

晚期正电位技术在垂体腺瘤病人情绪加工功能障碍
评估中的应用

曹成龙 李艳玲 卢锦江 宋 健 徐国政

【摘要】目的 探讨晚期正电位(LPP)在垂体腺瘤病人情绪加工功能障碍评估中的应用价值。**方法** 2018年6月2019年12月前瞻性收集26例垂体腺瘤和26例健康志愿者(对照组),使用10-20国际标准化系统记录头皮中央、顶部脑电数据,头皮电阻降到5 kΩ以下,采样率为1 000 Hz,滤波带宽在0.05~200 Hz;从国际情感图片系统中选择45张图片,包括15幅正性刺激图像、15幅负性刺激图像和15幅中性刺激图像。**结果** 无论是垂体腺瘤病人,还是健康志愿者,正性刺激和中性刺激均可以诱发出显著的LPP成分;与中性刺激引起的LPP振幅相比,正性刺激诱发的两侧顶叶LPP振幅更大($P<0.05$)。负性刺激情况下,对照组LPP振幅[(2.435±0.419)μV]显著大于垂体腺瘤组[(0.656±0.427)μV; $P=0.005$];正性刺激情况下,对照组LPP振幅[(1.450±0.316)μV]也显著大于垂体腺瘤组[(0.495±0.322)μV; $P=0.040$]。对照组右侧顶叶LPP振幅[(1.993±0.299)μV]显著大于垂体腺瘤组[(0.269±0.305)μV; $P=0.001$]。**结论** 垂体腺瘤病人存在情绪加工功能障碍,提示临床除了关注垂体腺瘤本身的治疗外,还要重视病人的情绪加工能力障碍。

【关键词】 垂体腺瘤;事件相关电位技术;晚期正电位;情绪加工功能障碍

【文章编号】 1009-153X(2020)12-0817-04 **【文献标志码】** A **【中国图书资料分类号】** R 739.41

Application of late positive potential techniques in evaluation of emotional-processing dysfunction of patients with pituitary adenoma

CAO Cheng-long¹, LI Yan-ling², LU Jin-jiang¹, SONG Jian², Xu Guo-zheng^{1,2}. 1. First Clinical Medical College, Southern Medical University, Guangzhou 510515, China; 2. Department of Neurosurgery, General Hospital of Central Theater Command, PLA, Wuhan 430070, China

【Abstract】 Objective To explore the value of late positive potential (LPP) elicited by affective stimuli in the evaluation of emotional-processing dysfunction (EPD) of the patients with pituitary adenoma (PA). **Methods** Twenty-six patients with PA (PA group) and 26 healthy volunteers (control group) were prospectively recruited from June 2018 to December 2019. The international 10-20 EEG system was used to record the central-parietal EEG data. Evaluation of emotional stimuli processing by LPP was carried out through central-parietal electrode sites (C3, Cz, C4, P3, Pz, P4) on the head. Picture stimuli were taken from the IAPS, including 15 positive pictures, 15 negative pictures and 15 neutral pictures. **Results** Both positive and neutral stimuli could induce significant LPP components in both groups. Compared with the LPP amplitude caused by neutral stimuli, the LPP amplitude of parietal lobe significantly increased in both groups ($P<0.05$). The LPP amplitude induced by negative stimuli of the control group [(2.435 ± 0.419) μV] was significantly higher than that [(0.656 ± 0.427) μV] of the PA group ($P<0.05$). The LPP amplitude induced by positive stimuli of the control group [(1.450 ± 0.316) μV] was significantly higher than that [(0.495 ± 0.322) μV] of the PA group ($P<0.05$). The LPP amplitude of the right parietal lobe of the control group [(1.993 ± 0.299) μV] was significantly higher than that [(0.269 ± 0.305) μV] of the PA group ($P<0.05$). **Conclusion** For PA patients, clinical attention should also be paid to patients' EPD in addition to the treatment of PA.

