·临床研究·

听觉 γ 节律振荡联合经皮耳迷走神经电刺激对脑损伤后慢性意识障碍患者的促醒效果观察

刘金明　于利国　杨德峰　章志超
武汉市第一医院康复医学科,武汉　430030
通信作者:章志超,Email:277924932@qq.com

【摘要】 **目的**　探讨 40 Hz 听觉 γ 节律振荡联合经皮耳迷走神经电刺激(taVNS)对脑损伤后慢性意识障碍患者的促醒作用。**方法**　采用随机数字表法将 75 例脑损伤后慢性意识障碍患者分为对照组、taVNS 组及观察组,每组 25 例。对照组给予常规康复干预,taVNS 组在此基础上辅以 taVNS 治疗,观察组在 taVNS 组干预基础上增加听觉 γ 节律振荡治疗(频率 40 Hz,振幅 0.8 Pa,正弦波单音)。于治疗前、治疗 4 周后采用改良版-昏迷恢复量表(CRS-R)及事件相关电位(ERP)对 3 组患者意识状态进行评定,并统计治疗后 3 组患者意识改善例数及意识改善率,同时检测 3 组患者脑脊液中食欲素 A(OXA)及 γ-氨基丁酸 B 型受体(GABA-b)含量。**结果**　治疗后 3 组患者 CRS-R 评分、失匹配负波(MMN)潜伏期和波幅、P300 波幅以及 OXA、GABA-b 含量均较治疗前明显改善($P<0.05$),并且观察组 CRS-R 评分[(16.18±1.71)分]、OXA、GABA-b 含量[分别为(8.11±0.71)ng/L 和(2.12±0.14)nmol/L]以及 MMN 潜伏期[(141.21±6.22)ms]、波幅[(5.25±0.38)μV]、P300 波幅[(5.55±1.87)μV]、意识改善率(69.57%)均显著优于 taVNS 组及对照组水平($P<0.05$)。**结论**　taVNS 联合 40 Hz 听觉 γ 节律振荡治疗能进一步改善脑损伤后慢性意识障碍患者的意识状态,提高意识水平,其促醒作用较单一 taVNS 治疗更显著。

【关键词】 经皮耳迷走神经电刺激;　γ 节律振荡;　慢性意识障碍;　脑损伤
DOI:10.3760/cma.j.cn421666-20251223-01151

The awakening efficacy of auditory gamma rhythm oscillation combined with transcutaneous auricular vagus nerve stimulation in patients with chronic disorders of consciousness following brain injury

Liu Jinming, Yu Liguo, Yang Defeng, Zhang Zhichao
Department of Rehabilitation Medicine, Wuhan Integrated Chinese and western Medicine Hospital, Wuhan 430030, China
Corresponding author: Zhang Zhichao, Email: 277924932@qq.com

【**Abstract**】 **Objective**　To investigate the arousal-promoting effects of combining 40 Hz auditory gamma rhythm oscillation with transcutaneous auricular vagus nerve stimulation (taVNS) in patients with chronic disorders of consciousness following brain injury. **Methods**　Seventy-five patients with chronic disorders of consciousness after brain injury were randomly assigned to a control group, a taVNS group, and an observation group using a random number table, with 25 patients in each cohort. The control group underwent conventional rehabilitation interventions, while the taVNS group received taVNS treatment in addition to these interventions. The observation group received auditory gamma rhythm oscillation therapy (frequency: 40 Hz, amplitude: 0.8 Pa, sine wave monophonic tone) in addition to the interventions provided to the taVNS group. Consciousness status was evaluated in all three groups using the modified Coma Recovery Scale-Revised (CRS-R) and event-related potentials (ERP) before treatment and after 4 weeks of treatment. The number of patients showing improved consciousness and the rate of consciousness improvement were recorded post-treatment. Additionally, cerebrospinal fluid levels of orexin A (OXA) and γ-aminobutyric acid type B receptor (GABA-b) were measured in all three groups. **Results**　Post-treatment, significant improvements were observed in CRS-R scores, mismatch negativity (MMN) latency and amplitude, P300 amplitude, as well as OXA and GABA-B levels in all three groups compared to pre-treatment values ($P<0.05$). Moreover, the observation group exhibited significantly superior outcomes to the taVNS and control groups in terms of CRS-R scores [(16.18±1.71) points], OXA and GABA-B levels respectively[(8.11±0.71) ng/L and (2.12±0.14) nmol/L], MMN latency [(141.21±6.22) ms], amplitude [(5.25±0.38) μV], P300 amplitude [(5.55±1.87) μV], and consciousness improvement rate (69.57%) ($P<0.05$). **Conclusions**　The combination of taVNS and 40 Hz auditory gamma rhythm oscillation therapy further enhances consciousness status and level in patients with brain injury,

