

儿童重症脑损伤后意识障碍预后影响因素分析

刘华,胡继红,何金华,段雅琴,潘英

【摘要】 目的:探讨影响儿童重症脑损伤后意识障碍恢复的影响因素。**方法:**回顾性分析在我院康复中心住院行综合康复治疗的重症脑损伤后意识障碍患儿54例,所有患儿在入院时均完成改良昏迷恢复量表评分(CRS-R)、脑干听觉诱发电位(BAEP)和体感诱发电位(SEP)检查,根据具体病情给予相应的综合康复治疗。在病程满半年时评估患儿的意识恢复情况,将意识恢复与否作为其结局指标。先通过单因素分析方法考察患儿的年龄、性别、脑损伤病因、入院时病程长短、入院时CRS-R评分、BAEP异常与否、SEP是否有皮层电位波(N20)缺失与患儿意识恢复情况的相关性,然后再以病程满半年时意识恢复与否作为因变量,将有意义的影响因素进行Logistic回归分析,从而探讨影响重症脑损伤后意识障碍患儿预后的重要影响因素。**结果:**本研究入选的54例重症脑损伤后意识障碍患儿在病程满半年时有34例恢复意识,其总体意识恢复率为62.96%。通过单因素分析及Logistic回归分析发现年龄、脑损伤病因、入院时病程长短、入院时CRS-R评分、BAEP异常与否、SEP是否有皮层电位波(N20)缺失与重症脑损伤后意识障碍患儿意识恢复情况具有相关性(均 $P<0.05$),其中年龄越大、入院时病程越短、入院时CRS-R评分越高,重症脑损伤后意识障碍患儿意识恢复的可能性越大($P<0.05$);而BAEP异常和SEP有皮层电位波(N20)缺失是重症脑损伤后意识障碍患儿预后不良的影响因素($P<0.05$);在脑损伤病因这一影响因素中,脑外伤和脑炎后意识障碍患儿的意识恢复情况明显好于缺血缺氧性脑病后意识障碍患儿($P<0.05$);而性别与重症脑损伤后意识障碍患儿意识恢复情况无相关性。**结论:**年龄、脑损伤病因、入院时病程长短、入院时CRS-R评分、BAEP异常与否、SEP是否有皮层电位波(N20)缺失是影响儿童重症脑损伤后意识障碍患儿意识恢复的重要影响因素。

【关键词】 意识障碍、重症脑损伤、预后、影响因素、儿童

【中图分类号】 R49;R742 **【DOI】** 10.3870/zgkf.2023.01.009

意识障碍的评估及康复治疗一直是医学界研究的重点及难点问题,目前临床上对于意识障碍缺乏特异有效的评估方法及预后判断标准,寻找意识障碍的精准评估方法及预后判断标准以便采取合理有效的治疗措施是当前研究的热点^[1-2]。目前国内外关于意识障碍的研究及循证医学证据大都来自于成人,而成人意识障碍的临床证据无法很好对儿童意识障碍做出有效推荐^[3-5]。影响意识障碍患者意识恢复的预后影响因素很多,成人已有一些相关研究对影响意识障碍患者意识恢复的影响因素进行分析^[6-7],但目前很少有研究对影响儿童意识障碍意识恢复的影响因素进行相关探讨,而儿童意识障碍由于在脑的发育及可塑性、损伤机制等方面与成人有很大的不同,基于成人意识障碍的预后评估方法在儿童意识障碍中的准确性及可信度无法确定^[3]。故本研究将探讨影响儿童重症脑损伤后意识障碍患儿意识恢复的重要影响因素,为临床上儿童意识障碍的判断预后提供临床参考依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析2016年12月~2021年6月在湖南省儿童医院康复中心住院行综合康复治疗的重症脑损伤后意识障碍患儿54例,其中男36例、女18例,平均年龄为 (66.93 ± 41.14) 个月,最小年龄为1岁5个月、最大年龄为12岁10个月,入院时平均病程为 (47.39 ± 28.51) d,54例患儿按脑损伤病因分成脑外伤23例、脑炎18例、缺血缺氧性脑病13例。入选标准:符合意识障碍中昏迷、植物状态(vegetative state, VS)、最小意识状态(minimally conscious state, MCS)的诊断标准^[3-5,8-9];导致意识障碍的唯一原因为脑损伤;病情稳定,生命体征平稳;患儿家属同意并接受康复评估及康复治疗。排除标准:病情不稳定者;意识障碍发病前有神经精神发育障碍疾病者;电生理检查或电刺激部位有严重损伤者;有周围神经损伤、中耳炎等影响神经传导检查者;患儿家属要求自动出院或没有完成随访者。本研究获湖南省儿童医院伦理委员会审核批准(审批文号:HCHLL-2021-72)。

