

· 临床研究 ·

脑外伤患者 P300 与神经行为认知状态测试相关性研究

尚淑怡 尤春景

【摘要】目的 探讨脑外伤患者 P300 电位与认知的相关性,分析其临床意义。方法 采用随机对照方法,分别用事件相关电位和神经行为认知状态测试表(NCSE)对 30 例不同程度脑外伤患者(病例组)和 20 例无脑外伤病史志愿者(对照组)进行检测,经正规康复治疗 2 个月后再测定病例组 P300 与 NCSE 评分,观察其变化,分析其相关性。结果 病例组各记录点 N200、P300 潜伏期明显较对照组延长,而 NCSE 评分低于对照组;病例组 P300 潜伏期与 NCSE 总评分呈负相关($r = -0.679, P < 0.01$);P300 与 NCSE 各项评分进行逐步回归多元分析,定向、判断与 P300 潜伏期相关性大;正规治疗 2 个月后 NCSE 评分提高,P300 潜伏期较前明显缩短($P < 0.01$)。结论 P300 可作为认知评定的有效方法,且空间时间定向能力、判断能力对 P300 潜伏期影响较大。

【关键词】 脑外伤; 认知功能障碍; P300; 神经行为认知状态测试

P300 correlates with neurobehavioral cognitive status in patients with traumatic brain injury SHANG Shu-yi, YOU Chun-jing. Department of Rehabilitation Medicine, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, China

【Abstract】 Objective To explore the correlation between P300 and cognition, and to analyze its clinical meaning. Methods Thirty patients with traumatic brain injury diagnosed with a definite trauma history were recruited as the experimental group, and 20 normal subjects served as controls. All were examined with event-related potentials and the neurobehavioral cognitive status examination (NCSE). After two months of regular rehabilitation treatment, they were examined again with the same methods to observe any changes. Results N200 and P300 latencies in the experimental group were significantly longer compared with the control group, while the NCSE scores in the experimental group were significantly lower than in the control group. After two months of regular treatment, the NCSE scores rose and N200 and P300 latencies were significantly shorter than before. The P300 latencies and the NCSE scores were observed to be significantly correlated ($r = -0.679, P \leq 0.01$). Stepwise regression and multivariate analysis revealed that orientation ability and judgment were the components of the NCSE most closely correlated with the P300 latencies. Conclusion P300 latency can serve for the evaluation of cognition due to its significant correlation with orientation ability and time and space judgment.

【Key words】 Traumatic brain injury; Cognitive dysfunction; P300; Neurobehavioral cognitive status examination

颅脑损伤患者大多为青壮年,常伴有精神、情感异常和认知及行为障碍,针对其各项功能状况应给予以认知功能训练为主的综合康复治疗。脑高级功能的减退不仅直接影响到患者回归社会的能力,而且认知障碍可直接影响到肢体功能的康复疗效与病情恢复^[1]。目前认知障碍的评定方法多数是从临床表现及神经心理学检查来评定患者的认知状况,可以反映脑高级功能受损的程度和模式,但是主观性强,要求患者语言方面配合度高。

英国人 Sutton 于 1965 年首先提出事件相关电位(event-related potential, ERP),即认知电位,并开创了

ERP 的研究方法。其意义是指当人对某客体进行认知加工(如思维、情感、记忆、判断等)时,通过平均叠加从头颅表面记录到的大脑电位,能反映认知过程中大脑的神经电生理改变^[2]。目前研究应用最多的是其亚成分 P300 波。本研究分析脑外伤患者 ERP 的改变特点,并分析 P300 波与神经行为认知状态测试(neurobehavioral cognitive status examination, NCSE)及其分项目的相关性。

资料和方法

一、对象

选择 2006 年 10 月至 2007 年 9 月我院康复科病房脑外伤患者 30 例作为病例组,患者有明确脑外伤病

史, 颅 CT 或 MRI 检查, 证实有器质性损害, 患者均接受正规康复治疗。男 21 例, 女 9 例, 年龄 12 ~ 58 岁, 平均 (39.25 ± 13.33) 岁。病例入选标准: 病程 < 半年, 患者意识清醒, 有简单的理解交流能力, 可坚持注意完成 NCSE 评定和 ERP 检测, 检测期间没有服用具有精神副作用药物, 外伤前均无神经精神病史; 病例排除标准: 排除意识不清、完全性失语、听觉或视觉受损、文盲及既往有精神心理疾病者。选择性别、年龄、文化程度及左右利手等方面与病例组相匹配, 且身体健康, 无精神障碍病史及无精神病家族史的正常人 20 例为对照组。

