

• 临床研究 •

事件相关电位 P3b 成分在帕金森病认知障碍诊断中的应用

余 聪 陈名峰 丁 昕 叶云珺 陈培琮

【摘 要】 目的 探讨事件相关电位 P3b 成分在帕金森病 (PD) 认知障碍诊断的应用价值。**方法** 比较 PD 组和健康对照组 P3b 指标的差异, 评估 P3b 指标与 PD 组的临床资料及认知障碍的依存关系。**结果** 帕金森病痴呆 (PDD) 组的 P3b 潜伏期较帕金森病轻度认知障碍 (PD-MCI) 组延长 ($P < 0.05$), 较健康对照组和帕金森病认知正常 (PD-CN) 组明显延长 ($P < 0.01$)。PD 组的 P3b 潜伏期与蒙特利尔认知评估 (MoCA) 评分呈负相关 ($r = -0.506, P < 0.01$), 视空间与执行力、延迟回忆对 P3b 潜伏期产生负向影响 ($t = -4.775, P < 0.01$; $t = -2.186, P < 0.05$)。PD 组的 P3b 潜伏期与年龄、Hoehn-Yahr 分级、UPDRS-III 评分呈正相关 ($r = 0.191, P < 0.05$; $r = 0.262, P < 0.01$; $r = 0.218, P < 0.05$), 与受教育年限呈负相关 ($r = -0.340, P < 0.01$); PD 组的 P3b 潜伏期与性别、帕金森病程无明显的相关关系 ($r = 0.041, P > 0.05$; $r = 0.084, P > 0.05$)。**结论** 认知损害越严重, P3b 潜伏期越长, P3b 潜伏期可以作为 PD 认知障碍的量化指标, 对于早期识别 PD 认知障碍有意义。

【关键词】 帕金森病; 认知障碍; 事件相关电位; P3b

【中图分类号】 R742.5 **【文献标识码】** B **【文章编号】** 1002-2600(2024)07-0001-04

Application of P3b component of event-related potentials in diagnosis of cognitive impairment in Parkinson's disease

YU Cong, CHEN Mingfeng, DING Xin, YE Yunjun, CHEN Peiqiong

Department of Neurology, Affiliated Provincial Hospital of Fuzhou University, Fuzhou, Fujian 350001, China

Corresponding author: CHEN Mingfeng, Email: YcLunwen@outlook.com

【Abstract】 Objective To explore the application value of P3b component of event-related potentials in the diagnosis of cognitive impairment of Parkinson's disease (PD) patients. **Methods** The difference in P3b indicators between PD group and healthy control group was compared, and the dependence relationship of P3b indicator on clinical data and cognitive impairment in the PD group was evaluated. **Results** The P3b latency of Parkinson's disease dementia (PDD) group was longer than that of PD mild cognitive impairment (PD-MCI) group ($P < 0.05$), and significantly longer than that of the healthy control group and PD normal cognition (PD-CN) group ($P < 0.01$). The P3b latency of the PD group was negatively correlated with the Montreal cognitive assessment (MoCA) score ($r = -0.506, P < 0.05$), visuospatial and executive functions and delayed recall had negative impact on the P3b latency ($t = -4.775, P < 0.01$; $t = -2.186, P < 0.05$). The P3b latency in the PD group was positively correlated with age, Hoehn Yahr grading, and UPDRS-III score ($r = 0.191, P < 0.05$; $r = 0.262, P < 0.01$; $r = 0.218, P < 0.05$), and negatively correlated with years of education ($r = -0.340, P < 0.01$); The P3b latency in the PD group was not significantly correlated with gender and the course of Parkinson's disease ($r = 0.041, P > 0.05$; $r = 0.084, P > 0.05$). **Conclusion** The more severe the cognitive impairment, the longer the P3b latency. P3b latency can serve as a quantitative indicator of PD cognitive impairment, which is meaningful for early identification of PD cognitive impairment.

