

- environmental enrichment [J]. *Front Cell Neurosci*, 2014, 8: 97.
- [18] Do PC, Narahari T, Holland FH, et al. Effects of early adolescent environmental enrichment on cognitive dysfunction, prefrontal cortex development, and inflammatory cytokines after early life stress [J]. *Dev Psychobiol*, 2016, 58(4): 482-491.
- [19] Jurgens HA, Johnson RW. Environmental enrichment attenuates hippocampal neuroinflammation and improves cognitive function during influenza infection [J]. *Brain Behav Immun*, 2012, 26(6): 1006-1016.
- [20] Williamson LL, Chao A, Bilbo SD. Environmental enrichment alters glial antigen expression and neuroimmune function in the adult rat hippocampus [J]. *Brain Behav Immun*, 2012, 26(3): 500-510.
- [21] Yang S, Li C, Qiu X, et al. Effects of an enriched environment on myelin sheaths in the white matter of rats during normal aging: A stereological study [J]. *Neuroscience*, 2013, 234: 13-21.
- [22] Zhao YY, Shi XY, Qiu X, et al. Enriched environment increases the myelinated nerve fibers of aged rat corpus callosum [J]. *Anat Rec (Hoboken)*, 2012, 295(6): 999-1005.
- [23] Pusic AD, Kraig RP. Youth and environmental enrichment generate serum exosomes containing miR-219 that promote CNS myelination [J]. *Glia*, 2014, 62(2): 284-299.
- [24] Pusic KM, Pusic AD, Kraig RP. Environmental enrichment stimulates immune cell secretion of exosomes that promote CNS myelination and may regulate inflammation [J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2016, 36(3): 313-325.
- [25] Magalon K, Cantarella C, Monti G, et al. Enriched environment promotes adult neural progenitor cell mobilization in mouse demyelination models [J]. *Eur J Neurosci*, 2007, 25(3): 761-771.
- [26] Zheng J, Ding W, Li B, et al. Enriched environment promotes remyelination and motor function recovery through modulation of HDAC1/2 in mice [J]. *Neurosci Lett*, 2017, 655: 121-130.

神经监测技术在意识障碍领域的研究进展

章洁纯^{1,2} 综述 谢秋幼², 虞容豪² 审校

1. 广州医科大学, 广东省广州市 510000

2. 广州军区广州总医院神经康复一科昏迷研究组, 广东省广州市 510000

摘要:近年来基础学科及信息技术的飞速进步,出现了许多脑功能监测技术,如脑血流动力学、脑氧代谢检测技术,以及许多基于脑电的分析技术,部分技术也被运用到意识障碍领域的研究。本文概要介绍了各种神经监测技术,及其在意识障碍领域的研究进展。

关键词:神经监测;意识障碍;评估方法

DOI:10.16636/j.cnki.jinn.2018.01.023

严重颅脑损伤所致的意识障碍 (disorders of consciousness, DOC),包括脑死亡、昏迷、植物状态 (vegetative state, VS) 和微意识状态 (minimally conscious state, MCS)。目前对 DOC 患者意识状态的评估方法仍然是以临床行为量表为主,未经专业培

训的临床医生应用临床行为量表,评分会造成高达 37%~43% 的误诊率^[1]。并且临床行为量表主观性强,易受多种因素影响,如气管切开、人工通气、严重残疾、觉醒水平的波动、注意力下降、失语、失用以及精神心理障碍等,使得辨别自主活动十分困

基金项目:国家自然科学基金(81371535);广东省自然科学基金项目(2015A030313609);广州市科技计划项目健康医疗协同创新重大专项(201508020253)

收稿日期:2017-10-24; **修回日期:**2018-01-15

作者简介:章洁纯(1992-),女,硕士研究生,主要从事意识障碍的诊断和评估的研究。

通信作者:虞容豪(1962-),男,教授,硕士研究生导师,主要从事意识障碍的诊断、评估与治疗的研究。E-mail:gesund@21cn.com。

难。另外,由于动眼神经麻痹导致不能睁眼,患者自发睁眼时间不规律而未被发现,容易将VS误诊为昏迷,从而不能及时准确判断患者意识状况。高的误诊率对患者的管理及治疗决策有着很大的影响^[2]。因此,客观评估工具对于获得更精确诊断十分必要。近年来,用于神经监测的众多技术相继开发并进入临床应用,主要有基于脑电的神经电生理、颅内压、脑氧代谢以及脑血流等神经监测技术。

