

神经生长因子对脑出血病人神经功能缺损及骨桥蛋白表达的影响

王双虎, 陆培琴, 王珍珍, 叶迎安, 何文钦

[摘要] **目的:**观察神经生长因子(NGF)治疗脑出血的临床疗效,并探讨 NGF 对病人神经功能缺损、Barthel 指数(BI)评分及骨桥蛋白(OPN)表达的影响。**方法:**将 84 例脑出血病人采用随机数字法分为观察组与对照组,各 42 例。对照组病人接受神经内科常规治疗并给予胞磷胆碱,观察组病人在常规治疗基础上予以 NGF 联合治疗,连续治疗 2 周。比较 2 组病人美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分、BI 评分、OPN 水平以及临床治疗效果等指标。**结果:**治疗前,2 组病人 NIHSS 评分、血清 OPN 水平、BI 评分差异均无统计学意义($P > 0.05$),治疗后 2 组 OPN 水平及 NIHSS 评分均明显下降,且观察组 OPN 水平及 NIHSS 评分下降程度均明显高于对照组($P < 0.01$),而 2 组治疗后 BI 评分均明显增加,且观察组 BI 评分增高程度明显高于对照组($P < 0.01$);观察组的治疗总有效率(90.5%)高于对照组(71.4%)($P < 0.05$);观察组疗效优于对照组($P < 0.05$)。**结论:**采用 NGF 对脑出血病人进行治疗效果显著,能够有效改善病人的临床症状和神经功能缺损程度,降低血清 OPN 水平,促进病人恢复,安全性高,临床上值得继续推广。

[关键词] 脑出血;神经生长因子;神经功能缺损;骨桥蛋白

[中图分类号] R 743.34 **[文献标志码]** A **DOI:**10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2017.08.020

Effect of the nerve growth factor on nerve dysfunction and osteopontin expression in patients with intracerebral hemorrhage

WANG Shuang-hu, LU Pei-qin, WANG Zhen-zhen, YE Ying-an, HE Wen-qin

(Department of Neurology, The 180th Hospital of PLA, Quanzhou Fujian 362000, China)

[Abstract] **Objective:**To explore the clinical effects of the nerve growth factor(NGF) in the treatment of intracerebral hemorrhage, and effects of NGF on the nerve dysfunction, Barthel index(BI) score and osteopontin(OPN) expression. **Methods:** Eighty-four patients with intracerebral hemorrhage were randomly divided into the control group and observation group using random number method(42 cases each group). The control group was treated with conventional method combined with citicoline, and the observation group was additionally treated with NGF based on conventional method for 2 weeks. The National Institutes of Health Stroke Scale(NIHSS) and BI scores, OPN expression level and clinical efficiency between two groups were analyzed and compared after treatment. **Results:** The differences of the NIHSS and BI scores, and OPN expression level before treatment between two groups were not statistically significant($P > 0.05$). After treatment, the NIHSS score and OPN expression level in two groups significantly decreased, and the decreasing degree of those in observation group was significantly higher than that in control group($P < 0.01$). After treatment, the BI scores in two groups significantly increased, and the increasing degree of which in observation group was significantly higher than that in control group($P < 0.01$). The total effective rate of treatment in observation group(90.5%) was higher than that in control group(71.4%)($P < 0.05$). The curative effect in observation group was better than that in control group($P < 0.05$). **Conclusions:** The effect of NGF in the treatment of intracerebral hemorrhage is significant and safe, which can effectively improve the clinical symptoms and nerve dysfunction, reduce the OPN level, promote the recovery of patients, and is worthy of promotion.

[Key words] intracerebral hemorrhage; nerve growth factor; nerve dysfunction; osteopontin

脑出血是神经内科常见的脑血管损伤,致死率、致残率极高,发病较急且病因较为复杂,与脑血管的病变有关^[1]。本病多为突然发病,早期死亡率很高,近年来脑出血临床诊疗水平不断提高,病人的病死率大大降低,但多数脑出血病人预后状况仍不理想,此外,脑出血对病人造成的神经损伤还会造成严

