专家述评

文章编号:1000-5404(2009)01-0010-03

交感神经调节在严重创伤救治中的作用与展望

王军平,粟永萍 (第三军医大学军事预防医学院防原医学教研室,全军复合伤研究所,创伤、烧伤与复合伤国家重点实验室,重庆 400038)

在自然灾害、交通事故、战争等情况下常发生烧伤、冲击伤、挤压伤、放射损伤以及放射复合伤等各种类型的严重创伤。目前,在我国与欧美发达国家中,创伤已居各类死亡原因的第4位,而其寿命损失年数则居各类死因的第1位。机体受到严重创伤后将并发剧烈的全身性损害反应,包括全身炎症反应综合征(systemic inflammatory response syndrome, SIRS)、休克、脓毒症等。这些全身性反应是导致多脏器功能障碍(multiple organ dysfunction syndrome, MODS)、多器官衰竭(multiple organ failure, MOF)乃至死亡的主要原因[1,2]。如何对早期全身性反应进行有效的调控与救治,是创伤医学中亟待解决的一个重要难题[3]。研究表明,颈交感神经阻滞对机体的神经、内分泌、免疫系统功能具有显著调节作用。最近,我们尝试将颈交感神经阻滞用于治疗单纯烧伤和放烧复合伤动物,发现仅此一项措施就可使严重烧伤和放烧复合伤动物的死亡率大幅度下降,并证实其作用机制与创伤早期的全身性反应调控有关。由此提示,颈交感神经阻滞有望成为严重创伤早期救治的一种有效措施。

1 颈交感神经阻滞的作用机制及其研究进展

交感神经是植物神经系统的一部分,由中枢部、交感干、神经节、神经和神经丛组成。颈交感神经干位于颈动脉鞘后方,颈椎横突的前方,由颈上神经节、颈中神经节、椎动脉神经节及颈下神经节组成,其中颈下神经节也称作星状神经节。交感神经兴奋的主要活动表现有瞳孔散大、心跳加快、内脏血管收缩、冠状动脉扩张、肝糖原分解加快、升高血糖、肾上腺髓质激素分泌增加等。

颈交感神经阻滞疗法是指将局部麻醉药注入到颈交感神经及其附近组织,以达到颈交感干、颈交感神经节与节前、节后神经及其支配范围的区域性阻滞[4]。在人体,颈交感神经阻滞主要是针对星状神经节进行阻滞。以往认为颈交感神经阻滞只能治疗其支配区的疾病,如偏头痛、三叉神经痛、脑血栓、头面及颈胸部带状疱疹等[5]。现知其治疗范围几乎遍及全身,包括心绞痛、支气管哮喘、胃炎、痛经、原发性高血压、原发性低血压等上百种疾病[6,7]。在日本,星状神经节阻滞(stellate ganglion block, SGB)疗法已流行30多年,其治疗理论已被其国内医学界和公众充分认可。据统计,日本国内每天至少有2~3万人接受SGB治疗。

对于颈交感神经阻滞的作用原理主要从局部效应和中枢效应两方面进行理解[4]。局部效应是指由于阻滞部位的节前和节后纤维的功能受到抑制,分布区内由交感神经纤维支配的心血管运动、腺体分泌、肌肉紧张、支气管收缩及痛觉传导也受到抑制。因而一直被用来治疗头颈部、上肢、肩部、心脏和肺部的一些疾病。中枢效应是指颈交感神经阻滞具有调节机体植物神经系统、内分泌系统以及免疫系统功能的作用,这种调节作用表现为对这些系统功能的纠偏和矫正效应,使失衡或紊乱的内稳态恢复正常。例如,临床上SGB疗法既可用于治疗原发性高血压、多汗症、甲状腺功能亢进、嗜睡症等疾患,又能用于治疗原发性低血压、乏汗或无汗症、甲状腺机能低下、失眠症等疾患,治疗的最终结果都是使失调的机能趋于正常[6]。由于具有维持机体内稳态平衡的作用,颈交感神经阻滞的中枢效应越来越引起人们的关注。机体内部的神经、内分泌、免疫系统通过相互交通和调节构成了一个有机的整体,即神经-内分泌-免疫网络。在该网络中神经系统具有主导性地位,它可以通过广泛的神经突触及其分泌的神经递质对内分泌和免疫系统进行调控。交感神经通过其末梢释放的神经递质作用于其支配组织上的肾上腺素能受体(α及β受体)起作用,而免疫活性细胞均含有肾上腺素能受体及胆碱能受体。实验证实,α受体阻断剂能够抑制巨噬细胞NF-κB的活性及细胞因子的分泌[8]。因此,颈交感神经阻滞可以通过阻断肾上腺素能受体途径调节免疫细胞的功能。此外,有研究显示,兴奋迷走神经可以抑制内毒素诱发的炎性细胞因子产生,而颈交感神经阻滞可以相对增加迷走神经的活性[9]。所以,颈交感神经阻滞还可以通过影响迷走神经的活性而间接调节免疫系统的功能。

