

甲基强的松龙在急性脊髓损伤中的应用

孟祥龙, 苏庆军, 王庆一, 海涌

(首都医科大学附属朝阳医院骨科 100020 北京市)

中图分类号: R683.1, R459.1

文献标识码: A

文章编号: 1004-406X(2007)-01-0069-03

从 1978 年开始, 美国国立急性脊髓损伤研究会 (National Acute Spinal Cord Injury Study, NASCIS) 组织进行了三次大剂量甲基强的松龙 (MP) 冲击治疗急性脊髓损伤 (ASCI) 的临床试验, 肯定了 MP 是治疗 ASCI 的有效药物^[1-4]。随着 MP 的临床应用, 医学界对于 MP 的作用机制、可能引起的并发症、NASCIS 临床试验的合理性等问题不断进行着探索。

1 NASCIS 三次临床试验情况

NASCIS 从 1978 年开始共组织了三次大剂量 MP 冲击治疗 ASCI 的临床试验, 分别称为 NASCIS I~III 临床试验。1984 年 Bracken 等^[5]报告了 NASCIS I 的研究情况。试验将 330 例 ASCI 患者分为大剂量 MP 治疗组 (165 例) 和小剂量 MP 治疗组 (165 例), 均在伤后 48h 内接受 MP 治疗。大剂量组首次静脉给药 1000mg, 10min 内滴完, 冲击治疗结束后每隔 6h 静脉给药 250mg, 1min 内滴完, 连续给药 10d; 小剂量组首次静脉给药 100mg, 10min 内滴完, 冲击治疗结束后每隔 6h 静脉给药 25mg, 1min 内滴完, 连续给药 10d。在伤后 6 周、6 个月检查, 两组患者针刺觉、触觉反应和运动功能恢复没有明显差别; 同时观察到大剂量组患者伤口感染发生率是小剂量组的 3.6 倍, 有统计学差异 ($P < 0.05$), 两组其它并发症的发生率未见明显差异。NASCIS I 认为伤后 48h 之内大剂量 MP 治疗 ASCI 无效。

1990 年 Bracken 等^[6]报告了 NASCIS II 的研究结果。将参与试验的 487 例 ASCI 患者分为 MP 治疗组 (162 例)、纳洛酮治疗组 (154 例) 和安慰剂治疗组 (171 例), 又将每组患者分为脊髓完全性损伤和不完全性损伤、伤后 8h 以内 (包括 8h) 治疗和受伤 8h 后治疗。MP 治疗组静脉给药, 30mg/kg, 15min 内滴完, 间隔 45min 后以 5.4mg/kg/h 连续维持给药 23h; 纳洛酮治疗组静脉给药, 5.4mg/kg, 15min 内滴完, 间隔 45min 后以 4.0mg/kg/h 连续维持给药 23h。分别与安慰剂治疗组患者在伤后 6 周、6 个月和 1 年^[7]时的运动功能、针刺觉和触觉反应进行对比, 结果显示伤后 8h 以内大剂量 MP 治疗组神经功能的改善与安慰剂组相比有统计学差异 ($P < 0.05$), 纳洛酮组与安慰剂

组在针刺觉、触觉反应和运动功能的改善方面无统计学差异。对于完全性脊髓损伤和不完全性脊髓损伤患者, MP 冲击治疗都有意义。各治疗组在并发症和死亡率方面无明显差别。NASCIS II 认为 ASCI 患者伤后 8h 以内使用 MP 冲击治疗可显著改善受损脊髓的神经功能。

Bracken 等^[8]为了排除 NASCIS II 试验结果的偶然性, 探索更合理的治疗方案, 进行了第三次大剂量 MP 冲击治疗的临床试验 (NASCIS III)。参与试验的 499 例 ASCI 患者被分为 24h MP 用药组 (166 例)、48h MP 用药组 (167 例) 和替拉扎特 (tirilazad mesylate, TM) 组 (166 例), 又将每组患者分为脊髓完全性损伤和不完全性损伤、伤后 3h 以内 (包括 3h) 救治和伤后 3~8h 救治进行结果统计。试验严格限制 ASCI 后 8h 内接受治疗。所有参与试验的患者在分组前静脉给予 30mg/kg MP, 在冲击后 3h 内, 根据不同的分组接受 MP (静脉 5.4mg/kg/h 维持 24h 或 48h) 或者 TM (每隔 6h 静脉给药 2.5mg/kg, 15~20min 滴完, 至 48h)。在伤后 6 周、6 个月和 1 年^[9]进行观察, 发现伤后 3h 以内接受 MP 治疗的患者 24h 用药与 48h 用药对运动功能的改善无明显差别; 伤后 3~8h 接受 MP 治疗的患者, 48h 用药比 24h 用药显示了更明显的运动功能改善, 有统计学意义 ($P < 0.05$); TM 治疗组患者与 24h MP 治疗组患者有相同程度的运动功能改善。在针刺觉和触觉恢复方面, 24h MP、48h MP 治疗和 TM 治疗都有一定程度的改善, 但是未观察到明显的差异。伤后 3~8h 接受治疗的完全性脊髓损伤组和不完全性脊髓损伤组患者, 48h MP 治疗组比 24h MP 治疗组和 TM 治疗组显示了明显的运动功能改善。48h MP 用药组败血症和严重肺部感染发病率更高 (分别为 2.6% 和 5.8%), 其它并发症三组之间无明显差别。NASCIS III 认为 ASCI 患者在伤后 3h 以内应用 MP 治疗, 应维持治疗 24h; 伤后 3~8h 应用 MP 治疗, 应维持治疗 48h。

