

# 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征患者事件相关电位 P300 及其影响因素分析

肖正军 朱慧 高茂军

**【摘要】目的** 探讨阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征(OSAHS)患者事件相关电位(ERP)P300的特点及其影响因素。**方法** 选取 OSAHS 患者 22 例(病例组)和健康正常人 18 例(对照组)为研究对象,分别进行 P300 测定,采用相关性分析和逐步多元回归分析法对 OSAHS 患者睡眠模式、睡眠呼吸暂停低通气指数(AHI)、平均血氧饱和度(MSaO<sub>2</sub>)、最低血氧饱和度(LSaO<sub>2</sub>)、非快速眼动(NREM)睡眠第 I、II、III、IV 期和快速眼动(REM)睡眠占总睡眠时间的百分比、氧饱和度低于 90% 的睡眠时间(90% SaO<sub>2</sub>)等指标与 P300 潜伏期和波幅间的关系进行探讨。**结果** 病例组 P300 中 P3 波的潜伏期[(344.24 ± 23.99) ms]大于对照组 P3 波的潜伏期[(311.17 ± 15.65) ms]( $P < 0.05$ ),其 P3 波的波幅[(3.66 ± 1.49) μV]低于对照组 P3 波的波幅[(6.26 ± 1.48) μV]( $P < 0.05$ )。P3 波潜伏期与 NREMI + II 占总睡眠时间的百分比( $r = 0.492, P < 0.05$ )、90% SaO<sub>2</sub> ( $r = 0.627, P < 0.01$ )、AHI( $r = 0.882, P < 0.01$ )呈正相关,与 NREMIII + IV 占总睡眠时间的百分比( $r = -0.558, P < 0.01$ )、LSaO<sub>2</sub> ( $r = -0.479, P < 0.05$ )、MSaO<sub>2</sub> ( $r = -0.519, P < 0.05$ )呈负相关。P3 波的波幅与 NREMI + II 占总睡眠时间的百分比( $r = -0.491, P < 0.05$ )、90% SaO<sub>2</sub> ( $r = -0.626, P < 0.01$ )、AHI( $r = -0.866, P < 0.01$ )呈负相关,与 NREMIII + IV 占总睡眠时间的百分比( $r = 0.516, P < 0.05$ )、LSaO<sub>2</sub> ( $r = 0.475, P < 0.05$ )、MSaO<sub>2</sub> ( $r = 0.514, P < 0.05$ )呈正相关。经过多元线性回归分析后,发现 AHI 对 P300 的影响较大。**结论** OSAHS 患者 P300 存在异常,其变化与 OSAHS 患者的病情严重程度具有相关性,其中 AHI 对 P300 的影响较大。

**【关键词】** 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征; 事件相关电位; 认知功能

**Event-related potential P300 in patients with obstructive sleep apnea hypopnea syndrome and its influencing factors** Xiao Zhengjun, Zhu Hui, Gao Maojun. Department of Neurology, Affiliated Yangzhou Wutaishan Hospital, Yangzhou University Medical College, Yangzhou 225003, China

