

脊髓损伤非手术治疗的研究进展

赵顺吕

广西科技大学第一附属医院骨科 广西柳州 545002

[摘 要] 世界范围内, 大约每年有数以万计的人会患有脊髓损伤的病痛, 脊髓损伤的病理生理过程主要涉及了两个阶段, 即: 原发性损伤、继发性损伤, 原发性损伤主要是因为原发性机械损伤所致, 而继发性损伤则由级联性炎症反应所致, 其致使的损伤会大大超过原发性的打击。手术解除机械损伤就是主要的脊髓损伤的治疗方式, 同时非手术治疗的基础上, 对脊髓的继发性损伤进行控制。现如今, 医学技术得到了大力的发展, 非手术治疗也逐渐浮现出了新方法, 涉及了神经营养因子的应用、抑制少突胶质细胞死亡、基因工程、干细胞移植等。

[关键词] 脊髓损伤; 非手术; 治疗进展

[中图分类号] R651.2

[文献标识码] A

[文章编号] 1674-9561(2018)02-304-02

1 药物治疗

1.1 类固醇激素: 皮质类固醇由于其本身的抗炎特性, 可以广泛的应用在缓解急性脊髓损伤后脊髓水肿, 并且这已经有 30 多年的历史^[1]。现如今, 针对皮质类固醇激素的神经保护作用的实际机制还不明确, 然而一部分学者的观点就是其机制其实就是抑制脂质过氧化, 对炎性细胞因子进行调节, 但是也会造成免疫反应与炎症反应, 对血管再灌注展开治疗, 避免钙离子进入细胞^[2]。

1.2 阿片样受体拮抗剂: 在神经损伤之后, 会大量的溢出强啡肽 A, 进而发挥神经毒性作用。同时其还能够非阿片样机制的基础上, 确保脊髓的血流供应的降低^[3]。在神经损伤的动物实验模型中, 纳洛酮作为一类非选择性阿片样受体拮抗剂, 其药物的应用能够让功能、神经电生理环节的进一步强化^[4]。另一方面, 纳洛酮还能够逆转脊髓震荡, 强化脊髓血流量^[5]。在 21 世纪 80 年代早期纳洛酮就已经广泛的被研究, 同时在此期间就存在对脊髓损伤工时期研究的评估^[6]。然而纳洛酮的正面作用就被作为是在抑制脊髓损伤后的前提下, 内源性的阿片类物质的产生而达到的, 然而该类观点没有被证实^[7]。

1.3 促甲状腺激素释放激素与其类似物: 兴奋性氨基酸、血小板激活因子、内源性阿片类物质、白细胞三烯等继发性损伤介质能够在促甲状腺激素的刺激下, 释放激素拮抗^[8]。按照脊髓损伤小鼠研究结果证实促甲状腺激素释放激素可以帮助功能的提升^[9]。在一些研究中促甲状腺激素释放激素在强化血流环节有效, 降低了脂质降解, 可以实现止血目的, 同时强化神经功能^[10]。

1.4 赛生灵: 在小鼠模型中, 赛生灵存在促进轴突生长的作用, 能够最大程度上帮助功能的恢复^[11]。研究人员发现赛生灵在早期能够发挥强化神经功能同时帮助细胞凋亡发生率下降的作用^[12]。

1.5 促红细胞生成素: 一些研究人员证实指出促红细胞生成素对脊髓损伤后脂质过氧化造成抑制, 同时引发超微神经结构的保护作用^[13]。在中枢神经系统中的促红细胞生成素和其衍生物存在一定的组织保护作用^[14]。在脊髓挫伤后一个星期, 展开相应的组织学检查可以知道, 应用重组人促红细胞生成素能够确保脊髓空洞的显著下降, 大大的抑制细胞凋亡, 使炎症反应得以降低, 兴奋性调节可以帮助神经干细胞的增值和分化^[15]。促红细胞生成素可以强化脊髓白质以及相关的营养供应, 大大的降低细胞凋亡, 避免脂质过氧化的出现, 使炎性细胞因子的释放程度下降, 防止中性粒细胞的入侵, 让蛋白激酶磷酸化作用大大下降, 然而对急性脊髓损伤的功能恢复的实际作用还不明确^[16]。

1.6 雌激素: 按照相关的研究结果证实, 在激素依赖性神经保护中雌激素有着极其关键的作用。在抗凋亡因子以及激活蛋白激酶通路的基础上, 才可以实现雌激素依赖性神经保护作用^[17]。依据非实验研究结果证实, 雌激素能够缓解继发性组织损伤的出现, 使髓过氧化物酶活性的降低, 使胶质细胞和巨噬细胞的堆积情况大大的降低, 缓解细胞凋亡的出现率^[18]。

