

· 临床研究 ·

血管性痴呆患者治疗后 P300 的变化

胡若笑 吕望强 范卫星 陈兴时

【摘要】目的 探讨事件相关电位 P300 在血管性痴呆 (VD) 患者认知功能评估中的价值。方法 应用 WOND2000C 脑诱发电位仪对 31 例 VD 患者分别在治疗前和治疗后 16 周进行 P300 检测,使用简易精神状态检查 (MMSE) 测定患者的认知功能。结果 治疗前 VD 组有明显的认知功能缺损,其 MMSE 评分为 (17.5 ± 3.8) 分,低于正常老人组 (NC 组) 的 (26.8 ± 1.4) 分, $P < 0.01$ 。P300 表现为 P2、N2、P3 靶潜伏期延长,靶 P2、P3 波幅低,非靶 P2 波幅低 ($P < 0.01$)。治疗后,随着 VD 患者的认知功能的恢复,其 P300 主要表现为 P3 潜伏期缩短, P3 波幅增高 ($P < 0.05$)。结论 P300 有助于反映 VD 患者认知功能的变化, P3 指标的变化较有临床应用价值。

【关键词】 血管性痴呆; P300; 认知障碍

Changes of event-related potentials P300 in patients with vascular dementia before and after medical treatment HU Ruo-xiao*, LÜ Wang-qiang, FAN Wei-xing, CHEN Xing-shi. * Functional Department, the Second Hospital of Jinhua City, Jinhua 321016, China

Corresponding author: CHEN Xing-shi, Email: Chenxingshi@citiz.net

【Abstract】 Objective To study the value of event-related potentials P300 in evaluation of the cognitive function of patients with vascular dementia (VD). Methods P300 test and Mini-Mental State Examination (MMSE) assessment were carried out in 31 patients with VD before and after 16 weeks of treatment with the oral intake of donepezil hydrochloride, 30 age-matched normal subjects served as the controls. Results Before treatment, the score of MMSE in the VD patients was significantly lower than that in the control group ($P < 0.01$). VD patients had significantly delayed P2, N2 and P3 latencies and significantly decreased P2 and P3 amplitudes of P300 as compared with the controls ($P < 0.01$). After 16 week of treatment, the P3 latency was significantly shortened and the amplitude increased in VD patients ($P < 0.05$). Conclusion P300 parameters, especially P3 latency, might be useful in reflecting cognitive function changes in VD patients.

【Key words】 Vascular dementia; P300; Cognitive dysfunction

事件相关电位 (event-related potentials, ERP) 是一种最常用的检测大脑高级认知功能的方法^[1,2]。血管性痴呆 (vascular dementia, VD) 患者的临床表现为认知功能减退^[3]。为探讨 VD 患者的 P300 特点,最近我们选择 VD 患者进行 P300 检测,并作了治疗前、后的观察,现报道如下。

对象和方法

一、对象

1. VD 患者观察组 (VD 组): 31 例,男 15 例,女 16 例;年龄 63 ~ 78 岁,平均 (69 ± 4) 岁,均符合美国国立神经病与脑卒中研究所/神经科学国际联合会 (NINCDS-AIREN) 的 VD 诊断标准^[3]。经 2 名医师一致诊断决定。无意识障碍, Hachinski 缺血指数 > 7 ; 有

脑卒中病史 (病程至少 3 个月以上) 及神经系统症状、头颅 CT 或 MRI 检查提示多灶性脑梗死、单发关键部位梗死或多发腔隙状态。简易精神状态检查 (Mini-Mental State Examination, MMSE) 分值 < 24 分; 平均受教育年限 (8 ± 4) 年; 病程 6 个月 ~ 12 年, 平均病程 (3.5 ± 2.1) 年。对所有患者经过 16 周的盐酸多奈哌齐 (Aricept, 安理申) 治疗, 重测 MMSE 和 P300。

2. 健康老人组 (NC 组): 30 例,男 15 例,女 15 例; 年龄 63 ~ 80 岁,平均 (70 ± 5) 岁,为社区志愿者和同期的非痴呆健康体检者。CT 检查排除脑萎缩及其它脑疾病。MMSE 分值 > 24 分; 平均受教育年限为 (8 ± 3) 年。

