

麻痹性痴呆与无症状型神经梅毒患者的脑电信号复杂度分析

姜美娟 李务荣 伍文清 黄宇明 许东梅 王素梅 秦开宇 马小杨

【摘要】目的 采用非线性动力学手段,分析麻痹性痴呆(GPI)和无症状型神经梅毒(AN)患者的脑电信号复杂度(LZC)特点。**方法** 选取2015年7月至2017年10月于首都医科大学附属北京地坛医院收治的42例麻痹性痴呆(GPI组)和43例无症状型神经梅毒患者(AN组)安静闭眼状态下的脑电信号(LZ),于Matlab 7.0平台上进行LZC分析,比较两组患者LZC值的变化。**结果** GPI组患者在各导联、左右半球及全脑LZC值均低于AN组,其中双额(F3、F4)、双颞(T5、T6)及右中央(C4)导联LZC值显著降低(F3: 0.417 ± 0.116 vs. 0.468 ± 0.128 , F4: 0.413 ± 0.115 vs. 0.463 ± 0.130 , T5: 0.398 ± 0.117 vs. 0.457 ± 0.128 , T6: 0.395 ± 0.115 vs. 0.456 ± 0.128 , C4: 0.405 ± 0.120 vs. 0.462 ± 0.125),差异均具有统计学意义($t=2.792$, $P=0.043$, $t=2.753$, $P=0.045$, $t=2.711$, $P=0.047$, $t=2.766$, $P=0.044$, $t=3.017$, $P=0.031$)。**结论** LZC值可作为认知功能变化较灵敏的观察指标。随着认知功能的降低,麻痹性痴呆患者额、颞区LZC值可同向下降,可能为麻痹性痴呆的早期诊断及预后评估提供有价值的预测依据。

【关键词】 神经梅毒; 麻痹性痴呆; 无症状型神经梅毒; 脑电图; 脑电信号复杂度

Lemple-Zie complexity in patients with general paresis of insane and asymptomatic neurosyphilis

Jiang Meijuan, Li Wurong, Wu Wenqing, Huang Yuming, Xu Dongmei, Wang Sumei, Qin Kaiyu, Ma Xiayang.

Department of Neurology, Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100015, China

Corresponding author: Wu Wenqing, Email: ruiyang56@aliyun.com

【Abstract】Objective To analyze the characteristics of Lemple-Zie complexity (LZC) in patients with general paresis of insane (GPI) and asymptomatic neurosyphilis (AN) using the nonlinear dynamic method. **Methods** Electroencephalogram (EEG) of 42 GPI patients and 43 AN patients with eyes closed in rest state in Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University from July 2015 to October 2017 were recorded. The EEG data of each lead was selected for LZC analysis by Matlab 7.0 software, and the changes of LZC values between the two groups were compared. **Results** The LZC values in all leads, bilateral hemispheres and the whole brain in the GPI group were lower than those in AN group, in which the LZC values of bilateral frontal areas (F3, F4), bilateral temporal areas (T5, T6) and the right central area (C4) decreased, with significant differences (F3: 0.417 ± 0.116 vs. 0.468 ± 0.128 , $t=2.792$, $P=0.043$; F4: 0.413 ± 0.115 vs. 0.463 ± 0.130 , $t=2.753$, $P=0.045$; T5: 0.398 ± 0.117 vs. 0.457 ± 0.128 , $t=2.711$, $P=0.047$; T6: 0.395 ± 0.115 vs. 0.456 ± 0.128 , $t=2.766$, $P=0.044$; C4: 0.405 ± 0.120 vs. 0.462 ± 0.125 , $t=3.017$, $P=0.031$). **Conclusions** LZC value could be taken as a more sensitive index of changes of the cognitive function. With the decline of the cognitive function, the LZC values of frontal and temporal areas of the patients with GPI may decrease in the same direction, which may provide a valuable forecasting basis for early diagnosis and prognosis assessment of GPI.

