

专家共识

# 成人慢性意识障碍经颅直流电刺激治疗专家共识

执笔者: 王瑜元 通讯作者: 白玉龙, dr\_baiyl@fudan.edu.cn

基金项目: 国家科技部重点研发计划(2022YFC3601204, 2022YFC3601200)

## 共识制定专家组

王瑜元	复旦大学附属华山医院
陈 婵	复旦大学附属华山医院
狄海波	杭州师范大学
冯晓东	河南省中医院(河南中医药大学第二附属医院)
巩尊科	徐州市康复医院
胡昔权	中山大学附属第三医院
李增勇	国家康复辅具研究中心
刘 刚	南方医科大学南方医院
刘宏亮	陆军军医大学西南医院
刘培乐	福建医科大学附属协和医院
刘 苏	南通大学附属医院
刘 颖	国家康复辅具研究中心
陆蓉蓉	复旦大学附属华山医院
彭 亮	中国科学院自动化研究所
单春雷	上海交通大学医学院源申康复研究所
宋为群	首都医科大学宣武医院
王 晨	中国科学院自动化研究所
吴 霜	贵州医科大学附属医院
张 皓	中国康复研究中心
张丽颖	中山大学附属第三医院
张玉梅	首都医科大学附属北京天坛医院
白玉龙	复旦大学附属华山医院

## 编写秘书组

邱 晓	复旦大学附属华山医院
陈 楠	浙江大学医学院附属第二医院
胡义茜	上海市老年医学中心

**【摘要】** 本文拟制定经颅直流电刺激治疗促进成人慢性意识障碍康复的专家共识,为慢性意识障碍经颅直流电刺激治疗的选择提供指导意见。由国家科技部重点研发计划(2022YFC3601204、2022YFC3601200)项目组牵头,组成康复医学和神经科学专家团队,系统检索临床研究数据并评价证据质量,结合循证医学方法学,经多轮会议讨论,共同制定共识内容。本共识聚焦经颅直流电刺激治疗促进成人慢性意识障碍康复,对经颅直流电刺激治疗促进成人慢性意识障碍康复治疗领域现有证据进行归纳总结,内容包含经颅直流电刺激的刺激靶点、操作规范、疗程等内容。本共识有助于促进该技术的临床应用,为相关研究和实践提供重要依据。

**【关键词】** 经颅直流电刺激;慢性意识障碍;康复;专家共识

**【中图分类号】** R49;R741 **【DOI】** 10.3870/zgkf.2025.10.001

### Expert consensus on transcranial direct current stimulation for adults with chronic disorders of consciousness

Wang Yuyuan, Bai Yulong. Huashan Hospital, Fudan University, Shanghai 200040, China

**【Abstract】** To develop an expert consensus on the use of transcranial direct current stimulation (tDCS) for the rehabilitation of adults with chronic disorders of consciousness (DoC), providing guidance for the selection of tDCS treatment in chronic DoC. Led by the National Key Research and Development Program of China (2022YFC3601204, 2022YFC3601200), a team of experts in rehabilitation medicine and neuroscience was assembled. Clinical research data were systematically retrieved and the quality of evidence was evaluated. The consensus content was developed through multiple rounds of meetings and discussions, incorporating evidence-based medicine methodologies. This consensus focuses on the use of tDCS to promote the rehabilitation of adults with chronic DoC and summarizes the existing evidence on tDCS for the rehabilitation of adults with chronic DoC. It includes content on the operational standards of tDCS, stimulation targets, and treatment courses. The consensus facilitates the clinical application of this technology and provides an important basis for related research and practice.

**【Key words】** transcranial direct current stimulation; chronic disorders of consciousness; rehabilitation; expert consensus

近年来随着院前急救、神经外科、神经重症救治等技术的快速发展,因重度颅脑损伤导致昏迷的患者存活率大大提高,随之而来的难题是慢性意识障碍( prolonged disorder of consciousness, pDoC)患者不断增多。pDoC包括植物状态/无反应觉醒综合征(vegetative state/unresponsive wakefulness syndrome, VS/UWS)与微意识状态(minimally conscious state, MCS)。目前对于pDoC,神经调控技术被认为是极具潜力的新兴治疗手段。有创神经调控技术(脑深部电刺激、高位颈髓电刺激)由于其技术门槛高、手术风险大、术后维护难、费用较高、家属不易接受等问题,制约了其在pDoC中的应用。无创神经调控技术近几年备受关注,非侵入性神经刺激避免了手术风险,无明显副作用,患者也更容易接受。其中,经颅直流电刺激(transcranial direct current stimulation, tDCS)被认为是pDoC治疗中具有重要价值的无创神经调控技术之一。目前,国内尚缺乏tDCS治疗pDoC的专家共识,存在高质量循证医学证据不足、治疗靶点及疗程不统一、各治疗靶点疗效不一等问题。为进一步推动pDoC患者tDCS治疗的规范化,提供更加全面、系统且精准的临床指导,本共识组结合国内外相关指南、临床研究及实践情况,就tDCS对pDoC的促醒机制、tDCS刺激靶点、刺激参数及疗效评价等方面的研究进行总结,制定tDCS治疗pDoC的专家共识。本共识使用者和目标人群包括康

复医学科医师及治疗师、神经内科及神经外科医师、重症医学科医师及相关护理人员等。

## 1 共识制定方法

本共识由国家科技部重点研发计划(2022YFC3601204,2022YFC3601200)项目组发起和组织,由康复医学和神经科学等领域多学科专家组成,专家选择遵循多学科、权威性、专业性的原则。通过系统检索临床研究数据,在循证医学方法学的指导下评价临床证据、判断证据质量,经多轮会议讨论后形成共识,以期为成人pDoC患者的tDCS治疗方案的制定和临床应用提供指导意见。

本共识所检索的数据库包括Pubmed、Embase、Web of Science、中国知网、万方数据知识服务平台、中华医学期刊全文数据库等,检索时间范围为建库至2025年4月30日。英文检索词为“prolonged disorders of consciousness”、“pDoC”、“vegetative state”、“VS/UWS”、“minimally conscious state”、“MCS”、“transcranial direct current stimulation”、“tDCS”、“treatment”、“clinical research”,中文检索词为“意识障碍”、“植物状态”、“微意识状态”、“经颅直流电”、“临床研究”等;纳入文献类型包括临床指南、专家共识、综述、系统评价/荟萃分析和原创论著,剔除重复文献、无法获取全文的文献。参考牛津循证医学中心证据等级评价系

