

高频重复经颅磁刺激对重症颅脑损伤后意识障碍的促醒疗效*

沈龙彬^{1,2} 欧阳辉¹ 杨承佑³ 林珍萍¹ 牟志伟¹ 王 红¹ 陈卓铭^{1,2,4}

摘要

目的:探讨高频重复经颅磁刺激对重症颅脑损伤后意识障碍的促醒疗效。

方法:2017年4月至2018年5月将我院康复科、神经外科56例重症颅脑损伤后持续植物状态(VS)/无反应觉醒综合征(UWS)意识障碍患者,根据随机数字表法分为对照组(n=28)和试验组(n=28)。试验组按频率3Hz的rTMS治疗及常规康复治疗,对照组给假rTMS治疗及常规康复治疗,每天1次,每周5天,rTMS时间20min,共治疗20次。治疗前后采用格拉斯哥昏迷量表(GCS)、改良昏迷恢复量表(CRS-R)量表评估,脑电图(EEG)、上肢体感诱发电位(SSEP)神经电生理检查,评估患者能否从VS/UWS进入微弱意识状态(MCS)。

结果:共55例患者完成试验。①治疗组GCS的评分较对照组有改善($P<0.05$);②治疗组CRS-R的评分较对照组有改善($P<0.05$);③治疗组脑电图慢波减少,出现 α 节律或 α 波波幅增高($P<0.05$);④上肢SSEP波间潜伏期缩短,出现N20波或波幅增高($P<0.05$)。

结论:高频重复经颅磁刺激能有效帮助重症颅脑损伤后意识障碍的患者从VS/UWS进入MCS,对重症颅脑损伤后意识障碍患者的促醒有效。

关键词 重症颅脑损伤;意识障碍;高频重复经颅磁刺激;康复;促醒

中图分类号:R651.1,R493,R318 **文献标识码:**A **文章编号:**1001-1242(2019)-12-1411-07

The effect of high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation on consciousness recovery in traumatic brain injury patients with disorders of consciousness / SHEN Longbin, OUYANG Hui, YANG Chengyou, et al. // Chinese Journal of Rehabilitation Medicine, 2019, 34(12): 1411—1417

Abstract

Objective: To investigate the effect of high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation(rTMS) on consciousness recovery in traumatic brain injury(TBI) patients with disorders of consciousness(DOC).

Method: From April 2017 to May 2018, 56 TBI patients with vegetative state(VS) or unresponsive wakefulness syndrome(UWS) in the departments of rehabilitation medicine and neurosurgery of the First Affiliated Hospital of Jinan University were randomized to either the experimental group(n=28) or the control group(n=28). The subjects in the experimental group were treated with 3Hz rTMS and routine rehabilitation treatment, while the subjects in control group were treated with pseudo rTMS and routine rehabilitation therapy. All subjects underwent rTMS or pseudo rTMS treatment for 20 minutes, once a day and 5 days per week. The duration is one month with 20 times of treatments. Before and after the treatments, the Glasgow coma scale(GCS), the coma recovery scale-revised(CRS-R), electroencephalograph(EEG) and somatosensory evoked potential(SSEP) were used to assess whether the TBI patients with DOC were progressed into a minimally con-

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2019.12.004

*基金项目:国家自然科学基金项目(81372113);广东省中医药局项目(20171073)

1 暨南大学附属第一医院康复医学科,广东省广州市,510630; 2 广东省神经功能康复工程技术研究中心; 3 暨南大学附属第一医院神经外科; 4 通讯作者

作者简介:沈龙彬,男,初级治疗师;收稿日期:2018-08-29

scious state(MCS) from VS/UWS.

Result: There were 55 patients were included totally. Comparing with the control group, ①The experimental group showed significant improvements in the scores of GCS($P<0.05$); ②The experimental group showed significant increases in the scores of CRS-R($P<0.05$); ③In the experimental group, the slow wave of EEG decreased and the rhythm and amplitude of α wave increased ($P<0.05$); ④The interwave latency of N13-N20 shortened and the N20 wave appeared or the amplitude of N20 increased($P<0.05$).

Conclusion: High-frequency rTMS can effectively help patients with DOC after TBI recover from VS/UWS MCS.

