

DOI: 10.3969/j.issn.1006-9771.2014.02.012

· 综述 ·

## 颈髓损伤后呼吸肌功能障碍修复的研究进展

周雅, 洪毅, 姜树东, 白金柱

**[摘要]** 颈髓损伤后呼吸功能障碍是伤后早期死亡的首要原因, 可通过电刺激、磁刺激、神经移位术、细胞移植等手段对患者的呼吸功能进行修复。本文将颈髓损伤后呼吸肌功能障碍的解剖基础、临床表现、修复技术方法等做一综述。

**[关键词]** 脊髓损伤; 呼吸肌; 功能障碍; 修复; 电刺激; 磁刺激; 神经移位术; 细胞移植; 综述

**Advance in Restoration of Respiratory Muscle Dysfunction after Cervical Spinal Cord Injury (review)** ZHOU Ya, HONG Yi, JIANG Shu-dong, et al. Capital Medical University School of Rehabilitation Medicine, Beijing Bo'ai Hospital, China Rehabilitation Research Center, Beijing 100068, China

**Abstract:** Respiratory dysfunction is the primary cause of death early after cervical spinal cord injury, and it can be restored by electrical stimulation, magnetic stimulation, nerve transfer surgery, and cell transplantation. This paper reviewed the anatomy, clinical manifestations, and associated restoration techniques of respiratory muscle dysfunction after cervical spinal cord injury.

**Key words:** spinal cord injury; respiratory muscle; dysfunction; restoration; electrical stimulation; magnetic stimulation; nerve transfer surgery; cell transplantation; review

**[中图分类号]** R651.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1006-9771(2014)02-0148-05

**[本文著录格式]** 周雅, 洪毅, 姜树东, 等. 颈髓损伤后呼吸肌功能障碍修复的研究进展[J]. 中国康复理论与实践, 2014, 20(2): 148-152.

颈髓损伤是一种严重的致残性疾病, 随着交通运输、建筑等行业的发展, 其发生率逐年升高。颈髓损伤后呼吸系统并发症的发生率为 36%~67%, 是颈髓损伤患者死亡的首要原因。而在伤后早期阶段死亡的首要原因为呼吸肌动力下降或衰竭引起呼吸功能障碍, 占全部死亡患者的 80.2%<sup>[1]</sup>。随着医疗技术的进步, 因颈髓损伤致呼吸功能障碍可通过电刺激、磁刺激、神经移位术等手段对患者的呼吸功能进行修复, 从而提高患者的生活质量和生存率。本文将就这一领域的最新进展进行阐述和总结。

### 1 颈髓损伤致呼吸肌动力下降的解剖基础和临床表现

#### 1.1 呼吸肌及其神经支配

呼吸生理表明, 中枢神经系统对呼吸的调节是通过膈神经和肋间神经控制膈肌(最主要呼吸动力肌)和肋间肌(次要辅助呼吸动力肌)收缩来实现的。颈髓呼吸性神经元大部分是同侧性向下行的轴索, 与下部颈髓膈神经核的膈肌运动神经元突触性连接<sup>[2]</sup>。膈神经核位于 C<sub>4</sub> 前柱中央, 膈神经的起源支由 C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub> 的神经前根发出, 膈神经含有髓运动纤维约 3000 根, 膈肌收缩而增加的通气量占平静呼吸时通气量的 3/4~4/5<sup>[3]</sup>。肋间神经由 T<sub>2</sub>~T<sub>11</sub> 神经前支形成, 支配肋间内、外肌的 T<sub>2</sub>~T<sub>6</sub> 含运动纤维 600~1000 根。肋间外肌是吸气肌, 肋间内肌是呼气肌, 但在上胸廓, 肋间外肌比肋间内肌强 5~6 倍, 因此同时兴奋时其功能是吸气<sup>[3-4]</sup>。

#### 1.2 颈髓损伤致呼吸肌动力下降的临床表现

高位颈髓(C<sub>1</sub>~C<sub>3</sub>)损伤时, 不仅肋间肌功能丧失殆尽, 而且膈神经支配的膈肌也处于完全瘫痪状态, 更严重者延髓呼吸中枢亦可同时受到波及。此类患者由于几乎所有的呼吸肌均已麻痹, 在损伤后需要立即、永久的通气支持, 以维持生命<sup>[1,5-6]</sup>。

