

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2024.04.012

❖ 临床研究 ❖

mNGF 结合免疫球蛋白治疗急性脱髓鞘病的疗效

王爱滨¹, 李飞飞², 陈保增³, 陈孝伟¹, 郝强¹, 陶伟¹

(聊城市第二人民医院·山东第一医科大学附属聊城二院, 1. 神经内科; 2. 小儿内科; 3. 心内科, 山东 临清 252600)

【摘要】目的: 探讨鼠神经生长因子(mNGF)结合免疫球蛋白治疗急性脱髓鞘病疗效及其对患者神经功能和血清尿酸(UA)、同型半胱氨酸(Hcy)水平的影响。**方法:** 选取 70 例急性脱髓鞘病患者为研究对象, 根据治疗方案不同分为免疫组与 mNGF 组, 每组各 35 例。免疫组患者给予免疫球蛋白治疗; mNGF 组患者给予免疫球蛋白联合 mNGF 治疗。比较两组患者临床疗效, 治疗前后肢体与神经功能[肢体功能评分(Hughes)与斯堪的那维亚卒中量表(SSS)评分]、电生理指标[运动神经传导速度(MCV)、复合肌肉动作电位(CMAP)波幅、F 波潜伏期、感觉神经传导速度(SCV)、感觉神经动作电位(SNAP)波幅]、血清 UA 与 Hcy 水平及不良反应发生情况。**结果:** mNGF 组临床疗效高于免疫组($P < 0.05$); 治疗后, 两组患者 Hughes、SSS、F 波潜伏期、Hcy 均下降($P < 0.05$), 且 mNGF 组显著低于免疫组($P < 0.05$); MCV、CMAP 波幅、SCV、SNAP 波幅、UA 均上升($P < 0.05$), 且 mNGF 组高于免疫组($P < 0.05$)。两组患者治疗期间不良反应发生率无统计学差异($P > 0.05$)。**结论:** mNGF 联合免疫球蛋白可有效提高急性脱髓鞘病患者的治疗疗效, 且安全好, 值得临床推广使用。

【关键词】 鼠神经生长因子; 免疫球蛋白; 急性脱髓鞘病; 神经功能

【中图分类号】 R744.5 **【文献标志码】** A

Efficacy of mNGF combined with immunoglobulin in treating acute demyelinating disease

WANG Ai-bin¹, LI Fei-fei², CHEN Bao-zeng³, CHEN Xiao-wei¹, HAO Qiang¹, TAO Wei¹

(1. Department of Neurology; 2. Department of Pediatric Medicine; 3. Department of Cardiology, the Second People's Hospital of Liaocheng, Liaocheng Second Hospital Affiliated to Shandong First Medical University, Linqing 252600, Shandong, China)

【Abstract】Objective: To explore the efficacy of mouse nerve growth factor (mNGF) combined with immunoglobulin in the treatment of acute demyelinating disease and its influence on neurological function and levels of serum uric acid (UA) and homocysteine (Hcy). **Methods:** 70 patients with acute demyelinating disease were selected as the research subjects. According to different treatment regimens, they were divided into immune group and mNGF group, 35 cases in each group. Patients in the immune group were treated with immunoglobulin therapy, and patients in the mNGF group were treated with immunoglobulin combined with mNGF. The clinical efficacy, limb function and neurological function [Hughes and Scandinavian Stroke Scale (SSS) scores], electrophysiological indicators [motor nerve conduction velocity (MCV), compound muscle action potential (CMAP) amplitude, F-wave latency, sensory nerve conduction velocity (SCV), sensory nerve action potential (SNAP) amplitude], serum UA and Hcy levels before and after treatment and adverse drug reactions were compared between the two groups. **Results:** The clinical efficacy in mNGF group was higher than that in immune group ($P < 0.05$). After treatment, the Hughes score, SSS score, F wave latency and Hcy in the two groups were decreased ($P < 0.05$), and the above indicators in mNGF group were lower than those in immune group ($P < 0.05$). The MCV, CMAP amplitude, SCV, SNAP amplitude and UA were increased in the two groups after treatment ($P < 0.05$), and the above indicators were higher in mNGF group than those in immune group ($P < 0.05$). There were no statistical differences in adverse drug reactions between both groups ($P > 0.05$). **Conclusion:** mNGF combined with immunoglobulin can effectively improve the clinical symptoms in patients with acute demyelinating disease, and is safe and effective, worthy of clinical promotion and use.

