

脊髓缺血再灌注损伤的研究进展

孙延卿, 陈雄生

【关键词】脊髓损伤; 缺血; 再灌注损伤; 综述文献

【中图分类号】R 651.21 【文献标志码】A 【文章编号】1672-2957(2010)05-0311-05

【DOI】doi:10.3969/j.issn.1672-2957.2010.05.015

脊髓缺血再灌注损伤 (spinal cord ischemia-reperfusion injury, SCII) 是原发性脊髓损伤 (spinal cord injury, SCI) 的继发性损害, 由 Allen^[1] 在 1911 年首先描述, 可见于脊柱外科及胸腹部术后的继发性神经功能损伤, 严重者可导致截瘫、全瘫 (有报道称其致瘫率为 3.8% ~ 17.6%^[2]), 甚至死亡。关于 SCII 的病理机制尚不明确, 是国内外研究的热点问题之一。本文将对 SCII 的机制及其治疗进展加以综述。

1 SCII 模型的建立

能否顺利建立 SCII 模型是研究脊髓缺血继发性损害至关重要的一步。目前较多使用的实验动物是家兔, 因为其腰骶部脊髓主要供血动脉起自远端腹主动脉, 因此只要阻断腹主动脉远端的血流就足以造成腰骶部脊髓缺血损伤, 操作较为简便, 而且行为学变化较易观察, 术后可采用 Tarlov 法^[3] 行后肢功能评分。目前的建模方法主要分 2 大类。第 1 类: 脊髓供血血管压迫损伤模型, 目前较多采用的是 Zivin 法^[4], 即直接于左肾动脉入口处远端 0.5 cm 处以动脉夹完全钳夹腹主动脉造成脊髓腰骶段缺血。此方法简单易行, 但属开放性损伤, 易造成后肢肌肉及盆腹腔的广泛性缺血损伤, 对后肢神经功能评分有一定影响, 且该方法可重复性较差。武亚民等^[5] 通过选择性阻断家兔腰动脉复制了较为理想的 SCII 模型。亦有学者采用经股动脉插管至腹主动脉或胸主动脉, 球囊压迫致脊髓缺血损伤, 此方法属闭合性损伤, 损伤范围及程度较易控制, 但须借助特殊设备, 且操作不便^[6]。还有学者借助血管铸型技术和数字减影造影技术来建立损伤模型, 此方法能够较准确地控制缺血范围, 但因其专业性较强而不能被广泛应用^[7]。第 2 类: 光化学损伤模型, 即通过静脉注射光敏剂在激光照射下产生化学反应而导

致脊髓缺血损伤, 但因光的热效性本身对脊髓会造成与缺血机制不同的脊髓损害, 因此目前该方法应用较少^[8]。

由于 SCII 模型的复制与外界环境、动物及麻醉药品的选择、各种技术设备的使用情况等有着密切的关系, 目前尚无法完全复制出与临床 SCII 相一致的模型, 仅能根据实验需要来选用不同的方法。

2 SCII 的发病机制

SCII 的病理生理过程非常复杂, 因此对于其发病机制众说纷纭。目前普遍认为其损伤过程是多因素、多途径共同作用的结果, 近年来学者们主要围绕以下几个方面展开研究。

2.1 氧自由基介导的脂质过氧化作用

脊髓缺血时 ATP 分解产生 ADP、AMP 和次黄嘌呤, 再灌注时大量氧分子进入缺血组织, 次黄嘌呤在转变为黄嘌呤的过程中, O_2 作为电子接受体, 产生了大量氧自由基。生物体内细胞膜上富含多聚饱和脂肪酸链, 对氧自由基高度敏感, 这些氧自由基可以使膜受体、膜蛋白酶、离子通道等脂质微环境发生变化, 从而导致膜流动性改变、通透性增强, 膜上钠钾 ATP 酶失活, 细胞内 Na^+ 浓度升高, 导致钠钙交换增强, 胞内 Ca^{2+} 浓度升高继而引发一系列生理生化反应。同时氧自由基也可以使染色体畸变, 核酸碱基改变或 DNA 断裂, 蛋白质变性、酶活性降低、炎症介质产生, 这些变化均可以引起细胞代谢障碍、细胞水肿, 最终导致细胞凋亡。细胞膜上发生脂质过氧化反应而产生丙二醛 (malondialdehyde, MDA), 而 MDA 的产生被作为再灌注后损伤的有力证据。

