

神经生长因子辅助治疗高血压性脑出血的效果及对水通道蛋白、氧化应激因子水平的影响

彭娟 崔莉红 秦有智

【摘要】 目的 分析神经生长因子辅助治疗高血压性脑出血(HICH)的效果及对水通道蛋白、氧化应激因子水平的影响。**方法** 选取本院 2016 年 2 月 - 2017 年 12 月收治的 HICH 患者 74 例,根据治疗方法不同分为对照组和观察组;对照组患者采用常规治疗,观察组患者采用常规治疗 + 神经生长因子治疗,分析 2 组患者治疗后的临床效果。**结果** 治疗前 2 组患者血肿量、水肿体积、NIHSS 评分和 Barthel 指数评分比较无明显差异($P>0.05$);治疗后观察组患者血肿量、水肿体积、NIHSS 评分低于对照组,Barthel 指数评分高于对照组($P<0.05$)。治疗前 2 组患者 MMP-9、SOD、GSH-Px、AQP-1、AQP-4 水平比较无明显差异($P>0.05$);治疗后观察组患者 SOD、GSH-Px 水平高于对照组,MMP-9、AQP-1、AQP-4 水平低于对照组($P<0.05$)。**结论** 神经生长因子辅助治疗 HICH 可缩小水肿体积,降低 MMP-9、AQP 蛋白水平,提高 SOD、GSH-Px 水平,促进神经功能缺损恢复,提高日常生活质量。

【关键词】 神经生长因子 高血压性脑出血 神经功能缺损 生活质量 水通道蛋白

【中图分类号】 R743.34 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1007-0478(2019)02-0182-04

【DOI】 10.3969/j.issn.1007-0478.2019.02.012

The effects of nerve growth factor on cell factors, recovery of nerve function defect and quality of daily life of the patients with hypertensive intracerebral hemorrhage (HICH) Peng Juan*, Cui Lihong, Qin Youzhi. * Department of Neurology, Nursing Home of Shangluo, Shaanxi 726000

【Abstract】 Objective To analyze the effects of nerve growth factor (NGF) on cell factors, the recovery of nerve function defect and the quality of daily life of the patients with hypertensive intracerebral hemorrhage (HICH). **Methods** From February 2016 to December 2017, 74 patients with HICH were selected and divided into control group and observation group according to different treatment methods. The patients in the control group were treated with routine therapy, and the patients in the observation group were treated with nerve growth factor. **Results** Before treatment, there were no significant differences in hematoma volume, edema volume and NIHSS score and Barthel index score between the two groups ($P>0.05$). After treatment, the scores of hematoma volume, edema volume and NIHSS in the observation group were lower than those in the control group ($P<0.05$), and the scores of Barthel index in the control group were higher than those in the control group ($P<0.05$). Before treatment, there were no significant differences between the two groups in the levels of MMP-9/SOD, GSH-Px, AQP-1 and AQP-4 ($P>0.05$). After treatment, the levels of MMP-9, AQP-1, AQP-4 of the observation group were significantly lower than those of the control group ($P<0.05$). **Conclusion** Nerve growth factor adjuvant treatment of HICH could reduce the volume of edema, the levels of MMP-9, AQP protein, promote the recovery of nerve function defect and improve the quality of daily life.

【Key words】 Nerve growth factor Hypertensive intracerebral hemorrhage Nerve function defect Quality of life Aquaporin

