

心脑血管疾病研究专题

注射用鼠神经生长因子联合重组组织型纤溶酶原激活物
静脉溶栓对急性脑梗死患者神经功能的影响

龙永春, 汤 邢, 田小艳, 赵 静

(延安大学咸阳医院 神经内科, 陕西 咸阳, 712000)

摘要: 目的 探讨注射用鼠神经生长因子联合重组组织型纤溶酶原激活物(rt-PA)静脉溶栓对急性脑梗死(ACI)患者神经功能及血清神经生长因子(NGF)、髓鞘碱性蛋白(MBP)水平的影响。方法 选取ACI患者98例,随机分为研究组($n=49$)与对照组($n=49$)。2组入院后均给予常规对症治疗,对照组采用rt-PA静脉溶栓治疗,研究组采用注射用鼠神经生长因子联合rt-PA静脉溶栓治疗。比较2组治疗效果、治疗前后美国国立卫生院神经功能缺损评分(NIHSS)评分、生活质量(SF-36),比较2组治疗前后血清NGF、MBP及脑源性神经营养因子(BDNF)水平。结果 研究组总有效率95.92%,显著高于对照组81.63% ($P<0.05$)。治疗后,研究组NIHSS评分及血清MBP水平低于对照组,NGF及BDNF水平高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗后1个月,研究组活力、精神健康、社会功能及总体健康各项评分均显著高于对照组($P<0.05$)。结论 注射用鼠神经生长因子联合rt-PA静脉溶栓治疗ACI,能显著提高治疗效果,改善患者神经功能,提高生活质量。

关键词: 急性脑梗死; 注射用鼠神经生长因子; 重组组织型纤溶酶原激活物; 静脉溶栓; 神经功能; 神经生长因子; 髓鞘碱性蛋白

中图分类号: R 743 文献标志码: A 文章编号: 1672-2353(2019)11-007-04 DOI: 10.7619/jcmp.201911002

Influence of intravenous thrombolysis with mouse
nerve growth factor for injection and recombinant
tissue-type plasminogen activator on neurological
function of patients
with acute cerebral infarction

LONG Yongchun, TANG Xing, TIAN Xiaoyan, ZHAO Jing

(Department of Neurology, Xianyang Hospital of Yan'an University, Xianyang, Shaanxi, 712000)

ABSTRACT: Objective To investigate the influence of intravenous thrombolysis with mouse nerve growth factor for injection and recombinant tissue-type plasminogen activator (rt-PA) on neurological function and serum nerve growth factor (NGF), myelin basic protein (MBP) in patients with acute cerebral infarction (ACI). **Methods** A total of 98 ACI patients were selected and randomly divided into study group ($n=49$) and control group ($n=49$). Both groups were treated with conventional symptomatic treatment after hospital admission. On this basis, the control group was treated with rt-PA by intravenous thrombolysis, while the study group was treated with intravenous thrombolysis with mouse nerve growth factor for injection and rt-PA. The therapeutic effect, NIHSS score and quality of life (SF-36) of the two groups were compared before and after treatment. The serum levels of NGF, MBP and brain-derived neurotrophic factor (BDNF) of the two groups were compared before and after treatment. **Results** The total effective rate of the study group was 95.92%, which was significantly higher than 81.63% of the control group ($P<0.05$). After treatment, the NIHSS score and serum MBP level of the study group were significantly lower than those of the control group, and the levels of NGF and BDNF were significantly higher than those of the control group ($P<0.05$). One

month after treatment, the scores of vitality, mental health, social function and overall health in the study group were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Application of intravenous thrombolysis with mouse nerve growth factor for injection and rt-PA can significantly improve the therapeutic effect, neurological function and quality of life in patients with ACI.

