

文章编号:1003-2754(2023)10-0932-04

doi:10.19845/j.cnki.zfysjzbzz.2023.0201

# 慢性失眠患者事件相关电位P300 与认知功能研究

孟凡超<sup>1,2</sup>, 高男<sup>1,2</sup>, 郭星豪<sup>1,2</sup>, 苏文婕<sup>1,2</sup>, 王鹏<sup>3</sup>, 刘若卓<sup>1,2</sup>

**摘要:** **目的** 分析慢性失眠患者与正常人群事件相关电位P300的差异。**方法** 分别对26例健康对照志愿者和26例慢性失眠患者进行P300的采集与分析,按照国际10~20系统脑电头皮记录的标准位置佩戴20导电电极帽,应用听觉Oddball范式,运用MATLAB软件对数据进行分析,比较两组P300波幅和潜伏期的差异。**结果** 与健康对照志愿者相比,慢性失眠障碍人群在Fz、Cz、Pz三处电极的波幅均小于正常组,但仅Fz、Pz电极处差异具有统计学差异( $P<0.05$ )。潜伏期虽有延长,但无统计学意义( $P>0.05$ )。**结论** 正常志愿者与失眠患者的P300确有差异,这可能与失眠患者的认知功能存在一定联系。

**关键词:** 失眠; 认知功能; P300; 波幅; 潜伏期

**中图分类号:**R338.63 **文献标识码:**A

**Event-related potential P300 and cognitive function in patients with chronic insomnia disorder** MENG Fanchao, GAO Nan, GUO Xinghao, et al. (Chinese PLA Medical School, Beijing 100039, China)

**Abstract:** **Objective** To investigate the difference in event-related potential P300 between the patients with chronic insomnia disorder and the health population. **Methods** P300 was collected and analyzed for 26 healthy volunteers and 26 patients with chronic insomnia disorder, and 20 electrode caps were worn according to the standard position of international 10~20 system for EEG scalp recording. The auditory Oddball model and MATLAB software were used for data analysis, and the amplitude and latency of P300 were compared between the two groups. **Results** Compared with the healthy volunteers, the patients with chronic insomnia disorder had lower amplitudes of Fz, Cz, and Pz electrodes, with significant differences at Fz and Pz electrodes ( $P<0.05$ ). There was an increase in latency without statistical significance ( $P>0.05$ ). **Conclusion** There is a difference in P300 between healthy volunteers and patients with chronic insomnia disorder, which may be associated with the cognitive function of patients with chronic insomnia disorder.

**Key words:** Insomnia; Cognitive function; P300; Amplitude; Latency

失眠作为随着现代社会发展逐渐变得不可忽视的重大健康问题,以生理觉醒障碍为基础,被定义为与日间嗜睡、疲劳、躯体症状、情绪障碍、认知损害、对睡眠的负性情绪有关的睡眠连续性障碍,常表现为入睡困难和维持睡眠困难、过早醒来、无法恢复性睡眠和睡眠质量差等<sup>[1]</sup>。相关研究表明大约30%的成年人患有失眠症状,10%~20%的人患有慢性失眠症<sup>[2,3]</sup>。失眠不仅是临床上常见的慢性病,也是各种临床精神疾病的常见诱因,睡眠不足对神经系统、精神系统、心血管系统、呼吸系统、代谢系统和免疫系统等都有负面影响<sup>[4,5]</sup>。睡眠质量差也与各种神经认知缺陷和心理社会改变密切相关<sup>[6]</sup>。失眠是高血压病、脑血管病、焦虑、抑郁和免疫力减弱的危险因素<sup>[7-10]</sup>,严重影响人们的生活质量,给家庭和社会带来严重负担。

在认知功能相关神经生理学研究,事件相关电位(event-correlation potential, ERP)已被公认可以作为信息加工、辨别和工作记忆的神经生理学标记<sup>[11]</sup>。P300自1965年首先被发现<sup>[12]</sup>来刺激了ERP

