



意识障碍诊断评估及无创精准治疗*

尹 宁^{1,2,3)**} 王海力^{1,2,3)} 徐桂芝^{1,2,3)**}⁽¹⁾ 河北工业大学省部共建电工装备可靠性与智能化国家重点实验室, 天津 300130;⁽²⁾ 河北工业大学天津市生物电工与智能健康重点实验室, 天津 300130;⁽³⁾ 河北工业大学生命科学与健康工程学院生物医学工程专业, 天津 300130)

摘要 由于意识障碍的病因复杂, 个体差异较大, 对这类患者的诊断和治疗仍存在较多问题。近年来电生理技术、影像学 and 精准治疗技术的不断发展使得意识障碍的相关研究取得了诸多实质性进展, 包括识别患者残余意识、解释意识恢复的生物学机制以及精准治疗技术对受损神经通路的重建等。本文回顾了意识障碍的诊断评估及无创精准治疗的研究进展, 并讨论了新兴技术手段在检测意识水平和预测意识恢复方面的重要作用, 提出了该领域目前研究存在的不足之处。期望对相关的人员具有一定的指导意义。

关键词 意识障碍, 诊断评估, 精准治疗

中图分类号 R318, R319

DOI: 10.16476/j.pibb.2023.0265

近年来随着急诊及重症技术的发展, 越来越多重型颅脑损伤患者的生命得以挽救, 但仍有很多会演变成意识障碍 (disorders of consciousness, DoC)。美国约有 30 万成年和 12 万儿童 DoC 患者。中国保守估计每年新增 DoC 患者约 7~15 万例, 其总治疗费至少需 300~500 亿元/年, 给社会、经济和民生带来了巨大的负担^[1]。DoC 患者诊断和治疗研究是创新 2030 重大科技项目“脑科学与类脑研究”的重要组成部分^[2]。如何准确评估 DoC 患者意识水平并在此基础上对患者进行精准治疗, 已经成为目前医疗界面临的一大难题。

DoC 主要表现为人对周围环境以及自身状态的识别和觉察能力出现障碍, 目前临床上将 DoC 主要分为植物人状态 (vegetative state, VS) /无反应的觉醒综合征 (unresponsive wakefulness syndrome, UWS) 和最低意识状态 (minimally conscious state, MCS) 两大类。MCS 患者对外界刺激能够表现出意识和行为的微弱迹象, 而 VS/UWS 患者则没有可观察到的意识和行为反应^[3]。

DoC 的诊断评估是精准治疗的前提和关键, 可分为行为学评估、影像学评估和电生理评估。由于适应场合和疾病阶段的不同, 行为学评估量表被不

断地丰富和完善。例如, DoC 急性期多采用格拉斯哥昏迷恢复量表 (glasgow coma scale, GCS) 和全面无反应 (full outline of unresponsiveness, FOUR) 量表^[4], 而恢复期多采用昏迷恢复量表修订版 (coma recover scale-revised, CRS-R)^[5]。单一的行为学评估存在较高的误诊率, 通常与高精度影像学或电生理评估相结合, 如功能磁共振成像 (functional magnetic resonance imaging, fMRI)、功能近红外光谱 (functional near-infrared spectroscopy, fNIRS)、正电子发射计算机断层成像 (positron emission computed tomography, PET) 和脑电图 (electroencephalography, EEG) 等, 进一步观察大脑受损情况从而对患者意识水平进行诊断。DoC 的精准治疗对患者预后具有积极作用。目前常规的非侵入性康复治疗方式包括高压氧、神经调控以及针灸等, 其中神经调控技术以其种类丰

* 国家重点研发计划 (2022YFC2402203) 和河北省高等学校科学技术研究项目 (QN2021043) 资助。

** 通讯联系人。

尹宁 Tel: 13920848186, E-mail: yinning@hebut.edu.cn

徐桂芝 Tel: 13072222266, E-mail: gzxu@hebut.edu.cn

收稿日期: 2023-07-08, 接受日期: 2023-09-07

富、重复性强、毒副作用小、操作方便、易于量化、适用范围广等优势被广泛应用于 DoC 患者的精准治疗中。

综上所述, 本文主要针对近年来 DoC 的诊断评估和无创精准治疗两大方面的研究现状进行梳理总结, 分析目前 DoC 存在的问题并指出未来的发展方向, 以期对相关领域的研究人员提供一定的指导和启示。

1 意识障碍 (DoC) 的诊断评估

1.1 DoC的行为学诊断评估

临床行为学评估在很大程度上降低了依靠临床经验进行意识评估的误诊率, 具有简便快捷、重复性强、即时评估等优势, 成为初步评估 DoC 患者意识水平的首选方法。DoC 常用行为学评估量表及其适用范围见表 1。GCS 最早应用于 DoC 意识水平评估, 由格拉斯哥大学神经外科专家于 1974 年提出, 并被国际社会广泛应用^[6-7]。但由于急救中心和重症监护的患者通常需要机械通气使得 GCS 中的语言功能无法测试。FOUR 量表的提出弥补了以上不足, 不仅可以监测视觉追踪, 检测闭锁综合征患者遵从指令的眼球运动, 而且在区分更低意识水平时比 GCS 具有更强的鉴别能力^[4]。意识障碍量表 (disorders of consciousness scale, DOCS) 可以弥补 GCS 在检测神经行为方面的局限性, 灵敏度

较高^[8]。为进一步扩展适用范围, Giacino 等^[9-10]先后提出了昏迷恢复量表 (coma recover scale, CRS) 和 CRS-R。CRS-R 包含听觉、视觉、运动、言语、交流和觉醒水平 6 个分量表, 该量表被纳入欧洲神经病学会意识障碍诊断参考标准^[11], 广泛应用于 DoC 患者的各个阶段, 尤其适用于鉴别 VS/UWS 与 MCS 患者。经大量临床数据验证, 重复 CRS-R 评分误诊率最低, 可靠性最高, 强调了重复评估在临床诊断中的重要性^[12]。Shiel 等^[13]在先前研究基础上, 通过观察 97 例严重脑外伤病人从昏迷到意识恢复过程中的行为变化, 提出了韦塞克斯头部损伤模型 (Wessex head injury matrix, WHIM), 该量表对脱离 VS/UWS 的细微改变以及 MCS 的变化十分敏感。此外还有感觉模式评估和康复技术 (sensory modality assessment and rehabilitation technique, SMART) 量表^[14], 用于评估 DoC 患者对多模式感觉刺激的反应, 部分刺激可用于患者康复训练。近期, 比利时列日大学 GIGA 意识昏迷科学组在 CRS-R 的基础上研发了意识障碍的简化评估 (simplified evaluation of CONsciousness disorders, SECONDS) 量表, 旨在实现因时间限制无法进行更全面评估的临床环境中进行快速精准评估^[5]。总之, 行为学评估更容易在临床和研究环境中实施, 对于减少误诊, 从而优化患者的治疗决策有积极的意义。

Table 1 Behavioral assessment scale and the scope of application
表1 行为学评估量表及其适用范围

