doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2017.21.045

·专论与综述·

脊髓损伤的病理变化及治疗进展 *

祁 健[1#] 张俊江[2#] 孟庆溪[1] 赵廷宝[1△]

（1 济南军区总医院 脊髓修复科 山东 济南 250031；2 沂源县人民医院 骨二科 山东 淄博 256100）

摘要：脊髓损伤是中枢神经系统严重的创伤，多为脊柱损伤的最严重并发症之一，常造成损伤平面以下的肢体运动、感觉及植物神经功能紊乱，不仅给患者本人带来常人难以想象的心理痛苦及生活障碍，给家庭及社会同样带来高额的负担。近年来，脊髓损伤呈现出高发病率、高耗费、高致残率及低龄化的"三高一低"的发病趋势，逐渐成为学术界急需攻克的重大医疗问题。随着脊髓损伤病理生理机制的深入研究，针对发病机制不同阶段进行阻断的新药研究成为热点，加上干细胞技术及生物工程的发展，均为脊髓损伤后的治疗提供了新的方向。

关键词：脊髓损伤；继发性损伤；病理生理；治疗；综述文献

中图分类号：R651.2；R683.2 **文献标识码：**A **文章编号：**1673-6273(2017)21-4179-05

Pathology and Treatment of Spinal Cord Injury*

QI Jian[1#], ZHANG Jun-jiang[2#], MENG Qing-xi[1], ZHAO Ting-bao[1△]

(1 Department of Spinal Cord Injury and Rehabilitation, The General Hospital of Jinan Military Command, Jinan, Shandong, 250031, China; 2 Yiyuan County People's Hospital, Zibo, Shandong, 256100, China)

ABSTRACT: Spinal cord injury is a serious trauma of central nervous system. As one of the most serious complications of spinal injury, spinal cord injury often causes the limb movement, sensory and autonomic dysfunction of damage below, which not only brings unimaginable psychological distress and life obstacles to the patients, but also causes high burden to the families and the community. In recent years, showing a incidence trend of high incidence, high cost, high morbidity and younger age, spinal cord injury has become ofne of themajor academic medical problems. The deep study of the pathophysiology of spinal cord injury, the drug research to block different stages of pathogenesis, and the development of bio-engineering, are provided a new direction of treatmet after spinal cord injury.

Key words: Spinal cord injury; Secondary injury; Pathophysiology; Treatment; Review

Chinese Library Classification(CLC): R651.2; R683.2 Document code: A

Article ID: 1673-6273(2017)21-4179-05

前言

脊髓损伤（spinal cord injury，SCI）指高能量外力以不同途径作用于脊柱，使脊柱移位、爆裂，进而累及椎管内脊髓，而造成的脊髓神经系统损伤[1]。脊髓损伤多为脊柱损伤的并发症，少有不累及脊柱的单纯性脊髓损伤。脊髓为人类最高级"司令部"大脑联系四肢躯体的上行下传指令的必经之路，脊髓损伤常造成大脑指令传导通路的中断，使损伤节段以下的躯体失去大脑支配，造成患者感觉、运动及括约肌功能障碍，给患者及家庭带来巨大的伤害和沉重的负担。据统计，目前我国约有 200 万脊髓损伤导致的截瘫患者，并且每年以约 5 万人的速度增加[2]，发病年龄也有低龄化的趋势，并且以中青年为主[3-6]，明显呈现出高发病率、高致残率、低龄化的局面。与外周神经系统相比，中枢神经系统由于轴突再生能力差以及损伤周围微环境的抑制，严重影响了它的自身修复过程。现在部分观点认为，保护脊髓损伤周围的微环境，促进神经细胞自我修复对于脊髓康复有重要意义；需经过以下几个步骤实现[7]：1.损伤后脊髓组织的有效保护防止二次损伤及继发性损伤的抑制；2.利用外源性因素或者模拟内源性因素的表达，增强轴突的再生能力[8]；3.抑制可阻止神经修复的内源性活化因子的表达。基于这些损伤机制的研究，选择恰当的治疗方法促进损伤脊髓的恢复给临床研究带来了新的希望。现就脊髓损伤后的病理进展及相关治疗作一综述。

1 脊髓损伤的病理生理机制

Allen 于 1911 年通过重物坠落法（WD 法）建立犬脊髓损伤模型，发现经过消除伤后髓内出血有利于神经功能康复[9]，随

* 基金项目：国家自然科学基金项目（31500856）；中国博士后科学基金项目（2015M572714）；
中国博士后科学基金第九批特别资助（2016T91010）

共同第一作者

作者简介：祁健（1984-），医学博士，研究方向：脊柱外科，电话：18753101577，E-mail: byqj21@126.com；
张俊江（1984-），医学硕士，研究方向：脊柱外科，电话：18615128580，E-mail: zhangjunjiang0@126.com

