

论著·临床研究

学龄早期注意缺陷多动障碍儿童事件 相关电位和行为问题的相关性

浦旭姣 董选 沈惠娟 江凯华 陈琳 赵方乔 钱金强

(南通大学附属常州市儿童医院, 江苏 常州 213003)

[摘要] **目的** 采用事件相关电位(ERP)技术和Achenbach儿童行为量表(CBCL)研究学龄早期注意缺陷多动障碍(ADHD)儿童的认知特征,探讨ERP与儿童行为问题的相关性。**方法** 22例6~7岁ADHD患儿和年龄匹配的19例正常儿童纳入研究。ERP试验采用持续性操作测试(CPT-AX)任务,对Go和Nogo的N2、P3成分进行波幅和潜伏期的比较分析。CBCL量表由患儿家长填写,分析行为因子与ERP成分的相关性。**结果** ADHD组ERP遗漏数明显高于正常对照组(10 ± 8 vs 5 ± 4 , $P < 0.05$),而两组反应时间和虚报数比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。ADHD组ERP的Go-N2波幅明显低于正常对照组($-8 \pm 5 \mu V$ vs $-10 \pm 4 \mu V$, $P < 0.05$)。ADHD组多动、攻击问题检出率均为27%,违纪问题检出率为9%。攻击及违纪因子得分与ERP的Go-N2波幅呈负相关(分别 $r = -0.43$ 、 $r = -0.48$,均 $P < 0.05$),多动因子得分与Go-P3潜伏期呈正相关($r = 0.50$, $P < 0.05$)。**结论** 学龄早期ADHD儿童已出现注意执行功能受损趋势,但抑制功能缺陷尚不明显。学龄早期ADHD儿童多动、攻击及违纪问题与ERP相关。 **[中国当代儿科杂志, 2016, 18(7): 594-598]**

[关键词] 注意缺陷多动障碍;事件相关电位;行为问题;儿童

Correlation between event-related potential and behavioral problems in early school-age children with attention deficit hyperactivity disorder

PU Xu-Jiao, DONG Xuan, SHEN Hui-Juan, JIANG Kai-Hua, CHEN Lin, ZHAO Fang-Qiao, QIAN Jin-Qiang. Changzhou Children's Hospital, Nantong University, Changzhou, Jiangsu 213003, China (Qian J-Q, Email: puxiaopo@163.com)

Abstract: Objective To investigate the cognitive characteristics in early school-age children with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) using event-related potential (ERP) and Achenbach Child Behavior Checklist (CBCL), as well as the correlation between ERP and behavioral problems. **Methods** A total of 22 children aged 6-7 years with ADHD and 19 healthy children matched by age were enrolled. Continue Performance Test-AX (CPT-AX) was performed for ERP test. The amplitude and latency of N2 and P3 of Go and Nogo were compared. The CBCL was completed by the parents, and the correlation between behavioral factors and ERP was analyzed. **Results** The ADHD group had a significantly higher number of ERP omissions than the normal control group (10 ± 8 vs 5 ± 4 ; $P < 0.05$), while the reaction time and number of commission errors showed no significant differences between the two groups ($P > 0.05$). The ADHD group showed a significantly lower Go-N2 amplitude than the normal control group ($-8 \pm 5 \mu V$ vs $-10 \pm 4 \mu V$; $P < 0.05$). In the ADHD group, the detection rates of hyperactivity, attack, and discipline violation were 27%, 27% and 9% respectively. The scores on attack and discipline violation subscales were negatively correlated with the Go-N2 amplitude of ERP ($r = -0.43$ and -0.48 respectively; $P < 0.05$), while the score on hyperactivity subscale was positively correlated with the latency of Go-P3 ($r = 0.50$, $P < 0.05$). **Conclusions** The early school-age children with ADHD show the tendency to the impairment of attention/executive function, but the inhibition function defect has not been noted. In early school-age children with ADHD, the behavioral problems such as hyperactivity, attack, and discipline violation are associated with ERP. **[Chin J Contemp Pediatr, 2016, 18(7): 594-598]**

Key words: Attention deficit hyperactive disorder; Event-related potential; Behavioral problem; Child

