耳穴压豆经皮耳迷走神经刺激治疗卒中后认知障碍临床研究

陈世宣，徐青青，陈珍珍，林初勇，黄金铮，周珊珊，计静

浙江中医药大学附属温州市中西医结合医院康复医学科，浙江 温州 325000

［摘要］**目的：**观察耳穴压豆经皮耳迷走神经刺激（taVNS）对卒中后认知障碍（PSCI）患者认知功能的影响。**方法：**选取84例PSCI患者，按随机数字表法分为干预组、对照组各42例。2组均接受基础药物治疗及认知康复训练，干预组心耳穴、肾耳穴予耳穴贴压，肘耳穴、肩耳穴予假磁疗贴治疗；对照组肘耳穴、肩耳穴予耳穴贴压，心耳穴、肾耳穴予假磁疗贴治疗。2组疗程均为12周。比较2组治疗前后简易智能状态检查量表（MMSE）、蒙特利尔认知评估量表（MoCA）、改良Barthel指数（MBI）、神经精神问卷（NPI）评分的变化。**结果：**治疗后，2组MMSE、MoCA评分均较治疗前上升（$P<0.05$），干预组MMSE、MoCA评分均高于对照组（$P<0.05$）。治疗后，2组MBI评分均较治疗前上升（$P<0.05$），NPI-1、NPI-2评分均较治疗前下降（$P<0.05$）；干预组MBI评分高于对照组，差异无统计学意义（$P>0.05$）；干预组NPI-1、NPI-2评分均低于对照组（$P<0.05$）。**结论：**耳穴压豆taVNS可改善PSCI患者的全局认知功能及神经精神症状，降低照料者的苦恼程度。

［关键词］卒中后认知障碍；耳穴压豆；经皮耳迷走神经刺激；改良Barthel指数；蒙特利尔认知评估量表
［中图分类号］R743.3；R749.1 ［文献标志码］A ［文章编号］0256-7415（2024）03-0171-05
DOI：10.13457/j.cnki.jncm.2024.03.033

Clinical Study on Transcutaneous Auricular Vagus Nerve Stimulation with Auricular Point Seed-Pressing for Post-stroke Cognitive Dysfunction

CHEN Shixuan, XU Qingqing, CHEN Zhenzhen, LIN Chuyong, HUANG Jinzheng, ZHOU Shanshan, JI Jing

Department of Rehabilitation Medicine, Wenzhou Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine Affiliated to Zhejiang Chinese Medical University, Wenzhou Zhejiang 325000, China

Abstract: Objective: To observe the effect of transcutaneous auricular vagus nerve stimulation (taVNS) with auricular point seed-pressing on patients with post-stroke cognitive dysfunction (PSCI). **Methods:** A total of 84 PSCI patients were selected and divided into the intervention group and the control group according to the random number table method, with 42 cases in each group. The two groups were treated with basic medicine and cognitive rehabilitation training; the intervention group was additionally given auricular points of heart and kidney seed-pressing, and the control group was additionally given auricular points of elbow and shoulder seed-pressing. The two groups were treated for 12 weeks. The changes of scores of Mini-Mental State Examination (MMSE), Montreal Cognitive Assessment (MoCA), Modified Barthel Index (MBI) and Neuropsychiatric Inventory (NPI) were compared before and after treatment between the two groups. **Results:** After treatment, the scores of MMSE and MoCA in the two groups were increased when compared with those before treatment ($P<0.05$), and the above scores in the intervention group were higher than those in the control group ($P<0.05$). After treatment, the MBI scores

［收稿日期］2023-06-09
［修回日期］2023-11-24
［基金项目］浙江省中医药科技计划项目（2021ZB276）
［作者简介］陈世宣（1988-），男，医学硕士，主治医师，E-mail：sxchen998@126.com。

in the two groups were increased when compared with those before treatment ($P<0.05$), the scores of NPI-1 and NPI-2 were decreased when compared with those before treatment ($P<0.05$); the MBI score in the intervention group was higher than that in the control group, there being no significance in the difference ($P>0.05$); the scores of NPI-1 and NPI-2 in the intervention group were lower than those in the control group ($P<0.05$). **Conclusion:** The taVNS with auricular point seed-pressing can improve the global cognitive function and neuropsychiatric symptoms of PSCI patients and reduce the anxiety of caregivers.

