

# 利用事件相关电位探索三种听觉 Oddball 范式脑加工机制的研究\*

郝建会<sup>1</sup> 杜巨豹<sup>1</sup> 霍 速<sup>1</sup> 李 冉<sup>1</sup> 单桂香<sup>1</sup> 张 晔<sup>1</sup> 宋为群<sup>1,2</sup>

## 摘要

**目的:**开发一组新的听觉 Oddball 范式,通过事件相关电位观察其在健康受试者中的脑加工反应。

**方法:**社会招募健康志愿者 15 名(男 8 名,女 7 名,平均年龄 40±9 岁),分别进行纯音-正名(TS),其他名字-正名(OS)和反名-正名(RS)三组难度依次增大的听觉 Oddball 范式的事件相关电位检查,分析比较各组 MMN 和 P300 潜伏期和波幅的差异。

**结果:**三组实验范式在所有健康志愿者中均诱发得到失匹配负波(mismatch negativity, MMN)和 P300,TS 组 MMN 和 P300 的潜伏期最短,OS 组次之,RS 组最长( $P<0.05$ ),但 OS 组和 RS 组统计学分析无显著性差异( $P>0.05$ );MMN 的波幅 TS 组最大,OS 组次之,RS 组最小( $P<0.05$ ),但 OS 组和 RS 组统计学分析无显著性差异( $P>0.05$ );各组之间 P300 波幅比较未发现显著性差异( $P>0.05$ )。

**结论:**三组听觉 Oddball 实验范式有一定的区分难度,有望进一步应用于植物状态/无反应觉醒综合征患者和最小意识状态患者的鉴别诊断和预后预测。

**关键词** 事件相关电位;P300;失匹配负波;慢性意识障碍;植物状态;无反应觉醒综合征;最小意识状态

**中图分类号:**R743.3,R493 **文献标识码:**A **文章编号:**1001-1242(2017)-06-0613-05

Using event-related potentials to explore processing mechanism of three auditory Oddball paradigms in the brain/HAO Jianhui,DU Jubao,HUO Su,et al//Chinese Journal of Rehabilitation Medicine, 2017, 32(6): 613—617

## Abstract

**Objective:** To observe brain processing mechanism of the three auditory Oddball paradigms, which were developed in this study in the healthy volunteers.

**Method:** Fifteen healthy volunteers(eight men and seven women, between 28 to 58 years, mean 40±9 years) were recruited from community. Three auditory Oddball paradigms were used in the active event-related potentials (ERP) study, including TS paradigm (tone and subject's own name), OS paradigm (other first name and subject's own name) and RS paradigm (reversed subject's own name and subject's own name). The amplitude and latency of P300 and mismatch negativity(MMN) among three paradigms were analyzed.

**Result:** Among all volunteers, MMN and P300 were observed in all three paradigms. As for the latency of P300 and MMN, TS paradigm was the shortest, OS paradigm came second, and RS paradigm was the longest ( $P<0.05$ ). However, OS paradigm and RS paradigm had no significant differences ( $P>0.05$ ). As for the amplitude of MMN, TS paradigm was the highest, OS paradigm came second, and RS paradigm was the lowest ( $P<0.05$ ). However, there was no significant difference between OS paradigm and RS paradigm( $P>0.05$ ). The amplitude of P300 had no significant differences among the three paradigms ( $P>0.05$ ).

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2017.06.002

\*基金项目:国家自然科学基金项目(81371194,30770714,81171024);北京市新世纪百万人才工程资助项目

1 首都医科大学宣武医院康复医学科,北京市西城区长椿街45号,100053; 2 通讯作者

作者简介:郝建会,女,硕士研究生; 收稿日期:2016-11-11

**Conclusion:** Three auditory Oddball paradigms had different difficulty degrees and was expected to be used in the discrimination and prognosis of vegetative state/unresponsive wakefulness syndrome (VS/UWS) patient and minimally conscious state patient in future.

