

经颅直流电刺激联合正中神经电刺激对慢性意识障碍患者促醒疗效的临床研究

林子芊 王世雁 陈秋宇 赵汉卿 马喆喆 巩尊科

221000 徐州医科大学附属徐州康复医院神经康复科(林子芊、王世雁、马喆喆、巩尊科);

221000 徐州医科大学第二临床医学院(林子芊、陈秋宇、赵汉卿); 221000 徐州医科大学徐州临床学院康复科(王世雁、巩尊科)

通信作者: 巩尊科, Email: gongzunke@163.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2025.08.003

【摘要】目的 探讨经颅直流电刺激(tDCS)联合正中神经电刺激(MNS)对慢性意识障碍(pDOC)患者的促醒疗效。**方法** 选取2024年1—9月在徐州医科大学附属徐州康复医院神经康复科重症康复单元住院的脑损伤后pDOC患者45例为研究对象,按照随机数字表法将患者分为对照组、tDCS组和联合组,每组各15例。对照组患者接受常规康复治疗,tDCS组患者给予常规康复治疗及tDCS,联合组患者给予常规康复治疗、tDCS和MNS,共治疗4周。分别在治疗前和治疗4周后采用修订版昏迷恢复量表(CRS-R)、格拉斯哥昏迷量表(GCS)、全面无反应性量表(FOUR)及定量脑电图{包括功率比指数 $[\alpha/(\delta+\theta)]$ 及 α 波相对功率(α RP)}比较pDOC患者的意识水平及脑电生理功能。**结果** 3组患者治疗前CRS-R、GCS、FOUR得分及 $\alpha/(\delta+\theta)$ 、 α RP比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。3组患者治疗4周后CRS-R得分[联合组(14.73±3.11)分、tDCS组(11.53±3.14)分、对照组(9.07±2.09)分]、GCS得分[联合组12(11,13)分、tDCS组10(9,12)分、对照组9(9,10)分]、FOUR得分[联合组15(14,15)分、tDCS组13(10,14)分、对照组10(10,12)分]、 $\alpha/(\delta+\theta)$ [联合组0.18(0.16,0.24)、tDCS组0.13(0.11,0.15)、对照组0.08(0.06,0.12)]均较治疗前CRS-R得分[联合组(8.33±1.87)分、tDCS组(7.53±0.50)分、对照组(7.93±1.75)分]、GCS得分[联合组9(9,9)分、tDCS组8(7,9)分、对照组9(8,9)分]、FOUR得分[联合组9(9,12)分、tDCS组9(8,9)分、对照组9(9,11)分]及 $\alpha/(\delta+\theta)$ [联合组0.09(0.06,0.12)、tDCS组0.08(0.05,0.12)、对照组0.09(0.05,0.11)]增加,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$)。3组患者治疗前后CRS-R、GCS、FOUR得分差值及 $\alpha/(\delta+\theta)$ 、 α RP差值比较,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$)。联合组患者治疗前后CRS-R得分差值(6.40±2.77)分、 $\alpha/(\delta+\theta)$ 差值0.10(0.06,0.14)、 α RP差值0.08(0.06,0.11)高于tDCS组[CRS-R得分差值(4.00±2.17)分、 $\alpha/(\delta+\theta)$ 差值0.05(0.03,0.06)、 α RP差值0.04(0.03,0.06)]及对照组[CRS-R得分差值(1.10±0.88)分、 $\alpha/(\delta+\theta)$ 差值0.01(0.00,0.02)、 α RP差值0.01(0.00,0.02)],差异均有统计学意义(均 $P<0.05$)。联合组患者治疗前后GCS得分差值3(2,4)分及FOUR得分差值4(4,6)分高于对照组[GCS得分差值1(1,1)分及FOUR差值得分1(1,1)分],差异均有统计学意义(均 $P<0.05$)。**结论** MNS联合tDCS可有效促进pDOC患者的意识程度的改善,提高促醒疗效。

【关键词】 意识障碍; 经颅直流电刺激; 正中神经电刺激; 脑电图; 促醒

基金项目: 徐州市国家临床重点专科培育项目(2018ZK002)

Awakening effects of transcranial direct current stimulation combined with median nerve electrical stimulation on patients with chronic consciousness disorders Lin Ziqian, Wang Shiyan, Chen Qiuyu, Zhao Hanqing, Ma Zhezhe, Gong Zunke

Department of Neurological Rehabilitation, Xuzhou Rehabilitation Hospital Affiliated to Xuzhou Medical University, Xuzhou 221000, China (Lin ZQ, Wang SY, Ma ZZ, Gong ZK); the Second Clinical Medical School, Xuzhou Rehabilitation Hospital Affiliated to Xuzhou Medical University, Xuzhou 221000, China (Lin ZQ, Chen QY, Zhao HQ); Rehabilitation Department, Xuzhou Clinical School, Xuzhou Medical University, Xuzhou 221000, China (Wang SY, Gong ZK)

