

- therapeutic approaches for hematologic malignancies[J]. Hematology Am Soc Hematol Educ Program, 2004; 337.
- [11] Ruggeri L. Natural killer cell recognition of missing self and haploidentical hematopoietic transplantation [J]. Semin Cancer Biol, 2006, 16(5): 404.
- [12] Ruggeri L. Natural killer cells as a therapeutic tool in mismatched transplantation [J]. Best Pract Res Clin Haematol, 2004, 17(3): 427.
- [13] Beelen DW. Genotypic inhibitory killer immunoglobulin-like receptor ligand incompatibility enhances the long-term antileukemic effect of unmodified allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with myeloid leukemias[J]. Blood, 2005, 105(6): 2594.
- [14] Yamazaki S. Effective expansion of alloantigen-specific Foxp3<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> CD4<sup>+</sup> regulatory T cells by dendritic cells during the mixed leukocyte reaction[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2006, 103(8): 2758.
- [15] Masteller EL, Tang Q, Bluestone JA. Antigen-specific regulatory T cells—ex vivo expansion and therapeutic potential[J]. Semin Immunol, 2006, 18(2): 103.
- [16] Joffre O. Induction of antigen-specific tolerance to bone marrow allografts with CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> T lymphocytes[J]. Blood, 2004, 103(11): 4216.
- [17] Miura Y. Association of Foxp3 regulatory gene expression with graft-versus-host disease[J]. Blood, 2004, 104(7): 2187.
- [18] Sakaguchi S. Naturally arising CD4<sup>+</sup> regulatory T cells for immunologic self-tolerance and negative control of immune responses [J]. Annu Rev Immunol, 2004, 22: 531.
- [19] Piccirillo CA, Thornton AM. Cornerstone of peripheral tolerance; naturally occurring CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> regulatory T cells[J]. Trends Immunol, 2004, 25(7): 374.
- [20] Fowler DH, Gress RE. Th2 and Tc2 cells in the regulation of GVHD, GVL, and graft rejection; considerations for the allogeneic transplantation therapy of leukemia and lymphoma[J]. Leuk Lymphoma, 2000, 38(3/4): 221.

(收稿日期: 2010-03-25 修回日期 2010-05-11)

· 综 述 ·

## 穴位镇痛在无痛分娩中的研究进展

陈 佳 综述, 孙江川, 常淑芳 审校

(重庆医科大学附属第二医院妇产科 400010)

关键词: 无痛分娩; 穴位镇痛

doi: 10.3969/j.issn.1671-8348.2010.22.062

中图分类号: R714.3; R245.9

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2010)22-3137-03

无痛分娩用物理、药物或精神疗法减少产妇在分娩过程中的疼痛, 而镇痛药物的使用可抑制催产素的缩宫效应, 导致产后出血<sup>[1]</sup>。借助于药物或精神疗法的无痛分娩, 因药物不良反应或侵人性操作而得不到很好的推广。随着医学模式的转变和人民生活水平的提高, 女性对生殖健康、生活质量有了更高的期待。安全舒适的无痛分娩方法一直是产妇及产科医生关注的重要问题。穴位镇痛是一种古老的镇痛方法, 目前已应用于分娩镇痛, 但对达到穴位刺激目的的物理手段及镇痛机制尚需进一步研究。

### 1 分娩疼痛产生机制

在医学疼痛指数中, 分娩痛仅次于烧灼伤痛, 位居第二。分娩痛涉及内脏痛和躯体痛, 子宫平滑肌等长收缩可引起子宫肌层缺血, 从而导致钾离子、组织胺、5-羟色胺和缓激肽等致痛物质释放; 同时, 子宫下段及宫颈部扩张、延伸, 刺激机械感受器, 这些伤害性刺激沿着感觉神经与交感神经一起经宫颈旁、骨盆、腹下丛等进入腰交感链, 通过 T<sub>10-12</sub> 和 L<sub>1</sub> 部位的白色交通支进入脊髓背角, 从而产生分娩痛。

分娩过程分为 3 个阶段: 第一产程是从规律宫缩至宫口开全, 可再分为潜伏期和活跃期, 活跃期以子宫加强收缩及宫颈加速扩张为特征; 第二产程是宫口开全至胎儿娩出; 第三产程为胎儿娩出至附属物娩出。第一产程的疼痛主要通过 T<sub>10</sub> 至 L<sub>1</sub> 阶段的内脏神经传导。而在第一产程后期和整个第二产程, 增加躯体神经 S<sub>1</sub> 及 S<sub>2</sub> 的参与<sup>[2-5]</sup>。