△ 通讯作者：赵廷宝，E-mail: doctorzhaotingbao@163.com，电话：0531-51636555

（收稿日期：2016-10-30 接受日期：2016-11-23）

后由他提出的损伤区周围可能存有的某些生化因素对脊髓损伤有加重作用,这一观点逐渐被人们接受并认识。目前,脊髓损伤的机理已基本清楚,它包括脊髓损伤即刻所产生的机械性损伤和继之发生的微循环、炎性反应所致的继发性损伤[10]。在时间发生顺序方面,Tator[11-13]将脊髓损伤分为三个时期:① 急性期:为伤后的初始几天内,表现为细胞以坏死为主,接着脊髓灰质出现血肿,压迫周围组织,引起水肿、微循环障碍,加重脊髓损伤。② 继发反应期:伤后数分钟到数周,包括细胞继续缺血坏死,诱导或促进损伤区及周围神经细胞凋亡,坏死。③ 慢性期:可延续数天甚至数年,凋亡范围继续增加,瘢痕形成,囊性区域扩大,神经冲动传导通路改变;部分患者甚至出现痛觉过敏,超敏等慢性中枢性疼痛(central pain, CP)表现。

1.1 原发性损伤

原发性损伤为创伤本身对脊髓造成的机械性损伤,造成髓内细胞的坏死及轴索的中断,可分为脊髓震荡,脊髓挫伤及出血,脊髓断裂,脊髓受压,马尾神经损伤等几种情况,造成脊髓永久性不可逆性功能障碍, 预后康复与当时损伤程度成正比,目前临床上没有有效地治疗策略应对脊髓原发性损伤。

1.2 继发性损伤

继发性损伤是指在原发性损伤之后发生的,多因素作用的瀑布放大式组织自毁级联反应,其毁损度有时超过原发性脊髓损伤, 造成从中心出血坏死到临近脊髓长度约 2-3 cm 的水肿凋亡带,晚期往往被神经胶质瘢痕组织替代[14,15]。目前认为参与机制有:微循环机制,自由基学说及脂质过氧化,兴奋性氨基酸学说,钙离子超载,电解质紊乱及炎性反应等。对一种或几种病理性损伤机制进行讨论是片面的,继发性损伤是多种机制共同参与的结果,各种机制之间相互作用,共同影响着脊髓损伤的发展变化。

1.2.1 血管、微循环机制 研究发现,大鼠的脊髓动脉血液供应方式跟人类机体基本相似[16-18],这为通过建立大鼠脊髓损伤模型研究损伤后灰质出血及临近周边白质进行性缺血的机制提供了理论基础。大鼠脊髓组织的供血分为脊髓外部动脉、脊髓内部动脉及脊髓的静脉回流三部分。制作 SCI 模型时,脊髓组织收到高能量外力后, 脊髓动脉及静脉的血管会发生血栓、闭塞、出血等病理变化,并引起一系列后续的生化反应。

Tator[19]等通过研究发现脊髓损伤后 3-5 天,脊髓实质内出现血肿,主要位于血管丰富且易受损害的中央灰质区,出血范围与最初所受的撞击能量成正比, 在撞击点出血范围最大,并扩散到头尾部节段的脊髓白质后索中心,这与 Noble 等[20,21]在大鼠脊髓损伤中观察的结果基本一致。进一步观察发现,3-9 个月之后的脊髓组织,在后柱内,可见以损伤区为中心,向脊髓远近两端蔓延并且边界清晰的坏死瘢痕区域,这与损伤初期脊髓出血范围相匹配。

Akdemir[22]等研究发现,脊髓损伤后由于血管栓塞等原因,24 小时内会出现脊髓血供下降趋势,使脊髓处于缺血缺氧状态,病理学显示损伤早期血供丰富的中央灰质区即可出现出血点,并随时间变化形成血肿,逐渐向周围白质扩散,一至两天时间后损伤周围出血血肿区即演变为边界清晰的坏死区。Bullock[23]等证实将血液注入脊髓轴索外间隙内, 将导致神经细胞的死亡。有研究认为血管痉挛是引起脊髓损伤后渐进性缺血的重要原因。脊髓损伤后血液中的某些缩血管成分同样能导致脊髓小动脉的挛缩,继而激发血管阻塞引起缺血。目前研究较多的为血管内皮素(ET)和血栓素 A2(TXA2)等,血管内皮素对于脊髓供血小动脉的强烈收缩作用可能在继发性损伤中起关键效果[24],血管内皮素是由血管内皮细胞产生的生物活性物质,是目前为人类所熟知的最强缩血管成分,已有人证实脊髓损伤后血管内皮素含量明显增高。血栓素 A2(TXA2)同样存在于脊髓损伤处,激活血小板,启动凝血,导致脊髓血管内血栓形成或栓塞。

1.2.2 自由基学说及脂质过氧化 正常人体内,自由基的生成及消除是动态平衡的,超氧化物歧化酶等可以消除自由基对细胞产生的有害作用。脊髓损伤后,由于缺血、栓塞等微循环障碍,组织产生的代谢废物不能及时清除,使局部产生的自由基等明显增加,通过对细胞膜的脂质过氧化作用,损伤膜的完整性,破坏膜上 Na^+-K^+ 泵,使胞内电解质紊乱,钙内流,最终引起细胞坏死和凋亡[25]。Sullivan 等还报道了线粒体发生脂质过氧化后的病理改变,不仅会引起细胞色素 C 的释放,还能产生大量活性氧,反作用于自身结构及周围细胞器组织,形成一个恶性循环,加重细胞凋亡。

