

- 17.
- [14] Gasilova N, Girault HH. Component-resolved diagnostic of cow's milk allergy by immunoaffinity capillary electrophoresis-matrix assisted laser desorption/ionization mass spectrometry[J]. *Anal Chem*, 2014, 86(13): 6337-6345.
- [15] D'Urbano LE, Pellegrino K, Artesani MC, et al. Performance of a component-based allergen-microarray in the diagnosis of cow's milk and hen's egg allergy[J]. *Clin Exp Allergy*, 2010, 40(10): 1561-1570.
- [16] Kattan J D, Wang J. Allergen component testing for food allergy: ready for prime time? [J]. *Curr Allergy Asthma Rep*, 2013, 13(1): 58-63.
- [17] 杨欢, 肖异珠, 罗晓燕, 等. 特异性斑贴试验在诊断特异性皮炎患儿鸡蛋、牛奶过敏中的价值[J]. *中华皮肤科杂志*, 2010, 43(6): 378-381.
- [18] Nocerino R, Granata V, Di Costanzo M, et al. Atopy patch tests are useful to predict oral tolerance in children with gastrointestinal symptoms related to non-IgE-mediated cow's milk allergy[J]. *Allergy*, 2013, 68(2): 246-248.
- [19] Yang H, Xiao YZ, Luo XY, et al. Diagnostic accuracy of atopy patch tests for food allergy in children with atopic dermatitis aged less than two years[J]. *Allergol Immunopathol (Madr)*, 2014, 42(1): 22-28.
- [20] Canani RB, Buongiovanni A, Nocerino R, et al. Toward a standardized reading of the atopy patch test in children with suspected cow's milk allergy-related gastrointestinal symptoms[J]. *Allergy*, 2011, 66(11): 1499-1500.
- [21] Ruiter B, Knol EF, van Neerven RJ, et al. Maintenance of tolerance to cow's milk in atopic individuals is characterized by high levels of specific immunoglobulin G4[J]. *Clin Exp Allergy*, 2007, 37(7): 1103-1110.
- [22] Guo H, Jiang T, Wang J, et al. The value of eliminating foods according to food-specific immunoglobulin G antibodies in irritable bowel syndrome with diarrhoea[J]. *J Int Med Res*, 2012, 40(1): 204-210.
- [23] Carr S, Chan E, Lavine E, et al. CSACI Position statement on the testing of food-specific IgG[J]. *Allergy Asthma Clin Immunol*, 2012, 8(1): 12.
- [24] du Toit G, Meyer R, Shah N, et al. Identifying and managing cow's milk protein allergy[J]. *Arch Dis Child Educ Pract Ed*, 2010, 95(5): 134-144.
- [25] Song Y, Wang J, Leung N, et al. Correlations between basophil activation, allergen-specific IgE with outcome and severity of oral food challenges[J]. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2015, 114(4): 319-326.

(收稿日期: 2015-10-25 修回日期: 2016-01-12)

## • 综 述 •

# 脊髓损伤治疗的进展与策略

杨 杰 综述, 丁明甫 审校(四川大学华西医院, 成都 610041)

【关键词】 脊髓损伤治疗; 细胞移植; 神经元细胞

DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2016.08.053 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2016)08-1134-03

随着经济的发展及社会的进步, 车祸伤、高处跌落伤在在日常生活中越来越常见, 成了导致脊髓损伤(SCI)发生的主要原因<sup>[1]</sup>。另外, 脊髓血管病变、肿瘤、炎症疾病及椎管狭窄等一些非创伤性疾病也可导致 SCI 的发生<sup>[2]</sup>。由于其损伤部位的特殊性, 这将直接影响患者正常的感觉、运动及自主神经功能, 对患者生理、心理产生严重危害。作为一种全球性疾病, 有研究显示, 全球每百万人中有 236~1 009 人发生 SCI, 男女发病率比例约为 2.5 : 1.0<sup>[3-4]</sup>。仅发达国家, 每年就有约 32 000 例新发病例, 即每 16 min 就会出现 1 例 SCI 患者, 这将占用巨大的经济资源, 带来一系列医疗问题。

