

脑损伤后意识障碍患者治疗方法的研究进展*

吴佼佼¹ 杜巨豹¹ 张 晔¹ 宋为群^{1,2}

脑损伤后的意识障碍(disorders of consciousness, DOC)在临床诊断和治疗方面都具有很多挑战,它既影响了觉醒水平,又影响了意识内容^[1]。目前,有很多研究开始关注促进脑损伤后意识障碍患者功能恢复的干预方法,部分研究尝试通过物理疗法、药物和功能神经外科方法提高意识水平,近几年来,也有一部分研究尝试探索非侵入性脑刺激方法改善脑功能^[2]。然而,至今仍没有建立一个意识障碍患者治疗措施的指南。关于意识障碍的治疗方法,仍需要不断地探索,不断地钻研。

1 意识障碍的机制

意识是对自身和外界环境一系列有时间顺序、有组织的反映,是人自觉的、有目的的高级心理部分。临床医生传统上根据觉醒和觉知水平评估患者的意识水平。根据患者的临床表现,将意识障碍分为昏迷、植物状态/无反应觉醒状态(vegetative state, VS/unresponsive wakefulness syndrome, UWS)、最小意识状态(minimally conscious state, MCS)。当患者可以功能性使用物体及功能性交流时,称为脱离最小意识状态(emergence from MCS, EMCS)^[3]。关于意识障碍的核心机制,仍是目前不断探索的主题。

1.1 皮质丘脑网络连接

越来越多的神经影像学研究显示,DOC是一个分离综合征(disconnection syndrome)。Laureys等^[4-5]利用正电子发射断层扫描(positron emission tomography, PET)揭示了UWS患者皮质—皮质、皮质—丘脑—皮质通路功能性的失连接。静息状态功能磁共振成像(R-fMRI)研究表明,意识丧失与默认模式网络(default mode network, DMN),额顶网络^[6-8]和丘脑皮质网络^[9]失连接均有关,且丘脑—额叶连接介导DOC患者自上而下的认知功能,并且可以区分患者是否可以完成自上而下的认知加工^[10]。有研究显示,在MCS患者中事件相关电位中P300的出现频率较UWS患者更高^[11],提示其损伤程度的区别及大脑加工外界信息的能力一起决定了患者的意识水平。

最近的很多研究集中在神经生物学基础,开始研究孤立

几个核心的脑干、基底节和下丘脑系统在整个皮质丘脑系统中有关不同层次觉醒的神经元活动模式的变化^[12]。不少专家都支持“前脑循环(mesocircuit)”模型:即丘脑中央神经元向大脑皮质和纹状体的传递过程受阻,使得纹状体中间型多棘神经元(medium spiny neurons, MsNs)对内侧苍白球(globus pallidus interna, GPi)的抑制减弱,从而进一步加强苍白球对丘脑的抑制,继续减弱丘脑对皮质的兴奋作用,导致意识障碍^[1,8,13]。该假设认为中央丘脑作为一个特殊的节点,支持大脑的觉醒或中央丘脑到各个皮质区域的连接^[14]。Weng等^[15]也利用DTI技术验证了这一说法。他们发现,DOC患者在基底节、丘脑和额叶皮质之间的结构连接均减少,同时基础网络(network based statistic, NBS)的子网之间的连接也减少了。这表明DOC患者异常的结构连接性可能与脑白质的髓性损害也有关,从而导致脑网络的失连接,使丘脑、基底节、大脑皮质的连接失调。

1.2 皮质—丘脑—小脑网络连接

Dimitri^[16]提出,意识水平的维持与大脑多个网络有关。不仅包括额顶网络、丘脑皮质循环,也包括小脑皮质循环。小脑通过他的传出纤维投射到丘脑,然后再投射到额顶网络,形成一个小脑—丘脑—皮质循环。有研究指出^[17],小脑通过脑桥接收大脑皮质传入纤维,然后经过丘脑投射回相同的地方,形成一个闭合环路的构架。复杂的认知过程比如语言、社会认知、注意、意识均需要大脑皮质各区域间的相互作用。小脑的传出纤维改变某一脑网络成分,而皮质—皮质间的链接放大了这一作用,维持患者的意识状态。