Corresponding author: Gong ZunKe, Email: gongzunke@163.com

【Abstract】 Objective To explore the awakening efficacy of transcranial direct current stimulation (tDCS) combined with median nerve electrical stimulation (MNS) in patients with prolonged disorders of consciousness (pDOC). **Methods** From January to September 2024, 45 patients with pDOC after brain injury in the Intensive Rehabilitation Unit of the Department of Neurological Rehabilitation, Xuzhou Rehabilitation Hospital, Xuzhou Medical University, were selected for the study. The patients were divided into control group, tDCS group and combined group according to the randomized numerical table method, with 15 cases in each group. Patients in control group received conventional rehabilitation therapy, patients in tDCS group were given conventional rehabilitation therapy and tDCS, and patients in combined group were treated with conventional rehabilitation therapy, tDCS and MNS for four weeks. The Revised Coma Recovery Scale (CRS-R), Glasgow Coma Scale (GCS), Full Outline Unresponsiveness Scale (FOUR), and quantitative electroencephalograms { including the power ratio index $[\alpha/(\delta + \theta)]$ and α -wave relative power (α RP) } were used to compare the level of consciousness and the brain electrophysiologic function of the patients with pDOC before and after four weeks of treatment, respectively. **Results** There was no statistically significant difference in CRS-R, GCS, FOUR scores, $\alpha/(\delta + \theta)$, and α RP among the three groups of patients before treatment ($P > 0.05$). The CRS-R score [(14.73 \pm 3.11) in combined group, (11.53 \pm 3.14) in tDCS group, (9.07 \pm 2.09) in control group], GCS score [12(11, 13) in combined group, 10(9, 12) in tDCS group, 9(9, 10) in control group], and FOUR score [15(14, 15) in combined group, 13(10, 14) in tDCS group, 10(10, 12) in control group], and $\alpha/(\delta + \theta)$ [0.18(0.16, 0.24) in combined group, 0.13(0.11, 0.15) in tDCS group, 0.08(0.06, 0.12) in control group] were higher than the pre-treatment CRS-R score [(8.33 \pm 1.87) in combined group, (7.53 \pm 0.50) in tDCS group, (7.93 \pm 1.75) in control group], GCS score [9(9, 9) in combined group, 8(7, 9) in tDCS group, 9(8, 9) in control group], FOUR score [9(9, 12) in combined group, 9(8, 9) in tDCS group, 9(9, 11) in control group] and $\alpha/(\delta + \theta)$ [0.09(0.06, 0.12) in combined group, 0.08(0.05, 0.12) in tDCS group, 0.09(0.05, 0.11) in control group], the differences were statistically significant (all $P < 0.05$). The differences in CRS-R, GCS, FOUR score differences and $\alpha/(\delta + \theta)$, α RP differences before and after treatment were statistically significant in all three groups (all $P < 0.05$). The CRS-R score difference (6.40 \pm 2.77), $\alpha/(\delta + \theta)$ difference 0.10 (0.06, 0.14), and α RP difference 0.08 (0.06, 0.11) before and after treatment in patients in combined group was higher than those in tDCS group [CRS-R score difference (4.00 \pm 2.17), $\alpha/(\delta + \theta)$ difference 0.05 (0.03, 0.06), α RP difference 0.04(0.03, 0.06)] and control group [CRS-R score difference (1.10 \pm 0.88) points, $\alpha/(\delta + \theta)$ difference 0.01(0.00, 0.02), α RP difference 0.01 (0.00, 0.02)], the differences were statistically significant (all $P < 0.05$). The difference in GCS score of 3(2, 4) and the difference in FOUR score of 4(4, 6) before and after the treatment of patients in combined group were higher than those of control group [difference in GCS score of 1(1, 1) and difference in FOUR score of 1(1, 1)], and the differences were statistically significant (all $P < 0.05$). **Conclusions** MNS combined with tDCS can effectively promote the improvement of the degree of consciousness and improve the awakening efficacy in pDOC patients.

【Key words】 Consciousness disorders; Transcranial direct current stimulation; Median nerve electrical stimulation; Electroencephalography; Awakening

Fund program: National Clinical Key Specialty Cultivation Project of Xuzhou City (2018ZK002)

慢性意识障碍(prolonged disorders of consciousness, pDOC)指脑损伤所导致意识丧失超过28 d的病理状态^[1]。外伤性、卒中性或缺血缺氧性脑病等不同原因所致脑损伤皆能导致意识障碍。意识障碍可分为植物状态(vegetative state, VS)/无反应觉醒综合征(unresponsive wakefulness syndrome, UWS)、微小意识状态(minimally consciousness state minus, MCS)^[2-3]。随着人口老龄化的发展,脑卒中发病率逐年升高,医疗体系的改善,对重症脑损伤患者的抢救成功率明显上升,病死率较前下降,这导致意识障碍的患者逐渐增多,给社会造成了巨大的负担^[4]。因此,如何对意识障碍患者进行准确的评估及治疗至关重要。

目前意识障碍的治疗主要包括常规康复治疗、药物及神经调控技术等^[5]。药物及综合康复训练^[6]

