

# 高压氧联合正中神经电刺激对植物状态患者的促醒疗效观察

于利国, 孙瑞, 马艳, 刘金明, 王博, 章志超

**【摘要】** 目的:探索高压氧联合正中神经电刺激对植物状态患者的促醒疗效。方法:共纳入 60 例植物状态患者,随机分为对照组和观察组各 30 例。2 组患者均接受正中神经电刺激,观察组加用高压氧治疗,对照组给与常规氧疗。治疗前后,分别记录 2 组患者的苏醒率,评估 2 组患者修订昏迷恢复量表(CRS-R)、全面无反应评分量表(FOUR)、脑电图(EEG)及扩展格拉斯哥结局量表(GOS-E)。结果:治疗 4 周后,对照组有 8 例(26.7%)患者 CRS-R 达到最小意识状态,观察组患者有 13 例(43.3%)患者 CRS-R 达到最小意识状态。2 组苏醒率比较差异无统计学意义( $\chi^2=1.832, P=0.176$ )。治疗后,2 组患者 CRS-R 评分、FOUR 评分 EEG 分级均较治疗前明显升高( $P<0.01$ ),且观察组均高于对照组( $P<0.01$ )。治疗后,2 组患者 GOS-E 评分均较治疗前明显升高( $P<0.01$ ),但 2 组间比较差异无统计学意义。结论:高压氧联合正中神经电刺激可以改善植物状态患者的意识水平及预后。

**【关键词】** 正中神经电刺激;高压氧;植物状态;促醒

**【中图分类号】** R49;R651.15 **【DOI】** 10.3870/zgkf.2024.06.006

**Efficacy of hyperbaric oxygen combined with median nerve electrical stimulation in promoting awakening in patients with vegetative state** Yu Ligu, Sun Rui, Ma Yan, et al. Department of Rehabilitation Medicine, Wuhan No. 1 Hospital, Wuhan 430030, China

**【Abstract】** **Objective:** To explore the efficacy of hyperbaric oxygen combined with electrical stimulation of the median nerve in promoting awakening of patients in vegetative state. **Methods:** A total of 60 patients with vegetative state were randomly divided into 30 patients in the control group and 30 patients in the observation group, and both groups received median nerve electrical stimulation, with hyperbaric oxygen therapy in the observation group and conventional oxygen therapy in the control group. Before and after the treatment, the awakening rates of the two groups were recorded, and the patients in the two groups were evaluated with the Revised Coma Recovery Scale (CRS-R), the Fully Unresponsive Rating Scale (FOUR), the electroencephalogram (EEG), and the Expanded Glasgow Outcome Scale (GOS-E), respectively. **Results:** After 4 weeks of treatment, 8 (26.7%) patients in the control group and 13 (43.3%) patients in the observation group achieved minimal consciousness on CRS-R. The difference in the awakening rate between the 2 groups was not statistically significant ( $\chi^2=1.832, P=0.176$ ). After treatment, the CRS-R score and FOUR score EEG grading in the 2 groups were significantly higher than before treatment ( $P<0.01$ ), and those in the observation group were higher than the control group ( $P<0.01$ ). After treatment, the GOS-E scores in both groups were significantly higher than before treatment ( $P<0.01$ ), but the difference between the 2 groups was not statistically significant. **Conclusion:** Hyperbaric oxygen combined with median nerve electrical stimulation can improve the level of consciousness and prognosis of patients in vegetative state.

