

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2022.05.025

注射用鼠神经生长因子联合小剂量甲泼尼龙治疗可逆性 胼胝体压部病变综合征临床观察*

王玉珍,焦丽华,康 国,李树华,张 双

(河北省唐山市妇幼保健院,河北 唐山 063000)

摘要:目的 探讨注射用鼠神经生长因子联合小剂量甲泼尼龙治疗可逆性胼胝体压部病变综合征(RESLES)的临床疗效,以及对患儿神经功能的影响。方法 选取医院小儿神经内科2018年10月至2020年10月收治的RESLES患儿88例,随机分为观察组和对照组,各44例。两组患儿均予小剂量甲泼尼龙,观察组患儿加用注射用鼠神经生长因子,均连续治疗4周。结果 观察组总有效率为90.91%,显著高于对照组的72.73%($P < 0.05$);观察组患儿癫痫发作消失、恶心呕吐消失、腹泻腹痛消失、发热消退、胼胝体压部病灶消退时间均显著短于对照组($P < 0.05$);治疗后,观察组患儿的胶质纤维酸性蛋白、细胞间黏附分子1、 β -肌动蛋白的水平均显著低于对照组,简易精神状态评价量表和韦氏智力量表评分均显著高于对照组($P < 0.05$);观察组和对照组治疗期间的不良反应发生率相当(13.64%比9.09%, $P > 0.05$)。结论 注射用鼠神经生长因子联合小剂量甲泼尼龙治疗RESLES的疗效较好,可促进症状消退,改善神经行为,降低患儿的神经元损伤标志物水平,且治疗安全性良好。

关键词:可逆性胼胝体压部病变综合征;鼠神经生长因子;甲泼尼龙;临床疗效;神经功能

中图分类号:R969.4;R971

文献标志码:A

文章编号:1006-4931(2022)05-0103-03

Clinical Observation of Mouse Nerve Growth Factor for Injection Combined with Low - Dose Methylprednisolone in the Treatment of Reversible Splenial Lesion Syndrome

WANG Yuzhen, JIAO Lihua, KANG Guo, LI Shuhua, ZHANG Shuang

(Tangshan Maternal and Child Health Hospital, Tangshan, Hebei, China 063000)

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy of Mouse Nerve Growth Factor for Injection combined with low - dose methylprednisolone in the treatment of reversible splenial lesion syndrome (RESLES) and its effect of neurological function in children. **Methods** A total of 88 children with RESLES admitted to the Department of Pediatric Neurology of the hospital from October 2018 to October 2020 were selected and randomly divided into the observation group and the control group, with 44 cases in each group. The children in the two groups were treated with low - dose methylprednisolone, on this basis, the children in the observation group were treated with Mouse Nerve Growth Factor for Injection. Both groups were continuously treated for four weeks. **Results** The total effective rate of the observation group was 90.91%, which was significantly higher than 72.73% of the control group ($P < 0.05$). The disappearance time of seizures, nausea and vomiting, diarrhea and abdominal pain, fever and lesion in the splenium of corpus callosum (SCC) in the observation group was significantly shorter than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of glial fibrillary acidic protein (GFAP), intercellular adhesion molecule - 1 (ICAM - 1) and β - actin in the observation group were significantly lower than those in the control group, and the scores of the Mini - Mental State Examination (MMSE) and Wechsler Intelligence Scale (WIS) in the observation group were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$). The incidence of adverse reactions during treatment in the observation group was similar to that in the control group (13.64% vs. 9.09%, $P > 0.05$). **Conclusion** Mouse Nerve Growth Factor for Injection combined with low - dose methylprednisolone is effective and safe in the treatment of RESLES, which can promote the regression of symptoms, improve neurobehavior, and reduce the level of neuronal injury markers.

