

### 【临床研究】

作者简介:杨飞云(1979-),女,河南漯河人,学士,副主任医师,研究方向:急危重症疾病。

( $P < 0.05$ ). The NIHSS score in the observation group was significantly lower than that in the control group after treatment ( $P < 0.05$ ). There was no significant difference in the levels of Hct and HGB between the two groups before treatment ( $P > 0.05$ ). The levels of Hct and HGB after treatment were significantly higher than those before treatment in the two groups ( $P < 0.05$ ). The levels of Hct and HGB in the observation group were significantly higher than those in the control group after treatment ( $P < 0.05$ ). The total effective rate in the control group and observation group was 61.22% (30/49) and 81.63% (40/49) respectively, the total effective rate in the observation group was significantly higher than that in the control group ( $\chi^2 = 7.381, P < 0.05$ ). **Conclusion** rhEPO can significantly reduce the inflammatory response, and improve the clinical symptoms, neurological function and quality of life in patients with ACI.

**Key words:** recombinant human erythropoietin; acute cerebral infarction; neuron-specific enolase; vascular endothelial growth factor; tumor necrosis factor- $\alpha$ ; interleukin-10

急性脑梗死 (acute cerebral infarction, ACI) 是神经内科常见疾病, 有较高的发病率和病死率。随着人们饮食习惯及社会压力的增大, ACI 发病率呈现上升趋势, 给患者、家庭和社会带来极大的负担<sup>[1-2]</sup>。ACI 的发病与炎症反应、血管内皮及神经损伤等有密切的关系。有效的治疗措施对改善 ACI 患者的临床症状、预后及生活质量具有重要意义。重组人促红细胞生成素 (recombinant human erythropoietin, rhEPO) 与天然促红细胞生成素 (erythropoietin, EPO) 生物学作用基本一致, 能够作用于骨髓中红系造血祖细胞, 促进其增殖、分化, 对脑血管病有良好的治疗效果<sup>[3]</sup>。本研究旨在探讨 rhEPO 治疗 ACI 的临床效果, 为 ACI 的临床资料提供参考。

1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选择 2013 年 9 月至 2016 年 6 月新乡医学院第一附属医院收治的 ACI 患者, 病例纳入标准: (1) 符合 ACI 诊断标准<sup>[4]</sup>; (2) 经 CT 或磁共振成像检查确诊。排除标准: (1) 迅速好转的脑梗死及复发性脑梗死者; (2) 大面积梗死及意识障碍者; (3) 2 周内 有 外 伤 及 手 术 史 者; (4) 有 出 血 倾 向 者; (5) 近 期 应 用 化 学 治 疗 药 物 及 激 素 者。共 纳 入 ACI 患 者 98 例, 按 照 治 疗 方 法 分 为 观 察 组 和 对 照 组, 每 组 49 例。观 察 组: 男 39 例, 女 10 例; 年 龄 58 ~ 69 岁, 平均 (62.89 ± 4.96) 岁; 发 病 时 间 2 ~ 6 h, 平均 (3.44 ± 0.62) h; 体 质 量 指 数 20.20 ~ 25.61 kg · m<sup>-2</sup>, 平均 (23.11 ± 1.02) kg · m<sup>-2</sup>; 并 发 症: 高 血 压 8 例, 糖 尿 病 5 例, 冠 状 动 脉 粥 样 硬 化 性 心 脏 病 4 例。对 照 组: 男 38 例, 女 11 例; 年 龄 57 ~ 69 岁, 平均 (63.25 ± 5.36) 岁; 发 病 时 间 2 ~ 6 h, 平均 (3.39 ± 0.71) h; 体 质 量 指 数 20.51 ~ 25.82 kg · m<sup>-2</sup>, 平均 (23.15 ± 1.03) kg · m<sup>-2</sup>; 并 发 症: 高 血 压 9 例, 糖 尿 病 4 例, 冠 状 动 脉 粥 样 硬 化 性 心 脏 病 5 例。2 组 患 者 的 性 别、年 龄、发 病 时 间、体 质 量 指 数 及 并 发 症 比 较 差 异 均 无 统 计 学 意 义 ( $P > 0.05$ ), 具 有 可 比 性。本 研 究 通 过 医 院 伦 理 委 员 会

批准, 患者或家属对研究方案知情同意, 并签署知情同意协议书。

**1.2 治疗方法** 对照组患者给予常规治疗措施: (1) 吸氧。(2) 阿司匹林肠溶片 (河北承德中药集团普宁药业有限责任公司, 国药准字 H13024249) 75 mg, 口服, 每日 1 次。(3) 血塞通 (浙江维康药业有限公司, 国药准字 Z20060106) 400 mg, 口服, 每日 1 次; 胞磷胆碱 (长春大政药业科技有限公司, 国药准字 H22026207) 0.5 g, 应用 50 g · L<sup>-1</sup> 葡萄糖注射液稀释后静脉滴注, 每日 1 次; 连续治疗 2 周。观察组患者在常规治疗的基础上给予 rhEPO [麒麟鲲鹏 (中国) 生物药业有限公司, 国药准字 J20030074] 10 000 u, 皮下注射, 隔日 1 次, 连续治疗 2 周。