2 对 NASCIS 方案的不同见解

在 NASCIS II 和 NASCIS III 的研究结果被大多数学者认可的同时, 也有一些学者对 NASCIS 的研究提出了质疑。Hurlbert 等^[10]对 NASCIS II 和 NASCIS III 的实验设计、原始数据、研究结果和结论进行分析, 指出从 NASCIS II 和 NASCIS III 不能得出早期神经功能改善是应用大剂量

第一作者简介: 男 (1976-), 主治医师, 医学硕士, 研究方向: 脊柱脊髓外科

电话: (010)85231326 E-mail: xlxiang76@126.com

MP 的结果,而且不能以 NASCIS II 为标准方案设计 NASCIS III 试验,故不能将 MP 冲击治疗做为 ASCI 的标准治疗方案加以推荐。NASCIS II 和 NASCIS III 得出的 MP 疗效只能做为随机事件,应用 24h MP 治疗 ASCI 患者作为临床研究可以考虑,但 48h 方案不推荐使用。Pointillart 等^[7]将 106 例 ASCI 患者随机分成四组,分别给予 MP(NASCIS II 方案)、尼莫地平(0.15mg/kg/h 静脉维持 2h,0.03mg/kg/h 维持 7d)、二者合用或二者都不用,按照美国脊髓损伤协会(ASIA)制定的脊髓损伤神经功能分级标准评定神经损伤程度和恢复结果,同时对需要减压和稳定的患者均尽早手术。随访 1 年,发现 MP 和手术治疗对脊髓损伤的恢复没有明显影响,且使用 MP 增加了感染机会,唯一有影响的因素是脊髓损伤的严重程度。他认为是否采用大剂量 MP 治疗 ASCI 应慎重考虑。

Molloy 等^[8]在欧洲颈椎研究协会(ECSRS)上对与会代表就 ASCI 患者是否应用大剂量 MP 进行了问卷调查,其中 75% 的代表表示在 ASCI 患者中使用过或推荐使用过大剂量 MP;但也有相当多的代表提出反对意见或持保留意见,主要是他们认为不能证实应用 MP 后患者肢体功能的改善与 MP 的作用有关,同时也对 NASCIS 所采用的统计学方法和在 NASCIS III 中缺乏安慰剂做为对照组提出疑问。Molloy 等认为,由于存在以上疑问,NASCIS 试验应该重做。

3 对大剂量 MP 并发症的观察

Galantiuk 等^[9]将 32 例急性颈髓和上胸髓损伤患者(C3~C6 20 例,C6~C7 6 例,T1~T6 6 例,某城市一级创伤中心)分为 MP 治疗组(14 例)和非 MP 治疗组(18 例),MP 治疗组患者根据 NASCIS II 方案应用大剂量 MP 治疗,结果显示 MP 治疗组中存在不同程度的免疫抑制,肺部感染机会大,且住院时间长(MP 治疗组平均住院时间为 44.4d,非 MP 治疗组平均住院时间为 27.7d),住院费用也高。Matsumoto 等^[10]将 46 例颈髓损伤患者平均分为两组,分别给予大剂量 MP(根据 NASCIS II 方案)和安慰剂,随访 2 个月,MP 治疗组 13 例(56.5%)、安慰剂组 8 例(34.8%)患者发生并发症,两组之间无显著性差异;MP 组 8 例、安慰剂组 1 例患者发生肺部感染,两组之间存在显著性差异($P<0.05$);MP 组 17.4% 患者发生胃肠道并发症,而安慰剂组无此并发症,存在显著性差异($P<0.05$);同时观察到 60 岁以上老人 MP 治疗后发生肺部感染的机率更高($P<0.05$),应特别关注。Gerndt 等^[11]比较了 93 例按照 NASCIS II 方案应用 MP 治疗的 ASCI 患者与 47 例未应用 MP 治疗的 ASCI 患者的治疗结果,应用 MP 组患者住院期间肺部及泌尿系感染的机会均明显增加,重症监护的时间延长。可见 MP 冲击治疗 ASCI 会引发免疫抑制,增加感染机会。

