

· 创伤性脑损伤专题 ·

神经调控在创伤性脑损伤后意识障碍中的应用进展

侯静萱 洪军

063000 唐山市工人医院神经外科

通信作者: 洪军, Email: hong1968jun@hotmail.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2025.03.005

【摘要】 创伤性脑损伤是由外力引发的脑功能和脑组织结构改变,越来越多的证据表明,神经调控对伤后患者的神经功能预后起到积极作用。本文就神经调控在意识障碍中的作用机制与治疗原理进行综述,以期为该技术在临床中的应用提供新思路。

【关键词】 创伤性脑损伤; 神经调控; 意识障碍; 综述

Neuromodulation in post-traumatic brain injury disorders of consciousness Hou Jingxuan, Hong Jun

Department of Neurosurgery, Tangshan Gongren Hospital, Tangshan 063000, China

Corresponding author: Hong Jun, Email: hong1968jun@hotmail.com

【Abstract】 Traumatic brain injury (TBI) is a change in brain function and brain tissue structure triggered by an external force. There is growing evidence that neuromodulation plays a positive role in the prognosis of neurological function in post-injury patients. This paper reviews the mechanism of action and therapeutic principles of neuromodulation in disorders of consciousness, with a view to providing new ideas for the clinical application of this technology.

【Key words】 Traumatic brain injury; Neuromodulation; Consciousness disorders; Review

随着现代医学的发展,各种原因所致脑损伤作为神经系统的常见疾病,病死率明显下降,但由其导致的各类功能障碍及慢性意识障碍对社会和经济造成的影响愈发突显。创伤性脑损伤(trumatic brain injury, TBI)是由外力引发的脑功能和脑组织结构改变^[1]。作为最常见的一类脑损伤,在发展中国家,大多数TBI是由道路交通事故所引发;而在发达国家,主要是由老年人(≥ 65 岁)跌倒所致^[2]。值得关注的是,约有0.3%的TBI患者会发生意识障碍^[3]。意识障碍是一种意识改变的长期状态。目前治疗方式主要包括药物、穴位针刺、高压氧、感觉刺激以及神经调控等^[4-8]。研究证实,神经调控可以改善脑损伤后意识障碍患者的意识水平和认知功能^[9-10]。神经调控分为有创神经调控(invasive brain stimulation, IBS)和无创神经调控(non-invasive brain stimulation, NIBS)两类。IBS主要包括脊髓电刺激(spinal cord stimulation, SCS)、脑深部电刺激(deep brain stimulation, DBS)。NIBS主要包括经颅磁刺激(transcranial magnetic stimulation, TMS)、经颅电刺激(transcranial electrical stimulation, TES)、正中神经电刺激(median nerve stimulation, MNS)和经皮耳廓迷走神经电刺激(transcutaneous vagus nerve

stimulation, taVNS)等^[11-16]。本文主要针对神经调控在TBI中的应用进行综述。

一、有创神经调控

1. SCS: SCS最早用于治疗意识障碍可以追溯到1989年, Funahashi等^[17]在6例植物状态患者的颈髓C2~C4水平硬脊膜外间隙植入电极并进行刺激,结果发现2例患者从植物状态中恢复,脑干听觉诱发电位上出现双侧第V波,表明SCS可以增强脑电活动,改善神经传导状态。近年, Zhuang等^[16]选取40例脑损伤后慢性意识障碍患者,给予短程SCS(short-term spinal cord stimulation, st-SCS)。刺激频率选用5 Hz和70 Hz,结果发现,在植物人状态或无反应觉醒综合征和最低度意识状态中,在经过st-SCS刺激后,微意识状态患者受益更大,且对比刺激频率,接受5 Hz刺激的患者在治疗后2周CRS-R评分显著增加。Yang等^[18]的试验结果也证实微意识状态的患者获益更大。

上述研究初步证实,SCS对处于微意识状态的患者疗效更佳,可能是由于SCS通过激活丘脑-皮质通路和上行网状系统维持觉醒并引起脑电变化,同时增加脑血流、改善脑组织葡萄糖代谢,促进兴

