

鼠神经生长因子联合泼尼松治疗贝尔面瘫的疗效观察

梁朝霞¹, 杨亦炳¹, 黄天乐², 王俊辉³

1. 南方医科大学珠江医院 药学部, 广东 广州 510280

2. 南方医科大学珠江医院 儿科, 广东 广州 510280

3. 南方医科大学珠江医院 康复医学科, 广东 广州 510280

摘要: **目的** 探讨鼠神经生长因子联合泼尼松治疗贝尔面瘫的临床效果。**方法** 选取2017年1月—2018年12月南方医科大学珠江医院收治的贝尔面瘫患者86例, 随机分成对照组(43例)和治疗组(43例)。对照组晨起顿服醋酸泼尼松片, 起始剂量1 mg/(kg·d), 最大剂量≤60 mg/d, 连用5 d, 再于5 d内逐步减量至停用。治疗组在对照组基础上肌内注射注射用鼠神经生长因子, 30 μg加入2 mL生理盐水, 1次/d。两组患者均治疗10 d。观察两组患者临床疗效, 同时比较治疗前后两组患者面神经功能分级、面神经电图参数、血浆内皮素(ET)和一氧化氮(NO)水平及面部残疾指数(FDI)评分。**结果** 治疗后, 对照组和治疗组临床有效率分别为81.4%和95.3%, 两组比较差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗后, 两组患者面神经功能I级和II级例数明显增加($P<0.05$), IV级和V级明显减少($P<0.05$), 且治疗组I级和II级例数明显多于对照组($P<0.05$), III级和IV级明显少于对照组($P<0.05$)。治疗后, 两组口轮匝肌运动传导M波潜伏期均显著缩短($P<0.05$), M波波幅显著增加($P<0.05$), 且治疗组M波潜伏期和M波波幅明显优于对照组($P<0.05$)。治疗后, 两组血浆ET均显著下降($P<0.05$), NO浓度明显升高($P<0.05$), 且治疗组患者血浆ET、NO浓度明显优于对照组($P<0.05$)。治疗后, 两组FDI中躯体功能及社会生活功能评分均显著升高($P<0.05$), 且治疗组患者FDI评分明显高于对照组($P<0.05$)。**结论** 鼠神经生长因子联合泼尼松治疗贝尔面瘫可有效恢复患者面肌功能, 改善面神经传导功能, 提高生命质量。

关键词: 注射用鼠神经生长因子; 醋酸泼尼松片; 贝尔面瘫; 面肌功能; 面神经传导功能; 内皮素; 面部残疾指数评分
中图分类号: R971 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2019)10-2966-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2019.10.017

Clinical observation of mouse nerve growth factor combined with prednisone in treatment of Bell's facial paralysis

LIANG Zhao-xia¹, YANG Yi-bing¹, HUANG Tian-le², WANG Jun-hui³

1. Department of Pharmacy, Zhujiang Hospital of Southern Medical University, Guangzhou 510280, China

2. Department of Pediatrics, Zhujiang Hospital of Southern Medical University, Guangzhou 510280, China

3. Department of Rehabilitation Medicine, Zhujiang Hospital of Southern Medical University, Guangzhou 510280, China

Abstract: **Objective** To investigate the clinical effect of mouse nerve growth factor combined with prednisone in treatment of Bell's facial paralysis. **Methods** Patients (86 cases) with Bell's facial paralysis in Zhujiang Hospital of Southern Medical University from January 2017 to December 2018 were randomly divided into control (43 cases) and treatment (43 cases) groups. Patients in the control group were administered with Linagliptin Tablets at draught, the initial dose was 1 mg/(kg·d), the maximum dose was less than 60 mg/d, and they were treated for 5 d, gradually reduced to discontinuation within 5 days. Patients in the treatment group were intramuscular injection administered with Mouse Nerve Growth Factor for injection on the basis of the control group, 30 μg added into 2 mL normal saline, once daily. Patients in two groups were treated for 10 d. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, and the functional grading of facial nerve, the electroencephalogram parameters of facial nerve, ET and NO levels, and FDI scores in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacy and in the control and treatment groups was 81.4% and 95.3% respectively, and there were differences between two groups ($P<0.05$). After treatment, the cases of grade I and grade II of functional grading of facial nerve in two groups were significantly increased ($P<0.05$), but cases of grade IV and V of functional grading of facial nerve were significantly decreased ($P<0.05$), and the cases of grade I and grade II in the treatment

