

· 综述 ·

光动力诱导肿瘤细胞死亡机制的研究进展

李开庭 白定群 欧云生

光动力疗法 (photodynamic therapy, PDT) 是一种逐渐兴起的治疗肿瘤及非肿瘤疾病的非侵袭性手段。治疗肿瘤疾病时,其利用一定波长的可见光激发聚集于肿瘤组织中的光敏剂,诱导光敏剂发生一系列光化学反应和光生物学反应,产生氧自由基或活性氧物质 (reactive oxygen species, ROS), 损伤细胞内的亚细胞器,促进相应信号通路激活,最终引起细胞死亡,达到抗肿瘤的治疗目的。PDT 诱导细胞产生毒性损伤的影响因素较多,如光敏剂的生化结构、光照时光敏剂的亚细胞定位、光敏剂用量、光照总能量、肿瘤细胞差异及组织氧含量等^[1]。PDT 治疗肿瘤的途径包括诱导肿瘤细胞死亡、破坏肿瘤组织血供和激活全身免疫反应等,其中最主要的机制为诱导肿瘤细胞死亡,死亡的过程又分为凋亡、自噬和坏死^[2]。基于上述研究基础,本文就近年来 PDT 诱导肿瘤细胞死亡的机制进展做一综述。

凋亡

PDT 诱导细胞凋亡是一种耗能的程序性死亡过程,其主要的形态学变化为染色体浓聚、碎裂、细胞皱缩、细胞膜内陷、形成凋亡小体等。有研究报道^[3],凋亡的机制分为内源性凋亡和外源性凋亡,内源性凋亡包括线粒体途径和内质网途径,PDT 除可导致线粒体膜产生通透性改变,进而激活线粒体的凋亡程序外,还可导致未折叠蛋白聚集,引起内质网发生应激反应,最终通过多种方式引起细胞凋亡;外源性凋亡则主要是通过死亡受体与配体相结合,促进死亡信号复合体形成,从而顺序激活启动型和效应型天冬氨酸蛋白水解酶 (caspase),最终导致细胞凋亡。也有研究认为^[4-6], PDT 可通过 caspase-非依赖途径诱导细胞凋亡。PDT 产生的 ROS 活性时间较短,其诱导细胞凋亡的机制与光敏剂的亚细胞定位关系密切,其中,线粒体和内质网为光敏剂最常见的亚细胞定位。

一、线粒体与凋亡

1. caspase-依赖途径:PDT 产生的 ROS 可引起线粒体膜的通透性改变,促进细胞色素 C 释放入胞质,与凋亡蛋白激活因子 1 相结合,从而激活 caspase-9 及下游的 caspase-3 蛋白,引起细胞凋亡^[2,7-9];Hilf 等^[10]研究也发现线粒体是 PDT 治疗的重要靶位;Zhou 等^[11]在利用 PDT 处理海拉细胞 (Hela Cells) 时发现,细胞色素 C 被释放至胞质中并激活 caspase-9 及 caspase-3 蛋白,导致 Hela 细胞凋亡,推测 PDT 诱导细胞凋亡的过程与 caspase 机制有关。与此同时,Shiozaki 等^[12]和 Vande Walle 等^[13]认为,Omi/HtrA2 和 Smac/DIABLO 两种线粒体蛋白在细

胞凋亡时也被释放入胞质,与凋亡抑制蛋白特异性结合,解除对 caspase 的抑制作用,协同促进细胞凋亡。

2. caspase-非依赖途径:凋亡过程中,除细胞色素 C 外,线粒体膜间隙的凋亡诱导因子 (apoptosis-inducing factor, AIF) 也被释放入胞质,并转位到细胞核,引起染色体浓缩和 DNA 片段化,且这一过程不依赖 caspase 蛋白的激活^[14];Furre 等^[4-5]发现,在 PDT 治疗中,AIF、细胞色素 C 等物质的释放可引起 DNA 的大范围降解,所以认为 AIF 是 caspase-非依赖凋亡途径的重要因子。Vittar 等^[6]在利用 PDT 处理乳腺癌 MCF-7c3 细胞时发现 PDT 可损伤溶酶体和线粒体,并检测到 AIF 向细胞核转位,进而引起染色体固缩和细胞凋亡,但并未检测到 caspase 蛋白改变。虽然核酸内切酶 G (Endo G) 也是一种 caspase-非依赖的促凋亡蛋白,但目前尚无其参与 PDT 诱导细胞凋亡的相关报道^[8]。

