

• 综述 •

正中神经电刺激对脑损伤患者昏迷唤醒的研究进展

安乐 邵瑞 王兴圣 唐子人

首都医科大学附属北京朝阳医院急诊医学科, 北京 100020

通信作者: 唐子人, Email: tangziren1970@163.com

【摘要】 随着医学的发展, 颅脑损伤患者的救治率逐渐提升, 更多的生命被成功挽救, 但因此产生的昏迷患者逐渐增多, 持续的医疗照护增加了家庭及社会的经济负担, 对昏迷患者进行促醒的意义重大。正中神经电刺激(MNS)作为一种无创的脑刺激技术, 已广泛应用于临床促醒治疗, 多项临床研究证实了此项技术的效果。本文从昏迷机制、正中神经通路、MNS的促醒机制、MNS的临床应用、电刺激的参数设置及神经功能评估等方面, 总结该技术的研究进展。

【关键词】 正中神经; 正中神经电刺激; 脑损伤; 昏迷; 促醒

基金项目: 国家自然科学基金(82072136); 首都卫生发展科研专项(2022-1-2032); 北京市卫健委高层次公共卫生技术人才建设项目(学科带头人 01-01)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20240617-00513

Research progress on median nerve electrical stimulation for awakening comatose patients with brain injury

An Le, Shao Rui, Wang Xingsheng, Tang Ziren

Department of Emergency Medicine, Beijing Chao-Yang Hospital, Capital Medical University, Beijing 100020, China

Corresponding author: Tang Ziren, Email: tangziren1970@163.com

【Abstract】 With the development of medicine, the survival rate of patients with traumatic brain injury has gradually increased, and more lives have been successfully saved. However, the number of comatose patients has also risen, leading to prolonged medical care that increases economic burdens on families and society. The awakening of comatose patients is of great significance. As a non-invasive brain stimulation technique, median nerve electrical stimulation (MNS) has been widely used in clinical awakening therapy, and multiple clinical studies have confirmed the effectiveness of this technology. This article summarizes the research progress of this technology from the aspects of coma mechanism, median nerve pathway, awakening mechanism of MNS, clinical application of MNS, parameter setting of electrical stimulation, and neurological function evaluation.

【Key words】 Median nerve; Median nerve electrical stimulation; Brain injury; Coma; Arousal

Fund program: National Natural Science Foundation of China (82072136); Capital Health Development Research Special Project (2022-1-2032); Beijing Municipal Health Commission High-level Public Health Technology Talent Construction Project (Discipline Leader 01-01)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20240617-00513

昏迷是一种严重的临床症状, 昏迷患者由于意识水平下降而无法对外界刺激做出反应^[1]。尽管目前缺少完整的流行病学调查, 但根据现有的文献资料, 2021 年, 英国的昏迷发病率为 135/10 万, 美国的昏迷发病率为 258/10 万^[2]。昏迷的常见原因包括脑卒中、药物引起的昏迷、创伤性脑损伤和心搏骤停等^[2]。目前对于昏迷患者促醒的治疗方式有很多, 如药物促醒、感官刺激、高压氧治疗、针灸治疗及周围电刺激等。这些促醒治疗方法的基础原理及临床效果仍然是临床研究的难点和热点。

正中神经电刺激(median nerve electrical stimulation, MNS)作为一种非侵入性脑刺激技术, 因其无创性、安全性和成本效益而受到关注。MNS 通过刺激正中神经, 可能影响大脑功能, 从而对昏迷患者的觉醒状态产生积极作用。近年来, MNS 已在对创伤性脑损伤及非创伤性脑损伤的临床试验和治疗中得到应用, 并取得了一些临床效果^[3]。然而, MNS 的机制、最佳刺激参数及如何与其他治疗方法结合以提高疗效等问题, 仍需进一步的研究和探讨。本综述将对 MNS 在昏迷患者唤醒治疗中的应用现状、研究进展及未来的研究