### 2 分娩痛的普遍性及其对母婴的影响

分娩痛是一个复杂的生理和心理过程, 是不可避免的。据报道, 约有 50% 的产妇, 分娩时感到剧烈疼痛, 难以忍受; 35% 的产妇分娩时感到中等程度的疼痛, 尚可忍受; 仅有 15% 的产妇分娩时感到轻微的疼痛。英国的 Dick-Read 提出“害怕-紧张-疼痛综合征”, 他认为分娩疼痛可以增加产妇的需氧量, 人体内的儿茶酚胺增多, 胎盘血液供应减少, 从而引起胎儿缺氧; 疼痛时, 产妇的呼吸速度加快, 可造成过度通气, 呼吸性碱中毒, 氧解离曲线左移, 导致血红蛋白释放氧量减少, 胎盘缺氧, 最终导致胎儿缺氧。

### 3 穴位无痛分娩现状

分娩可致 50% 产妇剧烈疼痛。理想的镇痛应有效减轻疼痛, 让产妇能够积极、主动参与和体验分娩的过程, 而且对胎儿和分娩进程影响最小。分娩镇痛的方法包括椎管阻滞即硬膜外、蛛网膜下腔、腰麻-硬膜外联合阻滞、连续蛛网膜下腔阻滞、局部神经阻滞、吸入麻醉药物镇痛以及针刺镇痛等等。其他还包括如温水疗法、催眠术、按摩等, 它们多数作为椎管阻滞的辅助方法。连续硬膜外麻醉联合自控硬膜外镇痛在分娩镇痛中, 效果显著, 但是它对分娩结局的影响一直存在争议<sup>[6]</sup>。在众多的分娩镇痛方法中, 穴位镇痛由于其镇痛效果确切, 且无药物相关不良反应而倍受青睐。穴位镇痛分娩主要是在分娩过程中经穴位给予物理等刺激以达到镇痛目的, 主要包括以下几种方法。

**3.1 针灸穴位镇痛** 针灸穴位镇痛是一种古老的镇痛方法。从 20 世纪 90 年代,针灸穴位镇痛应用于分娩。它的镇痛原理是通过提高痛阈而达到全身镇痛的效果。Huang 和 Tsai<sup>[7]</sup>认为针灸通过躯体-交感反射,改变局部血液循环,从而达到镇痛效果。针刺镇痛的机制包括:针刺信号刺激脊髓释放脑啡肽和强啡肽,从而阻止疼痛经脊髓丘脑束向上传导;激活中脑结构导水管周围的灰质和中缝核释放下行抑制信号;以及通过丘脑下部和垂体释放镇痛物质,如  $\beta$ -内啡肽等。这些机制的发现为针刺镇痛在临床麻醉的应用奠定了基础。伊朗的 Hantoushzadeh 等<sup>[8]</sup>对 144 例健康初产妇进行针灸镇痛,以疼痛视觉模拟评分(visual analogue scales, VAS)作为疼痛分级,认为针灸不仅可以镇痛,缩短产程,减少缩宫素的使用剂量,而且对母婴无明显不利作用,大部分产妇愿意下次分娩时再次使用。此外, Nesheim 等<sup>[9]</sup>采用随机对照研究方法,对 102 例产妇实施针灸,另设非针灸组(92 例),结果显示,针灸组约有 11% 使用杜冷丁,而非针灸组约有 37% 使用杜冷丁,针灸在分娩中的应用明显减少了杜冷丁的使用。由于针刺穴位镇痛操作麻烦,影响产妇活动等缺点,临床推广难度较大。

**3.2 水针穴位镇痛** 水针以无菌注射用水作为注射液,该液渗透性小,弥散慢,经皮内注射起机械性强刺激及压迫作用,阻断由外周神经纤维传入中枢的神经冲动,起控制闸门作用,达到镇痛效果。黄朝霞<sup>[10]</sup>以 104 例正常阴道分娩产妇为研究对象,通过 VAS 疼痛四点法,研究了水针穴位镇痛法对减轻产痛的作用,结果显示水针穴位镇痛在第一产程有显著的镇痛效果,第二、三产程镇痛效果不明显。陈英女等<sup>[11]</sup>通过增加腹部针刺点以及改用 VAS 评分法和疼痛分级,研究对象增加至 400 例,结果发现水针穴位镇痛不仅在第一、二及总产程中有显著的镇痛效果,而且对母婴无不良影响。

