

正中神经电刺激治疗意识障碍患者有效性的 Meta 分析

杨春生, 陈祢, 王宝兰

【摘要】 目的:系统评价经正中神经电刺激(Median nerve electrical stimulation, MNES)治疗意识障碍患者的有效性。方法:计算机检索 Te Cochrane Library、PubMed、EMbase、CNKI、CBM、VIP 和 WanFang Data 数据库,收集有关正中神经电刺激治疗意识障碍患者的随机对照试验(RCT),检索时限均为建库至 2015 年 5 月。由 2 位研究者独立进行文献筛选、资料提取和评价纳入研究的方法学质量后,采用 RevMan 5.3 软件进行 Meta 分析。结果:共纳入 9 个研究 768 例患者,其中观察组 383 例,对照组 380 例。Meta 分析结果显示,观察组在治疗后格拉斯评分(glasgow coma scale, GCS)提高,治疗后 1 周[MD=2.24, 95%CI(1.47, 3.01), $P<0.01$]、2 周[MD=1.40, 95%CI(0.64, 2.16), $P<0.01$]和 4 周[MD=2.17, 95%CI(1.56, 2.78), $P<0.01$]的 GCS 评分提高水平平均优于对照组,有统计学意义;2 组在刺激后苏醒率比较,观察组优于对照组[RR=1.43, 95%CI(1.20, 1.72), $P<0.01$],有统计学意义。结论:现有证据表明,经正中神经电刺激治疗意识障碍患者的有效性高于对照组,但是受纳入研究的质量和数量限制,上述结论尚需今后开展更多高质量、大样本、设计严格的 RCT 进行验证。

【关键词】 意识障碍;正中神经电刺激;Meta 分析

【中图分类号】 R49;R719 **【DOI】** 10.3870/zgkf.2016.02.017

Effectiveness of the median nerve electrical stimulation treatment on patients with disturbance of consciousness—Meta analysis Yang Chun-sheng, Chen Mi, Wang Bao-lan. Department of Rehabilitation Medicine, the First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830000, China

【Abstract】 Objective: To systematically review the effectiveness of median nerve electrical stimulation (MNES) for patients with disturbance of consciousness. **Methods:** Such databases as the Cochrane Library, PubMed, EMbase, CNKI, CBM, VIP, and WanFang Data were electronically searched from inception to May 2015 for randomized controlled trials on MNES for patients with disturbance of consciousness. Two reviewers independently screened literature, extracted data, and evaluated methodological quality of included studies. Then meta-analysis was performed using RevMan 5.3 software. **Results:** A total of 9 trials were included, involving 768 patients: 383 patients in the experimental group and 380 patients in the control group. The results of meta-analysis showed that after MNES, the scores of Glasgow Coma Scale (GCS) in the experimental group were increased after one week [MD = 2.24, 95% CI (1.47, 3.01), $P<0.00001$], 2 weeks [MD = 1.40, 95% CI (0.64, 2.16), $P<0.0003$] and 4 weeks [MD = 2.17, 95% CI (1.56, 2.78), $P<0.00001$], as compared with control group with the differences being statistically significant. The revival rate in the experimental group was higher than in the control group [RR = 1.43, 95% CI (1.20, 1.72), $P<0.0001$] with the difference being statistically significant. **Conclusion:** Current evidence shows that patients with disturbance of consciousness who received MNES had better recovery than the control group. Because of the quality and quantity restrictions included in the study, this conclusion still needs more high-quality, large sample, rigorous RCTs to verify.

【Key words】 Consciousness; Median nerve electrical stimulation; Meta-analysis

有研究表明^[1-2],患者意识障碍持续的时间越长,预后越差,康复所需时间越长。如果意识障碍的持续时间超过 12 个月,这种状态通常被认为是不可逆的,治疗不能促进恢复或改善功能^[3]。在临床实践中,重

症监护医师面临是否继续治疗的伦理问题^[4]。因此,如何缓解家庭、社会和医务工作者的压力,促进意识障碍患者早日恢复,减少并发症的发生,提高其生存和生活质量,具有重要的现实和社会意义。正中神经电刺激(Median nerve electrical stimulation, MNES)是一种无创、操作简单、费用低廉的周围神经低频电刺激疗法,由于 MNES 技术开展时间不长,处于探索与发展阶段,能否取得较常规治疗较好的疗效仍值得商榷。