1 神经监测技术种类

目前神经监测技术主要有基于脑电及非脑电两大类型。虽然传统脑电对于预测缺氧性脑病或颅脑外伤患者的结局有帮助^[3-5],但单靠脑电记录结果不能区分意识状态。目前基于脑电的神经监测主要方法有脑电双频谱指数(bispectral, BIS)、麻醉/脑电意识监测系统(narcotrend, NT)、脑状态指数(cerebral state index, CSI)、听觉诱发电位(auditory evoked potential, AEP)、体感诱发电位(somatosensory evoked potentials, SEP)和熵指数等。非脑电神经监测技术主要包括颅内压监测(intracranial pressure, ICP)、脑氧代谢监测、近红外光谱仪(near infrared spectroscopy, NIRS)、经颅多普勒超声(transcranial Doppler ultrasonography, TCD)和大脑微透析技术(cerebral microdialysis, CMD)等。

2 神经监测技术用于意识障碍领域的研究

2.1 基于脑电的神经监测技术

2.1.1 脑电双频谱指数 BIS是将脑电图的功率和频率经快速傅立叶转换和双频谱分析,得出的混合信息综合成一个100~0的无量纲数字^[6],反映镇静深度及脑电活动。Jouffroy等^[7]和Stammet等^[8]研究认为BIS可作为一种客观评价工具,早期发现心肺复苏术后患者是否发生脑死亡,并判断其预后。Mahmood等^[9]将62例颅脑外伤患者纳入研究,发现其BIS值与GCS密切相关,可早期检测出脑死亡患者,脑死亡患者BIS值极低,甚至为0。Miao等^[10]指出,BIS能作为很好的客观指标预测昏迷患者的脑死亡,尤其是BIS值 ≤ 32.5 时。Jung等^[11]研究发现,BIS随GCS评分增高而升高,深昏迷、浅昏迷、昏睡和嗜睡的BIS平均值分别为 0.14 ± 0.23 、 38.9 ± 18.0 、 60.3 ± 14.5 和 73.6 ± 16.5 ,BIS可客观评价脑损伤患者的意识水平。高ICP及低BIS值与颅脑损伤患者的不良预后相关,ICP及BIS联合对评价颅脑损伤患者术后昏迷程度

及预后有帮助^[6]。虽然有许多临床试验将BIS应用于严重颅脑损伤,但是这些研究中并没有直接研究BIS是否能区分不同意识状态。2008年Schnakers等^[12]研究首次发现不同意识水平的BIS值存在差异,且BIS值可区分VS和MCS,BIS监测可以帮助临床医生诊断并有助于判断严重颅脑损伤昏迷患者的预后,并指出BIS值为 78 ± 16 时预后好,但是研究样本量小,BIS可区分VS和MCS的证据不充分。

2.1.2 麻醉/脑电意识监测系统 NT通过普通心电电极在头部任意位置采集即时原始脑电信号,排除肌电活动和心电活动等干扰因素,通过脑电波的功率、频率和幅度等参数统计,产生伤害趋势指数(narcotrend index, NI),分析得出病人的麻醉/意识深度状态,能准确、及时反映大脑生理功能变化。NT主要应用于判断麻醉镇静深度,而用来评估颅脑损伤患者的意识水平和预后的情况的研究极少,国外尚未见相关报道。2013年吕学文对50例ICU昏迷患者进行研究,发现NI与APACHE II以及GCS之间有线形相关,可以用来判断昏迷患者的预后情况。2015年唐吉伟等^[13]发现NI可作为脑外伤开颅患者意识障碍程度的评估工具及预测预后的有效指标。

