

综述

急性脊髓损伤的临床治疗进展

Progress in clinical treatment of acute spinal cord injury

杨俊松, 郝定均, 刘团江, 刘 鹏, 贺宝荣, 闫 亮, 许晓舟, 拓 源, 薛 鹏, 李广林

(西安交通大学附属红会医院 710054 西安市)

doi: 10.3969/j.issn.1004-406X.2018.04.13

中图分类号: R683.2 文献标识码: A 文章编号: 1004-406X(2018)-04-0368-06

急性脊髓损伤(acute spinal cord injury, ASCI)是一种由于外伤、肿瘤、血肿及感染等原因所致急性脊髓受压, 出现肢体感觉障碍及运动功能受损的临床常见疾病^[1-3]。Sekhon 等^[4]指出全球范围内每百万人中每年新增 ASCI 的患者为 14~40 例。ASCI 具有较高的致残率及致死率, 给患者、家庭和社会带来沉重的负担^[5]。Krueger 等^[6]指出在加拿大每年与脊髓损伤相关的财政支出就高达 26.7 亿加元。由于损伤阶段的不同, 脊髓损伤可分为原发性脊髓损伤和继发性脊髓损伤^[6-7]。原发性脊髓损伤由受伤即刻的暴力直接产生, 暴力的大小与脊髓损伤的严重程度密切相关。从病理学上讲, 损伤后脊髓可出现广泛的水肿, 由于受到椎管的骨性限制、硬脊膜及软脊膜的束缚, 神经压迫及髓内水肿可进一步加重, 导致脊髓与椎管之间的硬膜外静脉、脊髓动静脉的循环障碍, 引起脊髓缺血、水肿、出血及坏死。另外, 脊髓水肿导致蛛网膜下腔粘连、狭窄甚至阻塞, 影响脑脊液正常的生理循环及脊髓的生理代谢^[8]。从分子水平上看, 损伤局部有大量儿茶酚胺类神经递质如多巴胺、去甲肾上腺素的释放和蓄积, 自由基集聚, 使脊髓内部的微血管痉挛、缺血, 炎性因子释放增加, 血管通透性增加, 小静脉破裂, 细胞出现自噬凋亡, 导致脊髓继发性出血坏死^[6-10]。上述一系列在原发性损伤后脊髓出现的继发性改变即为继发性脊髓损伤。与骨筋膜室综合征的病理损伤机制类似, 脊髓水肿和/或髓内血肿出现后会导致髓内压力增高, 由于受到软脊膜、蛛网膜、硬脊膜的束缚以及骨性椎管的限制, 会出现缺血-水肿-缺血的恶性循环。有学者将这一系列症状命名为“脊髓脊膜腔综合征”^[11]。部分患者甚至可能由于水肿范围的不断扩大, 出现上升性脊髓炎, 最终导致呼吸抑制、肺部感染、呼吸循环衰竭而死亡^[11]。笔者将对近年来 ASCI 的临床治疗的进展综述如下。

1 手术指征

对于无骨折脱位的 ASCI, 目前的治疗方案尚有争

议。早期的研究主要建议保守治疗^[12], 其主要原因主要有以下两个方面: 一是此类脊髓损伤多为不完全性损伤, 经过非手术治疗后脊髓功能均有不同程度的改善; 而手术治疗后脊髓功能完全改善的仅为少数; 二是此类手术在应用初期的安全性及有效性尚不明确, 同时部分患者术后可能由于脊髓缺血再灌注损伤导致神经损伤的加重。随着近年来手术技术的不断成熟, 手术的安全性也较之前大大提高。同时临床上也发现损伤可能导致节段性不稳或韧带及间盘的损伤, 部分患者可能由于后纵韧带及黄韧带的肥厚及骨化合并颈椎管狭窄, 而手术的固定减压可以稳定脊柱, 消除由于脊柱不稳所继发的损伤, 同时由于减压改善了脊髓的血供, 为脊髓功能的恢复创造了条件。更重要的是, 手术治疗的患者在术后早期即可下床活动, 对于患者生活质量的提高也是有益的。陈学明等^[13]认为应该根据脊髓损伤的程度来确定无骨折脱位 ASCI 的治疗方法, 轻度脊髓损伤经保守治疗后可得到满意的效果, 重度脊髓损伤保守治疗效果不理想, 但手术治疗效果明显好于保守治疗。笔者认为, 除了考虑脊髓损伤的程度以外, 还应该根据患者有无合并脊柱不稳, 选择融合或非融合的手术方式; 对于合并颈椎管狭窄的患者, 手术减压对于脊髓功能的恢复及远期疗效的改善是有益的。对于合并骨折脱位的 ASCI, 手术治疗没有争议, 目前公认的是适时地进行减压可以为脊髓功能的恢复创造有利的条件, 术中进行必要的固定与重建, 便于术后早期行功能锻炼。

