

论著·临床研究

原发性遗尿症儿童工作记忆缺陷的事件相关电位研究

朱洁¹ 董选² 赵方乔² 顾晓艳¹ 董瑜² 丁立¹

(常州市儿童医院 1. 小儿肾脏科; 2. 儿童保健科, 江苏常州 213002)

[摘要] **目的** 通过事件相关电位(ERP)探讨原发性遗尿症儿童工作记忆障碍的认知神经机制。**方法** 纳入原发性遗尿症(遗尿组)与正常儿童(对照组)各14例,采用学习-再认任务测试,对两组儿童识别旧图(学习过的)及新图(未学习过的)时Fz导联ERP成分P2、N2、P3进行比较分析。**结果** 遗尿组识别旧图时P2、N2波幅明显低于对照组($P<0.05$);而两组识别旧图时P2、N2、P3潜伏期及P3波幅差异均无统计学意义。遗尿组识别新图时P2潜伏期较对照组明显延长($P<0.05$),N2波幅明显低于对照组($P<0.05$);而两组识别新图时P2、P3波幅及N2、P3潜伏期差异均无统计学意义。**结论** 原发性遗尿症儿童比正常儿童记忆分类信息提取能力下降及反应时延长,记忆容量负荷减少、记忆巩固减弱及冲突监测能力下降,导致工作记忆障碍。
[中国当代儿科杂志, 2018, 20(12): 1040-1043]

[关键词] 遗尿症;工作记忆缺陷;事件相关电位;儿童

Event-related potentials of working memory impairment in children with primary nocturnal enuresis

ZHU Jie, DONG Xuan, ZHAO Fang-Qiao, GU Xiao-Yan, DONG Yu, DING Li. Department of Pediatric Nephrology, Changzhou Children's Hospital, Changzhou, Jiangsu 213002, China (Ding L, Email: dinglilingshi@sina.com)

Abstract: Objective To study the cognitive neural mechanism of working memory impairment in children with primary nocturnal enuresis using event-related potential (ERP). **Methods** A total of 14 children with primary nocturnal enuresis were enrolled as enuresis group, and 14 normal children were enrolled as control group. The learning-recognition task test was applied, and the ERP components (P2, N2, and P3) at Fz lead while identifying old pictures (learned) and new ones (unlearned) were measured and compared between the two groups. **Results** While identifying the old pictures, the enuresis group had a lower amplitude of P2 and N2 than the control group ($P<0.05$). There were no significant differences between the two groups in the latency of P2, N2, and P3 and the amplitude of P3. While identifying the new pictures, the enuresis group had a longer latency of P2 and a significantly lower amplitude of N2 than the control group ($P<0.05$). There were no significant differences between the two groups in the amplitude of P2 and P3 and the latency of N2 and P3. **Conclusions** Compared with normal children, the children with primary nocturnal enuresis have reduced abilities of classified information extraction, a prolonged reaction time, and reductions in memory capacity, memory consolidation, and conflict monitoring, which causes working memory impairment.

[Chin J Contemp Pediatr, 2018, 20(12): 1040-1043]

Key words: Enuresis; Working memory impairment; Event-related potential; Child

遗尿症是指在5岁后夜间仍不能自主随意排尿,持续3个月以上^[1]。据统计,6岁儿童遗尿症的患病率为10%^[2],并且有些可持续发展到青少

年及成人期^[3]。原发性遗尿症(primary nocturnal enuresis, PNE)是指自幼遗尿,没有6个月以上的不尿床期^[1],是遗尿症的主要分支。目前对于遗尿

[收稿日期] 2018-07-14; [接受日期] 2018-09-30
[基金项目] 常州市科技计划项目(CJ20160014)。
[作者简介] 朱洁,女,硕士研究生,住院医师。
[通信作者] 丁立,男,副主任医师。

症的记忆缺陷的研究多集中在量表及功能磁共振成像 (fMRI) 等方面, 如 Zhang 等^[4] 通过 fMRI 研究发现遗尿症儿童工作记忆功能紊乱, Bosson 等^[5] 通过复杂图形测试, 发现遗尿症儿童记忆功能存在障碍。但运用客观定量、锁时的方法对遗尿症儿童的工作记忆缺陷的认知神经机制研究较少。

