

·综述·

正中神经电刺激用于昏迷促醒的机制研究进展*

廖诚诚¹ 冯 珍^{1,2}

正中神经电刺激(median nerve stimulation, MNS)可用于昏迷促醒,由于其治疗安全而有效,在临床上得到广泛应用,但是其作用机制尚不清楚,本文就MNS的临床应用及其可能机制进行综述。

1 MNS概述

正中神经是手部较大的神经,在中枢支配区域占有较大面积,它是从外围到中枢神经系统的“门道”。进行MNS时,其信号可以通过体表正中神经—脊神经—颈髓—脑干—丘脑—皮质区上行传导,逐层激发各级神经元电生理活动,引发一系列的中央兴奋性效应,唤醒受抑制的神经元及上行网状激活系统(ascending reticular activating system, ARAS),帮助促醒。

MNS应用于昏迷促醒的历史虽然不长,但因为其在促醒方面的显著优势,国际上已大批应用MNS治疗昏迷。常用刺激方法是:首先定位前臂腕关节周围正中神经,然后用酒精进行该区域皮肤清洁,让皮肤更好地与导电介质接触并减少阻抗,接着将接触面平坦的金属圆盘或条状电极贴在手腕处并固定好,最后根据需要设定参数。一组好的刺激应该是:①表面电极尽可能多地接触正中神经分布区域皮肤;②两电极距离彼此4—5cm保证足够大的电场使深部神经也得到电刺激。他们认为MNS操作简便,对危重患者也适用^[1]。

治疗昏迷时,常选择的刺激参数是:电流强度15—20mA,频率40Hz,少数选择35Hz^[2],刺激时间20s,间歇时间40s,脉宽300 μ s^[3-4]。Lei J等^[5]又将强度参数细分,把儿童的应用强度定为10—15mA,成年人定为15—20mA,他们认为上述参数经历二十几年临床实践的检验,被证明安全有效,而且不会引起疼痛不适,患者耐受性较好。高国一^[6]也指出,临床上存在大宗病例对照研究证实MNS具备促醒疗效,能够明显改善患者预后。MNS操作简便、无创伤、副作用少,在昏迷促醒领域受到越来越多的关注。

1.1 颅脑损伤性昏迷

Cooper等^[7]率先应用右侧MNS治疗闭合性颅脑损伤昏

迷患者并且取得了一定成果,通过先后多次临床研究,他们发现MNS可以使脑外伤昏迷患者觉醒程度增加,ICU住院时间缩短(约为10天),一定程度还能恢复患者语言功能。MNS应用于该类型昏迷的年轻患者时,效果更佳,半年后他们基本康复。相应的,格拉斯哥昏迷量表(Glasgow coma score, GCS)评分、格拉斯哥结局量表(Glasgow outcome scale, GOS)评级比常规治疗组更高。

Peri CV等^[8-9]也对MNS治疗颅脑损伤昏迷的效果进行了研究,分析数据,他们发现MNS刺激组觉醒患者比例可达60%,对照组只有40%^[9],并且刺激组患者功能独立性评定(functional independence measure, FIM)量表的评分更高,生存质量改善更为显著。他们的研究表明MNS可用于颅脑损伤性昏迷的促醒,治疗安全有效。

1.2 非外伤因素所致昏迷

高嵘等^[8]应用MNS治疗出血性脑卒中昏迷患者,他们发现4周MNS治疗后,患者反应能力和警觉性显著提高,致残率减少,生存质量明显提高。Liu JT等^[2]应用MNS治疗4例非颅脑损伤性(包括脑血管意外、脑缺氧、高血压脑)昏迷患者,产生了良好促醒效果,促醒率达到66%。但他们同时指出MNS对脑缺氧性昏迷的促醒效果不甚理想。

他们的研究表明MNS可应用于颅脑损伤性昏迷和多类非颅脑损伤性昏迷治疗,可帮助改善患者预后。而MNS是否可用于肝性、酒精性昏迷等其他非脑外伤性昏迷有待新的临床研究。