**3.3 经皮电刺激法(transcutaneous electrical nerve stimulation, TENS)** 1965 年由 Malzak 和 Wall 提出闸门控制理论,他们认为脊髓后角存在疼痛控制系统,即所谓“闸门”,电刺激可关闭闸门,从而达到镇痛的目的。1977 年瑞典医生将其应用于分娩镇痛。主要方法是在第一产程时将两个电极放置于 T<sub>10</sub> 与 L<sub>1</sub> 位置;第二产程时,另两个电极置于 S<sub>2</sub> ~ S<sub>4</sub> 脊柱两旁,以一定频率和强度的电刺激进行镇痛。作用机制为体表电刺激时,体内可产生内源性镇痛物质而发挥镇痛作用。低频(2 Hz)电刺激促使内啡肽和脑啡肽释放增加,而高频(100 Hz)电刺激促使强啡肽释放。当上述两种频率交替刺激时,3 种阿片肽同时释放,从而产生较强的止痛效果<sup>[12]</sup>。国内学者通过 VAS、Ramsay 镇静评分(RSS)以及舒适评分(BCS)对 TENS 的治疗进行评估,结果显示,TENS 可以有效地减轻疼痛,缩短产程,以及减少术后镇痛药的应用剂量<sup>[13-14]</sup>。国外通过 TENS 分娩镇痛,以安慰剂等做对照的研究,截至 2008 年底,合计包括 McMunn 等约有 14 篇报道,涉及 1 256 例产妇。综合研究结果显示,TENS 是一种安全、无创的镇痛手段,可明确减少术后镇痛药的使用,对母亲及新生儿未见明显不利作用,虽然经 TENS 治疗的产妇未出现严重疼痛,但对于减缓疼痛和缩短产程,此治疗方法与安慰剂等相比无明显差别<sup>[15-17]</sup>。Borup 等<sup>[18]</sup>随机抽取 607 例健康产妇,以 VAS 评价疼痛程度、产程以及缩宫素的使用评价分娩过程,以及对新生儿 Apgar 评分及脐带血 pH 值测定评价产后结果,再次证实 TENS 可以减少镇痛药的使用,同时新生儿状况明显优于对照组,但是并不减少第一产程、第二产程的时间及缩宫素的应用剂量。TENS 的临床使用及国际认可,还需大量的研究证实。

**3.4 无痛分娩仪** 无痛分娩仪是根据针灸学耳背五脏穴图以及针刺耳廓能诊治相应内脏病症的原理而研制。方法是将无痛分娩仪耳膜贴在产妇双耳耳窝穴上,通过持续的电脉冲刺激,使子宫的痛阈提高并传递信号至神经中枢,最终释放 5-羟色胺和内源性阿片类药物等产生镇痛作用<sup>[19]</sup>。刘祖慧和李月春<sup>[20]</sup>对 50 例正常阴道分娩产妇研究表明,无痛分娩仪的使用对于减轻潜伏期和活跃期的疼痛显著,但是第二、三产程的疼痛与对照组相比无明显疗效。无痛分娩仪的优点是镇痛效果好,作用时间长,促进子宫收缩,缩短产程,操作简单,对母婴均无害处。其缺点是镇痛不全,且耳膜贴容易脱落。

**3.5 耳针分娩镇痛** 耳针分娩镇痛的方法是在产妇双耳取穴,一组为子宫和神门,另一组为内分泌及交感穴,两组穴位同时进行针刺。可能存在的机制为,耳针刺刺后通过激活体内镇痛系统,使外周血中强啡肽和内啡肽含量升高,从而提高痛阈,抑制交感神经对疼痛的应激反应,起到镇痛效果<sup>[21]</sup>。许娟和张秀举<sup>[22]</sup>研究进入活跃期后的初产妇 70 例进行耳针分娩镇痛,结果显示,耳针分娩镇痛可以产生显著的镇痛效果,同时能够协调子宫收缩、缩短产程等。目前耳针分娩镇痛的作用机制等尚不明确,有待进一步研究。

