

正中神经电刺激对脑外伤后昏迷患者促醒作用的临床及机制研究*

杨初燕¹ 王 亮¹ 冯 珍^{1,2} 邵秀芹¹

摘要

目的:探讨正中神经电刺激(median nerve electrical stimulation, MNS)对脑外伤(trumatic brain injury, TBI)后昏迷患者的促醒作用及可能机制。

方法:将60例脑损伤后昏迷患者随机分为试验组(n=30)和对照组(n=30),两组均给予常规促醒治疗,试验组在常规治疗的基础上加用MNS治疗。两组治疗前后均行格拉斯哥昏迷评分(Glasgow coma scale, GCS)和脑电图(electroencephalograph, EEG)及单光子发射计算机断层显像(SPECT)检查。

结果:治疗4W后试验组平均GCS评分明显优于对照组,差异有显著性意义($P < 0.05$);试验组脑电图病灶侧 δ/θ 活动减少, α 波幅降低;SPECT视觉分析表明治疗后试验组病灶区脑血流量较治疗前明显增加,半定量分析显示病灶区(右ROI—左ROI)/右ROI%也较治疗前平均提高 $12.34\% \pm 0.36\%$,差异有显著性意义($P < 0.05$)。

结论:MNS对TBI后昏迷患者具有促醒作用,其机制可能与病灶区脑血流灌注增加有关。

关键词 脑外伤;正中神经电刺激;昏迷;促醒

中图分类号:R454.1 **文献标识码:**A **文章编号:**1001-1242(2016)-11-1195-005

Arousal effects of median nerve electrical stimulation on coma patients after traumatic brain injury/
YANG Chuyan, WANG Liang, FENG Zhen, et al.//Chinese Journal of Rehabilitation Medicine, 2016, 31
(11): 1195—1199

Abstract

Objective: To investigate the arousal effect of median nerve electrical stimulation(MNS) on traumatic brain injury(TBI) induced coma.

Method: 60 patients with coma after TBI were randomly divided into two groups: the experimental group (n=30) and the control group (n=30). The two groups were given conventional awakening treatment, but the experimental group with extra MNS. Glasgow coma scale(GCS), electroencephalograph (EEG) and single photon emission computed tomography(SPECT) were taken on two groups, before and after treatment.

Result: After 4 weeks treatment, average score of GCS in the experimental group is better than average score of the control group, the difference is statistically significant ($P < 0.05$). EEG shows that δ/θ wave and α wave amplitudes decrease in injured side of patients in the experimental group, SPECT visual analysis indicates that blood flow in ischemia area increases significantly than before treatment, semi-quantitative analysis displays that (right ROI – left ROI) / right ROI increases by $12.34\% \pm 0.36\%$ comparing with before treatment. The difference is statistically significant ($P < 0.05$).

Conclusion: MNS treatment plays predominant role in awakening in patients with TBI induced coma. Its mechanism may be related to increasing blood flow in ischemia area blood flow increased.

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2016.11.004

*基金项目:国家自然科学基金项目(81260295);江西省自然科学基金项目(20132BAB205063)

1 南昌大学第一附属医院,江西,330006; 2 通讯作者

作者简介:杨初燕,女,副主任医师; 收稿日期:2015-07-30

Author's address The First Affiliated Hospital of Nanchang University, Jiangxi, 330006

Key word traumatic brain injury; median nerve electrical stimulation; coma; wake promoting

随着脑外伤(trumatic brain injury, TBI)手术技术的改进和术后综合处理水平的提高, TBI的病死亡率明显下降,但同时长期昏迷患者的发生率也明显增加。这是影响患者生存质量,增加患者家庭和社会负担的重要因素。因此,目前如何使昏迷患者早日苏醒,是神经康复医学的热点和难点。在国外(median nerve electrical stimulation, MNS)已经用于急性期昏迷患者和持续植物状态患者的治疗,发现能明显缩短昏迷时间和减少致残率^[1]。我们于2013年1月—2015年7月应用MNS治疗60例TBI后昏迷患者,现报道如下:

1 资料与方法

1.1 一般资料

TBI后昏迷患者60例,格拉斯哥昏迷评分量表(Glasgow coma scale, GCS)(3—8分), GCS评分由我科同一名主治医师来评分,评分当日患者未使用过麻醉剂和(或)镇静剂。所有患者符合昏迷诊断标准:无自发性睁眼或刺激时睁眼,不能执行任何指令,不能说话,无随意眼球运动,同时还须满足下列条件:①颅脑损伤是唯一致昏迷因素,同时原发病病情平稳,生命体征稳定,无重要脏器功能衰竭;②无脑积水、无严重脑萎缩;③发病3个月内;④年龄18—65岁;⑤患者家属知情并签署知情同意书。

将入选患者随机数字表法分为试验组(n=30)和对照组(n=30)。试验组及对照组患者性别构成、年龄、GCS评分及病程差异无显著性意义($P>0.05$),具有可比性(表1)。

1.2 治疗方法

两组均给予常规促醒康复治疗,包括听觉、视觉、触觉、嗅觉刺激、运动刺激^[19]和高压氧治疗等。高压氧治疗采用烟台宏远氧业集团有限公司生产的GY3400型三舱七门大型空气加压医用高压氧舱。

治疗压力2.2绝对大气压(atmosphere absolute, ATA),空气加压20min;稳压下戴面罩吸氧3次(气管切开患者采用一级吸氧),每次20min;休息2次,每次5min;减压20min,全程110min。1次/天,10d为1个疗程,期间周日休息。持续4周。

试验组在常规治疗的基础上加用MNS治疗。MNS治疗采用日本产低频电刺激仪(型号:ES-420),患者右前臂腹侧腕横纹上2cm处贴皮肤电极,另外一极贴于鱼际处,选择方波,主要刺激参数:脉宽20—30ms,电流强度10—20mA,频率50Hz^[1],刺激强度以观察到刺激时患者右侧手指轻微收缩即可。60min/次,2次/d,持续4周。

1.3 评估方法

两组患者均在治疗前、治疗4W后分别行GCS、同时行(electroencephalograph, EEG)和SPECT检查。

1.3.1 格拉斯哥昏迷指数GCS^[16]:评估有睁眼反应5分、语言反应4分和肢体运动6分3个方面,3个方面的分数加总即为昏迷指数。分数越低则意识障碍越重。重度昏迷:3—8分;中度昏迷:9—12分;轻度昏迷:13—14分。

1.3.2 脑电图(EEG):由副主任医师以上职称的EEG专业医生进行分析,根据Young改良标准将EEG^[15]分级为I级:患侧呈 δ/θ 活动($<50\%$),或 α 波幅降低 $\geq 50\%$;II级:局灶性或一侧性的 δ/θ 活动($>50\%$);III级:弥漫性的 δ 或 θ 活动($>50\%$);IV级:RA-WOD或RAWCS;V级:弥漫性的 α 、 θ 或 δ ,无反应性;爆发、抑制、癫痫样活动(阵发性或普遍性多棘波或尖波);低电压的脑电活动($\leq 20\mu V$);VI级:脑电活动 $\leq 10\mu V$ 。

1.3.3 SPECT:研究方法,采用Discovery VH SPECT机,患者检查前接受静脉注射锝^[99mTc]双半胱乙酰后15 min进行脑血流灌注显像,采用普通型准直器,双探头同时采集共计360°,能峰140keV,窗宽20%,采集矩阵为64×64,1帧/6°,放大倍数1.0。SPECT图像处理Astonish重建技术, Hanning滤波,截止频率为0.8,沿解剖结构影像勾画出两次

表1 两组患者一般资料 ($\bar{x}\pm s, n=30$)

组别	例数	性别(例)		平均年龄 (岁)	平均GCS 评分	刺激前平均 昏迷天数(d)
		男	女			
对照组	30	18	12	35.34±11.11	6.94±1.63	25.66±2.12
试验组	30	16	14	36.72±12.53	7.02±1.45	25.72±1.98