统对证据质量进行评价<sup>[1]</sup>。根据临床证据分级标准和推荐强度系统将循证等级划分为5级(1~5级),推荐强度采用A~D(从强到弱)。证据水平及推荐强度的评定标准见表1。

**表1** 证据水平及推荐强度的评定标准(牛津大学循证医学中心2011年修订版)

证据水平	证据特征	相应的推荐强度
1a	同质性 RCT 的系统评价(例如实施分配隐藏的 RCT)	A 类: 证据极有效, 强烈推荐
1b	单个高质量 RCT(具有较窄可信区间, 结果精确)	
1c	“全或无”证据(有治疗之前, 所有患者死亡; 有治疗之后, 有患者能存活。或者有治疗之前, 一些患者死亡; 有治疗之后, 无患者死亡)	
2a	同质队列研究的系统评价	B 类: 证据有效, 可建议推荐给符合应用条件的临床人员
2b	单个队列研究(包括低质量 RCT, 如随访率 <80%)	
2c	结局性研究	
3a	多项同质病例对照研究的系统评价	
3b	单个病例对照研究	
4	病例系列报道(包括低质量队列或 RCT)	
5	基于未经验证的专家意见、评论或基础实验	D 类: 证据的有效性受到较多限制, 只在较窄的范围内有效

注: RCT 即随机对照试验(randomized controlled trial)

## 2 tDCS 对 pDoC 的促醒机制

tDCS 是通过两个或多个电极将微弱的直流电输入大脑皮层的一种无创神经调控方法。阳极对大脑皮层具有兴奋作用, 而阴极对大脑皮层具有抑制作用。虽然 tDCS 不会诱导神经元动作电位, 但它可以影响神经元的静息膜电位<sup>[2]</sup>。tDCS 对 pDoC 患者促醒主要基于神经可塑性理论, 神经可塑性和皮层兴奋性的改变是许多神经精神疾病的重要病理生理基础<sup>[3]</sup>。早在 1968 年人们就发现通过对颅脑施加直流电, 能够在受试者大脑皮层诱导出足够大的电流, 以实现生理和功能效应<sup>[4]</sup>。随后的一些研究证实, tDCS 可以通过干扰长时程增强和长时程抑制影响神经重塑。Bai 等<sup>[5]</sup>在左侧背外侧前额叶皮层(left dorsolateral prefrontal cortex, L-DLPFC)进行 tDCS 治疗后予经颅磁刺激(transcranial magnetic stimulation, TMS)评估, 发现 tDCS 可以调节 pDoC 患者的皮层兴奋性。此外, Naro 等<sup>[6]</sup>使用运动诱发电位(motor evoked potentials, MEPs)研究了阳极 tDCS 对眶额皮层(orbitofrontal cortex, OFC)的影响, 发现 MCS 患者和某些 VS 患者的皮层兴奋性提高。

一些脑电图(electroencephalography, EEG)研究也

探讨了 tDCS 的促醒机制。Zhang 等<sup>[7]</sup>研究听觉事件相关电位下的 EEG 变化, 发现 tDCS 增加了 MCS 患者的 P300 振幅, 但没有减少潜伏期。研究者还观察到 P300 波在 MCS 患者中比在 VS 患者中出现得更频繁。更多的研究集中在静息脑电图指标上, 如波段功率和连接性。例如, Naro 等<sup>[8]</sup>通过脑电图评估了额顶网络(fronto-parietal networks, FPN)的功能连接, 发现在 VS 和 MCS 患者小脑上进行阳极 tDCS 能够调节  $\theta$  和  $\gamma$  波段的功率, 并增加 FPN 内的相干性。Bai 等<sup>[9]</sup>观察到 MCS 患者只有在 L-DLPFC 接受 tDCS 后才会出现  $\theta$  波段相干性增加和  $\gamma$  波段相干性降低。在一项多阶段研究中, Cavinato 等<sup>[10]</sup>发现, MCS 患者在 L-DLPFC 接受多次阳极 tDCS 后, 额叶和顶叶  $\alpha$  和  $\beta$  波段的功率和相干性增加。

总之, MCS 患者在接受 tDCS 治疗后, 其功能连接有增强的趋势, 这在对刺激有应答的患者中更为明显。因此, 静息状态 EEG 或 MEPs 变化可能是亚临床改善的指标, 这表明可能需要进一步优化刺激参数, 才能将这些变化转化为临床可测量的变化。然而, 正如 Bestmann 等<sup>[11]</sup>之前提出的观点, 我们还不能很好地理解 tDCS 的生理效应与其对行为影响之间的关系。这可能会导致不合理的机制推断, 并延误开发更有效的治疗方法。

## 3 tDCS 治疗 pDoC 的适应证和禁忌证

适应证主要包括各种脑损伤引起的 pDoC, 包括颅脑外伤、脑梗死、脑出血、缺血缺氧性脑病等。禁忌证则包括: ①颅内或表面有金属异物或其它植入体内的电子装置, 如起搏器、分流泵, 动脉夹、非自体金属颅骨等; ②刺激点周围皮肤破损; ③恶性肿瘤等使用物理因子刺激可能导致扩散的疾病; ④女性妊娠期, tDCS 在妊娠期的安全性尚未明确。值得注意的是, 体内植入其它电子装置、非脑部恶性肿瘤、妊娠期并不是绝对禁忌症, 若意识障碍患者并无较好促醒方式可用的情况下, 可以考虑酌情放宽使用(推荐等级为 D/5)。

