

功能性便秘患者认知功能 P300 研究

吴皓 孙毅 冯锐 赵岚 戴宁

【摘要】目的 探讨功能性便秘患者的认知功能和情绪状态及其关联性。**方法** 选取 35 例功能性便秘患者及 24 例健康志愿者,在执行听觉 Oddball 序列任务时,采集事件相关电位(ERP)行为学及脑电数据。ERP 检测前进行汉密尔顿抑郁量表(HAMD)、汉密尔顿焦虑量表(HAMA)、症状自评量表(SCL-90)及艾森克人格量表(EPQ)评估,并将各评分结果进行统计学分析比较。**结果** 功能性便秘组患者汉密尔顿抑郁、焦虑总分和 SCL-90 中躯体化、强迫、抑郁、焦虑、精神病性及 EPQ 中内外向和神经质因子与健康对照组对比,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。功能性便秘组和健康对照组的 ERP-P300 反应时分别为(474.28 ± 128.29)ms 和(424.28 ± 94.95)ms,准确率分别为(97.16 ± 4.17)% 和(98.02 ± 2.65)%,组间比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。功能性便秘组在 F3 和 F7 位点上的 P300 波幅均较健康对照组增高($P < 0.05$),但其相应的 P300 潜伏期比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** 功能性便秘患者有焦虑抑郁情绪,可能存在躯体化、强迫等方式应对焦虑抑郁的痛苦体验;其听觉通道信息加工中涉及内隐加工的认知功能可能存在异常。

【关键词】 功能性便秘; 情绪; 事件相关电位 P300; 内隐加工

A P300 study of cognition in patients with functional constipation WU Hao*, SUN Yi, FENG Rui, ZHAO Lan, DAI Ning. *Department of Psychiatry and Mental Health, Zhejiang University School of Medicine, Sir Run Run Shaw Hospital, Hangzhou 310016, China

Corresponding author: SUN Yi, Email: srsheeg@163.com

【Abstract】 Objective To investigate the relationship between cognitive function and emotional status in functional constipation patients. **Methods** Thirty-five functional constipation patients (the functional constipation group) and 24 healthy controls (the HCs) were enrolled in an event-related potential (ERP), behavior and electroencephalogram study while performing an oddball auditory task. Response time, accuracy, latency and P300 amplitude were compared between the two groups. The Hamilton depression rating scale (HAMD-17), Hamilton anxiety scale (HAMA), symptom check list-90 (SCL-90) and Eysenck personality questionnaire (EPQ) were administered prior to the oddball task. **Results** The average HAMD-17, HAMA and SCL-90 (the somatization, obsessive-compulsive disorder, depression, anxiety and psychosis dimensions) scores of the functional constipation group differed significantly from those of the HCs. The intro-extraversion and neurosis dimensions of the EPQ were also significantly different. There was no significant difference in response time or latency between the two groups. The ERP results showed that the P300 amplitudes at the F3 and F7 sites were significantly different between the functional constipation group and the HCs. But there was no significant difference in P300 latencies at F3 or F7 between the two groups. **Conclusions** The findings suggest that patients with functional constipation are more susceptible to depression and anxiety, as well as somatization, obsessive-compulsive tendencies and other neurotic personality characteristics. Patients may employ psychological defense mechanisms to avoid the depression and anxiety. The ERP results imply there may be the implicit cognitive dysfunction with emotion in patients with functional constipation.

