

【编者按】脊髓损伤的治疗是当今全球性医疗棘手问题。加强脊髓损伤的基础研究,进一步提高临床综合治疗水平,是目前我国脊髓损伤治疗研究首先要解决的问题。脊柱外科医生要充分认识外科治疗的有限性,应积极评价目前国际倡导的关于脊髓损伤“五步治疗”原则,特别是脊髓损伤早期的药物治疗,尽早地开展康复治疗。本期《专家论坛》及选登的有关脊髓损伤药物治疗的基础或临床研究,可能使我们对药物治疗的全面认识有所帮助。

专家论坛

甲基强的松龙对急性脊髓损伤的治疗效果与存在的问题

孙天胜

(北京军区总医院全军骨科中心 100700 北京市)

中图分类号:R683.2,R977.1 文献标识码:C 文章编号:1004-406X(2005)-07-0389-03

1911年 Allen 将急性脊髓损伤(acute spinal cord injury, ASCI)分为原发性损伤和继发性损伤两个阶段,而活性脂质过氧化反应在继发性损伤中起关键作用。美国 3 次全国急性脊髓损伤研究(NASCIS)表明,大剂量应用甲基强的松龙(methylprednisolone, MP)可通过多种机制阻止脊髓继发性损伤的发生,且是目前被明确肯定疗效的药物。由于此药物的副作用,最近几年,应用大剂量 MP 引起了不少争议。在此,对这一问题进行讨论,以供骨科临床医生及脊髓损伤研究者参考。

1 脊髓继发性损伤的机制

脊髓原发性损伤是指受伤时由于骨折的移位、脱位引起椎间盘脱入椎管及骨折片刺入脊髓而造成的脊髓压迫、冲击、撕裂、挫裂及剪切伤,是在受伤的一瞬间由外力产生的、不可逆的损伤,目前尚无法针对其进行有效的治疗。继发性损伤是脊髓原发性损伤之后由于各种因素引起的脊髓再损伤,所产生的脊髓损害有时远远超过了原发性损伤。Allen 认为继发性损伤是由于出血及组织坏死后释放的毒性物质造成的。此后,二期损伤理论被普遍接受并被不断发展。尤其是近十几年来,随着对脊髓损伤研究的不断深入,大量有关继发性损伤的病理生理机制学说被提出。这些学说成为脊髓损伤急性期治疗的理论基础。Tator 等将急性继发性脊髓损伤机制总结为:(1)血管机制。血管自动调节障碍,全身低血压(神经源性休克),出血,微循环障碍,血流减少(血管痉挛、血栓形成)。(2)电解质改变。钙内流增加,钾外流增加,钠通透性增加。(3)生物化学机制。神经递质聚集(儿茶酚胺、兴奋性氨基酸),花生四烯酸释放,自由基产生,前列腺素产生,过氧化脂质、内生阿片样物质产生。(4)水肿。(5)能量代谢障碍。ATP 产生减少。近年来的研究显示,有强烈而持久缩血管作用的多肽——内皮素(ET)在 ASCI 的继发性损伤中可能起重要作用。另外,多种基因在 ASCI 后表达的改变及其相互间的调控,在 ASCI 的继发性损伤病理生理过程中发挥重要作用。c-fos、c-jun 等即刻早期基因(IEGs)以及神经生长因子(NGF)、热休克蛋白(HSP)、葡萄糖调节蛋白(GRPs)、细胞因子 IL-1 β 、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、核因子(nuclear factor)- κ B 也有可能参与 ASCI 的继发性损伤的基因调控。

2 MP 治疗 ASCI 的效果

MP 用于脊髓损伤治疗的试验最早开展于 20 世纪 80 年代初期。当时的试验结果非常令人失望,这使当时临床医师对大剂量激素的使用有所恐惧,尽管当时使用了所谓的“大”剂量(1000mg)来治疗(NASCIS I),使用了 10d,但无效果。现在看来,主要是因为这个剂量没有达到有效的治疗范围,并且没有持续维持在有效治疗窗内。同时本试验也证实,大剂量激素长期使用会增加副作用的发生率,并提示我们,神经元的变性是在损伤早期出现。早期的有效治疗可以阻止损伤部位水肿、脂质过氧化反应。这些改变在早期得到有效控制后,进一步的长期治疗不会再有进一步的意义。这就强调了治疗的短期性。

