

重复经颅磁刺激联合常规促醒在颅脑损伤后意识障碍患者治疗中的临床应用研究*

冯 枫

空军军医大学西京医院康复医学科(西安 710032)

摘要 目的:探讨常规多感觉刺激疗法促醒治疗基础上,使用重复经颅磁刺激(rTMS)(20 Hz)治疗颅脑损伤后意识障碍的临床效果。方法:采用随机数字表法将在本院接受康复治疗的 88 例颅脑损伤意识障碍患者分为两组,每组各 44 例。对照组仅接受常规促醒治疗;试验组在对照组治疗基础上,进行频率为 20 Hz 的 rTMS 治疗。采用修订版昏迷恢复量表(CRS-R)和残疾评分量表(DRS)评分法评估两组治疗前后意识和功能恢复情况;测定对比两组治疗前后脑电图、脑干听觉诱发电位(BAEP)改善情况。结果:与治疗前比,两组治疗后 CRS-R 评分明显提高,DRS 评分明显下降,synek 分级改善更明显($P<0.05$)。治疗后组间比较,试验组 CRS-R 评分明显高于对照组,DRS 评分低于对照组,脑电图 synek 分级优于对照组,左耳和右耳部位 BAEP 的 I 级、III 级、V 级、I~III 级、III~V 级波潜伏期明显短于对照组($P<0.05$)。结论:常规促醒治疗联合 rTMS 治疗,可有效改善颅脑损伤后意识障碍患者神经功能及意识状态,可更好的发挥促醒治疗效果。

关键词 康复治疗;意识障碍;颅脑损伤;重复经颅磁刺激;促醒;疗效

中图分类号:R651.1 文献标识码:A DOI:10.3969/j.issn.1000-7377.2020.04.014

The role of repetitive transcranial magnetic stimulation combined with conventional wake-up therapy in the treatment of patients with disturbance of consciousness after craniocerebral injury

FENG Feng .

Department of Rehabilitation Medicine ,Xijing Hospital (Xi'an 710032)

Abstract Objective: To explore the clinical effect of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) (20 Hz) in the treatment of conscious disturbance after craniocerebral injury based on conventional multiple sensory stimulation therapy. Methods: Eighty-eight patients who received rehabilitation treatment because of consciousness disorder after craniocerebral injury were randomly divided into control group and experimental group, 44 cases in each group. The control group was treated only with conventional wake-up treatment. The experimental group was treated with rTMS at a frequency of 20 Hz on the basis of the control group. The consciousness and functional recovery were assessed by using the revised Coma Recovery Scale (CRS-R) and Disability Rating Scale (DRS) before and after treatment in two groups. The electroencephalogram and brainstem auditory evoked potential (BAEP) in the two groups were compared before and after treatment. Results: The CRS-R scores of the two groups were significantly improved after treatment, the DRS scores were significantly decreased, the improvement of synek grade was more obvious ($P<0.05$). After treatment, the CRS-R score of the experimental group was significantly higher than that of the control group, the DRS score was lower than that of the control group, the electroencephalogram synek classification was better than that of the control group, and the latency of grade I, III, V, I to III, and III to V of BAEP in the left and right ears was significantly shorter than that of the control group ($P<0.05$). Conclusion: Conventional wake-up therapy combined with rTMS treatment can effectively improve the neurological function and consciousness state of patients with disturbance of consciousness after craniocerebral injury, and can better exert the effect of wake-up treatment.

Key words Rehabilitation therapy; Disturbance of consciousness; Craniocerebral injury; Repetitive transcranial magnetic stimulation; Wake-up; Therapeutic effect

颅脑损伤为临床常见危重症,可导致患者长期处

于昏迷等意识障碍状态。如何促进意识障碍患者意识恢复一直以来是国内外临床医学研究重点及难点。意识障碍持续时间越久,则神经功能恢复结果越差,患者

* 陕西省自然科学基金资助项目(2013F1-18)

残疾率及病死率越高^[1-2]。重复经颅磁刺激(Repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS)是抑郁症、认知障碍、偏头痛等疾病治疗中应用较广泛的无创型绿色疗法^[3-4],而关于其在颅脑损伤意识障碍者意识恢复中作用的研究较为少见。鉴于 rTMS 治疗神经内科疾病的作用机理,本研究尝试在颅脑损伤意识障碍患者常规促清醒康复治疗基础上,使用 rTMS 进行意识康复治疗,现报告如下。

