doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2017.14.028

神经生长因子治疗急性颅脑损伤的效果及对患者神经功能的影响*

鲁基永[1] 龚玉竹[2] 米忠友[1] 韦宏斌[1] 张 宁[3]

（1 武警重庆总队医院 急诊科 重庆 400061；
2 第三军医大学附属西南医院 肿瘤科 重庆 400038；3 重庆市公共医疗救治中心 神经科 重庆 400036）

摘要 目的：研究神经生长因子在急性颅脑损伤中的治疗效果及对神经功能的影响。**方法：**选取 2014 年 8 月至 2015 年 7 月本院收治的 82 例急性颅脑损伤患者，随机分为观察组和对照组，每组 41 例。对照组采取常规对症治疗，观察组在对照组基础上采用神经生长因子治疗。观察并比较两组患者治疗前后血清 S100β，白介素 -6（IL-6），髓鞘碱性蛋白（MBP）及神经元特异性烯醇化酶（NSE）水平的变化情况以及临床疗效。**结果：**观察组总有效率高于对照组，差异具有统计学意义（P<0.05）。与治疗前比较，两组患者治疗后血清 S100β 及 IL-6 水平均降低，差异具有统计学意义（P<0.05）；与对照组比较，观察组患者治疗后血清 S100β 及 IL-6 水平较低，差异具有统计学意义（P<0.05）；与治疗前比较，两组患者治疗后血清 MBP 及 NSE 水平均降低，差异具有统计学意义（P<0.05）；与对照组比较，观察组患者治疗后血清 MBP 及 NSE 水平较低，差异具有统计学意义（P<0.05）。**结论：**神经生长因子治疗急性颅脑损伤的效果显著，能够改善患者免疫功能和神经功能，值得临床推广应用。

关键词：神经生长因子；急性颅脑损伤；免疫功能；神经功能

中图分类号：R651.15 **文献标识码：**A **文章编号：**1673-6273（2017）14-2714-04

Clinical Effects of Nerve Growth Factors on Treatment of Acute Craniocerebral Injury and Influence on Nerve Functions of Patients*

LU Ji-yong[1], GONG Yu-zhu[2], MI Zhong-you[1], WEI Hong-bin[1], ZHANG Ning[3]

*(1 Emergency department of Chongqing General Hospital of armed police force, Chongqing, 400061, China;
2 Department of oncology, Southwest Hospital, Third Military Medical University, Chongqing, 400038, China;
3 Chongqing public medical treatment center, Department of Neurology, Chongqing, 400036, China)*

ABSTRACT Objective: To study the clinical effect of the nerve growth factors on the immune and nerve functions of patients with the acute craniocerebral injury. **Methods:** 82 cases with the acute craniocerebral injury who were treated in our hospital from August 2014 to July 2015 were selected and randomly divided into the observation group and the control group with 41 cases in each group. The patients in the control group were treated with the conventional methods, while the patients in the observation group were treated with the nerve growth factors on the basis of the control group. Then the changes of serum levels of S100β, interleukin-6 (IL-6), myelin basic protein (MBP) and neuron specific enolase (NSE) and the clinical efficacy between the two groups were observed and compared before and after the treatment. **Results:** The total clinical efficacy in the observation group was higher than that of the control group, and the difference was statistically significant (P<0.05); Compared with before treatment, the serum levels of S100β and IL-6 in the two groups decreased after the treatment, and the differences were statistically significant (P<0.05); Compared with the control group after the treatment, the serum levels of S100β and IL-6 in the observation group were lower, and the differences were statistically significant (P<0.05); Compared with before treatment, the serum levels of MBP and NSE in the two groups decreased after the treatment, and the differences were statistically significant (P<0.05); Compared with the control group after the treatment, the serum levels of MBP and NSE in the observation group were lower, and the differences were statistically significant (P<0.05). **Conclusion:** Nerve growth factors has better clinical effects on the treatment of the acute craniocerebral injury, which can improve the immune and nerve functions of patients, and it is worthy of clinical application.

