

- obstructive pulmonary disease[J]. *Am J Clin Nutr*, 2006, 83(4):912-917.
- [11] De Picoli Souza K, Batista EC, Silva ED, et al. Effect of kinin B2receptor ablation on skeletal muscle development and myostatin gene expression[J]. *Neuropeptides*, 2010, 44(2):209-214.
- [12] Yoshida T, Galvez S, Tiwari S, et al. Angiotensin II inhibits its satellite cell proliferation and prevents skeletal muscle regeneration[J]. *Biol Chem*, 2013, 288(33):23823-23832.
- [13] Kristensen JM, Skov V, Petersson SJ, et al. A PGC-1 α and muscle fibre type-related decrease in markers of mitochondrial oxidative metabolism in skeletal muscle of humans with inherited insulin resistance[J]. *Diabetologia*, 2014, 57(5):1006-1015.
- [14] Roth SM, Zmuda JM, Cauley JA, et al. Vitamin D receptor genotype is associated with fat-free mass and sarcopenia in elderly men[J]. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2004, 59(1):10-15.
- [15] Hopkinson NS, Li KW, Kehoe A, et al. Vitamin D receptor genotypes influence quadriceps strength in chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Am J Clin Nutr*, 2008, 87(2):385-390.
- [16] Windelinckx A, De Mars G, Beunen G, et al. Polymorphisms in the vitamin D receptor gene are associated with muscle strength in men and women[J]. *Osteoporos Int*, 2007, 18(9):1235-1242.
- [17] Ricardo M, Breno S, Paulo G, et al. Lack of association between vitamin D receptor genotypes and haplotypes with fat-free mass in postmenopausal Brazilian women[J]. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2007, 62(9):966-972.
- [18] Natanek SA, Gosker HR, Slot IG, et al. Heterogeneity of quadriceps muscle phenotype in chronic obstructive pulmonary disease (COPD); implications for stratified medicine[J]. *Muscle Nerve*, 2013, 48(4):488-497.
- [19] Vassilakopoulos T, Govindaraju K, Parthenis D, et al. Nitric oxide production in the ventilatory muscles in response to acute resistive loading[J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2007, 292(4):1013-1022.
- [20] 郭巍, 傅伟萍, 杨玉, 等. 慢性阻塞性肺病患者外周骨骼肌萎缩蛋白质组初步分析[J]. *中华医学杂志*, 2012, 92(14):948-951.

(收稿日期:2014-05-21 修回日期:2014-07-14)

• 综 述 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2014.28.042

雌激素及其受体与阿尔茨海默病研究进展*

熊明建 综述, 陈国俊 Δ 审校

(重庆医科大学附属第一医院神经内科 400016)

关键词: 雌激素; 受体; 阿尔茨海默病;

中图分类号: R714.14+3

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2014)28-3807-04

目前, 60 岁以上的残疾中痴呆造成的比例达到 11.2%, 超过了中风, 心血管疾病及癌症^[1]。2010 年全世界痴呆人数为 3 650 万, 据估计到 2050 年将会增加到约 1.2 亿。阿尔茨海默病(alzheimer's disease, AD)是一种与年龄相关的神经系统退行性疾病, 约占痴呆的 70%, 是最常见的老年痴呆疾病。AD 主要表现为进行性认知功能障碍和记忆力减退。其病理特征是 β -淀粉样蛋白(β -amyloid, A β)的沉积和神经纤维缠结, 其病因尚未明确。研究发现绝经后女性 AD 的发病率明显增加, 提示雌激素可能与 AD 相关, 动物和细胞实验已经发现雌激素的神经保护作用, 但很多临床实验却发现雌激素治疗没有降低 AD 风险, 这可能与雌激素受体(estrogen receptors, ERs)选择性相关, 本文就近年来有关雌激素及其受体与 AD 的研究进行综述。