中位颈髓(C<sub>3</sub>~C<sub>5</sub>)损伤时, 因损伤到膈神经, 导致主要的呼吸肌功能障碍, 这时机体不能维持足够的肺活量和呼吸强度, 患者咳嗽无力, 不能有效地清除肺分泌物。另外患者仰卧位时腹腔器官向头端移位, 挤压膈肌导致膈肌运动受限而影响呼吸功能。膈神经主要起自 C<sub>3</sub>~C<sub>5</sub> 神经根, 但不同人体的起源情况具有多样性, 这是严重颈髓损伤患者早期死亡率表现出节段性差异的解剖学基础, 也是 C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub> 相同节段损伤的不同患者呼吸功能存在差异的解剖学基础<sup>[1,5]</sup>。

低位颈髓(C<sub>5</sub>~C<sub>8</sub>)损伤时, 影响到肋间肌和腹部肌肉的运动。吸气和呼气肌力减弱是引起呼吸困难的主要原因。肋间肌功能的变化导致吸气时胸廓出现向内的反向运动。除了伴发其他损伤如脑损伤、心肺损伤、肺水肿或肺部感染后呼吸困难的患者外, 多数不需要机械通气支持, 只需进行常规处理, 包括解痉、化痰药物的应用, 定时翻身拍背, 并随时准备吸痰管经鼻插入气管内吸痰<sup>[4-5]</sup>。

### 2 呼吸性功能电刺激

呼吸性功能电刺激是指通过电脉冲刺激与呼吸相关的神经与肌肉, 产生一种近似生理状态的呼吸运动, 从而有助于患者自主呼吸恢复与改善的技术。根据电极刺激的不同位置分为膈

基金项目: 中央级公益性科研院所基本科研业务费专项基金(No. 2013CZ-4)。

作者单位: 1.首都医科大学康复医学院, 北京市 100068; 2.中国康复研究中心北京博爱医院, 北京市 100068。作者简介: 周雅(1987-), 女, 新疆乌鲁木齐人, 硕士研究生, 主要研究方向: 脊柱脊髓损伤的康复。通讯作者: 洪毅(1958-), 男, 辽宁辽阳市人, 硕士, 主任医师。

神经电刺激(phrenic nerve pacing, PNP)、膈肌运动点电刺激(diaphragm motor point pacing systems, DMPP)、肋间神经电刺激(intercostal nerve stimulation, INS)和高频脊髓电刺激(high frequency spinal cord stimulation, HF-SCS)。

## 2.1 PNP

PNP是通过电脉冲刺激膈神经,引起膈肌持续而有节律地收缩,构成近似的生理呼吸运动。这种功能性的电刺激(functional electric stimulation, FES)分为以下两种:①电流兴奋运动神经纤维,产生神经冲动,向下传到神经末梢,再经过电-化学-电传递,通过膈神经肌肉接头兴奋膈肌细胞(纤维),引起膈肌收缩,这是离心性FES;②因为膈神经是混合神经,所以在运动神经受到刺激兴奋时,感觉神经也会受到刺激兴奋,形成神经冲动向上传导到脊髓,经过反射机制可以间接影响膈肌收缩,这是向心性FES<sup>[7-8]</sup>。

**2.1.1 体外PNP** 体外PNP即经发射器、导线和体表电极刺激膈神经使膈肌收缩的起搏方法。体外膈肌起搏器(EDP)的体表电极放置于颈左右侧胸锁乳突肌外缘下1/3处,以保证电刺激器放出电脉冲,经胸锁乳突肌的神经纤维传至膈神经,使膈肌收缩。中山医科大学谢秉熙于1987年研制了EDP,主要应用于慢性阻塞性肺病、慢性呼吸衰竭等疾病的辅助通气治疗,取得一定疗效<sup>[9]</sup>。陈云山等报道20例肺心病患者应用EDP,动脉血氧分压(PaO<sub>2</sub>)从(6.3±2.29) kPa提高至(7.07±2.37) kPa ( $P<0.01$ ),二氧化碳分压(PaCO<sub>2</sub>)从(6.77±1.28) kPa下降至(6.27±1.49) kPa ( $P<0.01$ ),认为EDP能有效提高PaO<sub>2</sub>,降低PaCO<sub>2</sub><sup>[10]</sup>。杨生岳等应用EDP治疗高原慢性肺源性心脏病缓解期患者膈肌疲劳,跨膈压(Pdi,即评定膈肌收缩力最直接的指标)从刺激前(5.09±0.65) kPa上升至(7.05±0.72) kPa,表明EDP对缓解膈肌疲劳、恢复膈肌动力、提高呼吸功能有一定效果<sup>[11]</sup>。但目前国内体外PNP用于恢复颈髓损伤后呼吸肌动力的文献鲜有报道。

