

· 综述 ·

低温修复继发性脊髓损伤的研究进展

谢友燕 杨拯 张晓

脊髓损伤 (spinal cord injury, SCI) 分为原发性脊髓损伤 (primarily spinal cord injury, PSCI) 和继发性脊髓损伤 (secondary spinal cord injury, SSCI), 前者主要表现为神经元及血管破坏; 后者主要表现为神经毒性, 造成神经细胞缺血、缺氧及水肿。由于 PSCI 所产生的神经损伤是不可逆的, 而 SSCI 在一定程度上可改善和缓解, 故促进脊髓恢复的研究多偏向 SSCI。SSCI 是由于原发病灶周围的完整组织发生自身破坏性病变所致, 并以神经细胞损伤为主。防止 SSCI 可改善病变周围幸存神经组织的残存功能, 有助于脊髓修复。导致 SSCI 的主要因素为兴奋性氨基酸 (excitatory amino acids, EAAs)、自由基等合成异常以及 Ca^{2+} 内流等造成脊髓组织的生化平衡改变^[1]。因而, 现阶段 SSCI 的治疗大多为对症治疗, 以 EAAs 拮抗剂、自由基清除剂、钙通道阻滞剂等为基础治疗药物。然而, 药物治疗需根据神经细胞受损程度和性质等来选择药物种类、确定药物剂量, 因而最终制定的治疗方案多种多样, 其临床疗效也参差不齐。单一用药针对性不强, 效果不理想, 而联合用药的副作用较大。因此, 如何从多方面阻断 SSCI 的影响因素, 更好地促进脊髓功能恢复成了研究的焦点。近年来, 大量研究表明低温在治疗 SSCI 中有巨大的潜在价值。本文对此作一综述, 报道如下。

低温与 SSCI 相关研究概况

SSCI 后产生神经毒性作用的生化机制在于: ①正常物质异常增加。SCI 后, EAAs、自由基 (free radical)、细胞内 Ca^{2+} 、苷烷类 (eicosanoids)、一氧化氮、内皮素及血管内皮生长/渗透因子等都明显高于正常。②异常物质产生。内源性阿片肽 (endogenous opioid peptides)、血小板活化因子 (platelet activating factor) 等均在损伤脊髓组织中被检出。这些生化变化可引起血管痉挛, 影响微循环, 进而导致组织供氧不足和水肿, 从而产生神经毒性作用。因此, SCI 的治疗重在维持组织生化平衡, 减轻 SSCI 后的神经毒性作用, 从而促进脊髓修复。

低温技术是应用系统降温或局部降温的方法, 选择适当的时间窗、温度和时机来改善和稳定损伤组织局部的生化平衡, 从而起到保护受损组织的作用。系统降温是指将整个机体的温度降低, 从而降低脊髓的温度, 通常有冰浴降温、药物降温、血液降温等方法。研究者们对系统降温方法进行了大量基础和临床试验, 发现其存在很多缺点, 如导致心脏搏动节律紊乱、凝血功能异常等, 此外, 低温使机体抵抗力降低, 从而增加了手术后伤口感染的危险。目前, 尚无可行的办法来减少系统性低温的并发

症, 故大多采用局部降温法, 即通过各种方法使脊髓等局部器官的温度降低, 而机体的温度保持不变或变化不明显。常用的局部降温法主要有: 硬膜外或硬膜下用 4℃ 的肝素盐溶液冲洗主动脉, 皮下放置热交换器以及在裸露的皮肤上放置冰袋等。同时, 时间窗即低温持续时间大多控制在 30 min 至 6 h 较适宜。国际上将低温分为轻度低温 (34 ~ 36℃)、中度低温 (29 ~ 33℃)、深度低温 (17 ~ 28℃) 和超深度低温 (16℃ 以下), 前两者为亚低温, 是基础和临床研究中常用到的。低温治疗脊髓神经损伤最早用于胸腹主动脉瘤切除术中^[2-4], 其对 SCI 的保护机制可能在于: ①降低组织代谢率, 减少对氧和能量的需求, 增强损伤组织的耐缺氧能力; ②减少自由基的生成, 抑制 EAAs 的释放, 缓解细胞内的钙超载, 保护细胞骨架蛋白, 抑制一氧化氮合酶的生成; ③减少 SCI 后局部多形核粒细胞的聚集; ④改善局部的血流灌注; ⑤稳定细胞膜, 抑制神经元凋亡。Albin 等首先报告用局部低温治疗实验性 SCI 疗效显著; 1944 年, Van Harreveld 和 Tyler 用猫 SCI 模型证实, 38℃ 缺血 35 min 比 27℃ 缺血 120 min 更严重; 1969 年, Ducker 等证明低温可防止脊髓自身破坏性水肿, 有助于保存脊髓神经功能; 同年, White 等认为低温可使脊髓继发性出血及水肿病变停止, 而不致发展成出血坏死; 1970 年, Kelly 报道低温可降低受伤脊髓局部组织的代谢, 利于组织耐受局部缺氧。低温在 SCI 中的应用曾一度被人忽视, 但随着人们对其的深入研究, 低温应用于治疗 SSCI 重新得到了重视, 众多研究者做了大量的实验来重新评估低温在 SCI 中的潜在优势^[5-8]。目前, 低温治疗 SCI 被认为具有较大的潜在价值^[9]。

