

·综述·

经颅直流电刺激在意识障碍治疗中的应用进展*

霍仁超¹ 张 晔¹ 李 瑞¹ 宋为群^{1,2}

意识障碍(disorders of consciousness, DOC)由急性昏迷发展而来,通常在两周内完成进展,期间是以完全缺乏觉醒和觉知为特征的一种短暂状态。随着神经危重症护理的进步,越来越多的严重脑损伤患者存活下来,DOC患者的数量也在不断增加^[1]。在其治疗上有着较为多样化的方式,其中经颅直流电刺激(transcranial direct current stimulation, tDCS)作为一种无创性脑刺激(non-invasive brain stimulation, NIBS)技术,具有安全、价格低廉,操作相对简单且易于与其他治疗方法相结合等优势,近年来兴起并发展迅速^[2]。本文就tDCS在意识障碍治疗领域的一些主要应用进行综述。

1 相关机制假说

1.1 意识障碍分类及其机制

脑损伤后意识障碍是一个广泛的病理意识谱系,主要包括昏迷、无反应觉醒综合征^[3](unresponsive wakefulness syndrome, UWS, 过去称为植物状态)、最小意识状态^[4](minimally conscious state, MCS)以及基于神经行为功能的脱离最小意识状态^[5](emergence of the minimally conscious state, EMCS)等。通常MCS患者很难与UWS患者区分,因为他们的有意识行为可能是轻微或极少见的且都是非交流型状态。而当他们恢复了功能性交流或恢复了对物品的功能性使用时,可以被认为从MCS中脱离出来即EMCS^[6]。

关于意识障碍的具体神经机制假说仍未得到很好的阐释。其中,默认网络被定义为一组区域,包括后扣带回/楔前叶、前扣带回/前额叶皮质和颞顶叶交界处,这些区域在休息时比在需要注意力的任务中表现出更多的活动。一些研究表明,默认模式网络中的功能和结构缺陷可能在解释意识障碍方面发挥了作用。相反,也有人提出前脑及涉及前脑循环(mesocircuit)的纹状体、苍白球和丘脑的功能障碍可能是主要的潜在机制。后者认为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^[7]。目前一些神经影像学发现倾向于支持该假说。

1.2 tDCS的作用机制假说

一般认为意识障碍促醒治疗的主要基础是神经可塑性理论,这些神经可塑性过程是各种认知功能(如学习和记忆形成)的重要基础,是许多神经和精神疾病中出现的病理改变^[8],而tDCS被认为可以干扰长时程增强(long-term potentiation, LTP)和长时程抑制(long-term depression, LTD)样可塑性机制^[9-10]。tDCS不直接诱发大脑活动,而是通过调节神经元膜电位的调节改变自发的大脑活动和兴奋性,它既可以使神经元的静息膜去极化(阳极tDCS),也可以使神经元的静息膜超极化(阴极tDCS),从而分别增加或减少皮质的兴奋性^[11]。实际上,tDCS对大脑皮质兴奋性调节的机制更为复杂。体外研究发现,直流电刺激的兴奋性或抑制性作用由轴突在电场中的方向决定,但是在复杂的人类大脑皮质结构中,很难确定其中各神经亚区的极性,因为轴突和树突并不会永远在同一方向上形成突触连接^[12]。此外,N-甲基-天冬氨酸(N-methyl-D-aspartate, NMDA)受体, γ -氨基丁酸(γ -aminobutyric acid, GABA)和谷氨酸等通道或神经因子在tDCS的治疗效应中也可能起重要作用。例如,药理学研究表明,无论是阳极tDCS还是阴极tDCS,阻断NMDA受体均可防止tDCS诱导的异常兴奋性改变,而NMDA受体激动剂可增强异常兴奋性^[13-14]。磁共振波谱分析在阳极和阴极刺激M1区后观察到了GABA的减少^[15-17]。人们对tDCS的应用包括但不限于神经病学、精神病学、生理学和疼痛管理等领域。但是也有荟萃分析显示,其对一些临床人群(如脑卒中后恢复的某些方面)的影响不一致或缺乏显著影响^[2],近年来tDCS开始被应用于意识障碍治疗方面,其治疗效果也呈现出以上特点。

