

综述

信号通路与脊髓损伤后神经细胞修复研究进展

卢志有, 林斌

(福建医科大学附属教学医院 解放军第 175 医院骨科医院 363000 漳州市)

doi: 10.3969/j.issn.1004-406X.2011.07.19

中图分类号: R683.2 文献标识码: A 文章编号: 1004-406X(2011)-07-0610-04

脊髓损伤(spinal cord injury, SCI)指因直接暴力或间接暴力作用于正常脊柱和脊髓组织,致损伤平面以下脊髓各项功能,包括运动、感觉、括约肌和反射功能障碍,是人类致残率较高的疾患之一。目前对脊髓损伤的治疗主要包括早期的手术治疗及中后期药物的干预,取得了一定的疗效。近年来随着对各种信号通路研究的深入,通过干预各种信号通路达到治疗脊髓损伤有了进一步发展,作者将近年来主要信号通路与脊髓损伤后神经细胞修复的研究进展综述如下。

1 细胞凋亡信号通路

1.1 组成

脊髓损伤后细胞凋亡是多基因参与的调控过程,这些基因包括半胱氨酸天冬氨酸特异性蛋白酶(caspase)基因家族、凋亡相关蛋白 Fas 及其配体 FasL 系统、p53 基因、凋亡相关基因 Bcl-2 家族和即刻早基因(IEG)等。目前研究较透彻的主要有内、外源性细胞凋亡信号途径^[1]。

外源性凋亡受体途径:其关键步骤是死亡诱导信号复合物的形成,有 8 种受体,都属于 TNF α 家族成员。其途径为:Fas 结合 FasL $\rightarrow$ Fas 三聚体,激活死亡结构域 $\rightarrow$ 募集 FADD 分子(接头蛋白) $\rightarrow$ Fas-FasL-FADD $\rightarrow$ 死亡诱导信号复合物(DISC),并激活死亡效应域 $\rightarrow$ caspase 8 自我激活 $\rightarrow$ 激活 caspase 3 $\rightarrow$ 细胞凋亡。

内源性线粒体途径:其关键步骤是细胞色素 C 从线粒体膜间隙释放到细胞浆;进入胞浆的细胞色素 C 与 Apaf 1、ATP/dATP 结合 $\rightarrow$ 形成凋亡体(apoptosome) $\rightarrow$ Apaf 1 通过胱天蛋白酶募集域(CARD)与 caspase 9 前体的 CARD 相互作用而募集 caspase 9 前体 $\rightarrow$ caspase 9 自我激活 $\rightarrow$ 激活 caspase 3 $\rightarrow$ 细胞凋亡。

上述两条途径最终汇集到 caspase 3,所以目前干预凋亡研究主要针对 caspase 3,如 caspase 3 抑制剂,主要有蛋白类抑制剂、人工合成的四肽抑制物、代谢产物如尿酸^[2]、激素类药物如甲基强的松龙(methylprednisolone,

MP)、二甲胺四环素^[3,4],神经营养因子,细胞移植和传统的中医中药及电针等。

1.2 在脊髓损伤后神经细胞修复中作用

Yu 等^[5]通过研究脊髓型颈椎病导致的脊髓损伤发现通过抑制外源性凋亡受体途径中的 fas,能够明显减弱神经的退变及促进神经细胞修复,从而改善神经功能,为脊髓型颈椎病外科减压手术的一个良好的补充。Sasaki 等^[6]研究发现,大鼠脊髓损伤后 3h 细胞色素 C 于线粒体中释放,随后出现 caspase 3 及有关细胞凋亡,caspase 3 活性升高时间早于凋亡,可见 caspase 3 活化是细胞凋亡早期生化指标。Barut 等^[7]分别在损伤前和损伤后给予脊髓损伤动物模型 caspase 3 抑制剂,可显著减少脊髓损伤后细胞凋亡,并能改善神经功能。因此,深入研究 caspase 3 抑制剂如何降低脊髓损伤后细胞凋亡,寻找高选择性 caspase 3 阻滞剂,可能是下一步细胞凋亡信号途径治疗脊髓损伤的研究重点。

