

文章编号 1006-8147(2019)02-0167-04

论著

中国精神分裂症患者认知能损害性别差异的 P300 证据

马晓雷¹, 孙焕君², 和西波², 李美娟³, 李洁³

(1.天津医科大学研究生院, 天津 300070; 2.天津市安宁医院精神科, 天津 300300; 3.天津市安定医院精神科, 天津 300222)

摘要 目的:用 Meta 分析系统评价中国精神分裂症(分裂症)患者的认知电位 P300 的性别差异。方法:计算机检索中英文数据库,收集对比男性和女性分裂症患者 P300 潜伏期和波幅的研究文献,按照匹配原则评价纳入研究的质量。采用 Meta 分析计算男性和女性分裂症患者 P300 潜伏期和波幅性别差异的标化加权均数差(SMD)。结果:合计 9 项研究(300 例男性和 269 例女性患者)纳入 Meta 分析,其中 5 项为高质量研究。男性患者的 P300 潜伏期长于女性患者,但 P300 波幅短于女性患者,其 SMD 分别为 0.28(95%CI: 0.11, 0.44)和 -0.56(95%CI: -0.89, -0.23),差异均具有统计学意义($P=0.003$ 和 $P=0.001$)。结论:中国分裂症患者 P300 潜伏期和波幅存在显著的性别差异。

关键词 精神分裂症;P300;性别;Meta 分析

中图分类号 R749.3

文献标志码 A

P300 evidence for the gender difference in cognitive impairment in Chinese patients with schizophrenia

MA Xiao-lei¹, SUN Huan-jun², HE Xi-bo², LI Mei-juan³, LI Jie³

(1. Graduate School, Tianjin Medical University, Tianjin 300070, China; 2. Department of Psychiatric, Tianjin Anning Hospital, Tianjin 300300, China; 3. Department of Psychiatric, Tianjin An Ding Hospital, Tianjin 300222, China)

Abstract Objective: To systematically assess the gender difference in the P300 cognitive event-related potential of Chinese patients with schizophrenia. **Methods:** We searched Chinese and English databases and collected studies to compare P300 latency and amplitude between Chinese male and female schizophrenia patients. Quality of included studies was assessed according to the matching principal. The standardized weighted mean differences (SMDs) of P300 latency and amplitude between male and female patients were calculated by Meta-analysis. **Results:** Nine studies (300 males and 269 females) were included, 5 of which were judged as having high quality. Male patients had significantly longer P300 latency and lower P300 amplitude than female patients ($P=0.003$ and $P=0.001$), and their SMDs were 0.28 (95% CI: 0.11, 0.44) and -0.56(95% CI: -0.89, -0.23), respectively. **Conclusion:** There are significant gender differences in the P300 latency and amplitude of Chinese patients with schizophrenia.

Key words schizophrenia; P300; gender; meta-analysis

性别是影响精神分裂症(分裂症)患者临床症状、治疗反应和预后的重要因素之一^[1]。认知功能损害为分裂症的核心症状之一,国外大多数研究显示男性分裂症患者的认知功能损害重于女性患者^[1-2],但国内目前的研究结果并不一致,如两项研究^[3-4]发现男性首发分裂症患者的连线测验错误数少于女性,语言、空间组织、运动领域的功能好于女性,三项研究^[5-7]发现分裂症患者重复性神经心理测查系统、威斯康星卡片分类测验、韦氏记忆量表评分、语言、空间记忆和注意力不存在性别差异,但其中两项研究^[5,7]又显示男性分裂症患者的即刻记忆、延时记忆和 Stroop 测验成绩较女性患者差。上述分析表

