

# 高频重复经颅磁刺激对重症颅脑损伤后意识障碍患者神经电生理及脑脊液兴奋性氨基酸水平的影响

李亚利<sup>1</sup>, 李婧莲<sup>1</sup>, 王东东<sup>1</sup>, 甄志勇<sup>2</sup>

(1. 河北省三河市燕郊人民医院 神经外科, 河北 三河, 065201;

2. 河北省石家庄长城中西医结合医院 神经外科, 河北 石家庄, 050000)

**摘要:** **目的** 探讨高频重复经颅磁刺激(rTMS)对重症颅脑损伤后意识障碍(DOC)患者神经电生理及脑脊液兴奋性氨基酸(EAA)水平的影响。**方法** 选取2018年10月—2019年12月三河市燕郊人民医院收治的80例重症颅脑损伤后DOC患者,随机分为对照组和治疗组,每组40例。对照组采用rTMS假刺激4周,治疗组采用rTMS刺激4周。比较2组患者治疗前后格拉斯哥昏迷量表(GCS)评分、改良后昏迷恢复量表(CRS-R)评分、脑电图(EEG)分级、上肢体感诱发电位(SSEP)分级、谷氨酸(ASP)及门冬氨酸(GLU)水平。**结果** 2组治疗后GCS、CRS-R评分均较治疗前升高,且治疗组治疗后GCS、CRS-R评分高于对照组,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。治疗组治疗后EEG较治疗前改变,且治疗组治疗后EEG改变较对照组更明显,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。2组治疗后SSEP均较治疗前改变,且治疗组治疗后SSEP改变较对照组更明显,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。2组治疗后GLU、ASP均较治疗前降低,且治疗组治疗后GLU、ASP低于对照组,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。**结论** 高频rTMS应用于重症颅脑损伤后DOC患者可改善神经电生理活动和昏迷状态,降低脑脊液EAA水平。

**关键词:** 高频重复经颅磁刺激;重症颅脑损伤;意识障碍;神经电生理;兴奋性氨基酸

中图分类号: R 651.1; R 338.8 文献标志码: A 文章编号: 1672-2353(2021)17-057-04 DOI: 10.7619/jcmp.20211483

## Effect of high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation on neuroelectrophysiology and cerebrospinal fluid excitatory amino acid level in patients with disorders of consciousness after severe craniocerebral injury

LI Yali<sup>1</sup>, LI Jinglian<sup>1</sup>, WANG Dongdong<sup>1</sup>, ZHEN Zhiyong<sup>2</sup>

(1. Department of Neurosurgery, Yanjiao People's Hospital in Sanhe City of Hebei Province,

Sanhe, Hebei, 065201; 2. Department of Neurosurgery, Great Wall Hospital of Integrated

Traditional Chinese and Western Medicine in Shijiazhuang City of Hebei Province,

Shijiazhuang, Hebei, 050000)

**Abstract: Objective** To investigate the effect of high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) on neuroelectrophysiology and cerebrospinal fluid excitatory amino acid (EAA) level in patients with disorders of consciousness (DOC) after severe craniocerebral injury. **Methods** Eighty patients with DOC after severe craniocerebral injury in Yanjiao People's Hospital of Sanhe City from October 2018 to December 2019 were selected and randomly divided into control group and treatment group, with 40 cases in each group. The rTMS sham stimulation was performed 4 weeks in the control group, while rTMS stimulation was performed 4 weeks in the treatment group. The Glasgow Coma Scale (GCS) score, modified Coma Recovery Scale (CRS-R) score, electroencephalogram (EEG) grading, upper limb somatosensory evoked potential (SSEP) grading, glutamate (ASP) and glutamate (GLU) levels were compared between the two groups before and after treatment. **Results** The GCS and CRS-R scores in both groups after treatment were significantly higher than those before treatment,

and the GCS and CRS-R scores in the treatment group after treatment were significantly higher than those in the control group ( $P < 0.05$ ). The change of EEG after treatment in the treatment group was more obvious than that before treatment and in the control group, and there were significant differences ( $P < 0.05$ ). After treatment, SSEP in both groups were changed, the change of SSEP in the treatment group was more obvious than that in the control group, and there was a significant difference ( $P < 0.05$ ). After treatment, GLU and ASP in both groups were significantly lower than those before treatment, and GLU and ASP after treatment in the treatment group were significantly lower than those in the control group ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Application of high-frequency rTMS in DOC patients after severe craniocerebral injury can improve neurophysiological activity and coma status, and reduce cerebrospinal fluid EAA level.

