

## • 脊髓损伤康复 •

## 脊髓损伤治疗现状及存在问题

杨明亮 洪毅 李建军 王兰

[关键词] 脊髓损伤; 外科手术; 药物治疗; 神经干细胞

中图分类号: R683.2, R687.3, R744 文献标识码: A 文章编号: 1006-9771(2003)02-0069-02

脊髓损伤后果严重,轻者丧失劳动能力,重者肢体不能活动,大小便失禁,丧失日常生活自理能力。对脊髓损伤的治疗方法虽很多,但治疗效果并不十分理想。近年来,脊髓损伤的基础研究取得很大进展,其中的一些研究成果已开始在临床上应用。本文结合脊髓损伤病理演变的特殊性,介绍目前的主要研究进展,同时,客观地浅析这些进展的成果在临床应用中存在的问题。

## 1 脊髓损伤病理特点

脊髓的直接损伤不多见,主要是脊柱骨折、脱位后造成的间接损伤。脊髓损伤多为某一段脊髓受到挫伤,完全断裂的情况很少,仅见于严重骨折脱位患者。脊髓损伤后,首先是灰质出现坏死,然后是白质发生坏死。神经细胞损伤后,其轮廓能保持约 6—8h,至 24h 左右基本崩解。脊髓损伤后,神经组织的增生以胶质细胞为主,神经细胞基本不增生。增生的胶质细胞结构类似“瘢痕”,可阻隔神经细胞的再生突起通过损伤区。由于神经细胞基本不会再生及胶质“瘢痕”的阻隔作用,故脊髓损伤后的功能恢复极为有限。

脊髓损伤后神经功能的恢复主要是由残存或不完全损伤的神经细胞恢复引起的。有效保护这一部分神经细胞是恢复神经功能的决定性因素,也是急性期脊髓损伤治疗最主要的理论基础。

脊髓损伤发生后,损伤区会继发炎症反应,出现局部血管痉挛、凝血及血栓形成,从而加重脊髓缺血。此病理反应不仅会损伤残存的神经细胞,还能造成脊髓创伤区边缘正常的脊髓组织损伤。预防这些继发损伤是早期治疗的另一个重要内容。

需要特别指出的是:脊髓损伤后,神经功能障碍主要是由白质的长传导束损伤引起的,而非局部灰质内的细胞体损伤所致。

根据脊髓损伤的病理反应特点,脊髓损伤的治疗可概括为:①预防或最大限度地减轻继发损伤,有效保护残存或部分损伤的神经细胞及长传导束纤维;②防止胶质细胞疤痕增生,为神经细胞再生或移植创造条

件;③促进神经细胞再生;④神经干细胞移植。

2 预防或最大限度地减轻继发损伤,有效保护残存或部分损伤的神经细胞

脊髓损伤的临床治疗方法主要有外科手术治疗和药物治疗。

2.1 外科手术治疗 采用外科手术治疗脊髓损伤的依据有 3 点:①脊髓损伤后,常有骨折块压迫脊髓,可直接导致神经细胞坏死,或因脊柱不稳定、骨折块活动等加重对脊髓的压迫;②脊髓受到创伤后可产生水肿,需切开硬脊膜减压;③需手术稳定脊柱。由于神经细胞在受伤 6—8h 后就会开始崩解,因此,一般认为,手术在伤后 6—8h 内进行效果最佳,即所谓金标准手术时间。但临床对照观察的结果显示,结论并不一致,报道手术治疗有效与无效的文献几乎一样多。根据我们多年积累的临床经验,对确有明显脊髓受压迫的不完全性脊髓损伤病例,早期外科手术减压治疗有一定效果,但十分有限。手术的作用只是缓解对神经根(如颈椎)或脊髓的压迫,或改善脊髓的血运。手术对完全性脊髓损伤的治疗效果极为有限。

采取手术治疗的原因主要是为了维持脊柱的稳定性。对完全性脊髓损伤病例,过分强调减压而破坏脊柱的稳定性,往往会得不偿失。

2.2 药物治疗 目前,常用的治疗药物有甲基强的松龙(Methyl prednisolone, MP)和神经节苷酯(Ganglioside, 商品名 GM-1)等。

MP 为合成的糖皮质激素,抗炎作用强,常用于脊髓损伤的急性期,对不完全性脊髓损伤效果相对较好。MP 的治疗作用是抑制脂质过氧化物和脂质水解,抑制细胞内  $\text{Ca}^{2+}$  的蓄积,保护细胞膜,从而保护神经细胞。MP 于上世纪 90 年代正式用于临床,强调早期大剂量应用(伤后 6—8h 内),首剂量可达 30 mg/kg 体重,15 min 内静脉滴入,隔 45 min 后,采用 5.4 mg/kg 体重静脉点滴,维持 24h。大剂量应用 MP 易引起应激性溃疡并削弱机体抵抗力,应注意预防。最近,MP 的治疗效果受到质疑,有待进一步评价<sup>[1-2]</sup>。

GM-1 是近年来才用于治疗脊髓损伤的,该药具有保护细胞膜、减轻组织水肿、促进轴突再生等作用<sup>[3-4]</sup>。GM-1 同样强调早期应用,对不完全性脊髓损

