

· 基础研究 ·

脊髓受压时间与损伤程度的相关性研究

吴昊天 吴月欣 李增炎 张英泽 王鹏程

【摘要】 目的 探讨脊髓受压时间与脊髓病理改变、灰质血流量、体感诱发电位及运动功能的关系。**方法** 将 24 只犬随机分为两组,应用水囊分别压迫 30 min 和 180 min 造成脊髓损伤。在受压期间和去除压迫后不同时间监测体感诱发电位(SEP)和脊髓灰质血流量。去除压迫后不同时间进行后肢运动功能评价,去除压迫后 28 d 处死动物进行组织学评价。**结果** 脊髓加压后两组血流量迅速下降,去除压迫即刻及去除压迫后 28 d 两组血流量差异有统计学意义($P < 0.05$)。受压期间 SEP 波幅迅速下降并消失,30 min 组去除压迫后 SEP 波幅缓慢恢复,180 min 组始终无恢复($P < 0.05$)。30 min 组后肢运动功能恢复较快,180 min 组恢复较慢($P < 0.05$)。180 min 组较 30 min 组的组织损伤重($P < 0.05$)。**结论** 脊髓受压后尽早行减压术是提高局部血流量、促进神经功能恢复的关键因素。

【关键词】 脊髓损伤; 血流量; 体感诱发电位; 神经功能

Study of time-dependent spinal cord injury and pathophysiological changes in dogs WU Hao-tian, WU Yue-xin, LI Zeng-yan, ZHANG Ying-ze, WANG Peng-cheng. Department of Orthopedic Surgery, the 3rd Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050051, China

【Abstract】 Objective To investigate the relationship between sustained spinal cord compression and the histopathological changes of spinal cord, regional spinal cord blood flow, somatosensory evoked potentials (SEP) and motor functional recovery. **Methods** Twenty-four dogs underwent sustained spinal cord compression for 30 or 180 minutes, respectively. The cords were compressed with the loading device of a hydraulic piston. The SEP and regional blood flow were monitored during the period of sustained compression as well as various time points after the decompression. Functional motor recovery was evaluated throughout a 28-day period after the injury. The lesion and damage to the tissue were assessed with histological analysis at the end of the experiment. **Results** Regional blood flow decreased rapidly when the dynamic loading was exerted, and was significantly different between the 30-minute-compression group and the 180-minute compression groups at the end of compression and after 28-day of decompression ($P < 0.05$). There was sustained decline in the amplitude of the SEP, which did not recover until the cord was decompressed. After the decompression, the dogs in the 30-minute compression group showed recovery of SEP, but the 180-minute compression group did not ($P < 0.05$). Motor tests demonstrated rapid recovery of hindlimb motor function in the 30-minute group that was significantly better than in the 180-minute group. The longer duration of the compression, the significantly greater the lesions. **Conclusion** The findings underscore the importance of timely decompression for the improvement of regional spinal cord blood flow and long-term functional recovery after spinal cord injury.

【Key words】 Spinal cord injury; Blood flow; Somatosensory evoked potentials; Neurological function

脊髓原发损伤取决于致伤暴力大小和脊髓移位程度等因素,骨块、韧带的移位及椎管内血肿造成脊髓持续受压而加重继发损伤。通过去除压迫而减轻继发损伤对于保护神经功能具有重要作用^[1-3]。脊髓受压时间与神经功能恢复的相关性研究方面仍无一致意见。Aebi 等^[4]的研究发现,伤后 6 h 以内手术减压治疗可以获得更好的神经功能恢复,但 Levi 等^[3]则认为,伤后 24 h 以内与 24 h 以后行减压术神经功能恢复无明显

差别,Vaccaro 等^[5]报道,伤后 3 d 以内与 5 d 以后行减压术治疗在神经功能恢复方面无差别。我们通过犬的不完全性脊髓受压损伤模型观察伤后脊髓病理生理改变,探讨脊髓受压时间与神经功能恢复的关系,旨在为急性脊髓损伤的治疗提供理论依据。

材料与方法

一、实验动物

健康成年家犬 24 只,体重 12 ~ 15 kg,雌雄不限,随机分为两组(每组 12 只犬),即 30 min 组和 180 min 组。25% 硫喷妥钠(25 mg/kg 体重)静脉注射麻醉,气

基金项目:河北省科技攻关资助项目(No.04276101D)