2.1.3 脑状态指数 CSI是采用神经网络和混沌分析进行系统识别的一种脑电参数分析的方法,基于 β 比率、 α 比率、 β 比率- α 比率和暴发抑制率4个脑电亚参数,通过获取原始脑电信号,分析导出CSI量化患者的脑功能状态及意识水平。李肖亮等^[14]研究发现蛛网膜下腔出血患者CSI与GCS评分相关,GCS评分5~10分,CSI值波动于40~85之间;GCS评分大于10分,CSI值波动于85~95之间。有研究表明,对于颅脑手术患者,术后早期的CSI监测可以很好地预测其长期处于DOC的可能性^[15]。Mahdian等^[16,17]研究发现当脑外伤患者CSI < 64.5 、GCS < 4.5 时,其死亡率极高,但是CSI在预测脑死亡方面的敏感性和一致性不及GCS。

2.1.4 听觉诱发电位和体感诱发电位 AEP是指给予一定强度的声音刺激,在头皮上记录到的从耳蜗毛细胞至各级听觉中枢产生的相应电活动。根据潜伏期长短不同,AEP可分为短、中和长潜伏期电位。中潜伏期听觉诱发电位(middlelatency auditory evoked potential, MLAEP)监测仪,连续产生MLAEP index (MLAEPi),它从0~99分度,清醒时

为 100, 已被应用于麻醉水平及大脑功能监测。Tsurukiri 等^[18] 通过纳入 DOC 昏迷病人、心肺复苏术后患者和健康人各 50 例并进行 MLAEP 监测, 发现 DOC 昏迷患者的 MLAEPi 明显低于健康人, MLAEPi 或许可用于 DOC 昏迷患者的意识程度的评估。随后 Tsurukiri 等^[19, 20] 再次研究报道, MLAEPi 可预测心肺复苏患者自主循环恢复、生存及神经系统预后, 用于判断脑功能及急性颅脑损伤 DOC 患者颅脑术后的预后。而脑干听觉诱发电位属于短潜伏期诱发电位, 它主要通过各波的出现与缺失对昏迷患者进行预后判断^[21]。SEP 是指刺激肢体末端感觉纤维, 在躯体感觉上行通路不同部位记录的电位。有研究表明, DOC 患者意识障碍程度与 SEP 异常程度显著相关, SEP 对早期缺血缺氧性脑病昏迷患者的预后意义重大, N20 波消失尤其是双侧 N20 波消失是患者昏迷预后极差的表现^[22]。

2.1.5 熵指数 熵指数, 即麻醉熵, 是一种脑电监测指标, 来源于原始的脑电和额肌电信号, 包括快反应熵与状态熵, 分别通过 0.8 ~ 32 Hz 和 0.8 ~ 47 Hz 脑电信号计算得到^[23]。Gosseries 等^[24] 研究发现熵指数可以区分植物状态和微意识状态, 并提出熵指数是否能用于 DOC 患者意识水平的诊断及预后判断还需要大量临床研究。

2.2 基于非脑电的神经监测技术

2.2.1 颅内压监测 ICP 监测是利用颅内压测量仪或传感器对颅内压力动态测量并通过数值和压力波形等形式记录下来的一种测量方法。实时准确地分析患者颅内压变化, 在对颅脑损伤和脑肿胀严重程度的判断及指导治疗和评估预后等方面都有重要的指导意义^[25]。主要有颅内压监测“金标准”^[26] 的脑室内监测以及脑实质内监测^[27]。2015 年的一份 Meta 分析表明 ICP 监测及管理严重颅脑外伤患者的结局好转相关, 提出了 2012 年以后的有关颅内压监测的文章表明了有颅内压监测的颅脑损伤患者死亡率较低^[28]。

2.2.2 脑氧代谢监测 脑氧代谢参数监测是脑组织水平的脑氧监测手段, 也是反应脑组织水平氧需求和氧供给的结果, 可直接获取脑氧化情况的信息, 能尽早发现脑缺氧性损害程度。其中目前最为广泛使用的是颈内静脉血氧饱和度 (jugular bulb venous oxygen saturation, S_{jv}O₂) 测量法, 其次是脑组织氧分压 (brain tissue partial pressure of oxygen, P_{bt}O₂) 法。

S_{jv}O₂ 反映脑组织氧供和氧代谢率之间的平衡, 平衡被打破时 S_{jv}O₂ 对应下降, 监测 S_{jv}O₂ 能早期发现重型颅脑损伤后大脑半球的缺血缺氧, S_{jv}O₂ < 50% 的患者预后较正常组 (S_{jv}O₂ 在 50% ~ 75% 之间) 差^[29]。Sharf 等^[30] 发现严重颅脑损伤幸存者中 S_{jv}O₂ 与 GCS 评分有正相关关系, S_{jv}O₂ 可预测患者的脑死亡。

