

促红细胞生成素对实验性脊髓损伤治疗作用的研究进展

张 为, 申 勇, 丁文元, 董玉昌

(河北医科大学第三医院脊柱外科 050051 河北省石家庄市)

中图分类号: R683.2, R364.1

文献标识码: A

文章编号: 1004-406X(2005)-05-0311-03

虽然脊髓损伤(spinal cord injury, SCI)在世界范围内得到广泛研究,但由于脊髓损伤后的病理损伤机制十分复杂^[1],临床上尚无一种能有效挽救神经功能和促进功能恢复的治疗方法。大剂量甲基强的松龙(MP)冲击疗法经临床证实有一定治疗效果,但副作用较大,而且,即使是在动物实验中,MP所表现的神经保护作用也往往是“缓慢和柔和”的^[2]。因此,寻找一种更安全、有效、便于应用的治疗SCI的方法或药物,一直是各国学者的研究焦点。促红细胞生成素(erythropoietin, EPO)是一种主要由肾脏(成人时期)和肝脏(胎儿时期)所分泌的糖蛋白,它通过结合于EPO受体(EPOR,一种缺乏酪氨酸活化酵素大分子结构的特殊受体)而发挥作用。EPO在缺氧时合成增加,由于其较强的促进红母细胞的分裂增殖作用,EPO一直作为一种治疗贫血的药物而应用于临床。近年来的研究发现EPO具有广泛的细胞保护作用^[3],尤其是潜在的神经保护作用日益引起人们的注意。EPO在中枢以及周围神经系统中均有广泛的表达,并受缺氧所诱导。免疫组化分析^[4]表明,EPO以及EPOR在脊髓组织中主要分布于前角运动神经元和带髓鞘的轴突上。EPO对正常以及病理情况下的神经组织均可发挥重要作用^[5]。研究表明,EPO对于体外培养的神经元细胞以及神经元样细胞有明显的保护作用^[6]。在体内,EPO对于由打击、炎症、缺血、出血所造成的脑组织损伤的治疗作用也在不同的实验中以证实^[6,7]。由于此前已有研究证明人类重组促红细胞生成素(rhEPO)能够很好地通过血脑屏障发挥作用^[8],基于循证医学的基本原则,全身应用EPO应该同样能够在脊髓损伤中发挥很好的神经保护作用。目前,国外的一些学者已经针对这一假说展开了一系列的实验研究,综述如下。

1 EPO对不同类型脊髓损伤的保护作用

在Gorio^[9]的一项实验研究中,作者设计了两种不同的脊髓损伤模型,以观察EPO对不同类型的脊髓损伤的保护作用。一种损伤模型用动脉夹以0.6N的压力对大鼠T3水平的脊髓组织压迫1min,造成中等程度可恢复的脊髓挤压伤,伤后立即给予rhEPO(1000u/kg)腹腔注射,在伤后12h内,实验动物即表现出明显的功能恢复,整个恢复过程持续28d。而在给予生理盐水腹腔注射的对照组,实验

动物仅表现“轻微”的神经功能恢复。另外一种损伤模型是对大鼠T9水平施以1N的外力打击,持续时间为1s,造成较为严重的脊髓挫伤,伤后1h给予rhEPO腹腔注射(5000u/kg),相对于生理盐水对照组,EPO明显抑制了继发性脊髓损伤,减少了神经组织坏死并获得了明显优于对照组的功能恢复。研究表明,EPO对于不同类型的脊髓损伤、在损伤的不同时期均能发挥即刻的神经保护作用。在一项脊髓缺血性损伤的实验研究中,Gelik等^[10]将兔的腹主动脉夹闭20min造成脊髓缺血性损伤模型,恢复动脉灌注后,立即经静脉注射rhEPO(有350、800、1000u/kg三个不同的剂量组),对照组给予生理盐水静脉注射。结果显示实验组动物麻醉苏醒后1h即可观察到明显的神经功能恢复,在伤后48h神经功能以很快的速度恢复;而在对照组伤后1h动物的神经功能评分依然很低,而且在以后的过程中也没有明显的恢复。组织学观察发现对照组脊髓组织内发现广泛的运动神经元损伤,在实验组几乎观察不到明显的神经细胞损伤。作者认为rhEPO能够很好地通过血-脊髓屏障发挥其神经保护作用。Kaptanoglu等^[11]的研究表明,EPO对严重脊髓损伤的保护作用强于MP,但二者在损伤组织超微结构方面差别不大。

