

脑电图在慢性意识障碍无创神经调控中的应用进展

薛鹏坤¹ 刘明月² 郭超群¹ 孟斯涵¹ 张芹² 靳沙沙² 何件根² 李哲^{1*}

¹郑州大学第五附属医院康复医学科，河南郑州 450052；²北京小汤山医院运动康复科，北京 102211

【摘要】慢性意识障碍患者的行为反应易受觉醒波动及运动输出受限影响，单次行为学评估可能低估残余意识。脑电图可从自发节律、网络连接、复杂度、微状态、事件相关电位及经颅磁刺激-脑电图等维度表征脑状态，为治疗前分层、靶点参与验证和疗效监测提供客观信息。本文综述脑电图在重复经颅磁刺激、经颅直流电刺激和经皮耳迷走神经刺激中的应用证据，并比较不同技术的脑电响应及研究局限。现有研究支持脑电图作为重复行为学和多模态评估的补充，但尚不足以单独决定刺激方式、靶点、剂量或疗程。其结果仍需结合标准化采集、重复测量及独立验证进行解释。

【关键词】慢性意识障碍；脑电图；无创神经调控；疗效评价

【中图分类号】R742；R741.044 **【文献标识码】**A

引言

慢性意识障碍（prolonged disorders of consciousness, pDoC）指严重获得性脑损伤后持续至少 28 d 的意识障碍，主要包括无反应觉醒综合征（unresponsive wakefulness syndrome, UWS）和最小意识状态（minimally conscious state, MCS）^[1]。修订版昏迷恢复量表（Coma Recovery Scale-Revised, CRS-R）是推荐的标准化行为学工具；觉醒波动、失语、感觉运动障碍及相关药物可影响行为输出，单次评估可能低估意识水平，因此需重复评估并结合多模态证据^{[1][3]}。部分无可观察指令执行的患者仍可在脑电图（electroencephalography, EEG）或功能磁共振成像中呈现认知-运动分离现象，提示行为学阴性不能排除残余意识相关活动^{[2][4]}。

pDoC 康复以病因处理、并发症控制、睡眠-觉醒节律管理和系统康复训练为基础。重复经颅磁刺激（repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS）、经颅直流电刺激（transcranial direct current stimulation, tDCS）和经皮耳迷走神经刺激（transcutaneous auricular vagus nerve stimulation, taVNS）具有重复实施和床旁应用潜力，是辅助促醒与网络调节的重要探索方向^{[5][8]}。系统评价和荟萃分析显示，不同技术的群体效应并不一致，研究仍受样本量小、病因与意识状态混杂、刺激参数异质、假刺激不足及结局不统一等限制^{[6][9]}。本文综述 EEG 的评价价值、主要技术的行为-EEG 配对证据及临床转化。

1 EEG 在无创神经调控中的评价价值

在无创神经调控中，EEG 评价主要涉及治疗前脑功能状态、刺激后的神经生理效应及其与临床获益的关系。pDoC 常见弥漫性慢化、 α 活动减少和空间组织紊乱；相对保留的 θ/α 活动、前后部梯度及恢复期较快频活动增加，与较高意识水平或较好结局相关^{[10][12]}。功能连接可用于估计脑区间的耦合，有效连接进一步描述信息传递方向。pDoC 患者常见额顶、前后部及跨半球连接减弱，并与脑代谢、诊断和预后相关^{[10][11]}。评价重点在于局部效应能否扩展至分布式意识网络，而非仅观察刺激点附近的功率变化。

伦佩尔-齐夫复杂度（Lempel-Ziv complexity）、排列熵和谱熵用于描述信号多样性，pDoC 患者的复杂度总体低于 MCS 或意识恢复者^{[13][14]}。脑电微状态通过持续时间、出现频率、覆盖率和转换关系表征瞬时全脑组织。失匹配负波（mismatch negativity, MMN）反映自动听觉变化检测；P300 成分（P300 component, P300）与注意分配和情境更新相关，二者均可采用被动范式^[15]。经颅磁刺激-脑电图（transcranial magnetic stimulation-electroencephalography, TMS-EEG）记录单脉冲 TMS 诱发反应的传播与复杂度。基于状态转移的扰动复杂性指数

