

腰交感神经节射频治疗糖尿病下肢病变的研究进展

张曦文 董锡臣 魏军平

摘要 近年来,腰交感神经节射频广泛应用于治疗糖尿病下肢病变,对于包括糖尿病并发的下肢血管病变、周围神经病具有明确的疗效。本文通过总结、分析近年来对于腰交感神经节干预治疗糖尿病下肢病变的国内外文献,从腰交感神经解剖基础、发展过程、作用机制及糖尿病下肢病变的病理机制等不同层面揭示腰交感神经节干预治疗糖尿病下肢病变的研究进展,对于指导临床具有深远意义。

关键词 糖尿病下肢病变 腰交感神经节 射频

中图分类号 R587 **文献标识码** A **DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2015.11.048

随着糖尿病发生率逐年增高,我国成人糖尿病患病率已接近 11.6%,成为世界上第八大致死因素^[1,2]。糖尿病的临床危害,主要体现在糖尿病并发的难以治疗的严重并发症方面。糖尿病的多种并发症,尤其是慢性并发症,严重影响患者的生活质量。在长期高血糖状态和代谢紊乱的情况下,血管、神经等多组织受损,发展为糖尿病并发症。糖尿病慢性并发症主要为大血管病变、微血管病变和神经病变等^[3]。近年来,腰交感神经节射频广泛应用于治疗糖尿病下肢病变,对糖尿病并发下肢血管病变、周围神经病变具有明确的疗效。本文综述腰交感神经节射频治疗对糖尿病下肢病变的作用。

一、腰交感神经节的解剖

腰交感神经节解剖基础示,数目、位置、形态等因个体差异较大。单侧腰交感神经节数目一般在 2~6 个之间,以 4 个为常见^[4]。第 2 腰交感神经节多位于第 2 腰椎水平,当腰交感神经节合并时,也可见于第 2 腰椎及第 2、3 腰椎间盘一段范围内^[5]。具体位于腰椎体前外侧,弓状腱膜前内侧,被椎前筋膜所覆盖,上下与胸交感干及腰交感干的盆腔部分相连,且左右腰交感神经有交通支相连。腰交感神经节一般扁平形或呈梭形,融合时表现为长条形或葫芦状。色白或黄白,较坚韧。

二、腰交感神经节干预技术的发展

腰交感神经节的干预治疗过程,经过了手术切除

术、化学物质毁损、腹腔镜腰交感神经节切除术、腰交感神经节射频术的演变过程。

1924 年首次应用腰交感神经经皮穿刺阻滞术来治疗下肢血管疾病,中间经过多年临床的发展,形成了以无水乙醇或以石炭酸作为主要的药物,进行化学性交感神经节毁损的方法。20 年前,在我国开始开展腹腔镜腰交感神经节切除术,其优点体现在微创方面,使患者更易接受,但对手术者要求较高。

射频热凝 (radiofrequency thermocoagulation RFT) 近年来被广泛应用于治疗心律失常、实体瘤、腰间盘突出症、三叉神经痛等,具有明显的治疗效果。在射频作用于神经组织时,神经纤维内无髓鞘 C 类神经纤维轴突因局部高温而溶解、坏死,进而长期阻断神经痛觉冲动传导,达到减轻疼痛的目的^[6]。也有研究证明,温度的高低,对于射频治疗效果差异不大。目前,低温射频技术在临床上也得到广泛应用^[7]。近 10 年来,腰交感神经节射频治疗作为较新的神经节毁损治疗方法,得到迅速发展,逐渐代替传统交感神经节的切除或毁损技术,为现代腰交感神经节干预治疗的重要手段。在射频治疗过程中,以 CT 或 X 线定位,通过穿刺腰交感神经节,在射频针的尖端进行加热,使神经节变性凝固,实现神经毁损,具有定位准确、创伤小、并发症少的特点^[8,9]。

三、糖尿病下肢病变

糖尿病下肢病变,主要包括下肢血管病变和以糖尿病神经病理性疼痛代表的下肢周围神经病变。

1. 糖尿病下肢血管病变:糖尿病下肢血管病变分为大血管病变和微血管病变,已引起临床普遍关注。流行病学调查显示,在我国 50 岁以上糖尿病患者下肢血管病变的发生率已接近 19.5%,在北京和上海,

基金项目:中国中医科学院名医名家传承基金资助项目 (CM2014GD1003)