demonstrating a more pronounced arousal-promoting effect than taVNS monotherapy.

【Key words】 Auricular vagus nerve stimulation; Gamma rhythm oscillation; Chronic consciousness disorder; Brain injury

DOI:10.3760/cma.j.cn421666-20251223-01151

近年来,随着重症医学救治技术不断提升,脑损伤(指由于受到外力或自身脑部疾病引起的脑部损伤,包括脑外伤、脑出血、脑梗死等脑血管疾病)患者的生存率逐年提高,但大多数幸存者仍遗留不同程度的意识障碍(disorders of consciousness, DoC)[1],若意识障碍持续时间超过 28 d 则定义为慢性意识障碍(prolonged disorders of consciousness, pDoC)[2],这类患者在日常生活中严重依赖外界帮助,给其家庭及社会带来沉重负担。目前,临床针对脑损伤后 pDoC 患者尚无标准化特效促醒手段,主要依赖长期的康复治疗、护理及家属照料[1]。

国内、外相关机构针对 pDoC 的促醒干预进行了大量探索,相继发布了多部临床指南及专家共识,为规范化诊疗提供了重要依据。在有创干预方面,2018 年 pDoC 神经调控外科治疗共识明确了脑深部电刺激、脊髓电刺激等技术的应用价值[3],但其整体促醒有效率仅为 40%~54%。在无创干预方面,2025 年相继发布的经颅磁刺激治疗 pDoC 共识及 pDoC 综合康复与无创神经调控促醒专家共识均推荐将经皮耳迷走神经电刺激(transcutaneous auricular vagus nerve stimulation, taVNS)、经颅磁刺激等无创技术用于 pDoC 促醒治疗[2,4]。然而,单一无创神经调控方案的促醒效果有限,难以高效修复受损的意识传导神经通路,致使大部分 pDoC 患者仍无法获得满意的康复疗效。因此,临床亟需探索更有效的联合促醒方案,以进一步提升 pDoC 患者的整体促醒率。

taVNS 作为一种新型非侵入性神经调控技术,近年来被广泛应用于意识障碍患者的促醒治疗。相关研究显示,taVNS 能显著改善颅脑损伤昏迷患者的意识觉醒程度及意识水平[2]。另有学者发现,40 Hz 声音刺激产生的 γ 节律振荡能引起大脑皮质、脑干网状结构兴奋,有助于受损神经功能及意识传导通路恢复[5]。由于 taVNS 通过外周迷走神经通路自下而上激活觉醒网络,而 40 Hz 听觉 γ 节律振荡能直接调控脑内神经振荡节律,理论上两者联用可能会产生协同促醒效应,但目前关于 taVNS 联合 40 Hz 听觉 γ 节律振荡用于 pDoC 患者促醒的临床研究鲜见报道。基于此,本研究联合采用 taVNS 及 40 Hz 声音刺激诱发的 γ 节律振荡治疗脑损伤后 pDoC 患者,并观察对患者意识状态的影响,为进一步优化 pDoC 患者个体化促醒干预提供参考依据。

对象与方法

一、对象及分组

本研究经武汉市第一医院伦理学委员会审批(科伦[2023]21 号)。患者纳入标准包括:①经颅脑 CT 和(或)MRI 检查证实为脑损伤,且为初次发病;②符合 pDoC 诊断标准[2];③年龄 16~65 岁;④经改良版昏迷恢复量表(coma recovery scale-revised, CRS-R)评定为植物状态(vegetative state, VS)、最小意识状态-(minimally conscious states -, MCS-)、最小意识状态+(minimally conscious states +, MCS+)或脱离最小意识状态(emergence from minimally conscious state, EMCS);⑤患者家属对本研究知晓并签署知情同意书。患者排除标准包括:①既往有脑外伤、癫痫等中枢神经系统疾病史;②合并有严重的心、肺、肝、肾等重要脏器器质性损伤;③治疗期间病情恶化,如出现严重的生命体征紊乱、不可逆的脑干损伤、呼吸功能衰竭等;④由于各种原因家属无法配合治疗或中途放弃治疗等。患者剔除与脱落标准包括:①患者主动要求退出或未遵照既定方案完成治疗;②因病情变化、出院等原因中断治疗。

