

意识障碍治疗方法的研究进展

李冬霞 万力 陈妙玲 龙建军 王玉龙

深圳大学第一附属医院,深圳 518035

通信作者:王玉龙,ylwang66@126.com

【摘要】 意识障碍的治疗方法主要包括药物和非药物治疗,但目前临床上仍然没有关于意识障碍的治疗指南。本文就药物治疗、康复物理治疗以及神经调制技术对已有的治疗方法进行阐述,以期意识障碍患者寻找有效的治疗方法,并为科研提供新的研究方向。

【关键词】 意识障碍; 药物治疗; 感官刺激; 神经调制技术

基金项目:深圳市三名工程“南京医科大学励建安团队”资助项目(SZSM201512011);深圳第二人民医院临床研究项目(20193357020)

Funding: Shenzhen's Sanming Project "Nanjing Medical University Li Jian'an Team" Supporting Project (szsm20101512011); Clinical Research Project of Shenzhen Second People's Hospital (20193357020)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2021.03.019

目前,针对意识障碍(disorder of consciousness,DOC)的治疗尚缺乏特别有效的方法。有研究将胺类和 γ -氨基丁酸(γ -aminobutyric acid, GABA)能药物以及神经调节技术应用于DOC的治疗,但疗效一般^[1],且临床上也没有足够的证据支持这些方法对DOC的疗效。本研究从药物治疗、康复物理治疗和神经调节技术以及其他方面对目前已有的DOC干预措施进行总结,旨在为DOC患者寻找有效的治疗方法,并为科研提供新的方向。

DOC 的药物治疗

严重脑损伤多可能损害患者的GABA能系统和多巴胺能系统^[1]。而这两者是调节唤醒、注意力和运动功能的关键神经递质系统^[2]。目前,国际上已逐渐形成“康复药理学”的理念^[3],作用于GABA能系统的药物和多巴胺药物也越来越引起人们的关注。

GABA系统的药物包括唑吡坦和巴氯芬等。唑吡坦是一种具有催眠特性的选择性 ω -1亚型GABA激动剂,可显著改善DOC患者行为反应的一致性和复杂性^[2]。少数DOC患者在服药后可出现语言、警觉性和运动方面的改善^[4]。然而,只有5~7%的患者在给药后其认知功能得到改善^[5]。巴氯芬是中枢神经系统GABA(B)受体的激动剂,它主要作用于脊髓后角,小剂量鞘内注射巴氯芬除了缓解痉挛外,还可以提高DOC患者的意识水平。目前的研究结果支持伴有痉挛的DOC患者作为植入巴氯芬泵的对象^[6]。

多巴胺药物包括金刚烷胺、左旋多巴等。金刚烷胺是最近美国医学实践指南中推荐的,唯一一种治疗脑损伤后4~16周无反应觉醒综合征(unresponsive wakefulness syndrome, UWS)和最小意识状态(minimally consciousness state, MCS)患者的药物^[7]。Giacino等^[8]的研究结果显示,DOC患者184例在4周金刚烷胺干预后,其意识障碍的恢复明显加快,并在干预结束后仍然保持效果。左旋多巴是神经递质多巴胺、去甲肾上腺素和肾上腺素的前体,常与卡比多巴联合使用。多巴胺能通路选择

性受损的患者似乎对左旋多巴特别敏感^[1]。阿扑吗啡是多巴胺受体D1和D2类的一种有效的直接作用激动剂,它可直接作用于多巴胺受体,激活目标神经元^[9]。

药物的使用可使DOC患者的神经系统发生积极的变化,这在许多病例中得到证实。然而,由于受试者纳入和治疗方案的差异、缺乏严格的对照实验研究等,很难确定药物的疗效,也很难解释患者的恢复是药物的作用还是自然恢复的结果。同时药物长期的治疗效果目前尚未明确。

DOC 的物理康复治疗

康复训练对DOC患者的促醒及其并发症的防治有很重要的作用,如呼吸训练、关节活动度的训练等。在常规康复治疗的基础上,新的物理治疗技术也在不断地发展。

一、感官刺激

Rosenzweig等^[10]引入丰富环境来研究环境对大脑和行为的影响,结果表明,通过改变环境刺激的质量和强度可以引起大脑的形态和生理学的变化。一项对脑外伤(trumatic brain injury, TBI)患者15例进行听觉刺激的研究表明,熟悉的声音和语言刺激可以提高患者的觉醒程度和意识^[11]。这提示感官刺激在神经康复中有着重要的作用。