作者单位:100053 北京,中国中医科学院广安门医院

通讯作者:魏军平,电子信箱:WeiJunping@126.com

发生率为 15.3% ~ 32.2%^[10]。主要表现为下肢动脉的狭窄或闭塞,具体表现为下肢缺血导致的间歇性跛行、静息痛、肢体麻木、肢端发凉等,最终导致足部溃疡、截肢、甚至死亡。长期糖尿病下肢血管病变,还可诱发和增加循环系统疾病,据文献报道,糖尿病下肢血管病变确诊 1 年后,心血管事件的发生率可达到 21.1%,亦可使病死率增高^[11]。

糖尿病血管病变发病机制尚未完全明了,根据近年来国内外文献研究,多认为与蛋白质非酶糖基化、氧化应激、蛋白激酶 C 系统、己糖胺通路、多元醇通路、和补体系统等多种生物效应相关^[12]。糖尿病下肢血管病变、糖尿病大血管病变以动脉粥样硬化为主,主要以髂动脉、股腘动脉和小腿胫腓动脉为好发位置的,且股腘动脉发生率最高;糖尿病微血管病变主要以神经组织及足趾部血循环受损为主,发为周围神经病变及糖尿病足,其病理机制主要体现在内皮损伤导致动脉粥样硬化。在生理状态下,内皮细胞作为血管的内衬,位于血液和血管平滑肌之间,起到代谢交换、合成和分泌多种活性物质的作用,维持正常血管功能。动脉壁内皮细胞受损时,使内皮细胞正常功能紊乱、活性物质失衡,血管内皮损伤,单核细胞吞噬脂质,发展为泡沫细胞,形成脂肪斑,血小板聚集,平滑肌进入内膜增殖,其深部成分的坏死、崩解,形成粥样物,引起内膜纤维斑块形成和钙化等,进而导致血栓和血管闭塞。甚至形成下肢动脉硬化闭塞症,导致下肢血供不足,发生肢体缺血、坏死的病变,约为下肢截肢患者总数 40% ~ 60%^[9,13]。

糖尿病下肢血管病变的保守治疗主要以血管扩张剂、抗血小板药、溶栓药物等配合中药治疗,通过扩张痉挛血管,抑制血小板的凝集,溶解血栓等作用,改善患肢血液流变学,缓解患肢的病变。另外依据其病变状态和其血管堵塞程度,以介入治疗(PTA、支架植入术、介入性溶栓)和手术治疗(血管旁路术、血管搭桥术)挽救缺血肢体^[14]。

2. 糖尿病周围神经病变:糖尿病周围神经病变严重影响患者生活质量和生存寿命,发生率达 60% 以上,约有 36% 存在严重的难治性疼痛^[15]。糖尿病患者有并发周围神经病变后,3 年生存率仅为 53%^[16]。发病原因和发病机制尚未完全阐明,根据目前研究进展,认为其发病机制包括氧化应激学说、代谢学说(非酶蛋白质糖基化、多元醇通路亢进、脂代谢异常及肌醇耗竭)、神经营养因子缺乏、血供障碍学说和免疫学说等。临床表现以神经小纤维受累为主,表现

为疼痛、浅感觉异常、温痛觉消失,甚则导致足部溃疡的产生;较少累及大纤维,引起感觉性共济失调。部分患者会出现严重疼痛,即糖尿病神经病理性疼痛。

目前国内对糖尿病周围神经病变尚无明确特效治疗方法。药物治疗多为纠正代谢紊乱(醛糖还原酶抑制剂)、抗氧化应激(硫辛酸等)、改善神经营养(维生素 B 族类药物)、改善微循环(血管活性药物如前列腺素 E 等)等为主。糖尿病疼痛性周围神经病变,主要表现为自发性疼痛、痛觉过敏、痛觉超敏和部分感觉缺失,为典型的神经病理性疼痛,疼痛剧烈,传统镇痛疗法收效甚微,为临床治疗疼痛的一大难题。

糖尿病神经病理性疼痛的发生机制,目前认为主要包括 3 方面,即损伤神经异位放电、交感神经系统激活和中枢下行抑制功能改变。多机制共同作用引起痛觉感受,同时属于神经源性疼痛和缺血性疼痛两大范畴,与情绪、认知等也有相应关系。高血糖还会直接影响到脊髓、大脑中枢神经元的突触传递和递质释放,导致神经元兴奋性增高,中枢痛觉超敏化,加剧疼痛。