1 雌激素

雌激素的生理作用不局限于促进女性生殖系统的生长发育, 在中枢及周围神经系统中发挥着调节生长、发育、分化等重要作用, 并参与认知障碍、焦虑、抑郁、神经保护及应激等病理生理过程^[2-3]。雌激素作用分为依赖 ERs 机制和不依赖 ERs

机制, 依赖 ERs 的机制又根据其是否调控基因转录而又分为基因组“genomic”和非基因组“nongenomic”两种, 基因组机制是雌激素通过 ERs 结合后形成有活性的雌激素-受体复合物并转移到细胞核与雌激素反应原件结合而调节基因的表达, 而非基因组机制是雌激素与 ERs 结合后通过信号通路实现其作用。不依赖 ERs 机制主要通过调控酶活性或非性激素核受体发挥作用^[4]。

2 ERs 与相关疾病

ERs 主要有 ER α 和 ER β , 两种受体在全身广泛分布, 也具有组织特异性, ER α 主要分布在性腺器官, 而 ER β 主要分布在非性腺器官。在大脑中, 两种受体空间分布模式和表达水平不同, ER α 主要分布在下丘脑和杏仁核, ER β 主要分布在海马和内嗅皮质。在成熟、老年及疾病状态下其本身的分布也会发生变化, 如 ER α 从青春期相对较高的水平到妊娠期非常低的水平, 然后哺乳期返回到高的水平, 随后的哺乳后期又急剧下降。在乳腺腺组织中, ER α 表达明显增高, ER β 的表达明显降低, ER α 促进乳腺细胞的增殖, ER β 存在抗增殖的作用并增强了他莫昔芬的抗肿瘤效应, ER β 的存在提高乳腺癌患者存活

* 基金项目: 国家自然科学基金国际(地区)合作与交流项目(81220108010); 国家自然科学基金面上项目(81171197)。 作者简介: 熊明建(1988—), 在读硕士, 主要从事神经系统变性疾病研究。 Δ 通讯作者, E-mail: woodchen2015@163.com。

率^[5]。大肠黏膜上皮中以 ERβ 为主,ERβ 的缺失引起了细胞的过度增殖和异常分化,ERβ 是阻止结肠癌的重要靶点^[6]。在心血管系统方面,两种受体在血管内皮细胞、平滑肌细胞及心肌细胞均有表达,ERα 在介导血管内皮再生方面起主要作用^[7],而 ERβ 在降低外周血管阻力、对抗心肌肥厚、减少心肌梗死方面起了主要作用^[8-10]。因此选择性的 ERs 激动剂可能是治疗相关疾病更好的选择。

3 雌激素治疗 AD 机制及存在的问题

3.1 雌激素减少 AD 病理标记物 Aβ 由 β-淀粉样蛋白前体 (amyloid precursor protein, APP) 产生, Aβ 可聚集激活多种信号通路导致突触变性、神经元丢失及认知功能的下降。tau 蛋白是微管相关蛋白,微管正常情况下维持细胞内物质的转运,磷酸化的 tau 蛋白结合微管能力下降并扰乱微管的组装,AD 中出现 tau 异常过度磷酸化形成神经纤维缠结,最终引起神经元死亡^[11]。有研究表明,16 周左右的 Tg2576 和 PS1 转基因鼠就可以观察到 Aβ 的聚集,双侧卵巢切除后 Aβ 水平明显高于对照组,雌激素处理阻断了这种变化^[12]。雌激素通过增加 SAPP 的分泌,下调 BACE 的表达使 Aβ 生成减少。雌激素还使得 Aβ 清除因子表达上调。它增加转甲状腺素蛋白的水平,而转甲状腺素蛋白可以结合和隔绝 Aβ 并阻止 Aβ 聚集形成神经毒性斑块,雌激素还增加小胶质细胞对 Aβ 的摄取。有实验还观察到雌激素通过调节 tau 蛋白磷酸化过程中的激酶和磷酸酶水平而减少了 tau 蛋白的磷酸化^[13]。

