

鼠神经生长因子对急性脑梗死患者 MCAF、HCY 及 S100B 蛋白水平的影响

廊坊市第四人民医院 高凤岩* 尹惠丽 于丽 陈永庆 徐丽丽, 廊坊 065700

摘要 目的:探讨鼠神经生长因子(NGF)对急性脑梗死患者单核细胞趋化和激活因子(MCAF)、同型半胱氨酸(HCY)及 S100B 蛋白水平的影响。方法:90 例急性脑梗死患者随机分为对照组和 NGF 治疗组,每组 45 例。2 组患者均给予常规药物治疗,NGF 治疗组加用鼠 NGF 治疗。2 组均治疗 21 d。比较 2 组梗死灶体积、美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分及血清 MCP-1、HCY 和 S100B 蛋白水平。结果:①治疗后 2 组梗死灶体积较治疗前缩小,NIHSS 评分较治疗前降低(均 $P < 0.05$),且 NGF 治疗组下降幅度大于对照组($P < 0.05$)。治疗后 2 组血清 MCAF、HCY 和 S100B 蛋白水平较治疗前均下降(均 $P < 0.05$),且 NGF 治疗组下降幅度大于对照组($P < 0.05$)。结论:鼠 NGF 治疗可使脑梗死患者血清 MCAF、HCY 和 S100B 蛋白水平明显下调。

关键词 鼠神经生长因子; 脑梗死; 单核细胞趋化和激活因子; 同型半胱氨酸; S100B 蛋白

中图分类号 R743.3

文献标识码 A

DOI 10.11768/nkjwzzzz20180306

Impacts of mouse nerve growth factor on levels of monocyte chemotactic and activating factor, homocysteine and S-100B in patients with acute cerebral infarction GAO Feng-yan, YIN Hui-li, YU Li, CHEN Yong-qing, XU Li-li. Fourth People's Hospital of Langfang City, Langfang 065700, China

Abstract Objective: To investigate the impacts of mouse nerve growth factor (mNGF) on levels of monocyte chemotactic and activating factor (MCAF), homocysteine (HCY) and S100B protein (S-100B) in patients with acute cerebral infarction. Method: Ninety patients with acute cerebral infarction were randomly divided into control group and NGF treatment group, 45 cases in each group. The patients in two groups were treated with conventional drugs, and those in NGF treatment group were intramuscularly injected with mNGF additionally, 30 μ g every time, once a day. The patients in two groups were treated for 21 days. The infarct volumes and National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) scores were compared before and after treatment in two groups. The serum levels of MCP-1, HCY and S-100B were determined by enzyme-linked immunosorbent assay before and after treatment in two groups. Results: ①As compared with those before treatment, the infarct volumes and NIHSS scores decreased ($P < 0.05$) after treatment at 21st day in two groups, but the reduced value in NGF treatment group was obviously higher than that in control group ($P < 0.05$). ②As Compared with those before treatment, the serum levels of MCAF, HCY and S-100B decreased after treatment at 21st day in two groups ($P < 0.05$), but the falling values in NGF treatment group were significantly higher than those in control group ($P < 0.05$). Conclusion The curative effects of mNGF on cerebral infarction are satisfactory, and mNGF can significantly lower the levels of MCAF, HCY and S-100B.

Key words Mouse nerve growth factor; Cerebral infarction; Monocyte chemotactic and activating factor; Homocysteine; S-100B

脑梗死时脑血流供应障碍,可引起脑组织缺血、缺氧导致局限性脑缺血性坏死、脑软化等不可逆性改变,此过程中伴随多种细胞因子表达异常^[1]。研究^[2~3]表明单核细胞趋化和激活因子(monocyte chemotactic and activating factor, MCAF)、同型半胱氨酸(homocysteine, HCY)和 S100B 蛋白在缺血性脑病患者血清表达水平升高,不仅可促进病变的进展,还可继发内环境级联反应的发生,形成细胞因子

的瀑布效应。鼠神经生长因子(nerve growth factor, NGF)是从小鼠颌下腺中提取的神经细胞生长调节因子,能够作为分子信号和介质,结合到特定的细胞表面,保护其效应神经元。本研究通过观察鼠神经生长因子对急性脑梗死患者 MCAF、HCY 及 S-100 蛋白水平的影响和疗效,探讨其对脑缺血的保护机制。

资料与方法

一般资料 选取 2016 年 1 月~2017 年 2 月廊

* 通信作者:高凤岩, E-mail: lfdsytw@163.com

坊市第四人民医院神经内科收治的急性脑梗死患者90例(男49,女41);年龄53~84岁,平均(71.3±8.1)岁。均符合全国第4届脑血管病会议诊断标准^[4],经CT或MRI证实。纳入标准:①发病在48h以内;②首次发病或未留后遗症的再发者。排除心、肝、肾严重疾患、血液及自身免疫性疾病患者。按照入院顺序及数字列表法,90例患者被随机分为对照组和NGF治疗组,每组45例。其中对照组男27例,女18例;年龄53~82岁,平均(70.8±7.6)岁;梗死灶体积(9.7±2.2)cm³;神经功能缺损评分(13.7±3.6)分。NGF治疗组男25例,女20例;年龄54~84岁,平均(72.3±8.4)岁;梗死灶体积(9.78±2.36)cm³;神经功能缺损评分(13.9±3.7)分。2组性别、年龄、治疗前梗死灶体积及神经功能缺损评分比较无统计学差异($P>0.05$),具有可比性。