在综合疗法下,虽能达到缓解病人症状的作用,但仍与临床治疗目标存在较大差距。当前治疗以的血糖控制、疼痛控制为主,以局部麻醉药物、抗痉挛药、三环类抗抑郁药、选择性 5-羟色胺、去甲肾上腺素再摄取抑制剂、阿片类药物缓解疼痛。近年来,临床将他喷他多缓释剂用于治疗糖尿病神经病理性疼痛,疗效尚可,但其仍是以传统治疗模式,从提高大脑中的去甲肾上腺素水平为切入点进行镇痛治疗,且对于合并抑郁、焦虑的患者,临床治疗效果依然不理想^[17]。

四、交感神经节是糖尿病下肢病变的重要发病基础及治疗靶点

近年来,应用腰交感神经节的阻滞技术,在治疗下肢缺血性疾病、神经病理性疼痛等方面有很大进展^[5]。因此,基于糖尿病下肢病变病理机制及交感神经节在其发病中的重要基础作用,将其应用于改善下肢病变,具有重要意义。

对于糖尿病下肢血管病变,通过腰交感神经节阻滞,使下肢保持血管扩张状态,进一步增加周围血管血流,对于因下肢缺血导致的疼痛、麻木等病理表现,具有很好的缓解作用,并且能减少血栓及下肢动脉硬化闭塞症的发生率。其作用机制,源于腰交感神经节的解剖基础,腰交感神经节与周围交感神经存在广泛连接,位于第 2、3 腰交感神经节,常作为阻滞治疗点。

具体表现在,腰交感神经对于盆腔脏器和下肢血管具有重要的调节作用。支配下肢血管的交感神经节前纤维神经元轴突,经相应脊神经前根和下位白交通支到达交感干,下行与节后神经元胞体形成突触,一部分节后神经元轴突直接到达股动脉和髂动脉,形成神经丛,大部分节后神经元轴突则形成灰交通支,加入脊神经。而作为脊神经各神经分支的交感神经节前纤维,下行节段分布于下肢血管。因此,阻滞 L_2 和 L_3 腰交感神经节,可达到全部阻滞下肢的交感纤维,实现血管扩张。

目前认为糖尿病下肢病理性疼痛,也与交感神经的支配和活动存在重要联系。在生理机制下,交感神经系统与产生疼痛的周围感觉神经系统之间,并无解剖学上的直接联系,并且,交感神经也极少影响周围感觉神经的感受通路。但在病理机制下,当周围神经损伤或者存在组织炎症时,交感神经则通过产生交感-感觉偶联机制,对慢性疼痛产生调制作用。目前产生机制尚不完全明确,但考虑与背根神经节(DRG)在病理机制下,交感纤维芽生形成突触样曲张体,并在 DRG 神经元胞体周围形成篮状结构有关。交感传出纤维与背根神经节(DRG)神经元以释放的去甲肾上腺素(NE)为弥散介导,对背根神经元产生兴奋效应,对 NE 敏感度增加,产生交感维持性疼痛,发为疼痛过敏。并且,有研究表明,交感-感觉偶联作用,也可能与减少血流效应相关。而交感纤维芽生又与神经营养因子、DRG 异常放电等多种因素相关。有研究表明,交感神经周围神经的再生也具有重要作用。因此,以保留神经组织的交感神经射频术治疗糖尿病下肢病理性疼痛,不仅能够达到缓解疼痛和抑制痛觉过敏的作用,还能够促进周围神经的再生,对于糖尿病下肢病变的临床治疗,具有重要指导意义。

腰交感神经节阻滞对于糖尿病下肢病变的具体治疗作用,具体体现在减轻疼痛、提高皮温,缓解间歇性跛足、促进溃疡愈合等方面,且由于缓解疼痛的有效率达 90% 以上,对于提高患者生存质量具有重要意义。糖尿病下肢病变作为下肢缺血性病变及下肢难治性疼痛的具体体现,虽然应用时间较短,临床文献报道较少,但在基于近年来腰交感射频技术对下肢缺血性及疼痛性疾病治疗经验的积累上,有着明确的治疗效果和治疗前景。虽然与血管重建等手术治疗下肢缺血性病变相比,腰交感神经射频治疗仍存在一定复发可能,但其具有创伤小、操作简单、成功率高、并发症少等优点,可反复操作,且对于糖尿病下肢周

