

## P300 和总脑小血管病评分对脑小血管病患者认知障碍评估的临床价值

韩学聃 任孝林 孔令胜 赵平 耿德勤

222042 徐州医科大学附属连云港东方医院神经内科(韩学聃、任孝林、孔令胜、赵平);

221002 徐州医科大学第一临床医学院神经内科(耿德勤)

通信作者:耿德勤, Email: gengdeqin@126.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2021.09.010

**【摘要】目的** 本研究旨在评估 P300、总脑小血管病(CSVD)评分对 CSVD 患者认知障碍程度的检测作用,并探讨认知功能筛查量表与之匹配程度。**方法** 纳入 2018 年 10 月至 2020 年 6 月就诊于连云港东方医院神经内科并诊断 CSVD 的患者 72 例,同时纳入同期评价的年龄、性别与之匹配的 34 名健康体检者设为对照组。所有纳入者均在一周内检查简易智力状态检查量表(MMSE)和蒙特利尔认知评估量表(MoCA)和 P300、总 CSVD 评分。CSVD 患者根据认知功能筛查量表(MMSE、MoCA)分为认知障碍组和非认知障碍组,分析 3 组间 MMSE、MoCA 评分与 P300 潜伏期、P300 波幅、总 CSVD 评分的关系。**结果** 认知障碍组和非认知障碍组在中央点(Cz)记录的 P300 潜伏期均长于对照组( $P < 0.001$ ),认知障碍组 P300 潜伏期长于非认知障碍组[(397.471 ± 35.911)ms 比(342.584 ± 14.502)ms,  $P < 0.001$ ]。认知障碍组和非认知障碍组的总 CSVD 评分高于对照组( $P < 0.001$ ),认知障碍组总 CSVD 评分高于非认知障碍组( $P < 0.001$ )。相关分析显示 MMSE、MoCA 评分与 P300 潜伏期( $r = -0.768$ ,  $P < 0.001$ ;  $r = -0.824$ ,  $P < 0.001$ )、总 CSVD 评分之间( $r = -0.816$ ,  $P < 0.001$ ;  $r = -0.896$ ,  $P < 0.001$ )存在强负相关关系。当 P300-Cz 潜伏期为 348.4 ms 时,CSVD 患者诊断认知障碍的敏感度为 94.3%,特异度为 83.1%。当总 CSVD 评分为 2 分时,CSVD 患者诊断认知障碍的敏感度为 82.9%,特异度 97.2%。**结论** P300 潜伏期、总 CSVD 评分可能是 CSVD 患者认知功能障碍的早期预测指标,且较 MMSE、MoCA 量表可能更客观地反映认知功能。

**【关键词】** 脑小血管病; 事件相关电位, P300; 认知障碍; 总脑小血管病评分

**Research on the clinical value of P300 and total cerebral small vessel disease (CSVD) score in cognitive impairment assessment in patients with CSVD** Han Xuedan, Ren Xiaolin, Kong Lingsheng, Zhao Ping, Geng Deqin

Department of Neurology, Lianyungang Oriental Hospital Affiliated to Xuzhou Medical University, Lianyungang 222042, China (Han XD, Ren XL, Kong LS, Zhao P); Department of Neurology, the First Clinical Medical College, Xuzhou Medical University, Xuzhou 221002, China (Geng DQ)

Corresponding author: Geng Deqin, Email: gengdeqin@126.com

**【Abstract】Objective** To evaluate the clinical value of P300 and total cerebral small vessel disease (CSVD) score in detecting the degree of cognitive impairment in patients with CSVD, and to explore their matching degree with cognitive function screening scale. **Methods** A total of 72 patients diagnosed with CSVD in the Department of Neurology of Lianyungang Oriental Hospital from October 2018 to June 2020 were included, and 34 normal physical examinees matched by age and gender were included as the control group. Mini-mental State Examination (MMSE), Montreal Cognitive Assessment (MoCA), P300 and total CSVD scores were examined within one week for all the subjects included. According to the cognitive function screening scale (MMSE, MoCA), CSVD patients were divided into cognitive impairment group and non-cognitive impairment group. The relationship between MMSE and MoCA scores, and P300 latency, P300 amplitude, and total CSVD score among the three groups was analyzed. **Results** The latency of P300 recorded at the central point (CZ) in cognitive impairment group and non-cognitive impairment group was longer than that in control group ( $P < 0.001$ ).

