

下行神经源性诱发电位及其在脊柱矫形手术中的应用进展

张宇奇, 杨军林

(中山大学医学院附属第一医学骨科 510080 广州市)

doi: 10.3969/j.issn.1004-406X.2011.07.17

中图分类号: R741.044, R682.3 文献标识码: A 文章编号: 1004-406X(2011)-06-0603-04

脊柱矫形手术中, 内固定物置入、截骨、矫形等过程可能会造成脊髓一过性或永久性损伤。为了保证患者安全, 常在术中开展诱发电位监护。目前临床应用较多的是体感诱发电位(somatosensory evoked potential, SSEP)和运动诱发电位(motor evoked potential, MEP), 前者能够监护脊髓感觉通路^[1], 后者能够监护脊髓运动通路^[2,3]。但是目前还没有一种能够同时监测脊髓感觉和运动通路的监测手段^[4,5]。由 Owen 等^[6]提出的下行神经源性诱发电位(descending neurogenic evoked potential, DNEP)被认为能够反映脊髓感觉和运动传导束的信息^[6], 笔者就该技术的原理、方法及其临床应用做一综述。

1 DNEP 的构成原理

DNEP 是利用电直接刺激脊柱所诱发的神经源性电位信号, 一般在腓窝的坐骨神经上检测该信号。一般认为是由脊髓后束逆行传导的感觉成分和脊髓前束顺行传导的运动成分构成^[7-9]。典型的 DNEP 波形由两个成分构成: 早期成分为一个正向的双峰(N15、N17)和一个负向的双峰(P19、P20), 幅度一般在 1.5 μ V 左右(与刺激方式和强度有关); 后期成分为一串多相的小幅波形, 其幅值一般仅为早期成分的 20%(图 1)。由于历史上对该诱发电位的认识不清, 造成其命名上的混乱, 有学者称之为神经性运动诱发电位(neurogenic motor evoked potential, NMEP)^[10], 也有学者称之为神经性混合诱发电位(neurogenic mixed e-

voked potential, NMEP)^[11], 还有学者称之为脊柱激发外周神经响应(spinally elicited peripheral nerve responses, SEP NR)^[6,8], 目前命名为 DNEP^[12]。

2 DNEP 监护技术

2.1 刺激技术

目前有三种主流的脊柱电刺激可以产生可靠的 DNEP。这三种方法分别将刺激电极置于经皮颈椎(percutaneous stimulation, PERC)、术中暴露区域上端的棘突(spinal process stimulation, SP)或硬脊膜(epidural stimulation, EP)^[12]。PERC-DNEP 用两根 50mm 或 70mm 的特制针电极(针的主体被一层绝缘材料覆盖, 只在顶端导电)穿过颈部皮肤, 插入相邻两个颈椎(C5、C6)的椎板上。该方法可在脊柱暴露前以及缝合后获得 DNEP, 保证了基线信号的采集以及矫形后持续监护的需要。SP-DNEP 用两根 12mm 的针电极直接插入手术切口上端区域的相邻棘突内部, 操作时保证该针电极完全插入骨质, 尽量接近脊髓, 操作相对容易, 但是有时手术操作会影响到电极的良好插入, 造成信号消失, 导致假报警, 监护师需要排查此类问题。EP-DNEP 在距离器械一个节段的位置将黄韧带开口, 把定制的两个硬脊膜电极(1.3mm 铂电极)顺切口放入, 相距 1.5cm 插入硬脊膜。由于该刺激方法最为接近脊髓, 手术操作也不会要求随时拔下电极, 因此最为可靠。

此外, Péréon 等报道将电极置入棘突间韧带也获得了 DNEP^[13]。以上几种刺激一般均采用 4.7~5.1Hz 的频率, 持续时间 0.5~0.7ms, 叠加 100 次即可得到可靠的 DNEP 叠加信号。

