

介入治疗后的学龄期室间隔缺损患儿的认知能力及行为问题

靳有鹏, 管国涛, 王伟, 王玉林

山东大学附属山东省立医院, 山东 济南 250021

摘要: 目的 研究介入治疗后的室间隔缺损(VSD)患儿的认知能力及行为问题,分析两者之间的关联性。方法 选择自 2010 年 1 月—2012 年 12 月在山东省立医院进行经导管介入封堵治疗的 VSD 64 例患儿。采用 P300 事件相关电位来评估 VSD 患儿的认知能力,另外采用儿童行为问题问卷来评估患儿的情绪和行为问题,分析这两者之间的关联性,并以 56 位正常对照儿童参与了本研究。结果 1)与对照组相比,VSD 患儿在额叶和顶叶部位具有长的潜伏期,额叶和顶叶部位的波幅明显低于对照组;2)VSD 的男童存在抑郁、体诉等行为问题,女童存在抑郁、强迫、社会退缩、违纪等行为问题;3)存在抑郁、体诉问题的 VSD 男童事件相关电位的异常分别表现为顶叶潜伏期延长、波幅降低及额叶潜伏期延长;4)存在抑郁、强迫、社会退缩、违纪问题的 VSD 女童事件相关电位的异常分别表现为顶叶潜伏期延长和波幅降低、额叶波幅降低、额叶潜伏期延长、顶叶波幅降低。结论 与正常儿童相比,介入治疗后的 VSD 患儿,学龄期的认知能力存在轻度的损害,且有一定程度的情绪和行为问题,VSD 患儿的行为问题与异常的事件相关电位有一定的相关性。

关键词: 室间隔缺损; 学龄期儿童; 事件相关电位; 行为问题

中图分类号:R179 文献标识码:A 文章编号:1008-6579(2015)12-1264-03 doi:10.11852/zgetbjzz2015-23-12-10

Cognitive function and behavioral problems in school-age children with ventricular septal defect after transcatheter intervention.

JIN You-peng, GUAN Guo-tao, WANG Wei, WANG Yu-lin.

Shandong Provincial Hospital Affiliated to Shandong University, Jinan, Shandong 250021, China

Corresponding author: GUAN Guo-tao, E-mail: guangt2001@gmail.com

Abstract: **Objective** To explore the cognitive function and behavioral problems in school-age children with ventricular septal defect (VSD) after transcatheter intervention. **Methods** Patients who underwent trans-catheter closure of ventricular septal defect at Provincial Hospital Affiliated to Shandong University between January 2010 and December 2012, were recruited and received a day-long series of assessments, including ERP and CBCL (parents report). **Results** Compared with healthy controls, the mean P300 latencies in Fz and Cz leads were longer, and the P300 amplitude in Fz and Cz leads were lower in VSD patients. The subscale scores of depression, somatic problems and internalizing were higher in the VSD boys. The subscale scores of depression, compulsory, social withdrawal and rule-breaking behavior were higher in the VSD girls. For VSD boys with depression, the mean P300 latencies was longer and the P300 amplitude was lower in Cz leads. For VSD boys with somatic problems, the mean P300 latencies was longer in Fz leads. For VSD girls with depression, the mean P300 latencies was longer and the P300 amplitude was lower in Cz leads. For VSD girls with compulsory, the P300 amplitude was lower in Fz leads. For VSD girls with social withdrawal, the mean P300 latencies was longer in Fz leads. For VSD girls with rule-breaking behavior, the P300 amplitude was lower in Cz leads. **Conclusion** School-aged children who underwent transcatheter occlusion of ventricular septal defect exhibit some behavioral problems which were related with abnormal event related potentials.