Key words: Nerve growth factors; Acute craniocerebral injury; Immune function; Nerve function

Chinese Library Classification (CLC): R651.15 Document code: A

Article ID:1673-6273（2017）14-2714-04

前言

急性颅脑损伤在临床中属于较为常见的危重急症，近年来急性颅脑损伤的发生率呈现出逐年增加的趋势，作为致残、致死的重要因素[1]。神经生长因子对外周以及中枢神经元的生长、分化、存活发挥着有效的促进作用，能有效调节颅脑外伤后中

* 基金项目：重庆自然科学基金项目（CSTC-2005BB5292）

作者简介：鲁基永（1979-），男，本科，主治医师，研究方向：急诊，电话：13996470001

（收稿日期：2016-10-25 接受日期：2016-11-20）

枢神经系统中神经元的激素水平、神经递质、活性及发育，并且能阻碍损伤的神经细胞死亡，有利于神经的修复[2-4]。本研究通过观察神经生长因子对急性颅脑损伤患者免疫功能及神经功能的影响，探讨其临床疗效，为急性颅脑损伤的治疗提供参考，现将相关研究结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选取 2014 年 8 月 -2015 年 7 月本院收治的 82 例急性颅脑损伤患者，随机分为对照组和观察组，每组 41 例。观察组包括男 27 例、女 14 例；年龄 25~67 岁，平均年龄（43.58± 2.17）岁；对照组包括男 25 例、女 16 例；年龄 24~69 岁，平均年龄（44.12± 2.04）岁。所有患者均经头颅 CT 扫描得以证实，并且 GCS 评分低于 8，排除合并造血、肝、肾、心等系统疾病者。两组患者性别、年龄等资料比较，差异性不明显（P>0.05），可比性较强。

1.2 方法

对照组采取预防并发症、抗感染、降颅压、营养神经等常规治疗，若患者存在手术指征需予以手术治疗，若患者伴有呼吸困难则需给予机械通气或气管插管。观察组在常规治疗基础上使用注射用鼠神经生长因子进行治疗，进行肌肉注射，30 μg/次，1 次 / 天，总的治疗疗程均为 4 周。

1.3 观察指标

1.3.1 疗效评价 对两组患者治疗的临床疗效予以评价，根据脑 CT 平扫描情况对患者的脑水肿改善情况予以评价，显效：和治疗前相比，脑水肿范围减少程度 >75%；有效：和治疗前相比，脑水肿范围减少程度 25%~75%；无效：和治疗前相比，脑水肿范围减少程度 <25%[4]。总有效 = 显效 + 有效。

1.3.2 免疫功能指标检测 比较两组患者治疗前后血清 S100β 蛋白、白介素 -6（IL-6）水平。分别在患者治疗前和治疗 14 d 后抽取 5 mL 的空腹静脉血，在常温下离心 15 min，转速为 3500 r/min，放置在 -20 ℃低温箱中保存待测，上述指标均采取美联免疫吸附法进行检测，试剂盒来自美国 Sigma 公司和南京建成生物工程公司，均严格依据试剂盒说明书进行操作。

1.3.3 神经功能指标检测 比较两组患者治疗前后血清髓鞘碱性蛋白（myelin basic protein,MBP）、神经元特异性烯醇化酶（neuron specifc enolase, NSE）水平。分别在患者治疗前和治疗 14 d 后抽取 5 mL 的空腹静脉血，在常温下离心 15 min，转速为 3500 r/min，放置在 -20 ℃低温箱中保存待测，上述指标均采取美联免疫吸附法进行检测，试剂盒来自美国 Sigma 公司和南京建成生物工程公司，均严格依据试剂盒说明书进行操作。

1.4 统计学处理

本次实验数据处理选择 SPSS11.5 软件包进行，计量资料用（$\bar{x}\pm s$）来表示，采用 t 检验，计数资料用[n(%)]来表示，采取 X^2 检验，等级资料使用[n(%)]来表示，并进行秩和检验，其 P<0.05 表明差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者的临床疗效比较

观察组总有效率显著高于对照组 [87.80%（36/41）比 65.85%（27/41）]，差异具有统计学意义（P<0.05），见表 1。

表 1 两组患者的临床疗效比较[n(%)]

Table 1 Comparison of clinical efficacy between the two groups[n(%)]

Groups	n	Excellent	Effective	Invalid	Total effective rate
Observation group	41	27(65.85)	9(21.95)	5(7.32)	36(87.80)
Control group	41	12(29.27)	15(36.59)	14(34.15)	27(65.85)
u/X^2		u=3.934		x^2=8.979	
P		P=0.000		P=0.003	