Tracy 等^[14]将常用的三种 DNEP 刺激方法进行了对比, 结果显示, 硬脊膜刺激能够从 100%(50/50)的患者身上检测到 DNEP, 而应用棘突刺激和经皮颈椎刺激的患者分别有 96%(48/50)、88%(44/50)检测到了 DNEP。因此硬脊膜刺激是一种更为可靠的刺激技术。此外, EP-DNEP 平均刺激强度为 44V, SP-DNEP 平均刺激强度需要 128V, 而 PERC-DNEP 需要 170V。在术中, 过大的刺激强度会造成患者强烈的颤动, 从而影响手术进程。为此监护师一般会要求麻醉师加大肌松剂量, 以减少这种刺激引发的肌肉震颤, 但这不利于在术中开展唤醒试验, 使用 EP-DNEP 可以避免这种过大幅度刺激造成的难题。

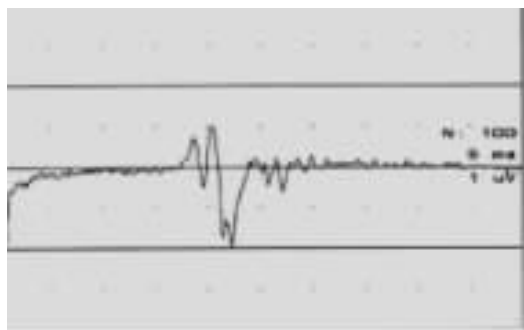


图 1 典型的 DNEP 波形^[6]

第一作者简介: 男(1983-), 硕士研究生, 研究方向: 脊柱侧凸术中诱发电位监护

电话: (020)87755766 E-mail: billyuqizhang@msn.com

2.2 采集技术

采集 DNEP 时针电极置于膈窝, 正极在远端, 负极在近端。这样可采集到坐骨神经上传导下来的诱发电位^[12]。地电极位于腿部, 也可以与 SSEP 共用肩部针电极。信号界面设置带通滤波为 10~2000Hz。设置放大倍数使屏幕分辨率为 10~50 μ V。

2.3 麻醉技术

有实验证明, DNEP 的麻醉管理较 SSEP、MEP 更为简单^[15]。异氟醚(isoflurane)和地氟烷(desflurane)可对脑部活动产生抑制, 从而造成 SSEP 幅值及潜伏期的变化^[16]。而卤化物的吸入式麻醉剂(halogenated inhalational agent)和氧化亚氮(nitrous oxide)对脊髓皮质束 α -运动神经性(α -motoneuron)突触的抑制也使得 MEP 检测十分不稳定^[17]。Bernard 通过临床实验证明了以上两类麻醉剂对 DNEP 没有抑制作用^[15]。因此 DNEP 因麻醉而引起的假阳性案例较少。

在监护 DNEP 时只需要适量肌松剂, 原因是 DNEP 产生的脊柱刺激会引发肌肉的震颤, 一方面造成肌电尾迹信号, 影响神经源性的信号质量; 另一方面会造成患者的震颤, 影响手术操作。

2.4 警戒标准

在术中, DNEP 的警戒标准是: 相较基线幅值下降 80%, 潜伏期延长 10%^[14]。当 DNEP 进入警戒范围时, 监护师首先要确定的是整个监护系统没有技术上的问题(刺激电极、采集电极的状态和机器有无故障), 然后, 检查麻醉状况, 并监察血流量和动脉压, 确定没有其他干扰因素后, 向医师报警^[12]。

3 DNEP 的作用

关于 DNEP 到底能不能反映运动成分一直是学界争论的焦点。1989 年 Owen 等^[6]最先报道了应用脊髓切断术的动物实验来验证 DNEP 成分。实验损伤动物的脊髓运动束, 结果 SEP 未出现明显改变, 而对应的 DNEP 则显示出异常; 对另一些受试动物完全切断其脊髓感觉束, 使 SEP 完全消失, 但是实验对象的 DNEP 仍然存在。随后, Su 等^[18]报道了对动物脊髓后根渐进损伤的实验, 结果 DNEP 仅有轻微的改变, 他认为 DNEP 在脊髓前束存在传导通路。然而, Haghighi 等^[9]报道了进行脊髓切除术的动物, 术中肌肉响应减弱时 DNEP 仍然保持正常值, 术后动物瘫痪。说明虽然 DNEP 携带运动成分信息, 但是主要的运动传导束并不能被 DNEP 所监护。因此 Péréon 等推测, 外周神经的运动纤维可以通过脊髓后束的 α -运动神经元诱发, 从而产生 DNEP, DNEP 很可能并不完全反应脊髓前束的功能完整性^[13]。

