

· 论 著 · DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2024.16.024

高压氧联合鼠神经生长因子对高血压脑出血患者术后弥散张量成像参数的影响

徐琨,杜文军,刘丽爽[△]

首都医科大学附属北京康复医院神经康复中心,北京 100041

摘要:目的 探讨高压氧联合鼠神经生长因子(mNGF)对高血压脑出血患者术后弥散张量成像(DTI)参数的影响。**方法** 选取 2021 年 2 月至 2023 年 2 月首都医科大学附属北京康复医院收治的 96 例高血压脑出血患者作为研究对象,采用随机数字表法将其分为对照组和观察组,每组 48 例。在常规对症治疗的基础上,对照组予以高压氧治疗,观察组予以高压氧+mNGF 治疗。比较两组 DTI 参数[主要包括大脑脚、内囊后肢各向异性分数比值(rFA)]、神经功能[采用美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)进行评估]、运动功能[采用改良 Barthel 指数(MBI)量表进行评估]、日常生活能力[采用简式 Fugl-Meyer 运动功能量表(FMA)进行评估]、炎症因子水平及不良反应发生情况。**结果** 治疗后两组 NIHSS 评分低于治疗前,FMA 评分和 MBI 评分高于治疗前,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。观察组治疗后 NIHSS 评分低于对照组,FMA 评分和 MBI 评分高于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后两组超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)、白细胞介素-10(IL-10)、白细胞介素-1β(IL-1β)水平均低于治疗前,且观察组治疗后 IL-1β、IL-10、hs-CRP 水平低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后两组大脑脚 rFA、内囊后肢 rFA 高于治疗前,且观察组治疗后大脑脚 rFA、内囊后肢 rFA 高于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。对照组与观察组不良反应发生率(8.33% vs. 10.42%)比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** 高压氧联合 mNGF 可促进高血压脑出血患者神经纤维修复,提高 rFA,改善神经及运动功能,降低炎症水平,促进患者术后恢复。

关键词:高压氧; 鼠神经生长因子; 高血压脑出血; 弥散张量成像; 神经功能; 运动功能

中图法分类号:R445.2;R651.1

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2024)16-2427-04

Influence of hyperbaric oxygen combined with mouse nerve growth factor on postoperative diffusion tensor imaging parameters in patients with hypertensive intracerebral hemorrhage

XU Kun, DU Wenjun, LIU Lishuang[△]

Neurorehabilitation Center, Beijing Rehabilitation Hospital Affiliated to

Capital Medical University, Beijing 100041, China

Abstract: Objective To explore the influence of hyperbaric oxygen combined with mouse nerve growth factor (mNGF) on postoperative diffusion tensor imaging (DTI) parameters in patients with hypertensive intracerebral hemorrhage. **Methods** From February 2021 to February 2023, 96 patients with hypertensive intracerebral hemorrhage in Beijing Rehabilitation Hospital Affiliated to Capital Medical University were selected as research objects, who were randomly divided into the control group and the observation group, 48 cases in each group. On the basis of conventional symptomatic treatment, the control group was treated with hyperbaric oxygen, and the observation group was treated with hyperbaric oxygen+mNGF. The DTI parameters [mainly including fractional anisotropy ratio (rFA) of cerebral peduncle and posterior limb of internal capsule], neurological function [assessed by National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS)], motor function [assessed by Modified Barthel Index (MBI) scale], daily living ability [assessed by the short-form Fugl-Meyer Motor Function Scale (FMA)], inflammatory factor levels and adverse reactions between the two groups were compared. **Results** After treatment, the NIHSS scores in both group were lower than those before treatment, while the FMA scores and MBI scores were higher than those before treatment, with statistically significant differences($P < 0.05$). After treatment, the NIHSS score in the observation group was lower than that in the control group, while the FMA score and MBI score were higher than those in the control group, with statistically significant differences($P < 0.05$). After treatment, the levels of high sensitive C-reactive protein (hs-CRP), Interleukin-10 (IL-10) and interleukin-1β (IL-1β) in both group were lower than those before treatment, moreover the levels of IL-1β, IL-10 and hs-CRP in the observation group were lower than those in the control group, with statistically significant differences($P < 0.05$). After treatment, the cerebral

peduncle rFA and posterior limb of internal capsule rFA were higher than those before treatment, and the cerebral peduncle rFA and posterior limb of internal capsule rFA in the observation group were higher than those in the control group, with statistically significant differences ($P < 0.05$). The incidence rate of adverse reactions between the control group and the observation group (8.33% vs. 10.42%) had no statistically significant difference ($P > 0.05$). **Conclusion** Hyperbaric oxygen combined with mNGF can promote nerve fiber repair, increase rFA, improve neurological and motor functions, reduce inflammation levels and accelerate post-operative recovery in patients with hypertensive intracerebral hemorrhage.