高血压性脑出血(hypertensive intracerebral hemorrhage, HICH)的发生率明显上升,流行病学

研究证实 HICH 的发病率可达 372 ~ 482/1 万人^[1]。临床上 HICH 的发生能够导致患者脑疝的发生,增加了患者的病死率和远期致残率^[2]。

常规的降低颅内压、神经营养治疗等措施虽然能够改善 HICH 患者的临床症状,降低病情短期内的进展水平,但长期的临床随访研究认为常规药物辅助治

疗 HICH 后患者脑组织损伤性表现仍然较为明显,脑水肿程度仍然较为严重^[3]。神经生长因子是生长因子家族成员,其能够通过促进神经纤维的再生,促进新生血管的形成等,进而辅助治疗 HICH^[4-5]。部分研究者探讨了神经生长因子辅助治疗 HICH 的临床效果,认为神经生长因子能够提高患者短期内的病情治疗有效率^[6],但对于治疗后的金属基质蛋白酶(MMP-9)、超氧化物歧化酶(SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)、水通道蛋白 1(AQP-1)、水通道蛋白 4(AQP-4)等的分析研究不足。为了指导临床上 HICH 的治疗,本研究选取本院 2016 年 2 月 - 2017 年 12 月收治的 HICH 患者 74 例,探讨神经生长因子辅助治疗 HICH 的临床效果及对水通道蛋白、氧化应激因子水平的影响,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取本院 2016 年 2 月 - 2017 年 12 月收治的 HICH 患者 74 例,根据治疗方法不同分为对照组和观察组。对照组 37 例,其中男 20 例,女 17 例;年龄 40~75 岁,平均年龄(56.33±12.41)岁;发病至入院时间 0.5~9 h,平均(4.55±1.05)h;血肿量 10~30 mL,平均(21.02±4.88)mL。观察组 37 例,其中男 22 例,女 15 例;年龄 40~75 岁,平均年龄(56.08±12.11)岁;发病至入院时间 0.5~9 h,平均(4.50±1.10)h;血肿量 10~30 mL,平均(21.08±4.77)mL。纳入标准:(1)符合《中国脑血管病防治指南》中的 HICH 诊断标准;(2)经头颅 CT、MRI 检查证实;(3)发病时间<10 h;(4)出血量<30 mL;(5)首次发病。排除标准:(1)由脑血管畸形、脑外伤、脑肿瘤等引起的脑出血;(2)合并严重心肝肾功能不全、内分泌系统、血液系统及免疫系统疾病者;(3)合并恶性肿瘤、严重感染及精神疾病者;(4)过敏体质。2 组 HICH 患者一般资料比较具有均衡性($P>0.05$)。

1.2 治疗

对照组:给予常规的抗感染、降低颅内压、神经营养药物治疗,联合注射用七叶皂苷钠 10 mg,加入 50 mL 生理盐水中静脉滴注,1 次/d,连续治疗 14 d;观察组在对照组常规治疗的同时,联合神经生长因子 2 mL 溶解于 10 mL 生理盐水溶液中肌肉注射,1 次/d,连续治疗 14 d。

1.3 MMP-9、SOD、GSH-Px、AQP-1、AQP-4 水平检测

采集入院后静脉血,离心后收集上清液,采用免疫发光法检测 MMP-9、SOD、GSH-Px 水平,检测仪器为美国 Bio-Bad 全自动酶标仪,配套试剂盒购自罗氏检测公司;采用全自动生化法检测 AQP-1、AQP-4 水平,配套试剂盒购自南京碧云天生物检测公司。

1.4 观察指标

观察 2 组患者治疗前后血肿量、水肿体积、NIHSS 评分、Barthel 指数评分及 MMP-9、SOD、GSH-Px、AQP-1、AQP-4 水平。

采用美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)对患者治疗前后神经功能缺损程度进行评分,轻度神经功能缺损为 0~15 分;中度神经功能缺损为 16~30 分;重度神经功能缺损为 31~45 分。

采用 Barthel 指数评分对患者治疗前后日常生活质量进行评价,分数越高表示日常生活质量越高。

1.5 统计学处理

采用 SPSS19.0 计量指标采用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用独立样本 t 检验,以 $P<0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组患者治疗前后血肿量、水肿体积比较

治疗前 2 组患者血肿量、水肿体积比较无明显差异($P>0.05$);治疗后观察组患者血肿量、水肿体积低于对照组($P<0.05$)(表 1)。

表 1 2 组患者治疗前后血肿量、水肿体积比较($\bar{x} \pm s$, mL)					
组别	例数	血肿量		水肿体积	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	37	21.02±4.88	9.54±2.25	5.36±1.12	18.66±3.12
观察组	37	21.08±4.77	6.55±2.10*	5.40±1.08	13.62±2.05*

注:与对照组比较,* $P<0.05$

2.2 2 组患者治疗前后 NIHSS 评分和 Barthel 指数评分比较

治疗前 2 组患者 NIHSS 评分和 Barthel 指数评分比较无明显差异($P>0.05$);治疗后观察组患者 Barthel 指数评分高于对照组,NIHSS 评分低于对照组($P<0.05$)(表 2)。

2.3 2 组患者治疗前后 MMP-9、SOD、GSH-Px 水平变化

治疗前 2 组患者 MMP-9、SOD、GSH-Px 水平比较无明显差异($P>0.05$);治疗后观察组患者 SOD、GSH-Px 水平高于对照组,MMP-9 水平低于对照组($P<0.05$)(表 3)。

表 2 2 组患者治疗前后 NIHSS 评分和 Barthel 指数评分比较($\bar{x} \pm s$, 分)

组别	例数	NIHSS 评分		Barthel 指数评分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	37	22.25 ± 4.85	11.22 ± 5.12	50.66 ± 5.52	67.52 ± 7.12
观察组	37	22.30 ± 4.84	8.97 ± 4.22*	50.89 ± 5.69	75.11 ± 7.52*