方向进行回顾和分析。

1 脑损伤后昏迷的机制

意识是大脑复杂功能的表现, 通常分为觉醒和认知两个相互关联但相对独立的成分。觉醒是上行网状激活系统(ascending reticular activating system, ARAS)的一种功能, 包括网状丘脑皮质通路和丘脑外通路两个主要通路, 其中, 网状丘脑皮质通路通过促进感觉信息的跨丘脑传递促进皮质觉醒; 丘脑外通路通过起源于脑干和基底前脑的直接输入激活皮质促进觉醒。认知则包括对于环境和自我的认知, 由人的心理过程组成^[1]。

昏迷是意识水平严重下降的状态, 通常由弥漫性双半球皮质或白质损伤引起, 或由影响双侧桥脑被盖或旁正中丘脑的局灶性脑干病变引起^[4]。脑损伤可分为创伤性脑损伤和非创伤性脑损伤。引起昏迷的非创伤性脑损伤又根据具体的脑损伤原因进一步分为结构性损伤、代谢性原因、中毒因素、昏迷样表现^[5]。

目前临床用于昏迷促醒的治疗方式多种多样, 包括药物治疗(如金刚烷胺^[6]、唑吡坦^[7]、巴氯芬^[8])、非侵入性脑

刺激(如经颅直流电刺激^[9]、重复经颅磁刺激^[10]、经皮耳迷走神经刺激^[11]、MNS^[12]、脊髓刺激^[13]和低强度聚焦超声脉冲^[14])、侵入性脑刺激(如迷走神经刺激^[15]或脑深部刺激^[16])和感官刺激方案^[17-19](如触觉、听觉^[20]、视觉、味觉、本体感觉^[21]或嗅觉刺激)、高压氧治疗^[22]、针灸治疗^[23-24]等。本文仅就非侵入性脑刺激中的 MNS 展开讨论。

2 正中神经于大脑神经系统的通路

正中神经是一条重要的周围神经,形成于腋部,由臂丛的外侧束和内侧束共同构成,沿肱二头肌内行走,降至肘窝后,穿旋前圆肌二头之间行于前臂正中指浅、深屈肌之间达腕管,穿掌腱膜深面至手掌,分成数支指掌侧总神经。电刺激信号首先通过正中神经传递至脊神经,进而上行至颈髓和脑干,最终影响丘脑和大脑皮层的功能区。由于正中神经在体表的位置较浅且易于定位,其电信号在大脑皮层有较大的投射面积,这为 MNS 提供了一个有效的治疗途径。

3 MNS 促醒机制探讨

MNS 作为一种促醒手段,其确切机制仍在深入研究之中。目前,研究者提出了以下几种可能的作用机制。

3.1 MNS 可以激活 ARAS: MNS 可以通过激活 ARAS 促进清醒。在脑干内,ARAS 维持清醒状态。正中神经通过神经纤维中的棘网状成分在中枢神经系统与 ARAS 神经元有突触结构相联系^[25]。ARAS 将各种刺激传输到大脑皮层,以维持清醒状态^[26]。正中神经的电刺激通过 ARAS 传递兴奋性冲动到大脑皮层。在 MNS 刺激后,N20 的振幅改善,潜伏期缩短,表明 MNS 可以增强 ARAS^[27]。在肌萎缩性侧索硬化症患者中,经颅磁刺激与 MNS 的联合应用显示出对 N-甲基-D-天冬氨酸(N-methyl-D-aspartic acid, NMDA)介导可塑性的增强,这是中枢敏化常涉及的通路^[28]。

3.2 MNS 可以提高神经营养因子和神经递质的水平: 已有动物研究显示,在创伤性脑损伤后,MNS 通过上调促进食欲素 A 和脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)对昏迷大鼠产生促醒作用^[29-31]。

