

# 脊髓损伤药物治疗新进展

钱苏林<sup>1</sup>, 陈安民<sup>2</sup>

(1.湖北省中山医院骨科,湖北 武汉 430033; 2.华中科技大学同济医学院附属同济医院骨科)

**【摘要】** 随着对脊髓损伤(spinal cord injury, SCI)基础、临床研究的不断进步,在 20 世纪 90 年代确定了甲基强的松龙早期应用于脊髓伤肯定的临床效果后,又对其治疗机制不断深入研究。在此基础上一系列新药被开发用于实验性或临床脊髓损伤治疗。

**【关键词】** 脊髓损伤; 药物治疗; 综述文献

**Advancement in drug therapy of spinal cord injury** QIAN Su-lin\*, CHEN An-min. Department of Orthopaedics, Zhongshan Hospital of Hubei, Wuhan 430033, Hubei, China

**ABSTRACT** With the increasing progress to know spinal cord injury(SCI)in experimental and clinical study and the confirming clinical effect to treat SCI with early methylprednisolone in ninety decade of 20th century, the mechanism of methylprednisolone therapy is understood continuously. Based on them above, a lot of new drugs are found effective for SCI. We want to give a review about it.

**Key words** Spinal cord injuries; Drug therapy; Review literature

Zhongguo Gushang/China J Orthop & Trauma, 2008, 21(2): 164-166 www.zggszz.com

脊髓损伤(spinal cord injury, SCI)是严重危害人类健康的疾病,由于损伤常导致损伤平面以下运动及感觉功能不完全或完全丧失,给个人、家庭、社会带来巨大经济负担,因此治疗脊髓损伤的意义重大。现代医学研究指出脊髓损伤产生机制有原发性损伤机制和继发性损伤机制<sup>[1]</sup>。原发性损伤为不可逆改变,故治疗主要针对脊髓创伤后出血、水肿、微循环障碍、局部组织自由基生化改变等一系列继发损伤。目前认为,有下列因素参与了脊髓的继发性损伤:局部缺血及再灌注损害、血-脊髓屏障破坏、自由基生成、神经肽、单胺、细胞内外离子紊乱、甘氨酸、一氧化氮、内皮素及血管内皮生长因子、血小板活化因子、兴奋性氨基酸、脂质过氧化、细胞凋亡<sup>[2,3]</sup>。在过去的 10 年间,一系列作用于不同发病环节的药物已经相继用于动物实验和临床,其中部分已被证明有减轻或阻止继发损伤、保留和促进脊髓功能恢复的作用。本文对当前脊髓损伤药物治疗的一些新进展和新知识做综述。

## 1 脊髓损伤药物治疗的研究现状

**1.1 皮质类固醇** 皮质类固醇的代表药物甲基强的松龙(methylprednisolone, MP)的出现给脊髓损伤的治疗带来了令人鼓舞的效果。MP 也是惟一被美国联邦食品药品监督管理局(Food Drug Administration, FDA)最早批准的治疗脊髓损伤临床有效药物<sup>[4]</sup>。目前对 MP 最广泛和系统的前瞻性随机双盲临床研究来自美国国立急性脊髓损伤研究会(National Acute Spinal Cord Injury Study, NASCIS)。Fehlings 等<sup>[5]</sup>综合分析了 NASCIS 的研究结果,对 MP 的治疗指征和用法归纳如下:①非

穿透性急性脊髓损伤,3 h 之内,MP 第 1 小时 30 mg/kg,随后每小时 5.4 mg/kg 治疗 23 h。②非穿透性急性脊髓损伤超过 8 h,禁止使用 MP 治疗。③非穿透性急性脊髓损伤 3~8 h,MP 第 1 小时 30 mg/kg,随后每小时 5.4 mg/kg 治疗 48 h。④穿透性急性脊髓损伤禁用 MP 治疗。

