

. 综 述 .

慢性意识障碍的有创神经调控治疗研究进展

林友益 赵嘉培 宋海燕 综述 吴心虹 审校

【关键词】慢性意识障碍;有创神经调控治疗;脊髓电刺激;脑深部电刺激;迷走神经电刺激

【文章编号】1009-153X(2022)06-0510-03 【文献标志码】A 【中国图书资料分类号】R 742; R 651.1+1

意识主要包含两方面内容:觉醒程度和意识内容^[1]。觉醒程度主要依靠脑干上行网状激活系统和丘脑-皮层纤维连接维持皮层兴奋,而意识内容是大脑皮层与非特异性上行激活系统相互作用产生的^[2]。因此,意识障碍指对自身和周围环境刺激的觉醒感知能力不同程度降低或丧失^[3]。根据觉醒程度和意识内容的不同又可细分为昏迷、植物状态(vegetative state, VS)或无反应觉醒综合征(unresponsive wakefulness syndrome, UWS)、最小意识状态(minimally conscious state, MCS)和脱离最小意识状态(emergency from minimally conscious state, EMCS)^[4,5]。本文就慢性意识障碍有创神经调控治疗研究进展进行综述。

1 VS和MCS

慢性意识障碍主要包括 VS 和 MCS。VS 是一种特殊的意识障碍,损伤部位在双侧大脑皮层,而丘脑下部及脑干功能基本保存,主要表现为对自身和外界失去认知,对刺激无持久、可重复而有目的性的行为反应,不能理解表达言语,存在睡眠-觉醒周期^[6]。MCS 是指有严重的意识改变,但对自身和周围环境具有很小但有明确认知的行为表现^[7]。MCS 存在部分意识,表现为能执行简单的指令、可以用姿势或语言来回答是或否、语言表达可被理解及进行有目的性的行为^[8]。MCS 可能是 VS 恢复过程中的一种过渡状态,预示着意识障碍的改善。

2 慢性意识障碍的有创神经调控治疗

目前,慢性意识障碍的治疗方法主要有中枢神

经兴奋药物、高压氧治疗、针刺疗法及多感觉通路刺激等。随着医学技术的发展,神经调控治疗逐渐应用于慢性意识障碍的治疗。目前应用最普遍的有创神经调控技术主要有脊髓电刺激(spinal cord stimulation, SCS)、脑深部电刺激(deep brain stimulation, DBS)和迷走神经电刺激(vagus nerve stimulation, VNS)^[9]。

2.1 SCS 是一种将电极植入椎管内,通过脉冲电流刺激脊髓、神经治疗疾病的方法^[10]。原先主要用于治疗慢性疼痛、消化道动力障碍及神经源性膀胱等疾病^[11-13]。近年来,研究表明,SCS 可改善 VS 及 MCS 的意识状态水平^[14,15]。Bai 等^[16]研究表明 SCS 治疗可调节 MCS 病人前额叶皮质 delta 波和 gamma 波,激活丘脑前回皮层,有助于意识恢复。Yamamoto 等^[17]应用脑干听觉诱发电位和体感诱发电位评估 SCS 治疗前后的意识变化,发现治疗后可同时观察到第 V 波及 N20 波的改变,提示意识恢复有较好的预后。Zhang 等^[18]对 SCS 研究则表明,短时间(30 s)刺激可引起显著的脑区血流量改变,特别是前额叶皮质。此外,SCS 可通过影响大脑相关促醒区域的神经递质(如多巴胺和去甲肾上腺素水平)改变,达到促进意识恢复的治疗作用^[19]。虽然,SCS 可能具有改善意识障碍的作用,但其机制尚不明确。

2.2 DBS 指通过手术植入电极及脉冲发生器,刺激丘脑单侧或双侧靶点完成治疗的侵入式电刺激治疗,也被称为“神经刺激器”或“脑起搏器”^[20]。最初,DBS 多应用于肌张力障碍、特发性震颤、帕金森病、癫痫以及疼痛等疾病的治疗^[21]。2007 年,Schiff 等^[22]首次报道应用 DBS 刺激丘脑板内核治疗颅脑损伤导致的 MCS 病人 1 例。随后,DBS 治疗慢性意识障碍的研究逐渐增多^[23,24]。Magrassi 等^[25]研究表明双侧慢性 DBS 刺激前丘脑内核及邻近丘脑旁区,慢性提高慢性意识障碍病人对环境的反应能力。Chudy 等^[26]应用 DBS 治疗颅脑损伤导致的慢性意识障碍 14 例,

认为对符合特定条件的病人,DBS是一种治疗选择,且丘脑中央中核-束旁核复合体是刺激的重要部位。也有研究对丘脑核团进行分区,施加靶向性电刺激,取得良好的效果^[27,28]。尽管如此,由于缺乏设计严谨的随机对照研究,DBS治疗颅脑损伤后慢性意识障碍的临床依据仍不足。

