

· 论 著 ·

脑苷肌肽对老年脑梗死患者 hsCRP、VEGF、TGF- β 1 水平及疗效的影响

魏芳, 仝秀清, 马琳, 白侠

内蒙古医科大学附属医院神经内科, 内蒙古 呼和浩特 010059

摘要: **目的** 探讨脑苷肌肽联合康复治疗对老年脑梗死患者血清超敏 C-反应蛋白 (hsCRP)、血管内皮生长因子 (VEGF)、转化生长因子- β 1 (TGF- β 1) 等炎症因子水平及治疗效果的影响。**方法** 选取 2013 年 10 月至 2014 年 9 月收治的 160 例老年脑梗死患者, 随机分为对照组及观察组, 各 80 例。两组患者均给予康复治疗, 观察组在此基础上加用脑苷肌肽治疗。比较两组患者治疗有效率及治疗前后日常生活能力量表 Barthel 指数、美国国立卫生院卒中量表神经功能缺损 (NIHSS) 评分和 Fugl-Meyer 运动功能量表 (FMA) 评分。并于入院当天、入院后第 14 天及第 28 天采用酶联免疫吸附法 (ELISA) 分别测定两组患者血清 hsCRP、VEGF 及 TGF- β 1 水平, 并进行比较。**结果** 观察组治疗有效率显著高于对照组, 差异具有统计学意义 (93.75% vs 73.75%, $P < 0.01$)。治疗后, 两组 Barthel 指数和 FMA 评分均高于治疗前, 且观察组高于对照组; NIHSS 评分治疗后低于治疗前, 观察组低于对照组, 差异均有统计学意义 (P 均 < 0.01)。治疗后, 观察组血清 hsCRP 水平显著低于对照组, VEGF 及 TGF- β 1 水平显著高于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$, $P < 0.01$)。**结论** 脑苷肌肽联合康复治疗用于老年脑梗死患者的治疗, 可促进患者日常生活能力的提高及神经功能的恢复, 并能显著降低患者血清 hsCRP 水平、提高 VEGF 及 TGF- β 1 水平, 达到较满意的疗效。

关键词: 脑梗死; 脑苷肌肽; 康复治疗; 超敏 C-反应蛋白; 血管内皮生长因子; 转化生长因子- β 1

中图分类号: R 743.3 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2018)01-0009-04

Effect of cattle encephalon glycoside and ignotin on hsCRP, VEGF and TGF- β 1 levels in elderly patients with cerebral infarction

WEI Fang, TONG Xiu-qing, MA Lin, BAI Xia

Department of Neurology, Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University, Huhhot, Inner Mongolia 010059, China

Corresponding author: TONG Xiu-qing, E-mail: tongxiuqing@126.com

Abstract: Objective To explore the effect of combined cattle encephalon glycoside and ignotin and rehabilitation treatment on the levels of inflammatory factors including serum hypersensitive C-reactive protein (hsCRP), vascular endothelial growth factor (VEGF) and transforming growth factor- β 1 (TGF- β 1) and the therapeutic effect in elderly patients with cerebral infarction. **Methods** A total of 160 elderly patients with cerebral infarction treated between October 2013 and September 2014 were selected. The patients were randomly divided into control group and observation group ($n = 80$ each). The rehabilitation treatment was given in both two groups. Based on the rehabilitation treatment, cattle encephalon glycoside and ignotin was given in observation group. The effective rate, Barthel index score of activities of daily living scale, National Institute of Health stroke scale (NIHSS) neurological deficit score and Fugl-Meyer motor assessment scale (FMA) score before and after treatment were compared between two groups. Enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) was used to detect and compare the levels of serum hsCRP, VEGF and TGF- β 1 at the admission day, 14th day and 28th day after admission. **Results** The effective rate in observation group was significantly higher than that in control group (93.75% vs 73.75%, $P < 0.01$). Barthel index and FMA score after treatment in two groups were significantly higher than those in pre-treatment, and they in observation group were significantly higher than those in control group (all $P < 0.01$). NIHSS neurological deficit score after treatment in two groups was significantly lower than that in pre-treatment, and it in observation group was significantly lower than that in control group ($P < 0.01$). After treatment, serum hsCRP level in

