

综述

甲基强的松龙在急性脊髓损伤中的应用进展

Application of methylprednisolone for acute spinal cord injury

曹 鹏, 石长贵, 袁 文

(第二军医大学附属长征医院骨科 200003 上海市)

doi: 10.3969/j.issn.1004-406X.2015.02.13

中图分类号: R683.2, R877.1 文献标识码: A 文章编号: 1004-406X(2015)-02-0174-05

急性脊髓损伤是一种严重的中枢神经系统损伤性疾病,甲基强的松龙(methylprednisolone, MP)是目前唯一被证实有效的神经保护剂。在过去 40 年里,尽管大量基础研究和临床试验相继开展研究 MP 是否能有效治疗急性脊髓损伤,但其疗效仍存在争议。自美国国家急性脊髓损伤研究(National Acute Spinal Cord Injury Study, NASCIS)试验结果发表后,大剂量 MP 的应用迅速流行全球,但随着质疑 NASCIS 结论的文献相继发表后,MP 的临床使用率呈现出动态下降的趋势。笔者就 MP 在急性脊髓损伤中的应用进展情况综述如下。

1 急性脊髓损伤概论

急性脊髓损伤(acute spinal cord injury, ASCI)是指由于外界直接或间接因素导致脊髓损害,在损害的相应节段出现各种运动、感觉和括约肌功能障碍、肌张力异常及病理反射改变等,是人类致残率最高的疾患之一。其致伤原因主要包括交通事故、高处坠落、体育活动、重物砸击及枪伤等,在美国 ASCI 发生率约 40 万/百万(12000 例/年),对这些 ASCI 患者年支出的医疗费用超过 60 亿美元^[1,2]。在中国,据不完全统计,ASCI 发生率约 60 万/百万^[3]。ASCI 大部分发生在中青年男性,其造成的患者严重残疾给社会及家庭均带来了巨大的负担^[4]。

急性脊髓损伤的过程包括原发性脊髓损伤和继发性脊髓损伤,原发性损伤是指外力直接或间接作用于脊髓所造成的损伤,包括压迫和撕裂伤;继发性损伤是以生化级联反应和细胞反应为特征的一系列自毁过程,将干扰存活细胞轴突的神经膜并会导致脊髓细胞发生不可逆性的坏死和崩解,始于损伤后数分钟,并持续数小时至数天不等。继发性急性脊髓损伤的病理改变是由多种因素共同作用的结果,包括血管因素、自由基的作用、兴奋性氨基酸的毒性作用、钙超载、炎症反应、细胞凋亡以及细胞膜脂质过氧化

化等,这些过程最终导致细胞崩解,使得损伤区域从致伤部位向周围扩大^[1,5]。

过去 40 年里,基于对继发性 SCI 不同机制及复杂过程的认识,多种药物被应用于探索治疗 ASCI 的实验研究,如甲基强的松龙(methylprednisolone, MP)、单唾液酸四己糖神经节甙酯、纳洛酮、尼莫地平、提拉扎特等,其中 MP 是目前认为治疗 ASCI 中唯一一种有效的神经保护剂^[5,6]。

2 MP 治疗 ASCI 的机制研究

MP 治疗 ASCI 的研究最早开始于 20 世纪 60 年代,实验研究发现,激素治疗创伤性 SCI 具有神经保护作用,但确切机制不清;1970 年始,研究发现激素的神经保护作用被认为是糖皮质激素受体依赖的抗炎过程;1981 年,Means 以猫脊髓损伤为模型,发现 MP 能显著改善神经功能及缩小损伤区域^[7];Braughler 和 Hall 报道脊髓损伤后应用 MP 不仅能增强 Na⁺-K⁺ATP 酶的活性,还能减少乳酸的含量,从而有效地抑制继发性脊髓损伤^[8,9];随着研究进一步深入,激素的抗脂质过氧化作用被认为是激素神经保护作用的主要机制^[10],研究表明大剂量 MP 可减轻损伤后继发性组织水肿,改善微循环,减少氧自由基生成,减少钙内流,维持神经元兴奋性,促进神经功能恢复等^[10,11]。

