

·综述·

脊髓损伤生物标记物的研究进展*

曾红¹ 周谋望^{1,2}

脊髓损伤(spinal cord injury, SCI)是严重的致残性疾病,常合并多系统的并发症,多发生于青壮年人群。目前对于脊髓损伤的诊断、治疗及功能结局的预测主要依靠病史、临床症状和体征及影像学及电生理的辅助检查,但其对于监测急性期、不稳定期或多发伤中病情变化时仍存在局限性。因此,迫切需要一种准确且易行的方法来定义损伤的严重程度,监测病情变化及预测功能结局。研究SCI血液、脑脊液、尿液及分子影像生物标记物,不仅有望指导临床诊治和康复评估,还有助于进一步阐明SCI的病理生理机制。

SCI是一组由于各种原因引起的脊髓结构、功能的损害,造成损伤水平以下的运动、感觉及自主神经功能障碍的疾病。从组织结构的破坏、病理生理的改变及信号通路的异常,与之相关的大量的细胞因子、蛋白及释放的代谢产物,成为具有潜力的生物标记物,可能为正常生物过程、致病过程和治疗干预的药理学应答进行客观测量和评估。本文将从以下几方面阐述SCI生物标记物的研究进展。

1 骨架蛋白相关生物标记物

1.1 神经元衍生生物标记物

1.1.1 c-Tau: Tau蛋白是一种分子量为48—67kDa的微管结合蛋白,可组装成稳定的轴突微管束,并且还参与顺行性轴浆运输。在正常情况下,轴突Tau低于免疫染色检测水平,但损伤后,激活的钙蛋白酶降解了其核周体和神经突中的微管^[1]。超磷酸化的tau聚集成丝状包涵体,称为神经原纤维缠结,这是一种病理学特征的轴突损伤。Tau被钙蛋白酶-1和半胱天冬酶-3切割成多肽,分子量分别为17kDa和50kDa,称为胞浆非异常修饰Tau(c-Tau)。受损微管的大量c-Tau通过受损的血脑屏障(blood brain barrier, BBB)扩散入脑脊液(cerebrospinal fluid, CSF)和血清,c-Tau具有低分子量、高器官特异性及高溶解度等理想生物标记物的特征。由于生物标志物的清除率和半衰期也影响其血浆中的终浓度,所以血浆中的c-Tau水平仅为CSF中的1/10^[2]。因此,CSF和血清中c-Tau水平的差异程度可作为SCI的预测指标。

1.1.2 神经丝蛋白(neurofilament protein, NF):主要的细胞

骨架成分在轴突中表达,NF聚合物由轻链、中链和重链组成,损伤后,NF的去磷酸化导致细胞骨架完整性丧失。在SCI患者中,损伤后12h血液中的磷酸化神经纤维丝重链(phosphorylated neurofilament-heavy chain, pNF-H)水平就可检测到,并在损伤后第21天保持升高^[12]。此外,神经丝轻链(neurofilament light chain, NF-L)是轴突中的神经元中间丝,在SCI患者的CSF中水平升高,且能诱导小鼠神经系统疾病和痉挛状态,NF-L的抗体广泛用作肌萎缩性侧索硬化和多发性硬化症中轴突损伤的替代生物标志物^[3-4]。因此,NF可能对SCI患者具有预后价值。

1.1.3 神经元特异性烯醇化酶(neuron-specific enolase, NSE):是糖酵解酶烯醇化酶的亚基,定位在神经元的细胞质中,非神经元特异性表达产物,可在神经内分泌细胞、少突胶质细胞、外周血小板和红细胞中表达。2015年Ahadi等^[4]发现与对照组相比,研究中的26例创伤性SCI患者的损伤后48h血清NSE水平均显著升高。然而,在34例脊柱骨折患者中,NSE水平的分析显示无显著性差异^[5]。目前尚未能确定NSE是否能作为SCI生物标志物服务于临床。