资料与方法

1 一般资料 选择 2017 年 5 月至 2019 年 5 月本院收治的颅脑损伤意识障碍患者 88 例为研究对象。病例纳入标准:头部有明确外伤史,并经颅脑 CT 和(或)MRI 检查证实伴发意识障碍;意识障碍持续时间 ≥ 4 周且 < 12 周;植物状态或微意识状态;生命体征稳定,无严重脑干性病变;家属知情且同意。排除标准:体内植入钛网或(和)心脏起搏器;其它原因所致的意识障碍;因各种原因中途退出研究。采用随机数字表法将 88 例患者分组。对照组 44 例中男 26 例,女 18 例;年龄 41~75 岁,平均(61.52 \pm 5.77)岁;平均 GCS 评分(6.46 \pm 1.37)分;试验组 44 例中男 28 例,女 16 例;年龄 43~75 岁,平均(61.75 \pm 5.71)岁;平均 GCS 评分(6.11 \pm 1.25)分。两组患者性别、年龄、GCS 评分间比较差异无统计学意义($P < 0.05$),具有可比性。

2 治疗方法

2.1 对照组:患者接受常规的多感觉刺激疗法进行促醒治疗,包括特殊刺激治疗和躯体感觉刺激治疗。

2.1.1 特殊刺激治疗:①视觉刺激。在患者床旁视力范围内悬挂 7 彩球(确保患者睁眼即可看见);在其视力范围内,每日使用强光光源对其进行持续 30 min 的刺激;②听觉刺激。下载患者平日最为喜欢的音频片段,通过耳机播放,注意音量控制在常人能接受范围且不刺耳为宜,时间 ≥ 8 h/d,分 3~4 次播放;同时叮嘱陪护家属每天与患者近距离进行交流,护患其名讳,为其讲故事、读新闻等,回忆过往、憧憬未来,确保每日交流时间不少于 1 h;③味觉刺激。通过蘸有酸或咸溶液的棉签对其舌部味蕾进行刺激,每种味道 20 次/d;④嗅觉刺激。在患者鼻边放置香水、桔皮等重味道物品刺激其嗅觉,每日每种刺激时间 ≥ 30 min。

2.1.2 躯体感觉刺激:①触觉刺激。采用软毛刷擦刷患者全身皮肤,3 次/d;②痛觉刺激。即使用一种带有钝头钢针的刷子,对其全身皮肤做挠刷刺激,力度以可造成皮肤凹痕为标准,注意避免力度过大,导致皮肤损伤出血,3 次/d;③温觉刺激。每天使用 10 $^{\circ}$ C 冷水和 45 $^{\circ}$ C 热水交替对患者双足和双手进行交替刺激,各 30 min/次;④本体感觉刺激。每天对患者肩肘腕髌膝踝

等主要关节进行挤压次,每个关节 20 次/d。

2.2 试验组:患者在常规促醒治疗基础上,进行 rTMS 治疗;自然平躺,连接治疗仪,参数设定:刺激强度设定为静息下运动阈值 80%,频率 20 Hz,刺激 1 s,间歇 6 s,1200 个脉冲治疗 7 min,1 次/d,6 次/周,刺激部位选择背外侧前额叶区。静息时运动阈值测定:在患者右手侧连接 Ag-AgCl 电极,经颅脑的刺激线圈 B 面朝上,在 Cz 位置逐渐增强输出刺激强度,每次上调 1%,至 MPE 诱发的 10 个波幅中的 5 个 > 50 μ V,记录刺激强度,记为静息状态下的刺激阈值。两组均治疗 12 周。

3 观察指标

3.1 采用修订版昏迷恢复量表(Coma recovery scale-revised, CRS-R)和残疾评分量表(Disability rating scale, DRS)评分法评估两组治疗后意识状况,前者包括视听觉、唤醒水平、言语反应、运动和交流等维度,评分 0~23 分,分值越高则表示神经功能越好;后者包括唤醒觉醒程度、认知能力、对家务工作等心理适应程度、对别人的依赖度,评分 0~29 分,分值越低功能越低。

