

· 综 述 ·

椎板切除术后硬膜外瘢痕粘连发生机制及预防研究进展*

曹治东 综述, 李邦春 审校

(重庆市第四人民医院/重庆市急救医学研究所骨科 400014)

关键词: 椎板切除术; 硬膜外瘢痕增生; 腰部手术失败综合征

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2012.21.039

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2012)21-2207-03

椎板切除减压是脊柱外科最常用的手术,是几乎所有脊柱后路手术都会应用的技术,能起到有效的脊髓神经减压作用。但该操作也会发生硬膜外纤维增生并突入椎管,致医源性椎管狭窄,发生持续或复发的腰腿疼痛,被称为腰部手术失败综合征(failed back surgery syndrome, FBSS)^[1]。现在认为其发生的病因有:硬膜外瘢痕的粘连、蛛网膜炎、椎管狭窄、椎间隙感染等。其中最根本的原因是硬膜外瘢痕粘连^[2]。硬膜外瘢痕粘连尽管可以通过手术切除松解,但粘连常在 3~6 个月后复发并再次引起症状,因此对于 FBSS 预防较治疗更为重要^[3]。本文对硬膜外瘢痕粘连的病因、病理及预防方法进行综述。

1 硬膜外瘢痕粘连的病理机制——硬膜周围纤维化形成

Key 和 Ford^[4]首次研究了椎板切除和间盘摘除术后硬膜周围纤维化的形成病理机制,提出了纤维化形成的前源学说,该学说认为术中损伤间盘纤维环是造成这一并发症的主要原因。25 年后,LaRocca 和 Macnab^[5]又提出了后源学说,认为纤维化主要是由背侧损伤了的骶脊肌粗糙面的成纤维细胞侵入肌间血肿所致,并形成纤维粘连膜——椎板切除膜。此后这一学说被大部分的学者所接受,并一直指导着预防术后硬膜周围纤维粘连的基础研究和临床实践。直至上世纪 90 年代,Songer 等^[6]首次提出了纤维化形成的三维立体学说:硬膜周围纤维化既来自后方损伤了的骶脊肌,也来自前方损伤的纤维环和后纵韧带,同时前方的粘连会包绕神经根而导致侧方受累。Touliatos 等^[7]研究认为:合并血肿的软组织损伤,无论存在哪个部位均会引起纤维化和粘连。他认为创伤—血肿—纤维母细胞的增生—瘢痕与硬膜的接触是形成硬膜周围粘连的关键环节。同时提出手术创伤致局部炎症因子积聚,也是硬膜外纤维增生的一个重要原因。

关于术后硬膜外纤维化的病理生理机制尚无定论,但目前的主流观念是:(1)纤维化形成是多因素、多方位作用的结果,既有血肿机化,纤维增生,也有炎症因子作用;既可来源于前方,也可来源于后方。(2)硬膜外纤维化的形成是术后组织修复的一种正常生理过程,是不可避免的,也是不可逆转的,一旦形成,治疗效果较差,但可以通过某种手段抑制纤维细胞的增生,减少纤维粘连及改变其方向,因此对于硬膜外粘连预防重于治疗。

2 预防硬膜周围纤维化及粘连的措施

2.1 手术操作技术改进 强调“术中损伤控制”的微创理念,减少对椎管内及椎管外软组织的损伤,特别是硬膜外脂肪的保护尤为重要,因其是阻止硬膜外瘢痕向椎管内突入的天然屏

障,且其液化后纤维化更加重硬膜粘连。坚持“有限手术”,严格手术指征,不扩大手术,避免不必要的椎板切除、小关节及黄韧带损伤^[8],减少椎旁肌肉软组织的剥离。加强术中止血,充分冲洗,尽量将骨屑、异物清除干净,术后有效引流,避免无效腔血肿形成,有研究认为:有效引流还能减少局部炎症因子,从而减少纤维化的形成^[9]。