3 MP 治疗急性脊髓损伤的临床研究

3.1 NASCIS I-甲强龙治疗剂量探讨

基于动物实验研究结果,NASCIS 于 1979~1981 年进行了第一项临床随机双盲对照试验(NASCIS I)^[12,13],研究纳入 330 例 SCI 患者,随机分为两组,其中低剂量组给予 100mg MP 治疗,后每 6h 25mg 维持治疗 10d;高剂量组给予 1000mg MP 冲击,后每 6h 250mg 维持治疗 10d;分别于 6 周、6 个月和 1 年后评价患者运动功能、针刺觉及轻触觉,结果发现两组患者功能均有所恢复,但神经功能评分方面两组之间无统计学差异;并发现方面,高剂量组仅伤口感染率增加,死亡率、胃肠道出血、败血症两组无差别。研究者猜测缺乏疗效的原因可能是由于 MP 剂量问题,试验中高剂量组给药量为 7.9~22mg/kg,但是动物试验表明,MP 剂量需达到 15~30mg/kg 才能有效抑制脂质过氧化

第一作者简介:男(1982-),主治医师,医学博士,研究方向:脊柱外科

电话:(021)8186806 E-mail:mdpinocao@163.com

通讯作者:袁文 E-mail:smmuyuanwen@163.com

化反应^[8,9]。同时,该研究另一缺陷在于未设立安慰剂对照组,因此尚不能确定 MP 是否能有效治疗 SCI。

3.2 NASCIS II—MP 治疗方案初步形成

借鉴 NASCIS I 试验设计的不足,1985~1988 年, NASCIS II 研究了大剂量 MP 的疗效,试验纳入急性脊髓损伤后 12h 内的患者,共 487 例,随机分为三组,MP 组($n=162$)先于 15min 内给予 30mg/kg MP 冲击治疗,间隔 45min 后予以每小时 5.4mg/kg 维持 23h;纳洛酮组($n=154$)给予纳洛酮 5.4mg/kg 冲击治疗,后予以每小时 4mg/kg 维持 23h;另一组($n=171$)给予安慰剂对照。初步结果分析并未发现大剂量甲强龙治疗具有促进神经功能恢复的疗效,而筛选出各组中损伤后 8h 内接受治疗的患者进行分析,结果发现 MP 组患者运动及感觉功能恢复均显著优于安慰剂组。研究者认为,MP 能有效促进神经功能恢复主要在于其抑制脂质过氧化的作用,而这一抑制作用在急性脊髓损伤 8h 内应用更明显。另外,作者提出 MP 具有干扰神经再生的功能,在急性脊髓损伤 8h 后给予 MP 治疗的患者,这种副作用占主导地位。因此,研究认为 MP 能有效治疗 SCI,但该疗效仅限于损伤后 8h 内接受治疗的患者^[14,15]。

为进一步验证 NASCIS II 试验中 8h 内应用 MP 对神经功能恢复有效的结论,Otani 等设计随机对照试验纳入脊髓损伤后 8h 内的患者,按 NASCIS II 试验方案进行治疗,结果发现大剂量 MP 治疗组患者运动及感觉功能恢复显著优于低剂量组及未治疗组。然而,该项研究并未给出详细的随机分组方案及结果测量方法,且结果分析仅纳入了 74% 的病例数据,因此该结果并不足以支持 NASCIS II 的结论^[16]。相反,另一项来自法国单中心的随机对照试验研究重复 NASCIS II 的结论,结果却并未发现大剂量 MP 疗法对患者运动及感觉功能的恢复具有显著促进作用,该试验的缺点在于样本量太小,致结论可信度不高^[17]。

尽管 NASCIS II 结论的正确性及稳定性受到了同行们的质疑,但自试验结果发表后,对于脊髓损伤后 8h 内的患者,24h 大剂量甲强龙冲击疗法迅速成为一种“隐性”的标准治疗方案。

