

尼麦角林联合低频电刺激治疗对脑卒中后吞咽困难的影响

姚玉婷^a, 赵鹏^a, 李燕^b, 姚玉鑫^a, 刘敏肖^c

【摘要】 目的:观察尼麦角林联合低频电刺激治疗对脑卒中后吞咽困难患者及血清神经功能的影响。**方法:**选取90例脑卒中后吞咽困难患者,随机将患者分成3组,每组30例。A组给予常规治疗;B组给予常规治疗结合尼麦角林;C组给予常规治疗结合尼麦角林和吞咽障碍治疗仪治疗。比较3组患者治疗2周的治疗效果,比较治疗前后美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)和标准吞咽功能量表(SSA)评分、洼田饮水等级、血清脑源性神经营养因子(BDNF)、神经生长因子(NGF)和神经元特异性烯醇化酶(NSE)变化,以及不良反应发生情况。**结果:**治疗后,3组患者 NIHSS 评分、SSA 评分及血清 NSE 水平均较治疗前显著降低(均 $P < 0.05$),且 B、C 组低于 A 组($P < 0.05$),C 组低于 B 组($P < 0.05$);3 组洼田饮水试验等级优于治疗前($P < 0.05$),B、C 组优于 A 组($P < 0.05$),C 组优于 B 组($P < 0.05$);3 组患者血清 BDNF 和 NGF 表达水平及总有效率均较治疗前明显升高($P < 0.05$),且 B、C 组高于 A 组($P < 0.05$),C 组高于 B 组($P < 0.05$)。**结论:**尼麦角林联合低频电刺激治疗可有效治疗脑卒中后吞咽困难患者,升高血清 BDNF 和 NGF 水平,降低 NSE 水平,协助患者恢复吞咽功能,且具有良好的安全性。

【关键词】 脑卒中后吞咽困难;尼麦角林;低频电刺激治疗;神经功能

【中图分类号】 R49;R743.3 **【DOI】** 10.3870/zgkf.2024.04.002

Effects of nicergoline combined with low frequency electrical stimulation therapy on dysphagia after stroke and serum neurological function indicators Yao Yuting, Zhao Peng, Li Yan, et al. Department of Neurology, The Second Affiliated Hospital of Hebei North University, Zhangjiakou 075100, China

【Abstract】 Objective: To observe the effects of nicergoline combined with low frequency electrical stimulation therapy on patients with dysphagia after stroke and serum neurological function indicators. **Methods:** A total of 90 patients with dysphagia after stroke who visited the Second Affiliated Hospital of Hebei North University from September 2022 to June 2023 were randomly separated into three groups, with 30 patients in each group: group I given routine treatment; group II given conventional treatment combined with nicergoline; and group III given conventional treatment combined with nicergoline and low frequency electrical stimulation therapy. The efficacy after treatment for 2 weeks, changes in National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) and Standard Swallowing Function Scale (SSA) scores, Kubota water swallow test level, serum brain derived neurotrophic factor (BDNF), nerve growth factor (NGF), and neuron specific enolase (NSE) levels before and after treatment, and the occurrence of untoward reactions of the three groups were compared. **Results:** The total effective rate of treatment in group III was obviously higher than that in group I and group II ($P < 0.05$). Compared with those before treatment, the NIHSS score, SSA score, Kubota water swallow test level, and serum NSE expression level of patients in the three groups were obviously reduced after 2 weeks of treatment, those in groups B and C were better than group A ($P < 0.05$), and those in group C were better than group B ($P < 0.05$), while the expression levels of BDNF and NGF were obviously increased ($P < 0.05$). After 2 weeks of treatment, the NIHSS score, SSA score, Wada drinking water level, and serum NSE expression level in group III were obviously lower than those in group I and group II, while the expression levels of BDNF and NGF were obviously higher than those in group I and group II ($P < 0.05$). There was no obvious difference in the incidence of untoward reactions among the three groups during treatment. **Conclusion:** The combination of nicergoline and low frequency electrical stimulation therapy can effectively treat patients with dysphagia after stroke, increase serum BDNF and NGF levels, reduce NSE level, assist patients in restoring swallowing function, and have good safety.