检测运动感觉区域,丘脑,脑干感兴趣(ROI)通过镜像复制至SPECT脑血流灌注图像上,计算ROI的放射性核素计数值^[17]。

1.3.4 脑血流灌注图像半定量分析:病灶区脑血流灌注半定量分析:(患侧ROI-健侧ROI)/患侧ROI%。

1.4 统计学分析

统计学处理采用SPSS 19.0软件分析,计量资料数据以均数±标准差表示,组内治疗前后比较及组间比较采用*t*检验,计数资料采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 表示差异有显著性意义。

2 结果

2.1 两组患者临床功能变化

试验组平均GCS评分提高 4.76 ± 1.07 分,与治疗前相比差异有显著性意义($P < 0.05$)。对照组平均GCS评分提高 1.95 ± 0.75 分,与治疗前相比差异无显著性意义($P < 0.05$)。治疗前两组比较差异无显著性意义($P > 0.05$),治疗之后两组比较差异有显著性意义($P < 0.05$),试验组治疗前后GCS评分;治疗4W后,试验组患者中20例清醒,对照组患者中仅7例清醒,试验组各项评分明显优于对照组,差异有显著性意义($P < 0.05$);试验组治疗前后各项评分有变化且差异有显著性意义($P < 0.05$);对照组治疗前后各项评分有变化但差异无显著性意义($P > 0.05$),见表2。

表2 两组刺激前后平均GCS评分比较 ($\bar{x} \pm s, n=30$)

	例数	电刺激前	电刺激后
对照组	30	6.94 ± 1.63	8.13 ± 1.75 ^①
试验组	30	7.02 ± 1.45	11.79 ± 1.77 ^{①②}

注:与治疗前相比^① $P < 0.05$,与对照组治疗前后相比^② $P < 0.05$ 。

2.2 两组患者脑电图变化

本研究结果显示:两组昏迷患者有43例治疗前脑电图表现为弥漫性的 α 、 θ 或 δ ,无反应性,低电压;治疗后,对照组有8例呈弥漫性的 δ 或 θ 活动($>50\%$),治疗组有18例局灶性或一侧性的 δ / θ 活动($>50\%$)。治疗前两组患者EEG比较,差异无显著性意义($P > 0.05$),试验组治疗前后比较,差异有显著性意义($P < 0.05$),对照组治疗前后,差异无显著性意义($P > 0.05$),见表3。

2.3 两组患者治疗前后SPECT的改变

2.3.1 脑血流灌注视觉分析:30例试验组昏迷患者SPECT检查皆显示有大小不等的放射性分布稀疏区或缺损区,分布于颞叶、额叶、顶叶、基底核等部位。电刺激治疗4W后再次行SPECT显像,患者脑血流灌注增高,缺血病灶有不同程度缩小(图1)。对照组治疗前后SPECT显像,脑血流灌注无明显变化,缺血病灶无明显变化,见图2。