（Perturbational Complexity Index based on state transitions, PC1st）可评价反应的整合与分化，并辅助意识分层^{[16]-[18]}。

EEG的临床解释依赖标准化采集、预设分析和分层判断。记录时需控制时段和觉醒水平，同步记录CRS-R、睡眠、相关药物、颅骨状态、癫痫样放电及并发症；治疗前后宜保持导联、参考、采样率、滤波、伪迹处理和分析窗一致，并预设主要脑区与EEG终点^{[10]-[18]}。频谱、头皮连接及TMS-EEG均可能受肌电、体积传导、共同参考、源泄漏和感觉诱发伪迹影响，不宜依据单次异常或单一指标调整治疗。基线特征可补充诊断与分层，刺激后的即时改变可提示靶点参与；与重复行为改善同步并呈时间或剂量关系者，才支持治疗相关脑功能改变。同一指标在不同设备、参考方式和觉醒状态下的阈值可能不同，群体相关性不能直接等同于个体预测能力。预测标志物还需预先锁定指标与模型并经独立队列验证^{[10]-[18]}。

2 EEG在主要无创神经调控技术中的应用证据

2.1 重复经颅磁刺激

rTMS可直接扰动皮层，常见靶点包括背外侧前额叶、初级运动皮层和顶叶。前瞻性及时交叉研究显示，高频rTMS后部分MCS患者的CRS-R改善伴慢频功率下降、较快频活动增加及EEG反应性增强；反应者基线 α 活动相对保留，而UWS患者变化较局限^{[19]-[20]}。2026年一项20例UWS患者的单臂研究中，左侧后顶叶10 Hz rTMS治疗10 d后8例出现新的意识相关行为，反应者额叶 α 不对称向左侧偏移；因缺乏假刺激对照，该结果仅提示可行性和机制关联^[21]。

TMS-EEG可评价rTMS的靶点参与和网络传播。交叉随机对照研究观察到真实刺激后CRS-R、EEG反应性和PC1st同向提高^[22]；顶叶rTMS研究亦发现行为改善伴诱发电位、全局脑功率和PC1st增强^[23]。随机对照研究提示高频背外侧前额叶刺激可伴微状态E重组^[24]；单次间歇性 θ 爆发刺激（intermittent theta-burst stimulation, iTBS）虽改变排列熵和连接，却未改善CRS-R^[25]。因此，rTMS后EEG变化主要提示靶点参与或网络状态改变；与重复行为改善、效应维持及长期结局一致时，才可支持临床获益^{[22]-[25]}。

2.2 经颅直流电刺激

tDCS通过亚阈值电场调节皮层兴奋性，适合床旁重复治疗，但群体疗效尚不确定。早期双盲、假刺激对照研究显示，单次前额叶tDCS可改善部分MCS患者^[26]；后续多中心试验及更新荟萃分析未证实稳定的总体获益^{[9], [27]}。行为-EEG配对研究显示，部分反应者出现顶枕6~8 Hz或10~13 Hz功率增加，并在疗程中表现为 δ 下降、较快频活动及谱熵增加，MCS患者的变化通常较UWS患者明显^{[28]-[29]}。阶段性复查可能比单次测量更适合评价tDCS相关脑状态变化^{[26]-[29]}。

连接、事件相关电位和微状态可补充反映tDCS后的网络耦合与信息加工。高精度经颅直流电刺激（high-definition transcranial direct current stimulation, HD-tDCS）作用于楔前叶后，CRS-R改善可伴靶点与额顶连接增强^[30]；较长疗程后，MMN波幅可随行为改善而增加^[31]。反应者还可出现微状态C持续时间、覆盖率和A-C转换增加，不同靶点可呈现不同的微状态及符号转移熵重组^{[32]-[33]}。但相关研究多为小样本或事后分组，且参数和算法差异明显，尚不足以建立可推广的“EEG表型-靶点”匹配规则^{[28]-[33]}。