大剂量 MP 是否引起股骨头等部位的骨缺血性坏死和内脏功能的损害呢?Wing 等^[12]观察了 59 例按照 NASCIS

II 方案接受大剂量 MP 治疗的 ASCI 患者和 32 例未接受大剂量 MP 治疗的 ASCI 患者(排除年龄因素和相关易患因素),在其伤后至少 6 个月(6~46 个月)对其股骨头和肱骨头进行了 MRI 检查,发现两组均无骨缺血性坏死病例。为什么在 MP 冲击组未发现骨缺血性坏死的病例呢?作者认为只有在使用 MP 冲击的患者已患有血管炎的前提下,MP 冲击治疗才可能引发骨缺血性坏死。作者应用二项分布统计学方法计算出在应用 MP 的患者中发生骨缺血性坏死的机率小于 5%,因而认为短期使用大剂量 MP 不会增加骨缺血性坏死的机会。Drescher 等^[13]对猪进行了 NASCIS II 方案的大剂量 MP 冲击实验,在开始治疗前和治疗后 1h、24h 分别测量椎体松质骨、皮质骨、终板、椎弓根和椎间盘的血流,结果显示治疗前后在上述部位无血流变化,因此认为大剂量 MP 冲击不会造成骨缺血性坏死的可能,但作者未提供长期随访结果。Shepard 等^[14]对参与 NASCIS II 的 487 例患者用药后 24h、3d 和 10d 测定谷丙转氨酶、谷草转氨酶、碱性磷酸酶和总胆红素,发现大剂量 MP 对肝功能无明显影响,肝功能异常是脊髓损伤的结果,而与大剂量 MP 治疗无关。Kubeck 等^[15]对脊髓损伤的大鼠进行 MP 冲击(NASCIS II 方案,根据人的 MP 使用剂量换算成鼠的使用剂量),用药后 0、4、8、16、24、48h 分别取大鼠的肺、心脏、胃肠、肾、肝和脾组织进行病理切片观察,脾是最早出现变化的器官,表现为淋巴细胞的减少;在不同的观察时间段可以见到肺间质充血和肺组织中嗜酸性粒细胞增加以及肠粘膜水肿坏死,而肝、心脏和肾无明显组织学变化。

4 对穿透性 ASCI 应用 MP 的观察

Levy 等^[16]对 252 例火器穿透性 ASCI 患者进行了回顾性研究,其中 16 例未按照 NASCIS II 方案使用 MP 的 ASCI 患者排除在外。55 例 ASCI 患者根据 NASCIS II 方案进行了大剂量 MP 冲击,与 181 例未使用 MP 治疗的 ASCI 患者进行对比,发现 MP 冲击对穿透性 ASCI 无明显疗效,只有入院时的脊髓损伤程度和住院期间进行康复练习的天数与治疗结果有关,入院时损伤程度越轻、住院期间进行康复练习时间越长的患者恢复的结果越好,同时作者发现穿透性脊髓损伤患者应用 MP 治疗后未增加住院期间的感染和深静脉血栓的发生,亦未增加死亡率。Prendergast 等^[17]对 31 例穿透性 ASCI 患者进行回顾性研究,其中 16 例按 NASCIS II 方案使用 MP 治疗者的运动功能和 15 例未使用 MP 治疗者的运动功能分别与其入院时运动功能进行对比,在伤后 3d 和 7d,观察到未使用 MP 组存在一定程度的运动功能改善,而 MP 冲击组运动功能明显恶化;伤后 2 周、1 个月、2 个月的运动功能与伤后 1 周对比,两组均未观察到进一步的改善。伤后 2 个月内,MP 冲击组与未使用 MP 组的感觉功能与入院时相比无明显变化,作者未对 MP 治疗组患者的并发症进行研究。可见 MP 冲击治疗不利于穿透性 ASCI 的神经功能恢复。

综上所述, 尽管对于大剂量 MP 冲击疗法治疗 ASCI 还存在一些争议, MP 的作用机理尚未完全清楚, 而且大剂量 MP 冲击会引起一定的并发症, 但 ASCI 的治疗是当今全球性医疗棘手的问题, MP 仍是为数不多的治疗 ASCI 有效的药物之一, 值得进一步推广及深入研究。

