

# 脊髓损伤后跨神经元变性与功能重组的研究进展

熊国星, 关 骅

(首都医科大学康复医学院 中国康复研究中心脊柱脊髓外科 100068 北京市)

中图分类号: R683.2 文献标识码: A 文章编号: 1004-406X(2007)-10-0791-03

有大量证据表明脊髓损伤后损伤远、近端存在跨神经元变性与功能重组。这些变化可以是有利的,也可能是有害的,甚至产生脊髓不可逆的病理改变。笔者就其相关研究进展做一综述。

## 1 脊髓损伤后跨神经元变性

20世纪90年代以前,大多数研究证实脊髓损伤后其远端及大脑皮层存在跨神经元变性。Van Alphen等<sup>[1]</sup>报道截瘫患者(颈髓、胸髓损伤3例)死亡后尸检发现其腰骶髓前角细胞减少。有学者<sup>[2]</sup>报道恒河猴胸髓半切术后腰骶髓前角细胞减少20%。Eidelberg等<sup>[3]</sup>报道成年大鼠T8~T10脊髓完全横断后1周光镜和电镜下检查L4~L5运动神经元有明显减少(约25%)。上述作者均认为脊髓损伤后损伤远端存在跨神经元变性。有学者<sup>[4]</sup>观察了大鼠T12脊髓横断后头尾两端的局部改变,光镜下见C4、L4前角神经元有破碎、消失或固缩,腰髓前角的变化是跨神经元变性,电镜下观察分为暗变性、亮变性和坏死崩解。Jurkiewicz等<sup>[5]</sup>用结构MRI比较17例颈髓损伤患者和正常人的感觉、运动皮层灰质和白质量,发现脊髓损伤患者双侧灰质量明显减少( $P<0.001$ ),显示脊髓损伤后感觉皮层萎缩,认为可能存在跨神经元变性。

Bose等<sup>[6]</sup>将大鼠胸髓(T8)挫伤,4个月后将非结合型霍乱毒素B亚组溶液注射进大鼠比目鱼肌逆行性神经元标记,结果显示比目鱼肌运动神经元减少16%,且神经元大小、分布和树突形态发生明显变化。他认为神经元数目和形态的变化可能源于细胞减少(跨神经元变性),或中等细胞向大细胞转变,或中等细胞不能运输免疫标记物。

但是,20世纪90年代以来,很多研究对脊髓损伤后跨神经元变性的存在提出了疑问。McBride等<sup>[7]</sup>报道,完全横断成年雌性大鼠T9,荧光金逆行性标记横断组和对照组右坐骨神经运动神经元,结果发现横断组和对照组在术后10、20和52周标记的运动神经元数目或分布没有区别,认为脊髓损伤后没有发生跨神经元变性。Bjurn等<sup>[8]</sup>采用光学体视框技术(optical disector)观察胸髓横断的小白鼠腰髓前角神经元的变化,结果表明腰段前角神经元没有

减少,但横断组腰段前角的平均大小(2.49mm)较假手术组(3.05mm)显著减小( $P<0.05$ )。作者认为脊髓损伤后没有发生跨神经元变性。

脊髓损伤后跨神经元变性存在与否,之前的研究集中在神经元数目是否减少上。不可忽略的是,跨神经元变性可能主要是形态学的改变,最终数目的减少并不明显,即可能是可逆的跨神经元变性。之前不一致的研究结果与研究的方法学不同有关,这其中包括计数方法的不同、示踪剂的不同等。但到目前为止,还没有准确的解剖学计数方法,故跨神经元变性存在与否的结论不可靠,近年来相关研究明显减少可能与此有关。

## 2 脊髓损伤后功能重组

动物及人脊髓损伤后大脑皮层、脑干、脊髓和外周神经系统的多个层次存在功能重组。脊髓损伤后大脑功能重组广泛且比较复杂。Jain等<sup>[9]</sup>报道owl猴C3~C5后柱完全或部分横切后,从颊部皮肤注射跨神经元示踪剂辣根过氧化物酶B,观察皮层代表区对皮肤刺激的反应,结果发现,不完全横切伤5周后皮层手代表区对颊部皮肤刺激有反应,参与皮层重组的神经元分布广泛但表现不正常的特性,6个月对脸的刺激手、前臂皮层代表区均被激活。Reisen等<sup>[10]</sup>发现成年恒河猴C4~C5脊髓后部横切后11~13个月,星形神经胶质细胞在3a、3b、1和2感觉区板层间分布明显改变,认为这可能是失传入后长期大脑皮质结构重组的一部分。

