

脊髓损伤的实验性研究进展

郑望苟 黄琪裳

(湖北医科大学附属第一医院, 湖北 武汉 430060)

本文就脊髓损伤实验性研究及进展作一简要综述。

1 脊髓损伤模型

1.1 脊髓撞击模型 1911 年 Allen^[1] 采用重物坠落首次在实验动物上复制脊髓损伤模型, 这是实验性脊髓损伤研究的开始。在目前的实验研究中, 许多学者对 Allen 法作了改进, 因而出现了许多改良的 Allen 法。

1.2 脊髓压迫模型 1953 年 Tarlov^[2] 等首次发表了脊髓压迫损伤的实验动物模型。1980 年 Hukuda^[3] 采用环套制造动物模型。

1.3 脊髓缺血模型 近年来的研究^[4] 采用各种不同手段(如: 压迫、钳夹、气囊阻塞、结扎、电烧等。)阻断主动脉、肋间动脉、腰动脉、脊髓动脉, 造成脊髓缺血而产生脊髓损伤的模型。

1.4 脊髓横断模型 为了研究脊髓再生的情况, 有学者采用手术切断脊髓的方法制造脊髓损伤模型。

无论那一种方法仍存在许多问题: ①实验动物的种类。动物之间的个体差异等因素影响。②临床上大多数脊髓损伤均由骨折脱位引起, 不仅脊髓组织发生机械变形, 而且脊髓前后动脉也受损伤。③制造动物模型的外科技术方法的差异。④动物大小和体重。⑤校准损伤装置的方法等。由于这些因素的存在, 从而导致复制动物模型的可重复性差。

2 脊髓损伤的组织学改变

脊髓损伤最早的组织学改变为中心性出血, Wagner 等^[5] 观察到: 脊髓损伤 15 分钟可见到中心灰质部分的血管破裂, 红细胞漏出到血管周围间隙。30 分钟时可见红细胞及血浆积聚在中央灰质、后角的血管周围及实质中, 1~4 小时出血波及整个灰质。Osterholm^[6] 等也观察到同样的变化; 同时伴有水肿、液化坏死。脊髓伤后 5 分钟出现水肿, 伤后 5 天达高峰, 可持续 15 天^[7]。电镜观察, 在伤后 15 分钟神经细胞无明显改变, 1 小时可见神经细胞肿胀。3 小时后肿胀明显, 细胞核周围尼氏小体变浅, 逐渐消失, 6 小时见神经细胞数量减少及神经细胞固缩退变, 24 小时神经细胞多已找不到^[8]。Dohrmann^[9] 等指出在脊髓损伤后神经纤维也出现明显变化, 伤后 1 小时髓鞘板层开始散乱, 3 小时后轴索与髓鞘间出现明显空隙, 6 小时神经轴索肿胀, 神经原纤维及线粒体变模糊; 24~48 小时白质中的神经轴索明显退变, 髓鞘破裂; 1~2 周继续加重上述退变, 至 4 周时, 轴突及髓鞘已退变成空泡。脊髓损伤后脊髓的微血管对损伤最敏感^[10]。

3 脊髓损伤的病理机制

3.1 儿茶酚胺学说 Osterholm 等^[6] 发现脊髓损伤后局部有

大量去甲肾上腺素聚集, 提出了儿茶酚胺学说。认为脊髓内儿茶酚胺是引起脊髓损伤后血管变化的原因, 而并非外伤直接作用于血管平滑肌引起其收缩, 使管腔变窄, 阻力增加, 血流变慢。

3.2 自由基学说 Halleng 等^[11] 认为脊髓损伤急性期产生的自由基是引起继发性坏死的主要原因。自由基对细胞膜双磷脂结构进行过氧化作用, 生成多种脂质过氧化物, 损伤细胞膜, 并引起溶酶体及线粒体的破裂。

3.3 Ca⁺⁺ 平衡紊乱学说 在脊髓损伤研究中, 人们发现损伤部位的细胞外 Ca⁺⁺ 浓度明显降低, 而细胞内 Ca⁺⁺ 浓度增加, 认为 Ca⁺⁺ 在损伤或缺血后的神经损伤的病理改变中起着关键的作用, 并认为 Ca⁺⁺ 内流是引起细胞死亡的最后公共通路。由于过多的细胞外 Ca⁺⁺ 进入细胞内, 激活磷脂酶, 磷脂酶作用于磷脂而造成磷脂降解产物释放, 他们引起组织水肿及缺血; 同时钙离子还可阻止线粒体内的电子传递, 引起自由基释放, 以及阻止 ADP 向 ATP 转化^[12]。