收稿日期: 2019-03-22

作者简介: 梁朝霞, 主要从事药物研究。E-mail: yyqyy555@163.com

group were significantly more than those in the control group ($P < 0.05$), but cases of grade III and IV were significantly less than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the M-wave latency of orbicularis oris muscle motion conduction in two groups were significantly shorten ($P < 0.05$), but M wave amplitude were significantly increased ($P < 0.05$), and latency and amplitude of M-wave in the treatment group were significantly better than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the plasma ET levels in two groups were significantly decreased ($P < 0.05$), but plasma NO levels were significantly increased ($P < 0.05$), and the ET and NO concentration in the treatment group was significantly better than that in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the physical function and social life function score in two groups were significantly increased ($P < 0.05$), and the FDI scores in the treatment group were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Mouse nerve growth factor combined with prednisone in treatment of Bell's facial paralysis can effectively restore the facial muscle function, improve facial nerve conduction function, and improve the quality of life.

Key words: Mouse Nerve Growth Factor for injection; Prednisone Acetate Tablets; Bell's facial paralysis; facial muscle function; facial nerve conduction function; ET; FDI

贝尔面瘫又称特发性面神经麻痹, 是常见的脑神经单神经病变, 任何年龄均可发病, 但以 20~40 岁最为多见。患者临床主要表现为受累侧皱眉、口角向对侧歪斜、鼓腮、闭唇无力和示齿、闭目, 可伴有同侧乳突压痛、耳后疼痛、听觉过敏、唾液或泪液分泌异常、味觉减退等, 个别患者可出现颊部和口唇的不适感, 当出现闭目不拢、瞬目减少、上睑下落迟缓时, 易发生同侧角、结膜损伤, 继而严重损害患者身心健康及生活质量^[1]。此类面瘫虽具有一定自限性, 倘若不加干预或处理不当, 会增加患者面肌功能障碍, 如面肌无力、面肌痉挛、面肌联带运动或鳄鱼泪现象等遗留风险。因此早期合理的治疗有助于促进面瘫尽早恢复, 减少并发症^[2]。目前口服糖皮质激素是贝尔面瘫急性期药物治疗的常用方案, 且通常选择泼尼松等皮质类固醇激素口服^[3]。鼠神经生长因子属神经营养剂, 有促进周围神经再生、加速损伤神经纤维形态及功能的恢复等作用, 可用于贝尔面瘫的辅助治疗^[4]。因此, 本研究对贝尔面瘫采取鼠神经生长因子联合泼尼松进行治疗, 取得了满意效果。

1 资料与方法

1.1 一般临床资料

选取 2017 年 1 月—2018 年 12 月南方医科大学珠江医院收治的 86 例贝尔面瘫患者为研究对象, 其中男 46 例, 女 40 例; 年龄 18~65 岁, 平均年龄 (40.4 ± 5.8) 岁; 发病至就诊时间 7~72 h, 平均时间 (43.6 ± 7.1) h; 患侧: 左侧 41 例, 右侧 45 例。

1.2 纳入及排除标准

纳入标准: (1) 无头部外伤史及手术史; (2) 满足贝尔面瘫诊断标准^[5]; (3) 临床分期为急性期, 即发病至就诊时间 ≤ 72 h; (4) 年龄 18~65 岁; (5)

能独立完成有关问卷调查; (6) 自愿签订知情同意书; (7) 单侧患病; (8) 无药物过敏史; (9) 入组前未接受糖皮质激素、抗病毒药物、中医中药等相关治疗史。