脊髓损伤后损伤远端脊髓具有强大的功能重组能力。Pettersson等<sup>[11]</sup>用猫研究脊髓径路在运动恢复中的作用,发现横断C5/C6侧索后侧传导束后摄食能力在2~3周后恢复。Blanco等<sup>[12]</sup>对C57Bl/6小白鼠行左侧皮层或右侧C5半侧损伤,皮层伤后17d抓握能力重现,24d接近正常;C5半切伤后一半小白鼠伤后31d功能重现。第二次实验以C4半切伤的小白鼠进行,28d后二次损伤同侧或对侧皮层,对侧皮层伤原来恢复的能力再次丧失,同侧皮层伤并不损害对侧前肢功能;三次损坏残存皮层,结果原来对侧半切的动物前肢功能不受影响,同侧半切的也仅部分受影响。显示颈髓损伤小白鼠抓握功能脊髓内重组能力很强,以至于逐渐不依赖于皮层控制。

脊髓损伤后远端脊髓与损伤、修复有关的基因表达有明显变化可能是功能重组的原因。Landry等<sup>[13]</sup>发现,大

第一作者简介:男(1973-),主治医师,在读博士,研究方向:脊柱脊髓外科及早期康复

电话:(010)87569483 E-mail:roustar@sina.com

鼠下胸髓损伤后 L1~L2 节段后角早期快反应基因 c-fos 表达在伤后 3d、14d 通常增加, nor-1 转录水平在 7d 降低, 然后均逐渐恢复正常。他认为 c-fos 和 nor-1 在感觉运动皮层整合和运动控制的神经网络重组中有明显作用。

近年来功能 MRI 用于脊髓损伤功能重组研究较多。Ramu 等<sup>[14]</sup>用功能 MRI 观察神经营养因子 3(neurotrophin-3, NT3)治疗的脊髓挫伤大鼠, 发现其脑结构广泛激活, 包括对侧皮层、丘脑、海马、壳状核、中央管周围灰质; 定量分析结果显示与生理盐水治疗组比较, NT3 治疗的动物激活中心和范围明显变化, 尤其是双侧丘脑和中央管周围灰质有强烈激活。这些研究显示脊髓损伤动物进行性的脑功能重组。功能 MRI 结果也显示 NT3 治疗可能影响痛觉传导通路。Stroman 等<sup>[15]</sup>报道 27 例完全性颈髓或胸髓损伤患者, 用低温(10°)刺激腿部 L4 代表区, 功能 MRI 检查发现其腰髓背侧灰质活动减弱、而腹侧有增强, 特别是刺激的对侧, 提示可能发生功能重组。

脊髓损伤后脑及损伤远端神经元功能重组, 基本得到认可, 也是研究的热点。但是, 其具体重组模式以及与功能结果的准确关系并不清楚, 包括跨神经元变性、神经元可塑性与功能重组的关系也并不明确, 均需进一步研究。

### 3 神经电生理检查在脊髓损伤后跨神经元变性与功能重组研究中的应用

运动单位神经元、轴突及所支配的肌纤维的异常, 均可引起异常肌电自发活动。脊髓损伤后肌电图检查下肢肌肉肌电活动, 可定性反映下运动神经元、周围神经和肌肉局部病理状态。脊髓损伤后, 肌电图检查常发现下肢肌肉存在异常自发活动, 提示可能存在下运动神经元变性。

H 反射的 H/M 波幅比值可反映运动神经元池的兴奋性, 兴奋性高低的变化与功能重组有关。Lee 等<sup>[16]</sup>对大鼠脊髓轻、中度挫伤和完全横断伤后胫神经 H 反射(从跖肌记录)情况进行比较, 结果显示轻、中度脊髓挫伤组伤后 4 周 H/M 比值增加, 而完全横断组在各时间段没有明显变化, 挫伤组行为学评分和 H 反射抑制间存在 U 型关系, 他认为 H 反射可提供客观定量的脊髓损伤后腰髓生理学变化的测定, 不全脊髓损伤运动神经元中等兴奋性时后肢功能恢复更好。Valero-Cabre 等<sup>[17]</sup>报道成年大鼠 T9 水平脊髓横断伤后, 刺激坐骨神经, 在胫前肌、腓肠肌和跖肌记录 H 反射, 发现脊髓完全横断伤后, 经粗的有髓传入纤维(A $\alpha$ 和 A $\beta$ )的反射反应仍然存在且兴奋性增加, 而传递 A $\delta$  和 C 纤维刺激的反射反应终止、随着时间的延长仅部分恢复, 他认为这些变化可能源于腰髓反射通路功能重组。

