

· 临床研究 ·

神经节苷脂联合神经生长因子治疗对脊髓损伤后生活自理能力恢复的影响

翟宏伟 孙洁 巩尊科 张明 胡江波 周敬杰

【摘要】目的 探讨强化营养神经治疗对脊髓损伤后生活自理能力恢复的影响。**方法** 选择 2009 年 10 月至 2012 年 6 月在我科住院的脊髓损伤患者 62 例,采用随机数字表法分为治疗组和对照组,每组 31 例。对照组给予系统康复训练配合神经节苷脂(GM-1)药物治疗,治疗组在对照组治疗基础上联合应用鼠神经生长因子(mNGF)治疗。于治疗前及治疗后 3 个月时分别采用功能独立性评定量表(FIM)和改良 Barthel 指数(MBI)对 2 组患者的独立生活能力和日常生活活动能力进行评定,并进行统计学分析比较。**结果** 治疗前,治疗组患者的 FIM 评分和 MBI 值分别为(36.26±10.52)分和(39.15±10.32)分,对照组的分别为(39.58±10.46)分和(40.62±11.57)分,2 组间比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。治疗后,2 组患者的 FIM 评分和 MBI 评分均较治疗前有显著提高($P<0.01$);治疗组患者 FIM 评分和 MBI 评分的改善幅度明显优于对照组($P<0.01$)。**结论** 联合应用系统康复训练配合 GM-1 药物治疗及鼠神经生长因子(mNGF)对脊髓损伤后患者生活自理能力的恢复有明显促进作用。

【关键词】 鼠神经生长因子; 脊髓损伤; 神经节苷脂; 康复

脊髓损伤(spinal cord injury,SCI)是因各种致病因素(外伤、炎症、肿瘤等)引起的脊髓横贯性损害,造成损害平面以下的神经功能障碍,是一种致残率极高的疾病,脊髓损伤后功能恢复也一直是医学界的难题^[1]。目前系统全面的康复训练配合神经节苷脂(ganglioside,GM-1)药物治疗方案已被广泛应用于临床^[2-4],为了更进一步促进神经功能恢复和改善 SCI 患者预后,笔者在此基础上增加鼠神经生长因子(mouse nerve growth factor,mNGF)强化营养神经治疗,取得了良好的效果,现报道如下。

资料与方法

一、临床资料及分组

入选标准:①符合美国脊髓损伤学会(American Spinal Injury Association,ASIA)的 SCI 诊断标准^[5];②接受椎管减压和/或内同定、植骨融合术治疗;③均经 CT 和/或 MRI 检查证实脊柱骨折合并 SCI;④受伤前均身体健康,无颈、肩、腰、腿痛病史;⑤患者或家属签署知情同意书。

排除标准:合并心、肝、肾功能不全;既往有脑血管疾病或精神病史;患者不能配合完成治疗。

选择 2009 年 10 月至 2012 年 6 月在我科住院且符合上述标准的脊髓损伤患者 62 例,采用随机数字表法分为治疗组和对照组,每组 31 例。2 组患者性别、年龄、病程等一般临床资料经统计学分析比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。详见表 1。

二、治疗方法

对照组根据患者损伤平面的具体情况,给予患者系统、全程、规范的综合康复训练联合 GM-1 药物治疗;治疗组在对照组治疗基础上联合应用 mNGF 治疗。

1. 综合康复训练:①常规物理治疗,包括关节活动度(range of motion,ROM)训练、残存肌力训练、翻身坐起训练、站立训练、平衡训练和行走训练以及功能性电刺激和矫形支具的应用等;②作业治疗,训练日常生活活动(activity of daily living,ADL)能力尤为重要,包括自理活动(如吃饭、梳洗、上衣穿衣)、患者在床上进行移动,并逐渐过渡到从床上移动到轮椅上;③配合针灸、物理因子治疗、推拿按摩、心理及对症支持治疗等。以上康复训练采用一对一的形式,每次 45 min,每日 2 次,每周 6 d,共训练约 3 个月。期间还要根据患者的肢体功能恢复情况及个体差异及时调整康复治疗方。

