

# 醒脑静联合鼠神经生长因子治疗 脑出血急诊期的疗效

王中方 周佩莉 俞 忠 曹 阳

(皖南医学院第二附属医院, 芜湖, 241000)

**摘要** 目的:探讨醒脑静联合鼠神经生长因子(NGF)对脑出血急诊期的临床疗效。方法:选取2016年1月至2018年6月皖南医学院第二附属医院收治的脑出血患者100例作为研究对象,随机分成常规观察组、NGF组、醒脑静组和联合组,每组25例。常规观察组给予胞磷胆碱钠注射液治疗;NGF组在常规观察组基础上肌内注射NGF,1次/d;醒脑静组在常规观察组基础上静脉滴注醒脑静注射液,1次/d;联合组用法用量同上述3组;所有患者均治疗2周。依据NIHSS评分评定患者治疗后临床疗效,比较治疗前后血清神经元特异性烯醇化酶(NSE)、同型半胱氨酸(Hcy)变化,记录脑出血患者脑水肿体积变化。结果:治疗后NGF组、醒脑静组、联合组的NIHSS评分低于常规观察组,其中联合组评分最低,与常规观察组比较,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );NGF组、醒脑静组、联合组显效率均高于常规观察组(56%),其中联合组显效率最高达到88%,较常规观察组差异有统计学意义( $P < 0.05$ );4组患者治疗后血清NSE、Hcy水平值较治疗前明显下降,其中联合组下降值最低[NSE值为 $(18.51 \pm 3.28) \mu\text{g/mL}$ , Hcy值为 $(9.55 \pm 2.44) \mu\text{mol/L}$ ],NGF组和醒脑静组的NSE、Hcy水平值相近。治疗后NGF组、醒脑静组、联合组脑水肿体积显著低于常规观察组,4组治疗前比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),治疗后4组比较,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),同组治疗前后比较,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),NGF组、醒脑静组、联合组治疗后与常规观察组比较,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。结论:鼠神经生长因子联合醒脑静用于脑出血急诊期治疗,临床疗效显著。

**关键词** 脑出血;醒脑静;鼠神经生长因子;神经元特异性烯醇化酶;同型半胱氨酸

## Curative Observation on Xingnaojing Combined with Mouse Nerve Growth Factor in Treatment of Cerebral Hemorrhage Emergency Management

Wang Zhongfang, Zhou Peili, Yu Zhong, Cao Yang

(The Second Affiliated Hospital of Wannan Medical College, Wuhu 241000, China)

**Abstract** **Objective:** To investigate the clinical effect of Xingnaojing combined with mouse nerve growth factor(NGF) in the emergency stage of cerebral hemorrhage. **Methods:** A total of 100 patients with cerebral hemorrhage were randomly divided into four groups, with 25 patients in each group, which were conventional treatment group, NGF group, Xingnaojing group and combined group; The conventional treatment group was given the treatment of citicoline sodium injection; NGF group on the basis of the conventional treatment group was injected NGF by muscle, once a day. Xingnaojing group were given Xingnaojing on the basis of the conventional treatment group by intravenous drip, once a day. The usage and dosage of combined group was consistent with the above three groups; All patients were treated for 2 weeks. After treatment, the clinical efficacy of patients was evaluated according to NIHSS score. Changes in serum neuron-specific enolase(NSE) and homocysteine(Hcy) before and after treatment were compared, and changes in cerebral edema volume of patients with cerebral hemorrhage were recorded. **Results:** NGF group, Xingnaojing group and combined group of NIHSS score were lower than the conventional treatment group after treatment, which the lowest score. Combined group compared with the conventional treatment group had statistically significant difference( $P < 0.05$ ); the markedly efficiency of NGF group, Xingnaojing group and combined group were higher than conventional treatment group(56%), among which the combined group efficiency was up to 88%, which was statistically significant compared with the conventional treatment group( $P < 0.05$ ); After treatment, serum NSE and Hcy concentrations of patients in the four groups decreased significantly compared with those before treatment, with the lowest decrease in the combined group( $\text{NSE} = 18.51 \pm 3.28 \text{ g/mL}$ ,  $\text{Hcy} = 9.55 \pm 2.44 \text{ mol/L}$ ). NGF group and xingnaojing group had similar NSE and Hcy concentration. After treatment, the volume of cerebral edema in NGF group, xingnaojing group and combined group was significantly lower than that in conventional treatment group. There was no statistical significance before treatment in each group( $P > 0.05$ ), and there was statistical significance after treatment in each group( $P < 0.05$ ). There was statistical significance before and after treatment in the same group( $P < 0.05$ ), and there was statistical significance between NGF group, xingnaojing group and combined group and conventional treatment group( $P < 0.05$ ). **Conclusion:** Mouse nerve growth factor in combination with Xingnaojing for emergency period in cerebral hemorrhage, the clinical curative

