

慢性意识障碍的神经调控外科治疗 中国专家共识(2018 年版)



扫一扫下载指南原文

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

通信作者:何江弘,解放军总医院第七医学中心神经外科,Email:he_jianghong@sina.cn;

张建国,首都医科大学附属北京天坛医院神经外科,Email:zjguo73@126.com

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-2346.2019.05.001

慢性意识障碍(disorders of consciousness, DoC)是指发病后连续昏迷超过 28 d 的一种病理状态。根据患者的意识水平, DoC 可分为植物状态(vegetative state, VS)和微意识状态(minimally conscious state, MCS)^[1]。其致病因素分为外伤和非外伤性两大类,外伤是导致 DoC 的首位病因,非外伤因素包括缺氧性脑病和卒中等^[2]。DoC 的发病机制目前仍不十分清楚。一般认为完整的上行网状激活系统-丘脑-皮质和皮质-皮质环路是意识存在的必要条件。由中央丘脑、额叶及枕叶皮质组成的神经环路在该网络中起到关键作用,严重的脑损伤影响该环路的调节功能,可导致患者出现严重而持续的意识障碍^[3]。DoC 患者的存活时间一般为 2~5 年,非外伤患者的生存期短于外伤患者,VS 患者的生存期短于 MCS 患者。外伤及 MCS 患者的预后明显好于非外伤及 VS 患者,但部分 MCS 患者会长期停滞于 MCS^[4]。

近年来,在药物和神经康复等领域开展了许多有益的治疗研究和尝试,其中以脑深部电刺激(deep brain stimulation, DBS)和脊髓电刺激(spinal cord stimulation, SCS)为代表的神经调控技术最受关注。其他如迷走神经电刺激(vagus nerve stimulation, VNS)、硬膜外皮质电刺激(extradural cortical stimulation, ECS)及巴氯芬泵植入(intrathecal baclofen, ITB)也有文献报道,但多为个案^[5-7]。DoC 的外科治疗已有近 50 年历史。1968 年,McLardy 等^[8]对 1 例颅脑外伤后 8 个月的 19 岁 VS 患者实施 DBS 治疗,发现刺激能导致行为反应提高和脑电图去同步活动。2007 年,《Nature》上发表了一篇外伤后 6 年的 MCS 患者经过 DBS 治疗后意识恢复的报道^[9]。1986 年 Kanno 等在日本首先使用 SCS 治疗

DoC^[10],随后有多项 SCS 治疗 DoC 有效的研究报道^[11-13]。2009 年 Kanno 等^[10]报道其 20 年间采用 SCS 治疗 201 例 DoC 患者的手术效果,其有效率为 54%(109/201)。迄今为止,国内外已发表 30 余篇外科治疗 DoC 的临床研究报道^[14]。多数研究显示,神经调控手术对患者意识及行为具有一定的改善作用,极有潜力成为一种治疗 DoC 的重要手段。

近年来,我国多家医疗中心开始尝试使用 DBS 或 SCS 对 DoC 患者进行促醒治疗,并取得了一定的成绩^[15-16]。本共识旨在建立 DoC 神经调控治疗技术标准,明确 DoC 外科治疗的手术适应证、禁忌证、手术方法、疗效评价以及调控,规范和指导 DoC 的外科治疗。

一、神经调控治疗意识障碍的机制

DBS 已被报道可明显改善 DoC 患者的意识状态。DBS 的植入靶点集中在以中央中核-束旁核复合体(center median-parafascicular complex, CM-pf)为核心的中央丘脑区,其促醒机制被认为是通过对意识的关键整合中枢中央丘脑的持续刺激,激活与增强意识相关的脑网络活动,增强醒觉和认知功能,直至恢复意识^[17]。SCS 则是通过在颈髓 C₂₋₄水平硬膜外放置刺激电极,脉冲刺激经上行网状激活系统传至大脑皮质,增加脑的局部葡萄糖代谢率及脑血流,促进兴奋性递质的释放,增强意识冲动及脑电活动^[18-19]。VNS 通过激活脑网络、改善脑血流量、影响脑内相关神经递质的释放、增强突触可塑性等机制发挥促醒作用^[6]。

