

脑干卒中患者的认知障碍研究

付秀娟, 肖哲曼, 卢祖能

武汉大学人民医院神经内科, 湖北省武汉市 430060

摘要: **目的** 研究急性孤立性脑干卒中患者认知功能与正常对照之间的差异, 探究脑干卒中对认知功能的影响及其主要受损的认知域。 **方法** 选取符合入组标准的、性别、年龄和受教育年限匹配的首次发病的急性孤立性脑干卒中患者 29 例和正常对照 20 例, 分别进行艾登布鲁克斯认知检测 (ACE-III)、蒙特利尔认知评估量表 (MoCA)、数符号转换测验 (SDMT)、韦氏数字广度测验 (DS)、连线测验 (TMT)、Stroop 词色测验等量表评测及事件相关电位 P300 检测。 **结果** 脑干卒中患者 MoCA 量表和 ACE-III 量表总体评分与对照组相比显著降低 ($P=0.012$, $P=0.004$), 其中受损的认知域主要为语言功能 ($P=0.024$) 及视空间功能 ($P=0.004$)。SDMT、DS、TMT 和 Stroop 等量表完成度欠佳, 与对照组相比, 均未见显著差异 ($P>0.05$)。P300 检测结果显示脑干卒中患者较对照组存在显著的波幅降低 ($P=0.022$) 及潜伏期延长 ($P=0.033$)。ACE-III 与 MoCA 显著正相关 ($P<0.001$), 而与 P300 潜伏期显著负相关 ($P=0.006$)。 **结论** 急性孤立性脑干卒中患者存在一定的认知功能障碍, 受损的认知域主要为注意力、语言及视空间能力。

关键词: 脑干梗死; 认知障碍; P300; 认知量表

DOI: 10.16636/j.cnki.jinn.2017.05.007

A clinical study of cognitive impairment in patients with brainstem stroke

FU Xiu-Juan, XIAO Zhe-Man, LU Zu-Neng. Department of Neurology, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, China
Corresponding author: LU Zu-Neng, E-mail: lzn196480@126.com

Abstract: **Objective** To investigate the difference in cognitive function between patients with acute isolated brainstem stroke and normal controls, the influence of brainstem stroke on cognitive function, and injured cognitive domains. **Methods** A total of 29 patients with acute isolated brainstem stroke and 20 normal controls who met the inclusion criteria and were matched for sex, age, and education years were enrolled. The Addenbrooke's Cognitive Examination III (ACE-III), Montreal Cognitive Assessment (MoCA), symbol digit modalities test (SDMT), Wechsler digital span (DS) test, Trail Making Test (TMT), and Stroop Color-Word Test were used for assessment and the P300 event-related potential was also measured. **Results** The patients with brainstem stroke had significantly lower total scores of MoCA and ACE-III scales than the control group ($P=0.012$ and $P=0.004$), with language function ($P=0.024$) and visuospatial function ($P=0.004$) as the major injured cognitive domains. The patients with brainstem stroke did not complete the SDMT, DS, TMT, and Stroop test well, and there were no significant differences in the results of these tests between the two groups ($P>0.05$). The results of P300 measurement showed that compared with the control group, the patients with brainstem stroke had a significantly reduced amplitude ($P=0.022$) and a significantly prolonged latency period ($P=0.033$). The ACE-III score was positively correlated with of MoCA score ($P<0.01$) and negatively correlated with P300 latency ($P=0.006$). **Conclusions** Patients with acute isolated brainstem stroke have a certain degree of cognitive impairment, and attention, language function, and visuospatial function are major cognitive domains injured.