Key words: hyperbaric oxygen; mouse nerve growth factor; hypertensive cerebral hemorrhage; diffusion tensor imaging; neurological function; motor function

高血压脑出血的临床发病率较高,主要由患者血压长期控制不佳而引发^[1]。其临床可出现头痛、呕吐、神经功能障碍等症状,患者往往突然发病,且病情发展快,极易导致患者残疾或病死。近年来高血压脑出血在治疗上取得了一定的进展,但其预后仍然不容乐观,患者面临康复过程中机体功能恢复缓慢、功能障碍持续存在等问题,严重影响患者生存质量。有研究表明,在高血压脑出血患者微创术后予以相关康复治疗,可促进其相关功能恢复^[2]。高压氧疗法通过为患者提供高浓度氧气,改善其脑组织缺氧状态,有助于脑损伤的修复^[3]。鼠神经生长因子(mNGF)属神经营养剂,对神经系统的发育、功能维持和修复起着至关重要的作用。弥散张量成像(DTI)是核磁共振的一种特殊形式,可以非侵入性地观察人体脑组织的微结构和纤维束走向,为神经系统相关疾病的诊疗提供有效信息^[4]。近年来,虽有高压氧疗法和mNGF在脑损伤修复方面潜在治疗效果的研究,但对于高血压脑出血患者术后DTI参数的影响尚未深入探究。因此本研究旨在探讨高压氧联合mNGF对高血压脑出血患者术后DTI参数的影响,以期为临床治疗高血压脑出血提供依据。现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2021年2月至2023年2月本院收治的96例高血压脑出血患者作为研究对象,采用随机数字表法,将入选患者分为对照组48例和观察组48例。对照组中男30例(62.50%),女18例(37.50%);年龄45~78岁,平均(64.39 ± 7.02)岁;发病至入院时间0.5~8.0 h,平均(3.74 ± 0.86)h;血肿量19~46 mL,平均(28.62 ± 4.89)mL。观察组中男29例(60.42%),女19例(39.58%);年龄45~78岁,平均(64.65 ± 7.32)岁;发病至入院时间0.5~8.0 h,平均(3.81 ± 0.87)h;血肿量19~46 mL,平均(28.74 ± 4.92)mL。两组患者性别、年龄、发病至入院时间、血肿量比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。纳入标准:(1)符合《高血压性脑出血中国多学科诊治指南》^[5]中的相关诊断标准,经脑部CT检查确诊为高血压脑出血;(2)既往存在高血压史,符合相关手术指征;(3)年龄45~78岁;(4)基底节区出血;(5)首次发病。排除标准:(1)脑血管畸形及颅内感染者;(2)伴有恶性肿瘤、心肺等脏器功能异常者;(3)外力撞击、脑血管疾病等其他原因导致的

脑出血;(4)合并脑疝及活动性出血倾向者;(5)对本研究所用药物过敏者;(6)既往存在精神疾病史者;(7)生命体征不稳者。本研究经本院医学伦理委员会审核批准。所有患者均签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 患者入院后均予以脱水、血压及血糖控制、抗感染等常规对症治疗,术前均行头颅CT检查,确定出血、血肿位置及血肿大小,在符合手术指征下予以微创手术进行清血肿、降颅内压治疗。对照组在此基础上经空气加压舱(烟台宏远氧业;型号:GY2600)予以高压氧治疗:设置压力2.0个绝对大气压,加压时间25 min,达到治疗压力稳态后,通过面罩吸氧方式进行吸氧治疗,持续60 min后,休息10 min,然后开始减压,减压时间为25 min,减压完成后出舱;高压氧治疗每天1次,治疗5 d后休息2 d,连续治疗2周。观察组在对照组基础上增加mNGF注射液(武汉海特生物制药;国药准字S20060051;规格:20 μg/2 mL)进行治疗:肌肉注射,每天1次,每次20 μg,连续治疗2周。

1.2.2 神经功能、日常生活能力、运动功能评估 治疗前及治疗2周后,采用美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)^[6]评估患者神经功能,总分42分,得分越高表示神经功能损伤越严重;采用改良Barthel指数(MBI)量表^[7]评估患者日常生活能力,总分100分,得分越高表示日常生活能力越强;采用简式Fugl-Meyer运动功能量表(FMA)^[8]评估患者运动功能,满分100分,得分越高表示运动功能越强。