2 Rho/Rock 信号通路

2.1 组成

Rho GTP 酶又称小 G 蛋白,可与许多分子相互作用,作为一种信号来调整神经元的形成。它通过激活其下游靶分子——Rho 相关卷曲螺旋形成蛋白激酶(Rho associated coiled coil forming protein kinase, Rock),激活的 Rock 可以使许多靶蛋白包括肌球蛋白轻链磷酸化,从而调节神经元细胞骨架的重新排列。

Rho/Rock 信号转导通路的关键信号分子包括 Rho GTP 酶、Rock 和肌球蛋白磷酸酶。Rho 具有 RhoA、RhoB 和 RhoC 三种异构体,加上后来发现的 Rac1、Rac2、Cdc42,共同构成 Ras 单体 GTP 酶超家族——Rho 超家族^[8]。Rock 属于丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶家族成员,是目前功能研究最为清楚的 Rho 下游靶效应分子^[9]。它的分子结构包括氨基端的催化结构域、中间的 Rho 结合的卷曲螺旋结构域和羧基端 PH 结构域。Rock 接受 Rho 传递的活化信号,发生多个氨基酸位点的磷酸化而激活,并介导其下游一系列磷酸化/脱磷酸化反应。肌球蛋白磷酸酶是活化 Rock 的底物,接受 Rho/Rock 的活化信号发生磷酸化,而使其自身失活;失活的肌球蛋白磷酸酶不能将肌球蛋白轻链(myosin light chain, MLC)脱磷酸化,使得细胞浆内磷酸化 MLC 水平提

第一作者简介:男(1981-),住院医师,硕士在读,研究方向:脊柱与脊髓损伤

电话:(0596)2931538 E-mail:luzhiyou334@sohu.com

通讯作者:林斌 E-mail:linbin813@163.com

升,肌动-肌球蛋白交联增加,从而促进肌动蛋白微丝骨架的聚合^[10]。

Rho 能被多种细胞因子和炎症介质活化,包括血小板源性生长因子、转化生长因子 β 、内皮素-1、血管紧张素 II、白介素-1 均能激活 Rho/Rock 信号通路^[11]。Rho 被多种外界刺激信号活化后,从 GDP 结合的失活状态转变为 GTP 结合的活化状态,并发生膜转位,活化的 Rho 将信号传递给 Rock,使其分子中的 854 位丝氨酸和 697 位苏氨酸磷酸化而激活,再依次将其底物肌球蛋白磷酸酶磷酸化而使之失活。失活的肌球蛋白磷酸酶不能将 MLC 脱磷酸化,胞浆 MLC 磷酸化水平上升。MLC 磷酸化水平在非平滑肌细胞中则控制肌动蛋白微丝骨架的聚合,使肌动蛋白磷酸化,解聚,最终导致生长锥塌陷。而目前已知轴突的生长起始于生长锥,生长锥能够通过感受外界环境的信号来决定轴突生长的方向以及延伸的长度,当生长锥接触到髓鞘中的这些抑制因子后,其细胞骨架结构就会发生变化,继而引起生长锥塌陷、回缩,轴突生长停止^[12]。

2.2 在脊髓损伤后神经细胞修复中作用

Fujimura 等^[13]的体内外研究证实,通过抑制 Rho/Rock 信号转导通路,能明显降低神经轴突的退变和神经细胞的坏死,对于脊髓损伤后神经细胞的修复将有明显促进作用。黄贻泽等^[14]研究了 Y-27632 对脊髓损伤微环境下新生大鼠背根节神经元轴突再生的影响后发现,Rho 蛋白激酶 II (Rho-associated coiled coil containing protein kinase II, Rock II) 的特异性抑制剂 Y-27632 能明显促进新生大鼠背根节(dorsal root ganglion, DRG)神经元轴突再生和延长。Lehmann^[15]、肖卫东^[16]、Dergham^[17]、Fournier 等^[18]一系列实验证明,Rho mRNA 表达水平与脊髓损伤后轴突再生机能恢复相关。国内另外一些作者^[19]研究提示阻断 Rho/Rock 信号转导通路能较好地促进轴突再生及损伤脊髓运动和传导功能的恢复。Chen 等^[20]在海马趾的神经细胞中发现,Cypin 作用于 RhoA 下游,调节树突的生长,而活化的 RhoA 抑制 Cypin 蛋白表达,减少树突的数量。通过最近国内外研究可知,如何抑制 Rho/Rock 信号通路中的 RhoA 和它下游的激酶 Rock 活性,以及寻找更具特异性、安全性的通路抑制剂,将成为脊髓损伤后神经细胞修复的一个重要方向。