**2.1.2 体内植入式PNP** 1950年, Sarnoff首次应用电刺激引起膈肌舒缩运动治疗小儿麻痹症并发膈肌麻痹的患者<sup>[12]</sup>。1969年, Glenn等发明了植入体内的高频诱导型膈神经刺激器,并于1972年首次用于治疗高位截瘫患者的通气功能障碍<sup>[13-14]</sup>。20世纪70年代以后, Auerbach等报道已有1000多例患者接受PNP治疗,许多患者已持续10年以上生活自理,很少有呼吸道感染发生,比常规机械辅助呼吸并发症少得多<sup>[15]</sup>。

手术方法即在左右两侧膈神经安装膈神经刺激器,一次仅做一侧,间隔2周,通过体外控制盒可单独刺激一侧或两侧同步刺激。常规安放体内电极的入路有两种<sup>[16]</sup>。①经锁骨上入路:在锁骨上2 cm做长约5 cm的横切口,在前斜角肌表面探到膈神经,用电刺激测试成功后,安放固定电极,将导线与皮下接收器接通。②经肋间入路:在前胸第2或3肋间做约10 cm切口,进入胸腔后在心脏上方5~10 cm的纵膈表面探到膈神经,电刺激测试成功后,安放固定电极,导线经前胸引出,与皮下接收器接通<sup>[15]</sup>。前者操作简便且手术风险小,但容易刺激臂丛神经造成颈部疼痛、麻木等术后并发症,且当颈部活动时电极易移位;后者操作可避开颈部复杂的神经丛,但手术风险大,后期逐渐转变为经胸腔镜植入,仍存在电极损坏后造成胸

膜粘连影响修理、电流扩散后引起心律不齐等缺点。

目前植入式膈神经刺激器的既有产品<sup>[8,17]</sup>局限于美国(Avery Biomedical Devices, Inc.; Synapse Biomedical, Inc.)和芬兰(AtroTech Oy)等个别发达国家的品牌系列。Synapse Biomedical, Inc.在2011年得到了美国食品和药物管理局(FDA)的批准, AtroTech Oy得到了欧盟的CE认证(CE0123), Avery Biomedical Devices, Inc.的产品也将进行临床三期试验。三者工作原理相同,差别在于刺激波的波形和电极形状的不同。国内张石江等研制植入式膈神经刺激器并用于治疗心衰患者的呼吸暂停综合征<sup>[18]</sup>,但国内植入式膈神经刺激器治疗颈髓损伤呼吸肌功能障碍的相关报道罕见。

目前国外主要通过腹腔镜、胸腔镜、纵膈镜3种微创手术来安置膈神经电刺激器。它们的主要目的是减小手术创伤和术中损伤膈神经的危险,降低围手术期死亡率等<sup>[19]</sup>。DiMarco等为5例患者利用腹腔镜植入膈神经刺激电极,术后数周后电刺激下吸气量增加1100~1240 ml<sup>[20]</sup>。Assouad等在不灌注的尸体上经纵膈镜方式植入膈神经电极,在人体解剖学上进行初步描述,具有可行性,为临床工作打下基础<sup>[8]</sup>。Assouad等进行活体动物实验,在9例母羊体内经胸腔镜穿刺植入膈神经电极,刺激膈神经能增加有效通气量,膈神经刺激经腱膜传递要比膈肌上传递后潮气量增加明显,术后只有1~2只母羊发生微量的腹膜血肿,其余无明显并发症<sup>[4]</sup>。

## 2.2 DMPP

1983年, Noehomovitz等在动物实验中采用膈肌运动点内植入电极进行刺激与PNP的效果相同,且无需游离膈神经,从而降低损伤膈神经的风险<sup>[21]</sup>。DiMarco<sup>[22]</sup>和 Onders<sup>[23]</sup>通过腹腔镜将电极植入膈肌的运动点来兴奋膈肌,他们使用目前DMPP系统较为成熟的产品即美国NeuRx RA/4刺激器,此为四通道经皮神经肌肉刺激系统,需要通过腹腔镜经皮下穿刺寻找膈肌运动点。由于膈肌运动点在膈肌的腹部皮肤表面不能分辨,因此在植入电极之前,利用腹腔镜检查,通过电刺激的方式刺激膈膜不同位置来确定膈肌运动点的准确位置,植入的关键在于找到正确的运动点使DMPP系统充分兴奋膈肌<sup>[24]</sup>。Jarosz等对8例颈髓损伤伴慢性呼吸功能障碍的患者进行治疗,其中5例患者电刺激成功,潮气量平均增长320 ml, PaO<sub>2</sub>从(6.67±1.48) kPa提高至(7.70±1.34) kPa ( $P<0.01$ ), PaCO<sub>2</sub>从(6.69±1.31) kPa下降至(6.19±1.38) kPa ( $P<0.01$ );另外3例经过训练后脱离呼吸机的时间也逐渐增加<sup>[25]</sup>。因为DMPP可以避免直接兴奋膈神经,与PNP相比可减少神经损伤的风险<sup>[17,23-24,26]</sup>。过去20年来,应用于脊髓损伤患者的研究表明,DMPP比PNP皮肤电极区域的感染率低<sup>[23,27]</sup>,但在临床广泛应用前仍需大量的手术成功案例来证明其在恢复颈髓损伤患者呼吸功能中的有效性。