所有受试者无任何神经精神疾病及家族遗传史。检测前 6 周内未服用精神药物。性别、年龄、婚姻和文化程度等差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。以上两组受试者或其家属对本研究均知情同意。

二、试验仪器和检测方法

1. 试验仪器及其参数: 应用国产 WOND2000C 脑

作者单位: 321016 金华, 浙江省金华市第二医院功能科 (胡若笑、吕望强、范卫星); 上海市精神卫生中心神经生理室 (陈兴时)

通讯作者: 陈兴时, Email: Chenxingshi@citiz.net

诱发电位仪。记录电极参照国际 ERP 协会标准,置于中央区(central zero, Cz)点,双耳后乳突 R1 + R2 为参考电极,前额正中央接地,电极间阻抗 $< 2 \text{ k}\Omega$ 。本研究选用“听觉靶/非靶刺激(a standard oddball paradigm)为诱发识别法”。该范式由两种短音混合而成,一种为非靶刺激(non-target, NT),强度为 60 dB,经常出现,有规律;另一种为靶刺激(target, T),要求受试者记忆,强度为 85 dB,它穿插在非靶刺激中,随机出现,靶和非靶的概率比为 0.2/0.8。声刺激频率为 0.7 次/s,刺激持续时间 10 ms,灵敏度 $5 \mu\text{V}$,带通低频滤波 1 Hz,高频滤波 40 Hz,叠加 200 次。该系统技术上采用两套触发和刺激系统、两个完全独立的分析时间窗口分别进行叠加和显示。

2. P300 的检测:整个试验于屏蔽隔音室中进行,受试者坐于软椅上,全身松弛、闭目,并保持头脑清醒和注意力集中。所有被试者在听觉 P300 检测前经听觉脑干反应(auditory brainstem reaction, ABR)检查,证实其在 80 分贝声刺激下可引出清晰的 ABR 波形。然后为取得受试者合作,为保证结果可靠和准确,先进行 P300 试验性检查,待其完全明了检查项目后进行正式检测。试验时获得有效刺激后方告终止。如对靶刺激的判断失误率超过 25% 被认为试验无效,每次均作 3 轮,以保证重复性。本研究所用的电生理仪附有自动排除伪迹的抗噪音干扰功能。全部数值均由数字游标功能予以自动测验、计算和显示。

三、认知功能的评定

MMSE 由 2 名医生于测试 P300 的当天独立完成(测定前经过一致性培训, Kappa 值 > 0.81),以确认认知功能的缺损。

四、测量指标

1. 潜伏期:系刺激开始到各成分最大波幅值点横轴直线距离。指标有靶 N1、P2、N2、P3 潜伏期,非靶 N1、P2 潜伏期。

2. 波幅:系基线到波峰的垂直距离。指标有靶 P2、P3 波幅,非靶 P2 波幅。

五、统计学分析

本研究为病例-对照研究及病例组治疗前、后自身对照研究。采用 SPSS 10.0 版统计软件包,进行 t 检验

比较。

结 果

一、VD 组与 NC 组的 MMSE 评定

VD 组治疗前的 MMSE 评分为 (17.5 ± 3.4) 分, NC 组为 (26.8 ± 1.4) 分,两组差异有统计学意义($P < 0.01$)。经过 16 周的治疗后,VD 组的 MMSE 分值为 (20.2 ± 2.7) 分,与治疗前相比,差异有统计学意义($P < 0.01$)。

二、VD 组与 NC 组 P300 比较

在 Cz 脑区均能清晰地记录到正常老年人的 P300 波,且 P3 波幅最大。VD 患者的 P300,无论是靶刺激,还是非靶刺激其引出的波明显低平。与正常老年人相比,VD 组 P300 表现为 P2、N2、P3 靶潜伏期延长,靶 P2、P3 波幅低,非靶 P2 波幅低($P < 0.01$)。见表 1。