2.3 经皮耳迷走神经刺激及跨技术比较

taVNS通过耳郭迷走神经传入调节脑干-丘脑-皮层网络。12例随机先导研究显示，部分患者，尤其MCS亚组，出现 δ 活动下降、较快频活动增加及局部和跨区连接增强；受样本量限制，该结果主要用于机制探索^[34]。50例MCS患者的双盲、随机、假刺激对照研究

显示，主动组疗程后期 CRS-R、格拉斯哥昏迷量表和常规 EEG 分级**改善更明显**，并伴 P300 及感觉诱发电位改善^[35]。taVNS 的高质量行为-EEG 配对研究**仍较少**，其优势人群和剂量-反应关系需**进一步验证**^{[9],[34]-[35]}。

跨技术比较显示，**出现临床改善**的个体常伴慢频占**优势活动降低**、较快频活动恢复、局部效应向额顶或顶枕网络传播，以及 MMN、P300 或刺激诱发反应增强^{[19]-[25],[28]-[35]}。这些变化**涉及**脑电背景组织化、网络再耦合**和**信息加工改善，但缺乏技术特异性。rTMS **可**重点观察 TMS 诱发传播和 PCIst，tDCS **可**阶段性评估频谱、连接、熵和微状态，taVNS **可**结合背景**活动**、跨区连接及诱发反应^{[22]-[25],[28]-[35]}。现阶段不能依据单一 EEG 表型**选择刺激技术**，代表性研究见表 1。

表 1 无创神经调控代表性行为-脑电配对研究

研究	设计与对象	刺激方案	主要行为与 EEG 发现	主要局限
He 等 ^[19]	前瞻性配对；25 例 pDoC	高频 rTMS，20 次	反应者基线 α 活动 较 保留；刺激后 δ 功率下降 并 与 CRS-R 改善同步	样本小；病因异质
He 等 ^[20]	随机、假刺激交叉	左侧初级运动皮层，20 Hz	部分患者 CRS-R 持续改善，并伴 EEG 反应性增强	个体差异；可能 有 残留效应
Zheng 等 ^[21]	单臂探索；20 例 UWS	左侧后顶叶 10 Hz，10 d	8 例出现 新 的意识 相关 行为；反应者额叶 α 不对称左移	无假刺激
Xu 等 ^[22]	交叉随机对照；以 MCS 为主	真实与假 rTMS	真实刺激后 CRS-R、EEG 反应性和 PCIst 同步提高	样本有限；以 MCS 为主
Zhang 等 ^[23]	MCS 前后配对	顶叶 rTMS	CRS-R 改善伴诱发电位、全局脑功率和 PCIst 增强	缺乏外部验证
Liu 等 ^[24]	随机对照；48 例 pDoC	背外侧前额叶高频 rTMS，4 周	行为改善比例升高，微状态 E 全局解释方差下降	非假刺激对照
Huang 等 ^[25]	单次刺激前后；UWS	iTBS	排列熵和连接改变，CRS-R 未改善	仅单次刺激
Han 等 ^[26]	前后配对；19 例 pDoC	左侧背外侧前额叶 HD-tDCS，10 次	反应者顶枕 6~8 Hz 活动增加， 并 与 CRS-R 变化相关	样本小； 无 假刺激
Wang 等 ^[29]	前后配对；8 例 pDoC	顶叶 HD-tDCS，14 d	阶段性 CRS-R 改善伴 δ 下降、 较 快频活动和谱熵增加	样本极小
Zhang 等 ^[30]	前后配对；pDoC	楔前叶 HD-tDCS	CRS-R 改善伴靶点-额顶连接增强	可能 受体积传导影响
Wang 等 ^[31]	先导研究；9 例 MCS、2 例 UWS	楔前叶 HD-tDCS，14 d	CRS-R 提高伴 MMN 波幅增强	以 MCS 为主
Chen 等 ^[32]	按反应分组的前后研究	重复 HD-tDCS	反应者微状态 C 及 A-C 转换改变	事后分组
Guo 等 ^[33]	靶点比较；46 例 pDoC	额叶或后部 HD-tDCS	出现靶点相关微状态及符号转移熵重组	因果关系未定
Wang 等 ^[34]	随机先导；12 例 pDoC	taVNS	MCS 亚组的频谱及局部、跨区连接变化较广	样本极小
Zhou 等 ^[35]	双盲随机假刺激；50 例 MCS	taVNS，4 周	疗程后期 CRS-R、格拉斯哥昏迷量表和 EEG 分级改善，P300 增强	单中心；仅 MCS

