

## 【 临床评价 】

## 鼠神经生长因子治疗急性脑梗死的疗效及对 BDNF、IGF-1 和 IL-33 水平的影响

尹惠丽<sup>1</sup>, 高凤岩<sup>2\*</sup>, 于 丽<sup>3</sup>, 陈永庆<sup>4</sup>, 徐丽丽<sup>5</sup>

1. 廊坊市第四人民医院 内二科, 河北 廊坊 065700
2. 廊坊市第四人民医院 神经内科, 河北 廊坊 065700
3. 廊坊市第四人民医院 眼科, 河北 廊坊 065700
4. 廊坊市第四人民医院 药剂科, 河北 廊坊 065700
5. 廊坊市第四人民医院 内一科, 河北 廊坊 065700

**摘要:** **目的** 探讨鼠神经生长因子(mNGF)治疗急性脑梗死的疗效及对脑源性神经营养因子(BDNF)、胰岛素样生长因子-1(IGF-1)和白细胞介素-33(IL-33)水平的影响。**方法** 选取2015年10月—2017年2月廊坊市第四人民医院收治的急性脑梗死患者106例为研究对象。按照数字列表法,将患者随机分为对照组和治疗组,每组53例。对照组采取常规急性脑梗死治疗方案,治疗组在对照组治疗基础上加用mNGF 18 μg,肌肉注射,1支/次,1次/d,共治疗14 d。治疗前及治疗14 d后应用美国国立卫生研究院脑卒中量表(NIHSS)对两组患者进行神经功能缺损程度评分,采用酶联免疫吸附法测定血清BDNF、IGF-1和IL-33水平。**结果** 与治疗前比较,两组患者治疗14 d后NIHSS评分均明显下降,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );治疗组NIHSS评分下降值明显大于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。治疗组治疗后总有效率(93.4%)明显优于对照组(46.6%),差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。与治疗前比较,两组治疗14 d后血清BDNF、IGF-1水平升高,IL-33水平下降,同组治疗前后比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),但治疗组变化程度明显大于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。**结论** mNGF可显著减轻脑梗死患者神经功能缺损程度,并可有效上调BDNF、IGF-1和下调IL-33表达水平。

**关键词:** 鼠神经生长因子; 脑梗死; 脑源性神经营养因子; 胰岛素样生长因子-1; 白细胞介素-33

**中图分类号:** R969.4 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2017)07-0946-04

**DOI:** 10.7501/j.issn.1674-6376.2017.07.013

## Curative effect of mouse nerve growth factor and its influence on levels of BDNF, IGF-1, and IL-33 in patients with acute cerebral infarction

YIN Hui-li<sup>1</sup>, GAO Feng-yan<sup>2</sup>, YU Li<sup>3</sup>, CHEN Yong-qing<sup>4</sup>, XU Li-li<sup>5</sup>

1. Second Division of Medical Department, Fourth People's Hospital of Langfang City, Langfang 065700, China
2. Department of Internal Neurology, Fourth People's Hospital of Langfang City, Langfang 065700, China
3. Department of Ophthalmology, Fourth People's Hospital of Langfang City, Langfang 065700, China
4. Department of Pharmacy, Fourth People's Hospital of Langfang City, Langfang 065700, China
5. First Division of Medical Department, Fourth People's Hospital of Langfang City, Langfang 065700, China

**Abstract: Objective** To observe the curative effect of mouse nerve growth factor and its influence on levels of BDNF, IGF-1, and IL-33 in patients with acute cerebral infarction. **Methods** Totally 106 cases of patients with acute cerebral infarction were chosen as the research objects between October 2015 and February 2017 in Fourth People's Hospital of Langfang City. According to digital list method, the patients were randomly divided into treatment group and control group, 53 cases in each group. The patients in two groups were treated with conventional medicine of acute cerebral infarction, and the patients in treatment group were added to mNGF