低温修复 SCI 的机制

低温可通过降低耗氧, 减缓组织代谢, 提高组织对缺血缺氧的耐受能力, 进而降低细胞内乳酸堆积, 减轻酸中毒; 可抑制内源性神经毒性产物生成和释放, 从而减轻神经毒性作用; 降低细胞间黏附分子-1 和血管间黏附因子的表达^[10], 从而抑制 SSCI 病理进程的发展。虞建刚等^[11]对 14 只健康杂种犬 (分为对照组和实验组) 的胸主动脉双重夹闭 40 min 造成 SCI, 对实验组犬在动脉阻断前行硬膜外冷却, 使脑脊液温度维持于 $(30 \pm 1)^\circ\text{C}$ 直至主动脉开放后 5 min。实验结果显示: 实验组神经功能评分明显优于对照组; 病理学检查示对照组神经元变性、坏死, 有髓神经纤维脱髓鞘明显较实验组严重。该研究提示: 硬膜外冷却所致的脊髓局部低温对 SSCI 具有明显的预防作用。Katina 等^[12]选择不同温度和时间窗治疗脊髓撞击伤, 并对治疗后损伤脊髓组织中髓性过氧化物酶 (myeloperoxidase, MPO) 变化进行分析, 结果表明低温可稳定受损脊髓组织中生化物质的平衡, 从而起到保护神经细胞功能的作用。有研究者应用低温治疗 SCI, 观察到低温可明显推迟脊髓出血、坏死的发生, 后又检测到 SCI 组织中去甲肾上腺素含量明显低于对照组^[1], 故认为低温可影响 SCI 后去甲肾上腺素的过度聚积, 起到保护脊髓组织的作用。

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2010.11.019

基金项目: 成都医学院创新性实验项目基金资助 (CX2010036, CX2010019), 成都医学院实验室开放基金资助 (KF2010002)

作者单位: 610081 成都, 成都医学院 2006 级临床本科 (谢友燕), 实验技术教研室 (杨拯、张晓)

通信作者: 杨拯, Email: yz3191021@yahoo.com.cn

Shibuya 等^[13]将 39 只大鼠分成低温组、常温组和假手术组;低温组行椎板切除术造成脊髓挤压伤,术后 4 h 体温维持在 32℃;常温组行椎板切除术造成脊髓挤压伤,术后 3 h 体温维持在 37℃;假手术组则不造成脊髓挤压伤,术后 1 h 体温维持 37℃,3 组均于术后 24 h、72 h 及 1 周观察损伤脊髓组织中细胞的变化情况。结果显示低温组损伤脊髓组织中 TUNEL 阳性细胞显著低于常温组,说明低温可有效降低 TUNEL 阳性细胞,这对 SCI 后功能的修复有重要意义。同时,Omer 等^[14]也证实,低温不仅可减少凋亡神经细胞和神经胶质细胞,还抑制小胶质细胞的激活,均有利于脊髓神经功能的恢复,促进神经细胞再生。由此可见,低温可通过多种途径减轻 SSCI 的神经毒性作用,其中以抑制 Ca^{2+} 内流,抑制 EAA 和自由基产生为主。

一、抑制 Ca^{2+} 内流

1977 年,有研究者发现,在 SCI 后 30 min 即可有 Ca^{2+} 聚集^[1]。SCI 处,细胞膜破坏、细胞缺血后钙通道去极化及兴奋性毒素介导的钙通道激活致使 Ca^{2+} 内移,细胞外 Ca^{2+} 浓度迅速下降,45 min 时受伤节段总钙浓度明显升高,8 h 达峰值,并维持 1 周。大量研究证实, Ca^{2+} 内流是神经系统细胞毒性多种损害途径的公共通路^[15]。

