

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2020.05.03

❖ 论著 ❖

电针对周围性面神经炎患者 TLR4/NF- κ B 信号通路的影响

姜翌¹, 张晓杰², 张文娟¹, 李德帅¹, 夏峰¹

(1. 空军军医大学西京医院神经内科 陕西 西安 710032; 2. 延安大学咸阳医院神经内科十六病区 陕西 咸阳 712000)

【摘要】目的: 探究电针对周围性面神经炎患者 Toll 样受体 4 (TLR4)/核转录因子 κ B (NF- κ B) 信号通路的影响。**方法:** 将 118 例周围性面神经炎患者随机分为两组, 每组各 59 例。两组均采用基础治疗, 观察组联合电针治疗。于治疗前 (T0)、治疗 1 周 (T1)、治疗 2 周 (T2)、治疗 3 周 (T3) 时对两组患者的 TLR4 mRNA 及蛋白表达、NF- κ B p65 磷酸化水平进行比较, 并比较治疗后两组临床疗效及治疗前、后的 House-Brackmann 面神经分级。**结果:** T1 ~ T3 时刻观察组患者 TLR4 mRNA 及蛋白表达均低于 T0 时刻, 且均呈现下降趋势, 观察组均低于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); T1 ~ T3 时刻观察组患者的 NF- κ B p65 磷酸化水平低于 T0 时刻, 且呈现下降趋势, 观察组均低于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 治疗后观察组患者临床愈显率与总有效率分别为 89.83% 和 94.92%, 均高于对照组的 69.49% 和 84.74%, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 治疗后观察组的 House-Brackmann 面神经分级情况优于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。**结论:** 周围性面神经炎患者通过电针治疗, 可以下调 TLR4/NF- κ B 的表达, 提高临床疗效, 改善面部神经功能。

【关键词】 周围性面神经炎; 电针; Toll 样受体 4; 核转录因子 κ B

【中图分类号】 R745.1; R287.1 **【文献标志码】** A

Effect of electroacupuncture on TLR4/NF- κ B signaling pathway in patients with peripheral facial neuritis

JIANG Zhao¹, ZHANG Xiao-jie², ZHANG Wen-juan¹, LI De-shuai¹, XIA Feng¹

(1. Department of Neurology, Xijing Hospital of Air Force Military Medical University, Xi'an 710032; 2. Department of Neurology Ward 16, Xianyang Hospital of Yan'an University, Xianyang 712000, Shaanxi, China)

【Abstract】Objective: To investigate the effect of electroacupuncture on Toll-like receptor 4 (TLR4) / nuclear transcription factor kappaB (NF- κ B) signaling pathway in patients with peripheral facial neuritis. **Methods:** 118 cases of peripheral facial neuritis patients were studied and randomly divided into two groups, 59 cases in each group. Both groups used basic treatment, and the observation group combined with electroacupuncture treatment. Before treatment (T0), treatment 1w (T1), treatment 2w (T2), treatment 3w (T3), the TLR4 mRNA and protein expression, NF- κ B p65 phosphorylation level of the two groups were compared, the clinical efficacy of the two groups after treatment and the House-Brackmann facial nerve grading before and after treatment were compared. **Results:** The expressions of TLR4 mRNA and protein in the observation group at T1 ~ T3 were lower than those at T0, and they all showed a downward trend. The observation group was lower than the control group, the difference was statistically significant ($P < 0.05$). The phosphorylation level of NF- κ B p65 in the observation group at T1 ~ T3 was lower than that at T0, and showed a downward trend. The levels of NF- κ B p65 phosphorylation in the observation group were lower than those in the control group, and the difference was statistically insignificant ($P < 0.05$). After treatment, the clinical cure rate and total effective rate of patients in the observation group were 89.83% and 94.92%, which were higher than the control group's 69.49% and 84.74%, the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The House-Brackmann facial nerve grading of the observation group after treatment was superior to the control group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion:** Patients with peripheral facial neuritis can reduce the expression of TLR4/NF- κ B through electroacupuncture treatment, improve clinical efficacy, and improve facial nerve function.

