· 论著 ·

神经生长因子与奥拉西坦联合治疗对高血压脑出血患者的应用效果

胡倩,郑丽芳,王希佳,周子英,管倩倩
(湖北武汉市普仁医院神经内科,武汉 430080)

［摘要］ **目的** 观察高血压脑出血患者应用神经生长因子与奥拉西坦联合治疗的临床疗效。**方法** 选取 82 例高血压性脑出血患者,按照随机数字表法,将患者分为观察组($n=42$)和对照组($n=40$)。对照组给予奥拉西坦治疗,观察组在此基础上,联合神经生长因子治疗。观察两组患者治疗前后血清 C 反应蛋白(CRP)、神经元特异性烯醇化酶(NSE)、神经功能缺损情况(NIHSS 量表)及运动功能及日常生活能力[巴氏指数(BI)]。患者均随访半年,比较两组患者神经功能恢复情况[改良 Rankin 量表(mRS)]以及患者的并发症情况。**结果** 观察组治疗前与对照组治疗前患者 CRP、NSE、NIHSS、BI、mRS 比较,均差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后,两组患者 CRP、NSE 及 NIHSS 评分均有改善作用,但观察组各个评分均优对照组($P<0.05$);治疗后,两组患者 BI、mRS 评分均较治疗前有所改善,但两组间评分差异无统计学意义($P<0.05$);观察组并发症发生率与对照组差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 高血压脑出血患者应用神经生长因子与奥拉西坦联合治疗能够显著改善神经功能损伤、血清 CRP 水平、NSE 水平,但对于患者的日常生活能力和神经功能的恢复效果有限。

［关键词］ 颅内出血,高血压性;神经生长因子;中枢神经系统药物;神经康复
中图分类号:R743.34;R544.1　　**文献标识码**:A　　DOI:10.3969/J.issn.1672-6790.2018.05.020

Analysis of the effect of combined treatment of nerve growth factor and oxiracetam on patients with hypertensive intracerebral hemorrhage

Hu Qian, Zheng Lifang, Wang Xijia, Zhou Ziying, Guan Qianqian (Department of Neurology, Puren Hospital, Qingshan District, Wuhan 430080, China)

Corresponding author: Zheng Lifang, Email: 575163506@qq.com

［**Abstract**］ **Objective** To observe the clinical efficacy of combined treatment of nerve growth factor and oxiracetam in hypertensive intracerebral hemorrhage patients. **Methods** A total of 82 patients with hypertensive cerebral hemorrhage were selected. Patients were divided into observation group($n=42$) and control group($n=40$) according to the random number table method. The control group was treated with oxiracetam, and the observation group was treated with nerve growth factor on a sub-base. C-reactive protein (CRP), neuron-specific enolase (NSE), neurological deficit (NIHSS scale), and motor function and daily living ability (Pap's index, BI) were observed before and after treatment. All patients were followed up for half a year, and the neurological recovery (modified Rankin scale, mRS) and complications of the patients were compared between the two groups. **Results** There were no significant differences in serum CRP, NSE, NIHSS, BI and mRS between the observation group and the control group before treatment($P>0.05$). After treatment, the CRP, NSE and NIHSS scores of the two groups were improved, but observed. The scores of the patients in the group were superior to the control group($P<0.05$). After treatment, the scores of BI and mRS in the two groups were improved compared with those before treatment, but there was no significant difference between the two groups($P<0.05$). There was no significant difference between the incidence rate and the control group($P>0.05$). **Conclusion** Combined treatment with nerve growth factor and oxiracetam in patients with hypertensive intracerebral hemorrhage can improve significantly neurological function damage, improve serum CRP, NSE levels, but the recovery effect of daily living ability and neurological function in patients with hypertensive intracerebral hemorrhage is limited.

