

- Young Child, 2003, 16(4): 296-316.
- [8] National Research Council. Educating children with autism[M]. Washington, DC: National Academy Press, 2001, 140-172.
- [9] Walworth DD. The use of music therapy within the SCERTS model for children with Autism Spectrum Disorder[J]. J Music Ther, 2007, 44(1): 2-22.
- [10] Walworth DD, Register D, Engel JN. Using the SCERTS model assessment tool to identify music therapy goals for clients with autism spectrum disorder[J]. J Music Ther. 2009, 46(3): 204-16.
- [11] Wetherby, Amy. A Randomized Trial of the SCERTS Curriculum for Students with Autism Spectrum Disorders in Early Elementary School Classrooms[J]. Medical Education, 2013, 35(9): 847-854.
- [12] Sally J. Rogers, Geraldine Dawson. Early Start Denver Model for Young Children with Autism: Promoting Language, Learning, and Engagement[M]. New York: The Guilford Press, 2009, 77-78.
- [13] Warren Z, McPheeters ML, Sathe N, et al. A systematic review of early intensive intervention for autism spectrum disorders[J]. Pediatrics, 2011, 127(5): 1303-1311.
- [14] Dawson G, Rogers S, Munson J, et al. Randomized, controlled trial of an intervention for toddlers with autism: the Early Start Denver Model[J]. Pediatrics, 2010, 125(1): 17-23.
- [15] Vismara LA, Young GS, Stahmer AC, et al. Dissemination of evidence-based practice: can we train therapists from a distance[J]? Journal of Autism and Developmental Disorders. 2009, 39(12): 1636-1651.
- [16] Rogers SJ, Estes A, Lord C, et al. Effects of a brief Early Start Denver model (ESDM)-based parent intervention on toddlers at risk for autism spectrum disorders: a randomized controlled trial[J]. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 2012, 51(10): 1052-1065.
- [17] Dawson G, Jones EJ, Merkle K, et al. Early behavioral intervention is associated with normalized brain activity in young children with autism[J]. J Am Acad Child Psychiatry, 2012, 51(11): 1150-1159.
- [18] Visamma Eapen, Rudičrněc, Amelia Walter. Clinical outcomes of an early intervention program for preschool children with Autism Spectrum Disorder in a community group setting [J]. Pediatrics, 2013, 13(1): 3-9.

坐骨神经损伤的临床研究进展

杨绯, 白跃宏

【关键词】 坐骨神经损伤; 物理治疗; 基因治疗

【中图分类号】 R49; R745 【DOI】 10.3870/zgkf.2014.04.023

坐骨神经损伤修复是一个复杂的病理、生理过程, 由于神经再生速度慢、周围组织水肿粘连、肌肉萎缩等原因限制, 目前临床疗效仍不满意^[1]。现本文对近年来坐骨神经损伤的临床及实验研究做如下综述。

1 非手术治疗

1.1 药物治疗 糖皮质激素是目前临床常用的治疗周围神经损伤早期应用的药物, 可以减轻局部炎症, 改善损伤神经周围微环境, 减少组织水肿粘连等, 局部应用可达到更好的疗效^[2-4]。神经营养因子可促进神经损伤后远端神经再生, 步行试验发现其可促进神经功

能恢复, 体外实验发现其可促进轴突生长^[6]。李强等^[7]发现神经生长因子(nerve growth factor, NGF)在周围神经再生过程中可促进血管生成, 认为这可能是通过刺激成纤维母细胞分泌多种血管生成因子所致。目前对于神经营养因子联合促进周围神经再生的研究多还处于实验室阶段, 但是已经显示出了良好的应用前景^[8]。Makoukji 等^[9]发现锂剂作为一种糖原合成酶激酶 3 β (GSK3 β)抑制剂可以影响 wnt/ β -catenin 信号通路, 进而刺激外周髓鞘基因的启动子活性、转录物和蛋白合成, 促进坐骨神经损伤恢复。近年来, 许多研究证实他克莫司亦可促进神经损伤修复, 为损伤部位提供良好的微环境^[10]。Que 等^[11]通过研究大鼠坐骨神经损伤后他克莫司的修复作用, 发现可抑制成纤维细胞增殖, 进而抑制疤痕组织形成。他们认为他克莫司以剂量依赖的方式同时激活 c-Jun 氨基末端激酶(Rat c-Jun N-terminal kinases, JNK)和细胞外调