收稿日期: 2017-03-29

基金项目: 廊坊市科技支撑计划项目

作者简介: 尹惠丽(1978—),女,大学本科,主治医师,从事脑梗死基础及临床研究。

\*通信作者: 高凤岩, E-mail: bxxsyy@163.com

on the basis of conventional drugs, im injection, 18  $\mu\text{g}$  each time, once daily. The patients in control group were not added to NGF treatment, and the patients in two groups were treated for 14 d. Before and after treatment, the degrees of neural function defect in two groups were scored according to NIH Stroke Scale (NIHSS), serum levels of brain-derived neurotrophic factor (BDNF), insulin-like growth factor-1 (IGF-1) and interleukin-33 (IL-33) were determined using enzyme-linked immunosorbent method. **Results** Compared with those before treatment, NIHSS scores decreased ( $P < 0.05$ ) after 14 d of treatment in two groups, but the reduced value in treatment group was obviously higher than that in control group ( $P < 0.05$ ). After treatment, the total effective rate (93.4%) of treatment group was better than that of control group (46.6%), and the difference was statistically significant ( $P < 0.05$ ). Compared with before treatment, serum levels of BDNF and IGF-1 rised ( $P < 0.05$ ), IL-33 decreased ( $P < 0.05$ ) after 14 d of treatment in two groups, but the changes in treatment group were significantly greater than those in control group ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** mNGF can effectively reduce the severity of nervous functional defects, and effectively increase expression levels of BDNF and IGF 1 and decreased expression level of IL-33.

**Key words:** mouse nerve growth factor; cerebral infarction; brain-derived neurotrophic factor; insulin-like growth factor-1; interleukin-33

急性脑梗死起病急,病情进展快,病死率高,侥幸存活后也常会遗留肢体偏瘫、失语、失用等后遗症,使患者生活质量明显下降。但由于目前对脑梗死后功能的恢复机制尚不完全清楚,传统治疗手段效果不佳或难以肯定<sup>[1]</sup>。研究<sup>[2]</sup>证实鼠神经生长因子(mouse nerve growth factor, mNGF)与人神经生长因子的同源性高达90%以上,在生物学效应方面没有显著的种属特异性,具有神经元营养和促突起生长双重作用,在脑梗死后神经损伤的病理生理过程中可发挥综合治疗作用,有利于提高损伤神经的修复效率。本研究通过观察mNGF对急性脑梗死患者的临床疗效及脑源性神经生长因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)、胰岛素样生长因子-1(insulin-like growth factor-1, IGF-1)和白细胞介素-33(interleukin-33, IL-33)水平的影响,旨在探讨其对脑梗死的作用机制。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取2015年10月—2017年2月廊坊市第四人民医院收治的急性脑梗死患者106例,均符合中华医学会急性脑梗死诊断标准<sup>[3]</sup>,并经头颅CT和(或)MRI检查确诊。纳入标准:(1)入院时距发病时间不超过48h;(2)初次发病或未留后遗症的再次发作者;(3)患者或家属知情同意,并签署知情同意书。排除标准:伴有严重心肝肾等功能损害、血液系统及自身免疫性疾病患者。按照数字列表法,将患者随机分为治疗组和对照组,每组53例。其中治疗组男30例,女23例;平均年龄(61.43 $\pm$ 7.69)岁;美国国立卫生研究院脑卒中量表(NIHSS)评分(23.16 $\pm$ 5.30)分。对照组男28例,女25例;

平均年龄(60.78 $\pm$ 6.54)岁;NIHSS评分(22.83 $\pm$ 4.91)分。两组在性别分布、平均年龄、治疗前病情严重程度等方面无明显差异,具有可比性。

### 1.2 治疗方法

对照组采取常规急性脑梗死治疗方案,包括控制血压,应用阿司匹林抑制血小板聚集,尼莫地平扩张脑血管、增加脑血流量,阿托伐他汀降低血脂、稳定斑块,胞二磷胆碱营养神经。如伴有感染、糖尿病、电解质紊乱则给予抗感染、降血糖、调节电解质平衡等治疗。治疗组在对照组治疗基础上加用mNGF(厦门北大之路生物工程有限公司,规格2 mL:18  $\mu\text{g}$ ,批号20120402)18  $\mu\text{g}$ , im, 1支/次,1次/d,共治疗14 d。

### 1.3 疗效评估

治疗前及治疗后对两组患者进行NIHSS评分<sup>[4]</sup>。NIHSS评分减少91%~100%为基本痊愈;NIHSS评分减少46%~90%为显著进步;NIHSS评分减少18%~45%为进步;NIHSS评分减少或增加 $\leq$ 17%为无进步。

总有效率=(基本痊愈+显著进步+进步)/总例数

### 1.4 血清BDNF、IGF-1和IL-33水平测定

治疗前及治疗后采集两组患者清晨空腹静脉血5 mL,3 000 r/min离心10 min,分离血清,置-25 $^{\circ}\text{C}$ 冰箱内保存待检。采用酶联免疫吸附法测定BDNF、IGF-1、IL-33血清水平。