1.3 观察指标

**1.3.1 血清血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF)、肿瘤坏死因子- $\alpha$  (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )、白细胞介素-10 (interleukin-10, IL-10) 和神经元特异性烯醇化酶 (neuron-specific enolase, NSE) 水平检测** 分别于治疗前后采集患者晨起空腹静脉血 5 mL, 3 000 r · min<sup>-1</sup> 离心 10 min, 取上清液, 置于 -30 °C 冰箱中保存待检。采用双抗体夹心酶联免疫吸附试验法检测血清 VEGF、TNF- $\alpha$ 、IL-10、NSE 水平, 试剂盒均购自上海蓝基生物科技有限公司, 各项操作均严格按照说明书进行。

**1.3.2 美国国立卫生研究院卒中量表 (national institute of health stroke scale, NIHSS) 评分** 分别于治疗前后应用 NIHSS 对 2 组患者进行神经功能缺损评分。

**1.3.3 红细胞比容 (haematocrit, Hct) 和血红蛋白 (hemoglobin, HGB) 水平检测** 分别于治疗前后采集患者晨起空腹静脉血 4 mL, 使用德国 Bayer 公司生产的 ADVIA120 型全自动血球分析仪检测 Hct 和 HGB 水平。

**1.4 疗效判定标准** 基本痊愈: NIHSS 评分减少 90% 及以上; 显著进步: NIHSS 评分减少 46% ~

89%;进步:NIHSS 评分减少 18%~45%;无变化:NIHSS 评分减少或增加 18%以下;恶化:NIHSS 评分增加 18%以上<sup>[5]</sup>。总有效率=基本痊愈率+显著进步率+进步率。

**1.5 统计学处理** 应用 SPSS 22.0 统计学软件进行数据分析。计量数据以均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,两两比较采用 *t* 检验;计数资料以百分率(%)表示,采用  $\chi^2$  检验;*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 2 组患者血清 VEGF、TNF-α、IL-10 及 NSE 水平比较** 结果见表 1。治疗前 2 组患者血清 VEGF、TNF-α、IL-10、NSE 水平比较差异均无统计学意义(*P* > 0.05)。2 组患者治疗后血清 VEGF 水平显著高于治疗前(*P* < 0.05),TNF-α、IL-10、NSE 水平显著低于治疗前(*P* < 0.05)。治疗后观察组患者血清 VEGF 水平显著高于对照组(*P* < 0.05),TNF-α、IL-10、NSE 水平显著低于对照组(*P* < 0.05)。

表 1 2 组患者血清 VEGF、TNF-α、IL-10 及 NSE 水平比较  
Tab.1 Comparison of the levels of serum VEGF, TNF-α, IL-10 and NSE between the two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	<i>n</i>	VEGF/ (ng·L <sup>-1</sup> )	TNF-α/ (ng·L <sup>-1</sup> )	IL-10/ (mg·L <sup>-1</sup> )	NSE/ (μg·L <sup>-1</sup> )
对照组	49				
治疗前		408.49±22.47	70.51±4.98	15.13±1.26	32.41±3.44
治疗后		498.38±19.15 <sup>a</sup>	60.52±4.11 <sup>a</sup>	10.33±2.24 <sup>a</sup>	25.86±2.49 <sup>a</sup>
观察组	49				
治疗前		396.79±21.36	71.32±4.69	14.95±2.44	34.23±3.77
治疗后		586.49±18.22 <sup>ab</sup>	42.33±4.87 <sup>ab</sup>	7.22±1.05 <sup>ab</sup>	13.19±2.46 <sup>ab</sup>

注:与治疗前比较<sup>a</sup>*P* < 0.05;与对照组比较<sup>b</sup>*P* < 0.05。

**2.2 2 组患者 NIHSS 评分比较** 结果见表 2。治疗前 2 组患者 NIHSS 评分比较差异无统计学意义(*P* > 0.05)。2 组患者治疗后 NIHSS 评分显著低于治疗前(*P* < 0.05),治疗后观察组患者 NIHSS 评分显著低于对照组(*P* < 0.05)。

表 2 2 组患者 NIHSS 评分比较  
Tab.2 Comparison of the NIHSS score between the two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	<i>n</i>	NIHSS 评分	
		治疗前	治疗后
对照组	49	9.34±1.26	6.84±1.04 <sup>a</sup>
观察组	49	9.25±1.02	3.88±1.15 <sup>ab</sup>