SCI 后受损脊髓的病理生理改变大致可分为两个阶段: 第一阶段为原发性损伤阶段, 往往由机械损伤或其他致病因素直接导致, 为原发性损害; 而发生原发性损伤也将直接影响受损部位局部血液灌注, 造成神经元细胞能量代谢障碍, 导致神经元细胞死亡, 这也是造成第二阶段继发性损害的主要原因<sup>[5]</sup>。当然, 后续过量产生的活性氧、一氧化氮、游离脂肪酸等自由基也具有神经毒性作用, 可损害神经细胞, 破坏神经胶质, 引起微循环障碍, 诱发神经元细胞的死亡, 其最终结果是导致应激性溃疡、尿路感染、慢性疼痛及抑郁等并发症的发生, 此为继发性损害<sup>[6-7]</sup>。由于中枢神经并无自我修复功能, 因此在第一阶段

中由机械损伤等因素导致原发性脊髓损伤常无法复原, 治疗也主要以营养神经、干细胞移植等方式为主, 而在第二阶段中, 神经元细胞的损害往往为继发性, 因此, 解除原发性致病因素, 重点减轻甚至避免后续神经元细胞的继发性损害, 对于 SCI 的治疗来说至关重要。故本文将对脊髓损伤患者的治疗做一综述。

### 1 手术干预

近年来, 随着影像技术的飞速发展, SCI 的分类也在不断更新, 这在为诊断提供有利证据的同时, 也使得 SCI 的治疗更加规范<sup>[8]</sup>。早在 20 世纪 70 年代, 就有学者提出, 早期行减压术能使 SCI 患者受损的神经系统获得更好的结局。手术的目的是在解除脊髓压迫、维持脊柱稳定, 尽量减少继发性脊髓损害的发生, 为后续脊髓功能恢复创造条件。脊髓受压及神经损伤程度是决定是否行外科干预的两个主要原则。根据患者具体的伤情, 手术路径又可分为前路、后路及前后联合路径, 临床上应综合考虑患者具体受损部位, 性质等因素, 选择合适手术路径。然而, 对于手术时机的选择目前仍存在较多争议。有学者认为, 脊髓受损后, 在患者生理功能相对平稳的时候就应该手术干预, 而也有学者认为, 手术干预时间应推迟到创伤后 72 h 比较合适<sup>[9-10]</sup>。一些临床研究发现, 在受损后 24 h 内

行减压术对于患者神经功能恢复最为有利<sup>[11]</sup>。Cadotte 等<sup>[12]</sup>的一项研究也发现,早期行外科干预能使创伤后脊髓压迫导致的二次伤害程度降低,而且通过行早期外科干预能最大程度修复并重建神经组织,使脊柱尽早恢复活动,减少并发症,并且能降低住院天数及住院费用。然而由于目前临床仍缺乏大样本的完全随机对照研究,SCI 患者最佳手术时机选择仍有待商榷<sup>[13]</sup>。但目前大多数临床医生还是认为,早期外科干预是一种安全有效的治疗方式,对于那些并未合并致命性多发伤的 SCI 患者来说,应大力推荐<sup>[14]</sup>。

## 2 药物治疗

由于神经元细胞的不可再生性,原发性损害导致脊髓损伤的治疗只能依靠细胞移植或基因治疗来实现。而继发性脊髓损伤由于其独特的发病机制及可导致的严重后果,以致其治疗显得尤为重要,目前治疗策略以保护神经元细胞,减少继发性损伤为主。动物实验提示,这种神经保护策略可减轻 SCI 后脊髓组织的继续破坏,使其愈后大大提高<sup>[15]</sup>。针对 SCI 患者目前临床上常用药物为以下几类:(1)类固醇激素,由于其独特的抗炎作用,类固醇激素用于减轻 SCI 后的脊髓水肿已有 30 年历史,其中最具代表的药物为甲强龙,其机制包括抑制脂质过氧化,调节炎症及免疫反应,减轻脉管水肿,增加中枢神经系统血流量等,但在其使用剂量及时间等问题上,目前仍存在较大争议<sup>[16]</sup>。(2)神经节苷脂,有研究显示,它可拮抗中枢内兴奋性氨基酸的神经毒性,对 SCI 后神经保护及神经元功能恢复具有潜在影响<sup>[17]</sup>。临床研究也发现,与安慰剂组相比,神经节苷脂可提高部分截瘫患者运动及感觉功能评分,改善其肠道及膀胱功能,但对于完全性截瘫患者而言,疗效甚微。(3)阿片受体拮抗剂,已证实,脊髓损伤后,产生的内源性阿片类物质具有神经毒性,并可使脊髓血流量降低,导致神经元细胞死亡。而纳洛酮作为一种非特异性阿片类受体拮抗剂,可有效对抗内源性阿片类物质的损伤作用<sup>[18]</sup>。在动物实验中也发现,它可以增加脊髓血供,逆转脊休克,改善各项电生理指标。(4)钙通道阻滞剂,作为一种钙通道阻滞剂,尼莫地平可通过阻滞  $Ca^{2+}$  的内流,缓解血管痉挛,改善微循环功能,增加脊髓在创伤后的血流量;此外,有研究表明,尼莫地平还可减轻氧自由基的氧化损伤,减少炎症细胞的浸润同时促进脊髓损伤后的修复<sup>[19]</sup>。这在动物实验中也得到了印证,但临床效果并不尽如人意,其原因可能是 SCI 后继发的系统性低血压可损害脊髓血流量的自身调节功能。当然脊髓损伤的治疗药物还包括抗氧化剂、雌激素、促红细胞生成素等,在实验或临床中也取得了一定的疗效。