音乐疗法作为感官刺激方法的一种,可提供更好的听觉刺激,可能涉及支持意识的关键领域。与噪音等“非音乐”的听觉刺激相比,音乐可以增强DOC患者的唤醒程度和注意力^[12]。神经影像学结果显示,在偏好的音乐刺激下,DOC患者的听觉网络和其他功能网络的连接更加广泛^[13]。

相对于单一的感官刺激,多感官刺激疗法是一种将躯体感觉和特殊感觉相结合的多重刺激方法,其可改善患者大脑上行网状激活系统(ascending reticular activating system, ARAS)和皮质神经元活动的水平,目前已运用于较多疾病(如脑卒中、痴呆等)^[14-15]。有研究发现,DOC患者接受多感官刺激治疗后的昏迷恢复量表(coma recovery scale-revised, CRS-R)评分和脑电图结果明显优于对照组^[16],该研究结果提示,多感官刺激对DOC

患者的有一定的治疗价值。

二、其它物理治疗技术

近年来新兴技术被不断应用于康复领域,如体外反搏(external counterpulsation,ECP)和康复机器人训练。ECP 是一种通过增加舒张期的血流来改善器官灌注的无创干预方法,可促进内皮功能的改善、侧肢循环的建立以及外周效应,对缺血性脑卒中患者神经功能的缺损有一定的改善作用^[17]。一项研究发现,早期 ECP 治疗可有效地提高重症脑功能障碍患者的格拉斯哥昏迷量表评分(Glasgow Coma Score,GCS),有利于其促醒和运动功能的恢复^[18]。康复机器人也是近年来发展较为迅速的康复辅助治疗方法之一,目前已用于脑卒中、脊髓损伤以及其它原因所致的功能障碍等。Frazzitta 等^[19]的研究发现,用倾斜台和机器人结合的方法可以改善 DOC 患者的 CRS-R 评分。而另外一项研究也表明,机器人辅助的步行训练是一种可运用于 DOC 患者的安全、可行的治疗方法^[20]。

神经调节技术在 DOC 患者康复治疗中的应用

神经调节作为一种非药理学治疗的手段,是很有发展前景的领域。目前的神经调节技术包括侵入性神经刺激技术和非侵入性神经刺激技术。

一、侵入性神经刺激技术

1. 深部脑刺激:深部脑刺激(deep brain stimulation,DBS)已被证明可改善 DOC 患者的意识状态。该技术将脉冲发生器植入目标区域(主要在中央丘脑),通过电脉冲达到刺激局部的作用,激活具有调节唤醒和注意力等作用的神经回路。同时,DBS 理论上可以上调损伤后处于低激发状态的未受损神经元的功能^[2]。Schiff 等^[21]在 MCS 患者中央丘脑区进行 DBS 干预,发现患者特定的认知行为和肢体控制等方面的功能得到改善。目前,关于该技术的安全性、有效性以及伦理方面的问题还需要进一步讨论。

2. 脊髓刺激:脊髓刺激(spinal cord stimulation,SCS)是在硬膜外(C2~C4 处)植入电极,根据参数的选择(频率和振幅)对脊髓产生不同的刺激模式,以兴奋或抑制的方式调节神经元的兴奋性和放电率^[22],从而对网状结构的激活和丘脑皮质网络的形成产生一定的调控作用^[23]。有研究显示,33.3%的植物状态(vegetative state,VS)患者和 70%的 MCS 患者在 SCS 干预后其临床症状明显改善^[24]。与 DBS 相比,SCS 成本低,操作简单,侵入性也更低,对手术器械或患者的限制更少。未来的研究需要进一步确定 SCS 是否可以通过刺激诱导整体的生理变化。

3. 迷走神经刺激:迷走神经刺激(vagus nerve stimulation,VNS)可直接调节脑干活动,并通过孤束核到达中缝背核和丘脑,对网状结构、丘脑和前脑代谢有着积极的作用。VNS 还可通过增加神经元放电促进丘脑中去甲肾上腺素的释放^[25]。VNS 干预后,DOC 患者的高密度脑电图显示, θ 带(4 Hz~7 Hz)显著增加,前顶叶和基底节的活动也增多^[26]。以上研究表明,VNS 能够调节患者脑内大规模功能的连接,在 DOC 患者的治疗方面具有较大潜力。