【Key words】 Neurosyphilis; General paresis of insane; Asymptomatic neurosyphilis; Electroencephalogram; Lemple-Zie complexity

神经梅毒(neurosyphilis)系梅毒螺旋体侵犯中枢神经系统所致的慢性传染性疾病,可分为无症状

型、间质型(脑脊膜型和脑膜血管型)、脑实质型(麻痹性痴呆、脊髓痨和视神经病变)以及梅毒性树胶肿等^[1]。神经梅毒可发生于梅毒各个时期^[2]。青霉素在临床应用后,神经梅毒发病率显著降低,但近年来,随着梅毒新发病例大幅增加,神经梅毒的发病率亦呈升高趋势^[3-5]。

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2018.03.018

基金项目: 感染病科国家临床重点专科建设项目

作者单位: 100015 北京首都医科大学附属北京地坛医院神经内科

通信作者: 伍文清, Email: ruiyang56@aliyun.com

脑电是大脑皮层神经元细胞群同步活动时突触后电位的总和^[6],可较灵敏地反映脑功能状态。脑电信号具有微弱性、随机性、非平稳性及非线性特点,传统脑电分析多采用时域分析、频谱分析等线性系统理论,无法准确评估脑电信号在各种因素影响下的动力学特征,通过脑电复杂度研究大脑的功能状态已成为当下的热点^[7-8]。Lempel-Ziv复杂度所需数据量小,具有一定的抗噪性能。它反映系统的规则程度,表示事物在时间序列上的随机程度,故可反映神经元细胞处理信息活动的有序能力。本研究引入非线性动力学方法,选取神经梅毒最常见的一种类型麻痹性痴呆(general paresis of insane, GPI)和无症状型神经梅毒(asymptomatic neurosyphilis, AN)作为研究对象,进行脑电信号复杂度(Lemple-Zie complexity, LZC)分析,比较两组患者LZC值变化,探讨脑电复杂度对神经梅毒的早期诊断及预后评估等方面的可行性,报道如下。

资料与方法

一、研究对象

收集2015年7月至2017年10月首都医科大学附属北京地坛医院神经内科住院的神经梅毒患者共85例,其中麻痹性痴呆42例,包括男性29例,女性13例,年龄在36~70岁,平均年龄(54.00 ± 10.83)岁;无症状型神经梅毒43例,包括男性31例,女性12例,年龄在31~69岁,平均年龄(51.30 ± 10.13)岁。两组受试者在年龄、性别、受教育年限等方面差异均无统计学意义($t = 0.304$ 、 $P = 0.762$, $\chi^2 = 0.095$ 、 $P = 0.758$, $t = 1.900$ 、 $P = 0.061$),具有可比性。

二、纳入标准

参照2015年美国疾病预防控制中心性传播疾病梅毒治疗指南^[2],神经梅毒的诊断:①血清学检查阳性;②神经系统症状及体征;③脑脊液检查异常(脑脊液细胞计数或蛋白测定异常,加上脑脊液性病研究实验室试验(cerebrospinal fluid-venereal disease research laboratory test, CSF-VDRL)阳性。脑脊液甲苯胺红不加热血清试验(cerebrospinal fluid-Tolulized red unheated serum test, CSF-TRUST)可以替代CSF-VDRL试验用于神经梅毒的诊断,亦可作为判断预后的标准^[9],

本院采用TRUST代替VDRL^[10]。GPI组患者符合临床表现为各种神经精神系统相关症状和体征,简易智能精神状态检查量表(mini-mental state examination, MMSE)评分 ≤ 20 分,同时除外其他如痴呆、精神症状等可影响认知功能的疾病。AN组患者无不适主诉,入院神经系统查体无阳性体征。本文所有入选病例均为右利手,血清抗-HIV阴性。本研究为回顾性研究,已通过本院医学伦理委员会批准,所有受试者均知情同意。

