

· 论 著 ·

事件相关电位 P300 预测脊髓小脑共济失调 3 型患者 认知功能障碍的价值

刘卓¹, 李政¹, 徐运¹, 智屹忠¹, 牛丰南², 常蕾蕾¹

1. 南京鼓楼医院神经内科, 江苏 南京 210008; 2. 南京鼓楼医院病理科, 江苏 南京 210008

摘要: **目的** 研究脊髓小脑共济失调 3 型(SCA3)患者事件相关电位 P300 的特点,并探讨其对患者认知功能障碍的评估价值。**方法** 选取 2013 年 7 月至 2015 年 7 月在神经内科住院部或门诊就诊的经基因测序确诊的 SCA3 型患者 11 例(SCA3 组)作为研究对象,并选择 13 例健康体检者为对照组。对所有受试者进行听觉 P300 检查,并采用简易智能状态量表(MMSE)、蒙特利尔认知评估量表(MoCA)评估认知功能,采用国际协作共济失调评估量表(ICARS)进行共济失调严重程度评分。**结果** (1)SCA3 组 MMSE 和 MoCA 评分均明显低于正常对照组(P 均 < 0.05);MMSE 量表评分结果显示,SCA3 组存在认知功能障碍 5 例(45.45%),对照组无认知功能障碍者;MoCA 量表评分结果显示,SCA3 组存在认知功能障碍 6 例(54.55%),对照组无认知功能障碍者。(2)SCA3 组中 P300 的潜伏期为(440.18 ± 43.34)ms,波幅为(14.95 ± 6.85) μ V;正常对照组 P300 的潜伏期为(321.08 ± 23.80)ms,波幅为(15.26 ± 7.00) μ V,两组 P300 潜伏期差异有统计学意义($P < 0.01$),而波幅差异无统计学意义($P > 0.05$)。(3)Spearman 相关性分析显示,SCA3 组 MMSE 评分与 P300 的潜伏期呈负相关($r = -0.690, P < 0.05$),MoCA 评分与 P300 的潜伏期呈负相关($r = -0.828, P < 0.01$),P300 波幅及 ICARS 评分与认知障碍无明显相关性。**结论** SCA3 患者部分存在认知功能损害,P300 的潜伏期可以预测患者的认知障碍程度。

关键词: 脊髓小脑共济失调 3 型; 事件相关电位 P300; 认知功能障碍; 简易智能状态量表; 蒙特利尔认知评估量表; 国际协作共济失调评估量表

中图分类号: R 741 文献标识码: A 文章编号: 1674-8182(2015)12-1553-04

Value of event-related potentials P300 for predicting early cognitive impairment in patients with spinocerebellar ataxia type 3

LIU Zhuo*, LI Zheng, XU Yun, ZHI Yi-zhong, NIU Feng-nan, CHANG Lei-lei

* Department of Neurology, Nanjing Drum Tower Hospital, Nanjing, Jiangsu 210008, China

Corresponding author: XU Yun, E-mail: xuyun20042001@aliyun.com

Abstract: Objective To investigate the characteristics of event-related potentials (ERPs) P300 and explore the value for assessing early cognitive impairment in patients with spinocerebellar ataxia type 3(SCA3). **Methods** A total of 11 SCA3 patients diagnosed by gene sequencing who visited the inpatients and/or admitted in neurology department between July 2013 and July 2015 were selected(SCA3 group), and 13 health subjects were selected as the control group. The audition P300 examination was performed in all participants. Montreal cognitive assessment scale (MoCA) and mini mental state examination scale (MMSE) were used to evaluate cognitive function, and international cooperative ataxia rating scale (ICARS) was used for scoring of severity of ataxia. **Results** (1) The scores of MMSE and MoCA in SCA3 group significantly decreased compared with control group(all $P < 0.05$). MMSE scoring showed that there were 5 patients with cognitive impairment (45.45%) in SCA3 group, and there were no subjects with cognitive impairment in normal control group. MoCA scoring showed that there were 6 patients with cognitive impairment (54.55%) in SCA3 group, and there were no subjects with cognitive impairment in control group. (2) The results of P300 examination showed that there was significant difference in latency periods of P300 between SCA3 group and control group [(440.18 ± 43.34) ms vs (321.08 ± 23.80) ms, $P < 0.01$], and there was no significant difference in amplitudes of P300 between SCA3 group and control group [(14.95 ± 6.85) μ V vs (15.26 ± 7.00) μ V, $P > 0.05$]. (3) Spearman's correlation analysis showed that the MMSE score was nega-

tively correlated with the latency period of P300 ($r = -0.690, P < 0.05$), and the MoCA scores was also negatively correlated with the latency period of P300 ($r = -0.828, P < 0.01$) in SCA3 group. The P300 amplitude and ICARS score were not correlated with cognitive impairment. **Conclusions** The cognitive impairment exists in partial SCA3 patients, and the latency periods of P300 can predict the severity of cognitive impairment of SCA3 patients.