3.2 测定判断两组脑电图、脑干听觉诱发电位(Brainstem auditory evoked potentials, BAEP):①脑电图。依据国际 10/20 系统连接电极,使用 16 导联记录,结果分析:显示 α 节律为主,出现散在 θ 活动,基本正常为 I 级;显示 θ 范围活动为主,伴少量 α 及 δ 波,为 II 级;显示 δ 波和活动为主,混合有 θ 波,少量 α 波,或以 δ 波为主,此外无其他节律为 III 级;基本节律重度异常,弥漫性现 δ 波且伴短程电静息;或某些导联存在散在 δ 波,其它导联作为电静息,为 IV 级;脑电波几乎平坦,无脑电活动,为 V 级。②BAEP 依据国际 10/20 系统连接电极,记录电极连接颅顶 Cz 位置,接地电极连接于前额正中的 F 点,参照电极则连接于声音刺激同侧之耳垂内侧的 A₁ 和 A₂ 位置,记录 I 级波、III 级波、V 级波波峰潜伏期和 I 级波~III 级波、III 级波~V 级波波峰间潜伏期,II 级波和 IV 级波有时缺失,故不做记录。

4 统计学方法 采用 SPSS20.0 统计学软件分析。计数资料以[例(%)]表示,组间比较进行卡方检验或秩和检验;计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,组间及组内治疗前后比较采用 t 检验。以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

结果

1 两组 CRS-R 及 DRS 评分变化比较 见表 1。两组患者治疗前 CRS-R 及 DRS 评分间比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后,两组 CRS-R 评分明显

提高($t=12.101, 14.051, P<0.05$), DRS 评分明显下降($t=6.553, 11.042, P<0.05$); 组间比较, 试验组

表 1 两组 CRS-R 及 DRS 评分变化比较(分)

组别	n	CRS-R		DRS	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	44	7.86±1.27	11.71±2.66*	21.25±2.47	13.81±2.45*
试验组	44	7.51±1.35	15.97±2.82*	21.51±2.38	16.88±2.12*
t 值	—	0.426	7.724	0.349	4.763
P 值	—	0.857	0.000	0.902	0.000

注:与治疗前比, * $P<0.05$

2 两组治疗前后脑电图变化比较 见表 2。治疗前, 两组脑电图 synek 分级间比较差异无统计学意义($Z=0.333, P>0.05$)。治疗后, 两组脑电图 synek 分级变化明显($Z=3.006, 6.197, P<0.01$), 且试验组与对照组分级间比较差异具有统计学意义($Z=3.294, P<0.01$)。

3 两组治疗后 BAEP 潜伏期比较 见表 3。与对照组比, 试验组治疗后左耳和右耳部位 BAEP 的 I 级、III 级、V 级、I~III 级、III~V 级波潜伏期明显缩短

($P<0.05$)。

表 2 两组治疗前后脑电图变化比较(例)

组别	n	时间	I 级	II 级	III 级	IV 级	V 级
对照组	44	治疗前	0	8	18	13	5
		治疗后	10	10	14	8	2
试验组	44	治疗前	1	6	22	10	5
		治疗后	19	16	8	1	0*#

注:与治疗前比, * $P<0.05$; 与治疗后对照组比, # $P<0.05$

表 3 两组治疗后 BAEP 潜伏期比较(ms)

部位	组别	n	I 级	III 级	V 级	I~III 级	III~V 级
左耳	对照组	44	1.853±0.307	4.203±0.361	6.344±0.415	2.252±0.369	2.241±0.502
	试验组	44	1.745±0.259	4.005±0.254	6.153±0.349	2.028±0.242	1.992±0.275
	t 值	—	2.629	3.041	2.480	3.484	4.531
	P 值	—	0.021	0.003	0.15	0.001	0.000
右耳	对照组	44	1.903±0.301	4.237±0.349	6.338±0.407	2.249±0.355	2.263±0.486
	试验组	44	1.719±0.248	3.946±0.315	6.135±0.322	2.001±0.351	2.025±0.244
	t 值	—	2.049	3.779	2.837	3.257	2.711
	P 值	—	0.024	0.000	0.011	0.003	0.008