奋性神经递质释放来改善脑损伤后患者的意识障碍状态。

2. DBS: DBS是通过立体定向技术在脑组织相关核团内植入电极,通过电极将电脉冲传递到特定区域,从而达到治疗目的。临床上,DBS是PD、特发性震颤和肌张力障碍的标准治疗方法,同时对重度抑郁症和AD等疾病也有一定的效果^[19-21]。Arnts等^[10]对1例TBI后8年处于微意识状态患者进行了中心-束旁复核电极植入。术后脑磁图检查发现,表明神经网络被广泛重组,而且在DBS刺激时也可见该患者觉醒的增加、吞咽功能的恢复和肌肉痉挛的减少。在Lemaire等^[22]的研究中,他们在5例患者(1例植物状态、4例微意识状态)的丘脑和苍白球植入电极并进行刺激。术后应用昏迷恢复量表(Coma Recovery Scale-Revised, CRS-R)评分和氟代脱氧葡萄糖正电子发射断层成像(fluorodeoxyglucose positron emission tomography, FDG-PET)进行脑代谢和脑活动变化的观察,不仅发现患者临床评分增加,同时脑代谢和脑活动也有明显改善。

上述研究初步表明,丘脑中央核可能在觉醒维持中发挥关键作用,所以应用DBS对丘脑中央核进行刺激时,可使受损的中央丘脑神经元重新激活,进而恢复与觉醒的相关神经环路^[23-24]。

二、无创神经调控

1. TMS: TMS可以通过头皮上方线圈中产生的磁场诱发大脑皮层电场变化,使脑电活动中的神经元相互作用,从而改变意识状态。不同刺激频率对脑皮层神经元发挥不同作用:低频刺激(< 1 Hz)可降低神经元兴奋性、局部代谢水平和脑血流量,并抑制皮层活动;而高频刺激($5 \sim 20$ Hz)则会提高神经元兴奋性、局部代谢水平和脑血流量^[25]。有研究团队^[11]在对16例意识障碍患者(5例微意识状态,11例植物状态)进行TMS的治疗中发现,以背外侧前额叶皮层为刺激位点接受10 Hz治疗,5例微意识状态患者的CRS-R评分均有不同程度的提高,3例植物状态患者脱离了植物状态。Ge等^[26]收集了32例脑损伤后植物状态患者分为接受10 Hz rTMS刺激的刺激组和未接受rTMS刺激的对照组,所有患者均接受CRS-R评估,并在第一次治疗前和治疗后20 d进行运动诱发电位检测。结果显示刺激组的诱发电位潜伏期缩短、CRS-R评分增加,表明TMS可增强中枢神经元及上行网状系统的兴奋性,改善早期植物状态患者的意识。Jang和Kwon^[27]得出了相同结论,研究发现TMS可以促进神经纤维束的增加。

以上结果初步表明,刺激位点位于背外侧前额叶皮层时,上行网状系统可以通过丘脑中继和中叶

核连接背外侧前额叶乃至整个大脑皮层,这对意识的恢复至关重要。此外,当刺激位点位于初级运动皮层时,刺激信号通过皮质脊髓束,诱导对侧肌肉出现运动诱发电位,同样可以改善患者的肢体运动功能^[28]。

2. TES: TES是通过头皮上放置的电极施加弱电流来对慢性意识障碍患者发挥作用。其主要作用机制是电流通过头皮传导到大脑特定区域,改变目标神经元的电流流向和皮层的兴奋性,进而诱导神经元重塑^[29]。TES包括4种类型:直流电刺激(transcranial direct current stimulation, tDCS)、交流电刺激(transcranial alternating current stimulation, tACS)、随机噪声刺激(transcranial random noise stimulation, tRNS)和脉冲电流刺激(transcranial pulse current stimulation, tPCS)。Park等^[12]构建65只轻型TBI大鼠模型,其中33只伤后第4天给予tDCS 1次,32只为对照组,刺激位点选择左侧初级运动皮层。结果显示,大鼠伤后运动诱发电位波幅逐渐下降,证实存在皮质脊髓束损伤,tDCS可以有效激活受损皮质脊髓束,改善运动平衡和协调功能障碍。Bragina等^[30]用TBI小鼠进行了研究,发现经过刺激后TBI小鼠脑血流和脑组织氧合明显增加。