2. GM-1 药物治疗:给予 60 mg GM-1 加入生理盐水 100 ml 静脉滴注,每日 1 次,1 个疗程 4 周,休息 2 周,再行第 2 个疗程。共 2 个疗程。

3. mNGF 治疗:给予 30 μg mNGF 加入生理盐水 2 ml 肌肉注射,每日 1 次,1 个疗程 4 周,休息 2 周,再行第 2 个疗程。共 2 个疗程。

三、评定方法

治疗前和治疗 3 个月后,同一评估者双盲法分别采用改良 Barthel 指数(modified Barthel index,MBI)和功能独立性评定量表(functional independence measure,FIM)对 2 组患者的 ADL 能力和独立生活能力进行评定^[6]。

表 1 患者一般情况比较

组别	例数	性别(例)		平均年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	平均病程 (d, $\bar{x} \pm s$)	ASIA 残损分级(例)					脊髓损伤平面(例)			
		男	女			A	B	C	D	E	颈椎	胸椎	腰椎	骶椎
对照组	31	23	8	34.92±10.58	18.61±12.35	9	7	9	6	0	9	9	10	3
治疗组	31	22	9	34.16±11.10	17.24±13.21	10	8	8	5	0	8	10	11	2

DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2013.03.006

作者单位:221009 徐州,江苏徐州市中心医院康复医学科

通信作者:巩尊科,Email:gongzunke@163.com

四、统计学方法

使用 SPSS 11.0 版统计软件进行统计分析。所得数据资料符合正态分布的计量资料采用 t 检验,不符合正态分布的计量资料采用秩和检验;计数资料进行 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 认为差异有统计学意义。

结 果

2 组患者治疗前的 FIM 评分和 MBI 评分组间比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$);经相应治疗后,2 组患者的 FIM 评分和 MBI 评分均有显著提高,且与治疗前比较,差异有统计学意义($P < 0.05$);治疗组患者治疗后 FIM 评分和 MBI 评分的改善幅度明显优于对照组,2 组间治疗后比较,差异有统计学意义($P < 0.01$),详见表 2。

表 2 2 组患者治疗前、后 MBI 与 FIM 评分比较(分, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	FIM 评分		MBI 评分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	31	39.58 $\pm$ 10.46	70.86 $\pm$ 10.67 ^a	40.62 $\pm$ 11.57	62.12 $\pm$ 9.58 ^a
治疗组	31	36.26 $\pm$ 10.52	85.35 $\pm$ 10.24 ^{bc}	39.15 $\pm$ 10.32	82.31 $\pm$ 8.45 ^{bc}

注:与组内治疗前比较,^a $P < 0.05$,^b $P < 0.01$;与对照组治疗后比较,^c $P < 0.01$

讨 论

有研究^[7]认为,脊髓损伤患者主要功能恢复一般发生在损伤后 2~6 个月,在此期间积极主动系统全面的康复治疗尤为重要,通过康复治疗可以促进神经重塑或重组,进而逐步恢复受损神经功能^[8-9]。本研究中对对照组治疗前后的结果比较分析显示与此一致。

目前,针对神经损伤后的修复再生研究主要集中在神经形态解剖学重建和神经生物学特性的开发两大方面。随着显微外科技术的发展,神经手术的精确性大为提高,术后神经恢复也有了明显改善,然而恢复是有限度的。近年来,人们已从改进显微外科技术方面的探索转向对神经再生过程中的细胞和分子改变的研究^[10],这其中各种促神经修复药物制剂的应用及康复治疗介入就属于第 2 个方面。