effect is distinct, being worthy of promotion.

**Key Words** Cerebral hemorrhage; Xingnaojing; Mouse nerve growth factor; NSE; Hcy  
中图分类号: R289.5      文献标识码: A      doi: 10.3969/j.issn.1673-7202.2019.07.020

脑出血作为脑卒中的重要类型,其致死致残率较高,严重危害人类健康。脑出血的类型包括原发性自发性脑出血和继发性自发性脑出血,自发性脑出血定义是指非外伤情况下其他原因引发的脑动脉静脉和毛细血管自发性破裂引起的脑内出血,有研究学者对脑出血的发病病因进行系统的研究,发现淀粉样脑血管病、高血压是导致脑出血的常见病因,其发病机制在于脑部出血后的组织占位效应,促使占位组织释放活性物质继而发生继发性损伤,促进脑组织的坏死、变性<sup>[1-2]</sup>。目前,对脑出血的治疗包括微创外科手术、内科保守治疗,但治疗效果有限<sup>[3]</sup>,近年研究发现,鼠神经生长因子(NGF)具有保护神经功能、营养修复神经元的功效,对脑出血预后神经功能恢复效果良好<sup>[4]</sup>。脑出血引起的占位血肿清除后一般会引发组织水肿,脑水肿也是脑出血治疗预后急需解决的难题,醒脑静源自于中药古方,有消除脑水肿、保护中枢神经系统的作用,对脑出血患者预后恢复及神经系统恢复效果显著<sup>[5]</sup>。我们通过对患者使用鼠神经生长因子和醒脑静探讨其临床疗效。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2016年1月至2018年6月皖南医学院第二附属医院收治的脑出血患者100例作为研究对象,随机分成常规观察组、NGF组、醒脑静组和联合组,每组25例。其中常规观察组年龄58~76岁,平均年龄(65.6±2.8)岁;NGF组年龄56~78岁,平均年龄(64.2±3.1)岁;醒脑静组年龄57~75岁,平均年龄(66.7±2.6)岁;联合组年龄57~79岁,平均年龄(64.8±3.2)岁,4组年龄、性别、病程及出血部位等比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性。见表1。

1.2 纳入标准 1)符合我国第四届脑血管病学术会议制定的脑出血急性期诊断标准<sup>[6]</sup>;2)患者发病

24 h内须经头颅CT和MRI确诊;3)脑部出血量<30 mL;4)所有患者需经伦理委员会批准并签署知情同意书。

1.3 排除标准 1)幕上出血≥30 mL,幕下出血≥10 mL或形成脑疝需要开颅手术患者;2)排除蛛网膜下腔出血、脑室出血、继发性脑出血患者;3)排除伴有肝、肾等脏器功能严重受损或造血功能不足患者;4)对中药试剂或NGF过敏患者。

