

综述

脊柱脊髓冲击伤的研究进展

Research progress of blast injury of spine and spinal cord

滕海军¹, 王 严², 谢 东², 姜永田¹, 郭志良¹, 张大海¹

(1 中国人民解放军第八十九医院脊柱二科 261021 山东省潍坊市; 2 潍坊医学院临床医学院 261053 山东省潍坊市)

doi: 10.3969/j.issn.1004-406X.2017.05.15

中图分类号: R683.2 文献标识码: A 文章编号: 1004-406X(2017)-05-0470-04

由于武装冲突的日益增加和城市恐怖主义的持续扩张, 爆炸事件在全社会范围内不断增长^[1]。在平时, 化工厂、仓库、矿井等爆炸事故也屡见不鲜。由爆炸所致冲击伤已成为一种常见伤^[2]。脊柱脊髓冲击伤是指脊柱脊髓受爆炸冲击波直接或间接作用而产生的损伤。其机制包括: (1) 爆炸冲击波导致的原发性损伤, 由脊柱脊髓在冲击波产生的剪应力和动压作用、空腔效应、惯性效应下造成; (2) 爆炸时高能破片导致的脊柱脊髓继发性贯通伤; (3) 冲击波产生的抛掷与位移所致的钝性损伤; (4) 爆炸时局部高温、有毒气体、电磁波所致脊柱脊髓损伤^[2-6]。与此对应分别为第一、二、三、四级冲击伤^[7], 脊柱脊髓冲击伤多为第一级冲击伤^[2, 3]。由于其独特的致伤机制, 脊柱脊髓冲击伤不同于日常打击、牵拉、压迫等脊髓损伤^[8-11], 且往往涉及多个节段^[12]。从 20 世纪 60 年代脊柱脊髓冲击伤提出到现在, 国内外已进行了大量研究, 取得了一定研究成果, 现综述如下。

1 实验模型的建立

1.1 实验对象的选择

脊柱脊髓冲击伤的基础研究要想取得好的成果, 就必须建立适宜的动物模型。以大鼠、兔、羊等为实验动物的研究均有报道^[3-6], 但以兔居多。小型哺乳动物(如大鼠和家兔)价格便宜, 饲养方便, 便于获得足量样本实验数据^[13]。且兔的腰段脊髓与人类相似, 脊髓血管呈节段性分布, 侧支循环变异性小^[13]。实验过程中多对胸腰段脊髓进行冲击, 此段脊髓易于定位、固定和暴露, 对研究局部致伤的病理变化和早期死亡原因十分有意义^[14]。对于神经细胞冲击伤的研究, Zander 等^[15]对神经细胞株(PC12 细胞株)进行冲击实验, 观察细胞膜通透性、存活力及细胞形态的变化, 研究了冲击波对离体神经元的作用。利用传感器和计算机建立的冲击伤替代模型也有报道, 但是此方法仅用于模拟

体内数据的采集, 以及定量、直观地描述冲击作用的量效关系^[16, 17]。

1.2 致伤方法

脊柱脊髓冲击伤的致伤方式有多种, 有学者^[5, 6, 18-21]采用炸药(C4、黑索金等)产生冲击波致伤。由于冲击波的传播具有指数型衰减的特性^[2], 为了不损伤肺脏等其他脏器, 单纯对脊柱脊髓冲击致伤, 实验中多采用小剂量炸药、近距离爆破的方式, 且只暴露实验段脊髓, 对头部、胸腹部等其他部位用橡胶等缓冲物质保护。王宇清等^[9]在兔 T9、T10 脊髓节段上方 4cm 处采用 0.7g 黑索金炸药引爆致伤。郭大兴等^[21]在水下采用 10g 单质锰炸药在距大鼠 T9、T10 脊髓节段 1.5m 处引爆, 控制冲击波到达脊髓处超压波峰值为 3MPa, 建立了大鼠水下脊柱脊髓冲击伤模型。但此种方法多合并破片损伤, 且可控性较差, 须严格筛选符合实验的动物模型^[5, 6, 18-21]。有学者^[22, 23]自主研发冲击波发生装置(激波管), 切除兔 T9、T10 椎板, 使显露的硬膜正对激波管管口, 设置气压源压力为 600kPa 进行冲击致伤, 提高了实验的可控性、稳定性及可重复性。廖冬发等^[24]利用冲击波治疗仪对兔脊髓进行冲击, 调整冲击参数为: 发射电压 10kV, 能量 0.25mJ/mm², 频率 60 次/min, 次数 1000 次, 以研究体外冲击波对动物脊髓的影响。Pyles 等^[24]利用计算机技术建立人体腰椎有限元模型, 模拟爆炸冲击波对人体脊柱脊髓的作用, 以研究冲击波对人体脊柱脊髓的创伤机理。

