

- hyperbaric oxygen. Am J Respir Crit Care Med, 2007, 176 (5): 491-7.
- [22] Weaver LK, Hopkins RO, Larson-Lohr V. Neuropsychologic and functional recovery from severe carbon monoxide poisoning without hyperbaric oxygen therapy. Ann Emerg Med, 1996, 27(6): 736-740.
- [23] Tapeantong T, Pongvarin N. Delayed encephalopathy and cognitive sequelae after acute carbon monoxide poisoning: report of a case and review of the literature. J Med Assoc Thai, 2009, 92(10): 1374-1379.
- [24] 穆俊林,顾仁骏,张宁,等. 脑干听觉诱发电位对急性一氧化碳中毒后迟发性脑病的预测价值. 临床神经病学杂志, 2011, 24(2): 105-107.
- [25] Wang XH, Xiao B, Gu RJ, et al. Brainstem auditory evoked potentials in patients with delayed encephalopathy after acute carbon monoxide poisoning. J Med Col, 2006, 21(5): 316-320.
- [26] Fitz-Gerald MJ, Patrick G. Longitudinal quantitative EEG findings after acute carbon monoxide exposure: two case studies. Clin Electroencephalogr, 1991, 22(4): 217-224.
- [27] 唐宇凤,张玲燕,冯由军,等. 脑电图对急性一氧化碳中毒后迟发性脑病的预测意义. 现代预防医学, 2010, 37(6): 1185-1186.

## 脊髓电刺激治疗持续性植物状态的作用机制

周锋,谢秋幼 综述 虞容豪 审校

广州军区广州总医院高压氧与神经康复中心昏迷研究组,广东省广州市 510010

**摘要:**持续性植物状态目前无特殊有效治疗手段。脊髓电刺激通过高位颈髓节段硬脊膜外隙植入电极,发放持续电刺激脉冲,提高脑血流、调节多种神经递质水平、激活上行网状激活系统、调节交感副交感神经、提高脑组织葡萄糖代谢率、改善神经电生理指标等可能机制,促进意识恢复。

**关键词:**持续性植物状态;脊髓电刺激;作用机制

随着重症医学的发展,危重颅脑损伤患者得到成功救治的同时,昏迷患者也相应增加,其中相当部分转归为持续性植物状态(persistent vegetative state, PVS)<sup>[1]</sup>。PVS 诊断通过意识障碍量表来评定<sup>[2]</sup>。在美国, PVS 患病率为 40/100 万~168/100 万<sup>[3]</sup>,我国尚缺少相关流行病学资料。近年来研究发现,脊髓电刺激(spinal cord stimulation, SCS)对 PVS 患者有促醒作用。Morita 等<sup>[4]</sup>前瞻性研究观察了 214 例 PVS 病人, SCS 持续治疗 20 年后,约 54% 病人的意识水平提高或意识内容改善。本文将从以下几方面综述 SCS 治疗 PVS 的可能作用机制。

### 1 SCS 对脑血流的影响

脑血流(cerebral blood flow, CBF)的调节机制复杂<sup>[5]</sup>,包括血管壁压力的机械因素、脑血管运动中

枢调节、神经递质调节以及外周神经传入等因素的影响。Hosobuchi<sup>[6]</sup>在 1985 年首次观察 SCS 疗效时,运用单光子发射计算机断层成像术(SPECT)进行检测,发现患者大脑半球血流量显著增加。随着临床技术的进步,经颅多普勒、PET/CT 等检查也证实,SCS 能够增加 CBF 和提高脑组织新陈代谢率<sup>[7]</sup>。Kanno 等<sup>[8]</sup>研究也发现, PVS 病人大脑皮质和脑干血流速度为 10~25 ml/(100 g·min),低于正常值;SCS 治疗后, CBF 增加 20%~40%,与 Hosobuchi 研究结果一致,且以病变同侧增加为主。Fujii 等<sup>[9]</sup>观察了在 SCS 治疗后昏迷和植物状态病人 CBF 的改变,结果表明对 SCS 治疗反应差的患者双侧大脑半球 CBF 偏低,平均值为 28.3 ml/(100 g·min);而对 SCS 有良好反应的患者 CBF 均明显增高,平均值为 35.6 ml/(100 g·min)。

基金项目:广东省科技计划项目(2008B030301196)

