

注射用鼠神经生长因子联合 rt-PA 静脉溶栓对急性脑梗死患者神经功能及血清 NGF、MBP 水平的影响

王卓

【摘要】 目的 探讨注射用鼠神经生长因子联合重组组织型纤维蛋白溶酶原激活剂(rt-PA)静脉溶栓治疗急性脑梗死(ACI)的临床价值。**方法** 按照治疗方案不同将本院 178 例 ACI 患者(2014 年 8 月—2018 年 9 月)分为观察组与对照组,每组各 89 例;在常规及对症治疗基础上对照组给予 rt-PA 静脉溶栓,观察组给予 rt-PA 静脉溶栓+注射用鼠神经生长因子治疗;对比 2 组治疗前及治疗后不同时段(治疗 1、2 周后)神经功能(NIHSS 评分)变化、治疗前及治疗 2 周后血清神经生长因子(Nerve growth factor,NGF)、髓鞘碱性蛋白(Myelin basic protein,MBP)水平变化、治疗期间不良反应发生率,治疗结束后随访 3 个月对比 2 组不良事件发生率及肢体运动功能(FMA 评分)、生活自理能力(ADL 评分)改善情况。**结果** (1)神经功能:治疗 1、2 周后 2 组 NIHSS 评分均较治疗前下降,且观察组下降幅度>对照组($P<0.05$);(2)血清学指标:治疗 2 周后 2 组血清 NGF、MBP 水平均较治疗前改善($P<0.05$),且观察组血清 NGF 水平高于对照组,MBP 水平低于对照组($P<0.05$);(3)安全性:治疗期间观察组不良反应发生率 12.36%(11/89),与对照组 8.99%(8/89)比较无显著差异($P>0.05$);(4)不良事件:随访 3 个月观察组不良事件发生率 3.37%(3/89),低于对照组 11.24%(10/89)($P<0.05$);(5)肢体运动功能及生活自理能力:随访 3 个月后 2 组 FMA 评分及 ADL 评分均较治疗前提高($P<0.05$),且观察组优于对照组($P<0.05$)。**结论** 注射用鼠神经生长因子联合 rt-PA 静脉溶栓治疗 ACI 效果显著,可有效促进患者神经功能恢复,调节血清 NGF、MBP 表达水平,有利于降低不良事件发生风险,改善患者肢体运动功能及生活自理能力,且有较好的安全性。

【关键词】 急性脑梗死 重组组织型纤维蛋白溶酶原激活剂 静脉溶栓 注射用鼠神经生长因子 神经功能 神经生长因子 髓鞘碱性蛋白 预后

【中图分类号】 R743.3 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1007-0478(2019)05-0526-05

【DOI】 10.3969/j.issn.1007-0478.2019.05.005

The effects of intravenous nerve growth factor and rt-PA intravenous thrombolysis on neurological function and serum levels of NGF and MBP in patients with acute cerebral infarction Wang Zhuo. Department of Neurology, Jinzhou Central Hospital, Jinzhou Liaoning 121000

【Abstract】 Objective To investigate the clinical value of intravenous nerve growth factor combined with rt-PA intravenous thrombolysis in the treatment of acute cerebral infarction (ACI). **Methods** According to different treatment options, 178 patients with ACI (from August 2014 to September 2018) were divided into observation group and control group, 89 cases in each group. On the basis of routine and symptomatic treatment, the control group was given rt-PA intravenous thrombolysis, and the observation group was given rt-PA intravenous thrombolysis + injection with mouse nerve growth factor. The neurological function (NIHSS score) was checked before and after treatment (1 week and 2 weeks after treatment), and serum nerve growth factor (Nerve growth factor, NGF) and myelin basic protein (Myelin basic protein, MBP) levels were measured before and after 2 weeks of treatment. The incidence of adverse reactions was observed during the treatment period and was followed up for 3 months after the end of treatment. The incidence of adverse events and the improvement of limb motor function (FMA score) and self-care ability (ADL score) were compared. **Results** (1) Neurological function: After 1 week and 2 weeks of treatment, the NIHSS scores of the two groups were lower than those before treatment, and the decrease of the observation group was greater than that of the control

