

膈神经起搏在高位颈髓损伤患者中的应用进展

Advance of phrenic nerve pacing on high level spinal cord injury

李郭茜, 洪毅

(首都医科大学康复医学院 中国康复研究中心北京博爱医院脊柱外科 100068 北京市)

doi: 10.3969/j.issn.1004-406X.2012.06.18

中图分类号: R683.2, R318.1 文献标识码: A 文章编号: 1004-406X(2012)-06-0569-04

高位颈髓损伤是指损伤平面在 C4 水平或以上的脊髓损伤, 此类患者常因膈肌麻痹及肋间肌瘫痪导致呼吸衰竭而死亡, 早期死亡率高达 90% 以上^[1]。目前临床常用的辅助呼吸方法为气管切开、机械通气。膈神经起搏(phrenic nerve pacing, PNP)是将电极贴附体表或植入体内, 应用电脉冲刺激膈神经使膈肌收缩的技术手段, 其原理属于功能性电刺激(FES)的范畴, 已有学者将其应用于高位颈髓损伤患者呼吸功能障碍的治疗和膈肌功能的康复。PNP^[2]、神经转位联合 PNP、呼吸肌联合起搏等方法的应用, 可降低呼吸机使用率, 减少并发症。现就 PNP 的解剖基础、起搏方法及临床应用进展等方面进行综述。

1 PNP 的应用基础

1.1 膈肌功能及其神经支配

人类正常呼吸功能的 60%~80% 由膈肌运动完成, 单侧膈肌收缩由同侧膈神经支配。C3~C5 神经根发出膈神经分支, 在前斜角肌外侧上缘汇集为主干并沿其表面下行, 在锁骨下动静脉之间进入胸腔。膈神经在胸腔内位于纵隔两侧, 由两层胸膜包裹, 经肺根前方于纵隔胸膜与心包之间到达膈肌, 含有髓运动纤维约 3000 根^[3]。国人副膈神经的出现率约为 48%, 大多发自第 5 或第 5、6 颈神经, 且以单侧多见, 并常在锁骨下静脉后方加入膈神经^[4]。

1.2 颈髓损伤患者呼吸功能特点

颈髓损伤患者由于肺顺应性下降、胸壁协调运动障碍导致肺活量减少, 潮气量下降, 使通气运动负载增加^[5]。颈髓损伤患者的肺活量(vital capacity, VC)常低于 2L, 如果低于 0.8L, 则要考虑机械通气治疗。颈髓损伤患者由于呼吸肌瘫痪, 不能将补呼气量呼出, 无法做到尽力尽快呼气, 使肺残气量(residual volume, RV)升高, 其与肺总量(total lung capacity, TLC)之比(RV/TLC)亦升高, 显示出阻塞性通气功能障碍, 第一秒用力呼气容积(forced expiratory volume in one second, FEV1)、用力肺活量(forced vital capacity, FVC)及其比值显著下降。

颈髓损伤后可造成不同程度的呼吸肌瘫痪, 使咳嗽功能减弱, 同时交感神经兴奋性降低, 迷走神经兴奋性升高, 导致气道分泌物增多, 而急性脊髓损伤后气道的高反应性可诱发支气管痉挛。上述因素可造成呼吸道阻塞, 在此基础上常可发生肺不张和(或)呼吸道感染, 而高位颈髓损伤患者在脊髓休克期会出现严重的肠麻痹, 肠道极度胀气, 影响膈肌运动^[6]。

1.3 膈神经起搏的概念及解剖基础

PNP 又称膈肌起搏(diaphragm pacing, DP)、电动膈式呼吸法(electrophrenic respiration, EPR)^[7], 是通过电脉冲刺激膈神经, 引起膈肌持续而有节律地收缩, 构成一种近似生理模式的呼吸运动^[8,9]。根据电极的安放位置, PNP 可分为置入式膈神经起搏器(implanted diaphragm pacer, IDP)和体外式膈神经起搏器(external diaphragm pacer, EDP)两种。