caspase-依赖和 caspase-非依赖两种凋亡途径可同时出现。Yoo 等^[15]在研究中同时检测到细胞色素 C 和 AIF 释放,并引发 caspase-依赖和 caspase-非依赖途径的凋亡过程。PDT 诱导的相关凋亡途径受 Bcl-2 基因家族调控,Bcl-2 家族分为抗凋亡蛋白和促凋亡蛋白,蛋白间可相互作用,从而影响线粒体膜的通透性和细胞色素 C 及 AIF 释放,进而诱导细胞凋亡,其中促凋亡蛋白 Bax 被认为在调节内源性凋亡过程中起主要作用^[2,8]。

二、内质网应激反应与凋亡

内质网应激反应主要是由内质网的功能紊乱所引起,包括内质网内未折叠蛋白或错误折叠蛋白的堆积、胞内 Ca^{2+} 失衡等。细胞内质网发生应激反应后,内质网蛋白的折叠能力增加,错误折叠蛋白被降解,内质网稳态和细胞功能逐步恢复,若应激反应被延长、扩大,稳态不能及时恢复,则可引起细胞凋亡^[16]。内质网参与凋亡过程的机制主要包括未折叠蛋白反应 (unfolded protein response, UPR) 和 Ca^{2+} 失稳信号^[17]。

1. 通过上调 CHOP (C/EBP-homologous protein) 介导凋亡^[2]:CHOP 是转录因子 CCAAT 增强子结合蛋白 (CCAAT enhancer binding protein, C/EBP) 的同源蛋白,内质网发生应激反应时,跨膜蛋白活化,并开始进行 CHOP 的转录与表达,从而诱导细胞凋亡。Wong 等^[18]利用 PDT 研究小鼠纤维肉瘤和小鼠胚胎成纤维细胞时发现,CHOP 的表达水平上调,且纤维肉瘤发生凋亡的比例较成纤维细胞大,故其认为 CHOP 参与了细胞的凋亡过程。Chung 等^[19]和 He 等^[20]在研究中得出了与其一致的结论。

2. 通过激活 caspase-12 介导凋亡^[2]:UPR 时,肌醇需酶 1 (inositol requiring enzyme 1, IRE1) 与死亡受体相关因子 2 (tumor necrosis factor receptor associated factor 2, TRAF2) 相结合,形成复合体并激活 caspase-12,激活后的 caspase-12 又可不经线粒体途径直接激活 caspase-9、caspase-3 及 caspase-7,引起细胞凋亡。Mak 等^[21]在利用 PDT 治疗鼻咽癌时检测到内质网应激反应,并证实 caspase-12 参与介导了细胞凋亡。Chung 等^[19]和 Panzarini 等^[22]的研究也都提示 caspase-12 参与

DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2013.07.022

基金项目:国家自然科学基金 (81101692);重庆市自然科学基金 (CSTC2011BB5136)

作者单位:400016 重庆,重庆医科大学附属第一医院骨科 (李开庭、欧云生);重庆医科大学附属第一医院康复医学科 (白定群)

通信作者:欧云生, Email: ouyunsheng2001@163.com

介导了内质网途径的凋亡过程。

3. 通过激活 c-Jun 氨基端激酶 (c-Jun N-terminal kinase, JNK) 通路介导凋亡^[2]; UPR 时, IRE1 可与 TRAF2 结合, 并募集凋亡信号调节因子 (apoptosis signal-regulating kinase 1, ASK1), 与 IRE1 和 TRAF2 形成三聚体, 激活 JNK, 诱导细胞凋亡。Wu 等^[23]研究显示, 利用 PDT 治疗非小细胞肺癌细胞株 H460 时, JNK 通道被激活, 并参与细胞凋亡。Chu 等^[24]的研究也支持这一结论。