行为学量表	量表评估内容	适用范围	参考文献
GCS	睁眼、语言、运动	外伤和急救中心、重症监护的DoC患者	[6]
FOUR量表	眼球、运动、脑干、呼吸	重症监护中的DoC患者	[4]
DOCS	社会知识、味觉和吞咽、嗅觉、本体感觉和前庭、听觉、视觉、触觉、测试准备	评估神经行为的整体性水平	[8]
CRS-R (金标准)	听觉、视觉、运动、言语、交流、觉醒水平	所有场合鉴别VS/UWS与MCS更有优势	[11]
WHIM量表	觉醒和觉知、视觉、交流、认知、社会行为	评估和监测DoC患者严重头部损伤后的恢复情况	[13]
SMART量表	视觉、听觉、触觉、嗅觉、味觉、运动功能、交流反应水平	鉴别VS/UWS、MCS和更高意识状态	[14]
SECONDS量表	观察、遵循指令、视觉追踪、视觉注视、定向行为、觉醒、交流、疼痛定位	时间受限的床旁快速精准评估	[5]

1.2 DoC的影像学诊断评估

绝大多数 DoC 患者运动能力受损, 仅通过量表行为测评不能准确地反映其意识水平, 影像学检

测是目前除行为学评估外另一有力的评估手段。影像学可以测量大脑的血流动力学活动和代谢活动等^[15-16]。DoC 研究中常用的影像学技术包括 fMRI、

fNIRS和PET等^[17]。

fMRI通过检测相关的血流变化来反映大脑活动。基于fMRI的DoC相关研究包括静息态和任务态两大类。静息态主要探索默认模式网络(default mode network, DMN)、听觉网络、执行控制网络、额顶网络等网络的连通性。任务态分为被动刺激和主动任务,被动刺激主要涉及听觉刺激^[18]、视觉刺激、体感刺激^[19]和嗅觉刺激^[20]等,主动任务包括心算任务、运动想象任务和视觉追踪任务等^[21-22](表2)。

由于静息态不依赖于患者的积极参与,同时无需其具备感知外部刺激的能力,因此早期fMRI相关的DoC研究主要以静息态为主。诸多研究证实DMN的连通性与临床严重程度和预后密切相关。DMN在脑死亡和不可逆昏迷中缺失,在VS/UWS中可以部分保留,MCS中比VS/UWS连接复杂,但与健康组相比受损严重^[23]。DoC患者的DMN与前脑中回路网络之间的有效连接中断,导致高阶额顶区域的兴奋性输出严重降低^[24],此外DMN与执行控制网络的负相关也是预测DoC良好预后的特征之一^[25]。额顶网络与知觉和听觉处理有关,是意识表达的关键,然而DoC患者的远程额顶网络呈现断开状态^[24]。突显网络与冲突监测、信息整

合、反应选择和内感受过程相关,CRS-R评分与突显网络前扣带皮层之间的正相关预示着较好的预后^[26]。随着研究的不断深入,任务态fMRI开始在DoC研究中得到应用。Owen等^[27]研究表明,当医生向DoC患者传达口头命令时,患者虽然没有表现出可观察的行为变化,但其大脑相关区域被激活。该研究成为DoC领域的里程碑,此后基于不同被动刺激和主动任务的事件相关fMRI研究得到了越来越多的关注。在不同的被动刺激任务下,MCS患者普遍更接近正常受试者的高水平皮质激活,而VS/UWS患者则多处于低水平皮质激活。此外,带有情绪价值的正性或负性刺激,如病人自己的名字^[28]、熟悉的图片或音乐、气味等^[20],与中性刺激相比能够激活更多的脑区,增强脑区间皮质连通性。主动任务要求患者遵循命令并执行任务,如“进行数学运算”、“想象打网球”和“想象在房间走动”等。部分研究认为主动任务下接近大脑正常活动的趋势可作为意识恢复的标志,但是难以证明大脑在执行命令时活动的缺失是无意识的结果,主动任务可能存在较高的假阴性。此外由于失语症、听觉障碍等许多混杂因素,使得DoC事件相关fMRI研究往往具有较高的特异性,检测意识的灵敏度较低。

Table 2 Diagnostic and evaluation of disorders of consciousness related functional magnetic resonance imaging

表2 功能磁共振相关意识障碍诊断评估

类别	相关网络/脑区	刺激范式	研究结果	参考文献
静息态	DMN	—	DMN在脑死亡中不存在,在MCS中通常比VS/UWS中更强	[23]
fMRI	DMN、前脑中回路	—	DMN与前脑中回路内部和之间的有效连接中断,高阶额顶区域的兴奋性输出严重降低	[24]
研究	听觉网络	—	MCS比VS/UWS患者双侧听觉和视觉皮层连接更强	[26]
	DMN、执行控制网络	—	预后良好的患者中DMN和执行控制网络之间负相关	[25]
任务态	辅助运动皮层、海马旁回、后顶叶皮层	运动想象	DoC患者大脑活动显示出与医生口头任务相关的fMRI激活	[27]
fMRI	听觉网络、默认模式网络、额顶网络	听觉刺激	听觉网络、默认模式网络和额顶网络内在连通性更强	[18]
研究	海马体、杏仁核	嗅觉刺激	嗅觉受体与海马体、杏仁核相关,可不同程度激发患者的记忆和情绪	[20]
	体感皮层、前额皮层、前扣带皮层	疼痛刺激	伤害感受网络激活,高阶关联皮层和初级皮层区域之间的大规模连接中断	[29]
	视觉皮层	视觉追踪任务	视觉追踪比视觉眨眼患者视辐射和视觉皮层损伤更小	[21]
	初级听觉皮层、高级听觉联合皮层	唤名范式	初级听觉皮层和高级听觉联合皮层同时激活的患者意识水平更高	[28]
	辅助运动皮层、初级运动感皮层、小脑	举手运动	辅助运动皮层、初级运动感皮层和小脑激活	[30]

fNIRS 通过测量脑组织对近红外光的吸收来无创监测大脑活动。fNIRS 对运动伪影不敏感, 可实现床旁连续和重复测量, 并且能够实时反应大脑血流动力学特征^[31]。静息态 fNIRS 相关的 DoC 诊断评估主要探讨不同脑功能区之间的功能连通性^[32], 任务态主要侧重于实验范式的优化及创新, 目前主要的实验范式包括运动想象任务、问答任务和心算任务^[33]等(表3)。

Table 3 Diagnostic and evaluation of disorders of consciousness related functional near-infrared spectroscopic
表3 功能近红外光谱相关意识障碍诊断评估

类型	相关网络/脑区	刺激范式	研究结果	参考文献
静息态	布罗德曼10区、布罗德曼46区	—	右侧布罗德曼10区内部功能连通性和左侧布罗德曼46区与右侧布罗德曼10区之间的功能连通性区分MCS与VS/UWS更好	[32]
任务态	运动皮层、前额叶皮层	问答任务	对基本事实为“是”的问题, MCS患者氧合血红蛋白(HbO)浓度显著增加	[34]
	初级运动皮层、辅助运动皮层	运动想象打网球	MCS患者的血流动力学反应分布模式与健康对照组相似	[35]
	初级运动皮层、辅助运动皮层	运动想象右手挤压球	辅助运动皮层的HbO水平增加, 初级运动皮层上的HbO水平随着任务的进行而降低	[36]
	前额叶皮层	连续减法心算任务	DoC患者前额叶皮层前部的HbO水平降低, 腹侧和背外侧前额叶的HbO水平增高	[33]
	前额叶皮层	穴位刺激	针刺时前额叶皮层HbO浓度明显增加, 前额叶皮层左侧和中部的HbO浓度的变化比右侧更显著	[37]

