

论著·临床研究

恢复期脑干听觉诱发电位对儿童严重意识障碍
预后的预测价值研究*冯英,段晓玲,林莉,陶亮,张明强,黄秋怡,肖农[△](重庆医科大学附属儿童医院康复科/国家儿童健康与疾病临床医学研究中心/儿童发育疾病研究
教育部重点实验室/儿科学重庆市重点实验室,重庆 400014)

[摘要] 目的 探讨恢复期脑干听觉诱发电位(BAEP)对各种获得性脑损伤(创伤、感染、缺氧等)所致的儿童严重意识障碍(DOC)预后的预测价值。方法 对 2013 年 7 月至 2021 年 12 月在该院首次接受康复治疗并完成 BAEP 检查的 228 例 DOC 患儿的预后进行回顾性研究。结果 缺氧缺血性脑损伤组患儿 BAEP 的 V 波均保留;在创伤性脑损伤、颅内感染、其他病因组中,双侧 V 波存在的患儿病程 3 个月时的意识恢复率和 1 年时的功能结局良好率并未高于单/双侧 V 波缺失患儿,差异均无统计学意义($P>0.05$);多因素 logistic 回归分析显示,V 波存在与否对病程 1 年时功能结局的影响差异无统计学意义($OR=0.916,95\%CI 0.542\sim 1.549,P>0.05$)。结论 恢复期 BAEP 并未显示对各种获得性病因所致的 DOC 患儿近期(病程 3 个月)及远期(病程 1 年)预后预测的价值。

[关键词] 脑干听觉诱发电位; 意识障碍; 严重; 儿童; 预后; 预测

DOI:10.3969/j.issn.1009-5519.2023.22.010

中图法分类号:R741.04;R72

文章编号:1009-5519(2023)22-3825-05

文献标识码:A

Study on the predictive value of brainstem auditory evoked potential in convalescence for the prognosis of children with severe disorders of consciousness*

FENG Ying, DUAN Xiaoling, LIN Li, TAO Liang, ZHANG Mingqiang, HUANG Qiuyi, XIAO Nong[△]
(Department of Rehabilitation, Children's Hospital of Chongqing Medical University/National Clinical Research Center for Child Health and Disease/Ministry of Education Key Laboratory of Child Development and Disorders/Chongqing Key Laboratory of Pediatrics, Chongqing 400014, China)

[Abstract] **Objective** To explore the predictive value of brainstem auditory evoked potential (BAEP) in convalescence for the prognosis of children with severe disorders of consciousness (DOC) caused by various acquired brain injuries (trauma, infection, hypoxia, etc.). **Methods** From July 2013 to December 2021, the prognosis of 228 children with DOC who received rehabilitation treatment for the first time and completed BAEP examination in this hospital was retrospectively studied. **Results** The wave V of BAEP in children with hypoxic-ischemic brain injury group were all preserved. In the traumatic brain injury, intracranial infection and other etiological groups, the recovery rate of consciousness at three months and the good rate of functional outcome at one year in children with bilateral V wave were not higher than those with unilateral/bilateral V wave loss, and the differences were not statistically significant ($P>0.05$). Multivariate logistic regression analysis showed that the presence or absence of V wave had no statistical significance on the functional outcome at one year ($OR=0.916,95\%CI 0.542-1.549,P>0.05$). **Conclusion** BAEP in convalescence does not show its value in predicting the short-term (3-month course) and long-term (1-year course) prognosis of DOC children caused by various acquired causes.

[Key words] Brainstem auditory evoked potential; Disorders of consciousness; Severe; Children; Prognosis; Predict

脑干听觉诱发电位(BAEP)提供大脑对听刺激的反应信息,文献报道双侧 V 波消失与严重意识障碍(DOC)不良预后相关^[1-3]。中国成人神经重症康复指

南里也推荐采用 BAEP 对意识障碍预后进行预测^[4]。BAEP 的预后预测价值与病因相关,在缺氧后昏迷中,V 波通常被保留,预后预测价值非常有限,而在创

* 基金项目:重庆市卫生健康委科卫联合医学科研项目(2021MSXM229)。

作者简介:冯英(1977-),硕士研究生,副主任医师,主要从事儿童重症康复研究。 [△] 通信作者,E-mail: xiaonongwl@163.com。

伤性脑损伤中, V 波存在与良好的结局相关^[5-6]。对 DOC 患儿而言, 脑损伤后大脑可塑性强, 具有与成人不完全一致的自然病程和预后^[7]。目前, 关于恢复期 BAEP 用于预测 DOC 患儿预后的资料非常有限, 其能否对儿童 DOC 预后进行预测尚不清楚。本研究旨在探讨恢复期 BAEP 对各种获得性脑损伤(创伤、感染、缺氧等)所致的严重 DOC 患儿预后预测的价值。

