

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2019.13.016

网络首发 http://kns.cnki.net/KCMS/detail/50.1097.r.20190603.0910.012.html(2019-06-04)

惊恐障碍神经认知功能的对照研究*

邹志礼,邓霞,黄雨兰,汪瑾宇,周波[△]

(四川省人民医院心身医学中心,成都 610072)

[摘要] **目的** 使用剑桥神经心理自动化成套测试(CANTAB)探讨惊恐障碍患者神经认知功能的损害情况。**方法** 采用 CANTAB 中的反应时间、停止信号任务、空间工作记忆对 27 例惊恐障碍患者和 29 例健康受试者进行对照测试研究,同时应用汉密尔顿焦虑量表(HAMA)、汉密尔顿抑郁量表(HAMD)及惊恐障碍严重程度量表(PDSS)评估患者的严重程度,并进行相关分析。**结果** 惊恐障碍患者在注意测试中的简单反应时间和简单动作时间均多于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);而二者在执行功能、空间工作记忆测试成绩上差异均无统计学意义($P>0.05$)。相关分析发现惊恐障碍患者注意测试中的简单反应时间与 HAMA 和 PDSS 总分呈正相关($P<0.01$),空间工作记忆测试中的组间搜索错误、策略分与 HAMD 总分呈正相关($P<0.01$)。**结论** 惊恐障碍患者在注意方面可能存在一定的缺陷,并可能与惊恐障碍的严重程度相关。

[关键词] 惊恐病;认知功能;注意力;空间工作记忆**[中图法分类号]** R749.7+9**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2019)13-2227-03

A control study of neurocognitive function in panic disorder*

ZOU Zhili, DENG Xia, HUANG Yulan, WANG Jinyu, ZHOU Bo[△]

(Psychosomatic Medicine Center, Sichuan Provincial People's Hospital, Chengdu, Sichuan 610072, China)

[Abstract] **Objective** To study the impairment of neurocognitive function in the patients with panic disorder by using the Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery (CANTAB). **Methods** A control study was performed in 27 patients with panic disorder and 29 healthy subjects using the Reaction Time (RTI), Stop Signal Task (SST), Spatial Working Memory (SWM) in CANTAB. Meanwhile the severity of panic disorder was assessed using Hamilton anxiety scale (HAMA), Hamilton depression scale (HAMD) and Panic Disorder Severity Scale (PDSS). And the correlation analysis was performed. **Results** In the attention test, the reaction time and movement time in the patients with panic disorder were more than those in the control group, the differences were statistically significant ($P<0.05$). However, there was no statistically significant difference in the performance of executive function and spatial working memory test between the patients with panic disorder and normal controls ($P>0.05$). The correlation analysis found that the reaction time during the attention test in the patients with panic disorder was positively correlated with the total scores of HAMA and PDSS ($P<0.01$), the inter-group searching errors and strategy score were positively correlated with the HAMD total score ($P<0.01$). **Conclusion** The patients with panic disorder have a certain defects in terms of attention, which may be related to the severity of panic disorder.

[Key words] panic disorder; cognition; attention; spatial working memory

认知功能指人脑处理信息的能力,是通过分辨、整合信息并加工处理后形成解决问题的综合能力,包括感知、工作记忆、逻辑推理与思维等方面。认知功能损害常独立于精神疾病的症状群之外,并影响疾病预后。近年来,精神疾病的认知功能损害一直以来受到学者的关注,诸多研究证实大多精神疾病患者存在认知功能损害。既往研究发现广泛性焦虑障碍患者

存在注意、记忆等认知功能的损害^[1]。惊恐障碍是焦虑障碍的一种常见类型,是一种以反复出现心悸、出汗、气紧、震颤等植物神经症状,伴强烈的濒死感或失控感为特征的急性焦虑发作。惊恐障碍是否存在注意、记忆、执行功能等认知功能的损害,目前国内相关研究较少。剑桥神经心理自动化成套测试(Cambridge neuropsychological test automated battery,

* 基金项目:成都医学院四川应用心理学研究中心项目(CSXL-172003)。作者简介:邹志礼(1985-),主治医师,硕士,主要从事惊恐障碍的遗传学研究。△ 通信作者, E-mail:tonyac7721@163.com。