## 4 tDCS 治疗 pDoC 的评定

4.1 康复评定 目前, pDoC 患者的鉴别诊断和预后评估主要依靠一系列临床行为学量表<sup>[12-13]</sup>。常用的量表有修订版昏迷恢复量表(coma recovery scale-revised, CRS-R)、感觉模式评估与康复技术(sensory modality assessment and rehabilitation technique, SMART)量表等<sup>[13]</sup>。其中, CRS-R 在检测意识内容方面比其他量表更为敏感<sup>[12,14]</sup>, 该量表由 6 个分量表组成, 包括听觉、语言、视觉、交流、运动和觉醒水平, 临床中应用

广泛<sup>[15]</sup>。

4.2 神经电生理评定 目前应用较广的是 EEG 技术、事件相关电位(event-related potential, ERP)、经颅磁刺激结合脑电(transcranial magnetic stimulation-electroencephalogram, TMS-EEG) 技术。其在 pDoC 的病理生理机制研究及临床 pDoC 的诊断和鉴别诊断中提供了重要的信息。

EEG 技术是监测大脑功能的理想工具,它可以记录毫秒级神经元群的自发和节律性电活动,为 pDoC 患者的脑损害程度、疗效评估以及预后提供了重要的客观证据<sup>[16]</sup>。在静息态脑电图中,背景活动、反应性和癫痫样特征是评估疗效的重要指标<sup>[17]</sup>。如果能在行为量表评分得到改善之前检测到 tDCS 治疗后 EEG 指标的变化,就能为临床决策提供证据,优化患者的个体化神经调控方案并提高治疗效率。

ERP 和诱发电位(evoked potential, EP) 是评估 pDoC 患者隐蔽认知功能和感觉信息处理的实用神经电生理学工具<sup>[18]</sup>。ERP 是在刺激的直接作用下测得的脑电反应,该指标涉及广泛的神经通路,并能从多维度评估大脑的信息处理能力<sup>[19]</sup>。听觉刺激提供了最直接的感官通道,其在临床中应用广泛,失匹配负波(mismatch negative, MMN) 和 P300 是听觉刺激常用的指标,它们的存在可靠地预示着昏迷患者意识转清的可能性,但由于灵敏度低,其缺失也并不一定预示着不良预后<sup>[20]</sup>。其中, P300 被认为与注意力和意识感知相关,也是最为广泛应用于 tDCS 治疗 pDoC 患者后疗效评定的指标之一<sup>[7,21]</sup>。

TMS-EEG 技术是一种结合磁刺激的脑电图技术,这种技术可直接刺激皮层神经元的子集,并以良好的时空分辨率评估大脑的反应性和连通性<sup>[22]</sup>。与自发脑电图相比,这种测量技术可以探测神经元相互作用的复杂性,且不受患者处理感官刺激、理解遵循指示或沟通能力的影响。部分研究表明在 tDCS 治疗后静息态 EEG 并没有任何变化<sup>[23-24]</sup>。此时,研究人员就可以选择 TMS-EEG 作为一种补充技术。

4.3 神经影像学评定 主要包括功能磁共振(functional magnetic resonance imaging, fMRI)、功能近红外光谱(functional near-infrared spectroscopy, fNIRS)。fMRI 已经成为判断患者意识障碍程度的重要评定工具<sup>[15,25]</sup>,包括静息态 fMRI(用于评估干预刺激对患者大脑功能连接产生的影响) 以及需要患者主动参与配

合的任务态 fMRI(评估患者在执行特定任务时的大脑激活特征)<sup>[14,26,27]</sup>。在目前的研究中,许多研究人员利用 fMRI 来探索 tDCS 对大脑的调节机制、刺激位置和刺激效果等问题<sup>[28]</sup>。fNIRS 是一种便携式的非侵入性脑功能检测设备,它通过血红蛋白浓度的变化来反映大脑皮层的相应活动。相比于 fMRI, fNIRS 可以更方便地在患者的床边对大脑的静息状态或执行任务状态进行评估。同时, fNIRS 拥有更低的成本,更容易使患者接受检测,可以在进行运动活动时检测皮层变化。虽然在辅助诊断和评估 pDoC 患者时, fNIRS 相比 fMRI 和 EEG 还处于起步阶段,但 fNIRS 可以同时提供大脑空间和时间信息,并可结合 tDCS 在内的多种治疗手段同步检测,在未来具有广阔的研究和应用前景<sup>[29]</sup>。

## 5 tDCS 治疗 pDoC 的临床应用

fMRI 研究表明, tDCS 可以通过刺激 M1 或小脑调节皮层与丘脑之间的神经功能<sup>[30]</sup>。多疗程的阳极 tDCS 配合被动肢体活动可以增加丘脑与 M1 区的兴奋性连接<sup>[31]</sup>,这可能有助于改善 pDoC 患者的运动反应。fNIRS 研究发现, tDCS 治疗可以调节大脑皮层运动网络内的功能连接,增强与运动学习相关的皮层活动<sup>[32]</sup>。目前已有 tDCS 应用于 pDoC 患者的促醒治疗的报道,但研究结果的证据等级不高,尚未形成较为统一的临床干预方案。需要进一步的高质量随机对照试验验证。表 2 对近年来 tDCS 在 pDoC 患者中的临床试验进行总结和分析,以期提供较为明确的 tDCS 干预方案,推动 tDCS 在临床的应用。

尽管现有研究表明, tDCS 对 DoC 患者具有潜在促醒作用,疗效异质性仍是临床转化的关键挑战。患者的基础病因如创伤性脑损伤和缺氧缺血性脑病的神经可塑性存在基础差异,脑损伤的部位与范围如丘脑、DLPFC 等为意识网络重要节点,病程长短如急性、亚急性期具有更强的神经可塑性,甚至不同的合并用药亦对 tDCS 的疗效产生一定影响。此外,迄今为止,仍少有证据指向 tDCS 的长期治疗价值。一些研究包含了 tDCS 治疗周期结束后的随访评估,时长有 12 个月<sup>[48,53]</sup>、3 个月<sup>[35,50,52,54]</sup>、7d<sup>[49]</sup> 和 5d<sup>[47]</sup>。其中,只有 2 项研究<sup>[35,53]</sup> 发现了持久的治疗效果。综上, tDCS 在 pDoC 患者中的应用是安全的,且对 pDoC 患者的意识水平具有一定的促进作用。推荐 tDCS 应用于 MCS 患者,作为促醒的辅助手段(推荐强度 A/1a<sup>[55]</sup>)。

