

文章编号: 1005-0957 (2024) 05-0516-05

· 临床研究 ·

头针配合体针治疗脑型肝豆状核变性痉挛性肌张力障碍的临床研究

郑晓钰^{1,2}, 秦雨^{1,2}, 金珊², 方向²

(1. 安徽中医药大学, 合肥 230012; 2. 安徽中医药大学第一附属医院, 合肥 230031)

【摘要】 目的 观察头针配合体针治疗脑型肝豆状核变性痉挛性肌张力障碍的临床疗效。**方法** 选取 60 例脑型肝豆状核变性痉挛性肌张力障碍患者, 随机分为观察组和对照组, 每组 30 例。两组均接受基础驱铜治疗, 对照组加用口服巴氯芬片治疗, 观察组在对照组基础上加用头针配合体针治疗。观察两组治疗前后改良 Ashworth 量表(modified Ashworth scale, MAS)、日常生活能力评定量表(activities of daily living, ADL)、简易 Fugl-Meyer 运动功能量表评分的变化情况。**结果** 两组治疗后 MAS、ADL 及 Fugl-Meyer 运动功能量表评分均较同组治疗前显著上升, 差异均具有统计学意义($P<0.05$)。观察组治疗后 MAS、ADL 及 Fugl-Meyer 运动功能量表评分明显高于对照组, 差异均具有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 头针配合体针是一种治疗脑型肝豆状核变性痉挛性肌张力障碍的有效方法。

【关键词】 针刺疗法; 头针; 肝豆状核变性; 肌张力障碍; 针药并用

【中图分类号】 R246.6 **【文献标志码】** A

DOI:10.13460/j.issn.1005-0957.2024.05.0516

Clinical observations on scalp acupuncture plus body acupuncture for cerebral hepatolenticular degeneration with spastic dystonia ZHENG Xiaoyu¹, QIN Yu¹, JIN Shan², FANG Xiang². 1.Anhui University of Traditional Chinese Medicine, Hefei 230012, China; 2.Anhui University of Traditional Chinese Medicine First Hospital, Hefei 230031, China

[Abstract] Objective To investigate the clinical efficacy of scalp acupuncture plus body acupuncture for cerebral hepatolenticular degeneration with spastic dystonia. **Methods** Sixty patients suffering from cerebral hepatolenticular degeneration with spastic dystonia were randomized to observation and control groups, 30 cases each. Both groups received basic copper displacement treatment. Besides, the control group received oral administration of baclofen tablets and the observation group, scalp acupuncture plus body acupuncture in addition. The Modified Ashworth Scale (MAS), the Activities of Daily Living (ADL) and the simplified Fugl-Meyer Motor Function Scale scores were recorded in the two groups before and after treatment. **Results** The MAS, ADL and Fugl-Meyer Motor Function Scale scores increased markedly in the two groups after treatment compared with before with statistically significant differences ($P<0.05$). After treatment, the MAS, ADL and Fugl-Meyer Motor Function Scale scores were statistically higher in the observation group than in the control group with statistically significant differences ($P<0.05$). **Conclusion** Scalp acupuncture plus body acupuncture is an effective way to treat cerebral hepatolenticular degeneration with spastic dystonia.

基金项目: 安徽省高校自然科学研究重点项目(KJ2019A0457); 安徽省自然科学基金面上项目(2008085MH264); 安徽省自然科学基金面上项目(2208085MH271)

作者简介: 郑晓钰(1995—), 女, 2021 级硕士生, Email: zhengxiaoyuZ@126.com

通信作者: 方向(1976—), 男, 主任医师, 硕士生导师, Email: fxdxx@163.com

[Key Words] Acupuncture therapy; Scalp acupuncture; Hepatolenticular degeneration; Spastic dystonia; Combined use of acupuncture and medicine

肝豆状核变性(hepatolenticular degeneration, HLD)又称“Wilson 病(Wilson disease, WD)”,是一种铜代谢异常的常染色体隐性遗传性疾病^[1]。该病因患者 ATP7B 基因突变,铜蓝蛋白合成减少,胆道排铜功能减弱,出现铜离子过度沉积于肝、脑和角膜等脏器及组织^[2],出现肝脏损害、神经精神表现及角膜色素(Kayser-Fleischer ring, K-F 环)等表现。HLD 患者分为肝型、脑型、其他类型及混合型^[3],其中脑型 HLD 患者临床表现常见言语不清、肌张力障碍、震颤等^[4]。11%~65%的 HLD 患者以肌张力障碍为首发病^[5],其中合并痉挛性肌张力障碍的患者在临床较为多见,该类患者表现为单侧或双侧肢体肌肉张力增高,屈伸不利,甚至无法伸展,出现双侧肢体肌肉张力呈不对称,临床症状严重,且治疗效果欠佳,多遗留有严重的肢体运动功能障碍。