二、非侵入性刺激技术

20 世纪 90 年代末,随着经颅电刺激(transcranial electrical stimulation,TES)和经颅磁刺激(transcranial magnetic stimulation,TMS)的出现,非侵入性脑刺激(non-invasive brain stimula-

tion,NIBS)得到了发展^[27]。

1. TMS:TMS 最早是 1985 年由 Barker 等^[28]报道,其在患者头部放置一个磁线圈,通过高密度电流的流动产生磁脉冲,从而改变皮质的兴奋性^[29]。重复经颅磁刺激(repetitive TMS,rTMS)可以改善 DOC 患者神经网络的功能连接性,产生神经调节作用^[30],这些长期效应被认为与通过调节谷氨酸和氨基酸平衡来改变突触可塑性以及非突触途径有关^[31]。rTMS 的刺激点主要位于初级运动皮质(M1)或背外侧前额叶皮质(DLPFC)。Paolo 等^[32]对 DOC 患者 6 例以 20 Hz 的 rTMS 刺激其运动皮质,发现患者的运动阈值和运动诱发电位的振幅发生变化。同时,rTMS 的效应在刺激后持续一段时间^[33]。目前,TMS 研究的样本量较小,常见参数(例如频率、持续时间、脉冲数等)使用的差异很大,使得 TMS 的治疗效果很难得出明确的结论。此外,TMS 技术不容易在床边实施,使得它在重症监护病房、疗养院甚至在家中 DOC 患者的治疗受限。

2. 经颅直流电刺激:经颅直流电刺激(transcranial direct current stimulation,tDCS)是一种常用的 TES 技术,其可通过一对电极向头部输送持续的弱电流(1~2 mA)来调节靶区的兴奋性^[34]。与 TMS 相似,tDCS 持续数分钟后即会产生由突触途径和其他非突触途径介导的后效应^[35-36],可有效地影响注意力、工作记忆和执行功能^[37]。左侧背外侧前额叶皮质(dorsolateral prefrontal cortex,DLPFC)是 DOC 患者主要的调节部位^[38],其可通过远距离刺激来调节广泛脑网络中的活动。一项研究发现,43% MCS 患者和 8% VS/UWS 患者在左侧 DLPFC 进行 tDCS 干预后显示出意识的改善。该结果提示,tDCS 对 MCS 的干预效果更好^[39]。与 rTMS 相比,tDCS 的价格更低,侵入性也更低,更易于使用和重复治疗。因此,无论是住院还是在家的患者,tDCS 可能更适合 DOC 患者。

3. 经颅交流电刺激:经颅交流电刺激(transcranial alternating current stimulation,tACS)是通过放置在头部的电极向头部目标区域输送正弦电流,诱发潜在的振荡活动并同步大范围神经网络^[40]。tACS 可以提高工作记忆、视觉处理、运动学习的能力^[41]。Naro 等^[42]的研究结果显示,tACS 可以特异性地调节 MCS 患者和部分 UWS 患者皮质的有效连通性和兴奋性。tACS 诱导的生理和行为变化与刺激模式也有关,包括刺激的频率和持续时间等。未来需要将 tACS 和 EEG 等评估工具结合起来进一步阐述其作用机制。

4. 正中神经电刺激:正中神经刺激(median nerve stimulation,MNS)作为一种安全、便宜、无创的刺激疗法,现已广泛应用于 DOC 患者的神经康复^[43]。有研究发现,MNS 可以提高患者的 GCS 评分,改善脑血流量,有良好的促醒效果,且与左正中神经相比,右正中神经对 DOC 患者的促醒效果更好^[44]。右正中神经是“中枢神经系统外周的入口”,可激活上行网状体激活系统(ascending reticular activating system,ARAS)^[45],同时还可营养神经,促进更多神经元的存活^[43]。MNS 主要用于急性亚急性的 DOC 患者^[45]。研究表明,此技术应用越晚,获得类似结果所需的持续时间越长^[43]。

在上述神经刺激技术中,侵入性调节技术主要与潜在的副作用有关,而非侵入性技术既无创且耐受性更好。像 VNS 这样的微创技术,可以在有效性和侵袭性之间进行较好的平衡,然而其治疗作用和机制尚需进一步明确。慢性 DOC 患者可能从

