·综述·

静息态脑电微状态在认知障碍早期识别中的应用

陈宇环[1],李春鹏[2],付江宁[3],李静[1*]

([1]哈尔滨医科大学附属二院老年病科,哈尔滨 150086;[2]黑龙江农业工程职业学院智能工程学院电力电子专业,哈尔滨 150088;[3]英属哥伦比亚大学护理学院老龄健康专业,温哥华 V6T 2B5,不列颠哥伦比亚省,加拿大)

【摘 要】 静息态脑电微状态是脑电信号的一种时间动态模式,可以通过分析短时间内电极信号的拓扑图反映大脑在静息状态下的瞬态功能活动。认知障碍的早期识别尤为重要,其症状往往不典型,现有的诊断工具多存在侵入性强、费用高等问题,因此亟需一种简便、高效且经济的筛查手段。脑电微状态通过分析参数变化可识别认知功能障碍的早期特征,为其早期诊断、病情评估及鉴别诊断提供客观依据。然而当前研究也面临诸多挑战,如脑电微状态结果差异化、临床应用可靠性等尚待进一步验证。尽管如此,脑电微状态分析作为认知障碍早期诊断的潜在生物标志物,为改善患者预后与生活质量提供了新的思路,并在临床早期筛查中展现出巨大潜力。

【关键词】 静息态脑电图;微状态分析;认知障碍;阿尔茨海默病

【中图分类号】 R592 【文献标志码】 A 【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2026.06.097

The application of resting-state electroencephalogram microstates in the early identification of cognitive impairment

Chen Yuhuan[1], Li Chunpeng[2], Fu Jiangning[3], Li Jing[1*]

([1]Department of Geriatrics, the Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150086, China; [2]Power Electronics, School of Intelligent Engineering, Heilongjiang Agricultural Engineering Vocational College, Harbin 150088, China; [3] Aging Health, School of Nursing, University of British Columbia, Vancouver BC V6T 2B5, Canada)

【Abstract】 Resting-state electroencephalogram (EEG) microstates are a temporal dynamic pattern of EEG signals. It can show the short-term functional activity of the brain in a resting state by analyzing the topology of electrode signals within short timeperiods. Early identification of cognitive impairment is particularly crucial. But its symptoms are often atypical, and current diagnostic tools mostly have drawbacks like being invasive or costly. Therefore, a simple, efficient, and economical screening method is urgently needed. The EEG microstate can spot early signs of cognitive dysfunction by analyzing parameter changes, providing an objective basis for early its diagnosis, condition assessment, and differential diagnosis. However, current research also faces many challenges. For instance, the variability in ECG microstate results and clinical reliability are yet to be further verified. Nevertheless , EEG microstate analysis is a possible biomarker for early detection of cognitive impairment, offering a new approach to improving patient prognosis and quality of life and showing great potential for early clinical screening programs.

【Key words】 resting-state electroencephalogram; microstate analysis; cognitive impairment; Alzheimer's disease

This work was supported by the Natural Science Foundation of Heilongjiang Province (LH2022H029) *and Medical Development Foundation of Heilongjiang Province* (2023ZD02).

Corresponding author: *Li Jing*, *E-mail*: *15331886892@189.cn*

认知障碍是严重影响全球老年人群生活质量的神经退行性疾病,已经成为一个日益严重的公共卫生问题。在疾病进展的早期阶段进行干预有利于制定有效的治疗策略、减缓认知衰退的速度、显著改善患者的生活质量[1]。目前临床上用于早期检测认知障碍的手段仍不够灵敏和专一[2],因此开发有效的诊断工具迫在眉睫。传统的脑电图灵敏性和特异性有限[3],而微状态分析方法能够识别出稳定且短暂的脑电动态模式,这些模式映射大脑静息状态网络的快速激活和灭活等电生理活动,可能与认知功

收稿日期: 2025-07-08; **接受日期**: 2025-08-21

基金项目: 黑龙江省自然科学基金(LH2022H029);黑龙江省医学发展基金(2023ZD02)