二、神经调控治疗意识障碍的手术适应证和禁忌证

(一)基本原则

1. DoC 的神经调控手术尚处于经验积累阶段,

应作为常规治疗无效时的补充手段^[20]。

2. 进入手术评估前,应推荐患者优先接受常规康复促醒治疗。

3. 手术前应对患者的意识状态及全身情况进行全面、仔细的检查与评估,向家属充分解释评估结果,并明确告知可能的疗效。

(二) 手术适应证和禁忌证

MCS 患者为神经调控手术的治疗对象:患者具有间断但明确的意识行为,有较好的意识恢复潜能,但部分患者长期停滞于此状态,传统治疗方式已无法使其意识获得进一步提高^[21-22]。

1. 手术适应证:(1) 患者为突发意识障碍,而非神经功能逐渐退化导致的意识障碍;(2) 患病时间须超过 3 个月,且连续 4 周以上意识无进行性改善或恶化者;由于外伤患者具有更长的恢复期,建议手术时间延至伤后 6 个月,且连续 8 周意识无改善者^[23];(3) 符合 MCS 诊断,使用昏迷恢复量表(修订版)(Coma Recovery Scale-Revision, CRS-R)进行临床评定,患者在盯视或视物追踪及痛觉定位评定中,至少符合其中 1 项,且重复率 > 50%;(4) 无严重并发症及手术禁忌证者。

根据神经系统检查及行为量表评定结果诊断为 VS,但临床疑似 MCS 时,应进行功能磁共振成像(functional magnetic resonance imaging, fMRI)、量化脑电图(quantitative electroencephalography, qEEG)检查及检测诱发电位中的失匹配负波(mismatch negativity, MMN)和(或)行经颅磁刺激联合脑电图技术(transcranial magnetic stimulation electroencephalography, TMS-EEG)检查。上述各项检查结果中,至少有 2 项以上发现较明确证据证实大脑存在意识活动特征的患者,也可作为治疗对象(具体见评估标准)。

2. 手术相对禁忌证:(1) 神经退行性疾病、恶性脑肿瘤术后所致的 DoC;(2) 全身性疾病恶化导致或并发的昏迷,或预计生存期不长的患者;(3) 意识水平已达到脱离微意识(emerged minimally conscious state, eMCS)诊断,即会使用物品或能与外界进行有效交流的患者;(4) 患病时间 < 3 个月,或 4 周内意识存在进行性改善或恶化者。

(三) 疗效评价

疗效评价标准为:包括(1) 优秀:清醒,或出现持续、稳定的遵嘱活动;格拉斯哥预后评分(GOS) ≥ 3 分;(2) 有效:临床评分及辅助检查结果较术前改善,GOS < 3 分;(3) 无效:临床评分及辅助检查结果较术前均无改善^[19]。

三、术前评估手段及标准

对于 DoC 患者的术前评估,临床神经系统检查仍为主要手段。CRS-R 是目前国际上 DoC 研究的标准评定工具,对鉴别 VS 与 MCS 具有良好的临床价值,推荐作为必须使用的判定工具。根据 CRS-R 评分中的视物追踪、声源定位及痛觉定位,至少有 1 项评分达到 MCS 诊断标准^[20]。

近年来,基于多模态脑成像及先进神经电生理检测技术的新发现是推动 DoC 疾病认识和意识判定的主要推动力量。这些新技术手段对于患者的认知和意识水平能够提供更加准确和可靠的诊断信息。尤其是临床诊断不确切或不稳定时,他们对正确判定手术患者尤为重要。

常规脑部 CT 或 MRI 能够提供脑组织破坏与缺损、脑萎缩程度等脑结构信息,是必备检查;fMRI 中脑网络,尤其是意识相关默认网络(default mode network, DMN)活动的存在^[21-24],是检测亚临床皮质意识活动的重要技术方法,术前应积极运用;正电子发射断层显像术(PET)以及脑成像的其他技术[如弥散张量成像(diffusion tensor imaging, DTI)、磁共振动脉自旋标记(arterial spin labeling, ASL)、功能近红外光谱(functional near infrared spectrum, fNIRS)等]对 DoC 意识的诊断有一定帮助,建议有条件时进行^[25]。

临床常用的神经电生理检测中,事件相关性电位(event-related potential, ERP)的 MMN 及 P300, qEEG 的线性或非线性功率谱及熵值等^[26],均具有重要诊断价值。TMS-EEG 可提供更为丰富的诊断信息,有条件的单位建议开展。通过脑电图、听觉诱发电位、体感诱发电位等诱发电位的早期成分,如 N20 或 P20,可推测 DoC 患者的意识水平。尽管以早期成分判定认知和意识的准确性非常有限,但对于基层或无其他检查手段的中心,可作为辅助判定指标。