【Key words】 Mouse nerve growth factor; Immunoglobulin; Acute demyelinating disease; Neurological function

脱髓鞘病指由髓鞘脱失引发的一系列神经系统症状的疾病, 通常由遗传因素或感染病毒导致神经系统发生病变, 引起神经纤维髓鞘破坏、崩解或者

脱失, 进而影响神经冲动传递, 临床多表现为头痛、无力、感观障碍、精神异常等^[1]。急性脱髓鞘病是脱髓鞘病的急性发作, 可严重损伤患者脊髓前角细

基金项目: 山东省中医药科技发展计划项目(2019-0912)

作者简介: 王爱滨(1988-), 男, 硕士, 主治医师。E-mail: lceywb@163.com

通讯作者: 陶伟。E-mail: taoweilcey@163.com

胞、脑干神经核团和大脑运动皮质锥体细胞,危及患者生命。脱髓鞘早期治疗通常采用糖皮质激素、免疫球蛋白等以改善患者症状^[2],但该病易导致患者髓鞘丢失、神经受损、继发性轴突损伤等严重症状,诱发多发性硬化、神经缺血病变等,临床多需给与神经营养疗法,以改善患者神经功能损伤^[3]。鼠神经生长因子(mouse nerve growth factor, mNGF)是一类从小鼠颌下腺提取的神经生长因子,具有促进细胞生长、分化与再生的作用。研究^[4]发现, mNGF 可保护神经系统轴突与髓鞘,减轻急性炎症反应所激活的兴奋性毒性,故该药物作为神经保护剂与神经营养剂,被广泛应用于多种脑疾病治疗中。目前,鲜有免疫球蛋白联合 mNGF 治疗急性脱髓鞘病的研究报道。本研究旨在探讨 mNGF 结合免疫球蛋白治疗急性脱髓鞘病的疗效及对患者神经功能和血清尿酸(UA)、同型半胱氨酸(Hcy)水平的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2018 年 2 月至 2023 年 2 月聊城市第二人民医院收治的 70 例急性脱髓鞘病患者为研究对象,根据治疗方案不同分为免疫组与 mNGF 组,每组各 35 例。本研究经院伦理委员会审核批准,患者及其家属知情同意。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。纳入标准:(1)符合《神经内科疾病诊断与治疗》^[5] 诊断标准,短时间伴有运动障碍、感觉障碍、二便失禁等症状,确诊为急性脱髓鞘病;(2)入院前未接受过其他治疗;(3)肝肾功能正常。排除标准:(1)合并恶性肿瘤;(2)合并严重心脑血管性疾病;(3)合并自身免疫性疾病;(4)不配合治疗或精神异常。

表 1 两组患者一般资料比较 [$\bar{x} \pm s, n(\%)$]

资料	免疫组($n=35$)	mNGF 组($n=35$)	χ^2/t 值	P 值
性别			0.543	0.461
男	23(65.71)	20(57.14)		
女	12(34.29)	15(42.86)		
年龄(岁)	48.24 ± 6.31	48.41 ± 7.05	0.106	0.916
病程(d)	6.12 ± 1.96	6.30 ± 2.03	0.377	0.707
不良嗜好				
吸烟	8(22.86)	6(17.14)	1.237	0.266
饮酒	6(17.14)	7(20.00)	0.094	0.759
血清抗 MBP 抗体阳性	10(28.57)	8(22.86)	0.299	0.584
血清抗 MOG 抗体阳性	25(71.43)	27(77.14)		