## 2.3 INS

刺激肋间神经可兴奋肋间内、外肌,因此对膈神经损伤或坏死的患者,采用INS提高辅助呼吸肌的动力成为一种有效的途径。DiMarco等在动物实验中刺激第2肋间神经(T<sub>2</sub>)产生吸气量最大;在临床中,经T<sub>4</sub>~T<sub>5</sub>椎板切开,对5例男性进行肋间神经刺激,24周时最大潮气量达300~500 ml<sup>[17]</sup>。DiMarco等认为单独肋间刺激不足以恢复有效的呼吸功能,在一侧膈神经或



神经细胞团损伤的情况下, 进行一侧 PNP 配合另一侧的 INS 能较好恢复呼吸功能, 临床应用 2 例, 表明效果良好<sup>[28]</sup>。近年在比格犬的 C<sub>2</sub> 脊髓半切损伤动物实验中将椎板切开, 将电极安放在狗脊髓的硬膜外, HF-SCS 空间分布在背侧第 3、5、7 和腹侧第 3 肋间神经进行刺激, 结果表明同样可恢复呼吸功能<sup>[29]</sup>。

## 2.4 HF-SCS

HF-SCS 是一种通过刺激脊髓通路来激活与吸气相关的膈肌前运动神经元, 从而兴奋膈肌, 达到诱发自主呼吸的效果。

Kowalski 等利用 9 只 C<sub>1</sub> 脊髓损伤的 Sprague-Dawley 大鼠, 将 HF-SCS 放置在 T<sub>2</sub> 脊髓水平的腹侧硬脊膜外, HF-SCS 诱发自发呼吸的最大平均参数分别为 (23.3±1.4) Hz 和 (26.6±1.3) Hz, 通过膈肌肌电图测量, 结果出现复合运动单位和单个运动单位的动作电位<sup>[30]</sup>, 表明 HF-SCS 在上述参数下可诱发自主呼吸, 并且连续超过 60 min 的刺激后未发现膈肌疲劳的肌电图表现。

但由于膈神经解剖的个体差异性以及 HF-SCS 刺激通路介导机制的不明确性, 目前仅用于大量动物实验研究中, 极少数临床研究均是脊髓电刺激器与膈神经刺激相结合运用。Taira 等将脊髓电刺激器植入 6 例脑干或高位颈髓损伤的患者体内, 并将刺激电极沿颈部膈神经走行安放, 装置植入前胸, 在 4 年随访中患者通气质量有所改善, 未发现相关并发症<sup>[31-33]</sup>, 说明脊髓电刺激器与膈神经刺激相结合运用对改善高位颈髓损伤患者提高通气功能有效可行。

## 3 神经移位术

### 3.1 副神经移位至膈神经

Satomi 等发现在猫的脊髓腹侧前角内, 副神经脊髓支胞体与膈神经脊髓核有相似的神经元胞体定位, 为神经移接后、副神经神经元胞体功能的异化及重塑提供良好的条件<sup>[34]</sup>。

Wang 等选取 20 具成人尸体标本, 解剖并观察副神经、膈神经的走行特点, 并测量副神经发出胸锁乳突肌支后主干的宽度为 (1.55±0.11)~(1.61±0.46) mm, 厚度为 (0.53±0.18)~(0.57±0.24) mm; 膈神经的宽度为 (1.44±0.27)~(1.45±0.27) mm, 厚度为 (0.47±0.13)~(0.55±0.24) mm; 副神经的长度为 (9.48±1.02) cm, 副神经舌骨水平与膈神经起始点及膈神经与锁骨交点的距离分别为 (3.19±1.23) cm 和 (8.71±0.75) cm; 膈神经的长度为 (6.45±0.86) cm; 副神经发出胸锁乳突肌支后运动神经纤维含量为 (917±234)~(1104±254) 条, 膈神经运动神经纤维含量为 (836±311)~(1443±526) 条<sup>[35]</sup>。表明副神经可保证与膈神经无张力直接吻合。