**【Key words】** median nerve electrical stimulation; hyperbaric oxygen; vegetative state; wakefulness promotion

意识障碍(disorders of consciousness, DoC)被定义为唤醒和/或意识状态的改变,其病因/诱因复杂<sup>[1]</sup>,仅颅脑损伤相关的流行病学就发现,约 42% 的中国患者及 37% 的欧洲患者入住重症监护病房时均被诊断为意识障碍<sup>[2]</sup>,且 6 个月后,0.63%~7.33% 的患者仍处于植物状态(vegetative state, VS)<sup>[3]</sup>。意识障碍

促醒具有重要的临床和社会意义。因暂时的植物状态可能演变为长期的或慢性的,因此是促醒治疗的关键干预点<sup>[4]</sup>。近年来,该领域药物治疗及非药物治疗研究处于热点<sup>[1,5]</sup>。药物研究方面仅金刚烷胺被证实有效<sup>[6]</sup>,而非药物治疗的神经调控技术以无创、有效及便利性引起了广泛关注。正中神经电刺激(median nerve electrical stimulation, MNS)最早被用于治疗创伤后肢体瘫痪,早期研究也显示了其在意识障碍促醒中的价值<sup>[7]</sup>,近期一项多中心随机对照研究也证实 MNS 有助于急性意识障碍患者的促醒及远期预后。一项包含 41 例意识障碍患者的高压氧治疗(hyper-

基金项目:武汉市卫健委医学科研项目(WX21Q19)

收稿日期:2023-12-11

作者单位:武汉市第一医院康复医学中心,武汉 430000

作者简介:于利国(1988-),男,主治医师,主要从事神经重症康复及呼吸重症康复方面研究。

通讯作者:章志超,277924932@qq.com

baric oxygen, HBO) 研究, 通过实时脑电监测证实 HBO 可以改善意识障碍患者的注意力和认知能力, 并增加初级感觉皮层的活动<sup>[8]</sup>。本研究旨在探索高压氧联合正中神经电刺激治疗对植物状态患者的促醒疗效, 报道如下。

## 1 资料与方法

1.1 一般资料 本研究共纳入自 2022 年 6 月~2023 年 6 月于武汉市第一医院康复医学中心住院且意识障碍水平处于植物状态的患者共 60 例, 纳入标准: 昏迷恢复量表(the coma recovery scale revised, CRS-R) 评估符合《慢性意识障碍诊断与治疗中国专家共识》中关于植物状态的判定标准<sup>[9]</sup>, 并经 CT 或 MRI 检查证实脑损伤; 病程 1~6 个月, 年龄 18~75 岁; 生命体征平稳, 符合《神经重症康复中国专家共识》康复治疗介入标准<sup>[10]</sup>。排除标准: 病情危重、生命体征不稳定; 既往癫痫病史/精神病史, 或处于癫痫状态; 安装有心脏起搏器、颅内金属植入物者; 存在高压氧治疗相关禁忌症, 如肺大疱、青光眼、血压 $\geq 160/100$ mmHg、II 度以上房室传导阻滞等。剔除与脱落标准: 主动要求退出, 不能完全遵照试验方案接受治疗; 因病情加重或出院等原因不能继续治疗。本研究通过武汉市第一医院伦理委员会审批, 所有患者及家属均予以研究知情告知并签署同意书(伦理审批号: W202004-1)。采用随机数表法将其分为 2 组各 30 例, 2 组一般资料比较差异无统计学意义。见表 1。

1.2 方法 2 组患者均接受正中神经电刺激, 观察组接受高压氧治疗, 对照组接受常规氧疗。①正中神经电刺激: 因多数个体, 不论利手是右手还是左手, 其 Broca 运动/语言计划区均位于左额颞区, 因此正中神经电刺激部位多倾向于选择右侧<sup>[7]</sup>, 本研究刺激部位也选择右侧正中神经, 采用 P2-9632 型多功能电疗综合治疗仪。5cm $\times$ 5cm 电极片分别贴于前臂腹侧腕横纹上 2cm 处, 刺激强度 20 mA, 频率 40Hz, 脉冲宽度 300 $\mu$ s, 工作时间 5s, 间歇时间 10s, 每分钟共刺激 20s<sup>[11]</sup>, 上午、下午各 4 h, 每天 8h, 每周 6d, 持续 4 周。②高压氧治疗: 采用 GY3200 型 20 人氧舱, 治疗压力 1.8~2.2 MPa (绝对压), 升压 15min, 减压 15min, 稳