该治疗方案迅速在全球得到推广,已成为 SCI 后药物治疗的标准参考方案。MP 的作用机制至今仍未完全了解,但研究表明至少包括以下几个方面:①提高神经的兴奋性与传导性,增加运动及感觉恢复<sup>[6]</sup>。②减轻脂质过氧化反应,减少自由基生成。MP 能阻断前列腺素 F(alpha)等介导的脊髓损伤后脂质过氧化物、氧自由基的形成,减少氧化应激损伤,保护脊髓<sup>[7]</sup>。③减轻局部水肿。④抑制 Ca<sup>2+</sup>细胞内蓄积,维持组织血流、氧供,抑制脊髓损伤后神经细胞凋亡。⑤强化脊髓损伤后自身神经保护因子、营养因子、促再生因子如硫磺酸含量上升。⑥对抗继发炎症反应:动物实验证明,MP 通过抑制大鼠核因子-kB(nuclear factor kappa B, NF-kB)、蛋白激活剂 1(activator protein-1, AP-1)等主要炎症转录因子活化表达减少其转录炎性产物生成,以及减少 TNF-a、IL-1B、IL-a 等生成对抗脊髓损伤后炎症反应,保护脊髓组织。

近期 Qian 等<sup>[8]</sup>研究表明,应用 NASCIS 24 h 给药方案(如前所述)治疗 SCI 可引起继发于 MP 的急性内固性肌病,认为 NASCIS 治疗方案应予以改进。临床调查和试验<sup>[9]</sup>证明,大剂量 MP 可能产生肺部及胃肠道并发症,高龄者易引起呼吸系统并发症及感染。总之,应用 MP 治疗过程中应注意并发症的预防。

**1.2 神经节苷脂** 全称为单唾液酸四己糖神经节苷脂(mono-

通讯作者:钱苏林 Tel:027-63393958 E-mail:qiansulin@126.com

sialotetrahexosyl ganglioside, GM-1) 是一种含唾液酸的糖鞘脂, 广泛存在于哺乳动物细胞膜上, 占细胞膜总脂类的 5%~10%, 尤以脑脊髓含量丰富, 动物实验证实外源性 GM-1 能透过血脑屏障在神经损伤区浓度最高, 与神经细胞有高度亲和力, 稳定胞膜功能与结构。GM-1 作用机制可能为: ①对抗兴奋性氨基酸毒性; ②减少脂质过氧化反应, 减少自由基形成; ③保护胞膜-K<sup>+</sup>ATP 酶活性, 防止离子失衡; ④防止胞内钙蓄积; ⑤防止乳酸性酸中毒; ⑥直接嵌入受损神经胞膜中修复胞膜; ⑦促进多种神经生长因子作用; ⑧调控多种炎症因子及其表达; ⑨阻断神经细胞脊髓损伤后凋亡。最新研究已证实<sup>[10]</sup>神经节苷酯可对大脑缺血损伤后神经细胞凋亡起明显作用, 明显减少凋亡发生, 促进神经功能恢复, 神经节苷酯是继 MP 之后临床上治疗 SCI 的常规性药物。然而, 一项先前的大样本临床病例回顾性研究报道显示, 应用神经节苷酯并不能有效地促进脊髓功能恢复, 其在人体内的药物还有待于进一步研究<sup>[11]</sup>。

**1.3 抗氧化剂** ①维生素 C: 维生素 C 兼有抗炎及抗氧化作用, 其分子量较小能直接进入细胞内, 直接或间接清除氧自由基, 阻断脂质过氧化反应<sup>[12]</sup>, 维生素 C 还能通过恢复维生素 E 的活性发挥抗氧化作用<sup>[13]</sup>。②EPC-K1: 近来合成的维生素 C 和维生素 E 衍生物, 全称为 2-[3,4-二氢-2,5,7,8-四甲基-2-(4,8,12-三甲基十三烷基)-ZH-1 苯并吡喃-6-磷酸酯] 钾盐 (EPC-K1), 能独立清除水溶性及脂溶性自由基, 保护骨髓<sup>[14]</sup>。③褪黑激素 (melatonin): 是一种非常有效的抗氧化剂, 可减少氧自由基生成, 抑制脂质过氧化, 效果比 MP 好<sup>[15]</sup>。

