

· 临床研究 ·

 γ 节律振荡对重症颅脑损伤昏迷患者的促醒作用周朝生¹ 吴超² 许纲¹ 高亮³ 崔大明³ 曹响元³ 李鑫源³ 周芸⁴ 唐维桢¹ 许洁¹¹上海市第十人民医院康复医学科,上海 200072; ²温州医科大学附属第一医院康复医学科,温州 325000; ³上海市第十人民医院神经外科,上海 200072; ⁴上海市第十人民医院临床检验科,上海 200072

通信作者:周朝生,Email:shsykfk@163.com

【摘要】 目的 观察 40 Hz 声音刺激所产生的 γ 节律振荡对重症颅脑损伤昏迷患者的促醒作用。方法 选取重症颅脑损伤昏迷患者 90 例,按随机数字表法分为 40 Hz 组和对照组,每组患者 45 例。2 组患者均采用常规神经外科治疗和常规康复治疗,在此基础上,40 Hz 组采用恒定频率为 40 Hz、振幅为 0.8 Pa 的正弦波单音进行刺激,每日刺激 1 h,每周刺激 5 d,连续 4 周,对照组患者则仅使用常规声音进行刺激。于治疗前和治疗 4 周后(治疗后)采用 GCS 评分评估 2 组患者的意识障碍程度,同时采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测其脑脊液中食欲素 A(Orexin A)和 γ -氨基丁酸 B 型受体(GABA-b)的含量。结果 治疗后,2 组患者的 GCS 分数较组内治疗前均显著提升($P<0.05$),且 40Hz 组治疗后的 GCS 分数、Orexin A 和 GABA-b 含量分别为[6(5,7)]分、(7.75 \pm 0.63)ng/L、(2.32 \pm 0.14)mol/L,均显著优于组内治疗前和对照组治疗后,差异均有统计学意义($P<0.05$)。结论 40 Hz 声音刺激所产生的 γ 节律振荡可显著改善重症颅脑损伤昏迷患者的 GCS 分数、上调脑脊液中 Orexin A 的含量和下调 GABA-b 的含量,且其促醒趋势也更明显。

【关键词】 γ 节律振荡; 重症颅脑损伤; 昏迷; 促醒**基金项目:**上海市卫生健康委员会课题(20194Y0417)**Funding:**Shanghai Municipal Health Commission Project(20194Y0417)

DOI:10.3760/cma.j.cn421666-20230809-00624

颅脑损伤最常见的病因有交通事故、高空坠落、暴力伤害等^[1],占全部创伤的 17%~23%,而重型颅脑损伤的死亡率>20%,其严重致残率则>50%^[2]。近年来,随着医疗技术的进步,重型颅脑损伤患者的致死率明显降低,但有很多患者伤后仍处于昏迷状态,对于社会和家庭,是一个沉重的负担,且这些昏迷状态患者被动接受康复训练往往是效果不佳^[3]。如何尽早地让昏迷患者恢复意识,是目前亟需解决的一大难题。

γ 节律振荡频率为 30~80 Hz,在大脑皮质很常见,特别是 40 Hz 的 γ 节律振荡,已有研究证实,其与高级的认知功能密切相关^[4]。目前, γ 节律振荡已成为阿兹海默症、自闭症、精神分裂症等精神疾病的一种潜在治疗方式^[5]。还有研究证实,采用 10 Hz 的光刺激丘脑中的兴奋细胞时,老鼠会失去意识,而经 40~100 Hz 的光刺激后,老鼠会再次醒来^[6]。基于此,本研究采用 40 Hz 声音刺激所产生的 γ 节律振荡对重症颅脑损伤后昏迷患者进行了干预,旨在观察 γ 节律振荡对重症颅脑损伤后昏迷的促醒作用。

对象与方法

一、研究对象和分组

本研究经上海市第十人民医院伦理委员会审核批准(SHSY-IEC-4.0/19-58/01)。

纳入标准:①损伤发生在入院前 48 h,符合《颅脑损伤》中颅脑损伤的诊断标准^[7],且经头颅影像检查确诊为重症颅脑损伤;②年龄 18~65 岁;③入院查体神志为昏迷,格拉斯哥昏迷评分(Glasgow Coma Scale, GCS) \leq 8 分;④既往病史中无中枢神经

