

综述

外科干预性手术治疗时间的选择对急性脊髓损伤预后影响的研究进展

杨 民¹, 徐祝军¹, 党耕町²

(1 皖南医学院附属弋矶山医院骨一科 241001 安徽省芜湖市; 2 北京大学第三医院骨科 100083 北京市)

doi: 10.3969/j.issn.1004-406X.2009.04.17

中图分类号: R683.2 文献标识码: A 文章编号: 1004-406X(2009)-04-0310-04

随着交通运输业的飞速发展, 创伤性脊髓损伤 (spinal cord injury, SCI) 的发病率逐年上升, 且青年患者的发病率最高^[1-4]。研究表明, 预防和逆转继发性 SCI 对于最大程度地保留残存的脊髓功能和促进损伤脊髓结构及功能重建具有重要意义, 也是当前治疗 SCI 的主要手段之一^[1,2,5]。目前, 临床尚无特效药物能有效地促进脊髓损伤后神经功能的恢复, 因此, 外科干预性手术治疗在北美被广泛地应用于急性 SCI 的临床治疗。然而, 因缺乏严密设计并严格执行的临床随机对照研究, 学者们对外科手术治疗时间窗口的界定、手术术式的选择和手术促进神经功能恢复的疗效上仍存在很大的争议^[1,2,5-8]。笔者现就外科干预性手术治疗时间的选择对急性脊髓损伤预后影响的研究进展作一综述。

1 外科干预性手术治疗时间的选择对急性 SCI 预后影响的实验研究

Dimar 等^[9]通过实验有力地证实了早期脊髓减压可有效缓解和逆转继发性脊髓损伤。他们建立大鼠胸脊髓撞击伤模型, 然后再于硬膜外放置压迫装置造成胸脊髓持续压迫, 并于伤后 0、2、6、24 和 72h 进行减压。术后通过定量分析运动功能的恢复、脊髓损伤体积和神经电生理的变化等参数得出结论, 认为早期减压手术能有效促进大鼠神经功能的恢复。Shields 等^[10]则在大鼠 T10 水平复制中度脊髓损伤并分别造成 38% 和 43% 的椎管狭窄以模拟临床脊柱骨折脱位所造成的椎管狭窄, 其研究结果表明在伤后 6h 或 12h 进行早期手术减压的大鼠比伤后延迟到 24h 减压的大鼠获得了更好的支撑体重的能力。张强等^[11]则进一步将 T13 水平脊髓损伤后持续压迫造成 30% 椎管狭窄的大鼠于伤后 2h 和 8h 进行减压手术, 术后病理形态学表明, 大鼠脊髓损伤后早期 (2h) 手术减压对损伤大鼠脊髓轴索有保护作用, 能减少脊髓损伤面积, 并促进大鼠后肢功能恢复。虽然动物实验研究表明 SCI 后数小时内早期脊髓减压可最大程度缓解和逆转继发性脊髓损伤而获得最佳神经

功能恢复, 但是多数学者认为急性 SCI 后机体神经功能的预后主要和以下三个因素密切相关: (1) 瞬间原发损伤的程度; (2) 因脊柱骨折脱位或血肿而造成脊髓受压迫的程度; (3) 脊髓受压持续的时间^[10]。而动物实验所复制的 SCI 模型并不能完全模拟临床 SCI 患者的骨折、脱位等复杂损伤的实际情况。但是, 动物实验的结果仍为脊柱外科医生开拓了早期干预性治疗的新思路。