3 EEG 辅助无创神经调控的临床转化

3.1 评估分层与疗效判定

治疗前**评估**以不同时间点重复**实施** CRS-R 为核心，并结合病因、病程、结构影像、睡眠-觉醒节律、相关药物、癫痫样放电及并发症，排除可逆干扰。对行为反应不足或波动明显者，EEG 可补充描述背景节律与反应性、频谱、连接、复杂度、MMN/P300 及 TMS-EEG 诱发传播，用于**表征**残余脑功能和可重复测量终点^{[2]-[4],[10]-[18],[36]}。基线报告**可**采用“脑电表型”**描述**，至少说明觉醒水平、导联**与**参考、有效数据时长、主要伪迹、癫痫样活动、指标分布**及**药物、睡眠、颅骨和算法限制。脑电表型**可**补充诊断**和**风险评估，**但**不能替代标准化行为学判断^{[2]-[4],[10]-[18],[36]}。

刺激方式、靶点和剂量**主要**依据临床诊断、结构完整性、安全规范及既有试验**证据**，EEG **可**提供机制**性**约束。rTMS **可**关注目标皮层反应性和跨区传播，tDCS **可**关注背景节律、额顶或顶枕网络及 MMN/P300，taVNS **可**观察外周刺激能否产生稳定脑电或诱发反应^{[5]-[9],[19]-[35]}。治疗前**可**预设疗程、行为学**与** EEG 终点，并在相近觉醒**和**记录条件下同步复查。**复查**时还应记录并发症、镇静或促醒药物调整，以避免将非特异性状态波动误判为刺激效应

10.12201/bmr.202608.00039V1

行为与 EEG 均重复改善时，较支持治疗相关脑功能改变；仅有 EEG 变化时可解释为靶点参与；仅有行为改善时需排除自然波动和并发症变化；两者均无改善时，可在完成安全且足量疗程后重新评估治疗方案^{[9],[19]-[35]}。

3.2 标准化研究与闭环转化

研究异质性是证据整合的主要障碍。未来试验可采用分层随机、充分假刺激、盲法评估和预注册，分别报告 MCS、UWS 及病因、病程亚组，并以 CRS-R 诊断转换、长期结局和不良事件为核心终点^{[9],[22]-[36]}。EEG 采集与报告需统一电极布局、参考、采样率、滤波、有效时长、觉醒控制、伪迹处理、主要指标和统计策略；连接分析需控制体积传导与源泄漏，TMS-EEG 还需报告定位、强度和感觉控制。多中心研究还需报告数据缺失、分析排除及不良事件处理，以提高结果可重复性和临床可解释性。预测标志物应在治疗前锁定特征阈值和模型，并在独立队列验证区分度、校准度和临床净获益^{[10]-[18],[22]-[36]}。

单一 EEG 难以完整刻画结构损伤、代谢储备和网络可塑性，可结合影像、行为轨迹及临床变量构建多模态模型^{[10]-[18],[36]}。闭环调控可依据频谱、反应性、连接、事件相关电位或 TMS-EEG 复杂度调整刺激，但实时伪迹处理、跨设备一致性、阈值漂移、算法可解释性及临床终点验证仍待解决^{[22]-[25],[28]-[36]}。临床转化需完成标准化分层、靶点参与验证、长期结局评估及外部验证。