2 手术时机

ASCI 患者在受伤 8h 后, 脊髓中央的灰质区开始出血坏死, 周围的白质区也出现继发性出血。伤后 72h 时脊髓灰质已完成坏死液化的过程, 少突胶质细胞凋亡逐渐增加, 白质开始出现液化坏死。至伤后第 7 天脊髓的自溶现象才会停止^[14]。虽然前期的动物实验^[14]发现, 早期手术减压对存在髓外压迫的脊髓损伤的恢复是有益的, 但是目前仍缺乏高质量的研究来论证手术时机与患者临床疗效的关系。此外, 文献报道中的对于“早期手术”时限的界定也比较含糊, 脊髓损伤后 4h、8h、12h、24h、48h、72h, 甚至是伤后 4d 也被视为早期, 但是治疗时限的差异必然会对疗效

第一作者简介: 男(1988-), 在读博士, 主治医师, 研究方向: 微创脊柱外科

电话: (029)62818370 E-mail: 215069125@qq.com

通讯作者: 郝定均 E-mail: dingjun.hao@qq.com

产生影响^[15]。La 等^[16]进行了一项 Meta 分析发现在伤后 24h 内早期的进行包括手术和非手术治疗在内的干预,对于神经功能的恢复是有益的,但是它并没有说明手术治疗能够产生比保守治疗更好的疗效。Burke 等^[17]则将伤后 12h 行急诊手术患者分别于与伤后 12~24h 及超过 24h 行手术治疗的患者进行比较,发现前者的临床疗效更好。Biglari 等发现伤后 4h 内进行急诊减压的患者与 4~24h 内手术的患者相比神经功能的改善无统计学差异,提示临床疗效并不会因为手术时间由 24h 提前到 4h 而显著地提高^[18]。迄今为止,证据等级最高的一项关于颈髓损伤手术时机选择的研究是由美国脊柱创伤研究组 (Spine Trauma Study Group) 完成的,此研究共计前瞻性纳入了 6 个中心的 313 例颈髓损伤的患者^[19]。按照 ASIA 分级进行神经功能评定,早期手术组中有 19.8% 的患者在术后 6 个月内获得了至少 2 级的神经功能改善,而晚期手术组仅有 8.8%。而从并发症的发生率来看,早期手术组为 24.2%,而晚期手术组为 30.5%,两者的差异无统计学意义。因此作者认为早期手术(伤后 24h 内)是安全的,且可显著改善患者的神经功能。虽然 ASIA 分级可用以评定神经功能恢复的情况,但与 ASIA 评分相比还是太过于宽泛。ASIA 分级中超过两级的神经功能恢复,由 A 到 C 与由 B 到 D,对于患者后期的社会生活能力的影响是截然不同;同时上肢及下肢对于患者日常生活的影响也是不同的。另一方面,该研究仅比较了短期的临床疗效,但是中长期疗效尚不明确。目前,对于急性颈髓损伤,大多数脊柱外科医生主张早期手术,但是对于存在多发损伤或并发症的患者应该谨慎对待。虽然 Bliemel 等^[20]指出对于合并多发伤或者重度颅脑损伤等危重症的患者可适当推迟手术,但是由于缺乏相关证据支持,对于存在多发损伤或并发症的 ASCI 患者,是否早期手术会导致神经功能恶化,增加围手术期并发症率及死亡率尚需进一步研究来证实。

3 手术方式的选择

已有研究^[20,21]表明,脊髓损伤后脊髓内压力显著增高,且压力越高,患者的预后越差。传统的椎板减压术作为临床上经典的术式,可以解除脊髓周围椎板及韧带增生所致的压迫,已被运用于治疗 ASCI。对于 ASCI 存在脊髓广泛水肿和/或髓内血肿的患者,借鉴骨筋膜室综合征的处理经验,早期解除脊髓内外的机械性压迫,打破脊髓缺血-水肿-缺血的恶性循环,对于减轻继发性脊髓损伤,促进神经功能的恢复是至关重要的。硬脊膜切开术则可消除硬脊膜对水肿脊髓的束缚,恢复硬膜外静脉及脊髓动静脉的血供,减轻继发性损伤,有利于患者脊髓神经功能的恢复。目前关于硬脊膜切开术最早的研究是由 Allen 等^[22]在 1911 年报道的。尽管硬膜切开术对于缓解脊髓内部的压力,清除硬膜下的血肿是有益的,但是除了硬脊膜,脊髓同时还受到软脊膜及蛛网膜筋膜层的束缚。借鉴骨筋膜室综合征筋膜全层切开减压的处理原则,对于存在髓内水肿的脊