【Key words】 Functional constipation; Emotions; Event-related potential P300; Implicit cognition

临床上功能性便秘患病率高,病因和发病机制尚未明确^[1]。有研究发现,功能性便秘与直肠动力和感

觉异常有关^[2];精神心理因素与功能性胃肠病的发生发展密切相关,精神心理因素可能会通过脑-肠轴影响肠道功能^[3-4];但功能性便秘患者脑-肠轴是如何启动的,以及与认知情感有何联系、内在机制如何,至今尚不清楚。

临床上有的患者会出现一些功能性症状,如便秘尿频、胸闷心慌、头痛头晕等,而各种实验室和辅助检查未查出异常,这种无意识及自动化加工现象在心理学研究中被称为内隐及内隐加工(implicit

DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2013.02.017

基金项目:浙江省科技计划项目(2008C33041),浙江省中医药科技计划项目(2009CB044)

作者单位:310016 杭州,浙江大学医学院附属邵逸夫医院精神卫生科(吴皓、孙毅、冯锐),消化科(赵岚、戴宁);浙江大学邵逸夫临床医学研究所(吴皓、孙毅、冯锐、赵岚、戴宁)

通信作者:孙毅,Email:srsheeg@163.com

processing)。本研究设想功能性便秘患者的便秘症状可能与情绪的躯体化等内隐加工方式相关,可能在内隐加工过程中启动了躯体化等心理生理应对机制而呈现临床上患者特有的认知状态。因此,本研究应用汉密尔顿抑郁量表(Hamilton depression scale, HAMD)^{[5] 17-27}和汉密尔顿焦虑量表(Hamilton anxiety scale, HAMA)^{[5] 121-126}评定情绪状态,应用症状自评量表 90 项(symptom checklist-90, SCL-90)^{[5] 133-136}评定自动化内感体验,采用艾森克人格问卷(Eysenck personality questionnaire, EPQ)^[6]评定研究对象的人格特质;应用听觉 Oddball 序列刺激任务的事件相关电位(event-related potential, ERP)^[7]分析认知功能及加工特点,旨在探讨功能性便秘患者的认知功能和情绪状态及其关联性。

对象与方法

一、研究对象

功能性便秘组纳入标准:①符合罗马Ⅲ功能性便秘诊断标准^[3];②年龄 ≥ 18 岁,男女不限;③无心、肺、肝、肾等重要脏器躯体疾病史及脑器质性疾病史;④受试前 2 周内未用过抗抑郁、抗焦虑及各类镇静药物。选取 2010 年 6 月至 2011 年 7 月在浙江大学医学院附属邵逸夫医院消化科就诊且符合上述标准的功能性便秘患者 35 例作为功能性便秘组,其中男 15 例,女 20 例;年龄 18 ~ 70 岁,平均(51 ± 14)岁;身高(163 ± 8.79)cm;体重(57.90 ± 11.22)kg。

健康对照组纳入标准:①无心、肺、肝、肾等重要脏器疾病史及脑器质性疾病史的健康志愿者;②受试前 2 周内未服用任何药物;③无便秘症状;④HAMA 和 HAMD 评分,总分 < 7 分。选取符合健康对照组纳入标准的健康志愿者 24 例(均源自健康体检者及单位职工)作为健康对照组,其中男 12 例,女 12 例;年龄 18 ~ 68 岁,平均(44 ± 15)岁;身高(164 ± 6.26)cm;体重(62.08 ± 10.27)kg。

2 组研究对象(统称被试)的年龄、性别、身高、体重、受教育水平及吸烟饮酒等级等一般临床资料经统计学分析比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。所有被试视力或校正视力均在 1.0 以上,均签署知情同意书。

二、研究方法

1. 量表评定:进行 ERP 检查前,在专门的测量室由受过标准化培训的专业人员对所有被试进行中国人利手量表^[8](Chinese hand preference questionnaire, CHPQ)测试被试利手,分别用 HAMA 和 HAMD 评定被试焦虑抑郁情绪,用 SCL-90 评定被试自动化内感体验,用 EPQ 评定被试的人格特质,并将各评分结果进

行统计学分析比较。

2. 听觉 Oddball 序列任务:任务采用心理学实验专用开发软件 E-Prime 编制^[9],共 100 个单音,音量为 60 dB,单音的升降时间 10 ms,持续时间 50 ms。非靶刺激占 80%,频率为 1000 Hz;靶刺激占 20%,频率为 1500 Hz,实验时共呈现 2 轮。

