

· 综 述 ·

神经电刺激治疗颅脑损伤后意识障碍的研究进展

赵鹏程 综述 张永明 校对

【关键词】 颅脑损伤;意识障碍;神经电刺激
【文章编号】 1009-153X(2023)02-0135-03 【文献标志码】 A 【中国图书资料分类号】 R 651.1⁺5; R 651.1⁺1

意识障碍是中、重型颅脑损伤(trumatic brain injury, TBI)的严重并发症。近十年来,随着神经多模态监测技术、大骨瓣减压术等手术理念的推广以及神经危重症医学技术的进步,重型TBI的病死率明显下降,但伤后意识障碍的发生率也在持续增加^[1],临床治疗面临巨大的压力和挑战^[2]。目前,神经电刺激疗法已成为治疗意识障碍的一种新方法^[1]。本文就神经电刺激治疗TBI后意识障碍的机制研究进展进行综述。

1 侵入性神经电刺激

1.1 脑深部电刺激(deep brain stimulation, DBS)是以毫米级精度瞄准大脑深层核团和白质纤维束,通过植入的设备产生和传输不同频率、电压和脉宽的细胞外直流电而起到治疗作用^[3]。DBS可通过调节前额叶皮质区Orexins受体OX1R的表达,改善TBI昏迷大鼠的认知功能^[4];还可通过增加内侧皮质的新陈代谢,改善意识障碍病人意识水平^[5]。然而现阶段,DBS在意识障碍中的应用面临诸多挑战:一是如何确定意识障碍病人在丘脑皮质环内是否有足够的结构完整性;二是DBS精确的电极植入需要相对正常的大脑解剖和清晰的核团标测,而意识障碍的大脑连通性常受到不同程度的损害^[6]。

1.2 脊髓电刺激(spinal cord stimulation, SCS)是通过在硬膜外间隙(C2~C4)中植入电极,刺激上行网状激活系统并调节感知回路,但其具体作用机制仍不明确。SCS可激活含有感觉纤维的瞬时受体电位

香草酸1型,促进降钙素基因相关肽的分泌,扩张血管^[7];同时可增加脑缺血大鼠神经元兴奋性和脑可塑性^[8]。临床研究发现,110例意识障碍SCS术后6个月,38例有效(34.5%)^[9]。有学者指出N20被诱发或CT/MRI、PET显示多灶性异常的病人更有可能从SCS受益,而有缺血和缺氧病因的病人SCS后康复的可能性较低^[10]。在优化神经刺激疗法的关键步骤中,特别是幅度、频率、脉冲宽度、连续或间歇刺激模式以及刺激间隔至关重要且颇具争议。SCS如何影响脑血流量以及如何改善意识活动仍需深入研究。

1.3 迷走神经电刺激(vagus nerve stimulation, VNS)指定期对迷走神经施加电脉冲,对难治性癫痫和抑郁症有一定的疗效^[11]。VNS可引起大鼠前扣带皮层和杏仁基底外侧核脑区出现 θ 振荡相关改变,可以介导5-羟色胺受体进入海马神经元激活脑源性神经营养因子通路,促进决策和改善认知功能^[12]。VNS治疗意识障碍的机制:激活上行网状激活系统,激活丘脑,去甲肾上腺素的机制,减少TBI后癫痫发作和过度兴奋,抗炎作用,减轻血脑屏障损伤,以及缓解脑水肿^[13]。然而,VNS在意识障碍病人的临床应用极少。研究显示,经耳VNS是一种安全有效的治疗意识障碍的方法,可促进意识恢复^[14]。

2 非侵入性神经电刺激

2.1 重复经颅磁刺激(repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS)是通过置于头皮上的磁线圈产生的磁脉冲传递高密度电流,改变皮质的兴奋性^[15]。Boonzaier等^[16]报道rTMS对小型啮齿动物卒中后神经功能有保护作用。临床上,对意识障碍病人实施rTMS,发现左大脑中动脉收缩期峰值速度和平均血流速度明显增加,同时使颅内血流重新分布^[17]。rTMS的刺激位置仍有争议,通常选择右侧前额叶背外侧皮层(dorsolateral prefrontal cortex, DLPFC),与网状结构有很强的联系,与持续觉醒和注意力的维持

doi:10.13798/j.issn.1009-153X.2023.02.025
基金项目:安徽省重点研究与开发计划项目(201904a07020108);安徽省高校自然科学研究重点项目(KJ2020A0851)
作者单位:230041 合肥,安徽省第二人民医院神经外科(赵鹏程、张永明)
通讯作者:张永明, E-mail: zymhf2966@163.com

有关^[18,19]。目前,意识障碍病人的 rTMS 治疗尚无具体、统一的标准,其有效性和安全性也有争议,其临床应用尚需更大规模的深入研究,包括设立严格的纳入和排除标准,仔细定义的意识评估方案以及刺激方案的实施。