定吸氧 60min, 全程 90min, 氧浓度 99.5% (气管切开患者为一级吸氧)。如治疗中出现不适、躁动、癫痫发作等情形时, 立即中止治疗, 降压开舱。对照组患者接受同等时长的常规氧疗或高流量氧疗, 氧疗目标维持 SPO<sub>2</sub> $\geq 92\%$ 。治疗每日 1 次, 每周 6d, 连续 4 周。

1.3 评定标准 ①分别记录 2 组患者苏醒例数并计算苏醒率, 本研究中, CRS-R 评分符合最小意识状态设定为苏醒。②CRS-R 评分<sup>[12]</sup>: 该量表总分 23 分, 包括听觉、视觉、运动、言语、交流和唤醒度等 6 个子项, 分数越低, 意识障碍越重。该量表可鉴别植物状态和最小意识状态, 同时支持对预后评估。③全面无反应性量表 (full outline of unresponsiveness scale, FOUR)<sup>[13]</sup>: 该量表总分 16 分, 包含眼部反应、运动反应、脑干反射和呼吸 4 个部分, 分值越低, 意识障碍越重。该量表可以规避语言项目对气管插管或言语障碍患者的影响, 因此可用于气管切开或呼吸机辅助呼吸的患者。④意识障碍脑电图 (electroencephalogram, EEG) 分级的标准<sup>[14]</sup>: I 级属正常范围, 呈  $\alpha$  波或以  $\alpha$  波为主, 伴有少数  $\theta$  波; II 级属轻度异常, 多以  $\theta$  波为主, 伴有少数  $\delta$  波; III 级属中度异常,  $\delta$  波, 混以  $\theta$  波, 少数  $\alpha$  波或以  $\delta$  波为主, 无其他节律活动; IV 级属严重异常, 呈弥漫性  $\delta$  波, 伴有短程电静息或某些导联散在  $\delta$  波, 其他导联为电静息; V 级属极度异常, 几乎平坦波或无脑电活动。⑤扩展格拉斯哥结局量表 (glasgow outcome scale, GOS-E)<sup>[15]</sup>: 该量表总分 8 分, 1~2 分为预后不良, 3~8 分预后良好。用以评估功能独立性、工作、社会和休闲活动以及人际关系。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 25.0 统计软件进行统计学分析。计量资料用  $\bar{x} \pm s$  表示, 各项变量经 Levene 检验均符合正态分布, 组内比较采用配对  $t$  检验, 组间比较采用独立样本  $t$  检验; 计数资料采用  $\chi^2$  检验。显著性水平  $P < 0.05$ 。

## 2 结果

2.1 苏醒率比较 治疗 4 周后, 对照组有 8 例 (26.7%) 患者 CRS-R 达到最小意识状态, 观察组患者有 13 例 (43.3%) 患者 CRS-R 达到最小意识状态。2 组苏醒率比较差异无统计学意义 ( $\chi^2 = 1.832, P = 0.176$ )。

表 1 2 组一般资料比较

组别	n	性别(例)		年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$ )	病程 (d, $\bar{x} \pm s$ )	损伤类型(例)				利手类型(例)	
		男	女			脑外伤	缺血缺氧性脑病	出血性脑卒中	缺血性脑卒中	左利手	右利手
对照组	30	16	14	41.11 $\pm$ 9.26	43.23 $\pm$ 5.61	13	5	5	7	3	27
观察组	30	14	16	39.82 $\pm$ 10.07	42.71 $\pm$ 6.33	14	5	6	5	2	28
$\chi^2/t$ 值		0.267		0.517	0.337		0.354			0.218	
P 值		0.606		0.608	0.738		0.949			0.64	

