

不同正中神经电刺激时间 对昏迷患者意识促醒短期疗效的影响

刘韬,冉文静,张秀娟,罗伦

摘要 目的:研究不同的正中神经电刺激(MNES)治疗时间对于昏迷患者促醒的短期疗效的差异。方法:选取124例发病48 h内,格拉斯哥昏迷量表(GCS)评分 ≤ 8 分的患者,随机分为治疗2 h组($n=42$)、治疗4 h组($n=41$)和治疗6 h组($n=41$)。每日常规治疗外,对三组患者分别进行2 h、4 h和6 h MNES。治疗时间为4周,每天一次。分别于治疗前、治疗2周和治疗4周后使用GCS、改良昏迷恢复量表(CRS-R)评估患者意识水平。结果:治疗2周及治疗4周后,各组GCS评分和CRS-R评分均较治疗前明显改善($P<0.05$);而治疗4周后,治疗4 h组和6 h组评分结果优于治疗2 h组($P<0.05$);治疗4 h组和6 h组间差异无统计学意义($P>0.05$)。结论:每天4 h的MNES可有效促进早期意识障碍患者意识恢复,进一步延长刺激时间可能不会提升促醒效果。

关键词 正中神经电刺激;意识障碍;促醒

中图分类号 R741;R741.05 **文献标识码** A **DOI** 10.16780/j.cnki.sjssgncj.20221005

本文引用格式:刘韬,冉文静,张秀娟,罗伦.不同正中神经电刺激时间对昏迷患者意识促醒短期疗效的影响[J].神经损伤与功能重建,2023,18(5):297-299.

作者单位

成都市第二人民医院

康复医学科

成都 610021

收稿日期

2022-11-15

通讯作者

罗伦

luolun19980726@

163.com

随着现代医学的发展,危重症患者的抢救成功率越来越高,但部分重症患者急性期后出现意识障碍,对后续治疗造成困难,给家庭和社会造成了沉重的负担。意识障碍是指各种因素导致大脑功能被抑制,致使个体对外界环境及自身状态的感知能力和反应性下降,如昏迷、植物状态(vegetative state, VS)、最小意识状态(minimally conscious state, MCS)等^[1]。目前,临床常用药物、高压氧、物理因子疗法、神经调控等多种方法改善意识障碍,但尚无临床循证医学指南^[2]。近年来,研究发现神经电刺激可缩短昏迷患者的促醒进程。目前应用于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、经颅直流电刺激、迷走神经电刺激和深部脑电刺激等^[3]。MNES因其操作简单、无创、有效等特点,获得多位专家的认可^[4]。随着MNES疗效研究的深入,石艳红等^[5]发现MNES刺激频率为50 Hz时,促醒效果明显优于30 Hz和100 Hz。方龙君等^[6]分别使用脉宽为50 μ s、200 μ s和300 μ s的MNES对意识障碍患者进行促醒治疗,发现300 μ s脉宽效果更佳。但目前临床应用MNES的刺激时间存在较大差异,杨虎银等^[7]对患者进行15 min/次,3次/d的MNES治疗;也有研究者对患者进行每天8 h的电刺激^[8,9],这种巨大差异给MNES的临床应用造成了困扰。本研究分别对昏迷患者进行每日2 h、4 h和6 h的MNES,以观察三者的疗效是否有差异。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入2019年11月至2022年6月在成都市第二人民医院神经外科和重症医学科住院的昏迷患

者。纳入标准:发病后48 h内,生命体征平稳;格拉斯哥昏迷量表(Glasgow coma scale, GCS)评分 ≤ 8 分;获得患者家属知情同意,并自愿签署知情同意书。排除标准:血流动力学不稳定;严重器官衰竭;既往有脑外伤、癫痫病史及起搏器植入等相关禁忌证;孕妇。采用SPSS 25.0软件生成随机序列,将所有患者随机分为2 h组、4 h组和6 h组3组,并对评估者及统计分析者采用盲法。本研究已经过我院伦理审查委员会审批通过。