2 外科干预性手术治疗时间的选择对急性 SCI 预后影响的临床研究

临床上, 脊柱外科医生通常采用对脊柱脊髓损伤节段进行减压、复位和融合固定而进行干预性治疗, 这些治疗方法已经达成共识^[9], 但在如何选择 SCI 后的最佳干预性手术治疗的时机上仍有很大的争议, 集中表现在对早期手术治疗时间窗口的界定和早期手术是否会增加 SCI 患者的并发症和导致神经功能恶化上^[1,2,5-8]。部分学者认为 SCI 后 24h 到 14d 时间窗口内手术治疗不足以改变或逆转继发性脊髓损伤的进程, 且 SCI 多伴随全身多处损伤, 早期急诊手术增加了手术风险^[6,12]。Marshall 等^[13]进行的一项多中心前瞻性研究明确不支持对急性 SCI 进行早期干预性手术治疗: 在这项研究中, 26 例伤后 5d 内接受手术治疗的患者中有 4 例出现神经功能的恶化, 而 44 例 5d 后接受手术治疗的患者没有一例发生神经功能的恶化。作者认为 SCI (尤其是颈 SCI) 患者不宜早期手术。但同时在等待手术或 5d 后接受非手术治疗的 149 例患者中, 有 10 例也出现了神经功能的恶化, 其发生率和接受早期手术治疗的患者是接近的。因此, 王岩松等^[14]分析 Marshall 的研究没有充分的数据来说明手术治疗时间的选择和神经功能恶化之间的关系。相反, 在保守治疗患者发生神经功能的恶化更可能是由于脊柱损伤节段的不稳而造成的, 与手术时间的选择没有明确的关系^[14]。

随着对继发性 SCI 机理的进一步深入研究, 研究者在全美急性脊髓损伤随机受控临床试验方案基础上提出两个临床治疗黄金时间窗口: 即急性 SCI 后 8h 内给予大剂量甲强龙冲击治疗能取得一定的疗效, 而伤后 3h 内给予大剂量甲强龙冲击治疗能取得更好的疗效^[1,15]。但就临

第一作者简介: 男 (1971-), 医学博士, 副主任医师, 研究方向: 脊柱外科, 组织工程

电话: (0553) 5739075 E-mail: yjsygyk@sohu.com

床实际而言,因颈椎外伤后急救、复苏、转运、影像检查和手术前的准备等因素导致多数患者在急性 SCI 后 3~8h 内进行手术治疗的可行性不大。Ng 等^[16]于 1996~1997 年对北美 8 个脊柱外科中心的 26 例 C3~T1 外伤性椎管侵占达 25% 及以上的患者在伤后 8h 内进行减压治疗:(1)单纯牵引;(2)牵引加手术;(3)单纯手术。结果显示符合上述标准的患者不到同期上述 8 个脊柱外科中心颈椎外伤患者的 10%,而能够在伤后 8h 内接受手术减压的只有 2 例患者,有 7 例患者在伤后 12h 内接受手术减压。该前瞻性、非随机对照研究结果表明伤后早期手术减压并没有增加手术相关并发症的发生,作者认为延误诊治和影像学检查是多数患者不能在 8h 内进行手术减压的主要原因,并建议重新制定新的程序以便更多的患者能在伤后 8h 内得到手术减压治疗。Pointillart 等^[17]在一项前瞻性、非随机对照研究调查中对 49 例 SCI 患者在伤后 8h 内进行手术减压固定。作者发现伤后 8h 内手术患者并没有比伤后 8~24h 内手术或没有手术的患者神经功能恢复更好,结论认为 SCI 后神经功能预后主要和脊髓初始损伤的程度有关。但作者同时认为手术组患者入选例数较少可能也是影响疗效判断的一个重要因素。Papadopoulos 等^[18]对 91 例颈脊髓损伤患者进行的前瞻性、非随机对照研究中发现急诊 MRI 指导下的伤后 12.6h 内急诊手术减压的 34 例患者神经功能恢复满意,没有明显的急诊手术并发症发生。作者统计接受手术的 66 例患者中有 39 例神经功能恢复满意(其中包括一些完全性 SCI 患者),而非手术组 25 例患者中仅 6 例患者有神经功能改善,但是作者没有比较急诊 12.6h 内手术减压和在此之后手术减压患者神经功能恢复的差异,可能和该组患者例数较少有关。

