

· 临床研究 ·

鼠神经生长因子对脑梗死患者 VEGF、BDNF、IGF-1 及血清细胞因子水平的影响

于广石, 周小荣

无锡市中医医院脑病科, 江苏 无锡 214123

摘要: **目的** 探讨鼠神经生长因子对脑梗死患者血管内皮生长因子(VEGF)、脑源性神经营养因子(BDNF)、胰岛素样生长因子(IGF)-1 及血清细胞因子水平的影响。**方法** 采用回顾性研究方法,以 2015 年 3 月至 2017 年 6 月收治的 216 例急性脑梗死患者为研究对象,根据治疗方案的不同将患者分为对照组和观察组,各 108 例。对照组采取常规脑梗死治疗方案,观察组在对照组基础上采用肌肉注射鼠神经生长因子。比较两组治疗前后神经功能缺损程度、血清 VEGF、BDNF、IGF-1 及血清细胞因子水平。**结果** 治疗 14 d 后,两组 NIHSS 评分较治疗前均明显下降,且观察组明显低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.01$);两组 VEGF、BDNF、IGF-1 水平较治疗前均明显升高,且观察组均明显高于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$, $P < 0.01$);两组血清相关细胞因子白介素(IL)-1 β 、IL-6、超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)、肿瘤坏死因子(TNF)- α 水平较治疗前均明显下降,且观察组均明显低于对照组($P < 0.05$, $P < 0.01$)。**结论** 对急性脑梗死患者应用鼠神经生长因子可显著减轻其神经损伤程度,上调患者血清 VEGF、BDNF、IGF-1 水平,并且对部分血清细胞因子能起到明显的抑制作用。

关键词: 鼠神经生长因子; 脑梗死; 血管内皮生长因子; 脑源性神经营养因子; 胰岛素样生长因子-1; 血清细胞因子

中图分类号: R 743.3 文献标识码: B 文章编号: 1674-8182(2019)03-0381-04

Effects of rat nerve growth factor on VEGF, BDNF, IGF-1 and serum cytokines in patients with cerebral infarction

YU Guang-shi, ZHOU Xiao-rong

Department of Encephalopathy, Wuxi Hospital of Traditional Chinese Medicine, Wuxi, Jiangsu 214123, China

Abstract: **Objective** To explore the effects of rat nerve growth factor on the levels of vascular endothelial growth factor (VEGF), brain-derived neurotrophic factor (BDNF), insulin-like growth factor-1 (IGF-1) and serum cytokines in patients with cerebral infarction. **Methods** A total of 216 patients with acute cerebral infarction admitted to hospital from March 2015 to June 2017 were included and divided into control group and observation group ($n = 108$, each) according to the different treatment schemes. The routine treatment of cerebral infarction was performed in control group, while the intramuscular injection of rat nerve growth factor was given based on the routine treatment in observation group. The degree of neurological deficit, serum levels of VEGF, BDNF, IGF-1 and serum cytokines were compared between two groups. **Results** After 14 d of treatment, the scores of National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) were significantly lower than those before treatment in both groups and was statistically lower in observation group than that in control group (all $P < 0.05$); levels of VEGF, BDNF, IGF-1 were obviously higher than those before treatment in both groups and were statistically higher in observation group than those in control group (all $P < 0.05$); levels of serum interleukin (IL)-1 β , IL-6, high sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) and tumour necrosis factor- α (TNF- α) significantly decreased in both groups compared with before treatment and were significantly lower in observation group than those in control group (all $P < 0.05$). **Conclusion** For patients with acute cerebral infarction, application of rat nerve growth factor can significantly reduce the degree of nerve injury, increase the serum levels of VEGF, BDNF and IGF-1 and inhibit the production of some serum related cytokines obviously.

Key words: Rat nerve growth factor; Cerebral infarction; Vascular endothelial growth factor; Brain-derived neurotrophic factor; Insulin like growth factor; Serum cytokines

急性脑梗死是目前危害人类生命健康的常见疾病之一^[1]。据调查显示,我国每年新发脑卒中患者约 200 万左右,并且仍以每年 8.7% 的速度持续增长^[2]。有研究表明,从小鼠颌下腺纯化所得的鼠神经生长因子纯度高达 99% 以上,且与人神经生长因子的同源性高达 90% 以上,同时还具有神经元营养、促进突起生长及神经系统损伤修复的作用^[3-4]。基于此,本研究通过观察鼠神经生长因子对急性脑梗死患者的神经损伤程度及血管内皮生长因子(VEGF)、脑源性神经营养因子(BDNF)、胰岛素样生长因子-1(IGF-1)、血清细胞因子水平的影响,探析其应用于急性脑梗死的作用机制,旨在为临床防治提供参考。

