

综述

脊髓损伤后轴突再生抑制机制的研究进展

Mechanism of inhibition of axon regeneration after spinal cord injury

张文彬^{1,2}, 周 琴², 林 斌¹

(1 解放军第 175 医院骨科 363000 福建省漳州市; 2 福建中医药大学 350122 福建省福州市)

doi: 10.3969/j.issn.1004-406X.2014.10.16

中图分类号: R683.2, R364 文献标识码: A 文章编号: 1004-406X(2014)-10-0946-05

脊髓损伤(spinal cord injury, SCI)破坏了神经传导通路,导致损伤平面以下运动感觉功能的丧失,出现严重的功能障碍,给患者生活及心理方面带来重大影响。研究^[1]发现,在中枢神经系统(CNS)受损后,损伤区域微环境的改变是轴突再生的重要影响因素。SCI后抑制轴突再生的主要机制包括轴突生长环境的改变和轴突生长能力的下降两个方面。笔者主要就轴突再生抑制机制的研究进展简要综述如下。

1 轴突生长环境的改变

脊髓损伤后,一方面髓鞘磷脂产生大量的轴突生长抑制因子,如勿动蛋白 Nogo 家族、髓鞘相关糖蛋白(myelin-associated glycoprotein, MAG)、少突胶质细胞髓鞘糖蛋白(oligodendrocyte myelin glycoprotein, OMgp)等,而这些抑制因子共同作用并激活 Ras 同源基因 Rho 相关螺旋卷曲蛋白激酶(Ras homolog gene/a Rho-associated coiled coil-forming protein kinase, Rho-ROCK)信号通路,导致轴突生长锥的崩裂^[2],抑制轴突再生。另一方面,损伤区域星形胶质细胞增生、肥大,其自身分泌胶质纤维酸性蛋白(GFAP)参与构成神经胶质瘢痕^[3],瘢痕结构分子及过度增生活化的星形胶质细胞分泌硫酸软骨素蛋白多糖(chondroitin sulfate proteoglycans, CSPGs)等抑制轴突再生,而且再生的轴突往往不能穿过损伤界面所形成的胶质瘢痕,导致神经传导通路废用^[4]。

1.1 胶质瘢痕的形成及相关抑制因子的分泌

在 CNS 损伤或发生病变后,受损的神经纤维发生 Waller 蜕变,神经胶质细胞(包括星形胶质细胞、少突胶质细胞及其祖细胞和小胶质细胞)反应性给予提供结构及生理支持。其中,少突胶质细胞主要参与髓鞘形成提供轴突信号传递通道^[5];祖细胞则在特定环境下形成“复髓鞘”^[6]。脊髓损伤后,局部可发生脱髓鞘改变;小胶质细胞主要是 CNS 中免疫系统的宿主吞噬细胞^[7],在损伤后能迅速作出反应吞噬脱落髓鞘及坏死组织来保护神经并促进愈合^[8],

从而在受损区域形成空洞;星形胶质细胞对于神经递质的调节、离子平衡(Ca^{2+})及血脊髓屏障的维护起到至关重要的作用,且可以产生细胞外基质分子覆盖于神经细胞基底层及周围网^[9-12]。此外,在脊髓损伤后,星形胶质细胞反应性增生,并以突起的形式长入损伤区域形成胶质瘢痕来保护受损组织以防止进一步受损^[13]。Hofstetter 等^[14]将自体骨髓基质干细胞移植入大鼠脊髓后,其轴突可长距离生长,但再生轴突到达胶质瘢痕处就停滞不前,证实了是胶质瘢痕致密的三维结构所形成的物理性屏障给轴突再生形成阻碍。

