

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2021.10.021

神经生长因子用于高血压脑出血微创软通道引流术后对神经功能的影响*

申向竹, 张山[△], 韩亚非, 董雨, 徐伟, 李忆蒙

(河北省邯郸市中心医院神经外四科, 河北 邯郸 056000)

摘要:目的 探讨神经生长因子用于高血压脑出血微创软通道引流术后的疗效, 以及对患者神经功能的影响。方法 选取医院2018年9月至2019年9月收治的高血压脑出血患者106例, 按盲法随机分为观察组和对照组, 各53例。两组均予微创软通道引流术治疗, 观察组术后加用神经生长因子, 两组均治疗4周。结果 观察组总有效率为90.57%, 显著高于对照组的75.47% ($P < 0.05$)。与对照组比较, 治疗后观察组患者的美国国立卫生研究院卒中量表评分显著降低, 格拉斯哥昏迷指数评分、蒙特利尔认知功能评分均显著升高; 神经元特异性烯醇化酶、胶质纤维酸性蛋白、血浆内皮素1水平均显著降低, 巴塞尔指数评定量表、日常生活活动能力评定量表评分均显著升高 ($P < 0.05$)。观察组与对照组不良反应发生率相当(15.09%比9.43%, $P > 0.05$)。结论 神经生长因子用于高血压脑出血微创软通道引流术后疗效较好, 可改善患者的神经功能缺损评分, 降低脑损伤标志物水平, 提高预后生活质量, 且安全性较好。

关键词: 高血压脑出血; 神经生长因子; 微创软通道引流术; 临床疗效; 神经功能; 脑损伤标志物; 生活质量

中图分类号: R969.4; R971

文献标志码: A

文章编号: 1006-4931(2021)10-0078-04

Effect of Nerve Growth Factor on Neurological Function in Patients with Hypertensive Cerebral Hemorrhage Undergoing Minimally Invasive Soft Channel Drainage

SHEN Xiangzhu, ZHANG Shan, HAN Yafei, DONG Yu, XU Wei, LI Yimeng

(The Fourth Department of Neurosurgery, Handan Central Hospital, Handan, Hebei, China 056000)

Abstract: Objective To investigate the effect of nerve growth factor on neurological function in patients with hypertensive cerebral hemorrhage undergoing minimally invasive soft channel drainage. **Methods** A total of 106 patients with hypertensive cerebral hemorrhage admitted to the Handan Central Hospital from September 2018 to September 2019 were selected and divided into the observation group and the control group according to the blind randomized controlled trial, 53 cases in each group. The patients in the two groups underwent minimally invasive soft channel drainage, on this basis, the patients in the observation group were treated with nerve growth factor. Both groups were treated for four weeks. **Results** The total effective rate of the observation group was 90.57%, which was significantly higher than 75.47% of the control group ($P < 0.05$). The score of the National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS) in the observation group was significantly lower than that in the control group, while the scores of the Glasgow Coma Scale (GCS) and the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) in the observation group were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$). The levels of neuron-specific enolase (NSE), glial fibrillary acidic protein (GFAP) and plasma endothelin-1 (ET-1) in the observation group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). The scores of the Barthel index and activity of daily living (ADL) scale in the observation group were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$). During the treatment, the incidence of adverse reactions in the observation group was similar to that in the control group (15.09% vs. 9.43%, $P > 0.05$). **Conclusion** Nerve growth factor is effective and safe in the treatment of patients with hypertensive cerebral hemorrhage undergoing minimally invasive soft channel drainage, which can significantly improve the NIHSS score of patients, reduce the levels of brain injury markers, and improve the prognosis and quality of life.

