

酒依赖患者执行功能的失匹配负波研究

刘晓红, 薛艳玲, 王军, 江晨光, 周振和

摘要: 目的: 探讨酒依赖(AD)患者的失匹配负波(MMN)改变及其与执行功能的关系。方法: 对30例AD患者(AD组)分别于戒酒前后进行威斯康星卡片分类测验(WCST)及事件相关电位(ERP)MMN检测,结果与30名健康志愿者(对照组)比较;分析AD患者MMN与执行功能的关系。结果: AD组戒酒前后WCST测验结果比较差异无统计学意义,且明显差于对照组($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$);与对照组相比,AD组戒酒前后MMN振幅显著降低,潜伏期显著延长($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。AD组戒酒后MMN的振幅显著增加,潜伏期显著缩短(P 均 < 0.05);相关分析显示MMN潜伏期与WCST的持续性应答数呈正相关($r = 0.78, P < 0.01$)。结论: MMN对AD患者戒酒前后的执行功能改变的检测优于WCST。

关键词: 酒依赖; 失匹配负波; 执行功能; 威斯康星卡片分类测试

中图分类号: R749.6 文献标识码: A 文章编号: 1005-3220(2021)05-0410-03

Mismatch negativity study of executive function in patients with alcohol dependence LIU Xiao-hong , XUE Yan-ling ,WANG Jun ,JIANG Chen-guang ,ZHOU Zhen-he. Department of Psychiatry ,the Affiliated Wuxi Mental Health Center of Nanjing Medical University ,Wuxi 214151 ,China

Abstract: **Objective:** To explore the changes of mismatch negativity (MMN) and its correlation with executive function in patients with alcohol dependence (AD). **Method:** Wisconsin card sorting test (WCST) and MMN of event-related potential (ERP) were investigated in 30 AD patients (AD group) before and after alcohol abstinence, compared with 30 healthy volunteers (control group). The correlation of MMN and WCST parameters was analyzed. **Results:** There were no significant differences of the results in WCST test before and after abstinence in the AD group. Compared to the control group, the results were significantly worse ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). Compared with the control group, MMN amplitudes were attenuated significantly and latency period were delayed significantly in the AD group before and after abstinence ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). In the AD group, the amplitude of MMN was significantly increased and the incubation period were significantly shortened after abstinence (all $P < 0.05$). Correlation analysis showed that MMN latency was positively correlated with WCST parameters after abstinence ($r = 0.78, P < 0.01$). **Conclusion:** MMN is superior to WCST in detecting changes of executive function in AD patients.

Key words: alcohol dependence; mismatch negativity; executive function; Wisconsin card sorting test

酒依赖(AD)患者因长期饮酒,脑组织受到酒精及其相关代谢产物的作用引起脑萎缩等损害^[1];额叶受损较常见,表现为执行功能、尤其是决策功能的受损^[2-3]。事件相关电位(ERP)技术可以客观反映受试者认知功能;其中失匹配负波(MMN)一种由随机出现在不断重复的“标准”刺激序列中的“偏差”刺激所诱发的听觉诱发电位成分,由刺激变化所诱发的听觉100~250ms出现的两种刺激响应之间的差异波(偏差刺激诱发的ERP减去标准刺激诱发的ERP所得到的最大负向脑电波),反映无意识内源性自动认知加工过程。目前已用于对AD患者的研

究^[4],但结果并不一致。威斯康星卡片分类测验(WCST)常被用于执行功能检测,但具有一定的主观性。经本院伦理委员会批准,本研究应用MMN与WCST对AD患者执行功能进行评价和比较。

1 对象和方法

1.1 对象 AD组:为2018年10月至2019年10月在本院物质依赖科住院治疗的男性AD患者30例,年龄(42.9 ± 10.4)岁,受教育年限(9.8 ± 3.6)年,AD病程(12.9 ± 6.6)年,饮酒量($2\ 054 \pm 795$)g/周。排除合并中枢神经系统或其他重大躯体疾病者、其他精神疾病、不能完成WCST测试或MMN测定者。对照组:同期招募的男性健康志愿者30名,年龄(41.6 ± 12.2)岁,受教育年限(11.3 ± 5.8)年。两组性别、年龄及受教育年限比较差异无统计学意义。入组

作者单位:214151 无锡市,南京医科大学附属无锡精神卫生中心

通信作者:周振和,E-Mail:zhouzh@njmu.edu.cn

DOI: 10.3969/j.issn.1005-3220.2021.05.022

者或其监护人对本研究知情同意,并签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 研究方法 入组后 AD 组填写 1 份关于其临床病史和饮酒习惯的问卷;分别于戒酒前(最后 1 次酒精摄入后 4~7 d)及戒酒 1 个月后(戒酒症状已经得到控制时)进行 MMN 和 WCST 测定;对照组仅进行 1 次 MMN 和 WCST 测定。以上测试均由相同人员完成。

