

·临床研究·

认知干预训练对轻度认知功能障碍患者认知功能和事件相关电位P300的影响*

何冰¹ 卢国华^{1,2} 杨增云¹ 范静波¹ 张媛媛¹ 张兰娥¹ 张莹莹¹

摘要

目的:探讨认知干预训练对轻度认知功能障碍(MCI)患者认知功能的影响和听觉事件相关电位P300改变的特点。

方法:2010年12月至2012年12月从潍坊社区筛选MCI患者50例作为研究对象,随机分为两组,应用简易精神状态量表(MMSE)和事件相关电位P300评估两组受试者训练前后的认知干预效果。

结果:干预前两组患者P300潜伏期、波幅及MMSE得分无显著性差异($P > 0.05$),经过6个月的干预后,干预组P300潜伏期(350.90 ± 15.85)比干预前缩短($P < 0.05$),与对照组(370.04 ± 21.25)相比明显缩短($P < 0.01$);波幅(12.01 ± 1.95)与对照组相比增高($P < 0.05$);MMSE得分(26.19 ± 1.21)比干预前增加($P < 0.05$),与对照组(24.52 ± 1.34)相比明显增加($P < 0.01$)。对照组P300潜伏期、波幅及MMSE得分与6个月前相比变化均不明显($P > 0.05$)。

结论:认知训练可以有效延缓认知功能的下降,明显改善MCI患者的认知功能状况。听觉事件相关电位P300测定可以作为对MCI患者干预前后认知功能定量评价的工具。

关键词 认知干预训练;听觉事件相关电位P300;简易精神状态量表;轻度认知功能障碍

中图分类号:R742, R493 文献标识码:A 文章编号:1001-1242(2013)-11-1006-04

The effect of cognitive intervention training on cognitive ability and auditory event related potential P300 in patients with mild cognitive impairment/HE Bing, LU Guohua, YANG Zengyun, et al//Chinese Journal of Rehabilitation Medicine, 2013, 28(11): 1006—1009

Abstract

Objective:To discuss the affects of cognitive intervention training on cognitive ability and auditory event related potential P300 in patients with mild cognitive impairment(MCI).

Method:Patients with MCI were randomly assigned either to cognitive intervention groups, receiving a 6-month cognitive intervention, or control group, receiving no intervention. Mini mental state examination (MMSE) and auditory event related potentials(ERPs) P300 test were administered at baseline and after six-month intervention to evaluate the intervention effect.

Result:After six months, the P300 latency periods of intervention group(350.90 ± 15.85) were shorter than before ($P < 0.05$), and significantly shortened compared with control group (370.04 ± 21.25 , $P < 0.01$); The amplitude (12.01 ± 1.95) increased comparing with control group ($P < 0.05$); the scores of MMSE (26.19 ± 1.21) were higher than before ($P < 0.05$) and significantly higher compared with control group(24.52 ± 1.34) ($P < 0.01$). The changes of P300 latency, amplitude and MMSE scores were not significant in control group ($P > 0.05$).

Conclusion:Cognitive training can effectively prolong the decline of cognitive function improve the cognitive function significantly in MCI patients. Auditory ERPs P300 test can be used as a quantitative evaluation tool of cognitive function before and after the intervention for MCI patients.

Author's address Shandong Weifang Medical University, School of Nursing, 261053

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2013.11.005

*基金项目:山东省自然科学基金项目(ZR2010HM042, ZR2011HM002)

1 山东省潍坊医学院护理学院,261053; 2 通讯作者
作者简介:何冰,女,在读硕士; 收稿日期:2013-01-18

Key word cognitive intervention training; auditory event related potential P300; mini metal state examination; mild cognitive impairment

我国已进入老龄化社会,老年期病变也随之增高。其中老年痴呆是一种智残性疾病,已成为严重危害老年人身心健康的公共卫生问题。而轻度认知功能障碍(mild cognitive impairment, MCI)^[1]是介于正常老化和痴呆之间的一种认知损害状态,表现为获得性认知功能障碍,但不伴有显著的日常生活能力下降。我国60岁以上老年人MCI的发病率高达12.7%^[2],目前对MCI治疗尚无特效药,因此认知干预训练成为延缓MCI向老年性痴呆转化的重要方法。许多研究认为^[3-5],如果对MCI患者开展有效的早期诊断、早期干预,可以延缓或防止痴呆的发生、发展。因此,对MCI患者进行积极有效的认知干预训练对预防向痴呆的转变具有重要意义。MCI有遗忘型、非遗忘型等多个亚型,本研究的受试对象为遗忘型MCI患者。以往研究对MCI认知训练的效果多采用神经心理学量表进行评价,相对缺乏客观性,本次研究应用听觉事件相关电位P300(auditory event related potential P300)及简易精神状态量表(mini metal state examination, MMSE)对遗忘型MCI患者的认知功能进行定量评价,探讨认知训练对提高MCI患者的认知功能的作用。

