

文章编号 1007-9564(2002)08-0837-02

药物防治失神经面肌萎缩的实验研究

063000 河北省唐山市工人医院耳鼻喉科 孟丽娜 李健东* 李学佩**

关键词 面瘫 失神经 肌萎缩 碱性成纤维细胞生长因子 神经生长因子

摘要 **目的** 寻找防治失神经面肌萎缩的药物。**方法** 手术切断 16 只家兔左侧颞骨内面神经,术后被随机平均分入 4 个组,经皮直接向左侧鼻唇提肌内注射,分别给予 0.1ml 的生理盐水、生理盐水 + NGF、生理盐水 + bFGF、生理盐水 + NGF + bFGF,每周 1 次,共注射 5 次。第六十天处死,称量双侧鼻唇提肌湿重,取肌组织做常规病理检查。**结果** 4 组湿重改变率分别为 59.02%、51.39%、91.68% 和 72.37%;bFGF 组与术后注射生理盐水组有明显差异;其他各组间无统计学差异;光镜检查发现 bFGF 组肌萎缩程度最轻。**结论** bFGF 靶肌注射有防治失神经面肌萎缩的作用。

EXPERIMENTAL STUDY ON DRUG PREVENTION AND TREATMENT OF FACIAL MUSCLE ATROPHY Meng Lina, Li Jiandong, Li Xuepei, Tangshan Workers' Hospital, Hebei, Tangshan 063000

Key Words Facial paralysis Deinnervation Muscle atrophy Basic fibroblast growth factor Nerve growth factor

Abstract Objective To find a kind of drug that can prevent and treat the facial muscle atrophy in deinnervation.

Methods Vertical segments of the left facial nerve of the rabbits were cut for the experiment. The rabbits were randomly allocated into 4 groups. After surgery each group received injections of saline, saline + NGF, saline + bFGF, saline + bFGF + NGF respectively into their left nasal labial elevator muscles. The injection was carried out once a week for five weeks and all the rabbits were killed on the 60th day after surgery. Wet weight of the muscles and HE histology were used to investigate the muscle atrophy. **Results** The rates of the wet weight were 59.02%, 51.39%, 91.68%, and 72.37% respectively in the each group. In the bFGF group, the muscles showed slight atrophy under light microscope. There was a significant difference in the wet weight between the bFGF group and the saline group and no significance among other groups.

Conclusion Facial muscle atrophy can be partly prevented by bFGF target muscle injection.

中图分类号 R965 文献标识码 A

很多周围性面瘫患者面肌有不同程度的萎缩,造成了面部永久性的不对称,目前尚无有效的治疗方法。近年来,碱性成纤维细胞生长因子(basic fibroblast growth factor, bFGF)被证实对所有中胚层来源的组织均有强大的促增殖作用^[1],神经生长因子(nerve growth factor, NGF)对下肢肌肉的保护作用也已得到证实^[2]。本研究旨在通过动物实验,来探索这两种药物是否对失神经面肌萎缩有防治作用。

1 材料与方法

北京大学医学部实际动物科学部提供大白兔 20 只。bFGF,珠海东大生物制药公司生产的重组牛碱性成纤维细胞生长因子。NGF,购于北京邦定泰克生物有限公司。二种药物均为冻干粉剂,生理盐水溶解为每 0.1ml 含 bFGF200U,每 0.1ml 含 NGF20U。4 只动物作为正常对照,16 只动物制作动物模型。2%戊巴比妥钠溶液 300mg/kg 体重和氯胺酮 0.1g 腹腔内注射麻醉。左耳后切口,磨除骨质,找到面神经的第二膝部,切除一段面神经,形成 4mm 长的神经缺损,逐层缝合切口。手术后动物被随机分入 C、D、H、F 4 个组,每组 4 只,经皮直接向左侧鼻唇提肌内注射,分别给予 0.1ml 的生理盐水、生理盐水 + NGF、生理盐水 + NGF + bFGF,每周 1 次,共注

射 5 次。第六十天处死,立即切取双侧鼻唇提肌,精密天平称量湿重,计算出湿重改变率 = 左侧湿重/右侧湿重。在肌肉中部切取 2mm × 3mm × 6mm 大小肌肉组织,作肌肉横断面切片,光镜下观察各组面肌的形态学变化。

2 结果

2.1 鼻唇提肌大体观察及光镜论断 正常鼻唇提肌外观鲜红饱满,光镜下肌束结构清晰,肌纤维排列紧密,见图 1。

C 组左侧鼻唇提肌较健侧明显细小,失去红润光泽,肌肉中可见混有黄色纤维结缔组织,弹性明显降低。镜下见肌束内肌细胞大多数为萎缩细胞,见图 2。



图 1 正常鼻唇提肌,肌束结构清晰,肌纤维排列紧密,大小、染色均匀,胞核少,位于细胞边缘。H & E × 100

* 北京铁路总医院耳鼻喉科

** 北京大学第三医院耳鼻喉科



图2 C组,肌束内肌纤维染色不均,大小不等,除个别肥大肌纤维外,均为萎缩肌纤维和胞浆凝聚红染的变性肌纤维,可见明显间质充填,肌束间有明显的脂肪组织。H&E ×100