实验由专业人员在隔音屏蔽的专业脑电生理室内进行。采用德国生产的 32 通道事件相关脑电位系统检测仪进行 P300 测定。被试者坐于椅子上,保持清醒状态和精神集中,全身肌肉放松。按照国际脑电 10/20 系统放置法^[10],参考电极置于双侧乳突连线,前额接地,记录 32 导脑电。被试接受双耳听觉 Oddball 序列刺激任务,标准非靶刺激和目标靶刺激随机交替出现,嘱被试听到目标靶刺激后,立即用右手食指按反应按键“1”,刺激任务间隔为 1200 ms 或 1500 ms 随机出现。正式试验开始前,被试同样程序练习直至出现 2 次目标靶刺激。

3. EEG 记录及 ERP 检测信息采集和处理:数据由德国 Brian Products 公司生产的大脑视觉记录器(brain vision recorder)和大脑视觉分析器(brain vision analyzer)进行采集和自动分析^[9]。头皮阻抗 ≤ 50 k Ω ,滤波带通为 0.01 ~ 70 Hz;连续采样,采样率为每通道 1000 Hz。分析时程(epoch)为 1000 ms,含基线 200 ms,同时记录反应时和按键正确率,并自动矫正眨眼、心电等伪迹,当波幅 ± 100 μ v,飘离基线时,自动剔除。分析指标为 32 导各位点靶刺激的 P3 潜伏期及波幅,时间分析窗为 250 ~ 500 ms,分析测量窗口内波幅最高的正峰,以其顶点为测量点,基线为波幅波峰值,实际叠加次数为 35 ~ 40 次。

三、统计学方法

应用 SPSS 12.0 版软件包进行统计学处理,计量资料采用($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用 t 检验。对 SCL-90 及 EQP 进行重复检测 t 检验。 $P < 0.05$ 认为差异有统计学意义。

结 果

2 组被试的 CHPQ 评定结果均是右利手。功能性便秘组与健康对照组的 HAMA 和 HAMD 评分显示,组间差异有统计学意义($P < 0.05$);EQP 评分显示内外向特质和神经质等项组间比较,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。详见表 1。

SCL-90 评分显示,2 组在躯体化、强迫、抑郁、焦虑、精神性及附加项目因子等项目评分比较,组间差异有统计学意义($P < 0.05$);而在人际敏感、敌对、恐怖、偏执等项目评分比较,组间差异无统计学意义($P > 0.05$)。详见表 2。

表 1 2 组 HAMA 和 HAMD 总分及 EPQ 量表各因子评定比较(分, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	HAMA	HAMD	EPQ		
				精神质	内外向	神经质
功能性便秘组	35	17.00 ± 6.58 ^a	15.39 ± 5.92 ^a	48.71 ± 8.86	51.28 ± 9.42 ^b	52.00 ± 9.79 ^a
健康对照组	24	6.77 ± 3.90	5.88 ± 3.01	50.42 ± 9.88	56.25 ± 7.70	43.54 ± 9.15

注:与健康对照组比较,^a $P < 0.01$,^b $P < 0.05$

表 2 2 组 SCL-90 量表各项因子评分比较(分, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	SCL-90				
		躯体化	强迫	人际敏感	抑郁	焦虑
功能性便秘组	35	1.65 ± 0.34 ^a	1.84 ± 0.65 ^b	1.59 ± 0.52	2.18 ± 2.62 ^a	1.46 ± 0.41 ^a
健康对照组	24	1.25 ± 0.32	1.48 ± 0.44	1.72 ± 1.81	1.31 ± 0.32	1.17 ± 0.26

组别	例数	SCL-90				
		敌对	恐怖	偏执	精神性	附加项目因子
功能性便秘组	35	1.43 ± 0.62	1.37 ± 0.44	1.39 ± 0.54	1.66 ± 1.68 ^b	1.55 ± 0.51 ^b
健康对照组	24	1.22 ± 0.24	1.22 ± 0.28	1.22 ± 0.24	1.15 ± 0.14	1.27 ± 0.30