排除标准: (1) 由多发性硬化、Mobius 综合征、脑炎 (病毒、细菌、真菌)、莱姆病、带状疱疹病毒感染、吉兰-巴雷综合征或结节病等其他病因所致的面神经麻痹者; (2) 孕妇或围产期、哺乳期妇女; (3) 存在神经系统其他部位病变表现 (如复视、锥体束征、肢体或面部感觉减退、眩晕等); (4) 过敏体质者; (5) 存在腮腺、占位性病变、外耳道等其他耳科疾病的表现者; (6) 患有甲状腺功能低下、骨质疏松症或糖尿病等其他疾病者; (7) 合并胃与十二指肠溃疡、精神病、血栓症、高血压、青光眼、心肌梗塞等不宜使用糖皮质激素治疗的其他疾病者; (8) 既往有卒中史者; (9) 肝肾功能不全者; (10) 患有面部或颅底肿瘤、结缔组织病等患者。

1.3 药物

醋酸泼尼松片由浙江仙琚制药股份有限公司生产, 规格 5 mg/片, 产品批号 160924、171215; 注射用鼠神经生长因子由丽珠集团丽珠制药厂生产, 规格 30 μ g/瓶, 产品批号 20161007、20171211。

1.4 分组及治疗方法

将 86 例患者随机分成对照组 (43 例) 和治疗组 (43 例), 其中对照组男 22 例, 女 21 例; 年龄 18~64 岁, 平均年龄 (39.9 ± 5.6) 岁; 发病至就诊时间 7~72 h, 平均时间 (43.8 ± 7.3) h; 患侧: 左侧 22 例, 右侧 21 例。治疗组男 24 例, 女 19 例; 年龄 20~65 岁, 平均年龄 (40.8 ± 5.9) 岁; 发病至就诊时间 7~70 h, 平均时间 (43.3 ± 6.9) h; 患侧: 左侧 19 例, 右侧 24 例。两组患者一般资料对比差

异无统计学意义,具有可比性。

每位患者均予以相同的健康教育(包括嘱患者保持良好心情、适量运动、保证充足睡眠等)、眼部保护等基础治疗。对照组患者晨起顿服醋酸泼尼松片,起始剂量 1 mg/(kg·d),最大剂量≤60 mg/d,连用 5 d;再于 5 d 内逐步减量至停用。治疗组在对照组基础上肌肉注射注射用鼠神经生长因子,30 μg 加入 2 mL 生理盐水,1 次/d。两组患者均连续治疗 10 d。

1.5 疗效判定标准^[6]

治愈:眼睑闭合良好,其他面肌功能(提眉、咀嚼、降下唇等)基本恢复。好转:临床症状(如受累侧皱眉、口角向对侧歪斜、鼓腮等)改善,但遗留不同程度的面肌无力、痉挛等功能障碍。无效:未满足上述标准者。

总有效率=(治愈+好转)/总例数

1.6 观察指标

1.6.1 面神经功能分级标准^[7] 用于评估面神经功能状况及损伤程度,此评价标准是按病人面神经的麻痹程度分为 6 个级别,即 I 级(正常)、II 级(轻度麻痹)、III 级(中度麻痹)、IV 级(中重度麻痹)、V 级(重度麻痹)、VI 级(完全麻痹)。

1.6.2 面神经电图检查 仪器为肌电图/诱发电位仪(上海海神医疗,NDI-092),检测时患者取仰卧位,闭目放松,环境温度为 25℃,具体操作是将接地线、记录电极和刺激电极分别置于患侧手臂部、口轮匝肌口角处、茎乳突孔附近(在耳垂前方或下方),检测患侧肌肉动作电位 M 波潜伏期和波幅。

1.6.3 血浆相关指标测定 治疗前后收集病人静脉血 5 mL,4℃以 3 000 r/min 离心 10 min,分离血浆,而后置于-80℃环境下保存或检测内皮素(ET)和一氧化氮(NO),仪器为生化分析仪(日本 OLYMPUS,型号 AU5421),试剂盒均由上海博耀生物提供,操作按说明书。