1.2 方法 54例患儿均在入院时完成改良昏迷恢复量表评分(coma recovery scale-revised, CRS-R)、脑干听觉诱发电位(brain stem auditory evoked potential,

基金项目:湖南省卫生健康委科研课题(202106041218);湖南省残疾人康复科研项目(2021XK0308)

收稿日期:2022-05-09

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,主治医师,主要从事儿童康复方面研究。

BAEP)和体感诱发电位(somatosensory evoked potential, SEP)。对患儿入院时的年龄、性别、脑损伤病因、病程长短、CRS-R评分、BAEP异常与否、SEP是否有皮层电位波(N20)缺失等情况进行详细记录。在病程满半年时评估患儿意识恢复情况,将患儿意识恢复与否作为结局指标。通过统计学方法研究以上各因素对重症脑损伤后意识障碍患儿意识恢复的影响。所有患儿均根据病情行综合康复治疗,具体综合康复治疗方案根据《中国神经重症儿童的亚重症康复管理专家共识(2021)》、《神经重症康复中国专家共识》、《慢性意识障碍诊断与治疗中国专家共识》的指南推荐及本课题组前期针对意识障碍患儿康复治疗的临床经验综合制定^[5,10-12],主要包括多感官刺激、运动训练、高压氧、针灸、神经电刺激(正中神经电刺激和红蓝光促醒治疗)、经颅直流电刺激或重复经颅磁刺激等,再酌情使用药物促醒治疗及其他物理因子治疗。根据患儿具体病情选择相应的综合康复治疗方案,并根据患儿病情变化及时调整治疗方案,同时指导家庭康复训练。

1.3 评定标准 ①CRS-R:由两名康复专科主治医师及以上医师进行,评估当天不能使用麻醉镇静剂。CRS-R评分包括听觉(0~4分)、视觉(0~5分)、运动(0~6分)、言语反应(0~3分)、交流(0~2分)及唤醒水平(0~3分)6个方面,MCS评定标准为:视觉>1分或听觉>2分或言语反应>2分或运动>2分或交流>0分或唤醒度>2分;VS评定标准为:视觉≤1分且听觉≤2分且言语反应≤2分且运动≤2分且交流=0分且唤醒度≤2分;神志清楚评定标准为:运动=6分或交流=2分^[8-9]。②诱发电位检查:a. BAEP:采用肌电诱发电位仪进行,测定需在隔音屏蔽室,检查前自然入睡或用10%水合氯醛诱导入睡,参考电极置于乳突,记录电极置于额部发际,地极置于眉间,以短声刺激,初始刺激强度为120dBspl,刺激频率为10Hz,平均叠加次数为1000次,如果波形易辨、分化清楚,则以10dBspl强度逐渐递减至V波消失,每侧耳重复测试2~3次。b. SEP:采用多功能神经电位仪进行,检查前用10%水合氯醛诱导入睡,分别刺激两侧正中神经(腕横纹上1cm),记录电极置于C3、C7及Erb点,对侧Erb点放置参考电极,接地点为前额Fz点,刺激强度为10~18mA,刺激频率为3Hz,扫描时间为50~100ms,叠加次数为200次,重复测试2~3次。同一项诱发电位检查由相同测试者进行,并根据我院神经电生理检查室正常儿童参考值标准对检查结果进行分析判断。