2.2 细胞内 Ca^{2+} 浓度的提高

许多生物学过程都与电压依赖型或离子门控型通道有关, 而这些通道大多对 Ca^{2+} 或 pH 值改变敏感, 因此当缺血缺氧时内环境稳态的改变, 尤其是 Ca^{2+} 浓度的改变将对细胞的存亡产生重要的作用。脊髓缺血缺氧后细胞内外有多种离子浓度发生改

作者简介: 孙延卿 (1982 -), 硕士在读, 医师

作者单位: 200003 上海, 第二军医大学附属长征医院骨科

变,其中最主要的是细胞内 Ca^{2+} 浓度的改变,在缺血缺氧条件下细胞外大量 Ca^{2+} 通过钠钙逆向交换、离子型谷氨酸受体通道、电压依赖型 Ca^{2+} 通道内流,导致细胞内 Ca^{2+} 超载。胞内 Ca^{2+} 可以与线粒体结合从而激活钙蛋白酶的活性,钙蛋白酶活性的提高又可以选择性降解细胞支架和髓磷脂蛋白[由 30% 蛋白质和 70% 脂质组成,后者主要含有鞘氨醇、脑苷脂、脂肪酸和磷酰胆碱(少数为磷酰乙醇胺)等,在高等动物的脑髓鞘和红细胞膜中特别丰富]而导致神经细胞凋亡。

2.3 兴奋性氨基酸的毒性作用

在哺乳动物的中枢神经系统中主要的兴奋性神经递质为谷氨酸,其受体主要为 N-甲基-D-天冬氨酸(N-methyl-D-aspartate, NMDA)受体,广泛存在于中枢神经系统内,在脊髓的传入神经末梢也有分布, NMDA 受体被激活后,导致 Ca^{2+} 通透性增加, Ca^{2+} 大量进入细胞内,引起一系列的生理变化。Matsushita 等^[9]发现,中枢神经系统缺血损伤后,细胞外谷氨酸含量明显升高。NMDA 受体过度兴奋导致胞内 Ca^{2+} 超载,从而引发一系列的细胞损伤。

2.4 细胞凋亡及相关基因表达

脊髓缺血再灌注后神经细胞的死亡方式尚存在争议,普遍认为再灌注后 24 h 以内以细胞坏死为主,24 h 以后以细胞凋亡为主,两者共同作用导致再灌注后的 SCI。细胞凋亡主要发生在脊髓前角运动神经元,其机制尚不清楚,可能与轴突脱髓鞘后局部细胞环境的改变有关。SCI 后有一系列基因诱导表达,目前发现主要的抗凋亡基因包括 *Bcl-2*、热休克蛋白(heat shock proteins, HSPs)、血色素氧合酶(hemeoxygenase, HO)等,促凋亡基因包括即刻早期基因(immediate early gene, IEG)、caspase-3、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)、核因子 κB 、p53 基因等,这些基因编码的蛋白产物直接或间接参与细胞凋亡的调控^[10]。

