

正中神经电刺激与常规疗法治疗昏迷患者促醒疗效的 meta 分析*

石艳红¹ 邵秀芹^{1,2} 冯 珍¹ 郑茶凤¹ 帅 浪¹

摘要

目的:系统评价正中神经电刺激与常规促醒疗法在治疗昏迷患者疗效上的不同效果。

方法:计算机检索 CNKI、WanFang Data、VIP、中国生物医学文献数据库和 PubMed 及 Web of Science,收集了关于正中神经电刺激治疗与常规昏迷促醒治疗的随机对照试验(RCT),检索时间均从建库至2016年5月。由2名研究者按照纳入与排除标准筛选文献,提取数据和评价纳入研究的方法学质量后,采用 RevMan 5.1.0 软件进行 meta 分析。

结果:纳入12个研究,1001例患者,观察组503例,对照组498例。正中神经电刺激能提高GCS评分:2—4周($Z=3.24, P<0.01$),8周($Z=3.44, P<0.01$);有改善脑干诱发电位($Z=2.66, P<0.01$),脑电图($Z=3.05, P<0.01$)和患者言语功能($Z=4.30, P<0.01$)的效果,差异有显著性意义。

结论:正中神经电刺激疗法可以提高患者GCS评分,改善脑血流量,对促进患者清醒有较好效果,由于受纳入研究质量和样本量的影响,今后仍需开展大样本,高质量的RCT进行验证。

关键词 正中神经电刺激;昏迷;促醒;meta分析

中图分类号:R454.1 **文献标识码:**B **文章编号:**1001-1242(2017)-11-1273-05

据统计我国因各种交通事故、坠落伤及其他意外事故引起的脑损伤后昏迷患者每年约有200万人,其中持续性植物生存状态患者每年约20万^[1],脑外伤后昏迷以其高病死率、高致残率、高医疗费用^[2]给国家、社会和家庭带来了巨大的经济负担,也给患者家属带来了巨大的生活压力和精神压力。早在1996年就有日本学者 Yokoyama 首次报道采用正中神经电刺激治疗持续植物状态(PVS)患者^[3-4],关于正中神经电刺激治疗昏迷患者觉醒的研究众多,由于昏迷-觉醒过程复杂,其确切疗效和机制有待进一步的研究。本研究旨在采用系统评价的方法收集有关正中神经电刺激治疗昏迷患者觉醒的随机对照实验(RCT),评价其临床疗效,以为临床治疗提供依据。

1 资料与方法

1.1 文献纳入与排除标准

1.1.1 研究设计:所有正中神经电刺激治疗与常规治疗方法的随机对照试验。文种限定为中、英文。

1.1.2 研究对象纳入标准:①均为脑损伤后意识障碍患者;②生命体征平稳,无明显出血,GCS评分 ≤ 8 分;③无严重器官功能衰竭,心肺功能正常;④病程在10天以内;⑤无颅脑

损伤病史,无孕妇及癫痫病史。

1.1.3 干预措施:对照组:采用常规治疗方法:包括手术、药物治疗、营养支持、中医及针灸,预防并发症等。试验组:在常规治疗方法上加用正中神经电刺激治疗方法,电极置于右侧或双侧正中神经的位置,脉宽采用10—20mA,频率选用50—150Hz,以观察刺激时手指轻微收缩即可。治疗20s,间歇40s,每天1次,持续治疗30min—8h,7—30d为1个疗程^[6]。

1.1.4 结局指标:结局指标包括治疗前后GCS评分、脑电图及脑干诱发电位治疗前后变化情况,言语及运动功能改变情况。

1.2 文献检索

计算机检索 CNKI、WanFang Data、VIP、中国生物医学文献数据库,PubMed 和 Web of Science,检索时限均从建库至2016年5月公开发表的,英文文献,不包含未公开发行的和灰色文献,中文检索词包括“神经电刺激”“正中神经电刺激”“昏迷”“促醒”“植物状态”,英文检索“Median nerve electrical stimulation”“coma”“waking up”。