4. 通过 Ca^{2+} 信号介导凋亡^[2,8]; 定位于内质网上的光敏剂在 PDT 治疗时产生的 ROS 会破坏内质网钙泵蛋白, 从而引起内质网内 Ca^{2+} 耗竭和细胞内 Ca^{2+} 超载, Ca^{2+} 耗竭会导致依赖线粒体途径的细胞发生凋亡, Ca^{2+} 超载则会激活胞质中的钙依赖性蛋白酶, 通过 caspase-12 途径介导凋亡。此外, 当 Ca^{2+} 浓度的变化作用于线粒体时, 其通透性会受到影响, 释放细胞色素 C 形成凋亡复合体, 从而使细胞发生凋亡。Buytaert 等^[25]研究发现, PDT 治疗后, 内质网钙泵蛋白受损明显, 应用抗氧化剂或恢复细胞内的 Ca^{2+} 浓度后, 可以从一定程度上阻碍细胞凋亡。Shahzidi 等^[26]在应用 PDT 治疗人淋巴瘤时发现, 内质网钙泵蛋白的光损伤致使胞质内的 Ca^{2+} 浓度瞬间升高, 且证实胞质内的高浓度 Ca^{2+} 主要来源于内质网, 而非细胞外, 用细胞内 Ca^{2+} 螯合剂缓冲细胞内的 Ca^{2+} 浓度后发现, 细胞凋亡被抑制了 30%, 说明 Ca^{2+} 信号参与了凋亡过程的调节。

三、死亡受体与凋亡

死亡受体通路是重要的外源性凋亡通路。其通过死亡受体与相应配体结合, 形成细胞内死亡诱导信号复合体, 进而激活 caspase-8, 激活后的机体有 2 种途径可诱导细胞凋亡, 一种是直接激活下游的效应 caspase-3 和 caspase-7, 从而诱导细胞凋亡, 该途径不需线粒体蛋白参与^[2,8,27], 另一种则依靠于 caspase-8 催化水解线粒体蛋白, 引起线粒体损伤, 通过其损伤参与线粒体通路介导细胞凋亡^[28]。

Schempp 等^[29]利用金丝桃素/PDT 治疗人淋巴瘤 Jurkat 细胞株时发现, caspase-8 和 caspase-3 被诱导激活, 当阻断 caspase-8 和 caspase-3 时, 可明显减弱凋亡的发生。Chen 等^[30]研究发现, Fas/FasL 系统通过激活 caspase-8, 从而介导细胞凋亡。但 Nagy^[31]和 Assefa^[32]研究却发现死亡受体通路在 PDT 诱导细胞凋亡过程中的作用不明确。有研究报道^[2], 在细胞的 PDT 治疗中, 可发现有死亡受体介导的外源性凋亡途径参与, 而其是否参与了 PDT 所诱导的细胞凋亡可能与细胞种类相关。

自噬

自噬时, 双层膜结构小泡吞没部分细胞质、细胞器、糖原和蛋白质聚合体, 形成自噬吞噬体, 与溶酶体结合形成自噬溶酶体, 然后由酸性溶酶体酶降解其内细胞成分^[33]。自噬共分为 3 种类型: 大分子自发性吞噬作用、小分子自发性吞噬作用和伴侣分子介导的吞噬作用^[7]。近年来研究发现^[34-35], 在 PDT 治疗中常可检测到自噬, 但 PDT 对其的作用是促凋亡还是促存活尚需进一步探讨^[8]。Kessel 等^[36-37]利用 PDT 治疗鼠白血病 L1210 细胞株, 发现自噬先于凋亡出现, 他们通过沉默自噬基因 Atg7 发现, PDT 治疗的剂量依赖性减弱, 在低剂量的情况下就可引起细胞凋亡, 故研究指出自噬对 PDT 诱导的细胞凋亡具有一定保护作用。但 Buytaert 等^[25,38]在利用金丝桃素/PDT 治疗小鼠胚

胎成纤维细胞时发现, 其自噬反应比具有凋亡功能的野生型细胞还要强烈, 并可引起类似于坏死的细胞死亡, 因此 Buytaert 等认为自噬在 PDT 治疗中可起到促细胞死亡的作用。Davids 等^[39]利用金丝桃素/PDT 治疗黑色素瘤细胞时发现, 低剂量的 PDT 会引起胞质内糖原聚集, 起到保护细胞的作用, 但予以较高剂量时, 会引起细胞死亡。Kessel 等^[37]也曾报道过相似的研究结果。

