

· 临床研究 ·

早期阿尔茨海默病患者眼震电图分析

刘雨琦,石静萍*,林兴建,祝东林,唐 曷

南京医科大学附属脑科医院神经内科,江苏 南京 210029

[摘要] 目的:结合脑脊液标志物及认知神经心理量表,定量分析眼震电图在早期阿尔茨海默病筛查和治疗中的应用价值。方法:选取遗忘型轻度认知功能障碍(amnesia mild cognitive impairment, aMCI组)、轻度阿尔茨海默病(AD组)及健康人(对照组)各20例,3组病例在完成认知量表评估后进行眼震电图检查及脑脊液标志物检测,对所得结果进行统计分析。结果:①扫视试验中,3组的准确度异常发生率存在统计学差异,其中AD组准确度异常的发生率高于对照组及aMCI组($P < 0.05$);3组的潜伏期具有统计学差异,其中aMCI组及AD组的潜伏期均高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.001$)。②蒙特利尔认知评估量表(Montreal cognitive assessment, MOCA)、符号数字模式测验(symbol digit modalities test, SDMT)、画钟测试(clock drawing test, CDT)、简易智力状态检查(mini-mental state examination, MMSE)、日常生活能力量表(activity of daily living scale, ADL)得分与扫视潜伏期存在负相关关系,连线测验与扫视潜伏期具有正相关关系。③脑脊液标志物中, $A\beta_{1-42}$ 水平与扫视潜伏期之间存在负相关关系($r = -0.662, P < 0.001$)。结论:早期AD患者存在眼动损害,主要表现为准确度下降和潜伏期延长。视频眼震电图检测有助于早期AD的筛查。

[关键词] 眼震电图;β淀粉样蛋白;轻度认知功能障碍;阿尔茨海默病

[中图分类号] R749.1

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2020)07-1016-05

doi: 10.7655/NYDXBNS20200716

Analysis of electronystagmography in patients with early-stage Alzheimer's disease

LIU Yuqi, SHI Jingping*, LIN Xingjian, ZHU Donglin, TANG Lu

Department of Neurology, the Affiliated Brain Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029, China

[Abstract] **Objective:** To quantitatively analyze the clinical application value of electronystagmography in early-stage Alzheimer's disease (AD) by combining cerebrospinal fluid markers and cognitive neuropsychological scale. **Methods:** The subjects were divided into three groups: individuals with mild cognitive impairment (aMCI group), mild AD (AD group) and normal controls, with 20 cases in each group. After completing the evaluation of the cognitive scale, the three groups of patients were examined by electronystagmography and cerebrospinal fluid markers, and the results were statistically analyzed. **Results:** ① In the saccade test, there was a significant difference in the number of accuracy abnormalities between the AD group and the other two groups ($P < 0.05$), and a significant difference in the latency between the control group and the other two groups ($P < 0.001$). ② MOCA, SDMT, CDT, MMSE, and ADL scores were negatively correlated with saccade latency, and the attachment test scores were positively correlated with saccade latency. ③ There was a significant negative correlation between the level of $A\beta_{1-42}$ and the latency of saccade. **Conclusion:** There is eye movement damage in early-stage AD patients, which is mainly manifested by decreased accuracy and prolonged latency. Electronystagmography is helpful for early AD screening.

[Key words] electronystagmography; amyloid β ; mild cognitive impairment; Alzheimer's disease

[J Nanjing Med Univ, 2020, 40(07): 1016-1020]

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)为发生于老年前期和老年期的中枢神经退行性病变,临床

[基金项目] 南京市科技发展计划项目(201605040)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: jingping_s@126.com

表现为进行性认知功能障碍、精神和行为损害。其病因尚未明确。根据AD的最新诊断标准,认为脑脊液标志物、基因检测、正电子扫描(PET)等是AD的重要诊断方法。其中,β淀粉样蛋白(amyloid β ,