group ($P<0.05$). (2) Serological indicators: Two weeks after treatment, the serum levels of NGF and MBP were improved compared with those before treatment ($P<0.05$), and the serum NGF level of the observation group was higher than that of the control group, and the MBP level of the observation group was lower than that of the control group ($P<0.05$). (3) Safety: The incidence rate of 12.36% (11/89) of the observation group during the treatment period was not significantly different from 8.99% (8/89) of the control group ($P>0.05$). (4) Adverse events: During the 3 months of follow-up, the incidence of adverse events in the observation group was 3.37% (3/89), the incidence of adverse events in the control group was 11.24% (10/89) ($P<0.05$); (5) Limb motor function and self-care ability: After 3 months of follow-up, the FMA score and ADL score of the two groups were higher than those before treatment ($P<0.05$), and the FMA score and ADL score of the observation group were higher than those of the control group ($P<0.05$). **Conclusion** Injection of rat nerve growth factor combined with rt-PA intravenous thrombolysis was effective in the treatment of ACI, which could effectively promote the recovery of neurological function, regulate the expression levels of serum NGF and MBP, reduce the risk of adverse events, improve the limb motor function and self-care ability and the security were better.

【Key words】 Acute cerebral infarction rt-PA intravenous thrombolysis Mouse nerve growth factor for injection Neurological function NGF MBP Prognosis

急性脑梗死(Acute cerebral infarct, ACI)是临床常见脑血管疾病,其病死率虽不及脑出血高,但神经功能缺损严重,致使偏瘫、失语等神经功能缺损症状多发,进而对患者日常生活、工作等造成不同程度影响^[1-2]。因此,早期恢复缺血区血液供应,阻断脑梗死病理进程,对减轻神经功能缺损程度、改善患者预后具有重要意义^[3]。目前,rt-PA 静脉溶栓是临床治疗 ACI 的重要手段,该方案可重建脑血流循环,恢复缺血区血氧供应,有利于减少缺血半暗带面积,减轻脑损伤,疗效得到临床普遍认可^[4-5]。rt-PA 静脉溶栓治疗 ACI,虽可有效解决缺血区脑组织缺氧缺血状态,但仍有部分患者神经功能恢复不佳,进而明显遗留神经系统后遗症,影响预后改善。鼠神经生长因子作为神经营养剂、神经保护剂,具有营养神经元、促进神经突起生长等多重作用,且动物实验表明本品有利于减轻脑梗死大鼠神经损伤,并可促进损伤神经恢复,故在脑血管疾病方面具有较高潜在应用价值^[6-7]。基于此,本研究选取本院 178 例 ACI 患者,分组探讨注射用鼠神经生长因子联合 rt-PA 静脉溶栓治疗急性脑梗死的临床价值,现报道如下。

1 对象与方法

1.1 研究对象 选取本院 178 例 ACI 患者(2014 年 8 月-2018 年 9 月),其中男 86 例,女 92 例,年龄 43~74 岁,平均年龄(60.90±4.26)岁;脑梗死类型:单发性脑梗死 157 例,多发性脑梗死 21 例;合并症:冠心病 36 例,高血压病 44 例,糖尿病 35 例,高

脂血症 7 例。按照治疗方案不同将上述患者分为观察组与对照组,每组各 89 例。2 组基线资料(性别、年龄、脑梗死类型、合并症)均衡可比($P>0.05$)(表 1)。本研究经本院伦理委员会审核批准。