2.2 预防硬膜外粘连材料 基于硬膜周围纤维化形成的三维学说,理想的材料应该具有三维保护作用,在初期具有一定生物强度,防止血肿压迫,中期呈半流动,填充血肿吸收区,尽可能遮住硬膜或包裹神经,但又是活动的,后期材料可以自行降解吸收并被机体代谢,对人体无任何不良反应。它应该是一种带黏滞性的半流线性材料,注入到手术区,流入到吸收后的空间,而不造成神经压迫,还要是生物相容的,并在一定时间内慢慢被吸收。目前已有这方面的一些探索。

2.2.1 生物学自体材料 目前文献报道的生物学材料有:游离脂肪、蒂化或管化脂肪、黄韧带和项韧带、动物胶原纤维凝胶、自体骨等。这些生物学材料因其良好的物理力学隔离作用和生物相容性,在临床上得到广泛的应用,其中尤以脂肪移植的效果较好,一度成为预防硬膜外粘连的金标准。

游离脂肪能通过填充硬膜后腔隙,起到预防术后血肿的作用,有助于瘢痕组织通过取代椎旁肌与硬膜和神经根之间的脂肪组织,从而阻止瘢痕组织的向前移动。Gill 等^[10]用狗作模型实验发现,带蒂脂肪可更加完全地预防硬膜外纤维化及粘连,但实际应用中,能提供使用的人体皮下带蒂脂肪非常有限,且操作技术复杂、要求高,故其实用性有限。

目前认为脂肪移植至少存在两个较为严重的问题。一是存活的脂肪会产生收缩,可达原面积的 50.0%,加上脂肪液化,故实际能产生临床作用的移植脂肪十分有限;另外存活的移植脂肪与硬膜之间常维持一个断裂面,移植脂肪在该平面就会移位,从而可能产生更为严重的神经压迫症状,最近报道,移植脂肪移动是椎板切除后复发神经根综合征的病因之一^[11]。

2.2.2 非生物学天然材料 包括可吸收明胶海绵、非自体板状骨移植体、透明质酸钠等。其中明胶海绵和透明质酸钠的预防效果比较好。明胶海绵是一种可吸收材料。实验证明,明胶海绵在预防椎板切除后粘连中第 5 周即被完全吸收,而其包裹的神经根于第 6 周仍在根道中呈自由状态(未受粘连和压迫),有利于限制椎板切除术膜的形成^[12]。但是,其在减少瘢痕组织方面不及脂肪移植。更有实验证明,明胶海绵实际上增加了瘢痕组织的形成^[13]。

* 基金项目:重庆市卫生局资助课题(2009-2-008)。

实验证明,1.9%的透明质酸钠溶液(SH)涂于神经根和硬脊膜前后具有防粘连的作用,较游离脂肪移植效果好^[14]。黏性的 SH 是一种半流线性材料,按设想其应该具有三维预防作用,是一种较为理想的预防粘连材料,但在实际应用中难以控制其流动方向及量。

2.2.3 非生物学合成材料 该类材料种类较多,他们在体内具有一些共性,如:生物可降解性、组织相容性及低毒性。主要是一些硬性材料,具有较好的物理阻隔作用。目前报到的有:聚四氟乙烯(Teflon 和 ePTEE)、聚乙烯水凝胶、聚乳酸及其共聚物、Polyactive、PCPP、二甲硅氧烷等。其中聚乳酸及其共聚物、Polyactive、聚乙烯水凝胶及 PCPP 是目前比较受关注的合成材料。尤其是聚乳酸已进行了大量的实验研究并已开始临床上初步应用,Nussbaum 等^[15]将此材料与游离脂肪移植比较,发现用聚乳酸比对照标本有低得多的瘢痕形成,硬膜周围瘢痕更少引起神经压迫作用。余化龙等^[16]将聚乳酸可吸收防粘连膜于临床中应用也取得了较满意疗效。