髓,理论上全层切开硬脊膜、蛛网膜及软脊膜对于减轻脊髓水肿是必要的。软脊膜切开术也便于进一步清除髓内血肿,松解髓内粘连带,改善脑脊液循环。但是如何能够精确地切开上述各层筋膜层,同时尽可能避免手术对内侧脊髓的影响仍需后续研究来进一步探索。有学者^[6]认为硬膜切开术仅仅适用于 ASIA 脊髓损伤分级 A 级、B 级及 C 级,硬膜下腔消失或脑脊液中中断且硬膜下有碎骨片或血肿的患者。对髓内存在血肿及液化坏死灶的患者,硬膜切开术或者软膜切开术,都难以清除髓内的血肿及坏死灶,而脊髓切开减压,有利于清除髓内的血肿及坏死灶,改善残存脊髓组织的微循环,减轻继发性脊髓损伤。脊髓切开术主要包括背侧纵行切开术,背侧横向切开术,腹侧切开术,多点钻孔减压术及 T 形减压术等术式^[24-26],其中以背侧纵行切开术应用最为广泛。Koyanagi 等^[27]对 4 例颈髓损伤的患者采用背侧纵行切开减压,虽然感觉障碍有一定程度的减退,但是患者术后上肢的运动功能均有所恢复。Zhu 等^[28]对 30 例完全瘫痪的急性、亚急性脊髓损伤患者行脊髓切开减压术,术后所有患者的步行功能均获得一定程度的改善,其中 13 例可借助手杖、拐杖甚至是无须任何支撑行走,17 例可在四足步行器或轮式步行练习器的辅助下行走。对于 ASIA 分级 A 级的患者,国内外学者认为脊髓切开术是可行的。但是对于 ASIA 分级 B 级和 C 级的患者,有学者认为如果血肿位于背侧浅表,且能够准确定位,则可考虑尝试行脊髓切开术^[6]。但是对其适应证的把控仍需多中心大量本的高质量研究来进一步明确。

4 非手术治疗

4.1 药物治疗

4.1.1 糖皮质激素 在创伤性脊髓损伤的临床前期试验中,甲基泼尼松龙可以上调抗炎细胞因子的释放,减轻氧化应激反应,提高神经细胞的存活度。以往认为大剂量的甲强龙(MP)冲击治疗对神经的恢复是有效的,甚至有人采用 48h 给药方案,但是在临床使用中有学者发现患者并没有因为激素剂量的增加而获益,反而增加了出血、败血症及肺炎等并发症的发生率^[29]。因此有人对激素治疗的安全性和必要性产生了质疑。2013 年美国神经外科医师协会及神经外科医师大会均未将糖皮质激素纳入脊髓损伤治疗的指南。为回答这一问题,2012 年 Cochrane 的一项系统回顾和荟萃分析纳入了 6 项随机观察研究,发现在伤后 8h 内接受 MP 治疗的患者 ASIA 的运动评分提高了 4 分^[30]。我们认为,虽然 ASIA 运动评分改善分值不高,但是如果说患者运动功能的改善集中在手内在肌或三角肌等关键肌群的话,则可显著改善患者的生活质量。因此,2017 年 AO spine 的指南中明确指出仅仅在伤后 8h 内可以使用大剂量的 MP 治疗,推荐采用 24h 给药方案,首次给药在 15min 内完成,采用 30mg/kg 的浓度进行快速注射,剩余 23h 内采用 5.4mg/kg/h 的剂量维持滴注,但应在使用前详细评估患者是否存在激素冲击的禁忌证^[31]。

4.1.2 其他药物治疗 神经节苷脂是一种复杂的糖脂蛋白,为细胞膜的重要组成部分,一度被视为最有可能取代糖皮质激素的药物。实验室研究^[32]也表明,神经节苷脂可以促进脊髓损伤轴突的再生。然而,一项大量本、多中心的随机对照研究^[33]发现,神经节苷脂虽然有利于脊髓损伤患者神经功能的恢复,但同对照组相比,差异无明显统计学意义。Landi 等^[34]报道 24 例使用神经节苷脂后出现格林巴利综合征的病例,由外源性神经节苷脂所继发的抗体使患者发生格林巴利综合征的几率增加了 200 倍。因此,神经节苷脂是否为急性脊髓损伤的首选治疗药物尚有争议。

除神经节苷脂外,利鲁唑、米诺环素、促红细胞生成素、性激素、促轴突生长剂、粒细胞集落刺激因子、镁剂及丹参川芎嗪等药物也被证明可促进 SCI 的神经修复^[35-38]。近年来,基于损伤靶点基础研究的新型开发药是目前研究的热点。Cethrin/VX-210 是一种细菌衍生的毒素,可以随术中涂抹的纤维胶一并留置在硬膜外间隙,通过直接阻断 Rho-ROCK 通路,促进轴突的生长^[39]。临床 I/IIa 期试验也发现对于颈椎损伤的患者,远期的 ASIA 运动评分有高达 18.5 分的显著改善且术后无明显不良反应^[40]。NOGO-A 是一种人体中枢神经系统髓鞘生长的阻滞剂,可阻止人体中枢神经系统内轴突的生长。基于此所研发的单克隆抗体,可以特异性结合 NOGO-A,促进神经细胞的再生。动物实验表明通过鞘内注射 NOGO-A 单克隆抗体可以阻断 NOGO-A 相关的信号传导,促进轴突的生长及神经功能恢复^[41]。