2.5 炎症反应

炎症反应在 SCI 中起到了重要的作用。缺血引起的炎症反应机制复杂,是细胞因子、炎症趋化因子、粘附因子、自由基以及环氧化酶-1(cyclooxygenase-1, COX-1)、诱生型 NO 合酶、蛋白酶等破坏性酶相互作用的结果。中性粒细胞、单核细胞/巨噬细胞、小胶质细胞、星形细胞、内皮细胞以及神经元等也参与了炎症反应。在临床回顾性研究中已经证实 SCI 中存在早期及迟发性炎症反应^[11]。炎症反应不仅发生在严重的急性 SCI,而且也发生在脊髓白质 Wallerian 变性后的一段时期内。有研究显示,在 SCI 晚期的患者血浆炎症介质的水平有所提高,这

些炎症介质包括细胞因子(IL-1 β 、IL-2、IL-6、IL-8、PAF 等为促炎因子,IL-10、IL-4 是抗炎因子)、可溶性 IL-2 受体、细胞间粘附分子(intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1)等,这些发现更加强调了在脊髓继发性损害中炎症应答的作用^[12]。白细胞的渗出和内源性神经胶质通过产生多种毒性分子而参与了组织损伤过程,毒性分子包括活性氧、亚硝基、细胞因子和炎症趋化因子等。通过阻止巨噬细胞或嗜中性粒细胞的吞噬和分泌活动,可以起到保护神经及改善 SCI 后的运动功能的作用^[13]。

2.6 血-脊髓屏障通透性改变

SCI 后血脊髓屏障通透性增加导致脊髓组织容易受到炎性细胞、谷氨酸盐及甘氨酸等神经递质的毒性作用,有学者研究证实^[14,15],血-脊髓屏障的短暂开放将诱导应激蛋白质类 HSP 32 和 HSP 70 的表达。HSP 70 已经确定是细胞损害的标记物^[16],而 HSP 32 则是氧化应激反应的指示物^[17,18]。在 SCI 后内皮素-1(endotelin-1, ET-1)过度表达^[19],可以引起血管平滑肌持续性痉挛,从而加重缺血缺氧对脊髓的损害。ET-1 同样可以引起血-脊髓屏障通透性增加。ET-1 介导的病理生理反应一部分通过内皮素受体亚型发挥作用,目前已知的内皮素受体亚型包括 ETA、ETB1、ETB2,共同调节中枢神经系统的血管反应性^[20,21]。通过药理学阻断 ET-1 的表达可以减少 SCI 后血-脊髓屏障通透性的改变^[22]。

2.7 基质金属蛋白酶类(matrix metalloproteinases, MMPs)与 SCI

MMPs 可以调节细胞外基质的降解以及细胞因子的释放,在 SCI 后的白细胞渗出、血-脑屏障通透性改变中起作用。早期的炎症应答包括最初的中性粒细胞浸润以及单核细胞和巨噬细胞入侵受损脊髓节段,这些炎性细胞表达 MMPs,包括 MMP-2、MMP-8、MMP-9、MMP-11、MMP-12,这些 MMPs 被认为参与了炎症反应和细胞的渗出、组织破坏、胞外基质的降解、血-脊髓屏障的破坏以及细胞水肿^[23~28]。在中枢神经系统,血管基底膜由内皮细胞以及星形胶质细胞紧密连接而成,对细胞在血管内外的移动起到阻碍作用。在炎性细胞浸润及新血管形成的过程中,基底膜发生降解从而导致血管通透性增加。许多脑损伤实验模型说明了 MMPs 的活性和血-脑屏障通透性之间的相关性。例如促炎因子或 TNF- α 的释放引起大脑 MMPs 的表达^[29]。在大脑缺血模型中同样存在类似的相关性,Romanic 等^[27]研究发现 MMP-9 中和抗体可以减少脑梗塞面积,从而进