作者简介:男(1964-),主任医师,教授,医学硕士,研究方向:脊柱脊髓损伤
电话:(010)66721294

1990年美国第2次全国急性脊髓损伤研究(NASCIS II)结果报告,用大剂量MP,在伤后8h内应用,首先以30mg/kg静脉内快速冲击,继之以5.4mg/kg/h,维持23h。通过6周、6个月、1年随访,8h内用MP治疗的患者与安慰剂组对照,其运动和感觉功能恢复有显著增加。为了确证MP的治疗作用,同时也与当时比较流行的治疗药物纳络酮进行了对比研究。结果提示,对完全性脊髓损伤和不完全性脊髓损伤的患者MP的治疗都有意义。但伤后8h后再给药,MP不能逆转神经元的变性。这与动物试验结果惊人的相似。为了排除NASICS II试验结果的偶然性,并进一步摸索更合理的治疗方案,NASICS III试验对患者进行了多个亚组分析研究比较。分为完全性损伤、不完全性损伤、伤后3h以内救治和伤后3~8h救治、用药24h和用药48h,共6个亚组。试验同时评估了TM(商品名Tirilazad mesylate)在脊髓损伤治疗中的作用。1997年美国第3次全国急性脊髓损伤研究(NASCIS III)结果进一步表明,ASCI患者在损伤3h内应用MP治疗应维持24h,3~8h应用MP治疗应维持治疗48h。由于这一研究结果,目前美国急性脊髓损伤患者均应用MP治疗方案。MP通过影响多种继发性损伤的发生机制来阻止继发性损伤的发生和发展。其作用主要有:(1)抑制炎症反应;(2)减轻水肿;(3)抑制血管活性、前列腺素活性,增加脊髓血流量;(4)抑制氧自由基及脂质过氧化反应,稳定细胞膜和溶酶体膜;(5)逆转细胞内 Ca^{2+} 聚集;(6)增加 Na^{+} - K^{+} 依赖式ATP酶的活性,增大静息电位和脊髓运动纤维的兴奋性,促进脊髓冲动的产生和传导。最近的研究表明,MP的主要作用是抗脂质过氧化。新合成的非糖皮质激素药物21-氨基类固醇U-74006F(TM),全名为21-[4-(2,6-双-1-吡啶烷-4-嘧啶)-1-吡嗪]-16 α 甲基孕烷-1,4,9(11)-三烯-3,20-二酮单甲磺酸盐,具有极强的抗脂质过氧化作用,大大超过了MP;还具有中和或清除自由基的作用;且无糖皮质激素的副作用。U-74006F静脉内每6h使用2.5mg/kg大剂量冲击并维持48h,其疗效等同于MP,且潜在的副作用较小。并有报道U-74006F对急性脊髓损伤恢复期(伤后9d)的神经功能也有恢复作用。目前已有进一步的NASCIS试验来检测U-74006F及单涎神经节苷酯对自由基介导的脂质过氧化反应的抑制作用。

3 MP治疗ASCI存在的问题

使用大剂量MP如同一把“双刃剑”,糖皮质激素介导的副作用如感染、糖尿病合并症、切口延期愈合等有可能抵消其神经保护作用,并且有可能危及患者的生命。NASCIS II研究表明,当MP应用超过其安全期24h时,其副作用更加明显。大剂量应用MP的并发症包括感染、褥疮、消化道出血、深静脉血栓等。还有其它糖皮质激素相关的反应,虽然并不危及生命,但影响了MP的神经保护作用。这些反应包括:(1)双相神经保护剂量反应。U型的剂量效应曲线,需持续静点给药以维持效应,使MP的应用受到一定的限制。例如,合适剂量的MP可以减弱脊髓损伤后的无氧代谢,减少乳酸的堆积。剂量过大、过小反而加重创伤后乳酸的堆积。由于糖皮质激素受体介导的糖异生作用,不合适剂量的MP由于其升血糖作用而加重了无氧酵解和脂质过氧化反应。所以对于MP用量的计算非常严格,应严格按照体重计算,剂量过小达不到有效的保护,而剂量过大则不具有抗氧化的神经保护作用。在NASCIS II后,大剂量MP(NASCIS II 24h或NASCIS III 48h)应用的14年中,存在许多剂量计算错误。其中包括开始应用时间超过时间窗,无法做到24h内持续静点,或者将24h的剂量在1h内静点完毕,维持静点速度大于或小于5.4mg/kg/h,以及错误估计患者的体重。错误应用大剂量MP对于脊髓损伤有害而不利。(2)治疗持续时间决定于最初治疗时间。NASCIS III的研究结果表明,如果最初治疗时间为伤后3h后,则MP需持续静点至48h。若在伤后3h内则采用NASCIS II的方案。因此,应明确损伤至接受治疗的时间段,否则将会增加严重的并发症。(3)超过时间窗的治疗可以加重损伤。Bracken等发现超过8h后应用大剂量MP反而加重继发性损伤,主要是由于MP抑制了细胞膜磷酸脂酶A2,从而妨碍了过氧化脂质的清除。所以临床医生必须确定损伤的确切时间,以决定是否使用MP方案,避免在SCI 8h后使用大剂量MP治疗。(4)大剂量MP可能会抑制轴突的芽生和突触形成。以往研究发现,糖皮质激素可以抑制中枢神经系统各区域内轴突的芽生和突触的形成,但对于大剂量MP的抗氧化的神经保护作用是否伴有以上的作用仍不十分清楚。令人鼓舞的是,在进行的关于MP治疗SCI安全性及神经保护作用的动物实验中,发现大剂量MP确实减少了前庭脊髓束轴突的萎缩,并促进了横断脊髓损伤动物模型的末端芽孢的生长。另有研究发现,相同大剂量的MP可以促进横断脊髓损伤动物模型轴突的再生进入Schwann细胞,减少Caspase-3的活性。因此,大剂量MP发挥神经保护还是神经毒性,取决于剂量、时相、持