2 相关损伤的研究

2.1 对脊髓神经元及神经胶质细胞的影响

有研究^[4-6, 18-22, 25]发现, 脊髓受冲击伤时会导致神经元萎缩, 甚至脱失, 出现散在空泡, 其细胞核浓聚、偏位甚至破裂, 尼氏小体溶解消失; 电镜下见线粒体肿胀, 内质网扩张、皱缩断裂, 白质内髓鞘板层结构松散, 甚至崩解, 出现脱髓鞘样改变。且在损伤的最初 72h 内, 上述变化呈渐进性发展^[6]。王宇清等^[9]将兔脊髓冲击伤与 Allen's 撞击伤的病理变化对比研究发现, 伤后两者都表现为脊髓出血、神经细胞坏死凋亡、白质脱髓鞘样改变, 但两者具有特有的神经细胞凋亡时空分布特征: 冲击组白质内神经细胞凋亡

第一作者简介: 男(1970-), 副主任医师, 博士研究生, 研究方向: 脊柱外科

电话: (0536)8439401 E-mail: Tenghaijun89@163.com

通讯作者: 王 严 E-mail: wangyandydz@163.com

于伤后 7d 达高峰、凋亡细胞主要分布在白质周边, Allen's 撞击组于伤后 3d 达高峰、凋亡细胞分布弥散, 且冲击组髓鞘损伤仅发生在冲击侧及冲击对侧板层、与冲击波传播方向一致、具有一定方向性, Allen's 撞击组髓鞘损伤无此特点。王宇清指出冲击伤与机械物理性撞击伤明显不同, 主要表现在继发性脊髓损伤上, 冲击伤所致继发性脊髓损伤更强烈^[6]。细胞凋亡是继发性脊髓损伤中神经细胞死亡的直接原因^[26], B 淋巴细胞瘤-2 基因 (B-cell lymphoma-2, BCL-2) 家族成员在细胞凋亡的调控过程中起着至关重要的作用^[26,27]。裴少保等^[23]研究发现, 兔脊髓冲击伤后脊髓灰质、白质均有 BCL-2 和 Bax (BCL2-Associated X) 蛋白表达, Bax 基因于伤后 4h 开始表达, BCL-2 基因于伤后 12h 才开始表达, 表达时间上落后于 Bax, 且表达量上也低于 Bax, 促进凋亡因子大量表达及保护性因子表达不足使脊髓神经细胞朝着凋亡方向发展。有学者^[28]通过对细胞功能及完整性进行多标记研究, 提出微管破坏、神经丝紧缩及钙蛋白酶活化成为冲击伤后轴突损伤的三大机制, 且三大机制之间彼此互不影响。PC12 细胞株冲击伤实验证实冲击波对神经细胞骨架具有破坏作用, 对细胞增殖产生不利影响, 且神经细胞在冲击压力下比其他类型的培养细胞更脆弱^[15,29]。有学者^[30-32]认为星形胶质细胞和少突胶质细胞具有分泌神经营养因子、清除氧自由基、维持和保护神经元的正常功能等作用, 其大量死亡将严重阻碍脊柱脊髓冲击伤后神经轴突的再生。