[收稿日期] 2016-03-25; [接受日期] 2016-04-27

[基金项目] 江苏省科技专项(BL2014037)。

[作者简介] 浦旭姣,女,硕士研究生。

[通信作者] 钱金强,男,主任医师,教授。

注意缺陷多动障碍 (attention deficit hyperactivity disorder, ADHD) 是儿童期常见的神经心理问题之一, 患病率为 7.2%^[1], 伴有认知功能障碍及其他行为问题^[2-3]。目前对于 ADHD 研究多集中于 8 岁以上儿童及成人^[4-5]。Albrecht 等^[6]对 8~16 岁 ADHD 儿童分析认为其主要存在抑制反应控制缺陷, Woltering 等^[7]研究发现成人 ADHD 患者同样存在抑制反应不足, 且与 ADHD 症状相关。静进^[8]报道 ADHD 多于 7 岁前起病。事件相关电位 (ERP) 是研究大脑神经电生理的客观技术, 能很好地反映认知功能。Achenbach 儿童行为量表是评价 ADHD 儿童行为的常用方法。不同年龄 ADHD 儿童存在的行为问题有不同^[9]。本研究采用 ERP 持续性操作测试 (Continue Performance Test-AX, CPT-AX) 及儿童行为量表 (Child Behavior Checklist, CBCL) 对学龄早期 6~7 岁 ADHD 儿童进行注意认知缺陷特征、行为问题与 ERP 的相关性进行探讨。

1 资料与方法

1.1 研究对象

研究对象为 2014 年 1 月至 2015 年 10 月在南通大学附属常州市儿童医院专科门诊确诊的 ADHD 儿童 22 例, 年龄 6~7 岁, 平均年龄 7.5 ± 0.5 岁, 符合美国《精神障碍诊断与统计手册》第 4 版 (DSM-IV) ADHD 诊断标准^[10]。

严格按照年龄匹配原则, 随机抽取来源于常州市普通小学 19 名正常儿童作为正常对照组, 平均年龄 7.1 ± 0.4 岁, 无神经系统疾病, 无特殊学习困难, 无语音障碍等其他精神疾病。

以上两组儿童均为右利手, 筛查智商 ≥ 80 , 视力或纠正视力大于 0.1, 入组前两周均未服用过精神活性药物。本研究取得儿童及家长的知情同意, 并由家长签署知情同意书。本研究获得南通大学附属常州市儿童医院伦理委员会批准。

1.2 测评工具

(1) ERP 任务: 即 CPT-AX 任务—提示性 Go/Nogo 任务, 刺激内容为阿拉伯数字 0~9, 数字 1 作为提示 (cue), 1 后面出现的 9 为 Go 刺激, 1 后面出现的其他数字作为 Nogo 刺激, 非 1 后面

出现的其他数字 (0, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8) 作为分心刺激。刺激共包括 400 个数字, 其中 1~9 数字序列为 20%, 1-not-9 (1 后面出现的数字不是 9) 数字序列为 20%, not-1-9 (非 1 后出现数字 9) 数字序列为 20%, 其他数字等概率随机出现。要求受试者对“1”后随即出现的“9”按键, 其他数字均不要按键。刺激呈现 200 ms, 刺激间隔 1300 ms。刺激呈现在 CRT 显示器中央, 黑屏白图。使用美国 E-prime 软件控制刺激呈现, 并自动记录行为学结果。

(2) CBCL 量表: 由患儿家长填写此量表, 并由惠诚软件得出最后得分。

1.3 数据采集

采用加拿大 Stellate-32 导数字化无纸脑电图仪, 通过并口方式将刺激控制软件与数字化脑电图仪连接, 实现刺激信号与脑电信号的同步触发、同步记录。记录电极放置采用国际脑电图学会标准 10/20 系统法, 参考电极置于两侧耳垂 A1、A2、G 接地, 眼动监测电极分别位于左眼上、右眼下各 2 cm 处, 电阻小于 $5 \text{ K}\Omega$, 采样率为 500 Hz。受试者坐在暗光屏蔽室内, 眼睛距屏幕中央 80 cm, 水平视角 0.7 度, 垂直视角 1.4 度。检测前均常规播放指导语, 进行预试验, 待完全理解后开始正式试验。脑电离线分析采用德国 BESA 软件, 去除眼动伪迹及反应错误, 通过平均叠加技术从记录的脑电中提取出 ERP, 使用 A1A2 平均参考, 数据采集时间为刺激前 200 ms 至刺激呈现后 1500 ms, 刺激前 100 ms 为基线, 滤波带通 0.1~35 Hz。测量 FZ 导联 N2、P3 潜伏期和波幅, 潜伏期是从刺激开始至各波波峰出现的时间, 波幅是基线到波峰的垂直距离。