A β)在细胞基质异常沉积后产生强烈的神经毒性,在AD的病理机制中具有关键性的意义^[1]。

轻度认知功能障碍(mild cognitive impairment, MCI)是指日常生活能力完好、不足以诊断痴呆的一类具有记忆或其他认知功能减退的痴呆前期综合征,主要分为遗忘型MCI(amsia mild cognitive impairment, aMCI)和非遗忘型MCI,其中aMCI的预后主要以AD为结局转归^[2]。2011年美国国立老化研究所与阿尔茨海默病协会(NIA-AA)诊断标准认为,AD是包含MCI在内的一个连续疾病过程,并将关注点指向该病的早期识别、早期诊断和早期干预^[3]。

目前,AD疾病进展快,相关药物研发仍停滞不前且费用昂贵,给患者及其家属带来长期巨大压力。因此,如何寻找到更加廉价有效的识别和治疗早期AD的新手段,成为目前亟待解决的重要问题。既往研究发现眼动和认知存在着重要联系,在此基础上,本研究结合认知评估、脑脊液生物标志物等手段,探索眼震电图在早期AD诊断中的临床意义。

1 对象和方法

1.1 对象

筛选2018年6月—2019年11月于南京脑科医院神经内科住院或门诊就诊且年龄50~85岁的患者共60例,分别纳入以下3组。轻度阿尔茨海默病组(AD组)20例,其中男9例,女11例,年龄51~81(66.0 \pm 9.0)岁。入组标准:①符合NIA-AA诊断标准(2011)中AD的诊断标准,有记忆力下降症状>3个月;②临床痴呆量表(clinical dementia rating, CDR)=1;③能够基本理解并完成本实验中的各项检测。轻度认知功能障碍组(aMCI组)20例,其中男9例,女11例,年龄51~85(68.6 \pm 10.1)岁。入组标准:①患者主诉或可靠知情者证实有记忆能力退化症状且时间>3个月;②日常行为能力及社会交往水平完好或轻度受损;③符合aMCI诊断标准,但不足以诊断为AD者;④CDR=0.5^[1]。正常对照组20例,其中男10例,女10例,年龄53~80(65.7 \pm 7.6)岁。入组标准:①无记忆损害;②日常生活、社会交往能力正常;③CDR=0;④简易智力状态检查(MMSE)MMSE>24分;⑤神经系统体格检查未发现阳性体征。所有受试者均排除头颅MRI检查见明显异常者或其他原因导致的认知能力减退,包括血管性疾病、癫痫、精神性疾病等。3组在性别、年龄、文化程度间差异无统计学意义。本研究经过南京医科大学附属脑科医院伦理委员会批准,所有被试均签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 认知神经心理量表检测

由南京脑科医院心理测评室的医师对所有受试者进行认知量表组套测定,其中包含总体认知功能:MMSE、蒙特利尔认知评估量表(MoCA);视空间功能:画钟测试(CDT);语言功能:波士顿命名(BNT);执行功能:连线测验A(TMT-A)、连线测验B(TMT-B);注意力:符号数字模式测验(SDMT);日常生活能力量表(ADL)。

1.2.2 脑脊液标本采集

在被试住院期间对其进行腰椎穿刺术获取脑脊液标本,收集标本至少2 mL立即放入-70℃冰箱内储存待检测分析。采用双抗体夹心酶联免疫吸附法(ELISA),分别对受试者脑脊液标本中的A β ₁₋₄₂、A β ₁₋₄₀和Tau₁₈₁蛋白水平进行检测,INNOTEST β -AMYLOID(1-42)、INNOTEST β -AMYLOID(1-40)以及INNOTEST PHOSPHO-TAU(181P)ELISA试剂盒由CanAg Diagnostics公司提供,检测过程严格遵守仪器及试剂的使用规范及《全国临床检验操作规程》。

1.2.3 眼震视图检查

使用眼球震颤描记仪Type1085(丹麦尔听美公司)对入组受试者进行眼震视图检查。嘱受试者端坐在视动屏正前方1.2 m处,挺直腰背并平视前方,避免身体及头部移动。佩戴视频眼罩后,视动屏将出现不同模式水平运动的红色光点,受试者需按步骤完成指令,过程中避免注意力不集中、眨眼以及对光点轨迹进行预判,以确保结果真实有效^[4]。具体测试项目如下。