2 MNS促醒作用机制

MNS对颅脑损伤、脑血管意外、脑缺氧等原因所致昏迷均有促醒效果,其机制可能涉及激活神经核团,激活相应的神经元细胞,影响神经递质的改变等。

2.1 激活ARAS和觉醒核团

ARAS是感觉传导的重要通路,把自身和体外的各种刺激广泛地传递到大脑皮质各部的神经元,以保持大脑皮质的觉醒状态。感觉冲动增加时,上行性网状激活系统活动亢

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2017.05.022

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

1 南昌大学第一附属医院,南昌,330006; 2 通讯作者

作者简介:廖诚诚,女,硕士研究生; 收稿日期:2015-08-31

进、大脑皮质的兴奋水平升高,意识清晰;反之,感觉冲动减少,上行网状激活系统的活动便会减弱、大脑皮质的兴奋水平下降,产生嗜睡或昏迷。正中神经元的突触成份直接参与ARAS^[9],故MNS可直接兴奋ARAS,促进觉醒。ARAS中三个重要的觉醒系统分别是:①ARAS系统中的胆碱能系统,刺激ARAS可大量释放乙酰胆碱(acetylcholine, Ach),激活大脑皮质;②ARAS的中缝背核-5羟色胺(serotonin, 5-HT)系统,5-HT是调节睡眠的重要物质之一,其释放增加有利于觉醒;③蓝斑-去甲肾上腺素系统,蓝斑产生的去甲肾上腺素(NE)对脑的多部位具有兴奋性作用,可加强觉醒状态并预备脑的神经元对未来刺激响应^[10]。

同时,MNS还能激活两个重要的觉醒区域—丘脑核团与下丘脑核团^[11],丘脑核团对大脑皮质的多个区域都有较广泛的投射联系,丘脑不仅向大脑皮质发送感觉信息,还能够从大脑皮质接收信息,MNS通过刺激丘脑核团间接激活相连的大脑皮质,利于去除皮质抑制。下丘脑则是自主神经活动的高级中枢,涉及对情绪、饮食、体温、睡眠、觉醒及内分泌活动的调节,下丘脑是公认的睡眠调控中枢,其区域内存在触发睡眠的神经元,具有引导和调节睡眠的功能,与睡眠-觉醒周期活动密切相关^[12]。这两个重要核团的激活也是MNS促醒机制之一。

2.2 提高神经营养因子水平,活化神经细胞

神经生长因子(nerve growth factor,NGF)是重要的神经营养因子之一,神经元受到损伤时,将发生一系列的病理改变,实验研究证实NGF通过其生物学活性使神经细胞存活率升高,并且增强神经细胞突触生长,具体包括:①促神经元分化;②维持神经元存活,尤其是对兴奋性多巴胺能神经元有保护作用;③促进缺血缺氧皮质神经元的修复,减少损害^[13]。脑源性生长因子(brain derived growth factor,BDNF)是体内含量最多的神经营养因子,BDNF可引导轴突延伸塑型及神经发生,促进神经元生长存活^[14],具有维持中枢神经系统结构与功能的完整性的重要作用。MNS造成的复杂体验环境很可能增加BDNF,同时提高基底前脑的NGF水平,激活胆碱能系统活性,发挥保护神经元、促进突触再生、增强神经可塑性的作用,这也可能是MNS发挥促醒作用的机制^[9]。

2.3 影响神经递质含量

觉醒是一个主动的神经调节过程,与神经递质的作用密切相关^[15]。目前关于觉醒的机制尚未明确,但可以肯定的是众多神经递质参与睡眠-觉醒周期的调节。神经递质是神经末梢释放的特殊化学物质,它与神经元或效应细胞膜上的受体结合传递特定信息。

