

综述

颈髓损伤后呼吸功能重建的研究进展

李 昕¹, 温竣翔¹, 李立钧¹, 谭 军¹

(同济大学附属东方医院急诊外科 200120 上海市)

doi: 10.3969/j.issn.1004-406X.2009.09.15

中图分类号: R683.2 文献标识码: A 文章编号: 1004-406X(2009)-09-0704-04

颈髓损伤的死亡率为 11.11%~40%^[1,2]。其中主要死亡原因为呼吸衰竭和并发呼吸道感染, 可高达 81.3%^[3]。越高位的颈髓损伤越容易影响呼吸系统, 损伤在 C4 以上时死亡率明显高于在 C5~C7 的 6.45% 和 C8~T1 的 2.78%, 可达 42.86% ($P=0.000$)^[4]。颈髓损伤患者即使生命得以保存, 也可能需要靠呼吸机来维持生命, 严重影响患者的生活质量。因此呼吸功能的重建就成为此类患者救治的难点和重点。笔者就颈髓损伤后的呼吸功能重建综述如下。

1 呼吸功能重建的非手术方法

1.1 机械通气

机械通气是颈髓损伤致呼吸功能丧失时首选的恢复呼吸功能的较成熟的方法, 可以有效地恢复患者的通气功能。但这只是一种帮助患者进行被动呼吸运动的辅助措施, 只能提供患者治疗、恢复期间的临时呼吸支持, 或者被动地延续患者生命, 而不能对患者呼吸功能的改善产生积极的影响。同时随之而来的则是长期困扰着临床医生的诸如呼吸道感染、褥疮等一系列问题。虽然随着长期的实验和临床研究的发展, 机械通气有了长足的进步, 新的通气模式——间歇性正压辅助通气被越来越多地应用^[5], 但在呼吸系统感染、气管切开指征、脱机时间、脱机标准等一系列问题上, 仍需要大量充分的实验来进行求证^[6]。

1.2 功能电刺激

1.2.1 膈肌起搏系统 在颈髓损伤时, 肋间肌的呼吸功能多已丧失, 膈神经的功能就显得更为重要。不同节段、不同类型的颈髓损伤导致膈神经功能不同程度的损害, 使呼吸功能受到影响, 排痰能力下降, 造成肺部感染等并发症, 通气减少甚至停止而产生呼吸困难, 最终危及生命。

膈神经在颈髓的 C3~C5 (主要为 C4) 节段发出, 垂直向下走行至膈肌。当患者的颈髓在 C3 水平以上受到损伤时, 膈肌瘫痪, 而此时因为支持其营养的脊髓前角细胞仍在, 膈神经自身仍能保持活性。这样的患者就可以置入膈神经起搏器。Alsheklee 等^[6]对 36 例接受膈肌起搏系统

(diaphragm pacing system, DPS) 置入的患者 (其中 29 例为创伤性颈髓损伤, 2 例为脑膜炎伴神经脱髓鞘改变, 5 例为脊髓型颈椎病) 进行了评估, 通过实时监测透视下患者膈肌抬高来评估膈肌活动能力, 其中 26 例患者被证明在 DPS 的作用下膈肌成功起搏, 恢复功能, 其中 25 例 (96%) 能成功起搏并且每日脱离呼吸机 4h 以上, 证明 DPS 能作为颈髓损伤患者呼吸机的替代疗法。通过不断的临床试验和临床病例的观察, 现在对膈神经和 (或) 膈肌的电刺激已应用于临床^[7]。它可以通过刺激有活性的膈神经, 达到恢复部分呼吸功能的效果, 从而产生不依赖呼吸机的有效呼吸、改进发声、促进咳嗽排痰, 提高生活质量^[8]。

随着临床研究的进一步深入, 有医生开始应用微创技术将电刺激物置入膈肌上的膈神经激动点以达到膈肌起搏的效果。Onders 等^[9]对 6 例颈髓损伤伴慢性呼吸功能障碍的患者在腹腔镜下将电刺激物置入膈肌膈神经激动点, 其中 5 例电刺激成功, 术后能产生足够的潮气量, 3 例患者可以完全脱离呼吸机, 另 2 例经过训练后脱离呼吸机的时间也逐渐增加。腹腔镜下膈肌刺激物的置入能减少手术创伤, 缩短住院时间, 有效降低手术风险、提高疗效。

