

·综述·

失匹配负波评估意识障碍患者预后的临床应用及研究进展

欧梦涵^{1,2} 宋 涛^{1,3}

严重脑损伤患者通常会出现意识障碍(disorder of consciousness, DOC),随着当代医疗技术的发展,重症颅脑损伤患者生存率日益提高,有数据表明,(5—250)/万颅脑损伤患者会发展成为慢性意识障碍患者^[1-2]。慢性DOC指病程>28d的意识丧失状态^[3],包括植物状态/无反应觉醒综合征(vegetative state, VS/unresponsive wakefulness syndrome, UWS)、最小意识状态(minimally conscious state, MCS)。DOC患者的准确评估对于患者的治疗及预后都有非常重要的意义^[4],目前VS/UWS和MCS的诊断主要基于评定人员对患者神经行为功能的反复评估,最常采用JFK昏迷恢复量表(CRS-R)^[5]。然而,评估人员的经验与主观意识不同,临床行为学评估存在不确定性,并且能够恢复意识的患者与保持永久植物性的患者之间可能不存在初始行为差异,因此,引入更为客观的评价指标是必要的。失匹配负波(mismatch negativity, MMN)是事件相关电位(event-related potentials, ERP)的一个组成部分,相关研究表明其在意识障碍的评定及预后预测中具有价值。我们在中国知网及万方医学网以检索词“事件相关电位、失匹配负波”联合“意识障碍、最小意识障碍、植物状态、无反应觉醒综合征”进行检索,再以“event-related potentials 及 mismatch negativity”联合“disorder of consciousness、vegetative state 及 minimally conscious state”检索PubMed数据库及EMBASE数据库,以获取与失匹配负波及意识障碍的研究文献。以期对MMN对DOC的诊断及预后进行综述,提高对MMN的了解。选择更为客观的评价方法,能准确、有效地反映患者意识水平及其变化情况,对制定康复治疗方,评估疗效及判断预后具有重要意义。

1 意识障碍概述

意识可以分为觉醒和觉知两个水平,觉醒是由脑干网状结构及丘脑投射(即脑干网状上行激活系统)提供,觉知主要由在此基础上的丘脑、皮质及白质连接提供^[7]。

1.1 昏迷

急性脑损伤大概率造成患者昏迷,此时患者往往表现为无法自发睁眼,丧失睡眠—觉醒周期,意识完全丢失^[8]。

1.2 慢性DOC

昏迷会持续一段时间,患者如果在3—4周内没有死亡,很有可能从昏迷状态到慢性DOC阶段^[8-9]。

1.2.1 VS/UWS:在VS/UWS阶段患者对自身和外界的认知功能完全丧失^[10],具备下列表现:与外界无交流,可有自发的无意义哭笑;存在觉醒—睡眠周期;存在自发性睁眼;对外界刺激无表明意识目的的反应,对疼痛刺激有回避动作;保留脑干和丘脑功能,并有原始的反射,如吮吸,咀嚼和吞咽等;呼吸和循环功能正常维持。VS/UWS患者一定程度上可以向MCS转归,也可能一直停留在这个阶段。

1.2.2 MCS:MCS的概念最早由Giacino等^[11]在2002年提出,患者表现出有明确并且可重复的行为来证明其能够感知自我和环境^[12];患者往往至少具有一种下列行为:能执行简单指令、能用手势表达“是/不是”、能够有可以被理解的语言、能够根据相关的环境做出相应的活动和情感行为,最近有学者提出抗拒睁眼也能够作为诊断MCS的标准之一^[13]。MCS可以向清醒发展,但是患者也可能一直处于MCS阶段,甚至直到死亡。

2 MMN概述

MMN反映了大脑自动处理的能力,是一个前注意的处理过程,可以自动识别和分析。MMN于1978年被首次报道^[14],之后广泛运用在神经康复、心理科及精神科等领域,MMN在痴呆、脑卒中、糖尿病、精神疾病等疾病上的运用已被证实有效。值得一提的是,相关研究发现基于视觉偏差的视觉失匹配负波(visual mismatch negativity, vMMN)亦可用于精神分裂症、情绪障碍、药物滥用、神经退行性疾病、发育障碍、耳聋、恐慌等疾病^[15],但由于DOC患者大多难以主动配合视觉检测,vMMN少见用于DOC方面。用于DOC的诊断和预后评估的MMN主要指听觉失匹配负波(auditory mismatch negativity, aMMN)。