由此可见,意识障碍的机制不仅仅是只局限于某个脑区,而是不同脑区所组成的网络间连接失调。

2 治疗方法

基于意识障碍的网络机制,我们可以认为,只要足够的神经组织是保留的,利用行为疗法、药物疗法、外科疗法、非侵入性电刺激疗法调节脑网络中的某些节点(如皮质、纹状体、苍白球、丘脑、小脑),可能会促进环路功能的恢复^[18]。这也是目前学者们研究的重点。

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2019.09.026

*基金项目:国家自然科学基金资助项目(81371194,81873723)

1 首都医科大学宣武医院,北京,100053; 2 通讯作者

作者简介:吴佼佼,女,硕士研究生; 收稿日期:2017-12-18

2.1 行为疗法

行为疗法大致可包含物理治疗、感官刺激、音乐疗法等。其中感官刺激在治疗意识障碍方面已有较长的历史。通过提高外界环境对患者的刺激,从而满足神经的重塑和恢复。近几年来,不少试验证明感官刺激对于意识障碍患者的恢复是有帮助的。Mallinson发现每天长时间的(40min)听觉刺激(如由熟悉的声音讲述与患者相关的故事),可以提高患者的行为反应。在一些急性意识障碍的案例里,他也发现给予患者直接的听觉刺激要比不刺激有更明显的行为学变化^[18]。有研究显示,凡是对患者有益的刺激及运动,均对患者的恢复有一定作用,但具体何种方法会使患者得到最大受益仍不是很明确^[19]。

2.2 药物疗法

唑吡坦片(zolpidem)是近几年来研究较多的一种药物。它是一种非苯二氮卓类镇静催眠剂,是一种选择性GABA-W1受体激动剂。这种类型的GABA受体调节睡眠—觉醒周期,减少意识障碍患者的不安成分^[20]。最近的研究表明,唑吡坦可以通过绑定GABA受体和改变受体的构象唤醒植物状态患者。它甚至可能部分或完全逆转由于大脑损伤引起的细胞代谢与代谢异常扰动。

近15年期间,多个临床报告和研究已经证实了低镇静剂量的唑吡坦和由于卒中、创伤、缺氧造成的脑损伤患者的恢复之间有着密切的关系^[20]。Clauss等^[21]发现给VS患者服用10mg唑吡坦片可以使患者觉醒,其格拉斯哥昏迷评分(Glasgow coma scale, GCS)评分和瑞秋洛斯阿米哥斯量表(rancho los amigos scale, RLA)评分均得到提高,并且可以对视觉、听觉和物理刺激的反应性提高。Thonnard等^[22]招募了60例MCS患者(病程大于4w),进行前瞻性研究,同样给予10mg唑吡坦片,他们在12例患者中发现了觉醒的迹象,但总体上没有发现有显著性差异。因此他提出之前那些案例(remarkable cases)可能只是偶然,但之后他们又在3例患者身上发现了阳性结果^[23]。从行为上来看,所有的患者在服用唑吡坦后恢复了功能沟通,且FDG-PET显示前额背外侧和中额叶皮质的代谢增加,这在安慰剂组是没有的。由此可见,唑吡坦在意识障碍的促醒方面有一定的效果。

另外,巴氯芬作为GABA1b受体激动剂,也有零星的报告指出它可以提高植物状态患者意识,但只有当鞘内给药时有效^[24]。金刚烷胺在脑损伤急性期时可提高恢复速度,但和安慰剂相比,对于改善长期结局的作用仍然未知^[25]。哌醋甲酯是一种中枢激动药,通过阻断多巴胺和去甲肾上腺素的再摄取提高神经兴奋性。一项PET的研究结果表明,哌醋甲酯或许有助于脑损伤后的神经回路葡萄糖代谢的正常化,但对于意识障碍患者治疗效果仍不明。另外一个8例患者关于多巴胺的前瞻性研究中,那些服用左旋多巴的创伤性脑损

伤后患者,约104天,所有的患者意识水平得到了提高,8例患者中7例完全恢复了意识^[26]。除了上述药物,还有研究显示,溴隐亭、莫达非尼可能都对意识障碍患者的恢复有一定影响,但大多数研究都受到小样本的限制,并不能明确他们的具体作用^[27]。

2.3 功能神经外科疗法

2.3.1 脑深部电刺激(deep brain stimulation, DBS)

