

·临床研究·

脉冲磁场对脑损伤患者脑脊液和血清中胰岛素样生长因子-1含量的影响*

宋成宪¹ 范建中^{1,2} 吴红瑛¹ 魏 轶¹ 甄健荣¹

摘要

目的:研究脉冲磁场对脑损伤患者脑脊液和血清中胰岛素样生长因子-1(IGF-1)变化的影响。

方法:将 65 例脑损伤恢复期患者随机分为试验组(35 例)和对照组(30 例)。试验组在常规治疗的基础上,加用双颞部脉冲磁场治疗(20—40mT,50Hz,20min/次,1 次/d,共 14d);对照组除未给予脉冲磁场治疗外,余治疗均与试验组基本相同。所有患者均在入组后第 1 天和第 14 天清晨空腹抽取静脉血 4ml,并在抽血当天行腰椎穿刺检查,留取脑脊液 4ml。IGF-1 的测定采用放射免疫法,葡萄糖测定采用葡萄糖氧化酶法。

结果:试验组和对照组脑脊液和血清中 IGF-1 含量、葡萄糖水平治疗前差异无显著性意义($P>0.05$)。经脉冲磁场治疗 14d 后,试验组脑脊液中 IGF-1 含量高于治疗前和对照组($P<0.05$);试验组和对照组血清中 IGF-1 含量治疗后较前有所增加,但差异无显著性意义($P>0.05$),治疗后两组之间差异亦无显著性意义($P>0.05$);对照组脑脊液中 IGF-1 含量治疗前后无明显变化($P>0.05$)。试验组和对照组脑脊液和血清中葡萄糖水平治疗前后均无明显变化($P>0.05$)。

结论:脉冲磁场可以使脑损伤恢复期患者脑脊液中 IGF-1 浓度升高,对血清中 IGF-1 含量无影响,脑脊液及血清中 IGF-1 的变化不会造成葡萄糖水平的波动,说明脉冲磁场在脑损伤恢复期患者的治疗中有一定的应用价值。

关键词 脉冲磁场;胰岛素样生长因子-1;脑损伤

中图分类号:R493,R454.1,R743 文献标识码:A 文章编号:1001-1242(2010)-12-1152-05

Effects of pulsed magnetic field on insulin-like growth factor-1 in cerebrospinal fluid and serum of patients with brain injury/SONG Chengxian, FAN Jianzhong, WU Hongying, et al./Chinese Journal of Rehabilitation Medicine, 2010, 25(12):1152—1156

Abstract

Objective:To study the effects of pulsed magnetic field on insulin-like growth factor-1 (IGF-1) in cerebrospinal fluid (CSF) and serum of patients with brain injury.

Method:Sixty-five patients with brain injury were divided into two groups randomly: the control group with 30 patients and the magnetic therapy group with 35 patients. Both groups received conventional therapy; meanwhile, magnetic group received pulsed magnetic field treatment (20—40mT, 50Hz, 20min per time, once a day, 14d) on bilateral temples. On the 1st d and 14th d, 4ml fasting blood were drawn from all the patients on the morning. And 4ml CSF were also drawn from all the cases on the same day. Glucose was measured by glucose oxidase method; IGF-1 was measured by radioimmunoassay (RIA).

Result:Before treatment concentrations of IGF-1 and glucose in CSF and serum had no difference between two groups($P>0.05$). After treatment of 14d, concentrations of IGF-1 in CSF of magnetic group were significantly higher than those before treatment and the controls ($P<0.05$). IGF-1 in serum of two groups increased compared with those before treatment ($P>0.05$), but there was no significant difference between two groups also ($P>0.05$). IGF-1 in CSF

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2010.12.007

* 基金项目:广东省医学科研基金课题(A2007384)

1 南方医科大学南方医院康复医学科,广州,510515; 2 通讯作者

作者简介:宋成宪,男,在读硕士研究生; 收稿日期:2009-12-25

of control group had no difference than before ($P>0.05$). The concentration of glucose in CSF and serum had no significant change than before treatment($P>0.05$) .

