

- croRNA OncomiR-21 overexpressed during Marek's disease lymphomagenesis is transactivated by the viral oncoprotein Meq[J]. J Virol, 2013, 87(1):80-93.
- [14] XU X, JIAO X, SONG N, et al. Role of miR-21 on vascular endothelial cells in the protective effect of renal delayed ischemic preconditioning[J]. Mol Med Rep, 2017, 16(3):2627-2635.
- [15] ABDUL-MUNEER PM, LONG M, CONTE AA, et al. High Ca²⁺ influx during traumatic brain injury leads to Caspase-1-dependent neuroinflammation and cell death [J]. Mol Neurobiol, 2017, 54(6):3964-3975.
- [16] DENG W, YANG W, ZENG J, et al. Mycobacterium tuberculosis PPE32 promotes cytokines production and host cell apoptosis through caspase cascade accompanying with enhanced ER stress response [J]. Oncotarget, 2016, 7(41):67347-67359. DOI: 10.18632/oncotarget.12030.
- [17] YU J, MA M, MA Z, et al. HDAC6 inhibition prevents TNF- α -induced caspase 3 activation in lung endothelial cell and maintains cell-cell junctions [J]. Oncotarget, 2016, 7(34):54714-54722. DOI:10.18632/oncotarget.10591.
- [18] 尹来波, 刘瑞英, 侯量, 等. 长链非编码RNA-p21诱导细胞凋亡在动脉粥样硬化中的作用[J]. 东南大学学报(医学版), 2017, 36(5):816-821.
- [19] 陈春香, 曹春芳, 宋彩霞. 高同型半胱氨酸和高胰岛素水平对血管内皮细胞凋亡以及Caspase-3表达的影响[J]. 中国药物与临床, 2012, 12(10):1289-1291.

(收稿日期:2019-09-10, 修回日期:2020-03-18)

doi:10.3969/j.issn.1009-6469.2020.07.025

◇临床医学◇

帕金森病 20 例的错误记忆评估

谢丹丹, 袁良津

作者单位: 安徽医科大学附属安庆医院神经内科, 安徽 安庆 246003

通信作者: 袁良津, 男, 主任医师, 研究方向为脑血管疾病相关, E-mail: doctoryylj@sina.com

摘要: **目的** 探讨帕金森病(PD)病人错误记忆改变的神经心理学特征, 研究PD病人错误记忆产生可能机制。 **方法** 选择2016年10月至2019年10月在安徽医科大学附属安庆市立医院神经内科病房住院的帕金森病病人20例, 使用集中联想研究(Deese-Roediger-Mcdermott, DRM)范式和知道感判断(Feeling-Of-Knowing, FOK)范式, 对20例PD病人和20例教育程度等相匹配的健康人群进行研究。 **结果** 帕金森组关键诱饵的错误再认率0.666(0.541, 0.666)和FOK的正确判断错误再认率(即高估)(0.209±0.050)均高于对照组相关关键诱饵的错误再认率0.500(0.500, 0.500)和FOK的正确判断错误再认率(0.144±0.054), 均差异有统计学意义($Z = -3.714, P = 0.000; t = 3.917, P = 0.000$); 且关键诱饵的错误再认率与正确判断错误再认率呈正相关($r = 0.790, P = 0.000$)。 **结论** PD病人关键诱饵的错误记忆较HC组高, 且对自身再认能力高表现为高估, 记忆监测障碍可能是导致其错误记忆增加的重要因素。

关键词: 帕金森病; 记忆障碍; 回忆; 联想学习; 语言试验; 谵妄, 痴呆, 遗忘, 认知障碍; 知道感; 神经心理学

The assessment of false memory in 20 patients with Parkinson's disease

XIE Dandan, YUAN Liangjin

Author Affiliation: Department of Neurology, Anqing Hospital Affiliated to Anhui Medical University, Anqing, Anhui 246003, China

Abstract: Objective To investigate neuropsychological characteristics of false memory in patients with Parkinson's disease (PD), and further explore possible mechanisms of the false memory. **Methods** From October 2016 to October 2019, twenty patients with PD hospitalized in the department of neurology in Anqing Hospital Affiliated to Anhui Medical University and twenty healthy controls were recruited in this study. All participants completed the Deese-Roediger-McDermott paradigm (DRM) and Feeling-Of-Knowing (FOK) task. **Results** In the PD group, the incorrect recognition rate of critical lures [median = 0.666 ($P_{25} = 0.541, P_{75} = 0.666$)] in DRM task was higher than that [$M (P_{25}, P_{75}) = 0.500 (0.500, 0.500)$] in the healthy controls group and also the rate of correct judgment but false recognition (overrate) (0.209±0.050) in FOK task was higher than that (0.144±0.054) in the healthy controls group. There were significant differences between the two groups ($Z = -3.714, P = 0.000; t = 3.917, P = 0.000$). The incorrect recognition rate of critical lures were positively correlated with FOK of correct judgment but false recognition in PD group ($r = 0.790, P = 0.000$). **Conclusion** The PD patients make more false memory than healthy controls, the rate of correct judgment but

false recognition is higher due to overestimation. The impairment of memory monitoring may be an important factor leading to the increase in false memory in PD patients.

