

基础研究

脊髓损伤后急性期甲基强的松龙干预
对脊髓神经细胞凋亡的影响郑力恒^{1,2,3}, 林宏生^{3,4}, 李锦聪², 谢林^{1,2}, 吴昊^{3,4}, 张国威^{3,4}

(1 澳门仁伯爵综合医院; 2 澳门医学科技研究协会 999078 澳门; 3 暨南大学骨科疾病研究所;

4 暨南大学附属第一医院骨科 510632 广州市)

【摘要】目的:观察脊髓损伤后即刻甲基强的松龙干预治疗对脊髓神经细胞凋亡的影响,探讨该药物促进脊髓神经功能修复的机制。**方法:**采用改良 Allen's 法建立脊髓损伤(SCI)兔动物模型,实验动物随机分为假手术组(S组)36只,单纯损伤组(C组)与MP治疗组(T组)各36只,分别于损伤后8h、24h、72h、7d、14d和28d时随机取6只动物灌注固定取材,HE染色观察损伤区脊髓组织的病理改变,TUNEL法检测各组脊髓标本细胞凋亡情况;分别于损伤后1d、3d、7d、14d及28d观察各组动物运动神经功能情况,包括Rivlin斜板试验和BBB评分。**结果:**术后C组和T组斜板试验临界角度值和BBB评分值随时间点延长均逐渐升高,损伤7d及之后各时间点,T组均高于C组,但小于S组($P<0.05$)。HE染色S组脊髓组织在各时间点未见明显异常;T组及C组损伤后8h、24h及72h时脊髓组织结构紊乱,可见不同程度出血、神经细胞水肿、坏死,灰质中空泡形成,炎症细胞浸润,两组无明显区别;损伤后7d、14d及28d,T组脊髓组织较C组恢复较好,整体损伤程度轻,血肿逐渐吸收,空泡减少,灰质和白质坏死吸收并胶原纤维组织增生,胶质细胞减少,可见较多神经细胞。TUNEL法检测凋亡细胞,S组未发现阳性细胞,C组及T组在损伤后8h可见阳性细胞,24h达到高峰,3d时仍较多,术后7d渐渐减少,14d及28d时阳性细胞数明显降低。两组对比,在损伤后8h、24h、3d及7d四个时间点,T组阳性细胞明显少于C组($P<0.05$),14d及28d时两组比较无统计学意义($P>0.05$)。**结论:**MP在脊髓损伤急性期干预治疗,有利于损伤的脊髓神经功能恢复,可能通过抗细胞凋亡机制产生作用。

【关键词】脊髓损伤;急性期;甲基强的松龙;细胞凋亡;TUNEL

doi:10.3969/j.issn.1004-406X.2012.05.15

中图分类号:R683.2 文献标识码:A 文章编号:1004-406X(2012)-05-0452-07

Effect of methylprednisolone on the neurocyte apoptosis following acute spinal cord injury/ZHENG Li-heng, LIN Hongsheng, LI Jincong, et al//Chinese Journal of Spine and Spinal Cord, 2012, 22(5): 452-458

【Abstract】 Objectives: To observe the effect of methylprednisolone on the spinal nerve cell apoptosis following acute spinal cord injury (ASCI) and investigate the mechanisms of spinal cord recovery. **Methods:** The spinal cord injury models were made according to Allen's weight-drop method. All animals were divided randomly into 3 groups: sham group (group S, 36 rabbits), control group (group C, 36 rabbits) and treatment group (group T, 36 rabbits). Six rabbits were selected randomly and sacrificed, and the specimens were fixed with 4% paraformaldehyde at 8h, 24h, 72h, 7d, 14d and 28d after injury. Spinal cord motor nerve functions were evaluated by Rivlin loxotic plate scores and BBB Scoring system. The pathological changes among three groups were compared and analysed by HE staining and TUNEL test. **Results:** The loxotic plate critical angles and BBB scores after injury gradually increased in group C and T but remained unchanged in group S. The angles and scores of group T were higher than group C but lower than group S at each time-point in the following 7 days ($P<0.05$). No obvious changes were noted for HE staining in group S at different time points, spinal cord tissue lost its normal structure. Varying degrees of edema and neurocytes necrosis, vacuoles formation in gray matter, neutrophils and bleeding were noted in necrotic area in both group C and

基金项目:澳门科学技术发展基金(026/2010/A);广东省科技计划项目(2010-170-1)