Key words: hypertensive cerebral hemorrhage; nerve growth factor; minimally invasive soft channel drainage; clinical efficacy; neurological function; brain injury markers; quality of life

高血压脑出血为颅脑外科常见出血性疾病, 为高血压最严重的并发症, 常见于中老年人群, 发病急促, 进展快, 病死率、致残率均较高^[1], 易发生在基底节区^[2]。目前, 其主要治疗原则为尽早清除出血部位的血肿块, 尽快恢复颅内神经功能, 降低致残率与致死率。微创软通

道引流术通过微创手术, 在血肿区域放置引流导管, 引流出血区域的血肿块, 能较好地清除基底节区的出血肿块, 相较于常规开颅血肿清除术, 具有创伤性小、操作简便等优点^[3]。但手术治疗仅能清除颅内血肿块, 对颅内神经功能的损伤尚无明确逆转作用。高血压脑出血的血

*基金项目: 河北省医学科学研究课题计划项目[20191822]。

第一作者: 申向竹, 男, 硕士研究生, 主治医师, 研究方向为神经外科学, (电子信箱)cangyandi1733@163.com。

[△]通信作者: 张山, 男, 大学本科, 副主任医师, 研究方向为神经外科学, (电子信箱)shenxiangzhu@sina.cn。

肿块压迫神经造成的神经功能损伤,严重影响预后,术后易出现认知功能障碍、昏迷及其他神经功能缺损症状^[4-5]。神经生长因子是一种神经保护剂和营养剂,对脑内神经有一定保护作用^[6]。本研究中探讨了神经生长因子用于高血压脑出血微创软通道术后的疗效,以及对患者神经功能的影响。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:符合《中国脑出血诊治指南(2014年版)》中相关诊断标准^[7],经CT检查确诊;头部CT示高血压基底节区脑出血,既往诊断为高血压或入院后诊断为高血压;有微创软通道引流术治疗指征。本研究方案经医院医学伦理委员会批准,患者家属签署知情同意书。

排除标准:外伤及其他血管疾病导致出血;脑疝、脑卒中、颅内动脉瘤、动脉血管畸形等颅内疾病;凝血功能障碍;对本研究所用药物有禁忌证、过敏反应;原发性神经功能损伤、认知功能障碍、精神状态异常。

病例选择与分组:选取我院2018年9月至2019年9月收治的高血压脑出血患者106例,按盲法随机分为观察组和对照组,各53例。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。详见表1。

表1 两组患者一般资料比较($n=53$)

Tab.1 Comparison of the patients' general data between the two groups($n=53$)

组别	性别 (男/女,例)	年龄 ($\bar{X} \pm s$,岁)	发病至入院时间 ($\bar{X} \pm s$,h)	体质量指数 ($\bar{X} \pm s$,kg/m ²)	出血量 ($\bar{X} \pm s$,mL)
观察组	28/25	51.29±8.93	2.93±0.94	22.89±2.14	78.22±8.39
对照组	31/22	52.15±8.81	2.76±0.89	23.10±2.35	77.35±8.68
χ^2/t 值	0.344	0.499	0.956	0.481	0.525
P 值	0.558	0.619	0.341	0.632	0.601

1.2 方法

两组均予微创软通道引流术治疗,给予全身静脉麻醉,术前经颅脑CT确认出血部位,以血肿中心位置为穿刺点,做2~3cm切口,并在颅骨钻孔,切开硬脑膜,后用12F引流导管置入血肿腔,抽取血肿总量的20%~30%,注入少量0.9%氯化钠注射液冲洗血肿腔,缝合硬脑膜、头皮,固定引流导管,并将引流导管、三通管、引流器相连,进行持续引流,根据CT复查结果,确认血肿清除情况良好后拔出引流导管。对照组术后行常规抗感染、止血、降颅压治疗。观察组术后加用注射用鼠神经生长因子[武汉海特生物制药股份有限公司,国药准字S20060051,规格为每瓶20μg(9000U)]20μg,加2mL注射用水溶解,肌肉注射,每日1次。两组均以4周为1个疗程,共治疗1个疗程。

1.3 观察指标与疗效判定标准

观察指标:于治疗前后采用美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评估患者的神经功能。NIHSS量表分为11个小项,满分42分,得分越高表明神经功能缺损越严重。采用格拉斯哥昏迷指数评分(GCS)量表评估患者的昏迷程度,满分15分,分值越高表明意识越清楚。采用蒙特利尔认知功能评分(MoCA)量表评估患者的认知功能,满分30分,分值越高表明认知功能越好。采集患者治疗前后1d空腹静脉血各3mL,经PICO18型高速离心机(美国赛默飞世尔科技公司)离心(转速为5000r/min,离心半径为5cm)10min,分离得血清样本,采用放射免疫分析法、使用HH6003型γ放射免疫分析仪(上海何亦仪器仪表有限公司)检测脑损伤标志物水平,包括神经元特异性烯醇化酶(NSE)、胶质纤维酸性蛋白(GFAP)、血浆内皮素1(ET-1),检测试剂盒购于上海罗氏诊断试剂公司,操作步骤严格按仪器操作规程和试剂盒说明书进行。分别于治疗前、治疗结束后3个月采用巴塞尔(Barthel)指数评定量表、日常生活活动能力(ADL)评定量表评估患者生活质量,满分均为100分,分值越高表明生活质量越好。