2.2 对脊髓血运的影响

脊髓硬膜外血肿 (spinal epidural hematoma, SEH) 多为自发性, 有报道指出冲击波可致 SEH^[33]。脊髓血供较丰富, 供血方式与脊神经分布一样都呈节段性, 相互吻合支少, 侧支循环供血能力差。冲击性损伤可严重影响脊髓血运, 动物实验表明冲击伤后脊髓表面出现沿血管走行的广泛出血, 椎管内前静脉丛可见充血、淤血及血栓现象^[25]。脊髓内也可见血管内皮损伤, 其灰质、白质出血, 可见弥散红细胞^[3]。脊髓广泛出血、缺血可加重神经组织损伤, 脊髓缺血性损伤是脊髓继发性损伤的重要因素^[34]。Muradov 等^[35]的研究表明, 缺血和内皮细胞损伤是导致少突胶质细胞和轴突变性的重要原因, 脊髓损伤的程度、功能障碍的程度与损伤区缺血的程度呈明显的一致性, 阻止脊髓组织缺血的进行性发展是保护轴突功能的重要措施。

2.3 对脊髓生化反应的影响

研究表明脊髓在冲击波作用下会产生一系列生化反应, 特别是自由基的产生及应激物质的生成, 对脊髓冲击伤后病理生理变化和转归都产生重要影响^[3,5,18]。C-fos 蛋白是即刻早基因 (immediate early genes, IEGs) 的编码产物, 作为评价神经元应激状态及凋亡程度的早期指标^[3]。有研究表明, 脊髓受冲击性损伤后, C-fos 蛋白广泛表达, 且以中央管附近神经元内最为集中^[3]。冲击伤后, 内源性热休克蛋白 70 (heat shock protein 70, HSP70) 表达增加, 且经过大环内酯类抗生素-他克莫司 (tacrolimus, FK506) 人为

诱导后, 其表达量和持续时间可有效增加, 对受冲击伤的脊髓有保护作用^[18,36]。脊髓受冲击伤后自由基产生增多, 可使脊髓组织的脂质过氧化, 脊髓内丙二醛 (malondialdehyde, MDA) 含量升高, 造成氧化应激损伤, 同时超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD) 含量下降, Ca^{2+} 浓度提高, 造成钙超载^[5]。这些电解质失衡及氧化应激反应相互作用加重微循环障碍, 进而促进脊髓的继发性损伤^[5]。脊髓冲击伤后还会产生白介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)、白介素-6 (interleukin-6, IL-6)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α), 这些物质不但不会使损伤修复, 反而使脊髓坏死凋亡进一步发展^[37]。