【Key words】 Peripheral facial neuritis; Electroacupuncture; Toll-like receptor 4; Nuclear transcription factor kappaB

周围性面神经炎是临床常见疾病, 常常因为茎乳突孔以上面神经管内神经在短时间内发生非化脓

性炎症而致病,病毒感染、感受风寒、自主神经功能失衡造成局部血管痉挛等均会诱发该病的发生^[1-2]。临床对急性期周围性面神经炎患者的治疗方式较为局限,通常给予皮质类固醇激素治疗,以消退水肿,但长期使用激素治疗,不良反应发生率较高^[3-4]。随着病情的进展,患者在病情后期常表现出受累肌群的运动、感觉障碍等症状,对其工作及生活有明显影响^[5-6]。电针能够对腧穴产生刺激,帮助面部肌群进行节律性收缩,通过收缩锻炼后肌肉功能恢复,对周围性面神经炎的治疗有一定的效果^[7]。既往研究中有学者^[8]发现 Toll 样受体 4 (TLR4) 和核转录因子 κ B (NF- κ B) 对炎症反应有调控作用。本课题针对电针治疗周围性面神经炎患者 TLR4/NF- κ B 信号通路的影响进行探究,以期能寻找二者的相关性,为今后治疗提供参考。现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

采用前瞻性分析的研究方法,对 2017 年 3 月至 2020 年 3 月来空军军医大学西京医院进行治疗的 118 例周围性面神经炎患者进行研究,将其随机分为两组,每组各 59 例。观察组中男性 31 例,女性 28 例;年龄 20 ~ 59 岁,平均(34.18 ± 5.34)岁;病史 1 ~ 6 d,平均(2.95 ± 1.07) d。对照组中男性 34 例,女性 25 例;年龄 23 ~ 61 岁,平均(35.06 ± 6.51)岁;病史 2 ~ 8 d,平均(3.26 ± 1.01) d。两组患者的一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。

1.2 诊断依据

眼裂扩大,眼睑闭合不全或无法闭合,额纹消失,无法皱眉,口角下垂,露齿侧歪,喝水口角流水,鼓腮漏气,进食滞留于患侧齿颊间,鼻唇沟变浅,舌前 2/3 处味觉减退^[9]。

1.3 纳入标准与排除标准

(1)纳入标准:①符合医学诊断周围性面神经炎的标准;②首次单侧发病的患者;③意识清醒,能够在指导下完成各项检查;④理解并签署知情同意书。(2)排除标准:①合并糖尿病、高血压、肝肾功能不全等疾病的患者;②因肿瘤、颅脑损伤而致中枢性面瘫的患者;③妊娠期或哺乳期的患者;④近 6 个月内使用细胞毒性药物或激素治疗的患者。

1.4 方法

基础治疗:口服 20 mg 地巴唑,3 次/d;口服 30 mg 强的松 14 d,1 次/d;肌肉注射 100 mg 维生素 B1 和 0.5 mg 维生素 B12,1 次/d;静脉输入 0.2 g 更昔洛韦 + 100 mL 生理盐水,2 次/d。疗程 21 d。

电针治疗:(1)穴位:患侧的太阳、阳白、下关、四白、迎香、地仓、承浆、颊车、地仓,对侧的合谷穴。(2)常规消毒,使用 0.25 mm × 25 mm 毫针行针刺治疗,多数穴位为直刺,地仓透颊车,阳白、迎香平刺,与电子脉冲针仪(英迪, KWD-808 I)连接,阳白、太阳为 1 组输出线,地仓、下关为 1 组输出线,频率 2/15 Hz,电流 1 mA,其余针灸针留针不通电,每个穴位留针 30 min,1 次/d,治疗 21 d。