选取 2023 年 7 月至 2025 年 6 月期间在我院康复医学科住院治疗的 75 例脑损伤后 pDoC 患者作为观察对象,采用随机数字表法将其分成对照组、taVNS 组及观察组,每组 25 例。研究期间共有 4 例患者因病情变化或家属要求出院而退出,最终 3 组患者一般资料情况(表 1)经统计学比较,发现组间差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

表 1 入选时 3 组患者一般资料情况比较

组别	例数	性别(例)		平均年龄(岁,$\bar{x}\pm s$)	平均病程(d,$\bar{x}\pm s$)	病因(例)			意识分型(例)			
		男	女			脑出血	脑梗死	脑外伤	VS	MCS-	MCS+	EMCS
对照组	24	11	13	50.26±7.83	32.23±3.85	10	8	6	13	7	4	0
taVNS 组	24	12	12	49.46±8.29	34.78±4.18	8	7	9	13	6	5	0
观察组	23	13	10	48.37±7.48	33.74±4.25	11	5	7	12	5	6	0

二、治疗方法

3 组患者均给予常规康复干预，具体包括：①运动训练——如肢体被动活动训练、平衡功能训练、床边功率自行车训练等，每次持续约 30 min；②物理因子治疗——包括肢体低频脉冲电疗及空气压力波治疗，每次持续约 40 min；③促醒治疗——包括药物治疗、高压氧治疗、多重感觉刺激治疗（如关节挤压刺激、视觉刺激、嗅觉刺激、播放音乐及家人呼唤等）及针灸治疗等，每次持续约 30 min。上述治疗每日 1 次，每周治疗 6 d，持续治疗 4 周。

taVNS 组在上述干预基础上辅以 taVNS 治疗，选用常州产 501 型 taVNS 刺激仪，用酒精擦拭患者迷走神经耳部反射区（位于耳甲腔与耳甲艇区域），将耳塞电极固定于耳道内，耳状电极则置于耳甲区皮肤表面，并确保电极与皮肤接触良好。设置治疗参数如下：正弦波，脉冲宽度 200 μs，频率 20 Hz，刺激强度 15 mA[6]，每次治疗30 min，每日治疗 2 次，每周治疗 6 d，持续治疗 4 周。

观察组在 taVNS 组干预基础上辅以听觉 γ 节律振荡刺激，刺激音频由 Audacity 2.0 版音乐编辑软件生成，为频率 40 Hz、声压振幅 0.8 Pa 的正弦波单音，由 1 名不参与疗效评估的工作人员使用 MP3 播放器及入耳式耳机（其频率响应覆盖 5 Hz 超低频段）向患者播放该音频，每次治疗约 1 h，每周治疗 6 d，持续治疗 4 周[7]。

三、疗效评定标准

于治疗前、治疗 4 周后由经过专业培训的人员在双盲状态下对 3 组患者进行疗效评定，具体评定内容包括以下方面。

1.意识状态评定：采用改良版昏迷恢复量表（CRS-R）进行评定，该量表评定内容主要包括听觉、视觉、运动、言语、交流及唤醒等方面，满分 23 分，得分越高表示患者意识水平越好[8]；若治疗结束后患者 CRS-R 诊断等级较基线提升≥1 个层级则判定为意识改善，具体包括 VS 向 MCS－/MCS＋/EMCS 转化、MCS－向 MCS+/EMCS 转化、MCS+向 EMCS 转化，统计意识改善例数，并计算意识改善率，其计算公式为：意识改善率＝（意识改善例数/治疗后实际纳入例数）×100%；同时采用酶联免疫吸附法（enzyme-linked immunosorbent assay，ELISA）检测各组患者脑脊液中食欲素 A（orexin A，OXA）及 γ-氨基丁酸 B 型受体（gamma-aminobutyric acidtype b receptor，GABA-b）的含量[6]。