**Key words:** high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation; severe craniocerebral injury; disorders of consciousness; neuroelectrophysiology; excitatory amino acid

既往临床治疗意识障碍 (DOC) 多采用药物、高压氧、康复理疗、感官和环境刺激等方式,但治疗效果欠佳<sup>[1]</sup>。近年来随着对深部脑刺激、脊髓电刺激以及经颅磁刺激等多种神经调控方式的深入研究,发现神经调控治疗 DOC 有特殊疗效<sup>[2]</sup>。高频重复经颅磁刺激 (rTMS) 是一种无痛、无创的绿色治疗方式,其可通过时变电磁场诱发出感应电场,引发邻近神经组织产生继发电流,激活皮层,改变大脑内生理过程;高频 rTMS 可兴奋大脑皮层,促进皮质代谢,增加脑血流量,促进脑内神经递质传递,从而修复损伤细胞,促进意识功能恢复<sup>[3]</sup>。然而,目前 rTMS 改善脑损伤后 DOC 的研究还处于摸索阶段,尚未形成有效、统一的规范治疗流程和评价体系。本研究分析高频 rTMS 对重症颅脑损伤后 DOC 患者后神经电生理及脑脊液兴奋性氨基酸 (EAA) 水平的影响,现将结果报告如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取 2018 年 10 月—2019 年 12 月三河市燕郊人民医院收治的 80 例重症颅脑损伤后 DOC 患者,根据随机数字表法分为 2 组,每组 40 例。对照组采用 rTMS 假刺激 4 周,治疗组采用 rTMS 刺激 4 周。纳入标准:①符合重症颅脑损伤和 DOC 的诊断标准者,经临床表现、CT 或 MRI 等影

像学检查确诊;②患者自愿参与研究,家属知情同意,并签署知情同意书;③病程 1~2 个月者;④病情稳定者,格拉斯哥昏迷量表 (GCS) 评分、改良后昏迷恢复量表 (CRS-R) 评分显示处于植物人状态 (VS)/无反应清醒状态 (UWS) 期。排除标准:①既往颅脑外伤或手术史者;②严重心脏疾病、躯体疾病或血液疾病者;③病情危重且生命体征不稳定者;④既往精神病史者;⑤颅骨缺损或颅内留置金属者。2 组患者性别、年龄、病程、文化程度、损伤类型等一般资料比较,差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ ),见表 1。本研究经医院伦理委员会批准。

### 1.2 治疗方法

2 组患者入院后予以常规药物治疗和高压氧治疗及康复训练。治疗组接受 3 Hz 的 rTMS 治疗,治疗时间为 20 min/次,1 次/d,5 次/周,治疗疗程为 4 周,刺激强度 90% RMT,每刺激 1 s 后间隔 2 s,有效刺激 400 串,1 200 脉冲。治疗采用 EK-9100C 经颅刺激仪 (江苏亿康电子科技有限公司) 和配套“8”字形线圈,根据国际脑电 10-20 系统定位法,以患侧 C3 或 C4 点前、后、上、下间隔 1 cm 处作为刺激点,10 次中至少有 5 次可在患侧拇指短展肌处检测到 50  $\mu$ V 运动诱发电位,即可确定为刺激靶点。患者取仰卧位,线圈拍表面与刺激靶点头皮切线呈 45°。对照组刺激方式参考治疗组,但线圈拍产生的脉冲磁场不进入患者大脑。

表 1 2 组患者一般资料比较 ( $\bar{x} \pm s$ ) [n (%)]

组别	n	性别		年龄/岁	病程/d	文化程度			损伤类型		
		男	女			小学及以下	初中	高中及以上	脑挫伤	脑挫伤并出血	硬膜外血肿
治疗组	40	22(55.00)	18(45.00)	30.42 $\pm$ 5.04	44.55 $\pm$ 3.34	4(10.00)	14(35.00)	22(55.00)	14(35.00)	14(35.00)	12(30.00)
对照组	40	21(52.50)	19(47.50)	30.59 $\pm$ 4.52	43.82 $\pm$ 3.86	5(12.50)	15(37.50)	20(50.00)	16(40.00)	13(32.50)	11(27.50)