2 基于神经影像学技术的发现

在治疗上,针对不同的病因或损伤部位可能要选取不同的刺激位点。基于神经影像的脑网络组学为研究意识的神经

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2021.05.018

*基金项目:国家自然科学基金项目(81873723);北京市自然科学基金资助项目(7204267);首都医科大学科研培育基金资助项目(PYZ19142);首都医科大学宣武医院院级课题资助项目(XWJL-2019012)

1 首都医科大学宣武医院康复医学科,北京市西城区,100053; 2 通讯作者

第一作者简介:霍仁超,男,硕士研究生; 收稿日期:2020-03-11

经相关性开辟了新视野,并为临床提供了更多辅助DOC患者诊断、预后评估和治疗干预的信息。国内外应用于此的检查方法主要包括正电子发射断层扫描成像(positron emission tomography, PET),功能磁共振成像(functional magnetic resonance imaging, fMRI),磁共振弥散张量成像(diffusion tensor imaging, DTI)等^[18]。结构损伤,各脑区连通性,意识障碍程度三者之间的关联在相关影像技术的帮助下逐渐明确。有效的连通性与脑损伤患者的结构完整性存在相关性,随着结构损伤程度的增加脑区间的有效连通性会降低,从而阻碍意识的出现,这已被相关研究证实^[5]。在没有任何任务的情况下,通过对健康志愿者的静息状态功能性磁共振成像连接性分析,可以可靠地识别默认模式网络。所有默认网络区域的连通性与临床意识障碍的程度呈负相关,其中,与UWS患者相比MCS患者的楔前叶连通性明显更强^[19]。具体来看,对有效连接(effective connections, ECs)这一指标的评估表明,与健康对照组相比,DOC患者从苍白球到丘脑、从内侧前额叶皮质到纹状体的ECs均减少而从纹状体到苍白球以及从苍白球到后扣带回皮质的ECs都有所增加。这一研究强调了丘脑-基底节-皮质环在DOC中的关键作用从而支持了前脑循环假说^[20]。以脑的功能连接强度(functional connectivity strength, FCS)和低频波动的部分振幅(fractional amplitude of low frequency fluctuations, fALFF)作为衡量指标,研究发现右侧楔前叶局部FCS/fALFF与改良昏迷恢复量表(coma recovery scale-revised, CRS-R)的运动评分呈显著正相关。右额上回、左丘脑和右楔前叶的局部FCS和fALFF较健康对照组低,其也与前脑循环模型的区域一致。这可能表明,在DOC患者中,丘脑-额叶回路和楔前叶的功能连接和自发性神经活动共电流模式与运动功能有关^[21]。利用DTI的研究发现,慢性DOC或EMCS成年患者连接楔前叶与皮质和皮质下区域的所有纤维束均有明显损伤,基于DOC患者的神经基础上,默认模式网络尤其是楔前叶也与前脑和前脑循环之间有很强的关联性^[22]。对内侧前额叶皮质(medial prefrontal cortex, mPFC)而言,其在MCS状态下连接增强而后内侧皮质连接减弱,在UWS/VS状态下没有此现象。说明mPFC连接的增加也与意识恢复显著相关,mPFC的连通性可以作为一个标记来跟踪DOC的严重程度和预后^[23]。此外,桥脑被盖区和中脑尾区也被证实有觉醒中的作用。类似的,随着意识障碍的临床症状从MCS加深到VS/UWS,其功能连接强度也显著降低,从MCS无明显连接变为VS/UWS的广泛负连接^[24]。除了探究较多的默认网络或内部意识网络外,也有研究结果表明在接受tDCS治疗的MCS患者中,损伤后外部控制网络(extrinsic control network, ECN)保留的高连通性也有助于促进意识的短暂恢复^[25],这不仅再次证实了大脑残留网络连接对意识恢

