

·基础研究·

脊髓拴系综合征脊髓损伤和康复的实验研究

兰宾尚¹ 彭 军² 刘亦恒¹ 樊李瀛¹ 衡立松¹

摘要 目的:了解脊髓拴系综合征(TCS)脊髓损伤与终丝牵拉的关系及终丝松解后脊髓损伤的恢复情况,为临床治疗提供理论支持。方法:建立新型 TCS 慢性进行性终丝牵拉动物模型,进行不同时间的牵拉后解除牵拉。通过诱发电位、透射电镜、病理切片等观察来了解脊髓损伤的程度与终丝牵拉时间的关系及不同时段脊髓损伤的恢复情况。结果:猫终丝牵拉 TCS 随着牵拉时间的延长脊髓损伤加重;猫终丝牵拉 TCS 在一定时间内随着终丝松解后时间的延长脊髓损伤恢复程度提高;TCS 脊髓慢性牵拉损伤在代谢改变的基础上出现神经细胞功能和结构的改变。结论:TCS 终丝松解越早脊髓损伤恢复越好,手术应尽早进行。

关键词 脊髓损伤;终丝;脊髓圆锥

中图分类号:R651.2 文献标识码:A 文章编号:1001-1242(2009)-02-0150-03

Experimental study of spinal injury and recovery in tethered cord syndrome/LAN Binshang, PENG Jun, LIU Yiheng, et al./Chinese Journal of Rehabilitation Medicine, 2009, 24(2):150—152

Abstract Objective:To find out the relationship between spinal cord injury and filum terminale traction in tethered cord syndrome (TCS) and the condition of recovery. **Method:**New type of chronic and progressing filum terminale traction model of TCS was constructed and traction was removed after different times. The relationship between spinal cord injury and filum terminale traction in TCS and the condition of recovery were found out by means of evoked potential, electron microscope and pathological section. **Result:**Spinal cord injury aggravated along with lengthening drag time in cat TCS. Spinal cord injury recovered along with lengthening recovering time in cat TCS. The function and structure of neuron changed after metabolism changed along with chronic spinal drag injury of TCS. **Conclusion:**The earlier filum terminale was loosened the better spinal injury recovered. Operations should be carried out as soon as possible.

Author's address The Second Affiliated Hospital, Medical School of Xi'an Jiaotong University, 710004

Key words spinal injury; filum terminale; conus medullaris

脊髓拴系综合征(tethered cord syndrome,TCS)是由于各种先天和后天原因牵拉脊髓圆锥,使圆锥位置固定并产生一系列神经功能障碍和畸形的症候群。目前 TCS 动物模型局限于短时间的急性牵拉,或有长时间的终丝固定却缺乏进行性牵拉过程,且无 TCS 拴系松解后脊髓损伤恢复情况的实验研究^[1-3]。本实验模拟 TCS 终丝牵拉情况,建立新型 TCS 慢性进行性牵拉动物模型,进行不同时间的牵拉后松解。通过诱发电位、透射电镜、病理切片等观察来了解脊髓损伤的程度与终丝牵拉时间的关系及脊髓损伤的恢复情况。从而为临床治疗提供理论支持。

1 材料与方法

1.1 实验动物及分组

实验于 2005 年 3 月—2006 年 1 月在西安交通大学医学院第二附属医院骨科实验室完成。实验动物为 48 只成年雄性家猫,随机分成 12 组:A、B、C、D1、D2、D3、E1、E2、E3、F1、F2、F3,每组 4 只。

1.2 动物模型的建立

实验组(D1、D2、D3、E1、E2、E3、F1、F2、F3 组):经氯胺酮(30—40mg/kg)肌肉注射麻醉后,先行左侧后肢 SEP、MEP、肛周 MEP 检查,以髂嵴最高点连线为中心,纵形正中切口长约 3cm,咬除腰 6、7 的椎板,剪开硬膜,于马尾神经中找到终丝,将自行设计的旋转牵拉装置(图 1)通过自身的螺纹旋入攻丝后的 S2 椎体上固定,用 4 号丝线结扎于终丝上,在结扎点尾侧切断终丝,并使丝线另一端穿过旋转牵拉装置并固定于其上。冲洗伤口,严密缝合筋膜、肌肉、皮下、皮肤(图 2)。术后给予抗生素 3d,术后 3d 开始转动牵拉装置,通过牵拉装置上的标记,每转动一格,即将脊髓拉长 1mm,每周转动两格。牵拉到预定时间后解除牵拉装置,观察到预定时间后行诱发电位检查,随即处死,灌注液灌注、取腰膨大以下脊髓