一步说明了 MMPs 在大脑缺血中的损伤作用。

3 SCII 的治疗措施

对于 SCII 尚无特效治疗, 目前主要针对其主要发病机制进行治疗, 但效果不甚明显。近年来主要有以下几种治疗。

3.1 药物治疗

许多实验性研究和临床研究都在致力于阻止脊髓缺血所带来的 SCI, 目前药物治疗仍然无法取得良好的疗效, 主要有以下几类。

抗氧化剂 主要通过清除缺血缺氧产生的氧自由基起到神经保护作用。代表药物有维生素 C、谷胱甘肽、美西律、褪黑激素、超氧化物歧化酶^[30]、东莨菪碱等。

Ca²⁺ 通道阻滞剂 主要通过阻止 Ca²⁺ 进入细胞内而引起血管舒张来提高脊髓供血, 减少缺血损害。代表药物有尼莫地平^[31]等。

糖皮质激素 糖皮质激素的临床效果尚有争论。目前以急性期应用为主, 主要作用为抑制炎症反应和免疫反应、减轻脂质过氧化反应、抑制 Ca²⁺ 细胞内积蓄, 维持组织血流、氧供, 抑制神经细胞的凋亡; 强化自身神经保护因子、营养因子、促再生因子等含量的上升, 减轻局部水肿。

神经生长因子 (nerve growth factor, NGF)^[32] NGF 是神经营养素家族成员之一, 能维持受损中枢神经系统神经元的活性, 促进轴突再生, 表达神经系统递质合成的关键酶, 抑制脂质过氧化以保护受损脊髓。碱性成纤维细胞生长因子 (basic fibroblast growth factor, bFGF) 可抑制 Ca²⁺ 浓度的上升和 Mg²⁺ 浓度的下降, 促进 SCI 后脊髓再生, 减轻脊髓水肿。

中药 葛根素、红花、银杏叶提取物^[33]、川穹、七叶皂苷钠 B、甘草酸二胺等在临床和动物实验中对 SCII 都有一定的治疗效果, 治疗前景比较广阔。

3.2 缺血预处理与缺血后处理

缺血预处理是指术前给予短暂的缺血处理以达到耐受长时间缺血的方法, 是一种内源性保护机制, 该法最早应用于对心肌缺血的研究^[34]。缺血预处理的分子机制较为复杂, 其可以减少氧自由基的产生, 增加 HSPs 的表达来阻止蛋白质的分解, 促进 ATP 依赖型 K⁺ 通道的开放来减少 Ca²⁺ 内流。它通过细胞信号传导而引起蛋白和酶活性的改变。其主要是对受体活性的调节, 尤其是腺苷受体, 腺苷受体拮抗剂的应用将降低预处理的效果, 如果应用腺苷或腺苷-1 受体激动剂将起到和缺血预处理相类似的保护作用。Zvara 等^[35]通过研究大鼠脊髓缺血模

型发现接受缺血预处理组的神经功能优于未接受治疗组。但是由于临床上很难预期器官和组织缺血发生的时间, 其保护作用也取决于缺血预处理的持续时间及预处理后缺血的间隔时间, 合适的缺血预处理的持续时间及预处理后缺血的间隔时间有待于进一步的研究。缺血后处理与预处理有着相似的机制, 在再灌注早期即可应用, 它可以减少活性氧的产生及由此引起的炎症反应。Huang 等^[36]通过研究家兔 SCII 模型发现缺血 30 min 后给予连续 3 次缺血 3 min 再灌注 3 min 的处理, 可以起到对脊髓组织的保护作用。

3.3 低温处理

20 世纪 70 年代局低温处理在人类严重 SCI 方面被广泛的研究, 但是从 1984 年以来仍然没有足够的临床病例研究来阐明其确实具有保护作用。从神经保护的角度来看, 短期的低温处理可以降低酶的活性以及能量代谢水平, 减少脂质过氧化反应, 抑制兴奋性氨基酸及炎性介质的释放, 减少 Ca²⁺ 内流, 减轻细胞水肿, 从而起到对脊髓的保护作用。Duz 等^[37]研究发现系统性低温处理对神经的保护作用主要发生在 SCI 后的 24 h 以内, 超过 24 h 其保护作用将逐渐消失。

