

. 综 述 .

事件相关电位评估重复性亚脑震荡后认知损害的研究进展

张浩然 周 阳 王铄辰 宋 健

【摘要】重复性亚脑震荡是指头部受到反复的轻微撞击产生的脑损伤。虽然单次轻微撞击不足以引发明确的脑震荡症状,但是多次轻微撞击就会对大脑造成损伤。重复性亚脑震荡与长期神经功能改变和累积性脑损伤密切相关,可能增加神经退行性疾病的风险,从而导致认知功能的改变,使晚年的生活质量下降。事件相关电位技术可以客观地、准确地评估脑功能在重复性亚脑震荡暴露下的变化。本综述对近年来重复性亚脑震荡相关的事件相关电位研究进行回顾总结,为理解重复性亚脑震荡暴露损伤的神经机制提供参考。

【关键词】重复性亚脑震荡;认知损害;事件相关电位

【文章编号】1009-153X(2024)12-0742-05 【文献标志码】A 【中国图书资料分类号】R 651.1*5

Advances in the evaluation of cognitive impairment after repeated subconcussion using event-related potentials

ZHANG Hao-ran^{1, 2}, ZHOU Yang^{2, 3}, WANG Shuo-chen², SONG Jian². 1. School of Medicine, Wuhan University of Science and Technology, Wuhan 430081, China; 2. Department of Neurosurgery, General Hospital of Central Theater Command, PLA, Wuhan 430070, China; 3. Hubei University of Medicine, Shiyan 442000, China

【Abstract】Repetitive subconcussive concussion refers to brain injury resulting from repeated minor head impacts. Although a single minor impact is insufficient to induce definite concussion symptoms, multiple minor impacts can cause damage to the brain. Repetitive subconcussive concussion is closely associated with long-term neurofunctional alterations and cumulative brain injuries, potentially increasing the risk of neurodegenerative diseases, thereby resulting in changes in cognitive function and a decline in the quality of life in later years. Event-related potential technology can objectively and precisely evaluate the changes in brain function under repetitive subconcussive concussion exposure. This review summarizes the event-related potential studies related to repetitive subconcussive concussion in recent years, providing a reference for understanding the neural mechanisms of repetitive subconcussive concussion exposure-induced damage.

【Key words】Repetitive subconcussion; Cognitive impairment; Event-related potential

与脑震荡相比,重复性亚脑震荡对大脑的损伤较为隐匿,反复多次的亚脑震荡可能会引发长期的神经功能改变或累积性脑损伤。事件相关电位(event-related potential, ERP)技术可以无创地检测不同范式诱发的认知功能相关成分^[1]。本文对近年来重复性亚脑震荡相关的事件相关电位研究进行回顾总结,为理解重复性亚脑震荡暴露损伤的神经机制提供参考。

1 重复性亚脑震荡

亚脑震荡是指未达到临床诊断脑震荡标准的轻

微脑部冲击或振动,与脑震荡不同之处在于通常不伴随急性症状(如意识丧失、头痛或记忆障碍)。在经历过亚脑震荡后,可能无法感觉头部及脑部有明显症状,甚至不觉得自身已经经历了亚脑震荡的头部创伤。尽管单次亚脑震荡对大脑的直接影响较轻,但反复发生的亚脑震荡可能具有累积效应,从而对脑组织造成显著损害。研究表明,重复性亚脑震荡可能导致轴突损伤、大脑灰质和白质体积进行性萎缩,并引起一些病理性蛋白质异常沉积(例如过度磷酸化 tau 蛋白和β淀粉样蛋白)^[2-4]。这些病理特征与神经退行性疾病,如慢性创伤性脑病和阿尔茨海默病等密切相关^[5-7],导致晚年的生存质量的降低。此外,反复出现的亚脑震荡可影响认知功能,包括记忆力、注意力、执行功能以及情绪和运动控制^[4, 7-11]。重复性亚脑震荡主要发生在高风险场景,如拳击、橄榄球和足球等竞技体育运动,以及军事活动中的爆炸和跳伞等环境^[2, 4, 7, 11-13]。然而,由于其症状相对轻

doi:10.13798/j.issn.1009-153X.2024.12.009

作者单位:430081 武汉,武汉科技大学医学院(张浩然);430070 武汉,中国人民解放军中部战区总医院神经外科(张浩然、周 阳、王铄辰、宋 健);442000 湖北十堰,湖北医药学院(周 阳)