复的重要性也反映了意识形成的复杂性。另外,将PET-CT与放射性配体^[26]氟-2-脱氧-D-葡萄糖结合(FDG-PET)能够可靠地检测单个分子成像过程中与神经元活动相关的区域特异性和动态绝对葡萄糖需求。借助于大脑葡萄糖代谢率的定量分析,有试验表明VS/UWS和MCS患者的整体皮质葡萄糖代谢率分别为正常组的42%和55%。VS/UWS和MCS在额顶叶皮质的差异最为显著,分别为正常的42%和60%。脑干和丘脑的新陈代谢在两种情况下均下降,只是在EMCS中其代谢率与MCS难以区分。以上结果揭示了全脑能量代谢与意识水平之间的显著相关性,提示葡萄糖代谢率的定量值可以反映严重脑损伤患者的意识水平^[27]。然而有研究监测了tDCS期间大脑葡萄糖消耗的变化。发现与假刺激相比,在0.5mA, 1.0mA及2.0mA的强度下进行10min的刺激都没有导致葡萄糖消耗在短时间内的显著变化^[26]。这种缺乏立即增加的葡萄糖消耗表明,大脑中的能量需求过程如谷氨酸能信号可能不会立即被tDCS增加。虽然可能受刺激时间等因素的影响,但这也提示对tDCS的后效应有必要在更长期内进行观察。以上神经影像学的发现是合理选择刺激位点的重要基础,有助于对刺激效果的理解和解释。

3 不同位点经颅直流电刺激在意识障碍治疗中的应用

3.1 左侧背外侧前额叶皮质区(left dorsolateral prefrontal cortex, left DLPFC)

左侧DLPFC被作为刺激位点主要基于以下几点原因:首先DLPFC被认为在运动控制和行为中扮演了核心综合功能,是决策网络的关键组成部分^[28]。tDCS此前已被报道可通过刺激健康受试者^[29-30]、重度抑郁症^[31]、帕金森病^[32]或阿尔茨海默病患者^[33]的左侧DLPFC来短暂改善工作记忆和注意力,因而有较高的证据水平支持。相反,在正常或病理条件下对右侧使用tDCS的研究数量有限。其次,研究表明左侧DLPFC的tDCS增强了“默认模式”网络和双侧额顶叶联合皮质网络的功能连接。以上网络分别被认为涉及内部和外部的意识,既往的PET和fMRI研究也证实这两个网络在DOC患者中均存在功能障碍。

在以往的文献中,Thibaut等^[34]首次报道了tDCS对DOC患者的治疗效果,他们采用双盲交叉对照的研究方法应用单次tDCS序列刺激左侧DLPFC,在这一大样本DOC患者(25例UWS和30例MCS)中,CRS-R的评分结果显示13/30例MCS患者出现tDCS相关改善(即显示出从未观察到的意识的临床迹象)。25例VS/UWS中有2例急性患者出现tDCS应答。12个月后的随访数据显示,13/30 MCS患者和2/25 UWS患者进一步出现了与tDCS相关的意识信号。然而值得注意的是,尽管随访中有3例VS/UWS患者转为MCS状态,但是与其他患者相比其共同特点是主要病因均为蛛网膜

下腔出血(其他包括创伤、缺氧、脑血管意外等)且均处于急性期。这提示我们病因和损伤时间是影响治疗效果的重要因素,对某些特定的蛛网膜下腔出血或其他对脑实质影响较小的病因所致的意识障碍,tDCS的治疗效果在早期可能更显著。之后他们采用同样的试验方法在16例慢性(最短病程为5个月)MCS患者中做了研究,所不同的是此次他们探究了重复tDCS序列的治疗效果,并且将刺激时间延长至5天。结果显示几乎所有患者在真实刺激后都有CRS-R评分的提高,而接受假刺激的患者则无明显变化^[35]。与刺激第一天相比5天后响应者的数量增加了一倍,刺激的效果持续到了一周以后。以上结果似乎说明随着刺激时间或频率的增加,刺激效果和持续时间也随之改善。但是,两者在多大范围内存在这样的正相关,延长到一定程度后是否会发生显著性改变,这些问题仍然有待大量试验进一步探究或验证。Estraneo等^[36]在相同的刺激位点采用相似的刺激参数,对13例(6例MCS患者,7例VS患者)DOC患者的试验结果显示,CRS-R评分和脑电图(electroencephalogram, EEG)评估在刺激结束后大多未立即显示出明显提高或改变,但是在随后的1个月和3个月的随访中,2例VS患者恢复为EMCS或MCS状态,3例MCS患者评分有显著提高并且意识状态分级也出现提升。但是这种意识状态的提升是否是tDCS的后效应,即与tDCS刺激有直接的关联或者更多的受患者的个体异质性所影响尚不能确定。较为确定的一点是,这些对tDCS有应答的患者病程大多较短,这再次提示病程的长短是影响tDCS对意识障碍患者治疗效果的重要因素。同年,Angelakis等^[37]在相同的刺激位点做了真假刺激的对照研究。在3例MCS和7例PVS/UWS患者中,有3例患者在为期5天的刺激之后出现CRS-R评分的提高,其中2例MCS患者在随访1年之后最终恢复了意识。虽然结果令人期待。但必须注意的是,这些对tDCS有应答的患者仍然普遍具有病程短(<1年)或年龄小(≤22岁)等条件。实际上,虽然直观上年龄或病程是影响预后的重要因素,但这些因素最终在本质上的体现很可能是意识网络残留的联通性及其恢复潜力。