1 资料与方法

1.1 基本资料 采用回顾性研究方法,以 2015 年 3

表 1 两组患者一般资料比较 (n=108)

组别	性别	年龄	发病时间	既往史[例(%)]		基础疾病[例(%)]		
	(男/女,例)	(岁, $\bar{x}\pm s$)	(h, $\bar{x}\pm s$)	吸烟史	饮酒史	高血压	糖尿病	其它
观察组	57/51	64.41 $\pm$ 5.34	15.71 $\pm$ 4.21	75(54.74)	62(45.26)	58(38.16)	31(20.39)	63(41.45)
对照组	62/46	63.76 $\pm$ 5.21	16.38 $\pm$ 3.18	61(48.03)	66(51.97)	57(37.50)	28(18.42)	67(44.08)
t/χ^2 值	0.468	0.905	1.320	3.891	0.307	0.019	0.210	0.309
P 值	0.494	0.366	0.188	0.048	0.580	0.892	0.647	0.578

1.2 方法 对照组实施常规急性脑梗死治疗方法,包括及时控制患者血压,应用阿司匹林抗血小板聚集,应用阿托伐他汀稳定斑块及胞二磷胆碱营养神经,还可应用尼莫地平扩张患者脑血管,以增加其脑血流量;颅高压患者给予脱水治疗,若伴有糖尿病、电解质紊乱等则给予降血糖及调节电解质平衡的治疗。观察组在对照组基础上肌内注射鼠神经生长因子(丽珠制药,国药准字:S20100005,规格:30 μg)18 μg/次,1 次/d,连续治疗 14 d。

1.3 观察指标 比较两组治疗前后神经功能受损程度:分别于治疗前 1 d 及治疗 14 d 后应用美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)^[6]对两组患者的神经功能损伤程度进行评估,该量表包括觉醒水平、感觉、执行命令、定向、言语、构音障碍、忽略、凝视、视野、上肢运动、下肢运动、共济失调及面瘫 13 个条目,总分为 0~42 分,得分越高代表患者神经功能受损程度越严重。

比较两组治疗前后 VEGF、BDNF、IGF-1 及血清细胞因子水平:分别于治疗前 1 d 及治疗 14 d 后清晨抽取患者空腹静脉血 3 ml,以 3 000 rpm 转速离心 10 min,并置于 -20 ℃ 冰箱保存以备,将血清分离后应用酶联免疫吸附法测定 VEGF、BDNF、IGF-1、白细胞介素(IL)-1β、IL-6、超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)、肿瘤坏死因子(TNF)-α 水平,试剂盒均由上海邦奕

月至 2017 年 6 月本院收治的 216 例急性脑梗死患者为研究对象,根据治疗方案的不同分为对照组和观察组,各 108 例。本研究经医院伦理主管部门批准,患者及家属均知情且同意。纳入标准:(1)符合急性脑梗死的相关诊断标准^[5],且经头颅 CT 或 MRI 确诊;(2)入院距发病时间不超过 48 h,且为初次发病;(3)年龄 18~80 岁,临床资料完整。排除标准:(1)合并有心、肝、肾等重要器官严重损伤者;(2)伴有恶性肿瘤、自身免疫系统疾病或近期有慢性感染性疾病者;(3)妊娠及哺乳期妇女。除吸烟史两组患者性别、年龄、发病时间、既往史、基础疾病等一般资料及治疗前神经功能缺损程度比较差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 1、表 2。

生物科技提供,严格按照试剂盒步骤进行操作。

1.4 统计学方法 应用统计学软件 SPSS 21.0 进行数据处理和分析。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较以独立样本 t 检验,组内比较进行配对 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 两组患者治疗前、治疗 14 d 后 NIHSS 评分比较 治疗前,两组 NIHSS 评分比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗 14 d 后,两组 NIHSS 评分均较治疗前明显降低,且观察组明显低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.01$)。见表 2。

2.2 两组患者治疗前、治疗 14 d 后血清 VEGF、BDNF、IGF-1 水平比较 治疗前,两组血清 VEGF、BDNF、IGF-1 水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗 14 d 后,两组血清 VEGF、BDNF、IGF-1 水平均较治疗前明显升高,且观察组明显高于对照组($P<0.05$, $P<0.01$)。见表 3。

