

注射用鼠神经生长因子对急性脑梗死患者血清神经元特异性烯醇化酶和一氧化氮合酶活性的影响

陈永庆¹, 高凤岩², 尹惠丽³, 于 丽⁴, 徐丽丽⁵

1. 廊坊市第四人民医院药剂科, 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内二科, 河北 廊坊 065700

4. 廊坊市第四人民医院眼科, 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** 探讨注射用鼠神经生长因子(NGF)对急性脑梗死患者血清神经元特异性烯醇化酶(NSE)和一氧化氮合酶(NOS)活性的影响。**方法** 选择2015年3月—2017年7月住院治疗的急性脑梗死患者92例,随机分为常规组($n=46$)和mNGF组($n=46$)。常规组按常规方法给予抗血小板聚集、降颅压、降脂稳定斑块、控制血压血糖、抗感染、维持水电平衡等,根据患者个体情况应用脱水剂及加强营养;mNGF组在常规治疗基础上加用鼠NGF肌肉注射治疗,30 μg /次,1次/d,共治疗28 d。对比两组治疗后总有效率,观察并比较两组治疗前后NIHSS评分、Barthel指数及血清NSE、一氧化氮(NO)、NOS水平。**结果** mNGF组治疗后总有效率(89.13%)明显高于常规组(67.39%),两组治疗后总有效率比较差异有统计学意义($P<0.05$)。与治疗前比较,两组治疗28 d后NIHSS评分明显下降($P<0.05$)、Barthel指数明显增高,同组治疗前后比较差异均有统计学意义($P<0.05$);但mNGF组变化程度大于常规组,组间差异有统计学意义($P<0.05$)。两组治疗前NSE、NO及NOS水平无统计学差异;两组治疗14 d、28 d后NSE、NO及NOS水平明显下降,同组治疗前后比较差异有统计学意义($P<0.05$);但mNGF组下降幅度明显大于常规组,组间差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 注射用鼠NGF治疗能有效降低急性脑梗死患者血清NSE和NOS活性,从而发挥对缺血脑损伤的保护作用,促进神经功能的恢复。

关键词: 鼠NGF;急性脑梗死;神经元特异性烯醇化酶;一氧化氮合酶

中图分类号: R969.4 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2018)09-1676-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2018.09.022

Influence of mouse nerve growth factor injection on NSE, NOS activity in patients with acute cerebral infarction

CHEN Yongqing¹, GAO Fengyan², YIN Huili³, YU Li⁴, XU Lili⁵

1. Department of Pharmacy, 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. Second Division of Medical Department, Fourth People's Hospital of Langfang City, Langfang 065700, China

4. Department of Ophthalmology, 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 influence of mouse nerve growth factor injection on neuron-specific enolase (NSE), nitric oxide synthase (NOS) activity in patients with acute cerebral infarction. **Methods** 92 cases of patients with acute cerebral infarction were chosen as the research objects from March 2015 to July 2017 in our hospital. All patients were randomly divided into routine group ($n=46$) and mNGF group ($n=46$). Routine group was treated with conventional methods such as anti-platelet aggregation, reduction of cranial pressure, lipid-lowering and stabilize the plaques, controlling blood pressure and blood glucose, anti-infection, maintenance of water and electrolyte balance, etc, applying dehydrating agents and strengthening nutrition according to the patient's individual situation, mNGF group was added to mNGF injection (30 μg /times, 1 times/d) on the basis of conventional treatment. Two groups were treated for 28 d. Total efficiency after treatment were compared between two groups. NIHSS score, Barthel index and

