

# 高频 rTMS、脑仿生电及其序贯治疗脑外伤持续植物状态患者的临床观察

章良翔,倪莹莹,邓丽霞,吕晓,赵春梅,马梦良,邱承尧,黎肖弟,黄丛萍

**【摘要】** 目的:观察高频重复经颅磁刺激(rTMS)、脑仿生电刺激及其序贯治疗脑外伤持续植物状态(PVS)患者的临床疗效。方法:入组的脑外伤 PVS 患者予常规药物及康复治疗,并随机分为 3 组:rTMS 组(24 例),予高频 rTMS 治疗;脑仿生电组(23 例),予脑仿生电治疗;rTMS 与脑仿生电联合组(简称联合组,26 例),先高频 rTMS 治疗后立即给脑仿生电刺激治疗。分别在治疗前、治疗 6 周后应用昏迷恢复量表修订版(CRS-R)评估患者意识状态,查脑电图(EEG)、脑干听觉诱发电位(BAEP)、体感诱发电位(SEP)。结果:治疗 4 周后,3 组 CRS-R 评分较治疗前均有明显提高(均  $P < 0.05$ ),联合组 CRS-R 评分均高于脑仿生电组、rTMS 组(均  $P < 0.05$ )。治疗后,3 组患者 EEG、BEAP、SEP 分级整体均较治疗前明显改善(均  $P < 0.05$ ),联合组较脑仿生电组、rTMS 组明显改善( $P < 0.05$ )。治疗后,3 组患者 BEAP、SEP 潜伏期较治疗前均有显著降低( $P < 0.05$ ),联合组 BEAP、SEP 潜伏期均低于脑仿生电组、rTMS 组( $P < 0.05$ )。结论:高频 rTMS、脑仿生电刺激治疗均可以有效改善脑外伤 PVS 患者的意识及其脑电生理,且二者序贯治疗的效果优于单一治疗。

**【关键词】** 重复经颅磁刺激;脑仿生电刺激;持续植物状态;临床观察

**【中图分类号】** R49;R651.15 **【DOI】** 10.3870/zgkf.2021.01.005

**Clinical observation of high-frequency rTMS and biomimetic electroencephalography in the sequential treatment of patients with persistent vegetative state of brain injury** Zhang Liangxiang, Ni Yingying, Deng Lixia, et al. Department of Neurological Rehabilitation, Guangdong "999" Brain Hospital, Guangzhou 510000, China

**【Abstract】 Objective:** To investigate the clinical effect and mechanism of the sequential treatment of high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) and brain biomimetic electrical stimulation for the patients with persistent vegetative state (PVS) after brain injury. **Methods:** Patients with PVS after brain injury were given conventional treatment and randomly divided into three groups: rTMS group (24 cases) was treated by high-frequency rTMS; brain biomimetic electrical stimulation group (23 cases) was treated by brain biomimetic electrical stimulation; the combined group (26 cases) was given rTMS combined with brain biomimetic electrical stimulation sequentially. Before and after 6 weeks of treatment, the CRS-R efficacy rating scale was used to evaluate the consciousness of all the patients; the changes of EEG, brainstem auditory evoked potential (BAEP) and somatosensory evoked potential (SEP) were recorded and compared. **Results:** After treatment of 4 weeks, CRS-R scores, the EEG, BEAP and SEP levels in the three groups were improved significantly ( $P < 0.05$ ), more significantly in the combined group than in the brain biomimetic electrical stimulation group or rTMS group ( $P < 0.05$ ). All waves of BEAP, SEP in the three groups were decreased significantly ( $P < 0.05$ ), more significantly in the combined group than in the brain biomimetic electrical stimulation group or rTMS group ( $P < 0.05$ ). **Conclusion:** High-frequency rTMS or brain biomimetic electrical stimulation can improve the consciousness and brain electrophysiology of PVS patients after brain injury, and the sequential treatment was significantly superior to the single treatment.