急性脊髓损伤后神经损害由 2 种机制引起:①原发性损伤,包括机械压迫、出血,一般发生在伤后 4 h 内;②继发性损害,包括水肿、炎性反应、局部缺血、谷氨酸受体过度激活、钙离子溢出及过氧化作用等的毒性作用,在原发性损伤后较长的一段时间内起作用,是一种细胞和分子水平的主动调节过程,具有可逆性。到目前为止,对原发性脊髓损伤尚无有效的治疗方法。外科治疗主要是通过减压等方法,恢复脊髓的残存功能,重建脊柱的稳定性,尽可能地降低脊髓受到的继发性损害,但由于造成继发性损害的因素较多,且十分复杂,因此仅依靠外科手术是不够的^[2]。

目前国内外 GM-1 药物治疗已广泛应用于临床^[2-3],GM-1 能通过血-脑屏障,在神经损伤区浓度最高,与损伤区的神经组织有高度亲和力,应用 GM-1 治疗可明显改善动物神经功能。其可能机制有^[4]:拮抗兴奋性氨基酸的毒性作用;保护细胞膜 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ 酶和 $\text{Ca}^{2+} - \text{ATP}$ 酶的活性,纠正离子失衡,防止细胞水肿;防止细胞内钙聚集;降低脂质过氧化反应,减少自由基

的损害;防止乳酸性酸中毒;直接嵌入受损神经细胞膜中修复;对多种神经生长因子有促进作用;调控多种炎性因子和细胞因子的表达;阻断神经细胞的凋亡。

研究表明,中枢神经系统损伤后,原已封闭的神经营养因子(neurotrophic factors, NTFs)受体纷纷重新暴露,表明损伤段神经元的再生需要 NTFs 的支持^[11-12]。中枢神经系统损伤后,NTFs 在损伤的组织处出现一定量的表达,这对于预防由于微环境改变而导致的继发性损伤具有积极作用,然而这种表达很有限,导致其促进修复和神经功能恢复的作用有限。为此有学者尝试利用外源性 NTFs 来进一步促进脊髓损伤修复,其中神经生长因子(nerve growth factor, NGF)作为神经营养因子家族的主要成员之一,是第一个被确定的 NTFs^[13],它不仅是人体神经系统最重要的生物活性蛋白物质之一,也是中枢及外周神经系统分化、发育及维持正常功能所必需的蛋白分子,具有神经细胞营养因子和神经轴突生长因子双重作用,能促进神经系统损伤后的修复。在神经系统受到物理、化学等多种损害时,外源性神经生长因子可以保护感觉神经元和交感神经元,减轻伤害的程度,促进再生神经纤维生长,有利于神经功能的恢复。NGF 能诱导神经纤维定向生长,有促进轴索和髓鞘再生等作用,而且对交感神经、感觉神经和运动神经均有作用^[14]。Zang 等^[15]研究发现,NGF 可以促进轴突的再生,对中枢及周围神经元的发育、分化、生长、再生和功能特性的表达均具有重要的调控作用,并认为其有可能成为脊髓损伤后组织修复的理想用药之一。

早有实验研究显示,NGF 诱导神经元分化的作用可能与 GM-1 有关^[16-17]。GM-1 能明显增加 NTFs 的营养作用,减少病变细胞的凋亡^[18-19]。张引成等^[10]研究认为,NGF 能够促进运动神经元再生,但这种能力有限;GM-1 能够介导 NGF 促进运动神经元再生,增加再生轴突数目,加快轴突髓鞘化,提高运动传导功能的恢复,表现出良好的生物学效应。在损伤早期,外源性 NGF 和 GM-1 联合应用能加速神经的修复,促进神经元功能的恢复,能更早期地发挥减少细胞凋亡的作用,缩短受损神经恢复的时间,能大大提高患者的生活质量^[20]。