收稿日期: 2018-03-24

第一作者: 陈永庆, 本科, 主管药师, 从事药物应用研究。E-mail: keer3500@sohu.com

serum NSE, nitric oxide (NO), NOS levels before and after treatment were observed and compared in two groups. **Results** The total effective rate was 89.13% after treatment in mNGF group, and was significantly higher than 67.39% of routine group, the difference was statistically significant ($P < 0.05$). Compared with those before treatment, the NIHSS scores of the two groups were significantly lower ($P < 0.05$) and the Barthel indexes significantly increased ($P < 0.05$), but the change of mNGF group was greater than those of routine group ($P < 0.05$). There was no statistically significant difference between two groups in NSE, NO and NOS. The levels of NSE, NO and NOS in two groups were significantly decreased after treatment of 14 d and 28 d ($P < 0.05$), but the decrease of mNGF group was significantly greater than those of routine group ($P < 0.05$). **Conclusion** mNGF injection can effectively reduce serum NSE and NOS activity in patients with acute cerebral infarction, thus play a role in the protection of ischemic brain injury and promote the recovery of nervous function.

Key words: Mouse nerve growth factor; Acute cerebral infarction; Neuron-specific enolase; Nitric oxide synthase

急性脑梗死起病急、进展快,传统治疗手段效果不佳或难以肯定。近年来神经保护治疗已成为急性脑梗死治疗的研究热点。已有研究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,具有营养神经元和促进神经突起生长作用,主要用于治疗视神经损伤。能加速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^[1-2]。神经元特异性烯醇化酶(NSE)糖酵解途径中的关键酶,是脑内反映神经胶质细胞损伤的特异性标志物;而一氧化氮合酶(nitric oxide synthase, NOS)是脑缺血损伤过程中发挥关键作用的血管活性因子^[3]。本研究旨在通过观察分析鼠NGF对急性脑梗死患者一氧化氮合酶活性及神经功能的影响,探讨其对急性脑梗死的治疗机制。

1 资料与方法

1.1 一般资料

廊坊市第四人民医院2015年3月—2017年7月住院治疗的急性脑梗死患者92例,均符合2010年中国急性缺血性脑卒中诊断标准^[4]。纳入标准:①发病至入院时间6~72 h;②首次发病;③大动脉粥样硬化所致脑梗死。④生命体征稳定,无意识障碍。排除:①肝肾功能不全;②小动脉病变、颅内出血、心源性栓塞、动脉畸形引起的缺血性脑卒中;③对本研究使用药物过敏或禁忌。按照随机数字表法及知情同意原则,92例患者随机分为常规组($n=46$)和mNGF组($n=46$)。常规组男27例、女19例,平均年龄(60.04 ± 7.19)岁,病程(2.30 ± 1.38)d, NIHSS评分(18.3 ± 5.4)分; mNGF组男26例、女20例,平均年龄(61.19 ± 7.64)岁,病程(2.16 ± 1.19)d, NIHSS评分(18.9 ± 4.8)分。两组在性别、年龄、病程、NIHSS评分等基线资料

差异无统计学意义,具有可比性。本研究方案获得本院伦理委员会批准并注册,所有患者或家属均签署知情同意书。

1.2 治疗方法

常规组按急性脑梗死常规治疗方法给予抗血小板聚集、降颅压、降脂稳定斑块、控制血压血糖、抗感染、维持水电平衡,根据患者个体情况应用脱水剂及加强营养。mNGF组在对照组的基础上给予注射用鼠神经生长因子[苏肽生,舒泰神(北京)生物制药股份有限公司生产,30 μ g(生物活性 $\geq 15\ 000$ Au)/瓶]肌肉注射治疗,30 μ g/次,1次/d,共治疗28 d。两组基础治疗方面均衡,具有可比性。

1.3 观察指标

1.3.1 疗效评定 NIHSS评分下降90%~100%、症状体征基本消失、日常生活基本自理为显效; NIHSS评分下降18%~89%、症状体征明显改善、日常生活部分自理为有效; NIHSS评分下降 $<18\%$ 或病情恶化甚至死亡为无效^[5]。