Tubbs 等通过人体解剖学研究证实副神经与膈神经无张力吻合<sup>[36]</sup>。周许辉等的动物实验证明, 将 Sprague-Dawley 大鼠双侧副神经移位至膈神经 6 个月后运动纤维通过率为 (96.85±6.93)%, 与膈神经原位吻合组无显著性差异, 6 个月后膈肌逐渐饱满, 肌重逐渐恢复, 为正常对照组的 (97.23±4.07)%, 膈肌位移恢复率为 (95.53±5.19)%, 最大强直收缩张力的恢复率为 (98.21±4.37)%<sup>[37-38]</sup>。

Yang 等对 1 例 44 岁 C<sub>2</sub> 脊髓损伤的患者进行副神经移位至膈神经, 术前三者在透视下观察患者左侧膈肌活动度降低, 右侧膈肌完全瘫痪。脊髓损伤 11 个月前行右侧膈神经与脊髓副神经

斜方肌支的移位吻合术, 术后 6 个月右侧膈肌出现活动, 肺功能评价表明肺活量和潮气量有所提高, 术后 12 个月在无辅助通气的状态下进行户外活动<sup>[39]</sup>。有待大量临床手术成功病例来证明其恢复颈髓损伤患者呼吸功能中的有效性。

### 3.2 喉返神经移位至膈神经

Guth 等提出将喉返神经移位至膈神经恢复患者呼吸功能的理论<sup>[40]</sup>。Gauthier 等<sup>[41]</sup>、Vinit 等<sup>[42]</sup>认为喉返神经移位至膈神经后, 喉返神经的神经元会发生异化及重塑从而支配呼吸运动, 恢复其生理呼吸。Gauthier 等将大鼠左侧的喉返神经移位至膈神经, 用肌电图测量大鼠 5 个膈肌运动点, 5 个月后大鼠左侧膈肌的收缩力达到右侧的 (74.4±10)%, 随后切断右侧膈神经后使右侧膈肌瘫痪, 左侧膈肌收缩强度增至原来的 (148.7±14)%, 仍未出现明显的呼吸窘迫; 将 C<sub>2</sub> 颈髓横断后, 左侧膈肌收缩强度仍能保持到原来的 (126.8±27.2)%, 始终没有出现呼吸障碍<sup>[43]</sup>。可见通过喉返神经移位至膈神经可有效恢复大鼠的呼吸功能。由于此方法机制尚不明了, 因此仍处于大量动物实验阶段。

### 3.3 迷走神经移位至膈神经

迷走神经作为脑神经, 在颈髓损伤时仍具有活性, 能为失营养的膈神经提供营养; 迷走神经和膈神经的解剖相近, 放电节律、电位幅度基本一致, 内脏副交感(迷走)神经长入躯体运动神经(膈神经)并产生冲动作用于运动神经支配的器官存在可能。迷走神经移位膈神经重建呼吸功能的最大特点就在于能够恢复膈肌运动的自律性。李昕等在大鼠实验中评估迷走神经移位膈神经重建呼吸功能在高位颈髓损伤大鼠中的效果, 成年雌性 Sprague-Dawley 大鼠 (180~220 g, 30 只) 被分为实验组 (20 只) 和对照组 (10 只), 实验组行单侧迷走神经移位膈神经, 对照组行单侧膈神经与迷走神经显露、离断并游离, 观察 6 周。在 C<sub>2</sub> 横断后移植侧膈肌仍能继续工作 (89.36±41.88) s<sup>[6]</sup>。表明迷走神经移位膈神经可能是一种有效的重建高位颈髓损伤后呼吸功能的治疗方法。

但目前仍需大量动物实验对各时期膈神经及膈肌的恢复情况进行进一步的检测, 在有效可行的基础上验证长期安全性, 为临床应用打下基础。

## 4 神经移位术联合 PNP

Krieger 等为 6 例高位颈髓损伤的患者进行神经移位术, 并在术后给予 PNP 进行辅助。主要是将第 4 肋间神经近端与第 5 肋间隙进入胸腔的膈神经远端吻合, 大约位于膈肌以上 5 cm 处, 术后继续进行机械通气辅助呼吸, 于 3 个月后将 Avery 实验室生产的膈神经刺激器植入吻合口远端; 5 个月后所有患者在膈肌刺激器的作用下膈肌均恢复运动, 二氧化碳末潮气量 (ETCO<sub>2</sub>) 和潮气量均有所改善, 5 例患者均不需要机械通气辅助呼吸, 1 例死于非呼吸系统疾病。对于 C<sub>3-5</sub> 颈髓损伤患者, 伤及膈神经运动核且神经元轴突变性, 对电刺激无传递作用, 因此要恢复膈肌运动功能, 必须要建立起神经通路, 使其恢复神经支配, 在利用膈神经电刺激器来诱发膈肌兴奋, 恢复其呼吸功能<sup>[44]</sup>。