1. fMRI: Doc 患者的脑结构网络和脑功能网络发生了多个部位、不同程度的损伤。脑 DMN 各个脑区和丘脑内部核团的活动强度,以及他们之间的白质纤维束和功能连接模式的完整性,尤其对于评价患者的残余意识水平和预测预后具有重要意义。此外,脑皮质 DMN 脑区与执行控制网络脑区之间的功能活动呈负相关也有一定参考价值。

2. qEEG: 主要是通过计算机处理原始脑电图的波幅,使其代表整个脑电图背景活动电压改变的信号。qEEG 的轨迹反映了脑电图信号振幅从最大到

最小的变异,可通过测量确定脑电图振幅的大小,其分级越差则短期预后不良的可能性越大。记录总时间 < 5% 的失同步活动(测量 1 h)。

3. MMN:MMN 为大脑对于持续而重复的听觉刺激中物理差异产生的一种自动反应,反映了听觉刺激的物理属性被大脑加工,其神经起源于颞叶听觉皮质及额叶,无需受试者保持注意力。MMN 波幅的参考值为: $\leq 0.5 \mu\text{V}$ 为昏迷, $> 0.5 \sim 1.0 \mu\text{V}$ 为 VS, $> 1.0 \sim 1.7 \mu\text{V}$ 为微意识(-)状态, $> 1.7 \sim 2.0 \mu\text{V}$ 为微意识(+)状态。

4. TMS-EEG:结合经颅磁刺激(TMS)与高精度脑电图以记录 TMS 诱发的大脑神经活动。通过中断复杂度指标(perturbational complexity index, PCI)来描述不同意识水平下 TMS 诱发脑活动的复杂程度。通过 PCI 能够在个体水平区分有意识和无意识,清醒状态下 MCS 的 PCI 值 > 0.3 , 而深度睡眠和 VS 的 PCI 值 < 0.3 。

推荐意见:开展手术治疗的中心应建立由临床 CRS-R 量表、多模态脑成像技术以及神经电生理技术相结合的综合评估体系,以减少由于患者意识波动、运动功能障碍,以及临床评定者经验不足所导致的临床误诊。(1) 必须进行的评估项目:多次的 CRS-R 量表评分、颅脑 MRI、脑电图;(2) 应该进行的评估项目:fMRI、ERP 的 MMN、qEEG(功率谱及熵值)等评估与分析;(3) 对提高诊断准确性有帮助的评估项目:残疾评定量表(Disability Rating Scale, DRS)、PET-CT/MRI、fNIRS、TMS-EEG、听觉诱发电位以及体感诱发电位。

四、手术方法与流程

(一) 手术方式的选择

DBS 和 SCS 两种术式对 DoC 均具有促醒作用。DBS 以调整意识神经环路活动的水平为主要目标,其作用部位更加靠近中枢调控的核心部位,理论上具有更高的调控效能。在脑结构形态条件允许的情况下,DBS 为首选。SCS 是在脑干网状激活系统的起始部增强意识冲动的输入,且能调节大脑供血及神经递质的释放,但调控位置相较 DBS 更为间接,宜作为不适合 DBS 手术患者的次选方案。当存在一侧丘脑严重破坏,或因明显脑萎缩致第三脑室及丘脑明显移位,无法保证 DBS 的植入精度时,应慎重选择 DBS。VNS 的促醒作用仅有个案报道,尚未明确,故应谨慎应用。

(二) DBS

1. 麻醉:应采用全身麻醉,或在较深镇静状态下

安装立体定向仪基环。头架安装、扫描及手术体位同常规手术。

2. 靶点及手术规划:通常选择 CM-pf。其解剖坐标为 $X = 7 \sim 9 \text{ mm}$, $Y = 8 \text{ mm}$ (AC-PC 中点后), $Z = 0 \sim 3 \text{ mm}$ ^[9]。电极植入路径的规划需避开侧脑室,辅助手术计划系统、脑核团电子图谱有助于进一步提高定位精度。

3. 电极植入:微电极记录是确认目标核团的重要手段。在钻孔完毕后停止应用影响细胞活动的麻醉或强镇静药物,有助于获得满意的微电极记录信息。根据初步观察,CM-pf 相较于临近核团单细胞放电明显减弱,但仍需大样本研究验证。推荐采用触点长间距型植入电极。

4. 连接导线及脉冲发生器:可植入脉冲发生器(implantable pulse generator, IPG)应放置于锁骨下、腋前线与胸骨中线连线的中点,避免因长期卧床时 IPG 向外侧移位。由于 DoC 患者普遍存在营养不良,为减少切口张力过大或破溃的发生,囊袋游离范围应尽量充分。