1.4 治疗方法 常规观察组予以降颅压,保持体液平衡药物基础治疗,1次/d,静脉滴注0.5 mg 胞磷胆碱钠注射液和5%葡萄糖注射液250 mL;NGF组在常规观察组基础上肌内注射2 mL生理盐水稀释的18 μg NGF(未名生物医药有限公司生产),1次/d,连续2周;醒脑静组在常规观察组基础上静脉滴注用250 mL生理盐水稀释的20 mL醒脑静注射液(无锡济民可信山禾药业股份有限公司生产),1次/d,连续2周;联合组在常规观察组基础上同时注射NGF和滴注醒脑静注射液,用法用量同NGF组和醒脑静组。

1.5 观察指标 依据美国国立卫生研究院制定的卒中量表(NIHSS)评价体系对患者治疗前后评分,同时依据NIHSS评分评定患者治疗后临床疗效<sup>[7]</sup>。治疗前及治疗7 d后取空腹静脉血5 mL离心后检测血清神经元特异性烯醇化酶(NSE)、同型半胱氨酸(Hcy),所有患者治疗前后进行头颅CT扫描,记录脑出血患者脑水肿体积变化。

1.6 疗效判定标准 患者的NIHSS评分较治疗前下降91%~100%为基本痊愈;患者的NIHSS评分较治疗前下降46%~90%为显著进步;治疗患者的NIHSS评分较治疗前下降18%~45%为进步;患者的NIHSS评分较治疗前下降0%~17%为无变化;患者的NIHSS评分增加为恶化。显效率=基本治愈例数+显著进步例数/总例数×100%。

表1 4组患者一般资料比较

| 组别              | 男/女(例) | 年龄( $\bar{x} \pm s$ ,岁) | 病程( $\bar{x} \pm s$ ,年) | 出血部位(例) |    |    |    |
|-----------------|--------|-------------------------|-------------------------|---------|----|----|----|
|                 |        |                         |                         | 基底核区    | 脑叶 | 脑干 | 其他 |
| 常规观察组( $n=25$ ) | 15/10  | 65.6±2.8                | 3.5±0.7                 | 10      | 7  | 6  | 2  |
| NGF组( $n=25$ )  | 13/12  | 64.2±3.1                | 3.6±0.5                 | 9       | 7  | 5  | 4  |
| 醒脑静组( $n=25$ )  | 14/11  | 66.7±2.6                | 3.3±0.8                 | 9       | 8  | 4  | 4  |
| 联合组( $n=25$ )   | 13/12  | 64.8±3.2                | 3.4±0.5                 | 11      | 6  | 6  | 2  |

1.7 统计学方法 采用 SPSS 19.0 统计软件对所有实验数据进行分析,所有计量资料以均数 ± 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,采用  $t$  检验,计数资料以百分率表示,采用  $\chi^2$  检验,以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 4 组患者 NIHSS 评分及临床疗效比较 治疗后 NGF 组、醒脑静组、联合组的 NIHSS 评分低于常规观察组,其中联合组评分最低,与常规观察组比较,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 2。

2.2 2 组患者临床疗效比较 4 组患者治疗 2 周后没有出现病情恶化、死亡患者,NGF 组、醒脑静组、联合组显效率均高于常规观察组,其中联合组显效率最高达到,与常规观察组比较,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 3。

表 2 4 组患者 NIHSS 评分比较( $\bar{x} \pm s$ ,分)

| 组别                | NIHSS 评分      |
|-------------------|---------------|
| 常规观察组( $n = 25$ ) |               |
| 治疗前               | 17.35 ± 3.45  |
| 治疗后               | 12.11 ± 3.86  |
| NGF 组( $n = 25$ ) |               |
| 治疗前               | 17.68 ± 4.12  |
| 治疗后               | 10.24 ± 3.95* |
| 醒脑静组( $n = 25$ )  |               |
| 治疗前               | 18.05 ± 3.38  |
| 治疗后               | 10.88 ± 4.24* |
| 联合组( $n = 25$ )   |               |
| 治疗前               | 17.58 ± 3.76  |
| 治疗后               | 8.76 ± 4.06*  |