【Key words】 Parkinson's disease; cognitive impairment; event-related potential; P3b

目前, 帕金森病 (Parkinson's disease, PD) 已成为全球第二大神经退行性疾病^[1]。认知障碍是 PD 最常见的非运动症状之一^[2], 严重影响患者生活质量。事件相关电位 (event-related potential,

基金项目: 福建省卫健委科技计划项目青年科研课题 (2021QNA010); 福建医科大学启航基金一般项目 (2019QH1190)

作者单位: 福州大学附属省立医院神经内科, 福州 350001

通信作者: 陈名峰, Email: YcLunwen@outlook.com

DOI: 10.20148/j.fmj.2024.07.001

ERP) 内源性成分 P300 已被广泛作为神经和精神疾病患者认知功能评估的潜在标志^[3]。本研究旨在应用 P300 的 P3b 成分探究帕金森病患者的认知障碍, 评价其对帕金森病认知障碍的诊断价值。

1 对象与方法

1.1 对象 纳入 2017 年 12 月至 2023 年 8 月在福州大学附属省立医院神经内科住院及门诊诊疗的 112 例 PD 患者作为观察对象, 诊断均符合中华医学学会神经病学分会帕金森病运动障碍病学组公布的《中国帕金森病的诊断标准 (2016 版)》^[4]。排除有严重心肝肾功能障碍、血液病、肿瘤或者免疫疾病及其他神经和精神疾病的患者, 排除继发性帕金森综合征、帕金森叠加综合征患者, 排除抑郁状态、听力障碍者。112 例 PD 患者 (PD 组) 中, 男 60 例, 女 52 例, 年龄 47~86 (67.96 ± 9.36) 岁, 病程 1.5~20 [$4.5 (2, 10)$] 年, 受教育年限 0~16 (8.45 ± 4.14) 年。纳入 30 例健康体检者作为对照组, 排除年龄 <18 岁及可能导致认知功能障碍疾病者。其中, 男 15 名, 女 15 名, 年龄 49~82 (64.00 ± 11.35) 岁, 受教育年限 0~16 (8.90 ± 4.18) 年。PD 组和对照组年龄、性别构成、受教育年限比较, 差异均无统计学意义 ($t=1.196, P>0.05$; $t=-0.532, P>0.05$; $\chi^2=0.121, P>0.05$)。

1.2 方法

1.2.1 帕金森病量表评价 (1) PD 组采用统一帕金森病评价量表第三部分 (unified Parkinson's disease rating scale III, UPDRS-III) 对运动障碍严重程度进行评价; 按照帕金森病 Hoehn-Yahr (修正) 分级量表 (H-Y) 进行分级。(2) 采用长沙版蒙特利尔认知评估 (Montreal cognitive assessment, MoCA) 量表评估所有研究对象的认知功能。

1.2.2 PD 组分组 (1) 帕金森病认知正常 (cognitive normal in PD, PD-CN) 组: 共计 28 例, 无明显记忆力减退等认知损害的症状体征, MoCA 量表评分 ≥ 26 分; (2) 帕金森病轻度认知障碍 (mild cognitive impairment in PD, PD-MCI) 组: 共计 55 例, 患者主观感受或照料者、临床医师观察到其存在认知功能下降, 且 MoCA 量表证实其存在客观认知功能损害 (<26 分), 但严重程度未达到痴呆的标准, 尚未影响患者独立的日常生活能力^[5]; (3) 帕金森病痴呆 (Parkinson's disease dementia, PDD) 组: 共计 29 例, 患者存在认知障碍且足以影响患者的日常生活能力, 符合《帕金森病痴呆的诊断标准与治疗指南 (第二版)》的诊断标准^[6]。

1.2.3 P3b 检测 采用德国丹迪 Focus 肌电诱发电位仪进行检测。按国际脑电图 10-20 系统法安放电极, 记录电极安放于 Fz、Cz 和 Pz 点, 参考电极安置于 FPz 点。采用听觉 Oddball 范式, 纯音刺激声强 110 db, 随机靶刺激频率 2 kHz 占 20%, 非靶刺激频率 1 kHz 占 80%, 要求受试者闭眼、双耳佩戴耳机, 集中注意力辨别靶刺激并按压记录器, 记录受试者 P3b 的 Cz 点峰潜伏期和波幅, 以及辨别靶刺激的反应时间, 重复两次, 取平均值。患者无法理解辨别靶刺激, 导致反应时间无法显示, 视为反应时间缺失。