作为主要的呼吸肌, 仅膈肌的收缩就可提供足够的通气量。下颈段(C6 及以下)脊髓损伤的患者, 可保留自主呼吸, 一般不需呼吸机辅助通气, 但因肋间肌、腹肌不同程度麻痹, 可使患者呼吸类型发生改变, 影响呼吸功能。此类患者经系统的物理训练后呼吸功能可明显提高。上颈段(C1~C3)脊髓损伤后, 延髓呼吸中枢至脊髓吸气运动神经元的传出通路中断, 患者所有呼吸肌功能基本丧失, 在损伤后需要立刻、永久的通气支持, 以维持生命。但此类患者需经临床验证无膈运动神经元及轴索损伤方可行 PNP 治疗。临床中大多数上颈段脊髓损伤的患者, 其损伤平面以下司呼吸运动的神经及肌肉功能均可保持完整, 为膈神经电刺激提供了解剖基础。值得注意的是, 颈髓半切损伤患者常伴膈神经元及轴索的损伤, 此类患者因膈神经失功而不宜行 PNP 治疗。因此, 理想的适用者应为损伤平面在 C3 以上, 且膈神经解剖结构完好的患者^[10]。

2 PNP 的应用现状

2.1 置入式膈神经起搏器(IDP)

IDP 由体外电脉冲发射器、天线、体内置入式接收器及电极组成。早年研制的发射装置为台式(美国 Avery 公司 S-242/1-107A 型), 经不断改良, 目前临床应用的主要为便携式(美国 Avery 公司及加拿大 Synaps Biomedical

第一作者简介: 女(1985-), 在读硕士研究生, 研究方向: 脊髓损伤与康复

电话: (010)87569065 E-mail: lianjuan7007@126.com

Inc 公司 NeuRx DPSTM 型)。其工作原理相同,均由发射器天线发送的射电信号(即无线电信号)经位于皮下的接收器所接收,再将射电信号转变为脉冲电流,通过导线输送到膈神经电极,刺激膈神经,引起膈肌的收缩,当射电信号间隔中断时膈肌舒张,反复循环即构成了近似生理模式的呼吸运动^[11]。差别在于电极形状和刺激波的波形^[12]。

电极置入有经颈、胸、腹三个途径^[13]。(1)经颈置入是最原始的置入途径,在锁骨上 1cm 做长 2cm 的横切口,在前斜角肌表面分离膈神经并保留肌肉脂肪垫。电刺激测试成功后,安放固定电极,将导线经隧道与皮下接收器的部位接通。此方法操作简易、手术风险小,但易刺激臂丛神经,造成颈部疼痛等术后并发症,且患者颈部活动性大易发生电极移位等^[14]。(2)经胸置入由 Shaul 等^[15]于 2002 年提出并应用。在前胸第 2 或第 3 肋间做 10cm 长切口,进入胸腔后在心脏上方 5~10cm 的纵隔表面找到膈神经,安放电极固定后,将导线经前胸引出,与皮下接收器接通。术中电刺激膈神经常有两侧膈肌反应差别较大的情况,其原因一是两侧颈髓损伤的程度不同,二是有副膈神经的存在。由于手术创伤大,围手术期死亡率高,后期逐步转变为经胸腔镜置入。此途径可避开颈部复杂的神经丛,并可同时刺激副膈神经,但手术风险大,电极损坏后可造成胸膜粘连影响修理,电流扩散后易引起心律不齐等^[16]。(3)经腹腔镜置入是通过腹腔镜对膈肌 10 个不同部位进行刺激,以膈肌的收缩状态确定 4 个最佳运动反应点,先后置入 4 个电极,并将其由电缆连接于四通道的电脉冲发射器。手术时间一般为 2h 左右。对于脊髓损伤的患者,膈肌起搏系统需提供高于基础需求 15% 的潮气量^[17]。有学者证实完全置入的起搏系统可降低术后感染率,并可避免体外线路造成的不便^[18]。