明国内分裂症认知损害的性别差异可能与具体的认知功能领域有关,但目前尚不清楚整体上分裂症患者的认知功能损害是否存在性别差异。

事件相关电位 P300 是反映认知功能的神经电生理指标,一般认为其是与注意、记忆、感觉、学习、推理等高级心理活动相关的内源性认知成分,具有较好的稳定性,其潜伏期和波幅可以从不同方面反映认知功能的高低^[8]。因传统的神经心理测试大多是根据个体言语反应或外部行为观察以描述和量化认知功能的某些方面,所得到的个体认知能力的结果推断具有一定的局限性^[9]。认知电位 P300 可反映个体高级的认知功能,本文采用 Meta 分析对不同性别的中国分裂症患者的 P300 对比研究结果进行了定量合并分析,以期从 P300 角度提供中国分裂

作者简介 马晓雷(1984-),男,主治医师,硕士在读,研究方向:精神疾病电生理学;通信作者:李洁, E-mail: tjlijie3827@163.com。

症患者认知损害性别差异的 P300 证据。

1 资料与方法

1.1 文献检索 计算机检索 PubMed、EMBase、Web of Knowledge、Cochrane Library、PsycINFO、中国知网、万方、维普和中国生物医学文献光盘数据库等中英文数据库。英文检索主题为 schizophrenia、schizophrenic、cognitive function、cognition、P300、ERP、China、Chinese，中文主题为分裂症、认知、电位、P300，为提高查全率，研究者还手工检索了检出文献的参考文献。所有数据库检索的截止时间为 2017 年 6 月 19 日。阅读文题和摘要，初步纳入符合标准的文献；用 NoteExpress 软件建立文献管理数据库，删除重复文献；根据文题、摘要和全文，以鉴别和排除重复发表文献。研究共检索出 432 篇与分裂症 P300 研究有关的文献(其中英文文献 8 篇)，排除文献综述、理论介绍和司法鉴定研究 23 篇、未报告分性别的 P300 数值的文献 395 篇、重复发表文献 4 篇和研究病例有重叠的文献 1 篇，剩余 9 篇^[6,10-17]文献纳入 Meta 分析。

1.2 文献入排标准 纳入标准：(1)研究中国精神分裂症患者认知电位 P300；(2)精神分裂症患者的诊断需满足国内国际通用的诊断标准，如 CCMD-3、ICD-10；(3)有男性和女性患者 P300 潜伏期和波幅数据。排除标准：(1)非中国患者研究；(2)综述、个案报道；(3)重复发表文献。

1.3 研究质量评价及数据提取 目前系统综述方法学中观察性研究的质量评价尚无推荐标准^[8]，因本文纳入的研究限定为男性和女性分裂症患者的认知电位比较，设计方法本质上为病例对照研究，男性和女性患者基本特征(如年龄)的匹配为对比分析不同性别认知电位差异的基础；参考徐艳敏等^[9]采用的病例对照研究质量评估方法和认知功能的常见影响因素，本文以男性和女性分裂症患者的年

龄和文化程度是否匹配为纳入研究的质量评估标准，若两者匹配，则视为高质量研究，反之则为低质量研究。研究数据的提取包括作者、实施年代、诱发电位实验机器、诊断标准、病例类型(首发 vs. 非首发)、刺激范式、靶比率、男女性患者例数、P300 潜伏期和波幅。合格研究的检索、筛选、数据提取和质量评价由第 2 和第 3 作者独立平行进行，之后进行一致性比较，不一致之处由双方协商解决。

1.4 统计学方法 使用 STATA12.0 软件 Meta 分析模块对 P300 的波幅和潜伏期进行 Meta 分析，合并统计量为标准化均数差(standardized mean difference, SMD)及其 95% 可信区间(confidence interval, CI)。通过 χ^2 检验进行异质性分析，当 $P > 0.1$ 且 $I^2 < 50\%$ 时，使用固定效应模型合并效应值；反之，则提示存在统计学异质性，采用随机效应模型合并；在出现统计学异质性的前提下，采用 Meta 回归探讨异质性来源；用森林图表示各研究的效应值和总体的合并效应值。通过漏斗图和 Egger 检验进行发表偏倚的评估，统计学显著性水平为双侧 $P \leq 0.05$ 。

