

间歇性低氧对急性脊髓损伤后神经可塑性影响的研究进展

Advances in research on intermittent hypoxia in the recovery of neurological function after acute spinal cord injury

黎仲恩, 鲁世保, 孔超, 孙翔耀, 王鹏

(首都医科大学宣武医院骨科 100053 北京市)

doi: 10.3969/j.issn.1004-406X.2019.05.12

中图分类号: R683.2, R459.6 文献标识码: A 文章编号: 1004-406X(2019)-05-0461-05

急性脊髓损伤(acute spinal cord injury, ASCI)后,神经可塑性使得神经系统有着可以从损伤中部分恢复的能力,然而这种能力有时是极其有限的,而且其中的机制仍存在很多争议^[1]。近年来,不少研究发现了一种诱导神经可塑性的方法称为间歇性低氧(intermittent hypoxia, IH),其特点是反复的低氧暴露,其中既可以是单次反复的低氧处理,也可以是长期反复的低氧处理。早期,人们研究 IH 是因为在阻塞性睡眠呼吸暂停综合征(obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome, OSAHS)中 IH 可以导致一系列的病理变化,如高血压,血栓形成等^[2-4],后来人们相继发现了 IH 可以在 ASCI 后诱导呼吸运动神经和非呼吸运动神经的可塑性,并且能够加强其他突触通路的功能,促进运动和神经功能的恢复^[5]。随着脊髓神经可塑性的发现,研究者逐渐解释了 ASCI 后机体对神经损伤的适应和功能恢复的机制,并且也提出了一种可能应用于 ASCI 后的临床疗法。

目前针对 ASCI 后的诱导神经可塑性的治疗研究主要集中在药物、干细胞移植和分子生物学疗法等方向^[6],关于 IH 这种物理性疗法的报道较少且存在争议。笔者就近年来 IH 对 ASCI 后神经可塑性的影响的相关研究进行综述,报道如下。

1 IH 及其应用方法与条件

IH 是指暴露于一定程度的低氧条件,并以一定次数的低氧、常氧交替进行,并持续一定的时间。目前, IH 是一种已知的能够在动物和人体的多个生理系统中诱导可塑性的一种方法^[7-8]。IH 的预处理主要是在脊髓神经损伤前应用一定剂量的 IH,从而诱导机体对损伤的抵抗性和耐受性,而 IH 后处理为脊髓神经损伤后的 IH 暴露,可以刺激机体功能恢复和诱导神经可塑性。许多学者^[9-12]研究了低氧处理的具体方式,然而使得 IH 诱导机体脊髓神经可塑性的低氧程度、次数和持续时间尚存争议。由于无法预

知,当剂量超过了阈值, IH 的作用就从保护作用变为病理变化^[9]。例如无论是动物研究^[10]或人类研究均指出 IH 会导致学习、记忆功能的障碍,其机制是由于 IH 诱导的氧化应激和海马神经元细胞凋亡^[11],尽管也有数据表明 4 周的每天 15 次的低氧与常氧交替,每次持续 1.5min,低氧的氧气含量是 9%条件下的 IH 在用于治疗 ASCI 患者时,没有引起视觉或语言的记忆障碍^[13],我们仍需进行更大样本及更多 IH 条件的验证。在其他研究^[14-17] IH 导致病理变化的文章中,有人提出 IH 可能造成系统性高血压、代谢综合征、认知障碍。而这些病理生理学改变可能是由神经炎症反应引起^[18],同时能够破坏脊髓神经的可塑性^[19,20]。所以,在许多研究的 IH 暴露期间,会持续监测者的血压、心率和血氧饱和度(SaO₂),以评估受试者对 IH 的反应。

在一篇 ASCI 患者治疗的个案报道中,该患者接受了 10d 的测试,每日 8 次每次 2min 暴露 8%氧含量的空气,中间间隔 2min 为 21%的常氧^[21]。另一项最近的双盲随机对照实验中, ASCI 患者接受的是连续 5d,每天 15 次的低氧与常氧交替,其中低氧每次持续 1.5min,氧气含量是 9%,常氧每次持续 1min,氧气含量是 21%,最后显示 IH 组明显比对照组有更好的神经功能恢复,而且没有发生其他并发症^[22]。同样,相似的 IH 暴露方案也在其他研究中应用,而且并没有发生明显并发症的报道^[23,24]。总体而言,单次应用 IH,在有 8%~9%氧含量的低氧暴露,与常氧交替,且单次总时间在 30~40min 时是安全有效的。Gordon 等^[25]提出 IH 暴露时,氧气含量在 9%~16%,每日循环次数在 3~15 次时是相对安全的,如果循环次数过多(每日 48~2400 次),低氧程度过重(氧气含量在 3%~8%)会导致的病理变化就越多而且越严重,相对而言,循环次数和低氧程度偏低时,作为神经可塑性治疗方法获得的收益更大。而今后的研究重点应放在诱导脊髓神经可塑性的功能和持续时间最大化,而不会引起不良反应的 IH 应用条件上。