2.3 两组患者治疗前、治疗 14 d 后血清相关细胞因子水平比较 治疗前,两组血清相关细胞因子 IL-1β、IL-6、hs-CRP、TNF-α 水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗 14 d 后,观察组血清相关细胞因子 IL-1β、IL-6、hs-CRP、TNF-α 水平为(21.33 $\pm$ 3.12)

μg/L、(68.73 ± 13.18) ng/L、(9.01 ± 3.13) mg/L、(1.82 ± 0.13) ng/L, 对照组为 (27.69 ± 3.52) μg/L、(75.12 ± 14.15) ng/L、(11.17 ± 3.57) mg/L、(2.03 ± 0.18) ng/L, 均较治疗前均明显下降, 且观察组明显低于对照组 ($P < 0.05$, $P < 0.01$)。见表 4。

表 3 两组患者治疗前后血清 VEGF、BDNF、IGF-1 水平比较 (n = 108, $\bar{x} \pm s$)

组别	VEGF (pg/ml)		BDNF (ng/L)		IGF-1 (mg/L)	
	治疗前	治疗 14 d 后	治疗前	治疗 14 d 后	治疗前	治疗 14 d 后
观察组	215.52 ± 31.25	325.31 ± 43.23 *	20.12 ± 4.13	28.13 ± 5.18 *	37.82 ± 15.33	75.12 ± 21.13 *
对照组	221.37 ± 32.17	307.69 ± 42.73 *	19.54 ± 4.37	25.52 ± 5.25 *	38.17 ± 15.42	53.24 ± 14.57 *
t 值	1.356	3.013	1.002	3.678	0.167	8.859
P 值	0.177	0.003	0.317	0.000	0.867	0.000

注: 与同组治疗前比较, * $P < 0.05$ 。

表 4 两组患者治疗前后血清相关细胞因子水平比较 (n = 108, $\bar{x} \pm s$)

组别	IL-1β (μg/L)		IL-6 (ng/L)		hs-CRP (mg/L)		TNF-α (ng/L)	
	治疗前	治疗 14 d 后	治疗前	治疗 14 d 后	治疗前	治疗 14 d 后	治疗前	治疗 14 d 后
观察组	35.42 ± 5.31	21.33 ± 3.12 *	128.27 ± 21.23	68.73 ± 13.18 *	23.12 ± 5.11	9.01 ± 3.13 *	2.82 ± 0.33	1.82 ± 0.13 *
对照组	36.38 ± 5.28	27.69 ± 3.52 *	130.04 ± 20.17	75.12 ± 14.15 *	23.17 ± 5.12	11.17 ± 3.57 *	2.75 ± 0.37	2.03 ± 0.18 *
t 值	1.332	14.052	0.628	3.434	0.072	4.728	1.467	9.829
P 值	0.184	0.000	0.531	0.001	0.943	0.000	0.144	0.000

注: 与同组治疗前比较, * $P < 0.05$ 。

3 讨 论

急性脑梗死具有起病急、病情进展快、病死率高等特点, 且部分救治后存活的患者往往会发生失语、肢体偏瘫等后遗症, 严重降低患者生活质量^[7]。但目前临床对于急性脑梗死后功能恢复的机制尚不完全清楚, 传统治疗效果欠佳。据文献显示, 鼠神经生长因子是具有调节中枢及周围神经生长、发育等生物作用的活性物质, 在促进损伤神经及神经纤维的修复方面具有重要的应用价值^[8]。

本研究结果显示, 治疗 14 d 后观察组 NIHSS 评分明显低于对照组, 表明鼠神经生长因子可有效改善患者神经功能缺损程度, 刘丹丹等^[9]应用鼠神经生长因子治疗急性老年脑梗死的研究结果也显示, 治疗组 NIHSS 评分显著低于对照组, 本研究结果与其一致。这可能是因为鼠神经生长因子作为一种活性蛋白, 可以在机体内选择性的与酪氨酸激酶受体及 p75 受体结合, 进而发挥促进神经功能损伤修复的作用^[10]。据文献报道, 当人体的神经系统遭受不同种类的损伤时, 肌内注射鼠神经生长因子在一定程度上可减轻神经功能的损伤, 有利于促进神经功能的恢复^[11]。也有研究提示, 鼠神经生长因子可保护人体受损的神经元, 有效提高神经元的存活率, 同时促进机体内胶质细胞的增生及血肿病灶的恢复。