虽对意识障碍患者意识有一定的改善,但促醒效果未达到预期。无创神经调控技术由于其无创、易于操作等特点成为目前研究的热点。经颅直流电刺激(transcranial direct current stimulation, tDCS)是pDOC治疗中具有重要研究价值的神经调控技术^[7-8],可以通过有效调节pDOC患者的皮层兴奋性^[9],加强pDOC患者额顶网络皮质功能联系^[10],以及发挥出抗炎作用^[11],从而提高pDOC患者的意识程度。正中神经电刺激(median nerve electrical stimulation, MNS)是一种无创的周围神经电刺激技术,能直接刺激右侧正中神经,上传冲动至大脑皮层,改善脑血流量、增加皮层兴奋性及激活脑干上行网状激活系统(ascending reticular activating system, ARAS),改善pDOC患者意识障碍程度^[10-11]。tDCS及MNS能提

高意识障碍患者的意识水平,但中枢结合外周神经电刺激能否形成干预闭环,提高促醒效率,对pDOC患者意识水平的改善产生协同效应还需进一步验证和研究。

单纯的量表评估具有一定的主观性,而定量脑电图(quantitative EEG, QEEG)作为一种新型的脑电生理检测技术,被认为可以客观有效评估意识障碍患者意识水平^[12],预测pDOC患者的预后。因此本文采用量表及QEEG主客观联合评估pDOC患者的意识水平,并进一步探究其脑电生理机制。

一、对象与方法

1. 研究对象: 选取2024年1—9月徐州医科大学附属徐州康复医院神经康复科重症康复单元收治的45例pDOC患者为研究对象。入组患者由经过培训的医务人员根据纳入、排除标准进行评估、诊断。按照随机数字表法将患者分为对照组、tDCS组和联合组,每组各15例。(1) 纳入标准: ①符合《慢性意识障碍诊断与治疗中国专家共识》pDOC的诊断标准^[13]; ②通过CT或MRI检测为脑损伤; ③脑损伤因素为卒中性、缺血缺氧性或外伤性,病程为28 d~1年; 年龄为18~80岁; ④经修订版昏迷恢复量表(Coma Recovery Scale Re-vised, CRS-R)评定为VS或MCS^[3]且格拉斯哥昏迷量表(Glasgow Coma Scale, GCS)^[14]评分>5分; ⑤病情稳定,生命体征平稳; ⑥受试者监护人知情同意并签署同意书。(2) 排除标准: ①体内放置心脏起搏器或颅内金属物者; ②活动性脑出血; ③既往存在癫痫病史,或有癫痫家族史; ④伴有极重的重要脏器功能衰竭者; ⑤妊娠; ⑥任何影响评估及治疗的其他因素; ⑦皮肤破损、正中神经不完整及对MNS不耐受者。本研究通过徐州医科大学附属徐州康复医院伦理委员会审批(伦理批号: XK-LSW-20240116-002)。

2. 干预方法: 对照组给予常规康复治疗, tDCS组在对照组的基础上加用tDCS, 联合组在对照组的基础上加用MNS和tDCS。常规康复治疗包括促醒药物治疗、促醒训练(视觉刺激、听觉刺激、光刺激)、针灸、肢体被动运动训练等,均为20 min/次,1次/d,5次/周,持续4周。tDCS使用南京沃高医疗科技有限公司VC-8000D型电刺激仪,将5 cm×5 cm浸有等渗盐水阳极电极片置于患者左侧前额叶背外侧区(dorsolateral prefrontal cortex, DLPFC)(FP3)^[15], 阴极置于右侧眶上区(Fp2), 电流强度为2 mA^[16], 放置角度为电极片与正中矢状线成45°, 治疗时间20 min/次,

1次/d, 5次/周, 持续4周。MNS使用无锡佳健医疗器械股份有限公司TENStemecobasic型低频脉冲治疗仪, 将一端电极(有活性)贴于右前臂掌侧远端的正中神经上方2 cm处, 另一端电极(无活性)放置于右侧的大鱼际肌, 刺激参数为不对称双相脉冲序列, 电流15~20 mA, 频率50 Hz, 脉宽300 μ s^[17], 治疗时间3 h/次^[18], 1次/d, 5次/周, 持续4周。