2.事件相关电位（event-related potential，ERP）检测：在隔音屏蔽室内采用俄罗斯产 GT-Spectrum 肌电诱发电位仪检测患者 ERP 数据，检测前嘱患者保持卧位、闭眼、肢体放松状态。鉴于患者无法执行按键反应，本研究采用被动听觉 Oddball 范式，通过随机呈现的偏差刺激自动诱发大脑内源性电位活动。参照国际 10/20 系统标准放置头皮电极，电极与皮肤间阻抗＜5 kΩ，参考电极 A1、A2 置于两侧耳垂处，接地电极置于前额部正中央，记录电极置于中央中线 Cz、Fz 处。刺激方式：播放“听觉靶/非靶刺激”序列，靶刺激为 2000 Hz 高频短音（出现概率为 20%），非靶刺激为 1000 Hz 低频短音（出现概率为 80%），靶刺激与非靶刺激随机出现，刺激强度均为 110 dB，滤波范围 1～50 Hz，共叠加靶刺激 30 次后终止。P300 成分被定义为在刺激出现后 250～450 ms 时间窗内，于 Cz 和 Fz 电极记录到的最大正相波，其峰值潜伏期约为 300 ms[9]；将标准刺激和偏差刺激所引起的 ERP 波形分别叠加平均，然后相减，所得差异波在 100～250 ms 范围内出现的最大负相波即为失匹配负波（mismatch negativity，MMN）[10]。本研究具体分析指标包括 MMN 潜伏期、波幅及 P300 波幅。

四、统计学方法

采用 SPSS 22.0 版统计学软件包进行数据分析，符合正态分布且方差齐性的计量资料以（$\bar{x}\pm s$）表示，多组间比较采用单因素方差分析，两两比较采用最小显著差异法（least-significant difference，LSD）；计数资料以百分比表示，采用 χ^2 检验进行比较，$P<0.05$ 表示差异具有统计学意义。

结　果

一、治疗前、后 3 组患者 CRS-R 评分及 OXA、GABA-b 含量比较

治疗前，3 组患者 CRS-R 评分及 OXA、GABA-b 含量组间差异均无统计学意义（$P>0.05$）；治疗后，3 组患者上述指标均较治疗前明显改善（$P<0.05$）。进一步组间比较发现，治疗后观察组、taVNS 组 CRS-R 评分及 OXA 含量均显著高于对照组水平，GABA-b 含量则较对照组明显降低（$P<0.05$），并且观察组上述指标的改善幅度亦显著优于 taVNS 组水平（$P<0.05$）。具体数据见表 2。

二、治疗后 3 组患者意识改善例数及改善率比较

治疗前，3 组患者 VS、MCS－、MCS+及 EMCS 例数组间差异均无统计学意义（$P>0.05$）；治疗后，3 组患者意识状态均有不同程度改善，其中对照组共有 6 例患者意识改善（VS 向上转化 3 例，包括 1 例转化为 MCS－，1 例转化为 MCS＋，1 例转化为 EMCS；2 例 MCS－转化为 MCS+；1 例 MCS+转化为 EMCS），taVNS 组共有 12 例患者意识改善（VS 向上转化 8 例，包括 2 例转化为 MCS－，6 例转化为 MCS+；4 例 MCS+转化为 EMCS），观察组共有16例患者意识改善（VS向上转

表 2　治疗前、后 3 组患者 CRS-R 评分及 OXA、GABA-b 含量比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	CRS-R 评分(分)	OXA(ng/L)	GABA-b(nmol/L)
对照组				
治疗前	24	6.07±1.51	7.32±0.54	2.46±0.15
治疗后	24	9.12±1.44[a]	7.41±0.65[a]	2.41±0.17[a]
taVNS 组				
治疗前	24	6.09±1.46	7.27±0.59	2.45±0.14
治疗后	24	14.08±1.43[ab]	7.68±0.67[ab]	2.32±0.15[ab]
观察组				
治疗前	23	6.02±1.69	7.28±0.51	2.44±0.16
治疗后	23	16.18±1.71[abc]	8.11±0.71[abc]	2.12±0.14[abc]