2.2 两组患者治疗前后免疫功能比较

治疗前，两组患者血清 S100β 及 IL-6 水平比较，差异无统计学意义（P>0.05）；与治疗前比较，两组患者治疗后血清 S100β 及 IL-6 水平均降低，差异具有统计学意义（P<0.05）；与对照组比较，观察组患者治疗后血清 S100β 及 IL-6 水平较低，差异具有统计学意义（P<0.05）。见表 2。

表 2 治疗前后两组患者免疫功能比较（$\bar{x}\pm s$）

Table 2 Comparison of immune functions between the two groups before and after the treatment（$\bar{x}\pm s$）

Groups	n	S100β(μg/L)		t	P	IL-6(pg/L)		t	P
		Before treatment	After treatment			Before treatment	After treatment		
Observation group	41	0.94± 0.15	0.45± 0.08	18.456	0.000	67.32± 6.54	41.03± 4.22	21.628	0.000
Control group	41	0.96± 0.14	0.69± 0.12	9.376	0.000	67.36± 6.52	48.76± 5.21	14.270	0.000
t		0.624	10.655			0.028	7.382		
P		0.534	0.000			0.978	0.000		

2.3 两组患者治疗前后神经功能比较

治疗前，两组患者血清 MBP 及 NSE 水平比较，差异无统计学意义（P>0.05）；与治疗前比较，两组患者治疗后血清 MBP 及 NSE 水平均降低，差异具有统计学意义（P<0.05）；与对照组

比较，观察组患者治疗后血清 MBP 及 NSE 水平较低，差异具有统计学意义（P<0.05）。见表 3。

表 3 治疗前后两组患者神经功能比较（$\bar{x}\pm s$）

Table 3 Comparison of nerve functions between the two groups before and after the treatment ($\bar{x}\pm s$)

Groups	n	MBP(mg/L)		t	P	NSE(μg/L)		t	P
		Before treatment	After treatment			Before treatment	After treatment		
Observation group	41	16.76± 2.32	8.87± 1.02	19.935	0.000	41.11± 4.21	16.54± 2.13	33.345	0.000
Control group	41	16.78± 2.31	12.87± 1.76	8.621	0.000	41.13± 4.23	27.43± 2.98	16.954	0.000
t		0.039	12.591			0.022	19.037		
P		0.969	0.000			0.983	0.000		

3 讨论

急性颅脑损伤属于神经外科中较为常见的一种多发病，若不能予以及时有效的处理，很有可能导致极其严重的后果，此病的死亡率及致残率较高[5]。外伤性脑损伤后继发性脑损伤存在着极其复杂的机理，脑损伤后会导致机体释放过多的炎性细胞因子，降低患者的免疫功能。若能对患者予以及时合理的治疗，能在一定程度上防止继发性脑损伤，有利于临床疗效及患者预后的改善。神经生长因子在神经系统中作为重要的活性蛋白，属于神经细胞存活分化所必须的因子，对效应神经元具有保护效应，促使神经元分化，对神经纤维定向生长起着诱导性作用[6,7]。神经生长因子经抗氧自由基作用，降低 Ca^{2+} 超载作用，缓解一氧化氮毒性，对神经元凋亡具有阻碍性作用，有利于外伤后所继发的脑损伤得到缓解[8,9]。本研究结果发现，观察组总有效率显著高于对照组（P<0.05），结果说明神经生长因子治疗急性颅脑损伤的临床疗效显著。

随着急性颅脑损伤发病机制的研究不断深入，有学者提出颅脑损伤后炎症反应在继发性颅脑损伤中发挥着极其重要的作用，在某种机制作用下促使脑组织超表达炎症因子，对赖以生存的损伤区域神经元环境起着改变性作用，导致神经元变性，严重者可能发生坏死[12]。相关研究表明，IL-6 含量及 S100β 蛋白等炎症因子水平变化能有效评估急性颅脑损伤患者的病情进展[13]。其中，S100β 蛋白属于特异性酸性钙结合蛋白，能有效评估中枢神经系统损害程度；IL-6 对中枢神经系统所导致的炎症反应起着参与性作用，受到神经胶质细胞分泌与合成影响，对神经元周围产生刺激性作用，进而释放出大量的致炎因子，在损伤过程及神经修复中发挥重要作用。有研究显示，IL-6 含量及 S100β 蛋白在急性颅脑损伤后，其局部及全身均呈现出明显升高的趋势[14]。还有实验表明，神经生长因子能缓解脑外伤后的应激损伤[15]。本研究通过对急性颅脑损伤患者予以常规对症治疗并结合神经生长因子治疗，发现患者血清 IL-6 含量及 S100β 蛋白水平较治疗前得到显著性降低，提示神经生长因子对神经胶质细胞分泌的 S100β 蛋白可发挥明显抑制作用，降低 S100β 蛋白在血清中的含量，对脑外伤后脑组织所致的早期炎症反应起着缓解作用。