1.2.3 炎症因子水平检测 治疗前及治疗2周后,取两组患者空腹静脉血5 mL,在4℃下离心处理得到血清;采用酶联免疫吸附试验检测超敏C反应蛋白(hs-CRP)、白细胞介素-10(IL-10)和白细胞介素-1β(IL-1β)水平,试剂盒均购自美国赛默飞世尔科技公司。

1.2.4 DTI参数评估 治疗前及治疗2周后,采用美国飞利浦Ingenia3.0T核磁共振扫描设备对患者进行DTI扫描,常规扫描T1加权成像(T1WI)、T2加权成像(T2WI)、液体衰减反转恢复(FLAIR)及扩散加权成像(DWI)。采用单次激发自旋回波-回波平面成像(SE-EPI)序列,以正矢状位平行于连合间线进行全脑横断面扫描,扫描参数:重复时间8 300 ms,回波时间95 ms,矩阵128×128,视野230 mm×230 mm,激励次数1次,层厚4 mm,层数50层,层间距

0 mm; 扩散敏感系数 b 值取 0、1 000 s/mm², 在 32 个方向上叠加扩散敏感梯度场。使用专用后处理软件采集 DTI 参数, 包括大脑脚、内囊后肢各向异性分数(FA), 并计算出 FA 比值(rFA), rFA=患侧 FA/对侧 FA。

1.2.5 不良反应评估 记录两组气压伤、恶心呕吐等不良反应发生情况。

1.3 统计学处理 采用 SPSS25.0 统计软件进行数据处理与分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 两组间比较采用独立样本 t 检验; 计数资料以例数或百分率表示, 两组间比较采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组治疗前后 NIHSS、FMA、MBI 评分比较

治疗前两组 NIHSS、FMA、MBI 评分比较, 差异均无统计学意义($P > 0.05$); 治疗后两组 NIHSS 评分低于治疗前, 且 FMA、MBI 评分高于治疗前, 差异均有统计学意义($P < 0.05$); 治疗后观察组 NIHSS 评分低于对照组, FMA、MBI 评分高于对照组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 两组治疗前后 NIHSS、FMA、MBI 评分比较($\bar{x} \pm s$, 分)

组别	n	时间	NIHSS 评分	FMA 评分	MBI 评分
对照组	48	治疗前	13.28 ± 3.37	43.37 ± 8.62	31.21 ± 6.98
		治疗后	9.46 ± 3.02	59.29 ± 9.74	65.84 ± 9.21
t			3.073	-4.108	-4.062
			0.004	0.002	0.002
观察组	48	治疗前	13.27 ± 3.39	42.89 ± 8.57	31.63 ± 6.62
		治疗后	7.02 ± 2.25 ^a	65.53 ± 10.02 ^a	70.13 ± 8.01 ^a
t			3.542	-5.312	-5.864
			0.003	<0.001	<0.001

注: 与对照组治疗后比较, ^a $P < 0.05$ 。

2.2 两组治疗前后炎症因子水平比较 治疗前两组炎症因子水平比较, 差异均无统计学意义($P > 0.05$); 治疗后两组 IL-1 β 、IL-10、hs-CRP 水平均低于治疗前, 差异均有统计学意义($P < 0.05$), 且观察组治疗后 IL-1 β 、IL-10、hs-CRP 水平均低于对照组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 两组治疗前后炎症因子水平比较($\bar{x} \pm s$, ng/L)

组别	n	时间	IL-1 β	hs-CRP	IL-10
对照组	48	治疗前	18.25 ± 2.43	21.58 ± 6.01	103.85 ± 15.73
		治疗后	11.34 ± 2.02	14.98 ± 3.54	86.97 ± 5.56
t			3.539	4.156	4.984
			0.003	0.002	<0.001
观察组	48	治疗前	18.29 ± 2.37	21.25 ± 6.21	102.57 ± 16.11
		治疗后	8.49 ± 1.15 ^a	8.51 ± 1.78 ^a	76.18 ± 4.92 ^a
t			4.132	4.526	8.627
			0.002	0.001	<0.001

注: 与对照组治疗后比较, ^a $P < 0.05$ 。

2.3 两组治疗前后 rFA 比较 治疗前两组大脑脚

rFA 和内囊后肢 rFA 比较, 差异均无统计学意义($P > 0.05$); 治疗后两组大脑脚 rFA 和内囊后肢 rFA 均高于治疗前($P < 0.05$), 且观察组治疗后大脑脚 rFA 和内囊后肢 rFA 均高于对照组($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 两组治疗前后 rFA 比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	时间	大脑脚 rFA	内囊后肢 rFA
对照组	48	治疗前	0.78 ± 0.09	0.56 ± 0.05
		治疗后	0.88 ± 0.11	0.67 ± 0.03
t			2.639	2.784
			0.015	0.012
观察组	48	治疗前	0.77 ± 0.10	0.57 ± 0.04
		治疗后	0.95 ± 0.13 ^a	0.72 ± 0.03 ^a
t			2.832	2.927
			0.006	0.006