为建立标准的大规模随机对照、前瞻性临床研究来确定 SCI 后外科减压时间选择和神经功能恢复之间的关系,Tator 等^[19]进行了一项回顾性临床调查:1994~1995 年来自北美 36 个脊柱外科中心的临床病例资料,共有 585 例患者符合入选标准,而这只占同期上述中心收治同类患者的 50%,另外 50% 患者因入院较晚、年龄、开放伤、脊髓没有压迫等原因而没能入选。其中 65% 患者接受了手术减压治疗;23.5% 患者在伤后 24h 内手术;15.8% 患者在伤后 25~48h 手术;19% 患者在伤后 48~96h 手术;5d 以后手术的患者占 41.7%。作者认为没有明确的证据表明上述手术治疗能促进神经功能的恢复,且在早期手术能否减少住院时间、肺炎和深静脉血栓等并发症的发生上都存在很大的争议。虽然在北美医师更多的是采用手术减压治疗急性 SCI,但在选择伤后干预性手术治疗时间点上,各临床治疗中心尚没有达成共识。从统计数据中只有极少数患者在 24h 内接受手术治疗来看,作者认为如需要进行大规模随机对照、前瞻性临床研究来确定在伤后最佳治疗的时间窗口,则必须进行更为广泛的现场急救的公共教育,以及对急诊科医师进行特殊培训,从而使得更多的患者能在伤后最短的时间内送达医院进行治疗。La Rosa 等^[19]基于上述

研究结果,进一步将伤后 24h 内进行手术治疗定义为早期手术治疗组,而超过 24h 手术的定义为晚期手术治疗组。作者回顾性复习 1996~2000 年所发表的临床研究文献,对 1687 例分别接受早期、晚期手术减压和非手术治疗的患者临床资料分析结果表明,急性 SCI 后 24h 内的早期手术减压、复位和稳定脊柱至少在安全性上和伤后 24h 以后的延迟手术是一致的,但接受 24h 内手术治疗的患者有着较高的神经功能恢复。但是作者进一步通过同质性分析(analysis of homogeneity)认为只有不完全 SCI 患者接受早期手术减压治疗才能获得更好的临床疗效(89.7%)。作者承认早期手术治疗是一项实用的治疗方案,但在临床病例研究中发现尚有众多不同的变量影响最终神经功能康复的结果,因此,尽快进行前瞻性、随机对照临床研究是确定手术减压时间点的最好方法。Tuil 等^[20]研究中发现颈 SCI 且 ASIA 分级为 A 级的患者中,并发低血压和心动过缓的比例较高,其平均接受手术治疗的时间是伤后 80.9h,而同样损伤程度没有并发低血压和心动过缓的患者平均接受手术时间是 58h。这些变量都是影响确定手术时间的因素,同样对神经功能的预后会产生一定的影响。

多数临床研究者将早期手术减压时间限定为伤后 72h 内,晚期手术时间为伤后 72h 以后。Mirza 等^[21]回顾性报道 30 例颈 SCI 患者中有 15 例在伤后 3d 内进行手术减压治疗,其余 15 例 3d 后接受手术减压治疗。作者观察到 3d 内手术治疗促进了神经功能的恢复,并且未增加并发症的发生,同时能缩短住院时间。而 Sapkas 等^[22]回顾性分析 31 例伤后 72h 内接受手术和 36 例伤后 72h 以后接受手术治疗的资料,他们认为早期手术和晚期手术治疗的总体神经功能预后没有差别。只有初始颈脊髓为不完全损伤的患者术后才有神经功能恢复的可能,而早期手术可能更有利于不完全 SCI 患者的恢复。但作者承认定义伤后 72h 内为早期可能并不是最佳早期手术治疗的时间窗口,尚需进一步前瞻性随机对照研究。Vaccaro 等^[23]对一组颈 SCI 患者所做的一项关于早期或晚期手术减压对神经功能预后影响的临床研究是目前唯一的一项前瞻性、随机对照研究。作者对 34 例患者进行伤后 72h 内的早期手术减压治疗,另 38 例患者在伤后 5d 进行手术治疗,其结果显示早期和晚期手术治疗患者在神经功能恢复和住院时间长短上没有差别。但值得注意的是,该组临床资料共有 20 例患者失访,因此其结论尚需进一步的临床调查研究。国内众多学者^[14,23]也对急性颈 SCI 后手术时间选择和神经功能预后的相关性做了一系列有益的研究,认为急性颈 SCI 应尽早在伤后 3d 内进行手术治疗,以期望获得更好的神经功能恢复。