2.2 CRS-R 评分比较 治疗后,2 组患者 CRS-R 评分均较治疗前明显提高且观察组显著高于对照组( $P < 0.01$ )。见表 2。

表 2 2 组患者治疗前后 CRS-R 评分比较 分,  $\bar{x} \pm s$

组别	n	治疗前	治疗后	t 值	P 值
对照组	30	6.31±1.42	7.82±1.31	4.220	<0.01
观察组	30	6.17±1.68	10.28±1.26	9.887	<0.01
t 值		0.381	7.413		
P 值		0.705	<0.01		

2.3 FOUR 评分比较 治疗后,2 组患者 FOUR 评分均较治疗前明显升高( $P < 0.01$ ),且观察组高于对照组( $P < 0.05$ )。见表 3。

表 3 2 组患者治疗前后 FOUR 评分比较 分,  $\bar{x} \pm s$

组别	n	治疗前	治疗后	t 值	P 值
对照组	30	5.62±1.31	12.63±2.11	5.251	<0.01
观察组	30	5.38±1.46	14.03±2.30	6.294	<0.01
t 值		0.791	2.457		
P 值		0.433	0.017		

2.4 脑电图比较 治疗后,2 组患者 EEG 分级均较治疗前明显提高( $P < 0.01, 0.05$ ),且观察组较对照组提高明显( $P < 0.01$ )。见表 4。

表 4 2 组患者治疗前后 EEG 分级比较 级,例

组别	n	治疗前					治疗后					$\chi^2$ 值	P 值
		I	II	III	IV	V	I	II	III	IV	V		
对照组	30	0	0	16	13	1	0	7	15	7	1	8.832	0.032
观察组	30	0	0	15	14	1	2	12	12	4	0	20.890	<0.01
$\chi^2$ 值		0.069					3.810						
P 值		0.966					0.019						

2.5 GOS-E 评分比较 治疗后,2 组患者 GOS-E 评分均较治疗前明显升高( $P < 0.01$ ),但 2 组间比较差异无统计学意义。见表 5。

表 5 2 组治疗前后 GOS-E 评分比较 分,  $\bar{x} \pm s$

组别	n	治疗前	治疗后	t 值	P 值
对照组	30	2.92±1.23	4.11±1.13	3.902	<0.01
观察组	30	3.15±1.46	4.52±1.42	3.684	<0.01
t 值		0.659	1.237		
P 值		0.511	0.221		

### 3 讨论

本研究联合右侧正中神经电刺激及高压氧治疗,对意识水平处于植物状态的患者进行促醒治疗,经过连续 4 周治疗,2 组患者意识水平得到不同程度提高,部分患者从植物状态进入最小意识状态,达到了临床促醒的目的。但是 2 组患者临床苏醒率之间暂未见显著性差异,2 组患者 GOS-E 评分均较治疗前不同程度提高,但治疗后比较暂未观察到显著差异,此外,仍有部分患者对该促醒方案疗效欠佳。

意识障碍患者住院周期长、功能预后差、且远期死亡率高,长期处于植物状态,易引发管理和伦理问题,甚

至引发退出生命支持治疗的决定。因此,促进意识水平从植物状态到最小意识状态,再逐步脱离最小意识状态具有重要的临床和社会意义。而提升植物状态患者对周围环境的感知能力是治疗的核心环节,这也是本研究聚焦点之一。

自 1996 年 Yokoyama<sup>[16]</sup>首次对 10 例卒中患者实施 MNS 治疗,并观察到可以缩短昏迷时间、提升反应能力后,后续研究人员先后从脑功能解剖学角度及神经影像学角度证实了该技术的有效性<sup>[11,17]</sup>。从神经传导通路的角度,觉醒的维持有赖于脑干上行网状激活系统(ascending reticular activating system, ARAS);而知觉则有赖于丘脑、皮质及白质连接的完整性。如果丘脑、皮质及白质连接受损但脑干网状上行激活系统完整,则患者处于植物状态。正中神经的突触结构直接参与了 ARAS 的组成,刺激信号可通过体表正中神经-脊神经-颈髓-脑干-丘脑-皮质区上行传导,逐层激发各级神经元电生理活动,进而引发一系列中央兴奋性效应,唤醒受抑制的神经元及 ARAS<sup>[18]</sup>。MNS 还被证实可以增加脑部血流量,改善缺血半影区的血液供应,减少神经元坏死,促进神经修复<sup>[19]</sup>。本研究中 2 组患者均接受 MNS 治疗,治疗后 CRS-R 及 FOUR 均较治疗前有显著提高,且 EEG 结果也印证了意识水平的好转,这一结果与既往研究结论相一致。