有研究^[15]表明,即使没有胶质瘢痕形成,脊髓损伤后轴突再生仍受到抑制。实验研究发现瘢痕结构分子及星形胶质细胞分泌的抑制生长因子是导致再生障碍的重要因素^[16]。这些生长抑制因子主要包括反应性神经胶质细胞上调表达的 GFAP、CSPGs、硫酸角质素蛋白多糖(KSPGs)、腱糖蛋白及 RGM(RGM-a, netrins, sema, ephrin, slits)^[17-20]。目前研究最多的是 CSPGs,其主要由核心蛋白和氨基葡聚糖(GAG)链以共价键连接组成,蛋白核心通过 N-端和 O-端与不同种类和数量的寡糖或多糖相连接。根据蛋白和糖链的不同,可以分为多功能蛋白聚糖、NG2 蛋白聚糖、神经蛋白聚糖和磷酸肌酸蛋白聚糖等,其主要作用是通过与生长因子一起影响突触的发生;调节胞外基质和细胞黏附分子及细胞支架的组成等,而且还可以通过在轴突周围形成神经网络调整神经细胞的可塑性^[21]。还有一些细胞因子及其他抑制因子诸如肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、血浆内皮素、白细胞介素-1(IL-1)、IL-6、凝血酶及亲胆碱能神经元因子(CNTF)^[22, 23],其中部分可能起源于血清可溶性因子是由激活的星形胶质细胞、小胶质细胞及外周吞噬细胞直接分泌的,其主要作用是通过促进炎症反应,导致神经细胞加速凋亡,直接影响新生轴突的长入,还可以刺激神经胶质细胞过度增生、活化,在损伤区域形成巨大胶质瘢痕阻塞轴突长入通道。

1.2 髓鞘相关抑制因子的产生

早期的研究^[24]表明, CNS 髓鞘包含轴突再生抑制因子。Schnell 等^[25]第一次尝试体外分离髓鞘抑制因子(IN-1 抗体),以消除髓鞘的抑制作用,并且通过假设实验发现了

第一作者简介:男(1990-),在读硕士研究生,研究方向:中医骨伤
电话:18060847220 E-mail:zhangeasonqin@sina.cn

通讯作者:林斌 E-mail:linbin813@163.com

其相应的抗原,即网状蛋白家族中的 Nogo 蛋白。Nogo 因其不同的促动因子及剪切位点分为三种异构体(Nogo-A、Nogo-B、Nogo-C),其中,Nogo-A 最具特异性,也是唯一一个在少突胶质细胞中高度表达的蛋白^[26]。另一体外实验研究^[27]发现,MAG 是髓鞘中另一能有效抑制轴突再生的内在分子。MAG 是一种跨膜蛋白,其在胞外区有 5 个免疫球蛋白样结构域。除了上述两种抑制因子外,OMgp 也是一种 CNS 髓鞘上调表达的内源性抑制因子^[28],OMgp 有 5 个富含亮氨酸复区(leucine-rich repeats,LRR)和一个 N-端侧翼区。虽然,这些内在抑制因子在结构上没有相似之处,但它们对 Nogo 受体(receptor,NgR)都有较高的亲和力,NgR 在 N-末端有 8 个富含亮氨酸 LRR 及一个 C-末链 LRR^[29]。然而,在 NgR 缺乏胞浆结构域,故信号转导过程需要提供另外一种抗体,即 p75NTR。p75NTR 是一种神经元发育过程中表达的低亲和性神经营养因子受体。研究^[30]表明 p75NTR 并不能单独参与 MAG 介导的抑制作用,需在 MAG 与 NgR 结合后参与构成一个受体复合物,介导轴突生长抑制。此外,还有研究^[31]发现 Lingo-1 也是 NgR/p75NTR 信号传导复合体的组成部分。p75NTR 可能会成为调节轴突生长抑制信号传导的研究热点。