Park 等^[12]研究表明, 在脑梗死的发展进程中往

表 2 两组患者治疗前后 NIHSS 评分比较 (n = 108, $\bar{x} \pm s$)

组别	治疗前	治疗后	t 值	P 值
观察组	15.52 ± 3.33	7.18 ± 2.45	20.965	0.000
对照组	14.67 ± 3.42	9.57 ± 2.51	12.494	0.000
t 值	1.851	7.081		
P 值	0.066	0.000		

往伴有多种蛋白因子表达失调, 其不仅会引起机体的内环境紊乱, 还会加速病程进展, 同时对治疗还存在一定的拮抗作用。VEGF 是一种具有促进血管新生、血小板活化作用的细胞因子, 在缺血性脑梗死的病灶内可促进侧支循环的建立, 降低因氧气浓度不足对神经元的损伤, 同时为神经元的再生提供氧气和养分, 并促进神经轴突的生长及帮助神经细胞的存活^[13]; BDNF 是在中枢神经系统中具有表达广泛的一种神经营养因子, 其可通过与受体酪氨酸激酶 (Trk) B 结合而起到对各种神经元的保护作用, 此外其还参与了急性脑梗死后的神经元修复和突触的重组, 对神经功能的恢复亦有重要作用^[14]。IGF-1 属于多功能细胞增殖调控因子, 是一种受生长激素调节的多肽, 其可促进碱性纤维细胞生长因子分泌、神经细胞损伤修复及维持细胞外基质合成等作用^[15]。本研究应用鼠神经生长因子 14 d 后, 血清 VEGF、BDNF、IGF-1 水平明显上升, 与既往研究结果相似^[16-17], 提示对急性脑梗死患者应用鼠神经生长因子可有效上调血清 VEGF、BDNF、IGF-1 水平, 以促进血管再生及神经保护因子的形成。本研究还发现, 应用鼠神经生长因子 14 d 后, 血清相关细胞因子 IL-1β、IL-6、hs-CRP、TNF-α 水平明显降低。黄年平等^[18]应用鼠神经生长因子治疗老年痴呆患者的研究结果也显示, 试验组治疗后 IL-1β、IL-6、hs-CRP、TNF-α 水平明显低于对照组, 本研究结果与其相符。其中, TNF-α 与 IL-1β 均为促炎症

因子,主要由小胶质细胞及巨噬细胞分泌。TNF- α 可通过介导凋亡通路发挥生物学效应,促使缺血后细胞的凋亡,引起 TNF- α 等促炎症因子表达上调^[19]。IL-1 β 是炎症反应的启动因子,在脑梗死发生后大量释放,同时诱导血管内皮细胞表达黏附炎症因子,促进其浸润并释放氧自由基及炎症介质,造成缺血后的脑组织损伤;此外 TNF- α 还可与 IL-1 β 协同产生促炎作用,造成脑损伤的加重及梗死区域范围的扩大^[20]。IL-6 是由 T-淋巴细胞、B-淋巴细胞及单核巨噬细胞产生的促炎性因子,在机体免疫应答反应及急性反应期中都起着重要作用^[21]。hs-CRP 是炎症反应的标志物,亦是脑血管病的独立预测因子,其水平的增高与脑梗死体积及卒中严重程度有关^[22]。本研究中,观察组治疗后上述炎症因子水平均明显降低,提示对急性脑梗死患者应用鼠神经生长因子可下调炎症介质释放,有利于减轻神经功能损伤。金伟敏等^[23]对新生儿缺氧缺血性脑病患者的研究也表明,应用鼠神经生长因子可有效减轻神经炎性损伤。这可能与鼠神经生长因子可通过轴突逆向影响上级神经元和逆行转运影响靶细胞,并支配神经细胞、靶细胞及神经胶质细胞共同发挥作用有关^[24]。

综上所述,对急性脑梗死患者应用鼠神经生长因子,可改善患者神经损伤程度,有效上调患者血清 VEGF、BDNF、IGF-1 水平,下调血清 IL-1 β 、IL-6、hs-CRP、TNF- α 水平,有利于神经保护因子形成、减轻炎症介质释放,提高脑梗死治疗效果。但本研究也有不足之处,如:样本量较小,易存在统计偏移,且未对其远期疗效进行随访追踪。因此,有待后续大样本量多中心研究进行深入验证。

