

长期住院男性精神分裂症患者的认知功能与事件相关电位P300的相关性

高茂军 肖文焕 唐小伟 叶飞 沙维伟 张晓斌

【摘要】目的 探讨长期住院的男性精神分裂症患者认知功能的变化与事件相关电位P300的关系。**方法** 入组长期住院男性精神分裂症患者82例和健康对照52人。采用美国Nicolet Viking Quste诱发电位仪记录事件相关电位P300的潜伏期和波幅。采用动物命名测验、范畴流畅性测验、数字划消测验、连线测验(TMT-A、TMT-B)、Stroop测验(单词、颜色、色词干扰测验)、木块图测验、WMS-III空间广度测验评估认知功能。**结果** 患者组各项认知功能测验成绩与对照组之间差异均有统计学意义($P < 0.01$)。患者组事件相关电位P300潜伏期较对照组明显延长($t=22.990, P < 0.01$),波幅较对照组明显降低($t=-9.699, P < 0.01$)。患者组事件相关电位P300潜伏期与数字划消测验及TMT-A呈正相关($r=0.481, P < 0.01$; $r=0.245, P < 0.05$)。事件相关电位P300波幅与数字划消测验呈负相关($r=-0.338, P < 0.01$)。**结论** 长期住院男性精神分裂症患者虽处于稳定期,但仍存在认知功能的损害。事件相关电位P300的潜伏期和波幅可能是精神分裂症认知功能的电生理指标,并与患者的认知量表评估结果之间存在相关性。

【关键词】 精神分裂症; 事件相关电位, P300; 认知功能

doi: 10.3969/j.issn.1009-6574.2017.03.007

Correlation between cognitive function and event-related potential P300 in male long-term hospitalized patients with schizophrenia GAO Mao-jun, XIAO Wen-huan, TANG Xiao-wei, et al. Wutaishan Hospital of Medical College of Yangzhou University, Yangzhou 225009, China

【Abstract】Objective To investigate the relationship between cognitive function and event-related potential P300 in male long-term hospitalized patients with schizophrenia. **Method** Totals of 82 male long-term hospitalized patients with schizophrenia and 52 healthy controls were recruited. The event-related potential P300 was analyzed by the United States Nicolet Viking Quest evoked potential instrument. The cognitive function was tested by animal naming test, category fluency test, digital cancellation test, trail taking test (TMT-A, TMT-B), stroop test (word, colour, word-colour interference test), block design test and WMS-III spatial span test. **Results** There were significant differences between patient group and control group in all items of cognitive function assessment scales ($P < 0.01$). There were longer latency of P300 ($t=22.990, P < 0.01$) and lower amplitude of P300 ($t=-9.699, P < 0.01$) in patient group than that in control group. The P300 latency was positively correlated with digital cancellation test and the score of TMT-A in patient group ($r=0.481, P < 0.01$; $r=0.245, P < 0.05$). Moreover, P300 amplitude was negatively correlated with digital cancellation test in patient group ($r=-0.338, P < 0.01$). **Conclusion** The male long-term hospitalized patients with schizophrenia still have cognitive impairment, even when their psychiatric symptoms are stable. The latency and amplitude of event-related potential P300 may be an electrophysiological marker of cognitive function in schizophrenic patients, which were correlated with the results in the cognitive assessment scales.

【Key words】 Schizophrenia; Event-related potentials, P300; Cognitive function

精神分裂症是一种严重的精神疾病,患者除了有阳性症状和阴性症状外,同时还会伴有认知功能障碍。认知功能障碍影响患者的社会功能以及疾病的预后^[1-2]。目前有一些研究采用事件相关电位来评价精神分裂症患者的认知功能。陈兴