Key words: reversible splenial lesion syndrome; mouse nerve growth factor; methylprednisolone; clinical efficacy; neurological function

可逆性胼胝体压部病变综合征(RESLES)是由各种病因引起的、累及胼胝体压部的临床影像综合征,具有可逆性,病变以胼胝体压部(SCC)受累为主,伴或不伴皮下及深部脑白质病变^[1-2]。发病后,经头颅MRI检查示SCC长T1、长T2信号,扩散加权成像(DWI)示高信

号即可确诊。RESLES好发于儿童,临床多无明显特异性表现,最典型的症状为癫痫发作,且伴有恶心呕吐、腹泻腹痛、发热等非典型症状,部分患儿表现为意识障碍及精神行为异常等神经系统症状^[3-4],严重影响其生长发育^[5]。目前,对于RESLES尚无特效治疗手段,多以

*基金项目:河北省医学科学研究重点课题[20191528]。

第一作者:王玉珍,女,硕士,副主任医师,研究方向为神经科学,(电子信箱)wangyuzhen202103@163.com。

对症治疗为主,临床常用糖皮质激素缓解症状,效果良好^[6]。用鼠神经生长因子营养神经,修复神经功能损伤,效果良好^[7]。本研究中探讨了鼠神经生长因子联合小剂量甲泼尼龙治疗 RESLES 的临床疗效。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:经 MRI 和表观症状确诊为 RESLES;年龄 3~12 岁;癫痫发作、恶心呕吐、腹泻腹痛、发热等 RESLES 典型症状;对本研究中所用药物无禁忌证。本研究方案经医院医学伦理委员会批准,患儿家属签署知情同意书。

排除标准:合并其他神经功能障碍;入组前已接受类似药物治疗;基础资料、临床检测数据缺失或不完整;未严格执行治疗方案;中途自愿退出。

病例选择与分组:选取我院小儿神经内科 2018 年 10 月至 2020 年 10 月收治的 RESLES 患儿 88 例,随机分为观察组和对照组,各 44 例。两组患儿一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。详见表 1。

表 1 两组患儿一般资料比较($n = 44$)

Tab. 1 Comparison of the children's general data between the two groups ($n = 44$)

组别	性别(男/女,例)	年龄($\bar{X} \pm s$,岁)	病程($\bar{X} \pm s$,d)	体质量($\bar{X} \pm s$,kg)
观察组	24/20	7.38 $\pm$ 2.97	9.18 $\pm$ 2.31	26.93 $\pm$ 5.48
对照组	20/24	7.86 $\pm$ 2.93	9.49 $\pm$ 2.26	26.41 $\pm$ 5.63
χ^2/t 值	0.727	0.763	0.636	0.439
P 值	0.394	0.447	0.526	0.662

1.2 方法

两组患儿均予注射用甲泼尼龙琥珀酸钠[福安药业集团湖北人民制药有限公司,国药准字 H20183041,规格为每支 40 mg(按 $C_{22}H_{30}O_5$ 计)] + 100 mL 0.9% 氯化钠注射液,静脉滴注,给药剂量以体质量计 5 mg/kg,每日 1 次。观察组加用注射用鼠神经生长因子[丽珠集团丽珠制药厂,国药准字 S20100005,规格为每瓶 30 μ g(15 000 U)/瓶] + 2 mL 0.9% 氯化钠注射液,肌肉注射,每次 18 μ g,每日 1 次。两组患儿均连续治疗 4 周。

1.3 观察指标与疗效判定标准

观察指标:统计患儿癫痫发作消失、恶心呕吐消失、腹泻腹痛消失、发热消退、SCC 病灶消退的时间。分别采集患儿治疗开始前 1 d、治疗结束后 1 d 的空腹静脉血各 3 mL,离心,分离得血清,采用酶联免疫吸附法检测神经元损伤标志物的水平,包括胶质纤维酸性蛋白(GFAP)、细胞间黏附分子 1(ICAM-1)、 β -肌动蛋白(β -actin),检测仪器为 AQT90 FLEX 型放射免疫分析仪(丹麦雷度公司),检测试剂盒购于大连美仑生物科

技有限公司。采用简易精神状态评价量表(MMSE)评估认知功能,满分为 30 分,得分越高表明认知功能和精神状态越好。采用韦氏智力量表(WIS)评估智力状况,满分为 100 分,得分越高表明智力状况越好。统计患儿治疗期间的不良反应发生情况。

疗效判定:各项症状完全消退,神经功能恢复,核磁共振检查示 SCC 病灶消退,为显效;各项症状均显著减轻,神经功能显著改善,核磁共振检查示 SCC 病灶显著减小,为有效;各项症状、神经功能及 SCC 病灶均未改善,为无效。总有效 = 显效 + 有效。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 23.0 统计学软件分析。计量资料以 $\bar{X} \pm s$ 表示,行 t 检验;计数资料以率(%)表示,行 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