Keywords: Post-stroke cognitive dysfunction; Auricular point seed-pressing; Transcutaneous auricular vagus nerve stimulation; Modified Barthel Index; Montreal Cognitive Assessment

卒中后认知障碍(PSCI)是卒中患者常见的后遗症，严重者将会发展成痴呆。PSCI与日常生活依赖程度、卒中复发和死亡风险相关，从而给患者、家庭和社会带来巨大的负担。然而，迄今为止被用于改善认知的多种药物均未能很好地奏效[1]。迷走神经刺激(VNS)是一种新兴的物理治疗技术，已被证实可有效改善认知功能[2]。耳甲区是体表唯一有迷走神经分布的区域，经皮耳迷走神经刺激(taVNS)可改善癫痫和抑郁症患者的认知功能[3]。Kwon CY 等[4]通过系统综述亦证实了耳针疗法经 VNS 治疗认知障碍的临床疗效。耳穴压豆是在耳针疗法的基础之上发展而来的中医特色疗法，但是相较于耳针其具有简便、无创、持久柔和的刺激特点，更容易被患者所接受。研究报道，耳穴压豆可改善血管性认知障碍患者的认知功能[5]。本研究设计了双盲、随机平行对照试验，从 taVNS 角度探讨耳穴压豆对 PSCI 患者认知功能恢复的影响，报道如下。

1 临床资料

1.1 诊断标准 符合《卒中后认知障碍管理专家共识》[6]中 PSCI 诊断标准。

1.2 辨证标准 符合《血管性痴呆诊断、辨证及疗效评定标准(研究用)》[7]痴呆肾精亏虚型辨证标准。反应迟钝，记忆力减退，神疲乏力，腰膝酸软，或尿后余沥，舌质淡、脉沉细。

1.3 纳入标准 符合上述诊断及辨证标准，为首次发生的卒中；存在不同程度的认知功能受损，且简易智能状态检查量表(MMSE)积分＜27 分；年龄 30～80 岁，小学以上文化程度，病程 2～6 周；沟通顺畅，有稳定的照料者，积极配合康复治疗，并签署知情同意书。

1.4 排除标准 既往存在认知障碍或痴呆，以及其他原因引起的认知功能减退，或精神病患者；有脑卒中、脑肿瘤、脑外伤或其他神经系统疾病史；合并心肝肾功能不全、营养不良、恶性肿瘤等疾病；长期服用对认知功能有负性作用的药物，如抗胆碱能药、抗精神病药、抗癫痫药等。

1.5 脱落标准 领取随机号但并未接受试验方案治疗；擅自更改治疗方案；发生严重不良反应、并发症或其他意外事件而影响疗效和安全性判断；中途主动要求退出试验；失访。

1.6 一般资料 选取 2021 年 1 月—2022 年 6 月浙江中医药大学附属温州市中西医结合医院收治的 84 例 PSCI 患者，按随机数字表法分为干预组及对照组各 42 例。试验期间干预组剔除或脱落 4 例(1 例因脑出血剔除，1 例因中耳炎自行要求退出，2 例失访)，最终完成 38 例；对照组剔除或脱落 2 例(1 例因癫痫发作并启用抗癫痫治疗予剔除，1 例失访)，最终完成 40 例。干预组男 20 例，女 18 例；平均年龄(65.68±10.89)岁；平均美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分(10.92±3.62)分；平均病程(27.76±9.02)d；文化程度：小学 12 例，中学 19 例，大学 7 例。对照组男 23 例，女 17 例；平均年龄(66.70±8.09)岁；平均 NIHSS 评分(11.13±4.58)分；平均病程(26.85±9.36)d；文化程度：小学 13 例，中学 17 例，大学 10 例。2 组一般资料比较，差异无统计学意义($P>0.05$)，具有可比性。