1.6.4 面部残疾指数(FDI)^[8] 该问卷共包含 10 个项目,分为两个方面。具体是“躯体功能”(第 1~

5 项),每项评分 2~5 分,前 5 个项目得分之和即为躯体功能总分;“社会生活功能”(第 6~10 项),每项计分 1~6 分,此方面总分为后 5 个项目评分之和。每个方面的总分均采用百分制,分值越高则对应的功能状态越佳。

1.7 不良反应

记录患者用药期间发生的不良事件(如血糖增高、恶心、注射局部疼痛等)。

1.8 统计学分析

使用统计软件 SPSS 19.0 处理数据,计数资料以百分数表示,采取 χ^2 检验,选用 Wilcoxon 秩和检验分析等级资料,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,运用 t 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后,对照组治愈 11 例,好转 24 例,无效 8 例,总有效率为 81.4%;治疗组治愈 16 例,好转 25 例,无效 2 例,总有效率为 95.3%,两组总有效率比较差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 1。

2.2 两组面神经功能分级比较

治疗后,对照组患者面神经功能 I 级和 II 级例数明显增加,IV 级、V 级和 VI 级明显减少;治疗组 I 级和 II 级例数明显增加,III 级和 IV 级明显减少,同组治疗前后比较差异具有统计学意义($P < 0.05$);且治疗后治疗组 I 级和 II 级例数明显多于对照组,III 级和 IV 级明显少于对照组,两组患者比较差异具有统计学意义($P < 0.05$),见表 2。

2.3 两组面神经电图参数比较

治疗后,两组口轮匝肌运动传导 M 波潜伏期较治疗前均显著缩短,M 波波幅则均显著增加,同组治疗前后比较差异具有统计学意义($P < 0.05$);且治疗后治疗组 M 波潜伏期和 M 波波幅明显好于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$),见表 3。

2.4 两组 ET、NO 水平比较

治疗后,两组血浆 ET 较治疗前均显著下降,

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacy between two groups

组别	n/例	治愈/例	好转/例	无效/例	总有效率/%
对照	43	11	24	8	81.4
治疗	43	16	25	2	95.3*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

NO 浓度明显升高,同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P<0.05$);且治疗后治疗组患者血浆 ET、NO 浓度明显好于对照组,两组患者比较差异具有统计学意义 ($P<0.05$),见表 4。

2.5 两组 FDI 评分比较

治疗后,两组 FDI 中躯体功能及社会生活功能评分均显著升高,同组治疗前后比较差异具有统计

学意义 ($P<0.05$);且治疗后治疗组患者 FDI 评分明显高于对照组,两组比较差异具有统计学意义 ($P<0.05$),见表 5。

2.6 两组不良反应比较

对照组有 1 例血糖增高,治疗组出现恶心、注射局部疼痛各 1 例,两组不良反应发生率分别为 2.3%和 4.7%,两组比较差异无统计学意义。

表 2 两组面神经功能分级比较

Table 2 Comparison on functional grading of facial nerve between two groups

组别	n/例	观察时间	I 级/例	II 级/例	III 级/例	IV 级/例	V 级/例	VI 级/例
对照	43	治疗前	0	4	15	16	7	1
		治疗后	11*	12*	14	4*	2*	0*
治疗	43	治疗前	0	3	18	14	6	2
		治疗后	16* [▲]	21* [▲]	4* [▲]	1* [▲]	1	0

与同组治疗前比较: * $P<0.05$; 与对照组治疗后比较: [▲] $P<0.05$

* $P<0.05$ vs same group before treatment; [▲] $P<0.05$ vs control group after treatment

表 3 两组面神经电图参数比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on electroencephalogram parameters of facial nerve between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	M 波潜伏期/ms		M 波波幅/mV	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	43	4.36 $\pm$ 0.62	4.05 $\pm$ 0.71*	0.91 $\pm$ 0.28	1.68 $\pm$ 0.47*
治疗	43	4.43 $\pm$ 0.59	3.74 $\pm$ 0.65* [▲]	1.01 $\pm$ 0.32	2.15 $\pm$ 0.44* [▲]