KEY WORDS: acute cerebral infarction; mouse nerve growth factor for injection; recombinant tissue-type plasminogen activator; intravenous thrombolysis; neurological function; nerve growth factor; myelin basic protein

急性脑梗死 (ACI) 为神经内科常见疾病, 主要致病因素为动脉粥样硬化、血液黏稠度升高、血栓形成等, 具有起病急骤、病情凶险、进展迅速等特点, 且具有较高的发病率及致残率、致死率^[1]。目前, 溶栓治疗被认为是 ACI 最有效的治疗方法, 能有效疏通梗死血管, 恢复脑部血流再灌注, 缓解脑损伤, 但部分患者溶栓治疗后神经功能恢复效果不佳, 严重影响生活质量^[2-3]。本研究采用注射用鼠神经生长因子联合重组组织型纤溶酶原激活物 (rt-PA) 静脉溶栓治疗 ACI 患者, 现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2015 年 7 月—2018 年 5 月本院收治的 ACI 患者 98 例, 采用随机数字表法分为研究组与对照组, 每组 49 例。2 组基线资料 (梗死部位、梗死类型、合并症、脑梗死灶体积、发病至溶栓时间、年龄、性别) 比较无显著差异 ($P > 0.05$), 具有可比性, 见表 1。本研究符合《世界医学协会赫尔辛基宣言》相关要求。

纳入标准: ① 符合《中国脑血管病影像应用指南》^[4] 中 ACI 相关诊断标准; ② 经头颅 CT 或 MRI 检查确诊; ③ 发病至溶栓治疗时间 ≤ 6 h; ④ 对本研究药物不过敏; ⑤ 近期末使用抗凝药物治疗; ⑥ 具有一定读写能力; ⑦ 患者及其家属知晓本研究, 自愿签署同意书。排除标准: ① 出血性梗死者; ② 凝血功能障碍者; ③ 合并恶性肿瘤者; ④ 认知功能障碍者; ⑤ 心、肝、肾等重要脏器严重病变者; ⑥ 动、静脉畸形者; ⑦ 全身严重感染者; ⑧ 治疗依从性差者。

1.2 方法

2 组入院后即刻行抗血小板、清除自由基、降低颅内压、改善脑循环等对症治疗。对照组采用 rt-PA (广东铭康生物工程有限公司, 国药准字

H20130000) 静脉溶栓治疗。用法用量: rt-PA 总剂量 0.9 mg/kg, 最大剂量不超过 90 mg, 首先取总剂量的 10% 于 1 min 内静脉推注, 剩余 90% 剂量 + 250 mL 氯化钠溶液混合后静脉滴注, 于 60 min 内滴注完毕。溶栓治疗结束 24 h 后行头颅 CT 检查, 确认无出血后给予抗血小板药物、脑保护剂、清除自由基等常规治疗。研究组采用注射用鼠神经生长因子 (丽珠集团丽珠制药厂, 国药准字 S20100005) 联合 rt-PA 静脉溶栓治疗, rt-PA 静脉溶栓同对照组, 采用注射用鼠神经生长因子行肌肉注射, 30 μ g/次, 1 次/d。持续治疗 2 周后评估疗效。

表 1 2 组基线资料对比 ($\bar{x} \pm s$) [n (%)]

基线资料		研究组 ($n = 49$)	对照组 ($n = 49$)
年龄/岁		65.38 $\pm$ 7.53	66.17 $\pm$ 8.06
性别	女	22	20
	男	27	29
发病至溶栓时间/h		3.57 $\pm$ 0.89	3.72 $\pm$ 0.93
脑梗死灶体积/ cm^3		41.75 $\pm$ 3.28	42.31 $\pm$ 3.49
合并症	高血压	22 (44.90)	20 (40.82)
	糖尿病	14 (28.57)	15 (30.61)
	高血脂	13 (26.53)	14 (28.57)
梗死类型	皮质型	16 (32.65)	14 (28.57)
	皮质下型	25 (21.02)	26 (53.06)
	混合型	8 (16.33)	9 (18.37)
梗死部位	脑干	19 (38.78)	20 (40.82)
	单侧额顶叶	15 (30.61)	13 (26.53)
	单侧额颞叶	9 (18.37)	8 (16.33)
	丘脑	6 (12.24)	8 (16.33)

