• 综述 •

创伤性脊髓损伤药物治疗和细胞治疗研究进展

王子昇 宋文慧

摘要 脊髓损伤患者的临床预后不良,可导致完全或不完全性瘫痪。脊髓损伤的治疗主要包括手术治疗、药物治疗和康复治疗,但通常临床改善效果不佳。脊髓损伤中最广泛的细胞死亡发生在创伤后数小时内,因此早期干预可能是减少受损脊髓进一步损伤或遭受不可逆性细胞损伤的最有效方法。学者们已经确定了一些进行治疗干预的研究方向,如神经保护、替换丢失的细胞、去除抑制性分子、神经再生和诱导神经可塑性的康复策略,其中的大多数已经通过了临床前研究和初步临床评估研究,但在临床应用中尚未获得有力证据。

关键词 创伤性脊髓损伤;药物干预;细胞疗法

DOI: 10.3969/j.issn.1673-7083.2022.01.010

创伤性脊髓损伤的年发病率为每百万人口10~85例,中国创伤性脊髓损伤发病率为每百万人口50例^[1-2]。伴随人口老龄化,老年人不完全性颈脊髓损伤的比例越来越高^[3]。最近一项流行病学研究表明,从1993年到2012年,急性脊髓损伤患者的平均年龄从40.5岁上升到50.5岁,65~74岁的老年患者呈上升趋势^[4]。

脊髓损伤的临床结果取决于病变的位置及严重程度,可导致损伤水平以下的感觉和运动功能部分或完全丧失。脊髓损伤通常影响颈椎水平(50%),其中C₅是最常见节段,其次影响胸椎(35%)和腰椎(11%)^[5]。随着医疗水平提高,脊髓损伤患者在受伤后通常能够存活并继续生存数十年^[6]。脊髓损伤患者的预期寿命在很大程度上取决于损伤的严重程度和保留的神经功能。在过去的几十年,学者们对脊髓损伤进行了大量研究,希望寻找治疗创伤性脊髓损伤的新方法。

1 临床治疗

脊髓损伤患者的管理仍然存在争议,在治疗策略上缺乏共识阻碍了不同治疗机构和各个学科之间治疗方式的标准化。

由于原发性损伤程度决定了脊髓损伤的严重程度和预后,因此限制原发性损伤后组织损伤最有效的治疗方法是早期(损伤后24h内)手术减压^[7-8]。外伤性脊髓损伤公认的治疗标准是尽快固定、预

防神经源性休克、插管、氧合、影像学评估、复位、减压和稳定。这些措施有助于缓解脊髓的直接压力和随后发生的缺血缺氧,可减少继发性损伤^[7,9]。虽然采用减压和固定手术治疗急性脊髓损伤可能给患者带来临床益处,但手术不能直接促进轴突再生和修复^[10]。

美国国家急性脊髓损伤研究(NASCIS)临床试验建议使用甲基强的松龙。然而,多项证据表明,与未接受类固醇治疗的对照组相比,在脊髓损伤后前8h内使用甲基强的松龙,患者短期或长期的整体运动评分或神经系统评分并未出现有统计学意义的改善^[11-13]。此外,在随机对照试验中,使用类固醇与高血糖风险增加相关^[14]。因此,仅建议对处于急性脊髓损伤后8h内的成人患者进行24h大剂量甲基强的松龙静脉输注,损伤超过8h的患者不建议进行该治疗^[15]。

抗凝治疗包括皮下注射低分子肝素或低剂量普通肝素,可降低脊髓损伤后急性期血栓栓塞事件发生风险。抗凝治疗应在受伤后72h内开始,以尽量减少住院期间静脉血栓栓塞发生风险。脊髓损伤急性期治疗的主要目标是恢复足够的自主运动功能。因此,当脊髓损伤患者身体状况稳定且能够耐受所需康复方案时,应开始康复治疗。目前尚无增强脊髓损伤后运动功能的药物获得批准,仍需开展相关研究。

2 药物干预

2.1 促红细胞生成素

促红细胞生成素(EPO)是一种组织保护剂,其

基金项目:山西省应用基础研究项目(201801D121324)