Key words: Parkinson's disease; Memory disorders; Mental recall; Association learning; Language tests; Delirium, dementia, amnestic, cognitive disorders; Feeling-of-knowing; Neuropsychology

帕金森病(PD)是一种进行性神经系统变性疾病,以多巴胺递质缺乏为主要特征^[1]。PD发病机制仍尚不明确,蛋白质错误折叠聚集、线粒体功能障碍、氧化应激、ATP耗竭等都可能是引起其发病的关键机制^[2]。PD的临床表现主要为静止性震颤、肌肉强直、运动障碍和步态异常等运动症状。目前非运动症状因为也会引起PD进展而日益成为人们关注的焦点,其主要包括认知障碍、抑郁、睡眠障碍、消化系统症状等^[1-3]。众多研究提示PD病人认知功能损害涉及执行功能、注意、记忆以及社会认知等多个领域^[4-7]。记忆障碍是判断PD病人向痴呆发展的重要预测因素,PD病人正确记忆损害主要表现为自由回忆受损,而学习再认相对保留,同时发现伴随着对非学习项目的错误记忆的增加^[8]。目前关于PD病人错误记忆探索仍相对较少,本研究希望能通过集中联想研究(Deese-Roediger-Mcdermott, DRM)范式^[9]了解PD病人错误记忆改变的特点及产生的可能机制,从而为其早期认知功能障碍的发现提供有效认知检测手段。

1 资料与方法

1.1 一般资料

1.1.1 帕金森组 选择2016年10月至2019年10月在安徽医科大学附属安庆医院神经内科病房住院的帕金森病病人,共20例,男10例,女10例。入组标准:①符合2016版中国帕金森病的诊断标准^[10];②改良Hoehn-Yahr分级1~3期的PD病人,采用UPDRSⅢ评定PD的运动障碍,未接受任何帕金森病药物治疗;③24项汉密顿抑郁量表<7分,无严重的全身基础疾病,无物质滥用及其他精神障碍和影响认知功能的脑器质性疾病。

1.1.2 对照组 与帕金森组在年龄、性别、教育程度等资料相匹配的健康人20例,男10例,女10例,排除物质滥用、精神心理疾病及其他病因导致的认知功能减退。

所有人员在年龄、性别、受教育程度、抽烟饮酒史、家庭环境、既往工作情况等人口学资料上相匹配,并且被告此次测试的目的、要求及意义等,参与者或其近亲属均签署知情同意书,本研究符合《世界医学协会赫尔辛基宣言》相关要求。

1.2 研究方法

1.2.1 认知功能背景测试 所有人员测试前均需总体评估其认知功能,包括简易精神状态检查(Mini-

Mental State Examination, MMSE)^[11]、词汇流畅性测试(Verbal Fluency Test, VFT)^[12]、数字广度(Digit Span, DS)^[13]、哈密尔顿抑郁量表(Hamilton Depression Scale, HAMD)^[14]、哈密尔顿焦虑量表(Hamilton Anxiety Scale, HAMA)^[15]。

1.2.2 DRM范式^[9] 方法:分3个阶段进行。(1)学习阶段:本测试中选用了DRM范式列表中产生错误记忆频率最高的六组15词词表(分别为椅子、山脉、针、粗糙、睡觉、甜的)做为学习阶段的学习项目,每组都与一个关键诱饵产生联想,呈现方式为分组呈现;再进行10分钟的延迟任务。(2)再认阶段:再认项目(40个)包括6个关键诱饵、16个无关项目、每组随机选取的3个学习项目(一共18个);记录:学习项目正确再认、关键诱饵错误再认、无关项目错误再认。为便于比较,将每组成绩分别与对应再认项目总数作百分比表示。