2.1 MMN的采集

MMN采用被动Oddball模式采集^[16],当一系列声音刺激(标准刺激)出现持续时间,频率,强度等(偏差刺激)变化时,将刺激过程中收集的脑电图叠加平均处理,会得到标准刺激

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2021.05.021

1 湖南师范大学附属第一医院(湖南省人民医院)康复医学科,湖南省长沙市,410005; 2 湖南师范大学研究生院; 3 通讯作者
第一作者简介:欧梦涵,女,硕士研究生; 收稿日期:2020-07-08

与偏差刺激产生的ERP波形,偏差刺激波形减去标准刺激波形,在100—250ms时间出现的负波即为MMN^[17]。另外,也可将标准刺激混合呼喊患者名字、犬吠等刺激,后者称为新奇刺激。

2.2 MMN的产生机制

目前对MMN的产生机制仍有争议,主要存在记忆痕迹假说、适应性假说以及规律违反性假说^[18]。

2.2.1 记忆痕迹假说:大脑具有自动加工能力,多次重复的标准刺激会使大脑在特定区域产生记忆痕迹,后传入的偏差刺激与已经形成的记忆痕迹不相符就会产生MMN^[19]。该假说获得了其他学者的认同,有研究表明:①MMN的产生基于标准刺激存在;②一定程度上,刺激在持续时间、间隔及强度上的改变均可引出MMN^[20];③单个或多个成分的丢失均可引出MMN^[21]。

2.2.2 适应性假说:该假说认为,标准刺激可以使产生N1的听觉皮层神经元发生适应,偏差刺激的传入则使N1波形波幅降低或潜伏期延长。有研究指出颞叶皮层前部及后部分别产生为N1p(峰潜伏期为85ms)和N1a(峰潜伏期为150ms)两个亚成分^[22],标准刺激均可使两种神经元发生适应,但N1p比N1a更易产生适应,所以当偏差刺激传入到两种神经元时可以引出更明显的N1a波形,即在刺激开始后150ms产生一个负波。早期有动物实验指出,规律的、重复的刺激会使突触后神经元增强 γ -氨基丁酸的抑制作用,当大脑皮层接收到的一系列有规律的事件发生变化时,抑制作用就会相对削弱,从而产生MMN。Hamm等^[23]针对小鼠的研究发现具有生长抑素的中间神经元是控制MMN的关键组成部分,他们认为具有生长抑素的中间神经元可以保留刺激特异性适应和相关的 γ -带调节作用。一部分学者并不认同这个假说,他们表明:①MMN与N1两者的潜伏期和持续时间有差异;②在一些状态下,如睡眠、昏迷及镇静状态等,N1不出现但MMN波形能够被引出;③MMN与N1采用不同的头皮电极导联分布;④MMN的颞叶神经元比N1更靠前,并且MMN亦可源自额叶发出^[24];⑤偏差刺激强度突然降低也能引出MMN^[25];⑥N1可以由单一刺激诱发,MMN只有在规律标准刺激中存在偏差时发生^[26]。

2.2.3 规律违反性假说:该假说认为标准刺激的重复会在大脑的预测模型中形成规律性表征,并从刺激中提取规律进行编码,每一个新进入的刺激都会与已编码表征对比。MMN反映了大脑因为最新刺激与预测的表征不匹配而进行自我更新的过程^[18]。Li等^[27]支持这一假说,他们采用脑电图(EEG)—功能磁共振成像(fMRI)耦合方法评估MMN的产生过程,发现MMN存在两个不同的自下而上的预测误差传播:一是从听觉皮层到运动区域,二是从听觉皮层到下额回。