目前, 主流观点认为, 细胞在缺乏完整凋亡功能或再循环机制严重受损时, 自噬可起到促细胞死亡的作用, 但在较低剂量的应激反应下, 自噬可起到促细胞成活的作用^[8,40]。总之, 自噬在 PDT 治疗中的作用还需深入研究, 进一步认识两者间的相互作用对今后的临床工作具有较好的指导作用。

坏死

坏死是 PDT 诱导肿瘤细胞死亡的又一过程, 其主要机制是引起细胞膜的完整性破坏和/或细胞内 ATP 的快速耗竭^[41], 最终导致细胞坏死。有文献报道^[2,42], 当光敏剂浓度和/或光照强度增加到一定程度后, 细胞从凋亡向坏死转变, 这一过程可能是由于光敏剂浓度和光照强度增加后诱发出大量的 ROS, 导致体内能量合成功能急剧下降, ATP 含量降低, 细胞代谢停止^[43]。Yoo^[44]等在胃癌和膀胱癌的 PDT 治疗中发现, 低剂量 PDT 可诱导细胞凋亡, 高剂量 PDT 则可引起细胞坏死, 且考虑与 Ca^{2+} 超负载相关。研究还发现^[45], PDT 治疗使细胞从凋亡向坏死转变与细胞的种类及光敏剂的亚细胞定位有关。

结语

PDT 作为一种治疗肿瘤的新方法, 其诱导细胞死亡的机制较为复杂, 且不单一, 凋亡、自噬与坏死之间常常是相互联系、相互转化的, 不同的细胞反应与 PDT 的剂量、光敏剂亚细胞定位、细胞损伤的保护作用及细胞内的储备能量等息息相关, 三者在 PDT 治疗中所发挥的作用及其相互调控关系仍需进一步详细探究, 从而更好地为治疗肿瘤提供理论依据。

参考文献

- [1] Zhu TC, Finlay JC. The role of photodynamic therapy (PDT) physics. *Med Phys*, 2008, 35:3127-3136.
- [2] Buytaert E, Dewaele M, Agostinis P. Molecular effectors of multiple cell death pathways initiated by photodynamic therapy. *Biochim Biophys Acta*, 2007, 1776:86-107.
- [3] Ali SM, Chee SK, Yuen GY, et al. Hypericin induced death receptor-mediated apoptosis in photoactivated tumor cells. *Int J Mol Med*, 2002, 9:601-616.
- [4] Furre IE, Shahzidi S, Luksiene Z, et al. Targeting PBR by hexaminolevulinate-mediated photodynamic therapy induces apoptosis through translocation of apoptosis-inducing factor in human leukemia cells. *Cancer Res*, 2005, 65:11051-11060.
- [5] Furre IE, Møller MT, Shahzidi S, et al. Involvement of both caspase-dependent and -independent pathways in apoptotic induction by hexaminolevulinate-mediated photodynamic therapy in human lymphoma cells. *Apoptosis*, 2006, 11:2031-2042.
- [6] Vittar NB, Awruch J, Azizuddin K, et al. Caspase-independent apoptosis, in human MCF-7c3 breast cancer cells, following photodynamic