综上所述,TES可对静息膜电位进行阈下调节,通过改变神经元电流方向和兴奋性,提高脑血流量和脑组织氧合,激活受损皮质脊髓束,发挥改善患者意识和运动功能障碍的作用。

3. MNS: MNS是一种经皮电刺激,这种方式已被证实可使啮齿类动物皮层的代谢发生变化,长期刺激可以诱导人类大脑皮层运动网络的改变^[14, 31]。Cooper等^[13]的研究纳入了10例格拉斯哥昏迷评定量表(Glasgow Coma Scale, GCS)评分4~8分的TBI患者,选取6例患者进行为期2周的右侧MNS治疗。结果显示,刺激组患者平均清醒时间明显缩短,单光子发射计算机断层成像术(single-photon emission computed tomography, SPECT)检查发现刺激组患者的双侧皮质、基底节区和丘脑脑血流灌注显著增加。在近期的一项研究中,329例患者中的167例被随机分配到施加电流刺激的MNS组,162例被随机分配到不施加电流刺激的对照组,电流刺激治疗每天持续8 h,持续2周。伤后6个月随访发现,MNS组患者意识恢复的比例(71.95%)较对照组(55.97%)提高,两组不良事件的发生率没有明显差异^[32]。

以上结果表明,MNS可以激活上行网状系统,通过增加脑源性神经营养因子释放,增强突触连接,增加脑血流灌注及神经递质释放,进而促进脑损伤后意识障碍的恢复。

4. taVNS: taVNS是迷走神经电刺激中的一种,具有非侵袭性等优点。除治疗意识障碍外,也被用于治疗癫痫和难治性抑郁症^[33]。2017年, Yu等^[14]对1例73岁心肺复苏后处于植物状态的女性患者应用taVNS进行了4周治疗。刺激4周后, CRS-R评分由最初的6分提升至13分,脑功能核磁显示患者后扣带回/楔前叶与下丘脑、丘脑、腹侧内侧前额叶皮层、颞上回之间的功能连接显著增强。在这些脑区中,后扣带回/楔前叶及丘脑在信息加工、觉醒及意识的维持上发挥着重要作用。Corazzol等^[34]进行了一项长达15年的研究,结果同样证实了taVNS可以通过增加脑血流和脑代谢改善患者的意识状态。Collins等^[35]在对脑损伤小鼠进行taVNS的研究中,应用钙离子成像技术观察到脑皮质广泛的钙信号增强,神经元兴奋性增加,皮层下结构(去肾上腺素能蓝斑和胆碱能基底前脑)及皮层被广泛激活。

上述结果初步证实, taVNS可以通过激活意识投射环路,影响边缘系统(杏仁核、海马、丘脑、下丘脑和新皮层)活性,激活蓝斑神经元和中缝背核释放去甲肾上腺素和5-HT,调节基底节区释放乙酰胆碱,进而在唤醒和警觉等反应过程中发挥重要作用^[36]。

5. 低强度超声: 既往有学者发现治疗性超声可以促进血管新生,尤其是经颅聚焦超声(transcranial focused ultrasound, tFUS),因其高空间分辨率、高穿透深度和无创特性而在神经科学领域引起了广泛关注。在2016年有学者将tFUS应用于处于微意识状态的TBI患者,在治疗10 d后,患者CRS-R评分提高、意识也得到逐渐改善^[15]。Yi团队使用小鼠制造TBI模型,将小鼠分为Sham组、TBI组和TBI+tFUS组,行tFUS刺激后,在刺激的早期就可以观察到TBI+tFUS脑血流仍然可以维持在更高水平,而且TBI+tFUS组小鼠中保留完整神经元更多,血管内皮生成因子含量也更多^[37]。

上述结果初步证实, tFUS刺激可以通过促进血管内皮生成因子等多种细胞因子释放,以调节血管生成促进脑损伤区脑血管重塑,增加脑血流量,减少因TBI后缺氧缺血引起的继发性脑损伤,促进神经修复。

