

论著

文章编号:1000-5404(2014)20-2108-05

脊髓背角 CB₁受体参与 CP55940 对病理性神经痛大鼠的镇痛作用

龙景东¹, 黄 华¹, 杨舒蕾¹, 曾俊伟^{1,2}, 陈远寿¹, 田 虹¹, 刘晓红^{1,2} (563003 贵州 遵义, 遵义医学院基础医学院生理学教研室¹; 563003 贵州 遵义, 贵州省麻醉与器官功能保护重点实验室²)

[摘要] 目的 观察脊髓背角大麻素受体1(cannabinoid receptor 1, CB₁R)在大麻素类药物CP55940对慢性坐骨神经结扎(chronic constriction injury, CCI)所致的神经病理性疼痛大鼠镇痛效应中的作用,并初步探讨其机制。方法 8周龄雄性SD大鼠56只分为7组:①假手术组,②CCI组(鞘内注射DMSO生理盐水),③AM251+CCI组(鞘内注射10⁻⁸mol/L AM251),④~⑥CP55940(0.01、0.05、0.20 mg/kg)+CCI组(鞘内注射0.01、0.05、0.20 mg/kg CP55940),⑦AM251+CP55940+CCI组(预先鞘内注射10⁻⁸mol/L AM251,10 min后给予0.05 mg/kg CP55940);每组8只。假手术组大鼠不进行鞘内置管,仅游离坐骨神经不结扎;其余各组大鼠在鞘内置管5 d后行CCI术,术后分别鞘内给予各种药物。分别在CCI术前1 d,术后1、3、5、7、10、14 d鞘内给药1 h后测定热缩足潜伏期(thermal withdrawal latency, TWL);术后第7、14 d处死大鼠,取术侧L₄~L₆脊髓背角,采用免疫印迹技术检测脊髓背角CB₁R及蛋白激酶A(protein kinase A, PKA)表达的变化。结果 大鼠CCI术后即形成稳定的热痛敏, TWL明显缩短;与CCI组相比,鞘内给予非选择性CB受体激动剂CP55940 0.05 mg/kg可明显延长CCI大鼠TWL($P < 0.05$);选择性CB₁R拮抗剂AM251(10⁻⁸mol/L)可部分阻断CP55940的镇痛效果($P < 0.05$)。免疫印迹实验结果显示,与假手术组相比,CCI组大鼠在术后7、14 d术侧脊髓背角CB₁R、PKA表达明显增加($P < 0.05$);鞘内给予CP55940可显著降低CCI大鼠的PKA表达($P < 0.05$);CB₁R拮抗剂AM251显著降低了CCI大鼠的CB₁R表达($P < 0.05$),同时阻断了CP55940降低CCI大鼠PKA表达的效应($P < 0.05$)。结论 鞘内注射大麻素类药物CP55940对CCI所致的神经痛具有良好的镇痛效应,CB₁受体可能通过抑制PKA的活性参与了CP55940的镇痛作用。

[关键词] 神经病理性疼痛;CB₁受体;脊髓

[中图分类号] R338.21;R745.42;R971.3

[文献标志码] A

CB₁ receptor in spinal dorsal horn are involved in analgesia of neuropathic pain by CP55940 in rats

Long Jingdong¹, Huang Hua¹, Yang Shulei¹, Zeng Junwei^{1,2}, Chen Yuanshou¹, Tian Hong¹, Liu Xiaohong^{1,2} (¹Department of Physiology, Zunyi Medical College, Zunyi, Guizhou Province, 563000; ²Guizhou Key Lab of Anesthesia and Organ Protection, Zunyi, Guizhou Province, 563000, China)