三、研究方法

1. 脑电信号的采集与选取:受试者于进食后,由同一个脑电图技师记录安静、闭眼、舒适坐位状态下脑电信号,采用日本光电Neurofax 2100型32导数字化脑电系统,高通滤波为45 Hz,时间常数为0.3 s,采样频率为200 Hz,采样精度为16 bit,电极安放采用国际标准10~20系统,确保电极和头皮接触良好,接触电阻 $< 5 \text{ K}\Omega$ 。利用专家规则,选取脑电信号中基线平稳无明显伪差的2 048点(约10.24 S)长度的EEG信号作为分析对象。

2. 脑电信号分析:在MATLAB 7.0平台上,采用自编程序,分别计算各导联LZC值和左半球、右半球和全脑的平均脑电LZC值。

四、统计学处理

采用SPSS 22.0软件进行统计分析。受试者的各导联区域脑电LZC值为计量资料且呈正态分布,以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较应用两独立样本的 t 检验。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

结 果

一、两组患者各导联脑电LZC值

GPI组患者LZC值在各导联处均低于AN组患者,其中F3、F4、C4、T5、T6导联显著降低,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表1。

二、两组患者左右半球及全脑平均脑电LZC值

GPI组患者较AN组在左侧大脑半球、右侧大脑半球及全脑的平均脑电LZC值降低,但差异无统计学意义($P > 0.05$),见图1。

讨 论

无症状型神经梅毒可发展为症状型神经梅

表1 两组患者不同导联区域脑电LZC值 ($\bar{x} \pm s$)

导联	GPI组 (42例)	AN组 (43例)	t值	P值
FP1	0.435 ± 0.107	0.444 ± 0.128	0.373	0.710
FP2	0.428 ± 0.112	0.445 ± 0.129	0.641	0.523
F3	0.417 ± 0.116	0.468 ± 0.128	2.792	0.043 ^a
F4	0.413 ± 0.115	0.463 ± 0.130	2.753	0.045 ^a
C3	0.407 ± 0.116	0.427 ± 0.125	0.776	0.440
C4	0.405 ± 0.120	0.462 ± 0.125	3.017	0.031 ^a
P3	0.405 ± 0.121	0.426 ± 0.127	0.775	0.441
P4	0.403 ± 0.121	0.421 ± 0.123	0.667	0.507
O1	0.402 ± 0.121	0.423 ± 0.128	0.776	0.440
O2	0.403 ± 0.120	0.420 ± 0.127	0.627	0.533
F7	0.399 ± 0.117	0.416 ± 0.129	0.629	0.531
F8	0.407 ± 0.121	0.416 ± 0.126	0.317	0.752
T3	0.403 ± 0.119	0.418 ± 0.128	0.578	0.565
T4	0.402 ± 0.117	0.414 ± 0.129	0.426	0.671
T5	0.398 ± 0.117	0.457 ± 0.128	2.711	0.047 ^a
T6	0.395 ± 0.115	0.456 ± 0.128	2.766	0.044 ^a

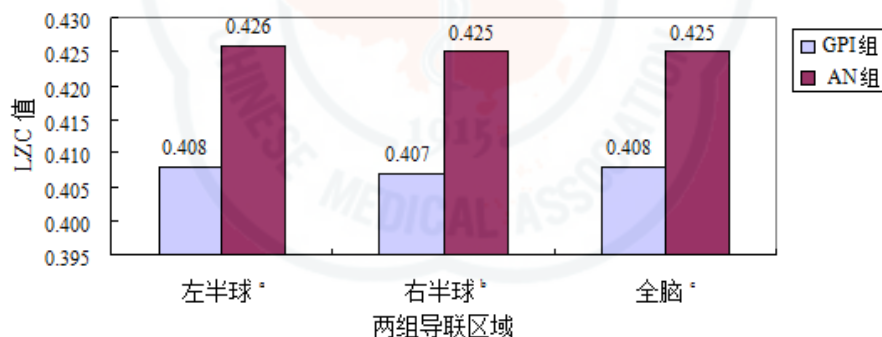
注: ^a $P < 0.05$ 注: ^a: $t = 0.686$, $P = 0.459$; ^b: $t = 0.658$, $P = 0.512$; ^c: $t = 0.672$, $P = 0.503$