3. 评价指标: 入组前和4周治疗后, 由同一名康复治疗师进行评估, 且该治疗师不知晓患者分组情况。评估方法如下: (1) 一般及临床资料收集。收集受试者性别、年龄、病程、病变性质等资料。(2) CRS-R^[19]。用于评估pDOC患者意识水平。包括6个子项目, 分别为交流(0~2分)、视觉(0~5分)、言语(0~2分)、听觉(0~4分)、觉醒水平(0~3分)和运动(0~5分); 6个项目总分为23分, 得分越高, 表明意识水平越好^[20]。根据CRS-R评分标准可将pDOC分为VS、MCS-、MCS+和脱离微小意识状态(emergence from minimally consciousness state minus, EMCS)。VS即存在自发睁眼或能受外界刺激睁眼, 但无意识内容的状态; MCS-表现为出现视物追踪、痛觉定位、有方向性的自主运动等现象, 但不能稳定的遵从指令; MCS+表现为能识别物品、言语可理解等现象, 但与外界交流并不完全准确, 或不能有目的地使用物品; EMCS表现为言语交流完全正确或能准确地使用和摆弄物品。(3) GCS。用于临床患者意识水平评估, 能预测pDOC患者的预后^[21]。包括言语、睁眼、运动3个项目, 分值为3~15分。其中, 轻度意识障碍为13~15分; 中度意识障碍为8~12分; 重度意识障碍为3~7分。(4) 全面无反应性量表(Full Outline of Unresponsiveness, FOUR)^[22]。用于评估临床患者意识水平, 为pDOC患者病情评估提供依据^[21]。包括睁眼反应、运动反应、脑干反射和呼吸节律4个项目。各项目0~4分, 总分16分, 分值越高, 意识水平越高。(5) 定量脑电图。试验采用数字脑电地形图仪(江苏锦源公司JY-2440), 于治疗前和治疗4周后采集患者静息脑电, 让患者处在微暗、安静的环境下, 使用CRS-R促醒工具使患者保持清醒状态。参考10-20国际标准导联系统放置电极, 参考电极为双侧耳夹电极。记录时长 \geq 20 min, 采样频率250 Hz。为避免tDCS即时效应, 患者tDCS治疗周期完成后, 间隔1 d采集治疗后的静息脑电。采集后的脑电图数据用MATLAB软件里EEGLAB进行预处理和定量分析, 将频段划分为 α 波(8~13 Hz)、

β波(14~30 Hz)、δ波(1~3 Hz)、θ波(4~7 Hz), 导出各个电极里α波、β波、δ波、θ波的平均功率, 计算出频段间功率比: $\alpha/(\delta+\theta)$, α相对频带能量: $\alpha RP=P_{\alpha}/(P_{\alpha}+P_{\beta}+P_{\theta}+P_{\delta})$ [23]。

4. 统计学方法: 采用SPSS 27.0统计软件进行数据处理。采用Shapiro-Wilk检验对计量资料进行正态性检验, 符合正态分布的计量资料采用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示, 两组间比较采用独立样本t检验, 多组间比较采用单因素方差分析, 组内比较采用配对样本t检验。计数资料用频数、百分数(%)表示, 组内比较采用 χ^2 检验或Fisher精确概率法。非正态分布的计量资料采用中位数和四分位数 [$M(P_{25}, P_{75})$]表示, 两组间比较Mann-Whitney U检验, 多组间比较采用Kruskal-Wallis H检验, 两两比较采用K-W成对比较, 组内比较采用Wilcoxon符号秩检验。双侧检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

二、结果

1. 3组患者一般及临床资料比较: 3组患者性

别、年龄、病程、病变性质比较, 差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$), 见表1。

2. 3组患者治疗前后CRS-R、GCS、FOUR得分比较: 3组患者治疗前CRS-R、GCS、FOUR得分比较, 差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。3组患者治疗后CRS-R、GCS、FOUR得分均高于治疗前, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。3组患者治疗后CRS-R、GCS、FOUR得分比较, 差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。3组患者治疗前后CRS-R、GCS、FOUR得分差值比较, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。组间两两比较结果显示, 联合组治疗前后CRS-R得分差值高于tDCS组及对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 联合组治疗前后GCS、FOUR得分差值高于对照组, 差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$); 联合组、tDCS组治疗后GCS、FOUR得分差值比较, 差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。见表2、3、4。

3. 3组患者qEEG测定结果比较: 3组患者治疗前的 $\alpha/(\delta+\theta)$ 、αRP比较, 差异均无统计学意义

表1 3组慢性意识障碍患者一般及临床资料比较

组别	例数	性别[例(%)]		年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	病程 (d, $\bar{x} \pm s$)	病变性质[例(%)]		
		男	女			脑外伤	缺血缺氧性脑病	脑卒中
对照组	15	10(10/15)	5(5/15)	62.53 ± 16.00	78.40 ± 26.31	6(6/15)	1(1/15)	8(8/15)
tDCS组	15	8(8/15)	7(7/15)	61.73 ± 13.78	81.33 ± 33.74	4(4/15)	0(0/15)	11(11/15)
联合组	15	9(9/15)	6(6/15)	66.47 ± 13.60	78.20 ± 27.95	5(5/15)	1(1/15)	9(9/15)
χ^2/F 值		0.300		0.458	0.053	-		
P值		0.757		0.636	0.948	0.641 ^a		

注: ^a采用Fisher精确概率法; tDCS经颅直流电刺激

表2 3组慢性意识障碍患者治疗前后修订版昏迷恢复量表得分比较(分, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	治疗前	治疗后	差值	t值	P值
对照组	15	7.93 ± 1.75	9.07 ± 2.09	1.10 ± 0.88	-4.795	< 0.001
tDCS组	15	7.53 ± 0.50	11.53 ± 3.14	4.00 ± 2.17 ^{ab}	-7.135	< 0.001
联合组	15	8.33 ± 1.87	14.73 ± 3.11	6.40 ± 2.77 ^a	-8.941	< 0.001
F值		0.700	15.245	23.634		
P值		0.502	< 0.001	< 0.001		

注: tDCS经颅直流电刺激; 与对照组比较, ^a $P < 0.05$, 与联合组比较, ^b $P < 0.05$

表3 3组慢性意识障碍患者治疗前后格拉斯哥昏迷量表得分比较[分, $M(P_{25}, P_{75})$]