第一作者简介:男(1969-),顾问医师,研究方向:脊柱外科

电话:15338162341 E-mail: cheanglekhang@yahoo.com.hk

通讯作者:林宏生 E-mail: tlinhsh@jun.edu.cn

T. There were no significant differences between two groups at 8, 24 and 72 hours following SCI. Group T had better neurofunction recovery than group C at 7, 14 and 28 days. And group T had better recovered than group C at 7, 14, 28 days following SCI which presented with light degree of injury, gradually resolved haematoma, decreasing vacuole and gliocyte, resolving of gray and white matter and increasing of collagen fiber and neuron. Apoptotic cells were found in group C and T at 8 hours, which reached peak within 24 hours, maintained high level at 3 days, and decreased slowly at 7 days after injury, and the number of cells significantly decreased at 14 days and 28 days by TUNEL test, but no such findings were noted in group S during the whole period. At 8 hours, 24 hours, 3 days and 7 days, there were less apoptotic cells in group T than in group C ($P < 0.05$). But no significant difference was found between group C and T at 14 and 28 days ($P > 0.05$). **Conclusions:** Early use of methylprednisolone in acute SCI contributes to neurofunction recovery, which may be by means of anti-apoptosis.

[Key words] Spinal cord injury; Acute stage; Methylprednisolone; Apoptosis; TUNEL

[Author's address] Centro Hospitalar conde de São Januário, Macao, 9990781, China

脊髓损伤(spinal cord injury, SCI)常见于交通、劳动和运动意外事故,是一类中枢神经系统严重的致残性损伤。SCI 后细胞凋亡机制具有重要作用,并受到高度重视^[1]。而甲基强的松龙(methylprednisolone, MP)急性期治疗 SCI 疗效较为确定^[2],但其作用机制尚不清晰。本研究观察 SCI 急性期应用 MP 治疗后兔脊髓神经功能变化及损伤区脊髓组织内细胞凋亡情况,探讨 MP 治疗 SCI 的作用机制,总结报告如下。

1 材料与方法

1.1 材料

脊髓打击装置:采用自制的 1ml 针管为套管;长 10cm,直径 0.5cm,重量为 10g 的不锈钢打击棍,打击头为平头。

1.2 ASCI 模型建立及分组

健康成年新西兰大白兔 108 只,体重 2.0~3.0kg,雌雄不限,由广东省医学实验动物中心提供,动物合格证:SCXK(粤)2008-0002,粤监证字 2008A001。实验分为三组:S 组即假手术组,36 只,仅手术打开椎管,不损伤脊髓组织;C 组即单纯损伤组,36 只,手术打开椎管,利用上述改良 Allen's 法对脊髓组织造成损伤后不予药物治疗;T 组即 MP 治疗组,36 只,手术打开椎管,利用改良 Allen's 法对脊髓组织造成损伤后立即按 30mg/kg 静脉注射 MP 治疗,伤后 1h 即开始按 5.4mg/kg 计算 23h 总量,分 4 次静脉注射^[4]。术后实验动物均分笼喂养,定期按摩膀胱(每天 4~5 次,至自行排尿),3 组动物肌肉注射青霉素 80 万单位,连续 3d,以预防感染。实验中若出现死亡及淘汰的动物及时补充。

1.3 改良 Allen's 法及模型成功标准

麻醉后动物取俯卧位并固定于手术台上,定位 T8~T10 节段无误后,依次备皮、消毒、铺巾,切开皮肤、分离软组织,充分暴露椎板,咬除 T8~T10 椎体棘突、打开椎板,将套管置于打开的椎板上,丝线悬吊打击棍置于距离脊髓 6cm 高度,方向垂直向下,保证打击棍下端正好位于套管内,快速剪断打击棍另一端固定线,打击棍垂直撞击动物脊髓,撞击成功标准为:(1)撞击时兔双下肢躯体呈回缩样扑动;(2)撞击处组织出血水肿,呈紫红色,硬脊膜膨隆^[3]。

1.4 脊髓运动神经功能评价

分别于损伤后 1d、3d、7d、14d 及 28d 观察各组动物(每组 6 只)脊髓运动神经功能情况,包括 Rivlin 斜板试验和 BBB 评分。评分者 3 人,均为熟悉上述评分标准的非本组实验人员,各自独立进行,然后计算平均值,以此作为兔脊髓功能的行为学评分。

1.5 组织标本的获取、HE 染色及 TUNEL 染色

各组动物于伤后 8h、1d、3d、7d、14d、28d 时随机取 6 只动物取材。使用陆眠新按照 0.1~0.2ml/kg 体重的剂量肌肉注射麻醉;固定大白兔于手术台,切开胸骨,显露心脏,4%多聚甲醛持续灌注至大白兔身体僵硬。拔除灌注导管,缝合切口。翻转大白兔,按原背部切口进入,辨认损伤节段,取出以损伤区为中心长约 1.5cm 的脊髓组织,后固定 24~48h,石蜡包埋。损伤中心头尾端 5mm 剪切脊髓为组织小块,梯度脱水,石蜡包埋。每个蜡块用自动切片机在标本损伤区中部横行切取 10 μ m 的薄片 6 张,每个标本分别做 6 张切片,其中 3 张用于 HE 染色观察病理改变,3 张用于