1.2.3 知道感判断(Feeling-Of-Knowing, FOK)范式^[16] 方法:采用FOK词汇联想测试方法,主要分为回忆、判断、再认三个阶段,选用40个高频词配对成20组高频词对,均由线索词-目标词组成,如“灯泡-开关”。依次分为三个阶段:(1)学习阶段:首先电脑屏幕上依次呈现20组高频词对,每5秒1对。测试前告知参加测试人员在未来的测试中将会依据线索词来回忆对应目标词,所有词对学习完成后间隔20 min再进行回忆测试。(2)回忆与判断阶段:逐个呈现线索词(5 s),先让其自由回忆对应目标词,然后无论回忆是否正确均进行知道感判断(让参加测试人员回答“如果让你在5个含有对应目标词的选项中,你选出正确目标词的可能性的的大小,15 s),分为四个标准:①完全不能,②有点可能,③基本可能,④完全可以,①②记为错误判断,③④记为正确判断。(3)再认阶段:让参加测试人员从含有正确目标词的5个选项中再认出目标词,为5 s,记正确再认、错误再认。最终记录:①正确判断正确再认,②正确判断错误再认,③错误判断正确再认,④错误判断错误再认。因每个被试能正确回忆出的目标词数导致最终需再认项目数不同,为便于被试之间比较,将所有数值分别与对应需再认项目数作百分比表示。

1.3 统计学方法 采用SPSS 25.0统计软件包。计数资料采用 χ^2 检验。计量数据经Shapiro-Wilk检验正态性分布,符合正态分布的数据采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,两

表1 帕金森病人与健康人各20例的基本资料比较

组别	例数	性别(男/女)/例	年龄/ [岁, $M(P_{25}, P_{75})$]	教育程度/ [年, $M(P_{25}, P_{75})$]	MMSE/ [分, $M(P_{25}, P_{75})$]	DS/ (分, $\bar{x} \pm s$)	VFT/ (分, $\bar{x} \pm s$)
对照组	20	10/10	62.500(61.250, 65.000)	12.000(9.000, 15.000)	29.000(28.000, 29.000)	10.400±1.095	12.500±1.147
帕金森组	20	10/10	65.000(62.250, 66.000)	12.000(9.000, 15.000)	27.500(26.250, 28.750)	9.985±1.565	12.000±1.025
$Z(\chi^2)[t]$ 值		(0.000)	-1.284	0.000	1.985	[-1.287]	[-1.453]
P 值		1.000	0.211	1.000	0.056	0.206	0.154

注:MMSE为简易精神状态检查,DS为数字广度,VFT为词汇流畅性测试

组间比较采用独立样本 t 检验。非正态分布数据采用中位数(上下四分位数)[$M(P_{25}, P_{75})$]表示,两组间比较采用Mann-Whitney U 检验。相关性采用Spearman等级相关性分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 帕金森组与对照组基本资料比较 帕金森组与对照组在性别、年龄、教育程度、MMSE、DS、VFT上的均差异无统计学意义,见表1。

2.2 两组词汇诱发的错误记忆结果比较 与对照组比较,帕金森组关键诱饵错误再认率较高,差异有统计学意义($P < 0.05$);而帕金森组与对照组在学习项目的正确再认率及无关项目的错误再认率上差异无统计学意义($P > 0.05$),见表2。

表2 帕金森病人与健康人各20例词汇诱发的错误记忆结果比较/ $M(P_{25}, P_{75})$

组别	例数	学习项目正确再认率	关键诱饵错误再认率	无关项目错误再认率
对照组	20	0.722 (0.666, 0.722)	0.500 (0.500, 0.500)	0.250 (0.187, 0.250)
帕金森组	20	0.722 (0.666, 0.763)	0.666 (0.541, 0.666)	0.187 (0.140, 0.250)
Z 值		-0.566	-3.714	-1.110
P 值		0.602	0.000	0.327

2.3 两组FOK的结果比较 帕金森组与对照组相比较,在正确判断正确再认率、正确判断错误再认率(高估)上的均差异有统计学意义($P < 0.05$),而在错误判断错误再认率(低估)、错误判断错误再认率上的差异无统计学意义($P > 0.05$),见表3。

表3 帕金森病人与健康人各20例知道感判断(FOK)的结果比较/ $\bar{x} \pm s$

组别	例数	正确判断正确再认率	正确判断错误再认率	错误判断正确再认率	错误判断错误再认率
对照组	20	0.353±0.100	0.144±0.054	0.229±0.080	0.273±0.080
帕金森组	20	0.273±0.081	0.209±0.050	0.268±0.088	0.248±0.069
t 值		-2.745	3.917	1.474	-1.061
P 值		0.009	0.000	0.149	0.295

2.4 错误记忆与FOK(高估)的相关分析 帕金森组关键诱饵错误再认率和FOK(高估)呈正相关($r = 0.790, P = 0.000$) (见图1),而无关项目的错误再认