1.7 黄体酮: 在神经系统中, 黄体酮得到了广泛的应用, 其主要作用就是使炎性细胞因子的出现率大大降低, 确保继发性神经损伤的兴奋性毒性作用有效的下降^[19]。在脊髓损伤模型的实验中, 黄体酮可以引发氧化剂的产生, 激发自由基的产生, 同时给予稳定的神经营

养因子给脊髓^[20]。目前, 针对黄体酮的研究越来越深入, 根据相关的研究结果表明, 黄体酮在损伤的脊髓中, 可以有效的调节传统的神经递质系统, 将蛋白质、基因的表达展开调节, 进而达到对细胞形态改变的调节目的, 实现受体和神经递质的有效表达^[21]。

2 细胞移植疗法

在对细胞移植的大量的动物实验研究结果中, 可以知道细胞移植疗法的基本原理其实就是给予受损组织相关的细胞移植、促细胞生长素、结构原件。其目的是借助轴突的再生以及相关的重建恢复功能。

2.1 嗅神经鞘细胞: 嗅神经鞘膜涉及了可以分化为非神经细胞、神经细胞的多能干细胞, 在很大程度上可以帮助髓鞘再生、损伤后轴突。同时其还是一类自体细胞的有效来源之一, 嗅神经鞘膜具有持久的再生水平, 同时可以借助微创方法得到。

2.2 施万细胞: 该类被作为脊髓损伤修复中最为普遍的细胞种类。按照相关的研究调查证实, 是在周围神经系统中的髓鞘中所形成的施万细胞是, 其移植入损伤的脊髓后会在关键轴突的髓鞘之一, 也可以给轴突的再生关键宽松的底部。另一方面, 施万细胞移植可以发生较多促进轴突生长的基质, 包括了纤维连接蛋白、层粘连蛋白等。

2.3 骨髓细胞: 现如今, 一部分研究调查中证实骨髓细胞可分化为胶质细胞, 同时能够借助特殊的实验步骤向成熟神经细胞分化。骨髓细胞移植在脊髓损伤模型上的应用中分析, 其可借助促进髓鞘生成细胞的与神经细胞的出现会最大程度上优化神经功能障碍。同时骨髓细胞可引发神经保护因子, 对损伤后濒临死亡的细胞发挥一定的拯救作用。

3 手术治疗

骨块突入椎管、脊柱骨折脱位、椎板骨折下陷等在很大程度上都能够压迫脊髓。若是受压时间过长, 会造成脊髓不可逆的损伤^[22]。现如今, 各类脊柱内固定系统以及相关的技术正在逐渐的发展和改进, 在展开脊髓减压、切开复位、植骨并且展开脊柱内固定俨然已经被作为新的手术路径^[23-29]。内固定其实就是为了达到复位与重建脊柱的稳定性, 有效的避免脊髓的继发性损害^[30-32]。针对颈椎颈髓损伤来说, 比如在有关节交锁的患者中, 需要展开前路复位钢丝内的固定, 但是针对前路减压者而言, 主要借助的方式就是植骨块固定或者加小钢板展开固定^[33]。T₁₋₁₀ 会受到肋骨胸廓的保护, 往往具有较强的稳定性, 这就可以选用 Luge 或者 Harrington 装置展开固定或者无内固定也都可以^[34]。T₁₁ 至腰段损伤, 其中较为常用的就是椎弓根螺钉系列^[35]。比如脊柱具有不稳定因素, 还需要植骨融合, 最大程度上避免造成内固定装置失败^[36]。胸腰段、颈椎、腰椎骨折脱位, 在复位恢复其本身的生理前突后, 很少自发展开融合, 需要进行植骨融合。T₁₋₁₀ 具有胸廓的保护, 脊柱后突, 极易自发的生长骨桥, 自行的融合, 能够不展开植骨^[37]。急性脊髓损伤存在脊髓受压者, 一般强调需要及早的展开手术减压, 避免脊髓的继发性损害^[38]。但是颈椎颈髓损伤大部分的观点就是不宜展开急诊手术, 否则会提高患者的病死率, 需要展开颅骨牵引^[39]。然而颈椎无骨折脱位, 却伴随着椎管狭窄的中央型脊髓损伤患者, 需要及早的展开椎板减压术, 主要是由于损伤的脊髓水肿和相对狭窄的椎管造成脊髓的压迫。脊髓压迫主要是来自前方、不全脊髓损伤、脊髓未变性, 往往难以完全恢复, 对于陈旧骨折伴脊

髓损伤者需要选取前路减压。一般情况下, 马尾断裂一经确诊, 需要及早的展开手术修复^[40]。

4 结论

现如今, 脊柱脊髓损伤的发病率逐渐出现显著上升的趋势, 其机制还没有研究清楚, 应用临床治疗手段难以满足患者的需要。随着医学技术的逐渐发展, 已经存在多个潜力的治疗方向。未来, 随着研究的深入, 会有更多成果的临床应用, 给脊髓损伤患者带来福音。