表 1 2 组基线资料比较

基线资料	观察组 (n=89)	对照组 (n=89)	t, χ^2	P
性别[n(%)]				
男	42(47.19)	44(49.44)	0.090	0.764
女	47(52.81)	45(12.36)		
年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	60.72±4.17	61.07±4.35	0.548	0.584
脑梗死类型[n(%)]				
单发性脑梗死	79(59.55)	78(61.80)	0.054	0.816
多发性脑梗死	10(11.24)	11(12.36)		
合并症[n(%)]				
冠心病	17(19.10)	19(21.35)	0.139	0.709
高血压病	23(25.84)	21(23.60)	0.121	0.728
糖尿病	18(20.22)	17(19.10)	0.036	0.850
高脂血症	3(3.37)	4(4.49)	0.000	1.000

1.2 入组标准 纳入标准:(1)符合 ACI 诊断标准^[8]; (2)无静脉溶栓禁忌证; (3)既往无脑梗死、脑出血病史; (4)发病前未合并神经功能缺损症状; (5)家属知情同意本研究。排除标准:(1)脑血管畸形或存在出血倾向; (2)肝、肾等重要脏器功能不全; (3)合并严重免疫系统或血液系统疾病; (4)合并恶性肿瘤; (5)近期有重大外伤或手术史。

1.3 治疗 均给予吸氧、营养神经、降低颅内压、改善微循环、血管扩张、纠正水电解质紊乱及酸碱失衡等常规治疗,积极治疗合并症,在此基础上对照组接受 rt-PA(进口药品注册证号 S20110051)静脉溶栓

治疗: rt-PA 总剂量为 0.9 mg/kg, 先取总剂量的 10% 经患者肘静脉快速团注, 团注结束 1 min 后, 将剩余剂量 rt-PA 与 250 mL 生理盐水混合稀释, 以输液泵持续静脉滴注, 时间控制在 60 min。24 h 后复查颅脑 CT, 确认未见脑出血, 给予阿司匹林肠溶片(国药准字 H10960304)口服, 100 mg/d; 上述基础上观察组联合注射用鼠神经生长因子(国药准字 S20060052)治疗: 18 μg 注射用鼠神经生长因子与 2 mL 生理盐水配制, 肌肉注射, 1 次/d, 连续使用 2 周。

1.4 血清指标检测 抽取患者空腹状态下外周静脉血 3 mL, 室温静置 60 min, 离心处理(转速为 3000 r/min, 离心时间为 10 min), 取上层血清送检, 以酶联免疫吸附法检测血清神经生长因子(Nerve growth factor NGF)、髓鞘碱性蛋白(Myelin basic protein, MBP)水平, 具体操作严格按照仪器及试剂盒说明书进行。

1.5 观察指标 (1)神经功能。于治疗前、治疗 1 及 2 周后采用美国国立卫生研究院卒中量表(NIH-SS)评估 2 组神经功能, 0~42 分, 分值越低则神经功能越好^[9]; (2)血清学指标。对比 2 组治疗前、治疗 2 周后血清 NGF、MBP 水平; (3)安全性。对比 2 组治疗期间不良反应发生率; (4)预后。治疗结束后随访 3 个月, 对比 2 组短暂性脑缺血发作、再梗死等不良事件发生率, 同时采用简式 Fugl-Meyer 运动能量表(FMA)及日常生活活动能力量表(ADL)评估 2 组肢体运动功能及生活自理能力, 均为 0~100 分, 分值越高则运动功能及日常生活活动能力越好^[10-11]。

1.6 统计学处理 采用 SPSS25.0 软件统计, 计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示, 行 *t* 检验; 治疗后不同时间点 NIHSS 评分采用重复测量方差分析; 计数资料以 *n*(%)表示, 行 χ^2 检验。以 *P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 神经功能 2 组治疗前 NIHSS 评分比较无明显差异(*P*>0.05); 治疗 1、2 周后 2 组 NIHSS 评分均较治疗前下降, 且观察组下降幅度>对照组(*P*<0.05), 2 组 NIHSS 评分组间、不同时间点、组间不同时间点交互比较均有明显差异(*P*<0.05)(表 2)。