注:与健康对照组比较,^a $P < 0.01$,^b $P < 0.05$

功能性便秘组和对照组的 ERP-P300 的反应时分别为(474.28 ± 128.29)ms 与(424.28 ± 94.95)ms,准确率分别为(97.16 ± 4.17)% 和(98.02 ± 2.65)%,组间比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。2 组各位点 P300 潜伏期比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。功能性便秘组在 F3 和 F7 位点上的 P300 波幅较健康对照组增高($P < 0.05$),但其相应的潜伏期比较,差异无统计学意义。详见表 3。

表 3 2 组听觉刺激各位点的 P300 潜伏期和波幅比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	F3-P300		F7-P300	
		潜伏期(ms)	波幅(μV)	潜伏期(ms)	波幅(μV)
功能性便秘组	35	337.64 ± 44.19	4.28 ± 2.98 ^a	331.36 ± 57.99	6.88 ± 5.38 ^a
健康对照组	24	331.69 ± 48.81	2.66 ± 2.04	334.00 ± 44.99	5.02 ± 2.42

注:与对照组比较,^a $P < 0.05$

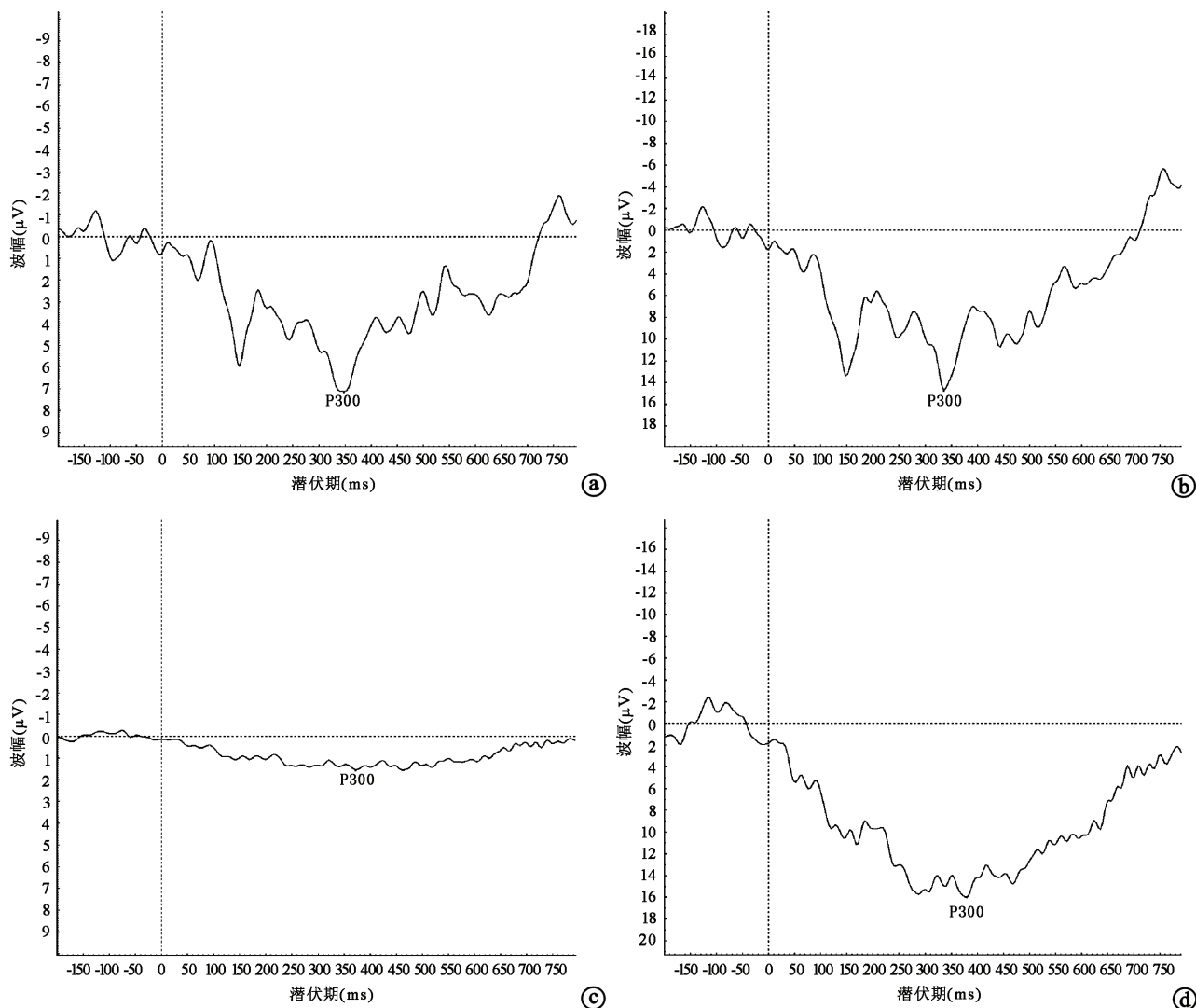
功能性便秘组和对照组的 F3 位点和 F7 位点的典型 ERP-P300 图详见图 1。

