

急性脊髓损伤并发肺损伤机制的研究进展

Advances in the mechanism of lung injury combined with acute spinal cord injury

顾一飞, 杨立利, 袁文

(第二军医大学附属长征医院脊柱外科 200003 上海市)

doi: 10.3969/j.issn.1004-406X.2012.12.14

中图分类号: R683.2, R563 文献标识码: A 文章编号: 1004-406X(2012)-12-1121-04

急性脊髓损伤(spinal cord injury, SCI)是脊柱外科的常见伤病之一,多由高处坠落、交通事故、工业及建筑业事故及运动损伤造成。急性 SCI 后呼吸系统并发症是造成患者早期死亡的主要原因^[1]。据报道,SCI 患者呼吸系统并发症的发生率在 67%左右,以呼吸功能障碍、肺炎等最为常见^[2]。以往认为急性 SCI 患者容易发生呼吸系统并发症的主要原因是颈 SCI 平面高,导致患者呼吸肌无力、呼吸机能减退、咳嗽和清除分泌物的能力下降,加之平卧体位导致排痰不畅、肺细支气管痰栓堵塞等^[3]。对于高位截瘫用这一观点来解释早期发生呼吸衰竭和肺部感染的原因无可非议,但是对于较低位置的 SCI,显然是不充分的。近年来一些研究明确了急性 SCI 后早期可以出现肺出血、水肿和细胞渗出等病理改变,提示急性 SCI 可直接造成肺损伤,这种病理改变可能是急性 SCI 后早期发生感染和呼吸衰竭甚至死亡的病理基础。现就急性 SCI 后肺部损害发生机制的相关研究进展综述如下。

1 急性 SCI 并发肺损伤的病理学证据

近年来,国内外学者相继在动物急性 SCI 后早期的肺组织大体解剖和组织切片中发现了不同程度肺损伤的病理学证据。Leal Filho 等^[4]使用气囊挤压法制作大鼠 SCI 模型,发现实验组大鼠伤后 24h 即可在大体标本上观察到明显的肺水肿,同时肺水肿指数比对照组显著性升高。南国新等^[5]以 Allen's 法对大鼠 T10 段脊髓行 10×2.5g·cm 力度的打击,发现实验组大鼠伤后 12h 大体标本可出现肺部出血和水肿,伤后 3d 最为严重;而肺组织切片在伤后 6h 即可出现散在肺泡毛细血管出血,伤后 3d 达到高峰。Gris 等^[6]对大鼠 T4 段脊髓行钳夹致伤,发现伤后 12h 起大鼠的肺组织切片可观察到明显的肺泡内出血及中性粒细胞、巨噬细胞的渗出。唐勇等^[7]对大鼠 C7 段脊髓行 10×2.5g·cm

力度的改良 Allen's 法打击,在伤后 24h 实验组大鼠肺组织切片可见肺泡壁增厚,点状出血点,肺泡内分泌物增多,红细胞数目增加,同时肺通透指数上升;伤后 3d 出血、水肿达到高峰,并出现部分肺泡塌陷合并有肺大泡形成。上述研究结果均证实了急性 SCI 早期肺组织可出现出血、水肿和细胞渗出等病理表现,提示 SCI 后呼吸功能并不单纯是因为呼吸肌无力,有可能是 SCI 直接通过某些途径造成了肺组织的损伤,而以此为基础促进了一系列肺部并发症的发生,最终导致严重的呼吸功能障碍。

2 急性 SCI 造成肺损伤可能的相关机制

2.1 神经源性肺水肿

目前对于急性 SCI 后肺损伤机制的相关研究中,最受关注的就是神经源性肺水肿(neurogenic pulmonary edema, NPE)。NPE 是中枢神经系统病变后出现的严重急性并发症,包括急性 SCI 在内的多种中枢神经系统的病变都有可能引起 NPE 的发生,其典型的病理学特征为肺血管瘀血、富含蛋白的水肿液渗出和肺泡内出血^[8]。NPE 不但起病急,治疗困难,病死率高,而且还为 SCI 后的肺部感染提供了一个易感环境,直接导致肺内氧弥散障碍,继而引起严重的低氧血症,并可进一步发展为急性肺损伤/急性呼吸窘迫综合征(ALI/ARDS)^[9]。但早期的相关研究都集中于以蛛网膜下腔出血和颅脑外伤等脑损伤所致的 NPE,直到近年来,才有学者着手研究 SCI 与 NPE 之间的关系。