表 2 2 组治疗前及治疗 1、2 周后 NIHSS 评分比较($\bar{x} \pm s$, 分)

组别	例	NIHSS 评分		
		治疗前	治疗 1 周后	治疗 2 周后
观察组	89	15.32±2.03	8.62±1.79*△	5.53±1.25*△△
对照组	89	15.19±2.11	10.35±1.84*	7.46±1.37*▲

注: 与同组治疗前比较, **P*<0.05; 与同组治疗 1 周后比较, ▲*P*<0.05; 与对照组同一时间点比较, △*P*<0.05

2.2 血清学指标 2 组治疗前血清 NGF 及 MBP 水平比较无显著差异(*P*>0.05), 治疗 2 周后均较治疗前改善(*P*<0.05), 且观察组血清 NGF 高于对照组, MBP 低于对照组(*P*<0.05)(表 3)。

表 3 2 组治疗前及治疗 2 周后血清 NGF、MBP 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	NGF(ng/L)		MBP(μg/L)	
		治疗前	治疗 2 周后	治疗前	治疗 2 周后
观察组	89	63.25±8.68	152.69±13.52*△	11.36±3.92	4.33±1.21*△
对照组	89	64.32±9.14	134.82±11.36*	12.15±4.01	6.64±1.44*

注: 与同组治疗前比较, **P*<0.05; 与对照组比较, △*P*<0.05

2.3 安全性 治疗期间观察组不良反应发生率 12.36%, 与对照组 8.99% 比较无显著差异(*P*>0.05)(表 4)。

表 4 2 组治疗期间不良反应发生率比较[*n*(%)]

组别	例数	出血	心律失常	注射部位痛	头晕	其他	总发生率
观察组	89	0(0.0)	3(3.37)	4(4.49)	1(1.12)	3(3.37)	11(12.36)
对照组	89	1(1.12)	3(3.37)	0(0.0)	0(0.0)	4(4.49)	8(8.99)

2.4 不良事件 随访 3 个月观察组不良事件发生率 3.37%, 低于对照组 11.24%(*P*<0.05)(表 5)。

表 5 随访 3 个月 2 组不良事件发生率比较[*n*(%)]

组别	例数	短暂性脑缺血发作	再梗死	其他	总发生率
观察组	89	2(2.25)	0(0.0)	1(1.12)	3(3.37)△
对照组	89	5(5.62)	2(2.25)	3(3.37)	10(11.24)

注: 与对照组比较, △*P*<0.05

2.5 肢体运动功能及自理能力 2 组治疗前 FMA 评分及 ADL 评分比较无显著差异(*P*>0.05), 随访 3 个月均较治疗前提高(*P*<0.05), 且观察组优于对照组(*P*<0.05)(表 6)。

表 6 2 组治疗前及随访 3 个月后 FMA 评分及 ADL 评分比较($\bar{x} \pm s$, 分)

组别	例数	FMA		ADL	
		治疗前	随访 3 个月后	治疗前	随访 3 个月后
观察组	89	40.79±11.41	79.25±10.58*△	37.84±8.22	72.11±10.52*△
对照组	89	41.32±10.67	73.33±10.76*	38.19±7.57	64.23±11.63*

注: 与同组治疗前比较, **P*<0.05; 与对照组比较, △*P*<0.05

3 讨论

ACI 是临床常见病与多发病,流行病学显示近年随人口老龄化进程加剧及生活、饮食习惯改变,ACI 患者逐年增多,且发病年龄呈年轻化趋势,已成为威胁老年甚至中青年群体身心健康的重要疾病^[12-13]。有研究指出,早期解除闭塞血管,恢复局部血流供应,可最大程度挽救半暗带,减轻神经功能受损程度,也是降低不良事件发生风险、改善患者预后的关键^[14-15]。