3.4 胚胎干细胞及嗅鞘细胞移植

胚胎干细胞移植及嗅鞘细胞移植是近年来新兴的一种治疗方法。美国研究小组在对小鼠 SCI 模型进行少突胶质祖细胞移植后发现其有促进髓鞘再生及提高运动功能的作用。许多基础与临床研究发现嗅鞘细胞是神经系统中具有促进神经轴突再生、引导轴突正确生长的独特细胞, 取得了一定的成果, 为 SCI 的修复带来了希望。目前, 中国、葡萄牙和澳大利亚等国正在进行人类自体嗅鞘细胞移植技术的相关研究, 2008 年澳大利亚发表了关于嗅鞘细胞移植技术治疗 SCI 的 I / II a 期安全性及可行性报告^[38]。

3.5 H₂ 治疗

Ohsawa 等^[39]研究发现再灌注前给予大鼠吸入 2% 的 H₂ 就可选择性清除羟自由基, 显著改善脑缺血再灌注损伤, 因此认为 H₂ 治疗脑缺血再灌注损伤的基础是选择性抗氧化作用。Kajiya 等^[40]研究发现 H₂ 饱和生理盐水可以通过抑制炎症因子的释放以及巨噬细胞的渗出而减轻葡聚糖硫酸钠 (dextran sulfate sodium, DSS) 引起的结肠炎症状, 由于氧化作用和炎症反应有相互关联性, 因此他们认为 H₂ 具有抗炎、抗氧化作用。2009 年 Itoh 等^[41]发现富含 H₂ 的水可以对抗急性过敏反应, 而过敏反应启动主要是免疫反应, 与氧化没有直接关系, 深入的细胞学研究发现, H₂ 具有抑制烟酰胺腺嘌呤二核苷酸

磷酸 (nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, NADPH) 氧化酶活性的作用, 减少活性氧的生成, 抑制了肥大细胞与过敏反应有关的脱颗粒现象, 这个研究提示 H_2 具有信号作用, 能在一定程度上解释 H_2 的快速作用。

第二军医大学潜水医学教研室制备了 H_2 饱和生理盐水注射液, 并证明该注射液对新生儿脑缺血缺氧损伤、心肌缺血再灌注损伤、肾缺血再灌注损伤和小肠缺血再灌注损伤均有明显的治疗作用^[42]。

3.6 其他疗法

早期高压氧、高氧液治疗 SCI 可以减轻细胞缺氧水肿状态, 纠正缺氧、维持神经细胞能量代谢、降低血液粘稠度、维持血液循环、清除过剩氧自由基, 有助于神经功能的改善和恢复。自血光量子疗法可使血液稀释, 减少血栓形成, 改善伤髓局部的血供, 促进水肿的吸收^[43]。功能性脊髓电刺激疗法能够促进脊髓内源性神经干细胞的增殖与分化, 并提高神经组织的修复能力^[44]。