Author's address Dept. of Rehabilitation Medicine, The First Affiliated Hospital of Jinan University, Guangzhou, 510630

Key word severe traumatic brain injury; consciousness disorders; high frequency repetitive transcranial magnetic stimulation; rehabilitation; wakefulness

颅脑损伤(trumatic brain injury, TBI)是外界暴力直接或间接作用于头部所造成的损伤,是目前国际上年轻人致死致残的首要因素^[1]。随着经济发展以及人口老龄化,汽车交通事故、老年人跌倒外伤的增多,导致TBI的发生率正逐年上升^[2-3]。TBI已被公认是目前国际尚未解决的严重世界卫生组织疾病问题之一,现代医学模式对疾病诊疗已经由生物模式逐渐向生物—心理—社会模式转变,帮助颅脑损伤患者意识恢复,回归社会的治疗日益受到重视^[4]。但目前对TBI的研究和治疗指南基本都集中于急危重症患者的抢救管理上,比如早期是以减少死亡率为目的^[6-7],而对于重症TBI患者中的意识障碍患者,目前还缺少明显有效的治疗方法和治疗指南。因此,意识障碍成为TBI后康复促醒方面最为棘手的问题之一,也是现代神经康复的主要探索方向之一^[8-9]。查阅最近国内外文献发现,有研究将重复经颅磁刺激(repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS)用于TBI后意识障碍康复促醒以及脑卒中后认知功能障碍的康复治疗。国外有研究报道,rTMS对重症颅脑损伤意识障碍患者具有促醒作用,发现rTMS可以帮助患者从持续植物状态(vegetative state, VS)到无反应觉醒综合征(unresponsive wakefulness syndrome, UWS)恢复到微弱意识状态(minimally conscious state, MCS)(刺激右侧背外侧前额叶皮质)^[10],也可以帮助患者从MCS-恢复到MCS+(刺激M1区)^[11]。不过这些研究主要还集中在个案报道,也未明确写出详细的治疗频率、处方,具体疗效机制还需要进一步增加临床证据。国内还鲜有rTMS治疗TBI意识障碍的康复促醒研究,有个

别病例报道用rTMS改善TBI后认知前瞻性记忆,并取得不错疗效^[12]。也有最新研究发现频率为3Hz的高频rTMS对脑卒中后手功能恢复起积极作用^[13],因此本研究拟采用3Hz的高频rTMS对TBI后意识障碍1—3个月的VS/UWS患者进行康复促醒治疗,观察并分析患者在治疗后能否从VS/UWS进入MCS,从而确定高频rTMS对TBI后意识障碍患者的促醒治疗是否有效。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2017年4月至2018年5月暨南大学附属第一医院康复医学科、神经外科住院治疗的TBI后VS/UWS意识障碍患者56例,根据随机数字表采用密封信封方式按1:1比例将其分为对照组和试验组各28例,其中对照组1例因家庭原因,无法继续住院治疗而退出(脱落率3.6%),共有55例患者完成试验,试验组28例,对照组27例。试验采用单盲法,即被随机分组的患者或患者家属对自己所处是试验组还是对照组不知情。

两组病例的性别、年龄、损伤类型及格拉斯哥昏迷量表(GCS)评分、改良后昏迷恢复量表(CRS-R)等差异无显著性意义($P>0.05$)。见表1。

入选标准:①所有患者都符合TBI及认知功能障碍的诊断标准,参照2016年中国血管性认知障碍诊疗指导规范^[19];②所有患者都经CT或MRI等影像学检查确诊,病程1—2个月,年龄20—50岁;③病情稳定,无或极低癫痫风险,意识障碍水平经GCS、CRS-R评定确定处于VS/UWS期;④干预前未经正

表1 试验组与对照组一般情况

组别	例数	性别		年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	病程 ($\bar{x} \pm s$, 天)	损伤类型		GCS评分 ($\bar{x} \pm s$, 分)	CRS-R评分 ($\bar{x} \pm s$, 分)
		男	女			额叶损伤	颞叶损伤		
试验组	28	15	13	33.2 $\pm$ 10.15	46.6 $\pm$ 2.46	13	15	5.3 $\pm$ 1.2	6.1 $\pm$ 1.7
对照组	28	16	12	34.7 $\pm$ 11.84	49.5 $\pm$ 1.76	14	14	5.4 $\pm$ 1.3	6.7 $\pm$ 1.3
P值		>0.05		>0.05	>0.05	>0.05		>0.05	>0.05