1 西安交通大学医学院第二附属医院,陕西,西安,710004

2 广州市医学院附属深圳市沙井医院骨科

作者简介:兰宾尚,男,主任医师

收稿日期:2007-11-19



图 1 终丝牵拉装置

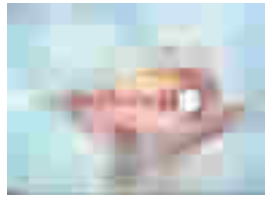


图 2 安装终丝牵拉装置术后

圆锥于固定液固定,标本做 HE 染色病理切片及透射电镜观察。D1 组:牵拉 2 周组;D2 组:牵拉 2 周,松解后 4 周组;D3 组:牵拉 2 周,松解后 8 周组;E1 组:牵拉 4 周组;E2 组:牵拉 4 周,松解后 4 周组;E3 组:牵拉 4 周,松解后 8 周组;F1 组:牵拉 6 周组;F2 组:牵拉 6 周,松解后 4 周组;F3 组:牵拉 6 周,松解后 8 周组。

急性对照组(C 组):在用丝线结扎终丝后用 1g 砝码悬吊后行诱发电位检查,随即取材进行上述检查,此组目的是检查脊髓在 1g 砝码牵拉和手术本身是否会造成脊髓损伤。

空白对照组(B 组):用丝线结扎终丝后用 1g 砝码悬吊牵拉后行诱发电位检测,并将丝线固定在旋转牵拉装置上,但术后不进行旋转牵拉脊髓。术后 4 周取材进行上述检查,此组目的是观察脊髓在一定张力下限制脊髓活动时能否引起脊髓损伤。

正常对照组(A 组):4 只成年雄性家猫,行诱发电位检查后直接手术取材进行上述检查。

1.3 主要观察指标

诱发电位:左侧后肢 SEP、MEP、肛周 MEP;HE 染色:每张切片观察 10 个高倍镜视野,计数出变性坏死神经元数量;透射电镜:观察超微结构改变。

1.4 统计学分析

对检测数据做方差分析,用 SPSS13.0 统计软件做统计处理。

2 结果

2.1 HE 染色

每张切片观察 10 个高倍镜视野(HPF),计数出变性坏死神经元数量。A、B、C 组比较 $P>0.05$ 说明安装牵拉装置手术对脊髓无损伤;D1、E1、F1 组比较 $P<0.05$ 说明随着牵拉时间的延长脊髓损伤加重;D1、D2、D3 组比较、E1、E2、E3 组比较及 F1、F2、F3 组比较均 $P<0.05$ 说明随着恢复时间的延长脊髓损伤减轻(表 1)。

2.2 透射电镜观察

牵拉 2 周组(D 组):神经元细胞轻度肿胀,核圆形,核膜迂曲,核内染色质略有松散。细胞质内细胞器丰富,可见粗面内质网及肿胀的线粒体,高尔基复

表 1 HE 染色每 10 个 HPF 变性坏死
神经细胞数方差分析结果

项目	离均差平方和	自由度	均方	F	P
A、B、C 组					
组间	0.167	2	0.083	0.500	0.622
组内	1.500	9	0.167		
D1、E1、F1 组					
组间	138.167	2	69.083	42.153	0.000
组内	14.750	9	1.639		
D1、D2、D3 组					
组间	8.167	2	4.083	6.682	0.017
组内	5.500	9	0.611		
E1、E2、E3 组					
组间	50.667	2	25.333	38.000	0.000
组内	6.000	9	0.667		
F1、F2、F3 组					
组间	84.667	2	42.333	15.240	0.001
组内	25.000	9	2.778		