TUNEL法染色检测细胞凋亡。TUNEL 染色按照试剂厂家试验操作标准和流程进行操作,TUNEL 检测 DAB 显色结果;棕色为阳性的凋亡细胞,每张切片分别于灰质、白质各取 3 个视野($\times 400$),每个视野分别计数,再取其平均值。

1.6 统计学处理

所得数据用均数 $\pm$ 标准差表示,采用 SPSS 16.0 统计软件进行统计学处理,3 组间比较采用多样本方差分析,以 $P<0.05$ 具有统计学差异。

2 结果

2.1 脊髓神经功能评价

S 组、C 组及 T 组各组 Rivlin 斜板试验结果及 BBB 评分结果见表 1、2。T 组术后 7d 比 C 组各指标均有明显改善($P<0.05$)。

2.2 组织病理学改变

2.2.1 HE 染色特点 HE 染色 S 组各时间点见脊髓组织结构清晰,灰质,白质清晰可见,界限分明,无出血灶,无空泡样改变,神经元及神经轴突正常,未见异常现象。C 组和 T 组在损伤后 8h 及 24h,两组脊髓组织改变情况无明显差异,其结构完整性破坏,灰质和白质可见大量出血,大量组织坏死,神经细胞坏死、肿胀、溃变,轴突水肿,并有空泡形成。C 组损伤后 3d 及以后,出血减少,灰质和白质坏死及退变加重,可见吞噬细胞、胶质细胞浸润增多。术后 7d,出血基本吸收,灰质和白质坏死组织开始吸收,大量胶质纤维和胶质细胞浸润,白质退变明显,可见大量空泡形成。术后 14d,血

肿已完全吸收,胶原纤维组织增多,胶质细胞渐渐减少,组织结构紊乱,并见大量空泡,或多个小空泡相互融合形成一个大空泡。术后 28d,空泡相对减少,灰质和白质被大量胶原纤维组织填充,胶质细胞有所减少,神经元较少。T 组术后 3d,出血渐渐减少,灰质和白质片状坏死,相比 C 组坏死范围较小,组织结构相对较完整,吞噬细胞、胶质细胞和胶质纤维增加;术后 7d,血肿基本吸收,坏死吸收,胶质纤维和胶质细胞浸润较前增加;术后 14d,出血已完全吸收,可见胶原纤维组织增加,排列紊乱,仍有较多空泡,胶质细胞数量减少;术后 28d,空泡明显减少,灰质和白质内有较多胶原纤维组织填充,胶质细胞较前有所减少,在术后 7d、14d 及 28d,T 组比 C 组脊髓组织恢复较好,整体损伤程度轻,血肿逐渐吸收,空泡减少(图 1)。

2.2.2 细胞凋亡情况 S 组于各时间点均未发现 TUNEL 染色阳性细胞。单纯损伤组和 MP 治疗组在损伤后 8h 即可检测到阳性细胞,术后 24h 阳性细胞达到高峰,主要集中在灰质区域,神经元及神经胶质细胞均有发生细胞凋亡现象,以胶质细胞发生凋亡占多数;术后 3d 仍存在较多阳性细胞;术后 7d 后渐减少;术后 14d 后阳性细胞明显降低;术后 28d 整张切片仅见散在数个阳性细胞(表 3,图 2)。

3 讨论

3.1 脊髓损伤模型建立及效果评价

理想的脊髓损伤模型应当具备以下的特点:

表 1 空白组(S)、对照组(C)及实验组(T)Rivlin 斜板试验临界度数比较 ($^{\circ}, n=6, \bar{x}\pm s$)

Table 1 Loxotic plate critical degrees of sham group, control group and treatment group

分组 Group	术后 1d 1d postop	术后 3d 3d postop	术后 7d 7d postop	术后 14d 14d postop	术后 28d 28d postop
S	40.112 $\pm$ 1.375	39.567 $\pm$ 1.257	40.024 $\pm$ 1.021	40.842 $\pm$ 1.001	40.756 $\pm$ 1.305
C	24.667 $\pm$ 1.033 ^①	26.833 $\pm$ 0.983 ^①	29.500 $\pm$ 1.049 ^①	32.167 $\pm$ 1.169 ^①	33.500 $\pm$ 1.049
T	24.833 $\pm$ 1.329 ^①	27.833 $\pm$ 1.472 ^①	33.333 $\pm$ 1.033 ^{①②}	34.667 $\pm$ 0.817 ^{①②}	35.833 $\pm$ 0.753 ^②

