

· 综述 ·

正中神经电刺激对持续性植物状态患者促醒作用的研究

贾功伟 宋琦 许川山 虞乐华

持续性植物状态 (persistent vegetative state, PVS) 是一种特殊的意识障碍,由 Jennett 等^[1]于 1972 年首次提出。中华医学会急诊医学学会意识障碍专业组将 PVS 定义为“一种特殊的意识障碍,主要表现为对自身和外界的认知功能完全丧失,能睁眼,有睡眠-觉醒周期,下丘脑和脑干功能基本保存”。各种原因引起的颅脑损伤是造成 PVS 最常见的原因。近年来随着诊疗技术及重症监护技术的发展,使急诊患者死亡率明显降低,同时也带来了一个新的医学和社会问题,即大量 PVS 患者的出现给家庭和社会造成巨大负担。因此, PVS 的治疗已成为国内外重点关注的问题。

由于多年来对 PVS 患者没有统一认识,缺乏统一的诊断标准^[2],加之目前对 PVS 的发病机制和病理尚未完全阐明,因此治疗方法各异。但通过医务工作者的努力,也探索出许多治疗 PVS 的有效方法。这些方法包括药物治疗、针灸治疗、运动疗法、神经电刺激治疗、环境刺激治疗等^[3]。

自从 1982 年颈部脊髓电刺激 (cervical spinal cord stimulation, cSCS) 应用于催醒 PVS 患者以来,神经电刺激促醒 PVS 患者已较多地应用于临床。神经电刺激包括脊髓电刺激 (spinal cord stimulation, SCS), 深部脑刺激 (deep brain stimulation, DBS) 及周围神经电刺激。周围神经电刺激又包括正中神经电刺激 (median nerve stimulation, MNS)、迷走神经电刺激 (vagus nerve stimulation, VNS) 等。王培东等^[4]应用 cSCS 治疗 PVS 患者 6 例,治疗后患者的肌张力均改善,1 例能生活自理。DBS 则是通过立体定向技术将针状电极置入非特异丘脑核和/或中脑网状系统核, Yamamoto 等^[5]应用 DBS 治疗 PVS 患者 21 例,治疗后 8 例能与他人交流,但其中 7 例仍需长期卧床。而与 SCS、DBS 相比, MNS 具有非创伤性、无并发症、易操作且费用低廉等优点,已成为目前主要的神经电刺激促醒手段。动物实验已经证明, MNS 能够提高意识障碍大鼠的兴奋性,对昏迷状态有促醒作用^[6]。有临床研究证明, MNS 可以缩短 PVS 患者的昏迷时间和减少致残率,提高患者的生活质量^[7]。近年来,随着 MNS 广泛应用于 PVS 患者的促醒治疗,对其治疗参数的选择和治疗机制的认识也越来越深入。

正中神经电刺激参数的选择

MNS 目前多采用脉宽为 10~20 ms、频率为 50~150 Hz、电流强度为 4~20 mA 的低频脉冲电流刺激正中神经,以引起拇指轻微抽动为宜,每日治疗 1 次,每次 30 min,每周 6 次,2 周为 1 个疗程,治疗 4~6 个疗程^[8]。也可采用脉宽为 300 ms、频率为 40 Hz、电流强度为 15~20 mA 的低频脉冲电流刺激正中神经,每天 8 h,持续 14 d^[9]。

正中神经电刺激的机制

一、增加脑血流量

在人体内,脑是对缺血缺氧最为敏感和最易受损的器官。全脑缺血 1 min,脑内 ATP 含量即降低 90%,以海马、大脑皮质、小脑 Purkinje 细胞及基底核最为敏感。正常静止状态下,成年人脑血流量维持 750 ml/min。当脑血流降低至正常的 35% 以下时,脑 ATP 储存耗竭,脑自发电位和诱发电位消失,患者昏迷,脑电活动消失,但脑细胞仍保持活动。如果脑血流量进一步减少,神经细胞膜的离子泵受损,导致细胞水肿、坏死等损伤,形成局灶性脑缺血坏死区,有时可造成网状结构的破坏。徐彬彬等^[10]应用正中神经电刺激治疗颅脑损伤后昏迷患者,发现电刺激治疗时及治疗后患者脑血流灌注均增高,缺血病灶有不同程度缩小。同时有研究发现,颅脑损伤后 PVS 患者的脑血流速度变慢, MNS 治疗后 PVS 患者脑平均血流速度加快。脑血流速度加快和脑血流量的增加,可增强供血供氧的能力,减轻坏死区的脑水肿,挽救濒临失去功能的神经元,从而促进神经网络的重建,使患者苏醒^[11]。

二、对神经递质的影响

PVS 患者由于下丘脑、大脑等受到损害,严重影响了神经-内分泌-免疫系统间的联系。神经冲动的传导主要是靠神经递质作用于受体而起作用的,而脑损伤后,某些神经递质和受体紊乱,所有这些都可能是 PVS 的成因之一。正中神经电刺激可引起这些神经递质的明显变化,可能是其促醒机制。

