

- roschi, 2011, 44(2): 130-139.
- [30] Knowland D, Arac A, Sekiguchi KJ, et al. Stepwise recruitment of transcellular and paracellular pathways underlies blood-brain barrier breakdown in stroke. *Neuron*, 2014, 82(3): 603-617.
- [31] Kwon I, Kim EH, del Zoppo GJ, et al. Ultrastructural and temporal changes of the microvascular basement membrane and astrocyte interface following focal cerebral ischemia. *J Neurosci Res*, 2009, 87(3): 668-676.
- [32] Guo S, Stins M, Ning M, et al. Amelioration of inflammation and cytotoxicity by dipyrindamole in brain endothelial cells. *Cerebrovasc Dis*, 2010, 30(3): 290-296.
- [33] Yang X, Chu H, Tang Y, et al. The role of connexin43 in hemorrhagic transformation after thrombolysis in vivo and in vitro. *Neuroscience*, 2016, 329: 54-65.
- [34] Hamilton NB, Attwell D, Hall CN. Pericyte-mediated regulation of capillary diameter: a component of neurovascular coupling in health and disease. *Front Neuroenergetics*, 2010, 2: pii:5.
- [35] Yemisci M, Gursoy-Ozdemir Y, Vural A, et al. Pericyte contraction induced by oxidative-nitrative stress impairs capillary reflow despite successful opening of an occluded cerebral artery. *Nat Med*, 2009, 15(9): 1031-1037.
- [36] Nishioku T, Dohgu S, Takata F, et al. Detachment of brain pericytes from the basal lamina is involved in disruption of the blood-brain barrier caused by lipopolysaccharide-induced sepsis in mice. *Cell Mol Neurobiol*, 2009, 29(3): 309-316.
- [37] Liu S, Agalliu D, Yu C, et al. The role of pericytes in blood-brain barrier function and stroke. *Curr Pharm Des*, 2012, 18(25): 3653-3662.
- [38] Jin R, Liu L, Zhang S, et al. Role of inflammation and its mediators in acute ischemic stroke. *J Cardiovasc Transl Res*, 2013, 6(5): 834-851.
- [39] Morrison HW, Filosa JA. A quantitative spatiotemporal analysis of microglia morphology during ischemic stroke and reperfusion. *J Neuro inflammation*, 2013, 10: 4.

听觉事件相关电位对意识障碍患者预后评估的研究进展

吴敏¹ 综述 罗本燕² 审校

1. 浙江大学医学院附属第一医院神经内科,浙江省杭州市 310003

2. 浙江大学医学院附属第一医院神经内科/脑科学协同创新中心,浙江省杭州市 310003

摘要:意识障碍预后的有效评估对临床决策和医疗资源分配至关重要。行为学量表是目前最为常用的评估手段,但其主观性强、误诊率高。事件相关电位,尤其是长潜伏期事件相关电位逐渐被应用于意识水平的评估。本文主要综述听觉事件相关电位不同成分在意识障碍预后评估中的应用价值。

关键词:意识障碍;听觉事件相关电位;预后

DOI:10.16636/j.cnki.jinn.2016.06.018

长期以来,意识障碍(disorders of consciousness, DOC)的预后评估是困惑临床医生的一大难题,其根本原因在于缺少客观直接的手段去测量意识水平。以往的DOC预后判断主要采用临床行为学即通过量表进行评估,主观性强且难以反映意识的微小变化,误诊率高达40%^[1]。事件相关电位(event related potential, ERP)因其无创性、时间分辨率高

等优点,逐渐被用于认知功能和意识水平的评估。

1 ERP概述

ERP是指当人对客体进行认知加工(如注意、记忆、思维)时,通过平均叠加从头颅表面记录到的大脑电位,它可以反映认知过程中大脑神经电生理的变化,也被称作“认知电位”。ERP按感觉通路可分为听觉诱发电位、视觉诱发电位、体感诱发

