

儿童持续性植物状态预后的影响因素分析

袁俊英 张利红 孙二亮 朱登纳 孙强三

【摘要】 目的 探讨影响持续性植物状态(PVS)患儿意识恢复的重要因素。方法 本研究共选取 43 例 PVS 患儿并予以综合康复治疗,包括物理干预(如 Rood 技术、关节活动度训练等)、药物治疗以及头部水针穴位注射等。于治疗 3 个月后进行意识恢复情况评定,并将其意识恢复与否作为结局指标,采用非条件 Logistic 回归分析方法对各个可能的影响因素进行单因素分析,并将有意义的因素纳入多因素分析,从而探讨影响 PVS 患儿意识恢复的重要因素。结果 本研究入选 43 例 PVS 患儿经综合康复治疗 3 个月后,共有 29 例患儿恢复意识,其意识恢复率为 67.44%;通过 Logistic 回归分析发现,发病时年龄、入院时脑干听觉诱发电位(BAEP)评分、治疗前 PVS 评分与 PVS 患儿意识恢复具有显著相关性($P < 0.05$),而性别、损伤类型、脑电评分、发病后开始康复时间与 PVS 患儿意识恢复无明显相关性($P > 0.05$)。结论 PVS 患儿年龄越大、入院时 BAEP 评分、治疗前 PVS 评分越高,则患儿意识恢复的可能性越大。

【关键词】 持续性植物状态; 脑干听觉诱发电位; 意识恢复; PVS 评分

Factors affecting the prognosis for children in a persistent vegetative state Yuan Junying*, Zhang Lihong, Sun Erliang, Zhu Dengna, Sun Qiangsan. *Department of Children's Rehabilitation Medicine, The Third Clinical Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, China
Corresponding author: Sun Qiangsan, Email: sunqsan@126.com

【Abstract】 Objective To explore the factors affecting the prognosis for a child in a persistent vegetative state (PVS). **Methods** Forty-three PVS children were selected and provided with comprehensive rehabilitation training. It included physical therapy such as Rood approach and range of joint movement training, medication and hydro-acupuncture at the head points. After three months, each patient's state of consciousness was quantified, and multiple-factor unconditional logistic regression was conducted to identify factors relating to any changes. **Results** By the end of the intervention, 29 of the patients had regained consciousness, a recovery rate of 67%. Logistic regression revealed that age, brainstem auditory evoked potentials (BAEP) and PVS score at admission all were closely related with whether a child regained consciousness. Gender, type of damage, EEG score, and the initial time of intervention had no significant relationship with regaining consciousness. **Conclusions** Older PVS patients with higher BAEPs and PVS scores at admission are more likely to regain consciousness.

【Key words】 Vegetative state; Brainstem; Auditory evoked potentials; Logistic regression

持续性植物状态(persistent vegetative state, PVS)患者俗称植物人,指患者能周期性进入睡眠和清醒状态,但没有任何认知表现或对外界事物或刺激无有意识的情感反应,当这种认知丧失状态持续超过一段时间即判定为 PVS^[1]。近年来重症脑炎、捂被综合征、麻醉意外等情况在儿童中时有发生,由此所致的儿童持续性植物状态也在儿童康复中较为常见,给患儿家庭及社会带来沉重负担。目前 PVS 仍

是世界性难题之一,尚无特异有效治疗手段^[2],而对 PVS 患者是否继续治疗亦存在诸多伦理及法律问题^[3],一方面对有治疗价值的 PVS 患者不应放弃,以免错过最佳治疗时机,另一方面对于脑损伤非常严重、无法苏醒的 PVS 患者,要避免盲目长期促醒治疗造成医疗资源浪费。本研究拟采用综合康复治疗 PVS 患儿,并对其疗效进行分析,以总结影响 PVS 患儿意识恢复的重要因素,为临床判断 PVS 患儿预后提供参考资料。

对象与方法

一、基本资料

共选取 2012 年 2 月至 2014 年 7 月期间在郑州大学第三附属医院儿童康复中心治疗的 PVS 患儿

43 例,其中男 25 例,平均年龄(25.7±29.7)个月;女 18 例,平均年龄(52.4±39.2)个月。患儿入选标准包括:均符合 PVS 诊断标准,包括认知功能丧失,无意识活动,不能执行指令;能自动睁眼或在刺激下睁眼;有睡眠-觉醒周期;具有无目的性眼球跟踪运动;不能理解和表达语言;保持自主呼吸和血压;丘脑下部及脑干功能基本保留,且持续 1 个月以上^[4];另外需要患者能坚持 3 个月以上康复训练,并且入选患儿父母或监护人均对本研究知情同意并签署相关文件。