的使用,被视以用于评估认知的基础神经功能检查,因为通常出现在刺激呈现后约300 ms的范围内而得名,其于头皮分布广泛,主要集中在中线区域(Fz、Cz、Pz),波幅从额叶电极到顶叶电极逐渐增加,其波形可能是由任务要求启动认知机制时产生的神经抑制操作引起的<sup>[13]</sup>,即刺激事件足够突出,足以抑制伴随的大脑活动,从而引发各种类型的注意力和记忆操作背后的大脑机制产生的过程。因此,P300通常被认为反映了大脑的认知功能,体现个人对信息处理的感知、判断和整合。为了进一步评估原发性失眠障碍患者的认知功能开展本项研究。

收稿日期:2023-08-12;修订日期:2023-10-11

基金项目:解放军总医院院内转化项目(ZH19002);军事科学院重点项目(JK2022A000900-001)

作者单位:(1. 解放军医学院,北京 100039;2. 解放军总医院第一医学中心神经内科医学部,北京 100853;3. 中国科学院空天信息创新研究院,北京 100190)

通信作者:刘若卓, E-mail:liuruozhuo301@163.com

## 1 资料与方法

1.1 一般资料 招募26例健康志愿者与26例失眠患者作为对照组与失眠组,所有被试者均需要完善匹兹堡睡眠质量指数量表(Pittsburgh Sleep Quality Index Scale, PSQI)、焦虑自评量表(Self-rating Anxiety Scale, SAS)、抑郁自评量表(Self-Rating Depression Scale, SDS)、失眠严重指数量表(Insomnia Severity Index, ISI)、蒙特利尔认知评估量表(Montreal Cognitive Assessment, MoCA)。采用《国际睡眠障碍分类第3版》(International Classification of Sleep Disorders-3rd edition, ICSO-3)心理生理性失眠(慢性失眠)的诊断标准招募失眠障碍患者。

失眠患者纳入标准:(1)同意参加临床调研并签署知情同意书的患者;(2)年龄18~65周岁,首发年龄 $\leq 50$ 周岁,符合ICSD-3中关于慢性失眠症的诊断标准;(3)纳入患者前3个月,失眠症每周发作次数 $\geq 3$ 次;(4)患者能准确识别失眠并理解研究者的说明。

健康人群纳入标准:(1)同意参加临床调研并签署知情同意书的患者;(2)年龄18~65周岁,否认既往睡眠障碍病史;(3)患者能准确识别失眠并理解研究者的说明。

所有参与者排除标准:(1)失眠是慢性失眠以外的类型;(2)合并有其他类型失眠,包括继发性失眠的患者;(3)合并其他的睡眠障碍疾病,如不宁腿综合征、发作性睡病等;(4)在参与本调研期间和参与前3个月内应用睡眠类或抗精神类的药物,应用其他可干预睡眠的治疗措施;(5)因整形美容、校正、治疗或外伤等原因进行蝶腭骨神经节区面部手术者;(6)合并肝肾功能损害者;(7)合并其他严重的心脑血管疾病、造血系统疾病、恶性肿瘤患者;(8)近期接受过重大手术或外伤等的不宜参加本研究的患者;(9)合并精神分裂症患者、重度抑郁症患者、重度焦虑症患者、酒精依赖者、药物滥用史者;(10)妊娠期、哺乳期妇女及试验期间或服药停止后3个月内计划生育者;(11)智力发育异常及痴呆者;(12)其他研究者认为不宜参与本调研的患者。

1.2 试验方法和试验程序 应用听觉Oddball范式(见图1),低音刺激(频率为1 000 Hz)为标准刺激,出现概率为80%,高音刺激(频率为2 000 Hz)为靶刺激,出现概率为20%,当受试者接收到靶刺激信号时尽可能快地按下鼠标左键,忽略标准刺激。标准刺激和靶刺激这两种刺激随机出现,刺激持续时间50 ms,刺激间隔2 000 ms。