1. β -内啡肽:在生理情况下, β -内啡肽 (β -endorphin, β -EP) 广泛存在于垂体、下丘脑、大脑皮质、海马回、杏仁核、脑干、血浆和脑脊液中,尤以垂体和下丘脑含量最高。 β -EP 的分泌和释放受下丘脑-垂体-肾上腺轴的调节,而应激是促进 β -EP 分泌及释放的重要因素。 β -EP 可以通过调节细胞膜通透性、刺激血管内皮细胞分泌血浆内皮素等机制使局部神经细胞缺血、缺氧甚至坏死。国内外学者研究发现,急性颅脑损伤以后,血浆及脑脊液中 β -EP 含量明显升高,其升高程度与伤情轻重及意识障碍程度呈正相关, β -EP 含量可反映患者的预后^[12,13]。虽然也有学者认为急性颅脑损伤后脑脊液中 β -EP 含量的升高程度与患者的预后无正相关,但是仍然认为 β -EP 的明显升高是存在的^[14]。徐彬彬等^[10]应用 MNS 治疗颅脑损伤后 PVS 患者,发现治疗后患者脑脊液中 β -EP 含量明显下降。MNS 通过抑制 β -EP 的释放,逆转其对中枢神经系统的抑制,减轻局部神经细胞的缺血、缺氧,促进患者的苏醒。

2. 多巴胺:多巴胺能神经细胞群主要位于中脑和间脑。脑损伤后可引起中枢多巴胺能神经元及其通路破坏,导致多巴胺合成减少和儿茶酚胺神经冲动传导受影响。多巴胺的减少是造成 PVS 的原因之一^[15]。既往有学者对植物状态患者进行电刺激治疗,发现治疗后脑脊液中多巴胺及其代谢产物二羟苯乙酸、高香草酸、5-羟吲哚乙酸增高,5-羟色胺水平降低,并且这些

作者单位:400010 重庆,重庆医科大学附属第二医院康复中心

通讯作者:虞乐华, Email: yulehuadoc@yahoo.com.cn

结果与临床症状改善有关^[16]。国内有研究发现,虽然 MNS 治疗对 PVS 患者有促醒作用,但治疗组治疗前、后脑脊液中多巴胺含量的变化与对照组比较,差异无统计学意义^[17]。因此,其确切机制有待以后进一步的研究。

三、直接兴奋大脑皮质及脑干网状结构

人类的意识状态取决于脑干网状结构的觉醒功能和大脑半球的认识功能。大脑半球任何局部的功能丧失或广泛的慢性损害,都可以导致不同程度的意识丧失^[18]。脑干网状结构的上行激活系统(ascending reticular activating system, ARAS)的正常活动可以激活皮质,并使之维持兴奋,使机体处于觉醒状态。MNS 就是经由正中神经-脊神经-颈髓-脑干-丘脑-皮质功能区传导通路对中枢神经系统进行刺激,形成新的神经传导通路,促使患者的苏醒。该治疗将周围神经电刺激信号传递到大脑半球运动-感觉功能区,利用人类手部功能定位在大脑皮质占据最大比例投影的特殊性质,使作用在正中神经的电信号在大脑皮质得到最大范围的投射面积,从而产生最强的治疗作用。

展 望

PVS 是由于大脑半球的严重损伤,导致皮质功能丧失而脑干功能相对完好,处于皮质下生存的一种临床综合征,其预后包括意识的恢复和功能的恢复,在其治疗过程中以促醒、改善认知功能为其首要目标。PVS 患者的良好预后将明显减轻患者家庭及社会的负担。虽然目前 MNS 对 PVS 患者的促醒机制并不是十分清楚,需要更多的动物实验及临床观察来探讨、证实,但其作为一种无创性治疗措施,已经被国内外学者证明有明显的促醒效果。我们有理由相信,随着研究的进一步深入,我们将完全认清其机制,充分发挥其治疗作用。

参 考 文 献

- [1] Jennett B, Plum F. Persistent vegetative state after brain damage. A syndrome in search of a name. *Lancet*, 1972, 1: 731-737.
- [2] Jennett B. The vegetative state. *J Neurosurg Psychiatry*, 2002, 73: 355-357.