1.2.3 兴奋性氨基酸学说 谷氨酸(Glu)跟天冬氨酸(Asp)同为中枢神经系统中主要的兴奋性神经递质,在病理性浓度增高的情况下,产生神经毒性,在脊髓继发性病理反应中有重要影响。Matsushita[26]等研究表明,在脊髓损伤、缺氧等情况下,会快速引起细胞外谷氨酸、天冬氨酸含量的上升,段永壮[27]等研究显示,在脊髓损伤早期,脑脊液中谷氨酸的浓度及显著上升,且损伤越重,谷氨酸含量越高,跟损伤程度呈明显的正相关。病理情况下兴奋性氨基酸作用于包膜上的递质受体,如 NMDA(N-甲基 -D- 天冬氨酸受体)、KA、AMP、AL-AP4 和 ACPD 等,引导离子型受体通道开放,使胞膜外钙内流、胞内存储钙释放入胞质,从而使细胞内钙离子浓度迅速升高,激发钙依赖性蛋白酶的活化,导致细胞凋亡。因此,有研究认为脊髓损伤后应用 EAA 受体拮抗剂,对神经功能的恢复有一定的保护作用[28]。

1.2.4 钙离子超载及电解质失衡 脊髓损伤后局部微环境的改变及血管通透性的增加,破坏了电解质的平衡,引起钠、钾、钙等离子的失衡, 离子失衡加重了脊髓的继发性损伤过程,尤其是钙离子在细胞内的超载被认为是细胞死亡的共有通路。脊髓损伤时,缺血缺氧的脊髓组织导致细胞能量代谢失衡,胞膜上 Na^+-K^+ 泵及 Ca^{2+} 泵等离子泵异常开放,Ca^{2+} 大量内流进入细胞质。同时,兴奋性氨基酸含量异常升高,作用于相对应的离子型受体,加重细胞内 Ca^{2+} 超载。细胞内高浓度的钙离子激活多种钙依赖性蛋白激酶及磷脂酶 A2(PLA2)等,经过级联放大反应,产生有害自由基,引起脂质过氧化,破坏细胞膜、细胞器等,最终使细胞自溶。Young J[29]等研究发现,Mg^{2+} 在脊髓损伤早期即出现下降,并与损伤程度呈正相关,直至一周后,才上升至伤前水平,Mg^{2+} 作为一种体内保护因子不仅参与神经细胞的代谢和功能调节, 而且对于神经细胞来说具有肯定的保护作用。Mg^{2+} 通过拮抗 Ca^{2+} 内流,阻滞 NMDA 受体的离子通道,调节 EAA 的释放等发挥保护神经细胞的作用。已有实验证明,补充 Mg^{2+} 可减轻脊髓损伤后的继发性损害,改善神经功能,减少神经细胞的凋亡[30]。

1.2.5 炎性反应学说 免疫炎性反应是机体组织遭受损伤时

的自我防御及修复机制,有研究表明[31],在脊髓损伤时,参与的炎性反应细胞主要有白细胞中的中性粒细胞、单核细胞、淋巴细胞以及神经细胞中的小胶质细胞等。脊髓损伤发生后,继发性炎性反应往往起到损伤脊髓组织,破坏修复,促进细胞凋亡及利于瘢痕的过度增生等负面作用。Rossigno[32]认为,通过人为干预,能控制继发性炎症反应向着有利于脊髓修复的方向发展,不然炎性反应会促进细胞凋亡,扩大损伤范围。非甾体类消炎药能保护受损伤的脊髓就支持这一学说。

2 脊髓损伤的治疗

鉴于目前高发病率、高致残率的脊髓损伤现状,长期以来发病后的治疗一直是临床研究的热点及难点。目前认为脊髓损伤后有两种机制先后参入:机械性的原发性机制及生化性的继发性损伤机制。针对不同损伤机制进行有效阻断被认为是治疗脊髓损伤的理论基础。动物实验及部分临床研究已经证实了手术、药物治疗及基因工程治疗等对于脊髓损伤后的神经保护作用,但具体手术时间,药物保护机制等内容尚不成熟,存在争议,期待有更多的研究成果转化为临床,造福脊髓损伤患者。

2.1 院前急救治疗

有报道显示,在脊柱损伤后所造成的脊髓损伤中,有 25% 是由于错误搬运造成的[33,34]。因此,对于怀疑脊髓损伤患者,要给予及时颈胸椎外固定,并放于硬板床上。高位颈髓损伤患者,必要时行徒手牵引下气管插管。在转运过程中注意血压稳定的控制,推荐平均动脉压维持在 85-90 mmHg,血压的稳定可以减少脊髓的继发性损伤[35]。

2.2 手术治疗

原发性脊髓损伤是由当时受伤瞬间的暴力能量大小及作用方式引起,但原发伤后的脊柱不稳、骨折块移位等可反复加重脊髓的机械性损伤,从而进一步扩大损伤范围。手术治疗不仅解除了脊髓压迫,去除骨折块,还能稳定脊柱,恢复脊柱生理曲度,甚至联合干细胞及基因工程治疗,促进神经康复。