## 5 脊髓磁刺激

Lin 等将脊髓磁刺激运用在 6 只 C<sub>2</sub> 颈髓完全性损伤雄性犬

模型中, 用电磁线圈环绕在犬颈部 C<sub>5</sub>~C<sub>7</sub> 横断面的椎体处, 磁刺激参数为: 80% 磁场强度, 频率 20 Hz, 持续 1.2 s、间隔脉冲 3.8 s, 过程中记录磁刺激期间潮气量(VT)、气管压力(PTR)、PaCO<sub>2</sub> 的变化。结果表明, 在经过 2 h 的电磁刺激后潮气量平均从 0.31 L 增加至 0.42 L, 气管压力平均从 -3.95 cmH<sub>2</sub>O 下降到 -4.78 cmH<sub>2</sub>O, PaCO<sub>2</sub> 在颈髓横断后由正常的 (33.2±0.71) mmHg 升高到 (80.9±8.1) mmHg, 但在应用脊髓磁刺激 2 h 后降至 (74.5±6.2) mmHg, 证明磁刺激颈髓能有效增加颈髓完全性损伤的潮气量<sup>[45]</sup>。但目前尚无临床试验证明该方法的有效性。

## 6 嗅鞘细胞移植

嗅鞘细胞是目前发现的唯一一种在成熟阶段还具有生长能力的神经胶质细胞, 它同时具有星形胶质细胞和外周施万细胞特点, 并迁徙于周围神经系统和中枢神经系统中。既往动物实验发现, 移植的嗅鞘细胞能使脱髓鞘的轴突重新生成髓鞘, 为轴突提供良好微环境, 促进脊髓损伤修复, 因此利用嗅鞘细胞移植技术修复膈神经核部位的脊髓, 建立良好神经通路, 是一种可行的方法。Polentes 等将嗅鞘细胞移植到 C<sub>2</sub> 半切损伤大鼠的损伤部位, 将单纯 C<sub>2</sub> 半切损伤大鼠作为对照组, 根据膈肌和膈神经活动度的记录进行呼吸肌功能恢复的评估。然而在对侧 C<sub>1</sub> 行脊髓半切, 消除对侧影响后, 移植侧的膈神经活动度仅达到对照组的 57.5%, 即便不考虑潜在的并发症, 这种结果也不乐观<sup>[46]</sup>。Li 等也做过类似的研究, 他们认为术后呼吸功能的提高可能由其他因素所致, 不一定是嗅鞘细胞移植发挥的作用<sup>[47]</sup>。Stamegna 等在大鼠四肢瘫模型上进行嗅鞘细胞移植(颈髓损伤后 2 周), 移植后 3 周同侧的膈肌有呼吸活动, 并且相应损伤部位的膈神经轴突发芽再生<sup>[48]</sup>。利用嗅鞘细胞移植的方法短时间内不能有效改善呼吸肌功能, 且机制不明确, 因此仍需大量动物的长时间实验进行验证。

## 7 小结和展望

颈髓损伤由于其损伤特性, 常会导致患者严重的呼吸功能障碍。随着临床及基础研究的进展, 目前呼吸性功能电刺激、神经移位术、脊髓磁刺激、嗅鞘细胞移植等方法为此类患者改善呼吸状况、提高生活质量提供了契机。但其多数仍处于实验阶段, 未能在临床治疗中得以广泛应用。其中呼吸性功能电刺激技术由于相对疗效确定、可操作性强, 近来得到更多重视, 发展迅猛, 已步入产品市场化阶段, 在未来颈髓损伤后呼吸肌功能障碍修复领域将发挥更大的作用。