**Author's address** Department of Rehabilitation Medicine, Xuanwu Hospital, Capital Medical University, No.45 Chang Chun Street, Beijing, 100053

**Key word** event-related potentials; P300; mismatch negativity; vegetative state ; unresponsive wakefulness syndrome; minimally conscious state

事件相关电位(event-related potentials, ERP)是一种客观反映外界信息在脑内认知加工过程的神经电生理技术。由于ERP具有无创性、可重复操作性及可于床旁进行等诸多优点,近年来成为植物状态/无反应觉醒综合征(vegetative state/unresponsive wakeful syndrome, VS/UWS)<sup>[1-2]</sup>和最小意识状态(minimally conscious state, MCS)<sup>[3]</sup>鉴别诊断及预后预测的重要评估手段之一。既往ERP研究未重视该类患者不同程度的意识水平,采用难易程度不一的单一实验范式或是研究成分,最终导致ERP对慢性意识障碍(chronic disorders of consciousness, cDOC)鉴别诊断及预后预测的应用价值存在很大差异。为鉴别意识障碍患者之间不同的意识水平,本研究试图开发一组需要患者集中注意力的难度依次增大的听觉Oddball实验范式,率先在健康受试者中进行以下研究,以期对VS/UWS和MCS鉴别诊断和预后预测提供更好的指导依据。

## 1 对象与方法

### 1.1 对象

社会招募符合纳入标准的健康志愿者15名(男8,女7),年龄在28—58岁,平均年龄40±9岁。纳入标准:①听力正常;②右利手;③签署知情同意书,配合实验。排除标准:①既往有神经或精神疾病史;②在ERP采集24h内服用镇静药。本研究通过了首都医科大学和宣武医院伦理委员会批准,所有受试者均签署知情同意书。

### 1.2 刺激

本实验共包括纯音、其他名字(other first name, OFN)、受试者自己的名字(subject's own name, SON)和受试者自己名字的倒序(reversed subject's own name, rSON)四个刺激。纯音直接由Adobe Audition 软件产生,SON为由两个字组成的

受试自己的名字,rSON为受试自己名字的倒序,OFN为受试者不熟悉的名字(通过询问受试家属得知其周围无此称呼的亲人或朋友,所有受试使用的OFN均为同一名字),均由被试最亲近的人呼唤后经Adobe Audition 软件加工产生。纯音持续时间100ms,SON、rSON和OFN持续时间为550—600ms,使用E-Prime 2.0软件将四种刺激进行编程,得到三组听觉Oddball范式刺激,分别为TS范式(由纯音和SON构成,tone and subject's own name)、OS范式(由OFN和SON构成,other first name and subject's own name)和RS范式(由rSON和SON构成,reversed subject's own name and subject's own name)。各组范式共包括500个刺激,其中SON为偏差刺激,占20%,共100个,另一刺激为标准刺激,占80%,共400个,各刺激间隔800—1200ms。

### 1.3 方法

所有实验均在远离噪声的实验室进行,实验开始前嘱患者保持睁眼,尽量减少头动,认真听耳机里面的声音并计数SON出现的次数,每位被试三个范式随机呈现。使用Neuroscan 64导生理放大器SynAmps 2,根据国际通用的10—20系统,使用Quick-Captm 64导电极帽经Scan4.5软件同步记录脑电、水平、垂直眼电,参考电极放于鼻尖,前额正中央放置接地电极,垂直眼电电极分别放在眼睛上方和下方,水平眼电放于眼外眦外侧10mm,电极阻抗<5kΩ,采样率1000Hz,滤波带通为0.1—100 Hz,声音刺激经耳机双耳输入,声音强度为90dB。

### 1.4 数据分析

数据分析使用Scan4.5软件,采集到的数据首先经过人工视觉观察,去除运动伪迹和眼电伪迹,脑电分析时程为800ms,包括刺激前100ms和刺激后700ms,刺激前100ms用来校基线,峰峰波幅大于±100μV时将被自动剔除,偏差刺激和标准刺激分别进行叠加平均,

