

临床用药

依达拉奉在脊髓型颈椎病围手术期应用的效果观察

唐 勇¹, 杨 为², 黄 霖¹, 杨 睿¹, 贺晓玉¹, 刘 鹤¹, 叶记超¹, 沈慧勇¹

(1 中山大学附属第二医院骨科 510120 广州市; 2 广东医学院药理教研室 524023 广东省湛江市)

【摘要】目的:探讨自由基清除剂依达拉奉在脊髓型颈椎病围手术期应用的价值。**方法:**前路减压、植骨内固定治疗 58 例脊髓型颈椎病, 治疗组 30 例患者围手术期应用依达拉奉, 术前 30min 静脉滴注(30mg), 术后连续使用 6d(30mg/次, 2 次/d); 对照组 28 例, 未应用依达拉奉。采用电子自旋共振(electron spin resonance, ESR)检测患者术前 30min、减压后 30min 脑脊液自由基含量; 术前及术后 1d、1 周、3 个月采用 JOA 评分评定神经功能, 观察术后症状反跳发生率。**结果:**脑脊液自由基含量术前两组无明显差异($P>0.05$), 减压后 30min 治疗组较对照组明显减少($P<0.05$)。术前、术后 1d、术后 3 个月治疗组与对照组 JOA 评分无明显差异($P>0.05$), 术后 1 周治疗组 JOA 评分优于对照组($P<0.05$)。治疗组术后症状反跳的发生率、持续时间均低于对照组($P<0.05$)。**结论:**脊髓型颈椎病患者围手术期应用自由基清除剂依达拉奉, 能降低脑脊液自由基浓度, 减少术后症状反跳, 提高术后短期疗效。

【关键词】 脊髓型颈椎病; 前路手术; 自由基; 依达拉奉

中图分类号: R681.5, R977.9 文献标识码: A 文章编号: 1004-406X(2007)-02-0119-03

Effect of free radical scavenger on anterior decompression for cervical spondylotic myelopathy/TANG Yong, YANG Wei, HUANG Lin, et al//Chinese Journal of Spine and Spinal Cord, 2007, 17(2): 119-121

【Abstract】Objective: To observe the therapeutic effect of free radical scavenger (edaravone) on anterior decompression for cervical spondylotic myelopathy. **Method:** Anterior decompression for cervical spondylotic myelopathy in 58 cases were assigned into two groups. Edaravone group, 30 cases, with free radical scavenger therapy; control group, 28 cases, without free radical scavenger therapy. Patients received scores based on the Japanese Orthopaedic Association (JOA) functional scales preoperatively and postoperatively. Concentration of free radical in cerebrospinal fluid was monitored by electron spin resonance (ESR). **Result:** Concentration of free radical in cerebrospinal fluid was not significantly different between two groups before operation ($P>0.05$), but the concentration in edaravone group was significantly decreased in comparison with that of control group 30min after decompression ($P<0.05$). There were no differences in JOA scores between two groups before operation, 1 days and 3 months after operation ($P>0.05$). The JOA score was better in edaravone group 7 days after operation ($P<0.05$). Less patients with relapse in edaravone group ($P<0.05$). **Conclusion:** Free radical scavenger edaravone can inhibit free radical formation in spinal cord tissue and reduce postoperative relapse and improve short term prognosis in cervical spondylotic myelopathy.

【Key words】 Cervical spondylotic myelopathy; Anterior approach; Free radical; Edaravone

【Author's address】 Department of Orthopedics, the Second Affiliated Hospital of Sun Yat-Sen University, Guangzhou, 510120, China

脊髓型颈椎病的病理机制与脊髓受压造成的脊髓缺血有关, 部分患者术后可出现症状反跳现象, 可能与脊髓缺血再灌注中自由基损伤有关^[1]。我院 2004 年 6 月~2005 年 12 月共手术治疗脊髓

型颈椎病患者 58 例, 其中 30 例患者在围手术期应用了自由基清除剂依达拉奉, 观察其对患者手术疗效的影响, 总结报告如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料

所有患者结合症状、体征及 MRI 确诊为脊髓型颈椎病, 其中单节段病变患者 16 例, 2 个节段

第一作者简介: 男(1975-), 医学硕士, 主治医师, 研究方向: 脊髓损伤

电话: (020)81332553 E-mail: tangyong@mail.sysu.edu.cn

通讯作者: 沈慧勇

病变者 32 例, 3 个节段病变者 10 例。采用双盲随机分组, 两组患者一般资料见表 1。自由基清除剂治疗组 30 例, 术前 30min 静脉滴注自由基清除剂——依达拉奉(必存, 上海先声药业有限公司) 30mg, 术后 30mg/次, 2 次/d 静脉滴注, 连续使用 6d; 对照组 28 例, 未予自由基清除剂治疗。58 例患者围手术期均未使用激素及脱水剂。手术者为本文通讯作者, 由本文第一作者进行随访。

表 1 两组脊髓型颈椎病患者的一般资料

	<i>n</i>	年龄(岁)	性别(男/女)	病程(月)
治疗组	30	40.3±13.5	19/11	11.8±9.2
对照组	28	41.5±15.1	17/11	12.3±10.1