3 Wnt/ β -catenin 信号通路

3.1 组成

经典的 Wnt 信号通路在整个生物进化过程中有着高度的保守性。以前研究表明它的异常活化与多种肿瘤的发生和进展有着密切的关系。近年的研究发现它在神经干细胞的增殖、分化调控上也有着重要的作用。Wnt 蛋白与细胞外基质分子紧密相连,通过与相应受体结合而发挥生物学效应。首先 Wnt 基因编码产物分泌到细胞外,并与临近细胞或本身表面受体 Frizzled 蛋白(卷曲蛋白)或低密度脂蛋白受体相关蛋白家族 5/6 (LRP5、LRP6)^[21]相结合,Wnt

蛋白与受体结合后,通过磷酸化的 Dishevelled 蛋白将信号传至细胞内,抑制 APC、GSK-3 β 、Axin、 β -catenin、CK-1 α 破坏复合物的活性,引起 β -catenin 在胞浆内的积累。活化的 β -catenin 在胞质中稳定的积聚,并可以进入细胞核,在核内 β -catenin 破坏淋巴增强因子 (Lef)/T 细胞因子 (Tcf) 家族与 Groucho、CBP 抑制蛋白形成的复合物,并与 Lef-Tcf 转录因子家族成员结合,激活转录因子,诱导相应的靶基因 cmyc、cyclinD-1、neurogenins、NRSF/REST、Eph-rins 等的表达^[22]。从而对细胞的增殖分化及细胞周期进行调节。

3.2 在脊髓损伤后神经细胞修复中作用

大量的实验也证实了 Wnt 在神经干细胞/神经前体细胞增殖、分化过程中具有调控作用,如 David^[23]、Miyashita 等^[24];另 Suh 等^[25]研究提示 Wnt 蛋白能明显促进大鼠脊髓损伤后神经轴突的再生与神经功能的恢复。国内一些学者如梁新军等^[26]研究了大鼠脊髓损伤后 Wnt 信号分子的表达变化提示,Wnt 信号在脊髓损伤后的早期被激活,其可能与脊髓损伤后的修复再生有关;邢雪松^[27]认为 Wnt-1 时间依赖性的表达与海马缺血损伤后 ENSCs 的增殖分化相吻合,说明 Wnt-1 在神经干细胞的早期增殖分化中有重要调控作用。

4 MAPK 信号通路

4.1 组成

丝裂原活化蛋白激酶(mitogen activated protein kinase, MAPK) 超家族包括 ERK1/2、JNK/sAPK 和 p38 MAPK,其中 ERK1/2 信号转导途径主要对细胞的生长、分裂和分化信号进行传导^[28],JNK/sAPK 和 p38 MAPK 信号转导途径主要对炎性细胞因子和多种类型的细胞应激信号如热休克、高渗、紫外线、前炎症因子等进行传导^[29,30],Kummer 等^[31]发现其也参与缺乏神经生长因子体外培养的神经细胞的死亡,以及神经系统兴奋性毒性反应。