### 1.3 观察指标

1.3.1 GCS、CRS-R 评分: 治疗前、治疗后采用 GCS、CRS-R 对昏迷患者意识障碍情况和昏迷恢复情况进行评估。GCS 由肢体运动、睁眼和语言反应 3 个部分组成, 8 分以下为昏迷, 15 分为最高分, 分数越低表示意识障碍越严重。CRS-R 由交流、觉醒、听觉、视觉、运动、言语 6 个部分组成, 23 分为最高分, 分数越高表示意识障碍越轻。

1.3.2 脑电图(EEG)检测: 采用 NT9200 数字脑电图仪(上海涵飞医疗器械有限公司), 10-20 国际标准导联, 每次描记  $\geq 20$  min。参照 EEG 分级标准<sup>[4]</sup>对脑电活动进行分级, 共 5 级。

1.3.3 上肢体感诱发电位(SSEP)检测: 采用 NeuroExam M 800 型肌电诱发电位仪(珠海市迈康科技有限公司), 200  $\mu$ s 波宽, 2 s/次方波刺激腕部正中神经, 记录诱发电位, 测量中枢传导时间(CCT、N13 和 N20 波波间潜伏期), 并根据研究<sup>[5]</sup>描述的分级标准将 SSEP 分为 3 级。

1.3.4 脑脊液 EAA 水平检测: EAA 主要包括谷氨酸(ASP)和门冬氨酸(GLU), 分别于治疗前和治疗后行腰椎穿刺, 获取 5 mL 脑脊液, 采用高效液相色谱法、氨基酸自动分析仪检测氨基酸水平。

### 1.4 统计学方法

应用 SPSS 22.0 软件分析数据, 计数资料采

用 $[n(\%)]$ 表示, 非等级资料行 $\chi^2$ 检验, 等级资料行秩和检验; 计量资料呈正态分布, 采用 $(\bar{x} \pm s)$ 表示, 组间单一时间点比较采用独立样本  $t$  检验, 组间多时点比较采用重复测量方差分析, 进一步两两比较采用 LSD- $t$  检验。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 2 组患者治疗前后 GCS、CRS-R 评分比较

2 组治疗后 GCS、CRS-R 评分均较治疗前升高, 且治疗组治疗后 GCS、CRS-R 评分高于对照组, 差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 2。

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

组别	时点	GCS 评分	CRS-R 评分
治疗组( $n=40$ )	治疗前	5.63 $\pm$ 1.46	6.50 $\pm$ 1.30
	治疗后	11.23 $\pm$ 1.23*#	10.75 $\pm$ 1.50*#
对照组( $n=40$ )	治疗前	5.30 $\pm$ 1.36	6.08 $\pm$ 1.08
	治疗后	7.23 $\pm$ 1.08*	7.35 $\pm$ 1.39*

GCS: 格拉斯哥昏迷量表; CRS-R: 改良后昏迷恢复量表。与治疗前比较, \* $P < 0.05$ ; 与对照组比较, # $P < 0.05$ 。

### 2.2 2 组患者治疗前后 EEG 改变比较

治疗组治疗后 EEG 较治疗前改变, 且治疗组治疗后 EEG 改变较对照组更明显, 差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 3。

表 3 2 组患者治疗前后 EEG 改变比较 $[n(\%)]$

组别	时点	I 级	II 级	III 级	IV 级	V 级
治疗组( $n=40$ )	治疗前	0	0	1(2.50)	20(50.00)	19(47.50)
	治疗后	1(2.50)	5(12.50)*#	20(50.00)*#	11(27.50)*#	3(7.50)*#
对照组( $n=40$ )	治疗前	0	0	4(10.00)	17(42.50)	19(47.50)
	治疗后	0	1(2.50)	6(15.00)	19(47.50)	14(35.00)

EEG: 脑电图。与治疗前比较, \* $P < 0.05$ ; 与对照组比较, # $P < 0.05$ 。

### 2.3 2 组患者治疗前后 SSEP 改变比较

2 组治疗后 SSEP 均较治疗前改变, 且治疗组治疗后 SSEP 改变较对照组更明显, 差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 4。