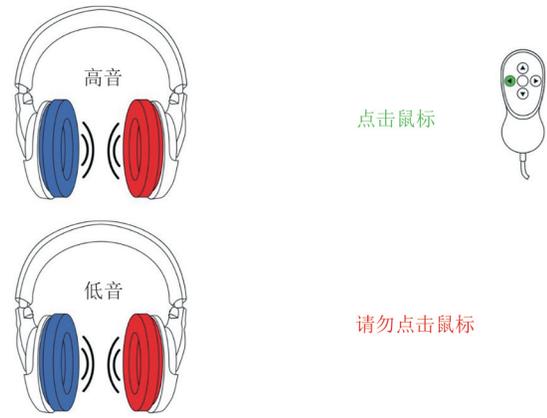


图1 听觉Oddball范式材料图

受试者以舒适姿态置身于安静房间中,电脑界面与患者间距60 cm左右,视线保持稳定,告知患者保持沉默放松状态,避免活动、眼动及眼飘。测试前可在操作人员指示说明帮助下有一定的训练次数,若受试者无法配合,可多次训练或放弃此次信号采集,正式采集阶段由受试者独立完成。

1.3 脑电采集分析 按照国际10~20系统脑电头皮记录的标准位置佩戴20导Ag/AgCl电极帽,要求阻抗持续 $\leq 5$  k $\Omega$ ,脑电图信号记录使用NVX52放大器及MCScap电极帽系统(南京左右脑医疗科技集团有限公司),设置带宽为0.05~100 Hz,采样率为2 000 Hz。

脑电数据处理采用Matlab R2023a进行处理,脑电预处理详细步骤:滤波(低通滤波40 Hz,高通滤波0.01 Hz,带通滤波48~52 Hz)-降低采样率(降低至500 Hz)-分段(静息态数据将原始数据分为2 s一段,任务态数据以刺激开始点为标记,以刺激前500 ms,刺激后1 500 ms进行分段)-去除坏段-独立成分分析ICA(去除眼动、眼飘、心电等伪迹)-重参考(静息态数据以全脑平均参考,任务态数据以双侧耳垂参考)-基线校正-去除极端值(将 $\pm 100$   $\mu$ V数值去除)。

依据Matlab软件获取任务态脑电的反应时与正确率,并进行行为学分析,针对其所得的脑电数据依据刺激类型进行叠加平均,获取目标靶向波幅,进而进行时域分析及后期数据分析。

1.4 统计学分析 应用IBM SPSS Statistics 26软件进行统计学分析,社会人口学资料及部分临床参数,包括年龄、PSQI评分、SAS评分、SDS评分进行Shapiro-Wilk正态性检验,若数据符合正态分布,采用 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,组间比较采用独立样本 $t$ 检验。若数据不符合正态分布,采用中位数和四分位数间距 $[M(P_{25}, P_{75})]$ 表示,组间比较采用秩和检验。 $P < 0.05$ 认为差异存在统计学意义。

## 2 结果

2.1 基础信息 26例健康志愿者作为正常对照组,其中男11例,女15例,年龄在18~60岁,平均(35.0 $\pm$ 11.6)岁,均为大学本科及以上学历;失眠患者26例,其中男8例,女18例,年龄21~61岁,平均(34.5 $\pm$ 11.9)岁,均为大学本科及以上学历。两组被

试者年龄、性别、受教育程度构成比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性。

2.2 各量表分析结果 经过对4个量表的分析比较,结果提示,失眠组PSQI评分、ISI评分显著高

于对照组( $P<0.001$ ),符合分组标准。失眠组SAS评分和SDS评分均高于对照组( $P<0.01$ )。两组受试MOCA评分无统计学差异( $P>0.05$ )。见表1。

表1 对照组与失眠组各量表评分比较 [ $M(P_{25}, P_{75})$ ]

组别	例数	PSQI评分	ISI评分	SAS评分	SDS评分	MOCA评分
对照组	26	12.00(11.00, 15.25)	15.50(12.00, 19.25)	45.63(43.75, 53.75)	43.75(36.25, 57.81)	28.00(27.00, 30.00)
失眠组	26	3.00(1.00, 6.00)	2.00(0.75, 5.00)	35.00(25.94, 40.31)	35.00(26.25, 45.00)	28.00(26.75, 30.00)
Z值		-6.202	-6.156	-4.046	-2.723	-0.403
P值		<0.001	<0.001	<0.001	0.006	0.687