急性期外界所引发的脑损伤程度越严重，神经元坏死就越多，NSE 浓度也会相应升高；而中枢神经系统急性损伤可通过血清 MBP 予以反映，在脱髓鞘改变中尤为明显。因此，可通过评判血清 MBP 和 NSE 水平，对颅脑损伤的严重程度做出诊断[10,11]。本研究对急性颅脑损伤患者予以神经生长因子治疗后，发现患者血清 MBP 和 NSE 水平明显降低，提示神经生长因子可作为神经细胞修复和再生所需的活性蛋白因子，在颅脑损伤中发挥着良好的脑细胞保护作用，而外源性神经生长因子的补充正好能促进神经元分化和发育，保护神经功能，有利于患者外伤后所继发的脑损伤风险性的降低。

综上所述，神经生长因子治疗急性颅脑损伤的效果显著，能够改善患者免疫功能和神经功能，值得临床推广应用。

参 考 文 献(References)

[1] Russo MV, McGavern DB. Inflammatory neuroprotection following traumatic brain injury[J]. Science, 2016, 353(6301): 783-785

[2] Cheppudira BP, Trevino AV, Petz LN, et al. Anti-nerve growth factor antibody attenuates chronic morphine treatment-induced tolerance in the rat[J]. BMC Anesthesiol, 2016, 16(1): 73

[3] 郭芮兵, 田利丽, 吕秋石, 等. 神经生长因子经鼻脑靶向治疗创伤性脑外伤后大鼠认知功能障碍 [J]. 医学研究生学报, 2012, 25(5): 471-475
Guo Rui-bing, Tian Li-li, Lv Qiu-shi, et al. Intranasal delivery of nerve growth factor for cognitive dysfunction after traumatic brain injury in rats [J]. Journal of Medical Postgraduates, 2012, 25(5): 471-475

[4] 宋晓洁, 冯伟平, 韩雪娇, 等. 血清 IL-6 及 S-100B 水平对颅脑损伤严重程度和预后评估的临床意义[J]. 现代生物医学进展, 2016, 16(20): 3883-3886
Song Xiao-jie, Feng Wei-ping, Han Xue-jiao, et al. Clinical Value of Serum IL-6 and S-100B Levels for the Evaluation of Severity and Prognosis of Patients with Craniocerebral Injury [J]. Progress in Modern Biomedicine, 2016, 16(20): 3883-3886

[5] Huh CW, Nam KH, Choi CH, et al. Post Traumatic Pseudoaneurysm Arising from V4 Segment of Vertebral Artery: A Case Report [J]. Korean J Neurotrauma, 2015, 11(2): 154-157

[6] 孟令秋, 赵玉军, 陈谦, 等. 神经生长因子治疗脑出血的临床疗效观察[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2013, 15(1): 46-48
Meng Ling-qiu, Zhao Yu-jun, Chen Qian, et al. Clinical curative effect of nerve growth factor on cerebral hemorrhage [J]. Chinese Journal of Geriatric Heart Brain and Vessel Diseases, 2013, 15(1): 46-48

[7] Kryzhanovskii SA, Antipova TA, Tsorin IB, et al. Angiogenic Effects of Dimeric Dipeptide Mimetic of Loop 4 of Nerve Growth Factor[J].

Bull Exp Biol Med, 2016, 161(4): 513-517

[8] 王莹, 冯艺, 李君, 等. 神经生长因子在紫杉醇诱发神经病理性痛模型大鼠脊髓背角和背根神经节中的表达 [J]. 中国疼痛医学杂志, 2013, 19(8): 472-477
Wang Ying, Feng Yi, Li Jun, et al. Expression of ngf in dorsal horn and dorsal root ganglion of rats with paclitaxel-evoked neuropathic pain[J]. Chinese Journal of Pain Medicine, 2013, 19(8): 472-477