本研究入选 PVS 患儿按病因分类:脑炎后遗症 31 例,捂被综合征 3 例,麻醉意外 5 例,脑外伤 4 例;按年龄分类:2~12 个月 7 例;12~36 个月 14 例,36~108 个月 17 例,≥108 个月 5 例;按病程分类:1~3 个月 36 例;3~6 个月 5 例,≥6 个月 2 例。

二、治疗方法

本研究入选 PVS 患儿均给予综合康复干预,包括物理疗法、药物治疗以及头部水针穴位注射治疗等,其中物理疗法包括:①Rood 训练,如采用视觉、触觉、听觉、嗅觉、皮肤感觉等多种感官刺激技术对患儿进行重复刺激,通常每次治疗 10~15 min,每天刺激数次,每周治疗 5 d;②关节活动度训练,如对患儿肩、肘、腕、髌、膝、踝等关节进行各方向活动,每天训练 5 次,每周治疗 5 d;③站立训练,对于 1 岁半以上患儿采用儿童型电动起立床让患儿充分感受身体重力效应,每次治疗持续 15~20 min,每天治疗 1 次,每周治疗 5 d;④对于有吞咽障碍患儿给予咽部神经肌肉电刺激,采用 Physiomed 言语-吞咽障碍治疗仪(德国菲兹曼医用电子公司生产),每次治疗 20 min,每天治疗 1 次,治疗 14 d 为 1 个疗程;⑤低频脉冲电刺激治疗,电刺激频率为 1 Hz,脉冲宽度为 200 ms,电刺激强度为 10~30 mA,电刺激部位选择痉挛肌肉的拮抗肌,常用的电刺激部位包括胫骨前肌、肱三头肌

等。药物支持治疗以多巴胺等促中枢神经系统代谢药物以及促脑组织重建、促醒药物(如神经节苷脂、脑蛋白水解物及胞二磷胆碱等)为主。头部穴位水针注射取穴包括人中、四神聪、百会、凤池、印堂等头部促醒穴位,抽取维生素 B₁ 100 mg、维生素 B₁₂ 500 μg,经充分混匀后采用 5 号针头刺入上述穴位皮肤,待有针感后将药液缓慢注入穴位,每穴注射 0.5~1.0 ml,隔天注射 1 次,注射 10 次为 1 个疗程,每个疗程结束 7~10 d 后继续下一疗程治疗。

三、疗效判断标准

入选 PVS 患儿脑电评定参照 Hockaday 等^[5]于 1965 年制订的分级标准,如受试者脑电基本节律为 α 节律,接近正常情况为 I 级,评分为 3 分;脑电节律以 θ 波为主为 II 级,评分为 2 分;脑电节律以 δ 波为主为 III 级,评分为 1 分;脑电基本节律消失,近似平坦波为 IV 级,评分为 0 分。脑干听觉诱发电位(brainstem auditory evoked potentials, BAEP)评定参照 Greenberg 等^[6]于 1981 年制订的分级标准,基本正常为 I 级,计 3 分;I-V 波清晰可辨,但潜伏期延长、波幅降低为 II 级,计 2 分;I 波潜伏期及波幅正常,余各波部分存在或呈分化不清的正向波为 III 级,计 1 分;波形难以分辨或仅见 I 波存在为 IV 级,计 0 分。

于入院时及治疗 3 个月后对入选 PVS 患儿进行 PVS 评分,采用 2011 年南京会议制订的 PVS 疗效评定标准^[4],根据评分结果将 PVS 患儿预后分为两种情况,如 PVS 评分 ≥11 分表示意识苏醒;PVS 评分 <11 分表示意识未苏醒,具体评分标准见表 1。

四、统计学分析

本研究采用 Logistic 回归分析患儿发病原因、发病年龄、入院时 PVS 评分、综合康复治疗介入时间等对 PVS 患儿意识恢复的影响,采用 SPSS 17.0 版统计学软件包进行数据分析, $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义或具有显著相关性。

表 1 PVS 疗效临床评分量表(2011 年修订版)