通信作者:宋 健,Email:songjian0505@smu.edu.cn

微且不易察觉,目前缺乏有效检测手段来识别和评估其长期影响,因此很容易被忽视。

2 ERP

ERP 是通过脑电图 (electroencephalography, EEG) 技术记录的、与特定事件或刺激时间锁定的电位波形。作为一项重要的神经电生理测量指标,ERP 在神经科学、心理学和临床医学等领域都得到了广泛应用。其显著优势在于能够以高时间分辨率捕捉大脑在认知和感知过程中瞬时的动态变化。ERP 基于大脑对外部或内部事件产生时间锁定的电生理响应,并表现为刺激后脑电波形中的特定成分。这些成分通过多次信号平均叠加,从背景噪声中提取与事件相关的神经信号^[14,15]。ERP 涵盖了多个具有不同功能的组成部分,这些组成部分反映了大脑在信息处理的各个阶段或机制上的差异。研究通常重点分析成分的潜伏期和振幅,以揭示神经活动的时间和强度特性,并深入理解认知过程和脑功能的生理基础^[16]。认知功能是指人类获取、处理、存储和运用信息的心理过程,涵盖了一系列与大脑活动相关核心能力,在个体感知、理解和适应环境方面起到关键作用,其主要包括注意力、执行控制能力和高级语言处理等多个认知能力。这些功能相互独立且具有特定作用,在实现复杂认知活动时表现出高度协同性。认知功能损害通常源自多种因素共同作用,包括大脑皮层结构破坏、神经递质系统异常以及炎症反应等^[4]。此外,各种认知功能之间紧密联系决定某一功能受损可能通过神经网络交互影响其他功能^[17,18]。例如,注意力的减退可能会以间接方式影

响到记忆编码的效率。EEG 采集及分析的流程:分别招募重复性亚脑震荡暴露人群及健康对照组作为被试,进行相关范式的脑电采集,然后根据相应的参数对脑电进行预处理,计算出相应的 ERP 成分的振幅幅及潜伏期,再进行两组比较(图 1)。本文重点介绍不同范式诱发出来 ERP 成分的相关意义及其在重复性亚脑震荡评估中的作用。

2.1 注意功能 注意功能的过程涉及外部和内部因素,其中内部因素与任务需求和认知目标密切相关,反映了目标导向的注意信号来源。外部因素也受到自下而上注意调节的影响,与刺激的物理特征相关如视觉、听觉、触觉等刺激。根据注意选择的不同,注意功能可以划分为持续性、分配性和选择性三种类型。选择性注意指的是个体在众多刺激中优先处理与当前目标相关的信息,同时忽略无关的干扰刺激。分配性注意则强调个体在多任务之间对认知资源的合理分配。持续性注意则是指长时间专注于某一特定任务或目标的能力。研究注意相关 ERP 可以更好地了解不同时间点上对于注意力分配和加工过程的重视程度^[19]。在视觉注意 ERP 范式中,注意网络测试 (Attention Network Test, ANT) 范式较为常用且已发展成以 ANT 为基础的修改版范式,如偏侧化 ANT 范式和儿童版 ANT 范式^[20]。Chen 等^[4]使用 ANT 范式研究重复性亚脑震荡跳伞员注意网络检测时发现 cue-N1 振幅降低现象(图 2)。N1 是早期出现并具有负向波形特征的 ERP 成分,在刺激呈现后约 100 ms 达到最大值,是与注意网络密切相关的早期重要成分,而且可被听觉、视觉等刺激诱发,反映了大脑对信息输入处理及分配能力^[21]。Chen 等^[4]研究