目前,rt-PA 静脉溶栓是临床公认治疗 ACI 最有效手段之一,本品作为血栓溶解药,静脉给药后其赖氨酸残基可与纤维蛋白结合,并促使纤溶酶原转化为纤溶酶,起到降解纤维蛋白、溶解血栓的作用,进而有利于恢复局部脑血流供应,改善缺氧缺血状态^[16-17]。赵宏等^[18]研究显示,给予 ACI 患者 rt-PA 静脉溶栓治疗,其有效率显著高于常规治疗者,且可有效改善患者炎症及应激反应。王朝侠等^[19]研究亦对 rt-PA 静脉溶栓治疗 ACI 可行性予以分析论证,疗效得到认可。但也有研究指出,受多种因素影响,单纯 rt-PA 静脉溶栓治疗仍有部分患者神经功能缺损程度改善不明显,进而影响整体疗效,不利于预后改善^[20]。

近年来鼠神经生长因子在脑血管病变中的作用逐渐引起临床关注,相关研究显示本品具有促突起生长、营养神经元等生物学功能,在神经细胞发育、成熟及分化过程中发挥着重要作用,可有效抑制神经元凋亡,保护受损神经元,并加速神经纤维再生,进而有利于改善中枢神经再生修复功能^[21-22]。基于此,本研究旨在 rt-PA 静脉溶栓基础上联合注射用鼠神经生长因子治疗 ACI,结果显示治疗后观察组 NIHSS 评分下降幅度优于对照组($P < 0.05$),且 2 组治疗期间不良反应发生率无显著差异,可见该联合方案治疗 ACI 安全、有效,且分析原因可能与鼠神经生长因子上述多重药理机制有关。

随着临床对 ACI 深入研究发现,相关血清学指标水平变化与 ACI 疾病发生、进展及转归密切相关,故加强其水平监测有利于为临床诊断、疗效评价及预后判断提供客观依据^[23]。NGF 作为神经生长发育过程不可缺少的营养因子,可通过调控功能蛋白合成水平、氨基酸摄入量等机制抑制神经元凋亡,促进神经再生,是目前临床公认的神经功能损伤后神经再生的重要评价指标^[24-25]。MBP 是髓鞘组成

的主要蛋白,在神经髓鞘中可与脂质紧密结合,发挥着维持中枢神经系统髓鞘结构完整及功能稳定的作用。有研究发现,ACI 发生时脑组织缺氧缺血致使中枢神经受损,并累及髓鞘,加之血脑屏障通透性因脑损伤而增加,导致血中 MBP 表达水平明显增高^[26]。本研究进一步分析注射用鼠神经生长因子联合 rt-PA 静脉溶栓对 ACI 患者血清 NGF、MBP 水平的影响,结果显示治疗 2 周后观察组血清 NGF、MBP 水平优于对照组($P < 0.05$),可见上述联合方案有利于改善 ACI 患者血清 NGF、MBP 表达水平,进一步证实了其在 ACI 治疗中的可行性。但关于鼠神经生长因子对 ACI 患者血清 NGF、MBP 水平的影响机制,本研究尚未进行深入分析,此亦为研究局限之处,临床仍需对此作进一步分析探讨。

ACI 发病后仍存在短暂性脑缺血发作、再梗死等不良事件风险,且极易遗留运动功能障碍,进而导致其生活自理能力明显下降,影响患者病后身心状态,不利于早日回归社会^[27-28]。因此,选择最佳治疗方案以改善 ACI 患者预后一直是临床致力于实现的重要目标。本研究结果显示,随访 3 个月观察组不良事件发生率及 FMA、ADL 评分优于对照组($P < 0.05$),提示 rt-PA 静脉溶栓基础上联合注射用鼠神经生长因子治疗 ACI 可有效降低不良事件发生风险,且有利于改善患者肢体运动功能及生活自理能力,对患者早期重返社会具有积极意义。但本研究观察随访时间短,可能导致结果存在一定偏倚性,临床仍需延长随访时间进行深入分析,以期对上述联合方案治疗 ACI 的可行性与有效性提供更多临床依据。