Owen 于 1993 年提出了一种在术中临床研究 DNEP 成分的方法: 对撞技术(Collision techniques)^[19]。该技术在直接刺激脊柱之前, 于膈窝的坐骨神经给予刺激, 形成上行的感觉传导, 该传导与下行的 DNEP 中感觉传导成分

“相撞”抵消。从而只保留 DNEP 中的运动传导成分。Toleikis 等^[7]发展了这种方法, 确定了 17ms 以内的上行刺激能够“对撞”去除 DNEP 感觉成分。他从 DNEP 对撞后主要成分消失的结果中判定, DNEP 主要是由感觉成分而不是运动成分构成。其后, Robert 等^[8]报道了 2 例 DNEP 监护“假阴性”的病例^[8], 术中 DNEP 正常但是术后患者瘫痪, 术后检查表明损伤位于脊髓前束。这使得 DNEP 的应用不再被大多数监护师所采用。

2002 年, Péréon 等^[9]对 24 例患者在术中实施了对撞技术。他通过对比同一患者对撞的 DNEP(图 2, c-NMEPs)和无对撞的 DNEP(图 2, s-NMEPs), 发现对撞后的 DNEP 多相波成分仍然存在。该波形平均幅值仅为典型波形的 26%, 因此在无对撞的 DNEP 中并不明显。但是对撞 DNEP 中该波形稳定且显著, Yann 认为该波形有可能是运动通路的响应。

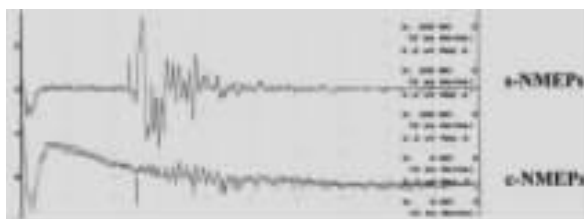


图 2 无对撞与有对撞 DNEP 信号的比较^[16]

4 临床应用

虽然 DNEP 的成分问题尚未有明确的答案, 但是作为一种高敏感性、不易受麻醉影响的监护方法, 其在脊柱侧凸术中的应用一直未间断。

Owen 等^[20]对 300 例实施了 SEP 和 DNEP 的病例进行了比对, 结果显示, DNEP 较 SEP 不易受麻醉影响, 对术后患者运动机能状态的分析表明 DNEP 较 SEP 更能反映运动损伤。Mustain 和 Kendig^[21]于 1991 年报道的 1 例术后神经机能损伤的病例, 其中 SSEP 无异常, 但 DNEP 消失, 也证实了 DNEP 对损伤的敏感性。

Delecrin 等^[11]对 149 例脊柱侧凸患者实施术中 DNEP 监护, 他们认为 DNEP 是一种对脊髓临界损伤(impending lesion)高敏感度、高特异性的方法, 在脊髓损伤出现后, 应用 DNEP 还可以辅助定位损伤节段, 因此应作为脊柱侧凸手术的首选监护方法。

Wilson-Holden 等^[22]报道了 1 例重度脊柱侧凸患者的术中监护过程, 在手术进行最后的矫正融合阶段, 术中单侧 DNEP 下降至警戒标准, 螺栓全部松解后 DNEP 恢复到基线水平, 而所有过程中 SEP 一直维持在正常水平。说明 DNEP 对某些损伤比 SEP 更为灵敏。

