

针刺对急性脑梗死炎症因子表达影响的研究进展

● 许剑雄¹ 沐榕^{2▲}

摘要 急性脑梗死后的炎症反应是其继发性脑损伤的主要病理机制之一。研究表明,针灸疗法在脑梗死的早期介入,可以起到有效的抗炎作用。本文就近年来针刺对急性脑梗死后炎症细胞因子表达的影响进行综述。

关键词 针刺 急性脑梗死 炎症细胞因子 良性调整

急性脑梗死(acute cerebral infarction, ACI)发生后,脑组织局部缺血、缺氧状态激活机体的自我保护机制。Toll样受体^[1]通过炎症信号传导通路激活炎症介质(如前炎症细胞因子),触发炎症反应;炎症联级反应的激活以及基底膜和细胞外基质的损害,进一步破坏血脑屏障,最终导致神经元坏死性凋亡^[2]。在炎症的刺激下,机体启动非特异性免疫,产生抗炎因子,减轻炎症反应;通过应激反应,使儿茶酚胺释放,引起免疫抑制,外周循环的细胞因子水平也因之改变。各种炎症因子协调关系复杂,脑梗死后损伤神经的修复或坏死的变化转归取决于促炎因子和抗炎因子之间的平衡。针刺对脑缺血损伤的保护与调控炎症细胞因子的表达有关。

1 促炎因子

1.1 白细胞介素 1 白细胞介素

1(IL-1)是参与各种脑血管疾病的重要细胞因子之一,在脑梗死过程尤为突出,主要体现在脑组织的炎症反应和外周免疫调节。脑组织在急性缺血时,损伤相关分子模式(DAMPs)^[3]表达启动,激活信号联级放大诱导神经细胞表达IL-1,促使白细胞与内皮细胞黏附,来实现神经毒性,致使神经细胞死亡和炎症反应。宋映周等^[4]采用电针刺激百会、足三里穴位干预脑缺血/再灌注大鼠,发现电针能明显降低大鼠患侧脑的IL-1 β 和细胞间黏附分子-1(ICAM-1)含量。罗燕^[5]通过电针干预局灶性脑缺血大鼠模型(MCAO)发现,电针促进神经细胞增殖的发生,从而减轻炎症程度。此外,针刺风池穴预处理,可减少炎症因子TNF- α mRNA、IL-1 β mRNA的表达,减轻脑梗死的炎症反应,抑制神经细胞凋亡,改善大脑中动脉缺血大鼠

的神经功能^[6]。季杰^[7]认为三通法针刺降低IL-1 β 、TNF- α 的同时可能具有调整血管的舒缩功能来促进炎症吸收。

1.2 白细胞介素 6 白细胞介素6(IL-6)在中枢系统由星形胶质细胞和小胶质细胞合成,在外周循环系统则由T淋巴细胞等免疫细胞产生,血管内IL-6会使内膜黏附分子募集,引起血管内皮损伤,引发内膜炎症^[8]。颈内动脉的粥样硬化、斑块不稳、血栓形成^[9-11]等一系列病理过程与致炎因子IL-6、TNF- α 存在密切关系,孙志华^[12]、Switzer^[13]等人认为,IL-6可能是脑梗死进展恶化的一个独立危险因素。詹冬梅^[14]研究发现,电针明显降低IL-6、TNF- α 的表达,从而抗炎抑制斑块。“开窍醒神”针刺法作用于大鼠的研究^[15]表明,针刺可促进早期脑组织中高水平的IL-6降低,并缩短降至正常水平的时间,“开窍醒神”是中医治疗中风重症昏迷的重要理论。皮敏^[16]选用人中、内关、三阴交为主穴治疗ACI患者至发病第15d,结果显示血清IL-6和

▲通讯作者 沐榕,女,副主任医师,副教授,硕士研究生导师。主要从事针灸临床工作。E-mail:594386037@qq.com

• 作者单位 1. 福建中医药大学康复医学院(350000);2. 福建医科大学附属协和医院(350000)

TNF- α 均较治疗前显著下降。有学者^[17]认为此法可刺激血管内皮因子的产生,诱导新生血管生成,促进炎症吸收,减轻梗死灶的神经损害。桑鹏^[18]采用头部透穴针刺治疗脑梗死患者,结果也提示改善神经功能的机理与降低 TNF- α 及 IL-6 减轻炎症有关。