尽管研究者们对 NPE 的形成提出了各种不同的观点,但这些观点都有一个共同的理论基础,即中枢神经系统损伤造成的交感神经系统功能紊乱是导致肺水肿发生最重要的因素。1976 年,Theodore 和 Robin^[10]提出了著名的冲击伤理论(blast theory)。该理论认为中枢神经系统损伤导致了交感神经系统的全身性激活,引发了儿茶酚胺类物质的大量释放,这一被称之为“儿茶酚胺风暴”的病理生理过程进而引起了全身血管收缩,动脉血压急剧增高,体循环大量血液进入肺循环内,毛细血管床有效滤过压急剧增高,导致大量体液滞留在肺组织间隙,形成肺水肿;同时体内大量释放组胺和缓激肽等血管活性物质,从而使血管通

第一作者简介:男(1987-),硕士研究生,研究方向:脊柱外科

电话(021)81886806 E-mail: guyifei0001@126.com

通讯作者:袁文 E-mail: yuanwenspine@gmail.com; 杨立利 E-mail: orthoyang@sina.com

透性增加,血浆蛋白外渗,进一步加重了肺水肿。这一理论的提出为之后 NPE 的研究奠定了基本的理论基础,并在近年来针对急性 SCI 的实验研究中得以证实。Leal Filho 等^[4]使用 BESE 多导生理记录仪测量了大鼠在脊髓不同程度损伤后收缩压、舒张压和心率的连续变化,并与肺损伤程度进行了相关性分析,提出急性 SCI 后出现的全身血流动力学改变可以引起肺循环超载和肺血管收缩,并最终导致 NPE 的发生。Sedy 等^[11]指出 SCI 后交感神经兴奋引发的全身血管收缩,与随之而来的压力感受器反射性心动过缓、血容量再分配是 NPE 的主要发病机制,而使用 α -1 受体阻滞剂哌唑嗪、 α -2 受体阻滞剂育亨宾或钙通道阻滞剂硝苯地平对实验大鼠进行预处理可以预防或减缓 SCI 后 NPE 的发生发展过程。这些研究结果进一步证实和补充了冲击伤理论。

有研究认为引起 NPE 的交感神经功能紊乱可能与位于下丘脑、脑干和脊髓的血管运动中枢的某些神经核团密切相关,这些核团被称为 NPE 的“激发区”^[8]。脑和脊髓损伤时,很有可能是这些核团的直接损伤或者由于破坏了脊髓通路导致与下位中枢或外周神经系统的失联系而引起了交感神经功能的紊乱。而其中最为重要的核团是延髓的 A1 至 A5 区、孤束核、内侧网状核以及迷走神经背核;某些下丘脑的核团如室旁核和背内侧核也在 NPE 发生过程中起到一定的作用^[12]。在正常生理情况下,位于脊髓 T2 段控制心血管运动的交感节前神经元和位于 T8 段控制肾上腺髓质的交感节前神经元可以接受来自延髓的投射,SCI 后可能由于相应脊髓通路的破坏而导致相应靶器官功能紊乱,引发交感神经系统的紊乱^[13]。