Franck 等^[23]报道了从 1999 至 2005 年对进行脊柱侧凸手术的 191 例患者进行了 SEP 和 DNEP 的监护, 结果显示 DNEP 对所有神经功能损伤都有报警, 无假阴性病例, 假阳性率远远小于 SEP 监护假阳性率, 并且 DNEP 对神经

肌肉型侧凸尤其有效。

Gene 等^[24]报道了利用 DNEP 和 SEP 联合监护后凸畸形截骨矫形术的 42 例患者,其中 9 例在术中 DNEP 消失, SSEP 存在, 医师根据情况分别对这 9 例患者分别实施了血压升高、去矫形、进一步的椎体减压等措施, DNEP 在 8~20min 内得到了恢复;唤醒试验和术后查体显示神经功能正常。作者认为在后凸矫形这样高风险的手术中使用 DNEP 能够部分监控脊髓运动束, 并建议医师要相信 DNEP 提供的信息, 及时采取措施。

最早开展该项目的华盛顿大学圣路易斯儿童医院 23 年的监护经验显示,联合使用 SSEP、MEP 和 DNEP 以及其他神经电生理检测对患者进行监护, 使该医院成功地对 99.6% 的患者(总数 3436 例)进行了神经功能的监测,其中 77 例患者(2.2%)的神经机能损伤被检测出来^[2]。这说明这种方法作为术中监护的手段是有效并相对可靠的。

总之, 脊柱矫形手术可能会造成患者脊髓功能的损伤。SSEP 可以对脊髓后束进行监护,但对脊髓前束损伤不敏感,只有在术前束损伤造成脊髓供血不足进而导致后束缺血的情况下才会预警, 这大大拖延了挽回损伤的操作,可能会使可逆的损伤发展成不可逆性的。MEP 可以实现对脊髓前束运动区的监护, 但在实施时易受到麻醉影响,往往会出现较高的“假报警”(假阳性)率,而对于一些术前存在神经机能异常的患者, MEP 不易导出, 使手术风险加大。在脊柱矫形手术尤其是风险极高的重度脊柱畸形矫形手术中,需要一种可靠的能够兼顾监护感觉和运动传导束的方法。DNEP 作为 SSEP 和 MEP 之外的第三种脊髓监护方法, 被临床实践证明对脊柱侧凸矫形术中的脊髓损伤,尤其是在重度侧凸和神经肌肉型侧凸患者术中出现的异常,有很好的敏感性和特异性。虽然, DNEP 对脊髓运动传导束功能完整性的反映尚待确认,但作为一种被长期应用于脊柱侧凸矫形术中监护手段,可配合 SSEP 和 MEP 联合使用,确保脊髓安全。

