

# 重复经颅磁刺激对重症脑损伤后意识障碍患儿神经电生理及临床疗效的影响

刘华,何金华,熊裕娟,周洪涛,段雅琴

**【摘要】** 目的:探讨重复经颅磁刺激(rTMS)对重症脑损伤后意识障碍患儿神经电生理及临床疗效的影响。方法:重症脑损伤后意识障碍患儿 33 例随机分为对照组 15 例和观察组 18 例,2 组患儿均给予常规康复促醒治疗,观察组在对照组常规康复促醒治疗的基础上加用 rTMS 治疗,2 组患儿均在入院时及康复治疗 3 个月后进行脑干听觉诱发电位(BAEP)、脑电图(EEG)、四肢体感诱发电位(SEP)检查,同时行昏迷恢复量表(CRS-R)评分评估患儿的意识状态情况。结果:治疗 3 个月后,对照组患儿 BAEP、EEG、SEP 分级与组内治疗前比较差异均无统计学意义;观察组患儿 BAEP 分级与治疗前及对照组比较差异无统计学意义,EEG、SEP 分级与治疗前及对照组比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。治疗后,2 组患儿的 CRS-R 评分均较治疗前明显提高( $P < 0.01$ ),且观察组明显高于对照组( $P < 0.05$ )。治疗后,观察组患儿意识恢复率较对照组提高,但 2 组患儿意识恢复率差异无统计学意义。结论:rTMS 能改善重症脑损伤后意识障碍患儿的神经电生理情况,对重症脑损伤后意识障碍患儿有促醒作用。

**【关键词】** 重复经颅磁刺激;重症脑损伤;意识障碍;神经电生理;促醒

**【中图分类号】** R49;R651.1 **【DOI】** 10.3870/zgkf.2021.01.008

积极探索和寻找严重意识障碍患儿的促醒治疗方法一直是临床医学热门课题之一。重复经颅磁刺激(repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS)是近年来发展的一种无创神经调控技术,在神经精神领域得到广泛应用并取得显著临床效果,并逐渐开始应用于意识障碍领域<sup>[1-4]</sup>。目前国内已有少量报道 rTMS 应用于成人严重意识障碍的促醒治疗,但是关于 rTMS 应用于儿童严重意识障碍的促醒治疗的研究较少。神经电生理检查对意识障碍的预后判断有一定价值,可作为意识障碍的临床评估方法<sup>[5-7]</sup>。本研究观察 rTMS 对重症脑损伤后意识障碍患儿的神经电生理影响及临床促醒疗效作用,报道如下。

## 1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2017 年 6 月~2019 年 12 月在湖南省儿童医院康复中心住院行康复治疗的重症脑损伤后意识障碍患儿共 33 例,入选标准:年龄 $\geq 3$ 岁;符合意识障碍(昏迷、植物状态、最小意识状态)的诊断标准;脑损伤为唯一意识障碍原因;病程小于 3 个月;生命体征平稳;患儿家属知情同意,接受并配合康复治疗。排除标准:有继发性癫痫或脑电图有癫痫波发放;有颅脑手术、颅骨缺损及颅内金属内固定者;有颅内压增高等病情颅内病变不稳定者;意识障碍发病前有明

确的神经发育及精神方面疾病;电刺激部位有严重损伤者;有中耳炎、周围神经疾病等影响神经传导者;患儿家属自动要求出院,未完成治疗及随访者。33 例患者按照随机数字表法分为对照组 15 例和观察组 18 例。2 组患儿一般临床资料比较差异无统计学意义,具有可比性。