图1 试验组患者治疗前后SPECT显像

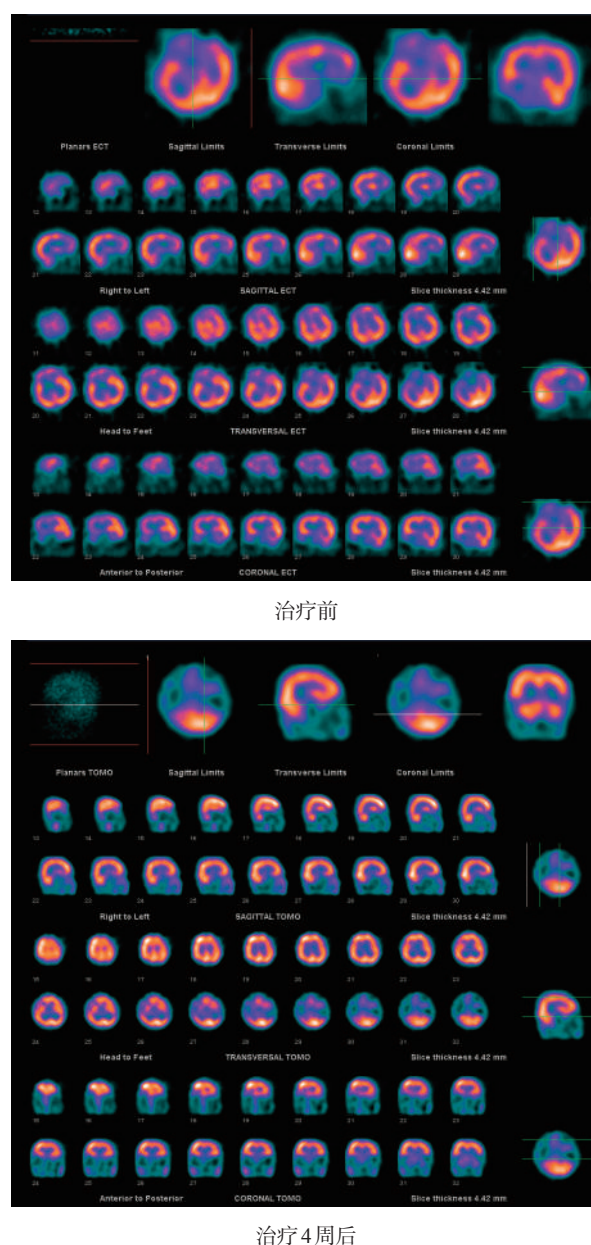


图2 对照组患者治疗前后SPECT显像

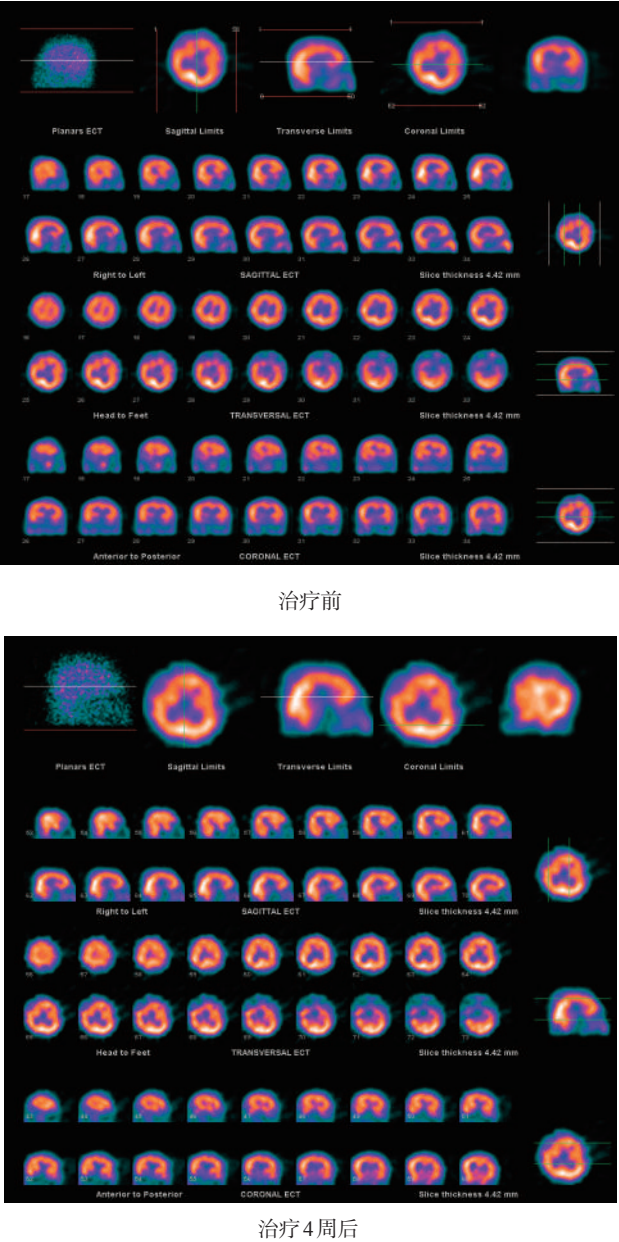


表3 两组患者治疗前后EEG的改变 (n=60)

组别	治疗前(分级)						治疗后(分级)					
	I	II	III	IV	V	VI	I	II	III	IV	V	VI
试验组	4	5	8	7	4	2	8	10	4	6	2	0
对照组	3	5	9	7	3	3	5	3	8	6	4	4