1.1.4 泛素C端水解酶-L1(ubiquitin carboxyl terminal hydrolase L1, UCHL1):位于神经元的胞质中,占脑组织中可溶性蛋白质总量的1%—2%^[2]。它也位于周围神经系统的神经元中,包括神经肌肉接头处及弥漫性神经内分泌细胞胞质。UCH-L1作为中枢神经系统(central nervous system, CNS)主要的蛋白之一,是参与脑蛋白质降解的重要酶^[2],涉及家族性、散发性帕金森病及其他慢性神经变性疾病。此外,最近研究表明UCH-L1已经成为各种形式的急性神经损伤和CNS损伤的生物流体标志物^[6]。UCH-L1的某些翻译后修饰可能促进细胞溶质型UCH-L1(C)向膜相关型UCH-L1(M)形式的转化,这似乎在 α -突触核蛋白病中起作用,UCH-L1(C)转化为UCH-L1(M)形式可能是与UCH-L1相关的神经变性疾病治疗的关键,并且它也是外伤性脑损伤、缺血性卒中、儿科缺氧缺血性脑病、脊髓损伤、癫痫及心脏骤停有希望神经元衍生生物标志物^[6]。UCH-L1作为神经变性、损伤及其治疗、诊断的靶标具有很强的潜力。

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2018.10.020

*基金项目:国家自然科学基金青年项目(1150020073)

1 北京大学第三医院康复医学科,北京,100083; 2 通讯作者
作者简介:曾红,女,博士研究生; 收稿日期:2018-01-09

1.1.5 血影蛋白分解产物(spectrin breakdown products, SBDP):完整的血影蛋白(α II-Spectrin)是轴突和突触前端丰富的轴突细胞的骨架蛋白。该蛋白质是涉及坏死蛋白酶(钙蛋白酶I)和凋亡性细胞死亡蛋白酶(半胱氨酸蛋白酶-3)的主要底物,其在细胞损伤和细胞死亡后通过半胱氨酸蛋白酶-3将钙蛋白酶I切割到150kDa和145kDa的SBDPs(SBDP150和SBDP145),这些SBDPs可分别用于检测坏死和细胞凋亡。在SCI模型中发现SBDPs,并在损伤后15min检测到,表明SBDPs可潜在地用作神经元损伤的早期生物标志物^[7]。Siman R等^[8]发现钙蛋白酶切割产生的N-末端 α II-血影蛋白片段(SNTF)的升高水平与弥散性轴突损伤相关,并通过扩散张量成像以及受损的认知功能进行了评定。

1.2 神经胶质细胞衍生的生物标志物

1.2.1 胶质纤维酸性蛋白(glia fibrillary acidic protein, GFAP):是星形胶质细胞骨架相关的中间丝蛋白,是研究星形胶质细胞中使用最广泛的标记物之一。虽然较早就有研究表明在SCI患者的CSF中GFAP表达水平升高,且可作为评价其损伤的严重程度指标,但在血清中GFAP表达水平升高近期才有报道^[2,6]。Elizei SS^[9]报道在35例急性SCI患者中,GFAP、pNF-H及NSE在血清中均升高,其中GFAP水平与损伤严重程度相关。此外,CNS损伤后,原始星形胶质细胞转化为反应性星形胶质细胞,并最终分化为可以抑制轴突再生和功能恢复的瘢痕星形胶质细胞,这种连续的表型变化称为反应性星形胶质细胞增生症,表现为单向和不可逆。最近,在脊髓损伤的小鼠模型中,将能阻断I型胶原合成的药物作用于反应性星形胶质细胞,发现可抑制星形细胞瘢痕形成,从而促进轴突再生和功能改善^[10]。由此,GFAP是人类攻克损伤后胶质疤痕的重要的作用靶点。

1.2.2 S100 β :是一种主要位于星形胶质细胞和雪旺氏细胞中的二聚体钙结合蛋白,是早期研究SCI神经损伤最集中的生物标志物。S100 β 并不特定位于大脑组织细胞中,也位于软骨细胞、脂肪细胞及外分泌细胞中。研究发现在12例神经功能缺损的椎骨骨折患者中,S100 β 水平高于无神经功能缺损的22例患者^[5]。51例脊髓型颈椎病患者术后也出现了同样的趋势,其中显示主要功能下降的单个受试者持续S100 β 水平升高,而神经功能衰退后恢复的2例患者显示无或S100 β 瞬时水平升高^[11]。因此,S100 β 虽缺乏特异性,但仍然可作为SCI的潜在生物标志物,并且S100 β 水平可能在几种SCI病变中具有相关的预后评估价值。此外,还有报道表明认知功能及情绪障碍也与S100 β 水平有关^[12]。