表 4 2 组患者治疗前后 SSEP 改变比较 $[n(\%)]$

组别	时点	I 级	II 级	III 级
治疗组( $n=40$ )	治疗前	0	16(40.00)	24(60.00)
	治疗后	11(27.50)*#	26(65.00)*#	3(7.50)*#
对照组( $n=40$ )	治疗前	1(2.50)	18(45.00)	21(52.50)
	治疗后	4(10.00)*	23(57.50)*	13(32.50)*

SSEP: 上肢体感诱发电位。与治疗前比较, \* $P < 0.05$ ; 与对照组比较, # $P < 0.05$ 。

### 2.4 2 组患者治疗前后 GLU、ASP 水平比较

2 组治疗后 GLU、ASP 均较治疗前降低, 且治

疗组治疗后 GLU、ASP 低于对照组, 差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 5。

表 5 2 组患者治疗前后 GLU、ASP 水平比较 $(\bar{x} \pm s)$   $\mu$ mol/L

组别	时点	GLU	ASP
治疗组( $n=40$ )	治疗前	13.35 $\pm$ 1.67	9.52 $\pm$ 1.66
	治疗后	8.57 $\pm$ 1.30*#	6.12 $\pm$ 1.34*#
对照组( $n=40$ )	治疗前	13.74 $\pm$ 1.60	9.59 $\pm$ 1.42
	治疗后	11.46 $\pm$ 1.95*	8.08 $\pm$ 1.66*

GLU: 门冬氨酸; ASP: 谷氨酸。与治疗前比较, \* $P < 0.05$ ; 与对照组比较, # $P < 0.05$ 。

## 3 讨论

DOC 是重症颅脑损伤后常见状态, 主要包括

持续 VS/UWS 期和最小意识状态(MCS)期。目前,中国每年新增 DOC 患者 10 万例以上,给家庭、社会造成了巨大的痛苦和经济负担<sup>[6]</sup>。目前该病尚无有效的治疗手段,一般来说 VS/UWS 期患者预后较差,而 MCS 期患者苏醒可能性较高,因此该病治疗的关键是使处于 VS/UWS 期的患者转为 MCS 期。近年来研究<sup>[7-8]</sup>发现,高频 rTMS 应用于重症颅脑损伤后 DOC 患者可提高患侧大脑半球兴奋性,一定程度上可改善神经电生理活动,降低脑脊液 EAA 水平,促进患者苏醒。但高频 rTMS 刺激靶点、刺激频率以及刺激流程等参数的设定尚无统一论,加之重症颅脑损伤后 DOC 属于一组症候群,个体差异较大,神经环路损伤并非完全一致,在进行 rTMS 治疗时,需根据具体情况个体化、精准化治疗。

本研究 2 组患者分别采用高频 rTMS 刺激和 rTMS 假刺激治疗 4 周发现,治疗组治疗后 GCS、CRS-R 评分高于对照组,说明高频 rTMS 刺激可减轻重症颅脑损伤后 DOC 患者昏迷状态,与沈龙彬等<sup>[9]</sup>报道结果一致。分析原因为高频 rTMS 可提高患侧大脑半球兴奋性,促进神经元轴突修复,激活休眠状态神经元或连接孤立状态脑区,从而调节皮质,实现知觉重塑。由于 GCS、CRS-R 评估具有主观性,为了进一步明确改善效果,本研究设计了 EEG、SSEP 分析<sup>[10]</sup>。本研究结果显示,治疗组治疗后 EEG 较治疗前显著改变,且治疗组治疗后 EEG 改变较对照组显著,提示高频 rTMS 可明显减少慢波( $\theta$ 、 $\delta$  波),增多  $\alpha$  节律,或增高  $\alpha$  波幅,而这些表现为 SSEP 正效应改变,说明高频 rTMS 可改善脑电生理活动<sup>[11]</sup>。2 组治疗后 EEG 较治疗前显著改变,且治疗组治疗后 SSEP 改变较对照组更显著,说明高频 rTMS 可缩短 N13、N20 波间潜伏期,出现 N20 波或使 N20 波波幅增高,而这些表现为 SSEP 正效应改变,说明高频 rTMS 可改善上肢电生理活动<sup>[12]</sup>。