事件相关电位 (event-related potential, ERP) 是认知神经科学领域中, 评价大脑信息处理过程相关电活动的一种锁时的无创伤性检测手段。丁立等^[6] 采用 ERP 注意持续性操作测试 (CPT) 任务, 发现遗尿症儿童信息加工速度、注意冲突监测功能受损, 存在注意缺陷。学习-再认任务测试是一种常用的检测工作记忆的试验范式^[7]。遗尿症儿童是否存在工作记忆缺陷? 如存在工作记忆缺陷, 其认知神经机制与什么有关? 本研究采用 ERP 技术, 进行学习-再认任务测试, 探讨 7~12 岁 PNE 儿童工作记忆的特点。

1 资料与方法

1.1 研究对象

遗尿症组: 为 2014 年 4 月至 2016 年 12 月在我院遗尿症门诊就诊、临床资料完整的 14 例 PNE 儿童, 年龄 7~12 岁, 平均 8.8 ± 1.5 岁。14 例患儿均符合

PNE 诊断标准, 即 ≥ 5 岁儿童在睡眠状态下不自主排尿 ≥ 2 次/周, 且持续 3 个月以上^[8]; 并仅有夜间遗尿, 不伴有日间下尿路症状; 智商测试均 >80 ; 入组前未给予任何药物及非药物治疗; 排除常见的、可能引起尿床的器质性疾病及注意力缺陷多动障碍 (ADHD) 等。

对照组: 为常州市一所普通小学的 14 名年龄、性别与遗尿症组儿童匹配的正常儿童, 年龄 6~12 岁, 平均 8.9 ± 1.6 岁, 智商测试均 >80 。

两组儿童均为右利手, 视力正常或视力矫正至正常, 无学习困难或语言障碍, 无神经、精神系统疾病及严重脏器疾病。本研究获得了我院伦理委员会的批准及患儿监护人的知情同意。

1.2 ERP 方法

1.2.1 刺激内容 采用国际标准记忆图库和国际图片命名系统 (<http://crl.ucsd.edu/~aszekely/ipnp/>) 的黑白线条图, 如大象、树叶、鸟, 见图 1。

1.2.2 刺激任务 采用的是国际通用的再认记忆模式^[7], 即学习-再认。学习阶段: 要求被试者对图片进行动物、非动物作出按键判断, 显示动物时右手按键, 非动物则左手按键; 再认阶段: 学习阶段出现过的图片, 称为旧图, 未学习过的图片为新图, 要求被试者对旧图采用右手按键, 新图采用左手按键。

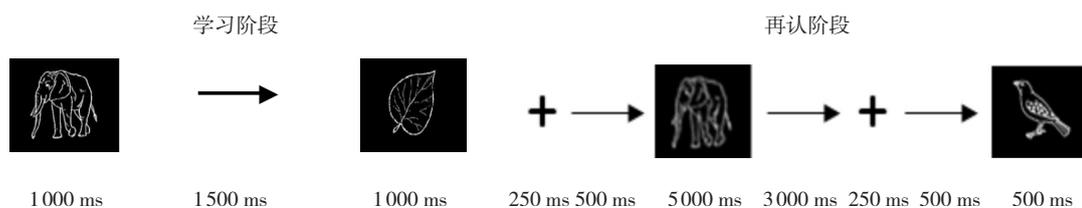


图 1 学习-再认任务的刺激呈现方式

1.2.3 刺激呈现 学习阶段: 每张图片显示 1000 ms, 间隔 1500 ms, 再显示另一张; 再认阶段: 电脑屏幕首先呈现一个“+”号, 持续 250 ms, 继而出现一个黑屏, 持续 500 ms, 此后呈现图片, 持续 5000 ms (按键后即结束), 继一个 3000 ms 的黑屏间隔后, 接着进入下一组刺激。见图 1。