作者单位:030001 太原,山西医科大学第二医院脊柱外科

通信作者:宋文慧 E-mail: songwenhui301@sina.com

保护作用已有文献报道^[16]。EPO保护内皮细胞、神经细胞、心脏细胞和其他类型细胞免受细胞毒性作用的损伤^[17]。在基础研究中,实验动物脊髓损伤后给予EPO治疗,在损伤后的第1周内可产生显著的神经保护作用^[18]。重组人促红细胞生成素应用广泛,具有良好安全性,已有学者开展临床研究探索其潜在的抑制运动神经元凋亡和神经功能缺损的作用。一项多中心研究评估了EPO与甲基强的松龙治疗脊髓损伤的耐受性和疗效,接受EPO治疗的患者表现出临床症状改善^[19]。最近的研究聚焦于通过药理学上调 β 共同受体来提高EPO在脊髓损伤中的疗效^[20]。

2.2 肝细胞生长因子

肝细胞生长因子是成熟肝细胞的有效有丝分裂原和介导组织损伤炎症反应的介质,近期其作为中枢神经系统中的有效神经营养因子受到重视^[21]。一项研究表明,鞘内注射肝细胞生长因子可以提高运动神经元存活率,减少病变的空洞程度并改善神经功能缺损^[21]。

2.3 格列本脲

格列本脲是治疗2型糖尿病的药物。研究表明,在脊髓损伤后,格列本脲可通过拮抗磺脲受体1(Sur1)抑制三磷酸腺苷敏感性钾通道^[22]。在中枢神经系统中,创伤性脊髓损伤后选择性表达Sur1-Trpm4通道,导致血管源性和细胞毒性水肿,继而发生细胞死亡^[23]。此外,Sur1-Trpm4通道在创伤后6h表达上调,并在伤后24h出现扩张性表达,导致水肿形成和继发性出血,这是引起创伤后继发性损伤的关键机制^[24]。格列本脲介导阻断Sur1-Trpm4通道,可以减少继发性微出血形成,限制病变体积,并改善肢体的运动功能。

2.4 碱性成纤维细胞生长因子

碱性成纤维细胞生长因子(bFGF),在神经系统中呈高表达,其具有神经营养等多种作用。大鼠脊髓损伤后,应用bFGF可促进轴突再生和功能恢复^[25]。SUN13837为最新开发的1种小分子脂溶性bFGF类似物,其可用作神经保护剂,具有更强的穿透血脑屏障能力。

2.5 粒细胞集落刺激因子

脊髓损伤后,粒细胞集落刺激因子(G-CSF)可通过抑制炎症细胞因子途径提高缺血损伤神经元的存活率^[26]。最近一项临床研究对不同的美国脊髓损伤协会(ASIA)分级患者给予G-CSF治疗,

经过6个月随访发现,与使用安慰剂相比,使用G-CSF显著改善了患者的整体神经功能^[27]。

2.6 酸性成纤维细胞生长因子

含酸性成纤维细胞生长因子(aFGF)的纤维蛋白胶作为脊髓损伤修复的一种可能策略受到关注。在一项大型临床研究中,学者们应用aFGF和纤维蛋白胶联合神经松解手术治疗非急性脊髓损伤,治疗后24个月患者的ASIA运动和感觉评分均显著改善^[28]。

2.7 米诺环素

米诺环素可以直接靶向线粒体蛋白并可阻止导致细胞死亡的相关因子释放^[14]。一项II期临床试验显示,接受米诺环素治疗的脊髓损伤患者1年后ASIA运动评分较未经治疗患者增加6分^[29]。

2.8 利鲁唑

利鲁唑为抗癫痫药物和谷氨酸调节剂,被批准用于肌萎缩侧索硬化症,目前被尝试用于脊髓损伤的治疗^[30]。

3 非药物治疗

既往,脊髓损伤的治疗一直基于开发能够对抗继发性损伤级联反应的药物,已开发数种药物用于限制脊髓损伤并改善临床结果。虽然许多药物在实验条件下可以有效防止导致神经元死亡的兴奋性级联反应,但还没有确凿证据表明神经保护剂可以改善脊髓损伤患者的临床预后。

非药物干预逐渐引起重视,尽管这些治疗的益处还未获得很好证实。近年,再生医学为脊髓损伤治疗开启了新方向。细胞疗法是其中的重要方法之一,其有望通过在损伤水平上建立新的神经连接,以及促进细胞分化为神经元,来改善脊髓损伤的相关症状^[31]。许多学者开展一系列研究,探索从干细胞到神经支持细胞的各种细胞来源的细胞疗法。