2 IH 诱导神经可塑性的机制

关于 IH 诱导神经可塑性的机制是近年的热点话题,而研究主要集中在以下两个方面,脑源性神经营养因子

第一作者简介:男(1991-),博士研究生,研究方向:脊柱外科

电话:(010)83198462 E-mail:johnnyzeli@163.com

通讯作者:鲁世保 E-mail:spinelu@163.com

(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)和血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)。

BDNF 是大脑中最丰富的神经营养因子,与神经细胞生长和分化、突触连接、神经可塑性、神经传导和神经元修复的调节等相关^[26],并且已经有研究证明 BDNF 在脊髓运动神经元中具有神经保护作用,能增强膈肌的神经-肌肉连接^[27,28]。IH 诱导的 5-羟色胺依赖的神经可塑性称为膈神经长时程易化(phrenic long-term facilitation, pLTF),与 BDNF 直接相关,有实验证实 BDNF 可以引起 pLTF,而应用 SiRNA 沉默 BDNF mRNA 可以阻断 pLTF^[29]。而 BDNF 是与特异性酪氨酸激酶受体 B (tyrosine kinase receptors B, TrkB) 结合发挥作用的^[30]。TrkB 受缺氧诱导因子-1(hypoxia-inducible factors, HIF-1)调节,而 HIF-1 是调节缺氧敏感基因关键的转录因子^[31],故 IH 后 TrkB 的表达同样上调。但是, BDNF 的外源性给药尚存一些问题,例如应用时必须克服血脑屏障的阻碍,而且 BDNF 的应用可能会引起一系列免疫应答,造成不良结果^[32]。

VEGF 是已知的可以参与调解血管生成和细胞通透性的重要细胞因子^[33],而且还在脊髓运动神经元的神经营养和神经保护上起着重要的作用^[34]。之前的研究证实了, IH 可以引起神经元 VEGF 的表达增加^[30],其具体机制是 IH 通过 HIF-1 调节从而上调了 VEGF 的表达^[35,36]。而 VEGF 的上调可以增加 pLTF 下游信号分子的磷酸化,包括了细胞外调节蛋白激酶(extracellular regulated protein kinases, ERK)和蛋白激酶 B(protein kinase B, PKB)^[34]。

3 IH 与 ASCI 后呼吸运动神经可塑性

ASCI 尤其是颈髓损伤的患者由于输出至呼吸肌的神经受损,造成呼吸功能不全。所以, Golder 和同事^[37,38]在研究中报道了 IH 可能作为一种潜在的治疗方法提高急性颈髓损伤后的呼吸功能。研究人员损伤了大鼠的左侧颈髓,随后暴露于 IH,连续 7d,发现大鼠的呼吸功能有部分改善,而且大鼠同侧及对侧的膈神经电刺激信号均显著增强。随后,他们发现单次的 IH 即可以改善呼吸功能。另一项研究中, ASCI 大鼠经过 IH 治疗后,呼吸功能有所改善,表现在潮气量的上升,以及双侧膈肌动作电位的增强^[39]。

Tester 等^[40]对 8 例 ASCI 患者进行了 IH 相关的研究,其中 IH 的由每天 8 组 8% 氧气含量与常氧交替组成,共持续 10d。与常氧暴露对照相比,1 日 IH 暴露组患者的每分钟通气量明显提高,10d 后,部分患者的用力肺活量(forced vital capacity, FVC)和一秒用力呼气容积(forced expiratory volume in one second, FEV1)有所提高,他认为 IH 可以增加患者的通气,从而改善呼吸相关症状,可能是一种 ASCI 后增强呼吸相关神经可塑性的一种治疗方法。这与之前的大鼠实验结果类似^[41]。