脑内神经递质主要有四类,即生物原胺类、氨基酸类、肽类、其他类。有些递质可调控中枢神经系统兴奋性,有些递质还参与睡眠或者觉醒。当调控睡眠与觉醒的两种递质失

衡时可产生昏迷,已知的与觉醒活动相关的神经递质有:安利新(Orexins/Hypocretin)、乙酰胆碱(Ach)、去甲肾上腺素(noradrenaline, NE)、5-羟色胺(5-HT)、多巴胺(dopamine, DA)、组胺(Histamine);与睡眠活动相关的神经递质有: γ -氨基丁酸(γ -aminobutyric acid, GABA)、腺苷(adenosine, ADE)^[16]。

研究表明MNS可引起上行网状激活系统中的NE及Ach、5-HT和脑脊液中DA的水平增加,这些兴奋性神经递质水平的增加有利促进觉醒^[9-10]。

徐平等^[17]发现脑外伤昏迷患者MNS后 β -内啡肽浓度下降, β -内啡肽是一种内源性阿片肽,可明显抑制中枢和外周神经递质的释放,使中枢神经系统功能紊乱,加重脑水肿,使颅内压上升,不利于意识恢复。MNS可减少 β -内啡肽的释放,减轻其对中枢神经系统的抑制和损害,有效抑制颅内压升高,防止病情恶化从而促进意识恢复。

Orexin是一种重要的下丘脑神经肽,几项研究表明在人类和其他哺乳动物中,Orexin缺乏引起嗜睡症,Orexin系统通过与其他系统之间的相互作用调节睡眠和觉醒,并且该系统按照我们的内部和外部环境在适当的时间调节睡眠和觉醒发生^[18]。冯珍等^[19-20]在研究MNS促醒机制时发现MNS可以提高脑外伤昏迷大鼠中枢神经系统安利新(OrexinA)的浓度,增加大鼠觉醒程度,这一研究结果既证实了MNS的促醒作用,又揭示了MNS可通过提高中枢神经系统OrexinA水平增加觉醒。

2.4 增强脑皮质活动,去除大脑抑制,改善脑电活动

觉醒系统除了上行网状激活系统、丘脑激活系统,还包括重要的皮质激活系统。双侧大脑皮质活动受抑制,与下级中枢失去联系是昏迷的发病机制之一。去除皮质抑制,重新建立起与下级中枢的功能联系则是去除昏迷,促进觉醒的重要环节^[21]。一系列研究表明,MNS对大脑皮质可产生兴奋作用,表现为皮质电生理活动增强。MNS可激活的皮质区有:主要大脑运动皮质区M1、主要躯体感觉皮质区S1、双侧次级躯体感觉区SII、双侧岛叶^[22-23],疼痛强度还可直接激活前扣带皮质(包括BA24、BA32区)^[9]。这些研究结果表明,MNS可激活大脑皮质,而且激活区域覆盖范围广,通过大范围皮质活动的激发有利于最大限度去除皮质抑制,唤醒沉睡的神经元及觉醒通路,逆转昏迷状况。

脑电图能检测并反映脑干及大脑的功能,可用于判断意识受损情况^[24]。成人清醒并处于安静状态时,脑电图表现以 β 和 α 波为主,少量出现 θ 波,几乎无 δ 波。运用MNS可以影响脑电图,使主导觉醒的 α 节律增加、波幅增高,主导睡眠的弥漫性慢波 θ 、 δ 则减少^[25]。丘脑内非特异性核团及网状结构在大脑皮质有广泛投射,对脑电活动的形成有主要影响,因此MNS对脑电活动的改善可能是通过调节丘脑与网状结构电

活动发生的。

脑干听觉诱发电位(brain stem auditory evoked potential,BAEP)是一项检测脑干活动比较敏感而客观的指标,正常情况下,人体接受相应听觉刺激后可记录到6—7个不同波形,I、II波代表听觉传入通路的外周波群,其后各波记录的是脑干动作电位,昏迷患者可出现I、III、V波异常,尤其是波间潜伏期变长、波形变异或者消失。研究证实MNS能改善昏迷患者的BAEP,使III、IV波波幅增高,I—III、III—IV波间潜伏期缩短^[26],逆转BAEP传导减慢或阻滞的发生,使脑干传导通路间联系增强。