Dimar[36]等通过动物实验研究发现,早期实施手术减压能显著缓解脊髓损伤甚至逆转脊髓的继发性损伤。张强等[37]通过术后组织病理进一步证明大鼠脊髓损伤后 2 小时内进行早期减压较 8h 后的晚期减压对神经轴索的传导功能有重要作用,并能缩小脊髓受伤面积,利于大鼠双后肢运动的恢复。临床上,外科医生对于采用手术治疗来减压、复位、固定脊柱已达成共识,但在最佳干预时间窗及早期手术是否增加患者的并发症甚至死亡率等方面仍存在巨大争议。

2.3 药物治疗

目前为止,经研究发现[38],对于脊髓损伤康复有确切效果的药物只有甲基强的松龙(Methylprednisolone,MP)跟单唾液酸四己糖神经节苷脂(GM-1)两种。使用时需严格按照美国急性脊髓损伤研究会(NASCIS)确定的用法用量及疗程。GM-1 在药理作用机制方面与 MP 有许多相似之处,都有减轻组织水肿,减轻脂质过氧化,减轻自由基的生成,稳定膜性结构等,GM-1 还有促进轴突生长,刺激突触生成,改善神经传导功能等的作用。在使用方法上,GM-1 一般在损伤后 48 h 给药,并持续数周。

其他用于脊髓继发性损伤的药物有红细胞生成素、褪黑素、维生素 C、胰岛素、尼莫地平、纳洛酮、东莨菪碱、神经营养因子、甘露醇、呋塞米等,这些药物在促进神经功能恢复方面各有不同的作用机制,并被动物实验所证明,不少药物甚至得到临床认可,但更多治疗脊髓损伤新药的研发及转化为临床还有待于进一步的提高。

2.4 基因治疗及细胞生物工程

采用基因治疗、生物材料和干细胞治疗促进神经功能的康复成为近年脊髓损伤研究的热点。

2.4.1 基因治疗 随着分子生物学的发展,通过转基因技术,可使含有遗传基因的细胞不断分泌所需营养因子,促使神经再生。基因治疗首先将目的基因在体外转染入载体细胞,通过培养纯化,筛选出有阳性表达的细胞,然后进行移植,使其到达脊髓损伤区发挥治疗作用的方法。目前研究较多的用于治疗的目的基因以神经营养因子(NGF)为主,它在转染细胞内表达并分泌神经生长因子,促进损伤区神经细胞的存活、生长,使移植部位的微环境稳定在一个有利于细胞生长及组织修复的状态。目前,用于 SCI 基因治疗研究的移植载体主要是成纤维细胞和雪旺细胞(SC),成纤维细胞由于其获取途径简便,较易在体外繁殖等特性而得到广泛应用。许多研究表明,遗传修饰的原代成纤维细胞,运用体外基因转染的方法治疗中枢神经系统损伤(CNS) 取得显著疗效[39]。

SC 在 SCI 基因治疗研究中的地位越来越受到重视,它具有其他移植载体所不具备的优势。它能够分泌多种营养因子,包括神经营养素、NGF、BDNF、NT-3 以及促轴突生长因子和轴突生长所需的粘附分子。SC 不仅可作为 SCI 基因治疗的移植载体,其本身即可促进 CNS 的再生、髓鞘的重建和部分神经功能的恢复。随着分子生物学的发展,通过转基因技术,SC 的存活时间、分泌生长因子及引导轴突生长所需的细胞外基质等功能将有所提高。

除传统的帮助基因导入细胞的病毒载体及质粒载体外,一种新型的载体 - 纳米颗粒基因载体有望成为一种崭新的基因治疗发展手段。它具有稳定、无毒、代谢产物少、转染率高、无免疫排斥反应、延长作用时间、保护基因免受核酸降解等优点。

2.4.2 干细胞治疗 为了补充脊髓损伤后细胞凋亡和坏死造成的神经细胞减少,干细胞移植有望成为一种全新的临床方法。有效保护神经细胞是恢复神经功能的决定性因素,干细胞可通过分化为神经元和神经细胞以及激活损伤部位的内源性修复反应等途径达到对神经细胞的修复作用。干细胞治疗脊髓损伤的可能作用机制有:① 改善移植后的微环境,消化瘢痕,促进 BDNF、GAP-43 等神经生长因子的表达[40];② 通过细胞增殖填充损伤区,引导再生的神经轴突通过,起到桥接作用;③ 刺激分化为胶质细胞等各类神经细胞,补充细胞结构;④ 促进髓鞘再生,调节免疫反应,促进神经环路恢复[41]。目前实验研究较多的干细胞有诱导多能干细胞,神经干细胞,造血干细胞,嗅鞘细胞,间充质干细胞等。间充质干细胞治疗脊髓损伤已进入临床阶段,通过对大量病例的治疗效果的调查结果表明,脊髓损伤患者接受间充质干细胞的干预治疗后,在缓解运动障碍、感觉障碍及缓解痉挛、改善排汗等方面都具有一定的临床疗效。神经干细胞移植已成为临床上治疗 SCI中最有希望的方法之一。在脊髓移植研究中,人们已大量尝试将神经干细胞及非神经细