[Abstract] **Objective** To determine the role of cannabinoid receptor 1 (CB₁R) in the analgesic effects of CP55940, a synthetic cannabinoid, in neuropathic rats with chronic constriction injury (CCI) of the sciatic nerve. **Methods** Fifty-six healthy male SD rats (8 weeks old) were divided into 7 groups: (1) sham group ($n = 8$), (2) CCI group (intrathecal injection of DMSO saline, $n = 8$), (3) AM251 + CCI group (intrathecal injection of 10⁻⁸mol/L AM251, $n = 8$), (4) to (6) CP55940 + CCI group (intrathecal injection of 0.01, 0.05, and 0.20 mg/kg CP55940, respectively, $n = 8$) and (7) AM251 + CP55940 + CCI group (intrathecal injection of 10⁻⁸mol/L AM251, followed by 0.05 mg/kg CP55940 in 10 min later, $n = 8$). In the sham-operated rats, the sciatic nerve was visualized and left intact. SD rats in other 6 groups were intrathecally cathetered at 5 d before CCI operation. All rats were tested for heat hyperalgesia of the plantar surface of the hind paw in 1 d before surgery and 1, 3, 5, 7, 10 and 14 d after surgery. AM251, CP55940 and DMSO saline were intrathecally administered once a day for 14 consecutive days after CCI operation. The values of thermal

[基金项目] 国家自然科学基金(31360253);教育部科学技术重点项目(212154)

[通信作者] 刘晓红,电话:(0852)8609442, E-mail: lxh680718@aliyun.com

[优先出版] <http://www.cnki.net/kcms/detail/51.1095.R.20140910.1044.002.html>(2014-09-10)

withdrawal latency (TWL) were examined at 1 h after intrathecal injection. The expression of CB₁R and protein kinase A (PKA) was detected by Western blotting. **Results** TWL in the CCI group was significantly lower than that in the sham group after operation ($P < 0.05$). Intrathecal administration of CP55940 (0.01, 0.05 and 0.20 mg/kg) markedly suppressed the decrease of TWL in a dose-dependent manner after nerve injury ($P < 0.05$). Intrathecal administration of AM251 (CB₁R antagonist, 10^{-8} mol/L) markedly suppressed the analgesic effect of CP55940 (0.05 mg/kg). Western blot assay showed that the expression of CB₁R and PKA was markedly enhanced in the ipsilateral dorsal horn on days 7 ($P < 0.05$) and 14 ($P < 0.05$) after nerve injury. Intrathecal administration of CP55940 markedly suppressed the increased expression of PKA on days 7 ($P < 0.05$) and 14 ($P < 0.05$) after CCI. AM251 markedly suppressed the increased expression of CB₁R on days 7 ($P < 0.05$) and 14 ($P < 0.05$) after CCI. In addition, AM251 markedly suppressed the decrease of PKA expression after CP55940 administration on days 7 ($P < 0.05$) and 14 ($P < 0.05$). **Conclusion** Intrathecal administration of cannabinoid receptor agonist CP55940 provides postoperative analgesia effectively. CB₁R activation and the following inhibition of PKA are involved in the analgesic effect of CP55940.

[**Key words**] neuropathic pain; CB₁ receptor; spinal horn

Supported by the National Natural Science Foundation of China (31360253) and the Key Project of Science and Technology of Ministry of Education (212154).
Corresponding author: Liu Xiaohong, Tel:86-852-8609442, E-mail: lxh680718@aliyun.com

近年的研究报道哺乳动物体内存在内源性大麻素递质系统(endogenous cannabinoid system, ECS)。大麻素受体主要包括 CB₁受体(cannabinoid receptor 1, CB₁R)和 CB₂受体(cannabinoid receptor 2, CB₂R)两种亚型, CB₁R 和 CB₂R 广泛分布于中枢和周围神经组织以及非神经组织,与其内源性激动剂共同构成了内源性大麻素系统。ECS 具有广泛的生物学效应,对神经、心血管、免疫等系统等均具有调节作用^[1], CB₁R 和 CB₂R 在疼痛的调制过程中发挥了重要作用,介导了大麻素类物质的镇痛效应^[2]。

CB₁R 在脑、脊髓、背根神经节均有表达^[3],提示 CB₁R 可能同时通过中枢和外周机制发挥镇痛作用。Khasabova 等^[4]的研究表明, CB₁R 可通过外周机制发挥镇痛作用:跟骨癌痛模型小鼠背根节神经元 CB₁R 表达上调,应用大麻素类物质产生的镇痛作用可被 CB₁R 拮抗剂阻断。免疫组化实验显示在外侧网状核和脊髓腰段背角都有大量 CB₁R 分布^[5],但 CB₁R 是否在脊髓水平介导了大麻素的镇痛作用及相关的机制尚不清楚。本研究通过制备坐骨神经缩窄性损伤(chronic constriction injury, CCI)的神经痛模型,鞘内给予非选择性 CB₁R/CB₂R 激动剂 CP55940 以及特异性 CB₁R 拮抗剂 AM251,观察 CP55940 的镇痛作用是否由 CB₁R 介导,并初步探讨其镇痛机制。