Key words: Spinocerebellar ataxia type 3; Event-related potentials P300; Cognitive impairment; Mini mental state examination scale; Montreal cognitive assessment scale; International cooperative ataxia rating scale

脊髓小脑共济失调 (spinocerebellar ataxias, SCAs) 是一组以共济失调为主要表现, 具有明显的临床和遗传异质性的神经退行性疾病。该病包含多种亚型^[1], 我国以 SCA3 型最常见, 病理特征为小脑、脑干和脊髓的神经退行性改变。主要临床表现为小脑性共济失调, 构音障碍、意向性震颤、肌张力障碍、眼肌麻痹等。但从 19 世纪起, 陆续有研究者发现 SCAs 患者还存在认知功能障碍, 且不同亚型 SCAs 的认知功能损害发病率、严重程度及类型各不相同, SCA3 型被认为是认知功能损害最常见的亚型^[2]。一部分研究者认为 SCAs 的认知功能损害是由小脑-大脑信号环路的破坏引起, 认为小脑参与了认知的形成过程^[3]。此外, 近几十年来的大量研究证实 SCAs 还伴有大脑半球皮质下脑结构损害^[4]。目前认为, 事件相关电位 P300 是评价认知能力和判断能力受损程度较有价值的方法之一, 作为反映认知功能的神经电生理指标已得到公认。本文就 SCA3 型患者 P300 波的特点及其与认知功能的相关性进行研究, 以期发现早期认知损害的征象, 争取早期干预, 改善预后。

1 对象与方法

1.1 对象 (1) SCA3 组: 为 2013 年 7 月至 2015 年 7 月在本院神经内科病房及门诊就诊的 SCA3 型患者 11 例 (SCA3 组), 均符合 Harding 的诊断标准^[5], 并经我院病理科基因测序 (ATNX3 CAG 重复次数) 确诊, 排除继发性小脑共济失调, 既往有痴呆、精神障碍病史, 头颅 MRI 检查无脑血管病、颅内占位等其他中枢神经系统疾病, 粗测听力正常; 其中, 男性 5 例, 女性 6 例, 年龄 16 ~ 60 (36.09 ± 10.47) 岁; 受教育年限 (9.42 ± 4.14) 年; 病程 1 ~ 10 (4.09 ± 2.63) 年。(2) 对照组: 系我院同期健康体检者 13 例, 均无 SCAs 家族史, 其中男性 6 例, 女性 7 例; 年龄 (31.38 ± 4.31) 岁; 受教育年限 (11.08 ± 2.59) 年; 排除痴呆、脑血管病、脑外伤、长期饮酒等易导致认知功能障碍疾病, 双耳听力正常。两组年龄、性别、受教育程度比较差异均无统计学意义 (P 均 > 0.05)。见表 1。

1.2 方法

1.2.1 认知功能评估 两组研究对象均由同一位神

经内科医师采用简易智能状态量表 (MMSE)、蒙特利尔认知评估量表 (MoCA) 进行认知功能评估。(1) MMSE 评估: 评估项目包括定向力 (时间定向力和空间定向力)、记忆力 (即刻记忆)、注意力与计算力、回忆力、语言能力和视空间与执行, 总分 30 分, 根据得分分为轻、中、重度, 重度 0 ~ 9 分, 中度 10 ~ 13 分, 轻度 14 ~ 17 分 (文盲), 14 ~ 20 分 (小学), 14 ~ 24 分 (大专及以上)。(2) MoCA 评估: 评估项目包括视空间与执行、命名、注意力与计算力、语言能力、抽象、延迟回忆、时间定向和空间定向, 总分 30 分, 其中 < 26 分为认知功能障碍, 对受教育年限 ≤ 12 年者加 1 分, 校正文化程度偏倚影响。得分 19 ~ 25 分为轻度, < 19 分为重度。