DiMarco 等^[10]对 4 例颈髓损伤后仅遗留单侧膈神经功能的呼吸机依赖患者采用联合刺激肋间神经和膈神经的方法来重建呼吸功能, 通过单侧椎板切除术在上胸段脊髓的腹侧面置入一个多极硬膜外盘状电极, 同时经胸前入路在膈神经上置入电刺激器, 手术后最大吸气量为 0.23~0.97L, 在经过 15~30 周的恢复后进一步增加到 0.55~1.31L, 患者每日脱离呼吸机进行自主呼吸的时间可达 16~24h。证明膈神经与肋间神经的联合刺激可以有效地重建呼吸功能。

1.2.2 腹肌功能电刺激 Stanic 等^[11]对 6 例神经系统未受损的志愿者和 5 例颈髓 (C4~C7 节段) 损伤的患者应用腹肌功能电刺激, 结果显示志愿者的潮气量平均增长 350ml, 损伤组为 220ml, 但在临床应用前仍需大量的手术成功病例来证明其在呼吸功能重建中的有效性。

1.2.3 其他电刺激 DiMarco 等^[12]为了防止呼吸肌的废用性萎缩, 在猫颈髓损伤模型中行高频率 (50Hz) 电刺激下胸椎 (T10) 脊髓, 在损伤后的 2 周内开始, 持续 6 个月, 每周 5d, 每天 2 次, 每次 15min, 通过咳嗽时气道压力的变化间

第一作者简介: 男 (1985-), 在读硕士, 研究方向: 脊柱外科
电话: (021) 38804518-4185 E-mail: satanevil1985@yahoo.com.cn
通讯作者: 谭军 E-mail: dr.tan@139.com

接反映呼吸肌功能变化,与没有电刺激的猫颈髓损伤模型比较,气道压力无统计学意义,各呼吸肌(腹外斜肌、腹内斜肌、腹横肌、肋间肌、腹直肌)的重量仅轻微减轻(无统计学意义),并无明显萎缩,证明每日短期高频刺激可以有效地延缓呼吸肌的废用性萎缩。但目前尚无进一步临床试验证实其有效性。

与机械通气相比,电刺激虽然需要更多的花费,而且仍存在膈神经损伤的缺点^[13],但它更符合人体的生理条件,而且能显著改善患者的生活质量,从长远利益来看电刺激明显优于机械通气^[6]。Carter 等^[14]对 19 例完全依赖机械通气的颈髓损伤患者和 18 例应用膈神经电刺激的颈髓损伤患者进行了对比,发现两组患者的最终死亡率相近,虽然机械通气患者的死亡高峰出现更早,但一旦幸存下来就能活得更长。Esclarín 等^[15]对 9 例采用膈肌电刺激的颈髓损伤患者和 13 例采用机械通气的颈髓损伤患者在临床结果、花费和主观满意度方面进行了比较,结果显示,两者对呼吸功能的辅助作用是相同的;在膈肌电刺激患者中电动轮椅应用和发声优化分别为 100%和 89%,而在机械通气患者中这两项则都是 77%;在出院率和满意度方面,膈肌电刺激有明显的优势;辅助通气的时间和花费在膈肌电刺激组中更加受到患者的赞同。说明对患者而言,电刺激更受欢迎。

1.3 磁刺激

Lin 等^[16]在 6 只 C2 水平颈髓完全性损伤的雄性狗模型中,用电磁线圈环绕在狗颈部 C5~C7 处,并用特定磁场(80%磁场强度,频率 20Hz,持续 1.2s、间隔 3.8s 的脉冲)刺激,记录磁刺激期间潮气量、吸气触发压、PaCO₂ 的变化,结果显示,在经过 2h 的电磁刺激后潮气量平均从 0.31L 增加至 0.42L,吸气触发压平均从 -3.95cmH₂O 下降到 -4.78cmH₂O,PaCO₂ 由正常的 33.2±0.71mmHg 在颈髓横断术后最高升高到 80.9±8.1mmHg,并在应用颈椎磁刺激 2h 后降至 74.5±6.2mmHg,证明磁刺激颈髓能有效增加颈髓完全性损伤的潮气量。但目前尚无临床试验证明该方法的有效性,如果可以将仪器简化并进一步提高其功能,并能在临床试验中达到良好的效果,不失为一个既有电刺激优点又能降低花费的治疗方法。