## 3 细胞移植治疗

有研究发现,通过行周围神经移植可使中枢神经系统触突获得再生功能。作为 SCI 后一种修复性治疗策略,过去数十年人们对于神经移植进行了大量研究,也取得了巨大进步。细胞移植一方面可替换掉受损的神经元细胞及少突胶质细胞;另一方面,还可以分泌具有促再生功能的神经营养因子(NTFs);此外,还可使受损脊髓周围的非神经组织得到修复,具有巨大的应用前景。目前主要的移植途径包括:静脉途径,脑脊液途径及原位移植。而在细胞移植时机的把握上仍有较大争议,动物实验结果提示,SCI 后 1~2 周为最佳移植时机,这可能给临床治疗带来一定指导作用。(1)施旺细胞:在脊髓的损伤修复中应用最为广泛的是施旺细胞,研究发现施旺细胞在周围神经再生中起着重要作用,一方面可释放多种促生长因子,促进触突再生,另一方面可产生纤维蛋白,层粘连蛋白促进轴突的生长,此外它还可促进中央神经系统内轴突再生,因此被认为是最适

合作为 SCI 移植治疗的一类细胞。(2)嗅鞘细胞:研究发现人体嗅黏膜内分布有能分化为神经或非神经细胞的多能干细胞-嗅鞘细胞,它可促进受损脊髓的轴突及髓鞘再生,而嗅黏膜作为一种自体细胞,又具有再生能力,并可通过微创方式获得,临床应用价值巨大。临床研究也发现,嗅鞘细胞移植可促进 SCI 患者感觉及运动功能恢复,是一种安全可靠的治疗方式<sup>[20]</sup>。(3)间充质干细胞:近年来,一些研究发现,间充质干细胞经过特殊处理可诱导分化为少突胶质细胞及成熟神经细胞,产生神经保护性细胞因子,并能够减轻神经细胞受损程度<sup>[21]</sup>。当然对于 SCI 后细胞移植治疗的研究还包括少突胶质细胞、神经干细胞、胚胎干细胞、脐带间充质干细胞、间质干细胞、脐血间充质干细胞等,此外还有周围神经移植技术等,总的来说也取得了一定的疗效<sup>[22-23]</sup>。而组织工程技术可为神经细胞的修复提供一个有利的生长空间,还能引导神经细胞向正确方向生长,为脊髓损伤的治疗提供了新的思路<sup>[24]</sup>。但 SCI 的细胞移植治疗面临大量问题有待解决,如在移植细胞的存活情况;触突的正确生长走向;神经触突联系的正确建立等方面仍面临诸多挑战。

