DOI:10.16016/j.1000-5404.2000.04.026

论著

文章编号:1000-5404(2000)04-0366-03

神经生长因子对损伤坐骨神经的修复作用

龙在云,伍亚民,陈恒胜,廖维宏 (第三军医大学附属大坪医院野战外科研究所第三研究室,重庆 400042)

提 要:目的 探讨神经生长因子(Nerve growth factor, NGF)对损伤神经的修复作用。方法 Wistar大鼠45只,制备坐骨神经夹损模型。术后每日分别局部给予一定量的NGF和等渗盐水共14 d,检测大鼠趾间距和诱发电位,以观察其神经功能的恢复情况。结果 NGF治疗组大鼠的趾间距及诱发电位在2~3周就已全部恢复正常,而单纯损伤组和盐水治疗组则到术后4周才恢复正常。结论 外源性NGF能明显改善损伤坐骨神经功能。

关键词:神经生长因子;神经损伤;再生
中图法分类号:R349.32;R651.3 文献标识码:A

Effects of nerve growth factor on repair of injured sciatic nerve in rats

LONG Zai-yun, WU Ya-min, CHEN Heng-sheng, LIAO Wei-hong (Research Institute of Field Surgery, Daping Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400042, China)

Abstract: Objective To observe the effects of nerve growth factor (NGF) on the functional recovery of sciatic nerve following crush injury. **Methods** The model of sciatic nerve crush injury was established in 45 adult Wistar rats. The animals were randomized into the simple-injured group, normal saline (NS) group and NGF-treated group. The sensory and motor function was investigated by the toe-spreading reflex (TSR) and evoked potentials (EP). **Results** After the crush injury for 2—3 weeks, the TSR and EP completely recovered in the NGF-treated group while they were basically normal in the simple-injured and NS groups in the 4th week after the operation. **Conclusion** Exogenous NGF can significantly enhance the recovery of the functions of the injured peripheral nerve.

Key words: nerve growth factor; nerve injury; regeneration

周围神经损伤后,将导致局部的运动和感觉功能障碍。如何使损伤神经再生与修复,已成为科研工作者亟待解决的问题。NGF作为一种神经营养因子,自其被发现以来就被广泛地应用于神经损伤的研究中。有文献报道[1],外源性NGF能减少成年大鼠坐骨神经损伤后感觉神经元死亡的数量。本研究借助行为学方法和电生理技术探讨坐骨神经夹损后NGF的修复作用。

1 材料与方法

1.1 动物模型

大鼠经1%戊巴比妥钠腹腔麻醉(40 mg/kg)后,于左臀部外侧显露坐骨神经,用特制的无齿蚊式钳在梨状肌下缘1.5 cm处钳夹坐骨神经,力度为一扣,钳夹时间为2 min,造成2 mm长度的挤压伤。

作者简介:龙在云(1968—),男,重庆市人,实验师,主要从事脊髓损伤与修复方面的研究,发表论文10篇。电话:(023)68757433

收稿日期:1999-06-05;修回日期:1999-10-25

1.2 动物分组与给药

Wistar大鼠45只,雌雄各半,体重(250±30)g,随机分为单纯损伤组、盐水对照组和治疗组,每组15只。治疗组:动物坐骨神经损伤后,即刻在损伤神经局部注射NGF(由大连斯威特公司提供),剂量为900 U/kg。以后每天按相同剂量注射1次,连续给药14 d。盐水对照组除注射相同剂量等渗盐水外,其它与治疗组相同。

1.3 行为学观察

术后隔日记录动物行走的双侧后足足印,用卡尺测量1~5趾间距,每日3次,取平均值。左右对照,算出实验侧1~5趾与正常侧1~5趾趾间距的比值,直到比值达到"1"为止。所需天数即为指标恢复正常的天数[2]。

1.4 电生理学检测

1.4.1 感觉诱发电位(Sensory evoked potential, SEP) 无菌条件下,切开动物背部皮肤,将2根直径约为1 mm,裸露3~5 mm的针电极沿L_4~L_5椎间隙缓慢插入鞘内,为不损伤脊髓,穿刺过程中以电刺激(方波0.1 ms,电压0.7~1.5 V,刺激频率1 Hz)监护,一旦达蛛网膜下腔,其相应节段可见肌收缩,然后将该电极固定,作为SEP的记录电极;同时将2根针电极插入胫后神经走行处,两电极相距1 cm,用作刺激电极,以强度10~15 V,波宽