收稿日期: 2014-03-01

作者单位: 上海交通大学附属第六人民医院康复科, 上海 200233

作者简介: 杨绯(1989-), 女, 博士研究生, 主要从事骨科疾病康复、周围神经损伤方面的研究。

通讯作者: 白跃宏, aibyh@126.com

节蛋白激酶 (extracellular regulated protein kinases, ERK), 胱天蛋白酶-3 (caspase-3) 裂解, 导致成纤维细胞的细胞凋亡, 进而抑制损伤后坐骨神经疤痕形成。申屠刚等^[12]发现他克莫司可促进有髓纤维及无髓纤维的再生, 提高形态学恢复。他克莫司作为一种强效免疫抑制剂为临床治疗坐骨神经损伤提供了新的进展, 在应用时应注意其副作用, 另外考虑到其对于神经损伤修复具有剂量依赖性, 如何更安全地使用他克莫司, 仍需进一步研究。

1.2 物理治疗 电刺激疗法目前已广泛应用于各种周围神经损伤, 通过刺激施旺细胞, 导致促进轴突生长的神经因子增加, 提高神经修复的速度和效果^[13]。张玮等^[14]发现其可促进胰岛素样生长因子 1 的表达, 进而减轻 I 型肌纤维的萎缩。刘圣凤等^[15]发现低频电刺激可改善功能恢复。张素娟等^[16]发现微波治疗坐骨神经损伤处可以使脊髓内生长相关蛋白 (growth associated protein 43, GAP-43) 表达增加, 影响 G 蛋白活性及钙调素释放, 进而促进突触再生及神经修复。Huang 等^[17]发现电刺激疗法对迟发型的坐骨损伤亦有良好疗效, 实验中电刺激组的再生轴突数目及直径、髓鞘厚度、感觉神经元等均明显增加, 肌肉动作电位 (腓肠肌) 和神经传导速度的振幅也得到加强, 且肌肉萎缩明显改善, 神经营养因子表达增加, 证明电刺激对迟发型外周神经损伤有良好效果。光生物调节作用已得到普遍共识, 适当的光治疗可促进周围神经再生、肌肉的神经再支配及功能恢复^[18]。Peterson 等^[18]研究发现红外线可刺激神经恢复, 但其敏感性较低, 平均每条神经仅存在 2~3 个敏感区域, 反复使用短时间高能量的脉冲红外线可增强红外线作用。现已证实超声波的促进神经修复作用与其刺激多种神经营养因子表达有关, Chen 等^[19]认为超声波可刺激受损组织与施旺细胞产生 NGF, 进而提高施旺细胞合成、分泌 NGF 功能并促进 NGF 进入轴浆以促进神经修复; Jahromy 等^[20]亦发现超声波可刺激睫状神经营养因子 (ciliary neurotrophic factor, CNTF) 的表达, 这可能与超声波的空化效应有关, 通过直接影响细胞膜及酶反应活性, 改变细胞内信号传导。适度的运动训练可改善组织供血, 防止粘连, 已成为一种广泛使用的治疗手段。Bonetti 等^[21]发现平衡和协调训练可提高坐骨神经再生, 恢复并防止比目鱼肌萎缩, 改善肢体性能。Albert 等^[22]研究证实适度适量的运动训练可改善临床症状。单一物理因子治疗往往临床疗效欠佳, 目前临床多采用多种物理因子结合方法治疗坐骨神经损伤^[23]。

2 手术治疗

2.1 神经移植 长间隙的坐骨神经损伤, 一般需要通

过手术介入治疗为轴突细胞的再生提供基础。其中, 自体神经移植是治疗周围神经缺损的“金标准”, 但自体神经来源有限, 属于创伤性治疗, 可能造成供体神经相应区域的功能障碍^[24]。对此, 陈冠军等^[25]采用优化去细胞法处理异体神经后, 进行手术修复坐骨神经缺损, 术后观测坐骨神经功能指数、神经传导速度, 免疫组化染色 CD8+T 细胞、巨噬细胞及 S-100, 分析发现此方法处理后, 可达到免疫耐受, 实验组较对照组恢复情况良好。