MAPK 通路是细胞增长有关信号刺激(包括脊椎类动物细胞生长、增殖、分化的细胞内信息)传递的交汇点和共同通路。它的级联反应实际上是分三步进行的:首先是 MAPKK 激酶(MAPKK kinase, MKKK)磷酸化激活 MAPK 激酶(MAPK kinase, MKK),后者活化后(磷酸化后)可激活 MAPK,活化的 MAPK 再去激活一些转录因子,从而调控基因表达。活化的 MAPK 可被磷酸酶去磷酸化而失活,这其中丝裂原活化蛋白激酶磷酸酶(mitogen activated protein kinase phosphatase-1, MKP-1)的作用最为重要^[32]。MKP-1 由 MAPK 激活,并能够使 p38、JNK 和 ERK 的酪氨酸、苏氨酸残基去磷酸化,从而形成一个调节环路^[33]。此外,细胞外信号调节激酶(extracellular Signal-regulated kinases, ERK)作为 MAPK 家族成员之一,广泛存在于中枢神经系统中,其磷酸化后激活细胞外信号调节激酶(P-ERK)主要引起小胶质细胞的增殖和活化,分泌细胞因子及 TNF 等,促进损伤后的炎症反应,清除坏死变性组织^[34]。

4.2 在脊髓损伤后神经细胞修复中作用

最近研究显示 ERK1/2 信号转导途径对脊髓损伤后神经功能的恢复有着负面的影响^[35];而 Gwak 等^[36]研究提示维持 p38 MAPK 的活跃能明显促进脊髓损伤后神经细胞的再生,促进神经功能的恢复;研究表明^[37],在脊髓损伤后神经元和胶质细胞的凋亡过程中可以看到 p38MAPK 表达的增加,说明脊髓损伤后存在 p38 MAPK 信号转导通路的改变。但对于 MAPK 信号通路对脊髓损伤后有着促进或抑制的作用有待进一步研究。

5 Notch 信号通路

5.1 组成

Notch 信号通路的核心组件包括 Notch 受体,DSL (Delta/Serrate/LAG22) 配体和 CSL [CBF1/Suppressor of Hairless(Su(H))/LAG21]DNA 结合蛋白三大部分。激活 Notch 通路的一个关键因素是解聚素金属蛋白酶(ADAM)对 Notch 受体的裂解。Notch 受体与配体结合后,激活金属蛋白酶家族的肿瘤坏死因子 α 转换酶(TACE),TACE 在 S2 位置切割 Notch 受体,切去大部分胞外区,由此导致跨膜区和胞内区构型变化,诱导 Presenilin 在 S3 位置切割 Notch 受体,释放受体胞内区(NICD),在细胞核内 NICD 经 Arkin 重复序列与 CBF1(RBPJ-K)结合,与 SMRT、CIR 等转录抑制辅助因子共同形成转录抑制复合物,抑制靶基因转录。Notch 通路是通过旁抑制效应调节的,旁抑制效应被认为是决定神经干细胞分化的一个关键环节^[38-40]。

5.2 在脊髓损伤后神经细胞修复中作用

Zhang 等^[41]研究发现,Notch 信号途径的活化能促进脊髓源性神经干细胞的增殖,但抑制其向神经细胞分化。Notch 信号是少突胶质细胞祖细胞(OPC)分化的抑制剂,可能抑制髓鞘再生。在中枢神经系统髓鞘形成过程中,通过 Notch-1 受体和它的下游效应子 Hes,轴突表达的 Jagged-1 抑制 OPC 分化,并且在控制 OPC 分化和髓鞘形成的时间上起着重要作用^[42]。Jepsen 等^[43]在研究神经干细胞向神经细胞转化过程中发现,SMRT 能阻止其转化,提示 Notch 信号通路的活化在一定程度上阻止神经干细胞向神经细胞的分化。Setan 等^[44]通过对鼠大脑皮质神经元成熟过程的研究发现,低水平的 Notch 信号可能与神经细胞的伸展有关,并有利于神经细胞间的联接数目增加。Notch 信号通路是一个多步骤、多因素参与及非常复杂的信号转导过程,要全面了解 Notch 信号在脊髓损伤中神经修复与再生中的作用,尚需做更深入的尤其在分子水平上的研究。