1.2 方法 2 组患儿均给予常规综合促醒康复治疗,观察组在常规综合促醒康复治疗的基础上加用 rTMS 治疗。①常规综合促醒康复治疗,主要包括感觉刺激训练、运动训练、针灸、神经电刺激治疗(正中神经电刺激+红蓝光治疗)、高压氧治疗等,根据患儿病情再酌情使用神经营养药物治疗及其他物理因子治疗。a. 感觉刺激训练:予以丰富的视觉、听觉、触觉、嗅觉、味觉及情感刺激,每天 1 次,每次 20~30min,并指导患儿家属加强家庭感觉刺激训练,感觉刺激训练贯穿整个治疗过程;b. 运动训练:主要包括良肢位保持,四肢关节活动度及牵伸训练维持关节活动范围,坐位及立位保持加强本体感觉刺激训练,每天 1 次,每次 20~30min,同时指导患儿家属加强基本家庭运动训练,必要时佩戴矫形支具,运动训练以 20d 为 1 个疗程,疗程间间隔 7~10d,连续治疗 3 个月;c. 神经电刺激治疗:正中神经电刺激,采用低频脉冲电治疗仪(南京久益电脑控制仪器有限公司),一个电极贴于患儿右前臂腹侧腕横纹上 2cm 处皮肤,另一电极贴于鱼际处,选择方波,主要刺激参数:电流强度 10~15mA,频率 10Hz,波宽 200ms,刺激强度以观察到刺激时患者右侧手指轻微收缩即可,每次 20min,每天 1 次,20d 为 1 个疗

基金项目:湖南省卫生健康委科研课题(202106041218)

收稿日期:2020-02-05

作者单位:湖南省儿童医院康复中心,长沙 410007

作者简介:刘华(1989-),男,硕士研究生,主要从事儿童康复方面研究。

通讯作者:刘华,792653150@qq.com

表1 2组患儿一般临床资料比较

组别	例	性别(例)		年龄 (月, $\bar{x} \pm s$ )	病程 (d, $\bar{x} \pm s$ )	病种(例)				CRS-R 评分 (分, $\bar{x} \pm s$ )
		男	女			脑炎	HIE	脑外伤	捂热综合症	
观察组	18	10	8	72.67 $\pm$ 25.73	38.17 $\pm$ 12.73	8	4	4	2	6.72 $\pm$ 2.19
对照组	15	8	7	69.40 $\pm$ 27.93	38.73 $\pm$ 14.88	7	3	4	1	6.67 $\pm$ 2.02
$t/\chi^2$		0.016		0.349	-0.118	0.272				0.075
$P$		0.898		0.729	0.907	0.965				0.941

程,疗程间间隔7~10d,连续治疗3个月;红蓝光治疗,采用肌电生物反馈治疗仪,模式:ESFN模式,部位:双眼,波长:红光605~700nm、蓝光435~480nm,每次20min,每天1次,20d为一个疗程,疗程间间隔7~10d,连续治疗3个月;d. 针灸:根据中医辨证,选用头部(百会、四神聪、上下廉泉、人中等)、躯干肢体(内外关透穴、合谷、曲池、阳陵泉、足三里、三阴交、上巨虚、下巨虚、大椎等)醒脑开窍等穴位,施以特定针刺手法促醒治疗,每天1次,每次20~30min,20d为1个疗程,疗程间间隔7~10d,连续治疗3个月。e. 高压氧治疗:治疗压力:0.1Mpa,每次60min,每天1次,10d为一个疗程,疗程间间隔5~7d,连续治疗3个月。② rTMS治疗:采用武汉依瑞德公司所提供的YRDCCY—II型磁场刺激仪以及Y100型圆形线圈,治疗前患者取平躺卧位,表面肌电电极放置在患儿手拇短展肌处,根据国际脑电10—20系统定位法结合经颅磁刺激仪定位帽,先确定大脑半球的C3或C4点(相当于双侧前额叶背外侧区DLPFC<sup>[8]</sup>),以C3或C4点为中心,前后上下每间隔1cm作为刺激点,刺激10次,至少有5次能够在患儿手拇短展肌处检测到波幅至少50 $\mu$ V的运动诱发电位,并确定该点为刺激靶点,该刺激强度为静息运动阈值(RMT)。刺激时患者取仰卧位,圆形线圈拍表面与患儿大脑半球刺激靶点头皮成切线45°角,刺激频率:10Hz,刺激强度80%~120% RMT,刺激时间:1.5s,间歇时间:10s,每次治疗时间为20min,每天1次,20d为1个疗程,疗程间间隔7~10d,连续治疗3个月。