1.4 呼吸肌功能锻炼

Rutchik 等^[17]对 10 例颈髓损伤患者进行持续 8 周、每天 2 次、每次 15min 的呼吸肌对抗训练(resistive inspiratory muscle training, RIMT),而后统计患者训练前后的用力肺活量、用力吸气量、肺活量、总肺容量、功能残气量、最大吸气压力和呼吸困难的程度。8 周后统计发现,用力肺活量增加了 11%±2.82%,用力吸气量增加 21%±6.91%,肺活量增加了 8%±4.36%,总肺容量增加了 12%±3.23%,功能残气量增加了 15%±5.96%,最大吸气压力增加了 24%±6.98%($P<0.05$),患者主观上呼吸困难的主诉下降 43%±21.30%,证明呼吸训练确实可以改善颈髓损伤患者的肺功能,改善呼吸困难。

2 呼吸重建的手术方法

2.1 肋间神经与膈神经吻合

当患者的损伤水平在 C3~C5 时,由于脊髓前角细胞受损以及瓦勒变性的缘故,造成膈神经变性失活。这样的患者不适合单纯置入膈神经起搏器。颈髓损伤后虽然患者的肋间神经不再接受大脑的支配,但仍然具有活性。而且肋间神经和膈神经的相似处较多:它们关于呼吸功能的运动神经元有相同的功能;都是支配骨骼肌,并以乙酰胆碱为神经递质;神经的大小相近;且解剖位置较接近,易于移植。将肋间神经移植到膈神经上重建膈神经功能的治疗方法给颈髓前角细胞受损后失营养的膈神经提供了另一条营养的途径,保持膈神经的活性,为膈神经起搏器的置入打下基础。肋间神经与膈神经吻合的临床应用也为膈神经起搏开创了新的途径。

Krieger 等^[18]在 6 例长期使用呼吸机的 C3~C5 损伤的患者中进行了 10 处神经移植,其中 2 例患者接受单侧神经移植,其余 4 例接受双侧神经移植。从胸壁后侧入路而不打开胸膜,切除第 5 肋骨,端端吻合同侧第 4 肋间神经到距膈肌 5cm 的膈神经上,并在吻合端以远的膈神经处置入起搏器。术后早期先应用便携式呼吸机,并进行随访,用以下两种方法来脱机检测膈肌是否恢复工作:(1)检测潮气量和呼气末 CO₂ 量;(2)启动膈神经起搏器并记录膈肌电位,如果膈肌没有回应,则患者继续接受呼吸机维持治疗。此检测每周进行一次,直到记录到膈肌的活动。当膈肌恢复工作时,为患者制定一份脱离呼吸机的计划表。每天脱机的时间长短由患者的潮气量、呼气末 CO₂ 量和患者的舒适度来决定,并将在可忍受的范围内逐渐延长。其中 5 例 8 处(1 例双侧神经移植的患者随访尚不足 1 个月)已完成手术并经过超过 3 个月的术后恢复期,都在起搏器的作用下恢复了膈肌活动。从手术到膈肌恢复运动的间隔时间平均为 9 个月(6~13 个月)。成功恢复的 5 例患者中,2 例完全脱离呼吸机仅靠膈神经起搏器维持呼吸;1 例患者刚进入膈神经起搏计划阶段;1 例可以进行膈神经起搏的患者由于沮丧,转而继续应用呼吸机治疗;1 例患者在术后 8 个月时死亡,此前膈肌已经能对起搏器作出反应。

2.2 嗅鞘细胞移植

Polentes 等^[19]将嗅鞘细胞移植到 C2 半切损伤大鼠的损伤部位,并与单纯 C2 半切损伤大鼠(对照组)作比较,结果显示移植组伤侧膈神经恢复至健侧的 80.7%,伤侧膈肌活动恢复至健侧的 73%,而同一时间单纯 C2 损伤组伤侧的呼吸运动没有恢复;然后再于移植组健侧 C1 节段行颈髓半切,去除交叉膈神经现象(crossed phrenic phenomenon, CPP)对膈神经恢复的影响,原伤侧膈神经功能保留 57.5%,证明恢复的是源于同侧的曾经损伤的颈髓;最后再刺激原伤侧损伤平面以上的脊髓,可以引发损伤平面以下的膈神经反射及膈肌运动,证明神经纤维的传导通路被再次贯通。本方法指向神经再生方面,尚处于动物实验阶段,没有进一步相关临床试验进行验证。