The latency of P300 recorded in cognitive impairment group was longer than that in non-cognitive impairment group [ (397.471 ± 35.911) ms vs. (342.584 ± 14.502) ms,  $P < 0.001$  ]. The total CSVD score of cognitive impairment group and non-cognitive impairment group was higher than that of control group ( $P < 0.001$ ), and the total CSVD score of cognitive impairment group was higher than that of non-cognitive impairment group ( $P < 0.001$ ). Correlation analysis results showed that MMSE and MoCA scores have strong negative correlations with P300 latency ( $r = -0.768$ ,  $P < 0.001$ ;  $r = -0.824$ ,  $P < 0.001$ ) and total CSVD score ( $r = -0.816$ ,  $P < 0.001$ ;  $r = -0.896$ ,  $P < 0.001$ ). When the CZ of P300 latency was 348.4 ms, the sensitivity and specificity of CSVD were 94.3% and 83.1%, respectively. When the total CSVD score was 2, the sensitivity and specificity of CSVD were 82.9% and 97.2%, respectively. **Conclusions** P300 latency and total CSVD score may be the indicator of cognitive impairment in patients with CSVD for the early stage, and can reflect cognitive function more objectively than MMSE and MoCA.

**【Key words】** Cerebral small vessel disease; Event-related potentials, P300; Cognition disorders; Total CSVD score

脑小血管病(cerebral small vessel disease, CSVD)是一种具有多种病因和病理过程的临床综合征,主要累及脑小血管,包括大脑的小动脉、小静脉和毛细血管等<sup>[1]</sup>。其症状可从无症状的影像学改变到各种神经功能缺损症状,主要包括认知及睡眠障碍、步态异常和尿失禁,其中认知障碍是CSVD最常见的临床表现,严重影响患者及照料者的生活质量<sup>[2]</sup>。近年来的研究显示,CSVD引起的认知障碍考虑与脑网络的结构和功能损害有关<sup>[3]</sup>,可分别通过影像学及神经电生理学来评估损害程度。2013年Huijts等<sup>[4]</sup>首次提出了一种捕获CSVD引起的脑损伤的新方法即总CSVD评分,通过计量患者头颅核磁上出现的CSVD特征性影像学改变来初步评估神经传导通路的破坏程度,最低0分,最高4分,揭示了CSVD中脑网络结构整体性破坏的神经解剖学基础。事件相关电位P300近年来广泛应用于神经和精神疾病的认知功能评估,P300潜伏期与认知通路的传导处理速度有关,而P300波幅与注意力及新奇刺激有关,为认知障碍的诊断提供相对客观的神经电生理学依据<sup>[5-6]</sup>。

CSVD合并认知障碍通常起病隐匿,不易早期识别,目前该病的诊断主要依靠临床医师对患者病史、症状、体征及认知量表评定来进行判断,缺乏客观性。本研究旨在探讨P300参数、总CSVD评分是否可作为CSVD患者中认知障碍的客观评估工具,并研究其与神经功能量表的相关性,探讨其对认知障碍的评估价值。

### 一、对象与方法

1. 研究对象: 选取在2018年10月至2020年6月期间入住连云港东方医院神经内科的患者72例,根据CSVD诊断标准<sup>[1,7]</sup>进行诊断,同时纳入同期评价的年龄、性别与之匹配的34名健康体检者设为对

照组。所有入组患者都签署了书面的知情同意书,研究通过连云港市东方医院的道德审查委员会的批准(连医医伦审科批字2018-003-01第03号)。所有参与者在研究之前都接受了神经系统查体和磁共振成像(MRI)检查,且没有服用任何可以改善认知功能的药物。

纳入标准:(1)年龄>18岁;(2)具有同意的能力和意愿;(3)符合CSVD诊断标准<sup>[1,7]</sup>。排除标准:(1)腔隙性脑梗死直径>20 mm及主要血管狭窄;(2)合并其他严重的疾病的,如心肌梗死,严重的肝、肾或肺功能障碍,或恶性肿瘤等;(3)有抑郁、焦虑或其他疾病如代谢性疾病、感染性疾病等引起的认知障碍史;(4)一氧化碳中毒或低血糖引起的白质信号异常者;(5)无法完成检查者。