## 【参考文献】

- [1] 朱巍, 贾连顺, 邵将. 颈脊髓损伤致早期死亡的相关研究[J]. 中华创伤骨科杂志, 2007, 9(2): 139-142.
- [2] 周天健, 李建军. 脊柱脊髓损伤现代康复与治疗[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2006: 188-189.
- [3] Hirschfeld S, Vieweg H, Schulz AP, et al. Threshold currents of platinum electrodes used for functional electrical stimulation of the phrenic nerves for treatment of central apnea [J]. Pacing Clin Electrophysiol, 2013, 36(6): 714-718.
- [4] Assouad J, Masmoudi H, Gonzale-Bermejo J, et al. Diaphragm pacing after bilateral implantation of intradiaphragmatic phrenic stimulation electrodes through a transmediastinal endoscopic minimally invasive approach: pilot animal data [J]. Eur J Cardiothorac Surg, 2012, 42(2): 333-339.
- [5] Tedde ML, Vasconcelos Filho P, Hajjar LA, et al. Diaphragmatic pacing stimulation in spinal cord injury: anesthetic and peri-operative management [J]. Clinics (Sao Paulo), 2012, 67(11): 1265-1269.
- [6] 李昕, 温竣翔, 李立钧, 等. 高位颈髓完全性损伤后重建呼吸功能的初步实验研究[J]. 中国骨与关节损伤杂志, 2010, 9(25): 797-799.
- [7] Wolfe LF. Point: should phrenic nerve stimulation be the treatment of choice for spinal cord injury? Yes [J]. Chest, 2013, 143(5): 1201-1203.
- [8] Assouad J, Masmoudi H, Steltzlen 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): e142-e145.
- [9] 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]. 中山医科大学学报, 1987, (3): 32-36.
- [10] 陈云山. 体外膈肌起搏治疗肺心病合并呼吸衰竭的临床观察[J]. 中国心血管康复医学, 1992, 1(1): 48.
- [11] 杨生岳, 冯恩志, 沈君礼, 等. 适宜性电刺激膈神经的方法对高原慢性肺源性心脏病缓解期患者膈肌疲劳和肺功能的改善作用[J]. 中国临床康复, 2005, 9(23): 28-30.
- [12] Sarnoff SJ, Gaensler EA, Maloney JV Jr. Electrophrenic respiration-IV. The effectiveness of contralateral ventilation during activity of one phrenic nerve [J]. J Thoracic Surg, 1950, 19(6): 929-937.
- [13] Glenn WW, Holcomb WG, Gee JB, et al. Central hypoventilation; long term ventilator assistance by radiofrequency electrophrenic respiration [J]. Ann Surg, 1970, 172(4): 755-773.
- [14] Glenn WW, Phelps ML, Eleftheriades JA, et al. Twenty years of experience in phrenic nerve stimulate on to pace the diaphragm [J]. Pacing Clin Electrophysiol, 1986, 9(6 Pt 1): 780-784.
- [15] Auerbach AA, Dobelle WH. Transtelephonic monitoring of patients with implanted neurostimulators [J]. Lancet, 1987, 1(8526): 224-225.
- [16] Eleftheriades JA, Quin JA. Diaphragm pacing [J]. Chest Surg Clin N Am, 1998, 8(2): 331-357.
- [17] DiMarco AF. Neural prostheses in the respiratory system [J]. Rehabil Res Dev, 2001, 38(6): 601-607.
- [18] Zhang XL, Ding N, Wang H, et al. Transvenous phrenic nerve stimulation in patients with Cheyne-Stokes respiration and congestive heart failure: a safety and proof-of-concept study [J]. Chest, 2012, 142(4): 927-934.
- [19] Shoji T, Oku Y, Ishikawa S, et al. Thoracoscopic electrode implantation for diaphragm pacing in dogs [J]. Respiration, 2002, 69(1): 69-74.