注: 与对照组治疗后比较, ^a $P < 0.05$ 。

2.4 两组不良反应发生情况比较 治疗期间, 对照组出现气压伤 3 例, 恶心恶吐 1 例, 不良反应发生率为 8.33% (4/48); 观察组出现气压伤 2 例, 恶心恶吐 3 例, 不良反应发生率为 10.42% (5/48); 两组不良反应总发生率比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。

3 讨 论

高血压脑出血是指由于长期不受控制的高血压导致脑内血管破裂而出血的一种疾病, 是脑血管病中较为严重的一种类型, 其特点是出血量较大, 且常常伴随着急性神经功能障碍, 如头痛、意识障碍、肢体瘫痪、言语困难等^[9]。高血压脑出血通常呈现急性起病, 且病情发展快, 常常导致患者残疾或死亡。目前临床以及时清除血肿, 改善颅内压为治疗原则, 外科手术是其主要治疗方案。近年来虽然现代医学已在高血压脑出血的治疗上取得了一定的进展, 但其术后的功能恢复和预后仍然不容乐观。因此, 寻求更有效的治疗策略和评估手段, 对于改善该类患者预后至关重要。

高压氧疗法是一种新兴医疗手段, 在高压氧疗法中, 患者被置于一个特殊的高压氧室内, 室内提供高浓度的纯氧气, 气压显著高于大气压, 这种高氧环境有助于增加体内氧分压, 改善氧供, 促进组织的氧化代谢, 并提高细胞的代谢水平^[10]。高压氧疗法是临床治疗各种组织缺氧疾病常用的方法之一, 其对于缺氧引起的脑损伤有着较好的临床效果。mNGF 注射液是一种神经生长因子类药物, 常用于治疗和辅助治疗与神经细胞损伤、退行性病变和功能障碍相关的疾病, 其可促进神经细胞的生长和再生, 修复损伤的神经系统^[11]。有研究显示, 对脑卒中患者在常规治疗基础上予以 mNGF 治疗, 可改善患者认知及神经功能, 且安全性较好^[12]。本研究将高压氧与 mNGF 联合用于高血压脑出血患者的治疗中, 结果显示, 观察组治疗后 NIHSS 评分及 IL-1 β 、IL-10、hs-CRP 水平明显低于对

照组,FMA、MBI 评分明显高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),提示高压氧联合 mNGF 可改善患者神经及运动功能,减轻机体炎症反应,提高其日常生活能力。分析其原因,高压氧疗法可为患者提供高浓度氧气,改善其脑组织氧供,促进神经细胞的生存和代谢;mNGF 可营养神经,促进神经细胞生长、再生及修复,同时其可抑制自由基的形成及释放,减轻氧化应激损伤,抑制机体炎症反应;二者联合应用可协同促进损伤神经细胞的修复和再生,改善运动神经元和肌肉之间的连接,减轻机体炎症反应,从而改善神经及运动功能,提高日常生活能力,促进患者恢复^[13-14]。

高血压患者发生脑出血后,血肿可压迫刺激脑实质,损伤周围神经组织,使白质纤维束受损及移位,造成脑损伤。DTI 是一种神经影像学技术,属于核磁共振成像的一种特殊模式,主要用于研究水分子在生物组织中的弥散过程,尤其在神经纤维束中的弥散情况^[15]。临床研究显示,DTI 可直观显示高血压脑出血患者皮质脊髓束受损程度^[16]。rFA 是 DTI 的参数指标之一,其值越大,表示神经传导能力越强。本研究发现,观察组治疗后大脑脚 rFA 和内囊后肢 rFA 明显高于对照组($P<0.05$),提示高血压脑出血患者经高压氧联合 mNGF 治疗后,其 rFA 改善更明显。分析其原因,高压氧疗法可提高患者血液中氧气的溶解度,增加脑组织氧气供应,促进脑细胞代谢和修复;mNGF 可促进神经细胞的生长和再生,通过与特定受体结合,其可激活多种信号通路,增强神经元和突触的可塑性,加强神经元之间的连接和信息传递,改善神经纤维束的连通性和完整性;二者联合有助于减轻脑损伤程度,并为神经纤维的修复提供有利条件,从而提高 rFA。另外,在本研究中,两组不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$),提示高压氧联合 mNGF 治疗高血压脑出血的安全性较高^[17-18]。