1.2.3.1 自发性眼震试验和凝视试验

自发性眼震试验和凝视试验分别于固视条件下和固视消除条件下记录30 s,前10 s嘱受试者平视正前方,中间10 s注视右侧15°,最后10 s注视左侧15°。记录下试验期间有无眼震以及眼震的数量、方向和慢相角速度(slow phase velocity, SPV)。SPV指单位时间内的眼动幅度,单位为°/s。该指标是对眼震强度进行定量分析,数值越大则眼震强度越大。

1.2.3.2 扫视试验

扫视也被称为眼跳。光点以350~600°/s的速度于视动屏上随机跳动,受试者需双眼跟随光点进行来回注视。计算机通过记录3个参数:准确度、峰速度、潜伏期,以反映视动系统快速跟踪目标的能力。

准确度用于判断眼动轨迹和光点轨迹间的吻合程度。计算公式为眼跳幅度/靶点幅度 \times 100%。准确度在70%~115%为正常范围,小于70%称为欠

冲,表示眼动幅度不足;大于115%称为过冲,表示眼跳幅度超过靶点过多。但欠冲与过冲的性质异常与否还需结合该现象出现的重复性和持续性进行判断。

峰速度指眼跳由一个靶点转移到下一个靶点过程中的最大速度(单位:°/s)。峰速度与眼动幅度相关,当光点的跳动幅度越大时,峰速度则越高。

潜伏期指从靶点出现至眼跳启动之间的时间跨度(单位:ms)。潜伏期80 ms以下考虑为患者预估靶点所造成的采样误差,需删除后再分析。288 ms以上的过长潜伏期可能由注意力分散等原因引起,同样不在分析范围之内。

1.2.3.3 平稳跟踪试验及视动性试验

平稳跟踪试验中靶点于视动屏上以频率为0.2~0.7 Hz的正弦波来回水平摆动,受试者需双眼紧紧追踪其运动。分析指标为速度增益,即眼动峰速度与靶点峰速度的比值。不同频率所对应的速度增益不同。

视动性试验中,成串的、匀速移动的靶点由视动屏一侧向另一侧水平连续移动,嘱受试者盯住视动屏正中所有经过的点,此时眼球会反射性向相反方向跳动,形成视动性眼震。分析指标为SPV数值大小。

1.3 统计学方法

采用SPSS24.0统计软件处理数据,计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,多组间比较采用方差分析并采用Bonferroni法进行组间两两比较。计数资料

使用例数和构成比进行统计描述,采用卡方检验。相关性分析正态分布资料采用Pearson相关分析,非正态分布资料采用Spearman相关分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 自发性眼震试验和凝视试验

病例组和对照组受试者均未出现自发性眼震及凝视性眼震。

2.2 扫视试验

2.2.1 准确度

对照组欠冲与过冲的总发生率为5.6%(10/180), aMCI组为11.1%(20/180), AD组为21.7%(39/180), 3组准确度异常的发生率差异存在统计学意义($P < 0.05$)。经成对比较,AD组准确度异常的发生率高于对照组及aMCI组,差异均存在统计学意义($P < 0.05$,表1)。

2.2.2 峰速度

3组左向和右向的峰速度均无统计学差异($P > 0.05$,表1)。

2.2.3 潜伏期

对照组的潜伏期为(184.6±18.7)ms, aMCI组为(238.8±44.9)ms, AD组为(246.2±56.0)ms, 3组的潜伏期差异具有统计学意义($F=12.359, P < 0.001$)。其中, aMCI组及AD组的潜伏期均高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.001$,表1)。

表1 3组扫视准确度、峰速度、潜伏期比较

Table 1 Saccade accuracy, peak velocity and latency of three groups

组别	准确度		峰速度(°/s)		潜伏期(ms)
	异常/正常次数	异常发生率(%)	左向	右向	
对照组(n=20)	10/170	5.6	409.5 ± 42.7	382.6 ± 47.9	184.6 ± 18.7
aMCI组(n=20)	20/160	11.1	405.6 ± 60.2	405.9 ± 68.9	238.8 ± 44.9**
AD组(n=20)	39/141	21.7**	382.8 ± 56.5	345.5 ± 77.3	246.2 ± 56.0**