间充质干细胞、嗅觉热细胞、施万细胞和神经干细胞可来源于自体细胞和同种异体细胞,它们均可发挥神经保护或神经再生作用。间充质干细胞可以促进脊髓损伤模型动物脊髓的损伤修复和功能恢复^[32]。从嗅球和鼻黏膜收集的嗅觉热细胞在脊髓损伤修复试验中显示出再髓鞘化和减少神经炎症损伤的优势^[33]。已开展的一些临床试验表明,尽管有效性证据不多且缺乏较大样本的前瞻性随机的患者队列研究证据,嗅鞘细胞移植似乎是安全的^[34]。一项前瞻性随机双盲临床研究联合

使用嗅鞘细胞和干细胞治疗慢性完全性脊髓损伤, 研究结果显示使用嗅鞘细胞、干细胞或它们的组合进行移植, 患者均耐受性良好, 并有良好疗效^[35]。神经干细胞和少突胶质前体细胞是能够分化为神经细胞、少突胶质细胞和星形胶质细胞的多能干细胞。一些临床研究表明, 将这些细胞用于脊髓损伤治疗是安全的, 一些试验正在招募各种干细胞移植患者^[36]。然而, 随着研究发展, 干细胞治疗的伦理和致癌性等问题亟需解决。

近年, 学者们开发了神经组织工程技术作为脊髓损伤的潜在治疗方法, 以克服现有治疗方法或技术的缺点。生物材料在神经组织工程和控制神经细胞的增殖、分化和神经缝隙桥接等方面引起极大关注。许多材料已经在动物模型中显示了令人振奋的结果。其中, QL6(1种可溶性生物降解材料)和Neuro-Spinal支架(1种多孔可吸收聚合物支架)在有或无细胞移植的情况下, 对改善移植植物存活、减轻炎症反应和减少胶质瘢痕形成均有良好前景^[37-38]。

另一研究前沿为多模式神经调节技术。该技术将个性化康复策略作为增强神经回路重建的新方法, 从而实现脊髓损伤中的神经再生和功能性运动恢复。侵入性神经调节包括脑深部刺激、脊髓电刺激和背根神经节刺激^[39-40]。侵入性神经调节技术正逐渐取代有创手术, 其具有微创、可逆、可控等优点。无创神经调节包括周围神经刺激、经颅磁刺激、经颅电刺激和经颅聚焦超声刺激^[41-42]。

4 结语

尽管脊髓损伤治疗的研究取得了较多有意义的进展, 但有显著意义的临床应用证据仍然不足。深入理解这些治疗方法的基本原理可以让我们更好地将它们结合起来。未来, 如果能够开发出集评估和干预于一体的主动互动系统, 则可以将深度学习等人工智能方法引入当前研究中, 以实现更精确、更有效地治疗。在寻求改善脊髓损伤患者预后过程中, 制定精确的个体化治疗方案仍将是一个挑战。

