右正中神经刺激对创伤性颅脑损伤所致意识障碍的影响

赵 坤, 刘爱贤

首都医科大学附属北京康复医院, 北京 100144

收稿日期: 2020-03-17; 接受日期: 2020-04-27

基金项目: 中央级公益性科研院所基本科研业务费专项资金项目(2015CZ-4); 首都医科大学附属北京康复医院

2019-2021 年科技发展临床研究培育专项-青年项目类(2019-027)

DOI: 10.3724/SP.J.1329.2020.03005

开放科学(资源服务)标识码(OSID):

摘要 **目的:**探讨右正中神经刺激对创伤性颅脑损伤所致意识障碍的临床疗效及对预后的影响。**方法:**将入选的 92 例患者按照随机数字表分为对照组和试验组, 每组 46 例。对照组采用常规促醒疗法, 试验组在对照组的基础上联合右正中神经刺激治疗。比较 2 组治疗前后神经递质水平、脑血流动力学、临床评分、不良反应和预后情况。**结果:**治疗前 2 组神经递质水平、脑血流动力学、临床评分比较差异无统计学意义($P>0.05$); 治疗后 2 组去甲肾上腺素(NE)、多巴胺(DA)、平均血流速度(VM)、血流流动速度(VS)、脑电图(EEG)评分、听觉脑干诱发电位(ABR)、格拉斯哥昏迷量表(GCS)均上升($P<0.05$), 试验组均高于对照组($P<0.05$); 2 组 β -内啡肽(β -EP)、搏动指数(PI)均下降($P<0.05$), 且试验组低于对照组, 2 组比较差异均有统计学意义($P<0.05$)。2 组不良反应发生率比较差异无统计学意义($P>0.05$)。试验组预后情况优于对照组($P<0.05$)。**结论:**右正中神经刺激对创伤性颅脑损伤所致意识障碍患者有积极的促醒作用, 可调节神经递质释放, 改善脑血流量和脑电活动, 降低致残率。

关键词 创伤性颅脑损伤; 意识障碍; 右正中神经刺激; 预后

创伤性颅脑损伤是临床常见危急重症之一, 主要由外界暴力作用于头部所致。近年来随着医疗技术的进步, 严重创伤性颅脑损伤的死亡率明显降低, 但大部分存活者出现程度不一的意识障碍, 明显影响患者的生活质量^[1]。既往研究报道, 长期意识障碍容易增加尿道感染、肺部感染等并发症风险, 导致不良预后^[2]。目前创伤性颅脑损伤所致意识障碍缺乏特异性的促醒药物治疗, 临床研究表明神经刺激在意识障碍治疗中有一定的疗效^[3]。其中右正中神经刺激具有无创、操作简便、毒副作用少等特点, 能够激活神经核团, 增加局部脑血流量和脑电活动, 近年来已广泛开展于意识障碍的促醒治疗^[4]。动物试验也证实右正中神经刺激可增强意识障碍大鼠的兴奋性, 减少植物状态小鼠的昏迷时长, 减少并

发症^[5]。尽管右正中神经刺激在意识障碍中的作用已有报道, 但缺乏系统研究。本研究主要分析右正中神经刺激在创伤性颅脑损伤所致意识障碍中的临床疗效及对预后的影响, 并研究可能的作用机制。

1 临床资料

1.1 病例选择标准

1.1.1 纳入标准 ① 头部伴明确外伤史, 经 CT、MRI 等检查确诊为颅脑损伤, 且处于意识障碍状态; ② 生命体征平稳, 且颅内情况平稳; ③ 格拉斯哥昏迷指数(GCS)3~8 分; ④ 意识障碍时间 3~7 d; ⑤ 年龄 22~62 岁^[6]。

1.1.2 排除标准 ① 其他所致意识障碍因素; ② 严重脑萎缩、脑积水; ③ 严重心律失常; ④ 重要脏器

引用格式: 赵坤, 刘爱贤. 右正中神经刺激对创伤性颅脑损伤所致意识障碍的影响[J]. 康复学报, 2020, 30(3): 192-196.