2.3 两组研究对象P300波幅和潜伏期比较 失眠组Fz、Cz、Pz 三处电极的P300波幅均比对照组低,但仅Fz、Pz处电极波幅差异具有统计学意义( $P<$

0.05),Fz、Cz、Pz 三处电极的P300潜伏期比对照组延长,但差异均无统计学意义( $P>0.05$ ),见表2。

表2 两组研究对象P300波幅和潜伏期比较 [ $M(P_{25}, P_{75})$ ]

组别	例数	Fz		Cz		Pz	
		波幅( $\mu V$ )	潜伏期(ms)	波幅( $\mu V$ )	潜伏期(ms)	波幅( $\mu V$ )	潜伏期(ms)
对照组	26	11.29(7.10, 20.99)	331.5(319.50, 339.25)	13.06(9.35, 16.88)	331.50(316.75, 342.00)	14.88(10.99, 18.18)	328.00(305.75, 343.50)
失眠组	26	6.76(3.62, 13.35)	345.5(305.25, 355.50)	10.92(7.27, 15.50)	346.00(298.00, 354.75)	12.02(6.25, 14.61)	336.00(295.75, 352.25)
Z值		-2.434	-1.502	-1.647	-1.575	-2.205	-0.805
P值		0.015	0.133	0.100	0.115	0.027	0.421

### 3 讨论

本研究采用P300分析原发性失眠患者的认知功能。有研究发现,睡眠有助于中枢神经系统和周围神经系统的功能恢复,而充足的休息对维持认知功能很重要<sup>[14,15]</sup>。认知是人类的多种心理活动之一,它包括注意、执行和记忆等等。记忆作为一种心理活动,包括记忆、信息保持、再认和回忆等一系列过程。我们通常使用P300评估大脑认知功能,P300成分主要是通过其波幅和潜伏期评估,潜伏期被认为是刺激分类速度的敏感指标,代表反应速度(即处理信息所需的时间),波幅被认为是记忆更新时注意资源分配的一个指标,代表心理负荷量。P300通常被认为反映了注意力分配和即时记忆的激活<sup>[16]</sup>,因此在分析明显依赖注意力和信息处理的认知过程,包括执行功能时,P300是相当有效的评估手段。Yerlikaya等<sup>[17]</sup>发现P300实际上可能比神经认知测试能更准确地衡量执行功能损害。

ERP和P300的波幅和潜伏期可能受到睡眠起始<sup>[18,19]</sup>、睡眠剥夺<sup>[20,21]</sup>和睡眠碎片化<sup>[22,23]</sup>的影响。诸多研究表明,在睡眠改变的影响下,无论是睡眠障碍

还是睡眠剥夺,P300幅度都会降低,潜伏期会延长<sup>[24]</sup>。这也充分说明失眠患者出现认知功能受损是必然的结果。我们的研究结果提示慢性失眠人群MOCA评分较之对照组无统计学差异,P300波幅有轻度下降,但潜伏期的延长并无统计学意义,这充分说明P300较之认知测试量表更加敏感,如前文所言,波幅代表心理负荷量,即个体大脑的信息感受能力、注意力、记忆力、认知加工强度<sup>[25]</sup>,潜伏期代表反应速度,即对信息识别和处理的能力<sup>[25]</sup>,本研究结果说明失眠很有可能对个体大脑的信息感受能力、注意力、记忆力、认知加工强度的改变更为敏感,而对信息识别和处理的能力影响相对较轻,而记忆力和注意力障碍往往是失眠患者常见的主诉。Drummond团队发现嗜睡、睡眠不足和睡眠碎片可能影响注意力的加工过程<sup>[26]</sup>;Edinger团队发现失眠患者在注意转移测验中表现为反应潜伏期延长<sup>[27]</sup>;Wilkinson团队也通过认知错误问卷发现失眠患者注意力分散、记忆力减退、记忆错误等问题<sup>[28]</sup>。这些研究充分佐证了我们的研究结果,同样,信息识别和处理能力可能受影响较小或者较晚,在Vignola团队经过相