现代医学治疗脑型 HLD 合并痉挛性肌张力障碍主要采用基础驱铜联合对症降低肌张力药物治疗,如氯硝西泮、苯海索、盐酸替扎尼定、巴氯芬片等。由于临床上部分 HLD 合并肌张力障碍患者呈不对称性,使用上述药物时易出现健侧肢体肌张力降低,造成医源

性运动功能障碍,而且药物使用过程中易出现药物性肝损害、药物成瘾性、认知损害、出现精神症状等不良反应。

针刺在治疗各种脑卒中、帕金森病等继发的肌张力障碍中应用较多,具有临床疗效显著、不良反应少等特点^[6-7]。而目前针刺在脑型 HLD 合并痉挛性肌张力障碍的治疗中应用较少,基于此,本研究将针刺应用于脑型 HLD 痉挛性肌张力障碍治疗,寻求治疗痉挛性肌张力障碍的新方法,现报道如下。

1 临床资料

1.1 一般资料

选取 2021 年 9 月至 2022 年 8 月在安徽中医药大学第一附属医院就诊的脑型 HLD 痉挛性肌张力障碍患者 60 例,按随机数字表法分为观察组和对照组,每组 30 例。两组患者性别、年龄、病程及统一肝豆状核变性评分量表(uniform Wilson disease rating scale, UWDRS)评分比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。详见表 1。本试验经安徽中医药大学第一附属医院医学伦理委员会批准(2022AH-66)。

表 1 两组一般资料比较

组别	例数	性别/例		平均年龄/岁($\bar{x} \pm s$)	平均病程/年($\bar{x} \pm s$)	UWDRS 评分/分($\bar{x} \pm s$)
		男	女			
观察组	30	15	15	32±2	7.40±0.79	49.73±0.52
对照组	30	12	18	29±1	8.53±0.82	50.00±0.50

1.2 诊断标准

参照中华医学会神经病学分会神经遗传学组制定的《中国肝豆状核变性诊治指南 2021》^[2]中相关诊断标准。

1.3 纳入标准

符合上述诊断标准;存在以肌张力增高为主的锥体外系统征;意识清楚,生命体征平稳,自愿接受针刺治疗,患者本人或家属签署知情同意书。

1.4 排除标准

生命体征不稳定者;孕妇及哺乳期妇女;存在明显精神症状者;凝血功能障碍者;严重扭转痉挛患者或不能配合治疗者。

2 治疗方法

两组均接受低铜高蛋白饮食,并常规使用二巯丙磺钠注射液(上海禾丰制药有限公司,国药准字 H31021514)进行基础驱铜治疗。

2.1 对照组

在上述基础上加用口服巴氯芬片(宁波天衡制药有限公司,规格 10 mg,国药准字 H19980103)治疗,每次 5 mg,每日 3 次。共治疗 30 d。

2.2 观察组

在对照组基础上加用头针配合体针治疗。头针取顶颞前斜线、百会;体针取肩髃、臂臑、曲池、手三里、合谷、足三里、阳陵泉、三阴交、悬钟、解溪。常规消毒后,患者取适当体位,采用 0.25 mm×25~40 mm

毫针进行针刺,头针要求以平刺法进针,进入帽状腱膜后留针,顶颞前斜线针刺方向为前神聪至悬厘;体针要求常规进针,行平补平泻法,得气后留针 30 min,其间每 15 min 采用捻转提插平补平泻手法行针 1 次,行针时间为 30 s。每日 1 次,6 次为 1 个疗程,疗程间休息 2 d,共治疗 4 个疗程。

3 治疗效果

3.1 观察指标

两组治疗前后分别采用改良 Ashworth 量表(modified Ashworth scale, MAS)^[8]、日常生活能力评定量表(activities of daily living, ADL)、简易 Fugl-Meyer 运动功能量表评定患者肌张力及运动功能改善情况。MAS 分为 6 级(0 级、1 级、1+级、2 级、3 级、4 级,分别记为 6 分、5 分、4 分、3 分、2 分、1 分),分数 5 分表示肌张力正常,0 分表示肌张力高度增加;ADL 共 100 分,60 分及以上表示患者生活基本能自理,40~59 分表示患者生活需要帮助,20~30 分表示患者生活需要很大帮助,20 分以下表示患者生活完全需要帮助;简易 Fugl-Meyer 运动功能量表中上肢评估包括 33 项共计 66 分,下肢评估包括 17 项共计 34 分,每项最低 0 分,最高 2 分。