1 材料与方 法

1.1 主要试剂和器材

兔抗 CB₁ 多克隆抗体(sc-20754)、小鼠抗 PKA α 单克隆

抗体(SC-28315)为美国 Santa Cruz 公司产品;CP55940、AM251 为 Sigma 产品;BME-410C 型自动热痛刺激仪为中国医学科学院生物医学工程研究所产品;PE-10 导管购自美国健康医疗仪器国际公司;DU-600 紫外分光光度计(Beckman, 美国);电泳仪、电泳槽、TRANS-BLOT SD 半干电转移系统(Bio-Rad, 美国)。

1.2 方 法

1.2.1 动物分组 8 周龄的雄性 SD 大鼠 56 只,体质量 200~250 g,由第三军医大学实验动物中心提供,许可证号 SCXK(渝)2007-0005。大鼠在适应环境 1 周后开始实验,实验均在标准清洁级动物实验室内完成。将 56 只 SD 大鼠分为 7 组:①假手术组($n = 8$),②CCI 组(鞘内注射 DMSO 生理盐水, $n = 8$),③AM251 + CCI 组(鞘内注射 10^{-8} mol/L AM251, $n = 8$),④~⑥CP55940(0.01、0.05、0.20 mg/kg) + CCI 组(鞘内注射 0.01、0.05、0.20 mg/kg CP55940, $n = 8$),⑦AM251 + CP55940 + CCI 组(预先鞘内注射 10^{-8} mol/L AM251, 10 min 后给予 0.05 mg/kg CP55940, $n = 8$)。假手术组大鼠不进行鞘内置管,仅游离坐骨神经不结扎。其余各组大鼠在鞘内置管 5 d 后行 CCI 术,术后分别鞘内给予各种药物。

1.2.2 鞘内置管及 CCI 模型制作 参照李敏等^[6]的方法,大鼠麻醉后于 L₃ 与 L₄ 间隙插入 PE-10 导管。鞘内置管 5 d 后,暴露麻醉大鼠左坐骨神经,用 5.0 铬制羊肠线轻度结扎坐骨神经干,共 4 道,建立 CCI 模型。假手术组大鼠仅游离出坐骨神经但不结扎。

1.2.3 鞘内给药 CCI 术后分别于 1~14 d 给药。CP55940 + CCI 组每只大鼠缓慢注射 10 μ L CP55940 溶液,再注射 10 μ L 生理盐水冲洗导管;AM251 + CP55940 + CCI 组每只大鼠预先注射 10 μ L AM251 溶液(10^{-8} mol/L),再用 10 μ L 生理盐水冲洗导管,10 min 后再鞘内给予 10 μ L CP55940 溶液,10 μ L 生理盐水冲洗导管;CCI + DMSO 生理盐水组每只大鼠注射 20 μ L DMSO 生理盐水。每日 1 次,连续 14 d。

1.2.4 热痛阈测定 参照李敏等^[6]的方法,使用BME-410C型全自动热痛刺激仪,利用聚光灯产生的热量照射大鼠足跖底中部,从照射开始至大鼠出现抬腿回避或舔足时即为热缩足反射潜伏期(thermal withdrawal latency, TWL)。为防止热辐射损伤,光照限时最长30 s。每只大鼠测3次,每次间隔5 min,取其平均值。实验过程中热刺激强度保持一致。分别在慢性坐骨神经结扎前1 d,结扎后第1、3、5、7、10、14天鞘内给药1 h后测定TWL。