在脊髓损伤后进行运动单位数目测定(motor unit number estimation, MUNE)可直接反映运动单位或下运动神经元减少与否。Hunter 等<sup>[18]</sup>检测 23 例脊髓损伤患者胫前神经传导速度等及母外展肌 MUNE, 显示功能性运动单位数目明显减少。Yang 等<sup>[19]</sup>对 11 例颈髓损伤患者鱼际肌 MUNE 测定, 发现 8 例患者数目减少, 3 例在损伤后 4~5 年

仍正常, 他认为没有跨神经元变性的证据。但 Hunter 等<sup>[18]</sup>的检测病例病史多在半年内, 其结论可能有偏颇; 而 Yang 等<sup>[19]</sup>选择鱼际肌进行研究, 可能是颈髓损伤已损及鱼际肌神经元, 故存在方法学的问题, 其结果不可靠。脊髓损伤后运动单位数目变化到底如何, 仍需进一步研究。

轻微或怀疑有神经元变性, 通过单纤维肌电图可加以证实或排除。将颤抖和纤维密度的结果综合起来分析, 可推断出神经元病变所处阶段以及神经再支配是否完全。Aisen 等<sup>[20]</sup>报道, 单纤维肌电图研究显示脊髓损伤患者 1 年后远段脊髓前角细胞发生跨突触变性。Chang<sup>[21]</sup>使用单纤维肌电图检测 30 例脊髓损伤患者胫骨前肌, 神经肌肉的不正常表现提供了轴突变性的电生理学证据, 显示出脊髓损伤患者损伤节段以下的运动神经元发生了跨神经元变性, 且变性与病程和严重程度呈正相关。

脊髓损伤后神经电生理的变化可反映运动单位(包括运动神经元、轴突及其支配肌肉)的功能及结构乃至数目的变化, 从而可反映脊髓损伤后远端功能重组及跨神经元变性。是否能准确预测、评估远端功能及一些病理结果尚需进一步的大量临床及实验研究证实。

总之, 脊髓损伤后跨神经元变性与功能重组可能存在, 与痉挛及神经病理痛密切相关, 甚至产生脊髓不可逆的病理改变及相关症状。跨神经元变性是否可逆, 如何防治跨神经元变性及防止功能重组的不利作用, 从而缓解痉挛及神经病理痛, 尚需进一步研究。如果脊髓损伤后跨神经元变性存在且不可逆, 即使经细胞移植或基因治疗等使脊髓损伤节段解剖、功能恢复, 由于其头、尾端的结构或功能的改变, 完全的脊髓生理功能很难实现。研究脊髓损伤后跨神经元变性和功能重组, 可能对脊髓损伤的诊断、预后及治疗方法的疗效提供定量的评估标准。

### 4 参考文献

1. Van Alphen HA, Lammers HJ, Walder HAD. On a remarkable reaction of the motor neurons of the lumbosacral region after a traumatic cervical transection in a man[J]. Neuro-Chirurgie, 1962, 8(1): 328-330.
2. Desmedt JE. Progress in Clinical Neurophysiology[M]. Basel: Karger, 1978. 246-262.
3. Eidelberg E, Nguyen LH, Polich R, et al. Transsynaptic degeneration of motoneurons caudal to spinal cord lesions[J]. Brain Res Bull, 1989, 22(1): 39-45.
4. 胥少汀, 郭世绂. 脊髓损伤基础与临床[M]. 第二版. 北京: 人民卫生出版社, 2002. 232-246.
5. Jurkiewicz MT, Crawley AP, Verrier MC, et al. Somatosensory cortical atrophy after spinal cord injury: a voxel-based morphometry study[J]. Neurology, 2006, 66(5): 762-764.
6. Bose P, Parmer R, Reier PJ, et al. Morphological changes of the soleus motoneuron pool in chronic midthoracic contused rats[J]. Exp Neurol, 2005, 191(1): 13-23.
7. McBride RL, Feringa ER. Ventral horn motoneurons 10, 20 and