1.2 方法

在进行常规治疗,包括降低颅内压、营养神经等药物治疗,四肢被动活动、体位适应训练、针刺等康复治疗的基础上,于患者右侧腕横纹上2 cm正中神经区域进行电刺激。治疗参数设置为频率50 Hz、脉宽300 μ s,电流强度以观察到患者肌肉有明显收缩为准,一般不超过20 mA,刺激时间分别为2 h/d、4 h/d、6 h/d,连续治疗4周。分别在治疗前、治疗2周、治疗4周时进行疗效评定。

1.3 结局指标

改良昏迷恢复量表(the Coma Recovery Scale-Revised, CRS-R)是本试验主要结局指标,是目前国际公认最有效的意识评估量表,主要用于评估昏迷患者的意识水平,可比较精确地判断患者的意识状态恢复情况。该量表灵敏度较高,能区分昏迷、植物状态、最小意识状态。该量表通过听觉、视觉、运动、言语、交流和觉醒度六个方面对患者意识状态进行评估,满分23分^[10]。CRS-R总分 ≥ 10 分被视为意识恢复的标志,用于诊断或预测MCS的出现^[11]。

GCS是次要结局指标,是一种广泛应用于临床的意识水平评估工具,包括睁眼反应、肢体运动、言语反应三部分,评分结果为3~15分^[12]。GCS能对患

者结局进行预测,量表评分越高,预后不良的概率越低,准确率达91.3%^[11,13]。

1.4 统计学处理

采用SPSS 25.0统计学软件分析数据,计量资料以(均数±标准差)表示,检验数据正态性、方差齐性。若正态分布、方差齐,各组间差异比较使用方差分析,组内不同时间差异比较使用重复测量方差分析,事后检验多重比较采用Bonferroni;若偏态分布,组间差异比较则使用秩和检验。计数资料以率(%)表示, χ^2 检验或Fisher确切概率法。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料比较

共纳入患者124例:①2 h组42例,男27例,女15例;年龄(70.12±13.43)岁;脑出血17例,脑梗死11例,脑外伤9例,缺血缺氧性脑病3例,代谢性脑病2例;②4 h组41例,男28例,女13例;年龄(70.41±11.06)岁;脑出血20例,脑梗死10例,脑外伤6例,缺血缺氧性脑病3例,代谢性脑病2例;③6 h组41例,男25例,女16例;年龄(71.29±11.03)岁;脑出血20例,脑梗死8例,脑外伤8例,缺血缺氧性脑病3例,代谢性脑病2例。3组间一般资料差异无统计学意义($P>0.05$)。

2.2 CRS-R、GCS评分结果

治疗前各组CRS-R、GCS评分差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗2周及治疗4周后,各组CRS-R、GCS评分较治疗前明显改善($P<0.05$);治疗4周后,4 h组和6 h组CRS-R、GCS评分高于2 h组($P<0.05$);4 h组和6 h组间差异无统计学意义($P>0.05$),见表1。

2.3 各组治疗4周后意识水平恢复情况

治疗前各组患者均处于昏迷状态,CRS-R和GCS评分差异均无统计学意义($P>0.05$),治疗4周后处于MCS状态(CRS-R \geq 10分)的患者情况,2 h组为66.7%(28/42),4 h组为85.4%(35/41),6 h组为90.2%(37/41);治疗4周后清醒(GCS $>$ 12分)的患者比例,2 h组为42.9%(18/42),4 h组为63.4%(26/41),6 h组为68.3%(28/41)。治疗4周后,4 h组和6 h组的意识

恢复水平高于2 h组($P<0.05$);4 h组和6 h组之间差异无统计学意义($P>0.05$),见表2。

3 讨论

长期处于昏迷状态的患者,大脑功能处于严重抑制状态,可能导致多种并发症,增加死亡率^[14]。脑桥背侧和中脑神经网络形成上行网状激活系统(ascending reticular activating system, ARAS)。感觉信号通过丘脑向上传导至大脑皮质,皮质中枢对感觉信息进行加工和处理后形成意识。该神经传导通路中的觉醒中枢、意识中枢、连接神经元等任一部分或多个部分损伤都可能导致昏迷^[15]。