诸多早期研究表明, 对运动和运动想象起反应的 fNIRS 典型特征变化是氧合血红蛋白(oxyhemoglobin, HbO)浓度的增加以及脱氧血红蛋白(deoxyhemoglobin, HbR)浓度的相对降低。当DoC患者想象自己在进行打网球运动并在此期间回答相应问题时, 对于基本事实为“是”的问题, 相比于基线HbO浓度显著增加, 而对于基本事实为“否”的问题, 未发现显著的血流动力学反应^[34-35]。但近期的研究报告了不同的fNIRS响应模式, 当DoC患者进行挤压球的实际运动和运动想象两种任务时, 运动想象任务中辅助运动皮层的HbO水平增加, 但初级运动皮层上的HbO水平却随着任务的进行而降低^[36]。这一现象可能与任务间期的无意识运动想象有关, 由于fNIRS的空间分辨率相对较差, 可能会造成想象任务期间氧合减少的现象。有研究表明, 心算任务在不同类型的心理意象任务中产生最强烈的激活。在DoC患者执行基于听觉的连续减法任务时, 其背侧和腹侧前额叶皮层明显激活^[33]。目前相关任务研究还存在诸多共性问题。首先, 与心理意象任务相关的信号变化幅度通常低于实际行为所引起的信号变化幅度, 并且取决于任务的复杂性。其次, 约10%~15%的DoC患者无法检测到任务反应, 可能与成像方式的

敏感性以及患者无法可靠地进行心理意象任务有关。除任务诱发外, 穴位刺激也可引起大脑血流动力特征改善, 其调节机制仍有待深入探究^[37]。

PET是最早研究DoC的功能性神经成像方法之一, 它通过放射性标记分子发射正电子来记录大脑代谢过程。由于其价格昂贵, 需注射放射性示踪剂, 不能进行重复实验, 因此在DoC方面的研究相对较少。PET主要通过检测葡萄糖代谢指数来反映激活和抑制脑区, 研究显示严重创伤性脑损伤患者的全脑葡萄糖代谢指数水平显著降低25%~33%, 且降低程度与意识水平呈负相关^[38]。但有学者指出, 大脑全局葡萄糖代谢并不是追踪意识水平的敏感标志, 特定脑区或网络的活动与葡萄糖代谢指数的关系更能反映意识水平, 对于意识的恢复具有重要意义^[39]。静息态PET研究表明, DoC患者的大规模额顶叶网络的葡萄糖摄取减少, MCS患者额顶叶网络的代谢保留。VS/UWS患者额顶叶网络受损严重, 前额叶和运动皮层与后扣带皮层间的葡萄糖代谢指数均降低, 额顶网络与丘脑之间的功能连接与VS/UWS患者意识恢复密切相关^[40-41]。体感刺激的PET研究表明, 腕部正中神经电刺激可激活MCS患者中脑、对侧丘脑和初级感觉皮层, 而VS/UWS患者的相关皮质连接无明显变化^[42]。听觉刺

激的PET研究表明, VS/UWS患者的脑葡萄糖代谢指数显著低于MCS患者, 并且利用损伤较轻半球的代谢指数对意识状态进行分类获得了较高的准确率。与PET相关的DoC研究中葡萄糖代谢指数有望成为临床指标诊断意识水平, 并在一定程度上有助于降低误诊率。

1.3 DoC的电生理学诊断评估

EEG是通过电极记录的脑细胞群的自发性、节律性电活动。EEG相关DoC诊断评估也分为两大方面, 即诱发脑电和自发脑电(表4)。最常见的诱发脑电成分有P300、N100、N400和失匹配负波(mismatch negative, MMN)等, 是认知加工的标志^[43-44]。诱发脑电常用实验范式通常为Oddball范式, 通过正、中、负性字词^[45], 自己和他人的名字^[46], 触摸和疼痛刺激^[47]等均可诱发出一定的脑电成分, 以此判断患者的意识状态。诸多研究表明, P300和MMN在非创伤性病因导致的DoC诊断中提供了更有力的依据。与VS/UWS患者相比, 闭锁综合征和MCS患者中更容易诱发出P300和MMN, MCS患者在主动范式中比被动范式的P300和MMN成分更明显^[44]。有学者认为P300和MMN能够区分健康受试者和DoC患者, 但不能区分VS/UWS和MCS患者^[48]。N400在语言处理方面表现出一定优势, 所有DoC患者在回答不匹配的单词或句子时, 前额-中央区域的N400

峰值均增高, VS/UWS患者比MCS患者的潜伏期更长^[44]。此外晚期正成分(late positive component, LPC)位于顶叶, 在刺激后400~800 ms出现, 可在主动范式下意识保存较完整的患者中诱发得到。除单一模式刺激外, 多模态刺激相结合对DoC患者的评估可能实现优势互补, 具有潜在的重要意义^[49]。自发脑电则多从分析手段入手, 侧重采用不同的分析方法, 如功率谱、功能连接性、图论、微状态、非线性测量等研究DoC患者的典型脑电特征^[50]。研究表明, δ 、 θ 和 α 频带是区分VS/UWS和MCS患者最重要的频带^[51]。与MCS患者相比, VS/UWS患者 δ 频带的脑电功率增加, α 频带功率降低, θ 频带功率尚无一致性结果^[52]。 α 频带的网络效率指标与意识水平相关, 在VS/UWS患者中发现了 α 频带下边缘叶和颞顶枕区拓扑功能的改变。 δ 频带脑电微状态的平均持续时间和频率与意识水平呈负相关^[44]。多路复用网络通过跨频段的多层动态网络显示功能网络的时空变异性, 该方法研究结果显示, 额顶网络可用于区分VS/UWS和MCS患者^[53]。目前研究显示可有效区分VS/UWS和MCS患者的脑电特征还包括脑网络的聚类系数和特征路径长度、 α 频带脑电微状态D的覆盖率等^[50]。此外, 相干虚部和实部、相位滞后指数和不同波段的二次自耦合也与DoC患者的CRS-R评分相关^[54]。

Table 4 Diagnostic and evaluation of disorders of consciousness related electroencephalography

表4 脑电相关意识障碍诊断评估

类型	刺激范式	分析方法	研究结果	参考文献
诱发脑电	听觉刺激	事件相关电位	MCS患者中, 有明显的额叶P300a成分, VS/UWS患者中则观察到显著的N100成分	[45]
	听觉刺激	事件相关电位	对熟悉的声音说出自己的名字有更强的事件相关电位反应, 且MCS患者中比VS/UWS患者更明显	[46]
	体感刺激	功能连接性	体感刺激下的额叶和顶叶激活增加, 疼痛刺激下顶叶和左下额叶广泛激活	[47]
	听觉和体感刺激	事件相关电位	多感觉任务联合的P300成分可优化对患者能力的评估	[49]
自发脑电	—	功率谱	双侧丘脑和苍白球的 β 与 δ 相对功率比值较低	[51]
	—	功能连接性	VS/UWS患者额顶连接性降低, 边缘叶和颞顶枕部分区域的功能拓扑改变	[52]
	—	图论	MCS患者额顶叶网络间连接性高于VS/UWS患者	[53]
	—	微状态	MCS患者 α 频带微状态D的覆盖率显著高于VS/UWS患者	[50]
	—	非线性测量	MCS比VS/UWS患者在所有频率范围内的近似熵都更高	[50]