二、方法

1. P300 的测定: 采用美国 Cadwell 肌电图仪对患者进行 ERP 测定, 记录电极参照国际脑电图学会 10/20 标准^[3], 记录电极置于 Fz、Cz、Pz 点, 双耳后乳突 R1 + R2 为参考电极, Fp 接地, 电极与头皮间阻抗 < 2 k。本研究选用“听觉靶/非靶刺激(a standard “oddball” paradigm)”为诱发识别法, 该序列由两种短音混合而成, 一种为非靶刺激, 强度为 60 dB, 经常出现, 有规律; 另一种为靶刺激, 要求受试者对其做出“计数”反应, 强度为 85 dB, 它穿插在非靶刺激中, 随机出现, 靶和非靶的概率比为 0.2/0.8。声刺激频率为 0.7 c/s, 刺激持续时间 10 ms, 灵敏度 5 μ V, 带通低频滤波 1 Hz, 高频滤波 40 Hz, 叠加 200 次。该系统技术上采用两套触发和刺激系统, 两个完全独立的分析时间窗口分别进行叠加和显示。

记录要求: 整个试验于屏蔽隔音室中进行, 受试者情绪稳定, 仰卧位, 全身松弛, 闭目, 并保持头脑清醒和集中注意力。所有被试者在听觉 P300 检测前经脑干反应(auditory brainstem response, ABR)检查, 证实其在 80 dB 声刺激下可引出清晰的 ABR 波形。然后为取得受试者合作, 为保证结果可靠和准确, 先进行 P300 试验性检查, 待其完全明了检查项目后进行正式检测。每次均作两轮, 以保证重复性, 数据结果取两次的平均值。试验完毕询问患者计数多少, 如对靶刺激的判断失误率超过 25% 被认为无效。本试验 30 例患

者在正式检测中均未超过 25%。

波形识别: 通常以出现在 280 ~ 550 ms 范围内的最大正向波形作为 P300 波^[4]。

诊断标准: 采用罗跃嘉等^[5]对我国正常人全年龄段(6 ~ 87 岁)听觉 P300 报道给出的 21 ~ 87 岁正常人的 P300 潜伏期与年龄的回归方程, P300 潜伏期(ms) = $273.5 + 0.97 \times \text{年龄(岁)}$, 以超出 2SD (SD = 20.1 ms) 为异常诊断标准。

2. NCSE 量表评定: 包括意识情况、定向力、注意力、语言能力(理解、复述、命名)、空间结构能力、记忆力、计算力、推理判断能力(类似性、判断力)。记录采用标准提问和计分方法。

病例组经康复认知治疗 2 个月后, 再次检测 ERP 与 NCSE, 比较治疗前后的变化。

三、统计学分析

所有数据使用 SPSS 13.0 版统计分析软件处理, 统计学分析分别采用独立样本 *t* 检验、配对 *t* 检验、Pearson 相关分析、逐步回归多元分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

一、30 例患者治疗前、后和 20 例对照者 NCSE 评分比较结果

病例组 NCSE 评分除注意力、命名能力外均低于对照组, 治疗后定向能力、理解力、组织结构能力、记忆、推理判断能力明显提高, 总评分明显提高 ($P < 0.01$)。见表 1。

二、病例组 P300 治疗前、后及对照组 P300 检测结果

1. 对照组非靶刺激有 N1、P2 波, 靶刺激有 N1、P2、N2、P3 波(即 P300 波)。其 N2、P3 波潜伏期、波幅值均在正常范围。

2. 病例组 30 例患者中有 6 例患者未见明显 P300 波形分化, 或部分通道未测出。认知康复训练 2 个月后, 6 例患者均可见典型 P300 波形分化, 但潜伏期较正常仍延长, 同时有波幅减低(图 1, 2)。

表 1 30 例病例组治疗前、后和 20 例正常对照组 NCSE 评分比较(分, $\bar{x} \pm s$)