率和FOK(高估)呈不相关($r = 0.372, P = 0.107$);对照组关键诱饵错误再认率和无关项目的错误再认率均和FOK(高估)呈不相关($r = -0.007, P = 0.977; r = 0.219, P = 0.354$)。

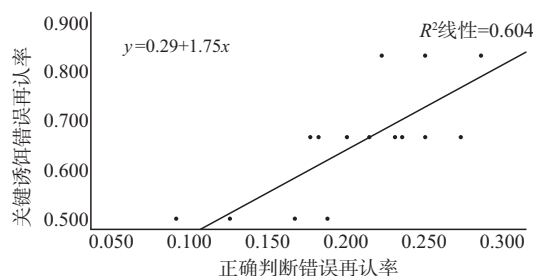


图1 帕金森组关键诱饵错误再认率与FOK(知道感判断)(高估)的相关性分析

3 讨论

认知障碍在帕金森的早期即可发现,高达80%的病人在8年后可发展为痴呆^[8],Toma、Mihancea^[3]也发现,约36%的PD病人在临床表现和诊断后3.5年有认知功能障碍,同一队列中10%的病人发生了痴呆,PD病人的患痴呆的概率比同龄对照组高5~6倍,PD的痴呆通常出现在疾病的晚期,但认知障碍从早期起就存在,这提示认知障碍可能是痴呆发展的一个预测因素^[17]。认知功能包括记忆、注意、视空间能力、执行功能、计算和情绪等多个方面,既往研究发现PD病人的执行功能、正确记忆、注意、情绪记忆、记忆监测等功能均是减退的^[4-7],但关于其错误记忆的改变特点仍尚不明确。本研究采用了经典的DRM范式来了解PD病人错误记忆的改变特点及初步探讨其错误记忆产生的可能机制。

首先本研究结果显示PD组在DRM范式中正确再认成绩与HC组相比未见明显差异,这与PD病人早期主要表现为自由回忆受损,而记忆的再认能力相对保留可能有关^[8]。其次PD组关键诱饵的错误记忆明显高于HC组,同时也证实了PD组FOK的正确判断错误再认(高估)高于HC组,提示PD病人记忆监测的异常,主要表现为对自身再认能力的高估,这与以往研究结果一致^[6]。FOK主要是指基于判断时所呈现的信息对未回忆出目标作出预见性判断,可以反映记忆提取阶段记忆监测的准确

性^[18]。最后为了进一步探索PD病人错误记忆产生的机制,我们将错误记忆和FOK的高估进行了相关分析,结果发现PD组的关键诱饵的错误记忆发生率与FOK正确判断错误再认率(高估)呈正相关,而在HC组中表现为不相关,这提示PD病人错误记忆的增加可能与其记忆监测异常有关。

目前关于错误记忆产生的理论解释常用的是双过程激活监测,指的是学习项目在不同程度上激活了与关键诱饵有关的语义和词汇网络,而对激活来源准确性监测的失败会导致错误记忆的产生^[19]。以往的研究提示错误记忆的增加是由于颞叶内侧和前额叶的变化引起的,并包含了与之相对应的记忆和执行功能的损伤;顶叶区域的破坏也可能导致注意力缺失而引起错误记忆的增加^[20]。记忆监测中的FOK,指的是对未来记忆的一种预见性判断,既往的研究显示PD对本身的记忆的再认能力表现出现一种高估的状态,这可能与其额叶功能的异常有关^[6]。神经影像学研究证实了颞叶与额叶的完整性对准确的记忆编码和提取有着至关重要作用^[20]。而前额叶腹内侧面和岛叶均被认为与记忆监测的准确性有关^[18]。同时也发现错误记忆和FOK都被认为可能与无关信息的过多增加有关^[21-22]。这些研究结果提示错误记忆和记忆监测之间可能存在着共同认知加工机制。

总之,本研究发现PD病人关键诱饵的错误记忆是增加的,同时伴随了FOK的高估,提示其记忆监测的异常可能是导致其错误记忆上升的重要因素。这进一步说明了PD病人错误记忆和记忆监测的异常可能拥有共同的神经解剖基础及神经心理学机制。目前关于对PD患运动症状的评估及治疗已经比较成熟,而关于非运动的诊治目前也逐步成为当前的研究热点。通过对PD病人错误记忆改变的特点和机制的了解,可以为其早期认知功能障碍提供及时诊断、干预治疗以延缓甚至逆转其进展为帕金森痴呆。本研究仍存不足及局限性,首先样本量比较小,今后仍需扩大样本量从而增加结果的可靠性;其次为研究手段比较单一,未来的研究中可增加功能磁共振及ERPs等检测手段;最后可长期追踪随访研究,能更进一步了解随病程延长而导致的认知功能障碍的特点。