图1 两组左右半球及全脑的平均脑电LZC值

毒, 麻痹性痴呆是最严重的临床类型^[11], 也是最常见的一种类型, 发病率最高可达49%^[12-13]。Dores等^[14]从fMRI影像学研究发现额颞叶的功能活动减低与记忆减退密切相关。氢质子磁共振波谱研究发现麻痹性痴呆患者海马区N-乙酰天冬氨酸(N-acetylaspartate, NAA)水平下降, 且随着认知功能障碍加重, 海马区神经元损伤更明显^[15-16]。Wang等^[17]研究认为麻痹性痴呆患者具有与阿尔茨海默病相似的认知功能障碍特点, 主要表现为记忆力、语言功能及日常生活能力等方面受损。Zhong等^[18]亦发现麻痹性痴呆患者脑脊液中 β -淀粉样蛋白($A\beta$)下降。这些均提示麻痹性痴呆与阿尔茨海默病有类似的认知功能损害模式。

国内徐梅松等^[19]发现阿尔茨海默病组在额颞区等认知相关脑区的LZL值降幅较其他脑区更为显著, 认为LZC值可定量描述认知障碍程度, 并在一定程度上用于病程不同阶段的评估。故我们选择LZC值作为麻痹性痴呆患者脑功能的量化指标。本研究发现, 与无症状型神经梅毒组比较, 麻痹性痴呆组在各导联区域LZC值均降低, 其中额颞区更为显著。说明与认知功能相关的脑区在麻痹性痴呆阶段出现退化, 也与文献报道麻痹性痴呆患者头颅核磁主要表现为额颞叶萎缩相符, 以内侧颞叶、海马区为明显, 从影像学上找到结构退化或萎缩的证据支持^[20-22]。

传统脑电图分析以目测为主, 既往报道多认

为神经梅毒患者的脑电图改变无特异性,本院神经内科吴雅丽等收集以精神症状首发的麻痹性痴呆患者20例,其中15例脑电图未见异常^[23]。而本研究显示,通过脑电复杂度分析,麻痹性痴呆患者在双额、双颞及右中央导联的LZC值明显降低,提示脑电复杂度可以作为认知功能损害较为灵敏的观察指标。

神经梅毒临床表现多样,且常不典型,容易误诊、漏诊^[24]。脑电图作为一种无创的检查,具有较高的时间分辨率,简单方便、经济实用。故本研究从脑电信号复杂度分析入手,比较麻痹性痴呆和无症状型神经梅毒,探讨其变化规律,以期尽早发现认知功能下降的趋势,对神经梅毒的诊断,特别是麻痹性痴呆的早期诊疗提供相对客观的神经电生理学依据。一旦有相关指标提示,予以后续检查并确诊,及时规范驱梅治疗,有效降低病死率和致残率。

