

- in acute spinal cord injury. *J Neurosurg*, 1995, 83:884-888.
- 8 Wrathall JR, Choiniere D, Teng YD. Dose-dependent reduction of tissue loss and function impairment after spinal cord trauma with the AMPA/kainite antagonist NBQX. *J Neurosci*, 1994, 14:6598-6607.
 - 9 Agrawal SK, Fehling MG. Mechanisms of secondary injury to spinal cord axons in vitro: Role of Na^+ , Na^+ - K^+ -ATPase, the Na^+ - H^+ exchanger, and the Na^+ - Ca^{2+} exchanger. *J Neurosci*, 1996, 16:545-552.
 - 10 Jike Lu, Ken WS Ashwell, Phil Waite. Advances in secondary spinal cord injury: Role of apoptosis. *Spine*, 2000, 14:1859-1866.
 - 11 Hamada Y, Ikata T, Katoh S, et al. Roles of nitric oxide in compression injury of rat spinal cord. *Free Radic Biol Med*, 1996, 20:1-9.
 - 12 Sharma HS, Westman J, Olsson Y, et al. Involvement of nitric oxide in acute spinal cord injury: An immunocytochemical study using light and electron microscopy in the rat. *Neurosci Res*, 1996, 24:373-384.
 - 13 Taoka Y, Okajima K, Uchiba M. Role of neutrophils in spinal cord injury in the rat. *Neurosci*, 1997, 79:1177-1182.
 - 14 Kaufmann WE, Worley PF, Pegg J, et al. COX-2, a synaptically induced enzyme, is expressed by excitatory neurons at postsynaptic sites in rat cerebral cortex. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1996, 93:2317-2321.
 - 15 Newton K, Strasser A. The Bcl-2 family and cell death regulation. *Curr Opin Genet Dev*, 1998, 8:68-75.
 - 16 Takahashi K, Schwarz E, Ljubetic C, et al. DNA plasmid that codes for human Bcl-3 gene preserves axotomized Clarke's nucleus neurons and reduces atrophy after spinal cord hemisection in adult rats. *J Comp Neurol*, 1999, 404:159-171.
 - 17 Martinou JC, Dubois-Dauphin M, Staple JK, et al. Overexpression of Bcl-2 in transgenic mice protects neurons from naturally occurring cell death and experiment ischemia. *Neuron*, 1994, 13:1017-1030.
 - 18 Maroney AC, Glicksman Ma, Basma AN, et al. Motoneuron apoptosis is blocked by CEP-1347 (KT7515), a novel inhibitor of the JNK signaling pathway. *J Neurosci*, 1998, 18:104-111.
 - 19 Wada S, Yone K, Ishidou Y, et al. Apoptosis following spinal cord injury in rats and preventative effect of N-methyl-D-aspartate receptor antagonist. *J Neurosurg*, 1999, 91:98-104.
 - 20 Rosenberg LJ, Teng YD, Wrathall JR. 2, 3-Dihydroxy-6-nitro-7-sulfamoyl-benzof quinoxaline reduces glial loss and acute white matter pathology after experiment spinal cord contusion. *J Neurosci*, 1999, 19:464-475.

(收稿日期:2003-08-27 本文编辑:李为农)

急性脊髓损伤非手术治疗的进展

Advanced progress of non-operative treatment for acute spinal cord injury

黄平, 董英海

HUANG Ping, DONG Yinghai

关键词 脊髓损伤; 治疗, 非手术 **Key words** Spinal cord injuries; Therapy, nonoperative

脊髓损伤(spinal cord injury, SCI)的治疗方法分为手术和非手术治疗。手术治疗的目的是解除脊髓压迫和(或)通过内固定维持脊柱稳定性。而非手术治疗旨在减轻脊髓继发性损伤(secondary tissue damage),促进神经功能的恢复或再生。10年前人们对SCI治疗的态度仍然是悲观的,而近10年来已经取得了较大的进展,文献报道也较多。尽管如此,急性SCI的非手术治疗绝大多数以实验研究为主,而真正实际临床应用的非常少见,本文就近年来实际临床应用的非手术治疗的方法综述如下。

1 甲基强的松龙(methylprednisolone, MP)