5 参考文献

1. Bracken MB, Shepard MJ, Collins WF, et al. A randomized, controlled trial of methylprednisolone or naloxone in the treatment of acute spinal cord injury: results of the Second National Acute Spinal Cord Injury Study[J]. N Engl J Med, 1990, 322(20):1405-1411.
2. Bracken MB, Shepard MJ, Collins WF Jr, et al. Methylprednisolone or naloxone treatment after acute spinal cord injury: 1-year follow-up data. Results of the Second National Acute Spinal Cord Injury Study[J]. J Neurosurg, 1992, 76(1):23-31.
3. Bracken MB, Shepard MJ, Holford TR, et al. Administration of methylprednisolone for 24 or 48 hours or tirilazad mesylate for 48 hours in the treatment of acute spinal cord injury: results of the Third National Acute Spinal Cord Injury Randomized Controlled Trial[J]. JAMA, 1997, 277(20):1597-1604.
4. Bracken MB, Shepard MJ, Holford TR, et al. Methylprednisolone or tirilazad mesylate administration after acute spinal cord injury: 1-year follow up. Results of the Third National Acute Spinal Cord Injury Randomized Controlled Trial [J]. J Neurosurg, 1998, 89(5):699-706.
5. Bracken MB, Collins WF, Freeman DF, et al. Efficacy of methylprednisolone in acute spinal cord injury[J]. JAMA, 1984, 251(1):45-52.
6. Hurlbert RJ. Methylprednisolone for acute spinal cord injury: an inappropriate standard of care [J]. J Neurosurg, 2000, 93(Suppl 1):1-7.
7. Pointillart V, Petitjean ME, Wiart L, et al. Pharmacological therapy of spinal cord injury during the acute phase [J]. Spinal Cord, 2000, 38(2):71-76.
8. Molloy S, Price M, Casey AT. Questionnaire survey of the views of the delegates at the European Cervical Spine Research Society meeting on the administration of methylprednisolone for acute traumatic spinal cord injury [J]. Spine, 2001, 26(24):E562-564.
9. Galandiuk S, Raque G, Appel S, et al. The two-edged sword of large-dose steroids for spinal cord trauma [J]. Ann Surg, 1993, 218(4):419-425.
10. Matsumoto T, Tamaki T, Kawakami M, et al. Early complications of high-dose methylprednisolone sodium succinate treatment in the follow-up of acute cervical spinal cord injury[J]. Spine, 2001, 26(4):426-430.
11. Gerndt SJ, Rodriguez JL, Pawlik JW, et al. Consequences of high-dose steroid therapy for acute spinal cord injury [J]. J Trauma, 1997, 42(2):279-284.
12. Wing PC, Nance P, Connell DG, et al. Risk of avascular necrosis following short term megadose methylprednisolone treatment [J]. Spinal Cord, 1998, 36(9):633-636.
13. Drescher WR, Weigert KP, Bunge MH, et al. Spinal blood flow in 24-hour megadose glucocorticoid treatment in awake pigs [J]. J Neurosurg, 2003, 99(Suppl 3):286-290.
14. Shepard MJ, Bracken MB. The effect of methylprednisolone, naloxone, and spinal cord trauma on four liver enzymes: observations from NASCIS 2. National Acute Spinal Cord Injury Study [J]. Paraplegia, 1994, 32(4):236-245.
15. Kubeck JP, Merola A, Mathur S, et al. End organ effects of high-dose human equivalent methylprednisolone in a spinal cord injury rat model [J]. Spine, 2006, 31(3):257-261.
16. Levy ML, Gans W, Wijesinghe HS, et al. Use of methylprednisolone as an adjunct in the management of patients with penetrating spinal cord injury: outcome analysis [J]. Neurosurg, 1996, 39(6):1141-1148.
17. Prendergast MR, Saxe JM, Ledgerwood AM, et al. Massive steroids do not reduce the zone of injury after penetrating spinal cord injury [J]. J Trauma, 1994, 37(4):576-579.

(收稿日期:2005-11-11 修回日期:2006-12-10)

(本文编辑 李伟霞)

消息

2007 SICOT 国际矫形外科会议通知

为了促进国际间学术交流及对前沿理论与新技术的探索, 国际创伤与矫形外科学会(SICOT)中国分会与中华外科杂志拟于2007年4月6~8日在上海联合举办“SICOT Shanghai Congress 2007”。会上将邀请国内、外著名专家做高水平的专题学术报告。届时欢迎国内外同道们与会并参加学术交流。本次会议征文等相关事宜通知如下。

征文内容不限, 以当前临床前沿课题为主, 包括脊柱、关节及四肢外科等。征文要求: (1) 未公开发表之论著; (2) 英文投稿; (3) 以大摘要形式撰写论文, 具体要求请参考会议通知或网站投稿指导; (4) 请写明作者姓名、单位、通讯地址、邮编、联系方式(手机号码)等。

征文请用电子邮件方式发送至 sicot-shanghai2007@yahoo.com.cn 或 zhaodinglin@hotmail.com, 或请函寄上海浦东新区即墨路150号上海东方医院骨科“SICOT Shanghai Congress 2007”秘书处, 邮政编码: 200120。

欢迎各地骨科医师参加。详细内容请查阅本会议网站: www.sicot-shanghai2007.org。