1.2 方法

患者入院后进行常规检查与治疗,包括糖皮质激素治疗、改善微循环治疗、神经营养治疗等。在此

基础上,免疫组患者给予免疫球蛋白(国药集团上海血液制品有限公司)治疗,静脉注射剂量 $0.4 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$,持续注射 5 d。mNGF 组患者在免疫组基础上加用 mNGF(丽康乐,丽珠集团丽珠制药厂),肌肉内注射剂量 $30 \mu\text{g}/\text{次}$, $1 \text{ d}/\text{次}$,持续注射 4 周。

1.3 观测指标

(1)临床疗效^[5]:治愈为患者临床症状基本消失、意识清晰、感知与运动功能基本正常,生活可自理;有效为患者临床症状有所好转、意识较清晰、感知与运动功能有所恢复,生活不能完全自理,伴有轻微后遗症;无效为患者临床症状基本无变化或加重。总有效率 = (治愈 + 有效)例数/总例数 × 100%。(2)肢体与神经功能:治疗前后采用肢体功能(Hughes)评分^[6]与斯堪的那维亚卒中量表(SSS)评分^[7]评估,其中 Hughes 量表共计 6 分,分数越高患者症状越严重;SSS 量表共计 58 分,分数越高患者神经损伤越严重。(3)电生理指标:治疗前后采用 M-8000A 肌电图仪(珠海市迈康科技有限公司)测量运动神经传导速度(MCV)、复合肌肉动作电位(CMAP)波幅、F 波潜伏期、感觉神经传导速度(SCV)、感觉神经动作电位(SNAP)波幅。(4)血清生化指标:治疗前后抽取患者 5 mL 静脉血液,离心分离上清,采用氧化酶法测量患者血清尿酸(UA)水平;同位素法测定患者血清同型半胱氨酸(Hcy)水平变化。(5)不良反应发生情况:包括恶心、肝损伤、疼痛、过敏等。

1.4 统计学分析

采用 SPSS24.0 软件对数据进行处理与分析。计量资料符合正态分布且方差齐性,以($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较行独立样本 t 检验,组内比较行配对样本 t 检验;计数资料以 [$n(\%)$] 表示,组间比较行独立样本 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较

mNGF 组患者临床总有效率高于免疫组,差异有统计学意义($\chi^2 = 3.968, P = 0.046$)。见表 2。

表 2 两组患者临床疗效比较 [$n(\%)$]

组别	治愈	有效	无效	总有效
mNGF 组($n=35$)	26(74.29)	8(22.86)	1(2.86)	34(97.14)
免疫组($n=35$)	15(42.86)	14(40.00)	6(17.14)	29(82.86)

2.2 两组患者肢体与神经功能比较

治疗前,两组患者 Hughes、SSS 评分差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后,两组患者 Hughes、SSS 评分均降低($P < 0.05$),且 mNGF 组低于免疫组

($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 两组患者肢体与神经功能比较 ($\bar{x} \pm s$, 分)

组别	Hughes 评分		SSS 评分	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
mNGF 组 ($n=35$)	4.31 ± 0.46	1.84 ± 0.37 *	34.71 ± 4.52	17.35 ± 3.13 *
免疫组 ($n=35$)	4.36 ± 0.40	2.95 ± 0.65 *	34.53 ± 4.17	19.23 ± 3.08 *
t 值	0.485	8.780	0.173	2.533
P 值	0.629	<0.001	0.863	0.014

* $P < 0.05$, 与同组治疗前相比。

2.3 两组患者电生理指标比较

治疗前, 两组患者 MCV、CMAP 波幅、F 波潜伏期、SCV、SNAP 波幅差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗后, 两组患者 MCV、CMAP 波幅、SCV、SNAP 波幅均升高 ($P < 0.05$) 且 mNGF 组高于免疫组 ($P < 0.05$); F 波潜伏期均缩短 ($P < 0.05$), 且 mNGF 组短于免疫组 ($P < 0.05$)。见表 4。