注:与对照组比较, * $P < 0.05$

表 3 2 组患者治疗前后 MMP-9、SOD、GSH-Px 水平变化($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	MMP-9 (ng/mL)		SOD (mmol/L)		GSH-Px (mmol/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	37	86.69 ± 10.25	82.33 ± 8.21	23.98 ± 4.52	25.33 ± 5.23	23.85 ± 1.88	25.05 ± 1.92
观察组	37	87.22 ± 10.21	76.33 ± 7.19*	24.05 ± 4.49	28.85 ± 5.39*	23.79 ± 1.85	27.54 ± 2.03*

注:与对照组比较, * $P < 0.05$

2.4 2 组患者治疗前后 AQP-1、AQP-4 水平变化

治疗前 2 组患者 AQP-1、AQP-4 水平比较无明显差异 ($P > 0.05$); 治疗后观察组患者 AQP-1、AQP-4 水平低于对照组 ($P < 0.05$) (表 4)。

3 讨 论

HICH 的发病人群较广,在收缩压明显上升的高血压病患者中 HICH 的发生率均可显著上升。HICH 导致的局部脑组织压迫性损伤和出血性损伤均能够增加神经元的坏死和凋亡,导致不良预后的发生。临床上主要通过神经营养类药物或者甘露醇等药物辅助治疗 HICH,但常规药物治疗后的患者病情缓解程度较低^[7]。例如一项囊括了 261 例样本量的 HICH 患者的临床诊疗分析可见,常规神经营养类药物治疗后 HICH 患者的颅内水肿仍然无明显缩小,治疗后的患者认知、言语和空间定向能力等的损害仍然较为明显^[8]。因此,临床上寻找可靠而安全的药物治疗 HICH 对于改善患者的神经功能具有重要的意义。

神经生长因子能够通过促进神经纤维的再生,促进神经鞘膜完整性的修复,进而抑制神经元的凋亡。神经生长因子还能够通过促进血管内皮细胞的移行,提高血管内皮细胞的迁移能力,进而促进脑组织新生血管的形成,提高缺血部位脑组织的血流灌注水平。基础领域的相关研究还认为,神经生长因子能够抑制氧化应激损伤导致的神经元的凋亡,降低神经元的耗氧量,抑制神经元对于 ATP 的能量

需求,从而为神经元的修复和再生提供基础^[9-10]。部分研究者探讨了神经生长因子治疗 HICH 的临床效果,认为其能够显著提高疾病治疗总体有效率,降低患者远期的致残率^[11-12],但对于治疗后的脑功能评分和水通道蛋白、氧化应激相关因子的分析不足。

本研究发现,观察组 HICH 患者采用神经生长因子辅助治疗后其血肿量、水肿体积明显缩小,低于对照组,提示了神经生长因子对于血肿和水肿的消退作用。通过汇集分析不同的相关文献,本研究认为这主要考虑与神经生长因子的下列作用有关^[13-14]: (1)神经生长因子能够通过提高局部神经元的修复能力,降低了神经元损伤导致的细胞内液体的外渗; (2)神经生长因子能够通过对于局部新生血管的形成和保护作用,提高了局部脑组织循环的效果,促进了血肿的消退。张银清等^[15]研究者也认为,神经生长因子辅助治疗 HICH 后患者的颅内血肿的体积可平均缩小 35% 以上,特别是在 HICH 发病后 24 h 内神经生长因子对于颅内血肿的改善效果更为明显。NIHSS 评分是评估患者神经功能缺失程度的评分系统,Barthel 指数是评估患者生活质量的指标,观察组患者治疗后的 NIHSS 评分明显下降,而 Barthel 指数明显上升,高于对照组,这提示神经生长因子治疗对于改善患者生活质量、减轻脑功能评分损害的作用,这主要由于神经生长因子辅助治疗后能够抑制神经元的线粒体损伤,提高了局部脑组织生长因子的活性,促进了神经鞘膜组织

表 4 2 组患者治疗前后 AQP-1、AQP-4 水平变化($\bar{x} \pm s$, $\mu\text{g/mL}$)

组别	例数	AQP-1		AQP-4	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	37	14.12 ± 1.55	5.75 ± 1.01	150.44 ± 15.36	88.97 ± 12.65
观察组	37	14.09 ± 1.59	4.88 ± 0.86*	148.26 ± 15.86	72.55 ± 10.87*

