

鼠神经生长因子联合康复训练对脑出血患者运动功能和脑源性神经营养因子的影响

白安娜, 杨文, 王莎, 郝利霞*, 呼日勒特木尔

(内蒙古医科大学附属医院 康复科, 内蒙古 呼和浩特 010050)

【摘要】目的 研究鼠神经生长因子联合常规的运动康复训练对脑出血患者运动功能恢复和脑源性神经营养因子的影响,为临床患者提供新的治疗措施。**方法** 选取2018年1月至2019年10月内蒙古医科大学附属医院康复科收治的60例脑出血患者作为研究对象,按随机数表法进行分组,干预组在常规的运动康复训练基础上注射鼠神经生长因子,对照组仅接受常规的运动康复训练。比较两组治疗前后Fugl-Meyer运动功能评分、Barthel指数、改良Ashworth痉挛量表(MAS)评分及血清脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)水平。**结果** 治疗3周后两组Fugl-Meyer运动功能评分和Barthel指数明显改善,且干预组改善程度明显优于对照组,组间差异具有统计学意义($P < 0.05$),而改良Ashworth痉挛量表(MAS)评分在两组间差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗3周后两组血清BDNF含量均增高,差异有统计学意义($P < 0.05$),但干预组增高程度明显优于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 鼠神经生长因子联合康复训练改善脑出血患者运动功能可能是通过增加脑源性神经营养因子含量的途径发挥作用。

【关键词】鼠神经生长因子;康复训练;脑出血;运动功能;脑源性神经营养因子

中图分类号: R476

文献标识码: B

文章编号: 2095-512X(2022)05-0499-04

脑出血(intracerebral hemorrhage, ICH)具有高发病率、致死率、致残率及复发率的特点,且随着人口老龄化发病率不断上升^[1]。在高收入国家脑出血占脑卒中的10%~15%,在发展中国家占20%~50%,且存活者中50%有不同程度的功能缺失,仅有极少部分的患者能独立生活,对患者日常生活造成严重影响^[2,3]。本研究通过观察鼠神经生长因子联合康复训练对脑出血患者运动功能及脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)水平的影响,探讨其对脑出血的作用机制。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2018年1月至2019年10月内蒙古医科大学附属医院康复科收治的60例脑出血患者作为研究对象,男性32例,女性28例。(1)纳入标准:年龄30~75周岁,男女不限;诊断全部符合中华医学会全国第四届脑血管病学术会议修订的诊断标准;目前较为普遍的认为患者格拉斯哥昏迷评分(glasgow coma scale, GCS) > 8分,而且生命体征(呼吸、脉搏、

血压和体温)平稳;突出现局灶性神经功能缺损症状,常伴有头痛、呕吐,可伴有血压增高、意识障碍和脑膜刺激征;经头颅CT或MRI检查并确诊存在脑出血;肝肾功能、心血管和造血系统基本正常;自愿参加并签署知情同意书。(2)排除标准:合并脑外伤、恶性肿瘤、继发性脑出血(肿瘤出血、颅内动脉瘤、动静脉畸形等)、严重心功能不全、慢性肾衰以及既往有脑中风或癫痫病史;混合性脑卒中、缺血性脑卒中;再次出血且出血 > 30 mL;病情危重、脑疝或深昏迷、生命体征不稳定;GCS < 5分;伴发或重型炎症感染性疾病;妊娠;研究者认为其他原因不宜参加。(3)脱落标准:未按研究计划随诊;治疗期间出现双侧脑疝或其他严重并发症(如循环、呼吸、肝肾功能衰竭等);在研究期间发生严重不良事件;不愿继续参加试验;研究者认为其他原因不能继续。

1.2 方法

1.2.1 60例入组患者按随机数表法分为干预组和对照组。干预组30例,男性17例、女性13例;平均年龄(61.3 ± 8.69)岁。对照组30例,男性15例、女性15例;平均年龄(62.03 ± 8.27)岁。两组在性别、