1.4 统计学分析

采用 SPSS 20.0 统计软件进行统计学处理与分析。计量资料符合正态分布的数据以均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 两组间均值的比较采用两独立样本 t 检验。虚报个数和违纪因子得分为非正态分布, 用中位数 (四分位间距) 表示 [P_{50} (P_{25} , P_{75})], 两组间比较采用 Mann-Whitney U 检验。对量表行为问题与 ERP 成分进行 Pearson 相关分析。 $P < 0.05$ 示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 ADHD组与正常对照组ERP行为学的比较

ADHD组遗漏错误数显著高于正常对照组 (10 ± 8 vs 5 ± 4 , $P < 0.05$) ; 而两组正确反应时间 (573 ± 96 ms vs 523 ± 86 ms) 及虚报错误数 [$2(0, 5)$ vs $2(0, 3)$] 差异无统计学意义 ($P > 0.05$) 。

2.2 ADHD组与正常对照组FZ导联N2及P3成分的比较

ADHD组Go-N2波幅低于正常对照组, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。Go-N2潜伏期、Nogo-N2及Go/Nogo-P3波幅潜伏期两组比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$) , 见图1、表1。

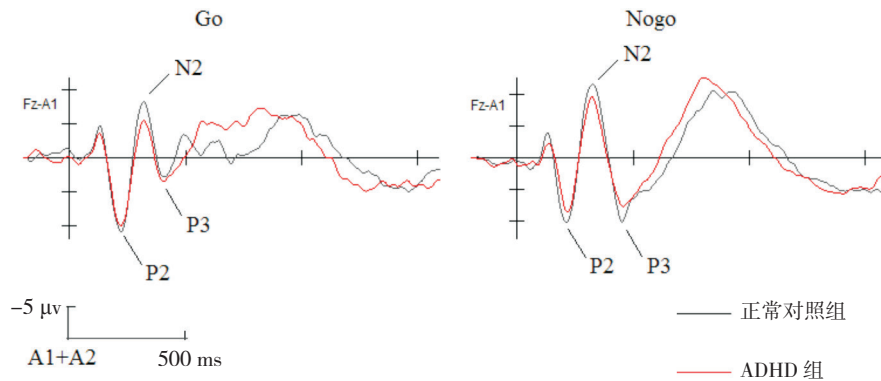


图1 Fz导联下, 两组分别在Go和Nogo条件下N2及P3成分的波形 ADHD组Go-N2波幅显著低于正常对照组, 其余成分差异不显著。

表1 两组FZ导联N2及P3成分的比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	Go-N2		Go-P3		Nogo-N2		Nogo-P3	
		波幅(μV)	潜伏期(ms)	波幅(μV)	潜伏期(ms)	波幅(μV)	潜伏期(ms)	波幅(μV)	潜伏期(ms)
正常对照组	19	-10 ± 4	320 ± 16	6 ± 5	423 ± 28	-14 ± 4	325 ± 21	13 ± 6	457 ± 37
ADHD组	22	-8 ± 5	324 ± 22	8 ± 7	450 ± 72	-11 ± 7	325 ± 28	13 ± 7	488 ± 75
t 值		2.12	0.64	1.32	1.54	1.99	0.02	0.17	1.71
P 值		0.04	0.53	0.19	0.13	0.06	0.99	0.86	0.10

2.3 ADHD儿童行为问题检出结果

22例ADHD儿童中, 多动问题检出6例(27%), 攻击问题检出6例(27%), 违纪问题检出2例(9%)。两组间比较, ADHD组多动、攻击、违纪3个因子得分均高于正常对照组, 见表2。