作者单位:050051 石家庄,河北医科大学第三医院创伤急救中心

通讯作者:张英泽

管插管,机械通气。采用无菌操作技术切除 T₁₃椎板,去除局部黄韧带,注意保护脊髓硬膜。此时记录的值为基础值。于椎管内放置水囊,水囊直径 7 mm,与髓腔直径相同。以 1 ml/min 的速度充盈水囊并持续监测 SEP。当后肢的 SEP 波幅减小到基础值的 50% 时,维持此压力不变,此时间点为(t₀)。分别压迫 30 min 和 180 min,在压迫期间监测 SEP 和脊髓灰质血流量。设定的时间结束后去除压迫,冲洗关闭伤口,逐层缝合。麻醉清醒后可于笼中自由活动,3 d 内肌注青霉素(80 万 U/d)预防感染。每日人工排尿 2 次,直至自主排尿。

二、脊髓灰质血流量测定

应用氢清除法血流量测定仪(PHG-300,日本松下公司产)测定 T₁₃处灰质血流量。分别测定基础值、持续压迫开始(t₀)、去除压迫(decompression)即刻(m₀)和去除压迫后 180 min(m₁₈₀)灰质血流量,去除压迫后第 28 天(d₂₈)处死动物前再次测定 T₁₃处灰质血流量。

三、SEP 检查

刺激胫后神经监测 SEP(Keypoint 型 4 通道肌电诱发仪,丹麦)。分别于去除压迫即刻(m₀)和去除压迫后 60 min(m₆₀)、120 min(m₁₂₀)、180 min(m₁₈₀)和第 28 天(d₂₈)监测 SEP。SEP 值取记录波幅峰值/基础峰值 × 100%

四、后肢运动功能评价

分别于去除压迫后 1, 3, 7, 14, 21, 28 d 时采用 Tarlov 法对动物后肢运动功能进行评价。

五、脊髓组织学观察

致死量硫喷妥钠静脉注射处死,采用灌注固定法。先用肝素等渗生理盐水灌注至流出液接近无色,然后用 4% 多聚甲醛灌注,灌注固定 1 h 后取出 T₁₂ ~ L₁ 三个节段脊髓。投入相同固定液中继续固定 24 h,修剪后石蜡包埋,连续切片,行 HE 染色,观察脊髓病理改变。根据下述标准将脊髓组织分为无功能组织和有效组织两部分。(1)无功能组织:①白质中无正常轴突存在;②灰质中神经元尼氏体不能辨认,神经元轮廓消

失。(2)有效组织:①白质中虽然有大量轴突水肿、坏死,但其间仍存在少量正常轴突;②灰质中虽然神经元明显变性,但神经元轮廓及尼氏体仍能辨认。

六、图像分析

所得切片由 Olympus BX51 显微镜采集图像,经计算机真彩色病理图像分析系统处理(V4.0,北京航空航天大学图像中心),测量 T₁₃节段脊髓有效组织面积,计算有效组织保留率。脊髓有效组织保留率 = T₁₃脊髓有效组织面积/T₁₃脊髓截面面积 × 100%。

七、统计学分析

所有数据以($\bar{x} \pm s$)表示,应用 Stata 7.0 统计软件进行成组设计 *t* 检验,不同时间点间比较采用多个样本均数间两两比较的方差分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

实验过程中,30 min 组动物死亡 1 只,180 min 组动物死亡 4 只,及时补充动物完成实验,使每组实验动物仍为 12 只。

一、脊髓灰质血流量改变

在持续加压(t₀)开始后两组血流量迅速下降,去除压迫后两组血流量均进一步恢复,去除压迫后 28 d 血流量接近基础值,但与基础值比较差异有统计学意义($P < 0.05$),两组 d₀ 和 d₂₈ 比较差异有统计学意义(表 1)。

二、SEP 改变

在持续加压开始(t₀)后两组 SEP 波幅迅速降至约为基础值的 20%,此后波幅迅速消失。30 min 组去除压迫即刻(m₀)波幅恢复至基础值的(42.8 ± 5.7)%,此后缓慢恢复,28 d 后波幅恢复至基础值的(48.3 ± 7.7)%。而 180 min 组波幅始终无恢复。去除压迫后各时相点两组间 SEP 波幅差异有统计学意义(表 2)。

三、后肢运动功能评价

两组比较,30 min 组动物后肢运动功能恢复较快,两组各时相点比较,差异有统计学意义,见表 3。

表 1 犬脊髓损伤后脊髓灰质血流量变化[ml · min⁻¹ · (100 g)⁻¹, $\bar{x} \pm s$]