收稿日期:2015-07-06

作者单位:新疆医科大学第一附属医院康复医学科,乌鲁木齐 830000

作者简介:杨春生(1978-),男,硕士研究生,主要从事神经康复方面的研究。

通讯作者:王宝兰,13325639766@163.com

为此,本研究系统评价国内外有关 MNES 技术的临床研究,以期为临床治疗提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 ①研究类型:随机对照试验,无论是否采用分配隐藏和盲法。文种限中、英文。②研究对象:选择各种原因(包括颅脑损伤、脑血管病等)所致意识障碍患者,性别、年龄不限,发病1个月内,生命体征平稳,无其它重要脏器功能衰竭,格拉斯哥昏迷评分(glasgow coma scale,GCS)<11分,病患家属同意使用正中神经电刺激治疗^[5-13]。排除标准为孕妇及植入各种起搏器、有频发性心律失常者及有癫痫病史者^[5-13]。

1.2 方法 ①检索策略:计算机检索 The Cochrane Library、PubMed、EMbase、CNKI、CBM、VIP 和 WanFang Data 数据库,手工检索新疆医科大学图书馆相关图书、期刊,此外,还采用百度、Google Scholar 等搜索引擎查找相关文献的全文,同时追溯纳入文献的参考文献,以获取以上检索中未发现的相关信息,全面收集有关经正中神经电刺激治疗意识障碍患者的有关文献。计算机检索英文检索词包括 median nerve、median nerves、nervus medianus、electric stimulation、electrical stimulation、stimulation、consciousness、disturbance of consciousness、conscious disturbance。中文检索词包括正中神经、电刺激、意识障碍。②文献筛选、资料提取与质量评价:按预先制定的纳入与排除标准筛选文献,由2名研究者独立阅读所获文献的文题和摘要,排除明显不符合纳入标准的文献,对可能符合纳入标准的文献进一步阅读全文,以确定其是否符合纳入标准,如遇分歧则通过讨论或提交第三方裁决。资料提取内容包括:一般信息,题目、作者、发表日期及文献来源;研究特征,研究对象的一般情况,包括平均年龄、性别和治疗前平均 GCS 评分;临床结局指标,第1、第2、第4周 GCS 评分,治疗结束后苏醒率。采用 Cochrane 系统评价手册 5.1.0 推荐的 RCT 偏倚风险评估工具评价纳入研究的偏倚风险。评价内容包括:随机方法是否正确;分配隐藏;是否采用盲法,如对研究者和受试者施盲、研究结果盲法评价等;结果数据的完整性;是否选择性报道结果。是否存在其他偏倚,如基线是否可比,是否存在利益相关等。③治疗:2组均采用常规治疗(包括常规手术、药物治疗、胃肠营养、防治并发症及常规的康复治疗)。观察组加用正中神经电刺激技术;将电极放置在右侧或双侧腕关节掌面的正中神经位置,电流强度10~20 mA,频率40~70 Hz,1次/d,30min~8 h/次,持续7~

30d,以观察到刺激时患者手指轻微收缩即可^[5-13]。

1.3 统计学分析 采用 RevMan 5.3 软件进行统计分析,对于连续性变量,当结果测量采用相同的度量衡单位时采用均数差为效应分析统计量,当结果测量采用不同的度量衡单位时采用标准化均数差为效应分析统计量;分类变量采用危险比为效应分析统计量。所有效应分析结果均给出其 95%CI。异质性检验采用 I^2 检验,当各研究结果间同质性较好($P \geq 0.1$ 、 $I^2 \leq 50\%$)时,采用固定效应模型进行 Meta 分析;各研究结果间异质性较大($P < 0.1$ 、 $I^2 > 0.5$)时,分析异质性来源,对可能导致异质性的因素进行分析。若研究结果间存在统计学异质性而无临床异质性或差异无统计学意义时,采用随机效应模型进行 Meta 分析。当 Meta 分析结果中差异性检验结果 $P < 0.05$ 时,为2组间差异有统计学意义。

2 结果

2.1 文献检索结果 初检出相关文献1378篇,经逐层筛选后,最终纳入9篇文献^[5-13],共计768例患者。

2.2 纳入研究的基本特征见表1

表1 纳入研究的基本特征

纳入研究	样本量(例)		平均年龄(岁)		性别(男/女)			
	观察组	对照组	观察组	对照组	观察组	对照组	观察组	对照组
Cooper ^[5]	6	6	23.5±12.5	24.0±15.5	1	5	1	5
徐平 ^[6]	20	20	35.2±11.2	37.8±10.4	12	8	13	7
徐彬彬 ^[7]	20	20	37.8±10.4	35.2±11.2	12	8	13	7
封苏平 ^[8]	20	20	36.1±10.3	34.6±9.3	13	7	14	6
黄强 ^[9]	28	28	44.7±11.3	43.3±10.9	18	10	18	10
谢瑛 ^[10]	15	15	18.0±4.6	57.9±6.1				
李成宇 ^[11]	31	31	46	46	25	6	23	8
于洋 ^[12]	27	27	39.2±5.3	37.9±8.7	16	11	18	9
Lei ^[13]	221	216	41.3±10.0	43.2±9.2	154	67	145	71