Bai等^[38]应用TMS-EEG(transcranial magnetic stimulation, TMS)评估左侧DLPFC皮质阳极tDCS刺激20min后皮质兴奋性变化,他们对MCS和VS患者各时间窗和大脑的全脑平均场振幅(global mean field amplitude, GMFA)值进行了比较,结果发现对于MCS患者,经颅磁刺激后0—200ms内GMFA明显升高,在区域上除大脑后部外所有区域均有显著的反应性。对于VS患者,tDCS主要影响TMS后0—100ms(GMFA升高)和300—400ms(GMFA降低)两个时间段,反应性改变主要发生在前额和左半球。而这些改变在假刺激组并未出现。其试验结论为tDCS的有效性提供了电生理学证据。而VS和MCS患者的不同既体现在时间窗上也

体现在反应部位上,这说明二者的区别是复杂的,需要进一步探索更多的指标来将二者加以区分从而指导治疗,另外可以推测仅对于VS患者而言前额或大脑左半球似乎是更有效的刺激部位。而Zhang等^[39]除使用传统CRS-R评分外,首次将事件相关电位(event-related potential, ERP)成分运用到对tDCS治疗效果的评估中。研究中真刺激组和假刺激组都纳入了MCS和VS患者,结果显示真刺激后MCS患者除CRS-R评分有显著提高外,针对ERP中P300成分的分析表明,VS患者和MCS患者刺激前波形的基线也存在差异,且真刺激后MCS患者P300振幅出现显著增加但波形潜伏期前后的改变不明显。传统的CRS-R量表等行为学评估手段目前在临床上仍然必不可少,但是因其主观性因素较强在评估和指导治疗方面显然存在一定的局限性。将EEG,ERP等电生理学手段与tDCS治疗和评估相结合不仅使评估方式更加客观,就EEG,ERP本身而言其各自的评估指标也不是单一的,进一步开发和丰富多种评估方案也将使其在意识障碍和tDCS作用机制的揭示方面发挥重要作用。此外,Martens等^[40]探究了以家庭为基础的4周tDCS对慢性MCS患者治疗效果的随机对照试验。即治疗在医院之外由受过指导和训练的患者家属或相关人员进行,在最终完成试验的27例患者中有约一半的患者出现了CRS-R评分的提高。在延长刺激周期的基础上提高效果并不显著。虽然试验过程遵循了严格的纳入和排除标准,但是考虑到非医务人员的操作专业性及依从性等因素,试验结果的准确性仍有待进一步验证。由于医院条件的限制,住院患者很难在住院期间接受长周期的治疗,这一模式在将来或许是一种可行的推广措施。

3.2 右侧背外侧前额叶皮质区

右半球在注意力方面占主导地位^[41],针对右侧DLPFC的高频重复TMS已被证明可以有效地提高DOC患者的意识^[42-43]。最近也有试验团队探究了将右侧背外侧前额叶皮质区作为阳极刺激区的影响^[44]。他们将患者分为左、右侧DLPFC刺激组和假刺激组,每组5例患者。通过EEG功能连接评估显示,左侧tDCS刺激增加了左侧额叶与几个皮质区域(如右侧额叶、中央和顶叶皮质)之间的连接。当右侧DLPFC受到刺激时,仅有广泛皮质的delta和theta波连通性增强,而高频频带(和)振荡仅在右额叶增加,CRS-R评分也没有任何改变。虽然团队认为其结果支持DOC患者tDCS效应的大脑半球不对称性,但是其阴性结论也可能受到以下因素影响:①样本量较小使结果存在偶然性。②以往的临床试验表明,tDCS对MCS患者的刺激效果优于VS/UWS患者,两者的治疗效果存在较大差异。但是在三个试验组内本研究却并未对MCS患者和UWS患者再做区分,且右侧刺激组中UWS患者比例(4/5)较左侧刺激组(2/5)高,其结果可能导致右侧刺激组出现更多阴性结果。此外,在健康受试者中

