

偏头痛患者工作记忆能力初步研究

黄婷婷 刘婷婷 汪凯

【摘要】 采用 N-back 神经心理学测试方法对诊断明确的 23 例偏头痛患者进行工作记忆能力评价,并与性别、年龄、受教育程度和神经心理学量表评分等相匹配的 25 例正常对照者进行比较。结果显示,与正常对照组相比,偏头痛患者处理工作记忆初级任务时,准确率较高($t = 2.627, P = 0.017$),但反应时间延长($t = 1.483, P = 0.012$);而两组受试者处理高级任务时准确率和反应时间差异均无统计学意义(1-back:准确率 $t = 1.399, P = 0.387$, 反应时间 $t = 1.069, P = 0.335$; 2-back:准确率 $t = 0.016, P = 0.209$, 反应时间 $t = 3.736, P = 0.777$)。表明偏头痛患者工作记忆能力总体上与正常人群大致相同。

【关键词】 偏头痛; 记忆; 认知障碍; 神经心理学测验

A pilot study on the working memory capacity in migraineurs

HUANG Ting-ting¹, LIU Ting-ting¹, WANG Kai²

¹Grade 2008, 7-year Graduate School, Anhui Medical University, Hefei 230032, Anhui, China

²Department of Neurology, the First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230022, Anhui, China

Corresponding author: WANG Kai (Email: wangkai1964@126.com)

【Abstract】 In order to explore whether working memory capacity of migraineurs was impaired or not, N-back Test was applied in 23 migraineurs and 25 healthy controls who were matched in sex, age, education, Verbal Fluency Test (VF), Digit Span Test (DS), Self-Rating Anxiety Scale (SAS) and Self-Rating Depression Scale (SDS) with migraineurs. It showed that when these migraineurs dealt with primary task of N-back Test (0-back), they showed higher accuracy rate ($t = 2.627, P = 0.017$) but slower reaction time ($t = 1.483, P = 0.012$). However, there were no significant differences between 2 groups when they dealt with advanced task of N-back Test (1-back: accuracy rate $t = 1.399, P = 0.387$, reaction time $t = 1.069, P = 0.335$; 2-back: accuracy rate $t = 0.016, P = 0.209$, reaction time $t = 3.736, P = 0.777$). As a result, working memory capacity of migraineurs was basically matched with healthy controls.

【Key words】 Migraine disorders; Memory; Cognition disorders; Neuropsychological tests

偏头痛是临床常见的原发性头痛之一,具有发作性、搏动样疼痛,偏侧受累,发作时伴恶心、呕吐、畏光、畏声等特点,可由情绪、睡眠、食物、天气、月经等因素所诱发。偏头痛患者生活质量和工作效率明显下降^[1],认知功能亦受影响而呈现动态演变过程,与发作频率和严重程度有关^[2]。为探讨偏头痛患者工作记忆能力的变化,我们采用 N-back 神经心理学测试方法对 23 例偏头痛患者进行工作记忆能力评价,以为临床评价偏头痛患者认知功能及对

其认知功能进一步研究提供参考。

资料与方法

一、病例选择

1. 偏头痛诊断标准 参照国际头痛疾病分类第 2 版(ICHD-II)原发性头痛(偏头痛)诊断标准,同时至少有 5 次发作并排除其他疾病:(1)头痛发作持续 4~72 h。(2)表现为单侧性、搏动性、中或重度疼痛,日常活动(走路或爬楼梯)可加重头痛共四项症状中任意两项。(3)伴恶心、呕吐、畏光、畏声症状中任意一项或两项。

2. 纳入标准 (1)符合 ICHD-II 原发性头痛(偏头痛)诊断标准且病程 ≥ 1 年。(2)年龄 20~50 岁。(3)可识别 26 个英文字母。(4)简易智能状态检查量

doi: 10.3969/j.issn.1672-6731.2015.01.014

作者单位:230032 合肥,安徽医科大学七年制 2008 级(黄婷婷,刘婷婷);230022 合肥,安徽医科大学第一附属医院神经内科(汪凯)

通讯作者:汪凯(Email: wangkai1964@126.com)

表(MMSE)评分 ≥ 24 分。(5)视力和听力正常。(6)所有受试者对本研究内容均知情同意并签署知情同意书,同时经安徽医科大学第一附属医院道德伦理委员会批准通过。