组 别	例数	定向能力	注意力	语言能力			组织结构能力	记忆能力	计算能力	推理判断能力		总分
				理解能力	复述能力	命名能力				类似性	判断能力	
病例组												
治疗前	30	7.00 ± 3.38 ^b	6.80 ± 2.59	4.66 ± 1.95 ^a	8.20 ± 3.78 ^b	6.73 ± 2.73	3.93 ± 2.31 ^b	5.06 ± 3.86 ^b	3.13 ± 1.35 ^a	4.53 ± 2.77 ^b	4.00 ± 2.39 ^a	54.06 ± 19.30 ^b
		9.46 ± 2.23 ^d	7.20 ± 1.69	5.13 ± 1.64 ^c	8.46 ± 3.79	7.20 ± 2.14	5.06 ± 1.48 ^c	6.33 ± 3.77 ^c	3.20 ± 1.37	5.20 ± 2.76 ^c	4.66 ± 1.83 ^c	62.00 ± 16.16 ^d
治疗后	30											
对照组	20	11.20 ± 1.05	8.00 ± 0.13	6.00 ± 0.23	11.80 ± 0.41	8.00 ± 0.44	6.00 ± 1.00	11.05 ± 0.88	4.00 ± 0.15	7.65 ± 0.48	6.00 ± 0.33	79.70 ± 1.49

注: 与对照组比较, ^a $P < 0.05$, ^b $P < 0.01$; 与治疗前比较, ^c $P < 0.05$, ^d $P < 0.01$

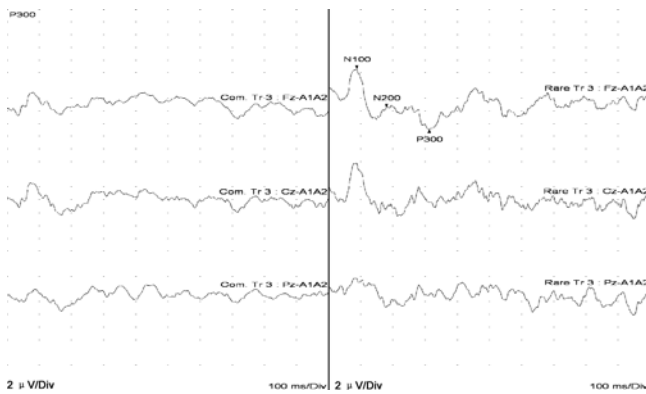


图1 只有 Fz 通道可见 P300 波形,其余通道未见典型 P300 波形分化

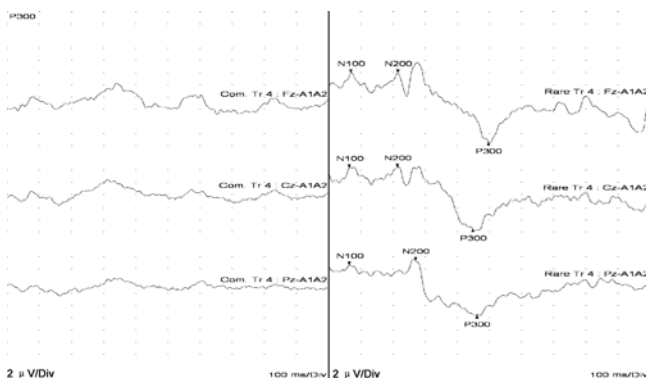


图2 与上图同一患者治疗 2 个月后可见 P300 波形,潜伏期延长,波幅减低

3. 病例组 24 例患者中有 17 例患者(设为 A 组) N2、P3 潜伏期明显长于对照组,波幅低于对照组。Fz、Cz、Pz 各记录点 P300 波形潜伏期、波幅无统计学差异(见表 2)。经过规律认知、康复训练 2 个月后,N2、P3 潜伏期较前明显缩短($P < 0.01$),波幅增高($P < 0.05$),见图 3,4。