5 参考文献

- Nuwer MR, Dawson ED, Carlson LG, et al. Somatosensory evoked potential spinal cord monitoring reduces neurologic deficits after scoliosis surgery: results of a large multicenter survey[J]. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 1995, 96(1): 6-11.
- Boyd SG, Rothwell JC, Cowan JMA, et al. A method of monitoring function in corticospinal pathways during scoliosis surgery with a note on motor conduction velocities[J]. *Neurol Neurosurg Psychiatr*, 1986, 49(3): 251-257.
- Herdmann J, Lumenta CB, Huse KOW. Magnetic stimulation for monitoring of motor pathways in spinal procedures[J]. *Spine*, 1993, 18(5): 551-559.
- Machida M, Weinstein SL, Yamada T, et al. Monitoring of motor action potentials after stimulation of the spinal cord[J]. *Bone Joint Surg Am*, 1988, 70(6): 911-918.
- Haghighi SS, York DH, Gaines RW, et al. Monitoring of motor tracts with spinal cord stimulation [J]. *Spine*, 1994, 19(13): 1518-1524.
- Owen JH, Jenny AB, Naito M, et al. Effects of spinal cord lesioning on somatosensory and neurogenic-motor evoked potentials[J]. *Spine*, 1989, 14(7): 673-682.
- Toleikis JR, Skelly JP, Calvin AO, et al. Spinally elicited peripheral nerve responses are sensory rather than motor[J]. *Clin Neurophysiol*, 2000, 111(4): 736-742.
- Robert EM, Jehuda PS, Ronald PL, et al. Anterior spinal cord injury with preserved neurogenic motor evoked potentials[J]. *Clin Neurophysiol*, 2001, 112(8): 1442-1450.
- Péréon Y, Nguyen The Tich S, Delécrin J, et al. Combined spinal cord monitoring using neurogenic mixed evoked potentials and collision techniques [J]. *Spine*, 2002, 27(14): 1571-1576.
- Owen JH, Laschinger J, Bridwell K, et al. Sensitivity and specificity of somatosensory and neurogenic motor evoked potentials in animals and humans[J]. *Spine*, 1988, 13(10): 1111-1118.
- Delecrin J, Nguyen TTS, Passuti N, et al. Neurogenic mixed evoked potentials monitoring during scoliosis surgery: retrospective analysis of 149 cases[J]. *Rev Chir Orthop Reparatrice Appar Mot*, 2000, 86(1): 46-53.
- Earl DT, Jacquelyn CW, Anne MP, et al. Validity and reliability of Intraoperative monitoring in pediatric spinal deformity surgery[J]. *Spine*, 2010, 35(20): 1880-1886.
- Péréon Y, Bernard JM, Fayet G, et al. Usefulness of neurogenic motor evoked potentials for spinal cord monitoring: findings in 112 consecutive patients undergoing surgery for spinal deformity [J]. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 1998, 108(1): 17-23.
- Tracy JWH, Anne MP, Jeffery DP, et al. A prospective comparison of neurogenic mixed evoked potential stimulation methods[J]. *Spine*, 2000, 25(18): 2364-2371.
- Bernard JM, Péréon Y, Fayet G, et al. Effects of isoflurane and desflurane on neurogenic motor and somatosensory evoked potential monitoring for scoliosis surgery [J]. *Anesthesiology*, 1996, 85(5): 1013-1019.
- Peterson DO, Drummond JC, Todd MM. Effects of halothane, enflurane isoflurane and nitrous oxide on somatosensory evoked potentials in human[J]. *Anesthesiology*, 1986, 65(1): 35-40.
- Zentner J, Kiss I, Ebner A. Influence of anesthetics nitrous oxide in particular on electromyographic response evoked by transcranial electrical stimulation of the cortex [J]. *Neurosurgery*, 1989, 24(2): 253-256.
- Su CF, Haghighi SS, Oro JJ, et al. Backfiring in spinal cord monitoring: high thoracic spinal cord stimulation evoked sciatic response by antidromic sensory pathway conduction, not motor tract conduction[J]. *Spine*, 1992, 17(5): 504-508.
- Owen JH. Intraoperative stimulation of the spinal cord for

综述

免疫抑制剂治疗脊髓损伤的研究进展

王成科, 唐 开

(大连医科大学附属第一医院骨科 116011 辽宁省大连市)

doi: 10.3969/j.issn.1004-406X.2011.07.18

中图分类号: R683.2 文献标识码: A 文章编号: 1004-406X(2011)-07-0606-04

脊髓损伤(spinal cord injury, SCI)是一种严重的中枢神经系统创伤性疾病,包括原发性损伤和继发性损伤^[1]。原发性损伤不可逆,继发性损伤是有可能减轻或预防的,且多数脊髓组织细胞损害并非直接由原发性机械损伤造成,而是由继发性损伤导致。因此减轻继发性损伤成为治疗 SCI 的重点。近年来对 SCI 的研究取得了长足的进步,尤其在使用免疫抑制剂治疗的研究中取得了比较好的结果。笔者针对目前常用的几种免疫抑制剂治疗 SCI 的进展综述如下。

1 环孢素 A(cyclosporin-A, CsA)