讨 论

功能性胃肠病具有共同的病理生理基础,内脏刺激的感觉反应与大脑情绪变化之间存在相关性,在神经系统与精神、情感关系密切的区域,如边缘系统、下丘脑和脑干内有大量 5-羟色胺能神经分布,脑内 5-羟色胺过多或过少均可导致失眠、感觉阈值改变、精神行为异常,内脏刺激的感觉反应可以影响大脑情绪和情感区域的变化,从而导致和(或)加重患者的抑郁情绪^[3,4,11-12]。因此功能性便秘发病机制不仅与肠道动力和感觉异常有关,还受精神心理因素的影响^[3,4]。Nehra 等^[4]报道,排便障碍和便秘患者中有 65% 存在心理障碍,心理因素也降低躯体症状感觉阈值。本研究显示功能性便秘患者焦虑抑郁的情绪症状相对明显,患者的躯体化、强迫等应对性内隐症状及内外向和神经质的个性特征相对比较突出,特别是 SCL-90

中患者内感的焦虑抑郁及躯体化、强迫和精神性的呈现提示了功能性便秘患者一定的内在心理结构特征,提示功能性便秘患者存在焦虑抑郁情绪并可能存在躯体化、强迫等应对方式内隐情绪和心理痛苦体验,可能与神经质人格特质有关。与既往报道类似^[3,4,11-12]。

事件相关电位 P300 与记忆系统及其复杂认知过程有关,是对客观事物反应过程,被认为是认知功能的客观指标,能客观、早期、定量地反映认识水平^[13]。一般认为,P3 的潜伏期反映了大脑对刺激信息的认知处理速度,P3 的波幅则与受试者对靶刺激的注意力有关^[7],波幅的高低代表了大脑对信息加工的强度。Blomhoff 等^[14]的一项 EPR 研究发现,肠易激惹综合征(irritable bowel syndrome, IBS)患者执行听觉任务时大脑前额区高度活动,P300 和 N400 的认知功能与患者的情绪和人格特性相关,显示异常脑功能可能是 IBS 病因之一;Blomhoff 等^[15]的另一项应用情感词汇听觉任务的 ERP 研究发现,IBS 患者前脑区域和内脏感觉相关联、主观体验性的临床病感征象会被脑知觉系统的内隐记忆预知。此发现提示前脑区高度活动可作为焦虑和 IBS 之共有心理生理机制的敏感脑区。Andresen 等^[16]的一项 fMRI 研究观察了 IBS 及健康对照组非内脏刺激的大脑信息处理功能特点,应用识别不同情绪性质的听觉刺激任务,结果显示在 IBS 中的感觉症状可能不是特殊的内脏感觉,可能反映了情绪敏感性和情感反应的一般变化,可能与 IBS 患者中发现的异常心理有关。Dickhaus 等^[17]研究证实了在 IBS 患者中内脏感知的应激诱导调节假设。本研究结果显示功能性便秘患者在执行 Oddball 听觉任务时的反应时和 P300 潜伏期与健康对照组相似,提示功能性便秘患者对听觉刺激的反应判断所需的时间与健康对照组差异无统计学意义($P > 0.05$)。但功能性便秘患