注:①与 S 组比较 $P<0.01$ ②与 C 组比较 $P<0.05$
Note:①Compared with group S, $P<0.01$ ② Compared with group C, $P<0.05$

表 2 空白组(S)、对照组(C)及实验组(T)BBB 评分比较 ($n=6, \bar{x}\pm s$)

Table 2 BBB scores of sham group, control group and treatment group

分组 Group	术后 1d 1d postop	术后 3d 3d postop	术后 7d 7d postop	术后 14d 14d postop	术后 28d 28d postop
S	20.472 $\pm$ 0.525	19.856 $\pm$ 1.041	20.918 $\pm$ 0.834	21.527 $\pm$ 0.358	20.195 $\pm$ 0.386
C	2.056 $\pm$ 0.639 ^①	4.833 $\pm$ 0.858 ^①	8.222 $\pm$ 0.548 ^①	10.778 $\pm$ 0.732 ^①	12.111 $\pm$ 0.758 ^①
T	2.222 $\pm$ 0.732 ^①	5.278 $\pm$ 0.958 ^①	8.611 $\pm$ 0.502 ^{①②}	13.333 $\pm$ 0.970 ^{①②}	15.111 $\pm$ 0.900 ^{①②}

注:①与 S 组比较 $P<0.01$ ②与 C 组比较 $P<0.01$
Note:①Compared with group S, $P<0.01$ ② Compared with group C, $P<0.01$