1.4 统计学方法 所有数据均采用SPSS 19.0统计软件进行统计分析,计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,计数资

料采用频数表示。计量资料比较采用 t 检验,计数资料比较采用 χ^2 检验。先通过单因素分析方法考察患儿年龄、性别、脑损伤病因、入院时病程长短、入院时CRS-R评分、BAEP异常与否、SEP是否有皮层电位波(N20)缺失等自变量与患儿意识恢复情况的相关性,然后再以病程满半年时意识恢复与否作为因变量,将有意义的影响因素进行Logistic回归分析。以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 影响意识障碍患儿意识恢复可能因素的单因素分析 本研究入选的54例重症脑损伤后意识障碍患儿在病程满半年时有34例恢复意识,20例未恢复意识,总体意识恢复率为62.96%,其中不同脑损伤病因意识障碍患儿意识恢复率比较,脑外伤组(78.26%)>脑炎组(66.67%)>缺血缺氧性脑病组(30.77%),脑外伤和脑炎后意识障碍患儿的意识恢复率明显高于缺血缺氧性脑病后意识障碍患儿($P < 0.05$)。对54例患儿入院时年龄、性别、脑损伤病因、入院时病程长短、入院时CRS-R评分、BAEP异常与否、SEP是否有皮层电位波(N20)缺失进行单因素分析,发现意识恢复组与意识未恢复组患儿在脑损伤病因、入院时病程长短、入院时CRS-R评分、BAEP异常与否、SEP是否有皮层电位波(N20)缺失这5个因素中组间比较差异具有统计学意义($P < 0.05$),性别及年龄比较差异无统计学意义,但结合临床实际考虑年龄可能是患儿意识恢复的影响因素,因此在后面的Logistic回归分析中也将其纳入自变量。见表1。

表1 影响意识障碍患儿意识恢复可能因素的单因素分析

变量	意识恢复组	意识未恢复组	t/χ^2	P 值
年龄(月, $\bar{x} \pm s$)	70.50±41.24	60.85±41.31	0.830	0.410
性别(例)				
男	25	11	1.946	0.163
女	9	9		
脑损伤病因(例)				
缺血缺氧性脑病	4	9	8.192	0.017
脑炎	12	6		
脑外伤	18	5		
入院时病程长短($d, \bar{x} \pm s$)	38.15±21.35	63.10±31.61	-3.058	0.005
入院时CRS-R评分(分, $\bar{x} \pm s$)	8.18±2.53	6.45±2.28	2.510	0.015
BAEP异常与否(例)				
BAEP异常	6	10	6.322	0.012
BAEP正常	28	10		
SEP是否有皮层电位波(N20)缺失(例)				
N20缺失	9	11	4.395	0.036
N20存在	25	9		

2.2 影响意识障碍患儿意识恢复因素的Logistic回

归分析 将单因素分析中差异有统计学意义的自变量[脑损伤病因、入院时病程长短、入院时 CRS-R 评分、BAEP 异常与否、SEP 是否有皮层电位波(N20)缺失]以及年龄进行 Logistic 回归分析,按入选标准 $\alpha=0.05$,通过二分类 Logistic 回归分析发现年龄、脑损伤病因、入院时 CRS-R 评分、BAEP 异常与否、SEP 是否有皮层电位波(N20)缺失与病程满半年时意识恢复结局具有显著相关性($P<0.05$),所以年龄、脑损伤病因、入院时病程长短、入院时 CRS-R 评分、BAEP 异常与否、SEP 是否有皮层电位波(N20)缺失是影响儿童重症脑损伤后意识障碍患儿意识恢复的重要影响因素。其中年龄越大、入院时病程越短、入院时 CRS-R 评分越高,重症脑损伤后意识障碍患儿意识恢复的可能性越大;而 BAEP 异常和 SEP 有皮层电位波(N20)缺失是重症脑损伤后意识障碍患儿预后不良的影响因素。见表 2。