除了以上所述的机制外, 1990 年 Panter^[13] 提出兴奋性氨基酸学说。

4 脊髓损伤的实验性治疗

4.1 手术治疗 ①脊髓切开: 采用脊髓后正中线切开减压, 以阻止损伤脊髓缺血坏死的恶性循环, 保护周围的白质, 并取得了一定的疗效, 认为该手术的时间越早越好。②硬膜切开: 脊髓硬膜切开术加激素治疗脊髓损伤, 有一定的治疗作用, 并可达到脊髓减压的目的。③蒂蒂大网膜及肌瓣转移覆盖, 其目的是增加损伤脊髓的血运, 吸收损伤后的水肿从而治疗脊髓损伤^[14]。④脊髓缝合及移植: 到目前为止, 采用脊髓缝合治疗横断性脊髓损伤的效果几乎无作用, 其主要问题是再生的神经轴突不能穿越致密的胶质瘢痕。但这个难题一旦突破, 将给脊髓损伤带来无限光明。

4.2 物理方法 ①高压氧治疗: 国内外学者均采用 2~3 大气压的高压氧来提高损伤脊髓组织内的氧张力, 使组织修复并恢复神经功能^[15]。②局部低温加药物灌注: 利用局部冷冻或低温盐水降低损伤部位神经组织代谢与氧的需要量而治疗脊髓损伤^[4]。有的学者在此基础上或单独应用药物(如促进神经恢复的药物等)进行灌注, 以期更有效的治疗脊髓损伤^[16]。③电场治疗: 该方法是将治疗的电极放在硬脊膜外, 即阳极放在损伤近侧, 阴极在损伤点远侧, 这样既可提高阴极对神经纤维的诱导再生与延长作用, 还可有抑制胶质细胞的成熟作用, 使损伤脊髓神经功能得以恢复^[17]。

4.3 药物治疗 ①类固醇: Bracken 等(1992 年)^[18] 临床研究

报告指出,在 8 小时内应用大剂量(30mg)MP 能明显改善外伤性截瘫患者运动与感觉,抑制损伤后组织内儿茶酚胺的代谢和积聚^[19]。也有学者的研究结果^[20]不支持这种结论,而且大剂量激素使用会增加并发症和病死率。②鸦片对抗剂:纳络酮是一种人们研究较多的鸦片受体阻滞剂^[21],但新近也有人报告纳络酮对脊髓损伤无明显治疗作用^[18]。促甲状腺释放激素(TRH)也有抗鸦片作用,并有阻止或逆转花生四烯酸类物质的病理作用^[22]。③钙通道阻滞剂:这类药物种类很多,在脊髓损伤中研究较多的有尼莫地平、尼卡地平等等。但也有报告认为钙阻滞剂对脊髓损伤无明显治疗作用^[23]。④抗儿茶酚胺类药物:Osterholm^[6]应用 α 甲基酪氨酸治疗脊髓损伤,认为它有对抗酪氨酸羟酶的作用,能抗去甲肾上腺素的合成,减轻脊髓出血坏死。⑤自由基清除剂:维生素 E、维生素 C、硒、皮质类固醇、非皮质类固醇(如 U-74006F)和大剂量鸦片类拮抗剂等^[24]。⑥神经节苷脂(ganglioside, Gg)目前在动物实验中用于促进神经细胞生长和抗损伤作用的神经节苷脂大多数是从牛脑中提取的纯 GM1 或由 GM1, GD1a, GD1b, GT1b 四种成分组成的混合物。在实验中发现,将神经节苷脂加入神经元细胞培养基后,能稳定地结合到细胞膜上,使细胞膜 Na⁺K⁺-ATP 酶活性增高,存活时间延长。Geisler 等^[25]应用 GM1 治疗急性脊髓损伤获得了满意的临床效果。但 Constantin 等^[19]通过 MP 和 GM1 对大鼠急性脊髓损伤治疗的实验观察,GM1 对神经功能恢复的作用不发生在损伤的急性过程中。⑦其它:除了上述药物外,国内外学者依据脊髓损伤病理生理机制以及在脑缺血中应用有效的药物用来治疗脊髓损伤,如二甲亚砷、东莨菪碱、胰岛素、利多卡因、丁卡因、消炎痛、三七总皂甙等。

参考文献

[1] Allen AR. Surgery of experimental lesion of spinal cord equivalent to crush injury of fracture dislocation of spinal column: A preliminary report. JAMA, 1911, 57(8): 878-880.

[2] Tarlov IM, Klinger H, Vitale S. Spinal cord compression studies I: experimental techniques to produce acute and gradual compression. Arch Neurol Psychiatry, 1953, 70(6): 813-819.

