

多种药物联合鼠神经生长因子治疗外伤性视神经挫伤

王莉¹, 李鹏², 郭雄³

基金项目:陕西省教育厅专项科研项目(No. 16JK1665)
作者单位:¹(710021)中国陕西省西安市,西安医学院医学技术系眼视光教研室;²(710054)中国陕西省西安市,解放军第451医院眼科;³(710061)中国陕西省西安市,西安交通大学医学部
作者简介:王莉,毕业于西安交通大学医学院,在读眼科学博士,副教授,教研室主任,研究方向:眼视光。
通讯作者:王莉. teawangli@126.com
收稿日期:2017-05-04 修回日期:2017-09-22

Clinical efficacy of multiple agents combined with nerve growth factor injection in the treatment of traumatic optic nerve contusion

Li Wang¹, Peng Li², Xiong Guo³

Foundation item: Special Scientific Research Program of Shaanxi Provincial Education Department (No. 16JK1665)

¹Department of Medicine Technology Optometry, Xi'an Medical College, Xi'an 710021, Shaanxi Province, China; ²Department of Ophthalmology, No. 451 Hospital of Chinese PLA, Xi'an 710054, Shaanxi Province, China; ³Xi'an Jiao Tong University School of Medicine, Xi'an 710061, Shaanxi Province, China

Correspondence to: Li Wang. Department of Medicine Technology Optometry, Xi'an Medical College, Xi'an 710021, Shaanxi Province, China. teawangli@126.com

Received:2017-05-04 Accepted:2017-09-22

Abstract

• **AIM:** To observe the effect of nerve growth factor treatment on traumatic optic nerve contusion and evaluate its therapeutic effect.

• **METHODS:** From January 2012 to January 2016, 48 cases (50 eyes) with optic nerve contusion were treated. Retrospective study was carried out and the patients were randomly divided into two groups, treatment group 24 cases of 24 eyes, 26 eyes of 24 cases in the control group; the treatment group mainly used mouse nerve growth factor injection 30 μ g, 1 times daily intramuscular injection of medication, 6wk, with the application of high pressure hyperbaric oxygen therapy, glucocorticoid and vitamin treatment; the treatment of control group was the same as treatment group, but without the injection of mouse nerve growth factor. Visual acuity, visual evoked potential (VEP) and mean sensitivity (MS), and mean deviation (MD) were examined in all patients at 6wk after the treatment.

• **RESULTS:** After treated for 6wk, there were significant differences in the best corrected visual acuity ($P < 0.05$)

between the two groups. VEP P100 latency of treatment group was 98.76 \pm 6.93ms, amplitude was 5.22 \pm 1.64 μ V, those of the control group were 116.52 \pm 8.82ms, 4.28 \pm 1.75 μ V, both significantly different between the two groups ($P < 0.05$). The differences on MS and MD were significant ($P < 0.05$).

• **CONCLUSION:** The treatment of traumatic optic nerve contusion with nerve growth factor injection has more obvious curative effect.

• **KEYWORDS:** mouse nerve growth factor; optic nerve contusion; clinical curative effect

Citation: Wang L, Li P, Guo X. Clinical efficacy of multiple agents combined with nerve growth factor injection in the treatment of traumatic optic nerve contusion. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2017;17(11):2161-2163

摘要

目的:观察外伤性视神经挫伤后应用鼠神经生长因子治疗疗效,评价该药的治疗效果。

方法:选取2012-01/2016-01收治的外伤性视神经挫伤患者48例50眼进行回顾性研究,随机分为两组,治疗组24例24眼,对照组24例26眼;治疗组主要应用鼠神经生长因子30 μ g,每日1次,肌肉注射,用药6wk,同时给以高压氧舱、糖皮质激素类及维生素类药物;对照组除不加用鼠神经生长因子外,其余治疗同治疗组。所有患者均在用药后6wk复查视力、视觉诱发电位(visual evoked potential, VEP)、平均光敏感度(mean sensitivity, MS)、视野平均缺损(mean deviation, MD)。

结果:用药6wk后,治疗组与对照组最佳矫正视力比较,差异有统计学意义($P < 0.05$);治疗组VEP P100波潜伏期为98.76 \pm 6.93ms、振幅5.22 \pm 1.64 μ V,对照组分别为116.52 \pm 8.82ms、4.28 \pm 1.75 μ V,两组间差异均有统计学意义($P < 0.05$);治疗组与对照组MS、MD比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。