1.3 肿瘤坏死因子- α 肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 既是细胞凋亡诱导因子,也是前炎性细胞因子,是参与脑缺血炎症性损伤的重要介质^[9]之一。当脑供血供氧不足时,TNF- α 在脑内迅速表达^[19],在刺激二级炎症因子释放的同时,还通过诱导白细胞、内皮细胞表达黏附因子,抑制纤溶,促进血栓形成等多条途径^[20]加重炎症。井欢^[21]分别利用眼针和体针针刺 MCAO 大鼠模型,结果表明 2 组均能降低大鼠脑组织 TNF- α 的表达,且神经元的凋亡情况与 TNF- α 、IL-1 β 等因子水平高低有关。NF- κ B 是炎症反应传导通路的转录因子,黄伟^[22]等人研究发现,电针针刺对炎症的抑制作用可能是通过降低 TNF- α 和 IL-1 β 的表达从而减少 NF- κ B 因子的转录。王占奎等^[23]认为在缺血超早期 3h 针灸介入治疗,能显著抑制 TNF 受体在脑区的表达,从而抑制 TNF- α 的生物活性。王玉莲^[24]在背俞穴上施以温针灸 21d,结果显示 ACI 患者治疗后 TNF- α 水平显著低于对照组。

1.4 白细胞介素 18 白细胞介素 18 (IL-18) 被发现时称为干扰素 IFN- γ 诱导因子,Li 等人^[25]通过 LPS 诱导神经胶质细胞产生 IL-18,证实其参与中枢神经系统的炎症与免疫反应。脑缺血继发性损伤的机制之一是过度的炎症反应,IL-18 不但参与激活介导小胶质

细胞神经毒性和免疫细胞毒性作用,还是白细胞的化学吸附剂,在脑缺血损伤过程中可引起吸附蛋白的表达,促进各种免疫细胞和细胞因子的聚集从而加重缺血组织的破坏。研究表明,在脑缺血再灌注损伤中,IL-18 起早期瀑布式反应的激活作用。李慧明^[26]统计分析显示,IL-18 水平与急性脑梗死患者 NIHSS 评分呈显著正相关 ($P < 0.05$),因此,IL-18 具有预判脑梗死预后情况的前景。作为新近发现的具有免疫功能的细胞因子,在临床上,针刺作用对 IL-18 的影响目前仍鲜见报道。

1.5 白细胞介素 8 白细胞介素 8 (IL-8) 是通过对中性粒细胞具有趋化作用来调节免疫和炎症反应。研究认为,脑缺血后 IL-8 表达增加,并促使神经元炎性损伤。冯桂芳^[27]实验结果显示,研究组 IL-8 水平明显高于对照组,提示急性期存在炎症反应。高瑞利^[28]进一步证实,脑梗死面积与血清 IL-8 水平成正相关 ($P < 0.05$),有文献报道^[29],IL-8 是促成炎症发展的重要介质,且运用 IL-8 受体抑制剂治疗对远期神经功能恢复有益。近年来研究发现 IL-8 在癌症组织中高表达,使得研究热点逐步转移,针刺治疗对急性脑梗死患者血清 IL-8 的影响仍是匮乏。

2 抗炎因子

2.1 白细胞介素 10 白细胞介素 10 (IL-10) 是一种强大的免疫调节因子,董博、傅军^[30-32]等多位学者的实验研究证实,IL-10 对脑缺血损伤的神经保护机制可能来自于抗炎、抗自由基、抑制炎症因子 IL-1、IL-6、IL-18 与粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子 (GM-CSF) 等的表达和兴奋性氨基酸的

毒性,使炎症范围缩小,神经细胞凋亡减少。李阳飞^[33]认为,IL-10 抑制所有促进炎症发展的活性。此外,IL-10 的高表达对动脉粥样硬化斑块具有保护作用^[9]。朱守莲^[34]取足阳明胃经穴为主穴针刺,观察发现,抗炎因子 IL-10 明显升高,颈动脉不稳定斑块趋向于稳定,这一结果提示,早期针刺可有效预防脑血管疾病的发生。穆艳云^[35]研究电针在脑缺血再灌注大鼠的实验结果表明,对促炎因子 IL-6 的抑制效度比抗炎因子 IL-10 的促进效度明显。段丽君^[36]实验发现强电针刺刺激该模型大鼠百会和大椎可抑制 IL-1 β 和促进 IL-10,发挥针刺的良性调整作用。有报道^[29]称 IL-10 能通过抗细胞凋亡途径保护神经组织。更多的研究资料支持以上观点,即适度升高 IL-10 具有延缓脑梗死的发生,在脑梗死过程中具有保护神经的作用,这在急性脑梗死炎症治疗研究中具有重要意义,而过高的 IL-10 则产生免疫抑制作用,增加外周感染的机会。针灸的双向调整作用是否能使得 IL-10 处于一个最适水平范围尚待进一步研究。