注:治疗后试验组与对照组比较, $P > 0.05$

规意识障碍康复训练,家属自愿签署知情同意书。

排除标准:①病情危重且生命体征不稳定;②颅内留置金属物、颅骨去骨瓣、有颅骨缺陷;③有过颅脑损伤或心脑血管疾病病史者。

1.2 治疗方法

试验组与对照组都采用TBI后二级预防用药。试验组患者接受频率为3Hz的rTMS治疗及常规康复治疗,包括正中神经电刺激、四肢肢体被动运动、四肢气压治疗、高压氧治疗。每次总治疗时间为130min,其中rTMS治疗20min,每天1次,每周5天,治疗疗程为4周。对照组接受假rTMS刺激(刺激的参数与试验组相同)以及与试验组相同的常规康复治疗。

rTMS刺激方案:试验组:采用CCY-1型经颅磁刺激仪(武汉依瑞德公司),治疗前患者取平躺卧位,表面肌电电极放置在患侧手拇短展肌处;根据国际脑电10-20系统定位法,先确定患侧半球的C3或C4点,以C3或C4点为中心,前后上下每间隔1cm作为刺激点,刺激10次,至少有5次能够在患侧手拇短展肌处检测到波幅至少50 μ V的运动诱发电位,并确定该点为刺激靶点,该刺激强度为静息运动阈值(resting motor threshold, RMT)。刺激时患者取仰卧位,“8”字形线圈拍表面与患侧半球刺激靶点头皮成切线45°角,刺激参数3Hz,刺激强度90% RMT,刺激1s,间隔2s,共20min,有效刺激400串,1200脉冲。

对照组:对照组采用假刺激方法,将“8”字形线圈拍表面与患者刺激靶点头皮切线45°角平面相垂直,患者能够听见磁刺激的声音,但线圈拍产生的垂直线圈拍表面的脉冲磁场不进入受试者头大脑,刺激部位、参数、持续时间和试验组相同。

1.3 评估方法

试验过程中所有的评估均由暨南大学附属第一医院康复医学科康复评定部的同一个康复治疗师完成,该康复治疗师对试验患者的分组及试验均不知情。患者入组后、试验开始前进行GCS、CRS-R评

估,以及EEG、上肢SSEP检查;试验结束后再行GCS、CRS-R评估,以及定量EEG、上肢SSEP检查,前后两次做对比分析。

格拉斯哥量表(Glasgow coma scale, GCS):GCS评定是临床上常用于昏迷患者意识障碍情况判断,GCS由睁眼反应、语言反应和肢体运动三个方面组成,最高分数15分,表示意识清楚;12—14分为轻度意识障碍;9—11分为中度意识障碍;8分以下为昏迷;分数越低则表示意识障碍越严重^[14]。

改良昏迷恢复量表(the coma recovery scale-revised, CRS-R):CRS-R是2014年对昏迷恢复量表(CRS)改良得来,CRS-R由6个子量表构成,涉及听觉、视觉、运动、言语、交流和觉醒水平,包括23项分层有序的评分标准,最高分23分,得分越高,表示意识障碍越轻^[15]。其中,VS评定标准:CRS-R评分听觉 ≤ 2 分且视觉 ≤ 1 分且运动 ≤ 2 分且言语反应 ≤ 2 分且交流=0分且唤醒度 ≤ 2 分;MCS评定标准:听觉 > 2 分或视觉 > 1 分或运动 > 2 分或言语反应 > 2 分或交流 > 0 分或唤醒度 > 2 分^[16]。