3.3 NASCIS III—MP 治疗方案最终确立

基于 NASCIS II 的试验结果,为进一步验证延长疗程是否能增强疗效,1991~1995 年,研究组开展了 NASCIS III 研究,试验纳入 499 名脊髓损伤后 8h 内的患者,所有患者均先给予 20~40mg/kg MP 冲击治疗,然后患者随机分为三组,24h 组($n=166$)给予每小时 5.4mg/kg MP 维持 23h;48h 组($n=167$)给予每小时 5.4mg/kg MP 维持 47h;替拉扎特组($n=166$)每 6h 给予替拉扎特(一种强效脂质过氧化抑制剂)2.5mg/kg 治疗,直至 48h。初步结果分析发现 48h 甲强龙治疗组与 24h 相比神经功能改善情况并无显著差异。而亚组分析发现:对于损伤后 3~8h 内给予甲强龙治疗的患者,48h 治疗组患者运动功能改善显著优于 24h 治疗组^[18,19]。

综合上述三项多中心临床随机双盲对照试验研究结

果,NASCIS 研究组建议^[2]:在处理 ASCI 时,若患者在损伤后 3h 内,则在 15min 内给予 MP 30mg/kg 冲击治疗,间隔 45min 后予以每小时 5.4mg/kg 维持 23h;若患者在损伤后 3~8h 内,则在 15min 内给予 MP 30mg/kg 冲击治疗,间隔 45min 后予以每小时 5.4mg/kg 维持 48h。至此,该治疗方案迅速在北美乃至全球流行。

3.4 MP 治疗方案的争论

NASCIS II 和 III 的研究结果发表后,该结论的有效性受到同行之间的质疑。最早提出质疑的是 Nesathurai,他认为在缺乏整组有效的前提下实行亚组分析是不科学的,因为亚组分析会增加结果是一种偶然的可能性^[20]。陆续多篇文献发表质疑 NASCIS II 和 III 的试验结论,主要包括以下几个方面:(1)时间截点:两项研究分别选择 8h(NASCIS II)和 3h(NASCIS III)作为时间截点进行亚组分析并无理论依据^[20-22]。(2)统计方法:亚组分析时样本量太小,导致结果可靠性不高;NASCIS II 中对于脊髓不完全性损伤患者,尽管 8h 内接受 MP 治疗与 8h 内接受安慰剂组神经功能改善更佳,但与损伤 8h 后接受安慰剂治疗的患者对比神经功能改善却并无差异,因此 MP 与安慰剂之间的疗效差异可能与对照组选择的不同有关^[20,21,23]。(3)基线数据不等。NASCIS III 中,24h MP 治疗组运动功能正常的患者与 48h 治疗组不等(24.7% vs. 13.9%, $P=0.012$),对最终结果分析造成了一定的影响^[20-22]。(4)两项研究仅报道了右侧肢体运动功能评分,而缺乏左侧肢体和全身运动功能评分的数据^[20-22,24,25]。(5)脊髓损伤后的治疗方案和手术方案(手术时间及方式)对神经功能恢复也有一定的影响,而试验设计中并未提及具体的手术治疗方案^[20-22]。

反对大剂量 MP 治疗方案的另一原因在于 MP 所带来的并发症。目前研究发现 MP 治疗 ASCI 可能增加患者以下并发症的发生率:(1)感染(肺部感染、尿路感染及伤口感染)^[12,18,26-28];(2)胃肠道出血^[14];(3)高血糖血症^[16,17,29];(4)激素性肌病^[30,31];(5)死亡^[12,18]等。NASCIS I 研究发现大剂量 MP 组伤口感染发生率显著高于低剂量组^[12];NASCIS II 研究虽发现肺部感染及胃肠道出血发生率高于安慰剂组,但差异无统计学意义^[14];NASCIS III 中发现 48h 治疗组肺炎发生率显著高于 24h 治疗组^[18]。但也有部分研究^[32-34]并未发现 MP 能显著增加相关并发症的发生率。因此,大剂量 MP 治疗 ASCI 的危险性还有待进一步验证。