表 4 两组患者电生理指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

指标	mNGF 组 ($n=35$)	免疫组 ($n=35$)	t 值	P 值
MCV (m/s)				
治疗前	36.23 ± 2.53	36.37 ± 2.69	0.224	0.823
治疗后	46.32 ± 3.01 *	44.16 ± 2.85 *	3.083	0.003
CMAP 波幅 (mV)				
治疗前	3.91 ± 0.36	3.96 ± 0.32	0.614	0.541
治疗后	6.02 ± 0.93 *	5.32 ± 0.75 *	3.466	<0.001
F 波潜伏期 (ms)				
治疗前	69.57 ± 5.83	68.38 ± 5.51	0.878	0.383
治疗后	50.85 ± 5.03 *	54.26 ± 4.85 *	2.887	0.005
SCV (m/s)				
治疗前	50.22 ± 3.57	50.36 ± 3.16	0.174	0.863
治疗后	56.34 ± 2.63 *	54.02 ± 2.04 *	4.124	<0.001
SNAP 波幅 (μV)				
治疗前	10.16 ± 2.65	10.73 ± 2.18	0.983	0.329
治疗后	14.84 ± 2.34 *	13.21 ± 1.85 *	3.233	0.002

* $P < 0.05$, 与同组治疗前相比。

2.4 两组患者血清生化指标比较

治疗前, 两组患者 UA、Hcy 水平差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗后, 两组患者 UA 水平均升高 ($P < 0.05$), 且 mNGF 组高于免疫组 ($P < 0.05$); Hcy 水平均下降 ($P < 0.05$), 且 mNGF 组低于免疫组 ($P < 0.05$)。见表 5。

表 5 两组患者血清生化指标比较 ($\bar{x} \pm s$, $\mu\text{mol/L}$)

组别	UA		Hcy	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
mNGF 组 ($n=35$)	294.31 ± 42.29	373.62 ± 60.32 *	11.32 ± 2.29	6.36 ± 1.42 *
免疫组 ($n=35$)	295.29 ± 43.53	342.17 ± 63.73 *	11.42 ± 2.61	8.38 ± 1.64 *
t 值	0.096	2.120	0.170	2.782
P 值	0.924	0.038	0.865	0.007

* $P < 0.05$, 与同组治疗前相比。

2.5 两组患者不良反应发生情况比较

两组患者治疗期间不良反应发生率比较, 差异无统计学意义 ($\chi^2 = 0.729, P = 0.393$)。见表 6。

表 6 两组患者不良反应发生情况比较 [$n(\%)$]

组别	恶心	肝损伤	疼痛	过敏	合计
mNGF 组 ($n=35$)	1(2.86)	1(2.86)	1(2.86)	1(2.86)	4(11.43)
免疫组 ($n=35$)	1(2.86)	0(0.00)	1(2.86)	0(0.00)	2(5.71)

3 讨论

急性脱髓鞘病病因十分复杂且临床症状多样, 患者常伴随四肢无力、感觉障碍、视力障碍等, 严重时会出现痉挛、昏迷等症状, 而发病机制尚未完全揭示^[8]。针对急性脱髓鞘病的治疗, 早期多以糖皮质激素、免疫球蛋白等改善临床症状^[9], 神经营养治疗是急性脱髓鞘病的重要部分。mNGF 是神经营养类药物, 可与大脑皮层、海马体、杏仁核等区域的特异性受体结合, 激活神经信号转导通路, 调节神经元生长与发育, 同时其还可促进免疫细胞增殖、分化, 调控机体炎症。mNGF 凭借其特有的神经保护作用, 已在许多脑疾病治疗中取得较好的疗效^[10]。

本研究结果显示, mNGF 组患者疗效优于免疫组 ($P < 0.05$); 治疗后两组 Hughes 与 SSS 评分均下降 ($P < 0.05$), 表明 mNGF 联合免疫球蛋白可有效改善患者神经功能, 恢复患者运动能力。免疫球蛋白可结合病原菌表面的抗原分子, 阻止其侵袭神经细胞, 达到中和病原体的目的, 同时免疫球蛋白再通过与免疫细胞表面 Fc 受体结合, 有效激活巨噬细胞、自然杀伤细胞等, 对病原菌进行吞噬、杀伤, 可有效降低机体炎症反应, 减小神经纤维的损伤, 增强神经细胞的传递, 进而有效提高患者运动、感知能力^[11]; mNGF 则可与神经系统中的神经生长因子受体 (NGFR) 结合, 激活神经传导信号, 促进受损神经细胞生长、分化, 有效修复神经系统, 强化神经功能, 减少神经髓鞘重症, 并减少变性神经纤维, 改善中枢神经与周围神经损伤所引发的运动障碍及神经功能紊乱^[12], 两药联用可兼具减轻神经炎症损伤及修复神经细胞的功效。