三、总结与展望

本文简要概述了神经调控在脑损伤后意识障碍中的应用及作用机制,但目前神经调控尚存在以下几点不足:(1)对于神经调控技术刺激参数的选择仍有空白,不同研究选择的参数、时间均没有统一标准。(2)没有结合客观的评估手段来评估患者的意识水平,希望可以引入客观评估手段,以针对不同

的患者选择对其受益更大的神经调控方式,且大多数研究仍依靠临床评分的变化判断患者意识变化。(3)较少研究按不同损伤部位进行分组,大多数研究仍旧使用患者意识水平进行分组,较难评价不同损伤部位患者的意识变化。(4)较少研究选择中枢神经调控技术和外周神经调控技术联用,对最优联合方案、最佳联合时机仍是空白。期望未来有越来越多的研究来填补相应的空白,让更多的临床患者获益。

利益冲突 文章所有作者共同认可文章无相关利益冲突

作者贡献声明 构思与设计、论文修订为洪军,文献调研与整理、论文撰写为侯静莹

参 考 文 献

- [1] Menon DK, Schwab K, Wright DW, et al. Position statement: definition of traumatic brain injury[J]. Arch Phys Med Rehabil, 2010, 91(11): 1637-1640. DOI: 10.1016/j.apmr.2010.05.017.
- [2] Faul M, Coronado V. Epidemiology of traumatic brain injury[J]. Handb Clin Neurol, 2015, 127: 3-13. DOI: 10.1016/B978-0-444-52892-6.00001-5.
- [3] Gray M, Lai S, Wells R, et al. A systematic review of an emerging consciousness population: focus on program evolution[J]. J Trauma, 2011, 71(5): 1465-1474. DOI: 10.1097/TA.0b013e31821f82f5.
- [4] 夏小雨, 杨艺, 党圆圆, 等. 唑吡坦治疗慢性意识障碍的研究进展[J]. 中华神经创伤外科电子杂志, 2016, 2(3): 162-163. DOI: 10.3877/cma.j.issn.2095-9141.2016.03.010.
Xia XY, Yang Y, Dang YY, et al. Effect of zolpidem in chronic disorders of consciousness[J]. Chin J Neurotrauma Surg (Electronic Edition), 2016, 2(3): 162-163.
- [5] 强军, 白冰超, 万兆新. 针刺通督醒神穴在中风后意识障碍患者中的促醒作用及对脑血流动力学、体感诱发电位的影响[J]. 临床医学研究与实践, 2023, 8(27): 90-93. DOI: 10.19347/j.cnki.2096-1413.202327023.
Qiang J, Bai BC, Wan ZX. Wake-promoting effect of acupuncture on Tongdu Xingshen acupoint in patients with consciousness disorder after stroke and its influences on cerebral hemodynamics and somatosensory evoked potential[J]. Clinical Research and Practice, 2023, 8(27): 90-93.
- [6] 张洁. 重症颅脑损伤昏迷患者早期高压氧治疗的促醒作用研究[J]. 临床医学, 2023, 43(9): 9-12. DOI: 10.19528/j.issn.1003-3548.2023.09.003.
Zhang J. Clinical study on early hyperbaric oxygen (HBO) therapy for promoting consciousness in comatose patients with severe brain injury[J]. Clinical Medicine, 2023, 43(9): 9-12.
- [7] 余丹, 崔璐璐. 感觉刺激对意识障碍患者促醒的临床研究[J]. 武警医学, 2012, 23(8): 715-718. DOI: 10.3969/j.issn.1004-3594.2012.08.029.
Yu D, Cui LL. Clinical study of sensory stimulation on awakening of patients with consciousness disorder[J]. Med J Clin PAPF, 2012, 23(8): 715-718.
- [8] 曹志刚, 冯海霞, 李亚斌, 等. 基于神经调控机制的重型颅脑损伤后意识障碍促醒治疗新进展[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2020, 23(15): 1364-1368. DOI: 10.12083/SYSJ.2020.15.006.