CsA 是从真菌代谢产物中分离得到的含 11 个氨基酸的环状多肽,由 10 个部分氮原子甲基化的脂肪族氨基酸和一个极性氨基酸组成,主要用于移植术后的移植植物抗宿主反应及多种自身免疫性疾病。Ozkisacik 等^[2]将 22 只新西兰大白兔随机分成假手术组(7 只)、损伤组(7 只)、CsA 治疗组(8 只),通过夹闭主动脉造成脊髓缺血 60min, CsA 治疗组经静脉注入 CsA(20mg/kg/h),其他 2 组注入等量生理盐水,术后 48h CsA 治疗组 Johnson 评分明显优于其他组($P<0.01$),脊髓损伤区的神经元特异性烯醇酶及一氧化氮明显低于损伤组,说明在兔 SCI 模型上早期使用 CsA 能

有效减轻神经损伤。Ibarra 等^[3]在大鼠脊髓横断术后立即腹腔内注射 CsA (2.5mg/kg/12h)2d,然后以口服方式给药(5mg/kg/12h),直至 SCI 120d 后组织学观察发现在脊髓损伤处有大量轴突生长,但躯体感觉诱发电位检测提示其并无功能连接,而损伤区脊髓的生长相关蛋白 43(growth associated protein 43, GAP43)表达增加,说明 CsA 可诱导 GAP43 表达,促进脊髓横断后轴突的生长,但未能产生功能性的轴突连接。

SCI 后损伤区由于中性粒细胞等浸润及炎性因子产生,一氧化氮合酶(NOS)生成大量 NO, NO 与氧及活性氧中间产物、巯基化合物相互作用产生其他生物活性分子,引起脂质过氧化反应增强,导致严重的细胞氧化损伤^[4]。Shin 等^[5]将 32 只新西兰大白兔随机分成 4 组,即 C2、C7 为损伤组, Cs2、Cs7 为治疗组;各组横跨钳夹主动脉造成脊髓缺血后, Cs2、Cs7 组即刻经静脉注入 CsA(25mg/kg), C2、C7 组注入等量生理盐水,术后第 2、7 天 Cs7 组 Tarlov 评分明显高于 C7 组($P<0.05$), Cs2 组与 C2 组对比则无统计学意义;应用脱氧核苷酸转移酶介导的原位末端标记技术(TUNEL)检测结果显示治疗组损伤区脊髓的热休克蛋白 70 及神经元型 NOS(nNOS)表达高于损伤组;说明 CsA 能够减轻兔脊髓缺血后的神经损伤,通过抑制炎性细胞和 NO 的合成,消除过剩的自由基和抑制脂质过氧化的作用,通过调节损伤区热休克蛋白 70 和诱导 nNOS 表达来发挥神经保护作用。重度 SCI 可致伤后低血压,低血压可使外

第一作者简介:男(1983-),硕士在读,研究方向:脊柱外科

电话:(0411)83635963 E-mail:dr.wang1983@163.com

通讯作者:唐开 E-mail:dltangkai@yahoo.com

- prevention of spinal cord injury[J]. Adv Neurol, 1993, 63: 271-288.
20. Owen JH, Bridwell KH, Grubb R, et al. The clinical application of neurogenic motor evoked potentials to monitor spinal cord function during surgery[J]. Spine, 1991, 16(8): 385-390.
21. Mustain WE, Kendig RJ. Dissociation of neurogenic motor and somatosensory evoked potentials [J]. Spine, 1991, 16 (7): 851-853.
22. Wilson-Holden TJ, VanSickle D, Lenke LG. The benefit of neurogenic mixed evoked potentials for intraoperative spinal cord monitoring during correction of severe scoliosis; a case

study[J]. Spine, 2002, 27(10): E258-265.

23. Franck A, Patrice H, Jerome SG, et al. Spinal cord monitoring in scoliosis surgery using an epidural electrode: results of a prospective, consecutive series of 191 cases[J]. Spine, 2006, 31 (22): 2614-2623.
24. Gene C, Lawrence GL, Anne MP, et al. Loss of spinal cord monitoring signals in children during thoracic kyphosis correction with spinal osteotomy [J]. Spine, 2008, 33 (10): 1093-1099.

(收稿日期: 2010-12-24 修回日期: 2011-02-28)

(本文编辑 卢庆霞)