Key word: ventricular septal defect; school-aged children; event related potentials; behavioral problem

国内先天性心脏病的发病率高,其中室间隔缺损(ventricular septal defect, VSD)约占先天性心脏病的 20%,随着医学的发展,该病的治疗手段越

来越先进且有效,死亡率大大降低,同时随着从传统的生物医学模式到生物-心理-社会医学模式的转变,大家对可能影响先心病患儿生活质量的认知能力发育状况及其行为问题的关注逐渐提高。有文献报道,较之成年患者在体外循环(extracorporeal circulation, ECC)心脏术后 7%~8%的神经系统并发症的发生率,婴幼儿及儿童术后神经系统并发症的发生率可高达 42%~67%^[1-3]。术后神经功能障碍早期多表现为中风、癫痫发作;远期多以智力发育迟缓、运动障碍、学习能力下降和社会适应能力降低等

基金项目:山东省卫生厅青年基金(2009QZ018)

作者简介:靳有鹏(1978-),女,山东人,副教授,医学博士,硕士生导师,主要研究方向为儿童心脏疾病的诊治及小儿急危重症的救治。

通信作者:管国涛, E-mail: guangt2001@gmail.com

数字出版网址: <http://www.cnki.net/kcms/detail/61.1346.R.20151030.1302.002.html>

认知功能障碍为主,且远期并发症的发生率更高^[4]。

事件相关电位是伴随感觉、认知及操作事件所诱发的脑电位变化,反映大脑的认知功能。P300 为晚成分的第三个正波,被认为是最有意义的正相认知波。自 20 世纪 90 年代以来,P300 事件相关电位已经在心肺旁路的心脏外科手术中用来判别大脑认知功能的亚临床损害^[5-6]。故本研究采用 P300 事件相关电位来评估介入治疗后室间隔缺损患儿的认知能力,另外采用儿童行为问题问卷来评估患儿的情绪和行为问题,并分析这两者之间的关联性。

1 对象和方法

1.1 对象 选择自 2010 年 1 月—2012 年 12 月在山东省立医院进行经导管介入封堵治疗的 VSD 患儿。入组标准包括:1)出生于 2004 年 1 月—2008 年 12 月,参加本研究时的年龄在 6~13 岁,即处于小学年龄段;2)限制型室间隔缺损,左向右分流 < 50%;3)膜周部单纯性缺损;4)不伴有其他的发育异常,如淤血性心力衰竭和肺动脉高压等。符合入组标准的有 64 例,每例患儿都被要求带 1 位同性别、同年龄(±1 岁)的最好朋友进行测试,最终有 56 例患儿带来了他们最好的朋友作为对照进行了测试。

从病人的住院病历中获得医学信息包括根据心脏超声结果判定室间隔缺损的大小,患儿的身高,体重,以及住院天数,住监护室时间等相关的医学信息。

1.2 方法

1.2.1 事件相关电位(event related potentials, ERPs) 测试前 24h 避免喝茶、咖啡和可口可乐等饮品,避免紧张的体力和精神活动,避免使用发胶和洗面奶,使用导电膏清洁头部皮肤。电极固定在被测试者头部,要求病人平卧。向患儿说明在测试过程中会听到两种不同音调的短音,令其选听高音调的短音(高音调短音为不规则随机出现),在频发刺激的声音中出现高频的稀有刺激时让被测儿童按动手中的按键。电极位置:参照国际脑电图学会 10/20 标准,记录电极分别置于 PZ、CZ 和 FZ 点。双耳 R1 和 R2 为参考电极,FP 电极接地,通过平均器对两种信号刺激声即用两种音调(一种高频,一种低频)的正弦脉冲滤过短声输至立体声耳机,双耳给声,刺激频率为 0.7 次/s,刺激持续时间 10 ms,灵敏度 5 μv,带通滤波 1~40 Hz,扫描时间 600 ms,叠加 200 次。非认知波即非靶刺激,强度为 60 dB,为规律的、经常出现的,占总刺激的 80%。认知波即靶刺激,强度为 95 dB,随机出现且穿插在非靶刺激中,仅占 20%。