系统及心脑血管等脏器严重疾患;⑤伤后昏迷>24 h;⑥家属签署知情同意书。

排除标准:①既往有脑梗死、冠心病、糖尿病、慢性阻塞性肺疾病、肝肾功能衰竭等严重基础疾病者;②病例资料不全,中途放弃治疗者;③观察和治疗期间患者有严重生命体征乱、不可逆的脑干损害、呼吸循环功能衰竭和严重的并发症(如高热、感染)等。

2020 年 1 月至 2022 年 10 月在上海市第十人民医院募集到接受治疗的重症颅脑损伤昏迷患者 90 例,按照随机数字表法将其分为 40 Hz 组和对照组,每组患者 45 例。2 组患者的例数、性别、平均年龄、平均病程、病因和气管切开例数等一般资料组间比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,详见表 1。

二、治疗方法

2 组患者均采用常规神经外科治疗和常规康复治疗,在此基础上,40 Hz 组患者接受 40 Hz 的声音刺激,对照组患者则仅使用常规声音进行刺激。

1. 常规神经外科治疗方法:通过神经外科的骨瓣减压术、血肿清除术或脑室引流或使用一些利尿剂来降低颅内压,以减少其对脑组织的压迫,保护脑组织,防止进一步的损伤。

2. 常规康复治疗方法:①运动疗法——包括双侧上肢肩、肘、腕关节的全关节范围内(屈曲、伸展、内旋和外旋等)的被动活动和双侧下肢髋关节的屈伸、内收、外展、内外旋,膝关节的屈伸等被动运动,每日 1 次,每次 20 min,每周 5 d,连续治疗 4 周;②低频电刺激——采用荷兰产的 EN-stim4 型神经肌肉刺

表 1 2 组患者一般资料

组别	例数	性别(例)		平均年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	平均病程 (d, $\bar{x} \pm s$)	GCS[分, $M(P_{25}, P_{75})$]	病因(例)			气管切开(例)	
		男	女				脑出血	脑梗死	脑外伤	治疗前	治疗后
40 Hz 组	45	24	21	48.71 \pm 13.49	36.24 \pm 3.47	4(4,5)	18	4	23	27	23
对照组	45	26	19	47.35 \pm 13.11	37.64 \pm 8.38	5(4,5)	20	3	22	24	22

激器,电极位置分别为肱三头肌、伸腕肌群、股直肌和胫骨前肌的肌腹,波形选取双向不对称无极性矩形波,频率为 0.5~5.0 Hz 连续可调,以电极贴附肌肉出现明显的收缩为最佳强度,每日 1 次,每次 20 min,每周 5 d,连续治疗 4 周。

2.声音刺激方法:2 组均使用同一品牌的无损 MP3 播放器和 5 Hz 超低频入耳式耳机进行声音刺激,由 1 名只参与入组筛选的工作人员负责的播放。40 Hz 组采用 Audacity2.0 版音乐编辑软件生成的恒定频率为 40 Hz、振幅为 0.8 Pa 的正弦波单音进行刺激,每日刺激 1 h,每周刺激 5 d,连续 4 周。对照组每日仅收听自己喜欢的歌曲或者家属们的录音,每日刺激时间和疗程同 40 Hz 组。

三、疗效评定

于治疗前和治疗 4 周后(治疗后)采用 GCS 评分评估 2 组患者的意识障碍程度(13~15 分为轻度意识障碍或清醒状态;9~12 分为中度意识障碍;3~8 分为重度意识障碍,常为昏迷状态)^[8],同时采用酶联免疫吸附试验(Enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)检测其脑脊液中食欲素 A(hypocretin-1, Orexin A)和 γ -氨基丁酸 B 型受体(γ -aminobutyric acid type b receptor, GABA-b)的含量^[9]。