【Key words】 Pituitary adenoma; Emotional-processing dysfunction; Late positive potential

垂体腺瘤是常见的颅内肿瘤,约占中枢神经系统肿瘤的16.5%^[1]。垂体腺瘤病人除了常见的头痛、视野缺损以及内分泌紊乱等症状外,还会出现情绪

加工功能障碍^[2]。晚期正电位(late positive potential, LPP)是情绪刺激(包括情绪图片、文字以及面孔)出现后大约400 ms出现的正电位,并且主要分布在大脑中央以及顶部区域^[3,4]。本文通过记录和分析情绪刺激图片诱发的LPP成分,探讨垂体腺瘤病人的情绪加工功能的变化。

1 资料与方法

1.1 研究对象 纳入标准:①术前血清内分泌学检

doi:10.13798/j.issn.1009-153X.2020.12.001

基金项目:国家自然科学基金(81571049;81870863)

作者单位:510515 广州,南方医科大学第一临床医学院(曹成龙、卢锦江、徐国政);430060 武汉,中国人民解放军中部战区总医院神经外科(李艳玲、宋 健、徐国政)

通讯作者:徐国政, E-mail: docxgz@163.com

测、神经影像学检查诊断为垂体腺瘤,并且术后病理检查确诊;②没有开颅手术史、无放射治疗(包括伽玛刀)史;③没有严重心脏病、肝肾功能障碍等影响认知功能的慢性疾病;④病人可以合作完成一系列简单的神经电生理测试。排除标准:①其他类型鞍区病变;②既往有头部创伤史,合并精神障碍或已知的影响认知功能等疾病。

2018 年 6 月 2019 年 12 月前瞻性收集垂体腺瘤 26 例,其中男 11 例,女 15 例;平均年龄(27.9 ± 2.8)岁;均为右利手,视力正常或矫正视力正常。选择 26 例健康志愿者作为对照,其中男 12 例,女 14 例;平均年龄(27.2 ± 2.9 岁);健康状况良好,没有精神发育迟缓和神经精神疾病,没有药物滥用史和精神疾病家族史。两组年龄、性别、受教育水平均无统计学差异($P>0.05$)。本研究得到中国人民解放军中部战区总医院伦理委员会批准,测试前向所有参与者仔细解释了知情同意书,并获得了所有参与者的同意。

1.2 监测方法

1.2.1 设备及材料 脑电数据采集使用 Ag/AgCl 64 导脑电电极帽,eego 软件记录大脑中央、顶部电极(C3, Cz, C4, P3, Pz, P4; 10-20 国际标准化系统)脑电数据。数据分析使用美国 Neuroscan 脑电工作站。头皮电阻降到 5 kΩ 以下,采样率为 1 000 Hz,滤波带宽在 0.05~200 Hz。

1.2.2 脑电实验程序 从国际情感图片系统(International Affective Picture System, IAPS)中选择 45 张图片,包括 15 幅正性刺激图像,15 幅负性刺激图像,以及 15 幅中性刺激图像。视觉刺激图片在计算机屏幕中央出现(光亮度=60 cd/m²)。被试坐在光线柔和的房间里,刺激呈现屏幕距离被试眼睛 100 cm,视角为 4°×4°。利用单因素重复测量方差分析比较刺激图片的唤醒度与效价,正性刺激与负性刺激图片有不同的效价评分,但唤醒度评分是相同的;并且正性刺激唤醒度评分[(5.4160±0.3135)分]与负性刺激图片唤醒度评分[(5.4887±0.3905)分]均明显强于中性刺激图片唤醒度评分[(2.5673±0.5062)分; $P<0.01$]。正式实验前先用非实验图片让被试练习,使被试熟悉实验程序。试验开始时,黑屏上有一个固定标记“+”号呈现 1 000 ms,然后出现一个随机图像呈现 2 000 ms。图像以伪随机的顺序呈现,并且相同的图像最多不连续出现三次。整个脑电采集过程中,受试者被指示观看刺激图片,并尽可能减少眨眼。

1.2.3 脑电数据记录 连续记录大脑中央、顶部区域的脑电信号;数据采集时左侧乳突作为参考电极,右

侧乳突作为记录电极。脑电数据离线分析时,重新设置双侧乳突平均值作为参考电极。对脑电时程进行分段,选择-200~800 ms,即图片出现前 200 ms 到任务图片出现后的 800 ms。最后再将分段后的脑电分别按正性刺激、负性刺激以及中性刺激分别进行叠加平均。以 300~550 ms 为 LPP 成分的时间窗,记录不同刺激类型(正性刺激、消极刺激、中性刺激)、不同电极位置(C3, Cz, C4, P3, Pz, P4)、不同研究对象(垂体腺瘤、对照组)的 LPP 振幅。

1.3 统计学分析 采用 SPSS 18.0 软件分析,定量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用重复测量方差分析,必要时采用 Greenhouse-Geisser 法校正; $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