是一种行之有效的功能性神经外科技术,用于治疗各种神经系统疾病。最初,人们认为DBS的机制是基于经典的比率模型(rate model),通过改变基底神经节的神经元异常活动缓解帕金森病患者症状。最近的研究表明,DBS具有多因子的机制,包括直接神经调控效果、加强突触可塑性效果和长期神经重组效果。鉴于这种复杂性,大脑深部“刺激”的术语发生了变化,大脑深部“神经调节”被提出^[28]。20世纪70年代便有人将DBS作为一种促醒方式应用于意识障碍患者^[29]。有研究发现,丘脑皮质附属结构丘脑束旁核(centromedian parafascicular, CM-pf)是丘脑板内核群的重要组成部分,它与丘脑内其他核团、基底核及大脑皮质有着丰富的纤维联系,可以通过调节前脑循环模型改善意识水平。

Cohadon和Richer等^[30]刺激25例创伤后DOC患者的CM-pf。其中12例UWS患者中,在长达1—10年的随访中均未发生任何神经系统状态变化。而在其他13例MCS患者,出现了某种程度上意识的复苏,如行为学的改变。Tsubokawa和他的团队^[31]观察了21例DBS术后的UWS患者和5例MCS患者。在植物状态患者中,有2例患者刺激中脑网状结构(楔状核),19例患者刺激CM-pf,对所有的MCS患者刺激CM-pf。其中21例VS患者中8例患者从VS中恢复,并且能够和人有语言交流,但仍在日常生活中需要大量帮助和严重残疾。4例MCS患者脱离卧床状态。Chudy D等^[32]对10例VS和4例MCS患者行DBS,将电极同样放在CM-pf,给予25Hz的频率,经过近2年的随访后,3例MCS患者和1例VS患者完全苏醒(29%),而1例未苏醒的MCS患者是在发病11年之后才开始行DBS。由此可见,DBS对于MCS患者似乎作用更加明显,而对于UWS的效果仍不明确。

2.3.2 脊髓刺激(spinal cord stimulation, SCS)

是一个多参数可编程的直接电刺激,通过各种参数刺激脊髓,从而调节脊髓神经元的兴奋性。有报道通过在动物上实施脊髓刺激,发现脊髓刺激能改变脑部的血流量,为神经外科在治疗脑缺血、脑血管痉挛,最小意识状态等方面提供了新的治疗手段^[33]。

Kanno和他的团队^[34]对214例PVS患者行脊髓刺激,刺激部位为上颈髓(C2—C4),刺激频率为70—100Hz,振幅为2—8V,12h(15min开,15min关)/d,刺激4w。结果显示:109例患者出现了行为学表现和电生理的变化(如出现更大范围

的 α 波)。Yamamoto等^[35]对10例MCS患者进行SCS试验,给予5Hz的颈髓SCS,结果显示在给予5Hz的颈SCS试验组中,患者在刺激时脑血流量明显高于刺激前。在给予刺激1年后,7例患者脱离最小意识障碍。Bai等^[36]用EEG评估SCS效果,结果显示,刺激后,患者额叶区域的频段(frequency bands)发生变化。提示SCS似乎可以间接刺激额叶皮质,这一反应可能是由于SCS引起的网状结构激活从而改变前脑丘脑网络。

2.4 非侵入性脑刺激

非侵入性脑刺激(non-invasive brain stimulation, NBS)是一种安全、强大的方法来调节人类的大脑功能,也是目前研究最热门的一种治疗手段。经颅磁刺激(transcranial magnetic stimulation, TMS)和经颅直流电刺激(transcranial direct current stimulation, tDCS)是两种目前应用比较广泛的调制模式,根据脑网络机制,调整不同脑区兴奋性从而改变大脑功能。目前已有不少研究将它们应用在认知神经科学、精神病学和神经康复学中,探讨它们的临床价值^[37-39]。但它们作用的位点,治疗的效果仍不是很明确。

2.4.1 经颅直流电刺激在改变脑功能上有着广泛地应用。这种非侵入性脑刺激技术使用一种微弱的电流,通过两个或更多的头皮附着电极来实现。急性刺激效应通过神经静息膜电位的暂态调制而产生^[40]。长期效应取决于膜电位的改变,即N-甲基-D-天冬氨酸受体(N-methyl-D-aspartic acid receptor, NMDA)效应的改变^[41]。