ZHAO K, LIU A X. Effect of right median nerve stimulation on clinical efficacy and prognosis of patients with consciousness disorder caused by traumatic brain injury [J]. Rehabilitation Medicine, 2020, 30(3): 192-196.

DOI: 10.3724/SP.J.1329.2020.03005

功能衰竭;⑤ 既往严重慢性疾病史;⑥ 精神障碍疾病史;⑦ 近期接受抗癫痫、抑郁等抗精神药物治疗;⑧ 妊娠或哺乳阶段妇女。

1.2 一般资料

选择 2017 年 3 月—2019 年 1 月在我院接受治疗的 92 例创伤性颅脑损伤所致意识障碍患者,依据随机数字表法将 92 例患者从 1 号开始编号至 92 号,于随机数字表中的任一行任一列开始,以此

读取 3 位数作为随机数录入编号下面;再将全部选出的随机数从小到大进行编序号(随机数相同的按照先手顺序编号),记录在第 3 行;规定序号 1~46 为对照组,序号 47~86 为试验组,每组 46 例。本研究均征得所有患者家属知情同意,且通过医院伦理委员会批准(2020bkkyLW003)。2 组一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$),见表 1。

表 1 2 组一般资料比较

Table 1 Comparison of general data between two groups

组 别	例数	性别($n, \%$)		受损原因($n, \%$)		
		男	女	坠落伤	交通伤	其他
对照组	46	26(56.52)	20(43.48)	15(32.61)	29(63.04)	2(4.35)
试验组	46	22(47.83)	24(52.17)	18(39.13)	24(52.17)	4(8.70)
χ^2 值		0.392		1.411		
P 值		0.531		0.494		

组 别	例数	损失类型($n, \%$)		年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	颅内压($\bar{x} \pm s$, mmHg)	意识障碍时间($\bar{x} \pm s$, d)
		颅内血肿	脑挫裂伤			
对照组	46	21(45.65)	25(54.35)	38.19 $\pm$ 6.32	28.91 $\pm$ 2.42	4.14 $\pm$ 0.48
试验组	46	18(39.13)	28(60.87)	37.68 $\pm$ 7.54	29.39 $\pm$ 2.16	4.25 $\pm$ 0.41
χ^2 值		0.178		0.352	1.004	1.182
P 值		0.673		0.726	0.318	0.240

2 方 法

2.1 治疗方法

2.1.1 对照组 予以常规促醒康复治疗,包含促醒药物、高压氧、运动、嗅觉、触觉、视觉及听觉刺激等;并在此基础上予以针灸治疗。选穴:百会、四神聪、内关和阴郄穴,其中四神聪均向百会方向斜刺,快速捻转 200 次/min 以上;内关和阴郄穴均直刺,予提插捻转法,留针 30 min。每天 1 次,4 周为 1 个疗程。

2.1.2 试验组 在对照组基础上联合右正中神经刺激治疗,于患者右前臂腹侧腕横纹上 2 m 处放置皮肤电极,另一极放置于鱼际处,选择方波,频率设置为 40 Hz,刺激强度 20 mA,波宽 300 ms,每 1 min 工作 20 s,静息 40 s,每天进行电刺激 8 h,持续治疗 4 周。

2.2 观察指标

于治疗前及治疗 4 周时采集患者脑脊液,用放射免疫法检测去甲肾上腺素(norepinephrine, NE)、多巴胺(dopamine, DA)和 β -内啡肽(β -endorphin, β -EP)浓度。于治疗前及治疗 3 个月时采用经颅多普勒超声测定大脑动脉收缩期平均血流速度(mean