1964 年, Judson 和 Glenn 应用膈神经起搏为 1 例开胸术后急性通气功能不全患者做短期通气功能支持,这是该治疗手段首次成功应用于临床^[19];1969 年, Glenn 等^[7]发明了置入式高频诱导型膈神经起搏器,并于 1975 年用于治疗 37 位高位截瘫患者的通气功能障碍,其中 13 例患者达到了永久的起搏。20 世纪 70 年代以后,据 Auerrach 与 Dobelle 报道已有 1000 多例患者接受了膈神经起搏治疗,许多患者可完成生活自理达 10 年以上,鲜有呼吸道感染发生,并发症的发生率较机械通气明显下降^[20]。Shaul 等^[15]于 1997~2000 年对 9 例先天性中枢性低通气综合征儿童经胸腔镜行膈神经起搏,其中 4 例患儿术后出现肺炎、肺不张、心动过缓等并发症,平均随访时间为 30 个月,8 例患者达到了长期起搏,实现了经胸腔镜膈神经起搏的成功实施。与开胸术相比,围手术期死亡率的降低及手术瘢痕的明显缩小,扩大了该治疗在儿童中的应用。

1983 年, Nochomovitz 等^[21]的动物实验证明膈肌内电极起搏与膈神经起搏效果相同。该技术无需游离膈神经,从而降低了膈神经损伤的风险。Onders 等进行了长期的 NeuRx DPSTM 型膈肌起搏器的临床应用研究,并于 2000

年 3 月~2007 年 9 月组织了多中心临床观察,88 例患者(50 例 SCI, 38 例肌萎缩性侧索硬化症)接收了膈肌起搏器置入术,其中 96% 的 SCI 患者通过膈肌起搏治疗脱离了呼吸机, ALS 患者可推迟呼吸机的使用达 24 个月^[22]。

与呼吸机机械通气相比, 膈神经起搏使患者获得了接近生理模式的呼吸运动, 之后的膈神经起搏可提供单/双侧起搏, 且无神经损害; 呼吸道感染发生率显著降低, 部分患者可将气管切开处封闭; 膈肌收缩增加胸腔负压, 可改善全身静脉回流; 膈神经起搏器工作时无噪音, 降低患者焦虑度; 在电器周围可正常工作, 无电磁干扰; 脱离呼吸机, 患者活动能力提高; 显著节省医疗费用。这一技术应用的主要适应证为: ①颈髓损伤(C1~C4)致呼吸功能障碍; ②急性脊髓损伤后, 经临床治疗生命体征平稳; ③单/双侧膈肌麻痹; ④无膈神经传导障碍, 无膈肌疲劳; ⑤无原发性肺、胸廓疾病; ⑥无心血管疾病、无脑功能异常^[23]。其常见并发症有: ①技术故障(内置电池、电极的毁损); ②感染; ③对膈神经的机械损伤(置入时的医源性损伤、膈神经纤维化等迟发性损伤)^[15]。

2.2 体外式膈神经起搏器(EDP)

EDP 由脉冲电流发射装置、导线和体表电极组成。根据一定的射电参数发出脉冲电流经过导线输送到体表电极, 经皮肤刺激膈神经(胸锁乳突肌外缘下 1/3), 使膈肌收缩^[24]。将电极连线分别连接膈神经起搏<左>、<右>输出端, 将两对电极分别贴在双侧颈部胸锁乳突肌外缘下 1/3 处及胸大肌表面, 调整参数后予以电脉冲刺激。

1987 年, 谢秉煦等设计研制出 EDP, 并应用于 16 例慢性肺阻塞性疾病(COPD)的患者, 使用后患者静息潮气量由 $376.2 \pm 81.6 \text{ml}$ 增加至 $627.5 \pm 146.6 \text{ml}$, 说明 EDP 对 COPD 的潮气量的增加有显著作用^[25]。另有研究证实 EDP 在顽固性呃逆、肺感染、促进排痰等方面疗效确切^[25-27], 但关于 EDP 在高位颈髓损伤患者中的应用及疗效尚未见报道。主要并发症为: ①电极难以精确定位, 疗效差异较大; ②经皮肤电刺激, 易造成针刺等不适感; ③膈肌疲劳。有学者认为, EDP 的长期疗效有待探讨^[28]。与 IDP 比较, 二者作用机理相同, 而起搏方式存在差异, 因此适应证选择和优势亦不相同。临床应用中应根据患者具体情况选择不同的起搏方式, 以更好地发挥各自的疗效。