1.3 统计学方法 采用 SPSS 26.0 软件进行统计分析。正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 两组间比较采用 t 检验, 多组间比较采用方差分析; 非正态分布的计量资料以 $M (P_{25}, P_{75})$ 表示, 组间比较采用非参数检验。计数资料以例数 (百分比) 表示, 组间比较采用 χ^2 检验。各因素之间的相关性采用 Pearson 相关分析 (变量符合正态分布) 或 Spearman 秩相关分析 (变量不符合正态分布)。采用多元逐步回归法分析 P3b 潜伏期与各临床资料的依存关系。双侧检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 PD 组与健康组 P3b 比较 PD 组的 P3b 潜伏期平均 (380.28 ± 46.58) ms, 比对照组的 (358.37 ± 36.27) ms 延长, 差异有统计学意义 ($t=2.806, P=0.006$)。PD 组的 P3b 波幅 4.70 ($1.96, 7.40$) μV , 与健康对照组的 7.90 ($3.67, 9.67$) μV 比较下降, 差异有统计学意义 ($Z=-2.203, P=0.028$)。PD 组的 P3b 的反应时间平均 (494.83 ± 118.58) ms, 与对照组的 (484.26 ± 143.75) ms 相比, 差异无统计学意义 ($t=0.406, P=0.686$)。

2.2 PD 各分组及对照组间的 P3b 比较 PD-CN 组的 P3b 潜伏期与健康对照组比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$)。PD-MCI 组的 P3b 潜伏期较健康对照组延长 ($P<0.01$), PDD 组的 P3b 潜伏期较 PD-MCI 组延长 ($P<0.05$), 较健康对照组和 PD-CN 组明显延长 ($P<0.01$)。PD-CN 组、PD-MCI 组和 PDD 组的 P3b 波幅较健康对照组均有下降, 但差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。PD-CN 组、PD-MCI 组和 PDD 组的反应时间较健康对照组无明显延长, 各组之间差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。PDD 组的 P3b 反应时间缺失率与健康对照

组和 PD-CN 组、PD-MCI 组比较, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 PD-CN 组、PD-MCI 组、PDD 组与健康对照组 P3b 检测指标比较

组别	例数	潜伏期 (ms, $\bar{x} \pm s$)	波幅 [μV , M (P_{25} , P_{75})]	反应时间 (ms, $\bar{x} \pm s$)	反应时间缺失率 (%)
PD-CN 组	28	353.89 \pm 40.64	4.70 (1.50, 7.40)	528.37 \pm 129.00	3.57
PD-MCI 组	55	384.21 \pm 41.88 ^{①②}	4.20 (2.20, 7.40)	475.92 \pm 119.59	3.63
PDD 组	29	411.22 \pm 48.40 ^{①②③}	5.65 (1.67, 13.25)	500.22 \pm 89.99	37.9 ^{①②④}
对照组	30	358.37 \pm 36.27	7.90 (3.67, 9.67)	484.27 \pm 143.75	0

注: 与对照组比较, ① $P < 0.01$; 与 PD-CN 组比较, ② $P < 0.01$; 与 PD-MCI 组比较, ③ $P < 0.05$, ④ $P < 0.01$ 。

2.3 PD 组的 P3b 检测指标与 MoCA 评分的相关性分析 Pearson 和 Spearman 相关分析显示, PD 组的 P3b 潜伏期与 MoCA 评分呈负相关 ($r = -0.506$, $P < 0.001$), P3b 波幅及反应时间与 MoCA 无明显的相关关系 ($r = 0.026$, $P = 0.788$; $r = 0.149$, $P = 0.142$)。

2.4 PD 组的 MoCA 评分子项目对 P3b 潜伏期的影响程度分析 将 PD 组的 P3b 潜伏期作为因变量, 将 MoCA 评分的子项目 (包括视空间与执行能力、命名评定、注意力与计算力、语言评定、抽象能力、延迟回忆、定向力评定) 作为自变量, 进行多元逐步回归分析。最终视空间与执行力、延迟回忆进入回归方程, 对 P3b 潜伏期产生负向影响 (表 2)。

表 2 多元逐步回归分析 PD 组 MoCA 评分子项目评分对 P3b 潜伏期的影响程度

因变量	自变量	回归系数	标准误	Beta	t 值	P 值
P3b 潜伏期	视空间与执行力	-14.675	3.073	-0.559	-4.775	<0.001
	延迟回忆	-6.466	2.958	-0.240	-2.186	0.031

2.5 PD 组的 P3b 潜伏期与临床资料的相关性分析 Pearson 和 Spearman 相关分析显示, PD 组的 P3b 潜伏期与年龄、Hoehn-Yahr 分级、UPDRS-III 评分呈正相关 ($r = 0.191$, $P = 0.043$; $r = 0.262$, $P = 0.005$; $r = 0.218$, $P = 0.021$), 与受教育年限呈负相关 ($r = -0.340$, $P < 0.001$); PD 组的 P3b 潜伏期与性别、帕金森病病程无明显的相关关系 ($r = 0.041$, $P = 0.670$; $r = 0.084$, $P = 0.379$)。