**1.4 细胞生长因子** ①神经生长因子 (nerve growth factor, NGF): NGF 是神经营养因子 (neurotrophic factor, NTF) 家庭成员之一。广泛存在于神经系统中, 对周围感觉神经和交感神经的发育生长发挥重要作用<sup>[16]</sup>。NGF 与 NGFR (神经生长因子受体) 结合形成 NGF-NGFR, 逆行转运至神经细胞内可促进蛋白质合成、能量合成, 发挥神经趋化作用。SCI 后运动神经元可诱导 NGFR 表达, 将外源性 NGF 注射到 SCI 部位, 则使 NGF 与 NGFR 相结合, 可以保护神经元, 促进轴突再生。②碱性成纤维细胞生长因子 (basic fibroblast growth factor, bFGF): bFGF 在机体胚胎发育、血管形成、创伤愈合及神经系统生长发育中具有重要作用, 可促进脊髓损伤后脊髓再生。

近年发现腺苷 (中枢神经系统内抑制性保护递质) 能阻断 EAA 神经细胞毒性作用。大量的实验<sup>[17]</sup>已证实腺苷是中枢神经系统内一种突触传递以及神经元活动的抑制性调节因子。

**1.5 钙通道拮抗剂** 细胞内钙离子的超载在脊髓继发性损伤的发生机制中越来越受到重视, 被认为是继发性脊髓损伤的关键因素。研究表明: 脊髓损伤后 45 min, 髓内钙离子开始升高, 24 h 达高峰, 并持续到伤后 72 h。脊髓损伤后由于细胞膜结构和功能的破坏, 使钙离子的通透性增加并清除障碍, 导致细胞内大量钙离子聚集。尼莫地平属于二氢吡啶类衍生物, 为钙通道拮抗剂。其作用为: ①降低或拮抗花生四烯酸的活性。②减少血栓素 A<sub>2</sub> 的生成。③降低自由基及其引发的脂质过氧化。④改善脊髓血流量。

**1.6 阿片肽受体拮抗剂** 内源性阿片肽的过量释放被认为是脊髓损伤后缺血坏死的重要因素, 可使脊髓血流的自身调节能力丧失, 动脉压下降, 致脊髓血流减少。阿片肽受体拮抗剂

代表有: ①纳洛酮: 其小剂量无效果, 10 mg/kg 剂量远远超过阻滞类阿片碱及 β-内啡肽在 u 受体上的作用, 可作为 SCI 的常规用药, 但纳洛酮最适宜剂量和疗程还须进一步研究<sup>[18]</sup>。②促甲状腺激素释放激素 (TRH): 其为广泛分布于脑和脊髓的三肽, 正常 TRH 在脊髓中的含量约为血中的 100 倍, 能逆转阿片肽的自主神经效应而不影响痛觉, 主要拮抗 H 受体, 阻止或逆转脊髓损伤时产生的花生四烯酸类物质的病理性损害, 减低组织酸中毒和磷脂降解, 还能拮抗兴奋性氨基酸和血小板活化因子的某些作用。③高选择性受体拮抗剂。

**1.7 兴奋性氨基酸受体拮抗剂** EAA (谷氨酸、天门冬氨酸、海仁藻氨酸、喹啉酸) 是中枢神经系统的主要兴奋神经递质。研究发现脑和脊髓损伤后的细胞外水平呈急性瀑布性升高, 其毒性作用主要是由 N-甲基-D、天门冬氨酸受体介导的, 并且与多种损伤因素如内源性阿片肽、钙离子的改变有密切关系。

**1.8 一氧化氮合酶抑制剂** 一氧化氮主要由血管内皮细胞、神经细胞和神经胶质细胞的一氧化氮合酶催化 L-精氨酸氨基末端氮原子和氧结合而成。在病理状态下, 一氧化氮具有神经毒性<sup>[19]</sup>。研究表明小剂量 L-硝基精氨酸甲酯可减轻组织损害, 减少神经元的死亡, 但大剂量使用可使组织破坏加重, 神经功能不能恢复。说明一氧化氮在参与继发性脊髓损伤时有双重作用, 如何发挥其有利一面而避免其毒性作用, 有待进一步研究。