2 治疗方法

2 组试验期间根据病情接受相应的基础药物治疗和认知康复训练。基础药物治疗：包括拜阿司匹林肠溶片(德国拜耳医药保健有限公司，国药准字

HJ20160685，规格：100 mg)每日早晨 100 mg 空腹口服抗血小板聚集，或利伐沙班片(德国拜耳医药保健有限公司，国药准字 H20181081，规格：10 mg)每日早晨 10 mg 餐后口服抗凝，阿托伐他汀钙片(辉瑞制药有限公司，国药准字 H20051407；规格：20 mg)每日 20 mg 睡前口服调节血脂，甲钴胺片(卫材药业有限公司，国药准字 H20143107；规格：0.5 mg)每日 3 次每次 0.5mg 餐后口服营养神经，苯磺酸氨氯地平片(辉瑞制药有限公司，国药准字 H20093660，规格：5 mg)每日早晨 5～10 mg 空腹口服控制高血压，盐酸二甲双胍片(中美上海施贵宝制药有限公司，国药准字 H20023370，规格：0.5 g)每天 3 次，每次 0.5 g，随餐口服调节糖代谢等；卒中后认知障碍的药物治疗采用盐酸多奈哌齐片(中国卫材药业有限公司，国药准字 20050978，规格：5 mg)初期 5 mg，30 d 后每晚睡前口服 10 mg。所有患者根据评定结果由专业的作业康复治疗师完成相应的认知康复训练，主要项目包括扑克记忆力训练、图案识别视空间训练、模拟购物游戏计算力和执行力训练，及动物词语流畅性言语训练，每天每个项目训练 15 min，每周 5 d，20 次为 1 疗程，共 3 个疗程。

2.1 干预组 左耳的心耳穴(耳甲腔正中凹陷处，即耳甲 15 区)和肾耳穴(耳轮下脚下方后部，即耳甲 10 区)予磁疗贴(Ⅱ型耳穴专用，苏州医疗用品厂有限公司)贴压治疗，左耳肘耳穴(腕区的下方处，即耳舟 3 区)和肩耳穴(肘区下方处，即耳舟 4、5 区)予假磁疗贴(以大小相近柔软的泡沫微粒代替磁珠)贴压治疗。操作步骤：治疗部位 75%乙醇清洁消毒皮肤，去除油污，探穴笔定位并轻轻按压，以患者感到酸痛或胀痛确定定位，取出磁疗贴和假磁疗贴并将它们依照相应治疗方案完成耳穴贴压。治疗者用拇指指腹着力，掌指关节轻柔地摆动按压贴有磁珠的穴位，每日上午和下午分别以 60 次/min 的频率按压穴位，每个穴位 1 min，按压以患者产生酸痛或胀痛感、可忍受为度，贴压 2 d 休息 1 d，10 次为 1 个疗程，共 3 个疗程。

