

DOI:10. 11798/j. issn. 1007-1520. 201706015

· 短篇论著 ·

鼠神经生长因子治疗 Ramsay-Hunt 综合征的疗效观察

刘 畅¹, 杨雅骊², 郑荣华¹

(1. 上海中医药大学附属龙华医院 耳鼻咽喉科, 上海 200032; 2. 第二军医大学附属长征医院 皮肤科, 上海 200003)

摘 要: **目的** 观察鼠神经生长因子治疗 Ramsay-Hunt 综合征的疗效。**方法** 回顾性分析 2010 年 1 月 ~ 2013 年 12 月收治的 23 例 Ramsay-Hunt 综合征患者, 随机分成两组, 对照组 (12 例) 予以常规抗病毒激素等支持对症处理, 观察组 (11 例) 在对照组治疗基础上予以鼠神经生长因子治疗。治疗前后分别对比两组患者 H-B 面神经功能分级、起效时间、平均疗程, 测定面神经传导速度。**结果** 治疗后观察组较对照组在面神经功能分级、起效时间、平均疗程以及面神经传导速度上均有改善, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。**结论** 鼠神经生长因子治疗 Ramsay-Hunt 综合征疗效好, 临床上应尽早诊断及及时治疗。

关 键 词: 鼠神经生长因子; Ramsay-Hunt 综合征; 面神经麻痹

中图分类号: R764. 1⁺5 文献标识码: A [中国耳鼻咽喉颅底外科杂志, 2017, 23(6): 566 – 569, 576]

Therapeutic effect of mouse nerve growth factor for Ramsay-Hunt syndrome

LIU Chang¹, YANG Ya-li², ZHENG Rong-hua¹

(1. Department of Otolaryngology, Longhua Hospital, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200032, China; 2. Department of Dermatology, Changzheng Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200003, China)

Abstract: **Objective** To observe the therapeutic effect of mouse nerve growth factor for Ramsay-Hunt syndrome. **Methods** Clinical data of 23 patients suffering from Ramsay-Hunt syndrome from Jan 2010 to Dec 2013 were analyzed retrospectively. They were randomly divided into observation group ($n = 11$) and control group ($n = 12$). The patients of the control group were given conventional therapy of antiviral drugs and steroid hormone, while those of the observation group received additional treatment of mouse nerve growth factor on the basis of the control group. Their therapeutic effects were evaluated with House-Brackmann scale of facial nerve function, initial effect time, average course of treatment and facial nerve conduction velocity. The difference of the therapeutic effect between the two groups was compared. **Results** After treatment, the House-Brackmann scale and conduction velocity of facial nerve of the observation group were more significant improved than those of the control group. The initial effect time and average course of the observation group were shorter than those of the control group. All the differences between the two groups were statistically significant (all $P < 0.05$). **Conclusion** Mouse nerve growth factor is effective for the treatment of Ramsay-Hunt syndrome. This disease should be diagnosed as soon as possible and timely treatment should be given.

Key words: Mouse nerve growth factor; Ramsay-Hunt syndrome; Facial nerve paralysis

[Chinese Journal of Otorhinolaryngology-Skull Base Surgery, 2017, 23(6): 566 – 569, 576]

Ramsay-Hunt 综合征是由水痘 – 带状疱疹病毒侵犯脑神经所致一组综合征, 主要侵犯面神经, 又称 Hunt 氏面瘫, 病情较重, 常规疗法疗效差, 常遗留后遗症。本病典型表现为患耳剧痛、耳廓或外耳道带状疱疹, 同侧周围性面瘫, 可伴有耳聋、耳鸣、眩晕等

内耳症状^[1-2]。周围性面瘫主要表现为面部肌肉瘫痪、眼睑闭合不全、额纹及鼻唇沟变浅或消失、流涎、漱口进食时漏水、感觉减退等。严重影响患者生活质量^[3]。治疗方式包括抗病毒、激素等支持对症治疗, 以及面神经减压等显微手术。近年来, 鼠神经生长因子对神经损伤的良好治疗效果引起了大家的重视, 治疗急性面神经炎、贝尔氏面瘫等亦取得良好效果。本文采用鼠神经生长因子治疗 Ramsay-Hunt 综