2. 研究方法:(1)流行病学资料:收集并分析所有患者的临床资料,包括年龄、性别、学历,高血压或糖尿病史、吸烟史、饮酒史,血清胆固醇、甘油三酯、低密度脂蛋白、血清同型半胱氨酸(HCY)水平。(2)神经心理量表:根据《脑小血管病相关认知功能障碍中国诊疗指南(2019)》推荐<sup>[8]</sup>,选取简易智力状态检查量表(MMSE)和蒙特利尔认知评估量表(MoCA)作为此次研究的认知功能障碍评估量表<sup>[9-10]</sup>。由科室专业医师对入组人员同时采用MMSE、MoCA量表进行认知功能评估。MMSE评估中,文盲≤19分,小学≤22分,初中及以上学历≤24分被认为存在认知障碍。MoCA≤25分表明有认知障碍,文盲及小学学历+1分校正。(3)总CSVD评分:由1位神经影像科医师对磁共振影像学进行总CSVD评分:①无症状腔隙性脑梗死(lacune, LAC):≥1个腔隙灶评为1分;②脑白质病变(white matter hyperintensity, WMH):早期融合的深部WMH (Fazekas score 2/3)或不规则的已延伸到深部白质的

脑室旁WMH(Fazekas score 3)评为1分<sup>[11-12]</sup>; ③脑微出血(cerebral microbleeds, CMBs):  $\geq 1$ 个CMBs评为1分; ④血管周围间隙扩大(enlarged perivascular spaces, EPVs): 中-重度(2~3级)基底节区扩大的血管周围间隙评为1分。总CSVD评分为0~4分,共有5级,评分越高,表示CSVD脑组织损害程度越重<sup>[13]</sup>。(4)P300检查: 所有P300的操作及记录都是由研究小组的专人在科室神经电生理室里使用Nicolet EDX完成的,于中央点Cz记录电生理活动,双侧乳突A1、A2为参照电极(根据国际10-20系统定位)。在P300检查中,被试者要求对标准音调的反应来区分两种音调,通过对目标的反应(握拳一次),从而产生事件相关电位。在每个试验中获得30个目标音调和120个非目标音调的响应。P300波幅被定义为在特定的潜伏期(250~450 ms)内对目标刺激作出反应时出现的最大正向峰值,峰值振幅测量相对于刺激前基线,峰值潜伏期测量从刺激初期开始<sup>[14]</sup>。

所有纳入者均在一周内检查MMSE、MoCA量表和P300、总CSVD评分。CSVD患者又根据认知功能筛查量表(MMSE、MoCA)分为认知障碍组和非认知障碍组。

3. 统计学方法: 采用SPSS 20.0统计软件进行数据分析,符合正态分布的计量资料以均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,采用单因素方差分析和Bonferroni进行多重比较。计数资料经以率表示,进行 $\chi^2$ 检验,等级资料进行非参数检验分析,多样本秩和检验为Kruskal-Wallis  $H$ 检验。神经心理学检查评分与P300参数和总CSVD评分的关联性采用Pearson相

关性分析和Spearman秩相关性分析。通过受试者工作特征(ROC)曲线分析评价P300参数、总CSVD评分对于CSVD患者认知障碍的诊断价值。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 二、结果

1. CSVD组(认知障碍组、非认知障碍组)及对照组的临床资料: 见表1。认知障碍组、非认知障碍组及对照组在年龄、性别、受教育程度、糖尿病或高血压或吸烟或饮酒病史、胆固醇、甘油三酯、低密度脂蛋白和HCY水平方面差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。

2. CSVD组(认知障碍组、非认知障碍组)及对照组认知评估: 见表2。三组MMSE、MoCA评分差异均有统计学意义( $P < 0.001$ ); 认知障碍组与非认知障碍组、对照组间评分差异有统计学意义( $P < 0.001$ ),而非认知障碍组与对照组间差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。

3. CSVD组(认知障碍组、非认知障碍组)及对照组P300参数分析: 见表3。P300潜伏期在CSVD组显著长于对照组; 认知障碍组、非认知障碍组、对照组间的两两比较差异均有统计学意义( $P < 0.001$ ),而P300振幅在三组差异无统计学意义。