促进意识恢复的治疗一直是国内外专家的关注重点。既往临床常用的治疗手段主要包括降低颅内压,维持内环境和生命体征稳定,营养神经的药物;以及病情稳定后的高压氧、针灸、神经电刺激等治疗^[16]。自20世纪90年代Yokoyama等首次将MNES应用治疗意识障碍后,相关报道逐年增多。MNES低频电刺激作用于手腕部正中神经区域,可将神经冲动经脊神经-颈髓-脑干-丘脑-皮质通路传导至中枢神经系统,引起中枢神经系统兴奋,从而起到促醒作用。Nekkanti等^[17]对昏迷患者进行为期1月的MNES治疗后发现,试验组GCS评分与对照组差异有统计学意义。Huo等^[18]使用功能性近红外光谱观察发现,患者接受MNES时,其前额叶皮质、运动中枢和枕叶之间的神经网络连接增强,各区域间神经耦合强度明显提高;同时MNES还可改善同侧前额叶区和运动中枢的神经调控功能,促进患肢感觉、运动功能恢复。Meta分析发现MNES可提高患者GCS评分,改善脑血流量,促进患者意识状态恢复^[19]。罗灼明等^[20]研究发现MNES可提高患者日常生活活动能力,消除患者紧张焦虑、抑郁等负面情绪;增强患者对康复的信心,减轻其心理负担,进而从各方面提高患者的生存质量,改善预后。

关于MNES促进意识恢复的原理目前尚不清楚,可能的机制包括以下几点:①增加感觉冲动传导,激活ARAS、丘脑及下丘脑核团,调整睡眠-觉醒周期,去除皮质抑制,提高大脑皮质兴奋性。通过脑电图观察发现,觉醒水平提高与大脑电生理活动

表1 各组治疗前后CRS-R评分比较(分, $\bar{x}\pm s$)

组别	例数	治疗前	治疗2周	治疗4周	治疗前	治疗2周	治疗4周
2 h组	42	4.55±1.59	8.79±3.83	12.07±3.95	5.26±1.34	6.95±2.27	9.10±2.49
4 h组	41	5.24±1.54	9.59±3.44	14.73±4.29 ^①	5.37±1.28	7.51±2.22	10.56±3.00 ^①
6 h组	41	5.10±1.42	9.73±3.21	15.20±3.99 ^①	5.34±1.25	7.34±2.28	10.51±2.83 ^①
F值		2.411	0.876	6.486	0.073	0.701	3.725
P值		0.094	0.419	0.001	0.929	0.498	0.027

注:与2 h组相比,^① $P<0.05$

表2 各组治疗4周后意识水平比例[例(%)]

组别	例数	CRS-R $<$ 10分	CRS-R \geq 10分	GCS \leq 12分	GCS $>$ 12分
2 h组	42	14(33.3)	28(66.7)	24(57.1)	18(42.9)
4 h组	41	6(14.6)	35(85.4) ^①	15(36.6)	26(63.4) ^①
6 h组	41	4(9.8)	37(90.2) ^①	13(31.7)	28(68.3) ^①

注:与2 h组相比,^① $P<0.05$

频率增加有关^[21]。②调节神经递质含量。有研究表明^[22-24]MNES可以使ARAS中的乙酰胆碱(acetylcholine, Ach)、去甲肾上腺素(noradrenaline, NE)、5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)和脑脊液中的多巴胺(dopamine, DA)分泌水平增加,从而提高中枢神经兴奋性。MNES还可以增加神经生长因子(nerve growth factor, NGF)表达,促进突触再生,加快神经重塑进程^[7]。③改善大脑、丘脑和脑干灌注情况,增加额叶、颞叶底部的血流灌注,改善重要脑功能区的血供^[25]。