注:与常规观察组治疗后比较,\* $P < 0.05$

表 3 4 组患者临床疗效比较

| 组别                | 基本治愈<br>(例) | 显著进步<br>(例) | 进步<br>(例) | 无变化<br>(例) | 显效<br>[例(%)] |
|-------------------|-------------|-------------|-----------|------------|--------------|
| 常规观察组( $n = 25$ ) | 8           | 6           | 7         | 4          | 14(56.00)    |
| NGF 组( $n = 25$ ) | 12          | 7           | 4         | 2          | 19(76.00)*   |
| 醒脑静组( $n = 25$ )  | 13          | 7           | 3         | 2          | 20(80.00)*   |
| 联合组( $n = 25$ )   | 16          | 6           | 2         | 1          | 22(88.00)*   |

注:与常规观察组治疗后比较,\* $P < 0.05$

2.3 4 组患者血清 NSE、Hcy 变化及脑水肿体积比较 4 组患者治疗后血清 NSE、Hcy 水平值较治疗前明显下降,其中联合组下降值最低,NGF 组和醒脑静组的 NSE、Hcy 水平值相近。治疗后 NGF 组、醒脑静组、联合组脑水肿体积显著低于常规观察组。4 组治疗前比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),治疗后 4 组比较,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),同组治疗前后比较,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),NGF 组、醒脑静组、联合组治疗后与常规观察组比较,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 4。

表 4 4 组患者血清 NSE、Hcy 变化及脑水肿体积比较( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别                | NSE( $\mu\text{g/mL}$ ) | Hcy( $\mu\text{mol/L}$ ) | 脑水肿体积( $\text{mL}$ )   |
|-------------------|-------------------------|--------------------------|------------------------|
| 常规观察组( $n = 25$ ) |                         |                          |                        |
| 治疗前               | 29.37 ± 3.93            | 31.02 ± 10.97            | 18.28 ± 3.57           |
| 治疗后               | 22.33 ± 3.21            | 15.49 ± 4.06             | 34.03 ± 3.21           |
| NGF 组( $n = 25$ ) |                         |                          |                        |
| 治疗前               | 29.81 ± 3.17            | 31.81 ± 11.25            | 17.86 ± 3.19           |
| 治疗后               | 20.52 ± 3.58* $\Delta$  | 12.19 ± 3.88* $\Delta$   | 30.24 ± 2.83* $\Delta$ |
| 醒脑静组( $n = 25$ )  |                         |                          |                        |
| 治疗前               | 28.89 ± 3.54            | 30.89 ± 11.86            | 17.37 ± 2.79           |
| 治疗后               | 20.37 ± 3.19* $\Delta$  | 12.53 ± 3.62* $\Delta$   | 30.43 ± 2.51* $\Delta$ |
| 联合组( $n = 25$ )   |                         |                          |                        |
| 治疗前               | 30.11 ± 3.82            | 30.11 ± 12.06            | 17.11 ± 3.83           |
| 治疗后               | 18.51 ± 3.28* $\Delta$  | 9.55 ± 2.44* $\Delta$    | 29.26 ± 2.92* $\Delta$ |