Nelson等^[45]在40min的任务试验中提供证据表明,tDCS应用于左侧或右侧DLPFC都消除了警觉性的下降,以上原因似乎并不支持其结论,因此对右侧背外侧前额叶皮质的刺激效果仍有待进一步探究。

3.3 其他刺激位点

外部(环境)意识由外侧额顶叶皮质区控制而内部(自我)意识由中线皮质区(楔前叶,前后扣带皮质,额叶前部海马旁区等)控制^[46]。由于意识障碍的病因不同所以其治疗也应遵循个体化原则。除了已被证实的大脑左右背外侧前额叶皮质区的有效性外,也应该关注到其他涉及意识形成的大脑网路区域潜在的治疗价值。

后顶叶皮质是意识恢复的关键中枢之一。Huang等^[46]的一项随机对照临床试验,他们入组了37例MCS患者,将后顶叶皮质作为阳极刺激区,阴极定于右侧眶上区。结果9例患者在5天的阳极刺激后出现改善,这种改善却并未持续到5天以后的随访中。然这种改善却并未持续到5天以后的随访中而与该团队以往的研究相比,前额叶刺激的效果还是更显著的,这可能提示后顶叶皮质与意识恢复的关联并不那么密切。需要注意的是,该团队并未给出病因、年龄、病程等影响治疗效果的相关信息,这些因素在很大程度上影响着刺激效果,以上结论还有待进一步验证。最近,Guo等^[47]利用高分辨率tDCS的试验值得关注。他们将中心电极(阳极)按国际10—20脑电图系统置于Pz点(楔前叶),4个阴极电极距Pz径向约3.5cm,大致对应于Cz、P3、P4、POz位置。在11例(5例VS和6例MCS患者)完成试验的患者中,通过CRS-R评分和EEG评估显示6例MCS和3例VS表现出了刺激14天后CRS-R评分的升高,随着治疗的进行,试验中定义的(CZ, C3, C4, Cp1, Cp2, Cp5, Cp6;国际10/20系统)和顶骨(Pz, P3, P4, Poz)区域之间的脑电图delta波频带相干性逐渐减弱,且刺激未带来明显副作用。较以往试验相比该试验结果的确更为显著,尤其是3例VS患者也出现了评分的提高。然而,需要注意的几点是:高分辨率tDCS较普通tDCS刺激相比可以更准确的定位刺激部位,这也意味着在刺激参数相同的情况下其有效电流刺激强度可能更大;此外该试验连续14天的刺激时间与以往以5天或10天并且中间有洗脱期的刺激频率相比也存在差异,更为重要的一点是入组患者病程时间均在3—8个月之间较以往研究纳入标准更短。虽然其团队强调了刺激位点选择的重要性但以上因素对试验结果的影响却不容忽视,因此刺激楔前叶是否对意识障碍患者的改善效果更为显著需谨慎看待。

4 小结与展望

以上的研究结果对tDCS在改善意识障碍患者,尤其是MCS患者中的有效性有了初步证实,且左侧DLPFC似乎是

更为有效的刺激部位。但是也应该看到这些效应在很大程度上受病程、病因、患者年龄等因素的制约。越来越多的研究表明,受损大脑区域结构的完整性和代谢水平的高低直接影响tDCS治疗的效果。tDCS的作用机制最终制约着其应用范围。事实上,大多数使用tDCS的试验都是通过将电极置于与意识形成有关的目标区域,并基于电极的极性(阳极或阴极)假设大脑功能可以被改变(增强或抑制),从而进行探索性治疗,这也是目前临床上较为可行的方案。在其作用机制尚未阐明的情况下,目前结合fMRI,FDG-PET等先进影像学技术评估相关指标进而指导tDCS的治疗已成为未来的一个重要探究方向。大脑意识网络是一个复杂的结构,结合影像学技术有利于进一步突破行为量表评估的限制,从更微观角度阐述tDCS对大脑的作用效果进而揭示作用机制。此外,通过观察意识障碍患者血流动力学和代谢水平等改变情况也有助于早期确定获得性脑损伤患者的意识状态和恢复潜力,更准确地预测患者恢复意识和功能独立性的可能性,虽然仍存在巨大挑战,但也有可能取得突破性进展。