近年来,越来越多的研究报道了不同参数的MNES疗效的差异。Loerwald等^[26]发现,当脉宽在100~1000 μs之间变化时,脑血流量的响应峰值与脉宽值呈正相关;当脉宽达到500 μs,响应峰值逐渐趋于平稳。本研究通过控制MNES的治疗时长,发现昏迷早期,2 h以上的MNES对意识恢复有显著效果,而每天4 h刺激可达到较好的促醒效果,有效提高意识恢复状态的患者比例(CRS-R≥10分),以及意识清醒的患者比例(GCS>12分)。但意识障碍的短期恢复效果不会因刺激时间的延长而无限增加。这可能是中枢神经经过长时间的电刺激后产生了耐受性或阈值提升等,导致疗效增长不明显。或许将治疗改为每次2 h,每天多次又将产生不一样的结果。此外,MNES刺激强度也可能影响促醒效果。因患者处于昏迷状态不能对外界刺激进行有效反馈,部分学者选择能观察手指肌肉有轻微收缩的电流强度^[5,6,27];也有人建议将儿童电流设置为10~15 mA,成人为15~20 mA^[22],目前尚无有效结论。

本试验进一步验证了MNES治疗对促进意识障碍患者意识恢复的疗效,并发现每天治疗4 h的治疗效果优于2 h和6 h,这为MNES应用于昏迷患者早期促醒的参数设置提供了支持证据。由于时间设置范围受限,此次试验未对治疗超过6 h,或每天分段多次刺激的疗效变化进行深入研究。另外,脑血流灌注、神经兴奋性等随刺激时间的变化情况也有待进一步研究。

参考文献

[1] 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: 741-756. DOI: 10.1111/ene.14151.

[2] Thibaut A, Schiff N, Giacino J, et al. Therapeutic interventions in patients with prolonged disorders of consciousness [J]. *Lancet Neurol*, 2019, 18: 600-614. DOI: 10.1016/S1474-4422(19)30031-6.

[3] 龚琳云. 中枢神经系统电刺激治疗慢性意识障碍的研究进展[J]. *中国微创外科杂志*, 2022, 28: 495-498. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6604.2022.06.011.

[4] 冯珍. 神经电刺激昏迷促醒的研究现状及进展[J]. *中国康复医学杂志*, 2018, 33: 255-258. DOI: 10.3969/j.issn.1001-1242.2018.03.001.

[5] 石艳红, 邵秀芹, 冯珍, 等. 正中神经电刺激对脑外伤后昏迷促醒治疗的参数研究[J]. *中国康复理论与实践*, 2017, 23: 207-210. DOI: 10.3969/j.issn.1006-9771.2017.02.018.

[6] 方龙君, 冯珍. 不同参数的正中神经电刺激对意识障碍患者促醒的影响[J]. *中国康复医学杂志*, 2021, 36: 305-309. DOI: 10.3969/j.issn.1001-1242.2021.03.009.

[7] 杨虎银, 蒋坤, 方大钊, 等. 正中神经电刺激对脑损伤后昏迷患者血流动力学的影响[J]. *华中科技大学学报(医学版)*, 2017, 46: 462-465. DOI: 10.3870/j.issn.1672-0741.2017.04.018.

[8] 阮立新, 李先锋, 黄其川, 等. 右正中神经电刺激对NICU昏迷患者的

治疗效果[J]. *临床神经外科杂志*, 2019, 16: 333-335, 341. DOI: 10.3969/j.issn.1672-7770.2019.04.011.

[9] 卫晓红, 袁晓冬, 程月芳, 等. 右正中神经电刺激对创伤性脑损伤昏迷患者苏醒的影响[J]. *医学临床研究*, 2017, 34: 2457-2458. DOI: 10.3969/j.issn.1671-7171.2017.12.068.

[10] Wannez S, Gosseries O, Azzolini D, et al. Prevalence of coma-recovery scale-revised signs of consciousness in patients in minimally conscious state[J]. *Neuropsychol Rehabil*, 2018, 28: 1350-1359. DOI: 10.1080/09602011.2017.1310656.