2 结果

2.1 纳入研究的基本特征 9 项纳入研究共包括了 569 例分裂症患者，男性和女性分别 300 和 269 例；6 项研究对象为首发或未服药的分裂症患者，5 项研究因报告了男性和女性患者之间年龄和文化程度匹配而被评为高质量研究，其余 4 项研究因未报告男女性患者是否匹配而被评为质量“不清楚”。纳入研究的其他基本情况见表 1。

2.2 纳入研究的异质性检验和发表偏倚 异质性检验(图 1A、1B)显示，中国分裂症患者 P300 潜伏期性别差异的效应量无统计学异质性($I^2=12.7\%$ ， $P=0.328$)，但 P300 波幅性别差异的效应量存在统计学异质性($I^2=71.4\%$ ， $P < 0.001$)，故 P300 潜伏期和波幅性别差异分别采用固定效应和随机效应模型合并。

表 1 纳入 Meta 分析研究的一般情况

Tab 1 Basic information of studies included in this meta-analysis

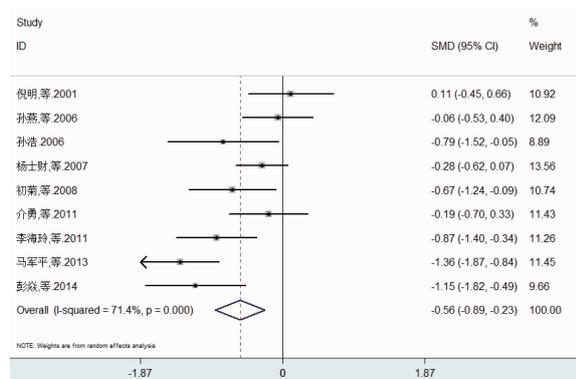
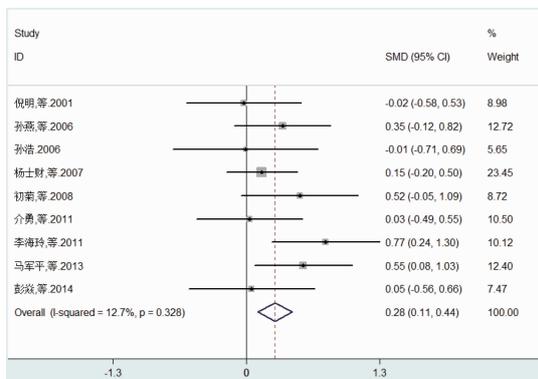
研究	实验机器	诊断标准	病例特征	刺激范式	靶比率	男性例数	女性例数	年龄和文化程度匹配
倪明,等.2001 ^[10]	美国 Neuroscan	CCMD-2R	首发未服药	听觉 Oddball	未报告	20	32	是
孙燕,等.2006 ^[11]	美国 Nicolet Bravo	DSM-IV	首发未服药	听觉 Oddball	未报告	34	37	未报告
孙浩.2006 ^[12]	美国 Nicolet Bravo	CCMD-3	首发未服药	听觉 Oddball	25%	16	15	是
杨士财,等.2007 ^[13]	广州三甲 Wond2000B	CCMD-3	首发未服药	听觉 Oddball	20%	66	63	是
初菊,等.2008 ^[14]	日本光电 MEB-5508	CCMD-3	非首发	听觉 Oddball	20%	30	21	未报告
介勇,等.2011 ^[6]	丹麦 Medtronic Keypoint	CCMD-3	非首发	听觉 Oddball	未报告	36	24	是
李海玲,等.2011 ^[15]	英国牛津	CCMD-3	首发未服药	听觉 Oddball	20%	32	28	是
马军平,等.2013 ^[16]	广州润杰 WJ-1	CCMD-3	首发未服药	视觉 Oddball	未报告	45	29	未报告
彭焱,等.2014 ^[17]	德国 Brain Products	ICD-10	非首发	视觉 Oddball	30%	21	20	未报告