2.3 防硬膜外粘连药物 主要是利用药物的抗炎作用、抑制成纤维细胞的增殖及胶原蛋白合成,从而减少硬膜外成纤维总量及其粘连。如类固醇激素、非甾体抗炎药、丝裂霉素 C 及一些中药药物,类固醇激素是抑制皮肤瘢痕增生的经典药物,但通过全身或局部应用于硬膜外粘连却有争议,有报道认为类固醇激素只能延缓瘢痕组织的生成和成熟,并不能减少椎管内纤维组织及其粘连,且其不良反应较大^[17]。非甾体抗炎药主要是通过抑制环氧化酶途径减少前列腺素的合成,限制炎症反应,从而减少成纤维细胞合成和分泌胶原蛋白,促进已形成纤维降解。丝裂霉素 C 能有效抑制有增殖活力的成纤维细胞,减少纤维合成^[18]。中药成分药物种类较多,其共性是:抗炎、改善微循环、抑制过氧化、抑制成纤维细胞活性等。何承建等^[19]通过动物实验,证实椎板缺损区注入当归液使缺损区炎性细胞渗出及成纤维细胞减少,硬膜外瘢痕无粘连。曹治东等^[20]将不同浓度汉防己素应用于动物模型局部,通过实验证实其效果与游离脂肪移植相似,且具有药物浓度梯度依赖性,开辟了防治硬膜外粘连新的思路。

2.4 材料与药物复合 目前报道的预防硬膜外粘连材料绝大部分是利用其物理阻隔作用,防止纤维组织向椎管方向生长,但往往并不能减少纤维组织形成的量及后期塑形^[21],其主要对后方来源的纤维组织效果较好,对源自前方的纤维粘连,所起作用十分有限。而药物能在体内通过扩散达到较广泛的抑制作用,但其缺乏物理阻隔作用,因此有人通过某种工艺将防粘连药物导入具有可生物降解的材料内,如聚乳酸,制成药物缓释复合物,这样早期利用材料物理阻隔,后期随着材料降解,防粘连药物逐渐缓释于局部,发挥防粘连作用,真正达到三维防粘连。理论上讲,其应是较理想的预防硬膜外粘连材料,但在确保缓释药物体内局部作用效能、体内缓释浓度及速度方面,还存在诸多困难,限制了其应用,目前这方面是研究的热点,已有不少的报道^[22-24]。

3 展 望

综上所述,硬膜外纤维粘连是椎板切除术难以避免之并发症,是由多因素导致的,其治疗效果较差,因此预防是第一位的,目前预防方法较多,但尚无一种真正令人满意的方法。尚需多学科协作研究。

参考文献:

- [1] Ross JS, Robertson JT, Frederickson RC, et al. Association between peridural scar and recurrent radicular pain after lumbar discectomy: magnetic resonance evaluation. ADCON-L European Study Group [J]. Neurosurgery, 1996, 38(4): 855-861.
- [2] Rabb CH. Failed back syndrome and epidural fibrosis[J]. Spine J, 2010, 10(5): 454-455.
- [3] Abeloos L, De Witte O, Riquet R, et al. Long-term outcome of patients treated with spinal cord stimulation for therapeutically refractory failed back surgery syndrome: a retrospective study[J]. Neurochirurgie, 2011, 57(3): 114-119.
- [4] Key JA, Ford LT. Experimental intervertebral-disclesion [J]. J Bone Joint Surg, 1948, 30: 621-625.
- [5] LaRocca H, Macnab I. The laminectomy membrane[J]. J Bone Joint Surg, 1973, 56: 545-548.
- [6] Songer MN, Ghosh L, Spencer DL. Effects of Sodium hyaluronate on peridural fibrosis after lumbar laminotomy and discectomy[J]. Spine, 1990, 15(6): 550-554.
- [7] Touliatos AS, Soucacos PN, Beris AE. Post-discectomy perineural fibrosis: comparison of conventional versus microsurgical techniques [J]. Microsurgery, 1992, 13(4): 192-194.
- [8] Raffaelli W, Righetti D, Andruccioli J, et al. Peridurosopy: general review of clinical features and development of operative models[J]. Acta Neurochir Suppl, 2011, 108: 55-58.
- [9] Volkov IV. The influence of drainage and plasty of the epidural space on the results of lumbar discectomies[J]. Vestn Khir Im I I Grek, 2008, 167(2): 61-63.
- [10] Gill GG, Sakovich L, Thompson E. Pedicle fat grafts for the prevention of scar formation after laminectomy. An experimental study in dogs[J]. Spine (Phila Pa 1976), 2008, 4(2): 176-186.
- [11] Cabezudo JM, Lopez A, Bacci F. Symptomatic root compression by a free fat transplant after hemilaminectomy. Case report[J]. J Neurosurg, 1985, 63(4): 633-635.
- [12] Dogulu F, Durdag E, Cemil B, et al. The role of FloSeal in reducing epidural fibrosis in a rat laminectomy model[J]. Neurol Neurochir Pol, 2009, 43(4): 346-351.
- [13] Wang Y, Cai S, Wu Y. Materials using in the prevention of scar formation after laminectomy[J]. Sheng Wu Yi Xue Gong Cheng Xue Za Zhi, 1997, 14(3): 309-312.
- [14] Cencetti C, Bellini D, Longinotti C, et al. Preparation and characterization of a new gellan gum and sulphated hyaluronic acid hydrogel designed for epidural scar prevention [J]. J Mater Sci Mater Med, 2011, 22(2): 263-271.
- [15] Nussbaum CE, McDonald JV, Baggs RB. Use of vicryl (polyglactin 910) mesh to limit epidural scar formation after laminectomy [J]. Neurosurgery, 1990, 26(4): 649-

- 654.
- [16] 余化龙,熊敏,宋跃明,等. 聚乳酸薄膜预防椎板切除术后硬膜外瘢痕粘连的临床应用[J]. 郧阳医学院学报,2009,28(2):156-157.
- [17] Cekinmez M, Sen O, Atalay B, et al. Effects of methyl prednisolone acetate, fibrin glue and combination of methyl prednisolone acetate and fibrin glue in prevention of epidural fibrosis in a rat model[J]. *Neurol Res*,2010,32(7):700-705.
- [18] Su C, Yao C, Lu S, et al. Study on the optimal concentration of topical mitomycin-C in preventing postlaminectomy epidural adhesion[J]. *Eur J Pharmacol*,2010,640(1/2/3):63-67.
- [19] 何承建,曾俊华,魏玉玲,等. 当归预防椎板切除术后硬膜外粘连的实验研究[J]. 中国中医骨伤科杂志,2007,15(7):53-55.
- [20] 曹治东,李邦春,董浦江,等. 汉防己甲素预防椎板切除术后硬膜外粘连的实验研究[J]. 重庆医学,2008,37(11):1147-1149.
- [21] Jacobs RR, McClain O, Neff J. Control of postlaminectomy scar formation: an experimental and clinical study [J]. *Spine*,2006,5(3):223-229.
- [22] 熊敏,余化龙,熊伟,等. 几丁糖联合聚乳酸薄膜预防硬膜外粘连的研究[J]. 中华实验外科杂志,2009,26(7):927-928.
- [23] Liu J, Ni B, Zhu L, et al. Mitomycin C-polyethylene glycol controlled-release film inhibits collagen secretion and induces apoptosis of fibroblasts in the early wound of a postlaminectomy rat model[J]. *Spine J*,2010,10(5):441-447.
- [24] 张宇,周初松,蒋刚彪,等. 壳聚糖/聚乙二醇琥珀酸酯/丝裂霉素 C 释药系统预防椎板切除术后硬脊膜外瘢痕粘连的实验研究[J]. 中国修复重建外科杂志,2008,22(10):1222-1226.