近15年人们进行了大量药物实验治疗急性SCI,其中糖皮质激素一直是研究的重点之一,且有一些成功的报告。糖皮质激素治疗急性SCI的机制是:提高神经的兴奋性与传导性;改善脊髓血流量;减少由自由基介导的脂质过氧化;稳定细胞膜的离子通道,促进 Ca^{2+} 外移;抑制损伤后组织内儿茶酚胺的代谢与积聚等。1990年NASCIS和1997年NASCIS用MP做临床试验^[1,2],MP治疗急性SCI的标准方法是:首次剂量按30 mg/kg,静脉给药,以后的24 h内用5.4 mg/kg静脉维持。其中首次剂量最好是在急性SCI

后3 h内给药,最迟不超过8 h,如果超过8 h再给予首次剂量,不仅无益,而且增加副作用的发生率。因此Bracken^[3]强调损伤后8 h内大剂量MP是惟一通过一期临床实验的药物。但一些穿透性的损伤如火器伤,MP治疗无效。

MP虽然被NASCIS推荐,但由于过于讲究时效性和大剂量,严重阻碍了它的发展。Molloy等^[4]调查了在美国NASCI指定医院使用MP治疗急性SCI的100例病人,发现只有25%的病人按NASCIS推荐的方案使用了MP,而另10%的病人不但没有按NASCIS推荐的方案使用,而且根本就不应该使用MP。其原因是失去了伤后8 h的“黄金”时间而无法使用MP或由于担心大剂量MP产生的副作用而不敢使用MP。加拿大脊髓外科协会发现NASCIS推荐的MP方案还是最普遍应用的治疗方案。然而,也有1/4的专科医生从来不用MP,即使那些使用MP的专科医生大部分也是为了避免事后被诉讼才使用的^[5]。欧洲颈部脊髓研究学会(CSRs)在对参加2000年学术会议的代表进行调查后发现,75%的代表使用过或被推荐使用过MP,但是他们都有自己的保留意见。这种保留意见来源于NASCIS上,许多研究人员评估了数种神经病学药物,都没有达到预想的疗效,因此人们更加关心那些在损伤8 h内接受大剂量MP治疗后的急性SCI病人功能恢复如何?神经是否再生?MP的安全性受

到了很大的质疑。由于 MP 作用疗效存在争议^[6],英国仍有许多的急性 SCI 病人没有使用过 MP。

Molano 等^[7]把 73 名急性 SCI 病人分成两组,所有病人已经在伤后接受过 MP 治疗,并且做了椎板减压术和(或)脊柱内固定。一组病人在手术时接受了第二次 MP 治疗,另一组没有再接受第二次 MP 治疗。结果手术时接受第二次 MP 治疗的病人严重并发症的发生率明显增加。这一结果表明急性期已经接受过 MP 治疗的急性 SCI 病人,给他们做手术时不应把 MP 当作神经保护剂来预防性应用。

Matsumoto 等^[8]对 46 名急性 SCI 病人进行了双盲临床实验,经过 2 个月的观察,发现 MP 组并发症的发生比例为 13/23,而对照组为 8/23,两者无统计学差异。但进一步观察发现,MP 组 60 岁以上病人的肺部并发症有 8 例,而对照组只有 1 例,两者有统计学差异,因此认为对老年人应该慎用。Hasse 等^[9]报道,MP 增加了病人感染性疾病的发生率,并且增加了 MP 治疗后重症监护的天数。Hasse 还报道 5 例急性 SCI 合并多发性损伤的病人原来并没有糖尿病,MP 治疗后出现了严重的高血糖和非酮症性代谢性酸中毒。出现这些不良结果是肾上腺素分泌过多,而 MP 在其中起了推波助澜的作用。因此,Hasse 认为 MP 应避免用于多发性损伤的病人和可能需要使用儿茶酚胺的病人。Qian 等^[10]报道大剂量 MP 可能会产生糖皮质激素肌病。按照 Hurlbert^[11]的观点,大剂量 MP 治疗急性 SCI 应该定位在实验性应用阶段,而且不主张连续 48 h 使用。