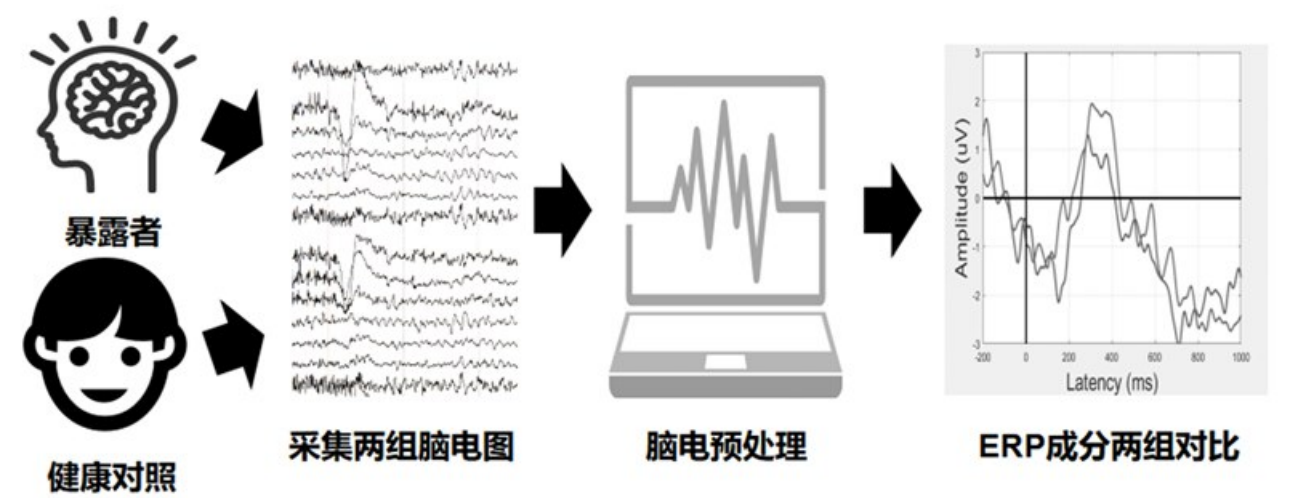


图 1 事件相关电位的脑电信号采集流程图

Figure 1 Flowchart of the electroencephalogram (EEG) signal acquisition for the analysis of event-related potentials

结果表明重复性亚脑震荡暴露会导致伞降员无法有效利用提示线索并维持传入信息警报状态,从而揭示了该损害对跳伞员警戒网络造成影响。此外,在听觉系统中,也存在着重复性亚脑震荡引起的注意功能损害情况。Fickling 等^[22]针对经历多次头部撞击的赛季后冰球运动员进行听觉序列刺激实验,结果发现,14 岁以下男子球员出现听觉 N1 波幅降低及潜伏期延长。这表明重复性亚脑震荡暴露会导致年龄较小的冰球运动员早期听觉注意功能下降。

2.2 执行控制功能 执行控制功能是指个体在实现目标导向行为过程中对认知进行控制、调节和管理的一种高级心理能力。执行功能是高级认知功能的核心,包含冲突监测、工作记忆、注意控制、任务切换和抑制控制等多个方面,是人类高阶认知的核心能力,广泛涉及日常生活、学习和社会交往。冲突监测功能是执行任务的重要组成部分,指个体在认知过程中识别和处理相互竞争或不一致信息的能力。这种不一致通常表现为多个认知过程或反应倾向之间的竞争。通过冲突监测,个体能够识别冲突并激活

相应的认知控制机制,从而有效解决冲突,确保目标导向行为的顺利完成。冲突可以分为刺激冲突和反应冲突两类。刺激冲突源自刺激属性的一致,例如在 Stroop 任务中,单词“红色”以蓝色呈现时,其字义与颜色属性产生冲突。反应冲突则发生在反应选择阶段,通常由不同刺激或情境引发的反应竞争引起,例如在 Flanker 任务中,目标刺激和干扰刺激可能导致不同的反应。冲突监控功能的神经标志包括 N2 和 N450 成分(图 3)。N2 是在刺激后 200 ms 左右出现的负向成分^[23],主要出现在额中区电极位置,涉及前扣带回,前额叶皮层,顶叶皮层的激活,N2 揭示了大脑对于冲突信息的感知程度在高冲突条件下,N2 的振幅更高,提示前扣带回对错误倾向或不匹配信息的快速处理。N450 是在刺激后 400~500 ms 出现在额部电极,主要与背外侧前额叶皮层和前扣带

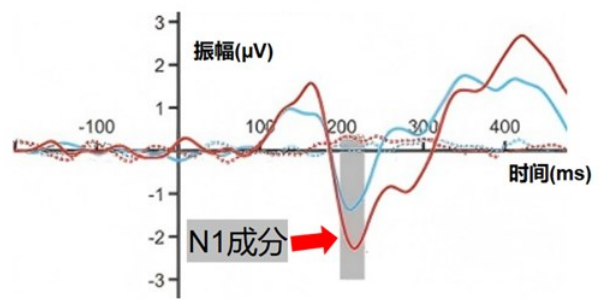


图2 ANT范式诱发的N1成分
引自参考文献[4]