时等^[3]在比较多家医院事件相关电位P300的异常率时发现,首发精神分裂症患者P300异常率为48.0%~53.3%,而复发精神分裂症患者P300的异常率为45.9%~70.5%,并认为事件相关电位P300可作为评价脑功能改变的电生理指标。事件相关电位P300可作为一种可靠的、可重复的评价认知功能状态的客观的检测手段^[4]。本研究利用认知量表以及事件相关电位P300来探索长期住院的男性精神分裂症患者的认知功能,现报道如下。

基金项目: 扬州市科技发展计划-社会发展项目(YZ2014215); 江苏省卫生和计划生育委员会指导性科研课题(Z201522)

作者单位: 225009 扬州大学医学院附属扬州五台山医院

通讯作者: 张晓斌 Email: zhangxiaobim@163.com

1 对象与方法

1.1 研究对象 患者组为2015年8月~2016年7月在江苏省扬州五台山医院长期住院且病情平稳的男性精神分裂症患者。入组标准:(1)符合《美国精神障碍诊断与统计手册第五版》(DSM-5)中精神分裂症的诊断标准;(2)住院 ≥ 5 年,在近一年中病情稳定,抗精神病药物治疗方案不变;(3)无电抽搐治疗史;(4)右利手。排除标准:(1)合并脑器质性精神疾病或内分泌疾病;(2)精神发育迟滞;(3)合并中枢神经系统疾病或其他重大躯体疾病;(4)酒精或药物依赖及滥用者;(5)红绿色盲或色弱者,有听力障碍者。患者组入组82例,平均年龄(52.0 ± 7.5)岁;平均受教育年限(8.9 ± 3.0)年;平均病程(28.35 ± 6.85)年;氯丙嗪当量平均(472.41 ± 219.96)mg/d。阳性与阴性症状量表(PANSS)总分91~120分有7例,61~90分有24例, ≤ 60 分有51例,平均总分(58.51 ± 18.94)分,阳性症状分(10.83 ± 4.75)分,阴性症状分(18.28 ± 8.73)分,一般精神病理分(29.66 ± 8.77)分。

对照组来自扬州市本地男性市民。入组标准:(1)未患有符合DSM-5诊断标准的精神疾病;(2)无精神病家族史;(3)右利手。排除标准:(1)合并中枢神经系统疾病或者其他重大躯体性疾病;(2)酒精或药物依赖及滥用者;(3)红绿色盲或色弱者,有听力障碍者。对照组入组52人,平均年龄(52.9 ± 5.7)岁;平均受教育年限(9.8 ± 2.9)年。两组对象年龄、受教育年限之间的差异无统计学意义($P > 0.05$)。此研究经江苏省扬州五台山医院伦理委员会批准,入组者均签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 认知功能检测 选择10项认知功能测验评估认知功能中的4个维度:(1)言语流畅性功能:包括动物命名测验、范畴流畅性测验;(2)注意功能:包括数字划消测验、连线测验A(TMT-A)、Stroop单词、颜色测验;(3)执行功能:包括连线测验B(TMT-B)、Stroop颜色干扰测验;(4)空间功能:木块图、WMS-III空间广度测验。其中数字划消、TMT-A、TMT-B的得分越低表示相应认知功能越好。所有量表均由受过专业培训的精神科医生进行评定。

1.2.2 事件相关电位P300检测 我院脑电中心专业技术人员采用美国Nicolet Viking Quaste诱发电位仪对两组受试者进行事件相关电位P300检测,按照国际脑电图协会10/20系统,记录电极置于中央Cz点,参考电极置于耳垂A1,接地置于前额正中FPz,采用Oddball听觉刺激模式,双耳通过隔音耳机给予刺激,非靶刺激:概率80%,强度85 dB,频率1 000 Hz;靶刺激:概率20%,强度95 dB,频率2 000 Hz。靶刺