**【Abstract】Objective** To study the characteristics and influencing factors of event-related potential (ERP) P300 in patients with obstructive sleep apnea hypopnea syndrome (OSAHS). **Methods** Twenty-two OSAHS patients (OSAHS group) and 18 healthy subjects (control group) were recruited, and the ERP P300 was recorded with all the subjects. The correlation between latency and amplitude of P300 and influencing factors including variation of sleep mode, apnea hypopnea index (AHI), mean oxyhemoglobin saturation level (MSaO<sub>2</sub>), the lowest of oxyhemoglobin saturation level (LSaO<sub>2</sub>), time of non-rapid eye movement (NREM) sleep I, II, III, IV stage and rapid eye movement (REM) sleep over total sleep time and total sleep time of SaO<sub>2</sub> < 90% (90% SaO<sub>2</sub>) were analyzed by using linear regression correlation analysis and multiple stepwise regression analysis. **Results** The latencies of P3 component of P300 in OSAHS group were longer than that of control group [(344.24 ± 23.99) ms versus (311.17 ± 15.65) ms] ( $P < 0.05$ ), while the amplitudes were decreased and lower in OSAHS group than that in control group [(3.66 ± 1.49) μV versus (6.26 ± 1.48) μV] ( $P < 0.05$ ). There revealed positive correlations between P3 latency and NREM I and II ( $r = 0.492, P < 0.05$ ), 90% SaO<sub>2</sub> ( $r = 0.627, P < 0.01$ ), AHI ( $r = 0.882, P < 0.01$ ); negative correlation between P3 latency and NREM III and IV ( $r = -0.558, P < 0.01$ ), LSaO<sub>2</sub> ( $r = -0.479, P < 0.05$ ), MSaO<sub>2</sub> ( $r = -0.519, P < 0.05$ ) was shown. There also revealed negative correlation between P3 amplitude and NREM I and II ( $r = -0.491, P < 0.05$ ), 90% SaO<sub>2</sub> ( $r = -0.626, P < 0.01$ ), AHI ( $r = -0.866, P < 0.01$ ), and positive correlation between P3 amplitude and NREM III and IV ( $r = 0.516, P < 0.05$ ), LSaO<sub>2</sub> ( $r = 0.475, P < 0.05$ ), MSaO<sub>2</sub> ( $r = 0.514, P < 0.05$ ). Stepwise regression and multivariate analysis revealed that AHI was one of the most significant influencing factors for latency and amplitude of P300 ( $P < 0.01$ ). **Conclusion** The OSAHS patients have cognitive dysfunction as reflected by the abnormalities of event-related potential P300 and the scale of its changes are correlated with the severity of OSAHS. The AHI is the most influential factor of P300.

**【Key words】** Obstructive sleep apnea hypopnea syndrome; Event-related potential; Cognitive function

阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征 (obstructive sleep apnea hypopnea syndrome, OSAHS) 是以睡眠时反复出现呼吸暂停、低氧血症、睡眠结构紊乱及多系统病理生理改变为特征的一种临床综合征。研究表明, OSAHS 患者在认知功能方面存在不同程度的损害<sup>[1]</sup>。事件相关电位 (event-related potential, ERP) 与认知功能之间的关系较为密切, 是一种能对认知状况作出客观评价的电生理指标, 近年来被逐渐应用于临床工作中<sup>[2]</sup>。P300 是当人对某客体进行认知加工时, 从头颅表面记录到的大脑电位, 其是 ERP 中的重要组成部分, 在评定认知功能方面具有代表性意义。本研究对 OSAHS 患者进行 ERP-P300 检测, 旨在初步分析 OSAHS 患者 P300 的特点及其影响因素, 探讨 ERP-P300 检测在 OSAHS 患者中的应用价值。

## 资料和方法

### 一、研究对象

选取 2012 年 4 月至 2013 年 3 月在我院就诊的 OSAHS 患者 22 例, 将其全部纳入病例组。纳入标准: ①诊断符合中华医学会呼吸病学分会睡眠呼吸疾病学组所制订的 OSAHS 诊断标准<sup>[3]</sup>; ②经多导睡眠图 (polysomnography, PSG) 检查确诊为 OSAHS; ③获本院伦理委员会批准。排除标准: ①既往有严重躯体疾病或脑器质性疾病; ②使用过抗精神病药、抗抑郁药、抗焦虑药等可能影响认知功能的药物; ③有酒精依赖史; ④正在服用影响睡眠的药物, 如镇静催眠药等。另选取认知功能正常的健康人 18 例作为对照组, 2 组研究对象均签署知情同意书。病例组共 22 例患者, 其中男 18 例, 女 4 例; 年龄 32 ~ 63 岁, 平均 (46 ± 12) 岁。对照组共 18 例患者, 其中男 15 例, 女 3 例; 年龄 28 ~ 59 岁, 平均 (40 ± 15) 岁。2 组研究对象性别、年龄等一般资料比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 具有可比性。