神经电生理指标可以反映患者神经功能情况。MCV 与 SCV 为神经传导速度, 越高则表示神经功能越好^[13]; CMAP 与 SNAP 波幅为神经电位波幅总和, 可有效反映肌肉神经功能状态^[14]; F 波幅潜伏期是视觉诱发电位传达刺激所需时间, 也可有效反映神经信号传递速度^[15]。本研究结果显示, 治疗后两组患者神经电生理指标均有所改善 ($P < 0.05$), 且 mNGF 组优于免疫组 ($P < 0.05$), 表明 mNGF 可有效恢复急性脱髓鞘病患者神经功能。免疫球蛋白可以中和病原体, 减少病原体入侵, 降低病原体对患者神经系统的损伤, 有效改善患者神经传导功能^[16]; 而 mNGF 则可促进神经髓鞘修复, 缓解神经

髓鞘肿胀,改善神经细胞周围的毒性,促进患者肌肉收缩与运动功能恢复,有效缓解肢体麻木、感知障碍等症[17],由于 mNGF 组患者神经兴奋性提高,因此其肌电图检查各指标明显改善。

UA 是一种机体嘌呤代谢产物,也是一种内源性抗氧化剂,可有效消除氧自由基,保护神经细胞[18];Hcy 是一类甲硫氨酸代谢中间产物,参与多种神经疾病发病过程[19]。本研究结果显示,治疗后两组患者 UA 水平均升高($P < 0.05$),Hcy 水平均降低($P < 0.05$),且 mNGF 组改善情况优于免疫组($P < 0.05$),表明 mNGF 联合免疫球蛋白可有效调节神经细胞代谢。高水平 Hcy 可将机体多种蛋白质修饰为同型半胱氨酸硫内酯和 N-同型半胱氨酸化蛋白质,免疫系统因无法识别修饰蛋白而产生自身免疫与炎症反应;同时 Hcy 的化学基团还会影响蛋白质与细胞的电位,增加细胞氧化应激,导致蛋白质错误折叠、细胞毒性增加。但给与免疫球蛋白治疗,可通过特异性结合免疫细胞 Fc 受体,激活相关免疫功能,有效消除炎症反应,降低神经细胞毒素,因此患者接受免疫治疗后 Hcy 可明显降低;而 mNGF 则可有效促进神经细胞修复,恢复神经髓鞘功能,因此 mNGF 组患者体内 Hcy 更低[20]。此外,两组患者不良反应均较少,且未对患者产生严重影响,表明联合用药方案有较好的安全性。

综上,mNGF 联合免疫球蛋白可有效改善急性脱髓鞘病患者临床症状、电生理指标与神经功能,且安全性好,值得临床推广。

参考文献

[1] Marell PS, Diehn FE, Gile JJ. Acute pontine osmotic demyelination syndrome at presentation of lymphoma in association with hyponatremia [J]. *Mayo Clinic Proceedings*, 2023, 98 (4): 507 - 508.

[2] 李燕飞,贾延劫. 单克隆抗体治疗在视神经脊髓炎谱系疾病中的应用[J]. *中华神经科杂志*, 2021, 54 (2): 149 - 153.

[3] 张涛,张娟,陈竟红,等. 抗髓鞘少突胶质细胞糖蛋白免疫球蛋白 G 抗体相关疾病 1 例[J]. *中国医学影像学杂志*, 2023, 31 (1): 18 - 19.

[4] Moretti M, Caraffi R, Lorenzini L, et al. "combo" multi-target pharmacological therapy and new formulations to reduce inflammation and improve endogenous remyelination in traumatic spinal cord injury [J]. *Cells*, 2023, 12 (9): 1331.