评分	肢体运动	眼球运动	听觉功能	进食	情感	备注
0 分	无	无	无	无	无	
1 分	刺激可有屈伸反应	眼前飞物有警觉或有追踪动作	对声音刺激能睁眼	能吞咽	时有兴奋表现(如呼吸、心率增快)	
2 分	刺激可定位躲避	眼球能持续追踪	对声音刺激能定位,偶尔能执行简单指令	能咀嚼,可执行简单指令	对亲人情感语言出现流泪、兴奋、痛苦等表现	微小意识状态
3 分	可简单摆弄物体	固定注视物体或伸手欲拿	可重复执行简单指令	能进普食	对亲人情感语言有较复杂反应	
4 分	有随意运动,能完成较复杂自主运动	列举物体能够辨认	可完成较复杂指令	自动进食	正常情感反应	

注:微小意识状态(minimally conscious state, MCS)表示初步脱离植物状态

结 果

本研究入选 43 例 PVS 患儿经 3 个月干预后,发现共有 29 例患儿意识恢复,苏醒率为 67.4%。对入选患儿年龄、性别、发病原因、发病后综合康复介入时间、PVS 评分、BAEP 评分、脑电图评分等进行单因素分析,发现苏醒组与未苏醒组患儿在年龄、康复治疗前 PVS 评分、BAEP 评分方面组间差异均具有统计学意义 ($P < 0.05$),具体数据见表 2。

表 2 影响 PVS 患儿意识恢复的单因素方差分析

变量	意识苏醒组	意识未苏醒组	P 值	OR 值 (95%可信区间)
年龄(月)	61.24±42.50	31.50±20.89	0.028	1.026 (1.003~1.049)
性别				
男	16	8		1
女	13	6	0.903	1.083 (0.299~3.923)
发病原因				
脑炎	21	10	0.973	1
捂被综合征	2	1	0.769	0.700 (0.064~7.063)
麻醉意外	3	2	0.810	0.667 (0.025~18.059)
脑外伤	3	1	0.638	0.500 (0.028~8.952)
治疗前 PVS 评分(分)	1.31±0.85	0.64±0.63	0.020	3.204 (1.200~8.557)
康复介入时间(月)	1.84±1.26	2.22±1.60	0.404	0.825 (0.524~1.297)
BAEP 评分(分)	2.52±0.51	2.21±0.58	0.094	2.997 (0.828~10.842)
脑电图评分(分)	2.48±0.69	2.14±0.53	0.117	2.257 (0.815~6.249)

将单因素分析中差异有统计学意义的变量纳入多因素 Logistic 回归分析,设纳入标准 $\alpha = 0.10$;经两项分类多因素 Logistic 回归分析发现,发病时年龄、BAEP 评分以及治疗前 PVS 评分与苏醒结局具有显著相关性 ($P < 0.05$),其中发病年龄越大,则患儿苏醒可能性越大;治疗前 BAEP、PVS 评分越高,患儿苏醒可能性越大。具体结果见表 3。

表 3 影响 PVS 患儿苏醒的二项分类多因素 Logistic 回归分析

变量	β	S.E.值	χ^2	P 值	OR 值	95%可信区间
年龄	-0.077	0.026	8.711	0.003	0.926	0.880~0.974
BAEP 评分	4.381	1.625	7.269	0.007	79.950	3.308~1932.199
治疗前 PVS 评分	1.087	0.537	4.099	0.043	2.966	1.035~8.497

讨 论

PVS 是一种特殊类型的意识障碍,通常是因为大脑半球严重损伤,皮质功能丧失而脑干功能相对完好。长期以来临床针对 PVS 缺乏有效治疗手段,给患儿家

庭及社会造成沉重负担^[7]。影响 PVS 患儿苏醒的因素很多,包括基础疾病、起病年龄、急性期后康复促醒治疗介入时机、电生理检查结果、影像学表现、是否伴有癫痫等多种因素^[8]。本研究统计了入选 PVS 患儿经综合康复治疗 3 个月后的意识苏醒百分率,并对患儿病因、发病时年龄、入院时 PVS 评分、综合康复介入时间、BAEP 评分、脑电评分等进行统计分析,从而探讨影响 PVS 患儿意识恢复的相关因素。