综上所述,注射用鼠神经生长因子联合 rt-PA 静脉溶栓治疗 ACI 效果显著,可有效促进患者神经功能恢复,调节血清 NGF、MBP 表达水平,有利于降低不良事件发生风险,改善患者肢体运动功能及生活自理能力,且有较好的安全性。

参 考 文 献

- [1] 陈晓红,张晓程,楼敏. 急性脑梗死静脉影像研究进展[J]. 中国实用内科杂志,2017,37(11):953-956.
- [2] Naess H, Kurtz M, Thomassen L, et al. Serial NIHSS scores in patients with acute cerebral infarction[J]. Acta Neurol Scand, 2016, 133(6):415-420.
- [3] 江思德,唐明山,肖静,等. 脑梗死急性期治疗临床研究进展[J]. 医学综述,2016,22(8):1513-1515.
- [4] Sun X, Berthiller J, Derex L, et al. Post-thrombolysis haemo-

- stasis changes after rt-PA treatment in acute cerebral infarct. Correlations with cardioembolic aetiology and outcome[J]. J Neurol Sci, 2015, 349(1/2): 77-83.
- [5] 刘静, 吴雅坤. 急性脑梗死 rt-PA 溶栓治疗进展[J]. 河北医科大学学报, 2016, 37(3): 355-357.
- [6] 王伟, 赵海霞. 注射用鼠神经生长因子对大鼠缺血脑组织神经生长因子及脑源性神经营养因子表达的影响[J]. 中国药物与临床, 2017, 17(2): 171-174.
- [7] 姜炎, 连亚军. 鼠神经生长因子对急性脑梗死大鼠炎症因子与神经功能的影响[J]. 中华实验外科杂志, 2016, 33(7): 1819-1821.
- [8] 中华医学会神经病学分会脑血管病学组急性缺血性脑卒中诊治指南撰写组. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2010[J]. 中华医学信息导报, 2010, 25(14): 16-19.
- [9] Ali K, Cheek E, Sills S, et al. Development of a conversion factor to facilitate comparison of National Institute of Health Stroke Scale scores with Scandinavian stroke scale scores[J]. Cerebrovascular Diseases, 2007, 24(6): 509-515.
- [10] 巫嘉陵, 安中平, 王世民, 等. 脑卒中患者日常生活活动力量表的信度与效度研究[J]. 中国现代神经疾病杂志, 2009, 9(5): 464-468.
- [11] 陈瑞全, 吴建贤, 沈显山. 中文版 Fugl-Meyer 运动功能评定量表的最小临床意义变化值的研究[J]. 安徽医科大学学报, 2015, 50(4): 519-521, 522.
- [12] 兰天. 呼日勒特木尔. 脑卒中流行病学现状及遗传学研究进展[J]. 疑难病杂志, 2015, 14(9): 986-989.
- [13] 王钦鹏, 苏丹丹, 张燕菊, 等. 中性粒细胞-淋巴细胞比值评价急性脑梗死临床预后的研究进展[J]. 国际神经病学神经外科学杂志, 2016, 43(5): 484-487.
- [14] Camerlingo M, Tudose V, Tognozzi M, et al. Predictors of recanalisation in acute cerebral infarction from occlusion of the terminal internal carotid artery or of the middle cerebral artery mainstem treated with thrombolysis[J]. Int J Neurosci, 2014, 124(3): 199-203.
- [15] 王允, 代大伟, 范宇威, 等. 急性脑梗死溶栓治疗的临床进展[J]. 现代生物医学进展, 2017, 17(26): 5194-5196.
- [16] 陈静霞. 阿替普酶静脉溶栓治疗与非溶栓治疗对急性脑梗死患者神经功能的影响研究[J]. 海南医学院学报, 2017, 23(2): 244-247.
- [17] 赵秀欣, 穆利春, 马丽芳. rt-PA 静脉溶栓治疗急性脑梗死临床分析[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2016, 8(4): 486-488.
- [18] 赵宏, 汪立松, 童巧文. 阿替普酶静脉溶栓对急性脑梗死患者神经功能、炎症及氧化应激反应的影响[J]. 中华全科医学, 2017, 15(8): 1345-1347.
- [19] 王朝侠, 张欢瑞, 程格庆, 等. Rt-PA 静脉溶栓治疗急性脑梗死的疗效及对血清 IL-6, IL-17 及 VEGF 水平的影响[J]. 现代生物医学进展, 2017, 17(21): 149-152.
- [20] 刘芳, 林金生, 唐颖, 等. rt-PA 治疗急性脑梗死的近期临床疗效及其影响因素分析[J]. 现代生物医学进展, 2017, 17(8): 1527-1529.
- [21] 杨帆, 陈俊良, 周格知, 等. 鼠神经生长因子治疗急性脑梗死的临床疗效研究[J]. 中华全科医学, 2018, 16(6): 47-49.
- [22] Singh S, Sayers S, Walter JS, et al. Hypertrophy of neurons within cardiac ganglia in human, canine, and rat heart failure: the potential role of nerve growth factor[J]. J Am Heart Assoc, 2013, 2(4): e000210.
- [23] 何雪冬, 赵秋玲, 于国伟. 脑梗死血清学危险因素流行病学研究进展[J]. 西北民族大学学报(自然科学版), 2016, 37(4): 58-61, 65.
- [24] 徐静, 葛汝丽, 曹晓雨. 神经生长因子在治疗脑梗死中的研究进展[J]. 卒中与神经疾病, 2018, 25(1): 101-104.
- [25] 柳丰慧, 张可帅. 血清白介素 6、基质金属蛋白酶 9、基质金属蛋白酶抑制剂 1、超敏 C 反应蛋白及神经生长因子水平与急性脑梗死患者神经功能缺损程度的关系研究[J]. 实用心脑血管病杂志, 2017, 25(1): 35-38.
- [26] 夏翠萍. 急性脑梗死患者监测 Ngf、BDNF 和 MBP 的临床意义[J]. 临床误诊误治, 2016, 29(12): 81-84.
- [27] 李娜娜, 丰宏林. 急性脑梗死患者静脉溶栓治疗及预后的研究进展[J]. 医学综述, 2017, 23(16): 3221-3225.
- [28] 夏楠, 任彩丽, 王红星, 等. 脑梗死急性期康复训练流程对患者运动功能和日常生活活动能力改善程度的影响[J]. 中国康复医学杂志, 2017, 32(4): 396-401.