2.3 神经转位联合膈神经起搏

对于膈神经坏死的患者, 采用神经转位并联合膈神经起搏是近年来研究的热点。大量动物实验及初步的临床应用已证实其有效性。1983 年 Krieger 等^[29]首先将猫臂丛神经分支的近端与膈神经远端进行吻合, 但神经再生完成后, 主动呼吸未见明显恢复。予臂丛神经支或膈神经节律性的电刺激后, 膈肌收缩出现, 呼吸运动逐步恢复。2000 年 Krieger 等^[30]报告 6 例 C3~C5 节段脊髓损伤患者, 将膈神经远端与第 4 肋间神经(T4)的近端进行吻合, 并安放膈神经刺激器, 术后 3 个月即有神经长入膈肌, 9 个月所有患者经电刺激均有良好的膈肌收缩反应, 通气功能良好。

其中 3 例每日使用电刺激 12h 以上, 减少了呼吸机的应用, 2 例脱离呼吸机。

2.4 肋间神经联合膈神经起搏

肋间肌属次要呼吸肌, 35%~40% 的潮气量是由肋间肌收缩提供的。Dimarco^[12]认为单独肋间神经电刺激尚不足以恢复有效的呼吸功能, 在一侧膈神经损伤的情况下, 进行一侧肋间神经电刺激配合另一侧的膈神经电刺激, 引起肋间肌和膈肌的协同收缩, 可弥补膈神经起搏后膈肌纤维募集不全、最大通气量偏低等不足, 能进一步改善患者呼吸功能。其动物实验中对杂种犬行 T4~T5 椎板切除, 将电极安放在硬膜腹侧, 经电刺激证实: 刺激第 2 肋间神经产生的吸气流最大, 经免疫组化染色证实, 实验前后膈肌纤维类型无明显变化, 证实未发生膈肌疲劳。临床试验中, 对 5 例男性患者行 T4~T5 椎板切除后进行肋间神经电刺激, 在试验初期由于肋间肌肉废用性萎缩, 患者潮气量偏低, 但随着电刺激训练的进行, 其肺功能逐步提高, 至 24 周时, 患者最大潮气量达 300~500ml, 吸气时产生的负压为 8~19cmH₂O (正常人最小为 18~20cmH₂O)。经膈肌肌电图检测, 发现该方法可使患者获得非同步的呼吸节律, 较膈神经起搏更接近正常的呼吸模式^[30]。

2.5 呼吸肌联合电刺激

Walter 等^[31]在狗高位颈髓损伤模型的肋间肌、膈肌、腹肌分别置入电极, 单独行肋间肌、膈肌、腹肌规律电刺激后, 潮气量为 293±36ml, 59±17ml, 55±17ml; 肋间肌联合膈肌电刺激后, 潮气量增至 389±39ml; 肋间肌、膈肌及腹肌联合电刺激后, 潮气量为 472±54ml。说明联合电刺激呼吸肌较单一电刺激可产生更大的潮气量。

3 问题与展望

虽然 PNP 已被证实有助于高位颈髓损伤患者自主呼吸的恢复与改善, 降低死亡率, 甚至可使部分患者脱离呼吸机, 或降低机械通气使用率, 但对于置入式的起搏器, 如何长期带电工作是一个技术问题。经颈、胸置入式起搏器目前仍需再次手术更换电池; 改良后的经腹腔镜置入式起搏器, 其脉冲发生器外置, 电池更换简易, 避免了反复手术造成的创伤。正在研究中的经皮肤充电系统可能是未来解决这一问题的可行方法^[32]。神经转位联合膈神经起搏、肋间神经联合膈神经起搏目前仅局限于小范围的临床应用, 尚缺乏充足的临床数据支持。呼吸肌联合起搏尚处于基础研究及动物实验阶段, 其进一步的临床应用有可能为高位颈髓损伤患者自主呼吸的恢复与改善提供新的途径。

4 参考文献

1. 朱巍, 贾连顺, 邵将, 等. 颈椎脊髓损伤早期死亡原因分析[J]. 中华创伤骨科杂志, 2007, 9(2): 139-142.
2. Nikfarjam M, Story DA, Nunn A, et al. Direct diaphragm pacing stimulation[J]. ANZ J Surg, 2011, 81(7-8): 496-498.
3. 顾玉东. 臂丛神经损伤与疾病的诊断治疗[M]. 第 2 版. 上海:

复旦大学出版社, 2001. 49-53.