三、VD 组治疗前、后 P300 比较

经过 16 周的盐酸多奈哌齐治疗(每次 1 片,每日 2 次,每天 10 mg,由日本卫材株式会社提供),随着 VD 患者的认知功能恢复,其 P300 的变化与入组时相比,主要表现为, Cz 脑区所记录到的 P300 中 P3 波幅变大, P3 潜伏期缩短。见表 1。

四、VD 患者 P300 与 MMSE 分值的相关性

入组时的相关分析提示,VD 患者在 Cz 脑区的 P300 指标中的靶 P3 潜伏期均与 MMSE 分值呈显著相关性($Cz: r = -0.534, P < 0.05$)。

讨 论

P300 是一种较为成熟的认知性电位。其波幅反映的是大脑信息加工时有效资源动员的程度,潜伏期表示大脑对外部刺激进行分类、编码、识别的速度^[4,5]。P300 包含 N1、P2、N2、P3 等成分。P300 中的 N1 和 P2 属于外源性成分,反映了神经传入的过程,二者性质受物理因素影响。具体地, N1、P2 表示对刺激的选择和注意; N2 反映重复性听刺激变化引起的感觉认知; P3 属于内源性成分,与大脑对刺激信号的分析、判断和整合等高级认知过程有关。P300 潜伏期表示从接受刺激到作出反应的过程,此过程是对刺激进行识别的编码,与原存信息内容比较、修正、储存的过

表 1 2 组 Cz 脑区 P300 指标的比较($\bar{x} \pm s$)

组 别	例数	潜伏期(ms)						波幅(μV)		
		靶刺激				非靶刺激		靶刺激		非靶刺激
		N1	P2	N2	P3	N1	P2	P2	P3	P2
NC 组	30	96.1 $\pm$ 21.7	159.1 $\pm$ 22.1	218.4 $\pm$ 28.0	315.7 $\pm$ 42.4	97.6 $\pm$ 20.5	188.7 $\pm$ 34.3	3.8 $\pm$ 2.6	4.5 $\pm$ 2.7	3.3 $\pm$ 1.0
VD 组	31									
治疗前		104.0 $\pm$ 27.0	189.0 $\pm$ 25.0 ^a	242.3 $\pm$ 40.8 ^a	351.1 $\pm$ 44.3 ^a	99.5 $\pm$ 14.9	176.8 $\pm$ 58.2	2.0 $\pm$ 1.4 ^a	2.0 $\pm$ 1.5 ^a	2.3 $\pm$ 1.5 ^a
治疗后		99.2 $\pm$ 20.5	180.4 $\pm$ 21.3	238.3 $\pm$ 30.9	331.4 $\pm$ 40.1 ^b	98.7 $\pm$ 15.4	181.8 $\pm$ 40.9	2.0 $\pm$ 2.5	4.0 $\pm$ 2.2 ^c	2.5 $\pm$ 1.1

注:经分组 t 检验,与对照组比较,^a $P < 0.01$;经配对 t 检验,与 VD 组治疗前比较,^b $P < 0.05$,^c $P < 0.01$

程^[4]。针对 P300 的起源,陈兴时等^[6]应用功能性磁共振(fMRI)发现在两侧缘上回、额叶岛盖部和脑岛信号活跃,然后再转向额叶和顶叶皮质。许多学者认为,P300 是多个皮质部位电位的综合结果,同时受多种投射纤维的调节^[1]。VD 的病因与血管性病变密切相关,常累及皮质和皮质下广泛结构。这说明 VD 的 P300 改变有其病理学基础。

VD 占老年期痴呆的 20%,其病因与血管性病变有关。认知功能缺损是其重要的临床症状。Oishi 等^[7]报道了 VD 患者神经心理学和脑电生理学指标异常,国内也有类似报道^[8]。

本研究发现,治疗前 VD 患者的靶 P300 变异为 P2、P3 波幅低,P2、N2、P3 潜伏期延迟;非靶 P300 变异为 P2 波幅低。说明 VD 患者在加工听觉信息时大脑对外部刺激进行分类、编码、识别的速度缓慢且大脑的有效资源动员程度低。该结果与相关文献报道一致^[5,7,9-13]。