### 二、研究方法

1. PSG 检查: 采用美国产 Bio-Logic40 通道视频睡眠脑电图仪对受试者进行 PSG 检查, 检查时间为晚 21 时至次日晨 7 时, 共 9 h。PSG 检测项目包括脑电图、心电图、双眼动图、下颌肌电图、口鼻气流、胸腹呼吸运动活动度、鼾声、体位及血氧饱和度等。所有资料均同步实时显像, 并利用电脑记录储存, 回放时由同一名技术人员识别, 辅以数字技术归纳整理。PSG 监测的具体参数包括睡眠呼吸暂停低通气指数 (apnea hypopnea index, AHI)、平均血氧饱和度 (mean oxyhemoglobin saturation, MSaO<sub>2</sub>)、最低血氧饱和度 (lowest of oxyhemoglobin saturation, LSaO<sub>2</sub>)、氧饱和度低于 90% 的睡眠时间 (total sleep time of SaO<sub>2</sub> < 90%, 90% SaO<sub>2</sub>)、睡眠的非快速眼动 (non-rapid eye movement, NREM)

第 I、II、III、IV 期占总睡眠时间的百分比、快速眼动 (rapid eye movement, REM) 占总睡眠时间的百分比、最长呼吸暂停时间 (longest apnea time, LAT) 等。

2. ERP-P300 测定方法: 采用美国产 Nicolet 诱发电位仪进行 ERP 测定, 检测在安静的屏蔽室内进行, 受试者取舒适坐位, 参照国际脑电图学会 10/20 标准<sup>[4]</sup>, 将记录电极置于颅顶 (Cz 点), 参考电极置于右耳垂处 (Mz), 前额接地 (FPz), 电极间阻抗 < 5 KΩ, 分析时间 600 ms。选用短音刺激模式, 共由 2 种刺激混合而成, 一种为非靶刺激, 声音频率为 1000 Hz, 出现的概率为 80%, 强度 80 dB, 规律出现; 另一种为靶刺激, 声音频率为 4000 Hz, 出现的概率为 20%, 强度 90 dB, 随机出现, 穿插于非靶刺激中。记录刺激开始到 P3 波成分最大波幅值点的横轴直线距离 (即靶刺激 P3 波潜伏期) 及基线到波峰的垂直距离 (即靶刺激 P3 波波幅), 所有受试者均重复测定 2 次, 取其平均值。

### 三、统计学分析

采用 SPSS 13.0 版统计学软件包进行数据处理, 计量资料以 ( $\bar{x} \pm s$ ) 形式表示, 组间比较采用方差齐性检验后再进行两独立样本  $t$  检验, 相关性分析采用 Pearson 相关分析, 回归分析采用线性逐步多元回归分析,  $P < 0.05$  表示差异有统计学意义。

## 结 果

### 一、2 组受试者 P300 潜伏期和波幅情况

病例组患者 P300 中 P3 波的潜伏期 [ (344.24 ± 23.99) ms ] 大于对照组 P3 波的潜伏期 [ (311.17 ± 15.65) ms ], 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。病例组患者 P300 中 P3 波的波幅 [ (3.66 ± 1.49) μV ] 低于对照组 P3 波的波幅 [ (6.26 ± 1.48) μV ], 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。

### 二、病例组患者 P300 指标与 PSG 参数间的相关性分析

病例组患者 P300 指标中, P3 波的潜伏期与 PSG 参数中 NREM I + II 占总睡眠时间的百分比、90% SaO<sub>2</sub>、AHI 呈正相关, 其中以 AHI 的相关性最为密切 ( $r = 0.000$ ), 与 NREM III + IV 占总睡眠时间的百分比、LSaO<sub>2</sub>、MSaO<sub>2</sub> 呈负相关。病例组患者 P300 指标中, P3 波的波幅与 NREM I + II 占总睡眠时间的百分比、90% SaO<sub>2</sub>、AHI 呈负相关, 其中以 AHI 的相关性最为密切 ( $r = 0.000$ ), 与 NREM III + IV 占总睡眠时间的百分比、LSaO<sub>2</sub>、MSaO<sub>2</sub> 呈正相关。详见表 1。

### 三、病例组患者 P300 指标与 PSG 参数间的多元线性回归分析

采用多元线性回归分析, 对 P300 测量指标因变量 P3 波潜伏期及波幅与自变量 PSG 参数之间的关系进

表 1 病例组 P300 指标与 PSG 参数间的相关性分析( $n=22$ )