1.2.5 免疫印迹技术检测脊髓背角CB₁受体、蛋白激酶A (protein kinase A, PKA)蛋白的表达 CCI术后第7、14天处死大鼠(CCI术后7 d每组4只,14 d每组4只),取术侧L₄~L₆脊髓背角,提取各组脊髓背角总蛋白,考马斯亮蓝法测定蛋白浓度,每孔蛋白上样量30 μg行SDS-PAGE电泳,半干转印将凝胶中的蛋白转移至PVDF膜上(两块胶转移的膜分别用于CB₁、PKA的检测)。6%脱脂奶粉封闭2 h,分别加入兔抗CB₁多克隆抗体(1:250)、小鼠抗PKAα单克隆抗体(1:250),同时加入小鼠抗β-actin单抗(1:2 000),4℃孵育过夜。PBS洗膜,加入抗兔HRP-IgG和抗鼠HRP-IgG(1:2 500),室温反应1 h。加化学发光显色试剂,X射线曝光显影,β-actin为内参照,扫描分析软件系统(Labworks™ Analysis Software,美国)分析数据,分析结果以每个条带的积分光密度(IOD)值与其相对应的β-actin的IOD值之比表示蛋白的相对表达水平。

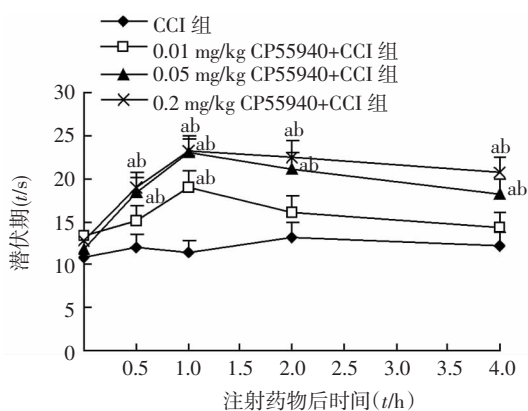
1.3 统计学处理

计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用SPSS 13.0统计软件,两组间差异显著性检验采用两独立样本的t检验,多组均数间显著性比较用单因素方差分析。

2 结果

2.1 鞘内注射CP55940及AM251对CCI大鼠TWL的影响

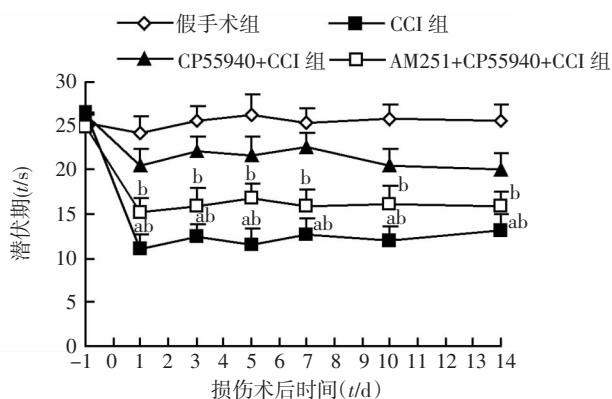
2.1.1 CP55940镇痛作用的量效和时效变化 鞘内给予0.01、0.05、0.20 mg/kg CP55940 30 min时TWL延长,与注射前相比,具有统计学意义($P < 0.05$,图1);注射CP55940 1 h时TWL延长更显著;注射CP55940 2、4 h后CCI大鼠TWL逐渐下降(图1),表明CP55940在注射后1 h镇痛效应达高峰。



a: $P < 0.05$,与注射前比较; b: $P < 0.05$,与CCI组比较

图1 CCI大鼠鞘内注射CP55940后短程热缩足反射潜伏期的变化 ($n = 8, \bar{x} \pm s$)

2.1.2 鞘内注射CP55940对CCI大鼠TWL的影响 与假手术组相比,CCI模型大鼠损伤侧下肢在术后第1天即对热刺激敏感,TWL明显降低($P < 0.05$),到14 d热敏仍持续存在,这说明CCI模型制作成功。术后第1~14天鞘内注射非选择性CB₁激动剂CP55940(0.05 mg/kg)可明显改善CCI所致热痛敏($P < 0.05$,图2),而鞘内注射DMSO生理盐水对热痛敏无治疗作用。



a: $P < 0.05$,与假手术组比较; b: $P < 0.05$,与CP55940 + CCI组比较

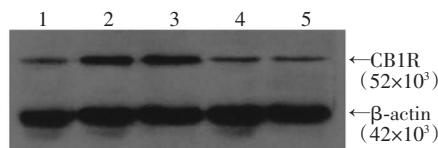
图2 鞘内注射CP55940、AM251后CCI大鼠热缩足反射潜伏期的变化 ($n = 8, \bar{x} \pm s$)