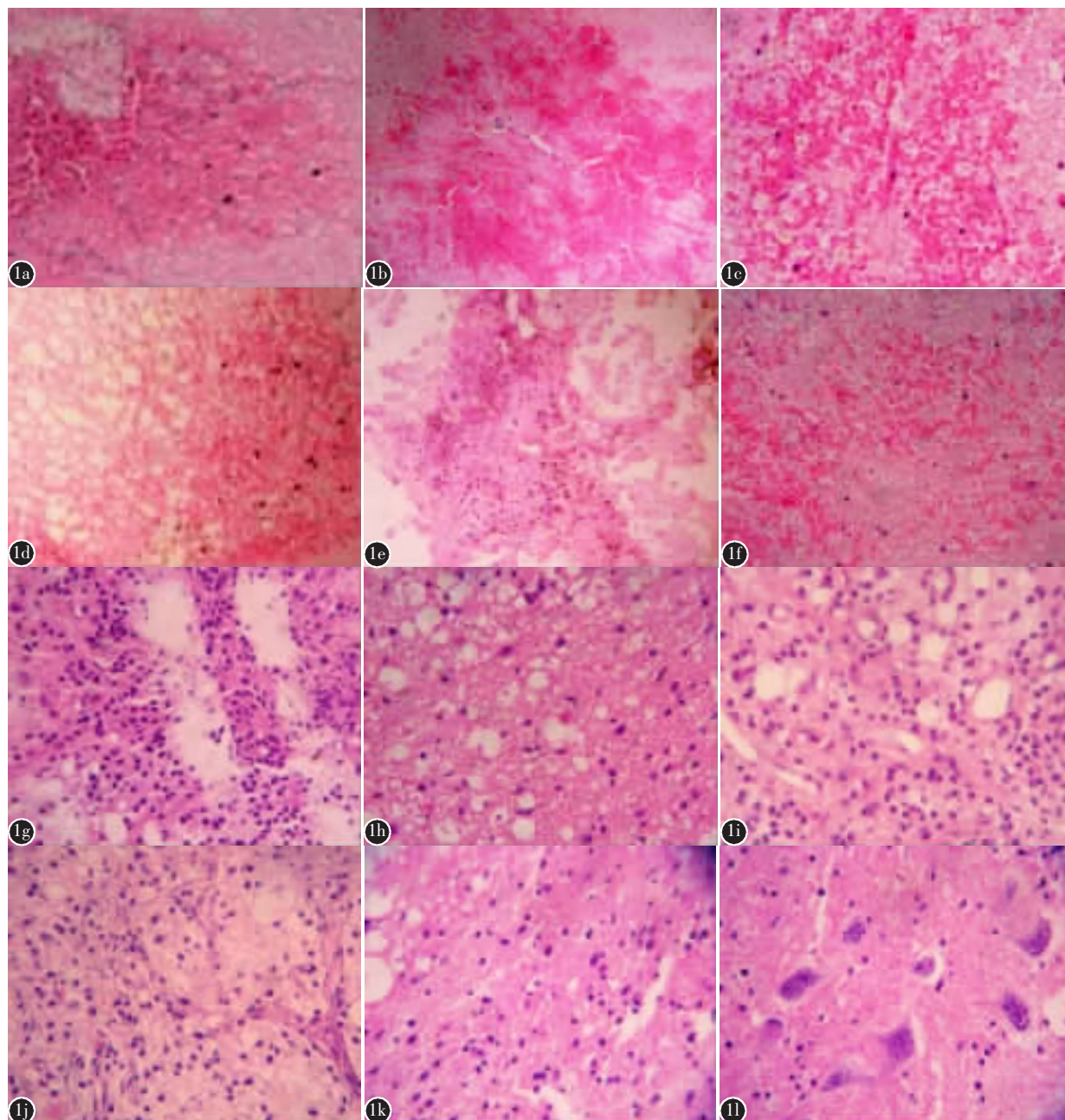


图 1 a C 组损伤后 8h($\times 100$) b T 组损伤后 8h($\times 100$) c C 组损伤后 24h($\times 100$) d T 组损伤后 24h($\times 100$) e C 组损伤后 3d($\times 100$) f T 组损伤后 3d($\times 100$) g C 组损伤后 7d($\times 400$) h T 组损伤后 7d($\times 400$) i C 组损伤后 14d($\times 400$) j T 组损伤后 14d($\times 400$) k C 组损伤后 28 天($\times 400$) l T 组损伤后 28 天($\times 400$) T 组组及 C 组组损伤后 8h、24h 及 72h 时脊髓组织结构紊乱,可见不同程度出血、神经细胞水肿、坏死,灰质中空泡形成,炎症细胞浸润,两组无明显区别。损伤后 7d、14d 及 28d, T 组脊髓组织恢复较好,整体损伤程度轻,血肿逐渐吸收,空泡减少,灰质和白质坏死吸收并胶原纤维组织增生,胶质细胞减少,可见较多神经细胞

Figure 1 a 8 hours after operation in group C ($\times 100$) b 8 hours after operation in group T ($\times 100$) c 24 hours after operation in group C($\times 100$) d 24 hours after operation in group T($\times 100$) e 3 days after operation in group C($\times 100$) f 3 days after operation in group T($\times 100$) g 7 days after operation in group C($\times 400$) h 7 days after operation in group T($\times 400$) i 14 days after operation in group C($\times 400$) j 14 days after operation in group T($\times 400$) k 28 days after operation in group C($\times 400$) l 28 days after operation in group T($\times 400$). There were varying degrees of edema and necrosis of nerve cells, vacuoles in gray matter, neutrophils and bleeding in necrotic area both present in group C and T, but no significant differences were found between two groups at 8, 24 and 72 hours following SCI. Group T have better recovery than group C at the time points of 7, 14, 28 days. But group T recovered better than group C at 7, 14, 28 days following SCI which presented with light degree of injury, gradually absorbing haematoma, reducing vacuole and gliocyte, absorbing grey and white matter and increasing collagen fiber and neuron

表 3 C 组及 T 组细胞凋亡情况比较

(n=6, $\bar{x} \pm s$)

Table 3 Apoptosis cells of sham group, control group and treatment group

分组 Group	术后 8h 8h postop	术后 1d 1d postop	术后 3d 3d postop	术后 7d 7d postop	术后 14d 14d postop	术后 28d 28d postop
C	9.867±0.3428	15.067±0.590	13.333±0.442	9.811±0.448	1.711±0.426	0.367±0.250
T	10.200±0.240 ^①	21.033±0.646 ^①	17.833±1.098 ^①	10.267±0.407 ^①	1.844±0.207 ^②	0.367±0.200 ^②

注:①与 C 组比较 $P < 0.05$ Note:①Compared with group C, $P < 0.05$

(1) 与临床有相似性;(2) 具有良好的可重复性;(3) 可控性好。Allen's 法脊髓损伤模型建立整个手术约 15min 即可完成,术中出血少,减少了手术本身对脊髓的刺激,从而也可进一步增加了实验模型的统一性。

脊髓损伤后其功能评价的观察方法主要包括脊髓行为学观察和神经电生理检查。目前行为学观察方法较为常用的有:①Rivlin 斜板试验;②BBB 评分;③Tarlov 评分;④CBS 评分等。本实验采用 Rivlin 斜板试验和 BBB 评分法来评价脊髓损伤后运动功能的恢复情况。斜板法^[5]简单可靠,作为常规观察指标。BBB 评分法^[6]包括了后肢恢复过程中几乎所有行为变化,具有更好的全面性,能更客观、准确的反映脊髓损伤后功能恢复过程。但要求实验观察人员应经过一定的培训,对该方法的评价标准熟练掌握后再进行测评,通过采用双盲、三人独立观察,最后取均值的方法,这样最大程度减少了人为主观因素对实验结果的影响,从而最大程度上确保实验结果的科学性。

