

鼠神经生长因子治疗重症脑梗死 160 例临床效果分析

毛玲群 陈秋月 闻绍云 陈富强 张丹红

台州市中心医院神经内科, 浙江台州 318000

通信作者: 毛玲群, Email: maolq@tzzxy.com

【摘要】 目的 评估鼠神经生长因子(mNGF)对重症脑梗死患者神经功能康复的影响。方法 选择台州市中心医院2017年1月至2018年12月收治的160例急性重症脑梗死患者为研究对象。将患者按随机数字表法分为观察组与对照组,每组80例。对照组给予西医常规治疗;观察组在西医常规基础上加用mNGF 18 μg,每日1次肌肉注射(肌注),连用3周。观察两组患者神经功能和日常生活活动能力(ADL)改善程度;并记录两组并发症发生率。结果 两组治疗3周后美国国立卫生研究院卒中评分量表(NIHSS)评分和ADL评分均较治疗前明显降低,观察组治疗后NIHSS评分(分:14.47±4.87比16.71±5.05)和ADL评分(分:26.25±6.63比32.37±7.34)明显低于对照组(均 $P<0.05$)。并发症方面,观察组应激性溃疡出血[5.0%(4/80)比15.0%(12/80)]、肺部感染[18.8%(15/80)比33.8%(27/80)]、泌尿系感染[7.5%(6/80)比17.5%(14/80)]发生率均较对照组明显降低(均 $P<0.05$),褥疮发生率较对照组有所降低[1.2%(1/80)比5.0%(4/80)],但两组比较差异无统计学意义($P>0.05$)。结论 在脑梗死患者的临床治疗中,采用常规治疗联合mNGF方案,可显著改善患者的神经功能缺损症状,减少并发症的发生,提高临床疗效,加快患者神经功能康复。

【关键词】 鼠神经生长因子; 重症脑梗死; 日常生活活动能力; 神经功能

基金项目:浙江省医学会临床科研基金(2015ZYC-A107)

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2020.04.014

Clinical effect analysis of mouse nerve growth factor in treatment of 160 cases of severe cerebral infarction

Mao Lingqun, Chen Qiuyue, Wen Shaoyun, Chen Fuqiang, Zhang Danhong

Department of Neurology, Taizhou Central Hospital, Taizhou 318000, Zhejiang, China

Corresponding author: Mao Lingqun, Email: maolq@tzzxy.com

【Abstract】 Objective To evaluate the effect of mouse nerve growth factor (mNGF) on the neurological rehabilitation of patients with severe cerebral infarction. **Methods** The 160 patients with acute severe cerebral infarction hospitalized in Taizhou Central Hospital from January 2017 to December 2018 were selected as research objects. The patients were divided into observation group and control group according to the random number table method, 80 cases in each group. The control group was treated with routine Western medicine; the observation group was treated with mNGF 18 μg on the basis of routine Western medicine, by intramuscular injection, once daily for 3 weeks. The improvement of nerve function and ability of daily life (ADL) were observed and the incidence of complications was recorded. **Results** The National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS) score and ADL score of two groups were significantly lower than those of control group after 3 weeks of treatment, the NIHSS score (points: 14.47±4.87 vs. 16.71±5.05) and the ADL score (points: 26.25±6.63 vs. 32.37±7.34) of observation group were significantly lower than those of control group after treatment (both $P<0.05$). In terms of complications, the patients with stress ulcer bleeding [5.0% (4/80) vs. 15.0% (12/80)], pulmonary infection [18.8% (15/80) vs. 33.8% (27/80)], and urinary infection [7.5% (6/80) vs. 17.5% (14/80)] in observation group were significantly less than those in control group (all $P<0.05$), while the patients with bedsore were slightly less than that in control group [1.2% (1/80) vs. 5.0% (4/80)], without significant difference between the two groups ($P>0.05$). **Conclusion** In clinical treatment of patients with cerebral infarction, routine treatment combined with mNGF can significantly improve the neurological deficit symptoms, reduce the occurrence of complications, improve the effectiveness of treatment, and accelerate the recovery of neurological function of patients, which is worth popularizing in clinic.