4. CSVD组(认知障碍组、非认知障碍组)及对照组总CSVD评分分析: 见表4。各组间总CSVD评分差异有统计学意义( $\chi^2=80.141, P < 0.001$ ),并进行两两比较发现,认知障碍组与非认知障碍组( $Z=-6.566, P < 0.001$ )、认知障碍组与对照组( $Z=-7.673, P < 0.001$ )、非认知障碍组与对照组间( $Z=-5.343, P < 0.001$ )差异均有统计学意义。

表1 认知障碍组、非认知障碍组及对照组的临床资料比较

项目	认知障碍组(n=35)	非认知障碍组(n=37)	对照组(n=34)	F/ $\chi^2$ 值	P值
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$ )	66.83 $\pm$ 5.87	69.27 $\pm$ 6.17	69.24 $\pm$ 5.72	1.961	0.146
男[例, (%)]	20(57.1)	20(54.1)	22(64.7)	0.859	0.648
受教育程度(例)				3.780	0.151
文盲	16	14	11		
小学	16	10	14		
初中及以上	3	13	9		
高血压[例, (%)]	16(45.7)	20(54.1)	21(61.8)	1.789	0.409
糖尿病[例, (%)]	18(51.4)	20(54.1)	24(70.6)	3.068	0.216
吸烟[例, (%)]	16(45.7)	11(29.7)	16(47.1)	2.781	0.249
饮酒[例, (%)]	16(45.7)	14(37.8)	17(50.0)	1.102	0.576
LDL-C(mmol/L, $\bar{x} \pm s$ )	3.09 $\pm$ 0.79	3.15 $\pm$ 0.78	3.14 $\pm$ 1.08	0.053	0.948
TG(mmol/L, $\bar{x} \pm s$ )	2.95 $\pm$ 0.77	2.82 $\pm$ 0.81	3.17 $\pm$ 0.75	1.873	0.159
TC(mmol/L, $\bar{x} \pm s$ )	4.75 $\pm$ 1.75	5.31 $\pm$ 1.58	5.24 $\pm$ 1.49	1.240	0.294
HCY(mmol/L, $\bar{x} \pm s$ )	18.84 $\pm$ 5.99	16.01 $\pm$ 6.44	17.37 $\pm$ 7.13	1.691	0.189

注: LDL-C 低密度脂蛋白胆固醇; TG 甘油三酯; TC 总胆固醇; HCY 同型半胱氨酸

**表2** 认知障碍组、非认知障碍组、对照组间MMSE、MoCA评分比较(分,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	MMSE	MoCA
认知障碍组	35	19.51 ± 2.525 <sup>a</sup>	18.43 ± 2.392 <sup>a</sup>
非认知障碍组	37	27.97 ± 1.596	27.68 ± 1.292
对照组	34	27.85 ± 1.598	28.41 ± 1.184
F值		236.755	371.378
P值		<0.001	<0.001

注: 与非认知障碍组比较, <sup>a</sup> $P < 0.001$ ; MMSE 简易智力状态检查量表; MoCA 蒙特利尔认知评估量表

**表3** 认知障碍组、非认知障碍组及对照组P300潜伏期、P300波幅比较

组别	例数	P300潜伏期 (ms, $\bar{x} \pm s$ )	P300波幅 (mV, $\bar{x} \pm s$ )
认知障碍组	35	397.471 ± 35.911 <sup>ab</sup>	10.837 ± 2.731
非认知障碍组	37	342.584 ± 14.502 <sup>b</sup>	10.722 ± 2.506
对照组	34	320.362 ± 9.853 <sup>a</sup>	10.591 ± 2.835
F值		103.166	0.072
P值		<0.001	0.93

注: 与非认知障碍组比较, <sup>a</sup> $P < 0.001$ ; 与对照组比较, <sup>b</sup> $P < 0.001$

5. P300潜伏期与MMSE、MoCA的相关性分析: 见表5。P300潜伏期与MMSE、MoCA间存在线性关系, 根据Shapiro-Wilk检验符合正态分布( $P > 0.05$ ), 并且不存在异常值。P300潜伏期与MMSE评分、MoCA评分存在高度负相关关系( $r = -0.768$ 、 $-0.816$ ,  $P < 0.01$ )。P300潜伏期分别能够解释67%的MoCA评分变异、58%的MMSE评分变异。总CSVD评分与MMSE评分、MoCA评分之间均存在负向的强相关关系( $r = -0.824$ 、 $-0.896$ ,  $P < 0.01$ )。

