

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2021.23.014  
文章编号: 1005-8982 (2021) 23-0079-05

临床研究·论著

## 鼠神经生长因子、亚低温联合甲强龙在急性脊髓损伤中的应用及对氧化应激水平的影响

朱强, 胡国良, 李全春, 李泽新

(延安大学附属医院 神经外科, 陕西 延安 716000)

**摘要:** **目的** 探讨鼠神经生长因子、亚低温联合甲强龙治疗急性脊髓损伤的临床疗效及对氧化应激水平的影响。**方法** 选取2016年5月—2018年6月延安大学附属医院收治的急性脊髓损伤患者132例作为研究对象。按随机数字表法分为对照组和观察组, 每组66例。对照组静脉滴注甲强龙, 初始剂量为30 mg/kg, 随后以5.4 mg/(kg·h)的速度持续静脉滴注23 h, 同时给予亚低温治疗, 降温同时给予静脉滴注冬眠合剂维持24 h; 观察组在对照组的基础上, 肌内注射鼠神经生长因子30 g/d, 持续给药2个月。观察两组患者脊髓功能恢复情况, 包括: ADL、运动、触觉及针刺觉检查评分; 观察血清GSH-Px和SOD的变化, 追踪两组患者的并发症。**结果** 两组患者治疗后ADL、运动、触觉及针刺觉检查评分较治疗前升高( $P < 0.05$ ); 观察组的评分高于对照组( $P < 0.05$ ); 两组患者治疗后血清GSH-Px和SOD水平较治疗前升高( $P < 0.05$ ); 观察组的氧化应激水平高于对照组( $P < 0.05$ ); 两组患者并发症发生率差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。**结论** 在甲强龙背景治疗下, 鼠神经生长因子联合亚低温能促进急性脊髓损伤患者的神经功能恢复, 提高患者的生活质量。

**关键词:** 急性脊髓损伤; 鼠神经生长因子; 甲强龙; 亚低温; GSH-Px; SOD

**中图分类号:** R651.2

**文献标识码:** A

## Application of nerve growth factor, methylprednisolone, and mild hypothermia in acute spinal cord injury and their effect on oxidative stress

Qiang Zhu, Guo-liang Hu, Quan-chun Li, Ze-xin Li

(Department of Neurosurgery, Affiliated Hospital of Yan'an University, Yan'an, Shaanxi 716000, China)

**Abstract:** **Objective** Application of nerve growth factor, methylprednisolone, and mild hypothermia in acute spinal cord injury and the effect on oxidative stress. **Methods** Totally 132 patients with acute spinal cord injury admitted to our hospital from May 2016 to June 2018 were included in the control group and the observation group according to the random number table, 66 cases in each group. The control group was intravenously injected with methylprednisolone sodium succinate for an initial dose of 30 mg/kg, followed by continuous intravenous infusion for 23 hours at a rate of 5.4 mg/kg per hour and mild hypothermia treatment, and the intravenous drip of hibernating mixture was given for 24 h. On the basis of the control group, the observation group received intramuscular injection of mouse nerve growth factor 30  $\mu$ g/d, continuous administration for 2 months. Recovery indexes of spinal cord function in the two groups were compared, including: ADL score, exercise test score, tactile test score, and acupuncture test score. The changes of oxidative stress levels in serum GSH-Px and SOD levels were observed, as well as the complications in the clinical efficacy of the two groups. **Results** The ADL, exercise test, tactile test, and acupuncture test of the two groups were higher than those of before treatment, and the elevated level

收稿日期: 2021-04-11

[通信作者] 胡国良, E-mail: zq5217@163.com; Tel: 18909110102

of the observation group was significantly higher than that of the control group ( $P < 0.05$ ). The level of Oxidative stress markers (GSH-Px and SOD) of both groups were increased after treatment, and the elevated levels in the observation group were significantly higher than control group ( $P < 0.05$ ). However, there was no significant difference in the incidence of complications between the two groups ( $P > 0.05$ ). **Conclusion** Rat nerve growth factor, methylprednisolone combined with mild hypothermia can improve the recovery of nerve function and the quality of life of patients with acute spinal cord injury.