2.3 影响MMN结果的因素

①偏差刺激偏离程度:有相关研究指出偏差刺激的偏离程度越大,诱发MMN可能性更高,并会有更高的波幅及更短的潜伏期^[28]。②刺激的间隔时间:刺激间隔应在1.2s之内,间隔时间过长会使大脑无法产生声音刺激,便无法有效辨别刺激是否存在差异^[29]。③睡眠:受试患者应处于清醒状态,有研究发现受试者处于快速动眼睡眠期时可诱发出一个波幅较低的MMN^[30]。④药物:麻醉类药物(如氯胺酮)^[31]或者镇静类药物(如地西泮)会影响患者神经传导,对MMN波幅产生影响。⑤患者认知能力:无症状脑梗死会导致MMN的潜伏期延长、波幅降低,根据相关学者研究,考虑是由于无症状脑梗死会导致患者的认知功能下降,从而导致MMN波幅的降低及潜伏期的延长^[32]。⑥外界环境:MMN检测对环境有一定要求,外界噪音会分散受试者的注意力并对传入刺激产生影响,同时环境温度过热会导致MMN波幅降低,其中能热效应会对意识加工过程产生影响;对于有视觉追踪的患者,光线刺激会干扰患者脑电波的采集。

3 MMN在意识障碍上的运用

MMN在DOC的诊断及预后评估上都具备价值。

3.1 MMN在DOC诊断上的运用

MMN能够适用于不能主动参与检查的人群,可以为无法交流的DOC患者提供更加客观的诊断依据,评估患者的意识水平。Boly等^[33]对21例脑损伤患者(8例VS/UWS和13例MCS)和22例健康对照者在动态MMN范式下记录MMN波形,发现对照组与MCS组和VS组的MMN反应明显不同。Fischer等^[34]在另一项对27例VS/UWS或MCS患者测量ERPs(包括MMN和新奇P3)的研究发现,有些患者(主要为非缺氧性疾病)可以处理异常声音,并且在永久性VS或MCS的某些患者中仍然可以记录MMN,这表明这些患者有一定程度的意识以及进一步康复的可能性,他们认为目前仅基于行为的VS/UWS或MCS的诊断标准还应包括与病因相关的功能性脑部检查,例如ERP。MMN是随着患者病情变化动态改变的,近期Wang等^[24]的一项临床研究表明,MMN幅度突然增加和潜伏期缩短可能表明意识状态有所改善,并且通过数据处理对MMN进行源定位分析,发现MMN在正常人群、VS/UWS及MCS患者大脑中的来源位置不同,MCS患者的MMN来源定位更接近额叶中较高水平的皮质。Wang等^[35]通过不同电极点收集到的MMN波形分析比较,指出不同部位收集到的MMN波幅与潜伏期与CRS-R评分相关性不相同,其中额中央记录点(F3, Fz, F4, Cz)相关性最高。然而,事件相关电位在空间分辨率准确度欠佳,需要增多导联通道数量从而提高空间分辨率。

3.2 MMN在DOC预后评估上的运用

MMN可能是最早的预判患者昏迷苏醒时间的可用指

标,并可能反映大脑皮层信息处理的神经化学机制的恢复。早期有实验表明MMN的动态变化似乎反映了意识障碍患者的意识恢复,随着患者恢复一定的意识水平,他们分辨听觉刺激的能力逐渐提高,MMN幅度的突然增加表明患者能够与其环境进行交流^[36]。MMN波幅有预测意识障碍患者意识恢复的能力,Wijnen等^[30]证明了MMN波形振幅随着意识的恢复增加,并且MMN幅度高且潜伏期短的患者通常可以恢复到相对较高的意识水平。夏俊等^[37]通过比较不同意识水平、不同原发疾病患者间CRS-R评分和MMN波幅、潜伏期的关系,发现MMN波幅与CRS-R评分之间存在正相关关系。