1.5 观察指标

于治疗前(T0)、治疗 1 周(T1)、治疗 2 周(T2)、治疗 3 周(T3)时对两组的 TLR4 mRNA 及蛋白表达、NF- κ Bp65 磷酸化水平进行比较,并比较治疗后两组的临床疗效及治疗前、后的 House-Brackmann 面神经分级。(1)TLR4 mRNA 表达采用实时荧光定量 PCR 检测,选择 β -actin 作为内参,采用双标准曲线法计算 TLR mRNA 含量。(2)TLR4 mRNA 蛋白表达和 NF- κ Bp65 磷酸化采用 Western blot 检测, β -actin 为内参,凝胶成像分析仪上成像分析并计算。(3)临床疗效^[10]:①痊愈:面部区域正常;②显效:存在轻微功能纤弱和联带运动,静止时面部对称,口部轻度不对称,张力正常,上额运动中等,轻微用力可闭合眼睛;③有效:功能明显减弱,可观察到轻微联带运动,半侧面部痉挛,静止时面部张力明显,上额运动减弱,用力可闭口及移动口角,存在明显的口部对称;④无效:静止时面部无法对称,眼睛无法完全闭合,口仅可轻微运动,上额无运动。(4)House-Brackmann 面神经分级^[11]。见表 1。

表 1 House-Brackmann 面神经分级

| 分级 | 功能 | 面肌 | 联带运动 | 面部对称 | 肌张力 | 额部运动 | 闭眼 | 口角对称 |
|-------|-------|------|------|------|-----|------|-----|-------|
| I 级 | 正常 | 正常 | 正常 | 正常 | 正常 | 正常 | 正常 | 正常 |
| II 级 | 轻度异常 | 无力 | 轻 | 是 | 正常 | 正常 | 稍用力 | 否 |
| III 级 | 中度异常 | 无力 | 明显 | 是 | 正常 | 减弱 | 用力 | 轻度不对称 |
| IV 级 | 中重度异常 | 明显无力 | 明显 | 是 | 正常 | 无 | 不完全 | 不对称 |
| V 级 | 重度异常 | | | 否 | | 无 | 不完全 | 轻微运动 |
| VI 级 | 完全麻痹 | 无运动 | | | | | | |

1.6 统计学分析

采用 SPSS 24.0 统计学软件进行处理。计量资料组间比较行 t 检验,计数资料组间比较行 χ^2 检验。House-Brackmann 面神经分级进行秩和检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不同时刻 TLR4 mRNA 及蛋白表达比较

T1 ~ T3 时刻观察组患者 TLR4 mRNA 及蛋白表达均低于 T0 时刻,且均呈现下降趋势,观察组均

低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);T1 ~ T3 时刻对照组患者 TLR4 mRNA 及蛋白表达均呈现轻微下降趋势,但差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 2、图 1。

表 2 不同时刻 TLR4 mRNA 及蛋白表达比较($\bar{x} \pm s$)

| 分组 | T0 | T1 | T2 | T3 |
|---------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| TLR4 mRNA | | | | |
| 观察组($n=59$) | 1.76 \pm 0.43 | 1.34 \pm 0.51 | 1.01 \pm 0.39 | 0.81 \pm 0.13 |
| 对照组($n=59$) | 1.72 \pm 0.38 | 1.56 \pm 0.42 | 1.35 \pm 0.57 | 1.19 \pm 0.40 |
| t 值 | 1.843 | 4.137 | 2.274 | 2.007 |
| P 值 | 0.063 | 0.005 | 0.035 | 0.047 |
| TLR4 蛋白表达 | | | | |
| 观察组($n=59$) | 1.16 \pm 0.13 | 1.06 \pm 0.22 | 0.91 \pm 0.14 | 0.61 \pm 0.10 |
| 对照组($n=59$) | 1.12 \pm 0.18 | 1.10 \pm 0.12 | 1.07 \pm 0.21 | 1.01 \pm 0.10 |
| t 值 | 1.639 | 4.763 | 2.175 | 2.281 |
| P 值 | 0.083 | 0.003 | 0.041 | 0.029 |

