DOI:10.16016/j.1000-5404.202103123

慢性意识障碍患者神经康复治疗的研究进展与展望

谢 榕[1],杨 艺[2],何江弘[2] 210023 南京,南京中医药大学康复学院[1];100070 北京,首都医科大学附属北京天坛医院神经外科[2]

[摘要] 慢性意识障碍(prolonged disorders of consciousness, pDOC)及其漫长的康复过程是临床面临的难题。本文主要介绍慢性意识障碍患者神经康复的临床特点,从 pDOC 病变模式、临床表现以及意识恢复顺序的特殊性,以及可能干扰康复进展的常见并发症等问题入手,总结康复治疗技术,讨论关于康复方案制定原则、治疗强度、时间安排等现存的问题。

[关键词] 慢性意识障碍;神经康复;疗效;并发症;展望
[中图法分类号] R741.05; R749.13 [文献标志码] A

Progress and prospects of neurorehabilitation for patients with prolonged disorders of consciousness

XIE Rong[1], YANG Yi[2], HE Jianghong[2] [1]College of Rehabilitation Medicine, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing, Jiangsu Province, 210023; [2]Department of Neurosurgery, Beijing Tiantan Hospital Affiliated to Capital Medical University, Beijing, 100070, China

[**Abstract**] Prolonged disorders of consciousness (pDOC) and its long rehabilitation process are difficult problems in clinical practice. This review mainly introduces the clinical characteristics of neurorehabilitation in patients with chronic disorders of consciousness, and summarizes the rehabilitation treatment techniques from the pathogenic pattern of pDOC, clinical manifestations, and particularity of consciousness recovery sequence, as well as common complications that may interfere with rehabilitation progress, and discusses the existing problems such as the formulation principles of rehabilitation programs, treatment intensity, and time arrangement.

[**Key words**] prolonged disorders of consciousness; neurorehabilitation; efficacy; complications; prospects

Corresponding author: YANG Yi, E-mail: yangyi_81nk@163.com

随着急救技术和重症医疗技术的发展,颅脑损伤患者的治愈率大大提高,部分患者可以从重度昏迷转归为慢性意识障碍(prolong disorders of consciousness, pDOC),也就是由意识完全丧失的状态转归为一种尚存部分意识但长期处于无法和外界进行信息交换的失能失用状态。pDOC 主要包括植物状态(vegetative state,VS)和微意识状态(minimally consciousness state, MCS)[1-2]。VS 表示一种没有意识行为迹象的状态,患者表现出自发睁眼,存在睡眠清醒周期[3]。MCS 被定义为对自我或环境具有反应但不稳定的状态,在观察到明确和可重复的非反射行为时可以诊断[4]。

据报道,我国每年新增 pDOC 患者超过 10 万例,年累计开支达(300~500)亿元人民币,而且 pDOC 患者的疗效不确切,预后难以判定,临床决策十分困难[5]。因此,从患者和卫生经济学角度来看,医疗体系应该尽可能促进患者的有效康复,并通过优化总体治疗的综合疗效来帮助他们恢复自理。从 pDOC 患者的早期治疗、康复到培训患者重返社会和工作,其神经康

[通信作者] 杨 艺,E-mail:yangyi_81nk@163.com

1000-5404/Copyright © 2021, 陆军军医大学(第三军医大学)。这篇开放获取文章遵循 CC BY 许可协议(https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/)

复是一个广泛的、多方面的系统性工作。因此,需要综合性多模态的康复理论和技术。本综述关注临床上的神经康复手段,总结与其他脑损伤患者康复的异质性,为临床制定康复策略提供参考。