3.3 MNS 可以促进脑血流灌注: MNS 可以促进脑血流灌注,对侧运动和躯体感觉区局部脑血流灌注增加,对接受 MNS 的患者进行单光子发射计算机断层摄影(single photon emission computed tomography, SPECT)检查,结果显示,患者左侧额叶和顶叶有两个激活簇,包括中央前回、额中回、额上回、回下、顶下小叶和中央后回(对应 Brodmann 区 4、6 和 40)^[32]。另一项正电子发射断层成像(positron emission tomography, PET)扫描还显示,患者前扣带回皮层、岛叶皮层、前腹侧岛、丘脑和原始体感皮层的脑血流增加^[33]。

3.4 MNS 可以改善脑电活动: Buitrago 等^[34]的研究结果支持 MNS 具有增强大脑皮层活动、减少脑抑制和改善脑电图(electroencephalography, EEG)活动的的能力;并证明在全脑缺血急性期给予电刺激并不会增加神经元损伤,为使用 MNS 治疗全脑缺血患者的安全性提供了证据。

3.5 MNS 促进神经功能调节: 一项基于功能性近红外光谱技术(functional near-infrared spectroscopy, fNIRS)对于神经

有效连接性的研究显示,脑卒中患者通过 MNS 可以促进同侧前额区在皮层网络中的调节功能,有潜力重新分配大脑资源并诱导脑卒中患者皮层的可塑性变化^[35]。

3.6 MNS 促进神经细胞修复: 有研究者观察接受 MNS 患者脑脊液中微小 RNA(microRNA, miRNA)表达的变化发现,差异表达的 miRNA 与神经元的生长、修复和神经信号传递有关^[36]。

上述机制的发现为 MNS 在昏迷患者促醒治疗中的应用提供了理论基础,并为未来的研究方向指明了道路。随着研究的深入,期待能够更全面地理解 MNS 的作用机制,并优化其临床应用策略。

4 MNS 的临床应用

19 世纪 60 年代,Julius Althaus 医生发现电刺激周围神经可以治疗术后疼痛,一个连续或迅速中断的中等强度的感应电流穿过神经的主干,可以使神经敏感度直接降低^[37]。20 世纪初,有动物实验通过电刺激正中神经观察大脑皮层的反应,研究中枢系统的区域功能,结果显示,通过外周神经电刺激,可以影响丘脑等结构的神经反射,进而引起躯体发生生理变化^[38]。

1947 年,Dawson^[39]在使用周围电刺激治疗肌阵挛的患者时,发现头皮上可检测到电位的变化,他首先在人体上使用电刺激正中神经,然后描记经头皮测量到的脑电活动,从而开始了关于体感诱发电位的研究。之后,Dawson 使用了一种电子求和技术,该技术最终演变为计算机平均技术,目前用于体感诱发电位研究的常规临床应用^[40]。

Melzack 和 Wall^[41]在 1965 年提出门控理论,为理解外周神经电刺激的作用机制提供了重要的理论基础。该理论认为,刺激皮肤会引起神经冲动,这些冲动被传递到 3 个脊髓系统(脊髓背侧的明胶质细胞、向大脑投射的脊髓背侧纤维和脊髓背侧的第一中央传递细胞),疼痛现象是由这 3 个系统之间的相互作用决定的。1968 年,Sweet 和 Wepsic 首次进行了外周导线放置神经刺激的试验;后续随着导线放置技术的发展,导致外周神经刺激广泛用于治疗慢性或难治性疼痛^[42]。在一项通过外周神经电刺激治疗因颈段脊髓损伤引起的四肢瘫痪的可能性研究中,意外发现在远端运动能力方面显著改善的同时,在力量测试中近端和对侧也有增强,说明周围神经刺激对于中枢系统恢复具有积极作用^[43]。1989 年,日本科学家使用经颈髓电刺激成功治疗了持续植物状态的患者,研究对象为 23 例昏迷超过 3 个月的严重脑损伤患者,损伤原因包括脑创伤、脑卒中和缺血缺氧性脑病,治疗后 35% 的患者有所改善,达到了遵循简单命令和自我喂养的程度,患者的脑血流增加,儿茶酚胺代谢增强,EEG 也有客观变化^[44]。