重的后期不良影响^[2]。骨桥蛋白(OPN)为基质细胞产生的磷酸化糖蛋白,广泛参与机体的组织修复、免疫反应以及自身代谢等生理过程。同时血清 OPN 与血管平滑肌的生成和血管钙化密切相关,从而能够影响冠状动脉粥样硬化病变。神经生长因子(nerve growth factor, NGF)为治疗神经损伤的具有高度活性的复合蛋白,不仅能够促进神经突起生长,同时还可以调控神经细胞生长、分化、再生及功能特性的表达,并为神经修复提供营养物质^[3-4]。本研究选择我院收治的 84 例脑出血病人为研究对象,旨

在探讨 NGF 对脑出血病人神经功能缺损及 OPN 表达的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料 将 2013 年 12 月至 2015 年 12 月收治的 84 例脑出血病人根据随机数字表法分为对照组与观察组,各 42 例。其中对照组男 28 例,女 14 例;年龄 35 ~ 68 岁;出血量 10 ~ 49 mL;出血部位:小脑 7 例,脑叶 11 例,基底核 24 例。观察组男 27 例,女 15 例;年龄 36 ~ 70 岁;出血量 10 ~ 50 mL;出血部位:小脑 6 例,脑叶 10 例,基底核 26 例。2 组病人年龄、性别、出血量、出血部位均具有可比性。本研究经本院伦理委员会审查通过,所有病人均签署知情同意书。

纳入标准:所有入选研究对象均符合中华神经科学会《各类脑血管疾病的诊断要点和脑卒中病人神经功能评分标准》中关于脑出血临床诊断标准^[5];年龄 34 ~ 70 岁;均为首次脑出血发病;发病后均在 24 h 内接受治疗。

排除标准:精神疾病或存在认知功能障碍者;肾功能严重损害者;不配合本研究治疗方案病人;对本研究用药物过敏者;存在自身免疫性疾病者;近 3 个月内接受过抗凝或抗血小板药物治疗者;脑器质性病变或恶性肿瘤及继发性脑出血者。

1.2 治疗方法 所有病人入院后均接受神经内科常规治疗。针对病人症状进行对症治疗,首先给予常规降压药将病人血压控制于正常水平范围,同时给予活血药物改善血管微循环,并采取神经保护、维持水电解质平衡、抗感染、消除水肿等治疗措施。对照组病人静脉滴注胞磷胆碱(国药准字 H19993933,哈药集团三精制药股份有限公司)+5%葡萄糖注射液,每日 1 次,每次 0.25 ~ 0.5 g;观察组病人在常规治疗基础上肌内注射鼠 NGF 注射剂(国药准字 S20060051,武汉海特生物制药股份有限公司),每日 1 次,每次 20 μ g,根据病情轻重可遵医嘱多疗程连续给药。所有病人均持续治疗 2 周。

1.3 临床观察指标

1.3.1 神经功能缺损评分^[6] 分别于治疗前及治疗后,采用美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)对病人神经功能缺损程度进行评分测定。病人 NIHSS 评分越低提示病人神经功能缺损越轻,说明病人病情恢复较好,反之,NIHSS 评分越高提示病人神经功能缺损症状越严重,病情加重。

1.3.2 OPN 水平 分别于治疗前后,对所有病人

进行样品采集。采血前日病人禁食晚餐,次日早晨空腹抽取静脉血 3 mL,静置 2 h,3 000 r/min 离心 5 min 分离血清,保存于 4 $^{\circ}$ C 冰箱内待检。采用化学荧光免疫法对所有病人治疗前后的血清 OPN 水平进行测定。实验材料:人 OPN ELISA 检测试剂(北京方程生物科技有限公司);Beckman Coulter UniCel DxI 800 型全自动化学发光免疫分析仪。

1.3.3 临床疗效 采用不同治疗方案 2 周后根据 NIHSS 评分改善率对病人的临床治疗效果进行判定。显效:NIHSS 评分改善 > 75%;好转:NIHSS 评分改善 25% ~ 75%;无效:由于各种原因 NIHSS 评分未改善或评分降低程度 < 25% 甚至出现病情恶化及死亡。有效率 = (显效例数 + 好转例数) / 总例数 \times 100%。

1.3.4 Barthel 指数(BI)评分 分别于治疗前后,采用 BI 评定量表对病人日常生活活动的功能状态进行评定,总分 100 分。0 ~ 24 分:日常生活功能存在极为严重缺陷;25 ~ 49 分:日常生活功能存在严重功能缺陷;50 ~ 74 分:日常生活功能存在中度缺陷;75 ~ 99 分:日常生活功能存在轻度缺陷;100 分:日常生活功能正常。