1 对象与方法

1.1 入组标准

诊断标准:根据 Petersen 等^[1]提出的诊断标准:①患者本人、家属或知情人提供的记忆主诉;②记忆测验成绩低于相应年龄和文化程度的正常对照者1.5个标准差;③总体衰退量表(global deterioration scale, GDS)2—3级或临床痴呆量表(clinical dementia rating, CDR)0.5分;④一般认知功能正常;⑤经ADL测量没有严重的日常生活能力减退。排除痴呆或任何可以导致脑功能紊乱的躯体和精神疾患及严重的视力和听力障碍者。从潍坊市某社区居民中筛选出MCI受试对象50例,年龄60—75岁。

1.2 分组

将以上研究对象按随机数字表随机分为对照组和干预组,每组各25例。干预期间干预组流失3例,自动退出1例;对照组流失2例;最终样本为44例,

各组例数分别为21例、23例。两组受试者均为右利手,视力(裸眼或矫正)正常,听力正常。两组性别、年龄、受教育程度的差异无显著性意义($P>0.05$),见表1。所有对象了解并同意参加本研究。

表1 两组患者干预前一般资料比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	性别(例)		年龄(岁)	受教育年限(年)
		男	女		
干预组	21	11	10	66.19 ± 5.79	9.75 ± 2.87
对照组	23	12	11	65.79 ± 6.90	10.70 ± 2.74

1.3 认知干预训练方法

1.3.1 干预进程安排:对干预组进行为期6个月的干预训练,干预时间为每周二、四、六下午2:00—4:00,平时安排简单的作业自行练习并鼓励多锻炼。本次干预由课题组成员从以下几方面对训练组受试者进行认知干预训练,正常对照组不实施任何干预。

1.3.2 干预内容:①记忆力训练:包括外部辅助策略和内部重建策略。外部辅助策略为每天训练前后用图表、日记、日历、提示卡片等教授代偿技术让受试者逐渐强化时间、地点和人物概念;内部辅助策略包括:识图辨认、记忆码训练、看图说话、看视频复述内容和团体活动风雨交加等让患者反复强化记忆;②注意力训练:包括顺背和倒背数字、舒尔特表训练法、找不同及团体数数游戏等。③计算能力训练:包括做算术题、累加累减、团体训练青蛙跳水等;④言语能力训练:包括复述、跟读句子、读写训练及团体活动文字接龙,平时注意多与老人沟通交流;⑤执行能力训练:包括折纸、手工制作、解绳结及老年益智手指操,教会受试者老年益智手指操后每次训练前后均和老人一起做两遍手指操。

1.4 MMSE检测

由本研究组3名固定成员对所有受试者训练前后分别进行一对一的MMSE检测。

1.5 事件相关电位检测

1.5.1 检测方法:训练前后的听觉事件相关电位(event related potential, ERP)P300检测采用oddball范式,标准刺激为1000Hz、85dB的纯音,出现概率为0.8,偏差刺激为2000Hz、95dB的纯音,出现概率为0.2,刺激间隔固定为1.5s。耳机放置在左右双耳同

时给出声音。当被试听到偏差刺激时按鼠标左键, 听到标准刺激不做任何反应。正式实验前给予被试 20 个刺激进行练习, 以熟悉测试程序。一轮测试中 2 种刺激出现总数为 250 次。固定于每天上午 8:00 到 11:00、下午 2:00 到 5:00 对被试进行检测。所有患者检查前均征得知情同意。

1.5.2 信号记录:采用美国 Neuroscan 公司生产的 ESI-64 导脑电信号采集记录仪、64 导电极帽记录, 参考电极置于鼻尖, 垂直眼电(VEOG)分别安放在左眼上、下方, 水平眼电(HEOG)分别安放在左右眼外眦 1cm 处, 皮肤表面经磨砂膏处理使电极与皮肤之间电阻小于 5kΩ, 前额正中央接地。记录时滤波带通为 0.05—100Hz, 连续采样频率为 1000Hz。脑电数据存入光盘进行离线分析。

1.5.3 数据处理:用 Scan4.3 软件分析实验得到的 ERP 脑电数据。步骤如下:合并行为数据和脑电预览;眼电(EOG)信号相关法去除伪迹(波幅大于 ± 100μV 视为伪迹予以剔除);分段(分析时程为 -100—600ms, 用 -100—0ms 作为基线进行基线校正;去除伪迹;叠加平均;数字滤波(使用低通 9Hz, 24dB/oct, 无相移数字滤波)和总平均。