1999 年,Cooper 教授团队^[25]在 MNS 领域的临床研究中取得了显著进展,研究表明,无创 MNS 可以改善预后,使用方便,风险小,成本效益高。通过 MNS,增加了脑血流量,可能影响患者的意识^[45]。2015 年,一项以 437 例患者为研究对象的临床研究表明,右侧正中神经电刺激(right median

nerve electrical stimulation, RMNS)能有效、安全地促进重型颅脑损伤后急性昏迷患者的康复^[46]。2023 年一项多中心临床研究证实,在脑损伤后 2 周内持续实施 RMNS 可使更多患者在 6 个月内更快从昏迷中苏醒。RMNS 是一种可能的有效治疗方法,有助于改善重型颅脑损伤后的急性昏迷^[12]。冯珍教授团队^[27]在 2023 年发表的一项单中心单盲的临床实验证实,经颅电刺激和 MNS 均能有效改善长期意识障碍患者的意识水平、脑电活动和 N20 波幅,同时缩短 N20 潜伏期。

5 MNS 的刺激参数

MNS 用于临床治疗开始,所采用的电刺激器参数一直沿用电流幅度 15 ~ 20 mA (取决于患者的耐受性),脉冲宽度 300 μ S,频率 35 ~ 40 Hz。刺激时间为 20 s,关闭时间为 40 s。刺激后患者的右手轻微收缩,表明刺激强度令人满意。刺激时间为每日 8 h,疗程 2 ~ 4 周。本文列举了一些高质量临床研究的参数设置(表 1)。国内冯珍教授团队^[47]对于刺激参数进行了临床研究,提出在 50 Hz 频率时促醒效果更好。

关于 MNS 的电流幅度、脉冲宽度、频率和刺激时间,目前尚无共识和标准,还需进一步探索。

表 1 9 项针对 MNS 治疗的高质量临床研究的参数设置

研究团队	电流幅度 (mA)	脉冲宽度 (μ S)	频率 (Hz)	刺激时间 (s)
Wu 等 ^[12]	20	300	40	20
Arumugam 等 ^[18]	15 ~ 20	300	40	20
Nekkanti 等 ^[19]	20	300	40	20
Cooper 等 ^[25]	20	300	40	20
Xiong 等 ^[27]	15 ~ 20	300	40	20
Peri 等 ^[45]	15 ~ 20	300	40	20
Lei 等 ^[46]	10 ~ 20	300	40	20
Liu 等 ^[48]	20	300	35	20
Liu 等 ^[49]	20	300	35	20

注:MNS 为正中神经电刺激

6 对于意识状态的评估

在评估 MNS 后患者意识状态的改变时,客观的评价手段至关重要。目前,临床试验主要依赖于临床神经功能评分及反映神经功能的影像学检查。

6.1 神经功能评分:在神经功能评分方面,主要有格拉斯哥昏迷评分(Glasgow coma scale, GCS)、全面无反应性量表(full outline of unresponsiveness scale, FOUR)、修订版昏迷恢复量表((coma recovery scale-revised, CRS-R)、残疾评定量表和格拉斯哥结果量表扩展评分(Glasgow outcome scale-extended, GOS-E)。根据最近发表的文献[3, 50-51],可以看出 GCS 评分是全球评估意识水平最常用的工具。虽然对于气管插管的清醒患者, GCS 评分的评价功能受到明显的影响,但仍然被普遍采用和持续使用^[52]。

6.2 影像学检查:在影像学检查方面,主要有传统 EEG、脑血流图、功能磁共振成像、脑磁图、PET 及新兴的 fNIRS。EEG^[53]和脑血流图^[54]因简单易行,是目前广泛应用的神经功能评估手段^[3, 50]。