1.3 抑制因子信号转导通路的开放

1.3.1 RhoA 信号通路的激活 Rho 家族是神经元细胞膜表面到肌动蛋白骨架信号传导的主要调节机构,可以控制细胞形态,因此,在 CNS 中对轴突生长及导向起到至关重要的作用。在哺乳动物中总共有 22 种 Rho GTP 酶,基于序列同源性可以分成 8 个子类,其 4 个主要成员分别是 RhoA、RhoB、RhoC、Rac1。这些酶主要是由鸟苷酸交换因子相互作用介导的三磷酸鸟嘌呤激活的,通过翻译后修饰(即异戊烯化)激活并定域^[32]。Rho 的信号转导依赖于下游效应激酶的激活,如丝氨酸-苏氨酸激酶家族的成员 ROCK,反过来,Rho-ROCK 通路激活下游效应的 Lim 激酶和丝切蛋白,从而作用于肌钙蛋白骨架,导致肌钙蛋白链失磷酸化,介导轴突生长锥崩裂。Doran 等^[33]的研究发现,抑制 Rho 激酶活性能够降低体外培养的神经元肌动蛋白网络的稳定性,增加轴突生长锥的体积和提高其运动性,启动轴突延伸过程。因此,RhoA 信号通路的上调将阻碍脊髓损伤后轴突再生。

髓鞘相关抑制因子包括髓鞘相关糖蛋白(MAG),Nogo-A 和少突胶质细胞髓鞘糖蛋白(OMgp),通过完整的少突胶质细胞和髓鞘分泌,这些髓鞘相关抑制因子通过 Nogo 受体(Nogo)受体与 NgR/p75 NTR 受体复合物结合,激活 RhoA 蛋白,引起生长锥变性和细胞凋亡蛋白酶活化,最终导致神经轴突萎缩、神经细胞的凋亡(图 1)。

1.3.2 细胞外信号调节通路的激活 细胞外信号调节激酶(extracellular signal-regulated kinase,ERK)是丝裂原活化蛋白激酶(mitogen activated protein MAPK)的家族成员之一。研究^[34]发现,在中枢神经系统中,MEK/ERK 信号通路可通过基因表达(编码 GAP-43、CAP-23 和 Sprp1A 等)、

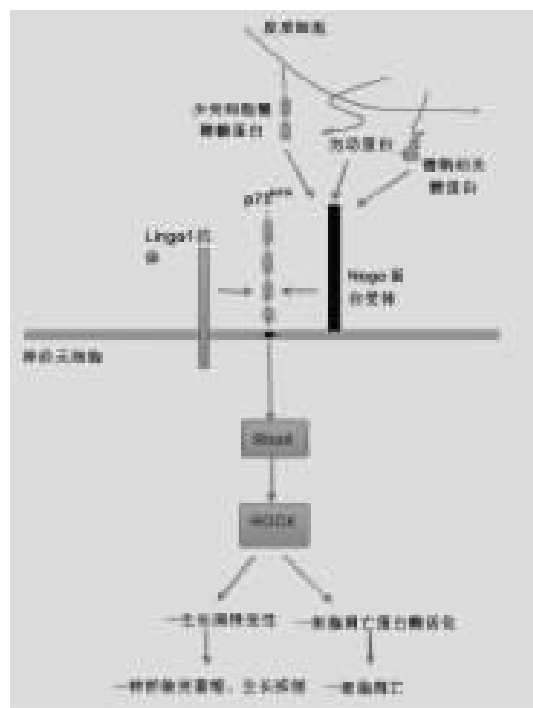


图 1 轴突再生抑制微环境中分子活动机制

蛋白合成(如 GFAP 及 Vim 蛋白)等影响神经细胞增殖分化、突触可塑性、轴突生长等,并且参与多种神经系统疾病的病理生理过程。林斌^[35]等发现通过 MEK/ERK 信号通路特异抑制剂 U0126 抑制 MEK/ERK 信号通路,可抑制胶质瘢痕的形成,促进轴突长入损伤区域。

1.3.3 细胞周期依赖性蛋白激酶 (cyclin-dependent kinase,CDK) 的活化 Vacher 等^[36]的研究发现,CDK 激酶磷酸化能负调控 Kvβ2 和 EB1 之间的作用,减少微管内 Kvβ2 的聚集,降低轴突膜兴奋性,抑制轴突电信号传导,当给予 CDK 抑制剂(Cdk1,Cdk2 和 Cdk5)后 Kvβ2 重新与 EB1 结合,聚集于微管内,恢复轴突细胞活性。Pctaire1 为 Pctaire 基因编码的与 CDK 相关的蛋白激酶,有研究^[37]发现 CNS 损伤后奥罗莫星可以通过磷酸化 Pctaire1 激酶的丝氨酸第 95 位点,有效抑制星形胶质细胞活化增殖、形成胶质瘢痕,减少硫酸软骨素蛋白多糖分泌,有利于轴突再生。