1.2.4 ERP 记录 在弱光的隔音室中进行检测, 被试座位正向面对电脑屏幕, 距离 80 cm。采用美国的 E-prime 系统给予刺激, 以黑屏白字呈现在屏幕中央。采用加拿大 32 导 Stellate 数字化无纸脑电图仪记录脑电, 按照国际脑电图学会标准 10/20 系

统放置 20 个记录电极, 参考电极放在两侧耳垂, 分别为 A1、A2, 头皮电阻小于 5 K Ω ; 放大器带通 0.1~35 Hz, 采样率为 500 Hz。

1.2.5 ERP 分析 采用德国 Besa 分析软件, 从记录到的脑电中, 通过平均叠加技术提取出 ERP 成分, 自刺激前 200 ms 至刺激呈现后 1500 ms, 并分析其潜伏期和波幅。刺激前 100 ms 为基线, 在脱机处理时将波幅大于 $\pm 100 \mu\text{V}$ 的试次被视为伪迹剔除, 主要测量 Fz 导联 N2、P2 和 P3 的波幅和潜伏期。波幅是基线到波峰的垂直距离, 潜伏期是从刺激开始到波峰出现的时间。

1.3 统计学分析

采用 SPSS 22.0 软件进行统计学分析。定量资料采用均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 两组间比较采用独立样本 *t* 检验。 $P < 0.05$ 示差异有统计学意义。

2 结果

遗尿症组识别旧图时 Fz 导联 ERP 成分 P2、

N2 波幅明显低于对照组 ($P < 0.05$) ; 而 P3 波幅及 P2、N2、P3 潜伏期在两组比较中差异均无统计学意义 ($P > 0.05$) 。见表 1、图 2。

遗尿症组识别新图时 Fz 导联 ERP 成分 P2 潜伏期较对照组明显延长, N2 波幅明显低于对照组 ($P < 0.05$) ; 而 P2、P3 波幅及 N2、P3 潜伏期在两组比较中差异均无统计学意义 ($P > 0.05$) 。见表 2、图 2。

表 1 遗尿症组与对照组识别旧图 P2、N2、P3 波幅及潜伏期的比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	P2		N2		P3	
		波幅 (μV)	潜伏期 (ms)	波幅 (μV)	潜伏期 (ms)	波幅 (μV)	潜伏期 (ms)
对照组	14	9 ± 6	233 ± 40	-8 ± 6	358 ± 41	10 ± 4	541 ± 63
遗尿症组	14	4 ± 4	232 ± 44	-2 ± 4	348 ± 73	10 ± 4	564 ± 35
<i>t</i> 值		2.99	0.06	3.23	0.45	0.38	1.19
<i>P</i> 值		0.006	0.95	0.003	0.66	0.71	0.25

表 2 遗尿症组与对照组识别新图 P2、N2、P3 波幅及潜伏期的比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	P2		N2		P3	
		波幅 (μV)	潜伏期 (ms)	波幅 (μV)	潜伏期 (ms)	波幅 (μV)	潜伏期 (ms)
对照组	14	7 ± 7	227 ± 38	-8 ± 6	349 ± 25	10 ± 4	557 ± 82
遗尿症组	14	4 ± 4	261 ± 49	-4 ± 4	344 ± 53	10 ± 3	590 ± 57
<i>t</i> 值		1.59	2.07	2.19	0.32	0.02	1.21
<i>P</i> 值		0.13	0.048	0.04	0.75	0.99	0.24

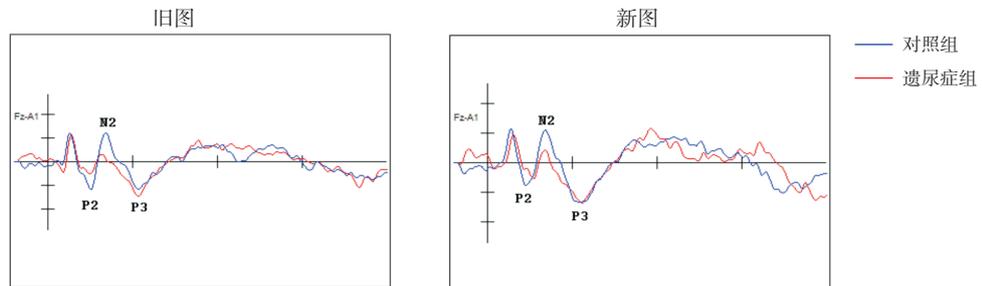


图 2 遗尿症组与对照组识别旧图、新图 ERP 各成分波幅及潜伏期比较 与对照组相比, 遗尿症组识别旧图、新图的 N2 波幅均明显降低, 识别旧图 P2 波幅降低, 识别新图 P2 潜伏期延长。