3 脊柱脊髓冲击伤的治疗

脊柱脊髓受冲击性损伤后, 应当对脊髓损伤的神经功能受损程度进行客观、早期的评估, 积极进行治疗干预, 排除潜在损伤因素、减轻脊髓继发性损伤, 尽可能促进神经功能恢复。以往半刚性颈托常规应用于爆炸冲击伤患者, 作为院前创伤管理的一部分^[38]。但 Klein 等^[38]指出由爆炸造成的不稳定颈椎损伤极为罕见, 且多继发于穿透性损伤, 半刚性颈托可掩盖其他颈部损伤, 其应用对冲击伤患者似乎没有任何益处, 否定了以往应用半刚性颈托作为院前管理的观点。对于有不完全性神经损伤及椎管破坏者, 在损伤不超过 24~48h 内, 应该考虑减压手术, 对于不稳定性脊柱损伤患者, 应当重建其稳定性^[39]。脊髓冲击伤属于急性脊髓损伤 (acute spine cord injury, ASCI) 的一种^[3], 实验证明激素类药物、神经节苷脂、自由基清除剂、神经营养因子等药物对于 ASCI 的恢复有效^[40]。于杰等^[4]以兔为研究对象, 证实急性脊髓冲击伤后立即应用甲泼尼龙 (Methylprednisolone, MP) 冲击治疗, 能够减轻脊髓神经元形态改变, 减缓神经元向坏死方向发展速度, 在伤后 24h, MP 组脊髓前角较生理盐水对照组存留有较多正常神经元, 坏死神经元数量显著减少, 两组比较有显著统计学差异。并且 MP 能明显降低血清和脊髓组织中 MDA、 Ca^{2+} 含量, 提高 SOD 浓度, 在一定程度上阻止了继发性脊髓损伤的发展^[5]。Wang 等^[20]研究证实 β -七叶皂甙钠 (sodium β -aescinate, SA) 能够降低冲击伤后脊髓 TUNEL [terminal dextrynucleotidyl transferase (TdT)-mediated dUTP nick endlabeling] 阳性细胞率, 减少神经元损失, 促进神经功能恢复。干细胞移植和高压氧均能减少兔神经元损失, 对脊髓冲击伤产生修复作用, 且两种治疗措施联合应用能发挥协同作用, 增强治疗效果^[41]。脊柱脊髓冲击伤多合并其他器官损伤 (如肺、胃肠等冲击伤)。对于这种多器官多系统复合性损伤需要多学科的专科医生综合管理^[8]。

4 总结与展望

随着新型武器的研发与现代冲突、战争中作战方式的转变, 冲击伤的发生率呈逐年上升的趋势, 脊柱脊髓冲击伤的发生率也高于以往报道^[42,43]。脊柱脊髓冲击伤具有

伤情复杂、外轻内重、伤情迅速发展的特点^[25],研究脊柱脊髓冲击伤有利于为其防治提供理论依据。由于爆炸冲击过程的瞬时性,且涉及复杂的力学机制,脊柱脊髓冲击伤的研究存在很多困难。目前,虽然在致伤机制、病理生理、生物力学效应以及冲击伤的治疗等方面进行了较深层次的研究,取得了一些成果,但在各项特定领域还需进一步深入。另外,脊柱脊髓冲击伤往往不是作为单一的损伤存在,冲击波造成的肺、胃、肝等脏器的损伤及对机体内环境的改变,是否会参与到脊髓的继发性损伤机制中需要进一步研究。评价冲击伤伤情程度及发展预后的标准也需尽快建立。