2.2 干细胞治疗 干细胞作为一种多潜能原始细胞, 可分化成特定组织的各种细胞类型, 在多种实验性神经损伤中产生积极影响, 但应选择何种干细胞仍未形成一致看法^[1]。Dadon 等^[26]认为骨髓间充质干细胞治疗坐骨神经损伤及其他神经疾病十分具有前景。

2.3 组织工程 近年来, 随着神经组织工程技术的发展, 神经支架材料的不断研发, 神经导管修补缺损神经已经成为新的研究热点。Zhu 等^[27]使用全氟三丁胺 (Perfluorotributylamine, PFTBA) 模型修复大鼠的坐骨神经损伤 (15mm), 可提高嗅鞘细胞的接种效率, 增强嗅鞘细胞的促进神经再生作用, 使其在长间隙坐骨神经损伤中明显促进神经的再生及功能恢复。此外, PFTBA 亦可直接作用于轴突细胞促进其再生, 且尚未发现其对神经导管的血管形成造成不利影响。

3 基因治疗

李培建等^[28]发现基因转染后可正常表达, 提供了为坐骨神经损伤部位获取大量脑源性神经营养因子 (brain-derived neurotrophic factor, BDNF) 的新方法, 进而改善损伤神经轴突及髓鞘的再生情况, 有效促进神经修复。Lopes 等^[29]通过电脉冲法将血管内皮生长因子基因和粒细胞集落刺激因子基因转染大鼠坐骨神经损伤处, 有助于神经支配和肌肉活动的改进。

4 联合治疗

俞红等^[30]研究超短波及电刺激联合神经生长因子对大鼠坐骨神经损伤的疗效, 发现联合治疗组坐骨神经功能指数、神经传导速度及再生神经的形态、髓鞘及纤维直径等均获得明显改善。Haastert 等^[31]发现短时低频电刺激用于坐骨神经修复术后, 可改善手术效果, 加速轴突再生、肌肉功能恢复及髓鞘形成。王剑等^[32]通过分析糖皮质激素联合物理电针治疗坐骨神经损伤患者, 发现联合治疗组较单独药物组疗效佳, 明显有益于运动功能恢复。

5 结语

坐骨神经损伤后的神经再生及功能恢复一直是临

床治疗的难题,疗效欠佳。近年来组织工程技术发展迅速,已成为人们研究的新热点并逐步应用到临床,其治疗效果已得到认可;物理治疗因其安全无创性等特点逐步受到人们重视,应注意将物理疗法与药物、手术等其它多种治疗方法相结合,通过综合治疗,取得更好的治疗效果。在治疗中应注意不同方法的适应症及注意事项。相信随着康复医学的进步,物理治疗、基因工程、细胞工程等技术的广泛应用及多种治疗手段协同作用研究的不断进展,坐骨神经损伤的治疗将会有新的进展。