6. P300潜伏期、总CSVD评分对认知障碍的诊断意义: 见图1、表5。在脑小血管病患者中, P300-Cz潜伏期延迟、总CSVD评分与认知障碍的存在有关, 根据ROC曲线分析P300潜伏期曲线下面积0.963,  $P < 0.001$ , 差异有统计学意义, 且判断认知障碍的最佳界点为348.4 ms, 敏感度为94.3%, 特异度为83.1%; 总CSVD评分曲线下面积0.965,  $P < 0.001$ , 差异有统计学意义, 最佳界点为2, 敏感度为82.9%, 特异度97.2%。

**讨论** CSVD性认知障碍是血管性认知障碍的重要亚型, 通常表现在信息处理速度和执行功能上的损害比在记忆中更明显, 执行功能被认为是CSVD中受影响最大的认知能力之一<sup>[2]</sup>, 其发病机制可能与脑白质联络纤维核团、额叶皮质下环路和胆碱能纤维束损伤有关<sup>[3]</sup>。临床上常用MMSE和MoCA评价认知障碍程度, Allan等<sup>[15]</sup>的研究表明神经功能量表对认知障碍的早期识别差, 延误诊断, 缺乏客观量化的指标来评估患者的认知功能。

在20世纪60年代出现的事件相关电位(event-related potential, ERP)作为一种客观的电生理检测技术, 对于识别认知功能的早期阶段、鉴别痴呆及判断药物疗效等方面有着重要的意义。ERP中的P300是在300 ms左右出现的正波, 起源为多结构性, 包括边缘系统、额叶、顶颞枕交界皮质联合区等, 反映大脑受意识控制时对信息的加工处理过程, 主要关注的指标是潜伏期和波幅<sup>[16]</sup>。P300潜伏期反映了个体接受刺激后信息处理速度, P300振幅与注意力、信号检测和记忆工作有关, 其在顶点(Pz)、左中央(C3)、右中央(C4)和中央点(Cz)区域记录均有意义<sup>[17-18]</sup>, 故采用更便捷、更能精确取位的Cz。本研究结果表明, P300潜伏期在认知障碍组有明显延长, P300波幅在各组间没有显著差异, 这和一些学者的研究结果一致<sup>[19-21]</sup>, 考虑与CSVD发生认知障碍时, 关键部位的腔隙性梗死、大脑皮质及广泛的皮质下结构损害从而影响信息处理速度有关。谢娜等<sup>[22]</sup>对皮质下缺血性脑血管病伴认知功能障碍患者评估研究表明与健康对照组潜伏期 $[318.689 \pm 16.123]$ ms相比, 血管性无痴呆型认知损害组潜伏期 $[360.667 \pm 16.082]$ ms延长, 这与本研究结果类似, 提示P300潜伏期值可作为CSVD患者认知功能损害的客观指标, 具有一定的可重复性。且在这项研究中, 研究者还观察到在CSVD患者中部分研究对象的MMSE或MoCA量表评分在正常范围内, 但其P300潜伏期已有延长, 这表明一些患者的大脑传输功能或处理过程已有减慢, 这些患者更有可能逐渐发展成认知障碍, 应该紧密随访, 必要

**表4** 认知障碍组、非认知障碍组及对照组间总CSVD评分比较 [例(%)]

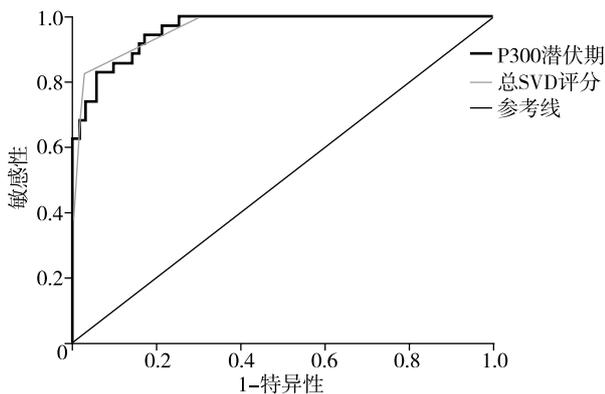
组别	例数	0分	1分	2分	3分	4分
认知障碍组	35	0(0)	6(17.1)	14(40.0)	12(34.3)	3(8.6)
非认知障碍组	37	15(40.5)	20(54.1)	2(5.4)	0(0)	0(0)
对照组	34	34(100.0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)