4.2 血管升压治疗

平均动脉压(mean arterial pressure, MAP)代表一个心动周期中动脉血压的平均值。已有文献提示心脏的交感神经节前纤维起源于脊髓 T1~T5 节段的中间外侧柱,高位的脊髓损伤可以阻断高级中枢对于心脏交感神经的支配,导致冠脉收缩,影响心脏功能。由于损伤平面以下的血管扩张,SCI 患者也容易出现神经源性休克^[42]。脊髓的供血方式与脊神经一样呈节段性分布,侧支循环较少,代偿能力较差,持续的低血压可引起缺血性脊髓损伤^[43]。Accadbled 等报道在侧弯矫形术中大失血或者持续的低血压(收缩压低于 90mmHg)可以明显减少脊髓的血供,引起术中 SEP 波形的降低和暂时性神经功能障碍,但后期随着 MAP 的恢复,SEP 波形及神经功能可逐步恢复^[44]。Owen 等也指出在侧凸矫形术中,如果将 MAP 控制在 60mmHg 以上,一般不会出现缺血性脊髓损伤或 SEP 波幅的显著降低^[45]。因此,对于 SCI 患者维持纠正术后低血压,维持脊髓足够的血流灌注,对于损伤的脊髓组织来说是极其重要的。美国神经外科医师联合会和神经外科医师大会的指南均推荐在伤后 7d 内尽可能地将脊髓损伤患者的平均动脉压维持在 85~90mmHg^[46]。

4.3 低温治疗

低温治疗(32~34℃)可以降低中枢神经系统的基础代谢率,减少炎性细胞的活化。它已成功地应用于新生儿

缺氧缺血性脑病及心脏骤停的治疗^[47,48]。根据治疗范围可分为全身低温治疗和局部低温治疗。而根据降温的方式可分为体表降温,血管内降温及硬膜外置管降温三种方式。全身低温容易引起心律失常,凝血功能异常,增加出血倾向以及呼吸、泌尿系统感染等并发症^[49]。因此部分学者提出采用局部低温的方法治疗 SCI,并观察到了满意的疗效。Hansebout 等首次采用局部硬膜外凉水灌注冷却降温的方法,对 10 例全瘫的脊髓损伤患者进行低温干预,有 7 例患者在术后神经功能观察到了明显的改善^[50]。迄今为止最大样本量的研究是由 Iumashev 等报道的,研究共计纳入了 121 例脊髓损伤的患者,对于对照组相比,术中进行低温干预,可有效减少出血量,而术后进行低温干预患者的疼痛及肌肉痉挛的发生率更低^[51]。但本研究没有对患者神经功能进行评估。上述研究均采用血管外降温的方法,难以维持足够的治疗时长及维持恒定的脑脊液压力,临床操作性较差。因此 Levi 等^[52]在 2010 的一项研究中采用了血管内降温的方法,将 14 例急性脊髓损伤(ASIA A 级)患者的体温控制 33℃,在后续随访发现,3 例患者神经功能提升至 B 级,2 例恢复至 C 级,1 例恢复至 D 级;与未行低温干预组相比,术后并发症率无明显增加。虽然在胸外科手术中,局部低温干预已成为预防动脉瘤术中脊髓缺血的主要措施。目前与局部低温治疗 SCI 相关的研究,很大一部分为动物实验,实验结果也存在很大的差异。在近 20 年中,尚无关于局部低温干预与脊髓损伤治疗的大样本临床研究。对于低温治疗在急性脊髓损伤治疗的安全性及有效性仍需在后续的临床研究中进一步探索。