CANTAB)是一个计算机化,且不受语言和文化影响的神经心理认知测试工具,已广泛用于神经精神疾病的认知功能研究。本研究探讨惊恐障碍患者是否存在认知功能的损害,并进一步分析认知功能是否与疾病的严重程度相关。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2017 年 2 月至 2018 年 1 月在本院心身医学中心门诊及住院部首次诊断为惊恐障碍患者 27 例为研究组,其中男 9 例,女 18 例,年龄(32.04±8.16)岁,教育年限(13.15±3.43)年;对照组 29 例来自同期健康志愿者,其中男 13 例,女 16 例,年龄(32.72±9.56)岁,教育年限(14.10±2.81)年。两组一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$)。入组标准:(1)符合 DSM-IV 惊恐障碍的诊断标准;(2)受试者均为汉族,年龄 18~50 岁;(3)右利手,访谈合作、能配合测试调查;(4)所有患者及家属知情同意。排除标准:(1)符合 DSM-IV 诊断标准的心境障碍、精神分裂症、精神发育迟滞、谵妄、痴呆、物质或药物依赖者;(2)患有严重心、脑、肾等躯体疾病;(3)入组前 3 天服用过苯二氮卓类药物。

1.2 方法

1.2.1 调查工具 (1)一般情况调查:包括性别、年龄、民族、教育年限等;(2)汉密尔顿焦虑量表(HAMA):包括 14 个条目,采用 5 级评分法,按症状从无至重度分为 0~4 分^[2];(3)汉密尔顿抑郁量表(HAMD):包括 17 项指标,按症状从无至重度分为 0~4 分^[2];(4)惊恐障碍严重度量表(PDSS):该量表由 7 个条目组成,每个条目分为 4 个等级。该量表具有较好的信效度,其内部一致性系数为 0.83,重测信度为 0.95^[3]。

1.2.2 神经认知评估 由 1 名研究者完成神经认知评估。(1)反应时间是检测被试者注意的测试,测量参与者对视觉目标的反应速度。反应时间是被试者在一个单一地点对刺激的开始做出反应时压力板释放的速度,而动作时间是被试者在触碰触屏上刺激的时间。两种结果都以 ms 为单位确定,时间越快结果越好。(2)停止信号任务是执行功能中的反应抑制测试,使用阶梯函数评估停止信号反应时,以显示受试者对强势反应的抑制能力,其结果包括非停止信号下的反应时间,即非停止信号的任务下对箭头方向做出反应的平均反应时,该结果越小越好;正确停止率为停止信号任务中能正确停止的比例,该结果越大越好。(3)空间工作记忆是检查被试者的空间信息保持能力和工作记忆,检测额叶功能。收集的数据主要包括组间搜索错误和策略分(策略分低表示成绩好)。

1.3 统计学处理 采用 SPSS16.0 统计软件进行分析。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用 t 检验;进行 Pearson 相关分析。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组对象神经认知情况 研究组患者的 HA-

MA、HAMD、PDSS 总分明显高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.01$)。在注意测试方面,研究组患者简单反应时间及简单动作时间明显多于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。在空间工作记忆及停止信号任务测试方面,二者差异无统计学意义($P>0.05$),见表 1。

表 1 两组患者神经认知情况($\bar{x}\pm s$)

项目	研究组($n=27$)	对照组($n=29$)	t	P
HAMA 总分(分)	17.96±5.77	5.17±2.45	10.662	0.000
HAMD 总分(分)	14.93±5.80	4.83±2.42	8.395	0.000
PDSS 总分(分)	13.74±3.72	1.76±1.38	15.770	0.000
反应时间				
简单反应时间(ms)	290.33±24.16	259.60±64.81	2.317	0.024
简单动作时间(ms)	285.48±74.32	233.43±60.82	2.877	0.006
停止信号任务				
停止信号反应时间(ms)	162.24±51.98	173.66±52.44	-0.818	0.417
正确反应时间(ms)	461.92±106.04	444.42±111.84	0.600	0.551
正确停止率(%)	0.50±0.05	0.50±0.11	-0.020	0.984
空间工作记忆				
组间搜索错误(个)	16.67±9.65	18.38±8.76	-0.696	0.489
策略分(次)	13.41±5.89	16.31±5.77	-1.862	0.068

2.2 相关性分析 惊恐障碍患者注意测试中的简单反应时间与 HAMA 和 PDSS 总分呈正相关($P<0.01$),空间工作记忆中的组间搜索错误、策略分与 HAMD 总分呈正相关($P<0.01$),而其他神经认知测试成绩与 HAMA、HAMD 和 PDSS 评分均无相关性($P>0.05$),见表 2。