注:与治疗前比较<sup>a</sup>*P* < 0.05;与对照组比较<sup>b</sup>*P* < 0.05。

**2.3 2 组患者 Hct 及 HGB 水平比较** 结果见表 3。治疗前 2 组患者 Hct、HGB 水平比较差异均无统计学意义(*P* > 0.05)。2 组患者治疗后 Hct、HGB 水平显著高于治疗前(*P* < 0.05);治疗后观察组患者 Hct、HGB 水平显著高于对照组(*P* < 0.05)。

表 3 2 组患者 Hct 及 HGB 水平比较  
Tab.3 Comparison of the levels of Hct and HGB between the two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	<i>n</i>	Hct/%	HGB/(g·L <sup>-1</sup> )
对照组	49		
治疗前		20.10±3.44	89.67±5.25
治疗后		24.15±5.95 <sup>a</sup>	96.33±7.15 <sup>a</sup>
观察组	49		
治疗前		20.08±3.35	89.56±5.33
治疗后		30.03±6.53 <sup>ab</sup>	120.08±8.92 <sup>ab</sup>

注:与治疗前比较<sup>a</sup>*P* < 0.05;与对照组比较<sup>b</sup>*P* < 0.05。

**2.4 2 组患者疗效比较** 对照组患者显著进步 10 例,进步 20 例,无变化 17 例,恶化 2 例,总有效率为 61.22% (30/49);观察组患者基本痊愈 2 例,显著进步 18 例,进步 20 例,无变化 8 例,恶化 1 例,总有效率为 81.63% (40/49);观察组患者治疗总有效率显著高于对照组( $\chi^2 = 7.381, P < 0.05$ )。

## 3 讨论

ACI 是神经内科常见疾病,患者梗死区域的神经组织发生急性缺血缺氧时,产生大量的氧自由基、炎性细胞因子等,VEGF、TNF-α、IL-10、NSE 等参与其中<sup>[6]</sup>。VEGF 也称血管调素,是一种具有多功能活性的生长因子,可以特异地作用于血管内皮细胞,促进血管内皮细胞分裂、增殖,诱导血管形成<sup>[7-9]</sup>。脑缺血时,VEGF 在体内可诱导脑组织血管内皮细胞的表达,维持内皮细胞的正常功能。TNF-α 是有多种生物学功能的细胞因子,在中枢神经系统中能够发挥神经毒性作用,当其表达过多时,则会发生细胞死亡<sup>[10]</sup>。IL-10 由淋巴细胞、活化的肥大细胞等分泌,是重要的抗炎细胞因子,在脑缺血损伤、脑修复过程中可以发挥神经保护和神经营养的功能<sup>[11]</sup>。IL-10 水平降低可以抑制炎症反应,减少细胞凋亡的发生。NSE 是神经元及神经内分泌细胞的一个标志酶,当机体发生缺血性脑损伤时,神经细胞受损崩解,NSE 释放入血液中,NSE 水平能够反映神经细胞的受损程度<sup>[12]</sup>。

rhEPO 是利用重组 DNA 技术生产的一种与天然 EPO 氨基酸序列相同的糖蛋白,具有与 EPO 基本相同的生物学作用,能够通过受损血脑屏障改善神经元损伤,对脑梗死等有良好的治疗效果<sup>[13-14]</sup>。rhEPO 主要通过刺激脑血流量自动调节功能、抑制谷氨酸介导的毒性作用、刺激血管生存、抗氧化、抗炎、抗凋亡等达到减轻缺氧缺血性脑损伤的作用<sup>[15-18]</sup>。本研究结果显示,2 组患者治疗后血清 VEGF 水平显著高于治疗前,TNF-α、IL-10、NSE 水平显著低于治疗前;治疗后观察组患者血清 VEGF

水平显著高于对照组,TNF- $\alpha$ 、IL-10、NSE 水平显著低于对照组;治疗后 2 组患者 NIHSS 评分显著低于治疗前,观察组患者 NIHSS 评分显著低于对照组,且观察组患者治疗总有效率显著高于对照组;提示 rhEPO 可以显著减轻 ACI 患者的炎症反应,改善患者的临床症状及神经功能。

Hct 与 HGB 均为临床常用的红细胞参数指标,临床上主要用于诊断和鉴别贫血以及评估贫血治疗效果<sup>[19]</sup>。近年来研究显示,红细胞参数指标在诊断和评估脑血管疾病中也有良好效果,随病情加重,ACI 患者 Hct 与 HGB 均呈逐渐下降趋势,表明患者红细胞的生成与凋亡平衡被打破,提示脑缺血缺氧情况逐步加重<sup>[20-21]</sup>。本研究结果显示,观察组患者治疗后 Hct、HGB 水平显著高于对照组,可见 rhEPO 可以显著改善脑缺血缺氧情况,这主要与其神经保护作用有关。

综上所述,rhEPO 可以显著减轻 ACI 患者的炎症反应,改善患者的临床症状、神经功能及生活质量。

参考文献:

[1] 笪正,翟正平,闫福岭. 急性脑梗死进展发生的相关危险因素分析[J]. 中国脑血管病杂志,2014,11(11):569-575.