结论:外伤性视神经挫伤应用鼠神经生长因子治疗后,有更为明显的疗效。

关键词:鼠神经生长因子;视神经挫伤;临床疗效

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2017.11.43

引用:王莉,李鹏,郭雄.多种药物联合鼠神经生长因子治疗外伤性视神经挫伤. *国际眼科杂志* 2017;17(11):2161-2163

0 引言

外伤性视神经病变(tramatic optic neuropathies, TON)是一种严重的外伤性致盲性眼病,由于颅脑受到外力的冲击,间接诱致视神经功能部分或全部丧失。临床表现为眼底改变、RAPD(瞳孔阻滞)、色觉及视功能减

表1 两组外伤性视神经挫伤 VEP 的 P100 波的比较

组别	眼数	P100 波潜伏期(ms)		P100 波振幅(μ v)	
		治疗前	治疗 6wk 后	治疗前	治疗 6wk 后
治疗组	24	124.66 \pm 8.24	98.76 \pm 6.93	3.52 \pm 2.34	5.22 \pm 1.64
对照组	26	124.78 \pm 7.97	116.52 \pm 8.82	3.49 \pm 2.52	4.28 \pm 1.75
<i>t</i>		2.514	0.125	2.223	1.314
<i>P</i>		0.772	0.021	0.441	0.035

注:治疗组:主要应用鼠神经生长因子,同时给以高压氧舱、糖皮质激素类及维生素类药物;对照组:治疗和对照组相同,但不加用鼠神经生长因子。

退等,往往视力损害严重,且临床疗效及预后较差。近几年来,随着工作及生活节奏的加快,视神经损伤的发生率呈增加趋势^[1]。并且因为该疾病造成视力受损严重、预后较差、加之发病机制较为复杂,临床治疗难度很大。对 TON 的治疗,目前临床上主要采用大剂量糖皮质激素冲击、神经营养保护、脱水、神经生长因子、血管扩张以及视神经管减压术等方法,但未建立治疗的规范^[2]。视神经损伤后临床治疗的关键是保护和提高视觉功能,神经节细胞的修复、再生等也成为研究的热点,而鼠神经生长因子能直接促进神经损伤修复和再生,在临床上有多应用并取得一定临床疗效,故我们将临床研究情况做以总结。

1 对象和方法

1.1 对象 选取 2012-01/2016-01 收治的外伤性视神经挫伤患者 48 例 50 眼进行回顾性研究,随机分为两组,治疗组 24 例 24 眼,对照组 24 例 26 眼;其中男 40 例 42 眼,女 8 例 8 眼;年龄 20~59 (平均 35.4 \pm 5.5) 岁;致伤的原因有车祸伤、爆炸伤、训练伤、摔伤、拳击伤等。患者治疗前清醒,排除眼部其他疾患,对其进行常规视力、瞳孔对光反射、裂隙灯、眼底等检查,CT 及 MR 检查无视神经管骨折或颅内出血。所有患者在致伤原因、年龄、性别等方面差异无统计学意义。试验前患者均了解相关内容,自愿签署知情同意书,符合医学伦理学要求。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 用常规药物联合治疗,先甲强龙 1g/d,冲击 3d 后口服强的松片 60mg/d,并逐渐减量,每个疗程 7d,用药 2~4 个疗程;联合灯盏花素静滴,80mg/次,1 次/d,小牛血清蛋白提取物静滴,800mg/次,1 次/d,治疗 14d 为 1 个疗程,连续治疗 2 个疗程;醋甲唑胺口服,50mg/次,2 次/d,14d 为 1 个疗程,治疗 1 个疗程;并接受高压氧治疗,每次治疗时间均为 90min,采用压力 2ATA 的纯氧,升压和降压各为 20min,治疗中间休息 10min,每天 1 次,1 个疗程连续 10 次;间隔 1wk 中间休息后继续下一疗程,一治疗阶段共 3 疗程。治疗组 24 眼给予鼠神经生长因子注射液 30 μ g,用 2.0mL 注射用水溶解后肌肉注射,1 次/d,6wk 为 1 个疗程;对照组 26 眼除不加用鼠神经生长因子注射液外,余药物、高压氧舱等治疗同治疗组。

1.2.2 观察指标及判定标准 对所有患者用药前及用药后第 6wk 进行视力、视觉诱发电位(visual evoked potential, VEP)及视野检查。

1.2.2.1 视力检查 采用标准视力表,记录治疗前及治疗 6wk 后复查的最佳矫正视力。治疗效果的标准:因受伤后

的患者初诊时视力存在一定差异,本研究对伤者制定了个体化的评价标准,以更加客观地评价治疗效果。无光感患者:(1) 显效:指数以上;(2) 有效:光感至指数(包括指数);(3) 无效:无光感。有光感患者:(1) 显效: \geq 0.1;(2) 有效:手动 \sim <0.1;(3) 无效:光感或无光感。手动患者:(1) 显效: \geq 0.1;(2) 有效:指数 \sim <0.1;(3) 无效:手动或光感或无光感。总有效率=(有效眼数+显效眼数)/总眼数 \times 100%。