(2019-03-15 收稿)

(上接第 512 页)

- [18] Foster R, Hu K Q, Lu Y, et al. Identification of a novel human Rho protein with unusual properties: GTPase deficiency and in vivo farnesylation[J]. Molecular and Cellular Biology, 1996, 16(6): 2689-2699.
- [19] Jie W, Andrade KC, Lin X, et al. Pathophysiological functions of Rnd3/RhoE[J]. Compr Physiol, 2016, 6(1): 169-186.
- [20] Yue X, Yang X, Lin X, et al. RhoE haploinsufficient mice are predisposed to hemodynamic stress and develop apoptotic cardiomyopathy with heart failure[J]. Cell Death & Disease, 2014, 5: e1284.
- [21] Pacary E, Heng JL, Azzarelli R, et al. Proneural transcription factors regulate different steps of cortical neuron migration through Rnd-Mediated inhibition of RhoA signaling[J]. Neuron, 2011, 69(6): 1069-1084.
- [22] Lin X, Liu B, Yang X, et al. Genetic deletion of RhoE results in aqueductal stenosis leading to hydrocephalus through up-regulation of Notch signaling[J]. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 2013, 110(20): 8236-8241.
- [23] Dong H, Lin X, Li Y, et al. Genetic deletion of RhoE in neural stem cells promotes proliferation via upregulation of Notch signaling[J]. Oncotarget, 2017, 8(53): 91112-91122.

(2019-04-16 收稿)