胞移植入 SCI 动物模型以期启动轴突再生，穿越损伤空洞，恢复神经功能。已用于移植的组织或细胞包括周围神经段，Schwann 细胞，嗅觉成鞘胶质细胞，纤维母细胞，激活的巨噬细胞，小胶质细胞以及胚胎脊髓组织。干细胞移植到脊髓内为 SCI 治疗提供了一个全新的、有潜能的发展方向。但发生 SCI 后干细胞通过何种机制进行解剖结构及功能上的修复?从一些移植成功的例子推测，神经干细胞或干细胞衍化的祖细胞修复 SCI 可能通过以下几种机制：(1) 在宿主神经元和干细胞来源的神经元之间形成突触连接；(2) 提供神经轴突生长的适宜底物；(3)分泌所需的营养因子；(4)使脱髓鞘或新生的轴突重新髓鞘化。干细胞移植可能通过突触连接(神经元搭桥)使活化的轴突再生。在损伤的脊髓中，在干细胞分化成的神经元间形成的神经元桥可能提供一种连接穿越脊髓损伤的头尾两侧，因此重建功能性连接并导致神经学功能的恢复。同时神经元分化使大量神经元间搭桥成为可能，干细胞来源的少突胶质或少突胶质祖细胞可能为脱髓鞘及再生的突触提供重新髓鞘化。干细胞分化必须依赖于内在(未明)的程序和外来的信号包括神经营养及生长因子、细胞因子、胞外基质分子、细胞粘附分子、细胞与细胞间的接触和神经的退化情况。在脊髓损伤的动物模型中，植入的干细胞对移植部位及周围产生的大量细胞胞膜外和 / 或胞膜相关信号有反应性，这使人们清楚地认识到，尽管干细胞能整合入损伤的 CNS 并恢复丧失的神经功能，但初次损伤和再次损伤中一系列变化如中粒细胞性及巨噬细胞浸润、神经元和胶质细胞死亡以及胶质瘢痕的形成可能改变植入细胞的分化趋势，因此在 SCI 模型中神经干细胞在移植后的命运必须得以深入彻底地了解。尽管人们在发育和成年哺乳动物 CNS 中发现有多能的神经干细胞存在，但是它们并不主动替代损失的神经细胞。外伤性 SCI 后，某特定的神经细胞及神经通路的损失成为损伤修复的主要障碍，只有针对性的临床处理才能加以克服，因此 SCI 治疗策略主要集中于以下几点：(1)防止损伤引起的神经细胞和轴突退化；(2) 通过细胞移植和神经营养因子支持，促进轴突再生；(3)促进重新髓鞘化及恢复正常的轴突传导功能；(4) 在宿主脊髓的目的细胞与再生的轴突之间形成突触。神经干细胞可能是完成上述每一项工作的理想工具，而干细胞移植结合其他治疗方法，可能修复损伤的神经通路、替代损失的神经细胞，从而恢复 SCI 后丧失的神经学功能[42,43]。然而干细胞移植后在体内环境中发挥作用的机制仍未被完全阐明，以及干细胞移植后的自身免疫排斥反应，伦理学争议等问题的存在，使基础研究成果转化为临床应用仍存在较大差距。

2.4.3 **生物材料** 最近几年，研究人员在基于细胞的治疗中已经尝试了不同来源的多能干细胞及成年干细胞，或者更为成熟的细胞，如间充质干细胞、嗅鞘细胞、雪旺氏细胞。但是，在脊髓损伤治疗中，细胞移植的研究往往受制于移植细胞的低存活率。为了越过这个障碍，研究人员将细胞和生物材料结合在一起，试图以物理手段模拟中枢神经系统组织，为细胞的存活、生长和分化创造一个允许环境。

生物材料在脊髓损伤修复中的应用主要是为细胞提供生长支架桥接脊髓组织和恢复神经冲动传导，但是随着研究的深入，单纯的生物材料载体并不能达到预期的目标。更多的研究是在生物材料载体上加载细胞和活性因子等物质，可以通过体外构建组织细胞并利用基因技术对其进行多种改造，使其适应生物体内营养环境及生物学因素刺激，并将其载入生物材料载体置入体内与受体组织界面发生良好的重塑性，促进宿主受损脊髓再生。常用的细胞有嗅鞘细胞、雪旺细胞和神经干细胞(nerualstemcells, NSC)，活性因子则多数是神经营养因子 NT-3/4/5、BDNF 和 FGF-1/2 等。生长因子被整合到支架材料上后，通过材料降解或者浓度差异以一定的速率释放出来，其结果可以改善受损神经周围微环境和促进细胞的生长，还可以促进神经干细胞定向分化成为神经细胞。生长因子的选择、和材料的结合方式、活性的表征已经成为当前研究的热点[44]。