2.1.3 CB₁R拮抗剂AM251对cp55940镇痛作用的影响

预先鞘内给予选择性CB₁R拮抗剂AM251(10^{-8} mol/L,10 min)可显著抑制CP55940的镇痛作用($P < 0.05$,图2),但不能完全阻断CP55940的效应。

2.2 脊髓背角CB₁受体表达的变化

在假手术组脊髓背角,CB₁R呈微量表达;与假手术组相比,CCI模型大鼠在术后7、14 d CB₁R表达显著增加($P < 0.05$,图3),尤其14 d更为明显;鞘内注射CB₁R拮抗剂AM251可明显降低CCI所致的脊髓背角CB₁R表达增高($P < 0.05$,图3)。

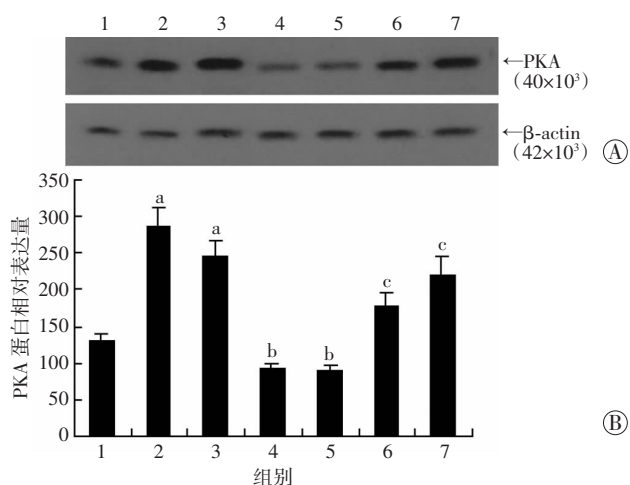


1: 假手术组; 2: CCI组7 d; 3: CCI组14 d; 4: AM251 + CCI组7 d; 5: AM251 + CCI组14 d

图3 鞘内注射AM251对CCI大鼠脊髓背角CB₁受体表达的影响

2.3 脊髓背角PKA表达的变化

免疫印迹实验结果显示,与假手术组相比,CCI模型大鼠损伤侧L₄~L₆节段脊髓背角PKA蛋白在术后7 d和14 d明显增加($P < 0.05$,图4);鞘内注射非选择性CB受体激动剂CP55940可显著降低CCI所致的脊髓背角PKA表达增加;而鞘内预先给予选择性CB₁R拮抗剂AM251,可显著抑制CP55940降低CCI大鼠脊髓背角PKA表达的效应($P < 0.05$,图4)。



1: 假手术组; 2: CCI组 7 d; 3: CCI组 14 d; 4: CP55940 + CCI组 7 d; 5: CP55940 + CCI组 14 d; 6: AM251 + CP55940 + CCI组 7 d; 7: AM251 + CP55940 + CCI组 14 d A: 免疫印迹检测 PKA 蛋白表达; B: 半定量分析 ($n=4, \bar{x} \pm s$) a: $P < 0.05$, 与假手术组比较; b: $P < 0.05$, 与对应 CCI 组比较; c: $P < 0.05$, 与对应 CP55940 + CCI 组比较

图4 鞘内注射 CP55940、AM251 对 CCI 大鼠脊髓背角 PKA 表达的影响

3 讨论

脊髓背角是机体对伤害性信息进行调制或整合的重要位点。免疫组化实验显示在脊髓腰段背角有大量 CB₁R 分布,主要表达于背角浅层抑制性中间神经元^[5],但 CB₁R 是否在脊髓水平介导了大麻素的镇痛作用及相关的机制尚不清楚。