Conclusion: Pulsed magnetic field might improve the concentration of IGF-1 in CSF of the patients with brain injury. Meanwhile, there was no effect on IGF-1 in serum. And the changed concentrations of IGF-1 had no effect on glucose. Pulsed magnetic field might have certain effects on patients with brain injury.

Author's address Department of Rehabilitation Medicine, Nanfang Hospital, Southern Medical University, Guangzhou, 510515

Key words pulsed magnetic field; insulin-like growth factor-1; brain injury

胰岛素样生长因子-1 (insulin-like growth factor-1, IGF-1) 是一种与机体组织增殖、分化和成熟有关的细胞因子,其分子结构和胰岛素具有高度同源性,所以,也具有胰岛素样的代谢效应。近年研究发现,IGF-1 不仅为胎儿生长发育所必须,而且在脑缺血缺氧等病理状态下,有助于受损神经细胞的功能恢复,抑制细胞凋亡,对中枢神经系统起到保护作用。磁场疗法作为一种传统的物理治疗方法,近年,已有人将其用于缺血性脑病的治疗^[1-2],但其作用机制尚不清楚,已有研究发现,应用脉冲磁场作用于急性脑缺血再灌注大鼠头部后,可以使脑组织中的 IGF-1 表达显著增加^[3-4]。本研究旨在通过观察脉冲磁场干预前后脑损伤恢复期患者血清和脑脊液中 IGF-1 及葡萄糖水平的变化,为脉冲磁场在脑损伤恢复期的临床应用提供相关的理论基础及安全性评价。

1 资料与方法

1.1 一般资料

65 例患者均为 2009 年 4—12 月在我院康复科和神经内、外科住院的脑损伤恢复期患者,按照投硬币的简单随机分组方法,将符合条件的患者随机分为试验组(35 例)和对照组(30 例);所有患者纳入试验研究的时间为伤后 14—30d;试验组 35 例患者中,男 27 例,女 8 例,年龄 18—60 岁,平均年龄 38.8 岁,其中脑挫裂伤 23 例,颅内血肿 10 例,脑干损伤 2 例。

入组标准:①均经头颅 CT 或 MRI 证实有脑损伤;②意识清楚,GCS 评分 9—15 分;③起病前无高血压、糖尿病、心血管及神经系统疾病,且心、肝、肾功能正常;④常规治疗中均未使用已知的影响生长激素分泌的药物。

排除标准:①生命体征不稳定,病情进行性恶化者;②言语或认知功能障碍,无法配合完成治疗者;③存在颅内感染或其他部位严重合并伤者;④颅内或者心脏内有金属植入物者。对照组 30 例,男 23 例,女 7 例,年龄 20—65 岁,平均年龄 45.1 岁,其中脑挫裂伤 17 例,颅内血肿 12 例,脑干损伤 1 例,入组和排除标准同试验组。

对两组受试者的年龄、性别、GCS 评分及开始治疗时间进行均衡性检验,差异无显著性意义(均 $P>0.05$),具有可比性,各临床资料见表 1。

表 1 两组患者一般临床资料比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	平均年龄 (岁)	性别(例)		平均 GCS 评分	平均伤后 入组时间(d)
			男	女		
试验组	35	38.80±14.97	27	8	11.91±2.06	21.91±4.66
对照组	30	45.10±17.26	23	7	11.93±1.96	23.76±3.68

1.2 方法

1.2.1 治疗方法: 两组患者均进行营养神经、改善循环等对症支持治疗,并配合偏瘫肢体的被动运动、电疗、针灸等康复措施;试验组在此基础上,经患者或者监护人同意并签署知情同意书后,加用脉冲磁场治疗。采用解放军总医院研制的 GMC-B 型脉冲磁疗仪,治疗时将两个直径 10cm 的圆形异名磁极对置于颞部两侧,磁距为 10—15cm,磁场强度为 20—40mT,脉冲频率 50Hz,20min/次,每天 1 次,连续治疗 14d。