[3] Hukuda S, Mochizuki T, Ogata M. Effects of hypertension and hypercarbia on spinal cord tissue oxygen in acute experimental spinal cord injury. Neurosurgery, 1980, 6(4): 639-643.

[4] Vanicky I, Marsala M, Galik J, et al. Epidermal perfusion cooling protection against protracted spinal cord ischemia in rabbits. J Neurosurg, 1993, 79(5): 736-741.

[5] Wagner FC Jr, Dohrmann GJ, Bucy PC. Histopathology of transitory traumatic paraplegia in the monkey. J Neurosurg, 1971, 35(2): 272-276.

[6] Osterholm LJ, Mathews JG. Altered norepinephrine metabolism following experimental spinal cord injury. Part I. Relationship to hemorrhagic necrosis and postwounding neurological deficits. J Neurosurg, 1972, 36(3): 386-394.

[7] Yoshon D, Bingham WG Jr, Faddoul EM, et al. Edema of the spinal cord following experimental impact trauma. J Neurosurg, 1973, 38

(5): 693-697.

[8] Yoshon D. Pathogenesis of spinal cord injury. Orthop Clin North Am, 1978, 9(2): 247.

[9] Dohrmann GJ, Wagner FC Jr, Bucy PC. Transitory traumatic paraplegia. Electron microscopy of early alteration in myelinated nerve fibers. J Neurosurg, 1972, 36(3): 407-415.

[10] Dohrmann GJ, Wagner RD. The microvasculature in transitory traumatic paraplegia: an electron microscopic study in monkey. J Neurosurg, 1971, 35(2): 263-365.

[11] Hall ED, Wolf DL, Braughler JM. Effects of a single large dose of methylprednisolone sodium succinate on experimental posttraumatic spinal cord schema: Dose response and time action analysis. J Neurosurg, 1984, 61(7): 124-130.

[12] Young W. Pharmacologic therapy of acute spinal cord injury. In: Errico TJ, Bauer RD, Waugh T, et al. Spinal trauma. J.B. Lippincott Co, 1991, 415-434.

[13] Panter SS. Alteration in extracellular 98-2-amino acids after traumatic spinal cord injury. Ann Neurol, 1990, 27(1): 96.

[14] 赵文汝, 吴启秋, 乔兵, 等. 脊髓切开带蒂大网膜脊髓内移位术治疗截瘫的实验研究. 中华骨科杂志, 1994, 14(9): 561.

[15] Narayana PA, Kudrle WA, Liu SJ, et al. Magnetic resonance imaging of hyperbaric oxygen treated rats with spinal cord injury: preliminary studies. Magn Reson Imaging, 1991, 9(4): 423-428.

[16] 杜靖远, 夏志道, 邵增务, 等. 蛛网膜下腔早期药物灌注治疗脊髓损伤. 中华实验外科杂志, 1994, 11(5): 270.

[17] 董永泉, 胥少汀. 实验性脊髓损伤的脉冲电场治疗. 中华外科杂志, 1992, 30(3): 180-183.

[18] Bracken MB, Shepard MJ, Collins WF, et al. Methylprednisolone or naloxone treatment after acute spinal cord injury: 1 year follow-up data. Results of the second national acute spinal cord injury study. J Neurosurg, 1992, 76(1): 23-31.

[19] Constantini S, Young W. The effects of methylprednisolone and the ganglioside GM1 on acute spinal cord injury in rats. J Neurosurg, 1994, 80(1): 97-111.

[20] Iwai A, Monono WW, Eliasson SG. Methylprednisolone treatment of experimental spinal cord injury. Paraplegia, 1993, 31(5): 417-429.

[21] Ana MJ. Treatment of experimental spinal cord injury with TRH, naloxone and dexamethasone. Sury Neurol, 1987, 28(4): 335-338.

[22] Akdemir H, Pasaoglu A, Ozturk F, et al. Histopathology of experimental spinal cord trauma. Comparison of treatment with TRH, naloxone and dexamethasone. Res Exp Med Berl, 1992, 192(2): 177-183.

[23] Haghghi SS, Stiens T, Oro JJ, et al. Evaluation of the calcium channel antagonist nimodipine after experimental spinal cord injury. Surg Neurol, 1993, 39(5): 403-408.

[24] Francl PC, Long BA, Malk JM, et al. Limiting ischemic spinal cord injury using a free radical scavenger 2-thioaminoesteroid and/or cerebrospinal fluid drainage. J Neurosurg, 1993, 79(5): 742-751.

[25] Geisler FH, Dorsey FC, Coleman WP. Recovery of motor function after spinal cord injury: A randomized, placebo controlled trial with GM1 ganglioside. N Engl J Med, 1991, 324(6): 1829-1838.

(编辑: 连智华)