

· 临床研究 ·

老年认知功能障碍患者的3种事件相关电位研究

王 勋, 苗 雅, 李 蔚, 燕 虹, 何 婷, 钟 远*

(上海交通大学附属第六人民医院老年病科, 上海 200233)

【摘要】目的 探讨老年认知功能障碍患者, 包括轻度认知功能障碍(MCI)和阿尔茨海默病(AD)患者的3种事件相关电位P300, 失匹配负波(MMN)和关联性负变(CNV)的改变, 以了解三者在MCI中的诊断价值。**方法** 2011年2月至2013年3月上海交通大学附属第六人民医院老年病科门诊或住院的患者及健康体检者120位, 年龄 ≥ 60 岁。测量轻度AD患者(AD组, $n = 40$)、MCI患者(MCI组, $n = 40$)、认知正常老人(NC组, $n = 40$)的事件相关电位(ERP, 包括P300, MMN, CNVM1, CNVM2)的峰潜伏期(PL)与振幅(Amp)。**结果** AD组ERP的PL均长于MCI组($P < 0.05$)。MCI组中P300和MMN的PL[(380.94 \pm 37.55), (188.63 \pm 31.63) ms]均长于NC组[(342.88 \pm 41.72), (137.48 \pm 28.69) ms; $P < 0.05$], 而MCI组中CNVM1及CNVM2的PL与NC组相比, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。AD组与NC组相比, ERP的Amp明显降低($P < 0.05$)。MCI组中MMN和CNVM2的Amp与NC组相比降低($P < 0.05$), MCI组与AD组相比, ERP的Amp差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** P300, MMN和CNV对MCI的诊断有一定的参考价值, 其中P300和MMN区分MCI患者与正常人的敏感性略高于CNV。

【关键词】 轻度认知功能障碍; 阿尔茨海默病; 事件相关电位

【中图分类号】 R749.1

【文献标识码】 A

【DOI】 10.3724/SP.J.1264.2014.00007

Three event-related potentials in elderly patients with cognitive impairment

WANG Xun, MIAO Ya, LI Wei, YAN Hong, HE Ting, ZHONG Yuan*

(Department of Geriatrics, the Sixth People's Hospital of Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200233, China)

【Abstract】 Objective To investigate the event-related potentials (ERP), P300, mismatch negativity (MMN), and contingent negative variation (CNV) in the elderly patients with cognitive impairment, including Alzheimer's disease (AD) and mild cognitive impairment (MCI), to evaluate the diagnostic value of the 3 ERP in patients with MCI. **Methods** A total of 80 cognitive impairment in- and out-patients with age over 60 years in our department from February 2011 to March 2013 were enrolled in this study, and they were divided into mild AD group ($n = 40$) and MCI group ($n = 40$). Another 40 individuals with normal cognition served as normal control. Peak latencies (PL) and amplitudes (Amp) of the ERP, including P300, MMN, CNVM1, and CNVM2 were measured. **Results** Compared with the NC group, the PL of ERP were significantly delayed in the AD group ($P < 0.05$). The PL of P300 [(380.94 \pm 37.55)ms] and MMN [(188.63 \pm 31.63)ms] in the MCI group were longer than those of the NC group [(342.88 \pm 41.72) vs (137.48 \pm 28.69)ms; $P < 0.05$]. However, significant difference was not found in PL of CNVM1 and CNVM2 between MCI group and NC group ($P > 0.05$). Compared with the NC group, the Amp of the three ERP in the AD group were significantly shorter ($P < 0.05$). The Amp of MMN and CNVM2 in the MCI group were shorter than those in the NC group ($P < 0.05$). There was no significant difference in the Amp of the 3 ERP between the AD and MCI groups ($P > 0.05$). **Conclusion** P300, MMN and CNV (CNVM1 and CNVM2) are of value in the diagnosis of MCI. P300 and MMN are superior to CNV in distinguishing MCI from normal cognitive function.