无论是垂体腺瘤病人,还是健康志愿者,情绪刺激和中性刺激均可以诱发出显著的 LPP 成分;与中性刺激引起的 LPP 振幅相比,情绪刺激诱发的两侧顶叶 LPP 振幅更大($P<0.05$)。见图 1。

重复测量方差分析结果显示,主效应[F(2, 100)=19.814, $P=0.001$, $\eta^2P=0.288$]、电极位置主效应[F(1, 50)=6.102, $P=0.0173$, $\eta^2P=0.111$],以及组别主效应[F(1, 50)=7.113, $P=0.010$, $\eta^2P=0.127$]均有统计学差异;同时,组别与刺激类型的交互作用也有统计学差异[F(2, 100)=5.009, $P=0.008$, $\eta^2P=0.093$]。进一步简单效应分析发现,负性刺激情况下,对照组 LPP 振幅[(2.435±0.419)μV]显著大于垂体腺瘤组[(0.656±0.427)μV; $P=0.005$];正性刺激情况下,对照组 LPP 振幅[(1.450±0.316)μV]也显著大于垂体腺瘤组[(0.495±0.322)μV; $P=0.040$]。电极位置与组别存在显著交互作用($F=13.790$, $P=0.001$, $\eta^2P=0.220$);进

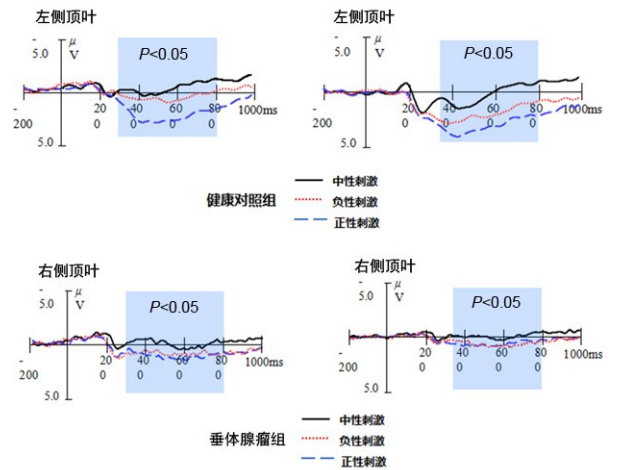


图 1 垂体腺瘤与对照组三种刺激诱发的晚期正电位波形

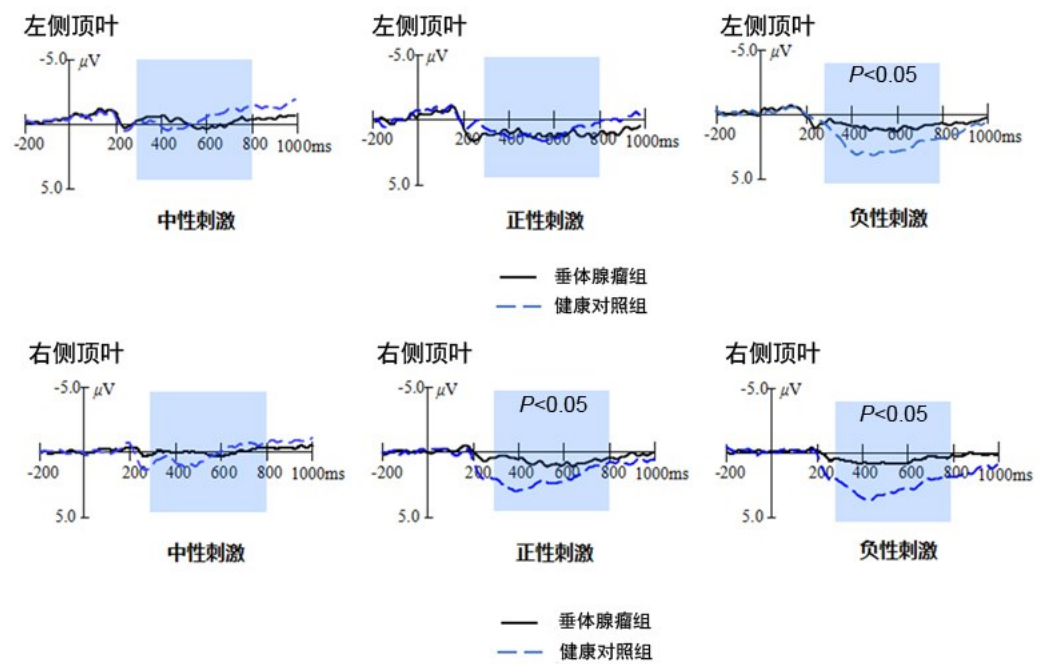


图2 三种刺激在顶叶脑区诱发的晚期正电位波形

一步简单效应分析发现,对照组右侧顶叶 LPP 振幅 $[(1.993 \pm 0.299) \mu\text{V}]$ 显著大于垂体腺瘤组 $[(0.269 \pm 0.305) \mu\text{V}; P=0.001]$ 。见图 2。