4. 崔慧先. 系统解剖学[M]. 第 5 版. 北京: 人民卫生出版社, 2004. 290-291.
5. Schilero GJ, Spungen AM, Bauman WA, et al. Pulmonary function and spinal cord injury [J]. Respir Physiol Neurobiol, 2009, 166(3): 129-141.
6. Berner S, Bragge P, Granger C, et al. The acute respiratory management of cervical spinal cord injury in the first 6 weeks after injury: a systematic review[J]. Spinal Cord, 2011, 49(1): 17-29.
7. Glenn WWL, Phelps ML. Twenty years of experience in phrenic nerve stimulation to pace the diaphragm [J]. Pace, 1986, 9(6): 780-784.
8. Glenn WWL, Hageman JH, Maurer A, et al. Electrical stimulation of excitable tissue by radio frequency transmission [J]. Ann Surg, 1964, 160(3): 338-350.
9. Glenn WWL, Brouillette RT, Dentz B, et al. Fundamental considerations in pacing of the diaphragm for chronic ventilator insufficiency: a multi-centre study(part II) [J]. Pacing Clin Electrophysiol, 1988, 11(2): 2121-2127.
10. Glenn WW, Holcomb BE, Bernard J, et al. Central hypoventilation: long term ventilator assistance by radiofrequency electrophrenic respiration [J]. Ann Surg, 1970, 172(4): 755-773.
11. Prochazka A, Mushahwar VK, McCreery DB. Neural prostheses[J]. Physiol, 2001, 533(1): 99-109.
12. Dimarco AF. Neural prosthesis in the respiratory system[J]. J Rehabil Res Dev, 2001, 38(6): 601-607.
13. Eleftheriades JA, Quin JA. Diaphragm pacing[J]. Chest Surg Clin N Am, 1998, 8(2): 331-357.
14. Assouad J, Masmoudi H, Steltzen C, et al. Minimally invasive trans-mediastinal endoscopic approach to insert phrenic stimulation electrodes in the human diaphragm: a preliminary description in cadavers[J]. Eur J Cardiothorac Surg, 2011, 40(4): 142-145.
15. Shaul DB, Danielson PD, McComb JG, et al. Thoracoscopic placement of phrenic nerve electrodes for diaphragm pacing in children[J]. J Ped Surg, 2002, 37(7): 974-978.
16. Le Pimpec-Barthes F, Gonzalez-Bermejo J, Hubsch JP, et al. Intrathoracic phrenic pacing: a 10-year experience in France[J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 2011, 142(2): 378-383.
17. Mithilesh Kumar Das. Modern Pacemaker—Present and Future [M]. Rijeka: In Tech, 2011. 453-470.
18. DiMarco AF, Onders RP, Ignagni A, et al. Phrenic nerve pacing via intramuscular diaphragm electrodes in tetraplegic subjects[J]. Chest, 2005, 127(2): 671-678.
19. Judson JP, Glenn WW. Radio-frequency electrophrenic respiration: long-term application to a patient with primary hypoventilation[J]. JAMA, 1968, 203(12): 1033-1037.
20. Auerbach AA, Dobelle WH. Transtelephonic monitoring of patients with implanted neurostimulators [J]. Lancet, 1987,

综述

经蛛网膜下腔细胞移植治疗脊髓损伤的研究进展

A review of cell transplantation in subarachnoid for spinal cord injury

刘彦, 侯树勋

(中国人民解放军总医院第一附属医院骨科研究所 100048 北京市)

doi: 10.3969/j.issn.1004-406X.2012.06.19

中图分类号: R683.2, Q813.1 文献标识码: A 文章编号: 1004-406X(2012)-06-0572-05

促进脊髓损伤(SCI)后神经再生及脊髓神经功能修复的研究已有大量文献报道,而这些研究多是以细胞移植为背景,其中多种细胞在促进轴突再生、长距离延伸、再髓鞘化方面的优势被学者关注^[1-3]。随着大量研究的开展,细胞种类选择、细胞移植途径、移植时间窗等问题亦越来越突出。开放手术经脊髓实质内细胞移植损伤大,颅内感染、出血等并发症发生率较高;而蛛网膜下腔细胞移植损伤小、可重复移植、临床操作简单且部分已经用于临床,故研究^[4-6]较多。经蛛网膜下腔细胞移植治疗 SCI 主要有两种方法:通过脑室移植^[7-13]和腰椎穿刺移植^[14-16],综述如下。

