· 论著 ·

持续右正中神经刺激促进重型颅脑损伤昏迷患者恢复的前瞻性非随机同期病例对照研究

黄　强，戴伟民，揭园庆，余国峰，范晓峰，吴　安，吕　尧，李运平

（衢州市人民医院神经外科，浙江 衢州 324000）

【摘要】 **目的**　观察持续右正中神经刺激疗法促进重型颅脑损伤昏迷患者复苏的疗效。**方法**　选择 2004 年 1 月至 2008 年 12 月住院的 28 例采用持续右正中神经刺激疗法治疗的重型颅脑损伤患者为治疗组，以同期入院性别、年龄、格拉斯哥昏迷评分（GCS）、颅脑损伤类型、手术与否等方面基本相同的 28 例患者为对照组，组成 1∶1 配对。对照组患者除不接受右正中神经刺激治疗外，其他控制颅内压、防止并发症及一般性康复治疗与治疗组相同。观察治疗 4 周后两组 GCS、脑功能障碍评分（DRS）、脑电图（EEG）评分、听觉脑干诱发电位（ABR）评分等主、客观指标的变化。**结果**　两组治疗后意识障碍恢复情况随治疗前 GCS 评分升高呈逐渐好转趋势，GCS 5～6 分者中治疗组治疗后 DRS（分）明显低于对照组（5.22±4.31 比 8.25±3.37），EEG 评分（分）和 ABR 评分（分）明显高于对照组（EEG 评分：9.18±2.87 比 7.25±2.04，ABR 评分：3.33±0.54 比 2.71±0.63，均 $P<0.05$）。与对照组比较，治疗组治疗 2 周后 GCS（分）明显升高（2 周：9.03±2.74 比 7.12±2.13，3 周：10.43±3.01 比 8.22±2.67，4 周：10.85±2.35 比 9.46±3.23，均 $P<0.05$），DRS（分）明显降低（2 周：10.45±6.73 比 13.76±4.87，3 周：6.77±4.32 比 11.57±4.85，4 周：5.58±3.91 比 7.84±2.64，均 $P<0.05$），EEG 评分（分）和 ABR 评分（分）明显升高（EEG 评分 2 周：5.31±2.11 比 3.43±1.81，3 周：8.51±2.39 比 5.67±1.93，4 周：9.47±3.59 比 7.71±1.64；ABR 评分 2 周：2.23±0.79 比 1.44±0.51，3 周：3.11±0.62 比 2.34±0.79，4 周：3.43±0.81 比 2.88±0.59，均 $P<0.05$）。**结论**　持续右正中神经刺激疗法可明显改善重型颅脑损伤患者的意识状态，是一种操作简便、疗效可靠、无明显不良反应的促醒治疗方法。

【关键词】 神经电刺激；颅脑损伤；昏迷；促醒

中图分类号：R651.1；R245.9　　文献标识码：A　　DOI：10.3969/j.issn.1008-9691.2011.03.004

A prospective non-random homeochronous case-control study on sustained right median nerve electrical stimulation to promote recovery of coma patients with severe brain injury

HUANG Qiang, DAI Wei-min, JIE Yuan-qing, YU Guo-feng, FAN Xiao-feng, WU An, LU Yao, LI Yun-ping. Department of Neurosurgery, Quzhou People's Hospital, Quzhou 324000, Zhejiang, China

