

鼠源性神经生长因子联合高压氧治疗颅脑外伤后偏瘫患者的疗效分析

沈李奎¹ 陆明^{1,2} 蒋栋毅¹ 赵广华² 王之敏^{1,3}

摘要

目的:探讨鼠源性神经生长因子联合高压氧对颅脑外伤后偏瘫患者的治疗效果。

方法:随机选取40例符合标准的颅脑外伤后偏瘫患者作为治疗组,同时随机抽取符合标准的41例患者作为对照组。治疗组在常规治疗的基础上,给予鼠源性神经生长因子(mNGF)18 μ g/d,共用28d。所有患者在病情允许的情况下尽早行高压氧(HBO)治疗。分别记录两组患者治疗前、治疗3个月后的神经功能缺陷评分(NFDS)、运动功能评分(FMA)。

结果:治疗后两组患者NFDS均有下降,FMA均有改善,各组治疗前后差异有显著性($P<0.01$),其中治疗组改善明显优于对照组($P<0.05$)。

结论:早期应用mNGF联合HBO治疗颅脑外伤后偏瘫患者能更显著改善患者功能预后。

关键词 鼠源性神经生长因子;高压氧;颅脑外伤;偏瘫

中图分类号:R651.15,R459.6,R742.3 文献标识码:A 文章编号:1001-1242(2011)-12-1117-04

The effect of mouse-genic nerve growth factor and hyperbaric oxygen therapy on hemiplegia after traumatic brain injury/SHEN Likui, LU Ming, JIANG Dongyi, et al./Chinese Journal of Rehabilitation Medicine, 2011, 26(12): 1117-1120

Abstract

Objective:To investigate the effect of mouse-genic nerve growth factor(mNGF) and hyperbaric oxygen(HBO) on patients with hemiplegia after traumatic brain injury.

Method:Forty brain injured patients were selected randomly as treatment group, as well as the other forty-one brain injured patients with hemiplegia were selected as control group. In treatment group patients were treated with mNGF 18 μ g/d(sharing 28d) based on routine clinical therapy, HBO treatment were administered as soon as possible. In control group, patients received HBO treatment and routine clinical therapy only. Assessment of neurological function defect scale(NFDS) and Fugl-Meyer assessment scale (FMA) were performed and recorded before treatment and three months later respectively.

Result:NFDS and FMA scores improved after treatment($P<0.01$) in both 2 groups, and the scores in treatment group were better than those in control group significantly($P<0.05$).

Conclusion:Early application of mNGF associated with HBO treatment can improve the prognosis in patients with hemiplegia after traumatic brain injuries.

Author's address Dept. of Neurosurgery, Suzhou Kowloon Hospital;Shanghai Jiaotong University Medical School, 215021

Key word mouse-genic nerve growth factor; hyperbaric oxygen; traumatic brain injury; hemiplegia

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2011.12.006

1 上海交通大学医学院苏州九龙医院神经外科,江苏苏州,215021; 2 苏州九龙医院神经康复中心; 3 通讯作者
作者简介:沈李奎,男,硕士,住院医师; 收稿日期:2011-04-17

颅脑外伤已经成为威胁人类生命的主要疾患之一,华东地区主要见于交通事故、坠落伤和击打伤,中重型颅脑外伤致残率高,而仅有 1.19% 的患者出院后进行了康复治疗。颅脑外伤所致肢体功能严重影响患者的生存质量,给家庭和社会带来沉重的负担,如何减轻肢体障碍带来的伤害一直是临床治疗中的重点^[1]。已有研究证据表明,高压氧(hyperbaric oxygen, HBO)在治疗重型颅脑外伤存在一定价值^[2],但是联合应用鼠源性神经生长因子(mouse-genic nerve growth factor, mNGF)治疗肢体功能障碍鲜见报道,我科自 2006 年 1 月以来采用 HBO 联合 mNGF 治疗颅脑外伤后偏瘫患者,现报告如下:

1 资料与方法

1.1 病例选择和分组

我院 2006 年 1 月—2009 年 12 月入院的颅脑外

伤患者,其中根据入选标准及排除标准,采用随机数字编号,选取奇数患者作为治疗组,偶数患者作为对照组。所有患者按照如下标准入选:①年龄 18—60 岁;②CT 检查证实的外伤性蛛网膜下腔出血或脑挫伤;③外伤后一个或一个以上肢体肌力下降二级以上并排除颅外因素导致;④开始接受治疗距受伤时间 3 个月以内;⑤排除 HBO 禁忌;⑥治疗前未使用其他类似药物或对 mNGF 代谢及药理作用可能产生影响的药物;⑦排除全身性严重疾病及影响 GCS 评分的脑卒中后遗症。

排除标准:①不满足入选标准;②随访时间 3 个月以内;③随访期间出现再次影响神经功能缺陷评分或 Fugl-Meyer 运动评分病情。截止 2010 年 6 月,随访完成并满足上述标准者治疗组 40 例,对照组 41 例,两组年龄、性别、入院时 GCS 评分、各类损伤的比例、高压氧治疗疗程等统计学分析差异无显著性 ($P>0.05$),见表 1。

表 1 两组患者基本资料对比

组别	例数	性别(例)		年龄(岁)	GCS 评分	CT 结果(例)		高压氧 治疗等待期(d)	手术与否(例)	
		男	女			脑挫裂伤	SAH		是	否
治疗组	40	24	16	37.23 ± 12.11	9.24 ± 1.27	27	13	17.5 ± 5.4	30	10
对照组	41	25	16	38.56 ± 10.76	9.12 ± 1.74	26	15	18.7 ± 3.9	29	12

1.2 治疗方法

1.2.1 对照组:急性颅内血肿需急诊手术者立即手术;保守治疗的患者给予预防感染、止血、脱水、预防消化道出血、气管插管或气管切开、维持酸碱平衡等治疗,并常规行生命体征、血气、血糖、电解质、肝肾功能、血常规、尿常规等指标监测。

1.2.2 治疗组:在常规治疗方法基础上应用 mNGF 针剂(厦门北大之路生物工程有限公司生产,商品名:恩经复,每支 18μg, ≥9000 AU),每次 1 支,每日 1 次,深部肌肉注射,应用 28d。

1.2.3 HBO 治疗:两组均在病情允许的情况下尽早行 HBO 治疗,一般于伤后 7—20d 内进行 HBO 治疗。HBO 治疗采用山东烟台宏远高压氧舱有限公司生产的 GY2600 型空气加压舱,治疗压力为 2ATA,加压时间 25min,达到治疗压力稳态后面罩吸纯氧 60min,中途舱内休息 10min,减压时间 25min。每日 1 次,每 10 次为 1 个疗程,每个患者行 1—3 个疗程治疗。

1.3 疗效评定

采用神经功能缺损评分(neurological function defect scale, NFDS)和 Fugl-Meyer 运动功能评分(Fugl-Meyer assessment scale, FMA)评估疗效。NFDS 采用陈清棠^[3]关于脑卒中患者临床神经功能缺陷程度评分标准(1995),最高 45 分,最低 0 分。FMA 评分采用 0、1、2 三级评分。其上、下肢运动功能评分总分 100 分,其中上肢 66 分,下肢 34 分。由熟悉该评价法的神经科主治医师和专职康复医师分别评测后取平均值,二位医师评测前对患者采用何种治疗并不知情。所有病例均随访 3 个月以上,分别评估治疗前及治疗后 3 个月神经功能缺损评分和 Fugl-Meyer 运动功能评分,并记录统计。

1.4 统计学分析

组间比较采用 SPSS 13.0 进行 *t* 检验, $P<0.05$ 表示组间差异有显著性意义。

2 结果

2.1 病例随访数据收集

2006 年 1 月—2009 年 12 月期间共收治颅脑外

伤各种病例893例,其中符合入选标准及排除标准者共101例,其中治疗组48例,对照组53例;失访20例,其中部分患者来苏州打工,外伤后回家失访;部分病例电话联系随访,考虑到评分专业性,电话随访可能不准确,予以剔除。治疗组2例患者未按疗程足量使用mNGF,也予以剔除。

两组治疗前神经功能缺陷评分(NFDS)、FMA评分无显著性差异($P>0.05$),两组治疗后NFDS、FMA评分与治疗前比较均有显著性差异($P<0.01$)。两组组间治疗后NFDS、FMA评分也有显著性差异($P<0.05$),见表2。

表2 两组神经功能缺陷及运动功能评分比较 ($\bar{x}\pm s$,分)