1 经脑室细胞移植治疗 SCI

经脑室细胞移植多用于动物研究,高英茂等^[8]用孕

12d 胚胎大鼠神经上皮细胞,植入其父体侧脑室中,发现胚胎神经上皮细胞能够贴附脑室壁存活,并能分化为神经元和神经胶质细胞。柏宏亮等^[11]研究发现经大鼠第 4 脑室移植的神经干细胞团块多聚集于脊髓损伤区血管周围,且脊髓损伤区蛛网膜与周围组织的粘连可阻挡神经干细胞在蛛网膜下腔的播散。王力平等^[12]则发现大鼠侧脑室内可见到大量移植细胞,部分移植细胞向脑实质迁移,观察 10 周末发现移植的神经干细胞有成瘤现象。而孕 16d 胚胎大鼠海马细胞可以通过脑脊液在蛛网膜下腔内运输,向损伤区迁移,并能整合入损伤的脊髓组织内,且多分化为星形胶质细胞,较少分化成为少突胶质细胞^[7]。虽有报道微环境对移植细胞分化有影响^[17],但究竟何种因素参与这种影响目前尚难以确定。虽然王力平等^[12]发现有移植细胞向脑实质内迁移,但多数研究均未能提供定性证据说明神经干细胞可通过软脑膜、脊膜和室管膜侵入完整无损的神经组织中,提示这些被膜具有天然屏障作用。但神经干细胞移植后中、长期是否仍能存活,是否对非损伤区神经组织产

第一作者简介:女(1971-),主治医师,博士在读,研究方向:脊髓损伤

电话:(010)66848863 E-mail:liuyan17915230@yahoo.com.cn

8526: 224-225.

21. Noehomovitz ML, Dimarco AF, Mmtimer JT, et al. Diaphragm activation with intramuscular stimulation in dogs [J]. Am Rev Respir Dis, 1983, 127(3): 325-329.
22. Onders RP, Elmo M, Khansarinia S, et al. Complete world-wide operative experience in laparoscopic diaphragm pacing: results and differences in spinal cord injured patients and amyotrophic lateral sclerosis patients [J]. Surg Endosc, 2009, 23(7): 1433-1440.
23. Anthony F, DiMarco AF. Phrenic nerve stimulation in patients with spinal cord injury [J]. Respir Physiol Neurobiol, 2009, 169(2): 200-209.
24. 谢秉熙, 陈家良, 李志平, 等. 体外膈肌起搏对慢阻肺膈肌功能康复的研究(I): 对慢阻肺潮气量的影响 [J]. 中山大学学报, 1987, 8(3): 32-36.
25. 谢秉熙, 陈家良, 陈境弟, 等. 体外膈肌起搏在 X 线荧光屏下对慢阻肺患者膈肌运动影响的观察 [J]. 中山大学学报, 1988, 9(2): 74-76.
26. 陈仁栋, 吴爱荣. 体外膈肌起搏治疗顽固性呃逆 50 例 [J]. 临床内科杂志, 1992, 9(2): 41.

27. 张爱兰. 膈肌起搏排痰在肺部感染时的应用 [J]. 医学论坛杂志, 2004, 25(2): 13-14.
28. 李永勤, 王胜军, 蔡瑞军, 等. 自主式植入膈肌起搏器的实验研究 [J]. 中国医疗器械杂志, 2004, 28(1): 16-18.
29. Krieger AJ, Danetz I, Wu SZ, et al. Electrophrenic respiration following anastomosis of phrenic with branchial nerve in the cat [J]. J Neurosurg, 1983, 59(2): 262-267.
30. Krieger LM, Krieger AJ. The intercostals 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): 1255-1266.
31. Walter JS, Wurster RD, Zhu Q, et al. Respiratory muscle pacing with chronically implanted intramuscular permaloc electrodes: a feasibility study [J]. J Rehabil Res Dev, 2011, 48(2): 103-104.
32. Dibidino R, Morrison A. Laparoscopic Diaphragm Pacing for Tetraplegia [M]. Ottawa: CADTH, 2009. 115.

(收稿日期: 2011-10-14 修回日期: 2011-12-27)

(本文编辑 卢庆霞)