总有效率=(显效+有效)/总病例数

1.3.2 NIHSS评分和Barthel指数 应用NIHSS评分进行神经功能缺损评分评定,评分越高,神经功能受损越严重。应用Barthel指数评价患者日常生活活动能力,得分越高,康复程度较好。

1.3.3 血清NSE、NOS活性 采用酶联免疫吸附测定法检测血清NSE活性,检测试剂盒由瑞士Roche公司提供;应用硝酸还原酶法检测一氧化氮(NO)血清含量及NOS活性,检测试剂盒由南京建成生物工程研究所提供。实验操作严格按说明书进行。

1.4 统计学方法

应用SPSS16.0统计软件包进行数据统计与分析。样本量计算依据及相关公式: $n=12.365 \times P(1-P)/\delta^2$, P 取0.80, δ 取0.20。计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组内比较采用配对 t 检验,组间比较采用独

立样本 t 检验, 计数资料以例数或百分率表示, 采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组总有效率对比

受试者治疗过程中无脱落及退出等情况发生。mNGF 组治疗后总有效率 (89.13%) 明显高于常规组 (67.39%), 两组治疗后总有效率比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组 NIHSS 评分及 Barthel 指数比较

两组治疗前 NIHSS 评分及 Barthel 指数无统计学差异。治疗 28 d 后, 两组 NIHSS 评分明显下

降、Barthel 指数明显增高, 同组治疗前后比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 但 mNGF 组变化程度大于常规组, 组间差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 2。

表 1 两组治疗总有效率比较

Table 1 Comparison on total efficiency between two groups

组别	n/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
常规	46	18	13	15	67.39
mNGF	46	25	16	5	89.13*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组 NIHSS 评分及 Barthel 指数比较

Table 2 Comparison on NIHSS score and Barthel index between two groups

组别	n/例	NIHSS 评分		Barthel 指数	
		治疗前	治疗 28 d 后	治疗前	治疗 28 d 后
常规	46	20.95±8.33	11.37±5.98*	28.50±17.31	43.54±21.27*
mNGF	46	21.36±8.04	6.93±3.18*#	27.26±16.28	62.40±20.54*#

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

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

2.3 两组治疗期间 NSE 活性动态变化

两组治疗前 NSE 活性无统计学差异。治疗 14、28 d 后两组 NSE 活性明显下降, 治疗前后比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 但 mNGF 组 NSE 水平明显低于常规组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 3。

2.4 两组治疗期间 NO 含量和 NOS 活性动态变化

两组治疗前 NO 含量和 NOS 活性无统计学差异。两组治疗 14、28 d 后 NO 含量和 NOS 活性明显下降, 同组治疗前后比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 但 mNGF 组的下降幅度明显高于常规

组, 组间差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 4。

表 3 两组治疗前后 NSE 活性比较

Table 3 Comparison on NSE activity before and after treatment between two groups

组别	n/例	NSE/(U·mL ⁻¹)		
		治疗前	治疗 14 d 后	治疗 28 d 后
常规	46	25.60±6.35	21.30±4.63*	15.30±3.39*
mNGF	46	26.07±6.87	16.43±3.54*#	10.18±2.54*#

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

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

表 4 两组治疗前后 NO 含量和 NOS 活性比较

Table 4 Comparison on NO content and NOS activity before and after treatment between two groups

组别	n/例	NO/(μmol·L ⁻¹)			NOS/(U·mL ⁻¹)		
		治疗前	治疗 14 d 后	治疗 28 d 后	治疗前	治疗 14 d 后	治疗 28 d 后
常规	46	65.3±8.3	51.5±7.3*	40.3±3.3*	36.4±5.9	31.5±4.8*	23.8±3.5*
mNGF	46	66.8±9.1	38.9±5.8*#	27.0±2.8*#	37.3±6.1	26.7±4.3*#	10.9±2.6*#

