

专家论坛

甲基强的松龙对急性脊髓损伤治疗与预防性用药的研究

贾连顺

(第二军医大学长征医院骨科 200003 上海市)

中图分类号: R683.2, R977.1 文献标识码: C 文章编号: 1004-406X(2005)-07-0392-02

近年来对急性脊髓损伤(spinal cord injury, SCI)采用综合治疗受到全球专家们的广泛关注,并获得更多学者的认可。通过对急性脊髓损伤后早期药物治疗的实验研究及临床观察,特别是从甲基强的松龙(methylprednisolone, MP)的临床应用结果,人们看到了脊髓损伤后药物治疗的希望。

1 MP 的药理作用

MP 是一种人工合成的糖皮质激素,抗炎作用强而盐皮质激素作用低,其抗炎作用是氢化可的松的 4 倍,而盐皮质激素保钠排钾作用只有氢化可的松的 80%。MP 的作用时间也比氢化可的松长,血浆半衰期约 2.5h(氢化可的松为 1.5h)。MP 已成为目前治疗脊髓损伤常用的有效药物,但其确切的作用机制尚未完全清楚。近年来的实验研究表明,其可能的机制为:(1)抗氧化作用。MP 的抗氧化作用被认为是其在脊髓损伤中最基本也是最重要的作用。研究认为 MP 抗氧化而抑制脂质过氧化物(LP)的生成,保护了生物膜的完整性,从而保证了其在损伤后相对较好的能量代谢、血液循环,并保存了脊髓组织的完整性。(2)减少损伤脊髓的组织缺失。Anderson 等采用 MP 冲击量治疗猫脊髓损伤,发现 MP 治疗后不仅功能恢复较好,而且损伤脊髓局部的组织缺失也比对照组少。(3)改善损伤段脊髓的血流。有人研究猫脊髓损伤后血流情况和 MP 治疗后的血流改变,发现应用大剂量 MP 治疗组损伤段脊髓血流明显高于未治疗组。Hall 等通过氢清除技术检测脊髓损伤前、后血流改变,并观察静脉分别滴注 MP 15mg/kg、30mg/kg、60mg/kg 后的血流改变,发现损伤后脊髓血流明显下降,而经静脉滴注 MP 30mg/kg 后脊髓血流恢复最佳,15mg/kg 作用小,60mg/kg 基本无作用。(4)抗炎作用。脊髓损伤后局部花生四烯酸及其产物前列腺素、白三烯、血栓素等的释放对局部组织造成继发损伤。MP 和糖皮质激素受体结合后促使脂皮素即调脂蛋白(Lipocortin)的释放,调脂蛋白可抑制磷脂酶 A2 的活性,从而减少了花生四烯酸及其产物的生成和释放,进而减轻组织损害。Anderson 等对猫预先给予 30mg/kg 的 MP 确能降低脊髓损伤后花生四烯酸的释放及其产物的生成。另外,大剂量的 MP 能抑制脊髓损伤区中性粒细胞和巨噬细胞的聚集,而这些细胞被认为是损伤后继发性组织损害的重要原因,所以 MP 的抗炎效应是不容忽视的。(5)免疫抑制作用。MP 是一种免疫抑制剂,有关免疫抑制和神经保护之间的相关关系尚不十分明确,但已引起人们的关注。

2 MP 在急性脊髓损伤的治疗应用

临床上治疗急性脊髓损伤时,MP 的使用与传统的糖皮质激素的使用有许多不同。(1)剂量远大于传统剂量。MP 对脊髓损伤治疗的剂量-反应曲线呈钟形,大剂量时的作用是双向的,高峰效应是 30mg/kg,低剂量无效,更大的剂量则不仅无效而且可能有害。(2)伤后 8h 内使用。NASCIS II 临床试验发现伤后 8h 内和 8h 后予以 MP 治疗的结果不同。8h 后治疗的患者神经功能恢复比安慰剂组更差。MP 的治疗可能和阻止 Ca^{2+} 回流有关,脊髓不完全性损伤导致的 Ca^{2+} 下降时间更短,所以对不完全性损伤的治疗时限可能比完全性损伤短;故 8h 仅是治疗较合适的时间,真正的治疗时限可能短于 8h。(3)使用疗程仅为 24h。这个时间比典型的糖皮质激素的抗炎时间为短。(4)并发症。在临床观察中,所有接受大剂量 MP 治疗患者的疗程均为 24h,结果并没有发现 MP 增加了并发症的危险。但长期应用糖皮质激素治疗可引起胃肠道并发症和免疫