7 展望

MNS 作为一种潜在有效的促醒治疗手段,尤其在创伤性脑损伤患者的促醒治疗中显示出广阔前景。在目前的动物研究方面,对于促醒机制的研究仍有很大空间,缺少大型动物的相关实验及对于非创伤性脑损伤的研究。在临床应用方面, MNS 对于非创伤性脑损伤,特别是心搏骤停复苏后患者治疗的临床数据很少。如何选择适当的刺激部位,是否需要考虑刺激部位与个体患者神经网络损伤部位的距离,以此为依据调整刺激的强度、波幅、频率等参数,在脑损伤后多久开始治疗,治疗疗程应维持多久,是否应根据人体的生物节律选择在一天中的什么时间进行治疗,每次治疗刺激多长时间,采用何种评价手段等,都需要通过大样本随机对照试验进一步验证^[55]。

尽管 MNS 的作用机制尚未完全阐明,但其在临床治疗中的无创性、安全性和成本效益等特性,预示着其在昏迷患者治疗中具有广阔的应用前景。未来的研究需要集中在优化 MNS 治疗方案、深入理解其作用机制,并在更广泛的患者群体中验证其疗效。随着研究的深入,期待 MNS 能够为昏迷患者的治疗提供新的选择和希望。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] Cavanna AE, Shah S, Eddy CM, et al. Consciousness: a neurological perspective [J]. Behav Neurol, 2011, 24 (1): 107-116. DOI: 10.3233/BEN-2011-0322.

[2] Curing Coma Campaign Collaborators. Incidence and prevalence of coma in the UK and the USA [J]. Brain Commun, 2022, 4 (5): faac188. DOI: 10.1093/braincomms/faac188.

[3] Wang P, Cao W, Zhou H, et al. Efficacy of median nerve electrical stimulation on the recovery of patients with consciousness disorders: a systematic review and meta-analysis [J]. J Int Med Res, 2022, 50 (11): 3000605221134467. DOI: 10.1177/03000605221134467.

[4] Laureys S, Owen AM, Schiff ND. Brain function in coma, vegetative state, and related disorders [J]. Lancet Neurol, 2004, 3 (9): 537-546. DOI: 10.1016/S1474-4422(04)00852-X.

[5] Traub SJ, Wijdicks EF. Initial diagnosis and management of coma [J]. Emerg Med Clin North Am, 2016, 34 (4): 777-793. DOI: 10.1016/j.emc.2016.06.017.

[6] 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.

[7] Thonnard M, Gosseries O, Demertzi A, et al. Effect of zolpidem in chronic disorders of consciousness: a prospective open-label study [J]. Funct Neurol, 2013, 28 (4): 259-264.

[8] Margetis K, Korfias SI, Gatzonis S, et al. Intrathecal baclofen associated with improvement of consciousness disorders in spasticity patients [J]. Neuromodulation, 2014, 17 (7): 699-704. DOI: 10.1111/ner.12147.

[9] 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.

[10] Cincotta M, Giovannelli F, Chiamonti R, et al. No effects of 20 Hz-rTMS of the primary motor cortex in vegetative state: a randomised, sham-controlled study [J]. Cortex, 2015, 71: 368-376. DOI: 10.1016/j.cortex.2015.07.027.

[11] Yu YT, Yang Y, Wang LB, et al. Transcutaneous auricular vagus nerve stimulation in disorders of consciousness monitored by fMRI: the first case report [J]. Brain Stimul, 2017, 10 (2): 328-330. DOI: 10.1016/j.brs.2016.12.004.

[12] Wu X, Xie L, Lei J, et al. Acute traumatic coma awakening by right median nerve electrical stimulation: a randomised controlled trial [J]. Intensive Care Med, 2023, 49 (6): 633-644. DOI: 10.1007/s00134-023-07072-1.