参考文献

- [1] 郝定均, 贺宝荣, 闫亮, 等. 2018年中国创伤性脊髓损伤流行病学特点[J]. 中华创伤杂志, 2021, 37(7): 618-627.
- [2] Singh A, Tetreault L, Kalsi-Ryan S, et al. Global prevalence and incidence of traumatic spinal cord injury[J]. Clin Epidemiol, 2014, 6: 309-331.
- [3] Thompson C, Mutch J, Parent S, et al. The changing demographics of traumatic spinal cord injury: an 11-year study of 831 patients[J]. J Spinal Cord Med, 2015, 38(2): 214-223.
- [4] Jain NB, Ayers GD, Peterson EN, et al. Traumatic spinal cord injury in the United States, 1993-2012[J]. JAMA, 2015, 313(22): 2236-2243.
- [5] Hachem LD, Ahuja CS, Fehlings MG. Assessment and management of acute spinal cord injury: from point of injury to rehabilitation[J]. J Spinal Cord Med, 2017, 40(6): 665-675.
- [6] Middleton JW, Dayton A, Walsh J, et al. Life expectancy after spinal cord injury: a 50-year study[J]. Spinal Cord, 2012, 50(11): 803-811.
- [7] 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.
- [8] Wilson JR, Tetreault LA, Kwon BK, et al. Timing of decompression in patients with acute spinal cord injury: a systematic review[J]. Global Spine J, 2017, 7(Suppl 3): 95S-115S.
- [9] Furlan JC, Noonan V, Cadotte DW, et al. Timing of decompressive surgery of spinal cord after traumatic spinal cord injury: an evidence-based examination of pre-clinical and clinical studies[J]. J Neurotrauma, 2011, 28(8): 1371-1399.
- [10] Aarabi B, Sansur CA, Ibrahim DM, et al. Intramedullary lesion length on postoperative magnetic resonance imaging is a strong predictor of ASIA impairment scale grade conversion following decompressive surgery in cervical spinal cord injury[J]. Neurosurgery, 2017, 80(4): 610-620.
- [11] Fehlings MG, Wilson JR, Cho N. Methylprednisolone for the treatment of acute spinal cord injury: counterpoint[J]. Neurosurgery, 2014, 61 (Suppl 1): 36-42.
- [12] Evaniew N, Belley-Côté EP, Fallah N, et al. Methylprednisolone for the treatment of patients with acute spinal cord injuries: a systematic review and meta-analysis[J]. J Neurotrauma, 2016, 33(5): 468-481.
- [13] Liu Z, Yang Y, He L, et al. High-dose methylprednisolone for acute traumatic spinal cord injury: a meta-analysis[J]. Neurology, 2019, 93(9): e841-e850.
- [14] Sultan I, Lamba N, Liew A, et al. The safety and efficacy of steroid treatment for acute spinal cord injury: a systematic review and meta-analysis[J]. Heliyon, 2020, 6(2): e03414.
- [15] Wang W, Zuo B, Liu H, et al. Intermittent injection of methylprednisolone sodium succinate in the treatment of cervical spinal cord injury complicated with incomplete paraplegia[J]. Pak J Med Sci, 2019, 35(1): 141-145.
- [16] Fehlings MG, Tetreault LA, Wilson JR, et al. A Clinical Practice Guideline for the Management of Acute Spinal Cord Injury: Introduction, Rationale, and Scope[J]. Global Spine J, 2017, 7(Suppl 3): 84S-94S.
- [17] Torregrossa F, Aguenouz M, La Torre D, et al. Role of erythropoietin in cerebral glioma: an innovative target in neuro-oncology[J]. World Neurosurg, 2019, 131: 346-355.
- [18] Grasso G, Buemi M, Giambardino F. The role of erythropoietin in aneurysmal subarachnoid haemorrhage: from bench to bedside[J]. Acta Neurochir Suppl, 2015, 120: 75-80.