2 轴突生长能力的下降

轴突的生长起始于生长锥,其能通过感受外界环境的信息来决定轴突生长的方向以及延伸的长度。在神经系统中,促生长因子和生长抑制因子共同参与轴突生长锥的调节。在 SCI 后,包括斥性轴突导向分子(repulsive cues,RGM)及载脂蛋白 E 亚型(apolipoprotein E,ApoE)等抑制因子共同作用抑制生长因子的分泌^[38]。

2.1 RGM 的作用

Lee 等^[39]在一项实验中发现,对三大髓鞘抑制因子进行戒断后,脊髓损伤大鼠的皮质脊髓束及髓核脊髓束均未

能再生, 故而认为在成人 CNS 中存在另外的轴突生长抑制因子。Monnier 等^[40]在视网膜轴突生长过程中发现了 RGM-a, 其主要介导抑制性导向作用, RGM-a 是一种与其他任何导向因子无同源性的 GPI 锚定膜蛋白。Hata 等^[41]通过在鞘内注射 RGM-a 抗体发现大鼠脊髓损伤区域的皮质脊髓束明显再生, 且后期四肢运动功能得到恢复。另有研究^[42]表明, RGM-a 通过结合再生蛋白可促进 UNC5B 与 LARG 结合, 激活 Rho-A 信号通路, 抑制轴突再生。此外, 跨膜 semaphorin 4D, sema 3A, ephrin B3 也是几种重要的斥性轴突导向分子。其中 sema 4D 是由成熟少突胶质细胞上调表达的, 主要诱导轴突生长锥的崩裂^[43]。Kaneno 等^[44]的研究发现大鼠 sema 3A 主要在脊髓损伤区域大量表达, 给予 sema 3A 抑制剂治疗后皮质脊髓束再生明显, 且四肢功能恢复。脊髓横贯性损害或挫伤后, 受损处的星形胶质细胞上 ephrin B3 上调^[45], 抑制轴突再生。

2.2 ApoE 的影响

目前的研究显示, 在 CNS 中, 神经胶质细胞是合成 ApoE 的主要来源, 而神经元内 ApoE 仅在病理情况下增多, 因此神经元主要通过膜表面的脂蛋白受体从细胞外摄取 ApoE 入胞^[46]。Nathan 等^[47]的研究发现, ApoE3 能促进轴突的生长, 而 ApoE4 则抑制轴突的生长, 其原因与 ApoE4 影响了轴突中细胞骨架蛋白的聚合相关。Strittmatter 等^[48]研究也发现 ApoE3 比 ApoE4 更好地和微管相关蛋白 tau 绑定的能力。殷成等^[49]通过体外实验观察重组人 ApoE 亚型对皮质神经块的影响, 发现 ApoE4 对生长锥存在明显的负效应, 证实了 ApoE4 对脊髓损伤后轴突再生具有抑制作用。

总之, 对于成人 CNS, 存在许多抑制因子导致脊髓损伤后轴突再生失败。这些抑制因子基本上可以分为细胞外抑制因子及细胞内源性抑制因子, 它们既可通过各自的作用机制发挥抑制作用, 亦有共同的作用机制。有研究^[50]发现, 在病理条件下, 轴突的重伸过程主要是通过胞间联系完成的。在未来的研究中, 我们应该注重神经营养因子对轴突再生的作用, 而且, 对于 CNS 病变区域的炎症反应可能引起 CNS 突触可塑性的改变, 也是我们需要关注的研究点。近期有研究^[51]发现一些少突胶质细胞分泌可以促进皮质脊髓束生长的因子, 这一发现也说明了异型细胞之间的联系在形成 CNS 网络环节的重要性。在未来的研究中, 探索在病理条件下轴突重伸的生物作用机制可以帮助重建崩陷的轴突网络, 为脊髓损伤发现新的治疗方法。