[13] Bai Y, Xia XY, Li XL, 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.

- [14] Monti MM, 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.
- [15] Magrassi L, Maggioni G, Pistarini C, et al. Results of a prospective study (CATS) on the effects of thalamic stimulation in minimally conscious and vegetative state patients [J]. *J Neurosurg*, 2016, 125 (4): 972-981. DOI: 10.3171/2015.7.JNS15700.
- [16] 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.
- [17] Castro M, Tillmann B, Luaute J, et al. Boosting cognition with music in patients with disorders of consciousness [J]. *Neurorehabil Neural Repair*, 2015, 29 (8): 734-742. DOI: 10.1177/1545968314565464.
- [18] Arumugam G, Brammaha, Shivananda V, et al. Effect of right side median nerve stimulation along with multi sensory coma stimulation program on level of consciousness and neurobehavioural function among diffuse axonal injury patients: an experimental study [J]. *Intern J Physiother Res*, 2013, 1 (3): 217-222. DOI: 10.1007/3-540-27660-2_104.
- [19] Nekkanti S, Shaik R, Mondem S, et al. Effect of right median nerve stimulation on level of consciousness in traumatic brain injury subjects [J]. *Asian J Pharm Res Health Care (AJPRHC)*, 2016, 8 (3): 67. DOI: 10.18311/ajprhc/2016/751.
- [20] Pape TL, Rosenow JM, Steiner M, et al. Placebo-controlled trial of familiar auditory sensory training for acute severe traumatic brain injury: a preliminary report [J]. *Neurorehabil Neural Repair*, 2015, 29 (6): 537-547. DOI: 10.1177/1545968314554626.
- [21] Krewer C, Luther M, Koenig E, et al. Tilt table therapies for patients with severe disorders of consciousness: a randomized, controlled trial [J]. *PLoS One*, 2015, 10 (12): e0143180. DOI: 10.1371/journal.pone.0143180.
- [22] Liu YS, Liu ZB, Yang Z, et al. Clinical efficacy of hyperbaric oxygen combined with different timings of right median-nerve electrical stimulation in patients with brain injury-induced disorders of consciousness [J]. *Brain Behav*, 2022, 12 (9): e2716. DOI: 10.1002/brb3.2716.
- [23] Matsumoto-Miyazaki J, Asano Y, Yonezawa S, et al. Acupuncture increases the excitability of the cortico-spinal system in patients with chronic disorders of consciousness following traumatic brain injury [J]. *J Altern Complement Med*, 2016, 22 (11): 887-894. DOI: 10.1089/acm.2014.0356.
- [24] 窦静敏, 窦丽辉, 李鹏, 等. 温阳补气针法结合肌电生物反馈对脑卒中康复患者脑影像结构和表面肌电特征及神经递质的影响 [J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2023, 30 (6): 701-705. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2023.06.013.
- [25] Cooper JB, Jane JA, Alves WM, et al. Right median nerve electrical stimulation to hasten awakening from coma [J]. *Brain Inj*, 1999, 13 (4): 261-267. DOI: 10.1080/026990599121638.
- [26] Kwak S, Chang MC. Impaired consciousness due to injury of the ascending reticular activating system in a patient with bilateral pontine infarction: a case report [J]. *Transl Neurosci*, 2020, 11 (1): 264-268. DOI: 10.1515/tnsci-2020-0138.