注:与组内治疗前比较,[a]$P<0.05$;与对照组治疗后比较,[b]$P<0.05$;与 taVNS 组治疗后比较,[c]$P<0.05$

化 10 例,包括 4 例转化为 MCS-,4 例转化为 MCS+,2 例转化为 EMCS;2 例 MCS-转化为 MCS+;4 例 MCS+转化为 EMCS)。通过进一步组间比较发现,治疗后观察组及 taVNS 组的意识改善率均显著高于对照组水平($P<0.05$),并且观察组意识改善率亦较 taVNS 组显著增高($P<0.05$)。具体数据见表 3。

三、治疗前、后 3 组患者 MMN 潜伏期、波幅及 P300 波幅比较

治疗前,3 组患者 MMN 潜伏期、波幅及 P300 波幅组间差异均无统计学意义($P>0.05$);治疗后,3 组患者上述指标均较治疗前明显改善($P<0.05$)。通过进一步组间比较发现,治疗后观察组、taVNS 组 MMN 潜伏期均较对照组明显缩短,MMN 及 P300 波幅均较对照组显著增高($P<0.05$);并且观察组上述指标的改善幅度亦显著优于 taVNS 组水平($P<0.05$)。具体数据见表 4。

讨　论

本研究显示,治疗 4 周后 3 组患者 CRS-R 评分、OXA 含量、GABA-b 含量、MMN 潜伏期与波幅及 P300 波幅均较治疗前明显改善;并且观察组上述指标及意识改善率亦显著优于 taVNS 组和对照组。上述结果表明,taVNS 联合 40 Hz 听觉 γ 节律振荡可显著改善脑损伤后 pDoC 患者的意识水平,其促醒疗效明显优于单一 taVNS 干预。

脑损伤后 pDoC 患者住院周期长、功能预后差、死亡率高,是当前康复医学领域面临的重要难题之一。taVNS 作为一种新型无创神经调控技术,是目前 pDoC 无创促醒的重要干预手段。该疗法通过刺激外耳道迷走神经耳支,经神经中继通路投射至孤束核、蓝斑核、丘脑、杏仁核等核心脑区,进而广泛调控大脑神经活动[11]。有学者通过功能性磁共振成像(function-al magnetic resonance imaging,fMRI)发现,taVNS 可特异性激活与迷走神经传入通路相关的大脑皮质、皮质下、丘脑及小脑区域,显著激活双侧扣带回皮质、中央后回、额叶皮质、小脑及尾状核等,从而引起双侧大脑皮质广泛神经活动[12-14]。上述一系列效应能重塑多个皮质下区域与脑网络间的动态交互及连接完整性,进而激活上行网状激活系统(ascending reticular activating system,ARAS),重建皮质-纹状体-丘脑-皮质环通路,为脑损伤后 pDoC 患者的功能重组及意识恢复创造有利条件。在分子层面,taVNS 一方面能促进脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor,BDNF)和血管内皮生长因子(vascular endothelial growthfactor,VEGF)分泌,并抑制肿瘤坏死因子-α、白细胞介素-6 及白细胞介素-8 等炎症细胞因子表达,延缓炎性细胞对脑组织的破坏进程,促进神经修复及功能改善[15-16]。在另一方面,taVNS 可增加去甲肾上腺素、乙酰胆碱、5-羟色胺、多巴胺及组胺 H1 受体含量,提升下丘脑 OXA 及其受体表达,并下调脑脊液中 GABA-b 抑制性递质含量,优化脑内兴奋-抑制平衡,从而提升大脑觉醒水平[15,17-19]。本研究 taVNS 组在常规干预基础上辅以 taVNS 治疗,发现干预后其各项疗效指标均明显优于对照组,进一步证实 taVNS 治疗对 pDoC 患者意识水平及觉醒程度具有积极效应,与既往研究报道结果基本一致[3,6,15-17]。