MP 治疗方案的支持者则认为虽然 NASCIS 试验在随机分配时有些无法避免的瑕疵,但总体试验设计是符合标准的;NASCIS 试验未能发现 MP 的有效性可能与试验纳入的样本量不足有关,Riou 等^[35]曾报道若想获得 20% 的组间差异,样本量需要成千上万例,因此,若想察觉神经功能改善的差异,理想的试验设计是需要纳入不切实际的患者量。而且,临床医生不能因为缺乏 I 级临床证据就否认某项治疗措施,药物理论上的疗效经常缺乏临床证据的支持,如 Triple-H 治疗脑血管痉挛、激素治疗休克及 ARDS

等均属于这类例子^[36]。尽管 NASCIS 结果并没有发现 MP 能有效治疗 ASCI, 但经 MP 治疗后部分患者运动功能得到改善这一事实不容忽视, 即使损伤节段以下某一肌肉抗重力力量的恢复对于患者生活而言都是极其重要的, 尤其对于颈脊髓损伤患者。因此, 尽管存在并发症的风险, 且 NASCIS 亚组分析结果仅是一种可能性, 临床医生仍能选择大剂量甲强龙冲击疗法治疗急性脊髓损伤的患者^[36, 37]。

3.5 MP 治疗脊髓损伤——可作为一种选择

一项治疗措施的推广可被分为标准、指南和选择 3 类, 标准定义为根据高级别临床事实制定并被普遍接受的患者治疗方案, 指南是依据中低级别临床事实而制定的治疗方案, 选择则是根据不确定临床事实而制定的策略^[2, 38]。2002~2003 年, 针对 MP 治疗 ASCI 的问题, 相关专家公开发表意见认为 MP 疗法作为标准或指南的证据还不充分, 只能作为一种可选择的治疗方案^[24, 38]。2002 年的《神经外科指南》和 2007 年的《脊髓学会临床指南》均将 MP 冲击治疗急性脊髓损伤作为可选择治疗方案, 而并非标准治疗方案。2004 年, 第七版美国外科医师学院 ATLS 指南认为在处理急性脊髓损伤 8h 内的患者, MP 可作为目前北美一种可接受的治疗的方案; 相比较, 第八版中却指出急性脊髓损伤后常规应用 MP 治疗的证据不足。美国脊髓医学协会在 2008 年临床实践指南中也指出急性脊髓损伤后应用 MP 治疗的证据尚不充分。2011 年, “加拿大急救医师协会”和“美国急救医学学会”将 MP 治疗 ASCI 定义为一种选择性的治疗方案, 而不是一种标准治疗方案^[2]。

4 MP 治疗 ASCI 的应用现状

自 NASCIS 试验结果发表后, MP 应用于治疗急性脊髓损伤在北美乃至全球盛行。但随着后续对 NASCIS 结果的质疑以及专家建议将 MP 疗法定义为一种选择性的方案后(2003 年后), MP 治疗 ASCI 逐渐不被人们接受, 其使用率呈下降趋势。

4.1 北美

1999 年, Vellman 调查了 Colorado 州所有接诊过 ASCI 患者的部门, 发现近 98% 的科室在处理 ASCI 时应用激素疗法^[39]。2003~2004 年期间, 南 Carolina 州所有医院共收治 631 例 ASCI 患者, 其中在有制定 SCI 治疗方案的医院中, 仅 32.2% 的患者接受了 MP 疗法; 对于没有制定治疗方案的医院中, 仅 9.7% 的患者接受了 MP 治疗; 对于没有报道具体治疗方案的医院中, 36% 的患者接受了 MP 治疗^[40]。2001 年, Hurlbert 和 Moulton 在加拿大年度神经及脊柱协会上对接诊过 ASCI 患者的医生($n=60$)进行了调查, 其中 77% 的医生在处理 ASCI 患者时使用激素疗法^[41]。2006 年, 在同样的会议上作者再次进行了同样的调查($n=42$), 结果发现应用激素疗法的医生量下降到 24%^[42]。2006 年, Eck^[43]对北美脊柱外科医生($n=305$)进行了一项调查, 85% 的医生称如果接诊的 ASCI 患者处于伤后 8h 内, 他们将使用激素疗法, 仅 65 位认为激素疗法具有一定的临床疗效。