注:与本组治疗前比较,\* $P < 0.05$ ;与常规观察组治疗后比较, $\Delta P < 0.05$

3 结论

脑出血会引发一系列病理变化,造成人体脑部和人体微环境的改变,脑部出血部位由于占位效应引起血肿及局部血流量减少,继而影响神经系统功能,引发其他并发症<sup>[8]</sup>。研究表明,脑出血急性期的免疫功能紊乱和炎性反应递质释放会加重神经组织损害的程度,原因在于机体的应激反应,影响了微循环功能,会对机体的呼吸、感觉和运动神经产生阻碍,另外脑部血肿引发的炎性反应刺激了炎性反应递质的释放及促使周围组织低灌注,导致脑部缺血,加重脑部损伤<sup>[9]</sup>。对于脑出血的治疗方式多为手术治疗,但是手术预后问题一直难以解决。如罗明等<sup>[10]</sup>采用神经内镜手术治疗脑出血时,患者 3 个月评价显示存在死亡及植物生存病例,治疗效果不理想;叶枝华<sup>[11]</sup>比较二种微创手术软通道颅内血肿引流术和硬通道颅内血肿引流术对脑出血患者的临床疗效,显示术后存在多例患者病死及致残情况,存在严重的肺部感染、颅内感染等并发症问题。

鼠神经生长因子(NGF)作为一种生物活性蛋白,营养神经系统的作用机制:1)清除脑血肿引起机体产生的自由基并提高自由基清除剂活性,减轻神经元的损伤程度;2)提供营养因子,促使神经纤维生长,加快神经突触间的交流;3)促进新生血管再生,减轻脑部缺血缺氧程度,调节钙离子平衡,避免脑部进一步损伤<sup>[12-14]</sup>。醒脑静注射液作为中药配方,包括麝香、冰片、栀子、郁金等几味药材,具有刺激神经系统和清热解毒的功效。醒脑静治疗脑出血的主要病理在于减轻脑部水肿,促进神经功能恢复,减轻脑部缺血性损伤,消除自由基及消肿抗炎的作用<sup>[5,15-16]</sup>。

特异性烯醇化酶(NSE)是存在于神经细胞和神经内分泌组织内,是一种细胞内蛋白质,急性脑出血时,神经元细胞膜的完整性被破坏,无法与细胞内肌动蛋白结合,引起细胞坏死,NSE进入细胞间隙,通过血脑屏障出现在外周循环,血清的水平升高,出血量越大,血肿压迫感越重,脑组织周围神经元缺损越严重,NSE升高的程度越显著,因此NSE的血清水平与脑损伤的严重程度密切相关,常用于评估神经功能缺损程度<sup>[17-19]</sup>。

同型半胱氨酸(Hcy)水平与脑出血患者的病情程度密切相关,主要有以下几种机制:内皮细胞损伤学说:同型半胱氨酸在氧化过程中会产生大量的过氧化物及氧自由基,这些物质将对血管内皮造成严重的损害,影响内皮功能,同时纤溶凝血机制的失衡也可能破坏血管壁,导致脑出血发生;Hcy化学说:同型半胱氨酸可以导致体内的其他蛋白质被Hcy化,这些蛋白质将会被吞噬细胞吞噬,从而诱发一系列免疫反应,损伤血管内膜,加速动脉硬化的进程<sup>[20-24]</sup>。

本研究通过比较4组患者治疗前后血清NSE、Hcy变化及脑水肿体积变化,发现4组患者治疗后血清NSE、Hcy水平值较治疗前下降明显,其中联合组下降值最低,NGF组和醒脑静组的NSE、Hcy水平值相近。治疗后NGF组、醒脑静组、联合组脑水肿体积显著低于常规观察组。4组治疗前比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),治疗后4组比较,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),同组治疗前后比较,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),治疗后NGF组、醒脑静组、联合组与常规观察组比较,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。表明NGF和醒脑静注射液均有利于脑出血急诊期治疗,有效降低NSE、Hcy水平,避免神经组织进一步受损,具有促进神经系统功能恢复的作用;同时有效降低治疗后脑水肿体积,避免并发症的进一步恶化;二种药物的联合使用效果优于单一用药且治疗后未发现明显不良反应及其他并发症。

综上所述,鼠神经生长因子和醒脑静用于脑出血急诊期治疗效果显著,可有效避免血管组织损伤,降低自由基水平,营养修复神经系统,降低脑水肿引发并发症风险,临床疗效显著。

#### 参考文献

- [1]李萍,赵树明,胡亚男,等.脑出血发病机制研究进展[J].中华老年心脑血管病杂志,2015,17(2):214-215.
- [2]官念,吴碧华,刘黎明,等.脑出血病因及相关机制的研究进展[J].中华老年心脑血管病杂志,2016,18(6):670-672.
- [3]孙旭,杨东波,蒋传路.微创颅内血肿清除术治疗高血压性基底