1.3 文献筛选和资料的提取

由2名研究者根据纳入与排除标准独立筛选文献,提取数据并交叉核对,如有异议通过讨论由第三方总裁解决资料

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2017.11.014

*基金项目:国家自然科学基金资助项目(81260295);江西省自然科学基金资助项目(20132BAB205063);江西省卫生厅科技计划项目(20131026)

1 南昌大学第一附属医院康复医学科,江西南昌,330006; 2 通讯作者

作者简介:石艳红,女,硕士在读;收稿日期:2016-06-07

的提取。根据文献的内容制定标准资料提取表;包括作者、发表年份、样本量、治疗方法和评价指标等。

1.4 文献质量评价

由两名评价员按照 Cochrane 系统评价手册 Version 5.1.0 质量评价标准进行评价,评价项目包括随机方法是否正确、是否分配隐藏、评价者是否盲法、结果数据的完整性和选择性报告研究结果是否偏倚。其结果受偏倚影响最小的文献评为 A 级;若其中有 1 条或多条不清楚,有发生偏倚的可能性,则该文献评为 B 级;若完全不满足上述质量标准,其结果又受相应偏倚影响则该文献评为 C 级。独立评价文献质量后,两名评价员根据标准对文献再次进行评价,达成共识后形成最终的文献质量评价,有异议时,咨询第三评价员。

1.5 统计学分析

所有的统计分析均使用 RenMan 5.1.0 软件进行分析,分类变量采用比值比(OR)和 95%CI 为指标分析统计量,连续变量采用加权均数差(WMD)及其 95% 为指标分析统计量。若 $P>0.1, I^2<50%$ 表示研究间无异质性,选择固定效应模型表达;若 $P<0.1, I^2\geq 50%$,说明各组间存在异质性,合并统计时需要采用随机效应模型,其检验水准为 0.05。

2 结果

2.1 文献检索结果

初步检索文献共 145 篇,通过阅读文献后初步筛选 49 篇,进一步阅读后排除重复的及不符合纳入标准的文献 37 篇,最后纳入文献 12 篇,见图 1。

2.2 纳入研究的方法学质量评价

纳入的 12 篇文献,经过质量评价后只有 1 篇^[14]为 A 级,11 篇^[6-13,15-17]为 B 级。12 篇文献都比较了患者的一般情况,设有试验组和对照组,结果显示基线可比。纳入研究的基本特征,见表 1,方法学质量评价,见表 2。

图 1 文献筛选流程和结果

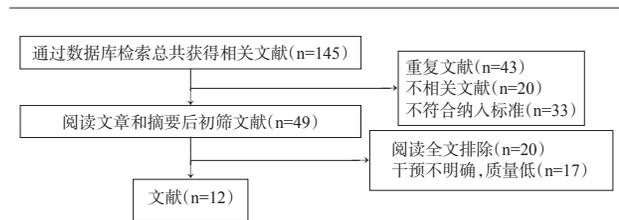


表 1 纳入文献的基本特征

纳入文献	样本量(例)		比较时间	干预措施		平均年龄(岁)		性别(男/女)		治疗前 GCS 评分		结局指标
	试验组	对照组		试验组	对照组	试验组	对照组	试验组	对照组	试验组	对照组	
黄强 ^[6]	56(28/28)		4 周	MNES+常规	常规	44.7±11.3	43.0±10.9	18/10	18/10	5.82±1.53	5.82±1.47	a,b,c,d
王士强 ^[7]	52(26/26)		8 周	MNES+常规	常规	—	—	34/18		5.33±0.82	5.24±0.91	a,b,d
李春雨 ^[8]	62(31/31)		4 周	MNES+常规	常规	44.6±10.6	43.0±11.2	20/11	19/12	5.81±1.54	5.83±1.49	a,b,c,d
封苏平 ^[9]	60(30/30)		8 周	MNES+常规	常规	38.1±7.9	35.9±8.3	18/12	20/10	2.45±1.01	2.41±0.68	a,e,c
徐平 ^[10]	40(20/20)		3 月	MNES+常规	常规	37.8±10.4	35.2±11.0	12/8	13/7	6.85±1.64	6.94±1.77	a,e,h
陈荣 ^[11]	60(30/30)		2 周	MNES+常规	常规	61.7±5.0	60.9±4.7	15/15	17/13	5.40±1.52	5.57±1.36	a,g
谢瑛 ^[12]	30(15/15)		4 周	MNES+常规	常规	—	—	—	—	6.76±1.69	6.93±1.07	a,b,d,f
黄苏闽 ^[13]	80(40/40)		4 周	MNES+常规	常规	45.3±2.2		45/35		6.77±1.02	6.82±1.11	a,f
Cooper ^[14]	8(4/4)		2-4 周	MNES+常规	常规	—	—	—	—	7.33±0.57	7.00±0.00	a,g
叶红刚 ^[15]	60(30/30)		8 周	MNES+常规	常规	—	—	31/29		2.35±1.01	2.31±0.58	a,e,h
戴伟民 ^[16]	56(28/28)		4 周	MNES+常规	常规	44.7±11.3	43.0±10.9	18/10	18/10	—	—	a,b,i
Lei ^[17]	437(221/216)		2-4 周	MNES+常规	常规	41.3±10.0	43.2±9.2	154/67	145/71	6.31±4.32	6.31±4.31	a