围神经病变也有很好的治疗作用,对于临床具有明确的指导意义。在进行腰交感神经阻滞术时,要严格注意手术禁忌证,对于心肺功能不足、射频穿刺部位有感染灶、凝血功能障碍等患者暂缓或避免应用腰交感射频技术。

五、展 望

糖尿病下肢病变具有严重危害性,可以导致糖尿病下肢血管病变和下肢神经病变,以糖尿病下肢动脉闭塞和周围神经病理性疼痛为主要表现,严重影响着糖尿病患者的正常生活。腰交感神经节射频术通过扩张下肢血管,改善下肢血供,进而明显缓解糖尿病下肢血管病变。并且能够改善 DPN 的神经症状,提高病变周围神经运动或感觉传导速度,治疗效果显著。以腰交感神经节射频治疗,具有定位准确、并发症少、治疗确切、操作简单,疼痛缓解迅速,且能够重复实施的优点,为糖尿病下肢病变干预治疗的重要手段。

腰交感神经节射频的应用,为治疗糖尿病下肢病变提供了新思路、新方法。基于该技术的发展,将会突破传统糖尿病下肢病变治疗方法,形成糖尿病下肢病变治疗的新未来。

参考文献

- 1 Ning G, Bloomgarden Z. Diabetes in China: prevalence, diagnosis, and control[J]. *Journal of Diabetes*, 2013, 5: 372
- 2 Tao Z, Shi A, Zhao J. Epidemiological perspectives of diabetes[J]. *Cell Biochem Biophys*, 2015 [Epub ahead of print]
- 3 高林英,任文霞,冯永亮. 2 型糖尿病下肢血管病变的临床流行病学分析[J]. *中华疾病控制杂志*, 2014, 18(4): 308-311
- 4 Gandhi KR, Verma VK, Chavan SK, *et al.* The morphology of lumbar sympathetic trunk in humans: a cadaveric study[J]. *Folia Morphol: Warsz*, 2013, 72(3): 217-222
- 5 邓兆宏,尚静,唐杰,等. 腰交感神经阻滞有关解剖结构[J]. *解剖学杂志*, 2012, 35(5): 642-646
- 6 韩卫江,刘平华,张海燕,等. 腰交感神经节射频热凝毁损术的临床应用[J]. *颈腰痛杂志*, 2010, 31(4): 291-292
- 7 Yaminisharif A, Hoseini SM, Shafiee A. Multiple multisite low-temperature and low-power radiofrequency currents for the induction of atrioventricular nodal reentry tachycardia in non-inducible patients[J]. *J Interv Card Electrophysiol*, 2015, 42(1): 5-9
- 8 孙焱,杨桂姣. CT 定位下腰交感神经节联合毁损术治疗糖尿病足神经痛的临床观察[J]. *中国卫生产业*, 2013, 12: 98-99
- 9 中华医学会糖尿病学分会. 2 型糖尿病患者合并下肢动脉病变的筛查及管理规范[J]. *中华糖尿病杂志*, 2013, 5(2): 82-88
- 10 Wang L, DU F, Mao H, *et al.* Prevalence and related risk factors of peripheral arterial disease in elderly patients with type 2 diabetes in Wuhan, Central China[J]. *Chin Med J: Engl*, 2011, 124(24): 4264-4268

- 11 Morbach S, Furchert H, Gröblichhoff U, *et al.* Long-term prognosis of diabetic foot patients and their limbs: amputation and death over the course of a decade[J]. *Diabetes Care*, 2012, 35(10): 2021-2027
- 12 魏聪. 糖尿病大血管病变的研究进展[J]. 上海交通大学学报: 医学版, 2010, 10: 1292-1296
- 13 Claesson K, Kolbel T, Acosta S. Role of endovascular intervention in patients with diabetic foot ulcer and concomitant peripheral arterial disease[J]. *Int Angiol*, 2011, 30(4): 349-358
- 14 吕雄, 李波, 曹明满, 等. 糖尿病下肢血管病治疗方法的概述与选择[J]. 现代中西医结合杂志, 2012, 21(1): 113-114
- 15 Bril V. Neuromuscular complications of diabetes mellitus[J]. *Continuum*: MinneapMinn, 2012, 20(3): 531-544
- 16 Mehra M, Merchant S, Gupta S, *et al.* Diabetic peripheral neuropathy: resource utilization and burden of illness[J]. *Med Econ*, 2014, 17(9): 637-645
- 17 Desai B, Freeman E, Huang E, *et al.* Clinical value of tapentadol extended-release in painful diabetic peripheral neuropathy[J]. *Expert Rev Clin Pharmacol*, 2014, 7(2): 203-209
- (收稿日期: 2015-04-03)
(修回日期: 2015-04-27)