NIBS 获益,但目前的证据水平不足以支持 tDCS 和 rTMS 这两种技术应用于 DOC 患者^[46]。

三、其他神经调节技术

聚焦超声脉冲作为一种可能的替代方法,可对大脑目标区域进行无创、短暂且耐受性良好的兴奋或抑制性刺激^[47]。低强度聚焦超声脉冲可对深部脑核(如丘脑)产生直接的神经调节作用,从而改善 DOC 患者的意识状态^[48]。与 DBS 相似,聚焦超声脉冲能够直接刺激丘脑组织,同时与 tDCS 和 TMS 一样,它是一种无创的技术。聚焦超声脉冲的研究还有待进一步研究的探索,以排除其他因素对结果的干扰。

总结和展望

综上所述,金刚烷胺和 tDCS 在 DOC 治疗方面的证据是迄今为止最令人信服的。在未来的研究中,上述干预方法还需要在较大样本内进行系统的研究,综合运用神经影像学等评估方法来探究每种方法的作用机制,为 DOC 患者寻找最佳的治疗方案。

参 考 文 献

- [1] Ciurleo R, Bramanti P, Salvatore Calabrò RS. Pharmacotherapy for disorders of consciousness: are 'awakening' drugs really a possibility [J]? *Drug*, 2013, 73 (17): 1849-1862. DOI: 10.1007/s40265-013-0138-8.
- [2] Giacino JT, Fins JJ, Laureys S, et al. Disorders of consciousness after acquired brain injury: the state of the science [J]. *Nat Rev Neurol*, 2014, 10(2): 99-114. DOI: 10.1038/nrneurol.2013.279.
- [3] Cossu G. Therapeutic options to enhance coma arousal after traumatic brain injury: state of the art of current treatments to improve coma recovery [J]. *Br J Neurosurg*, 2013, 28(2): 187-198. DOI: 10.3109/02688697.2013.841845.
- [4] Williams ST, Conte MM, Goldfine AM, et al. Common resting brain dynamics indicate a possible mechanism underlying zolpidem response in severe brain injury [J]. *Elife*, 2013, 2: e01157-e01157. DOI: 10.7554/eLife.01157.
- [5] Sibaei A. P 54 the role of pharmacological treatments in recovery of cognitive functions in patients with disorders of consciousness: a single case study [J]. *J Clin Neurophysiol*, 2017, 128(10): 356-362. DOI: 10.1016/j.clinph.2017.06.132.
- [6] Margetis K, Korfias SI, Gatzonis S, et al. Intrathecal baclofen associated with improvement of consciousness disorders in spasticity patients [J]. *Neuromodulation*, 2013, 17(7): 699-704. DOI: 10.1111/ner.12147.
- [7] Giacino JT, Whyte J, Bagiella E, et al. Placebo-controlled trial of amantadine for severe traumatic brain injury [J]. *N Engl J Med*, 2012, 366(9): 819-826. DOI: 10.1056/NEJMoa1102609.
- [8] Giacino JT, Katz DI, Schiff ND, et al. Practice guideline update recommendations summary: disorders of consciousness: report of the guideline development, dissemination, and implementation subcommittee of the American academy of neurology; the American Congress of Rehabilitation Medicine, and the National Institute on Disability, Independent Living, and Rehabilitation Research [J]. *Arch Phys Med Rehabil*, 2018, 99(9): 1699-1709. DOI: 10.1016/j.apmr.2018.07.001.
- [9] Ribarić S. The Pharmacological properties and therapeutic use of apomorphine [J]. *Molecules*, 2012, 17(5): 5289-5309. DOI: 10.3390/molecules17055289.
- [10] Rosenzweig MR. Environmental complexity, cerebral change, and behavior [J]. *Am Psychol*, 1966, 21(4): 321-332. DOI: 10.1037/h0023555.