收稿日期:2011-12-19;修回日期:2012-04-09

作者简介:周锋(1984-),男,硕士,医师,主要从事神经电刺激与昏迷促醒的研究。

通讯作者:虞容豪(1962-),男,硕士,主任医师,硕士研究生导师,主要从事意识障碍评定、诊断与治疗的研究。E-Mail:gesund@21cn.com。

Zhong 等<sup>[10]</sup>研究发现,大鼠 CBF 与 SCS 持续时间呈正相关,且其增加脑血流效应不随刺激时间的延长而消失。因此,脑血流的测定可以作为评价 SCS 治疗 PVS 的疗效以及是否继续治疗的有用指标。动物实验还发现,SCS 持续治疗后,脊髓电刺激仪植于颈髓节段者 CBF 会增加,但植于胸髓节段者的 CBF 几乎无变化。据此推测,SCS 患者脑血流动力学变化不只是神经轴突反射的结果,还可能与神经体液调节及交感/副交感神经通路相关。

## 2 SCS 对神经递质的影响

SCS 最初应用于慢性疼痛治疗。通过镇痛机制研究发现 SCS 能促进  $\gamma$ -氨基丁酸 (GABA) 的释放,抑制谷氨酸和天冬氨酸的释放,有效调节 A- $\beta$  纤维,通过促进抑制性氨基酸 (inhibitory amino acids, IAA) 释放和抑制兴奋性氨基酸 (excitatory amino acids, EAA) 释放从而对异常触觉刺激所造成的疼痛产生抑制作用<sup>[11,12]</sup>。深入研究发现,PVS 患者脑脊液中多种神经递质水平发生变化,IAA 优先释放以适应大脑缺氧状态<sup>[13,14]</sup>。Simpson 等<sup>[15]</sup>通过研究脊髓损伤动物模型发现,SCS 持续治疗 90 min 后,脑脊液中的甘氨酸显著升高,升高的甘氨酸对疼痛刺激和痉挛状态有一定的缓解作用。郭燕舞等<sup>[16]</sup>研究发现,PVS 评分与升高的 IAA 水平呈负相关,提示 IAA 变化与临床症状改善程度密切相关。而氨基酸类神经递质增高的机制尚不清楚,可能与细胞损伤后细胞膜完整性相关但其具体作用机制有待进一步研究。

5-HT 能神经元主要分布于新纹状体、丘脑内侧核、延髓中缝核群,投射至大脑皮质、脊髓和脑干各核团。Kanno 等<sup>[8]</sup>观察了 23 例 PVS 患者 SCS 治疗,每天持续 12 h,三个月后脑脊液中 5-HT 显著下降。

Hu 等<sup>[17]</sup>研究发现 PVS 患者 CSF 中 DA 比对照组显著降低。DA 能神经元主要分布于中脑和间脑,并广泛投射到端脑、间脑、脑干和脊髓。目前认为 PVS 患者脑内 DA 通路较正常者减少。Kanno 等<sup>[8]</sup>研究发现 PVS 患者脑脊液中 DA、NE 均升高,表明 SCS 提高脑内儿茶酚胺类的代谢率。韩震等<sup>[18]</sup>观察 SCS 治疗后大鼠中脑、下丘脑和海马 DA 代谢产物显著增高,表明 SCS 激活了中脑皮质通路和下丘脑脊髓通路的 DA 代谢。Liu 等<sup>[19]</sup>观察 20 例昏迷患者在 SCS 持续治疗 6 个月后,脑脊液中儿茶酚胺类包括 DA 和 NE 均显著增加,SPECT 检测

CBF 显著提高,血液中自由基及过氧化物显著降低;其中有 9 名患者经过 71 ~ 287 d SCS 持续治疗后神志恢复清醒。日本学者研究还发现,SCS 持续治疗后,DA 含量较低的 PVS 患者出现 DA 明显升高,神志恢复清醒的概率较对照组要大,说明了 DA 在维持意识觉醒中起着重要作用,但具体作用的神经通路有待进一步研究。

还有一些具有神经生物活性的蛋白酶类,如 TRPV1 (transient receptor potential vanilloid type 1)<sup>[20]</sup>、细胞外信号调节激酶 (ERK) 和蛋白激酶 B (AKT)<sup>[21]</sup>等在 SCS 治疗后表达上,调节细胞新陈代谢,激活信号通路,促进意识水平的恢复。