通信作者: 李静, E-mail: 15331886892@189.cn

能的衰退和神经病理改变密切相关[4]。因此,静息态脑电图通过复杂的微状态分析可显著提高诊断准确性,有望成为认知障碍早期诊断的生物标志物[1]。

本文旨在总结微状态分析的基本概念与技术流程,并系统梳理静息脑电图微状态在不同认知障碍诊断中的最新研究进展和应用。通过揭示当前研究的争议与挑战,推动微状态分析在认知障碍诊断中的临床应用,为未来的研究提供指引。

1 脑电微状态在认知障碍早期诊断的重要性

1.1 脑电微状态的基本概念

微观状态分析法最早由 Lehmann 等于 1987 年提出,研究发现自发头皮脑电信号通常在一段时间内保持单一的特定的全局功能状态,这些模式一般维持 60~100 ms,随后迅速切换到另一种全局功能状态,这些状态被称为微观状态。研究表明这些微状态反映了不同的脑功能网络,且与大脑的认知负荷、信息处理能力等直接相关[5,6]。Koenig 等[7]定义的四个典型微状态地形图解释了超过 70%的总地形图差异,被广泛应用于相关研究中。这四个经典微状态称为微状态 A、B、C、D。微状态 A 与听觉和视觉处理有关,微状态 B 与自我、自我可视化和自传体记忆相关的视觉加工有关,微状态 C 与个人重要信息加工、自我反思和自我参照的内在心理有关,微状态 D 与执行功能有关[8]。在不同的认知任务中,不同类型的微状态的持续时间、频率及出现顺序都会发生变化,从而为理解认知功能提供了一个重要的神经监测窗口[9]。

1.2 认知障碍早期诊断的挑战

轻度认知障碍(mild cognitive impairment, MCI)被认为是处于正常衰老与痴呆间的一种中间过渡状态,是预防其进一步发展为痴呆的重要干预窗口。认知障碍的早期症状常常模糊且难以界定[10],如记忆力下降、注意力不集中等。传统的神经心理学评估容易受到教育水平、文化背景等因素的影响,且灵敏性也有限[11]。目前认知障碍诊断在很大程度上依赖于生物标志物的使用,如正电子发射断层显像/计算机体层摄影(positron emission tomography/computed tomography,PET/CT)显像技术或脑脊液标志物[12],这些生物标志物要么获取成本高,要么具有侵入性,而微状态分析因其直接反映神经活动模式的变化,能够在疾病早期进行检测[13,14]。因此脑电微状态作为神经电生理检查工具,相较于 PET 神经成像具有简便、高效、廉价的优点,利于临床普及应用。

2 脑电图微状态分析技术

脑电图与中枢神经系统结构和功能密切相关。脑电波是大脑进行神经认知活动时释放的生物电信号,α、θ、β、δ 等波包含生理、行为等方面的特征信息[15]。脑电可以直接反映大脑突触活动,即突触后兴奋和抑制性电位的汇总,具有独特的高时间分辨率的特点[16]。传统的频域定量脑电图分析,如功率谱分析以及涉及全局场同步和相位滞后指数的新型定量脑电图功能连通性测量,已经证实与认知障碍的阶段相关[4]。

在过去的研究中传统的脑电分析方法主要依靠视觉分段,脑电微状态分析通过基于全局场功率的峰值提取微状态的时间参数,在提供不同状态下的微状态图同时也能揭示大脑的电空间活动[17]。因此脑电图微状态分析能够成为识别和量化快速神经动态变化的重要工具[18]。微状态分析的技术流程涉及若干关键步骤。首先是数据的预处理,预处理阶段包括导入原数据、降低采样、去除坏导、去除伪迹、重新参考以及滤波,以确保数据的质量。接着是使用静息态脑电图数据进行微状态分割,计算每个时间点的全局场功率,识别出全局场功率峰值,这个步骤需要应用特定的算法,如 K 均值聚类,用来识别代表大多数信号变化的固定数目的微状态[19,20]。在进行微状态分割之后,研究者需要分析这些微状态的特征包括平均持续时间、出现频率、时间覆盖率、振幅、转换概率[21]。这些指标提供了不同状态之间的时间转换信息,这对于了解不同脑功能状态间的转换至关重要[9]。