伤效果相对较好。一些文献认为, GM-1 在急性期后也可使用。与 MP 比较, GM-1 的优点是药物副作用小,但也有文献报道,该药可引起神经脱髓鞘改变。

根据我们的经验,不管是 MP,还是 GM-1,其作用都十分有限,不会改变脊髓损伤的基本病程。

### 3 促进神经细胞再生

**3.1 神经营养因子** 神经营养因子及脑源性神经生长因子被认为对脊髓损伤有治疗作用。神经营养因子是神经营养素家族的重要成员,对神经有保护、营养作用,能促进神经元的存活及突触的再生。脑源性神经生长因子对脊髓感觉及运动神经元的存活及突触的生长有作用。但利用神经营养因子及脑源性神经生长因子进行的大鼠、兔等动物实验显示,其作用仍非常有限。此外,动物与人的区别很大,在动物体内有效并不意味着在人体内一定有效,故其临床应用有待进一步评价。

**3.2 神经抑制因子** 脊髓损伤后,其微环境中会出现一些对神经再生具有抑制作用的因子。目前已发现,一些来源于中枢髓鞘的分子有此功能(如 NF-1, NF-35, NF-250 等<sup>[5]</sup>),他们与神经生长因子共同调节脊髓神经的生长。这使人们自然联想到,如果能减少这些抑制因子的形成,则可能有助于神经再生。

通过基因工程技术合成促进神经细胞再生的因子,或制造神经再生抑制因子抗体的设想,为今后临床治疗脊髓损伤展示了另类途径。

### 4 防止胶质细胞疤痕增生,为神经细胞再生或移植创造条件

脊髓损伤后,胶质细胞的再生实质上是一种修复反应,对连接损伤后的脊髓有积极的作用。但胶质细胞阻碍了神经突起爬行通过脊髓损伤区。因此,防止胶质细胞过度增生,有助于神经的再生并可为神经突起爬行提供发展空间。目前,对抑制胶质细胞增生的研究还不多,还没有有效抑制胶质细胞增生的方法。

### 5 神经干细胞移植

这是近年来最热门的研究方向,也是最有发展前途、最有可能取得脊髓损伤治疗成果的研究,主要有胚胎及神经干细胞、嗅鞘细胞、骨髓基质细胞等的移植。国内外已有临床应用神经干细胞移植的报道<sup>[6,7]</sup>,但其效果有待评价。临床应用神经干细胞移植尚存在许多悬而未决的基础研究问题,特别是在干细胞分化的有效调控及免疫排异方面,目前无实质性进展。回顾近五年的国外文献资料,绝大多数研究工作只是通过细胞培养或通过简单的动物移植展示干细胞分化的多样性,涉及干细胞的分化调控及移植后免疫排异的研究很少。

神经干细胞的来源有两方面:①通过胚胎或新生体获取干细胞;②自体干细胞。通过胚胎或新生体获取干细胞属同种异型移植,必然存在免疫排斥,加之这些细胞移植后都是裸露的,因此也更易被排异。早期移植的干细胞虽可通过其迅速分裂增生及分化逃避免疫系统监控,但只能暂时逃避。这是因为,临床组织器官的移植,最终需要的是具有特定功能的高度分化的细胞群或由此构成的组织器官。在骨原始细胞移植中,术后 3 周,就可观察到明显的淋巴细胞浸润排异<sup>[8]</sup>。在免疫排异问题没有解决之前,同种异型移植干细胞的临床应用范围是非常有限的。

通过组织培养技术获取自体干细胞可以解决免疫排异问题,但涉及细胞分化调控技术。目前,对细胞分化调控的了解极为有限。在体外调控细胞分化,实现定向培养,进而形成有功能的组织器官,决非短期内所能达到的。

总之,近年来虽然对脊髓损伤的研究有很多新进展,但将其成果用于临床还不成熟。因此,在脊髓损伤的治疗方面,目前还没有特殊有效的方法。

### [参考文献]

- [1] Lankhorst AJ, ter Laak MP, Hamers FP, et al. Combined treatment with alpha MSH and methylprednisolone fails to improve functional recovery after spinal injury in the rat[J]. Brain Res, 2000, 859(2): 334—340.
- [2] Vandertop WP, Notermans NC, Algra A. Methylprednisolone in traumatic spinal cord injuries: not proven to be beneficial to the patient at the present time[J]. Ned Tijdschr Geneesk, 1998, 142(19): 1061—1064.
- [3] Geisler FH. Clinical trials of pharmacotherapy for spinal cord injury[J]. Ann N Y Acad Sci, 1998, 845: 374—381.
- [4] Seidl EC. Promising pharmacological agents in the management of acute spinal cord injury[J]. Pharm Pract Manag Q, 2000, 20(1): 21—27.
- [5] Schwab ME, Caroni P. CNS myelin are nonpermissive substrates for neurite growth and fibroblast spreading in vitro[J]. J Neurosci, 1988, 8(7): 2381—93.
- [6] Lee VM, Hartley RS, Trojanowski JQ. Neurobiology of human neurons (NT2N) grafted into mouse spinal cord: implications for improving therapy of spinal cord injury[J]. Prog Brain Res, 2000, 128: 299—307.
- [7] Teng YD, Lavik EB, Qu X. Functional recovery following traumatic spinal cord injury mediated by a unique polymer scaffold seeded with neural stem cells[J]. Proc Natl Acad Sci, 2002, 99(5): 3024—3029.
- [8] 杨明亮. 同种异型骨组织细胞、软骨组织细胞种植修复股骨头坏死的实验研究[J]. 中国矫形外科杂志, 2002, 8(69): 525.