

• 综述与讲座 •

创伤性脊髓损伤的临床治疗进展

福建医科大学附属第二医院骨科 (泉州 362000) 陈守勃 综述 吴文华 审校

【关键词】创伤性脊髓损伤; 治疗; 进展

【中图分类号】R651.2 【文献标识码】A 【文章编号】1002-2600(2023)03-0134-03

随着城市化的发展和交通工具的广泛应用, 高处坠落、交通事故越来越多, 创伤性脊髓损伤 (traumatic spinal cord injury, TSCI) 的发生率也逐年增高, 而且有年轻化的趋势。TSCI 治疗主要包括手术治疗、药物治疗和康复治疗, 但通常临床恢复效果不佳, 在一定程度上会影响患者的健康与生活质量, 甚至导致截瘫且危及生命。TSCI 可分为原发性损伤和继发性损伤, 前者一般是指受伤的瞬间外力造成脊髓直接的机械性损伤; 后者是指发生于初次损伤之后的病理生理改变, 其致病因素主要包括炎症、水肿、过氧化物或自由基的释放、兴奋性氨基酸中毒等诱发的一系列细胞及分子改变, 如小胶质细胞活化、炎症反应、线粒体活性异常等, 引起神经细胞死亡, 导致神经组织进一步损伤。有效地控制继发性损伤对改善脊髓损伤患者预后至关重要^[1-3]。近年来, 对 TSCI 的基础、临床研究取得了一定的进展, 从而促进了脊髓损伤治疗。本文从院前急救、手术、药物、物理、基因、康复治疗等的进展情况进行综述。

1 院前急救措施

1.1 急救包扎的急救过程: 若患者确定为 TSCI, 且有明显的伤口时, 应立即包扎。若患者出现呼吸困难、甚至是昏迷的情况时, 应先将患者口腔内的分泌物清理出来, 以确保患者呼吸道的顺畅^[4]。

1.2 紧急运输的急救过程: 若因交通事故或外伤造成的脊椎损伤, 患者往往都会出现脊柱椎体的骨折, 其脊柱的稳定性也是不好的。故而对于这类患者在急救的过程中应首先保证患者生命征的稳定, 在急救搬运的过程中尽可能使用硬板床或是较硬的板子作为担架, 保持患者的体位, 这样才能有效避免患者的脊柱受到二次伤害^[5]。

1.3 8 h 急救过程: 在患者受伤 8 h 之内, 可以使用大剂量的肾上腺糖皮质激素, 以提高患者受损脊髓的恢复率^[6]。

1.4 关注患者的生命体征变化: 对脊髓损伤的患者进行急救时, 应该密切观察患者的肢体状况及生命体征变化。及时拨打 120 急救, 由专业医生进行救治^[7]。

2 手术治疗

对一些症状比较严重的脊髓损伤可以使用手术的方法进行治疗。就目前医学水平而言, 可以用于治疗脊髓损伤手术的方法有很多种, 主要从以下 3 方面进行描述: 1) 充分实现神经减压, 若是患者的脊髓出现损伤往往会伴随脊柱骨折或是脱落, 这便需要医生在手术过程中将这些突出的椎管骨块或是软组织肿块进行彻底清除, 为患者的神经恢复创造一个良好的环境。对此, 患者还可借助药物辅助的方式, 最大

程度挽救患者的神经组织, 争取更好的康复效果^[8]。2) 帮助患者恢复或重建脊柱序列, 在给患者神经进行充分减压之后, 应给予神经提供更舒适的康复空间, 将骨折脱位脊髓进行复位, 为脊髓提供一个更舒适的恢复环境。3) 通过加强内固定的方式对患者的神经进行减压, 尽可能恢复患者脊柱序列, 便于在手术后期能尽早进行功能训练以及康复训练^[9]。