收稿日期:2022-04-11;修回日期:2022-11-14

第一作者:白安娜(1990-),女,硕士,医师。研究方向:康复医学与理疗学。E-mail:758907442@qq.com

*通信作者:郝利霞,女,硕士,主任医师,硕士研究生导师。研究方向:神经康复。E-mail:haolixia15@163.com

年龄、病程、卒中类型、病灶部位等一般资料对比,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.2.2 研究方法(1)对照组:在生命体征稳定后转入我科进行康复训练。由专业康复治疗师对患者实施运动康复治疗。康复治疗主要包括Bobath技术、Brunnstrom技术、Rood技术、PNF技术、NJF技术等联合应用运动再学习疗法、强制性运动疗法促进神经缺损的康复。训练内容包括:①良肢体位的摆放:即在仰卧位、患侧或健侧卧位的抗痉挛体位;②维持肢体被动关节活动度训练:包括屈、伸、内旋、外展等全方向活动,每个方向运动重复10~20次,活动幅度为正常活动范围50%左右;③床上桥式运动:患者身仰卧位,Bobath握手并上举,屈膝屈髋,两膝间夹一小枕头,两足平放在床上,行抬臀伸髋动作,重复10~20次;④转移及平衡训练:包括翻身、卧坐位转移、坐位平衡、床到轮椅转移、坐位到站立位的转移训练,患侧下肢负重的站立、立位平衡训练、平地行走及上下楼训练等;⑤肌张力增高的肌群给予持续牵伸训练;⑥其他:引出分离运动、核心控制训练。康复训练过程中特别强调患者自我意识的参与。每次训练30~45 min,1次/d,10次为一疗程,治疗周期为两个疗程,期间休息1 d;(2)干预组:在常规的运动康复训练基础上给予鼠神经生长因子20 μg皮下注射,1次/d。两组疗程均为持续治疗3周。

1.3 观察指标

1.3.1 血清脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)含量测定:所有入组患者均在我科进行康复训练及皮下注射鼠神经生长因子(金路捷)。两组患者在治疗前和治疗3周后采集空腹肘静脉血4 mL,然后离心分离出血清,并保存于-20℃冰箱待检。采用由武汉基因美生物科技有限公司提供的试剂盒,双抗体夹心固相酶联免疫吸附法(ELISA)检测血清脑源性神经营养因子含量。

1.3.2 运动功能评定 在治疗前和治疗3周后进行运动功能评定。采用Fugl-Meyer运动功能评分量表(fugl-meyer motor function assessment, FMA)、日常生活活动能力(ADL)量表(Barthel指数)和改良Ashworth痉挛量表(modified ashworth spasticity scale, MAS)进行评定。

1.4 统计学方法

采用SPSS 26.0统计学软件对数据进行分析,运动功能评定量表所得数据及脑源性神经营养因子的血清浓度采用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用两独立样本t检验。检验水准为 $\alpha=0.05$,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组治疗前后运动功能评分比较(见表1)

表1 两组治疗前后运动功能及认知功能评分比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	Fugl-Meyer		Barthel 指数		改良 Ashworth	
		治疗前	治疗3周后	治疗前	治疗3周后	治疗前	治疗3周后
干预组	30	43.60 ± 1.82	70.13 ± 2.04	24.23 ± 0.43	70.00 ± 1.41	42.17 ± 1.47	17.93 ± 0.65
对照组	30	43.80 ± 1.53	64.50 ± 1.66	22.17 ± 0.51	65.02 ± 1.17	42.67 ± 1.45	18.00 ± 0.57
t		-0.461	11.725	16.914	14.887	-1.326	-0.443
P		0.647	<0.01	<0.01	<0.01	0.190	0.659

2.2 两组治疗前后血BDNF含量比较(表2)

表2 两组治疗前后血清BDNF含量比较(pg/mL)

组别	n	治疗前	治疗3周后	t	P
干预组	30	1625 ± 50.17	2244 ± 22.65	-69.759	<0.01
对照组	30	1692 ± 43.71	1961 ± 29.74	-26.124	<0.01
t		-5.515	41.464		
P		<0.01	<0.01		