**Keywords:** acute spinal cord injury; mouse nerve growth factor; methylprednisolone; mild hypothermia; GSH-Px; SOD

急性脊髓损伤(acute spinal cord injury, ASCI)是临床常见的一类运动系统创伤,常导致不同程度的感觉功能和运动功能丧失<sup>[1]</sup>,严重者甚至肢体截瘫,丧失劳动能力,给患者的身体和心理带来沉重负担。继发性损伤是急性脊髓损伤致残率较高的主要原因,多来源于炎症及氧化应激损伤引起的神经元受损病变<sup>[2]</sup>。甲强龙冲击治疗是临床常用治疗 ASCI 的方案,亚低温疗法通过降低生理温度、减少人体耗氧量,降低体内酶活性和能量代谢水平。研究报道两者联合治疗取得良好效果,但其对神经功能改善有限,尤其在抵抗力较低的患者中,长时间给予大剂量甲强龙会引起消化性溃疡、骨质疏松、出血、泌尿系统感染、股骨头坏死等不良反应<sup>[3]</sup>。鼠神经生长因子(mNGF)由小鼠颌下腺分离纯化得到,对促进神经元突起生长、神经细胞分化成熟有一定的作用,临床可用其治疗脊髓神经损伤、外周神经损伤等神经系统损伤疾病,也可促进损伤脊髓的功能恢复<sup>[4]</sup>。本研究评估鼠神经生长因子、甲强龙联合亚低温在急性脊髓损伤的应用,并观察其对氧化应激水平的影响。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取 2016 年 5 月—2018 年 6 月延安大学附属医院收治的急性脊髓损伤患者 132 例作为研究对象。对照组给予亚低温治疗联合甲强龙冲击治疗;观察

组在此基础上同时给予鼠神经生长因子治疗。每组患者 66 例。对照组中男性 52 例,女性 14 例;平均年龄( $35.8 \pm 9.5$ )岁;受伤至入院时间 $< 3$  h;受伤原因:交通事故 27 例,高空坠落 24 例,砸伤 10 例,其他 5 例;受伤部位:腰椎 25 例,颈椎 26 例,胸椎 10 例,脊柱胸腰段 5 例;美国脊髓损伤学会(ASIA)神经功能分级:A 级 11 例,B 级 22 例,C 级 33 例。观察组中男性 51 例,女性 15 例;平均年龄( $36.1 \pm 9.6$ )岁;受伤至入院时间 $< 3$  h;受伤原因:交通事故 28 例,高空坠落 24 例,砸伤 9 例,其他 5 例;受伤部位:腰椎 24 例,颈椎 27 例,胸椎 11 例,脊柱胸腰段 4 例;ASIA 神经功能分级:A 级 9 例,B 级 24 例,C 级 33 例。两组患者在性别构成、年龄、受伤原因、ASIA 神经功能分级及受伤部位比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )(见表 1)。纳入标准:①年龄为 18~65 岁的首次发病患者,且临床资料准确完整;②符合 ASIA 制定的诊断标准<sup>[5]</sup>,结合 CT 和/或磁共振成像(MRI)检查确诊;③于发病 3 h 内入院。排除标准:①患有其他神经系统疾病;②有严重心、肝、肾功能障碍者;③妊娠期或哺乳期妇女;④患有严重的免疫系统疾病;⑤合并脑出血和/或脑外伤。本研究经医院医学伦理委员会批准,患者及家属签署知情同意书。