目前,研究认为 IH 诱导神经可塑性的出现是由于膈神经长时程易化(phrenic long term facilitation, pLTF)的出现,其具体机制与 IH 使膈神经的 5-羟色胺受体激活有

关。随后的一些研究又发现与 pLTF 时膈神经处的 BDNF、酪氨酸激酶受体 B (tyrosine receptor kinase B, TrkB) 和磷酸化的 TrkB 明显增加,并证明了 BDNF 与激活后 5-羟色胺受体结合,引起 pLTF^[42-44]。

Warren 等^[45]在最新的研究中指出,应用硫酸软骨素(chABC)联合 IH 治疗单侧颈髓损伤导致呼吸功能不全的大鼠,部分大鼠的膈肌功能获得显著的恢复,从而部分恢复了呼吸功能,这与 IH 诱导的神经可塑性是密不可分的,而具体机制还应进一步研究证实。

4 IH 与 ASCI 后非呼吸运动神经可塑性

越来越多的研究表明, IH 不只对 ASCI 后呼吸运动神经可塑性具有影响,同时也能诱导其他的运动系统神经可塑性。Kinkead 等^[46]在之前的研究中已经证实了 IH 可以激活 5-羟色胺能神经元,并且会在脊髓的不同区域释放 5-羟色胺,包括了非呼吸运动神经区域,并且大多数运动神经元都能表达 5-羟色胺受体^[47]。率先研究了 IH 对 ASCI 后非呼吸运动神经恢复的文章,报道了手术损伤大鼠 C3 颈髓后,连续 7d 暴露于每天 10 组的 5min 低氧和常氧交替,与仅暴露于常氧环境的大鼠做对比。在水平阶梯行走测试中,接受 IH 治疗的大鼠成绩明显好于对照组,并且在 1 周和 3 周后仍有类似结果。同样,在该研究中还证实了运动功能的改善与 BDNF 和 TrkB 的高表达相一致^[48]。在随后的实验中, Prosser-Loose 等^[49]也证实了上述实验的结果,并且在治疗 8 周后依然优于对照组。该实验还在 IH 暴露的同时引入了对 ASCI 大鼠的阶梯行走训练,并对比没有训练组的大鼠,表现出了运动功能明显的改善。最新的研究中还提出了一种应用低氧预处理骨髓间充质干细胞移植治疗急性脊髓损伤的可能,并成功在 ASCI 大鼠模型中得以证实,这种方法可以明显提高骨髓间充质干细胞移植改善 SCI 大鼠运动功能恢复的能力^[50]。

IH 在临床上应用于非呼吸运动神经可塑性时,主要是评价患者肌肉力矩和行走能力的改善情况。Trumbower 等^[24]首先报道了在临床中应用 IH 改善 ASCI 患者踝关节肌肉力矩。该团队应用交叉随机对照实验为 13 例 ASCI 患者接受了 IH 治疗和常氧的对照, IH 组分为 15 次,每次为 1min 9% 的低氧与 1min 常氧交替,治疗后立即测量踝关节跖屈力矩,较对照组提升约 80%,且在治疗后 90min 仍有增加。同样,该团队测量了腓肠肌的肌肉动作电位, IH 组较对照组也有明显提升,提升约为 43%。尽管作者并没有解释具体的机制,但提出了可能与 IH 改善呼吸运动神经可塑性的机制类似。随后,有学者同样应用 IH 暴露的疗法,对 19 例不完全 SCI 患者进行交叉双盲随机对照研究。他们选用的指标是行走 10m 距离时的时间和行走 6min 的距离长度,作为行走的速度和耐力的标准。经过随访, IH 治疗组的行走速度和耐力强于常氧对照组。同样,该文章也提出 IH 增加了 ASCI 后患者的运动神经元突出传导和运动兴奋性,从而提高了行走能力^[23]。Navarrete-Opazo 等^[51]

在最近的研究中报告了一项随机三盲平行对照实验。研究者比较了 IH 暴露合并体重支持的跑步机训练 (body weight-supported treadmill training, BWSTT) 与常氧暴露合并 BWSTT 对不完全 ASCI 患者行走能力的影响。实验比较了两组处理后患者行走 10m 距离时的时间和行走 6min 的距离以及计时起立行走测试 (time up and go test, TUG Test)。结果显示 IH 合并 BWSTT 可以有效减少行走 10m 距离时的时间, 增加行走 6min 的距离长度, 尽管 TUG 测试的成绩没有明显的改善, 作者分析可能与没有增加相应的动态平衡训练有关。文章中也提到了所有受试者均没有头痛、恶心或呕吐、头晕、呼吸窘迫、紫绀等并发症出现, 肯定了 IH 的有效性和安全性。