2 DoC的康复

2.1 DoC的经颅直流电刺激精准治疗研究

经颅直流电刺激(transcranial direct current

stimulation, tDCS)是一种非侵入性脑刺激技术, 主要通过改变神经元的跨膜电位来实现神经兴奋性的调控^[55]。靶区的选择是tDCS在DoC治疗中作用机制的核心, 常用靶区主要有左、右侧背外侧前额

叶 (dorsolateral prefrontal cortex, DLPFC), 左、右侧初级运动皮层, 小脑, 楔前叶等 (图1)。部分学者认为, 选取DLPFC作为刺激靶点是因为它在整合运动控制和行为方面的作用, 以及对决策的参与, 另一部分学者认为, DLPFC与DMN和额顶叶网络之间的连接, 分别与自我和外部意识相关联^[56-57]。利用tDCS刺激DoC患者左侧DLPFC, 患者额叶和顶叶 α 和 β 频带的功率和连通性增加, 临床改善显著, 这一结果进一步支持了远距离额顶叶连接在意识中的关键作用^[58-59]。选择运动皮层或小脑是因为其与丘脑的紧密联系, 以及该区域在唤醒调节中的核心作用。对DoC患者的初级运动皮层进行tDCS, 发现将阳极置于受损半球能够增加其兴奋性, 进而改善意识状态^[60]。对DoC患者小脑进行tDCS可以通过局部皮质区域调节远距丘脑皮质, 增加皮质兴奋性^[61]。而楔前叶的选择与其将

综合信息转化为行为能力的作用密切相关^[62]。楔前叶的tDCS提高了DoC患者CRS-R评分与MMN的潜伏期, 患者意识状态有所改善^[63]。此外前额区等也被用于研究tDCS的治疗效果^[56]。除单脑区刺激外, 近年来不断衍生出多脑区联合刺激以最大限度地提高疗效并优化治疗策略。Zhang等^[56]首次提出了对长期DoC患者的多靶点和多疗程tDCS, 依次按照前额叶皮层、左侧额颞顶叶皮层 (fronto-temporo-parietal cortice, FTPC)、右侧FTPC和左侧DLPFC的顺序进行刺激, 该治疗方案显著改善了受损半球初级运动皮层和额叶皮层与健侧半球额顶叶皮层和颞顶叶皮层网络之间的连接。此外中枢和外周刺激相结合也是新兴的刺激模式。多脑区tDCS的相关研究仍处于起步阶段, 有待学者进一步探索最佳刺激部位, 设计最佳治疗方案。

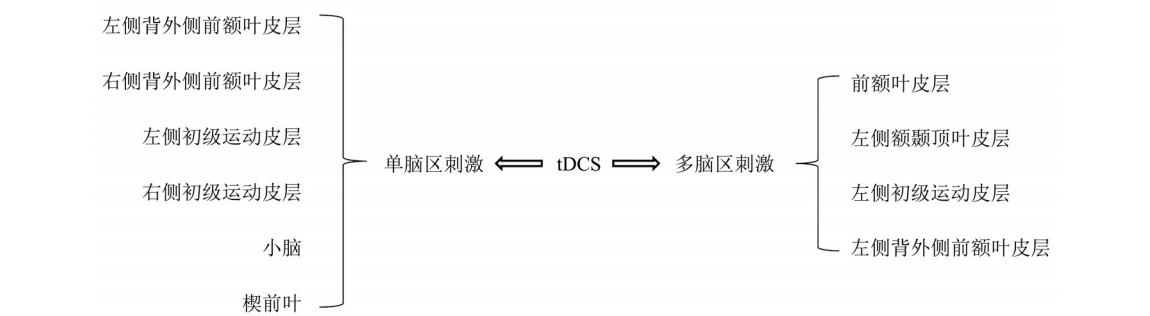


Fig. 1 Study on the precise treatment of disorders of consciousness with transcranial direct current stimulation
图1 意识障碍的经颅直流电刺激精准治疗研究

2.2 DoC的经颅磁刺激精准治疗研究

经颅磁刺激 (transcranial magnetic stimulation, TMS) 利用脉冲磁场作用于大脑中枢神经系统, 改变大脑皮质神经细胞的膜电位, 使之产生感应电流, 从而影响脑内代谢和神经电活动。重复性TMS (repetitive TMS, rTMS) 对特定大脑区域进行固定频率重复的脉冲刺激, 已被证明可以改变皮质兴奋性。基于rTMS调控的DoC精准治疗研究主要包括刺激频率的调节和刺激靶区的选择。刺激频率选择通常涉及3、5、10、20 Hz等, 常用的刺激靶点与tDCS类似 (图2)。已有研究表明, 低频rTMS (≤ 1 Hz) 降低了局部刺激区域和相关区域的皮质兴奋性, 而高频rTMS (≥ 5 Hz) 能够起到相反的效果^[64], 因此高频rTMS被广泛应用于临床康复治疗。慢波活动的完整性可以反映上行网状激活系

统通过丘脑-皮质网络进行调控的功能完整性。对MCS患者进行5 Hz rTMS可诱发出慢波活动, 且慢波活动与大脑神经通路残余连接模式呈正相关^[65]。对DoC患者进行10 Hz rTMS可显著提高其CRS-R评分, 部分患者产生了有益的行为改变, 并且没有观察到副作用的发生^[66]。20 Hz rTMS的作用效果研究结果并不一致, 部分研究认为脑损伤后不久的MCS患者可能会从中受益, 意识评分明显提高^[67-68], 但另外一部分研究认为其不良反应发生率较高, 如诱发癫痫等。由于不同脑区在意识形成过程中的作用不同, 针对DoC患者的rTMS刺激靶区的选择主要有左、右背外侧前额叶皮层, 左、右侧初级运动皮层, 角回等。临床应结合患者的家族史、身体状况等因素合理选择rTMS治疗方案。

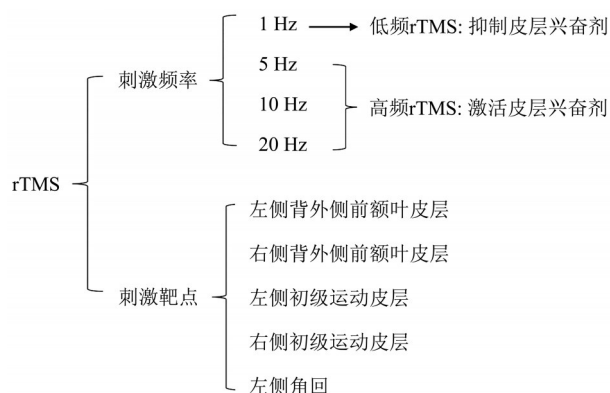


Fig. 2 Study on the precise treatment of disorders of consciousness with transcranial magnetic stimulation