注: 两组各因素比较 $P>0.05$

1.2 手术方式

采用气管插管吸入全身麻醉, 两组患者均行前路减压植骨融合术, 单节段病变患者前路减压后行自体髂骨植骨、前路钢板内固定; 2~3 个节段病变患者均行椎体次全切除、自体髂骨植骨融合、前路钢板内固定。术后均予软颈围固定 3 个月。

1.3 自由基检测

术前于 L3/4 椎间隙腰穿放置引流管用于采集脑脊液。术前 30min、减压后 30min 各采集脑脊液 100 μ l, 加入 25 μ mol DMPO(自旋捕捉剂; 5, 5-二甲基-1-吡咯-N-氮氧化物, Sigma-Aldrich Co, USA) 混合, DMPO 与样品中的自由基生成 DMPO-OH。将样品充填于用液氮预冷的石蜡管内, 迅速置液氮中冷冻成形与贮存。测定时取出样品管, 在液氮里除去石蜡得到棒状组织样品。用电子自旋共振(electron spin resonance, ESR) 检测脑脊液中自由基含量的变化(在自由基检测中, 不同的自由基基团 *g* 因子不同)。所用仪器为 ECS106 型顺磁共振谱仪(Bruker 公司, Germany)。测试所用的波段为 X 波段, 频率为 9.76GHz, 中心磁场强度为 0.3T, 扫描宽度为 0.55T, 微波功率为 3mW。以方镁石(MnO)作为内标, 以 DMPO-OH 与内标峰面积的相对值为单位。

1.4 疗效评价

术前及术后 1d、1 周、3 个月采用日本矫形外科学会(JOA) 评分标准对患者神经功能进行评定。同时对术后症状反跳的例数、持续时间进行统计。术后症状反跳是指患者术前的症状在术后 3~5d 出现反复, 包括颈肩痛、四肢麻木乏力及疼痛、

胸腹部束带感等。

1.5 统计方法

对脑脊液自由基含量、JOA 评分、术后症状反跳持续天数用 $\bar{x}\pm s$ 表示, 组间比较采用 *t* 检验, $P<0.05$ 有统计学意义。

2 结果

2.1 脑脊液中自由基含量的检测

DMPO-OH 加合物具有四重峰, 峰面积的比为 1:2:2:1, *g* 因子为 2.004。脑脊液中自由基含量(单位为相对值)见表 2。术前两组脑脊液自由基含量无明显差异, 减压后 30min 治疗组脑脊液自由基含量较对照组明显减少($P<0.05$)。

2.2 JOA 评分

见表 3。术前、术后 1d、术后 3 个月时治疗组与对照组 JOA 评分无明显差异($P>0.05$), 术后 1 周时治疗组 JOA 评分优于对照组($P<0.05$)。

2.3 术后症状反跳

治疗组 2 例(6.67%)患者出现症状反跳, 持续时间 2~4d(平均 2.45d); 对照组 6 例(21.43%)患者出现症状反跳, 持续时间 3~5d(平均 3.9d), 两组之间症状反跳发生率及持续时间均有显著性差异($P<0.05$)。

表 2 两组脊髓型颈椎病患者术前和减压后 30min 脑脊液中自由基含量 ($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	脑脊液中自由基含量	
		术前	减压后 30min
治疗组	30	41.9±2.83 ^①	58.5±6.36 ^{②③}
对照组	28	42.6±2.12	72.5±4.65 ^③

注: 与对照组比较^① $P>0.05$, ^② $P<0.05$; ^③与术前比较 $P<0.05$

表 3 两组脊髓型颈椎病患者手术前和手术后各时间点 JOA 评分 ($\bar{x}\pm s$, 分)

组别	<i>n</i>	JOA 评分			
		术前	术后 1d	术后 1 周	术后 3 个月
治疗组	30	8.12±2.36 ^①	11.66±3.26 ^①	11.78±2.77 ^②	13.58±3.25 ^①
对照组	28	8.51±2.98	12.23±2.32	10.06±2.51	13.26±3.09

注: 与对照组比较^① $P>0.05$, ^② $P<0.05$

3 讨论

脊髓型颈椎病患者的脊髓受压大多属慢性压迫, 脊髓对慢性压迫有一定的适应性, 在压迫突然解除之后缺血再灌注损伤几乎不可避免^[1]。缺血再灌注过程中可产生大量自由基, 主要包括: (1)

氧自由基,包括超氧阴离子、羟自由基;(2)脂性自由基,如烷自由基、烷氧自由基和烷过氧自由基等;(3)其他,如氯自由基、甲基自由基和 NO。自由基的产生可导致脂质、蛋白质和核酸过氧化、细胞膜受损。氧自由基是脊髓缺血再灌注后水肿形成和细胞凋亡的主要原因^[2,3]。