1.3 评定标准 2组患儿均在入院时及康复治疗3个月后进行脑干听觉诱发电位(brain stem auditory evoked potential, BAEP)、脑电图(electroencephalography, EEG)、四肢体感诱发电位(somatosensory evoked potential, SEP)检查,同时行昏迷恢复量表(Coma recovery scale-revised, CRS-R)评分评估患儿的意识状态情况。①神经电生理评估:EEG采用日本光电—1200C脑电图仪,按国际10—20系统放置电极。单、双极导联描记,每次描记不少于30min。BAEP采用DantecKeypoint肌电诱发电位仪,在隔音屏蔽室进行测定,用10%水合氯醛诱导入睡或自然入

睡,乳突置参考电极,额部发际置记录电极,眉间置地极,通过短声刺激,初始刺激强度120dBspl,刺激频率为10Hz,平均叠加1000次,若波形分化清晰、易辨,则以10dBspl强度递减,直至V波消失,每耳至少重复2~3遍。SEP采用DantecKeypoint多功能神经电位仪,用10%水合氯醛诱导入睡后检查,分别刺激两侧正中神经(腕横纹上1cm),在Erb点、C7及C3放置记录电极,参考电极置于对侧Erb点,前额Fz点接地,刺激强度10~18mA,刺激频率3Hz,扫描时间50~100ms,叠加200次,重复测试2~3次以证明重复性好。对EEG、BAEP、SEP检查按照我院神经电生理室的正常参考值标准进行分析,同一项神经电生理评估检查由同一评估者进行,然后根据检查结果情况分别对EEG、BAEP、SEP进行临床分级。BAEP分级采用Hall分级判断标准<sup>[10-11]</sup>:一般采用BAEP检查结果较差的一侧分级,I级:正常;II级:轻度异常,I~V波分化好,但有以下任何一种情况如I、III或(和)V波PL延长,I~III、III~V或(和)I~V波IPL延长,III~V/I~III峰间潜伏期比>1,V/I波幅比<0.5;III级:中度异常:III和(或)V波分化不良、重复性差或V波缺失;IV级:重度异常:仅存有I波或各波均缺失。EEG分级采用Young分级判断标准<sup>[5,12-14]</sup>:I级:正常范围,① $\alpha$ 节律;②以 $\alpha$ 节律为主,伴有少数 $\theta$ 波。II级:轻度异常,以 $\theta$ 波为主,伴有少数 $\delta$ 波。III级:中度异常, $\delta$ 波混合 $\theta$ 波,伴有少数 $\alpha$ 波;以 $\delta$ 波为主,无其他节律活动。IV级:严重异常,弥漫性 $\delta$ 波,并伴有短程电静息;某些导联散在 $\delta$ 波,其他导联为电静息。V级:极度异常,几乎平坦波;无脑电活动。SEP分级采用Judson分级判断标准<sup>[10,15]</sup>:I级:双侧CCT均正常;II级:单侧或双侧CCT延长或不对称;III级:单侧或者双侧皮层电位波(N20波)消失。②CRS-R评分<sup>[9]</sup>:由2名主治医师及以上的康复专科医师进行评估,且评估当天患儿未使用过镇静剂及麻醉剂,以减少试验误差。

1.4 统计学方法 所有数据的统计学处理均采用SPSS 19.0统计软件进行统计分析。计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 进行统计描述,计数资料采用频数进行统计描述;计量资料两组之间比较采用两独立样本 $t$ 检验,计