3. 排除标准 (1)既往 5 年内曾明确诊断为精神疾病,如精神分裂症、抑郁症等。(2)合并其他慢性疼痛性疾病,如坐骨神经痛、类风湿性关节炎等。(3)伴视力、听力障碍,颅脑创伤,智力障碍,神经系统疾病、严重躯体疾病、酒精与药物滥用等。

二、评价方法

1. 工作记忆能力测试 采用 N-back($N = 0, 1, 2$)神经心理学测试方法对受试者进行工作记忆能力评价。受试者面向电脑屏幕中央,当试验条件为 $N = 0$ (初级任务)时,屏幕中央每次随机出现英文字母 A~Z 中任意一个字母,共出现 18 次,每次均呈现 2 s、间隔 1 s;受试者需将每次出现的字母与 X 进行比较,若为“X”即按鼠标左键,若非“X”则按鼠标右键,记录受试者对每一字母判断的准确率和反应时间。当试验条件为 $N = 1, 2$ (高级任务)时,屏幕中央每次随机出现英文字母 A~Z 中任意一个字母,共出现 18 次,每次均呈现 2 s、间隔 1 s,受试者需将当次出现的字母与前次字母($N = 1$)或前次之前的字母($N = 2$)进行比较,若字母一致即按鼠标左键,不一致则按鼠标右键,记录受试者对每一个字母记忆的准确率和反应时间。

2. 统计分析方法 采用 SPSS 16.0 统计软件进行数据处理与分析,计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用两独立样本的 t 检验。统计推断的检验水准均为 $\alpha = 0.05$ 。

结 果

一、一般资料

1. 偏头痛组 选择 2013 年 11 月-2014 年 6 月在安徽医科大学第一附属医院神经内科门诊明确诊断的偏头痛患者共 23 例,男性 7 例,女性 16 例;年龄 24~52 岁,平均为(32.74 ± 7.86)岁;病程 1~20 年,平均为(8.95 ± 1.26)年。神经心理学量表评分分别为 MMSE 评分 24~30 分、词语流畅性测验(VF)评分 18~29 分、数字广度测验(DS)评分 10~19 分、焦虑自评量表(SAS)评分 28~45 分、抑郁自评量表(SDS)评分 28~43 分。其中 3 例为先兆性偏头痛(视觉先兆),表现为闪光、亮点;余 20 例均为无先兆

性偏头痛。8 例仅在头痛发作时服用布洛芬缓释胶囊或去痛片;2 例日常服用天舒胶囊和二维三七桂利嗪胶囊以预防头痛发作;10 例于发作期服用布洛芬缓释胶囊或去痛片,发作间期服用天舒胶囊或二维三七桂利嗪胶囊;余 3 例未服用任何药物。所有患者入组时均处于发作间期,不伴焦虑或抑郁等精神症状,亦无其他并发症。

2. 正常对照组 选择来自安徽省合肥市同期在我院行体格检查的健康志愿者共 25 例,男性 12 例,女性 13 例;年龄 23~59 岁,平均(33.76 ± 9.35)岁。神经心理学量表评分分别为 MMSE 评分 24~30 分、VF 评分 15~29 分、DS 评分 10~19 分、SAS 评分 28~44 分、SDS 评分 28~43 分。

两组受试者性别、年龄、受教育程度和神经心理学量表评分等项资料比较,差异无统计学意义(均 $P > 0.05$,表 1),均衡可比。

二、工作记忆能力评价

与正常对照组相比,偏头痛组患者 0-back 反应准确率更高($P = 0.017$),但反应时间延长($P = 0.012$);而两组受试者 1-back 和 2-back 反应准确率和反应时间差异无统计学意义(均 $P > 0.05$,表 2)。

讨 论

在本研究中,我们采用 N-back 神经心理学测试方法对偏头痛患者进行工作记忆能力评价,结果显示,偏头痛患者处理工作记忆之初级任务时,反应时间延长但准确率较高;而两组受试者处理高级任务时准确率和反应时间无明显差异,表明偏头痛患者工作记忆能力无明显损害。

工作记忆能够被动存储和主动处理信息,是大脑工作场所,在处理复杂任务如推理、理解和学习过程中发挥重要作用^[3]。Bi 等^[4]经研究发现,工作记忆可以在决策水平上调控时间判断与数字大小之间的联系,且这种联系随工作记忆负荷的增加而逐渐削弱。根据 Baddeley^[3]提出的“四因素交互模型”,工作记忆网络包括注意控制系统、中央执行系统、短期储存系统(视空间画板和语音环路)和插话式缓冲区(整合视、听、嗅、味觉信息,与意识觉醒相关),但这仅是一种短暂的存储器,在许多方面仍依靠长时记忆的激活。在日常活动中,人们通过积极消除来更新工作记忆系统,这种消除步骤是指定项目的操作,受工作记忆维护和更新模式约束^[5]。工