Key words: brainstem stroke; cognitive dysfunction; P300; cognitive scale

基金项目: 湖北省卫计委重点项目 (WJ2015MA007); 武汉市科技局 2015 年应用基础研究计划项目 (2015060101010047)

收稿日期: 2017-05-03; 修回日期: 2017-07-27

作者简介: 付秀娟 (1990-), 女, 住院医师, 研究生在读, 主要从事卒中后认知功能障碍和遗传性神经肌肉疾病的研究。

通信作者: 卢祖能 (1964-), 男, 主任医师, 硕士, 博士生导师, 主要从事周围神经病和肌肉疾病及其肌电图应用和急性脑血管疾病等的研究。
E-mail: lzn196480@126.com。

卒中后认知功能障碍是一组以脑血管病引起的从轻度认知障碍到痴呆的认知损害综合征。随着脑卒中患病率增高,卒中后认知功能障碍日渐受到重视,其严重影响了卒中患者的生活质量^[1]。流行病学调查显示,卒中后一月内伴随认知障碍的比率约为 80%,一年后仍有 70%,而这些人较之不伴认知障碍者将增加 2.8 倍的死亡风险^[2]。

研究显示,脑卒中引起认知功能障碍与多个因素有关,包括年龄、性别、美国国立卫生研究院卒中量表(National Institute of Health stroke scale, NIH-SS)评分、海马萎缩的类型、危险因素和病灶部位与大小等,其中不同病灶部位对于认知功能的影响比较显著^[3]。既往研究多认为额叶、颞叶及基底节区卒中中较易引起认知功能障碍,而近期报道显示后循环区域卒中也会引起不同程度的认知功能障碍^[2,4,5]。然而,临床上对于病灶在额颞叶及海马区域的患者比较重视,而对于病灶在脑干、小脑等不典型认知区域的患者,则往往忽略了认知功能的评估^[6]。

随着临床神经心理学、影像学、病理学和解剖学等学科的发展,确定了小脑与包括杏仁核、海马的边缘结构以及大脑皮质之间存在广泛的双向联系,而小脑参与认知功能的调节已得到证实^[7]。Schmahmann 等^[8]描述了小脑认知情感综合征(cerebellar cognitive affective syndrome, CCAS),主要特征是执行功能、视空间、语言加工及情感障碍。

传统的神经解剖学并不认为脑干在认知功能方面起作用,由于预后不良和损伤部位常涉及小脑和大脑半球部位,故探究脑干在认知功能方面的作用受到阻碍^[9]。然而,在过去几年,脑干卒中造成认知障碍的案例日益增多。D'Aes 等^[10]对于 1950~2012 年报道脑干损伤的病例进行分析后发现,脑干损伤认知功能障碍最典型的是执行功能障碍和注意力障碍。Dejanovic 等^[11]研究发现,与健康对照组相比,脑干卒中患者 P300 潜伏期有明显延长,波幅有明显降低。

目前,认知评估量表是评估认知的主要方式,蒙特利尔认知评估量表(Montreal Cognitive Assessment, MoCA)检测评估轻度认知功能障碍的敏感性为 94.2%,显著优于简易精神状态量表(mini-mental state examination, MMSE)的 20.1%^[12];艾登布鲁克斯认知检测(Addenbrooke's Cognitive Examination III, ACE-III)作为一个认知筛查工具,在近

期的研究中已经得到证实^[13,14]。

事件相关电位(event-related potentials, ERPs)的 P300 成分是一种特殊的正向诱发电位,反映了大脑对刺激进行识别并编码的过程。目前研究认为 P300 成分起源于大脑额叶与海马、颞顶叶相互作用的区域^[15]。相比于量表评估,P300 评估由于较少受到主观因素的干扰,可以更客观地对认知进行评估。

本研究通过采用对认知功能详尽细致的量表评估及 P300 检测,比较急性期孤立脑干卒中患者和正常对照之间的差异,了解脑干卒中是否损害认知功能及其表现特点。

1 研究对象及分组

1.1 卒中组

选取 2015 年 10 月至 2016 年 12 月在武汉大学人民医院神经内科住院脑干卒中患者作为研究对象。

入组标准:①明确脑干卒中病史,并经头颅 CT 或 MRI 检查证实为脑干卒中;②神志清晰,病情稳定,能配合各项检查者,可坚持完成认知量表评定和 P300 检测;③病程在 2 周以内;④受试者和/或监护人知情同意。

排除标准:①既往已存在认知缺损或可疑的认知障碍,如精神病史及情绪异常、大量饮酒或滥用药物史;②其他脑器质性疾病(含既往脑卒中病史)和严重心、肺、肾、肝等功能损害;③存在严重的语言功能障碍或(和)上肢运动功能障碍,不能参与临床心理测试者;④存在严重视力或(和)听力障碍;⑤病情发展较快或伴有严重并发症。

