

不同剂量甲泼尼龙与神经节苷脂联合治疗实验性脊髓损伤

罗玉玉¹, 李晓东², 张文成¹

[摘要] 目的 比较两种不同剂量的甲泼尼龙(MP)与单唾液酸神经节苷脂(GM-1)联合应用治疗实验性脊髓损伤的效果。方法 36 只大鼠随机分为 3 组,复制挤压性脊髓损伤动物模型,分别应用大剂量 MP 和两种不同剂量 MP 与 GM-1 联合治疗,测定损伤即刻、术后第 7 天、第 14 天各组动物的脊髓运动诱发电位(MEP)变化,并进行运动功能 BBB 评分。结果 各组动物损伤后 MEP 波峰潜伏时延长,波幅降低,BBB 评分降低,术后第 7 天和第 14 天各组动物的 MEP 及 BBB 评分均有不同程度恢复,联合用药组较单独应用大剂量 MP 组效果明显,其中又以小剂量 MP + GM-1 组恢复最明显。结论 小剂量 MP 和 GM-1 联合应用治疗实验性脊髓损伤的效果优于大剂量 MP 单独应用或中剂量 MP 联合 GM-1。

[关键词] 甲泼尼龙;神经节苷脂;脊髓损伤

Effect of Different Doses Methylprednisolone Combined with Monosialotetrahexosyl Ganglioside on Experimental Spinal Cord Injury LUO Yu-yu, LI Xiao-dong, ZHANG Wen-cheng. The Department of Physiology and Pathophysiology, Medical College of Chinese People's Armed Police Force, Tianjin 300162, China

Abstract: **Objective** To compare the treatment effect of different doses methylprednisolone (MP) combined with monosialotetrahexosyl ganglioside (GM-1) on experimental spinal cord injury. **Methods** Based on the duplication of compressed spinal cord animal model, 36 rats were divided into three groups randomly: the first group with high dose of MP, the second with moderate dose of MP and GM-1, the third with low dose of MP and GM-1. The motor evoked potential (MEP) and the grades of BBB were detected on the 7th day and 14th day after injury. **Results** The peak latencies and the amplitudes of MEP and the BBB grades changed significantly after injury in the three groups. After treatment by different administration, the recovery of the two combined groups was more obvious than that of the high dose MP group, and the effect with the low dose of MP and GM-1 group was most significant. **Conclusion** The treatment effect of low dose MP combined with GM-1 is better than the other two therapies on experimental spinal cord injury.

Key words: methylprednisolone; monosialotetrahexosyl ganglioside (GM-1); spinal cord injury

[中图分类号] R683.2 [文献标识码] A [文章编号] 1006-9771(2008)08-0701-02

[本文著录格式] 罗玉玉,李晓东,张文成. 不同剂量甲泼尼龙与神经节苷脂联合治疗实验性脊髓损伤[J]. 中国康复理论与实践, 2008, 14(8): 701-702.

脊髓损伤(spinal cord injury, SCI)是临床常见危重病症之一,至今尚无切实有效的治疗方法。目前临床常采用大剂量甲泼尼龙(methylprednisolone, MP)短时间冲击给药治疗 SCI。单唾液酸神经节苷脂(monosialotetrahexosyl ganglioside, GM-1)被认为是另一种治疗 SCI 有效的药物。有文献报道,小剂量 MP 与 GM-1 联合应用治疗 SCI 的效果较单独应用大剂量 MP 好^[1],但两者联合应用时 MP 的具体用量尚无定论。本实验拟就两种不同剂量的 MP 与 GM-1 联合应用的效果与单独应用大剂量 MP 进行比较,为药物的临床应用提供实验依据。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 动物及分组 成年雄性清洁级 SD 大鼠 36 只(购自天津药物研究所),体重(200 ± 10)g,随机分为 3 组:大剂量 MP 组、中剂量 MP + GM-1 组、小剂量 MP + GM-1 组。