【Key words】 dysphagia after stroke; nicergoline; low frequency electrical stimulation therapy; neurological function

基金项目:张家口市 2022 年科技计划项目(2221046D)

收稿日期:2023-09-11

作者单位:河北北方学院附属第二医院 a. 神经内三科, b. 康复医学科, c. 神经内二科 河北张家口 075100

作者简介:姚玉婷(1991-),女,主治医师,主要从事神经康复方面的研究。

吞咽困难是脑卒中患者常见的严重后遗症之一,其发生率约为 37%~78%^[1]。吞咽困难的典型症状是饮水呛咳、吞下困难、吞咽乏力、吞咽粘滞感强、口腔

内伴随大量泡沫状痰液^[2]。有研究揭示,吞咽困难进一步恶化可导致营养不良肺、脱水和肺炎,延长患者治疗周期,增加患者医疗费用,甚至增加患者死亡风险^[3],严重增加了患者身心负担和经济支出。目前临床治疗多以针灸结合恢复训练方式协助患者克服吞咽困难^[4-5]。然而恢复训练存在费用高昂和耗时长的弊端,因此医护人员需要发掘出新的更加有效的治疗策略帮助患者加速恢复^[6]。相关研究表明,低频电刺激治疗可以通过刺激颈部神经,加强肌肉间协调,进而改善患者吞咽功能^[7]。而本组前期研究结果表明,尼麦角林结合舌三针可以有效治疗脑梗死后吞咽困难患者,加速患者恢复时间^[8]。基于此,本研究将初步探索尼麦角林联合低频电刺激治疗共同治疗脑卒中吞咽困难患者的恢复效果,以期为今后临床治疗吞咽困难患者提供新的参考和选择。

1 资料和方法

1.1 一般资料 选择2022年9月~2023年6月在河北北方学院附属第二医院接诊的脑卒中后吞咽困难患者90例,均符合《中国急性缺血性脑卒中诊治指南2018》^[9]。纳入标准:卒中诊断符合上述标准,且均经影像学检查和洼田饮水试验检查确定为脑卒中伴吞咽功能障碍患者^[9-10];年龄≥40岁;首次脑卒中患者;病例完整者;积极配合治疗者。排除标准:合并意识障碍和语言障碍者;合并其他(口咽部疾病、食管疾病)等其他因素导致吞咽困难者;严重营养不良者;合并心、肝、肺、肾等器官受损者;本研究用药过敏或禁忌症者;合并其他低频电刺激禁忌证如起搏器植入者;存在凝血功能障碍者。本研究经本院伦理委员会审批并受其监督(伦理批号:2022-07-162),受试者均签署知情同意书。采用随机数字法将患者随机分成3组,每组30例。3组一般资料比较差异无统计学意义。见表1。

1.2 方法 A组:常规治疗;参照《中国急性缺血性脑卒中诊治指南2018》,及《中国急性缺血性脑卒中诊治指南2018解读》^[9,11],根据患者病情采取调整血压、控温、维持呼吸、控糖、溶栓、抗凝、抗血小板、神经保护、调脂、控制颅内压、恢复训练等治疗措施。B组:在A组治疗基础上结合口服尼麦角林(国药准字H20000482)

治疗,磨成粉末,20 mg/次,3次/d。持续服用2周。C组:在B组治疗基础上结合低频电刺激治疗,采用Myomed 632X型吞咽障碍治疗仪治疗,患者采取舒适坐位,医者将红色电极粘附在患者第7颈椎区域,将蓝色电极粘附在下颌与环状骨交汇处,调整设备在T/R低频刺激模式,电流强度参数(不超过30 mA)以患者的耐受程度和能够主动出现吞咽动作为宜,15 min/次,2次/d,持续治疗2周。