纳入研究	治疗前 GSC 评分		干预措施		结局指标
	观察组	对照组	观察组	对照组	
Cooper ^[5]	5.83±1.72	7.00±0	MNES+常规治疗	常规治疗	a、b、c
徐平 ^[6]	6.85±1.64	6.94±1.77	MNES+常规治疗	常规治疗	a、b、c
徐彬彬 ^[7]	6.45±1.64	6.54±1.77	MNES+常规治疗	常规治疗	a、b、c
封苏平 ^[8]	6.53±1.64	6.55±1.45	MNES+常规治疗	常规治疗	a、b、c
黄强 ^[9]	6.23±1.71	6.27±1.83	MNES+常规治疗	常规治疗	a、
谢瑛 ^[10]	6.76±1.69	6.93±1.07	MNES+常规治疗	常规治疗	a
李成宇 ^[11]	6.85±1.54	6.98±1.87	MNES+常规治疗	常规治疗	a
于洋 ^[12]	6.02±1.98	6.15±1.85	MNES+常规治疗	常规治疗	a、c
Lei ^[13]	6.27±4.32	6.31±4.31	MNES+常规治疗	常规治疗	a、b、c

a. 格拉斯哥评分; b. 苏醒人数; c. 手术人数

2.3 纳入研究的偏倚风险评估结果见图1

2.4 Meta 分析结果 ①治疗1周后2组 GSC 评分比较:共纳入6个研究,采用随机效应模型进行 Meta 分析,观察组 GSC 评分优于对照组[MD=2.24, 95%CI (1.47, 3.01), $P < 0.01$]。②治疗2周后2组 GSC 评分比较:共纳入3个研究,采用固定效应模型进行 Meta 分

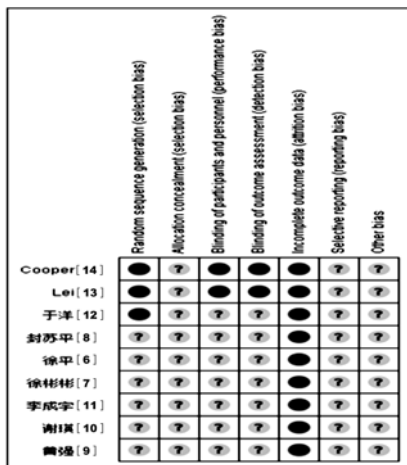


图1 纳入文献偏倚风险的评估

析,治疗2周后,观察组GSC评分优于对照组[MD=1.40,95%CI(0.64,2.16), $P<0.01$]。③治疗4周后2组GSC评分比较:共纳入4个研究,采用固定效应模型进行Meta分析,观察组GSC评分优于对照组[MD=2.17,95%CI(1.56,2.78), $P<0.01$]。④治疗后苏醒率比较:共纳入4个研究,采用固定效应模型进行Meta分析,治疗后,观察组苏醒率优于对照组[RR=1.43,95%CI(1.20,1.72), $P<0.01$]。见图2~5。