blood flow velocity, VM)、血流流动速度(blood flow velocity, VS)和搏动指数(pulsatility index, PI)。临床评分于治疗前及治疗 3 个月时进行,脑电图(electroencephalogram, EEG)评分按照 EEG 二分法进行。听觉脑干诱发电位(auditory brainstem response, ABR)评分分为重度异常、中度异常、轻度异常及正常,分别记为 1、2、3、4 分。格拉斯哥昏迷量表(Glasgow Coma Scale, GCS)评分包含运动、语言、睁眼 3 个方面,3~8 分表示重度昏迷,9~12 分表示中度昏迷,13~44 分表示轻度昏迷。预后评价于治疗后 6 个月依据格拉斯哥结局评价(Glasgow Outcome Scale, GOS)进行,5 分表示恢复良好,4 分表示中度残疾,3 分表示重度残疾,2 分表示植物状态,1 分表示死亡^[7-8]。

2.3 统计学方法

采用 SPSS 18.0 软件进行统计分析。计量资料服从正态分布用($\bar{x} \pm s$)表示,选用独立样本 t 检验;计数资料以($n, \%$)表示,用 χ^2 检验或连续矫正比较。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

3 结 果

3.1 2 组治疗前后神经递质水平比较

见表 2。

表 2 2 组治疗前后神经递质水平比较 ($\bar{x}\pm s$)
Table 2 Comparison of neurotransmitter levels before and after treatment between two groups ($\bar{x}\pm s$)

组 别	n	NE/(pg/mL)		DA/(pg/mL)		β-EP/(pmol/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	46	265.10±33.83	301.88±36.01 ¹⁾	261.07±29.75	281.77±35.27 ¹⁾	29.01±3.42	20.19±3.11 ¹⁾
试验组	46	277.94±30.12	341.03±40.29 ¹⁾²⁾	254.86±32.16	301.86±39.14 ¹⁾²⁾	27.88±3.81	14.03±2.16 ¹⁾²⁾

注:与治疗前比较,1) $P<0.05$;与对照组比较,2) $P<0.05$ 。
Note: Compared with before treatment, 1) $P<0.05$; Compared with the control group, 2) $P<0.05$.

3.2 2 组治疗前后脑血流动力学比较 见表 3。

表 3 2 组治疗前后脑血流动力学比较 ($\bar{x}\pm s$)
Table 3 Comparison of cerebral hemodynamics before and after treatment between two groups ($\bar{x}\pm s$)

组 别	n	VM/(cm/s)		VS/(cm/s)		PI	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	46	46.12±4.28	52.18±6.21 ¹⁾	81.73±12.15	87.45±12.18 ¹⁾	0.63±0.08	0.57±0.07 ¹⁾
试验组	46	44.83±4.79	58.03±7.95 ¹⁾²⁾	83.19±10.34	94.01±14.19 ¹⁾²⁾	0.65±0.07	0.51±0.06 ¹⁾²⁾

注:与治疗前比较,1) $P<0.05$;与对照组比较,2) $P<0.05$ 。
Note: Compared with before treatment, 1) $P<0.05$; Compared with the control group, 2) $P<0.05$.

3.3 2 组治疗前后临床评分比较 见表 4。

表 4 2 组治疗前后临床评分比较 ($\bar{x}\pm s$) 分
Table 4 Comparison of clinical scores before and after treatment between two groups ($\bar{x}\pm s$) Scores

组 别	n	EEG		ABR		GCS	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	46	2.69±0.31	7.73±1.08 ¹⁾	1.21±0.18	2.75±0.32 ¹⁾	6.17±0.85	8.95±1.29 ¹⁾
试验组	46	2.56±0.39	9.58±1.42 ¹⁾²⁾	1.25±0.15	3.48±0.47 ¹⁾²⁾	6.49±0.81	12.01±1.65 ¹⁾²⁾

注:与治疗前比较,1) $P<0.05$;与对照组比较,2) $P<0.05$ 。
Note: Compared with before treatment, 1) $P<0.05$; Compared with the control group, 2) $P<0.05$.