4.4 干细胞治疗

基于干细胞的再生治疗是近年来脊髓损伤研究的热点。已发现,在损伤脊髓中植入的干细胞可以发挥多种功能,例如营养支持,调整炎症反应,重建损伤的神经通路,以及使脱髓鞘的神经纤维再髓鞘化^[53]。在研究的早期,细胞治疗主要利用的是胚胎干细胞(ESCs),但其存在伦理争议及细胞源不足等问题,限制了临床的进一步推广使用。由于诱导多能干细胞几乎可以由所有的体细胞中提取,来源充分。近年来细胞治疗的重点逐渐转向诱导多能干细胞(iPSCs)^[54]。主要包括神经干细胞(neural stem cells, NSCs),骨髓间充质干细胞(bone marrow-derived mesenchymal stem cells, BMSCs),脐带间充质干细胞(human umbilical cord mesenchymal stem cells, hUCMSCs)及脂肪间充质干细胞(adipose-derived mesenchymal stem cells, ADSCs)等。由于 BMSCs 来源方便且免疫原性较低在临床上研究较为普遍。随着移植细胞与宿主细胞的整合,通过细胞因子分泌及生长因子的释放,移植的 BMSCs 可发挥免疫调节的功能,对于预防胶质瘢痕的形成及促进神经元的再生具有重要的意义。Xiong 等发现 BMSCs 可分化为神经元和星形胶质细胞,分泌睫状节神经细胞营养因子(secretory ciliary neurotrophic factor, CNTF),转化生长因子 $\beta 1$ (transforming growth factor- β , TGF- $\beta 1$),脑源性神经营

养因子(brain derived neurotrophic factor, BDNF), 激活信号传导及转录激活因子 3 (signal transducers and activators of transcription 3, STAT3)。此外, 他们发现在进行 BMSCs 移植后, 损伤区的胶质瘢痕、炎症反应和细胞凋亡明显降低, 这一现象可能与调控 CNTF-STAT3 信号转导通路有关^[55]。Peng 等指出在进行 BMSCs 移植时需注意 Wnt/ β -catenin 信号通路激活情况。他们发现肿瘤坏死因子 α (TNF- α) 可以通过激活 Wnt/ β -catenin 信号通路, 降低 BMSCs 对于 SCI 的治疗效果^[56]。Pu 等首次发现 BMSCs 联合血小板反应素 1, 可通过 TGF- β 1/p-Samd2 通路, 促进轴突的生长及传导功能的恢复^[57]。Kakabadze 等在 2016 年发表一项 I 期的临床研究中, 对 18 脊髓损伤的患者进行了自体 BMSCs 的移植。在完成长期随访的 9 例患者中, 7 例 ASIA 分级提高了 1 级, 另外 2 例患者的 ASIA 分级提高了 2 级^[58]。

4.5 生长因子治疗

如何使损伤的轴突再生, 使神经传导通路建立功能性的连接, 重建脊髓的神经传导功能, 是目前脊髓损伤治疗的关键点。生长因子可促进神经纤维及突触的再生, 对于脊髓神经结构性重建及功能性恢复具有重要的作用。目前常用的生长因子主要有以下 4 种: BDNF、神经营养因子-3 (neurotrophic factor 3, NT-3)、神经生长因子 (nerve growth factor, NGF) 和碱性成纤维细胞生长因子 (basic fibroblast growth factor, bFGF)。生长因子的半衰期较短且单一的生长因子对脊髓损伤的修复作用有限, 如何在体内维持持续足量且具有生物活性的生长因子, 进一步增强生长因子的修复能效仍是目前研究中亟待解决的问题^[59]。将生长因子与如基因诱导、干细胞移植、脊髓支架等技术结合, 可以最大限度地发挥生长因子的修复作用。目前的研究一方面主要采用生长因子基因载体转染干细胞、纳米微粒包裹生长因子或生长因子结合生物相容性支架等方法治疗脊髓损伤^[60,61]。另一方面也治疗中联合使用多种生长因子, 希望利用各生长因子的协同作用, 进一步增强治疗的功效^[62,63]。

4.6 脊髓电刺激治疗

脊髓电刺激 (spinal cord stimulation, SCS) 已成功被用于治疗脊髓损伤及截肢后所致的慢性顽固性疼痛。在动物模型中, 弱强的直流电场已经被证明可以促进阴极的神经轴突定向生长, 而振荡的直流电场可促进神经轴突双向再生^[64]。最近, 一项小规模临床研究已显示 SCS 结合康复锻炼可以改善脊髓损伤患者的下肢功能, 甚至是对于脊髓完全损伤长达数年的患者^[65]。

5 结论与展望

近年来, 随着 ASCI 研究的不断深入, 临床治疗取得了不少令人欣慰的进展。在维持或重建脊柱稳定性的同时, 如何延缓和减轻继发性脊髓损伤及快速有效地促进神经细胞结构性及功能性再生, 提高患者的生活质量仍是目

前研究的热点。对于 ASCI 的手术抉择应该根据患者脊柱的稳定性, 脊髓损伤的严重程度, 有无合并椎管狭窄及其他并发症等情况综合考虑。现有证据提示在伤后 24h 内早期手术对于脊髓损伤的恢复是有利的。在伤后 8h 内可以使用 MP 治疗, 推荐采用 24h 给药的方案, 但应在使用前评估患者是否存在禁忌证。硬膜切开术、软脊膜切开术甚至是脊髓切开术, 理论上可打破脊髓缺血-水肿-缺血的恶性循环, 减轻继发性脊髓损伤, 仍需高质量的临床研究来进一步证明其安全性及有效性。而干细胞治疗作为 ASCI 中最有前景的治疗方式, 仍需在移植/再生细胞如何能够安全有效地重建脊髓结构及功能上进一步探索。