P300 指标	NREM I + II	NREM III + IV	REM	LSaO <sub>2</sub>
潜伏期	0.492 <sup>a</sup>	-0.558 <sup>b</sup>	-0.204	-0.479 <sup>a</sup>
波幅	-0.491 <sup>a</sup>	0.516 <sup>a</sup>	0.145	0.475 <sup>a</sup>
P300 指标	MSaO <sub>2</sub>	90% SaO <sub>2</sub>	AHI	LAT
潜伏期	-0.519 <sup>a</sup>	0.627 <sup>b</sup>	0.882 <sup>b</sup>	0.386
波幅	0.514 <sup>a</sup>	-0.626 <sup>b</sup>	-0.866 <sup>b</sup>	-0.374

注:表内为相关系数,<sup>a</sup> $P < 0.05$ ,<sup>b</sup> $P < 0.01$

行探讨,经过变量筛选,AHI 进入模型,P3 波潜伏期确定系数  $R^2$  为 0.778,调整后的  $R^2$  为 0.767,对整个方程进行检验后, $F = 66.69$ ,差异有统计学意义( $P < 0.01$ ),最终的回归方程为:P3 波潜伏期 =  $293.432 + 1.138(AHI)$ 。P3 波波幅确定系数  $R^2$  为 0.750,调整后的  $R^2$  为 0.737,对整个方程进行检验后, $F = 57.06$ ,差异有统计学意义( $P < 0.01$ ),回归方程为:P3 波波幅 =  $5.545 - 0.07(AHI)$ 。

## 讨 论

P300 的神经解剖学起源可能在隔区内侧核胆碱能纤维投射的扣带回或嗅皮质,内源性成分 P3 波与个体的注意、记忆等认知过程相关,P3 波潜伏期可反映大脑在分辨外界刺激时对刺激事件进行编码、分类、识别的速度,P3 波波幅则可反映大脑在进行上述活动时对有效资源的动员程度<sup>[2]</sup>。研究表明<sup>[5]</sup>,OSAHS 患者 P3 波的潜伏期较正常人明显延长,提示 OSAHS 患者对外界刺激进行分析、编码和识别的速度较正常人显著减慢,表明 OSAHS 患者在一定程度上存在认知功能损害。

OSAHS 患者认知功能损害可能与低氧血症有关,反复发生的低氧血症会导致多器官损害,尤其是需氧量较大的中枢神经系统,大脑中参与认知功能的脑组织处于低灌注状态,尤其是海马和边缘叶,导致与其相关的白质出现缺血性脱髓鞘改变,进而对认知功能产生影响。影像学研究发现,OSAHS 患者存在海马萎缩,且海马体积与记忆功能改变之间存在线性正相关<sup>[6-8]</sup>。基础研究发现<sup>[9]</sup>,间断低氧可诱导脑内皮质、海马神经元凋亡,这些变化可能都是引发 OSAHS 患者认知功能损害的重要原因。也有研究报道,OSAHS 患者睡眠结构紊乱,这一变化包括有效睡眠时间减少、觉醒次数增加、深度睡眠减少等,人体多种重要激素的分泌均与深睡眠密切相关,其中对认知功能影响较大的生长激素约有 70% 是在 NREM 的 III、IV 期分泌;此外,睡眠结构紊乱还会引起机体胰岛素样生长因子 1 水平降低,而其受体主要分布于海马及其周围,其水平降低会影响神经元信号的转导,这些变化对 OSAHS 患者的认知功能都会产生影响<sup>[7,10]</sup>。Dahlof 等<sup>[11]</sup>对 53

例 OSAHS 患者手术前、后的语言能力、记忆力和执行能力进行了观察,发现手术治疗 6 个月后,患者的认知功能明显改善,且与睡眠呼吸暂停、LSaO<sub>2</sub> 和 MSaO<sub>2</sub> 等指标改善有关。