3.2 雌激素抗氧化作用 线粒体是细胞能量代谢的主要场所,也是细胞调节氧化应激的中枢,线粒体氧化应激和活性氧的产生导致了老化,有证据表明 AD 病理产生与自由基形成和清除失衡相关,自由基的聚集会损伤细胞成分。因为自由基可攻击蛋白质、DNA、RNA 及多不饱和脂肪酸等从而引起一系列细胞氧化损伤,如攻击多不饱和脂肪酸则可引起膜结构损伤以及一些副产物的形成,这些副产物会抑制神经元存活的关键酶及引起 tau 蛋白的改变^[14]。AD 及 MCI 患者中可发现 tau 蛋白、DNA、RNA 以及脂质氧化产物明显升高。从大鼠大脑分离的线粒体和雌激素一起孵育,也可以观察到的 H₂O₂ 量减少,另外雌激素的双酚 A 环还可以插入到线粒体膜避免氧化应激下的脂质过氧化。雌激素上调锰超氧化物歧化酶和谷胱甘肽过氧化物酶的表达,还可增加还原性谷胱甘肽并减少线粒体 DNA 的氧化损伤^[15],并通过促分裂原活化蛋白激酶 (MAPK)、G 蛋白、CREB、PKC 等信号通路调节细胞的氧化还原状态^[16]。

3.3 雌激素抗炎作用 Aβ 沉积及神经纤维缠结形成后,小胶质细胞等对其清除而引起慢性炎症反应,然而聚集的 Aβ 及炎症介质共同造成神经元退变。有研究认为神经炎症早于 Aβ 的沉积,慢性激活的神经胶质细胞通过释放活性氧中间体、一氧化氮、蛋白水解酶、补体或兴奋性氨基酸等杀伤附近的神经元^[17],同时 Aβ 可以诱导炎症酶系统如一氧化氮合酶及环氧合酶 Cox2 等,而炎症介质和应激条件反过来上调 β 分泌酶及调节 APP 进程等促进了 Aβ 的生成并抑制有神经保护作用的 sAPP 片段的形成,炎症因子的持续表达也增加了 tau 蛋白的过度磷酸化,最终引起了神经元功能下降及死亡。流行病学显示抗炎治疗明显减少了 AD 发生的风险^[18]。脂多糖 (LPS) 注入脑室引起巨噬细胞/单核细胞趋化因子、巨噬细胞炎症蛋白-2 和 TNF-α 的 mRNA 上调,而雌激素处理后这些变化明显受限,说明雌激素可以下调炎症基因的表达。原代培养小胶质细胞和细胞系中雌激素通过降低小胶质细胞的吞噬活性、活性氧

及其他炎症级联反应介质的方式减少了小胶质细胞的活性。

3.4 雌激素稳定细胞内钙浓度 AD 是一种进行性的疾病,在明显的神经细胞丢失之前就出现认知功能的显著下降,记忆功能的下降先于大量的神经细胞丢失,钙超载在其中起了重要作用。Lopez 等^[19]发现 3xTg-AD 转基因小鼠神经元静息钙水平是非转基因小鼠的两倍,Kuchibhotla 等^[20]也发现皮层 Aβ 沉积区的椎体神经元突触和树突棘钙水平明显高于其他区域,学习和记忆机制由钙信号系统调控,高水平的钙引起长时程增强 (long-term potentiation, LTP) 而低水平的钙引起长时程抑制 (long-term depression, LTD),这两者形成一种微妙的平衡, LTP 与记忆形成相关,而 LTD 与记忆擦除相关,钙离子的轻微升高也会激发 LTD 的形成,钙离子升高打破平衡使钙信号重建,尽管 LTP 过程存在还能形成记忆,但这种记忆迅速被 LTD 所移除, Aβ 自身形成通道或通过激活钙通道使得钙离子增多而引起记忆障碍。另外过度的钙负荷打开了线粒体的通透性转换孔,并释放出一系列细胞色素 C 等相关因子引起 caspase 级联反应而导致凋亡。细胞内钙主要由细胞外进入和胞内细胞器释放而构成,通过减少细胞外钙进入或者细胞器释放可以减少细胞死亡,雌激素减少 Aβ 本身形成的通道及阻断 NMDA 受体和钙通道等减少钙离子进入胞内,如 Nilsen 等^[15]报道雌激素处理明显减少了雌性大鼠海马 CA1 区椎体神经元 L 型钙离子通道电流 (L-type calcium channel current, LTCC),同时钙离子通道蛋白 Cav1.2 的 mRNA 水平也下降。雌激素还增加线粒体钙阻断及肌浆网钙回收等稳定细胞内钙水平。