表2 两组多动、攻击、违纪因子得分的比较

组别	例数	多动 ($\bar{x} \pm s$)	攻击 ($\bar{x} \pm s$)	违纪 [$P_{50}(P_{25}, P_{75})$]
正常对照组	19	3.4 ± 2.7	4 ± 4	0.0(0.0, 2.0)
ADHD组	22	9.5 ± 3.7	15 ± 8	4.0(2.8, 6.0)
$t(Z)$ 值		5.93	5.55	(-4.60)
P 值		<0.001	<0.001	<0.001

2.4 ADHD组Fz导联N2、P3与CBCL量表的相关关系

攻击和违纪因子得分与Go-N2波幅呈负相关(分别 $r = -0.43$, $P = 0.04$; $r = -0.48$, $P = 0.02$) ; 多动因子得分与Go-P3潜伏期呈正相关($r = 0.50$, $P = 0.02$) ; 其余成分与多动、攻击、违纪因子得分无明显相关关系, 见表3。

表 3 行为问题与 N2、P3 成分的相关性 (r 值)

因子	Go-N2		Go-P3		Nogo-N2		Nogo-P3	
	波幅	潜伏期	波幅	潜伏期	波幅	潜伏期	波幅	潜伏期
多动	-0.03	0.38	-0.30	0.50 ^a	0.01	0.21	-0.32	0.36
攻击	-0.43 ^a	0.02	0.06	0.40	-0.30	0.06	0.21	0.36
违纪	-0.48 ^a	0.21	-0.35	0.11	-0.35	0.21	-0.06	0.21

注: a 表示两者存在相关性 ($P<0.05$)。

3 讨论

注意是心理活动对一定对象的指向和集中,持续注意是指在一段较长时间内对某一刺激保持较高的警觉。ERP 的持续性操作测试,即 CPT-AX 任务能够很好地评估被试的持续性注意能力 (Go 条件) 和行为抑制功能 (Nogo 条件)。Achenbach 儿童行为量表^[11]能够全面评估儿童各种行为问题,应用广泛。本研究中 CPT 行为学显示,ADHD 组较正常对照组表现差,主要表现为 Go 条件下遗漏个数显著增多,而正确反应时间和 Nogo 条件下的虚报个数两组差异无统计学意义。与大年龄儿童及成人 ADHD 儿童行为学不尽相同^[7,12],没有表现出明显高的虚报错误。一般认为遗漏错误与注意执行功能有关,虚报错误与抑制功能有关,这表明在本年龄段 ADHD 儿童并未像大年龄儿童表现为抑制功能的缺陷,而主要体现在注意力不能保持。

本研究中两组 ERP 比较发现,ADHD 组 Go-N2 波幅低于正常对照组,这与 Johnstone 等^[13]、Senderecka 等^[14]及国内万小姣等^[15]对 8 岁以上 ADHD 儿童的研究结果相符。在有关注意的 ERP 研究中,N2 成分被认为与刺激分类的激活过程相关^[16]。ADHD 组 N2 波幅较低,可能代表其存在显著的刺激分类缺陷,而这一缺陷对后期与靶相关的信息处理过程造成影响,导致 ADHD 组对靶刺激进行内在匹配加工时注意资源过于分散,不能很好地完成对有效刺激的注意执行。本研究中,6~7 岁 ADHD 儿童已经表现出与大年龄儿童相同的 ERP 特征,说明 6~7 岁 ADHD 儿童注意缺陷表现明显,是注意障碍的可靠预测指标。

此外,本研究中 ADHD 组 Nogo-N2、P3 成分与正常对照组相比无显著差异,这与 Johnstone 等^[14]、Fisher 等^[15]及 Woltering 等^[7]对大年龄患儿研究发

现不同:大年龄组相比于正常对照组 Nogo-N2、P3 波幅降低,潜伏期延长。本研究结果说明 ADHD 儿童与正常儿童在 6~7 岁时冲突监测、工作记忆更新和决策后过程的能力相当,这与 Spronk 等^[17]对 5~7 岁、任艳玲等^[18]对 6~12 岁 ADHD 的研究结果相符。大脑的发育是一个循序渐进的过程,注意和抑制功能的发育也有一定的顺序^[19],由于抑制功能的发育落后于注意^[20],导致 6~7 岁儿童的抑制功能尚未发育成熟,因而呈现出 ADHD 与正常儿童的抑制功能无明显差异。由此本研究认为,注意测验对于学龄早期 ADHD 儿童的诊断可能比抑制测验更为敏感。