2.3 VNS 是指应用手术将螺旋刺激电极缠绕于颈部迷走神经主干,通过调整埋在胸前的刺激装置的参数与模式,使其长期、间断刺激迷走神经以达到治疗目的的神经调控技术^[29]。VNS被广泛地用于治疗难治性癫痫和持续性、复发性抑郁以及认知功能障碍等疾病^[30]。Malow等^[31]应用VNS治疗颅脑损伤后癫痫的过程中发现其能够减少病人的嗜睡时间和快动眼睡眠周期,延长觉醒时间。动物实验发现VNS可促进维持觉醒的兴奋性递质去甲肾上腺素 $\alpha 1$ 受体、Orexin-A及其受体、5-羟色胺受体等的释放,而这些神经递质与睡眠-觉醒系统关系密切^[32-35]。通过影响这些神经递质的释放可能是VNS调节觉醒状态的重要机制之一。Corazzol等^[36]报道VNS持续性VS病人1例,术后持续注意力、肢体运动和视觉追踪明显改善。VNS治疗慢性意识障碍的临床报道甚少,因此目前VNS改善意识障碍的依据有限。

综上所述,目前有创神经调控技术治疗慢性意识障碍,已有成功促醒的案例,但在临床中大规模应用仍较少,除了植入技术及创伤性的原因外,另一个重要原因是神经电刺激器基本依赖进口,价格昂贵,大多数病人家庭经济条件无法负担。随着科学技术的进步,植入式神经电刺激器国产化进程加快,未来有望使手术医疗费用大幅降低,让更多病人能够受益于这项先进的治疗技术,为广大意识障碍病人提供新的治疗方向,以及更为有利的条件和技术支持。当然,为证明有创神经调控治疗促醒的临床疗效,未来需进一步开展多中心大样本的随机对照研究,以提供更多的临床证据。

【参考文献】

[1] Laureys S, Schiff ND. Coma and consciousness: paradigms (re)framed by neuroimaging [J]. *Neuroimage*, 2012, 61(2): 478-491.

[2] 王向宇. 神经创伤昏迷研究进展[J]. *中华神经创伤外科电子杂志*, 2016, 2(3): 129-131.

[3] 倪莹莹,王首红,宋为群,等. 神经重症康复中国专家共识(中)[J]. *中国康复医学杂志*, 2018, 33(2): 130-136.

[4] Schnakers C, Vanhaudenhuyse A, Giacino J, *et al.* Diagnostic accuracy of the vegetative and minimally conscious state: clinical consensus versus standardized neurobehavioral assessment [J]. *BMC Neurol*, 2009, 9: 35.

[5] 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.

[6] Hazell AS. The vegetative state and stem cells: therapeutic considerations [J]. *Front Neurol*, 2016, 7: 118.

[7] Giacino JT, Ashwal S, Childs N, *et al.* The minimally conscious state: definition and diagnostic criteria [J]. *Neurology*, 2002, 58(3): 349-353.

[8] Hodelin-Tablada R. Minimally conscious state: evolution of concept, diagnosis and treatment [J]. *MEDICC Rev*, 2016, 18(4): 43-46.

[9] 郭艳苏,曹河圻. 神经调控技术的研究与应用现状以及未来发展前景[J]. *中华神经医学杂志*, 2018, 17: 109-113.

[10] 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.

[11] 陈旭辉,张玥,张传汉. 脊髓电刺激在慢性疼痛中的应用和研究进展[J]. *中国疼痛医学杂志*, 2017, 23(12): 931-934.

[12] 万新月,刘苗,邓涛. 脊髓电刺激治疗消化道动力障碍疾病的研究进展[J]. *医学综述*, 2017, 23: 1599-1603.

[13] 周停,王红星. 脊髓损伤后神经源性膀胱电刺激治疗应用进展[J]. *中华物理医学与康复杂志*, 2018, 40(7): 547-550.

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

[15] 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: 475-481.

[16] Bai Y, Xia X, Li X, *et al.* Spinal cord stimulation modulates frontal delta and gamma in patients of minimally consciousness state [J]. *Neuroscience*, 2017, 346: 247-254.

[17] Yamamoto T, Watanabe M, Obuchi T, *et al.* Spinal cord stimulation for vegetative state and minimally conscious state: changes in consciousness level and motor function [J]. *Acta Neurochir Suppl*, 2017, 124: 37-42.