此外,中枢神经系统损伤后出现的颅内高压也会导致交感神经功能紊乱,进而引发或加重肺水肿。由于颅骨和椎管的密闭结构,颅内及椎管内出血、压迫或其他损伤因素都有可能使颅内压迅速升高。颅内压升高时脑组织的受压缺血可导致全身血管在自主神经反射作用下代偿性收缩^[14]。如通过气囊迅速膨胀压迫大鼠胸段脊髓,可以检测到大鼠颅内压的急剧升高同时伴随 NPE 的发生^[15]。亦有肺毛细血管渗透性学说认为在 NPE 的发生中,通过交感神经系统的介导作用,引起肺血管内皮细胞内 Ca^{2+} 浓度的增高,作用于细胞骨架,引起细胞收缩,细胞间隙扩大;并可造成内皮细胞连接松弛脱落,引起毛细血管通透性增加,蛋白质大量渗出,形成肺水肿^[16]。

目前已有研究确定了一些与 NPE 发生过程中交感兴奋和内皮损伤有关的血管活性介质。Hamdy 等^[17]发现交感神经末梢兴奋,释放神经肽 Y 在肺循环中原位作用于 Y3 受体,可增加肺血管壁通透性,导致肺水肿;而一氧化氮可降低交感神经活性,防止微血管压力及血管通透性增加,从而降低 NPE 的发生,如果使用一氧化氮合酶抑制剂抑制一氧化氮则可加重 NPE。Sedy 等^[18]随后的研究证实了一氧化氮对 SCI 引起的 NPE 同样有保护作用。此外,内皮素-1 (endothelin, ET-1) 选择性作用于肺血管,使肺各级血

管收缩,血流动力学改变,白细胞、血小板在毛细血管聚集,肺血流阻力增加;随着缺血、缺氧加重,滞留于肺内的白细胞坏死,释放出蛋白酶类、氧自由基、磷脂酶 A2 等活性物质,使血管壁受损,通透性增加,肺水肿形成^[19]。Kondo 等^[20]发现使用兴奋性氨基酸受体激动剂可以诱发 NPE,而阻滞剂可缓解由此引起的 ARDS,提示兴奋性氨基酸可能部分介导了 NPE 的中枢启动作用。

值得一提的是,近年来的研究发现麻醉方式和麻醉药物的种类对 NPE 的发生也有重要的影响作用。使用异氟烷吸入麻醉的大鼠较水合氯醛腹腔注射麻醉的大鼠在 SCI 后产生更严重的 NPE^[21]。在临床上,低浓度异氟烷的这种作用有可能加重 SCI 患者呼吸系统症状,增加术后发生严重并发症的风险,因此对于 SCI 患者最好采用全静脉麻醉或静吸复合麻醉的方法^[22],避免单纯的吸入麻醉。亦有类似的实验比较了戊巴比妥和氯胺酮-甲苯噻嗪混合麻醉对 SCI 大鼠的作用,其中氯胺酮-甲苯噻嗪组大鼠的全身血压比基线值仅升高 13%,而戊巴比妥组大鼠全身血压却升高了 2 倍,并出现了更为严重的肺水肿^[23]。这些研究结果为今后 SCI 手术治疗过程中麻醉药物和麻醉方式的选择提供了一定的参考依据。

2.2 全身炎症反应

目前也有一些学者认为 SCI 后可出现全身炎症反应综合征(system inflammatory response syndrome, SIRS),进而造成急性肺损伤等严重的组织损伤。Moore 等^[24]于 20 世纪 90 年代提出的“二次打击”(two-hit)理论指出,创伤作为第一次打击使机体处于中等状态 SIRS;如果继发严重感染或休克等形成第二次打击,放大了已经存在的炎症状态,形成过度的 SIRS,从而表现出以 ALI/ARDS 为首要损害的 MODS。而 Gris 等^[9]的研究证实了 SCI 后的全身炎症反应可造成肺和其他器官的损伤。