注:a 为功能性便秘组 F3 位点的 P300;b 为功能性便秘组 F7 位点的 P300;c 为健康对照组 F3 位点的 P300;d 为健康对照组 F7 位点的 P300

图 1 功能性便秘组和对照组的 F3 位点和 F7 位点典型 ERP-P300 图

者的 F3、F7 脑区 P300 的波幅增高,左侧前脑区高度活动,提示患者听觉通道的注意加工及与情绪相关的内隐认知加工可能存在异常。

内隐加工反映了对刺激任务的无意识、自动化加工过程;面孔词的内隐加工主要表现在刺激后 300 ~ 500 ms 的中央区和顶区^[18]。而在阈下刺激的感知研究中,人们假设即使是在个体感觉阈限以下呈现的事件也会在人脑中留下痕迹,使个体对出现过的事件特征敏感或者存在情感偏好^[19]。有学者研究认为,ERP-P300 能较好地反映躯体化障碍患者的认知功能^[14],可作为躯体化障碍患者的一项客观电生理参考指标用于临床。本研究结果显示听觉通道 P300 在 F3 与 F7 区域的加工活动异常、波幅增高,说明功能性便秘患者的左侧前脑区区域活动增强,功能异常,提示左侧前脑区认知加工高度活动,推测可能与情绪内隐加工有关。可

能功能性便秘患者内隐自动加工过程中启动了躯体化、强迫等心理应对方式,以避免或减轻焦虑抑郁等带来的心理痛苦体验。

本研究的局限性在于样本数量比较小,2 组间标准脑电放置 32 导电极各位点的差异尚需进一步扩大样本来探寻其意义;功能性便秘患者涉及年龄相关的局部肌肉动力功能变化的因素,今后的研究设计需要考虑此项因素;另外,情绪和认知功能的内隐加工比较复杂,尚需多种设计作进一步研究。

总之,本研究发现,功能性便秘患者有焦虑抑郁情绪,有躯体化、强迫、精神性、神经质内在体验性的特质倾向,可能启动了躯体化、强迫等方式应对焦虑抑郁的痛苦体验。功能性便秘患者听觉通道信息加工中涉及内隐加工过程的 P300 认知功能存在异常,推测可能与情绪的内隐认知加工功能异常相关。