3 讨论

脑出血是由于动脉血管破裂使脑实质出血所

致^[4],其主要包括原发性蛛网膜下腔出血、脑实质出血和硬膜下出血。出血量决定了脑卒中的严重程度。在高收入国家脑出血占脑卒中的10%~15%,在发展中国家占20%~50%,急性期的病死率高达50%^[2,5],远高于缺血性脑卒中,且大约50%的脑出血患者存在持续的神经运动障碍,仅有极少部分的患者在发病后6个月能独立生活,严重危及患者的自理能力和生活质量,给患者及其家庭带来了极大的困难,同时对社会造成巨大的经济负担^[3,6]。脑出血幸存者大多数存在神经功能障碍,严重影响心理状态及生活质量。康复干预更有利于脑出血后神

经功能的恢复和肢体功能的改善,同时能缓解患者的不良心理情绪,显著提高患者的日常生活能力^[7]。

脑源性神经营养因子对神经元的生长和分化及突触结构和功能起调节作用,既能促进正常神经细胞生长、分化和存活,又能够促进损伤神经的修复和存活。BDNF蛋白广泛表达于神经元、胶质细胞,甚至神经元的轴突和树突棘。有研究者发现锂盐可能是通过增加 BDNF 的表达水平减轻脑出血的损伤^[8]。在脑梗死的研究中发现鼠神经生长因子通过上调 BDNF 的表达增加神经保护因子的形成。但是刘宇明等^[9]研究发现脑出血后患者低表达 BDNF,这一结果与之前结论相反。因此值得我们关注,继续深入探索 BDNF 与脑出血的紧密联系。

鼠神经生长因子与人类的神经生长因子具有 90% 以上的同源性,在功能上以及氨基酸序列极其相似。其已被证实在神经存活、发育、功能和周围神经修复中发挥神经保护和神经营养作用,通过作用于 TrkA 和 p75 神经营养受体促进神经再生^[10]。在短暂性中风后的缺血皮质梗死周围区,海马和创伤周围皮质的机械损伤,以及在受损纹状体的帕金森病模型中均可见到神经生长因子显著上调^[11]。有研究证实神经生长因子刺激了神经元的产生,但不刺激胚胎干细胞的神经祖细胞,并影响了胚胎干细胞分化培养中特定类型神经元的比例^[12]。冯霞等^[13]对观察组脑出血患者给予鼠神经生长因子治疗,观察组总有效率明显高于对照组,两组数据比较差异有统计学意义。临床上着眼于研究鼠神经生长因子在脑出血中的治疗。临床实验证明其疗效确切,能显著改善患者不良体征,促进患者康复,解除患者痛苦。许乐宜等^[14]给予脑出血患者鼠神经生长因子治疗 4 周后发现,实验组 NIHSS 评分、血肿程度及水肿面积均得到改善,实验结果证实,鼠神经生长因子可减轻神经功能缺损,减轻血肿及水肿。大量实验证明鼠神经生长因子对于脑出血治疗的临床疗效确切,可改善患者神经功能缺损程度,提高患者生活质量,减轻家庭及社会经济负担,且安全性较高^[15-16]。

本研究结果发现康复训练能明显改善两组患者 BDNF 的血清浓度,具有统计学意义,表明患者自然恢复过程结合康复训练对神经恢复有一定的帮助作用。鼠神经生长因子联合康复训练可明显改善脑出血患者的神经功能、日常生活活动能力甚至认知能力。同时发现 BDNF 的浓度增高明显,考虑鼠神经生长因子改善患者的神经缺损功能极有可能是协同 BDNF 来发挥作用。本研究对于肌张力的

影响无明显改善,可能是选取患者的样本量少,需扩大样本量再次进行相关研究。

综上所述,鼠神经生长因子注射治疗联合康复训练使患者 BDNF 增加明显,提示鼠神经生长因子联合康复训练在脑出血患者功能恢复应用中可以通过协同 BDNF 表达,增加神经保护因子的形成。