1.2 对照组

选取健康志愿者;无重大疾病史,无脑血管病史,排除有认知功能障碍的神经或精神疾病者。

两组在性别、年龄、受教育年数等方面无显著性差异。

2 研究方法

2.1 认知量表评估

2.1.1 MoCA(中文版)问卷评分 MoCA 量表包括视空间与执行功能(5 分)、命名(3 分)、注意(6 分)、语言(3 分)、记忆(5 分)、抽象(2 分)和定向(6 分)等 7 个认知域的测评,共计 30 分。

2.1.2 ACE-III-中文版(2012) ACE-III 量表包含的 5 个子分数分别是注意力或定向力(18 分)、记忆力(26 分)、语言流利性(14 分)、语言(26 分)以及视空间(16 分),总分 100 分。

2.1.3 数字符号转换测验(The Symbol Digit Modalities Test, SDMT) 评估复杂持续的注意力及信息处理能力;计数受试者 90 s 的时间内正确个数。

2.1.4 韦氏数字广度测验(The Wechsler Adult Intelligence Scale-Digit Spans, DS) 主要评估瞬时记忆能力,分顺序和倒序,计数受试者的正确数,共计 20 分。

2.1.5 连线测验(The trail making test, TMT) 主要用于评估视觉搜索能力、信息处理速度、思维灵活性及执行功能。TMT-A 为单纯数字连线测验;TMT-B 为数字和字母间隔连线测验。统计完成测验所需时间和各项测验错误数。

2.1.6 Stroop 词色测验 主要评估执行功能、注意力、抑制干扰能力。计数完成测验耗时数及测验过程中的错误数。

2.2 P300 检测

2.2.1 仪器设备 尼高利肌电图诱发电位仪。

2.2.2 刺激组成 包括低频声音刺激(背景刺激)和高频声音刺激(靶刺激)。

2.2.3 实验程序 安置 3 个头皮记录电极,分别为额极(Fz,记录电极及参考电极),选取 Cz 为记录电极,耳垂为参考电极(A1、A2),电极与头皮间的电阻小于 10 K Ω 。

2.2.4 实验流程 受试者取卧位或者舒适坐位,检查室保持安静,光线昏暗,双眼微闭,试验开始前向受试者说明试验要求及任务操作,予以练习 10 个刺激对。受试者需默数测试过程中高频声音刺激出现的个数。要求受试者在试验过程中避免眨眼,避免多余的躯体动作,保持身体放松,在高频声音刺激出现后快速而准确的作出反应。

2.2.5 实验数据处理 记录到的 ERP 被累计叠加,叠加的时间区段自 S1 前 200 ms 至 S2 后 1000 ms,并取 S1 前 200 ms 的电压均值作为基线。ERP 平均叠加超过 40 次。

2.3 统计学分析

所有数据使用 SPSS 20.0 版统计分析软件处理,计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示。组间比较采用两独立样本 T-检验;认知量表与 P300 之间采用 Pearson 相关性分析。以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

3 结果

3.1 一般情况

本实验共纳入符合入组条件的脑干卒中患者

29 例,其中男性 17 例,女性 12 例,平均年龄(60.41 ± 13.01)岁,平均受教育年限(9.55 ± 3.20)年;健康对照组 20 例,其中男性 11 例,女性 9 例,平均年龄(59.65 ± 7.27)岁,平均受教育年限(10.90 ± 3.56)年。分别对各测验完成者的年龄、性别及受教育年限进行组间统计学分析,差异无统计学意义。见表 1。

表 1 受试者人口学特征-P*

	年龄	教育程度	性别	N(M:F)
P300, ACE-III, MoCA, DS	0.764	0.173	0.806	29:20
TMTA	0.684	0.065	0.811	26:19
TMTB	0.845	0.080	0.252	21:17
SDMT	0.562	0.083	0.579	21:20
Stroop	0.351	0.480	0.936	18:16