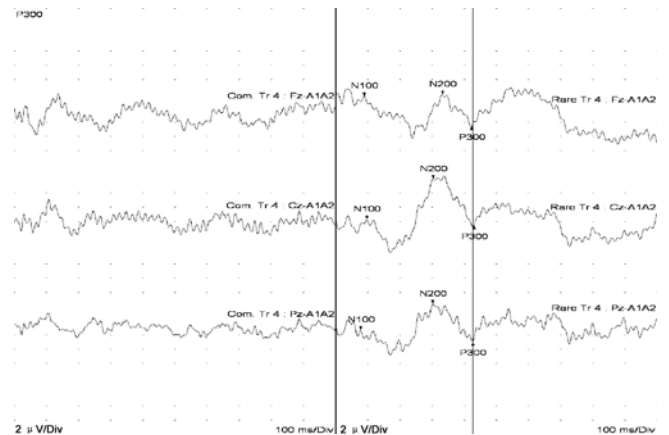
其余 7 例(设为 B 组)只表现为波幅减低,潜伏期在正常范围内,其 NCSE 评分高于既有潜伏期延长、波幅也减低的患者($P < 0.05$),详见表 3。

三、P300 潜伏期与 NCSE 评分的相关性分析

1. P300 潜伏期与 NCSE 总评分呈负相关,相关系数 $r = -0.679$, ($P < 0.01$)。其相关散点图呈明显

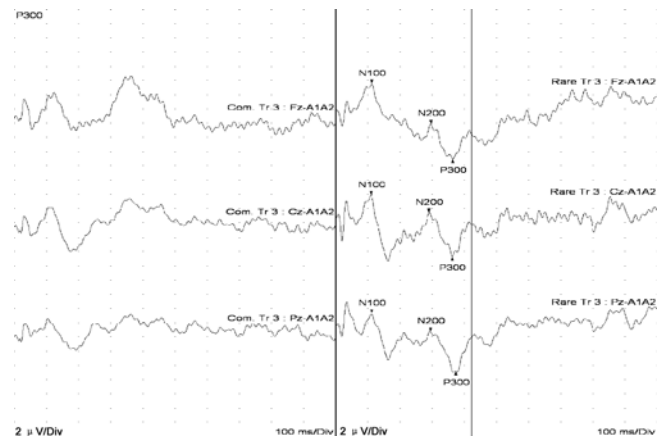
负相关趋势(见图 5)。

2. P300 潜伏期与 NCSE 各分项评分相关分析:应用逐步回归多元分析方法,得出 P300 潜伏期与定向能力、判断能力更相关,说明定向、判断能力对 P300 潜伏期影响更大。相关系数分别为: $r = -0.596$, ($P < 0.01$); $r = -0.393$, ($P < 0.01$),见图 6,7。但是,由于样本量的限制,不能得出可信度高的多元回归方程。



注:图左边为非靶刺激波形,右边为靶刺激波形有 N200、P300 波,图中纵向附加线为便于对照 P300 波形变化

图3 病例组某患者治疗前 ERP 波形



注:图左边为非靶刺激波形,右边为靶刺激波形有 N200、P300 波,图中纵向附加线为便于对照 P300 波形变化

图4 与图3 同一患者治疗后 ERP 波形

表2 病例组 P300 治疗前、后及对照组 P300 检测结果(ms, $\bar{x} \pm s$)