【Key words】 Mouse nerve growth factor; Severe cerebral infarction; Ability of daily life; Neurological function

Fund program: Clinical Research Foundation of Zhejiang Medical Association (2015ZYC-A107)

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2020.04.014

脑梗死有高发病率、高病死率、高致残率、高复发率的特点,且存在基础疾病者并发肺部感染的发生率增加^[1],存活者30%~50%留有不同程度后遗症,尤其是急性重症脑梗死患者病情危重,现居我国居民死亡原因首位^[2-3],也是造成我国成年人残疾的首要原因。而能有效减轻脑梗死患者后遗症的方法越来越受临床一线医师的重视,寻找有效的神经细胞保护剂,减少损伤脑细胞的凋亡尤为重要。

有研究显示,给予鼠神经生长因子(mNGF)对重症脑梗死患者的神经功能康复有显著作用,可改善患者生活质量^[4]。本研究观察mNGF对脑梗死患者[美国国立卫生研究院卒中评分量表(NIHSS)评分 ≥ 16 分]^[3]的影响,为临床mNGF用于脑梗死的治疗提供依据,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料:选择2017年1月至2018年12月

在本院神经内科治疗的 160 例重症脑梗死患者作为研究对象。

1.1.1 纳入标准: ① 诊断均符合缺血性脑卒中标准;② 发病时间 ≤ 72 h;③ 年龄 18 ~ 80 岁;④ NIHSS 评分 16 ~ 25 分;⑤ 行头颅 CT 或磁共振成像(MRI) 确诊;⑥ 患者本人或其法定代理人知情同意。

1.1.2 排除标准: ① 头颅 CT/MRI 提示为颅内出血性疾病者;② 短暂性脑缺血发作(TIA)者;③ 有重度意识障碍者;④ 由脑肿瘤、脑外伤、血液系统疾病等引起的脑卒中患者;⑤ 发病后已接受溶栓或取栓治疗者;⑥ 患有精神障碍、痴呆、帕金森综合征及其他可能会影响效果判定的疾病者;⑦ 肝功能异常(转氨酶大于正常参考值上限 2 倍)、肾功能异常[肌酐(SCr)大于正常参考值上限 1.5 倍]、心功能不全或患有其他严重疾病,预期寿命 ≤ 3 个月者;⑧ 患有恶性肿瘤者;⑨ 孕产妇及备孕者;⑩ 既往对生物制品过敏者。

1.1.3 脱落标准: ① 受试者依从性差,不愿配合研究者;② 发生严重并发症、不良事件,不宜继续治疗者;③ 违反治疗方案者;④ 出现影响疗效评价因素者;⑤ 撤回知情同意或失访者;⑥ 其他原因所致的终止或脱落者。

1.1.4 伦理学: 本研究符合医学伦理学标准,并经本院伦理批准(审批号:2019-32),对患者采取的治疗或检测获得过患者或家属的知情同意。

1.2 研究分组方法: 将患者按随机数字表法分为观察组和对照组,每组 80 例。两组均给予常规治疗,包括口服波立维片每次 75 mg、每日 1 次,抗血小板聚集治疗,依达拉奉 30 mg、每 12 h 1 次抗氧自由基。治疗期间避免应用胞磷胆碱、神经节苷脂、三磷酸腺苷等其他营养神经的药物。观察组在西医常规治疗基础上再加用 mNGF 注射液 18 μg,每日 1 次,肌肉注射(肌注),连用 3 周。