参考文献

- [1] Allen AR. Surgery of experimental lesion of spinal cord equivalent to crush injury of fracture dislocation of spinal column: preliminary report[J]. JAMA, 1911, 57: 878-880.
- [2] Crawford ES, Rubio PA. Reappraisal of adjuncts to avoid ischemia in the treatment of aneurysms of descending thoracic aorta[J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 1973, 66(5):693-704.
- [3] Tarlov IM. Acute spinal cord compression paralysis[J]. J Neurosurg, 1972, 36(1):10-20.
- [4] Bowes MP, Masliah E, Otero DA, et al. Reduction of neurological damage by a peptide segment of the amyloid beta/A4 protein precursor in a rabbit spinal cord ischemia model[J]. Exp Neurol, 1994, 129(1):112-119.
- [5] 武亚民, 王正国, 朱佩芳, 等. 脊髓缺血损伤模型及行为学的实验研究[J]. 中华创伤杂志, 2000, 16(3):157-159.
- [6] Cheng MK, Robertson C, Grossman RG, et al. Neurological outcome correlated with spinal evoked potentials in a spinal cord ischemia model[J]. J Neurosurg, 1984, 60(4):786-795.
- [7] 张俐, 刘臻博, 李长征, 等. 采用血管铸型技术和数字减影造影技术建立及鉴定 SCI 模型[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2007, 11(40): 8193-8195.
- [8] 夏永智, 林江凯, 冯华. 啮齿类动物 SCI 模型的研究现状[J]. 创伤外科杂志, 2006, 8(2): 189-191.
- [9] Matsushita Y, Shima K, Nawashiro H, et al. Real-time monitoring of glutamate following fluid percussion brain injury with hypoxia in the rat[J]. J Neurotrauma, 2000, 17(2):143-153.
- [10] 林山, 练克俭, 陈长青. SCI 与细胞凋亡相关基因研究进展[J]. 国际骨科学杂志, 2007, 28(1): 53-55.
- [11] Travlos A, Anton HA, Wing PC. Cerebrospinal fluid cell count following spinal cord injury[J]. Arch Phys Med Rehabil, 1994, 75(3):293-296.
- [12] Segal JL, Gonzales E, Yousefi S, et al. Circulating levels of IL-2R, ICAM-1, and IL-6 in spinal cord injuries[J]. Arch Phys Med Rehabil, 1997, 78(1):44-47.
- [13] Giulian D, Robertson C. Inhibition of mononuclear phagocytes reduces ischemic injury in the spinal cord[J]. Ann Neurol, 1990, 27(1):33-42.
- [14] Fukuda K, Panter SS, Sharp FR, et al. Induction of heme oxygenase-1 (HO-1) after traumatic brain injury in the rat[J]. Neurosci Lett, 1995, 199(2):127-130.
- [15] Richmon JD, Fukuda K, Sharp FR, et al. Induction of HSP-70 after hyperosmotic opening of the blood-brain barrier in the rat[J]. Neurosci Lett, 1995, 202(1-2):1-4.
- [16] Gonzalez MF, Shiraishi K, Hisanaga K, et al. Heat shock proteins as markers of neural injury[J]. Brain Res Mol Brain Res, 1989, 6(1):93-100.
- [17] Ferrante RJ, Browne SE, Shinobu LA, et al. Evidence of increased oxidative damage in both sporadic and familial amyotrophic lateral sclerosis[J]. J Neurochem, 1997, 69(5):2064-2074.
- [18] Schipper HM, Liberman A, Stopa EG. Neural heme oxygenase-1 expression in idiopathic Parkinson's disease[J]. Exp Neurol, 1998, 150(1):60-68.
- [19] Salzman SK, Acosta R, Beck G, et al. Spinal endothelin content is elevated after moderate local trauma in the rat to levels associated with locomotor dysfunction after intrathecal injection[J]. J Neurotrauma, 1996, 13(2):93-101.
- [20] Stjernquist M. Endothelins--vasoactive peptides and growth factors[J]. Cell Tissue Res, 1998, 292(1):1-9.
- [21] Zimmermann M, Seifert V. Endothelin and subarachnoid hemorrhage: an overview[J]. Neurosurgery, 1998, 43(4):863-875.
- [22] McKenzie AL, Hall JJ, Aihara N, et al. Immunolocalization of endothelin in the traumatized spinal cord: relationship to blood-spinal cord barrier breakdown[J]. J Neurotrauma, 1995, 12(3):257-268.
- [23] Biddison WE, Taub DD, Cruikshank WW, et al. Chemokine and matrix metalloproteinase secretion by myelin proteolipid protein-specific CD8+ T cells: potential roles in inflammation[J]. J Immunol, 1997, 158(7):3046-3053.
- [24] Delclaux C, Delacourt C, D'Ortho MP, et al. Role of gelatinase B and elastase in human polymorphonuclear neutrophil migration across basement membrane[J]. Am J Respir Cell Mol Biol, 1996, 14(3):288-295.
- [25] Di Girolamo N, Tedla N, Lloyd A, et al. Expression of matrix metalloproteinases by human plasma cells and B lymphocytes[J]. Eur J Immunol, 1998, 28(6):1773-1784.
- [26] Gronski TJ Jr, Martin RL, Kobayashi DK, et al. Hydrolysis of a broad spectrum of extracellular matrix proteins by human macrophage elastase[J]. J Biol Chem, 1997, 272(18):12189-12194.
- [27] Romanic AM, White RF, Arleth AJ, et al. Matrix metalloproteinase expression increases after cerebral focal ischemia in rats: inhibition of matrix metalloproteinase-9 reduces infarct size[J]. Stroke, 1998, 29(5):1020-1030.
- [28] Trocmé C, Gaudin P, Berthier S, et al. Human B lymphocytes synthesize the 92-kDa gelatinase, matrix metalloproteinase-9[J]. J Biol Chem, 1998, 273(32):20677-20684.
- [29] Rosenberg GA, Estrada EY, Dencoff JE, et al. Tumor necrosis factor-alpha-induced gelatinase B causes delayed opening of the blood-brain barrier: an expanded therapeutic window[J]. Brain Res, 1995, 703(1-2):151-155.