- [11] Pape T. Poster 81 placebo controlled trial of familiar auditory sensory training for acute severe traumatic brain injury [J]. *Neurorehabil Neural Repair*, 2015, 29(6): 537-547. DOI: 10.1177/1545968314554626.
- [12] Perrin F, Castro M, Tillmann B, et al. Promoting the use of personally relevant stimuli for investigating patients with disorders of consciousness [J]. *Front Psychol*, 2015, 6: 1102. DOI: 10.3389/fpsyg.2015.01102.
- [13] Heine L, Tillmann B, Hauet M, et al. Effects of preference and sensory modality on behavioral reaction in patients with disorders of consciousness [J]. *Brain Inj*, 2017, 31(10): 1307-1311. DOI: 10.1080/02699052.2017.1306108.
- [14] Johansson B. Multisensory stimulation in stroke rehabilitation [J]. *Front Hum Neurosci*, 2012, 6: 60. DOI: 10.3389/fnhum.2012.00060.
- [15] Sánchez A, Maseda A, Pilar Marante-Moar M, et al. Comparing the effects of multisensory stimulation and individualized music sessions on elderly people with severe dementia: a randomized controlled trial [J]. *J Alzheimers Dis*, 2016, 52(1): 303-315. DOI: 10.3233/JAD-151150.
- [16] 徐琳峰, 叶祥明, 石君杰, 等. 多感觉刺激疗法对颅脑损伤意识障碍的临床研究 [J]. *全科医学临床与教育*, 2014, 12(5): 531-533. DOI: 10.13558/j.cnki.issn1672-3686.2014.05.016.
- [17] Xiong L, Lin W, Han J, et al. Enhancing cerebral perfusion with external counterpulsation after ischaemic stroke: how long does it last [J]? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2016, 87(5): 531-536. DOI: 10.1136/jnnp-2014-309842.
- [18] 唐亮, 戴燕琼, 陈丽, 等. 体外反搏治疗急性重症病毒性脑炎的临床疗效观察 [J]. *现代生物医学进展*, 2019, 19(8): 1463-1466. DOI: 10.13241/j.cnki.pmb.2019.08.014.
- [19] 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.
- [20] Williams K, Christenbury J, Niemeier JP, et al. Is robotic gait training feasible in adults with disorders of consciousness [J]? *J Head Trauma Rehabil*, 2020, 35(3): 266-270. DOI: 10.1097/HTR.0000000000000523.
- [21] Schiff ND, Giacino JT, Kalmar K, et al. Behavioural improvements with thalamic stimulation after severe traumatic brain injury [J]. *Nature*, 2007, 448(7153): 600-603. DOI: 10.1038/nature06041.
- [22] Bai Y, Xia X, Li X, et al. Spinal cord stimulation modulates frontal delta and gamma in patients of minimally consciousness state [J]. *Neuroscience*, 2017, 346: 247-254. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2017.01.036.
- [23] Liang Z, Li J, Xia X, et al. Long-range temporal correlations of patients in minimally conscious state modulated by spinal cord stimulation [J]. *Front Physiol*, 2018, 9: 1511-1511. DOI: 10.3389/fphys.2018.01511.
- [24] Zhang Y, Yang Y, Si J, et al. Influence of inter-stimulus interval of