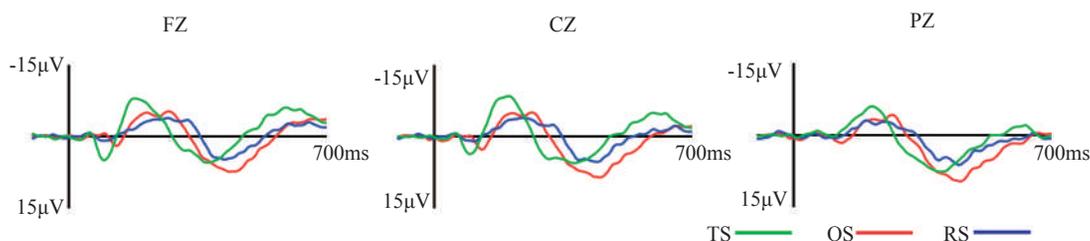
经过滤波后得到可分析实验数据。根据总平均图失匹配负波(mismatch negativity, MMN)和P300的潜伏期(图1),确定MMN分析时段为150—350ms,P300的分析时段为250—550ms。

### 1.5 统计学分析

数据分析使用SPSS19.0统计软件,声音持续时

间比较使用两独立样本 $t$ 检验;MMN和P300的波幅和潜伏期的比较使用两因素重复测量方差分析,分别为刺激类型(TS/OS/RS)和位点因素[FZ(额中央)/CZ(中央区)/PZ(顶中央)],必要时使用Greenhouse-Geisser校正 $P$ 值,两两比较采用Bonferroni法。

图1 三组听觉范式诱发所得MMN在FZ/CZ/PZ三个位点的叠加平均图



## 2 结果

### 2.1 声音持续时间比较结果

经SPSS 19.0统计软件分析得出,SON、rSON及OFN持续时间的均值依次为 $582 \pm 14$ ms、 $584 \pm 15$ ms、 $589 \pm 11$ ms。经两独立样本 $t$ 检验得出,SON和OFN持续时间无显著性差异( $P > 0.05$ ),SON和rSON持续时间也无显著性差异( $P > 0.05$ )。

### 2.2 MMN潜伏期分析结果

TS、OS和RS三种刺激范式均诱发得到MMN(图1),各组及各位点MMN潜伏期(表1)。MMN潜伏期经刺激类型 $\times$ 头皮分布因素的重复测量方差分析结果显示:刺激类型的主效应显著( $F(2, 42) = 26.943, P < 0.05, \eta^2 = 0.562$ ),表现为TS组( $202.73 \pm 7.70$ ms)潜伏期最短,尽管RS组( $258.60 \pm 7.70$ ms)较OS组( $280.18 \pm 7.70$ ms)潜伏期延长,但无显著性差异( $P > 0.05$ )。未观察到头皮分布的主效应。刺激类型 $\times$ 头皮分布之间存在交互作用:首先控制组间因素,观察各组内不同位点之间的差异,在TS组,观察到PZ位点的潜伏期较FZ和CZ位点延长( $P < 0.05$ ),然而其他两组刺激类型中,各位点潜伏期无显著性差异( $P > 0.05$ );其次控制位点因素观察不同刺激类型之间潜伏期差异,三个位点均显示TS组潜伏期最短,较其他两组差异有显著性意义( $P < 0.05$ ),而OS和RS组比较,OS组各位点潜伏期短于RS组,但差异无显著性意义( $P > 0.05$ )。

### 2.3 MMN波幅分析结果

TS、OS和RS及各组FZ/CZ/PZ位点MMN波幅

见表1。MMN波幅经刺激类型 $\times$ 头皮分布因素的重复测量方差分析结果显示:刺激类型( $F(2, 42) = 5.742, P < 0.05, \eta^2 = 0.215$ )和头皮分布( $F(1.539, 64.641) = 16.491, P < 0.05, \eta^2 = 0.282$ )的主效应是显著的。刺激类型的主效应提示TS组诱发得到的MMN的波幅最大( $-9.51 \pm 0.75 \mu V$ ),OS组( $-6.66 \pm 0.75 \mu V$ )和RS组( $-6.16 \pm 0.75 \mu V$ )比较差异无显著性意义,头皮分布的主效应显示FZ位点( $-7.99 \pm 0.44 \mu V$ )和CZ位点( $-8.22 \pm 0.52 \mu V$ )MMN的波幅大于PZ位点( $-6.12 \pm 0.52 \mu V$ ),刺激类型 $\times$ 头皮分布的交互作用不显著( $F(3.078, 64.641) = 0.830, P > 0.05, \eta^2 = 0.038$ ),见表1。