a 格拉斯哥昏迷评分; b 脑电图; c 功能障碍; d 脑干诱发电位; e 语言和运动功能; f 动脉血流量; g 住院天数; h 生存质量; i 功能障碍

表 2 纳入研究的方法学质量评价

纳入研究	是否随机分配	分配方案隐藏	评价者盲法	结果数据是否完整	选择性报告	质量等级
王士强 ^[7]	是	未提及	未提及	是	是	B
李春雨 ^[8]	是	未提及	未提及	是	是	B
封苏平 ^[9]	否	否	未提及	是	是	B
徐平 ^[10]	是	否	未提及	是	是	B
陈荣 ^[11]	是	否	未提及	是	是	B
谢瑛 ^[12]	是	否	未提及	是	是	B
黄苏闽 ^[13]	否	否	未提及	是	是	B
Cooper ^[14]	是	是	是	是	是	A
叶红刚 ^[15]	否	否	否	是	是	B
戴伟民 ^[16]	否	否	否	是	是	B
Lei ^[17]	是	未提及	是	是	是	B

2.3 meta 分析结果

2.3.1 正中神经电刺激疗法对患者意识改变情况的影响:本研究纳入的 12 篇^[6-17]随机对照试验均使用了格拉斯哥昏迷评分(GCS)作为结局指标进行评价。根据评价时间不同,分 2 个亚组,分别在治疗 2-4 周、8 周进行评价。①有 8 篇^[6,8,11-14,16-17]文献在治疗 2-4 周进行了 GCS 评分,同质性检验 $P<0.1, I^2=95%$,采用随机效应模式进行 meta 分析(图 2),合并效应有显著性意义($Z=3.31, P<0.01$)。②有 4 篇^[7,9-10,15]文献在治疗 8 周后进行了 GCS 评分,同质性检验 $P<0.1, I^2=78%$,采用随机效应模式进行 meta 分析(图 3),合并效应有显著性意义($Z=3.44, P<0.01$)。结果显示正中神经电刺激疗法有利于改善昏迷患者意识情况。

2.3.2 正中神经电刺激疗法对昏迷患者脑电波的影响:本研究共有5篇^[6-8,12,16]文献将昏迷患者治疗前后脑电图(EEG)的变化作为结局指标进行评价。同质性检验 $P<0.1$, $I^2=94%$,采用了随机效应模式进行meta分析(图4),合并效应统计量 $Z=3.05$, $P<0.01$,有显著性意义,结果显示正中神经电刺激疗法能改善昏迷患者脑电生理活动。

2.3.3 正中神经电刺激疗法对昏迷患者运动及言语功能的影响:此次纳入的文献中有3篇^[9-10,15]文献把昏迷患者的运动和言语功能的情况作为结局指标进行评价。对运动功能指标进行同质性检验 $P<0.1$, $I^2=94%$,采用了随机效应模式进行meta分析(图5),合并效应统计量 $Z=3.05$, $P>0.01$,无显著性意义,显示使用正中神经电刺激治疗对运动功能没有明显改善。对言语指标进行同质性检验 $P>0.1$, $I^2=0%$,采用固定效应模式进行meta分析(图6),合并效应统计量有显著性意义($Z=4.30$, $P<0.01$),结果显示正中神经电刺激疗法有利于改善昏迷患者的言语功能。