本研究所使用的 mNGF 是从小鼠颌下腺中提取的神经生长因子,是一种分子量为 26.5 KD 的生物活性蛋白^[21];作为一种外源性神经生长因子,注射用 mNGF 与 GM-1 联用不是简单的两种药物的叠加应用,而是一种药物对另外一种药物的介导促进,所以治疗组较对照组有更显著的治疗效果,是一种有效、可行的治疗措施,因此该方法值得临床推广应用。另外不同剂量的 GM-1 与 mNGF 联用产生的治疗效果是否有不同,本研究尚未涉及,还有待今后进一步的临床观察和研究。

参 考 文 献

- [1] 吴红英,范建中. 151 例外伤性脊髓损伤后截瘫患者病因学研究. 中华物理医学与康复杂志, 2007, 29: 395.
- [2] 王军,董举峰,马金福. 单唾液酸神经节苷脂(GM-1)在急性脊髓损伤中的应用. 中外健康文摘, 2011, 8: 147-148.
- [3] 傅强,侯铁胜,鲁凯伍,等. 神经节苷脂对急性脊髓损伤的治疗作用. 中华创伤杂志, 2000, 16: 720-722.
- [4] 马延超,夏亚一,陈永刚,等. 神经节苷脂对大鼠脊髓损伤后神经元的保护作用. 中华创伤杂志, 2011, 27: 756-761.

- [5] Kirshblum SC, Burns SP, Biering-Sorensen F, et al. International standards for neurological classification of spinal cord injury (Revised 2011). J Spinal Cord Med, 2011, 34:535-546.
- [6] 南登崑. 康复医学. 3 版. 北京: 人民卫生出版社, 2004:74-81.
- [7] 汪军玉, 徐祝军. 脊髓损伤修复研究的进展. 中国康复医学杂志, 2010, 25:1106-1109.
- [8] 彭敏, 邹育庭, 廖公平, 等. 康复治疗对脊髓损伤患者恢复的影响. 中国现代医生, 2011, 49:155-156.
- [9] 李庆波, 王传英, 李丽, 等. 早期康复治疗对脊柱骨折合并脊髓损伤患者术后疗效的影响. 中华物理医学与康复杂志, 2007, 29:634-636.
- [10] 张引成, 王贵和, 张政华. 神经节苷脂 M1 介导神经生长因子对运动神经元再生的影响. 西安医科大学学报, 2001, 22:459-462.
- [11] Arthur B, Mary JR, Lynne CW. NGF message and protein distribution in the injured rat spinal cord. Exp Neurol, 2004, 188:115-127.
- [12] Qiao L, Vizzard MA. Up-regulation of tyrosine kinase (Trka, Trkb) receptor expression and phosphorylation in lumbosacral dorsal root ganglia after chronic spinal cord (T8-T10) injury. Comp Neurol, 2002, 449:217-230.
- [13] Stöckel K, Schwab M, Thoenen H. Comparison between the retrograde axonal transport of nerve growth factor and tetanus toxin in motor, sensory and adrenergic neurons. Brain Res, 1975, 99: 1-16.
- [14] 闫金玉, 李剑锋, 张旭. 鼠神经生长因子配合肌电生物反馈及中频电针治疗胸腰段椎体骨折致脊髓损伤 24 例. 内蒙古医学杂志, 2012, 44:7-10.
- [15] Zang DW, Liu J, Cheema S. Effect of neurotrophic factor and stem cell therapy on alregeration after spinal cord injury. J Clin Rehabil Tissue Eng Res, 2007, 11:2787-2791.
- [16] Schwartz M, Spirman N. Sprouting from chicken embryo dorsal root ganglia induced by nerve growth factor is specifically inhibited by affinity-purified antiganglioside antibodies. Proc Natl Acad Sci USA, 1982, 79:6080-6083.
- [17] Cuello AC, Garofalo L, Kenigsberg RL, et al. Gangliosides potentiate in vivo and in vitro effects of nerve growth factor on central cholinergic neurons. Proc Natl Acad Sci USA, 1989, 86:2056-2062.
- [18] Duchemin AM, Neff NH, Nadjicostantinou M. GM-1 increases the content and mRNA of NGF in the brain of aged rats. Neuroreport, 1997, 8:3823-3827.
- [19] Baumgartner WA, Redmond JM, Zehr KJ, et al. The role of the monosialoganglioside, GM1, as a neuroprotectant in an experimental model of cardiopulmonary bypass and hypothermic circulatory arrest. Ann NY Acad Sci, 1998, 845:382-390.
- [20] 黄飞, 王怀经, 邢毅, 等. 联合应用神经生长因子和神经节苷脂 1 对坐骨神经损伤大鼠脊髓神经元的保护作用. 解剖学杂志, 2005, 28:323-325.
- [21] 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, 16:1538-1539.