表 2 影响意识障碍患儿意识恢复因素的 Logistic 回归分析

变量	B 值	S.E. 值	Wald 值	P 值	OR 值	95%可信区间
年龄	0.041	0.003	174.189	0.000	1.042	1.036~1.048
脑损伤病因	2.015	0.129	243.843	0.000	7.498	5.823~9.655
入院时病程长短	-0.092	0.006	258.267	0.000	0.912	0.902~0.922
入院时 CRS-R 评分	0.663	0.053	155.374	0.000	1.941	1.749~2.155
BAEP 异常与否	3.321	0.209	253.220	0.000	27.702	18.401~41.704
SEP 是否有皮层电位波(N20)缺失	0.813	0.225	13.040	0.000	2.254	1.450~3.503

3 讨论

各种原因导致的儿童重症脑损伤都可导致意识障碍。影响意识障碍预后的因素有很多,一些成人相关研究显示如起病年龄、意识障碍病因、是否行康复治疗、康复治疗介入时机、电生理检查及影像学检查结果、是否伴有癫痫等并发症等均是影响意识障碍患者意识恢复的影响因素^[6-7],但目前针对儿童意识障碍预后影响因素的研究很少。本研究对儿童重症脑损伤后意识障碍患儿的年龄、性别、脑损伤病因、入院时病程长短、入院时 CRS-R 评分、BAEP 异常与否、SEP 是否有皮层电位波(N20)缺失等相关因素与意识恢复的预后结局进行 Logistic 回归分析,探讨影响儿童重症脑损伤后意识障碍患儿预后的影响因素。

本研究 54 例意识障碍患儿的总体意识恢复率为 62.96%,这与我们前期研究中儿童意识障碍总体意识恢复率 63.64%基本相当^[10],且明显高于国内外既往报道的成人意识障碍的意识恢复率(总体低于 40%)^[13-14],这是由于儿童神经系统的发育及可塑性明显好于成人,所以儿童脑损伤后意识障碍的预后明显好于成人^[9,15]。在成人意识障碍的预后影响因素研究中发现,意识障碍患者年龄越小,意识恢复的可能性

越大^[16-17],但本研究结果与其相反,本研究结果显示意识障碍患儿的年龄越大,其意识恢复的可能性越大。其可能原因是因为低龄儿童(特别是小于 2 岁儿童)由于大脑发育不成熟,髓鞘化不全^[18],所以年龄越小的意识障碍患儿其意识恢复的可能性越低,而年龄越大的意识障碍患儿因其大脑发育相对成熟,其意识恢复的可能性越高。

不同脑损伤病因导致不同脑损伤类型和病理机制,所以脑损伤病因可能是影响意识障碍患儿预后的重要因素^[19-20]。本研究结果显示不同脑损伤所致意识障碍患儿意识恢复率比较,脑外伤组>脑炎组>缺血缺氧性脑病组,脑外伤和脑炎后意识障碍患儿的意识恢复率明显高于缺血缺氧性脑病后意识障碍患儿,故脑损伤病因是影响儿童重症脑损伤后意识恢复的重要影响因素。国内有关于 ERP-P300 在慢性意识障碍患者中的研究结果显示脑外伤及脑出血的患者的 ERP-P300 波幅较缺血缺氧性脑病高,预后相对较好,这与本研究结果基本一致^[21]。分析可能的原因是由于缺血缺氧性脑病患者有广泛而严重的大脑皮层损伤坏死及丘脑损伤,导致丘脑-皮层和皮层-皮层连接破坏,特别是儿童由于大脑发育不成熟,对缺血缺氧损伤更加敏感,所以缺血缺氧性脑损伤导致的儿童意识障碍一般预后较差^[22-23]。