- [20] 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.
- [21] Noehomovitz ML, Dimarco AF, Mmtimer JT, et al. Diaphragm activation with intramuscular stimulation in dogs [J]. *Am Rev Respir*, 1983, 127(3): 325-329.
- [22] DiMarco AF, Onders RP, Ignagni A, et al. Inspiratory muscle pacing in spinal cord injury: case report and clinical commentary [J]. *J Spinal Cord Med*, 2006, 29(2): 95-108.
- [23] 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.
- [24] Oda T, Glenn WW, Fukuda Y, et al. Evaluation of electrical parameters for diaphragm pacing: an experimental study [J]. *Surg Res*, 1981, 30(2): 142-153.
- [25] Jarosz R, Littlepage MM, Creasey G, et al. Functional electrical stimulation in spinal cord injury respiratory care [J]. *Top Spinal Cord Inj Rehabil*, 2012, 18(4): 315-321.
- [26] Aiyar H, Stellato TA, Onders RP, et al. Laparoscopic implant instrument for the placement of intramuscular electrodes in the diaphragm [J]. *IEEE Trans Rehabil Eng*, 1999, 7(3): 360-371.
- [27] Estenne M, De Troyer A. Cough in tetraplegic subjects: an active process [J]. *Ann Intern Med*, 1990, 112(1): 22-28.
- [28] DiMarco AF, Kowalski KE. Distribution of electrical activation to the external intercostal muscles during high frequency spinal cord stimulation in dogs [J]. *J Physiol*, 2011, 589(Pt 6): 1383-1395.
- [29] DiMarco AF, Kowalski KE. Spinal pathways mediating phrenic activation during high frequency spinal cord stimulation [J]. *Respir Physiol Neurobiol*, 2013, 186(1): 1-6.
- [30] Kowalski KE, Hsieh YH, Dick TE, et al. Diaphragm activation via high frequency spinal cord stimulation in a rodent model of spinal cord injury [J]. *Exp Neurol*, 2013, 247: 689-693.
- [31] Mitsuyama T, Taira T, Takeda N, et al. Diaphragm pacing with the spinal cord stimulator [J]. *Acta Neurochir Suppl*, 2003, 87: 89-92.
- [32] Taira T, Takeda N, Itoh K, et al. Phrenic nerve stimulation for diaphragm pacing with a spinal cord stimulator: technical note [J]. *Surg Neural*, 2003, 59(2): 128-132.
- [33] Taira T, Hori T. Diaphragm pacing with a spinal cord stimulator: current state and future directions [J]. *Acta Neurochir Suppl*, 2007, 97(Pt 1): 289-292.
- [34] Satomi H, Takahashi K, Aoki M, et al. Localization of the spinal accessory motoneurons in the cervical cord in connection with the phrenic nucleus: an HRP study in cats [J]. *Brain Res*, 1985, 344(2): 227-230.
- [35] Wang C, Yuan W, Zhou XH, et al. Neurotization of the phrenic nerve with accessory nerve: a new strategy for high cervical spinal cord injury with respiratory distress [J]. *Med Hypotheses*, 2011, 76(4): 564-566.
- [36] 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.
- [37] 周许辉, 贾连顺, 李家顺, 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*, 2005, 11(5): 325-327.
- [38] 周许辉, 叶晓健, 袁文, 等. 神经移位重建高位颈髓损伤大鼠呼吸功能后神经的组织化学特点研究 [J]. *脊柱外科杂志*, 2007, 5(2): 106-108.
- [39] Yang ML, Li JJ, Zhang SC, et al. Functional restoration of the paralyzed diaphragm in high cervical quadriplegia via phrenic nerve neurotization utilizing the functional spinal accessory nerve [J]. *J Neurosurg Spine*, 2011, 15(2): 190-194.
- [40] Guth L, Soutter L, Frank K, et al. Diaphragmatic function following anastomosis of recurrent laryngeal and phrenic nerves [J]. *Exp Neurol*, 1960, 2: 251-260.
- [41] Gauthier P, Réga P, Lammari-Barreault N, et al. Functional reconnections established by central respiratory neurons regenerating axons into a nerve graft bridging the respiratory centers to the cervical spinal cord [J]. *J Neurosci Res*, 2002, 70(1): 65-81.
- [42] Vinit S, Boulenguez P, Efthimiadi L, et al. Axotomized bulbospinal neurons express c-Jun after cervical spinal cord injury [J]. *Neuroreport*, 2005, 16(14): 1535-1539.
- [43] Gauthier P, Baussart B, Stamegna JC, et al. Diaphragm recovery by laryngeal innervation after bilateral phrenicotomy or complete C<sub>2</sub> spinal section in rats [J]. *Neurobiol Dis*, 2006, 24(1): 53-66.
- [44] 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): 1255-1261.
- [45] Lin VW, Hsiao I, Deng X, et al. Functional magnetic ventilation in dogs [J]. *Arch Phys Med Rehabil*, 2004, 85(9): 1493-1498.
- [46] 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.
- [47] Li Y, Decherchi P, Raisman G. Transplantation of olfactory ensheathing cells into spinal cord lesions restores breathing and climbing [J]. *J Neurosci*, 2003, 23(3): 727-731.
- [48] Stamegna JC, Felix MS, Roux-Peyronnet J, et al. Nasal OEC transplantation promotes respiratory recovery in a subchronic rat model of cervical spinal cord contusion [J]. *Exp Neurol*, 2011, 229(1): 120-131.

(收稿日期: 2013-08-08 修回日期: 2013-10-15)