3.4 2 组不良反应比较 脑发作综合征发生,2 组间总发生率比较差异无统计学意义($P>0.05$),见表 5。

表 5 2 组不良反应比较 (n,%)
Table 5 Comparison of adverse reactions between two groups (n,%)

组 别	例数	肺部感染	消化道出血	颅内出血	间脑发作综合征	发生率
对照组	46	5(10.87)	3(6.52)	1(2.17)	2(4.35)	11(23.91)
试验组	46	3(6.52)	1(2.17)	2(4.35)	1(2.17)	7(15.22)
χ ² 值		0.137	0.261	0.000	0.000	0.622
P 值		0.711	0.609	1.000	1.000	0.430

3.5 2 组预后情况比较 试验组预后情况优于对照组($P<0.05$),见表 6。

表 6 2 组预后情况比较 (n,%)
Table 6 Comparison of prognosis between the two groups (n,%)

组 别	例数	恢复良好	轻度残疾	重度残疾	植物状态	死亡
对照组	46	12(26.09)	14(30.43)	13(28.26)	5(10.87)	2(4.35)
试验组	46	25(54.34)	8(17.39)	9(19.56)	3(6.52)	1(2.17)
u 值				2.411		
P 值				0.016		

4 讨 论

近年来,创伤性颅脑损伤的发生率呈上升趋势,颅脑损伤后大部分患者有一定程度的意识障碍,部分患者可处于长期昏迷或植物状态,已成为影响患者生存质量的主要原因^[9]。调查研究显示,意识障碍时间和创伤性颅脑损伤患者死亡率呈正相关。因此对创伤性颅脑损伤意识障碍进行促醒,并恢复其功能,能够降低患者致残率及死亡率^[1]。高压氧是目前较为有限的促醒疗法之一,但创伤性颅脑损伤患者早期容易合并一定程度的活动性出血、高热等症状,故高压氧的应用有一定限制^[10]。

意识障碍属中医“厥证”“昏厥”范畴,针刺可加快机体血液循环,增加脑内侧支循环,增强脑细胞的供氧、供血能力,促进坏死神经元周边区水肿,利于星形胶质细胞增殖,促进功能恢复。相关研究报道,对于意识障碍患者给予醒脑开窍针法能够明显降低患者脑氧利用率,保持脑氧供需平衡^[11]。百会和四神聪穴主醒脑开窍,辅以内关和阴郄穴养心调神、活血养血、理气和中,诸穴合用,可达行气活血、疏通经络、醒脑开窍之功^[12]。本研究结果显示,对照组治疗后恢复良好率相对较低,提示其临床疗效仍有待提高。

现代康复理论研究表明,创伤性颅脑损伤后中枢系统的功能具有可塑性和重组能力,适当刺激后有利于神经的再次支配^[13]。近年来,神经电刺激疗法在意识障碍促醒的基础研究和应用上有一定进步。深部脑刺激、迷走神经电刺激作为有创疗法,其疗效尚未明确,且缺乏大样本、多中心数据。右正中神经为中枢神经系统的外周门户,而右正中神经刺激作为周围神经刺激技术,其操作简便、安全无创,近年来其对颅脑损伤后意识障碍的促醒效果已有研究报道,但作用机制尚未明确^[14]。右正中神经刺激能够作用于脑干网状上行激活系统,保持大脑皮质的兴奋状态,刺激大脑皮质各部神经元,促进乙酰胆碱的释放,维持大脑皮质的觉醒状态^[15]。王士强等^[16]研究证实,右正中神经刺激不仅有利于有害物质的清除,且可促进神经细胞营养物质运输,促进受损脑组织的修复,利于意识恢复。神经递质在维持意识清醒上有重要作用,NE 蓝斑神经元在觉醒时的活性较高,其激动剂可促进觉醒,抑制睡眠^[17]。DA 通路主要调控觉醒、运动、执行行为等功能,通过增强 DA 浓度能够利于患者认知及觉醒状态的改善。 β -EP 为强烈的阿片受体激动剂,能够抑制中枢