1.3 疗效标准^[5]

采用卒中量表 (NIHSS) 评估患者神经功能, 并据此制定疗效标准。基本痊愈: 与治疗前比较, NIHSS 评分降低 $> 90\%$, 病残等级为 0 级; 显效: 与治疗前比较, NIHSS 评分降低 $46\% \sim 90\%$, 病残等级为 1 ~ 3 级; 好转: 与治疗前比较, NIHSS 评分降低 $18\% \sim < 46\%$; 无效: NIHSS 评分降低不足 18%, 或病情加重。总有效率 = (基本痊愈例数 + 显效例数 + 好转例数) / 总例

数 $\times 100\%$ 。

1.4 观察指标

① 比较 2 组治疗效果。② 比较 2 组治疗前后 NHISS 评分。③ 比较 2 组治疗前、治疗后 1 个月生活质量,采用健康调查简表(SF-36)评估,从活力、精神健康、社会功能及总体健康 4 个维度评估,分值均为 0~100 分,得分越高表示各项功能越好^[6]。④ 比较 2 组治疗前后血清神经生长因子(NGF)、髓鞘碱性蛋白(MBP)及脑源性神经营养因子(BDNF)水平,采集患者晨起静脉血 3 mL,以 3 000 r/min 转速离心处理 10 min,留取血清,采用酶联免疫吸附试验检测上述各指标,相关试剂盒购自上海户实医药科技有限公司,操作由专人严格按照说明书进行。

1.5 统计学方法

采用 SPSS 21.0 软件处理数据,计量资料采用均数 $\pm$ 标准差表示,行 t 检验,计数资料采用 $[n(\%)]$ 表示,行 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 2 组治疗效果比较

研究组治疗总有效率高于对照组,差异有统

计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 2 组临床疗效比较 $[n(\%)]$

组别	<i>n</i>	无效	好转	显效	基本痊愈	总有效
研究组	49	2(4.08)	12(24.49)	22(44.90)	13(26.53)	47(95.92)*
对照组	49	9(18.37)	15(30.61)	19(38.78)	6(12.24)	40(81.63)

与对照组比较, * $P < 0.05$ 。

2.2 2 组神经功能比较

治疗前, 2 组 NIHSS 评分无显著差异($P > 0.05$)。治疗后, 2 组 NIHSS 评分均较治疗前降低,且研究组低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 2 组治疗前后 NIHSS 评分比较 $(\bar{x} \pm s)$ 分

组别	<i>n</i>	治疗前	治疗后
研究组	49	27.39 $\pm$ 6.48	7.94 $\pm$ 5.37*#
对照组	49	26.54 $\pm$ 6.62	11.53 $\pm$ 6.82*

与治疗前比较, * $P < 0.05$; 与对照组比较, # $P < 0.05$ 。

2.3 2 组生活质量比较

治疗前, 2 组活力、精神健康、社会功能及总体健康各项评分无显著差异($P > 0.05$)。治疗后 1 个月,研究组活力、精神健康、社会功能及总体健康各项评分高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 4。

表 4 2 组生活质量评分对比 $(\bar{x} \pm s)$ 分

组别	时点	活力	精神健康	社会功能	总体健康
研究组(<i>n</i> = 49)	治疗前	53.81 $\pm$ 10.42	54.74 $\pm$ 11.23	51.26 $\pm$ 10.35	56.85 $\pm$ 5.76
	治疗后 1 个月	77.29 $\pm$ 13.35*	79.40 $\pm$ 13.18*	74.51 $\pm$ 11.24*	76.95 $\pm$ 12.41*
对照组(<i>n</i> = 49)	治疗前	54.39 $\pm$ 10.17	55.42 $\pm$ 11.39	52.17 $\pm$ 9.84	57.34 $\pm$ 6.12
	治疗后 1 个月	67.59 $\pm$ 13.04	69.52 $\pm$ 12.47	62.26 $\pm$ 10.73	67.38 $\pm$ 11.29