(收稿日期:2011-11-07 修回日期:2012-02-06)

· 综 述 ·

牙周局部释放系统研究概况

杨 晔¹综述,唐 明^{2△}审校

(1. 重庆医科大学附属第一医院一分院 400015; 2. 重庆医科大学附属第一医院 400016)

关键词: 牙周; 释放系统; 中医药; 生长因子; 缓释; 控释; 载体

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2012.21.040

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2012)21-2209-03

牙周炎是一种病因复杂的微生物感染性疾病,其患病率高于龋病^[1],主要以 G⁻菌和厌氧菌感染为主。致病菌一方面通过多种途径分泌大量的内毒素脂多糖(LPS)、酸性和碱性磷酸酶等毒性因子造成牙周组织破坏,另一方面激发宿主的炎症免疫反应,成为某些全身性疾病发生的危险因素^[2]。本世纪以来,药物剂型和试剂研究进入药物释放系统(DDS)时代,新型药物释放系统成为牙周学领域的重要发展方向。与全身用药相比,牙周局部释放系统因为具有用量少、局部药物浓度高、不良反应小、靶向作用于病变部位和对患者依从性要求低等优点,被认为是牙周药物治疗最有前途的一种形式^[3]。

1 牙周局部释放系统类型与剂型

牙周局部释放系统按给药类型分为缓释制剂和控释制剂。控释制剂因为其能控制给药速度并保持药效,往往能发挥更好的疗效,是当前研发的主要方向^[4]。在剂型方面,主要有栓剂、复合膜剂、实心纤维条、纤维真空管等骨架传递系统类制剂,以及凝胶、软膏、微囊和微球等可注射系统类制剂。

2 牙周局部释放系统主要有效组分

2.1 化学消毒剂 包括碘消毒剂、过氧化物类消毒剂、双胍类消毒剂等。

2.2 抗菌药物

2.2.1 硝基咪唑类 硝基咪唑类药物是抗厌氧菌首选药物,常用的该类抗菌活性大小依次为奥硝唑、替硝唑和甲硝唑。它们在体内主要以具有细胞毒作用的原药和具有细胞毒

作用的中间产物作用于细菌的 DNA,使其螺旋结构断裂或阻断其转录复制而死亡,达到抗菌目的。有研究表明,辅助治疗侵袭性牙周炎的首选二联抗菌药物是阿莫西林和甲硝唑^[5]。Nunez 和 Gomez^[6]发现塞克硝唑作为第 4 代硝基咪唑类药物,其抗菌活性优于替硝唑。

2.2.2 四环素类 常用的有四环素、多西环素、米诺环素和二甲基四环素。该类物质不仅对多种牙周可疑致病菌有较强的抑制作用,还能通过与 Ca²⁺、Zn²⁺ 等金属的螯合,清除胶原酶前体氧化必需的活性氧,抑制基质金属蛋白酶(MMPs)的表达,干预组织破坏和阻止骨吸收。其中米诺环素具有显著的抗炎、抗凋亡和抗氧化等作用,广泛用于牙周病治疗^[7]。

2.2.3 氟喹诺酮类 氟喹诺酮类抗菌谱广,对多种牙周病原菌有抗菌活性,其通过拮抗细菌的 DNA 旋转酶,阻断细菌 DNA 的复制而产生快速杀菌作用。用于牙周治疗的有诺氟沙星、氧氟沙星和环丙沙星等,宜与硝基咪唑类合用治疗、葡萄球菌、假单胞菌等混合感染所致的难治性牙周炎和重症牙周炎。在使用过程中应注意超敏反应导致的肾毒性,该反应与药物剂量无关^[8]。

2.2.4 克林霉素 克林霉素通过抑制细菌肽链的延长而抑制细菌蛋白质的合成,并减小细菌的黏附作用,使其易被吞噬杀灭。唐明等^[9]测定出牙龈卟啉单胞菌(Pg)对克林霉素敏感率为 80.18%~89.62%,较多种临床常用抗生素对 Pg 有更强的体外抗菌活性。