此外, TSCI 的手术治疗方案主要有脊柱骨折的复位、固定以及减压。将患者的脊柱予骨折内固定能有效稳定患者的脊柱, 避免其出现脊髓二次损伤; 同时, 这种方式还能进一步恢复患者脊柱的生理曲线, 更有利于患者的早期康复。值得注意的是, 在患者体内固定时, 还可能会出现钢钉断裂、脱出、位置不正等情况, 增加患者感染的机会。若是患者出现脊柱骨折、脱落等情况时, 也可能对患者的脊髓造成压迫, 因此, 减压也是手术治疗中的一项重要措施^[10]。

3 药物治疗

随着现代医学科技的不断进步, 临床上可以治疗脊髓损伤的方法和药物也是比较多的。一般情况下, 脊髓损伤的患者可以选择使用一些药物来进行治疗, 药物治疗的方法也是减少脊髓损害比较常用的方法, 这一方法主要适合于一些症状比较轻的患者。脊髓损伤疾病与其他疾病不同, 患者的脊髓受到损伤的那一瞬间所出现的损伤程度, 基本就能决定患者脊髓损伤的程度, 但随着后期患者的不断刺激, 也可能对患者造成二次伤害, 进而加重患者脊髓的损伤程度。因此, 应尽早对损伤进行干预, 减少造成继发损伤的可能性。从目前临床研究开发出的药物看较常用的有以下几种。

3.1 糖皮质激素: 治疗脊髓损伤的经典药物有甲基泼尼松龙, 在临床应用最广泛, 是目前被证实有效的药物。激素有保护神经功能的作用, 主要是通过抑制炎症渗出, 减轻神经水肿, 抑制脂质过氧化和自由基的生成, 稳定膜性结构, 还可以促进脊髓冲动的产生和传导, 增加神经元兴奋能力^[11-12]。美国急性脊髓损伤研究会 (national acute spinal cord injury study, NASCIS) 建议, 患者受伤后的 3 h 内使用甲基泼尼松龙, 并持续 24 h 用药; 而如果脊髓损伤后 3~8 h 才使用, 则应该持续治疗 48 h^[13]。有学者认为, 使用甲基泼尼松龙能达到远期的治疗效果, 但大量使用甲基泼尼松龙进行治疗, 会加重患者在治疗过程的并发症, 如消化道大出血、肺部感染、伤口感染、脓毒血症等^[14]。

3.2 神经节苷脂: 神经节苷脂具有保护人体神经细胞, 激活人体内相应酶元素的活性, 防止细胞内外离子失衡, 防止

钙超载,防止乳酸性酸中毒,在一定程度上有促进轴突再生效果的功能^[15-16]。同时,它是继甲基泼尼松龙之后,在临床医学中治疗 TSCI 应用广泛的药物之一。神经节苷脂和甲基泼尼松龙联合应用,有协同作用,能更好地促进神经功能的恢复。更有相关医学研究表明,神经节苷脂的治疗效果与患者服用的剂量相关,它能有效减缓人体内损伤神经细胞的死亡,甚至还有促进其功能恢复的效果^[17]。神经节苷脂的治疗效果与脊髓损伤的程度有关,脊髓部分损伤的患者应用比完全损伤的效果更好。

3.3 神经生长因子:神经生长因子的主要作用包括营养神经、神经保护和促进神经再生等。1) 营养神经:神经生长因子及其受体广泛分布于中枢神经系统。海马和大脑皮层产生的神经生长因子可通过胆碱能神经逆行转运至前脑基底神经节,维持胆碱能神经元的存活和功能。2) 神经保护:当神经生长因子效应神经元受损,如创伤、药物损伤、缺氧时,神经元会发生一系列的病理变化,包括死亡。神经生长因子通过抑制毒性氨基酸释放、抑制钙超载等来抑制上述神经损伤,可明显减少或防止这些继发性病理损伤的发生。3) 促进神经再生:切断轴突后给予神经生长因子,有助于减少神经元的变性和死亡,提高轴突再生的可能性,同时也影响轴突再生的开始时间、参与再生的神经元数量,以及再生神经的质量和速度。神经生长因子有促进患者损伤神经细胞再生以及维持患者神经细胞存活的效果,能帮助患者达到更好的治疗效果。