2.3.4 正中神经电刺激疗法对患者运动功能障碍的影响:本研究纳入的文献中有3篇^[6,8,16]文献把运动功能障碍的情况作为结局指标进行评价,同质性检验 $P>0.1$, $I^2=0%$,采用固定效

应模式进行meta分析(图7),合并效应统计量有显著性意义($Z=4.38$, $P<0.01$),结果显示正中神经电刺激疗法对有运动功能障碍的患者有改善作用。

2.3.5 正中神经电刺激疗法对昏迷患者脑干诱发电位的影响:研究中有4篇^[6-8,12]文献把脑干诱发电位的改变作为昏迷患者的结局指标进行评价。同质性检验 $P<0.1$, $I^2=58%$,采用随机效应模式进行meta分析(图8),合并效应统计量有显著性意义($Z=2.66$, $P<0.01$),结果显示正中神经电刺激能够改善患者脑干功能。

2.4 发表偏倚

基于GCS结局的发表偏倚分析结果如图9所示,纳入的研究围绕对称轴左右对称,说明存在发表性偏倚的可能性较小。

3 讨论

本研究共纳入12篇文献,分别对昏迷患者的格拉斯哥评分、脑电图、脑干诱发电位、脑血流量、运动及言语功能做了评价。通过综合分析显示正中神经电刺激能够提高昏迷患者的意识状态,促进昏迷患者觉醒。

导致患者出现意识障碍的病因较多,影响因素复杂,其预后与患者发病时间、年龄、疾病损伤的部位,早期接受治疗的方式等密切相关。对各种原因导致患者昏迷和植物状态的有效促醒治疗,是国内、外医学界一直没有完全解决的难题。探索更多的适于临床推广的简单无创且有效的促醒治疗手段,使昏迷患者早日苏醒,避免进入持续植物状态,是目前医学界研究的重点。目前国内外常用的综合促醒治疗方法有以下几种:神经营养药物及促醒药物运用;语言、声乐及光刺激;中医中药及针灸、推拿;神经电刺激法;磁刺激治疗;高压氧舱治疗。神经电刺激法是近年来国内外研究较多的促醒治疗方法。

正中神经电刺激促醒技术^[18]是采用低频电刺激器输出电流,对患者手腕内侧正中神经分布区域的皮肤进行经皮电刺激,并经由正中神经—脊神经—颈髓—脑干—丘脑—皮质功能区传导通路对中枢神经系统进行电刺激,并由此达到促进昏迷患者醒来的技术方法。该技术促进觉醒的可能机制是:①增加脑血流量,尤以病灶局部脑血流量增多明显^[19],有利于神经功能和意识的恢复^[19]。雷晋^[20]在其研究中