3.2 统计学方法

采用 SPSS23.0 软件进行统计分析。符合正态分布的计量资料以均数±标准差表示,采用 *t* 检验;若不足正态分布,则采用 Wilcoxon 符号秩和检验。计数资料采用卡方检验。以 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

3.3 治疗结果

3.3.1 两组治疗前后 MAS 评分比较

由表 2 可见,两组治疗前 MAS 评分比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。两组治疗后 MAS 评分均显著上升,与同组治疗前比较,差异均具有统计学意义($P<0.05$)。观察组治疗后 MAS 评分明显高于对照组,差异具有统计学意义($P<0.05$)。

表 2 两组治疗前后 MAS 评分比较($\bar{x} \pm s$)

单位:分			
组别	例数	治疗前	治疗后
观察组	30	2.30±0.18	3.80±0.13 ¹⁾²⁾
对照组	30	2.30±0.20	3.30±0.12 ¹⁾

注:与同组治疗前比较 ¹⁾ $P<0.05$;与对照组比较 ²⁾ $P<0.05$ 。

3.3.2 两组治疗前后 ADL 评分比较

由表 3 可见,两组治疗前 ADL 评分比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。两组治疗后 ADL 评分均显著上升,与同组治疗前比较,差异均具有统计学意义($P<0.05$)。观察组治疗后 ADL 评分明显高于对照组,差异具有统计学意义($P<0.05$)。

表 3 两组治疗前后 ADL 评分比较($\bar{x} \pm s$)

单位:分			
组别	例数	治疗前	治疗后
观察组	30	59.67±2.97	72.33±1.96 ¹⁾²⁾
对照组	30	59.67±3.05	66.83±1.77 ¹⁾

注:与同组治疗前比较 ¹⁾ $P<0.05$;与对照组比较 ²⁾ $P<0.05$ 。

3.3.3 两组治疗前后 Fugl-Meyer 运动功能量表评分比较

由表 4 可见,两组治疗前 Fugl-Meyer 运动功能量表评分比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。两组治疗后 Fugl-Meyer 运动功能量表评分均显著上升,与同组治疗前比较,差异均具有统计学意义($P<0.05$)。观察组治疗后 Fugl-Meyer 运动功能量表评分明显高于对照组,差异具有统计学意义($P<0.05$)。

表 4 两组治疗前后 ADL 评分比较($\bar{x} \pm s$)

单位:分			
组别	例数	治疗前	治疗后
观察组	30	43.93±1.10	60.07±0.66 ¹⁾²⁾
对照组	30	44.07±1.22	56.60±0.29 ¹⁾

注:与同组治疗前比较 ¹⁾ $P<0.05$;与对照组比较 ²⁾ $P<0.05$ 。

4 讨论

脑型肝豆状核变性(HLD)痉挛性肌张力障碍的发病机制较为复杂,可能是由多种机制互相作用的结果。铜离子异常沉积对相应脑区神经元细胞的直接损伤,人体内参与肌张力调节的脑区主要有基底节区及丘脑、脑干等^[9-10],HLD 患者过量的铜离子沉积在脑部,可引起脑组织内活性氧簇(reactive oxygen species, ROS)的生成,再通过 ROS 介导过氧化反应造成脑区神经元细胞氧化应激损伤,促进炎症因子表达和释放,使神经元细胞出现变性和坏死^[11]。存在肌张力障碍的 HLD 患者也常见基底节区中壳核、丘脑和脑干的影像学异常^[12],上述脑区神经元细胞的直接损伤,可直接影响肌张力调节。铜离子异常沉积对神经环路产生损伤,