【Key words】 mild cognitive impairment; Alzheimer's disease; event related potentials

This work was supported by the Medical Group Research Fund of the Sixth People's Hospital of Shanghai (YG2011MS46) and the Project of Cross Biomedical Engineering Research of Shanghai Jiaotong University.

Corresponding author: ZHONG Yuan, E-mail: zhongyuan60@gmail.com

事件相关电位(event-related potentials, ERP)是指给予一定的外界刺激(光、声等), 人脑对刺激进行

认知加工(如注意、记忆、思维)时, 通过平均叠加技术从头颅表面记录到的大脑电变化。其中P300、失

收稿日期: 2013-06-08; 修回日期: 2013-10-09

基金项目: 上海市第六人民医院医疗集团科研基金项目(YG2011MS46); 上海交通大学医工交叉课题基金项目

通信作者: 钟 远, E-mail: zhongyuan60@gmail.com

匹配负波 (mismatch negativity, MMN)、关联性负变 (contingent negative variation, CNV) 是ERP中的亚成分, 能够反映大脑在信息加工早期阶段对所输入信息作感觉记忆及进行自动选择加工的过程, 是反映认知功能水平的有效工具。目前国内外关于认知损害的研究主要集中在P300, 而关于MMN和CNV的研究不足。本研究通过对120例轻度认知功能障碍 (mild cognitive impairment, MCI) 患者、轻度阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 患者和正常对照人员 (normal control, NC) 的P300, MMN和CNV进行对比研究, 以了解3种ERP在MCI中的诊断价值。

1 对象与方法

1.1 研究对象

所有研究对象均来自2011年2月至2013年3月上海交通大学附属第六人民医院老年病科门诊或住院的患者及健康体检者, 汉族, 年龄 ≥ 60 岁, 轻度AD组40例、MCI组40例、NC组40例。神经心理学量表测定由专人统一完成, 包括简易智能状态检查量表 (Mini-Mental State Examination, MMSE)、蒙特利尔认知评估 (北京版) 量表 (Montreal Cognitive Assessment, MoCA)、阿尔茨海默病评定量表-认知分量表 (Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive Subscale, ADAS-cog)、临床痴呆量表 (Clinical Dementia Rating, CDR)、老年抑郁量表 (Geriatric Depression Scale, GDS)、日常生活能力量表 (Activities of Daily Life, ADL, 14项版本) 和Hachinski缺血指数评分 (Hachinski Ischemic Scale, HIS)。MMSE和MoCA量表作为患者的筛查量表, 受教育时间 ≤ 12 年者, 以MMSE作为筛查工具; 受教育时间 ≥ 13 年者, 以MoCA作为筛查工具。

轻度AD组符合2011年美国国立老年研究所 (National Institute of Aging, NIA) 和阿尔茨海默病联合会 (Alzheimer's Association, AA) 提出的很可能AD痴呆的核心临床诊断标准, 20分 \leq MMSE \leq 23分 (或20分 \leq MoCA \leq 23分), CDR = 1级, GDS为3~4级, ADL ≥ 17 分, ADAS-cog ≥ 18 分, HIS ≤ 4 分; MCI组符合2011年NIA-AA提出的AD所致MCI的核心临床诊断标准, 24分 \leq MMSE ≤ 27 分 (或24分 \leq MoCA ≤ 27 分), CDR = 0.5级, GDS为2~3级, ADL ≤ 16 分, 11分 \leq ADAS-cog ≤ 17 分, HIS ≤ 4 分; NC组认知、记忆、生活和社会功能均正常, 28分 \leq MMSE ≤ 30 分 (或28分 \leq MoCA ≤ 30 分), ADAS-cog ≤ 10 分, CDR = 0级, GDS为1级, ADL = 14分, HIS ≤ 4 分。

排除标准: (1) 任何引起痴呆的其他神经系统疾病, 如帕金森病、癫痫、脑外伤、肿瘤、感染等;