激随机穿插于非靶刺激中。电极阻抗 $< 5 \text{ K}\Omega$,滤波0.5~100 Hz,分析时间600 ms。受试者取坐位,保持放松状态,头脑清醒及集中注意力,嘱被试者对靶刺激做出按键反应,非靶刺激不作反应。仪器自动记录反应时间以及命中率,每例重复两次,取平均值。若受试者的命中率小于80%时,则测试无效。分别记录受试者P300潜伏期(刺激开始到P300波成分最大波幅峰值点的横轴直线距离)和波幅(基线到P300波波峰的垂直距离)。

1.3 统计学方法 采用SPSS 16.0软件进行分析,计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,符合正态分布者,两组间的比较采用独立样本 t 检验;两变量间相关分析采用Pearson相关分析,所有统计检验均采用双侧检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者组与对照组认知功能的比较 见表1。患者组在言语流畅性功能、注意功能、执行功能以及空间功能都显著差于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.01$)。

表1 患者组与对照组认知功能的比较($\bar{x} \pm s$)

| 项目 | 患者组(n=82) | 对照组(n=52) | t值 |
|--------------|---------------------|--------------------|---------|
| 言语流畅性功能 | | | |
| 范畴流畅(个) | 11.07 \pm 5.48 | 16.30 \pm 3.19 | -6.446* |
| 动物命名(个) | 5.69 \pm 3.96 | 11.16 \pm 3.44 | -7.514* |
| 注意功能 | | | |
| 数字划消(s) | 313.60 \pm 298.83 | 170.89 \pm 58.09 | 3.744* |
| TMT-A(s) | 107.65 \pm 59.98 | 69.93 \pm 33.84 | 4.203* |
| 单词测验(个) | 49.55 \pm 19.78 | 70.05 \pm 16.61 | -5.651* |
| 颜色测验(个) | 30.42 \pm 13.26 | 43.68 \pm 13.93 | -5.022* |
| 执行功能 | | | |
| 色词干扰测验(个) | 17.52 \pm 9.11 | 23.86 \pm 9.35 | -3.526* |
| TMT-B(s) | 236.46 \pm 93.04 | 151.50 \pm 66.81 | 4.576* |
| 空间功能 | | | |
| 木块图(分) | 17.97 \pm 8.35 | 29.37 \pm 6.10 | -8.355* |
| WMS-III总分(分) | 12.21 \pm 3.79 | 16.56 \pm 7.08 | -4.269* |

注:* $P < 0.01$

2.2 患者组与对照组事件相关电位P300潜伏期和波幅的比较 见表2。患者组事件相关电位P300潜伏期较对照组延长,波幅较对照组降低,差异均有统计学意义($P < 0.01$)。

2.3 患者组事件相关电位P300潜伏期和波幅与认知量表和临床资料的相关性 见表3,4。患者组事件相关电位P300潜伏期与数字划消测验及TMT-A呈正相关($P < 0.05$),波幅与数字划消测验呈负相关($P < 0.01$),其余均无相关性。事件相关电位P300潜伏期及波幅与年龄、受教育年限、病程、氯丙嗪当量和PANSS评分之间均无相关性($P > 0.05$)。

表2 患者组与对照组P300检查结果比较($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | 例数 | 潜伏期(ms) | 波幅(μV) |
|------------|----|--------------------|-----------------|
| 患者组 | 82 | 409.38 \pm 27.34 | 4.69 \pm 1.02 |
| 对照组 | 52 | 309.69 \pm 22.44 | 7.32 \pm 1.78 |
| <i>t</i> 值 | | 22.990* | -9.699* |

注: * $P < 0.01$

表3 患者组事件相关电位与认知量表相关性分析(*r*值)

| 项目 | 潜伏期 | 波幅 |
|-----------|---------|----------|
| 言语流畅性功能 | | |
| 范畴流畅 | -0.104 | 0.124 |
| 动物命名 | -0.231 | 0.137 |
| 注意功能 | | |
| 数字划消 | 0.481** | -0.338** |
| TMT-A | 0.245* | 0.046 |
| 单词测验 | -0.164 | 0.178 |
| 颜色测验 | -0.081 | 0.034 |
| 执行功能 | | |
| 色词干扰测验 | 0.044 | -0.023 |
| TMT-B | 0.317 | -0.126 |
| 空间功能 | | |
| 木块图 | -0.004 | 0.072 |
| WMS-III总分 | -0.219 | 0.183 |