**【Key words】** repetitive transcranial magnetic stimulation; brain biomimetic electrical stimulation; persistent vegetative state; clinical observation

随着重症医学的发展,严重颅脑外伤患者的存活率得到提高,其中一部分幸存的患者从重度昏迷转归

到植物状态。目前对脑外伤持续植物状态(Persistent Vegetative State, PVS)的促醒手段虽多,但治疗难度较大,仍没有标准的治疗方法。非侵入性脑刺激是临床应用中相对可接受的治疗方法<sup>[1]</sup>,如重复经颅磁刺激(Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation, rTMS)、脑电仿生电刺激(又称为小脑顶核电刺激)、正中神经电刺激和经颅直流电刺激等。我们前期的研究已

项目基金:广东省医学科学技术研究基金项目(B2017092)

收稿日期:2020-03-20

作者单位:广东三九脑科医院神经康复科,广州 510510

作者简介:章良翔(1986-),男,主治医师,主要从事意识障碍促醒、运动康复方面的研究。

通讯作者:倪莹莹,490675079@qq.com

证明脑仿生电刺激可提高 PVS 患者促醒率<sup>[2-3]</sup>, 本研究拟观察 rTMS 与脑电仿生电刺激治疗脑外伤 PVS 患者的临床疗效, 比较序贯式二者联合治疗效果是否优于单一刺激治疗, 并探讨两者联合应用的作用机制。

## 1 资料与方法

1.1 一般资料 纳入 2017 年 7 月~2019 年 12 月在广东三九脑科医院植物状态促醒中心住院患者 73 例。纳入标准: 符合 PVS 诊断标准<sup>[4]</sup>; 病因为脑外伤, 颅内出血已完全吸收; 并发症控制良好; 年龄 18~60 岁。排除标准: 右侧额部颅骨缺损; 癫痫发作史; 颅内金属植入物; 心脏纤颤史或体内植入式电子装置; 一般情况极差, 合并严重的心、肝、肺、肾、恶性肿瘤等疾病; 头部皮肤破损或感染。所有患者家属对本次研究知情, 并签署知情同意书; 本研究经我院伦理委员会审核批准。将患者随机分为 3 组: rTMS 组 24 例、脑仿生电组 23 例、联合治疗组 26 例。3 组一般资料比较差异无统计学意义, 见表 1。

1.2 方法 除常规治疗外, rTMS 组给予高频 rTMS 治疗, 脑仿生电组予脑仿生电治疗, 联合组先高频 rTMS 治疗后立即给脑仿生电刺激治疗。

1.2.1 常规治疗 我院植物状态促醒中心协定的 PVS 综合促醒方案: 包括基础管理、药物(营养支持、维持电解质平衡、改善循环、营养神经等)、高压氧、个性化情景综合促醒、常规康复治疗(针灸、运动疗法等等)。

1.2.2 高频重复经颅磁刺激(rTMS)治疗 采用经颅刺激治疗仪(MagPro-25 型, Tonica 公司)测定运动阈值(Motor Threshold, MT); 治疗前患者取平躺舒适卧位, 表面电极置于酒精擦拭后的对侧拇展肌上(两电极间距>2cm), “8”字形线圈刺激头皮拇指相对应的 M1 区(大脑皮质运动区), 适当调整刺激部位、刺激强度至出现清晰的运动诱发电位波形, 在连续 10 次刺激中, 至少出现 5 次波幅>50 $\mu$ V 时的刺激强度, 即 MT。若患者未测出相应运动电位, 则采用 45% 最大输出强度作为治疗刺激强度。治疗参数: 相同治疗仪, 定位为右背外侧前额叶皮层(Dorsolateral Prefrontal Cortex, DLPFC), 80% MT, 刺激频率 20Hz, 刺激时间

2.5s, 间隔 25s, 刺激数为 50 脉冲/串 $\times$ 30 串, 脉冲总数 1500。23min/次, 1 次/d, 5d/周, 连续治疗 6 周。

1.2.3 脑电仿生电刺激治疗 采用脑电仿生电刺激仪(YS5002 型), 患者取舒适卧位, 局部皮肤予乙醇棉球清洁后, 将 2 个电极片紧贴于患者双侧耳背乳突处, 治疗模式选择“颅脑损伤疾病”; 在患者能承受的前提下(无疼痛不适的表现、心率增加上限为 20 次/min)下调主强、主频、辅强、辅频, 每连续刺激 90min。1 次/d, 5d/周, 连续治疗 6 周。