P_{bt}O₂ 与脑灌注压 (cerebral perfusion pressure, CPP) 相关, CPP 升高, P_{bt}O₂ 也随着升高, 连续 P_{bt}O₂ 监测可评估局部脑氧代谢, 指导临床治疗及预后判断。Sun 等^[31] 通过对 68 个患者进行 P_{bt}O₂ 和 CPP 等监测, 发现 P_{bt}O₂ 与颅脑外伤患者的预后相关性好, 历经 P_{bt}O₂ < 10 mmHg 的 46 个患者中 8 个死亡, 5 个患者 6 个月后仍呈植物状态, 而 P_{bt}O₂ 正常的 22 个患者无发生死亡及植物状态。

2.2.3 近红外光谱仪 NIRS 是以朗伯-比尔定律和光散射理论为基础, 利用还原血红蛋白和氧合血红蛋白的光吸收系数的差别, 使用分光光度法直接测量大脑局部血氧饱和度 (regional oxygen saturation, rScO₂)。NIRS 监测能准确反映重型颅脑损伤脑氧代谢的变化规律, 对临床治疗有重要价值。Rosenthal 等^[32] 和 Ikeda 等^[33] 研究表明 rScO₂ 与 S_{jv}O₂ 两者高度相关, rScO₂ 可评估 S_{jv}O₂, NIRS 可无创监测大脑局部组织血氧饱和度, 可能反映脑组织氧供和氧利用间的平衡。

2.2.4 经颅多普勒超声 TCD 是一项非侵入性的可实时监测脑血流动态变化的技术。使用探头进行脑血流的检测, 调整位置与角度及深度获得稳定的血流流速信号。它普遍用于诊断和管理蛛网膜下腔出血的大脑血管痉挛以及脑血流自动调节监测^[34]。TCD 方法简单可行、床旁即可检查、无创、不受镇静药物的影响、可重复, 在早期诊断严重颅脑损伤患者脑死亡有显著的临床应用价值^[35]。但在颅骨缺损及脑室外分流患者中, TCD 诊断脑死亡上的精准度存在质疑^[36]。

2.2.5 大脑微透析技术 CMD 以小分子和水能通过半透膜顺浓度梯度进行扩散原理为基础, 将微透析探针植入脑内特定区域, 跨膜的浓度梯度始终存在构成了一定分子量的物质在脑内和透析管之间的持续扩散。目前研究最广泛的是兴奋性氨基酸, 其次是葡萄糖、乳酸和甘油等能量代谢指标。大脑微透析技术最常应用于脑外伤及蛛网膜下腔出血患者, 可帮助制定临床决策、指导药物治疗以

及预后判断^[37]。Patet 等^[38]发现蛛网膜下腔出血昏迷患者迟发的脑缺血与大脑乳酸盐/丙酮酸盐的比值升高和葡萄糖降低相关。CMD 能实时监测颅脑创伤患者脑代谢的生化指标情况^[39],但该操作有创,有出血和感染等风险。

3 总结与展望

综上所述,无论是脑血流动力学和脑氧代谢检测方面的技术,还是基于脑电的计算机分析技术,都对各种病因导致昏迷的患者早期的意识评估、预后以及对临床治疗方案有着重要的指导意义,仅见极少数文献报道 VS 和 MCS 的鉴别^[12, 24],且相关研究样本量较小,而昏迷和 VS 的鉴别方面国内外仍未见相关报道。临床神经电生理技术作为神经系统体查以及神经影像学技术的一个重要的拓展和补充的价值已经被临床所认可。因此,是否可使用上述基于脑电的监测技术作为鉴别不同意识状态的客观指标,还需通过多专科的合作,通过大样本的研究,从而更好的为临床服务。

参 考 文 献

[1] Cortese MD, Riganello F, Arcuri F. Coma recovery scale-r: variability in the disorder of consciousness [J]. *BMC Neurol*, 2015, 15: 186.