参与肌张力调控的神经环路主要包括以下几种,如黑质-纹状体环路、大脑皮层-纹状体-苍白球-丘脑-大脑皮层环路及小脑-丘脑-大脑皮层环路等^[9,13],其中黑质-纹状体环路是参与肌张力调节的主要环路,接受来自大脑皮层、丘脑、黑质致密部的兴奋性神经元投射,该环路的功能损伤会出现肌张力增高^[13]及铜离子异常沉积,均会引起上述神经环路发生功能紊乱。在对存在痉挛性肌张力障碍的 HLD 患者大脑进行功能磁共振检查也发现存在黑质-纹状体环路的结构性损伤^[14]。铜离子异常沉积对神经递质的影响,氨基酸类神经递质的平衡对肌张力的正常维持也有重要影响,以 γ -氨基丁酸(γ -aminobutyric acid, GABA)为代表的抑制性递质相对降低和以谷氨酸(glutamic acid, Glu)为代表的兴奋性递质相对增加均能够造成痉挛性肌张力障碍^[15]。其机制在于 GABA 在脑内与 GABA 受体结合,从而抑制钙离子流入前突触,抑制兴奋性神经递质,使机体肌张力调控得以平衡。大量 GABA 能投射神经元位于伏隔核中^[16],因铜离子异常沉积后出现的氧化应激等损伤,伏隔核神经元受损,GABA 神经递质生成减少,导致脑内兴奋性神经递质的相对增多,使患者肌肉张力持续增高,甚至出现肢体痉挛表现。

中医学对 HLD 患者出现的肢体强直、肌张力障碍等表现归属于“痉病”“筋病”等范畴,认为其病机在于铜毒内聚、湿热内蕴、痰瘀互结,以致气机瘀滞,血行不畅,致脑络以及筋骨肌肉等处脉络阻滞,从而出现上述表现。故对于 HLD 出现的“痉病”“筋病”等,针刺治疗以清热利湿、化痰祛瘀、舒筋活络、解痉止痛为治疗原则。本研究选取前神聪、悬厘、百会、肩髃、臂臑、曲池、手三里、合谷、足三里、阳陵泉、三阴交、悬钟、解溪等穴位进行治疗,其中前神聪和悬厘两穴构成刺激大脑运动皮层的顶颞前斜线,以此提高患者运动功能,进而改善 HLD 患者痉挛性肌张力障碍;同时选取百会,旨在该穴为诸阳之会,全身所有阳经均汇集于此,有醒神开窍、调神导气之功。此外,阳明经为多气多血之经,阳明经穴对于补益气血、疏通经络具有十分理想的效果,故本研究选取手足阳明经穴肩髃、臂臑、曲池、手三里、合谷、后溪、足三里、解溪共同治疗,以增益补益气血、活血通络之功;同时选取阳陵泉、悬钟,意在上述穴位为八会穴中的筋会、髓会穴,具有缓解痉挛、补益骨髓之效,与阳明经穴共同治疗,可增加临床疗效。足太阴与足阳明相表里,选取该经三

阴交,旨在该穴可调三阴、益脑髓,对治疗亦有增益。头针治疗可调节高级神经中枢,从而使其支配的肢体运动功能得以改善;体针治疗则直接作用于四肢躯体,通过调节肢体经络气血改善患者运动障碍,两者相结合可使疗效增加。

本研究结果显示,两组治疗后 MAS、ADL 及简易 Fugl-Meyer 运动功能量表评分均较同组治疗前显著上升,且治疗后观察组各量表评分均高于对照组,提示头针配合体针及药物治疗方案均可缓解肢体痉挛,优于单纯药物治疗,更能促进患者运动功能改善,提高日常生活能力。其可能的治疗机制是,针刺可以提高大鼠脑内多巴胺(dopamine, DA)、5-羟色胺、去甲肾上腺素的含量^[17],DA 含量的增高能调节纹状体神经元细胞突触可塑性^[18],发挥神经保护的作用;同时针刺能增加纹状体上 DA D1、D2 受体的活性^[19],受体活性的增加促进 DA 与纹状体神经元的结合,从而参与基底节神经递质通路的调控,改善肌张力等临床症状。针刺还可以促进前角运动神经元的尼氏体的形成,修复脊髓前角运动神经元的功能^[20],从而引发肌梭的冲动,启动以脊髓为中枢的深反射,将兴奋性递质传递给占主导地位的脊髓运动神经元,使 α 运动神经元的末梢突触兴奋,并同时引起侧支的兴奋,根据交互抑制的效应^[21-22]使支配拮抗肌的神经元产生兴奋作用,抑制主动肌的异常活动,使肌张力得到改善。

综上所述,本研究证实头针配合体针治疗对脑型 HLD 痉挛性肌张力障碍患者日常生活能力及运动能力具有改善作用,可作为此类患者新的治疗手段加以深入研究,为患者提供了一种新的治疗方案,具有较高的临床应用价值,同时也为将来更好地运用中医特色治疗神经系统遗传性疾病提供一定的借鉴意义。