【**Abstract**】 **Objective**　To observe the therapeutic effect of continued right median nerve electrical stimulation on patients with severe brain injury. **Methods**　Twenty-eight patients with severe brain injury enrolled from January 2004 to December 2008 were treated by continued right median nerve electrical stimulation as the treatment group, and another 28 patients whose period of hospitalization, sexuality, age, Glasgow coma scale (GCS), type of brain injury and whether or not being operated on were basically the same as those patients in treatment group were assigned in the control group, composing an one-to-one match. The patients in control group were treated with the same methods of controlling intracranial pressure, preventing complications and general rehabilitating treatment as those for the patients in treatment group, except the continued right median nerve electrical stimulation. After 4 weeks of treatment, the variation of subjective and objective indicators of these two groups as GCS, disability rating scale (DRS), electroencephalogram (EEG) rating scale, auditory brainstem response (ABR) rating scale were observed. **Results**　After treatment, along with the elevation of GCS score before the treatment, the situation of conscious impairment gradually had a tendency of recovery or getting better in the two groups; the patients in the treatment group with GCS score 5－6 had lower DRS (5.22±4.31 vs. 8.25±3.37), higher EGG and ABR rating scales than those in the control group (EGG: 9.18±2.87 vs. 7.25±2.04, ABR: 3.33±0.54 vs. 2.71±0.63, all $P<0.05$). Compared with the control group, after 2 weeks of treatment, the GCS in the treatment group was increased significantly (2 weeks: 9.03±2.74 vs. 7.12±2.13, 3 weeks: 10.43±3.01 vs. 8.22±2.67, 4 weeks: 10.85±2.35 vs. 9.46±3.23, all $P<0.05$), DRS decreased obviously (2 weeks: 10.45±6.73 vs. 13.76±4.87, 3 weeks: 6.77±4.32 vs. 11.57±4.85, 4 weeks: 5.58±3.91 vs. 7.84±2.64, all $P<0.05$), EGG and ABR rating scales increased markedly (EEG at 2 weeks: 5.31±2.11 vs. 3.43±1.81, 3 weeks: 8.51±2.39 vs. 5.67±1.93, 4 weeks: 9.47±3.59 vs. 7.71±1.64; ABR at 2 weeks: 2.23±0.79 vs. 1.44±0.51, 3 weeks: 3.11±0.62 vs. 2.34±0.79, 4 weeks: 3.43±0.81 vs. 2.88±0.59, all $P<0.05$). **Conclusion**　Continued right median nerve electrical stimulation can substantially improve the state of consciousness of patients with severe brain injury, and it is a simple, effective and reliable awaking treatment without any obvious adverse reaction.

【**Key words**】 Nerve electrical stimulation; Brain injury; Coma; Awaking

基金项目：浙江省医药卫生重点科研项目（2008A165）　作者简介：黄　强（1962－），男（汉族），浙江省人，主任医师。

重型颅脑损伤后长期意识障碍是影响患者生活质量、增加家庭和社会负担的重要因素。随着颅脑损伤手术技术的改进和术后综合处理水平的提高，重型颅脑损伤的病死率明显下降，但长期昏迷的发生率却明显增加。为促进此类患者意识恢复，本课题组 2004 年 1 月至 2008 年 12 月采用持续右正中神经刺激疗法对 28 例格拉斯哥昏迷评分(GCS)≤8 分的重型颅脑损伤患者进行了催醒治疗，取得了满意的疗效，报告如下。

1 资料与方法

1.1 研究方法：采用前瞻性非随机同期病例对照研究方法。在治疗开始前，选择同 1 个月入院、病情基本一致的 2 例患者为 1 对，共 14 对，分别编入治疗组和对照组。从而达到两组病例基本状态、病情严重程度、所采取的治疗方法等基本相同。本研究符合医学伦理学标准，并经医院伦理委员会批准。

1.2 病例选择及排除标准

1.2.1 治疗组纳入和排除标准：颅脑损伤 1 周后 GCS≤8 分，家属同意治疗方法并签署知情同意书。排除标准：①伤后 1 周仍有颅内活动性出血或脑脊液漏；②孕妇及植入各种起搏器，有频发性心律失常者；③外伤前有癫痫病史或伤后有频发性癫痫发作史；④因非医疗因素放弃治疗者；④治疗过程中因并发症死亡者。

1.2.2 对照组纳入和排除标准：选择同期入院但不同意采用正中神经刺激治疗的患者，并符合以下标准：①性别与治疗组相同；②年龄±5 岁；③接受治疗时的 GCS±1 分；④颅脑损伤的类型基本相同；⑤手术与否相同。排除标准同治疗组。

1.3 临床资料：治疗组 28 例患者中男 18 例，女 10 例；年龄 17～65 岁，平均(44.7±11.3)岁；治疗前 GCS 3～4 分 3 例，5～6 分 18 例，7～8 分 7 例，平均(5.82±1.53)分。对照组 28 例患者中男 18 例，女 10 例；年龄 18～67 岁，平均(43.3±10.9)岁；治疗前 GCS 3～4 分 3 例，5～6 分 20 例，7～8 分 5 例，平均(5.82±1.47)分。两组不同 GCS 亚组间性别、年龄等一般资料比较差异无统计学意义(均 $P>0.05$)，有可比性。