既往关于脑脊液 EAA 的研究<sup>[13]</sup>显示, EAA 含量随颅脑损伤的加重而增加,可作为衡量颅脑损伤和预后的评价指标。重症颅脑损伤后神经元坏死是导致昏迷的重要原因,而损伤引起神经元广泛去极化会导致 GLU、ASP 大量释放,作用于细胞膜受体,增加细胞膜对  $\text{Ca}^{2+}$ 、 $\text{Na}^{+}$  的通透性,引起细胞内  $\text{Ca}^{2+}$ 、 $\text{Na}^{+}$  超负荷,进而引起花生四烯酸释放积聚,促进脂质过氧化和自由基产生,从而破坏细胞膜,导致神经元损害、感知能力降低,加

重昏迷状态<sup>[14]</sup>。本研究治疗组治疗后 GLU、ASP 水平显著低于对照组,说明高频 rTMS 可通过降低 GLU、ASP 水平改善昏迷。

综上所述,高频 rTMS 应用于重症颅脑损伤后 DOC 患者可改善神经电生理活动,降低脑脊液 EAA 水平,改善昏迷状态。本研究未对高频 rTMS 降低 GLU、ASP 水平的机制进行分析,后续可开展进一步的研究。

#### 参考文献

- [1] FUFÁEVA E V, MIKADZE Y V, LUKYANOV V I. Neuropsychological Diagnosis of Decreased Consciousness after Severe Craniocerebral Trauma in Children[J]. *Neuroscience & Behavioral Physiology*, 2019, 49(2): 252-258.
- [2] 中华医学会神经外科学分会功能神经外科学组,中国医师协会神经调控专业委员会,中国神经科学学会意识与意识障碍分会. 慢性意识障碍的神经调控外科治疗中国专家共识(2018 年版)[J]. *中华神经外科杂志*, 2019, 35(5): 433-437.
- [3] 魏莲,李妮. 不同频率重复经颅磁刺激治疗脑干损伤致昏迷患者的促醒效果及安全性研究[J]. *实用心脑血管病杂志*, 2020, 28(6): 79-84.
- [4] 黄莎,刘元,肖波,等. 连续脑电监测在成人重症颅脑损伤后意识障碍康复诊疗中的作用[J]. *中国康复医学杂志*, 2020, 35(9): 1071-1076.
- [5] 冯枫. 重复经颅磁刺激联合常规促醒在颅脑损伤后意识障碍患者治疗中的临床应用研究[J]. *陕西医学杂志*, 2020, 49(4): 442-445.
- [6] 董月青. 《意识障碍临床实践指南更新摘要》解读与中国的现状[J]. *武警医学*, 2020, 31(5): 369-372, 385.
- [7] 黄步哲,廖亮华,高丽君,等. 高频与低频重复经颅磁刺激对脑外伤患者认知功能的影响[J]. *中华物理医学与康复杂志*, 2019, 41(5): 329-331.
- [8] SINGH S, KUMAR N, VERMA R, et al. The Effects of high frequency repetitive transcranial magnetic stimulation on negative symptoms of schizophrenia: Findings from a randomized, double-blind, sham-controlled trial[J]. *Brain Stimulation*, 2019, 12(2): 1-8.
- [9] 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.
- [10] 吕铭新,刘双洁,王玉琴,等. 10Hz 高频重复经颅磁刺激联合高压氧对脑卒中后认知功能障碍及脑代谢的影响[J]. *微循环学杂志*, 2020, 30(4): 30-35.
- [11] 朱海军,丁冲,李洋,等. 重复经颅磁刺激显著改善小鼠老化过程中认知损伤及提高神经元兴奋性[J]. *生物医学工程学杂志*, 2020, 37(3): 380-388.
- [12] 罗财妹,柏峰,徐运. 重复经颅磁刺激在神经环路水平重塑中的应用[J]. *中国临床神经科学*, 2019, 27(4): 450-457.
- [13] 王威,吴学群. 脑外伤病人血清巨噬细胞炎症蛋白 1 $\alpha$  含量及其与病情严重程度的相关关系[J]. *蚌埠医学院学报*, 2019, 44(3): 79-81.
- [14] 小言,夏鹰,金虎,等. 脑脊液循环重建辅助治疗重型颅脑损伤的疗效及其对颅内压和神经元特异性烯醇化酶,超氧化物歧化酶,脑利钠肽的影响[J]. *安徽医药*, 2019, 19(8): 1520-1525.

(本文编辑:梁琥)