合体轻度扩张,核糖体较丰富。髓鞘板层结构略有松解,形状不规则,髓鞘内部分溶解形成空白区。胶质细胞肿胀,核内染色质边集。牵拉 4 周组(E 组)及牵拉 6 周组(F 组):形态结构改变更明显。松解后 4 周、8 周神经细胞结构逐渐恢复。

2.3 诱发电位

诱发电位检测项目:左后肢胫后神经感觉诱发电位(SEP,即在胫后神经刺激,在脊髓附近接收的神经诱发电位),左后肢运动诱发电位(MEP,即在脊髓附近刺激在胫后神经支配的肌肉处接收的神经诱发电位),肛周的运动诱发电位(AMEP,在脊髓附近刺激在肛周接收的神经诱发电位)。分析指标为上 3 种诱发电位的波幅(latency)和潜伏期(amplitude),共 6 项。

结果示 D1、E1、F1 组动物处死前各种诱发电位的方差分析各项 $P<0.05$,说明牵拉时间越长脊髓损伤越重;D1、D2、D3 组动物处死前各种诱发电位的方差分析及 E1、E2、E3 及 F1、F2、F3 组动物处死前各种诱发电位的方差分析各项 $P<0.05$,说明松解后诱发电位逐渐恢复;D2、E2、F2 组动物处死前各种诱发电位的方差分析结果,D3、E3、F3 组动物处死前各种诱发电位的方差分析结果,各项诱发电位 $P<0.05$,说明终丝牵拉程度不同恢复时间相同时牵拉越轻恢复越好。

3 讨论

3.1 TCS 脊髓慢性牵拉损伤和恢复实验的可靠性

在用丝线结扎和牵拉的过程中可能导致终丝断裂,因此在实验中双重结扎终丝,取材时没有出现动物终丝断裂。在预实验中发现,脊髓被拉长 2.5—4.5cm 后才会断裂,而我们的实验牵拉时间最长的 6 周组只牵拉了 12mm,远没有达到急性牵拉的极限。

因此可以说,本试验的牵拉幅度是合理的。

牵拉器械固定在动物体外,器械固定容易脱落,但在手术中操作者将器械固定在S2椎体上,仅将器械的旋转部分露出皮肤,这样就可避免器械松动及动物因器械刺激而啃食器械造成的器械脱落。器械固定较深,有可能对S2以下神经造成损伤,在手术中操作者将器械固定在椎体正中,这样因在S2椎体位置骶神经早已分开向两侧发出,故不会对骶神经造成影响。由于本研究观测的是腰骶神经的损伤情况,没有涉及尾神经的损伤,所以在S2椎体正中固定器械对实验未造成影响,手术前后的诱发电位数据也证实没有损伤。

本实验是长期的牵拉研究,因此有可能出现神经粘连的情况,而术后3d开始牵拉,且每周进行2次牵拉,有效防止发生粘连。在病理取材时发现所有动物均未发生严重粘连情况,只有一小部分动物的脊髓背侧发生轻度粘连,但并不影响牵拉。粘连的部位腹侧与硬脊膜之间形成了一个脑脊液囊,而背侧由于没有脑脊液的存在而发生了粘连。由于每次牵拉的时间间隔较短,所以出现粘连的情况并不多见。

3.2 TCS 脊髓慢性牵拉损伤和恢复的机制探讨

3.2.1 终丝牵拉是TCS脊髓慢性损伤的致病原因:本实验设置了空白对照组、急性对照组、正常对照组和实验组。实验组通过终丝牵拉引起脊髓慢性牵拉损伤,实验数据与对照组对比经统计学处理,差异有显著性意义。所以,终丝牵拉是TCS脊髓慢性损伤的直接原因。这就排除了术中损伤、个体差异等因素的干扰。本实验选用成年猫作为实验动物,随机分组,这就排除了脊髓先天性发育不良因素的干扰。