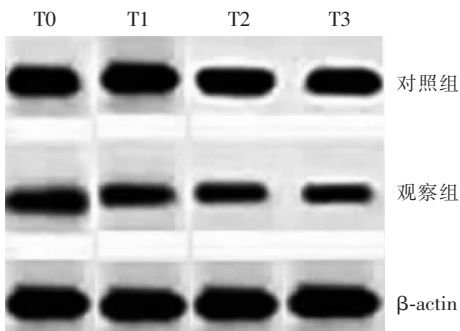


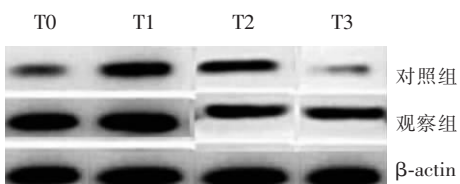
图 1 不同时刻 TLR4 蛋白表达

2.2 不同时刻 NF- κ B p65 磷酸化水平比较

T1 ~ T3 时刻观察组患者 NF- κ B p65 磷酸化水平低于 T0 时刻,且呈现下降趋势,观察组均低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);T1 ~ T3 时刻对照组患者 NF- κ B p65 磷酸化水平呈现轻微下降趋势,但差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 3、图 2。

表 3 不同时刻 NF- κ B p65 磷酸化水平比较

| 分组 | T0 | T1 | T2 | T3 |
|---------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| 观察组($n=59$) | 0.76 \pm 0.13 | 0.59 \pm 0.21 | 0.45 \pm 0.19 | 0.31 \pm 0.17 |
| 对照组($n=59$) | 0.82 \pm 0.18 | 0.76 \pm 0.22 | 0.63 \pm 0.20 | 0.60 \pm 0.14 |
| t 值 | 1.792 | 3.827 | 2.263 | 2.365 |
| P 值 | 0.069 | 0.009 | 0.039 | 0.021 |

图 2 不同时刻 NF- κ B p65 磷酸化水平

2.3 治疗后临床疗效比较

治疗后观察组患者的临床愈显率与总有效率分别为 89.83% 和 94.92%,均高于对照组的 69.49% 和 84.74%,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 4。

表 4 治疗后的临床疗效比较[$n(\%)$]

| 分组 | 治愈 | 显效 | 有效 | 无效 | 愈显率 | 总有效率 |
|---------------|-----------|-----------|----------|----------|-----------|-----------|
| 观察组($n=59$) | 36(61.02) | 17(28.81) | 3(5.08) | 3(5.08) | 53(89.83) | 56(94.92) |
| 对照组($n=59$) | 25(42.37) | 16(27.12) | 9(15.25) | 9(15.25) | 41(69.49) | 50(84.74) |
| χ^2 值 | | | | | 7.894 | 9.558 |
| P 值 | | | | | 0.021 | 0.007 |

2.4 治疗前后 House-Brackmann 面神经分级比较

治疗前观察组与对照组的 House-Brackmann 面神经分级情况比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗后观察组 House-Brackmann 面神经分级情况优于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 5。

表 5 治疗前后 House-Brackmann 面神经分级比较

| 分组 | I | II | III | IV | V | VI |
|--------|---|----|-----|----|---|----|
| 观察组治疗前 | 0 | 3 | 32 | 19 | 5 | 0 |
| 对照组治疗前 | 0 | 4 | 31 | 18 | 6 | 0 |
| 观察组治疗后 | 6 | 18 | 34 | 1 | 0 | |
| 对照组治疗后 | 1 | 9 | 41 | 8 | 0 | |

治疗前两组比较, $Z = 0.043$, $P = 0.966$;治疗后两组比较, $Z = 7.183$, $P = 0.010$ 。

3 讨论

TLR4 主要在抗原提呈细胞中表达,在部分肿瘤细胞中也广泛表达,是模式受体家族的成员之一^[12]。既往研究^[13]发现,TLR4 在感染的免疫抵抗与肿瘤的起始、进展中均有关键作用。杨萍等^[14]发现非小细胞肺癌患者中 TLR4 呈现高表达,且随着肿瘤的分期和转移变化 TLR4 表达水平变化,这提示 TLR4 在肿瘤细胞的耐药机制中有重要作用。也有学者发现^[15-16],TLR 是细菌感染与炎症形成的桥梁,TLR-NF- κ B 信号通路是炎症形成的主要信号通路。人体中 NF- κ B 在多个信号转导通路中都是重要的汇聚点,能够高效诱导黏附分子、多种细胞因子、趋化因子的基因蛋白的表达,调控炎症级联瀑布效应的多种酶基因表达,临床中已经发现其在细胞凋亡和增殖、免疫应答病毒复制、炎症反应调节等过程内均发挥了重要作用^[17-18]。

