑颈动脉、椎动脉因发生狭窄或闭塞导致脑供血不足后组织坏死的总称。针对此类患者,目前临床多以抑制缺血病灶进一步发展、减轻脑组织损伤为主要治疗原则^[1-2]。药物为缺血性卒中患者的治疗基石,采用阿替普酶进行静脉溶栓治疗是促进脑组织血流恢复的重要手段,不同剂量阿替普酶的效果及安全性均有一定差异^[3]。除以上药物治疗外,物理疗法也是促进患者脑神经功能康复的有效措施,高频重复经颅磁刺激(repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS)为一种非侵入性的神经刺激技术,为缺血性卒中患者的常见物理疗法^[4]。以上西药疗法及物理疗法均可一定程度上缓解缺血性卒中的临床症状,但中医认为,此病病机与气血逆乱上犯于脑,导致脑脉痹阻,为一种本虚标实证,脑窍血脉闭塞可产生瘀血,并进一步阻塞经络^[5]。牡丹皮为目前治疗缺血性卒中的常见中药,丹皮酚为一种提取自牡丹皮的有效单体成分,具有清热散结、活血祛瘀之功效^[6]。本研究旨在观察丹皮酚辅助rTMS治疗缺血性卒中的效果,及对患者神经功能恢复情况的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2021年1月至2023年3月郑州四六〇医院收治的110例缺血性卒中患者为研究对象,按照随机数字表法分为常规组和联合组,每组55例。常规组男30例,女25例;年龄45~65岁,平均(55.3±5.4)岁。卒中部位:32例为中央动脉梗死,23例为基底动脉梗死。入院时神经功能缺损量表(national institute of

health stroke scale, NIHSS)^[7]基线值10~30分,平均(20.3±5.2)分。联合组男31例,女24例;年龄47~63岁,平均(56.2±5.4)岁。卒中部位:30例为中央动脉梗死,25例为基底动脉梗死。入院时NIHSS基线值12~28分,平均(21.4±5.2)分。两组一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。本研究已获得郑州四六〇医院医学伦理委员会审核批准(批准号:T3535)。

纳入标准:①入组患者均符合缺血性卒中诊断要点^[8];②入院时NIHSS评分基线值均 ≥ 10 分;③未合并帕金森或阿尔兹海默症等认知障碍相关疾病;④均已知悉此次研究主要目的和具体试验内容,已签署相关同意书。

排除标准:①发病后存在明显意识障碍或昏迷;②伴心肺、肝肾等重要脏器功能异常;③恶性肿瘤;④伴癫痫或安装心脏起搏器等rTMS治疗禁忌证。

1.2 方法

常规组予以常规方法联合rTMS治疗。①常规方法。予以抗炎、调脂、降压、吸氧、纠正水电解质紊乱及酸碱失衡等对症支持;予以口服阿司匹林(青海制药有限公司,国药准字:H63020201),每次100 mg,1次/日;予以口服氯吡格雷[法国赛诺菲(杭州)制药有限公司,国药准字:J20180029],每次75 mg,1次/日;经静脉注射疏血通(牡丹江友搏药业有限责任公司,国药准字:Z20010100),每次6 mL,1次/日;予以口服阿托伐他汀钙片(辉瑞制药有限公司,国药准字:H20051408)配合治疗,每次20 mg,1次/日,期间密切关注体征变化,并进行并发症防治。②rTMS治疗。采用N-800型rTMS治疗仪(购

自浙江纽若思医疗科技有限公司)进行物理康复治疗,选择“8”字线圈,将其置于右侧、外端前额叶下的头皮后启动治疗仪,频率 10 Hz、阈值 100%、输出电流 1 mA,40 次/min,每次 20 min,5 次/周。联合组予以口服丹皮酚(广西亿康药业股份有限公司,国药准字:H45021119),每次 40 mg,3 次/日,其余常规治疗及 rTMS 疗法同常规组。两组均持续治疗 4 周。

1.3 观察指标

①比较两组炎症指标变化情况。检测方法:采集 2 mL 外周静脉血进行抗凝处理,以 3 000 r/min 的速度离心 5 min,后经酶联免疫吸附试验检测,检测设备为 Thermo Varioskan LUX 多功能酶标仪(购自上海赛默飞世尔科技有限公司),检测时间为治疗前、治疗 4 周后,检测指标包括白细胞介素-6(IL-6)、白细胞介素-1 β (IL-1 β)、C-反应蛋白(CRP)等。②比较两组免疫功能指标变化情况。检测方法同上,检测指标包括 T 淋巴细胞亚群 CD4⁺/CD3⁺、CD4⁺/CD8⁺、CD8⁺/CD3⁺。③比较两组脑神经功能指标变化情况。检测方法同上,检测指标包括细胞内黏附分子-1(ICAM-1)、一氧化氮(NO)、内皮素-1(ET-1)。④比较两组认知功能康复情况,检测方法:采用简易精神状态量表(mini-mental state examination,