注:与对照组比较, * $P < 0.05$

的修复。SOD、GSH-Px 是评估患者体内氧化应激反应的指标，SOD、GSH-Px 水平的上升能够提高还原性分子的浓度，抑制氧化物对于神经元的损伤，而 MMP-9 水平的上升能够促进神经元的氧化应激障碍，观察组患者治疗后的 SOD、GSH-Px 明显上升，而 MMP-9 明显下降，提示神经生长因子对于患者体内氧化应激性指标的的稳定作用，这主要由于神经生长因子能够稳定神经-内分泌机制，降低巨噬细胞过度分泌 MMP-9。AQP-1、AQP-4 是影响到神经元水钠代谢的指标，AQP-1、AQP-4 水平的上升能够促进水分子的渗出，增加脑组织的水肿程度，观察组患者治疗后的 AQP-1、AQP-4 明显下降，低于对照组，这提示神经生长因子对于 HICH 患者体内水通道蛋白的抑制作用。

综上所述，神经生长因子能够有效辅助治疗 HICH，促进脑水肿的消退，改善患者的生活质量，并能够抑制 AQP-1、AQP-4 的表达，减轻氧化应激反应程度。

参 考 文 献

- [1] Cohen F. Author's response to letter to the editor: cerebral hemorrhage following chiropractic activator Treatment-Case report and review of the literature[J]. Journal of Neurological Surgery Reports, 2017, 78(4): 117-118.
- [2] Qureshi AI, Majidi S, Gilani WI, et al. Increased brain volume among good grade patients with intracerebral hemorrhage. results from the antihypertensive treatment of acute cerebral hemorrhage(ATACH) study[J]. Neurocritical Care, 2014, 20(3): 470-475.
- [3] Langwieser N, Laugwitz KL, Ibrahim T. Comprehensive endovascular treatment of multiple arterial emboli involving Lima graft, distal aorta and upper and lower extremities in a patient with subacute cerebral hemorrhage[J]. Clinical Research in

- Cardiology, 2017, 106(3): 230-233.
- [4] 杜金辉. 神经生长因子治疗脑出血的应用和观察[J]. 中国卫生产业, 2014, 11(18): 155-156.
- [5] 曹红磊, 刘飞蛟, 曹红岩, 等. 神经生长因子联合高压氧治疗高血压脑出血术后患者的疗效观察[J]. 中国现代医生, 2016, 54(1): 105-108.
- [6] 段志辉, 曹友林. 鼠神经生长因子联合依达拉奉用于治疗脑出血的临床效果及对神经功能的影响[J]. 中国临床医生杂志, 2016, 44(4): 44-47.
- [7] Liebschner M, Ehni B. Letter to the editor: cerebral hemorrhage following chiropractic activator treatment - case report and review of literature[J]. Journal of Neurological Surgery Reports, 2017, 78(4): 115-116.
- [8] Quintavalla R, Lombardi M, Prandoni P, et al. Increased dabigatran plasma concentration during Ibrutinib treatment: a case of cerebral hemorrhage and successful dabigatran reversal by idarucizumab[J]. Aging Clinical and Experimental Research, 2018, 30(1): 93-95.
- [9] 江涛, 冯爱平, 刘伦波, 等. 微创血肿清除术联合神经生长因子制剂对高血压脑出血患者神经功能损伤的影响[J]. 海南医学院学报, 2017, 23(10): 1352-1354, 1358.
- [10] 冯霞, 许叶菁, 钟瑾, 等. 鼠神经生长因子制剂对老年脑出血患者神经功能缺损的疗效分析[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2016, 18(1): 51-54.
- [11] 林小玲. 神经生长因子联合盐酸氟桂利嗪治疗脑出血的效果[J]. 中国当代医药, 2017, 24(12): 125-127.
- [12] 李红普, 邱新光, 冯洪涛, 等. 注射用鼠神经生长因子与胞二磷胆碱注射液治疗急性脑出血的疗效比较[J]. 中国现代药物应用, 2014, 8(21): 81-82.
- [13] 毛宇敏, 王穗暖, 董博. 微创治疗高血压性脑出血患者血清 MMP-9、VEGF 和 CRP 水平的动态变化[J]. 黑龙江医药科学, 2015, 38(6): 92-93, 96.
- [14] 左积文, 韩岳, 陈丽丽, 等. 神经生长因子联合奥拉西坦治疗高血压脑出血回顾性研究[J]. 中国医院药学杂志, 2017, 37(1): 65-68.
- [15] 张银清, 洪朝灿, 姚锦树, 等. 鼠神经生长因子联合高压氧对脑出血患者神经功能转归及血清 NSE 含量影响[J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2015, 36(30): 4536-4537.

(2018-06-12 收稿)