**1.9 汉防己甲素** 罗春山等<sup>[20]</sup>用汉防己甲素在 SCI 小鼠模型上实验证明汉防己甲素能改善微循环, 防止 SCBF 的减少, 对抗脂质过氧化反应所导致的小鼠脊髓神经损伤。

**1.10 中药及其他药物** ①人参: 实验研究表明<sup>[21]</sup>在体外培养的神经元应用人参皂甙 Rb1 和 Rg1 治疗, 对脊髓神经元有保护作用, 减轻谷氨酸盐和 L-谷氨酸引起的兴奋毒性作用, 也可以减弱氧自由基引起的氧化应激反应。②丹参: 具有改善微循环、抑制结缔组织增生、保护脊髓神经元和神经纤维、促进组织修复、再生等作用, 可减轻脊髓的继发性损害程度。可能机制包括: 清除氧自由基、抑制脂质过氧化; 减少细胞钙内流防止钙超载; 调节细胞因子; 使 BCL-2 表达上调。丹参提取液, 丹参注射液有效成分丹参素的药理作用为改善微循环, 减低血液黏滞度, 使血栓素 A<sub>2</sub> (TXA<sub>2</sub>) 显著下降, PGI<sub>2</sub> 上升, 并使血小板聚集受到抑制, 局部血管扩张。③三七: 研究表明能减轻脊髓损伤的病理形态变化, 具有调节微循环和减轻继发性病理损害的作用, 并对蛋白质的存活创造了条件, 抑制自由基的产生。④β-七叶皂甙: β-七叶皂甙钠能改善损伤脊髓的组织中淋巴循环和血液循环, 逆转电解质紊乱及失调, 抑制炎症反应, 减少氧自由基和脂质过氧化的作用, 保护脊髓神经细胞的亚微结构, 促进神经功能恢复<sup>[22]</sup>。⑤其他药物: a. 血小板活化因子: 改善脊髓组织的血流量, 减轻脊髓组织的继发性损害, 代表药物为银杏苦内酯; b. 改善微循环药物: 东莨菪碱; c. 血小板活化因子拮抗剂: 明显减轻组织水肿及钠离子的含量。⑥炎症前体 (例如 TGF-α、IL-6) 和抗炎细胞因子 (例如 IL-10): 都有神经保护作用, 根据脊髓损伤不同阶段作用不同<sup>[23]</sup>。

## 2 展望

尽管药物治疗 SCI 取得了较大进步, 但只有 MP 被肯定了治疗临床 SCI 的效果而大量应用。目前整个研究面临下列因

难:①尽管有新药或老药被证明治疗实验性 SCI 有效,但由于种种原因却难以进入临床验证,难以广泛用于临床;②大多数药物只针对 SCI 某一环节及机制,故这些新药效果有限;③ SCI 后特有的治疗窗口期的存在也影响了药物研制;④针对慢性 SCI 或 SCI 后期治疗药物几乎没有;⑤缺乏判别 SCI 程度的金指标。随着研究的深入,相信未来有可能寻找到 SCI 复杂机制中的某一个关键核心环节或因素,针对此核心环节或因素研究药物治疗 SCI 有可能再次取得进展,当然这也依赖于临床验证的加强及判定 SCI 后神经功能恢复统一有效标准的建立。

参考文献

- 1 Fehlings MG, Sekbon LHS. Cellular, ionic and biomolecular mechanisms of the injury process. In: Tator CH, Benseal EC. Contemporary Management of Spinal Cord Injury: From Impact to Rehabilitation. New York: American Association of Neurological Surgeons, 2000. 33-50.
- 2 张志英, 崔云华, 严振国. 电针对脊髓损伤后细胞凋亡的影响. 中国临床康复, 2002, 6 (6): 818-819.
- 3 Lali HS, Sekbon MB BS, Michsel G, et al. Epidemiology, demographics, and pathophysiology of acute spinal cord injury. Spine, 2001, 26 (Suppl): 2-12.
- 4 Lammertse DP. Update on pharmaceutical trials in acute spinal cord injury. J Spinal Cord Med, 2004, 27(4): 319-325.
- 5 Fehlings MG. Editorial: recommendation regarding the use of methylprednisolone in acute spinal cord injury: making sense out of the controversy. Spine, 2001, 26 (24 Suppl): 56-57.
- 6 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 Korean Med Sci, 2005, 20(1): 132-138.
- 7 Hall ED. Drug development in spinal cord injury: what is the FDA looking for? J Rehabil Res Dev, 2003, 40(4 Suppl 1): 81-91.
- 8 Qian T, Guo X, Levi AD, et al. High-dose methylprednisolone may cause myopathy in acute spinal cord injury patients. Spinal Cord, 2005, 43(4): 199-203.
- 9 Eck JC, Nachtigall D, Humphreys SC, et al. Questionnaire survey of spine surgeons on the use of methylprednisolone for acute spinal cord injury. Spine, 2006, 31(9): 250-253.
- 10 Baptiste DC, Fehlings MG. Pharmacological approaches to repair the