(2) 符合美国精神病学会《精神障碍诊断和统计手册》第四修订版 (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Fourth Revised Edition, DSM-IV) 诊断标准的其他精神疾病; (3) 头颅CT, MRI及血液方面等检查明确的非阿尔茨海默病痴呆; (4) 既往2年内有乙醇依赖史、药物滥用或依赖史; (5) 任何显著的系统性疾病或不稳定医学情况; (6) 筛选前2周内使用过影响脑功能的药物。

1.2 3种ERPS检查

采用日本Neuropack MEB-9200配置肌电仪记录, 屏蔽室内的受试者 (包括轻度AD组、MCI组和NC组) 取坐位, 试验时要求受试者放松、闭目, 并保持头脑清醒、集中注意力。脑电活动伪迹由仪器自动排除。

记录电极安放于Fz和Cz点, 参考电极为A1和A2, Fpz接地, 极间阻抗 $< 5k\Omega$ 。P300和MMN测试采用oddball范式, 滤波0.1~50Hz, 刺激间隔1s。靶刺激为2000Hz的70dB的纯音, 出现概率是20%; 非靶刺激为1000Hz的70dB的纯音, 出现概率为80%。两者无规律交替出现, 总数叠加为200次。P300试验时要求受试者集中注意, 靶刺激出现时按键并计数。MMN试验除要求受试者不注意刺激信号不按键外, 其他与P300试验相同。CNV测试采用诱发刺激模式, 由S1和S2组成, S1为3000Hz和80dB的短音刺激, 持续1ms; S2为10Hz的Goggle闪光刺激, 持续200ms; 先给出S1, 经过2s后给出S2。要求受试者接受到S1后, 做好按键准备, 出现S2立即作出按键反应, 即完成一个trail。每个trail的间隔为2~5s (随机), 试验记录40个trail。观察指标: P300, MMN, CNV早成分M1 (CNVM1), CNV晚成分M2 (CNVM2) 的峰潜伏期 (peak latencies, PL) 和振幅 (amplitudes, Amp)。

1.3 统计学处理

计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 计数资料以百分率表示。为方便分析以Cz点记录的P300, MMN和CNV结果进行比较。PL和Amp的比较采用方差分析, 各组间两组比较采用Student-Newman-Kueuls (SNK) 检验。P < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3组受试者一般情况及ERP波形特点

3组受试者年龄、性别和文化程度及伴发疾病差异无统计学意义 (P > 0.05), 具有可比性 (表1)。AD组和MCI组主波群形态不规则, AD组整体波形分化差, 即排除患者不合作及技术情况 (图1~图3)。

表1 3组受试者一般资料比较
Table 1 Baseline clinical data of 3 groups

Item	NC group	MCI group	AD group
Gender(Male/Female)	18/22	12/28	16/24
Age(years, $\bar{x} \pm s$)	70.38 \pm 7.05	71.85 \pm 7.86	73.50 \pm 7.30
Years of education (years, $\bar{x} \pm s$)	12.48 \pm 3.20	13.20 \pm 2.69	12.23 \pm 4.00
Mild hypertension (Yes/No)	4/36	9/31	11/29
Chronic kidney disease (Yes/No)	2/38	6/34	8/32
COPD(Yes/No)	3/37	7/33	6/34

NC: normal control; MCI: mild cognitive impairment; AD: Alzheimer's disease; COPD: Chronic obstructive pulmonary disease

2.2 3组受试者P300, MMN, CNVM1和CNVM2的PL比较

AD, MCI, NC三组之间比较P300, MMN, CNVM1和CNVM2的PL差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。AD组与NC组相比3种ERP的PL明显延长 ($P < 0.05$)。MCI组与NC组相比, P300和MMN的PL延长 ($P < 0.05$), 而两组CNVM1和CNVM2的PL差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。AD与MCI组比较, 各项ERP的PL延长 ($P < 0.05$; 表2)。

2.3 3组受试者的P300, MMN, CNVM1和CNVM2的Amp比较

与NC组相比, AD组3种ERP的Amp明显降低 ($P < 0.05$)。MCI组MMN和CNVM2的Amp与NC组相比, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 两组间P300和CNVM1的Amp水平差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。MCI组与AD组相比, 各项ERP的Amp水平差异均无统计学意义 ($P > 0.05$; 表3)。