1.3 评定标准 治疗前后给予以下评定。①由 2 名医师应用昏迷恢复量表修订版(coma recovery scale-revised, CRS-R)评定患者意识状态(取平均值)<sup>[5]</sup>, CRS-R 量表由 6 个子量表组成: 听觉(0~4 分)、视觉(0~5 分)、运动(0~5 分)、言语(0~3 分)、交流(0~2 分)、唤醒度(0~3 分), 得分为 0~23 分, 共 23 分, 得分越高则表示意识越好。行脑电图(Electroencephalogram, EEG)、脑干听觉诱发(Brainstem Auditory Evoked Potential, BAEP)、体感诱发电位(Somatosensory Evoked Potential, SEP)检查记录其变化(BAEP、SEP 潜伏期取双侧均值)。②EEG 检测: 脑电图仪(EEG-1200C 型, 日本光电), 按国际 10-20 系统电极放置法放置头皮电极, 作单极、双极导联常规描记, 患者不能配合作过度换气试验。EEG 根据 Young 分级标准<sup>[6]</sup>分级: I 级为  $\delta\sim\theta$  多于记录的 50%(没有  $\theta$  昏迷); II 级为三相波; III 级为爆发-抑制; IV 级为  $\alpha$  昏迷、 $\theta$  昏迷或纺锤昏迷(无反应); V 级为癫痫样活动(不在爆发-抑制图形内); VI 级为抑制。③BAEP 检测: 肌电诱发电位仪(MEB-9402C 型, 日本光电), 双耳予刺激强度为听阈以上 100dB 的短声刺激, 叠加 2000 次, 分析时长 10ms, 每耳重复>2 次。根据 Greenberg 标准分级<sup>[7]</sup>: I 级为基本正常; II 级为 I~V 波清晰可辨, 但潜伏期延长、波幅下降; III 级为 I 波潜伏期和波幅正常, 余各波部分存在或呈分化不清的正相波; IV 级为波形难以分辨或仅见 I 波存在。④SEP 检测: 肌电诱发电位仪同上, 记录电极采用国际标准 10-20 系统导联法安放于 C3 点、C4 点; 参考电极为 Fz 点; 刺激电极置于腕内侧横纹上 2~3cm 处, 以 20mA 强度方波脉

表 1 3 组病例一般资料比较

组别	n	性别(例)		年龄(岁, $\bar{x}\pm s$ )	病程(例, $\bar{x}\pm s$ )	手术史(例)		病因(例)		
		男	女			有	无	弥漫性轴索损伤	脑挫裂伤	脑干损伤
rTMS 组	26	11	13	38.25 $\pm$ 12.80	64.58 $\pm$ 31.61	22	2	8	11	5
脑仿生电组	26	9	14	43.22 $\pm$ 11.43	68.35 $\pm$ 35.40	22	1	9	8	6
联合组	26	14	12	40.35 $\pm$ 11.44	68.00 $\pm$ 34.88	24	2	11	10	5
$\chi^2/F$		1.070		1.030	0.090	0.337		0.926		
P		0.586		0.362	0.914	0.845		0.921		

冲同时刺激双侧正中神经、胫神经;带通滤波频率设为20~1000Hz,平均叠加200次。根据Greenberg标准分级<sup>[7]</sup>:I级为基本正常;II级为N20分化尚可,潜伏期延长,波幅降低;III级为N20分化不佳,但可辨认;IV级为各波均消失或N20消失。

1.4 统计学方法 采用SPSS 21.0统计学软件进行统计分析,计数资料采用 $\chi^2$ 检验;计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示;3组患者性别、手术史、病组间比较采用 $\chi^2$ 检验,年龄、病程组间比较采用单因素方差分析;治疗前后3组患者CRS-R评分、BAEP和SEP潜伏期;组内比较采用配对t检验;组间比较采用方差分析,各组在不同时间点的指标进行事后检验采用LSD法,检验水准 $\alpha=0.05$ 。 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

## 2 结果

2.1 3组治疗前后CRS-R评分比较 治疗后,3组CRS-R评分均较组内治疗前明显提高(均 $P<0.05$ ),联合组CRS-R评分高于脑仿生电组、rTMS组( $P<0.05$ ),脑仿生电组和rTMS组组间差异无统计学意义。见表2。