### 1.5 统计学方法

采用SPSS 19.0统计学软件进行数据统计与分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 $t$ 检验,组内比较采用配对 $t$ 检验;计数资料采用 $\chi^2$ 检验。

## 2 结果

### 2.1 两组患者治疗前后 NIHSS 评分比较

与治疗前比较, 两组患者治疗 14 d 后 NIHSS 评分均明显下降, 同组治疗前后比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 治疗组 NIHSS 评分下降值明显大于对照组, 差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 见表 1。

### 2.2 两组治疗后总有效率比较

治疗组治疗后总有效率 (84.9%) 明显优于对照组 (64.1%), 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 见表 2。

### 2.3 两组 MCAF、HCY 和 S100B 蛋白血清水平

与治疗前比较, 两组治疗 14d 后血清 BDNF、

IGF-1 水平升高, IL-33 水平下降, 但治疗组变化程度明显大于对照组, 差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 见表 3。

表 1 两组患者治疗前、治疗后 NIHSS 评分比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 1 Comparison on NIHSS scores between two groups before and after treatment ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n/例	NIHSS 评分/分		
		治疗前	治疗后	下降值
对照	53	14.69±3.37	9.16±2.62*	5.53±0.75
治疗	53	15.21±3.56	6.83±2.46*#	8.38±1.10#

与同组治疗前比较: \* $P < 0.05$ ; 与对照组治疗后比较: # $P < 0.05$   
\* $P < 0.05$  vs same group before treatment; # $P < 0.05$  vs control group after treatment

表 2 两组治疗后临床疗效比较

Table 2 Comparison on clinical efficacy between two groups after treatment

组别	n/例	基本治愈/例	显著进步/例	进步/例	无进步/例	总有效率/%
对照	53	6	13	15	19	64.1
治疗	53	9	17	19	8	84.9*

与对照组比较: \* $P < 0.05$

\* $P < 0.05$  vs control group

表 3 两组治疗后 BDNF、IGF-1 和 IL-33 血清水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 3 Comparison on serum levels of BDNF, IGF-1 and IL-33 between two groups after treatment ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n/例	BDNF/(ng·L <sup>-1</sup> )		IGF-1/(mg·L <sup>-1</sup> )		IL-33/(mg·L <sup>-1</sup> )	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	53	19.02±4.61	23.26±5.10*	38.29±16.04	54.76±14.56*	95.65±20.40	76.54±19.70*
治疗	53	18.63±4.50	29.15±5.26*#	37.54±15.81	78.45±23.37*#	96.14±21.93	58.21±17.21*#

与同组治疗前比较: \* $P < 0.05$ ; 与对照组治疗后比较: # $P < 0.05$

\* $P < 0.05$  vs same group before treatment; # $P < 0.05$  vs control group after treatment

## 3 讨论

神经生长因子为神经营养因子家族之一, 对神经元的增殖、分化、迁移等具有一定的调节作用, 对损伤神经的修复具有重要的临床价值。mNGF 与人神经生长因子的同源性高达 90% 以上, 在生物效应方面没有显著的种属特异性, 使得其在临床治疗中得到广泛应用。许多研究表明, mNGF 能加速脑梗死灶缺血半暗带内可挽救区域损伤细胞的修复, 还原其正常功能, 对脑缺血有确切的保护和治疗作用<sup>[5]</sup>。

本研究中, 治疗组治疗 14 d 后 NIHSS 评分下降值明显大于对照组, 总有效率明显优于对照组, 与其他研究<sup>[6]</sup>结果基本一致, 说明 mNGF 治疗脑梗

死的有效性。mNGF 治疗脑梗死的可能效应机制<sup>[7-9]</sup>包括: (1) 增加过氧化氢酶、超氧化物歧化酶、谷胱甘肽过氧化物酶等自由基清除剂的活性, 提高自由基的清除率, 减少对病灶细胞的侵害; (2) 通过调控细胞膜上的离子通道、增强神经细胞和神经胶质细胞对兴奋性氨基酸的摄取、释放以及生成, 缓冲其浓度异常引起的神经毒性。(3) 通过诱导钙结合蛋白的表达和影响 Ca<sup>2+</sup>通道与排出系统的活化, 稳定细胞内 Ca<sup>2+</sup>浓度。