5 展望

尽管目前很多研究都致力于恢复 ASCI 患者的神经功能, 但是依旧没有完善的方法, ASCI 患者的生活质量、就业等问题成了严重的社会问题^[52]。根据目前的研究成果, IH 治疗作为一种非侵袭性的物理疗法, 可能成为解决问题的潜在方法, 但是距离实际临床应用仍然存在着一些问题。首先, 应用 IH 的安全性和应用剂量仍然存在着争议^[53], 在临床实际应用之前, 应该找到保证安全情况下的个体化有效应用剂量, 而且目前关于 IH 的安全性研究相对较少, 应有大样本量的研究支持。其次, 对于 IH 促进神经可塑性的具体机制、通路的研究尚处于初级阶段, 通过调节通路相关作用的受体, 可能是今后研究受损神经功能恢复的发展方向。最后, IH 治疗结合特定的任务训练、与硫酸软骨素酶联合应用等方法被证实能够提高 IH 诱导神经可塑性的方法, 其具体实施方法和机制还需要进一步的研究证实。

6 参考文献

- Blight AR. Just one word: plasticity[J]. Nature Neuroscience, 2004, 7(3): 206–208.
- Lurie A. Inflammation, oxidative stress, and procoagulant and thrombotic activity in adults with obstructive sleep apnea [J]. Adv Cardiol, 2011, 46: 43–66.
- García-Ortega A, Manas E, López-Reyes R, et al. Obstructive sleep apnoea and venous thromboembolism: pathophysiological links and clinical implications [J]. Eur Respir J, 2018: 1800893.
- Coelho NR, Dias CG, Joao CM, et al. Cysteine oxidative dynamics underlies hypertension and kidney dysfunction induced by chronic intermittent hypoxia [J]. Adv Exp Med Biol, 2018, 1071: 83–88.
- Baillieux S, Chacaroun S, Doutreleau S, et al. Hypoxic conditioning and the central nervous system: a new therapeutic opportunity for brain and spinal cord injuries[J]. Exp Biol Med (Maywood), 2017, 242(11): 1198–1206.
- 杨俊松, 郝定均, 刘团江, 等. 急性脊髓损伤的临床治疗进展[J]. 中国脊柱脊髓杂志, 2018, 28(4): 368–373.
- Navarrete-Opazo A, Mitchell GS. Therapeutic potential of intermittent hypoxia: a matter of dose[J]. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol, 2014, 307(10): R1181–R1197.
- Hassan A, Arnold BM, Caine S, et al. Acute intermittent hypoxia and rehabilitative training following cervical spinal injury alters neuronal hypoxia – and plasticity – associated protein expression[J]. PLOS ONE, 2018, 13(5): e197486.
- Neubauer JA. Invited review: physiological and pathophysiological responses to intermittent hypoxia[J]. J Appl Physiol(1985), 2001, 90(4): 1593–1599.
- Gozal D, Daniel JM, Dohanich GP. Behavioral and anatomical correlates of chronic episodic hypoxia during sleep in the rat[J]. J Neurosci, 2001, 21(7): 2442–2450.
- Champod AS, Eskes GA, Foster GE, et al. Effects of acute intermittent hypoxia on working memory in young healthy adults[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2013, 187(10): 1148–1150.
- Li W, Yang S, Yu FY, et al. Hydrogen ameliorates chronic intermittent hypoxia-induced neurocognitive impairment via inhibiting oxidative stress [J]. Brain Res Bull, 2018, 143: 225–233.
- Navarrete-Opazo A, Alcayaga J, Testa D, et al. Intermittent Hypoxia Does not Elicit Memory Impairment in Spinal Cord Injury Patients [J]. Archives of Clinical Neuropsychology, 2016, 31(4): 332–342.
- Berger S, Lavie L. Endothelial progenitor cells in cardiovascular disease and hypoxia—potential implications to obstructive sleep apnea[J]. Transl Res, 2011, 158(1): 1–13.
- Gozal D, Hakim F, Kheirandish-Gozal L. Chemoreceptors, baroreceptors, and autonomic deregulation in children with obstructive sleep apnea[J]. Respir Physiol Neurobiol, 2013, 185(1): 177–185.
- Tasali E, Ip MS. Obstructive sleep apnea and metabolic syndrome: alterations in glucose metabolism and inflammation [J]. Proc Am Thorac Soc, 2008, 5(2): 207–217.
- Dostalova V, Kolečkarova S, Kuska M, et al. Effects of continuous positive airway pressure on neurocognitive and neuropsychiatric function in obstructive sleep apnea[J]. J Sleep Res, 2018: e12761.
- Oyarce MP, Iturriaga R. Contribution of Oxidative Stress and Inflammation to the Neurogenic Hypertension Induced by Intermittent Hypoxia[J]. Front Physiol. 2018, 9: 893.
- Gozal D, Daniel JM, Dohanich GP. Behavioral and anatomical correlates of chronic episodic hypoxia during sleep in the rat[J]. J Neurosci, 2001, 21(7): 2442–2450.
- Huxtable AG, Smith SM, Vinit S, et al. Systemic LPS induces spinal inflammatory gene expression and impairs phrenic long-term facilitation following acute intermittent hypoxia[J]. J Appl Physiol(1985), 2013, 114(7): 879–887.
- Jaiswal PB, Tester NJ, Davenport PW. Effect of acute inter