1.3 观察指标及方法

1.3.1 神经功能的康复情况评价: 于治疗前及治疗后 3 周采用 NIHSS 评分^[5-6]评估两组患者神经功能的康复情况。

1.3.2 生活能力改善程度评定: 采用日常生活活动能力(ADL)评分评价患者生活能力改善程度,ADL 包括 6 项躯体自理能力评估:行走、进食、梳洗、穿衣、洗澡、上厕所;8 项工具性 ADL 评估:备餐、购物、打电话、做家务、洗衣服、理财、服药以及使用交通工具。每项评分分为 4 级:4 分为自己完全不能做;3 分为需要帮助;2 分为有些困难;1 分为自

己能做。总分 14 ~ 56 分,分值越低代表日常生活能力越好,≥ 37 分为重度障碍,27 ~ 36 分为中度障碍,17 ~ 26 分为轻度障碍,≤ 16 分为正常。

1.3.3 并发症情况: 应激性溃疡符合胃管引流出血性胃内容物,或呕吐胃内容物呈咖啡色,或解黑便,或大便隐血试验(+++)条件之一者考虑上消化道出血。肺部感染:肺部听诊有啰音,或胸部 CT 检查提示肺炎改变。泌尿系感染:出现尿频、尿痛或泌尿培养阳性。褥疮以皮肤出现破损为判断标准。

1.4 统计学方法: 使用 SPSS 23.0 统计软件分析数据,符合正态分布的计量资料以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用 *t* 检验;计数资料以例表示,采用 χ^2 检验。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不同治疗方法两组重症脑梗死患者基本资料比较(表 1): 两组性别、年龄、病程、伴脑血管病危险因素患者数(高血压、高血糖、高血脂)等基本资料比较差异均无统计学意义(均 *P* > 0.05),说明两组基本资料均衡,有可比性。

表 1 不同治疗方法两组重症脑梗死患者基本资料比较

组别	例数 (例)	性别(例)		年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	病程 (h, $\bar{x} \pm s$)	伴危险因素(例)		
		男性	女性			高血压	高血糖	高血脂
对照组	80	44	36	61.31 ± 5.78	34.89 ± 16.01	51	28	31
观察组	80	42	38	61.62 ± 5.74	35.21 ± 15.83	52	26	33
<i>t</i> / χ^2 值		0.101		0.340	0.127	0.027	0.112	0.104
<i>P</i> 值		0.751		0.734	0.899	0.869	0.738	0.747

2.2 不同治疗方法两组重症脑梗死患者 NIHSS 评分、ADL 评分比较(表 2): 两组患者入院时 NIHSS 评分、ADL 评分比较差异无统计学意义(均 *P* > 0.05);治疗 3 周后,两组 NIHSS 评分和 ADL 评分均较入院时明显降低,但观察组治疗后 NIHSS 评分明显高于对照组,ADL 评分明显低于对照组(均 *P* < 0.05)。

表 2 不同治疗方法两组重症脑梗死患者 NIHSS 评分、ADL 评分比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数 (例)	NIHSS 评分(分)		ADL 评分(分)	
		入院时	治疗 3 周后	入院时	治疗 3 周后
对照组	80	22.01 ± 4.23	16.71 ± 5.05 ^a	37.76 ± 9.57	32.37 ± 7.34 ^a
观察组	80	22.32 ± 3.61	14.47 ± 4.87 ^a	37.81 ± 9.56	26.25 ± 6.63 ^a
<i>t</i> 值		0.499	2.856	0.033	2.137
<i>P</i> 值		0.619	0.005	0.974	0.034

注:NIHSS 为美国国立卫生研究院卒中评分量表,ADL 为日常生活活动能力;与本组入院时比较,^a*P* < 0.05

2.3 不同治疗方法两组重症脑梗死患者并发症发生情况比较(表 3): 观察组应激性溃疡出血、肺部感染、泌尿系感染发生率均明显低于对照组(均 *P* < 0.05),

褥疮发生率较对照组降低,但两组比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

表 3 不同治疗方法两组重症脑梗死患者并发症发生率比较

组别	例数 (例)	并发症发生率 [% (例)]			
		应激性溃疡出血	肺部感染	泌尿系感染	褥疮
对照组	80	15.0(12)	33.8(27)	17.5(14)	5.0(4)
观察组	80	5.0(4)	18.8(15)	7.5(6)	1.2(1)
χ^2 值		4.444	4.649	4.838	1.858
P 值		0.035	0.031	0.029	0.173