3 脑电微状态在认知障碍识别中的应用

3.1 阿尔茨海默病

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是老年人中常见的神经退行性疾病,是引起老年认知障碍最常见的疾病类型,占痴呆患者的 60%~80%[22]。其早期诊断对于延缓病程和提高患者生活质量至关重要,AD 诊断标准目前主要依据于淀粉样 PET 与脑脊液相关标志物[23]。2020 年 Musaeus 等[24]研究纳入健康对照组(healthy control, HC)受试者 135 名、MCI 和 AD 患者各 117 例,结果显示与 HC 相比,AD 患者和 MCI 表现出特定频段的微状态改变,表明 AD 和 MCI 中可能存在大面积皮质网络的破坏。上海同济医院共纳入 HC 受试者 43 名,MCI 患者 46 例,AD 患者 43 例,结果显示三组的微状态持续时间、发生率和覆盖范围均发生显著变化,与 HC 和 MCI 相比,AD 患者微状态 B 持续时间更长,覆盖率更高,其为 AD 患

者微观状态之间转换频率的下降提供了证据[14]。Yan等[25]研究纳入AD患者56例和HC受试者38名,结果显示与HC相比,AD患者微状态C和D的持续时间更长,微状态B的发生减少,并证实和日常生活活动量表得分相关。随着AD病变的进展微状态的持续时间、发生率和覆盖范围发生变化,这为个体化诊疗提供了更为有效的评估工具,其揭示的独特脑动态模式为神经退行性疾病提供关键诊断依据,有助于提升疾病的临床管理。

3.2 路易体痴呆症和帕金森病痴呆

路易体痴呆(Lewy body dementia)是一个总括术语包括路易体痴呆症(dementia with Lewy body, DLB)和帕金森病痴呆(Parkinson's disease dementia, PDD),是仅次于AD老年人神经退行性痴呆的第二大常见原因[26]。Lamoš等[27]研究纳入21例MCI伴路易体患者与21名HC受试者,结果显示认知障碍组微状态B的平均持续时间更短,时间覆盖范围更大。Schumacher等[26]研究纳入46例被诊断为可能的DLB患者,32例可能的AD患者,18名HC受试者,结果示DLB相较于AD和HC每秒微状态发生的数量显著减少,平均微观状态持续时间增加,且平均微观状态持续时间与认知波动的严重程度相关。Chu等[28]纳入23例帕金森病(Parkinson's disease PD)患者和23名HC受试者,研究结果表明,与HC相比,PD患者中微状态类别B的时间覆盖率显著更多,而微状态类别C的时间覆盖率更少。Guo等[29]研究纳入17例PD患者和17名HC受试者,结果显示PD中微状态D的拓扑以及微状态C和D的时间特征均发生显著变化,C的发生与蒙特利尔认知评估量表成绩呈负相关,D的持续时间与统一帕金森病评定量表呈正相关。Liu等[30]2023年纳入40例早期PD患者,其中MCI患者13例,非MCI患者27例,结果显示MCI患者微态A和D的覆盖率和出现频率显著增加,微状态C的覆盖范围、频率和持续时间均显著降低。尽管目前静息态脑电微状态研究在路易体痴呆领域研究结果仍有差异化,每种微状态的覆盖率不尽相同,但整体微状态的持续时间有所延长,转换频率有所下降,脑电图微状态分析在认知障碍研究中展现出了巨大潜力。