- therapy, with a novel water-soluble phthalocyanine. *Int J Biochem Cell Biol*, 2010,42:1123-1131.
- [7] Yan N, Shi Y. Mechanisms of apoptosis through structural biology. *Annu Rev Cell Dev Biol*, 2005,21:35-56.
 - [8] Yoo JO, Ha KS. New insights into the mechanisms for photodynamic therapy-induced cancer cell death. *Int Rev Cell Mol Biol*, 2012,295:139-174.
 - [9] Lam M, Oleinick NL, Nieminen AL. Photodynamic therapy-induced apoptosis in epidermoid carcinoma cells. Reactive oxygen species and mitochondrial inner membrane permeabilization. *J Biol Chem*, 2001, 276:47379-47386.
 - [10] Hilf R. Mitochondria are targets of photodynamic therapy. *J Bioenerg Biomembr*, 2007,39:85-89.
 - [11] Zhou Z, Zhao C, Liu W, et al. Involvement of the mitochondria-caspase pathway in HeLa cell death induced by 2-ethanolamino-2-demethoxy-17-ethanolimino-hypocrellin B (EAHB)-mediated photodynamic therapy. *Int J Toxicol*, 2012,31:483-492.
 - [12] Shiozaki EN, Shi Y. Caspases, IAPs and Smac/DIABLO: mechanisms from structural biology. *Trends Biochem Sci*, 2004, 29:486-494.
 - [13] Vande Walle L, Lamkanfi M, Vandenabeele P. The mitochondrial serine protease HtrA2/Omi; an overview. *Cell Death Differ*, 2008,15:453-460.
 - [14] van Loo G, Saelens X, van Gurp M, et al. The role of mitochondrial factors in apoptosis; a Russian roulette with more than one bullet. *Cell Death Differ*, 2002,9:1031-1042.
 - [15] Yoo JO, Lim YC, Kim YM, et al. Transglutaminase 2 promotes both caspase-dependent and caspase-independent apoptotic cell death via the calpain/Bax protein signaling pathway. *J Biol Chem*, 2012,287:14377-14388.
 - [16] Weston RT, Puthalakath H. Endoplasmic reticulum stress and BCL-2 family members. *Adv Exp Med Biol*, 2010,687:65-77.
 - [17] Kaufman RJ. Stress signaling from the lumen of the endoplasmic reticulum: coordination of gene transcriptional and translational controls. *Genes Dev*, 1999,13:1211-1233.
 - [18] Wong S, Luna M, Ferrario A, et al. CHOP activation by photodynamic therapy increases treatment induced photosensitization. *Lasers Surg Med*, 2004,35:336-341.
 - [19] Chung PS, He P, Shin JI, et al. Photodynamic therapy with 9-hydroxypheophorbide alpha on AMC-HN-3 human head and neck cancer cells: induction of apoptosis via photoactivation of mitochondria and endoplasmic reticulum. *Cancer Biol Ther*, 2009,8:1343-1351.
 - [20] He P, Ahn JC, Shin JI, et al. Photoactivation of 9-hydroxypheophorbide alpha triggers apoptosis through the reactive oxygen species-mediated mitochondrial pathway and endoplasmic reticulum stress in AMC-HN-3 laryngeal cancer cells. *Int J Oncol*, 2010,36:801-808.
 - [21] Mak NK, Li KM, Leung WN, et al. Involvement of both endoplasmic reticulum and mitochondria in photokilling of nasopharyngeal carcinoma cells by the photosensitizer Zn-BC-AM. *Biochem Pharmacol*, 2004, 68:2387-2396.
 - [22] Panzarini E, Inguscio V, Dini L. Timing the multiple cell death pathways initiated by Rose Bengal acetate photodynamic therapy. *Cell Death Dis*, 2011,2:169.
 - [23] Wu RW, Yow CM, Wong CK, et al. Photodynamic therapy (PDT) - Initiation of apoptosis via activation of stress-activated p38 MAPK and JNK signal pathway in H460 cell lines. *Photodiagnosis Photodyn Ther*, 2011,8:254-263.
 - [24] Chu ES, Yow CM. Modulation of telomerase and signal transduction proteins by hexyl-ALA-photodynamic therapy (PDT) in human doxorubicin resistant cancer cell models. *Photodiagnosis Photodyn Ther*, 2012,9:243-255.
 - [25] Buytaert E, Callewaert G, Hendrickx N, et al. Role of endoplasmic reticulum depletion and multidomain proapoptotic BAX and BAK proteins in shaping cell death after hypericin-mediated photodynamic therapy. *FASEB J*, 2006,20:756-758.
 - [26] Shahzidi S, Cunderlíková B, Więdołcha A, et al. Simultaneously targeting mitochondria and endoplasmic reticulum by photodynamic therapy induces apoptosis in human lymphoma cells. *Photochem Photobiol Sci*, 2011,10:1773-1782.
 - [27] Degterev A, Yuan J. Expansion and evolution of cell death programmes. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2008,9:378-390.
 - [28] Schug ZT, Gonzalez F, Houtkooper RH, et al. BID is cleaved by caspase-8 within a native complex on the mitochondrial membrane. *Cell Death Differ*, 2011,18:538-548.
 - [29] Schempp CM, Simon-Haarhaus B, Termeer CC, et al. Hypericin photo-induced apoptosis involves the tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL) and activation of caspase-8. *FEBS Lett*, 2001,493:26-30.
 - [30] Chen B, Roskams T, Xu Y, et al. Photodynamic therapy with hypericin induces vascular damage and apoptosis in the RIF-1 mouse tumor model. *Int J Cancer*, 2002,98:284-290.
 - [31] Nagy B, Yeh WC, Mak TW, et al. FADD null mouse embryonic fibroblasts undergo apoptosis after photosensitization with the silicon phthalocyanine Pc 4. *Arch Biochem Biophys*, 2001,385:194-202.
 - [32] Assefa Z, Vantieghem A, Declercq W, et al. The activation of the c-Jun N-terminal kinase and p38 mitogen-activated protein kinase signaling pathways protects HeLa cells from apoptosis following photodynamic therapy with hypericin. *J Biol Chem*, 1999,274:8788-8796.
 - [33] Janku F, McConkey DJ, Hong DS, et al. Autophagy as a target for anticancer therapy. *Nat Rev Clin Oncol*, 2011,8:528-539.
 - [34] Reiners JJ Jr, Agostinis P, Berg K, et al. Assessing autophagy in the context of photodynamic therapy. *Autophagy*, 2010,6:7-18.
 - [35] Agostinis P, Berg K, Cengel KA, et al. Photodynamic therapy of cancer: an update. *CA Cancer J Clin*, 2011,61:250-281.
 - [36] Kessel D, Arroyo AS. Apoptotic and autophagic responses to Bcl-2 inhibition and photodamage. *Photochem Photobiol Sci*, 2007,6:1290-1295.
 - [37] Kessel D, Reiners JJ Jr. Apoptosis and autophagy after mitochondrial or endoplasmic reticulum photodamage. *Photochem Photobiol*, 2007, 83:1024-1028.
 - [38] Buytaert E, Callewaert G, Vandenheede JR, et al. Deficiency in apoptotic effectors Bax and Bak reveals an autophagic cell death pathway initiated by photodamage to the endoplasmic reticulum. *Autophagy*, 2006, 2:238-240.
 - [39] Davids LM, Kleemann B, Cooper S, et al. Melanomas display increased cytoprotection to hypericin-mediated cytotoxicity through the induction of autophagy. *Cell Biol Int*, 2009,33:1065-1072.
 - [40] Kessel D, Vicente MG, Reiners JJ Jr. Initiation of apoptosis and autophagy by photodynamic therapy. *Lasers Surg Med*, 2006,38:482-488.
 - [41] Fabris C, Valduga G, Miotto G, et al. Photosensitization with zinc