脑电图(electroencephalograph, EEG):采用意大利进口的数字脑电图仪,按国际10/20系统放置电极。单、双极导联描记,每次描记不少于20 min。根据Hockaday(1965)意识障碍EEG分级标准将昏迷患者的EEG进行分析。分级标准为:I级:属正常范围: α 节律或以 α 节律为主,伴有少数 θ 波;II级:属轻度异常:多以 θ 波为主,伴有少数 δ 波;III级:属中度异常: δ 波,混以 θ 波,少数 α 波或以 δ 波为主,无其他节律活动;IV级:属严重异常:弥漫性 δ 波,伴有短程电静息或某些导联散在 δ 波,其他导联为电静息;V级:属极度异常:几乎平坦波或无脑电活动^[17]。

上肢体感诱发电位(somatosensory evoked potential, SSEP):SSEP采用英国牛津公司生产的Oxford型肌电诱发电位仪,用波宽200 μ s,每秒2次的方波刺激腕部正中神经,从Erb氏点、头皮C4、C3点

及颈5点记录诱发电位,参考电极置于Fpz。带通范围20—2000Hz,叠加200次,刺激强度以4—10Ma,引起拇指轻微抽动为好,分析时间50ms。测量中枢传导时间(central conduction time, CCT,为N13和N20波波间潜伏期)。根据Hutchinson等的分级标准共分为3级。分级标准为:I级:两侧的CCT均正常。II级:一侧或两侧的CCT延长至异常或左右两侧的CCT不对称(即使两侧的CCT均在正常范围,但相差0.8ms以上,则为不对称)。III级:一侧或两侧的N20波消失^[18]。

1.4 统计学分析

采用SPSS 22.0软件包来进行统计学的处理分析。计数资料运用 χ^2 检验的Fisher确切概率法。计量资料以均数 $\pm$ 标准差表示,组内治疗前后比较及组间比较运用 t 检验,计数资料用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有显著性意义。

2 结果

2.1 治疗前后GCS的改变

表2 试验组与对照组治疗前后GCS评分比较 ($\bar{x}\pm s$, $n=28$)

组别	治疗前	治疗后
试验组	5.33 $\pm$ 1.17	11.28 $\pm$ 1.63
对照组	5.41 $\pm$ 1.27	7.25 $\pm$ 1.14

注:治疗后:试验组与治疗前比较, $P<0.05$;试验组与对照组比较, $P<0.05$

表4 试验组与对照组治疗前后EEG的改变 (例, $n=28$)

组别	治疗前					治疗后				
	I级	II级	III级	IV级	V级	I级	II级	III级	IV级	V级
试验组	0	0	1	14	13	1	3	14	8	2
对照组	0	0	2	12	13	0	0	4	13	10

注:治疗后:试验组与治疗前比较, $P<0.01$;试验组与对照组比较, $P<0.05$

3 讨论

本研究发现rTMS对TBI后VS/UWS意识障碍患者的意识水平具有积极的改善作用,能有效促进患者从VS/UWS期进入MCS期,达到临床促醒的目的。rTMS对知觉恢复的作用特点表现为听觉及运动的恢复要明显优于言语、视觉、交流及唤醒度。若患者有脑萎缩,则rTMS治疗效果不佳。

重症颅脑损伤后意识障碍(disorders of consciousness, DOC)主要包括昏迷、UWS和MCS三个

试验组GCS评分与治疗前比较,差异有显著性意义($P<0.05$)且治疗后治疗组GCS评分较对照组有显著改善($P<0.05$),见表2。

2.2 治疗前后CRS-R的改变

试验组CRS-R评分与治疗前比较,差异有显著性意义($P<0.05$),且治疗后治疗组CRS-R评分较对照组有显著改善($P<0.05$),见表3,图1。

2.3 治疗前后EEG的改变

试验组治疗前后EEG比较,差异有显著性意义($\chi^2=13.755$, $P=0.008$),治疗后试验组与对照组比较,差异亦有显著性意义($\chi^2=10.7$, $P=0.027$)。提示治疗具有正效应的EEG改变主要表现为慢波(θ 、 δ 波)减少, α 节律增多,或者 α 波波幅增高,见表4。

2.4 治疗前后上肢SSEP的改变

试验组治疗前后上肢SSEP比较,差异有显著性意义($\chi^2=11.537$, $P=0.001$),治疗后治疗组与对照组比较,差异亦有显著性意义($\chi^2=7.692$, $P=0.036$),提示治疗具有正效应的SSEP改变主要表现为N13和N20波间潜伏期缩短,N20波出现或波幅增高,见表5。

