

神经生长因子用于治疗正己烷中毒性周围神经病的临床研究

胡志兵¹ 刘薇薇² 江朝强² 戴建武¹ 张程²

摘要 目的:评价神经生长因子(NGF)对周围神经损伤的临床疗效和安全性。方法:采用随机对照临床试验,将正己烷中毒性周围神经损伤患者作为研究对象,入选病例分为 NGF 治疗组和对照治疗组,两组病例均采用补充维生素、改善循环、扩张外周血管、理疗等作为基础治疗,NGF 治疗组在常规治疗基础上加用 NGF 20 μ g 肌注,每天 1 次,共 56d,定期观察记录患者的神经症状和体征、日常生活活动能力(ADL)、肌电图及不良反应。结果:NGF 治疗组患者的神经症状和体征、ADL 增分分别为 6.6 $\pm$ 2.3,15.7 $\pm$ 3.4,6.7 $\pm$ 1.6,而对照组增分分别为 1.6 $\pm$ 1.1,4.1 $\pm$ 2.6,2.1 $\pm$ 1.8;神经传导速度和肌电图有明显的改善,较对照组优越;不良反应少。结论:NGF 治疗正己烷中毒性周围神经病疗效肯定,安全。

关键词 神经生长因子;正己烷;中毒性周围神经病;肌电图

中图分类号:R322.85,R49 **文献标识码**:B **文章编号**:1001-1242(2007)-04-0347-02

慢性正己烷中毒可致周围神经病,至今尚未有特效治疗药物,临床上只能采用补充维生素、改善循环、扩张外周血管、辅理疗和功能训练等综合治疗措施^[1]。神经生长因子(nerve growth factor,NGF)是多肽生物活性物质,可促进神经的轴索生长,具有神经营养作用,这方面的基础研究较多^[2-5],而较系统的临床研究较少,我们应用 NGF 治疗正己烷中毒性周围神经损伤,进行随机、对照研究,取得了较好的疗效,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 病例选择

入选标准:①发病年龄 16—60 岁;②近 2 年内有明确的正己烷作业接触史,接触前无任何周围神经病;③工作场所或体内含有正己烷或其代谢产物;④有典型的周围神经损害的临床症状和体征;⑤肌电图有典型神经源性损害表现;⑥患者本人及其单位签字同意作为研究对象。排除标准:①其他原因所致周围神经病者,如糖尿病、格林-巴利综合征(Guillain-Barre syndrome,GBS)、甲状腺功能低下、肿瘤等;②亚临床周围神经病者;③心、肝、肾及中枢神经系统有损害者;④对 NGF 过敏者;⑤妊娠者;⑥有意夸大病情、检查不合作者。我院自 2002 年 6 月—2005 年 10 月共收治入选的正己烷中毒患者 122 例,随机分为 NGF 治疗组和对照组,其中 NGF 治疗组 60 例,男 23 例,女 37 例;对照组 62 例,男 24 例,女 38 例。NGF 治疗组与对照组治疗前的基本资料见表 1,经显著性检验,两组在性别比、年龄差异、神经症状、神经体征和日常生活活动能力 ADL 得分上没有显著性差异。正常人症状评分 48 分,体征评分 96 分,ADL 总分 30 分。

表 1 两组患者治疗前一般资料 ($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	年龄(岁)	神经症状得分	神经总体体征得分	日常生活能力得分
治疗组	60	26.5 $\pm$ 4.2	39.6 $\pm$ 4.3	75.6 $\pm$ 9.3	21.6 $\pm$ 3.6
对照组	62	26.4 $\pm$ 4.1	40.6 $\pm$ 3.7	76.7 $\pm$ 10.6	22.1 $\pm$ 3.2

1.2 治疗方法

两组病例均采用补充维生素 B₁、B₆、B₁₂ 营养神经,复方丹参、脉络宁等改善循环、地巴唑扩张外周血管、理疗和功能训

练等作为基础治疗,NGF 治疗组加用 NGF(厦门)20 μ g 肌注,每天 1 次,共 56d。所有研究病例禁用神经妥乐平、施普善(脑活素)、加兰他敏、激素及可能会导致周围神经损伤的药物。