【参考文献】

- [1] Dadon NM, Melamed E, Offen D. Stem cells treatment for sciatic nerve injury[J]. *Expert Opin Biol Ther*, 2011, 11(12): 1591-1597.
- [2] Suslu H, Altun M, Erdivanli B, et al. Comparison of the effects of local and systemic dexamethasone on the rat traumatic sciatic nerve model[J]. *Turk Neurosurg*, 2013, 23(5): 623-629.
- [3] Mohammadi R, Azad-Tirgan M, Amini K. Dexamethasone topically accelerates peripheral nerve repair and target organ reinnervation: A transected sciatic nerve model in rat[J]. *Injury*, 2013, 44(4): 565-569.
- [4] Sun H, Yang T, Li Q, et al. Dexamethasone and vitamin B12 synergistically promote peripheral nerve regeneration in rats by upregulating the expression of brain-derived neurotrophic factor[J]. *Arch Med Sci*, 2012, 8(5): 924-930.
- [5] Cohen SP, White RL, Kurihara C, et al. Epidural Steroids, Etanercept, or Saline in Subacute Sciatica: A Multicenter, Randomized Trial[J]. *Ann Intern Med*, 2012, 156(8): 551-559.
- [6] Gordon T. The role of neurotrophic factors in nerve regeneration[J]. *Neurosurg Focus*, 2009, 26(2): 3-9.
- [7] 李强, 伍亚民, 申屠刚, 等. 神经生长因子促进周围神经血管形成的实验研究[J]. *中国矫形外科杂志*, 2009, 17(16): 1254-1257.
- [8] 黄海涛, 刘华蔚, 胡敏, 等. 神经营养因子促周围神经再生的研究进展[J]. *神经解剖学杂志*, 2013, 29(5): 599-602.
- [9] Makoukji J, Belle M, Meffre D, et al. Lithium enhances remyelination of peripheral nerves[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2012, 109(10): 3973-3978.
- [10] 王昌, 姚子昂, 吴海歌, 等. 他克莫司在神经损伤修复中的应用研究进展[J]. *中华神经医学杂志*, 2012, 11(7): 749-751.
- [11] Que J, Cao Q, Sui T, et al. Effect of FK506 in reducing scar formation by inducing fibroblast apoptosis after sciatic nerve injury in rats[J]. *Cell Death Dis*, 2013, 28(4): 526-532.
- [12] 申屠刚, 李强, 范顺武. FKS06 缓释剂对周围神经再生纤维超微结构的影响[J]. *中华创伤杂志*, 2011, 27(2): 175-178.
- [13] Koppes AN, Nordberg AL, Paolillo GM, et al. Electrical Stimulation of Schwann Cells Promotes Sustained Increases in Neurite Outgrowth[J]. *Tissue Eng Part A*, 2014, 20(3-4): 494-506.
- [14] 张玮, 苏利强, 赵广高. 低频电刺激对坐骨神经损伤大鼠不同类型骨骼肌萎缩及内源性胰岛素样生长因子1表达的影响[J]. *中国组织工程研究与临床康复*, 2011, 15(15): 2760-2763.
- [15] 刘圣凤, 陈克军, 李佳蓉, 等. 低频电刺激综合治疗周围神经损伤[J]. *中国康复*, 2010, 25(1): 67-69.
- [16] 张素娟, 吴军. 微波对坐骨神经损伤大鼠脊髓内生长相关蛋白-43 表达的影响[J]. *中国康复医学杂志*, 2011, 26(11): 1004-1008.
- [17] Huang J, Zhang Y, Lu L, et al. Electrical stimulation accelerates nerve regeneration and functional recovery in delayed peripheral nerve injury in rats[J]. *Eur J Neurosci*, 2013, 38(12): 3691-3701.
- [18] Peterson EJ, Tyler DJ. Motor neuron activation in peripheral nerves using infrared neural stimulation[J]. *J Neural Eng*, 2014, 11(1): 6001-6012.
- [19] Chen WZ, Qiao H, Zhou W, et al. Upgraded nerve growth factor expression induced by low-intensity continuous-wave ultrasound accelerates regeneration of neurotometrically injured sciatic nerve in rats[J]. *Ultrasound Med Biol*, 2010, 36(7): 1109-1117.
- [20] Jahromy FZ, Behnam H, Mansoori K, et al. The effect of ultrasound on the expression of CNTF gene, a possible cause of ultrasound influence on the rate of injured peripheral nerve regeneration[J]. *Australas Phys Eng Sci Med*, 2013, 36(3): 323-329.
- [21] Bonetti LV, Korb A, Da Silva SA, et al. Balance and coordination training after sciatic nerve injury[J]. *Muscle Nerve*, 2011, 44(1): 55-62.
- [22] Albert HB, Manniche C. The efficacy of systematic active conservative treatment for patients with severe sciatica: a single-blind, randomized, clinical, controlled trial[J]. *Spine*, 2012, 37(7): 531-542.
- [23] 李剑锋, 闫金玉, 张旭, 等. 肌电生物反馈配合经皮神经电刺激治疗髌臼骨折、髌关节脱位所致坐骨神经损伤的临床研究[J]. *中国康复医学杂志*, 2010, 25(6): 561-564.
- [24] Szykaruk M, Kemp SW, Wood MD, et al. Experimental and clinical evidence for use of decellularized nerve allografts in peripheral nerve gap reconstruction[J]. *Tissue Eng Part B Rev*, 2013, 19(1): 83-96.