参考文献

- [1]Ziai WC, Carhuapoma JR. Intracerebral hemorrhage[J]. Continuum(Minneapolis),2018,24(6):1603-1622
- [2]Nieuwenhuizen KMV, Vaartjes I, Verhoeven JI, et al. AGG clinical guideline:management of irritable bowel syndrome[J]. Eur Stroke J,2020,5(4):336-344
- [3]Donkor ES. Stroke in the 21 (st) Century: a snapshot of the burden, epidemiology, and quality of life[J]. Stroke Res Treat, 2018,20(18):e3238165
- [4]Hostettler IC, Seiffge DJ, Werring DJ. Intracerebral hemorrhage: an update on diagnosis and treatment[J]. Expert Rev Neurother,2019,19(7):679-694
- [5]Lahti AM, Natynki M, Huhtakangas J, et al. Long-term survival after primary intracerebral hemorrhage: a population based case-control study spanning a quarter of a century[J]. Eur J Neurol,2021,28(11):3663-3669
- [6]Knight GA, Nario JJQ, Gupta A. Causes of acute stroke: a patterned approach[J]. Radiol Clin North Am, 2019, 57(6): 1093-1108
- [7]Zheng GL, Cai XQ, Zhu R, et al. Effect of holistic rehabilitation nursing on postoperative neurological function recovery and limb function improvement in patients with intracerebral hemorrhage[J]. Am J Transl Res,2021,13(6):7256-7264
- [8]Li MX, Xia M, Chen WX, et al. Lithium treatment mitigates white matter injury after intracerebral hemorrhage through brain-derived neurotrophic factor signaling in mice[J]. Transl Res,2020,217:61-74
- [9]刘宇明,邓燕华,许治强,等.脑出血患者血清NSE、GFAP、BDNF水平变化与认知障碍相关性研究[J].脑与神经疾病杂志,2016,24(10):623-626
- [10]Li R, Li DH, Wu CB, et al. Nerve growth factor activates autophagy in Schwann cells to enhance myelin debris clearance and to expedite nerve regeneration[J]. Theranostics, 2020, 10(4):1649-1677
- [11]Poyhonen S, Er S, Domanskyi A, et al. Effects of neurotrophic factors in glial cells in the central nervous system: expression and properties in neurodegeneration and injury[J]. Front Physiol,2019,10:486
- [12]Antonov SA, Manuilova ES, Dolotov OV, et al. Effect of nerve growth factor on neural differentiation of mouse embryonic stem cells[J]. Bull Exp Biol Med, 2017, 162(5): 679-683

(下转第 506 页)

略低于机械刺激组,但差异无统计学意义。由此可见,黄体酮可用于改变不良形态子宫内膜,其作用与传统的机械性刺激相当。机械性刺激是一种有创治疗,具有相关感染、远期不孕等并发症的风险,手术技术优势有待验证^[18]。

黄体酮临床应用方便,患者依从性、舒适度高。黄体酮药物性刮宫作用已经明确,是值得推荐一种治疗方式。研究过程中部分患者子宫内膜形态无改善,是否可以通过增加黄体酮使用周期数提高子宫内膜不良形态转化率,以及适宜的周期数,仍需要大样本、多中心 RCT 验证。