1.2.2 WCST 检测 WCST 用于检测执行功能,观察指标为完成分类数(CC:用来测被试掌握分类到不同类别的概念的程度)、概念化水平(CI:反映被试概念保持的能力)、错误应答数(RE:反映认知转移能力)、持续性应答数(RP:提示有无脑损害以及是否有额叶局灶性损害的一项最好指标)、持续错误数(RPE:反映概念形成、校正及对概念的可塑性等,提示额叶功能损害)。

1.2.3 MMN 检测 采用 BrainVision Recorder[®] 软件记录电活动,参照国际脑电图学会 10/20 标准。记录脑电的电极帽有 64 个通道,电极帽上的 Cz 通道位于颅顶中央,眼动(EOG)记录电极分别位于双眼外眦 2 cm 处及左眼下 2 cm 处,参考电极置于双耳 A1、A2 点,锁骨中线接地,电极阻抗 < 5 kΩ。听觉刺激通过双耳机传输,强度 70 dB,标准刺激($n = 1020$)与偏差刺激($n = 180$)随机呈现,刺激间隔为 1 s。所有被试进行测试时均观看同一部无声的卡通节目,以转移注意力。共记录 10 min 的脑电改变。用 BrainVision Analyzer[®] 软件(Brain Products, GmbH)进行离线数据分析:首先进行 20 Hz 的高通滤波,并排除 > (± 70) μV 的伪迹和眼动,然后以标准刺激和偏差刺激进行分段,最后进行刺激前 100 ms 的基线校

正。根据通用方法,分析时程为刺激前 100 ms 到刺激后 400 ms。分析各通道潜伏期及振幅。

1.2.4 统计学方法 采用 SPSS 22.0 统计软件;定量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用单因素方差分析(ANOVA);应用 Spearman 相关分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组 WCST 结果比较 AD 组戒酒前后与对照组 WCST 中各项指标比较差异有统计学意义($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。AD 组戒酒前后各指标差异均无统计学意义;但与对照组相比差异有统计学意义(P 均 < 0.05)。见表 1。

2.2 两组 MMN 检测结果比较 AD 组戒酒前后与对照组 MMN 振幅及潜伏期比较差异有统计学意义($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。AD 组戒酒前后 MMN 振幅与对照组相比显著降低,潜伏期显著延长(P 均 < 0.05);AD 组戒酒后 MMN 的振幅显著增加,潜伏期显著缩短(P 均 < 0.05)。见表 2。

2.3 患者组 MMN 与 WCST 指标的相关性分析 相关分析显示,患者组戒酒后 Fz 通道的 MMN 潜伏期与 WCST 的 RP 呈正相关($r = 0.78, P < 0.01$);其他指标间无相关。

表 1 两组 WCST 评估结果比较($\bar{x} \pm s$)

指标	AD 组($n = 30$)		对照组($n = 30$)	F 值	P 值
	戒酒前	戒酒后			
CC	3.70 \pm 1.26	4.03 \pm 1.67	5.30 \pm 0.92	12.27	0.00
RE	63.23 \pm 21.29	59.00 \pm 18.54	24.07 \pm 7.36	48.83	0.00
CI	52.80 \pm 21.96	56.37 \pm 18.07	70.47 \pm 14.22	12.98	0.01
RP	24.00 \pm 10.16	22.70 \pm 10.14	16.07 \pm 7.19	6.32	0.03
RPE	36.30 \pm 8.61	34.07 \pm 7.47	9.47 \pm 2.73	145.10	0.00

表 2 两组 MMN 检测结果比较($\bar{x} \pm s$)

指标	通道	AD 组($n = 30$)		对照组($n = 30$)	F 值	P 值
		戒酒前	戒酒后			
振幅(μV)	Fz	-1.85 \pm 1.08	-1.69 \pm 1.14	-2.59 \pm 0.75	18.15	0.00
	FCz	-1.76 \pm 1.37	-1.61 \pm 1.27	-2.50 \pm 0.82	7.56	0.03
	AFz	-1.35 \pm 1.08	-1.21 \pm 1.14	-1.12 \pm 0.57	6.98	0.01
潜伏期(ms)	Fz	175.10 \pm 23.10	165.90 \pm 15.28	152.59 \pm 13.63	15.47	0.00
	FCz	173.65 \pm 16.37	163.38 \pm 15.64	151.36 \pm 19.85	10.83	0.03
	AFz	165.25 \pm 16.25	156.59 \pm 14.63	144.48 \pm 15.33	15.98	0.01

3 讨论

ERP 因具有时间分辨率高、客观等多种优势,已被广泛用于各种神经系统疾病及精神疾病的认知功能的评价^[4-5]。其中,MMN 是 ERP 的早期成分,与注意转移及对偏差刺激的探测有关。

酒作为一种中枢神经系统抑制剂,长期饮用可

能会产生躯体依赖和心理依赖。AD 是一个复杂的神经精神问题,既往研究发现遗传、人格和环境等多种因素均对其有影响^[1-6]。研究显示,长期饮酒可能造成大脑额叶损害,进而影响决策的执行能力^[2,4,7-8]。近来有研究将 AD 理解为一种“选择障碍”,而不是一种医学疾病^[4]。在这一模型中,执行功能尤其是决策在 AD 的发展中至关重要^[4,9-10]。