中心粒细胞和单核细胞是 SCI 后全身炎症反应中的主要炎症细胞。急性 SCI 后的全身炎症反应通过激活循环中的炎性细胞,增强其在渗出过程中的攻击性,增加肺血管内皮层的粘附性和/或通透性实现对肺的攻击^[6]。SCI 发生后全身循环中即刻出现的大量促炎性细胞因子和趋化因子,促进中性粒细胞大量增殖并获得了更高的氧化爆发活性^[25,26]。Bao 等^[27]通过对血液样本的检测,发现与对照组相比,急性 SCI 患者血液样本中的中性粒细胞和单核细胞氧化呼吸活性明显增高,氧自由基产生量、参与诱导氧化爆发的关键酶及促炎性转化因子 NF- κ B 的表达亦明显增高,提示 SCI 后循环中的中性粒细胞被激活。既往的研究也表明在诸如烧伤、胰腺炎、重度感染等多种疾病造成的全身炎症反应中,都会出现中性粒细胞激活并向肺组织浸润,进而引发肺损伤^[28-30]。尽管这些引起肺损伤的原发病可能各不相同,但发病过程中却有着一个相同的特点,即激活的炎症细胞向肺内迁移并积聚。有研究证明 SCI 后的全身炎症反应中亦存在着类似的现象:被激活的中性粒细胞和单核细胞不仅可以进入损伤的脊髓组织参与脊髓的继

发性损伤,还可以经循环迁移渗出到肺组织、肾脏组织和肝组织中,释放氧自由基、脂类介质、氧化酶和蛋白水解酶等细胞毒性物质,诱发或扩大相应脏器的损伤^[9]。

中性粒细胞渗出的机制主要为粘附分子水平上调和血管内膜改变。在粘附分子和相关趋化因子受体表达的共同作用下,炎症细胞以渗出途径通过肺部广泛的血管床进入组织中。同时在 SCI 即刻至数日内分别检测出肺组织中髓过氧化物酶、ED-1、环氧化酶-2、基质金属蛋白酶-9、脂质过氧化物酶等中性粒细胞和巨噬细胞活性标志物的高表达,提示这些炎症细胞在 SCI 后进入肺组织并得以活化^[6]。

有研究表明,SCI 引起的全身炎症反应及随之而来的器官损伤具有一定的特异性。Bao 等^[27]研究发现,与其他严重的多发伤患者相比,急性 SCI 患者全身炎症反应的情况更加剧烈,且并不随损伤节段改变而发生改变。这样的差异可能与中枢神经系统损伤的特异性相关,但具体原因目前尚不明确。Gris 等^[6]认为这可能是由于损伤的脊髓细胞产生、释放促炎症细胞因子和其他刺激蛋白并透过损伤的血脑屏障进入循环所致。Baumann 等^[8]认为全身炎症反应可能同时参与了 NPE 的产生和维持。但 Sedy 等^[12]却认为 NPE 的发生是纯粹的神经-体液过程,与全身炎症反应完全无关,NPE 和全身炎症反应这两者是相互独立的病理过程。目前学术界对这两者间的关系尚未达成共识。

3 展望

呼吸系统并发症是急性 SCI 后最严重的并发症和最常见的死亡原因,影响 SCI 患者的预后,已引起了人们的重视。目前对急性 SCI 后肺部损害发生机制的研究已取得了一定的进展,尤其是对急性 SCI 后全身炎症反应、血流动力学以及肺血管通透性机制的进一步探索,为今后早期诊断并采取积极有效的预防和治疗措施提供了依据。而对急性 SCI 并发肺损伤治疗措施的研究大多还停留在基础实验阶段,目前已有有人提出通过改善血流动力学和改善炎症反应等来治疗脊髓损伤的思想^[31],但临床应用还有待进一步探讨。由于急性 SCI 后由众多炎症介质和血管活性物质构成了复杂网络和瀑布效应,针对细胞因子以及细胞信号转导通路调控层面的干预有可能从根本上解决这一棘手难题。相信随着研究的进一步深入,最终能为治疗 SCI 后严重呼吸系统并发症找到一条有效可行的途径,从而提高疾病的治愈率和患者的生存质量。

4 参考文献

- DeVivo MJ, Black KJ, Stover SL. Causes of death during the first 12 years after spinal cord injury [J]. Arch Phys Med Rehabil, 1993, 74(3): 248-254.
- Jackson AB, Groomes TE. Incidence of respiratory complications following spinal cord injury [J]. Arch Phys Med Rehabil, 1994, 75(3): 270-275.
- Urdaneta F, Layon AJ. Respiratory complications in patients

with traumatic cervical spine injuries: case report and review of the literature [J]. J Clin Anesth, 2003, 15(5): 398-405.