[参考文献]

- [1] 张健, 李伟光, 张成岗. 减压手术治疗急性脊髓损伤的研究进展[J]. 中华神经医学杂志, 2015, 14(4):453-457.
- [2] 杨德刚, 李建军, 杨明亮, 等. 脊髓切开术治疗创伤性脊髓损伤的手术时机研究进展(英文)[J]. 首都医科大学学报, 2015, 36(1):147-150.
- [3] 孙晓飞, 金光辉, 谢杨, 等. 神经干细胞移植治疗脊髓损伤的研究进展[J]. 中国矫形外科杂志, 2015, 23(18):1680-1682.
- [4] 姜天鑫, 李飞. 针灸结合康复技术治疗脊髓损伤后二便功能障碍的研究进展[J]. 长春中医药大学学报, 2015, 31(5):1084-1087.
- [5] 吴卓, 赵敏, 王永红, 等. 细胞移植治疗脊髓损伤的研究进展[J]. 中国矫形外科杂志, 2015, 23(6):537-540.
- [6] 吕振, 姜树东, 白金柱, 等. 电学治疗在脊髓损伤领域从基础研究转化为临床技术的研究进展[J]. 首都医科大学学报, 2015, 36(5):805-808.
- [7] 张芹, 洪毅, 刘舒佳, 等. 急性脊髓损伤饮食调节方法的研究进展[J]. 中国脊柱脊髓杂志, 2016, 26(6):549-551.
- [8] 杨凤翔, 王成秀, 李娜, 等. 脊髓损伤后神经源性膀胱的康复研究进展[J]. 华西医学, 2015(2):389-392.
- [9] 陈启明, 陈其昕. 非手术治疗无骨折脱位型颈脊髓损伤预后的多因素分析[J]. 中国骨伤, 2016, 29(3):242-247.
- [10] 高明勇, 陶海鹰, 卫爱林, 等. 急性成人颈段无骨折脱位型脊髓损伤非手术治疗与早期外科干预的对比分析[J]. 中国骨与关节损伤杂志, 2015, 30(1):7-10.
- [11] 曾娘华, 易伟宏, 王尔天, 等. 不完全性颈部脊髓损伤患者的早期手术治疗研究[J]. 检验医学与临床, 2017, 14(12):1703-1705.
- [12] 林世德, 赵廷宝. 脊髓损伤后盆腔脏器功能障碍的外科治疗进展[J]. 中国矫形外科杂志, 2015, 23(2):136-139.
- [13] 杨磊落, 李青, 彭吾训, 等. I 型无骨折脱位型颈髓损伤经颈前路手术与非手术治疗效果比较[J]. 贵阳医学院学报, 2016, 41(7):829-832.
- [14] 张超, ChekhoninVP, BryukhovetskiyAS, 等. 间质干细胞移植修复脊髓损伤:从基础研究到临床转化[J]. 中华骨科杂志, 2016, 36(6):370-377.
- [15] 戴宇森, 陈岩, 滕红林, 等. 单纯上肢受累型与四肢受累型急性中央颈脊髓损伤的临床特点[J]. 中华创伤杂志, 2017, 33(7).
- [16] 吴晓明, 高文山, 王静, 等. 盐酸川芎嗪联合骨髓间充质干细胞移植对脊髓损伤模型大鼠的神经保护[J]. 中国组织工程研究, 2016, 20(1):95-101.
- [17] 唐超, 钟德君. 诱导多能干细胞及其移植治疗脊髓损伤的研究进展[J]. 中国脊柱脊髓杂志, 2017, 27(4):368-371.
- [18] 陈刚, 吴骏, 祝贺, 等. 干细胞治疗脊髓损伤研究进展[J]. 中国生物工程杂志, 2017, 37(2):88-92.
- [19] 高中洋, 李浩鹏, 秦杰, 等. 不同途径骨髓间充质干细胞移植后脊髓损伤大鼠运动功能比较的 Meta 分析[J]. 生物骨科材料与临床研究, 2017, 14(1):4-9.
- [20] Wang S, Yong Q, Liu W, et al. The potential risk of spinal cord injury from pedicle screw at the apex of adolescent idiopathic thoracic scoliosis: magnetic resonance imaging evaluation[J]. BMC Musculoskeletal Disorders, 2015, 16(1):310.
- [21] Matsumoto S, Suda K, Iimoto S, et al. Prospective study of deep vein thrombosis in patients with spinal cord injury not receiving anticoagulant therapy[J]. Spinal Cord, 2015, 53(4):306-9.
- [22] Shi L B, Tang P F, Zhang W, et al. Naringenin inhibits spinal cord injury-induced activation of neutrophils through miR-223[J]. Gene, 2016,

592(1):128-133.

