

# 视神经挫伤患者经鼠神经生长因子治疗前后视觉诱发电位变化

刘文文, 姜涛, 刘桂波, 王红艳, 姜丽萍

作者单位: (266003) 中国山东省青岛市, 青岛大学附属医院眼科  
作者简介: 刘文文, 在读硕士研究生, 研究方向: 眼底病、眼外伤。  
通讯作者: 姜涛, 博士, 教授, 主任医师, 主任, 硕士研究生导师,  
研究方向: 眼底病、眼外伤、角膜病、白内障、眼眶疾病。  
lanlandetian20000@163.com  
收稿日期: 2015-04-29 修回日期: 2015-08-14

## Clinical observation of visual evoked potential of optic nerve contusion treated with mouse nerve growth factor

Wen-Wen Liu, Tao Jiang, Gui-Bo Liu, Hong-Yan Wang, Li-Ping Jiang

Department of Ophthalmology, the Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao 266003, Shandong Province, China

Correspondence to: Tao Jiang. Department of Ophthalmology, the Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao 266003, Shandong Province, China. lanlandetian20000@163.com  
Received: 2015-04-29 Accepted: 2015-08-14

### Abstract

• AIM: To observe the changes of visual evoked potential (VEP) of optic nerve contusion treated with mouse nerve growth factor and estimate the efficacy of mouse nerve growth factor.

• METHODS: Thirty-four cases (34 eyes) of optic nerve contusion enrolled from October 2013 to February 2015 were selected and randomly divided into two groups. The treatment group 22 patients (22 eyes) was given the mouse nerve growth factor 30 $\mu$ g, with 2.0mL dissolved in water for injection, intramuscular injection once daily, with an average treatment of 42d, while for the hormones and vitamins medication treatment. For the control group 12 cases (12 eyes), mouse nerve growth factor was not used, other drugs were the same as the treatment group. All patients were accepted a review of vision and VEP at 21, 42d after the treatment.

• RESULTS: After 42d treatment, the difference of best corrected visual acuity showed statistical significance ( $P < 0.05$ ) and VEP P100 latent period was 104.59 $\pm$ 7.54ms, amplitude was 5.12 $\pm$ 1.48 $\mu$ V in treatment group. While, latent period was 113.25 $\pm$ 9.21ms, amplitude was 4.69 $\pm$ 1.89 $\mu$ V in control group. Also, VEP P100 latency of the two groups showed statistical significance ( $t = -3.132$ ,  $P < 0.05$ ) after 42d treatment, while VEP P100 amplitude had the same conclusion ( $t = 2.541$ ,  $P < 0.05$ ). The effective rate was 82% in treatment group, while 42% in control group with significant difference ( $P = 0.026$ ).

• CONCLUSION: Mouse nerve growth factor has

significant efficacy on traumatic optic nerve contusion, the changes of VEP can accurately reflect the conclusion, and VEP has proved to be an important basis on estimating the clinical efficacy.

• KEYWORDS: mouse nerve growth factor; optic nerve contusion; visual evoked potential; clinical efficacy

Citation: Liu WW, Jiang T, Liu GB, et al. Clinical observation of visual evoked potential of optic nerve contusion treated with mouse nerve growth factor. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2015;15(9): 1612-1614

### 摘要

目的: 观察视觉诱发电位(VEP)在鼠神经生长因子治疗外伤性视神经挫伤后的变化, 评价鼠神经生长因子的治疗效果。

方法: 选择2013-10/2015-02我院收治的患者, 共34例34眼, 经临床诊断为外伤性视神经挫伤, 随机分为2组。治疗组22例22眼, 主要采用鼠神经生长因子30 $\mu$ g, 每日1次, 用2.0mL注射用水溶解, 肌肉注射, 用药42d, 同时给予糖皮质激素类及维生素类药物; 对照组12例12眼, 除不加用鼠神经生长因子外, 其他用药同治疗组。所有2组患者均在用药第21、42d复查视力和VEP。

结果: 用药42d后, 治疗组最佳矫正视力差异有统计学意义( $P < 0.05$ ); 治疗组VEP P100波潜伏期为104.59 $\pm$ 7.54ms, 振幅5.12 $\pm$ 1.48 $\mu$ V, 对照组分别为113.25 $\pm$ 9.21ms, 4.69 $\pm$ 1.89 $\mu$ V, 两组之间的差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ); 治疗组有效率82%, 对照组42%, 两组比较有统计学意义( $P = 0.026$ )。