图2 意识障碍的经颅磁刺激精准治疗研究

2.3 DoC的其他精准治疗手段

随着 DoC 精准治疗的不断发展，人们越来越关注开发新的治疗方式以改善患者在急性和长期状态下的认知和功能。目前新兴的治疗手段包括经皮耳迷走神经刺激（transcutaneous auricular vagal nerve stimulation, taVNS）、经颅交流电刺激（transcranial alternating current stimulation, tACS）、音乐疗法、低强度经颅聚焦超声、近红外激光刺激与聚焦冲击波治疗等（图3）。迷走神经负责分布在整个中枢神经系统的躯体和内脏传出与传入，直接调节脑干的活动，迷走神经刺激会增加前脑、丘脑和网状结构的新陈代谢。耳迷走神经是迷走神经在体表的唯一分支，因此无创 taVNS 被用于 DoC 的促醒研究。Yu 等^[69]首次报道了 DoC 患者 taVNS 的研究，治疗后在觉醒和意识中发挥重要作用的丘脑被激活，DMN 网络内部功能连接增强。严重创伤性脑损伤患者进行 taVNS 三周后 CRS-R 评分有所改善^[70]。rTMS 也被用于调节耳迷走神经，20 次治疗后可显著增加 CRS-R 评分和脑干听觉诱发电位幅值^[71]。tACS 是一种通过向头皮施加弱强度电流以调节皮质兴奋性和自发性大脑活动的电刺激技术，与 tDCS 相比，tACS 体表感觉较弱，不良反应较低。DoC 患者的 tACS 特异性调节了所有 MCS 患者和部分 VS/UWS 患者的大规模皮层有效连接性和兴奋性^[72]。神经影像学研究表明，听音乐可以诱导大脑激活一个巨大的双边网络，该网络与奖赏系统、情绪、语义处理、运动功能和注意力相关，并影响情绪和唤醒^[73-74]，因此音乐疗法也成为 DoC 的治疗手段之一。古典、现代等诸多音乐类



Fig. 3 Other precision treatments of disorders of consciousness

图3 意识障碍的其他精准治疗手段

3 总结与展望

本文针对 DoC 相关行为学、影像学和电生理诊断评估以及 tDCS、TMS 和其他无创精准治疗手段进行了梳理和总结。可以看出, 各种神经成像及调控技术的不断发展为准确评估 DoC 患者的意识水平并在此基础上实现精准治疗提供了可能, 但诸多研究相对浅显, DoC 相关研究在以下方面仍面临着巨大挑战。

首先，在意识水平的诊断评估方面。随着影像学 and 电生理技术的发展，我们能够更客观地研究意识水平与临床行为之间的联系，明显降低了临床量表的误诊率。各种评估手段都有其独特的优势，能够在一定程度上发现患者的潜在意识，但也存在各自的局限性。因此，随着单一模态诊断评估研究的不断发展，逐渐衍生出了多模态评估，如 EEG-fMRI^[78]、EEG-fNIRS^[79]、EEG-PET^[80]、fMRI-PET^[81]、EEG-fMRI-PET^[82] 等。多模态研究正处于快速上升阶段，通过多种模式联合实现优势互补，从而克服单一模态的不足，有望进一步检测 DoC 患者关于意识的更多潜在有用信息。

其次，在DoC的精准治疗方面。目前治疗手

段呈现出多样化趋势,对刺激靶点和治疗参数的研究也取得了一定进展,但电磁刺激的有效深度和调控方向、不同靶点神经调控作用机制等许多实质问题并未得到解决。单模单靶点调控对部分患者的特异性和敏感性相对较低,多模多靶点刺激能否提升治疗效果及其调控机制有待深入探究。DoC患者个体差异较大,因此制定个性化精准治疗方案迫在眉睫。

此外,目前的研究多基于小样本,难以达成共识,实验范式和分析方法有待优化和创新,这就要求建立多中心、跨学科的合作模式,即临床医务人员、基础研究人员和工科技术人员等共同合作,建立统一的数据库从而对DoC的诊断治疗达成共识。

参 考 文 献

- [1] 赵继宗. 意识障碍临床诊疗的现状与进展. 临床神经外科杂志, 2020, **17**(1): 1-3+7
Zhao J Z. Chin J Clin Neurosurg, 2020, **17**(1): 1-3+7
- [2] 赵继宗. 神经外科学是脑科学研究的一支主力军. 山东大学学报:医学版, 2020, **58**(8): 1-4
Zhao J Z. Journal of Shandong University, 2020, **58**(8): 1-4
- [3] 谢榕, 杨艺, 何江弘. 慢性意识障碍患者神经康复治疗的研究进展与展望. 第三军医大学学报, 2021, **43**(15): 1460-1464
Xie R, Yang Y, He J H. Acta Acad Med Mil Tert, 2021, **43**(15): 1460-1464
- [4] 季云, 卢丽华, 姜新娣. 全面无反应性量表和格拉斯哥昏迷评分量表对神经重症监护病房患者意识障碍和短期预后的评估价值比较. 解放军护理杂志, 2019, **36**(9): 18-21
Ji Y, Lu L H, Jiang X T. Nurs J Chin PLA, 2019, **36**(9): 18-21
- [5] Aubinet C, Cassol H, Bodart O, *et al.* Simplified evaluation of consciousness disorders (SECONDS) in individuals with severe brain injury: a validation study. Ann Phys Rehabil Med, 2021, **64**(5): 101432
- [6] Teasdale G, Jennett B. Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale. Lancet, 1974, **2**(7872): 81-84
- [7] Bodien Y, Barra A, Temkin N, *et al.* Diagnosing level of consciousness: the limits of the glasgow coma scale total score. J Neurotrauma, 2020, **38**(23): 3295-3305
- [8] Pape T L, Tang C, Guernon A, *et al.* Predictive value of the disorders of consciousness scale (DOCS). PM R, 2009, **1**(2): 152-161
- [9] Giacino J T, Kezarsky M A, Deluca J, *et al.* Monitoring rate of recovery to predict outcome in minimally responsive patients. Arch Phys Med Rehabil, 1991, **72**(11): 897-901
- [10] Giacino J T, Kalmar K, Whyte J. The JFK coma recovery scale-revised: measurement characteristics and diagnostic utility. Arch Phys Med Rehabil, 2004, **85**(12): 2020-2029
- [11] 何江弘, 谢秋幼, 徐如祥. «欧洲昏迷和意识障碍诊断指南» (2020 版) 解读. 中华神经创伤外科电子杂志, 2020, **6**(3): 135-140
He J H, Xie Q Y, Xu R X. Chin J Neurotrauma Surg, 2020, **6**(3): 135-140
- [12] Wang J, Hu X, Hu Z, *et al.* The misdiagnosis of prolonged disorders of consciousness by a clinical consensus compared with repeated coma-recovery scale-revised assessment. BMC Neurol, 2020, **20**(1): 343
- [13] Shiel A, Horn S A, Wilson B A, *et al.* The wessex head injury matrix (WHIM) main scale: a preliminary report on a scale to assess and monitor patient recovery after severe head injury. Clin Rehabil, 2000, **14**(4): 408-416
- [14] Chatelle C, Schnakers C, Bruno M A, *et al.* The sensory modality assessment and rehabilitation technique (SMART): a behavioral assessment scale for disorders of consciousness. Rev Neurol (Paris), 2010, **166**(8): 675-682
- [15] Song M, Zhang Y, Cui Y, *et al.* Brain network studies in chronic disorders of consciousness: advances and perspectives. Neurosci Bull, 2018, **34**(4): 592-604
- [16] Monti M M, Schnakers C. Flowchart for implementing advanced imaging and electrophysiology in patients with disorders of consciousness: to fMRI or not to fMRI?. Neurology, 2022, **98**(11): 452-459
- [17] Sanz L R D, Thibaut A, Edlow B L, *et al.* Update on neuroimaging in disorders of consciousness. Curr Opin Neurol, 2021, **34**(4): 488-496
- [18] Carrière M, Larroque S K, Charlotte C, *et al.* An echo of consciousness: brain function during preferred music. Brain Connect, 2020, **10**(7): 385-395
- [19] Fan J, Zhong Y, Wang H, *et al.* Repetitive transcranial magnetic stimulation improves consciousness in some patients with disorders of consciousness. Clin Rehabil, 2022, **36**(7): 916-925
- [20] Sattin D, Bruzzone M G, Ferraro S, *et al.* Olfactory discrimination in disorders of consciousness: a new sniff protocol. Brain Behav, 2019, **9**(8): e01273
- [21] Sattin D, Sebastiano D R, D'Incerti L, *et al.* Visual behaviors in disorders of consciousness: disentangling conscious visual processing by a multimodal approach. Eur J Neurosci, 2020, **52**(10): 4345-4355
- [22] Naro A, Pignolo L, Lucca L F, *et al.* An action-observation/motor-imagery based approach to differentiate disorders of consciousness: what is beneath the tip of the iceberg?. Restor Neurol Neurosci, 2021, **39**(3): 181-197
- [23] Rosazza C, Andronache A, Sattin D, *et al.* Multimodal study of default-mode network integrity in disorders of consciousness. Ann Neurol, 2016, **79**(5): 841-853
- [24] Coulborn S, Taylor C, Naci L, *et al.* Disruptions in effective connectivity within and between default mode network and anterior forebrain mesocircuit in prolonged disorders of consciousness. Brain Sci, 2021, **11**(6): 749-764
- [25] Perri C D, Bahri M A, Amico E, *et al.* Neural correlates of consciousness in patients who have emerged from a minimally conscious state: a cross-sectional multimodal imaging study.