3 讨论

ERP可以从不同的时间进程探讨情绪和认知加工过程中脑活动的变化, 具有很高的时间分辨率, 是研究认知过程中大脑活动的有效方法。P300作为一种内源性ERP, 具有稳定性好的优点, 常被应用于认知功能的研究。其PL揭示大脑在识别刺激记忆时对刺激事件进行编码、分类、识别的速度, 而Amp反映大脑信息加工时资源动用的程度。对AD、血管性痴呆及帕金森痴呆患者P300的研究发现, 与NC组相比, P300的

PL延长^[1,2]。本研究结果显示, AD组及MCI组P300的PL延长, 与NC组比较差异有统计学意义, 与相关报道相符^[3,4]。提示在MCI阶段P300已经发生变化, 而MCI组P300的PL延长程度小于AD组, 说明两者虽存

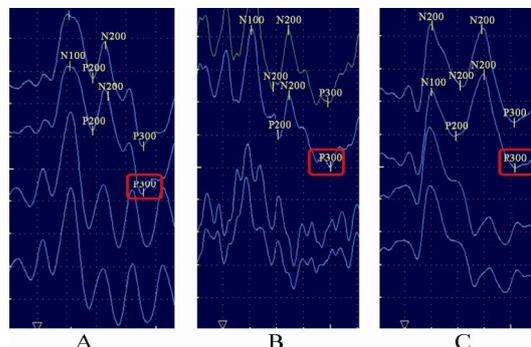


图1 研究对象P300

Figure 1 P300 of all subjects

A: normal control group; B: mild cognitive impairment group; C: Alzheimer's disease group

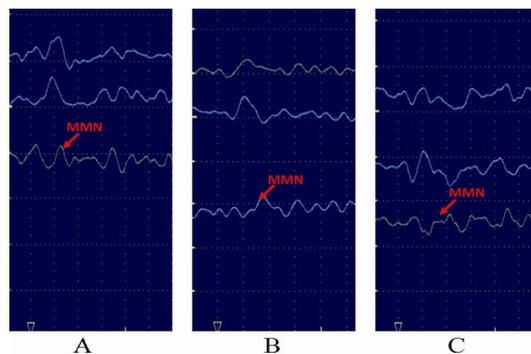


图2 研究对象MMN

Figure 2 MMN of all subjects

A: normal control group; B: mild cognitive impairment group; C: Alzheimer's disease group; MMN: mismatch negativity

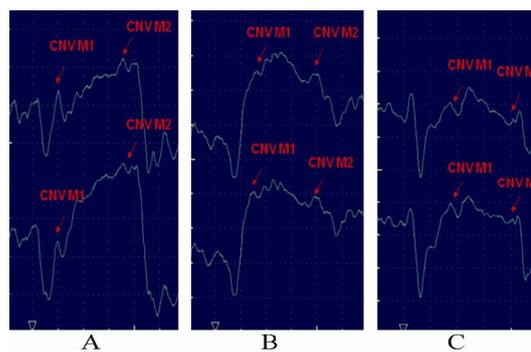


图3 研究对象CNV

Figure 3 CNV of all subjects

A: normal control group; B: mild cognitive impairment group; C: Alzheimer's disease group; CNV: contingent negative variation

表2 3组受试者ERP的峰潜伏期指标比较

Table 2 Peak latencies of ERP in 3 groups

(n = 40, ms, $\bar{x} \pm s$)

Group	P300	MMN	CNVM1	CNVM2
NC	342.88 \pm 41.72	137.48 \pm 28.69	553.70 \pm 147.32	1705.03 \pm 173.56
MCI	380.94 \pm 37.55*	188.63 \pm 31.63*	614.09 \pm 140.68	1774.26 \pm 242.52
AD	415.99 \pm 48.89*#	221.35 \pm 30.79*#	782.37 \pm 172.22*#	1895.23 \pm 216.67*#