结论: 鼠神经生长因子对外伤性视神经挫伤有显著疗效, VEP变化能够客观准确的反映出临床效果, 是评价临床疗效的重要依据。

关键词: 鼠神经生长因子; 视神经挫伤; 视觉诱发电位; 临床疗效

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2015.9.33

引用: 刘文文, 姜涛, 刘桂波, 等. 视神经挫伤患者经鼠神经生长因子治疗前后视觉诱发电位变化. 国际眼科杂志 2015;15(9): 1612-1614

### 0 引言

视神经挫伤是指外力冲击作用下导致的视神经功能部分或全部丧失, 是一种重要的外伤性致盲眼病<sup>[1]</sup>。其发病机制复杂、视力损伤严重、预后较差的特点给临床治疗带来了极大的难度。目前, 对其治疗并没有统一意见, 而促进视神经的修复和再生, 以及保护边缘神经细胞已受到不少专家人士的认同。作为能直接促进神经损伤修复和再生的治疗药物, 鼠神经生长因子近年来取得一定临床疗效, 引起医学领域的广泛关注<sup>[2-6]</sup>。视觉诱发电位(visual

evoked potential, VEP) 是对于检测视神经损伤变化的相对敏感和准确的临床指标之一。它是由大脑皮层枕区对视觉刺激发生的一簇电信号,代表神经节细胞以上的视信息传递状况<sup>[7]</sup>,在判定视神经挫伤程度方面有非常高的临床价值,从而能够客观准确的反映出鼠神经生长因子的治疗效果。

### 1 对象和方法

**1.1 对象** 选择 2013-10/2015-02 我院收治的外伤性视神经挫伤患者,共 34 例 34 眼(伤眼或受伤较重眼)。其中男 28 例 28 眼,女 6 例 6 眼;年龄 18~50(平均 39.5±8.2)岁。致伤原因为车祸伤、拳击伤、摔伤、爆炸伤及不明原因伤等。伤后到医院就诊时间 7~10d 者 16 例,10~20d 者 12 例,20~30d 者 6 例。治疗前患者清醒,经眼常规视力、瞳孔对光反应、裂隙灯、眼底检查明确无眼部其他疾患,CT 检查排除视神经管骨折(不包括线性骨折)或颅内出血。伤后最佳矫正视力(BCVA)无光感 1 眼、光感~手动 8 眼、指数~0.02 者 10 眼、0.04~0.1 者 10 眼、0.12~0.3 者 3 眼、0.4~0.5 者 2 眼、0.6~0.7 者 0 眼、≥0.8 者 0 眼。随机分为治疗组 22 眼、对照组 12 眼,两组患者性别、年龄以及最佳矫正视力比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性。

### 1.2 方法

**1.2.1 治疗方法** 治疗组 22 眼给予注射用鼠神经生长因子(商品名:恩经复;未名生物医药有限公司;规格为 30μg/支)30μg,以 2.0mL 注射用水溶解,肌肉注射,每日 1 次,用药 42d;口服强的松:按受伤时间 1~7d 者每千克体重 1mg,8~14d 者每千克体重 2/3mg,15~21d 者每千克体重 1/3mg,22~28d 者每千克体重 1/6mg,29~35d 者每千克体重 1/6mg,具体计算按四舍五入原则确定用药片数,增减最小剂量为 1/2 片(2.5mg);口服维生素类药物每日 3 次:维生素 B1 片 10mg/次,维生素 B6 片 10mg/次,甲钴胺片 500μg/次,维生素 C 片 100mg/次。对照组 12 眼除不用注射用鼠神经生长因子外,余药物同治疗组。所有患者用药前、用药第 21d、42d 复查视力及 VEP。

**1.2.2 检查方法** 检查仪器:德国罗兰电生理仪器。方法:安静坐式于半暗室内,清醒状态,自然瞳孔下,双眼同屏幕刺激器中点等高,距离 1m。记录电极置于枕骨粗隆上 2.5cm 处,参考电极置于前额正中央,接地电极置于同侧耳垂。对矫正视力 ≥0.1 者使用 P-VEP 检查, <0.1 者行 F-VEP 检查(避免统计结果出现偏差,对于最佳矫正视力不能看到 1m 处的患者不进行 VEP 的检查)。单眼检查,另眼遮盖,每眼重复检查 2 轮。刺激参数:P-VEP 采用全视野黑白棋盘翻转刺激,刺激频率 2Hz,棋盘格分为大、中、小 3 种,视角分别为 1°20', 1°43', 1°20', 对比度 80%,平均亮度为 90cd/m<sup>2</sup>,分析时间为 300ms,刺激叠加 100 次。F-VEP 采用全视野白色闪光刺激,刺激频率 1Hz,刺激叠加 100 次。观察项目:P100 波潜伏期、振幅。