组别	例数	FMA		NFDS	
		治疗前	治疗后(3M)	治疗前	治疗后(3M)
治疗组	40	20.15±3.66 ^①	80.45±4.60 ^{②③}	28.05±2.39 ^①	9.43±1.85 ^{②③}
对照组	41	19.93±3.80	56.29±4.58	28.41±2.66	12.49±1.99

①组间治疗前比较 $P>0.05$;②组内治疗前后比较 $P<0.01$;③两组间治疗后3个月比较 $P<0.05$

2.2 用药的安全性

全部病例未发现过敏反应。在治疗期间共有3例患者在用药后出现局部硬结伴疼痛,且均在对症治疗后好转。其他病例均未发现由于用药造成明显的副反应。

3 讨论

重度颅脑外伤包含一系列复杂的病理及生理改变。能量代谢障碍、钙超载、氧自由基攻击、微循环障碍,以及细胞凋亡等导致脑组织发生不同程度的变性、坏死,并形成以缺氧为中心的恶性循环,加重脑损伤。一方面,打乱这一恶性循环有助于减轻脑损伤,同时受损的神经细胞经过适当的治疗可以发生轴突侧枝芽生。另一方面,结构完整的神经元经过积极的治疗和康复处理,其活性和功能可以重建,使肢体功能完全恢复^[4]。本文采用随机双盲队列研究的方式探讨HBO及mNGF联合应用于颅脑外伤后肢体活动障碍患者的康复治疗发现,早期合理的康复治疗有助于患者的肢体功能的恢复。

HBO治疗能有效提高氧分压、促进组织氧含量和血氧浓度的增加,同时还可以改善氧的弥散率和有效弥散距离,促进神经细胞恢复,减轻脑水肿、降低颅内压力、促进侧支循环的建立及病变血管的修

复,改善脑代谢、恢复脑功能等作用,高压氧治疗有助于改善颅脑外伤患者的神经功能已得到广泛认可^[2]。目前的研究表明高压氧还可上调脑源性神经干细胞向神经元分化的比例,增加神经干细胞数目及活力,促神经干细胞向神经元分化,从而加速脑损伤的康复^[5-6]。有研究^[4,7]发现HBO可明显提高Bcl-2的表达,抑制Bax的表达,进而抑制细胞凋亡。本研究中对对照组采用HBO治疗也取得较好疗效,其NFDS有效下降,FMA评分有效改善。因此我们认为HBO治疗可有效改善脑外伤患者的神经功能障碍,促进患者运动功能改善,促进患者生活活动能力的提高;同时,患者运动功能的早期改善,以及生活活动能力的提高更进一步增强了患者及家属的康复信心和康复治疗意愿。

神经源性生长因子(nerve growth factor, NGF)是最早发现的神经营养因子,研究证实它是一种对神经细胞的生长、发育、分化再生及功能发挥起重要作用的蛋白质,兼有神经元营养与促进神经突起生长的双重作用,是促进神经系统损伤修复的重要因素之一^[8]。近年来研究发现脑外伤后由于脑细胞缺血缺氧损伤脑源性干细胞,其活力及数目均有下降,并抑制其向神经元分化,促进其向胶质细胞分化,更易形成瘢痕,使其康复困难^[9];中枢神经损伤后神经元凋亡和坏死并存,而传入传出神经纤维的破坏和断裂可以诱发神经元胞体的进一步程序性死亡^[10],颅脑外伤时剪切力可直接破坏神经纤维,继发缺血缺氧更进一步破坏濒危神经纤维,势必造成更大范围的神经元损伤或凋亡,导致症状的持续加重和恢复困难。Chernousov等^[11]在分子生物学水平上研究证实了中枢神经系统受损后,原已封闭的细胞表面高亲和力NGF受体-TrkA能够再次表达并适当调高,提示损伤神经元的神经再生修复需要NGF的营养和支持。TrkA不仅可以启动促进细胞存活的信号,同时也可以抑制P75诱导的神经细胞凋亡信号^[12];在细胞水平,神经损伤后NGF主要通过稳定细胞内Ca²⁺浓度,减轻细胞的水肿,防止氧自由基损害和抑制细胞凋亡,从而促进神经元的再生和功能恢复^[13]。已有实验研究表明,各种中枢神经损伤后应用外源性NGF可维持神经元生存,促进神经纤维增生,从而避免发生严重神经元坏死,达到治疗目的^[13-14]。