综上所述,高压氧联合 mNGF 可促进高血压脑出血患者神经纤维修复,提高 rFA,改善神经及运动功能,降低炎症水平,促进患者术后恢复。但本研究的样本量相对较小,采用横断面进行研究设计,并且运动功能、炎症因子水平等相关指标的变化受到诸多因素的影响,在观察结果时,可能存在一些潜在的共变量对结果造成影响。在未来的研究中,可以采用更大样本、纵向设计和更全面的数据分析来进一步验证上述结果。

参考文献

- [1] 刘亚峰,王一芳,王青,等.微创碎吸引流联合高压氧治疗对高血压脑出血患者炎性因子及脑血管动力学的影响[J].中华航海医学与高气压医学杂志,2021,28(4):437-441.
- [2] 赵永,向婷,姚金茜,等.综合性康复治疗在高血压性脑出血术后病人中的应用[J].中国临床神经外科杂志,2022,27(8):682-683.
- [3] JOSHUA T G,AYUB A,WIJESINGHE P,et al. Hyperbaric oxygen therapy for patients with sudden sensorineural hearing loss:a systematic review and Meta-analysis[J]. JAMA Otolaryngol Head Neck Surg,2022,148(1):5-11.
- [4] VOON N S,MANAN H A,YAHYA N. Diffusion tensor imaging indices as biomarkers for cognitive changes following paediatric radiotherapy:a systematic review and Meta-analysis[J]. Strahlenther Onkol,2022,198(5):409-426.
- [5] 中华医学会神经外科学分会,中国医师协会急诊医师分会,中华医学会神经病学分会脑血管病学组,等.高血压性脑出血中国多学科诊治指南[J].中华神经外科杂志,2020,36(8):757-770.
- [6] 肖欢,朱莲,冯晓荣.胞磷胆碱联合奥拉西坦治疗高血压脑出血临床效果及对炎性因子、氧化应激、NIHSS 评分的影响[J].解放军医药杂志,2021,33(12):88-91.
- [7] 贾西中,崔群建,冯涛,等.CT 定位微创治疗联合羚角钩藤汤对高血压脑出血疗效及 GCS 评分、Barthel 指数变化研究[J].中华中医药学刊,2022,40(5):206-208.
- [8] 高珊珊,胡志强,王红,等.家属联动干预模式对脑出血患者术后神经功能、运动功能恢复及自我效能感的影响[J].海军医学杂志,2022,43(2):200-203.
- [9] 杨宝义,叶向梅,王建伟,等.“百会”透“太阳”穴治疗高血压性脑出血微创清除术后患者的临床研究[J].中医药学报,2021,49(7):57-60.
- [10] HADANNY A,RITTBLAT M,BITTERMAN M,et al. Hyperbaric oxygen therapy improves neurocognitive functions of post-stroke patients:a retrospective analysis [J]. Restor Neurol Neurosci,2020,38(1):93-107.
- [11] XIAO S N,ZHANG F L,ZHENG Y J,et al. Synergistic effect of nanofat and mouse nerve-growth factor for promotion of sensory recovery in anterolateral thigh free flaps[J]. Stem Cells Transl Med,2021,10(2):181-189.
- [12] 白安娜,杨文,王莎,等.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[J].内蒙古医科大学学报,2022,44(5):499-501.
- [13] 林永识,王霞,朱竟繁,等.鼠神经生长因子治疗高血压脑出血临床疗效分析[J].中国病案,2021,22(4):92-95.
- [14] 高继英,石代乐,高晓玲,等.活血涤痰汤联合高压氧对高血压脑出血神经功能恢复速度和血流动力学水平影响[J].中华中医药学刊,2020,38(9):213-216.
- [15] HU R L,HOCH M J. Application of diffusion weighted imaging and diffusion tensor imaging in the pretreatment and post-treatment of brain tumor[J]. Radiol Clin North Am,2021,59(3):335-347.
- [16] 张小兵,包庆泉,俞学斌.弥散张量成像对高血压脑出血患者运动功能的预测价值[J].浙江医学,2020,42(19):2071-2074.
- [17] 张斐雪,郑书林,张锡萍,等.针灸联合注射用鼠神经生长因子对脑卒中患者认知水平及神经功能的影响[J].陕西中医,2021,42(10):1462-1465.
- [18] 焦泽琦,周苏键,王碰起,等.基于 DTI 探讨高压氧治疗对高血压性脑出血患者运动功能的影响[J].神经损伤与功能重建,2020,15(9):530-532.