表 3　治疗后 3 组患者意识改善例数及改善率比较

组别	例数	VS(例)	MCS-(例)	MCS+(例)	EMCS(例)	意识改善例数(例)	意识改善率(%)
对照组							
治疗前	24	13	7	4	0		
治疗后	24	10	6	6	2	6	25.0
taVNS 组							
治疗前	24	13	6	5	0		
治疗后	24	5	8	7	4	12	50.0[a]
观察组							
治疗前	23	12	5	6	0		
治疗后	23	2	7	8	6	16	69.6[ab]

注:与对照组比较,[a]$P<0.05$;与 taVNS 组比较,[b]$P<0.05$

表 4　治疗前、后 3 组患者 MMN 潜伏期、波幅及 P300 波幅比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	MMN 潜伏期(ms)	MMN 波幅(μV)	P300 波幅(μV)
对照组				
治疗前	24	170.54±7.55	2.01±0.33	2.17±1.56
治疗后	24	163.22±6.41[a]	3.24±0.35[a]	3.35±1.85[a]
taVNS 组				
治疗前	24	171.63±7.25	2.13±0.24	2.20±1.61
治疗后	24	152.32±6.61[ab]	4.17±0.36[ab]	4.26±1.43[ab]
观察组				
治疗前	23	173.11±6.77	2.11±0.25	2.19±1.59
治疗后	23	141.21±6.22[abc]	5.25±0.38[abc]	5.55±1.87[abc]

注：与组内治疗前比较，[a]$P<0.05$；与对照组治疗后比较，[b]$P<0.05$；与 taVNS 组治疗后比较，[c]$P<0.05$

听觉 γ 节律振荡的频率范围为 30~80 Hz，是大脑皮质节律性电活动中普遍存在的电生理现象，其中以40 Hz 的 γ 节律振荡尤为突出。已有研究证实，该频段振荡与脑神经同步放电、突触可塑性及意识信息整合密切相关[20]。大脑在 40 Hz 频率下的节律性同步活动，其电生理学机制可能源于外界输入的 40 Hz 声音所诱发的 γ 节律振荡，该节律振荡可驱动大脑神经元产生同步化放电，进而兴奋大脑皮质及脑干网状结构，并调节相关神经递质的释放[4]。Martorell 等[21]通过动物实验发现，40 Hz 的声光联合感官刺激可引起大脑初级视皮质、海马区及前额叶皮质的 γ 振荡，改善神经变性大鼠模型的神经元密度及突触连接，并增强海马组织的神经活性。周朝生等[7]研究也指出，40 Hz 听觉刺激可提高颅脑损伤患者 CRS-R 评分，改善脑脊液中 OXA 及 GABA-b 含量，促进觉醒-睡眠周期恢复。本研究观察组在 taVNS 干预基础上辅以40 Hz 听觉 γ 节律振荡治疗，发现其疗效显著优于 taVNS 组及对照组。相关作用机制可能存在多维度协同效应：其一，在神经递质微环境重塑方面，taVNS 可提升多种兴奋性神经递质水平并下调 GABA-b 等抑制性递质表达，而 40 Hz 听觉 γ 节律振荡刺激能进一步优化 OXA、GABA-b 失衡状态，两者联用可全面重塑脑内觉醒微环境，促进大脑由抑制状态向兴奋、可塑性转化；其二，在网络激活方面，taVNS 能导致外周自下而上的ARAS觉醒网络激活，40 Hz 听觉 γ 节律振荡刺激则能促使中枢自上而下的神经节律重塑，两者联用可强化丘脑-皮质环路功能连接，增强脑网络可塑性；其三，在神经调控模式方面，上述两种重复、规律的外部刺激能发挥“起搏器”与“放大器”的协同作用，增强关键神经网络内部及彼此间的连接强度，加速脑损伤后功能重组，最终获得优于单一干预方式的促醒效果。

MMN 是反映大脑无意识听觉加工与感觉辨别功能的重要指标，与 pDoC 患者意识层级水平密切相关，已被证实可用于植物状态/无反应觉醒综合征(VS/UWS)与微意识状态(MCS)患者的鉴别诊断[10]。本研究 3 组患者治疗后，其 MMN 潜伏期缩短、波幅增高，提示患者大脑皮质的自动听觉加工功能改善，为意识觉醒提供了基础神经支撑。P300 波幅是评估大脑高级认知整合能力的关键指标，能直接反映丘脑-皮质环路的认知整合效率与意识清晰度[9]。董艺等[22]研究发现，CRS-R 量表各项目评分与 P300 波幅存在显著相关性，为 pDoC 患者的临床行为学评估提供了客观电生理证据。本研究观察组患者治疗后其 P300 波幅较 taVNS 组、对照组明显增加，提示联合干预能进一步改善 pDoC 患者的注意调节能力。