临床疗效^[8]:显效,各项临床症状消失,NIHSS评分降幅>80%;有效,各项症状均显著改善,NIHSS评分降幅50%~80%;无效,各项症状均未改善,NIHSS评分降幅<50%。总有效=显效+有效。

安全性:统计患者治疗期间的不良反应发生情况。

1.4 统计学处理

采用SPSS 21.0统计学软件分析。计量资料以 $\bar{X} \pm s$ 表示,行 t 检验;计数资料以率(%)表示,行 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

结果见表2至表6。

表2 两组患者临床疗效比较[例(%), $n=53$]

Tab.2 Comparison of clinical efficacy between the two groups[case(%), $n=53$]

组别	显效	有效	无效	总有效
观察组	27(50.94)	21(39.62)	5(9.43)	48(90.57)
对照组	24(45.28)	16(30.19)	13(24.53)	40(75.47)
χ^2 值	4.283			
P 值	0.039			

3 讨论

微创软通道引流术相比于常规的开颅血肿清除术,能显著降低高血压脑出血患者的创伤性,操作简便,可迅速清除颅内血肿、降低血压,是目前临床高血压脑出血血肿清除术的首选治疗方式^[9]。手术治疗虽可有效清

表3 两组患者神经功能评分比较($\bar{X} \pm s$, 分, $n=53$)

Tab. 3 Comparison of neurological function scores between the two groups($\bar{X} \pm s$, point, $n=53$)

组别	NIHSS 评分		GCS 评分		MoCA 评分	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	16.34±3.98	5.87±1.97*	9.02±2.21	15.11±2.89*	19.72±3.67	25.85±2.97*
对照组	16.94±4.02	7.95±2.08*	8.71±2.03	12.76±2.64*	18.96±3.72	23.52±2.84*
t 值	0.772	5.286	0.752	4.371	1.059	4.128
P 值	0.442	0.000	0.454	0.000	0.292	0.000

注:与本组治疗前比较,* $P<0.05$ 。表4和表5同。

Note: Compared with those before treatment, * $P<0.05$, as well as Tab. 4 and Tab. 5.

表4 两组患者脑损伤标志物水平比较($\bar{X} \pm s$, ng/L, $n=53$)

Tab. 4 Comparison of brain injury markers levels between the two groups($\bar{X} \pm s$, ng/L, $n=53$)

组别	NSE		GFAP		ET-1	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	75.28±8.11	49.32±5.83*	16.39±4.01	8.08±2.11*	165.44±15.97	81.15±7.98*
对照组	74.14±8.03	53.04±6.05*	16.95±4.22	10.43±2.87*	166.74±16.82	86.25±8.14*
t 值	0.727	3.221	0.700	4.803	0.408	3.257
P 值	0.469	0.002	0.485	0.000	0.684	0.002

表5 两组患者生活质量评分比较($\bar{X} \pm s$, 分, $n=53$)

Tab. 5 Comparison of quality of life scores between the two groups($\bar{X} \pm s$, point, $n=53$)

组别	Barthel 指数评分		ADL 评分	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	55.21±5.79	82.56±7.89*	60.39±5.93	83.24±8.11*
对照组	54.31±5.62	78.08±8.01*	58.97±5.89	78.45±7.96*
t 值	0.812	2.901	1.237	3.069
P 值	0.419	0.005	0.219	0.003

表6 两组患者不良反应发生情况比较[例(%), $n=53$]

Tab. 6 Comparison of incidence of adverse reactions between the two groups[case(%), $n=53$]