神经电生理检查可以从电生理角度反映大脑功能状态,对意识障碍患者预后有一定判断价值^[24-25]。在我们前期研究中显示神经电生理检查可以作为重症脑损伤后意识障碍患儿的临床评估方法^[10]。BAEP 可以反应脑干听觉传导通路功能及脑干功能状态,BAEP 异常提示脑干功能受损,而脑干上行激动系统是维持意识清醒的重要结构,故 BAEP 异常预示意识障碍预后不良^[26]。国内一项关于 220 例成人脑损伤后植物状态患者的研究发现 BAEP 结果越接近正常,其意识恢复的可能性越大^[14],这与本研究的结果显示 BAEP 异常是重症脑损伤后意识障碍患儿预后不良的影响因素相一致。SEP 能够反映大脑皮层及皮层下传导通路功能,对意识障碍患者预后有一定判断价值^[25,27]。既往有研究证实在成人和儿童意识障碍患者中 SEP 的皮层电位波缺失提示预后不良,而皮层电位波存在提示预后良好^[20,28-29]。本研究结果显示 SEP 的皮层电位波(N20)缺失是重症脑损伤后意识障碍患儿预后不良的影响因素,这与既往国内外的相关研究结果一致。

本研究结果还显示入院时病程长短、入院时 CRS-R 评分也是影响儿童重症脑损伤后意识障碍患儿预后的影响因素,入院时病程越短、CRS-R 评分越高,重症

脑损伤后意识障碍患儿意识恢复的可能性越大。入院时 CRS-R 评分反映了脑损伤患儿的脑损伤严重程度, CRS-R 评分越低, 脑损伤可能越严重, 所以入院时 CRS-R 评分与意识障碍患儿预后呈正相关; 而入院时病程长短反映了康复治疗介入时机, 入院时病程越短, 说明康复治疗介入越早, 预后可能越好, 故入院时病程长短与意识障碍患儿预后呈负相关。

综上所述, 儿童重症脑损伤后意识障碍患儿的年龄、脑损伤病因、入院时病程长短、入院时 CRS-R 评分、BAEP 异常与否、SEP 是否有皮层电位波(N20)缺失是影响儿童重症脑损伤后意识障碍患儿意识恢复的重要影响因素, 这为临床上判断意识障碍患儿预后结局提供了临床参考依据。但本研究尚有许多不足之处, 如研究设计欠完善、研究影响因素欠全面、样本量偏少、预后追踪观察时间偏短等, 另外本研究是回顾性、单中心研究, 可能存在选择偏倚, 因此, 后期在对儿童意识障碍预后结局及影响因素研究方面, 我们需进一步深入研究验证及总结分析, 为儿童意识障碍的评估及治疗提供更多的临床依据。