(修回日期:2012-09-16)

(本文编辑:汪 玲)

干细胞移植治疗脊髓损伤的影响因素初步分析

卢桂兰 胡祥 王高岸 史丽 吉贞料 曾志文

【摘要】目的 通过观察和比较脐血干细胞治疗脊髓损伤(SCI)显效和非显效病例资料,分析探讨影响脐血干细胞治疗 SCI 疗效的主要因素。**方法** 将 22 例 SCI 患者按脐血干细胞治疗疗效分为显效组(10 例)和非显效组(12 例),回顾性观察和分析 2 组患者肌力、肌张力、感觉、反射、膀胱直肠功能、移植疗程等指标的情况,采用 Barthel 指数、改良 Ashworth 量表、美国脊髓损伤学会(ASIA)制订的 ASIA 残损分级等评分标准对 2 组患者进行功能评定,并进行统计学对比分析。**结果** 显效组的平均病程(13 个月)明显短于非显效组(50 个月),且 2 组间差异有统计学意义($P < 0.05$)。SCI 平面双下肢或四肢肌力显效组 0 级 4 例(4/10,40%),小于 3 级 4 例(4/10,40%),大于 3 级 2 例(2/10,20%);非显效组 0 级 7 例(7/12,58%),小于 3 级 5 例(5/12,42%)。受损脊髓平面以下深浅感觉显效组缺失 3 例(3/10,30%),减退 7 例(7/10,70%),非显效组缺失 8 例(8/12,67%),减退 4 例(4/12,33%)。肛门周围感觉显效组存在 10 例(10/10,100%),非显效组 3 例(3/12,25%)。尿便失禁显效组 8 例(8/10,80%),非显效组 11 例(11/12,92%)。显效组患者的 Barthel 指数、ASIA 运动和感觉评分与非显效组比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。ASIA 残损分级:显效组 B 级 3 例, C 级 5 例, D 级 2 例;非显效组 A 级 9 例, B 级 1 例, C 级 2 例。**结论** 影响脐血干细胞移植治疗 SCI 疗效的主要因素是在 SCI 早期治疗,特别是临床症状轻的不完全性 SCI 患者给予干细胞移植加康复综合训练治疗,预后较佳;多个疗程干细胞移植治疗可提高疗效。

【关键词】 脐血干细胞; 脊髓损伤; 移植

脊髓损伤(spinal cord injury, SCI)的修复一直是神经科学研究领域的一大难题,传统治疗效果往往不佳,而神经干细胞

移植对 SCI 患者的康复具有一定的疗效,并且尚未见不良反应报道^[1]。干细胞移植治疗 SCI 是通过移植体内干细胞分化为神经元和神经细胞以及激活损伤部位的内源性修复反应等途径达到对神经细胞的修复作用,可以减少瘢痕形成,降低炎症反应,保护解剖结构完整而轴突失去功能连接的脱髓鞘细胞,帮助重建突触联系^[2-3]。本研究旨在探讨影响脐血干细胞移植

DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2013.03.007

作者单位:570005 海口,海南省农垦总医院康复科(卢桂兰、王高岸、史丽、吉贞料、曾志文);深圳北科细胞工程研究所(胡祥)