6 参考文献

1. Ropper AE, Ropper AH. Acute spinal cord compression[J]. N Engl J Med, 2017, 376(14): 1358-1369.
2. Ricart PA, Verma R, Fineberg SJ, et al. Post-traumatic cervical spine epidural hematoma: Incidence and risk factors [J]. Injury, 2017, 48(11): 2529-2533.
3. Ackery A, Tator C, Krassioukov A. A global perspective on spinal cord injury epidemiology[J]. J Neurotrauma, 2004, 21(10): 1355-1370.
4. Sekhon LH, Fehlings MG. Epidemiology, demographics, and pathophysiology of acute spinal cord injury[J]. Spine (Phila Pa 1976). 2001; 26(24 suppl): S2-S12.
5. Krueger H, Noonan VK, Trenaman LM, Joshi P, Rivers CS. The economic burden of traumatic spinal cord injury in Canada[J]. Chronic Dis Inj Can. 2013;33:113-122.
6. 曲延镇, 罗政, 郭晓东, 等. 硬脊膜或脊髓切开减压治疗脊髓损伤后广泛水肿伴或不伴髓内血肿[J]. 中华骨科杂志, 2015, 35(7): 707-713。
7. McDonald JW, Sadowsky C. Spinal-cord injury[J]. Lancet, 2002, 359(9304): 417-425.
8. Li Y, Walker CL, Zhang YP, et al. Surgical decompression in acute spinal cord injury: a review of clinical evidence, animal model studies, and potential future directions of investigation [J]. Front Biol, 2014, 9(2): 127-136.
9. Ahuja CS, Nori S, Tetreault L, et al. Traumatic Spinal Cord? Injury Repair and Regeneration[J]. Neurosurgery, 2017, 80(3S), S9-S22.
10. Balduini W, Carloni S, Buonocore G. Autophagy in hypoxia-ischemia induced brain injury: evidence and speculations [J]. Autophagy, 2009, 5(2): 221-223.
11. Zhang J, Wang G. Subacute posttraumatic ascending myelopathy: a literature review[J]. Spinal Cord, 2017, 55(7): 644-650.
12. Rath N, Balain B. Spinal cord injury: the role of surgical treatment for neurological improvement [J]. J Clin Orthop Trauma, 2017, 8(2): 99-102.
13. 陈学明, 许崧杰, 刘亚东, 等. 无骨折脱位型颈脊髓损伤治疗方法的探讨[J]. 中国矫形外科杂志, 2011, (8): 634-636.