3.4 人参皂苷:人参皂苷从人参中提取,对神经具有保护作用,还有抗炎、抗凋亡、调节免疫的作用。Wang 等^[18]研究发现,人参皂苷在脊髓损伤大鼠模型中通过抑制神经元自噬作用,可以减少运动神经元的丢失,促进神经功能的恢复。这说明人参皂苷对脊髓损伤后受损的神经具有保护作用。

3.5 褪黑激素:褪黑激素是一种广泛存在人体内的神经内分泌物质,它可以直接清除自由基,抑制肿瘤坏死因子,从而促进损伤后脊髓的恢复。有学者发现,褪黑激素比甲基泼尼松龙保护神经功能的疗效更好^[19]。

3.6 雌激素:流行病学研究发现,TSCI 的患者女性恢复比男性好,说明雌激素对神经有保护作用,雌激素具有改善损伤后脊髓的血液供应、抑制脂质过氧化、抑制炎症反应、减少钙内流、抗细胞凋亡、松弛平滑肌等作用。有国外学者研究发现,雌激素是通过抗凋亡因子 Bcl-2 和激活蛋白激酶通路对脊髓神经起保护作用的^[20]。

3.7 丙戊酸:丙戊酸治疗对脊髓损伤后的神经具有保护作用。Chen 等^[21]研究发现,组蛋白去乙酰酶 3 (HDAC3) 在损伤的脊髓中表达上调,表明组蛋白脱乙酰化在创伤后脊髓继发性损伤中起着重要作用;丙戊酸作为组蛋白去乙酰化酶抑制剂,降低了脊髓损伤后 HDAC3 的表达,抑制了其活性,从而抑制了神经元的凋亡。因此,丙戊酸可通过抑制 HDAC3 的表达和活性发挥神经保护作用。

4 高压氧治疗

高压氧治疗方式主要是通过增加患者已经损伤脊髓的氧供,提高血氧弥散距离,清除氧自由基,以此达到减轻水肿的效果,从而改善患者脊髓组织的营养情况,达到保护患者

脊髓细胞和组织结构的效果。高压氧还能增加损伤的脊髓的胶原纤维,从而促进神经轴突的再生功能;但就目前临床实践中可以了解到,高压氧治疗方式只能作为一种治疗脊髓损伤的辅助手段,并不能代替椎板切除减压术和椎弓根内固定术,更不能直接恢复患者脊髓的功能^[22]。

5 干细胞移植与基因治疗

从临床医学发展看,细胞移植是一种治疗脊髓损伤比较先进的方法。这一治疗方法主要是采用细胞移植的方式,对于脊髓损伤的神经元进行修复,以帮助患者实现康复的目的。细胞移植这种治疗方法在目前是一种比较先进的神经修复技术,但治疗费用是相当昂贵的^[23]。

5.1 干细胞移植:患者脊髓损伤后功能细胞的缺失是病症的根本原因,而识别控制神经再生的细胞机制是促进细胞损伤后脊髓修复的基础,而干细胞移植修复有望达到该效果。人体内的干细胞能达到自我更新、自我分化的效果,进而对 TSCI 疾病的治疗也有较好的效果。对此,可以总结干细胞移植修复脊髓损伤的几个机制:1) 分化再生功能,可分化为神经细胞替代已经损伤的神经元,调节神经元内的信号通路;2) 旁分泌功能,能分泌各种营养物质,调节患者脊髓损伤的微环境,促进内源性干细胞的增殖;3) 通路修复功能,能产生多种细胞外基质,辅助神经轴突的再生,促进患者脊髓内通路的再生;4) 免疫调节功能,患者体内会分泌抗炎因子,抑制促炎因子的释放,进而控制神经炎症,调节患者神经网络。根据相关数据可以了解到,TSCI 患者能通过移植人体内干细胞的方式达到修复损伤的脊髓,进而达到治疗的效果。从目前文献报道看,已经研究出可用于修复人体脊髓损伤的干细胞,例如肌源性干细胞、骨髓间充质干细胞等^[24],其中,肌源性干细胞更便于取材,且能分离培养,能更好地保证患者后期使用的安全性;而骨髓间充质干细胞则具有强大的增殖能力,也能达到预期的效果。因此,通过干细胞移植的方式治疗创伤性骨髓损伤能给患者带来更大的希望,但该种治疗方式还处于临床试验阶段^[25]。