6 mTOR 信号通路

6.1 组成

哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)是一类脯氨酸调控的丝氨酸-苏氨酸蛋白激酶,为结构复杂的大分子蛋白。其信号通路主要为:mTOR 由丝氨酸-苏氨酸蛋白激酶

(Akt)激活,激活下游 p70 核糖体蛋白 S6 激酶(p70s6k)、信号转导和转录激活因子-3(STAT-3);并可抑制视网膜母细胞瘤蛋白(pRb)、细胞周期调节蛋白(p27)、真核细胞起始因子 4E 结合蛋白(4E-BP1),从而引起细胞周期转录和翻译的改变,导致细胞增生或凋亡。目前研究证实雷帕霉素(RAPA)^[45]和 FK506 结合蛋白 12(FKBP12)可抑制 mTOR 活性。

6.2 在脊髓损伤后神经细胞修复中作用

Wang 等^[46]研究发现 Nogo-66 能通过激活 mTOR/STAT-3 信号转导通路促进神经干细胞诱导分化为星形胶质细胞,加入雷帕霉素抑制该通路后,神经干细胞分化为胶质细胞明显减少。Codeluppi 等^[45]研究也发现,在脊髓损伤大鼠体内激活 mTOR 信号通路,可促进星形胶质细胞肥大形成神经胶质瘢痕,加入雷帕霉素抑制剂后,星形胶质细胞活性降低,神经胶质瘢痕形成减少,有利于轴突再生从而促进脊髓神经功能恢复。

7 小结

除了上述主要信号通路外,丁鹏等^[46]研究单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)及其受体 CCR2 信号通路对骨髓基质细胞向脊髓全横断损伤区迁移,从而促进脊髓损伤后的恢复。另 JAK/STAT、MEK/ERK、PI3/AKT 实属 MAPK 信号通路里的一部分,由于篇幅有限,在此不累述。脊髓损伤后神经功能的恢复目前仍是神经外科与骨科领域中各医务工作者们的研究课题,目前研究信号通路与脊髓损伤神经细胞修复关系的文献较多,但主要都研究单一信号通路,各信号通路之间有无联系及联合多种通路治疗脊髓损伤有无更佳效果,尚需进行更深一步的研究,将为脊髓损伤的治疗提供更为广泛的途径。

8 参考文献

- 冯作化.医学分子生物学[M].北京:人民卫生出版社,2005.150-155.
- Lau A,Arundine M,Sun HS,et al.Inhibition of caspase-mediated apoptosis by peroxynitrite in traumatic brain injury[J].J Neurosci,2006,26(45):11540-53.
- 陈钢,梁群,徐卫国.二甲胺四环素对大鼠脊髓损伤后 Caspase-3 表达及细胞凋亡的影响[J].中国矫形外科杂志,2005,(18):1413-1415.
- Festoff BW,Ameenuddin S,Arnold PM,et al.Minocycline neuroprotects, reduces microgliosis, and inhibits caspase protease expression early after spinal cord injury[J].J Neurochem,2006,97(5):1314-1326.
- Yu WR,Liu T,Kiehl TR,et al. Human neuropathological and animal model evidence supporting a role for Fas-mediated apoptosis and inflammation in cervical spondylotic myelopathy [J].Brain,2011,134(5):1277-1292.
- Sasaki C,Kitagawa H,Zhang WR,et al.Temporal profile of cytochrome c and caspase-3 immunoreactivities and TUNEL