observation group was significantly lower than that in control group, and serum VEGF and TGF- β 1 levels in observation group were significantly higher than those in control group ($P < 0.05$, $P < 0.01$). **Conclusion** Cattle encephalon glycoside and ignotin combined with rehabilitation treatment can promote the improvement of activities of daily living and recovery of neurological function, decrease serum the level of hsCRP, raise the level of VEGF and TGF- β 1 and achieve satisfactory efficacy for the treatment of elderly patients with cerebral infarction.

Key words: Cerebral infarction; Cattle encephalon glycoside and ignotin; Rehabilitation treatment; Hypersensitive C-reactive protein; Vascular endothelial growth factor; Transforming growth factor- β 1

脑梗死多发于老年患者,是一种常见的神经内科疾病,临床表现为偏瘫、偏身麻木、讲话不清等突发的局源性神经功能缺损症状^[1]。动脉粥样硬化是脑梗死的病理基础,这是一个慢性炎症过程^[2]。近年来国内外研究表明,血清超敏 C-反应蛋白 (hsCRP)、血管内皮生长因子 (VEGF) 以及转化生长因子- β 1 (TGF- β 1) 水平可能是参与动脉粥样硬化形成的重要炎症因子,与急性脑梗死的发生、发展密切相关^[2-3]。若缺少及时恰当的治疗,脑梗死区域的神经受损将进一步导致患者相应区域神经功能的减退,严重影响患者日常生活质量,致死、致残率很高^[4-5]。目前对于脑梗死神经功能损伤的主要治疗方法是药物联合早期康复治疗^[6]。临床研究显示,脑苷肌肽注射液能够促进神经再生及功能的恢复;而规律的康复锻炼治疗,对于常规药物的疗效提高有积极作用^[7-8]。因此,本研究探讨脑苷肌肽联合康复治疗对老年脑梗死患者炎症因子水平及疗效的影响,报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 随机选取 2013 年 10 月至 2014 年 9 月我院收治且经 MRI 或 CT 确诊的 160 例老年脑梗死患者为研究对象。其中男 92 例,女 68 例;年龄 62~75 (66.3 \pm 11.5) 岁,随机分为对照组及观察组,各 80 例。对照组男 45 例,女 35 例;年龄 (65.3 \pm 13.1) 岁;观察组男 47 例,女 33 例;年龄 (67.8 \pm 12.5) 岁。两组患者的性别、年龄 (见上述) 及日常生活能力 Barthel 指数评分、美国国立卫生院卒中量表 (NIHSS) 评分、Fugl-Meyer 运动功能量表 (FMA) 评分比较 (见图 1、表 1), 差异均无统计学意义 (P 均 > 0.05)。纳入标准: 经影像学检查确诊,并于发病 48 h 内接受治疗,治疗配合的患者。排除标准: 老年痴呆、精神障碍及脑出血患者。

1.2 治疗方法 两组均给予控制血压、血脂及神经营养药物等常规治疗。常规治疗基础上,对照组仅给予康复训练治疗,主要以加强肢体功能恢复、生活日常能力训练为主。观察组除同样的康复训练外,加用脑苷肌肽 (吉林四长制药,国药准字 H22025068),

20 ml 脑苷肌肽加入 5% 葡萄糖 300 ml 中静脉滴注,每日 1 次。两组均持续治疗 28 d。

1.3 血清 hsCRP、VEGF 以及 TGF- β 1 检测 每次采集空腹静脉血 5 ml,不抗凝,静置后以 2 000 r/min 离心 10 min,分离血清,置于 -20 $^{\circ}$ C 冰箱保存待测。采用酶联免疫吸附法 (ELISA) 检测患者入院当天、入院后第 14 天及第 28 天的血清 hsCRP、VEGF 及 TGF- β 1 水平,ELISA 试剂盒由美国晶美生物工程公司提供,检测时严格按照试剂盒说明书步骤操作。