2.2 3组治疗前后EEG、BEAP、SEP分级的比较 治疗前,3组患者EEG、BEAP、SEP分级组间差异无统计学意义;治疗4周后,3组患者组内比较示EEG、BEAP、SEP分级整体均较治疗前明显改善(均 $P<$

0.05);脑仿生电组和rTMS组组间差异无统计学意义,但联合组较脑仿生电组、rTMS组明显改善( $P<0.05$ )。见表3~5。

表2 3组CRS-R评分比较 分,  $\bar{x} \pm s$

组别	治疗前	治疗后
rTMS组	4.63±1.01	7.75±3.37 <sup>a</sup>
脑仿生电组	4.26±1.32	7.65±2.90 <sup>a</sup>
联合组	4.42±1.03	10.12±2.64 <sup>ab</sup>

与治疗前比较,<sup>a</sup> $P<0.05$ ;与rTMS组、脑仿生电组同时点比较,<sup>b</sup> $P<0.05$

### 2.3 3组治疗前后BEAP及SEP各波潜伏期的比较

治疗前,3组患者BEAP、SEP潜伏期差异无统计学意义;治疗4周后,3组患者BEAP、SEP潜伏期较治疗前均有显著降低(均 $P<0.05$ ),联合组BEAP、SEP潜伏期均低于脑仿生电组、rTMS组(均 $P<0.05$ ),脑仿生电组与rTMS组之间差异无统计学意义。见表6~7。

## 3 讨论

近年发现,给予一定条件的干预可诱导受损脑细胞的神经元轴突发芽、再生,激活处于休眠状态的神经元,重建神经元间的联系,重塑信息的传导通路<sup>[8]</sup>。脑外伤PVS的皮层广泛严重损害,使高级神经功能受损,而脑干结构相对完好,这为意识的觉醒提供了一定的解剖基础。rTMS、脑仿生物电刺激是神经重症康复专家推荐意识障碍患者应用的康复技术<sup>[9]</sup>,临床

表3 3组患者治疗前后EEG分级比较

组别	治疗前						治疗后						$\chi^2$	P
	I级	II级	III级	IV级	V级	VI级	I级	II级	III级	IV级	V级	VI级		
rTMS组	0	0	2	3	5	14	0	2	3	5	10	4	9.922	0.042
脑仿生电组	0	0	1	2	10	10	0	1	6	6	4	6	10.143	0.038
联合组	0	1	2	5	5	13	3	4	12	4	2	1	23.625	0.000
$\chi^2$	6.845						23.66							
P	0.553						0.009							

表4 3组患者治疗前后BAEP分级比较

组别	治疗前				治疗后				$\chi^2$	P
	I级	II级	III级	IV级	I级	II级	III级	IV级		
rTMS组	0	2	9	13	2	5	13	4	8.778	0.032
脑仿生电组	0	5	6	12	1	7	12	3	8.733	0.033
联合组	0	6	11	9	7	14	4	1	28.171	0.000
$\chi^2$	4.002				17.403					
P	0.406				0.008					

表5 3组患者治疗前后SEP分级比较

组别	治疗前				治疗后				$\chi^2$	P
	I级	II级	III级	IV级	I级	II级	III级	IV级		
rTMS组	0	6	11	7	3	4	14	3	8.381	0.039
脑仿生电组	0	6	7	10	2	6	11	4	8.148	0.043
联合组	0	7	12	7	6	15	3	2	16.498	0.001
$\chi^2$	3.772				17.460					
P	0.438				0.008					

表 6 3 组患者治疗前后 BAEP 潜伏期比较

ms,  $\bar{x} \pm s$ 

组别	I 波潜伏期		V 波潜伏期		I~V 波间期	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
rTMS 组	2.06±0.29	1.86±0.25 <sup>a</sup>	6.47±0.38	5.62±0.51 <sup>a</sup>	5.24±0.41	4.59±0.45 <sup>a</sup>
脑仿生电组	2.18±0.26	1.91±0.29 <sup>a</sup>	6.67±0.22	5.93±0.37 <sup>a</sup>	5.45±0.44	4.90±0.42 <sup>a</sup>
联合组	2.06±0.23	1.68±0.21 <sup>ab</sup>	6.57±0.31	5.46±0.33 <sup>ab</sup>	5.39±0.38	4.43±0.45 <sup>ab</sup>