上述临床研究主要集中于急性颈 SCI。Tator 等^[24]认为临床对胸腰椎骨折所导致的急性 SCI 研究较少的根本原因在于:胸腰椎脊髓混杂了脊髓圆锥的下运动神经元的胞体和马尾神经中下运动神经元的轴突,而这些结构在损伤后有着复杂的病理生理过程和不同神经功能恢复的潜能。

在 Cengiz 等^[29]的临床研究中,27 例 T8~L2 急性 SCI 患者中的 12 例患者在伤后 8h 内接受手术治疗,而另外 15 例患者则在伤后 3~15d 接受手术治疗,结果表明早期手术组患者有着较好的神经功能恢复,且能缩短住院时间和减少系统并发症。作者推荐胸腰椎骨折后 8h 内进行减压稳定脊柱的手术治疗。

3 外科干预性手术治疗时间的选择对临床急性 SCI 患者并发症和住院时间的影响

因 SCI、尤其是高位颈 SCI 多伴有心肺功能损伤,故一些学者认为早期手术治疗可能增加这些患者脊髓损伤并发症,手术风险极大,这是影响外科手术时间选择的争议焦点之一。然而,随着现代脊柱外科技术水平和手术者的自信心、重症监护和神经麻醉水平的迅速提高,早期手术治疗急性 SCI 的并发症和非手术治疗已经没有多少差别^[1]。Schlegel 等^[26]发现伤后 3d 接受手术治疗的患者的肺和泌尿道感染的并发症较高,而 Fehlings 等^[1]则发现手术治疗组的深静脉血栓发病率较非手术组轻度增加。Waters 等^[27]对 2204 例脊髓损伤患者进行了前瞻性研究发现手术和非手术治疗组患者的并发症发生率没有差别。Vaccaro 等^[12]的前瞻性、随机对照临床研究结果显示早期和晚期手术治疗组患者在神经功能恢复和住院时间长短上没有差别,而这和 Mirza^[21]和 Chen 等^[28]的临床研究结论一致。Mckinley 等^[8]则认为虽然伤后 72h 内早期手术虽不能促进神经功能更好地恢复,但能缩短住院时间、减少肺炎、肺不张等呼吸系统的并发症。因此,目前的多数文献认为伤后 3d 内手术治疗脊髓损伤是安全的。

4 临床研究存在的问题

Fehlings 等^[1,2]将临床类研究结果分为 3 类:Ⅰ类为有设计良好的研究方案、并能严格执行的临床随机对照试验研究;Ⅱ类为前瞻性地非随机对照研究;Ⅲ类为回顾性研究或病案报道以及专家述评等。很明显Ⅰ类临床研究结果最具有说服力。Fehlings 等^[1,2]对近 10 年来,尤其是近 5 年来公开发表的有关减压对 SCI 后神经功能恢复影响的文献做了系统的回顾。研究发现在所有的 66 篇文献中,没有一项Ⅰ类临床研究,均为Ⅱ类或Ⅲ类临床研究,能做到随机对照分组研究的只有一篇文献^[2],其余临床研究都不能做到随机对照分组,而在该对照研究中,62 例受试者最终有 20 例患者失访,故其结论有待商榷。Fehlings 等^[1,2]据此认为急性 SCI 手术减压时间点选择对神经功能恢复预后影响的关系尚无定论。为解决这一临床难题,多伦多大学研究中心联合其他多个脊柱研究所启动了一项多中心、前瞻性的临床试验研究来评估急性脊髓损伤后 24h 内(早期)手术减压和 24h 后(晚期)手术减压对颈 SCI 预后影响的研究。这项研究需要脊柱外科医生和影像学医师进行良好的合作,并对急救重症监护水平提出很高的要求,作者认为这些条件在上述多中心研究所是具备的。但是,作者

分析因伦理道德、技术性等诸多因素限制了这项研究的患者随机对照分组。例如在伦理道德上,医师在临床治疗中不会把一个神经功能正恶化的患者分配到晚期手术组中。Mckinley 等^[8]在其研究中指出在 72h 内手术组患者构成中有如下特点:多为高能量的车祸伤,且女性患者多见。作者认为高能量车祸伤不同于坠落伤以及医源性脊髓损伤,多伴有椎体骨折和不稳,因此多需要早期手术。而伤后 72h 以后接受手术治疗的患者的 SCI 多为不完全性脊髓损伤。这些临床研究资料从一个侧面反映了临床治疗中随机分组的难度。因此,作者认为在该项研究中早期和晚期手术以及非手术治疗组患者的神经功能恢复上无差异可能是因为患者在初始分组时的神经功能状况就不同而导致。