本研究发现,OSAHS 患者 P3 波的潜伏期较正常人延长、波幅降低,相关分析显示 OSAHS 患者 P3 波潜伏期及波幅的改变与 AHI、90% SaO<sub>2</sub>、NREM I + II 占总睡眠时间的百分比、NREM III + IV 占总睡眠时间的百分比、MSaO<sub>2</sub>、LSaO<sub>2</sub> 等指标密切相关,说明 P3 波的潜伏期和波幅较正常人改变越明显,OSAHS 患者缺氧和睡眠结构紊乱的情况越严重。多元线性回归分析显示以 AHI 相关性最为密切,AHI 是指睡眠中每小时内发生呼吸暂停和低通气的次数,是判断 OSAHS 患者病情严重程度的重要指标,提示 OSAHS 患者夜间频繁发生呼吸暂停和低通气所引起的反复间断缺氧可导致中枢神经系统的缺氧缺血性损害,影响与 P300 神经解剖学起源有关的海马与边缘叶等部位的功能,是导致 OSAHS 患者 P3 波潜伏期延长、波幅降低的主要因素之一,也是引起 OSAHS 患者认知功能下降的主要原因之一<sup>[6,12]</sup>。有研究发现,存在低氧血症的 OSAHS 患者比无低氧血症的 OSAHS 患者的认知功能损害更加明显,损害程度与患者夜间的血氧饱和度明显相关<sup>[13]</sup>。

综上所述,OSAHS 患者存在认知功能损害,其神经电生理指标 ERP 存在异常,且其改变与 OSAHS 患者夜间反复间断缺氧及睡眠结构紊乱密切相关,以 AHI 影响最大,提示 ERP 测定是一种被量化的电生理检测手段,可作为评定 OSAHS 患者病情严重程度和判断 OSAHS 患者认知功能的参考指标,具有简便易行、无创伤、易被患者接受、客观准确等优点,具有一定的应用价值,值得临床上应用、推广。目前,临床应用较广的持续气道正压通气治疗可改善患者的通气能力、纠正低氧血症,由此推测持续气道正压通气治疗有助于改善患者的认知功能。本研究的不足之处是未能探讨持续气道正压通气对 OSAHS 患者 ERP 的影响,在今后的工作中将逐步完善。

## 参 考 文 献

- [1] Grigg-Damberger M, Ralls F. Cognitive dysfunction and obstructive sleep apnea: from cradle to tomb[J]. Curr Opin Pulm Med, 2012, 18(6):580-587.
- [2] 张朝辉,宋景贵,穆俊林.事件相关电位 P300 对躯体化患者认知功能的评价作用[J].中华物理医学与康复杂志,2011,33(9):701-702.
- [3] 中华医学会呼吸病学分会睡眠呼吸疾病学组.阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征诊治指南(2011 年修订版)[J].中华结核和呼吸杂志,2012,35(1):9-12.
- [4] 中华医学会全国脑电图及临床神经生理学会.脑电图描记的最低要求[J].脑电图学与神经精神疾病杂志,1990,6(1):64.

- [5] 潘志杰, 刘微波, 张玲菊, 等. 阻塞性睡眠呼吸暂停综合征事件相关电位和记忆功能的相关性[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2011, 34(10): 749-752.
- [6] Gosselin N, Mathieu A, Mazza S, et al. Attentional deficits in patients with obstructive sleep apnea syndrome: an event-related potential study[J]. Clin Neurophysiol, 2006, 117(10): 2228-2235.
- [7] Pierobon A, Giardini A, Fanfulla F, et al. A multidimensional assessment of obese patients with obstructive sleep apnoea syndrome (OSAS): a study of psychological, neuropsychological and clinical relationships in a disabling multifaceted disease [J]. Sleep Med, 2008, 9(8): 882-889.
- [8] Yurtlu S, Sarlman N, Levent E, et al. Short-term positive airway pressure therapy response in obstructive sleep apnea patients: impact of treatment on the quality of life[J]. Tuberk Toraks, 2012, 60(4): 327-335.
- [9] 王赞峰, 康健, 冯学威. 间断低氧对大鼠脑内诱导型一氧化氮合酶表达与神经细胞凋亡的影响[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2006, 29(12): 847-848.
- [10] 徐江涛, 郝舒亮, 宋永斌, 等. 阻塞性睡眠呼吸暂停患者主观睡眠质量分析[J]. 中华物理医学与康复杂志, 2003, 25(7): 429-431.
- [11] Dahlöf P, Norlin-Bagge E, Hedner J, et al. Improvement in neuropsychological performance following surgical treatment for obstructive sleep apnea syndrome[J]. Acta Otolaryngol, 2002, 122(1): 86-91.
- [12] Raggi A, Ferri R. Cognitive evoked potentials in obstructive sleep apnea syndrome: a review of the literature[J]. Rev Neurosci, 2012, 23(3): 311-323.
- [13] Ferini-Strambi L, Baietto C, Di Gioia MR, et al. Cognitive dysfunction in patients with obstructive sleep apnea (OSA): partial reversibility after continuous positive airway pressure (CPAP) [J]. Brain Res Bull, 2003, 61(1): 87-92.