参考文献

- [1] Xia X, Yang Y, Guo Y, et al. Current status of neuromodulatory therapies for disorders of consciousness[J]. *Neurosci Bull*, 2018, 34(4): 615—625.
- [2] Giordano J, Bikson M, Kappenman ES, et al. Mechanisms and effects of transcranial direct current stimulation[J]. *Dose Response*, 2017, 15(1): 1—22.
- [3] Laureys S, Celesia GG, Cohadon F, et al. Unresponsive wakefulness syndrome: a new name for the vegetative state or apallic syndrome[J]. *BMC Med*, 2010, 8:68.
- [4] Giacino JT, Ashwal S, Childs N, et al. The minimally conscious state: definition and diagnostic criteria[J]. *Neurology*, 2002, 58(3): 349—353.
- [5] Zhang Y, Song W. Transcranial direct current stimulation in disorders of consciousness: a review[J]. *Int J Neurosci*, 2018, 128(3): 255—261.
- [6] Bodart O, Amico E, Gomez F, et al. Global structural integrity and effective connectivity in patients with disorders of consciousness[J]. *Brain Stimul*, 2018, 11(2): 358—365.
- [7] 吴佼佼,杜巨豹,张晔,等.脑损伤后意识障碍患者治疗方法的研究进展[J]. *中国康复医学杂志*, 2019, 34(9): 1125—1130.
- [8] Stagg CJ, Antal A, Nitsche MA. Physiology of transcranial direct current stimulation[J]. *J ECT*, 2018, 34(3): 144—152.
- [9] Liebetanz D, Nitsche MA, Tergau F, et al. Pharmacological approach to the mechanisms of transcranial DC-stimulation-induced after-effects of human motor cortex excitability[J]. *Brain*, 2002, 125:2238—2247.
- [10] Demirtas-Tatlidede A, Vahabzadeh-Hagh AM, Bernabeu M, et al. Noninvasive brain stimulation in traumatic brain injury[J]. *J Head Trauma Rehabil*, 2012, 27(4): 274—292.
- [11] Woods AJ, Antal A, Bikson M, et al. A technical guide to tDCS, and related non-invasive brain stimulation tools[J]. *Clin Neurophysiol*, 2016, 127(2): 1031—1048.