2.2 对照组 左耳肘部穴和肩部穴予磁疗贴贴压治疗，左耳心脏穴和肾脏穴予假磁疗贴贴压。操作步骤和疗程同干预组。

3 观察指标与统计学方法

3.1 观察指标 于治疗前和治疗 90 d 后采用 MMSE 和蒙特利尔认知评估量表(MoCA)评估 2 组整体认知功能，改良 Barthel 指数(MBI)评估日常生活活动能力，神经精神问卷(NPI)评估患者的精神行为症状和照料者的苦恼程度。①MMSE 量表。包括时间定向力、地点定向力、即刻记忆、注意力及计算力、延迟记忆、语言、视空间等 7 个项目，共 30 题，每题 1 分，总分 30 分，分值越高提示认知能力越好，评分＜27 分者认为存在认知障碍。②MoCA 量表。包括了注意与集中、执行功能、记忆、语言、视结构技能、抽象思维、计算和定向力等 8 个认知领域的 11 个检查项目，总分 30 分，分值越高提示认知能力越好，评分＜26 分者认为存在认知障碍。③MBI 量表。包括了修饰、洗澡、进食、如厕、穿衣、大便控制、小便控制、上下楼梯、床椅转移和行走/轮椅 10 个项目，总分 100 分，分值越高提示日常生活活动能力越强。④NPI 量表。NPI-1 部分包括妄想、幻觉、激越或攻击、抑郁、焦虑、高涨、无欲、失去自制力、易激惹、异常运动行为、睡眠或夜间行为、食欲和进食障碍等 12 项精神障碍，总分 36 分，评分越高表示精神行为症状越严重；NPI-2 部分根据照料者对患者的精神行为苦恼程度评分，总分分值 0～5 分，评分越高表示照料者的苦恼程度越高。

3.2 统计学方法 应用 SPSS25.0 统计学软件进行数据分析。计数资料以百分比(%)表示，采用χ^2检验；计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示，符合正态分布数据的组间比较采用独立样本 t 检验，组内比较采用配对样本 t 检验；非正态分布数据采用秩和检验。$P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

4 治疗结果

4.1 2 组治疗前后 MBI、NPI-1、NPI-2 评分比较 见表 1。治疗前，2 组 MBI、NPI-1、NPI-2 评分比较，差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后，2 组 MBI 评分均较治疗前上升($P<0.05$)，NPI-1、NPI-2 评分均较治疗前下降($P<0.05$)；干预组 MBI 评分高于对照组，差异无统计学意义($P>0.05$)；干预组 NPI-1、NPI-2 评分均低于对照组($P<0.05$)。

4.2 2 组治疗前后 MMSE、MoCA 评分比较 见表 2。治疗前，2 组 MMSE、MoCA 评分比较，差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后，2 组 MMSE、MoCA 评分均较治疗前上升($P<0.05$)，干预组 MMSE、MoCA 评分均高于对照组($P<0.05$)。

表1　2组治疗前后MBI、NPI-1、NPI-2评分比较($\bar{x}\pm s$)　分

组　别	例数	MBI		NPI-1		NPI-2	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
干预组	38	54.47 ± 9.64	75.92 ± 11.90①	15.47 ± 5.27	5.87 ± 2.61①	3.05 ± 1.20	0.95 ± 0.69①
对照组	40	55.13 ± 9.23	71.00 ± 11.22①	15.85 ± 5.40	7.68 ± 3.23①	3.03 ± 1.21	1.55 ± 1.09①
t值		0.305	1.880	0.311	2.708	0.206	2.464
P值		0.761	0.064	0.756	0.008	0.837	0.014

注：①与本组治疗前比较，$P<0.05$

表2　2组治疗前后MMSE、MoCA评分比较($\bar{x}\pm s$)　分

组　别	例数	MMSE		MoCA	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
干预组	38	20.53±3.01	25.97±2.27①	18.79±3.36	24.84±2.91①
对照组	40	20.48±3.30	24.05±3.73①	19.08±3.52	22.98±3.95①
t值		0.072	2.735	0.366	2.369
P值		0.943	0.008	0.715	0.020