图2 正中神经电刺激治疗4周昏迷患者GCS评分情况

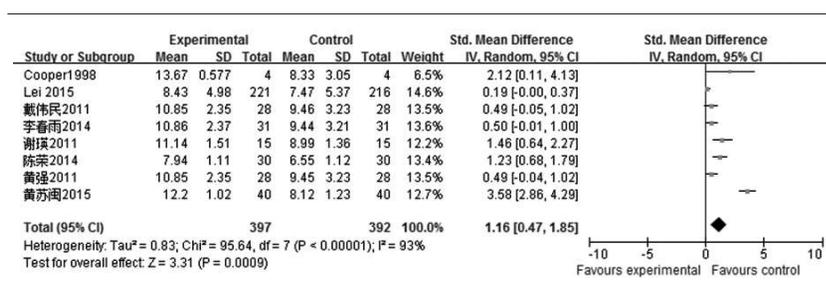


图3 正中神经电刺激治疗8周昏迷患者GCS评分情况

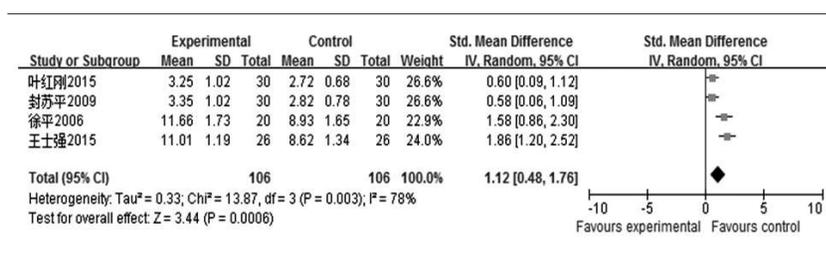


图4 正中神经电刺激对患者脑电图的影响

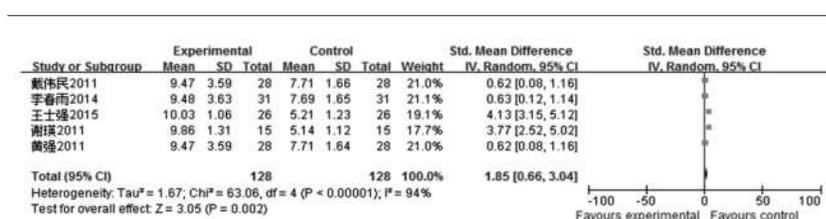


图5 正中神经电刺激对昏迷患者运动功能的影响

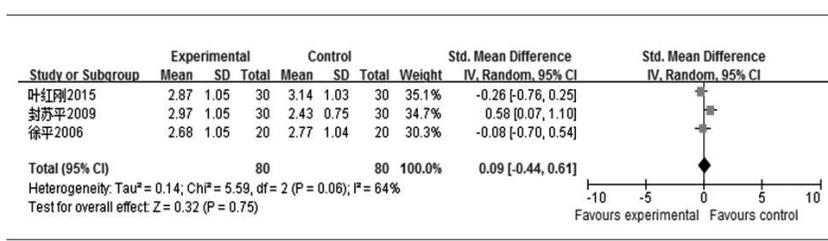


图6 正中神经电刺激对昏迷患者言语功能的影响

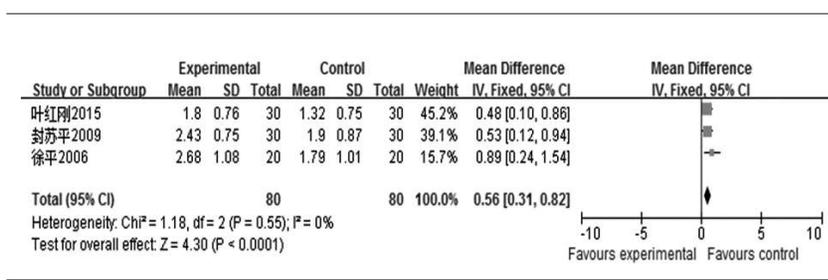


图7 正中神经电刺激对运动功能障碍患者的影响

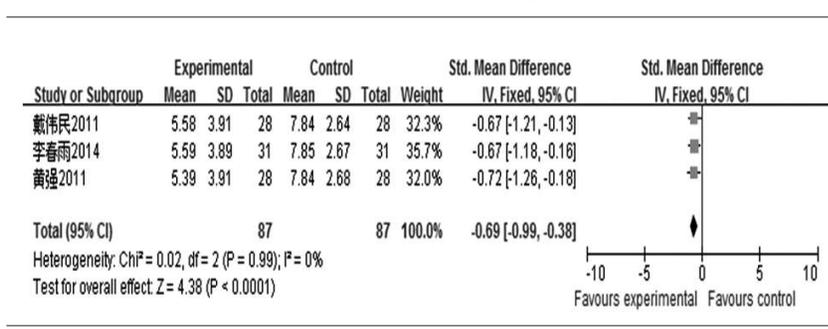
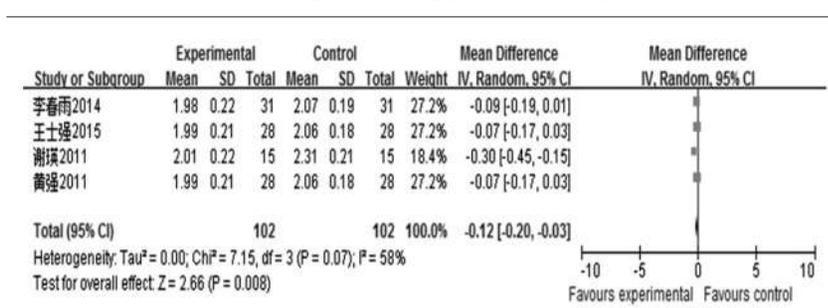