### 1.2 治疗方法

两组患者在入院后先进行常规内科治疗,包括骨折患者行椎管减压术、钢板内固定术,围手术期

表 1 两组患者一般资料比较

组别	男/女/例	年龄/ (岁, $\bar{x} \pm s$ )	受伤原因/例				ASIA 神经功能分级/例			受伤部位/例			
			交通事故	高空坠落	砸伤	其他	A 级	B 级	C 级	腰椎	颈椎	胸椎	脊柱胸腰段
观察组	51/15	36.1 $\pm$ 9.6	28	24	9	5	11	22	33	24	27	11	4
对照组	52/14	35.8 $\pm$ 9.5	27	24	10	5	9	24	33	25	26	10	5
$\chi^2/t$ 值	0.040	0.180		2.300				0.290				0.200	
$P$ 值	0.834	0.857		0.513				0.866				0.978	

给予止血、抗炎、脱水、改善神经系统营养药物治疗。两组患者均在手术后开始给予激素或者亚低温、鼠神经生长因子治疗。

**1.2.1 对照组** 静脉滴注甲强龙(国药集团容生制药有限公司,国药准字:H20040845,规格40 mg),初始剂量为30 mg/kg体重,在持续的医疗监护下,15 min静脉注射完毕;大剂量注射后暂停45 min,随后在大剂量注射部位之外的其他部位安置输液泵以5.4 mg/(kg·h)的速度持续静脉滴注23 h。对照组给予亚低温治疗,采用Hema珠海黑马T<sub>1</sub>/T<sub>2</sub>型亚低温治疗仪,体温设定为32~35℃,降温同时可给予静脉滴注冬眠合剂(0.9%氯化钠500 ml、氯丙嗪100 mg、异丙嗪100 mg、哌替啶100 mg)维持24 h。

**1.2.2 观察组** 在对照组的基础上,肌内注射鼠神经生长因子30 μg[舒泰神(北京)生物制药股份有限公司,国药准字:S20060023,规格30 μg],用2 ml氯化钠注射液(或灭菌注射用水)溶解,1次/d,持续给药2个月。

### 1.3 评估标准

**1.3.1 日常生活能力(ADL)评分** 对两组患者治疗前后进食、沐浴、修饰、穿衣、排便控制、排尿控制、如厕、床与轮椅转移、平地行走、上下楼梯10项内容进行评分,各项分数相加,总分越高说明生活能力恢复越好。

**1.3.2 运动、触觉及针刺觉检查评分** 依据脊髓损伤神经学分类国际标准<sup>[6]</sup>对各项进行评分,总分越高说明神经功能恢复越好。

**1.3.3 血清学指标** 两组患者分别在治疗前(手术后)和治疗后抽取5 ml静脉血,静置30 min,离心取上清液;采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测血清中GSH-Px和SOD水平。其中血清GSH-Px水平采用二硫代双硝基苯甲酸(DTNB)直接法检测,血清SOD水平采用黄嘌呤氧化酶法检测,所用试剂盒均购自南京森贝伽生物科技有限公司,并严格按照试剂盒说明书进行操作。

**1.3.4 并发症** 观察两组患者在治疗中是否发生肺部感染、泌尿道感染、应激性溃疡、消化道反应等并发症。

### 1.4 统计学方法

数据分析采用SPSS 20.0统计软件。计量资料以均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,比较用 $t$ 检验;计数

资料以构成比或率(%)表示,比较用 $\chi^2$ 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组ADL评分比较

治疗前(手术后)两组患者ADL评分比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ );两组患者治疗后ADL评分与治疗前比较,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),治疗后较治疗前升高;治疗后两组患者ADL评分比较,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),观察组高于对照组;两组患者治疗前后ADL评分差值比较,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),观察组评分高于对照组。见表2。

表2 两组ADL评分比较 ( $n=66, \bar{x} \pm s$ )

组别	治疗前	治疗后	治疗前后差值
观察组	69.74 ± 10.64	83.35 ± 15.13	13.61 ± 4.49
对照组	68.93 ± 9.93	73.54 ± 14.84	4.61 ± 4.91
$t$ 值	0.452	3.761	10.989
$P$ 值	0.652	0.000	0.000