- 52 weeks after T-9 spinal cord transection[J].Brain Res Bull, 1992,28(1):57-60.
8. Bjugn R, Nyengaard JR, Rosland JH. Spinal cord transection--no loss of distal ventral horn neurons; modern stereological techniques reveal no transneuronal changes in the ventral horns of the mouse lumbar spinal cord after thoracic cord transection[J].Exp Neurol, 1997, 148(1):179-186.
9. Jain N, Florence SL, Qi HX, et al. Growth of new brainstem connections in adult monkeys with massive sensory loss[J].Proc Natl Acad Sci USA, 2000, 97(10):5546-5550.
10. Reisen HD, Colombo JA. Glial changes in primate cerebral cortex following long-term sensory deprivation [J].Brain Res, 2004, 1000(1-2):179-182.
11. Pettersson LG, Alstermark B, Blagovetchchenski E, et al. Killed digit movements in feline and primate -recovery after selective spinal cord lesions [J].Acta Physiol (oxf), 2007, 189(2):141-154.
12. Blanco JE, Anderson KD, Steward O. Recovery of forepaw gripping ability and reorganization of cortical motor control following cervical spinal cord injuries in mice[J].Exp Neurol, 2007, 203(2):333-348.
13. Landry ES, Rouillard C, Levesque D, et al. Profile of immediate early gene expression in the lumbar spinal cord of low-thoracic paraplegic mice [J].Behav Neurosci, 2006, 120(6):1384-1388
14. Ramu J, Bockhorst KH, Grill RJ, et al. Cortical reorganization in NT3 -treated experimental spinal cord injury: functional magnetic resonance imaging[J].Exp Neurol, 2007, 204(1):58-65.
15. Stroman PW, Kornelsen J, Bergman A, et al. Noninvasive assessment of the injured human spinal cord by means of functional magnetic resonance imaging [J].Spinal Cord, 2004, 42(2):59-66.
16. Lee JK, Emch GS, Johnson CS, et al. Effect of spinal cord injury severity on alterations of the H-reflex [J].Exp Neurol, 2005, 196(2):430-440.
17. Valero-Cabre A, Fores J, Navarro X. Reorganization of reflex responses mediated by different afferent sensory fibers after spinal cord transection[J].J Neurophysiol, 2004, 91(6):2838-2848.
18. Hunter J, Ashby P. Secondary changes in segmental neurons below a spinal cord lesion in man [J].Arch Phys Med Rehabil, 1984, 65(11):702-705.
19. Yang JF, Stein RB, Jhamandas J, et al. Motor unit numbers and contractile properties after spinal cord injury [J].Ann Neurol, 1990, 28(4):496-502.
20. Aisen ML, Brown W, Rubin M. Electrophysiologic changes in lumbar spinal cord after cervical cord injury [J].Neurology, 1992, 42(3):623-626.
21. Chang CW. Evident transsynaptic degeneration of motor neurons after spinal cord injury: a study of neuromuscular jitter by axonal microstimulation[J].Am J Phys Med Rehabil, 1998, 77(2):118-121.

(收稿日期:2007-02-26 修回日期:2007-08-30)

(本文编辑 李伟霞)

## 消息

# 中国老年学学会老年脊柱关节疾病专业委员会成立大会暨第一届学术会议征文通知

为适应我国老龄化社会发展,中国老年学学会老年脊柱关节疾病专业委员会成立大会暨第一届学术会议,定于2008年3月21日至23日在北京召开。

本专业委员会是经国务院民政部注册登记的非盈利性法人社团组织,业务主管为中国老年学学会,是以老年脊柱关节疾患临床经验、科研成果交流,预防、保健知识宣传等工作为中心的全国性二级学术团体。第一届主任委员由我国著名的脊柱外科专家党耕町教授担任。

在成立大会的同时将邀请国内知名专家就老年脊柱、关节疾患诊疗新进展进行专题讲座,并进行论文大会交流。

征文内容:老年性脊柱、老年性关节疾病、创伤的基础研究、临床经验和功能康复等相关内容。

征文要求:500-800字结构式中文摘要(目的、方法、结果和结论)一份,并提交 Word 文本电子版(可通过软盘或 E-mail 发送)。

截稿日期:2008年2月22日(以当地邮戳为准),逾期不予受理。

来稿请寄:北京市朝阳区垂杨柳南街2号,邮编:100022,北京市垂杨柳医院(北京微创医院)骨科 韩正锋。

联系电话:13466356425(韩正锋), (010)87720225, (010)67718822 转 2097。

E-mail: hanzhengfeng@163.com; LX\_Ren@sina.com。网址: www.rlxpldd.com。