在治疗 SCI 中应用的生物材料大体分为五类，它们分别是：① 天然聚合物如：藻酸盐水凝胶、I 型胶原等；② 合成生物可降解材料如聚乳酸、聚乙烯乙二醇等；③ 合成生物非降解聚合物如聚甲基丙烯酸羟乙酯；④ 可降解材料复合物如：聚β- 聚羟基丁酸盐(PBH)与藻酸盐水凝胶复合物等；⑤ 非降解材料复合物导管，主要是以丙烯酸聚合物或 PNA/PVC 的共聚物制成的导管。生物材料可被做成凝胶、海绵或者导管应用于脊髓损伤的修复中。凝胶能很好地在损伤区域起到填充作用，促进轴突再生，减少星形细胞增生形成的疤痕。但是它不能介导再生的轴突穿越损伤区域和载体本身，而且缺乏机械强度。海绵具有凝胶的优点，且能够方便承载活性物质，但其机械强度也不高。导管最大的优势在于能够介导再生的轴突穿越载体本身，达到横断脊髓的另一端，即起到桥梁的作用[44]。

最近的研究报道，杨朝阳等人采用了一种创新型壳聚糖 -NT3 生物材料，它不仅桥接了脊髓的两个断端，而且缓慢释放 NT3，为神经干 / 祖细胞的激活和迁移提供了一个有利的微环境。这些结果揭示通过缓慢释放神经营养因子(NT3) 生物材料 (壳聚糖) 的移植，有效推进脊髓损伤后的生理修复过程。

2.5 理疗、康复及功能重建治疗

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。白晔等[44]研究认为，电针刺激辅助治疗脊髓损伤，能提高手术疗效。

对于脊髓损伤后 2 年甚至更长时间的患者，利用机体残存的肌力及神经反射弧功能进行手术重建也许成为治疗的最后手段。功能重建能显著提高患者的生存质量，甚至达到自理的能力。功能重建需根据患者的具体情况进行合理的设计，目前临床上比较成功的功能重建案例包括上肢功能重建，下肢功能重建，膀胱功能重建及性功能重建等。Brunelli[45]等对 3 名 T8 至 T11 胸椎截瘫患者实施尺神经移位吻合于股神经及臀上神经的重建手术，成功恢复了患者的部分运动功能。侯春林[46]等通过手术吻合双侧 S1 神经前根与膀胱交感神经，建立跟腱 - 脊髓 - 膀胱神经反射弧，随访 2.8 年，排尿功能满意。

3 小结

脊髓损伤的病理机制是多种因素共同参入的结果，各种因素相互作用、相互关联，共同放大，导致神经细胞的凋亡及损伤机体自身恢复的障碍。通过研究脊髓损伤的病理，针对性的抑制各种促伤因素，减少脊髓破坏，促进神经功能康复。要做到早期治疗、综合治疗、多方法联合治疗，最大程度的减少脊髓损

伤,为修复创造条件。近年来随着人们对基因治疗及干细胞移植治疗的深入研究,相信在我们的未来,脊髓横断伤患者也会逐渐站立起来。

参 考 文 献(References)

[1] Lian-shun Jia. Modern spine surgery [M]. Beijing: people's military medical press, 2007: 492

[2] Wu Zhou-rui, Zhu Yuan-gui, Cheng Li-ming et al. Repair of spinal cord and damage the key scientific problems - 81 double qing BBS review[J]. Science foundation of China, 2013, 3: 147-152

[3] 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

[4] 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

[5] Sekhon LH, Fehlings MG. Epidemiology, demographics, and pathophysiology of acute spinal cord injury[J]. Spine, 2001, 26(Suppl 24): S2-12

[6] Choo AM, Liu J, Lam CK, et a1. 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

[7] Jaerve A, Schiwy N, Schmite C, et al. Differential effect of aging on axon sprouting and regenerative growth in spinal cord injury [J]. Exp Neurol, 2011, 2: 284-294

[8] Plemel JR, Keough MB, Duncan GJ, et al. Remyelination after spinal cord injury:is it a target for repair?[J]. Prog Neurobiol, 2014, 117: 54-72

[9] Fehlings MG, Sekhon LHS. Cellular, ionic and biomolecular mechanisms of the injury peocess[J]. American Association of Neurological Surgeons, 2000: 33-50

[10] Dumont RJ, Okonkwo DO, Verma S, et al. Acute spinal cord injury, part Ⅰ: patho -physiologic mechanisms [J]. Clin Neuropharmacol, 2001, 24(5): 254-264

[11] Tator CH. Update on the pathophysiology and pathology of acute spinal cord injury[J]. Brain Pathol, 1995, 5(4): 407-413

[12] Tator CH. Experimentan and clinical studies of the pathophysiology and management of acute spinal cord injury [J]. J Spinal Cord Med, 1996, 19(4): 206-214

[13] Tator CH. Biology of neurological recovery and functional restoration after spina cord injury[J]. Neurosurgery, 1998, 42(4): 696-708

[14] Coleman WP, Geisler FH. Injury severity as primary predictor of outcome in acute spinal cord injury:retrospective results from a large multicenter clinical trial[J]. Spinal, 2004, 4(4): 373-378