- mittent hypoxia treatment on ventilatory load compensation and magnitude estimation of inspiratory resistive loads in an individual with chronic incomplete cervical spinal cord injury[J]. *J Spinal Cord Med*, 2016, 39(1): 103–110.
22. Trumbower RD, Hayes HB, Mitchell GS, et al. Effects of acute intermittent hypoxia on hand use after spinal cord trauma[J]. *Neurology*, 2017, 89(18): 1904–1907.
 23. Hayes HB, Jayaraman A, Herrmann M, et al. Daily intermittent hypoxia enhances walking after chronic spinal cord injury: a randomized trial[J]. *Neurology*, 2014, 82(2): 104–113.
 24. Trumbower RD, Jayaraman A, Mitchell GS, et al. Exposure to acute intermittent hypoxia augments somatic motor function in humans with incomplete spinal cord injury[J]. *Neurorehabilitation and Neural Repair*, 2012, 26(2): 163–172.
 25. Navarrete-Opazo A, Mitchell GS. Therapeutic potential of intermittent hypoxia: a matter of dose[J]. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2014, 307(10): R1181–R1197.
 26. Ornell F, Hansen F, Schuch FB, et al. Brain-derived neurotrophic factor in substance use disorders: a systematic review and meta-analysis[J]. *Drug Alcohol Depend*, 2018, 193: 91–103.
 27. Niu C, Yip HK. Neuroprotective signaling mechanisms of telomerase are regulated by brain-derived neurotrophic factor in rat spinal cord motor neurons [J]. *J Neuropathol Exp Neurol*, 2011, 70(7): 634–652.
 28. Mantilla CB, Zhan WZ, Sieck GC. Neurotrophins improve neuromuscular transmission in the adult rat diaphragm [J]. *Muscle Nerve*, 2004, 29(3): 381–386.
 29. Baker-Herman TL, Fuller DD, Bavis RW, et al. BDNF is necessary and sufficient for spinal respiratory plasticity following intermittent hypoxia[J]. *Nat Neurosci*, 2004, 7(1): 48–55.
 30. Hassan A, Arnold BM, Caine S, et al. Acute intermittent hypoxia and rehabilitative training following cervical spinal injury alters neuronal hypoxia –and plasticity –associated protein expression[J]. *PLoS One*, 2018, 13(5): e197486.
 31. Koyasu S, Kobayashi M, Goto Y, et al. Regulatory mechanisms of hypoxia-inducible factor 1 activity: two decades of knowledge[J]. *Cancer Sci*, 2018, 109(3): 560–571.
 32. Becke A, Muller P, Dordevic M, et al. Daily intermittent normobaric hypoxia over 2 weeks reduces BDNF plasma levels in young adults: a randomized controlled feasibility study[J]. *Front Physiol*, 2018, 9: 1337.
 33. Garje R, An JJ, Sanchez K, et al. Current landscape and the potential role of hypoxia-inducible factors and selenium in clear cell renal cell carcinoma treatment [J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(12): pii: E3834. doi: 10.3390/ijms19123834.
 34. Dale-Nagle EA, Satriotomo I, Mitchell GS. Spinal vascular endothelial growth factor induces phrenic motor facilitation via extracellular signal-regulated kinase and Akt signaling [J]. *J Neurosci*, 2011, 31(21): 7682–7690.