2.2 经颅直流电刺激(transcranial direct current stimulation, tDCS)是将电极置于头盖骨上特定的感兴趣脑区上方,施加恒定的低幅度电流,促进自发神经元活动的瞬间极性依赖性改变^[20]。研究表明 tDCS 可引起刺激区内突触的改变,调节大脑的意识水平或促进认知功能恢复^[21];双侧 tDCS 可以局部调节神经元的活性和连通性^[22];tDCS 可调节局部脑血流量,增加 DLPFC 的灌注量,参与调节 DLPFC 与丘脑之间的功能联系^[23]。有学者提出将 tDCS 与人类神经成像相结合,以补充动物和身体的研究,并阐明 tDCS 是否以及如何影响神经功能^[24]。tDCS 的空间精度较差,为了弥补这一缺陷,最近的一个发展是引入了清晰度的 tDCS^[25]。总体而言,tDCS 是一种安全、简便、无创的脑刺激技术,治疗可靠,在促进认知增强和神经可塑性方面有很大的潜力,但同时也需要在基础实验中深入探讨其机制以及大样本的临床探究。

2.3 正中神经电刺激(median nerve electrical stimulation, MNES)是将一对扁平金属圆盘电极贴在手腕皮肤上产生通过正中神经轴突的电场和电流。研究表明右侧 MNES 促进 TBI 后昏迷大鼠前额叶皮质 5-HT 2A 受体表达,可改善大鼠意识状态^[26]。临床研究显示,MNES 改善意识障碍病人的意识水平^[27,28]。右侧 MNES 治疗意识障碍的一种安全、廉价、非侵入性的神经复苏方法,但缺乏大样本试验证明这种刺激方式的安全性和有效性。

总之,神经电刺激疗法治疗意识障碍正在多中心逐步开展,作为一种新兴的有发展前途的治疗方案,部分证明了其具有一定疗效,但受样本量少和实验设计缺陷的限制,依旧需要更深一步研究。同时,对有创刺激和无创刺激的疗效判断和刺激模式更多的是基于临床观察,缺少基础研究,需要更多的实验研究了解其具体作用机制,进而更好地应用于临床。

【参考文献】

[1] Thibaut A, Schiff N, Giacino J, *et al.* Therapeutic interventions in patients with prolonged disorders of consciousness [J]. *Lancet Neurol*, 2019, 18(6): 600-614.
[2] Chen AJ, D'esposito M. Traumatic brain injury: from bench

to bedside [corrected] to society [J]. *Neuron*, 2010, 66(1): 11-14.
[3] Elias GJB, Loh A, Gwon D, *et al.* Deep brain stimulation of the brainstem [J]. *Brain*, 2021, 144(3): 712-723.
[4] 钟琳阳,江健,方龙君,等. 丘脑深部电刺激对脑外伤昏迷大鼠意识状态及前额叶皮质 Orexins 受体 OX1R 表达的影响[J]. *南昌大学学报(医学版)*, 2020, 60(4): 1-5.
[5] Lemaire JJ, Sontheimer A, Pereira B, *et al.* Deep brain stimulation in five patients with severe disorders of consciousness [J]. *Ann Clin Transl Neurol*, 2018, 5(11): 1372-1384.
[6] 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.
[7] Wu M, Komori N, Qin C, *et al.* Roles of peripheral terminals of transient receptor potential vanilloid-1 containing sensory fibers in spinal cord stimulation-induced peripheral vasodilation [J]. *Brain Res*, 2007, 1156(7): 80-92.
[8] Choi YH, Lee SU. Enhancement of brain plasticity and recovery of locomotive function after lumbar spinal cord stimulation in combination with gait training with partial weight support in rats with cerebral ischemia [J]. *Brain Res*, 2017, 1662(5): 31-38.
[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] Xu Y, Li P, Zhang S, *et al.* Cervical spinal cord stimulation for the vegetative state: a preliminary result of 12 cases [J]. *Neuromodulation*, 2019, 22(3): 347-354.
[11] Takahashi H, Shiramatsu TI, Hitsuyu R, *et al.* Vagus nerve stimulation (VNS)-induced layer-specific modulation of evoked responses in the sensory cortex of rats [J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 8932-8941.
[12] Cao B, Wang J, Shahed M, *et al.* Vagus nerve stimulation alters phase synchrony of the anterior cingulate cortex and facilitates decision making in rats [J]. *Sci Rep*, 2016, 6(12): 35135-35144.
[13] Briand MM, Gosseseries O, Staumont B, *et al.* Transcutaneous auricular vagal nerve stimulation and disorders of consciousness: a hypothesis for mechanisms of action [J]. *Front Neurol*, 2020, 11(8): 933-948.
[14] Noe E, Ferri J, Colomer C, *et al.* Feasibility, safety and efficacy of transauricular vagus nerve stimulation in a cohort of patients with disorders of consciousness [J]. *Brain*

Stimul, 2020, 13(2): 427-429.