目前,tDCS已广泛应用于临床上的多种疾病。有研究显示阳极tDCS刺激左侧前额背外侧(dorsolateral prefrontal cortex, DLPFC)可以短时间改变神经兴奋性,使与高级认知有关的默认模式网络、额顶网络的连接增强^[42]。且不少研究显示左侧DLPFC与工作记忆、注意力和情绪有着密切的关系^[43]。Thibaut^[44]首次利用tDCS对55例DOC患者(30MCS、25UWS)进行单次20min的刺激,刺激位点为左侧DLPFC区,发现MCS患者刺激前后CRS-R评分明显改善,而UWS患者无明显变化。Estraneo等^[2]同样用tDCS刺激意识障碍患者左侧DLPFC区(7VS,6MCS,真刺激8例,假刺激5例),连续刺激1w,并分别在刺激前、第一次刺激后、最后一次刺激后2h,以及刺激后3个月评估CRS-R和EEG,结果显示,在刺激1次后,上述13例患者在临床上均无改变,在刺激5d后,真刺激组6例患者CRS-R评分有所提高,但临床诊断均无变化。在之后的随访中,有极少部分患者(5/13)的临床诊断发生改变,如从VS提升到MCS或从MCS转变为EMCS,而EEG(背景脑电)仅在临床诊断得到提高时发生改变。该试验并没有观察到明显的临床改变或脑电图改变在单次刺激后,这与Thibaut的结果是不符的。可能是由于Thibaut入组的患者发病时间平均在2—3个月,而Estraneo入组的患者

发病时间平均在14个月左右,且不同患者的损伤部位和程度也不相同^[45]。由此可见,脑损伤的严重程度、受损部位和持续时间,可能对tDCS的作用效果均有影响。

Zhang^[46]利用CRS-R和事件相关电位(event-related potential, ERP)评估tDCS作用于左侧DLPFC对于意识障碍患者的作用效果。tDCS的电流为2mA,刺激频率为20min/次,2次/天,每周刺激5d,连续刺激2周。结果显示在真刺激组,刺激前后,CRS-R的分数在MCS患者中有明显的提高且ERP结果显示在MCS患者中P300的波幅较前明显增大,在UWS组无明显差异。该试验显示tDCS似乎可以通过刺激前额叶来加强患者自上而下的认知能力,但对于UWS患者效果不明显。Angelakis等^[45]对10例DOC患者进行tDCS(5d假刺激、10d真刺激,阳极:左侧感觉运动皮质或左背外侧前额皮质,阴极:右侧眶额),结果显示所有MCS患者在刺激后均有临床变化,提示多次重复的刺激似乎更有利于提高患者意识水平,且刺激的部位可以不同。

此外,Dimitri^[16]根据小脑—丘脑—皮质模型,给予1例20岁MCS女性患者tDCS刺激结合多系统认知行为感知综合训练(cognitive-behavioral psychosensory training)。阳极放置左侧DLPFC区和小脑,提高前额、丘脑、小脑的兴奋性,阴极放置右侧感觉运动皮质(C4)以降低左上肢屈肌张力,持续刺激3个月(3次/周,20min,1.5mA)后,警觉程度有所增强,DOCunit触觉和视觉评分均有所增加。Naro^[47]利用5Hz震荡经颅直流电刺激(oscillatory transcranial direct current stimulation, otDCS)刺激小脑,真刺激组的MCS患者在刺激30min后 θ 频率和 γ 频率均有明显增加,并且与短暂的CRS-R评分改善相一致。而UWS患者没有出现明显的临床和电生理变化。因此,他们提出依靠小脑输出改变的 θ 和 γ 震荡可能可以个体性地反映意识障碍的觉醒水平,或者使患者在受外界刺激后出现更好、更合适的运动行为。

同样,相较于UWS,MCS患者似乎对tDCS的效果更加明显,然而大多数研究仍受样本量和刺激时间的限制,且由于意识障碍患者的发病原因、发病时间及病损部位多样,有效的刺激位点可能会因此发生变化。未来也许需要更多大样本的研究,针对不同病因、不同病损部位的DOC患者寻找其有效的刺激位点,或根据其损伤程度给予多部位的联合刺激。

2.4.2 经颅磁刺激也是一种非侵入性、安全的技术,通过放在头皮上的线圈产生快速变化的电磁场,从而产生感应电流,刺激大脑神经细胞表面的区域^[48]。在过去的10—20年,经颅磁刺激的方法,尤其是重复经颅磁刺激(repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS)已经广泛应用于临床神经病学。有两个主要rTMS治疗方法:低频rTMS(刺激频率低于1Hz)和高频rTMS(刺激频率高于5Hz)。低频rTMS使神经元兴奋性降低,而高频率rTMS使神经元兴奋性增