## 3 SCS 对上行性网状激活系统的影响

脑干网状结构中存在向大脑广泛区域投射的细胞群,即广泛性投射系统,主要包括:由蓝斑发出的 NE 能投射;由背侧中缝核发出的 5-HT 能投射;由被盖核发出的 Ach 能投射。脑干上行性网状激活系统 (ascending reticular activating system, ARAS) 保持觉醒状态能使蓝斑核释放 NE,使大脑皮质 1 区单胺能神经纤维激活。随着 ARAS 传入,丘脑板内核群被 Ach 激活,释放非特异性激动递质传到大脑皮质 1 区。激活的 ARAS 同时还能激活前脑基底核的迈内特细胞,广泛地释放 Ach 至大脑皮质,如此循环而维持觉醒状态。相关研究表明,SCS 治疗后脑内 Ach 水平显著升高,从而激活 ARAS<sup>[22,23]</sup>。脑干胆碱能神经元是 ARAS 的主要成分,SCS 能使脑内 Ach 水平升高,且升高时相与脑电图 (electroencephalogram, EEG) 的去同步化相类似,提示 SCS 的冲动传导到脑干,刺激 ARAS,升高 Ach 水平,从而促进意识水平的改善。Kuwata 等<sup>[23]</sup>研究发现,猫的前额皮质乙酰胆碱 (Ach) 量在 SCS 持续作用 3 h 后增加达 320%,对维持意识的觉醒起重要作用。故有学者认为,ARAS 的激活与大脑皮质 Ach 水平的增加是 SCS 促醒的又一作用机制<sup>[11]</sup>。

## 4 SCS 对交感/副交感神经的影响

已知支配脑表面及深部分支血管的神经有交感/副交感纤维。交感神经主要来自颈部交感神经节,而高位颈髓 I、II 和 V 层神经元直接向颈交感神经节投射。Myklebust 等<sup>[24]</sup>发现 SCS 作用过程中 NE 水平有明显变化,出现了交感失活,提示这种作用可能是通过  $\alpha 1$ -肾上腺素能受体介导的。另有动物实验在 SCS 治疗前给动物注射不同的神经节阻断剂,结果发现单胺能神经阻断可部分地减弱

SCS 作用<sup>[25]</sup>,提示了交感神经调节机制的参与。上泌涎核发出的副交感神经纤维横穿蝶腭神经节到达脑血管壁。三叉神经脊束核的尾端从脑桥下降至颈髓 1-2 节段平面,发出的躯体感觉纤维投射到第二级神经元并分布于脑血管。Zhong 等<sup>[26]</sup>研究表明,切断交感或副交感神经通路并不能抑制 SCS 的生物学效应,而同时切断交感和副交感通路则产生抑制作用。说明了内脏运动神经在 SCS 治疗中均发挥了重要作用。

## 5 SCS 对脑代谢的影响

1989 年, Momose 等报道了一例 PVS 患者在 SCS 持续治疗后脑内葡萄糖代谢率 (cerebral metabolic rates for glucose, CMRGlu) 增加。其后有研究通过示踪原子技术发现,听觉、视觉刺激均可致局部 CBF 和 CMRGlu 增加。Steven 等<sup>[27]</sup>观察到一例昏迷患者意识觉醒后,大脑皮质 CMRGlu 没有显著的增加;而另一例 PVS 患者的双侧顶叶联合皮质区则显著下降,且随着时间的推移而降至更低水平。Robaina 等<sup>[28]</sup>通过 PET/CT 和 SPECT 研究发现,SCS 通过增加 CBF 进而提高 PVS 患者的 CMRGlu。Clavo 等<sup>[29]</sup>研究也证实了 SCS 能够增加 CMRGlu。CMRGlu 与 CBF 结合可反映 PVS 患者脑功能区的新陈代谢,指导病情及预后的判断,但 CBF 的干扰因素较多,有较大的变异性,故 CMRGlu 更能准确反映 PVS 患者病理生理变化过程。