1.2.2 共济失调严重程度检测 SCA3 组采用国际协作共济失调评估量表 (ICARS 量表) 进行共济失调严重程度检测。ICARS 评估项目包括姿势和步态、肢体运动功能、语言障碍和眼球运动障碍, 总分 100 分; < 20 分: 轻度共济失调; 21 ~ 50 分: 中度共济失调; 51 ~ 70 分: 重度共济失调; > 70 分: 特重度共济失调, 生活完全不能自理。

1.2.3 事件相关电位 P300 检查 所有患者均于本院神经内科电生理室完成听力 P300 检查, 仪器采用丹麦 Keypoint EMG/EP 电生理仪, 记录电极置于 Cz 点, 参考电极置于双侧耳垂, 地线置于 FPz 点, 电极间阻抗小于 5 kΩ。非靶刺激频率为 1 kHz, 出现率为 80%; 靶刺激频率为 2 kHz, 概率为 20%, 随机出现, 穿插于非靶刺激中, 受试者对靶刺激作按键反应, 仪器自动记录反应时间和命中率。试验共进行 2 次, 取平均值。在安静的屏蔽室内, 受试者取坐位, 全身肌肉放松, 保持头脑清醒和集中注意力。所有被试者均能按要求完成 P300 测试。主要观测指标为 Cz 点记录到的 N200、P300 的潜伏期和波幅。

1.3 统计学方法 采用 SPSS 17.0 软件进行统计分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用独立样本 t 检验; 计数资料以频数和 % 表示, 组间比较采用 Fisher 确切概率法; P300 波与认知功能的相关性采用 Spearman 相关性分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组认知功能评分的比较 MMSE 评分结果显示,SCA3 组患者为(26.36 ± 3.29)分,存在认知功能障碍 5 例(45.45%);正常对照组(29.31 ± 0.75)分,存在认知功能障碍 0 例。MoCA 评分结果显示,SCA3 组患者(24.55 ± 3.01)分,存在认知功能障碍 6 例(54.55%);正常对照组(29.23 ± 0.73)分,存在认知功能障碍 0 例。SCA3 组 MoCA 评分和 MMSE 评分均明显低于正常对照组(P 均 < 0.05)。

2.2 SCA3 组共济失调的严重程度 SCA3 组 ICARS 评分为 2 ~ 58(21.00 ± 14.94)分;对照组无共济失调,ICARS 评分为 0。两组差异有统计学意义($P < 0.01$)。见表 1。

2.3 两组 P300 检查结果的比较 SCA3 组 P300 的潜伏期明显长于正常对照组,差异有统计学意义($P < 0.01$),但两组 P300 的波波幅无统计学差异($P > 0.05$)。见表 2。

2.4 P300 潜伏期、波幅与认知功能评分的相关性分析 将 SCA3 组 MMSE 评分、MoCA 评分分别与 P300 潜伏期、P300 波幅、ICARS 评分做 Spearman 相关性

分析,结果显示:SCA3 组 MMSE 评分与 P300 的潜伏期呈负相关($r = -0.690, P < 0.05$),MoCA 评分与 P300 的潜伏期呈负相关($r = -0.828, P < 0.01$),即 MMSE、MoCA 评分越低,P300 的潜伏期越长;且细分 MoCA 评分,P300 的潜伏期与执行功能、注意力和延迟回忆相关性更为明显。而 P300 的波幅、ICARS 评分则与上述神经心理学量表评分无明显相关性(P 均 > 0.05)。见表 3、图 1。

表 1 两组研究对象基线资料 ($\bar{x} \pm s$)

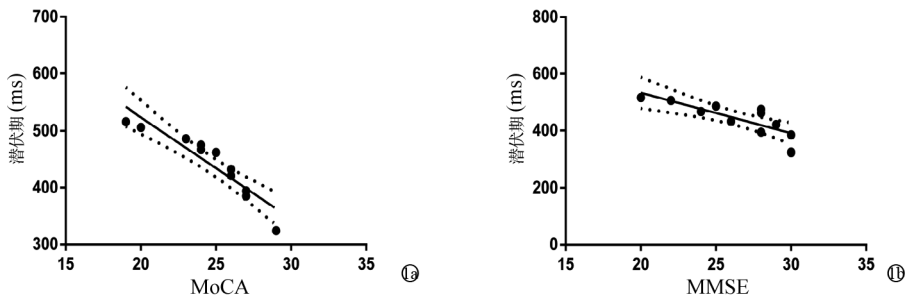
项目	SCA3 组($n=11$)	对照组($n=13$)	P 值
男/女(例)	5/6	6/7	> 0.05
年龄(岁)	36.09 ± 10.47	31.38 ± 4.31	> 0.05
发病年龄(岁)	32.00 ± 11.15	-	-
病程(年)	4.09 ± 2.63	-	-
ICARS 评分	21.00 ± 14.94	0	< 0.01
受教育年限(年)	9.42 ± 4.14	11.08 ± 2.59	> 0.05