2 EPO在脊髓损伤中发挥神经保护作用的机制

EPO在不同类型脊髓损伤的动物模型中表现出优良的神经保护作用,但由于对EPO的神经保护作用认识时间较短,其具体的作用机制并不十分清楚,结合以往EPO在脑损伤方面的研究结果,EPO在脊髓损伤中发挥神经保护作用的机制有以下几点。

2.1 对循环的调节作用

EPO对脊髓损伤早期所发挥的保护作用可能是通过其能够维持受伤组织局部充足的循环血量实现的。脊髓组织在遭受暴力损伤后,局部循环血量明显减少,随着时间的发展缺血继续加重,并持续达24h^[12]。对兔蛛网膜下腔出血的实验研究发现,EPO可以明显缓解由于血流灌注的刺激作用所造成的大脑中动脉痉挛^[13],而且经腹腔注射rhEPO能够使血管保留对血流的调节能力^[14]。这种EPO的血管保护作用是全身性的。研究表明与EPO调节诱导性NO合成酶的活性有关^[15]。事实上,脊髓损伤后,除了致伤物本身的压迫作用使脊髓组织缺血外,创伤本身所造成的神经功能异常所导致的低血压和心率缓慢可以使神经组

织的缺血进一步加重。NO 在脊髓损伤后即在心血管系统的改变中发挥作用^[16], EPO 对脊髓微循环的调节作用也可能是通过减少 NO 的合成实现的^[17]。

2.2 减少神经细胞凋亡

有研究表明, 在脊髓组织遭受损伤的最初几天内, 部分神经细胞将发生程序性死亡——凋亡, 并造成神经功能的进一步丧失^[18]。脊髓缺血性损伤后, 经生理盐水处理的实验动物脊髓前角运动神经元 TUNEL 标记是广泛而明显的, TUNEL 标记是细胞凋亡的特异性标记, 而经 EPO 治疗的实验动物脊髓前角运动神经元几乎没有 TUNEL 标记, 说明 EPO 能够抑制脊髓损伤后神经细胞的凋亡^[19]。这一点在脑损伤模型中也得以证实。

2.3 抑制继发性炎症反应

脊髓损伤后损伤局部将发生炎症反应, 炎症细胞可对神经胶质造成损伤并最终影响轴突的髓鞘化。应用 EPO 治疗 7d 后的组织学观察发现脊髓组织的空腔变明显少于对照组, 损伤区域的炎细胞数目也明显少于对照组, 在应用 EPO 治疗脑损伤时也有类似发现^[8]。而在较早的研究中, MP 和神经节苷脂均不能减少脊髓损伤后局部组织的白细胞浸润^[19]。胞核因子 NF-KB 家族是炎症基因的主要调控子, 脊髓损伤后, NF-KB 明显上调, EPO 可通过调控 NF-KB 来发挥其抗炎作用^[9]。NO 合成酶是 NF-KB 基因依赖性产物之一, NO 合成酶在伤后合成增加, 并在伤后 7d 达到高峰, 抑制 NO 合成酶合成可能是 EPO 抗炎作用的另一条途径^[20]。

2.4 抑制兴奋性氨基酸介导的细胞毒作用

脊髓损伤后兴奋性氨基酸所介导的细胞毒性在继发性脊髓损伤中发挥重要作用。谷氨酸诱导 NMDA 受体所引发的细胞外 Ca^{2+} 内流可使细胞器破坏而导致细胞死亡^[21]。对于体外培养的神经细胞, EPO 可以保护其免受由 NMDA 受体介导的谷氨酸兴奋性毒性损伤^[22]。EPO 可通过减少细胞内 Ca^{2+} 浓度发挥细胞保护作用, 还可以通过减少 NO 的合成减少兴奋性氨基酸的神经毒性作用^[20]。

2.5 其它的作用机制

EPO 还可以通过减少 NO 的过度合成^[19]、对抗氧自由基^[23]、减少脂质过氧化物生成^[11], 在脊髓损伤的多个环节中发挥作用(图 1)。

由于对 EPO 的神经保护作用认识时间较短, 对于其在急性脊髓损伤中作用的研究也只是处于起步阶段, 它在脊髓损伤中的神经保护作用机制特别是 EPO 在后期脊髓损伤中的作用还需要进一步的实验研究加以证实。

3 参考文献

- Collins WF. The spinal cord injury problem: a review[J]. CNS Trauma, 1986, 3(4):317-331.
- Bittorf T, Seiler J, Ludtke B, et al. Activation of STAT5 during EPO-directed suppression of apoptosis [J]. Cell Signal, 2000, 12(1):23-30.