1.4 治疗方法：治疗组于入院或手术后 1 周采用美国 EMPI 公司生产的福克斯 300PV 神经肌肉刺激器进行右正中神经刺激，电极置于右前臂腹侧腕横纹上方 2 cm 处，刺激信号波幅 300 ms，频率 40 Hz，每分钟工作 20 s、静止 40 s，每日刺激 8 h，持续 4 周，如有手术或其他治疗妨碍电刺激，可暂停 1 d，电刺激期间如果患者 GCS>13 分或脑功能衰竭死亡则终止治疗。对照组除不接受右正中神经刺激治疗外，其他控制颅内压、防止并发症及一般性康复治疗与治疗组相同。

1.5 观察指标及方法：①GCS 和脑功能障碍评分(DRS)[1-2]：由 2 人进行评分，如果两者相差±1 分取平均值，相差超过±1 分重新评定。②脑电图(EEG)评分：在每个治疗周末按 EEG 二分法[3]进行评分。③听觉脑干诱发电位(ABR)评分：进行 EEG 检查的同时行 ABR 检查，并按下列标准评分：Ⅰ级为正常图形，记 4 分；Ⅱ级(轻度异常)为 ABR 各波清晰可辨，但波间潜伏期延长或波幅降低，记 3 分；Ⅲ级(中度异常)为波Ⅴ或其他波(包括波Ⅰ)缺失，记 2 分；Ⅳ级(重度异常)为仅存在波Ⅰ或各波无法辨认，记 1 分。

1.6 统计学处理：计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示，采用 t 检验；计数资料用 χ^2 检验；$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 不同 GCS 评分两组患者治疗 4 周后 GCS、DRS、EEG、ABR 评分比较(表 1)：治疗前两组 GCS 3～4 分者促醒疗效不佳；5～6 分者治疗组 DRS 明显低于对照组，EEG 和 ABR 评分明显高于对照组(均 $P<0.05$)，说明意识障碍恢复明显优于对照组；7～8 分者两组均有较好的疗效。

2.2 两组治疗前后 GCS、DRS、EEG 和 ABR 评分比较(表 2)：两组治疗后 GCS、EEG 和 ABR 评分均逐渐升高，DRS 评分逐渐下降，4 周时达峰值或谷值。治疗组治疗 2 周后 GCS、EEG 和 ABR 评分明显高于对照组，DRS 明显低于对照组(均 $P<0.05$)。

3 讨 论

对于重型颅脑损伤后促醒治疗的疗效仍存在争议，有人认为这只是患者的自然恢复过程，但各国医师均常规采用康复训练和药物促醒等综合疗法，

表 1 不同 GCS 水平患者治疗后 GCS、DRS、EEG、ABR 评分比较($\bar{x}\pm s$)

组别		例数	GCS(分)	DRS(分)	EEG 评分(分)	ABR 评分(分)
对照组	GCS 3～4 分	3	5.41±0.97	16.42±4.88	4.63±3.24	1.41±0.63
	GCS 5～6 分	18	9.42±3.87	8.25±3.37	7.25±2.04	2.71±0.63
	GCS 7～8 分	7	11.82±2.27	4.37±3.03	8.52±3.13	3.36±0.66
治疗组	GCS 3～4 分	3	5.73±1.28	15.84±6.07	7.45±2.47	1.59±0.46
	GCS 5～6 分	20	10.66±3.02	5.22±4.31*	9.18±2.87*	3.33±0.54*
	GCS 7～8 分	5	12.29±1.23	4.41±2.78	8.84±2.75	3.57±0.41