[2] Pignat JM, Mauron E, Jöhr J. Outcome Prediction of Consciousness Disorders in the Acute Stage Based on a Complementary Motor Behavioural Tool [J]. *PLoS One*, 2016, 11 (6): e0156882.

[3] Hofmeijer J, van Putten MJ. EEG in postanoxic coma: Prognostic and diagnostic value [J]. *Clin Neurophysiol*, 2016, 127(4): 2047-2055.

[4] Grippo A, Carrai R, Scarpino M, et al. Neurophysiological prediction of neurological good and poor outcome in post-anoxic coma [J]. *Acta Neurol Scand*, 2017, 135(6): 641-648.

[5] Bagnato S, Boccagni C, Prestandrea C, et al. Prognostic value of standard EEG in traumatic and non-traumatic disorders of consciousness following coma [J]. *Clin Neurophysiol*, 2010, 121(3): 274-280.

[6] Dong L, Chen L, Shi T, et al. Combined monitoring of intracranial pressure and bispectral index in patients with severe craniocerebral trauma post-operatively [J]. *Clin Neurol Neurosurg*, 2016, 148: 42-44.

[7] Jouffroy R, Lamhaut L, Guyard A, et al. Early detection of brain death using the Bispectral Index (BIS) in patients treated by extracorporeal cardiopulmonary resuscitation (E-CPR) for refractory cardiac arrest [J]. *Resuscitation*, 2017, 120:

8-13.

[8] Stannett P, Collignon O, Werer C, et al. Bispectral index to predict neurological outcome early after cardiac arrest [J]. *Resuscitation*, 2014, 85(12): 1674-1680.

[9] Mahmood S, EI-Menyar A, Shabana A, et al. Bispectral index as a predictor of unsalvageable traumatic brain injury [J]. *Brain Inj*, 2017, 31(10): 1382-1386.

[10] Miao W, Zhang Y, Li H. Bispectral index predicts deaths within 2 weeks in coma patients, a better predictor than serum neuron-specific enolase or S100 protein [J]. *J Anesth*, 2013, 27(6): 855-861.

[11] Jung JY, Cho CB, Min BM. Bispectral index monitoring correlates with the level of consciousness in brain injured patients [J]. *Korean J Anesthesiol*, 2013, 64(3): 246-250.

[12] Schnakers C, Ledoux D, Majerus S, et al. Diagnostic and prognostic use of bispectral index in coma, vegetative state and related disorders [J]. *Brain Inj*, 2008, 22(12): 926-931.

[13] 唐吉伟,吕学文,张柏银. Narcotrend 与脑外伤开颅患者意识障碍程度的相关性及其预后的应用 [J]. *中国医师进修杂志*, 2015, 38(11): 781-783.

[14] 李肖亮,杜波,单爱军,等. 蛛网膜下腔出血患者无创颅内压监测与脑功能状态相关性及其应用研究 [J]. *中华神经医学杂志*, 2013, 12(4): 393-397.

[15] Xu M, Lei YN, Zhou JX. Use of cerebral state index to predict long-term unconsciousness in patients after elective craniotomy with delay recovery [J]. *BMC Neurol*, 2011, 11: 15.

[16] Mahdian M, Fazel MR, Fakharian E, et al. Agreement of cerebral state index and glasgow coma scale in brain-injured patients [J]. *Arch Trauma Res*, 2014, 3(1): e15892.

[17] Mahdian M, Fazel MR, Fakharian E, et al. Cerebral state index versus Glasgow coma scale as a predictor for in-hospital mortality in brain-injured patients [J]. *Chin J Traumatol*, 2014, 17(4): 220-224.

[18] Tsurukiri J, Nagata K, Okita T, et al. Middle latency auditory-evoked potential index for predicting the degree of consciousness of comatose patients in EDs [J]. *Am J Emerg Med*, 2013, 31(11): 1556-1559.

[19] Tsurukiri J, Mishima S, Ohta S. Initial middle latency auditory evoked potentials index helps to predict resuscitated outcomes in patients with cardiac arrest [J]. *Am J Emerg Med*, 2013, 31(6): 895-899.

[20] Tsurukiri J, Nagata K, Hoshiai A. Middle latency auditory-evoked potential index monitoring of cerebral function to predict functional outcome after emergency craniotomy in patients with brain damage [J]. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*, 2015, 23: 80.