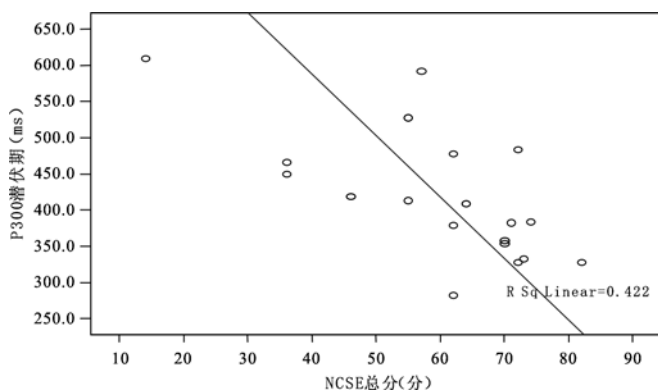
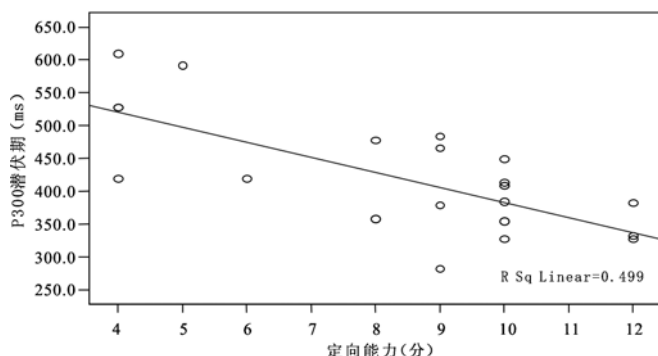
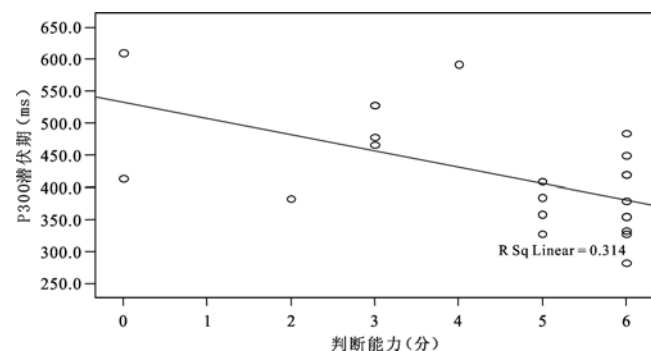
组 别	例数	N100			N200			P300			N2-P3		
		Fz	Cz	Pz	Fz	Cz	Pz	Fz	Cz	Pz	Fz	Cz	Pz
病例组													
治疗前	17	86.16 ± 17.60	83.83 ± 13.75	80.94 ± 12.90	270.23 ± 52.06 ^b	275.49 ± 51.11 ^b	265.70 ± 48.41 ^b	405.39 ± 78.15 ^b	399.78 ± 84.01 ^b	402.76 ± 73.59 ^b	6.07 ± 2.35 ^a	4.71 ± 2.21 ^b	5.35 ± 2.42 ^b
		87.63 ± 25.73	81.80 ± 8.28	81.26 ± 9.61	254.90 ± 43.01 ^c	248.81 ± 34.49 ^d	248.25 ± 49.16	380.40 ± 79.53 ^d	371.27 ± 77.61 ^d	372.97 ± 79.52 ^d	6.85 ± 2.63 ^c	5.82 ± 3.49	5.55 ± 2.12 ^d
对照组	20	84.21 ± 12.98	84.21 ± 12.15	85.43 ± 15.02	197.40 ± 27.13	190.28 ± 31.17	192.76 ± 34.98	280.64 ± 35.49	286.13 ± 35.94	293.00 ± 41.13	7.95 ± 1.83	9.16 ± 2.73	9.07 ± 2.85

注:与对照组比较,^a $P < 0.05$,^b $P < 0.01$;与治疗前比较,^c $P < 0.05$,^d $P < 0.01$

表 3 病例组 P300 不同表现患者 NCSE 评分比较

组别	例数	P300		NCSE 评分 (分)
		潜伏期 (ms)	波幅 (μV)	
A 组	17	439.12	5.90	56.70
B 组	7	363.17	5.34	70.75 ^a

注: A 组为既有潜伏期延长, 且有波幅减低; B 组为只有波幅减低; 与 A 组比较, ^a $P < 0.05$

图 5 P300 潜伏期与 NCSE 总评分散点图 ($n = 24$)图 6 P300 潜伏期与定向能力评分散点图 ($n = 24$)图 7 P300 潜伏期与判断能力评分散点图 ($n = 24$)

讨 论

P300 波是反映认知过程中大脑的神经电生理改变, 目前多认为 P300 是大脑皮质、边缘系统、皮质下核团、脑干、小脑等众多区域综合参与, 多处协作完成的^[6], 而且与大脑复杂的心理及思维活动相符合。P300 测定能更早地反映细微的认知障碍、智能障碍及

亚临床状态, 对于早期确定患者有无认知障碍及其程度以及对患者预后的预测有很重要的临床应用价值^[7-9]。在临床上也广泛应用于痴呆、精神疾病、脑血管疾病、脑外伤及药物依赖等方面的研究, 并可结合其他检测方法对不同特征认知障碍进行有针对性的认知缺陷研究^[10-12]。

NCSE 是从国外引入翻译成中文量表, 有 8 个部分, 包括 11 个分项目, 分别是: 意识情况、定向力、注意力、语言能力 (理解、复述、命名)、空间结构能力、记忆力、计算力、推理判断能力 (类似性、判断力), 较其它方法更能详细反映患者认知状况的各个方面。其效度和信度已进行了检验^[13]。