注:*为独立样本 T-检验。

3.2 量表评估

对两组受试者的量表进行统计学分析,观察到脑干卒中患者的 ACE-III 和 MoCA 的总分较对照组显著降低,且 ACE-III 量表的语言和视空间部分受损最明显($P < 0.05$),可见脑干卒中患者可表现出总体认知功能下降,其中最易受损的认知域是语言和视空间功能。TMT、SDMT 和 Stroop 等量表的完成度欠佳,部分患者因难度或肢体活动不佳等原因放弃该测验。统计学分析的结果显示,TMT、SDMT、Stroop 和 DS 等量表的组间分析均未见显著统计学差异。见表 2。

3.3 P300 检测

对两组受试者分别进行 P300 检测,脑干卒中组 P300 的潜伏期为(335.45 ± 38.12) μ V,波幅为(7.73 ± 4.59) μ V;对照组的潜伏期为(313.53 ± 27.99)ms,波幅为(11.43 ± 6.32) μ V,可观察到脑干卒中患者与对照组相比,其 P300 的潜伏期显著延长,波幅明显减低,差异有统计学意义。见表 2。

3.4 认知评估量表与 P300 的相关性

对 ACE-III、MoCA 及 P300 等认知功能评估方式进行 Person 相关性分析,ACE-III 和 MoCA 存在显著正相关(图 1);ACE-III 与 P300 的潜伏期存在显著负相关,而与 P300 波幅之间无明显相关性(图 2);MoCA 与 P300 未观察到明显的相关性(表 3)。

表 2 脑干卒中组与健康对照组认知量表及 P300 比较结果 ($\bar{x} \pm s$)

	卒中组	对照组	P 值*
P300 潜伏期 (ms)	335.45 ± 38.12	313.53 ± 27.99	0.033
P300 波幅 (μV)	7.73 ± 4.59	11.43 ± 6.32	0.022
ACE-Ⅲ	74.28 ± 15.50	84.95 ± 8.80	0.004
注意力	16.31 ± 1.97	17.25 ± 1.21	0.063
记忆力	19.21 ± 5.36	22.00 ± 4.45	0.061
语言	19.86 ± 4.81	22.65 ± 2.79	0.024
词语流畅性	7.34 ± 2.21	8.50 ± 1.93	0.065
视空间	11.62 ± 4.10	14.20 ± 1.74	0.004
MoCA	23.17 ± 4.11	26.15 ± 3.66	0.012
TMTA	87.27 ± 77.56	62.05 ± 24.36	0.179
TMTB	193.57 ± 107.23	177.88 ± 66.76	0.602
SDMT	32.52 ± 12.42	36.32 ± 10.87	0.313
DS	10.83 ± 2.00	11.25 ± 2.20	0.489
Stroop 耗时数	41.06 ± 17.01	49.44 ± 27.49	0.287
Stroop 准确数	4.06 ± 3.37	4.00 ± 5.30	0.971