(三) SCS

1. 全身麻醉:通常采取俯卧位或侧卧位。取俯卧位时,在颈部行手术植入外科刺激电极,二次铺单后将延长导线通过背、腰部,然后将 IPG 植入于一侧的腹外侧部^[10]。亦可采用侧卧位,使用手术头架以保持颈部前屈位,增加对术区的显露,一次铺单在颈部行手术植入外科刺激电极,同时将 IPG 植于前胸壁。俯卧位时,如导线皮下穿行的通路过长可增加损伤及术后皮肤的破损机会,推荐侧卧位。

2. 电极植入:C 型臂透视下定位 C₅ 椎体,经过 C₅ 中心点的直切口长度约为 5 ~ 7 cm。沿中线切开,咬除 C₅ 棘突及椎板,宽度约 1.0 ~ 1.5 cm,采用专用扩张器沿中线将 C₂₋₄ 硬膜外空间充分松解,以模拟电极确认所有触点均可植入椎管内后,将外科电极向上送至 C₂₋₄ 水平硬膜外正中部位。若刺激电极放置困难,可增加颈椎显露及咬除的范围。为保证定位满意,术中可行多次 C 型臂透视检查。

3. 连接导线和 IPG。

五、程控参数和刺激模式

DoC 程控参数的设定尚无明确的规律性结论。程控参数具有明显的个体化特征,需根据个体对刺激的反应程度确定程控策略。

根据已发表的研究报道和专家共识,DBS 和 SCS 在中、高频率段(50 ~ 100 Hz)的刺激效果较好,SCS 的低频率(5 ~ 20 Hz)也是一个有效的刺激范

围^[15-16,25]。最近有研究再次证实,SCS 的 5 Hz 和 70 Hz 电刺激具有更好的临床疗效^[27-28]。推荐出院前在 IPG 中预设多个不同参数和触点的程序组,以供后期远程指导程控的备选,从而减少患者来院程控的次数。如治疗 2~3 个月无明显效果,可调整程序组^[29]。当初步设定刺激参数后,需嘱陪护人员密切观察患者对刺激的反应,并做详细记录,以供程控参考。应指导陪护人员正确使用患者程控仪,每天定时开、关机,并根据病情变化,在医生指导下调整或切换程控组。

推荐意见:DBS 以单极刺激为主,程序组的刺激参数应设置为,频率:25~100 Hz,波宽:100~240 μ s,电压:1.0~4.0 V;SCS 常用双极刺激,程序组的刺激频率为 5~70 Hz,推荐 70 Hz 为优先刺激频率,脉宽为 100~240 μ s,电压为 1.0~5.0 V^[27]。DBS 和 SCS 均采用循环刺激模式,日间刺激,夜间关闭,以对应正常的清醒-睡眠周期^[28-29]。

六、手术的主要并发症及其处理

(一) 电极的位置发生偏差

由于脑萎缩变形、脑室扩大、术中脑移位等因素,DBS 电极的实际植入位置可能与术中计划存在偏差。因此,除对脑萎缩及变形严重的患者不考虑行 DBS 手术外,在具有适应证的患者行 DBS 电极植入的过程中需仔细核对和操作。除使用手术计划系统及电子脑核团图谱提高定位精度外,最好选择有较长间距触点的刺激电极,以尽可能覆盖中央丘脑的各个核团,为术后程控提供足够的选择和调整空间。对于 SCS,术前必须进行 X 线定位,以确保电极植入位置准确;电极尽可能放置于脊髓中线部位,以避免较低的刺激强度导致的一侧不适感,进而影响程控参数的设定。

(二) 切口和皮肤破损

DoC 患者普遍存在营养不良,故皮肤破损的发生风险较高。IPG 植入处的破损常由于囊袋设计过小、过浅,引起术后皮肤牵拉所致。发生切口裂开后,应早期进行清创,并扩大囊袋、深埋,无张力情况下缝合切口。IPG 皮下积液发生的情况并不多见,通过局部加压积液多可自行吸收。

(三) 刺激相关的抽搐或癫痫发作

如 SCS 电极偏离中线,刺激时极易导致一侧肢体的抽搐及患者不适感,导致被迫调低刺激强度,甚至放弃该刺激触点,最终影响手术效果。神经调控存在诱发癫痫样发作的可能性,但在 DoC 术后刺激中这种情况并不多见。当刺激参数设置不当或强度