3.5 雌激素调节胆碱能系统 大脑胆碱能神经元从基底前脑和内侧隔区发出并支配皮层、海马、嗅球和杏仁核,分泌的乙酰胆碱对学习、记忆和认知功能具有重大作用。乙酰胆碱减少以及受体密度的下降均可导致认知功能及学习记忆障碍,AD 患者中胆碱能神经元大量丢失,乙酰胆碱水平及胆碱能受体密度下降。用于提高乙酰胆碱的药物如胆碱酯酶抑制剂多奈哌齐也被批准用于使用并改善了 AD 患者的临床症状。Saenz 等^[21]发现双侧卵巢切除的雌性大鼠胆碱能神经元树突长度明显下降,而雌激素处理后逆转了这种变化,长时间的雌激素处理后海马 CA1 区突触前区囊泡数目增加。胆碱乙酰转移酶 (choline acetyltransferase, CHAT) 是乙酰胆碱合成的关键酶,双侧卵巢切除引起 CHAT 的 mRNA 水平及蛋白表达下降,雌激素处理可以增加胆碱能神经元 CHAT 的表达和活性,增高海马乙酰胆碱水平。

3.6 雌激素治疗存在的问题 动物及细胞实验中雌激素治疗减少了 AD 的病理标记物,且有抗炎、抗氧化、稳定细胞内钙水平及调节胆碱能系统等作用并最终改善了认知功能和学习记忆能力。但很多临床试验认为雌激素的治疗没有降低 AD 的发病风险或者不能改善认知功能障碍^[22-23],在目前为止最为详尽的临床评价试验-妇女健康启动记忆研究实验 (women's health initiative memory study, WHIMS) 也发现雌激素治疗没有降低 AD 发生风险^[24],甚至增加中风及乳腺癌风险。这与在动物和细胞实验中雌激素具有脑保护作用的结果相反,可能有如下几种原因。(1) 雌激素剂量:有研究提示超生理剂量才具有神经保护作用^[25-26],而临床实验中给与的剂量一般是生理剂量,剂量是否达到脑保护作用不得而知。(2) 治疗时间:去卵巢的大鼠立即给与雌激素处理提高了水迷宫实验的空间记忆能力,但如果在 5 个月后再给与雌激素处理则这种作用消失,说明长时间低水平的雌激素使得大脑对雌激素治疗失去了反应。在 WHIMS 实验中雌激素的治疗在更年期后几年,因此未

能体现它的认知功能保护作用。(3)雌激素只能预防而不是治疗 AD;发现在培养小胶质细胞中,雌激素只有在炎症反应发生前加入才具有抗炎效应,一旦小胶质细胞被激活,雌激素就失去了调节炎症反应的作用^[27],因此雌激素没能体现出治疗效应。(4)雌激素受体选择性:ER α 主要是促进乳腺、子宫成熟以及维持代谢和骨骼系统的稳态,而 ER β 对中枢神经系统有显著的影响。通常情况下 ER α 具有更高的活性,可能会对 ER β 的效应起到压制作用,使得 ER β 的脑保护作用未能得到体现^[28]。

