

意识障碍的主要分类、临床特征与评估方法研究进展

董月青¹ 综述 李小俚² 审校

【关键词】 意识障碍;植物状态;最小意识状态;功能影像;电生理

【中国图书分类号】 R741

颅脑创伤、脑血管病变和缺血缺氧性脑损伤等多种病因都可以导致意识障碍,尽快做出准确的诊断有利于制定个性化的治疗方案。然而,准确诊断意识障碍的患者极具挑战性,如果未使用专门设计的行为量表或应用不熟练都可导致误诊,甚至严重的医疗决策误判,如停止维持生命的护理和治疗等^[1]。另外意识障碍的分类越来越复杂,相邻意识状态之间的临床表现差异也越来越不明显^[2],极易混淆,使得准确诊断愈发困难。本综述首先介绍了目前意识障碍最新分类的进展和特征,随后分别对行为学检查、正电子发射断层扫描(positron emission tomography, PET)、功能磁共振成像(functional magnetic resonance imaging, fMRI)和电生理检查等评估手段的进展及优劣进行了分析,最后绘制了一条意识障碍检查路径图,方便临床医师参考实施。

1 主要分类

主要分类:(1)昏迷,表现为无觉醒,仅存在反射性行为;(2)植物状态(vegetative state, VS),又被称为无反应性觉醒综合征,表现为仅存在觉醒和反射性行为;(3)最小意识状态(minimally consciousness state, MCS),表现为临床上存在微弱的意识征象,包括最小意识状态减(MCS-)、最小意识状态加(MCS+)和无行为最小意识状态(MCS*)^[3];(4)认知-运动分离综合征,表现为临床诊断与神经影像学上的非典型脑激活之间存在差异;(5)脱离最小意识状态,表现为恢复了功能性的交流或使用物体。

严重脑损伤后认知和运动的变化见图1。在二维轴上通过对认知功能与运动功能程度的比较,可以对严重脑损伤的患者做出不同诊断。暗红色圆圈代表只有反射运动而无意识的昏迷和植物状态。蓝色圆圈代表MCS, MCS+与MCS-的主要区别在于前

者语言功能得以保留。黄色圆圈代表出现了功能性的交流能力,表明患者脱离最小意识状态,进入轻度到重度残疾状态,直至完全恢复(深绿色圆圈)。浅绿色圆圈代表闭锁综合征,患者存在运动和认知功能的分离。紫色圆圈代表认知-运动分离,浅蓝色圆圈代表MCS*。完全闭锁综合征(浅紫色圆圈)临床极为罕见,只有通过神经影像学检查才能做出正确诊断。水平轴表示运动功能,箭头所示表现出患者运动功能逐渐恢复的演变过程^[4]。

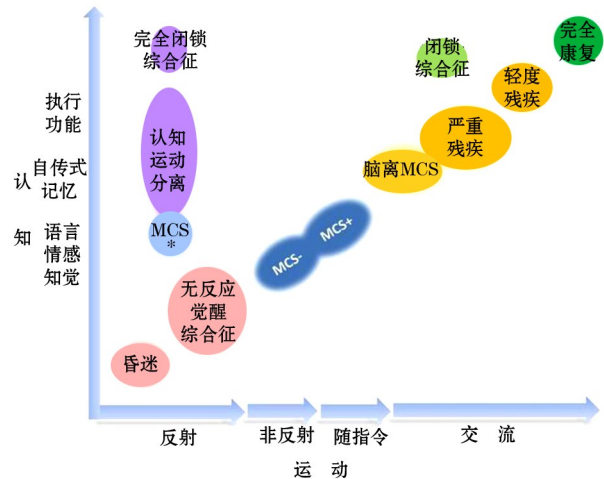


图1 严重脑损伤后认知和运动的变化

MCS. 最小意识状态;MCS-. 最小意识状态减;MCS+. 最小意识状态加;MCS*. 无行为最小意识状态

2 临床特征

2.1 昏迷 严重的脑损伤后会出现昏迷,表现为不能觉醒,即使受到刺激也处于闭眼状态,不能认知自我和周围的环境。按照昏迷的程度可以细分为:浅昏迷、中度昏迷和深昏迷。昏迷通常是短暂的,大部分患者经过几天或几周的恢复会出现觉醒,但是仍有部分患者可能会演变成脑死亡。