- (II) phthalocyanine as a switch in the decision between apoptosis and necrosis. *Cancer Res*, 2001, 61:7495-7500.
- [42] Zong WX, Thompson CB. Necrotic death as a cell fate. *Genes Dev*, 2006, 20:1-15.
- [43] Khadair A, Gerard B, Handa H, et al. Surfactant-polymer nanoparticles enhance the effectiveness of anticancer photodynamic therapy. *Mol Pharm*, 2008, 5:795-807.
- [44] Yoo JO, Lim YC, Kim YM, et al. Differential cytotoxic responses to low- and high-dose photodynamic therapy in human gastric and bladder cancer cells. *J Cell Biochem*, 2011, 112:3061-3071.
- [45] Wyld L, Reed MW, Brown NJ. Differential cell death response to photodynamic therapy is dependent on dose and cell type. *Br J Cancer*, 2001, 84:1384-1386.

(修回日期:2013-06-30)

(本文编辑:凌 琛)

· 短篇论著 ·

针刺结合本体感觉神经肌肉促进技术对偏瘫上肢运动功能的影响

曾明安 陈玲 吴汀

目前大约有 30% ~ 36% 的脑卒中患者在卒中后 6 个月遗留有上肢功能障碍^[1,2],严重影响脑卒中患者的生活质量。本体感觉神经肌肉促进(proprioceptive neuromuscular facilitation, PNF)技术是通过对本体感受器进行刺激以促进神经、肌肉反应能力的一种常用易化技术^[3]。大量文献报道已证明针刺疗法能有效地改善患者卒中后运动功能障碍,PNF 技术也可以恢复患者运动功能^[4],但目前关于针刺结合 PNF 技术改善脑卒中上肢运动功能的相关临床研究较少见报道。笔者在脑卒中患者早期康复治疗中应用针刺结合 PNF 技术,观察其对偏瘫患者上肢运动功能的影响,收到一定效果,现报道如下。