3.3 其他类型认知障碍

脑电微状态分析在其他认知障碍中的应用实例也呈现出许多具有临床意义的结果。如Qin等[31]研究纳入29例药物初治型抑郁症患者和30名HC受试者,研究表明抑郁症组微状态D的比例和出现次数减少,微状态C的持续时间缩短,A-B、B-A等转换较高,而A-C、A-D等转换则较低。Fang等[32]2023年研究纳入35例癫痫合并认知功能障碍患者和25例无合并认知功能障碍的癫痫患者,与无认知障碍相比在合并认知障碍组中微状态B的发生率和覆盖范围增高,而在微状态D的覆盖范围变低,A-B和B-A的转换概率较高,而A-D和D-A的转换概率低。Metzger等[33]2024年纳入129例肌萎缩侧索硬化症患者和78名HC受试者,在有认知和行为障碍的人群中,微状态A的持续时间显著较高,而D类的持续时间显著较低,从A-D、C-B和C-B的转变概率也与认知能力下降相关。以上多种研究表明,在认知障碍患者较健康对照组微状态D的持续时间变短、覆盖范围变小,证实微状态的特征与认知功能下降和预后相关,加深我们对认知障碍的认识,有望成为其潜在的生物标志物。

微观状态分析可以通过结合诸如持续时间、覆盖范围和符号动态等特征来提供更丰富的时空动态[34],多项研究证实认知障碍微状态特点均有变化[24],并得出了时序转换特征的结论[35],使其成为诊断认知障碍的潜在生物标志物。虽然微状态分析在诊断早期认知障碍上显示了其潜力,但其在不同临床环境下的广泛应用仍需进一步验证。现有研究具有样本量少、样本单一,结果具有显著差异等局限性。研究结果差异不仅反映在对微状态参数的定义和计算上,也体现在研究设计、选择的患者群体和临床环境的变化上。为解决问题,未来需要开展大规模、多中心的纵向研究以验证其可靠性;其次研究者需要优化算法和技术,建立严格的标准操作规程和测试体系,能在不同情况下识别出一致的微状态[36];再者可与神经影像技术、脑脊液等传统生物标志物相联合从而多方面提高诊断准确性,提高对常见慢性病如糖尿病、冠心病、脑血管病等多病共存老年人的认知障碍检出率[37],探索微状态分析在个体化治疗中的应用潜力。

综上,微状态分析技术日益成熟与规范,在不同的认知障碍中微状态的特征也会随之发生变化,展现出其广阔的应用前景,为认知障碍研究提供了新的视角和方法。尽管面临一些挑战,但随着研究的深入,微状态分析有望成为认知障碍早期识别和鉴别诊断的重要工具,为改善患者预后、减轻社会负担做出贡献。

【参考文献】

[1] Tait L, Tamagnini F, Stothart G, *et al*. EEG microstate complexity for aiding early diagnosis of Alzheimer's disease[J]. Sci Rep, 2020, 10(1): 17627. DOI: 10.1038/s41598-020-74790-7.

[2] Riffo-Lepe N, González-Sanmiguel J, Armijo-Weingart L, *et al*. Synaptic and synchronic impairments in subcortical brain regions associated with early non-cognitive dysfunction in Alzheimer's