发表偏倚的漏斗图(图 2 A、2B) 显示,合并效应值垂直线两侧的研究大致呈对称分布;Egger 检验显示,P300 潜伏期和波幅性别差异研究间发表偏倚无统计学意义($t=0.11, P=0.916$ 和 $t=1.23, P=0.257$)。2.3 分裂症患者 P300 潜伏期和波幅的性别差异 分裂症患者 P300 性别差异的 Meta 分析(图 1)显示, P300 潜伏期男性长于女性患者,而 P300 波幅男性小于女性患者,其 SMD 分别为 0.28 (95%CI: 0.11, 0.44)和-0.56(95%CI: -0.89, -0.23),差异均具有统计学意义($P=0.003$ 和 $P=0.001$)。

P300 潜伏期亚组分析显示,高质量和质量“不清楚”研究的性别差异均具有统计学意义($P=0.011$ 和 $P=0.041$),其 SMD 分别为 0.26 (95%CI: 0.06, 0.45)和 0.32(95%CI: 0.01, 0.64);首发患者的性别差异有统计学意义($P=0.01$),其 SMD 分别为 0.31 (95%CI: 0.11, 0.50),非首发患者的性别差异无统计学意义($P=0.239$),其 SMD 为 0.19(95%CI: -0.13, 0.52)。P300 波幅亚组分析显示,高质量研究的性别差异有统计学意义 ($P=0.011$),而质量“不清楚”研究的

P300 波幅性别差异无统计学意义($P=0.063$),其 SMD 分别为-0.55(95%CI: -0.98, -0.13)和-0.59(95%CI: -1.22, 0.03); 首发和非首发患者的性别差异均具有统计学意义($P=0.018$ 和 $P=0.021$),其 SMD 分别为-0.56 (95%CI: -0.89, -0.23)和-0.64 (95%CI: -1.18, -0.10)。

2.4 分裂症患者 P300 波幅的性别差异研究效应量异质性来源分析 以 P300 波幅性别差异研究的效应量为因变量,是否首发、研究质量、诊断标准(CCMD vs. 其他)和刺激范式为协变量采用限制性最大似然法进行线性回归,结果发现是否首发($P=0.744$),研究质量($P=0.492$)和诊断标准($P=0.312$)均非异质性来源,仅刺激范式为显著的异质性来源。将 9 项纳入研究按照刺激范式进行分组 Meta 分析后发现,视觉 Oddball 亚组($I^2=0.0, P=0.633$)和听觉 Oddball 亚组($I^2=44.4%, P=0.105$)内的异质性消失,视觉 Oddball 亚组(-1.28, 95%CI: -1.09, -0.87)的标化加权均数差显著小于听觉 Oddball 亚组 (-0.34, 95%CI: -0.53, -0.15)。

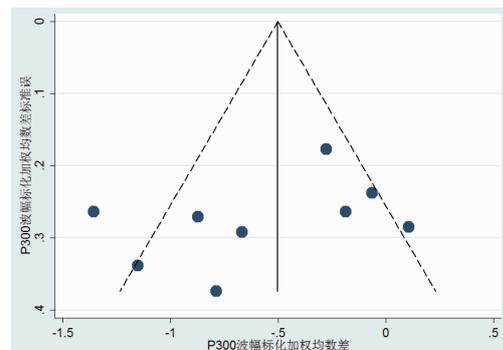
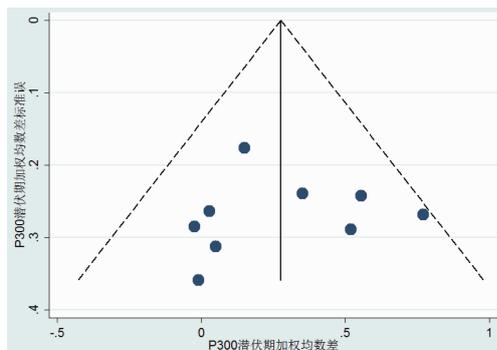