- [30] Hall ED, Braughler JM. Free radicals in CNS injury[J]. Res Publ Assoc Res Nerv Ment Dis, 1993, 71:81-105.
- [31] 赵凤东, 王昆正, 范顺武, 等. 5-HT 免疫组化染色观察尼莫地平于 SCI 中的保护作用[J]. 中国矫形外科杂志, 2000, 7(12): 1181-1183.
- [32] Rybnikova E, Tulkova E, Peltto-Huikko M, et al. Mild preconditioning hypoxia modifies nerve growth factor-induced gene A messenger RNA expression in the rat brain induced by severe hypoxia[J]. Neurosci Lett, 2002, 329(1):49-52.
- [33] 樊立宏, 王坤正, 程斌. 银杏叶提取物对兔 SCI 的保护作用[J]. 中西医结合学报, 2006, 4(2): 181-184.
- [34] Murry CE, Jennings RB, Reimer KA. Preconditioning with ischemia; a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium[J]. Circulation, 1986, 74(5):1124-1136.
- [35] Zvara DA, Colonna DM, Deal DD, et al. Ischemic preconditioning reduces neurologic injury in a rat model of spinal cord ischemia[J]. Ann Thorac Surg, 1999, 68(3):874-880.
- [36] Huang H, Zhang L, Wang Y, et al. Effect of ischemic post-conditioning on spinal cord ischemic-reperfusion injury in rabbits[J]. Can J Anaesth, 2007, 54(1):42-48.
- [37] Duz B, Kaplan M, Bilgic S, et al. Does hypothermic treatment provide an advantage after spinal cord injury until surgery? An experimental study [J]. Neurochem Res, 2009, 34(3): 407-410.
- [38] Bridwell KH, Anderson PA, Boden SD, et al. What's new in spine surgery [J]. J Bone Joint Surg Am, 2009, 91(7): 1822-1834.
- [39] Ohsawa I, Ishikawa M, Takahashi K, et al. Hydrogen acts as a therapeutic antioxidant by selectively reducing cytotoxic oxygen radicals[J]. Nat Med, 2007, 13(6):688-694.
- [40] Kajiya M, Silva MJ, Sato K, et al. Hydrogen mediates suppression of colon inflammation induced by dextran sodium sulfate[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2009, 386(1):11-15.
- [41] Itoh T, Fujita Y, Ito M, et al. Molecular hydrogen suppresses FeepsilonRI-mediated signal transduction and prevents degranulation of mast cells[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2009, 389(4):651-656.
- [42] Cai J, Kang Z, Liu WW, et al. Hydrogen therapy reduces apoptosis in neonatal hypoxia-ischemia rat model[J]. Neurosci Lett, 2008, 441(2):167-172.
- [43] 董英海, 江曙, 庄永龙, 等. 自血光量子疗法治疗不同时间 SCI 的实验研究[J]. 中国脊柱脊髓杂志, 1996, 6(3): 115-118.
- [44] 李群. 电刺激促进大鼠正常和损伤脊髓内源性神经干细胞的增殖和分化[J]. 生理通讯, 2008, 27(4): 89-92.