以往研究表明,在各种炎性疼痛和神经痛模型中,全身给予、鞘内注射或直接向炎性组织局部注射大麻素受体激动剂均可产生明显的镇痛作用^[7]。本实验鞘内注射非选择性 CB 受体激动剂 CP55940 后,与 CCI 模型组相比,热缩足反射潜伏期明显延长,显示鞘内给予 CP55940 对慢性坐骨神经结扎所致的神经痛具有良好的镇痛效果。CB₁R、CB₂R 均表达于脊髓背角^[5,8],其在 CP55940 镇痛效应所起的作用尚不清楚。本实验预先鞘内给予 CB₁R 特异性拮抗剂 AM251 可明显减弱 CP55940 的镇痛作用,表明 CP55940 的镇痛作用至少部分是通过 CB₁R 介导的。Sain 等^[9]发现腹腔内给予 CP55940 可显著减轻小鼠炎性痛、神经痛症状,而敲除 CB₁R 可消除 CP55940 的作用,提示 CP55940 的镇痛效应完全由 CB₁R 介导。与 Sain 等的研究结果不同,本实验 CB₁R 特异性拮抗剂并未完全阻断 CP55940 的镇痛效应,表明 CB₂R 可能也参与了 CP55940 的镇痛作用。以往研究观察到,在 L₅ 脊神经损伤^[8] 和糖尿病^[10] 诱发的神经痛模型,鞘内注射 CB₂R 激动剂具有镇痛效应,该效应可被选择性的 CB₂R 拮抗剂所抑制,说明脊髓 CB₂R 参与了大麻素类

药物的镇痛作用。由此可见,脊髓背角 CB₁R、CB₂R 可能均介导了 CP55940 对 CCI 大鼠的镇痛作用。

与 Lim 等^[11] 的实验结果一致,本研究免疫印迹实验显示,CCI 可导致脊髓背角 CB₁R 表达增加,并且 CB₁R 表达的增加与神经痛的发生、发展在时间上呈现一致性,而鞘内给予 CB₁R 拮抗剂 AM251 可完全逆转 CCI 术后 CB₁R 表达的增加,同时也显著减弱了 CP55940 的镇痛效应。这说明脊髓背角 CB₁ 受体表达的改变与大麻素类药物镇痛作用密切相关:外周神经损伤时 CB₁R 表达的上调增强大麻素类药物的镇痛效应;而 CB₁ 受体拮抗剂 AM251 抑制 CB₁R 的表达,在一定程度上降低了 CP55940 的镇痛效应。Shou 等^[12] 也发现,AM251 可显著降低电针治疗佐剂性关节炎大鼠后纹状体 CB₁R 的高表达,减弱电针镇痛作用。

蛋白激酶 A(PKA)在病理性疼痛中起着重要的作用,参与了痛觉增敏的形成,是慢性疼痛形成及维持的重要机制^[13]。近年来,通过 RT-PCR、激光共聚焦、膜片钳等技术逐步揭示了大麻素受体胞内信号通路:CB₁R 为 G 蛋白偶联受体。CB₁R 与 G_v 蛋白的 α -亚基结合,可以抑制腺苷酸环化酶的活性,胞内 cAMP 生成减少,随后 PKA 磷酸化降低;但在一些特殊情况下,CB₁R 可以与 G_s 蛋白藕联,发挥相反的作用,使胞内 cAMP 生成增多^[14-15]。本研究免疫印迹实验显示 CCI 可增加脊髓背角 PKA 表达,鞘内注射 CB 受体激动剂 CP55940 可完全逆转 CCI 所致的脊髓背角 PKA 增加,而 CB₁R 拮抗剂 AM251 显著抑制了 CP55940 降低 CCI 大鼠脊髓背角 PKA 表达的效应,提示大麻素类物质的镇痛作用可能与其降低 PKA 的表达密切相关。

本研究结果显示,脊髓背角 CB₁R 在神经病理性疼痛的调节中起着重要作用,CB₁ 受体可能通过抑制 PKA 的活性参与了大麻素类药物的镇痛作用。

参考文献:

- [1] Parolaro D, Realini N, Vigano D, et al. The endocannabinoid system and psychiatric disorders[J]. *Exp Neurol*, 2010, 224(1): 3-14.
- [2] Starowicz K, Przewlocka B. Modulation of neuropathic-pain-related behaviour by the spinal endocannabinoid/endovanilloid system[J]. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 2012, 367(1607): 3286-3299.
- [3] Rani-Sagar D, Burston J J, Woodhams S G, et al. Dynamic changes to the endocannabinoid system in models of chronic pain[J]. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 2012, 367(1607): 3300-3311.
- [4] Khasabova I A, Khasabov S G, Harding-Rose C, et al. A decrease in anandamide signaling contributes to the maintenance of cutaneous mechanical hyperalgesia in a model of bone cancer pain[J]. *J Neurosci*, 2008, 28(44): 11141-11152.
- [5] Hegyi Z, Kis G, Hollo K, et al. Neuronal and glial localization of the cannabinoid-1 receptor in the superficial spinal dorsal horn of the rodent spinal cord[J]. *Eur J Neurosci*, 2009, 30(2): 251-262.
- [6] 李敏,肖菊平,曾俊伟,等. 脊髓糖皮质激素受体在神经病理性疼