在神经递质分子层面，治疗后观察组脑脊液中 OXA 含量显著上调，GABA-b 含量显著下调，与行为学 CRS-R 评分及 ERP 电生理指标改善趋势高度吻合，这也为协同促醒机制提供了生化证据。OXA 是下丘脑外侧区分泌的一种兴奋性神经肽，在维持觉醒状态及调节睡眠-觉醒周期中发挥关键作用。GABA-b 是中枢神经系统关键抑制性神经递质受体，其高表达会抑制神经元兴奋、阻碍觉醒通路、加重意识抑制状态。本研究发现观察组患者经 4 周治疗后，上述两种神经递质含量均发生明显变化，表明患者脑内兴奋-抑制平衡获得有效改善。需要指出的是，脑脊液中 OXA、GABA-b 的含量变化与行为觉醒或意识恢复间仅表现为相关性趋势，尚不具备直接的因果调控证据。但已有研究报道，通过监测与谷氨酸及 GABA 代谢相关的脑脊液代谢物改变可有效区分 MCS 与 VS 患者[23]。总之，本研究观察组治疗后脑脊液 OXA 上调、GABA-b 下调，能改善脑内促醒微环境，为神经环路修复与意识功能恢复提供了重要的生化基础，但其具体因果路径仍有待后续基础研究进一步验证。

综上所述，taVNS 联合 40 Hz 听觉 γ 节律振荡治疗可显著改善脑损伤患者意识状态，提高意识水平，其促醒作用较单一 taVNS 治疗更显著。需要指出的是，本研究仍存在诸多局限，包括受时间限制未纳入足够样本量，同时也未对患者进行后续随访，其远期疗效尚不明确；此外，脑脊液中 OXA 及 GABA-b 含量变化与意识恢复间的因果关系仍需通过动物实验或更大样本的纵向研究加以验证。未来可通过扩大样本量、开展多中心对照研究、完善远期随访体系及深化相关基础机制研究，进一步探索该联合干预方案的作用机制并完善临床应用体系，为 pDoC 患者个体化精准促醒治疗提供更充足的循证依据。

利益冲突　所有作者声明不存在利益冲突

参 考 文 献

[1] 武伟敏,程云,何红,等.经颅电刺激在意识障碍中的应用及研究进展[J].中华物理医学与康复杂志,2025,47(8):764-768.DOI:10.3760/cma.j.cn421666-20250119-00058.

[2] 中国康复医学会意识障碍康复专业委员会.慢性意识障碍患者综合康复和无创神经调控促醒治疗中国专家共识[J].中国康复理论与实践,2025,31(12):1365-1375.DOI:10.3969/j.issn.1006-9771.2025.12.001.

[3] 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.DOI:10.3760/cma.j.issn.1001-2346.2019.05.001.

[4] 中国神经科学学会意识与意识障碍分会,中国康复医学会脑功能检测与调控康复专业委员会.经颅磁刺激治疗慢性意识障碍专家共识[J].中华神经医学杂志,2025,24(5):433-442.DOI:10.3760/cma.j.cn115354-20250312-00134.

[5] Adaikkan C,Middleton SJ,Marco A,et al.Gamma entrainment binds higher-order brain regions and offers neuroprotection[J].Neuron,2019,102(5):929-943.DOI:10.1016/j.neuron.2019.04.011.

[6] 周一帆.经耳迷走神经电刺激治疗慢性意识障碍的神经康复机制研究[D].南昌大学,2024.DOI:10.27232/d.cnki.gnchu.2024.004044.

[7] 周朝生,吴超,许纲,等.γ 节律振荡对重症颅脑损伤昏迷患者的促醒作用[J].中华物理医学与康复杂志,2024,46(12):1109-1111.DOI:10.3760/cma.j.cn421666-20230809-00624.