SCI 后,因 Ca^{2+} 内流损害线粒体而引起能量代谢障碍,导致能量依赖性递质重摄取途径被切断,突触间的 EAA 递质含量明显升高,突触后 EAA 受体被激活,使受操控的 Ca^{2+} 通道开放,进一步促进 Ca^{2+} 内流,形成恶性循环。细胞内 Ca^{2+} 富集破坏微管及微丝蛋白,促使轴索退变,直接损害神经细胞。同时, Ca^{2+} 内流打破原有脊髓组织的生化平衡,产生神经细胞毒性,是细胞死亡的重要途径。因此,抑制 Ca^{2+} 内流尤为重要。徐杰等^[16]在大鼠脊髓打击损伤后 5 min 内采用腹部冰袋降温法将大鼠肛温降至 $(31 \pm 1)^\circ\text{C}$,持续至损伤后 6 h,后于室温下自然复温,采用激光共聚焦显微镜观测低温对大鼠 SCI 后 Ca^{2+} 浓度的影响,结果显示低温组细胞内 Ca^{2+} 聚集较常温组少。有研究用荧光微定量法证实了低温能抑制缺氧时 Ca^{2+} 的内流,可使胞浆中 Ca^{2+} 浓度降低。同时,低温可通过抑制白三烯 B₄ 的合成,保护血脑屏障,使脑脊液的压力降低,促进脊髓的灌流,从而改善脊髓供血,减轻脊髓缺血^[1]。

二、抑制自由基产生

SCI 后, Ca^{2+} 内流损害线粒体功能,激活神经蛋白酶及磷脂酶 A₂,磷脂酶降解,游离脂肪酸(free fatty acid)释放花生四烯酸(arachidonic acid)增加,产生大量自由基。在生理状态下,体内不断产生的自由基可由内源性抗氧化系统有效清除,保持动态平衡,不会引起机体损伤。SCI 时,打破了该平衡,引起一系列病理性自由基反应,导致自由基增加。自由基选择性抑制血管内皮合成血管扩张剂前列环素,而使血管收缩剂血栓素 A₂ 相对过剩,导致血管痉挛和闭塞造成脊髓缺血;同时,自由基介导了脂质过氧化反应,使细胞膜的通透性和完整性受到破坏,甚至引起细胞死亡^[17]。现阶段研究已明确低温可通过抑制 Ca^{2+} 内流间接抑制自由基异常增加^[18],但低温是否对自由基产生有直接抑制作用尚无定论,还需通过大量实验研究予以证明。

三、抑制 EAA 生成

EAA 是中枢神经系统中重要的兴奋性神经递质,在 SCI 早期,细胞外 EAA 浓度明显升高,其神经毒素作用表现在两个方面:一是损伤数小时内受体过度兴奋介导的神经细胞急性渗透

性肿胀;二是在损伤后数小时至数日内发生的因 N-甲基-D-天门冬氨酸过度兴奋所引起的神经细胞延迟性损伤,造成细胞内 Ca^{2+} 负荷,抑制线粒体生物氧化功能,ATP 生成减少,磷脂酶降解加速,蛋白质溶解,直接引起神经细胞变性。荆珏华和郑祖根^[19]将 40 只大鼠随机分成低温组与常温组,术前均予全身烤灯加热,使其温度维持在 $(37.5 \pm 0.2)^\circ\text{C}$,低温组伤后 5 min 内立即使用腹部冰袋降温法将大鼠肛温降至 $(31 \pm 1)^\circ\text{C}$,烤灯加腹部冰袋降温法维持低温至损伤后 6 h,后于室温下自然复温。研究结果显示:脊髓正常情况下,常温与低温的作用不但可抑制线粒体生物氧化功能,使 ATP 生成减少,而且可以加速磷脂酶降解,对 EAA 含量无明显影响;而在 SCI 时,常温下 EAA 含量较伤前明显升高,而在低温作用下 EAA 则较伤前有所升高。结果表明低温可抑制 EAA 的释放,从而减轻 SSCI 的神经毒性作用,有利于损伤脊髓的修复。同时,低温可改善损伤脊髓组织的微循环,减轻神经细胞水肿^[20]。因此可知低温能有效减轻异常 EAA 对神经的毒性作用。