### 2.2 两组运动、触觉及针刺觉检查评分比较

治疗前(手术后),观察组与对照组运动、触觉及针刺觉检查评分比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ );两组患者治疗后运动、触觉及针刺觉检查评分与治疗前比较,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),治疗后升高;治疗后两组患者运动、触觉及针刺觉检查评分比较,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),观察组高于对照组;两组患者治疗前后运动、触觉及针刺觉检查评分的差值比较,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),观察组评分高于对照组。见表3。

### 2.3 两组血清GSH-Px和SOD水平比较

治疗前(手术后),两组患者血清GSH-Px和SOD水平比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ );两组患者治疗后血清GSH-Px和SOD水平与治疗前比较,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),治疗后升高;两组患者治疗后血清GSH-Px和SOD水平比较,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),观察组高于对照组;两组患者治疗前后血清GSH-Px和SOD差值比较,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),观察组氧化应激水平升高程度大于对照组。见表4。

表3 两组运动功能、触觉及针刺觉检查评分比较 ( $n=66, \bar{x} \pm s$ )

组别	运动			触觉			针刺觉		
	治疗前	治疗后	治疗前后差值	治疗前	治疗后	治疗前后差值	治疗前	治疗后	治疗前后差值
观察组	39.15 ± 8.99	72.26 ± 12.53	33.11 ± 6.46	55.98 ± 6.55	89.43 ± 9.59	33.45 ± 3.04	57.83 ± 8.73	88.22 ± 13.87	30.39 ± 4.86
对照组	40.07 ± 9.05	60.42 ± 12.93	20.35 ± 6.12	55.79 ± 6.03	75.64 ± 9.11	17.85 ± 3.08	58.14 ± 8.58	74.85 ± 12.05	16.71 ± 6.53
t值	0.586	5.342	11.649	0.106	8.470	29.285	0.206	5.912	13.653
P值	0.559	0.000	0.000	0.915	0.000	0.000	0.873	0.000	0.000

表4 两组血清GSH-Px和SOD水平比较 ( $n=66, \bar{x} \pm s$ )

组别	GSH-Px/(mg/L)			SOD/(u/ml)		
	治疗前	治疗后	治疗前后差值	治疗前	治疗后	治疗前后差值
观察组	6.85 ± 1.47	14.53 ± 2.24	7.68 ± 0.77	69.74 ± 16.64	125.25 ± 12.31	55.51 ± 4.33
对照组	6.98 ± 1.62	12.59 ± 2.31	5.70 ± 0.69	70.93 ± 17.02	92.08 ± 12.78	21.15 ± 4.24
t值	0.420	4.263	15.558	0.354	13.218	46.061
P值	0.675	0.000	0.000	0.724	0.000	0.000

## 2.4 两组患者并发症比较

观察组患者出现肺部感染3例,泌尿道感染5例,应激性溃疡3例,消化道反应5例,并发症总发生率为24.2%;对照组患者出现肺部感染4例,泌尿道感染4例,应激性溃疡3例,消化道反应4例,并发症总发生率为22.7%;两组并发症发生率比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。见表5。

表5 两组患者并发症比较 ( $n=66$ )

组别	肺部感染/例	泌尿道感染/例	应激性溃疡/例	消化道反应/例	总发生率/%
观察组	3	5	3	5	24.2
对照组	4	4	3	4	22.7
$\chi^2$ 值	0.180	0.120	0.000	0.120	0.040
P值	0.668	0.730	1.000	0.730	0.837