盐酸多奈哌齐是一种六氢吡啶衍生的可逆性胆碱酯酶抑制剂,可特异地抑制脑内乙酰胆碱的降解,增加大脑皮质胆碱水平。本研究观察了该药物的治疗情况,随着 VD 患者认知功能的恢复,其 P300 主要表现为 P3 潜伏期缩短,P3 波幅变大。这验证了 P300 是反映认知功能的客观的脑电生理指标。这一结果与国内外近期 P300 随访报道一致^[1,11,14]。随着跟踪随访时间的延长,P300 中的其他成分也会有相应变化,这方面有待进一步随访。

近期的研究提示,异常的脑电位与其发生的部位密切相关,同时大脑高级认知功能也受脑血流变化的影响^[14]。这也说明 VD 患者的 P300 异常是与脑梗死的部位有关。

本研究进一步分析显示,与 MMSE 评分呈显著相关的 P300 指标基本上也是 VD 组与 NC 组相比有显著差异的指标。说明 VD 患者的 P300 变异程度基本上与认知功能的损害程度平行。有文献报道,P300 在临床上反应痴呆的敏感度优于 MMSE 分值^[2]。提示 P300 对临床评价 VD 的认知功能有一定价值。

通过上述试验,我们初步认为 P300 测定,无语言、

文字、动作等要求,不受患者文化程度的限制,患者易合作,需时短,可对神经精神科及老年科患者认知功能进行定量评价。随访提示,P300 中 P3 这一指标治疗前、后的变化有临床参考价值。

参 考 文 献

- [1] 陈兴时. 脑诱发电位//刘青蕊,主编. 实用临床电生理学. 北京: 中国科学技术出版社,2006:101-119.
- [2] 魏景汉,罗跃嘉,主编. 认知事件相关脑电位教程. 北京: 经济日报出版社,2002: 94-101.
- [3] Erkinjuntti T. Vascular dementia: challenge of clinical diagnosis. Int Psychogeriatr, 1997, 9: 51-58.
- [4] Ogura C, Koga Y, Shimolochi M. Recent advances in event-related brain potential research. Amsterdam: Elsevier, 2004:104-121.
- [5] Yamaguchi S, Tsuchiya H, Yamagata S. et al. Event-related brain potentials in response to novel sounds in dementia. Clin Neurosci, 2000, 111: 195-203.
- [6] 陈兴时,张明岛. 事件相关脑电位与事件相关功能性磁共振. 中华神经科杂志, 2005, 38:254-256.
- [7] Oishi M, Mochizuki Y, Yoshihashi H, et al. Laboratory examinations correlated with severity of dementia. Ann Clin Lab Sci, 1996, 26: 340-345.
- [8] 宋景贵,王夏红,穆俊林,等. 脑卒中患者认知功能的对照研究. 中华物理医学与康复杂志, 2005, 27: 226-227.
- [9] Coburn KL, Arruda JE, Estes KM, et al. Diagnostic utility of visual evoked potential in Alzheimer's disease. J Neuropsychiatry Clin Neurosci, 2003, 15: 175-179.
- [10] Benvenuto J, Jin Y, Casale M, et al. Identification of diagnostic evoked response potential segments in Alzheimer's disease. Exp Neurol, 2002, 176: 269-276.
- [11] Pokryszko-Dragan A, Slotwinski K, Podemski R. Modality-specific changes in P300 parameters, in patients with dementia of the Alzheimer type. Med Sci Monit, 2003, 9: 130-134.
- [12] 陈兴时,张明岛,楼翡瓔,等. P300 与首发精神分裂症患者临床症状的关系. 中华物理医学与康复杂志, 2006, 28: 545-547.
- [13] 马超,许俭兴,燕铁斌,等. 脑诱发电位在预测脑卒中急性期肢体运动功能恢复中的价值. 中华物理医学与康复杂志, 2002, 24: 33-35.
- [14] 张明岛,陈兴时,王继军. 精神科应用脑电生理技术的循证医学研究进展. 中华精神科杂志,2006,39:250-251.

(收稿日期:2006-11-20)

(本文编辑:熊芝兰)

本刊办刊方向:

立足现实;;关注前沿;;贴近读者;;追求卓越