数资料两组之间比较采用  $\chi^2$  检验,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 2组患儿 BAEP、EEG、SEP 分级变化比较 2组治疗前 BAEP、EEG、SEP 分级组间比较差异均无统计学意义。治疗3个月后,对照组患儿 BAEP、EEG、SEP 分级与组内治疗前比较差异均无统计学意义;观察组患儿 BAEP 分级与治疗前及对照组比较差异无统计学意义, EEG、SEP 分级与治疗前及对照组比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。见表 2~4。

表 2 2组治疗前后 BAEP 分级比较

组别	n	治疗前				治疗后				$\chi^2$	P
		I级	II级	III级	IV级	I级	II级	III级	IV级		
观察组	18	11	4	2	1	11	5	2	0	1.111	0.774
对照组	15	9	4	1	1	10	3	1	1	0.195	0.978
$\chi^2$		0.263				1.622					
P		0.967				0.654					

表 3 2组治疗前后 EEG 分级比较

组别	n	治疗前					治疗后					$\chi^2$	P
		I级	II级	III级	IV级	V级	I级	II级	III级	IV级	V级		
观察组	18	2	3	7	4	2	5	9	2	2	0	9.730	0.045
对照组	15	1	2	7	3	2	1	2	7	4	1	0.476	0.976
$\chi^2$		0.407					11.387						
P		0.982					0.023						

表 4 2组治疗前后 SEP 比较

组别	n	治疗前			治疗后			$\chi^2$	P
		I级	II级	III级	I级	II级	III级		
观察组	18	5	8	5	13	3	2	7.114	0.029
对照组	15	3	7	5	4	8	3	0.710	0.701
$\chi^2$		0.296			7.023				
P		0.862			0.030				

2.2 2组患儿治疗后意识恢复变化比较 治疗3个月后,2组患儿的 CRS-R 评分均较治疗前明显提高 ( $P < 0.01$ ),且观察组明显高于对照组 ( $P < 0.05$ )。见表 5。

治疗后,观察组有 13 例意识恢复(神志转清),5 例未恢复意识,意识恢复率为 72.22%;对照组有 8 例意识恢复(神志转清),7 例未恢复意识,意识恢复率为 53.55%。观察组患儿意识恢复率较对照组提高,但 2 组差异无统计学意义。

表 5 2组患儿治疗前后 CRS-R 评分比较

组别	n	治疗前	治疗后	t	P
观察组	18	6.72 ± 2.19	16.94 ± 2.92	-11.880	0.000
对照组	15	6.67 ± 2.02	14.40 ± 3.99	-6.686	0.000
t		0.075	2.111		
P		0.941	0.043		

## 3 讨论

儿童脑炎、脑外伤、缺血缺氧性脑病等疾病都可导

致严重的意识障碍,一般认为大脑皮层广泛受损或脑干网状结构受损是造成意识障碍的主要原因,而意识障碍也可以引起机体一系列病理及生理改变,进而加重脑损害程度,威胁病人生命。对意识障碍特别是严重脑损伤后意识障碍患儿早期的准确评估及治疗,可以显著改善患儿预后。目前临床上对于严重脑损伤后意识障碍患儿缺乏有效的诊断方法和治疗手段,无法准确评估预后,从而影响治疗策略的制定,严重影响患儿的康复治疗效果<sup>[16]</sup>。