3.3 MMN预测缺氧缺血性脑病昏迷

目前少见MMN对于单一病因(如脑梗死、脑外伤)造成意识障碍的研究,在针对不同病因导致意识障碍的患者之间的比较研究中发现,MMN对从昏迷中醒来的患者,总体阳性预测值接近90%;对于缺血缺氧性脑病导致昏迷的患者,MMN的阳性预测率最高甚至可以上升到100%^[38]。Luauté等^[39]对比了346例昏迷患者的脑干听觉诱发电位(BAEP)、中潜伏期听觉诱发电位、MMN和N1,以格拉斯哥结局量表(Glasgow outcome scale, GOS)得分作为结局评判标准, GOS4级到5级提示良好功能预后,发现MMN最高的特异性(87.9%)和阳性预测值(69.8%),但敏感性较低(32.0%)。这个结论在之后Rodriguez RA等^[40]的研究中得到证实,MMN较其他诱发电位而言,预测缺氧性昏迷苏醒的价值最高。Fischer等^[41]的一项研究中,针对不同病因导致的意识障碍患者,以持续时间差异作为偏差刺激从而获得MMN和N1,记录GOS并随访3个月。该研究结果表明,MMN的阳性预测值为90.9%,阴性预测值为32.3%。随后该作者又发现针对心肺复苏后缺氧性昏迷,MMN预测苏醒的阳性预测值高达100%^[33]。

3.4 MMN的联合运用

近年来,出现了ERP联合其他神经电生理方法对意识障碍评估及预后的预测研究,对MMN对于意识障碍患者预后的预测价值进行了更深入的阐述。我国学者郑环江^[42]在一项ERP联合AEEG及BAEP的实验中表明,MMN对昏迷患者预后评估的特异度高达100%,敏感度也显著优于其他检测手段,并且ERP与AEEG、BAEP之间的联合检测对昏迷患者预后评估的相关指标均优于单一检测及行为学评估。Tzovara等^[43]进行了对于30例因为心脏停搏后复苏的缺氧性脑病的患者研究,分别在昏迷24h内亚低温状态下,以及昏迷1天后常温状态下测量两次MMN,并在刺激期间测量连续EEG,通过多元EEG分析计算出解码性能,研究发现所有存在从治疗性低温到常温条件下解码性能有提高的患者都清醒过来并且再存活3月,证明听觉事件相关电位结合EEG分析的早期评估有望为昏迷患者的生存机会提供高度信息化

的测试,并改变我们对意识障碍患者完整脑功能的理解。

4 展望

慢性DOC患者经过长期治疗亦有可能恢复,对DOC患者进行准确的初始诊断对于预测结果至关重要^[44],各种病因导致的神经基础功能及认知功能的紊乱都有可能引发MMN改变甚至使MMN丢失。在DOC的患者当中,MMN的出现表示患者存在着相对较好的基础神经认知功能,因此它可以作为一个预测指标来对患者进行预后评估^[37]。缺血缺氧性脑病患者大多存在弥漫性的不可逆的大脑损伤,往往预后不佳,若在病程早期诱发出MMN波形,患者的意识水平很有可能得到比较理想的恢复。脑外伤往往会引起局部脑损伤,伴随着患者神经功能的逐渐恢复,MMN波幅亦逐渐升高^[31]。

MMN在DOC评估中表现出了较高的特异度,并且有相关试验证明结合其他ERP(例如N1、P3等)可以提高诊断敏感性,对患者的意识水平做出较为准确的预测^[45],MMN建立多维度的范式(时间、空间、自己的名字等)测定也可以从多方面来帮助了解患者的意识障碍。此外,对于具备稳定睁眼能力的DOC患者,研究外界视觉刺激是否可以使其产生意识波动也可以采用vMMN,但需要确定患者具备稳定视觉。

目前MMN的产生原理仍然没有明确的答案,并且单一的ERP应用对于实际临床的参考价值有限,在未来的发展过程中,MMN与其他检测手段相联合,或许可以更深入研究MMN形成的起源以及其如何在大脑内传播。增加导联通道数量可以增大MMN空间定位的准确性,结合fMRI及PET等新技术,在高空间分辨率和高时间分辨率等多重的维度下观察脑内的神经岛之间的联系及相互联络的神经网络,可以进一步研究人类的意识现象。然而,多通道MMN的源定位分析是否可以作为大脑损伤部位提供侧面依据目前仍需要更多临床试验研究来证实。另外,对于DOC患者病因及发病时间方面,事件相关电位也可进行更深层次的研究。