注：* 为独立样本 T-检验。

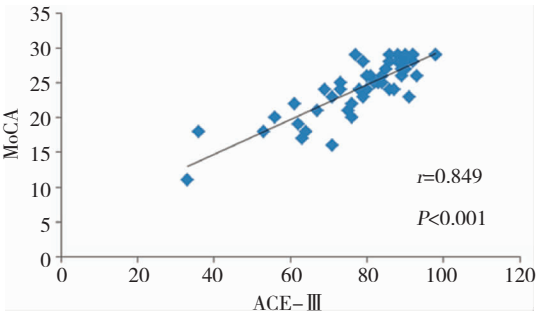


图 1 MoCA 与 ACE-Ⅲ 的相关性

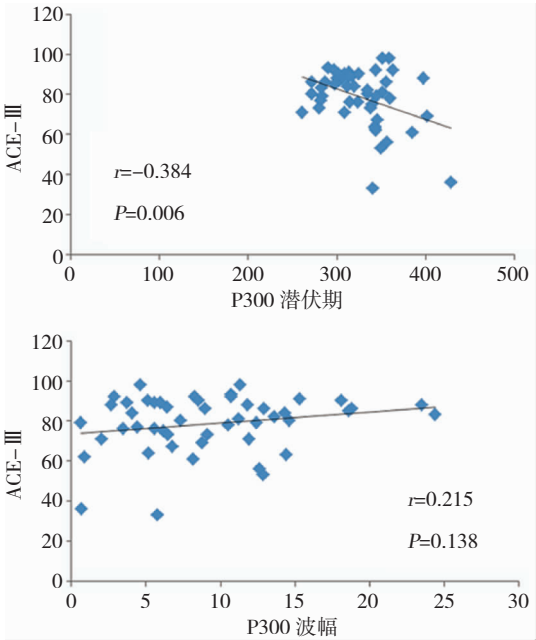


图 2 ACE-Ⅲ 与 P300 潜伏期及波幅的相关性

表 3 认知评估量表与 P300 的相关性

	相关系数 r	P 值**
ACE-Ⅲ & P300 潜伏期	-0.384	0.006
ACE-Ⅲ & P300 波幅	0.215	0.138
MoCA & P300 潜伏期	-0.222	0.125
MoCA & P300 波幅	0.211	0.145
MoCA & ACE-Ⅲ	0.849	<0.001

注：** 为 Pearson 相关性分析。

4 讨论

随着小脑在认知功能中的作用逐渐被证实,脑干在认知功能中的作用逐渐得到关注。在既往相关文献报道中,由于缺乏系统的神经心理学检查,脑干梗死患者认知功能障碍并未得到足够重视,也造成了长久的脑干与认知无关的误解,因此,对脑干梗死患者进行深入的神经理心理学检查,探究其认知受损的特点,是至关重要的。

本研究通过采用认知评估量表及 P300 检测,比较孤立脑干卒中患者其认知功能和正常对照之间的差异,了解脑干卒中是否损害认知功能及其表现特点,为更好的分析不同类型卒中患者的认知功能障碍提供参考和依据。

MOCA 量表是常用的评估轻度认知障碍的工具,其内在信度检验系数是 0.818,且与 MMSE 存在良好相关性^[16]。ACE-Ⅲ量表是剑桥大学基于对大量痴呆患者积累的广泛临床经验设计并发展起来的认知筛查工具。Matias-Guiu 等^[13]的研究证实了 ACE-Ⅲ在注意力、记忆力、语言流利性、语言以及视空间等认知域的筛查作用,并且对于早期痴呆的筛查也是适用的;Wang 等^[14]将 ACE-Ⅲ和 MMSE 进行对比,证实了 ACE-Ⅲ的可信性。在此基础上,SDMT、DS、TMT 和 Stroop 等量表的加入增加了对视觉探索,信息处理速度,思维灵活性,执行功能,短时记忆能力等方面的评估,从而全面评估了脑干卒中对于认知功能的影响。P300 潜伏期的延长和波幅的减低可以推测认知功能的障碍,与认知评估量表相比,更加具有客观性^[11]。

研究结果显示脑干卒中患者存在一定程度的认知功能障碍,其中视空间能力和语言功能受损最明显,其中视空间检测部分包含了画钟测验、图形临摹等执行功能检测,这与 D' Aes 等^[10]进行 Meta 分析的结果是基本一致的。此外,ACE-Ⅲ与 MOCA 存在良好的正相关关系,更加验证了其作为认知筛查工具的可信性。ACE-Ⅲ与 P300 的相关性主要

体现在与潜伏期的负相关,而与波幅无明显的相关性,既往少有的类似研究认为 ACE-III 与 P300 的波幅存在相关性^[17],有待进一步探究。

关于脑干受损引起认知功能障碍的机制,有观点认为^[10]脑干是大脑小脑网络的固有成分,孤立脑干受损由于阻断了兴奋刺激传入大脑和小脑传导通路,从而造成了皮质区域和情感控制中心的障碍,引起了一系列类似于 CCAS 综合征的症状。另一观点则认为^[18],生物化学因素可能比结构破坏因素占的比重更大,这一机制可能与神经递质的传递相关,因为脑干是去甲肾上腺素、多巴胺和 5-羟色胺等激素的来源,这些激素广泛分布,并通过大脑皮质调节情绪、行为和认知。Omar 等^[9]提出脑干与皮质、边缘叶之间存在复杂的神经网络,不同神经递质的分布形成了不同的神经调节机制,因此这些通路遭到破坏将会造成神经递质在这些部位的失衡,从而造成功能障碍。