与对照组比较, * $P < 0.05$ 。

2.4 2 组血清指标比较

治疗前, 2 组血清 NGF、MBP 及 BDNF 水平无显著差异($P > 0.05$)。治疗后,研究组血清

NGF 及 BDNF 水平高于对照组, MBP 水平低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 5。

表 5 2 组血清指标对比 $(\bar{x} \pm s)$

组别	时点	NGF/(pg/mL)	MBP/(μ g/L)	BDNF/(ng/mL)
研究组(<i>n</i> = 49)	治疗前	118.35 $\pm$ 13.76	2.70 $\pm$ 0.41	3.19 $\pm$ 0.62
	治疗后	143.97 $\pm$ 16.38*	1.36 $\pm$ 0.35*	5.49 $\pm$ 0.73*
对照组(<i>n</i> = 49)	治疗前	119.47 $\pm$ 14.28	2.63 $\pm$ 0.37	3.22 $\pm$ 0.58
	治疗后	131.52 $\pm$ 15.71	2.09 $\pm$ 0.38	4.37 $\pm$ 0.68

NGF: 神经生长因子; MBP: 髓鞘碱性蛋白; BDNF: 脑源性神经营养因子。与对照组比较, * $P < 0.05$ 。

3 讨 论

相关研究^[7]表明, ACI 的治疗目的主要为恢复缺血区血流灌注与保护脑组织及促进神经功能

恢复。ACI 早期进行溶栓治疗可最大限度地恢复半暗带血流灌注,目前主要溶栓方法为 rt-PA 静脉溶栓。rt-PA 为第 2 代溶栓药物,属于一种天然存在的纤溶酶原激活剂,与纤维蛋白存在较高亲

和力,可有效溶解血块,且不会引发系统性纤溶状态,安全性较高^[8-9]。注射用鼠神经生长因子提取自小鼠颌下腺,对促进神经元生长、增殖及存活具有良好作用^[10]。

本研究将注射用鼠神经生长因子联合 rt-PA 静脉溶栓应用于 ACI 患者,结果显示,研究组治疗总有效率 95.92%,明显高于对照组 81.63%。治疗后,研究组 NIHSS 评分较对照组显著较低($P < 0.05$),表明该联合方案治疗能显著改善 ACI 患者神经功能,提高治疗效果。分析其原因可能为 rt-PA 静脉溶栓治疗可有效疏通患者梗死血管,迅速恢复脑组织供血、供养,减轻脑水肿状态,促进神经功能恢复。在此基础上加用注射用鼠神经生长因子,可快速透过血脑屏障进入神经中枢,补充外源性 NGF,为神经细胞修复提供营养,促进神经元、突起再生,从而进一步改善神经功能,增强疗效^[11-12]。BDNF 是一种重要的神经营养因子,与 NGF 都具有维持神经元生长、存活、分化及损伤后再生的作用^[13]。本研究发现,研究组治疗后 NGF 及 BDNF 水平显著高于对照组($P < 0.05$)。表明 rt-PA 静脉溶栓治疗基础上加用注射用鼠神经生长因子可有效提高血清 NGF 及 BDNF 水平,这可能是注射用鼠神经生长因子与 rt-PA 静脉溶栓联合能进一步提高患者神经功能的重要原因。