收稿日期:2016-08-23;修回日期:2016-11-10

作者简介:吴敏(1993-),女,在读研究生,主要从事神经电生理的研究与临床应用。

通讯作者:罗本燕(1962-),女,博士,主任医师,教授,博士生导师,主要从事缺血性脑血管病、神经心理学与认知障碍的临床与基础研究。

电位,其中听觉和体感诱发电位常被应用于脑功能的评估和 DOC 患者的预后评估^[2]。

2 听觉 ERP 在 DOC 预后方面的应用

长期以来,DOC 的预后主要是通过行为学量表进行评估,但患者的外显行为并非与意识状态直接相关^[3],且其效度在某种程度上容易受到患者的生理状况和评估人主观性的影响。采用 ERP 技术对 DOC 患者进行评估具有以下优点:无创性、费用低、简单易行(可床旁检查)和时间分辨率高(毫秒级)。听觉 ERP 在 DOC 预后评估方面的应用已有相关报道,各成分的预测能力主要通过敏感性、特异性、阳性预测值和阴性预测值进行评估。其中,长潜伏期电位被认为最适用于意识功能的评估,尤其以下 4 种成分,即 N100、MMN (mismatch negative)、P300 和 N400。

2.1 N100

当被试接受听觉刺激后约 100 ms 时记录到的第一个负向波即命名为 N100,任何听觉刺激均可诱发,无须患者主动注意^[4]。初级听觉皮质的激活程度和前额叶背外侧皮质的活动性皆与 N100 存在一定相关性^[5]。在 DOC 患者中,如能记录到 N100,则说明这类患者的初级听觉皮质残存部分功能。

N100 与 DOC 患者觉醒相关。Fischer 等^[6]给予 128 例临床昏迷后平均 8 d 的患者两种不同持续时间(30 ms 和 75 ms)的纯音进行听觉刺激,分别记录 N100 和 MMN 成分,随访患者伤后 1 年的格拉斯哥预后评分(Glasgow Outcome Score, GOS)并作为结局评判标准。结果表明,N100 和 MMN 对昏迷预后的阳性预测率分别为 83.3% 和 90.9%,并且在全部觉醒病人中,出现 N100 的觉醒时间短于未出现 N100 患者的觉醒时间。随后为明确 N100 和 MMN 的预测能力,该研究团队联合脑干听觉诱发电位、中潜伏期听觉诱发电位和临床变量进行了一项 346 例昏迷患者的前瞻性队列研究,当瞳孔对光反射出现时,觉醒的可能性为 79.7%;如果 N100 与瞳孔反射同时出现时,觉醒的可能性可达 87%^[7]。因此,N100 的出现可以提高对昏迷患者觉醒的综合预测能力。

近期有研究纳入 17 例因心脏骤停或心源性休克而昏迷的患者,分别给予 800 Hz、80 db、持续时间为 75 ms 的标准刺激以及同等频率、同等强度、持续时间为 30 ms 的偏差刺激,记录其 N100,每天

随访直至患者死亡或出院。结果发现,N100 的阳性预测值为 58.3% (7/12),阴性预测值为 100% (5/5);有 3 例昏迷患者,出现 N100 而无 MMN,最终并没有恢复意识^[8]。

因此,N100 的消失与 DOC 患者不良预后相关,N100 的存在提示患者预后良好,其对 DOC 患者苏醒预后的敏感性较高,但其特异性较 MMN 低。

2.2 MMN

MMN 于 1978 年首次由 Naatanen 报道,是一系列重复的“标准刺激”中具有任何可辨别差异的“偏差刺激”诱发的脑电反应,在刺激后 100 ~ 250 ms 出现的一个明显负波即 MMN。MMN 在非注意状态下产生,是脑对感觉信息自动加工过程的电活动^[9]。与经典的诱发电位(如脑干听觉诱发电位)不同,MMN 反映的并非是某条传导通路的功能,而是相关大脑皮质功能整合后的结果,因此,结合其无需被试配合的特点,MMN 具备判断 DOC 患者是否存在觉知水平的潜力^[6, 10, 11]。