1 慢性意识障碍病变机制、评估与预后

1.1 pDOC 的病变类型及机制

在 pDOC 患者长期预后的研究中,其病因通常分为创伤性脑损伤(TBI)和非创伤性脑损伤(非 TBI),包括缺氧性脑病、卒中以及感染性、中毒性和代谢性疾病。进一步的亚分类可能有助于预后的判断,但目前尚缺乏关于亚型具体病因的对应预后信息。目前的一般观点认为,任何脑损伤的神经康复是大致相似的,然而 pDOC 的病因复杂,大脑损伤和病变定位在不同个体之间有很大的差异,所以神经康复的方法应该和个体化的损伤机制相对应。缺血性卒中导致的大脑损伤是由血管决定的,一般出现在一些固定的位置。脑外伤经常导致双侧半球的挫裂伤,也包括蛛网膜下腔、硬膜下或硬膜外的损伤,以及弥漫性轴索损伤(diffuse axonal injury,DAI)[6-11]。脑挫裂伤造成的额颞部病变,通常会引起注意力、执行力和记忆功能的损害,以及潜在的社会和行为缺陷。DAI 可能造成内在神经网络的失连接以及中枢与外周功能系统连接的特定中断,从而导致执行力和记忆功能障碍[12-13]。

除了病因不同外,pDOC 还分为不同的意识层级,昏迷是一种病理性无意识状态,特征是完全丧失自发或刺激诱发的觉醒,在检查中,没有证据表明有目的的运动活动,对指令没有反应。VS 是一种没有意识迹象、对自我或环境无反应的状态,完全没有主动行为。MCS 有微小但明确的自我或环境意识行为,其诊断是基于以下至少一种行为的清晰可辨和可重复的[14-15],例如简单的遵嘱运动、可理解的表情、可识别的言语或手势“是/否”反应(不考虑准确性),或不能归因于反射性活动的相关刺激触发运动或情绪反应。eMCS 被定义为稳定和一致的交流,或功能性物品使用的恢复。交流可以通过口头反应、手势反应或使用辅助手段来表现。因此针对不同病因造成的 pDOC,不同程度的意识水平,其康复治疗涉及的具体技术方法应该有所区别。

1.2 pDOC 康复的评估

pDOC 患者的临床检查具有一定不确定性,误诊的出现是因为特定的感觉功能(例如失明)、运动功能(例如瘫痪)或认知缺陷(例如失语症、失用症),阻碍患者通过特定的评估任务表现出意识水平。床旁行为学检查目前仍是临床评估的主要方式。pDOC 患者的床边神经系统检查应集中在两个方面,评估中枢神经系统的完整性,特别是脑干通路(例如瞳孔反应、眼球运动、眼动反射、呼吸模式)和高级皮质功能的存在(例如与外部或内部刺激相关的有目的的行为)。检查者的任务是系统地引出和区分非特异性的、反射性的行为,找到那些特异性的和代表某种意识、或有目的整合皮层活动介导的行为特征。

目前常用的行为学量表主要包括格拉斯哥昏迷量表(Glasgow coma scale,GCS)、全面无反应量表(full outline of unresponsiveness,FOUR)和改良后昏迷恢复量表(the coma recoveryscale revised,CRS-R)等[16-18]。其中 GCS 因项目简明、操作简单易于推广,是外伤和急救中心使用最广泛的意识评估工具。CRS-R 主要用于区分意识障碍患者细微的行为差别,并可监测意识恢复情况,对 VS 和 MCS 临床鉴别诊断具有重要意义。

1.3 pDOC 康复治疗的预后

关于 pDOC 患者长期预后的研究表明,对该群体长期不良预后的预判是不客观的。1994 年 DOC 社会工作小组报告,pDOC 1 个月以上的 VS 患者中有相当大的比例取得了良好的预后,使用格拉斯哥预后量表描述 12 个月的预后,22%仍为 VS,42%为重度残疾,25%为中度残疾,10%达到良好恢复[12]。MCS 患者的恢复率更好,GIACINO 等[13]调查了创伤性(70 例)及非创伤性(34 例)患者入院康复的结果,MCS 组(38%)比 VS 组(2%)在 1 年内出现更好结果。挪威的一项评估结果表明,在严重脑损伤后 3 个月,有 2%的患者持续在 VS 或 MCS 中,有不到 1%的患者在 1 年后仍无恢复;在损伤后的前 6 个月,很大一部分患者会出现明显的改善[14]。对 pDOC 患者的长期随访研究表明,相当比例的患者获得了良好预后。GIACINO 等[13]报道 23%的患者在 12 个月时恢复意识。KATZ 等[15]发现有 72%的患者从 MCS 中恢复。上述长期结果研究表明,恢复持续的时间比以前认为的要长,并表明大部分 pDOC 患者的功能预后可以预期一个好的结果。但是目前在 pDOC 患者恢复意识的文献中,数据结果差异较大,可能是由于定义的异质性、纳入研究的时间窗不同,以及许多研究缺乏长期随访等原因造成。

