神经生长因子对高血压脑出血疗效及安全性研究

陈铿 王坤 牛焕江 李新伟 王义荣

[摘要] 目的 研究神经生长因子(NGF)对高血压脑出血神经功能恢复的疗效及安全性。方法 选择高血压脑出血患者48例,随机分为对照组和处理组,均为24例。对照组患者接受常规治疗,处理组患者在此基础上辅以NGF治疗。比较两组治疗前及治疗后2周、1月、6月的神经功能缺损评分(NIHSS)及日常生活活动能力评分(Barthel指数)。同时观察两组患者入院时、治疗后1个月的血常规及肾功能指标以评估NGF的安全性。结果 处理组治疗1个月后的NIHSS评分及Barthel指数均明显优于对照组,差异均有统计学意义(t 分别=2.45、2.53, P 均 <0.05)。两组患者入院时及治疗1个月后的白细胞、血小板、谷丙转氨酶、谷草转氨酶、肌酐比较,差异均无统计学意义(t 分别=0.71、0.48、0.10、1.74、0.68; 0.04、0.16、1.29、0.71、0.30, P 均 >0.05)。结论 NGF能够加速高血压脑出血患者的神经功能恢复,且是安全的。

[关键词] 神经生长因子; 高血压脑出血; NIHSS评分; Barthel指数

Clinical efficacy and safety of nerve growth factor on the patients with hypertensive intracerebral hemorrhage

CHEN Keng, WANG Kun, NIU Huanjiang, et al. Department of Neurosurgery, Hangzhou Xiasha Hospital, Hangzhou 310016, China.

[Abstract] **Objective** To investigate the clinical efficacy and safety of nerve growth factor (NGF) on the patients with hypertensive intracerebral hemorrhage. **Methods** Forty-eight patients were randomly divided into two groups with twenty-four cases in each group. The patients in the control group received normal treatment, and patients in the treatment group received NGF on basis of normal treatment during the same period. Neurological functional defect score (NIHSS evaluation) and the daily life activity ability score (Barthel index) were collected and compared between the two groups before and after the treatment (two weeks, one month and six months). Parameters of CBC, liver and kidney function were also gained before and one month after the treatment to evaluate the safety. **Results** NIHSS scores and Barthel index scores of the treatment group were significantly better than those of the control group at one month after the treatment ($t=2.45, 2.53, P<0.05$). The differences in white blood cells, platelets, glutamic pyruvic transaminase, glutamic oxaloacetic transaminase and creatinine between the two groups at the time of admission and one month after treatment were not statistically significant ($t=0.71, 0.48, 0.10, 1.74, 0.68; 0.04, 0.16, 1.29, 0.71, 0.30, P>0.05$). **Conclusion** Nerve growth factor can improve the recovery of neurological function of patients with hypertensive intracerebral hemorrhage, which is also safe.

[Key words] nerve growth factor; hypertensive intracerebral hemorrhage; NIHSS score; Barthel index

DOI: 10.13558/j.cnki.issn1672-3686.2019.02.006

项目基金:浙江省医学会临床科研项目(2015ZYCA23),杭州市卫计委一般项目(2017A73),浙江省医药卫生科技项目(2018270408),国家自然科学基金(81402044),浙江省自然科学基金(LY14H160017, LY14H160025)

作者单位:310016 浙江杭州,杭州市下沙医院神经外科(陈铿、王坤);浙江大学医学院附属邵逸夫医院(牛焕江、李新伟、王义荣)

高血压脑出血是一种严重的中枢神经系统疾病^[1],具有高致残率、高病死率。神经生长因子(nerve growth factor, NGF)在神经损伤修复中起着非常重要的作用,已广泛应用于治疗视神经损伤、周围神经损伤等疾病^[2,3]。但是目前国内外仍缺乏评价NGF在治疗高血压脑出血中应用的研究。故本次研究评价其对改善高血压脑出血患者神经功

能障碍的有效性及其安全性。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2016年至2017年浙江大学医学院附属邵逸夫医院收治的48例高血压脑出血患者为研究对象,其中男性38例、女性10例;平均年龄(59.38±6.90)岁。所有患者均经头颅CT证实,符合高血压脑出血诊断标准^[5]。入选标准:①年龄50~80岁;②确诊为高血压脑出血,且位于基底节区;③出血量10~30 ml,入院时格拉斯哥昏迷指数评分为13~15分;④发病到住院时间<48 h;⑤充分了解后续治疗方案且能配合治疗。排除:①出血量>30 ml或脑疝形成,住院期间行手术治疗;②外伤、广泛性脑出血、