研究显示, 脑梗死在发展进程中可伴有多种蛋白因子表达失调, 不仅可导致机体内环境紊乱、加速病变进展, 还对治疗有一定的拮抗作用<sup>[10]</sup>。BDNF 是在中枢神经系统内表达广泛的神经营养因子, 它

通过与 TrkB 的结合而发挥对各种神经元的保护作用。当缺血性病变成形后, BDNF 在机体中的含量下降, 对神经元的保护作用也随之减弱<sup>[11]</sup>。IGF-1 是一类多功能细胞增殖调控因子和细胞有丝分裂促进剂, 具有促进生长因子分泌、维持细胞外基质合成、修复神经细胞损伤等作用<sup>[12]</sup>。IL-33 是与机体变态反应相关的炎症因子, 脑梗死发生后, 不仅 IL-33 分泌增加, 还可以激活其他炎症因子的表达, 从而加速炎性病变的进展<sup>[13]</sup>。本研究中应用 mNGF 治疗 14 d 后血清 BDNF、IGF-1 水平明显升高, IL-33 水平明显下降, 提示 mNGF 在应用中可以有效上调 BDNF 和 IGF-1 表达, 增加神经保护因子的形成; 通过下调 IL-33 表达, 减少炎性介质释放以及引发的相关级联反应, 使细胞周围内环境明显优化, 减轻炎性介质刺激引起的继发性神经细胞损伤。

综上所述, mNGF 治疗脑梗死的效果显著, 并可有效上调 BDNF、IGF-1 和下调 IL-33 表达水平。

#### 参考文献

- [1] 陈杰, 李庚富, 訾艳丽, 等. 脑梗死的病理生理改变及治疗现状 [J]. 西南国防医药, 2011, 21(6): 681-683.
- [2] 谷巍, 毕宝曰, 陶金柱, 等. 鼠神经生长因子对急性脑梗死脑保护的临床观察 [J]. 中国医药导刊, 2015, 17(4): 356-357.
- [3] 中华神经内科学会, 中华神经外科学会. 各类脑血管疾病的诊断要点 [J]. 中华神经科杂志, 1996, 27(6): 60-61.
- [4] 姜忠梅, 卢冬喜, 李红霞. 鼠神经生长因子辅助治疗急性脑梗死疗效观察 [J]. 山东医药, 2015, 55(34): 106-107.
- [5] 薛继军. 注射用鼠神经生长因子治疗 102 例脑梗死恢复期临床观察 [J]. 中国药物与临床, 2014, 14(3): 393-394.
- [6] 吴倩, 邓扬嘉. 鼠神经生长因子对急性脑血管病认知功能及运动功能恢复的影响 [J]. 中华神经医学杂志, 2013, 12(7): 737-739.
- [7] 孙斌, 梁海燕, 陈瑛, 等. 鼠神经生长因子治疗急性脑梗死临床疗效及对血清神经元特异性烯醇化酶水平的影响 [J]. 浙江中西医结合杂志, 2015, 25(9): 822-824.
- [8] 张燕平. 神经生长因子对脑梗死大鼠神经元凋亡与脑梗死体积的影响 [J]. 中国现代药物应用, 2009, 3(18): 5-6.
- [9] 张蒙, 王成艳, 陈静, 等. 神经生长因子在缺血性脑血管病中的应用进展 [J]. 武警后勤学院学报(医学版), 2013, 22(10): 949-952.
- [10] Park S Y, Kim J, Kim O J, et al. Predictive value of circulating interleukin-6 and heart-type fatty acid binding protein for three months clinical outcome in acute cerebral infarction: multiple blood markers profiling study [J]. Crit Care, 2013, 17(2): R45.
- [11] Kim M W, Chung Y C, Jung H C, et al. Electroacupuncture enhances motor recovery performance with brain-derived neurotrophic factor expression in rats with cerebral infarction [J]. Acupunct Med, 2012, 30(3): 222-226.
- [12] Dong X, Chang G, Ji X F, et al. The relationship between serum Insulin-Like growth factor I levels and ischemic stroke risk [J]. PLoS One, 2014, 9(4): 941-946.
- [13] 刘晶瑶, 邢英琦. 急性脑梗死患者外周血白介素-33 水平的变化及其临床意义 [J]. 临床神经病学杂志, 2013, 26(1): 59-60.