5.2 基因治疗:基因治疗是指通过人体分子生物学技术以及细胞转移技术,将所需的具有特殊功能的 DNA 片段转移到指定的细胞中,让其在细胞中融合发展,并逐渐合成功能蛋白发挥作用。与干细胞移植治疗方式相同,基因治疗的方式也处于试验阶段,未见到用于临床治疗的研究报道^[26-27]。

6 康复治疗

TSCI 可能导致不同程度的感觉障碍、运动功能障碍、自主神经功能紊乱、四肢瘫痪,无法自主排尿排便,除了药物、手术等治疗外,康复治疗也是至关重要的,可以促进患者的功能恢复,预防并发症的发生。在患者病情稳定,身体条件允许的情况下,应该尽早地进行康复治疗,要制定个体化方案,循序渐进地进行康复训练。早期的康复治疗主要有床上、床边的运动疗法,促进四肢血液循环,预防深静脉血栓形成,针灸或电生理刺激,促进神经功能恢复。研究证明,脊髓损伤后及时应用针灸刺激治疗,可上调凋亡抑制蛋白 Bcl-2 等的表达,抑制细胞凋亡,促进神经功能恢复^[28]。中后期的康复治疗主要有推起训练、起立训练、移动训练、返寝训练等来强化训练躯体和四肢。

7 小结

综上所述, TSCI 的治疗是一个复杂的课题, 常见的治疗手段包括手术治疗、物理方法、药物治疗、细胞移植和基因治疗等; 但对于如何提高脊髓损伤的恢复效果、减少手术的并发症, 以及对完全性脊髓损伤患者治疗取得突破性效果, 仍需进一步研究。