注: * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$

表4 患者组事件相关电位与临床资料相关性分析(*r*值)

| 项目 | 潜伏期 | 波幅 |
|----------|--------|--------|
| 年龄 | 0.201 | -0.054 |
| 受教育年限 | -0.099 | 0.102 |
| 病程 | 0.198 | 0.007 |
| 氯丙嗪当量 | -0.057 | 0.099 |
| PANSS总分 | 0.072 | 0.052 |
| 阳性症状总分 | -0.159 | 0.176 |
| 阴性症状总分 | 0.118 | 0.004 |
| 一般精神病理总分 | 0.155 | -0.016 |

注: 均 $P > 0.05$

3 讨论

精神分裂症患者存在着广泛的认知功能的损害, 主要包括记忆、注意、知觉、言语、推理等。本研究通过认知量表从注意功能、言语流畅性功能、执行功能以及空间功能这4个维度对慢性男性精神分裂症患者认知功能进行评估, 结果提示患者组认知功能均低于对照组, 这与国内外大多数的报道一致^[5-6]。这说明长期住院的精神分裂症患者虽然处于疾病的稳定期, 症状也相对稳定, 但是他们仍然存在着严重的认知功能障碍。既往的研究表明, 精神分裂症患者的认知功能的损害可能与额叶及颞叶的功能缺陷有关, Sui等^[7]通过研究精神分裂症患者认知能量表评分和灰质体积的关系发现丘脑、纹状体、海马

体、海马旁回及视觉皮层的灰质体积与患者的认知水平有关, 且灰质体积越小, 患者的认知功能也越差, 这说明精神分裂症患者的认知功能下降可能与大脑结构性异常有关。

本研究通过事件相关电位P300的潜伏期及波幅来研究男性精神分裂症患者事件相关电位P300的变化, 发现患者组潜伏期明显比对照组延长, 波幅也较对照组明显降低, 这与国内外的研究发现相一致^[8-9]。事件相关电位P300的潜伏期和波幅反映了人对信息加工过程的不同方面, 其潜伏期反映了对信息认知和信息加工处理的速度, 而本研究结果显示患者事件相关电位P300的潜伏期较健康人延长, 这说明精神分裂症患者对事物认知和对给予信息处理反应的速度较健康人慢, 而且患者对事物和信息做出认知的时间延长。波幅代表对信息加工处理的过程, 是对信息的期待、注意、感知、判断、思维等过程的总和。本研究结果显示患者P300波幅较健康人低, 这说明患者在对信息的加工和处理过程中存在明显的缺陷。关于药物对事件相关电位P300影响的研究结果不尽一致, 有研究发现精神分裂症患者经过奥氮平治疗6个月后事件相关电位P300的波幅会变大^[10], 而有的报道研究发现精神分裂症患者经过治疗后潜伏期和波幅没有明显的改变, 米国琳等^[11]研究发现经利培酮和氯氮平治疗后精神分裂症患者P300潜伏期和波幅差异均无统计学意义。我们推测造成不同结果的原因可能是不同种类的抗精神病药物的作用机制不同, 从而产生了对事件相关电位P300潜伏期和波幅的不同的影响结果。