表 2 tDCS 治疗 pDoC 的相关临床研究

文献	研究方法	研究对象	干预方案						干预结果	证据等级
			阳极	阴极	强度 (mA)	电极面积 (cm <sup>2</sup> )	单次治疗时长 (min)	治疗次数		
Bai 等 <sup>[5]</sup>	自身对照研究	16 例 pDoC: 9 例 VS、7 例 MCS	L-DLPFC	右侧眶上区	2	25	20	单次	MCS 患者全脑兴奋性在 0 ~ 100 ms、100 ~ 200 ms 增加; VS 患者全脑兴奋性在 0 ~ 100 ms 增高, 在 300 ~ 400 ms 降低。MCS 与 VS 的局部脑兴奋性存在显著差异。	4
Han 等 <sup>[33]</sup>	自身对照研究	22 例 pDoC: 13 例 VS、9 例 MCS	L-DLPFC	AFz、FCz、F7 和 C5	2	/	20	2 次/d, 共 5d	CRS-R 评分显著改善; 左额顶枕区的 $\theta$ 、 $\alpha$ 和 $\beta$ 波段的功率谱密度在对 HD-tDCS 有反应的 pDoC 患者中显著增加。	4
Han 等 <sup>[34]</sup>	自身对照研究	19 例 pDoC: 11 例 VS、8 例 MCS	L-DLPFC	AFz、FCz、F7 和 C5	2	/	20	2 次/d, 共 5d	CRS-R 评分显著改善; CRS-R 改善组左额顶枕区 $\theta$ 频带连通性增加, 与 CRS-R 评分变化呈正相关; 连通性增加患者 3 个月随访时有更好的临床表现。	4
Straudi 等 <sup>[35]</sup>	自身对照研究	10 例 MCS	双侧 M1 区	鼻根	2	16	40	1 次/d, 5d/周, 共 2 周	8 例 CRS-R 评分改善; EEG 提示顶叶部位的 $\alpha$ 频率短暂增加。	4
Guo 等 <sup>[36]</sup>	自身对照研究	11 例 pDoC: 5 例 VS、6 例 MCS	楔前叶	/	2	/	20	2 次/d, 5d/周, 共 2 周	9 例患者的 CRS-R 评分增加; 额叶-中央-顶叶皮层中观察到 $\delta$ 振荡的脑电图变化。	4
Zhang 等 <sup>[37]</sup>	自身对照研究	35 例 pDoC: 15 例 VS、20 例 MCS	楔前叶	/	2	/	20	2 次/d, 5d/周, 共 2 周	MCS 患者意识改善静息态功能脑网络中 $\beta$ 和 $\gamma$ 波段的局部和全局信息处理均呈增加趋势。	4
程晓荣等 <sup>[38]</sup>	回顾性分析	42 例 pDoC: 根据是否进行 tDCS 治疗分为治疗组和对照组	左侧 M1 区	右肩	2	35	20	1 次/d, 5d/周, 共 6 周	CRS-R、GCS 和屈肘肌 MAS 评分显著改善。	3a
Zhang 等 <sup>[7]</sup>	随机平行对照研究	26 例 pDoC: 真刺激 VS 5 例/MCS 8 例、假刺激 VS 6 例/MCS 7 例	L-DLPFC	右侧眶上区	2	35	20	2 次/d, 5d/周, 共 2 周	治疗 20 次后真刺激组 MCS 患者 CRS-R 评分显著改善, P300 波幅显著增加, 与 CRS-R 评分增加相关。	2b
Yu 等 <sup>[39]</sup>	随机平行对照研究	33 例 VS: 随机分为 tDCS 真刺激组和假刺激组	L-DLPFC	右侧眶上区	2	35	20	1 次/d, 共 10d	有睡眠周期的 VS 患者在真刺激后睡眠模式、CRS-R 评分改善, $\alpha$ 波段、 $\beta$ 波段和 $\gamma$ 波段功率增加, 功能连接改善。	2b
Sun 等 <sup>[40]</sup>	随机平行对照研究	78 例 pDoC: 随机分为 tDCS 刺激组和假刺激组	L-DLPFC (F3)	右眶上区 (FP2)	2	25	20	1 次/d, 6d/周, 共 8 周	真刺激/假刺激组 GOS、GCS 评分均有增加, 组间无显著差异; 真刺激组脑干诱发电位、躯体感觉诱发电位以及脑电图结果则表现出更显著的改善。	2b
Thibaut 等 <sup>[41]</sup>	随机平行对照研究	62 例 pDoC: 随机分为真刺激组 33 例/假刺激组 29 例	L-DLPFC (F3)	右眶上区 (FP2)	2	25	20	1 次/d, 5d/周, 共 4 周	4 周干预后 CRS-R 评分未见明显差异; 3 个月后真刺激组评分仍有小幅增加, 对照组无变化。亚组分析显示 MCS 患者改善更显著。	2a
洪盈盈等 <sup>[42]</sup>	随机平行对照研究	79 例 pDoC: 随机分为干预组 (常规康复 + tDCS) 和对照组 (常规康复)	L-DLPFC	右眶上区	1 ~ 2	/	20	1 次/d, 6d/周, 共 20 次	干预 30d 后干预组 CRS-R 评分优于对照组; 干预组肌电图潜伏期、MCV 及 M 波潜伏期均优于对照组。	2b