注: CVSD 脑小血管病

表5 P300潜伏期、总CSVD评分对CSVD认知障碍的诊断价值

因素	AUC	标准误	P值	最佳界点	敏感性 (%)	特异性 (%)
P300潜伏期(ms)	0.963	0.015	<0.001	348.4	94.3	83.1
总CSVD评分(分)	0.965	0.015	<0.001	2	82.9	97.2

注: CSVD 脑小血管病



注: CSVD 脑小血管病; ROC 受试者工作特征

图1 P300潜伏期、总CSVD评分与认知障碍的诊断价值ROC曲线图

时给予相关治疗或者功能锻炼改善大脑功能,以防止或减缓认知障碍的发生。综上,CSVD患者合并认知障碍程度越重,P300潜伏期延长得越明显,这或可提示P300潜伏期是早期识别CSVD合并认知障碍的敏感电生理指标。

Ye等<sup>[23]</sup>提出导致CSVD认知障碍的重要机制是“网络失连接”,该理论认为,白质纤维的损害导致皮层处于“失连接”状态从而导致认知障碍。总CSVD评分较之既往单一的CSVD影像学特征,如脑白质高信号、血管周围间隙扩大、血管源性腔隙灶、脑微出血、近期皮质下小梗死及脑萎缩,能更好、更全面地反映脑网络结构损害的程度。当破坏了大脑认知网络时,则可逐渐表现出认知障碍、痴呆等表现,严重影响患者的生活自理能力<sup>[24-26]</sup>。本研究结果表明认知障碍组与非认知障碍组、对照组间总CSVD评分有显著差异,且对于其中一部分MMSE/MoCA评分正常的CSVD患者而言,总CSVD评分较之健康人群对照组而言差异已有统计学意义,此结果与Huijts等<sup>[27-28]</sup>报道的结果一致。这提示总CSVD评分的累积与信息处理速度和整体认知功能下降有关。近年来越来越多的证据表明,较高的总CSVD负荷评分与患者进行性认知障碍、痴呆和步态/平衡障碍有关,多在帕金森病性痴呆、阿尔茨海

默病等中得以证实<sup>[29-30]</sup>,而在CSVD中尚需进一步探究。

此外,本研究中P300潜伏期、总CSVD评分与MMSE、MoCA评分间存在强负相关,并进一步通过ROC曲线分析得到,纳入总CSVD评分、P300潜伏期可改善CSVD后认知障碍的预测,这与Zhang等<sup>[31]</sup>的结果基本一致,其研究中P300潜伏期延迟阈值为358.5 ms,敏感性0.792,特异性0.882,CSVD总分 $\geq 2$ 分对认知障碍诊断敏感83%,特异性91%。

当然本研究存在一些潜在的局限性。登记的患者人数不足,因此,需要多中心、大样本量进一步分析P300振幅/潜伏期值、总CSVD评分和认知障碍之间的相关性,随访此类患者后期的认知功能变化,进而评价其在无明显认知障碍CSVD患者中的早期预测作用。

综上,本研究表明在评估CSVD患者的认知功能方面,P300潜伏期延长、总CSVD评分的增高具有较高的诊断敏感性和特异性。P300潜伏期、总CSVD评分联合MMSE、MoCA检查或可作为一种客观、定量评估认知功能的方式,用于监测CSVD疾病进展,这样的评估对于早期筛查、早期诊断是有益的。