及外周神经递质的释放及神经元的电生理活性,导致中枢神经系统紊乱,加剧病情,其水平和患者意识障碍程度呈正相关。本研究结果显示,实验组经右正中神经刺激后 NE、DA 水平相对较高, β -EP 水平明显下降,提示其可调节机体神经递质的分泌,可能是促进苏醒的机制之一。

有关研究报道,右正中神经刺激可显著改善意识障碍患者大脑中动脉、椎-基底动脉的血流灌注,增加脑干血供量,减轻脑组织缺血缺氧状态,促进网状结构功能的恢复,从而促进昏迷患者的觉醒^[18]。进一步分析发现,实验组治疗后脑血流动力学显著改善,提示右正中神经刺激能够改善血流灌注量,为意识障碍患者的促醒治疗提供条件。客观的神经生理学指标能够辅助意识障碍患者促醒治疗的疗效评价,ABR 较视觉诱发电位、体感诱发电位更为成熟,是评价脑干功能的有效指标^[19]。EEG 的波形改变和患者意识状态有直接关联,可反映大脑皮质活动情况,与 ABR 结合能够更为直观、准确地反映患者意识障碍恢复情况。GCS 评分是临床上评价患者昏迷程度的典型指标,有较高的信效度。本研究数据显示,2 组治疗后患者 ABR、EEG 及 GCS 评分均有改善,且试验组变化更为明显,提示右正中神经刺激在创伤性颅脑损伤所致意识障碍患者中的促醒作用^[20]。安全性显示,2 组均有少数患者发生不良反应,但试验组发生率较对照组无显著差异,表明其安全性高,未增加患者的不良反应。预后情况分析发现,试验组恢复良好率较对照组高,说明其在创伤性颅脑损伤所致意识障碍预后改善中有一定优势。

综上所述,右正中神经刺激对创伤性颅脑损伤所致意识障碍患者有积极的促醒作用,可调节神经递质释放,改善脑血流量和脑电活动,降低致残率。

参考文献

- [1] KONDRATEVA E A, KONDRATEV S A, IVANOVA N E. Muscle weakness with no signs of polyneuropathy in patients with prolonged disturbance of consciousness. Case report [J]. *Anesteziol Reanimatol*, 2016, 61(2): 151-154.
- [2] DHAMAPURKAR S K, WILSON B A, ROSE A, et al. Does a regular Wessex Head Injury Matrix assessment identify early signs of infections in people with prolonged disorders of consciousness? [J]. *Brain Inj*, 2018, 32(9): 1103-1109.
- [3] PRUITT D T, SCHMID A N, KIM L J, et al. Vagus nerve stimulation delivered with motor training enhances recovery of function after traumatic brain injury [J]. *J Neurotrauma*, 2016, 33(9): 871-879.
- [4] 杨春生, 陈祯, 王宝兰. 正中神经电刺激治疗意识障碍患者有效性的 Meta 分析 [J]. *中国康复*, 2016, 31(2): 134-137.
- [5] NEREN D, JOHNSON M D, LEGON W, et al. Vagus nerve stim-