1.2.3 MAP2:主要在神经系统中表达,是脑组织中最丰富的蛋白质之一。MAP2通过其微管蛋白结合结构域与微管相互作用,其主要与微管蛋白C末端区域的酸性区域相关联。MAP2作为树突状蛋白特异性蛋白,是树突损伤生物标志物

的良好候选者^[2]。

1.2.4 髓鞘磷脂碱性蛋白(myelin basic protein, MBP):是白质中最丰富的蛋白质之一,是髓鞘的主要成分。SCI损伤几乎均累及髓鞘、白质及轴索,损伤后蛋白酶、基质金属蛋白酶及溶酶体蛋白酶将MBP分解为小分子多肽,这些分解产物可以在脑脊液和血清中检测到。在SCI动物模型中研究发现其血清和CSF中MBP的浓度在损伤后3h显著增加^[13]。目前,MBP是否可作为SCI的候选生物标志物还有待验证。

2 神经炎症相关生物标志物

在SCI的第二阶段,伴随着炎症反应发生一系列退行性相关通路的激活。BBB的破坏引起的促炎细胞因子和其他炎症介质,如白细胞介素(interleukin, IL)和肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)在脑脊液中逐渐积累,最终可能渗出至外周血中。这些炎症介质已在动物和人类的研究中证实,与脊髓损伤的严重程度具有相关性,可作为CNS损伤严重程度的生物标志物。

2.1 脑脊液中的生物标志物

在SCI患者的CSF样本中,已经研究了大量的炎症介质。在SCI患者的CSF中与对照组相比,促炎细胞因子(例如IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-16, TNF),趋化因子(例如趋化因子(CXCL)-10、单核细胞趋化蛋白(monocyte chemotactic protein, MCP)-1、嗜中性粒细胞诱导蛋白(neutrophil-activating protein, NAP)-2和生长因子(例如神经生长因子(nerve growth factor, NGF)等)增加^[14-15]。CNS中部分浓度增加的炎症介质可作为SCI的生物标志物。

2.2 血液中的炎症生物标志物

脊髓损伤受试者显示出血清中相当数量的促炎细胞因子(集落刺激因子(CSF)-1、IL-2、IL-2R、IL-3、IL-6、IL-9、IL-16、IL-18和TNF等)浓度高于对照组^[18]。除了促炎细胞因子外,SCI患者的抗炎细胞因子IL-10和IL-1受体拮抗剂(IL-1RA)水平显著升高^[2,15]。此外,在SCI患者中,趋化因子(CCL4、MCP-1、巨噬细胞迁移抑制因子(macrophage migration inhibitory factor, MIF)、CXCL-1、CXCL-9、CXCL-10和CXCL-12等)的血清水平明显升高。其中一个重要的趋化因子是CXCL12(又称基质细胞衍生因子-1, stromal-derived factor-1, SDF-1),其在CNS发育和稳态、轴突生长和损伤后信号传递发挥关键作用^[19]。最近研究发现慢性SCI患者的血浆C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)和IL-6水平,与FEV1和FVC呈负相关,与SCI严重程度、身体质量指数(body mass index, BMI)和其他变量无关。这一发现表明,全身炎症可能导致慢性SCI患者肺功能下降^[16]。

显然,SCI的过程中多种细胞因子发生表达水平的变化,无论是在脑脊液还是血清中,这些细胞因子在损伤反应

的初始神经炎症过程中均发挥重要作用。然而,能否将这些细胞因子作为脊髓损伤强度的有用标志物,发挥诊断和预后相关性的有用价值,尚需进一步的研究验证。

3 基因组学技术

随着二代基因测序的发展,基因组学在脊髓损伤后的应用越来越受重视。常用的方法是从基因表达推断信号通路的活性。可以确定的是异常的细胞信号传导贯穿于脊髓损伤后的发展,是当下研发脊髓损伤新型药物研究的焦点和热点。而异常的信号传导这些机制的特征在于几个分子,其在创伤后的激活和/或修饰通常被控制在转录水平。而在转录水平上,microRNA(miRNA/miR)已被确定为协调神经或SCI中的重要分子途径的主要参与者,包括轴突再生、炎症、细胞凋亡和髓鞘再生的分子途径。Tigchelaar S^[20]临床研究表明,血清中的micro-RNA可作为预测急性SCI远期预后效果的客观生物标志物。

