

关于脊髓损伤修复研究策略

胥少汀

(北京军区总医院骨科 100700)

中图分类号:R683.2 文献标识码:C 文章编号:1004-406X(2008)-10-0725-02

我在 2003 年两次讨论了脊髓损伤的修复^[1,2],修复的目标不是损伤节段的神经细胞,而是传导中断的长束及其远端瘫痪肢体的功能有所恢复。至今 5 年过去了,在脊髓损伤修复研究方面发表了大量文献,特别是有关嗅鞘细胞移植和干细胞移植方面,积累了不少经验,对脊髓损伤修复的认识亦有提高,但从实验结果看,修复损伤脊髓取得运动功能恢复的进展并不大。

从 20 世纪后 50 年至 21 世纪修复损伤脊髓的实验研究及临床观察看,修复损伤脊髓的关键是提供轴突生长的通道,这是因为促进轴突生长的诸多因子及抑制因素都已研究出来,轴突在脊髓内能够生长,但生长的轴突并未能穿过断端瘢痕到达远端,获得运动功能恢复。在此条件下,只有提供了轴突生长的通道,才能希望修复损伤脊髓,在运动功能恢复上取得进展,以下事实说明修复长束通道的重要性。

首先看周围神经损伤的修复,周围神经横断伤,轴突虽可生长,但不能穿过断端间的瘢痕,需切掉断端间的瘢痕重新吻合,或者切除瘢痕后缺损多者,需移植一段周围神经,轴突才能通过,获得神经功能的恢复。

马尾神经也是一样,损伤后的瘢痕,妨碍轴突再生,切除瘢痕重新粘合,轴突才能通过,获得运动功能的恢复^[3,4]。除实验马尾损伤修复成功外,临床修复断裂的马尾术后 10~12 个月可获得臀肌、股前肌、腓绳肌的恢复及排尿功能的恢复,但小腿肌无恢复。

脊髓中的神经通道也是如此,在不完全脊髓损伤动物模型,给予神经轴突生长刺激或营养因子后,不完全脊髓损伤动物的运动功能有了恢复,大多数实验结果是如此的,因其保留了部分轴突生长通道。

完全脊髓损伤则不同,神经通道之断端是神经胶质或瘢痕组织,即便是刀切伤,断端间仅有 2~3 至 5mm 的瘢痕,轴突也不能通过,何况临床患者完全脊髓损伤的坏死瘢痕区有 2cm 长。

脉冲电刺激(pulse electrical stimulation, PES)动物实验完全脊髓损伤见到轴突再生^[5],临床实验经半年至 1 年的 PES 有 2 组,1992 年 80 例^[6],其中完全脊髓损伤 41 例,包括四肢瘫 5 例,完全截瘫 36 例,经 PES 治疗后,16 例无任何恢复,感觉平面下降 1~3 节段者 16 例,运动有微小恢复即肌力由 0 级至 1 级者 6 块肌,由 0 级至 2 级者 6 块肌,但未提高运动功能。不完全脊髓损伤 39 例,治疗后无改变者 1 例,按运动功能评定由 1 级至 2 级者 7 例,2 级至 3 级者 15 例,由 3 级至 4 级者 12 例,由 1 级至 3 级 1 例,由 2 级至 4 级 3 例。2000 年组 102 例^[7]为不完全脊髓损伤患者,按 Frankel 分级 B 级 21 例, C 级 51 例, D 级 30 例。治疗结果 B 级 21 例中达 C 级 18 例,达 D 级 3 例; C 级 51 例中达 D 级 42 例,达 E 级 9 例; D 级 30 例中仍为 D 级者 3 例,达 E 级 27 例,总恢复率 97%。而完全脊髓损伤 171 例(包括上述 41 例)中,仅 12 例由 0 级至 1 级(相当 B 级),无恢复至 C 级及以上者,说明不完全脊髓损伤中保留着神经通道,故恢复较好,而完全脊髓损伤中传导中断,故同样治疗方法并无明显恢复^[6,7]。