1.3 观察项目及评分方法

神经系统症状、体征和总体日常生活能力 ADL 采用记分法,每周检查和记录 1 次,肌电图在治疗开始和 8 周后各检查 1 次,实验室检查包括血尿常规、肝肾功能、心电图等,在治疗前、治疗 4 周及 8 周结束时各 1 次。神经系统症状观察项目包括麻木、疼痛和异常冷热觉;肢端感觉检查项目包括振动觉、触觉和针刺觉;四肢远端肌力包括握力、手指展开、脚拇趾背伸、踝背屈;四肢腱反射包括(肱二头肌、三头肌、膝腱和跟腱反射);ADL 评估包括平地行走、爬楼梯、写字、吃饭、穿衣服鞋袜、洗澡、如厕、洗衣服、下蹲运动、骑自行车等 10 项基本活动。肌电图测定正中神经和腓总神经的感觉运动传导速度、动作电位的幅度、指总伸肌和胫前肌运动单位的电位和时限。不良反应随时记录。

1.4 统计学分析

治疗 8 周为终止点,分析各指标得分,比较两组治疗前后及相互之间的差异,计数资料采用 χ^2 检验,配对资料采用均数 t 检验。

2 结果

2.1 神经症状和体征及 ADL 改善情况

两组在治疗 8 周结束时神经症状和体征及 ADL 增分见表 2,由表 2 可以看出 NGF 治疗组在神经症状和体征及 ADL 增分明显优于对照组($P<0.01$),说明 NGF 能缓解正己烷中毒性周围神经病患者的麻木、疼痛和异常冷热觉等自觉症状,明显改善感觉障碍、肌力下降、反射降低等体征,提高日常生活活动能力,对照组有一定疗效,但不如 NGF 组。

1 广州市第十二人民医院神经内科,广州市黄埔大道西天强路 1 号,510620

2 广州市第十二人民医院化学中毒中心

作者简介:胡志兵,男,副主任医师,硕士

收稿日期:2006-07-18

2.2 神经肌电图的变化

所有患者检测了指总伸肌和胫前肌肌电图,在治疗前均有异常,运动单位电位和时限与相应年龄组正常值比均有不同程度增大,部分有多相波,提示神经源性损害肌电图,而治疗56d后两组增高运动单位电位和增宽时限部分达正常或接近正常,NGF治疗组(n=60)运动单位电位37例正常,时限32例正常,而对照组(n=62)运动单位电位11例正常,时限9例正常,经检验两组具有显著性差异($P<0.01$),NGF治疗组肌电图改善明显优于对照组。我们测定了患者正中神经和腓总神经的运动和感觉传导速度,所有患者在治疗前均出现明显下降,治疗后有所上升,但对照组恢复慢于NGF治疗组,见表3—4。

2.3 安全性评价

NGF治疗组和对照组在治疗前后均未见明显的肝肾功能受损,血尿常规、电解质、心电图无明显变化,NGF治疗组中仅1例出现注射部位硬节,其余无明显不良反应。

表2 两组治疗8周后神经症状和体征及ADL较治疗前增分比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	神经症状增分	神经总体征增分	日常生活能力增分
治疗组	60	6.6±2.3 ^①	15.7±3.4 ^①	6.7±1.6 ^①
对照组	62	1.6±1.1	4.1±2.6	2.1±1.8

①与对照组相比较 $P<0.01$

表3 两组在治疗前后运动神经传导速度的变化 ($m/s, \bar{x}\pm s$)

	治疗组(n=60)		对照组(n=62)	
	治疗前	治疗8周	治疗前	治疗8周
正中神经	28.4±4.1	50.6±8.3 ^{①②}	27.5±4.7	39.6±5.6 ^①
腓总神经	26.3±3.6	48.6±7.5 ^{①②}	27.1±3.8	37.9±7.8 ^①

①与治疗前比 $P<0.01$; ②与对照组比 $P<0.01$

表4 两组在治疗前后感觉神经传导速度的变化 ($m/s, \bar{x}\pm s$)

	治疗组(n=60)		对照组(n=62)	
	治疗前	治疗8周	治疗前	治疗8周
正中神经	31.4±4.1	45.6±5.3 ^{①②}	32.5±4.1	39.6±5.6 ^①
腓总神经	29.3±3.7	44.6±3.5 ^{①②}	30.1±3.8	37.9±7.8 ^①