**3.6 超声针灸镇痛** 超声针灸综合了传统针灸技术与现代高科技的优点,是在现代超声学原理基础上,运用机械能及热能等为刺激手段,通过神经反射、神经体液调节、神经-内分泌-免疫等途径,从而达到治疗疾病、调节机体功能的目的。超声针灸治疗疾病,主要通过两个作用:(1)直接作用,超声针灸借助机械、热以及其他理化作用升高温度,增进血液循环,增强代谢,软化组织,改变 pH 值,加速化学反应过程;(2)神经反射作用,声能作为刺激动因,通过神经末梢内外感受器,产生神经冲动引起各级反射活动,从而达到针灸治疗作用<sup>[23-24]</sup>。早在 20 世纪 70 年代,国外已有报道应用超声穴位治疗疾病。国内于 20 世纪 80 年代,陆续也有国产穴位超声治疗仪的研究。

超声针灸镇痛对机体无创无痛,使用方便,还可防止交叉感染,解除患者对针灸的恐惧感,具有宽广的临床应用前景<sup>[25]</sup>。随着科学技术的发展,与超声针灸相关的机制和原理,如超声针灸的作用机制、方法改进、超声生物学、超声计量学等将得到进一步的深入研究。与激光和电脉冲相比,超声波对皮肤有较好的穿透力,来自不同方向的超声波聚集在一起可产生巨大的能量。聚集了能量的超声波作用于相应穴位,可以起到疏通经络、止痛消炎、镇静催眠等功效,具有加强深层穴位刺激的优点,达到与传统针灸治疗疾病相同的效果<sup>[26]</sup>。所以,超声针灸在临床应用上有很大的研究价值。

#### 4 穴位镇痛的展望

分娩是一个复杂的、有众多因素干扰的特殊生理过程。传统针灸技术与现代高科技相结合是未来穴位镇痛的研究方向,目前已经研制出穴位探测仪、经皮穴位电刺激、激光穴位、红外线针灸、超声针灸等多种穴位镇痛手段,但上述现代手段能否达到传统针灸所获得的效果及其作用机制尚需进一步探索。

#### 参考文献:

- [1] 赵娜,刘朝文,雷丽,等.罗哌卡因复合芬太尼经硬膜外自控镇痛用于分娩镇痛的临床观察[J].重庆医学,2009,38(17):2222.
- [2] 曹泽毅.中华妇产科学[M].北京:人民卫生出版社,1999:942.
- [3] 金有慧,吴连方,严平,等.针、药结合分娩镇痛的临床研

- 究[J]. 针刺研究, 1996, 21(3):9.
- [4] 刘伟, 王衍敏. 椎管内分娩镇痛的进展[J]. 中国冶金工业医学杂志, 2006, 23(2):146.
- [5] Alan H, DeChernery L, Nathan L. Current obstetric and gynecologic diagnosis and treatment[M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2003:16.
- [6] 何逸雯, 李智, 张运平. 潜伏期实施分娩镇痛对分娩结局的影响[J]. 中华围产医学杂志, 2007, 10(6):412.
- [7] Huang CS, Tsai YF. Somatosympathetic reflex and acupuncture-related analgesia[J]. Chin J Physiol, 2009, 52(5):345.
- [8] Hantoushzadeh S, Alhuseini N, Lebaschi AH. The effects of acupuncture during labour on nulliparous women; a randomised controlled trial[J]. Aust N Z J Obstet Gynaecol, 2007, 47(1):26.
- [9] Nesheim BI, Kinge R, Berg B, et al. Acupuncture during labor can reduce the use of meperidine; a controlled clinical study[J]. Clin J Pain, 2003, 9(3):187.
- [10] 黄朝霞. 水针穴位注射减轻产痛的临床观察[J]. 中国煤炭工业医学杂志, 2002, 5(5):470.
- [11] 陈英女, 林小燕, 柯国琼, 等. 水针穴位镇痛对分娩结局的影响[J]. 河北医学, 2009, 15(5):574.
- [12] 王韵, 张翼, 王伟, 等. 内啡肽与强啡肽产生协同镇痛作用的新证据[J]. 中国疼痛医学杂志, 2002, 8(2):118.
- [13] 王冰洁, 李万瑶, 熊小英. 经皮电穴位刺激无痛分娩的研究[J]. 中国针灸, 2001, 21(1):29.
- [14] 王玲, 王明山, 马富国, 等. 经皮穴位电刺激超前镇痛对术后疼痛及吗啡不良反应的影响[J]. 中国疼痛医学杂志, 2009, 15(3):181.
- [15] McMunn V, Bedwell C, Neilson J, et al. A national survey of TENS use in labour[J]. Bri J Midwife, 2009, 17(1):492.
- [16] Carol B, Therese D, James P, et al. The use of transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) for pain relief in labour; a review of the evidence[J]. Midwifery, 2010, 2(17):1.
- [17] Chao AS, Chao A, Wang T, et al. Pain relief by applying transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) on acupuncture points during the first stage of labor; a randomized double-blind placebo-controlled trial[J]. Pain, 2007, 127(3):214.
- [18] Borup L, Wurlitzer W, Hedegaard M, et al. Acupuncture as pain relief during delivery; a randomized controlled trial[J]. Birth, 2009, 36(1):5.
- [19] 谢薇, 彭飒丽. 非药物性无痛分娩临床应用观察[J]. 中国医师杂志, 2000, 21(4):98.
- [20] 刘祖慧, 李月春. 无痛分娩仪用于分娩镇痛的临床观察[J]. 中外医疗, 2009, 3(9):72.
- [21] 蒋文妹, 棘正仪, 陈水娟, 等. 耳针镇痛在康乐分娩中的前瞻性研究[J]. 现代妇产科进展, 1997, 6(3):249.
- [22] 许娟, 张秀举. 耳针镇痛用于分娩的疗效观察[J]. 中国针灸, 2001, 21(7):399.
- [23] 冯若, 王智彪. 实用超声治疗学[M]. 北京: 科学技术文献出版社, 2002:22.
- [24] 林书玉. 功率超声技术的研究现状及其最新进展[J]. 陕西师范大学学报: 自然科学版, 2001, 29(1):101.
- [25] 柳文仪. 超声医学在中医临床与研究中的进展[J]. 引进国外医药技术与设备, 1999, 5(12):51.