本研究结果显示,ADHD 儿童多动、攻击行为问题检出率较高,其检出率符合国内报道^[9];违纪检出率较低,可能与家长对儿童在校行为不清楚有关。这些行为问题主要反映儿童对外界环境的消极态度,儿童早期行为问题会对今后的学业、行为以及伙伴关系产生不良影响^[21-22]。研究表明,学龄期 ADHD 患儿较正常儿童更易出现学习困难、冲动、攻击、违纪等问题,严重影响患儿身心健康,究其原因可能与社会、心理、遗传、生化等方面的相互作用有关。不良的家庭环境、感觉统合能力的失调等都会对其行为产生不良影响^[23-25]。

有研究显示,听觉 P3 潜伏期与学习问题呈正相关^[26],表明认知缺陷与学习能力存在关联。本研究显示,ERP 的 Go 成分与外化行为存在相关,而 Nogo 条件下则无明显相关关系,这与 Spronk 等^[17]对 ADHD 儿童行为学与 CBCL 因子的相关分析结果相符。其中 Go-N2 波幅与攻击、违纪因子得分呈负相关,提示 N2 波幅越低,攻击、违纪问题越严重。波幅一般反映投入资源的多少,说明患儿对日常生活中刺激的识别与加工的投入越少,越易在准备不充分的条件下做出冲动的决定,导致不恰当的行为,如攻击、违纪问题的发生。Go-P3

潜伏期与多动因子得分呈正相关,潜伏期反映信息加工、处理速度,说明患儿对日常刺激的判断越不充分,决策后过程花费时间越长,多动问题越严重。综上,即小年龄 ADHD 儿童的外化行为问题主要与注意执行功能缺陷相关。注意执行能力越差,行为问题越严重,行为问题又进一步导致其执行功能的欠缺,两者相互影响,形成恶性循环。Go-N2、P3 在对该年龄段 ADHD 儿童的外化行为问题的评估中可能存在一定价值。

综上所述,ADHD 学龄早期 6~7 岁儿童已出现注意执行功能受损趋势。然而,抑制功能缺陷尚不明显,这可能与受试年龄偏小,抑制认知未发育完善有关。学龄早期儿童行为问题多动、攻击及违纪与认知缺陷相关,推测随年龄增长,认知缺陷与行为问题相互影响,形成恶性循环。因此,患儿年龄越小的时候进行干预,更有利于其认知与行为问题的改善。本研究样本量较少,未对 ADHD 分型比较,将在下一步研究中进行更深入的探讨。

[参 考 文 献]