 35. Tawara K, Scott H, Emathinger J, et al. Co-expression of VEGF and IL-6 family cytokines is associated with decreased survival in HER2 negative breast cancer patients: subtype-specific IL-6 family cytokine-mediated VEGF secretion[J]. *Transl Oncol*, 2018, 12(2): 245–255.
 36. Wu Y, Lucia K, Lange M, et al. Hypoxia inducible factor-1 is involved in growth factor, glucocorticoid and hypoxia mediated regulation of vascular endothelial growth factor-A in human meningiomas[J]. *J Neurooncol*, 2014, 119(2): 263–273.
 37. Golder FJ, Fuller DD, Davenport PW, et al. Respiratory motor recovery after unilateral spinal cord injury: eliminating crossed phrenic activity decreases tidal volume and increases contralateral respiratory motor output[J]. *J Neurosci*, 2003, 23(6): 2494–2501.
 38. Golder FJ, Mitchell GS. Spinal synaptic enhancement with acute intermittent hypoxia improves respiratory function after chronic cervical spinal cord injury[J]. *J Neurosci*, 2005, 25(11): 2925–2932.
 39. Navarrete-Opazo A, Vinit S, Dougherty BJ, et al. Daily acute intermittent hypoxia elicits functional recovery of diaphragm and inspiratory intercostal muscle activity after acute cervical spinal injury[J]. *Exp Neurol*, 2015, 266: 1–10.
 40. Tester NJ, Fuller DD, Fromm JS, et al. Long-term facilitation of ventilation in humans with chronic spinal cord injury [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2014, 189(1): 57–65.
 41. Mcguire M, Zhang Y, White DP, et al. Chronic intermittent hypoxia enhances ventilatory long-term facilitation in awake rats[J]. *J Appl Physiol*(1985), 2003, 95(4): 1499–1508.
 42. Lovett-Barr MR, Satriotomo I, Muir GD, et al. Repetitive intermittent hypoxia induces respiratory and somatic motor recovery after chronic cervical spinal injury [J]. *J Neurosci*, 2012, 32(11): 3591–3600.
 43. Terada J, Mitchell GS. Diaphragm long-term facilitation following acute intermittent hypoxia during wakefulness and sleep[J]. *J Appl Physiol*(1985), 2011, 110(5): 1299–1310.
 44. Satriotomo I, Dale EA, Dahlberg JM, et al. Repetitive acute intermittent hypoxia increases expression of proteins associated with plasticity in the phrenic motor nucleus [J]. *Exp Neurol*, 2012, 237(1): 103–115.
 45. Warren PM, Steiger SC, Dick TE, et al. Rapid and robust restoration of breathing long after spinal cord injury[J]. *Nat Commun*, 2018, 9(1): 4843.
 46. Kinkad R, Bach KB, Johnson SM, et al. Plasticity in respiratory motor control: intermittent hypoxia and hypercapnia activate opposing serotonergic and noradrenergic modulatory systems [J]. *Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol*, 2001, 130(2): 207–218.
 47. Hodges MR, Richerson GB. Contributions of 5-HT neurons to respiratory control: neuromodulatory and trophic effects[J]. *Respir Physiol Neurobiol*, 2008, 164(1–2): 222–232.

