

神经电刺激昏迷促醒的研究现状及进展*

冯 珍¹

专家预测,颅脑外伤将在2020年成为全球第三大疾病负担,其中高达14%的脑外伤患者经抢救后处于长期昏迷或持续植物状态,且昏迷持续时间与脑外伤昏迷死亡率呈正相关^[1-2]。因此,对脑外伤昏迷患者进行促醒,减少致残率和死亡率,具有重要的社会意义。我们欣喜地看到目前国内外针对昏迷促醒做了大量的临床和基础研究,特别是神经电刺激的应用加速了昏迷患者的促醒进程。目前涉及昏迷促醒的神经电刺激主要有正中神经电刺激(median nerve electrical stimulation, MNES)、脊髓电刺激(spinal cord electrical stimulation, SCS)、经颅直流电刺激(transcranial direct current stimulation, tDCS)、迷走神经电刺激(vagus nerve stimulation, VNS)和深部脑电刺激(deep brain stimulation, DBS)等。读者可从本文窥见当前上述神经电刺激在昏迷促醒中的研究现状及进展。



冯珍教授

1 正中神经电刺激

自1996年日本学者Yokotama^[3]首次报道正中神经电刺激治疗持续植物状态(persistent vegetative state, PVS)患者以来,临床应用逐年增多。目前,在国内外正中神经电刺激已用于急性期昏迷患者的治疗,能明显缩短昏迷时间和减少致残率^[4-5]。Lei等^[4]通过大样本量的研究表明右侧正中神经电刺激(right median nerve electrical stimulation, RMNS)组与对照组相比,重新获得意识的人数比例较高(59.8% vs 46.2%, $P=0.0073$)、持续植物状态人数比例低(17.6% vs 22.0%, $P=0.0012$)、FIM较高(91.45 ± 8.65 vs 76.23 ± 11.02 , $P<0.001$)。因其简单、有效、无创等特点, MNES逐渐受到国内外专家的青睐,目前国内外已经联合建立大样本、多中心的临床对照试验研究以验证其有效性^[6]。但其作用机制尚不清晰。Cooper等^[7]认为其作用机制可能与改善脑部血流量、神经递质的水平、神经营养因子的表达及影响脑电活动有关。Zhong等^[8-13]通过动物实验发现MNES促醒与上调兴奋性递质及下调抑制性递质水平有关。未来仍然需要进一步探讨其作用机制,为临床应用奠定理论基础。

2 脊髓电刺激

脊髓电刺激主要用于治疗复杂性疼痛、气管痉挛、胃肠功能运及代谢紊乱等。近年来有研究表明SCS能够提高患者的意识状态水平,董月青等^[14]回顾性分析22例重度意识障碍患者的临床资料(植物状态8例,最小意识状态14例),其中15例患者接受高颈段SCS治疗,余7例未接受治疗,结果发现接受SCS治疗的15例患者中清醒9例, GOS评分:轻度残疾2例,中度残疾2例,重度残疾5例,且刺激后脑血流量较刺激前增加

* 基金项目:国家自然科学基金(81660382, 81260295);江西省自然科学基金(2016BAB205236)

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2018.03.001

1 南昌大学第一附属医院, 330006

作者简介:冯珍,女,教授,主任医师;收稿日期:2018-01-24

了36.6%($t=2.775, P<0.05$),而未接受SCS治疗的患者均未清醒。同时国外研究^[15-17]也表明,SCS可改善持续植物状态及最小意识状态患者的意识状态水平。但目前SCS作用机制尚不明晰,其作用机制主要涉及:①提高全脑血流量, Lee JY等^[18]研究发现在蛛网膜下腔出血大鼠模型中,电刺激双侧颈段脊髓可以逆转基底动脉的收缩,增加全脑血流量。②激活脑干网状结构-丘脑-皮质通路,加强了对大脑皮质的投射进而达到促醒作用^[19]。③影响大脑相关促醒脑区的神经递质改变。Liu等^[20]发现SCS可以提高昏迷和持续植物状态患者脑脊液中多巴胺和去甲肾上腺素的水平。然而,SCS是通过生化、机械还是其他因素及如何增加脑血流量的作用尚有待于进一步研究。