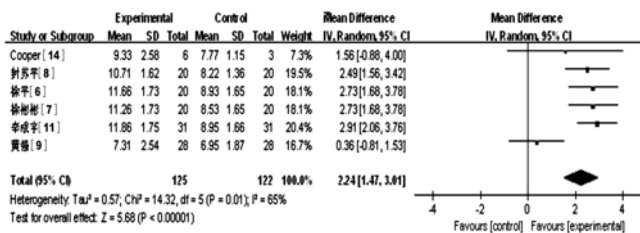


图2 治疗1周后2组GSC评分比较的Meta分析

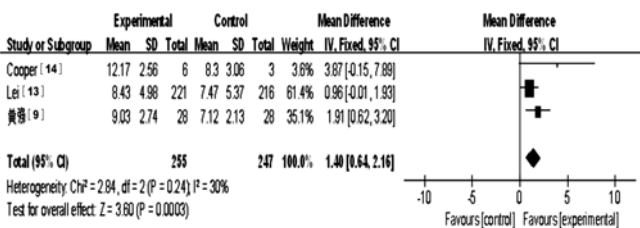


图3 治疗2周后2组GSC评分比较的Meta分析

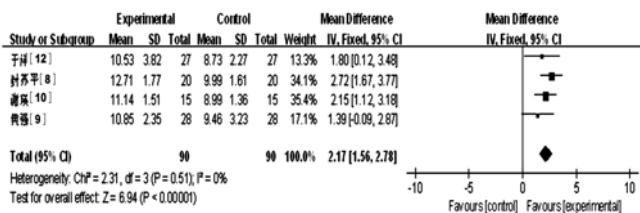


图4 治疗4周后2组GSC评分比较的Meta分析

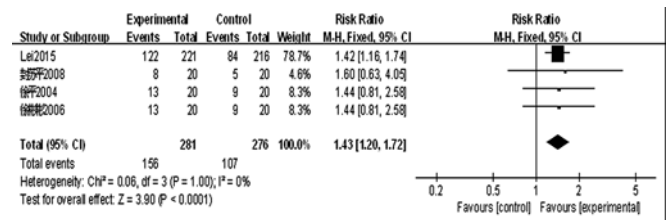


图5 2组治疗后苏醒率比较的Meta分析

3 讨论

意识障碍的病因较多,见于各年龄组,男女间发病率无显著差异,预后很不确定,影响因素复杂,与患者的发病时间、年龄、体质、早期干预方法及程度、损伤部位、程度等有一定关系。虽然目前的治疗方法很多,但是还没有一种特异性的治疗能在短时间内恢复患者的感知能力,而且很多方法停留在动物实验阶段。Cooper等^[14]认为MNES具有促醒作用,机制为:①增加双侧脑血流量,改善脑缺血半影区的血液供应,促进休止的神经元恢复正常;②增强脑电活动,外周电刺激的传入使脑干网状系统和大脑皮质保持兴奋状态;③直接兴奋脑干网状结构和大脑皮质;④影响神经递质的分泌。DeFina等^[15]研究发现MNES有助于增加大脑氧灌注和血脑屏障通透性,另外还能增强皮质间神经递质的稳定性,促进深昏迷患者的觉醒。而且正中神经电刺激不影响患者的监护治疗,无加重颅脑损伤的危险,无严重的不良反应,操作简单,费用低廉^[9],携带方便,因此适合在基层医院应用。

本系统评价的局限性:①多数纳入研究未描述随机方法,未采用盲法和对分配方案进行隐藏,存在选择性偏倚、实施偏倚和测量偏倚的高度可能性;②尽管各研究均有严格的纳入与排除标准,但纳入患者基线情况存在不一致,是导致异质性的主要原因,因此可能影响Meta分析结果的可靠性;③仅纳入中、英文文献,缺乏灰色文献,存在发表偏倚的可能性较大。研究结果显示,观察组和对对照组接受治疗1、2、4周后,2组的GCS评分及治疗后的苏醒率均有提高,观察组提高更明显,与对照组同期比较,差异均有统计学意义,正中神经电刺激治疗意识障碍是有效可靠的。但现有证据都是基于常规治疗的基础之上,缺少单纯正中神经电刺激治疗的研究,干扰因素较多,而且受纳入研究的质量和数量限制,上述结论尚需今后开展更多高质量、大样本、设计严格的RCT进行验证,以便为其临床应用提供更可靠的证据。