【参考文献】

- [1] Jiang T. Recent Progress in Basic and Clinical Research on Disorders of Consciousness[J]. *Neurosci Bull*, 2018, 34(4): 589-591.
- [2] 冯珍. 意识障碍的康复评估及其进展[J]. *中华物理医学与康复杂志*, 2020, 42(10): 940-943.
- [3] 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.
- [4] Kondziella D, Bender A, Diserens K, et al. European academy of neurology guideline on the diagnosis of coma and other disorders of consciousness[J]. *Eur J Neurol*, 2020, 27(5): 741-756.
- [5] 中国医师协会神经修复专业委员会意识障碍与促醒学组. 慢性意识障碍诊断与治疗中国专家共识[J]. *中华神经医学杂志*, 2020, 19(10): 977-982.
- [6] X-N Zhang, Q-Q Chi, X Zhang, et al. Effects of comprehensive rehabilitation on complications and long-term prognoses of patients in vegetative and minimal consciousness states[J]. *Eur Rev Med Pharmacol*, 2020, 24(10): 5627-5632.
- [7] Steppacher I, Fuchs P, Kaps M, et al. A tree of life? Multivariate logistic outcome-prediction in disorders of consciousness[J]. *Brain Inj*, 2020, 34(3): 399-406.
- [8] Schnakers C. Update on diagnosis in disorders of consciousness[J]. *Expert Rev Neurother*, 2020, 20(10): 997-1004.
- [9] Hernandez M, Calderon G, Tejada P C, et al. Prolonged disorder of consciousness in children, an update[J]. *Andes Pediatr*, 2021, 92(1): 15-24.
- [10] 刘华, 何金华, 熊裕娟, 等. 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[J]. *中国康复*, 2021, 36(1): 34-37.
- [11] 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.
- [12] 中华医学会儿科学分会康复学组, 中国康复医学会物理治疗专委会. 中国神经重症儿童的亚重症康复管理专家共识(2021)[J]. *中华危重病急救医学*, 2021, 33(10): 1165-1174.
- [13] 杨艺, 何江弘, 徐琬. 意识障碍患者预后的研究现状[J]. *中华神经外科杂志*, 2016, 32(5): 531-533.
- [14] 王德生, 郭天龙, 刘景隆. 220 例植物状态患者早期电生理与预后的相关性[J]. *现代生物医学进展*, 2013, 13(27): 5302-5305.
- [15] Patton M H, Blundon J A, Zakharenko S S. Rejuvenation of plasticity in the brain: opening the critical period[J]. *Curr Opin Neurobiol*, 2019, 54: 83-89.
- [16] Estraneo A, Fiorenza S, Magliacano A, et al. Multicenter prospective study on predictors of short-term outcome in disorders of consciousness[J]. *Neurology*, 2020, 95(11): e1488-e1499.
- [17] 王永慧, 张杨, 马艳平, 等. 影响持续植物状态患者苏醒的多因素分析[J]. *中华物理医学与康复杂志*, 2010, 32(3): 212-215.
- [18] Ismail F Y, Fatemi A, Johnston M V. Cerebral plasticity: Windows of opportunity in the developing brain[J]. *Eur J Paediatr Neurol*, 2017, 21(1): 23-48.
- [19] Pozzi M, Galbiati S, Locatelli F, et al. Severe acquired brain injury aetiologies, early clinical factors, and rehabilitation outcomes: a retrospective study on pediatric patients in rehabilitation[J]. *Brain Inj*, 2019, 33(12): 1522-1528.
- [20] 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.
- [21] 王婷, 宋涛, 陶希, 等. P300 在慢性意识障碍患者意识水平评估中的应用价值分析[J]. *中华物理医学与康复杂志*, 2020, 42(10): 894-896.
- [22] Jang S H, Park J S, Shin D G, et al. Relationship between consciousness and injury of ascending reticular activating system in patients with hypoxic ischaemic brain injury[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2019, 90(4): 493-494.
- [23] van Putten M, Jansen C, Tjepkema-Cloostermans M C, et al. Postmortem histopathology of electroencephalography and evoked potentials in postanoxic coma[J]. *Resuscitation*, 2019, 134: 26-32.
- [24] Hauger S L, Schanke A K, Andersson S, et al. The Clinical Diagnostic Utility of Electrophysiological Techniques in Assessment of Patients With Disorders of Consciousness Following Acquired Brain Injury: A Systematic Review[J]. *J Head Trauma Rehabil*, 2017, 32(3): 185-196.
- [25] 郝建会, 杜巨豹, 霍速, 等. 神经电生理技术在慢性意识障碍鉴别诊断及预后预测中的应用进展[J]. *中华物理医学与康复杂志*, 2017, 39(9): 713-717.
- [26] Suppiej A, Cappellari A, Cogo P E. Prognostic role of somatosensory and auditory evoked potentials in paediatric hypoxic-ischemic encephalopathy managed with hypothermia: an illustrative case[J]. *Neurophysiol Clin*, 2009, 39(2): 101-105.
- [27] 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.
- [28] 黎振声, 彭海燕, 黄永君, 等. 体感诱发电位 N20 评价意识障碍患者预后的研究[J]. *中国临床神经科学*, 2011, 19(4): 377-381.
- [29] Rollnik J D. Clinical neurophysiology of neurologic rehabilitation[J]. *Handb Clin Neurol*, 2019, 161: 187-194.