3 讨论

研究表明,垂体腺瘤病人经常出现认知功能异常,但是,临床治疗中经常忽视病人的认知功能障碍。事件相关电位是一种无创性的检测认知功能的技术,是在颅骨外皮肤上记录电信号变化,可以反映心理活动与时间相关的脑电活动^[5]。本文结果发现垂体腺瘤病人和健康志愿者情绪刺激图片诱发的顶叶 LPP 振幅都明显大于中性图片诱发的 LPP 振幅 ($P<0.05$);垂体腺瘤病人负性刺激和正性刺激诱发的 LPP 振幅都明显小于健康志愿者的 LPP 振幅 ($P<0.05$);两组 LPP 振幅的差异主要出现在右侧顶叶。

有研究发现 LPP 振幅大小受情绪刺激材料影响^[6],并且 LPP 成分是跟情绪图片加工相关的关键成分^[7]。当成年被试者在观看情绪刺激图片时,正性刺激图片和负性刺激图片会比中性刺激图片诱发出振幅更大的 LPP 成分^[8]。本文结果与此研究一致。本文结果显示垂体腺瘤病人诱发的 LPP 振幅明显低于健康被试者诱发的 LPP 振幅,说明垂体腺瘤病人的情绪加工能力受损;更重要的是,垂体腺瘤病人 LPP 振幅与健康对照组 LPP 振幅的差异主要出现在右侧大脑半球的顶叶区域。先前的研究发现右侧大脑半球在情绪信息的加工处理以及表达有特殊作用^[9],右侧

大脑半球的后部脑区在情感表达中更为重要^[10],右侧大脑半球主要参与情绪加工的关键是对空间信息的处理加工^[11],此外,右侧大脑半球具有更强的多模式整合和组织能力以及大脑不同功能区域之间的联系能力^[12];因此,右侧大脑半球的这些特征可能特别适合情绪处理的复杂性和多模态特性^[9]。我们前期研究发现,垂体腺瘤病人右侧中额叶皮层和右侧下额叶皮层的灰质体积减少^[13],提示垂体腺瘤病人右侧大脑灰质体积减少可能是导致认知功能损害的原因。而本文结果显示垂体腺瘤病人以右侧半球顶叶诱发的 LPP 振幅明显小于健康对照组,说明垂体腺瘤病人存在情绪加工功能障碍。

垂体腺瘤病人情绪加工能力受损的机制可能是大脑结构受肿瘤的挤压或病人体内内分泌激素紊乱引起继发性大脑结构破坏。然而,垂体腺瘤病人认知功能障碍的原因尚未达成共识。曾经认为垂体腺瘤病人的认知功能与激素水平密切相关,因为垂体激素的过度分泌会引起各种代谢紊乱或器官损害。糖皮质激素受体在边缘系统中尤其丰富,糖皮质激素分泌过多会导致相关大脑结构的受损,继而发生认知能力受损,尤其是工作记忆^[14]。例如,库欣病人比肢端肥大症病人更容易出现焦虑和抑郁的现象^[15],这说明不仅是身体外观变化导致的结果,而是因为糖皮质激素过多分泌后造成的情绪障碍。高泌乳素血症与认知能力下降也存在密切的相关性^[16-18]。这些研究表明认知功能障碍可能与激素水平异常相

关。除了激素水平异常外,认知功能障碍也可能因为肿瘤压迫到重要的脑结构。垂体腺瘤本身可能压迫视交叉、垂体、下丘脑或侵入垂体窝相邻的脑结构,甚至涉及额叶、颞叶和其他结构,导致视力下降、颅神经麻痹和垂体功能减退,通常表现为性腺功能减退、甲状腺功能减退和缺乏肾上腺功能,这些也有可能引发垂体腺瘤病人的认知功能障碍。尽管本文样本数量相对较小,但是因为脑电技术本身具有较高的敏感性,而且国际上要求脑电实验被试者最少需要 20 例,所以本文的结果是具有参考意义的。