表3 试验组与对照组治疗前后CRS-R评分比较 ($\bar{x}\pm s$, $n=28$)

组别	治疗前	治疗后
试验组	6.08 $\pm$ 1.69	10.86 $\pm$ 1.53
对照组	6.41 $\pm$ 1.31	6.79 $\pm$ 1.61

注:治疗后:试验组与治疗前比较, $P<0.05$;试验组与对照组比较, $P<0.05$

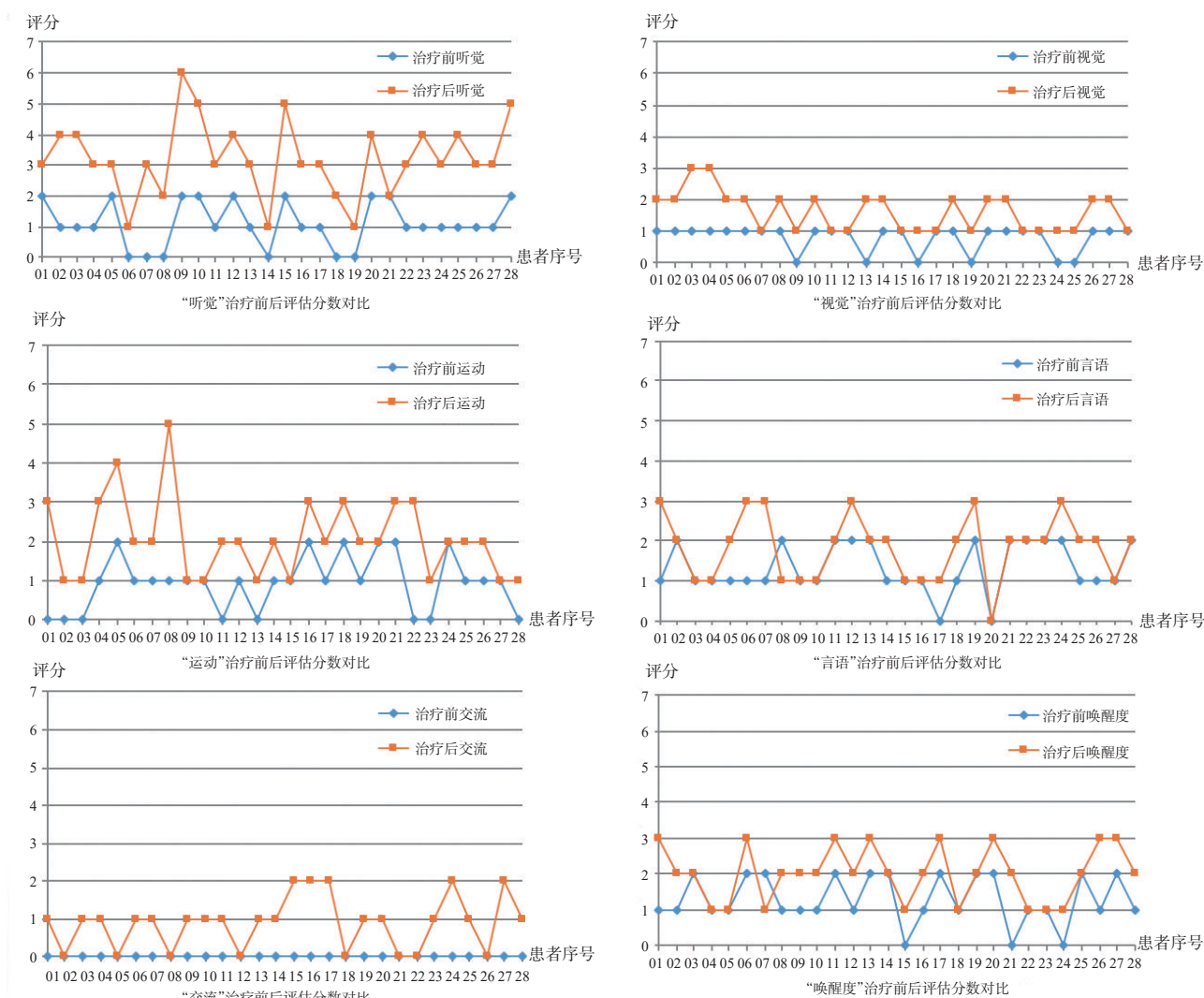
表5 试验组与对照组治疗前后上肢SSEP的改变(例, $n=28$)