1.3 评定标准 ①神经功能评分:采用美国国立卫生研究院卒中量表(National Institutes of Health Stroke Scale,NIHSS)评估患者神经功能评分,分值越高表示神经功能受损越严重^[12]。②洼田饮水等级:评估患者治疗前和治疗2周后洼田饮水试验等级,评估患者吞咽困难治疗情况。洼田饮水等级分级按照饮用完30mL温水情况分级^[8],I级:一次性饮完且未呛咳;II级:分多次饮完且未呛咳;III级:一次性饮完但呛咳;IV级:分多次饮完且呛咳;V级,不能饮完且呛咳。③吞咽功能评分:用标准吞咽功能量表(standard swallowing function scale,SSA)评估患者吞咽功能,分值越高表示吞咽困难越严重^[13]。④神经因子:采用酶联免疫吸附法测定血清脑源性神经营养因子(brain derived neurotrophic factor, BDNF)、神经生长因子(nerve growth factor, NGF)和神经元特异性烯醇化酶(neuron-specific enolase, NSE)表达量。⑤临床疗效:依据治疗前后洼田饮水试验结果,评价治疗效果^[3]。显效:经治疗后,洼田饮水等级提升1~2级,且症状消失,营养状态良好;有效:患者饮水等级提升1级,症状部分消失,营养状态较好;无效:患者饮水等级没有变化或者下降,症状基本无变化。总有效率:(显效例数+有效例数)/分组总例数×100%。⑥治疗不良反应:记录3组患者治疗期间诸如营养不良、吸入性肺炎、脱水等不良反应情况。

1.4 统计学方法 采用SPSS 25.0软件进行统计学相关分析,计数资料均符合正态分布,采用 $\bar{x} \pm s$ 描述,组内比较用配对 t 检验;组间多组计量数据间比较采用 F 检验,进一步两两比较采用SNK- q 检验;计数资料以百分率表示,行 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

表1 3组患者一般资料比较

组别	n	性别(例,%)		进食方式(例,%)		年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	病程 (d, $\bar{x} \pm s$)
		男	女	经口	鼻饲管		
A组	30	16(53.33)	14(46.67)	12(40.00)	18(60.00)	53.67±7.26	2.34±0.28
B组	30	18(60.00)	12(40.00)	14(46.67)	16(53.33)	54.83±8.02	2.41±0.28
C组	30	17(56.67)	13(43.33)	11(36.67)	19(63.33)	52.47±7.11	2.44±0.30
χ^2/F		0.271		0.643		0.748	0.960
P		0.873		0.725		0.476	0.387

2 结果

治疗后,3 组患者 NIHSS 评分、SSA 评分及血清 NSE 水平均较治疗前显著降低(均 $P<0.05$),且 B、C 组低于 A 组($P<0.05$),C 组低于 B 组($P<0.05$);3 组洼田饮水试验等级优于治疗前($P<0.05$),B、C 组优于 A 组($P<0.05$),C 组优于 B 组($P<0.05$);3 组患者血清 BDNF 和 NGF 表达水平及总有效率均较治疗前明显升高($P<0.05$),且 B、C 组高于 A 组($P<0.05$),C 组高于 B 组($P<0.05$)。治疗期间 3 组患者总不良发生率间比较差异无统计学意义。见表 2~7。

表 2 3 组 NIHSS 评分治疗前后比较 $\bar{x}\pm s$

组别	<i>n</i>	治疗前	治疗后	<i>t</i>	<i>P</i>
A 组	30	36.23±3.42	29.83±2.84	19.926	0.000
B 组	30	35.47±3.37	26.23±2.43 ^a	29.646	0.000
C 组	30	34.97±3.22	21.37±2.05 ^{ab}	45.476	0.000