- Leal Filho MB, Morandin RC, de Almeida AR, et al. Hemodynamic parameters and neurogenic pulmonary edema following spinal cord injury: an experimental model [J]. Arq Neuropsiquiatr, 2005, 63(4): 990-996.
- 南国新, 廖维宏, 伍亚民, 等. 大鼠急性脊髓损伤后肺组织的病理改变及其意义[J]. 中国脊柱脊髓杂志, 2007, 17(3): 214-217.
- Gris D, Hamilton EF, Weaver LC. The systemic inflammatory response after spinal cord injury damages lungs and kidneys [J]. Exp Neurol, 2008, 211(1): 259-270.
- 唐勇, 杨立利, 袁文, 等. P 物质在大鼠急性颈脊髓损伤后肺水肿中的作用[J]. 中国脊柱脊髓杂志, 2011, 21(11): 919-922.
- Baumann A, Audibert G, McDonnell J, et al. Neurogenic pulmonary edema [J]. Acta Anaesthesiol Scand, 2007, 51(4): 447-455.
- Chen HI. From neurogenic pulmonary edema to fat embolism syndrome: a brief review of experimental and clinical investigations of acute lung injury and acute respiratory distress syndrome [J]. Chin J Physiol, 2009, 52(5 Suppl): 339-344.
- Theodore J, Robin ED. Speculations on neurogenic pulmonary edema (NPE) [J]. Am Rev Respir Dis, 1976, 113(4): 405-411.
- Sedy J, Zicha J, Nedvidkova J, et al. The role of sympathetic nervous system in the development of neurogenic pulmonary edema in spinal cord-injured rats [J]. J Appl Physiol, 2012, 112(1): 1-8.
- Sedy J, Zicha J, Kunes J, et al. Mechanisms of neurogenic pulmonary edema development [J]. Physiol Res, 2008, 57(4): 499-506.
- Viltart O, Mullier O, Bernet F, et al. Motor cortical control of cardiovascular bulbar neurones projecting to spinal autonomic areas[J]. J Neurosci Res 2003, 73(1): 122-135.
- Sedy J. The rapidity of intracranial pressure increase reflects the grade of neurogenic pulmonary edema [J]. J Clin Anesth, 2008, 20(6): 479-480.
- Sedy J, Zicha J, Kunes J, et al. Rapid but not slow spinal cord compression elicits neurogenic pulmonary edema in the rat [J]. Physiol Res, 2009, 58(2): 269-277.
- Pyeron AM. Respiratory failure in the neurological patient: the diagnosis of neurogenic pulmonary edema [J]. J Neurosci Nurs, 2001, 33(4): 203-207.
- Hamdy O, Maekawa H, Shimada Y, et al. Role of central nervous system nitric oxide in the development of neurogenic pulmonary edema in rats [J]. Crit Care Med, 2001, 29(6): 1222-1228.
- Sedy J, Zicha J, Kunes J, et al. The role of nitric oxide in the development of neurogenic pulmonary edema in spinal cord-injured rats: the effect of preventive interventions [J]. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol, 2009, 297 (4):

综述

急性脊髓损伤后深静脉血栓的预防及相关研究进展

Review on the prevention of deep vein thrombosis
in acute spinal cord injury

刘 云, 肖增明

(广西医科大学第一附属医院脊柱骨病外科 530021 广西南宁市)

doi: 10.3969/j.issn.1004-406X.2012.12.15

中图分类号: R683.2, R619 文献标识码: A 文章编号: 1004-406X(2012)-12-1124-05

深静脉血栓(deep vein thrombosis, DVT)形成是急性脊髓损伤(acute spinal cord injury, ASCI)患者的主要并发症之一,发生率和死亡率都较高。据统计显示,脊髓损伤后 DVT 的发生率最高可达 100%^[1-3],但 50%~80% 的患者无临床症状,同时 50% 以上的患者物理检查正常,而且临床