[18] Zhang Y, Yang Y, Si J, *et al.* Influence of inter-stimulus interval of spinal cord stimulation in patients with disorders of consciousness: a preliminary functional near-infrared

- spectroscopy study [J]. *Neuroimage Clin*, 2018, 17: 1-9.
- [19] 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(3): 255-258.
- [20] Giacino J, Fins JJ, Machado A, *et al*. Central thalamic deep brain stimulation to promote recovery from chronic post-traumatic minimally conscious state: challenges and opportunities [J]. *Neuromodulation*, 2012, 15(4): 339-349.
- [21] Aum DJ, Tierney TS. Deep brain stimulation: foundations and future trends [J]. *Front Biosci (Landmark Ed)*, 2018, 23: 162-182.
- [22] Schiff ND, Giacino JT, Kalmar K, *et al*. Behavioural improvements with thalamic stimulation after severe traumatic brain injury [J]. *Nature*, 2007, 448(7153): 600-603.
- [23] Yamamoto T, Katayama Y, Obuchi T, *et al*. Deep brain stimulation and spinal cord stimulation for vegetative state and minimally conscious state [J]. *World Neurosurg*, 2013, 80(3): S30-S31.
- [24] Adams ZM, Forgacs PB, Conte MM, *et al*. Late and progressive alterations of sleep dynamics following central thalamic deep brain stimulation (CT-DBS) in chronic minimally conscious state [J]. *Clin Neurophysiol*, 2016, 127(9): 3086-3092.
- [25] Magrassi L, Maggioni G, Pistarini C, *et al*. Results of a prospective study (CATS) on the effects of thalamic stimulation in minimally conscious and vegetative state patients [J]. *J Neurosurg*, 2016, 125(4): 972-981.
- [26] 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*, 2017, 128(4): 1189-1198.
- [27] He J H, Cui Y, Song M, *et al*. Decreased functional connectivity between the mediodorsal thalamus and default mode network in patients with disorders of consciousness [J]. *Acta Neurol Scand*, 2015, 131(3): 145-151.
- [28] 杨 艺, 党圆圆, 何江弘. 脑深部电刺激术治疗意识障碍机制的研究进展[J]. 中华神经外科杂志, 2018, 34(6): 646-648.
- [29] 张建国. 神经调控技术的发展现状及未来[J]. 中国现代神经疾病杂志, 2015, 15(10): 765-768.
- [30] 魏天祺, 冯 珍. 迷走神经电刺激临床应用及机制研究进展[J]. 中国康复医学杂志, 2015, 30(2): 185-188.
- [31] Malow BA, Edwards J, Marzec M, *et al*. Vagus nerve stimulation reduces daytime sleepiness in epilepsy patients [J]. *Neurology*, 2001, 57(5): 879-884.
- [32] 董晓阳, 刘 丹, 黄菲菲, 等. 迷走神经电刺激对脑外伤后昏迷大鼠前额叶皮质和下丘脑 Orexin-A 及其受体 OX1R 表达变化的影响[J]. 中国康复医学杂志, 2017, 32(7): 744-749.
- [33] 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.
- [34] 董晓阳, 冯 珍. 迷走神经电刺激对脑外伤昏迷大鼠前额叶皮质 5-羟色胺 2A 受体表达的影响[J]. 中国康复理论与实践, 2016, 22(4): 404-408.
- [35] 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: 299-301.
- [36] Corazzol M, Lio G, Lefevre A, *et al*. Restoring consciousness with vagus nerve stimulation [J]. *Curr Biol*, 2017, 27(18): R994-R996.

(2020-05-24 收稿, 2020-07-11 修回)

(上接第 509 页)

- [14] Xiao Y, Zhu Z, Li J, *et al*. Expression and prognostic value of long non-coding RNA H19 in glioma via integrated bioinformatics analyses [J]. *Aging (Albany NY)*, 2020, 12(4): 3407-3430.
- [15] Xiao H, Ding N, Liao H, *et al*. Prediction of relapse and prognosis by expression levels of long noncoding RNA PEG10 in glioma patients [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2019, 98(45): e17583.
- [16] Min W, Dai D, Wang J, *et al*. Long noncoding RNA miR210HG as a potential biomarker for the diagnosis of glioma [J]. *PloS One*, 2016, 11(9): e0160451.
- [17] Qin WX, Shi Y, Zhu D, *et al*. EZH2-mediated H3K27me3 enrichment on the lncRNA MEG3 promoter regulates the growth and metastasis of glioma cells by regulating miR-21-3p [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2020, 24(6): 3204-3214.
- [18] Liu SJ, Malatesta M, Lien BV, *et al*. CRISPRi-based radiation modifier screen identifies long non-coding RNA therapeutic targets in glioma [J]. *Genome Biol*, 2020, 21(1): 83.
- [19] Peng L, Chen Z, Chen Y, *et al*. MIR155HG is a prognostic biomarker and associated with immune infiltration and immune checkpoint molecules expression in multiple cancer [J]. *Cancer Med*, 2019, 8(17): 7161-7173.

(2020-05-20 收稿, 2020-08-17 修回)