3.2.2 脊髓慢性牵拉损伤出现神经细胞功能和结构的改变机理:脊髓被拴系固定,脊髓远端受压迫牵拉,引起脊髓或神经根的血循环障碍而发生缺血、缺氧,逐渐变性坏死^[4]。有学者用急性动物实验证实,腰骶髓神经氧化代谢受损是神经牵拉损伤的病理基础,指出神经元的功能障碍可能是线粒体氧化代谢受损引起,推测长期的神经元的功能障碍最后产生结构改变^[5]。本实验数据说明神经细胞出现了功能和结构的改变。

3.2.3 牵拉松解后神经细胞功能和结构的改变恢复机制:本实验终丝牵拉致脊髓牵拉2周、4周、6周后,松解后4周、8周实验数据表明随着恢复时间的延长神经细胞损伤情况减轻,结构和功能的恢复说明神经细胞的代谢和脊髓的血液循环得到了一定程度的恢复。

3.3 TCS 脊髓损伤和恢复实验的临床意义

目前对TCS的治疗方法有不同看法。一种认为手术无效,只宜进行功能恢复治疗,Johnson DL等^[6]1995年报道手术治疗了15例拴系综合征患儿,与另外17例未手术患儿比较各种症状无明显改善。而另一观点是目前大多数学者认为TCS一旦确诊,只要没有手术禁忌证就应该尽早手术^[7-8],即使对于无症状的患者也应行预防性手术,如不早期手术,等到神经功能出现恶化时再行手术,手术效果一般都不理想。

TCS的病因较多,除腰骶段椎管占位性病变压迫损伤外,终丝牵拉导致神经损伤最为常见。因其常与胸腰段脊髓纵裂伴发,故对其神经损伤机制及疗效难以评估。脊髓纵裂行骨嵴切除硬脊膜成形术是否同时行终丝切断尚有争议。本试验在猫S2椎体上植入自行设计的牵拉装置,用丝线固定终丝和牵拉装置,利用牵拉装置的旋转达到牵拉脊髓的目的,通过对牵拉时间和牵拉幅度的控制达到对脊髓进行可控的慢性牵拉的目的,这样就基本上与胎儿脊髓拴系的发展过程相一致。通过牵拉不同时间后解除牵拉装置,在恢复不同的时间检测脊髓损伤的恢复情况来评估不同松解时机的效果,能较好地反映TCS发病及手术疗效。实验结果表明:TCS的脊髓损伤随牵拉时间的延长而加重;终丝松解有效,松解越早效果越好;在一定时间内恢复时间越长,恢复程度越高。提示临床上TCS一经确诊应尽早手术松解。

参考文献

- [1] Yamada S, Zinke DE, Sanders D. Pathophysiology of tethered cord syndrome [J]. Neurosurg, 1981, 54(3): 494—498.
- [2] Tani S, Yamada S, Knighton RS. Extensibility of the lumbar and sacral cord[J]. Neurosurg, 1987, 66: 116.
- [3] Purtzer TJ, Yamada S, Tani S. Metabolic and histologic studies of chronic model of tethered cord release [J]. Neurosurg, 1993, 32: 214.
- [4] Schneider SJ, Rosenthal AD, Greenberg BM, et al. A preliminary report on the use of laser-Doppler flowmetry during tethered spinal cord release [J]. Neurosurgery, 1993, 32(2): 214—217.
- [5] Yamada S, Lonser RR. Adult tethered cord syndrome [J]. Spinal Disord, 2000, 13: 319—323.
- [6] Johnson DL, Levy LM. Predicting outcome in the tethered cord syndrome: a study of cord motion [J]. Pediatr Neurosurg, 1995, 22(3): 115—119.
- [7] Herman JM, McLone DG, Storrs BB, et al. Analysis of 153 patients with myelomeningocele or spinal lipoma reoperated upon for a tethered cord [J]. Pediatr Neurosurg, 1993, 19(1): 243—248.
- [8] 陈志军, 吉士俊, 王宪刚, 等. 脊髓拴系综合征手术疗效与病理类型关系探讨 [J]. 中华小儿外科杂志, 1999, 20 (8): 1999.