总之,MMN在DOC的评估方面将有更为广阔的应用,可以为DOC患者提供更加客观的证据支持。

参考文献

- [1] Beaumont JG, Kenealy PM. Incidence and prevalence of the vegetative and minimally conscious states[J]. Neuropsychol Rehabil, 2005, 15(3-4):184-189.
- [2] Jennett B. The vegetative state. Medical facts, ethical and legal dilemmas[M]. Cambridge: Cambridge University Press, 2002.223-224.
- [3] Giacino J, Katz D, Schiff N, et al. Practice guideline update recommendations summary: disorders of consciousness: report of the guideline development, dissemination, and implementation subcommittee of the American academy of neurology, the American congress of rehabilitation medicine; and the national institute on disability, independent living,

- and rehabilitation research[J]. *Neurology*, 2018, 91(10): 450—460.
- [4] Bodine CE, Alike S, Roth EA, et al. Examining the functionality of the MATADOC with the CRS-R: a pilot study[J]. *J Music Ther*, 2020, doi: 10.1093/jmt/thaa010.
 - [5] Iazeva EG, Legostaeva LA, Zimin AA, et al. A Russian validation study of the coma recovery scale-revised (CRS-R)[J]. *Brain Inj*, 2018, 33:1—8.
 - [6] Michie PT, Malmierca MS, Harms L, et al. The neurobiology of MMN and implications for schizophrenia[J]. *Biol Psycho*, 2016, 116:90—97.
 - [7] 贾建平, 陈生弟. 神经病学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2013. 65—66.
 - [8] Weber LA, Diaconescu AO, Mathys C, et al. Ketamine affects prediction errors about statistical regularities: a computational single-trial analysis of the mismatch negativity[J]. *J Neurosci*, 2020, 40(29):5658—5668.
 - [9] Hamm JP, Yuste R. Somatostatin interneurons control a key component of mismatch negativity in mouse visual cortex[J]. *Cell Rep*, 2016, 16(3):597—604.
 - [10] Erp WSV, Aben AML, Lavrijsen JCM, et al. Unexpected emergence from the vegetative state: delayed discovery rather than late recovery of consciousness[J]. *J Neurol*, 2019, 266(12):3144—3149.
 - [11] Giacino JT, Ashwal S, Childs N, et al. The minimally conscious state: definition and diagnostic criteria[J]. *Neurology*, 2002, 58:349—53.
 - [12] Naccache L. Minimally conscious state or cortically mediated state?[J]. *Brain*, 2018, 141:949—960.
 - [13] Kondziella D, Bender A, Diserens K, et al. European academy of neurology guideline on the diagnosis of coma and other disorders of consciousness[J]. *Eur J Neurol*, 2020, 27(5):741—756.
 - [14] Näätänen R, Gaillard AWK, Mäntysalo S. Early selective-attention effects on evoked potential reinterpreted[J]. *Acta Psychol*, 1978, 42(4):313—329.
 - [15] Jan Kremláček, Kreegipuu K, Tales A, et al. Visual mismatch negativity (vMMN): a review and meta-analysis of studies in psychiatric and neurological disorders[J]. *Cortex*, 2016, 80:76—112.
 - [16] Näätänen R, Sussman E, Salisbury D, et al. Mismatch negativity (MMN) as an index of cognitive dysfunction[J]. *Brain topogr*, 2014, 27(4):451—466.
 - [17] Mullens D, Winkler I, Damaso K, et al. Biased relevance filtering in the auditory system: a test of confidence-weighted first-impressions[J]. *Biol Psychol*, 2016, 115:101—111.
 - [18] Winkler I. Interpreting the mismatch negativity[J]. *Journal of Psychophysiology*, 2007, 21(3—4):147—163.