1 资料与方法

1.1 研究对象 回顾性分析 2013 年 7 月至 2021 年 12 月在本院康复科住院治疗的各种获得性脑损伤所致 DOC 患儿的病例资料。纳入标准:(1)符合昏迷、植物状态/无反应觉醒综合征(VS/UWS)、最小意识状态(MCS)的诊断标准;(2)年龄小于或等于 18 周岁;(3)病情稳定, 无危及生命的共患疾病;(4)急性期后病情稳定后便由本院神经内科、神经外科等科室或外院转入康复科;(5)入科 1 周内即完善 BAEP 检查。排除标准:(1)既往有明确的发育障碍性疾病、听力障碍、遗传代谢性疾病、脑损伤病史, 无一例患儿在受伤前表现出智力残疾或日常功能能力的显著缺陷;(2)入院时已经在院外康复机构进行了系统康复治疗。本研究获得本院医学伦理委员会批准(2020 伦研批第 136 号), 并获得所有患儿法定监护人同意。

1.2 方法

1.2.1 数据来源 数据是从电子病历中追溯提取, 由 2 名经过专门培训的专科医生独立利用现有的临床记录, 根据先前建立的诊断标准确诊 DOC^[8-9], 对于小年龄儿童(<5 岁)使用 Alvarez 标准^[10]来确定意识状态, 并进行比较以确定检查数据的完整性和准确性。

1.2.2 BAEP 治疗 BAEP 刺激频率 10 Hz, 平均叠加 2 000 次, 进行 120 dB peSPL 检查, 对 BAEP 各波(主要为 I、III、V 波)潜伏期和波间期按本院神经电生理室报告的正常值标准进行分析。BAEP 采用 Cant 分级标准^[11], I 级:BAEP 正常; II 级:BAEP 异常, 但双侧均无 V 波缺失; III 级:单侧或双侧 V 波缺失。

1.2.3 康复治疗 住院期间所有患儿均给予全面多学科、多专业康复方案治疗, 包括肢体被动活动和护理(如良肢位摆放、坐、立位训练等)、预防和处理相关的医疗并发症(肌挛缩、感染、营养不良、癫痫等)、通过感官刺激等促进意识恢复等。出院后患者被分流至基层康复机构或家庭照护中, 由相关从业者和家人照料。

1.2.4 随访及评价 出院后的恢复情况通过康复专科门诊或视频电话随访获取, 随访的关键问题是确定意识状态及功能恢复情况(关注其生活自理、游戏、学习等能力), 采用格拉斯哥结局量表(GOS)评估其伤后 1 年的功能结局。良好结局:良好的恢复或中度残疾(GOS 4~5 级), 不良结局:严重残疾、慢性 DOC 或死亡(GOS 1~3 级)。随访终止时间为 2022 年 3 月 1 日。

1.3 统计学处理 采用 SPSS24.0 统计软件进行数据分析。定量数据根据是否正态分布采用 $\bar{x} \pm s$ 或 $M(P_{25}, P_{75})$ 形式描述, 采用 t 检验或 Kruskal-Wallis 检验; 分类数据以率或构成比表示, 采用 χ^2 检验或方差分析比较不同组之间的变量。采用 logistic 回归方程进行多因素相关性分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 不同病因组患儿人口统计学和临床数据比较 共纳入 228 例患儿, 按病因分为 4 组:创伤性脑损伤组(89 例)、颅内感染组(79 例)、缺氧缺血性脑损伤组(30 例)、其他病因组(30 例, 包括免疫性脑炎 6 例, 急性播散性脑脊髓炎 1 例, 急性坏死性脑病 1 例, 惊厥性脑损伤 3 例, 诊断不明, 19 例)。BAEP 检测时间为伤后 40(27, 61)d。各病因组患儿性别、入科时病程、BAEP 检测时间、V 波缺失率比较, 差异均无统计学意义($P > 0.05$)。缺氧缺血性脑损伤组患儿起病年龄最小, 与其他组比较, 差异有统计学意义($P < 0.01$), 且本组所有患儿 BAEP 的 V 波均保留。见表 1。