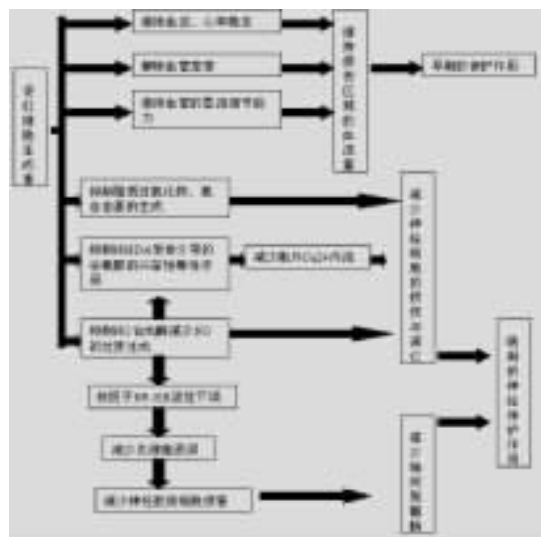


图 1 EPO 在脊髓损伤中可能的神经保护机制

- Calvillo L, Latini R, Kajstura J, et al. Recombinant human erythropoietin protects the myocardium from ischemia-reperfusion injury and promotes beneficial remodeling [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2003, 100(8):4802-4806.
- Dame C, Juul SE, Christensen RD. The biology of erythropoietin in the central nervous system and its neurotrophic and neuroprotective potential [J]. Biol Neonate, 2001, 79(3-4):228-235.
- Masahiro Sakanaka, Tong-Chun Wen, Seiji Matsuda, et al. In vivo evidence that erythropoietin protects neurons from ischemic damage [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 1998, 95(8):4635-4640.
- Bernauidin M, Marti HH, Roussel S. Potential role for erythropoietin in focal permanent cerebral ischemia in mice [J]. J Cereb Blood Flow Metab, 1999, 19(6):643-651.
- Siren AL, Fratelli M, Brines M, et al. Erythropoietin prevents neuronal apoptosis after cerebral ischemia and metabolic stress [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2001, 98(7):4044-4049.
- Brines ML, Ghezzi P, Keenan S, et al. Erythropoietin crosses the blood-brain barrier to protect against experimental brain injury [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2000, 97(19):10526-10531.
- Gorio A, Cokmen N, Erbayraktar S, et al. Recombinant human erythropoietin counteracts secondary injury and markedly enhances neurological recovery from experimental spinal cord trauma [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2002, 99(14):9450-9455.
- Gelik M, Gokmen N, Erbayraktar S, et al. Erythropoietin prevents motor neuron apoptosis and neurologic disability in experimental spinal cord ischemic injury [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2002, 99(4):2258-2263.
- Kaptanoglu E, Solaroglu I, Okutan O, et al. Erythropoietin exerts neuroprotection after acute spinal cord injury in rats: effect on lipid peroxidation and early ultrastructural findings [J]. Neurosurg Rev, 2003, 14[Epub ahead of print].
- Rivlin A, Tator CH. Regional spinal cord blood flow in rats after severe cord trauma [J]. J Neurosurg, 1978, 49(6):844-853.
- Grasso G, Buemi M, Alafaci C, et al. Beneficial effects of systemic administration of recombinant human erythropoietin in rabbits subjected to subarachnoid hemorrhage [J]. Proc Natl A-

脊柱脊髓火器伤

梁朝革, 陈长青, 贾连顺

(第二军医大学附属长征骨科医院 200003 上海市)

中图分类号: R683.2 文献标识码: A 文章编号: 1004-406X(2005)-05-0313-03

在近代战争中脊柱脊髓火器伤约占 0.3%~4.6%^[1]。随着全世界暴力行为的增加, 火器伤的发生率也不断增高, 在美国, 每年脊髓损伤患者中火器伤占 13%~17%^[2]。现就脊柱脊髓火器伤的特点及治疗综述如下。

1 脊柱脊髓火器伤的特点

1.1 受伤原因

在战场上脊柱脊髓损伤以炮弹炸伤为最多, 占 78%^[3], 炮弹自然爆炸时弹片数量多, 大小形状各异, 弹片击中骨骼致粉碎性骨折, 碎骨片产生继发弹片的作用, 使伤道周围组织或脏器遭受更广泛损伤, 炮弹炸伤合并多发伤多而且伤情严重复杂; 其次为枪弹伤, 是非战区脊柱脊髓火器伤的主要原因。