4 结论

EEG 可从节律、连接、复杂度、微状态、事件相关电位和 TMS 诱发反应等维度补充 pDoC 行为学评估。现有 rTMS、tDCS 和 taVNS 研究提示，部分患者的行为改善伴脑电背景组织化、网络再耦合及诱发反应增强；但证据多为小样本、单中心和探索性研究，群体疗效不一致。EEG 可作为重复 CRS-R 与多模态评估的补充，用于描述治疗前脑状态、验证靶点参与及提高疗效监测客观性，但不能单独决定刺激方式、靶点、剂量或疗程。不同技术的 EEG 变化存在重叠，尚缺乏个体决策阈值。未来需以标准化、多中心、预注册研究验证预测标志物，并结合安全性、行为学与长期结局推进多模态分层和闭环应用。

利益冲突声明：所有作者均声明不存在利益冲突。

参考文献

- [1] 谢秋幼, 秦鹏民, 何江弘, 等. 慢性意识障碍命名与分类专家共识[J]. 临床神经外科杂志, 2025, 22(3): 241-247.
- [2] Giacino JT, Katz DI, Schiff ND, et al. Practice guideline update recommendations summary: disorders of consciousness: report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology; the American Congress of Rehabilitation Medicine; and the National Institute on Disability, Independent Living, and Rehabilitation Research[J]. Neurology, 2018, 91(10): 450-460.
- [3] Wannez S, Heine L, Thonnard M, et al. The repetition of behavioral assessments in diagnosis of disorders of consciousness[J]. Ann Neurol, 2017, 81(6): 883-889.
- [4] Bodien YG, Allanson J, Cardone P, et al. Cognitive motor dissociation in disorders of consciousness[J]. N Engl J Med, 2024, 391(7): 598-608.
- [5] 中国残疾人康复协会, 中国康复医学会, 中国康复研究中心. 慢性意识障碍康复中国专家共识[J]. 中国康复理论与实践, 2023, 29(2): 125-139.
- [6] Wan X, Zhang Y, Li Y, et al. An update on noninvasive neuromodulation in the treatment of patients with prolonged disorders of consciousness[J]. CNS Neurosci Ther, 2024, 30(5): e14757.
- [7] 中国神经科学学会意识与意识障碍分会, 中国康复医学会脑功能检测与调控康复专业委员会. 经颅磁刺激治疗慢性意识障碍专家共识[J]. 中华神经医学杂志, 2025, 24(5): 433-442.
- [8] 王瑜元, 白玉龙. 成人慢性意识障碍经颅直流电刺激治疗专家共识[J]. 中国康复, 2025, 40(10): 579-587.
- [9] Gao Y, Bai J, Gu Z, et al. Noninvasive neuromodulation for disorders of consciousness: an updated systematic review and meta-analysis[J]. Crit Care, 2025, 29(1): 269.
- [10] Engemann DA, Raimondo F, King JR, et al. Robust EEG-based cross-site and cross-protocol classification of states of consciousness[J]. Brain, 2018, 141(11): 3179-3192.
- [11] Chennu S, Annen J, Wannez S, et al. Brain networks predict metabolism, diagnosis and prognosis at the bedside in disorders of consciousness[J]. Brain, 2017, 140(8): 2120-2132.

