

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2018.36.010

文章编号: 1005-8982 (2018) 36-0048-05

鼠神经生长因子治疗新生儿缺氧缺血性脑病合并 心肌损伤的疗效分析*

王薇, 孙素真, 刘康, 陈芳, 王丽辉

(河北医科大学附属河北省儿童医院 神经内科一区, 河北 石家庄 050031)

摘要: 目的 探讨新生儿缺氧缺血性脑病 (HIE) 合并心肌损伤应用鼠神经生长因子 (NGF) 治疗的临床效果。**方法** 选取 2013 年 3 月—2017 年 1 月河北省儿童医院收治 HIE 合并心肌损伤的 78 例新生儿, 随机分为对照组与观察组, 每组 39 例。对照组接受常规治疗, 观察组接受鼠 NGF 治疗。疗程结束后, 比较两组临床表现、实验室检查指标、新生儿行为神经测定 (NBNA) 及神经心理发育情况。**结果** 接受不同治疗后, 对照组治疗总有效率低于观察组 (66.67% VS 87.18%) ($P < 0.05$); 观察组超氧化物歧化酶 (SOD) 水平高于对照组 ($P < 0.05$), 而血管内皮生长因子 (VEGF)、白细胞介素 (IL-10)、肌酸激酶同工酶 (CK-MB) 及心肌肌钙蛋白 I (CTn I) 水平低于对照组 ($P < 0.05$); 观察组治疗后第 4、7 及 10 天新生儿行为神经测定评分 (NBNA) 均高于对照组 ($P < 0.05$); 观察组治疗后第 3、6 个月智力发育指数 (MDI) 水平与运动发育指数 (PDI) 水平均高于对照组 ($P < 0.05$)。**结论** HIE 合并心肌损伤患儿应用鼠 NGF, 能促进其中枢神经系统功能恢复、减少氧化应激损伤与炎症反应、改善心肌功能及降低后遗症发生。

关键词: 缺氧缺血; 脑; 新生儿; 心肌损伤; 鼠神经生长因子; 中枢神经系统

中图分类号: R318

文献标识码: A

Therapeutic efficacy of rat nerve growth factor in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy combined with myocardial injury*

Wei Wang, Su-zhen Sun, Kang Liu, Fang Chen, Li-hui Wang

(Department of Neurology, Children's Hospital of Hebei Province, Hebei Medical University,
Shijiazhuang, Hebei 050031, China)

Abstract: Objective To study therapeutic effect of rat nerve growth factor (NGF) in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy (HIE) combined with myocardial injury (MI). **Methods** A total of 78 cases of neonatal HIE combined with MI admitted in Children's Hospital of Hebei Province from Mar. 2013 to Jan. 2017 were enrolled in the study, and were randomly divided into 2 groups. All patients received conventional treatment, and patients in observation group (39 cases) received additional intramuscular injection of NGF. Clinical manifestations, laboratory examination indexes, neonatal behavioral neurological assessment (NBNA) and neuropsychological development were recorded. **Results** Total effective rate in control group was significantly lower compared with observation group (66.67% vs 87.18%, $P < 0.05$). Levels of superoxide dismutase (SOD) was increased while vascular endothelial growth factor (VEGF), IL-10, CK-MB and CTn I were decreased in the observation group when compared with those in control group ($P < 0.05$). NBNA level was higher in observation group than control group at the 4th, 7th and 10th

收稿日期: 2018-05-26

基金项目: 河北省卫生厅医学科学研究课题 (No: 20130080)

[通信作者] 孙素真, E-mail: 16116924@qq.com

day after treatment. Mental development index (MDI) and psycho-motive development index (PDI) at the 3rd and 6th week in the observation group were higher than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusions** Rat NGF promotes functional recovery of nervous system and myocardiac in neonates with HIE combined with MI.