参 考 文 献

- [1] 李桂荣,王英凯,唐岚. 功能性便秘的研究进展. 中国老年学杂志, 2011,31:2372-2375.
- [2] 周丽荣,林征,林琳,等. 功能性便秘患者肛门直肠动力学与精神心理因素的相关性分析. 中华消化杂志,2009,29:132-133.
- [3] Drossman DA. The functional gastrointestinal disorders and the Rome III process. *Gastroenterology*,2006,130:1377-1390.
- [4] Nehra V, Bruce BK, Rath-Harvey DM, et al. Psychological disorders in patients with evacuation disorders and constipation in a tertiary practice. *Am J Gastroenterol*,2000,95:1755-1758.
- [5] 张明园. 精神科评定量表手册. 湖南:湖南科学技术出版社,1998.
- [6] 张作记. 行为医学量表手册. 北京:中华医学电子音像出版社, 2005:36-38.
- [7] 汤晓芙. 神经病学:神经系统临床电生理学(下). 北京:人民军医出版社,2002.
- [8] Wang W, Wang Y, Gu J, et al. Line bisection performance in patients with personality disorders. *Cognit Neuropsychiatry*,2003,8:273-285.
- [9] SUN Yi, LI Xiao-yi, YAO Lin-yan, et al. Investigation of attention via the counting Stroop task in patients with functional constipation. *Chin Med J*, 2012,125:486-490.
- [10] 张朝辉,宋景贵,穆俊林. 事件相关电位 P300 对躯体化障碍患者认知功能的评价作用. 中华物理医学与康复杂志, 2011,33:701-702.
- [11] 张卫卫,李岩. 精神、心理因素与功能性胃肠病. 世界华人消化杂志,2002,10:1324-1328.
- [12] 汤玉茗,袁耀宗. 脑影像技术与功能性胃肠病研究的若干进展. 国外医学. 消化系疾病分册,2005,25:75-77.
- [13] 张明岛,陈兴时. 脑诱发电位学. 上海:上海科学技术教育出版社, 1995:258-267.
- [14] Blomhoff S, Jacobsen MB, Spetalen S, et al. Perceptual hyperreactivity to auditory stimuli in patients with irritable bowel syndrome. *Scand J Gastroenterol*,2000,35:583-589.
- [15] Blomhoff S, Spetalen S, Jacobsen MB, et al. Phobic anxiety changes the function of brain-gut axis in irritable bowel syndrome. *Psychosom Med*, 2001,63:959-965.
- [16] Andresen V, Poellinger A, Tsroura C, et al. Cerebral processing of auditory stimuli in patients with irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol*,2006,12:1723-1729.
- [17] Dickhaus B, Mayer EA, Firooz N, et al. Irritable bowel syndrome patients show enhanced modulation of visceral perception by auditory stress. *Am J Gastroenterol*,2003,98:135-143.
- [18] 孟迎芳,郭春彦. 内隐记忆和外显记忆的脑机制分离:面孔再认的 ERP 研究. 心理学报,2006,38:15-21.
- [19] 吴文,吴宗耀,罗跃嘉. 面孔内隐认知的事件相关电位研究. 中华物理医学与康复杂志,2011,33:514-517.

(修回日期:2012-12-26)

(本文编辑:汪 玲)

· 外刊撷英 ·

Osteoporosis medication for osteoarthritis

BACKGROUND AND PURPOSE: Strontium ranelate, indicated for post-menopausal osteoporosis, is thought to act both on cartilage and subchondral bone. Preliminary studies have suggested that this medication may have some effect on spinal osteoarthritis (OA) and back pain. This study evaluated the effect of this medication on patients with knee OA. **METHODS:** This phase three trial included outpatients with knee OA who were at least 50 years of age and complained of having experienced pain on at least half of the days in the previous month. The patients were randomized to one of three groups, including strontium ranelate, one or two grams per day, or a placebo. Knee radiographs were performed on both knees at baseline and then annually. In addition the patients were assessed with the Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index (WOMAC) and for global knee pain using a visual analogue scale, both at baseline and at six-month intervals. The primary endpoint was radiographic change from baseline to final evaluation at three years. **RESULTS:** Of the 1,683 patients recruited for this study, 558 received strontium ranelate, one gram per day, 566 received strontium ranelate, two grams per day and 559 received a placebo. Of these, 58% participants completed the study. Those in the treatment group had significantly less joint space narrowing progression as compared with placebo, significant for both the one gram per day and two grams per day treatments ($P < 0.001$ and $P = 0.018$, respectively). Treatment with strontium ranelate two grams per day was associated with significantly better WOMAC total scores and pain subscores ($P = 0.045$ and $P = 0.028$, respectively). **CONCLUSION:** This study of patients with osteoarthritis of the knee found a beneficial effect of the osteoporosis medication, strontium ranelate, for improving radiographic progression, pain and function.

【摘自:Reginster, J, Badurski J, Bellamy N, et al. Efficacy and safety of strontium ranelate in the treatment of knee osteoarthritis: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis*,2013,72:179-186.】