组 别	n	基础值	t ₀	m ₀	m ₁₈₀	d ₂₈
30 min 组	12	22.7 ± 1.1	4.4 ± 0.6	10.4 ± 0.8	18.4 ± 1.9	19.5 ± 1.8
180 min 组	12	22.4 ± 0.9	4.2 ± 0.6	4.7 ± 0.6 *	16.8 ± 1.8	17.6 ± 2.6 *

注:与 30 min 组比较, * $P < 0.05$

表 2 犬脊髓损伤后 SEP 波幅变化率比较(%)

组 别	n	m ₀	m ₆₀	m ₁₂₀	m ₁₈₀	d ₂₈
30 min 组	12	42.8 ± 5.7 *	49.6 ± 4.5 *	68.7 ± 3.2 *	76.7 ± 7.2 *	48.3 ± 7.7 *
180 min 组	12	0	0	0	0	0

注:与 180 min 组比较, * $P < 0.05$

表 3 犬脊髓损伤后 Tarlov 评分比较(分, $\bar{x} \pm s$)

组 别	n	1 d	3 d	7 d	14 d	21 d	28 d
30 min 组	12	1.8 ± 0.7 *	2.4 ± 0.8 *	3.5 ± 0.9 *	4.6 ± 1.2 *	5.4 ± 0.7 *	5.8 ± 0.5 *
180 min 组	12	0	0	0.7 ± 0.8	1.7 ± 0.7	2.2 ± 0.8	2.2 ± 0.8

注:与 180 min 组比较, * $P < 0.05$

四、组织病理改变

30 min 组脊髓外观稍细,灰质区出现空洞、坏死,空洞周围有吞噬细胞浸润及纤维结缔组织(图 1a);周边白质区轴索及髓鞘大多完好,部分出现退变、碎裂、崩解(图 1b)。180 min 组破坏明显,脊髓外观明显变细,灰质区大部分坏死,呈现较大的空腔(图 2a);周边白质区轴索及髓鞘大部分退变、崩解,外周白质区病理改变较轻(图 2b)。T₁₂ 及 L₁ 脊髓节段也有明显病理改变,按前述方法测定病变范围见表 4。

表 4 犬脊髓损伤后有效组织保留率比较(% , $\bar{x} \pm s$)

组 别	灰质	白质
30 min 组	54.8 ± 8.0	79.8 ± 6.1 #
180 min 组	19.1 ± 4.7 *	46.3 ± 5.4 * #

注:与 30 min 组比较, * $P < 0.05$; 与灰质比较, # $P < 0.05$

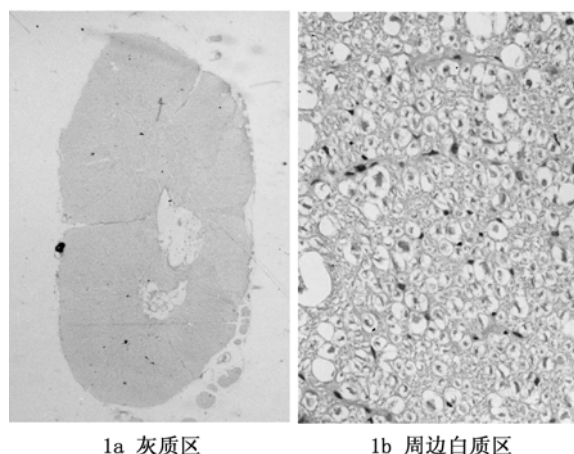


图 1 30 min 组脊髓组织的病理变化(HE, ×4)

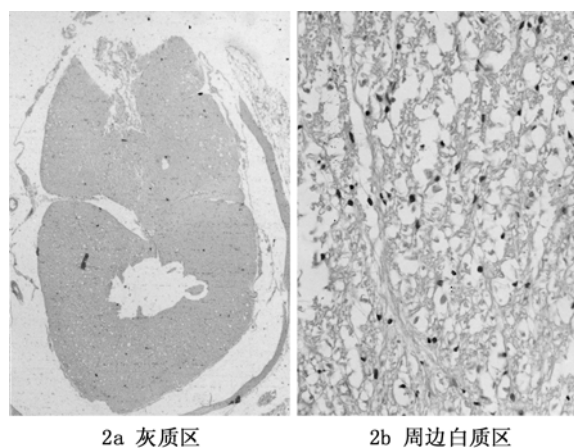


图 2 180 min 组脊髓组织的病理变化(HE, ×4)