- ulation and other neuromodulation methods for treatment of traumatic brain injury [J]. *Neurocrit Care*, 2016, 24(2): 308–319.
- [6] 江基尧, 高国一, 库珀. 颅脑创伤性昏迷诊断与治疗[M]. 上海: 第二军医大学出版社, 2008: 1–3.
- [7] 倪朝民. 神经康复学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 1–5.
- [8] MCMILLAN T, WILSON L, PONSFORD J, et al. The Glasgow Outcome Scale– 40 years of application and refinement [J]. *Nat Rev Neurol*, 2016, 12(8): 477–485.
- [9] HONDA Y, SORIMACHI T, MOMOSE H, et al. Chronic subdural haematoma associated with disturbance of consciousness: significance of acute-on-chronic subdural haematoma [J]. *Neurol Res*, 2015, 37(11): 985–992.
- [10] 郝亚华, 梁英, 李小彦. 高压氧治疗颅脑损伤致昏迷患者的疗效观察[J]. *中国药物与临床*, 2017, 17(2): 242–243.
- [11] 李佳诺, 孙忠人, 尹洪娜, 等. 针刺对颅脑损伤后相关因素影响的动物实验研究进展[J]. *针灸临床杂志*, 2017, 33(6): 74–77.
- [12] 马杰, 李俊, 熊左隽, 等. 醒脑开窍针法结合推拿手法治疗脑出血恢复期的临床对照观察[J]. *湖北中医药大学学报*, 2016, 18(5): 104–106.
- [13] 李仕卓, 郑仲贤, 詹伟传, 等. 脑干反射对重型颅脑损伤长期意识障碍的清醒预测及预后评估[J]. *海南医学*, 2016, 27(10): 1611–1613.
- [14] 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(12): 2457–2458.
- [15] 丁锦荣, 吴德模, 管义祥, 等. 正中神经电刺激对急性颅脑损伤昏迷患者脑血流及促醒效果的影响[J]. *创伤外科杂志*, 2018, 20(12): 884–886.
- [16] 王士强, 麦浩坚, 钟新云, 等. 右正中神经电刺激对脑损伤术后昏迷患者催醒的临床研究[J]. *热带医学杂志*, 2015, 15(4): 527–529.
- [17] 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.
- [18] LOPEZ-ROLON A, VOGLER J, HOWELL K. Severe disorders of consciousness after acquired brain injury: A single-centre long-term follow-up study [J]. *Neurorehabilitation*, 2017, 40(4): 509–517.
- [19] 张赛, 董月青. 重视创伤性脑损伤后意识障碍患者的早期电生理评估[J]. *中华创伤杂志*, 2016, 32(6): 485–488.
- [20] 游文栋, 唐琪临, 王磊, 等. 右正中神经电刺激对颅脑创伤昏迷患者脑电活动的影响[J]. *中华创伤杂志*, 2016, 32(2): 120–123.

Effect of Right Median Nerve Stimulation on Clinical Efficacy and Prognosis of Patients with Consciousness Disorder Caused by Traumatic Brain Injury

ZHAO Kun, LIU Aixian

Beijing Rehabilitation Hospital, Capital Medical University, Beijing 100144, China

ABSTRACT Objective: To investigate the clinical effect of right median nerve stimulation on consciousness disorder caused by traumatic brain injury and its influence on prognosis. **Methods:** A total of 92 patients were divided into control group and experimental group according to random number table method, with 46 cases in each group. The control group was given conventional wake-up promotion therapy, while the experimental group was given right median nerve stimulation therapy on the basis of that in the control group. The levels of neurotransmitters, cerebral hemodynamics, clinical scores, adverse reactions and prognosis before and after treatment were compared between the two groups. **Results:** Before treatment, there was no significant difference in neurotransmitter level, cerebral hemodynamics and clinical score between the two groups ($P>0.05$). After treatment, norepinephrine (NE), dopamine (DA), mean blood flow velocity (VM), blood flow velocity (VS), electroencephalogram (EEG) score, auditory brainstem response (ABR), and Glasgow Coma Scale (GCS) increased in both groups ($P<0.05$), and the above indexes in the experimental group were higher than those in the control group ($P<0.05$). The β -endorphin (β -EP) and pulsatility index (PI) of the two groups decreased ($P<0.05$), while that of the experimental group was lower than that of the control group, with statistically significant difference ($P<0.05$). There was no significant difference in the incidence of adverse reactions between the two groups ($P>0.05$). The prognosis of the experimental group was better than that of the control group ($P<0.05$). **Conclusion:** Right median nerve stimulation has a positive wake-up promoting effect on patients with consciousness disorders caused by traumatic brain injury. It can regulate neurotransmitter release, improve cerebral blood flow and brain electrical activity, and reduce disability rate.

KEY WORDS traumatic brain injury; awareness disorder; right median nerve stimulation; prognosis

DOI: 10.3724/SP.J.1329.2020.03005