[15] Schwab JM, Brechtel K, Mueller CA, et al. Experimental strategies to promote spinal cord regeneration-an intergrative perspective [J]. Prog Neurobiol, 2006, 78(2): 91-116

[16] Gillilan LA. The arterial blood supply of the human spinal cord[J]. Comp Neurol, 1958, 110(1): 75-103

[17] Lu J, Ebraheim NA, Biyani A, et al. Vulnerability of great medullary artery [J]. Spine, 1996, 21(16): 1852-1855

[18] Qiu Ming-guo, Zhu Xing-gong. Rat spinal cord artery with cloth[J]. Journal of anatomy, 2000, 23(2): 161-165

[19] Tator CH, Koyanagi I. Vascular mechanisms in the pathophysiology of human spinal cord injury[J]. Neurosurg, 1997, 86(3): 483-492

[20] Noble LJ, Wrathall JR. Spinal cord contusion in the rat:morphometric analyses of alterations in spinal cord [J]. Exp Neurol, 1985, 88(1): 135-149

[21] Noble LJ, Wrahall JR. Correlative analyses of lesion development and functional status after graded spinal cord contusive injuries in the rat[J]. Exp Neurol, 1989, 103(1): 34-40

[22] Akdemir H, Pasaoglu A. Histopathology of experimental spinal cord truma. Comparison of treatment with TRH, naloxone, and dexamethasone[J]. Res Exp Med(Berl), 1992, 192(3): 177-183

[23] Bullock R, Fujisawa H. The role of gultamata antagonists for the treatment of CNS injury [J]. Neurotrauma, 1992, 9 (Suppl 2): S443-S446

[24] Salzman SK, Acosta R, Beck G, et al. Spinal endothel contentis elevated moderate local trauma in the rat to levels associated moderate local trauma in the rat to levels associated with locomotor dysfunction after intrathecal injection[J]. Neurotrama, 1996, 13(2): 93-101

[25] Faden AL, Halt P. Platelet-activating factor reduces spinal cord blood flow and causes behavioral deficits after intra the calad ministration in rats through has pecific receptor mechanism[J]. Pharmacol Exp Ther, 1992, 261: 1604

[26] Matsushita Y, Shina K, Nawsshiro H, et al. Real time monitoring of glutamate following fluid percussion brain injury with hypoxia in the rat[J]. Neurotrauma, 2000, 17: 143-153

[27] Duan Yong-zhuang, Yu Zhan-hong, Huang yuan-xia, et al. After acute spinal cord injury excitatory amino acid content in the cerebrospinal fluid in the spinal cord functional recovery of clinical significance[J]. Chinese medical research journal, 2007: 667-679

[28] Gaviria M, Privat A, Arbigny P, et al. Neuroprotective effects of gacyclidinea after experimental photochenmical spinal cord lesion in adult rats: dose window and time window effects [J]. Neurotrauma, 2000, 17: 19-30

[29] Yong J, Robak G, Liu D, et al. A sampling artifact in the microdialysis study of changes in extracellular [Mg^{2+}] upon spinal cord injury[J]. Anal Biochem, 1997, 245(2): 203-206

[30] Steinlechner B, Dworschak M, Birkenberg B, et al. Magnesuim moderately decreases remifentanil dosage required for pain management after cardiac surgery[J]. Br J Anaesth, 2006, 96(4): 444-449

[31] Bareyre FM, Schwab ME. Inflammation, degeneration and regeneration in the injured spinal cord: insights from DNA microarrays[J]. Trends Neurosci, 2003, 26(10): 555-563

[32] Rossignol S. Spinalcord injury: time to move [J]. Neurosci, 2007, 27 (44): 11782-11792

[33] Feng Yaping, Zhang Xiang, Feng Yu, et al. The early treatment of acute spinal cord injury (sci) strategy [J]. Chinese journal of neurosurgery disease, 2014, 13 (5): 385-388

[34] Wang Zhong-cheng. Neurosurgery[M]. Hubei science and technology press, 2005: 951-958

[35] King BS, Gupta R, Narayan RK. The early assessment and intensive care unit manage -ment of patients with severe traumatic brain and spinal cord injuries[J]. Surg Clin North Am, 2000, 80: 855-870

(下转第 4189 页)

Engineering C, 2016, 59(4): 218-227

[45] Schuurman W, Klein T, Dhert W, et al. Cartilage regeneration using zonal chondrocyte subpopulations: a promising approach or an over-complicated strategy?[J]. Journal of tissue engineering and regenerative medicine, 2012, 24(3): 67-92

[46] Hwang N, Varghese S Hj, Theprungsirikul P, et al. Response of zonal chondrocytes to extracellular matrix-hydrogels[J]. Febs Letters, 2007, 581(4): 4172-4178

[47] Coates EE, Fisher JP. Phenotypic variations in chondrocyte subpopulations and their response to in vitro culture and external stimuli[J]. Annals of Biomedical Engineering, 2010, 38(11): 3371-3388

[48] Li X, Li Y, Zuo Y, et al. Osteogenesis and chondrogenesis of biomimetic integrated porous PVA/gel/Vn-HA/pa6 scaffolds and BMSCs construct in repair of articular osteochondral defect [J]. Journal of Biomedical Materials Research Part A, 2015(10): 3226-3236