参考文献

- [1] Liu Z, Yang Y, He L, et al. High-dose methylprednisolone for acute traumatic spinal cord Injury: A meta-analysis [J]. *Neurology*, 2019, 93 (9): e841-e850.
- [2] Kigerl K A, Mostacada K, Popovich P G. Gut microbiota are disease-modifying factors after traumatic spinal cord injury [J]. *Neurotherapeutics*, 2018, 15 (1): 60-67.
- [3] Ruiz I A, Squair J W, Phillips A A, et al. Incidence and natural progression of neurogenic shock after traumatic spinal cord injury [J]. *J Neurotrauma*, 2018, 35 (3): 461-466.
- [4] Simpson G K, Anderson M I, Daher M, et al. Testing a model of resilience in family members of relatives with traumatic brain injury vs spinal cord injury: multigroup analysis [J]. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 2021, 102 (12): 2325-2334.
- [5] Arran W, Raju D, Christine G, et al. The demographics and traumatic causes of spinal cord injury in Nepal: An observational study [J]. *Trauma (London, England)*, 2020, 23 (4): 146040862094134.
- [6] Andresen S R, Biering-Sørensen Fin, Hagen E M, et al. Cannabis use in persons with traumatic spinal cord injury in Denmark [J]. *Journal of Rehabilitation Medicine*, 2017, 49 (2): 152-160.
- [7] Dionne A, Richard-Denis A, Lim V, et al. Factors associated with discharge destination following inpatient functional rehabilitation in patients with traumatic spinal cord injury [J]. *Spinal Cord*, 2021, 59 (6): 642-648.
- [8] Hayashi T, Fujiwara Y, Sakai H, et al. The time course of dysphagia following traumatic cervical spinal cord injury: a prospective cohort study [J]. *Spinal Cord*, 2020, 58 (1): 53-57.
- [9] Richard-Denis A, Chatta R, Thompson C, et al. Patterns and predictors of functional recovery from the subacute to the chronic phase following a traumatic spinal cord injury: a prospective study [J]. *Spinal Cord*, 2020, 58 (1): 43-52.
- [10] Mollayeva T, Sutton M, Escobar M, et al. The impact of a comorbid spinal cord injury on cognitive outcomes of male and female patients with traumatic brain injury [J]. *PM R*, 2021, 13 (7): 683-694.
- [11] Simard J M, Chen M, Tarasov K V, et al. Newly expressed SUR1-regulated NC (Ca-ATP) channel mediates cerebral edema after ischemic stroke [J]. *Nat Med*, 2006, 12 (4): 433-440.
- [12] Meng B, Zhang Q, Huang C, et al. Effects of a single dose of methylprednisolone versus three doses of rosiglitazone on nerve growth factor levels after spinal cord injury [J]. *J Int Med Res*, 2011, 39 (3): 805-814.
- [13] Kozian R, Schmid G, Demian S. Hypothermia during treatment with aripiprazole [J]. *Psychiatr Prax*, 2019, 46 (1): 49-51.
- [14] Evaniew N, Belley-Cote E P, Fallah N, et al. Methylprednisolone for the treatment of patients with acute spinal cord injuries: a systematic review and meta-analysis [J]. *J Neurotrauma*, 2016, 33 (5): 468-481.
- [15] Gonzalez M, Atidns T, Bierbrauer D, et al. Effect of GM-1 ganglioside on recovery of motor function following nerve root injury in a rat model [J]. *Reconstr Microsurg*, 2002, 18 (7): 647.
- [16] Fehlings M G, Baptise D C. Current status of clinical trials for acute spinal cord injury [J]. *J Injure*, 2005, 36 (Suppl 2): 113-122.
- [17] Richard-Denis A, Chatta R. Patterns and predictors of functional recovery from the subacute to the chronic phase following a traumatic spinal cord injury: a prospective study [J]. *Spinal Cord*, 2020, 58 (1): 43-52.
- [18] Wang P, Lin C, Wu S, et al. Inhibition of autophagy is involved in the protective effects of ginsenoside Rb1 on spinal cord injury [J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2018, 38 (3): 679-690.
- [19] Gul S, Celik S E, Kalayci M, et al. Dose-dependent neuroprotective effects of melatonin on experimental spinal cord injury in rats [J]. *Surg Neurol*, 2005, 64 (4): 355-361.
- [20] Samantaray S, Das A, Matzelle D C, et al. Administration of low dose estrogen attenuates gliosis and protects neurons in acute spinal cord injury in rats [J]. *J Neurochem*, 2016, 136 (5): 1064-1073.
- [21] Chen S, Ye J F, Chen X R, et al. Valproic acid attenuates traumatic spinal cord injury-induced inflammation via STAT1 and NF- κ B pathway dependent of HDAC3 [J]. *Journal of Neuroinflammation*, 2018, 15 (1): 1-14.
- [22] Ko J Y, Choi H. The comparison of recovery patterns between ischemic spinal cord injury and traumatic spinal cord injury from acute to chronic phase [J]. *The Journal of Spinal Cord Medicine*, 2021, 44 (2): 288-298.
- [23] JAMES W M, Ryan S. Buspirone for functional improvement after acute traumatic spinal cord injury: a propensity score-matched cohort study [J]. *Spinal Cord*, 2021, 59 (5): 563-570.
- [24] Du J, Hao D, He B, et al. Epidemiological characteristics of traumatic spinal cord injury in Xi'an, China [J]. *Spinal Cord*, 2021, 59 (7): 804-813.
- [25] Chung-Ying T, Thomas N B, Andrew D D, et al. Treatments that are perceived to be helpful for non-neuropathic pain after traumatic spinal cord injury: a multicenter cross-sectional survey. [J]. *Spinal Cord*, 2021, 59 (5): 520-528.
- [26] Menacho S T, Floyd C. Current practices and goals for mean arterial pressure and spinal cord perfusion pressure in acute traumatic spinal cord injury: Defining the gaps in knowledge [J]. *The Journal of Spinal Cord Medicine*, 2021, 44 (3): 350-356.
- [27] 莫仕安. 脊髓损伤的治疗现状和进展 [J]. *医学信息*, 2015, (28): 384-384.
- [28] 祁健, 张俊江, 孟庆溪, 等. 脊髓损伤的病理变化及治疗进展 [J]. *现代生物医学进展*, 2017, 17 (21), 4179-4189.