关测试并未发现失眠患者的精细运动和执行功能损害<sup>[29]</sup>,这仍需要进一步的探究和分析。

P300波幅同时也反映了唤醒状态的波动<sup>[30,31]</sup>。本研究结果提示健康人群组和失眠患者组波幅 $Fz < Cz < Pz$ ,符合既往研究规律,失眠人群组波幅与健康人群组相比P300波幅小于健康对照组,但其中部分失眠症患者P300波幅较之同龄健康人群更高,且失眠症患者与健康人群相比P300的Cz波幅无统计学差异,这可能提示失眠症患者额叶神经网络活跃与睡眠质量有关,这在某种程度上也验证了失眠的过度觉醒假说,即原发性失眠是一种稳定的过度活跃状态;失眠症患者P300波幅较之健康人群偏低具有明显统计学意义的结论也可能表明稳定的过度觉醒并不是所有失眠症患者的特征,而只是其中的一部分人群。

综上所述,慢性失眠患者较之健康人群P300波幅有轻度下降,但潜伏期无明显改变,说明失眠明显会导致个体的认知功能损害,而且失眠对个体大脑的信息感受能力、注意力、记忆力、认知加工强度的改变更早期也更为突出,而对信息识别和处理的能力影响相对较轻并且较晚。部分失眠症患者呈现出比较稳定的过度活跃状态,在这个过程中可能额叶神经网络活跃更为突出。

**伦理学声明:**本研究方案经由中国人民解放军总医院医学伦理委员会审批(批号:伦审第S2021-349-02号),患者均签署知情同意书。

**利益冲突声明:**所有作者均声明不存在利益冲突。

**作者贡献声明:**刘若卓负责论文设计;孟凡超负责文献收集、实验操作、研究过程的实施、撰写论文及论文修改;孟凡超、高男、郭星豪、苏文婕、王鹏负责数据收集、统计学分析、绘制图表;刘若卓、王鹏负责拟定写作思路、指导撰写文章并最后定稿等。

#### 【参考文献】

- [1] Buysse DJ, Rush AJ, Reynolds CF. Clinical management of insomnia disorder[J]. JAMA, 2017, 318(20): 1973-1974.
- [2] Roehrs T, Roth T. Insomnia pharmacotherapy[J]. Neurotherapeutics, 2012, 9(4): 728-738.
- [3] Chung KF, Yeung WF, Ho FYY, et al. Cross-cultural and comparative epidemiology of insomnia: the Diagnostic and statistical manual (DSM), International classification of diseases (ICD) and International classification of sleep disorders (ICSD) [J]. Sleep Med, 2015, 16(4): 477-482.
- [4] Covassin N, Singh P. Sleep duration and cardiovascular disease risk: epidemiologic and experimental evidence[J]. Sleep Med Clin, 2016, 11(1): 81-89.
- [5] Irwin MR. Why sleep is important for health: a psychoneuroimmunology perspective[J]. Annu Rev Psychol, 2015, 66: 143-172.
- [6] Walker MP, Stickgold R. Sleep-dependent learning and memory consolidation[J]. Neuron, 2004, 44(1): 121-133.
- [7] Meng L, Zheng Y, Hui R. The relationship of sleep duration and insomnia to risk of hypertension incidence: a meta-analysis of prospective cohort studies[J]. Hypertens Res, 2013, 36(11): 985-995.
- [8] Wu MP, Lin HJ, Weng SF, et al. Insomnia subtypes and the subsequent risks of stroke: report from a nationally representative cohort [J]. Stroke, 2014, 45(5): 1349-1354.