通过行为学观察,发现在损伤后 1d、3d 两个时间点,T 组和 C 组的 Rivlin 斜板试验及 BBB 评分并不存在明显差异,而在损伤后 7d、14d 和 28d 时,T 组的斜板试验临界角度高于 C 组,BBB 评分也高于 C 组,统计学上也存在明显差异,说明 MP 治疗急性期 SCI 后可明显提高脊髓神经运动功能,疗效确切。

从脊髓组织大体外观上,只在损伤后 28d 时 T 组脊髓组织与 C 组存在明显差异,恢复情况明显好于 C 组,损伤区域虽仍可辨认,但脊髓组织较为饱满,而 C 组仍存在明显凹陷。用 HE 染色观察损伤后各时间点的脊髓组织病理学改变,发现在同组相同时间点的病理学改变相似,无明显差别。在损伤后 8h、24h 及 3d 这三个时间点,T 组脊髓组织中的出血,坏死,空泡变性,神经细胞肿胀等损伤均没有 C 组严重。术后 7d、14d 和 28d 时,T 组脊髓组织中胶质细胞浸润及胶原组织填充比

C 组少,空泡相对较少或较小,残存神经元较多。

本研究提示使用 MP 治疗急性期脊髓损伤后,可明显减轻脊髓组织的损伤,提高脊髓神经运动功能,获得较好治疗效果。

3.2 脊髓损伤后细胞凋亡情况

虽然细胞凋亡的概念在 20 世纪 70 年代就被人提出,但是在脊髓损伤的研究中,直到 1997 年 Crowe 等^[7]才报道脊髓损伤后有细胞凋亡的存在,也由此开始对脊髓损伤的病理生理过程有了新的认识。细胞凋亡(apoptosis)指在特定信号诱导下,细胞内的死亡级联反应被触发所致的“意料中”的主动死亡过程。是一种基因控制的细胞程序性死亡现象,是生物界重要的生命现象之一。目前研究发现在脑、脊髓缺血性和机械性损伤模型中,存在细胞凋亡、转录水平修复、相关基因表达等 DNA 损伤表现^[8],而且有研究认为细胞凋亡在急性期神经损伤中具有重要作用^[9]。脊髓损伤后,在继发性损伤中有许多因素可诱导神经细胞凋亡,如兴奋性氨基酸增高及 Ca^{2+} 内流等均可诱导细胞凋亡发生^[10]。还有损伤后产生的氧自由基、NO、肿瘤坏死因子等一系列细胞因子和化学因子,尤其是肿瘤坏死因子可迅速诱导细胞凋亡^[11]。细胞凋亡的发生是受细胞内源性基因、酶和信号传导途径等调控的一个“瀑布式”激活过程,其调控机制复杂。因此治疗脊髓损伤过程中若能阻止细胞凋亡的发生,或者减轻细胞凋亡发生的程度,对脊髓损伤的预后有着重要意义。

本实验利用 MP 治疗急性期 SCI,对比观察 T 组和 C 组的细胞凋亡情况。发现 T 组和 C 组均发生细胞凋亡,而且 T 组和 C 组发生细胞凋亡的时间规律并无明显差异,但 T 组在损伤后 8h、24h、3d 及 7d 时细胞凋亡数量明显低于 C 组,损伤后 14d 及 28d 时两组细胞凋亡数量无明显差异。MP 不能完全阻止细胞凋亡的发生,也不能延迟细胞凋亡的发生,但可以减轻细胞凋亡发生的程度;从而减轻继发性损伤。推测 MP 可能参与调节凋亡