- 节区脑出血的临床疗效分析[J].哈尔滨医科大学学报,2013,47(2):164-167,170.
- [4]吴瑞,董治燕,李海军.鼠神经生长因子联合依达拉奉治疗脑出血的临床效果及对神经功能的影响[J].中国医药导报,2017,14(5):145-148.
- [5]付君民,王立平,韩小勇.醒脑静注射液对脑出血后脑水肿及神经功能恢复的影响[J].河北医药,2010,32(13):1738-1740.
- [6]王新,王拥军,颜振瀛.脑卒中患者临床神经功能缺损评分标准的信度和效度研究[J].卒中与神经疾病,1999,6(3):148.
- [7]闫丙川,王明科,郑春玲,等.注射用鼠神经生长因子治疗急性脑出血62例疗效观察[J].中国实用神经疾病杂志,2013,16(18):94-95.
- [8]王佩军,潘艳艳.醒脑静治疗脑出血急性期患者的疗效和安全性分析[J].西南国防医药,2016,26(2):187-189.
- [9]张国芬.神经生长因子辅治面神经炎30例疗效观察[J].临床合理用药杂志,2010,3(22):42.
- [10]罗明,陈晓斌,段发亮.神经内镜手术治疗高血压性脑出血止血方法的探讨[J].中国微侵袭神经外科杂志,2016,21(3):121-122.
- [11]叶枝华.不同微创方法治疗高血压性脑出血的疗效观察[J].临床医学工程,2016,23(2):181-182.
- [12]雷明慧,乔有维.神经生长因子治疗脑出血的临床疗效研究[J].医学综述,2015,21(3):544-545.
- [13]边忠民.鼠神经生长因子治疗脑出血的临床疗效观察[J].实用心脑血管病杂志,2015,23(8):158-160.
- [14]庞正彦.用鼠神经生长因子治疗脑出血的效果研究[J].当代医药论丛,2017,15(21):80-81.
- [15]王佩军,潘艳艳.醒脑静治疗脑出血急性期患者的疗效和安全性分析[J].西南国防医药,2016,26(2):187-189.
- [16]宁杰.醒脑静注射液对急性脑出血的临床疗效观察[J].北方药学,2019,16(4):57.
- [17]钟宝,陈治标.血清神经元特异性烯醇化酶的含量变化与颅脑损伤程度的关系[J].中国临床神经外科杂志,2015,20(8):481-482.
- [18]严亿军,陈永峰,曾海燕,等.重型颅脑外伤患者亚低温治疗后血管内皮生长因子表达水平研究[J].中国临床保健杂志,2017,20(3):294-295.
- [19]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.
- [20]谢文超,李平,王正东,等.瑞舒伐他汀对女性原发性高血压患者血清同型半胱氨酸和细胞间黏附分子-1的影响[J].中国临床医生,2013,41(2):66-67.
- [21]李涛.脑出血患者同型半胱氨酸(Hcy)水平与APACHE II评分相关性研究[J].中国民康医学,2016,28(4):64-66.
- [22]苏平,黄建华.血浆同型半胱氨酸水平与脑出血神经功能缺损的关系研究[J].西北国防医学杂志,2016,37(2):76-78.
- [23]蒋陈晓,全瀚文,王军,等.急性缺血性脑卒中阿替普酶静脉溶栓后症状性脑出血的临床分析[J].实用药物与临床,2018,21(6):641-646.
- [24]李进伟,田力,薛维爽,等.非编码RNA与卒中后继发性脑损伤的研究进展[J].实用药物与临床,2017,20(11):1335-1339.