2.3 颈动脉体切除

Bae 等^[20]为 C2 半切损伤的大鼠模型进行了双侧颈动脉体的切除 (C2 hemisection and carotid body excision, H-CBE), 与单纯 C2 半切损伤的大鼠模型 (C2 hemisection and carotid body inexcision, H-CBI) 比较, 并以无损伤的大鼠作为空白对照, 结果显示 H-CBE 组同侧膈肌的自发性恢复比 H-CBI 组显著提前, 在颈髓损伤后 2 周即可出现, 有统计学意义; 在术后 2 周将所有大鼠进行呼吸运动的电生理学评估, 发现 H-CBE 组大鼠全部有自发性膈肌运动恢复, 而 H-CBI 组大鼠的膈肌活动都未恢复; H-CBE 组大鼠损伤侧与自体对侧的膈神经功能相比, 损伤侧膈神经功能恢复为 $48.8\% \pm 3.8\%$, 与没有脊髓损伤的大鼠同侧膈神经功能相比膈神经功能恢复为 $25.6\% \pm 2.8\%$ 。本方法通过人工方式大大加快了高位颈髓半切损伤后伤侧膈神经恢复的过程, 缩短了恢复所用的时间, 但是机制尚不明, 需要进一步实验来加以阐明。而且目前还只是动物实验阶段, 没有相关的临床试验对该方法在人体中的有效性进行验证。

2.4 副神经与膈神经吻合

周许辉等^[21]将健康雄性 SD 大鼠随机分为 A、B、C 组, 每组再随机分成 1、2、3、4、5、6 个月共 6 个时间组。A 组大鼠在双侧于 C6 水平游离切断膈神经, 在锁骨上方切断副神经主干, 然后将副神经近侧断端与膈神经远侧断端吻合; B 组大鼠同 A 组方法显露、切断膈神经干后原位吻合; C 组为正常对照组。术后第 1、2、3、4、5、6 个月各组样本于 C6、C7 水平锐性横断, 去除其他呼吸肌对呼吸运动的影响, 充分显露膈肌腹腔侧, 以膈神经前外侧支入膈肌处为测量点, 测量大鼠由呼气末至吸气末时该点的运动距离即位移, A、B 两组数值分别与 C 组相除, 求出各自高位颈髓损伤前损伤侧膈肌位移与正常膈肌的比值。然后 A、B 两组已行 C6、7 横断的大鼠再于 C3、4 水平锐性横断, 再次与 C 组数据相除求出 A、B 两组高位颈髓损伤后损伤侧膈肌位移与正常膈肌的比值。并测定膈肌最大强直收缩张力, A、B 两组数值分别与 C 组数值相除得出各自高位颈髓损伤后损伤侧膈肌最大强直收缩张力与正常膈肌的比值。结果显示, A 组术后 1 个月时损伤侧膈肌位移与正常膈肌的比值为 $2.62\% \pm 0.25\%$, 并随时间延长逐渐增加, 术后 6 个月时为 $93.53\% \pm 5.19\%$; A 组术后 1 个月时, 损伤侧膈肌最大强直收缩张力与正常膈肌的比值为 $4.18\% \pm 0.57\%$, 且随时间延长逐渐增加, 术后 6 个月时为 $98.21\% \pm 4.37\%$; 而 B 组均消失。统计学分析 A、B 两组间各时间点膈肌位移及最大强直收缩张力均存在统计学差异 ($P < 0.01$)。

但本方法尚处于动物实验阶段, 作为替代呼吸机 and 膈神经起搏器的新方法, 有待临床进一步研究进行验证。

2.5 脊髓副神经与膈神经吻合

Tubbs 等^[22]为了找出高位颈髓损伤患者替代膈神经电刺激和机械通气的方法, 提出能否通过脊髓副神经 (spinal accessory nerve, SAN) 与膈神经吻合的方法促使膈