1.2.2.2 视觉电生理检查 检查仪器:德国罗兰电生理仪器。图像视觉诱发电位(P-VEP)检查适用于矫正视力 $>$ 0.1者,闪光视觉诱发电位(F-VEP)检查适用于 $<$ 0.1者(统计结果避免出现偏差,不进行 VEP 检查的是最佳矫正视力不能看到 1m 处的患者)。遮盖一眼,检查另一眼,重复检查每眼两次。刺激参数:P-VEP 采取翻转刺激全视野黑白棋盘格。F-VEP 采用全视野白色闪光刺激。观察项目:P100 波潜伏期、振幅。

1.2.2.3 视野检查 采用全自动电脑视野仪对患者的视野进行检查,统计并对比两组患者在治疗前后的平均光敏感度(mean sensitivity, MS)和视野平均缺损(mean deviation, MD)。

统计学分析:数据进行统计分析采用 SPSS16.0 软件。计数资料以率(%)表示,采用 Wilcoxon 秩和检验;计量资料用均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,采用配对样本 *t* 检验进行比较。 $P<$ 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者最佳矫正视力在用药前后的比较 用药 6wk 后两组最佳矫正视力比较,结果显示视力均有提高。治疗组患者 12 眼显效,10 眼有效,2 眼无效,总有效率 92%;而对照组患者 4 眼显效,16 眼有效,6 眼无效,总有效率 77%,两组病例治疗均有效。经统计分析结果,治疗组疗效明显优于对照组,两组比较差异有统计学意义($Z=2.23, P<$ 0.05)。

2.2 两组患者 VEP 在用药前后的比较 两组用药好转后 VEP 显示波形振幅升高、潜伏期缩短;治疗 6wk 后, P100 波潜伏期两组比较,差异有统计学意义($t=0.125, P<$ 0.05);P100 波振幅两组比较,差异有统计学意义($t=1.314, P<$ 0.05),见表 1。

2.3 治疗前后两组患者 MS 和 MD 比较 治疗前,两组患者 MS、MD 比较,差异均无统计学意义($P>$ 0.05);治疗 6wk 后治疗组及对照组患者 MS、MD 均较治疗前得到了明显改善,且与治疗前比较,差异均有统计学意义($P<$ 0.05)。治疗 6wk 后对照组与治疗组患者 MS、MD 比较,差异均有统计学意义($P<$ 0.05),见表 2。

表2 两组患者治疗前后 MS、MD 比较情况

组别	眼数	MS		MD	
		治疗前	治疗 6wk 后	治疗前	治疗 6wk 后
治疗组	24	18.26±2.33	26.75±3.67	-15.44±3.55	-9.46±1.88
对照组	26	18.31±2.25	22.33±3.75	-15.49±3.62	-12.28±1.79
<i>t</i>		2.876	3.231	2.654	1.765
<i>P</i>		1.213	0.032	1.085	0.015

注:治疗组:主要应用鼠神经生长因子,同时给以高压氧舱、糖皮质激素类及维生素类药物;对照组:治疗和对照组相同,但不加用鼠神经生长因子。

3 讨论

TON 一直是困扰着神经外科及眼科医师的难题之一。其发病率在闭合性头部外伤患者中约占 0.5% ~ 5%^[3],是严重的外伤性致盲性疾病。TON 目前也是青壮年重要的致盲原因,TON 可表现为不同程度的视力下降、视野缺损以及瞳孔传导阻滞。TON 分为直接性和间接性损伤,直接性损伤是指穿通伤导致视神经的撕裂、剪切或视神经血管的离断,较为少见;而间接性损伤可由各种原因造成的闭合性颅面部损伤引起,因为颅内段和眶内的神经能相对自由移动,90% 视神经挫伤是外力传导至视神经管内段的引起冲击性的永久或暂时性损伤^[4],视力受损可与外伤同时或延迟发生。视神经是视网膜神经节细胞 (retinal ganglion cells, RGCs) 的一部分,挫伤后的视神经, RGCs 存在的微环境发生了变化,细胞出现凋亡,将引起不可逆的视神经功能障碍,继而视功能下降。视神经受损后, RGCs 的存活个数及其轴突的再生情况决定了视力的存留和恢复水平^[5]。早期眼底正常,症状为外伤后的视力下降,诊断需要做 VEP 等辅助检查。