针灸是目前临床医学中认为周围性面神经炎的最佳治疗手段,由于周围性面神经炎患者面部神经缺血性水肿,因此翳风穴部位存在胀痛感,针灸治疗能够改善微循环,促进血氧含量升高,进而改善神经损伤^[19-20]。电针治疗是将针与电的两种刺激相结合,在针刺腧穴时的作用范围更加广泛,血细胞和

内皮细胞中的血红蛋白释放大量的一氧化氮(NO), 机体吸收游离的 NO 后能够促进毛细血管扩张, 进而改善局部血液的循环, 缓解肌肉痉挛状况, 达到镇痛、消炎的效果, 促进组织再生, 改善临床疗效^[21-22]。本研究中, T1 ~ T3 时刻观察组患者的 TLR4 mRNA 及蛋白表达、NF-κB p65 磷酸化水平均低于 T0 时刻, 且均呈现下降趋势, 观察组均低于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。分析出现上述结果的原因, 观察组患者经过电针治疗后活化的 TLR4 帮助激活 NF-κB, 并启动炎症因子基因表达。NF-κB p65 的磷酸化激活后促进 NF-κB 发挥作用, 促使 NF-κB 与靶向基因启动子区的 DNA 相结合, 对多种基因的表达情况进行了调控, 促进了细胞因子及炎症介质的表达, 具有较佳的免疫调节和防御作用^[23-24]。进一步探究发现, 治疗后观察组患者的临床愈显率与总有效率分别为 89.83% 和 94.92%, 均高于对照组的 69.49% 和 84.74%, 且治疗后观察组 House-Brackmann 面神经分级情况优于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。说明电针治疗可能通过活化 TLR4/NF-κB 信号, 改善了临床疗效, 改善了面部神经功能。本文结果说明 TLR4/NF-κB 信号通路活化, 提示临床中可将其作为周围性面神经炎的干预靶点。但本研究在探究时仅在体外细胞水平对 TLR4/NF-κB 信号通路的变化进行了探讨, 实验结果的可靠性和稳定性相对动物实验均较差, 今后需要进一步构建体内动物模型进行验证。同时本研究中也仅将 TLR4 作为模式识别受体, 尽管 NF-κB 为下游效应分子, 但仍然存在其他效应通路, 因此今后也应对其他下游信号通路进行分析。

综上所述, 周围性面神经炎患者通过电针治疗, 可以下调 TLR4、NF-κB 的表达, 提高临床疗效, 改善面部神经功能。但本研究所选取的研究样本较少, 结果的准确性还有待进一步验证。

参考文献

[1] Yun W, Yu XY. Clinical observation of interventional opportunity for acupuncture treatment of acute facial neuritis[J]. Chinese Acupuncture & Moxibustion, 2019, 39(3): 237-240, 245.
[2] 刘志祥. 周围性面神经炎应用膈肌起搏器治疗的疗效观察[J]. 川北医学院学报, 2004, 19(3): 47-48.
[3] Ma J, Hua XY, Zheng MX, et al. Structural remodeling secondary to functional remodeling in advanced-stage peripheral facial neuritis[J]. Neurol Sci, 2020, 41: 2453-2460.
[4] Nagashima M, Osaka H, Ikeda T, et al. Rituximab was effective for acute disseminated encephalomyelitis followed by recurrent optic neuritis with anti-myelin oligodendrocyte glycoprotein antibodies