表 1 不同病因组患儿人口统计学和临床资料比较

组别	n	男[n (%)]	年龄 [M(P ₂₅ , P ₇₅), 岁]	入科时病程 [M(P ₂₅ , P ₇₅), d]	BAEP 检测时间 [M(P ₂₅ , P ₇₅), d]	单/双侧 V 波缺失 [n (%)]
创伤性脑损伤组	89	59(66.3)	4.3(2.8, 7.6)	33.0(21.5, 48.5)	38.0(27.0, 62.0)	11(12.4)
颅内感染组	78	45(57.7)	3.3(1.6, 7.4)	31.0(22.8, 45.3)	40.0(26.0, 62.5)	4(5.1)
缺氧缺血性脑损伤组	30	14(46.7)	1.6(1.1, 4.0)	32.5(24.5, 53.3)	42.5(27.0, 59.3)	0
其他病因组	30	13(43.3)	2.6(1.7, 6.9)	34.0(21.0, 48.8)	44.5(26.8, 64.3)	2(6.7)
χ^2	—	6.726	18.135	0.595	0.234	6.133
P	—	0.081	<0.001	0.898	0.972	0.105

注:—表示无此项。

2.2 不同病因组患儿病程 3 个月时意识恢复情况及 1 年功能结局比较 随访时间最长 8 年,随访期间死亡 15 例,其中 1 年内死亡 4 例,随访至病程 3 个月 211 例,随访至病程 1 年 181 例。在创伤性脑损伤、颅

内感染、其他病因组中,双侧 V 波存在患儿病程 3 个月时的意识恢复率和 1 年功能结局良好率与单/双侧 V 波缺失患儿比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 2、3。

表 2 不同病因组患儿病程 3 个月时意识恢复情况比较[n (%)]

组别	首次 BAEP	n	病程 3 个月	
			意识恢复	意识未恢复
创伤性脑损伤组(n=85)	双侧 V 波存在	74	52(70.3)	22(29.7)
	单/双侧 V 波消失	11	8(72.7)	3(27.3)
	χ^2	—	0.028	
	P	—	0.867	
颅内感染组(n=72)	双侧 V 波存在	68	40(58.8)	28(41.2)
	单/双侧 V 波消失	4	1(25.0)	3(75.0)
	χ^2	—	5.294	
	P	—	0.308	
缺氧缺血性脑损伤组(n=29)	双侧 V 波存在	29	12(41.4)	17(58.6)
	单/双侧 V 波消失	0	0	0
	χ^2	—	—	
	P	—	—	
其他病因组 ^a (n=25)	双侧 V 波存在	23	14(60.9)	9(39.1)
	单/双侧 V 波消失	2	2(100.0)	0
	χ^2	—	—	
	P	—	0.269	

注:—表示无此项;^a表示采用 Fisher's 检验。

表 3 不同病因组患儿病程 1 年时功能结局比较[n (%)]

组别	首次 BAEP	n	病程 1 年	
			功能结局良好	功能结局不良
创伤性脑损伤组(n=74)	双侧 V 波存在	65	52(80.0)	13(20.0)
	单/双侧 V 波消失	9	8(88.9)	1(11.1)
	χ^2	—	0.407	
	P	—	0.523	
颅内感染组(n=60)	双侧 V 波存在	57	40(70.2)	17(29.8)
	单/双侧 V 波消失	3	1(33.3)	2(66.7)
	χ^2	—	1.788	
	P	—	0.484	
缺氧缺血性脑损伤组(n=24)	双侧 V 波存在	24	12(50.0)	12(50.0)
	单/双侧 V 波消失	0	0	0
	χ^2	—	—	
	P	—	—	
其他病因组 ^a (n=23)	双侧 V 波存在	21	14(66.7)	7(33.3)
	单/双侧 V 波消失	2	2(100.0)	0
	χ^2	—	—	
	P	—	0.328	

注:—表示无此项;^a表示采用 Fisher's 检验。

2.2 影响意识恢复及功能结局多因素分析 纳入年龄、病因、病程等构建多因素 logistic 回归方程, 结果发现, V 波存在与否对意识恢复及功能结局的影响差异无统计学意义 ($OR = 0.916, 95\% CI 0.542 \sim 1.549, P > 0.05$)。