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗同期比较: # $P < 0.05$

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

2.5 治疗期间不良反应发生情况

在治疗过程中 mNGF 组发生注射局部疼痛 2 例, 两组均未发生药物相关严重不良反应。

3 讨论

mNGF 是从小鼠下颌腺提取的活性蛋白, 主要用于治疗视神经损伤。由于具有促进神经损伤恢

复的作用,目前已逐渐应用于多发性神经炎、急性脑血管性中枢神经损伤、新生儿缺血缺氧性脑病、糖尿病末梢神经炎等疾病的治疗。研究证实,mNGF能与效应细胞上的特异性受体结合,启动信号传导通路,参与效应细胞结构蛋白及稳定性的调节,诱导和增加结构蛋白及功能蛋白的合成,调控效应细胞蛋白质磷酸化和基质表达,从而促进轴突再生而起到保护和修复神经元的作用^[6],尤其对于缺血性脑血管病可显示出一定的保护缺血神经元和促进功能恢复等功效^[7]。本研究在常规治疗基础上对急性脑梗死患者加用mNGF治疗,结果显示治疗后临床疗效、NIHSS评分及Barthel指数与常规组比较均有明显改善,与其他研究^[8]结果基本一致。

NSE是糖酵解途径中的关键酶之一,在脑组织细胞中的含量最高,当神经细胞受损后,细胞膜完整性破坏,NSE释放入血,血清中浓度升高。本研究中mNGF组治疗后水平显著低于对照组,这可能是由于mNGF能与体内效应细胞受体结合,介导内吞机制形成具有生物活性的小泡,通过第二信使转导启动一系列级联反应,发挥对靶细胞的保护作用,从而使血清中NSE水平降低^[9]。

NO既是一种神经递质,又是一种自由基和神经细胞毒性物质,在缺血性脑损伤的病理生理过程中发挥重要作用^[10],而NOS是生成NO的关键环节。在急性脑梗死病变过程中,缺血缺氧引起脑血管屏障功能的改变和内皮细胞损伤、一系列级联反应促使乙烯丙烯酸共聚物(EAA)大量生成释放,内环境的失衡和细胞钙内流超载,刺激机体产生高浓度的NOS,导致NO产生和脑损伤加重。NO作为第二信使和神经递质,在体内保持动态平衡,在急性脑梗死的病理过程中发挥双重作用,低浓度时可抑制血小板聚集和炎细胞浸润,保护神经细胞;而高浓度时则具有神经毒性作用^[11]。本研究中mNGF组治疗后NO含量和NOS活性较对照组明显降低,可能机制是mNGF通过降低脑缺血区域中NO浓度和NOS活性而发挥对缺血损伤后的脑组织产生明显的保护和修复作用。本研究发现外源性NGF对脑梗死急性期的疗效优于恢复期,原因在于

急性期血管内皮和血脑屏障的损伤较严重,此时mNGF较易透过血脑屏障而发挥神经保护和修复作用。

综上所述,注射用鼠NGF治疗能有效降低急性脑梗死患者血清NSE和NOS活性,从而发挥对缺血脑损伤的保护作用,促进神经功能的恢复。

参考文献

- [1] 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.
- [2] 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.
- [3] 李冰.依达拉奉对急性脑梗死患者血清一氧化氮、一氧化氮合酶、丙二醛及超氧化物歧化酶的影响[J].中国动脉硬化杂志,2010,18(11):900-902.
- [4] 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].中华神经科杂志,2010,43(2):146-153.
- [5] 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.
- [6] 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.
- [7] 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.
- [8] 李志坚,王益光,鲁洪,等.神经生长因子对大鼠急性颅脑损伤的保护作用[J].中国康复医学杂志,2008,23(1):43-45.
- [9] 孙帮清.鼠神经生长因子对脑挫裂伤患者血清NSE与IL-10水平的影响[J].心脑血管病防治,2015,15(4):291-292.
- [10] 李冰.依达拉奉对急性脑梗死患者血清一氧化氮、一氧化氮合酶、丙二醛及超氧化物歧化酶的影响[J].中国动脉硬化杂志,2010,18(11):900-902.
- [11] 马进,夏海平,马瑞.急性脑梗死患者血浆内皮损伤标志物的变化及其临床意义[J].中国老年学杂志,2016,36(23):5851-5853.