Keywords: hypoxia-ischemia brain; newborn; myocardial injury; rat nerve growth factor; central nervous system

新生儿围生期缺氧缺血性脑病 (hypoxic-ischemic encephalopathy, HIE) 发病率高, 因脑组织缺氧缺血导致的低氧血症及代谢障碍极容易损害患儿器官。心肌耗氧量较高, 因此心肌损害发生率较高, 发生率约为 70.0%, 影响患儿预后, 严重者可致患儿脑性瘫痪, 为患儿的家庭及社会造成严重负担^[1]。HIE 合并心肌损害发病机制复杂, 目前临床多以对症治疗为主, 效果差强人意。鼠神经生长因子 (nerve growth factor, NGF) 已在国外学者的多项动物试验中被证实, 其能通过新生动物血脑屏障, 具有保护中枢神经系统、减轻感觉神经元及交感神经元受损程度, 促进神经纤维再生、发育与修复的作用。荟萃分析显示, 鼠 NGF 可用于治疗新生儿 HIE, 但对于 HIE 合并心肌损害的是否有效, 尚无明确报道。本研究旨在探讨 HIE 合并心肌损害应用鼠 NGF 治疗的临床效果, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选取 2013 年 3 月—2017 年 1 月河北省儿童医院收治 HIE 合并心肌损伤的 78 例新生儿, 使用随机数字表法分为对照组与观察组, 每组 39 例。其中, 男婴 41 例, 女婴 37 例; 胎龄 (39.6 ± 2.2) 周; 体重指数 (BMI) (3.1 ± 0.4) kg; 出生后 1 min 阿氏 (Apgar) 评分 (4.2 ± 1.9) 分, 出生后 5 min Apgar 评分 (7.1 ± 1.8) 分; 40 例为顺产, 38 例为剖腹产。纳入标准: ①符合新生儿 HIE 相关诊断标准^[2]; ② BMI ≥ 2.500 g, 胎龄 ≥ 37 周; ③纳入研究前未接受治疗; ④监护人签署知情同意书。排除标准: ①伴中枢神经系统疾病的新生儿; ②合并宫内感染或先天性畸形; ③重度颅内出血; ④存在鼠 NGF 应用禁忌。本研究通过医院伦理委员会审批。

1.2 方法

对照组给予常规对症治疗 [包括低流量导管吸氧、定时测量空腹血糖和餐后血糖、根据电解质水平维持电解质酸碱平衡、控制每日液体出入量、控制惊厥 (肌注苯巴比妥, 20 mg/kg) 及降低颅内压 (静脉滴注 15% 甘露醇, 0.5 g/kg)]。观察组在对照组基础之上,

给予患儿鼠 NGF (北京未名生物医药有限公司, 国药准字 S20060052) 肌内注射, 18 μ g/次, 1 次/d, 连续 14 d。

1.3 观察指标

1.3.1 疗效 两组均在治疗 14 d 后进行疗效评价。若患儿治疗结束后 20 d 内肌张力逐渐恢复、惊厥减少及呼吸平稳, 则为显效; 若患儿治疗结束后 20 d 内有部分临床症状得到恢复, 则为有效; 若患儿治疗结束后 20 d 内所有临床症状均无改善、甚至恶化, 则为无效。

1.3.2 实验室指标 检测两组治疗前后超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD)、血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF)、白细胞介素 10 (interleukin-10, IL-10)、肌酸激酶同工酶 (creatinase kinase-MB, CK-MB) 及心肌肌钙蛋白 I (cardiac troponin I, CTn-I) 等实验室指标 (试剂均由美国 Beckman Coulter 公司提供)。

1.3.3 神经心理发育情况 观察新生儿行为神经测定 (neonatal behavioral neurological assessment, NBNA) 评分 (包含行为能力、被动肌张力、主动肌张力、原始反射及一般评估 5 个维度)。后续随访中使用智力发育指数 (mental development index, MDI) 与心理运动发育指数 (psychomotor development index, PDI) 对患儿第 3、6 个月神经心理发育情况进行评价。

1.4 统计学方法

数据分析采用 SPSS 17.0 统计软件, 计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 比较用 t 检验或重复测量设计的方差分析, 计数资料以例 (%) 表示, 比较用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组一般资料比较

两组新生儿性别比、胎龄、BMI、出生后 1 及 5 min Apgar 评分、顺产、剖腹产及心电图参数等一般资料比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 1。

2.2 两组治疗总有效率比较

两组治疗总有效率比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 对照组治疗总有效率低于观察组。见表 2。

表 1 两组一般资料比较 (n=39)