MMSE)^[9]、蒙特利尔认知评估量表(montreal cognitive assessment, MoCA)^[10]评估,检测时间为治疗前、治疗 1 周后、治疗 4 周后,MMSE、MoCA 满分均为 30 分,治疗后分值越高越好。⑤比较两组运动功能康复情况。检测方法:采用简化 Fugl-Meyer 运动功能评定量表((fugl-meyer assessment, FMA)^[11]、改良 Barthel 指数(modified barthel index, MBI)^[12]评估,检测时间为治疗前、治疗 1 周后、治疗 4 周后, FMA、MBI 满分均为 100 分,治疗后分值越高越好。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 22.0 统计软件处理数据,计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示,进行 t 检验;计数资料以样本量 n 、样本量占比(%)表示,进行 χ^2 检验。 $P<0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 炎症指标

治疗前,两组炎症指标比较,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后,联合组的 IL-6、IL-1 β 、CRP 均低于常规组,差异具有统计学意义($P<0.05$),结果如表 1 所示。

表 1 两组炎症指标比较

组别	n/例	IL-6/(pg/mL)		IL-1 β /(pg/mL)		CRP/(mg/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
联合组	55	158.74 \pm 20.33	105.22 \pm 20.37*	133.46 \pm 20.33	91.16 \pm 10.71*	20.47 \pm 5.16	8.62 \pm 1.34*
常规组	55	158.66 \pm 20.18	120.34 \pm 20.44*	134.15 \pm 20.25	97.72 \pm 10.33*	20.33 \pm 5.22	10.45 \pm 2.77*
t		0.021	3.886	0.178	3.270	0.142	4.411
P		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注:与治疗前比较,* $P<0.05$ 。

2.2 免疫功能指标

治疗前,两组免疫功能指标比较,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后,联合组的 CD4⁺/CD3⁺、

CD4⁺/CD8⁺均高于常规组,CD8⁺/CD3⁺低于常规组,差异具有统计学意义($P<0.05$),结果如表 2 所示。

表2 两组免疫功能比较

组别	n/例	CD4 ⁺ /CD3 ⁺		CD4 ⁺ /CD8 ⁺		CD8 ⁺ /CD3 ⁺	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
联合组	55	0.33±0.15	0.86±0.23 [*]	0.52±0.15	1.82±0.36 [*]	1.44±0.26	0.38±0.16 [*]
常规组	55	0.32±0.14	0.51±0.14 [*]	0.53±0.13	1.34±0.27 [*]	1.43±0.19	0.71±0.25 [*]
<i>t</i>		0.361	9.640	0.374	7.911	0.230	8.245
<i>P</i>		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注:与治疗前比较,^{*}*P*<0.05。

2.3 脑神经功能

治疗前,两组脑神经功能比较,差异无统计学意义(*P*>0.05);治疗后,联合组的 ICAM-1、NO、ET-1 均

低于常规组,差异具有统计学意义(*P*<0.05),结果如表3所示。

表3 两组脑神经功能比较

组别	n/例	ICAM-1/(pg/mL)		NO/10 ⁻⁹		ET-1/(ng/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
联合组	55	154.33±20.15	103.35±20.34 [*]	80.46±10.72	55.26±10.31 [*]	75.42±10.33	45.77±10.23 [*]
常规组	55	155.36±20.11	118.75±20.16 [*]	80.18±10.45	60.35±10.28 [*]	75.51±10.26	50.18±10.45 [*]
<i>t</i>		0.268	3.988	0.139	2.593	0.046	2.237
<i>P</i>		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注:与治疗前比较,^{*}*P*<0.05。

2.4 认知功能

治疗前,两组的认知功能比较,差异无统计学意义(*P*>0.05);治疗1周后、4周后,联合组的 MMSE、

MoCA 评分均高于常规组,差异具有统计学意义(*P*<0.05),结果如表4所示。

表4 两组认知功能比较

组别	n/例	MMSE/分			MoCA/分		
		治疗前	治疗1周后	治疗4周后	治疗前	治疗1周后	治疗4周后
联合组	55	20.77±5.44	24.33±5.41 [*]	26.45±5.29 [*]	20.25±5.11	24.17±5.13 [*]	27.72±5.46 [*]
常规组	55	20.32±5.18	21.12±5.36	23.22±5.31 [*]	20.41±5.16	21.16±5.28	24.33±5.46 [*]
<i>t</i>		0.444	3.126	3.196	0.163	3.032	3.256
<i>P</i>		>0.05	<0.05	<0.05	>0.05	<0.05	<0.05