有研究表明精神分裂症患者的认知功能与事件相关电位存在着相关性, 但是事件相关电位P300究竟与认知功能的哪些方面具有相关性目前尚无定论。国外学者Mathis等^[12]研究表明精神分裂症患者在信息加工前期的感觉加工阶段及后期的注意介导阶段相对健康对照组存在缺陷, 并且这些缺陷与事件相关电位P300波幅降低同时出现。杜好瑞等^[13]研究发现患者在被动注意下事件相关电位P300波幅降低、潜伏期延长, 并认为精神分裂症患者的事件相关电位P300改变与注意、知觉和对信息加工处理缺陷相关, 精神分裂症患者不能很好地排除无关刺激对注意的干扰, 出现注意不专注以及注意转移。因此认为事件相关电位P300的潜伏期和波幅与精神分裂症患者的注意功能有关。本研究显示患者组事件相关电位P300潜伏期与数字划消测验及TMT-A呈正相关, 事件相关电位P300波幅与数字划消测验呈负相关, 而数字划消测验及TMT-A都是与注意功能

(下转第183页)

- placebo-controlled trial[J]. *Am J Clin Nutr*, 2006, 84(2):361-370.
- [11] Mabrouk H, Douki W, Meehri A, et al. [Hyperhomocysteinemia and schizophrenia: case control study] [J]. *L' Encéphale*, 2011, 37(4):308-313.
- [12] 郝玲, 田熠华, 谭明, 等. 我国部分地区 35 ~ 64 岁人群血浆叶酸水平与年龄性别差异比较 [J]. *营养学报*, 2002, 24(4):352-356.
- [13] 冯磊光, 邵春青, 祁萍萍, 等. 同型半胱氨酸、叶酸和维生素 B₁₂ 与精神分裂症的关系 [J]. *中国神经精神疾病杂志*, 2009, 35(1):40-41.
- [14] 王琦, 吴艳鹏. 同型半胱氨酸作为精神分裂症早期诊断指标的研究 [J]. *世界中医药*, 2016(B06):1684.
- [15] Mitchell ES, Conus N, Kaput J. B vitamin polymorphisms and behavior: Evidence of associations with neurodevelopment, depression, schizophrenia, bipolar disorder and cognitive decline [J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2014, 47:307-320.
- [16] Kim TH, Moon SW. Serum Homocysteine and Folate Levels in Korean Schizophrenic Patients [J]. *Psychiatry Investig*, 2011, 8(2):134-140.
- [17] 陈旭梅, 朱琪玥, 张伟, 等. 首发精神分裂症患者血清叶酸、同型半胱氨酸水平及其与认知功能的关系 [J]. *中华医学杂志*, 2014, 94(13):990-993.
- [18] 刘岱岳, 李乐华. 叶酸辅助治疗精神分裂症阴性症状患者的疗效观察 [J]. *医学临床研究*, 2015, 32(4):737-739.
- [19] 郭强, 李会琪. 血清尿酸和铁蛋白水平在预测脑出血预后中的应用价值 [J]. *中华神经外科疾病研究杂志*, 2015, 14(6):510-513.
- [20] Pérez de la Ossa N, Sobrino T, Silva Y, et al. Iron-related brain damage in patients with intracerebral hemorrhage [J]. *Stroke*, 2010, 41(4):810-813.
- [21] Sørensen HJ, Nielsen PR, Pedersen CB, et al. Association between prepartum maternal iron deficiency and offspring risk of schizophrenia: population-based cohort study with linkage of Danish national registers [J]. *Schizophr Bull*, 2011, 37(5):982-987.
- [22] Yanik M, Kocyyigit A, Tutkun H, et al. Plasma manganese, selenium, zinc, copper, and iron concentrations in patients with schizophrenia [J]. *Biol Trace Elem Res*, 2004, 98(2):109-117.