本试验通过对患者 NCSE 评分及认知电位的综合测定, 发现依脑外伤患者认知障碍程度的不同, P300 可大致表现为只有波幅减低、波幅减低伴不同程度潜伏期延长、甚至各波形分化不明显三种类型。P300 潜伏期与 NCSE 评分呈负相关, 相关系数 $r = -0.679$, 即 P300 潜伏期越长, NCSE 评分越低。随着患者认知状况好转, N2、P3 波潜伏期较前缩短, 波幅增高, 各波分化更加明显。NCSE 评分也明显提高。有文献报道: Fz、Cz、Pz 三记录点中 Pz 点波幅最高^[14], 但本研究结果表明: 结果示各记录点之间潜伏期、波幅值没有统计学差异。有文献报道波幅减低和波形未出现均表示损伤了重要的神经系统^[15], 但本研究结果表明: 仅有波幅减低的患者认知障碍相对比较轻, 而波形未出现的患者认知障碍重。

P300 与 NCSE 定向力、判断能力更相关 ($r = -0.596$; -0.393), 与语言、计算相关小, 说明定向、判断对 P300 的潜伏期影响更大。理解、记忆对其影响小可能与检测方法本身的评分标准有关。

在本研究过程中观察发现, 对于言语检测困难的患者, 特别是有运动性失语、精神抑郁不愿交流的患者, 其认知电位与 NCSE 的检测结果可以是不相符的, 而且 P300 能更加准确地反映患者大脑的认知水平。例如, 完全运动性失语患者虽然不能完成 NCSE 评定, 但可以通过听理解完成 P300 检测; 感觉性失语患者很多是部分感觉性失语, 往往能理解完成 P300 的试验检测, 潜伏期不同程度延长, 波幅减低, 但由于感觉性失语的特征, 患者 NCSE 检测完成困难。

在检测患者 P300 时, 发现波形干扰信号的大小和计数错误也是认知状况的判断指标。若患者认知状况差, 注意力集中差, 则波形干扰信号大; 反之亦然。计数错误说明存在注意力维持和分配缺陷^[16], 研究中计数错误多的患者波形分化差, NCSE 评分低, 说明计数错误率大的患者认知功能差。由于波形干扰信号与计数没有统一的异常标准, 本研究没有对其做统计学分析。

总之,患者 P300 个体差异比较大,需要综合观察 P300 波形变化,及与神经心理检测相结合来判断患者认知状况。另外由于研究样本数和研究时间的限制,对于不同损伤部位、不同损伤程度患者认知电位改变差别的分析还有待进一步的研究。

参 考 文 献

- [1] Rousseff RT, Tzvetanov P, Atanasova PA, et al. Correlation between cognitive P300 changes and the grade of closed head injury. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 2006, 46:275-287.
- [2] Müller SV, Hildebrandt H, Sachsenheimer W. Analysis of the need for clinical neuropsychology in inpatient neurological rehabilitation (phase Cand D) – an empirical study of 788 patients. *Rehabilitation*, 2000, 39:17-25.
- [3] 中华医学会全国脑电图及临床神经生理学学会. 脑电图描记的最低要求. *脑电图学与神经精神疾病杂志*, 1990, 6: 64.
- [4] Naito Y, Ando H, Yamaguchi M. Assessment of traumatic brain injury patients by WAIS-R, P300, and performance on oddball task. *Kobe J Med Sci*, 2005, 51: 95-105.
- [5] 罗跃嘉, 吴宗耀. 175 例正常人的听觉事件相关电位 P300 成分研究. *中国神经精神疾病杂志*, 1990, 16:272-275.
- [6] 汤晓芙. *神经系统临床电生理学*. 北京:人民军医出版社, 2002: 215-218.
- [7] 李乐加, 王建军, 李海林, 等. 阿尔茨海默病、血管性痴呆、帕金森病痴呆病人听觉认知电位的比较研究. *临床神经电生理学杂志*, 2004, 13:131-134.
- [8] Hogan MJ, Carolan L, Roche RA, et al. Electrophysiological and information processing variability predicts memory decrements associated with normal age-related cognitive decline and Alzheimer's disease (AD). *Brain Res*, 2006, 1119:215-226.
- [9] Kaustio O, Partanen J, Valkonen-Korhonen M, et al. Affective and psychotic symptoms relate to different types of P300 alteration in depressive disorder. *J Affect Disord*, 2002, 71:43-50.
- [10] Reza F, Ikoma K, Chuma T, et al. Correlations between neuropsychological test results and P300 latency during silent-count and button-press tasks in post-traumatic brain injury patients. *Clin Neurosci*, 2006, 13:917-922.
- [11] Maurage P, Philippot P, Verbanck P, et al. Is the P300 deficit in alcoholism associated with early visual impairments (P100, N170)? An oddball paradigm. *Clin Neurophysiol*, 2007, 18:633-644.
- [12] Mecklinger A, König S, Ruffing N, et al. Event-related potentials in people at risk for vascular dementia. *Int J Psychophysiol*, 2006, 59: 40-48.
- [13] 许涛, 尤春景, 黄晓琳, 等. 神经行为认知状态检查表信度与效度的初步测定. *中华物理医学与康复学杂志*, 2000, 24:451-453.
- [14] Tang L, Avison MJ, Gatenby JC, et al. Failure to directly detect magnetic field dephasing corresponding to ERP generation. *Magn Reson Imaging*, 2008, 26:484-489.
- [15] Allison BZ, Polich J. Workload assessment of computer gaming using a single-stimulus event-related potential paradigm. *Biol Psychol*, 2008, 7:277-283.
- [16] Ma Q, Wang X, Shu L, et al. P300 and categorization in brand extension. *Neurosci Lett*, 2008, 43:57-61.