3 参考文献

1. Yang P, Yang Z. Enhancing intrinsic growth capacity promotes adult CNS regeneration[J]. J Neurol Sci, 2012, 312(1-2): 1-6.
2. Pernet V, Schwab ME. The role of Nogo-A in axonal plasticity, regrowth and repair[J]. Cell Tissue Res, 2012, 349(1): 97-104.
3. Yuan YM, He C. The glial scar in spinal cord injury and repair[J]. Neurosci Bull, 013, 29(4): 421-35.
4. 胡荣, 周建军, 吴国材, 等. 大鼠脊髓损伤后轴突病理变化与胶质瘢痕的关系[J]. 中华神经外科杂志, 2008, 24(4): 304-306.
5. Morrison BM, Lee Y. Oligodendroglia: metabolic supporters of axons[J]. Trends Cell Biol, 2013, 23(12): 644-651.
6. Nishiyama A. Polydendrocytes NG2 cells with many roles in development and repair of the CNS[J]. Neuroscientist, 2007, 13(1): 62-76.
7. Jin Y, Neuhuber B, Singh A, et al. Transplantation of human glial restricted progenitors and derived astrocytes into a contusion model of spinal cord injury[J]. J Neurotrauma, 2011, 28(4): 579-594.
8. Sun F, Lin CL, McTigue D, et al. Effects of axon degeneration on oligodendrocyte lineage cells: dorsal rhizotomy evokes a repair response while axon degeneration rostral to spinal contusion induces both repair and apoptosis[J]. Glia, 2010, 58(11): 1304-1319.
9. Skyt DM, Klawonn AM, Stridh MH, et al. siRNA knock down of glutamate dehydrogenase in astrocytes affects glutamate metabolism leading to extensive accumulation of the neuroactive amino acids glutamate and aspartate[J]. Neurochem Int, 2012, 61(4): 490-497.
10. Santello M, Volterra A. Synaptic modulation by astrocytes via Ca^{2+} -dependent glutamate release[J]. Neuroscience, 2009, 158(1): 253-259.
11. Hemley SJ, Bilston LE, Cheng S, et al. Aquaporin-4 expression and blood-spinal cord barrier permeability in canalicular syringomyelia[J]. J Neurosurg Spine, 2012, 17(6): 602-612.
12. Gonzalez P, Fernandez-Martos CM, Arenas E, et al. The Ryk receptor is expressed in glial and fibronectin-expressing cells after spinal cord injury[J]. J Neurotrauma, 2013, 30(10): 806-817.
13. Wanner IB, Anderson MA, Song B, et al. Glial scar borders are formed by newly proliferated, elongated astrocytes that interact to corral inflammatory and fibrotic cells via STAT3-dependent mechanisms after spinal cord injury[J]. J Neurosci, 2013, 33(31): 12870-12886.
14. Hofstetter CP, Schwarz EJ, Hess D, et al. Marrow stromal cells form guiding strands in the injured spinal cord and promote recovery[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2002, 99(4): 2199-2204.
15. Busch SA, Silver J. The role of extracellular matrix in CNS regeneration[J]. Curr Opin Neurobiol, 2007, 17(1): 120-127.
16. Liu BP, Cafferty WB, Budel SO, et al. Extracellular regulators of axonal growth in the adult central nervous system [J]. J Biol Sci, 2006, 361(1473): 1593-1610.
17. Imagama S, Sakamoto K, Tauchi R, et al. Keratan sulfate restricts neural plasticity after spinal cord injury [J]. J