颈交感神经阻滞对内分泌系统的影响除了与交感神经突触和神经递质的变化有关外,还与颈交感神经阻滞能够改善下丘脑和垂体的血流量,维持垂体激素的分泌平衡有关。大量研究表明,颈交感神经阻滞可以调节多种激素和神经肽的水平。如Iwade等[10]观察到SGB可明显降低疼痛患者血中皮质醇、醛固酮、血管紧张素Ⅱ、5-HT、P物质的含量。Uchida等[11]则发现SGB可以调节褪黑素的水平,促进其节律恢复正常。

除了对内分泌、免疫系统的功能具有调节作用外,颈交感神经阻滞还可以对整个植物神经系统产生显著影响。有研究

基金项目:国家重点基础研究发展计划(973计划)(2005CB522605);全军医学科研"十一五"计划科技攻关项目(06G076)
Supported by the National Key Basic Research and Development Plan of China (973 Program, 2005CB522605), the Research Project of "Eleventh Five-Year Plan" for Medical Science Development of PLA (06G076)

作者简介:王军平,男,河北省新乐市人,博士,副研究员,主要从事创伤应激调控与复合伤救治新技术方面的研究。电话:(023)68752283, E-mail: wangjunp@yahoo.com

通信作者:粟永萍,女,重庆市人,博士,研究员,博士生导师,担任中华医学会放射医学与防护学分会、全军放射与辐射专业委员会副主任委员,承担国家"973"计划、国家自然科学基金重点项目、全军"十一五"重大专项等课题。获得国家科技进步一等奖1项、军队科技进步二等奖以上奖励5项,主要从事放射复合伤基础与救治、创伤应激调控与组织修复方面的研究,发表论文300余篇。电话:(023)68752279, E-mail:suyp2003@yahoo.com.cn

收稿日期:2008-11-04;修回日期:2008-11-06

表明,反复进行颈交感神经阻滞对整个植物神经系统是一种复活性锻炼,它可以通过抑制交感神经的过度兴奋而维持机体内部交感-迷走神经间的平衡。血中去甲肾上腺(noradrenalin,NE)是反映交感神经活性的敏感指标。动物实验显示,致痛后动物血浆 NE 明显升高,而实施 SGB 后血浆中的 NE 明显下降[12]。临床资料也表明,疼痛、心肌梗死、更年期综合征患者行 SGB 后血清中的 NE 明显下降,但仍在正常值范围内[6,13]。而正常人进行 SGB 后,血浆中 NE 的浓度虽有所改变,但差异不显著。可见颈交感神经阻滞只抑制增高的交感神经活性,以维持交感-迷走神经的平衡。

2　严重创伤早期全身性反应的特点与临床救治现状

常见的严重创伤有烧伤、冲击伤、撞击伤、挤压伤、放射损伤以及复合伤等,尽管这些损伤的发生条件和致伤因素不同,但它们多为突发事件,伴随损伤产生的疼痛、出血、感染以及惊吓等刺激会引起机体强烈的应激反应。一般来讲,机体的应激反应程度与应激原的刺激强度紧密相关,刺激越强,反应也就越强。但当刺激原过度强烈时,如严重创伤情况下,机体往往不能做出适度的应激反应,而出现应激反应过度或低下。大量的动物实验和临床资料表明,严重创伤早期机体内的几个主要应激系统都发生了过度应激反应,具体表现为下丘脑-垂体-肾上腺轴(HPA 轴)功能亢进、交感-肾上腺髓质系统异常兴奋等,大量激素、炎性介质以及细胞因子(TNF-α、IL-1β 及 IL-6)等被生成和释放,使得神经-内分泌-免疫网络的调节作用遭到破坏,体内的炎症反应与抗炎反应发生失衡,最终导致 SIRS 形成[1]。此时,如果 SIRS 得不到有效控制,将会进一步发展成 MODS、MOF,甚至导致死亡。