4.2 欧洲

2001 年, Molloy 在英国进行了一项问卷调查, 97 位回复者中 75% 的医生使用 MP 治疗急性脊髓损伤, 并按照 NASCIS 治疗方案, 但 66% 称他们并不完全相信该结论^[44]。2006 年, Frampton 和 Eynon 同样在英国进行了一项调查, 187 个部门回复, 仅 21% ($n=40$) 在诊断 SCI 后即刻给予 MP 治疗, 47% ($n=88$) 在专科医师的建议下给予 MP 治疗, 32% ($n=59$) 不使用 MP 疗法^[45]。瑞士单中心调查报告发现: 2001~2003 年 MP 应用于治疗 ASCI 的使用率达 96%, 而 2008~2010 年期间, MP 使用率仅 23%^[46]。2011 年, Claudia Druschel 对所有德国大学、附属教学医院、专业 SCI 中心的创伤科、骨科及神经科的医生进行了一项问卷调查, 共 278 位医生称接诊过脊髓损伤患者, 其中 55% ($n=154$) 仍应用 MP 治疗 ASCI, 尽管仅 36% ($n=35$) 认为 MP 确实有效, 29% 是因为所在部门的常规选择, 11% 应用激素是担心法律因素, 21% 是基于上述各种原因的结合^[47]。

5 总结

关于 MP 应用于治疗急性脊髓损伤的疗效一直存在争议, 虽基础研究表明 MP 能有效治疗 ASCI, 但临床试验结论却并不一致。自 1960 年开始, 激素就被应用于治疗急性脊髓损伤, 随着 NASCIS 试验结果的相继发表, MP 的应用流行全球, 但该结论迅速受到同行之间的质疑, 多篇反对 MP 治疗的文献公开发表, 主要质疑 NASCIS 研究在设计 and 统计方法学上的不足以及 MP 所带来的并发症。而后, 指南建议 MP 治疗 ASCI 可作为一种选择性方案, 而不能作为一种标准治疗方案。自此, 在治疗 ASCI 方面, MP 的使用率呈现动态下降趋势。实际上, 对于脊髓损伤患者, 极其轻微的神经功能恢复对患者的生活质量都是至关重要的, 因此, 尽管 MP 不能作为处理 ASCI 患者的一种标准治疗方案, 但在目前没有证据证明其他药物有效的前提下, MP 仍能作为一种可供选择的治疗方案。

6 参考文献

1. Bydon M, Lin J, Macki M, et al. The Current Role of Steroids in Acute Spinal Cord Injury [J]. World Neurosurg, 2014, 82(5): 848-854.
2. Breslin K, Agrawal D. The use of methylprednisolone in acute spinal cord injury: a review of the evidence, controversies, and recommendations[J]. Pediatr Emerg Care, 2012, 28(11): 1238-1245, 1246-1248.
3. Li J, Liu G, Zheng Y, et al. The epidemiological survey of acute traumatic spinal cord injury (ATSCI) of 2002 in Beijing municipality[J]. Spinal Cord, 2011, 49(7): 777-782.
4. DeVivo MJ. Causes and costs of spinal cord injury in the United States[J]. Spinal Cord, 1997, 35(12): 809-813.
5. Kwon BK, Tetzlaff W, Grauer JN, et al. Pathophysiology and pharmacologic treatment of acute spinal cord injury[J]. Spine J, 2004, 4(4): 451-464.