- Neurosci, 2011, 31(47):17091–17102.
18. You J, Hong SQ, Zhang MY, et al. Passive immunization with tenascin-R (TN-R) polyclonal antibody promotes axonal regeneration and functional recovery after spinal cord injury in rats[J]. *Neurosci Lett*, 2012, 525(2): 129–134.
 19. Toyoda Y, Shinohara R, Thumkeo D, et al. EphA4-dependent axon retraction and midline localization of Ephrin-B3 are disrupted in the spinal cord of mice lacking mDia1 and mDia3 in combination[J]. *Genes Cells*, 2013, 18(10): 873–85.
 20. McCormick AM, Wijekoon A, Leipzig ND. Specific immobilization of biotinylated fusion proteins NGF and sema3A utilizing a photo-cross-linkable diazirine compound for controlling neurite extension[J]. *Bioconjug Chem*, 2013, 24(9):1515–1526.
 21. Shields LB, Zhang YP, Burke DA, et al. Benefit of chondroitinase ABC on sensory axon regeneration in a laceration model of spinal cord injury in the rat[J]. *Surg Neurol*, 2008, 69(6): 568–577.
 22. Leibinger M, Andreadaki A, Diekmann H, et al. Neuronal STAT3 activation is essential for CNTF- and inflammatory stimulation-induced CNS axon regeneration [J]. *Cell Death Dis*, 2013, 4: e805.
 23. Cagnon L, Braissant O. CNTF protects oligodendrocytes from ammonia toxicity: intracellular signaling pathways involved[J]. *Neurobiol Dis*, 2009, 33(1): 133–142.
 24. Schwab ME, Thoenen H. Dissociated neurons regenerate into sciatic but not optic nerve explants in culture irrespective of neurotrophic factors[J]. *J Neuroscience*, 1985, 5(9): 2415–2423.
 25. Schnell L, Schwab ME. Axonal regeneration in the rat spinal cord produced by an antibody against myelin-associated neurite growth inhibitors[J]. *Nature*, 1990, 343(6255): 269–272.
 26. Huo Y, Yin XL, Ji SX, et al. Inhibition of retinal ganglion cell axonal outgrowth through the amino-Nogo-A signaling pathway[J]. *Neurochem Res*, 2013, 38(7): 1365–1374.
 27. Nagai J, Goshima Y, Ohshima T. CRMP4 mediates MAG-induced inhibition of axonal outgrowth and protection against Vincristine-induced axonal degeneration [J]. *Neurosci Lett*, 2012, 519(1): 56–61.
 28. Raiker SJ, Lee H, Baldwin KT, et al. Oligodendrocyte-myelin glycoprotein and Nogo negatively regulate activity-dependent synaptic plasticity[J]. *J Neurosci*, 2010, 30(37): 12432–12445.
 29. Yu P, Huang L, Zou J, et al. Immunization with recombinant Nogo-66 receptor (NgR) promotes axonal regeneration and recovery of function after spinal cord injury in rats [J]. *Neurobiol Dis*, 2008, 32(3): 535–542.
 30. Yamashita T, Higuchi H, Tohyama M. The p75 receptor transduces the signal from myelin-associated glycoprotein to Rho[J]. *J Cell Biology*, 2002, 157(4): 565–570.
 31. Mi S, Lee X, Shao Z, et al. LINGO-1 is a component of the Nogo-66 receptor/p75 signaling complex [J]. *Nature Neuroscience*, 2004, 7(3): 221–228.
 32. Samuel F, Hynds DL. RHO GTPase signaling for axon extension: is prenylation important[J]. *Mol Neurobiol*, 2010, 42(2): 133–142.
 33. Doran JD, Liu X, Tasiimi P, et al. New insights into the structure-function relationships of Rho-associated kinase: a thermodynamic and hydrodynamic study of the dimer-tomonomer transition and its kinetic implications[J]. *Biochem J*, 2004, 384(Pt 2): 255–262.
 34. Liao KK, Wu MJ, Chen PY, et al. Curcuminoids promote neurite outgrowth in PC12 cells through MAPK/ERK- and PKC-dependent pathways[J]. *J Agric Food Chem*, 2012, 60(1): 433–443.
 35. 林斌, 沈忠美, 鄢斌, 等. MEK 抑制剂对脊髓损伤后胶质瘢痕形成的影响[J]. *中国脊柱脊髓杂志*, 2012, 22(12): 1102–1107.
 36. Vacher H, Yang JW. Cdk-mediated phosphorylation of the Kvβ2 auxiliary subunit regulates Kv1 channel axonal targeting[J]. *J Cell Biol*, 2011, 192(5): 813–824.
 37. Tian DS, Yu ZY, Xie MJ, et al. Suppression of astroglial scar formation and enhanced axonal regeneration associated with functional recovery in a spinal cord injury rat model by the cell cycle inhibitor olomoucine [J]. *J Neurosci Res*, 2006, 84(5): 1053–1063.
 38. Tan CL, Kwok JC, Patani R, et al. Integrin activation promotes axon growth on inhibitory chondroitin sulfate proteoglycans by enhancing integrin signaling[J]. *J Neurosci*, 2011, 31(17): 6289–6295.
 39. Lee JK, Geoffroy CG, Chan AF, et al. Assessing spinal axon regeneration and sprouting in Nogo-, MAG- and OMgp-deficient mice[J]. *Neuron*, 2010, 66(5): 663–670.
 40. Monnier PP, Sierra A, Macchi P, et al. RGM is a repulsive guidance molecule for retinal axons [J]. *Nature*, 2002, 19(6905): 392–395.
 41. Hata K, Fujitani M, Yasuda Y, et al. RGMa inhibition promotes axonal growth and recovery after spinal cord injury[J]. *J Cell Biology*, 2006, 173(1): 47–58.
 42. Hata K, Kaibuchi K, Inagaki S, et al. Unc5B associates with LARG to mediate the action of repulsive guidance molecule [J]. *J Cell Biology*, 2009, 184(5): 737–750.
 43. Taniguchi Y, Amazaki M, Furuyama T, et al. Sema4D deficiency results in an increase in the number of oligodendrocytes in healthy and injured mouse brains [J]. *J Neurosci Res*, 2009, 87(13): 2833–2841.
 44. Kaneko S, Iwanami A, Nakamura M, et al. A selective Sema3A inhibitor enhances regenerative responses and functional recovery of the injured spinal cord [J]. *Nature Medicine*, 2006, 12(12): 1380–1389.
 45. Benson MD, Romero MI, Lush ME, et al. Ephrin-B3 is a