四、统计学方法

采用 SPSS 25.0 版统计学软件对本研究所得数据进行分析,符合正态分布的计量数据以($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用独立样本 *t* 检验,组内比较采用配对 *t* 检验,计数资料采用 χ^2 检验。不符合正态分布计量数据以中位数(median, *M*)表示,组间比较采用独立样本秩和检验,组内比较采用配对秩和检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

一、2 组患者治疗前、后的 GCS 评分比较

治疗前,2 组患者的 GCS 评分组间比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗后,2 组患者的 GCS 评分与组内治疗前比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$),且 40 Hz 组治疗后的 GCS 评分显著优于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),详见表 2。

表 2 2 组患者治疗前、后 GCS 评分、Orexin A 和 GABA-b 含量比较

组别	例数	GCS 评分 (分)	Orexin A (ng/L, $\bar{x} \pm s$)	GABA-b (nmol/L, $\bar{x} \pm s$)
40 Hz 组				
治疗前	45	4(4,5)	7.27 \pm 0.69	2.44 \pm 0.14
治疗后	45	6(5,7) ^{ab}	7.75 \pm 0.63 ^{ab}	2.32 \pm 0.14 ^{ab}
对照组				
治疗前	45	5(4,5)	7.36 \pm 0.64	2.45 \pm 0.13
治疗后	45	5(4,6) ^a	7.42 \pm 0.66	2.43 \pm 0.16

注:与组内治疗前比较,^a $P < 0.01$;与对照组治疗后比较,^b $P < 0.05$

二、2 组患者治疗前、后 Orexin A 和 GABA-b 的含量比较

治疗前,2 组患者的 Orexin A 和 GABA-b 含量组间比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$);治疗后,对照组患者的 Orexin A 和 GABA-b 含量与组内治疗前比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$),而 40 Hz 组治疗后的 Orexin A 和 GABA-b 含量均显著优于组内治疗前和对照组治疗后,差异均有统计学意义($P < 0.05$),详见表 2。

讨 论

本研究结果显示,经过 4 周的治疗,2 组患者的 GCS 分数都显著提升($P < 0.05$),且 40 Hz 组治疗后的 GCS 分数、Orexin A 和 GABA-b 含量均显著优于组内治疗前和对照组治疗后,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。该结果提示,颅脑损伤昏迷患者经 40 Hz 的声音的刺激后,有改善其 GCS 分数,加速其苏醒的趋势。

大脑在 40 Hz 频率的节律性同步活动可能是相应的神经元产生同步振荡的电生理学机制,尤其节律振荡的一致性和同步性对维持正常的认知功能有非常重要的作用^[10]。其作用机制可能为传入的 γ 节律振荡引起大脑神经产生 γ 共荡,然后兴奋大脑皮质、脑干网状结构以及影响神经递质的分泌^[11]。Adaikan 等^[12]的研究发现,40 Hz 的视觉刺激可引起大脑初级视皮质、海马区和前额叶皮质的 γ 振荡,并改善神经变性大鼠模型的神经元密度和突触的连接,进而改善大鼠的认知能力。有研究发现,非侵入性 40 Hz 的光闪烁可降低小鼠视皮质中的淀粉样蛋白 A β 1-40 和 A β 1-42 的水平,减轻小鼠的斑块负荷,并且证实 40 Hz 的光刺激可以在视觉皮质和海马中引起 γ 振荡^[13]。另外,该课题组在后续研究中又采用 40 Hz 的声光联合感官刺激对阿尔茨海默症小鼠模型进行了 7 d 的刺激,结果发现,40 Hz 的多感官刺激可以更好地引起多脑区的 γ 振荡,改善海马区的神经活性,提高大鼠的认知能力^[14]。