续

文献	研究方法	研究对象	干预方案						干预结果	证据等级
			阳极	阴极	强度 (mA)	电极面积 (cm <sup>2</sup> )	单次治疗时长 (min)	治疗次数		
冯枫等 <sup>[43]</sup>	随机平行对照研究	50例 pDoC 受试者: 随机分为干预组 (常规康复 + tDCS) 和对照组 (常规康复)	L-DLPFC	右眶上区	1~2	/	20	1次/d, 6d/周, 共20次, 停20d后再进行20次	干预组 CRS-R 评分优于对照组, NIHSS 评分低于对照组; 干预组肌电图 M 波潜伏期、MCV 及潜伏期有显著变化, 脑干听觉 I、II 级患者占比高于对照组。	2b
Antonio 等 <sup>[44]</sup>	随机平行对照研究	28例 MCS 经半随机对照被分为真刺激组 14例/假刺激组 14例	双侧 DLPFC	/	2	/	20	1次/d, 5d/周, 共4周 (前2周左侧、后2周右侧)	真刺激组 CRS-R、FIM、LCFS 评分显著改善; 真刺激组 ERP 潜伏期和 $\beta$ 波段节律亦显著改善。	2b
Cheng 等 <sup>[45]</sup>	随机平行对照研究	28例 pDoC: 随机分为真刺激组/假刺激组 14例	L-DLPFC	右肩	2	35	20	1次/d, 5d/周, 共4周	真刺激组在第 1、2、3、4 周 CRS-R 评分较干预前均有显著差异; 干预后真刺激组与假刺激组 CRS-R 评分有显著差异。	2b
吕倩等 <sup>[46]</sup>	随机平行对照研究	60例 pDoC 受试者: 随机分为 tDCS 组、醒脑开窍针组和醒脑开窍针联合 tDCS 组	L-DLPFC	右肩	2	4.7×6.7	20	1次/d, 5d/周, 共4周	真刺激组在第 1、2、3、4 周 GCS、CRS-R 和 GOS 评分均较干预前有显著改善。联合组 GOS 评分优于其余 2 组, CRS-R 评分优于针刺组; 3 组干预前后振幅整合脑电图分级比较均有显著差异, 且分级正常者增加, 重度异常者减少, 联合组优于其余 2 组。	2b
Huang 等 <sup>[47]</sup>	随机交叉对照研究	33例 MCS: 随机分为组 1 (先真刺激后假刺激) 和组 2 (先假刺激后真刺激)	后顶叶	右眶上回	2	/	20	组 1: 真刺激 1次/d, 共 5d, 5d 洗脱期后再给予假刺激 1次/d, 共 5d; 组 2 与之相反	真刺激后 5d CRS-R 显著改善。	2b
Thibaut 等 <sup>[48]</sup>	随机交叉对照研究	55例 pDoC (VS/UWS 25例, MCS 30例): 随机分为组 1 (先真刺激后假刺激) 和组 2 (先假刺激后真刺激)	L-DLPFC (F3)	右眶上区 (FP2)	2	35	20	真、假刺激均为单次, 洗脱期 48h	tDCS 真刺激后即刻评估, MCS 患者 CRS-R 评分显著改善。	2b
Thibaut 等 <sup>[49]</sup>	随机交叉对照研究	16例 MCS: 随机分为组 1 (先真刺激后假刺激) 和组 2 (先假刺激后真刺激)	L-DLPFC (F3)	右眶上区 (FP2)	2	35	20	组 1 真刺激 1次/d, 共 5d, 7d 洗脱期后行假刺激, 1次/d, 共 5d; 组 2 与之相反	真刺激后 MCS 患者意识恢复更为显著, 刺激结束后 1 周效果仍然持续。	2b
Estraneo 等 <sup>[50]</sup>	随机交叉对照研究	13例 pDoC (VS 7例, MCS 6例): 随机分为组 1 (先真刺激后假刺激) 和组 2 (先假刺激后真刺激)	L-DLPFC (F3)	右眶上区 (FP2)	2	35	20	组 1 真刺激 1次/d, 共 5d, 5d 洗脱期后假刺激 1次/d, 共 5d; 组 2 与之相反	单次真刺激后或短时内 CRS-R 评分, EEG 无显著变化, 而在干预后 2~4 周出现显著临床改善, CRS-R 评分可能持续 3 个月。	2b
Thibaut 等 <sup>[51]</sup>	随机交叉对照研究	14例 pDoC: 随机分为组 1 (先真刺激后假刺激) 和组 2 (先假刺激后真刺激)	DLPFC	双侧 M1 区	1	/	20	真、假刺激均为单次, 洗脱期 48h	真刺激后部分患者痉挛缓解, EEG 显示运动区、额叶 $\beta$ 波段链接增加。	2b
Géraldine 等 <sup>[52]</sup>	随机交叉对照研究	22例 MCS: 随机分为组 1 和组 2。组 1 先真刺激再假刺激, 组 2 先假刺激再真刺激	L-DLPFC	右侧眶上区	2	/	20	组 1 真刺激 1次/d, 5次/周, 共 4 周, 8 周洗脱期后假刺激 1次/d, 5次/周, 共 4 周; 组 2 与之相反	2 组间未发现明显疗效差异。	2b

注: DLPFC: the dorsolateral prefrontal cortex 背外侧前额叶皮层; GOS: Glasgow outcome scale 格拉斯哥预后评分; GCS: Glasgow coma scale 格拉斯哥昏迷评分; MCV: motor nerve conduction velocity 运动神经传导速度; NIHSS: National Institutes of Health stroke scale 美国国立卫生研究院卒中量表; FIM: functional independence measure 功能独立测量量表; LCFS: levels of cognitive functioning scale 认知功能水平量表

## 6 经颅直流电刺激治疗 pDoC 的方案选择

6.1 治疗靶点的选择 不同脑区的损伤会对意识水平造成不同的影响,影响意识状态的关键脑区的损伤可导致严重的意识障碍,因此刺激靶点是促醒效果和意识恢复的关键因素。tDCS 理想的刺激靶点应该符合以下几点:①该靶点位于大脑皮层,电流可以达到刺激区域;②易于操作、安全性高;③是意识相关神经环路里重要的皮层节点,在皮层-皮层和皮层-皮层下脑区的整合神经网络里扮演重要作用。目前 tDCS 在 pDoC 促醒研究应用的靶点除了 L-DLPFC 外,还有初级运动皮层<sup>[35,53,56]</sup>、双侧 DLPFC<sup>[51,54]</sup>、顶叶皮层<sup>[47,57]</sup>、眶额皮层<sup>[6]</sup>、小脑等<sup>[8]</sup>。值得注意的是,关于 tDCS 的最佳干预靶点仍在持续探索中,共识组总结了质量较高的临床研究供读者参考,见表 3。总体而言,左侧 DLPFC 是研究最多的干预靶点,它除了能够提高局部皮层兴奋性外,还能够增加额叶与全脑皮层和其它脑区,特别是顶叶运动皮层、颞叶及丘脑的连接。因此,本共识组推荐的治疗靶点为左侧 DLPFC 阳极刺激(推荐强度 A/1b<sup>[41]</sup>)。