与 A 组比较,^a $P<0.05$;与 B 组比较,^b $P<0.05$

表 3 3 组 SSA 评分治疗前后比较 分, $\bar{x}\pm s$

组别	<i>n</i>	治疗前	治疗后	<i>t</i>	<i>P</i>
A 组	30	30.20±3.84	24.33±3.14	16.325	0.000
B 组	30	30.03±3.45	21.07±2.87 ^a	27.644	0.000
C 组	30	31.80±3.94	15.97±2.62 ^{ab}	43.389	0.000

与 A 组比较,^a $P<0.05$;与 B 组比较,^b $P<0.05$

3 讨论

脑卒中后吞咽困难是脑卒中的并发症之一,是由于脑组织的损伤麻痹了延髓,进而造成吞咽反射和吞咽肌群功能被破坏,出现咽喉、双唇、舌部无力,进食困难,严重时可引起患者营养不良,甚至威胁患者生命健康^[14-15]。其功能的恢复与神经细胞损伤的再生修复和外界积极干预密切相关^[16]。

本研究在研究不同组合治疗脑卒中后吞咽困难时

表 6 3 组治疗后临床疗效比较 例(%)

组别	<i>n</i>	显效	有效	无效	总有效率
A 组	30	2(6.67)	13(43.33)	15(50.00)	15(50.00)
B 组	30	9(30.00)	15(50.00)	6(20.00)	24(80.00) ^a
C 组	30	11(36.67)	18(60.00)	1(3.33)	29(96.67) ^{ab}

与 A 组比较,^a $P<0.05$;与 B 组比较,^b $P<0.05$

表 7 3 组治疗期间不良反应率比较 例(%)

组别	<i>n</i>	营养不良	吸入性肺炎	脱水	总发生率
A 组	30	2(6.67)	1(3.33)	2(6.67)	5(16.67)
B 组	30	1(3.33)	0(0.00)	1(3.33)	2(6.67)
C 组	30	1(3.33)	0(0.00)	0(0.00)	1(3.33)
χ^2					3.567
<i>P</i>					0.168

发现常规治疗策略效果不理想,而常规治疗结合尼麦角林和低频电刺激治疗总有效率最好,其次是常规治疗结合尼麦角林。这提示常规治疗结合尼麦角林和低频电刺激治疗在治疗脑卒中后吞咽困难患者时效果更优,可能会成为今后临床治疗脑卒中后吞咽困难病人的另一有效方法。而吞咽功能评分结果同样揭示尼麦角林联合低频电刺激治疗效果最优,尼麦角林治疗效果次之。这可能与神经功能的恢复加强了患者对面部肌肉群的控制和协调有关。究其原因可能是尼麦角林和低频电刺激治疗具有额外的治疗脑卒中和缓解吞咽障碍的作用。尼麦角林属于麦角碱衍生物,具有舒张血管、增加脑血回流量、阻断血管平滑肌 α 受体的作用;还可以促进脑细胞新陈代谢、细胞修复和再生,增加脑细胞葡萄糖和氧的利用率,增强脑蛋白的合成,还参与抗血小板聚集的作用^[19]。故临床上其常用来治疗脑血管障碍类疾病^[20]。有研究指出,低频电刺激治疗能够产生低频电流,刺激并激活邻近组织,改变大脑生理过程。同时在大脑皮层相应功能区产生环状感应电流,调节突触间隔,进而引起大脑短暂兴奋或抑制。

表 4 3 组洼田饮水等级治疗前后比较 例(%)

组别	<i>n</i>	时间	I 级	II 级	III 级	IV 级	V 级
A 组	30	治疗前	4(13.33)	10(33.33)	11(36.67)	3(10.00)	2(6.67)
		治疗后	14(46.67)	12(40.00)	3(10.00)	1(3.33)	0(0.00)
B 组	30	治疗前	5(16.67)	9(30.00)	12(40.00)	3(10.00)	1(3.33)
		治疗后	19(63.33)	9(30.00)	2(6.67)	0(0.00)	0(0.00)
C 组	30	治疗前	1(3.33)	11(36.67)	12(40.00)	4(13.33)	2(6.67)
		治疗后	26(86.67)	4(13.33)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)