从睡眠周期与觉醒的角度分析,本研究通过对 2 组患者治疗前后的 EEG 分析发现,观察组觉醒程度更高。植物状态及最小意识状态患者均被认为保留睡眠-觉醒周期,但研究证实,相比于最小意识状态,植物状态患者的睡眠-觉醒周期仍存在受损。MNS 被证实可以激活丘脑及下丘脑核团,并促进多种兴奋性神经递质的释放,从而发挥促醒作用<sup>[7]</sup>。这一效应或涉及三个重要环节:胆碱能系统激活后释放乙酰胆碱(acetylcholine, Ach),激活大脑皮质;中缝背核-五羟色胺(serotonin, 5-HT)系统激活释放 5-HT,维持觉醒;蓝斑-去甲肾上腺素系统激活可释放去甲肾上腺素(Norepinephrine, NE),强化觉醒状态。但是本研究未能进一步分析上述三个环节神经递质水平的变化,是为不足之处。

HBO 是目前国内外意识障碍促醒指南均推荐的方法<sup>[4,9]</sup>。本研究中,观察组患者接受高压氧治疗,对照组患者接受常规氧疗,结果发现观察组 CRS-R、FOUR 及 EEG 均较对照组明显提高。推测或与下述机制有关:①改善脑组织缺血缺氧、缓解氧化损伤:HBO 可以增加椎基底动脉血流量,提高脑干及 ARAS 的氧分压,改善皮质脑电活动,有效减轻缺血缺氧所致的氧化损伤<sup>[20]</sup>。②改善血脑屏障功能:神经元缺血缺氧易导致细胞水肿、凋亡,这一过程与水通道蛋白 4(aquaporin

4, AQP4)有关<sup>[21]</sup>。HBO可增强AQP4表达维持血脑屏障的完整性,减轻脑水肿和颅内压,还可减少血管内皮细胞坏死、凋亡,改善侧支循环<sup>[22]</sup>。③修复受损神经元,促进再生:氧自由基、脂质过氧化等均可损伤神经元。HBO可以促进皮质、纹状体、海马等部位表达碱性成纤维生长因子(basic fibroblast growth factor, b-FGF)、骨形态发生蛋白4(bone morphogenetic protein 4, BMP-4)及巢蛋白(nestin)等,有助于神经元的分化、成熟<sup>[23]</sup>。

本研究中,2组患者治疗后GOS-E评分均较治疗前提高,且差异有统计学意义,提示该促醒治疗方案有效,但2组治疗后GOS-E比较暂未见统计学差异,这或与治疗时长、治疗强度不足有关,近期研究提示更长周期的治疗可以观察到远期预后的改善<sup>[11]</sup>。

综上所述,本研究以植物状态患者为观察对象,联合应用正中神经电刺激及高压氧治疗,通过4周治疗,观察到患者的意识水平有所提高,但暂未观察到远期结局的显著好转。本研究也存在一些不足,病种纳入样本量较少,未能进一步分析该促醒方案对具体病种的疗效差异;高压氧治疗与正中神经电刺激均被报道可增加脑血流量、影响ARAS活性或氧分压水平,但是本研究未能进一步探索两种治疗方法是否存在协同效应,将在后续研究中作进一步探索。