联合低温技术的应用

虽然低温能减少 SCI 后 EAA、自由基、 Ca^{2+} 等的异常释放,起到神经保护作用,但并不能完全阻止其神经毒性作用,因而在 SCI 治疗中联合多种方法可能取得更好的效果。

低温对 SSCI 的神经修复作用突出,越来越多的研究者将其视为 SSCI 治疗的基础方法,并与治疗 SSCI 的传统药物联合应用,结果对神经损伤的恢复效果理想。Tetik 等^[21]报道,低温联合甲基强的松龙(methylprednisolone)、维生素 C 和维生素 E 对脊髓的修复作用较单独低温或单独药物治疗效果好。Omer 等^[14]的实验研究证明:在家兔 SCI 后,应用冰袋将损伤局部组织温度维持于 34~35℃的同时联合 N-乙酰半胱氨酸(N-acetylcysteine,NAC)治疗,其促进 SSCI 修复作用明显优于单独低温治疗或单独 NAC 治疗。王秀会等^[22]采用硬脊膜切开联合 5℃ 低温生理盐水冲洗伤口区,每次冲洗 3 min,连续 5 次后关闭切口,结果表明低温生理盐水冲洗联合硬脊膜切开者的脊髓组织学变化较单独应用低温冲洗者轻,神经功能的恢复也较好。除药物以外,低温治疗技术与其它临床治疗方法联合应用也可起到协同作用。联合低温技术治疗 SCI 可大大提高疗效,有望成为治疗 SSCI 的主要手段。

问题及展望

随着研究的深入,人们在看到低温治疗 SSCI 优越性的同时也注意到其存在的问题:①低温的最佳治疗时间、治疗温度以及治疗方法等还存在争议,尚无统一论;②低温可引起一系列难以避免的身体伤害,如影响 K⁺ 平衡而诱发心脏病,降低机体免疫力使患者易受感染,导致凝血功能障碍而易致大出血等;③低温联合药物治疗 SSCI 虽具有潜在价值,但因其相互作用机制尚未明确,存在未知的风险。据此,低温技术应用于临床仍受到一定的限制,现在的大多研究仅处于实验阶段,后期研究应致力于解决以上各问题。另外,低温与药物联合应用可产生协同作用,互补不足,达到最佳治疗效能,值得进一步探索。