(收稿日期:2010-09-28)

(本文编辑 张 丽)

(上接 310 页)

- [12] He S, Hussain N, Li S, et al. Clinical and prognostic analysis of ossified ligamentum flavum in a Chinese population[J]. J Neurosurg Spine, 2005, 3(5):348-354.
- [13] Wang VY, Kanter AS, Mummaneni PV. Removal of ossified ligamentum flavum via a minimally invasive surgical approach[J]. Neurosurg Focus, 2008, 25(2):E7.
- [14] Kim JS, Jung B, Arbatti N, et al. Surgical experience of unilateral laminectomy for bilateral decompression (ULBD) of ossified ligamentum flavum in the thoracic spine[J]. Minim Invasive Neurosurg, 2009, 52(2):74-78.
- [15] Grisolia A, Bell RL, Peltier LF. Fractures and dislocations of the spine complicating ankylosing spondylitis; a report of six cases. 1967[J]. Clin Orthop Relat Res, 2004, (422):129-134.
- [16] Chen Y, Lu XH, Yang LL, et al. Ossification of ligamentum flavum related to thoracic kyphosis after tuberculosis: case report and review of the literature[J]. Spine (Phila Pa 1976), 2009, 34(1):E41-44.
- [17] 陈仲强, 孙垂国, 党耕町, 等. 手术治疗胸椎黄韧带骨化症的疗效及其影响因素[J]. 中国脊柱脊髓杂志, 2006, 6(7): 485-488.
- [18] Lee KS, Shim JJ, Doh JW, et al. Transient paraparesis after laminectomy in a patient with multi-level ossification of the spinal ligament[J]. J Korean Med Sci, 2004, 19(4):624-626.
- [19] Yamazaki M, Koda M, Okawa A, et al. Transient paraparesis after laminectomy for thoracic ossification of the posterior longitudinal ligament and ossification of the ligamentum flavum[J]. Spinal Cord, 2006, 44(2):130-134.
- [20] Morofuji Y, Tsunoda K, Takeshita T, et al. Remote cerebellar hemorrhage following thoracic spinal surgery[J]. Neurol Med Chir (Tokyo), 2009, 49(3):117-119.
- [21] Aizawa T, Sato T, Ozawa H, et al. Sagittal alignment changes after thoracic laminectomy in adults[J]. J Neurosurg Spine, 2008, 8(6):510-516.
- [22] Okada K, Oka S, Tohge K, et al. Thoracic myelopathy caused by ossification of the ligamentum flavum. Clinicopathologic study and surgical treatment[J]. Spine (Phila Pa 1976), 1991, 16(3):280-287.
- [23] Kuh SU, Kim YS, Cho YE, et al. Contributing factors affecting the prognosis surgical outcome for thoracic OLF[J]. Eur Spine J, 2006, 15(4):485-491.
- [24] 文天林, 李放, 孙天胜, 等. 手术治疗胸椎黄韧带骨化症 84 例疗效分析[J]. 脊柱外科杂志, 2008, 6(6):335-338.
- [25] Miyakoshi N, Shimada Y, Suzuki T, et al. Factors related to long-term outcome after decompressive surgery for ossification of the ligamentum flavum of the thoracic spine[J]. J Neurosurg, 2003, 99(3 Suppl):251-256.

(收稿日期:2010-03-19)

(本文编辑 张 丽)