王永慧等^[9]报道,外伤或脑卒中后 PVS 患者经持续治疗 0.5~1.0 年后,其促醒率约为 38%;国外也有文献报道,PVS 患者意识恢复率为 16%~35%^[10-11]。目前国内、外均鲜见关于儿童 PVS 意识恢复率的相关报道。本研究结果显示,入选 PVS 患儿经持续治疗 3 个月,其意识恢复率为 67.44%,远高于既往报道数据,应该与本研究入选对象为儿童有关。由于儿童大脑可塑性及损伤后建立新神经通路的能力均显著强于成人,故 PVS 患儿意识恢复几率较成人明显增加。既往研究结果提示,PVS 患者越年轻,则意识恢复几率越高^[9,12];但本研究结果却呈现了一种相反趋势,即患儿年龄越大,则意识恢复几率越高,年龄增长成为 PVS 患儿意识恢复的保护性因素。上述这种现象可能与入选对象年龄构成差异有关。对于以 PVS 成年患者为观察对象的研究来说,患者年龄越小其大脑可塑性及心肺功能相对较好,这一点在脑卒中患者中表现的尤为显著,故 PVS 患者越年轻,则恢复几率越大;而对于 PVS 患儿来说,年龄小于 2 岁的患儿由于大脑发育尚未完善,髓鞘化进程还在持续,故越是早期受损其意识恢复几率越低;同时在临床中也观察到,年龄 5~10 岁的 PVS 患儿在遭到同等程度损伤后其意识恢复几率相对高于低年龄段 PVS 患儿,推测这可能与 5~10 岁 PVS 患儿大脑此时已发育相对成熟有关。

本研究结果还提示,影响 PVS 患儿意识恢复的因素是多方面的。除患儿年龄外,治疗前 PVS 评分对患儿预后亦具有一定影响,即高 PVS 评分对意识恢复是一种保护性因素,脑电评分、性别、起病原因等均对预后无明显影响作用。Kulkarni 等^[13]亦认为 PVS 患者脑电图随时间进展而发生相应变化,故对 PVS 预后判断无明显临床价值。由于病因不能决定脑损伤严重程度,故起病原因与 PVS 预后亦无明显相关性,这在不少研究中已得到证实^[9,13],本研究也得到类似结果。治疗前 PVS 评分表明了患者损伤严重程度,故治疗前 PVS 评分与 PVS 患者预后具有相关性。

胡晓华等^[14]对 200 例年龄 3~88 岁 PVS 患者预后进行多因素分析,发现损伤类型与 PVS 预后无明显相关性,但患者发病年龄、入院时 PVS 评分以及综合康复介入时间与 PVS 预后具有相关性。在综合康复介入时

间方面,各临床报道结果均不一致。本研究结果显示,综合康复介入时间对 PVS 患儿意识恢复无明显影响作用($P>0.05$),但由于本研究入选患儿介入综合康复干预的时间普遍较早,发病 6 个月后开始综合康复治疗的患儿仅有 2 例,故无法认定综合康复介入时间对 PVS 患儿意识苏醒无显著影响。

BAEP 双侧 V 波存在是治疗 PVS 的基本条件之一,多数学者认为病损侵及中脑和脑桥较高水平时可产生损伤侧及对侧 V 波异常,而脑干上行激活系统位于中脑、脑桥上段,其对机体意识状态维持具有重要作用,因此 V 波存在与否可间接反映机体上行激活系统功能^[15]。本研究通过多因素分析发现,BAEP 评分与 PVS 患儿意识恢复具有一定相关性,但由于本研究样本量偏小,该结果还有待进一步证实。另外本研究结果还显示,脑电评分对 PVS 患儿意识恢复无明显影响,但在临床工作中往往可观察到脑电低电压 PVS 患儿其意识通常较难恢复。

有学者认为体感诱发电位(somatosensory evoked potentials,SEP)是诊断 PVS 较敏感、可靠的指标之一^[16],SEP 波形正常 PVS 患者其意识有望恢复,如 PVS 持续 1 周后患者 SEP 波形仍消失为预后不良征兆。不过由于本研究条件所限,部分 PVS 患儿未进行 SEP 检查,故 SEP 资料不全,未纳入统计分析。

本研究治疗 PVS 患儿除采用常见的物理疗法及药物干预外,还同时对患儿人中、四神聪、百会、凤池、印堂等促醒穴位辅以维生素 B1、维生素 B12 穴位注射,发现经 3 个月治疗后,患者意识恢复率高达 67.44%,提示上述综合康复治疗对 PVS 儿童患者意识恢复具有重要作用。Mateen 等^[17]分析比较了中国及美国 PVS 患者流行病学调查结果及临床结局,发现北京约有 37% 的 PVS 患者存活超过 1 年,巴尔的摩约有 41% 的 PVS 患者存活超过 1 年。Leonardi 等^[18]报道 PVS 患者 10 年生存率为 3.3%,PVS 患儿由于心肺功能未受到损伤,其并发症较为少见,故患儿生存时间显著延长,但目前国内、外均鲜见该方面报道,在今后临床工作中还需进一步对 PVS 患儿进行总结分析,为 PVS 治疗与预后判断提供参考资料。