表 1 偏头痛组与正常对照组受试者一般资料的比较

Table 1. Comparison of general data between migraine patients and healthy controls

Item	Control (N = 25)	Migraineur (N = 23)	χ^2 or <i>t</i> value	<i>P</i> value
Sex [case (%)]			1.545	0.214
Male	12 (48.00)	7 (30.43)		
Female	13 (52.00)	16 (69.57)		
Age ($\bar{x} \pm s$, year)	33.76 \pm 9.35	32.74 \pm 7.86	1.869	0.683
Education ($\bar{x} \pm s$, year)	12.16 \pm 3.21	11.65 \pm 2.69	3.528	0.554
MMSE ($\bar{x} \pm s$, score)	27.12 \pm 2.21	26.91 \pm 2.02	1.216	0.736
VF ($\bar{x} \pm s$, score)	23.48 \pm 4.71	23.39 \pm 3.29	6.500	0.941
DS ($\bar{x} \pm s$, score)	14.76 \pm 3.13	13.91 \pm 3.16	0.004	0.315
SAS ($\bar{x} \pm s$, score)	34.84 \pm 4.85	34.74 \pm 4.64	0.324	0.942
SDS ($\bar{x} \pm s$, score)	35.60 \pm 4.86	34.70 \pm 3.81	6.975	0.479

χ^2 test for comparison of sex, and *t* test for comparison of others. MMSE, Mini-Mental State Examination, 简易智能状态检查量表; VF, Verbal Fluency Test, 词语流畅性测验; DS, Digit Span Test, 数字广度测验; SAS, Self-Rating Anxiety Scale, 焦虑自评量表; SDS, Self-Rating Depression Scale, 抑郁自评量表

表 2 偏头痛组与正常对照组受试者 N-back 神经心理学测试结果的比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2. Comparison of N-back performance between migraineurs and healthy controls ($\bar{x} \pm s$)

N-back test	Control (N = 25)	Migraineur (N = 23)	<i>t</i> value	<i>P</i> value
0-back				
Correct number	17.00 \pm 1.12	17.65 \pm 0.65	2.627	0.017
RT (ms)	625.30 \pm 144.41	753.58 \pm 187.23	1.483	0.012
1-back				
Correct number	15.56 \pm 1.33	15.17 \pm 1.70	1.399	0.387
RT (ms)	721.77 \pm 188.51	781.62 \pm 231.90	1.069	0.335
2-back				
Correct number	12.60 \pm 2.87	11.52 \pm 2.98	0.016	0.209
RT (ms)	973.14 \pm 319.22	1005.00 \pm 439.60	3.736	0.777

RT, reaction time, 反应时间

作记忆主要由初级记忆、次级记忆、注意控制共同完成^[6],与流体智力(包括知觉、记忆、运算速度、推理能力等与基本心理过程相关的能力)密切相关,个体间工作记忆和流体智力的差异主要归因于生产力、注意控制、次级记忆能力的综合差异^[7]。Leue 等^[8]发现,推理能力较强的个体拥有更强的工作记忆相关性冲突监测,这是一种刺激评价能力,也是认知控制与行为适应的先决条件;同时亦有更灵活的行为适应能力,而流体智力则使形象冲突监测易化。Li 等^[9]的研究显示,工作记忆能力可能与海马容积相关并受 *NTSR1* 基因调控。一项采用 fMRI 进

行 N-back 相关研究的 Meta 分析表明,前额叶皮质功能对 N-back 神经心理学测试结果具有明显影响^[10],而且工作记忆之编码可能与额顶叶功能相关^[11]。众多的研究均提示,偏头痛患者脑结构的变化主要位于额顶叶、脑深部白质等部位^[12-13],但本研究发现,偏头痛患者的工作记忆能力与正常人群并无明显差异。推测可能与受试者额顶叶结构的损害程度尚未影响到工作记忆能力或额顶叶损伤局部区域存在差异有关,尚待进一步研究。