［**Keywords**］ Intracranial hemorrhage, Hypertensive; Nerve growth factor; Central nervous system agents; Neurological rehabilitation

---

基金项目:湖北省武汉市卫生计生委医疗卫生科研项目(WX15D04)
作者简介:胡倩,主治医师,Email:5282087@qq.com
通信作者:郑丽芳,主任医师,Email:575163506@qq.com

高血压性脑出血是高血压病最严重的并发症之一,患病者的病情发展迅速且其死亡率较高,未死亡的患者中也有将近 70% 的人会遗留不同程度的后遗症[1-2]。奥拉西坦是一种能促进学习、增强记忆力、保护受损神经细胞的中枢神经系统药物[3-4]。神经生长因子(mNGF)是从小鼠颌下腺中提取的一种生物活性蛋白,具有神经元营养和促突起生长双重生物学功能的一种神经细胞生长调节因子[5-6]。目前,已有大量关于奥拉西坦治疗高血压性脑出血的文献,但关于神经生长因子与奥拉西坦联合治疗高血压脑出血的文献较少。因此,本研究分析了神经生长因子与奥拉西坦联合治疗高血压脑出血患者的疗效。

1 对象与方法

1.1 研究对象 选取 2015 年 6 月至 2017 年 2 月在我院收治的 82 例高血压性脑出血患者,按照随机表法分为观察组($n=42$)和对照组($n=40$)。观察组:男 26 例,女 16 例;年龄范围 64 ~ 83 岁,年龄(67.2 ± 10.6)岁;入院时收缩压为(182.67 ± 12.38) mm Hg,舒张压为(92.13 ± 6.47) mm Hg;出血量范围 21 ~ 60 mL,出血量(41.67 ± 11.38) mL;出血位置:基底节 16 例,脑室内 9 例,脑叶内 7 例,丘脑 5 例,其他 5 例。对照组:男 25 例,女 15 例;年龄范围 61 ~ 85 岁,年龄(66.3 ± 9.8)岁;入院时收缩压(182.81 ± 11.52) mm Hg ,舒张压为(93.91 ± 6.54) mm Hg;出血量范围 22 ~ 59 mL,出血量(40.97 ± 12.13) mL;出血位置:基底节 15 例,脑室内 8 例,脑叶内 7 例,丘脑 6 例,其他 4 例。两组患者基线资料差异均无统计学意义($P>0.05$)。患者均可主动配合完成调查,并取得监护人或患者本人的书面知情同意。本研究经我院伦理委员会批准。

1.2 相关标准 纳入标准:①患者具有高血压既往史,并经过影像学检查确诊为脑出血;②具有手术禁忌证的患者;③患者出血量小于等于 60 mL,并未发现脑室系统的扩大;④无严重其他系统疾病。排除标准:①由外伤性、脑血管畸形、脑动脉瘤或血液病等疾病造成的脑出血;②出血时间超过 24 h 的患者;③选择手术治疗的患者。脱落(剔除)标准:①临床资料缺失者;②有精神病史、脑部疾病史或智能障碍;③治疗依从性差,不能遵医嘱治疗。

1.3 治疗方法

1.3.1 对照组 对照组给予常规治疗,包括使患者卧床,保持安静,密切观察其体温、脉搏、呼吸和血压等生命体征变化,同时注意其瞳孔和意识变化。并根据患者的具体情况给予脱水、降低颅内压、抗感染、止血等治疗。如患者存在呼吸障碍,还需保持其呼吸道通常,及时清理呼吸道分泌物。如患者存在意识障碍和消化道出血,还需禁食 24 ~ 48 h,之后放置胃管。在常规治疗的基础上,采用奥拉西坦治疗,奥拉西坦注射液[朗天药业(湖北)有限公司生产,规格为 20mL:4.0g],5 g 溶解于 0.9% 氯化钠注射液中,静脉滴注,每天 1 次。

