·循证医学·

脑干听觉诱发电位对重型颅脑损伤患者预后评估的meta分析*

熊 婧[1] 冯 珍[1,2]

国内流行病学调查显示,颅脑损伤(traumatic brain injury, TBI)发生率为0.03%,其中中重度颅脑损伤患者占总数的26%,其死亡比例高达0.05%[1]。而重型TBI患者多伴随意识障碍,大多数在长期治疗后转变为持续性植物状态甚至死亡,对患者家庭和社会产生巨大的精神和经济负担[2]。因此,选择一种合适的、有效的检测手段在早期对TBI患者预后进行评估,从而为临床治疗手段的选择和调整提供依据至关重要。

目前,临床上对颅脑损伤患者的预后评估方法有脑电图(electroencephalogram, EEG)[3]、CT检查[4]、格拉斯哥昏迷量表(Glasgow coma scale, GCS)[5]等。其中GCS在临床上应用广泛,但是有研究显示GCS对远期预后的准确性不高,且与EEG一样,其检测结果可能受镇静剂等药物的影响[6]。近几年随着神经电生理的发展,诱发电位在临床上对TBI预后检测的应用受到关注和重视[7]。其中脑干听觉诱发电位(brain-stem auditory evoked potentials,BAEP)是由声音刺激引起的神经电活动传导至中枢神经系统,并在特定的部位记录到的神经电信号。本次meta分析即针对BAEP对TBI患者预后评估的研究文献进行分析,综合评价BAEP对重型颅脑损伤患者预后评估的临床应用价值。

1 资料与方法

1.1 文献来源

①数据库:中国学术期刊全文数据库、万方数据库、MEDLINE、EMBASE、Cochrane libraries作为文献检索数据库;②检索期限:2017年6月前国内外公开发表的文献;③检索方式:以"关键词、主题词"途径,搜索词包括"重型颅脑损伤"、"闭合脑损伤"、"诱发电位"、"脑干听觉诱发电位"、"预后"、"格拉斯哥昏迷评分"、"traumatic brain injury"、"closed head injury"、"prognosis"、"brain stem auditory evoked potential"、"BAEP"、"GCS"、"Glasgow Coma Scale"。对相同对象开展的重复研究、会议文章以及未经同行评议杂志上的文献均被排除。

1.2 方法

1.2.1 纳入标准:①文章标明研究对象为重型颅脑损伤患者或GCS≤8分;②对脑干诱发电位检测结果进行了分级评价;③数据完善,能制作2*2表格的;④结局指标采用格拉斯哥预后评分;⑤资料收集方法科学,资料分析方法正确。

1.2.2 排除标准:①会议文章、病例报道、综述及meta分析类的文章,及未经同行评议杂志上的文献;②对相同对象开展的重复研究,具体数据描述不清及无法利用的文献。

1.2.3 文献筛选和质量评价:由2位独立评价者分别按照纳入排除标准进行文献筛选、信息提取、质量评价,纳入的研究使用队列研究的文献质量评价量表(Newcastle- ottawa scale, NOS)评价标准。评价项目包括研究对象选择、组间可比性、结果测量,文献提取资料为:①一般信息:文献题目、作者姓名、期刊名、发表年限;②试验的基本情况:每个纳入的文献的研究类型;③进行BEAP检测的时间点,如多次检测取第一次的时间点;④结局指标:格拉斯加预后评分(Glasgow outcome scale, GOS)(4—5分)预后良好,GOS(1—3分)预后不良。

1.3 统计学分析

将每个入选meta分析的研究建立2×2表格,填入真阳性(true positive,TP)、假阳性(false positive,FP)、假阴性(false negative,FN)和真阴性(true negative,TN)。数值通过2×2表格计算灵敏度(sensitivity)、特异度(specificity)、阳性预测值(positive predictive value,PPV)、阴性预测值(negative predictive value,NPV)、阳性似然比(positive likelihood ratio, LR+)、阴性似然比(negative likelihood ratio, LR-)、比值比(odds ratio)和95%可信区间,并进行各研究之间的异质性分析,数据由Review Manager 5.1软件进行统计分析。