内皮祖细胞在缺血性脑卒中诊治中的研究进展

岳丹丹 吴丹红

摘要 内皮祖细胞是一种兼有造血干细胞和内皮细胞部分特征和功能的干细胞。内皮祖细胞可作为缺血性脑卒中的生物学标志物, 与缺血性的损伤程度和预后有紧密联系, 还具有促进血管发生、形成新的血管以及保护神经、修复缺血性脑卒中后受损神经的作用。

关键词 内皮祖细胞 缺血性脑卒中 生物学标志物 治疗

中图分类号 R74 **文献标识码** A **DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2015.11.049

脑卒中以其高致病率、高致死率、高致残率给社会、家庭及个人带来沉重的经济和精神负担。缺血性脑卒中占所有脑卒中的 85%^[1], 近年来缺血性脑卒中新的治疗方法的兴起让人们开始关注内皮祖细胞(EPCs)。EPCs 是一种兼有造血干细胞和内皮细胞部分特征和功能的干细胞, 它可作为生物学标志物评估缺血性脑卒中预后, 也可通过促进血管增生、神经修复等发挥治疗作用。本文就内皮祖细胞的生物学特征、作为缺血性脑卒中评估预后的生物学标志物以及临床应用方面的研究进行综述。

一、EPCs

1. EPCs 的来源和特征: EPCs 有多种来源和生物学标志物。Asahara 等^[2]在 1997 年从人外周血中利用 EPCs 表达的标志物 CD34 和 Flk-1 (KDR, VEGFR2) 分离出 EPCs, 除了上述两种标志物, 还有 CD133、CD31、CD45、CD14、CD115、CD146、CD144、CD105、

vWF、CD117、TIE-2 等^[3]。1999 年, Asahara 等^[4]证明了 EPCs 可来源于骨髓。随后, 研究发现 EPCs 可以出现在骨髓、脾脏、外周血及脐带血等^[5]。

根据培养特点, EPCs 主要分为早期的 EPCs 和晚期的 EPCs 两类^[6]。早期的 EPCs 由来自外周血的单核细胞培养 4~10 天获得, 它们类似于成集落内皮细胞(CFU-ECs), 在 2~3 周数量达到高峰, 形状类似纺锤形, 寿命只有 4 周; 晚期的 EPCs 或内皮集落形成细胞(ECFCs)由单核细胞培养大于 14 天获得, 呈鹅卵石样, 在 4~8 周快速增长, 存活 12 周^[1]。

2. EPCs 动员和归巢: (1) 动员: EPCs 动员是指骨髓中的 EPCs 在缺血的诱导下离开骨髓。而参与 EPCs 动员的机制多种多样。Bogoslovsky 等^[7]为研究生长因子与 EPCs 之间的关系, 检测 17 个明确为缺血性脑卒中的患者发现, SDF-1 α 与缺血性脑卒中患者早期 EPC 的升高关系密切。Mao 等^[8]研究发现, 永久性大脑中动脉闭塞(pMCAO)后, 与正常组相比, 使用 CXCR4 的拮抗剂 AMD3100 治疗后, 内源性 EPCs 的数量、毛细血管密度和缺血区域脑流量明显减少以及神经生物功能恶化; 提示 SDF-1/CXCR4 途径参与了 EPCs 动员过程。此外, Moranco 等^[9]通过阻塞大脑中动脉在小鼠中形成局灶性缺血模型, 比

基金项目: 上海市卫生和计划生育委员会科研基金资助项目 (201440332); 上海交通大学医工交叉研究基金资助项目 (YG2013MS23)

作者单位: 201999 上海交通大学医学院附属第三人民医院神经内科

通讯作者: 吴丹红, 主任医师, 硕士生导师, 电子信箱: kathywuxue

@sina.com