ERP: event-related potentials; MMN: mismatch negativity; CNV: contingent negative variation; NC: normal control; MCI: mild cognitive impairment; AD: Alzheimer's disease. Compared with NC group, * $P < 0.05$; compared with MCI, # $P < 0.05$

表3 3组受试者ERP的振幅指标比较
Table 3 Amplitudes of ERP in 3 groups

(n = 40, μV , $\bar{x} \pm s$)

Group	P300	MMN	CNVM1	CNVM2
NC	7.11 ± 2.13	5.83 ± 1.70	10.24 ± 3.13	11.06 ± 3.04
MCI	6.96 ± 2.03	4.05 ± 1.97*	8.96 ± 3.00	8.74 ± 2.84*
AD	5.78 ± 1.97*	3.45 ± 1.80*	7.81 ± 2.51*	7.63 ± 2.32*

ERP: event-related potentials; MMN: mismatch negativity; CNV: contingent negative variation; NC: normal control; MCI: mild cognitive impairment; AD: Alzheimer's disease. Compared with NC group, * $P < 0.05$

在一定程度共同的病理变化,但MCI尚未达到AD的病变更程度,只是正常老龄向痴呆转化的过渡阶段。因此,P300可作为客观的神经电生理指标协助识别MCI。

MMN也是一种内源性ERP,主要反映不依赖于任务的自动加工过程,是大脑皮质早期预处理的指标^[5]。与P300相比,MMN无需受试者在试验过程中主动辨认靶刺激,能较为客观地反映大脑感觉记忆功能和探测特征变化的能力,临床应用优势明显。MMN潜伏期与标准刺激和偏差刺激的差异程度呈负相关,波幅与该差异呈正相关,即差异程度越大,潜伏期越短,波幅越大。一些研究发现,与NC组比较,MCI组MMN的Amp降低^[6],AD组MMN的PL延长^[7]。本研究中与NC组比较,AD组及MCI组MMN的PL延长、Amp降低。AD组与MCI组比较,PL延长($P < 0.05$),而Amp差异无统计学意义($P > 0.05$),提示MMN的PL在区分MCI和AD患者上比Amp敏感。MCI组与NC组相比,PL延长,Amp降低,说明MMN可通过其PL的延长和Amp的降低来反映轻度认知损害患者认知功能的异常。MMN可用于MCI的辅助诊断。

CNV是通过标准化过程(S1-S2-运动反应)形成的稳定慢电位^[8]。CNV与人脑对事件的期待、动作准备、定向及注意保持等认知功能密切相关^[9]。过去CNV分析所采用的方法过于复杂,本研究采用目前国际上最新的简化方法分析CNV的两种主要成分,即早成分M1和晚成分M2^[10],前者是外源性成分,要与诱发刺激物的物理属性和相对稳定的感觉过程有关,又称“O”波;后者为内源性成分,反映受试者在完成刺激物所赋予的任务时内部信息的加工过程,又称“E”波。CNV的PL反映了信息传递和加工的能力,Amp则反映了注意力的兴奋性程度。O'Conner^[11]1980年最先报道了AD的CNV变化。目前国内外关于MCI患者CNV改变的研究比较少,本研究发现与NC组相比,AD组的CNVM1和CNVM2的PL均延长,Amp均降低。与NC组相比,MCI组CNVM2的Amp降低,而CNVM1和CNVM2的PL及M1的Amp差异无统计学意义。进一步比较AD组和MCI组发现,CNVM1和CNVM2的PL均延长。Van Deursen等^[3]通过比较

AD组、MCI组及健康对照人员的CNV,发现3组人员在Amp上无明显差异。本研究发现AD组CNVM1和CNVM2的Amp明显低于NC组,未发现AD组和MCI组两者在CNV的Amp上有明显差异,分析与Van Deursen等的研究部分不符的可能原因:本研究采用新的简化分析法,而上述研究还是应用传统的分析方法;另外,采用的刺激形势不同,本研究S1为光刺激,S2为声音刺激,而上述研究中S1和S2都为视觉刺激。