关于 MP 治疗急性 SCI 的风险与效益比的争论还有许多,这种争论也促进了一些北美国再次评价大剂量 MP 的应用价值。NASCIS 的临床实验虽然报道了应用大剂量 MP 后有限的神经功能恢复,但是哪些是治愈急性 SCI 的合适的药物仍然没有最后结论。必须指出的是:尽管还存在争论,大剂量 MP 仍然是美国急性 SCI 的标准治疗方法,并且只要一旦确定诊断就要早期应用 MP。

2 神经节苷脂(ganglioside, GM-1)

GM-1 是存在于细胞膜脂质双分子层上的主要成分之一,在哺乳动物的中枢神经系统含量尤其丰富,它在中枢神经系统损伤或疾病中具有神经保护作用 and 神经再生作用。体外实验发现 GM-1 与神经细胞膜结合后能明显增加神经生长因子的功能^[12]。Dawson 等^[13]报道 GM-1 通过限制钙调节蛋白抑制一氧化氮合成酶活性,从而阻止一氧化氮的合成,抑制脂质过氧化。其他机制可能还包括:调节细胞对神经生长因子的反应性,使神经生长因子浓聚;保护细胞膜 Na⁺-K⁺-ATP 酶和 CA²⁺-ATP 酶活性,稳定细胞膜结构,防止细胞水肿;对兴奋性氨基酸毒性作用的拮抗;促进轴索通过受损脊髓部位;提高 Schwann 细胞中层粘连蛋白的含量,保护 Schwann 细胞的生长;提高神经节细胞对不利环境的耐受能力。

Geisler 等^[14]报道在 37 例急性 SCI 病人的临床实验中,用 GM-1 治疗,伤后 72 h 内首次用药,每日静注 GM-1 100 mg,持续 18~32 d。1 年后随访,脊髓神经功能学评分表明 GM-1 有明显疗效,神经功能再生取得了进展。在这个令人鼓舞的结果推动下^[15],Michael 等^[16]在 GM-1 的多中心急

性 SCI 研究中,对 797 名 T₁₀以上节段非手术的急性 SCI 病人随机分为 3 组。安慰剂组、低剂量 GM-1 组(首次剂量 300 mg,静脉给药,以后每天 100 mg ×56 d)和高剂量 GM-1 组(首次剂量 600 mg,静脉给药以后每天 200 mg ×56 d)。所有病人都按 NASIS 标准应用过 MP。结果发现安慰剂组和 GM-1 组死亡率没有明显区别,药物并发症发生率也比较相近。这项临床试验虽然得出了阴性结果,但是有迹象表明 GM-1 可能对不完全性运动功能丧失的急性 SCI 病人有效^[16]。傅强等^[17]将 29 例急性 SCI 病人随机分成大剂量 GM-1 组、小剂量 GM-1 组和安慰剂组,在伤后即刻、伤后 3 个月和伤后 6 个月分别进行神经功能评价,结果大剂量 GM-1 组病人的神经功能恢复优于其他两组,尤其运动功能改善更为明显,与 Michael 报道相似。杨礼庆等^[18]把 50 例急性 SCI 病人分为 GM-1 组和对照组,两组均先予手术治疗,结果 GM-1 组总体改善率高于对照组。

GM-1 在国内外的临床应用表明,大剂量、长疗程是 GM-1 的基本使用方法。其优点是可以在伤后 72 h 内使用,副作用小。缺点是治疗费用昂贵,治疗时期偏长,病人顺从性不够。

3 紫外线照射充氧自血回输(ultraviolet blood irradiation and oxygenation, UBIO)

UBIO 是一种把病人少量静脉血抽出来,放进血液辐射治疗仪内,在体外经过一定剂量的紫外线照射和充氧后,再回输给病人的物理治疗方法。UBIO 治疗急性 SCI 的机制归纳为:改善脊髓组织血液循环;纠正脊髓组织钙镁平衡紊乱;减轻自由基介导的脂质过氧化,提高抗氧化酶活力;保护脊髓组织结构,促进脊髓功能恢复^[19]。