## 6 SCS 对神经电生理的影响

PVS 促醒的疗效评价除临床表现外,还需选择客观的神经生理学指标——诱发电位 (evoked potentials, EP) 和 EEG。临床常用 EP 包括体感诱发电位、视觉诱发电位和脑干听觉诱发电位 (brain evoked auditory potential, BEAP)。BEAP 病理生理基础明确,且不受麻醉、镇静药物的影响,是较稳定的客观指标。但 BEAP 结果并不完全反应患者的意识障碍水平,而更多反应了皮质下中枢的恢复程度,为准确判断意识障碍水平,还需结合 EEG。研究表明 SCS 可以改善 PVS 病人 EP 和 EEG,主要表现在 BEAP 的 V 波潜伏期和 I-V 波间期改善;体感诱发电位 (N20) 潜伏期与波形好转;事件相关诱发电位 (P300) 和痛觉诱发电位 (P250) 潜伏期恢复;EEG 的  $\alpha$  波明显增加。SCS 所致 EP 和 EEG 的改善常出现在意识恢复之前。国外有研究发现经 SCS 治疗后意识水平最终获得改善的患者,在 SCS 治疗起始阶段,EP 和 EEG 即有明显的改善,特别

是 V 波和 N20 的出现。而对 SCS 无明显效果患者,起始阶段 V 波或 N20 缺失,EEG 则无改变。Funahashi 等<sup>[30]</sup>报道 3 例 PVS 病人在 SCS 治疗 2 ~ 3 min 时 EEG 的  $\delta$  及  $\theta$  波较少,4 ~ 5 min 后逐渐增多,10 min 后停止刺激, $\delta$  及  $\theta$  波仍持续存在,再约 10 min 后逐渐恢复到刺激前状态。SCS 没有立即引起 EEG 改变,证明 EEG 改变并不完全依赖体感通路神经电活动,尤其是刺激停止 10 分钟后仍能维持 EEG 改变,推测 SCS 还通过体液调节引起了广泛的脑功能变化。

综上所述,SCS 治疗 PVS 的作用机制既复杂又相互联系,包括对脑血流、神经递质、体液调节、脑内葡萄糖代谢率、交感副交感系统、脑干上行性网状激活系统、神经电生理等多方面的调节作用。SCS 产生的神经冲动通过各级传导束,经过脑干上行性网状激活系统至丘脑及大脑皮质,在交感/副交感神经参与下,调节神经递质的释放,通过体液调节和自身调节的协同作用,增加脑血流和脑内葡萄糖代谢率,改善缺氧、缺血脑组织的能量代谢,进而促进意识水平的提高和意识内容的恢复。

## 参 考 文 献

- [1] Georgiopoulos M, Katsakiori P, Kefaloulou Z, et al. Vegetative State and Minimally Conscious State: A Review of the Therapeutic Interventions. *Stereotact Funct Neurosurg*, 2010, 88(4): 199-207.
- [2] 谢秋幼,何艳斌. 意识障碍评定的 DOCS 量表. *国际神经病学神经外科学杂志*, 2011, 38(5): 481-485.
- [3] Ugoya SO, Akinyemi RO. The place of L-dopa/carbidopa in persistent vegetative state. *Clin Neuropharmacol*, 2010, 33(6): 279-284.
- [4] Morita I, Keith MW, Kanno T. Dorsal column stimulation for persistent vegetative state. *Acta Neurochir Suppl*, 2007, 97(Pt 1): 455-459.
- [5] Visocchi M, Della Pepa GM, Esposito G, et al. Spinal cord Stimulation and Cerebral Hemodynamics: Updated Mechanism and Therapeutic Implications. *Stereotact Funct Neurosurg*, 2011, 89(5): 263-274.
- [6] Hosobuchi Y. Electrical stimulation of the cervical spinal cord increases cerebral blood flow in humans. *Appl Neurophysiol*, 1985, 48(1-6): 372-376.
- [7] Robaina F, Clavo B. Spinal cord stimulation in the treatment of poststroke patients: current state and future directions. *Acta Neurochir Suppl*, 2007, 97(Pt 1): 277-282.
- [8] Kanno T, Kamel Y, Yokoyama T, et al. Effects of Dorsal