注:与治疗前比较,^{*}*P*<0.05。

2.5 运动功能

治疗前,两组的运动功能比较,差异无统计学意义(*P*>0.05);治疗1周后、4周后,联合组的 FMA、

MBI 评分均高于常规组,差异具有统计学意义(*P*<0.05),结果如表5所示。

表5 两组运动功能比较

组别	n/例	FMA/分			MBI/分		
		治疗前	治疗1周后	治疗4周后	治疗前	治疗1周后	治疗4周后
联合组	55	50.25±10.27	70.24±10.36*	85.45±10.27*	51.44±10.23	71.15±10.23*	87.72±10.31*
常规组	55	50.33±10.16	65.44±10.22*	80.36±10.72*	51.18±10.62	66.41±10.25*	82.36±10.33*
<i>t</i>		0.041	2.446	2.543	0.131	2.427	2.724
<i>P</i>		>0.05	<0.05	<0.05	>0.05	<0.05	<0.05

注:与治疗前比较,* $P<0.05$ 。

3 讨论

缺血性卒中发病与局限性、弥漫性脑缺血密切相关,除颈动脉狭窄闭塞导致脑血管痉挛、脑血栓形成等局限性脑缺血症状外,心搏骤停、低血压、贫血等弥漫性脑缺血也是引发此病的重要原因^[13]。药物治疗为稳定缺血性卒中患者病情,并抑制病情进一步恶化的重要手段,丁苯酞软胶囊、阿司匹林、依达拉奉等均为病情急性发作期的常用药^[14]。待其各项体征恢复平稳后辅助 rTMS 等物理治疗,可一定程度上增加患者临床获益,对促进其神经功能恢复具有积极影响。相关研究^[15]结果表明,rTMS 能通过抑制兴奋性氨基酸而减少神经细胞凋亡,对人体血脑屏障具有一定保护作用,同时还可促进神经干细胞增殖、迁移,并增强大脑神经可塑性,以促使大脑功能重建。通过对缺血性卒中患者实施常规药物及 rTMS 物理治疗均可一定程度上缓解其临床症状,对改善患者预后有重要意义。

此病在中医里属“中风”范畴,其发病考虑与内伤机损、情志不畅所致脏腑阴阳失调相关,若机体气血不和则会上犯于脑并导致脑脉痹阻,肝肾、气血亏虚为其本,痰毒、淤血为其标。基于中医辨证论治原则,针对此类患者应施以清热散结、活血化瘀之治法^[16]。牡丹皮归心、肝、肾经,具有清热凉血、活血化瘀之功效,为临床治疗缺血性卒中的常见中药。丹皮酚为一种提取自牡丹皮的单体成分,具有与牡丹皮极为相似的药物作用^[17]。本研究结果显示,治疗后,联合组的 IL-6、IL-1 β 、CRP 均低于常规组,提示丹皮酚具有显著抗炎效果。过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (peroxisome proliferation-activated receptors γ , PPAR γ) 为一种配体激活的核转录因子超

家族成员,PPAR γ 为调控机体炎症反应的关键位点。丹皮酚能增加 PPAR γ 含量并阻止机体释放大量炎症因子,其作用机制考虑与抑制高迁移率族蛋白 B1 表达相关^[18]。另有研究^[19]结果表明,丹皮酚能通过下调炎症信号通路而提升机体抗氧化力和免疫功能。本研究结果显示,治疗后,联合组的 CD4⁺/CD3⁺、CD4⁺/CD8⁺均高于常规组,CD8⁺/CD3⁺低于常规组。ICAM-1 为反映神经元损伤的重要标志物,且在脑缺血再灌注过程中,NO 产生的神经毒性及 ET-1 产生的血管收缩效应也可加剧脑缺血损伤^[20]。丹皮酚可通过抑制兴奋性氨基酸而减轻脑组织的氧化反应水平,可通过改善缺血半暗带血流参数而保护神经元,并促进该区域神经功能恢复,还可通过抑制 NO、ET-1 等表达水平而减轻脑缺血再灌注损伤^[21]。本研究结果显示,治疗后,联合组的 ICAM-1、NO、ET-1 均低于常规组。认知功能障碍为缺血性卒中的常见后遗症之一,治疗 1 周后、4 周后,联合组的 MMSE、MoCA、FMA、MBI 评分均高于常规组,提示丹皮酚除可促进患者认知功能恢复外,对改善机体运动功能也有积极作用。

4 结论

丹皮酚联合 rTMS 能有效改善缺血性卒中的炎症反应,增强机体免疫功能,并通过改善脑神经功能进而促进患者认知、运动恢复。

参考文献

- [1] MENDELSON S J, PRABHAKARAN S. Diagnosis and management of transient ischemic attack and acute ischemic stroke: a review[J]. JAMA, 2021, 325(11):1088-1098.