2.6 PD 组的临床资料对 P3b 潜伏期的影响程度分析 将 PD 组的 P3b 潜伏期作为因变量, 将与 PD 组 P3b 潜伏期有相关性的临床资料包括年龄、Hoehn-Yahr 分级、UPDRS-III 评分、受教育年限作为自变量, 进行多元逐步回归分析。最终

Hoehn-Yahr 分级、受教育年限进入回归方程, 其中 Hoehn-Yahr 分级对 P3b 潜伏期产生正向影响, 受教育年限对 P3b 潜伏期产生负向影响 (表 3)。

表 3 多元逐步回归分析 PD 组各相关资料对 P3b 潜伏期的影响程度

因变量	自变量	回归系数	标准误	Beta	t 值	P 值
P3b 潜伏期	Hoehn-Yahr 分级	8.582	3.686	0.204	2.328	0.022
	受教育年限	-3.796	0.978	-0.340	-3.882	<0.001

3 讨论

ERP 是指外加一种特定的刺激作用于感觉系统或脑的某一部位, 在给予刺激或撤销刺激时脑区所产生的电位变化^[7]。P300 是事件相关刺激后期约 250~500 ms 出现的正向电位, 分为 P3a 和 P3b 成分, P3b 成分也称狭义的 P300, 在头顶中央区 Cz 最显著稳定。

本研究可见 P3b 潜伏期在 PD-CN 组、PD-MCI 组和 PPD 组间具有显著差异, PD 组的 P3b 潜伏期与 MoCA 评分呈负相关, 随着认知损害级别增加而延长, 提示 P3b 潜伏期可客观量化 PD 认知损害的严重程度, 这与既往的研究一致^[8]。P300 的潜伏期反映了大脑对外部目标刺激的处理速度, 认知损害后神经细胞对刺激信号的信息处理延迟, 影响 P300 电位产生, 导致潜伏期延长^[9]。P300 波幅的降低反映了中枢活动的中断或信息处理的时间离散^[10], 随着 PD 认知损害加重可见 P300 波幅的下降^[11]。本研究虽观察到 PD 组的 P3b 波幅与健康对照组相比下降, 但在 PD 各组间却未见差异, 且 P3b 波幅与 MoCA 评分不存在相关性, 提示 Cz 位置的 P3b 波幅无法作为 PD 认知的量化指标。而反应时间是外界刺激诱发大脑认知加工做出选择和执行的全过程所需要的时间, 本研究中未见其在 PD

组有明显延长的趋势,但 PDD 患者由于理解能力明显下降,导致按压刺激器执行能力受限,使反应时间数据缺失,且缺失率远远大于 PD 非痴呆组及健康对照组,所以我们认为反应时间的缺失在一定程度上有助于筛选出 PDD 患者。

本研究又对 PD 组的 P3b 潜伏期的影响因素进行了分析。首先, P300 潜伏期与性别无关,这与 MELNYNTE 等人^[12]的研究一致。其次,帕金森病病程与 P3b 潜伏期无明显的相关关系,这与 YILMAZ 等学者^[13]的报道一致,可能与认知障碍可以发生在 PD 病程的任一时段有关。P3b 潜伏期随着年龄的增长而增加^[10],本研究可见 PD 患者 P3b 潜伏期与年龄相关的现象,但在回归分析中年龄并未进入回归方程,提示年龄对 P3b 潜伏期的影响并不明显。PD 患者的受教育年限对 P3b 潜伏期呈显著的负向影响,这种相关性在既往的研究^[14]中也被证实,且高教育水平是 PD-MCI 的保护因素^[15]。本研究还发现 P3b 潜伏期与帕金森病的运动评分和分级呈正相关,尤其帕金森病 H-Y 分级对 P3b 潜伏期产生了显著的正向影响,分级高意味着额叶-纹状体环路被破坏及多种神经递质的失调加重,从而导致神经细胞对刺激信号的信息处理效率下降,产生 P3b 潜伏期的延长。