2.2 转化生长因子 β 转化生长因子 β (TGF- β) 在缺血、缺氧时表达明显增加,免疫活性表现为抑制 TNF- α 等促炎因子的表达,减轻炎症所致脑水肿,同时能阻止中性粒细胞与内皮细胞粘附进入脑组织,阻止巨噬细胞释放毒性介质,减轻脑缺血和再灌注后的损伤程度,TGF- β 用于脑梗死急性期的治疗^[37],改善缺血后神经功能。鲁亦斌^[38]通过电针刺刺激百会、水沟、内关穴,结果表明 TGF- β 1mRNA 的表达上调,同时梗死灶周围微血管的数量明显增多。潘

纯^[39]研究发现,电针心经穴位能诱导 TGF- β 表达,从而改善神经功能缺损。

3 小结

针刺对 ACI 具有良好的治疗作用,其作用机制始终贯穿 ACI 起病、发展预后的全过程。目前的研究表明,针刺的介入治疗对某些炎症细胞因子的分泌具有单一的增多或减少的效应,但对多种因子或对立因子之间联合影响的临床研究却鲜见报道,由于炎症机制涉及神经系统、免疫系统、内分泌系统等组成复杂的网络体系,不是对单一的信号途径或某一两个炎症因子的调节就能达到牵一发而动全身的效应,因此,找出调节炎症发展途径中某个至关重要的节点,从而简化研究众多因子的多重效应、相互作用、时效性、交叉性等复杂性。故针刺对 ACI 后炎症细胞因子表达的良性调整作用仍有待进一步研究挖掘。

参考文献

- [1] 尤晓欣,顾悦华,裴建. 针刺治疗缺血性中风炎症反应机制研究进展[J]. 中华针灸电子杂志,2013,2(3):13-18.
- [2] 朱新永,卢志伟,徐恩. 坏死性凋亡与脑缺血[J]. 国际脑血管病杂志,2015,23(2):139-144.
- [3] 邓婷,唐兴江. 白细胞介素-1与急性脑血管疾病[J]. 现代临床医学,2015,41(1):7-9.
- [4] 宋应周,孙琳琳,任曠贞,等. 电针对脑缺血/再灌注模型大鼠双侧脑区 IL-1 β 、ICAM-1 表达的影响[J]. 中国实验动物学报,2015,23(3):278-284.
- [5] 罗燕,冯枫,廖金玲,等. 电针对局灶性脑缺血大鼠少突胶质细胞及小胶质细胞的影响[J]. 广西中医药,2015,38(1):69-72.
- [6] 秦彦强,孙忠人,张亚娟,等. 针刺预处理对脑梗死大鼠细胞凋亡及炎症因子的影响[J]. 中国中医急症,2015,24(4):565-575.
- [7] 季杰,刘慧林,程金莲,等. 三通法针刺对