**疗效评价标准:**根据视力及 VEP 综合评价分为:有效和无效。有效:视力较受伤时改善(以无光感、光感、手动、指数和 0.02、0.04、0.06、0.08 为级差,视力增进 2 级者或视力在 0.1 以上增进 2 行者视为有效)或 P100 波潜伏期较前缩短(缩短 5ms 以上视为有效)、波幅较前增高(增高 30% 以上视为有效)。无效:视力无改善或未达到有效标准,或 P100 波潜伏期及波幅较前无改善或有所延长或未达到有效标准。

**统计学分析:**应用 SPSS 20.0 统计软件,用药 42d 后,两组最佳矫正视力比较采用秩和检验进行统计学分析,以  $P<0.05$  为差异有统计学意义;两组 VEP 的 P100 波潜伏

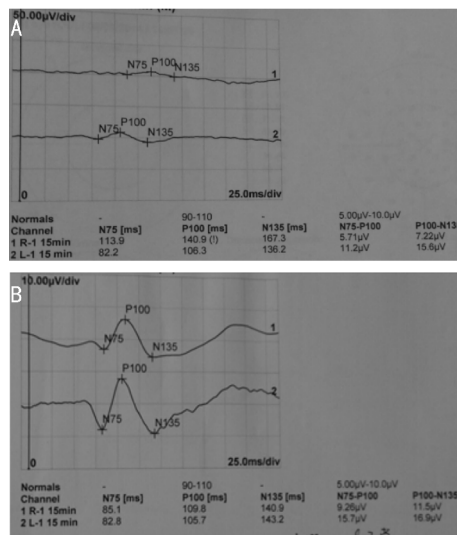


图 1 治疗前后某患者右眼 VEP 的比较 A:治疗前; B:治疗 42d 后。

表 1 两组外伤性视神经挫伤患者治疗前后最佳矫正视力对比

视力	治疗组(22 眼)		对照组(12 眼)	
	治疗前	治疗 42d 后	治疗前	治疗 42d 后
无光感	0	0	1	1
光感~手动	6	1	2	1
指数~0.02	9	1	1	1
0.04~0.1	4	4	6	5
0.12~0.3	2	8	1	2
0.4~0.5	1	4	1	1
0.6~0.7	0	2	0	1
≥0.8	0	2	0	0

表 2 两组外伤性视神经挫伤 VEP 的 P100 波比较

组别	时间	眼数	P100 波潜伏期(ms)	P100 波振幅(μV)
治疗组	治疗前	22	116.73±12.51	3.82±2.43
	治疗 42d 后	22	104.59±7.54	5.12±1.48
对照组	治疗前	12	115.98±13.08	4.06±1.72
	治疗 42d 后	12	113.25±9.21	4.69±1.89

期及振幅比较采用独立样本  $t$  检验,数值均采用  $\bar{x} \pm s$  表示,以  $P<0.05$  为差异有统计学意义;两组疗效采用 Fisher 确切概率法进行统计学分析,以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。治疗组用药不同时间点视力及 VEP 的比较采取重复测量方差分析,以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

### 2 结果

**2.1 用药前后两组患者最佳矫正视力的比较** 两组最佳矫正视力比较显示用药 42d 后视力均有一定的改善。其中治疗组用药前无光感 0 眼,最佳矫正视力 ≥0.3 者 1 眼;用药后无光感 0 眼,最佳矫正视力 ≥0.3 者 12 眼,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。对照组用药前无光感 1 眼,最佳矫正视力 ≥0.3 者 2 眼;用药后无光感 1 眼,最佳矫正视力 ≥0.3 者 4 眼,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),见表 1。

**2.2 用药前后两组患者 VEP 的比较** 用药好转后 P-VEP 显示波形潜伏期缩短、振幅升高,见图 1;治疗 42d 后,治疗组与对照组 P100 波潜伏期差异有统计学意义( $t=-3.132, P<0.05$ )、波幅差异有统计学意义( $t=2.541, P<0.05$ ),见表 2。