与同组治疗前比较: * $P<0.05$; 与对照组治疗后比较: [▲] $P<0.05$

* $P<0.05$ vs same group before treatment; [▲] $P<0.05$ vs control group after treatment

表 4 两组 ET、NO 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison on ET and NO levels between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	ET/(ng·L ⁻¹)		NO/(μmol·L ⁻¹)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	43	73.42 $\pm$ 12.86	57.36 $\pm$ 10.20*	42.64 $\pm$ 9.58	52.43 $\pm$ 11.27*
治疗	43	71.29 $\pm$ 11.57	50.18 $\pm$ 8.65* [▲]	45.17 $\pm$ 9.09	59.25 $\pm$ 10.04* [▲]

与同组治疗前比较: * $P<0.05$; 与对照组治疗后比较: [▲] $P<0.05$

* $P<0.05$ vs same group before treatment; [▲] $P<0.05$ vs control group after treatment

表 5 两组 FDI 评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 5 Comparison on FDI scores between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	躯体功能评分		社会生活功能评分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	43	58.76 $\pm$ 13.20	79.50 $\pm$ 8.13*	53.49 $\pm$ 11.37	74.38 $\pm$ 10.24*
治疗	43	61.37 $\pm$ 13.78	87.75 $\pm$ 6.54* [▲]	55.06 $\pm$ 10.93	81.85 $\pm$ 7.30* [▲]

与同组治疗前比较: * $P<0.05$; 与对照组治疗后比较: [▲] $P<0.05$

* $P<0.05$ vs same group before treatment; [▲] $P<0.05$ vs control group after treatment

3 讨论

贝尔面瘫是一种常见的周围神经病,为面瘫最常见的原因。在所有面瘫患者中,70%左右为贝尔

面瘫。文献报道贝尔面瘫的发病率在 0.011 5%~0.053 5%,且男女间无差别^[9]。此类面瘫的确切病因未明,现代医学认为可能与炎症反应、病毒感染

等因素有关。本病的临床特点包括可发生于任何季节、急性起病、表现为单侧周围性面瘫，并无其他可识别的继发原因^[10]。当前临床治疗贝尔面瘫的方法较多，包括药物治疗、眼部保护、外科手术减压、神经康复治疗、理疗、针灸等，但具体治疗方案须根据患者不同病情分期进行合理安排。由于炎症引发的水肿，致使面神经在骨性面神经管内受压，可能是导致贝尔面瘫的关键原因。为此针对该类面瘫急性期患者给予口服糖皮质激素治疗有助于尽快控制炎症、减轻水肿，缓解神经受压，改善面部血液循环，促进神经损伤的恢复，改善预后。

泼尼松作为外源性中效肾上腺糖皮质激素，有广泛的生理及药理效应，包括免疫抑制、抗微生物毒素、多方面的抗炎作用、抗过敏等，同时本品因排钾及水钠潴留作用小，而抗过敏、抗炎作用较强，副作用较少，故而在临床中比较常用^[11]。鼠神经生长因子为神经保护剂，其主要成分系从小鼠颌下腺中提取纯化的多肽类生物活性物质。研究发现鼠神经生长因子可通过营养正常神经元、提高神经-肌肉动作电位幅度、缩短神经-肌肉动作电位潜伏期、调节受损神经元再生及修复机能等药理作用，达到治疗神经损伤的目的^[12]。刘艳艳^[13]报道显示鼠神经生长因子辅助常规疗法治疗贝尔面瘫的疗效显著，且患者耐受性良好。