1.2 受伤部位

脊柱脊髓火器伤以胸椎最多, 其次为腰椎及颈椎, 尾椎较少。Zipnick 等^[4]对一组脊柱脊髓贯通伤病例进行了回顾性研究, 75 例患者 120 处枪伤中, 颈部枪伤占 24%、胸部 56%、腹部 20%。Mangiardi 等^[5]报道了 4 例 C1~C2 节

段枪弹贯通伤而无神经损伤及脊柱机械性不稳定的并发症发生; Apfelbaum 等^[6]报道了 1 例 C5 椎体贯通伤而无脊髓损伤的病例; Missori 等^[7]报道了 1 例枪弹经口腔导致 C1 椎体前弓骨折而无脊髓损伤的病例, 患者经外固定保守治疗后效果良好。虽然如此, 但在一般情况下, 脊柱脊髓火器伤范围远远大于一般创伤, 故上颈段火器伤少有幸存者。李主一等^[8]认为火器性脊柱脊髓伤不同部位的发生率与人体各段脊椎的长度和椎体大小成正比。

1.3 损伤类型

胥少汀^[9]认为脊椎枪伤的分型应当能体现出脊椎枪伤与脊髓损伤程度的关系, 建议分成以下四型: (1) 椎管贯通伤, 包括椎弓根、椎体后缘与椎板前缘伤, 其脊髓横断。(2) 椎体贯通伤, 脊髓多横断, 可能与椎体骨组织对能量传递较大有关。(3) 椎管周壁贯通伤, 包括椎板后缘, 棘突根部及同水平棘突间隙、椎间盘损伤等。弹道距椎管较近, 弹速 900m/s 时, 94% 为完全性脊髓损伤; 弹速 750m/s 以下时, 则脊髓完全损伤与不完全损伤约各占一半。(4) 脊椎周边损伤, 包括棘突尖及其同水平的间隙、椎体前缘伤。弹速为 900m/s 时, 86% 为完全脊髓损伤, 不完全脊髓损伤仅占少数; 弹速 600m/s 时, 则 1/3 为不完全损伤, 而 2/3 为脊髓轻微损伤。

第一作者简介: 男 (1968-), 主治医师, 医学博士, 研究方向: 脊柱外科、创伤外科

电话: (021) 63610109-7333 E-mail: liangchaoge@126.com

- cad Sci USA, 2002, 99(8):5627-5631.
14. Springborg JB, Ma X, Rochat P, et al. A single subcutaneous bolus of erythropoietin normalizes cerebral blood flow autoregulation after subarachnoid haemorrhage in rats [J]. Br J Pharmacol, 2002, 135(3):823-829.
 15. Squadrito F, Altavilla D, Squadrito G, et al. Tacrolimus suppresses tumour necrosis factor- α and protects against splanchnic artery occlusion shock [J]. Br J Pharmacol, 1999, 127(2):498-504.
 16. Bravo G, Rojas-Martinez R, Larios F, et al. Mechanisms involved in the cardiovascular alterations immediately after spinal cord injury [J]. Life Sci, 2001, 68(13):1527-1534.
 17. Calapai G, Marciano MC, Corica F, et al. Erythropoietin protects against brain ischemic injury by inhibition of nitric oxide formation [J]. Eur J Pharmacol, 2000, 401(3):349-556.
 18. Hayashi T, Sakurai M, Abe K, et al. Apoptosis of motor neurons with induction of caspases in the spinal cord after ischemia [J]. Stroke, 1998, 29(5):1007-1013.
 19. Taoka Y, Okajima K. Role of leukocytes in spinal cord injury in rats [J]. J Neurotrauma, 2000, 17(3):219-229.
 20. Sakanaka M, Wen TC, Matsuda S, et al. In vivo evidence that erythropoietin protects neurons from ischemic damage [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 1998, 95(8):4635-4640.
 21. Choi DW. Glutamate neurotoxicity in cortical cell culture is calcium dependent [J]. Neurosci Lett, 1985, 58(3):293-297.
 22. Morishita E, Masuda M, Nagao M, et al. Erythropoietin receptor is expressed in rat hippocampal and cerebral cortical neurons, and erythropoietin prevents in vitro glutamate-induced neuronal death [J]. Neuroscience, 1997, 76(1):105-116.
 23. Qayumi AK, Janusz MT, Jamieson WR, et al. Pharmacologic interventions for prevention of spinal cord injury caused by aortic crossclamping [J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 1992, 104(2):256-261.

(收稿日期: 2004-08-05)

(本文编辑 卢庆霞)