2.5 增加脑血流灌注

脑是神经系统的高级中枢,代谢极其旺盛,自身几乎没有能量储备能力,需要依靠血液循环的持续供应。为保证其正常代谢和生理机制,不管是在睡眠、安静还是觉醒、活动时,脑部均需恒定血液循环,脑部的血液供应主要来自两个系统:颈动脉和椎基底动脉系统。若患者在局部或全脑出现不同程度的缺血缺氧症状,可影响其正常功能,严重时出现意识障碍,导致昏迷。MNS可明显提高昏迷患者大脑中动脉、椎基底动脉血流灌注^[26],增加脑干血供^[27],改善脑缺血。椎基底动脉的血供改善还有利于网状结构功能恢复,增加意识。

李春雨等^[28]的研究发现MNS结合高压氧还能增加病灶局部脑血流量,加强其修复病损的能力。病灶部位血流增加可改善此处神经营养供应,及时清除病理性有害物质,挽救濒临死亡的神经元,促进损伤修复,利于意识恢复。

2.6 减少神经型一氧化氮合成酶神经元数量,减轻神经毒性

脑缺血缺氧昏迷患者,其大脑兴奋性谷氨酸释放可增加^[29]。谷氨酸除了其本身的兴奋性毒性作用,还会催化生成大量一氧化氮(nitric oxide,NO),NO是一种活性很强的分子,同时具有促神经细胞分化与杀伤神经细胞的作用^[30]。过多的NO可抑制多种线粒体代谢酶,同时形成强毒性作用的自由基如二氧化氮和羟自由基,两者可直接杀伤神经细胞,因此研究者认为NO是神经元损伤的直接毒性分子^[31]。Garifoli A等^[32]的研究表明,间断性MNS可以明显减少中枢神经系统楔状核内神经型一氧化氮合成酶(neuropathic nitric oxide synthase,nNOS)阳性神经元的数量,该神经元减少后,可以减少损伤期NO的过度释放,从而保护这个重要核团内的神经元,增加意识恢复的结构功能基础。但间断性MNS似乎不影响兴奋性谷氨酸能神经元数量。

3 小结

正中神经电刺激是临床上治疗昏迷的前沿性治疗手段,利用低频电流刺激正中神经,信号可通过神经通路传到脊髓、脑干和皮质,兴奋上行脑干激活系统,激发大脑自发分泌

神经营养因子和神经递质,增加皮质活动和脑血流量,调整神经元促进中枢结构和功能的整合,最终实现昏迷促醒的作用。由于其操作简单、患者接受性强、值得推广应用。但MNS在昏迷促醒的机制研究上,特别是MNS的作用靶点及分子机制尚不清楚,还需要更深入更广泛的科学研究。