作者简介: 刘 畅, 女, 硕士, 住院医师。
通信作者: 刘 畅, Email: 57898622@qq.com

合征患者 23 例,取得良好效果。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择 2010 年 1 月~2013 年 12 月在我科治疗的 Ramsay-Hunt 综合征患者 23 例,男 14 例,女 9 例;年龄 15~69 岁,平均 (43.1 ± 3.3) 岁;病程 1~7 d,平均 (3.6 ± 1.2) d;病变部位:左侧 13 例,右侧 10 例。23 例患者均有病侧耳痛与外耳道疱疹,8 例伴听力下降及耳鸣。

所有患者入院后完善常规检查,患者随机分为治疗组和观察组两组。治疗组 12 例,男 8 例,女 4 例;年龄 21~69 岁,平均 (43.1 ± 3.3) 岁,病程 1~6 d,平均 (2 ± 1.5) d;病变部位:左侧 6 例,右侧 6 例;House 分级:Ⅳ级损伤 10 例,Ⅴ级损伤 2 例。观察组 11 例,男 6 例,女 5 例;年龄 15~45 岁,平均 (34.2 ± 3.5) 岁;病程 1~5 d,平均 (2 ± 1.3) d;病变部位:左侧 7 例,右侧 4 例;House 分级:Ⅳ级损伤 8 例,Ⅴ级损伤 3 例。两组一般资料情况差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 辅助检查和纳入标准

辅助检查:面神经肌电图检查,示面神经不完全性损伤 22 例,完全性损伤 1 例。纯音测听检查,6 例为神经性聋,其中轻度聋 5 例,听力阈值在 24~40 dB,听力曲线呈渐降型;中度聋 1 例,听力阈值在 45~60 dB,听力曲线陡降有波动倾向;两者均高频听力损失较重。2 例为中度混合性聋,听力阈值在 45~65 dB,高频与低频听力均有损失,听力曲线高频气、骨导曲线呈一致性下降。声导抗检查,14 例镫骨肌反射存在;9 例镫骨肌反射消失;所有患者鼓室导抗图均以 A 型为主。其中 5 例患者伴持续性的高调性蝉鸣与眩晕,3 例患者偶有感间断的轰鸣与眩晕;23 例患者均行内听道 CT 扫描检查,排除内听道及桥脑小脑角占位性病变。排除中枢性面神经麻痹,以及由于脑血管意外、中耳炎、脑膜炎等造成的周围性面瘫或突发性面瘫患者,排除既往有面神经病变者。

纳入的标准参考《面神经疾病》中 Ramsay-Hunt 综合征的诊断标准^[1]。以 House-Brackmann (H-B) 法进行面神经功能分级^[3]。Ⅰ级:无面瘫,功能正常;Ⅱ级:不易察觉的轻度面瘫,表现为注意观察才能发现的轻度面瘫,轻闭眼即可使眼睑完全闭合,用力抬额时可见轻度额纹不对称,轻微联带运动,无面

肌痉挛;Ⅲ级:容易察觉的面瘫,表现为明显但不觉难看的面部不对称,可有指额不能,眼睑可全闭合,口周肌肉运动有力,但用力时不对称,联带运动、痉挛均可有,但不影响面容;Ⅳ级:包括中重度、重度及完全面瘫,表现为面容难看,指额不能,眼睑不能完全闭合,用力时口周运动不对称,明显联带运动、痉挛;Ⅴ级:只有轻微面肌运动,眼睑不能闭合,口周轻度运动,联带运动痉挛消失,或无面肌运动,缺乏张力,无联带运动,无痉挛。

1.3 治疗方法

治疗组予以抗病毒药物、激素消肿、营养神经等药物治疗。予阿昔洛韦注射液 0.2 g,每日 2 次静脉滴注,连续 10 d;地塞米松 30 mg/d,静脉输注,连续 5 d,逐渐减量停药;维生素 B1 210 mg,腺苷钴胺 1.2 mg,用药 2 周,后改用口服药物。疱疹局部给予阿昔洛韦软膏涂敷。