### 2.4 P300潜伏期分析结果

TS、OS和RS三种刺激范式均诱发得到P300(图2),各组及各位点P300潜伏期见表2。P300潜伏期经刺激类型 $\times$ 头皮分布因素的重复测量方差分析结果显示刺激类型[ $F(2, 42) = 14.012, P < 0.05, \eta^2 = 0.400$ ]和头皮分布[ $F(2, 84) = 23.704, P < 0.05, \eta^2 = 0.361$ ]的主效应都是显著的。刺激类型的主效应表现为TS组( $352.29 \pm 10.36$ ms)潜伏期较OS组( $416.69 \pm 10.36$ ms)和RS组( $421.89 \pm 10.36$ ms)明显缩短( $P < 0.05$ ),尽管OS组潜伏期稍短于RS组,但两组间差异无显著性差异( $P > 0.05$ )。刺激类型 $\times$ 头皮分布之间的交互作用不显著[ $F(4, 84) = 0.626, P > 0.05, \eta^2 = 0.029$ ],见表2。

### 2.5 P300波幅分析结果

TS、OS和RS及各组FZ/CZ/PZ位点P300波幅

图2 三组听觉范式诱发所得P300在FZ/CZ/PZ三个位点的叠加平均图

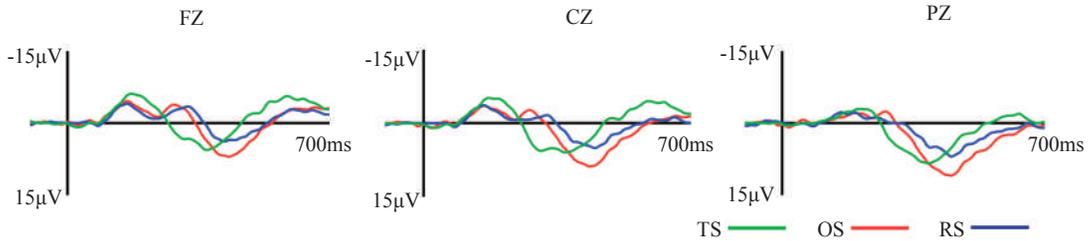


表1 MMN的平均潜伏期和波幅

( $\bar{x} \pm s$ )

组别	MMN潜伏期(ms) <sup>①</sup>			MMN波幅(µV) <sup>②</sup>		
	FZ	CZ	PZ	FZ	CZ	PZ
TS	197.13±36.22	192.73±32.84	218.27±38.94	-9.53±3.55	-10.69±3.95	-8.32±3.92
OS	265.00±24.78	259.73±26.38	251.07±32.07	-7.62±3.16	-7.06±3.67	-5.31±3.50
RS	288.27±37.83	276.87±43.49	275.40±38.96	-6.83±1.85	-6.92±2.72	-4.74±2.91

注:①组间比较, TS组较OS组和RS组潜伏期缩短( $P < 0.05$ ), 组内比较发现TS组PZ位点较CZ和PZ位点潜伏期延长( $P < 0.05$ ); ②组间比较, TS组较OS组和RS组波幅增大( $P < 0.05$ ); 位点之间比较FZ和CZ位点波幅较PZ位点波幅升高( $P < 0.05$ )

表2 P300的平均潜伏期和波幅

( $\bar{x} \pm s$ )

组别	P300潜伏期(ms) <sup>①</sup>			P300波幅(µV) <sup>②</sup>		
	FZ	CZ	PZ	FZ	CZ	PZ
TS	345.60±42.52	346.13±49.48	365.13±43.45	8.92±4.94	10.06±5.33	10.48±6.37
OS	410.07±36.62	414.40±40.63	425.60±37.35	7.70±6.95	9.87±7.24	11.78±6.39
RS	413.73±37.63	421.00±43.17	430.93±40.21	6.43±5.29	8.44±7.37	10.79±2.91

注:①组间比较, TS组较OS组和RS组潜伏期缩短( $P < 0.05$ ); 位点之间比较PZ较FZ和CZ位点潜伏期延长( $P < 0.05$ ); ②位点之间比较FZ和CZ位点波幅较PZ位点波幅升高( $P < 0.05$ )