1.1.2 器材及药品:①本实验室改良的动脉夹:采用河南省原阳县振华教学仪器厂生产的 ZH-DMF-2 型动脉夹,于动脉夹内侧壁置一小垫片,使动脉夹释放后其内径留有 1.5 mm 空隙;② BL-410 生物机能实验系统(成都泰盟科技有限公司);③ MP、GM-1(购自天津市第三中心医院)。

1.2 方法

1.2.1 动物模型的复制 复制方法参照文献^[2]。

1.2.2 给药方法 大剂量 MP 组:手术损伤后立即给予 MP 30 mg/kg 尾静脉注射,继之以 MP 5.4 mg/kg/h 共 24 h 剂量分 4 次尾静脉注射;中剂量 MP + GM-1 组:手术损伤后立即给予 MP 15 mg/kg,30 min 后 GM-1 2 mg 尾静脉注射,连续 5 d;小剂量 MP + GM-1 组:手术损伤后立即给予 MP 7.5 mg/kg,30 min 后 GM-1 2 mg 尾静脉注射,连续 5 d。术后每 2 d 更换垫料 1 次,保持垫料干燥,定时帮助排尿至自主排尿恢复。

1.2.3 运动功能 BBB 评分 于术后 24 h、7 d、14 d 将动物置于宽大活动场地,采用双人双盲法观察其后肢运动情况,进行后肢运动功能的 BBB 评分^[3]。

1.2.4 脊髓运动诱发电位(motor evoked potential, MEP) 动物麻醉后,连接 BL-410 生物机能实验系统,刺激电极、记录电极均为针状电极,刺激电极置于 T₈ 椎板下,参考电极置于同水平皮下,记录电极置于左侧腓肠肌内,正负极相距 1 cm,动物后肢接地,刺激类型为直流电单刺激,延时 100 ms,波宽 1 ms,强度 0.6 mA,于手术损伤后即刻、7 d、14 d 检测并记录各组动物的 MEP^[4]。

1.3 统计学处理 所有数据均以($\bar{x} \pm s$)表示,应用 SPSS 11.0 统计软件进行数据处理和统计分析,组间比较采用单因素方差分析。

2 结果

2.1 运动功能 BBB 评分 除大剂量 MP 组和中剂量 MP + GM-1 组大鼠各死亡 1 只外,其余动物均存活。各组动物损伤后 24 h BBB 评分均明显降低,但经药物治疗后,BBB 评分在术后 7 d 和 14 d 均有不同程度恢复,联合用药组恢复较大剂量 MP 组明显,其中小剂量 MP + GM-1 组恢复最明显(见表 1)。

作者单位:1. 中国人民武装警察部队医学院生理学与病理生理学教研室,天津市 300162;2. 天津市第三中心医院骨科,天津市 300170。
作者简介:罗玉玉(1973-),女,满族,天津市人,讲师,硕士,主要从事脊髓损伤的基础研究。

表 1 各组动物后肢运动功能 BBB 评分 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	术后 24 h	术后 7 d	术后 14 d
大剂量 MP 组	11	1.32 ± 0.14	2.87 ± 1.60	5.56 ± 2.68
中剂量 MP + GM1 组	11	1.96 ± 1.25	4.93 ± 2.55 ^c	8.02 ± 2.03 ^c
小剂量 MP + GM1 组	12	1.10 ± 0.33	8.28 ± 3.15 ^{a,b}	12.83 ± 3.02 ^{a,b}

注:a.与中剂量 MP + GM1 组比较, $P < 0.05$;b.与大剂量 MP 组比较, $P < 0.01$;c.与大剂量 MP 组比较, $P < 0.05$ 。

2.2 脊髓 MEP 各组大鼠 MEP 表现为典型的 P1-N1-P2-N2 多相波,其中向上的 N1 波比较稳定,以下数据均以 N1 波潜伏时和波幅作为测量标准。三组动物损伤即刻 MEP 均发生明显改变,表现为波峰潜伏时延长,波幅降低。经药物治疗后,三组动物 MEP 于术后 7 d 和 14 d 测量均有不同程度恢复,联合用药组恢复效果较大剂量 MP 组明显,其中小剂量 MP + GM1 组恢复效果最明显(见表 2、表 3 及图 1)。