1.2.2 标本采集: 所有患者均在入组后第 1 天和第 14 天清晨空腹抽取肘静脉血 4ml,2ml 用于送检验科测定血糖水平,余 2ml,3000 转/min,离心 10min,留取血清标本;所有患者均经签署腰椎穿刺检查知情同意书后,在采血当天行穿刺检查,每名患者留取脑脊液 4ml,2ml 用于送检脑脊液生化以测定葡萄糖水平,余 2ml 脑脊液和留取的血清标本均置于-70℃

冰箱保存待测。

1.2.3 IGF-1 和葡萄糖浓度测定：血清和脑脊液中 IGF-1 浓度采用放射免疫法测定，放免仪器为 SN-682 型放射免疫 r 计数器。葡萄糖的测定方法为葡萄糖氧化酶法（日本产 OLYMPUS AU5400 型生化仪）。

1.3 统计学分析

采用 SPSS13.0 软件进行统计学分析，计量资料以均数±标准差表示；同一时间点两样本均数间的比较采用独立样本 t 检验；同一组内两个不同时间点之间的比较采用配对 t 检验；两组性别间的比较采用连续性校正 χ^2 检验，余临床资料间的比较采用独立样本 t 检验；以 $P<0.05$ 为差异有显著性意义。

2 结果

2.1 试验组、对照组治疗前后血清和脑脊液中 IGF-1 浓度的比较

治疗前，试验组和对照组血清中 IGF-1 的含量差异无显著性意义 ($P>0.05$)，脑脊液中 IGF-1 的含量差异亦无显著性意义 ($P>0.05$)。经治疗 14d 后，试验组脑脊液中 IGF-1 的含量治疗前后相比差异有显著性意义 ($P<0.05$)，血清中 IGF-1 的含量治疗前后相比差异无显著性意义 ($P>0.05$)；对照组脑脊液中 IGF-1 的水平治疗前后相比差异无显著性意义 ($P>0.05$)，血清中 IGF-1 的含量与治疗前相比差异亦无显著性意义 ($P>0.05$)；治疗后，两组脑脊液中 IGF-1 的浓度差异有显著性意义 ($P<0.05$)，血清中 IGF-1 的含量差异无显著性意义 ($P>0.05$)。见表 2。

2.2 试验组、对照组治疗前后血清及脑脊液中葡萄糖浓度的比较

治疗前，两组之间血糖水平差异无显著性意义 ($P>0.05$)，脑脊液中葡萄糖的含量差异亦无显著性意义 ($P>0.05$)；治疗 14d 后，各组血糖水平与治疗前相比差异无显著性意义 ($P>0.05$)，两组之间血糖水平差异无显著性意义 ($P>0.05$)，脑脊液中葡萄糖浓度相比差异亦无显著性意义 ($P>0.05$)，见表 2。

两组所有入选患者均顺利配合完成该试验，且脉冲磁场干预组所有患者均未出现严重的副作用，有 1 例患者曾诉治疗中轻微头痛，但很快适应；所有患者均未因磁场干预而诱发癫痫发作或脑出血。

表 2 试验组、对照组治疗前后血清和脑脊液中 IGF-1 浓度的比较 ($\bar{x}\pm s$)

	血清		脑脊液	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
IGF-1 浓度(ng/ml)				
试验组	244.96±117.40	268.41±171.00	8.40±3.16	10.12±3.90
对照组	235.70±83.45	259.41±84.57	9.15±2.67	8.50±2.45
P	0.719	0.794	0.309	0.048
葡萄糖浓度(mmol/l)				
试验组	5.01±1.12	5.02±1.06	3.01±0.65	2.78±0.58
对照组	4.83±0.78	4.78±0.62	2.97±0.67	2.63±0.39
P	0.115	0.152	0.116	0.07