讨论

颅脑损伤后意识障碍发生与脑组织的缺血缺氧性坏死有关, 患者意识恢复治疗是一项集药物治疗、刺激治疗等为一体的综合治疗工程, 临床工作者一直致力于探求更多更有效的新型治疗方案^[5]。

经颅磁刺激(Transcranial magnetic stimulation, TMS)是 20 世纪 90 年代末期出现的一种平面线圈连接于控制人体运动功能的大脑皮层, 记录运动诱发电位的技术。其作用原理: 使用时变磁场产生感应磁场, 以诱发临近神经组织产生继发性电流, 后者激活大脑皮层, 改变脑组织相关生理过程, 实现对大脑皮层功能的定位^[6]; 同时, 还可通过调节局部脑组织兴奋性, 改善大脑局部血液流变性和皮质代谢, 影响大脑内部神

经递质的释放和传递, 促进损伤脑细胞的修复, 从而发挥促醒功能^[7]。依据刺激脉冲不同, TMS 分为单脉冲、双脉冲和 rTMS。rTMS 是重复将设备产生磁信号作用于皮层, 使得作用时程总和增加, 从而可对神经元活动产生更强的刺激变化不仅可对大脑局部和远隔皮层功能和生理生化作用产生影响, 且其刺激所产生的生物学效应能持续至刺激停止后, 具有重新塑造神经网络功能结构的功效, 可用于脑损伤性意识障碍治疗中。rTMS 是建立在经颅磁刺激基础上的神经电生理康复治疗技术, 具有监测和调节大脑皮层区域活性的功效, 因此被广泛应用于癫痫、偏头痛、帕金森、精神病、认知功能障碍等治疗中。袁毅等^[8]的仿真刺激实验结果显示, TMS 对神经元放电频率具有适应性; 王

勇等^[9]报道称,rTMS 对大脑皮层神经具有调控作用。Yang 等对 rTMS 在意识障碍患者神经功能调控中的作用进行了积极分析,研究中,给予 1 例高血压脑出血引发的植物状态(Vegetative state,VS)女性患者 10 Hz rTMS 治疗,持续治疗 20 d,观察发现,在治疗初期(8 d 内),患者表现出更多兴奋,对刺激更为敏感,睡眠时间缩短,但未出现明显临床行为,CRS-R 评分无变化;在第 9 d 时,出现手指运动,CRS-R 评分从 8 分上升至 10 分;15~20 d 时,患者可按照命令做出动作,CRS-R 评分上升至 13 分,抑制状态从 MCS- (微意识状态-)恢复至 MCS+;同时期脑电评估结果亦出现明显提升,诱发电位波形(TMS evoked wave,TEP)成分增加,扰动复杂性指数(PCI)达到 0.3 以上^[10]。Fang PH 等^[11]采用随机对照交叉试验,对 6 例意识障碍患者进行为期 7 d 的高频(20 Hz)rTMS 治疗,其中 1 名脑外伤后意识障碍患者在治疗期间出现持久的行为和神经生理学改变,其余 5 名在几个电极部位表现出脑反应性,表明,rTMS 刺激在意识障碍患者促醒治疗中具有良好作用。本研究以颅脑损伤后意识障碍患者为研究对象,观察结果显示,治疗 12 周后,试验组 CRS-R 和 DRS 评分较对照组改善更明显。表明,高频 rMTS 有助于促进颅脑损伤后意识障碍患者意识恢复,该结果与 Fang PH 等^[11]及池林等^[12]报道结果具有相似性。