观察组则在治疗组治疗的基础上,加用鼠神经生长因子 30 mg(商品名思经复),肌注,每日 1 次,共 28 d。

1.4 疗效评估

在治疗前及治疗 28 d 后分别进行疗效评估:①以 House-Brackmann (H-B) 面神经功能分级法进行疗效评估。治愈:Ⅰ级,显效:Ⅱ级,有效:Ⅲ级,无效:Ⅳ级及以下;②面神经传导速度测定:应用神经电生理仪器,在面神经干穿出的茎乳孔进行刺激,在口轮匝肌处用表面电极记录,计算公式:面神经传导速度=刺激点至记录点距离/面神经传导潜伏期。

1.5 统计学处理

采用 SPSS 13.0 软件处理,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验; $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

经治疗并随访 6 个月以上,所有患者耳部疱疹大多数在 2 周内消退,面瘫多于 3 周至 3 个月内恢复。8 例听力下降者,5 例轻度聋完全恢复,听力阈值均在 25 dB 以内;3 例中度聋,2 例听力阈值恢复至 35~40 dB,1 例好转,高频听力损失均较前改善;眩晕均消失。3 例遗留持续性蝉鸣音耳鸣,音调较前减低。3 例后遗神经痛。治疗组及观察组治疗过程中无任何不良反应和副作用发生。

面神经评分:治疗 28 d 后,根据 H-B 面神经分级法进行疗效评估,观察组 6 例治愈,占 54.55% (6/11),4 例显效,占 36.36% (4/11),1 例有效,占

9.09% (1/11)。观察组总有效率为 100%。治疗组 5 例治愈,占 41.67% (5/12),4 例显效,占 33.33% (4/12),2 例有效,占 16.67% (2/12),1 例无效,占 8.33% (1/12)。治疗组总有效率为 91.67%。两组有效率比较差异具有统计学意义 ($P = 0.000336$),见表 1。

表 1 两组患者疗效比较 [例(%)]

疗效	观察组	对照组
治愈	6(54.55)	5(41.67)
显效	4(36.36)	4(33.33)
有效	1(9.09)	2(16.67)
无效	0(0.00)	1(8.33)

起效时间和平均疗程:治疗过程中,两组患者面瘫改善的顺序多为先出现眼裂好转,继而或同时出现口角倾斜改善,最后为额纹好转。观察组平均起效时间为 5.46 d,对照组为 7.93 d。观察组平均疗程为 17.08 d,对照组为 23.07 d。与治疗组相比,观察组的平均起效时间和平均疗程都明显缩短,差异具有统计学意义 ($P < 0.05$),见表 2。

表 2 两组患者起效时间和平均疗程的比较 (d, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	起效时间	平均疗程
观察组	11	5.46 $\pm$ 2.03	17.08 $\pm$ 8.26
治疗组	12	7.93 $\pm$ 2.14	23.07 $\pm$ 10.54
<i>P</i>		0.000724	0.0144
<i>t</i>		-	1.75

面神经传导速度:在治疗前两组患者的面神经传导速度未见明显差异,治疗 28 d 后观察组、治疗组的患侧面神经传导速度均上升,接近健侧,观察组改善较治疗组明显,差异具有统计学意义 ($t = 3.08$, $P < 0.00247$),见表 3。

表 3 两组患者面神经传导速度分析 (m/s, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	治疗前		治疗后	
		健侧	患侧	健侧	患侧
观察组	11	2.71 $\pm$ 0.54	0.50 $\pm$ 0.42	2.68 $\pm$ 0.61	2.14 $\pm$ 0.87
治疗组	12	2.60 $\pm$ 0.80	0.45 $\pm$ 0.66	2.60 $\pm$ 0.83	1.26 $\pm$ 0.39
<i>P</i>		0.000212		0.00247	

3 讨论

Ramsay-Hunt 综合征 (ramsay-hunt syndrome, RHs),又称为带状疱疹膝状神经节综合征、Hunt 氏

面瘫,是由水痘 - 带状疱疹病毒 (varicella zoter virus, VZV)感染引起的一组综合征,表现为多发性颅神经炎^[1-2]。1907 年由 Ramsay-Hunt 首先报告而以此命名。主要症状为:一侧耳部剧痛、耳部疱疹、同侧周围性面瘫、可伴有听力和平衡障碍。该病发病率不高,面瘫程度较重,预后欠佳,可遗留面瘫或神经痛。检查血清 VZV 抗体可协助诊断。神经电生理检测是评估面神经损害、功能状态和预后最精确的客观方法^[3]。