- Column Spinal Cord Stimulation (DCS) on Reversibility of Neuronal Function-Experience of Treatment for Vegetative States. *Pacing Clin Electrophysiol*, 1989, 12 (4 Pt 2): 733-738.
- [9] Fujii M, Yamada T, Aihara M, et al. The effects of stimulus rates upon median, ulnar and radial nerve somatosensory evoked potentials. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 1994, 92 (6): 518-526.
- [10] Zhong J, Huang DL, Sagher O. Parameters influencing augmentation of cerebral blood flow by cervical spinal cord stimulation. *Acta Neurochir (Wien)*, 2004, 146 (11): 1227-1234.
- [11] Meyerson BA, Linderöth B. Mechanisms of spinal cord stimulation in neuropathic pain. *Neurol Res*, 2000, 22 (3): 285-292.
- [12] Fukazawa K, Hosokawa T. Spinal cord stimulation. *Masui*, 2009, 58 (11): 1393-1340.
- [13] Clauss RP. Neurotransmitters in coma, vegetative and minimally conscious states, pharmacological interventions. *Med-Hypotheses*, 2010, 75 (3): 287-290.
- [14] Pistoia F, Mura E, Govoni S, et al. Awakenings and awareness recovery in disorders of consciousness: is there a role for drugs? *CNS-Drugs*, 2010, 24 (8): 625-638.
- [15] Simpson RK, Robertson CS, Goodman JC. Segmental recovery of amino acid neurotransmitters during posterior epidural stimulation after spinal cord injury. *J An Paralegia Soc*, 1993, 16 (1): 34-41.
- [16] 郭燕舞,徐如祥. 持续性植物状态患者脑脊液中氨基酸类神经递质的检测. *第一军医大学学报*, 2005, 25 (1): 71-74.
- [17] Hu XF, Wang PD, Yang DG. The research on monoamine neurotransmitters changes in plasma and cerebrospinal fluid in patients with persistent vegetative state. *Chinese journal of applied physiology*, 2002, 18 (2): 136-138.
- [18] 韩震,殷光中,周岱,等. 神经电刺激治疗对大鼠中脑损伤后意识障碍的影响. *中华物理医学与康复杂志*, 2001, 23 (1): 11-13.
- [19] Liu JT, Tan WC, Liao WJ. Effects of electrical cervical spinal cord stimulation on cerebral blood perfusion, cerebrospinal fluid catecholamine levels, and oxidative stress in comatose patients. *Acta Neurochir Suppl*, 2008, 101: 71-76.
- [20] Yang X, Farber JP, Wu M, et al. Roles of dorsal column pathway and transient receptor potential vanilloid type 1 in augmentation of cerebral blood flow by upper cervical spinal cord stimulation in rats. *Neuroscience*, 2008, 152 (4): 950-958.
- [21] Wu M, Komori N, Qin C, et al. Extracellular signal regulated kinase (ERK) and protein kinase B (AKT) pathways involved in spinal cord stimulation (SCS) induced vasodilation. *Brain Res*, 2008, 1207: 73-83.
- [22] Cooper EB, Scherder EJ, Cooper JB. Electrical treatment of reduced consciousness: experience with coma and Alzheimer's disease. *Neuropsychol Rehabil*, 2005, 15 (3-4): 389-405.
- [23] Kuwata T. Effects of the cervical spinal cord stimulation on persistent vegetative syndrome: experimental and clinical study. *Neurological Surgery*, 1993, 21 (4): 325-331.
- [24] Myklebust JB, Cusick JF, Boerboom LE, et al. Vascular effects of spinal cord stimulation in the monkey. *Stereotact Funct Neurosurg*, 1995, 64 (1): 32-39.
- [25] Patel S, Huang DL, Sagher O. Evidence for a central pathway in the cerebrovascular effects of spinal cord stimulation. *Neurosurgery*, 2004, 55 (1): 201-206.
- [26] Zhong J, Sagher O. Effects of spinal cord stimulation on cerebrovascular flow: role of sympathetic and parasympathetic innervations. *Neurosci Bull*, 2006, 22 (5): 261-266.
- [27] Steven L, Sylvie A, Melanie B, et al. Brain function in the vegetative state. *Acta Neurol Belg*, 2002, 102: 177-185.
- [28] Robaina F, Clavo B. Spinal cord stimulation in the treatment of poststroke patients: current state and future directions. *Acta Neurochir Suppl*, 2007, 97 (Pt 1): 277-282.
- [29] Clavo B, Robaina F, Montz R, et al. Effect of cervical spinal cord stimulation on cerebral glucose metabolism. *Neurol Res*, 2008, 30 (6): 652-654.
- [30] Funahashi K, Ogara M, Naka D, et al. Spinal cord stimulation for vegetative state: a study if optimal stimulation using EEG mapping. *The Society for Treatment of Coma*, 1993, 2: 51-55.