3 组与治疗前比较 $P<0.05$;B、C 组与 A 组比较 $P<0.05$

表 5 3 组血清神经因子水平治疗前后比较 $\bar{x}\pm s$

组别	<i>n</i>	BDNF(ng/mL)		NGF(ng/mL)		NSE(μ g/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
A 组	30	5.31±0.63	6.13±0.71 ^a	6.24±0.68	7.33±0.71 ^a	31.24±3.84	21.28±2.97 ^a
B 组	30	5.27±0.66	8.23±0.88 ^{ab}	6.32±0.70	8.86±0.90 ^{ab}	29.76±3.43	17.54±2.15 ^{ab}
C 组	30	5.59±0.72	9.83±0.99 ^{abc}	6.38±0.75	12.04±1.18 ^{abc}	31.25±3.62	11.47±1.53 ^{abc}

与治疗前比较,^a $P<0.05$;与 A 组比较,^b $P<0.05$;与 B 组比较,^c $P<0.05$

且低频电刺激治疗还促进周围神经组织细胞对葡萄糖的摄取,提高供能,加速病灶部位血液循环,增强面部咬肌肌群之间协调性和运动性,改善舌下神经和迷走神经神经元的恢复,激发吞咽动作^[21-23]。由此可见,将尼麦角林和低频电刺激治疗联合使用,可以有效增强脑卒中后吞咽困难患者恢复效率。进一步比较总有效率,结果表明尼麦角林联合低频电刺激治疗效果显著高于尼麦角林治疗效果,提示采用低频电刺激治疗联合尼麦角林可以强化治疗效果,加速患者恢复。注田饮水试验结果表明,3组患者吞咽功能均得到有效缓解。

相关研究揭示,脑卒中患者存在脑能量代谢异常,蛋白质合成受阻,神经元或神经递质缺失,脑正常功能受损。而BDNF、NGF和NES水平可反映脑损伤的严重程度。故有研究者将其作为临床上脑损伤和患者脑功能恢复的分子标志物^[16]。本研究结果展示,治疗2周后,3组不同治疗方案患者神经功能评分和血清神经因子NES表达水平显著降低,血清BDNF、NGF表达水平显著升高,这提示研究采用的治疗方法对上述神经因子表达水平产生影响,进而可能促进卒中后神经功能恢复。进一步研究发现C组患者的神经功能评分和血清神经因子NES表达水平下降幅度最大,B组次之;C组患者血清BDNF、NGF表达水平上调最高,B组次之,这表明,尼麦角林联合低频电刺激治疗效果优于尼麦角林治疗,更优于不含尼麦角林的常规治疗。推测原因可能是尼麦角林联合低频电刺激治疗促进了患者脑部血液循环,更新了脑神经病理状态,刺激了神经元恢复,加速了患者神经功能的恢复。此外,不良反应发生率显示,尼麦角林联合低频电刺激治疗总不良反应率略低于其他两组,但是未达到显著水平,这提示,尼麦角林联合低频电刺激治疗的毒副作用较低,相对较安全。以上研究表明,尼麦角林联合低频电刺激治疗脑卒中后吞咽困难时具有更好的治疗效果,且具有相对较小的副作用。