- [9] Cox RC, Olatunji BO. A systematic review of sleep disturbance in anxiety and related disorders [J]. J Anxiety Disord, 2016, 37: 104-129.
- [10] Morin CM, Bootzin RR, Buysse DJ, et al. Psychological and behavioral treatment of insomnia: update of the recent evidence (1998-2004)[J]. Sleep, 2006, 29(11): 1398-1414.
- [11] Pritchard WS. Psychophysiology of P300[J]. Psychol Bull, 1981, 89(3): 506-540.
- [12] Sutton S, Braren M, Zubin J, et al. Evoked-potential correlates of stimulus uncertainty[J]. Science, 1965, 150(3700): 1187-1188.
- [13] Cahn BR, Polich J. Meditation states and traits: EEG, ERP, and neuroimaging studies[J]. Psychol Bull, 2006, 132(2): 180-211.
- [14] Shekleton JA, Flynn-Evans EE, Miller B, et al. Neurobehavioral performance impairment in insomnia: relationships with self-reported sleep and daytime functioning[J]. Sleep, 2014, 37(1): 107-116.
- [15] Sutton EL. Psychiatric disorders and sleep issues [J]. Med Clin North Am, 2014, 98(5): 1123-1143.
- [16] Fields Eric C. The P300, the LPP, context updating, and memory: What is the functional significance of the emotion-related late positive potential?[J]. Int J Psychophysiol, 2023, 192: 43-52.
- [17] Yerlikaya D, Emek-Savaş DD, Bircan Kurşun B, et al. Electrophysiological and neuropsychological outcomes of severe obstructive sleep apnea: effects of hypoxemia on cognitive performance [J]. Cogn Neurodyn, 2018, 12(5): 471-480.
- [18] Colrain IM, Di Parsia P, Gora J. The impact of prestimulus EEG frequency on auditory evoked potentials during sleep onset[J]. Canadian Journal Experimental Psychology/Revue Canadienne De Psychologie Expérimentale, 2000, 54(4): 243-254.
- [19] Cote KA, De Lugt DR, Campbell KB. Changes in the scalp topography of event-related potentials and behavioral responses during the sleep onset period[J]. Psychophysiology, 2002, 39(1): 29-37.
- [20] Doran SM, Van Dongen HP, Dinges DF. Sustained attention performance during sleep deprivation: evidence of state instability [J]. Arch Ital Biol, 2001, 139(3): 253-267.
- [21] Harrison Y, Horne JA. The impact of sleep deprivation on decision making: a review[J]. J Exp Psychol Appl, 2000, 6(3): 236-249.
- [22] Cote KA, Milner CE, Osip SL, et al. Waking quantitative electroencephalogram and auditory event-related potentials following experimentally induced sleep fragmentation [J]. Sleep, 2003, 26(6): 687-694.
- [23] Kingshott RN, Cosway RJ, Deary IJ, et al. The effect of sleep fragmentation on cognitive processing using computerized topographic brain mapping[J]. J Sleep Res, 2000, 9(4): 353-357.
- [24] Lima NC, Kirov R, de Almondes KM. Impairment of executive functions due to sleep alterations: an integrative review on the use of P300[J]. Front Neurosci, 2022, 16: 906492.
- [25] Polich J. Updating P300: an integrative theory of P3a and P3b [J]. Clin Neurophysiol, 2007, 118(10): 2128-2148.
- [26] Drummond SPA, Brown GG, Salamat JS, et al. Increasing task difficulty facilitates the cerebral compensatory response to total sleep deprivation[J]. Sleep, 2004, 27(3): 445-451.
- [27] Edinger JD, Means MK, Carney CE, et al. Psychomotor performance deficits and their relation to prior nights' sleep among individuals with primary insomnia[J]. Sleep, 2008, 31(5): 599-607.
- [28] Wilkerson A, Boals A, Taylor DJ. Sharpening our understanding of the consequences of insomnia: the relationship between insomnia and everyday cognitive failures [J]. Cogn Ther Res, 2012, 36(2): 134-139.
- [29] Vignola A, Lamoureux C, Bastien CH, et al. Effects of chronic insomnia and use of benzodiazepines on daytime performance in older adults [J]. J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci, 2000, 55(1): P54-P62.
- [30] Hockey GRJ, Coles MGH, Gaillard AWK. Energetical issues in research on human information processing [M]//Hockey GRJ, Gaillard AWK, Coles MGH. Energetics and Human Information Processing. Dordrecht: Springer, 1986: 3-21.
- [31] Polich J, Kok A. Cognitive and biological determinants of P300: an integrative review[J]. Biol Psychol, 1995, 41(2): 103-146.

引证本文:孟凡超,高男,郭星豪,等.慢性失眠患者事件相关电位P300与认知功能研究[J].中风与神经疾病杂志,2023,40(10): 932-935.