表 2 惊恐障碍患者的神经认知测试与 HAMA、HAMD 及 PDSS 的相关分析

项目	HAMA 总分	HAMD 总分	PDSS 总分
简单反应时间	0.539 ^a	-0.058	0.544 ^a
简单动作时间	-0.081	-0.351	-0.357
停止信号反应时间	0.259	0.151	0.046
正确反应时间	0.081	0.228	0.156
正确停止率	-0.083	0.295	0.128
组间搜索错误	-0.035	0.536 ^a	-0.177
策略分	-0.220	0.466 ^a	0.102

^a: $P<0.01$

3 讨论

认知功能是人体大脑高级机能的重要功能之一,包括感觉、知觉、注意力、记忆、思维及智能和意识等复杂的心理活动。惊恐障碍作为焦虑障碍的常见类型,是否存在神经认知功能的损害目前尚无确切的一致发现。注意指意识对一定信息或对象的指向和集中的过程,基本特征是选择性和集中性。本研究发现,惊恐障碍患者在注意测试成绩方面的简单反应时间及简单动作时间明显多于对照组,提示惊恐障碍患

者可能存在注意方面的损害,这与既往研究结果较为类似。GORDEEV^[4]研究发现,惊恐障碍患者在注意的选择和转换性减少,且工作能力及注意的稳定性更低。同时本研究也发现惊恐障碍患者疾病严重程度越重,注意测试中的反应时间越长。一方面可能是由于惊恐障碍患者过分专注于躯体症状,尤其在伴有明显紧张、担心等焦虑症状的时候,对其他事物存在注意的不集中或存在注意偏向,因此,患者在完成注意测试任务时的反应和动作时间更长。另一方面,许多脑影像学提示惊恐障碍患者脑干、前和中扣带皮层、脑岛、外侧及前额皮质的异常激活^[5],这间接反映出患者可能存在注意等认知功能的损害。尽管如此,KURT 等^[6]发现,惊恐障碍患者与正常对照组在注意测试成绩方面无差异。这可能与选取样本的大小、测试工具、疾病的严重程度及当时测试的情绪状态等有关。

执行功能指个体能够有意图的计划和执行一项目标的功能,包括思维的灵活性、计划、决策、反应抑制等多个方面。本研究并未发现惊恐障碍在执行功能测试成绩方面与对照组存在差异。说明惊恐障碍患者对不适当反应的抑制能力不受影响,目前诸多研究均一致发现惊恐障碍在执行功能方面并未存在损害。先前学者采用 CANTAB 测试发现,惊恐障碍患者在执行功能中的决策成绩与对照组无差异^[7]。KURT 等^[6]通过威斯康星对 15 例惊恐障碍患者进行测试,也未发现在执行功能方面与对照组存在差异。目前较为一致的结果也许与样本量相对较小有关;另外,执行功能障碍并非特异性,存在于其他多种精神疾患,同时也受年龄、受教育程度、疾病的严重程度及伴发疾病等因素的影响。

空间工作记忆是对空间信息暂时地保存,它只保存物体所在的位置和顺序,不涉及物体的具体属性,与前额叶及顶叶功能有关。BOLDRINI 等^[8]发现伴有广场恐怖的惊恐障碍患者空间记忆较对照组差,另一项研究显示惊恐障碍患者和其一级亲属在工作记忆方面均较对照组差^[9]。既往神经影像学提示惊恐障碍患者存在前额叶皮层过度激活^[10],从已有影像学提示患者可能存在空间工作记忆的损害。然而本研究在空间工作记忆方面并未发现惊恐障碍患者与正常对照组之间存在差异,既往也有研究未发现惊恐障碍患者在空间工作记忆方面受损^[11-12]。这些不一致的结果可能与测试工具及没有区分是否伴有广场恐怖等因素有关。本研究还发现空间工作记忆的测试成绩与患者抑郁的严重程度相关,说明抑郁程度越重其成绩越差。有研究发现抑郁症患者存在空间工作记忆的损害,且与抑郁严重程度相关^[13]。另外,既往研究发现惊恐障碍患者存在较高的冲动性,并发现冲动性与空间工作记忆的测试成绩相关^[14]。由此可见,空间工作记忆可能还与抑郁的程度、冲动

性等多种因素有关,这也许可以部分解释当前诸多不一致的研究结果。

综上所述,本研究尽管样本量较小,但仍发现惊恐障碍患者在注意测试方面较对照组差,同时也发现其测试成绩与疾病的严重程度相关。未来需进一步扩大样本量,尽可能地排除混杂因素,结合脑影像及遗传学研究,较全面地探讨惊恐障碍认知功能的损害情况。