表 2 两组 P300 测定结果比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	P300	
		潜伏期(ms)	波幅(μV)
SCA3 组	11	440.18 ± 43.34	14.95 ± 6.85
对照组	13	321.08 ± 23.80	15.26 ± 7.00
P 值		< 0.01	> 0.05

表 3 P300 与认知功能的相关性

项目	P300 潜伏期	P300 波幅	ICARS 评分
MMSE	$r = -0.690, P = 0.019$	$r = -0.124, P = 0.716$	$r = -0.353, P = 0.286$
MoCA	$r = -0.828, P = 0.002$	$r = -0.215, P = 0.525$	$r = -0.283, P = 0.400$
视空间与执行功能	$r = -0.603, P = 0.050$	$r = -0.196, P = 0.564$	$r = 0.298, P = 0.374$
注意力	$r = -0.623, P = 0.041$	$r = -0.014, P = 0.967$	$r = -0.621, P = 0.061$
延迟回忆	$r = -0.626, P = 0.039$	$r = -0.450, P = 0.165$	$r = -0.371, P = 0.261$
命名	$r = -0.373, P = 0.259$	$r = 0, P = 1.000$	$r = -0.150, P = 0.660$
定向	$r = -0.298, P = 0.373$	$r = 0.224, P = 0.509$	$r = -0.037, P = 0.913$
语言	$r = -0.373, P = 0.259$	$r = 0, P = 1.000$	$r = -0.150, P = 0.660$



注:1a:P300 潜伏期和 MoCA 相关性; 1b:P300 潜伏期和 MMSE 相关性。

图 1 P300 潜伏期和 MoCA、MMSE 的相关性

3 讨论

长期以来,小脑常被理解为只有运动功能,是维持身体平衡、调节肌张力和协调运动的控制中枢,但自 1998 年 Schmahmann 等^[6]首次提出小脑认知情感综合征(cerebellar cognitive affective syndrome, CCAS)

后,其非运动功能也被逐渐认识。临床研究发现小脑损害不仅表现为运动控制的障碍,还包括认知、情绪和精神的异常。作为 SCAs 主要的病理部位,小脑与其认知功能的相关性一直是研究的热点。

自 Middleton 在 1994 年发现小脑齿状核与前皮质区域有纤维投射,明确小脑损伤与认知功能有关

起,对于 SCA3 患者的认知功能的研究就从未止步。认知功能障碍主要涉及注意、记忆、抽象思维、计算及执行能力等多方面。目前临床尚未统一针对 SCA3 导致的认知功能障碍的神经心理学量表。本次应用的是 MoCA 及 MMSE 量表对 SCA3 患者及正常对照进行认知功能的评估。Nasreddine 等^[7] 研究显示, MoCA 量表的重复一致性好,敏感性高,覆盖重要的认知领域,适合临床应用。MMSE 量表简单易行,国内外广泛应用,是痴呆筛查的首选量表^[8]。

Ma 等^[9] 于 2014 年发表其研究结果, SCA1/SCA2/SCA3 患者中均表现出执行功能和语言记忆力的损害; Braga-Neto 等^[10] 通过神经心理学评估发现: SCA3 型患者在视觉空间及执行功能上较正常人存在明显的损害; 我们的结论与这些研究的结果一致。本研究分析 11 例 SCA3 型患者的认知功能损害情况, 结果发现 SCA3 型组 MMSE 评分、MoCA 评分明显低于正常对照组, 中国 SCA3 型患者确实存在认知功能障碍。此外, 在注意力集中和短期记忆力评分上, SCA3 型组与正常对照组之间也存在明显差异, 一定程度上证实 SCA3 型患者在该方面也存在缺陷。