1.2.2 行为问题评估 使用儿童行为问题问卷(父

母卷)(Achenbach Child Behavior Checklist,CBCL)来评估儿童的情绪、行为问题。

1.3 统计学方法 使用 SPSS 16.0 统计软件分析,实验数据计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示。对于两组数值变量进行正态分布检验后进行 *t* 检验,对于分类变量进行 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为有统计学差异。

2 结果

2.1 VSD 患儿及对照组儿童的一般情况 依据 Hollingshead Four Factor Index of Social Class 对 VSD 患儿及对照组儿童父母的职业及教育程度进行打分。本研究中的 VSD 儿童与对照组儿童的年龄、当前所在的年级、父母的职业及受教育的年限等方面比较,差异均无统计学意义。见表 1。

表 1 VSD 患儿及对照组儿童的一般情况($\bar{x} \pm s$)

Tab.1 Comparison of demographics and medical variables between VSD and control groups($\bar{x} \pm s$)

项目	VSD 患儿 (n=64)	对照组儿童 (n=56)	t 值	P 值
年龄(岁)	8.76±1.68	8.84±1.82	1.56	>0.05
VSD 的大小	6.02±1.92	—	—	—
父亲的职业	5.3±5.3	5.2±2.5	1.55	>0.05
父亲受教育的年限	11.0±2.7	10.9±3.3	1.59	>0.05
母亲的职业	6.4±2.9	6.0±2.7	1.76	>0.05
母亲受教育的年限	11.0±3.2	10.6±3.1	1.72	>0.05
当前所在的年级	3.3±1.4	3.2±1.0	1.64	>0.05

2.2 VSD 患儿的 P300 事件相关电位 与对照组相比,VSD 患儿在额叶和顶叶部位具有长的潜伏期,差异具有统计学意义($P < 0.05$),但是在颞叶部位,两组间差异无统计学意义($P > 0.05$)。而在 P300 的波幅方面,与对照组相比,VSD 患儿在额叶和顶叶部位的波幅明显低于对照组,但是两组儿童在颞叶部位的 P300 的波幅差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 2。

表 2 VSD 患儿与对照组儿童的 P300 事件相关电位比较($\bar{x} \pm s$)

Tab.2 Comparison of P300 latencies and amplitudes between VSD and control groups($\bar{x} \pm s$)

项目	部位	VSD 组 (n=65)	对照组 (n=56)	t 值	P 值
P300 潜伏期(ms)	额叶	329.2±24.8*	319.1±20.6	2.17	<0.05
	顶叶	335.7±20.0*	313.0±18.2	2.44	<0.05
	颞叶	319.0±37.1	320.0±26.6	1.79	>0.05
P300 波幅(μv)	额叶	9.6±2.90*	11.0±3.92	2.81	<0.05
	顶叶	10.0±3.0*	13.0±2.66	2.65	<0.05
	颞叶	10.8±3.57	11.0±1.03	1.88	>0.05

2.3 VSD 患儿与对照组儿童行为问题测试结果的比较 CBCL 的原始分数显示 VSD 男童在抑郁、体诉以及内倾因子分数明显高于对照组男童,VSD 女童在抑郁、强迫、社会退缩、违纪以及内倾因子方面明显高于对照组女童,差异具有统计学意义($P <$

0.05), VSD 男童和女童在外倾和 CBCL 总分数方面与对照组相比差异无统计学意义。见表 3。

表 3 室间隔缺损患儿与对照组儿童 CBCL 的原始分数比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 3 Comparison of CBCL scores between VSD and control groups ($\bar{x} \pm s$)