A: 潜伏期

B: 波幅

图 1 中国分裂症患者 P300 性别差异的 Meta 分析森林图

Fig 1 Forest plot of gender difference in P300 of Chinese patients with schizophrenia



A: 潜伏期

B: 波幅

图 2 中国分裂症患者 P300 性别差异研究发表偏倚的倒漏斗图

Fig 2 Funnel plot of gender difference in P300 of Chinese patients with schizophrenia

3 讨论

认知电位 P300 的潜伏期反映了人脑对外界刺激进行分类、编码、识别和加工的速度,而波幅则反

映了人脑信息加工时有效资源动员的程度和测试对象对靶刺激的注意程度^[20]。既往一项 Meta 分析已经确认中国分裂症患者存在 P300 的异常,表现为

P300 潜伏期延长和波幅下降^[21],本文 Meta 分析研究结果则进一步显示,男性分裂症患者的 P300 潜伏期长于女性,而波幅低于女性,表明中国男性分裂症患者的认知损害较女性更为严重,这一发现与国外研究报道^[1-2]基本一致。此外,本文发现的分裂症患者 P300 的性别差异与正常人不同,因普通人群研究业已证实正常人的 P300 潜伏期和波幅无显著的性别差异^[22-23],探讨这一人群差异背后的生理心理机制可能有助于深化对分裂症患者认知损害的理解和临床治疗。

研究显示抗精神病药物治疗会影响分裂症患者 P300 的潜伏期与波幅^[24],因此选择首发未服药的分裂症患者为研究对象可能是探讨分裂症认知缺损性别差异的理想对象。本文的亚组分析显示首发分裂症患者的 P300 潜伏期和波幅的性别差异亦均具有统计学意义,说明分裂症患者的 P300 性别差异独立于临床治疗。一般认为,低质量的研究结果的偏倚风险较高,而高质量研究结果则偏倚风险较低。本文研究高质量研究的亚组 Meta 分析均一致地显示了分裂症患者 P300 性别差异的统计学意义,进一步增加了中国分裂症患者 P300 潜伏期和波幅存在性别差异的结论的可靠性。

物理因素是除生理因素之外的事件相关电位的重要影响因素之一^[25],类似地,本文 Meta 回归分析结果显示,刺激范式是分裂症 P300 波幅异质性来源之一,这一结果可能与听觉和视觉脑诱发电位的神经传导和感觉加工机制不同有关。

本研究的主要不足在于纳入 Meta 分析的研究数量仅有 9 项,P300 波幅研究的异质性也显著,合并结果用随机效应模型估计,波幅性别差异的 SMD 值可能不够稳定;其次,波幅性别差异 Meta 分析的异质性分析仅识别了一个异质性来源因素,其他可能的导致异质性的因素(如患者吸烟)未有得到充分解释。尽管存在不足,研究还是发现了分裂症患者认知电位 P300 潜伏期和波幅的显著性别差异。因男女性有着不同的生理心理机制,对分裂症患者认知损害性别差异现象及其背后机制的研究有助于加深对分裂症发病机制、病理过程和临床治疗的认识。

参考文献:

[1] Ochoa S, Usall J, Cobo J, et al. Gender Differences in Schizophrenia and First-Episode Psychosis: A Comprehensive Literature Review[J]. *Schizophr Rese Treatment*, 2012, 2012(9): 916198

[2] Krysta K, Murawiec S, Klasik A, et al. Sex-specific differences in cognitive functioning among schizophrenia patients[J]. *Psychiatr Danub*, 2013, 25(Suppl2):244