ESR 是检测自由基最直接的方法^[4],检测的 g 因子又称 g 值,它决定了 ESR 波谱中谱线的位置。自由基在体内很不稳定,以 DMPO 作为自旋捕捉剂与活泼的自由基反应,形成较稳定的自由基 DMPO-OH,检测样品中 DMPO-OH 浓度可以间接反映自由基含量^[5]。但 DMPO 捕捉的自由基缺乏特异性,难以确定被捕获到的自由基的种类。本研究分别于术前 30min、减压后 30min 各抽取一次脑脊液,采用 ESR 检测脑脊液中自由基含量,发现对照组患者减压后 30min 脑脊液中自由基浓度明显升高,可能与减压后脊髓缺血再灌注有关。

在手术治疗脊髓型颈椎病的病例中,有部分患者术后出现症状反跳,即手术减压后初期症状缓解,术后 3~5d 症状反复,大多情况自行缓解^[6]。虽然不影响患者最终的神经功能恢复,但对患者的康复过程及心理会造成影响。术后症状出现反跳现象的原因可能包括:(1)脊髓缺血再灌注损伤;(2)术中操作对脊髓组织的干扰。手术造成的脊髓水肿一般出现时间较早,持续时间更长。本研究中患者均由同一术者进行手术,排除手术操作造成的差异。两组患者术前神经功能评分无明显差异。术后对照组中 21.43% 患者出现症状反跳,而治疗组只有 6.67% 患者出现症状反跳,而且症状持续时间较对照组短。在减压后 30min 检测脑脊液中自由基含量,治疗组患者脑脊液中自由基的含量明显低于对照组,提示术后脊髓缺血再灌注产生的自由基与术后神经水肿、症状反跳有关。

依达拉奉(3-甲基-1-苯基-2-吡啶-5-酮, MCI-186)是分子质量为 174.20 的亲脂性基团,血脑屏障的通透率为 60%,静脉给药后可清除羟基基团^[7]。依达拉奉作为自由基捕获剂能抑制黄嘌呤氧化酶和次黄嘌呤氧化酶的活性,刺激前列腺素的生成,减少炎症介质白三烯的生成,降低羟自由基的浓度,缩小缺血带发展成梗死的体积,并抑制迟发性神经元死亡^[8]。依达拉奉还能抑制血

管内皮细胞损害,抑制缺血性脑水肿,改善神经功能^[9]。依达拉奉已在临床上应用于脑梗塞后缺血再灌注损伤的预防和治疗^[10],能改善患者神经功能缺损及日常生活能力,但尚未见在颈椎病治疗中的应用。本研究显示,自由基清除剂依达拉奉在脊髓型颈椎病患者围手术期应用,能有效通过血脑屏障,降低脊髓缺血再灌注产生的自由基浓度,有利于减少术后症状反跳,提高术后短期疗效。

4 参考文献

1. Fehlings MG, Skaf G.A review of the pathophysiology of cervical spondylotic myelopathy with insights for potential novel mechanisms drawn from traumatic spinal cord injury[J]. Spine, 1998, 23(24):2730-2737.
2. Taoka Y, Naruo M, Koyanagi E, et al. Superoxide radicals play important roles in the pathogenesis of spinal cord injury[J]. Paraplegia, 1995, 33(8):450-453.
3. Xu W, Chi L, Xu R, et al. Increased production of reactive oxygen species contributes to motor neuron death in a compression mouse model of spinal cord injury [J]. Spinal Cord, 2005, 43(4):204-213.
4. Miura Y, Ozawa T. Noninvasive study of radiation-induced oxidative damage using in vivo electron spin resonance[J]. Free Radic Biol Med, 2000, 28(6):854-859.
5. 张友九, 宁萍, 强亦忠, 等. 水溶性抗氧化剂清除羟自由基能力的 ESR 评价方法[J]. 苏州医学院学报, 2001, 21(1):32-34.
6. 潘胜发, 孙宇, 张凤山, 等. 大剂量甲基强的松龙在脊髓型颈椎病围手术期应用的探讨[J]. 中国脊柱脊髓杂志, 2005, 15(12):713-715.
7. Yamamoto T, Yuki S, Watanabe T, et al. Delayed neuronal death prevented by inhibition of increased hydroxyl radical formation in a transient cerebral ischemia [J]. Brain Res, 1997, 762(1-2):240-242.
8. Noor JJ, Ikeda T, Ueda Y, et al. A free radical scavenger, edaravone, inhibits lipid peroxidation and the production of nitric oxide in hypoxic-ischemic brain damage of neonatal rats[J]. Am J Obstet Gynecol, 2005, 193(5):1703-1708.
9. Morozumi J, Mishima S, Ohta S, et al. The role of edaravone on the impairment of endothelial barrier function induced by acute oxidative stress in cultured human umbilical vein endothelial cell monolayer[J]. J Trauma, 2005, 59(3):570-574.
10. Edaravone Acute Infarction Study Group. Effect of a novel free radical scavenger, edaravone (MCI-186), on acute brain infarction: randomized, placebo-controlled, double-blind study at multicenters[J]. Cerebrovasc Dis, 2003, 15(3):222-229.

(收稿日期:2006-10-19 修回日期:2006-12-30)

(英文编审 郭万首)

(本文编辑 李伟霞)