参考文献

- [1] 胥少汀,郭世级. 脊髓损伤基础与临床. 2 版. 北京:人民卫生出版

- 社,2002;302.
- [2] Suleyman K, Ahmet G, Bünyami U, et al. A simple technique for localizing consecutive fields for disector pairs in light microscopy: application to neuron counting in rabbit spinal cord following spinal cord injury. *J Neurosci Meth*, 2005, 145: 277-284.
 - [3] Ali K, Ricardo B, Douglas RS, et al. Improved outcome after repair of descending and thoracoabdominal aortic aneurysms using modern adjuncts. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 2005, 4: 574-576.
 - [4] Koichi Ti. Spinal cord protection during thoracoabdominal aneurysm repair. *Surg Today*, 2005, 35: 1-6.
 - [5] Kee YH, Young HK. Neuroprotective effect of moderate epidural hypothermia after spinal cord injury in rats. *Spine*, 2008, 33: 2059-2065.
 - [6] Radoslav M. Local transcutaneous cooling of the spinal cord in the rat: effect on long-term outcomes after compression spinal cord injury. *J Neurosci*, 2008, 118: 555-568.
 - [7] Carlose EC, Loren PH, Chad P. Effects of epidural hypothermic saline infusion on locomotor outcome and tissue preservation after moderate thoracic spinal cord contusion in rats. *Neurosurg Spine*, 2005, 2: 308-318.
 - [8] Joji I, Yoshiki N, Kiyoshi I. Induced hypothermia in experimental traumatic spinal cord injury: an update. *J Neurol Sci*, 2003, 209: 55-60.
 - [9] Andrew C. Moderate hypothermia as treatment for spinal cord injury. *Orthopedics*, 2008, 31: 1-4.
 - [10] 钟环, 布林, 陈继铭. 亚低温对大鼠脊髓损伤后 ICAM-1 和 VCAM-1 表达的影响. *中国现代医学杂志*, 2006, 16: 2742-2743, 2477.
 - [11] 虞建刚, 王俊科, 熊君, 等. 硬膜外冷却对脊髓缺血性损伤的防护作用. *中华医学杂志*, 2001, 81: 280-282.
 - [12] Katina C, Youichi Y, Alexander E, et al. Post-traumatic hypothermia reduces polymorphonuclear accumulation following spinal cord injury in rats. *J Neurotrauma*, 2000, 17: 321-332.
 - [13] Shibuya S, Miyamoto O, Janjua NA, et al. Post-traumatic moderate systemic hypothermia reduces TUNEL positive cells following spinal cord injury in rat. *Spinal Cord*, 2004, 42: 29-34.
 - [14] Omer C, Kemaltin E, Ahmet O, et al. Neuroprotective effect of N-acetylcysteine and hypothermia on the spinal cord ischemia-reperfusion injury. *Cardiovasc Surg*, 2003, 11: 375-379.
 - [15] Mitani A, Kadova F, Kataoke K. Temperature dependence of hypoxia-induced calcium accumulation in gerbil hippocampal slices. *Brain Res*, 1991, 562: 159.
 - [16] 徐杰, 荆珏华, 郑祖根. 亚低温对大鼠脊髓损伤后 $[Ca^{2+}]_i$ 的影响. *齐齐哈尔医学院学报*, 2004, 25: 841-844.
 - [17] 石善龙, 江蓉星. 脊髓继发性损伤机制的研究进展. *中医正骨*, 2005, 17: 58-60.
 - [18] Justus TS, Alexander L, David S, et al. Mild hypothermia protects the spinal cord from ischemic injury in a chronic porcine model. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2004, 25: 708-715.
 - [19] 荆珏华, 郑祖根. 亚低温对大鼠脊髓损伤后细胞外氨基酸含量的影响. *齐齐哈尔医学院学报*, 2003, 24: 721-724.
 - [20] Jike LU, Ken W SA, Phil W. Advances in secondary spinal cord injury. *Spine*, 2000, 25: 1859-1866.
 - [21] Tetik O, Islamoglu F, Yagdi T, et al. An intraaortic solution trial to prevent spinal cord injury in a rabbit model. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 2001, 22: 175-179.
 - [22] 王秀会, 许国祥, 王子平, 等. 硬脊膜切开与低温灌洗联合应用在保护脊髓功能中的价值. *中国临床康复*, 2002, 6: 2718-2719.

(修回日期: 2010-06-15)
(本文编辑: 吴 倩)

· 调查研究 ·

绵竹地区地震伤员职业康复需求的现状调查分析

肖明月 励建安 刘守国 张霞 陈思婧 王红星 程静 赵正恩

【摘要】 目的 了解当前绵竹地区地震伤员重新工作情况及特点,为进一步开展职业康复提供参考。**方法** 选取绵竹地区 18~60 岁男性地震伤员 420 例,通过电话随访调查伤员的日常生活活动能力(Barthel 指数)、是否重新工作及职业培训意愿情况。**结果** 420 例伤员中,97.6% (410/420) ADL 能力评分高于 60 分,生活基本可以自理;54.3% (228/420) 尚未工作,其中 75.4% (172/228) 需要并愿意接受职业培训。**结论** 绵竹地区地震伤员重新工作的情况尚不满意,需根据伤员自身特点进一步开展职业康复,使其尽早回归社会。

【关键词】 地震; 职业康复; 日常生活活动能力; 回归社会

截至 2009 年 12 月,五一二汶川大地震已过去 18 个月,对地震伤员来说,已经度过了创伤急性期并进入后遗症期,此时地震伤员职业康复及社会康复的重要性已凸现^[1-2]。为了帮助

地震伤员更好地适应社会,尽可能地恢复工作能力,开展社会职业康复工作成为当前工作的重点。本研究采用电话随访的形式,了解绵竹地区地震伤员日常生活活动(activities of daily living, ADL)能力、重新工作情况及职业培训需求情况,现报告如下。

资料与方法

一、一般资料

绵竹地区地震伤员 420 例,均因地震当天居住楼房倒塌或

DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0254-1424. 2010. 11. 020

作者单位: 210029 南京, 南京医科大学第一附属医院康复医学科(肖明月、励建安、刘守国、张霞、陈思婧、王红星); 香港福幼基金会成都办事处(程静); 绵竹市人民医院康复医学科(赵正恩)

通信作者: 励建安, Email: lijianan@cmu.org.cn