- [23] Su Y F, Lin C L, Lee K S, et al. A modified compression model of spinal cord injury in rats: functional assessment and the expression of nitric oxide synthases[J]. Spinal Cord, 2015, 53(6):432.
- [24] Liu Q, Zhao J, Yu H, et al. Early MRI finding in adult spinal cord injury without radiologic abnormalities does not correlate with the neurological outcome: a retrospective study[J]. Spinal Cord, 2015, 53(10):750.
- [25] Kilanczyk E, Andres K R, Hallgren J, et al. Pharmacological inhibition of spinal cord injury-stimulated ribosomal biogenesis does not affect locomotor outcome[J]. Neuroscience Letters, 2017, 642:153-157.
- [26] Saraswat O S, Hetman M, Whittemore S R. ATF6 的 deletion modulates the ER stress response after spinal cord injury but does not affect locomotor recovery[J]. Journal of Neurotrauma, 2016.
- [27] Tysseling V M, Klein D A, Imhoffman R, et al. Constitutive activity of 5-HT_{2c} receptors is present following incomplete spinal cord injury but is not modified after chronic SSRI or baclofen treatment[J]. Journal of Neurophysiology, 2017; jn.00190.2017.
- [28] Figueroa J D, Serrano-Illan M, Licero J, et al. Fatty Acid Binding Protein 5 Modulates Docosahexaenoic Acid-Induced Recovery in Rats Undergoing Spinal Cord Injury[J]. Journal of Neurotrauma, 2016, 33(15):1436.
- [29] Ren L Q, Wienecke J, Hultborn H, et al. Production of Dopamine by Aromatic L-Amino Acid Decarboxylase Cells after Spinal Cord Injury[J]. Journal of Neurotrauma, 2016, 33(12):1150.
- [30] Li J, Zan C, Xia P, et al. Key genes expressed in different stages of spinal cord ischemia/reperfusion injury[J]. Neural Regeneration Research(中国神经再生研究(英文版)), 2016, 11(11):1824-1829.
- [31] Zhu Y, Wu Y, Zhang R. Electro-acupuncture promotes the proliferation of neural stem cells and the survival of neurons by downregulating miR-449a in rat with spinal cord injury[J]. Excli Journal, 2017, 16:363-374.
- [32] Sun Y, Liu D, Su P, et al. Changes in autophagy in rats after spinal cord injury and the effect of hyperbaric oxygen on autophagy[J]. Neuroscience Letters, 2016, 618:139.
- [33] Wu C, Cui Z, Liu Y, et al. The importance of EHD1 in neurite outgrowth contributing to the functional recovery after spinal cord injury[J]. International Journal of Developmental Neuroscience, 2016, 52:24-32.
- [34] Gasperi R D, Graham Z A, Harlow L M, et al. The Signature of MicroRNA Dysregulation in Muscle Paralyzed by Spinal Cord Injury Includes Downregulation of MicroRNAs that Target Myostatin Signaling[J]. Plos One, 2016, 11(12):e0166189.
- [35] Moon H C, Lee Y J, Cho C B, et al. Suppressed GABAergic signaling in the zona incerta causes neuropathic pain in a thoracic hemisection spinal cord injury rat model[J]. Neuroscience Letters, 2016, 632:55.
- [36] Fouassonchailoux A, Gross R, Dauty M, et al. Surgical management of lower limb fractures in patients with spinal cord injury less associated with complications than non-operative management: a retrospective series of cases[J]. Journal of Spinal Cord Medicine, 2017:1-6.
- [37] Xu D, Cao F, Sun S, et al. Inhibition of the Ras/Raf/ERK1/2 Signaling Pathway Restores Cultured Spinal Cord-Injured Neuronal Migration, Adhesion, and Dendritic Spine Development[J]. Neurochemical Research, 2016, 41(8):1-11.
- [38] Huang Y J, Lee K H, Murphy L, et al. Acute spinal cord injury (SCI) transforms how GABA affects nociceptive sensitization[J]. Experimental Neurology, 2016, 285(Pt A):82-95.
- [39] Wu J, Hu J, Lu H, et al. Brief communication (Original). Effect of sacral nerve electrostimulation on sex dysfunction in male rats with spinal cord injury[J]. Asian Biomedicine, 2017, 6(6):895-902.
- [40] Jian, Hui-quan, Duan, et al. Mechanisms underlying the promotion of functional recovery by deferoxamine after spinal cord injury in rats[J]. Neural Regeneration Research(中国神经再生研究(英文版)), 2017, 12(6):959.