2 结果

2.1 文献检索

初步筛选出45篇文献,复筛后剩余7篇纳入meta分析,表1对最终纳入的研究进行了汇总,其中6篇为前瞻性研究,1篇为回溯性研究。

2.2 BAEP对重型TBI预后的预测

将表1各项研究分级的Ⅰ、Ⅱ级,以及出现轻度异常波

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2022.02.016

*基金项目:国家自然科学基金(81860409,82160437);江西省科技厅重点项目(20202BBG72002)

1 南昌大学第一附属医院,康复医学科,江西,南昌,330006;2 通讯作者

第一作者简介:熊婧,女,硕士研究生;收稿日期:2018-01-02

表1　入选meta分析的研究汇总表

文献	例数	研究类型	参照组人群参数	入选标准	首次BAEP时间	BAEP等级划分	预后评估时间	预后良好标准（GOS）	预后不良标准（GOS）
张士刚2006[10]	85	前瞻性研究	未描述	重型TBI	入院早期（72h)	异常判定标准: ①Ⅲ、Ⅳ波任一波缺如或潜伏期延长大于($\bar{x}\pm s$);②波幅比Ⅴ/Ⅰ<1;③峰间期(Ⅲ-Ⅴ)/(Ⅰ-Ⅲ)>1;④Ⅲ、Ⅴ波任一波波幅双侧相差 1 倍或以上;⑤任一侧各波波形离散分化差	6m	4—5	1—3
张建宏2002[11]	30	回顾性研究	男性15例,女性7例,年龄21—48岁,平均年龄30.8岁	重型TBI	未描述	Ⅰ级:正常波形及潜伏期; Ⅱ级:轻度异常(Ⅰ—Ⅴ波清晰可辨,但潜伏期延长/或波幅下降); Ⅲ级:中度异常(仅Ⅰ波潜伏期和波幅正常,余各波波形分化不良或失); Ⅳ级为重度异常(各波均缺失或仅存Ⅰ波)	6m	4—5	1—3
周月玲2014[8]	93	前瞻性研究	未描述	GCS≤8	2—20周	Ⅰ级:各波均正常; Ⅱ级:Ⅰ波、Ⅲ波或单侧Ⅴ波的 PL异常 Ⅰ波与Ⅲ 波之间或单侧Ⅲ波与Ⅴ 波之间的 IPL异常Ⅰ波与Ⅴ波波幅的比值出现异常; Ⅲ级:若双侧 Ⅴ波的波峰潜伏期出现异常、双侧 Ⅲ波与Ⅴ波间的峰间潜伏期出现异常或者单、双侧的Ⅴ波消失。	6m	4—5	1—3
徐培坤2011[12]	33	前瞻性研究	55例正常人	GCS≤8	入院早期（72h)	Greenberg标准: Ⅰ级:各波PL与IPL均正常; Ⅱ级:为ⅢⅤ波PL延长,波Ⅴ/Ⅰ< 0.5各波分化好; Ⅲ级为波形异常,波Ⅴ难认或消失; Ⅳ级:波形缺失仅有I波或各波均消失。	34d	4—5	1—3
NATALON I 1988[13]	35	前瞻性研究	正常儿童	GCS≤6	入院早期（72h)	Ⅰ级:波Ⅰ—Ⅲ=2.10±0.15ms;Ⅲ—Ⅴ =1.90 ± 0.20ms; Ⅰ —Ⅴ =4.05 ± 0.20ms; Ⅱ级:波Ⅰ—Ⅴ潜伏期延长(>4.25,<4.321); Ⅲ级:波Ⅰ—Ⅴ潜伏期延长(>4.32,<4.40),Ⅴ/Ⅰ≥1; Ⅳ级:波Ⅰ—Ⅴ潜伏期延长(> 4.40);波幅比Ⅴ/Ⅰ<1; Ⅴ级:所有波异常或只有波I存在。	未描述	4—5	1—3
CANT 1986[9]	30	前瞻性研究	20例正常人	重型TBI	0—4d	异常评判标准: ①波Ⅰ—Ⅴ峰间期延长,波Ⅴ分化不良; ②波Ⅴ缺如或消失。	未描述	4—5	1—3
Anderson 1984[14]	39	前瞻性研究	正常人	GCS≤7	0—20d	Ⅰ级:正常波形; Ⅱ级:波I—Ⅴ峰间期延长; Ⅲ级:观察到异常波形,伴或不伴峰间期延长; Ⅳ级:只观察到正常的Ⅰ波。	5.2m	4—5	1—3