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

0.2 ms，频率 4 Hz 的单方波电脉冲刺激神经，电位经 WD-4000 型诱发电位仪记录。

1.4.2　运动诱发电位（Motor evoked potential，MEP）　将 SEP 的记录电极用作 MEP 的刺激电极（刺激强度 0.7～1.5 V，波宽 0.1 ms，频率 4 Hz 的单方波脉冲刺激脊髓），同时将 2 根针电极插入腓肠肌，两电极相距 1～2 cm，用作 MEP 的记录电极。

2　结果

2.1　趾间距

坐骨神经夹损后足弓消失，足趾丧失伸展能力。治疗组于术后 2 周有较好恢复，至第 3 周已基本恢复正常，而单纯损伤组和对照组动物直到第 4 周才恢复正常，见表 1。

表 1　各组大鼠伤后不同时间趾间距（l/cm，$\bar{x} \pm s$）

Tab 1　Changes of the TSR of rats in every group after the injury（l/cm，$\bar{x} \pm s$）

Group	Pre-injury	Post-injury (week)			
		1	2	3	4
Simple injury	1.70 ± 0.12	0.97 ± 0.14*	1.13 ± 0.15*	1.40 ± 0.17*	1.69 ± 0.12
Control	1.67 ± 0.18	0.98 ± 0.15*	1.10 ± 0.17*	1.41 ± 0.18*	1.60 ± 0.15
NGF treated	1.67 ± 0.15	1.04 ± 0.19*	1.30 ± 0.24*#	1.66 ± 0.18#	1.65 ± 0.17

*：$P < 0.01$ *vs* pre-injury；#：$P < 0.01$ *vs* control and simple injury

2.2　感觉诱发电位（SEP）

坐骨神经损伤后动物 SEP 的早期成分 N_1、P_1、N_2 波消失。治疗组术后 3 周消失的早期成分全部恢复，对照组术后 4 周全部恢复，但对照组术后 4 周各波峰潜伏时与伤前及治疗组比较仍有差别，见表 2，表 3。

2.3　运动诱发电位（MEP）

坐骨神经损伤后，动物 MEP 的早期成分 N_1、P_1 波消失，术后 2 周，治疗组动物 MEP 开始恢复（有 80%动物已能记录到 N_1、P_1 波），至第 3 周则全部恢复；单纯损伤组和对照组 MEP 则到第 4 周才恢复正常，见表 3。

表 2　各组大鼠伤后 4 周 SEP 峰潜伏时变化（t /ms，$\bar{x} \pm s$）

Tab 2　Changes of the latency period of SEP peak wave in every group 4 weeks after injury（t /ms，$\bar{x} \pm s$）

Group	Pre-injury			Post-injury		
	N_1	P_1	N_2	N_1	P_1	N_2
Simple injury	1.85 ± 0.09	2.16 ± 0.14	2.56 ± 0.17	2.28 ± 0.24*	2.66 ± 0.18*	3.04 ± 0.19*
Control	1.89 ± 0.10	2.18 ± 0.14	2.60 ± 0.17	2.26 ± 0.32*	2.60 ± 0.38*	3.06 ± 0.41*
NGF treated	1.75 ± 0.12	2.06 ± 0.15	2.46 ± 0.16	1.77 ± 0.09	2.10 ± 0.16	2.44 ± 0.18

*：$P < 0.01$ *vs* NGF treated

表 3　坐骨神经损伤后不同时间 MEP、SEP 恢复的百分数（%）

Tab 3　Recovery percentages of MEP and SEP of rats in every group after the sciatic nerve injury（%）

Group	MEP after-injury (week)				SEP after-injury (week)			
	1	2	3	4	1	2	3	4
Simple injury	0	0	50	87	0	20	76	100
Control	0	0	65	94	0	26	84	100
NGF-treated	0	84*	100*	100	6	80*	100	100

*：$P < 0.01$ *vs* control and simple injury

3　讨论

NGF 是一个经典的靶源性神经营养因子，其主要功能是维持交感和感觉神经元的存活与发育，同时对促进神经递质的合成也具有重要作用[3]。本研究以大鼠坐骨神经的夹损为模型，术后外源性局部给予一定

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net

剂量的 NGF，采用传统的行为学方法和电生理技术，评价外源性 NGF 在体内的治疗效果。结果显示，NGF 治疗组动物趾间距的恢复明显提前，感觉和运动诱发电位的出现明显早于非治疗组且传导速度加快。说明外源性 NGF 可显著促进损伤坐骨神经的运动和感觉功能恢复。

坐骨神经损伤后，靶源性 NGF 供应中断，神经元胞体发生变性损害；同时，由于局部的钳夹损伤，轴突的近远侧端则发生逆行性和顺行性变性，近神经胞体端轴突中 NGF 含量急剧下降，而 NGF 受体含量升高[4,5]，外源补充 NGF 后，残端 NGF 转运增加，从而有利于损伤神经的再生修复。因此，神经损伤后早期，外源性局部给予 NGF，在一定程度上将满足神经再生的需要，从而有利于受损神经的功能恢复。