短篇论著

PVP/PKP 术后手术椎体再骨折的治疗
Treatment of vertebra refracture after PVP/PKP

曹 珺, 刘纪恩, 母心灵, 勾瑞恩, 冯 伟

(郑州市第一人民医院脊柱科 450000)

doi: 10.3969/j.issn.1004-406X.2014.10.17

中图分类号: R687.3, R683.2 文献标识码: B 文章编号: 1004-406X(2014)-10-0950-03

经皮穿刺椎体成形术 (percutaneous vertebroplasty, PVP) 和经皮穿刺椎体后凸成形术 (percutaneous kyphoplasty, PKP) 在缓解椎体骨质疏松压缩骨折、疼痛性血管瘤、各种转移瘤及骨髓瘤的疼痛方面效果较好, 可提高患者生活质量。但被骨水泥强化后的椎体仍有可能出现再骨折。2007 年 3 月~2014 年 1 月我科共收治 PVP/ PKP 术后手术椎体再骨折 7 例, 临床治疗效果满意, 报告如下。

一般资料 本组男 2 例, 女 5 例, 年龄 57~82 岁, 平均 68.5 岁。第一次手术病因: 肝癌骨转移 1 例 (T7), 骨质疏松椎体骨折 (T 值 ≤ -2.5 SD) 6 例 (T10、T11、L1、L2 各 1 例, T12 2 例)。第一次手术方法: PVP 3 例, PKP 4 例。表现为原胸肋或腰背部缓解的疼痛重新出现, 休息难以缓解, 无脊髓和神经根受损症状和体征。7 例数字化 X 线摄影 (digital radiography, DR) 检查均未见原手术椎体楔形变明显加重; 4 例 CT 检查显示原手术椎体内骨质连续性中断, 3 例仅见骨小梁密度增高; 6 例 MRI 检查 T1、T2 像均显示原手术椎体内信号明显改变, 1 例因心脏支架不能检查。再骨折诱因: 摔伤 3 例, 扭伤 1 例, 肿瘤进展 1 例, 不明原因 2 例。本次发病距离上次住院手术时间, 骨质疏松骨