- [19] Grasso G. Neuroprotective role of erythropoietin in spinal cord ischemic injury: where have we been and where are we going?[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2018, 156(5): 1795.
- [20] Costa DD, Beghi E, Carignano P, et al. Tolerability and efficacy of erythropoietin (EPO) treatment in traumatic spinal cord injury: a preliminary randomized comparative trial vs. methylprednisolone (MP)[J]. *Neurol Sci*, 2015, 36(9): 1567-1574.
- [21] Yamanaka K, Eldeiry M, Aftab M, et al. Optimized induction of beta common receptor enhances the neuroprotective function of erythropoietin in spinal cord ischemic injury[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2018, 155(6): 2505-2516.
- [22] 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(11): e27706.
- [23] Simard JM, Tsymbylyuk O, Keledjian K, et al. Comparative effects of glibenclamide and riluzole in a rat model of severe cervical spinal cord injury[J]. *Exp Neurol*, 2012, 233(1): 566-574.
- [24] Simard JM, Woo SK, Aarabi B, et al. The Sur1-Trpm4 channel in spinal cord injury[J]. *J Spine*, 2013, (Suppl 4): 002.
- [25] Simard JM, Woo SK, Schwartzbauer GT, et al. Sulfonylurea receptor 1 in central nervous system injury: a focused review[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2012, 32(9): 1699-1717.
- [26] Liu WG, Wang ZY, Huang ZS. Bone marrow-derived mesenchymal stem cells expressing the bFGF transgene promote axon regeneration and functional recovery after spinal cord injury in rats[J]. *Neurol Res*, 2011, 33(7): 686-693.
- [27] Kadota R, Koda M, Kawabe J, et al. Granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) protects oligodendrocyte and promotes hindlimb functional recovery after spinal cord injury in rats[J]. *PLoS One*, 2012, 7(11): e50391.
- [28] Derakhshanrad N, Saberi H, Yekaninejad MS, et al. Subcutaneous granulocyte colony-stimulating factor administration for subacute traumatic spinal cord injuries, report of neurological and functional outcomes: a double-blind randomized controlled clinical trial[J]. *J Neurosurg Spine*, 2018, 30(1): 19-30.
- [29] Wu JC, Huang WC, Chen YC, et al. Acidic fibroblast growth factor for repair of human spinal cord injury: a clinical trial[J]. *J Neurosurg Spine*, 2011, 15(3): 216-227.
- [30] Casha S, Zygun D, McGowan MD, et al. Results of a phase II placebo-controlled randomized trial of minocycline in acute spinal cord injury[J]. *Brain*, 2012, 135(Pt 4): 1224-1236.
- [31] Miller RG, Mitchell JD, Lyon M, et al. Riluzole for amyotrophic lateral sclerosis (ALS)/motor neuron disease (MND)[J]. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord*, 2003, 4(3): 191-206.
- [32] Assinck P, Gijbels D, Hilton BJ, et al. Cell transplantation therapy for spinal cord injury[J]. *Nat Neurosci*, 2017, 20(5): 637-647.
- [33] Yagura K, Ohtaki H, Tsumuraya T, et al. The enhancement of CCL2 and CCL5 by human bone marrow-derived mesenchymal stem/stromal cells might contribute to inflammatory suppression and axonal extension after spinal cord injury[J]. *PLoS One*, 2020, 15(3): e0230080.
- [34] Watzlawick R, Rind J, Sena ES, et al. Olfactory ensheathing cell transplantation in experimental spinal cord injury: effect size and reporting bias of 62 experimental treatments: a systematic review and meta-analysis[J]. *PLoS Biol*, 2016, 14(5): e1002468.
- [35] Li L, Adnan H, Xu BC, et al. Effects of transplantation of olfactory ensheathing cells in chronic spinal cord injury: a systematic review and meta-analysis[J]. *Eur Spine J*, 2015, 24(5): 919-930.
- [36] Chen L, Huang H, Xi H, et al. A prospective randomized double-blind clinical trial using a combination of olfactory ensheathing cells and Schwann cells for the treatment of chronic complete spinal cord injuries[J]. *Cell Transplant*, 2014, 23(Suppl 1): S35-S44.
- [37] Levi AD, Okonkwo DO, Park P, et al. Emerging safety of intramedullary transplantation of human neural stem cells in chronic cervical and thoracic spinal cord injury[J]. *Neurosurgery*, 2018, 82(4): 562-575.
- [38] Zweckberger K, Ahuja CS, Liu Y, et al. Self-assembling peptides optimize the post-traumatic milieu and synergistically enhance the effects of neural stem cell therapy after cervical spinal cord injury[J]. *Acta Biomater*, 2016, 42(42): 77-89.
- [39] Theodore N, Hlubek R, Danielson J, et al. First human implantation of a bioresorbable polymer scaffold for acute traumatic spinal cord injury: a clinical pilot study for safety and feasibility[J]. *Neurosurgery*, 2016, 79(2): E305-E312.
- [40] Angeli C, 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.
- [41] Grahm PJ, Lavrov IA, Sayenko DG, et al. Enabling task-specific volitional motor functions via spinal cord neuromodulation in a human with paraplegia[J]. *Mayo Clin Proc*, 2017, 92(4): 544-554.
- [42] Zheng Y, Mao YR, Yuan TF, et al. Multimodal treatment for spinal cord injury: a sword of neuroregeneration upon neuromodulation[J]. *Neural Regen Res*, 2020, 15(8): 1437-1450.
- [43] Concerto C, Lanza G, Cantone M, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with drug-resistant major depression: a six-month clinical follow-up study[J]. *Int J Psychiatry Clin Pract*, 2015, 19(4): 252-258.

(收稿日期 : 2021-09-22)

(本文编辑 : 杨晓娟)