- Cao ZG, Feng HX, Li YB, et al. New advances in the treatment of consciousness awakening after severe head injury based on neural regulation mechanism[J]. Chinese Journal of Practical Nervous Diseases, 2020, 23(15): 1364-1368.
- [9] Cao T, He S, Wang L, et al. Clinical neuromodulatory effects of deep brain stimulation in disorder of consciousness: a literature review[J]. CNS Neurosci Ther, 2024, 30(6): e14559. DOI: 10.1111/cns.14559.
- [10] Arnts H, Tewarie P, van Erp WS, et al. Clinical and neurophysiological effects of central thalamic deep brain stimulation in the minimally conscious state after severe brain injury[J]. Sci Rep, 2022, 12(1): 12932. DOI: 10.1038/s41598-022-16470-2.
- [11] Klomjai W, Lackmy-Vallée A, Roche N, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation and transcranial direct current stimulation in motor rehabilitation after stroke: an update[J]. Ann Phys Rehabil Med, 2015, 58(4): 220-224. DOI: 10.1016/j.rehab.2015.05.006.
- [12] Park G, Suh JH, Han SJ. Transcranial direct current stimulation for balance and gait in repetitive mild traumatic brain injury in rats[J]. BMC Neurosci, 2021, 22(1): 26. DOI: 10.1186/s12868-021-00633-4.
- [13] Cooper JB, Jane JA, Alves WM, et al. Right median nerve electrical stimulation to hasten awakening from coma[J]. Brain Inj, 1999, 13(4): 261-267. DOI: 10.1080/026990599121638.
- [14] Yu YT, Yang Y, Wang LB, et al. Transcutaneous auricular vagus nerve stimulation in disorders of consciousness monitored by fMRI: the first case report[J]. Brain Stimul, 2017, 10(2): 328-330. DOI: 10.1016/j.brs.2016.12.004.
- [15] Monti MM, Schnakers C, Korb AS, et al. Non-invasive ultrasonic thalamic stimulation in disorders of consciousness after severe brain injury: a first-in-man report[J]. Brain Stimul, 2016, 9(6): 940-941. DOI: 10.1016/j.brs.2016.07.008.
- [16] Zhuang Y, Yang Y, Xu L, et al. Effects of short-term spinal cord stimulation on patients with prolonged disorder of consciousness: a pilot study[J]. Front Neurol, 2022, 13: 1026221. DOI: 10.3389/fneur.2022.1026221.
- [17] Funahashi K, Komai N, Ogura M, et al. Effects and indications of spinal cord stimulation on the vegetative syndrome[J]. No Shinkei Geka, 1989, 17(10): 917-923.
- [18] Yang Y, He Q, Xia X, et al. Long-term functional prognosis and related factors of spinal cord stimulation in patients with disorders of consciousness[J]. CNS Neurosci Ther, 2022, 28(8): 1249-1258. DOI: 10.1111/cns.13870.
- [19] Opri E, Cernera S, Molina R, et al. Chronic embedded cortico-thalamic closed-loop deep brain stimulation for the treatment of essential tremor[J]. Sci Transl Med, 2020, 12(572): eaay7680. DOI: 10.1126/scitranslmed.aay7680.
- [20] Coenen VA, Bewernick BH, Kayser S, et al. Superolateral medial forebrain bundle deep brain stimulation in major depression: a gateway trial[J]. Neuropsychopharmacology, 2019, 44(7): 1224-1232. DOI: 10.1038/s41386-019-0369-9.
- [21] Sdrulla AD, Guan Y, Raja SN. Spinal cord stimulation: clinical efficacy and potential mechanisms[J]. Pain Pract, 2018, 18(8): 1048-1067. DOI: 10.1111/papr.12692.
- [22] Lemaire JJ, Sontheimer A, Pereira B, et al. Deep brain stimulation in five patients with severe disorders of consciousness[J]. Ann Clin Transl Neurol, 2018, 5(11): 1372-1384. DOI: 10.1002/acn3.648.