- [27] Xiong Q, Le K, Tang YL, et al. Effect of single and combined median nerve stimulation and repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with prolonged disorders of consciousness: a prospective, randomized, single-blinded, controlled trial [J]. *Front Aging Neurosci*, 2023, 15: 1112768. DOI: 10.3389/fnagi.2023.1112768.
- [28] García-Magro N, Negrodo P, Martín YB, et al. Modulation of mechanosensory vibrissal responses in the trigeminocervical complex by stimulation of the greater occipital nerve in a rat model of trigeminal neuropathic pain [J]. *J Headache Pain*, 2020, 21 (1): 96. DOI: 10.1186/s10194-020-01161-y.
- [29] Feng Z, Zhong YJ, Wang L, et al. Resuscitation therapy for traumatic brain injury-induced coma in rats: mechanisms of median nerve electrical stimulation [J]. *Neural Regen Res*, 2015, 10 (4): 594-598. DOI: 10.4103/1673-5374.155433.
- [30] Feng Z, Du Q. Mechanisms responsible for the effect of median nerve electrical stimulation on traumatic brain injury-induced coma: orexin-A-mediated N-methyl-D-aspartate receptor subunit NR1 upregulation [J]. *Neural Regen Res*, 2016, 11 (6): 951-956. DOI: 10.4103/1673-5374.184494.
- [31] Zhong YJ, Feng Z, Wang L, et al. Wake-promoting actions of median nerve stimulation in TBI-induced coma: an investigation of orexin-A and orexin receptor 1 in the hypothalamic region [J]. *Mol Med Rep*, 2015, 12 (3): 4441-4447. DOI: 10.3892/mmr.2015.3898.
- [32] Liu JT, Lee JK, Chang PJ, et al. Increased regional cerebral perfusion in contralateral motor and somatosensory areas after median nerve stimulation therapy [J]. *Acta Neurochir Suppl*, 2008, 101: 65-70. DOI: 10.1007/978-3-211-78205-7_11.
- [33] Kupers R, Laere KV, Calenbergh FV, et al. Multimodal therapeutic assessment of peripheral nerve stimulation in neuropathic pain: five case reports with a 20-year follow-up [J]. *Eur J Pain*, 2011, 15 (2): 161. DOI: 10.1016/j.ejpain.2010.06.015.
- [34] Buitrago MM, Luft AR, Thakor NV, et al. Effects of somatosensory electrical stimulation on neuronal injury after global hypoxia-ischemia [J]. *Exp Brain Res*, 2004, 158 (3): 336-344. DOI: 10.1007/s00221-004-1906-1.
- [35] Huo CC, Li XL, Jing J, et al. Median nerve electrical stimulation-induced changes in effective connectivity in patients with stroke as assessed with functional near-infrared spectroscopy [J]. *Neurorehabil Neural Repair*, 2019, 33 (12): 1008-1017. DOI: 10.1177/1545968319875952.
- [36] Jia Y, He YF, Tian Y, et al. MicroRNA alteration in cerebrospinal fluid from comatose patients with traumatic brain injury after right median nerve stimulation [J]. *Exp Brain Res*, 2022, 240 (9): 2459-2470. DOI: 10.1007/s00221-022-06414-7.
- [37] Ottestad E, Orlovich DS. History of peripheral nerve stimulation-update for the 21st century [J]. *Pain Med*, 2020, 21 (Suppl 1): S3-S5. DOI: 10.1093/pm/pnaa165.
- [38] Sachs E. On the relation of the optic thalamus to respiration, circulation, temperature, and the spleen [J]. *J Exp Med*, 1911, 14 (4): 408-432. DOI: 10.1084/jem.14.4.408.
- [39] Dawson GD. Cerebral responses to electrical stimulation of peripheral nerve in man [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1947, 10 (3): 134-140. DOI: 10.1136/jnnp.10.3.134.