## 3 讨论

急性脊髓损伤可分为原发性损伤和继发性损伤,其中继发性损伤是由椎体骨折移位、血肿压迫脊髓造成的组织进行性损伤,可通过相关治疗进行缓解,大量研究报道,继发性损伤是造成患者严重生活障碍的主要因素<sup>[7]</sup>。甲强龙是一种人工合成的糖皮质激素,作为临床治疗急性脊髓损伤首选药物,其可抑制炎症介质的释放、抑制免疫反应等<sup>[8]</sup>。但限于糖皮质激素的副作用,冲击疗法仅能短期使用,对神经保护和恢复作用有限<sup>[9]</sup>。鼠

神经生长因子为外源性神经生长因子,能促进神经元突起生长、神经细胞分化及成熟,对脊髓损伤后功能恢复有很大的促进作用<sup>[3]</sup>。研究报道,亚低温治疗能有效保护神经细胞功能,减轻脊髓继发性损伤<sup>[10]</sup>。本研究着重考察鼠神经生长因子联合亚低温对急性脊髓损伤患者的神经功能的保护作用。

研究结果显示,观察组和对照组在治疗后ADL评分、运动、触觉及针刺觉检查评分较治疗前均升高,表明甲强龙冲击治疗对急性脊髓患者神经功能的恢复有一定的促进作用。此外,观察组治疗后ADL评分、运动、触觉及针刺觉检查评分高于对照组,表明鼠神经生长因子联合亚低温治疗对急性脊髓患者神经功能的改善作用更加显著,可减轻患者的临床症状。甲强龙具有较强的免疫抑制作用,早期大剂量应用有利于脊髓冲动的发生,增加脊髓的血流,减轻脱髓鞘的程度,减轻组织的退行性改变,改善神经的传导功能。同时亚低温疗法可以抑制兴奋氨基酸的释放,降低组织对血氧的需求,减轻脊髓的进一步损伤,辅助甲强龙治疗效果。在此基础上注射鼠神经生长因子作为神经营养剂,可促进神经细胞的分化及成熟,促进神经元突起的生长,促进脊髓功能的恢复,形成延缓损伤加重(亚低温)、治疗脊髓损伤(甲强龙)、促进神经分化及恢复神经功能(mNGF)的闭合循环,因此在本研究中观察组治

疗效果较好。

氧化应激是脊髓损伤后发生继发性损伤的主要机制之一,在损伤所致神经细胞凋亡中有重要作用<sup>[11]</sup>。GSH-Px 和 SOD 是氧化应激反应中最常见的反应因子,其中 SOD 能催化超氧化物阴离子生成过氧化氢;GSH-Px 则能分解过氧化物,清除细胞内过氧化反应的产物和细胞内脂质,阻断脂质过氧化连锁反应,从而发挥保护细胞膜结构和功能完整的作用<sup>[12]</sup>。血清 GSH-Px 和 SOD 水平可以反映脊髓损伤造成的缺血及神经功能损伤等继发性损伤的程度<sup>[13]</sup>。本研究结果显示,观察组治疗后血清 GSH-Px 和 SOD 水平升高程度大于对照组,表明鼠神经生长因子、甲强龙联合亚低温治疗可显著提高患者体内 GSH-Px 和 SOD 等抗氧化酶的活性,增强清除细胞内过剩自由基的能力,减轻缺血损伤,保护神经血管功能。甲强龙可降低因细胞代谢而产生的大量活性氧、氧自由基,抑制脂质过氧化反应,而亚低温治疗能抑制自由基的产生,减轻脂质过氧化反应和再灌注,降低神经细胞消耗对 GSH-Px 和 SOD 的影响。同时本文研究结果也提示,mNGF 对患者氧化应激水平也有明显影响。这可能是与神经生长因子对细胞生长、分化、维持和损伤修复有潜在的关联,mNGF 可通过降低中枢神经细胞中的 Fas 蛋白表达、抑制半胱胺天冬酶-3 (Caspase-3) 的表达,激活 PI3K/Akt 信号通路等影响细胞内多种蛋白酶、蛋白激酶以及复杂的信号通路,从而抑制氧化应激诱导的细胞凋亡,达到保护、促进神经恢复的功能,因而三者联合提高血清 GSH-Px 和 SOD 水平更加显著。但本文仅从临床治疗角度报道观察到血清 GSH-Px 和 SOD 改变的现象,深入的机制阐明还有待进一步研究,这是本文的不足,不过也为神经功能与氧化应激的潜在关联提供了具体的研究方向。