1.3.2 观察组 观察组在对照组治疗基础上应用神经生长因子治疗。神经生长因子[丽珠集团丽珠制药厂生产,规格:30 μg(生物活性不低于 15 000AU)/瓶],取 30 μg 溶解于 2 mL 0.9% 氯化钠注射液中,肌内注射,每天 1 次。两组患者均连续治疗 6 周。

1.4 观察指标 ①观察两组患者治疗前后 C 反应蛋白(CRP)及神经元特异性烯醇化酶(NSE)指标的变化;②根据美国国立卫生研究院脑卒中量表评分(NIHSS)比较两组患者治疗前后患者神经功能缺损情况[7];③根据巴氏指数(BI)评价患者运动功能及日常生活能力[8];④患者个均随访半年,根据改良 Rankin 量表(mRS)评价患者的神经功能恢复情况[9];⑤统计两组患者并发症的发生情况。

1.5 统计学处理 采用 SPSS17.0 软件对数据进行统计学分析。计量资料用 x ± 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(均为常规计数资料),用例数及百分比表示,比较采用 χ^2 检验。$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 治疗前后 CRP、NSE 指标比较 观察组治疗前与对照组治疗前患者 CRP、NSE 比较,差异无统计学意义($P>0.05$);两组治疗前与治疗后患者 CRP、NSE 比较均有改善作用($P<0.05$);观察组在改善患者 CRP、NSE 方面均优对照组($P<0.05$)。见表 1。

2.2 治疗前后 NIHSS、BI、mRS 评分变化 观察组治疗前与对照组治疗前患者 NIHSS、BI、mRS 差异无统计学意义($P>0.05$);两组患者治疗前与治疗后 NIHSS、BI 评分比较均有改善作用($P<0.05$);而 mRS 评分差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,观察组 NIHSS 评分明显优于对照组($P<0.05$),而 BI、mRS 评分差异无统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

表 1　两组治疗前后 CRP、NSE 指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	CRP(mg/mL)	NSE(ng/mL)
对照组	治疗前	42	15.58 ± 4.39	14.88 ± 3.95
	治疗后	42	9.35 ± 0.92	11.23 ± 1.31
配对 t 值			12.237	4.964
配对 P 值			<0.001	<0.001
观察组	治疗前	42	15.59 ± 4.37	14.91 ± 3.79
	治疗后	42	5.76 ± 0.71	9.48 ± 1.14
配对 t 值			9.711	6.318
配对 P 值			<0.001	<0.001
成组 t 值[a]			19.838	6.462
成组 P 值[a]			<0.001	<0.001

注:CRP 为 C 反应蛋白,NSE 为神经元特异性烯醇化酶;[a] 为两组治疗后指标比较的统计学结果

表 2　两组治疗前后 NIHSS、BI、mRS 评分变化($\bar{x} \pm s$,分)

组别	时间	例数	NIHSS	BI	mRS
对照组	治疗前	42	13.14 ± 5.57	51.34 ± 13.59	2.94 ± 1.49
	治疗后	42	10.29 ± 4.23	66.46 ± 20.74	2.32 ± 1.39
配对 t 值			2.777	4.952	1.048
配对 P 值			0.008	<0.001	0.301
观察组	治疗前	42	13.52 ± 5.49	51.28 ± 13.74	3.29 ± 1.58
	治疗后	42	8.28 ± 4.24	69.58 ± 24.72	2.68 ± 1.21
配对 t 值			2.761	2.488	3.240
配对 P 值			0.009	0.017	0.002
成组 t 值[a]			2.148	0.618	1.253
成组 P 值[a]			0.035	0.538	0.214

注:NIHSS 为美国国立卫生研究院脑卒中量表评分,BI 为巴氏指数,mRS 为改良 Rankin 量表;[a] 为两组治疗后指标比较的统计学结果

2.3　两组并发症情况比较　观察组患者中有 9 例出现消化道出血,13 例出现头痛,1 例出现胃肠道反应,并发症发生率为 54.77%;对照组患者中 7 例出现消化道出血,11 例出现头痛,1 例出现腹泻,1 例出现肺部感染,并发症发生率为 50%;所有患者并发症状均轻微,经过对症处理后好转。观察组并发症发生率与对照组差异无统计学意义($\chi^2 = 0.186$, $P = 0.666$)。