结果见表 2 至表 5。观察组和对照组治疗期间不良反应发生率分别为 13.64%(6/44)和 9.09%(4/44),差异无统计学意义($\chi^2 = 0.451, P = 0.502 > 0.05$)。

表 2 两组患儿临床疗效比较[例(%), $n = 44$]

Tab. 2 Comparison of clinical efficacy between the two groups [case(%), $n = 44$]

组别	显效	有效	无效	总有效
观察组	23(52.27)	17(38.64)	4(9.09)	40(90.91)
对照组	19(43.18)	13(29.55)	12(27.27)	32(72.73)
χ^2 值				4.889
P 值				0.027

表 3 两组患儿症状消退时间比较($\bar{X} \pm s, d, n = 44$)

Tab. 3 Comparison of symptom regression time between the two groups ($\bar{X} \pm s, d, n = 44$)

组别	癫痫发作	发热	腹泻腹痛	恶心呕吐	SCC 病灶
观察组	11.29 $\pm$ 3.87	7.09 $\pm$ 1.92	13.92 $\pm$ 3.92	14.20 $\pm$ 4.82	23.49 $\pm$ 5.96
对照组	15.12 $\pm$ 4.92	9.47 $\pm$ 2.04	16.48 $\pm$ 4.05	18.22 $\pm$ 4.93	27.44 $\pm$ 6.93
t 值	4.059	5.635	3.013	3.868	2.867
P 值	0.000	0.000	0.003	0.000	0.005

表 4 两组患儿神经元损伤标志物水平比较($\bar{X} \pm s, n = 44$)

Tab. 4 Comparison of neuronal injury markers between the two groups ($\bar{X} \pm s, n = 44$)

组别	GFAP(ng/L)		ICAM-1(μ g/L)		β -actin(ng/mL)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	59.29 $\pm$ 6.12	39.33 $\pm$ 3.98 [*]	197.45 $\pm$ 19.39	102.14 $\pm$ 11.09 [*]	17.14 $\pm$ 3.96	5.98 $\pm$ 1.39 [*]
对照组	60.09 $\pm$ 6.03	44.19 $\pm$ 4.48 [*]	195.22 $\pm$ 18.29	113.30 $\pm$ 13.28 [*]	16.65 $\pm$ 3.92	7.48 $\pm$ 1.92 [*]
t 值	0.618	5.380	0.555	4.279	0.583	4.198
P 值	0.538	0.000	0.580	0.000	0.561	0.000

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$ 。表 5 同。

Note: Compared with those before treatment, * $P < 0.05$ (for Tab. 4-5).

表5 两组患儿MMSE和WIS评分比较($\bar{X} \pm s$,分, $n=44$)
Tab.5 Comparison of MMSE and WIS scores between the two groups ($\bar{X} \pm s$, point, $n=44$)

组别	MMSE评分		WIS评分	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	19.78 ± 3.12	26.67 ± 3.01*	52.38 ± 5.97	89.92 ± 6.02*
对照组	20.51 ± 3.22	24.23 ± 2.85*	53.85 ± 6.19	85.41 ± 5.45*
<i>t</i> 值	1.174	4.245	1.233	4.005
<i>P</i> 值	0.243	0.000	0.221	0.000

3 讨论

鼠神经生长因子是从小鼠颌下腺中提取的神经生长因子类活性蛋白,是机体需要的内源性生长因子活性成分,对机体神经细胞的生长有调节作用^[8],并可促进患儿机体的交感、感觉神经等神经元细胞生长、分化,同时还可促进交感及感觉神经元突起生长,延缓靶细胞损伤引发的神经元损伤与死亡,加速神经环路重建,恢复脑神经功能,进而提高疗效^[9],用于修复神经功能损伤的效果良好^[10-11]。本研究中观察组患儿的临床疗效显著提升,表明鼠神经生长因子治疗RESLES疗效良好。观察组治疗后癫痫发作消失、恶心呕吐消失、腹泻腹痛消失、发热消退、SCC病灶消退的时间均显著低于对照组,表明鼠神经生长因子可加速RESLES的症状改善。