治疗方法 2组患者均给予常规药物治疗,包括灯盏细辛注射液40 mL静脉滴注,1次/d,阿司匹林肠溶片0.1 g/次,1次/d,如合并有颅内高压、高血压、感染、糖尿病、电解质紊乱则给予脱水降颅压、控制血压、抗感染、降血糖及调节电解质平衡等治疗。NGF治疗组在上述基础上加用鼠NGF[苏肽生,北京生物制药股份有限公司,国药准字S20060023,30 μg(生物学活性≥15 000 AU)/瓶]治疗,肌肉注射,每次30 μg,1次/d。2组均治疗21 d。

观察指标 ①根据颅脑CT检查结果,参照Pullicino公式^[5]计算2组治疗前、后梗死灶体积:梗死灶体积(cm³)=长×宽×CT扫描阳性层数÷2。②应用美国国立卫生研究院脑卒中量表(NIH Stroke Scale,NIHSS)进行神经功能缺损评分评定。③分别于治疗前、后抽取2组患者空腹静脉血5 mL,3500 r/min离心8 min,分离血清,置-25℃冰箱内

保存待检。采用酶联免疫吸附法检测血清MCP-1、HCY和S100B水平,试剂盒由上海恒远生化试剂有限公司提供。

统计学处理 采用SPSS 16.0统计软件。计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用独立样本 t 检验,组内比较采用配对 t 检验;计数资料采用百分数(%)表示,采用 χ^2 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结果

梗死灶体积、NIHSS评分 治疗21 d后2组梗死灶体积缩小、NIHSS评分明显下降(均 $P<0.05$),且NGF治疗组下降幅度大于对照组($P<0.05$),见表1。

血清MCAF、HCY和S100B蛋白水平 治疗21 d后2组血清中MCAF、HCY和S100B蛋白血清水平均下降($P<0.05$),且NGF治疗组下降幅度大于对照组($P<0.05$),见表2。

讨论

脑梗死病程中伴有多种蛋白因子表达失调,导致神经细胞的微环境发生紊乱、加速病变进展,对治疗也有一定的拮抗作用。MCAF属于趋化因子亚族中的重要成员,不仅能趋化和激活单核细胞至炎症部位,参与炎症反应,而且还能激活单核细胞参与机体的免疫应答,其局部表达在缺血组织的单核细胞浸润中起重要作用。正常情况下MCAF在脑组织和血清中的表达极低,当神经细胞缺血缺氧及损伤后,可引发机体的炎症改变,促使单核细胞分泌较多的炎症因子,进而促进脑梗死后的组织损伤。Hcy是细胞内蛋氨酸脱去甲基后形成的含硫氨基酸,是蛋白质合成过程中的中间产物,可通过诱导氧化应

表1 治疗后2组梗死灶体积、NIHSS评分比较

($\bar{x} \pm s$)

组别	例	梗死灶体积(cm ³)			NIHSS评分(分)		
		治疗前	治疗后	减小值	治疗前	治疗后	下降值
对照组	45	9.7±2.2	8.0±1.5*	1.7±0.7	13.7±3.6	9.1±2.5*	4.5±1.1
NGF治疗组	45	9.8±2.4	6.0±1.3*	3.8±1.0 [#]	13.9±3.7	6.5±2.1*	7.4±1.6 [#]

注:与本组治疗前比较,* $P<0.05$;与对照组比较,[#] $P<0.05$

表2 2组治疗后血清MCAF、HCY和S100B蛋白水平比较

($\bar{x} \pm s$)

组别	例	MCAF(μg/L)			HCY(μmol/L)			S100B蛋白(μg/L)		
		治疗前	治疗后	下降值	治疗前	治疗后	下降值	治疗前	治疗后	下降值
对照组	45	14.8±4.8	10.9±3.5*	3.9±1.3	38.0±10.4	23.1±7.2*	14.9±3.3	5.2±1.7	3.8±0.8*	1.4±0.9
NGF治疗组	45	15.3±4.9	8.1±2.5*	7.2±2.3 [#]	38.5±11.2	15.2±5.5*	23.3±5.7	5.3±1.7	2.0±0.6*	3.3±1.1 [#]

注:与本组治疗前比较,* $P<0.05$;与对照组比较,[#] $P<0.05$

(下转第236页)