检测视神经损伤改变使用 VEP 这项临床检查是比较敏感和准确的。VEP 是一种电反应,由视刺激引起大脑皮质枕叶区发生,电位变化是视网膜受到刺激沿视路传导至枕叶皮层而产生的。显示的视信息传递情况是视神经节细胞以上的^[6],在判断视神经挫伤水平方面有较高的临床价值。其最稳定和最具代表性是在 100ms 时的正波 (P100),临床上视功能情况鉴定主要根据测量该波的波幅值、潜伏期^[7]。P100 潜伏期主要反映了视觉冲动的传导速度,由视网膜黄斑区中心凹神经节细胞纤维至视中枢;波幅反映了此处视网膜神经节细胞的生理功能。

神经生长因子 (nerve growth factor, NGF) 是 1950 年代 Rita Levi Montalcini 和 Stanley Cohen 从小鼠颌下腺发现并分离、纯化的一种分子量为 26.5kD 的生物活性蛋白;是生长因子蛋白,对中枢神经和周围神经元的生长、发育及保持神经元的正常状态、轴突再生、损伤保护都有着重要意义^[8]。NGF 不但能提高神经细胞存活率,使 RGCs 以及中枢神经系统的基底前脑的胆碱能神经元、纹状体存活;而且能通过促进雪旺细胞的增殖、加快变性坏死髓鞘的清除、减少髓鞘脱落来增强受损神经元的髓鞘修复。此外, NGF 还能增加感觉神经节、交感神经的数目,延长神经纤维,增加神经体积,促进神经元发育、分化,修复损伤神经,

营养正常细胞等^[9]。增强神经元再生应用 NGF 已成为首选。鼠神经神经生长因子 (mNGF) 与人类同源率为 90%。本研究中选取 50 眼病例,随机分为两组,治疗组采用 mNGF 治疗,总有效率为 92%,与文献报道数据基本相符^[10-12],并与对照组中有效率 77%,有明显统计学意义 ($P < 0.05$),且 MS 及 MD 等情况得到持续且有效的改善,证明了鼠神经生长因子的显著效果。

本研究中,TON 早期应用高压氧并大剂量激素冲击,且配合高渗脱水剂、视神经营养保护、改善循环等治疗,增加了组织的氧含量,调整了血管运动功能,增加眼的血流量,缓解了眼血管痉挛,延迟或减少 RGCs 凋亡及促进再生,有效改善视神经供血,提高视功能。治疗组的 P100 波在治疗后潜伏期平均值较受伤前缩短,平均振幅较前升高,相对于对照组的平均潜伏期均有统计学意义 ($P < 0.05$),且治疗组疗效更突出,差异有统计学意义 ($P < 0.05$),由此可以说明此药对于视神经挫伤的恢复是很有意义的。

参考文献

- 葛坚. 眼科学. 北京:人民卫生出版社 2010:437-438
- 王秋红,魏锐利. 外伤性视神经损伤发病机制及治疗进展. 中华神经外科疾病研究杂志 2016;15(2):190-192
- 赵红,朱豫. 甲泼尼龙冲击治疗视神经损伤的效果及时效关系. 眼科新进展 2012;32(4):327-331
- Levin LA, Baker RS. Management of traumatic optic neuropathy. *J Neuroophthalmol* 2003;23(1):72-75
- 戴艳丽,王伟,张译心,等. 影响外伤性视神经病变视力好转的临床因素分析. 眼科新进展 2013;33(3):243-247
- 周鑫. 眼外伤后视力的视觉诱发电位评估. 国际眼科杂志 2013;13(10):2068-2070
- 杨炳建,陈兵,杨青华,等. 视觉诱发电位在眼外伤视功能评价中的临床应用. 中国实用神经疾病杂志 2009;12(6):13-15
- 王英超,孙红梅,董振香. 注射用鼠神经生长因子. 中国新药杂志 2007;16(18):1538-1539
- Paoletti F, Malerba F, Ercole B, et al. A comparative analysis of the structural, functional and biological differences between Mouse and Human Nerve Growth Factor. *Biochim Biophys Acta* 2015;1854(3):187-197
- 单明华,王云松. 注射用鼠神经生长因子治疗视神经挫伤的疗效观察. 广州医学院学报 2013;41(1):29-30
- 王望晓. 鼠神经生长因子治疗视神经挫伤 31 例. 中国药业 2013;22(11):53-54
- 何锐,胡美君. 大剂量激素联合营养神经药物治疗外伤性视神经病变的疗效观察. 中国生化药物杂志 2016;16(2):100-101