组别	恶心呕吐	局部疼痛	荨麻疹	腹泻	合计
观察组	2(3.77)	2(3.77)	2(3.77)	2(3.77)	8(15.09)
对照组	2(3.77)	1(1.89)	1(1.89)	1(1.89)	5(9.43)
χ^2 值					0.789
P 值					0.374

除颅内血肿块,但对已经损伤的脑内神经组织无修复和逆转作用,术后可给予相应药物治疗,以恢复患者的神经功能^[10]。

鼠神经生长因子是从小鼠颌下腺中提取的一种生物活性蛋白,为神经保护剂和营养剂,对脑内神经有一定保护作用。本研究中,相比于对照组,观察组患者的临床疗效显著提升。观察组患者的 NIHSS, GCS, MoCA 评分均显著改善,表明神经生长因子能改善患者的神经功能。神经生长因子为神经组织发挥功能的必要物质,是

参与神经组织生长发育过程的重要物质,可促进神经组织功能的正常运转,对损伤处的神经组织有良好修复作用,能有效调节患者的神经功能障碍和肢体运动功能障碍^[11]。动物实验研究中,在神经元损伤后给予鼠神经生长因子,可有效降低神经细胞凋亡率,减轻神经功能损伤,提高神经-肌肉动作电位的水平值,使神经元功能恢复正常^[12]。因此,患者在术后应用神经生长因子可改善神经功能,降低 NIHSS 评分,升高 GCS 和 MoCA 评分。NSE 为神经细胞损伤的特异性指标,是由神经内分泌细胞分泌的可溶性胞浆蛋白,当神经系统损伤时会引起 NSE 水平升高。GFAP 是存在于机体脑内细胞中的小分子蛋白质,可参与细胞内脂肪酸等代谢物质的转运、分解过程,当患者脑出血后出现神经损伤,颅内产生大量的脂肪酸类代谢物,其水平也会显著升高。ET-1 是血管活性肽类物质,位于血管平滑肌细胞中,当脑出血引起脑血管损伤时,导致血管内皮细胞损伤,刺激内皮细胞合成分泌大量的 ET-1,在脑损伤时 ET-1 呈现高表达^[13]。本研究中,观察组患者的 NSE, GFAP, ET-1 水平均低于对照组,从分子学角度证实了神经生长因子能修复脑损伤,改善神经功能。观察组患者的 Barthel 指数评分、ADL 评分均高于对照组,提示神经生长因子能改善患者的生活质量。观察组增加神经生长因子治疗,不良反应未显著增加,提示安全性良好。

综上所述,神经生长因子用于高血压脑出血微创软通道引流术后疗效较好,可改善患者的神经功能缺损评分,降低脑损伤标志物水平,提高预后生活质量。

参考文献

- [1] 卢军. 丹参注射液联合尼莫地平治疗急性高血压脑出血 84 例[J]. 中国药业, 2013, 22(4): 86-87.
- [2] 王少华, 王志伟, 邓灵波, 等. 24 h 内高血压性脑出血血肿增大与平扫 CT 征象的相关性[J]. 中国医学科学院学报, 2019, 41(4): 472-478.
- [3] 谢中权, 郭建杰, 黄忠明. 软通道微创穿刺引流术应用于高血压脑出血对患者神经功能及 Barthel 指数的影响[J]. 中国医药科学, 2019, 9(3): 255-257.
- [4] GRAND LM, VAN RM, KIEBASA SM, et al. Brain Transcriptomic Analysis of Hereditary Cerebral Hemorrhage With Amyloidosis - Dutch Type[J]. Current Biology, 2018, 27(10): 1184-1191.
- [5] 施雪英, 袁良津, 蒋鸣坤, 等. 自发性脑出血神经功能恶化的相关因素临床分析[J]. 安徽医药, 2018, 22(7): 1286-1288.
- [6] 安胜军. 神经生长因子联合高压氧对高血压脑出血术后神经功能的影响[J]. 现代诊断与治疗, 2018, 29(9): 1454-1455.
- [7] 中华医学会神经病学分会. 中国脑出血诊治指南(2014)[J]. 中华神经科杂志, 2015, 48(6): 435-444.
- [8] 北京市中西医结合学会神经科专业委员会. 高血压性脑出血急性期中西医结合诊疗专家共识[J]. 中国全科医学, 2016, 19(30): 3641-3648.