虽然大量动物实验研究表明脊髓损伤后早期外科手术减压可以缓解和逆转脊髓继发性损伤,但临床上对于是否同样存在和动物实验类似的手术减压治疗窗口期仍无定论。也就是说,临床医师对于外科手术治疗急性 SCI 的作用和手术时机选择上尚没有达成统一的认识。从大量的Ⅱ类临床研究资料来看,初步拟定的指导方针是:对于血流动力学稳定的患者,72h 内手术减压是安全有效的^[1,2];对于 SCI 后神经功能进行性恶化的患者应建议进行急诊手术减压。而从大量的Ⅲ类临床研究资料来看,初步拟定的可供选择的方案是^[1,2]:手术减压治疗急性颈 SCI 是一种切实可行的治疗方法,只要患者没有威胁生命的多系统创伤,尽可能在伤后 24h 内手术减压治疗,同时也能降低创伤后并发症的发生率和缩短住院时间。总之,对于 SCI 这一难治的世界性医学难题而言,全球多中心系统协作大样本的临床病例分析讨论是解决这一难题的出路之一。

5 参考文献

1. Fehlings MG, Perrin RG. The timing of surgical intervention in the treatment of spinal cord injury: a systematic review of recent clinical evidence[J]. Spine, 2006, 31(Suppl 11): S28-35.
2. Fehlings MG, Perrin RG. The role and timing of early decompression for cervical spinal cord injury: update with a review of recent clinical evidence[J]. Injury, 2005, 36(Suppl 2): B13-26.
3. Sekhon LH, Fehlings MG. Epidemiology, demographics, and pathophysiology of acute spinal cord injury [J]. Spine, 2001, 26(Suppl 24): S2-12.
4. Choo AM, Liu J, Lam CK, et al. Contusion, dislocation, and distraction: primary hemorrhage and membrane permeability in distinct mechanisms of spinal cord injury [J]. J Neurosurg Spine, 2007, 6(3): 255-266.
5. Ball JR, Sekhon LH. Timing of decompression and fixation after spinal cord injury—when is surgery optimal [J]? Crit Care Resusc, 2006, 8(1): 56-63.
6. Papadopoulos SM, Selden NR, Quint DJ, et al. Immediate spinal cord decompression for cervical spinal cord injury: feasibility and outcome [J]. J Trauma, 2002, 52(2): 323-332.