[9] 钱志勇. 神经生长因子治疗卒中后痉挛的临床观察[J]. 中国康复医学, 2013, 28(1): 56-58
Qian Zhi-yong. Clinical observation of nerve growth factors on the treatment of spasm after stroke [J]. Chinese Journal of Rehabilitation Medicine, 2013, 28(1): 56-58

[10] Grasso G, Alafaci C, Buemi M. Erythropoietin in Traumatic Brain Injury: An Answer Will Come Soon [J]. World Neurosurg, 2015, 84 (5): 1491-1492

[11] Okumura N, Okazaki Y, Inoue R, et al. Effect of the Rho-Associated Kinase Inhibitor Eye Drop (Ripasudil) on Corneal Endothelial Wound Healing[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2016, 57(3): 1284-1292

[12] Morawska MM, Bü chele F, Moreira CG, et al. Sleep Modulation Alleviates Axonal Damage and Cognitive Decline after Rodent Traumatic Brain Injury[J]. J Neurosci, 2016, 36(12): 3422-3429

[13] 刘兴华, 陈春有, 郑璘, 等. 神经生长因子对急性颅脑损伤患者血清 S100β 与 IL-6 的影响 [J]. 中国生化药物杂志, 2016, 36(4): 167-169
Liu Xing-hua, Chen Chun-you, Zheng Lin, et al. Effects of nerve growth factor on serum S100 and IL-6 in acute brain injury [J]. Chinese Journal of Biochemical Drugs, 2016, 36(4): 167-169

[14] 陈耀隆, 何朝晖, 刘浏, 等. 急性颅脑损伤后胰岛素抵抗、血清 IL-6 的相关性研究[J]. 重庆医学, 2013, 42(18): 2098-2100
Chen Yao-long, He Zhao-hui, Liu Liu, et al. Relationship of insulin resistance and IL-6 after acute brain injury [J]. Chongqing Medicine, 2013, 42(18): 2098-2100

[15] Mortazavi Y, Sheikhsaran F, Khamisipour GK, et al. The Evaluation of Nerve Growth Factor Over Expression on Neural Lineage Specific Genes in Human Mesenchymal Stem Cells [J]. Cell J, 2016, 18(2): 189-196

[16] Lamon S, Russell AP. The role and regulation of erythropoietin (EPO) and its receptor in skeletal muscle: how much do we really know?[J]. Front Physiol, 2013, 4(1): 176

[17] Xu B, Yu DM, Liu FS. Effect of siRNA-induced inhibition of IL-6 expression in rat cerebral gliocytes on cerebral edema following traumatic brain injury[J]. Mol Med Rep, 2014, 10(4): 1863-1868

[18] Pearlman DM, Brown JR, MacKenzie TA, et al. Blood levels of S-100 calcium-binding protein B, high-sensitivity C-reactive protein, and interleukin-6 for changes in depressive symptom severity after coronary artery bypass grafting: prospective cohort nested within a randomized, controlled trial[J]. PLoS One, 2014, 9(10): e111110

[19] Li SJ, Liu W, Wang JL, et al. The role of TNF-α, IL-6, IL-10, and GDNF in neuronal apoptosis in neonatal rat with hypoxic-ischemic encephalopathy [J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2014, 18 (6): 905-909

[20] Fu YY, Zhang F, Zhang L, et al. Mangiferin regulates interleukin-6 and cystathionine-b-synthase in lipopolysaccharide-induced brain injury[J]. Cell Mol Neurobiol, 2014, 34(5): 651-657

（上接第 2702 页）

[17] Cross AM, Cameron P, Kierce M, et al. Non-invasive ventilation in acute respiratory failure: a randomised comparison of continuous positive airway pressure and bi-level positive airway pressure [J]. Emergency medicine journal: EMJ, 2003, 20(6): 531-534

[18] Brandao DC,Lima VM,Filho VG, et al. Reversal of bronchial obstruction with bi-level positive airway pressure and nebulization in patients with acute asthma [J]. The journal of asthma, 2009, 46(4): 356-361

[19] Yanagawa Y, Sakamoto T, Sato H. Relationship between laboratory findings and the outcome of cardiopulmonary arrest [J]. Am J Emerg Med, 2009, 27(3): 308-312

[20] Shinozaki K, Oda S, Sadahiro T, et al. Blood ammonia and lactate levels on hospital arrival as a predictive biomarker in patients with out-of-hospital cardiac arrest[J]. Resuscitation, 2011, 82(4): 404-409