[J]. Brain Deve, 2018, 40(7): 607-611.
[5] 安宝珍, 王志萍. 针刺联合口服泼尼松治疗鼓索处急性面神经炎的疗效研究[J]. 中国中医急症, 2018, 27(7): 1178-1181.
[6] Poorani A, Teik BK. Unusual case of cerebral demyelination and bilateral optic neuritis in an infant with suppurative BCG lymphadenitis[J]. BMJ Case Rep, 2018, Doi: 10.1136/ber-2018-224496.
[7] 王红梅. 针刺联合管灸治疗急性面神经炎临床效果观察[J]. 山东医药, 2019, 59(7): 75-77.
[8] 胡琛, 梁晨阳, 周维国, 等. 炎症介导 TLR4/NF-κB 通路在过敏性鼻炎患者中的表达和作用[J]. 标记免疫分析与临床, 2018, 25(6): 788-790, 838.
[9] 上海市卫生局. 上海市中医病证诊疗常规[M]. 第2版. 上海: 上海中医药大学出版社, 2003: 410-411.
[10] 李秀兰, 袁惠康. 综合方法治疗周围性面神经炎急性期疗效观察[J]. 实用中医药杂志, 2019, 35(1): 57-58.
[11] 李阳, 冯国栋, 田旭, 等. 面神经分级 2.0 对周围性面神经麻痹的评价研究[J]. 中华耳科学杂志, 2014, 11(3): 361-366.
[12] Dalia HE, Marwa SS. Sitagliptin ameliorates thioacetamide-induced acute liver injury via modulating TLR4/NF-κB signaling pathway in mice[J]. Life Sci, 2019, 228(1): 266-273.
[13] Manar GH, Nermeen AM, Ahmed GAE. Saxagliptin mitigates airway inflammation in a mouse model of acute asthma via modulation of NF-κB and TLR4[J]. Life Sci, 2019, 239(1): 117017.
[14] 杨萍, 吕尚瑞, 李文玲, 等. Toll 样受体 4 促进人非小细胞肺癌细胞迁移和侵袭[J]. 中国病理生理杂志, 2019, 35(7): 1153-1162.
[15] Man L, Yan DS, Sun QS, et al. Ginsenoside Rg1 attenuates cardiomyocyte apoptosis and inflammation via the TLR4/NF-κB/NLRP3 pathway[J]. J Cell Biochem, 2020, 121(4): 2994-3004.
[16] Fonseka CL, Kanakkahewa TE, Singapura SDAL, et al. Pathirana, Thilak Priyantha Weeraratna, Paul Horrocks. Tuberculous Pachymeningitis Presenting as a Diffused Dural Thickening in a Patient with Chronic Headache and Recurrent Neurological Abnormalities for More than a Decade: A Case Report and a Review of the Literature[J]. Case Rep Infect Dis, 2018, 2018: 1-5.
[17] Tian H, Liu Z, Pu Y, et al. Immunomodulatory effects exerted by Poria Cocos polysaccharides via TLR4/TRAF6/NF-κB signaling in vitro and in vivo[J]. Biomed Pharmacother, 2019, 112(1): 108709.
[18] Yurtoğulları Ş, Tağkapılıoğlu Ö, Burak Ö, et al. Comparison of Brain Atrophy, Cognition and Optical Coherence Tomography Results Between Multiple Sclerosis Patients and Healthy Controls[J]. Noro Psikiyatr Ars, 2018, 55(1): 3-8.
[19] 王韵, 余晓阳. 针刺治疗急性面神经炎介入时机的临床观察[J]. 中国针灸, 2019, 39(3): 237-240, 245.
[20] 姜楠, 钱珊, 纪丹婷, 等. 天灸疗法联合闪罐治疗非急性期面神经炎临床研究[J]. 针灸临床杂志, 2019, 35(6): 23-26.
[21] 张佳怡, 王彤, 白玉琢, 等. 电针介入时机对腰多裂肌损伤模型大鼠 Foxo1、Myostatin、Myod 蛋白表达的影响[J]. 世界中医药, 2019, 14(3): 598-601, 607.
[22] 江一静, 范文曦, 林凌, 等. 电针百会穴、神庭穴对血管性认知功能障碍的临床研究[J]. 世界中医药, 2019, 14(2): 473-476.
[23] 梁冬冬, 刘少奎, 高新宇, 等. 白藜芦醇抑制血管紧张素 II/TLR4/NF-κB 调控鼠血管平滑肌细胞炎症和氧化应激损伤作用[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2019, 11(12): 1461-1463, 1467.
[24] 周丽芳, 吴新贵, 张俊川, 等. 电针对急性脑梗死大鼠肾功能的影响[J]. 广西医科大学学报, 2019, 36(5): 669-673.
(收稿日期: 2020-04-30 学术编辑: 孙菊光)