加^[49]。几个大样本、随机安慰剂对照研究表明,rTMS可以有效地治疗各种病理条件和疾病,如抑郁症、强迫症、耳鸣、帕金森病、肌张力障碍、震颤、痉挛状态等^[50]。此外,rTMS对于中枢神经系统(central nervous system, CNS)损伤后意识障碍或卒中后残疾来说,也是一种有效的神经康复方法^[51]。TMS可以触发一系列复杂的激活,这些激活包括远处的皮质区和刺激点的对侧,甚至是丘脑,从而激活皮质-皮质、皮质-皮质下网络,改善患者的意识水平。这种远隔神经活动的促进作用可能与皮质-皮质、皮质-皮质下的突触间,或直接电活动有关^[52]。有研究表明经颅磁刺激的积极作用可以持续到停止治疗的6个月后。但具体机制仍不明确。大多数学者认为rTMS的长期效应与刺激后产生的长时程兴奋(long-term potentiation, LTP)和长时程抑制(long-term depression, LTD)有关。LTP指突触后细胞的持久增强反应,且可以持续几天、几周、甚至几个月,而LTD导致突触强度的长期下降^[51]。

关于TMS对意识障碍的治疗效果,既有阳性结果,也有阴性结果^[34,48,52]。Manganotti等^[52]对6例意识障碍患者(3VS, 3MCS)行rTMS(20Hz, M1)。只有1例患者有良好的临床反应,其余5例患者,仅刺激后出现运动诱发电位(motor evoked potential, MEP)振幅的提高,运动阈值(motor threshold, MT)的降低。Xia等^[53]用rTMS刺激DOC患者L-DLPFC,在刺激20天(1次/天)后,部分MCS背景脑电中快波增加($\beta\gamma$)慢波减少(δ),VS出现慢波(δ)减少,但CRS-R仅在部分MCS患者及1例VS患者中有所增加。此外,他用TMS-EEG评估rTMS对意识障碍患者的效果,结果显示:用10Hz rTMS刺激一例右侧基底节脑出血患者的L-PLDFC区,刺激20d后,CRS-R,PCI,GMFP均发生了明显的改变^[54]。这些研究都显示了rTMS在意识障碍患者中的作用价值。

3 展望

虽然近几年来关于意识障碍治疗方法的研究并不少,无论从行为方面、药物方面、功能神经外科方面,还是非侵入性脑刺激方面,都可以看到积极的一面。但由于意识障碍患者脑损伤的严重程度、损伤的部位多样,单一的治疗方法或单一的刺激位点似乎对意识障碍的恢复效果并不是很理想。目前关于意识障碍患者针对损伤部位,结合脑网络机制个体化治疗方案的研究很少^[55]。有专家提出,对于意识障碍患者,对增强觉醒、行为反应或反应速度的刺激开发研究是有用的。只要是在对患者不利影响风险较低的情况下,尽可能的开发刺激,有利于推进意识障碍的研究。因此,未来在意识障碍促醒这一方面,也许仍需大量大样本、随机双盲对照试验,根据脑网络理论探索合适的促醒方法,帮助意识障碍患者寻找最合适的治疗方法。