Figure 2 The N1 component evoked by the ANT paradigm
Cited from reference [4]

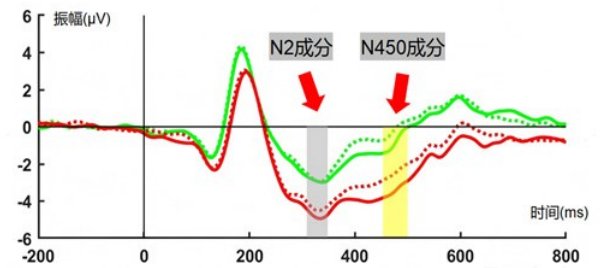


图3 Stroop范式诱发的N2成分及N450成分
引自参考文献[7]

Figure 3 The N2 and N450 Components evoked by the Stroop Paradigm
Cited from reference [7]

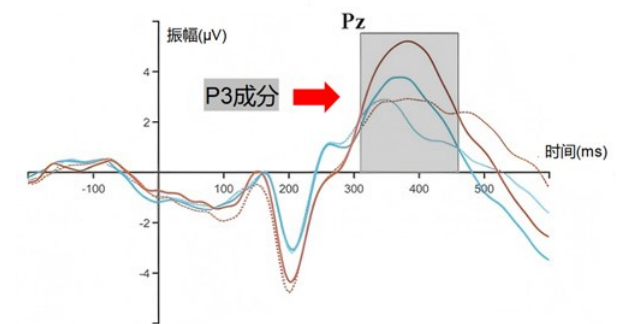


图4 刺激后 300 ms 后出现正向波幅的 P3 成分
引自参考文献[4]

Figure 4 The P3 component with a positive amplitude emerging 300 ms after the stimulus
Cited from reference [7]

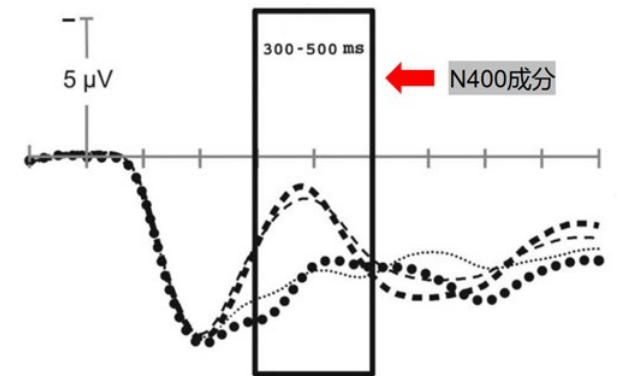


图5 刺激 300~500 ms 后出现的负向波幅语义相关 N400 成分
引自参考文献[30]

Figure 5 The negative amplitude semantic-related N400 component emerging 300~500 ms after the stimulus
Cited from reference [7]

回的活动相关。N450 成分主要在高冲突条件下显现,例如任务要求个体抑制自动化反应或解决不匹配信息的时候,通常在 Stroop 范式中诱发出来^[24]。对于重复性亚脑震荡冲突监控功能的研究中,Fu 等^[7]使用 Stroop 范式对经常进行伞降作业及跳台训练的伞降员研究发现,数千次间接性的头部撞击使 N2、N450 成分振幅增加。这提示重复性亚脑震荡导致大脑的冲突监控功能受损。执行控制功能相关的成分还有 P3 成分。P3 成分最开始是由 Sutton 等^[25]运用 Oddball 范式诱发出来,位置在顶叶及中央顶叶电极,属于事件相关电位的一个晚期成分(图 4)。P3 成分通常出现在刺激后约 300 ms^[7,26],涉及顶叶皮层、前额叶皮层、海马和内侧颞叶皮层。P3 的潜伏期反映了任务的认知复杂性,潜伏期越长,说明信息加工速度越慢,而 P3 的振幅的大小可以作为评估个体高级认知功能的指标。Chen 等^[4]对伞降员使用 ANT 范式研究发现,经历过成百上千次跳台及多次伞降训练对大脑的撞击后,伞降员 P3 成分的振幅下降。这提示重复性亚脑震荡的暴露使跳伞员执行控制功能受损。