4 选择性 ERs 激动剂在 AD 治疗中的潜在价值

ERs 选择性可能是雌激素临床治疗中未能发挥脑保护作用并产生不良反应的最重要原因。胰岛素降解酶(insulin-degrading enzyme, IDE)具有降解 A β 的活性,AD 模型中随年龄增长而下降的 IDE 表达水平与海马 A β 的聚集和斑块伴随出现,雌激素处理明显增加 IDE 的表达并减少了 A β 的沉积,而这种作用是通过 ER β 而不是 ER α ^[29],女性 AD 患者大脑线粒体功能障碍与 ER β 的损伤相关^[30]。Zhao 等^[31]也发现 ER β 变异与唐氏综合征女性患 AD 风险增加相关。ER α 对于细胞的增殖起主要作用,特别是在乳腺和子宫等生殖系统。尽管有文献报道 ER α 和 ER β 可能都通过增加 sAPP 途径减少了 A β 的产生,但更多文献认为是 ER β 介导了 A β 的降解及神经保护作用,并且对乳腺和子宫没有激动作用。ER α 的主导作用不仅增加了乳腺癌及子宫内膜癌的发病率,还使得 ER β 介导的神经保护作用被掩盖。实验认为超生理剂量的雌激素才具有保护作用,可能因此时充分激动 ER β 使其保护效应得以充分体现。由于 ER α 的存在,ER β 介导的神经保护作用较弱,在疾病早期给予雌激素处理,其经 ER β 介导的保护作用尚可以对抗较少的 AD 病理产物以及较轻的病理级联反应,但在后期随着病理产物的逐渐堆积以及病理级联反应的扩大而不能完全对抗相关破坏作用,这也可以解释雌激素早期治疗有效而在后期无效的问题。ER β 是更有效和更安全的靶点,选择性 ER β 激动剂只激动 ER β ,其介导的神经保护作用将可以得以充分体现,同时又能减少雌激素治疗引起的乳腺癌等相关疾病。这对于 AD 的治疗具有重要意义。

参考文献:

- [1] Ballard C, Gauthier S, Corbett A, et al. Alzheimer's disease[J]. Lancet, 1998, 1154(1): 7.
- [2] Mensah-Nyagan AG, Kibaly C, Schaeffer V, et al. Endogenous steroid production in the spinal cord and potential involvement in neuropathic pain modulation[J]. J Steroid Biochem Mol Biol, 2008, 109(3/5): 286-293.
- [3] Tsutsui K. Neurosteroids in the purkinje cell: biosynthesis, mode of action and functional significance[J]. Mol Neurobiol, 2008, 37(2/3): 116-125.
- [4] Richardson TE, Yu AE, Wen Y, et al. Estrogen prevents oxidative damage to the mitochondria in Friedreich's ataxia skin fibroblasts[J]. PLoS One, 2012, 7(4): e34600.
- [5] Honma N, Horii R, Iwase T, et al. Clinical importance of estrogen receptor-beta evaluation in breast Cancer patients treated with adjuvant tamoxifen therapy[J]. J Clin Oncol, 2008, 26(22): 3727-3734.
- [6] Weige CC, Allred KF, Allred CD. Estradiol alters cell growth in nonmalignant colonocytes and reduces the formation of preneoplastic lesions in the colon[J]. Cancer Res, 2009, 69(23): 9118-9124.
- [7] Chambliss KL, Wu Q, Oltmann S, et al. Non-nuclear estrogen receptor alpha signaling promotes cardiovascular protection but not uterine or breast Cancer growth in mice[J]. J Clin Invest, 2010, 120(7): 2319-2330.
- [8] Jazbutyte V, Arias-Loza PA, Hu K, et al. Ligand-dependent activation of ER{beta} lowers blood pressure and attenuates cardiac hypertrophy in ovariectomized spontaneously hypertensive rats[J]. Cardiovasc Res, 2008, 77(4): 774-781.
- [9] Skavdahl M, Steenbergen C, Clark J, et al. Estrogen receptor-beta mediates male-female differences in the development of pressure overload hypertrophy[J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2005, 288(2): H469-H476.
- [10] Pelzer T, Loza PA, Hu K, et al. Increased mortality and aggravation of heart failure in estrogen receptor-beta knockout mice after myocardial infarction[J]. Circulation, 2005, 111(12): 1492-1498.
- [11] Farid M, Corbo CP, Alonso Adel C. Tau binds ATP and induces its aggregation[J]. Microsc Res Tech, 2014, 77(2): 133-137.
- [12] Zheng H, Xu H, Uljon SN, et al. Modulation of a(beta) peptides by estrogen in mouse models[J]. J Neurochem, 2002, 80(1): 191-196.
- [13] Zhang QG, Wang R, Khan M, et al. Role of dickkopf-1, an antagonist of the Wnt/beta-catenin signaling pathway, in estrogen-induced neuroprotection and attenuation of tau phosphorylation[J]. J Neurosci, 2008, 28(34): 8430-8441.
- [14] Gómez-Ramos A, Díaz-Nido J, Smith MA, et al. Effect of the lipid peroxidation product acrolein on tau phosphorylation in neural cells[J]. J Neurosci Res, 2003, 71(6): 863-870.
- [15] Nilsen J. Estradiol and neurodegenerative oxidative stress[J]. Front Neuroendocrinol, 2008, 29(4): 463-475.
- [16] Simpkins JW, Dykens JA. Mitochondrial mechanisms of estrogen neuroprotection[J]. Brain Res Rev, 2008, 57(2): 421-430.
- [17] Halliday G, Robinson SR, Shepherd C, et al. Alzheimer's disease and inflammation; a review of cellular and therapeutic mechanisms[J]. Clin Exp Pharmacol Physiol, 2000, 27(1/2): 1-8.
- [18] Breitner JC, Zandi PP. Do nonsteroidal antiinflammatory drugs reduce the risk of Alzheimer's disease[J]. N Engl J Med, 2001, 345(21): 1567-1568.
- [19] Lopez JR, Lyckman A, Oddo S, et al. Increased intraneuronal resting [Ca²⁺] in adult Alzheimer's disease mice[J]. J Neurochem, 2008, 105(1): 262-271.
- [20] Kuchibhotla KV, Goldman ST, Lattarulo CR, et al. Abeta plaques Lead to aberrant regulation of Calcium homeostasis in vivo resulting in structural and functional disruption of neuronal networks[J]. Neuron, 2008, 59(2): 214-225.
- [21] Saenz C, Dominguez R, de Lacalle S. Estrogen contributes