参考文献

- [1] Guerra A, Costantini EM, Maatta S, et al. Disorders of consciousness and electrophysiological treatment strategies: a review of the literature and new perspectives[J]. *Curr Pharm Des*, 2014, 20(26):4248—4267.
- [2] Liu JT, Wang CH, Chou IC, et al. Regaining consciousness for prolonged comatose patients with right median nerve stimulation[J]. *Acta Neurochir Suppl*, 2003, 87:11—14.
- [3] Cooper EB, Cooper JB. Electrical treatment of coma via median nerve[J]. *Acta Neurochir Suppl*, 2003, 87:7—10.
- [4] Peri CV, Shaffrey ME, Farace E, et al. Pilot study of electrical stimulation on median nerve in comatose severe brain injured patients: 3-month outcome[J]. *Brain Inj*, 2001, 15(10):903—910.
- [5] Lei J, Wang L, Gao G, et al. Right median nerve electrical stimulation for acute traumatic coma patients[J]. *J Neurotrauma*, 2015, 32(20):1584—1589.
- [6] 高国一. 正中神经电刺激昏迷促醒[C]. 首届全国脑外伤治疗与康复学术大会, 中国浙江杭州, 2011-11-03.
- [7] Cooper JB, Jane JA, Alves WM, et al. Right median nerve electrical stimulation to hasten awakening from coma[J]. *Brain Inj*, 1999, 13(4):261—267.
- [8] 高嵘, 徐平, 刘惠祥. 正中神经电刺激在出血性脑卒中康复治疗中的应用[J]. *陕西医学杂志*, 2014, 43(10):1315—1317.
- [9] Cooper EB, Scherder EJ, Cooper JB. Electrical treatment of reduced consciousness: experience with coma and Alzheimer's disease[J]. *Neuropsychol Rehabil*, 2005, 15(3—4):389—405.
- [10] Liu JT, Lee JK, Tyan YS, et al. Change in cerebral perfusion of patients with coma after treatment with right median nerve stimulation and hyperbaric oxygen[J]. *Neuromodulation*, 2008, 11(4):296—301.
- [11] Hanajima R, Chen R, Ashby P, et al. Very fast oscillations evoked by median nerve stimulation in the human thalamus and subthalamic nucleus[J]. *J Neurophysiol*, 2004, 92(6):3171—3182.
- [12] Gao Y, Sun T. Molecular regulation of hypothalamic development and physiological functions[J]. *Mol Neurobiol*, 2015. [Epub ahead of print]
- [13] Takemoto T, Ishihara Y, Ishida A, et al. Neuroprotection elicited by nerve growth factor and brain-derived neurotrophic factor released from astrocytes in response to methylmercury[J]. *Environ Toxicol Pharmacol*, 2015, 40(1):199—205.
- [14] 陈保国, 黄渭清. 脑源性生长因子与神经损伤的修复及再生[J]. *中国组织工程研究与临床康复*, 2010, 14(15):2805—2809.
- [15] 王雅丽, 黄俊山. 神经递质与睡眠觉醒及学习记忆的关系研究[J]. *医学综述*, 2011, 17(01):15—18.
- [16] 钟颖君, 冯珍. 正中神经电刺激对促醒相关神经递质影响的研究进展[J]. *中国康复医学杂志*, 2015, 30(3):299—301.