【参考文献】

[1] 江耿思,王向宇,徐伟伟,等. 重型颅脑损伤长期意识障碍患者

- MRI表现与预后的关系[J]. 中华神经医学杂志, 2010, 9(3): 273-276.
- [2] 张颖, 刘少壮, 贾世英, 等. 右侧正中神经电刺激对昏迷患者促醒的临床疗效评价[J]. 辽宁医学杂志, 2010, 24(6): 287-288.
- [3] Giacino J, Fins J, Machado A, et al. Central thalamic deep brain stimulation to promote recovery from chronic posttraumatic minimally conscious state: challenges and opportunities[J]. Neuromodulation, 2012, 15(4): 339-349.
- [4] Daubin C, Quentin C, Allouche S, et al. Serum neuron-specific enolase as predictor of outcome in comatose cardiac-arrest survivors: a prospective cohort study[J]. BMC cardiovascular disorders, 2011, 11(1): 48-56.
- [5] 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.
- [6] 徐平. 正中神经电刺激对颅脑损伤后昏迷病人促苏醒作用的临床研究[D]. 苏州大学, 2004.
- [7] 徐彬彬, 王中. 正中神经电刺激对颅脑损伤后昏迷病人促苏醒作用的临床研究[J]. 中国校医, 2006, 20(1): 14-17.
- [8] 封苏平, 黎萍, 黄强, 等. 右正中神经电刺激对重型脑外伤患者促醒作用的临床观察[J]. 中华物理医学与康复杂志, 2008, 30(5): 327-328.
- [9] 黄强, 戴伟民, 揭国庆, 等. 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[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2011, 18(3): 138-141.
- [10] 谢瑛, 尤欣, 陈滢, 等. 正中神经电刺激对脑损伤后昏迷患者脑血流速度及神经电生理的影响[J]. 中国医药导报, 2011, 8(9): 23-25, 28.
- [11] 李成宇, 胡武, 郑飞, 等. 右侧正中神经电刺激对颅脑外伤昏迷患者的催醒治疗[J]. 医学信息, 2013, 28(7): 513-513.
- [12] 于洋, 张琳瑛, 朱志中, 等. 电刺激治疗重型颅脑损伤昏迷患者的疗效观察[J]. 中华物理医学与康复杂志, 2014, 36(3): 214-216.
- [13] Lei J, Wang L, Gao G, et al. Right Median Nerve Electrical Stimulation for Acute Traumatic Coma Patients [J]. J Neurotrauma. 2015, 32(20): 1584-1589.
- [14] Cooper EB, Scherder EJ, Cooper JB. Electrical Treatment of reduced consciousness: experience with coma and Alzheimer's disease[J]. Neuropsychol Rehabil. 2005, 15(3-4): 389-405.
- [15] Fina PA, Fellus J, Nlompson Jw, et al. Improving outcomes of severe disorders of consciousness[J]. Restor Neurol Neurosci, 2010, 28(6): 769-780.

作者·读者·编者

本刊对来稿中统计学处理的有关要求

1. 统计研究设计: 应交代统计研究设计的名称和主要做法。如调查设计(分为前瞻性、回顾性或横断面调查研究); 实验设计(应交代具体的设计类型, 如自身配对设计、成组设计、交叉设计、析因设计、正交设计等); 临床试验设计(应交代属于第几期临床试验, 采用了何种盲法措施等)。主要做法应围绕4个基本原则(随机、对照、重复、均衡)概要说明, 尤其要交代如何控制重要非试验因素的干扰和影响。

2. 资料的表达与描述: 用 $\bar{x} \pm s$ 表达近似服从正态分布的定量资料, 用 $M(Q_R)$ 表达呈偏态分布的定量资料; 用统计表时, 要合理安排纵横标目, 并将数据的含义表达清楚; 用统计图时, 所有统计图的类型应与资料性质相匹配, 并使数轴上刻度值的标法符合数学原则; 用相对数时, 分母不宜小于20, 要注意区分百分率与百分比。

3. 统计分析方法的选择: 对于定量资料, 应根据所采用的设计类型、资料所具备的条件和分析目的, 选用合适的统计分析方法, 不应盲目套用 t 检验和单因素方差分析; 对于定性资料, 应根据所采用的设计类型、定性变量的性质和频数所具备的条件以及分析目的, 选用合适的统计分析方法, 不应盲目套用 χ^2 检验。对于回归分析, 应结合专业知识和散点图, 选用合适的回归类型, 不应盲目套用简单直线回归分析, 对具有重要实验数据的回归分析资料, 不应简单化处理; 对于多因素、多指标资料, 要在一元分析的基础上, 尽可能运用多元统计分析方法, 以便对因素之间的交互作用和多指标之间的内在联系作出全面、合理的解释和评价。

4. 统计结果的解释和表达: 当 $P < 0.05$ (或 $P < 0.01$) 时, 应说明对比组之间的差异有统计学意义, 而不应说对比组之间具有显著性(或非常显著性)的差别; 应写明所用统计分析方法的具体名称(如: 成组设计资料的 t 检验、两因素析因设计资料的方差分析、多个均数之间两两比较的 q 检验等), 统计量的具体值(如 $t = 3.45$, $\chi^2 = 4.68$, $F = 6.79$ 等), 应尽可能给出具体 P 值(如 $P = 0.0238$); 当涉及到总体参数(如总体均数、总体率等)时, 在给出显著性检验结果的同时, 再给出95%可信区间。

《中国康复》编辑部