2.2 VS 当患者睁开眼睛,却只存在反射运动时,就可以诊断为植物状态。这些患者无认知功能,却

基金项目:科技创新2030-“脑科学与类脑研究”重大项目(2021ZD0204300)

作者简介:董月青,博士,副教授。

作者单位:1. 300480,天津大学新城医院康复及昏迷促醒中心; 2. 100875,北京师范大学认知神经科学与学习研究所

可以表现出各种反射性运动,如磨牙、打呵欠或呻吟。依据原发脑损伤的轻重,患者可以短暂、长期或永久性地处于此状态中^[5]。

2.3 MCS 一旦患者出现波动、可重复和清晰的意识信号就表明进入了MCS。依据是否具有语言处理的能力,MCS被分为MCS-和MCS+。MCS-患者表现为视觉追求和固定,对有害刺激定位,或存在一些简单的自主活动,如抓床单等。MCS+患者表现为简单的遵循指令,出现可以理解的语言表达,或者有意识的非功能交流。像VS一样,MCS可以是暂时的,也可以永久持续下去。对于在床旁检查发现没有意识,而应用主动模式神经功能影像显示存在相关大脑活动,例如,进行运动想象任务时,表现为运动区域的大脑激活;或静息状态下大脑代谢保留,特别是额-顶叶脑网络结构代谢保留时,这些患者建议应用无行为最小意识状态的诊断^[6]。当床旁检查显示没有意识的迹象时,应用无行为最小意识状态可以做出更准确的临床诊断。

2.4 认知-运动分离综合征 专指昏迷、VS或MCS-的患者,在应用功能性MRI或EEG进行精神想象任务影像检查时表现出与任务活动相一致的大脑激活,因此可以应用功能神经成像技术表达出患者对相关指令做出的反应^[7]。认知-运动分离表明,对于没有或很少存在行为反应的患者,其认知恢复的潜能存在巨大的不确定性。

2.5 脱离MCS 当患者能够进行功能性交流或正确使用两种不同的物体时,表明患者脱离了最小意识状态,但是大多数患者仍然存在严重的认知和运动障碍。

闭锁综合征患者完全清醒,因此并没有将其纳入到意识障碍的范畴。在完全闭锁综合征的情况下,眼球活动完全麻痹会阻止任何与外界的交流,就需要脑-机接口技术实现交流^[8]。

3 评估方法

3.1 多模式评估 近20年,尽管在功能神经影像和电生理方面取得了重大进展,但是准确地诊断患者的意识状态仍然十分具有挑战性,误诊率高达41%^[9]。另外部分临床行为能力较差或完全丧失的患者就需要应用功能神经影像和电生理技术对患者进行综合评估,才能得出正确的诊断。

3.1.1 修改的昏迷恢复量表(Coma recovery scale-revised, CRS-R) CRS-R从听觉(A)、视觉(V)、运动(M)、语言(V)、交流(C)和唤醒(A)六个方面评

估患者的意识状态,是唯一标准化的神经心理学评估量表,可用于区分VS和MCS;MCS和脱离最小意识状态^[10]。CRS-R使临床医师对不同意识状态的鉴别更为准确,为制定有效的治疗计划及精确评估患者对治疗的反应提供了依据。另外CRS-R作为评判预后和临床研究观测的指标,也可以作为功能神经影像和电生理学诊断准确与否的参照。

2010年,美国康复医学会第一次出版了针对意识障碍患者的循证神经行为评定量表^[11],在总计13份量表中,建议临床应用的有6份,而CRS-R获得最强推荐,另外CRS-R也是美国国家神经疾病和卒中研究所推荐的创伤性颅脑损伤的通用数据收集量表和脑外伤后意识恢复的评估工具^[12]。但是CRS-R评估受患者行为波动性、检查者的专业水平和检查环境等因素的影响,因此需要专业人员在一段时间内反复进行评估以提高意识状态诊断的准确性。