组别	治疗前			治疗后		
	I级	II级	III级	I级	II级	III级
试验组	0	11	17	8	18	2
对照组	1	12	14	1	16	10

注:治疗后:试验组与治疗前比较, $P<0.01$;试验组与对照组比较, $P<0.05$

大类,其中UWS又称为VS,MCS又可根据是否存在语言相关反应再分为MCS和MCS⁺^[8]。患者在颅脑损伤后首先是进入昏迷状态,昏迷状态的时间长短因脑损伤严重程度不同而不同,短则几分钟,长则可达2—4周。之后有些患者觉醒,有些患者则进入VS/UWS或者MCS。一般来说,VS/UWS预后较差,而MCS的觉醒可能较大,可从MCS到MCS⁺,再到脱离微弱意识状态,从而达到促醒的目的。从功能角度分析,判断患者能否从VS/UWS有效进入

图1 试验组 CRS-R 各项指标治疗前后评估分数对比情况



MCS的关键点在于机体能否感知外界环境与自身,并且能够整合和处理外界和自身的传入信息,做出有利于该生命体的正确反应。因此,提升VS/UWS患者的感知能力是对意识障碍促醒的核心机制。rTMS是指按照固定频率连续发放多个脉冲的经颅磁刺激模式,通常用于临床康复治疗,以及暂时性兴奋或抑制特定皮层功能区域。其微观作用可体现为细胞膜电位、动作电位、神经递质、受体、突触、神经可塑性的变化^[19-20]。一般认为,频率>1Hz属于高频rTMS常作用于患侧的大脑半球,直接提高该侧大脑半球兴奋性^[21-22],既往有研究推测高频rTMS的促醒作用可能是促进患侧半球神经元的轴突修复,从

而重新激活处于休眠状态的神经元,或重新连接处于孤立状态的脑区^[23-24];也有研究认为rTMS可以激活或抑制皮质-皮质,皮质-皮质下神经网络的活动^[25],以及调节皮质的可塑性^[26],从而实现知觉的重塑。Piccione等^[27]报道了1例发病5年的最小意识状态患者,给予高频率、10个序列共100次的rTMS刺激后,特定的有意义的行为频率增多,且脑电图也有改善,结果提示高频rTMS可改善最小意识状态患者的注意力及反应能力。在Theresa等^[28]的研究中,对重症颅脑损伤持续植物状态患者给予6周的rTMS治疗后,脑干听诱发V波潜伏期及I—V潜伏期波间差均有改善。但这些研究多数为病例报道,缺

少随机对照试验,其促醒及对知觉重塑的作用机制尚未明确,另外对于精准研究TBI后VS/UWS期能否通过临床治疗进入MCS期,目前研究甚少。因此本研究的试验设计通过多病例随机对照,分析TBI后VS/UWS患者能否有效进入MCS,探究并验证rTMS对促醒及知觉重塑的作用机制,为临床TBI意识障碍患者实现康复促醒提供新的治疗方向。

本试验中GCS评分治疗前28例病例都是昏迷状态,治疗后全部脱离昏迷状态,相比对照组只有5例进入中度意识障碍状态, P 值 <0.05 ,治疗有效。但GCS虽然能快速判断患者的意识水平^[29],却尚无法做到精准确定意识障碍患者所处的VS/UWS和MCS,因此再引入CRS-R评分量表,CRS-R主要在区分VS/UWS和MCS中有重要的作用,是目前区分VS/UWS和MCS的最佳评定量表^[30]。