Kane 等^[12]首次报道了 MMN 在昏迷患者预后评估中的应用。其纳入脑外伤后昏迷患者 18 例(GCS ≤ 7 分),听觉刺激为 800 Hz (90%) 和 1600 Hz (10%) 纯音,每 3 ~ 7 d 记录一次 MMN。研究发现,在意识恢复的患者中均有 MMN 的出现,并且早于简单指令理解力的恢复(GCS > 10 分),因此推测 MMN 可作为昏迷觉醒的预测指标,并且可能反映认知相关信息加工能力的恢复。随后,该团队扩大研究样本量,纳入 54 例外伤性脑损伤昏迷患者,以昏迷后 3 个月 GOS 评分作为预后判断标准,结果发现 MMN 预测良好预后的敏感性为 89.7%,特异性为 100%,更进一步明确了 MMN 对昏迷预后评估的应用价值。

国内有学者对 53 例昏迷患者(GCS ≤ 8 分)行前瞻性队列研究,在患者发病 7 d 内行体感诱发电位(somatosensory evoked potentials, SEP)和 ERP 检测。随访昏迷后 3 个月 GOS (3 ~ 5 分为预后良好)结果显示,MMN 预测良好预后的敏感性为 72.0%,特异性为 85.7%,总正确率几乎达到 80%,即 MMN 存在,绝大部分昏迷患者可能苏醒。但 MMN 的敏感性并不很理想,即 MMN 的消失并不一定意味着患者无法苏醒。分析其原因可能与刺激因素相关,如刺激时间短,采用纯音刺激引起的波幅较低未能记录,此外,实验记录的为急性期患

者,早期的脑组织损伤引起的继发性脑水肿及其占位效应可导致 MMN 消失。因此,在应用 MMN 预测意识障碍预后,需连续多次检测,并可检测时间延迟至急性期后^[13]。

Wijnen 等^[14]对 10 例患者从植物状态(vegetative state, VS)到意识恢复过程进行研究。分别给予被试 70 db 的 1000 Hz 纯音的标准刺激(85%)和 1500 Hz 纯音的偏差刺激(15%),记录其 MMN,每两周重复检测一次,数据采集持续 3.5 月。以意识水平分级(level of consciousness, LoC)评分作为评估意识的量化指标。结果表明,随着患者意识的恢复,其 LoC 总分和 MMN 波幅都有所提升;当患者对简单指令开始表现出间断性的遵嘱动作时,MMN 波幅会突然升高,表明该患者能够与外界环境进行交流,这可能揭示了潜在的神经网络整合信息功能有所增强。因此,MMN 可以用来追踪脑损伤后处于植物状态患者的意识恢复情况,同时可以预测 VS 患者恢复意识的能力。

2.3 P300

P300 为 Sutton 等于 1965 年发现,由偏差刺激后在 300 ms 左右出现的正波,其波幅较高(5~12 μ V),是与人注意力相关的 ERP 成分。不少文献指出,P300 的产生涉及皮质区的一系列激活,与高级认知功能有关^[15, 16]。若在经典 Oddball 实验范式中加入一种小概率的显著的新异刺激(如狗叫、锣鼓声等),则可以诱发出一个正成分,这就是新异 P3 (novelty P3, nP3)^[17]。

Lulé 等^[18]对 18 位 DOC 患者,其中 13 位最小意识状态(minimally conscious state, MCS)、3 位 VS 和 2 位闭锁综合征(locked-in syndrome, LIS)患者进行了基于听觉 P300 的 4 分类脑机接口(brain-computer interface, BCI)测试。在 4 次训练结束后,每个患者必须通过注意声音序列中“YES”或者“NO”的重复出现来回答 10 个问题。两位 LIS 分别取得了 60%、20% 的准确率。此外, MCS 或者 VS 患者均未能使用 BCI 进行在线交流。其中,一位 MCS 患者在临床上未检测到行为学反应,但在离线分析中该患者表现出能利用 P300 脑机接口听从命令的能力。国内研究团队对 8 例 DOC 患者(4 例 VS, 3 例 MCS, 1 例 LIS)进行听从命令实验,其中 3 位患者能听从命令(准确率 70%~78%),并同时产生了 P300,其中有 1 位 MCS 患者能使用 BCI 进行交流,2 个月后恢复并脱离 MCS^[19]。因