痛中的作用[J]. 第三军医大学学报, 2012, 34(17): 1719-1721.

[7] Davis M P. Cannabinoids in pain management: CB1, CB2 and non-classic receptor ligands [J]. *Expert Opin Investig Drugs*, 2014, 23(8): 1123-1140.

[8] Landry R P, Martinez E, DeLeo J A, et al. Spinal cannabinoid receptor type 2 agonist reduces mechanical allodynia and induces mitogen-activated protein kinase phosphatases in a rat model of neuropathic pain [J]. *J Pain*, 2012, 13(9): 836-848.

[9] Sain N M, Liang A, Kane S A, et al. Antinociceptive effects of the non-selective cannabinoid receptor agonist CP 55,940 are absent in CB1(-/-) and not CB2(-/-) mice in models of acute and persistent pain [J]. *Neuropharmacology*, 2009, 57(3): 235-241.

[10] Ikeda H, Ikegami M, Kai M, et al. Activation of spinal cannabinoid CB2 receptors inhibits neuropathic pain in streptozotocin-induced diabetic mice [J]. *Neuroscience*, 2013, 250: 446-454.

[11] Lim G, Sung B, Ji R R, et al. Upregulation of spinal cannabinoid-1-receptors following nerve injury enhances the effects of Win 55,212-2 on neuropathic pain behaviors in rats [J]. *Pain*, 2003, 105(1/2):

275-283.

[12] Shou Y, Yang Y, Xu M S, et al. Electroacupuncture inhibition of hyperalgesia in rats with adjuvant arthritis; involvement of cannabinoid receptor 1 and dopamine receptor subtypes in striatum [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2013, 2013: 393460.

[13] Rahn E J, Guzman-Karlsson M C, David-Sweatt J. Cellular, molecular, and epigenetic mechanisms in non-associative conditioning; implications for pain and memory [J]. *Neurobiol Learn Mem*, 2013, 105: 133-150.

[14] Dalton G D, Bass C E, Van-Horn C G, et al. Signal transduction via cannabinoid receptors [J]. *CNS Neurol Disord Drug Targets*, 2009, 8(6): 422-431.

[15] Chen X P, Yang W, Fan Y, et al. Structural determinants in the second intracellular loop of the human cannabinoid CB1 receptor mediate selective coupling to G(s) and G(i) [J]. *Br J Pharmacol*, 2010, 161(8): 1817-1834.

(收稿:2014-05-25;修回:2014-08-25)

(编辑 栾嘉)

(上接 2107 页)

2 讨论

SCI 患者并发 DVT 和 HO 的发生率分别 1.59% 及 1.82%^[1], 两者同时出现的发生率低, 国内外相关病例报道较少。HO 早期易漏诊、误诊, DVT 诊断往往早于 HO。