5 参考文献

- Poon H, Morrison JJ, Apodaca AN, et al. The UK military experience of thoracic injury in the wars in Iraq and Afghanistan[J]. *Injury*, 2013, 44(9): 1165-1170.
- Wolf SJ, Bebartha VS, Bonnett CJ, et al. Blast injuries[J]. *Lancet*, 2009, 374(9687): 405-415.
- 廖冬发, 权毅, 潘显明, 等. 体外冲击波对大鼠胸段脊髓影响的初步研究[J]. *中国脊柱脊髓杂志*, 2008, 18(10): 771-775.
- 于杰, 罗卓荆, 张雪非, 等. 甲基强的松龙对脊髓爆震伤后运动神经元形态学改变的实验研究 [J]. *中国脊柱脊髓杂志*, 2006, 16(增刊): 62-65, 83.
- 马云青, 罗卓荆, 王建灵, 等. 甲泼尼龙对急性脊髓爆震伤后脊髓继发性损伤的影响[J]. *中华创伤骨科杂志*, 2007, 9(10): 971-974.
- 王宇清, 叶正旭, 胡学昱. 脊髓爆震伤后神经细胞的形态学变化及凋亡细胞的时空分布特点[J]. *中国脊柱脊髓杂志*, 2009, 19(10): 758-764.
- Plurad DS. Blast injury[J]. *Mil Med*, 2011, 176(3): 276-282.
- Rosenfeld JV, Bell RS, Armonda R. Current concepts in penetrating and blast injury to the central nervous system [J]. *World J Surg*, 2015, 39(6): 1352-1362.
- Bernstock JD, Caples CM, Wagner SC, et al. Characteristics of combat-related spine injuries: a review of recent literature [J]. *Mil Med*, 2015, 180(5): 503-512.
- Freedman BA, Serrano JA, Jackson KL, et al. The combat burst fracture study—results of a cohort analysis of the most prevalent combat specific mechanism of major thoracolumbar spinal injury[J]. *Arch Orthop Trauma Surg*, 2014, 134(10): 1353-1359.
- Rathore FA, Ayub A, Farooq S, et al. Suicide bombing as an unusual cause of spinal cord injury: a case series from Pakistan[J]. *Spinal Cord*, 2011, 49(7): 851-854.
- Szuflita NS, Neal CJ, Rosner MK, et al. Spine injuries sustained by U.S. Military Personnel in Combat are different from non-combat spine injuries[J]. *Mil Med*, 2016, 181(10): 1314-1323.
- 吴狄, 郑超, 伍骥, 等. 实验性脊髓损伤模型的研究进展[J]. *中国脊柱脊髓杂志*, 2016, 26(11): 1037-1041.
- 董贤慧, 高维娟. 脊髓损伤动物模型建立方法研究进展[J]. *神经解剖学杂志*, 2014, 30(1): 117-120.
- Zander NE, Piehler T, Boggs ME, et al. In vitro studies of primary explosive blast loading on neurons [J]. *J Neurosci Res*, 2015, 93(9): 1353-1363.
- Moore DF, Jerusalem A, Nyein M, et al. Computational biology-modeling of primary blast effects on the central nervous system[J]. *Neuroimage*, 2009, 47(Suppl 2): T10-20.
- Chandra N, Sundaramurthy A, Gupta RK. Validation of laboratory animal and surrogate human models in primary blast injury studies[J]. *Mil Med*, 2017, 182(S1): 105-113.
- 潘峰, 陶凤华, 祝成亮, 等. FK506 诱导热休克反应对大鼠脊髓冲击伤的神经保护作用[J]. *实用医学杂志*, 2009, 25(15): 2433-2435.
- 姜永田, 滕海军, 谢东, 等. 水下冲击波导致脊髓损伤的神经机能变化及其病理特点[J]. *广西医学*, 2016, 38(4): 457-460.
- Wang Y, Ye Z, Hu X, et al. Morphological changes of the neural cells after blast injury of spinal cord and neuroprotective effects of sodium beta-aseninate in rabbits[J]. *Injury*, 2010, 41(7): 707-716.
- 郭大兴, 王宇清, 叶正旭, 等. 大鼠水下可控性脊髓爆震伤模型的建立[J]. *武警医学*, 2012, 23(5): 424-426, 430.
- 王海峰, 方健. 新型冲击波发生装置的研制与脊髓冲击伤动物模型的建立[J]. *颈腰痛杂志*, 2009, 30(6): 489-492.
- 裴少保, 方健, 吴健, 等. 兔脊髓冲击伤后神经细胞 Bcl-2 及 Bax 基因表达与原位末端标记法检测凋亡的比较[J]. *中国骨与关节损伤杂志*, 2011, 26(11): 995-997.
- Pyles CO, Zhang J, Demetropoulos CK, et al. Material parameter determination of an L4-L5 motion segment finite element model under high loading rates[J]. *Biomed Sci Instrum*, 2015, 51: 206-213.
- 叶正旭, 李静, 陈永斌, 等. 模拟实战条件下的爆炸伤情分析及脊髓损伤的研究[J]. *西北国防医学杂志*, 2009, 30(6): 411-413.
- Seki T, Hida K, Tada M, et al. Role of the bcl-2 gene after contusive spinal cord injury in mice [J]. *Neurosurgery*, 2003, 53(1): 192-198.
- Tsukahara S, Yamamoto S, Ahmed S, et al. Inhalation of low level formaldehyde increases the bcl-2/bax expression ratio in the hippocampus of immunologically sensitized mice [J]. *Neuroimmunomodulation*, 2006, 13(2): 63-68.
- del Mar N, von Bittlar X, Yu AS. A novel closed-body model of spinal cord injury caused by high-pressure air blasts produces extensive axonal injury and motor impairments[J]. *Exp Neurol*, 2015, 271: 53-71.
- 方钧, 叶正旭. 持续性压力对 pc12 细胞增殖和细胞骨架蛋白表达的研究[J]. *武警医学*, 2010, 21(5): 383-387.
- Lewis GM, Kucenas S. Perineurial glia are essential for motor axon regrowth following nerve injury[J]. *J Neurosci*, 2014, 34(38): 12762-12777.