参考文献

- [1] YANG Y X, ZHANG X T, ZHU Y, et al. Cognitive impairment in generalized anxiety disorder revealed by event-related potential N270 [J]. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2015, 11(23): 1405-1411.
- [2] 张作记. 行为医学量表手册[M]. 北京: 中华医学电子音像出版社, 2005: 225-227.
- [3] 熊红芳, 李占江, 韩海英, 等. 惊恐障碍严重度量表中文版的信效度研究[J]. *中华精神科杂志*, 2012, 45(5): 285-288.
- [4] GORDEEV S. Cognitive functions and the state of non-specific brain systems in panic disorders[J]. *Neurosci Behav Physiol*, 2008, 38(7): 707-714.
- [5] SOBANSKI T, WAGNER G. Functional neuroanatomy in panic disorder: Status quo of the research[J]. *World J Psychiatry*, 2017, 7(1): 12-33.
- [6] KURT E, YILDIRIM E, TOPCUOGLU V. Executive functions of obsessive compulsive disorder and panic disorder patients in comparison to healthy controls[J]. *Noro Psikiyatr Ars*, 2017, 54(4): 312-317.
- [7] JAKUSZKOWIAK-WOJTEN K, RACZAK A, LANDOWSKI J, et al. Decision-making in panic disorder. preliminary report[J]. *Psychiatr Danub*, 2017, 29(3): S353-356.
- [8] BOLDRINI M, DEL PACE L, PLACIDI G P, et al. Selective cognitive deficits in obsessive-compulsive disorder compared to panic disorder with agoraphobia[J]. *Acta Psychiatr Scand*, 2005, 111(2): 150-158.
- [9] ZHOU Z H, NI D J. Impairment of working memory, decision-making, and executive function in the First-Degree relative of People with panic disorder: a pilot study[J]. *Front Psychiatry*, 2017, 8(1): 219.
- [10] FELDKER K, HEITMANN C Y, NEUMEISTER P A, et al. Brain responses to disorder-related visual threat in panic disorder[J]. *Hum Brain Mapp*, 2016, 37(12): 4439-4453.
- [11] KAPLAN J S, ERICKSON K, LUCKENBAUGH D A, et al. Differential performance on tasks of affective processing and decision-making in patients with Panic Disorder and Panic Disorder with comorbid Major Depressive Disorder[J]. *J Affect Disord*, 2006, 95(1/2/3): 165-171.
- [12] O'SULLIVAN K, NEWMAN E F. Neuropsychological impairments in panic disorder: a systematic review[J]. *J Affect Disord*, 2014, 167: 268-284.

活性物质(如儿茶酚胺等)产生和分泌的能力下降,致使其维持血流动力学平稳的功能失调,故单纯全身麻醉时用药量大、代谢慢、苏醒时间长,使麻醉时间相应延长,不利于老年患者恢复^[12]。A 组较 B 组用药量高,苏醒时间长,这与以往研究结果一致,可能是由于硬膜外复合全身麻醉的麻醉方式给患者提供了良好的肌松及镇痛,并可以起到良好的控制刺激性信号传导至中枢,仅需提供适度的镇静,就能给患者提供舒适的手术环境,使患者的重要生理指标更平稳,内环境更稳定,组织器官能得到更好的血流灌注。用药量少的 B 组患者拔管后的氧合情况也好于 A 组,也可能是硬膜外阻滞明显减轻交感神经介导的清醒后的痛觉^[13],使患者敢于深呼吸,主动咳嗽、咳痰,这可使患者由于气腹而被压缩的肺复张,改善了机械通气导致的通气/血流比例失调。

iNOs 是诱导型酶,缺血、缺氧诱导后可表达,一经诱导即产生大量的 NO,且酶活力持续时间较长,它是机体缺血/再灌注的一个公认指标,可反映全身的氧合状态^[14]。通过 iNOs 趋势图可看出,两组患者由 T₀ 时刻 B 组高于 A 组逐渐变为两组相比差异无统计学意义,这可能是单纯全身麻醉患者氧合功能下降,使 iNOs 产生速率增加。