目前无创神经调控技术在神经医学和康复医学领域越来越得到大家重视,许多研究显示大脑某些结构或神经元活动与认知及运动功能相关。其中最常用无创神经调控技术就是 rTMS。rTMS 作为一种有效的无创神经调控手段,是基于电磁感应原理在大脑中形成足够剂量的电场,能够使神经元去极化,从而调节大脑皮层兴奋性,改变脑电生理活动,改变大脑皮质代谢和脑血流,影响脑内神经递质的产生及传递,增加脑损伤细胞的可塑性,促进大脑损伤神经元的轴突修复,重新激活处于休眠状态的神经元或重新连接处于孤立状态的脑区,进而促进大脑功能的恢复,从而达到促醒治疗效果<sup>[17-20]</sup>;也有研究认为研究认为 rTMS 可以激活或抑制皮质-皮质、皮质-皮质下神经网络的活动以及调节皮质的可塑性,从而实现知觉的重塑<sup>[21-22]</sup>。许多成人意识障碍的相关研究证实 rTMS 能够起到明显的促醒治疗效果<sup>[20,23]</sup>。2020 年最新欧洲 rTMS 指南指出 rTMS 治疗在临床有获益的意识水平报道,但是由于样本量太小不能提出任何证据级别或作出任何建议<sup>[8]</sup>。儿童的意识障碍发生在生命的早期阶段,所以在促醒治疗时还需考虑到儿童大脑的发育性因素,这还需要我们通过大量的临床研究及临床实践进一步探讨。神经电生理检查可反映大脑皮层及脑干神经传导通路的功能状态,从电生理角度反映脑神经的功能状态,对意识障碍的预后判断具有一定价值<sup>[5-7]</sup>,2020 年最新欧洲 rTMS 指南也建议在未来的意识障碍研究中可以结合各种神经生理学技术中继续发掘,但是目前关于神经电生理检查对意识障碍的评估研究主要集中在成人<sup>[5,7,13-14,23]</sup>,而关于儿童意识障碍的神经电生理检查评估研究很少。

本研究通过对重症脑损伤后意识障碍患儿行 rTMS,并行相关的神经电生理评估(BAEP、EEG、SEP),观察 rTMS 对重症脑损伤后意识障碍患儿的神经电生理影响及临床促醒疗效作用。通过 3 个月的 rTMS 治疗,观察组的 EEG 分级及 SEP 分级与对照组比较有明显改善,差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ),且观察组患儿意识恢复率较对照组提高,但两组患儿意识恢复

率差异无统计学意义( $P>0.05$ ),这说明 rTMS 能改善重症脑损伤后意识障碍患儿的神经电生理情况,对重症脑损伤后意识障碍患儿有促醒作用。但本研究的 BAEP 分级与对照组比较无明显改善,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),这与既往部分研究结论不同<sup>[24]</sup>,这可能与实验例数不足有关,或考虑有可能与 rTMS 作用的穿透深度不能有效作用于脑干有关。另外本实验的观察组患儿意识恢复率较对照组提高,但两组患儿意识恢复率差异无统计学意义( $P>0.05$ ),这可能是由于实验例数偏少所致。目前关于 rTMS 的安全性在成人中已经得到证实,既往相关的临床研究均未见明显不良反应。本研究中所有患儿均对 rTMS 耐受性好,整个治疗过程中均未见明显不良反应。

综上所述,rTMS 能改善重症脑损伤后意识障碍患儿的神经电生理情况,对重症脑损伤后意识障碍患儿有促醒作用,为重症脑损伤后意识障碍患儿的促醒康复治疗提供临床依据。当然,本研究也存在一定的局限性,如实验设计欠完善、实验病例数不足、追踪观察时间偏短、实验观察指标局限等情况,此外对 rTMS 的临床应用实践和经验不足,还需深入研究最佳的治疗参数以及介入治疗的时间,这均将在后续研究当中进一步改进和完善。另外还可以考虑结合功能性磁共振成像等研究进一步研究 rTMS 促醒治疗的同时不同脑区功能的变化及其与神经电生理之间的关系。