6. Dumont RJ, Verma S, Okonkwo DO, et al. Acute spinal cord injury, part II: contemporary pharmacotherapy [J]. *Clin Neuropharmacol*, 2001, 24(5): 265–279.
7. Means ED, Anderson DK, Waters TR, et al. Effect of methylprednisolone in compression trauma to the feline spinal cord [J]. *J Neurosurg*, 1981, 55(2): 200–208.
8. Braughler JM, Hall ED. Lactate and pyruvate metabolism in injured cat spinal cord before and after a single large intravenous dose of methylprednisolone[J]. *J Neurosurg*, 1983, 59(2): 256–261.
9. Braughler JM, Hall ED. Acute enhancement of spinal cord synaptosomal (Na⁺+K⁺)–ATPase activity in cats following intravenous methylprednisolone[J]. *Brain Res*, 1981, 219(2): 464–469.
10. Hall ED, Springer JE. Neuroprotection and acute spinal cord injury: a reappraisal[J]. *NeuroRx*, 2004, 1(1): 80–100.
11. Hall ED. The neuroprotective pharmacology of methylprednisolone[J]. *J Neurosurg*, 1992, 76(1): 13–22.
12. Bracken MB, Shepard MJ, Hellenbrand KG, et al. Methylprednisolone and neurological function 1 year after spinal cord injury. Results of the National Acute Spinal Cord Injury Study[J]. *J Neurosurg*, 1985, 63(5): 704–713.
13. Bracken MB, Collins WF, Freeman DF, et al. Efficacy of methylprednisolone in acute spinal cord injury [J]. *JAMA*, 1984, 251(1): 45–52.
14. Bracken MB, Shepard MJ, Collins WJ, 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.
15. 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.
16. Otani K, Abe H, Kadoya S, et al. Beneficial effect of methylprednisolone sodium succinate in the treatment of acute spinal cord injury[J]. *Sekitsui Sekizui J*, 1994, 7: 633–647.
17. Petitjean ME, Pointillart V, Dixmerias F, et al. Medical treatment of spinal cord injury in the acute stage[J]. *Ann Fr Anesth Reanim*, 1998, 17(2): 114–122.
18. 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.
19. 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. National Acute Spinal Cord Injury Study[J]. *JAMA*, 1997, 277(20): 1597–1604.
20. Nesathurai S. Steroids and spinal cord injury: revisiting the NASCIS 2 and NASCIS 3 trials[J]. *J Trauma*, 1998, 45(6): 1088–1093.
21. Coleman WP, Benzel D, Cahill DW, et al. A critical appraisal of the reporting of the National Acute Spinal Cord Injury Studies (II and III) of methylprednisolone in acute spinal cord injury[J]. *J Spinal Disord*, 2000, 13(3): 185–199.
22. Hurlbert R J. Methylprednisolone for acute spinal cord injury: an inappropriate standard of care[J]. *J Neurosurg*, 2000, 93(Suppl 1): 1–7.
23. Bracken MB, Holford TR. Effects of timing of methylprednisolone or naloxone administration on recovery of segmental and long-tract neurological function in NASCIS 2[J]. *J Neurosurg*, 1993, 79(4): 500–507.
24. Bracken MB. Pharmacological interventions for acute spinal cord injury [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2000 (2): CD001046.
25. Young W, Bracken MB. The Second National Acute Spinal Cord Injury Study [J]. *J Neurotrauma*, 1992, 9 (Suppl 1): S397–S405.
26. 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.
27. Ito Y, Sugimoto Y, Tomioka M, et al. Does high dose methylprednisolone sodium succinate really improve neurological status in patient with acute cervical cord injury?: a prospective study about neurological recovery and early complications[J]. *Spine*, 2009, 34(20): 2121–2124.
28. Suberviola B, Gonzalez-Castro A, Llorca J, et al. Early complications of high-dose methylprednisolone in acute spinal cord injury patients[J]. *Injury*, 2008, 39(7): 748–752.
29. 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.
30. Qian T, Guo X, Levi AD, et al. High-dose methylprednisolone may cause myopathy in acute spinal cord injury patients[J]. *Spinal Cord*, 2005, 43(4): 199–203.
31. Qian T, Campagnolo D, Kirshblum S. High-dose methylprednisolone may do more harm for spinal cord injury [J]. *Med Hypotheses*, 2000, 55(5): 452–453.
32. 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.
33. 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.
34. Tsutsumi S, Ueta T, Shiba K, et al. Effects of the Second