3 讨论

发生重症脑梗死后多伴有全身炎症性反应累及多器官功能^[7],患者临床症状重,脑梗死面积大,进展迅速,常并发脑疝、肺部感染、心力衰竭(心衰)等,从而导致多器官衰竭,不良预后比例高达 80%^[8-9],即使经过积极的药物和手术治疗,大面积脑梗死患者病死率仍有 20%~30%,绝大部分存活者遗留有严重的神经功能障碍^[10]。因此降低重症脑梗死的病残率和病死率一直是脑血管病治疗的首要任务。

注射用 mNGF 提取于小鼠颌下腺,有营养神经、减轻神经细胞髓鞘肿胀的作用;可拮抗兴奋性氨基酸的细胞毒性、减轻钙超载、影响钙通道激活、抑制神经元细胞凋亡;也能清除疾病恢复过程中部分有毒物质,防止脑损伤再发^[6,11]。mNGF 是神经系统最重要的生物活性蛋白之一,能促进中枢及外周神经元存活、生长发育、分化、再生及损伤后神经系统修复。正常生理状态下,外源性 mNGF 静滴或肌注后不易透过血脑屏障,但在缺血性卒中急性期, mNGF 可透过受损血脑屏障到达中枢神经系统,同时与肾上腺素能神经突触末端受体结合而被摄取,经轴浆运输逆行至胞体发挥作用。mNGF 还可保护交感及感觉神经元,促进内源性神经生长因子及其 mRNA 表达,弥补急性脑梗死时内源性神经生长表达量的不足,有效减轻神经损伤程度,促进神经纤维再生,促进神经功能在较短时间内恢复^[12-13]。

本研究显示,治疗 3 周后观察组 NIHSS 评分降低程度明显高于对照组,同时生活能力改善程度明显优于对照组,说明 mNGF 对重症脑梗死患者神经功能康复有明显疗效,可促进脂质、核酸、受损神经组织蛋白合成和病灶神经元与神经纤维再生;保护患者神经元功能,进而修复和改善受损的神经功能。在并发症发生率方面,观察组应激性溃疡出血、肺部感染、泌尿系感染发生率显著低于对照组,褥疮发生率虽较对照组有降低趋势,但两组比较差异无统计学意义,这可能与本院预防褥疮发生措施得当