(收稿日期:2010-05-31)

· 综 述 ·

## 肾素-血管紧张素系统在非酒精性脂肪肝发病中的作用

汪 亮 综述, 张 霞 审校

(重庆医科大学附属第二医院消化内科 400010)

关键词: 非酒精性脂肪肝; 肾素-血管紧张素系统; 发病机制

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2010.22.063

中图分类号: R575.502

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2010)22-3139-03

非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)是指除外乙醇因素或其他已知肝脏疾病所致的,以弥漫性肝细胞脂肪变为病理特征的临床综合征,疾病谱包括单纯性脂肪性肝病、非酒精性脂肪性肝炎(non-alcoholic steatohepatitis, NASH)、脂肪性肝纤维化和脂肪性肝硬化4种病理类型。NAFLD的发病率为17%~33%,其中NASH占1/3,而且25%~30%的NASH会发展为脂肪性肝硬化<sup>[1]</sup>。肾素-血管紧张素系统(renin-angiotensin system, RAS)不但起调节血流动力学的作用,而且在肝脏等多个器官发挥类似生长因子的生物学效应,参与了肝脏炎症和肝纤维化病理过程;而拮抗RAS效应可改善胰岛素敏感性,减低肝脏炎症和纤维化程度。本文就RAS在NAFLD发病机制中作用的研究进展进行综述。

### 1 NAFLD的发病机制

尽管目前NAFLD的病理机制尚未完全明确,但经典的“2次打击学说”仍占主导地位<sup>[2-3]</sup>。首先“第1次打击”中胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)导致脂肪在肝脏大量沉积;且胰岛素对激素敏感性脂肪酶的抑制作用减弱,进而脂肪组织动员,血清中游离脂肪酸(free fatty acid, FFA)浓度迅速升高,超过肝脏处理能力,大量脂肪便在肝脏沉积<sup>[4]</sup>。“第2次打击”则以线粒体为中心:机体内氧化与抗氧化作用失衡,氧化占优势,产生氧化应激(oxidative stress, OS),导致中性粒细胞炎症浸润,蛋白酶分泌增加,并生成大量氧化中间产物——活性氧簇(reactive oxygen species, ROS);在肝脏过多的ROS氧化不饱和脂肪酸导致脂质过氧化反应,生成的脂质过氧化物与线粒体蛋白反应形成复合物,加重线粒体损伤;反过来影响线粒体的FFA代谢,进一步加重肝脏的脂质蓄积;且抑制其正常呼吸链