- [12] 姜春静,宋为群,单桂香,等.经颅直流电刺激应用于脑卒中后单侧空间忽略的空间注意机制的研究进展[J].中国康复医学杂志,2018,33(3):357—360.
- [13] Nitsche MA, Fricke K, Henschke U, et al. Pharmacological modulation of cortical excitability shifts induced by transcranial direct current stimulation in humans[J]. J Physiol, 2003, 553(Pt 1): 293—301.
- [14] Nitsche MA, Jaussi W, Liebetanz D, et al. Consolidation of human motor cortical neuroplasticity by D-cycloserine[J]. Neuropsychopharmacology, 2004, 29(8): 1573—1578.
- [15] Stagg CJ, Best JG, Stephenson MC, et al. Polarity-sensitive modulation of cortical neurotransmitters by transcranial stimulation[J]. J Neurosci, 2009, 29(16): 5202—5206.
- [16] Stagg CJ, Bestmann S, Constantinescu AO, et al. Relationship between physiological measures of excitability and levels of glutamate and GABA in the human motor cortex[J]. J Physiol, 2011, 589(Pt 23): 5845—5855.
- [17] Bachtar V, Near J, Johansen-Berg H, et al. Modulation of GABA and resting state functional connectivity by transcranial direct current stimulation[J]. eLife, 2015, 4(e08789).
- [18] 赵继宗.意识障碍临床诊疗的现状与进展[J].临床神经外科杂志,2020,17(1):1—3.
- [19] Vanhaudenhuyse A, Noirhomme Q, Tshibanda LJ, et al. Default network connectivity reflects the level of consciousness in non-communicative brain-damaged patients[J]. Brain, 2010, 133(Pt 1): 161—171.
- [20] Chen P, Xie Q, Wu X, et al. Abnormal effective connectivity of the anterior forebrain regions in disorders of consciousness[J]. Neurosci Bull, 2018, 34(4): 647—658.
- [21] Wu X, Xie Q, Liu X, et al. Spatially overlapping regions show abnormal thalamo-frontal circuit and abnormal precuneus in disorders of consciousness[J]. Brain Topogr, 2019, 32(3): 445—460.
- [22] 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, 2016, 10:27—35.
- [23] Liu X, Li J, Gao J, et al. Association of medial prefrontal cortex connectivity with consciousness level and its outcome in patients with acquired brain injury[J]. J Clin Neurosci, 2017, 42:160—166.
- [24] Chen S, Wu X, Wang L, et al. Disrupted interactions between arousal and cortical awareness networks in MCS and VS/UWS patients: evidence from resting-state functional imaging connectivity[J]. Neuroscience, 2018, 382:115—124.
- [25] Cavaliere C, Aiello M, Di Perri C, et al. Functional connectivity substrates for tDCS response in minimally conscious state patients[J]. Front Cell Neurosci, 2016, 10:257.
- [26] Kraus C, Hahn A, Sigurdardottir H, et al. Brain glucose uptake during transcranial direct current stimulation measured with functional [18 F]FDG-PET[J]. Brain Imaging and Behavior, 2019, 14(2): 477—484.
- [27] Stender J, Kupers R, Rodell A, et al. Quantitative rates of brain glucose metabolism distinguish minimally conscious from vegetative state patients[J]. J Cereb Blood Flow Metab, 2015, 35(1): 58—65.
- [28] Hecker HR, Marrett S, Ruff DA, et al. Involvement of human left dorsolateral prefrontal cortex in perceptual decision making is independent of response modality[J]. PNAS, 2006, 103:10023—10028.
- [29] Fregni F, Boggio PS, Nitsche M, et al. Anodal transcranial direct current stimulation of prefrontal cortex enhances working memory[J]. Exp Brain Res, 2005, 166(1): 23—30.
- [30] Nelson JT, McKinley RA, Golob EJ, et al. Enhancing vigilance in operators with prefrontal cortex transcranial direct current stimulation (tDCS)[J]. Neuroimage, 2014, 85(Pt 3):909—917.
- [31] Kang EK, Kim DY, Paik NJ. Transcranial direct current stimulation of the left prefrontal cortex improves attention in patients with traumatic brain injury: a pilot study[J]. J Rehabil Med, 2012, 44(4): 346—350.
- [32] Boggio PS, Ferrucci R, Rigonatti SP, et al. Effects of transcranial direct current stimulation on working memory in patients with Parkinson's disease[J]. J Neurol Sci, 2006, 249(1): 31—38.
- [33] Ferrucci R, Mameli F, Guidi I, et al. Transcranial direct current stimulation improves recognition memory in Alzheimer disease[J]. Neurology, 2008, 71:493—498.
- [34] 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.
- [35] Thibaut A, Wannez S, Donneau AF, et al. Controlled clinical trial of repeated prefrontal tDCS in patients with chronic minimally conscious state[J]. Brain Inj, 2017, 31(4): 466—474.
- [36] 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.
- [37] 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.
- [38] Bai Y, Xia X, Kang J, et al. tDCS modulates cortical excitability in patients with disorders of consciousness[J]. Neuroimage Clinical, 2017, 15:702—709.
- [39] 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.
- [40] Martens G, Lejeune N, O'Brien AT, et al. Randomized controlled trial of home-based 4-week tDCS in chronic minimally conscious state[J]. Brain Stimul, 2018, 11(5): 982—990.
- [41] Spagna A, Kim TH, Wu T, et al. Right hemisphere superiority for executive control of attention[J]. Cortex, 2020, 122:263—276.
- [42] Louise-Bender Pape T, Rosenow J, Lewis G, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation-associated neurobehavioral gains during coma recovery[J]. Brain Stimul, 2009, 2(1): 22—35.