3 讨论

颅脑损伤是一个非常严重的社会医学问题，损伤发生后，可以引起一系列内源性神经保护机制的启动，主要包括诱导神经营养因子的产生、释放抑制性神经递质、降低大脑组织代谢率、增加脑血流量等。其中，作为神经营养因子之一的 IGF-1 近年来备受关注，但人们一直没有探索出其适宜的给药途径，限制了其临床应用。所以，如何通过某种干预措施促进脑组织内源性 IGF-1 的表达增加，成为研究的热点。

IGF-1 是由 70 个氨基酸组成的单链碱性多肽分子，相对分子质量为 7649D。循环中的 IGF-1 主要由肝脏生成，并受生长激素 (growth hormone, GH)/IGF-1 (GH/IGF-1) 轴调节。血液中的 IGF-1 大部分与胰岛素样生长因子结合蛋白 (insulin-like growth factor binding protein, IGFBP) 结合，只有 1%—5% 是游离的^[5]。IGFBP 具有延长 IGF-1 在循环中的半衰期、调节其生物利用度和预防 IGF-1 产生低血糖等功能。

局灶性脑缺血发生后，IGF-1 系统被激活，在脑缺血部位的 IGF-1 mRNA 表达明显上调，脑细胞分泌内源性 IGF-1 增加，且增加的幅度与损伤程度呈正相关，损伤较轻时，IGF-1 增加仅限于损伤局部的大脑皮质，而严重损伤时 IGF-1 表达增加弥漫于整个损伤的大脑半球^[6-8]。

研究证实，IGF-1 对缺血、缺氧导致的神经细胞损伤具有保护作用。Guan 等^[9-10]在缺氧缺血损伤动物模型中观察到 IGF-1 与其受体结合后可显著减少皮质、纹状体、海马、齿状沟、丘脑因缺血缺氧所致的神经细胞程序性死亡。动物实验表明，给予外源

性的 IGF-1 也可以起到类似的神经细胞保护作用。在大鼠脑缺血模型中,经侧脑室给予 IGF-1 可明显缩小脑皮质梗死范围、减少神经元缺失,改善躯体感觉功能^[11]。Gillespie 等^[12]给予急性脑缺血的大鼠静脉注射 IGF-1 后,观察到脑血管阻力降低,提示在缺血早期应用 IGF-1 可在较短时间内降低脑血管阻力指数,改善脑组织低灌注,继而减轻缺血性脑损伤。

磁场疗法作为一种临床常用的物理治疗方法,国内已有人将其用于缺血缺氧性脑病的治疗,加用磁场治疗后,可以更有效地促进偏瘫患者的功能恢复,提高日常生活活动能力,改善神经功能缺失^[1,13]。在动物实验方面,脉冲磁场作用于脑缺血再灌注大鼠后,脑梗死面积较对照组明显缩小^[4]。长期的磁刺激不但可以调控损伤脑组织中炎症因子的表达;而且还能上调凋亡抑制基因 bcl-2 的表达、减轻细胞凋亡^[14]。

虽然磁场在治疗缺血缺氧性脑病方面具有一定的疗效,但其作用机制没有完全明确,经磁场治疗后脑组织中 IGF-1 的表达增加可能是其原因之一^[3]。目前绝大多数的研究集中在颅脑损伤早期 IGF-1 的动态变化规律及其对损伤脑组织的保护作用机制方面。恢复期患者,脉冲磁场是否可以引起脑脊液及循环中 IGF-1 的变化,并且其变化是否可以引起血糖水平的波动,尚未见报道。文献提示,磁场在脑血管病的临床应用方面,尚没有统一的剂量-效应参数,磁场强度大部分为较小剂量(20—80mT),频率在 2—50Hz 之间,每次的治疗时间 15—30min,治疗周期 7—14d 不等^[2,15—17]。我们结合临床经验,采用磁场强度 20—40mT,频率 50Hz,每次治疗 20min,1 次/d,总共 14d 的治疗方案。本结果提示,经脉冲磁场治疗后,脑损伤恢复期患者脑脊液中 IGF-1 的含量较对照组增加,而对照组脑脊液中 IGF-1 的含量无明显变化;两组血清中 IGF-1 的含量较治疗前也有所增加,但增加的幅度较小。可能原因为:脉冲磁场增强了局部受损脑组织 IGF-1 的自分泌和旁分泌功能,引起脑脊液中 IGF-1 的增加,从而增强神经保护作用。据文献报道,在脑损伤急性期,血清中 IGF-1 及 HG 的浓度降低,脑脊液中 IGF-1 的浓度升高^[8,18—19]。但是对于恢复期患者,病情基本稳定,外伤造成的下丘脑-垂体-靶腺轴调节紊乱的情况可