1.4 评价指标 (1) Barthel 指数: 共 15 个条目,每一项目分为四个水平 (第一水平: 自理; 第二水平: 在器械帮助下自理如拐杖或适当的餐具; 第三水平: 需要他人的帮助; 第四水平: 完全依赖别人)。自理指数: 用杯饮水; 进食; 上身穿衣等, 分数越高, 其运动功能恢复越好。(2) NIHSS 评分: 分别从意识水平、凝视、面瘫、上下肢运动等 11 个项目进行评分, 总分为 100 分, 分数越高, 其运动缺失越严重。(3) FMA 评分: 为重要的运动评分方法, 分别通过上肢和下肢运动功能进行评分, 上肢运动功能评分 33 项共 66 分, 下肢有 7 项共 34 分, 总分为 100 分, 分数越高, 其运动功能恢复越好。

1.5 疗效评定 基本痊愈: NIHSS 评分减少 90% 以上, 病残程度为 0 级; 显著进步: NIHSS 评分减少 46% ~ 89%, 病残程度为 1 ~ 3 级; 进步: NIHSS 评分减少 18% ~ 45%, 生活可自理; 无效: NIHSS 评分减少 18% 以下, 生活可自理; 恶化: 评分增加 18% 以上^[9]。治疗有效率 = (基本痊愈 + 显著进步 + 进步) 例数 / 总例数 $\times 100\%$ 。

1.6 统计学处理 采用 SPSS18.0 统计学软件进行分析。计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用成组 t 检验, 组内比较采用重复测量方差分析及两两比较的 LSD- t 检验; 计数资料采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

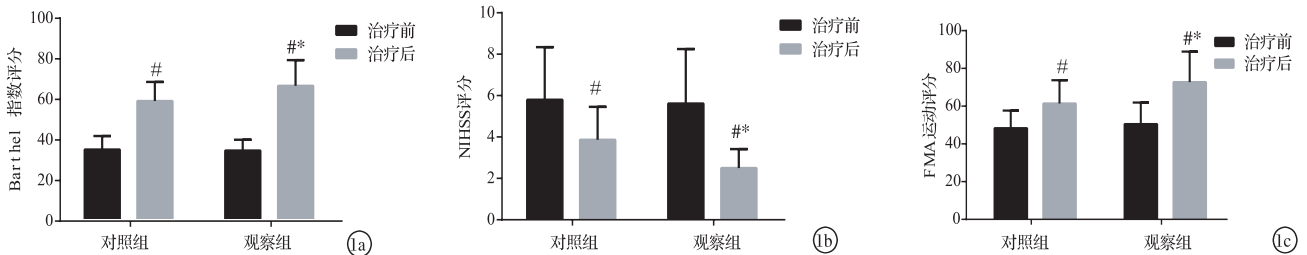
2.1 两组患者 Barthel 指数、NIHSS 及 FMA 评分比较 治疗前, 两组患者 Barthel 指数、NIHSS 及 FMA

评分相近(P 均 > 0.05)。治疗 28 d 后, Barthel 指数和 FMA 评分两组均高于治疗前, 且观察组高于对照组; NIHSS 评分治疗后两组均低于治疗前, 且观察组低于对照组(P 均 < 0.01)。见图 1、表 1。

2.2 两组患者血清 hsCRP、VEGF 以及 TGF- β 1 水平比较 入院当天, 两组患者 hsCRP、VEGF 及 TGF- β 1 水平相当(P 均 > 0.05)。随着治疗时间的延长, 两