(修回日期: 2014-04-10)

(本文编辑: 凌 琛)

· 外刊撷英 ·

## Transcranial magnetic stimulation for motor learning after stroke

**BACKGROUND AND OBJECTIVE** Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) has been used to modulate local cortical excitability in a frequency dependent manner. This study was designed to determine whether 5 Hz rTMS over the primary sensory cortex, paired with skilled motor practice, would result in improved motor learning.

**METHODS** Fifteen individuals with first-time, chronic (> six months post) stroke were randomized to either active or sham rTMS groups. On day one, the subjects were tested with a serial targeting task (STT), two-point discrimination, the Wolf Motor Function test, the Box and Block Test of manual dexterity (BBT) and resting motor threshold (RMT). The participants then received either rTMS or sham stimulation over the IL-S1, after which they underwent a motor practice set. Motor learning was assessed using the STT.

**RESULTS** The treatment group demonstrated greater improvement than the sham group in STT performance, including response time ( $P < 0.0005$ ), peak velocity ( $P < 0.044$ ), cumulative distance ( $P < 0.044$ ) and cutaneous somatosensation ( $P = 0.007$ ). No significant effect was observed for measures of motor function or manual dexterity.

**CONCLUSION** This study of patients with chronic stroke found that pairing skilled motor practice with 5Hz repetitive transcranial magnetic stimulation may enhance motor learning.

【摘自: Brodie SM, Meehan S, Borich MR, et al. Five Hz repetitive transcranial magnetic stimulation over the ipsilateral sensory cortex enhances motor learning after stroke. Front Hum Neurosci, March 21 doi: 10.3389/fnhum.2014.00143】

## Aquatic therapy treatment for subacute stroke

**BACKGROUND AND OBJECTIVE** Successful therapeutic interventions for patients with stroke often emphasize early active and repetitive training. This study assessed the effect of a specific aquatic intervention strategy, Halliwick-Therapy, for patients with subacute stroke.

**METHODS** Subjects were adult patients with a first-ever stroke, at least two weeks after stroke onset. The treatment group received three Halliwick-Therapy pool sessions and two conventional physiotherapy sessions per week for two weeks. Approximately 15 minutes of each pool session was used for exercising rotational control, with 15 minutes of locomotion under various disturbances and changing water depths. The control group received five sessions of standard physiotherapy per week. The primary outcome measure was postural stability, as assessed with the Berg Balance Scale. Secondary outcomes included measurements of functional reach, functional gait and functional mobility.

**RESULTS** Fourteen patients were assigned to aquatic therapy and 16 to a control condition. Significant improvements were noted in both groups on both the primary and secondary measures. A higher portion of patients in the aquatic therapy group achieved clinically relevant improvements on the Berg Balance Scale than did those receiving standard treatment ( $P < 0.05$ ). The mean improvement in functional ambulation was significantly higher in the aquatic group than in the control group.

**CONCLUSION** This study of patients with subacute stroke found that the Halliwick-Therapy method of aquatic therapy may be effective in improving postural stability and gait.

【摘自: Tripp F, Krakow K. Effects of an aquatic therapy approach (Halliwick-Therapy) on functional mobility in subacute stroke patients: A randomized, controlled trial. Clin Rehabil, 2014, 28(5): 432-439.】