表现缺乏特异性,所以存在着较高的漏诊率和误诊率^[4]。以往应用普通肝素是预防 DVT 的主要方法,但总体疗效并不令人满意,且存在诸如骨质疏松、肝素诱导性血小板减少等并发症。目前国内对 ASCI 后 DVT 及相关并发症的危害性重视不够,对其预防方法也一直存在较大的争议。笔者对 ASCI 后 DVT 的预防及相关研究进展作一综述。

第一作者简介:男(1984-),在读硕士,研究方向:脊柱外科
电话:(0771)5350189 E-mail:liuyun200450250@sina.com
通信作者:肖增明 E-mail:xiaozengming@126.com

1 ASCI 后 DVT 形成的机理及临床表现

目前 ASCI 后 DVT 形成机理尚不十分明确。1856 年

- 1111-1117.
19. Poulat P, Couture R. Increased pulmonary vascular permeability and oedema induced by intrathecally injected endothelins in rat [J]. Eur J Pharmacol, 1998, 344(2-3): 251-259.
20. Kondo H, Feng GG, Nishiwaki K, et al. A role for L-glutamate ionotropic receptors in the development of rat neurogenic pulmonary edema [J]. Eur J Pharmacol, 2004, 499(3): 257-263.
21. Sedy J, Urdzikova L, Likavcanova K, et al. Low concentration of isoflurane promotes the development of neurogenic pulmonary edema in spinal cord injured rats[J]. J Neurotrauma, 2007, 24(9): 1487-1501.
22. 张劲博, 邹最, 石学银, 等. 异氟烷对大鼠急性脊髓损伤后神经源性肺水肿的影响[J]. 中国矫形外科杂志, 2009, 17(8): 617-620
23. Leal Filho MB, Morandin RC, de Almeida AR, et al. Importance of anesthesia for the genesis of neurogenic pulmonary edema in spinal cord injury [J]. Neurosci Lett, 2005, 373(2): 165-170.
24. Moore FA, Moore EE. Evolving concepts in the pathogenesis of postinjury multiple organ failure [J]. Surg Clin North Am, 1995, 75(2): 257-277.
25. Campbell SJ, Perry VH, Pitossi FJ, et al. Central nervous system injury triggers hepatic CC and CXC chemokine expression that is associated with leukocyte mobilization and recruitment to both the central nervous system and the liver [J]. Am J Pathol, 2005, 166(5): 1487-1497.
26. Wang CX, Olschowka JA, Wrathall JR. Increase of interleukin-1beta mRNA and protein in the spinal cord following experimental traumatic injury in the rat[J]. Brain Res, 1997, 759(2): 190-196.
27. Bao F, Bailey CS, Gurr KR, et al. Increased oxidative activity in human blood neutrophils and monocytes after spinal cord injury [J]. Exp Neurol, 2009, 215(2): 308-316.
28. O'Brien G, Shields CJ, Winter DC, et al. Cyclooxygenase-2 plays a central role in the genesis of pancreatitis and associated lung injury [J]. Hepatobiliary Pancreat Dis Int, 2005, 4(1): 126-129.
29. Sunil VR, Connor AJ, Zhou P, et al. Activation of adherent vascular neutrophils in the lung during acute endotoxemia [J]. Respir Res, 2002, 3(1): 21-31.
30. Baskaran H, Yarmush ML, Berthiaume F. Dynamics of tissue neutrophil sequestration after cutaneous burns in rats [J]. J Surg Res, 2000, 93(1): 88-96.
31. Bao F, Omana V, Brown A, et al. The systemic inflammatory response after spinal cord injury in the rat is decreased by $\alpha 4 \beta 1$ integrin blockade[J]. J Neurotrauma, 2012, 29(8): 1626-1637

(收稿日期:2012-02-02 修回日期:2012-03-14)

(本文编辑 卢庆霞)