- staining after permanent middle cerebral artery occlusion in rats[J].*Neurol Res*, 2000, 22(2): 223-228.
7. Barut S, Unlu YA, Karaoglan A, et al. The neuroprotective effects of z-DEVD.fmk, a caspase-3 inhibitor, on traumatic spinal cord injury in rats [J].*Surg Neurol*, 2005, 64 (3): 213-220.
 8. Symons M, Settleman J. Rho family GTPases; more than simple switches[J].*Trends Cell Biol*, 2000, 10(10): 415-419.
 9. Ishizaki T, Naito M, Fujisawa K, et al. p160ROCK, a Rho-associated coiled-coil forming protein kinase, works downstream of Rho and induces focal adhesions[J].*FEBS Lett*, 1997, 404 (2-3): 118-124.
 10. Kimura K, Ito M, Amano M, et al. Regulation of myosin phosphatase by Rho and Rho-associated kinase (Rho-kinase)[J].*Science*, 1996, 273(5272): 245-248.
 11. Nagatoya K, Moriyama T, Kawada N, et al. Y-27632 prevents tubulointerstitial fibrosis in mouse kidneys with unilateral ureteral obstruction[J].*Kidney Int*, 2002, 61(5): 1684-1695.
 12. Hall A, Nobes CD. Rho GTPases; molecular switches that control the organization and dynamics of the actin cytoskeleton [J].*Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 2000, 355 (1399): 965-970.
 13. Fujimura M, Usuki F, Kawamura M, et al. Inhibition of the Rho/ROCK pathway prevents neuronal degeneration in vitro and in vivo following methylmercury exposure[J].*Toxicol Appl Pharmacol*, 2011, 250(1): 1-9.
 14. 黄贻泽, 冯大雄, 李骏, 等. Y27632 对脊髓损伤微环境下新生大鼠背根节神经元轴突再生的影响 [J]. *中国脊柱脊髓杂志*, 2010, 20(9): 765-770.
 15. Lehmann M, Fournier A, Selles-Navarro I, et al. Inactivation of Rho signaling pathway promotes CNS axon regeneration[J].*J Neurosci*, 1999, 19(17): 7537-47.
 16. 肖卫东, 陈娟, 易成腊, 等. 大鼠脊髓损伤及 N2a 细胞株缺氧后 Rho-ROCK 通路的变化[J]. *中华神经外科杂志*, 2009, 25(3): 283-287.
 17. Dergham P, Ellezam B, Essagian C, et al. Rho signaling pathway targeted to promote spinal cord repair [J].*J Neurosci*, 2002, 22(15): 6570-6577.
 18. Fournier AE, Takizawa BT, Strittmatter SM. Rho kinase inhibition enhances axonal regeneration in the injured CNS [J].*J Neurosci*, 2003, 23(4): 1416-23.
 19. 吴滨奇, 毕郑钢. 阻断 Rho/ROCK 信号传导通路治疗大鼠脊髓损伤的实验研究[J]. *中国骨与关节外科*, 2008, (Z1): 307-311.
 20. Chen H, Firestein BL. RhoA regulates dendrite branching in hippocampal neurons by decreasing cypin protein levels[J].*J Neurosci*, 2007, 27(31): 8378-8386.
 21. Tamai K, Semenov M, Kato Y, et al. LDL-receptor-related proteins in Wnt signal transduction [J].*Nature*, 2000, 407(6803): 530-535.
 22. Eastman Q, Grosschedl R. Regulation of LEF-1/TCF transcription factors by Wnt and other signals [J].*Curr Opin Cell Biol*, 1999, 11(2): 233-240.
 23. David MD, Canti C, Herreros J. Wnt-3a and Wnt-3 differently stimulate proliferation and neurogenesis of spinal neural precursors and promote neurite outgrowth by canonical signaling [J].*J Neurosci Res*, 2010, 88(14): 3011-3023.
 24. Miyashita T, Koda M, Kitajo K, et al. Wnt-Ryk signaling mediates axon growth inhibition and limits functional recovery after spinal cord injury [J].*J Neurotrauma*, 2009, 26 (7): 955-964.
 25. Suh HI, Min J, Choi KH, et al. Axonal regeneration effects of Wnt3a-secreting fibroblast transplantation in spinal cord-injured rats [J].*Acta Neurochir (Wien)*, 2011, 153 (5): 1003-1010.
 26. 梁新军, 吴燕峰, 唐勇, 等. 大鼠脊髓损伤后 Wnt 信号分子的表达变化[J]. *中国脊柱脊髓杂志*, 2009, 19(12): 931-934.
 27. 邢雪松, 吕威力. Wnt-1 在大鼠脑缺血再灌注海马组织内源性神经干细胞早期增殖分化中的作用[J]. *中国组织工程研究与临床康复*, 2007, (03): 412-414+418+601.
 28. Cobb MH. MAP kinase pathways[J]. *Prog Biophys Mol Biol*, 1999, 71(3-4): 479-500.
 29. Rosini P, De Chiara G, Lucibello M, et al. NGF withdrawal induces apoptosis in CESS B cell line through p38 MAPK activation and Bel-2 phosphorylation[J].*Biochem Biophys Res Commun*, 2000, 278(3): 753-759.
 30. Kikuchi M, Tennenet L, Lipton SA. Role of p38 mitogen-activated protein kinase in axotomy-induced apoptosis of rat retinal ganglion cells[J].*J Neurosci*, 2000, 20(13): 5037-5044.
 31. Kummer JL, Rao PK, Heidenreich KA. Apoptosis induced by withdrawal of trophic factors is mediated by p38 mitogen-activated protein kinase [J].*J Biol Chem*, 1997, 272 (33): 20490-20494.
 32. Venugopal SK, Chen J, Zhang Y, et al. Role of MAPK phosphatase-1 in sustained activation of JNK during ethanol-induced apoptosis in hepatocyte-like VL-17A cells [J].*J Biol Chem*, 2007, 282(44): 31900-31908.
 33. Krens SF, Spaink HP, Snaar-Jagalska BE. Functions of the MAPK family in vertebrate-development [J].*FEBS Lett*, 2006, 580(21): 4984-4990.
 34. Crown ED, Ye Z, Johnson KM, et al. Increases in the activated forms of ERK 1/2, p38 MAPK, and CREB are correlated with the expression of at-level mechanical allodynia following spinal cord injury[J].*Exp Neurol*, 2006, 199(2): 397-407.
 35. Yu CG, Yezierski RP, Joshi A, et al. Involvement of ERK2 in traumatic spinal cord injury [J].*J Neurochem*, 2010, 113(1): 131-142.
 36. Gwak YS, Unabia GC, Hulsebosch CE. Activation of p-38alpha MAPK contributes to neuronal hyperexcitability in caudal regions remote from spinal cord injury [J].*Exp Neurol*, 2009, 220(1): 154-161.
 37. Xu Z, Wang BR, Wang X, et al. ERK1/2 and p38 mitogen-activated protein kinase mediate iNOS-induced spinal neuron