回顾运动功能成功恢复的实验,如 Bregman 等^[8]切断大鼠双侧皮质脊髓束,用轴突生长抑制剂抗体(IN-1)治疗后,大鼠后肢运动功能恢复,在其胸椎的脊髓锥体束中找到的新生神经纤维仅相当于正常皮质脊髓束的 10%,其后肢功能有明显恢复。Cueto 等^[9](2008 年)对大鼠完全脊髓切断伤,亚急性期及慢性期用嗅鞘细胞(olfactory ensheathing glia-cells, OEG)移植,观察到后肢运动功能的恢复。Chuah^[10]用大鼠切断皮质脊髓束给以 OEG 细胞治疗,亦获得后肢运动功能的恢复。Cheng 等^[11]用雌性大鼠,切除 T8 脊髓 5mm,取其肋间神经植于缺损处,交叉移植即近端白质对远端灰质,反之亦然,以避免远端中轴突抑制因素。观察 12 个月,进行辣根过氧化物酶(HRP)示踪观察,再生轴突向下生长达 T11、T12,该动物的髂肌、膝肌可以承重,踝肌无恢复,可见断端间瘢痕是再生轴突不可能超越的障碍,只有切除瘢痕,提供轴突生长通道,轴突生长至远端,才有可

能恢复运动功能。

最近于占军等^[12]的实验在 T9 水平上切除大鼠脊髓 3mm, A 组即取双侧 T8~T10 肋间神经各 2cm, 移植于脊髓缺损处, 用 Cheng 的交叉移植方法以纤维蛋白胶粘合, B 组除同上肋间神经移植外, 用含酸性成纤维细胞因子(aFGF)2.1 μ g/ml 的纤维蛋白胶粘合, C 组只切除 3mm, 不移植, D 组不切除脊髓为正常对照。70d 后肢 BBB 评分 A 组 11.9 $\pm$ 1.42 分, B 组 14.3 $\pm$ 1.27 分, 后肢可站立承重行走, C 组 0 分, D 组 21 分; 术后 76d 时以 10% 生物素葡聚糖胺 BDA 注入脑皮层行顺行示踪, 见再生神经纤维穿过移植神经到达远端脊髓, A 组纤维数 62.6 $\pm$ 8.04 条, B 组 81.0 $\pm$ 4.62 条到达 T12~L1 水平, D 组纤维数为 158.6 $\pm$ 9.03 条。SEP 和 MEP 检查, A、B 两组均可测出 N20 的波幅及潜伏期, 且 B 组的潜伏期短和波幅高, 但距正常还相差甚多, 说明这一实验是很成功的, 与以往神经营养因子家族治疗脊髓损伤相比, 无有运动恢复达 BBB 评分 14 分者, 因缺乏提供轴突再生穿过的通道即周围神经移植, 这说明本实验的再生神经纤维确实通过移植的神经通道, 到达远端脊髓而恢复了后肢运动功能, 即提供神经通道的重要性, 神经轴突可再生, 但不能通过胶质瘢痕, 与脊髓半横切的实验相比, 半横切实验虽也见再生纤维入皮质脊髓束到达远端, 但不能排除轴突侧芽通过尚连续的其他通道到达远端, 而切除了 3mm 脊髓后再生轴突穿过移植的神经通道到达远端而恢复后肢运动功能就是真实的。

进一步实验建议, 用完全脊髓损伤实验模型, 切除损伤坏死区, 取整条周围神经移植于脊髓锥体束中, 以生物胶粘合, 术后应用 IN-1 类抑制轴突生长的抑制因子或联合神经营养因子, 或细胞移植等不同方法进行观察, 其中移植整条周围神经于皮质脊髓束中以提供神经通道是关键。最好用胸脊髓损伤模型, 因胸脊髓中神经通道比例最多, 本节神经细胞较少。Fawatt^[13]曾指出完全修复神经通道是不必要的, 大约也是不可能的。