CBCL 因子	男童				女童			
	VSD 患儿组 (n=41)	对照组 (n=31)	t 值	P 值	VSD 患儿组 (n=23)	对照组 (n=25)	t 值	P 值
分裂性	1.96±0.98	1.53±0.81	1.88	0.06	—	—	—	—
抑郁	4.45±2.10	2.18±1.07	2.95	0.00	5.64±2.30	2.57±1.42	3.05	0.00
交往不良	2.12±1.12	1.96±0.99	1.32	0.53	—	—	—	—
强迫	2.56±1.13	2.31±1.02	1.46	0.33	3.85±1.67	1.76±1.13	3.21	0.00
体诉	3.95±1.32	1.03±0.78	3.01	0.00	3.38±1.86	3.12±2.01	1.38	0.58
社会退缩	2.93±1.34	2.81±1.58	1.21	0.73	4.23±1.23	2.11±1.65	3.47	0.00
多动	3.32±1.56	2.76±1.32	1.70	0.12	2.12±0.89	2.43±1.45	1.57	0.27
攻击	6.41±3.27	6.31±2.94	1.25	0.89	3.89±1.56	3.78±2.56	1.32	0.82
违纪	2.11±0.78	2.32±1.10	1.44	0.35	2.48±1.45	1.92±0.89	2.04	0.04
性问题	—	—	—	—	2.13±1.37	1.96±1.28	—	0.59
残忍	—	—	—	—	1.29±0.65	1.36±1.08	—	0.75
内倾	13.12±11.26	6.02±5.56	2.14	0.02	14.2±10.53	7.80±5.69	—	0.01
外倾	8.61±7.63	7.12±6.24	1.41	0.38	6.38±5.49	5.73±5.12	—	0.62
总分	29.81±16.35	23.20±15.35	1.82	0.08	29.40±20.41	21.40±16.59	—	0.09

2.4 事件相关电位与行为问题的相关性 本研究依据事件相关电位正常或异常,将 VSD 患儿分成两组,比较这两组患儿的 CBCL 亚变量得分,分析异常的事件相关电位与其行为问题的相关性。结果显示:1)存在抑郁问题的 VSD 男童事件相关电位的异常表现为顶叶潜伏期延长及顶叶波幅降低;2)存在体诉问题的 VSD 男童事件相关电位的异常表现为

额叶潜伏期延长;3)存在抑郁问题的 VSD 女童事件相关电位的异常表现为顶叶潜伏期延长及顶叶波幅降低;4)存在强迫问题的 VSD 女童事件相关电位的异常表现为额叶波幅降低;5)存在社会退缩问题的 VSD 女童事件相关电位的异常表现为额叶潜伏期延长;6)存在违纪问题的 VSD 女童事件相关电位的异常表现为顶叶波幅降低。见表 4。

表 4 VSD 患儿的事件相关电位与其行为问题的相关性 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 4 Correlation of P300 latencies and amplitudes with behavioral problems for VSD patients ($\bar{x} \pm s$)

项目	男童		女童			
	抑郁	体诉	抑郁	强迫	社会退缩	违纪
额叶潜伏期延长	3.78±2.0	3.95±1.32	3.78±2.0	3.05±0.86	4.88±0.91	2.25±1.01
额叶潜伏期正常	3.66±1.8	1.03±0.78	3.66±1.8	2.11±0.90	3.56±0.70	2.12±0.98
t 值	1.56	2.92*	1.46	1.71	2.14*	1.33
顶叶潜伏期延长	3.90±1.14	2.59±0.92	5.11±1.42	2.59±0.92	3.77±0.93	2.07±1.1
顶叶潜伏期正常	2.01±0.88	2.22±0.80	2.70±0.94	2.22±0.80	3.82±0.97	2.44±1.34
t 值	1.47*	1.64	3.15*	1.66	1.35	1.76
额叶波幅降低	3.90±1.89	2.73±0.98	3.90±1.89	3.87±1.16	3.94±0.58	1.92±0.87
额叶波幅正常	3.70±1.92	2.66±1.05	3.70±1.92	1.55±0.72	3.89±0.74	2.05±1.14
t 值	1.35	1.60	1.61	2.98*	1.50	1.49
顶叶波幅降低	3.77±1.25	2.91±0.80	5.27±1.71	2.89±0.70	3.94±0.69	2.90±0.61
顶叶波幅正常	2.43±0.97	3.01±0.79	2.51±0.83	3.14±0.82	3.89±0.85	1.89±0.82
t 值	2.16*	1.77	2.85*	1.83	1.49	2.11*