- [12] Lei L, Liu K, Yang Y, et al. Spatio-temporal analysis of EEG features during consciousness recovery in patients with disorders of consciousness[J]. *Clin Neurophysiol*, 2022, 133: 135-144.
- [13] Thul A, Lechinger J, Donis J, et al. EEG entropy measures indicate decrease of cortical information processing in disorders of consciousness[J]. *Clin Neurophysiol*, 2016, 127(2): 1419-1427.
- [14] Liu Y, Zeng W, Pan N, et al. EEG complexity correlates with residual consciousness level of disorders of consciousness[J]. *BMC Neurol*, 2023, 23(1): 140.
- [15] Møller MLH, Højlund A, Jensen M, et al. Applied potential of task-free event-related paradigms for assessing neurocognitive functions in disorders of consciousness[J]. *Brain Commun*, 2020, 2(2): fcaa087.
- [16] Casarotto S, Comanducci A, Rosanova M, et al. Stratification of unresponsive patients by an independently validated index of brain complexity[J]. *Ann Neurol*, 2016, 80(5): 718-729.
- [17] Comolatti R, Pigorini A, Casarotto S, et al. A fast and general method to empirically estimate the complexity of brain responses to transcranial and intracranial stimulations[J]. *Brain Stimul*, 2019, 12(5): 1280-1289.
- [18] Bai Y, Yang L, Meng X, et al. Breakdown of effective information flow in disorders of consciousness: insights from TMS-EEG[J]. *Brain Stimul*, 2024, 17(3): 533-542.
- [19] He R, Fan J, Wang H, et al. Differentiating responders and non-responders to rTMS treatment for disorder of consciousness using EEG after-effects[J]. *Front Neurol*, 2020, 11: 583268.
- [20] He F, Wu M, Meng F, et al. Effects of 20 Hz repetitive transcranial magnetic stimulation on disorders of consciousness: a resting-state electroencephalography study[J]. *Neural Plast*, 2018, 2018: 5036184.
- [21] Zheng X, Xiao Q, Xu C, et al. EEG hemispheric asymmetry and behavioral responsiveness following rTMS in unresponsive wakefulness syndrome: an exploratory study[J]. *J Neuroeng Rehabil*, 2026, 23(1): 100.
- [22] Xu C, Yuan Z, Chen Z, et al. Perturbational complexity index in assessing responsiveness to rTMS treatment in patients with disorders of consciousness: a cross-over randomized controlled trial study[J]. *J Neuroeng Rehabil*, 2024, 21(1): 167.
- [23] Zhang Y, Wan X, Wang Y, et al. Parietal rTMS induced changes in cortical excitability in patients with minimally conscious state using TMS-EEG[J]. *CNS Neurosci Ther*, 2025, 31(9): e70583.
- [24] Liu Z, Wu S, Wang S, et al. Can repetitive transcranial magnetic stimulation promote recovery of consciousness in patients with disorders of consciousness? A randomized controlled trial[J]. *Neuroimage Clin*, 2025, 46: 103802.
- [25] Huang Y, Xia X, Meng X, et al. Single session of intermittent theta burst stimulation alters brain activity of patients in vegetative state[J]. *Aging (Albany NY)*, 2024, 16(8): 7119-7130.
- [26] 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.
- [27] 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.
- [28] 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.
- [29] Wang Y, Liu W, Wang Y, et al. Long-term HD-tDCS modulates dynamic changes of brain activity on patients with disorders of consciousness: a resting-state EEG study[J]. *Comput Biol Med*, 2024, 170: 108084.
- [30] 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.
- [31] 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[J]. *Front Neurosci*, 2020, 14: 381.
- [32] Chen C, Han J, Zheng S, et al. Dynamic changes of brain activity in different responsive groups of patients with prolonged disorders of consciousness[J]. *Brain Sci*, 2023, 13(1): 5.
- [33] Guo Y, Zhong Y, Dong A, et al. Modulation of consciousness in disorders of consciousness by HD-tDCS targeting frontal and posterior cortical regions[J]. *Sci Rep*, 2025, 15(1): 27218.
- [34] Wang Y, Yang Y, Wang Y, et al. Transcutaneous auricular vagus nerve stimulation improved brain connection activity on patients of disorders of consciousness: a pilot study[J]. *J Tradit Chin Med*, 2022, 42(3): 463-471.
- [35] Zhou Y, Sun Y, He P, et al. The efficacy and safety of transcutaneous auricular vagus nerve stimulation for patients with minimally conscious state: a sham-controlled randomized double-blind clinical trial[J]. *Front Neurosci*, 2023, 17: 1323079.
- [36] Ballanti S, Campagnini S, Liuzzi P, et al. EEG-based methods for recovery prognosis of patients with disorders of consciousness: a systematic review[J]. *Clin Neurophysiol*, 2022, 144: 98-114.