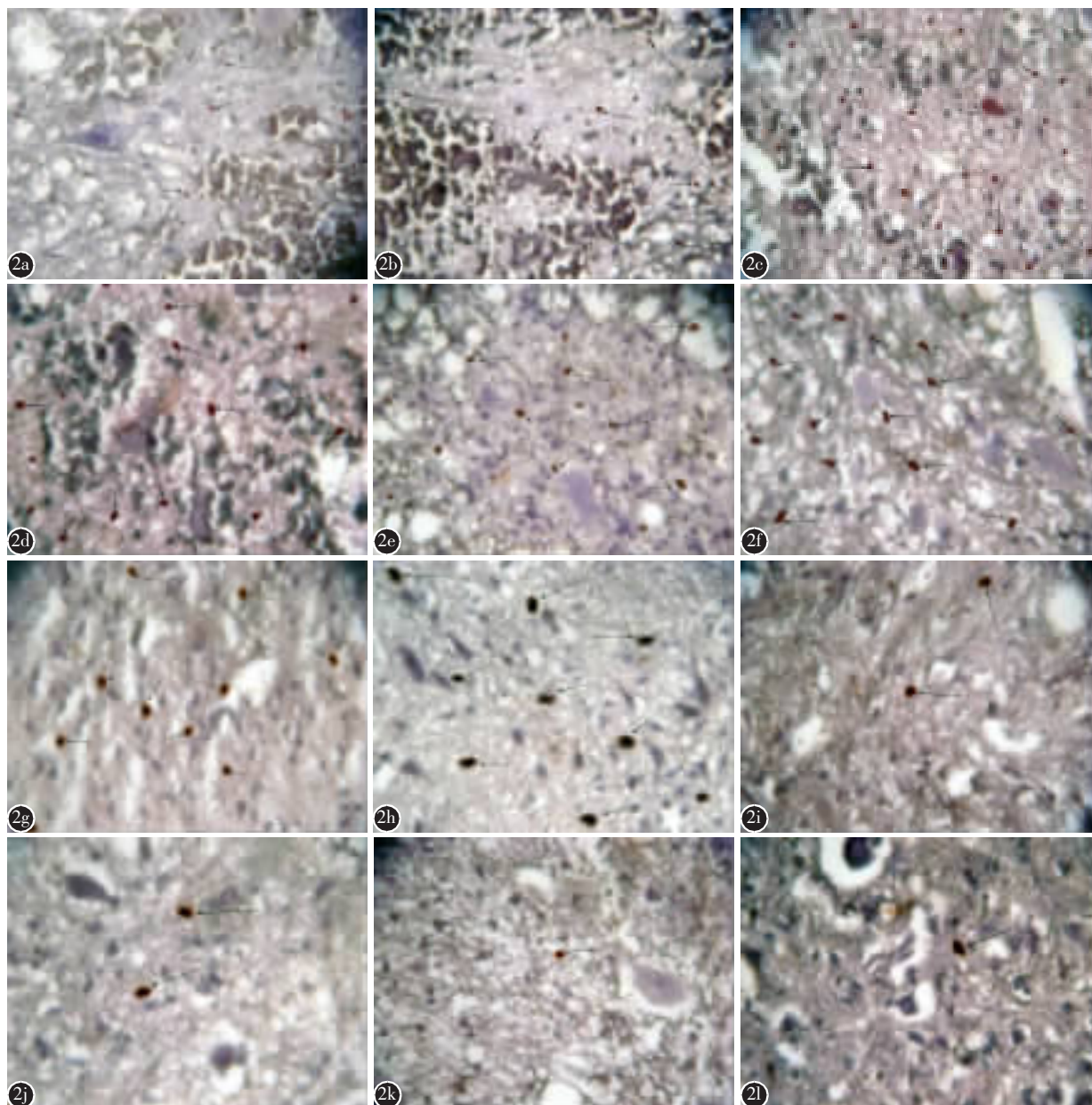


图 2 a C 组损伤后 8h($\times 400$) b T 组损伤后 8h($\times 400$) c C 组损伤后 24h($\times 400$) d T 组损伤后 24h($\times 400$) e C 组损伤后 3d($\times 400$) f T 组损伤后 3d($\times 400$) g C 组损伤后 7d($\times 400$) h T 组损伤后 7d($\times 400$) i C 组损伤后 14d($\times 400$) j T 组损伤后 14d($\times 400$) k C 组损伤后 28d($\times 400$) l T 组损伤后 28d($\times 400$) C 组及 T 组在损伤后 8h 可见阳性细胞, 24h 达到高峰, 3d 时仍较多, 术后 7d 渐渐减少, 14d 及 28d 时阳性细胞数明显降低

Figure 2 a 8 hours after operation in group C ($\times 400$) b 8 hours after operation in group T ($\times 400$) c 24 hours after operation in group C($\times 400$) d 24 hours after operation in group T($\times 400$) e 3 days after operation in group C($\times 400$) f 3 days after operation in group T($\times 400$) g 7 days after operation in group C($\times 400$) h 7 days after operation in group T($\times 400$) i 14 days after operation in group C($\times 400$) j 14 days after operation in group T($\times 400$) k 28 days after operation in group C ($\times 400$) l 28 days after operation in group T ($\times 400$). Apoptotic cells were found in group C and T at 8 hours, reaching peak within 24 hours, maintaining high level at 3 days, slowly decreasing at 7 days after surgery and the number of cells significantly decreased at postoperative 14 days and 28 days on TUNEL test

而对脊髓有保护作用。

综上,甲基强的松龙治疗急性脊髓损伤模型,脊髓运动神经功能及病理学改变明显优于 C 组,

并能抑制细胞凋亡的发生,减轻细胞凋亡程度,但不能改变细胞凋亡发生的时间,也不能完全阻止细胞凋亡发生,其具体机制尚需进一步验证。

综述

骨形态发生蛋白在椎间盘退变过程中作用及相关机制的研究进展

Advances of the role and mechanism of the bone morphogenetic protein in the intervertebral disc degeneration