[15] Stultz DJ, Osburn S, Burns T, *et al.* Transcranial magnetic stimulation (TMS) safety with respect to seizures: a literature review [J]. Neuropsychiatr Dis Treat, 2020, 16(12): 2989-3000.

[16] Boonzaier J, Van Tilborg GF, Neggers SFW, *et al.* Noninvasive brain stimulation to enhance functional recovery after stroke: studies in animal models [J]. Neurorehabil Neural Repair, 2018, 32(11): 927-940.

[17] Hong Y, Liu Q, Peng M, *et al.* High-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation improves functional recovery by inhibiting neurotoxic polarization of astrocytes in ischemic rats [J]. J Neuroinflammation, 2020, 17(1): 150-166.

[18] Ge X, Zhang Y, Xin T, *et al.* Effects of 10 Hz repetitive transcranial magnetic stimulation of the right dorsolateral prefrontal cortex in the vegetative state [J]. Exp Ther Med, 2021, 21(3): 206-214.

[19] Xia X, Bai Y, Zhou Y, *et al.* Effects of 10 Hz repetitive transcranial magnetic stimulation of the left dorsolateral prefrontal cortex in disorders of consciousness [J]. Front Neurol, 2017, 8(3): 182-204.

[20] Feng XJ, Huang YT, Huang YZ, *et al.* Early transcranial direct current stimulation treatment exerts neuroprotective effects on 6-OHDA-induced Parkinsonism in rats [J]. Brain Stimul, 2020, 13(3): 655-663.

[21] Cavaleiro C, Martins J, Goncalves J, *et al.* Memory and cognition-related neuroplasticity enhancement by transcranial direct current stimulation in rodents: a systematic review [J]. Neural Plast, 2020, 25(2): 479-501.

[22] Boonzaier J, Straathof M, Ardesch DJ, *et al.* Activation response and functional connectivity change in rat cortex after bilateral transcranial direct current stimulation--an exploratory study [J]. J Neurosci Res, 2021, 99(5): 1377-1389.

[23] Li S, Dong X, Sun W, *et al.* Effects of transcranial direct current stimulation on patients with disorders of consciousness after traumatic brain injury: study protocol for a randomized, double-blind controlled trial [J]. Trials, 2019, 20(1): 596-605.

[24] Rudroff T, Workman CD, Fietsam AC, *et al.* Imaging transcranial direct current stimulation (tDCS) with positron emission tomography (PET) [J]. Brain Sci, 2020, 10(4): 236-252.

[25] Zhang R, Zhang L, Guo Y, *et al.* Effects of high-definition transcranial direct-current stimulation on resting-state functional connectivity in patients with disorders of consciousness [J]. Front Hum Neurosci, 2020, 14(23): 560-586.

[26] 杜青,冯珍.正中神经电刺激脑外伤昏迷大鼠前额叶皮质 5-HT 2A 受体表达的实验研究[J].中国康复医学杂志,2017,32(3):253-257.

[27] 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(1): 311-318.

[28] 陶敏,马彦霖,陈礼娜.右侧正中神经电刺激对大面积脑梗死意识障碍患者促醒作用的临床观察[J].中外医学研究,2019,17(4):135-136.

(2021-05-08 收稿,2021-08-24 修回)

(上接第 134 页)

[14] 马召儒,王晓崇,魏晓明,等.显微血管减压术治疗老年原发性三叉神经痛的疗效[J].中国临床神经外科杂志,2020,25(8):554-556.

[15] Lee JH, Lee JM, Choi CH. Personal experience with microvascular decompression and partial sensory rhizotomy for trigeminal neuralgia [J].Yeungnam Univ J Med, 2021, 38(3): 202-207.

[16] 孙红山,赵帅杰,王昊,等.显微血管减压术联合三叉神经感觉根部分切断术治疗伴静脉压迫的原发性三叉神经痛[J].中国临床神经外科杂志,2019,24(8):198-499.

[17] Tan LA, Moftakhar R, Lopes DK. Treatment of a ruptured vertebrobasilar fusiform aneurysm using pipeline embolization device [J]. J Cerebrovasc Endovasc Neurosurg, 2013, 15(1): 30-33.

[18] Ozdemir B, Kelly CM, Levitt MR, *et al.* Endovascular stent-coiling of a giant basilar artery aneurysm through a previous radial artery bypass [J]. J Clin Neurosci, 2018, 51: 100-102.

[19] van Oel LI, van Rooij WJ, Sluzewski M, *et al.* Reconstructive endovascular treatment of fusiform and dissecting basilar trunk aneurysms with flow diverters, stents, and coils [J]. AJNR Am J Neuroradiol, 2013, 34(3): 589-595.

[20] He X, Duan C, Zhang J, *et al.* The safety and efficacy of using large woven stents to treat vertebrobasilar dolichoectasia [J]. NeuroIntervent Surg, 2019, 11: 1162-1166.

(2021-06-03 收稿,2021-10-10 修回)