能已得到纠正,所以循环中低浓度的 HG 和 IGF-1,可以引起 GH 的分泌增加,进而促进肝脏 IGF-1 的合成和分泌^[20],这可能是两组血清中 IGF-1 有所增加的原因之一。但因缺乏连续性的研究,对于血清中 IGF-1 水平何时开始恢复及持续时间尚不清楚。同时,本研究还发现脑脊液和血清中 IGF-1 的变化对葡萄糖的浓度无明显影响,一方面因为脑脊液及血清中糖的调节本身就是一个多因素参与的复杂过程;另外可能因为循环中的 IGF-1 大部分与 IGFBP 结合^[9],游离的具有降糖作用的 IGF-1 尚不足以引起血糖的降低。

当然,本试验数据是在特定的人群、特定的磁场剂量及特定的检测方法下得出的,未加磁场干预患者测得的数值,与文献所报道的结果具有一定的差异,并且既往大部分试验所得数据之间也不具有一致性^[21—24];因目前国内外尚没有脉冲磁场对人脑脊液或血清中 IGF-1 含量变化的相关研究,所以无法进行各试验横向之间的比较;可能不同的治疗人群、治疗介入时间及不同的磁场剂量和检测方法之间,会得到差别较大的试验数据。另外,本试验样本量较小,分组方法简单,存在一定的偏倚因素。

4 结论

脉冲磁场作用于脑损伤恢复期患者后可引起脑脊液中 IGF-1 含量的升高,增强了损伤后的内源性神经保护机制,有助于受损神经组织的修复,为脉冲磁场在脑损伤恢复期的临床应用提供了一定的理论基础,并进一步证明了其临床应用的安全性。当然,本试验尚缺乏对相关临床指标的评价,无法具体体现脉冲磁场对脑损伤患者的治疗效果。另外,对其具体的作用机制、最佳的治疗参数、治疗时机和疗程尚需进一步的深入研究。

参考文献

- [1] 曹新生,陈素梅,付贸宏.脉冲电磁法治疗脑梗死患者 68 例分析[J].中国实用医药,2009,3(25):116—117.
- [2] 李茜,李新艳,李敏.头部脉冲磁疗对脑卒中偏瘫患者康复的影响[J].中国康复,2006,21(5):314—315.
- [3] 吴红瑛,范建中,罗仁,等.脉冲磁场对脑缺血再灌注大鼠胰岛素生长因子表达的影响[J].中国康复医学杂志,2009,24(8):699—701.