3 讨论

BAEP 直接反映脑干听觉传导通路的功能, 能敏感地反映脑干及听神经的功能状况。脑干上行激活系统位于中脑、脑桥上段, 其对意识清醒状态的维持起着极其重要的作用。因此, V 波存在与否可间接反映上行激活系统的功能。BAEP 出现 III、V 波消失而 I 波存在, 提示脑干功能损害, 患者预后不良, 在疾病早期, BAEP 与临床结合可以非常准确地判断昏迷患者的预后^[12-15]。进入恢复期后, 双侧 V 波存在被认为是持续性植物状态治疗有效的的基本条件之一, 并被认为是慢性 DOC 预后预测模型的有效预测因子之一^[16], 《神经重症康复中国专家共识(中)》也推荐采用 BAEP 对 DOC 预后进行预测^[4]。但目前 BAEP 对 DOC 患儿预后进行预测还不可知, 因此本研究旨在探讨恢复期 BAEP 对各种获得性脑损伤(创伤性、感染性、缺氧等)所致的严重 DOC 患儿预后的预测价值。

本研究结果显示, 所有缺氧缺血性脑损伤后 DOC 患儿均保留了 V 波, 由此无法对预后进行预测, 这与既往成人相关的研究报道结果(缺氧导致的昏迷患者, 其 V 波通常被保留, 因此其预后预测价值非常有限, 考虑与脑干对缺氧性损伤具有相对强的耐受力有关)一致^[5]。

本研究结果还显示, 无论是创伤性病因, 还是颅内感染等非创伤性病因所致的严重 DOC 患儿, 恢复期 BAEP V 波存在与否与其预后并不相关, 并不能预测其在病程 3 个月时的意识恢复及病程 1 年时的功能结局状况, 双侧 V 波存在的患儿, 其病程 3 个月时的意识恢复率和 1 年时的功能结局良好率并未高于单/双侧 V 波缺失患儿, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。这与成人相关研究结果并不一致^[6]。分析其原因如下: (1) 年龄。儿童中枢神经系统处于快速发育阶段, BAEP 的波潜伏期、峰间期的长短与听觉神经纤维的髓鞘化程度、突触结构及功能的成熟度有关, 发育中的脑对损伤的反应与成熟大脑的反应是不同的, 具有更大的可塑性潜力^[17], 因此儿童可能具有与成人不一样的预后。(2) BAEP 的检测只能评估有限的脑区和功能。只有当病变累及听觉传导通路时才会出现异常, 当脑干严重受损, 但并未影响到听觉传导通路, 或者损伤以丘脑及大脑皮层为主, 脑干功能保留完好, BAEP 可完全正常^[18-20], 由此会降低 BAEP 预测有效性。(3) 纳入对象。脑干功能受损严重的患儿急性期更易死亡或放弃, 能进入恢复期的患儿更有

可能保存丘脑下部及脑干功能。本研究纳入的患儿均已处于疾病恢复期[完成 BAEP 检查时间为伤后 40 (27, 61)d], 病情稳定, 生命体征基本平稳, 意识处于植物状态或最低意识状态, 提示丘脑下部及脑干功能基本保留。本研究结果也证实纳入患儿单/双侧 V 波缺失率非常低(创伤性病因组 V 波消失率为 12.4%, 感染性病因组 V 波消失率为 5.1%, 其他病因组 V 波消失率为 6.7%), 影响其对 DOC 患儿预后的预测^[5, 21]。

综上所述, 恢复期 BAEP 并未显示出其对各种获得性病因所致的 DOC 患儿近期(病程 3 个月)及远期(病程 1 年)预后的预测价值。在后续研究中需重点关注多中心、多模式预测手段的结合。