表 2 各组动物 MEP 波峰潜伏时比较 (ms, $\bar{x} \pm s$)

组别	n	术后即刻	术后 7 d	术后 14 d
大剂量 MP 组	11	15.02 ± 0.65	13.74 ± 1.48	10.18 ± 0.73
中剂量 MP + GM1 组	11	15.63 ± 0.83	10.56 ± 1.68 ^c	8.95 ± 1.51 ^c
小剂量 MP + GM1 组	12	14.49 ± 1.05	8.26 ± 0.89 ^{a,b}	7.02 ± 0.74 ^{a,b}

注:a.与中剂量 MP + GM1 组比较, $P < 0.05$;b.与大剂量 MP 组比较, $P < 0.01$;c.与大剂量 MP 组比较, $P < 0.05$ 。

表 3 各组动物 MEP 波幅比较 ($\mu V, \bar{x} \pm s$)

组别	n	术后即刻	术后 7 d	术后 14 d
大剂量 MP 组	11	4.20 ± 0.43	7.58 ± 1.52	10.94 ± 1.60
中剂量 MP + GM1 组	11	4.60 ± 0.72	10.21 ± 0.36 ^c	14.92 ± 1.39 ^c
小剂量 MP + GM1 组	12	3.68 ± 0.48	15.46 ± 2.51 ^{a,b}	18.06 ± 0.41 ^{a,b}

注:a.与中剂量 MP + GM1 组比较, $P < 0.05$;b.与大剂量 MP 组比较, $P < 0.01$;c.与大剂量 MP 组比较, $P < 0.05$ 。

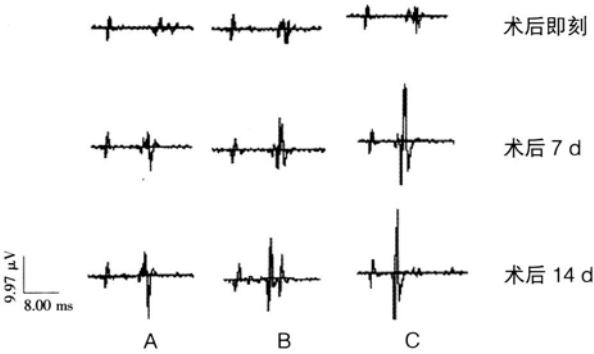


图 1 各组动物不同时间点 MEP

3 讨论

SCI 是临床常见的危重病症,对其进行有效防治是脊柱外科和神经科学研究中的难题。大剂量 MP 是目前临床治疗 SCI 的常规药物,但其应用仅限于受伤 8 h 之内,而且大剂量应用将不可避免地增加发生感染、应激性溃疡等并发症的危险^[5]。GM1 被认为是另一种治疗 SCI 有效且副作用很少的药物^[6],外源性 GM1 可通过血脑屏障嵌入神经细胞膜,发挥重要的生物学作用。临床研究显示,单独应用 GM1 治疗 SCI 的效果不理想,故 MP 和 GM1 作为临床上为数不多的治疗 SCI 疗效确定的药物,两者联合应用的效果如何受到普遍关注。有研究显示,大剂量 MP 与 GM1 合用可抑制 MP 的抗炎作用,治疗效果