与组内治疗前比较,<sup>a</sup> $P<0.05$ ;与 rTMS 组、脑仿生电组同时时间点比较,<sup>b</sup> $P<0.05$ 

表 7 3 组患者治疗前后 SEP 潜伏期比较

ms,  $\bar{x} \pm s$ 

组别	P15 波潜伏期		N20 波潜伏期		P38 波潜伏期	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
rTMS 组	18.03±1.16	17.29±0.79 <sup>a</sup>	22.45±1.45	21.55±0.93 <sup>a</sup>	44.76±1.85	43.81±1.03 <sup>a</sup>
脑仿生电组	18.29±1.16	17.58±0.76 <sup>a</sup>	23.03±0.65	21.68±0.77 <sup>a</sup>	45.38±1.09	44.06±1.15 <sup>a</sup>
联合组	18.68±0.76	16.70±1.15 <sup>ab</sup>	22.83±0.68	20.70±1.55 <sup>ab</sup>	44.29±2.18	42.95±1.55 <sup>ab</sup>

与组内治疗前比较,<sup>a</sup> $P<0.05$ ;与 rTMS 组、脑仿生电组同时时间点比较,<sup>b</sup> $P<0.05$ 

上也证实两者对 PVS 患者有促醒作用。两者作用的靶点、通路不同,本研究发现对脑外伤 PVS 的促醒效果,两者的单一治疗均有效,且联合治疗效果优于单一治疗。

意识障碍患者 EEG 常以弥漫性  $\theta$  及  $\delta$  活动表现为主,可通过分析 EEG 主要的背景活动初步判断辨别植物状态、最小意识状态等意识状态<sup>[10]</sup>。BAEP 可反映脑干功能的损伤程度<sup>[11]</sup>,其中双侧 V 波可反映上行激活系统的功能状态<sup>[12]</sup>。SEP 的主波 N20 可反映大脑皮层、感觉传导通路的功能状况<sup>[13]</sup>。本研究中,rTMS 组、脑仿生电组 CRS-R 评分、EEG、SEP、BAEP 治疗后较治疗前有显著性改善,说明高频 rTMS、脑仿生电刺激单一刺激对改善脑外伤 PVS 患者意识状态及脑电生理,我们前期的课题研究也得出脑仿生电可改善 PVS 患者意识状态、脑电生理的结论<sup>[2-3]</sup>。有研究表明,应用高频 rTMS 治疗意识障碍患者可增加 EEG 图中  $\theta$ 、 $\alpha$ 、 $\delta$  波<sup>[14]</sup>,并改善 BEAP 中 V 波潜伏期、I~V 波间潜伏期<sup>[15]</sup>。rTMS 组、脑仿生电组经治疗后 EEG 背景活动、BAEP 的 V 波、SEP 的 N20 波的改善分别说明高频 rTMS 或脑仿生电均可使脑外伤 PVS 患者处于高度抑制状态的大脑皮层、脑干上行激活系统、皮层下传导通路在一定程度上得到改善。

大脑皮质及皮质下网络结构是维持意识水平的解剖基础,脑默认网络系统(Default Mode Network, DMN)、丘脑神经网络、网状上行激动系统等是维持觉醒的关键结构。大脑皮质及皮质下网络结构的损伤引起意识内容的丧失和/或网状上行系统的损伤使大脑皮质不能与外界进行信息交流<sup>[16]</sup>。本研究中 TMS 刺激点为 DLPFC, Louise 等<sup>[14]</sup>认为刺激右 DLPFC 可将磁刺激更直接地传递到注意网络、传递到脑干。rTMS 不仅可直接激活受刺激皮层的神经元,且可改善相应的脑功能网络,提高远隔脑区功能<sup>[17]</sup>。欧洲《重复经颅磁刺激(rTMS)治疗用途的循证指南:更新