参考文献

- [1] Giacino JT, Fins JJ, Laureys S, et al. Disorders of consciousness after acquired brain injury: the state of the science[J]. Nat Rev Neurol, 2014, 10(2):99—114.
- [2] 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.
- [3] Conde V, Andreasen SH, Petersen TH, et al. Alterations in the brain's connectome during recovery from severe traumatic brain injury: protocol for a longitudinal prospective study[J]. BMJ Open, 2017, 7(6):16—25.
- [4] Fernández-Espejo D, Soddu A, Cruse D, et al. A role for the default mode network in the bases of disorders of consciousness[J]. Ann Neurol, 2012, 72(3):335—343.
- [5] Laureys S, Goldman S, Phillips C, et al. Impaired effective cortical connectivity in vegetative state: preliminary investigation using PET[J]. Neuroimage, 1999, 9(4):377—382.
- [6] Long J, Xie Q, Ma Q, et al. Distinct interactions between fronto-parietal and default mode networks in impaired consciousness[J]. Sci Rep, 2016, 6(1):1—11.
- [7] Mäki-Marttunen V, Castro M, Olmos L, et al. Modulation of the default-mode network and the attentional network by self-referential processes in patients with disorder of consciousness[J]. Neuropsychologia, 2016, (82):149—160.
- [8] Lant ND, Gonzalez-Lara LE, Owen AM, et al. Relationship between the anterior forebrain mesocircuit and the default mode network in the structural bases of disorders of consciousness[J]. Neuroimage Clin, 2015, (10):27—35.
- [9] Crone JS, Schurz M, Höller Y, et al. Impaired consciousness is linked to changes in effective connectivity of the posterior cingulate cortex within the default mode network[J]. Neuroimage, 2015, (110):101—109.
- [10] Monti MM, Rosenberg M, Finoia P, et al. Thalamo-frontal connectivity mediates top-down cognitive functions in disorders of consciousness[J]. Neurology, 2015, 84(2):167—173.
- [11] Zhang Y, Li R, Du J, et al. Coherence in P300 as a predictor for the recovery from disorders of consciousness[J]. Neurosci Lett, 2017, (653):332—336.
- [12] Amico E, Marinazzo D, Di Perri C, et al. Mapping the functional connectome traits of levels of consciousness[J]. Neuroimage, 2017, (148):201—211.
- [13] 张赛,董月青.意识障碍的功能解剖、检测及治疗进展[J].武警医学,2016,(1):1—4.
- [14] Schiff ND. Central thalamic deep brain stimulation to support anterior forebrain mesocircuit function in the severely injured brain[J]. J Neural Transm (Vienna), 2016, 123(7):797—806.
- [15] Weng L, Xie Q, Zhao L, et al. Abnormal structural connectivity between the basal ganglia, thalamus, and frontal cortex in patients with disorders of consciousness[J]. Cortex, 2017, (90):71—87.
- [16] Dimitri D, De Filippis D, Galetto V, et al. Evaluation of the effectiveness of transcranial direct current stimulation (tDCS) and psychosensory stimulation through DOCS scale in a minimally conscious subject[J]. Neurocase, 2017, 23(2):