五、膀胱功能

30 min 组动物可以较快恢复膀胱功能,去除压迫后 1 d 时 10 只犬可以自主排尿,7 d 后所有动物均可以自主排尿。180 min 组膀胱功能恢复较慢,去除压迫后 1 d 所有动物均需人工挤压排尿,7 d 后 8 只犬可以自主排尿,2 周后所有动物恢复自主排尿。

讨 论

本研究证明,脊髓受压时间是影响神经功能的重要因素。与 30 min 组比较,180 min 组局部灰质血流量明显减少;SEP 波幅持续消失,晚期仍无恢复;组织破坏范围较广;后肢运动功能缺陷明显。术后 3 d 时 12 只犬后肢均无运动功能;术后 7 d 部分犬(6/12)后肢有活动,但不能负重;术后 28 d 只有 5 只犬可负重站立,但仍不能连续行走。而 30 min 组去除压迫后局部灰质血流量及 SEP 波幅缓慢恢复,组织破坏范围相对较小,无严重后肢运动功能缺陷,术后 28 d 除部分犬(5/12)行走时有轻度摇摆外,其余犬均能正常行走并有很好的平衡能力。

脊髓持续受压产生的脊髓局部缺血、低灌注是继发损伤的关键因素^[6,7]。本实验中脊髓持续受压开始后,脊髓灰质血流量迅速下降,结合两组 SEP、运动功能及病理变化分析得出,脊髓损伤后受伤部位血流量长时间的下降加剧了脊髓结构的破坏而导致神经功能恢复障碍。有研究表明^[8],脊髓组织具有良好的粘弹性,能很好地降低组织表面压力,持续压迫 30 min 后脊髓表面压力可减少约 75%。组织表面压力明显减小而血流量恢复滞后,说明除了机械性压迫造成脊髓血流量下降的原因外,还有其他原因导致了血流量下降,如血管痉挛等因素的影响。本实验中两组去除压迫后 180 min 血流量差异无统计学意义,这说明减轻脊髓继发损伤的关键时期是损伤早期。脊髓损伤后及早去除压迫,短时间内恢复脊髓血流量有可能阻止或减轻脊髓损伤后的继发性损害,从而一定程度地保存脊髓功能;脊髓损伤的后期则很难通过血流量的提高来改善神经功能,因为脊髓损伤早期血流量的降低加重了继发损伤的过程,如促进离子转换、自由基释放、脂质过氧化等,使脊髓出现不可逆的病理改变。

脊髓持续受压开始后 SEP 波幅迅速下降并消失,30 min 组去除压迫后波幅迅速恢复,而 180 min 组波幅始终无恢复。SEP 是衡量运动功能恢复的重要客观指

标,业已证实其早期恢复与运动功能恢复密切相关^[9]。Delamarter 等^[10]对犬造成 50% 脊髓受压,并监测立即减压、1 h、6 h、24 h 和 1 周后 SEP 波幅的变化。6 周后的结果显示,受压后立即减压则 SEP 波幅可恢复至术前的 85%,受压 1 h 后减压可恢复至 72%,6 h 后减压可恢复至 29%,24 h 后减压可恢复至 26%,1 周后减压可恢复至 10%,说明脊髓受压时间是影响 SEP 恢复情况的关键因素。本实验 30 min 组去除压迫后 SEP 波幅迅速恢复,其运动功能基本恢复;180 min 组去除压迫后各观测时点的 SEP 波幅均无恢复,与其运动功能缺陷相一致。实验中观察到 30 min 组去除压迫后 28 d SEP 波幅为基础值的 48.3%,明显低于其在去除压迫后 120 min(d_{120})、180 min(d_{180})的波幅。说明脊髓继发损伤是串联式反应、多因素协同作用,去除压迫使血流量恢复,可以减轻继发损伤程度但不能完全阻止损伤的发生,脊髓组织的进一步破坏导致晚期 SEP 波幅降低。