(2014-2018 年)》中提及部分研究通过 rTMS 刺激意识障碍患者右 DLPFC 后意识改善<sup>[18]</sup>。

在本研究中,我们观察到高频 rTMS、脑仿生电刺激的序贯治疗对意识、脑电生理的改善明显优于单一刺激治疗,考虑两者具有一定的协同作用,我们推测其理论基础可能如下:①在“意识内容”、“觉醒”两个方面的协同作用。植物状态患者 DMN 和丘脑的功能连接有显著下降<sup>[19]</sup>,楔前叶/后扣带回功能连接也显著降低<sup>[20]</sup>。TMS 可激活许多不同皮质间的连接<sup>[21]</sup>,改善 DMN 连接以达到促醒的目的<sup>[22]</sup>。Lou 等<sup>[23]</sup>应用 TMS 治疗意识障碍患者可激发者前扣带/内侧前额叶、后扣带/内侧顶叶皮层至丘脑之间的连接,而这部分有反应的大脑皮层属于 DMN。脑仿生电刺激可通过小脑顶核(FN)刺激固有神经通路(FN-丘脑-纹状体系-大脑皮质或 FN-脑干网状结构-网状体系-大脑皮质<sup>[24]</sup>),小脑顶核受刺激后,通过脑干网状结构、纹状体影响大脑皮质血管的舒张中枢,引起局部脑血管扩张。DMN 与丘脑存在功能性连接<sup>[25]</sup>,DMN 受磁刺激后与丘脑间的功能连接增强(“意识内容”);脑仿生电通过刺激神经通路而影响脑干上行性网状激活系统(“觉醒”)。前者重建信息传导通路,后者激活觉醒意识通路,二者联合应用可能具有一定的“互补”作用。②两者联合形成更全面的通路。高频 rTMS 作用于皮质,右 DLPFC 与网状结构的联系紧密,刺激右 DLPFC 可将磁刺激传递到脑干<sup>[14]</sup>;脑仿生电作用于小脑顶核,经脑干网状结构、丘脑到达大脑皮质。两者的作用通路均通过丘脑、脑干,前者由上而下,后者由下至上,在结构上可能形成一个更全面的网络环路。③两者时序治疗,疗效叠加。rTMS 可通过直接调节意识障碍患者的脑电反应活动模式,存在一定的后续效应(20Hz rTMS 治疗意识障碍患者,6h 内 EEG 功率谱有显著变化,皮质激活持续长达 6h<sup>[26-27]</sup>),在此时效内即刻行脑仿生电治疗,增加脑血流,改善脑代

谢,调节上行网状激活系统神经兴奋性,强化 rTMS 效果,进一步提高疗效。

本研究证明,单纯给予高频 rTMS 或脑电仿生电刺激治疗脑外伤 PVS 患者均可以产生明显的临床效果,且二者序贯治疗的效果优于单一刺激治疗,此临床效果也得到了 EEG、SEP 及 BAEP 的验证,提示本研究采取的这种高频 rTMS 和脑电仿生电刺激序贯治疗组合可以在临床推广应用。同时,本研究尚存不足之处:一是观察样本的例数比较小,同时,因时间限制未能进行远期跟踪随访;二是考虑到 PVS 患者本身就属于意识障碍,不存在心理安慰作用,因此,在分组设计上,只保证 3 组常规治疗相同,并没有分别在 TMS 组和脑电仿生电刺激组给予安慰(假)刺激。