本组研究中治疗组治疗前后神经功能缺陷评分显著下降,加强 mNGF 的摄入联合 HBO 比单纯 HBO 治疗更有助于颅脑外伤后神经功能障碍的改善,尤其是运动功能的改善,这与 Philips^[15]等研究结果一致,而运动功能的改善是颅脑外伤后患者康复的重要部分。本组研究证实联合应用 HBO 与 mNGF 能有效提高 Fugl-Meyer 运动功能评分,我们认为其作用可能机制为:一方面归因于二者各自的促神经损伤修复的协同作用,另一方面可能是在 HBO 环境中,其促进了 NGF 的正性作用并通过改善血脑屏障通透性后 NGF 中枢系统浓度升高有关,但其作用机制仍有待进一步实验研究证实。

联合应用 HBO 与 mNGF 治疗易于操作,便于临床应用,但是 mNGF 作为外源性蛋白质存在一定免疫原性,因此使用时尤其应注意其禁忌证,应跟据患者情况合理选择。

参考文献

- [1] 胡锦,姚海军,刘永,等. 华东地区颅脑创伤流行病学调查[J]. 中华神经外科杂志,2008,24(2):88—91.
- [2] Sukoff MH. Effects of hyperbaric oxygenation[J]. J Neurosurg, 2001,95(3): 544—546.
- [3] 陈清棠. 脑卒中患者临床神经功能缺陷程度评分标准[1995] [J]. 中华神经科杂志,1996,29:381—383.
- [4] Palzur E, Vlodaysky E, Mulla H, et al. Hyperbaric oxygen therapy for reduction of secondary brain damage in head injury: an animal model of brain contusion[J]. J Neurotrauma, 2004,21(1): 41—48.
- [5] 刘海,王忠诚,安沂华,等. 高压氧对大鼠脊髓损伤后内源性神经干细胞的诱导作用[J]. 中国康复理论与实践,2006,(5): 369—371.
- [6] 彭争荣,王素娥,肖平田. 高压氧对脑源性神经干细胞分化的影响[J]. 中国组织工程研究与临床康复,2007,11(3): 427—430, 602.
- [7] 姚焱鹏,张新定,韩彦明,等. 高压氧对大鼠创伤性脑损伤神经元凋亡及其凋亡相关因子的影响[J]. 中国康复医学杂志, 2011,26(2): 148—152.
- [8] 蔡良琬. 生长因子的研究进展与临床应用[J]. 基础医学与临床, 1991,11(1): 1—7.
- [9] Dunning MD, Lakatos A, Loizou L, et al. Superparamagnetic iron oxide-labeled Schwann cells and olfactory ensheathing cells can be traced in vivo by magnetic resonance imaging and retain functional properties after transplantation into the CNS[J]. J Neurosci, 2004,24(44): 9799—9810.
- [10] McPhail LT, Vanderluit JL, McBride CB, et al. Endogenous expression of inhibitor of apoptosis proteins in facial motoneurons of neonatal and adult rats following axotomy[J]. Neuroscience, 2003,117(3): 567—575.
- [11] Chernousov MA, Carey DJ. Schwann cell extracellular matrix molecules and their receptors[J]. Histochem J, 2000, 32(2): 593—601.
- [12] Murray SS, Perez P, Lee R, et al. A novel p75 neurotrophin receptor-related protein, NRH2, regulates nerve growth factor binding to the TrkA receptor[J]. J Neurosci, 2004, 24(11): 2742—2749.
- [13] 卢晓欣,汤永建. 高压氧、脑源性神经营养因子联合治疗新生大鼠缺氧缺血性脑损伤[J]. 中华航海医学与高气压医学杂志, 2003,10(03): 169—172.
- [14] Zhou Z, Chen H, Zhang K, et al. Protective effect of nerve growth factor on neurons after traumatic brain injury[J]. J Basic Clin Physiol Pharmacol, 2003,14(3): 217—224.
- [15] Philips MF, Mattiasson G, Wieloch T, et al. Neuroprotective and behavioral efficacy of nerve growth factor-transfected hippocampal progenitor cell transplants after experimental traumatic brain injury[J]. J Neurosurg, 2001,94(5): 765—774.