实验的组织病理结果显示,组织损伤最严重的部位位于压迫的中心,头、尾侧组织损伤逐渐减轻,通常影响 1~2 个脊髓节段。横断面切片显示脊髓灰质损伤较白质严重,有效组织保留率差异有统计学意义,这可能与脊髓血流特点有关。灰质的血管密度较白质为高,两者比率约为 3.22:1,灰质的小血管容易破裂,出血较早也较重;白质的神经束较灰质神经元及周围神经胶质更富弹性,损伤能量易分散。在急性脊髓损伤 5 min 内白质血流灌注开始减少,15 min 后开始恢复,24 h 内保持接近正常水平;伤后 5 min 内中央灰质大量出血,损伤后 1 h 灰质血流灌注显著降低,这种低灌注状态至少维持 24 h,长时间缺血、缺氧、低灌注导致组织坏死。实验结果表明,压迫时间越长,组织破坏越严重。由于两组组织破坏程度不同,故晚期(d_{28})血流量差异有统计学意义。有研究表明,脊髓有效组织是脊髓功能存在的组织学基础,当有效组织保留率为 20% 时,后肢三关节即有明显的功能活动;当有效组织保留率为 35% 时,后肢即可恢复站立^[11]。本实验中 30 min 组的灰、白质有效保留率分别为 54.8% 和 79.8%,后肢运动功能评分证实有良好的神经功能恢复,而 180 min 组的灰、白质有效保留率分别为 19.1% 和 46.3%,神经功能恢复较差。脊髓受压后早期解除压迫,提高有效组织保留率是促进神经功能恢复的关键。

目前认为急性脊髓损伤的最佳治疗时间为脊髓损伤后 6 h 内,伤后 6 h 为脊髓血流量下降的最低点^[12],在此时间内行减压术有利于神经功能恢复。本实验中

持续压迫 180 min 就可造成几乎不可恢复的神经功能缺陷,时间远小于 6 h,这可能与所用动物种属和个体差异不同有关,更重要的原因可能是致伤的压力大小不同。这也说明在同样的致伤条件下脊髓持续受压时间是致伤的关键,压迫时间越长,局部血流量下降越明显,神经功能恢复差异更显著。

实验结果提示,在临床工作中,如患者条件允许应尽早行减压术以解除脊髓受压,早期减压可以避免组织损伤加重,尽可能多保留各部位的脊髓有效组织,晚期手术减压则可造成严重而广泛的不可逆损伤,神经功能恢复较差。

参 考 文 献

- Maiman DJ, Larson SJ, Benzel EC. Neurological improvement associated with late decompression of the thoracolumbar spinal cord. *Neurosurgery*, 1984,14:302-307.
- Bohlman HH, Freehafer A, Dejak J. The results of treatment of acute injuries of the upper thoracic spine with paralysis. *J Bone Joint Surg Am*, 1985,67:360-369.
- Levi L, Wolf A, Rigamonti D, et al. Anterior decompression in cervical spine trauma: does the timing of surgery affect the outcome? *Neurosurgery*, 1991,29:216-222.
- Aebi M, Mohler J, Zach GA, et al. Indication, surgical technique, and results of 100 surgically-treated fractures and fracture-dislocations of the cervical spine. *Clin Orthop*, 1986,203:244-257.
- Vaccaro AR, Daugherty RJ, Sheehan TP, et al. Neurologic outcome of early versus late surgery for cervical spinal cord injury. *Spine*, 1997,22:2609-2613.
- Gregory D, Carlson MD, Carey D. Perfusion-limited recovery of evoked potential function after spinal cord injury. *Spine*, 2000,10:1218-1226.
- Carlson GD, Minato Y, Okada A, et al. Early time-dependent decompression for spinal cord injury: vascular mechanisms of recovery. *J Neurotrauma*, 1997,14:951-962.
- Carlson GD, Gorden CD, Oliff HS, et al. Sustained spinal cord compression. part I: time-dependent effect on long-term pathophysiology. *J Bone Joint Surg Am*, 2003,85:86-94.
- 胥少汀,郭世绂,主编. 脊髓损伤的基础与临床. 第 2 版. 北京:人民卫生出版社,1993. 312-315.
- Delamarter RB, Sherman J, Carr JB. Pathophysiology of spinal cord injury. Recovery after immediate and delayed decompression. *J Bone Joint Surg Am*, 1995,77:1042-1049.
- 李方财,陈其昕,徐侃,等. 脊髓有效组织保留与神经功能恢复的相关性研究. *中华创伤杂志*, 2003,19:227-230.
- 初同伟,吴梅英,马树枝,等. 不完全性急性脊髓损伤后脊髓病理改变、脊髓灰质血流量和运动诱发电位变化的实验研究. *第三军医大学学报*, 2000,22:750-753.

(修回日期:2004-08-20)

(本文编辑:熊芝兰)