过大时,会导致患者的皮质脑电过度活动甚至出现癫痫发作,且多为全身性发作。一旦发生应立即停止刺激,如其后 1~2 周无发作则可调低刺激强度后开机,后续观察中如无异常可调整为合适强度。

七、总结

尽管神经调控手术已成为治疗 DoC 的主要研究热点及方向之一,但外科治疗的相关研究受对 DoC 的认识水平、实际调控能力及临床经验所限,在患者的选择、治疗靶区的确定、程控参数的设定及疗效的科学验证上存在诸多瓶颈和难题。因此,在成为普遍应用的临床治疗手段前,需谨慎、科学地开展,并详细记录临床疗效及不良事件。

共同执笔 何江弘(解放军总医院第七医学中心)、张建国(首都医科大学附属北京天坛医院)、徐如祥(解放军总医院第七医学中心)、高国栋(空军军医大学唐都医院)、凌至培(解放军总医院第一医学中心)、牛朝诗(中国科学技术大学附属第一医院)、张世忠(南方医科大学珠江医院)

共识学术顾问 赵继宗(首都医科大学附属北京天坛医院)、栾国明(首都医科大学三博脑科医院)、张亚卓(北京市神经外科研究所)、李勇杰(首都医科大学宣武医院)、余新光(解放军总医院第一医学中心)、冯华(陆军军医大学西南医院)、于炎冰(中日友好医院)、孙涛(宁夏医科大学总医院)

共识专家组成员(按姓氏汉语拼音排序)
关宇光(首都医科大学三博脑科医院)、郭毅(北京协和医院)、胡小吾(海军军医大学附属长海医院)、蒋伟(华中科技大学同济医学院附属同济医院)、蒋宇钢(中南大学湘雅二医院)、康德智(福建医科大学附属第一医院)、林元相(福建医科大学附属第一医院)、林志国(哈尔滨医科大学附属第一医院)、刘金龙(中山大学附属第一医院)、刘如恩(北京大学人民医院)、孟凡刚(北京市神经外科研究所)、邱吉庆(吉林大学第一医院)、孙鹏(青岛大学附属医院)、陶英群(北部战区总医院)、田宏(中日友好医院)、王伟(四川大学华西医院)、王峰(宁夏医科大学总医院)、王军(中国医科大学附属第一医院)、熊南翔(华中科技大学同济医学院附属协和医院)、徐淑军(山东大学齐鲁医院)、徐欣(解放军总医院第一医学中心)、余化霖(昆明医科大学第一附属医院)、张婕(武汉大学中南医院)、张凯(首都医科大学附属北京天坛医院)、张宇清(首都医科大学宣武医院)、章文斌(南京脑科医院)