与对照组比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.001$;与aMCI组比较,* $P < 0.05$ 。

2.3 平稳跟踪试验、视动性试验

3组被试在平稳跟踪试验及视动性试验中,速度增益和SPV均未见明显差异。

2.4 aMCI组、轻度AD组量表分值与扫视潜伏期的相关性

入组受试者的MoCA、SDMT、CDT、MMSE、ADL均与扫视潜伏期存在负相关关系,BNT与扫视潜伏期无线性相关。连线测验有46例被试完成试验,其TMT-A、TMT-B分值与潜伏期具有正相关关系(表2)。

2.5 脑脊液标志物与扫视潜伏期的相关性

根据入组者个人意愿,共纳入脑脊液检测参与者30例,其中aMCI组15例,轻度AD组15例。对所有脑脊液结果进行统计, $A\beta_{1-42}$ 为(434.9±129.8)pg/mL, $A\beta_{1-40}$ 为(1 1061.6±1 703.9)pg/mL, Tau蛋白为(416.5±77.6)pg/mL。其中, $A\beta_{1-42}$ 水平与扫视潜伏期之间存在明显的负相关关系($r=-0.662, P < 0.001$)。 $A\beta_{1-40}$ 及Tau蛋白与扫视潜伏期之间均未发现相关性。

表2 各项量表与扫视潜伏期的相关性

Table 2 Correlation between cognitive scales and saccade latency

项目	例数	得分($\bar{x} \pm s$)	r值	P值
MMSE	60	19.2 ± 7.6	-0.344	0.007
MoCA	60	17.6 ± 9.1	-0.654	<0.001
SDMT	60	18.0 ± 13.7	-0.595	<0.001
BNT	60	18.4 ± 6.6	-0.230	0.077
ADL	60	22.5 ± 2.8	-0.428	0.001
CDT	60	23.0 ± 8.3	-0.476	<0.001
TMT-A	46	88.9 ± 40.9	0.600	<0.001
TMT-B	46	234.8 ± 58.4	0.570	<0.001

3 讨论

眼球运动是视觉认知过程中的重要环节^[5]。眼球运动主要包括共轭眼球运动和非共轭眼球运动,前者指双眼同时同向随意或非随意运动,包含扫视、视追踪眼动、视动性眼动、前庭眼动等^[6];后者指两眼同时向相反方向转动。有研究表明水平共轭运动通过脑桥旁正中网状结构(paramedian pontine reticular formation, PPRF)对眼球运动进行精准调控^[7]。此外,额叶、海马、内侧颞叶等脑区也同样参与了视知觉功能^[8]。

本研究中,眼动检测结果提示 aMCI 和轻度 AD 患者的扫视功能出现了早期损害。扫视是使突然出现于视野的物体能够在黄斑快速成像的快速眼球运动,其功能与存在于脑干的3种神经元(爆发神经元、张力神经元、休止神经元)的协同作用相关^[9]。延髓及脑桥部位的病变通过影响爆发神经元的脉冲幅度而降低扫视速度,通过破坏休止神经元和爆发神经元之间的相互协调影响扫视准确度,而扫视潜伏期主要涉及高级皮层至脑干的神经投射通路。本研究发现,aMCI 和轻度 AD 患者扫视速度未见明显异常,提示脑干及爆发神经元的相关功能的影响在早期并不明显,但两组在扫视潜伏期异常,表明早期 AD 即出现高级皮层至脑干投射通路功能损害。本实验对扫视准确度的研究发现仅有轻度 AD 患者存在准确度下降,aMCI 患者准确度无明显异常,可能原因有两个方面:在 AD 进程中,aMCI 时期神经通路具有代偿功能,即脑干的休止神经元和爆发神经元能够在早期通过相互协调维持扫视幅度的准确度;其次,本研究中对准确度结果的统计采取计数资料的卡方检验,以及样本量有限,可能导致结果的偏差。本研究中自发性眼震和凝视试验的结果呈阴性,代表在早期 AD 患者中尚未发现