**利益冲突** 文章所有作者共同认可文章无相关利益冲突

**作者贡献声明** 试验设计为耿德勤、韩学聃,研究实施、资料收集为韩学聃、任孝林、孔令胜、赵平,论文撰写及论文修订为韩学聃,耿德勤审校

## 参 考 文 献

- [1] Pantoni L. Cerebral small vessel disease: from pathogenesis and clinical characteristics to therapeutic challenges[J]. Lancet Neurol, 2010, 9(7): 689-701. DOI: 10.1016/S1474-4422(10)70104-6.
- [2] 柏晶,朱晓月,李峰.脑小血管病性认知功能障碍的研究进展[J].卒中与神经疾病,2021,28(1):119-122. DOI: 10.3969/j.issn.1007-0478.2021.01.028.
- [3] 杨丹,徐运.脑小血管病与认知损害:结构和功能连接的意义[J].国际脑血管病杂志,2019,27(6):462-466. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4165.2019.06.012.  
Yang D, Xu Y. Cerebral small vessel disease and cognitive impairment: the significance of structural and functional connectivity[J]. Int J Cerebrovasc Dis, 2019, 27(6): 462-466.
- [4] Huijts M, Duits A, Staals J, et al. Basal ganglia enlarged perivascular spaces are linked to cognitive function in patients with cerebral small vessel disease[J]. Curr Neurovasc Res, 2014, 11(2): 136-141. DOI: 10.2174/1567202611666140310102248.
- [5] Zhong R, Li M, Chen Q, et al. The P300 Event-Related Potential Component and Cognitive Impairment in Epilepsy: A Systematic Review and Meta-analysis[J]. Front Neurol, 2019, 10: 943. DOI: 10.3389/fneur.2019.00943.