- [2] 刘丽旭.缺血性卒中的康复评定和治疗[J].中华全科医师杂志,2022,21(2):198-200.
- [3] 王占峰.不同剂量的阿替普酶静脉溶栓治疗急性缺血性脑卒中的效果观察[J].华夏医学,2021,34(1):163-165.
- [4] LEFAUCHEUR J P, ALEMAN A, BAEKEN C, et al. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS): an update (2014-2018) [J]. Clin Neurophysiol, 2020, 131(2): 474-528.
- [5] 张月婵,张云云,曹孟欣,等.从脾论治缺血性脑卒中的思考[J].上海中医药杂志,2023,57(3):49-52.
- [6] 张树蓉,赵宏苏,佟沫儒,等.牡丹皮化学成分、药理作用及其质量标志物(Q-Marker)的预测分析[J].中草药,2022,53(16):5215-5224.
- [7] FU B B, MENG S Q, GAO G S. A combination of tetramethylpyrazine hydrochloride and butylphthalide on serum S100B, CRP, Hcy levels and NIHSS score in patients with acute cerebral infarction: a retrospective study [J]. Pak J Pharm Sci, 2022,35(3(Special)):945-951.
- [8] 中华医学会,中华医学会杂志社,中华医学会全科医学分会,等.缺血性卒中基层诊疗指南(2021年)[J].中华全科医师杂志,2021,20(9):927-946.
- [9] WEI Y C, CHEN C K, LIN C M, et al. Normative data of mini-mental state examination, Montreal cognitive assessment, and Alzheimer's disease assessment scale-cognitive subscale of community-dwelling older adults in Taiwan [J]. Dement Geriatr Cogn Disord, 2022,51(4):365-376.
- [10] JIA X F, WANG Z H, HUANG F F, et al. A comparison of the Mini-Mental State Examination (MMSE) with the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) for mild cognitive impairment screening in Chinese middle-aged and older population: a cross-sectional study [J]. BMC Psychiatry, 2021,21(1):485.
- [11] PÉREZ-ROBLEDO F, LLAMAS-RAMOS R, LLAMAS-RAMOS I, et al. Adaptation and feasibility of the online version of the Fugl Meyer scale for the assessment of patients following cerebrovascular accidents [J]. Rev Neurol, 2022,74(5):156-162.
- [12] WANG Y C, CHANG P F, CHEN Y M, et al. Comparison of responsiveness of the Barthel Index and modified Barthel Index in patients with stroke [J]. Disabil Rehabil, 2023, 45(6):1097-1102.
- [13] SARECKA-HUJAR B, KOPYTA I, RACZKIEWICZ D. Risk factors, types and outcomes of arterial ischemic stroke in Polish pediatric patients: a retrospective single-center study [J]. Arch Med Sci, 2018,17(1):62-70.
- [14] 王丽,刘书芳.丁苯酞软胶囊联合阿司匹林、依达拉奉治疗急性缺血性脑卒中效果观察[J].华夏医学,2022,35(2):109-113.
- [15] 郝小路,严兴科,刘安国.重复经颅磁刺激治疗缺血性脑卒中的机制研究进展[J].中外医学研究,2023,21(10):174-179.
- [16] 黄永军.急性缺血性脑卒中的中医药治疗研究进展[J].现代医学与健康研究电子杂志,2022,6(10):31-34.
- [17] ZHANG J, JIANG M M, ZHAO H, et al. Synthesis of paeonol-ozagrel conjugate: structure characterization and in vivo anti-ischemic stroke potential [J]. Front Pharmacol, 2021,11:608221.
- [18] 蒋鹤飞,杨小四.丹皮酚抗炎作用实验研究进展[J].中国医药科学,2022,12(5):53-56.
- [19] 张鹏,尹星,刘璐,等.丹皮酚对氧化应激和炎症信号通路的调控机制[J].中国畜牧杂志,2021,57(1):38-41.
- [20] 陈茜,骆建宇,邝枣园,等.丹皮酚对大鼠中动脉缺血模型小鼠行为功能障碍的改善作用研究[J].中国全科医学,2023,26(27):3441-3449.
- [21] 赵辉,赵伟,李素霞,等.丹皮酚预处理对大鼠脑缺血再灌注损伤的保护作用[J].药学研究,2021,40(7):437-440.

[收稿日期:2023-09-22]

[责任编辑:杨建香 英文编辑:周寿红]