基底节区出血伴破入脑室、再次脑卒中、因肿瘤、动脉瘤破裂、动静脉畸形造成颅内出血等;③伴有严重的心脏疾病,肝、肾功能不全等病变;④入院时患者的血常规或肝肾功能存在明显异常,导致住院期间需进一步诊治;⑤需长期服用阿司匹林、抗凝药物等可能影响疾病及预后相关药物;⑥相关药物过敏史;⑦患有精神系统疾病,影响实验评估;⑧在3个月内参加过其他任何临床试验;⑨不能完成后续随访。本次研究通过医院伦理委员会审批。所有患者随机分为对照组24例和处理组24例。两组患者的临床资料见表1,两组性别、年龄、发病时间、格拉斯哥昏迷评分比较,差异无统计学意义(P 均>0.05)。

表1 两组高血压脑出血患者临床资料比较

组别	n	性别(男/女)	年龄/岁	发病时间/h	格拉斯哥昏迷评分/分
处理组	24	20/4	60.50 ± 7.86	7.93 ± 7.12	14.25 ± 0.89
对照组	24	18/6	58.25 ± 6.11	14.13 ± 12.76	14.13 ± 0.83

1.2 方法 所有患者均给予甘露醇降颅压、预防癫痫、控制血压、控制血糖、改善脑代谢(胞磷胆碱胶囊)等对症支持治疗。处理组在此基础上肌注注射用鼠神经生长因子(由未名生物医药有限公司生产)9 000 IU,每日一次,连续用药治疗。

1.3 疗效评定标准 在入院时、治疗后2周、1月、6月分别对患者进行神经功能缺损[采用美国国立卫生研究院卒中量表(National institute of health stroke scale, NIHSS)评分]及日常生活活动能力进行评分(采用Barthel指数)。同时监测两组患者治疗前及治疗1月后的血常规及肝肾功能。

1.4 统计学方法 采用SPSS 17.0统计软件。计量资料用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间较采用 t 检验;计数资料采用 χ^2 检验。设 $P < 0.05$ 认为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后NIHSS评分及Barthel指数比较见表2

由表2可见,两组患者入院时、治疗2周后及治

疗6月后的NIHSS评分及Barthel指数比较,差异均无统计学意义(t 分别=0.81、1.33、1.50;1.20、2.02、1.70, P 均>0.05)。但处理组治疗1月后的NIHSS评分及Barthel指数均明显优于对照组,差异均有统计学意义(t 分别=2.45、2.53, P 均<0.05)。

表2 两组患者治疗前后NIHSS评分及Barthel指数比较/分

组别		NIHSS评分	Barthel指数
处理组	入院时	13.38 ± 2.39	13.75 ± 5.18
	治疗2周后	10.13 ± 2.03	31.25 ± 13.56
	治疗1月后	6.37 ± 1.99*	51.25 ± 15.06*
	治疗6月后	4.13 ± 1.46	74.38 ± 9.80
对照组	入院时	14.37 ± 2.56	10.63 ± 4.17
	治疗2周后	11.75 ± 2.31	24.38 ± 9.04
	治疗1月后	9.13 ± 2.48	33.13 ± 13.61
	治疗6月后	5.75 ± 1.75	62.50 ± 17.11

注:*,与对照组同时点比较, $P < 0.05$ 。

2.2 两组患者治疗前后血常规与肝肾功能指标比较见表3

表3 两组患者治疗前后血常规与肝肾功能指标比较

组别		白细胞/ $\times 10^9/L$	血小板/ $\times 10^9/L$	谷丙转氨酶/U/L	谷草转氨酶/U/L	肌酐/ $\mu mol/L$
处理组	入院时	6.11 ± 1.50	158.62 ± 50.72	19.63 ± 9.71	27.75 ± 6.58	55.00 ± 16.89
	治疗1月后	7.06 ± 1.89	158.75 ± 24.97	21.12 ± 7.77	31.12 ± 9.40	61.38 ± 12.67
对照组	入院时	5.63 ± 1.32	151.29 ± 27.94	20.25 ± 13.94	21.50 ± 7.71	61.75 ± 22.64
	治疗1月后	7.10 ± 1.94	156.37 ± 33.57	15.63 ± 9.18	26.50 ± 15.77	59.13 ± 16.86