- [40] Yamada T, Yeh M, Kimura J. Fundamental principles of somatosensory evoked potentials [J]. *Phys Med Rehabil Clin N Am*, 2004, 15 (1): 19-42. DOI: 10.1016/s1047-9651(03)00100-1.
- [41] Melzack R, Wall PD. Pain mechanisms: a new theory [J]. *Science*, 1965, 150 (3699): 971-979. DOI: 10.1126/science.150.3699.971.
- [42] Strand NH, D'Souza R, Wie C, et al. Mechanism of action of peripheral nerve stimulation [J]. *Curr Pain Headache Rep*, 2021, 25 (7): 47. DOI: 10.1007/s11916-021-00962-3.
- [43] Kiewski J, Weiss M, Pánsiczek R. Electrostimulation of the median nerve in tetraplegics by means of implanted stimulators [J]. *Int J Rehabil Res*, 1979, 2 (1): 41-46. DOI: 10.1097/00004356-197902000-00004.
- [44] Kanno T, Kamel Y, Yokoyama T, et al. Effects of dorsal column spinal cord stimulation (DCS) on reversibility of neuronal function—experience of treatment for vegetative states [J]. *Pacing Clin Electrophysiol*, 1989, 12 (4 Pt 2): 733-738. DOI: 10.1111/j.1540-8159.1989.tb02724.x.
- [45] Peri CV, Shaffrey ME, Farace E, et al. Pilot study of electrical stimulation on median nerve in comatose severe brain injured patients: 3-month outcome [J]. *Brain Inj*, 2001, 15 (10): 903-910. DOI: 10.1080/02699050110065709.
- [46] Lei J, Wang L, Gao GY, et al. Right median nerve electrical stimulation for acute traumatic coma patients [J]. *J Neurotrauma*, 2015, 32 (20): 1584-1589. DOI: 10.1089/neu.2014.3768.
- [47] 石艳红, 邵秀芹, 冯珍, 等. 正中神经电刺激对脑外伤后昏迷促醒治疗的参数研究 [J]. *中国康复理论与实践*, 2017, 23 (2): 207-210. DOI: 10.3969/j.issn.1006-9771.2017.02.018.
- [48] Liu JT, Wang CH, Chou IC, et al. Regaining consciousness for prolonged comatose patients with right median nerve stimulation [J]. *Acta Neurochir Suppl*, 2003, 87: 11-14. DOI: 10.1007/978-3-7091-6081-7_3.
- [49] Liu JT, Lee JK, Tyan YS, et al. Change in cerebral perfusion of patients with coma after treatment with right median nerve stimulation and hyperbaric oxygen [J]. *Neuromodulation*, 2008, 11 (4): 296-301. DOI: 10.1111/j.1525-1403.2008.00179.x.
- [50] Feller D, Vinante C, Trentin F, et al. The effectiveness of median nerve electrical stimulation in patients with disorders of consciousness: a systematic review [J]. *Brain Inj*, 2021, 35 (4): 385-394. DOI: 10.1080/02699052.2021.1887522.
- [51] 郑首学, 鲁宏伟, 常斌, 等. 老年重型颅脑损伤患者 1047 例诊治预后分析 [J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2024, 31 (1): 50-52. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2024.01.010.
- [52] Cook NF. The Glasgow coma scale: a European and global perspective on enhancing practice [J]. *Crit Care Nurs Clin North Am*, 2021, 33 (1): 89-99. DOI: 10.1016/j.cnc.2020.10.005.
- [53] 杨庆林, 孟惠娟, 李众, 等. 两种脑电图监测技术预测 CPR 后昏迷患者不良预后的准确性比较 [J]. *中华危重病急救医学*, 2018, 30 (6): 554-557. DOI: 10.3760/ema.j.issn.2095-4352.2018.06.010.
- [54] 隆云, 刘大为. 严重脑损伤后的颅内压、脑血流监测及目标性治疗 [J]. *中国危重病急救医学*, 1998, 10 (4): 246-248.
- [55] Curing Coma Campaign and its contributing members. Therapies to restore consciousness in patients with severe brain injuries: a gap analysis and future directions [J]. *Neurocrit Care*, 2021, 35 (Suppl 1): 68-85. DOI: 10.1007/s12028-021-01227-y.

(收稿日期: 2024-06-17)

(责任编辑: 张耘菲 李银平)