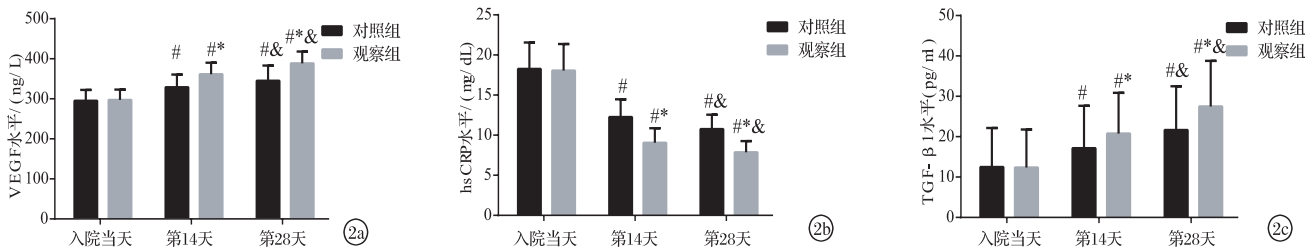
组患者 hsCRP 水平渐下降, 且观察组低于对照组; VEGF 及 TGF- β 1 水平渐升高, 且观察组高于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05, P < 0.01$)。见图 2、表 2~4。

2.3 两组患者疗效比较 观察组的总有效率为 93.75%, 对照组总有效率为 73.75%, 观察组显著高于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.01$)。见表 5。



注: 1a: Barthel 指数; 1b: NIHSS 评分; 1c: FMA 运动评分; 与本组治疗前比较, # $P < 0.01$; 与对照组比较, * $P < 0.01$ 。

图 1 两组患者 Barthel 指数、NIHSS 评分及 FMA 评分治疗前后及组间比较



注: 2a: VEGF 水平; 2b: hsCRP 水平; 2c: TGF- β 1 水平; 与本组入院当天比较, # $P < 0.05$; 与第 14 天比较, & $P < 0.05$; 与对照组比较, * $P < 0.01$ 。

图 2 两组患者 VEGF、hsCRP 及 TGF- β 1 水平不同时间及组间比较

表 1 两组患者 Barthel 指数、NIHSS 及 FMA 运动评分治疗前后及组间比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	Barthel 指数评分		NIHSS 评分		FMA 运动评分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	80	38.2 \pm 3.5	59.2 \pm 4.1 *	5.9 \pm 3.2	3.9 \pm 2.1 *	48.2 \pm 7.1	61.5 \pm 6.3 *
观察组	80	39.1 \pm 3.3	63.5 \pm 6.4 *	6.1 \pm 3.3	2.4 \pm 1.6 *	52.3 \pm 8.4	75.7 \pm 5.3 *
t 值		3.452	7.141	2.122	6.121	1.562	5.371
P 值		0.071	0.000	0.141	0.000	0.210	0.000

注: 与本组治疗前比较, * $P < 0.05$ 。

表 2 两组 hsCRP 水平比较 ($n = 80, \text{mg/dl}, \bar{x} \pm s$)

组别	入院当天	第 14 天	第 28 天
对照组	18.6 \pm 5.6	13.4 \pm 3.4 *	12.3 \pm 2.3 * $\&$
观察组	17.7 \pm 4.9	8.9 \pm 3.1 *	7.8 \pm 2.1 * $\&$
t 值	1.561	5.372	6.561
P 值	0.213	0.000	0.000

注: 与入院当天比较, * $P < 0.05$; 与第 14 天比较, & $P < 0.05$ 。

表 3 两组 VEGF 水平比较 ($n = 80, \text{ng/L}, \bar{x} \pm s$)

组别	入院当天	第 14 天	第 28 天
对照组	295.4 \pm 15.3	323.4 \pm 13.4 *	335.7 \pm 18.3 * $\&$
观察组	297.7 \pm 12.3	356.7 \pm 14.9 *	386.3 \pm 21.1 * $\&$
t 值	2.432	7.321	8.352
P 值	0.061	0.000	0.000