**2.3 两组疗效的比较** 治疗组 22 眼,有效 18 眼,有效率 82%。对照组 12 眼,有效 5 眼,有效率 42%。两组间疗效的差异有统计学意义( $P=0.026$ )。



2.4 治疗组用药时间比较 治疗组 22 眼用药前 P100 波潜伏期、振幅分别为  $116.73 \pm 12.51 \text{ms}$ 、 $3.82 \pm 2.43 \mu\text{V}$ ；用药 21d 时 P100 波潜伏期、振幅分别为  $111.32 \pm 10.31 \text{ms}$ 、 $4.32 \pm 2.38 \mu\text{V}$ ；用药 42d 时 P100 波潜伏期、振幅分别为  $104.59 \pm 7.54 \text{ms}$ 、 $5.12 \pm 1.48 \mu\text{V}$ 。用药前与用药 21d 时相比，P100 波潜伏期无统计学意义 ( $P=0.116$ )，振幅无统计学意义 ( $P=0.058$ )；用药前与用药 42d 时相比，P100 波潜伏期有统计学意义 ( $P=0.021$ )，振幅有统计学意义 ( $P=0.046$ )；用药 21d 时与用药 42d 时相比，P100 波潜伏期有统计学意义 ( $P<0.05$ )，振幅无统计学意义 ( $P>0.05$ )。

### 3 讨论

视神经挫伤是颅脑外伤中常见和严重的并发症之一，约占闭合性颅脑外伤的 0.5% ~ 5%<sup>[8]</sup>，是严重的外伤性致盲疾病。视神经可分为四部分：眼内段、眶内段、管内段、颅内段<sup>[9]</sup>，由于眶内和颅内段神经可以相对自由移动，90% 视神经挫伤是管内段的间接性挫伤<sup>[10]</sup>。视神经是视网膜神经节细胞 (retinal ganglion cells, RGCs) 的一部分，视神经挫伤后 RGCs 生存的微环境发生了改变，细胞发生凋亡，视神经的功能就会发生不可逆的损伤，从而影响视力。视神经挫伤后，视力的保存和恢复程度主要取决于 RGCs 的存活数量以及其轴突的再生情况<sup>[11]</sup>。随着经济的发展，车祸、外伤性疾病增多，该病呈逐年递增变化。虽然有文献报道认为最多 48% 患者视力可能会有一定的改善<sup>[12]</sup>，但实际工作中只进行临床观察而不采取任何治疗难以接受，因此，在挽救现有残存视力的基础上进一步促进损伤神经的修复是临床医生的治疗目标。

神经生长因子 (nerve growth factor, NGF) 是 20 世纪 50 年代有意大利科学家 Rita Levi Montalcini 博士和美国科学家 Stanley Cohen 博士发现并纯化的对中枢和周围神经元的生长、发育、正常状态的维持、损伤后的保护和轴突的有效再生都有着重要生长因子蛋白<sup>[13]</sup>。NGF 对神经系统的作用主要有两方面<sup>[6,13]</sup>：一方面是 NGF 能使 RGCs 以及中枢神经系统的纹状体、基底前脑的胆碱能神经元存活，提高神经细胞存活率；另一方面，NGF 能通过减少髓鞘脱落、促进雪旺细胞的增殖、加快变性坏死髓鞘的清除来增强受损神经元的髓鞘修复。此外，NGF 还能增加交感神经、感觉神经节的数目，增加神经体积、延长神经纤维，营养正常细胞，促进神经元发育、分化，修复损伤神经等。应用 NGF 已成为增强神经元再生的首选。

王军志等<sup>[14]</sup>临床研究中，证明鼠神经生长因子 (mNGF) 与人类同源性为 90%<sup>[15-16]</sup>。mNGF 是以雄性小鼠颌下腺为原材料研制的生物活性蛋白。本研究选取 34 眼病例，随机分为 2 组，治疗组采用 mNGF 治疗，总有效率为 82%，与大量文献报道数据基本相符<sup>[2,17-18]</sup>，并与对照组中有效率 42% 比较有统计学意义 ( $P=0.026$ )，证明了鼠神经生长因子的显著效果。另外，遵从医嘱按时用药对于改善疾病也有一定的意义。

VEP 主要反映视网膜神经节细胞至视中枢的视觉信息的传递功能，其潜在在 100ms 左右的正波 (P100) 最稳定和最具代表性，临床上主要依据测量该波潜伏期和波幅值来判断视功能情况<sup>[19]</sup>。P100 潜伏期主要反映黄斑部中心凹神经节细胞纤维至视中枢对视觉冲动的传导速度；波幅在一定程度上反映该区视网膜神经节细胞的生理状态。其中 P-VEP 主要反映视网膜神经节细胞至视中枢的视觉信息的传递功能，即黄斑中心凹的形觉视功能，与视力关系密切；F-VEP 反映的是包括周边部视网膜快相传入纤