- spinal cord stimulation in patients with disorders of consciousness: a preliminary functional near-infrared spectroscopy study [J]. *Neuroimage Clin*, 2018, 17: 1-9. DOI:10.1016/j.nicl.2017.09.017.
- [25] Dorr AE, Debonnel G. Effect of vagus nerve stimulation on serotonergic and noradrenergic transmission[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2006, 318(2): 890-898. DOI:10.1124/jpet.106.104166.
- [26] Corazzol M, Lio G, Lefevre A, et al. Restoring consciousness with vagus nerve stimulation[J]. *Curr Biol*, 2017, 27(18): R994-R996. DOI: 10.1016/j.cub.2017.07.060.
- [27] Merton PA, Morton HB. Stimulation of the cerebral cortex in the intact human subject[J]. *Nature*, 1980, 285(5762): 227. DOI: 10.1038/285227a0.
- [28] Barker AT, Ri J, Freeston IL. Noninvasive magnetic stimulation of the human motor cortex[J]. *Lancet*, 1985(8437): 1106-1107. DOI:10.1016/s0140-6736(85)92413-4.
- [29] Valero-Cabre A, Amengual JL, Stengel C, et al. Transcranial magnetic stimulation in basic and clinical neuroscience: a comprehensive review of fundamental principles and novel insights[J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2017, 83: 381-404. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2017.10.006.
- [30] Liu X, Meng F, Gao J, et al. Behavioral and resting state functional connectivity effects of high frequency rTMS on disorders of consciousness: a sham-controlled study[J]. *Front Neurol*, 2018, 9: 982. DOI: 10.3389/fneur.2018.00982.
- [31] Bourdillon P, Hermann B, Sitt JD, et al. Electromagnetic brain stimulation in patients with disorders of consciousness[J]. *Front Neurosci*, 2019, 13: 223. DOI:10.3389/fnins.2019.00223.
- [32] Manganotti P, Formaggio E, Storti SF, et al. Effect of high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation on brain excitability in severely brain-injured patients in minimally conscious or vegetative state [J]. *Brain Stimul*, 2013, 6(6): 913-921. DOI:10.1016/j.brs.2013.06.006.
- [33] Lefaucheur JP, Andre-Obadia N, Antal A, et al. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS)[J]. *Clin Neurophysiol*, 2014, 125(11): 2150-2206. DOI:10.1016/j.clinph.2014.05.021.
- [34] Jamil A, Batsikadze G, Kuo HI, et al. Systematic evaluation of the impact of stimulation intensity on neuroplastic after-effects induced by transcranial direct current stimulation[J]. *J Physiol*, 2017, 595(4): 1273-1288. DOI: 10.1113/JP272738.
- [35] Kronberg G, Bridi M, Abel T, et al. Direct current stimulation modulates LTP and LTD: activity dependence and dendritic effects [J]. *Brain Stimul*, 2017, 10(1): 51-58. DOI: 10.1016/j.brs.2016.10.001.
- [36] Gellner AK, Reis J, Fritsch B. Glia: a neglected player in non-invasive direct current brain stimulation[J]. *Front Cell Neurosci*, 2016, 10: 188. DOI: 10.3389/fncel.2016.00188.
- [37] Cavinato M, Genna C, Formaggio E, et al. Behavioural and electrophysiological effects of tDCS to prefrontal cortex in patients with disorders of consciousness[J]. *Clin Neurophysiol*, 2019, 130(2): 231-238. DOI: 10.1016/j.clinph.2018.10.018.
- [38] Angelakis E, Evangelia L, Andreadis N, et al. Transcranial direct current stimulation effects in disorders of consciousness [J]. *Arch Phys Med Rehabil*, 2013, 95(2): 283-289. DOI: 10.1016/j.apmr.2013.09.002.
- [39] Thibaut A, Bruno MA, Ledoux D, et al. tDCS in patients with disorders of consciousness: sham-controlled randomized double-blind study [J]. *Neurology*, 2014, 82(13): 1112-1118. DOI: 10.1212/WNL.0000000000000260.
- [40] Tavakoli AV, Yun K. Transcranial alternating current stimulation (tACS) mechanisms and protocols [J]. *Front Cell Neurosci*, 2017, 11: 214. DOI: 10.3389/fncel.2017.00214.
- [41] Moliadze V, Sierau L, Lyzhko E, et al. After-effects of 10Hz tACS over the prefrontal cortex on phonological word decisions [J]. *Brain Stimul*, 2019, 12(6): 1464-1474. DOI: 10.1016/j.brs.2019.06.021.
- [42] Naro A, Bramanti P, Leo A, et al. Transcranial alternating current stimulation in patients with chronic disorder of consciousness: a possible way to cut the diagnostic gordian knot [J]? *Brain Topogr*, 2016, 29(4): 623-644. DOI: 10.1007/s10548-016-0489-z.
- [43] Wu X, Zhang C, Feng J, et al. Right median nerve electrical stimulation for acute traumatic coma (the Asia Coma Electrical Stimulation trial): study protocol for a randomised controlled trial [J]. *Trials*, 2017, 18(1): 311-311. DOI:10.1186/s13063-017-2045-x.
- [44] 杨春生, 陈祚, 王宝兰. 正中神经电刺激治疗意识障碍患者有效性的 Meta 分析 [J]. *中国康复*, 2016, 31(02): 134-137. DOI:10.3870/zgkf.2016.02.017.
- [45] Guerra A, Costantini EM, Maatta S, et al. Disorders of consciousness and electrophysiological treatment strategies: a review of the literature and new perspectives [J]. *Curr Pharm Des*, 2014, 20(26): 4248-4267. DOI: 10.2174/13816128113196660648.
- [46] Lefaucheur JP, Antal A, Ayache S, et al. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of transcranial direct current stimulation (tDCS) [J]. *Clin Neurophysiol*, 2016, 128(1): 56-92. DOI: 10.1016/j.clinph.2016.10.087.
- [47] Schnakers C, Monti MM. Disorders of consciousness after severe brain injury: therapeutic options [J]. *Curr Opin Neurol*, 2017, 30(6): 573-579. DOI: 10.1097/WCO.0000000000000495.
- [48] Monti M, Schnakers C, Korb AS, et al. Non-invasive ultrasonic thalamic stimulation in disorders of consciousness after severe brain injury: a first-in-man report [J]. *Brain Stimul*, 2016, 9(6): 940-941. DOI: 10.1016/j.brs.2016.07.008.

(修回日期:2020-12-12)

(本文编辑:阮仕衡)