试验组治疗前共有28例患者处于VS/UWS,治疗后20例患者恢复进入MCS,7例进入MCS⁺,1例仍处于VS,详细指标可从表4得到治疗组6项评估指标均治疗有效,提示rTMS能够实现对知觉的重塑,且其中听觉及运动这两项指标的恢复要优于其余的言语、视觉、交流及唤醒度这4项指标,听觉及运动分别对应人体大脑的颞叶及皮质中央前回,因此笔者推测大脑的颞叶及皮质中央前回对高频rTMS的刺激作用更具敏感性,但尚需进一步研究验证。试验中GCS与CRS-R两个量表评估在治疗前后都是由同一个具有多年临床康复经验的康复治疗师人员评估,且其对整个试验毫不知情,因此对试验结果具有说服力。但量表评估还是具有主观性,笔者加入EEG与SSEP。EEG作为中枢信号的直接采集方式,可以有效鉴别出有运动障碍的意识存在患者,减少VS/UWS的误诊率^[31],为临床意识障碍的准确诊断提供了很好的帮助,是精准康复评定中的重要手段之一^[8-9]。从试验结果3得出试验组治疗后在EEG IV级的14例患者有3例恢复到II级、11例恢复到III级,在EEG IV级的13例患者,有8例恢复到IV级,3例恢复到III级,2例未有恢复,仍处于IV级。EEG主要指征改变总体是慢波(θ 、 δ 波)减少, α 节律增多,包括共有13例 θ 波减少、 α 节律增多,13例 δ 波减少、 α 节律增多,2例 δ 波增加, α 节律无显著变化。这2例没有恢复患者经MRI显示,大脑出现

明显萎缩,这可能提示,本研究治疗方法可能对大脑出现萎缩的患者无效,具体的信效度还需增加样本量进行研究证实。另一个客观指标SSEP能够反映脑干、丘脑以及大脑皮质的功能改变,并且不受睡眠和麻醉的影响。SSEP是精准评定的重要手段之一,在传导通路完整情况下,应用N20可作为判断患者预后的主要指标之一,其波幅高低有重要的预测价值。比如,原本已经消失的N20重新出现或者N13-N20峰间潜伏期缩短或逐渐正常者,则预后良好;若N13—N20峰间潜伏期持续延长,则预后不良^[32]。从试验结果4得出试验组治疗后原来SSEP II级的11例患者,有8例恢复到I级,3例N13—N20波间潜伏期缩短,但未达到I级,原来SSEP III级的17例患者,有11例恢复到II级,4例N20重新出现,2例没有明显变化,这也与前面EEG的两例治疗前后均V级的结果刚好相对应,进一步提示本研究治疗方法可能对大脑出现萎缩无效。

本研究是高频rTMS对TBI后VS/UWS意识障碍促醒作用的初步探讨,目前国内外研究尚少,对该类患者促醒治疗是无创的,临床风险小,具一定临床价值。但研究样本量还相对较小,后期研究中需要加大样本量,并利用脑功能成像和功能性核磁共振技术探讨其觉醒恢复机制。

参考文献

- [1] Giacino JT, Trost CT. Rehabilitative management of patients with disorders of grand rotmids [J]. J Head Trauma Rehabil, 2004, 19(3):254—265.
- [2] Maas AI, Stocchetti N, Bullock R. Moderate and severe traumatic brain injury in adults[J]. Lancet Neurol, 2008, 7(8): 728—741.
- [3] Abelson-Mitchel N. Epidemiology and prevention of head injuries: literature review[J]. J Clin Nurs, 2008, 17(1):46—57.
- [4] Li J, Jiang JY. Chinese Head Trauma Data Bank: effect of hyperthermia on the outcome of acute head trauma patients [J]. J Neuro Trauma, 2012, 29(1):96—100.
- [5] 赵成之, 陈建良. 急性颅脑损伤的流行病学研究进展[J]. 中华神经医学杂志, 2006, 5(3):319—322.
- [6] Potapov AA, Krylov VV, Gavrilov AG, et al. Guidelines for the management of severe traumatic brain injury. Part 3. Surgical management of severe traumatic brain injury (Options)[J]. Zh Vopr Neirokhir Im NN Burdenko, 2016, 80(2): 93—101.