6.2 刺激参数的选择 多数研究刺激强度为 1~2mA,单次治疗时间多为 20min,也有 40min 者。大部分研究进行了共 10~20 次的干预,少数研究干预次数为单次或 5 次<sup>[7,49]</sup>,干预次数最多的研究共进行了每周 6 次,连续 8 周,共 48 次干预,但增加干预次数并没有改善临床结局<sup>[40]</sup>。本共识组推荐的治疗时间为 20min/次,1~2 次/d,共 10~20d(推荐强度 A/1a<sup>[55]</sup>)。

6.3 脑功能检测方法 建议结合简易评估方法(如 CRS-R 联合便携式 EEG)来辅助判断 tDCS 的疗效。

如基层医院或条件限制无法进行 fMRI 检查,推荐替代方案(如 fNIRS 联合 CRS-R)评价疗效(推荐强度 D/5)。

## 7 安全性及注意事项

目前,还没有研究报告 tDCS 治疗后的严重不良反应,但在应用 tDCS 前仍应进行充分的风险评估,考虑其安全性。tDCS 最常见的不良反应是局部皮肤瘙痒,其它不良反应包括刺痛、头痛、烧灼感,这些不良反应都是可逆转的。tDCS 的一种潜在的严重不良反应是癫痫,这可能与刺激大脑皮层相关,然而由于现有研究普遍缺乏长期(>3 个月)系统性随访,tDCS 在 pDoC 患者中应用的长期安全性,尤其是潜在的迟发性不良反应(如癫痫)风险,尚未得到充分评估。为了尽量减少使用 tDCS 时的不利影响,可考虑使用 tDCS 安全性指南推荐的问卷调查表格<sup>[60]</sup>。建议在后续的研究中增加长期随访评估,并开展多中心长期研究。

用于治疗或研究的 tDCS 设备需具有三证,即医疗器械产品注册证(包括一类生产备案凭证、二三类注册证)、医疗器械生产许可证和医疗器械经营许可证。使用的电极尺寸一般为 25cm<sup>2</sup>(5cm×5cm)或 35cm<sup>2</sup>(5cm×7cm)。阳极一般放置于大脑靶治疗区域上方的头皮上,参考电极可置于眶上缘或对侧肩部、手臂或胸部等头外区域。

## 8 总结与展望

tDCS 治疗在 pDoC 患者的促醒中已经显示出一些有益的结果。目前大部分研究证实了在 L-DLPFC 进行阳极 tDCS 干预对 pDoS 患者的有效性,尤其是 MCS 患者。然而,报告的数据是初步的、小样本量的。

表 3 关于 tDCS 治疗 pDoC 干预靶点的临床研究

文献	研究类型	研究对象	刺激靶点	干预结果	证据等级
Wu 等 <sup>[54]</sup>	随机、假对照	15 例 pDoC 患者随机分为 L-DLPFC 刺激组、R-DLPFC 刺激组和假刺激组	L-DLPFC、R-DLPFC	L-DLPFC 刺激组 CRS-R 评分优于 R-DLPFC 及假刺激组; L-DLPFC 阳极 tDCS 刺激提高前额叶皮层兴奋性,增加额叶与全脑皮质以及皮质丘脑的连接。R-DLPFC 仅在刺激部位脑电信号连通性增加。	2b
Zhang 等 <sup>[58]</sup>	非随机对照研究	105 例 pDoC 患者分为 tDCS 组、对照组	前额叶区、L-FTPC、R-FTPC 和 L-DLPFC	多靶点、多疗程的 tDCS 刺激显著改善 CRS-R 和 GOS 评分;患侧半球中央运动皮层和额叶皮层之间的连接增加;健侧半球的前额叶-顶叶和颞顶叶关联皮层网络的连接增加。	2b
Wan 等 <sup>[59]</sup>	随机对照研究	20 例 pDoC 患者随机分为额叶 tDCS 组、顶叶 tDCS 组	额叶、顶叶	额叶和顶叶的单个 tDCS 均未显示出即时的 CRS-R 评分变化,而在随后的 9~12 月随访中 CRS-R 评分均显著增加。脑电图功能连接指数在额叶 tDCS 组显著增加,在顶叶 tDCS 组显著降低。	2b

注: R-DLPFC: right dorsolateral prefrontal cortex 右侧背外侧前额叶皮层; L-FTPC: left fronto-temporo-parietal cortices 左侧额-颞-顶叶皮层; R-FTPC: right fronto-temporo-parietal cortices 右侧额-颞-顶叶皮层

临床量表及脑功能连接的测量结果也不尽相同。所推荐的意见供临床医生参考。对于脑组织结构严重损伤、存在颅骨缺损或头皮伤口愈合不佳的患者,如何选择理想靶点也是接下来 tDCS 治疗 pDoC 不可回避的重要问题。