注: * $P < 0.05$ 。

3 讨论

3.1 VSD 患儿的事件相关电位 P300 是一个主要与心理因素有关的内源性成分, P300 电位变化是脑发育状况及脑认知功能的反映。本研究比较了 VSD 患儿和对照组儿童在大脑额叶、顶叶和颞叶 P300 事件相关单位的波幅与潜伏期。结果发现 VSD 患儿与对照组相比,在大脑的额叶和顶叶部位具有较长的潜伏期电位和较低的波幅。提示 VSD 患儿存在着信息的处理速度慢和较差的注意警觉功能。

3.2 VSD 患儿治疗后的行为问题 对先天性心脏病患儿的行为以及情绪问题的评估研究已经有许多,主要方法是使用 CBCL(父母卷)来评估儿童的情绪、行为问题。根据儿童近 6 个月来的行为表现,由父母填写有关子女的行为问题问卷,这种调查方法能够对儿童行为、情绪问题进行全面评估,其中包括儿童的内倾行为问题(焦虑、抑郁和社会退缩)和外倾行为问题(活动过度、对抗行为和攻击行为)。

目前关于先天性心脏病儿童心理行为问题的研究结果并不一致。有研究报道 (下转第 1271 页)

- fluoxetine treatment[J]. BMC Genomics, 2013, 14(1):348.
- [10] Kalueff AV, Stewart AM, Gerlai R. Zebrafish as an emerging model for studying complex brain disorders[J]. Trends Pharmacol Sci, 2014, 35(1):63-75.
- [11] Schnörr SJ, Steenbergen PJ, Richardson MK, et al. Measuring thigmotaxis in larval zebrafish[J]. Behav Brain Res, 2012, 228(4):367-374.
- [12] Olivier JD, Akerud H, Kaihola H, et al. The social zebrafish: Behavioral responses to conspecific, heterospecific, and computer animated fish[J]. Behav Brain Res, 2008, 191(1):77-87.
- [13] Oliveira RF. Mind the fish: zebrafish as a model in cognitive social neuroscience [J]. Front Neural Circuits, 2013, 7(1):131.
- [14] Engeszer RE, Ryan MJ, Parichy DM. Learned social preference in zebrafish[J]. Curr Biol, 2004, 14(8):881-884.
- [15] Buske C, Gerlai R. Shoaling develops with age in zebrafish (*Danio rerio*) [J]. Prog NeuroPsychopharm Biol Psych, 2011, 35(12):1409-1415.
- [16] Olivier JD, Valles A, Heesch F, et al. Fluoxetine administration to pregnant rats increases anxiety-related behavior in the offspring[J]. Psychopharmacology (Berl), 2011, 217:419-432.
- [17] Rodriguez-Porcel F, Green D, Khatri N, et al. Neonatal exposure of rats to antidepressants affects behavioral reactions to novelty and social interactions in a manner analogous to autistic spectrum disorders[J]. Anat Rec (Hoboken), 2011, 294(12):1726-1735.
- [18] Alwan S, Friedman J. Safety of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors in Pregnancy[J]. CNS Drugs, 2009, 23:493-509.
- [19] Bock N, Quentin DJ, Moll G, et al. Very early treatment with fluoxetine and reboxetine causing long-lasting change of the serotonin but not the noradrenaline transporter in the frontal cortex of rats[J]. World J Biol Psychiatry, 2005, 6(2):107-112.
- [20] Booij L, Tremblay RE, Szyf M, et al. Genetic and early environmental influences on the serotonin system? consequences for brain development and risk for psychopathology [J]. J Psychiatry Neurosci, 2015, 40(1):5-18.
- [21] McDougle CJ, Naylor ST, Cohen DJ, et al. Effects of tryptophan depletion in drug-free adults with autistic disorder [J]. Arch Gen Psychiatry, 1996, 53(9):993-1000.
- [22] Sugie Y, Sugie H, Fukuda T, et al. Clinical efficacy of fluvoxamine and functional polymorphism in a serotonin transporter gene on childhood autism[J]. J Autism Dev Disord, 2005, 35(4):377-385.
- [23] Croen LA, Grether JK, Yoshida CK, et al. Antidepressant use during pregnancy and childhood autism spectrum disorders[J]. Arch Gen Psychiatry, 2011, 68(11):1104-1112.