短篇论著

腰椎间盘突出症术后对侧下肢症状复发
原因与再手术疗效

银和平, 杜志才, 李树文, 白 明, 曹振华

(内蒙古医学院第二附属医院微创脊柱外科 010030 内蒙古呼和浩特市)

doi: 10.3969/j.issn.1004-406X.2011.07.20

中图分类号: R681.5 文献标识码: B 文章编号: 1004-406X(2011)-07-0614-03

手术治疗腰椎间盘突出症临床疗效肯定, 常用的经椎板间入路, 无论是传统开窗手术或是纤维内窥镜下髓核摘除术(MED), 两种术式均有较好的优良率^[1], 但腰椎间盘突出症术后复发率较高, 国外报道约为 10%~15%^[2], 国内略低^[3]。而对于腰椎间盘突出症术后手术侧的对侧下肢症状复发的原因及再手术疗效报道较少, 回顾性分析我院 2005 年 2 月~2009 年 2 月收治的腰椎间盘突出症术后手术侧的对侧下肢症状复发患者 48 例, 报告如下。

资料与方法 我院 2005 年 2 月~2009 年 2 月收治的腰椎间盘突出症单侧开窗手术 912 例, 术后症状复发 122 例, 手术侧的对侧下肢出现根性症状者 35 例; MED 单侧开窗手术 856 例, 术后症状复发 75 例, 手术侧的对侧下肢出现根性症状者 13 例, 总复发 197 例, 手术侧的对侧复发 48 例, 其中男 29 例, 女 19 例, 年龄 38~71 岁, 平均 46 岁。