并不好,小剂量 MP 和 GM1 联合应用的效果较单独应用大剂量 MP 好^[1],但两者联合应用时 MP 的具体用量尚无定论。

本研究在成功复制挤压性 SCI 动物模型基础上,分别应用大剂量 MP 和两种不同剂量 MP 与 GM1 联合进行治疗,测定各组动物手术损伤后第 7 天和第 14 天脊髓 MEP 并进行后肢运动功能的 BBB 评分。结果显示,三组动物 SCI 后 MEP 波峰潜伏时均延长,波幅降低, BBB 评分降低;经不同药物治疗后,术后第 7 天和第 14 天各组动物的 MEP 及 BBB 评分均有不同程度的恢复,联合用药组恢复效果较大剂量 MP 组明显。其中,以较低剂量 MP (7.5 mg/kg) 与 GM1 联合应用治疗效果最明显。MP 与 GM1 联合应用治疗 SCI 效果显著的可能原因是^[7]: ①有效减轻组织细胞水肿:水肿是细胞损伤后较早出现的一种表现,有效控制水肿对阻止病情发展意义重大;MP 能拮抗利尿激素,减少远曲小管和集合管对水的重吸收,促使水钠排出,从而减轻组织水肿;GM1 通过恢复和活跃细胞膜上 $Na^+ - K^+ - ATP$ 酶的活性,把细胞内大量的 Na^+ 逆浓度差转运出细胞外,减少钠水潴留,从而减轻细胞内水肿;②稳定和修复神经细胞膜:GM1 是位于细胞膜表面的糖鞘脂,与损伤区的神经组织和神经细胞有高度的亲和力,对膜起到重要的保护和修复作用;MP 则具有稳定细胞膜结构,抑制 Ca^{2+} 内流,减少自由基生成,对抗膜脂质过氧化反应等作用,故两者对细胞膜均有保护和抗损伤的作用。基于以上原因,两者联合应用可取得较好的治疗效果。

本实验结果还显示,应用较小剂量 MP 和 GM1 联合治疗的效果较中剂量 MP 和 GM1 联合应用效果明显。其可能的原因是加大 MP 的剂量可能会带来某些不良反应,包括: ①体液和电解质代谢紊乱,如水钠潴留、低钾、低钙等;②增强体内分解代谢过程,蛋白质分解过多导致负氮平衡;③免疫抑制造成潜在感染的发生;④内分泌功能紊乱,血脂、血糖升高等。以上诸多因素皆可能影响脊髓中残存神经组织的修复与再生,不利于其功能的尽早恢复。

综合以上各方面原因,我们认为,以较小剂量 MP 和 GM1 联合应用治疗 SCI 既可以取得比较可靠的治疗效果,又可有效降低发生激素所致并发症的危险,故具有一定的深入研究和推广的价值。

[参考文献]

[1] Geisler FH. Past and current clinical studies with GM1 ganglioside in acute spinal cord injury[J]. Ann Emerg Med, 1993, 22(6): 1041 — 1047.

[2] 罗玉玉, 李晓东, 孔麒麟, 等. 挤压性脊髓损伤大鼠模型的建立[J]. 天津医科大学学报, 2007, 13(4): 576 — 578.

[3] 陈向荣, 游思维, 金大地. BBB 评分评估脊髓损伤大鼠后肢运动功能的探讨[J]. 中国脊柱脊髓杂志, 2004, 14(9): 547 — 549.

[4] Lee BH, Lee KH, Yoon DH, et al. Effects of methylprednisolone on the neural conduction of the motor evoked potentials in spinal cord injured rats[J]. J Korean Med Sci, 2005, 20(1): 132 — 138.

[5] Matsumoto T, Tamaki T, Kawakami M. Early complications of high-dose methylprednisolone sodium succinate treatment in the follow-up of acute cervical spinal cord injury[J]. Spine, 2001, 26(4): 426 — 430.

[6] 傅强, 侯铁胜, 鲁凯伍, 等. 神经节苷脂对脊髓损伤的保护作用观察[J]. 中国矫形外科杂志, 2001, 8(3): 7256 — 7258.

[7] 黄建华, 吴小涛, 杨青, 等. 甲泼尼龙和神经节苷脂对大鼠损伤脊髓 CD95 表达的影响[J]. 东南大学学报(医学版), 2006, 25(3): 191 — 196.

(收稿日期: 2008-03-28)