神经再生。他们在 10 具尸体 (双侧共 20 处) 的颈后三角区暴露膈神经和 SAN, 并在 SAN 分为前后两支后, 将其前支在与前斜角肌交叉处与同侧的膈神经吻合, 并测量两神经的相关解剖数据。结果显示, 在颈后三角区, 膈神经与 SAN 之间的平均距离为近端 (进入颈后三角区处) 2.5cm ($2 \sim 4\text{cm}$)、中点 (两神经颈后三角区内部分的中点连线) 4cm ($3 \sim 5\text{cm}$) 和远端 (穿出颈后三角区处) 6cm ($4 \sim 8\text{cm}$)。SAN 转位至膈神经处后可供使用的长度平均为 5cm ($4 \sim 6.5\text{cm}$), 在这些部位, SAN 的直径为 2mm , 膈神经的直径为 2.5mm , 没有明显的统计学差异。初步证明了该手术方法的解剖学可行性, 但尚停留在尸体解剖研究阶段, 而无进一步动物或临床实验对手术的可行性和有效性进行验证。而且, 由于移植的位置在颈部, 距离膈肌较远, 如果单纯行神经移植, 由于神经生长周期较长的缘故, 膈肌将不可避免地产生不同程度的废用性萎缩现象, 这是此手术方案面临的另一问题。

综上所述, 颈髓损伤后呼吸功能的重建, 从起初的被动呼吸机通气, 到主动刺激膈肌、膈神经, 再到近期的膈神经吻合重建, 正在向着越来越生理化的方向发展。怎样更接近生理的结构、更少的并发症、更自然的生活状态, 是目前面临的问题, 仍需要大量动物和临床实验来解决。

3 参考文献

1. 韩以杰, 李光明, 罗大辉. 颈髓损伤早期死亡因素探讨 (附 81 例分析) [J]. 中国医药导报, 2008, 5(18): 42-43.
2. 叶添文, 贾连顺. 颈椎脊髓损伤呼吸系统并发症及其处理 [J]. 国外医学·骨科学分册, 2004, 17(6): 330-332.
3. 王森林, 郑季南, 徐新华, 等. 颈髓损伤患者早期死亡原因分析及预防 [J]. 临床外科杂志, 2002, 10(增): 142-143.
4. Bach JR, Hunt D, Horton JA. Traumatic tetraplegia; noninvasive respiratory management in the acute setting [J]. Phys Med Rehabil, 2002, 81(10): 792-797.
5. Harrop JS, Sharan AD, Scheid EH, et al. Tracheostomy placement in patients with complete cervical spinal cord injuries: American Spinal Injury Association Grade A [J]. Neurosurg, 2004, 100(Suppl Spine): 20-23.
6. Alshekhlee A, Onders RP, Syed TU, et al. Phrenic nerve conduction studies in spinal cord injury: applications for diaphragmatic pacing [J]. Muscle Nerve, 2008, 38(6): 1546-1552.
7. DiMarco AF, Onders RP, Ignagni A, et al. Inspiratory muscle pacing in spinal cord injury: case report and clinical commentary [J]. Spinal Cord Med, 2006, 29(2): 95-108.
8. Creasey GH, Ho CH, Triolo RJ, et al. Clinical applications of electrical stimulation after spinal cord injury [J]. Spinal Cord Med, 2004, 27(4): 365-375.
9. Onders RP, Dimarco AF, Ignagni AR, et al. Mapping the phrenic nerve motor point: the key to a successful laparoscopic diaphragm pacing system in the first human series [J]. Surgery, 2004, 136(4): 819-826.

膀胱容量及压力监测器的研究进展

王剑火, 侯春林

(第二军医大学附属长征医院骨科 200003 上海市)

doi: 10.3969/j.issn.1004-406X.2009.09.16

中图分类号: R694 文献标识码: A 文章编号: 1004-406X(2009)-09-0707-03

膀胱功能包括感觉功能和运动功能, 感觉功能使机体产生尿意, 告知机体何时排尿; 运动功能包括贮尿和排尿。神经源性膀胱功能障碍包括感觉功能障碍和运动功能障碍, 运动功能障碍包括贮尿功能障碍和/或排尿功能障碍。目前治疗神经源性膀胱的方法主要是解决膀胱的运动功能障碍。随着膀胱运动功能障碍治疗的不断改进和患者对生活质量要求的不断提高, 解决膀胱感觉功能障碍显得