图8 正中神经电刺激对昏迷患者脑干诱发电位的影响



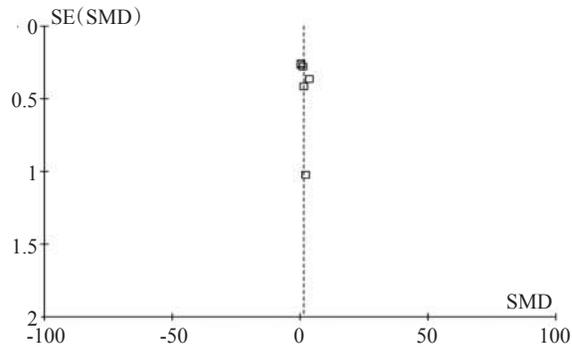
利用SPECT-CT显像观察脑血流量情况,发现患者在使用正中神经电刺激术治疗后,其脑功能供血区域血流明显增加。有报道^[21],应用周围神经电刺激治疗70余例患者,44.3%患者意识水平有了改善;而对照组仅7.5%患者意识水平有改善。此次纳入的12篇文献^[6-17]都把患者格拉斯哥昏迷评分(GCS)作为评价指标,其研究结果显示,通过正中神经电刺激治疗后观察组与对照组患者GCS评分都有提高,但观察组GCS评分提高更明显,患者意识改变与对照组相比更明显;②神经递质分泌受影响^[22],表现在脑脊液中的多巴胺及

其代谢产物和乙酰胆碱含量的增加^[23];β2内啡肽含量降低^[24]和52羟色胺水平降低。徐平等^[10]通过检测患者脑脊液B-EP含量,研究提示神经递质变化也可能是电刺激促苏醒的机制之一;③直接兴奋大脑皮质及脑干网状结构增强脑电活动,改善神经电生理活动^[25]。脑干诱发电位由声刺激引起的神经冲动在脑干听觉传导通路上的电活动,其反映耳蜗至脑干结构的功能状况;脑电图记录患者脑电波活动情况,其波形变化与患者的意识状况有很大的联系,与脑干诱发电位结合起来分析,能准确、客观地反映患者意识状态情况。本次纳入的文献有5篇^[6-8,12,16]研究把脑电图改变作为结局指标来分析,有4篇^[6-8,12]文献把脑干诱发电位作为结局指标分析,研究结果都显示:治疗后两组的脑电图及脑干诱发电位均有显著改善,但治疗组的改善程度显著优于对照组。由此可见正中神经电刺激术能够改善昏迷患者意识状态、改善脑血流量和患者脑神经电生理活动,促进昏迷患者苏醒。

正中神经电刺激疗法具有非创伤性、无并发症、易操作、费用低廉等优点,临床操作简单可行,只要病情允许,昏迷患者都可以尽早地进行正中神经电刺激治疗,促使昏迷患者尽早苏醒。

本研究纳入文献的指标存在一些差异:①大部分文献都未描述随机方法,未采用盲法和分配隐藏,存在着选择性偏倚、实施性偏倚和测量性偏倚的极大可能性。这些都会影响本次研究结果的论证强度。②在进行正中神经电刺激治疗时,各文献选择的治疗参数不一,治疗时间也不一,因而对治疗效果的真实性产生影响,也同时影响此次meta分析结果的可靠性。③本次研究纳入的文献较少,质量不高,A级文献仅1篇,有些文献样本量较小,这些因素都会对此次论证结果的真实性产生影响;纳入的文献仅采用中,英文文献,灰色文献少,存在发表偏倚的可能性大。④大部分文献没有比较清醒率,另外在设置试验组时,正中神经电刺激技术是建立在常规治疗方法上的,没有单独使用,由于清醒过程受影响的因素较多,在今后的研究中需要更多,质量更高的研究来验证临床效果。

图9 正中神经电刺激治疗4周后GCS比较的发表偏倚分析



参考文献

[1] 刘明铎. 实用颅脑损伤学[M]. 北京:人民军医出版社, 2003.508—509.