2 慢性意识障碍的康复治疗技术

2.1 pDOC 的康复治疗原则

pDOC 患者所接受的治疗模式在很大程度上取决于个人的康复适应程度和康复时间窗。pDOC 患者除

了需要接受康复科的治疗,还需要神经外科、神经内科、内分泌科、呼吸科等科室进行辅助的干预治疗,所以对于这类患者来说,一个专门从事的以神经康复为主的综合团队是必要的。

目前临床上对于 pDOC 患者的康复治疗原则主要是增加中枢神经的传入刺激,改善中枢血供,促进各类神经生长因子的分泌。从功能的角度分析,意识的本质是机体既能感知外界环境,又能感知自身,并且能够整合和处理外界和自身的传入信息,做出有利于本体的正确反应。

2.2 pDOC 的综合康复技术

目前对于 pDOC 患者还没有一个确切有效、规范统一的治疗指南。很多方法尽管临床上屡有报道,提示可能有效,但尚缺乏Ⅰ级临床循证医学证据的支持。总结目前常用的方法包括:神经营养药物和免疫促醒治疗、祖国传统医学的针灸治疗、高压氧舱治疗、亚低温治疗、正中神经电刺激、迷走神经电刺激、脑深部电刺激、脊髓电刺激等。这些技术方法通过各种感觉刺激,有助于提高上行网状激活系统、皮层下、皮层的兴奋,可以促进意识的恢复。

鉴于 pDOC 患者的特殊性,除了上述治疗方案外,预防和治疗典型并发症也很重要。包括保持营养状态和肌肉容积,预防和治疗痉挛和阵发性交感神经过度兴奋等症状,以及吸入性肺炎、压疮、关节粘连、肩手综合征等的预防和治疗。有研究结果显示,这些方法的使用,对 CRS-R 评分的提高产生了积极的影响,有助于患者整体功能状况的维持,减少并发症,为患者意识的恢复及恢复后可能的重返家庭、社会做好准备[16]。

2.3 pDOC 的神经康复技术

pDOC 患者一般会出现外界的感觉输入减少的情况,增加了患者觉醒的不利因素。康复干预的手段可以增加患者感觉的输入,包括增加广泛外周感觉输入,比如冷热交替刺激、正中神经电刺激、迷走神经电刺激、水疗等;主要以增加本体感觉和前庭平衡觉为主的康复治疗方案,比如 Bobath 技术、神经肌肉本体感觉促进技术训练、前庭平衡训练等;主要以增加特定感觉刺激的方案,比如给予患者喜欢或者讨厌的声音、色彩、气味、触觉等刺激[17]。

除了增加感觉的传入,目前在恢复意识水平的治疗中,主要的康复手段包括经颅磁刺激(transcranial magnetic stimulation, TMS)和经颅直流电刺激(transcranial direct current stimulation, tDCS)。TMS 可以激活或抑制皮质·皮质-皮质·皮质下的神经网络活动,促进神经元的轴突修复,重新激活处于休眠状态的神经元或重新连接处于孤立状态的脑区,从而调节皮质的可塑性。研究发现 TMS 刺激右侧背外侧前额叶皮质可以帮助患者从 VS 恢复到 MCS,刺激 M1 区可以帮助患者从 MCS-恢复到 MCS+[18]。tDCS 是一种无创、可直接作用于中枢神经系统的持续微弱电流刺激,其对神经网络有活化或者抑制的调控作用,可对意识水平产生影响。有研究表明,tDCS 刺激左侧背外侧前额叶皮质可以有效提高 MCS 患者的意识水平,但是对 VS 患者的意识障碍改善不明显[19]。尚需要更大样本的随机对照研究进行进一步的验证。