事件相关电位 P300 是由 Sutton 于 1965 年首先发现并应用的, 包括外源性成分 N1、P2 和内源性成分 N2、P3 等, 可反映大脑对外来信息的认知加工过程, 现已成为研究认知功能损害的生物学指标。其中, P300 是事件相关电位中最重要的成分, P300 潜伏期可反映受试者的认知功能状态。P300 的神经解剖学起源可能在隔区内侧核胆碱能纤维投射的扣带回或者嗅皮质^[11]。本研究发现 SCA3 型患者事件相关电位 P300 测定的 P300 潜伏期明显长于正常对照组, 而其波幅与正常对照组比较无统计学差异。进一步相关分析发现, MMSE、MoCA 评分与 P300 潜伏期呈负相关, 评分越低, P300 潜伏期越长。说明 P300 在反映 SCA3 型患者认知功能上有一定价值, 并能在一定程度上反映认知功能损害的程度。

有研究人员发现 SCA 某些亚型患者不仅存在小脑和脑干白质和灰质的体积改变, 同时在大脑半球某些位置也存在同样损伤^[12]。本研究结果证实, SCA3 型患者的认知功能障碍与 ICARS 量表评分无相关性, 却与反映大脑认知、记忆功能的 P300 相关, 表明患者的认知功能损害与共济运动障碍相互独立, 说明 SCA3 患者的认知功能障碍可能与小脑本身损伤严重程度无关, 而与皮质下脑结构的联系, 如海马等部位损伤有关, 或者由小脑-大脑信号环路的破坏引起。

综上所述, 笔者认为事件相关电位 P300 作为一

种被量化的电生理学指标, 可作为诊断 SCA3 型患者认知功能障碍的辅助诊断参考指标。SCA3 特殊亚型的患者确实具有认知功能损害, 研究者在近十年来也给予了这个领域足够的重视, 但有关机制和治疗方案仍有待进一步的研究。SCA3 作为一个遗传性神经系统疾病, 其带给患者及社会的精神心理压力与病痛一样不容忽视, 也只有进一步地研究和了解 SCA3 的认知功能损害的类型和机制, 才能有机会寻找更有效的治疗方案, 为深受病痛折磨的患者带来福音。本研究样本量有限, 由于影响 P300 认知功能检查的因素较多, 因此确切的结论还有待扩大样本量后继续研究。

参考文献

- [1] 王康, 王国相. 遗传性共济失调临床和基因诊断进展[J]. 中华神经科杂志, 2001, 34(6): 378-381.
- [2] Feng L, Chen DB, Hou L, et al. Cognitive impairment in native Chinese with spinocerebellar ataxia type 3[J]. Eur Neurol, 2014, 71(5/6): 262-270.
- [3] Stoodley CJ, Schmahmann JD. Evidence for topographic organization in the cerebellum of motor control versus cognitive and affective processing[J]. Cortex, 2010, 46(7): 831-844.
- [4] Pedrosa JL, Bor-Seng-Shu E, Braga-Neto P, et al. Neurophysiological studies and non-motor symptoms prior to ataxia in a patient with machado-joseph disease: trying to understand the natural history of brain degeneration[J]. Cerebellum, 2014, 13(4): 447-451.
- [5] Harding AE. Classification of the hereditary ataxias and paraplegias[J]. Lancet, 1983, 1(8334): 1151-1155.
- [6] Schmahmann JD, Sherman JC. The cerebellar cognitive affective syndrome[J]. Brain, 1998, 121(pt 4): 561-579.
- [7] Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian V, et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment[J]. J Am Geriatr Soc, 2005, 53(4): 695-699.
- [8] 邓茜, 王志会, 王丽敏, 等. 中国老年人群认知功能状况的现状调查[J]. 中华预防医学杂志, 2013, 47(9): 811-815.
- [9] Ma J, Wu C, Lei J, et al. Cognitive impairments in patients with spinocerebellar ataxia types 1, 2 and 3 are positively correlated to the clinical severity of ataxia symptoms[J]. Int J Clin Exp Med, 2014, 7(12): 5765-5771.
- [10] Braga-Neto P, Pedrosa JL, Alessi H, et al. Cerebellar cognitive affective syndrome in Machado Joseph disease: core clinical features[J]. Cerebellum, 2012, 11(2): 549-556.
- [11] Katada E, Sato K, Ojika K, et al. Cognitive event-related potentials: useful clinical information in Alzheimer's disease[J]. Curr Alzheimer Res, 2004, 1(1): 63-69.
- [12] Braga-Neto P, Dutra LA, Pedrosa JL, et al. Cognitive dysfunction in spinocerebellar ataxia type 3: variable topographies and patterns[J]. Mov Disord, 2014, 29(1): 156-157.

收稿日期: 2015-09-07 修回日期: 2015-10-09 编辑: 石嘉莹