- [3] 吴红瑛, 范建中. 持续性植物状态患者的促醒康复. *中国康复*, 2002, 17: 205-206.
- [4] 王培东, 杨德功, 郝孔志, 等. 颈部脊髓电刺激治疗持续性植物状态. *中华急诊医学杂志*, 2001, 10: 49-49.
- [5] Yamamoto T, Katayama Y. Deep brain stimulation therapy for a persistent vegetative state. *Neuropsychol Rehabil*, 2005, 15: 406-413.
- [6] 韩震, 周岱, 俞光第, 等. 神经电刺激治疗对大鼠中脑损伤后意识障碍的影响. *中华物理医学与康复杂志*, 2001, 23: 11-13.
- [7] Cooper EB, Scherder EJ, Cooper JB. Electrical treatment of reduced consciousness: experience with coma and Alzheimer's disease. *Neuropsychol Rehabil*, 2005, 15: 389-405.
- [8] 朱士文, 李义召, 岳寿伟, 等. 综合康复治疗持续性植物状态的临床研究. *中华物理医学与康复杂志*, 2005, 27: 624-626.
- [9] Peri CV, Shaffrev ME, Farace E, et al. Pilot study of electrical stimulation on median nerve in comatose severe brain injured patients: 3-month-outcome. *Brain Inj*, 2001, 15: 903-910.
- [10] 徐彬彬, 王中. 正中神经电刺激对颅脑损伤后昏迷病人促苏醒作用的临床研究. *中国校医*, 2006, 20: 14-17.
- [11] 续继军, 魏增华, 杨列美, 等. 正中神经电刺激对颅脑损伤后植物状态患者的促醒作用. *中国临床康复*, 2004, 8: 6040-6043.
- [12] 王兴木, 叶飞. 血 β -内啡肽检测及纳洛酮拮抗在颅脑损伤病人中的临床应用. *放射免疫学杂志*, 2005, 18: 46-47.
- [13] Guieu R, Devaux C, Albanese J, et al. Beta-endorphin in multiple trauma victims. *Can J Neurol Sci*, 1995, 22: 160-163.
- [14] Pasaoglu H, Inci Karakucuk E, Kurtsoy A, et al. Endogenous neuropeptides in patients with acute traumatic head injury, I: cerebrospinal fluid beta-endorphin levels are increased within 24 hours following the trauma. *Neuropeptides*, 1996, 30: 47-51.
- [15] 肖华, 徐如祥, 李金彩, 等. 持续性植物状态猫体内多巴胺变化的实验研究. *中华神经医学杂志*, 2006, 5: 531-532.
- [16] 张亚卓. 神经电刺激对昏迷及植物状态的影响. *国外医学神经医学神经外科学分册*, 1996, 23: 288-291.
- [17] 徐平, 刘惠祥, 王中, 等. 正中神经电刺激颅脑损伤后昏迷病人神经递质的变化. *齐齐哈尔医学院学报*, 2006, 27: 1548-1551.
- [18] 徐如祥, 肖华. 现代临床昏迷学. 北京: 军事医学科学出版社, 2003: 5.

(修回日期: 2007-06-11)

(本文编辑: 松 明)

· 消息 ·

中华医学会第十次全国物理医学与康复学学术会议征文通知

中华医学会第十次全国物理医学与康复学学术会议定于 2008 年 11 月 7 至 11 日在广州珠江宾馆召开。本次会议的主题是“继往开来, 共创物理医学与康复学新时代”, 将邀请国内外著名专家就康复医学领域的热点问题作专题演讲; 评选优秀论文; 搭建学术平台, 交流学科发展思路; 举办先进设备展览。本次会议由中华医学会物理医学与康复学分会主办, 广东省医学会物理医学与康复学分会承办, 诚挚邀请物理医学与康复科、康复医学科、理疗科、骨科、神经内科、神经外科、老年医学科及其它相关学科的医生、治疗师、护士参加。

征文范围: 神经系统疾病康复、骨与关节疾病康复、心肺疾病的康复、儿童脑瘫的康复、语言、吞咽与认知障碍的康复; 针灸、按摩、各种自然及人工物理因子的应用; 疼痛、痉挛的评估与治疗; 矫形器的制作与应用等康复实践方面的成功经验; 社区康复的理论与实践; 学科建设和建设、康复医学教育及康复护理; 康复理疗仪器设备的研制与应用等。**征文要求:** 论文摘要 1 份, 800 ~ 1000 字。要求科学性强, 数据真实可靠, 文字表达准确精炼, 稿件请注明单位名称、作者姓名及通讯地址、邮编、E-mail 地址。**文稿格式:** Word 文档格式, 文件名以文章题目命名。第 1 行文题, 字号为宋体小三加粗, 第 2 行作者及工作单位, 通讯地址, 联系电话及 E-mail 地址, 第 3 行论文摘要(包括目的、方法、结果和结论), 字号为宋体小 4 号字, “目的”、“方法”、“结果”和“结论”等字加粗。**投稿方式:** 请以网上在线方式投稿, 投稿网址为 www.capmr.org, 或电子邮件投稿, 电子邮箱为: zjhong@fimmu.com。邮件主题为“广州全国年会投稿”。非电子邮件投稿恕不接收。**优秀论文:** 本次大会将分别设中英文优秀论文一、二、三等奖若干名。参加优秀论文评选的作者报送 4000 字以内中文或英文全文 2 份和电子邮件文稿, 来稿注明“优秀论文征文”。**截稿时间:** 2008 年 9 月 15 日。**联系人:** 广东省医学会物理医学与康复学分会 兰月(医师)13711161667; 张建宏(医师)13380092979

中华医学会学术会部