[3] 尚兰,李国旺,费立鹏,等. 不同性别首发精神分裂症患者认知功能损害的比较[J]. *中国神经精神疾病杂志*, 2000, 26(6):360

[4] 王宏,温盛霖,岳计辉,等. 首发未经治疗精神分裂症患者认知功能及其影响因素[J]. *中国慢性病预防与控制*, 2013, 21(5):513

[5] 李艳丽,陈大春,王宁,等. 首发精神分裂症患者临床特征,认知功能的性别差异[J]. *神经疾病与精神卫生*, 2009, 9(4):281

[6] 介勇,汪作为. 不同性别慢性精神分裂症认知功能损害的比较[J]. *中国民康医学*, 2011, 23(11):1320

[7] Han M, Huang X F, Chen D C, et al. Gender differences in cognitive function of patients with chronic schizophrenia[J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2012, 39(2):358

[8] Dejanovic M, Ivetic V, Nestorovic V, et al. The value of P300 event related potentials in the assessment of cognitive function in subclinical hypothyroidism[J]. *Minerva Endocrinol*, 2017, 42(1):15

[9] 谢娜,邓建中,齐进兴. 神经心理测试及 P300 对皮质下缺血性脑血管病伴认知功能障碍患者评估研究[J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2015, 18(1):69

[10] 倪明,郭其. 精神分裂症患者 P300 的性别差异[J]. *中国现代医学杂志*, 2001, 11(6):30

[11] 孙燕,杨红,郭凤莲,等. 急性期不同性别精神分裂症患者 P300 的比较研究[J]. *中华现代临床医学杂志*, 2006, 4(19):1739

[12] 孙浩. 首发精神分裂症听觉脑干反应, P50 及 P300 的研究[D]. 太原:山西医科大学, 2006

[13] 杨士财,王云霞,李宪海,等. 不同性别精神分裂症患者视觉,听觉诱发电位事件相关电位 P300 相关性研究[J]. *神经疾病与精神卫生*, 2007, 7(2):129

[14] 初菊,黄生万. 慢性精神分裂症 51 例的 P300 结果分析[J]. *临床神经电生理杂志*, 2008, 17(5):317

[15] 李海玲,赵后锋,耿德勤,等. 不同性别首发精神分裂症患者听觉事件相关电位的研究[J]. *中国健康心理学杂志*, 2011, 19(8):897

[16] 马军平,郑全庆. 精神分裂症与躁狂发作患者视觉 P300 比较研究[J]. *医药前沿*, 2013, 8(24):103

[17] 彭焱,李薇,杜君,等. 长期住院精神分裂症患者事件相关电位 P300 分析研究[J]. *中国健康心理学杂志*, 2014, 22(4):485

[18] Zhong B, Xiang Y, Cao X, et al. Prevalence of antisocial personality disorder among Chinese individuals receiving treatment for heroin dependence: a meta-analysis[J]. *Shanghai Arch Psychiatry*, 2014, 26(5): 259

[19] 徐艳敏,钟宝亮,操小兰,等. 华人精神分裂症患者吸烟对住院次数和住院时间影响的 Meta 分析[J]. *中国药物依赖性杂志*, 2014, 23(3):179

[20] Tsolaki A C, Kosmidou V, Kompatsiaris I Y, et al. Brain source localization of MMN and P300 ERPs in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: a high-density EEG approach[J]. *Neurobiol Aging*, 2017, 55:190

[21] 蔡亦蕴,苏亮,施慎逊. 中国精神分裂症患者认知电位 P300 研究的系统评价[J]. *神经疾病与精神卫生*, 2012, 12(4):364

[22] 黄慧,王晓明,赵小琼,等. 正常人听觉 P300 的初步研究[J]. *川北医学院学报*, 2005, 20(3):282

[23] 朱莉,程新萍,祝延. 正常人年龄,性别与听觉 P300 的关系[J]. *安徽医科大学学报*, 2001, 36(2):124

[24] 苏亮,蔡亦蕴,施慎逊,等. 中国抗精神病药物治疗精神分裂症患者 P300 潜伏期和波幅变化的 Meta 分析[J]. *上海精神医学*, 2012, 24(4):200

[25] Yin E W, Zeyl T, Saab R, et al. An Auditory-Tactile visual Saccade-Independent P300 Brain-Computer interface[J]. *Int J Neural Syst*, 2016, 26(1):1650001