食欲素(Orexin A)是由外侧下丘脑区(lateral hypothalamic area, LH)和穹隆周围区(perifornical area, PF)食欲素神经元产生的一种肽类递质^[15],在中枢神经系统发挥重要作用,它在觉醒状态下时很活跃,推动并维持觉醒,而在睡眠状态时则保持沉默^[16]。研究证实,神经肽的异常表达与意识间存在一定的相关性,即 Orexin A 是意识障碍中有显著性变化的神经肽,也就是说,Orexin A 可能是昏迷患者促醒的重要神经靶点,Orexin A 含量的上调有助于昏迷患者意识障碍的恢复^[16]。Zheng 等^[17]的研究也发现,有意识障碍的大鼠经三叉神经电刺激后,其 Orexin A 的水平显著上调,且脑电图活动和意识水平均显著提高,该结果说明,Orexin A 的含量与意识水平呈一定的正相关关系。还有研究发现,给麻醉致昏迷大鼠模型的脑室注射 Orexin A 可加速大鼠苏醒,缩短大鼠的昏迷时间,这也提示,Orexin A 在昏迷的促醒过程中具有关键作用^[18]。本研究结果中,经 4 周的治疗后,40 Hz 组患者脑脊液中 Orexin A 含量也明显上调,这

与上述基础研究的结果基本一致。

很多学者认为,在 LH 和 PF 区域存在两种截然不同的神经元群,一种是具有觉醒活性、抑制睡眠区域活动的神经元群,比如 Orexin A;另一种为睡眠神经元,促进睡眠的作用,比如 γ -氨基丁酸 (Gamma-aminobutyric acid, GABA) 神经元^[19]。研究证明,在睡眠过程中 Orexin A 的分泌会因为 GABA 的输入而受到抑制,与清醒时刻相比,在睡眠状态下该区域的 GABA 的水平更高^[20]。大鼠丘脑中 GABA-b 受体含量的增加可以引起大鼠嗜睡^[21],当大鼠丘脑内 GABA-b 受体的减少时,则可明显延迟大鼠的睡眠时间,又可以增加大鼠觉醒状态 θ 波的电位变化^[22]。本研究中,40 Hz 组经 4 周治疗后,其 GCS 分数显著提升,同时 GABA-b 受体的含量也明显下调,即 GABA-b 受体的含量与 GCS 分数呈负相关的趋势,这也与上述研究结果相近。

综上所述,40 Hz 声音刺激所产生的 γ 节律振荡可明显提高重症颅脑损伤昏迷患者的 GCS 分数,并可显著改善其脑脊液中 Orexin A 和 GABA-b 的含量,可使患者更早地出现促醒的趋势。本研究仍存在一些不足,包括未能采用脑电图进行量化的评估,以及未能增加一些临床的相关观察指标,在后续研究中,本课题组将对其进一步地完善。

参 考 文 献

- [1] 中国神经科学学会神经损伤与修复分会. 脑损伤神经功能损害与修复专家共识[J]. 中华神经创伤外科电子杂志, 2016, 2(2): 100-104. DOI: 10.3877/cma.j.issn.2095-9141.2016.05.10.
- [2] 王正国. 创伤医学发展的思路[J]. 中华神经创伤外科电子杂志, 2015, 1(1): 1-3. DOI: 10.3877/cma.j.issn.2095-9141.2015.01.001.
- [3] 江基尧. 中国颅脑创伤外科学的进步与不足[J]. 中华神经创伤外科电子杂志, 2015, 1(1): 4-6. DOI: 10.3877/cma.j.issn.2095-9141.2015.01.002.
- [4] Strüber D, Herrmann CS. Modulation of gamma oscillations as a possible therapeutic tool for neuropsychiatric diseases: a review and perspective[J]. Int J Psychophysiol, 2020, 152: 15-25. DOI: 10.1016/j.ijpsycho.2020.03.003.
- [5] Kayarian FB, Jannati A, Rotenberg A, et al. Targeting gamma-related pathophysiology in autism spectrum disorder using transcranial electrical stimulation: opportunities and challenges[J]. Autism Res, 2020, 13(7): 1051-1071. DOI: 10.1002/aur.2312.
- [6] Liu J, Lee HJ, Weitz AJ, et al. Frequency-selective control of cortical and subcortical networks by central thalamus [J]. Elife, 2015, 4: e09215. DOI: 10.7554/eLife.09215.
- [7] 游潮, 黄思庆. 颅脑损伤[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2014: 206-210.
- [8] Mehta R, trainee GP, Chinthapalli K, et al. Glasgow coma scale explained[J]. BMJ, 2019, 365: 11296. DOI: 10.1136/bmj.11296.
- [9] Lequin RM. Enzyme immunoassay (EIA)/enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) [J]. Clin Chem, 2005, 51(12): 2415-2418.