明显的中枢性前庭损害。而3组的平稳跟踪试验以及视动性试验也未见明显差异,这可能与平稳跟踪及视动系统相关的皮层及皮层下结构,尤其是前庭神经核群并未受到明显损害有关。

从多项认知量表评估结果中发现,随着执行功能、视空间功能以及注意力水平的下降,被试的眼动潜伏期进行性延长;语言水平与眼动之间的相关性并不明显。这个结果证实眼球运动需要在执行、注意以及视空间功能等多种认知领域功能的共同协调下才能实现高效率的视觉功能^[11]。执行功能是观察对象能够独立完成的、有目的性的、自我负责的行为能力^[12],既往已有大量的横向和纵向研究表明,视觉功能和执行功能的损害出现在 AD 进程的早期,表现为视觉刺激的感知、视觉记忆、注意、视觉抑制等方面存在异常^[13],这或许也是 aMCI 和轻度 AD 在疾病早期出现眼动潜伏期下降的原因,即由于高级皮层功能尤其额叶执行功能的损害早期出现,从而影响快速视觉搜索、视觉空间排序和认知定势转移等功能造成眼动异常^[14]。对于注意与眼动之间的关联,研究者们一致认为在扫视过程中需要保持空间注意力来追踪视觉刺激,但注意转移和扫视是否同步则说法不一。宋耀武等^[15]认为在位置特征和颜色特征的整合与保持过程中,注意转移与扫视具有不一致性,但两者仍有一定的交互关系。Tao 等^[16]发现,在猴子皮质视觉内侧颞区,空间跨越式注意力转移是与扫视同步的,从而能够保持最佳的视觉跟踪和处理。对于视空间功能,通常伴随执行功能的损害而在 MCI 早期即出现异常^[17]。有研究表明,皮层灰质体积减少以及 DLPFC 与各皮层之间联系纤维减少,可造成 MCI 的视空间功能障碍。

脑脊液标志物检测结果表明,眼球扫视功能与脑脊液中 $\text{A}\beta_{1-42}$ 蛋白的异常聚集存在相关性,而 $\text{A}\beta_{1-40}$ 蛋白以及 Tau 蛋白与扫视潜伏期之间无线性相关。这一发现表明眼动功能与认知水平之间存在病理层面上的因果关系,也验证了 $\text{A}\beta_{1-42}$ 能够有效预测 AD 的发生。Tau 蛋白的积累通常与痴呆进展的严重程度密切相关,与 β 淀粉样蛋白相比,对早期 AD 的识别和诊断作用较小。另一方面,本试验通过完善脑脊液检测,最大程度确保了本研究中各项诊断的真实可靠性。

目前,眼动作为一项行为学指标,已大量应用于其他领域科研试验中,如自闭症儿童的注视模式^[18]、癫痫^[19]及人工智能等,表明眼动与大脑的高级认知

以及心理过程具有不可忽视的相关性。眼动检测在简便性、客观性、患者依从性上具有明显优势,可作为AD早期筛查指标。同时,眼动训练的开展也为AD早期治疗提供了新的方案。

[参考文献]

[1] 王治国,战莹,武晓丹,等. 血浆和脑脊液Aβ42、tau水平对阿尔茨海默病患者的早期诊断价值[J]. 检验医学与临床,2018,15(3):314-316

[2] PETERSEN R C. Clinical practice. Mild cognitive impairment[J]. N Engl J Med,2011,364(23):2227-2234

[3] 王培军,亓慧慧,王湘彬. 阿尔茨海默病早期精准诊断现状及展望[J]. 同济大学学报(医学版),2019,40(1):5-9

[4] 李晓璐,卜行宽,KAMRAN B,等. 实用眼震电图和眼震视图检查[M]. 北京:人民卫生出版社,2015:15-23

[5] ROSS J,MORRONE M C,GOLDBERG M E, et al. Changes in visual perception at the time of saccades[J]. Trends Neurosci,2001,24(2):113-121