14. Batchelor PE, Wills TE, Skeers P, et al. Meta-analysis of preclinical studies of early decompression in acute spinal cord injury: a battle of time and pressure [J]. *PLoS One*, 2013, 8: e72659.
15. 郝定均, 黄大耿. 急性颈脊髓损伤的最佳手术时机[J]. *中国脊柱脊髓杂志*, 2015, 25(4): 293-295.
16. La Rosa G, Conti A, Cardali S, et al. Does early decompression improve neurological outcome of spinal cord injured patients? appraisal of the literature using a meta-analytical approach[J]. *Spinal Cord*, 2004, 42(9): 503-512.
17. Burke JF, Yue JK, Ngwenya LB, et al. Ultra-Early (<12 Hours) Decompression Improves Recovery After Spinal Cord Injury Compared to Early (12-24 Hours) Decompression. *Neurosurgery*[J]. 2016, 63, Suppl 1:172.
18. Biglari B, Child C, Yildirim TM, et al. Does surgical treatment within 4 hours after trauma have an influence on neurological remission in patients with acute spinal cord injury [J]? *Ther Clin Risk Manag*, 2016, 12: 1339-1346.
19. Fehlings MG, Vaccaro A, Wilson JR, et al. Early versus delayed decompression for traumatic cervical spinal cord injury: results of the Surgical Timing in Acute Spinal Cord Injury Study (STASCIS)[J]. *PLoS One*, 2012, 7(2): e32037.
20. Blielmel C, Lefering R, Buecking B, et al. Early or delayed stabilization in severely injured patients with spinal fractures? Current surgical objectivity according to the Trauma Registry of DGU: treatment of spine injuries in polytrauma patients[J]. *J Trauma Acute Care Surg*, 2014, 76(2): 366-73.
21. Tykocki T, Poniatowski L, Czyż M, et al. Intraspinal pressure monitoring and extensive duroplasty in the acute phase of traumatic spinal cord injury: a systematic review[J]. *World Neurosurg*, 2017, 105: 145-152.
22. Werndle MC, Saadoun S, Phang I, et al. Measurement of Intraspinal Pressure After Spinal Cord Injury: Technical Note from the Injured Spinal Cord Pressure Evaluation Study [J]. *Acta Neurochir Suppl*, 2016, 122: 323-328.
23. Allen A. Surgery of experimental lesion of spinal cord equivalent to crush injury of fracture dislocation of spinal column [J]. *JAMA*, 1911, LVII(11): 878-880.
24. Maiman DJ. Myelotomy in spinal spasticity[J]. *J Neurosurg*, 1992, 76(3): 561.
25. Kalderon N, Muruganandham M, Koutcher JA, et al. Therapeutic strategy for acute spinal cord contusion injury: cell elimination combined with microsurgical intervention[J]. *PLoS One*, 2007, 2(6): e565.
26. FREEMAN LW, WRIGHT TW. Experimental observations of concussion and contusion of the spinal cord [J]. *Ann Surg*, 1953, 137(4): 433-43.
27. Koyanagi I, Iwasaki Y, Isu T, et al. Myelotomy for acute cervical cord injury. Report of four cases [J]. *Neural Med Chir (Tokyo)*, 1989, 29(4): 302-306.
28. Zhu H, Feng YP, Young W, et al. Early neurosurgical intervention of spinal cord contusion: an analysis of 30 cases[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2008, 121(24): 2473-2478.
29. Chikuda H, Yasunaga H, Takeshita K, et al. Mortality and morbidity after high-dose methylprednisolone treatment in patients with acute cervical spinal cord injury: a propensity-matched analysis using a nationwide administrative database [J]. *Emerg Med J*, 2014, 31(3): 201-206.
30. Bracken M. Steroids for acute spinal cord injury[J]. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2012, 1.
31. Fehlings MG, Wilson JR, Tetreault LA, et al. A Clinical Practice Guideline for the Management of Patients With Acute Spinal Cord Injury: Recommendations on the Use of Methylprednisolone Sodium Succinate [J]. *Global Spine J*, 2017, 7(3 Suppl): 203S-211S.
32. Bose B, Osterholm J, Kalia M. Ganglioside-induced regeneration and reestablishment of axonal continuity in spinal cord transected rats[J]. *Neurosci Lett*, 1986, 63: 165-169.
33. Geisler FH, Coleman W, Grieco G, et al. The Sygen multicenter acute spinal cord injury study[J]. *Spine*, 2001, 26(0): S87-98.
34. Landi G, D'Alessandro R, Dossi BC, et al. Guillain-Barré syndrome after exogenous gangliosides in Italy[J]. *BMJ*, 1993, 307(6917): 1463-1464.
35. 蒋娜娜, 康新, 王文学. 神经保护药物治疗急性脊髓损伤的研究进展[J]. *中华神经外科杂志*, 2016, 32(10): 1077-1080.
36. Kaptanoglu E, Beskonakli E, Solaroglu I, et al. Magnesium sulfate treatment in experimental spinal cord injury: emphasis on vascular changes and early clinical results[J]. *Neurosurg Rev*, 2003, 26(4): 283-287.
37. Kamiya K, Koda M, Furuya T, et al. Neuroprotective therapy with granulocyte colony-stimulating factor in acute spinal cord injury: a comparison with high-dose methylprednisolone as a historical control[J]. *Eur Spine J*, 2015, 24(5): 963-967.
38. Kitamura K, Fujiyoshi K, Yamane J, et al. Human hepatocyte growth factor promotes functional recovery in primates after spinal cord injury[J]. *PLoS One*, 2011, 6: e27706.
39. Forgione N, Fehlings MG. Rho-ROCK inhibition in the treatment of spinal cord injury[J]. *World Neurosurg*, 2014, 82(3-4): e535-e539.
40. Fehlings MG, Theodore N, Harrop J, et al. A phase I/IIa clinical trial of a recombinant Rho protein antagonist in acute spinal cord injury[J]. *J Neurotrauma*, 2011, 28(5): 787-796.
41. Bregman BS, Kunkel-Bagden E, Schnell L, et al. Recovery from spinal cord injury mediated by antibodies to neurite growth inhibitors[J]. *Nature*, 1995, 378(6556): 498-501.
42. 徐振东, 石学银, 何星颖, 等. 大鼠急性脊髓损伤后不同复苏液体治疗的比较[J]. *第二军医大学学报*, 2005, 2: 170-173.
43. 江华, 肖增明, 邱勇. 脊柱畸形矫形术中脊髓缺血性神经损