综上所述,在甲强龙治疗背景下,使用鼠神经生长因子联合亚低温治疗急性脊髓损伤可有效促进患者的神经功能恢复,提高患者氧化应激水平,具有一定的临床推广价值。

#### 参 考 文 献 :

[1] KASBEKAR D P, REKHA S. Neurospora tetraspermacrosses

heterozygous for hybrid translocation strains produce rare eight-spored asci-bearing heterokaryotic ascospores[J]. Journal of Biosciences, 2017, 42(1): 15-21.

- [2] SINGH A, SRIVASTAVA R N, AGRAHARI A, et al. Proton NMR based serum metabolic profile correlates with the neurological recovery in treated acute spinal cord injury (ASCI) subjects: a pilot study[J]. Clinica Chimica Acta, 2018, 480(2018): 150-160.
- [3] 高亚东,杜战锋,张百平.注射用鼠神经生长因子联合甲泼尼龙治疗急性脊髓损伤的临床效果观察[J].药物评价研究,2017,40(12): 1741-1744.
- [4] 李俊杰,梁舒涵,饶耀剑.鼠神经生长因子联合甲泼尼龙琥珀酸钠治疗早期急性脊髓损伤临床疗效观察[J].亚太传统医药,2016,12(2): 138-140.
- [5] 王方永,李建军.脊髓损伤神经学分类国际标准(ASIA 2011 版)最新修订及标准解读[J].中国康复理论与实践,2012,8: 797-800.
- [6] 王一吉,周红俊,李建军,等.脊髓损伤神经学分类国际标准检查表最新修订及解读[J].中国康复理论与实践,2015,21(8): 879-882.
- [7] 曹鹏,石长贵,袁文.甲基强的松龙在急性脊髓损伤中的应用进展[J].中国脊柱脊髓杂志,2015,25(2): 174-178.
- [8] 乔苏迟,陈晓,李诚,等.甲泼尼龙联合高压氧治疗对大鼠脊髓损伤的保护作用[J].上海医学,2015,38(2): 147-150.
- [9] 王剑文,于宝新,皮安平,等.甲泼尼龙联合神经节苷脂治疗脊髓损伤患者的临床疗效[J].中国药物经济学,2015,9(2): 45-46.
- [10] 康文博,李晓红,陈翀,等.亚低温对脊髓损伤后反应性星形胶质细胞增生的影响[J].中国应用生理学杂志,2016,32(4): 289-292.
- [11] 贺靖澜,王冉,申娜,等.自噬对氧化应激引起的脊髓神经元细胞损伤的作用及其机制[J].中国细胞生物学学报,2017,39(4): 440-447.
- [12] 李前凯,李江梅,陈石岩.芒果苷对脊髓损伤模型中氧化应激反应及线粒体途径凋亡的调节作用[J].海南医学院学报,2018,24(10): 979-981.
- [13] 邓文骞.间歇性高压氧处理对大鼠骨骼肌挫伤修复及 SOD、MDA 和 GSH-px 的影响[J].中国康复医学杂志,2015,30(2): 160-164.

(张西倩 编辑)

本文引用格式:朱强,胡国良,李全春,等.鼠神经生长因子、亚低温联合甲强龙在急性脊髓损伤中的应用及对氧化应激水平的影响[J].中国现代医学杂志,2021,31(23): 79-83.

Cite this article as: ZHU Q, HU G L, LI Q C, et al. Application of nerve growth factor, methylprednisolone, and mild hypothermia in acute spinal cord injury and their effect on oxidative stress[J]. China Journal of Modern Medicine, 2021, 31(23): 79-83.