### 【参考文献】

- [1] Durieux N, Vandenput S, Pasleau F. Médecine factuelle: la hiérarchisation des preuves par le Centre for Evidence-Based Medicine d'Oxford [OCEBM levels of evidence system]. *Rev Med Liege*, 2013, 68(12): 644-649.
- [2] Zhang Y, Song W. Transcranial direct current stimulation in disorders of consciousness: a review [J]. *Internat J Neurosci*, 2018, 128(3): 255-261.
- [3] Stagg CJ, Antal A, Nitsche MA. Physiology of Transcranial Direct Current Stimulation [J]. *J ECT*, 2018, 34(3): 144-152.
- [4] Rush S, Driscoll DA. Current distribution in the brain from surface electrodes [J]. *ANA*, 1968, 47(6): 717-723.
- [5] Bai Y, Xia X, Kang J, et al. TDCS modulates cortical excitability in patients with disorders of consciousness [J]. *NeuroImage-Clin*, 2017, 15: 702-709.
- [6] Naro A, Calabrò RS, Russo M, et al. Can transcranial direct current stimulation be useful in differentiating unresponsive wakefulness syndrome from minimally conscious state patients? [J]. *Restor Neurol Neurosci*, 2015, 33(2): 159-176.
- [7] Zhang Y, Song W, Du J, et al. Transcranial Direct Current Stimulation in Patients with Prolonged Disorders of Consciousness: Combined Behavioral and Event-Related Potential Evidence [J]. *Front Neurol*, 2017, 8: 620.
- [8] Naro A, Russo M, Leo A, et al. Cortical connectivity modulation induced by cerebellar oscillatory transcranial direct current stimulation in patients with chronic disorders of consciousness: A marker of covert cognition? [J]. *Clin Neurophysiol*, 2016, 127(3): 1845-1854.
- [9] Bai Y, Xia X, Wang Y, et al. Fronto-parietal coherence response to tDCS modulation in patients with disorders of consciousness [J]. *Internat J Neurosci*, 2018, 128(7): 587-594.
- [10] Cavinato M, Genna C, Formaggio E, et al. Behavioural and electrophysiological effects of tDCS to prefrontal cortex in patients with disorders of consciousness [J]. *Clin Neurophysiol*, 2019, 130(2): 231-238.
- [11] Bestmann S, de Berker AO, Bonaiuto J. Understanding the behavioural consequences of noninvasive brain stimulation [J]. *Trends Cogn Sci*, 2015, 19(1): 13-20.
- [12] 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.
- [13] Seel 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.
- [14] Stender J, Gosseries O, Bruno MA, et al. Diagnostic precision of PET imaging and functional MRI in disorders of consciousness: a clinical validation study [J]. *Lancet*, 2014, 384(9942): 514-522.
- [15] Kondziella D, Bender A, Diserens K, et al. European Academy of Neurology guideline on the diagnosis of coma and other disorders of consciousness [J]. *Eur J Neurol*, 2020, 27(5): 741-756.
- [16] Claassen J, Doyle K, Matory A, et al. Detection of Brain Activation in Unresponsive Patients with Acute Brain Injury [J]. *N Engl J Med*, 2019, 380(26): 2497-2505.
- [17] Comanducci A, Boly M, Claassen J, et al. Clinical and advanced neurophysiology in the prognostic and diagnostic evaluation of disorders of consciousness: review of an IFCN-endorsed expert group [J]. *Clin Neurophysiol*, 2020, 131(11): 2736-2765.
- [18] Neumann N, Kotchoubey B. Assessment of cognitive functions in severely paralysed and severely brain-damaged patients: neuropsychological and electrophysiological methods [J]. *Brain Res Brain Res Protoc*, 2004, 14(1): 25-36.
- [19] Vitello MM, Szymkowicz E, Laureys S, et al. Neuroimaging and neurophysiological diagnosis and prognosis in paediatric disorders of consciousness [J]. *Dev Med Child Neurol*, 2022, 64(6): 681-690.
- [20] Daltrozzo J, Wioland N, Mutschler V, et al. Predicting coma and other low responsive patients outcome using event-related brain potentials: a meta-analysis [J]. *Clin Neurophysiol*, 2007, 118(3): 606-614.
- [21] Zhang Y, Chen W, Zhang T, et al. P300 correlates with tDCS response in minimally conscious state patients [J]. *Neurosci Lett*, 2022, 774: 136534.
- [22] Ilmoniemi RJ, Virtanen J, Ruohonen J, et al. Neuronal responses to magnetic stimulation reveal cortical reactivity and connectivity [J]. *Neuroreport*, 1997, 8(16): 3537-3540.
- [23] Maeoka H, Matsuo A, Hiyaizumi M, et al. Influence of transcranial direct current stimulation of the dorsolateral prefrontal cortex on pain related emotions: a study using electroencephalographic power spectrum analysis [J]. *Neurosci Lett*, 2012, 512(1): 12-16.
- [24] Boonstra TW, Nikolin S, Meisener AC, et al. Change in Mean Frequency of Resting-State Electroencephalography after Transcranial Direct Current Stimulation [J]. *Front Hum Neurosci*, 2016, 10: 270.
- [25] Schnakers C, Monti MM. Towards improving care for disorders of consciousness [J]. *Nat Rev Neurol*, 2020, 16(8): 405-406.
- [26] Di HB, Yu SM, Weng XC, et al. Cerebral response to patient's own name in the vegetative and minimally conscious states [J]. *Neurology*, 2007, 68(12): 895-899.
- [27] Errante A, Ferraro S, Demichelis G, et al. Brain activation during processing of mouth actions in patients with disorders of consciousness [J]. *Brain Commun*, 2024, 6(2): fcae045.
- [28] Esmailpour Z, Shereen AD, Ghobadi-Azbari P, et al. Methodology for tDCS integration with fMRI [J]. *Hum Brain Mapp*, 2020, 41(7): 1950-1967.
- [29] Rupawala M, Dehghani H, Lucas SJE, et al. Shining a Light on Awareness: A Review of Functional Near-Infrared Spectroscopy for Prolonged Disorders of Consciousness [J]. *Front Neurol*, 2018, 9: 350.
- [30] Aloï D, Jalali R, Tilsley P, et al. tDCS modulates effective connectivity during motor command following: a potential therapeutic target for disorders of consciousness [J]. *NeuroImage*, 2022, 247: 118781.
- [31] Aloï D, Jalali R, Calzolari S, et al. Multi-session tDCS paired with passive mobilisation of the thumb modulates thalamo-cortical coupling during command following in the healthy brain [J]. *NeuroImage*, 2023, 274: 120145.