1.6 评价方法

干预前后认知能力的评价指标:①听觉事件相关电位 P300 的潜伏期(ms), 系刺激开始到最大波幅顶点横轴直线距离, 反映了被试对靶刺激的辨认与决定速度, 提示其信息加工机能状态;②P300 的波幅(amplitude, μV), 系基线到波峰的垂直距离, 主要反映大脑对外来信息的感受能力和大脑对信息加工时有效资源动员的程度;③MMSE 得分情况。

1.7 统计学分析

采用 SPSS17.0 统计软件分别对两组受试者训练前后 P300 的潜伏期、波幅及 MMSE 得分进行统计分析, 使用 t 检验, P<0.05 为差异有显著性意义。计量资料采用均数 ± 标准差表示。

2 结果

干预前后两组 P300 的潜伏期、波幅及 MMSE 得分情况见表 2, 图 1。

MMSE 得分与 P300 潜伏期和波幅的相关性, 经 Pearson 相关分析显示, 干预组干预后 MMSE 得分与

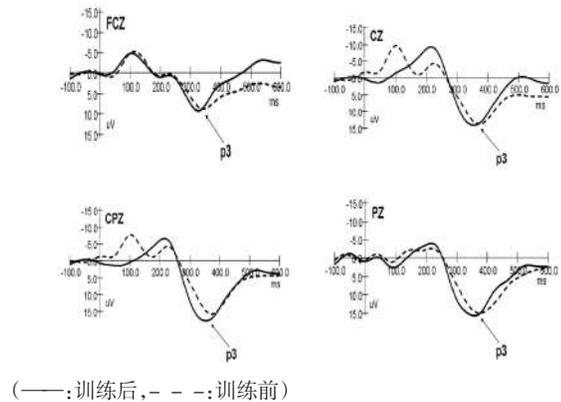
P300 潜伏期呈显著性负相关($r=-0.64, P < 0.01$), 与 P300 波幅无明显相关性($P > 0.05$)。

表 2 干预组和对照组干预前后 P300 的潜伏期和波幅 ($\bar{x} \pm s$)

组别/时间	例数	潜伏期(ms)	波幅(μV)	MMSE 评分
干预组				
干预前	21	367.38 ± 31.97	10.40 ± 3.14	25.29 ± 1.49
干预后	21	350.90 ± 15.85 ^{①②}	12.01 ± 1.95 ^③	26.19 ± 1.21 ^{①②}
对照组				
干预前	23	368.58 ± 22.44	11.15 ± 2.58	25.04 ± 1.61
干预后	23	370.04 ± 21.25	10.38 ± 3.07	24.52 ± 1.34

注:与干预前相比,①P<0.05,与对照组相比,②P<0.01,③P<0.05

图 1 干预组训练前后听觉事件相关电位 P300 总平均图对比



3 讨论

听觉事件相关电位 P300 是当受试者辨认听觉靶刺激时记录到的潜伏期约为 300ms 的最大晚期正性波, 主要反映心理活动的某些方面, 如注意、记忆、智能等, 而不是大脑纯生理活动的表现。P300 潜伏期是一个比较全面反映认知功能的综合性指标, 包括感知、注意、短时记忆、长时记忆、信息编码能力、抽象概括能力、思维转移能力, 以及认知加工速度、执行功能等^[6]。其潜伏期延长说明受试者对靶刺激的辨认速度与决定缓慢, 提示其信息加工机能障碍。P300 波幅反映大脑对外来信息的感受能力和大脑对信息加工时有效资源动员的程度。P300 能发现行为学正常的患者在执行特殊认知任务中表现出来的亚临床病损, 其波形的改变能反映认知功能的损害程度, 可以方便、可靠地为临床提供有价值的客观、定量、无创的神经电生理检测手段^[7]。以往认

知训练前后效果的评估大多采用MMSE、ADL等神经心理学量表,本实验采用听觉事件相关电位P300对MCI老人训练前后的认知能力进行评估,能够发现量表所不能体现的客观干预效果。由表1可以看出:干预前两组之间P300的潜伏期、波幅及MMSE得分无明显差异($P > 0.05$);经过6个月的认知干预后,干预组P300的潜伏期比干预前缩短,与对照组相比明显缩短;波幅与对照组相比增高,差异有显著性意义;MMSE得分比干预前增加($P < 0.05$),与对照组相比明显增加($P < 0.01$)。对照组P300潜伏期、波幅及MMSE得分与干预前相比变化均不明显。因此本研究证明:规范的认知训练可以有效改善MCI老人的认知能力,与文献一致^[8-10];MMSE得分与P300潜伏期呈明显负相关,经认知训练可以提高MCI老人MMSE得分,缩短P300潜伏期。