因此,严重创伤后机体常常会经历应激反应→休克→SIRS→MODS→MOF 的病情发展过程。不难看出,应激反应是严重创伤后机体的首发反应,休克、SIRS 是严重创伤早期全身性反应的主要表现,MODS 是全身性损害的危重标志,其中 SIRS 反应阶段是全身性损害发生、发展与转归的关键环节,如 SIRS 得以很好控制,则可减轻或防止 MODS 的发生,一旦发展到 MODS 或 MOF,救治会非常困难[14]。所以,对于严重创伤的救治应重在早期,并且还要抓住其中的关键环节,如对应激反应进行调控、抗休克、防治 SIRS 等。由于临床上对于休克有着很成熟的治疗方法,因此,在严重创伤早期全身性反应的救治中,人们研究和关注的重点是如何对机体的应激反应和 SIRS 进行调控。但截至目前,临床上尚没有调控应激反应的有效措施。对 SIRS 的治疗主要有抗炎性介质、抑制 TNF-α 转换酶、基因治疗及血液净化等,不过,这些方法在救治效果或者是实施方面都还存在许多不尽如人意之处[15]。

在 SIRS 的治疗方法中,抗炎性介质治疗旨在抑制或减少炎性介质的合成与释放,或者应用抗体中和相关炎性因子。体外实验研究展示了抗炎治疗的诱人前景,但由于体内炎症介质的众多性、复杂性以及炎性介质过度释放时形成的瀑布效应,使得针对单一炎性介质的对抗措施经临床研究并未获得预期的积极效果[16]。基因治疗研究最多的是 NF-κB,因为 NF-κB 作为一种普遍存在的转录因子是多种信号转导途径汇聚点,在调节炎症反应的多种基因中起关键作用,提示 NF-κB 是极具有潜力的新型抗炎靶点[17],但目前未见临床应用的报道。血液净化治疗是目前治疗 SIRS 和 MODS 较为有效的措施,包括血液滤过和血浆置换,其目的是清除过多的细胞因子,重新建立可控的、有效的炎症反应[18]。与针对某一信号通路或是拮抗某种炎性介质的抗炎治疗相比,血液净化是非特异性地清除分子量范围内的多种炎性介质,因而能获得良好的治疗效果。但同时也应看到,血液净化技术本身需进一步完善,血液滤过时间、流量、滤膜面积和孔径如何确定等有待进一步优化,且其不能调控机体抗炎和致炎介质的动态平衡,不能阻止炎性介质的合成释放,使疗效受到限制,并且由于设备条件要求高,费用昂贵,影响推广。

3　颈交感神经阻滞对严重创伤早期全身性反应的调控作用

在研究严重创伤应激反应的发生机制与调控过程中,有研究观察到应用安定-氯胺酮麻醉后实施严重烧伤的动物比未麻醉状态下致伤动物的死亡率明显减少,并发现这与动物的应激反应状态和体内炎性细胞因子的水平降低有关[19]。Shaked 等[20]报道氯胺酮能够抑制 TNF-α 及 IL-6 的生成与释放,具有明显的抗内毒素性休克作用。这些现象提示,神经性调控在严重创伤的早期救治中具有重要意义。但氯胺酮为全身性麻醉药,用后机体会处于麻醉深睡状态,如果用于严重创伤伤员的救治,势必会使伤员不能准确、及时地主述伤情的发展变化,也会影响临床医生的观察判断。颈交感神经阻滞同样具有神经性调控作用,它的中枢效应以及对植物神经系统、内分泌系统以及免疫系统的纠偏功能说明它对机体的应激反应具有明显的调控作用。同时,颈交感神经阻滞不会影响人体的意识。动物实验结果表明,当采用利多卡因或罗派卡因对严重创伤动物进行颈交感神经阻滞调控后,发现仅此一项措施就可使 15% ~ 20% Ⅲ度烧伤小鼠 21 d 死亡率比对照组降低 33%,使 15% Ⅲ度烧伤合并 5 Gy 照射的放射复合伤小鼠 30 d 死亡率降低 34%[21-23],提示颈交感神经阻滞对严重创伤的早期救治具有明显的治疗效果。