DOI: 10.1373/clinchem.2005.051532.

- [10] Kumar K, Sinha SK, Bhat JS. Tone-evoked brainstem responses and auditory steady state responses to 40hz and 80hz amplitude modulated stimuli with different frequencies - a comparative study [J]. Indian J Otolaryngol Head Neck Surg, 2008, 60(2): 142-146. DOI: 10.1007/s12070-008-0058-1.
- [11] 吕梅芬, 杨永花, 张秀英, 等. 多感觉联合刺激对颅脑损伤昏迷患者的促醒作用[J]. 中华物理医学与康复杂志, 2020, 42(10): 896-898. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2020.10.008.
- [12] Adaikkan C, Middleton SJ, Marco A, et al. Gamma entrainment binds higher-order brain regions and offers neuroprotection [J]. Neuron, 2019, 102(5): 929-943. DOI: 10.1016/j.neuron.2019.04.011.
- [13] Iaccarino HF, Singer AC, Martorell AJ, et al. Gamma frequency entrainment attenuates amyloid load and modifies microglia [J]. Nature, 2016, 540(7632): 230-235. DOI: 10.1038/nature20587.
- [14] Martorell AJ, Paulson AL, Suk HJ, et al. Multi-sensory gamma stimulation ameliorates Alzheimer's-associated pathology and improves cognition [J]. Cell, 2019, 177(2): 256-271. DOI: 10.1016/j.cell.2019.02.014.
- [15] Duffet L, Kosar S, Panniello M, et al. A genetically encoded sensor for in vivo imaging of orexin neuropeptides [J]. Nat Methods, 2022, 19(2): 231-241. DOI: 10.1038/s41592-021-01390-2.
- [16] Ferrari LL, Park D, Zhu L, et al. Regulation of lateral hypothalamic orexin activity by local GABAergic neurons [J]. J Neurosci, 2018, 38(6): 1588-1599. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1925-17.
- [17] Zheng Y, Wu S, Yang Q, et al. Trigeminal nerve electrical stimulation: An effective arousal treatment for loss of consciousness [J]. Brain Res Bull, 2021, 169: 81-93. DOI: 10.1016/j.brainresbull.2021.01.008.
- [18] Shirasaka T, Yonaha T, Onizuka S, et al. Effects of orexin-A on propofol anesthesia in rats [J]. J Anesth, 2011, 25(1): 65-71. DOI: 10.1007/s00540-010-1071-6.
- [19] Pigeon WR, Caine ED. Insomnia and the risk for suicide: does sleep medicine have interventions that can make a difference [J]? Sleep Med, 2010, 11(9): 816-817. DOI: 10.1016/j.sleep.2010.06.002.
- [20] Alam MN, Kumar S, Bashir T, et al. GABA-mediated control of hypocretin- but not melanin-concentrating hormone-immunoreactive neurons during sleep in rats [J]. J Physiol, 2005, 563(2): 569-582. 2004/12/23. DOI: 10.1113/jphysiol.2004.076927.
- [21] Lin FH, Wang Y, Lin S, et al. GABAB receptor-mediated effects in synaptosomes of lethargic (lh/lh) mice [J]. J Neurochem, 1995, 65(5): 2087-2095. DOI: 10.1046/j.1471-4159.1995.65052087.x.
- [22] Vienne J, Bettler B, Franken P, et al. Differential effects of GABAB receptor subtypes, gamma-hydroxybutyric acid, and Baclofen on EEG activity and sleep regulation [J]. J Neurosci, 2010, 30(42): 14194-14204. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.3145-10.2010.

(修回日期: 2024-10-25)

(本文编辑: 阮仕衡)