- Lancet Neurol, 2016, **15**(8): 830-842
- [26] Demertzi A, Georgios A, Lizette H, *et al.* Intrinsic functional connectivity differentiates minimally conscious from unresponsive patients. *Brain*, 2015, **138**(9): 2619-2631
- [27] Owen A M, Coleman M R, Boly M, *et al.* Detecting awareness in the vegetative state. *Science*, 2006, **313**(5792): 1402
- [28] 杨昊, 狄海波. 唤名范式在意识障碍领域中的应用. *健康研究*, 2022, **42**(1): 44-48
- Yang H, Di H B. *Health Research*, 2022, **42**(1): 44-48
- [29] Calabrò R, Pignolo L, Müller-Eising C, *et al.* Pain perception in disorder of consciousness: a scoping review on current knowledge, clinical applications, and future perspective. *Brain Sci*, 2021, **11**(5): 665-683
- [30] Jain R, Ramakrishnan A G. Electrophysiological and neuroimaging studies-during resting state and sensory stimulation in disorders of consciousness: a review. *Front Neurosci*, 2020, **14**: 555093
- [31] Abdalmalak A, Milej D, Norton L, *et al.* The potential role of fNIRS in evaluating levels of consciousness. *Front Hum Neurosci*, 2021, **15**: 703405
- [32] Liu Y, Kang X G, Chen B B, *et al.* Detecting residual brain networks in disorders of consciousness: a resting-state fNIRS study. *Brain Res*, 2023, **1798**: 148162
- [33] Kurz E M, Wood G, Kober S E, *et al.* Towards using fNIRS recordings of mental arithmetic for the detection of residual cognitive activity in patients with disorders of consciousness (DOC). *Brain Cogn*, 2018, **125**(8): 78-87
- [34] Li M, Yang Y, Zhang Y, *et al.* Detecting residual awareness in patients with prolonged disorders of consciousness: an fNIRS study. *Front Neurol*, 2021, **12**: 618055
- [35] Abdalmalak A, Milej D, Yip L, *et al.* Assessing time-resolved fNIRS for brain-computer interface applications of mental communication. *Front Neurosci*, 2020, **14**: 105
- [36] Kempny A M, James L, Yelden K, *et al.* Functional near infrared spectroscopy as a probe of brain function in people with prolonged disorders of consciousness. *Neuroimage Clin*, 2016, **12**: 312-319
- [37] Xin W, Liu Z, Shao Y, *et al.* Effects of acupuncture on cortical activation in patients with disorders of consciousness: a functional near-infrared spectroscopy study. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2022, **2022**: 5711961
- [38] Madsen K, Hesby S, Poulsen I, *et al.* Comparison of analytical methods of brain FDG-PET after severe traumatic brain injury. *J Neurosci Methods*, 2017, **291**: 176-181
- [39] He Z, Lu R, Guan Y, *et al.* Brain metabolic connectivity patterns in patients with prolonged disorder of consciousness after hypoxic-ischemic injury: a preliminary study. *Brain Sci*, 2022, **12**(7): 892-901
- [40] Laureys S, Goldman S, Phillips C, *et al.* Impaired effective cortical connectivity in vegetative state: preliminary investigation using PET. *Neuroimage*, 1999, **9**(4): 377-382
- [41] Mortensen K N, Albert G, Thompson G J, *et al.* Impact of global mean normalization on regional glucose metabolism in the human brain. *Neural Plast*, 2018, **2018**: 6120925
- [42] Porcaro C, Nemirovsky I E, Riganello F, *et al.* Diagnostic developments in differentiating unresponsive wakefulness syndrome and the minimally conscious state. *Front Neurol*, 2022, **12**: 778951
- [43] Ismail F Y, Saleem G T, Kaplan P W. Neurophysiological and neuroimaging modalities in acute and subacute disorders of consciousness. *J Clin Neurophysiol*, 2022, **39**(1): 2-3
- [44] Wutzl B, Golaszewski S M, Leibnitz K, *et al.* Narrative review: quantitative EEG in disorders of consciousness. *Brain Sci*, 2021, **11**(6): 697-736
- [45] Wu M, Li F, Wu Y, *et al.* Impaired frontoparietal connectivity in traumatic individuals with disorders of consciousness: a dynamic brain network analysis. *Aging Dis*, 2020, **11**(2): 301-314
- [46] Kempny A M, James L, Yelden K, *et al.* Patients with a severe prolonged disorder of consciousness can show classical EEG responses to their own name compared with others' names. *Neuroimage Clin*, 2018, **19**: 311-319
- [47] Venturella I, Crivelli D, Fossati M, *et al.* EEG and autonomic responses to nociceptive stimulation in disorders of consciousness. *J Clin Neurosci*, 2018, **60**: 101-106
- [48] Real R G L, Vesper S, Erlbeck H, *et al.* Information processing in patients in vegetative and minimally conscious states. *Clin Neurophysiol*, 2016, **127**(2): 1395-1402
- [49] Annen J, Mertel I, Xu R, *et al.* Auditory and somatosensory P3 are complementary for the assessment of patients with disorders of consciousness. *Brain Sci*, 2020, **10**(10): 748-761
- [50] Stefan S, Schorr B, Lopez-Rolon A, *et al.* Consciousness indexing and outcome prediction with resting-state EEG in severe disorders of consciousness. *Brain Topogr*, 2018, **31**(5): 848-862
- [51] Lutkenhoff E S, Nigri A, Sebastiano D R, *et al.* EEG power spectra and subcortical pathology in chronic disorders of consciousness. *Psychol Med*, 2020, **52**(8): 1491-1500
- [52] Cacciola A, Naro A, Milardi D, *et al.* Functional brain network topology discriminates between patients with minimally conscious state and unresponsive wakefulness syndrome. *J Clin Med*, 2019, **8**(3): 306-327
- [53] Naro A, Maggio M, Leo A, *et al.* Multiplex and multilayer network EEG analyses: a novel strategy in the differential diagnosis of patients with chronic disorders of consciousness. *Int J Neural Syst*, 2021, **31**(2): 2050052
- [54] Bai Y, Xia X, Wang Y, *et al.* Electroencephalography quadratic phase self-coupling correlates with consciousness states and restoration in patients with disorders of consciousness. *Clin Neurophysiol*, 2019, **130**(8): 1235-1242
- [55] Thibaut A, Schiff N, Giacino J, *et al.* Therapeutic interventions in patients with prolonged disorders of consciousness. *Lancet Neurol*, 2019, **18**(6): 600-614
- [56] Zhang X, Liu B, Li Y, *et al.* Multi-target and multi-session transcranial direct current stimulation in patients with prolonged disorders of consciousness: a controlled study. *Front Neurosci*, 2021, **15**: 641951