[6] WEISS A H,KELLY J P,PHILLIPS J O. Infantile nystagmus and abnormalities of conjugate eye movements in down syndrome[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci,2016,57(3):1301-1309

[7] SAVJANI R R,KATYAL S,HALFEN E, et al. Polar-angle representation of saccadic eye movements in human superior colliculus[J]. NeuroImage,2018,171:199-208

[8] FADARDI M S,ABEL L A. Saccades under mental load in infantile nystagmus syndrome and controls[J]. Optom Vis Sci,2018,95(4):373-383

[9] MIRPOUR K,BOLANDNAZAR Z,BISLEY J W. Suppression of frontal eye field neuronal responses with maintained fixation[J]. Proc Natl Acad Sci USA,2018,115(4):804-809

[10] 白静,周雪芹,唐澍,等. 轻度认知障碍患者视空间

工作记忆的变化[J]. 中风与神经疾病杂志,2010,27(6):536-538

[11] 梅刚,陆蓉,徐俊,等. 认知障碍初步评价表在中重度阿尔茨海默病中的初步应用[J]. 南京医科大学学报,2014,34(5):637-640

[12] 刘艳,朱智,马谐. 双语经验对执行功能的影响[J]. 心理与行为研究,2019,17(4):452-460

[13] ALICHNIEWICZ K K,BRUNNER F,KLÜNEMANN H H, et al. Neural correlates of saccadic inhibition in healthy elderly and patients with amnesic mild cognitive impairment[J]. Front Psychol,2013,4:467

[14] 王金芳,王万铭,陈红燕,等. 脑室周围白质损伤患者执行功能损害与日常生活活动能力的相关性[J]. 中国康复理论与实践,2018,24(10):1182-1186

[15] 宋耀武,郝红杰. 视觉信息保持与整合过程中注意转移与眼跳的关系[J]. 河北大学学报(哲学社会科学版),2010,35(3):44-49

[16] TAO Y,TREUE S,KRISHNA B S. Saccade-synchronized rapid attention shifts in macaque visual cortical area MT[J]. Nat Commun,2018,9(1):958

[17] WANG J K,LIU J H,WANG Z Q, et al. Dysfunctional interactions between the default mode network and the dorsal attention network in subtypes of amnesic mild cognitive impairment[J]. Aging,2019,11(20):9147-9166

[18] MOORE A,WOZNIAK M,YOUSEF A, et al. The geometric preference subtype in ASD: identifying a consistent, early-emerging phenomenon through eye tracking[J]. Mol Autism,2018,9:19

[19] STAUDIGL T,HARTL E,NOACHTAR S, et al. Saccades are phase-locked to alpha oscillations in the occipital and medial temporal lobe during successful memory encoding[J]. PLoS Biol,2017,15(12):e2003404

[收稿日期] 2020-01-08

(上接第985页)

2009,104(8):952-960

[12] 王泽民. 高糖高脂导致的斑马鱼血管病变[D]. 济南:山东大学,2014

[13] 李春启,陈汝家,郭胜亚,等. 一种斑马鱼高脂血症模型的建立方法及其应用:CN, CN102907357A[P]. 2013

[14] IVRY DEL MORAL L,LE CORRE L,POIRIER H, et al. Obesogen effects after perinatal exposure of 4,4'-sulfonyldiphenol (bisphenol S) in C57BL/6 mice[J]. Toxicology,2016,357-358:11-20

[15] HÉLIÈS-TOUSSAINT C,PEYRE L,COSTANZO C, et al.

Is bisphenol S a safe substitute for bisphenol A in terms of metabolic function? An *in vitro* study[J]. Toxicol Appl Pharmacol,2014,280(2):224-235

[16] BOUCHER J G,AHMED S,ATLAS E. Bisphenol S induces adipogenesis in primary human preadipocytes from female donors[J]. Endocrinology,2016,157(4):1397-1407

[17] MAMONTOVA A,SEGURET-MACE S,ESPOSITO B, et al. Severe atherosclerosis and hypoalphalipoproteinemia in the staggerer mouse, a mutant of the nuclear receptor RORalpha[J]. Circulation,1998,98:2738-2743

[收稿日期] 2020-01-31