

神经电刺激在慢性意识障碍中的应用进展

乔凯鹏 综述 全海波 审校

【关键词】慢性意识障碍;神经电刺激;昏迷促醒
【文章编号】1009-153X(2022)03-0221-03 【文献标志码】A 【中国图书资料分类号】R 742; R 651.1+1

随着医疗水平的提高,颅脑损伤、缺血缺氧性脑病的急救及重症管理取得巨大的进步,病死率明显降低,越来越多的病人转归为慢性意识障碍(disorders of consciousness, DoC)。目前,意识丧失超过 28 d 称为慢性 DoC^[1]。杨艺等^[2]报道多数慢性 DoC 为男性(70%),55.5%的病人年龄在 25~40 岁。慢性 DoC 分为不同的层次^[3, 4]:①植物状态(vegetative state, VS),失去自我及环境认知,存在睡眠-觉醒周期,保留脑干及植物神经功能,对外界刺激无持续性、目的性行为反应;②最小意识状态(minimally conscious state, MCS),表现为对外界刺激出现波动的意识迹象及可重复的非反射行为,可以是动作或语言(无论正确与否)。慢性 DoC 的治疗包括生命支持治疗、高压氧、针灸、内科药物、神经电刺激等。神经电刺激治疗包括植入性神经电刺激,有脑深部电刺激术(deep brain stimulation, DBS)、脊髓电刺激术(spinal cord stimulation, SCS)、迷走神经电刺激术(vagus nerve stimulation, VNS);非植入性包括正中神经电刺激术(median nerve electrical stimulation, MNS)、经颅直流电磁刺激(transcranial direct current stimulation, tDCS)。本文就近年来神经电刺激术的应用现状及促醒的机制进行综述。

1 DBS

DBS 通过开颅手术植入电极及胸前皮下植入脉冲发射器,刺激丘脑靶点来完成治疗。DBS 促醒治疗最早见于 20 世纪 60 年代。2007 年, Schiff^[5]报道 1 例颅脑损伤后 6 年 MCS,行 DBS 治疗,刺激靶点为丘脑中央核,6 个月双盲交替开/关评测实验,证明遵嘱

配合、可理解的语言交流等方面的改善与 DBS 有关。丘脑作为中枢神经系统传导通路的重要环节,在意识的产生和维持中起到重要作用:一方面,丘脑特异性投射中继躯体感觉和运动信息到皮质;另一方面,丘脑非特异性投射觉醒脑干上行网状激活系统(ascending reticular activating system, ARCS)。当丘脑中央神经元受损或神经冲动向纹状体和大脑皮层传导受阻时,纹状体兴奋性减低对苍白球内侧核抑制作用减弱,从而对丘脑抑制作用增强,如此恶性循环进一步抑制了丘脑的功能^[5]。DBS 促醒治疗,丘脑中央核作为刺激靶点居多,可以部分代偿低下的丘脑活动,使丘脑皮质和丘脑纹状体去极化,将整个网络系统再次激活。杜艺等^[6]报道 24 例(15 例 VS, 9 例 MCS)慢性 DoC 行 DBS 治疗,1 年后 10 例(7 例 MCS, 3 例 VS)意识清醒或出现持续、稳定的遵嘱活动。DBS 对丘脑及丘脑-皮质神经网络保存相对完好的慢性 DoC 病人病人疗效较好。

2 SCS

SCS 将电极植入 C2~4 节段的硬膜外间隙,给予适宜的刺激强度和刺激频率,提高脊髓神经兴奋性。随着硬膜外永久性埋植脊髓系统的出现,SCS 在慢性 DoC 治疗中得到重视。Kanno 等^[7]报道 214 例慢性 DoC 采用 SCS 治疗,在随访到的 201 例中,109 例意识水平或活动得到改善,有效率为 54%,其中 35 岁以下、创伤性慢性 DoC、局部脑血流量>20 ml/(100 g·min)的病人,治疗效果较好。袁邦清等^[8]分析 11 例慢性 DoC(5 例 VS、6 例 MCS)临床资料,6 例行 SCS 治疗,其中 4 例术后清醒;5 例未行 SCS 治疗的病人均未清醒。夏小雨等^[9]报道 110 例慢性 DoC 行 SCS 治疗,术后 6 个月经神经系统查体、CRS-R 评价,有效率为 34.5%,年龄、病程、CRS-R 评分和手术推荐标准是影响疗效的因素。

SCS 可以促进脑血管舒张,增加脑组织的血流

doi:10.13798/j.issn.1009-153X.2022.03.023
作者单位:030000 太原,山西医科大学附属白求恩医院神经外科(乔凯鹏、全海波)
通讯作者:全海波, E-mail:13653416075@163.com