2.3 语义处理功能 语义处理是指个体在理解和使用语言时,对单词、句子或其他信息进行意义提取、整合和推理的认知功能。与语义处理相关的 N400 潜伏期出现在刺激后 300~500 ms(图 5)。该成分可以被视觉、听觉等刺激诱发,其诱发区域位于大脑后部的顶叶和颞叶等区域,与语义加工和语境整合密切相关,尤其是在词汇或句子层面上进行意义建构时,涉及颞顶联合区、颞叶以及前额叶皮层^[27]。有学者对经历多次头部撞击的橄榄球运动员的研究表明,运动员在听觉范式下引发的 N400 成分显示出延迟和振幅降低,该范式要求运动员仔细听音序列且无需任何其他动作^[22,28]。这提示经历重复性亚脑震荡暴露的橄榄球运动员在语义理解启动方面存在延迟,并且声音刺激高级认知处理存在缺陷。Munce 等^[29]也发现,经历过重复性亚脑震荡暴露的混合武术运动员,在被动聆听词汇声音时,语义理解相关的 N400 成分波幅也出现了下降。这表明混合武术运动员在认知处理特别是语义处理方面存在损害,这样的损害可能导致交流和社交障碍。

总之,重复性亚脑震荡对大脑损伤的症状不明显且难以察觉,容易被忽视。然而,利用具有高时间分辨率优势的 ERP 技术可以有效地捕捉到大脑微小变化,从而客观准确地评估重复性亚脑震荡暴露对认知功能的影响。重复性亚脑震荡造成注意、执行

控制、语义处理功能受损。这些功能的受损,揭示了重复性亚脑震荡不仅影响了大脑早期信息处理能力,还可能导致高级认知功能的系统性损害。未来的研究可进一步整合 ERP 技术与其他神经影像学方法(如功能核磁共振、功能近红外光谱、神经振荡等技术),以深入理解重复性亚脑震荡损伤的神经生物学机制。此外,在进行 ERP 研究时还可以采用更多种类的范式,以探索其对情绪调节、记忆等其他认知功能的影响。

【利益冲突声明】:本文不存在任何利益冲突。
【作者贡献声明】:张浩然负责查阅文献、论文构思、撰写文章;周阳、王铄辰参与查阅文献、修改文章;宋健修改文章及最后定稿。

【参考文献】

[1] Olichney J, Xia J, Church KJ, *et al.* Predictive power of cognitive biomarkers in neurodegenerative disease drug development: utility of the p300 event-related potential [J]. *Neural Plast*, 2022; 2104880.

[2] Leiva-Salinas C, Singh A, Layfield E, *et al.* Early brain amyloid accumulation at PET in military instructors exposed to subconcussive blast injuries [J]. *Radiology*, 2023, 307(5): e221608.

[3] Manley G, Gardner AJ, Schneider KJ, *et al.* A systematic review of potential long-term effects of sport-related concussion [J]. *Br J Sport Med*, 2017, 51(12): 969-977.

[4] Chen A, Zhang Z, Cao C, *et al.* Altered attention network in paratroopers exposed to repetitive subconcussion: evidence based on behavioral and event-related potential results [J]. *J Neurotrauma*, 2021, 38(23): 3306-3314.

[5] Sancar F. Subconcussive football hits may leave a telltale signature of brain damage [J]. *JAMA*, 2019, 322(16): 1537-1538.

[6] VanItallie TB. Traumatic brain injury (TBI) in collision sports: possible mechanisms of transformation into chronic traumatic encephalopathy (CTE) [J]. *Metabolism*, 2019, 100S: 153943.

[7] Fu Z, Liu M, Wang S, *et al.* Impairment of inhibitory control due to repetitive subconcussions from indirect brain impacts: evidence from event-related potentials and resting-state EEG complexity in parachuters [J]. *Brain Res Bull*, 2024, 216: 111053.

[8] Montenegro PH, Alosco ML, Martin BM, *et al.* Cumulative head impact exposure predicts later-life depression, apathy, executive dysfunction, and cognitive impairment in former high school and college football players [J]. *J Neurotrauma*, 2017, 34(2): 328-

340.

[9] MCKEE AC, DANESHVAR DH, ALVAREZ VE, *et al.* The neuro-pathology of sport [J]. *Acta Neuropathol*, 2014, 127(1): 29–51.

[10] CHEN A, ZHANG Z, CAO C, *et al.* Altered attention network in paratroopers exposed to repetitive subconcussion: evidence based on behavioral and event-related potential results [J]. *J Neuro-trauma*, 2021, 38(23): 3306–3314.