3　讨论

高血压性脑出血常因情绪激动、过度脑力与体力劳动等因素引起血压剧烈升高,导致已病变的脑血管破裂出血所致[10]。目前临床中,针对高血压性脑出血的治疗方法有内科保守治疗、微创钻孔穿刺引流和外科开颅手术治疗等,但在实际应用过程中这些方法均具有一定的局限性。比如大脑深部出血、淀粉样血管病导致脑叶出血不宜手术治疗,多采用内科保守治疗。内科治疗中奥拉西坦可用于脑损伤及引起的神经功能缺失、记忆与智能障碍的治疗,能提高梗死部位脑组织对葡萄糖的利用,有利于脑血管病患者的康复,提高其认知能力[11-12]。mNGF 对中枢及周围神经元的发育、分化、生长、再生和功能特性的表达均具有重要的调控作用[13]。现将神经生长因子与奥拉西坦联用治疗高血压脑出血患者,观察其临床疗效。

本研究显示,采用神经生长因子联合奥拉西坦治疗的高血压性脑出血患者的 CRP、NSE 水平以及用于评价患者神经功能缺损情况的 NIHSS 评分均优采用常规治疗的高血压性脑出血患者($P < 0.05$),其余指标均差异无统计学意义($P > 0.05$)。其中 CRP 是可反映全身性炎症状态的、具有代表性的较敏感非特异标志物,也是脑出血后较敏感的指标,并且其生物半衰期相对较长,临床测定容易[14]。脑出血急性期伴随强烈的炎性反应,多种细胞因子、炎症介质表达上调,补体系统被激活,产生大量炎性产物参与到组织的损伤[15]。近年来有部分研究表明脑出血患者的病情变化与 CRP 水平具有一定相关性,及时检测 CRP 水平有助于对疾病严重程度与预后作出早期判断[16]。NSE 是参与糖酵解途径的一种神经元损伤的敏感性标志,且具有高度特异性,可直接反映顶测神经元及神经内分泌细胞的破坏程度[17]。脑出血后 NSE 含量升高,随着病情进展及脑水肿的出现,导致继发性神经元损害及凋亡,NSE 含量升高更为明显。近年来有部分研究表明 NSE 的活性改变同神经损伤所致的神经性疾病关系密切,并且在各种神经系统疾病时升高的程度与脑损伤程度及预后有密切关系[18-19]。可见 CRP、NSE 水平的降低能代表神经生长因子联合奥拉西坦可改善高血压性脑出血患者的疾病严重程度以及患者的预后。NIHSS 评分为目前被公认为具有可靠、有效、敏感性的神经功能缺损评价量表,广泛应用于临床预后评估和各研究中[20-21]。本研究中采用神经生长因子联合奥拉西坦治疗的高血压性脑出血患者 NIHSS 评分明显优于采用常规治疗的高血压性脑出血患者,可见该治疗方式可明显改善高血压性脑出血患者的神经功能缺损情况。

综上所述,高血压脑出血患者应用神经生长因子与奥拉西坦联合治疗能够显著改善神经功能损伤、血清 CRP、NSE 水平,但对于患者的日常生活能力和神经功能的恢复效果有限。

参考文献

[1] ZHAO J, ZHOU C. The protective and hemodynamic effects of dexmedetomidine on hypertensive cerebral hemorrhage patients in the perioperative period[J]. Exp Ther Med, 2016, 12(5): 2903-2908.

[2] 左积文,韩岳,陈丽丽,等. 神经生长因子联合奥拉西坦治疗中老年高血压性脑出血的疗效分析[J]. 中国临床神经外科杂志, 2017, 22(10): 711-712.