D组鼻唇提肌体积明显较小无光泽,与对照组十分相象。镜下如图3所示。



图3 D组,肌纤维萎缩细小,呈多角状,间质填充明显,但未见脂肪细胞。H&E

H组左侧鼻唇提肌色泽无改变,体积减小在4组中最轻,有的动物单凭肉眼无法判断患侧肌肉是否有萎缩,弹性好。镜下见本组萎缩肌纤维最少。如图4。

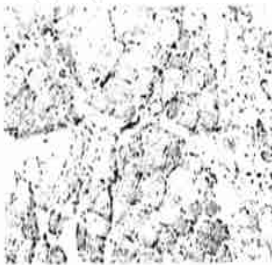


图4 H组,正常和代偿性肥大肌纤维紧密排列,萎缩肌纤维较少,有的肌束萎缩较重。未见明显脂肪充填。H&E ×100

F组鼻唇提肌色泽、体积、弹性较正常略差。如图5。

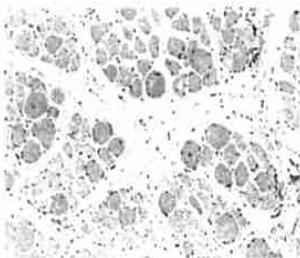


图5 F组,少量萎缩肌纤维和大量代偿性肥大肌纤维混合排列,后者胞浆深染,轮廓变圆,面积增大,胞核内移。有间质充填,肌束间可见少量淋巴细胞浸润和脂肪组织充填。H&E

2.2 鼻唇提肌湿重分析 各组平均湿重改变率见图6。分析结果显示,bFGF组与术后注射生理盐水组差异有显著性, P 值 <0.05 。F组、D组均与C组无统计学差异,根据本实验结果,说明bFGF有预防肌萎缩的作用,尚不能说明NGF对面肌萎缩有效,也未发现二种药物之间在预防肌萎缩方面有协同作用。

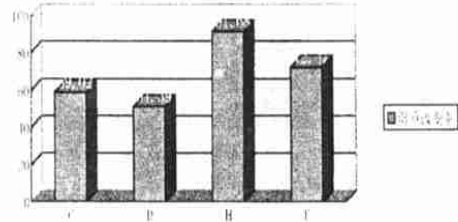


图6 术后第六十天各组平均湿重改变率

3 讨论

本实验证实了面肌在面神经切断后存在失神经肌萎缩现象。电刺激^[3]和运动^[4]有防治肌萎缩的功效,但面肌萎缩患者常伴有口眼联动、抽搐等并发症,过度的面肌运动训练常常使这些并发症加重,相比之下,药物可能更适于面瘫患者。由于面肌位置表浅,药物可以很容易地通过靶肌注射的方式直接注入目的地。神经对肌肉的支持营养作用有可能是靠神经轴浆流中某种“肌肉营养因子”实现的,这种肌肉营养因子最有希望用来预防肌萎缩。骨骼肌中存在的肌原性生长因子属于成纤维细胞生长因子家族^[5]。该家族中的bFGF有广泛的生物学活性,对包括肌肉组织在内的所有中胚层源和神经外胚层源组织均有较强的促分裂增殖作用。本实验发现bFGF组肌肉大体外观最接近于正常,湿重减低幅度最少,光镜下肌肉组织结构接近于正常,证明bFGF确有很好的防治面肌萎缩作用。曾有报道^[2]靶肌注射NGF促进鼠坐骨神经再生。我们在实验时设立了NGF组和NGF+bFGF组,但本实验不能判定靶肌注射NGF对防治面肌萎缩有效。健康侧肌肉湿重对比可以定量评价肌肉萎缩的程度,常用于肢体肌肉的测量,我们将这种方法首次应用到面肌,发现面神经支配的表情肌中只有鼻唇提肌起止点相对容易确定,本实验发现鼻唇提肌湿重是定量研究面肌萎缩一个简单客观指标。

本研究发现bFGF对防治失神经面肌萎缩有效。仍需做进一步实验,观察失神经后面肌萎缩的变化规律,深入研究bFGF延缓萎缩的作用机制,药效持续时间及有无副作用等方面的内容。

4 参考文献

- [1] Eckenstein FP. Fibroblast growth factors in the nervous system. *J neurobio*, 1994, 25:1467-1471
- [2] 吴柏林,罗永湘. 靶肌肉注射神经生长因子促进鼠坐骨神经再生的实验研究. *中华显微外科杂志*, 1997, 20(2):113-115
- [3] Qin - L, Appell - HJ, chan - KM, et al. Electrical stimulation prevents immobilization atrophy in skeletal muscle of rabbits. *Arch - Phys - Med - Rehabil*. 1997, 78(5):512-517
- [4] Griffiths RD, Palmer TE, Helliwell T, et al. Effect of passive stretching on the wasting of muscle in the critically ill. *Nutrition*, 1995, 11(5):428-432
- [5] 邓小华,蒋春雷,何成,等. 肌肉营养因子. *生理医学进展*, 1997, 28(3):219-223

[2002-02-06 收稿 2002-05-27 修回]