电生理检查可更客观的评估意识障碍患者预后,其中脑电图、BAEP 是临床常用的电生理检查方法。BAEP 是指声刺激诱发的神经冲动在脑干听觉通路上的电活动,能敏感且客观的反应机体中枢神经功能。BAEP 波形图中不同波形对明确的解剖学基础,如 I 波对应听觉神经、II 波对应耳蜗核、III 波对应橄榄核。人体脑干功能正常,则脑干听觉诱发电位也正常。报道显示,BAEP 可作为预测长期脑损伤后意识障碍患者清醒状况的可靠指标^[13]。本研究中,与对照组比,试验组患者治疗后脑电图波形中可见慢波明显减少, α 节律出现,或 α 波的波幅增高更明显,总体脑电图分级表现更优;患者左耳和右耳部位 BAEP 的 I 级、III 级、V 级、I~III 级、III~V 级波潜伏期明显缩短。提示,高频 rTMS 治疗可有效改善颅脑损伤意识障碍患者电生理活动,促进患者意识恢复,该结果与其在其他类型脑损伤性意识障碍及疾病中的应用效果具有相似性^[14-15]。

综上所述,rTMS 在颅脑损伤后意识障碍患者促醒治疗中具有良好效果,有助于促进患者意识恢复,改善患者行为能力,值得在颅脑损伤后意识障碍患者早期促醒治疗中使用。

万方数据

参考文献

- [1] Khan MB, Kumar R, Irfan FB, et al. Civilian craniocerebral gunshot injuries in a developing country: presentation, injury characteristics, prognostic indicators, and complications[J]. *World Neurosurgery*, 2014, 82(1-2):1419.
- [2] 阮征. 体感诱发电位对重型颅脑损伤后长期意识障碍患者清醒预测分析[J]. *现代诊断与治疗*, 2015, 26(4):907-908.
- [3] 秦碧勇, 戴立磊, 郑艳. 重复经颅磁刺激对老年抑郁症患者临床症状及自杀意念的疗效[J]. *南方医科大学学报*, 2017, 37(1):97-101.
- [4] 沙娟娟, 靳爱相, 姚力. 氟桂利嗪联合低频重复经颅磁刺激治疗偏头痛 46 例[J]. *陕西医学杂志*, 2016, 45(6):744-745.
- [5] 周汉光, 张建党, 张元峰, 等. 醒脑通络汤联合高压氧对改善颅脑重度损伤患者意识功能障碍的作用研究[J]. *陕西中医*, 2018, 39(5):577-579.
- [6] 徐清, 程灶火, 刘晓伟, 等. 重复经颅磁刺激对慢性精神分裂症患者认知功能和血清脑源性神经营养因子水平的影响研究[J]. *中国全科医学*, 2017, 20(25):3171-3177.
- [7] 李艳敏. 左侧背外侧前额叶高频重复经颅磁刺激对健康青年人认知功能的影响及其神经电生理、脑代谢机制[D]. 河北医科大学, 2017.
- [8] 袁毅, 庞娜, 陈玉东, 等. 经颅磁声刺激作用下神经元放电频率适应性的研究[J]. *生物医学工程学杂志*, 2017, 34(6):941-951.
- [9] 王勇, 白洋, 夏小雨, 等. 经颅磁刺激在意识障碍中的应用综述[J]. *中国医疗设备*, 2018, 33(2):117-122.
- [10] Yang B, Xiao YX, Jiannan K, et al. Evaluating the effect of repetitive transcranial magnetic stimulation on disorders of consciousness by using TMS-EEG[J]. *Frontiers in Neuroscience*, 2016, 10(1):1-7.
- [11] Fang PH, Min W, Fan XM, et al. Effects of 20Hz repetitive transcranial magnetic stimulation on disorders of consciousness: a resting-state electroencephalography study[J]. *Neural Plasticity*, 2018, 2018(1):1-8.
- [12] 池林, 李红玲, 赵龙, 等. 经颅直流电刺激对意识障碍患者恢复的影响[J]. *中华物理医学与康复杂志*, 2018, 40(9):652-656.
- [13] 张金龙. P300 在颅脑损伤患者轻度认知功能障碍中的应用[D]. 乌鲁木齐:新疆医科大学, 2016.
- [14] 赵敬璞, 倪莹莹, 林瀚波, 等. 经颅直流电刺激对最小意识状态患者脑功能网络的即刻效应研究[J]. *中国康复医学杂志*, 2018, 33(3):259-263.
- [15] 赵宁, 李浩, 杨万章, 等. 头针联合重复经颅磁刺激对中风偏瘫患者神经电生理指标的影响[J]. *世界中西医结合杂志*, 2017, 12(10):1432-1435.

(收稿:2019-12-06)