[11] 俞快, 张利, 叶祥明. 慢性意识障碍患者结局预测模型的系统综述[J]. *中国康复理论与实践*, 2022, 28: 190-198. DOI: 10.3969/j.issn.1006-9771.2022.02.009.

[12] Mehta R, trainee GP, Chinthapalli K, et al. Glasgow coma scale explained[J]. *BMJ*, 2019, 365: l1296. DOI: 10.1136/bmj.l1296.

[13] 邓君启, 王侠, 刘会芳, 等. 急性脑出血患者疾病严重程度及早期预后的影响因素研究[J]. *神经损伤与功能重建*, 2020, 15: 413-415. DOI: 10.16780/j.cnki.sjssgncj.20181257.

[14] 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: 951-956. DOI: 10.4103/1673-5374.184494.

[15] Traub SJ, Wijidicks EF. Initial Diagnosis and Management of Coma [J]. *Emerg Med Clin North Am*, 2016, 34: 777-793. DOI: 10.1016/j.emc.2016.06.017.

[16] Rizoli SB, Jaja BN, Di Battista AP, et al. Catecholamines as outcome markers in isolated traumatic brain injury: the COMA-TBI study[J]. *Crit Care*, 2017, 21: 37. DOI: 10.1186/s13054-017-1620-6.

[17] Nekkanti S, Shaik R, Mondem S, et al. Effect of right median nerve stimulation on level of consciousness in traumatic brain injury subjects[J]. *Asia J Pharm Res Health Care*, 2016, 8: 67-71. DOI: 10.18311/ajprhc/2016/751.

[18] Huo C, Li X, Jing J, et al. Median Nerve Electrical Stimulation-Induced Changes in Effective Connectivity in Patients With Stroke as Assessed With Functional Near-Infrared Spectroscopy [J]. *Neurorehabil Neural Repair*, 2019, 33: 1008-1017. DOI: 10.1177/1545968319875952.

[19] 石艳红, 邵秀芹, 冯珍, 等. 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[J]. *中国康复医学杂志*, 2017, 32: 1273-1277. DOI: 10.3969/j.issn.1001-1242.2017.11.014.

[20] 罗灼明, 孟兵, 方志伟, 等. 右正中神经电刺激联合高压氧对术后重型颅脑外伤患者的疗效及生存质量和运动能力的影响[J]. *中国医学创新*, 2019, 16: 5-8. DOI: 10.3969/j.issn.1674-4985.2019.16.002.

[21] Eapen BC, Georgekutty J, Subbarao B, et al. Disorders of Consciousness[J]. *Phys Med Rehabil Clin N Am*, 2017, 28: 245-258. DOI: 10.1016/j.pmr.2016.12.003.

[22] 韦茂军, 赵敬, 刘建驰, 等. 催醒治疗颅脑外伤昏迷的研究进展[J]. *当代医学*, 2016, 22: 9-10. DOI: 10.3969/j.issn.1009-4393.2016.13.004.

[23] 廖诚诚, 冯珍. 正中神经电刺激用于昏迷促醒的机制研究进展[J]. *中国康复医学杂志*, 2017, 32: 588-591. DOI: 10.3969/j.issn.1001-1242.2017.05.022.

[24] 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: 311. DOI: 10.1186/s13063-017-2045-x.

[25] 乔凯鹏. 神经电刺激在慢性意识障碍中的应用进展[J]. *中国临床神经外科杂志*, 2022, 27: 221-223. DOI: 10.13798/j.issn.1009-153X.2022.03.023.

[26] Loerwald KW, Borland MS, Rennaker RL 2nd, et al. The interaction of pulse width and current intensity on the extent of cortical plasticity evoked by vagus nerve stimulation [J]. *Brain Stimul*, 2018, 11: 271-277. DOI: 10.1016/j.brs.2017.11.007.

[27] 杨荣刚, 闫峰, 沈江宜. 正中神经电刺激对颅脑损伤患者脑血流及脑电图synek分级与苏醒效果的影响[J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2021, 24: 1998-2007. DOI: 10.12083/SYSJ.2021.23.005.

(本文编辑:王晶)