组别	例数	治疗前	治疗后	差值	Z值	P值
对照组	15	9(8, 9)	9(9, 10)	1(1, 1)	-3.217	0.001
tDCS组	15	8(7, 9)	10(9, 12)	2(1, 3)	-3.332	0.001
联合组	15	9(9, 9)	12(11, 13)	3(2, 4) ^a	-3.198	< 0.001
H值		5.469	12.374	14.684		
P值		0.065	0.002	< 0.001		

注: tDCS经颅直流电刺激; 与对照组比较, ^a $P < 0.05$

(均 $P > 0.05$)。3组患者治疗后的 $\alpha / (\delta + \theta)$ 均高于治疗前, 差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。联合组、tDCS组治疗后的 α RP 高于治疗前, 差异有统计学意义(均 $P < 0.05$)。3组患者治疗后的 $\alpha / (\delta + \theta)$ 、 α RP 比较, 差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。3组患者治疗前后的 $\alpha / (\delta + \theta)$ 、 α RP 差值比较, 差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。组间两两比较结果显示, 联合组治疗前后的 $\alpha / (\delta + \theta)$ 、 α RP 差值高于tDCS组和对照组, 差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$); tDCS组治疗前后的 $\alpha / (\delta + \theta)$ 、 α RP 差值均高于对照组, 差异有统计学意义(均 $P < 0.05$)。见表5、6。

讨论 pDOC常合并严重的神经功能损害, 治疗效果和预后较差, 其具有发病率高、病死率高、神经功能严重损害、康复时间长且治疗难度大等特点, 给社会和家庭造成了严重的经济负担, 极大地影响患者的生活质量。因此, 探索治疗效果确切且不良反应少的康复治疗方案对家庭及社会都有重要意义和价值。

目前对于意识障碍产生的原因有多种说法。意识的维持主要依赖于大脑皮质的兴奋和脑干上行网状激活系统(ARAS)的信号传导^[3], 因此双侧大脑皮质的损害及ARAS受损皆可导致意识障碍。有学者认为意识障碍与环路受阻或感觉皮质神经元之间的功能连接减弱密切相关^[24-25]。另有研究发现严重脑外伤所致的意识障碍也存在血管生成及炎症反应等现象^[26]。

现阶段对于pDOC患者的促醒还没有统一的治疗方案。无创神经调控技术由于其无创、不良反应相对小等优势成为近几年来一种新的热点技术^[27]。本研究采用tDCS联合MNS对pDOC患者进行促醒治疗4周, 治疗后3组患者意识水平均得到不同程度提高。其中tDCS组患者治疗前后CRS-R得分差值、FOUR得分差值及 $\alpha / (\delta + \theta)$ 差值、 α RP差值均高于对照组, 可见tDCS对于pDOC患者的促醒有进一步的疗效, 这一结果也与Martens等^[28]的一项家庭4周tDCS治疗的随机对照试验一致, tDCS能通过有效调节pDOC患者的皮层兴奋性^[9], 加强pDOC患者

表4 3组慢性意识障碍患者治疗前后全面无反应性量表得分比较 [分, $M(P_{25}, P_{75})$]

组别	例数	治疗前	治疗后	差值	Z值	P值
对照组	15	9(9, 11)	10(10, 12)	1(1, 1)	-2.972	0.003
tDCS组	15	9(8, 9)	13(10, 14)	4(2, 5) ^a	-3.429	<0.001
联合组	15	9(9, 12)	15(14, 15)	4(4, 6) ^a	-3.568	<0.001
H值		4.046	21.729	29.196		
P值		0.132	<0.001	<0.001		

注: tDCS 经颅直流电刺激; 与对照组比较, ^a $P < 0.05$

表5 3组慢性意识障碍患者治疗前后功率比指数比较 [$M(P_{25}, P_{75})$]

组别	例数	治疗前	治疗后	差值	Z值	P值
对照组	15	0.09(0.05, 0.11)	0.08(0.06, 0.12)	0.01(0.00, 0.02)	-2.032	0.042
tDCS组	15	0.08(0.05, 0.12)	0.13(0.11, 0.15)	0.05(0.03, 0.06) ^{ab}	-3.201	0.001
联合组	15	0.09(0.06, 0.12)	0.18(0.16, 0.24)	0.10(0.06, 0.14) ^a	-3.412	<0.001
H值		0.719	18.579	25.246		
P值		0.698	<0.001	<0.001		

注: tDCS 经颅直流电刺激; 与对照组比较, ^a $P < 0.05$, 与联合组比较, ^b $P < 0.05$

表6 3组慢性意识障碍患者治疗前后 α 波相对功率比较 [$M(P_{25}, P_{75})$]

组别	例数	治疗前	治疗后	差值	Z值	P值
对照组	15	0.08(0.05, 0.10)	0.08(0.05, 0.11)	0.01(0.00, 0.02)	-1.567	0.117
tDCS组	15	0.08(0.05, 0.10)	0.11(0.10, 0.13)	0.04(0.03, 0.06) ^{ab}	-3.308	<0.001
联合组	15	0.08(0.05, 0.10)	0.15(0.13, 0.20)	0.08(0.06, 0.11) ^a	-3.412	<0.001
H值		0.400	18.793	26.257		
P值		0.819	<0.001	<0.001		