注：与对照组同 GCS 水平比较，*$P<0.05$

期望促使昏迷患者早日苏醒[4-5]。而目前认为较有效的治疗主要是高压氧和神经电刺激两种方法，高压氧是行之有效的促醒疗法之一[6]，但对于早期重型颅脑损伤患者，因其常伴有高热、肺部感染和活动性出血等并发症，以及高压氧治疗需每日数次搬动患者等因素，从而使高压氧的应用受到限制。神经电刺激是国际上较多采用的促醒治疗方法之一，自1982 年 Komai 首先报告应用脊髓电刺激(StS)治疗以来，近 20 多年来被神经外科用于重型颅脑损伤后昏迷的促醒治疗，并取得了一定的疗效。但该方法的治疗作用机制尚不明确，目前认为神经电刺激可以影响脑神经递质水平的改变。Kamei[7]和韩震等[8]分别采用 StS 观察鼠脑神经递质代谢发现，多巴胺水平减少，而中脑、下丘脑和海马中多巴胺代谢产物二羟苯乙酸和高芳香酸明显增高，表明电刺激激活了中脑肢体皮质通路和下丘脑脊髓通路的多巴胺代谢。进一步观察发现，电刺激可以使 5-羟色胺及其代谢产物 5-羟吲哚乙酸的代谢在中缝核、海马明显降低，纹状体、下丘脑和皮质明显升高，表明电刺激激活了下丘脑皮质通路，抑制了海马通路。同时动物实验发现，电刺激可以使脑内乙酰胆碱水平增加，脑干胆碱能神经元是上行网状激动系统的主要成分，因此，许多学者认为网状上行激动系统的激活和脑内乙酰胆碱水平升高也是电刺激治疗昏迷和植物状态的作用机制之一。Kamei[7]通过观察电刺激治疗植物生存状态患者后脑脊液中各种神经递质水平发现，多巴胺、二羟苯乙酸、高芳香酸、乙酰胆碱和5-羟吲哚乙酸增高，5-羟色胺水平下降，且均与患者临床症状改善情况密切相关。

神经电刺激治疗主要包括 StS、脑深部电刺激(DBS)、周围神经电刺激(MNS)3 种，前两种都需要手术植入，对于早期重型颅脑损伤患者的应用有一定限制；MNS 具有非创伤性、无并发症、易操作和费用低廉等优点，在临床应用较多。Kamei[9]近 10 年来应用 MNS 治疗 70 多例颅脑损伤昏迷患者，有 44.3%意识障碍有所改善，而对照组仅 7.5%意识障碍有所改善。Tanaka 和 Kanno[10]应用 MNS 治疗昏迷患者后，其 GCS 提高了 6.3 分，其中近 3 年治疗的 16 例患者中，4 例恢复至中度残废，8 例可执行简单的命令。韩震等[11]应用 MNS 治疗 7 例重型颅脑损伤患者，3 例意识恢复，4 例无变化，7 例患者 GCS 均有所提高。但也有对治疗结果发生争议的报告，产生争议的焦点是治疗结果缺乏严格的对照，由于患者病情和治疗活动所限，无法采取随机双盲对照研究。因此，本研究中对 28 例患者采用前瞻性非随机同期病例的对照研究方法，最大限度减少其他因素对治疗结果的影响，保证两组病例的可比性。结果表明，MNS 治疗对重型颅脑损伤后昏迷有明确的治疗效果，且疗效多在治疗开始后 1 周显现，4 周达到最高峰，MNS 治疗对于治疗前 GCS 7～8 分的患者疗效最佳。

表 2　两组患者治疗前后 GCS、DRS、EEG、ABR 评分变化比较($\bar{x}\pm s$)

组别	时间	例数	GCS(分)	DRS(分)	EEG 评分(分)	ABR 评分(分)
对照组	治疗前	28	6.27±1.83	18.61±8.21	2.56±1.89	1.20±0.89
	治疗 1 周	28	6.95±1.87	15.21±6.33	2.77±2.01	1.24±0.75
	治疗 2 周	28	7.12±2.13	13.76±4.87	3.43±1.81	1.44±0.51
	治疗 3 周	28	8.22±2.67	11.57±4.85	5.67±1.93	2.34±0.79
	治疗 4 周	28	9.46±3.23	7.84±2.64	7.71±1.64	2.88±0.59
治疗组	治疗前	28	6.23±1.71	18.55±7.47	2.47±2.07	1.17±0.67
	治疗 1 周	28	7.31±2.54	15.63±2.54	2.56±1.73	1.21±0.53
	治疗 2 周	28	9.03±2.74*	10.45±6.73*	5.31±2.11*	2.23±0.79*
	治疗 3 周	28	10.43±3.01*	6.77±4.32*	8.51±2.39*	3.11±0.62*
	治疗 4 周	28	10.85±2.35*	5.58±3.91*	9.47±3.59*	3.43±0.81*