- 96—104.
- [17] Sokolov AA, Miall RC, Ivry RB, et al. The cerebellum: adaptive prediction for movement and cognition[J]. *Trends Cogn Sci*, 2017, 21(5):313—332.
 - [18] Schnakers C, Monti MM. Disorders of consciousness after severe brain injury: therapeutic options[J]. *Curr Opin Neurol*, 2017, 30(6):573—579.
 - [19] Wade DT. Using best interests meetings for people in a prolonged disorder of consciousness to improve clinical and ethical management[J]. *J Med Ethics*, 2018, 44(5):336—342.
 - [20] Noormandi A, Shahrokhi M, Khalili H. Potential benefits of zolpidem in disorders of consciousness[J]. *Expert Rev Clin Pharmacol*, 2017, 10(9):983—992.
 - [21] Clauss R, Nel W. Drug induced arousal from the permanent vegetative state[J]. *Neuro Rehabilitation*, 2006, 21(1):23—28.
 - [22] Thonnard M, Gosseries O, Demertzi A, et al. Effect of zolpidem in chronic disorders of consciousness: a prospective open-label study[J]. *Funct Neurol*, 2013, 28(4):259—264.
 - [23] Chatelle C, Thibaut A, Gosseries O, et al. Changes in cerebral metabolism in patients with a minimally conscious state responding to zolpidem[J]. *Front Hum Neurosci*, 2014, (8):917.
 - [24] Margetis K, Korfiatis SI, Gatzonis S, et al. Intrathecal baclofen associated with improvement of consciousness disorders in spasticity patients[J]. *Neuromodulation*, 2014, 17(7):699—704.
 - [25] Sarà M, Sacco S, Cipolla F, et al. An unexpected recovery from permanent vegetative state[J]. *Brain Inj*, 2007, 21(1):101—103.
 - [26] Krimchansky BZ, Keren O, Sazbon L, et al. Differential time and related appearance of signs, indicating improvement in the state of consciousness in vegetative state traumatic brain injury (VS-TBI) patients after initiation of dopamine treatment[J]. *Brain Inj*, 2004, 18(11):1099—1105.
 - [27] Eapen BC, Georgekutty J, Subbarao B, et al. Disorders of Consciousness[J]. *Phys Med Rehabil Clin N Am*, 2017, 28(2):245—258.
 - [28] Ashkan K, Rogers P, Bergman H, et al. Insights into the mechanisms of deep brain stimulation[J]. *Nat Rev Neurol*, 2017, 13(9):548—554.
 - [29] Sen AN, Campbell PG, Yadla S, et al. Deep brain stimulation in the management of disorders of consciousness: a review of physiology, previous reports, and ethical considerations[J]. *Neurosurg Focus*, 2010, 29(2):14—28.
 - [30] Cohadon F, Richer E. Deep cerebral stimulation in patients with post-traumatic vegetative state. 25 cases[J]. *Neurochirurgie*, 1993, 39(5):281—293.
 - [31] Yamamoto T, Katayama Y. Deep brain stimulation therapy for the vegetative state[J]. *Neuropsychol Rehabil*, 2005, 15(3—4):406—413.
 - [32] Chudy D, Deletis V, Almahariq F, et al. Deep brain stimulation for the early treatment of the minimally conscious state and vegetative state: experience in 14 patients[J]. *J Neurosurg*, 2018, 128(4):1189—1198.
 - [33] 赵璐露,郭涛.脊髓电刺激疗法的应用现状[J]. *中国老年学杂志*, 2017, 37(1):231—233.
 - [34] Kanno T, Morita I, Yamaguchi S, et al. Dorsal column stimulation in persistent vegetative state[J]. *Neuromodulation* 2009; 12: 33—8.
 - [35] 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.
 - [36] Bai Y, Xia X, Li X, et al. Spinal cord stimulation modulates frontal delta and gamma in patients of minimally conscious state[J]. *Neuroscience*, 2017, (346):247—254.
 - [37] Kwon TG, Park E, Kang C, et al. The effects of combined repetitive transcranial magnetic stimulation and transcranial direct current stimulation on motor function in patients with stroke[J]. *Restor Neurol Neurosci*, 2016, 34(6):915—923.
 - [38] Curtin A, Sun J, Ayaz H, et al. Evaluation of evoked responses to pulse-matched high frequency and intermittent theta burst transcranial magnetic stimulation using simultaneous functional near-infrared spectroscopy[J]. *Neurophotonics*, 2017, 4(4):1—13.
 - [39] Braithwaite JJ, Mevorach C, Takahashi C. Stimulating the aberrant brain: Evidence for increased cortical hyperexcitability from a transcranial direct current stimulation (tDCS) study of individuals predisposed to anomalous perceptions [J]. *Cortex*, 2015, (69):1—13.
 - [40] Martin AK, Meinzer M, Lindenberg R, et al. Effects of Transcranial Direct Current Stimulation on Neural Networks in Young and Older Adults[J]. *J Cogn Neurosci*, 2017, 29(11):1817—1828.
 - [41] Thibaut A, Di Perri C, Chatelle C, et al. Clinical response to tDCS depends on residual brain metabolism and grey matter integrity in patients with minimally conscious state [J]. *Brain Stimul*, 2015, 8(6):1116—1123.
 - [42] Keiser D, Meindl T, Bor J, et al. Prefrontal transcranial direct current stimulation changes connectivity of resting-state networks during fMRI[J]. *J Neurosci*, 2011, 31(43):15284—15293.
 - [43] Lefaucheur JP, Antal A, Ayache SS, et al. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of transcranial direct current stimulation (tDCS)[J]. *Clin Neurophysiol*, 2017, 128(1):56—92.
 - [44] Thibaut A, Bruno MA, Ledoux D, et al. tDCS in patients with disorders of consciousness: sham-controlled randomized double-blind study[J]. *Neurology*, 2014, 82(13):1112—1118.
 - [45] 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.
 - [46] Zhang Y, Song W, Du J, et al. Transcranial direct current stimulation in patients with prolonged disorders of consciousness: combined behavioral and event-related potential evidence[J]. *Front Neurol*, 2017, 8(620):1—6.
 - [47] 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.
- [48] Chervyakov AV, Chernyavsky AY, Sinitsyn DO, et al. Possible mechanisms underlying the therapeutic effects of transcranial magnetic stimulation[J]. Front Hum Neurosci, 2015, (9):303.
- [49] Maeda F, Kleiner-Fisman G, Pascual-Leone A. Motor facilitation while observing hand actions: specificity of the effect and role of observer's orientation[J]. J Neurophysiol, 2002, 87(3):1329—1335.
- [50] Lefaucheur JP, André-Obadia N, Antal A, et al. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS)[J]. Clin Neurophysiol, 2014, 125(11):2150—2206.
- [51] Teng S, Guo Z, Peng H, et al. High-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation over the left DLPFC for major depression: Session-dependent efficacy: A meta-analysis[J]. Eur Psychiatry, 2017, (41):75—84.
- [52] Manganotti P, Formaggio E, Storti SF, et al. Effect of high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation on brain excitability in severely brain-injured patients in minimally conscious or vegetative state[J]. Brain Stimul, 2013, 6(6):913—921.
- [53] Xia X, Liu Y, Bai Y, et al. Long-lasting repetitive transcranial magnetic stimulation modulates electroencephalography oscillation in patients with disorders of consciousness[J]. Neuroreport, 2017, 28(15):1022—1029.
- [54] Bai Y, Xia X, Kang J, et al. Evaluating the effect of repetitive transcranial magnetic stimulation on disorders of consciousness by using TMS- EEG[J]. Front Neurosci, 2016, (10):473.
- [55] Wade D. Back to the bedside? Making clinical decisions in patients with prolonged unconsciousness[J]. J Med Ethics, 2017, 43(7):457—458.