陈 智, 沈洪兴

(第二军医大学长海医院骨科 200433 上海市)

doi: 10.3969/j.issn.1004-406X.2012.05.16

中图分类号: R681.5 文献标识码: A 文章编号: 1004-406X(2012)-05-0458-04

骨形态发生蛋白 (bone morphogenetic proteins, BMPs) 作为促进植骨融合的经典生长因子为大众熟知, 近年来 BMPs 在椎间盘退变过程中的作用及相关机制被广泛关注和研究^[1-3]。BMP-2、-5、-6、-8、-9 和 -14 对软骨细胞的作用被相继发现^[3-12]。越来越多的研究学者认为, 明确 BMPs 在椎间盘中的作用及其机制具有重要意义, 因为 BMPs 有望使椎间盘退变性疾病 (degenerated disc disease, DDD) 通过基因手段获得早期防治, 从而能够减少或避免后期的具有更大创伤的手术治疗。笔者就 BMPs 在椎间盘退变过程中的作用及其相关机制的研究进行综述。

第一作者简介: 男 (1984-), 医学博士, 研究方向: 脊柱外科

电话: (021) 81873396 E-mail: mcgrady923@126.com

通讯作者: 沈洪兴 E-mail: shenhxgk@126.com

1 BMPs 在动物椎间盘退变中的作用及相关机制

1.1 大鼠

早期研究主要是验证 BMPs 是椎间盘中的一种功能性生长因子。Takae 等^[4]选取 3 组不同年龄 (8、24 和 50 周龄) 大鼠, 针对颈椎间盘内 BMP-2、BMP-4 及其受体进行组织学和免疫组化方面的研究, 50 周龄大鼠椎间盘退变较其他 2 组明显; BMP-2、BMP-4 及其受体在不同年龄大鼠椎间盘内表现出明显差异, 8 周和 24 周龄大鼠椎体上下终板的透明软骨内有大量 BMP-2、BMP-4 及其受体的表达, 而在纤维环细胞内的表达则较少; 而 50 周龄大鼠的表达结果则相反。但 BMP-2、BMP-4 分布位置的不同是否会导致椎间盘退变以及退变机制, 仍需进一步研究。

1.2 兔

Murakami 等^[6]研究发现椎间盘 (包括纤维环和髓核细

4 参考文献

1. 凡进, 任永信, 蔡卫华, 等. 兔脊髓缺血再灌注损伤时 Bcl-xL/Bcl-2 相关死亡启动因子的变化及其意义[J]. 中国脊柱脊髓杂志, 2011, 21(2): 142-147.
2. Lukáš R, Zýková I, Barsa P, et al. Current role of methylprednisolone in the treatment of acute spinal cord injury [J]. Acta Chir Orthop Traumatol Cech, 2011, 78(4): 305-313.
3. 李一帆, 陈东, 张大威, 等. 急性大鼠脊髓损伤 Allen's 法模型改良及电生理评价[J]. 中国实验诊断学, 2010, 14(8): 1169-1172.
4. 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.
5. Robert AA, Al Jadid MS, Bin Afif S, et al. The effects of different rehabilitation strategies on the functional recovery of spinal cord injured rats: an experimental study [J]. Spine, 2010, 35(23): E1273-1277.
6. Pereira JE, Costa LM, Cabrita AM, et al. Methylprednisolone fails to improve functional and histological outcome following spinal cord injury in rats[J]. Exp Neurol, 2009, 220(1): 71-81.
7. Corwe MJ, Brersnahan JC, Shuman SL, et al. Apoptosis and delayed degeneration after spinal cord injury in rats and monkeys[J]. Nat Med, 1997, 3(1): 73-76.
8. Knobloch SM, Huang X, VanGeelderen J, et al. Selective caspase activation may contribute to neurological dysfunction after experimental spinal cord trauma [J]. J Neurosci Res, 2005, 80(3): 369-380.
9. Yu WR, Liu T, Fehlings TK, et al. Involvement of mitochondrial signaling pathways in the mechanism of Fas-mediated apoptosis after spinal cord injury[J]. Eur J Neurosci, 2009, 29(1): 114-131.
10. Lang-Lazdunski L, Heurteaux C, Mignon A, et al. Ischemic spinal cord injury induced by aortic cross-clamping: prevention by riluzole[J]. Eur J Cardiothorac Surg, 2000, 18(2): 174-181.
11. Lee YB, Yune TY, Baik SY, et al. Role of tumor necrosis factor- α in neuronal and glial apoptosis after spinal cord injury[J]. Exp Neurol, 2000, 166(1): 190-195.

(收稿日期: 2011-12-15 修回日期: 2012-02-07)

(英文编审 蒋欣/贾丹彤)

(本文编辑 刘彦)