2.3.2 脑血流灌注半定量分析:根据视觉分析结果,对30例试验组患者脑血流灌注图像进行半定量分析显示病灶区(患侧ROI—健侧ROI)/患侧ROI%也较治疗前平均提高12.34%±0.76%(见表4)。

表4 试验组治疗前后病灶区和健侧区(患侧ROI—健侧ROI)/患侧ROI %的变化 ($\bar{x}\pm s$, %, n=30)

	电刺激前	电刺激后
病灶区	7.57±0.87	18.89±0.90 ^①
健侧区	15.45±0.56	17.78±0.73 ^②

注:与治疗前相比①P<0.05,与治疗前相比②P>0.05

3 讨论

国内外大多数学者认为脑外伤后昏迷是脑干上行网状激活系统神经轴突损伤所致。从神经学上看,意识包含意识内容及意识开系统,意识开系统可以激活皮质,并使之维持兴奋,促使意识处于觉醒状态。而意识内容也即大脑皮质高级活动。如果意识内容和意识开系统两者其中任何一种受到损伤,意识就会发生障碍,这可解释为脑外伤后长期昏迷的发生机制^[18]。

脑外伤后昏迷是康复医学科常见的症状之一。如何使昏迷患者早日苏醒,是神经康复医学领域中的热点和难点。既往临床上常用的综合治疗昏迷的方法有以下几种^[2-3]:①维持患者生命体征和内环境稳定;②降低颅内压;③手术治疗;④神经营养药及催醒药物运用;⑤中医中药及针灸、推拿;⑥语言、声乐及光刺激;⑦高压氧治疗等。这些治疗对昏迷患者的促醒起到了一定的作用,但仍有许多患者经上述综合治疗后昏迷不醒,甚至呈持续性植物生存状态,部分患者由于在较长时间的昏迷过程中因各种并发症而死亡。

电刺激是应用各种电流或电磁场作用于机体预防和治疗疾病的方法,电刺激后生物体内会发生一系列变化,包括形态学、细胞因子的表达和电生理改变等,主要适用于神经系统疾病、骨关节疾病等。神经电刺激方法主要包括:深部脑刺激、颈部脊髓硬膜外刺激、周围神经电刺激等。而深部脑刺激及颈部脊髓硬膜外刺激需手术,属有创治疗,深部脑刺激^[20]对昏迷患者是一种探索性的工作,关于其长期效果及其作用机制等尚有待进一步研究,且适应证和刺激靶点选择尚无定论。MNS属于周围神经电刺激治疗技术,在国外已经用于急性期昏迷和持续植物状态患者的促醒治疗,发现能明显缩短昏迷时间和减少致残率^[1]。在国内也有报道MNS治疗昏迷患者的有效性^[4]。然而,其作用机制尚不清楚。目前认

为可能的机制有:①增加双侧脑血流量^[5-6],改善脑缺血半影区的血液供应,减少坏死神经数目,促进神经元的修复与再生;②增强脑电活动,改善神经电生理,外周电刺激的传入使脑干网状系统和大脑皮质保持兴奋状态;③直接兴奋脑干网状结构和大脑皮质;④影响神经递质的分泌^[7-9]。本课题研究结果显示,MNS治疗4W后试验组患者中20例清醒,对照组患者中仅7例清醒。试验组平均GCS评分提高 4.76 ± 1.07 分,对照组平均GCS评分提高 1.95 ± 0.75 分。试验组GOS评分、语言功能评分、运动功能评分和QOL评分明显优于对照组,差异有显著性意义。原因是右正中神经^[20]是中枢神经系统的外周门户,手的感觉代表区在皮质占据的范围比手的面积与躯干面积之比要大很多,在脑干中间,网状上行激活系统维持了清醒状态,行MNS结合SPECT发现可使患者脑血流增加,观察到视追踪,言语改善,可简单完成指令如握手等,从而缩短昏迷时间,提高认知功能。