[8] 沈抒.修订版昏迷恢复量表简介及临床研究进展[J].中华物理医学与康复杂志,2015,37(8):628-630.DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2015.08.022.

[9] 王婷,宋涛,陶希,等.P300 在慢性意识障碍患者意识水平评估中的应用价值分析[J].中华物理医学与康复杂志,2020,42(10):894-896.DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2020.10.007.

[10] 夏俊,党圆圆,王俊,等.听觉失匹配负波对慢性意识障碍患者脑功能的评估作用分析[J].中华神经医学杂志,2019,18(7):5-8.DOI:10.3760/cma.j.issn.1671-8925.2019.07.012.

[11] 郭春兰,张冬云,马江,等.经皮耳迷走神经刺激治疗脑卒中后上肢功能障碍的临床研究进展[J].中华物理医学与康复杂志,2025,47(6):561-565.DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2024.02.018.

[12] Badran BW,Dowdle LT,Mithoefer OJ,et al.Neurophysiologic effects of transcutaneous auricular vagus nerve stimulation(taVNS) via electrical stimulation of the tragus:A concurrent taVNS/fMRI study and review[J].Brain Stimul,2018,11:492-500.DOI:10.1016/j.brs.2017.12.009.

[13] Frangos E,Ellrich J,Komisaruk BR.Non-invasive access to the vagus nerve central projections via electrical stimulation of the external ear:fMRI evidence in humans[J].Brain Stimul,2015,8(3):624-636.DOI:10.1016/j.brs.2014.11.018.

[14] Yakunina N,Kim SS,Nam E.Optimization of transcutaneous vagus nerve stimulation using functional MRI[J].Neuromodulation,2017,20(3):290-300.DOI:10.1111/ner.12541.

[15] 朱琳,任钰,李冬,等,作业疗法联合经耳迷走神经刺激对脑卒中患者上肢运动功能及脑内多种神经递质功能的影响[J].临床和实验医学杂志,2021,20(10):1090-1094.DOI:10.3969/j.issn.1671-4695.2021.10.023.

[16] Zhao JJ,Wang ZH,Zhang YJ,et al.The mechanisms through which auricular vagus nerve stimulation protects against cerebral ischemia/reperfusion injury[J].Neural Regen Res,2022,17(3):594-600.DOI:10.4103/1673-5374.320992.

[17] Manta S,El Mansari M,Debonnel G,et al.Electrophysiological and neurochemical effects of long-term vagus nerve stimulation on the rat monoaminergic systems[J].Int J Neuropsychopharmacol,2013,16(2):459-470.DOI:10.1017/S1461145712000387.

[18] Farrand AQ,Helke KL,Gregory RA,et al.Vagus nerve stimulation improves locomotion and neuronal populations in a model of Parkinson's disease[J].Brain Stimul,2017,10(6):1045-1054.DOI:10.1016/j.brs.2017.08.008.

[19] Keute M,Ruhnau P,Heinze HJ,et al.Behavioral and electrophysiological evidence for GABAergic modulation through transcutaneous vagus nerve stimulation[J].Clin Neurophysiol,2018,129(9):1789-1795.DOI:10.1016/j.clinph.2018.05.026.

[20] Struber D,Herrmann CS.Modulation of gamma oscillations as a possible therapeutic tool for neuropsychiatric diseases:a review and perspective[J].Int J Psychophysiol,2020,152:15-25.DOI:10.1016/j.ijpsycho.2020.03.003.

[21] Martorell AJ,Paulson AL,Suk H,et al.Multi-sensory gamma stimulation ameliorates Alzheimer's-associated pathology and improves cognition[J].Cell,2019,177(2):256-271.DOI:10.1016/j.cell.2019.02.014.

[22] 董艺,谭浩,陶希,等.慢性意识障碍患者昏迷恢复量表与事件相关电位的相关性分析[J].中国康复医学杂志,2024,39(5):663-668.DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2024.05.008.

[23] Xu L,Ge QQ,Lu HZ,et al.Cerebrospinal fluid metabolite alterations in patients with different etiologies,diagnoses,and prognoses of disorders of consciousness[J].Brain Behav,2023,13:e3070.DOI:10.1002/brb3.3070.

(修回日期:2026-08-18)
(本文编辑:易 浩)