- [23] Vanhooeck J, Hariz M. Deep brain stimulation for disorders of consciousness: systematic review of cases and ethics[J]. Brain Stimul, 2017, 10(6): 1013-1023. DOI: 10.1016/j.brs.2017.08.006.
- [24] Chudy D, Deletis V, Almahariq F, et al. Deep brain stimulation for the early treatment of the minimally conscious state and vegetative state: experience in 14 patients[J]. J Neurosurg, 2018, 128(4): 1189-1198. DOI: 10.3171/2016.10.JNS161071.
- [25] Xia X, Bai Y, Zhou Y, et al. Effects of 10 Hz repetitive transcranial magnetic stimulation of the left dorsolateral prefrontal cortex in disorders of consciousness[J]. Front Neurol, 2017, 8: 182. DOI: 10.3389/fneur.2017.00182.
- [26] Ge X, Zhang Y, Xin T, et al. Effects of 10 Hz repetitive transcranial magnetic stimulation of the right dorsolateral prefrontal cortex in the vegetative state[J]. Exp Ther Med, 2021, 21(3): 206. DOI: 10.3892/etm.2021.9626.
- [27] Jang SH, Kwon YH. Effect of repetitive transcranial magnetic stimulation on the ascending reticular activating system in a patient with disorder of consciousness: a case report[J]. BMC Neurol, 2020, 20(1): 37. DOI: 10.1186/s12883-020-1607-9.
- [28] Murase N, Duque J, Mazzocchio R, et al. Influence of interhemispheric interactions on motor function in chronic stroke[J]. Ann Neurol, 2004, 55(3): 400-409. DOI: 10.1002/ana.10848.
- [29] Barker AT, Jalinous R, Freeston IL. Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex[J]. Lancet, 1985, 1(8437): 1106-1107. DOI: 10.1016/s0140-6736(85)92413-4.
- [30] Bragina OA, Lara DA, Nemoto EM, et al. Increases in microvascular perfusion and tissue oxygenation via vasodilatation after anodal transcranial direct current stimulation in the healthy and traumatized mouse brain[J]. Adv Exp Med Biol, 2018, 1072: 27-31. DOI: 10.1007/978-3-319-91287-5_5.
- [31] Ridding MC, Brouwer B, Miles TS, et al. Changes in muscle responses to stimulation of the motor cortex induced by peripheral nerve stimulation in human subjects[J]. Exp Brain Res, 2000, 131(1): 135-143. DOI: 10.1007/s002219900269.
- [32] Wu X, Xie L, Lei J, et al. Acute traumatic coma awakening by right median nerve electrical stimulation: a randomised controlled trial[J]. Intensive Care Med, 2023, 49(6): 633-644. DOI: 10.1007/s00134-023-07072-1.
- [33] Evensen K, Jørgensen MB, Sabers A, et al. Transcutaneous vagal nerve stimulation in treatment-resistant depression: a feasibility study[J]. Neuromodulation, 2022, 25(3): 443-449. DOI: 10.1111/ner.13366.
- [34] Corazzol M, Lio G, Lefevre A, et al. Restoring consciousness with vagus nerve stimulation[J]. Curr Biol, 2017, 27(18): R994-R996. DOI: 10.1016/j.cub.2017.07.060.
- [35] Collins L, Boddington L, Steffan PJ, et al. Vagus nerve stimulation induces widespread cortical and behavioral activation[J]. Curr Biol, 2021, 31(10): 2088-2098. e3. DOI: 10.1016/j.cub.2021.02.049.
- [36] Chavez C, Zaborszky L. Basal forebrain cholinergic-auditory cortical network: primary versus nonprimary auditory cortical areas[J]. Cereb Cortex, 2017, 27(3): 2335-2347. DOI: 10.1093/cercor/bhw091.
- [37] Yi H, Wu S, Wang X, et al. Multimodal evaluation of the effects of low-intensity ultrasound on cerebral blood flow after traumatic brain injury in mice[J]. BMC Neurosci, 2024, 25(1): 8. DOI: 10.1186/s12868-024-00849-0.

(收稿日期: 2024-03-08)

(本文编辑: 王影)