本研究发现,AD组戒酒前后WCST测验结果中,CC、CI低于对照组,RE、RP、RPE高于对照组,与既往文献^[3]报道一致;提示AD患者存在执行功能损害。另一方面,AD患者戒酒前后WCST测验各指标差异均无统计学意义,提示短期戒酒后,AD患者的执行功能损害并无显著改善。

从电生理角度来看,对AD患者的MMN研究结果并不一致。国内徐鹤定等^[11]发现,AD患者MMN潜伏期延迟且振幅降低;而美国的Fein等^[12]研究显示AD患者MMN潜伏期及振幅与对照组相比差异无统计学意义;德国的Kathmann等^[13]发现,AD患者的MMN潜伏期明显延迟,而振幅无明显改变。本研究发现,与对照组相比,AD组戒酒前后的MMN振幅均显著降低,潜伏期显著延长;与国内研究结果一致。相关分析显示,AD患者MMN潜伏期与WCST的指标存在显著相关性。

一般认为,MMN波幅降低提示大脑认知资源减少、注意分配能力减弱,这同样提示AD患者存在执行功能受损,且与前述WCST测验研究结果相符。AD患者戒酒前MMN波幅明显降低,潜伏期延长,表明患者对信息的自动加工功能失调,进而出现执行功能缺陷。经过一段时间的戒断后,MMN振幅较戒酒前显著升高,潜伏期显著缩短;提示患者在戒酒后执行功能有一定的恢复。而戒酒前后WCST测试中各指标无明显改变,提示MMN对执行功能的检测比WCST更灵敏;这表示MMN对AD患者能否成功戒酒和恢复社会功能进行更准确的评估和预判,从而提供有价值的临床参考。

本研究结果表明,MMN可以客观地检测到AD患者的执行功能缺陷。然而,本研究样本量较小,今后的研究应扩大样本、并追踪随访,以利于更加深入的探讨AD患者执行功能与MMN的关系。

参考文献:

[1] Verdejo-Garcia A. Cognition and Addiction [M]//Maillard A,

Cabé N, Viader F, et al. Neuropsychological deficits in alcohol use disorder: impact on treatment. Pittsburgh: Academic press, 2020: 103-128.

- [2] Heilig M, Augier E, Pfarr S, et al. Developing neuroscience-based treatments for alcohol addiction: A matter of choice? [J]. *Transl Psychiatry* 2019, 9(1): 255.
- [3] Zhou ZH, Zhu HM, Li C, et al. Internet addictive individuals share impulsivity and executive dysfunction with alcohol-dependent patients [J]. *Front Behav Neurosci* 2014, 8: 288.
- [4] Campanella S, Schroder E, Kajosch H, et al. Why cognitive event-related potentials (ERPs) should have a role in the management of alcohol disorders [J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2019, 106: 234-244.
- [5] 姚建军, 张紫娟, 周振和. 阿立哌唑对精神分裂症患者失匹配负波电位的影响 [J]. *神经疾病与精神卫生*, 2012, 12(1): 24-26.
- [6] Le Berre AP, Fama R, Sullivan EV. Executive functions, memory, and social cognitive deficits and recovery in chronic alcoholism: a critical review to inform future research [J]. *Alcohol Clin Exp Res*, 2017, 41(8): 1432-1443.
- [7] 李艳祥, 王学义. 酒依赖对认知功能的影响 [J]. *中国药物依赖性杂志* 2009, 18(5): 380-383.
- [8] Gullo MJ, St John N, McD Young R, et al. Impulsivity-related cognition in alcohol dependence: Is it moderated by DRD2/ANKK1 gene status and executive dysfunction? [J] *Addict Behav* 2014, 39(11): 1663-1669.
- [9] Zhou ZH, Zhu YY, Wang J, et al. Risperidone improves interpersonal perception and executive function in patients with schizophrenia [J]. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2016, 13: 101-107.
- [10] 谌利民, 王军, 朱红梅, 等. 酒精依赖患者内隐认知偏倚的事件相关电位研究 [J]. *中华行为医学与脑科学杂志*, 2017, 26(2): 128-132.
- [11] 徐鹤定, 王红星, 闻晖, 等. 慢性酒中毒患者脑诱发电位失匹配负波的变化 [J]. *上海精神医学* 2004, 16(3): 153-155.
- [12] Fein G, Whitlow B, Finn P. Mismatch negativity: no difference between controls and abstinent alcoholics [J]. *Alcohol Clin Exp Res* 2004, 28(1): 137-142.
- [13] Kathmann N, Wagner M, Rendtorff N, et al. Delayed peak latency of the mismatch negativity in schizophrenics and alcoholics [J]. *Biol Psychiatry* 1995, 37(10): 754-757.

(收稿日期: 2020-06-13 修回日期: 2021-06-21)