在这里总结几种SCI后一些miRNA的改变。首先,SCI炎症激活的病理生理学特征。不同细胞外信号如TNF- α 和IL-1可以激活细胞因子,黏附分子和抗凋亡蛋白的转录因子核因子 κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B),是研究中最经典的炎症途径之一。SCI后炎症因子表达上调,激活NF- κ B从而引发一系列级联反应,但其表达可以通过miR-181a、miR-125b、miR-411和miR-99a来调节,其中免疫介质TNF- α 是这四种不同miRNA的第一个靶标。经预测,miR-411和miR-99a也与TNF- α 相关。SCI后miR-9和miR-199的体内下调导致更高水平的NF- κ B^[21]。此外,研究表明miR-146a在SCI中的上调是由促炎细胞因子驱动的,其在SCI后的第一天在体内表达增加。实际上,在急性阶段诱导的miR-146a过表达是初始炎症的结果,然后被miR-146a的白细胞介素1受体相关激酶1-TNF受体相关因子6(IRAK1-TRAF6-MAPK)失活所阻断。因此,作者指出miR-146a是SCI中潜在的治疗性抗炎靶点。其次,miRNA的作用也是协调细胞凋亡机制的关键^[39]。如前所述,损伤后发生的解剖变化的顺序也是以细胞凋亡为特征的神经元细胞死亡;在SCI的二次损伤期间,受到多种因素的调节,包括多种因素的miRNA。至少有7种已知的miRNA参与凋亡分子级联的主要步骤的控制。其中,miR-21和miR-200c参与了Fas-FADD-CASPASE 8-CASPASE 3(半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶)细胞凋亡途径;miR-29b、miR-16、miR-20a、miR-34a参与了Mcl-1或Bcl-2-线粒体细胞色素c-CASPASE 3细胞凋亡途径;而miR-223和miR-384-5p可以直接作用于CASPASE 3凋亡,可见CASPASE 3是这两种miRNA的主要靶标,成为SCI抗细胞凋亡的治疗焦点^[21]。

4 蛋白质及代谢组技术

蛋白质组学技术包括串联质谱法及成像质谱法,是能够将SCI动物模型或其生物样品来研究差异性蛋白质组的新方法,采用蛋白质组学技术,研究发现了与神经存活和再生相关的蛋白质,检测出SCI后上调的载脂蛋白、转铁蛋白、肌动蛋白及动力蛋白,还发现参与轴突生长的如GFAP和波形蛋白等几十种相关蛋白^[22]。有研究者利用血清学抗原选择(serological antigen selection, SAS)及创新的高通量筛选方法,将自身抗体作为新一代生物标志物,在人SCI病理学中,检测到许多CNS蛋白(如GFAP,MBP,糖蛋白,髓鞘相关糖蛋白(MAG))、糖脂(GM1神经节苷脂)和核抗原等^[23]。近期研究者还发现,创伤性脊髓损伤后神经功能障碍患者血清胰岛素样生长因子1水平升高^[17]。

代谢组学分析技术也可应用于识别急性SCI后损伤严重程度的生物标志物,有研究通过代谢组学分析发现了相关的CSF代谢物和血清代谢物,CSF代谢物为瓜氨酸、甘油、乳酸、N-乙酰基腐胺、N1,N12-二乙酰精胺和N-甲基-D-天门冬氨酸,血清代谢物为5-羟色氨酸^[24]。这些代谢物有望作为评估SCI损伤严重程度的标志物,并值得深入挖掘及验证其意义。另外,研究还发现脊髓损伤程度严重的患者血浆瘦素浓度较高^[25]。

5 其他

5.1 SCI相关的骨代谢生物标记物

脊髓损伤患者最常见的症状是运动障碍,长期无应力负荷常出现骨质疏松等并发症加重患者运动障碍,生物标记物在其骨质疏松性骨折及异位骨化等慢性并发症预防中发挥重要作用。有研究发现慢性SCI循环血硬骨素是骨质疏松严重程度的生物标志物,因为它反映了瘫痪下肢的骨量减少,与骨密度紧密相关,因此是慢性SCI中骨质疏松严重程度的候选生物标志物^[26]。研究发现SCI后神经肽P物质(substance P, SP)的表达升高,与SCI神经性异位骨化有着密切的关系^[27]。临床上应关注患者骨代谢生物标记物,预防骨质疏松骨折的发生。