3 慢性意识障碍康复治疗存在的问题

3.1 pDOC 康复治疗的强度

鉴于患者的异质性,神经康复治疗的最佳强度难以统一。一些研究表明,在更为密集的治疗中,早期康复治疗取得了一些进展。ZHU 等[20]将 68 例患者的强化康复(4 h/d)与常规康复(2 h/d)进行了比较,更密集方案的患者在 3 个月内改善程度[功能独立测量(FIM)和格拉斯哥预后量表(GOS)评分]达到最大,但在以后的时间点未见明显影响。哈特和他的同事最近的一项研究对两个不同的研究地点(美国和丹麦)274 例 pDOC 患者治疗 1 年后的效果进行了比较,不同的康复强度和持续时间在功能或情感方面的差异无统计学意义[21]。单纯强度和/或持续时间与患者疗效的进展是否相关尚不明确。然而,根据已有的实践经验,患者在 pDOC 后的前几周,可以表现出部分功能的恢复,但较为有限,在后续的治疗进程中治疗效果并不明显。这表明时间窗可能是更高治疗强度的一个重要限制因素。

3.2 pDOC 康复治疗的时间效应

更密集的治疗会减少 pDOC 的停滞时间,也可以称为“平台期”。SLADE 等[22]比较两组为期 14 d 的不同强度的多学科康复的治疗效果,治疗组较对照组多 30%的治疗时间,采用多元回归模型,结果显示,密集治疗组平台期明显缩短。同样,SHIEL 等[23]研究数据显示,治疗更密集的患者平台期明显缩短。FOY 等[24]通过对患者进行每周 5 d 的康复治疗,结果显示平台期与参与住院方案患者的功能改善具有密不可分的联系,但不能转化为简单的停留时间相关的改善。TURNER-STOKES 等[25]研究显示,对于复杂神经残疾患者,持续时间超过 4 个月的康复住院治疗具有成本效益,可以减少患者预后的依赖性,降低长期护理成本。

3.3 pDOC 康复治疗的综合疗效

对 pDOC 患者康复治疗的最终效果,只有少数研究进行总结。一篇 Cochrane 评论在总结成人获得性脑

损伤的多学科康复治疗的研究中发现,康复治疗可带来更早的恢复[26]。在另一篇综述中,TURNER-STOKES 等[27]分析了已发表的数据,证明多学科康复对于 pDOC 的有效性。但是 pDOC 的康复是一个复杂的过程,缺乏严格的 RCT 设计,因此其效果评估的标准化很难界定。

使用 RCTs 方法进行 pDOC 患者康复的研究是十分困难的,例如研究的数量相对较少,在 pDOC 的严重程度、干预和临床设置方面存在明显的异质性;在恢复的每个阶段,结果可能不同;伦理问题有待商榷,因为 pDOC 患者缺乏认知能力,无法给予充分知情同意参与研究。而康复可能产生影响的时间尺度(月或年)通常比任何研究项目要长得多。TURNER-STOKES 的团队分析了 RCT 和基于非 RCT 的研究,建议使用 GRADE 工作组提出的 GRADE 系统(分级)对康复的有效性建议开发和评估[28]。

4 慢性意识障碍康复治疗的展望

随着 pDOC 患者数量的增加,以及对治疗效果要求的提高,针对 pDOC 患者的基础与临床研究也在迅速发展。而在临床中仍有许多问题亟待解决,例如参与 pDOC 康复治疗的神经病学、康复医学和其他学科医师对 pDOC 病变模式、临床表现以及意识恢复顺序的特殊性,以及可能干扰康复进展的常见并发症等问题的认识还在不断探索中。有针对性地考虑到 pDOC 患者发病后身体、认知、行为和心理等方面后遗症的异质性,在计划康复治疗标准及细则中将以上方面的个体化特征都得以体现十分重要[29]。pDOC 康复治疗须按照功能、残疾和健康分类国际标准(ICF),对患者的目标、需求、资源和缺陷采取个性化和重点突出的方法,探索更多的康复项目,研发更好的康复设备,多学科联合治疗,医理工多学科联合开拓,秉持帮助患者回归社会的目的,使 pDOC 患者的康复治疗效果更佳[30]。

参考文献:

[1] EAPEN B C, GEORGEKUTTY J, SUBBARAO B, *et al*. Disorders of consciousness[J]. Phys Med Rehabil Clin N Am, 2017, 28(2): 245-258. DOI:10.1016/j.pmr.2016.12.003.