- [32] Kim H, Lee G, Lee J, et al. Alterations in learning-related cortical activation and functional connectivity by high-definition transcranial direct current stimulation after stroke: an fNIRS study [J]. *Front Neurosci*, 2023,17: 1189420.
- [33] Han J, Chen C, Zheng S, et al. Functional Connectivity Increases in Response to High-Definition Transcranial Direct Current Stimulation in Patients with Chronic Disorder of Consciousness [J]. *Brain Sci*, 2022, 12(8): 1095.
- [34] Han J, Chen C, Zheng S, et al. High-Definition Transcranial Direct Current Stimulation of the Dorsolateral Prefrontal Cortex Modulates the Electroencephalography Rhythmic Activity of Parietal Occipital Lobe in Patients With Chronic Disorders of Consciousness [J]. *Front Hum Neurosci*, 2022,16: 889023.
- [35] Straudi S, Bonsangue V, Mele S, et al. Bilateral M1 anodal transcranial direct current stimulation in post traumatic chronic minimally conscious state: a pilot EEG-tDCS study [J]. *Brain Inj*, 2019,33(4): 490-495.
- [36] Guo Y, Bai Y, Xia X, et al. Effects of Long-Lasting High-Definition Transcranial Direct Current Stimulation in Chronic Disorders of Consciousness: A Pilot Study [J]. *Front Neurosci*, 2019,13:412.
- [37] 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 [J]. *Front Hum Neurosci*, 2020,14: 560586.
- [38] 程晓荣, 孙登娟, 张义宝, 等. 重复经颅直流电刺激联合康复治疗意识障碍研究 [J]. *康复学报*, 2022,32(3): 243-247, 253.
- [39] Yu J, Wu Y, Wu B, et al. Sleep patterns correlates with the efficacy of tDCS on post-stroke patients with prolonged disorders of consciousness [J]. *J Transl Med*, 2022,20(1): 601.
- [40] Sun W, Liu G, Dong X, et al. Transcranial Direct Current Stimulation Improves Some Neurophysiological Parameters but not Clinical Outcomes after Severe Traumatic Brain Injury [J]. *J Integr Neurosci*, 2023,22(1): 15.
- [41] Thibaut A, Fregni F, Estraneo A, et al. Sham-controlled randomized multicentre trial of transcranial direct current stimulation for prolonged disorders of consciousness [J]. *Eur J Neurol*, 2023,30(10): 3016-3031.
- [42] 洪盈盈, 薛开禄, 邓焕华, 等. 经颅直流电刺激治疗重型颅脑损伤后意识障碍的临床疗效 [J]. *吉林医学*, 2022,43(12): 3306-3308.
- [43] 冯枫, 孙晓龙, 琚芬, 等. 经颅直流电刺激治疗重型颅脑损伤后意识障碍的临床效果及对患者神经功能的影响 [J]. *临床医学研究与实践*, 2020,5(15): 7-8, 16.
- [44] Gangemi A, Impellizzeri F, Fabio RA, et al. Cognitive and neurophysiological effects of bilateral tDCS neuromodulation in patients with minimally conscious state [J]. *Sci Rep*, 2025,15(1): 14389.
- [45] Cheng XR, Zhang YB, Sun DJ, et al. Long-term repetitive transcranial direct current stimulation in patients with disorders of consciousness: a preliminary study [J]. *Brain Inj*, 2024,38(2): 68-75.
- [46] 吕倩, 章玮, 张利. 醒脑开窍针法联合经颅直流电刺激对慢性意识障碍患者促醒作用的影响 [J]. *浙江中西医结合杂志*, 2022,32(9): 834-837.
- [47] Huang W, Wannez S, Fregni F, et al. Repeated stimulation of the posterior parietal cortex in patients in minimally conscious state: A sham-controlled randomized clinical trial [J]. *Brain Stimul*, 2017,10(3): 718-720.
- [48] 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.
- [49] Thibaut A, Wannez S, Donneau AF, et al. Controlled clinical trial of repeated prefrontal tDCS in patients with chronic minimally conscious state [J]. *Brain Inj*, 2017,31(4): 466-474.
- [50] Estraneo A, Pascarella A, Moretta P, et al. Repeated transcranial direct current stimulation in prolonged disorders of consciousness: A double-blind cross-over study [J]. *J Neurol Sci*, 2017,375: 464-470.
- [51] Thibaut A, Piarulli A, Martens G, et al. Effect of multichannel transcranial direct current stimulation to reduce hypertonia in individuals with prolonged disorders of consciousness: A randomized controlled pilot study [J]. *Ann Phys Rehabil Med*, 2019,62(6): 418-425.
- [52] Martens G, Lejeune N, O'Brien AT, et al. Randomized controlled trial of home-based 4-week tDCS in chronic minimally conscious state [J]. *Brain Stimul*, 2018,11(5): 982-990.
- [53] Angelakis E, Liouta E, Andreadis N, et al. Transcranial direct current stimulation effects in disorders of consciousness [J]. *Arch Phys Med Rehabil*, 2014,95(2): 283-289.
- [54] Wu M, Yu Y, Luo L, et al. Efficiency of Repetitive Transcranial Direct Current Stimulation of the Dorsolateral Prefrontal Cortex in Disorders of Consciousness: A Randomized Sham-Controlled Study [J]. *Neural Plast*, 2019,2019: 7089543.
- [55] Fan W, Fan Y, Liao Z, et al. Effect of Transcranial Direct Current Stimulation on Patients With Disorders of Consciousness: A Systematic Review and Meta-analysis [J]. *Am J Phys Med Rehabil*, 2023,102(12): 1102-1110.
- [56] Martens G, Fregni F, Carrière M, et al. Single tDCS session of motor cortex in patients with disorders of consciousness: a pilot study [J]. *Brain Inj*, 2019,33(13-14): 1679-1683.
- [57] Martens G, Kroupi E, Bodien Y, et al. Behavioral and electrophysiological effects of network-based frontoparietal tDCS in patients with severe brain injury: A randomized controlled trial [J]. *Neuroimage Clin*, 2020,28: 102426.
- [58] 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 [J]. *Front Neurosci*, 2021,15: 641951.
- [59] Wan X, Wang Y, Zhang Y, et al. A Comparison of the Neuromodulation Effects of Frontal and Parietal Transcranial Direct Current Stimulation on Disorders of Consciousness [J]. *Brain Sci*, 2023,13(9): 1295.
- [60] Antal A, Alekseichuk I, Bikson M, et al. Low intensity transcranial electric stimulation: Safety, ethical, legal regulatory and application guidelines [J]. *Clin Neurophysiol*, 2017,128(9): 1774-1809.