- [57] Thibaut A, Bruno M A, Ledoux D, *et al.* tDCS in patients with disorders of consciousness: sham-controlled randomized double-blind study. *Neurology*, 2014, **82**(13): 1112-1118
- [58] Cavinato M, Genna C, Formaggio E, *et al.* Behavioural and electrophysiological effects of tDCS to prefrontal cortex in patients with disorders of consciousness. *Clin Neurophysiol*, 2018, **130**(2): 231-238
- [59] Hermann B, Raimondo F, Hirsch L, *et al.* Combined behavioral and electrophysiological evidence for a direct cortical effect of prefrontal tDCS on disorders of consciousness. *Sci Rep*, 2020, **10**(1): 4323
- [60] Santos Ferreira I, Teixeira Costa B, Lima Ramos C, *et al.* Searching for the optimal tDCS target for motor rehabilitation. *J Neuroeng Rehabil*, 2019, **16**(1): 90
- [61] Aloï D, Jalali R, Tilsley P, *et al.* tDCS modulates effective connectivity during motor command following; a potential therapeutic target for disorders of consciousness. *Neuroimage*, 2021, **247**: 118781
- [62] Zhang R, Zhang L, Guo Y, *et al.* Effects of high-definition transcranial direct-current stimulation on resting-state functional connectivity in patients with disorders of consciousness. *Front Hum Neurosci*, 2020, **14**: 560586
- [63] Wang X, Guo Y, Zhang Y, *et al.* Combined behavioral and mismatch negativity evidence for the effects of long-lasting high-definition tDCS in disorders of consciousness: a pilot study. *Front Neurosci*, 2020, **14**: 381
- [64] Pascual-Leone A, Tormos J M, Keenan J, *et al.* Study and modulation of human cortical excitability with transcranial magnetic stimulation. *J Clin Neurophysiol*, 1998, **15**(4): 333-343
- [65] Pisani L R, Naro A, Leo A, *et al.* Repetitive transcranial magnetic stimulation induced slow wave activity modification: a possible role in disorder of consciousness differential diagnosis?. *Conscious Cogn*, 2015, **38**: 1-8
- [66] Xia X, Bai Y, Zhou Y, *et al.* Effects of 10 Hz repetitive transcranial magnetic stimulation of the left dorsolateral prefrontal cortex in disorders of consciousness. *Front Neurol*, 2017, **8**: 182
- [67] He F P, Wu M, Meng F X, *et al.* Effects of 20 Hz repetitive transcranial magnetic stimulation on disorders of consciousness: a resting-state electroencephalography study. *Neural Plast*, 2018, **2018**: 5036184
- [68] 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. *Front Neurol*, 2018, **9**: 982
- [69] Yu Y T, Yang Y, Wang L B, *et al.* Transcutaneous auricular vagus nerve stimulation in disorders of consciousness monitored by fMRI: the first case report. *Brain Stimul*, 2017, **10**(2): 328-330
- [70] Hakon J, Moghiseh M, Poulsen I, *et al.* Transcutaneous vagus nerve stimulation in patients with severe traumatic brain injury: a feasibility trial: vagus nerve stimulation in traumatic brain injury. *Neuromodulation*, 2020, **23**(6): 859-864
- [71] Wang L, Wu Q, Yang Z, *et al.* Preliminary study of vagus nerve magnetic modulation in patients with prolonged disorders of consciousness. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2022, **18**: 2171-2179
- [72] 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?. *Brain Topogr*, 2016, **29**(4): 623-644
- [73] Koelsch S. Brain correlates of music-evoked emotions. *Nat Rev Neurosci*, 2014, **15**(3): 170-180
- [74] Magee W L. Music in the diagnosis, treatment and prognosis of people with prolonged disorders of consciousness. *Neuropsychol Rehabil*, 2018, **28**(8): 1331-1339
- [75] Hu Y, Yu F, Wang C, *et al.* Can music influence patients with disorders of consciousness? An event-related potential study. *Front Neurosci*, 2021, **15**: 596636
- [76] Zhang T, Pan N, Wang Y, *et al.* Transcranial focused ultrasound neuromodulation: a review of the excitatory and inhibitory effects on brain activity in human and animals. *Front Hum Neurosci*, 2021, **15**: 749162
- [77] Werner C, Byhahn M, Hesse S. Non-invasive brain stimulation to promote alertness and awareness in chronic patients with disorders of consciousness: low-level, near-infrared laser stimulation vs. focused shock wave therapy. *Restor Neurol Neurosci*, 2016, **34**(4): 561-569
- [78] Li L, Kang X G, Qi S, *et al.* Brain response to thermal stimulation predicts outcome of patients with chronic disorders of consciousness. *Clin Neurophysiol*, 2015, **126**(8): 1539-1547
- [79] Deligani R J, Hosni S I, Borgheai S B, *et al.* Electrical and hemodynamic neural functions in people with ALS: an EEG-fNIRS resting-state study. *IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng*, 2020, **28**(12): 3129-3139
- [80] Bhab C, Js A, Mohde F, *et al.* Multimodal FDG-PET and EEG assessment improves diagnosis and prognostication of disorders of consciousness. *Neuroimage Clin*, 2021, **30**: 102601
- [81] Cavaliere C, Kandeepan S, Aiello M, *et al.* Multimodal neuroimaging approach to variability of functional connectivity in disorders of consciousness: a PET/MRI pilot study. *Front Neurol*, 2018, **9**: 861
- [82] Golkowski D, Merz K, Mlynarcik C, *et al.* Simultaneous EEG-PET-fMRI measurements in disorders of consciousness: an exploratory study on diagnosis and prognosis. *J Neurol*, 2017, **264**(9): 1986-1995

Diagnosis and Evaluation and Non-invasive Precision Treatment of Disorders of Consciousness*