3.1.2 ¹⁸F-脱氧葡萄糖正电子发射断层扫描(¹⁸F-Fluorodeoxyglucose positron emission tomography scan, ¹⁸F-FDG-PET) ¹⁸F-FDG-PET通过测定大脑对糖的代谢或区域脑血流的变化反映大脑的功能、认知水平和脑内能量周转与意识状态之间的关系。研究表明脑葡萄糖代谢率低于45%,VS患者不可能过渡到MCS,在这一决定的关键节点上,意识的出现需要神经元代谢能量的增加以促进远距离连接,进而促进患者认知的出现^[13]。但是VS和MCS患者之间代谢率存在重叠也说明皮质代谢升高可能是出现意识的必要条件,但不是充分条件。

除了大脑皮质整体代谢的周转率不同外,VS和MCS在大脑皮质区域代谢方面也存在显著差异,MCS的额-顶区内代谢较VS要明显增加,并且是所有脑区增加最为显著的,从而支持额-顶叶皮质在意识障碍形成机制中起着重要的作用。另外,楔前叶和相邻的后扣带皮质也被认为在整合与输入额-顶叶认知网络信息中起着重要的作用,楔前叶代谢率的保留能够区分MCS和VS。

3.1.3 fMRI 目前fMRI被广泛地应用到脑功能的研究,尤其在认知心理学和神经生物学研究方面取得了重要进展。在意识障碍方面虽然存在各种的局限性,国内外学者仍然在静息态和主动模式磁共振方面进行了广泛的研究。

3.1.3.1 静息态fMRI 默认模式网络(DMN)在静息时激活,主要介导内源性的认知过程,如白日梦、精神意象和自我的思想。与意识正常患者相比,VS患者默认模式网络中的功能性连接较低。更为特别的

是,楔前叶作为一个在意识的处理过程中起着至关重要的区域,VS的前楔叶与其他脑网络的连接较MCS患者和闭锁综合征的患者显著减少^[14]。VS患者的大脑低级皮质活动似乎与高级联合皮质活动失联,表现为不仅大脑皮质各区之间的信号处理中断,而且皮质下传递到皮质的信号也可能中断。丘脑是从皮质下到皮质传递感觉/运动信号的中继站,在意识加工中起着至关重要的作用,从VS恢复的患者中发现丘脑与联合皮质的功能连接会重新出现。

以上研究结果均证实VS大脑残余脑功能存在明显的受损和脑区之间的失联,脑区的失联表现为不能整合大脑的活动,进而导致了意识障碍。除了更高水平的脑激活,MCS患者较VS患者还表现为皮质-皮质和丘脑-皮质连接的显著增加^[15]。这些研究均表明,不同于VS患者,MCS患者可能表现出更为充分的皮质整合和获得信息形成意识的能力。

3.1.3.2 主动模式fMRI 近10年来,临床医师一直困惑于如何诊断在床旁检查没有意识行为征象、却能对主动的神经影像或脑电图模式做出神经反应的这些患者的准确意识状态。2006年,Owen等^[16]报道了1例在临床上具有里程碑意义的年轻女性VS患者,当给予一个精神想象任务进行fMRI扫描的时候,脑激活与健康对照组表现为相同的模式。当想象打网球时,出现了辅助运动区激活(运动想象),想象在自己家里行走时,表现为运动前区皮质、海马旁回和后顶叶皮质的激活(空间想象)。2012年,Monti等^[17]应用改良版运动和空间想象模式对54例VS和MCS进行了“是或否”的交流。患者被要求应用运动和空间想象任务分别替代“是”或“否”来回答自传性问题,证实一些患者存在主动的认知过程但是没有外在的行为反应。

3.1.4 神经电生理 昏迷后无反应的患者,需要一个多模式的神经电生理评估,不仅可以揭示大脑损伤的病理生理,还有助于定义患者的意识状态,并获得更多的预后线索。

在意识状态过渡阶段,脑电图可以作为一个有价值的指标,如果出现大脑后部脑电节奏的重新组织或睡眠元素则预示着一个有利的结果。另外,长潜伏期诱发电位反映的是多个皮质之间激活,脑干-丘脑-皮质传输功能障碍通常会造明显的潜伏期和振幅的异常。研究表明,失匹配负波的出现和随后VS患者的复苏显著相关,特别是失匹配负波波幅大于1 μ V预期着在随后两年就会出现意识的恢复,P3的存在也预示着患者在接下来的12个月内会恢复交流