注：GOS:格拉斯加预后评分

形的分组定为表现良好(例如,周月玲等[8]研究中BAEP表现良好定义为Ⅰ、Ⅱ级;CANT等[9]研究中BAEP表现良好定义为波Ⅰ—Ⅴ峰间期延长,波Ⅴ分化不良),表现通过meta分析得出,BAEP预测预后的灵敏度为0.70(95% CI,0.63—0.77)、特异度0.89(95% CI,0.84—0.93)、阳性似然比6.11(95% CI,5.64—6.62),BAEP对预后的评估作用特异度略高于灵敏度。

2.3 异质性检验

BAEP分级对预后良好异质性检验显示(图1),预后良好和预后不良之间差异有显著性意义(χ^2=14.000,$P<0.05$,I^2=57%),各研究组之间存在异质性,采用随机效应模型对效应指标值进行合并统计分析。BAEP分级对预后不良异质性检验显示(图2),两组之间差异没有显著性意义(χ^2=2.90,$P>0.05$,I^2=0%) 。

3 讨论

随着急救医学、重症医学和重症护理技术的提高,TBI患者的生存率得到了大幅度提高,然而伴随而来患者病残率也逐年上升。一项针对国内东部地区TBI患者预后的研究显示,22.7%TBI患者会伴随终身中重度病残或长期处于昏迷状态,其中最终恢复意识的患者占极少数[15]。因此,选择一种合适的检测手段早期对TBI患者的预后进行评估,为临床治疗方案的选择提供依据意义重大。

诱发电位包括体感诱发电位、视觉诱发电位、脑干听觉诱发电位和事件相关电位[16]等,其结果几乎均不受外界所干扰。体感诱发电位(somatosensory evoked potential,SEP)反映皮质及皮质下中枢感觉传导通路功能情况,目前普遍公认N20波形的存在,在判断脑功能情况方面特异性高[17],有研究显示,SEP预测TBI良好预后的灵敏度为0.69(95% CI,0.63—0.74),特异度0.73 (95% CI,0.68—0.78),阳性似然比2.71(95% CI,1.77—4.15)[18]。重型TBI意识障碍的发生与脑干损伤关系密切,有学者指出在对脑干损伤急性病变时N20对预后预测存在差异性。而BAEP的不同波形能提示脑干损伤部位,对疾病定位诊断有参考价值,且大量镇静药物对BAEP的影响甚微,稳定性较好,在反映听觉传导通路及判断脑干不同水平的功能状态方面作用突出[19]。本次meta分析显示,BAEP对TBI预后灵敏度为0.70(95% CI,0.63—0.77),特异度0.89(95% CI,0.84—0.93),阳性似然比6.11(95% CI,5.64—6.62),结果表明BAEP检测结果对重型TBI患者有良好的预测作用。