- [1] Thomas R, Sanders S, Doust J, et al. Prevalence of attention-deficit/hyperactivity disorder: a systematic review and meta-analysis[J]. *Pediatrics*, 2015, 135(4): e994-e1001.
- [2] 谢娜,王苏弘,任艳玲,等. 注意缺陷多动障碍与正常儿童汉字事件相关电位的比较[J]. *中华医学杂志*, 2009, 89(6): 377-380.
- [3] 王单单,董选,任艳玲,等. 注意缺陷多动障碍患儿数学认知行为学及事件相关电位研究[J]. *中华医学杂志*, 2013, 93(20): 1555-1558.
- [4] Johnstone SJ, Barry RJ, Markovska V, et al. Response inhibition and interference control in children with AD/HD: a visual ERP investigation[J]. *Int J Psychophysiol*, 2009, 72(2): 145-153.
- [5] Fisher T, Aharon-Peretz J, Pratt H. Dis-regulation of response inhibition in adult attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): an ERP study[J]. *Clin Neurophysiol*, 2011, 122(12): 2390-2399.
- [6] Albrecht B, Brandeis D, Uebel H, et al. Familiality of neural preparation and response control in childhood attention deficit-hyperactivity disorder[J]. *Psychol Med*, 2013, 43(9): 1997-2011.
- [7] Woltering S, Liu Z, Rokeach A, et al. Neurophysiological differences in inhibitory control between adults with ADHD and their peers[J]. *Neuropsychologia*, 2013, 51(10): 1888-1895.
- [8] 静进. 儿童注意缺陷多动障碍诊疗进展[J]. *实用儿科临床杂志*, 2012, 27(12): 965-970.
- [9] 王云,梁东,朱凤莲. 注意缺陷障碍行为问题分析[J]. *航空航天医学杂志*, 2010, 4(4): 462-463.
- [10] 静进. 注意缺陷多动障碍[M]//刘湘云. 儿童保健学. 南京:江苏科学技术出版社, 2011: 245-252.
- [11] 苏林雁. 一般心理健康与行为问题量表[M]//戴晓阳. 常用心理评估量表手册. 北京:人民军医出版社, 2011: 28-37.
- [12] Gow RV, Rubia K, Taylor E, et al. Abnormal centroparietal ERP response in predominantly medication-naïve adolescent boys with ADHD during both response inhibition and execution[J]. *J Clin Neurophysiol*, 2012, 29(2): 181-189.
- [13] Johnstone SJ, Clarke AR. Dysfunctional response preparation and inhibition during a visual Go/No-go task in children with two subtypes of attention-deficit hyperactivity disorder[J]. *Psychiatry Res*, 2009, 166(2): 223-237.
- [14] Senderecka M, Grabowska A, Gerc K, et al. Event-related potentials in children with attention deficit hyperactivity disorder: an investigation using an auditory oddball task[J]. *Int J Psychophysiol*, 2012, 85(1): 106-115.
- [15] 万小姣,王苏弘,高小榕,等. 基于改进的视觉 CPT 范式对注意缺陷多动障碍患儿额区 ERPs 的研究[J]. *中国生物医学工程学报*, 2014, 33(4): 385-391.
- [16] Barry RJ, Johnstone SJ, Clarke AR. A review of electrophysiology in attention-deficit/hyperactivity disorder: II. Event-related potentials[J]. *Clin Neurophysiol*, 2003, 114(2): 184-198.
- [17] Spronk M, Jonkman LM, Kemner C. Response inhibition and attention processing in 5- to 7-year-old children with and without symptoms of ADHD: An ERP study[J]. *Clin Neurophysiol*, 2008, 119(12): 2738-2752.
- [18] 任艳玲,王苏弘,马岭,等. 6~12 岁注意缺陷多动障碍儿童与正常儿童执行功能事件相关电位的比较[J]. *中华行为医学与脑科学杂志*, 2010, 19(9): 810-811.
- [19] Bartgis J, Thomas DG, Bartgis J, et al. The development of attention and response inhibition in early childhood[J]. *Infant Child Dev*, 2008, 17(5): 491-502.
- [20] Mehnert J, Akhrif A, Telkemeyer S, et al. Developmental changes in brain activation and functional connectivity during response inhibition in the early childhood brain[J]. *Brain Dev*, 2013, 35(10): 894-904.
- [21] 李宏田,刘建蒙. 儿童行为问题检核表的使用现状及儿童行为问题的研究进展[J]. *中国生育健康杂志*, 2010, 21(1): 58-61.
- [22] 王秀珍. 儿童行为问题的研究进展[J]. *中国行为医学科学*, 2006, 15(7): 667-668.
- [23] 马岭,蔡婧,任艳玲,等. 感觉统合失调对注意缺陷多动障碍儿童行为和智力的影响[J]. *中华行为医学与脑科学杂志*, 2015, 24(2): 132-135.
- [24] 李春青,曹国棠,甘颖妍,等. 学龄期注意缺陷多动障碍儿童行为问题的研究[J]. *中国实用医药*, 2010, 5(5): 34-35.
- [25] 吴瑞,任艳玲,王苏弘,等. 不同亚型注意缺陷多动障碍儿童家庭环境与行为比较[J]. *中华行为医学与脑科学杂志*, 2011, 20(12): 1060-1063.
- [26] 刘丽,冯斌,欧阳颖,等. 事件相关电位和 Conners 家长量表在注意缺陷多动障碍儿童的应用比较[J]. *重庆医学*, 2010, 39(14): 1798-1800.

(本文编辑: 邓芳明)