参 考 文 献

- [1] Conde-Sendín MA, Hernández-Fleta JL, Cárdenes-Santana MA, et al. Neurosyphilis: forms of presentation and clinical management[J]. *Rev Neurol*,2002,35(4):380-386.
- [2] 樊尚荣,梁丽芬. 2015年美国疾病预防控制中心性传播疾病诊断和治疗指南(续)-梅毒的诊断和治疗指南[J]. *中国全科医学*,2015,18(27):3260-3264.
- [3] Berger JR, Dean D. Neurosyphilis[J]. *Handb Clin Neurol*,2014,121:1461-1472.
- [4] Kato H, Ando T. Neurosyphilis and dementia[J]. *Brain Nerve*,2016,68(4):309-316.
- [5] Willeford WG, Bachmann LH. Syphilis ascendant: a brief history and modern trends[J]. *Trop Dis Travel Med Vaccines*,2016,2(20):1-4.
- [6] 李颖洁,邱意弘,朱贻盛. 脑电信号分析方法及其应用[M]. 北京: 科学出版社,2009:3-5.
- [7] 闫拓,薛青,魏玲,等. 老年人轻度认知障碍脑电的Lempel-Ziv复杂度分析[J]. *生物医学工程学杂志*,2013,30(5):972-975.
- [8] Yang AC, Wang SJ, Lai KL, et al. Cognitive and neuropsychiatric correlates of EEG dynamic complexity in patients with Alzheimer's disease[J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*,2013,47(9):52-61.
- [9] 苏宗义,龚爱红,隋青,等. 脑脊液TP-ELISA, TRUST和VDRL检测对神经梅毒的诊断价值探讨[J]. *中国微生态学杂志*,2014,12(13):1411-1413.
- [10] 陈春晓,蒋荣猛. 神经梅毒临床及实验室检查相关因素的分析[J/CD]. *中华实验和临床感染病杂志(电子版)*,2014,8(5):654-657.
- [11] Marra CM. Update on neurosyphilis[J]. *Curr Infect Dis Rep*,2009,11(2):127-134.
- [12] Marks M, Jarvis JN, Howlett W, et al. Neurosyphilis in Africa: A systematic review[J]. *PLoS Negl Trop Dis*,2017,11(8):1-14.
- [13] Drago F, Merlo G, Ciccarese G. Changes in neurosyphilis presentation: a survey on 286 patients[J]. *J Eur Acad Dermatol Venereol*,2016,30(11):1886-1900.
- [14] Dores AR, Barbosa F, Carvalho IP, et al. Study of behavioural and neural bases of visuo-spatial working memory with an fMRI paradigm based on an n-back task[J]. *J Neuropsychol*,2017,11(1):122-134.
- [15] 施海珊,钟笑梅,侯乐,等. 麻痹性痴呆与阿尔茨海默病患者海马区氢质子磁共振波谱特点[J]. *中华神经科杂志*,2015,48(1):36-39.
- [16] 叶林峰,吴小杨,林齐防,等. 麻痹性痴呆患者海马磁共振波谱研究[J]. *临床神经病学杂志*,2015,28(6):456-459.
- [17] Wang J, Guo Q, Zhou P, et al. Cognitive impairment in mild general paresis of the insane: AD-like pattern[J]. *Dement Geriatr Cogn Disord*,2011,31(4):284-290.
- [18] Zong XM, Hou L, Luo XN, et al. Alterations of CSF cystatin C levels and their correlations with CSF Alpha40 and Alpha42 levels in patients with Alzheimer's disease, dementia with lewy bodies and the atrophic form of general paresis[J]. *PLoS One*,2013,8(1):1-7.
- [19] 徐梅松,陶华英. 基于复杂度分析阿尔茨海默病,轻度认知功能障碍患者的脑电特点[J]. *中华神经科杂志*,2013,46(10):687-691.
- [20] Nagappa M, Sinha S, Taly ABN, et al. Neurosyphilis: MRI features and their phenotypic correlation in a cohort of 35 patients from a tertiary care university hospital[J]. *Neuroradiology*,2013,55(4):379-388.
- [21] 高俊华,李务荣,伍文清,等. 46例神经梅毒临床特征及影像学特点[J/CD]. *中华实验和临床感染病杂志(电子版)*,2016,10(5):570-574.
- [22] Kodama K, Okada S, Komatsu N, et al. Relationship between MRI findings and prognosis for patients with general paresis[J]. *Neuropsychiatry Clin Neurosci*,2000,12(2):246-250.
- [23] 吴雅丽,许东梅,黄宇明,等. 以精神症状首发的麻痹性痴呆患者20例临床分析[J]. *大连医科大学学报*,2017,39(2):161-164.
- [24] Zhang HL, Lin LR, Liu GL, et al. Clinical spectrum of neurosyphilis among HIV-negative patients in the modern era[J]. *Dermatology*, 2013,226(2):148-156.

(收稿日期: 2017-12-27)

(本文编辑: 孙荣华)

姜美娟,李务荣,伍文清,等. 麻痹性痴呆与无症状型神经梅毒患者的脑电信号复杂度分析[J/CD]. *中华实验和临床感染病杂志(电子版)*, 2018,12(3):292-295.