(修回日期:2008-08-21)
(本文编辑:阮仕衡)

A 型肉毒毒素注射下肢痉挛肌群联合运动疗法对痉挛型脑瘫患儿站立平衡功能的影响

徐开寿 李金玲 何璐 麦坚凝

【摘要】目的 观察 A 型肉毒毒素(BTX-A)注射下肢痉挛肌群联合运动疗法对痉挛型脑性瘫痪(脑瘫)患儿站立姿势平衡控制功能的影响。**方法** 67 例脑瘫患儿随机分为 BTX-A 组 35 例,对照组 32 例。BTX-A 组患儿采用 BTX-A 注射下肢痉挛肌群和康复训练,对照组患儿仅接受运动疗法。运动疗法每天 1 次,每次约 90 min,每周治疗 5 次,连续 2 周,每隔 3 个月治疗 2 周,共治疗 20 次。指导家长于其它时间实施家庭康复治疗。治疗前及治疗后 3 个月和 6 个月采用平衡测试仪对患儿进行站立平衡功能评定。**结果** 2 组患儿睁眼、闭眼状态下的身体重心动摇大小的幅度(轨迹长和外周面积)和身体稳定性(摆幅指数),在治疗后 3 个月和 6 个月分别与治疗前比较,身体重心动摇的幅度均有减小,身体稳定性均有提高,差异有统计学意义($P < 0.001$),治疗后 3 个月和 6 个月,组间比较, BTX-A 组患儿身体重心动摇的幅度减小更明显,身体稳定性的提高更明显,差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 与对照组比较,在痉挛型脑瘫患儿的下肢痉挛肌群给予 BTX-A 注射,能明显提高患儿的站立姿势平衡控制功能。

【关键词】 A 型肉毒毒素; 脑性瘫痪; 平衡; 痉挛; 运动疗法

平衡功能是人体的一项重要功能,日常生活中的站立、步行以及各种动作都须有良好的姿势平衡控制能力。人体姿势

平衡的维持主要取决于正常的肌张力、适当的感覺输入、大脑的整合作用、神经的交互支配或抑制以及骨骼肌系统等多方面的综合作用^[1]。脑性瘫痪(简称脑瘫)患儿由于平衡觉受损、原始反射残存、肌张力和运动模式异常等问题常造成姿势平衡控制困难^[2]。目前研究^[3,4]证明 A 型肉毒毒素(botulinum toxin A, BTX-A)注射可缓解脑瘫患儿下肢肌群痉挛,提高患儿站立

基金项目:广州市医药卫生科技一般引导项目(2006YB221)

作者单位:510120 广州,广州市儿童医院神经康复科

通讯作者:麦坚凝, Email: gzchmjn@126.com