同时,本次纳入的7项研究经分析发现,各组之间存在异质性,且BAEP对预后良好预测的异质性高于预后不良的,其差异有显著性意义。BAEP分级对预后良好异质性其产生原因可能有以下几点:①虽然有研究提出Hall分级标准对重型颅脑损伤的预后具有较好预测准确率和分辨度[20],但目前还没有公认的BAEP分级标准,因此纳入研究所采用的分级标准不尽相同。②由于原始数据记录不详,导致TBI患者具体损伤部位不明,因此未能对其进行亚组分析。③对预后结果进行GOS评分的时间不同,不排除部分患者的病情处于进展期或者后期出现好转。④文献表明,在损伤早期对患者进行BAEP评估能减少镇静药物对评估结果的影响,从而提高预后评估的准确性[21]。本次纳入研究中发现周月玲等[8]研究对异质性影响较大,分析其原因可能是该研究中BAEP评估平均时间较其他研究较推后。其次该文献中纳入的5例观察期死亡患者,没有说明其死亡原因,可能是因为颅脑损伤造成的并发症导致的,这对评估TBI患者的病情和预后的关系也会产生一定的影响。

本次meta分析显示BAEP对重型颅脑创伤患者预后有良好的预测作用,同时,也发现纳入文献中由于各研究者选择了不同的BAEP分级标准,从而导致了结果产生部分异质性。未来建议在同一分级标准下进一步研究BAEP对颅脑损伤预后评估灵敏度和特异度。

图1 BAEP分级与预后良好关系的meta森林分析图

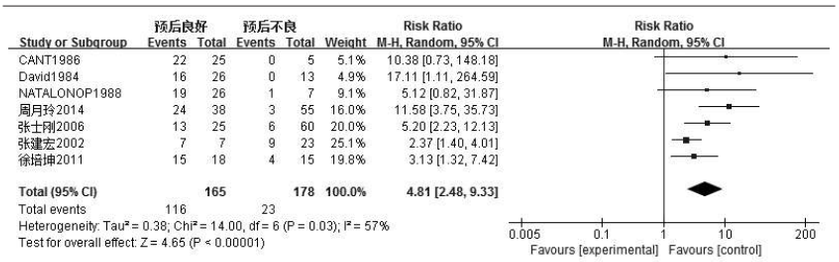
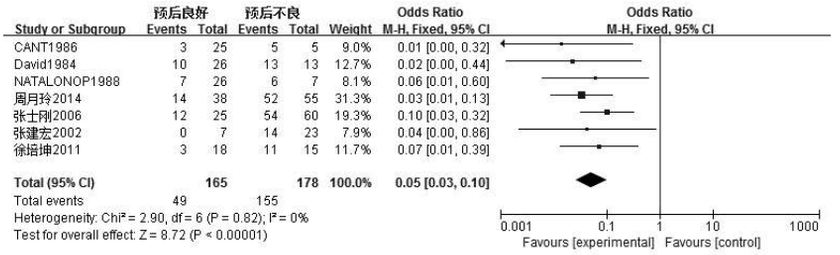


图2 BAEP分级与预后不良关系的meta森林分析图



参考文献

[1] 李琦, 徐旭, 杨海峰, 等. 影响重度颅脑损伤昏迷患者清醒的

多因素分析[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2016,19(13):66—68.

[2] Yuan Q, Liu H, Wu X, et al. Characteristics of acute treatment costs of traumatic brain injury in Eastern China-- a multi-centre prospective observational study[J]. Injury-international Journal of the Care of the Injured, 2012,43(12):2094.

[3] Ianof JN, Anghinah R. Traumatic brain injury: An EEG point of view[J]. Dement Neuropsychol, 2017,11(1):3—5.

[4] Anandalwar SP, Mau CY, Gordhan CG, et al. Eliminating unnecessary routine head CT scanning in neurologically intact mild traumatic brain injury patients: implementation and evaluation of a new protocol[J]. Journal of Neurosurgery, 2016,125(3):1.