1.4 统计学方法 采用 *t* 检验、 χ^2 检验和 Ridit 分析。

2 结果

2.1 2 组治疗前后各指标比较 治疗前 2 组病人血清 OPN 水平、BI 评分、NIHSS 评分差异均无统计学意义($P > 0.05$),治疗后 2 组 OPN 水平及 NIHSS 评分均明显下降,且观察组 OPN 水平及 NIHSS 评分下降程度均明显高于对照组($P < 0.01$),而 2 组治疗后 BI 评分均明显增加,且观察组 BI 评分增高程度明显高于对照组($P < 0.01$)(见表 1)。

2.2 2 组临床疗效比较 观察组的有效率高于对照组($P < 0.05$)。观察组疗效优于对照组($P < 0.05$)(见表 2)。

3 讨论

脑出血是指非外伤性脑实质内血管破裂引起的出血,致死率和致残率均较高^[7]。近年来脑出血临床诊疗水平不断提高,病死率降低,但多数病人预后仍不理想,此外,脑出血对病人造成的神经损伤对机体还会造成严重的后期不良影响。脑出血后血肿部位占位效应激活,同时还容易造成周围脑组织血管微循环障碍、血脑屏障受损、代谢紊乱等多种多危

表1 2组治疗前后 OPN 水平、BI 评分、NIHSS 评分比较($\bar{x} \pm s$)

分组	n	OPN 水平/(ng/mL)		BI 评分/分		NIHSS 评分/分	
		治疗前	治疗后($\bar{d} \pm s_d$)	治疗前	治疗后($\bar{d} \pm s_d$)	治疗前	治疗后($\bar{d} \pm s_d$)
观察组	42	9.89 ± 5.38	4.33 ± 1.15	23.9 ± 16.1	49.3 ± 7.1	19.19 ± 10.54	12.81 ± 2.92
对照组	42	9.83 ± 5.50	2.07 ± 0.84	24.3 ± 15.4	36.2 ± 6.6	19.35 ± 10.12	8.38 ± 2.69
t	—	0.05	10.29	0.12	8.76	0.07	7.23
P	—	>0.05	<0.01	>0.05	<0.01	>0.05	<0.01

表2 2组治疗效果比较[n;百分率(%)]

分组	n	显效	好转	无效	有效率/%
观察组	42	18(42.9)	20(47.6)	4(9.5)	90.5
对照组	42	10(23.8)	20(47.6)	12(28.6)	71.4
u_c	—	—	2.40	—	4.94*
P	—	—	<0.05	—	<0.05

* 示 χ^2 值

害^[8]。此外一些血管活性物质的释放如5-羟色胺、缓激肽和内皮素等都会进一步使得脑出血病情加重,神经细胞损伤^[9]。因此,寻求合适的治疗方案缓解病人脑出血病情恶化,修复周围神经细胞,将脑出血对病人的危害降至最低,具有十分重要的意义。

目前,NIHSS 评分为国际上广泛应用的神经功能缺损评分量表,该量表使用简单方便,一日内可重复评测多次,不引起病人疲劳,同时经临床实践证明具有良好重测信度和一致性,相关的CT结果与3个月结局的相关性研究也显示该表具有很好的效度^[10]。血清OPN为骨细胞分泌合成的高度磷酸化的糖蛋白,为神经细胞外基质的重要组成成分,同时也是神经组织进行损伤修复及自身代谢的重要调节因子^[11]。研究表明当神经系统遭受重大损伤时,血清OPN表达水平明显增高,因此可作为心血管病及神经损伤的监测指标^[12]。

NGF为目前临床上研究最为深入和透彻的神经细胞生长调节因子,不仅能够促进神经突起生长,同时还可以调控神经细胞生长、分化、再生及功能特性的表达,并为神经修复提供营养物质。NGF最初被广泛应用于颅脑损伤、周围神经病变、视神经病变等,近年来开始逐渐应用到脑梗死和脑出血的临床治疗中,但关于NGF对于病人神经缺损修复的疗效以及对病人血清OPN水平的影响和机制的报道仍较少,本研究选择我院收治的84例脑出血病人为研究对象,对其中部分病人实施NGF治疗,旨在探讨NGF对脑出血病人神经功能缺损及OPN表达的影响。