维在内的大部分视神经传导功能，即反映视路传导的总体情况<sup>[20]</sup>。治疗组的 P100 波在治疗后潜伏期平均值为  $104.59 \pm 7.54 \text{ms}$ ，较受伤前缩短，平均振幅  $5.12 \pm 1.48 \mu\text{V}$ ，较前升高。相对于对照组的平均潜伏期  $113.25 \pm 9.21 \text{ms}$ 、平均振幅  $4.69 \pm 1.89 \mu\text{V}$ ，差异有统计学意义 ( $P<0.05$ )。经过比较可得知，两组无论是 P100 潜伏期还是振幅，均显示出好转的效果，但采用 mNGF 的治疗组效果更突出，且效果的差异有意义。最后，用药天数的研究中，足疗程用药 42d 后的 VEP 检查结果较用药前的差异有统计学意义 ( $P<0.05$ )，这也提示了临床工作者连续用药对于视神经挫伤的恢复是很有价值的。

综上所述，外伤性视神经挫伤的药物治疗目前主要有皮质类固醇、脱水剂、血管扩张剂、维生素类等，但治疗效果并不可观，mNGF 的问世为患者带来了福音。另外，对于脑卒中、颅脑损伤、新生儿缺血性脑卒中、糖尿病性周围神经性病变、缺血性视神经疾病等均也有一定的治疗效果。mNGF 联合多种药物治疗外伤性视神经挫伤有很高的临床价值的，值得推广。

### 参考文献

- 1 王怀洲, 宋维贤. 外伤性视神经病变的研究进展. 美国际眼科杂志 2002;2(4): 15-19
- 2 单明华, 王云松. 注射用鼠神经生长因子治疗视神经挫伤的疗效观察. 广州医学院学报 2013;41(1): 29-30
- 3 王望晓. 鼠神经生长因子治疗视神经挫伤 31 例. 中国药业 2013;22(11):53-54
- 4 Tabit CE, Chung WB, Hanthurg NM, et al. Endothelial dysfunction in diabetes mellitus: molecular mechanisms and clinical implication. *Rev Endocr Metab Disord* 2010;11(1):61-74
- 5 Endemann DH, Schiffrin EL. Endothelial dysfunction. *J Am Soc Nephrol* 2010;15(8):1983-1992
- 6 Paoletti F, Malerba F, Ercole B, et al. A comparative analysis of the structural, functional and biological differences between Mouse and Human Nerve Growth Factor. *Biochim Biophys Acta* 2015;1854(3):187-197
- 7 周鑫. 眼外伤后视力的视觉诱发电位评估. 国际眼科杂志 2013;13(10):2068-2070
- 8 惠蓉. 眼微循环及相关疾病. 北京:北京医科大学、中国协和医科大学联合出版社 1993;153-158
- 9 Selhorst JB, Chen Y. The Optic Nerve. *Semin Neurol* 2009;29(1):29-35
- 10 Levin LA, Baker RS. Management of traumatic optic neuropathy. *J Neuroophthalmol* 2003;23(1):72-75
- 11 Steinsapir KD, Goldberg RA. Traumatic optic neuropathy. *Surv Ophthalmol* 1994;38(6):487-578
- 12 Lee V, Ford RL, Xing W, et al. Surveillance of traumatic optic neuropathy in the UK. *Eye (Lond)* 2010;24(2):240-250
- 13 Fan C, Wang Y, Zhang Y, et al. Clinical efficacy of mouse nerve growth factor in treatment of occupational hand-arm vibration disease. *Zhonghua Lao Dong Wei Sheng Zhi Ye Bing Za Zhi* 2014;32(12):924-927
- 14 王军志, 蒋琳, 饶春明, 等. 鼠神经生长因子临床受试者血清抗体检测. 药物分析杂志 2002;22(1):59-62
- 15 Bradshaw RA. Nerve growth factor. *Annu Rev Biochem* 1978;47:191-216
- 16 Hendry IA. Developmental changes in tissue and plasma concentrations of the biologically active species of nerve growth factor in the mouse, by using a two-site radio immunoassay. *Biochem J* 1972;128(5):1265-1272
- 17 赵茂竹, 陆君华, 林莉. 神经生长因子联合甲强龙治疗视神经挫伤的临床分析. 中国中医眼科杂志 2013;23(5):317-319
- 18 陈迎月, 郑帆, 陈勤. 复方樟柳碱联合鼠神经生长因子治疗视神经挫伤临床观察. 海峡药业 2011;23(9):102-103
- 19 杨炳建, 陈兵, 杨青华, 等. 视觉诱发电位在眼外伤视功能评价中的临床应用. 中国实用神经疾病杂志 2009;12(6):13-15
- 20 唐慧, 杨丽. 视神经挫伤眼底荧光血管造影、闪光视觉诱发电位检查及临床治疗. 眼科新进展 2010;30(3):282-286