[2] 高兴斌,王同德,张善绘,等.123694例交通伤患者的流行病学调查[J].中华急诊医学杂志,2009,18(3):324—325.

[3] 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(41):296—301.

[4] 黄强,戴伟民. 重型颅脑损伤昏迷患者持续右正中神经刺激促进复苏的临床研究[J]. *中国临床神经科学*, 2001, 9(3):314—316.

[5] 李春雨. 右正中神经电刺激对重型脑外伤患者促醒作用的研究[J]. *现代中西医结合杂志*, 2014, 23(19):2109—2111.

[6] 黄强,戴伟明,揭园庆,等.持续右正中神经刺激促进重型颅脑损伤昏迷患者恢复的前瞻性非随机同期病例对照研究[J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2011, 18(3):138—141.

[7] 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, 15(4): 527—560.

[8] 李春雨. 右正中神经电刺激对重型脑外伤患者促醒作用的研究[J]. *现代中西医结合杂志*, 2014, 23(19):2109—2111.

[9] 封苏平,黎萍,黄强,等.右正中神经电刺激对重型脑外伤患者康复的影响[J]. *中国康复理论与实践*, 2009, 15(5):464—465.

[10] 徐平,刘惠祥,王中,等.正中神经电刺激颅脑损伤后昏迷病人神递质的变化[J]. *齐齐哈尔医学学报*, 2006, 27(13):1548—1551.

[11] 陈荣,卓叶雯. 正中神经电刺激对高血压性脑出血昏迷患者促醒的作用[J]. *齐鲁护理杂志*, 2014, 20(5):64—65.

[12] 谢瑛,尤欣,陈滢,等.正中神经电刺激对脑损伤后昏迷患者脑流速度及经电生理的影响[J]. *中国医药导报*, 2011, 8(9):23—25.

[13] 黄苏闽,蔡小琴.右正中神经电刺激对颅脑损伤昏迷促醒的观察及护理[J]. *实用临床医药杂志*, 2015, 19(24):195—197.

[14] Cooper JB, Jane JA, Alves WM, et al. Right median nerve electrical stimulation to hasten awakening from coma[J]. *Brain Injury*, 1999, 13(4):261—267.

[15] 叶红刚,罗妍.探讨右正中神经电刺激对重型脑外伤患者的促醒作用[J]. *医药与保健*, 2015, 23(2):36—37.

[16] 戴伟民,黄强,揭园庆,等.持续右正中神经电刺激促进重型颅脑损伤昏迷患者恢复的前瞻性非随机同期病例对照研究[J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2011, 18 (3): 138—141.

[17] 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.

[18] 梁文锐.左右正中神经电刺激对持续植物状态的疗效对比[J]. *广东医学*, 2012, 33(2):260—262.

[19] 续继军,李勇涛.正中神经电刺激疗法对颅脑损伤性植物状态作用的临床观察[J]. *济宁医学院学报*, 2004, 27(3):54.

[20] 雷晋,高国一,宋绍莉,等.右正中神经电刺激对颅脑创伤昏迷患者脑血流灌注的影响:SPECT-CT显像观察[J]. *中华神经外科杂志*, 2012, 28(2):112—115.

[21] Kamei Y. The society for treatment of coma[M]. Tokyo:Neuron Publishing Co, Ltd, 1994.133.

[22] 张亚卓.神经电刺激对昏迷及植物状态的影响[J]. *国外医学·神经病学神经外科学分册*, 1996, 23(6):288.

[23] 徐平,刘慧祥.正中神经电刺激颅脑损伤后昏迷病人神递质的变化[J]. *齐齐哈尔医学院学报*, 2006, 27(13):1549.

[24] 徐彬彬,王中.正中神经电刺激对颅脑损伤后昏迷病人促醒作用的临床研究[J]. *中国校医*, 2006, 20(1):16.

[25] 续继军,魏增华.正中神经电刺激对颅脑损伤后植物状态患者的促醒作用[J]. *中国临床康复*, 2004, 8(28):6043.