量,增加局部葡萄糖代谢率,而且适宜刺激强度能诱发上肢抽动,促进上肢神经功能的恢复,防止肢体废用^[8]。此外,神经冲动经脑干 ARAS、丘脑到达大脑皮层,刺激中枢神经系统释放兴奋性递质多巴胺(dopamine, DA)、激活儿茶酚胺类的代谢途径以及激活胆碱能通路,使 ARAS、大脑皮层兴奋性增高,有利于促进正常脑电波的形成,起到唤醒的目的^[10, 11]。

3 VNS

VNS 将螺旋电极缠绕在迷走神经上,刺激器埋植在胸前,间断发放电流刺激迷走神经。Yu 等^[12]报道经耳 VNS 治疗可以改善 VS 病人意识状况,CRS-R 评分提高,意识水平达到 MCS,此外 fMRI 检查发现 VNS 能够提高扣带回、下丘脑、丘脑、腹侧额叶皮质等部位的联系,这些功能区对意识改善有重要作用。Corazzol 等^[13]报道 1 例颅脑损伤后 15 年的慢性 DoC,治疗后觉醒水平、肢体活动、视觉追踪等方面改善。VNS 刺激能促进皮质信号的传导,引起代谢活动的增加。

迷走神经属于混合颅神经,刺激器发放电流对迷走神经传入纤维间断刺激,经孤束核整合投射到延髓网状结构、蓝斑核等高级中枢,继而激活 ARAS、丘脑、大脑皮层,增加皮层兴奋性^[13]。动物实验表明 VNS 刺激可以使大鼠兴奋性递质 DA 及受体^[14]、去甲肾上腺素受体增多, γ -氨基丁酸受体减少^[15]。这些机制可能与 VNS 促醒有关。

4 MNS

MNS 是一种作用于正中神经的电刺激治疗手段。正中神经是手部较大神经,支配前臂屈侧及手内桡侧半大部分肌肉和手掌桡侧皮肤感觉,是中枢神经系统的外周门户。20 世纪 90 年代,Yokoyama 首次将 MNS 用于慢性 DoC 的治疗。Cooper 等^[16]率先应用右侧 MNS 治疗颅脑损伤后昏迷,治疗 1 周,GCS 评分明显提高,语言功能明显改善;1 个月 GOS 评分明显改善。Peri 等^[17]报道 MNS 治疗慢性 DoC,明显改善意识水平,明显改善预后,改善生存质量。因为其安全无创、操作简单、有效的特点,MNS 主要应用于昏迷急性期的治疗,可以加速促醒、降低致死率。

MNS 电刺激信号可以激活受抑制的神经元及脑干 ARAS。此外,刺激兴奋性递质 DA、乙酰胆碱、5-羟色胺、去甲肾上腺素的水平增加,激活大脑皮质,提高皮质兴奋性^[18]。同时,MNS 刺激能显著改善脑

外伤后皮质、丘脑和脑干的灌注情况,增加额叶、颞叶底部皮质血流灌注,改善重要脑功能区血供^[19]。

5 tDCS

tDCS 由阴极和阳极两个电极片构成,恒定的电流刺激可以改变神经可塑性、调节大脑皮质活动。阳极/阴极刺激可以提高/抑制大脑皮质兴奋性,刺激强度、时长和靶点选择对治疗效果均有影响。近年来,tDCS 在改善慢性 DoC 意识水平方面取得一些进展。Estraneo 等^[20]报道应用 tDCS 治疗 13 例慢性 DoC (7 例 VS,6 例 MCS),刺激靶点为左侧前额叶背外侧皮质,其中 5 例(2 例 VS,3 例 MCS)出现意识水平的提高、肢体活动的改善及 CRS-R 总分的增加。

tDCS 改善意识的机制^[21, 22]:tDCS 治疗能够显著增加脑组织血容量和脑血流量,刺激改变相关区域脑组织血流量,增幅在 17.1% 左右,增强局部代谢。除增强大脑皮质脑电活动外,fMRI 示 tDCS 可以增强除刺激区域以外的其他脑组织(如丘脑)活动的增强。tDCS 可以诱导富含 N-甲基-D-天冬氨酸突触可塑性很可能在神经重塑中发挥重要作用。

综上所述,神经电刺激术丰富了慢性 DoC 促醒手段,促醒机制尚不明确,在意识评估、治疗时机、手术方式、预后评估等方面均存在分歧。这些问题还有待进一步研究,随着诸多问题的不断解决,神经电刺激有望成为慢性 DoC 治疗的新选择。