GFAP为主要存在于机体的心肌细胞、脑内细胞中的小分子蛋白质,是脑内神经细胞损伤的重要标志物,可参与细胞内脂肪酸等代谢物质的转运与分解过程,RESLES患儿体内GFAP水平显著升高^[12]。ICAM-1是一种介导细胞与胞外基质相互接触的膜蛋白,参与机体的脑缺血、动脉粥样硬化等病理过程^[13]。 β -actin为肌动蛋白的一个亚类,分布在脑内血管内皮细胞中,但处于较低水平,当机体出现脑部功能损伤时,脑内血管内皮细胞缺血缺氧,可刺激 β -actin蛋白释放,使脑梗死患者体内 β -actin处于较高水平^[14]。本研究中,观察组患儿的GFAP,ICAM-1, β -actin水平均显著降低,从分子学角度证实了鼠神经生长因子对于RESLES患儿脑神经功能的保护作用。观察组MMSE评分和WIS评分均显著高于对照组,表明鼠神经生长因子对患儿的脑部神经组织功能产生了保护作用,改善了患儿的神经行为能力。观察组不良反应未显著增加,提示安全性良好。

综上所述,注射用鼠神经生长因子联合小剂量甲泼尼龙治疗RESLES的疗效较好,可促进症状消退,改善神经行为,降低患儿的神经元损伤标志物水平,且治疗安全性良好。

参考文献

[1] ELSEED M,BAHEERATHAN A,KEARNEY H,et al. Reversible splenic lesion syndrome[J]. Br J Hosp Med (Lond), 2019, 80(12):734-735.

[2] HAN JZ,WANG YY,WU Y,et al. A case of reversible splenic lesion syndrome secondary to Fanconi syndrome with white matter swelling as the main manifestation[J]. The Journal of International Medical Research,2021,49(1):1-7.

[3] 徐琳,海涵,夏欣,等. 婴幼儿轻度胃肠炎伴良性惊厥并发可逆性脾脏体压部病变综合征临床特征[J]. 中国临床研究,2020,33(11):1523-1526.

[4] WU W,ZHOU Y,JIANG Y,et al. Clinical and Magnetic Resonance Imaging Features of Reversible Splenic Lesion Syndrome in Adults: A Small Case Series[J]. European Neurology, 2019,82(4/6):86-92.

[5] 王家,石文杰,张福池,等. 以精神异常为唯一表现的可逆性脾脏体压部病变综合征二例[J]. 中华精神科杂志, 2020,53(6):565-567.

[6] 次旦卓嘎,陈思爵,曾燕,等. 西藏地区可逆性脾脏体压部病变综合征8例临床特点分析[J]. 中国神经精神疾病杂志, 2019,45(9):513-517.

[7] 王春宇,赵吉连. 丹参川芎嗪联合鼠神经生长因子治疗臂丛神经损伤临床研究[J]. 中国药业,2019,28(3):48-50.

[8] 罗选翔,经历,潘彬,等. 甲钴胺联合鼠神经生长因子促进脊髓型颈椎病术后神经功能的恢复[J]. 中国组织工程研究,2021,25(5):719-722.

[9] 张军建. 鼠神经生长因子注射液对小儿重症脑炎患者MMSE及SF-36评分的影响[J]. 国际医药卫生导报, 2020,26(17):2607-2610.

[10] KAMINSKI JA,PRÜSS H. N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis with a reversible splenic lesion[J]. European Journal of Neurology,2019,26(6):2880-2887.

[11] 吴婷婷,贺巧峰. 鼠神经生长因子联合尼莫地平治疗新生儿颅内出血的临床疗效及对患儿血浆PAF-CNP-MMP-2及神经功能的影响[J]. 河北医学,2019,25(1):90-94.

[12] EKing E,YILMAZ M,YILDIZ M,et al. Utilization of glial fibrillary acidic protein and galectin-3 in the diagnosis of cerebral infarction patients with normal cranial tomography[J]. Nigerian Journal of Clinical Practice,2017,20(4):433-437.

[13] LI W,SUWANWELA NC,PATUMRAJ S. Curcumin prevents reperfusion injury following ischemic stroke in rats via inhibition of NF- κ B,ICAM-1,MMP-9 and caspase-3 expression[J]. Molecular Medicine Reports,2017,16(4):4710-4720.

[14] YANG J,HAN F,CHEN QL,et al. Reversible splenic lesion syndrome (RESLES) due to acute intermittent porphyria with a novel mutation in the hydroxymethylbilane synthase gene[J]. Orphanet Journal of Rare Diseases,2020,15(1):98.

(收稿日期:2021-03-03;修回日期:2021-07-08)