注: 与入院当天比较, * $P < 0.05$; 与第 14 天比较, & $P < 0.05$ 。

表 4 两组 TGF- β 1 水平比较 ($n = 80, \text{pg/ml}, \bar{x} \pm s$)

组别	入院当天	第 14 天	第 28 天
对照组	13.2 \pm 5.3	17.4 \pm 5.6 *	21.1 \pm 5.8 * $\&$
观察组	12.9 \pm 4.3	20.7 \pm 6.8 *	28.6 \pm 6.1 * $\&$
t 值	1.543	9.012	11.434
P 值	0.081	0.000	0.000

注: 与入院当天比较, * $P < 0.05$; 与第 14 天比较, & $P < 0.05$ 。

表 5 两组患者疗效比较 ($n = 80, \text{例}$)

组别	基本痊愈	显著进步	进步	无变化	死亡	总有效 [例(%)]
对照组	3	35	21	20	1	59(73.75)
观察组	19	40	16	5	0	75(93.75)
χ^2 值						11.76
P 值						< 0.01

3 讨论

由于老年脑梗死患者的体质较差,尽管日益进步的诊疗方法大大降低了该病的致死率,但后期的恢复效果并不理想。患病后,大多老年患者生活能力生活质量急剧下降。因此提高其生活质量的关键是促进神经功能恢复。虽然康复训练能刺激损伤神经修复,但为避免耽误治疗的最佳时间,及避免单纯康复训练的局限性,需配合药物才能进行有效治疗^[10]。

本研究结果发现,观察组的治疗总有效率显著高于对照组;两组患者 Barthel 指数、NIHSS 及 FMA 评分均优于治疗前,且观察组较对照组更优。提示脑苷肌肽联合康复治疗对老年脑梗死患者的疗效显著,可提高患者日常生活能力及神经功能的恢复。脑苷肌肽能有效抑制兴奋性氨基酸对脑组织的毒性作用,并提高血液的载氧能力,达到促进神经细胞恢复的效果;能清除脑缺血产生的大量氧自由基,而自由基的堆积与神经退行性疾病发生、发展密切相关;还可通过减弱氧化应激损伤和线粒体介导的细胞凋亡途径,保护全脑缺血后神经元避免损伤^[11]。本研究结果发现,治疗第 14、28 天后,两组患者血清 hsCRP 水平渐下降,VEGF 及 TGF- β 1 水平渐升高,提示脑苷肌肽可显著降低患者血清 hsCRP 水平、提高 VEGF 及 TGF- β 1 水平。hsCRP 是重要的促炎症因子,能够预测脑血管疾病的发生及发展。有研究表明,hsCRP 与脑梗死患者的梗死面积、病情轻重与患病年龄呈正相关。hsCRP 在急性炎症反应中大量表达,抑制血管内皮细胞分化,使血管内皮受损;同时参与炎症反应,加速血管内膜斑块形成、破裂、形成血栓等^[12-13]。脑苷肌肽联合康复治疗能显著降低患者血清 hsCRP 水平,从而缓解患者的病情。

VEGF 是促血管生长因子,脑部缺血后,VEGF 立即被激活对缺血区域进行保护,其能够促进血管生成,对抗脑细胞凋亡,从而缓解病变。有研究发现 VEGF 水平与梗死面积、病情严重程度呈负相关,给脑梗死动物模型梗死病变区域处注入 VEGF 后,该区域血肿减轻,并有新生血管形成^[14]。脑苷肌肽联合康复治疗能够显著提高 VEGF 水平,因而加快新生血管的形成,对抗细胞凋亡,从而缓解患者的病情。TGF- β 1 是一种多肽生长因子,能促进血管内皮细胞分裂,诱导血管的生成。其具有多种作用,如抗氧化、抗细胞凋亡、调节炎症反应及小胶质细胞和星形细胞的反应。通过抑制缺血早期中枢神经系统的炎症反应,TGF- β 1 能够减轻脑水肿,促进微血管增生,诱导血管生成,减小梗死面积,从而修复脑组织损伤^[15]。