- [43] Naro A, Russo M, Leo A, et al. A single session of repetitive transcranial magnetic stimulation over the dorsolateral prefrontal cortex in patients with unresponsive wakefulness syndrome: preliminary results[J]. *Neurorehabil Neural Repair*, 2015, 29(7): 603—613.
- [44] Wu M, Yu Y, Luo L, et al. Efficiency of repetitive transcranial direct current stimulation of the dorsolateral prefrontal cortex in disorders of consciousness: a randomized sham-controlled study[J]. *Neural Plast*, 2019, 2019: 7089543.
- [45] Nelson JM, McKinley RA, McIntire LK, et al. Augmenting visual search performance with transcranial direct current stimulation (tDCS) [J]. *Military Psychology*, 2017, 27(6): 335—347.
- [46] Huang W, Wannez S, Fregni F, et al. Repeated stimulation of the posterior parietal cortex in patients in minimally conscious state: A sham-controlled randomized clinical trial[J]. *Brain Stimul*, 2017, 10(3): 718—720.
- [47] Guo Y, Bai Y, Xia X, et al. Effects of long-lasting high-definition transcranial direct current stimulation in chronic disorders of consciousness: a pilot study[J]. *Frontiers in Neuroscience*, 2019, 13:412.

·综述·

脑损伤后意识障碍预后评估的研究进展*

刘宝虎¹ 郭彤彤² 吴东宇^{1,3}

医学急救体系的不断完善和重症治疗水平的提高使得更多的脑损伤患者得以幸存,但这些患者多数存在不同程度的意识障碍(disorders of consciousness, DOC)。DOC患者的预后判断不但直接关系到患者家属及临床医师的医疗决策,而且也是进一步神经功能康复的基础,因此,客观准确的预后判断显得尤为重要。目前,临床上对于DOC患者的预后评估主要依靠量表和临床表现,但上述方法具有主观性强及准确性差等缺点。因此,亟待建立更加客观准确的预后评估方法,使有希望恢复意识的患者得到及时有效的救治。

DOC包括昏迷(coma)、无反应觉醒综合征(unresponsive wakefulness syndrome, UWS)以及最小意识状态(minimally conscious state, MCS)。其中, UWS以前被称作植物状态(vegetative state, VS),是指当患者可以睁眼但仍然没有意识时,就被诊断为VS^[1-2]。在欧洲,因部分卫生界、媒体及公众无意中将持续性植物状态这一术语表述为“植物样”来暗喻和诋毁患者而令患者及家属感到不适,故学术界提议将VS更名为“UWS”^[3]。UWS是一个更加中性的描述性术语,适用于描述一些处于觉醒状态但缺乏反应性的临床表现。其中MCS又分为MCS⁻、MCS⁺和EMCS(emergence from the minimally conscious state)^[4-6]。

目前临床对于DOC患者的评估主要依赖于医生的临床经验和行为量表。美国神经病学学会和美国康复医学会在2018年发表的《意识障碍:实践指南更新建议总结》一文中提到,头颅核磁、单光子发射计算机断层扫描和昏迷复苏量表(coma recovery scale-revised, CRS-R)有助于成年人DOC的预后判断,其证据级别为B级^[7]。Seel等^[8]认为CRS-R的预后价值仍需进一步明确,Pignat等^[9]认为CRS-R量表需要对DOC的水平有更严格的标准,否则可能会低估DOC的程度,从而影响预后判断。

DOC患者预后评估的客观手段主要包括神经电生理技术和功能成像技术。本文就以上技术在评估DOC患者预后方面的应用做一综述。

1 脑电图

脑电图(electroencephalogram, EEG)具有安全无创、高分辨率、便捷廉价的特性,使其在研究实时脑电活动方面具有独特优势。尽管近些年各种功能成像技术飞速发展,为DOC的研究提供了更多的选择,却始终无法替代EEG对脑损伤患者脑功能判断的作用。

1.1 常规EEG

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2021.05.019

*基金项目:国家自然科学基金资助项目(81171011, 81272173, 81572220);首都临床特色应用研究(Z121107001012144, Z171100001017111);中国中医科学院“十三五”重点领域项目(ZZ10-015);国家中医药管理局课题(GZT-KJS-2017-10, GZYYGJ2018032)

1 中国中医科学院望京医院康复二科,北京,100102; 2 天津中医药大学; 3 通讯作者

第一作者简介:刘宝虎,男,博士,住院医师;收稿日期:2020-04-20