注：与对照组同期比较，*$P<0.05$

昏迷患者促醒治疗效果的评价除临床表现外，还需要客观的神经生理学指标，本研究中选择 ABR 和 EEG 评分。ABR 是潜伏期小于 10 ms 的一串早期反应，较体感诱发电位、视觉诱发电位更成熟，其临床病理生理基础基本明确[12]。重型颅脑损伤后的昏迷多与脑干功能、器质性损伤有关，ABR 通过记录听神经起点和脑干不同听觉传导通路的异常，反映脑干功能状态，且不受麻醉药物和镇静药物的影响，是判断脑干功能较好的客观指标。但也有人认为，部分 ABR 检测结果并不能完全反映患者的意识障碍水平，而是更多地反映皮质下中枢的恢复程度[13]。重型颅脑损伤患者外伤早期 EEG 多呈等电位、脑静息电位或持续性、弥漫性慢波状态，随着意识状态的好转开始出现弥漫性多形性 δ 波和 θ 波，并进一步 δ 波和 θ 波逐渐减少，α 节律出现。因此 EEG 波形的变化与患者意识状态有较强的相关性，可以与 ABR 相结合，从而更准确、更客观地反映患者意识障碍恢复情况[14]。

GCS 是能较直观反映患者意识状态的临床常用指标，DRS 是一种简便有效的预后评估方法，对发现和评估患者临床变化较格拉斯哥预后评分(GOS)更敏感，评分越高预后越差；二者均为临床常

用的主观判断指标。而 EEG 评分和 ABR 评分是客观反映患者意识障碍水平的神经生理学检查指标，EEG 评分主要反映大脑皮质活动情况，ABR 评分主要反映传导脑干功能情况；两项检查结果都不受患者昏迷、使用肌松药或镇静药的影响，是相当可靠的临床客观指标，临床使用时应两者结合，综合判断。

重型颅脑损伤治疗是耗费巨大的长期治疗过程，涉及社会、经济、家庭和伦理等多个方面，对于昏迷患者的促醒治疗仍存在争议，如何选择合适的治疗方法，准确客观评价患者意识障碍恢复程度，并判断预后是神经医学研究者面临的问题。对重型颅脑损伤昏迷患者持续右正中神经刺激治疗，除具有较好的临床促醒疗效外，还有操作简便易行，无明显不良反应、费用低廉的突出特点，值得临床推广应用。今后应对重型颅脑损伤昏迷进一步制定一个主观、客观相结合的意识障碍判断标准，以期对具体治疗方案的制定和判断预后起到指导作用。

参考文献

[1] 胡宁利，江学成. 4 种创伤评分法在颅脑外伤中的评估价值. 中国危重病急救医学，2003，15(4)：237-238.

[2] 缪鸿石. 康复医学理论与实践. 上海：上海科学技术出版社，2000：138-139.

[3] 李国平，游潮，黄思庆，等. 脑电图二分法变量评分对重型颅脑损伤预后的临床研究. 华西医学，2004，19(2)：186-187.

[4] 苗雨露，席银雪，蒋争鸣，等. 盐酸纳洛酮治疗重型颅脑损伤双侧瞳孔散大患者的临床研究. 中国中西医结合急救杂志，2003，10(3)：181-182.

[5] 黄志雄，徐如祥，王清华，等. 纳洛酮对急性颅脑损伤治疗效果的临床研究. 中国危重病急救医学，2002，14(11)：695.

[6] 谭朝. 重型颅脑损伤的治疗进展. 中国危重病急救医学，2006，18(5)：317-319.

[7] Kamei Y. Effects of high peak pulsed electromagnetic fields on the degeneration and regeneration of the common peripheral nerve in rats//Kanno T. The society for treatment of coma. Tokyo：Neuron Publishing Co. Ltd，1992：67-75.

[8] 韩震，殷光中，周岱，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(1)：11-13.