折: 2 周 1 例, 3 周 2 例 (表现为术后疼痛重新出现, MRI 显示椎体内信号改变的范围及程度加重), 3 个月 1 例, 6 个月 1 例, 14 个月 1 例; 肝癌骨转移术后 4 个月 1 例。

治疗方法 采用视觉模拟评分 (visual analog scale, VAS), 3 分以下: 有轻微的疼痛, 能忍受; 4~6 分: 患者疼痛并影响睡眠, 尚能忍受; 7~10 分: 患者有渐强烈的疼痛, 并难忍受。3 分以下者建议保守治疗, 3 分以上者建议手术。本组 3 例 1.6~2.7 分, 4 例 3.7~8.4 分。

3 例保守治疗患者严格卧床, 腰部制动, 镇静镇痛等对症用药及理疗, 同时密固达等抗骨质疏松治疗。4 例 (3 例骨质疏松骨折, 1 例肿瘤) 行 PVP 治疗。所有患者均采用单侧椎弓根入路。手术取俯卧位。穿刺点位于椎弓根外上象限, 经皮椎弓根穿刺, 穿刺针尖穿过椎弓根进入椎体后缘 1~2mm 后, 根据骨折部位调整头倾角和外展角, 同时尽可能避开骨水泥阻挡, 再进入椎体 2~3mm 停止穿刺。钻子一般止于椎体前壁后侧约 3~4mm 处。调配聚甲基丙烯酸甲酯 (PMMA) 骨水泥至拔丝期后注入。C 型臂 X 线机监视骨水泥在椎体内弥散分布情况, 如注入时压力很大或向周边扩散渗漏时停止推注, 记录骨水泥量, 待留置骨水泥样本硬化后, 拔出工作通道。术后 24h 支具保护适度坐立及下床。骨质疏松患者抗骨质疏松治疗; 肿瘤患者继续综合治疗。

结果 3 例患者经 2 周住院保守治疗后疼痛部分缓

第一作者简介: 男 (1972-), 主治医师, 研究方向: 脊柱脊髓损伤、计算机辅助手术

电话: (0371) 66373526 E-mail: caojun2007190@126.com

- myelin-based inhibitor of neurite outgrowth [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2005, 102(30): 10694-10699.
46. Vance JE, Hayashi H. Formation and function of apolipoprotein E-containing lipoproteins in the nervous system [J]. J Biochim Biophys Acta, 2010, 1801(8): 806-818.
47. Nathan BP, Chang KC, Bellosta S, et al. The inhibitory effect of apolipoprotein E4 on neurite outgrowth is associated with microtubule depolymerization [J]. J Biol Chem, 1995, 270(34): 19791-19799.
48. Strittmatter WJ, Saunders AM, Goedert M, et al. Isoform-specific interactions of apolipoprotein E with microtubule-associated protein tau: implications for Alzheimer disease [J]. J Proc Natl Acad Sci USA, 1994, 91(23): 11183-11186.

49. 殷成, 蒋理, 周帅, 等. 载脂蛋白 E 亚型通过细胞外信号调节激酶途径影响轴突生长锥的生长 [J]. 第三军医大学学报, 2012, 34(8): 744-748.
50. Ueno M, Hayano Y, Nakagawa H, et al. Intraspinal rewiring of the corticospinal tract requires target-derived brain-derived neurotrophic factor and compensates lost function after brain injury [J]. Brain, 2012, 135(Pt 4): 1253-1267.
51. Ueno M, Fujita Y, Tanaka T, et al. Layer V cortical neurons require microglial support for survival during postnatal development [J]. Nature Neuroscience, 2013, 16(5): 543-551.

(收稿日期: 2014-04-17 末次修回日期: 2014-08-30)

(本文编辑 卢庆霞)