5 结论

急性孤立性脑干卒中可能造成一定的认知功能障碍,受损的认知域主要为注意力、语言及视空间能力。ACE-III 与 MoCA 显著正相关,与 P300 潜伏期显著负相关,是可信的认知筛查工具。关于脑干参与认知功能的具体机制,有待我们在此研究的基础上进一步探究。

参 考 文 献

- [1] Zhu L, Fratiglioni L, Guo Z, et al. Association of stroke with dementia, cognitive impairment, and functional disability in the very old: a population-based study [J]. *Stroke*, 1998, 29(10): 2094-2099.
- [2] Sui R, Zhang L. Cerebellar dysfunction may play an important role in vascular dementia [J]. *Med Hypotheses*, 2012, 78(1): 162-165.
- [3] Cho SJ, Yu KH, Oh MS, et al. Post-stroke memory impairment among patients with vascular mild cognitive impairment [J]. *BMC Neurol*, 2014, 14: 244.
- [4] 黄海芬,游咏,易善清,等. 不同部位脑卒中患者认知功能损害的特点分析 [J]. *现代生物医学进展*, 2013, 13(1): 91-94.
- [5] 王淑滢,常履华. 脑干卒中与认知功能障碍的研究现状 [J]. *实用临床医学*, 2015, 16(1): 100-103.

- [6] Divya KP, Menon RN, Varma RP, et al. Post-stroke cognitive impairment - A cross-sectional comparison study between mild cognitive impairment of vascular and non-vascular etiology [J]. *J Neurol Sci*, 2017, 372: 356-362.
- [7] Baillieux H, De Smet HJ, Paquier PF, et al. Cerebellar neurocognition: insights into the bottom of the brain [J]. *Clin Neurol Neurosurg*, 2008, 110(8): 763-773.
- [8] Schmähmann JD, Sherman JC. Cerebellar cognitive affective syndrome [J]. *Int Rev Neurobiol*, 1997, 41: 433-440.
- [9] Omar R, Warren JD, Ron MA, et al. The neuro-behavioural syndrome of brainstem disease [J]. *Neurocase*, 2007, 13(5): 452-465.
- [10] D'Aes T, Marien P. Cognitive and affective disturbances following focal brainstem lesions: a review and report of three cases [J]. *Cerebellum*, 2015, 14(3): 317-340.
- [11] Dejanovic M, Ivetic V, Nestorovic V, et al. The role of P300 event-related potentials in the cognitive recovery after the stroke [J]. *Acta Neurol Belg*, 2015, 115(4): 589-595.
- [12] 项洁,耿德勤,覃朝晖. 蒙特利尔认知评估量表在轻度认知功能障碍诊断中的价值 [J]. *中华老年医学杂志*, 2009, 28(11): 905-907.
- [13] Matias-Guiu JA, Cortes-Martinez A, Valles-Salgado M, et al. Addenbrooke's cognitive examination III: diagnostic utility for mild cognitive impairment and dementia and correlation with standardized neuropsychological tests [J]. *Int Psychogeriatr*, 2017, 29(1): 105-113.
- [14] Wang BR, Ou Z, Gu XH, et al. Validation of the Chinese version of Addenbrooke's Cognitive Examination III for diagnosing dementia [J]. *Int J Geriatr Psychiatry*, 2017.
- [15] Huang WJ, Chen WW, Zhang X. The neurophysiology of P300--an integrated review [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2015, 19(8): 1480-1488.
- [16] Nasreddine ZS, Phillips NA, Bedirian 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.
- [17] Li BY, Tang HD, Chen SD. Retrieval Deficiency in Brain Activity of Working Memory in Amnesic Mild Cognitive Impairment Patients: A Brain Event-Related Potentials Study [J]. *Front Aging Neurosci*, 2016, 8: 54.
- [18] Hoffmann M, Cases LB. Etiology of frontal network syndromes in isolated subtentorial stroke [J]. *Behav Neurol*, 2008, 20(3): 101-105.