- [4] 魏铁, 范建中, 吴红瑛, 等. 脉冲磁场对脑缺血大鼠的作用及其 IGF-1 表达的变化 [J]. 中国康复医学杂志, 2008,23(10):878—883.
- [5] Thorne RG, Pronk GJ, Padmanabhan V, et al. Delivery of insulin-like growth factor-I to the rat brain and spinal cord along olfactory and trigeminal pathways following intranasal administration[J]. Neuroscience, 2004, 127(2): 481—496.
- [6] Sander D, Klingelhofer J. Changes of circadian blood pressure patterns after hemodynamic and thromboembolic brain infarction [J]. Stroke, 1994,25:1730—1737.
- [7] Beilharz EJ, Russo VC, Butler G, et al. Coordinate and cellular specific induction of the components of the IGF/IGFBP axis in the rat brain following hypoxic-ischemic injury brain[J]. Brain Res Mol Brain Res.,1998,59(2):119—134.
- [8] Wang X, Deng J, Boyle DW, et al. Potential role of IGF-1 in hypoxia tolerance using a rat hypoxic-ischemic model: activation of hypoxia-inducible factor 1 alpha [J]. Pediatrics Res, 2004, 55 (3):385—394.
- [9] Guan J, Miller OT, Waugh KM, et al. Insulin-like growth factor -1 improves somatosensory function and reduces the extent of cortical infarction and ongoing neuronal loss after hypoxia-ischemia in rats[J]. Neuroscience, 2001, 105(2): 299—306.
- [10] Guan J, Waldvogel HJ, Faull RL, et al. The effects of the N-terminal tripeptide of insulin-like growth factor-1, glycine-proline-glutamate in different regions following hypoxic-ischemic brain injury in adult rats [J]. Neuroscience. 1999, 89 (3): 649—659.
- [11] Guan J, Beilharz EJ, Skinner SJ, et al. Intracerebral transportation and cellular localisation of insulin-like growth factor-1 following central administration to rats with hypoxic-ischemic brain injury[J]. Brain Res, 2000, 853(2): 163—173.
- [12] Gillespie CM, Merkel AL, Martin AA. Effects of insulin-like growth factor-I and LR3IGF-I on regional blood flow in normal rats[J]. J Endocrinol, 1997, 155(2): 351—358.
- [13] 杨雅琴, 邢德利, 赵性泉, 等. 经颅磁刺激对急性脑梗死患者运动功能的影响[J]. 中国康复理论与实践, 2005,11(7):516—517.
- [14] 王涛, 郭铁城, 朱晓临, 等. 重复经颅磁刺激治疗脑出血家兔的实验研究[J]. 中华物理医学与康复杂志, 2003,25(07):390—393.
- [15] 易虹, 慈书平. 电疗和磁疗在脑卒中患者康复期的治疗价值[J]. 临床军医杂志[J]. 2007,35(6):945—946.
- [16] 马志成. 脉冲磁疗法对脑血流动力学影响研究 [J]. 生物磁学. 2003,4(8): 20—22.
- [17] 阳小云, 李熔, 陈莹. 超声并低频磁疗促进脑梗死后神经功能恢复[J]. 现代康复, 1999,3(09):1044—1045.
- [18] 白润涛, 张贵斌. 急性脑血管病患者血清和脑脊液中胰岛素样生长因子-1 的测定及其临床意义[J]. 卒中与神经疾病, 2002,9 (1):18—20.
- [19] Schwab S, Spranger M, Krempien S, et al. Plasma insulin-like growth factor I and IGF binding protein 3 levels in patients with acute cerebral ischemic injury [J]. Stroke, 1997,28, 1744—1748.
- [20] 李川, 范建中, 吴红瑛, 等. 脑缺血再灌注损伤后胰岛素样生长因子-1 在脑和肝脏中的变化[J]. 南方医科大学学报, 2008, 28(4): 620—622.
- [21] Sanus GZ, Tanriverdi T, Cofikun A, et al. Cerebrospinal fluid and serum levels of insulin-like growth factor-1 and insulin-like growth factor binding protein-3 in patients with severe head injury [J]. Turkish Journal of Trauma & Emergency Surgery, 2007, 13(4):281—287.
- [22] Chu Chen, S. Kay Lewis I, Lynda Voigt, et al. Prostate carcinoma incidence in relation to prediagnostic circulating levels of insulin-like growth factor I, insulin-like growth factor binding protein 3, and Insulin [J]. Cancer, 2005, 103 (1):123—125.
- [23] Nadine Wilczak, Margreet Schaaf, Remco Bredewold, et al. Insulin-like growth factor system in serum and cerebrospinal fluid in patients with multiple sclerosis [J]. Neuroscience Letters, 1998, 257, 168—170.
- [24] Beeton CA, Brooks RA, Chatfield D, et al. Circulating levels of insulin-like growth factor-1 and insulin-like growth factor binding protein-3 in patients with severe head injury [J]. J Bone Joint Surg [Br]. 2002, 84-B:434—439.