第一作者简介: 男(1958-), 主任医师, 硕士, 研究方向: 微创脊柱外科

电话: (0471) 6351244 E-mail: xxfdz@126.com

初次手术: 术前病程 5 个月~8 年, 平均 16 个月。病变椎间隙 L4/5 30 例, L5/S1 18 例; 术后对侧下肢症状复发时间: 1.5~9.5 个月, 平均 3.6 个月。影像学检查(过伸过屈侧位 X 线片、双斜位 X 线片、CT 及 MRI): 对侧腰椎间盘突出 4 例, 椎间失稳 9 例, 继发性腰椎管狭窄(侧隐窝)及对侧神经根管狭窄(椎间隙较术前降低 1/3~1/2)30 例, 无影像学变化 5 例。

手术方法 对 48 例术后出现对侧下肢症状复发者均行 8~12 周保守治疗, 即以卧床休息为主、配合理疗、支具保护、功能锻炼、封闭及药物等治疗, 17 例症状缓解(腰椎间盘突出 1 例、无影像学变化 5 例、神经根管狭窄 11 例), 31 例经保守治疗无效者依据术后复发的症状、体征及影像学改变情况分别选用单纯显微内窥镜下减压、松解术(A 组 16 例); 内窥镜辅助下减压松解、椎间融合术(B 组 9 例); 内窥镜辅助下减压松解、椎间融合+单侧或双侧经皮椎弓根螺钉内固定术(C 组 6 例)。A 组为单纯对侧腰椎间盘突出(图 1a)、腰椎椎管(侧隐窝)狭窄或神经根管狭窄(对侧腰椎间盘突出 3 例, 双侧神经根管狭窄 13 例),

- degeneration after acute traumatic spinal cord injury[J].Life Sci, 2006, 79(20): 1895-1905.
38. Mizutani K, Yoon K, Dang L, et al. Differential Notch signalling distinguishes neural stem cells from intermediate progenitors[J].Nature, 2007, 449(7160): 351-355.
39. Nagao M, Sugimori M, Nakafuku M. Cross talk between notch and growth factor/cytokine signaling pathways in neural stem cells[J].Mol Cell Biol, 2007, 27(11): 3982-3994.
40. Shimojo H, Ohtsuka T, Kageyama R. Oscillations in notch signaling regulate maintenance of neural progenitors[J].Neuron, 2008, 58(1): 52-64.
41. Zhang J, Wang B, Xiao Z, et al. Olfactory ensheathing cells promote proliferation and inhibit neuronal differentiation of neural progenitor cells through activation of Notch signaling[J].Neuroscience, 2008, 153(2): 406-413.
42. Marklund U, Hansson EM, Sundstrom E, et al. Domain-specific control of neurogenesis achieved through patterned regulation of Notch ligand expression [J].Development, 2010, 137(3): 437-45.
43. Jepsen K, Solum D, Zhou T, et al. SMRT-mediated repression of an H3K27 demethylase in progression from neural stem cell to neuron[J].Nature, 2007, 450(7168): 415-419.
44. Sestan N, Artavanis-Tsakonas S, Rakic P. Contact-dependent inhibition of cortical neurite growth mediated by notch signaling[J].Science, 1999, 286(5440): 741-746.
45. Codeluppi S, Svensson CI, Hefferan MP, et al. The Rheb-mTOR pathway is upregulated in reactive astrocytes of the injured spinal cord[J].J Neurosci, 2009, 29(4): 1093-104.
46. Wang B, Xiao Z, Chen B, et al. Nogo-66 promotes the differentiation of neural progenitors into astroglial lineage cells through mTOR-STAT3 pathway [J].PLoS One, 2008, 3(3): e1856.
46. 丁鹏, 路钢, 杨智勇, 等. MCP-1/CCR2 通路参与骨髓基质细胞向脊髓全横断损伤区迁移的实验研究[J].中山大学学报(医学科学版), 2008, 29(2): 121-125, 180.

(收稿日期: 2011-01-17 修回日期: 2011-05-10)

(本文编辑 彭向峰)