在PL上,P300和MMN的MCI组的PL与NC组相比明显延长,差异有统计学意义($P < 0.05$),而CNVM1和CNVM2两组人员PL差异无统计学意义。该结果提示,P300和MMN的PL区别MCI患者和正常人的敏感性比CNV高,可能是由于CNV主要起源于前额叶皮质细胞,而P300起源于海马等结构,MMN起源于颞上回等结构,MCI患者主要是颞叶结构的萎缩,前额叶的萎缩相对轻,因此出现CNV区分MCI和正常人较P300和MMN差的表现。在Amp上,MMN和CNVM2的MCI组的Amp与NC组相比明显降低($P < 0.05$),而P300和CNVM1两组人员Amp差异无统计学意义,该结果提示MMN和CNVM2的Amp区别MCI患者和正常人的敏感性比P300和CNVM1高。这可能是由于MCI患者相对于正常对照出现识别标准刺激和偏差刺激的差异的能力明显下降,另外,在内部信息加工过程中注意力的兴奋程度也明显下降,而大脑信息加工时资源动用的能力无明显下降,导致以上结果。

综上所述,3种ERP成分各有优势,认知功能的下降涉及记忆、理解、执行等多种认知领域的变化,因此单独应用一种ERP成分对MCI患者的诊断准确性有限,将P300,MMN及CNV联合起来应用于MCI的辅助诊断不失为一种有效的方法。由于本研究属于横断面研究,研究结果未对所纳入患者的认知功能变化进行纵向随访研究的统计,随访观察认知功能障碍患者P300,MMN及CNV变化的情况,将更能说明其中的关联,从而为MCI患者的诊断提供更有力的依据,这也是我们今后继续关注和研究的方向。

【参考文献】

- [1] Trinka E, Untertiner J, Staffen W, *et al.* Delayed visual P3 in unilateral thalamic stroke[J]. *Eur J Neurol*, 2000, 7(5): 517-522.
- [2] Ito J. Somatomemory event-related potentials(ERPs) in patients with different types of dementia[J]. *J Neurol Sci*, 1994, 121(2): 139-146.
- [3] Van Deursen JA, Vuurman EF, Smits LL, *et al.* Response speed, contingent negative variation and P300 in Alzheimer's disease and MCI[J]. *Brain Cogn*, 2009, 69(3): 592-599.
- [4] Lai CL, Lin RT, Liou LM, *et al.* The role of event-related potentials in cognitive decline in Alzheimer's disease[J]. *Clin Neurophysiol*, 2010, 121(2): 194-199.
- [5] Näätänen R, Paavilainen P, Rinne T, *et al.* The mismatch negativity (MMN) in basic research of central auditory processing: a review[J]. *Clin Neurophysiol*, 2007, 118(12): 2544-2590.
- [6] Mowszowski L, Hermens DF, Diamond K, *et al.* Reduced mismatch negativity in mild cognitive impairment: associations with neuropsychological performance[J]. *J Alzheimer's Dis*, 2012, 30(1): 209-219.
- [7] Cheng CH, Wang PN, Hsu WY, *et al.* Inadequate inhibition of redundant auditory inputs in Alzheimer's disease: an MEG study[J]. *Biol Psychol*, 2012, 89(2): 365-373.
- [8] Walter WG, Cooper R, Aldridge VJ, *et al.* Contingent negative variation: an electric sign of sensorimotor association and expectancy in the human brain[J]. *Nature*, 1964, 203: 380-384.
- [9] Funderud I, Lindgren M, Løvstad M, *et al.* Differential Go/NoGo activity in both contingent negative variation and spectral power[J]. *PLoS One*, 2012, 7(10): e48504.
- [10] Pierson A, Ragot R, Van Hooff J, *et al.* Heterogeneity of information-processing alterations according to dimensions of depression: an event-related potentials study[J]. *Biol Psychiatry*, 1996, 40(2): 98-115.
- [11] O'Conner KP. Slow potential correlates of attention dysfunction in senile dementia: I [J]. *Biol Psychol*, 1980, 11(3-4): 193-202.

(编辑: 王雪萍)