3 讨论

ERP 是用来研究认知功能最重要的手段, 具有高时间分辨率。近年来, 遗尿症儿童的 ERP 研究越来越多, 如 Equit 等^[9] 通过情绪相关的 ERP 研究表明, 相比 ADHD 及正常组儿童, 遗尿症儿童对于情绪处理更易激动。Freitag 等^[10] 通过脑干听觉诱发电位的比较, 发现遗尿症 I ~ III 和 I ~ V 的峰间潜伏期延长, 可能与脑干功能成熟

延迟导致唤醒障碍有关。但目前缺乏从工作记忆的 ERP 角度的研究。记忆系统被描述为一个存储信息表征的精细网络^[11], 记忆或回忆某个特定事件都涉及到表征网络的再激活, 而工作记忆和长时记忆的区别在于注意使信息网络中不同表征的激活水平不同, 在进行短时记忆的主动保持加工中也需要激活支持长时间记忆的表征来实现。

Finnigan 等^[12] 研究认为 P2 与记忆编码阶段相关, 是大脑对记忆信息特征的早期察觉的阶段。

刘兆敏等^[13]研究工作记忆和长时记忆的区别发现,在进行工作记忆的加工中也需要激活长时间记忆的表征来实现。本研究发现遗尿症患儿识别旧图时P2波幅降低,这可能与患儿夜间精氨酸加压素缺乏,影响记忆受体的结合,抑制与学习记忆密切相关的神经元长时程增强,导致对大脑记忆刺激的分类信息提取能力下降有关。同时根据记忆的双加工模型,人们在判断“学习”及“未学习”的事物时主要是基于熟悉感及基于特异性信息回想的再认两种过程^[14]。有研究表明,旧图加工可能与再认熟悉敏感度有关,而新图加工可能与再认回想有关^[15]。本研究发现遗尿症患儿识别新图时P2潜伏期较对照组延长。当注意从旧任务脱离转向一个新任务时,如遇到新图时,人们往往会产生一个对旧图熟悉感的抑制,以去除对加工新图的干扰,同时对学习阶段的信息进行回忆,而遗尿症患儿在这一加工过程中较正常儿童慢,可能与其注意反应抑制受损有关。

Yin等^[16]研究表明,N2与视觉工作记忆的特征的精细比较加工存在联系,波幅是反映处理认知任务的难易程度。欧阳取平等^[17]研究提示,N2波幅与工作记忆的负荷量及冲突监测均有关。本研究发现遗尿症患儿识别旧图时N2波幅明显降低,这可能是由于遗尿症患儿夜间多尿或膀胱的低容量导致膀胱信号长期过度刺激,觉醒阈值明显高于正常儿童,反而抑制浅睡眠向完全清醒的过度,导致浅睡眠增多,深睡眠减少^[18],打乱了睡眠结构及睡眠相关性记忆的巩固过程,导致不同脑区整合能力减弱,记忆容量下降,使记忆容量相关回路受损。

欧阳取平等^[17]研究表明,工作记忆与冲突监测功能利用了共同的神经资源。本研究发现遗尿症患儿识别新图时N2波幅比旧图高,但仍较正常儿童低,这可能与遗尿症患儿在遇到新图时,除工作记忆缺陷外,其记忆信息与新信息产生的冲突监测也存在紊乱,这也可能导致睡眠与觉醒之间的冲突监测功能紊乱,从而睡眠时误认在正常的排尿环境中,导致夜遗尿的发生。