5.2 SCI相关的尿液中生物标记物

尿液中生物标记物是近年来陌生而又兴起的研究领域,研究表明SCI患者的尿液中的尿NGF作为神经源性逼尿肌过度活动(neurogenic detrusor overactivity, NDO)和逼尿肌括约肌-松弛症(detrusor sphincter dyssynergia, DSD)的非侵入性生物标志物,可以预测高压NDO引起的肾损害^[28]。尿液检查作为一种简单、快捷、无创的方式,研究SCI尿液中的生物标记物有广阔的市场和发展前景。

5.3 分子影像生物标记物

神经影像技术在临床的诊疗过程中至关重要,分子影像

是将经典的影像诊断包括X线、CT、MRI、超声等结合特异性的分子生物示踪剂,显示活体状态下分子水平变化。对SCI的研究,人们也正朝着神经影像生物标志物方向努力迈进,如MRI弥散加权成像(diffusion weighted imaging, DWI)、功能磁共振成像(functional magnetic resonance imaging, fMRI)、磁共振波谱(MSV)及扩散张量成像(diffusion tensor imaging, DTI),DTI可结合fMRI发挥更大的用途。fMRI是神经元激活的间接标志物,DTI可使神经束解剖可视化。DTI利用活体轴突上的水分子和轴突径向扩散信号在健康或损伤脊髓中绘制轴突束^[29-30],急性事件发生后测量这些参数,可提供广泛的轴突髓鞘完整性的信息。因此,神经成像生物标志物在未来SCI诊治及预测功能恢复方面非常有吸引力。

6 展望和存在的问题

脊髓损伤后是治疗与康复一体化,紧密结合。目前患者面临的重大难题包括:①准确的评估康复的潜在能力和程度;②SCI高度的不一致性,缺乏个体化康复的依据;③如何评估患者康复的风险。在这里,主要突出脊髓损伤生物标志物的发展有助于从分子生物水平上监测患者康复的疗效,同时控制康复过程中的风险,以便多系统、多方位评价其康复潜能,结合患者的临床表现和康复期望值,有望提供康复治疗的最佳策略。

目前,SCI相关生物标志物的大多数证据源自动物模型,属于研究型生物标志物范畴。虽然它们提供了激动人心的SCI生物标志物的来源,但是这些候选标记物需要临床的广泛验证,其有效性及可重复性需要大量的临床试验来验证,从而获取更可靠的结果。目前,临床上主要通过患者病史、临床症状及查体、辅助检查,如神经超声、影像及神经电生理检查等多方面进行综合评估,单独使用一个生物标记物进行疾病的预测还为时过早,往往需要多指标联合检测。SCI生物标记物的研究发展至今,虽遇到很多困难,但仍有很大的进展。