本研究结果显示,治疗前2组病人NIHSS评分

差异无统计学意义,治疗后NIHSS评分均较治疗前均明显降低,治疗后观察组NIHSS评分明显低于对照组,且BI评分显著高于对照组病人。提示采用NGF对脑出血病人进行治疗,能够明显改善病人神经功能缺损状况,促进神经功能的恢复,同时有利于病人日常生活功能的恢复。分析认为NGF的主要作用机制为:NGF能够促进神经轴突生长,调节神经突触的建立,调控外周神经细胞的凋亡;同时促进神经细胞的增殖、分化、再生和功能表达,为神经元存活和生长提供营养支持^[13];此外,NGF效应神经元受到缺血、缺氧等损伤时,NGF通过调控体内合成代谢促进新生血管形成,抑制毒性氨基酸的释放,抑制超氧自由基的释放和钙离子超载,从而减缓神经继发性损伤,保护神经组织功能。

研究表明,血清超敏反应蛋白及OPN水平均为心血管疾病的独立预测指标,血清OPN与血管平滑肌的生成和血管外膜成纤维细胞迁移密切相关,从而能够影响冠状动脉粥样硬化病变及病理发展过程,同时也是主要心血管不良事件的独立预测因素^[14]。针对脑出血病人,血清OPN水平对病人的预后恢复具有一定的影响,OPN水平增高为脑出血病人不良预后的危险因素。本研究结果显示,治疗前,2组病人血清OPN水平差异无统计学意义,2组治疗后OPN水平均较治疗前明显降低,治疗后观察组OPN水平明显低于对照组。观察组的总有效率高于对照组。将2组频数合并作为标准组进行Ridit分析显示观察组的疗效优于对照组。提示NGF能够明显降低脑出血病人血清OPN水平,提高临床治疗效果,减轻病人的心脑血管损伤。分析认为NGF能够增强Bcl-2在体内的表达,同时向下调控Bax表达情况,减少神经细胞的凋亡^[15]。机体神经组织受到损伤时,体内NGF受体增加,因此机体对于神经损伤修复需求大量的NGF,通过补充NGF能够明显促进神经细胞生长。NGF能够增强过氧化氢酶以及超氧化物歧化酶的生物活性,同时抑制氧自由基的释放,有利于血管过氧化物自由基的清除,减轻脑出血

发病后血肿的占位效应以及机体血管循环障碍对神经组织造成的危害^[15]。此外,OPN 不仅能够影响巨噬细胞的迁移和黏附,同时对巨噬细胞具有一定趋化作用,进而影响相关的机体免疫反应,而 NGF 可以通过影响免疫细胞的活性,进而对机体的免疫系统功能进行调节。

综上所述,采用 NGF 对脑出血病人进行治疗效果显著,能够有效改善病人的临床症状和神经功能缺损程度,降低血清 OPN 水平,促进病人恢复,安全性高,临床上值得继续推广。

[参 考 文 献]

- [1] 孟令秋,赵玉军,陈谦,等.神经生长因子治疗脑出血的临床疗效观察[J].中华老年心脑血管病杂志,2013,15(1):46.
- [2] 王红艳,姜涛,刘文文,等.注射用鼠神经生长因子治疗视神经挫伤的临床疗效观察[J].山东医药,2015,55(33):42.
- [3] JADHAO CS, BHATWADEKAR AD, JIANG Y, *et al.* Nerve growth factor promotes endothelial progenitor cell-mediated angiogenic responses[J]. Invest Ophthalmol Visual Sci,2012,53(4):2030.
- [4] 李方,王璐,木塔里甫·买合木提,等.鼠神经生长因子对重症脑出血患者的疗效及对炎症因子、氧化应激的影响[J].海南医学院学报,2016,22(9):889.
- [5] 中华神经科学会.各类脑血管疾病的诊断要点和脑卒中患者神经功能评分标准[J].中华神经科杂志,1996,29(6):379.
- [6] DUNNING K. National Institutes of Health Stroke Scale[M]// Encyclopedia of Clinical Neuropsychology. New York: Springer, 2011:1714.
- [7] LAZARIDIS I, CHARALAMPOPOULOS I, ALEXAKI VI, *et al.* Neurosteroid dehydroepiandrosterone interacts with nerve growth

factor (NGF) receptors, preventing neuronal apoptosis. [J]. Plos Biol,2011,9(4):141.