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Giacino JT, Ashwal S, Childs N, et al. The minimally conscious state: definition and diagnostic criteria[J]. *Neurology*, 2002,58(3):349-353.
- [2] 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]. *Neurology*, 2018,91(10):450-460. DOI: 10.1212/WNL.0000000000005926.
- [3] Giacino J, Fins JJ, Machado A, et al. Central thalamic deep brain stimulation to promote recovery from chronic posttraumatic minimally conscious state: challenges and opportunities [J]. *Neuromodulation*, 2012,15(4):339-349. DOI: 10.1111/j.1525-1403.2012.00458.x.
- [4] Hirschberg R, Giacino JT. The vegetative and minimally conscious states: diagnosis, prognosis and treatment [J]. *Neurol Clin*, 2011,29(4):773-786. DOI: 10.1016/j.ncl.2011.07.009.
- [5] Mattogno PP, Barbagallo G, Iacopino G, et al. Recovery from Chronic Diseases of Consciousness: State of the Art in Neuromodulation for Persistent Vegetative State and Minimally Conscious State [J]. *Acta Neurochir Suppl*, 2017,124:19-25. DOI: 10.1007/978-3-319-39546-3_4.
- [6] 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.
- [7] Canavero S, Massa-Micon B, Cauda F, et al. Bifocal extradural cortical stimulation-induced recovery of consciousness in the permanent post-traumatic vegetative state[J]. *J Neurol*, 2009,256(5):834-836. DOI: 10.1007/s00415-009-5019-4.
- [8] McLardy T, Ervin F, Mark V, et al. Attempted inset-electrodes-aural from traumatic coma: neuropathological findings[J]. *Trans Am Neurol Assoc*, 1968,93:25-30.
- [9] 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.
- [10] Kanno T, Morita I, Yamaguchi S, et al. Dorsal column stimulation in persistent vegetative state[J]. *Neuromodulation*, 2009,12(1):33-38. DOI: 10.1111/j.1525-1403.2009.00185.x.
- [11] Georgiopoulos M, Katsakiori P, Kefalopoulou Z, et al. Vegetative state and minimally conscious state: a review of the therapeutic interventions[J]. *Stereotact Funct Neurosurg*, 2010,88(4):199-207. DOI: 10.1159/000314354.
- [12] 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.
- [13] Yamamoto T, Watanabe M, Obuchi T, et al. Spinal Cord Stimulation for Vegetative State and Minimally Conscious State: Changes in Consciousness Level and Motor Function [J]. *Acta Neurochir Suppl*, 2017,124:37-42. DOI: 10.1007/978-3-319-39546-3_6.
- [14] Zhao J. Disorders of Consciousness in China[J]. *Neurosci Bull*, 2018,34(4):605-614. DOI: 10.1007/s12264-018-0263-1.
- [15] 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.
- [16] 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.
- [17] Schiff ND. Moving toward a generalizable application of central thalamic deep brain stimulation for support of forebrain arousal regulation in the severely injured brain[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2012,1265:56-68. DOI: 10.1111/j.1749-6632.2012.06712.x.
- [18] Yamamoto T, Katayama Y, Obuchi T, et al. Spinal cord stimulation for treatment of patients in the minimally conscious state[J]. *Neurol Med Chir (Tokyo)*, 2012,52(7):475-481.
- [19] Della Pepa GM, Fukaya C, La Rocca G, et al. Neuromodulation of vegetative state through spinal cord stimulation: where are we now and where are we going? [J]. *Stereotact Funct Neurosurg*, 2013,91(5):275-287. DOI: 10.1159/000348271.
- [20] Chudy D, Deletis V, Almahariq F, et al. Deep brain stimulation for the early treatment of the minimally conscious state and vegetative state: experience in 14 patients [J]. *J Neurosurg*, 2018,128(4):1189-1198. DOI: 10.3171/2016.10.JNS161071.
- [21] Song M, Yang Y, He J, et al. Prognostication of chronic disorders of consciousness using brain functional networks and clinical characteristics[J]. *Elife*, 2018,7. DOI: 10.7554/eLife.36173.
- [22] Monti MM, Vanhau denhuysse A, Coleman MR, et al. Willful modulation of brain activity in disorders of consciousness [J]. *N Engl J Med*, 2010,362(7):579-589. DOI: 10.1056/NEJMoa0905370.
- [23] Demertzi A, Antonopoulos G, Heine L, et al. Intrinsic functional connectivity differentiates minimally conscious from unresponsive patients[J]. *Brain*, 2015,138(Pt 9):2619-2631. DOI: 10.1093/brain/awv169.
- [24] Vanhau denhuysse 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. DOI: 10.1093/brain/awp313.
- [25] Si J, Dang Y, Zhang Y, et al. Spinal Cord Stimulation Frequency Influences the Hemodynamic Response in Patients with Disorders of Consciousness [J]. *Neurosci Bull*, 2018,34(4):659-667. DOI: 10.1007/s12264-018-0252-4.
- [26] Bai Y, Xia X, Liang Z, et al. Frontal Connectivity in EEG Gamma (30-45 Hz) Respond to Spinal Cord Stimulation in Minimally Conscious State Patients [J]. *Front Cell Neurosci*, 2017,11:177. DOI: 10.3389/fncel.2017.00177.
- [27] McClenathan BM, Thakor NV, Hoesch RE. Pathophysiology of acute coma and disorders of consciousness: considerations for diagnosis and management [J]. *Semin Neurol*, 2013,33(2):91-109. DOI: 10.1055/s-0033-1348964.
- [28] Yamamoto T, Katayama Y, Obuchi T, et al. Deep brain stimulation and spinal cord stimulation for vegetative state and minimally conscious state[J]. *World Neurosurg*, 2013,80(3-4):S30.e1-e9. DOI: 10.1016/j.wneu.2012.04.010.
- [29] Liu JT, Lee JK, Tyan YS, et al. Neuromodulation on cervical spinal cord combined with hyperbaric oxygen in comatose patients--a preliminary report [J]. *Surg Neurol*, 2009,72 Suppl 2:S28-S34; discussion S34-S35. DOI: 10.1016/j.surneu.2009.05.029.

(收稿:2019-01-18 修回:2019-03-21)

(本文编辑:孙丽娜)