一、对象与方法

(一)研究对象

纳入标准:①符合全国第 4 届脑血管病会议制订的各类脑血管疾病诊断要点中脑梗死的诊断标准^[5],并经头颅 CT 或 MRI 检查证实;②存在单侧肢体功能障碍;③发病在 15 d 以内,生命体征平稳,神经系统体征在 48 h 内无进展;④意识清楚;⑤签署知情同意书。

排除标准:①短暂性脑缺血发作者;②有严重心、肺、肝、肾合并症者;③重度失语或认知障碍者;④患者及家属不配合治疗者。

选取 2011 年 6 月至 2012 年 6 月在本院康复医学科住院且符合上述标准的脑梗死偏瘫患者 120 例,按随机数字表法分为对照组、针刺组、PNF 组和针刺加 PNF 组,每组 30 例。4 组患者的性别、年龄、病程等一般资料经统计学分析比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性,详见表 1。

(二)治疗方法

全部患者给予常规药物治疗^[6],在此基础上,除对照组外的其余各组分别给予相应的康复治疗,即针刺组加用针刺疗法,PNF 组给予 PNF 技术训练治疗,针刺加 PNF 组则采用针刺

表 1 2 组患者一般资料比较

组别	例数	性别(例)		年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	病程 (d, $\bar{x} \pm s$)
		男	女		
对照组	30	20	10	60.19 $\pm$ 14.20	7.94 $\pm$ 2.29
针刺组	30	19	11	61.84 $\pm$ 14.66	7.71 $\pm$ 2.17
PNF 组	30	19	11	59.93 $\pm$ 13.84	8.20 $\pm$ 2.38
针刺加 PNF 组	30	18	12	63.24 $\pm$ 16.68	8.42 $\pm$ 3.03

联合 PNF 技术训练治疗。每日 1 次,每周 6 次,每个疗程 2 周,共治疗 2 个疗程。

1. 针刺治疗:取穴肩髃、肩髃、肩前、臂臑、青灵、曲池、手三里、外关、合谷、中渚、血海、梁丘、阴陵泉、阳陵泉、足三里与解溪之间每隔 2 寸排刺 1 针;太冲穴,直刺 1.0 ~ 1.5 寸;青灵穴,施提插补法,以患侧上肢抽动 3 次为度,余穴针用平补平泻法。每日 1 次,得气后留针 30 min。

2. PNF 技术^[7]:①手法接触,适当挤压患肢手或足表面,使之产生本体感觉性刺激;②节律性牵拉,先有节律地被动牵拉患肢,接着反复完成数次患肢辅助主动运动,逐渐过渡至患肢有节律地主动完成相同动作数次;③抗最大阻力训练,反复数次做患肢主动肌全范围最大抗阻运动,后将肢体置于最大放松位,行全范围等张收缩及等长收缩;④对角线运动,上肢以肩关节、下肢以髋关节为轴心,行肢体屈曲-内收-外旋、伸展-外展-内旋、屈曲-外展-内旋、伸展-内收-外旋等被动运动。

(三)疗效评定标准

于治疗前和治疗 1 个月后(治疗后)由专人采用简化 Fugl-Meyer 上肢运动功能评定量表(Fugl-Meyer assessment, FMA)^[8]和功能综合评定量表(functional comprehensive assessment, FCA)^[9]分别对患者上肢运动功能和日常生活能力进行评价。FMA 量表主要是在协调能力和速度方面对运动功能进行评分,评分方法:0 分,完全不能进行;1 分,部分完成;2 分,无停顿地充分完成;上肢 33 项,最多得分 66 分,功能越好,得分越多。FCA 量表主要包括运动功能和认知功能两大类,总分 108 分,判定标准:108 分,综合功能正常;107 ~ 90 分,基本正常;89 ~ 72 分,轻度功能障碍;71 ~ 54 分,中度功能障碍;53 ~ 36 分,重度功