脑苷肌肽联合康复治疗能够显著提高 TGF- β 1 水平,TGF- β 1 水平的提高可直接作用于脑组织损伤的修复,从而缓解患者的病情^[15]。

综上所述,脑苷肌肽联合康复治疗用于老年脑梗死患者的治疗,可促进患者日常生活能力的提高以及神经功能的恢复,并能显著降低患者血清 hsCRP 水平、提高 VEGF 及 TGF- β 1 水平,达到较满意的疗效。

参考文献

- [1] 李艳辉. 化痰祛瘀汤联合康复治疗对老年脑梗死患者神经功能恢复的影响[J]. 中外医疗, 2014, 33(8): 114-115.
- [2] 林静, 易兴阳, 池丽芬, 等. 血清 TGF- β 1 和 VEGF 与脑梗死患者颈动脉粥样斑块易损性的相关性[J]. 中国神经免疫学和神经病学杂志, 2010, 17(4): 269-272.
- [3] 高艳慧. 化痰祛瘀汤联合康复治疗对老年脑梗死患者神经功能恢复的影响[J]. 中国医药指南, 2016, 14(11): 195-196.
- [4] 中华医学会神经病学分会脑血管病学组急性缺血性脑卒中诊治指南撰写组. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2010[J]. 中华神经科杂志, 2010, 43(2): 146-153.
- [5] 张业贵. 早期康复治疗对老年脑梗死患者神经功能恢复的影响[J]. 世界最新医学信息文摘, 2015, 15(47): 113-114.
- [6] 王陇德, 王金环, 彭斌, 等. 《中国脑卒中防治报告 2016》概要[J]. 中国脑血管病杂志, 2017, 14(4): 217-224.
- [7] 张红心. 脑苷肌肽治疗脑梗死老年患者疗效及其对血清中 S100B、MMP-7 和 MMP-8 的影响[J]. 重庆医学, 2014, 43(21): 2781-2782.
- [8] 陈长香, 邢琰, 李建民. 中老年脑梗死患者执行功能的康复效果研究[J]. 中华物理医学与康复杂志, 2012, 34(6): 436-439.
- [9] 杨敏, 张磊, 赵剡. 早期康复联合胰岛素治疗急性脑梗死临床研究[J]. 中国康复理论与实践, 2010, 16(1): 60-61.
- [10] 方杰. 运动训练对脑梗死大鼠血管膜下区神经新生及 SDF-1 α /CXCR4 影响的研究[D]. 广州: 中山大学, 2010.
- [11] 欧明亮. 脑苷肌肽治疗急性脑梗死的临床观察[J]. 中国老年学杂志, 2012, 32(4): 806-807.
- [12] Tanaskovic S, Isenovic ER, Radak D. Inflammation as a marker for the prediction of internal carotid artery restenosis following eversion endarterectomy--evidence from clinical studies[J]. Angiology, 2011, 62(7): 535-542.
- [13] Thanabalasingham G, Shah N, Vaxillaire M, et al. A large multi-centre European study validates high-sensitivity C-reactive protein (hsCRP) as a clinical biomarker for the diagnosis of diabetes subtypes[J]. Diabetologia, 2011, 54(11): 2801-2810.
- [14] Hayashi T, Abe K, Itoyama Y. Reduction of ischemic damage by application of vascular endothelial growth factor in rat brain after transient ischemia[J]. J Cereb Blood Flow Metab, 1998, 18(8): 887.
- [15] Bot PT, Hoefler IE, Sluijter JP, et al. Increased expression of the transforming growth factor-beta signaling pathway, endoglin, and early growth response-1 in stable plaques[J]. Stroke, 2009, 40(2): 439-447.