[9] Kamei Y. Deep-brain stimulation in a persistent vegetative state：follow-up results and criteria for selection of candidates// Kanno T. The society for treatment of coma. Tokyo：Neuron Publishing Co. Ltd，1994：133-143.

[10] Tanaka J，Kanno T. Vegetative state and responses to sensory stimulation：an analysis of 24 cases//Kanno T. The society for treatment of coma. Tokyo：Neuron Publishing Co. Ltd，1998：227-241.

[11] 韩震，周岱，何怀，等. 正中神经刺激治疗颅脑损伤后持续性植物状态 7 例报告. 中华理疗杂志，1999，22(5)：272-274.

[12] 李飞，谷德祥，李燕君，等. 脑出血患者脑干听觉诱发电位与脑血流量相关性研究. 中国危重病急救医学，1997，9(11)：658-660.

[13] 徐强，徐如祥，肖华，等. 持续性植物状态电生理动态变化和预后的相关性. 中国临床康复，2002，6(22)：3326-3327.

[14] 陈力学，姜利人，刘宝松，等. 脑缺血后体感诱发电位和脑电图频谱特征变化及其与细胞凋亡的关系. 中国危重病急救医学，2006，18(5)：268-271.

(收稿日期：2010-09-13)
(本文编辑：李银平)

· 科研新闻速递 ·

继发性急性肺损伤的发病机制

因为没有真正分子水平上的病理生理理论基础为干预治疗提供指导，目前，急性肺损伤/急性呼吸窘迫综合征(ALI/ARDS)的治疗很大程度上仍局限于肺保护原则。这种现象部分是由于 ALI/ARDS 病程的不同特质所造成。为此，德国的研究人员列出了已知的一些病因，如肺外组织脓毒症、创伤、休克、烧伤或大量输血史等可造成继发性肺损伤从而导致 ALI，而不是肺部的直接病变，如肺炎、吸入性肺炎或肺挫伤。研究者不仅探讨了基础实验与临床资料中有关的各种免疫细胞(中性粒细胞、巨噬细胞、淋巴细胞和树突细胞)以及非免疫细胞(上皮细胞和内皮细胞)间接刺激肺组织而引起的 ALI 改变，也探讨了这些细胞群是否可能作为治疗靶点。

崔倩，编译自《Expert Rev Respir Med》，2011，5：115-126；尹明，审校

儿科重症监护病房治疗小儿急性呼吸衰竭的现状

世界各地的儿科重症监护病房(ICU)对婴幼儿和儿童机械性通气治疗时相对于成人 ICU 患者而言，其管理通常是无标准化的。造成这一现象的原因，一方面是由于引起小儿呼吸衰竭的潜在疾病、病理生理学改变以及对治疗的反应不同；另一方面是医师对一些病情相似的危重患儿采用了不同的诊疗方案，只是因为缺乏可利用的数据资料来指导诊疗。因此，研究者认为，目前儿科 ICU 机械通气治疗方式的选择很大程度上取决于医院 ICU 的状况、医师的个人经验以及对成人临床资料的推论。

崔倩，编译自《Expert Rev Respir Med》，2011，5：65-73；尹明，审校

热休克转录因子的新领域：DNA 识别、染色质调控与基因表达

热休克转录因子(HSF)是一种进化上保守的应激反应调控因子，作用是激活热休克蛋白基因的转录，其产物能够维持正常生理状态及应激状态下的蛋白质稳态。靶基因的启动区域含有一个热休克元件，后者由 nGAAn 五核苷酸的多重反向重复序列构成。酵母菌中单独的 HSF 可与由不同的 nGAAn 单元构成的热休克元件结合，进而调控多种基因的转录，后者不仅在抵抗应激，也在多种生物进程中发挥作用。哺乳动物细胞含有 HSF 家族的 4 个成员，其生物功能不尽一致，包括抵抗应激、细胞分化与发育等。哺乳动物细胞的 HSF 家族成员对不同类型的热休克元件表现出不同的特异性，HSF 的细胞类型特异性表达对于每一个 HSF 靶位基因的确定至关重要。

崔倩，编译自《FEBS J》，2010，277：4140-4149；尹明，审校