- National Acute Spinal Cord Injury Study of high-dose methylprednisolone therapy on acute cervical spinal cord injury—results in spinal injuries center[J]. Spine, 2006, 31(26): 2992–2997.
35. Riou B, Landais P, Vivien B, et al. Distribution of the probability of survival is a strategic issue for randomized trials in critically ill patients[J]. Anesthesiology, 2001, 95(1): 56–63.
36. Rozet I. Methylprednisolone in acute spinal cord injury: is there any other ethical choice?[J]. J Neurosurg Anesthesiol, 2008, 20(2): 137–139.
37. Hugenholtz H. Methylprednisolone for acute spinal cord injury: not a standard of care[J]. CMAJ, 2003, 168(9): 1145–1146.
38. Hugenholtz H, Cass DE, Dvorak MF, et al. High-dose methylprednisolone for acute closed spinal cord injury—only a treatment option[J]. Can J Neurol Sci, 2002, 29(3): 227–235.
39. Peter VW, Hawkes AP, Lammertse DP. Administration of corticosteroids for acute spinal cord injury: the current practice of trauma medical directors and emergency medical system physician advisors[J]. Spine, 2003, 28(9): 941–947.
40. Nicholas JS, Selassie AW, Lineberry LA, et al. Use and determinants of the methylprednisolone protocol for traumatic spinal cord injury in South Carolina acute care hospitals [J]. J Trauma, 2009, 66(5): 1446–1450.
41. Hurlbert RJ, Moulton R. Why do you prescribe methylprednisolone for acute spinal cord injury? A Canadian perspective and a position statement[J]. Can J Neurol Sci, 2002, 29(3): 236–239.
42. Hurlbert RJ, Hamilton MG. Methylprednisolone for acute spinal cord injury: 5-year practice reversal[J]. Can J Neurol Sci, 2008, 35(1): 41–45.
43. Eck JC, Nachtigall D, Humphreys SC, et al. Questionnaire survey of spine surgeons on the use of methylprednisolone for acute spinal cord injury[J]. Spine, 2006, 31(9): E250–E253.
44. 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–E564.
45. Frampton AE, Eynon CA. High dose methylprednisolone in the immediate management of acute, blunt spinal cord injury: what is the current practice in emergency departments, spinal units, and neurosurgical units in the UK?[J]. Emerg Med J, 2006, 23(7): 550–553.
46. Felleiter P, Muller N, Schumann F, et al. Changes in the use of the methylprednisolone protocol for traumatic spinal cord injury in Switzerland[J]. Spine, 2012, 37(11): 953–956.
47. Druschel C, Schaser KD, Schwab JM. Current practice of methylprednisolone administration for acute spinal cord injury in Germany: a national survey [J]. Spine, 2013, 38(11): E669–E677.

(收稿日期:2014-10-21 修回日期:2014-12-22)

(本文编辑 彭向峰)

消息

第二届中国脊柱内镜学术会议通知

由中国医疗保健国际交流促进会骨科疾病防治专业委员会脊柱内镜学组及《中国骨与关节杂志》主办,上海市第十人民医院(同济大学附属第十人民医院)承办的第二届中国脊柱内镜学术会议将于2015年7月31日至8月2日在上海召开。本次会议将邀请国内外脊柱内镜领域的著名专家做专题报告,同时对脊柱内镜领域共同关注的热点及难点问题广泛深入的讨论,展示本领域的新设备、新进展、新成果。欢迎广大从事及热爱脊柱内镜专业的人员参会交流。

会议时间:2015年7月31日报到,8月1日全天及8月2日上午会议,8月2日下午撤离。

会议地点:上海市闸北区共和新路1928号(上海大宁福朋喜来登酒店)。

会议注册:现场注册,注册费800元,食宿统一安排,费用自理,由于酒店房间紧张,请提前与会务组联系;委员免注册费,提供食宿,交通费自理。

学分:会议授予国家级Ⅰ类教育学分6分。

通讯地址:上海市闸北区延长中路301号2号楼16楼东(同济大学附属第十人民医院骨科三区脊柱外科) 顾广飞(收),邮编:200072。E-mail:hss7418@aliyun.com;guguangfei01@163.com。

联系人:顾昕 13764131302;顾广飞 13611757174;胡硕 13636513610;虞舜志 13917032701;颜旺宇 15010179781。