笔者认为选胸段脊髓进行神经移植实验有 3 点理由: ①脊髓解剖中胸椎处每一节段中神经相对较少, 仅支配本节肋间神经, 而长束中支配下肢的纤维比例最多。②上胸椎神经参与颈丛神经、胸腰段脊髓神经参与腰丛, 从临床看, 两处的神经根有可能恢复, 而中胸椎则较单纯, 易判断其运动功能恢复。③从临床及解剖学看, 恢复脊髓中的全部神经通道是不必要的, 也是不可能的。我们在大动物实验的病理切片中观察到, 只要存在 1/3 脊髓白质, 该动物后肢可以站立及走跑。人体脊髓损伤, MRI 损伤节段有囊腔者, 虽然囊腔可占脊髓横切面的 1/2, 但患者下肢可站走。西澳 Perth 神经病理研究所 Kaclan^[14]报告其解剖的 18 例完全截瘫的脊髓中, 残存有连续的神经纤维, 其中 3 例通过伤区的神经纤维数为 5768~21978 条, 占皮质脊髓束神经纤维总数的 14.8%~36.9%, 此 3 例临床下肢有 2/5~3/5 的运动功能, 正常人皮质脊髓束的神经纤维数为 41472 条, 感觉纤维为 452780 条, 可见用周围神经提供如此之多的神经纤维通道, 也是不可能的。但必须提供一定量的神经通道, 才能便于再生神经纤维穿过神经通道, 到达远端脊髓, 才能恢复肢体的运动功能。

参考文献

1. 胥少汀. 关于脊髓损伤后修复研究的管见[J]. 中华骨科杂志, 2003, 23(2): 124-126.
2. 胥少汀. 再论脊髓损伤的修复[J]. 中国脊柱脊髓杂志, 2003, 13(9): 520-522.
3. 朱兵, 胥少汀, 姜金卫, 等. 马尾神经横断后修复方法的实验观察[J]. 中华外科杂志, 1998, 36(1): 42-45.
4. 孙天胜, 刘智, 刘树清, 等. 腰椎骨折脱位患者马尾神经修复的临床观察[J]. 中国脊柱脊髓杂志, 2003, 13(6): 325-327.
5. 董永泉, 胥少汀. 实验性脊髓损伤的脉冲电场治疗[J]. 中华外科杂志, 1992, 30(3): 180-183.
6. 刘树清, 胥少汀, 董永泉, 等. 陈旧性脊髓损伤患者的脉冲电刺激治疗[J]. 中华外科杂志, 1992, 30(5): 297-300.
7. 刘树清, 胥少汀, 孙天胜, 等. 脊髓脉冲电场治疗陈旧脊髓不全损伤后运动功能障碍[J]. 现代康复, 2000, 4(10): 1544-1548.
8. Bremgan BS, Kunkel-Bagden E, Schnell L, et al. Recovery from spinal cord injury mediated by antibodies to neurite growth inhibitors [J]. Nature, 1995, 378(6556): 498-501.
9. Cueto RA, Guies MC, Rvbil MP, et al. Auto-transplantation of olfactory bulb glia to repair spinal cord injuries: clinical perspectives[R]. Abstract of I'International Association of Neural Restoration Annual Conference, 2008, Beijing.
10. Chuah MI. Issues of immune and neural restoration properties of olfactory ensheathing Cells[R]. Abstract of I'International Association of Neural Restoration Annual Conference, 2008, Beijing.
11. Cheng H, Gao Y, Olson L. Spinal cord repair in about paraplegic rats: partial restoration of hind limb function[J]. Science, 1996, 273(5274): 510-513.
12. 于占军, 杨洪波. 周围神经移植联合 aFGF 治疗急性脊髓损伤的实验研究[J]. 中国脊柱脊髓杂志, 2008, 18(9): 698-702.
13. Fawatt J. Repair of spinal cord injuries: where we are, where are we going[J]. Spinal cord, 2002, 40(2): 615-623.
14. 胥少汀, 郭世绂. 脊髓损伤基础与临床[M]. 第二版. 北京: 人民卫生出版社, 2002. 600.

(收稿日期: 2008-06-13 修回日期: 2008-09-24)

(本文编辑 彭向峰)