组别	男/女/例	胎龄/(周, $\bar{x} \pm s$)	体重/(kg, $\bar{x} \pm s$)	Apgar 评分/($\bar{x} \pm s$)	
				出生后 1 min	出生后 5 min
对照组	20/19	39.7 ± 2.5	3.2 ± 0.6	4.3 ± 2.0	7.2 ± 1.9
观察组	21/18	39.5 ± 2.1	3.0 ± 0.3	4.1 ± 1.8	7.0 ± 1.7
t/χ ² 值	0.051	0.383	1.862	0.464	0.490
P 值	0.821	0.704	0.070	0.645	0.627

组别	顺产/剖腹产/例	心电参数 例 (%)			
		窦性心动过缓	窦性心动过速	S-T 段偏移	其他
对照组	21/19	13 (33.33)	10 (25.64)	9 (23.08)	7 (17.95)
观察组	19/19	14 (35.90)	9 (23.08)	7 (17.95)	9 (23.08)
χ ² 值	0.049		0.590		
P 值	0.825		0.899		

2.3 两组治疗前后各实验室指标比较

两组治疗前 SOD、VEGF、IL-10、CK-MB 及 CTn I 水平比较, 差异无统计学意义 (P>0.05)。两组

表 2 两组治疗总有效率比较 [n=39, 例 (%)]

组别	显效	有效	无效	总有效率
对照组	14 (35.90)	12 (30.77)	13 (33.33)	26 (66.67)
观察组	18 (46.15)	16 (41.03)	5 (12.82)	34 (87.18)
χ ² 值				4.622
P 值				0.032

治疗后 SOD、VEGF、IL-10、CK-MB 及 CTn I 水平比较, 差异有统计学意义 (P<0.05); 观察组治疗后 SOD 水平高于对照组 (P<0.05), 而 VEGF、IL-10、CK-MB 及 CTn I 水平低于对照组 (P<0.05)。见表 3。

2.4 两组治疗前后 NBNA 比较

两组治疗前 NBNA 比较, 差异无统计学意义 (P>0.05)。两组治疗后 NBNA 比较, 采用重复测量设计的方差分析, 结果: ①不同时间点 NBNA 有差异 (F=57.625, P=0.000); ②两组间 NBNA 有差异 (F=264.610, P=0.000), 观察组治疗后第 4、7 及 10 天的 NBNA

表 3 两组治疗前后各实验室指标比较 (n=39, $\bar{x} \pm s$)

组别	SOD/(u/ml)		VEGF/(ng/L)		IL-10/(ng/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	112.43 ± 16.43	144.95 ± 12.99	250.02 ± 17.95	168.92 ± 15.31	29.82 ± 5.44	18.31 ± 4.05
观察组	115.32 ± 19.04	187.04 ± 14.84	241.94 ± 18.01	135.43 ± 16.21	28.91 ± 7.01	13.01 ± 4.31
t 值	0.718	13.328	1.984	9.380	0.640	5.596
P 值	0.445	0.000	0.154	0.000	0.496	0.025

组别	CK-MB/(u/L)		CTn-I/(ng/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	81.27 ± 5.77	45.63 ± 3.19	67.36 ± 5.15	33.58 ± 3.19
观察组	81.58 ± 5.46	36.98 ± 2.99	68.08 ± 5.36	21.01 ± 2.78
t 值	0.244	12.355	0.605	18.552
P 值	0.809	0.000	0.549	0.000

均高于对照组; ③两组 NBNA 变化趋势有差异 (F=72.124, P=0.000)。见表 4。

2.5 两组神经心理发育情况比较

两组治疗后第 3、6 个月, 神经心理发育情况比较, 差异有统计学意义 (P<0.05); 观察组 MDI、PDI 水平平均高于对照组。见表 5。

表 4 两组治疗前后 NBNA 比较 ($n=39, \bar{x} \pm s$)

组别	治疗前	治疗后第 4 天	治疗后第 7 天	治疗后第 10 天
对照组	14.43 ± 4.22	21.91 ± 4.01 [†]	31.04 ± 3.91 [†]	34.18 ± 3.12 [†]
观察组	15.01 ± 4.65	27.01 ± 5.11 [†]	37.02 ± 3.45 [†]	39.02 ± 3.43 [†]
<i>t</i> 值	0.577	4.903	7.161	6.519
<i>P</i> 值	0.586	0.029	0.008	0.013