[5] Emami P, Czorlich P, Fritzsche FS, et al. Impact of Glasgow Coma Scale score and pupil parameters on mortality rate and outcome in pediatric and adult severe traumatic brain injury: a retrospective, multicenter cohort study[J]. Journal of Neurosurgery, 2017,126(3):760.

[6] Salottolo K, Carrick M, Stewart LA, et al. The epidemiology, prognosis, and trends of severe traumatic brain injury with presenting Glasgow Coma Scale of 3[J]. Journal of Critical Care, 2017,38:197—201.

[7] Ciuffreda KJ, Yadav NK, Ludlam DP. Binasal Occlusion (BNO), Visual Motion Sensitivity (VMS), and the Visually-Evoked Potential (VEP) in mild Traumatic Brain Injury and Traumatic Brain Injury (mTBI/TBI)[J]. Brain Sciences, 2017, 7(8).

[8] 周月玲, 谢成金, 王向宇. 脑干听觉诱发电位分级对脑创伤长期意识障碍患者预后评估的价值[J]. 海南医学, 2014,25(01): 29—31.

[9] Cant BR, Hume AL, Judson JA, et al. The assessment of severe head injury by short-latency somatosensory and brainstem auditory evoked potentials[J]. Electroencephalography and Clinical Neurophysiology/Evoked Potentials Section, 1986,65(3):188—195.

[10] 张士刚, 王继跃, 郝华, 等. 脑干听觉及体感诱发电位对重型颅脑创伤患者预后的判断[J]. 中华神经外科杂志, 2006,22 (01):35.

[11] 张建宏, 范建中, 邓爱文. 脑干听觉诱发电位对重型颅脑损伤植物状态评估的价值[J]. 中国康复理论与实践, 2002,8(1): 41—43.

[12] 徐培坤, 吕红娟, 肖瑾. 脑干听觉诱发电位及体感诱发电位在重型颅脑损伤患者预后评估中的作用[J]. 临床神经外科杂志, 2011,8(2):65—67.

[13] Nataloni S, Gentili M, Pagni R, et al. Prognostic value of brainstem auditory evoked potentials in pediatric patients with traumatic coma[J]. Resuscitation, 1988,16(2):127—131.

[14] Anderson DC, Bundlie S, Rockswold GL. Multimodality evoked potentials in closed head trauma[J]. Archives of neurology, 1984,41(4):369—374.

[15] Wu X, Hu J, Zhuo L, et al. Epidemiology of traumatic brain injury in eastern China, 2004: a prospective large case study[J]. Journal of Trauma, 2008,64(5):1313-—1319.

[16] Nandrajog P, Idris Z, Azlen WN, et al. The use of event-related potential (P300) and neuropsychological testing to evaluate cognitive impairment in mild traumatic brain injury patients[J]. Asian Journal of Neurosurgery, 2017,12(3): 447.

[17] Yamamoto T, Watanabe M, Obuchi T, et al. Spinal cord stimulation for vegetative state and minimally conscious state: changes in consciousness level and motor function[J]. Acta Neurochir Suppl, 2017,124:37—42.

[18] 孙一睿,胡锦,高亮,等. 体感诱发电位对重型颅脑创伤患者预后预测作用的meta分析[J]. 国际神经病学神经外科学杂志, 2013,40(2):131—135.

[19] Sullivan EG, Guernon A, Blabas B, et al. Familiar auditory sensory training in chronic traumatic brain injury: a case study[J]. Disabil Rehabil, 2017: DOI：10.1080/09638288.2016.1277403.

[20] 孙志宏, 张明宇. 脑干听觉诱发电位Hall与Cant分级标准对重型颅脑损伤病情评估价值的比较[J]. 中国医学工程, 2009, 17(4):250—252.

[21] Balogh A, Wedekind C, Klug N. Does wave VI of BAEP pertain to the prognosis of coma?[J]. Neurophysiologie Clinique/Clinical Neurophysiology, 2001,31(6):406—411.