水痘 - 带状疱疹病毒可侵犯Ⅲ ~ X 组脑神经,以面神经最为常见,其中面神经运动支受损概率最高,也可累及耳蜗神经、前庭神经、三叉神经、听神经、舌咽神经和迷走神经。面神经运动支受损可引起同侧面部表情肌运动麻痹,出现相应的周围性面瘫症状。还常有平衡及听力障碍主诉,还可能导致听力障碍和耳廓及其周围的带状疱疹后遗神经痛。

病毒感染神经后,病理改变主要为神经外膜和内膜的小血管有散在淋巴细胞浸润,可引起面神经脱髓鞘或轴突变性,严重时可导致膝状神经节神经细胞坏死,纤维增生和神经再生错向^[4]。病毒感染面神经后还可导致面神经血运障碍、缺血、水肿,而面神经受到面神经骨管的限制,产生水肿 - 缺血的恶性循环,加重神经的变性。若为脱髓鞘型病变则面神经功能可以完全恢复,若为轴索退行变则面神经功能可能恢复不完全,且恢复缓慢。

依据水痘 - 带状疱疹病毒侵犯深度及范围,Ramsay-Hunt 综合征在临床诊断上可以被分为3 种类型^[1]。I 型:耳部带状疱疹;Ⅱ型:耳部带状疱疹合并面瘫;Ⅲ型:耳部疱疹并发面瘫及内耳功能障碍,病变累及舌咽、迷走神经,可出现咽痛、耳痛、心动徐缓、暂时性高血压等症。

Ramsay-Hunt 综合征的早期诊断和及早用药,与预后直接有关。治疗方法主要采用糖皮质激素、抗病毒剂及神经营养药,以及理疗等联合治疗^[3]。早期给予大剂量皮质类固醇激素可以减轻炎症,阻止病毒对神经节和神经纤维的毒性和破坏作用,促进面瘫恢复,并减少带状疱疹后遗神经痛的发生率。抗病毒剂可缩短病程,缓解疼痛,防止带状疱疹感染扩散。由于单纯激素的使用治疗有可能使病毒易于扩散,因此无论疱疹何时出现都应给予抗病毒治疗。Ramsay-Hunt 综合征不同时期的病理改变具有特异性,早期以神经水肿 - 缺血为主,晚期可能出现神经粘连、髓鞘脱失或轴索变性等严重并发症,因此,在抗病毒和激素联合应用的同时,营养和保护神经,促

进神经功能恢复,对疗效预后也是至关重要的。Ramsay-Hunt 综合征主要侵犯的面神经主要是有髓神经,促进神经纤维髓鞘化和轴突的再生是损伤面神经功能恢复的关键^[5-6]。

神经生长因子是一种多亚基蛋白,通过分布在效应细胞上的特异受体[高亲和力受体(酪氨酸激酶,TrKA)和低亲和力受体(P75)],通过两种信号转导方式(细胞膜受体介导的跨膜信号转导和轴突末梢受体介导的膜内信号传导)发挥作用^[6-7]。可促进神经系统发育,并营养神经细胞,有助于维持神经系统成熟,对中枢和周围的受损神经组织都具有修复作用,可促进轴突定向再生,改善神经功能连接^[8-9]。

鼠神经生长因子(恩经复)是从小鼠下颌下腺中提取的纯化神经生长因子,属于一种神经细胞生长调节因子,与人的神经生长因子具有同源性,所含成分还包括甘露醇和人血白蛋白。恩经复具有营养神经、保护神经及促进神经生长的作用,主要用于中枢和周围神经系统受损的修复,神经功能障碍的疾病,不良反应较小^[10]。既往研究表明,鼠神经生长因子可减轻动物胫神经的髓鞘囊肿的发生,减少变性的胫神经的纤维数量,可通过促进神经细胞内的钙离子向细胞外释放,引起神经细胞紧张性增强,兴奋性降低,促进血管扩张增强,加大血流量。可改善己二酮和丙烯酰胺造成的大鼠中毒性周围神经病所致的肢体运动功能障碍,缩短神经-肌肉动作电位潜伏期,并提高神经-肌肉动作电位幅度^[10]。各种研究结果均表明,鼠神经生长因子具有营养神经元和促进轴突生长的双重生物学效果,对中枢和周围神经元的发育、分化、生长、再生和功能特异性表达均有重要的调节作用^[11-15]。