- [17] 徐平,刘惠祥,王中,等.正中神经电刺激颅脑损伤后昏迷患者神经递质的变化[J].齐齐哈尔医学院学报,2006,27(13): 1548—1551.
- [18] Sakurai T.Roles of orexin and effects of orexin receptor antagonists[J].Nihon Rinsho,2015,73(6):1023—1030.
- [19] Feng Z, Zhong YJ, Wang L, et al.Resuscitation therapy for traumatic brain injury-induced coma in rats: mechanisms of median nerve electrical stimulation[J].Neural Regen Res, 2015,10(4):594—598.
- [20] Zhong YJ,Feng Z,Wang L, et al.Wake-promoting actions of median nerve stimulation in TBI-induced coma: An investigation of orexin-A and orexin receptor 1 in the hypothalamic region[J].Mol Med Rep,2015,12(3):4441—4447.
- [21] 杨荣东.昏迷的病理生理与诊断[J].中国神经科学杂志,2002,18(03):658—661.
- [22] Spiegel J, Tintera J, Gawehn J, et al.Functional MRI of human primary somatosensory and motor cortex during median nerve stimulation[J].Clin Neurophysiol, 1999,110(1):47—52.
- [23] Ferretti A, Babiloni C, Arienzo D, et al.Cortical brain responses during passive nonpainful median nerve stimulation at low frequencies (0.5—4Hz): an fMRI study[J].Hum Brain Mapp, 2007,28(7):645—653.
- [24] Gabriel D, Henriques J, Comte A, et al.Substitute or complement? Defining the relative place of EEG and fMRI in the detection of voluntary brain reactions[J].Neuroscience, 2015, 290:435—444.
- [25] 王士强,麦浩坚,钟新云,等.右正中神经电刺激对脑损伤术后昏迷患者催醒的临床研究[J].热带医学杂志,2015,36(4):527—529,560.
- [26] 谢瑛,尤欣,陈滢,等.正中神经电刺激对脑损伤后昏迷患者脑血流速度及神经电生理的影响[J].中国医药导报,2011,31(09): 23—25,28.
- [27] 王广斌,谢丽君,吴贵平,等.右正中神经电刺激对重型颅脑损伤患者脑血流灌注影响的SPECT-CT观察[J].临床神经外科杂志,2014,11(02):137—139.
- [28] 李春雨,郝亚洲,张志强,等.高压氧及右正中神经电刺激对重型颅脑外伤患者的术后催醒探索[J].现代中西医结合杂志,2014, 23(24):2661—2663.
- [29] Bhattacharya P, Pandey AK, Paul S, et al.Alleviation of glutamate mediated neuronal insult by piroxicam in rodent model of focal cerebral ischemia: a possible mechanism of GABA agonism[J].J Physiol Biochem, 2014,70(4):901—913.
- [30] Cossenza M, Socodato R, Portugal CC, et al.Nitric oxide in the nervous system: biochemical, developmental, and neurobiological aspects[J].Vitam Horm, 2014,96:79—125.
- [31] 崔俐,张昱,徐丹,等.一氧化氮对神经细胞毒性作用的研究[J].中风与神经疾病杂志, 2001,18(02): 97—99.
- [32] Garifoli A, Laureanti F, Coco M, et al.Neuronal NOS expression in rat's cuneate nuclei following passive forelimb movements and median nerve stimulation[J].Arch Ital Biol, 2010,148(4):339—350.

·综述·

肌筋膜触发点的超声和肌电诊断研究进展

成熟¹ 胡小刚¹ 刘建启¹ 赖婷婷¹ 周静¹ 陈莱弦² 敖丽娟^{2,3}

肌筋膜疼痛综合征(myofascial pain syndrome, MPS)现在已经成为了社会的沉重负担^[1],它是由肌筋膜触发点引起的常见的骨骼肌肉系统疾病。数据表明在美国肌筋膜触发点综合征已经影响到大约400万人的正常生活^[2]。在基础医疗环境中大约有15%的人因此病来寻求卫生服务,在疼痛门诊甚至高达90%^[4]。美国每年在此病消耗的直接卫生资源达到470亿元^[5]。在国内,MPS的发病率高达30%—93%,MPS在普通人群中亦十分常见,且女性偏多。然而,关于MPS的诊断目前仍然依靠有经验医生的触诊,缺乏可靠的客观检查。本文将重点介绍超声和肌电两种客观实验室检查。

1 肌筋膜触发点的定义

肌筋膜疼痛综合征是由肌筋膜触发点(trigger points, TrPs)引起的常见的临床疾病。至今,由Simons提出的关于肌筋膜疼痛综合征及肌筋膜触发点的概念仍然是最广为接受的,Simons定义肌筋膜疼痛综合征为“由肌筋膜触发点引起的感觉、运动及自主神经系统的功能紊乱”,相应的,肌筋膜触发点被定义为“位于骨骼肌纤维紧张带上高度易激惹的点”^[6]。肌筋膜触发点主要表现为:在触发点位置可以触摸到拉紧的带(条索样结节),挤压触发点时会产生疼痛,并且能引起远处的牵涉痛和交感现象^[7]。交感现象主要表现为皮肤滚

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2017.05.023

1 昆明医科大学,云南昆明,650500; 2 昆明医科大学第二附属医院; 3 通讯作者
作者简介:成熟,女,在读硕士研究生; 收稿日期:2015-09-15