- [25] 陈冠军, 夏莉, 马长生, 等. 优化法去细胞神经同种异体及异种移植的比较[J]. 中华显微外科杂志, 2012, 35(1): 35-39.
- [26] Dadon NM, Sadan O, Srugo I, et al. Differentiated mesenchymal stem cells for sciatic nerve injury[J]. Stem Cells Rev, 2011, 7(3): 664-671.
- [27] Zhu S, Ge J, Wang Y, et al. A synthetic oxygen carrier-olfactory ensheathing cell composition system for the promotion of sciatic nerve regeneration[J]. Biomaterials, 2014, 35(5): 1450-1461.
- [28] 李培建, 李兵仓. 重组腺病毒载体 AxCA-BDNF 基因转染修复坐骨神经损伤[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2011, 15(7): 1163-1168.
- [29] Pereira L, Lopes FR, Martin PK, et al. Double gene therapy with granulocyte colony-stimulating factor and vascular endothelial growth factor acts synergistically to improve nerve regeneration and functional outcome after sciatic nerve injury in mice[J]. Neuroscience, 2013, 230(2): 184-197.
- [30] 俞红, 白跃宏, 赵娟, 等. 超短波及电刺激联合神经生长因子治疗大鼠坐骨神经损伤的疗效观察[J]. 中华物理医学与康复杂志, 2011, 33(4): 245-249.
- [31] Haastert TK, Schmitte R, Korte N, et al. Electrical stimulation accelerates axonal and functional peripheral nerve regeneration across long gaps[J]. J Neurotrauma, 2011, 28(4): 661-674.
- [32] 王剑, 翁明军, 周道琴. 坐骨神经损伤修复机制及治疗效果分析[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2013, 16(19): 53-54.

前交叉韧带与本体感觉研究进展

陈瑶, 何成奇

【关键词】 前交叉韧带; 本体感觉

【中图分类号】 R49; R686 【DOI】 10.3870/zgkf.2014.04.024

前交叉韧带(anterior cruciate ligament, ACL)的损伤,常发生于运动量大的中青年,进而造成沉重的社会经济负担^[1]。ACL损伤导致膝关节稳定性及活动度受限^[2]。膝关节损伤后的组织学重建和生物力学功能的恢复一直受到骨科及康复科医生的极大关注。对损伤膝关节进行机械力学重建后,很多患者仍旧存在膝关节不稳。近年来,ACL中本体感受器对维持关节稳定性的作用开始得到研究人员的重视。但目前对于ACL中本体感受器的分布、作用机制、康复情况仍不是很明确。故本文对目前国内外研究进展总结如下。

1 ACL对维持关节稳定性的作用

1.1 ACL对关节的机械性稳定作用 ①ACL限制关节过度活动;关节稳定性的维持依赖于关节韧带、肌力、关节囊,骨形态,以及关节负荷的共同作用^[3]。其中ACL是维持膝关节侧方及旋转运动时十分重要的结构,根据胫骨附着点的位置,ACL分为前内侧束、后

外侧束^[4]。ACL作为膝关节的机械稳定装置,主要作用是在膝关节的屈伸运动时防止胫骨的过度前移。其损伤常见于枢轴运动及旋转运动时^[5-6]。②ACL损伤导致继发性骨关节炎:ACL损伤不仅导致膝关节机械稳定装置的受损,而且还会导致膝关节本体感觉功能的缺陷^[4]。患者会反复发生膝关节的不稳定事件,进一步导致半月板撕裂和软骨损伤^[7]。从而增加骨关节炎的患病率^[8]。③ACL对肌力的影响:ACL损伤后腘绳肌及股四头肌肌力代偿性增高,进而维持膝关节稳定性^[9]。

1.2 ACL中本体感受器对关节的功能性稳定作用

①正常的ACL具有较好的本体感受器;它参与维持膝关节功能性稳定。ACL损伤后将导致膝关节机械性及功能性不稳,ACL重建术使损伤的ACL恢复较好的韧带张力,但患者仍存在膝关节不稳的临床表现。临床检查无关节脱位及其他器质性的病变。研究人员发现本体感受器起了重要作用^[10]。也有学者提出,ACL损伤后导致膝关节功能性不稳,主要归因于ACL中本体感受器数量及功能的损伤,导致神经肌肉反馈系统的减退,对肌肉控制力的减弱,从而不能限制胫骨的过度移动,进而产生膝关节功能性不稳定^[10-12]。②本体感觉与膝关节功能相关性:Jensen等^[13]对

收稿日期:2014-01-20

作者单位:四川大学华西医院康复医学科,四川大学康复医学系,四川省康复医学重点实验室,成都 610041

作者简介:陈瑶(1988-),女,硕士研究生,主要从事退行性骨关节炎损伤康复研究。

通讯作者:何成奇, hxfhcq@126.com