见表2。P300波幅经刺激类型×头皮分布因素的重复测量方差分析显示了较显著的头皮分布的主效应( $F(1.517, 63.698) = 27.362, P < 0.05, \eta^2 = 0.394$ ), 表现为PZ位点波幅最大( $11.01 \pm 0.97 \mu V$ ), CZ位点次之( $9.46 \pm 1.00 \mu V$ ), FZ位点波幅最低( $7.68 \pm 0.86 \mu V$ )且三者之间均存在显著性差异( $P < 0.05$ )。然而, P300波幅刺激类型的主效应不显著( $F(2, 42) = 0.209, P > 0.05, \eta^2 = 0.010$ ), TS组、OS组和RS组P300波幅均值分别为 $9.82 \pm 1.58 \mu V$ 、 $9.78 \pm 1.58 \mu V$ 、 $8.56 \pm 1.58 \mu V$ , 刺激类型×头皮分布之间的交互作用不显著( $F(3.033, 63.698) = 2.013, P > 0.05, \eta^2 = 0.087$ ), 见表2。

### 3 讨论

#### 3.1 cDOC鉴别诊断及预后预测的最佳ERP实验范式值得探讨

现有文献中有关ERP在VS/UWS和MCS鉴别诊断及预后预测研究中应用的范式及成分较多, 得出结论不一。本研究总结了既往研究的优点与不足, 开发了一组新的实验范式, 具有以下特点: 首先, 本研究采用计数SON的主动实验范式, 任务足够简

单, 利于调动受试者的注意力, 提高实验数据的信噪比<sup>[4]</sup>。其次, MMN和P300是cDOC研究领域应用较多的两个成分, 目前有关二者的研究结论不一。Qin等<sup>[5]</sup>发现4/5位存在MMN的cDOC患者3个月后意识进一步好转, 而不存在MMN的患者未见意识好转。Monica等<sup>[6]</sup>的研究显示MMN作为一种注意前感觉记忆加工成分, 不能用来区分cDOC患者, 但是MMN的出现对缺血缺氧导致的VS/UWS患者的良好预后具有预测作用。本课题组成员Li等<sup>[7]</sup>的研究发现P300不仅能够区分VS/UWS患者和MCS患者, 而且出现双峰P300时预示其清醒的可能性极大。而Ruben等<sup>[8]</sup>的研究却发现, 在cDOC患者中P300出现率太低不能用来区分VS/UWS患者和MCS患者。因此, 在前人研究基础上, 本研究联合应用了MMN和P300两个成分。再者, 既往多数研究认为仅纯音刺激构成的Oddball实验范式, 两刺激区分难度较大, 甚至在部分健康受试者中亦不能诱发得到相应成分, 不适于探索无/低意识的cDOC患者的意识状态<sup>[9]</sup>。因此, 本研究和既往研究一样引入具有特殊情感意义的SON作为偏差刺激, Cheng等<sup>[9]</sup>研

究发现 SON 较其他刺激更能提高 cDOC 患者的警觉性,利于探测隐藏的认知功能。最后,基于意识并非“全/无”的事实,为鉴别不同意识水平的 cDOC 患者,本研究试图开发一组难度不同的实验范式。Cavinato 等<sup>[10]</sup>曾使用纯音-纯音,纯音-SON 和 OFN-SON 三个难度依次增大的实验范式对 cDOC 患者进行鉴别,发现在 MCS 患者三组范式诱发得到 P300 的潜伏期依次增大,而 VS/UWS 患者未见随任务难度增大 P300 潜伏期调节的现象。本研究摒弃了纯音-纯音范式,结合本课题组成员李冉等研究,组成了纯音-SON, OFN-SON 和 rSON-SON 三个实验范式,第一个范式由非言语和言语刺激构成,而后两范式由言语和言语刺激构成,故认为第一个范式较简单。一项功能磁共振(functional magnetic resonance imaging, fMRI)的研究发现真词和假词有相似的脑加工区<sup>[11]</sup>,而 rSON 由 SON 颠倒而来,故 rSON 作为 SON 的假词,推测 rSON 较 OFN 更难与 SON 区分。通过比较三个实验范式诱发所得 MMN 和 P300 出现情况区分不同意识水平的 cDOC 患者,指导临床治疗措施的制定和康复措施的实施。