## 4 康复治疗

在发生 SCI 后,除了手术,药物等治疗,康复治疗也具有重要作用,其目的在于通过后后期康复锻炼,使 SCI 患者最大程度获得生活自理能力,尽早回归社会。有研究发现,患者在伤后越早进行康复治疗,其后期各项生理功能恢复越多,后期生活质量也相对越高。目前,一系列具体的康复治疗方已应用于临床,并取得了一定疗效。就如,在发病早期就进行被动肢体活动,进行呼吸功能训练,能有效减轻关节僵硬及肌肉痉挛并且可缓解疼痛,预防肺功能下降,同样也能预防褥疮的发生。此外,功能性电刺激可通过对不同部位进行电流复,实现辅助步行的能力,当然这对于不全性截瘫的患者来说,效果更加显著。此外,功能性电刺激还可以促使再生的触突沿正确走向生长。另外,SCI 后早期就进行步态训练可有效促进患者皮质运动中枢激活,帮助下肢运动功能的恢复,目前临床上较多应用减重设备及下肢康复机器人对那些支撑能力不足的患者进行的辅助步态训练<sup>[25]</sup>。另外,研究显示,祖国医学中针灸治疗可明显缓解 SCI 后中枢性疼痛,减少并发症,同时对脊髓损伤后神经源性膀胱也有治疗作用<sup>[26-27]</sup>。目前,康复锻炼在 SCI 患者后期运动及感觉功能恢复中的作用已得到公认,但其具体康复机制仍有待进一步研究。

## 5 心理及家庭治疗

近年来由于医疗水平的不断提高,SCI 患者的平均期望寿命也在不断增加,然而,由 SCI 引起的严重躯体残疾及医疗问题在影响患者的生活质量的同时,也将给患者带来严重的心理问题。约 1/3 的患者在患病后 6 个月内将合并抑郁症,当然,抑郁症并不是 SCI 后的一种自然病程,而是需要积极治疗的一种并发症;此外,对于那些年龄在 55 周岁以下的 SCI 患者来说,自杀是导致其死亡最为主要的原因;而在发病前 5 年,创伤性应激障碍的发病率可高达 17%;而由于缺乏日常活动所导致的沮丧,酒精依赖,情感压抑等社会及心理问题也时常发生。因此设法平复患者心理及情绪状态尤为重要。目前,职业疗法及发现自我效能是目前最为主要的两种治疗手段。就如职业疗法来说,专业的职业疗法医师根据患者的行为能力及社会文化背景,教育水平,兴趣爱好,伤前及伤后的行为态度等制定对应的职业治疗计划,并督促患者实施,这能帮助患者更好地融入社会,通过其自身能力去完成工作,实现自我价值,并能有效

解决一些心理问题,如抑郁症<sup>[28]</sup>。

## 6 小 结

自上世纪以来,对脊髓损伤进行的一系列基础研究,使人们对其具体的损伤及修复机制有了深刻认识。但到目前为止,如何修复 SCI 后受损的神经功能仍是神经病学上的一个难题,多年来,人们在这方面也进行了大量研究,但在 SCI 患者身上重建受损的脊髓,恢复其功能仍未能获得成功。但对于这种无法治愈的疾病来说,为使 SCI 患者最大程度获益,人们在寻求更佳治疗策略的同时,不断涌现新的研究发现及治疗方式,让治疗策略的选择变得更加艰难。目前对于 SCI 患者来说,早期外科干预,神经保护治疗及细胞移植可能是最好的治疗方式,而后期康复锻炼及心理干预同样重要。