[3] 王桂臣. 奥拉西坦与吡拉西坦的药理分析及临床对比研究[J]. 中国医学创新, 2016, 13(3): 35-38.

[4] 刘艳阳,刘佩军,雷德宝,等. 奥拉西坦治疗脑梗死患者认知功能障碍的疗效观察[J]. 卒中与神经疾病, 2016, 23(3): 204-206.

[5] LUO F. Curative effect of surgery combined with nerve growth factor preparation treatment of acute cerebral hemorrhage[J]. 急性病杂志(英文版), 2017, 6(3): 107-111.

[6] 徐如祥. 神经生长因子的神经损伤修复机制及作用[J/CD]. 中华神经创伤外科电子杂志, 2016, 2(1): 1-4. DOI: 10.3877/cma.j.issn.2095-9141.2016.01.001.

[7] 刘玲. 奥拉西坦用于高血压脑出血患者的临床观察与分析[J]. 中国现代药物应用, 2015, 9(18): 92-93.

[8] QUINN T J, LANGHORNE P, STOTT D J. Barthel index for stroke trials: development, properties, and application[J]. Stroke, 2011, 42(4): 1146-1151.

[9] PEZZELLA F R, PICCONI O L A. Development of the Italian version of the National Institutes of Health Stroke Scale: It-NIHSS. [J]. Stroke, 2009, 40(7): 2557-2559.

[10] 李晓乾,孔新兴,王宝艳,等. 高血压性脑出血发病的相关因素分析[J]. 广西医学, 2016, 38(1): 43-46.

[11] 梁飞宇,郝天袍,杜晓红. 奥拉西坦联合脑循环治疗仪治疗脑梗死后痴呆的疗效观察[J]. 中国临床保健杂志, 2009, 12(5): 505-507.

[12] 王天宇,潘玉君. 奥拉西坦对神经系统疾病的治疗[J]. 西南国防医药, 2017, 27(1): 95-97.

[13] 管来顺,杜工亮,胡炜,等. 神经节苷脂与鼠神经生长因子联合应用对高血压性脑出血患者神经功能、生活质量及实验室指标的影响[J]. 脑与神经疾病杂志, 2017, 25(9): 557-561.

[14] 童海燕,程华丽. 急性脑出血患者血清炎性因子和 CRP 的动态变化及其意义[J]. 医学临床研究, 2016, (9): 1718-1720.

[15] 荣玉婷,汤其强,任明山. 急性脑出血患者血清炎性因子和 C-反应蛋白的动态监测及在病情恶化中的预测价值[J]. 安徽医科大学学报, 2017, 52(8): 1192-1195.

[16] 蒋健,伍苏方,杨平生. 脑出血患者 CRP 水平与病情严重程度及认知功能损害的相关性研究[J]. 现代中西医结合杂志, 2013, 22(19): 2072-2074.

[17] 王鹏,车海江,冯磊,等. 血清神经元特异性烯醇化酶对于老年急性脑出血患者的临床意义[J]. 中国临床保健杂志, 2017, 20(5): 537-539.

[18] 孙斌,梁海燕,余慧立,等. 急性脑梗死患者血清铁蛋白和神经元烯醇化酶水平变化和临床意义[J]. 浙江中西医结合杂志, 2016, 26(1): 69-71.

[19] 靳国伟,韩世波,陈跃平. 神经元特异性烯醇化酶的临床应用研究进展[J]. 中国临床神经外科杂志, 2013, 18(3): 189-191.

[20] GOTTESMAN R F, KLEINMAN J T, DAVIS C, et al. The NIHSS-plus: improving cognitive assessment with the NIHSS[J]. Behavioural Neurology, 2016, 22(1/2): 11.

[21] 宋海英,牛向宏,高鹏举,等. 脑梗死患者血清同型半胱氨酸水平及与神经功能缺损程度的关系[J]. 中国临床保健杂志, 2016, 19(2): 174-176.

(收稿日期:2018-06-16)