①与治疗前比 $P<0.01$; ②与对照组比 $P<0.01$

3 讨论

神经生长因子是一种含生物活性的多肽,是神经营养因子家族成员之一,在机体内与效应细胞膜受体结合,影响神经元细胞内DNA的合成,促进神经递质的生成,调节神经元基因的表达,发挥生物学效应,维持效应细胞内 Ca^{2+} 稳定,减少自由基的损伤,阻止神经元凋亡,促进神经元的修复和轴突再生。目前认为NGF兼有神经营养因子与促神经突起生长的双重作用,对神经细胞的生长发育、分化、再生发挥调节作用,是参与神经损伤再生和功能修复的重要因素^[2-4];NGF的另一重要功能是引导轴突再生的方向,使交感神经和感觉神经纤维沿着NGF的浓度梯度生长^[5]。

正己烷是一种易挥发的工业有机溶剂,主要用于工业胶粘剂配制,用来除污、制鞋、油漆、印刷、制球、制药、家具制造等行业,主要通过呼吸道、皮肤进入肌体,长期过量接触可导致周围神经损害。目前认为其发病机制与正己烷的代谢产物

2,5-己二酮的神经毒性有关,它与神经纤维内线粒体的糖酵解酶结合,使其失活,神经纤维能量代谢发生障碍,导致轴索变性、继发性髓鞘缺失等,最后发生周围神经病变^[1,6]。亦有研究显示正己烷中毒可导致患者血清NGF水平下降,说明正己烷中毒性周围神经病的发生可能与内源性NGF减少有关^[6]。本研究收集到的病例不同程度表现四肢末端对称性感觉异常和感觉减退,肢体无力,严重者出现肌肉萎缩,反射减弱或消失,日常生活活动能力减退,具有典型周围神经病的临床表现。

神经电生理检查是诊断慢性正己烷中毒性周围神经病的重要辅助手段,可以判定损伤的程度和治疗效果^[7]。本组病例肌电图表现为松弛状态下纤颤电位,正相电位,轻收缩时运动单位电位多相波增多,电位增大,时限增宽,最大用力时运动单位数量减少,出现混合相或单纯相,神经传导速度测定,以正中神经和腓总神经改变明显,出现远端潜伏期延长,动作电位降低,传导速度减慢。

在本试验中我们通过对患者肢体的麻木、疼痛和异常冷热等自觉症状,肢体的感觉、肌力、反射、平衡等体征,日常生活活动能力进行量化评分及肌电图的变化来判断周围神经损伤的程度,观察正己烷中毒性周围神经病患者常规治疗以及在此基础上加用NGF治疗的疗效。研究发现应用NGF治疗8周后,治疗组病例在神经症状和体征(四肢感觉、肌力、腱反射),日常生活活动能力,肌电图检查等方面均较治疗前有明显改善,改善程度明显优于对照组,这说明NGF能明显改善正己烷中毒性周围神经病患者的神经系统症状和体征,提高患者的日常生活活动能力,不良反应少,提示NGF是治疗正己烷中毒性周围神经病的安全而有效方法。

参考文献

- [1] 邝守仁,黄汉林,刘惠芳,等.慢性正己烷中毒102例分析[J].中华内科杂志,2001,40(5):329—331.
- [2] 李杰,蒋电明.神经生长因子与周围神经损伤[J].中国临床康复,2005,9(5):150—151.
- [3] Lipps BV. Isolation and characterization of nerve growth factor (NGF) excrete from cultured eukaryotic cells [J]. J Nat Toxins, 2001,10(3):213—219.
- [4] Woolf GJ, Safieh-Garabedian B, Ma QP, et al. Nerve growth factor contribute to the generation of inflammatory sensory hypersensitivity[J]. Neuroscience, 1994, 62(2):327—31.
- [5] 刘振旗,孙辉生,高成杰,等.神经生长因子对大鼠化学性交感神经末梢损伤的防护作用[J].中华实验外科杂志,2005,22(2):194—195.
- [6] 刘强,张艳淑,刘清君,等.正己烷中毒性周围神经病患者血清神经生长因子水平的改变[J].中华劳动卫生职业病杂志,2005,23(3):220—221.
- [7] 邝明子,肖卫民,王世纺,等.慢性正己烷中毒性周围神经病的临床与肌电图分析[J].中山大学学报(医学科学版),2004,25(3):364—365.