[2] 王琪,魏俊,李小琴. 尤瑞克林注射液治疗急性脑梗死的疗效及安全性[J]. 新乡医学院学报,2016,33(11):980-982.

[3] 于代华,孙绪德,柴伟. rhEPO 用于急性脑梗死患者的疗效分析[J]. 中风与神经疾病杂志,2015,32(5):452-454.

[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] NAESS H,KURTZ M,THOMASSEN L,et al. Serial NIHSS scores in patients with acute cerebral infarction[J]. *Acta Neurol Scand*, 2016,133(6):415-420.

[6] 马争飞,钟平. 感染及炎症反应在脑梗死发病中的临床研究[J]. 中华全科医学,2012,10(2):197-198.

[7] 袁牧之,林颖,刘泉. 视网膜静脉阻塞患者血浆和泪液中血管内皮生长因子表达的研究[J]. 眼科新进展,2016,36(5):468-470.

[8] 黄新次. 血清 VEGF 和 MMP-9 含量动态变化监测在急性脑梗死患者中的临床意义及研究[J]. 现代预防医学,2011,38

(18):3759-3760,3769.

[9] 田楠楠,亢泽峰,张庆. 加减驻景方对病理性近视脉络膜新生血管动物模型血管内皮生长因子及色素上皮衍生因子表达的影响[J]. 眼科新进展,2015,35(10):906-908.

[10] 张秀霞,苏启刚. 脑梗死急性期 TNF- $\alpha$  和 IL-6 水平变化及临床意义[J]. 中国现代医生,2012,50(17):134-135,137.

[11] ANAN'EV E P,POLUPAN A A,SAVIN I A,et al. Paradoxical air embolism resulted in acute myocardial infarction and massive ischemic brain injury in a patient operated on in a sitting position[J]. *Zh Vopr Neurokhir Im NN Burdenko*,2016,80(2):84-92.

[12] YANG N,LIN M,WANG B G,et al. Low level of low-density lipoprotein cholesterol is related with increased hemorrhagic transformation after acute ischemic cerebral infarction[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*,2016,20(4):673-678.

[13] 于代华,孙绪德,柴伟,等. 重组人促红细胞生成素对急性脑损伤大鼠的神经保护作用研究[J]. 重庆医学,2015,44(18):2474-2476.

[14] 张勇,黄洪波,杜万红,等. 重组人促红细胞生长素治疗老年急性大脑中动脉缺血性脑卒中的研究[J]. 中华老年心脑血管病杂志,2012,14(11):1186-1189.

[15] 刘燕,姜红,刘冬云,等. 重组人促红细胞生成素对早产鼠脑白质病变的神经保护作用[J]. 中华实用儿科临床杂志,2015,30(19):1505-1508.

[16] 周伟宏,吴永华,张俐. 促红细胞生成素对急性脑梗死患者血清的 MMP-9、TNF- $\alpha$ 、VEG 影响及疗效观察[J]. 实用老年医学,2012,26(5):437-438.

[17] 朱丽华,施燕,王诗雨,等. 人重组促红细胞生成素对早产儿脑室周围白质损伤模型鼠脑血管生成的影响[J]. 中华实用儿科临床杂志,2015,30(9):698-701.

[18] 曾庆煌,曾仁和. 重组人促红细胞生成素联合外源性单唾液酸四己糖神经节苷脂治疗重度新生儿缺氧缺血性脑病的疗效[J]. 中华实用儿科临床杂志,2016,31(20):1582-1583.

[19] DHARMASAROJA P A,MUENGTAWEEPONGSA S,PATTARAAR-CHACHAI J. Clinical course, prognostic factors, and long-term outcomes of malignant middle cerebral artery infarction patients in the modern era[J]. *Neurol India*,2016,64(3):436-441.

[20] 招远祺,连颖妍,李贵福,等. 急性脑梗死患者短期预后影响因素的 logistic 回归分析[J]. 解放军医学杂志,2011,36(3):265-268.

[21] 吴学兵,卢凌鹏,余志良,等. 急性脑梗死患者阿司匹林抵抗与红细胞及血小板参数的相关性分析[J]. 检验医学,2015,30(7):728-730.

( 本文编辑:徐自超 英文编辑:徐自超 )