- [8] GONCHAROV NP, KATSIYA GV, DZHOKUA AA, *et al.* Effect of neurosteroiddehydroepiandrosterone on the higher nervous activity of old non-human primates [J]. Human Physiol, 2014, 40(2): 149.
- [9] 梁业飞.神经生长因子治疗急性脑出血的疗效及其对血清炎症因子的影响[J].广西医学,2015,37(9):1366.
- [10] 王东升,王红练,葛平,等.改良美国国立卫生院神经功能缺损量表评分床旁经颅彩色多普勒超声检查对缺血性卒中早期预后的评估价值[J].中国医师进修杂志,2014,37(22):35.
- [11] 李欣遥,张良荣,韩冬,等.脑出血患者血清骨桥蛋白水平的变化及其对预后的影响[J].临床神经病学杂志,2015,28(6):413.
- [12] 翟安林,袁森,苟志勇,等.亚低温疗法辅助颅内血肿清除术治疗脑出血对患者血清炎症因子水平及其预后的影响[J].山东医药,2014,54(3):68.
- [13] EVRARD S, DELANAYE P, KAMEL S, *et al.* Vascular calcification: from pathophysiology to biomarkers [J]. Clin Chim Acta,2015,438(1):401.
- [14] 郭宏伟,曾树林,杨金凤,等.注射用鼠神经生长因子联合头穴透刺治疗急性脑出血疗效分析[J].神经损伤与功能重建,2013,8(6):459.
- [15] 谭永星,王迪芬,李雪梅,等.神经生长因子预处理对沙土鼠全脑缺血/再灌注损伤脑神经细胞凋亡及 Bcl-2 和 Bax 蛋白表达的影响[J].中华危重急救医学,2007,19(6):358.
- [16] 项婕,潘小娟.鼠神经生长因子对急性脑出血患者肿瘤坏死因子- α 、血清基质金属蛋白酶-9 和超氧化物歧化酶水平的影响[J].实用药物与临床,2014,17(4):412.

(本文编辑 刘璐)

(上接第 1075 页)

神经梅毒一经诊断,立即标准化驱梅治疗^[5],早期治疗,预后较好,本组资料病人好转率达 91.57%,16 例(1.32%)死亡。可能因神经梅毒病人多青壮年,病前身体状况好,高血压等基础病变少且神经梅毒多为特异性炎症引起的可逆性病变,消除病因后病情可得到控制。

结合文献,我国神经梅毒以青壮年男性多见,误诊漏诊率高(52.57%),临床表现多样,以麻痹性痴呆最多(37.83%)。诊断主要依赖血清学、CSF 检查,同时结合病史等临床资料。对无基础疾病的脑梗死、癫痫、智能减退等年轻病人,应考虑神经梅毒可能,及早诊断、治疗,改善病人预后。

[参 考 文 献]

- [1] 甄建壮,洪安辉,赵焕宁.表现为脑梗死的 41 例神经梅毒的临床表现和治疗分析[J].中华神经医学杂志,2009,8(6):613.
- [2] MARRA CM, CASTRO CD, KULLER L, *et al.* Mechanisms of clearance of *Treponema pallidum* from the CSF in a nonhuman primate model[J]. Neurology,1998,51(4):957.
- [3] GHANEM KG. REVIEW: Neurosyphilis: a historical perspective and review[J]. CNS Neurosci Ther,2010,16(5):e157.
- [4] YAO Y, HUANG E, XIE B, *et al.* Neurosyphilis presenting with psychotic symptoms and status epilepticus[J]. Neurol Sci,2012,33(1):99.
- [5] 中国疾病预防控制中心性病控制中心,中华医学会皮肤性病学会分会性病学组与中国医师协会皮肤科医师分会性病亚专业委员会.梅毒、淋病、生殖器疱疹、生殖道沙眼衣原体感染诊疗指南(2014)[J].中华皮肤科杂志,2014,47(5):365

(本文编辑 刘璐)