### 【参考文献】

- [1] 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.
- [2] Steyerberg EW, Wieggers E, Sewalt C, et al. Case-mix, care pathways, and outcomes in patients with traumatic brain injury in CENTER-TBI: a european prospective, multicentre, longitudinal, cohort study[J]. *Lancet Neurol*. 2019,18(10):923-934.
- [3] McCrea MA, Giacino JT, Barber J, et al. Functional outcomes over the first year after Moderate to severe traumatic brain injury in the prospective, longitudinal TRACK-TBI study[J]. *JAMA Neurol*. 2021,78(8):982-992.
- [4] Thibaut A, Schiff N, Giacino J, et al. Therapeutic interventions in patients with prolonged disorders of consciousness[J]. *Lancet Neurol*. 2019,18(6):600-614.
- [5] 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.
- [6] Giacino JT, Whyte J, Bagiella E, et al. Placebo-controlled trial of amantadine for severe traumatic brain injury[J]. *N Engl J Med*. 2012,366(9):819-826.
- [7] 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.
- [8] Wang J, Xu L, Ge Q, et al. EEG microstate changes during hyperbaric oxygen therapy in patients with chronic disorders of consciousness[J]. *Front Neurosci*. 2023,12;17:1145065.
- [9] 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.
- [10] 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.
- [11] 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.
- [12] Bodien YG, Carlowicz CA, Chatelle C, et al. Sensitivity and specificity of the coma recovery scale-revised total score in detection of conscious awareness[J]. *Arch Phys Med Rehabil*. 2016, 97(3): 490-492.
- [13] Ishaque S, Sultan A. Glasgow coma scale versus full outline of unresponsiveness score in nontraumatic come in the picu[J]. *Critical Care Medicine*, 2020, 48(1): 319.
- [14] Bai Y, Lin Y, Ziemann U. Managing disorders of consciousness: the role of electroencephalography[J]. *J Neurol*. 2021,268(11): 4033-4065.
- [15] Hutchinson PJ, Adams H, Mohan M, et al. Decompressive Craniectomy versus Craniotomy for Acute Subdural Hematoma[J]. *N Engl J Med*. 2023,388(24):2219-2229.
- [16] Yokoyama T, Kamei T, Kanno T. Right median nerve stimulation for comatose patients[J]. *Soc Treat Coma*, 1996, 5: 117-125.
- [17] 杨春生, 陈祚, 王宝兰. 正中神经电刺激治疗意识障碍患者有效性的Meta分析[J]. *中国康复*, 2016, 31(2): 134-137.
- [18] 廖诚诚, 冯珍. 正中神经电刺激用于昏迷促醒的机制研究进展[J]. *中国康复医学杂志*, 2017, 32(5): 588-591.
- [19] 杨初燕, 王亮, 冯珍, 等. 正中神经电刺激对脑外伤后昏迷患者促醒作用的临床及机制研究[J]. *中国康复医学杂志*, 2016, 31(11): 1195-1199.
- [20] Guo ZN, Xu L, Hu Q, et al. Hyperbaric oxygen preconditioning attenuates hemorrhagic transformation through reactive oxygen species/thioredoxin-interacting protein/nod-like receptor protein 3 pathway in hyperglycemic middle cerebral artery occlusion rats[J]. *Crit Care Med*. 2016,44(6):403-411.
- [21] Anthony S, Cabantan D, Monsour M, et al. Neuroinflammation, stem cells, and stroke[J]. *Stroke*. 2022 May;53(5):1460-1472.
- [22] Cozene B, Sadanandan N, Gonzales PB, et al. An extra breath of fresh air: hyperbaric oxygenation as a stroke therapeutic[J]. *Biomolecules*, 2020, 10(9):1279.
- [23] Marcinkowska AB, Mankowska ND, Kot J, et al. Impact of hyperbaric oxygen therapy on cognitive functions: a systematic review [J]. *Neuropsychol Rev*. 2022,32(1):99-126.