【参考文献】

- [1] 中国医师学会神经修复专业委员会意识障碍与促醒学组. 慢性意识障碍诊断与治疗中国专家共识[J]. 中华神经医学杂志, 2020, 19(10): 977-982.
- [2] 杨 艺,王 凯,周 锋,等. 中国三个大城市意识障碍的治疗及陪护者现状的多中心调查[J]. 临床神经外科杂志, 2017, 14(2): 102-106.
- [3] Giacino JT, Ashwal S, Childs N, *et al.* The minimally conscious state: definition and diagnostic criteria [J]. *Neurology*, 2002, 58(3): 349-353.
- [4] Vanhovecke J, Hariz M. Deep brain stimulation for disorders of consciousness: systematic review of cases and ethics [J]. *Brain Stimul*, 2017, 10(6): 1013-1023.
- [5] Schiff ND. Recovery of consciousness after brain injury: a mesocircuit hypothesis [J]. *Trends Neurosci*, 2010, 33(1): 1-9.
- [6] 杨 艺,党圆圆,夏小雨,等. 脑深部电刺激术治疗慢性意

识障碍的临床研究(附 24 例报告)[J]. 中华神经外科杂志, 2019, 35(10): 996-1000.

[7] Kanno T, Morita I, Yamaguchi S, *et al.* Dorsal column stimulation in persistent vegetative state [J]. *Neuromodulation*, 2009, 12(1): 33-38.

[8] 袁邦清, 陈邱明, 杨光, 等. 脊髓电刺激治疗严重意识障碍的临床疗效分析[J]. 中华神经外科疾病研究杂志, 2018, 17(4): 369-370.

[9] 夏小雨, 杨艺, 党圆圆, 等. 脊髓电刺激术治疗颅脑创伤后慢性意识障碍的疗效分析(附 110 例报告)[J]. 中华神经外科杂志, 2019, 35(11): 1138-1142.

[10] Della Pepa GM, Fukaya C, La Rocca G, *et al.* Neuromodulation of vegetative state through spinal cord stimulation: where are we now and where are we going [J]. *Stereotact Funct Neurosurg*, 2013, 91(5): 275-287.

[11] 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.

[12] 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.

[13] Corazzol M, Lio G, Lefevre A, *et al.* Restoring consciousness with vagus nerve stimulation [J]. *Curr Biol*, 2017, 27(18): R994-R996.

[14] 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.

[15] 廖诚诚, 冯珍, 黄菲菲, 等. 迷走神经电刺激对脑外伤昏迷大鼠意识及前额叶皮质 γ -氨基丁酸 b1 受体表达的影响[J]. 中国康复理论与实践, 2017, 23(9): 1037-1042.

[16] Cooper JB, Jane JA, Alves WM, *et al.* Right median nerve electrical stimulation to hasten awakening from coma [J]. *Brain Inj*, 1999, 13(4): 261-267.

[17] Peri CV, Shaffrey ME, Farace E, *et al.* Pilot study of electrical stimulation on median nerve in comatose severe brain injured patients: 3-month outcome [J]. *Brain Inj*, 2001, 15(10): 903-910.

[18] 钟颖君, 冯珍. 正中神经电刺激对促醒相关神经递质影响的研究进展[J]. 中国康复医学杂志, 2015, 30(3): 299-301.

[19] 雷晋, 高国一, 宋绍莉, 等. 右正中神经电刺激对颅脑创伤昏迷脑血流灌注的影响: SPECT-CT 显像观察[J]. 中华神经外科杂志, 2012, 28(2): 112-115.

[20] 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.

[21] 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.

[22] Fertonani A, Miniussi C. Transcranial electrical stimulation [J]. *Neuroscientist*, 2017, 23(2): 109-123.

(2020-01-05 收稿, 2020-04-06 修回)

(上接第 220 页)

[18] Kuroda J, Kinoshita M, Tanaka H, *et al.* Cardiac cycle-related volume change in unruptured cerebral aneurysms: a detailed volume quantification study using 4-dimensional CT angiography [J]. *Stroke*, 2011, 43(1): 61-66.

[19] Firouzian A, Manniesing R, Metz CT, *et al.* Quantification of intracranial aneurysm morphodynamics from ECG-gated CT angiography [J]. *Acad Radiol*, 2013, 20(1): 52-58.

[20] Molenberg R, Aalbers MW, Metzemaekers JDM, *et al.* Clinical relevance of short-term follow-up of unruptured intracranial aneurysms [J]. *Neurosurg Focus*, 2019, 47(1): E7.

[21] Leemans EL, Cornelissen BMW, Said M, *et al.* Intracranial aneurysm growth: consistency of morphological changes [J]. *Neurosurg Focus*, 2019, 47(1): E5.

[22] Matsushige T, Shimonaga K, Mizoue T, *et al.* Lessons from vessel wall imaging of intracranial aneurysms: new era of aneurysm evaluation beyond morphology [J]. *Neurol Med Chir*, 2019, 59(11): 407-414.

[23] 王馨蕊. 颅内动脉瘤的高分辨率磁共振管壁成像研究[D]. 中国人民解放军海军军医大学, 2018.

(2020-02-23 收稿, 2020-04-30 修回)