注: tDCS 经颅直流电刺激; 与对照组比较, ^a $P < 0.05$, 与联合组比较, ^b $P < 0.05$

额顶网络皮质功能联系,改善pDOC患者的意识体征,促进其意识恢复^[29]。目前tDCS治疗的刺激靶点多为左侧DLPFC,刺激强度为1~2 mA。这一治疗方案也被证实治疗效果较好^[15-16],本研究也选取此治疗方案。4周治疗前后联合组CRS-R得分差值及 α RP、 $\alpha/(\delta+\theta)$ 差值高于tDCS组和对照组($P < 0.05$),表明tDCS联合MNS对pDOC患者意识水平的改善效果较单用tDCS更佳,这一结果与熊琪^[30]的研究结果一致。联合治疗效果更佳,其原因可能与以下2个方面有关:(1)tDCS能通过调节神经元膜电位改变大脑活动和兴奋性,其阳极电极片及阴极电极片形成刺激环路,通过阳极刺激左前额叶背外侧区神经元的膜去极化,而阴极刺激右侧大脑神经元的膜级化,从而增加左侧大脑皮质的兴奋性,以及抑制右侧大脑皮质的兴奋性^[31-32],而MNS能直接作用于正中神经,将刺激传入大脑皮层、丘脑及脑干,从而激活大脑皮质及ARAS系统^[10-11]。tDCS联合MNS即中枢联合外周神经电刺激能形成干预闭环,产生协同效应,提高大脑皮层的兴奋性,改善大脑功能,促进pDOC患者意识水平的恢复。(2)tDCS联合MNS治疗后,中枢联合外周神经电刺激治疗更有助于刺激患者局部脑组织血流灌注,从而改善血流动力学,进而提高促醒效率。治疗后tDCS组与对照组在GCS、FOUR评分上差异无统计学意义可能与本研究例数较少、研究周期较短有关。

QEEG是对传统脑电图数据进行量化,将复杂的脑电图波形曲线转变为易于理解的数据及图谱,以数据和图谱的形式展现脑电特征,QEEG频段主要可划分为 α 波(8~13 Hz)、 β 波(14~30 Hz)、 δ 波(1~3 Hz)、 θ 波(4~7 Hz)4个频段,正常成人脑电图以 α 波为主,意识障碍患者常表现为快波(α 波)的减少及慢波(δ 波、 θ 波)的增加^[33]。研究表明 α 波频段的功率与CRS-R评分具有密切相关性,其中 α RP与意识改善关系最密切^[12],功率比指数 $\alpha/(\delta+\theta)$ 表示快慢波功率变化趋势,比值越大,则表示快波越多,慢波越少。本研究治疗结果显示4周治疗前后联合组的 α RP及 $\alpha/(\delta+\theta)$ 差值高于tDCS组及对照组($P < 0.05$);tDCS组高于对照组($P < 0.05$);这一结果也表明联合组治疗效果更佳。tDCS及MNS可以增加pDOC患者的 α 波功率,促进pDOC患者意识水平恢复。本研究采用脑电图指标 $[\alpha$ RP、 $\alpha/(\delta+\theta)]$ 以及GCS、CRS-S、FOUR评估量表进行评估,客观指标与主观评估量表相结合,更能准确地评估患者的意识水平。

综上所述,本研究认为MNS联合tDCS可有效促进pDOC患者意识程度的改善。但研究也存在一些不足之处,例如样本例数相对较少、治疗参数单调(非个体化)、未能细分患者意识障碍程度及病因、研究周期较短、未能分析MNS对pDOC患者的促醒疗效等。未来可进一步扩大样本量,对不同意识障碍程度及病因的患者进行分组观察,并进行远期随访观察疗效。

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 构思与设计为林子芊、巩尊科,论文撰写为林子芊,数据收集、整理为林子芊、陈秋宇、赵汉卿、马喆喆,论文修订为王世雁、巩尊科