此,P300 可反应 DOC 患者部分脑功能的存在,这种残存的认知功能和微弱意识水平可通过 BCI 系统检测到,并且较行为学评估更加灵敏而客观。

nP3 出现预示着 DOC 患者结局较好。Fischer 等^[20]纳入 50 例重型昏迷患者(GCS \leq 8 分),采用新异刺激 Oddball 范式(患者自己的姓名作为新异刺激),在昏迷后平均 20 d 时进行听觉 ERP 记录,采集 nP3 和 MMN 数据。将随访患者昏迷后 3 个月 GOS 评分作为结局评估指标。结果发现,nP3 与昏迷后 3 个月的觉醒高度相关;与 MMN 相比,nP3 对觉醒预测特异性高达 84.6%,敏感性高达 70.8% (MMN 仅为 41.6%);此外发现,该实验组中 11 例昏迷患者可诱发出 nP3 却未能诱发出 MMN,这可能与 MMN、nP3 不同结构起源和大脑结构损伤差异性引起。也有研究表明,新异刺激较偏差刺激会激活更为广泛的神经网络^[21],而且 nP3 较 MMN 具备更高的信噪比,微弱的 MMN 可能被噪声所影响而出现假阴性结果^[22]。因此,推荐 nP3 联合 MMN 来提高对昏迷患者的苏醒预测能力。

2.4 N400

N400 是 ERP 中的一个内源性成分,反映了大脑对言语的认知加工过程。Kutas 和 Hillyard^[23]在一项语句阅读任务中,发现语义不匹配的句尾词引出一个负电位,因其潜伏期在 400 ms 左右,故称之为 N400。普遍认为,N400 可能起源于大脑的颞叶内侧和外侧皮质、左侧额叶和顶叶皮质。有研究发现,当被试在非注意状态下仍可以检测到 N400,表明该成分在一定程度上反映了大脑的自动化加工过程^[24]。Steppacher 等^[25]纳入 175 例 DOC 患者,其中无反应觉醒综合征(unresponsive wakefulness syndrome, UWS)92 例, MCS 83 例,用语言违反范式诱发 N400,随访患者伤后约 2~15 年,采用昏迷恢复量表和巴氏量表对患者生存状况进行评估。研究显示,UWS 患者能诱发出 N400 的概率为 16%~32%, MCS 患者为 21%~41%,而且 N400 与远期良好预后呈显著性相关,因此,可应用该成分来预测 UWS 和 MCS 患者的远期预后。N400 的产生要求多个脑区同步激活和语言网络的完整性,虽然这并不等同于意识的恢复,但产生 N400 的神经网络可能在生理和功能上更接近于意识网络^[26]。因此,N400 的产生在一定程度上也说明了意识网络的损伤程度较轻,预示该患者可能恢复意识的概率较大。

3 展望

ERP 因其无创性、可操作性强和时间分辨率高等优势,在对 DOC 患者的临床诊断和预后评估方面的应用越来越广泛,但关于 N100、MMN、P300 和 N400 的研究仍存在一定异质性,可能与实验技术、病因、意识水平和肌电伪迹等有关。因此,改善实验条件,同时结合功能影像技术,对不同病因的大样本群体进行系统化、动态化研究是未来探索的方向。