- 伤的研究进展[J]. 中华外科杂志, 2016, 54(5): 397-400.
44. Accadbled F, Henry P, de Gauzy JS, et al. Spinal cord monitoring in scoliosis surgery using an epidural electrode. Results of a prospective, consecutive series of 191 cases[J]. *Spine(Phila Pa 1976)*, 2006, 31(22): 2614-2623.
45. Owen JH, Bridwell KH, Grubb R, et al. The clinical application of neurogenic motor evoked potentials to monitor spinal cord function during surgery[J]. *Spine(Phila Pa 1976)*, 1991, 16(8 Suppl): S385-390.
46. Wilson JR, Forgiione N, Fehlings MG. Emerging therapies for acute traumatic spinal cord injury[J]. *CMAJ*, 2013, 185(6): 485-492.
47. Dehaes M, Aggarwal A, Lin PY, et al. Cerebral oxygen metabolism in neonatal hypoxic ischemic encephalopathy during and after therapeutic hypothermia [J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2014, 34(1): 87-94.
48. Hypothermia after Cardiac Arrest Study Group. Mild therapeutic hypothermia to improve the neurologic outcome after cardiac arrest[J]. *N Engl J Med*, 2002, 346(8): 549-556.
49. Jiang JY. Clinical study of mild hypothermia treatment for severe traumatic brain injury[J]. *J Neurotrauma*, 2009, 26(3): 399-406.
50. Hansebout RR, Tanner JA, Romero-Sierra C. Current status of spinal cord cooling in the treatment of acute spinal cord injury[J]. *Spine(Phila Pa 1976)*, 1984, 9(5): 508-511.
51. Iumashev GS, Cherkashina ZA. Use of local hypothermia in complicated spinal injuries: clinical and experimental studies [J]. *Vestn Ross Akad Med Nauk*, 1995, (10): 24-29.
52. Levi AD, Casella G, Green BA, et al. Clinical outcomes using modest intravascular hypothermia after acute cervical spinal cord injury[J]. *Neurosurgery*, 2010, 66: 670-677.
53. Arriola A, Kiel ME, Shi Y, et al. Adjunctive MSCs enhance myelin formation by xenogenic oligodendrocyte precursors transplanted in the retina[J]. *Cell Res*, 2010, 20(6): 728-731.
54. Shi Y, Desponts C, Do JT, et al. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic fibroblasts by Oct4 and Klf4 with small-molecule compounds [J]. *Cell Stem Cell*, 2008, 3(5): 568-574.
55. Xiong LL, Liu F, Lu BT, et al. Bone Marrow Mesenchymal Stem-Cell Transplantation Promotes Functional Improvement Associated with CNTF-STAT3 Activation after Hemi-Sectioned Spinal Cord Injury in Tree Shrews [J]. *Front Cell Neurosci*, 2017, 11, 172.
56. Peng, RJ, Jiang, B, Ding, XP, et al. Effect of TNF- α Inhibition on Bone Marrow-Derived Mesenchymal Stem Cells in Neurological Function Recovery after Spinal Cord Injury via the Wnt Signaling Pathway in a Rat Model [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2017, 42(2): 743-752.
57. Pu Y, Meng K, Gu C, et al. Thrombospondin-1 modified bone marrow mesenchymal stem cells (BMSCs) promote neurite outgrowth and functional recovery in rats with spinal cord injury[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(56): 96276-96289.
58. Kakabadze, Z, Kipshidze, N, Mardaleishvili, K, et al. Phase 1 Trial of Autologous Bone Marrow Stem Cell Transplant in Patients with Spinal Cord Injury [J]. *Stem Cells Int*, 2016, 6768274.
59. 朱旭, 刘宝虎, 王晶, 等. 生长因子在脊髓损伤中应用的研究进展[J]. *天津医药*, 2017, 45(10): 1117-1120.
60. Keefe KM, Sheikh IS, Smith GM. Targeting neurotrophins to specific populations of neurons: NGF, BDNF, and NT-3 and their relevance for treatment of spinal cord injury [J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(3): E548.
61. Takano M, Kawabata S, Shibata S, et al. Enhanced functional recovery from spinal cord injury in aged mice after stem cell transplantation through HGF induction [J]. *Stem Cell Reports*, 2017, 8(3): 509-518.
62. Tang Y, He H, Cheng N, et al. PDGF, NT-3 and IGF-2 in combination induced transdifferentiation of muscle-derived stem cells into Schwann cell-like cells[J]. *PLoS One*, 2014, 9(1): e73402.
63. Grulova I, Slovinska L, Blasko J, et al. Delivery of alginate scaffold releasing two trophic factors for spinal cord injury repair[J]. *Sci Rep*, 2015, 5: 13702.
64. Hamid S, Hayek R. Role of electrical stimulation for rehabilitation and regeneration after spinal cord injury: an overview[J]. *Eur Spine J*, 2008, 17(9): 1256-1269.
65. Angeli CA, Edgerton VR, Gerasimenko YP, et al. Altering spinal cord excitability enables voluntary movements after chronic complete paralysis in humans[J]. *Brain*, 2014, 137(pt 5): 1394-1409.

(收稿日期:2018-01-19 修回日期:2018-03-19)

(本文编辑 彭向峰)