参 考 文 献

- [1] 中国残疾人康复协会,中国康复医学会,中国康复研究中心.慢性意识障碍康复中国专家共识[J].中国康复理论与实践,2023,29(2):125-139. DOI: 10.3969/j.issn.1006-9771.2023.02.001.
China Association of Rehabilitation of Disabled Persons, China Association of Rehabilitation Medicine, China Rehabilitation Research Center. China expert consensus on rehabilitation of prolonged disorders of consciousness[J]. Chin J Rehabil Theory Pract, 2023, 29(2): 125-139.
- [2] Giacino JT, Katz DI, Schiff ND, et al. Practice guideline update recommendations summary: disorders of consciousness: report of the guideline development, dissemination, and implementation subcommittee of the American academy of neurology; the American congress of rehabilitation medicine; and the national institute on disability, independent living, and rehabilitation research[J]. Neurology, 2018, 91(10): 450-460. DOI: 10.1212/wnl.0000000000005926.
- [3] 贾建平,苏川.神经病学[M].8版.北京:人民卫生出版社,2018:502.
- [4] 赵继宗.意识障碍临床诊疗的现状与进展[J].临床神经外科杂志,2020,17(1):1-3,7. DOI:10.3969/j.issn.1672-7770.2020.01.001.
Zhao JZ. Clinical diagnosis and treatment of consciousness disorders[J]. Journal of Clinical Neurosurgery, 2020, 17(1): 1-3, 7.
- [5] Edlow BL, Claassen J, Schiff ND, et al. Recovery from disorders of consciousness: mechanisms, prognosis and emerging therapies[J]. Nat Rev Neurol, 2021, 17(3): 135-156. DOI: 10.1038/s41582-020-00428-x.
- [6] 陈冬艳,齐金芳,代琰,等.生物波联合早期综合康复治疗对重型颅脑损伤昏迷患者促醒效果研究[J].创伤与急危重病医学,2023,11(6):386-389. DOI: 10.16048/j.issn.2095-5561.2023.06.04.
Chen DY, Qi JF, Dai Y, et al. Study on the effect of biowave combined with early comprehensive rehabilitation on comatients with severe craniocerebral injury[J]. Trauma and Critical Care Medicine, 2023, 11(6): 386-389.
- [7] Schnakers C, Monti MM. Disorders of consciousness after severe brain injury: therapeutic options[J]. Curr Opin Neurol, 2017, 30(6): 573-579. DOI: 10.1097/WCO.0000000000000495.