MBP 位于髓鞘浆膜表面,是中枢神经系统髓鞘的主要蛋白质,具有维持中枢神经系统结构及功能稳定的作用,正常情况下 MBP 不易透过血脑屏障进入血液,当脑组织受损时,血脑屏障功能降低,导致 MBP 大量释放至血液内,引起血清 MBP 水平升高,使中枢神经系统结构及功能发生破坏^[14-15]。本研究结果显示,研究组治疗后血清 MBP 水平显著低于对照组($P < 0.05$),表明注射用鼠神经生长因子联合 rt-PA 静脉溶栓能有效降低 ACI 患者血清 MBP 水平,从而提高 MBP 对中枢神经系统结构及功能稳定的维持作用,对促进神经功能恢复具有积极的影响。本研究还发现,治疗后 1 个月,研究组活力、精神健康、社会功能及总体健康各项评分均显著高于对照组($P < 0.05$),表明二者联合治疗能有效提高患者生活质量。

综上所述,对 ACI 患者采用注射用鼠神经生长因子联合 rt-PA 静脉溶栓治疗的疗效显著,能

有效提高血清 NGF 及 BDNF 水平,降低血清 MBP 水平,改善患者神经功能,提高生活质量。

参考文献

- [1] Camerlingo M, Tudose V, Tognozzi M, et al. Predictors of re-canalisation 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.
- [2] 杨友高, 冉晓刚, 陈洪宝, 等. 注射用重组人尿激酶原溶栓治疗老年急性脑梗死的临床疗效及其对神经功能和生活质量的影响[J]. *实用药物与临床*, 2017, 20(12): 1392–1395.
- [3] 赵婷. 丹参川芎嗪注射液辅助治疗急性脑梗死对神经功能、血液流变学及炎性细胞因子的影响[J]. *中国合理用药探索*, 2017, 14(6): 5–9.
- [4] 中华医学会神经病学分会. 中国脑血管病影像应用指南[J]. *中华神经科杂志*, 2016, 49(3): 164–181.
- [5] 路雅宁, 乔丽云. NIHSS 评分在急性脑梗死临床评估中的价值[J]. *生物医学工程与临床*, 2015, 19(3): 331–333.
- [6] 张家仕, 冼绍祥. PRO 量表及 SF-36 量表测定高血压患者生活质量效果评价[J]. *广东医学*, 2017, 38(16): 2525–2527.
- [7] 胡晓, 瞿浩, 李世容, 等. 静脉溶栓联合亚低温治疗对急性脑梗死患者疗效及可能作用机制的研究[J]. *中国神经精神疾病杂志*, 2016, 42(1): 15–21.
- [8] 解燕春, 曾艳平, 张少峰, 等. 重组组织型纤溶酶原激活物静脉溶栓治疗急性轻型脑梗死的疗效观察[J]. *神经损伤与功能重建*, 2015, 10(6): 494–496.
- [9] 陈冬丽, 汪显琪, 李江, 等. 依达拉奉联合 Rt-PA 静脉溶栓对急性脑梗死病人氧化应激及自由基的影响[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2017, 15(14): 1775–1778.
- [10] 王荣. 急性脑梗死应用鼠神经生长因子及中成药制剂的临床研究[J]. *临床医学研究与实践*, 2017, 2(9): 29–29.
- [11] 许育伟, 曾宪杰, 何文贞. 重组组织型纤溶酶原激活剂联合鼠神经生长因子对缺血性脑卒中患者疗效的影响[J]. *中国医药科学*, 2018, 8(2): 237–239.
- [12] 刘伟, 喻莉. 尤瑞克林联合鼠神经生长因子治疗急性缺血性脑卒中[J]. *实用医学杂志*, 2016, 32(21): 3599–3602.
- [13] 凌雪辉. 依达拉奉联合神经节苷脂对急性脑梗死患者血清 BDNF、NGF 和神经功能缺损的影响[J]. *中国医药导刊*, 2016, 18(1): 55–58.
- [14] 夏翠萍. 急性脑梗死患者监测 NGB、BDNF 和 MBP 的临床意义[J]. *临床误诊误治*, 2016, 29(12): 81–84.
- [15] 但霞. 急性脑梗死患者侧支循环的脑血管造影评估及其与神经功能损伤程度的相关性[J]. *海南医学院学报*, 2017, 23(24): 3449–3451.