参考文献：

[1] Rich K M, Disch S P, Eichler M E. The influence of regeneration and nerve growth factor on the neuronal cell body reaction to injury[J]. J Neurocytol, 1989, 18(5): 569－576.
[2] 唐在明，唐燕红，韩又军. 神经生长因子和前列腺素 E1 对周围神经损伤后运动功能恢复的作用[J]. 中华创伤杂志，1998, 14(增刊): 13－15.
[3] 韩济生. 神经科学纲要[M]. 北京：北京医科大学中国协和医科大学联合出版社，1993. 795－796.
[4] Pang Q J, Luo Y X, Wu Y G, *et al*. Experimental studies on peripheral nerve regeneration enhanced by nerve growth factor [J]. J Tongji Med Univ, 1993, 13(1): 34－39.
[5] Heumann R, Miller M S. Changes of nerve transection[J]. J Cell Biol, 1987, 104(6): 1 623－1 631.

（编辑　陈聪连）

文章编号：1000-5404(2000)04-0368-01

经验与短篇

外伤性迟发性颅内血肿

Delayed traumatic intracranial hemetomas

刘　俊，安　宁，童志恒，张可成　（第三军医大学附属新桥医院神经外科，重庆　400037）

迟发性颅内血肿为首次 CT 扫描时没有明显的影像异常，而是在相隔几小时甚至 10 多天后再次复查时才发现的颅内血肿。我科 1998 年度共收治外伤性迟发性颅内血肿 6 例，现报告如下：

1　临床资料

6 例外伤性迟发性颅内血肿中，3 例为迟发性硬膜外血肿，2 例迟发性脑内血肿，1 例迟发性硬膜下血肿。3 例迟发性硬膜外血肿在伤后 3 h 到 1 d 内第 1 次 CT 检查未见血肿，但在血肿形成处有颅骨骨折，伤后 7 d 左右 CT 复查发现血肿，经手术清除血肿后治愈。1 例迟发性脑内血肿伤后 4 h 第 1 次 CT 检查未见血肿及脑挫裂伤，伤后 3 d CT 复查发现脑内血肿。另 1 例为重型颅脑外伤病人，进行去骨瓣减压手术后 1 天出现术区邻近部位脑内血肿，该病人虽经第 2 次手术清除血肿，仍因伤情过重而死亡。迟发性硬膜下血肿为一 5 岁小女孩，伤后 1 d CT 检查未见血肿及脑挫裂伤，但病人有脑激惹症状，经对症治疗 2 周后出院。回家途中病情再度恶化出现意识丧失，再次入院 CT 复查发现左颞硬膜下血肿，经手术清除血肿后治愈。

作者简介：刘　俊（1965－），男，重庆市人，博士，主治医师，讲师，主要从事神经系统疾病分子生物学机制及基因治疗方面的研究，发表论文 20 余篇。电话：(023)68754389

收稿日期：1999-07-15；修回日期：2000-01-30

2　讨论

迟发性硬膜外血肿发生的原因主要考虑为外伤时硬脑膜上存在潜在的出血源，由于伤区脑水肿，或其它血肿以及某些引起颅内压增高的因素形成填塞效应（Tamponading effect），对出血源有压迫作用，因此暂时不会形成血肿。以后由于强力脱水、CSF 漏、清除颅内血肿的手术减压等，突然失去填塞效应而造成潜在出血源的继续出血而形成迟发性硬膜外血肿[1~3]。而迟发性脑内血肿和迟发性硬膜下血肿也可能是因颅内压下降后造成潜在出血源加重出血而形成。本组病例均不同程度的使用了脱水药，1 例进行了去骨瓣减压手术，提示填塞效应的消失和颅内压的下降是形成迟发性颅内血肿的原因。其次，迟发性颅内血肿发生的时间一般在伤后 1 周内，也有发生在伤后 3 个月的[3]。本组病例除 1 例发生在伤后 2 周外，均在 7 d 以内，提示外伤后 1 周内是发生迟发性颅内血肿的高峰期。此外，迟发性颅内血肿中以迟发性脑内血肿和迟发性硬膜外血肿最常见，迟发性硬膜下血肿少见。其发生率与文献报道有一定程度的差别，迟发性脑内血肿发生率为 1.4％～7.5％左右，也有报道高达 12％。迟发性硬膜外血肿发生率 5％～20％左右，也有个别报告迟发性硬膜外血肿的发生率高达 30％[4]。

（下转 371 页）

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net