董英海等^[20]首先用 UBIO 治疗急性 SCI 病人者 84 例,按 ASIA 标准 0 级 34 例, 级 16 例, 级 21 例, 级 13 例。UBIO 治疗后有效率 46.5%;而未用 UBIO 治疗对照组 100 例,有效率 21.0%,两组比较有高度显著差异。随后,陆颖辉等^[21]报道用 UBIO 治疗急性 SCI 病人 32 例,按 ASIA 标准 20 例有效,有效率 62.5%;而未用 UBIO 治疗的对照组有效率 33.3%,两组比较有高度显著的差异。其中 5 例不完全性 SCI 病人,第 1 次 UBIO 治疗后功能立即恢复 1 级。吴家云等^[22]报道 UBIO 和腹蛇抗栓酶联合治疗 SCI 病人 59 例,按 Frankel 标准, A 级 19 例,治疗后进步 1 级 4 例, 2 级 1 例; B 级 22 例,治疗后进步 1 级 10 例; C 级 15 例,治疗后进步 1 级 6 例, 2 级 5 例; D 级 3 例,治疗后进步 1 级 2 例。总有效率 50.1%,与董英海的报道相近。与大剂量 MP 及高压氧比较,UBIO 的运动功能,脊髓诱发电位,钙组化染色,丙二醛含量,血液流变学等指标均优于上述两组。尤其是,大剂量 MP 和高压氧都强调伤后立即治疗,这一点无论对乡村还是城市患者都很难实现。UBIO 可以在伤后 2~6 d 开始治疗,因此更具有临床实用性。

进一步研究发现影响 UBIO 临床疗效的因素有:损伤性质:SCI 大多是由于骨折、脱位、血肿或椎间盘突出等压迫因素造成,UBIO 不能替代手术。如果脊髓已经发生断裂、液化、空洞、萎缩或瘢痕化,UBIO 疗效不佳。治疗时间:治疗越早,疗效越好。损伤程度:不全性 SCI 的疗效明显优于完

全性 SCI。结果认为 UBIO 治疗 SCI 的前提是:没有或已经解除了脊髓压迫,以及没有严重的脊髓实质损伤。绝对适应证为:早期或中期不完全性 SCI;相对适应证为:晚期或完全性 SCI。13 例急性 SCI 患者血液辐照治疗仪处理后的血液标本以及回输到患者体内 24 h 的血液标本用 PCR 扩增法检查血液单核细胞基因组 DNA。其中易发生缺失的 DMD 基因和易发生移位的 C-abl 原癌基因均未发现异常。临床上,84 例患者共进行 595 次治疗观察以及数月数年随访,除了 2 次输异体血时出现皮肤荨麻疹外,未发现近、远期副作用,并发症或后遗症。因此 UBIO 没有绝对禁忌证,但对卟啉沉着病、光照性皮肤病和系统性红斑狼疮最好避免使用。

综上所述,在治疗急性 SCI 的策略中,伤后 3h 内一旦确定诊断立即使用大剂量 MP,但是它的副作用值得忧虑,尤其是它的时限性极大地限制了临床应用。GM-1 由于具有相对宽松的时效性(72 h 内)和较少的副作用而越来越受到临床重视,但其价格昂贵,很难广泛使用。UBIO 是一种极有研究和应用前景的新方法,疗效迅速,安全可靠,方法简单,但需进一步临床验证推广。尽管急性 SCI 的各种非手术治疗方法已有许多进展,但总的来说,仍然面临着现代医学的巨大挑战,需要不断地努力。