参 考 文 献

- [1] Schnakers C, Vanhaudenhuyse A, Giacino J, et al. Diagnostic accuracy of the vegetative and minimally conscious state: clinical consensus versus standardized neurobehavioral assessment. *BMC Neurol*, 2009, 9: 35.
- [2] Bruno MA, Gosseries O, Ledoux D, et al. Assessment of consciousness with electrophysiological and neurological imaging techniques. *Curr Opin Crit Care*, 2011, 17(2): 146-151.
- [3] Balconi M, Arangio R, Guarnerio C. Disorders of consciousness and N400 ERP measures in response to a semantic task. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 2013, 25(3): 237-243.
- [4] Hillyard SA, Hink RF, Schwent VL, et al. Electrical signs of selective attention in the human brain. *Science*, 1973, 182(4108): 177-180.
- [5] Näätänen R, Picton T. The N1 wave of the human electric and magnetic response to sound: a review and an analysis of the component structure. *Psychophysiology*, 1987, 24(4): 375-425.
- [6] Fischer C, Morlet D, Giard M. Mismatch negativity and N100 in comatose patients. *Audiol Neurotol*, 2000, 5(3-4): 192-197.
- [7] Fischer C, Luaute J, Adeleine P, et al. Predictive value of sensory and cognitive evoked potentials for awakening from coma. *Neurology*, 2004, 63(4): 669-673.
- [8] Rodriguez RA, Bussière M, Froeschl M, et al. Auditory-evoked potentials during coma: do they improve our prediction of awakening in comatose patients? *J Crit Care*, 2014, 29(1): 93-100.
- [9] Näätänen R. Mismatch negativity: clinical research and possible applications. *Int J Psychophysiol*, 2003, 48(2): 179-188.
- [10] Fischer C, Luaute J, Morlet D. Event-related potentials (MMN and novelty P3) in permanent vegetative or minimally conscious states. *Clin Neurophysiol*, 2010, 121(7): 1032-1042.
- [11] Riseti M, Formisano R, Toppi J, et al. On ERPs detection in disorders of consciousness rehabilitation. *Front Hum Neurosci*, 2013, 7: 775.
- [12] Kane NM, Curry SH, Rowlands CA, et al. Event-related potentials--neurophysiological tools for predicting emergence and early outcome from traumatic coma. *Intensive Care Med*, 1996, 22(1): 39-46.
- [13] 王森, 刘棉菲, 宿英英, 等. 体感诱发电位联合事件相关电位预测昏迷患者预后. *中华神经科杂志*, 2015, 48(3): 197-202.
- [14] Wijnen VJ, van Boxtel GJ, Eilander HJ, et al. Mismatch negativity predicts recovery from the vegetative state. *Clin Neurophysiol*, 2007, 118(3): 597-605.
- [15] Comerchero MD, Polich J. P3a and P3b from typical auditory and visual stimuli. *Clin Neurophysiol*, 1999, 110(1): 24-30.
- [16] Pastor MA, Valencia M, Artieda J, et al. Topography of cortical activation differs for fundamental and harmonic frequencies of the steady-state visual-evoked responses. An EEG and PET H215O study. *Cereb Cortex*, 2007, 17(8): 1899-1905.
- [17] Friedman D, Cycowicz YM, Gaeta H. The novelty P3: an event-related brain potential (ERP) sign of the brain's evaluation of novelty. *Neurosci Biobehav Rev*, 2001, 25(4): 355-373.
- [18] Lulé D, Noirhomme Q, Kleih SC, et al. Probing command following in patients with disorders of consciousness using a brain-computer interface. *Clin Neurophysiol*, 2013, 124(1): 101-106.
- [19] Li Y, Pan J, He Y, et al. Detecting number processing and mental calculation in patients with disorders of consciousness using a hybrid brain-computer interface system. *BMC Neurol*, 2015, 15: 259.
- [20] Fischer C, Dailler F, Morlet D. Novelty P3 elicited by the subject's own name in comatose patients. *Clin Neurophysiol*, 2008, 119(10): 2224-2230.
- [21] Holeckova I, Fischer C, Morlet D, et al. Subject's own name as a novel in a MMN design: a combined ERP and PET study. *Brain Res*, 2008, 1189: 152-165.
- [22] Morlet D, Fischer C. MMN and novelty P3 in coma and other altered states of consciousness: a review. *Brain Topogr*, 2014, 27(4): 467-479.
- [23] Kutas M, Hillyard SA. Reading senseless sentences: brain potentials reflect semantic incongruity. *Science*, 1980, 207(4427): 203-205.
- [24] Cruse D, Beukema S, Chennu S, et al. The reliability of the N400 in single subjects: implications for patients with disorders of consciousness. *Neuroimage Clin*, 2014, 4: 788-799.
- [25] Steppacher I, Eickhoff S, Jordanov T, et al. N400 predicts

recovery from disorders of consciousness. *Ann Neurol*, 2013, 73(5): 594-602.

[26] Balconi M, Arangio R. The relationship between coma near co-

ma, disability ratings, and event-related potentials in patients with disorders of consciousness: a semantic association task. *Appl Psychophysiol Biofeedback*, 2015, 40(4): 327-337.