disease[J]. Neural Regen Res, 2026, 21(1): 248-264. DOI: 10.4103/NRR.NRR-D-24-01052.
[3] Alvi A, Siuly S, Wang H. A Long short-term memory based framework for early detection of mild cognitive impairment from EEG signals[J]. IEEE Trans Emerg Top Comput Intell, 2023, 7(2): 375-388. DOI: 10.1109/tetci.2022.3186180.
[4] Smailovic U, Koenig T, Laukka EJ, *et al*. EEG time signature in Alzheimer's disease: functional brain networks falling apart[J]. Neuroimage Clin, 2019, 24: 102046. DOI: 10.1016/j.nicl.2019.102046.
[5] Asha S, Sudalaimani C, Devanand P, *et al*. Analysis of EEG microstates as biomarkers in neuropsychological processes-review[J]. Comput Biol Med, 2024, 173: 108266. DOI: 10.1016/j.compbiomed.2024.108266.
[6] 王海力, 尹宁, 徐桂芝. 脑电图微状态分析及应用研究进展[J]. 生物医学工程学杂志, 2023, 40(1): 163-170. DOI: 10.7507/1001-5515.202206007.
[7] Koenig T, Lehmann D, Merlo MC, *et al*. A deviant EEG brain microstate in acute, neuroleptic-naive schizophrenics at rest[J]. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci, 1999, 249(4): 205-211. DOI: 10.1007/s004060050088.
[8] Milz P, Pascual-Marqui RD, Achermann P, *et al*. The EEG microstate topography is predominantly determined by intracortical sources in the alpha band[J]. Neuroimage, 2017, 162: 353-361. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2017.08.058.
[9] Wang H, Yin N, Xu G. Advances in methods and applications of electroencephalogram microstate analysis[J]. J Biomedical Eng, 2023, 40(1): 163-170. DOI: 10.7507/1001-5515.202206007.
[10] Henríquez PA, Araya N. Multimodal Alzheimer's disease classification through ensemble deep random vector functional link neural network[J]. PeerJ Comput Sci, 2024, 10: e2590. DOI: 10.7717/peerj-cs.2590.
[11] Rajtar-Zembaty A, Sałakowski A, Rajtar-Zembaty J, *et al*. Clinical and demographic predictors of mild cognitive impairment — cross-sectional study[J]. Wiad Lek, 2019, 72(9 cz 2): 1715-1722. DOI: 10.36740/wlek201909201.
[12] 王治国, 战莹, 张国旭, 等. β-淀粉样蛋白沉积与轻度认知障碍患者认知功能的相关性[J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2020, 19(5): 5. DOI: 10.11915/j.issn.1671-5403.2020.05.023.
[13] 徐运. 认知障碍性疾病早期诊断的临床研究[J]. 神经药理学报, 2017, 7(2): 9. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1396.2017.02.010.
[14] Lian H, Li Y, Li Y. Altered EEG microstate dynamics in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease[J]. Clin Neurophysiol, 2021, 132(11): 2861-2869. DOI: 10.1016/j.clinph.2021.08.015.
[15] Kaiser D. Basic principles of quantitative EEG[J]. J Adult Dev, 2005, 12(2-3): 99-104. DOI: 10.1007/s10804-005-7025-9.
[16] Asadzadeh S, Yousefi RT, Beheshti S, *et al*. A systematic review of EEG source localization techniques and their applications on diagnosis of brain abnormalities[J]. J Neurosci Methods, 2020, 339: 108740. DOI: 10.1016/j.jneumeth.2020.108740.
[17] Zhang Y, Ma Y, Gao YL, *et al*. Abnormalities of resting-state EEG microstates in older adults with cognitive frailty[J]. Geroscience, 2024, 47(3): 3417-3431. DOI: 10.1007/s11357-024-01475-8.
[18] 黄日荷, 汪渊, 吴巧云. 临床脑电图教学方法的分析[J]. 生物医学工程学进展, 2016, 37(1): 53-55. DOI: 10.3969/j.issn.1674-1242.2016.01.015.
[19] Khanna A, Pascual-Leone A, Michel CM, *et al*. Microstates in resting-state EEG: current status and future directions[J]. Neurosci Biobehav Rev, 2015, 49: 105-113. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2014.12.010.