参考文献

- [1] Bradbury EJ, Carter LM. Manipulating the glial scar: chondroitinase ABC as a therapy for spinal cord injury[J]. Brain Res Bull, 2011, 84(4-5):306-316.
- [2] Jeter CB, Hergenroeder GW, Hylin MJ, et al. Biomarkers for the diagnosis and prognosis of mild traumatic brain injury/concussion[J]. J Neurotrauma, 2013, 30(8):657-670.
- [3] Puentes F, van der Star BJ, Boomkamp SD, et al. Neurofilament light as an immune target for pathogenic antibodies[J]. Immunology, 2017, 152(4):580-588.
- [4] Ahadi R, Khodaghali F, Daneshi A, et al. Diagnostic value of serum levels of GFAP, pNF-H, and NSE compared with clinical findings in severity assessment of human traumatic spinal cord injury[J]. Spine (Phila Pa 1976), 2015, 40(14):E823-830.
- [5] Wolf H, Krall C, Pajenda G, et al. Alterations of the biomarker S-100B and NSE in patients with acute vertebral spine fractures[J]. Spine J, 2014, 14(12):2918-2922.
- [6] Wang KK, Yang Z, Sarkis G, et al. Ubiquitin C-terminal hydrolase-L1 (UCH-L1) as a therapeutic and diagnostic target in neurodegeneration, neurotrauma and neuro-injuries[J]. Expert Opin Ther Targets, 2017, 21(6):627-638.
- [7] Mondello S, Robicsek SA, Gabrielli A, et al. α II-spectrin breakdown products (SBDPs): diagnosis and outcome in severe traumatic brain injury patients[J]. J Neurotrauma, 2010, 27(7):1203-1213.
- [8] Siman R, Giovannone N, Hanten G, et al. Evidence that the blood biomarker SNTF predicts brain imaging changes and persistent cognitive dysfunction in mild TBI patients[J]. Front Neurol, 2013, (4):190.
- [9] Elizei SS, Kwon BK. The translational importance of establishing biomarkers of human spinal cord injury[J]. Neural Regen Res, 2017, 12(3):385-388.
- [10] Hara M, Kobayakawa K, Ohkawa Y, et al. Interaction of reactive astrocytes with type I collagen induces astrocytic scar formation through the integrin-N-cadherin pathway after spinal cord injury[J]. Nat Med, 2017, 23(7):818-828.
- [11] Marquardt G, Setzer M, Szelenyi A, et al. Significance of serial S100b and NSE serum measurements in surgically treated patients with spondylotic cervical myelopathy[J]. Acta Neurochir (Wien), 2009, 151(11):1439-1443.
- [12] Schroeter ML, Sacher J, Steiner J, et al. Serum S100B represents a new biomarker for mood disorders[J]. Curr Drug Targets, 2013, 14(11):1237-1248.
- [13] Zhang B, Huang Y, Su Z, et al. Neurological, functional, and biomechanical characteristics after high-velocity behind armor blunt trauma of the spine[J]. J Trauma, 2011, 71(6):1680-1688.
- [14] Kwon BK, Stammers AM, Belanger LM, et al. Cerebrospinal fluid inflammatory cytokines and biomarkers of injury severity in acute human spinal cord injury[J]. J Neurotrauma, 2010, 27(4):669-682.
- [15] Xu J, E X, Liu H, et al. Tumor necrosis factor- α is a potential diagnostic biomarker for chronic neuropathic pain after spinal cord injury[J]. Neurosci Lett, 2015, (595):30-34.
- [16] Hart JE, Goldstein R, Walia P, et al. FEV1 and FVC and systemic inflammation in a spinal cord injury cohort[J]. BMC Pulm Med, 2017, 17(1):113.
- [17] Moghaddam A, Sperl A, Heller R, et al. Elevated serum Insulin-Like growth factor 1 levels in patients with neurological remission after traumatic spinal cord injury[J]. PLoS One, 2016, 11(7):e0159764.
- [18] Bank M, Stein A, Sison C, et al. Elevated circulating levels of the pro-inflammatory cytokine macrophage migration inhibitory factor in individuals with acute spinal cord injury[J]. Arch Phys Med Rehabil, 2015, 96(4):633-644.
- [19] Moghaddam A, Child C, Bruckner T, et al. Posttraumatic inflammation as a key to neuroregeneration after traumatic

- spinal cord injury[J]. *Int J Mol Sci*, 2015, 16(4):7900—7916.
- [20] Tigchelaar S, Streijger F, Sinha S, et al. Serum microRNAs reflect injury severity in a large animal model of thoracic spinal cord injury[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1):1376.
- [21] Ghibaudi M, Boido M, Vercelli A. Functional integration of complex miRNA networks in central and peripheral lesion and axonal regeneration[J]. *Prog Neurobiol*, 2017, (158):69—93.
- [22] Sarkis GA, Mangaonkar MD, Moghieb A, et al. The application of proteomics to traumatic brain and spinal cord injuries[J]. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2017, 17(3):23.
- [23] Palmers I, Ydens E, Put E, et al. Antibody profiling identifies novel antigenic targets in spinal cord injury patients[J]. *J Neuroinflammation*, 2016, 13(1):243.
- [24] Wu Y, Streijger F, Wang Y, et al. Parallel metabolomic profiling of cerebrospinal fluid and serum for identifying biomarkers of injury severity after acute human spinal cord injury[J]. *Sci Rep*, 2016, (6):38718.
- [25] Latifi S, Koushki D, Norouzi Javidan A, et al. Changes of leptin concentration in plasma in patients with spinal cord injury: a meta-analysis[J]. *Spinal Cord*, 2013, 51(10):728—731.
- [26] Battaglini RA, Lazzari AA, Garshick E, et al. Spinal cord injury-induced osteoporosis: pathogenesis and emerging therapies[J]. *Curr Osteoporos Rep*, 2012, 10(4):278—285.
- [27] Brady RD, Shultz SR, McDonald SJ, et al. Neurological heterotopic ossification: Current understanding and future directions[J]. *Bone*, 2018, (109):35—42.
- [28] Cruz CD, Coelho A, Antunes-Lopes T, et al. Biomarkers of spinal cord injury and ensuing bladder dysfunction[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2015, (82—83):153—159.
- [29] Pascoal-Faria P, Yalcin N, Fregni F. Neural markers of neuropathic pain associated with maladaptive plasticity in spinal cord injury[J]. *Pain Pract*, 2015, 15(4):371—377.
- [30] Shanmuganathan K, Zhuo J, Chen HH, et al. Diffusion tensor imaging parameter obtained during acute blunt cervical spinal cord injury in predicting Long-Term outcome[J]. *J Neurotrauma*, 2017, 34(21):2964—2971.