31. Clark JK, O'keefe A, Mastracci TL, et al. Mammalian Nkx2.2+ perineurial glia are essential for motor nerve development[J]. *Dev Dyn*, 2014, 243(9): 1116–1129.
32. Ding P, Yang Z, Wang W, et al. Transplantation of bone marrow stromal cells enhances infiltration and survival of CNP and Schwann cells to promote axonal sprouting following complete transection of spinal cord in adult rats [J]. *Am J Transl Res*, 2014, 6(3): 224–235.
33. Boyaci MG, Aslan A, Tünay K, et al. Spinal epidural hematoma due to tyre-blast injury: a case report[J]. *Spine*, 2017, 42(2): E125–E127.
34. Duz B, Cansever T, Secer HI, et al. Evaluation of spinal missile injuries with respect to bullet trajectory, surgical indications and timing of surgical intervention: a new guideline[J]. *Spine*, 2008, 33(20): E746–753.
35. Muradov JM, Ewan EE, Hagg T, et al. Dorsal column sensory axons degenerate due to impaired microvascular perfusion after spinal cord injury in rats[J]. *Exp Neurol*, 2013, 249: 59–73.
36. Shabbir A, Bianchetti E, Cargonja R, et al. Role of HSP70 in motoneuron survival after excitotoxic stress in a rat spinal cord injury model in vitro[J]. *Eur J Neurosci*, 2015, 42(12): 3054–3065.
37. Yin X, Yin Y, Cao FL, et al. Tanshinone IIA attenuates the inflammatory response and apoptosis after traumatic injury of the spinal cord in adult rats [J]. *PLoS One*, 2012, 7 (6): e38381.
38. Klein Y, Arieli I, Sagiv S, et al. Cervical spine injuries in civilian victims of explosions: should cervical collars be used [J]. *J Trauma Acute Care Surg*, 2016, 80(6): 985–988.
39. Klimo P Jr, Ragel BT, Rosner M, et al. Can surgery improve neurological function in penetrating spinal injury? a review of the military and civilian literature and treatment recommendations for military neurosurgeons[J]. *Neurosurg Focus*, 2010, 28(5): E4.
40. 黄卫, 李新志, 卢国强, 等. 急性脊髓损伤的治疗现状和研究进展[J]. *中外医疗*, 2015, (3): 197–198.
41. 裴少保, 方健, 王海峰, 等. 骨髓间充质干细胞移植联合高压氧治疗兔脊髓冲击伤[J]. *安徽医科大学学报*, 2011, 46(9): 870–874.
42. Schoenfeld AJ, Newcomb RL, Pallis MP, et al. Characterization of spinal injuries sustained by American service members killed in Iraq and Afghanistan: a study of 2,089 instances of spine trauma[J]. *J Trauma Acute Care Surg*, 2013, 74(4): 1112–1118.
43. Blair JA, Patzkowski JC, Schoenfeld AJ, et al. Spinal column injuries among Americans in the global war on terrorism[J]. *J Bone Joint Surg Am*, 2012, 94(18): 1351–1359.
- (收稿日期:2017-01-02 末次修回日期:2017-04-08)
(本文编辑 李伟霞)