本研究中我们对 Ramsay-Hunt 综合征患者使用了抗病毒、激素等治疗,对观察组患者加用了鼠神经生长因子,疗程为 28 d。我们发现,观察组在各个疗效指标上都优于对照组。观察组治疗总有效率为 100%,起效时间、平均疗程较对照组明显缩短,面神经传导速度也明显提高。提示鼠神经生长因子不仅有助于神经修复,而且能够加速神经修复的时间,这些与既往实验研究中,鼠神经因子能够促进神经突起生长、促进轴突定向再生等营养、修复神经的功能的研究结果都是一致的。

既往临床研究中,可以发现神经生长因子对于外伤、炎症导致的神经损伤都具有良好的疗效^[16-20]。但是 Ramsay-Hunt 综合征是由病毒感染引起的多组脑神经损伤,病理改变复杂,病情重,鼠神

经营养因子对于本病的疗效,尚无相关研究报道,临床上应用较少。本研究中,我们发现鼠神经营养因子治疗 Ramsay-Hunt 综合征的起效快、疗效好,无不良反应,提示鼠神经营养因子对于病毒导致的多组神经损伤,同样具有良好的疗效,为我们的临床治疗提供了更多的选择。

通过本次研究,我们发现 Ramsay-Hunt 综合征预后的主要影响因素包括^[21-22]:①早期诊断和治疗,一旦延误时间过长,面神经出现变性或纤维化,则治疗效果差;②面神经受损的部位,病变部位低者较部位高者,面瘫恢复时间短。如面瘫伴重度感音神经性聋和眩晕者病变在内听道段或迷路段,面瘫大都恢复差;③病变的严重程度:面肌电图检查提示面神经不完全损伤者,面瘫大都可以完全恢复;而完全损伤者,面神经功能恢复差。本组检测 23 例,22 例不完全损伤者,经治疗均不同程度的缓解,而 1 例面神经完全损伤者,保守治疗无效。

从本次研究中治疗效果看,鼠神经生长因子治疗 Ramsay-Hunt 综合征临床效果明显,不仅提高了临床效果,且缩短了治疗时间。但是本研究数量太少,且未对治疗后的面神经 CAMP 振幅、瞬目反射等面神经评估结果进行检测,结果存在一定的不足,需要进一步扩大样本量,完善治疗前治疗后评估指标,进一步验证鼠神经生长因子对 Ramsay-Hunt 综合征的疗效。

参考文献:

- [1] 迟放鲁. 面神经疾病[M]. 上海:上海科学技术出版社,2007:243-247.
- [2] 吴江. 神经病学[M]. 第2版. 北京:人民卫生出版社,2010:118-120.
- [3] 王兴林,黄德亮. 面神经麻痹[M]. 北京:人民军医出版社,2002:173-175.
- [4] Dankuc D, Milosevic D, Komazec Z. Otogenic herpes zoster the Ramsay-Hunt syndrome[J]. Med Pregl, 2000, 53(5-6):309-312.
- [5] 张杰,薛宏斌. 周围神经损伤后修复再生机制的研究进展[J]. 医学信息,2010,23(6):22-23.
- [6] Brach JS, Van Swearingen J, Delitto A, et al. Impairment and disability in patients with facial neuromuscular dysfunction[J]. Otolaryngol Head Neck Surg, 1997, 117(4):315-321.
- [7] 白春娇,王廷华. 神经营养因子研究现状[J]. 四川解剖学杂志,2008,16(1):30-35.
- [8] 王红雁. 鼠神经生长因子的临床应用[J]. 现代医药卫生, 2008,21(3):243-244.
- [9] 中国神经生长因子临床专家共识协作组. 神经生长因子(恩经

(下转第 576 页)