### 【参考文献】

- [1] Li Y, Luo X, Wan M, et al. The effectiveness of non-invasive brain stimulation on arousal and alertness in patients in coma or persistent vegetative state after traumatic brain injury: Protocol of systematic review and network meta-analysis [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2018, 97(37): e12321.
- [2] 倪莹莹, 邓丽霞, 邱承尧, 等. 脑电仿生电刺激对持续植物状态患者脑血流速度和脑代谢的影响[J]. *中国康复理论与实践*, 2015, 31(3): 303-306.
- [3] 倪莹莹, 邓丽霞, 章良翔, 等. 脑电仿生电刺激完骨、天柱、内关对持续植物状态患者脑干听觉及体感诱发电位的影响[J]. *康复学报*, 2015, 6(25): 3-8.
- [4] 《关于修订我国持续性植物状态(PVS)诊断和疗效标准》专家会议纪要[J]. *中华急诊医学杂志*, 2002, 11(4): 241.
- [5] Giacino JT, 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.
- [6] Young GB, McLachlan RS, Kreeft JH, et al. An electroencephalographic classification for coma[J]. *Can J Neurol Sci*, 1997, 24(4): 320-325.
- [7] Greenberg RP, Newlon PG, Hyatt MS, et al. Prognostic implications of early multimodality evoked potentials in severely head injured patients: A prospective study[J]. *J Neurosurg*, 1981, 55(2): 227-236.
- [8] Quillinan N, Herson PS, Traystman RJ. Neuropathophysiology of Brain Injury. *Anesthesiol Clin*, 2016, 34(3): 453-464.
- [9] 倪莹莹, 王首红, 宋为群, 等. 神经重症康复中国专家共识(中)[J]. *中国康复医学杂志*, 2018, 33(2): 130-136.
- [10] Estraneo A, Loreto V, Guarino I, et al. Standard EEG in diagnostic process of prolonged disorders of consciousness. [J]. *Clinical neurophysiology: official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 2016, 127(6): 2379-2385.
- [11] Kinney HC, Samuels MA. Neuropathy of the persistent vegetative state [J]. *J Neuropathol Exp Neurol*, 1994, 53(1): 548-594.
- [12] Ogura M, Naka D, Ozaki F. Extradural spinal cord stimulation therapy for prolonged coma after head trauma [J]. *The Society for Treatment of Coma*, 1995, 4(2): 179-185.
- [13] 李亚斌, 冯海霞, 王红霞, 等. 经颅直流电刺激结合镜像神经元康复训练对脑卒中患者上肢功能及体感诱发电位的影响[J]. *中国康复*, 2019, 34(4): 187-190.
- [14] Xia X, Liu Y, Bai Y, et al. Long-lasting repetitive transcranial magnetic stimulation modulates electroencephalography oscillation in patients with disorders of consciousness [J]. *Neuroreport*, 2017, 28(15): 1022-1029.
- [15] Louise-Bender PT, Rosenow J, Lewis G, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation-associated neurobehavioral gains during coma recovery [J]. *Brain Stimul*, 2009, 2(1): 22-35.
- [16] Vakil MT, Singh AK. A review of penetrating brain trauma: epidemiology, pathophysiology, imaging assessment, complications, and treatment [J]. *Emerg Radiol*, 2017, 24(3): 301-309.
- [17] Pierre N, Radek P, Adrian G, et al. Variability of behavioural responses to transcranial magnetic stimulation: Origins and predictors [J]. *Neuropsychologia*, 2015, 74: 137-144.
- [18] Lefaucheur JP, Aleman A, Baeken C, et al. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS): An update (2014-2018) [J]. *Clin Neurophysiol*, 2020, 131(2): 474-528.
- [19] He JH, Cui Y, Song M, et al. Decreased functional connectivity between the mediodorsal thalamus and default mode network in patients with disorders of consciousness [J]. *Acta Neurol Scand*, 2015, 131(3): 145-151.
- [20] Vanhaudenhuyse A, Noirhomme Q, Tshibanda LJ, et al. Default network connectivity reflects the level of consciousness in non-communicative brain-damaged patients [J]. *Brain*, 2010, 133 (Pt 1): 161-171.
- [21] Storm JF, Boly M, Casali AG, et al. Consciousness Regained: Disentangling Mechanisms, Brain Systems, and Behavioral Responses [J]. *J Neurosci*, 2017, 37(45): 10882-10893.
- [22] Threlkeld ZD, Bodien YG, Rosenthal ES, et al. Functional networks reemerge during recovery of consciousness after acute severe traumatic brain injury [J]. *Cortex*, 2018, 106: 299-308.
- [23] Lou HC, Gross J, Biermann-Ruben K, et al. Coherence in consciousness: paralimbic gamma synchrony of self-reference links conscious experiences [J]. *Hum Brain Mapp*, 2010, 31(2): 185-192.
- [24] Botez MI, Lveill J, Lambert R, et al. Single photon emission computed tomography (SPECT) in cerebellar disease; cerebello-cerebral disaschisis [J]. *Eur Neurol*, 1991, 31(6): 405-412.
- [25] Samantha IC, Dardo T, Nora DV. Structural and functional connectivity of the precuneus and thalamus to the default mode network [J]. *Human Brain Mapping*, 2017, 38(2): 938-956.
- [26] Piccione F, Cavinato M, Manganotti P, et al. Behavioral and neurophysiological effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on the minimally conscious state: a case study [J]. *Neurorehabil Neural Repair*, 2011, 25(1): 98-102.
- [27] 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.