综上所述,本文通过分析 LPP 成分探讨垂体腺瘤病人的情绪加工能力障碍,结果表明垂体腺瘤病人的 LPP 振幅明显小于健康志愿者,并且以右侧顶叶区域为主。这些数据表明垂体腺瘤病人的情绪加工能力确实出现了障碍,提示临床除了垂体腺瘤疾病本身的治疗外,病人的情绪加工能力障碍也需要得到相应的重视。

【参考文献】

- [1] Ostrom QT, Gittleman H, Truitt G, *et al.* CBTRUS statistical report: primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2011~2015 [J]. *Neuro Oncol*, 2018, 20(suppl 4): iv1-iv86.
- [2] Song J, Cao CL, Yang M, *et al.* The dysfunction of processing task- irrelevant emotional faces in pituitary patients: an evidence from expression- related visual MMN [J]. *Neuroreport*, 2018, 29(4): 328-333.
- [3] Amrhein C, Mühlberger A, Pauli P, *et al.* Modulation of event-related brain potentials during affective picture processing: a complement to startle reflex and skin conductance response [J]? *Int J Psychophysiol*, 2004, 54: 231-240.
- [4] Cuthbert BN, Schupp HT, Bradley MM, *et al.* Brain potentials in affective picture processing: co-variation with autonomic arousal and affective report [J]. *Biol Psychol*, 2000, 52: 95-111.
- [5] 曹成龙. 基于事件相关电位分析技术对垂体瘤病人认知功能障碍的研究[D]. 南方医科大学, 2017.
- [6] Hajcak G, MacNamara A, Olvet DM. Event-related potentials, emotion, and emotion regulation: an integrative review [J]. *Dev Neuropsychol*, 2010, 35: 129-55.
- [7] MacNamara A, Foti D, Hajcak G. Tell me about it: neural activity elicited by emotional pictures and preceding descriptions [J]. *Emotion*, 2009, 9: 531-543.
- [8] Moratti S, Keil A, Stolarova M. Motivated attention in emotional picture processing is reflected by activity modulation in cortical attention networks [J]. *Neuroimage*, 2004, 21: 954-964.
- [9] Borod JC. Cerebral mechanisms underlying facial, prosodic, and lexical emotional expression: a review of neuropsychological studies and methodological issues [J]. *Neuropsychology*, 1993, 7(4): 445-463.
- [10] Heller W, Nitschke JB, Miller GA. Lateralization in emotion and emotional disorders. current directions in psychological [J]. *Science*, 1998, 7(1): 26-32.
- [11] Gardner H, Brownell HH, Wapner W, *et al.* Missing the point: the role of the right hemisphere in the processing of complex linguistic materials [M]. In: Perelman E. *Cognitive processing in the right hemisphere*. San Diego, CA: Academic Press, 1983. 169-191.
- [12] Tucker DM, Roth DL, Bair TB. Functional connections among cortical regions: topography of EEG coherence [J]. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 1986, 63(3): 2420-250.
- [13] Yao S, Song J, Gao J, *et al.* Cognitive function and serum hormone levels are associated with gray matter volume decline in female patients with prolactinomas [J]. *Front Neurol*, 2018, 8: 742.
- [14] Michaud K, Forget H, Cohen H. Chronic glucocorticoid hypersecretion in Cushing's syndrome exacerbates cognitive aging [J]. *Brain Cognition*, 2009, 71(1): 1-8.
- [15] Sablowski N, Pawlik K, Lüdecke DK, *et al.* Aspects of personality in patients with pituitary adenomas [J]. *Acta Neurochir (Wien)*, 1986, 83(1-2): 8-11.
- [16] Cao CL, Song J, Lin P, *et al.* A longitudinal, prospective study to evaluate the effects of treatment on the inhibitory control function after transsphenoidal surgery for pituitary adenomas [J]. *Clin EEG Neurosci*, 2020. Online ahead of print. doi: 10.1177/1550059420922744.
- [17] Song J, Cao C, Wang Y, *et al.* Response activation and inhibition in patients with prolactinomas: an electrophysiological study [J]. *Front Hum Neurosci*, 2020, 14: 170.
- [18] Cao CL, Wen W, Liu BB, *et al.* Theta oscillations in prolactinomas: neurocognitive deficits in executive controls [J]. *Neuroimage Clin*, 2020, 28: 102455

(2020-08-19 收稿, 2020-10-12 修回)