研究发现硬膜外复合全身麻醉的麻醉方式不仅能降低手术应激反应造成的血流灌注不足,还可以通过降低肺内分流量,使患者整体的氧合功能得到明显改善。良好的氧供需平衡,有利于患者术中管理及术后的恢复^[15]。虽然 B 组患者术中血流动力学更平稳,但低血压发生率较高,术中应积极预防。本研究尚缺乏对术后远期氧合功能障碍的随访,且没有直接的证据指出组织的缺氧程度,有待进一步研究。

参考文献

- [1] 曹春芳,张凡,周燕,等.比较腹腔镜胆囊切除术气腹压力对老年与年轻患者血流动力学的影响[J].临床麻醉学杂志,2012,28(11):1073-1075.
- [2] STRANG C M,EBMEYER U,MARIPUU E,et al.Improved ventilation-perfusion matching by abdominal insufflation (pneumoperitoneum) with CO₂ but not with air [J].Minerva Anesthesiol,2013,79(6):617-625.
- [3] YU X,ZHAI Z,ZHAO Y,et al.Performance of lung ultrasound in DeT5cting peri-operative AT5lecT1sis afT5r general anesthesia [J].Ultrasound Med Biol,2016,42(12):2775-2784.
- [4] GUAY J,OCHROCH E A.Intraoperative use of low volume ventilation to decrease postoperative mortality,mechanical ventilation,lengths of stay and lung injury in patients without acute lung injury [J].Cochrane Database Syst Rev,2015(12):CD011151.
- [5] PÍNAR H U,DOĞAN R,KONUK Ü M,et al.The effect of pneumoperitoneum on the cross-sectional areas of internal jugular vein and subclavian vein in laparoscopic cholecystectomy operation [J].BMC Anesthesiol,2015,16(1):62.
- [6] OLIVEIRA-PAULA G H,LACCHINI R,PINHEIRO L C,et al.Endothelial nitric oxide synthase polymorphisms affect the changes in blood pressure and nitric oxide bioavailability induced by propofol [J].Nitric Oxide,2018,75:77-84.
- [7] 李亚莉.全麻复合硬膜外麻醉在胸科手术中的应用 [J].内蒙古医学杂志,2010,42(10):1212-1213.
- [8] 潘云松,曹慧茹,张焰.硬膜外阻滞复合全麻对于后腹腔镜手术术中应激反应的影响 [J].临床麻醉学杂志,2010,26(8):690-692.
- [9] 曹建国,张马忠,杭燕南,等.老年病人上腹部手术硬膜外阻滞复合全麻的研究 [J].中华麻醉学杂志,2000,20(3):139-141.
- [10] 屈亚云,武莉芳,张秀敏,等.依达拉奉对胸腔镜手术中单肺通气氧化应激反应及炎症反应的影响 [J].临床麻醉学杂志,2016,32(2):148-150.
- [11] ANTJE G,WELP H A,LAURA L,et al.Continuous glucose monitoring in patients undergoing extracorporeal ventricular assist therapy [J].PLoS One,2016,11(3):e0148778.
- [12] 陈延周,王斌.老年结直肠癌患者腹腔镜手术不同麻醉方式的比较 [J].临床麻醉学杂志,2011,27(11):1099-1100.
- [13] SHOAR S,NADERAN M,EBRAHIMPOUR H,et al.A prospective double-blinded randomized controlled trial comparing systemic stress response in Laparoscopic cholecystectomy between low-pressure and standard-pressure pneumoperitoneum [J].Int J Surg,2016,28:28-33.
- [14] OTULAKOWSKI G,ENGELBERTS D,POST M,et al.Mechanical ventilation induces desensitization of lung axl tyrosine kinase receptors [J].Anesthesiology,2018,129(1):143-153.
- [15] 孟改革,方卫平,张雷,等.目标导向液体治疗下晶体液与胶体液输注对肝切除术患者组织灌注和术后恢复的影响 [J].临床麻醉学杂志,2017,33(6):557-561.

(收稿日期:2019-01-26 修回日期:2019-04-14)

(上接第 2229 页)

- [13] CHEN C E,JIANG W H,WANG W,et al.Impaired visual,working,and verbal memory in first-episode,drug-naive patients with major depressive disorder in a Chinese population [J].PLoS One,2018,13(4):1-6.
- [14] JAKUSZKOWIAK-WOJTEN K,GALUSZKO-WEGIELNIK

M,RACZAK A,et al.Cognitive correlates in panic disorder as related to impulsivity-preliminary report [J].Psychiatr Danub,2012,24(1):S41-43.

(收稿日期:2019-01-24 修回日期:2019-04-12)