(收稿日期: 2017-01-04)

(上接第 179 页)

相关的量表, 这表明长期住院的慢性男性精神分裂症患者的事件相关电位 P300 与注意功能可能相关。有研究^[13]显示在选择注意条件下, 事件相关电位 P300 的早期成分 N1、P2 的潜伏期与波幅与健康人之间不存在差异, 但后期出现 P300 的波幅降低、潜伏期延长, 因此推测精神分裂症患者在选择性注意的早期可能存在着与健康人一样的皮质激活, 但到后期这种激活不能够维持, 对早期的注意进行滤过与处理的过程出现了障碍。精神分裂症患者注意功能的缺陷影响事件相关电位 P300 机制目前尚未明确, 仍需进一步研究。在本研究中我们没有发现事件相关电位 P300 潜伏期及波幅与患者组临床资料(如年龄、受教育年限、病程、氯丙嗪当量以及 PANSS 评分)间存在相关性。

本研究是入组的长期住院男性精神分裂症患者, 绝大部分患者的病情尚稳定, 但仍有少部分患者的精神症状较重, 属于临床治疗效果欠佳的患者, 这些混杂因素都有可能对本研究的结果有某些影响。我们的研究只是横断面研究, 样本量相对较少, 性别单一, 代表性相对较差, 因此今后的研究可以增加样本量以及加入女性患者, 更加全面的分析长期住院的精神分裂症患者的认知功能与事件相关电位的关系。

参 考 文 献

- [1] Medalia A, Lim R. Treatment of cognitive dysfunction in psychiatric disorders [J]. *J Psychiatr Pract*, 2004, 10(1): 17-25.
- [2] 刘军军, 邵阿林, 吴兵, 等. 长期住院的男性精神分裂症患者认知功能与社会功能研究 [J]. *临床精神医学杂志*, 2016, 26(1): 38-40.
- [3] 陈诚, 王惠玲, 王高华, 等. 精神分裂症患者认知功能损害的相关研究 [J]. *神经疾病与精神卫生*, 2015, 15(2): 112-114.
- [4] 石晶, 司翠平, 刘茜, 等. 事件相关电位(P300)在脑认知功能评估中的研究进展 [J/CD]. *中华脑科疾病与康复杂志(电子版)*, 2015, 5(4): 60-63.
- [5] 段维维, 唐小伟, 杨韦, 等. 男性慢性精神分裂症患者血清脑源性神经营养因子和胶质源性神经营养因子水平及认知功能的对照研究 [J]. *临床精神医学杂志*, 2016, 26(5): 329-331.
- [6] Krakowski MI, Czobor P. Proneness to aggression and its inhibition in schizophrenia: Interconnections between personality traits, cognitive function and emotional processing [J]. *Schizophr Res*, 2016.
- [7] Sui J, Pearson GD, Du Y, et al. In search of multimodal neuroimaging biomarkers of cognitive deficits in schizophrenia [J]. *Biol Psychiatry*, 2015, 78(11): 794-804.
- [8] Jeon YW, Polich J. Meta-analysis of P300 and schizophrenia: patients, paradigms, and practical implications [J]. *Psychophysiology*, 2003, 40(5): 684-701.
- [9] 赵瑾, 杨来启, 陈玖, 等. 精神分裂症患者事件相关电位 P300 的对照研究 [J]. *临床精神医学杂志*, 2012, 22(6): 403-404.
- [10] Higuchi Y, Sumiyoshi T, Kawasaki Y, et al. Electrophysiological basis for the ability of olanzapine to improve verbal memory and functional outcome in patients with schizophrenia: a LORETA analysis of P300 [J]. *Schizophr Res*, 2008, 101(1/3): 320-330.
- [11] 米国琳, 蒋燕敏, 栾习云, 等. 利培酮和氯氮平对精神分裂症患者 P300 影响的随机对照研究 [J]. *精神医学杂志*, 2009, 22(4): 259-261.
- [12] Mathis KI, Wynn JK, Jahshan C, et al. An electrophysiological investigation of attentional blink in schizophrenia: separating perceptual and attentional processes [J]. *Int J Psychophysiol*, 2012, 86(1): 108-113.
- [13] 杜好瑞, 穆俊林, 李六一, 等. 精神分裂症患者注意状态对事件相关电位 P300 的影响 [J]. *中国现代医学杂志*, 2015, 25(5): 49-52.

(收稿日期: 2017-02-07)