抑制,减少白细胞数,增加创伤患者感染的发生率。长期的糖皮质激素治疗也会抑制损伤脊髓的再生和生长。

NASCIS II 报告在脊髓伤后 8h 内应用 MP 30mg/kg 持续静脉滴入,15min 内滴完,45min 后以 5.4mg/kg/h 的剂量维持 23h,在伤后半年及 1 年后患者的运动功能和感觉功能恢复情况明显优于对照组,首次揭示了药物治疗可以改善急性脊髓损伤的不良后果。MP 也成为美国 FDA 最早批准的治疗急性脊髓损伤的临床有效药物。MP 的该治疗方案在全球被逐渐得到推广,已成为脊髓损伤后药物治疗的标准参考方案。

MP 在静脉滴注后约 15~30min 可达血浆峰浓度。给药 30min 后,脊髓损伤或非损伤部位出现峰浓度。在损伤后 1h 内给药,损伤部位摄入的 MP 明显比非损伤部位多,而损伤 1h 后给药,损伤部位 MP 摄入明显随损伤时间的延长而下降,这说明只有早期使用 MP 才能产生效果。观察伤后 8h 内和伤后 12h 开始用 MP 治疗患者的疗效,显示神经功能恢复明显不同,超过 12h 应用比 8h 内应用神经功能恢复差。说明损伤后超过 8h 开始应用 MP 治疗不仅无效,而且神经恢复可能性更小。因此,应在伤后 8h 内用药,并规定脊髓损伤后 MP 治疗期仅是 24h,

目前我院临床上按照 NASCIS II 方法,对伤后 8h 内的脊髓损伤患者应用大剂量 MP 治疗,首次使用剂量为 30mg/kg,15min 内持续静脉滴注冲击,45min 后以 5.4mg/kg/h 的剂量维持 23h。在 MP 使用后短期内予以洛赛克 40mg 静脉注射或雷尼替丁 300mg 静脉注射或静脉点滴,同时使用抗生素预防感染,有效地治疗了脊髓损伤患者,同时也预防了并发症的发生。

3 对 MP 预防脊髓损伤的观察

有研究发现预先使用 MP 可抑制脂质溶解及前列腺素的产生,显著减少脊髓损伤后组织坏死,对脊髓损伤神经功能具有保护作用。研究 MP 预防脊髓损伤对高危的脊柱外科手术中造成脊髓的干扰、牵张甚至意外的脊髓损伤具有非同寻常的意义。目前虽然尚缺乏大样本、多中心、双盲对照研究资料,但根据不同作者体会,MP 可使手术中脊髓功能损伤大大减少或减轻。国内有学者在脊柱畸形矫正术前应用大剂量 MP 预防牵张性脊髓损伤,可减轻脊髓继发性损伤。本院在脊髓损伤 MP 预防用药动物实验研究获得效果的基础上,自 2001 年 7 月开始在临床手术中采用 MP 预防脊髓损伤。研究表明,术中应用 MP 对预防脊髓损伤有较好的作用。我院目前对某些在术前预计术中脊髓有干扰或手术可能直接对脊髓造成损伤的患者,术中在进入椎管前予以洛赛克 40mg 静脉注射或雷尼替丁 300mg 静脉注射或静脉滴注,30min 后再予以 500~1000mg 的 MP,15min 内静脉注入,术后使用抗生素预防感染,有效地保护了脊髓功能,降低了胃肠道和感染等并发症的发生。就外科而言,避免术中脊髓损伤最关键的仍是术前认真准备,术中仔细操作,尽可能少扰动脊髓。但 MP 对脊髓损伤预防用药是值得研究且有应用前景的课题。

(收稿日期:2005-04-15)

(本文编辑 卢庆霞)

消息

第五届全国脊柱内固定新理论、新技术研讨班通知

上海长海医院骨科将于 2005 年 10 月 28~31 日在上海举办第五届全国脊柱内固定新理论、新技术研讨班。研讨班为全国继续医学教育项目,结业后将授予 I 类继续医学教育学分 10 分。研讨班将邀请国内外和军内外著名脊柱外科专家授课,主要内容包括颈椎病及上颈椎疾病诊治、脊柱侧凸三维矫形理论与技术、脊柱后凸矫治、椎间融合技术、脊柱外伤诊治等,侧重脊柱内固定基础理论、各种脊柱内固定原理及应用,并进行阅片、教学查房、手术示教等。

为保证教学质量,限收学员 80 名。注册费 600 元,食宿费 300 元。欲参加者,请于 2005 年 10 月 20 日前来电、来信报名。联系人:何大为、李巍;联系地址:上海市杨浦区长海路 174 号长海医院骨科,邮编:200433;电话:021-25070583、25072075;E-mail:hedawei2000@sina.com。

报到时间:2005 年 10 月 28 日,讲课时间为 29 日~31 日。报到地点:上海市杨浦区翔殷路 631 号锦雪园招待所。