3 经颅直流电刺激

tDCS目前主要应用于脑卒中后认知记忆障碍、阿尔茨海默症、帕金森、抑郁等。近年来有大量的研究表明^[21-23]tDCS可改善最小意识状态(minimally consciousness state, MCS)患者的意识状态水平,提高患者的改良昏迷恢复指数(coma recovery scale-revised scores, CRS-R)评分,认为其作用的主要机制与其阳极兴奋大脑皮质有关。为了进一步研究tDCS对脑的电生理反应, Yang等^[24]通过脑电图EEG检测发现DLPFC-tDCS可提高MCS患者额顶叶皮质区域的 θ 波,降低 γ 波,而对无反应综合征(unresponsive wakefulness syndrome, UWS)患者基本无影响。与此同时, Antonino等^[25]也发现额叶tDCS可提高健康人和MCS患者前额叶皮质兴奋性,而仅对小部分UWS患者有效,由此可见, tDCS昏迷促醒的报道主要集中在MCS患者中,对UWS患者的疗效不明显,因此需要大样本及多中心的临床试验验证,以验证其促醒效果与tDCS治疗参数、治疗剂量及意识障碍类型的关联性。其次, tDCS促醒作用部位也不明确,目前主要集中在DLPFC、前额叶及小脑等^[26]部位,需要进一步探索最佳作用靶点。此外, tDCS促醒机制缺乏基础研究,需要我们的进一步探索。

4 迷走神经电刺激

迷走神经电刺激最初应用于难治性癫痫、复发性抑郁及认知功能障碍等。国外学者早期研究VNS治疗脑外伤后癫痫患者的过程中意外地发现VNS能够减少患者嗜睡时间,延长觉醒时间^[27-28];2017年Yu-tian等^[29]最近发现经耳迷走神经电刺激能够提高植物人的意识状态,刺激后CRS-R评分由6分提高到13分,并且通过fMRI发现VNS能够提高大脑扣带回、下丘脑、丘脑、腹外侧核等部位的功能联系。同年,德国学者Martina等^[30]利用经典植入性迷走神经电刺激作用于植物状态的患者,发现同样能够提高CRS-R评分,改善脑功能。为了探索VNS是否具有促醒的效果及其相关机制,冯珍等^[31-33]在脑外伤昏迷大鼠模型中发现VNS能够改善大鼠的意识状态水平,其机制可能与调节前额叶皮质神经递质水平有关。

由此可见, VNS可能是未来治疗昏迷的一种潜在技术,值得大家去探索和研究。但至今为止VNS促醒的临床报道均为个例报道,且由于现阶段VNS昏迷促醒的基础研究较少,导致其具体的作用机制不明晰。

5 深部脑电刺激

深部脑刺激是近二十年来神经科学领域发展最迅猛的技术,最初仅应用于帕金森病、特发性震颤、肌张力障碍、癫痫等疾病治疗。随着研究的深入,有学者发现DBS在昏迷促醒方面有一定的疗效。其中由法国、日本、美国等多中心参与的临床研究发现DBS可改善重型颅脑创伤昏迷患者的临床症状。随后,大量的研究表明, DBS可提高脑外伤后患者前额叶皮质控制的觉醒水平,缩短昏迷时间,提高了脑外伤后MCS患者的意识状态水平、认知功能、上肢控制功能及经口营养等行为学功能^[34]。

然而目前DBS作用靶点尚不明确,主要集中在丘脑、中脑两部位^[35]。Yamamoto等^[36-37]研究表明,对PVS患者的中央-束旁核复合体或中脑网状结构进行电刺激后立即出现相应的觉醒反应(睁眼、张口、无目的发声、血压稍上升、四肢轻微运动),且大脑局部CBF明显增加,并对21例患者长期进行DBS治疗,发现8例患

者苏醒,交流能力改善,并能执行相应的口头指令。另有学者对MCS患者的丘脑板内核前群及丘脑中央核刺激后其CRS-R评分和认知功能得到提高^[38]。Lorenzo Magrassi等^[39]前瞻性研究发现DBS刺激丘脑板内核前群可提高PVS和MCS患者CRS-R得分,改善其临床表现。但上述刺激靶点治疗VS和MCS患者所需的治疗周期较长,最短是8个月,最长19个月,且对于PVS患者的效果较MCS欠佳,因此寻找到一个高效的刺激靶点至关重要,是当前研究的重点和难点。