钙化型脊膜瘤的临床特点及治疗进展

The clinical features and treatments progress of calcified spinal meningioma

崔明超, 武汉, 刘太璞, 程远培, 冯浩, 王军

(吉林大学中日联谊医院 130033 长春市)

doi: 10.3969/j.issn.1004-406X.2019.05.13

中图分类号: R739.4 文献标识码: A 文章编号: 1004-406X(2019)-05-0465-06

脊膜瘤是椎管内最常见的肿瘤之一,起源于蛛网膜的内皮细胞或硬脑膜的纤维细胞,约占椎管内肿瘤的 25%~45%,90%位于硬膜内,5%位于硬膜外,5%同时位于硬膜内和硬膜外^[1]。脊膜瘤通常单发,多好发于 40~70 岁女性,人群中女性:男性发生率大致在 3~5:1^[2],其中大约 80%发生在胸椎管部位,颈椎管次之,是良性的椎管内肿瘤。

脊膜瘤可分为钙化型和非钙化型,钙化型脊膜瘤的实体内存在钙化组织,甚至瘤体完全钙化,可累及硬脑膜,形成硬脑膜纤维增生及钙化,在 CT 影像学上通常表现为点状或片状高密度影,完全钙化型可见团块高密度影,非钙化型则为一般脊膜瘤。一直以来钙化型脊膜瘤的相关文章及报道较少见,随着近几年的发展,逐渐开始引起国内外临床工作者的关注。由于钙化型脊膜瘤不同于其他类型肿瘤,致使其在诊断、影像学检查以及手术治疗方面造成困难,同时对于该病相关的报道较繁杂,为临床医师的学习带来不便。因此,笔者就有关钙化型脊膜瘤的临床特点及相关治疗方案的文献进行了回顾和分析,综述如下。

1 钙化型脊膜瘤的发生机理

到目前为止,钙化型脊膜瘤的发生机理尚未得到准确证实。在病理学分型上,椎管内脊膜瘤可分为砂砾型、内皮型、过渡型等^[3,4],而钙化型脊膜瘤病理学分型多为砂砾型。Kubota 等^[5]研究了砂砾瘤体内矿化区和钙化模式的初步超微结构变化,认为这些结构中含有羟基磷灰石等矿物质。他们还指出,羟基磷灰石在砂砾瘤体中不断沉淀,可使周围的胶原纤维逐渐进展成钙化体。另外,Ruggeri 等^[6]认为钙化组织的存在可能导致羟基磷灰石晶体的渐进性沉积,钙化组织沉积可累及硬脑膜,因其附着紧密,可出现硬脑膜的钙化。Uchida 等^[7]认为肿瘤钙化可能因为暴露于骨化级联的生化活性或取决于成骨细胞转化因子(如 Sox9 和 Runx-2)的分泌以及骨形成蛋白(BMPs)的分泌,当这些蛋白释放到丰富的血管化结缔组织或肿瘤中时,会诱导形成钙化。此外,Yayama^[8]等推测内分泌雌激素缺乏可能会加速坏死成纤维细胞区钙化,增加胶原纤维,从而促进脊膜瘤的钙化。综上,钙化型脊膜瘤的发生机理仍无确切答案,仍需要医务工作者继续探索。

2 临床特点

2.1 脊膜瘤特点

钙化型与非钙化型脊膜瘤同属于椎管内脊膜瘤,是

第一作者简介:男(1993-),硕士研究生,研究方向:脊柱外科
电话:(0431)89876922 E-mail:1462337986@qq.com
通讯作者:武汉 E-mail:drwuhan@163.com

48. Lovett-Barr MR, Satriotomo I, Muir GD, et al. Repetitive intermittent hypoxia induces respiratory and somatic motor recovery after chronic cervical spinal injury [J]. J Neurosci, 2012, 32(11): 3591-3600.
49. Prosser-Loose EJ, Hassan A, Mitchell GS, et al. Delayed intervention with intermittent hypoxia and task training improves forelimb function in a rat model of cervical spinal injury[J]. J Neurotrauma, 2015, 32(18): 1403-1412.
50. 孟庆溪, 王伟恒, 孟庆美, 等. 低氧预处理骨髓间充质干细胞移植治疗大鼠急性脊髓损伤的实验研究[J]. 中国脊柱脊髓杂志, 2018, 28(10): 933-943.
51. Navarrete-Opazo A, Alcayaga J, Sepulveda O, et al. Repetitive intermittent hypoxia and locomotor training enhances

walking function in incomplete spinal cord injury subjects: a randomized, triple-blind, placebo-controlled clinical trial [J]. J Neurotrauma, 2017, 34(9): 1803-1812.

52. Kornhaber R, Mclean L, Betihavas V, et al. Resilience and the rehabilitation of adult spinal cord injury survivors: a qualitative systematic review[J]. J Adv Nurs, 2018, 74(1): 23-33.
53. Dale EA, Ben Mabrouk F, Mitchell GS. Unexpected benefits of intermittent hypoxia: enhanced respiratory and nonrespiratory motor function[J]. Physiology, 2014, 29(1): 39-48.

(收稿日期:2018-12-12 修回日期:2019-04-11)

(本文编辑 彭向峰)