参考文献

- 1 郭凤梅,杨毅,邱海波,等.中国重症患者侵袭性念珠菌感染的流行病学特征[J].中华内科杂志,2014,53(6):491-492.
- 2 刘怡雯,詹熳,胡枫,等.ICU 患者感染念珠菌的临床分布及体外药敏分析[J].中华医院感染学杂志,2016,26(20):4602-4604.
- 3 Whibley N, Jaycox JR, Reid D, et al. Delinking CARD9 and IL-17: CARD9 Protects against candida tropicalis Infection through a TNF- α -Dependent, IL-17-Independent Mechanism[J]. J Immunol, 2015, 195(8):3781-3792.
- 4 刘君玲,孙贺元,王树英,等.2008~2012 年医院重症监护室念珠菌感染情况分析[J].中华流行病学杂志,2014,35(3):326-328.
- 5 刘雅,肖玉玲,康梅,等.侵袭性白念珠菌感染的危险因素及耐药性变迁[J].中国抗生素杂志,2014,39(10):780-784.
- 6 刘新明,侯红艳,田磊,等.重症监护病房病原菌分布及耐药性分析[J].内科急危重症杂志,2015,21(1):34-37.
- 7 George B. Evaluation of the prevalence of candida albicans infection in patients with oral sub mucous fibrosis in comparison with healthy individuals[J]. Mol Ecol, 2015, 25(2):174-181.
- 8 黄腾飞,祝益民.侵袭性念珠菌感染的早期诊断研究进展[J].中国小儿急救医学,2016,23(2):117-120.
- 9 Netea MG, Joosten LA, Jw VDM, et al. Immune defence against candida fungal infections[J]. Nat rev immunol, 2015, 15(10):630-642.

(2017-06-26 收稿 2018-01-02 修回)

(上接第 197 页)

激反应生成过氧化物,引起血管内皮功能障碍;通过抑制纤溶酶原激活物抑制物的表达和增强血小板的聚集、粘附,导致纤溶功能紊乱和血栓形成;发挥细胞毒的调节作用,加重神经细胞的损伤^[6]。S100B 蛋白是由活化的星形胶质细胞产生的神经组织蛋白质,参与细胞内相关蛋白的调节,并对神经元的微环境有一定影响,有利于神经系统的发生、发展和维持。正常情况下,外周血中含量较低,但脑损伤时由于血脑屏障损害,以及脑血流和脑细胞的代谢紊乱等均可导致细胞膜完整性破坏,从而使脑组织内的 S100B 蛋白进入血循环,导致外周血中浓度水平升高。

鼠 NGF 是从小鼠下颌下腺提取的活性蛋白,在体内可选择性地与其受体结合,不仅可以促进交感、感觉神经元的生长与分化,营养成熟的神经细胞;还可诱导轴突、树突的发育,促进神经元的有丝分裂、分化和修复。鼠 NGF 主要通过调节 Ca^{2+} 平衡及对抗自由基等作用来发挥其对神经元的保护作用,尤其在继发性脑损伤过程中可显示出一定的减轻脑水肿、保护缺血神经元和促进功能恢复等功效。本研究在常规治疗基础上对急性脑梗死患者加用鼠 NGF 治疗,治疗后梗死灶体积缩小,NIHSS 评分以及血清 MCAF、HCY 和 S100B 蛋白水平均明显下降。提示鼠 NGF 可通过下调 MCAF、HCY 和 S100B 蛋白表达,增加神经保护因子的形成,减少炎性介质

释放,使神经细胞生活的内环境明显优化,加强葡萄糖的利用,增加核酸和蛋白质的合成^[7],奠定受损胆碱能神经元存活、发育和修复的物质基础。

参考文献

- 1 王军,韩玲,张均.急性脑梗死与颈动脉斑块、超敏 C 反应蛋白和 P-选择素水平的相关性探讨[J].内科急危重症杂志,2012,18(4):207-208.
- 2 汪志忠,黎红华,吴非,等.丹参多酚对急性脑梗死患者血清单核细胞趋化蛋白-1 及白细胞介素-10 的影响[J].神经损伤与功能重建,2013,8(1):71-72.
- 3 Omrani HQ, Shandiz EE, Qabai M, et al. Hyperhomocysteinemia, folate and B12 vitamin in Iranian patients with acute ischemic stroke[J]. ARYA Atheroscler, 2011, 7(3): 97-100.
- 4 中华神经内科学会,中华神经外科学会.各类脑血管疾病的诊断要点[J].中华神经科杂志,1996,27(6):60-61.
- 5 Park SY, Kim J, Kim OJ, et al. Predictive value of circulating interleukin-6 and heart-type fatty acid binding protein for three months clinical outcome in acute cerebral infarction: multiple blood markers profiling study[J]. Crit Care, 2013, 17(2): R45.
- 6 Divyya S, Naushad SM, Kaul S, et al. Glutamate carboxypeptidase II (GCP II) genetic variants as determinants of hyperhomocysteinemia: implications in stroke susceptibility[J]. Indian J Biochem Biophys, 2012, 49(5):356-362.
- 7 李玉华.注射用鼠神经生长因子对脑梗死患者临床疗效及血清中单核细胞趋化蛋白-1、同型半胱氨酸和 S100B 的影响[J].中国老年学杂志,2015,35(13):3587-3589.

(2017-03-22 收稿 2018-04-14 修回)