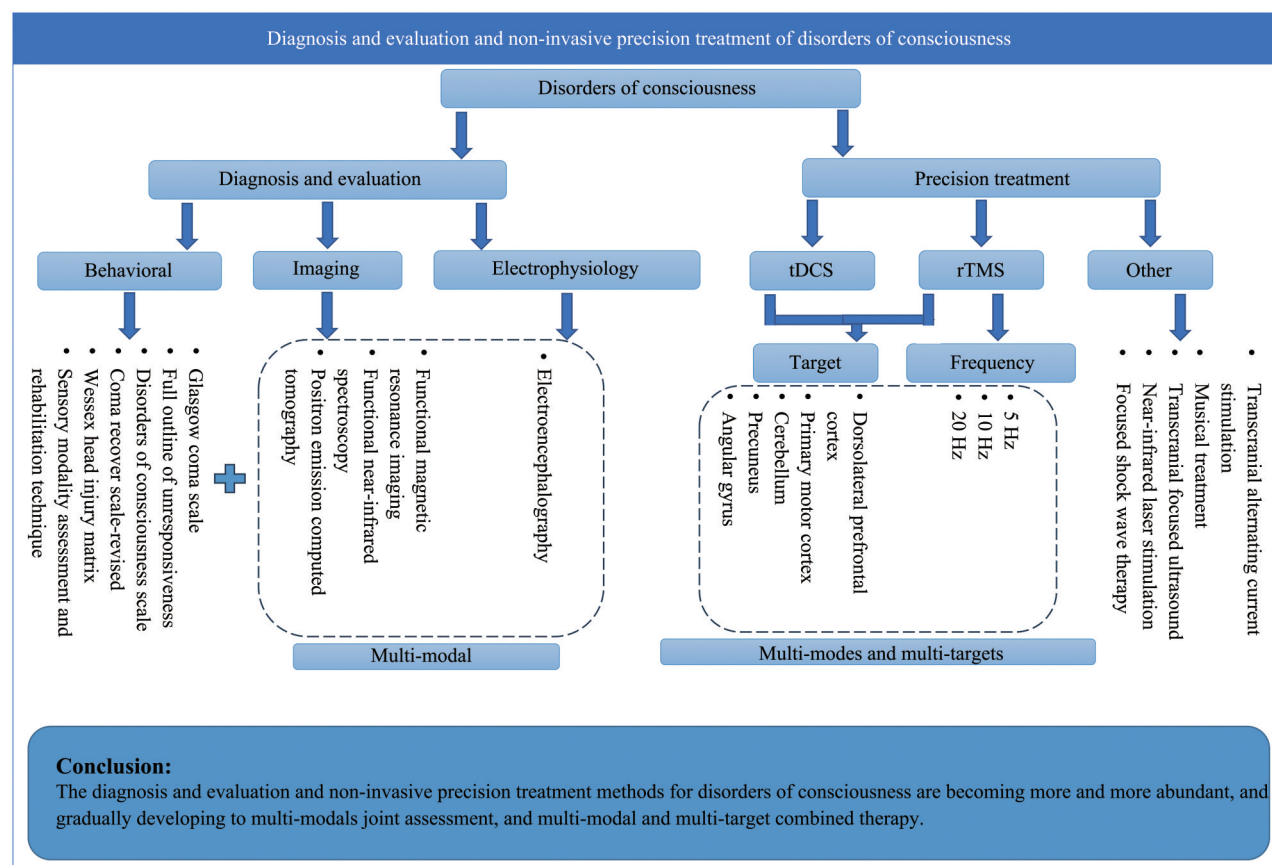
YIN Ning^{1,2,3)**}, WANG Hai-Li^{1,2,3)}, XU Gui-Zhi^{1,2,3)**}

⁽¹⁾State Key Laboratory of Reliability and Intelligence of Electrical Equipment, Hebei University of Technology, Tianjin 300130, China;

⁽²⁾Tianjin Key Laboratory of Bioelectromagnetic Technology and Intelligent Health, Hebei University of Technology, Tianjin 300130, China;

⁽³⁾Biomedical Engineering, School of Health Sciences and Biomedical Engineering, Hebei University of Technology, Tianjin 300130, China)

Graphical abstract



* This work was supported by grants from National Key R&D Program of China (2022YFC2402203) and Science and Technology Research Project for Colleges and Universities in Hebei Province (QN2021043).

** Corresponding author.

YIN Ning. Tel: 86-13920848186, E-mail: yinning@hebut.edu.cn

XU Gui-Zhi. Tel: 86-1307222266, E-mail: gzxu@hebut.edu.cn

Received: July 8, 2023 Accepted: September 7, 2023

Abstract There are still many problems in the diagnosis and treatment of disorders of consciousness (DoC) due to the complex etiology and individual differences. In recent years, the continuous development of imaging, electrophysiology and precision therapy technology has made a lot of substantial progress in the research of DoC, including the identification of residual consciousness in patients, the explanation of the biological mechanism of consciousness recovery, and the reconstruction of damaged neural pathways by precision therapy technology. Clinical behavioral scale assessment can be used for initial assessment of patients with DoC at the bedside, but there is a high misdiagnosis rate, and it is often combined with imaging and electrophysiological means. Oxygen-dependent functional magnetic resonance imaging (fMRI) and functional near-infrared spectroscopy (fNIRS), nuclide tracer and functional metabolism based positron emission computed tomography (PET), and high-time-resolution electroencephalography (EEG) can improve the sensitivity and accuracy of the diagnosis and evaluation of DoC. Different imaging methods have both resting state and task state studies. The resting state was analyzed by power spectrum, graph theory, microstate and nonlinear measurement to explore the relationship between brain network and functional connectivity of brain regions in patients with different levels of consciousness. The task states induce brain activities based on different passive stimuli and active tasks, such as auditory stimulation, visual stimulation, olfactory stimulation, somatosensory stimulation, motor imagination task, question and answer task and mental arithmetic task, and further detect the hidden consciousness of patients. Recent studies on the diagnosis and evaluation of DoC show a trend of multi-modal combination, such as EEG-fMRI, EEG-fNIRS, EEG-PET, fMRI-PET, EEG-fMRI-PET, *etc.*, which can make up for the deficiency of a single mode, deeply explore the potential consciousness of patients, and improve the efficiency of diagnosis and evaluation. The precision treatment of DoC is also constantly enriched and developed, mostly based on electrical and magnetic related neural regulation, transcranial direct current stimulation (tDCS) and transcranial magnetic stimulation (TMS) are the two mainstream treatment methods. Target selection is the core of tDCS and TMS, including dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC), primary motor cortex, cerebellum and precuneus, *etc.* In addition, stimulation frequency is another key issue of TMS. High-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) (≥ 5 Hz) can activate cortical excitability. Therefore, 5 Hz, 10 Hz and 20 Hz are widely used in the treatment of patients with DoC. At present, more and more attention is paid to the exploration of new therapeutic means, such as auricular vagal nerve stimulation, music therapy, *etc.*, and gradually from single mode and single target to multi-mode and multi-target. However, due to individual differences, there are still many problems in determining the treatment plan for patients, and the neurobiological mechanism of precision therapy is still unclear. This article reviews the progress in the diagnosis and evaluation of DoC and the non-invasive precision treatment of patients, and discusses the important role of emerging technologies in detecting consciousness level and predicting consciousness recovery, and points out the shortcomings of current research in this field. It is expected to have some guiding significance for relevant researchers.

Key words disorders of consciousness, diagnosis and evaluation, precise treatment

DOI: 10.16476/j.pibb.2023.0265