参 考 文 献

- [1] 李红玲,赵龙.持续性植物状态及高压氧治疗的研究进展[J].中华物理医学与康复杂志,2013,35(11):906-908.DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2013.11.024.
- [2] Brisson CD, Hsieh YT, kim D, et al. Brainstem neurons survive the i-

- dental ischemic stress that kills higher neurons; insight to the persistent vegetative state [J]. PLoS One, 2014, 9 (5): e96585. DOI: 10.1371/journal.pone.0096585.
- [3] Patuzzo S, Manganotti P. Deep brain stimulation in persistent vegetative states: ethical issues governing decision making [J]. Behav Neurol, 2014; 64:1213. DOI: 10.1155/2014/641213.
- [4] 中华医学会高压氧医学分会脑复苏专业委员会.全国第三届脑复苏、持续植物状态学术交流会暨量表修订会议纪要[J].中华航海医学杂志,2011,18(5):285.
- [5] Hockaday JM, Potts F, Epstein E, et al. Electroencephalographic changes in acute cerebral anoxia from cardiac or respiratory arrest [J]. Electroencephalogr Clin Neurophysiol, 1965, 18:575-586.
- [6] Greenberg RP, Newlon PG, Hyatt MS, et al. Prognostic implications of early multimodality evoked potentials in severely head-injured patients. A prospective study [J]. J Neurosurg, 1981, 55(2):227-236.
- [7] Giovannetti AM, Paganini M, Sattin D, et al. Children in vegetative state and minimally conscious state: patients' condition and caregivers' burden [J]. Sci World J, 2012, 12:232149. DOI: 10.1100/2012/232149.
- [8] Howell K, Grill E, Klein AM, et al. Rehabilitation outcome of anoxic-ischaemic encephalopathy survivors with prolonged disorders of consciousness [J]. Resuscitation, 2013, 84 (10): 1409-1415. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2013.05.015.
- [9] 王永慧,张扬,马艳平,等.影响持续植物状态患者苏醒的多因素分析[J].中华物理医学与康复杂志,2010,32(3):212-215.
- [10] Glanon W. Neurostimulation and the minimally conscious state [J]. Bioethics, 2008, 22(6):337-345. DOI: 10.1111/j.1467-8519.2008.00645.x.
- [11] Duff D. Family impact and influence following severe traumatic brain injury [J]. Axone, 2006, 27(2):9-23.
- [12] 宋明浩,李志祥,唐忠,等.微意识状态患者预后影响因素研究 [J]. 蚌埠医学院学报, 2011, 36(8):853-855.
- [13] Kulkarni VP, Lin K, Benbadis SR. EEG findings in the persistent vegetative state [J]. J Clin Neurophysiol, 2007, 24(6):433-437.
- [14] 胡晓华,喻森明,祝飞虹,等.持续性植物状态患者预后的影响因素 [J]. 中国康复医学杂志, 2009, 24(2):139-141.
- [15] Suppiej A, Cappellari A, Cogo PE. Prognostic role of somatosensory and auditory evoked potentials in paediatric hypoxic-ischemic encephalopathy managed with hypothermia: an illustrative case [J]. Neurophysiol Clin, 2009, 39(2):101-105. DOI: 10.1016/j.neucli.2009.02.003.
- [16] Morlet D, Fischer C. MMN and novelty P3 in coma and other altered states of consciousness: a review [J]. Brain Topogr, 2014, 27(4):467-479. DOI: 10.1007/s10548-013-0335-5.
- [17] Mateen FJ, Niu JW, Gao S, et al. Causes and outcomes of persistent vegetative state in a Chinese versus American referral hospital [J]. Neurocrit Care, 2013, 18(2):266-270. DOI: 10.1007/s12028-012-9789-7.
- [18] Leonardi M, Sattin D, Raggi A. An Italian population study on 600 persons in vegetative state and minimally conscious state [J]. Brain Inj, 2013, 27(4):473-484. DOI: 10.3109/02699052.2012.750758.

(修回日期:2016-04-23)

(本文编辑:易浩)