功能,但是缺乏P3并不能排除恢复的可能性^[18]。

2013年,Casali等^[19]提出了扰动复杂性指数这一概念,也就是通过经颅磁刺激诱发大脑的扰动,用于评估丘脑-皮质系统快速有效地相互作用,进而评估大脑复杂活动的的能力。这个指数从无意识状态到存在意识的状态分布并不重叠,分别为0~0.31和0.44~0.7,区分意识状态有无的最佳截止值为0.31。最近,大量的研究证实了这一阈值对于区分VS和MCS患者具有高度的敏感性和特异性,并检测到多例具有高度扰动复杂性指数的VS患者,这些患者确实存在意识。到目前为止,在所有的电生理检查中,扰动复杂性指数被认为是最为准确的评估手段^[20]。

3.2 筛选与路径 尽管床旁的临床检查被认为是鉴别VS或MCS的金标准,但是检查者、患者和环境等因素都会影响诊断的准确性。而基于神经影像技术和电生理的评估手段还没有在临床上形成共识标准,因此,意识状态的正确诊断需要多种检查手段的结合。

FDG-PET作为一种研究意识较为成熟的技术,被用来评估大脑的代谢活动,最近研究证实FDG-PET能够区分VS和MCS状态,并且准确性明显高于其他影像检查,缺点是存在放射损伤,但是在应用短半衰期放射性同位素后,将损伤降到了最小的程度。

功能MRI具有无放射损伤的优点,但是同时具有检查耗时,不能够在床旁进行操作和对患者的检查条件要求苛刻等缺点,如呼吸浮动度都有严格的要求,另外大面积的脑损伤、颅骨修补和分流手术都限制了MRI的应用,而任务态模式MRI要求患者具有较高的专注度,但是这些患者很难做到短时间的专注,尽管需要长时间的临床培训,也只有很少一部分患者能够实现,导致结果出现严重的误差。因此目前把fMRI只是作为脑损伤患者意识评估的一个辅助手段。

电生理具有无创,无损伤和床旁易获得的优点,虽然空间定位性较差,但仍是目前临床唯一推荐的脑损伤急性和康复期评估预后的工具,特别是经颅刺激-脑电图可以在毫秒级别研究皮质与皮质之间的连接,对于区分不同的意识状态具有高度的敏感性和特异性,缺点是目前在国内外并未大规模临床应用。

将以上检查取长补短,能够发挥不同检查手段的优势。比利时列日大学医院应用CRS-R、PET-CT和任务态fMRI对创伤性或非创伤性的VS、闭锁综合征和MCS患者诊断的准确性进行了比较评估,发现脑PET-CT可以被用来作为床旁检查外的重要补充手段,并且能够预测VS的长期预后,而主动模式fMRI可以被用作鉴别诊断的辅助工具,但是准确性

较差^[21]。另一项研究发现 PET-CT 和经颅磁刺激-脑电图协同检查不但有助于在临床中更加准确地鉴别不同的意识状态,而且有助于揭示意识的神经生理学特征^[22]。

基于以上检查的优缺点,我们简要制定了一个意识障碍临床评估路径(图 2),仅供临床医师参考。首先应用标准化行为量表,如 CRS-R 对无行为反应的患者进行评估,可以对 MCS、脱离 MCS 和闭锁综合征做出诊断。如果临床行为检查无法明确患者的意识状态,则可使用¹⁸F-DG-PET 确定意识的可能性,依据额-顶叶脑网络代谢的情况,将脑代谢又分为严重受损、部分保留和基本正常。如果代谢严重受损,表明患者为植物状态,预后很差;如果检查显示至少额-顶叶保留了部分代谢,需应用 TMS-EEG 来检测这部分患者是否存在隐蔽意识。如果 PCI 高于 0.31,就说明存在意识。如果低于 0.31,说明患者在检查时觉醒度较差或检查时隐匿意识不能表达,需要重新检查或应用其他检查手段进行验证。fMRI 作为一种辅助检查手段,尽管其敏感性差,但是其特异性高,仍然可以作为一种手段对可疑的无行为反应患者进行验证。