综上所述,随着神经电刺激治疗技术的飞速发展,该技术已在昏迷促醒的临床应用和基础研究方面取得了一定的新进展。同时,我们也清醒地认识到当前对昏迷的处理没有引起足够的重视,研究不够深入。此外,未来神经电刺激昏迷促醒的治疗必定需要精准化、无创化、高效化。希望借助本刊平台,共同推动神经电刺激在昏迷患者中的临床应用及基础研究,造福昏迷患者。

参考文献

- [1] Andriessen TM, Horn J, Franschman G, et al. Epidemiology, severity classification, and outcome of moderate and severe traumatic brain injury: a prospective multicenter study[J]. *J Neurotrauma*,2011,28(10):2019—2031.
- [2] Li Y, Gu J, Zhou J, et al. The epidemiology of traumatic brain injury in civilian inpatients of Chinese Military Hospitals, 2001-2007 [J]. *Brain Inj*,2015,29(7-8):981—988.
- [3] Yokoyama TKYKT. Right median nerve electrical stimulation for comatose patients[J]. *The Society for Treatment of Coma*,1996,(5): 117—122.
- [4] 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.
- [5] Cossu G. Therapeutic options to enhance coma arousal after traumatic brain injury: state of the art of current treatments to improve coma recovery[J]. *Br J Neurosurg*,2014,28(2):187—198.
- [6] Wu X, Zhang C, Feng J, et al. Right median nerve electrical stimulation for acute traumatic coma (the Asia Coma Electrical Stimulation trial): study protocol for a randomised controlled trial[J]. *Trials*,2017,18(1):311.
- [7] 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.
- [8] Feng Z, Du Q. Mechanisms responsible for the effect of median nerve electrical stimulation on traumatic brain injury-induced coma: orexin-A-mediated N-methyl-D-aspartate receptor subunit NR1 upregulation[J]. *Neural Regen Res*,2016,11(6):951—956.
- [9] 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.
- [10] 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.
- [11] 杜青,冯珍. 正中神经电刺激对脑外伤昏迷大鼠前额叶皮质H1受体表达的影响[J]. *中华物理医学与康复杂志*,2017,39(2):81—85.
- [12] 魏天祺,冯珍. 正中神经电刺激对脑外伤后昏迷大鼠 γ -氨基丁酸b受体表达变化的影响[J]. *中国康复医学杂志*,2016,31(1):9—13.
- [13] 钟颖君,王亮,魏天琪,等. 正中神经电刺激对脑外伤后昏迷大鼠前额叶皮质及下丘脑Orexin-A及其受体OX1R表达变化的影响[J]. *中国康复医学杂志*,2015,30(7):640—644.
- [14] 董月青,张赛,孙洪涛,等. 高颈段脊髓电刺激治疗重度意识障碍的疗效分析[J]. *中国微侵袭神经外科杂志*,2014(6):258—260.
- [15] Mattogno PP, Barbagallo G, Iacopino G, et al. Recovery from chronic diseases of consciousness: state of the art in neuromodulation for persistent vegetative state and minimally conscious state[J]. *Acta Neurochir Suppl*,2017,124:19—25.
- [16] Yamamoto T, Katayama Y, Obuchi T, et al. Spinal cord stimulation for treatment of patients in the minimally conscious state[J]. *Neurol Med Chir (Tokyo)*,2012,52(7):475—481.
- [17] Yamamoto T, Watanabe M, Obuchi T, et al. Spinal cord stimulation for vegetative state and minimally conscious state: changes in consciousness level and motor function[J]. *Acta Neurochir Suppl*,2017,124:37—42.
- [18] Lee JY, Huang DL, Keep R, et al. Effect of electrical stimulation of the cervical spinal cord on blood flow following subarachnoid hemorrhage[J]. *J Neurosurg*,2008,109(6):1148—1154.
- [19] Visocchi M, Tartaglione T, Romani R, et al. Spinal cord stimulation prevents the effects of combined experimental ischemic and