·综述·

认知干预对轻度认知障碍及痴呆患者海马磁共振成像影响的研究进展

徐 静¹ 徐亚林^{1,2,3}

认知属于大脑皮质的高级活动范畴,包括感知、识别、记忆、概念形成、思维、推理及表象过程,实际上认知是人脑为解决问题而摄取、存储、重整和处理信息的基本功能,当这些基本功能因大脑及中枢神经系统障碍出现异常,则称之为认知障碍。其表现形式分为执行功能障碍、记忆障碍、计算障碍、学习障碍、注意障碍、视空间关系障碍、语言障碍、单侧空间忽略、失用症等。同时其可分为基于大脑病变的神经认知障碍和非神经认知障碍。严格意义上说,神经认知障碍并不是一种疾病,而是一种包含了各种形式、各种程度、各种病因、各个阶段的认知障碍症状谱群,其临床期按照症状的轻重可分为轻度(神经)认知障碍(mild cognitive impairment, MCI)阶段和痴呆(dementia)阶段。无论是何种类型的MCI或痴呆,早期发现、尽早干预改善认知和定义认知训练(cognitive training, CT)恢复的机制对于提高神经认知障碍患者的生存质量至关重要。海马(hippocampus)是神经科学中研究最密切的大脑结构之一,是学习和记忆获取的最重要的网络之一,在情景记忆、自传记忆、学习、想象力、处理空间信息(空间认知)、感知的过程中扮演重要角色^[1-3],在认知障碍发

生中海马的损伤也已被证实^[4], Nagata^[5]还发现海马萎缩和执行功能障碍之间存在显著关联。而对于神经认知功能障碍患者,尽管存在许多方法学上的差异,但整体研究结果表明,CT可改善认知功能,已被证明有利于认知障碍患者的康复^[6-7]。近十几年来,大量文献证明训练可通过增加海马体新的神经元的发生来介导认知功能的提高^[8-9]。海马在AD进展期间(即包含MCI阶段)显示出结构、神经化学、分子和细胞的变化,支持其作为内侧颞叶内神经塑型重塑枢纽的作用,为治疗干预提供了令人信服的基质^[10]。

神经影像学是认知干预效应信息的重要来源,因为神经影像学可以确定认知和神经水平的干预机制^[11]。该技术已成功应用于评估认知干预对脑损伤患者的影响^[12],此外,一旦患者在不太敏感的标准化神经心理测试中的表现显示出基于认知的干预措施后几乎没有变化,神经影像学数据对于监测细微变化在此时就显得更有价值,生理标记可能是比行为表现更敏感的大脑可塑性指标^[13]。因此磁共振成像可能有助于阐明认知恢复的中心机制,更好地了解这些机制可以帮助我们量身定制认知干预措施并提高康复疗效,同时监测

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2019.09.027

1 暨南大学第一附属医院康复科,广州市,510000; 2 江门市第二人民医院; 3 通讯作者

作者简介:徐静,女,硕士研究生; 收稿日期:2018-04-10