- injured spinal cord. J Neurotrauma, 2006, 23(3-4): 318-334.
- 11 Chinnock P, Roberts I. Gangliosides for acute spinal cord injury. Cochrane Database Syst Rev, 2005, (2): CD004444.
- 12 张春芬, 仲伟法. 维生素 C 对抗外源性溶血磷脂酰胆碱所致的离体大鼠工作心脏类缺血再灌注损伤. 微循环学杂志, 2000, 10 (3): 22-24.
- 13 Katoh D, Ikata T, Katoh S, et al. Effect of dietary vitamin C on compression injury of the spinal cord in rat mutant unable to synthesize ascorbic acid and its correlation with that of vitamin E. Spinal Cord, 1996, 34(4): 234-238.
- 14 Fujimoto T, Nakamura T, Elkata T, et al. Effect of EPG-K1 on lipid peroxidation in experimental spinal injury. Spinal, 2004, 25(1): 24.
- 15 Kaptanoglu E, Tuncel M, Palaoglu S, et al. Comparison of the effects of melatonin and methylprednisolone in experimental spinal cord injury. J Neurosurg, 2000, 93(1 Suppl): 77-84.
- 16 王爱民, 孙红振, 杜全印, 等. 不同浓度的肌肉源神经生长因子对游离神经移植修复脊髓损伤的作用. 中国临床康复, 2002, 6 (12): 1770.
- 17 Cakir E, Baykal S, Karahan SC, et al. Acute phase effects of ATP-MgCl2 on experimental spinal cord injury. Neurosurg Rev, 2003, 26(1): 67-70.
- 18 Hall ED, Springer JE. Neuroprotection and acute spinal cord injury: a reappraisal. Neuro Rx, 2004, 1(1): 80-100.
- 19 Díaz-Ruiz A, Ibarra A, Pérez-Severiano F, et al. Constitutive and inducible nitric oxide synthase activities after spinal cord contusion in rats. Neurosci Lett, 2002, 319(3): 129-132.
- 20 罗春山, 安荣泽, 田小汝, 等. 汉防己甲素对大鼠急性脊髓损伤的作用及意义. 中国脊柱脊髓杂志, 2003, 13(3): 160-163.
- 21 段重高, 李宏伟, 张坚, 等. 自由基损伤红细胞引起的大鼠脑微血管功能障碍及硒的保护作用. 中国微循环, 2000, 3(4): 17-18.
- 22 王金光. 药物对脊髓损伤的治疗和保护作用. 中国康复医学杂志, 2003, 18(10): 638-640.
- 23 Bethea JR. Spinal cord injury-induced inflammation: a dual-edged sword. Prog Brain Res, 2000, 128: 33-34.

(收稿日期: 2007-05-28 本文编辑: 连智华)

## 广告目次

1. 盘龙七片(陕西盘龙制药集团有限公司)	..... (对中文目次 2)
..... (封 2)	
2. 好及施、同息通(广东省医药进出口公司珠海公司)	..... (封 3)
3. 骨松宝(贵州富华药业有限责任公司)	..... (对封底)
4. 腰痹通胶囊(康缘药业)	..... (对封 2)
5. 青鹏膏剂(奇正藏药集团)	..... (对中文目次 1)
6. 仙灵骨葆胶囊(贵州同济堂制药有限公司)	..... (对正文首页)
7. 祛风止痛胶囊(咸阳步长制药有限公司)	..... (对英文目次 1)
8. 颈痛颗粒(山东福瑞达医药集团公司)	..... (对英文目次 2)
9. 复方南星止痛膏(江苏南星药业集团有限公司)	..... (对正文首页)