有关。mNGF 可促进重症脑梗死患者神经功能的进一步康复,降低并发症发生率,提高患者生活质量。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 毛玲群, 闻绍云, 黄睿, 等. 急性脑梗死后肺部感染危险因素分析[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2011, 18 (5): 301-302. DOI:10.3969/j.issn.1008-9691.2011.05.018.
- [2] Mao LQ, Wen SY, Huang R, et al. Risk factors of nosocomial lung infection in cerebral infarction[J]. Chin J TCM WM Crit Care, 2011, 18 (5): 301-302. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2011.05.018.
- [3] González RG, Furie KL, Goldmacher GV, et al. Good outcome rate of 35% in IV-tPA-treated patients with computed tomography angiography confirmed severe anterior circulation occlusive stroke[J]. Stroke, 2013, 44 (11): 3109-3113. DOI: 10.1161/STROKEAHA.113.001938.
- [4] Muchada M, Rubiera M, Rodríguez-Luna D, et al. Baseline National Institutes of Health stroke scale-adjusted time window for intravenous tissue-type plasminogen activator in acute ischemic stroke[J]. Stroke, 2014, 45 (4): 1059-1063. DOI: 10.1161/STROKEAHA.113.004307.
- [5] 段效勇. 奥拉西坦联合鼠神经生长因子对急性脑梗死脂蛋白磷脂酶 A2 和 S100B 蛋白的影响[J]. 中国基层医药, 2013, 20 (20): 3067-3069. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1008-6706.2013.20.011.
- [6] Duan XY. The influence of oxiracetam plus mNGF on serum Lp-PLA2 and S100B protein in patients with acute cerebral infarction[J]. Chin J Prim Med Pharm, 2013, 20 (20): 3067-3069. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1008-6706.2013.20.011.
- [7] Jeyaseelan RD, Vargo MM, Chae J. National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) as an early predictor of poststroke dysphagia[J]. PM R, 2015, 7 (6): 593-598. DOI: 10.1016/j.pmrj.2014.12.007.
- [8] Kesinger MR, Sequeira DJ, Buffalini S, et al. Comparing National Institutes of Health Stroke Scale among a stroke team and helicopter emergency medical service providers[J]. Stroke, 2015, 46 (2): 575-578. DOI: 10.1161/STROKEAHA.114.007850.
- [9] 李春瑶, 司味鑫, 赵越, 等. 血清胆碱酯酶水平与急性脑梗死病情严重程度及预后的相关性[J]. 中国医科大学学报, 2016, 45 (5): 417-421. DOI: 10.12007/j.issn.0258-4646.2016.05.009.
- [10] Li CY, Si WX, Zhao Y, et al. Correlation of serum cholinesterase level with the severity and prognosis of acute cerebral infarction[J]. 2016, 45 (5): 417-421. DOI: 10.12007/j.issn.0258-4646.2016.05.009.
- [11] Bill O, Zufferey P, Faouzi M, et al. Severe stroke: patient profile and predictors of favorable outcome[J]. J Thromb Haemost, 2013, 11 (1): 92-99. DOI: 10.1111/jth.12066.
- [12] Albert AF, Kirkman MA. Clinical and radiological predictors of malignant middle cerebral artery infarction development and outcomes[J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2017, 26 (11): 2671-2679. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2017.06.041.
- [13] LoPresti MA, Bruce SS, Camacho E, et al. Hematoma volume as the major determinant of outcomes after intracerebral hemorrhage[J]. J Neurol Sci, 2014, 345 (1-2): 3-7. DOI: 10.1016/j.jns.2014.06.057.
- [14] 麦辉, 杨镇军, 赖妮琳, 等. 鼠神经生长因子对急性脑血管疾病患者认知功能和运动功能的影响研究[J]. 实用心脑血管病杂志, 2015, 23 (4): 29-31. DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2015.04.009.
- [15] Mai H, Yang ZJ, Lai NL, et al. Impact of mouse nerve growth factor on cognitive function and motor function of patients with acute cerebrovascular diseases[J]. Pract J Card Cereb Pneu Vasc Dis, 2015, 23 (4): 29-31. DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2015.04.009.
- [16] 李玉华. 注射用鼠神经生长因子对脑梗死患者临床疗效及血清中单核细胞趋化蛋白-1、同型半胱氨酸和 S100B 的影响[J]. 中国老年学杂志, 2015, 35 (13): 3587-3589. DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2015.13.046.
- [17] Li YH. Effects of injection of mouse nerve growth factor on clinical efficacy and serum levels of monocyte chemoattractant protein-1, homocysteine and S100B in patients with cerebral infarction[J]. Chin J Gerontol, 2015, 35 (13): 3587-3589. DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2015.13.046.
- [18] 周邑东, 吴宇飞. 鼠神经生长因子对急性脑梗死患者神经功能和运动功能的影响[J]. 现代实用医学, 2015, 27 (3): 318-319. DOI: 10.3969/j.issn.1671-0800.2015.03.025.
- [19] Zhou YD, Wu YF. Effects of mouse nerve growth factor on neural function and motor function in patients with acute cerebral infarction[J]. Mod Pract Med, 2015, 27 (3): 318-319. DOI: 10.3969/j.issn.1671-0800.2015.03.025.

(收稿日期: 2020-05-05)