## 参考文献

- [1] Celik B, Ones K, Celik E, et al. The effects of using the internet on the health-related quality of life in people with spinal cord injury: a controlled study[J]. *Spinal Cord*, 2014, 52(5):388-391.
- [2] Citterio A, Franceschini M, Spizzichino L, et al. Nontraumatic spinal cord injury: an Italian survey[J]. *Arch Phys Med Rehabil*, 2004, 85(9):1483-1487.
- [3] Cripps R, Lee B, Wing P, et al. A global map for traumatic spinal cord injury epidemiology: towards a living data repository for injury prevention[J]. *Spinal Cord*, 2011, 49(4):493-501.
- [4] Karacan I, Koyuncu H, Pekel Ö, et al. Traumatic spinal cord injuries in Turkey: a nation-wide epidemiological study[J]. *Spinal cord*, 2000, 38(11):697-701.
- [5] Feiner JR, Bickler PE, Estrada S, et al. Mild hypothermia, but not propofol, is neuroprotective in organotypic hippocampal cultures[J]. *Anesth Analg*, 2005, 100(1):215-225.
- [6] Hagen EM. Acute complications of spinal cord injuries[J]. *World J Orthop*, 2015, 6(1):17-23.
- [7] Sezer N, Akkuş S, Ugurlu FG. Chronic complications of spinal cord injury[J]. *World J Orthop*, 2015, 6(1):24-33.
- [8] Kirshblum SC, Burns SP, Biering-Sorensen F, et al. International standards for neurological classification of spinal cord injury (revised 2011) [J]. *J Spinal Cord Med*, 2011, 34(6):535-546.
- [9] McKinley W, Meade MA, Kirshblum S, et al. Outcomes of early surgical management versus late or no surgical intervention after acute spinal cord injury[J]. *Arch Phys Med Rehabil*, 2004, 85(11):1818-1825.
- [10] Fehlings MG, Vaccaro A, Wilson JR, et al. Early versus delayed decompression for traumatic cervical spinal cord injury: results of the Surgical Timing in Acute Spinal Cord Injury Study (STASCIS) [J]. *PLoS One*, 2012, 7(2):e32037.
- [11] Sonntag VK. Atlantoaxial stabilization: a minimally invasive alternative[J]. *World Neurosurg*, 2013, 80(3/4):315-316.
- [12] Cadotte DW, Singh A, Fehlings MG. The timing of surgical decompression for spinal cord injury[J]. *F1000 Med Rep*, 2010, 2:67.
- [13] Tohda C, Kuboyama T. Current and future therapeutic strategies for functional repair of spinal cord injury[J]. *Pharmacol Ther*, 2011, 132(1):57-71.
- [14] Wilson J, Singh A, Craven C, et al. Early versus late surgery for traumatic spinal cord injury: the results of a prospective Canadian cohort study[J]. *Spinal Cord*, 2012, 50(11):840-843.
- [15] Becker D, McDonald 3rd J. Approaches to repairing the damaged spinal cord: overview[J]. *Handb Clin Neurol*, 2012, 109:445-461.
- [16] Bracken MB. Steroids for acute spinal cord injury[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012:1046.
- [17] Geisler FH, Coleman WP. Guidelines for GM-1 in Acute Spinal Cord Injury[J]. *Neurosurgery*, 2013, 73(2):E383-384.
- [18] 赵克非:纳洛酮治疗急性重型颅脑外伤临床观察[J]. *现代医药卫生*, 2005, 21(12):1532-1533.
- [19] Jia Y, Gao H, Ma L, et al. Effect of nimodipine on rat spinal cord injury[J]. *Genet Mol Res*, 2015, 14(1):1269-1276.
- [20] Mackay-Sim A, Feron F, Cochrane J, et al. Autologous olfactory ensheathing cell transplantation in human paraplegia: a 3-year clinical trial[J]. *Brain*, 2008, 131(9):2376-2386.
- [21] Forostyak S, Jendelova P, Sykova E. The role of mesenchymal stromal cells in spinal cord injury, regenerative medicine and possible clinical applications[J]. *Biochimie*, 2013, 95(12):2257-2270.
- [22] Yilmaz T, Kaptanoglu E. Current and future medical therapeutic strategies for the functional repair of spinal cord injury[J]. *World J Orthop*, 2015, 6(1):42-55.
- [23] 李脉, 敖丽娟, 王文丽. 干细胞移植治疗脊髓损伤的研究进展[J]. *昆明医科大学学报*, 2012(S1):69-72.
- [24] Yu TT, Shoichet MS. Guided cell adhesion and outgrowth in peptide-modified channels for neural tissue engineering [J]. *Biomaterials*, 2005, 26(13):1507-1514.
- [25] Sale P, Franceschini M, Waldner A, et al. Use of the robot assisted gait therapy in rehabilitation of patients with stroke and spinal cord injury[J]. *Eur J Phys Rehabil Med*, 2012, 48(1):111-121.
- [26] 樊留博, 马利中, 王韵. 电针夹脊穴治疗脊髓损伤后中枢性疼痛疗效观察[J]. *上海针灸杂志*, 2011, 30(3):149-150.
- [27] 郑洁, 刘焕, 郭海英, 等. 近十年来针灸治疗脊髓损伤神经源性膀胱临床研究概况[J]. *辽宁中医药大学学报*, 2013, 15(7):203-205.
- [28] Nas K, Yazmalar L, Şah V, et al. Rehabilitation of spinal cord injuries[J]. *World J Orthop*, 2015, 6(1):8-16.