注: † 与治疗前比较, $P < 0.05$

表 5 两组神经心理发育情况比较 ($n=39, \bar{x} \pm s$)

组别	3 个月		6 个月	
	MDI	PDI	MDI	PDI
对照组	77.32 ± 7.08	78.01 ± 8.94	81.04 ± 8.75	81.04 ± 8.52
观察组	89.94 ± 6.74	90.01 ± 7.73	91.95 ± 9.01	92.49 ± 7.84
<i>t</i> 值	8.062	6.341	5.425	6.177
<i>P</i> 值	0.002	0.017	0.027	0.019

3 讨论

作为新生儿期常见疾病, 新生儿 HIE 严重危害患儿生命健康^[3]。因 HIE 常累及较多器官, 其中心肌损伤是最常见的并发症。缺血缺氧初始时, 冠状动脉可通过自身扩张而保护因缺氧缺血应激下的心肌细胞, 但缺氧时间持续或过长, 冠状动脉代偿扩张难以改善心肌缺血现象, 心肌缺血可引发系列氧自由基反应反馈性地损害心肌, 致使心肌受损更为严重, 这也是造成新生儿心源性猝死的主要原因^[4]。目前临床治疗多以对症治疗为主, 但效果差强人意。近年来也有学者进行低温处理后改善患儿预后的相关报道, 但缺乏大样本研究^[5]。故探寻治疗对 HIE 合并心肌损伤行之有效的治疗措施, 其有重要临床意义。

鼠 NGF 是神经系统最不可或缺的生物活性分子, 具有维持神经系统正常发育与功能的重要作用^[6]。其不仅能够支持神经细胞生长、分化及迁移, 对神经细胞间联系及损伤后的神经元修复也有生物学效应^[7]。既往学者认为, 外源性神经生长因子作为不易透过血脑屏障的生物大分子, 难以在 HIE 中发挥疗效^[5]。但近年来越来越多的动物试验证实, HIE 时血脑屏障通透性可增加, 加上新生动物的血脑屏障发育并不完善, 神经生长因子可在 HIE 中发挥修复受损神经的作用^[6]。当 HIE 发生时, 患儿脑组织中葡萄糖大量无氧酵解, 使脑细胞酸中毒, 继而影响细胞膜上的钠钾泵, 导致钠离子钙离子大量内流, 造成细胞水肿、神经元死亡;

此外, 大量氧自由基和兴奋性氨基酸堆积还会造成血管内皮细胞的不可逆性损害^[7]。而 VEGF 以多功能细胞生长因子的角色在机体多种病理状态下发挥生物学效应, 其水平升高常见于肿瘤、炎症等病变^[8]。IL-10 属于抗炎症细胞因子, 在中枢神经系统调节中有防御作用, 是细胞免疫反应抑制剂^[9]。SOD 则能够清除氧自由基, 将以上 3 种实验室检查指标作为评价标准, 能较客观的评价患儿炎症反应与应激反应情况^[10]。结果显示, 观察组 3 项指标均优于对照组, 提示鼠 NGF 能有效提高 SOD 活性、增强氧自由基清除能力及减轻炎症反应, 对脑组织起到保护作用。

鼠 NGF 可改善心脏神经功能, 降低室性心律失常, 而鼠 NGF 能否改善 HIE 合并心肌损伤尚无相关研究。本课题结果显示, 观察组接受鼠 NGF 治疗后, 其总有效率高于对照组, 改善心肌损伤相关的 CK-MB 和 CTn-I, 提高治疗后第 3 及 6 个月的 MDI 与 PDI, 提示鼠 NGF 能通过新生儿血脑屏障, 并起到保护心肌的作用, 其原因在于以下两点^[14-16]: ①鼠 NGF 可抑制内质网应激导致的凋亡, 通过激活 PI3K/AKT 途径降低及活化 mTOR 通过抑制心肌细胞凋亡, 进而保护缺血再灌注损伤大鼠的心功能, 减少心肌梗死面积; ②鼠 NGF 可促进交感神经元突触的形成、生长及增加神经纤维与心肌组织间连接的数量, 调节交感神经冲动的传递。

综上所述, HIE 合并心肌损伤的新生儿应用鼠 NGF, 能促进其中枢神经系统功能恢复、减少氧化应激损伤与炎症反应及改善心肌功能, 降低后遗症发生率。

参 考 文 献:

- [1] SHIRAI M, KUGE H, MIYAZAKI J, et al. The relationship between a female HIE (cold disorder) condition and infertility[J]. Zen Nihon Shinkyu Gakkai Zasshi, 2016, 66(3): 180-188.
- [2] HUSEYNOVA S A, PANAKHOVA N F, HAJIYEVA A S, et al. Endothelial dysfunction and developmental outcomes of very low birth weight newborns with hypoxic encephalopathy[J]. J Pak Med Assoc, 2017, 67(12): 1857-1863.
- [3] NATARAJAN G, PAPPAS A, SHANKARAN S. Outcomes in childhood following therapeutic hypothermia for neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy(HIE)[J]. Semin Perinatol, 2016, 40(8): 368-376.
- [4] BANU S H, SALIM A, ARA R, et al. Neurodevelopmental evaluation in full-term newborns with neonatal hypoxic ischemic encephalopathy (HIE): a case control study[J]. Bangladesh J Child Health, 2016, 39(1): 6.
- [5] RAMAGOPAL G R. Incidence of acute renal failure (ARF) in birth

- asphyxia and its correlation with hypoxic ischemic encephalopathy (HIE) staging[J]. *International Journal of Medical Research & Health Sciences*, 2016, 7(12): 57.
- [6] KIM S K, GYUKO I, PARK H J, et al. Effects of panax ginseng on the nerve growth factor expression in testosterone induced benign prostatic hyperplasia[J]. *Saudi J Biol Sci*, 2018, 25(1): 66-70.
- [7] KAYS J, ZHANG Y H, KHORODOVA A, et al. Peripheral synthesis of an atypical protein kinase C mediates the enhancement of excitability and the development of mechanical hyperalgesia produced by nerve growth factor[J]. *Neuroscience*, 2018, 371(1): 420-432.
- [8] POVARNINA P Y, VOLKOVA A A, GUDASHEVA T A, et al. Comparison of the pharmacological effects of dimeric dipeptide nerve growth factor mimetic GK-2 and mexidol on the model of ischemic stroke in rats[J]. *Bull Exp Biol Med*, 2017, 164(2): 173-176.
- [9] WU F, CHEN Z, TANG C, et al. Acid fibroblast growth factor preserves blood-brain barrier integrity by activating the PI3K-Akt-Rac1 pathway and inhibiting RhoA following traumatic brain injury[J]. *Am J Transl Res*, 2017, 9(3): 910-925.
- [10] GORELIK N, FAINGOLD R, DANEMAN A, et al. IVH in term neonates with HIE: a comparison study between neonates treated with and without hypothermia[J]. *Quant Imaging Med Surg*, 2016, 6(5): 504-509.
- [11] XU H, SUN X, SUN W J. Expression and clinical correlation of NGAL and VEGF in endometrial carcinoma[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2018, 22(3): 632-636.
- [12] THOMPSON T C. IL-10 optimization of cytotoxic immunostimulatory gene therapy for prostate cancer[J]. *Kidney Int*, 2017, 41(3): 600-603.
- [13] EL-SHEMI A G, KENSARA O A, ALSAEGH A, et al. Pharmacotherapy with thymoquinone improved pancreatic β -cell integrity and functional activity, enhanced islets revascularization, and alleviated metabolic and hepato-renal disturbances in streptozotocin-induced diabetes in rats[J]. *Pharmacology*, 2018, 101(1/2): 9-21.
- [14] 郭方明, 窦悦, 赵笑梅, 等. 急性心肌梗死患者血清神经生长因子的变化及意义 [J]. *中国实验诊断学*, 2016(9): 1531-1533.
- [15] WEI L, REN Q, ZHANG Y, et al. Effects of hyperbaric oxygen and nerve growth factor on the long-term neural behavior of neonatal rats with hypoxic ischemic brain damage[J]. *Acta Cir Bras*, 2017, 32(4): 270-279.
- [16] DIAZ J, ABIOLA S, KIM N, et al. Therapeutic hypothermia provides variable protection against behavioral deficits after neonatal hypoxia-ischemia: a potential role for brain-derived neurotrophic factor[J]. *Dev Neurosci*, 2017, 39(1/2/3/4): 257-272.

(唐勇 编辑)