- traumatic brain injury. An MR study[J]. Stereotact Funct Neurosurg,2001,76(3-4):276—281.
- [20] Liu JT, Tan WC, Liao WJ. Effects of electrical cervical spinal cord stimulation on cerebral blood perfusion, cerebrospinal fluid catecholamine levels, and oxidative stress in comatose patients[J]. Acta Neurochir Suppl,2008,101:71—76.
- [21] Angelakis E, Liouta E, Andreadis N, et al. Transcranial direct current stimulation effects in disorders of consciousness[J]. Arch Phys Med Rehabil,2014,95(2):283—289.
- [22] Estraneo A, Pascarella A, Moretta P, et al. Repeated transcranial direct current stimulation in prolonged disorders of consciousness: A double-blind cross-over study[J]. J Neurol Sci,2017,375:464—470.
- [23] Thibaut A, Bruno M A, Ledoux D, et al. tDCS in patients with disorders of consciousness: sham-controlled randomized double-blind study[J]. Neurology,2014,82(13):1112—1118.
- [24] Bai Y, Xia X, Wang Y, et al. Fronto-parietal coherence response to tDCS modulation in patients with disorders of consciousness[J]. Int J Neurosci,2017:1—8.
- [25] Naro A, Calabro RS, Russo M, et al. Can transcranial direct current stimulation be useful in differentiating unresponsive wakefulness syndrome from minimally conscious state patients?[J]. Restor Neurol Neurosci,2015,33(2):159—176.
- [26] Naro A, Russo M, Leo A, et al. Cortical connectivity modulation induced by cerebellar oscillatory transcranial direct current stimulation in patients with chronic disorders of consciousness: A marker of covert cognition?[J]. Clin Neurophysiol,2016,127(3):1845—1854.
- [27] Valdes-Cruz A, Magdaleno-Madrigal VM, Martinez-Vargas D, et al. Long-term changes in sleep and electroencephalographic activity by chronic vagus nerve stimulation in cats[J]. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry,2008,32(3):828—834.
- [28] Makoto K. Effects of vagus nerve stimulation on daytime sleepiness[J]. Epilepsia,2006,s6(47):256—257.
- [29] Yu YT, Yang Y, Wang LB, et al. Transcutaneous auricular vagus nerve stimulation in disorders of consciousness monitored by fMRI: The first case report[J]. Brain Stimul,2017,10(2):328—330.
- [30] Corazzol M, Lio G, Lefevre A, et al. Restoring consciousness with vagus nerve stimulation[J]. Curr Biol,2017,27(18):R994—R996.
- [31] 陈琴,黄菲菲,董晓阳,等. 迷走神经电刺激对脑外伤后昏迷大鼠前额叶皮质去甲肾上腺素 $\alpha 1$ 受体表达变化的影响[J]. 中国康复医学杂志,2017,32(1):28—32.
- [32] 董晓阳,冯珍. 迷走神经电刺激对脑外伤昏迷大鼠前额叶皮质5-羟色胺2A受体表达的影响[J]. 中国康复理论与实践,2016,22(4):404—408.
- [33] 董晓阳,刘丹,黄菲菲,等. 迷走神经电刺激对脑外伤后昏迷大鼠前额叶皮质和下丘脑Orexin-A及其受体OX1R表达变化的影响[J]. 中国康复医学杂志,2017,32(7):744—749.
- [34] Schiff ND. Central thalamic deep brain stimulation for support of forebrain arousal regulation in the minimally conscious state[J]. Handb Clin Neurol,2013,116:295—306.
- [35] 董晓阳,冯珍. 深部脑刺激昏迷促醒靶点的研究进展[J]. 中国康复理论与实践,2016,22(7):801—803.
- [36] Yamamoto T, Katayama Y, Obuchi T, et al. Deep brain stimulation and spinal cord stimulation for vegetative state and minimally conscious state[J]. World Neurosurg,2013,80(3-4):S30—S31.
- [37] Yamamoto T, Katayama Y, Kobayashi K, et al. Deep brain stimulation for the treatment of vegetative state[J]. Eur J Neurosci,2010,32(7):1145—1151.
- [38] Giacino J, Fins JJ, Machado A, et al. Central thalamic deep brain stimulation to promote recovery from chronic posttraumatic minimally conscious state: challenges and opportunities[J]. Neuromodulation,2012,15(4):339—349.
- [39] Magrassi L, Maggioni G, Pistarini C, et al. Results of a prospective study (CATS) on the effects of thalamic stimulation in minimally conscious and vegetative state patients[J]. J Neurosurg,2016,125(4):972—981.