治疗认知功能障碍的基础是提高神经可塑性,增加神经发生、启用闲置神经网络或促进新的有效神经通路的形成,合成和释放乙酰胆碱等易化学习记忆的物质,刺激神经前体细胞增殖和分化成新的神经元等。通过应用多种认知训练方法对MCI老人进行全方位干预研究我们发现MCI老人依然存在认知可塑性和神经可塑性。通过教授图表、卡片、日历、钟表等记忆力的外部辅助策略能逐步唤醒受试者已经衰退的大脑定向能力,使其时间和空间的辨别能力得到强化;通过辨认照片、看图说话等内部辅助策略训练能够启用MCI老人闲置的神经网络,刺激神经细胞增殖分化,缓解大脑萎缩,从而增强记忆能力。通过坚持进行顺背和倒背数字、找不同等训练使MCI老人能够克服其他事物干扰,锻炼观察能力和集中注意力能力,有助于提高记忆力;本研究发发现经常进行舒尔特表训练不仅能提高MCI老人的注意力,而且从每次计时时间上看还能逐步提高其快速反应速度。MCI老人坚持找卡片做算术题的训练在提高计算能力的同时提高了执行能力及注意力。复述、跟读句子及读写训练能够在训练语言理解和表达能力的同时提高其注意力,达到事半功倍的效果;手工制作、解绳结、手指操等训练使老人通过锻炼手部的精细执行动作提高手指的灵活性,间接刺激脑细胞使闲置的大脑区域得到功能上的锻炼。因此我们认为通过对MCI老人长期进行综合干预训练

提高了其神经可塑性,促进了新的有效神经通路的形成,使其加工听觉信息时,大脑对外部刺激进行选择、注意、分类、编码、识别的速度加快,大脑有效资源动员程度增高,从而明显改善了MCI受试者的认知功能状况。

综上所述,听觉事件相关电位P300检测与认知功能存在明显相关性,且不受文化、语言和文字限制,容易测量,患者易合作,可作为对MCI患者干预训练前后认知功能定量评价的工具。本次认知训练内容方便、可行、有趣味性,教会MCI老人后坚持长期锻炼可有效延缓认知功能的下降,明显改善其认知功能状况,促使老年人积极应对衰老,维持他们生活的自主性和热爱生活的态度,并最终减轻老龄化对家庭和社会造成的负担。参与本研究的研究对象例数相对较少,认知训练内容还需进一步研究。

参考文献

- [1] Petersen RC, Smith GE, Waring SC, et al. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome [J]. *Arch Neurol*, 1999, 56 (3): 303—308.
- [2] Nie H, Xu Y, Liu B, et al. The prevalence of mild cognitive impairment about elderly population in China: a meta-analysis [J]. *Int J Geriatr Psychiatry*, 2011, 26 (6): 558—563.
- [3] Haan MN, Wallace R. Can dementia be prevented? Brain aging in a population-based context [J]. *Annu Rev Public Health*, 2004, 25: 1—24.
- [4] 赵莘瑜, 许予明, 王海珍, 等. 非痴呆帕金森病患者轻度认知障碍与发病年龄和疾病阶段的关系 [J]. *郑州大学学报: 医学版*, 2010, 45(1): 84—87.
- [5] Valenzuela M, Sachdev P. Can cognitive exercise prevent the onset of dementia? Systematic review of randomized clinical trials with longitudinal follow-up [J]. *Am J Geriatr Psychiatry*, 2009, 17(3): 179—187.
- [6] 欧小凡, 潘速跃, 黄英, 等. 事件相关电位P300与认知相关研究 [J]. *中国老年学杂志*, 2010, 6(30): 833—835.
- [7] Singh SM, Basu D, Kohli A, et al. Auditory P300 event-related potentials and neurocognitive functions in opioid dependent men and their brothers [J]. *Am J Addict*, 2009, 18: 198—205.
- [8] 张江华, 康佳迅, 曾慧, 等. 认知训练和自我按摩对老年人认知功能的影响比较 [J]. *中国临床心理学杂志*, 2011, 19(3): 394—397.
- [9] 张群, 曾慧, 宋丽淑. 认知训练对社区老年人认知功能的影响 [J]. *护理学杂志*, 2010, 25(3): 16—18.
- [10] Tsolaki M, Kounti F, Agogiatou C, et al. Effectiveness of nonpharmacological approaches in patients with mild cognitive impairment [J]. *Neurodegenerative Disease*, 2011, 8: 138—145.