 - [19] 鞠新翠, 王宇宇. 睡眠状态下失匹配负波的产生及意义[J]. *听力学及言语疾病杂志*, 2009, 17:600—603.
 - [20] Yatin M, Varghese P, Mridula S. Effect of EEG referencing methods on auditory mismatch negativity[J]. *Front Neurosci*, 2017, 11:560.
 - [21] Jascha Rüsseler, Eckart Altenmüller, Wido Nager, et al. Event-related brain potentials to sound omissions differ in musicians and non-musicians[J]. *Neuroscience Letters*, 2001, 308(1).
 - [22] Marzecová A, Schettino A, Widmann A, et al. Attentional gain is modulated by probabilistic feature expectations in a spatial cueing task: ERP evidence[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 54.
 - [23] Jordan P Hamm, Rafael Yuste. Somatostatin Interneurons Control a Key Component of Mismatch Negativity in Mouse Visual Cortex[J]. *Cell Reports*, 2016, 16(3):597—604.
 - [24] Wang XY, Wu HY, Lu HT, et al. Assessment of mismatch negativity and P300 response in patients with disorders of consciousness[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2017, 21(21):4896—4906.
 - [25] Shestopalova LB, Petropavlovskaya EA, Semenova VV, et al. Mismatch negativity and psychophysical detection of rising and falling intensity sounds[J]. *Biol Psychol*, 2018, 133:99—111.
 - [26] Fitzgerald K, Todd J. Making sense of mismatch negativity[J]. *Front Psychiatry*, 2020, 11:468.
 - [27] Li Q, Liu G, Yuan G. Single-trial EEG-fMRI reveals the generation process of the mismatch negativity[J]. *Front Hum Neurosci*, 2019, 13:168.
 - [28] Alexandra K, Joao M, Bernadette M, et al. ERP mismatch response to phonological and temporal regularities in speech[J]. *Sci Rep*, 2020, 10 (1):9917.
 - [29] Aleksandrov AA, Shteinikov V Yu. The study of the temporal properties of the auditory sensory trace for a short duration stimuli using the mismatch negativity[J]. *Russ Fiziol Zh Im I M Sechenova*, 2015, 101(11):1250—1256.
 - [30] Wijnen V, Van Boxtel G, Eilander H, et al. Mismatch negativity predicts recovery from the vegetative state[J]. *Clin Neurophysiol*, 2007, 118:597—605.
 - [31] Weber LA, Diaconescu AO, Mathys C, et al. Ketamine affects prediction errors about statistical regularities: a computational single-trial analysis of the mismatch negativity[J]. *J Neurosci*, 2020, 40(29):5658—5668.
 - [32] 熊胜兰, 周曙. 脑梗死患者认知功能障碍与事件相关电位—失匹配负波的相关性分析[J]. *蚌埠医学院学报*, 2016, 41 (2):208—210, 214.
 - [33] Boly M, Garrido MI, Gosseries O, et al. Preserved feed-forward but impaired top-down processes in the vegetative state[J]. *Science*, 2011, 332:858—862.
 - [34] Fischer C, Luaute J, Morlet D. Event-related potentials (MMN and novelty P3) in permanent vegetative or minimally conscious states[J]. *Clin Neurophysiol*, 2010, 121: 1032—1042.
 - [35] Wang XY, Wu HY, Lu HT, et al. Assessment of mismatch negativity and P300 response in patients with disorders of consciousness[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2017, 21(21):4896—4906.
 - [36] Lew HL, Dikmen S, Slimp J, et al. Use of somatosensory-evoked potentials and cognitive event-related potentials in predicting outcomes of patients with severe traumatic brain injury[J]. *Am J Phys Med Rehabil*, 2003, 82:53—61, 62—64, 80.
 - [37] 夏俊, 党圆圆, 王俊, 等. 听觉失匹配负波对慢性意识障碍