参考文献

- [1] BANDMANN O, WEISS KH, KALER SG. Wilson's disease and other neurological copper disorders[J]. *Lancet Neurol*, 2015, 14(1):103-113.
- [2] 中华医学会神经病学分会神经遗传学组. 中国肝豆状核变性诊治指南 2021[J]. 中华神经科杂志, 2021, 54(4):310-319.
- [3] 中华医学会神经病学分会帕金森病及运动障碍学组, 中华医学会神经病学分会神经遗传病学组. 肝豆状核变性的诊断与治疗指南[J]. 中华神经科杂志, 2008,

- 41 (8) :566-569.
- [4] 梁秀龄, 陈曦, 李润桦, 等. 肝豆状核变性临床若干问题[J]. 中华神经科杂志, 2005, 38 (1) :57-59.
- [5] CZŁONKOWSKA A, LITWIN T, DUSEK P, *et al.* Wilson disease[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2018, 4 (1) :21.
- [6] 江娜, 曹奕. 芒针透刺督脉治疗脑卒中后肌张力障碍临床研究[J]. 安徽中医药大学学报, 2020, 39 (4) :65-68.
- [7] JIA YB, WANG XJ, LIU XP, *et al.* Effect of combined scalp and body acupuncture on Parkinson's disease: A randomized clinical trial[J]. *World J Acupuncture-moxibustion*, 2022, 32 (4) :342-350.
- [8] WANINGE A, ROOK RA, DIJKHUIZEN A, *et al.* Feasibility, test-retest reliability, and interrater reliability of the Modified Ashworth Scale and Modified Tardieu Scale in persons with profound intellectual and multiple disabilities[J]. *Res Dev Disabil*, 2011, 32 (2) :613-620.
- [9] QUARTARONE A, HALLETT M. Emerging concepts in the physiological basis of dystonia[J]. *Mov Disord*, 2013, 28 (7) :958-967.
- [10] WICHMANN T. Pathophysiologic basis of movement disorders[J]. *Prog Neurol Surg*, 2018, 33:13-24.
- [11] 李潇瑾, 李艳萌, 李振坤, 等. 神经酰胺在 Wilson 病铜累积诱导肝损伤和肝细胞凋亡中的作用和机制[J]. 临床和实验医学杂志, 2022, 21 (11) :1121-1125.
- [12] YU XE, GAO S, YANG RM, *et al.* MR imaging of the brain in neurologic Wilson disease[J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2019, 40 (1) :178-183.
- [13] 杨旭. 肝豆状核变性[M]. 长沙:中南大学出版社, 2006: 19.
- [14] ZHOU XX, LI XH, QIN H, *et al.* Diffusion tensor imaging of the extracortical network in the brains of patients with Wilson disease[J]. *J Neurol Sci*, 2016, 362:292-298.
- [15] CHU X, LI JS, CHEN H, *et al.* Effect of An-pressing manipulation on post-stroke muscle spasticity in rats and its mechanism study[J]. *J Acupunct Tuina Sci*, 2020, 18 (2) :90-95.
- [16] 康泰山, 杨天和, 林建忠, 等. 脑型肝豆状核变性脑皮层及皮层下核团体积的磁共振研究[J]. 磁共振成像, 2019, 10 (5) :337-341.
- [17] 于建军. 电针对帕金森抑郁模型大鼠脑内单胺类神经递质含量影响研究[J]. 针灸临床杂志, 2020, 36 (2) : 70-73.
- [18] 陶苗苗, 程爱芳, 张英杰, 等. 针刺疗法调控突触可塑性治疗缺血性脑卒中疾病机制的研究进展[J]. 针刺研究, 2022, 47 (6) :553-558.
- [19] 陈洁, 姜超, 陆征宇, 等. 针药结合疗法对帕金森病模型小鼠纹状体多巴胺 D1、D2 受体活性的影响[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2015, 13 (9) :1076-1079.
- [20] GULINO R, GULISANO M. Noggin and Sonic hedgehog are involved in compensatory changes within the motoneuron-depleted mouse spinal cord[J]. *J Neurol Sci*, 2013, 332 (1-2) :102-109.
- [21] STEVENSON V, PLAYFORD D. Neurological rehabilitation and the management of spasticity[J]. *Medicine*, 2016, 44 (9) :530-536.
- [22] SÄRKÄMÖ T. Cognitive, emotional, and neural benefits of musical leisure activities in aging and neurological rehabilitation: A critical review[J]. *Ann Phys Rehabil Med*, 2018, 61 (6) :414-418.

收稿日期2024-01-13