炎症因子在癫痫发生发展中的作用

韩志斌 综述 林志国 审校

哈尔滨医科大学附属第一医院, 黑龙江省哈尔滨市 150001

摘要: 癫痫是大脑神经元突发性异常放电, 导致短暂的大脑功能障碍的一种慢性疾病。脑内的慢性炎症及其引发的血脑屏障破坏可引起神经毒性和神经元的过度兴奋。炎症反应可以促进癫痫发生发展, 阻断脑内的异常炎症信号可能会为癫痫治疗提供新的方向。本文就参与癫痫炎症反应的主要炎症因子环氧合酶-2 (COX-2)、白介素 1 β (IL-1 β)、白介素 6 (IL-6)、转化生长因子- β (TGF- β)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α) 进行综述。

关键词: 癫痫; 炎症; 炎症因子

DOI: 10.16636/j.cnki.jinn.2016.06.019

癫痫是大脑神经元突发性异常放电, 导致短暂的大脑功能障碍的一种慢性疾病。据 WHO 统计全球目前有超过 5000 万的癫痫患者。癫痫形成的原因复杂, 近些年许多证据表明癫痫与中枢神经系统的炎症有关。中枢神经系统的炎症反应常伴随着小胶质细胞、星形胶质细胞以及血脑屏障内皮细胞的活化, 这样可使血浆蛋白、免疫细胞和血液中的细胞因子通过血脑屏障进入脑内参与炎症反应。参与炎症反应起始阶段的细胞主要为中性粒细胞, 一天内开始出现单核细胞, 数天后便是淋巴细胞。与此同时伴有一系列炎症因子及抗炎因子的失调, 其中包括促进炎症反应的各种酶、细胞因子和生长因子^[1]。研究发现癫痫患者及癫痫动物模型的脑组织中这些分子发生了改变^[2]。此外, 癫痫发作也可以通过增加血脑屏障的通透性使白细胞和炎症分子由血管渗透入脑实质。最初的长时间发作可以触发脑内的急性免疫炎症反应, 而随后的反复自发作则维持了脑内的慢性炎症反应^[3]。因此, 炎症可能是癫痫发生发展的机制之一。

1 炎症反应参与癫痫形成

研究发现^[4] 中枢神经系统的炎症反应影响癫痫发作的严重程度, 与癫痫的反复发作密切相关。

自身免疫疾病伴有持续脑内炎症的患者和脑炎患者往往有高频癫痫发作。病毒、细菌、寄生虫引起的中枢神经系统感染是癫痫发生的主要危险因素。发达国家约有 6.8% ~ 8.3% 的中枢系统感染的幸存患者在炎症恢复后有自发性癫痫发作, 在发展中国家这个比例更高^[5]。以上研究表明免疫和炎症在癫痫形成中扮演了重要角色, 炎症反应过程中的一些炎症因子如环氧合酶-2 (cyclooxygenase-2, COX-2)、白介素 1 β (Interleukin 1 β , IL-1 β)、白介素 6 (Interleukin 6, IL-6)、转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β), 在癫痫的形成过程中起到了重要作用^[6]。Dubé 等^[7] 发现炎症细胞因子 (如 IL-1 β) 在小儿高热惊厥引起的癫痫中起着至关重要的作用。此外, 在啮齿类动物中脂多糖可以改变癫痫的发作阈值^[8] 并促进癫痫形成^[9], 该过程与细胞因子 IL-1 β 、肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor α , TNF- α) 和 COX-2 的激活有关。因此, 中枢神经系统的炎症反应可能引起或促进癫痫发作。

2 炎症相关分子在癫痫中的作用

2.1 COX-2

COX 是前列腺素的限速酶, 其包含两种亚型: COX-1 和 COX-2。COX-1 是一种固有的管家酶, 可

收稿日期: 2016-08-15; 修回日期: 2016-11-24

作者简介: 韩志斌 (1992-), 男, 在读硕士研究生, 主要从事癫痫的研究。

通讯作者: 林志国 (1963-), 男, 主任医师, 教授, 博士生导师, 博士, 主要从事立体定向功能神经外科的研究。Email: linzhiguo@hotmail.com。