参考文献

- [1] COVA I, DI BME, VANACORE N, et al. Validation of the italian version of the non motor symptoms scale for parkinson's disease [J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2017, 34: 38-42.
- [2] DAUER W, PRZEDBORSKI S. Parkinson's disease: mechanisms and models [J]. *Neuron*, 2003, 39(6): 889-909.
- [3] TOMA AF, MIHANCEA P. Features of dementia as non-motor symptom of Parkinson's disease [J]. *HVM Bioflux*, 2014, 6(3): 124-131.
- [4] 席春华, 朱幼玲, 穆燕芳, 等. 帕金森病患者视空间能力损害研究[J]. *安徽医药*, 2015, 19(7): 1274-1277.
- [5] 唐向阳, 袁良津, 汪凯, 等. 帕金森病早期患者的情绪记忆研究[J]. *中华神经科杂志*, 2019, 52(3): 184-189.
- [6] 吕心怡, 汪凯, 陈先文, 等. 帕金森病患者记忆监测与情景记忆的相关研究[J]. *中华神经科杂志*, 2011, 44(12): 805-809.
- [7] 周珊珊, 陈先文, 汪凯, 等. 帕金森病患者注意网络的研究[J]. *中华神经科杂志*, 2007, 40(2): 84-87.
- [8] PIROGOVSKY-TURK E, FILOTEO JV, LITVAN I, et al. Structural MRI correlates of episodic memory processes in parkinson's disease without mild cognitive impairment [J]. *J Parkinsons Dis*, 2015, 5(4): 971-981.
- [9] ROEDIGER HL, MCDERMOTT KB. Creating false memories: remembering words not presented in lists [J]. *J Exp Psychol Learn Mem Cogn*, 1995, 21(4): 803-814.
- [10] 中华医学会神经病学分会帕金森病及运动障碍学组, 中国医师协会神经内科医师分会帕金森病及运动障碍专业委员会. 中国帕金森病的诊断标准(2016版) [J]. *中华神经科杂志*, 2016, 49(4): 268-271.
- [11] GALEA M, WOODWARD M. Mini-mental state examination (MMSE) [J]. *Aust J Physiother*, 2005, 51(3): 198.
- [12] OLABARRIETA-LANDA L, TORRE EL, LÓPEZ-MUGARTZA JC, et al. Verbal fluency tests: developing a new model of administration and scoring for spanish language [J]. *NeuroRehabilitation*, 2017, 41(2): 539-565.
- [13] 李德明, 刘昌, 李贵芸. 数字工作记忆广度的毕生发展及其作用因素[J]. *心理学报*, 2003, 35(1): 63-68.
- [14] HAMILTON M. A rating scale for depression [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1960, 23: 56-62.
- [15] HAMILTON M. The assessment of anxiety states by rating [J]. *Br J Med Psychol*, 1959, 32(1): 50-55.
- [16] SOUCHAY C, ISINGRINI M, GIL R. Metamemory monitoring and parkinson's disease [J]. *J Clin Exp Neuropsychol*, 2006, 28(4): 618-630.
- [17] PFEIFFER HC, LØKKEGAARD A, ZOETMULDER M, et al. Cognitive impairment in early-stage non-demented Parkinson's disease patients [J]. *Acta Neurol Scand*, 2014, 129(5): 307-318.
- [18] LE BERRE AP, MÜLLER-OEHRING EM, KWON D, et al. Differential compromise of prospective and retrospective metamemory monitoring and their dissociable structural brain correlates [J]. *Cortex*, 2016, 81: 192-202.
- [19] COANE JH, HUFF MJ, HUTCHISON KA. The ironic effect of guessing: Increased false memory for mediated lists in younger and older adults [J]. *Neuropsychol Dev Cogn B Aging Neuropsychol Cogn*, 2016, 23(3): 282-303.
- [20] DEVIIT AL, SCHACTER DL. False memories with age: neural and cognitive underpinnings [J]. *Neuropsychologia*, 2016, 91: 346-359.
- [21] KORIAT A, GOLDSMITH M. Monitoring and control processes in the strategic regulation of memory accuracy [J]. *Psychol Rev*, 1996, 103(3): 490-517.
- [22] CIARAMELLI E, GHETTI S, BORSOTTI M. Divided attention during retrieval suppresses false recognition in confabulation [J]. *Cortex*, 2009, 45(2): 141-153.

(收稿日期: 2019-11-20, 修回日期: 2019-12-07)