参考文献

- Bracken MB, Shephard MJ, Collins WF, et al. A randomized, controlled trial of methylprednisolone or naloxone in the treatment of acute spinal cord injury. *N Engl J Med*, 1990, 322:1405-1411.
- Bracken MB, Shephard MJ, Holford TR, et al. Methylprednisolone or tirilazad mesylate administration after acute spinal cord injury: 1-year follow up. *J Neurosurg*, 1998, 89:699-706.
- Bracken MB, Shephard MJ, Holford TR, et al. Administration of methylprednisolone for 24 or 48 hours or tirilazad mesylate for 48 hours in the treatment of acute spinal cord injury. *JAMA*, 1997, 277:1597-1604.
- Molloy S, Middleton F, Casey AT, et al. Failure to administer methylprednisolone for acute traumatic spinal cord injury—a prospective audit of 100 patients from a regional spinal injuries unit. *Injury*, 2002, 33(7):575-578.
- Hurlbert RJ, Moulton R. Why do you prescribe methylprednisolone for acute spinal cord injury? A Canadian perspective and a position statement. *Can J Neurol Sci*, 2002, 29(3):236-239.
- Molloy S, Price M, Casey AT. Questionnaire survey of the views of the delegates at the European Cervical Spine Research Society meeting on the administration of methylprednisolone for acute traumatic spinal cord injury. *Spine*, 2001, 26(24):562-564.
- Molano MR, Broton JG, Bean JA, et al. Complications associated with the prophylactic use of methylprednisolone during surgical stabilization of acute spinal cord injury. *J Neurosurg*, 2002, 96(3):267-272.
- Matsumoto T, Tamaki T, Kawakami M, et al. Early complications of high-dose methylprednisolone sodium succinate treatment in the follow-up of acute cervical spinal cord injury. *Spine*, 2001, 26(4):426-430.
- Hasse W, Weidtmann A, Voeltz P. Lactic acidosis: A complication of spinal cord injury in multiple trauma. *Unfallchirurg*, 2000, 103(6):495-498.
- Qian T, Campagnolo D, Kirshblum S. High-dose methylprednisolone may do more harm for spinal cord injury. *Med Hypotheses*, 2000, 55(5):452-453.
- Hurlbert RJ. Methylprednisolone for acute spinal cord injury: An inappropriate standard of care. *J Neurosurg*, 2000, 93(1):1-7.
- Karpiak SE, Mahadik SP. Reduction of cerebral edema with GM-1 ganglioside. *J Neurosci Res*, 1984, 12:485-492.
- Dawson TM, Hung K, Dawson VL, et al. Neuroprotective effects of gangliosides may involve inhibition of nitric oxide synthase. *Ann Neurol*, 1995, 37(1):115-118.
- Geisler FH, Dorsey FC, Coleman WP. Recovery of motor function after spinal-cord injury: A randomized, placebo-controlled trial with GM-1 ganglioside. *N Engl J Med*, 1991, 324:1829-1838.
- Geisler FH, Coleman WP, Grieco G, et al. Recruitment and early treatment in a multicenter study of acute spinal cord injury. *Spine*, 2001, 26:58-67.
- Michael G. Summary statement: The Sygen (GM-1 ganglioside) clinical trial in acute spinal cord injury. *Spine*, 2001, 26:99-100.
- 傅强, 侯铁胜, 鲁凯伍, 等. 神经节苷脂对急性 SCI 的治疗作用. *中华创伤杂志*, 2000, 16(12):720-722.
- 杨礼庆, 王海义, 张云岐, 等. 神经节苷脂治疗急性 SCI 临床观察. *辽宁药物与临床*, 1999, 2(1):17-19.
- Dong Yinghai, Shou Tiande, Zhou Yifeng, et al. Ultraviolet blood irradiation and oxygenation affects free radicals and antioxidant after rabbit spinal cord injury. *Chinese Medical Journal*, 2000, 113(11):991-995.
- 董英海, 江署, 张循善, 等. 紫外线照射充氧自血回输治疗脊髓损伤的研究. *中华理疗杂志*, 1997, 20(3):140-142.
- 陆颖辉, 庞贺兰, 符国龙. 紫外线照射充氧自血回输治疗外伤性截瘫 32 例. *中国骨伤*, 1996, 9(2):24.
- 吴家云, 李芳玲, 朱淑华, 等. 紫外线照射充氧自血回输和腹蛇抗栓酶治疗截瘫 59 例报告. *颈腰痛杂志*, 1996, 17(1):40.

(收稿日期:2003-12-05 本文编辑:王宏)

读者·作者·编者

本刊关于缩略语的要求

凡已被公知公认的缩略语可以不加注释直接引用。例如:NDA、RNA、HbsAg、PCR 等。不常用的、尚未被公知公认的缩略语,以及原词过长在文中多次出现者,若为中文可于文中第一次出现时写出全称,在圆括号内写出缩略语;若为外文可于文中第一次出现时写出中文全称,在圆括号内写出外文全称及其缩略语。例如:脊柱内固定系统(Universal spine system, USS)。西文缩略语不得拆开转行。