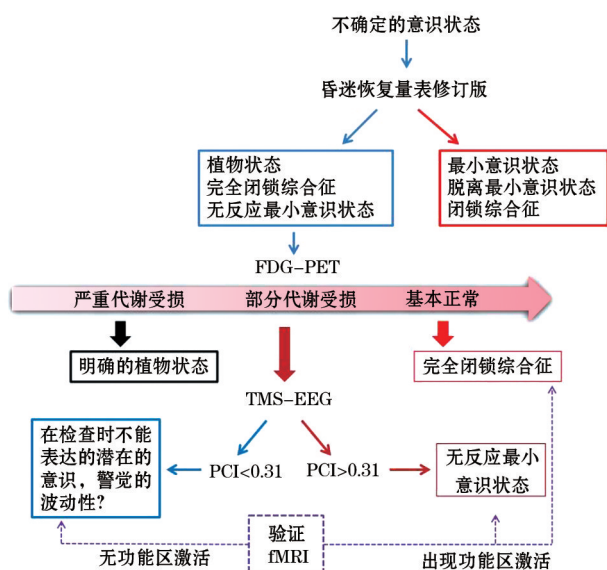


图 2 慢性意识障碍的评估路径

FDG-PET: 18 氟脱氧葡萄糖正电子发射断层扫描; TMS-EEG: 经颅磁刺激脑电图; PCI: 复杂扰动指数; fMRI: 功能核磁共振

总之,除了床旁检查外,必要时需应用功能神经影像和电生理技术等多重手段对患者做出准确诊断,否则可能会影响重要的临床决策,如生命终结的问题。虽然 PET-CT 和经颅磁刺激脑电图在临床上

不易获得,并且需要特定的专业人员进行分析,但它们的联合应用可能会提高患者诊断的敏感性和特异性,并提供相关意识障碍的生理病理学特征,增加对意识障碍脑网络的理解,进而指导药物和神经调理的治疗。

【参考文献】

- [1] 赵继宗. 意识障碍临床诊疗的现状与进展[J]. 临床神经外科杂志, 2020, 17(1):1-7.
- [2] Rissman L, Paquette E T. Ethical and legal considerations related to disorders of consciousness [J]. Curr Opin Pediatr, 2020, 32(6):765-771.
- [3] Giacino J T, Katz D I, Schiff N D, et al. Comprehensive systematic review update summary: disorders of consciousness [J]. Neurology, 2018, 91(10):461-470.
- [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] 梁秀龄, 谢秋幼. 持续性植物状态的概念、名称转变及有关问题[J]. 临床神经病学杂志, 2013, 26(2):81-83.
- [6] Edlow B L, Claassen J, Schiff N D, et al. Recovery from disorders of consciousness: mechanisms, prognosis and emerging therapies [J]. Nat Rev Neurol, 2021, 17(3):135-156.
- [7] Schiff N D. Cognitive motor dissociation following severe brain injuries [J]. JAMA Neurol, 2015, 72(12):1413-1415.
- [8] Chaudhary U, Xia B, Silvoni S, et al. Brain-computer interface-based communication in the completely locked-in state [J]. PLoS Biol, 2017, 15(1):e1002593.
- [9] Bender A, Jox R J, Grill E, et al. Persistent vegetative state and minimally conscious state: a systematic review and meta-analysis of diagnostic procedures [J]. Dtsch Arztebl Int, 2015, 112(14):235-42.
- [10] 陈炎, 谢秋幼, 楚淑芳, 等. 修改版昏迷恢复量表对意识障碍患者预后的评估价值[J]. 临床神经病学杂志, 2014, 27(5):370-371.
- [11] Seel R T, Sherer M, Whyte J, et al. Assessment scales for disorders of consciousness: evidence-based recommendations for clinical practice and research [J]. Arch Phys Med Rehabil, 2010, 91(12):1795-1813.
- [12] Meeuws S, Yue J K, Huijben J A, et al. Common Data Elements: Critical Assessment of Harmonization between Current Multi-Center Traumatic Brain Injury Studies [J]. J Neurotrauma, 2020, 37(11):1283-1290.