参考文献

- [1] MAIA B, ROQUE R, AMARAL-SILVA A, et al. Predicting outcome after cardiopulmonary arrest in therapeutic hypothermia patients: Clinical, electrophysiological and imaging prognosticators[J]. Acta Med Port, 2013, 26(2): 93-97.
- [2] HUNTGE BIRTH M, ADLER C, ROSENKR ANZ S, et al. Changes in neuron-specific enolase are more suitable than its absolute serum levels for the prediction of neurologic outcome in hypothermia-treated patients with out-of-hospital cardiac arrest [J]. Neurocrit Care, 2014, 20(3): 358-366.
- [3] SANDRONI C, D'ARRIGO S, CACCIOLA S, et al. Prediction of poor neurological outcome in comatose survivors of cardiac arrest: A systematic review [J]. Intensive Care Med, 2020, 46(10): 1803-1851.
- [4] 倪莹莹, 王首红, 宋为群, 等. 神经重症康复中国专家共识(中)[J]. 中国康复医学杂志, 2018, 33(2): 130-136.
- [5] DE SANTIS P, LAMANNA I, MAVROUDAKIS N, et al. The potential role of auditory evoked potentials to assess prognosis in comatose survivors from cardiac arrest [J]. Resuscitation, 2017, 120: 119-124.
- [6] GARCÍA-LARREA L, ARTRU F, BERTRAND O, et al. The combined monitoring of brain stem auditory evoked potentials and intracranial pressure in coma. A study of 57 patients [J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1992, 55(9): 792-798.
- [7] GIACINO J T, KATZ D I, SCHIFF N D, et al. Comprehensive systematic review update sum-

- mary; 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]. *Arch Phys Med Rehabil*, 2018, 99(9):1710-1719.
- [8] GIACINO J T, ASHWAL S, CHILDS N, et al. The minimally conscious state; Definition and diagnostic criteria [J]. *Neurology*, 2002, 58(3): 349-353.
- [9] BRUNO MA, VANHAUDENHUYSE A, THIBAUT A, et al. From unresponsive wakefulness to minimally conscious PLUS and functional locked-in syndromes; Recent advances in our understanding of disorders of consciousness [J]. *J Neurol*, 2011, 258(7):1373-1384.
- [10] ALVAREZ G, SUSKAUER SJ, SLOMINE B. Clinical features of disorders of consciousness in young children [J]. *Arch Phys Med Rehabil*, 2019, 100(4):687-694.
- [11] CANT B R, HUME A L, JUDSON J A, et al. The assessment of severe head injury by short-latency somatosensory and brain-stem auditory evoked potentials [J]. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 1986, 65(3):188-1895.
- [12] WILSON W J, PENN C, SAFFER D, et al. Improving the prediction of outcome in severe acute closed head injury by using discriminant function analysis of normal auditory brainstem response latencies and amplitudes [J]. *J Neurosurg*, 2002, 97(5):1062-1069.
- [13] SOLDNER F, HÖLPER BM, CHONÉ L, et al. Evoked potentials in acute head injured patients with MRI-detected intracerebral lesions [J]. *Acta Neurochir (Wien)*, 2001, 143(9):873-883.
- [14] LOGI F, FISCHER C, MURRI L, et al. The prognostic value of evoked responses from primary somatosensory and auditory cortex in comatose patients [J]. *Clin Neurophysiol*, 2003; 114(9):1615-1627.
- [15] GARG S, SHARMA R, MITTAL S, et al. Alterations in brain-stem auditory evoked potentials among drug addicts. A cross-sectional study [J]. *Neurosciences (Riyadh)*, 2015; 20(3):253-258.
- [16] KANG J, HUANG L, TANG Y, et al. A dynamic model to predict long-term outcomes in patients with prolonged disorders of consciousness [J]. *Aging (Albany NY)*, 2022, 14(2): 789-799.
- [17] LI N, YANG Y, GLOVER DP, et al. Evidence for impaired plasticity after traumatic brain injury in the developing brain [J]. *J Neurotrauma*, 2014, 31(4):395-403.
- [18] CHÉLIOUT-HERAUT F, RUBINSZTAJN R, IOOS C, et al. Prognostic value of evoked potentials and sleep recordings in the prolonged comatose state of children. Preliminary data [J]. *Neurophysiol Clin*, 2001, 31(5):283-292.
- [19] ANDRÉ-OBADIA N, ZYSS J, GAVARET M, et al. Recommendations for the use of electroencephalography and evoked potentials in comatose patients [J]. *Neurophysiol Clin*. 2018; 48(3):143-169.
- [20] AMANTINI A, GRIPPO A, FOSSI S, et al. Prediction of 'awakening' and outcome in prolonged acute coma from severe traumatic brain injury: Evidence for validity of short latency SEPs [J]. *Clin Neurophysiol*, 2005, 116(1): 229-235.
- [21] AZABOU E, ROHAUT B, HEMING N, et al. Early impairment of intracranial conduction time predicts mortality in deeply sedated critically ill patients; A prospective observational pilot study [J]. *Ann Intensive Care*, 2017, 7(1): 63.

(收稿日期:2023-02-28 修回日期:2023-06-23)