通过本病例可以得到以下启示:①HO 和 DVT 早期临床症状相似, 病因尚不清楚, 但可互为危险因素或加重另一并发症。SCI 患者除使用抗凝药物治疗外, 常主张早期采取按摩以及 PT 训练预防 DVT 的产生, 但该预防措施可能成为诱发 HO 的危险因素。HO 引起的组织水肿压迫深静脉使回流受阻, 也可促进 DVT 的发生或使其加剧。②损伤程度越严重, 并发 HO 的危险性越大, 多见于 ASIA A 级或 B 级。HO 好发外周大关节, 以髋关节最为多见, 部分患者可双侧受累^[2]。③AKP 虽无判定 HO 成熟与否的特异性, 但其灵敏度高, 比影像学阳性反应更早, 可鉴别早期 HO 与其他炎性病变。HO 患者骨生成活跃时, AKP 水平增高; 骨化停止时恢复正常。通常 AKP 在 HO 症状出现前平均 8 周开始增高, 出现临床症状后 3 周达到高峰, 以后逐渐降低, 约 5 个月恢复正常。若大量骨形成, AKP 水平可长期维持较高水平, 反之, 少量骨形成时, AKP 可无异常。除 AKP 以外, 有报道观察指出 C 反应蛋白、肌酸激酶对于 HO 诊断也具有特异性^[3-4]。④HO 的影像学表现与临床表现和病理改变密切相关, 不同阶段具有不同的影像学特点^[5]。磁共振能早期发现 HO 关节周围组织肿胀及其内信号改变, 为诊断早期 HO 的首选方法; X 线与 CT 检查可用于随访和复查。静脉造影可发现静脉血栓形成、异位骨压迫血管结构, 可用于鉴别诊断 HO 和 DVT, 但应注意不排除同时并发的可能性。⑤主被动运动是非急性期 HO 和 DVT 患者的必要治疗手段, 部分医师与治疗师不采用 PT 手法, 仅局部理疗, 以避免产生 HO 危险因素和 DVT 栓子脱落造成栓塞风险。早期研究^[6]表明被动活动有利于改善 ROM 而无使 HO 恶化的证据。近年来 Anderson 等^[7]报告显示 DVT 急性期的患者完全卧床休息和早期活动在导致栓塞风险和再次发生 DVT 风险上差异无统计学意义, 且有其他益处。故治疗中应采取适度的手法, 不增加骨化的同时恢复关节活动度。近年来, 非甾体类抗炎药物与放射性治疗被认为是

预防 HO 的两种主要方法^[8-9], 但其时机以及适应证仍不明了, 且对已形成的 HO 没有作用, 同时, 如何消除有些治疗方法影响骨愈合的不良反仍需进一步研究解决。

目前尚无治愈 HO 的特异性方法, 预后差。对伴有外伤史的 SCI 患者, 应当在密切注意 DVT 发生的同时注意是否发生 HO, 常规监测 AKP 值, 出现疑似症状选择该阶段相应的影像学检查进行确诊及鉴别, 做到全面预防, 早期消除危险因素, 减少并发症及其共存的概率, 以达到最好的康复效果。

参考文献:

- [1] Riklin C, Baumberger M, Wick L, et al. Deep vein thrombosis and heterotopic ossification in spinal cord injury: a 3 year experience at the Swiss Paraplegic Centre Nottwil [J]. *Spinal Cord*, 2003, 41(3): 192-198.
- [2] 励建安, 许光旭. 实用脊髓损伤康复学 [M]. 北京: 人民军医出版社, 2013: 343-348.
- [3] Choi Y H, Kim K E, Lim S H, et al. Early presentation of heterotopic ossification mimicking pyomyositis - two case reports [J]. *Ann Rehabil Med*, 2012, 36(5): 713-718.
- [4] Al-Najar M, Obeidat F, Ajlouni J, et al. Primary extensive pyomyositis in an immunocompetent patient: case report and literature review [J]. *Clin Rheumatol*, 2010, 29(12): 1469-1472.
- [5] 于卫永, 杨本涛, 徐建民, 等. 异位骨化早期影像诊断初探 [J]. *中国康复理论与实践*, 2013, 19(4): 390-392.
- [6] Linan E, O'Dell M W, Pierce J M. Continuous passive motion in the management of heterotopic ossification in a brain injured patient [J]. *Am J Phys Med Rehabil*, 2001, 80(8): 614-617.
- [7] Anderson C M, Overend T J, Godwin J, et al. Ambulation after deep vein thrombosis: a systematic review [J]. *Physiother Can*, 2009, 61(3): 133-140.
- [8] Cohn R M, Della-Valle A G, Cornell C N. Heterotopic ossification is less after THA in patients who receive aspirin compared to coumadin [J]. *Bull NYU Hosp Jt Dis*, 2010, 68(4): 266-272.
- [9] Mourad W F, Packianathan S, Shourbaji R A, et al. A prolonged time interval between trauma and prophylactic radiation therapy significantly increases the risk of heterotopic ossification [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2012, 82(3): e339-e344.

(收稿:2013-12-11;修回:2014-01-13)

(编辑 龙亮)