[20] Hao X, Ma M, Meng F, *et al*. Diminished attention network activity and heightened salience-default mode transitions in generalized anxiety disorder: evidence from resting-state EEG microstate analysis[J]. J Affect Disorder, 2025, 373: 227-236. DOI: 10.1016/j.jad.2024.12.095.
[21] 许学添, 蔡跃新. 基于微状态的静息态脑电信号分析[J]. 计算机与数字工程, 2021, 49(7): 1396-1399. DOI: 10.3969/j.issn.1672-9722.2021.07.023
[22] *Anon*. 2020 Alzheimer's disease facts and figures[J]. Alzheimers Dement, 2020, 16(3): 391-460. DOI: 10.1002/alz.12068.
[23] Jack CR, Andrews JS, Beach TG, *et al*. Revised criteria for diagnosis and staging of Alzheimer's disease: Alzheimer's Association Workgroup[J]. Alzheimers Dement, 2024, 20(8): 5143-5169. DOI: 10.1002/alz.13859.
[24] Musaeus CS, Engedal K, Høgh P, *et al*. Changes in the left temporal microstate are a sign of cognitive decline in patients with Alzheimer's disease[J]. Brain Behav, 2020, 10(6): e01630. DOI: 10.1002/brb3.1630.
[25] Yan Y, Gao M, Geng Z, *et al*. Abnormal EEG microstates in Alzheimer's disease: predictors of β-amyloid deposition degree and disease classification[J]. Geroscience, 2024, 46(5): 4779-4792. DOI: 10.1007/s11357-024-01181-5.
[26] Schumacher J, Peraza L, Firbank M, *et al*. Dysfunctional brain dynamics and their origin in Lewy body dementia[J]. Brain, 2019, 142(6): 1767-1782. DOI: 10.1093/brain/awz069.
[27] Lamoš M, Morávková I, Ondráček D, *et al*. Altered spatiotemporal dynamics of the resting brain in mild cognitive impairment with Lewy bodies[J]. Mov Disord, 2021, 36(10): 2435-2440. DOI: 10.1002/mds.28741.
[28] Chu C, Wang X, Cai L, *et al*. Spatiotemporal EEG microstate analysis in drug-free patients with Parkinson's disease[J]. Neuroimage Clin, 2020, 25: 102132. DOI: 10.1016/j.nicl.2019.102132.
[29] Guo Q, Liu S, Wang L, *et al*. Analysis of microstate features for Parkinson's disease based on reliability validation[J]. J Neurosci Methods, 2024, 406: 110115. DOI: 10.1016/j.jneumeth.2024.110115.
[30] Liu C, Jiang Z, Liu S, *et al*. Frequency-dependent microstate characteristics for mild cognitive impairment in Parkinson's disease[J]. IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng, 2023, 31: 4115-4124. DOI: 10.1109/TNSRE.2023.3324343.
[31] Qin Q, Liu X, Wang B, *et al*. Association between electroencephalographic microstates abnormalities and cognitive dysfunction in drug-naive MDD[J]. Brain Res, 2025, 1860: 149660. DOI: 10.1016/j.brainres.2025.149660.
[32] Fang S, Zhu C, Zhang J, *et al*. EEG microstates in epilepsy with and without cognitive dysfunction: alteration in intrinsic brain activity[J]. Epilepsy Behav, 2024, 154: 109729. DOI: 10.1016/j.yebeh.2024.109729.
[33] Metzger M, Dukic S, Mcmackin R, *et al*. Functional network dynamics revealed by EEG microstates reflect cognitive decline in amyotrophic lateral sclerosis[J]. Hum Brain Mapp, 2024, 45(1): e26536. DOI: 10.1002/hbm.26536.
[34] Wu X, Liu Y, Che J, *et al*. Unveiling neural activity changes in mild cognitive impairment using microstate analysis and machine learning[J]. J Alzheimers Dis, 2025, 103(3): 735-748. DOI: 10.1177/13872877241305961.
[35] Shi Y, Ma Q, Feng C, *et al*. Microstate feature fusion for distinguishing AD from MCI[J]. Health Inf Sci Syst, 2022, 10(1): 16. DOI: 10.1007/s13755-022-00186-8.
[36] 张琳. 大数据应用于医学的挑战分析及思路研究[J]. 农家参谋, 2019, (5): 251.
[37] 吴瑞凯, 汪明伟, 韩正风, 等. 多病共存住院老年人常见慢性病对轻度认知功能障碍的影响[J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2025, 24(1): 26-31. DOI: 10.11915/j.issn.1671-5403.2025.01.005.

(编辑: 温玲玲)