- to structural recovery after a lesion[J]. *Neurosci Lett*, 2006,392(3):198-201.
- [22] Almeida OP, Lautenschlager NT, Vasikaran S, et al. A 20-week randomized controlled trial of estradiol replacement therapy for women aged 70 years and older: effect on mood, cognition and quality of life[J]. *Neurobiol Aging*, 2006,27(1):141-149.
- [23] Mulnard RA, Cotman CW, Kawas C, et al. Estrogen replacement therapy for treatment of mild to moderate Alzheimer disease: a randomized controlled trial. *Alzheimer's Disease Cooperative Study* [J]. *JAMA*, 2000, 283(8):1007-1015.
- [24] Shumaker SA, Legault C, Kuller L, et al. Conjugated equine estrogens and incidence of probable dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: Women's Health Initiative Memory Study [J]. *JAMA*, 2004,291(24):2947-2958.
- [25] Behl C, Trapp T, Skutella T, et al. Protection against oxidative stress-induced neuronal cell death—a novel role for RU486[J]. *Eur J Neurosci*, 1997,9(5):912-920.
- [26] Liehr JG, Roy D. Free radical generation by redox cycling of estrogens[J]. *Free Radic Biol Med*, 1990,8(4):415-423.
- [27] Vegeto E, Bonincontro C, Pollio G, et al. Estrogen prevents the lipopolysaccharide-induced inflammatory response in microglia[J]. *J Neurosci*, 2001, 21(6):1809-1818.
- [28] Hall JM, Couse JF, Korach KS. The multifaceted mechanisms of estradiol and estrogen receptor signaling[J]. *J Biol Chem*, 2001,276(40):36869-36872.
- [29] Zhao L, Yao J, Mao Z, et al. 17 β -Estradiol regulates insulin-degrading enzyme expression via an ER β /PI3-K pathway in hippocampus: relevance to alzheimer's prevention [J]. *Neurobiol Aging*, 2011,32(11):1949-1963.
- [30] Long J, He P, Shen Y, et al. New evidence of mitochondria dysfunction in the female Alzheimer's disease brain: deficiency of estrogen receptor-beta[J]. *J Alzheimers Dis*, 2012,30(3):545-558.
- [31] Zhao Q, Lee JH, Pang D, et al. Estrogen receptor-Beta variants are associated with increased risk of Alzheimer's disease in women with down syndrome[J]. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 2011,32(4):241-249.
- (收稿日期:2014-05-08 修回日期:2014-07-08)
- 综 述 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2014.28.043