- [8] Ma H, Zhao K, Jia C, et al. Effect of transcranial direct current stimulation for patients with disorders of consciousness: a systematic review and meta-analysis[J]. *Front Neurosci*, 2023, 16: 1081278. DOI: 10.3389/fnins.2022.1081278.
- [9] Bai Y, Xia X, Kang J, et al. tDCS modulates cortical excitability in patients with disorders of consciousness[J]. *Neuroimage Clin*, 2017, 15: 702-709. DOI: 10.1016/j.nicl.2017.01.025.
- [10] Cavinato M, Genna C, Formaggio E, et al. Behavioural and electrophysiological effects of tDCS to prefrontal cortex in patients with disorders of consciousness[J]. *Clin Neurophysiol*, 2019, 130(2): 231-238. DOI: 10.1016/j.clinph.2018.10.018.
- [11] Straudi S, Antonioni A, Baroni A, et al. Anti-inflammatory and cortical responses after transcranial direct current stimulation in disorders of consciousness: an exploratory study[J]. *J Clin Med*, 2023, 13(1): 108. DOI: 10.3390/jcm13010108.
- [12] 钟源, 何佩, 冯珍. 定量脑电图特征在慢性意识障碍预后评价中的应用研究[J]. *中国康复医学杂志*, 2023, 38(11): 1493-1498. DOI: 10.3969/j.issn.1001-1242.2023.11.003.
- Zhong Y, He P, Feng Z. Application of quantitative EEG features in prognostic evaluation of prolong consciousness disorders[J]. *Chinese Journal of Rehabilitation Medicine*, 2023, 38(11): 1493-1498.
- [13] 杨艺, 谢秋幼, 何江弘, 等.《慢性意识障碍诊断与治疗中国专家共识》解读[J]. *临床神经外科杂志*, 2020, 17(6): 601-604, 610. DOI: 10.3969/j.issn.1672-7770.2020.06.001.
- Yang Y, Xie QY, He JH, et al. Interpretation of "Diagnoses and treatments of prolonged disorders of consciousness: the Chinese experts consensus"[J]. *Journal of Clinical Neurosurgery*, 2020, 17(6): 601-604, 610.
- [14] Teasdale G, Jennett B. Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale[J]. *Lancet*, 1974, 2(7872): 81-84. DOI: 10.1016/s0140-6736(74)91639-0.
- [15] Thibaut A, Bruno MA, Ledoux D, et al. tDCS in patients with disorders of consciousness: sham-controlled randomized double-blind study[J]. *Neurology*, 2014, 82(13): 1112-1118. DOI: 10.1212/WNL.0000000000000260.
- [16] Thibaut A, Fregni F, Estraneo A, et al. Sham-controlled randomized multicentre trial of transcranial direct current stimulation for prolonged disorders of consciousness[J]. *Eur J Neurol*, 2023, 30(10): 3016-3031. DOI: 10.1111/ene.15974.
- [17] 方龙君, 冯珍. 不同参数的正中神经电刺激对意识障碍患者促醒的影响[J]. *中国康复医学杂志*, 2021, 36(3): 305-309. DOI: 10.3969/j.issn.1001-1242.2021.03.009.
- Fang LJ, Feng Z. Effects of median nerve electrical stimulation with different parameters in patients with disorders of consciousness[J]. *Chinese Journal of Rehabilitation Medicine*, 2021, 36(3): 305-309.
- [18] 刘韬, 冉文静, 张秀娟, 等. 不同正中神经电刺激时间对昏迷患者意识促醒短期疗效的影响[J]. *神经损伤与功能重建*, 2023, 18(5): 297-299. DOI: 10.16780/j.cnki.sjssgnej.20221005.
- [19] Giacino JT, Kalmar K, Whyte J. The JFK Coma Recovery Scale-Revised: measurement characteristics and diagnostic utility[J]. *Arch Phys Med Rehabil*, 2004, 85(12): 2020-2029. DOI: 10.1016/j.apmr.2004.02.033.
- [20] Løvstad M, Frøslie KF, Giacino JT, et al. Reliability and diagnostic characteristics of the JFK coma recovery scale-revised: exploring the influence of rater's level of experience[J]. *J Head Trauma Rehabil*, 2010, 25(5): 349-356. DOI: 10.1097/HTR.0b013e3181ccc841.
- [21] 高岱全, 宿英英, 张运周, 等. 不同昏迷量表对急性卒中伴意识障碍患者预后的预测[J]. *中国脑血管病杂志*, 2009, 6(12): 620-625. DOI: 10.3969/j.issn.1672-5921-2009-12-002.
- Gao DQ, Su YY, Zhang YZ, et al. Predicting the prognosis in patients with acute stroke accompanied with conscious disturbance with different coma scales[J]. *Chinese Journal of Cerebrovascular Diseases*, 2009, 6(12): 620-625.
- [22] Wijdicks EF, Bamlet WR, Maramattom BV, et al. Validation of a new coma scale: the FOUR score[J]. *Ann Neurol*, 2005, 58(4): 585-593. DOI: 10.1002/ana.20611.
- [23] 宋为群. 慢性意识障碍的电生理评估与无创神经调控治疗[J]. *中国康复医学杂志*, 2024, 39(7): 921-925. DOI: 10.3969/j.issn.1001-1242.2024.07.001.
- [24] 黄永志, 吴佳柔, 许敏鹏, 等. 慢性意识障碍相关颅内电生理特征研究进展[J]. *生物医学工程学杂志*, 2024, 41(4): 826-832. DOI: 10.7507/1001-5515.202403023.
- Huang YZ, Wu JR, Xu MP, et al. Current progress on characteristics of intracranial electrophysiology related to prolonged disorders of consciousness[J]. *Journal of Biomedical Engineering*, 2024, 41(4): 826-832.
- [25] Schiff ND. Central thalamic deep brain stimulation to support anterior forebrain mesocircuit function in the severely injured brain[J]. *J Neural Transm (Vienna)*, 2016, 123(7): 797-806. DOI: 10.1007/s00702-016-1547-0.
- [26] 董晓阳, 陈利薇, 王子雯, 等. 迷走神经电刺激治疗对脑外伤意识障碍大鼠前额叶皮层NLRP3炎症小体表达变化的影响[J]. *中国康复医学杂志*, 2022, 37(5): 587-593. DOI: 10.3969/j.issn.1001-1242.2022.05.003.
- Dong XY, Chen LW, Wang ZW, et al. Vagus nerve stimulation down regulate the expression of nucleotide-binding domain-like receptor protein3 inflammasome in prefrontal cortex of traumatic brain injury rats with disorders of consciousness[J]. *Chinese Journal of Rehabilitation Medicine*, 2022, 37(5): 587-593.
- [27] 赵鹏程, 张永明. 神经电刺激治疗颅脑损伤后意识障碍的研究进展[J]. *中国临床神经外科杂志*, 2023, 28(2): 135-137. DOI: 10.13798/j.issn.1009-153X.2023.02.025.
- [28] Martens G, Lejeune N, O'Brien AT, et al. Randomized controlled trial of home-based 4-week tDCS in chronic minimally conscious state[J]. *Brain Stimul*, 2018, 11(5): 982-990. DOI: 10.1016/j.brs.2018.04.021.
- [29] 朱志文, 毛雅君. 针刺联合经颅直流电刺激治疗脑外伤后意识障碍的疗效观察[J]. *浙江临床医学*, 2024, 26(4): 515-517. DOI: 10.3969/j.issn.1008-7664.2024.4.zjlcyx202404012.
- [30] 熊琪. 基于多模态评估的中枢联合外周神经电刺激调控慢性意识障碍患者临床疗效研究[D]. 南昌: 南昌大学, 2023.
- [31] 霍仁超, 张晔, 李瑞, 等. 经颅直流电刺激在意识障碍治疗中的应用进展[J]. *中国康复医学杂志*, 2021, 36(5): 600-605. DOI: 10.3969/j.issn.1001-1242.2021.05.018.
- [32] Woods AJ, Antal A, Bikson M, et al. A technical guide to tDCS, and related non-invasive brain stimulation tools[J]. *Clin Neurophysiol*, 2016, 127(2): 1031-1048. DOI: 10.1016/j.clinph.2015.11.012.
- [33] 徐斌, 元小冬, 张萍淑, 等. 定量脑电图指标对急性脑损伤患者意识状态的预测价值研究[J]. *实用心脑血管病杂志*, 2022, 30(4): 52-59. DOI: 10.12114/j.issn.1008-5971.2022.00.097.
- Xu B, Yuan XD, Zhang PS, et al. Predictive value of quantitative electroencephalogram indexes on the state of consciousness in patients with acute brain injury[J]. *Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease*, 2022, 30(4): 52-59.

(收稿日期: 2024-10-13)

(本文编辑: 王影)