机体受到严重创伤后 HPA 轴反应亢进,大量促肾上腺皮质激素(ACTH)、糖皮质激素(GC)等合成和释放;同时,交感神经-肾上腺髓质系统也异常兴奋,血液中肾上腺素和 NE 的浓度急剧升高。研究表明,交感神经阻滞能够抑制严重创伤动物海马 N-甲基天冬氨酸受体(NMDAR)的过度活化,降低血液中 ACTH、GC 等激素的水平,显示出明显的缓解 HPA 轴亢进的作用[24]。而既往的动物实验和临床资料表明,交感神经阻滞具有抑制交感神经系统过度兴奋的作用,可以使升高的 NE 回落[12,13]。另一方面,严重创伤后体内主要的炎性细胞因子 TNF-α、IL-1β 和 IL-6 等显著增高,这与它们的上游调控分子——核转录因子 NF-κB 的表达和活性上调密切相关,同时也与严重创伤后体内重要的抗炎分子——糖皮质激素受体(GR)的表达和活性下调有着紧密的联系[25]。我们开展的系列动物实验结果表明,小鼠受到严重烧伤及放烧复合伤后立即给予颈交感神经阻滞,腹腔巨噬细胞以及肝脏组织中 NF-κB 的表达水平和活性显著下调;同时,肝脏组织和外周血淋巴细胞中 GR 的表达水平及活性明显上调,体内参与 SIRS 的主要炎性细胞因子TNF-α、IL-1β 和 IL-6 的水平显著下降[26,27]。由此看出,颈交感神经阻滞对严重创伤后的早期全身反应,包括应激状态以

及神经-内分泌-免疫网络都有很好的调节作用,从而能在一定程度上防治 SIRS 的发生与发展。

4 颈交感神经阻滞在严重创伤救治中的应用展望

众所周知,创伤重在急救,现场急救的五大技术(止血、包扎、固定、运送、通气)一直沿用至今。随着信息和交通工具的发展,进而重视快速后送至有条件的医疗机构,并强调"黄金 1 小时"、"白金 10 分钟"的救治时机,但迄今尚无有效的早期全身性调控措施。除了在全身性反应调控以及 SIRS 防治方面具有显著的疗效外,颈交感神经阻滞还可以改善心、脑、肾等重要脏器的血液灌流,并具有稳定血压的作用,这对于严重创伤后休克的防治无疑有莫大的帮助。同时,颈交感神经阻滞具有操作简单、方便、起效快、费用低、无明显毒副作用、不影响意识等优点,特别适合严重创伤早期甚至现场就地应用。此外,颈交感神经阻滞对于伤员的年龄、性别、身体状况以及所受创伤的类型等都没有严格的限制,既可用于单个伤员的救治,也能用来快速救治群体伤员。还值得一提的是,现有的研究资料表明,交感神经阻滞还具有促进骨折愈合[28],加速下肢长期不愈伤口的愈合[29],以及促进放射复合伤机体造血功能重建的作用[21]。尽管其机制尚不清楚,但是从实用性来看,更加说明颈交感神经阻滞具有防止或减轻后续全身性损害的作用。

综上所述,颈交感神经阻滞不失为一种安全、有效的创伤早期救治措施,值得在临床上进行推广应用。

关键词:颈交感神经阻滞;交感神经;创伤

中图法分类号:R640.5 **文献标识码**:A

参考文献:

[1] Keel M, Trentz O. Pathophysiology of polytrauma [J]. Injury, 2005, 36(6): 691 - 709.

[2] Lausevic Z, Lausevic M, Trbojevic-Stankovic J, *et al*. Predicting multiple organ failure in patients with severe trauma[J]. Can J Surg, 2008, 51(2): 97 - 102.

[3] Hotchkiss R S, Karl I E. The pathophysiology and treatment of sepsis [J]. N Engl J Med, 2003, 348(2): 138 - 150.

[4] Elias M. Cervical sympathetic and stellate ganglion blocks[J]. Pain Physician, 2000, 3(3): 294 - 304.

[5] 钟 方. 星状神经阻滞治疗痛症 [J]. 华夏医学, 1999, 12(2): 178.

[6] 唐泽秀武, 刘小立. 神经阻滞疗法的适应症与应用 [J]. 疼痛, 2001, 9(3): 127 - 146.

[7] 张清祥, 曾胜宏, 曾 荣. 星状神经节阻滞治疗不稳定型心绞痛的临床研究 [J]. 中国伤残医学, 2007, 15(4): 18 - 19.

[8] Abo T, Kawamura T. Immunomodulation by the autonomic nervous system: therapeutic approach for cancer, collagen diseases, and inflammatory bowel diseases[J]. Ther Apher, 2002, 6(5): 348 - 357.

[9] Borovikova L V, Ivanova S, Zhang M, *et al*. Vagus nerve stimulation attenuates the systemic inflammatory response to endotoxin [J]. Nature, 2000, 405(6785): 458 - 462.