[21] De Santis P, Lamanna I, Mavroudis N, et al. The poten-

- tial role of auditory evoked potentials to assess prognosis in comatose survivors from cardiac arrest [J]. Resuscitation, 2017, 120: 119-124.
- [22] Kane N, Oware A. Somatosensory evoked potentials aid prediction after hypoxic-ischaemic brain injury [J]. Pract Neurol, 2015, 15(5): 352-360.
- [23] Liang Z, Wang Y, Sun X, et al. EEG entropy measures in anesthesia [J]. Front Comput Neurosci, 2015, 9: 16.
- [24] Gossesies O, Schnakers C, Ledoux D, et al. Automated EEG entropy measurements in coma, vegetative state/unresponsive wakefulness syndrome and minimally conscious state [J]. Funct Neurol, 2011, 26(1): 25-30.
- [25] Perez-Barcena J, Llompart-Pou JA, O'Phelan KH. Intracranial pressure monitoring and management of intracranial hypertension [J]. Crit Care Clin, 2014, 30(4): 735-750.
- [26] 杜振伟, 孙建, 秦明新, 等. 颅内压检测技术研究进展 [J]. 国际生物医学工程杂志, 2014, 37(5): 307-310.
- [27] Martin S. Neuromonitoring [J]. Anaesth Intensive Care Med, 2014, 15(4): 155-160.
- [28] Yuan Q, Wu X, Sun Y, et al. Impact of intracranial pressure monitoring on mortality in patients with traumatic brain injury: a systematic review and meta-analysis [J]. J Neurosurg, 2015, 122(3): 574-587.
- [29] Nordström CH, Koskinen LO, Olivecrona M. Aspects on the Physiological and Biochemical Foundations of Neurocritical Care [J]. Front Neurol, 2017, 8: 274.
- [30] Sharf MS, El-Gebali MA. Correlation between Glasgow Coma Scale and jugular venous oxygen saturation in severe traumatic brain injury [J]. Egypt J Anesth, 2013, 29(3): 267-272.
- [31] Sun H, Zheng M, Wang Y, et al. Brain tissue partial pressure of oxygen predicts the outcome of severe traumatic brain injury under mild hypothermia treatment [J]. Neuropsychiatr Dis Treat, 2016, 12: 2125-2129.
- [32] Rosenthal G, Furmanov A, Itshayek E, et al. Assessment of a noninvasive cerebral oxygenation monitor in patients with severe traumatic brain injury [J]. J Neurosurg, 2014, 120(4): 901-907.
- [33] Ikeda K, MacLeod DB, Grocott HP, et al. The accuracy of a near-infrared spectroscopy cerebral oximetry device and its potential value for estimating jugular venous oxygen saturation [J]. Anesth Analg, 2014, 119(6): 1381-1392.
- [34] Wang L, Li M, Wang YQ, et al. Clinical study of value of transcranial Doppler ultrasonography in diagnosing brain death in severe craniocerebral injury [J]. Zhongguo Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue, 2012, 24(11): 670-673.
- [35] Li Y, Liu S, Xun F, et al. Use of Transcranial Doppler Ultrasound for Diagnosis of Brain Death in Patients with Severe Cerebral Injury [J]. Med Sci Monit, 2016, 22: 1910-1915.
- [36] Thompson BB, Wendell LC, Potter NS, et al. The use of transcranial Doppler ultrasound in confirming brain death in the setting of skull defects and extraventricular drains [J]. Neurocrit Care, 2014, 21(3): 534-538.
- [37] Young B, Kalanuria A, Kumar M, et al. Cerebral Microdialysis [J]. Crit Care Nurs Clin North Am, 2016, 28(1): 109-124.
- [38] Patet C, Quintard H, Zerlauth JB, et al. Bedside cerebral microdialysis monitoring of delayed cerebral hypoperfusion in comatose patients with poor grade aneurysmal subarachnoid haemorrhage [J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2017, 88(4): 332-338.
- [39] Jones S, Schwartzbauer G, Jia X. Brain Monitoring in Critically Neurologically Impaired Patients [J]. Int J Mol Sci, 2016, 18(1): 43.