[2] LAUREYS S, CELESIA G G, COHADON F, *et al*. Unresponsive wakefulness syndrome: a new name for the vegetative state or apallic syndrome[J]. BMC Med, 2010, 8: 68. DOI:10.1186/1741-7015-8-68.

[3] GIACINO J T, MALONE R. The vegetative and minimally conscious states[J]. Handb Clin Neurol, 2008, 90: 99-111. DOI:10.1016/S0072-9752(07)01706-X.

[4] GIACINO J T, ASHWAL S, CHILDS N, *et al*. The minimally conscious state: definition and diagnostic criteria[J]. Neurology, 2002, 58(3): 349-353. DOI:10.1212/wnl.58.3.349.

[5] 杨艺, 王凯, 周锋, 等. 中国三个大城市意识障碍患者的治疗及陪护者现状的多中心调查[J]. 临床神经外科杂志, 2017, 14(2): 102-106,111.
YANG Y, WANG K, ZHOU F, *et al*. Conditions of patients with chronic disorders of consciousness and caregiver's attitude and pressure in three cities in China[J]. J Clin Neurosurg, 2017, 14(2): 102-106,111.

[6] ADAMS J H, DOYLE D, FORD I, *et al*. Diffuse axonal injury in head injury: definition, diagnosis and grading[J]. Histopathology, 1989, 15(1): 49-59. DOI:10.1111/j.1365-2559.1989.tb03040.x.

[7] CHRISTMAN C W, GRADY M S, WALKER S A, *et al*. Ultrastructural studies of diffuse axonal injury in humans[J]. J Neurotrauma, 1994, 11(2): 173-186. DOI:10.1089/neu.1994.11.173.

[8] SMITH D H, MEANEY D F, SHULL W H. Diffuse axonal injury in head trauma[J]. J Head Trauma Rehabil, 2003, 18(4): 307-316. DOI: 10.1097/00001199-200307000-00003.

[9] ANDRIESSEN T M, JACOBS B, VOS P E. Clinical characteristics and pathophysiological mechanisms of focal and diffuse traumatic brain injury[J]. J Cell Mol Med, 2010, 14(10): 2381-2392. DOI: 10.1111/j.1582-4934.2010.01164.x.

[10] JOHNSON V E, STEWART W, WEBER M T, *et al*. SNTF immunostaining reveals previously undetected axonal pathology in traumatic brain injury[J]. Acta Neuropathol, 2016, 131(1): 115-135. DOI: 10.1007/s00401-015-1506-0.

[11] MA J W, ZHANG K, WANG Z M, *et al*. Progress of research on diffuse axonal injury after traumatic brain injury[J]. Neural Plast, 2016, 2016: 9746313. DOI:10.1155/2016/9746313.

[12] Multi-Society Task Force on PVS. Medical aspects of the persistent vegetative state (1)[J]. N Engl J Med, 1994, 330(21): 1499-1508. DOI: 10.1056/NEJM199405263302107.

[13] GIACINO J T, KALMAR K, WHYTE J. The JFK Coma Recovery Scale-Revised: measurement characteristics and diagnostic utility[J]. Arch Phys Med Rehabil, 2004, 85(12): 2020-2029. DOI:10.1016/j.apmr.2004.02.033.

[14] CHOI S C, BARNES T Y, BULLOCK R, *et al*. Temporal

profile of outcomes in severe head injury[J]. J Neurosurg, 1994, 81(2): 169-173. DOI:10.3171/jns.1994.81.2.0169.

[15] KATZ D I, POLYAK M, COUGHLAN D, *et al*. Natural history of recovery from brain injury after prolonged disorders of consciousness: outcome of patients admitted to inpatient rehabilitation with 1-4 year follow-up[J]. Prog Brain Res, 2009, 177: 73-88. DOI:10.1016/S0079-6123(09)17707-5.

[16] FRAZZITTA G, ZIVI I, VALSECCHI R, *et al*. Effectiveness of a very early stepping verticalization protocol in severe acquired brain injured patients: a randomized pilot study in ICU[J]. PLoS ONE, 2016, 11(7): e0158030. DOI:10.1371/journal.pone.0158030.