7. Croce MA, Bee TK, Pritchard E, et al. Does optimal timing for spine fracture fixation exist [J]? Ann Surg, 2001, 233 (6): 851-858.
8. 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.
9. Dimar JR 2nd, Glassman SD, Raque GH, et al. The influence of spinal canal narrowing and timing of decompression on neurologic recovery after spinal cord contusion in a rat model [J]. Spine, 1999, 24 (16): 1623-1633.
10. Shields CB, Zhang YP, Shields LB, et al. The therapeutic window for spinal cord decompression in a rat spinal cord injury model [J]. J Neurosurg Spine, 2005, 3 (4): 302-307.
11. 张强, 邹德威, 马华松. 手术减压时间对损伤脊髓轴索病理和损伤区面积的影响 [J]. 中国骨与关节损伤杂志, 2007, 22 (3): 207-209.
12. Vaccaro AR, Daugherty RJ, Sheehan TP, et al. Neurologic outcome of early versus late surgery for cervical spinal cord injury [J]. Spine, 1997, 22 (22): 2609-2613.
13. Marshall LF, Knowlton RS, Grafin SR, et al. Deterioration following cervical spinal cord injury: a multi center study [J]. J Neurosurg, 1987, 66 (3): 400-404.
14. 王岩松, 姚猛, 刘庆鹏. 颈椎颈髓损伤后外科治疗时间对预后的影响 [J]. 中国脊柱脊髓杂志, 2004, 14 (11): 659-662.
15. Bracken MB, Shepard MJ, Holford TR, et al. Methylprednisolone or tirilazad mesylate administration after acute spinal cord injury: 1-year follow up. Results of the third National Acute Spinal Cord Injury randomized controlled trial [J]. J Neurosurg, 1998, 89 (5): 699-706.
16. Ng WP, Fehlings MG, Cuddy B, et al. Surgical treatment for acute spinal cord injury study pilot study #2: evaluation of protocol for decompressive surgery within 8 hours of injury [J]. Neurosurg Focus, 1999, 6 (1): e3.
17. Pointillart V, Petitjean ME, Wiart L, et al. Pharmacological therapy of spinal cord injury during the acute phase [J]. Spinal Cord, 2000, 38 (2): 71-76.
18. Tator CH, Fehlings MG, Thorpe K, et al. Current use and timing of spinal surgery for management of acute spinal surgery for management of acute spinal cord injury in North America: results of a retrospective multicenter study [J]. J Neurosurg, 1999, 91 (Suppl 1): 12-18.
19. La Rosa G, Conti A, Cardali S, et al. Does early decompression improve neurological outcome of spinal cord injured patients? Appraisal of the literature using a meta-analytical approach [J]. Spinal Cord, 2004, 42 (9): 503-512.
20. Tuli S, Tuli J, Coleman WP, et al. Hemodynamic parameters and timing of surgical decompression in acute cervical spinal cord injury [J]. J Spinal Cord Med, 2007, 30 (5): 482-490.
21. Mirza SK, Krengel WF 3rd, Chapman JR, et al. Early versus delayed surgery for acute cervical spinal cord injury [J]. Clin Orthop Relat Res, 1999, 359: 104-114.
22. Sapkas GS, Papadakis SA. Neurological outcome following early versus delayed lower cervical spine surgery [J]. J Orthop Surg (Hong Kong), 2007, 15 (2): 183-186.
23. 杨物鹏, 马庆军, 付万有, 等. 颈段脊髓损伤外科手术时间与预后相关性分析 [J]. 中国骨与关节损伤杂志, 2006, 21 (9): 724-725.
24. Tator CH. Review of treatment trials in human spinal cord injury: issues, difficulties, and recommendations [J]. Neurosurgery, 2006, 59 (5): 957-982.
25. Cengiz SL, Kalkan E, Bayir A, et al. Timing of thoracolumbar spine stabilization in trauma patients, impact on neurological outcome and clinical course: a real prospective (ret) randomized controlled study [J]. Arch Orthop Trauma Surg, 2008, 128 (9): 959-966.
26. Schlegel J, Bayley J, Yuan H, et al. Timing of surgical decompression and fixation of acute spinal fractures [J]. J Orthop Trauma, 1996, 10 (5): 323-330.
27. Waters RL, Meyer PR Jr, Adkins RH, et al. Emergency, acute, and surgical management of spine trauma [J]. Arch Phys Med Rehabil, 1999, 80 (11): 1383-1390.
28. Chen TY, Dickman CA, Eleraky M, et al. The role of decompression for acute incomplete cervical spinal cord injury in cervical spondylosis [J]. Spine, 1998, 23 (22): 2398-2403.

(收稿日期: 2008-10-08 修回日期: 2008-12-26)

(本文编辑 彭向峰)

消息

首届椎间盘源性腰痛新理论新技术学习班通知

经中华医学会批准,由武警总医院脊柱外科研究所主办的全国“首届椎间盘源性腰痛新理论新技术学习班”将于2009年5月在北京武警总医院举行。本次学习班将由国内知名的脊柱外科专家亲临演讲椎间盘源性腰痛的最新理论、诊断和治疗方法,并示范手术操作,欢迎骨科及相关专业医师踊跃参加。本次学习班代表将授予国家Ⅰ类继续教育学分证书。

会议时间:2009年5月8日~10日;地点:武警总医院;注册费800元,食宿由会务组统一安排,费用自理。5月8日全天报到、注册。联系人:高春华,电话:010-88276605,13552175854;E-mail:gch2005@gmail.com。

我们期待着您的积极参与、交流,共同进步,造福患者。