### 【参考文献】

- Platz T, Rothwell J C. Brain stimulation and brain repair-rTMS: from animal experiment to clinical trials-what do we know? [J]. Restor Neurol Neurosci, 2010, 28(4): 387-398.
- Sun W, Fu W, Mao W, et al. Low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation for the treatment of refractory partial epilepsy[J]. Clin EEG Neurosci, 2011, 42(1): 40-44.
- Turriziani P, Smirni D, Mangano G R, et al. Low-Frequency Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation of the Right Dorsolateral Prefrontal Cortex Enhances Recognition Memory in Alzheimer's Disease[J]. J Alzheimers Dis, 2019, 72(2): 613-622.
- Schutter D J. [Transcranial magnetic stimulation as a treatment for depression][J]. Tijdschr Psychiatr, 2011, 53(6): 343-353.
- 康晓刚. 意识障碍患者脑功能评估及预后判别研究[D]. 第四军医大学, 2014.
- 冯英,肖农,陈玉霞,等. 体感诱发电位和脑干听觉诱发电位预测恢复期严重意识障碍患儿意识恢复的价值[J]. 临床儿科杂志, 2016, 34(11): 806-810.
- 黄菲菲,冯珍. 诱发电位在昏迷评估中的应用研究进展[J]. 中国康复医学杂志, 2017, 32(4): 482-486.
- Lefaucheur J P, Aleman A, Baeken C, et al. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS): An update (2014-2018)[J]. Clin Neurophysiol, 2020, 131(2): 474-528.
- Giacino J T. The vegetative and minimally conscious states: consensus-based criteria for establishing diagnosis and prognosis[J]. NeuroRehabilitation, 2004, 19(4): 293-298.
- 倪莹莹,王首红,宋为群,等. 神经重症康复中国专家共识(中)[J]. 中国康复医学杂志, 2018, 33(2): 130-136.
- Hall J R, Huang-Fu M, Gennarelli T A. Auditory function in acute severe head injury[J]. Laryngoscope, 1982, 92(8 Pt 1): 883-890.
- Young G B, McLachlan R S, Kreeft J H, et al. An electroencephalographic classification for coma[J]. Can J Neurol Sci, 1997, 24(4): 320-325.
- 江茜茜,元小冬,吴宗武,等. 脑电图对神经重症意识障碍患者预后评估的研究进展[J]. 中华危重症医学杂志(电子版), 2017, 10(06): 421-425.
- 梁媛,董元,卢培刚. 脑电图在预测昏迷患者预后中的应用进展[J]. 中华神经医学杂志, 2015, 14(7): 752-755.
- Judson J A, Cant B R, Shaw N A. Early prediction of outcome from cerebral trauma by somatosensory evoked potentials[J]. Crit Care Med, 1990, 18(4): 363-368.
- 李佩青. 儿科神经系统疾病所致意识障碍的评估方法研究进展[J]. 实用医学杂志, 2010, 26(21): 4024-4026.
- Rogasch N C, Daskalakis Z J, Fitzgerald P B. Mechanisms underlying long-interval cortical inhibition in the human motor cortex: a TMS-EEG study[J]. J Neurophysiol, 2013, 109(1): 89-98.
- Bergmann T O, Karabanov A, Hartwigsen G, et al. Combining non-invasive transcranial brain stimulation with neuroimaging and electrophysiology: Current approaches and future perspectives[J]. Neuroimage, 2016, 140: 4-19.
- Tsai P Y, Wang C P, Ko J S, et al. The persistent and broadly modulating effect of inhibitory rTMS in nonfluent aphasic patients: a sham-controlled, double-blind study[J]. Neurorehabil Neural Repair, 2014, 28(8): 779-787.
- 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.
- Lapitska N, Gosseries O, Delvaux V, et al. Transcranial magnetic stimulation in disorders of consciousness[J]. Rev Neurosci, 2009, 20(3-4): 235-250.
- Chen R, Udupa K. Measurement and modulation of plasticity of the motor system in humans using transcranial magnetic stimulation[J]. Motor Control, 2009, 13(4): 442-453.
- 沈龙彬,欧阳辉,杨承佑,等. 高频重复经颅磁刺激对重症颅脑损伤后意识障碍的促醒疗效[J]. 中国康复医学杂志, 2019, 34(12): 1411-1417.
- Louise-Bender P T, Rosenow J, Lewis G, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation-associated neurobehavioral gains during coma recovery[J]. Brain Stimul, 2009, 2(1): 22-35.