越来越重要。膀胱容量或压力监测器是一类能够对患者的膀胱容量或压力进行持续、实时监测, 并在膀胱容量或压力达到预设值时报警, 从而提醒患者排尿的设备。国外从 20 世纪 70 年代起报道了多种设计方案, 而国内在这方面尚无研究报道。笔者就相关内容综述如下。

1 膀胱容量及压力监测器的研究现状

1972 年 Dreher^[1]描述了一种能监测膀胱容量的装置, 这种装置由置入体内的永磁铁、磁簧片开关控制的发射器和体外的接收器三部分组成。其工作原理是: 固定在膀胱壁上的永磁铁与发射器之间的距离随膀胱容量的变化而变化。假设 500ml 作为排尿的预设值, 则永磁铁与发射器之间的距离在膀胱超过 500ml 时刚好使发射器的磁簧片

第一作者简介: 男(1973-), 主治医师, 医学博士, 研究方向: 脊髓损伤后膀胱功能重建(现在南京军区福州总医院 476 临床部外一科, 350002, 福州市)
电话: (0591)28376419 E-mail: xianyou2004@163.com
通讯作者: 侯春林

10. DiMarco AF, Takaoka Y, Kowalski KE. Combined intercostal and diaphragm pacing to provide artificial ventilation in patients with tetraplegia [J]. Arch Phys Med Rehabil, 2005, 86(6): 1200-1207.
11. Stanic U, Kandare F, Jaeger R, et al. Functional electrical stimulation of abdominal muscles to augment tidal volume in spinal cord injury [J]. IEEE Trans Rehabil Eng, 2000, 8(1): 30-34.
12. DiMarco AF, Kowalski KE. Effects of chronic electrical stimulation on paralyzed expiratory muscles [J]. Appl Physiol, 2008, 104(6): 1634-1640.
13. DiMarco AF. Restoration of respiratory muscle function following spinal cord injury: review of electrical and magnetic stimulation techniques [J]. Respir Physiol Neurobiol, 2005, 147(2-3): 273-287.
14. Carter RE, Donovan WH, Halstead L, et al. Comparative study of electrophrenic nerve stimulation and mechanical ventilatory support in traumatic spinal cord injury [J]. Paraplegia, 1987, 25(2): 86-91.
15. Esclarín A, Bravo P, Arroyo O, et al. Tracheostomy ventilation versus diaphragmatic pacemaker ventilation in high spinal cord injury [J]. Paraplegia, 1994, 32(10): 687-693.
16. Lin VW, Hsiao I, Deng X, et al. Functional magnetic ventilation in dogs [J]. Arch Phys Med Rehabil, 2004, 85(9): 1493-1498.
17. Rutchik A, Weissman AR, Almenoff PL, et al. Resistive inspiratory muscle training in subjects with chronic cervical spinal cord injury [J]. Arch Phys Med Rehabil, 1998, 79(3): 293-297.
18. Krieger LM, Krieger AJ. The intercostal to phrenic nerve transfer: an effective means of reanimating the diaphragm in patients with high cervical spine injury [J]. Plast Reconstr Surg, 2000, 105(4): 1255-1261.
19. Polentes J, Stamegna JC, Nieto-Sampedro M, et al. Phrenic rehabilitation and diaphragm recovery after cervical injury and transplantation of olfactory ensheathing cells [J]. Neurobiol Dis, 2004, 16(3): 638-653.
20. Bae H, Nantwi KD, Goshgarian H. Effects of carotid body excision on recovery of respiratory function in C2 hemisectioned adult rats [J]. Exp Neurol, 2005, 195(1): 140-147.
21. 周许辉, 贾连顺, 谭军, 等. 副神经移位恢复高位颈髓横断伤大鼠膈肌运动功能的初步研究 [J]. 中国矫形外科杂志, 2003, 11(5): 325-327.
22. Tubbs RS, Pearson B, Loukas M, et al. Phrenic nerve neurotization utilizing the spinal accessory nerve: technical note with potential application in patients with high cervical quadriplegia [J]. Childs Nerv Syst, 2008, 24(11): 1341-1344.

(收稿日期: 2009-01-09 修回日期: 2009-05-05)

(本文编辑 李伟霞)