由表3可见,两组患者入院时及治疗1月后的白细胞、血小板、谷丙转氨酶、谷草转氨酶、肌酐比较,差异均无统计学意义(t 分别=0.71、0.48、0.10、1.74、0.68;0.04、0.16、1.29、0.71、0.30, P 均>0.05)。

3 讨论

高血压脑出血具有高致残率、高病死率的特点,是一种严重的中枢神经系统疾病^[1]。高血压脑出血除了当时直接对脑组织造成不可逆的损伤外,还会出现继发性脑损伤,最终影响预后^[6,7]。NGF是一种分泌型蛋白,它有助于营养神经、促进轴突生长、维持神经元的内环境,在神经损伤修复中起着非常重要的作用^[2]。现在NGF已经广泛用于很多神经系统疾病的治疗,但是将其用于治疗脑出血的研究却相当有限^[3,4,8]。目前,在某些体外试验发现,脑源性NGF能通过激活PI3K及Ras/MAPK信号通路来降低海马神经元对谷氨酸诱导细胞凋亡的敏感性。在小鼠动物模型中也发现脑源性NGF能促进血肿周围脑组织内新生血管形成,最终有利于促进小鼠脑出血后的神经功能恢复^[9]。文献资料均提示NGF在脑出血治疗中可能发挥神经保护作用^[10]。

NIHSS评分可以有效评价脑出血神经功能改善程度^[5],Barthel指数则可以评价患者日常生活活动能力。本次研究结果显示,两组患者在治疗2周后及6个月后的神经功能改善情况及Barthel指数无明显差异,而辅以NGF治疗的患者在治疗1个月后的神经功能改善情况及Barthel指数要优于对照组(P 均<0.05)。并且,两组治疗前及治疗后1月的白细胞、血小板、谷丙转氨酶、谷草转氨酶、肌酐也无明显差异,说明NGF在一定程度上可以加速高血压脑出血患者的神经功能改善,提高日常生活活动能力,并且是安全的。这不仅仅对脑出血的治疗提供了一种新的途径,也为开发新的安全有效的神经保护药物提供了思路。

综上所述,NGF在一定程度上可以加速高血压脑出血患者的神经功能恢复,提高患者的生活质量。但是仍需要更多的研究、更多的样本量及更长的随访时间来进一步评估NGF在高血压脑出血患

者中的用法用量、疗效及安全性。

参考文献

- 1 Sembill JA, Huttner HB, Kuramatsu JB. Impact of recent studies for the treatment of intracerebral hemorrhage[J]. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2018, 18(10):71.
- 2 Liu YR, Liu Q. Meta-analysis of mNGF therapy for peripheral nerve injury: a systematic review[J]. *Chin J Traumatol*, 2012, 15(2):86-91.
- 3 Levi-Montalcini R, Skaper SD, Dal Toso R, et al. Nerve growth factor: from neurotrophin to neurokine[J]. *Trends Neurosci*, 1996, 19(11):514-520.
- 4 Sun Y, Xu B, Zhang Q. Nerve growth factor in combination with Oxiracetam in the treatment of Hypertensive Cerebral Hemorrhage[J]. *Pak J Med Sci*, 2018, 34(1):73-77.
- 5 Hemphill JC, Greenberg SM, Anderson CS, et al. Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage: A guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association[J]. *Stroke*, 2015, 46(7):2032-2060.
- 6 Leira R, Davalos A, Silva Y, et al. Early neurologic deterioration in intracerebral hemorrhage: predictors and associated factors[J]. *Neurology*, 2004, 63(3):461-467.
- 7 Aronowski J, Zhao X. Molecular pathophysiology of cerebral hemorrhage: Secondary brain injury[J]. *Stroke*, 2011, 42(6):1781-1786.
- 8 Han QQ, Jin W, Xiao ZF, et al. The promotion of neurological recovery in an intracerebral hemorrhage model using fibrin-binding brain derived neurotrophic factor s[J]. *Biomaterials*, 2011, 32(12):3244-3252.
- 9 Almeida RD, Manadas BJ, Melo CV, et al. Neuroprotection by BDNF against glutamate-induced apoptotic cell death is mediated by ERK and PI3-kinase pathways[J]. *Cell Death Differ*, 2005, 12(10):1329-1343.
- 10 Lee HJ, Lim IJ, Lee MC, et al. Human neural stem cells genetically modified to overexpress brain-derived neurotrophic factor promote functional recovery and neuroprotection in a mouse stroke model[J]. *J Neurosci Res*, 2010, 88(15):3282-3294.

(收稿日期 2018-10-15)

(本文编辑 蔡华波)