[10] Iwade M, Fukuuchi A, Kawamata M, *et al*. Management of severe pain after extended maxillectomy in a patient with carcinoma of the maxillary sinus[J]. Masui, 1996, 45(1): 82 - 85.

[11] Uchida K, Tateda T, Hino H. Novel mechanism of action hypothesized for stellate ganglion block related to melatonin[J]. Med Hypotheses, 2002, 59(4): 446 - 449.

[12] 王贤裕, 王清秀, 杨 光, 等. 星状神经节阻滞对兔血浆去甲肾上腺素浓度的影响 [J]. 中华麻醉学杂志, 2001, 21(7): 420 - 422.

[13] 岳修勤, 钟世镇, 原 林, 等. 星状神经节阻滞对急性心肌梗死患者应激激素水平的影响[J]. 中国医师杂志, 2007, 9(2): 191 - 193.

[14] 王正国. 创伤研究的某些进展[J]. 中华实验外科杂志, 2005, 22(4): 389 - 390.

[15] Matsuda N, Hattori Y. Systemic inflammatory response syndrome (SIRS): molecular pathophysiology and gene therapy[J]. J Pharmacol Sci, 2006, 101(3): 189 - 198.

[16] Jit M, Henderson B, Stevens M, *et al*. TNF-alpha neutralization in cytokine-driven diseases: a mathematical model to account for therapeutic success in rheumatoid arthritis but therapeutic failure in systemic inflammatory response syndrome [J]. Rheumatology (Oxford), 2005, 44(3): 323 - 331.

[17] Yamamoto Y, Gaynor R B. Therapeutic potential of inhibition of the NF-kappaB pathway in the treatment of inflammation and cancer[J]. J Clin Invest, 2001, 107(2): 135 - 142.

[18] De-Vriese A S, Colardyn F A, Philippe J J, *et al*. Cytokine removal during continuous hemofiltration in septic patients [J]. J Am Soc Nephrol, 1999, 10(4): 846 - 853.

[19] 李 军, 粟永萍, 徐建明, 等. 安定-氯胺酮对烧伤小鼠早期肝功能和死亡率的影响[J]. 中国急救医学, 2005, 25(7): 501 - 502.

[20] Shaked G, Czeiger D, Dukhno O, *et al*. Ketamine improves survival and suppresses IL-6 and TNFalpha production in a model of Gram-negative bacterial sepsis in rats[J]. Resuscitation, 2004, 62(2): 237 - 242.

[21] 陆建华, 粟永萍, 程天民, 等. 颈交感神经阻滞对放烧复合伤小鼠的治疗作用[J]. 第三军医大学学报, 2005, 27(12): 1253 - 1255.

[22] Lu J H, Shi C, Su Y P, *et al*. Effect of cervical sympathetic ganglia block on the mortality of mice with combined radiation and burn injury and its possible mechanism[J]. Chin J Clin Rehabili, 2006, 10(34): 177 - 180.

[23] 杜智勇, 陶 军, 杨天德, 等. 颈交感神经阻滞对严重烧伤小鼠的保护作用及其机制[J]. 重庆医学, 2007, 36(4): 326 - 327.

[24] 陆建华, 陶 军, 叶建宁, 等. 颈交感神经阻滞对放烧复合伤小鼠 HPA 轴的调节及相关机制研究[J]. 第三军医大学学报, 2006, 28(21): 2111 - 2114.

[25] 王军平, 粟永萍, 刘贤华, 等. 大鼠严重烫伤早期应激反应中肝脏糖皮质激素受体变化的实验研究[J]. 第三军医大学学报, 2002, 24(8): 895 - 897.

[26] 李 军, 粟永萍, 王军平, 等. 颈交感神经阻滞对小鼠烧伤早期肝组织核因子-κB 及其辅活化子的影响[J]. 第三军医大学学报, 2007, 29(8): 655 - 657.

[27] 陆建华, 粟永萍, 陶 军, 等. 颈交感神经阻滞调节放烧复合伤小鼠巨噬细胞 GR 的表达及细胞因子分泌的影响[J]. 第三军医大学学报, 2007, 29(4): 284 - 286.

[28] 柳顺锁, 张雷波, 李志华. 星状神经节阻滞对兔桡骨骨折愈合的影响[J]. 中华麻醉学杂志, 2005, 25(11): 845 - 846.

[29] 李洪颖, 罗振红, 吴月溪. 腰交感神经节阻滞治疗下肢伤口长期不愈合的临床观察[J]. 哈尔滨医科大学学报, 2006, 40(5): 428 - 430.

(编辑 汪勤俭)