收稿日期:2015-09-28

本刊网址:www.cjchc.net

(上接第 1266 页)

CHD 患儿行为问题的发生率较高, Hovels-Gurich 等^[7]对手术后的 TOF 和 VSD 患儿的行为问题进行调查, 结果显示先心病患儿比正常对照组儿童具有较多内倾行为问题(焦虑、抑郁)、外倾行为问题(攻击性行为)和总的行为问题(主要为社会交往和注意问题)。TOF 病人比 VSD 病人具有较多得外倾行为问题, 然而在社会竞争性中要明显好于 VSD 病人。

本研究对象是一组单纯性 VSD 患儿, 结果显示 VSD 患儿的 CBCL 分数在多个亚量表的原始分数高于对照组。VSD 男童在抑郁、体诉等方面的行为异常率明显高于正常男童, VSD 女童在抑郁、强迫、社会退缩、违纪等方面的行为异常率明显高于正常女童。无论 VSD 患儿的男童或者女童在外倾和 CBCL 总分数与对照组相比无显著性差异。考虑研究结果存在差异的原因主要有: 1) 选择的先心病的病种不同; 2) 研究对象的年龄不同所获得的结果也不同, 具体机制仍需进一步研究。

3.3 VSD 患儿的事件相关电位与行为问题的关系

关于 VSD 患儿异常的事件相关电位与行为问题的相关性, 国内外未见相关报道。本研究发现, VSD 患儿异常的事件相关电位与其行为问题的发生是有一定关系的, 而且同样异常的事件相关电位, 针对不同性别的 VSD 患儿, 其出现的行为问题也是不同

的, 具体机制不清, 将继续进行相关研究。

参考文献

- [1] Chock VY, Reddy VM, Bernstein D, et al. Neurologic events in neonates treated surgically for congenital heart disease [J]. J Perinatol, 2006, 26(4):237-242.
- [2] McQuillen PS, Barkovich AJ, Hamrick SE, et al. Temporal and anatomic risk profile of brain injury with neonatal repair of congenital heart defects[J]. Stroke, 2007, 38(2suppl):736-741.
- [3] Mahle W, Wernovsky G. Long-term developmental outcome of children with complex congenital heart disease[J]. Clin Perinatol, 2001, 28(1):235-247.
- [4] Wernovsky G, Shillingford AJ, Gaynor JW. Central nervous system outcomes in children with complex congenital heart disease[J]. Curr Cardiol, 2005, 20(2):94-99.
- [5] Zimpfer D, Czerny M, Kilo J, et al. Cognitive deficit following aortic valve replacement[J]. Ann Thorac Surg, 2002, 74(2):407-412.
- [6] Kunihara T, Tscholl D, Langer F, et al. Cognitive brain function after hypothermic circulatory arrest assessed by cognitive P300 evoked potentials[J]. European Journal of Cardiothoracic Surgery, 2007, 32(2):507-513.
- [7] Hövels-Gürich H, Konrad K, Skorzinski D, et al. Long-term behavior and quality of life after corrective cardiac surgery in infancy for tetralogy of fallot or ventricular septal defect[J]. Pediatr Cardiol, 2007, 28(2):346-354.

收稿日期:2015-02-26

本刊网址:www.cjchc.net