注：①与本组治疗前比较，$P<0.05$

5　讨论

缺血性卒中导致中枢神经系统受损后，脑的可塑性对于功能障碍的恢复至关重要。VNS可以增强突触可塑性，是促进功能障碍恢复效果的有效方法。目前，VNS在临床上主要用于癫痫和抑郁的治疗，而对于脑卒中后各种功能障碍的治疗尚处于试验阶段。有研究证实，VNS在脑缺血动物模型中具有神经保护作用，其与康复训练相结合可显着改善上肢运动障碍和吞咽困难[8]。此外，与迷走神经相关的脑区及神经递质和记忆-认知增强过程密切相关，VNS也因此有望成为PSCI的潜在治疗方法[9]。迷走神经耳支是迷走神经分布到皮肤的唯一浅表分支，支配耳甲腔和耳甲艇，2010年刺激大脑耳支的taVNS在欧洲被批准用于治疗癫痫和抑郁症，随后又批准用于治疗慢性疼痛和焦虑症。荣培晶团队研究发现，融合了中医耳穴的taVNS可以改善轻度认知障碍患者的认知功能，推荐其作为预防或延缓轻度认知障碍发展为痴呆的可靠治疗方法[10]。尽管taVNS相较于侵入式的VNS避免了手术和麻醉带来的风险，但是目前仍缺乏刺激频率和强度等参数国际标准，而taVNS的不良反应(如局部皮肤发红、抽搐、头痛等)与刺激参数之间呈显著的相关性[12]。耳穴压豆作为传统的中医特色外治疗法，相较于经皮耳迷走神经刺激仪和耳针，因其安全无创、持续刺激、简单有效、易于操作而广泛应用于临床实践，这也是本研究选择将耳穴压豆作为治疗方法的重要原因。

PSCI归属于中医健忘、痴呆范畴，病位在心脑，病机为肾气不足、心肾不交、髓海空虚，治宜宁心益智，补肾填髓。《证治准绳》有言“肾为耳窍之主、心为耳窍之客”，《灵枢·素问》提到“耳者，宗脉之所聚也”。耳穴心脏和肾脏皆处于耳甲之中，研究发现耳甲部位是taVNS治疗的最佳位置[11]。据报道，经皮耳穴迷走神经电刺激能够有效改善轻度认知障碍患者的认知功能[12]。由于右迷走神经耳支与窦房结紧密相连，其刺激比左侧更容易引起心率变化[13]，因此，本研究综合考虑选择将左耳心穴、肾穴作为刺激的靶位点，并将无迷走神经分布的左耳肘部穴和肩部穴作为对照。经过12周治疗后发现，与对照组相比，干预组可更有效地提升缺血性PSCI患者的MMSE和MoCA积分，降低NPI-1和NPI-2积分，说明耳穴压豆taVNS能够改善患者的全局认知功能、精神行为症状以及照料者的苦恼程度，这与Sjogren MJ等[2]的研究结果相一致。干预组与对照组相比，尽管2组治疗前后的MBI积分差异均无统计学意义，但是组内治疗前后的MBI积分均存在显著差异。更值得注意的是，干预组治疗后的MBI积分升高趋势较对照组更为明显，造成差异不显著的原因可能与本研究样本量较少有关，增加样本量以及以改善日常生活活动能力为主题的研究将是值得课题组未来深入探讨的问题。再者，观察时间太短亦可能是造成差异不明显的重要原因，因为日常生活活动能力反映的是认知能力在实际生活中的综合运用情况，延长观察或随访时间至6个月甚至更长，或许有助于其疗效的判断。

VNS改善认知功能的潜在机制目前尚不清楚，推测与迷走神经相关的神经递质调控相关。一项研

究发现，VNS引起了蓝斑介导的去甲肾上腺素和五羟色胺受体的激活，而去甲肾上腺素和五羟色胺的释放与注意力、反应速度和其他认知功能的改善关系密切[14]。VNS还可通过广泛的迷走神经网络发挥神经调节作用，增加侧支循环[15]、改善缺血半暗带的灌注[16]、抑制全身炎症反应[17]，发挥神经保护作用。缺血性卒中会导致内皮细胞炎症损伤，细胞旁和跨细胞途径通透性增加，导致血脑屏障受损，VNS可通过抑制白细胞介素-17介导的血脑屏障损伤，降低血脑屏障的通透性、保护血脑屏障的完整性[18]。

综上，耳穴压豆taVNS可改善缺血性PSCI患者的全局认知功能和神经精神症状，降低照料者的苦恼程度，值得临床推广应用。

[参考文献]

[1] GAUTHIER S, ALBERT M, FOX N, et al. Why has therapy development for dementia failed in the last two decades?[J]. Alzheimers Dement, 2016, 12(1): 60-64.