【参考文献】

- [1] 郑亚星,吴亚岑,杨宇祥,等.咽腔电刺激在吞咽障碍康复治疗中的研究进展[J].中国康复,2022,37(11):684-687.
- [2] Samantha Anne S, Gutierrez, Christian Oliver C, et al. Symptomatic intracerebral hemorrhage after intravenous thrombolysis administration in an acute ischemic stroke patient with chronic pontine microbleeds, a case report[J]. Interdisciplinary Neurosurgery, 2021, 23: 100964.
- [3] 龚莉英,范明娜,张秀红,等.间歇管饲联合穴位按摩对脑卒中后吞咽障碍患者吞咽功能及生活质量的影响[J].2023,38(9):525-528.
- [4] 陈凤侠,李红玲,庞亚涛,等.脑卒中后吞咽障碍治疗方法研究进展[J].2021,36(3):189-192.
- [5] 赵小康.夹脊电针在中风后咽喉障碍患者恢复中的临床疗效探讨[J].中外医疗,2021,40(16):180-182.
- [6] 刘美娟,罗静,魏雅云.咽喉障碍治疗仪联合热敏灸疗法对中风后咽喉障碍患者神经功能及吞咽功能恢复的影响[J].云南中医中药杂志,2021,42(6):54-56.
- [7] 刘德明.咽喉障碍治疗仪联合针刺治疗在脑出血后咽喉障碍患者中的应用效果[J].医疗装备,2021,34(15):126-127.
- [8] 赵鹏,郜静,肖志娟.尼麦角林结合舌三针治疗脑梗死后吞咽困难的效果评价[J].中国临床医生杂志,2020,48(7):878-879.
- [9] 中华医学会神经病学分会,中华医学会神经病学分会脑血管病学组.中国急性缺血性脑卒中诊治指南2018[J].中华神经科杂志,2018,51(9):666-682.
- [10] 卒中患者吞咽障碍和营养管理中国专家组.卒中患者吞咽障碍和营养管理的中国专家共识(2013版)[J].中国卒中杂志,2013(12):973-983.
- [11] 钟迪,张舒婷,吴波.《中国急性缺血性脑卒中诊治指南2018》解读[J].中国现代神经疾病杂志,2019,19(11):897-901.
- [12] Kwah LK, Diong J. National institutes of health stroke scale (NIHSS)[J]. J Physiother, 2014, 60(1): 61.
- [13] Ellul J, Barer D. Interobserver reliability of a Standardized Swallowing Assessment (SSA)[J]. Cerebrovascular Diseases, 1996, 6(2): 152-153.
- [14] 教传旭,桑博文,李锐,等.透刺咽针法治疗中风后咽喉障碍的临床研究[J].针灸临床杂志,2022,38(3):8-12.
- [15] 邱美华.早期口肌生物反馈训练联合吞咽康复方式对脑卒中后吞咽困难患者吞咽功能及生活质量的影响[J].医药论坛杂志,2023,44(12):80-84.
- [16] 顾怡雯,舒锦.表面肌电生物反馈与神经肌肉电刺激对脑卒中吞咽障碍疗效及生活质量的影响[J].中国康复,2021,36(10):599-603.
- [17] 冯娅,何小燕,曾静,等.低频脉冲治疗仪配合吞咽训练对脑卒中后咽喉障碍患者的影响[J].西部医学,2022,34(6):856-860.
- [18] 徐琨,赵静.项五针联合补肾活血汤对缺血性脑卒中病人吞咽功能障碍及血清BDNF、NSE的影响[J].中西医结合心脑血管病杂志,2022,20(21):4004-4007.
- [19] 赵鹏,郜静,吕建东,等.尼麦角林联合针刺治疗对脑卒中患者吞咽、认知功能及炎性标志物的影响[J].2020,35(2):271-275.
- [20] Zang G, Fang L, Chen L, et al. Ameliorative effect of nicergoline on cognitive function through the PI3K/AKT signaling pathway in mouse models of Alzheimer's disease[J]. Mol Med Rep, 2018, 17(5): 7293-7300.
- [21] 叶婷,吴盛虹,林敬滨.咽喉障碍治疗仪配合热敏灸对中风后咽喉障碍患者神经功能、吞咽功能恢复的影响[J].中国医学创新,2023,20(1):86-89.
- [22] 尤斌.针灸联合咽喉障碍治疗仪治疗脑卒中后咽喉障碍92例[J].按摩与康复医学,2018,9(18):16-17.
- [23] 王名南,万泽民,娄勃,等.血清非高密度脂蛋白胆固醇与脑梗死急性期神经功能损害的相关性分析[J].中国当代医药,2021,28(18):4-7.