- [13] Shulman R G, Hyder F, Rothman D L. Baseline brain energy supports the state of consciousness [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2009, 106(27):11096-11101.
- [14] Di Perri C, Bahri M A, Amico E, et al. Neural correlates of consciousness in patients who have emerged from a minimally conscious state: a cross-sectional multimodal imaging study [J]. Lancet Neurol, 2016, 15(8):830-842.
- [15] Rosanova M, Gosseries O, Casarotto S, et al. Recovery of cortical effective connectivity and recovery of consciousness in vegetative patients [J]. Brain, 2012, 35(pt 4):1308-1320.
- [16] Fernández-Espejo D, Owen A M. Detecting awareness after severe brain injury [J]. Nat Rev Neurosci, 2013, 14(11):801-9.
- [17] Monti M M. Cognition in the vegetative state [J]. Annu Rev Clin Psychol, 2012, 8:431-454.
- [18] Zhang Y, Li R, Du J B, et al. Coherence in P300 as a predictor for the recovery from disorders of consciousness [J]. Neurosci Lett, 2017, 653:332-336.
- [19] Storm J F, Boly M, Casali A G, et al. Consciousness regained: disentangling mechanisms, brain systems, and behavioral responses [J]. J Neurosci, 2017, 37(45):10882-10893.
- [20] Sinitsyn D O, Poydasheva A G, Bakulin I S, et al. Detecting the potential for consciousness in unresponsive patients using the perturbational complexity index [J]. Brain Sci, 2020, 10(12):917.
- [21] Stender J, Gosseries O, Bruno M A, et al. Diagnostic precision of PET imaging and functional MRI in disorders of consciousness: a clinical validation study [J]. Lancet, 2014, 384(9942):514-522.
- [22] Bodart O, Gosseries O, Wannez S, et al. Measures of metabolism and complexity in the brain of patients with disorders of consciousness [J]. Neuroimage Clin, 2017, 14:354-362.

(2022-06-05 收稿 2022-07-28 修回)

(责任编辑 武建虎)

泌尿系统疾病中 P2 嘌呤受体的作用研究进展

刘 乾¹ 综述 张 婷² 审校

【关键词】 P2 嘌呤受体;慢性肾脏疾病;间质性膀胱炎;前列腺癌

【中国图书分类号】 R446

嘌呤能信号通路是指由内源性核苷、核苷酸及其受体组成的嘌呤能信号转导系统,其中 P2 嘌呤受体是一种特殊的细胞膜受体,在各种细胞中普遍表达,其引起下游一系列生物学反应,如细胞增殖、凋亡、细胞分化、免疫细胞募集和疼痛等^[1]。P2 嘌呤受体包括两个结构和功能不同的亚家族,即 P2X 和 P2Y,其中 P2Y 受体是典型的 G 蛋白偶联受体,P2X 受体属于配体门控离子通道型受体,P2X 和 P2Y 受体进一步细分为 P2X(1~7)亚型和 P2Y(1、2、4、6、11~14)亚型^[2]。P2 嘌呤受体可通过神经递质、自分泌或旁分泌的方式发挥不同的功能,可参与肾脏、膀胱和前列腺的正常功能,也可参与多种泌尿系统疾病,并引起疼痛、炎症和肿瘤等^[3]。因此,本文就泌尿系统疾病中 P2 嘌呤受体

的作用研究进展进行综述。

1 肾脏疾病

1.1 慢性肾脏疾病(chronic kidney disease,CKD)

CKD 是最常见的肾脏疾病,其显著的病理特征是持续性、轻度炎症,研究显示 NLRP3 炎症小体参与了 CKD 的发展,而 P2X7 是该炎症小体的激活剂。与野生型动物相比,高脂肪饮食的 P2X7 基因敲除小鼠的肾功能减弱,降低了 NLRP3 炎症小体的活化,同时纤维化和氧化应激也减少,而高脂肪饮食的野生型小鼠尿蛋白/肌酐、白蛋白/肌酐及 NLRP3 与 IL-1 β mRNA 的表达显著增加,并诱导肾小球肥大、促进肾小球细胞凋亡、纤维连接蛋白和 IV 型胶原增加,促进氧化应激的进展,但上述变化在 P2X7 基因敲除小鼠中都下降,表明 P2X7 对 CKD 具有损害作用^[4]。临床研究表明 CKD 患者外周血单个核细胞中 P2X7 mRNA 表达高于健康对照组,且早期 CKD

作者简介:刘 乾,本科学历,主治医师。

作者单位:1. 300162 天津,武警特色医学中心肾病学科;2. 721001

宝鸡,解放军联勤保障部队第 987 医院质量管理科

通讯作者:张 婷,E-mail:18392759775@163.com