[2] SJOGREN M J, HELLSTROM P T, JONSSON M A, et al. Cognition-enhancing effect of vagus nerve stimulation in patients with Alzheimer's disease: a pilot study[J]. J Clin Psychiatry, 2002, 63(11): 972-980.

[3] 李燕楚，王曼. 左乙拉西坦联合迷走神经刺激治疗老年癫痫合并抑郁患者的临床疗效及其对认知功能、炎性反应、神经递质的影响[J]. 实用心脑肺血管病杂志，2022，30(2)：120-123.

[4] KWON C Y, LEE B, SUH H W, et al. Efficacy and Safety of Auricular Acupuncture for Cognitive Impairment and Dementia: A Systematic Review[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2018, 3: 3426078.

[5] 林燕，许燕飞，潘菁菁. 五脏俞麦粒灸联合耳穴压豆改善非痴呆型血管性认知障碍患者认知障碍的临床研究[J]. 中国现代医生，2021，59(24)：152-155.

[6] 董强，郭起浩，罗本燕，等. 卒中后认知障碍管理专家共识[J]. 中国卒中杂志，2017，12(6)：519-531.

[7] 田金州，韩明向，涂晋文，等. 血管性痴呆诊断、辨证及疗效评定标准(研究用)[J]. 中国老年学杂志，2002，22(5)：329-331.

[8] LONG L, ZANG Q, JIA G, et al. Transcutaneous Auricular Vagus Nerve Stimulation Promotes White Matter Repair and Improves Dysphagia Symptoms in Cerebral Ischemia Model Rats[J]. Front Behav Neurosci, 2022, 16(4): 811419.

[9] HULSEY D R, RILEY J R, LOERWALD K W, et al. Parametric characterization of neural activity in the locus coeruleus in response to vagus nerve stimulation[J]. Exp Nerol, 2017, 289(3): 21-30.

[10] WANG L, ZHANG J, GUO C, et al. The efficacy and safety of transcutaneous auricular vagus nerve stimulation in patients with mild cognitive impairment: A double blinded randomized clinical trial[J]. Brain Stimul, 2022, 15(6): 1405-1414.

[11] YAKUNINA N, KIM S S, NAM E C. Optimization of Transcutaneous Vagus Nerve Stimulation Using Functional MRI[J]. Neuromodulation, 2017, 20(3): 290-300.

[12] REDGRAVE J, DAY D, LEUNG H, et al. Safety and tolerability of Transcutaneous Vagus Nerve stimulation in humans; a systematic review[J]. Brain Stimul, 2018, 11(6): 1225-1238.

[13] MUPPIDI S, GUPTA P K, VERNINO S. Reversible right vagal neuropathy[J]. Neurology, 2011, 77(16): 1577-1579.

[14] HULSEY D R, SHEDD C M, SARKER S F, et al. Norepinephrine and serotonin are required for vagus nerve stimulation directed cortical plasticity[J]. Exp Neurol, 2019, 320(10): 112975.

[15] LIU J, WANG Y, AKAMATSU Y, et al. Vascular remodeling after ischemic stroke: mechanisms and therapeutic potentials[J]. Prog Neurobiol, 2014, 115(4): 138-156.

[16] JIANG Y, LI L, LIU B, et al. PPARgamma upregulation induced by vagus nerve stimulation exerts anti-inflammatory effect in cerebral ischemia/reperfusion rats[J]. Med Sci Monit, 2015, 21(1): 268-275.

[17] YUAN H, SILBERSTEIN S D. Vagus Nerve and Vagus Nerve Stimulation, a Comprehensive Review: Part I[J]. Headache, 2016, 56(1): 71-78.

[18] ZHAO X P, ZHAO Y, QIN X Y, et al. Non-invasive Vagus Nerve Stimulation Protects Against Cerebral Ischemia/Reperfusion Injury and Promotes Microglial M2 Polarization Via Interleukin- 17A Inhibition[J]. J Mol Neurosci, 2019, 67(2): 217-226.

(责任编辑：吴凌，郭雨驰)