参考文献

- [1]Gonen Y, Casper RF. Prediction of implantation by the sonographic appearance of the endometrium during controlled ovarian stimulation for in vitro fertilization (IVF)[J]. Assit Reprod Genet, 1990, 7(3):146-152
- [2]黄晓燕,俞海琴,王瑶,等. 子宫内膜超声形态不良的干预性治疗对促排卵结局的影响[J]. 生殖医学杂志, 2007, 16(5): 347-350
- [3]Chien LW, Au HK, Chen PL, et al. Assessment of uterine receptivity by the endometrial - subendometrial blood flow distribution pattern in women undergoing in vitro fertilization-embryo transfer[J]. Fertil Steril, 2002, 78(2):245-251
- [4]刘菊红,李坚. 子宫内膜容受性影响因素的研究进展[J]. 中国妇产科临床杂志, 2018, 19(4):369-371
- [5]Bhusane K, Bhutada S, Chaudhari U, et al. Secrets of endometrial receptivity: some are hidden in uterine secretome[J]. AmJ Reprod Immunol, 2016, 75(3): 226-236
- [6]Salamonsen LA, Evans J, Nguyen HP, et al. The microenvironment of human implantation: determinant of reproductive success[J]. AmJ Reprod Immunol, 2016, 75(3):218-225
- [7]Samara N Casper RF, Bassil R, et al. Sub - endometrial contractility or comprter- enhanced 3D modeling scoring of the endometrium before embryo transfer: are the better than meauring endometrial thickness[J]. Assit Reprod Genet, 2019, 36(1): 139-143
- [8]罗娜,耿喆,迟亚松. 子宫内膜形态与体外受精-胚胎移植妊娠结局的相关性分析[J]. 中国妇幼保健, 2019, 3(34), 623-625
- [9]Hershko KA, Tepper R. Ultrasound in assisted reproduction: a call to fill the endometrial gap[J]. Fertility and Sterility, 2016, 105 (6) : 1394 - 1402
- [10]Ahmadi F, Akhbari F, Zamani M, et al. Value of endometrial echopattern at hCG administration day in predicting IVF outcome[J]. Arch Iran Med, 2017, 20(2):101-104
- [11]Liu W, Tal R, He C, et al. Effect of local endometrial injury in proliferative vs luteal phase on IVF outcomes in unselected subfertile women undergoing in vitro fertilization[J]. Reprod Biol Endocrinol, 2017, 15: 75
- [12]Matsumoto Y, Kokeguchi S, Shiotani M. Effects of endometrial injury on frozen - thawed blastocyst transfer in hormone replacement cycles [J]. Reprod Med Biol, 2017, 16: 196-199
- [13]雷敏. 子宫内膜微刺激术在冻融胚胎移植周期中的应用研究[D]. 衡阳: 南华大学, 2018
- [14]姚元庆,王辉. 反复种植失败的子宫内膜因素及对策[J]. 实用妇产科杂志, 2018, 34(5): 326-328
- [15]战军,宋燕,邢爱耘,等. 西地那非改善子宫内膜容受性的研究进展[J]. 中国计划生育和妇产科, 2019, 11(8): 16-19
- [16]夏宛廷,曾倩. 子宫内膜容受性不良的中医药对策[J]. 实用妇产科杂志, 2019, 35(2):97-99
- [17]陈红,孙文芳,马玉珍. 两种不同预处理对子宫内膜形态不良者体外受精-胚胎移植结局影响[J]. 内蒙古医科大学学报, 2019, 41(4):383-387
- [18]张奕文,李蓉. 评估和改善子宫内膜容受性治疗反复种植失败的研究进展[J]. 中华生殖与避孕杂志, 2017, 37(9): 754-758

(上接第 501 页)

- [13]冯霞,许叶菁,钟瑾,等. 鼠神经生长因子制剂对老年脑出血患者神经功能缺损的疗效分析[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2016, 18(1):51-54
- [14]许乐宜,孔令军,龚立,等. 鼠神经生长因子治疗老年脑出血临床疗效及对患者血清 NSE、hs-CRP、TNF- α 、IL-8、MMP-9 影响[J]. 脑与神经疾病杂志, 2019, 27(4):242-246
- [15]李鸣,梁冲,吴鹤鸣,等. 外源性神经生长因子联合依达拉奉治疗老年脑出血患者对提高神经功能的效果[J]. 贵州医药, 2017, 41(6):605-606
- [16]陈一鸣,吴学永,黎才源. 鼠神经生长因子制剂治疗老年脑出血的临床疗效及其安全性[J]. 临床合理用药, 2020, 13(5C):4-6