[17] AGHA A, ROGERS B, MYLOTTE D, *et al*. Neuroendocrine dysfunction in the acute phase of traumatic brain injury[J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2004, 60(5): 584-591. DOI:10.1111/j.1365-2265.2004.02023.x.

[18] GOSSERIES O, THIBAUT A, BOLY M, *et al*. Assessing consciousness in coma and related states using transcranial magnetic stimulation combined with electroencephalography[J]. Ann Fr Anesth Reanim, 2014, 33(2): 65-71. DOI:10.1016/j.annfar.2013.11.002.

[19] ESTRANEO A, PASCARELLA A, MORETTA P, *et al*. Repeated transcranial direct current stimulation in prolonged disorders of consciousness: a double-blind cross-over study[J]. J Neurol Sci, 2017, 375: 464-470. DOI:10.1016/j.jns.2017.02.036.

[20] ZHU X L, POON W S, CHAN C H, *et al*. Does intensive rehabilitation improve the functional outcome of patients with traumatic brain injury? Interim result of a randomized controlled trial[J]. Br J Neurosurg, 2001, 15(6): 464-473. DOI:10.1080/02688690120097688.

[21] HART T, WHYTE J, POULSEN I, *et al*. How do intensity and duration of rehabilitation services affect outcomes from severe traumatic brain injury? A natural experiment comparing health care delivery systems in 2 developed nations[J]. Arch Phys Med Rehabil, 2016, 97(12): 2045-2053. DOI:10.1016/j.apmr.2016.07.012.

[22] SLADE A, TENNANT A, CHAMBERLAIN M A. A randomised controlled trial to determine the effect of intensity of therapy upon length of stay in a neurological rehabilitation setting[J]. J Rehabil Med, 2002, 34(6): 260-266. DOI:10.1080/165019702760390347.

[23] SHIEL A, BURN J P, HENRY D, *et al*. The effects of increased rehabilitation therapy after brain injury: results of a prospective controlled trial[J]. Clin Rehabil, 2001, 15(5): 501-514. DOI:10.1191/026921501680425225.

[24] FOY C M, SOMERS J S. Increase in functional abilities following a residential educational and neurorehabilitation programme in young adults with acquired brain injury[J]. NeuroRehabilitation, 2013, 32(3): 671-678. DOI:10.3233/NRE-130890.

[25] TURNER-STOKES L. Cost-efficiency of longer-stay rehabilitation programmes: can they provide value for money?[J]. Brain Inj, 2007, 21(10): 1015-1021. DOI:10.1080/02699050701591445.

[26] TURNER-STOKES L, PICK A, NAIR A, *et al*. Multi-disciplinary rehabilitation for acquired brain injury in adults of working age[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2015(12): CD004170. DOI:10.1002/14651858.CD004170.pub3.

[27] TURNER-STOKES L, ROSE H, LAKRA C, *et al*. Goal-setting and attainment in prolonged disorders of consciousness-development of a structured approach[J]. Brain Inj, 2020, 34(1): 78-88. DOI:10.1080/02699052.2019.1682190.

[28] ATKINS D, BRISS P A, ECCLES M, *et al*. Systems for grading the quality of evidence and the strength of recommendations Ⅱ: pilot study of a new system[J]. BMC Health Serv Res, 2005, 5(1): 25. DOI:10.1186/1472-6963-5-25.

[29] BAYLEY M T, TATE R, DOUGLAS J M, *et al*. INCOG guidelines for cognitive rehabilitation following traumatic brain injury: methods and overview[J]. J Head Trauma Rehabil, 2014, 29(4): 290-306. DOI:10.1097/HTR.0000000000000070.

[30] KREWER C, SCHNEIDER M, SCHNEIDER H J, *et al*. Neuroendocrine disturbances one to five or more years after traumatic brain injury and aneurysmal subarachnoid hemorrhage: data from the German database on hypopituitarism[J]. J Neurotrauma, 2016, 33(16): 1544-1553. DOI:10.1089/neu.2015.4109.

(收稿:2021-03-14;修回:2021-06-16)

(编辑 吴培红)