[49] Hiu-Wa C, Luk KDK, Cheung KMC, et al. In vitro generation of an osteochondral interface from mesenchymal stem cell-collagen microspheres[J]. Biomaterials, 2011, 32(6): 1526-1535

[50] Steinert AF, Proffen B, Kunz M, et al. Hypertrophy is induced during the in vitro chondrogenic differentiation of human mesenchymal stem cells by bone morphogenetic protein-2 and bone morphogenetic protein-4 gene transfer [J]. Arthritis Research & Therapy, 2009, 11(5): 1-15

[51] Jeon JE, Vaquette C, Klein TJ, et al. Perspectives in Multiphasic Osteochondral Tissue Engineering [J]. Anatomical Record Advances in Integrative Anatomy & Evolutionary Biology, 2014, 297(3): 26-35

[52] Santo VE, Gomes ME, Mano JF, et al. Controlled release strategies for bone, cartilage, and osteochondral engineering--Part I: recapitulation of native tissue healing and variables for the design of delivery systems[J]. Tissue Engineering Part B Reviews, 2013, 19(4): 308-326

[53] Wang X, Wenk E, Zhang X, et al. Growth factor gradients via microsphere delivery in biopolymer scaffolds for osteochondral tissue engineering[J]. Journal of Controlled Release Official Journal of the Controlled Release Society, 2009, 134(2): 81-90

[54] Gun-Il I, Ho LJ. Repair of osteochondral defects with adipose stem cells and a dual growth factor-releasing scaffold in rabbits[J]. Journal of Biomedical Materials Research Part B Applied Biomaterials, 2010, 92(2): 552-560

[55] Guo X, Liao J, Park H, et al. Effects of TGF [J]. Acta Biomaterialia, 2010, 6(3): 2920-2931

[56] Sushmita S, Banani K, Jennifer K, et al. Osteochondral tissue engineering in vivo: a comparative study using layered silk fibroin scaffolds from mulberry and nonmulberry silkworms [J]. Plos One, 2013, 8(11): 80004

[57] Shi X, Zhou J, Zhao Y, et al. Gradient-Regulated Hydrogel for Interface Tissue Engineering: Steering Simultaneous Osteo/Chondrogenesis of Stem Cells on a Chip [J]. Advanced healthcare materials, 2013, 2(6): 846-853

[58] Lin H, Lozito TP, Alexander PG, et al. Stem Cell-Based Microphysiological Osteochondral System to Model Tissue Response to Interleukin-1β[J]. Molecular pharmaceutics, 2014, 11(7): 2203-2212

(上接第 4183 页)

[36] Dimar JR, 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

[37] Zhang qiang, Zou De-wei, Ma Hua-song. Surgical decompression time of injury of spinal cord axon pathology and the influence of the damage area [J]. Chinese journal of bone and joint injury, 2007, 22(3): 207-209

[38] Geisler FH, Coleman WP, Grieco G, et al. The Sygen multicenter acute spinal cord injury study[J]. Spine, 2001, 26(24 Suppl): S87-98

[39] Bixby JL, Harris WA. Molecular mechanisms of axon growth and guidance[J]. Annu Rev Cell Biol, 1991, 7: 117-159

[40] Zhi Chun-sheng, Xie Lin. Bone marrow stromal stem cell transplantation in rats after spinal cord injury the effects of BDNF and GAP - 43 gene expression [J]. Chinese journal of orthopaedic surgery, 2009: 1404-1406

[41] Garbossa DL, Boido M, Fontanella M, et al. Recent therapeutic strategies for spinal cord injury treatment: possible role of stem cells [J]. Neurosurg Rev, 2012, 35: 293-311

[42] Jin Y, Bouyer J, Shumsky JS, et al. Transplantation of neural progenitor cells in chronic spinal cord injury [J]. Neuroscience, 2016, 320: 69-82

[43] Cefalo MG, Carai A, Miele E, et al. Human iPSC for Therapeutic Approaches to the Nervous System: Present and Future Applications[J]. Stem Cells Int, 2016, 2016: 4869071

[44] Jiang Zhi-gao, Li Yin-huan, Bi Xiao-bin, et al. Application of Biomaterials on Spinal Cord Injury [J]. Stem Cells Int, Journal of the graduates, 2007, 28

[45] Bai Hua, Zhuang Ming-hua, Xie Zhe-yu. Bone marrow stromal stem cell transplantation in rats after spinal cord injury the effects of BDNF and GAP-43 gene expression [J]. Chinese journal of orthopaedic surgery, 2009: 1404-1406

[46] Brunelli GA, Brunelli GR. Restoration of walking in paraplegia by transferring the ulnar nerve to the hip: a report on the first patient[J]. Microsurgery, 1999, 19(5): 223-226

[47] Hou Chenlin, Wang Shi-bo, Chen Ai-min, et al. Use of Achilles tendon reflex to establish artificial bladder reflex arc clinical research[J]. Journal of the people's liberation army medical journal, 2003, 28: 668-669