本研究利用SPECT血流灌注显像技术对接受右正中神经电刺激的颅脑创伤昏迷患者进行脑血流灌注检查,SPECT作为一种无创性结构显示及功能评价兼具的影像检查技术,因其对脑血流的改变敏感,故对脑灌注的诊断及临床疗效观察有着很大的优越性。而脑组织灌注情况是影响患者神经功能恢复的重要因素之一^[10]。在本研究中发现,试验组的SPECT视觉分析表明病灶区脑血流量较治疗前增加,半定量分析显示病灶区(患侧ROI-健侧ROI)/患侧ROI%也较治疗前平均提高 $12.34\% \pm 0.36\%$,且与对照组比较差异有显著性意义。说明MNS治疗可提高TBI后昏迷患者病灶区的脑血流量,其可能是MNS促醒机制之一。但是,增加的脑血流量如何起到促醒作用,目前尚不明确,有研究认为神经电刺激后脑血流量增多,脑组织细胞供血供氧能力增强,减轻病灶区的脑水肿,挽救濒临失去功能的神经元,从而促进损伤神经元自我修复,重建神经网络,使患者苏醒^[11-13]。

本研究同时结合EEG评价患者意识状态水平,其操作简便、无创,并且能敏感、准确地判定脑功能状态。脑电活动和代谢状态都可影响EEG,故EEG可提示患者意识状态改变的原因,也可对患者的预

后评估提供依据^[14]。本研究中发现:两组昏迷患者有43例治疗前EEG表现为:弥漫性的 α 、 θ 或 δ ,无反应性,低电压;治疗后,对照组有8例呈弥漫性的 δ 或 θ 活动($>50\%$),治疗组18例局灶性或一侧性的 δ/θ 活动($>50\%$),说明MNS治疗可能减少患者病灶侧 δ/θ 活动,降低 α 波波幅。另外,试验组治疗前后EEG比较,差异有显著性意义,表明EEG能反应TBI后昏迷患者的意识状态改变,是临床上评价昏迷患者疾病转归较好的指标。

TBI后昏迷促醒是耗费大、周期长的治疗过程,涉及社会、经济、家庭和伦理等多个方面。本研究通过应用MNS对TBI后昏迷患者的临床治疗,表明MNS有较好的临床促醒作用,能提高认知功能,且具有无创无并发症、易操作、费用低廉等优点,值得临床推广应用,但其作用机制有待进一步研究。

参考文献

- [1] Cooper EB, Scherder EJ, Cooper JB. Electrical treatment of reduced consciousness: experience with coma and Alzheimer's disease[J]. *Neuropsychol Rehabil*, 2005, 15(3): 389—405.
- [2] Harch PG, Andrews SR, Foqarty EF, et al. A phase I study of low-pressure hyperbaric oxygen therapy for blast-induced post-concussion syndrome and post-traumatic stress disorder[J]. *Neurotrauma*, 2012, 29(1): 168—185.
- [3] Morgan M, Lockwood A, Steinke D, et al. Pharmacotherapy regimens among patients with posttraumatic stress disorder and mild traumatic brain injury[J]. *Psychiatr Serv*, 2012, 63(2): 182—185.
- [4] 封苏平, 黎萍, 黄强, 等. 右正中神经电刺激对重型颅脑外伤患者促醒作用的临床观察[J]. *中华物理医学与康复杂志*, 2008, 30(5): 327—328.
- [5] Liu JT, Lee JK, Chang PJ, et al. Increased regional cerebral perfusion in contra-lateral motor and somatosensory areas after median nerve stimulation therapy[J]. *Acta Neurochir Suppl*, 2008, 101: 65—70.
- [6] Ozüm U, Akyol M, Balaban H, et al. Effect of cervical spinal cord electrical stimulation on nitric oxide levels in brain and dermal tissues: an evaluation using by real-time nitric oxide measurement[J]. *Acta Neurochir (Wien)*, 2012, 154(9): 1641—1646.
- [7] Zhong YJ, Feng Z, Wang L, et al. Wake-promoting actions of median nerve stimulation in TBI-induced coma: A Mechanical Study of OrexinA and Orexin Receptor 1 in Hypothalam

(下转第1207页)