(上接第 1189 页)

sEMG 波幅信号上,从而增强信号强度。这就要求患者在治疗过程中集中注意力注视显示屏上变化的曲线,并在肌电刺激时主动配合运动。治疗采用 EMG-Stim(自动触发电刺激)模式,诱发患者较大幅度的肌肉收缩和关节运动,向中枢神经系统提供大量的本体运动皮质感觉,在一定的程度上增强肌肉的自主支配能力,提高患者参与治疗的积极性,促使神经肌肉功能恢复,提高运动训练的疗效^[9]。

本研究中,治疗 6 个月后,各组患者的胫前肌 sEMG 信号波幅及肌力组内比较均提高显著($P<0.05$),组间比较试验组 sEMG 信号波幅和肌力均高于对照组,差异有显著性意义($P<0.05$)。

石秀秀等^[1]研究结果与本文治疗结果相似。本研究结果显示,脊髓损伤后患者的功能仍有进一步恢复的可能,适当的生物反馈治疗是脊髓损伤患者功能恢复的有效方法。表面肌电联合生物反馈疗法应用于脊髓损伤踝背伸功能障碍,对患者胫前肌自主肌电信号波幅和肌力的恢复有促进作用,值得推广应用。

参考文献

- [1] 石秀秀,唐金树,秦江,等. 肌电生物反馈疗法配合踝足支具治疗脊髓损伤患者术后踝背屈功能障碍的疗效[J]. *中国骨与关节杂志*, 2014, (9): 661—664.
- [2] 陈建,李硕,闫成龙. 表面肌电生物反馈结合本体感觉神经肌

肉促进技术治疗脑卒中患者足下垂的临床观察[J]. *中国康复医学杂志*, 2016, (8): 899—902.

- [3] Govil K, Noohu MM. Effect of EMG biofeedback training of gluteus maximus muscle on gait parameters in incomplete spinal cord injury[J]. *NeuroRehabilitation*, 2013, 33(1): 147—152.
- [4] Wang YJ, Li JJ, Zhou HJ, et al. Surface electromyography as a measure of trunk muscle activity in patients with spinal cord injury: a meta-analytic review[J]. *J Spinal Cord Med*, 2016, 39(1): 15—23.
- [5] 吴春薇,闫汝蕴. 表面肌电检查在脑卒中偏瘫患者踝背伸运动中的应用[J]. *中国康复医学杂志*, 2011, (4): 391—394.
- [6] De Biase ME, Politti F, Palomari ET, et al. Increased EMG response following electromyographic biofeedback treatment of rectus femoris muscle after spinal cord injury[J]. *Physiotherapy*, 2011, 97(2): 175—179.
- [7] Knutson JS, Chae J. A novel neuromuscular electrical stimulation treatment for recovery of ankle dorsiflexion in chronic hemiplegia: a case series pilot study[J]. *Am J Phys Med Rehabil*, 2010, 89(8): 672—682.
- [8] 吴玉玲,林建强,吴立红,等. 肌电生物反馈电刺激对偏瘫踝背屈障碍的康复效果[J]. *中国康复理论与实践*, 2012, (05): 451—452.
- [9] Nas K, Yazmalar L, Sah V, et al. Rehabilitation of spinal cord injuries[J]. *World J Orthop*, 2015, 6(1): 8—16.
- [10] 刘绮,肖灵君,燕铁斌. 肌电生物反馈对脑卒中偏瘫患者步行能力的影响[J]. *中国康复医学杂志*, 2010, 25(8): 736—739.