### 3.2 MMN 和 P300 的潜伏期和波幅组水平的比较

在所有健康受试者中,三组刺激范式均诱发得到 MMN 和 P300。MMN 和 P300 潜伏期统计结果显示 TS 组、OS 组和 RS 组依次延长,但 OS 组和 RS 组之间无显著性差异;MMN 波幅统计结果显示 TS 组、OS 组和 RS 组依次降低,而 OS 组和 RS 组之间仍无显著性差异。既往研究显示 P300 的潜伏期的长短和任务难易程度是呈正相关的<sup>[10]</sup>。MMN 尽管是一种自动的脑加工成分,但有研究显示随着偏差刺激的减小,MMN 潜伏期延长,波幅降低,显示了一定的任务相关的特性。因此,通过三组之间 MMN 波幅和潜伏期和 P300 潜伏期的比较得出,TS 组任务难度低于 OS 组和 RS 组,而 OS 组和 RS 组任务难度相似。本研究三组范式所得 P300 波幅未见显著性差异,这和 Li 等<sup>[12]</sup>被动范式下的研究是不一致的。SON 在日常生活中重复次数最多,在鸡尾酒会的嘈杂声中非随意注意下可识别自己的名字,麻醉苏醒过程中对 SON 的反应先于疼痛刺激<sup>[13]</sup>,在睡眠状态下仍可观察到同清醒状态下相似的 P300 反应<sup>[14]</sup>,甚至在部分 VS/UWS 患者中仍可观察到 P300 成分<sup>[8]</sup>,

可见 SON 较其他刺激对受试者来说具有特殊的警觉性。本研究选取具有明显突出意义的 SON 作为靶刺激,靶刺激出现概率相同且均为需要集中注意力的主动实验范式,故本研究未观察到三组刺激范式之间 P300 波幅的差异。

### 3.3 MMN 和 P300 波幅和潜伏期脑区水平的比较

本研究采用主动计数的实验范式,统计分析得出 MMN 的波幅最大点位于额中央区,P300 的波幅最大点位于顶中央区,这与前人的研究结果是一致的<sup>[6,15]</sup>。既往研究认为,MMN 反应的是输入信息与由重复刺激形成的记忆轨迹比较后大脑自动加工信息的过程<sup>[16]</sup>,是一种注意前感知成分,发生源位于初级听觉皮质和前额叶;而 P300 的诱发一般需要注意、决策、工作记忆及情感等高级认知能力参与,与顶叶相关神经元活动有关。此外,fMRI 和 PET 的研究也肯定了额顶网络在注意及工作记忆中的关键作用<sup>[17]</sup>。OS 组和 RS 组 FZ、CZ 和 PZ 三个位点 MMN 潜伏期比较未发现显著性差异,这与前人研究结果是一致的<sup>[12]</sup>。但是本研究在 TS 组却意外发现 PZ 较 FZ 和 CZ 位点潜伏期延长,既往研究认为 MMN 的波幅是不受注意资源的影响的,但是在注意条件下却可以诱发产生 N2b<sup>[18]</sup>,其潜伏期较 MMN 延迟,发生源较 MMN 偏后,故本研究得到的 MMN 很可能是 MMN 和 N2b 的复合波。而 OS 组和 RS 组未发现此现象,可能是由于 TS 组两刺激之间差异性更大,这也间接印证了三组实验范式中,TS 组偏差刺激更加突显,更容易辨别。三个位点 P300 潜伏期的比较发现显著性差异,即 PZ>CZ>FZ,与 Li 等<sup>[12]</sup>的研究相矛盾,因为顶中央作为 P300 起源之一,各位点潜伏期比较结果本应该是相反的。查阅既往文献,Bennington 等<sup>[19]</sup>研究和本研究结果相似,作者将这种现象解释为足够凸显的刺激类似一个新异刺激,在前额部诱发产生 P3a,所以 FZ 位点观察到的 P300 可能是 P3a 和 P3b 的复合波,然而 P3a 作为一个注意朝向反应的注意前感知成分,其潜伏期早于 P3b,因此致使 FZ 位点 P300 复合波的潜伏期提前,这与 Wronka 等<sup>[20]</sup>的研究结果一致。

### 3.4 本研究的局限

本研究通过分析 15 位健康受试者三组范式诱

(下转第 666 页)