续时间等多因素,尤其是受损神经元的部位。

4 MP 治疗 ASCI 的安全性

由于 MP 在脊髓损伤治疗中所使用的剂量远远超过临床常用的剂量,这对临床医师使用 MP 会造成较大压力。这个压力主要来源于对激素副作用的恐惧。但中外试验和一些内科疾病的大剂量治疗使用揭示,只要合理使用,副作用会得到有效控制和降低。从 NASICS II 试验结果我们可以看到,临床医师最担心的伤口感染和消化道出血发生率和安慰剂治疗组相同。同时对于患者和医生而言,首先需要考虑的是如何提高患者治疗的有效性,当然也应尽可能减少副作用的发生。对于伤口感染可以用抗菌素进行治疗和预防。由于患者严重创伤的发生也会导致应急性消化道出血的发生,虽然激素有增加胃酸的分泌而加重消化道出血的可能性,但目前临床上也有很多药物用来预防及治疗,如洛赛克。NASICS III 试验同样证明了 MP 的安全性。在 48h 治疗组和 24h 治疗组感染发生率无统计学差异,在消化道出血方面的副作用亦无统计学差异。此外,尽管 MP 静脉快速使用有可能引起心律失常、循环性虚脱及心脏停搏,但其发生率在 48h 治疗组和 24h 治疗组以及与 TM 药物治疗组比较无统计学差异。所以有些临床上发生的副作用往往并不真的是由于 MP 造成的。

5 对 NASCIS 研究的争议

Bracken 一系列设计合理的临床实验结果说明,伤后 8h 内使用大剂量 MP 具有神经保护作用,临床证据支持大剂量 MP 的应用,也论述了此方案的安全性。尽管其研究结果满意,NASCIS II 和 NASCIS III 实验仍然引起了很多的争议。NASCIS II 共有 487 例患者,随机分为 3 组:MP 组、纳洛酮组和安慰剂组,结果显示各组结果无统计学差异,但对治疗时间进行分层分析后发现,8h 内使用大剂量 MP 的患者其神经功能恢复结果优于其它两组,且存在统计学差异,但长传导束功能的恢复并不确实。将患者再细分后结果显示不完全性损伤患者恢复较好。但 MP 组切口感染及肺栓塞的发生率是对照组的 2 倍,虽然统计学没有明显差异,但是本研究并没有提供检验效能分析的结果。NASCIS III 为一前瞻性随机双盲实验,共 499 例患者被随机分为三组:MP 持续 24h 组、MP 持续 48 组、tirilazad 组,未设安慰剂对照组。3 组患者肌力和感觉(轻触觉、针刺觉、压觉)评分无统计学差异,经分层分析后发现,治疗时间在伤后 3~8h 的患者,通过伤后 6 周和 6 个月的随访,持续静点 48h 的效果要优于 24h。但重症肺炎的发生率是 24h 组的 2 倍,严重感染的发生率为 4 倍,虽然统计学未见明显差异,但 POWER 分析(检验效能分析)仍未提供。而样本量的计算建议当病例数超过 1400 例时才可以说明感染发生率有无统计学差异。MP 48h 组死亡率要高于对照组 6 倍,且多死于呼吸道并发症。实际上,许多临床医生,包括 Hurlbert 已开始对使用大剂量 MP 治疗急性脊髓损伤产生质疑。

6 应用大剂量 MP 的指征

尽管 NASCIS II 与 NASCIS III 面临很多挑战,但 MP 仍是为数不多的治疗急性脊髓损伤有效的药物之一。另外,最近的研究发现它可以帮助轴突恢复完整性并促进脊髓节段功能的恢复,尤其是颈髓节段,并可以获得重要的神经功能恢复。

医学证据被分为 4 类,根据 4 类证据将文章分为 3 类,(1) I 类证据:前瞻性随机研究数据;(2) II 类证据:前瞻性研究的数据;(3) III 类证据:回顾性研究的数据,个案报道、无对照研究、专家点评等。一个疾病临床治疗方案的产生是一个复杂的过程,应从反对及支持观点中总结出大剂量 MP 治疗急性脊髓损伤的方案。Fehlings 等简述了应用大剂量 MP 的指征:II 类证据推荐急性非穿透性脊髓损伤 3h 内应根据 NASCIS II 的方案给药;I 类证据证明时间>8h 禁止使用大剂量 MP 治疗;II 类证据证明患者治疗时间在伤后 3~8h 则采用 NASCIS III 方案给药;而穿透性脊髓损伤并不推荐使用大剂量 MP 治疗;在应用大剂量 MP 时应严格掌握治疗时间和治疗剂量的计算。

尽管对 NASCIS II 及 NASCIS III 存在较多批评和争议,尽管此药物还存在并发症,但由于其对急性脊髓损伤有益的作用,临床医生应该有意识地使用这个药物。随着对脊髓损伤病理生理机制认识的深入,我们希望在不久的将来有其它神经保护药物进入临床应用。

(收稿日期:2005-05-16)

(本文编辑 卢庆霞)