- [7] Iaccarino MA, Bhatnagar S, Zafonte R. Rehabilitation after traumatic brain injury[J]. *Handb Clin Neurol*, 2015, 127(4): 411—422.
- [8] 吴毅,重症颅脑损伤后意识障碍的精准康复[J]. *中国康复医学杂志*, 2017, 32(3):249—252.
- [9] Knight RG, HametM, TitovN. The effects of traumatic brain injury on the predicted and actual performance of a test of prospective remembering[J]. *Brain Injury*, 2005, 19(1)—27.
- [10] Louise-Bender Pape T, Rosenow J, Lewis G, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation-associated neurobehavioral gains during coma recovery[J]. *Brain Stimul*, 2009, 2 (1):22—35.
- [11] 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 .
- [12] 黄居科, 麦荣康, 陈尚杰. 低频重复经颅磁刺激对脑外伤患者前瞻性记忆功能的影响[J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2008, 11(6):56—57.
- [13] 肖长林, 潘翠环, 陈艳, 等. 高频重复经颅磁刺激对脑卒中患者手功能康复的疗效[J]. *中国康复理论与实践*, 2018, 24(2): 179—183.
- [14] 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.
- [15] 陈炎, 谢秋幼, 楚淑芳, 等. 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.
- [16] 谢瑛, 何院娟, 陈滢, 等. 重复经颅磁刺激对脑损伤后意识障碍患者脑血流速度及神经电生理的影响[J]. *中华临床医师杂志*, 2011, 5(18):5375—5379.
- [17] 陈燕伟, 王向宇, 谢成金. 定量脑电图对重型颅脑创伤长期意识障碍患者的清醒评估[J]. *中华神经外科杂志*, 2011, 27 (1):56—58.
- [18] Sel RT, 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.
- [19] Rossi S, Hallett M, Rossini PM, et al. Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research[J]. *Clin Neurophysiol*, 2009, 120(12):2008—2039.
- [20] 李达, 许毅, 安建雄. 重复经颅磁刺激治疗专家共识[J]. *转化医学杂志*, 2018, 7(1):4—9.
- [21] Emara TH, Moustafa RR, Elnahas NM, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation at 1Hz and 5Hz produces sustained improvement in motor function and disability after ischaemic stroke[J]. *Eur J Neurol*, 2010, 17 (9):1203—1209.
- [22] 任季冬, 阮洪梅, 胡宇. 低频重复经颅磁刺激治疗精神分裂症难治性幻听的临床研究[J]. *临床医学研究与实践*, 2016(1): 54.
- [23] Tsai PY, Wang CP, Ko JS, et al. The persistent and broadly modulating effect of inhibitory rTMS in nonfluent aphasic patients :a sham-controlled, double-blind study[J]. *Neurorehabil Neural Repair*, 2014,28 (8):779—787.
- [24] Bernat JL. Chronic disorders of consciousness[J]. *Lancet*, 2006, 367(9517):1181—1192.
- [25] Lapitska N, Gosseries O, Delvaux, et al. Transcranialmagnetic stimulation in disorders of consciousness[J]. *Rev Neurosci*, 2009, 20(3—4):235—250.
- [26] Chen R, Udupa K. Measurement and modulation of plasticity of the motor system in humans using transcranial magnetic stimulation[J]. *Motor Control*, 2009, 13(4):442—53.
- [27] 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*, 2016, 25(1): 98—102.
- [28] Theresa LBP, Joshua R, Gwyn L, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation associated neurobehavioral gains during coma recovery[J]. *Brain Stimulation*, 2009, 2 (1) : 22—35.
- [29] Gosseries O, Thibaut A, Boly M, et al. Assessing consciousness in coma and related states using transcranial magnetic stimulation combined with electroencephalography[J]. *Ann Fr Anesth Reanim*, 2014, 33(2):65—71.
- [30] Sel RT, 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.
- [31] Kondziela D, Friberg CK, Frokjaer VG, et al. Preserved consciousness in vegetative and minimal conscious states: systematic review and meta-analysis [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2016, 87(5):485—492.
- [32] Logi F, Fischer C, Muri L, et al. The prognostic value of evoked responses from primary somatosensory and auditory cortex in comatose patients[J]. *Clin Neurophysiol*, 2003, 114 (9): 1615—1627.