[11] WU S, CHEN A, CAO C, *et al.* Repeated subconcussive exposure alters low-frequency neural oscillation in memory retrieval proces-sing [J]. *J Neurotrauma*, 2022, 39(5–6): 398–410.

[12] ERLANGER DM. Exposure to sub-concussive head injury in boxing and other sports [J]. *Brain Inj*, 2015, 29(2): 171–174.

[13] JOHNSON B, NEUBERGER T, GAY M, *et al.* Effects of subconcus-sive head trauma on the default mode network of the brain [J]. *J Neurotrauma*, 2014, 31(23): 1907–1913.

[14] PETERS A, HELMING H, BRUCHMANN M, *et al.* How and when social evaluative feedback is processed in the brain: a systematic review on ERP studies [J]. *Cortex*, 2024, 173: 187–207.

[15] GOSSELIN N, BOTTARI C, CHEN JK, *et al.* Evaluating the cogni-tive consequences of mild traumatic brain injury and concussion by using electrophysiology [J]. *Neurosurg Focus*, 2012, 33(6): E1–E7.

[16] NGUYEN DP, LIN SC. A frontal cortex event-related potential driven by the basal forebrain [J]. *Elife*, 2014, 3: e2148.

[17] BROGLIO SP, ECKNER JT, PAULSON HL, *et al.* Cognitive decline and aging: the role of concussive and subconcussive impacts [J]. *Exerc Sport Sci Rev*, 2012, 40(3): 138–144.

[18] DEL PJ, SPIELMAN L, YEW B, *et al.* Detecting and predicting cog-nitive decline in individuals with traumatic brain injury: a longitu-dinal telephone-based study [J]. *J Neurotrauma*, 2024, 41(15–16): 1937–1947.

[19] SARRIAS- ARRABAL E, IZQUIERDO- AYUSO G, VOZQUEZ- MARRUFO M. Attentional networks in neurodegenerative diseases: anatomical and functional evidence from the Attention Network Test [J]. *Neurologia (Engl Ed)*, 2023, 38(3): 206–217.

[20] FAN J, BYRNE J, WORDEN MS, *et al.* The relation of brain oscilla-tions to attentional networks [J]. *J Neurosci*, 2007, 27(23): 6197–

6206.

[21] LUNA FG, AGUIRRE MJ, MARTON- ARAVALO E, *et al.* Event-related potentials associated with attentional networks evidence changes in executive and arousal vigilance [J]. *Psychophysiology*, 2023, 60(8): e14272.

[22] FICKLING SD, SMITH AM, STUART MJ, *et al.* Subconcussive brain vital signs changes predict head- impact exposure in ice hockey players [J]. *Brain Commun*, 2021, 3(2): fcab19.

[23] NASH K, TRAN A, LEOTA J, *et al.* Economic threat heightens con-flict detection: sLORETA evidence [J]. *Soc Cogn Affect Neurosci*, 2020, 15(9): 981–990.

[24] LI Y, LIN Y, LI Q, *et al.* Temporal dynamics analysis reveals that concurrent working memory load eliminates the Stroop effect through disrupting stimulus-response mapping [Z]. *eLife Sciences Publications, Ltd*, 2024.

[25] SUTTON S, BRAREN M, ZUBIN J, *et al.* Evoked-potential corre-lates of stimulus uncertainty [J]. *Science*, 1965, 150(3700): 1187–1188.

[26] MENDES AJ, PACHECO-BARRIOS K, LEMA A, *et al.* Modulation of the cognitive event-related potential P3 by transcranial direct current stimulation: Systematic review and meta- analysis [J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2022, 132: 894–907.

[27] NOUR ES, BROTHERS T, WANG L, *et al.* A predictive coding model of the N400 [J]. *Cognition*, 2024, 246: 105755.

[28] FICKLING SD, POEL DN, DORMAN JC, *et al.* Subconcussive changes in youth football players: objective evidence using brain vital signs and instrumented accelerometers [J]. *Brain Commun*, 2022, 4(2): fcab286.

[29] MUNCE TA, FICKLING SD, NIJER SR, *et al.* Mixed martial arts athletes demonstrate different brain vital sign profiles compared to matched controls at baseline [J]. *Front Neurol*, 2024, 15: 1438368.

[30] CHEYETTE SJ, PLAUT DC. Modeling the N400 ERP component as transient semantic over-activation within a neural network model of word comprehension [J]. *Cognition*, 2017, 162: 153–166.

(2024-10-05 收稿, 2024-11-16 修回)