- 患者脑功能的评估作用分析[J]. 中华神经医学杂志, 2019, 18(7):715—719.
- [38] André-Obadia N, Zyss J, Gavaret M, et al. Recommendations for the use of electroencephalography and evoked potentials in comatose patients[J]. Neurophysiol Clin, 2018, 48(3):143—169.
- [39] Luaute J, Fischer C, Adeleine P, et al. Late auditory and event-related potentials can be useful to predict good functional outcome after coma[J]. Arch Phys Med Rehabil, 2005, 86(5):917—923.
- [40] Rodriguez RA, Bussi re M, Froeschl M, et al. Auditory-evoked potentials during coma: do they improve our prediction of awakening in comatose patients?[J]. J Crit Care, 2014, 29(1):93—100.
- [41] Fischer C, Luaute J, N moz C, et al. Improved prediction of awakening or nonawakening from severe anoxic coma using tree-based classification analysis[J]. Crit Care Med, 2006, 34(5):1520—1524.
- [42] 郑江环. 事件相关电位、动态脑电图联合脑干听觉诱发电位对昏迷患者预后的评估价值[J]. 中国老年学杂志, 2017, 37(3):627—629.
- [43] Tzovara A, Rossetti AO, Spierer L, et al. Progression of auditory discrimination based on neural decoding predicts awakening from coma[J]. Brain, 2013, 136:81—89.
- [44] Chen WG, Li R, Zhang Y, et al. Recovery from prolonged disorders of consciousness: a dual-center prospective cohort study in China[J]. World J Clin Cases, 2020, 8(12):2520—2529.
- [45] Sergent C, Faugeras F, Rohaut B, et al. Multidimensional cognitive evaluation of patients with disorders of consciousness using EEG: A proof of concept study[J]. Neuro-Image Clin, 2016, 13:455—469.

·综述·

氧化应激在慢性阻塞性肺疾病骨骼肌功能障碍的作用及运动干预的影响*

杨亚辉¹ 李 健¹ 李培君¹ 刘晓丹² 吴卫兵^{1,3}

慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)是一种广泛发生于中老年人群的一种可预防和治疗的慢性疾病,不仅损伤气道、肺泡和肺血管,同时会累及心血管、神经、骨骼肌等多个系统,具有明显的肺外效应^[1]。2018年Lancet报道我国40岁以上COPD患病率达13.7%,总患患者数约1亿人,并且随着人口老龄化、吸烟率高等因素,发病率将持续增加^[2-3]。世界卫生组织(WHO)数据显示:至2020年COPD将成为世界第三大死亡原因。骨骼肌功能障碍作为COPD患者最常见的、具有显著临床意义的肺外损伤之一,可发生在患者肺功能下降的早期,伴随着肌肉质量、肌力、耐力及活动能力的下降,可导致生活质量下降以及住院率和死亡风险增高,严重增加社会经济负担^[4-6]。因此,对于COPD患者骨骼肌功能障碍的预防和治疗,已经成为目前COPD管理和研究的热点内容。

COPD骨骼肌功能障碍的发病机制十分复杂,其不仅局限于废用性导致的骨骼肌功能障碍,还与肌肉本身氧化应激、炎症反应、蛋白合成与分解失衡等多个因素密切相关。

各种原因导致的COPD患者全身氧化应激以及抗氧化能力的受损可损伤骨骼肌细胞成分,从而导致细胞凋亡、加速蛋白质分解等,在COPD骨骼肌功能障碍的发生和发展中占据着中心环节^[7-9]。运动训练作为肺康复的核心,是首选的干预COPD骨骼肌功能障碍的非药物治疗方法,并对COPD患者骨骼肌氧化应激状态改善有潜在的重要性^[10]。然而目前研究对运动干预COPD骨骼肌功能障碍的效果和机制还不够明确。因此,本文旨在探究氧化应激与COPD骨骼肌功能障碍的关系,以及综述不同运动强度、时间、方式对COPD患者骨骼肌氧化应激因素的影响及可能作用机制,以期为COPD骨骼肌功能障碍的运动康复提供理论指导以及新思路。

1 COPD骨骼肌功能障碍与氧化应激

正常情况下,机体中活性氧(reactive oxygen species, ROS)和活性氮等自由基生成和抗氧化系统处于动态平衡。而COPD患者常在内、外环境因素的作用下导致机体组织或细胞内ROS增多,当超过自身的抗氧化系统清除能力,就会

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2021.05.022

*基金项目:国家自然科学基金资助项目(81902307)

1 上海体育学院运动科学学院,上海市,200438; 2 上海中医药大学康复医学院; 3 通讯作者

第一作者简介:杨亚辉,女,硕士研究生; 收稿日期:2019-12-24