贝尔面瘫患者面神经传导功能存在一定异常，而面神经电图检查是临床上客观评价面神经传导功能状态的重要手段，患者主要表现为M波潜伏期延长、波幅降低^[14]。ET、NO参与了贝尔面瘫的发病过程，其中ET主要由血管内皮细胞合成、释放，属于强效缩血管物质，有调节微循环的作用，当内皮细胞在炎症因子、缺血缺氧等因素刺激下，会大量释放ET，进一步造成血管痉挛和微循环障碍，从而加重面神经水肿及缺血缺氧，形成恶性循环，使得面瘫病情持续进展^[15]。NO亦主要来源于血管内皮细胞，为强效舒血管因子，有拮抗ET的生理作用，当贝尔面瘫患者血中NO含量下降时，不利于抑制体内ET释放，同时面部正常微循环亦无法维持，继而使受损面神经修复受阻^[16]。FDI是评定面部神经肌肉功能障碍状况的专用测评工具，具有令人满意的信度与构建效度，能有效反映面瘫患者的生活质量水平^[8]。本研究中治疗组总有效率为

95.3%，显著高于对照组的81.4%。治疗后，治疗组面神经功能分级、面神经电图相关参数、血浆ET和NO水平及FDI评分均显著优于同期对照组，且两组副反应均少而轻。提示鼠神经生长因子联合泼尼松是一个治疗贝尔面瘫的安全有效方案。

综上所述，鼠神经生长因子联合泼尼松治疗贝尔面瘫能明显改善患者面神经功能，纠正微循环障碍，提高生活质量，整体疗效显著，且安全可靠，值得临床推广应用。

参考文献

- [1] 赵 杨, 冯国栋, 高志强. 贝尔面瘫诊断及非手术治疗进展 [J]. 中华耳科学杂志, 2014, 12(3): 346-350.
- [2] 李佩佩, 韩跃峰. 贝尔面瘫治疗进展 [J]. 国际耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2016, 40(3): 142-147.
- [3] 全世明, 高志强. 贝尔面瘫治疗指南 [J]. 国际耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2006, 30(4): 274.
- [4] 孙立保. 鼠神经生长因子临床应用研究 [J]. 医学理论与实践, 2011, 24(13): 1538-1539.
- [5] 中华医学会神经病学分会, 中华医学会神经病学分会神经肌肉病学组, 中华医学会神经病学分会肌电图与临床神经电生理学组. 中国特发性面神经麻痹诊治指南 [J]. 中华神经科杂志, 2016, 49(2): 84-86.
- [6] 孙传兴. 临床疾病诊断依据治愈好转标准 [M]. 第2版. 北京: 人民军医出版社, 2002: 198.
- [7] 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志编辑委员会, 中华医学会耳鼻咽喉科学分会. 面神经功能评价标准(讨论稿) [J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2006, 41(1): 22-24.
- [8] 陈平雁, 范建中. 面部神经肌肉系统功能障碍的一种评价手段—面部残疾指数及其信度和效度 [J]. 国外医学: 物理医学与康复学分册, 1997, 17(4): 173-176.
- [9] Baugh R F, Basura G J, Ishii L E, et al. Clinical practice guideline: Bell's palsy [J]. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2013, 149(3 Suppl): S1-27.
- [10] 张 然, 白晓峰. 面神经疾病的诊治—贝尔面瘫 [J]. 中国实用乡村医生杂志, 2015, 22(13): 19-20.
- [11] 陈新谦, 金有豫, 汤光. 新编药理学(第17版) [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2011: 612.
- [12] 李妍慧, 李 寿, 方崇涛. 鼠神经生长因子临床应用研究 [J]. 医药前沿, 2016, 6(31): 65-66.
- [13] 刘艳艳. 鼠神经生长因子治疗贝尔麻痹 [J]. 吉林医学, 2015, 36(16): 3485-3486.
- [14] 张 俊, 牛国忠. 神经传导测定对特发性面瘫诊断及预后的评估价值 [J]. 浙江医学, 2014, 36(8): 703-704.
- [15] 宋建新, 吕 红, 吴立莲, 等. 贝尔面瘫患者血浆内皮素的检测及临床意义 [J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2002, 16(10): 535-536.
- [16] 吕 红, 宋建新. 贝尔面瘫患者血浆内皮素和一氧化氮含量的检测及临床意义 [J]. 医学临床研究, 2008, 25(4): 628-629.