[5] 关雪莲. 神经内科疾病诊断与治疗 [M]. 第 2 版. 长春: 吉林科学技术出版社, 2019: 139.

[6] Gong Q, Liu S, Liu Y, et al. Guillain-Barré syndrome triggered by surgery in a Chinese population: a multicenter retrospective study [J]. *BMC Neurology*, 2021, 21 (1): 40.

[7] Gupta A, Prakash NB, Sannyasi G, et al. Effect of overground gait training with 'Mobility Assisted Robotic System-MARS' on gait parameters in patients with stroke: a pre-post study [J]. *BMC Neurology*, 2023, 23 (1): 296.

[8] Mirrosayyeh O, Bagherieh S, Shayannejad V. Acute CNS demyelination in a subject with cerebellar ataxia following the first dose of COVID-19 vaccine; a case report [J]. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*, 2021, 17 (11): 4099 - 4101.

[9] Korinthenberg R, Trollmann R, Felderhoff-Müser U, et al. Diagnosis and treatment of Guillain-Barré Syndrome in childhood and adolescence: an evidence- and consensus-based guideline [J]. *European Journal of Paediatric Neurology: EJPN: Official Journal of the European Paediatric Neurology Society*, 2020, 25: 5 - 16.

[10] Abe T, Fujii K, Hyodo K, et al. Effects of acute exercise in the sitting position on executive function evaluated by the Stroop task in healthy older adults [J]. *Journal of Physical Therapy Science*, 2018, 30 (4): 609 - 613.

[11] 马林卓,刘书平,卢祖能. 糖皮质激素联合免疫球蛋白与单纯免疫球蛋白对吉兰-巴雷综合征不同亚型的疗效分析[J]. *医学研究杂志*, 2022, 51 (3): 58 - 62.

[12] 张丽辉,李毓新,惠晶,等. 鼠神经生长因子联合神经节苷脂钠注射液对癫痫大鼠认知功能、血清 NSE 及海马神经元的影响及机制分析 [J]. *现代生物医学进展*, 2023, 23 (8): 1442 - 1446.

[13] 索燕花,王丽,董燕,等. 高频超声与神经肌电图在肘部尺神经卡压病变中的诊断优势比较 [J]. *临床和实验医学杂志*, 2022, 21 (13): 1454 - 1457.

[14] Li Y, Zhang X, Zhao C. Electrophysiological characteristics of patients with nitrous oxide abuse [J]. *Neurological Research*, 2021, 43 (10): 793 - 801.

[15] 王绍昌,张惠芳,陈兴时,等. 高频重复经颅磁刺激治疗脑卒中后抑郁的疗效及其脑事件相关电位康复评价 [J]. *中华物理医学与康复杂志*, 2020, 42 (8): 705 - 709.

[16] 陈金晓,孙静,杨文民,等. 儿童抗髓鞘少突胶质细胞糖蛋白免疫球蛋白 G 抗体相关疾病急性期视觉诱发电位特点分析 [J]. *临床儿科杂志*, 2022, 40 (4): 284 - 289.

[17] 王寒啸,林爱萍. 前列地尔联合不同剂量鼠神经生长因子在糖尿病周围神经病变中的应用评价 [J]. *中国医师进修杂志*, 2023, 46 (2): 136 - 140.

[18] 于菲,张潇,张泉航,等. 血清尿酸水平与急性特发性炎性脱髓鞘疾病的相关性研究 [J]. *中风与神经疾病杂志*, 2021, 38 (7): 629 - 632.

[19] Chang B, Wang X, Chen P, et al. Low serum uric acid levels are associated with incidence and severity in trigeminal neuralgia [J]. *Neurological Sciences: Official Journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*, 2022, 43 (10): 6053 - 6058.

[20] 冯程程,朱瑞霞,何志义. mNGF 结合免疫球蛋白治疗急性脱髓鞘病的临床研究 [J]. *中国急救复苏与灾害医学杂志*, 2021, 16 (8): 958 - 960.

(收稿日期:2023-11-21)

修回日期:2024-02-05)