- [6] Yilmaz FT, Özkaynak SS, Barçın E. Contribution of auditory P300 test to the diagnosis of mild cognitive impairment in Parkinson's disease[J]. *Neurol Sci*, 2017, 38(12): 2103-2109. DOI: 10.1007/s10072-017-3106-3.
- [7] 关双, 徐蕊, 刘骏, 等. 脑小血管病诊治的研究进展[J]. *医学综述*, 2019, 25(23): 4696-4701. DOI: 10.3969/j.issn.1006-2084.2019.23.019.  
Guan S, Xu R, Liu J, et al. Progress in Diagnosis and Treatment of Cerebral Small Vessel Disease[J]. *Medical Recapitulate*, 2019, 25(23): 4696-4701.
- [8] 中华医学会老年医学分会神经病学组, 脑小血管病认知功能障碍诊疗指南中国撰写专家组. 脑小血管病相关认知功能障碍中国诊疗指南(2019) [J]. *阿尔茨海默病及相关病*, 2019, 2(3): 405-407. DOI: 10.3969/j.issn.2096-5516.2019.03.003.
- [9] Hilal S, Mok V, Youn YC, et al. Prevalence, risk factors and consequences of cerebral small vessel diseases: data from three Asian countries[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2017, 88(8): 669-674.
- [10] Feng L, Chong MS, Lim WS, et al. The modified Mini-Mental state examination test: normative data for Singapore Chinese older adults and its performance in detecting early cognitive impairments[J]. *Singapore Med J*, 2012, 53(7): 458-462. DOI: 10.2143/ACB.67.4.2062680.
- [11] Anzulewicz A, Wierchoń M. Shades of Awareness on the Mechanisms Underlying the Quality of Conscious Representations: A Commentary to Fazekas and Overgaard[J]. *Cogn Sci*, 2018. DOI: 10.1111/cogs.12578.
- [12] Rudilosso S, Román LS, Blasco J, et al. Evaluation of white matter hypodensities on computed tomography in stroke patients using the Fazekas score[J]. *Clin Imaging*, 2017, 46: 24-27. DOI: 10.1016/j.clinimag.2017.06.011.
- [13] Huijts M, Duits A, van Oostenbrugge RJ, et al. Accumulation of MRI Markers of Cerebral Small Vessel Disease is Associated with Decreased Cognitive Function. A Study in First-Ever Lacunar Stroke and Hypertensive Patients[J]. *Front Aging Neurosci*, 2013, 5: 72. DOI: 10.3389/fnagi.2013.00072.
- [14] Hada M, Porjesz B, Begleiter H, et al. Auditory P3a assessment of male alcoholics[J]. *Biol Psychiatry*, 2000, 48(4): 276-286. DOI: 10.1016/S0006-3223(00)00236-5.
- [15] Allan LM, Rowan EN, Firbank MJ, et al. Long term incidence of dementia, predictors of mortality and pathological diagnosis in older stroke survivors[J]. *Brain*, 2011, 134(Pt 12): 3716-3727. DOI: 10.1093/brain/awr273.
- [16] 王蕾, 张海宁, 梁婷婷, 等. 事件相关电位P300、MMN与阿尔茨海默病和血管性认知障碍的研究进展[J]. *中风与神经疾病杂志*, 2017, 34(12): 1130-1132.
- [17] Özmüş G, Yerlikaya D, Gökçeoğlu A, et al. Demonstration of Early Cognitive Impairment in Parkinson's Disease with Visual P300 Responses[J]. *Noro Psikiyatry Ars*, 2017, 54(1): 21-27. DOI: 10.5152/npa.2016.12455.
- [18] Kok A. Event-related-potential (ERP) reflections of mental resources: a review and synthesis[J]. *Biol Psychol*, 1997, 45(1/3): 19-56. DOI: 10.1016/S0301-0511(96)05221-0.
- [19] Khedr EM, Gomaa AMS, Ahmed OG, et al. Cognitive Impairment, P300, and Transforming Growth Factor beta1 in Different Forms of Dementia[J]. *J Alzheimers Dis*, 2020, 78(2): 837-845. DOI: 10.3233/JAD-200885.
- [20] Zhong R, Li M, Chen Q, et al. The P300 Event-Related Potential Component and Cognitive Impairment in Epilepsy: A Systematic Review and Meta-analysis[J]. *Front Neurol*, 2019, 10: 943. DOI: 10.3389/fneur.2019.00943.
- [21] Papadaniil CD, Kosmidou VE, Tsolaki A, et al. Cognitive MMN and P300 in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: A high density EEG-3D vector field tomography approach[J]. *Brain Res*, 2016, 1648(Pt A): 425-433. DOI: 10.1016/j.brainres.2016.07.043.
- [22] 谢娜, 邓建中, 齐进兴. 神经心理测试及P300对皮质下缺血性脑血管病伴认知功能障碍患者评估研究[J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2015, 18(1): 69-70. DOI: 10.3969/j.issn.1673-5110.2015.01.039.
- Xie N, Deng JZ, Qi JX. Evaluation of neuropsychological test and P300 in patients with subcortical ischemic cerebrovascular disease with cognitive impairment[J]. *Chinese Journal of Practical Nervous Diseases*, 2015, 18(1): 69-70.
- [23] Ye Q, Bai F. Contribution of diffusion, perfusion and functional MRI to the disconnection hypothesis in subcortical vascular cognitive impairment[J]. *Stroke Vasc Neurol*, 2018, 3(3): 131-139. DOI: 10.1136/svn-2017-000080.
- [24] Kim BJ, Lee SH. Prognostic Impact of Cerebral Small Vessel Disease on Stroke Outcome[J]. *J Stroke*, 2015, 17(2): 101-110. DOI: 10.5853/jos.2015.17.2.101.
- [25] Kim HJ, Im K, Kwon H, et al. Clinical effect of white matter network disruption related to amyloid and small vessel disease[J]. *Neurology*, 2015, 85(1): 63-70. DOI: 10.1212/WNL.0000000000001705.
- [26] De Groot M, Ikram MA, Akoudad S, et al. Tract-specific white matter degeneration in aging: the Rotterdam Study[J]. *Alzheimers Dement*, 2015, 11(3): 321-330. DOI: 10.1016/j.jalz.2014.06.011.
- [27] Huijts M, Duits A, Staals J, et al. Basal ganglia enlarged perivascular spaces are linked to cognitive function in patients with cerebral small vessel disease[J]. *Curr Neurovasc Res*, 2014, 11(2): 136-141. DOI: 10.2174/1567202611666140310102248.
- [28] Huijts M, Duits A, van Oostenbrugge RJ, et al. Accumulation of MRI Markers of Cerebral Small Vessel Disease is Associated with Decreased Cognitive Function. A Study in First-Ever Lacunar Stroke and Hypertensive Patients[J]. *Front Aging Neurosci*, 2013, 5: 72. DOI: 10.3389/fnagi.2013.00072.
- [29] Maidan I, Fahoum F, Shustak S, et al. Changes in event-related potentials during dual task walking in aging and Parkinson's disease[J]. *Clin Neurophysiol*, 2019, 130(2): 224-230. DOI: 10.1016/j.clinph.2018.11.019.
- [30] Di Iorio W, Ciarimboli A, Ferriero G, et al. Action Observation in People with Parkinson's Disease. A Motor-Cognitive Combined Approach for Motor Rehabilitation. A Preliminary Report[J]. *Diseases*, 2018, 6(3): 58. DOI: 10.3390/diseases6030058.
- [31] Zhang Y, Xu H, Zhao Y, et al. Application of the P300 potential in cognitive impairment assessments after transient ischemic attack or minor stroke[J]. *Neurol Res*, 2021, 43(4): 336-341. DOI: 10.1080/01616412.2020.1866245.

(收稿日期: 2021-02-09)

(本文编辑: 戚红丹)