神经电生理监测在颈椎手术中的应用*

雍浩川 综述, 邓忠良 Δ 审校

(重庆医科大学附属第二医院骨科 400010)

关键词: 神经系统; 电生理学; 颈椎

中图分类号: R683.2

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2014)28-3810-03

随着颈椎手术技术的改进,手术数量也大为增加,术中脊髓、神经根等受损伤的风险亦随之增高,因此有效的术中神经监护很有必要。过去多采取全麻术中唤醒甚至局麻^[1]来避免损伤脊髓和神经,但这样既增加了患者的痛苦,又影响手术操作而增加手术风险。神经电生理监测则是用来评估脊髓、神经的功能,以识别任何可能演变为医源性脊髓神经损伤的方法。目前常用的术中监测如下:体感诱发电位(somatosensory evoked potentials, SEP)、运动诱发电位(motor-evoked potentials, MEP)和肌电图(electromyography, EMG)。SEP 和 MEP 多以监测感觉运动传导通路来控制脊髓损伤风险,EMG 则多用于神经根功能完整性的监测。本文就针对各种电生理监测方法优缺点及联合检测在颈椎手术中的应用效果展开综述。

1 SEP

Marshall 等^[2]于 70 年前开发出在灵长类动物进行 SEP 的监测方法,6 年后, Dawson 等^[3]改良了该方法并将之使用在人类身上。SEP 是术中神经监测最早使用的指标,原理是通过脊髓背侧感觉束介导,由远端周围混合神经感觉支上加入的点刺激,于近端脊髓、神经干或头皮表面的皮层感觉区利用电极记录的电活动波形。其中短潜伏期体感诱发电位(short-latency

cy somatosensory evoked potentials, SSEP)又因其反应迅速成为最常用于评估脊髓功能完整性的 SEP^[4]。

Keith 等^[5]在超过 100 例患者中将 SEP 监测应用在术中发现 SEP 可以明显减少患者术后截瘫的发生率(从 4.0%~6.9%到 0~0.7%)。术中 SEP 监测主要观测指标为潜伏期及波幅,多在颈椎手术时暴露出操作节段,剥离开椎旁肌肉等组织,且以未减压、器械矫正或螺钉植入等操作的波形作为参考基线。但更重要的是 SEP 监测能及时发现 SEP 改变的警戒值,最佳状态可同时符合高灵敏度和低漏诊率,尤其是能敏感地区分开正常的手术操作或电刀等额外电刺激造成的干扰和脊髓神经的病理改变之间的区别。多年来大部分学者将潜伏期增加超过 10%和(或)波幅降低大于 50%作为异常参考值,术中 SEP 在以上范围内则继续操作是相对安全的;若 SEP 在异常指标附近时则需要谨慎操作,同时加强监测密度;当 SEP 已达到甚至超过异常指标,应立即暂停手术,并查明原因,待电位恢复至正常方能继续手术。Jahangiri 等^[6]曾报道在颈椎手术中 SEP 的病理性异常改变多可能因为术中对脊髓及臂丛神经的牵拉、压迫及对周围组织的过度电凝等引起,及时解除这些因素,SEP 多能恢复至正常水平,且术后患者神经脊髓功能