- 急性缺血性脑血管病患者血清 TNF- α 及 IL-1 β 的影响[J]. 中国中西医结合杂志,2006,26(6):500-503.
- [8] 李晓宾,郭靖,李传玲,等. 急性脑梗死患者血清白细胞介素 6 与 MRI 动态变化的相关性研究[J]. 中国综合临床,2014,30(11):1148-1151.
- [9] 孙志华,李兰,康志新,等. 急性脑梗死患者血清炎症因子 mRNA 表达与颈动脉斑块性质关系的临床研究[J]. 中西医结合心脑血管病杂志,2014,12(8):918-919.
- [10] 桂千,程庆璋. 炎症因子与急性脑梗死的相关性研究[J]. 中国实用神经疾病杂志,2015,18(20):42-43.
- [11] Frisdal E, Lesnik P, Olivier M, et al. Interleukin-6 Protects Human Macrophages from Cellular Cholesterol Accumulation and Attenuates the Proinflammatory Response[J]. Journal of Biological Chemistry,2011(35):30926-30936.
- [12] 孙志华,贺婕,黄淮. 进展性脑梗死外周血炎症免疫因子 mRNA 表达的临床研究[J]. 中西医结合心脑血管病杂志,2015,13(5):583-584.
- [13] Switzer J A, Sikora A, Ergul A, et al. Minocycline Prevents IL-6 Increase after Acute Ischemic Stroke[J]. Translational Stroke Research, 2012,3(3):364-368.
- [14] 詹冬梅. 电针对 ApoE-/- 小鼠血浆 hS-CRP、IL-6 含量及主动脉粥样斑块 TNF- α 表达的影响[D]. 南京:南京中医药大学,2014.
- [15] 郭永明,梁宛如. 针刺对局灶性脑缺血大鼠缺血脑组织及血清 IL-6 的影响[J]. 天津中医药,2010,27(6):469-471.
- [16] 皮敏,饶晓丹,曹雪梅,等. 醒脑开窍针刺法对急性脑梗死患者炎症细胞因子水平影响的临床观察[J]. 中医药导报,2007,13(7):63-64.
- [17] 李钦潘,韩永升,韩咏竹,等. “醒脑开窍”针刺法对脑缺血再灌注大鼠模型早期脑内血管内皮生长因子与胶质纤维酸性蛋白表达的影响[J]. 中国康复医学杂志,2015,30(7):645-650.
- [18] 桑鹏,王顺,赵佳辉. 头穴透刺对急性脑梗死的 TNF- α 、IL-6 影响及临床评价[J]. 中国中医药现代远程教育. 2013,11(9):41-42.
- [19] Wang Y, Zhang Y, Huang J, et al. Increase of circulating miR-223 and insulin-like growth factor-1 is associated with the pathogenesis of acute ischemic stroke in patients[J]. BMC Neurology,2014,14(1):77.

- [20] Cieslak M, Wojtczak A, Cieslak M. Relationship between the induction of inflammatory processes and infectious diseases in patients with ischemic stroke[J]. Acta Biochim Pol. 2013,60(3):1-5.
- [21] 井欢,于丹,高原,等. 眼针与体针对急性脑缺血再灌注损伤大鼠脑组织 TNF- α 表达的差异研究[J]. 中国生化药物杂志,2014,34(1):22-25.
- [22] 黄伟,郝青,吴松,等. 针刺对急性脑缺血大鼠海马 TNF- α 及 IL-1 β 含量的影响[J]. 中华中医药杂志,2015,30(3):905-907.
- [23] 王占奎,倪光夏,刘坤,等. 脑缺血再灌注大鼠白细胞介素-1受体与肿瘤坏死因子- α 受体变化及针刺干预的时效性研究[J]. 中国针灸,2012,32(11):1012-1018.
- [24] 王玉莲. 背俞穴温针灸对急性脑梗死患者肿瘤坏死因子- α 的影响[J]. 光明中医,2015,30(1):114-115.
- [25] Whiteley W, Wardlaw J, Dennis M, et al. The Use of Blood Biomarkers to Predict Poor Outcome After Acute Transient Ischemic Attack or Ischemic Stroke[J]. Stroke,2011,43(1):86-91.
- [26] 李慧明. 血清基质蛋白酶 9 白介素 18 在急性脑梗死患者的表达及与预后的关系[J]. 中国实用神经疾病杂志,2013,16(11):13-15.
- [27] 冯桂芳. 急性脑梗死患者血清高敏 C 反应蛋白、IL-8、D-二聚体的变化[J]. 中国社区医师,2011,13(30):227-228.
- [28] 高瑞利,张国华,高宁,等. 急性脑梗死患者白细胞介素 8 的动态变化及相关研究[J]. 临床荟萃,2008,23(17):1247-1248.
- [29] 王芳,霍星,王国年,等. 细胞因子在脑缺血损伤中的作用研究进展[J]. 现代生物医学进展,2015,15(7):1398-1400.
- [30] 杨巧莲,张茂林,刘丹,等. 急性脑梗死患者血清转化生长因子 β 1 含量变化及临床意义[J]. 中风与神经疾病杂志,2005,22(2):184.
- [31] 董博,张一,王强,等. 人白介素-10 基因转染对脑缺血再灌注损伤大鼠脑组织中 NO、SOD、MDA、GSH-Px 的影响[J]. 中风与神经疾病杂志,2008,25(5):544-548.
- [32] 傅军,张一,张成生,等. 人白介素-10 基因转染对大鼠脑缺血再灌注损伤半影区炎症因子基因和蛋白表达的影响. 中华老年医学杂志[J]. 2008,27(10):775-779.
- [33] 李阳飞,王春梅. IL-10 诱导移植免疫耐受机制的研究进展[J]. 医学综述,2011,17(6):809-811.

(下转第 45 页)