本研究进一步评估了 MoCA 的各认知领域评分与 P3b 的关联性,视空间与执行能力、延迟回忆对 P3b 潜伏期产生最显著的负向影响。以往的 PD-MCI 研究发现单项认知领域受损中,执行功能受损占 20% 以上,是 PD-MCI 患者最为常见的认知损害领域,其次为注意力及工作记忆、视空间能力^[14]。PDD 患者早、中期主要以执行能力、注意力、工作记忆力下降更为突出, PDD 患者晚期则在注意力、执行能力、视空间能力及记忆力方面均表现出异常^[16]。所以,在 PD 患者认知障碍发展过程中,执行能力和记忆力下降是早期出现且严重的认知损害, P3b 潜伏期可能可早期预测患者的认知损害。

综上所述, P300 的 P3b 潜伏期可量化 PD 认知损害程度, P3b 反应时间的缺失提示 PD 患者认知严重损害;且 P3b 检测操作简单,费时少,成本低,整个过程患者无痛苦,适合作为 PD 患者认知损害的评估工具,值得在临床推广。

参考文献

- [1] TOLOSA E, GARRIDO A, SCHOLZ S W, et al. Challenges in the diagnosis of Parkinson's disease [J]. *Lancet Neurol*, 2021, 20 (5): 385-397.
- [2] BAIANO C, BARONE P, TROJANO L, et al. Prevalence and clinical aspects of mild cognitive impairment in Parkinson's disease: a meta-analysis [J]. *Movement Disorders*, 2020, 35 (19): 45-54.
- [3] OLICHNEY J, XIA J, CHURCH K J, et al. Predictive power of cognitive biomarkers in neurodegenerative disease development: utility of the P300 event-related potential [J]. *Neural Plast*, 2022, 11 (8): 2104880.
- [4] 刘军. 中国帕金森病的诊断标准 (2016 版) [J]. *中华神经科杂志*, 2016, 49 (4): 268-271.
- [5] 王丽娟, 冯淑君, 聂坤. 中国帕金森病轻度认知障碍的诊断和治疗指南 (2020 版) [J]. *中国神经精神疾病杂志*, 2021, 47 (1): 1-12.
- [6] 中华医学会神经病学分会帕金森病及运动障碍学组, 中国医师协会神经内科医师分会帕金森病及运动障碍学组, 中华医学会神经病学分会神经心理与行为神经病学学组. 帕金森病痴呆的诊断标准与治疗指南 (第二版) [J]. *中华神经科杂志*, 2021, 54 (8): 762-771.
- [7] 上海市医学会脑电图与临床神经生理专科分会. 事件相关电位的临床应用与操作规范上海专家共识 [J]. *上海医学*, 2023 (2): 1-13.
- [8] ROMAGNOLO A, ZIBETTI M, LENZI M, et al. Low frequency subthalamic stimulation and event-related potentials in Parkinson disease [J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2021, 82: 123-127.
- [9] GAO L, GU L, SHU H, et al. The reduced left hippocampal volume related to the delayed P300 latency in amnesic mild cognitive impairment [J]. *Psychol Med*, 2021, 51 (12): 2054-2062.
- [10] TOKIC K, TITLIC M, BEGANOVIC-PETEOVIC A, et al. P300 wave changes in patients with Parkinson's disease [J]. *Med Arch*, 2016, 70 (6): 453-456.
- [11] XU H, GU L, ZHANG S, et al. N200 and P300 component changes in Parkinson's disease: a meta-analysis [J]. *Neurol Sci*, 2022, 43 (12): 6719-6730.
- [12] MELNYNTE S, WANG G Y, GRISKOVA-BULANOVA I. Gender effects on auditory P300: A systematic review [J]. *Int J Psychophysiol*, 2018, 133: 55-65.
- [13] YILMAZ F T, ZKAYNAK S S, BARCIN 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.
- [14] PERGHER V, TOURNOY J, SCHOENMAKERS B, et al. P300, gray matter volume and individual characteristics correlates in healthy elderly [J]. *Front Aging Neurosci*, 2019, 3 (11): 104.
- [15] NIE K, GAO Y, MEI M, et al. The clinical characteristics and cognitive features of mild cognitive impairment in Parkinson's disease and the analysis of relevant factors [J]. *J Clin Neurosci*, 2019, 63: 142-148.
- [16] SILVA LOPES M D, SOUZA MELO A D, N6BREGA A C. Delayed latencies of auditory evoked potential P300 are associated with the severity of Parkinson's disease in older patients [J]. *Arq Neuropsiquiatr*, 2014, 72 (4): 296-300.