综上所述,遗尿症患儿识别旧图时P2波幅降低,识别新图时P2潜伏期延长,识别新旧图时N2波幅均降低,提示遗尿症儿童比正常儿童记忆分类信息提取能力下降及反应时延长,记忆容量负荷减少、记忆巩固减弱及冲突监测能力下降,导致工作记忆障碍。

[参 考 文 献]

- [1] 中国儿童遗尿疾病管理协作组. 中国儿童单症状性夜遗尿疾病管理专家共识[J]. 临床儿科杂志, 2014, 32(10): 970-975.
- [2] Sarici H, Telli O, Ozgur BC, et al. Prevalence of nocturnal enuresis and its influence on quality of life in school-aged children[J]. J Pediatr Urol, 2016, 12(3): 159.e1-e6.
- [3] Nascimento Fagundes S, Azevedo Soster L, Lebl AS, et al. Impact of a multidisciplinary evaluation in pediatric patients with nocturnal monosymptomatic enuresis[J]. Pediatr Nephrol, 2016, 31(8): 1295-1303.
- [4] Zhang K, Ma J, Lei D, et al. Task positive and default mode networks during a working memory in children with primary monosymptomatic nocturnal enuresis and healthy controls[J]. Pediatr Res, 2015, 78(4): 422-429.
- [5] Bosson S, Holland PC, Barrow S. A visual motor psychological test as a predictor to treatment in nocturnal enuresis[J]. Arch Dis Child, 2002, 87(3): 188-191.
- [6] 丁立, 朱洁, 沈惠娟, 等. 原发性遗尿症儿童注意缺陷的事件相关电位研究[J]. 中华行为医学与脑科学杂志, 2017, 26(5): 435-439.
- [7] Curran T, Cleary AM. Using ERPs to dissociate recollection from familiarity in picture recognition[J]. Brain Res Cogn Brain Res, 2003, 15(2): 191-205.
- [8] Vande Walle J, Rittig S, Bauer S, et al. Practical consensus guidelines for the management of enuresis[J]. Eur J Pediatr, 2012, 171(6): 971-983.
- [9] Equit M, Becker A, El Khatib D, et al. Central nervous system processing of emotions in children with nocturnal enuresis and attention-deficit/hyperactivity disorder[J]. Acta Padiatr, 2014, 103(8): 868-878.
- [10] Freitag CM, Röhling D, Seifen S, et al. Neurophysiology of nocturnal enuresis: evoked potentials and prepulse inhibition of the startle reflex[J]. Dev Med Child Neurol, 2006, 48(4): 278-284.
- [11] Polyn SM, Natu VS, Cohen JD, et al. Category-specific category-specific cortical activity precedes retrieval during memory search[J]. Science, 2005, 310(5756): 1963-1966.
- [12] Finnigan S, O'Connell RG, Cummins TD, et al. ERP measures indicate both attention and working memory encoding decrements in aging[J]. Psychophysiology, 2011, 48(5): 601-611.
- [13] 刘兆敏, 郭春彦. 工作记忆和长时记忆共享信息表征的ERP证据[J]. 心理学报, 2013, 45(3): 276-284.
- [14] 王湘, 程灶火, 姚树桥. 汉词再认过程中回忆及熟悉感判别机制的ERPs研究[J]. 中国临床心理学杂志, 2005, 13(1): 76-79.
- [15] 乔艳阳, 张庆林, 张利萍, 等. 情绪调整的记忆巩固促进熟悉性再认: 来自脑电的证据[J]. 中国临床心理学杂志, 2014, 22(1): 7-11.
- [16] Yin J, Gao Z, Jin X, et al. The neural mechanisms of percept-memory comparison in visual working memory[J]. Biol Psychol, 2012, 90(1): 71-79.
- [17] 欧阳取平, 王玉平. 工作记忆对冲突性负波N270的影响[J]. 癫痫与神经电生理学杂志, 2008, 17(6): 323-327.
- [18] Yeung CK, Diao M, Sreedhar B. Cortical arousal in children with severe enuresis[J]. N Engl J Med, 2008, 358(22): 2414-2415.

(本文编辑: 邓芳明)