参考文献

- [1] Sveinsson OA, Kjartansson O, Valdimarsson EM. Cerebral ischemia/infarction-epidemiology, causes and symptoms [J]. Laeknabladid, 2014, 100(5): 271-279.
- [2] 梁莉莉, 张振香, 王盼盼. 赋能在脑卒中患者护理中的研究进展及启示[J]. 中国实用护理杂志, 2015, 31(34): 2650-2652.
- [3] Wang Q, Zhao H, Zheng T, et al. Otoprotective effects of mouse nerve growth factor in DBA/2J mice with early-onset progressive hearing loss[J]. J Neurosci Res, 2017, 95(10): 1937-1950.
- [4] 林程星, 周新民, 郑书杭. 鼠神经生长因子联合高压氧治疗突发性聋的疗效观察[J]. 实用临床医药杂志, 2016, 20(11): 214-215.
- [5] 中华医学会神经病学分会. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2014[J]. 中华神经科杂志, 2015, 48(4): 246-257.
- [6] Abdul-Rahim AH, Fulton RL, Sucharew H, et al. National institutes of health stroke scale item profiles as predictor of patient outcome; external validation on independent trial data[J]. Stroke, 2015, 46(2): 395-400.
- [7] Sveinsson 64, Kjartansson 6, Valdimarsson EM. Cerebral ischemia/infarction-diagnosis and treatment[J]. Laeknabladid, 2014, 100(7/8): 393-401.
- [8] Gao L, Ge R, Xie G, et al. Hearing improvement in A/J mice via the mouse nerve growth factor[J]. Clin Exp Otorhinolaryngol, 2017, 10(4): 303-308.
- [9] 刘丹丹, 靳洪波. 鼠神经生长因子治疗急性老年脑梗死疗效观察[J]. 现代中西医结合杂志, 2016, 25(16): 1780-1782.
- [10] 刘向红, 郎玉洁. 鼠神经生长因子对新生儿缺氧缺血性脑病的安全性及疗效[J]. 实用临床医药杂志, 2015, 19(13): 193-194.
- [11] 孙迪迪. 鼠神经生长因子治疗脑梗死临床分析[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2016, 19(18): 119-120.
- [12] Park SY, Kim J, Kim OJ, 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.
- [13] 金岗生, 冯炯, 陈衍, 等. 急性脑梗死患者 VEGF 浓度变化与 NIHSS 评分的关系[J]. 中国现代医生, 2016, 54(19): 17-20.
- [14] Vacaras V, Major ZZ, Muresanu DF, et al. Effect of glatiramer acetate on peripheral blood brain-derived neurotrophic factor and phosphorylated TrkB levels in relapsing-remitting multiple sclerosis[J]. CNS Neurol Disord Drug Targets, 2014, 13(4): 647-651.
- [15] Dong X, Chang G, Ji XF, et al. The relationship between serum insulin-like growth factor I levels and ischemic stroke risk [J]. PLoS One, 2014, 9(4): e94845.
- [16] 尹惠丽, 高凤岩, 于丽, 等. 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[J]. 药物评价研究, 2017, 40(7): 946-949.
- [17] 黄体秀, 张红. 鼠神经生长因子治疗新生儿缺氧缺血性脑病的临床疗效及神经保护作用[J]. 河北医学, 2014, 20(12): 1956-1958.
- [18] 黄年平, 付栋, 邓志洪. 注射用鼠神经生长因子治疗老年痴呆患者的临床研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2017, 33(6): 490-492.
- [19] 孔超, 李丹, 袁晓君, 等. 重组人肿瘤坏死因子蛋白 TNF- α 的纯化与功能鉴定[J]. 科技导报, 2017, 35(8): 70-74.
- [20] 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.
- [21] 张慧霞, 常晓悦, 王利军. IL-6 与肺部炎症性疾病关系最新进展[J]. 国际呼吸杂志, 2015, 35(1): 74-78.
- [22] 陈新东, 朱志军, 黄彦真, 等. 血清 D-二聚体和超敏-C 反应蛋白水平与脑梗死严重程度的相关性 & 脑梗死预后因素分析[J]. 广西医科大学学报, 2017, 34(3): 375-378.
- [23] 金伟敏, 黄雨茅, 郑戈, 等. 选择性头部亚低温疗法联合鼠神经生长因子治疗 HIE 的疗效及机制研究[J]. 浙江医学, 2017, 39(16): 1337-1340.
- [24] 李荣. 注射用鼠神经生长因子生物学活性检测方法的研究[D]. 武汉: 湖北大学, 2014.