目前关于偏头痛患者工作记忆能力是否损害的研究结果不尽一致。Moutran 等^[14]对 30 例年龄为 8~12 岁偏头痛患儿的认知功能进行评价,发现患儿注意力、记忆力明显低于同龄正常儿童。Koppen 等^[15]对 16 例平均年龄为 58 岁偏头痛患者的认知功能进行评价,结果提示偏头痛患者头痛发作后 2 天注意力和记忆力(N-back 测试)与对照组无明显差异,其记忆能力是否损害在一定程度上可能与发病年龄、病程等多种因素相关。本研究入组病例均为成年偏头痛患者,平均年龄(32.74 \pm 7.86)岁、病程 \geq 1 年且于发作间期测试,可能是导致阴性结果的原因。

本研究结果提示:偏头痛患者工作记忆能力与正常人群无明显差异,但有如下问题待进一步完善:(1)N-back 测试是一种对英文字母进行短时记忆的试验范式,要求所有受试者均识别 26 个英文字母。故未对受教育程度较低者进行工作记忆能力测试,而 N-back 测试结果与受教育程度是否相关尚待进一步研究。(2)既往研究认为阅读理解能力与工作记忆能力下降密切相关,但 Van Dyke 等^[16]研究发现,接受性词汇与连续非语义记忆能力才是造成阅读理解能力下降的真正原因,并非与工作记忆能力相关。Trezise 和 Reeve^[17]认为,工作记忆能力强、焦虑状态低的学生数学成绩更优秀,故提出工作记忆能力与解决数学问题能力有关;Heinzel 等^[18]发现,经工作记忆训练后老年人中枢神经系统工作效率有所提高,呈现大脑年轻化。因此,今后的研究可将工作记忆能力与人类生活和工作实践相结合,了解其对人类生活和工作中哪些能力产生影响及其影响程度。(3)记忆包括回顾性记忆和前瞻性记忆,前者又分为情景记忆、语义记忆、内隐记忆等,故今后可进一步拓展研究领域,了解偏头痛患者工作记忆外的其他记忆能力是否损害。此外,亦可进一步研究注意力与记忆力的关系,通过 fMRI 等影像学检

查方法研究这些认知功能相关脑区的结构变化。

参 考 文 献

[1] Freitag FG. The cycle of migraine: patients' quality of life during and between migraine attacks. *Clin Ther*, 2007, 29:939-949.

[2] Cady R, Farmer K. Migraine and cognition. *Headache*, 2013, 53: 587-588.

[3] Baddeley A. Working memory. *Curr Biol*, 2010, 20:R136-140.

[4] Bi C, Liu P, Yuan X, Huang X. Working memory modulates the association between time and number representation. *Perception*, 2014, 43:417-426.

[5] Ecker UK, Oberauer K, Lewandowsky S. Working memory updating involves item-specific removal. *J Mem Lang*, 2014, 74: 1-15.

[6] Shipstead Z, Lindsey DR, Marshall RL, Engle RW, Engle RW. The mechanisms of working memory capacity: primary memory, secondary memory, and attention control. *J Mem Lang*, 2014, 72: 116-141.

[7] Unsworth N, Fukuda K, Awha E, Vogel EK. Working memory and fluid intelligence: capacity, attention control, and secondary memory retrieval. *Cogn Psychol*, 2014, 71:1-26.

[8] Leue A, Weber B, Beauducel A. How do working-memory-related demand, reasoning ability and aversive reinforcement modulate conflict monitoring? *Front Hum Neurosci*, 2014, 8: 210.

[9] Li J, Chen CS, Lei XM, Wang YX, Chen CH, He QH, Moyzis RK, Xue G, Zhu B, Cao ZY, Dong Q. The NTSR1 gene modulates the association between hippocampal structure and working memory performance. *Neuroimage*, 2013, 75:79-86.

[10] Owen AM, McMillan KM, Laird AR, Bullmore E. N - back working memory paradigm: a meta - analysis of normative functional neuroimaging studies. *Hum Brain Mapp*, 2005, 25:46-59.

[11] Gazzaley A, D'Esposito M. Top - down modulation and normal aging. *Ann NY Acad Sci*, 2007, 1097:67-83.

[12] Russo A, Tessitore A, Giordano A, Corbo D, Marcuccio L, De Stefano M, Salemi F, Conforti R, Esposito F, Tedeschi G. Executive resting-state network connectivity in migraine without aura. *Cephalalgia*, 2012, 32:1041-1048.

[13] Zaidat OO. Migraine as a risk factor for subclinical brain lesions. *JAMA*, 2004, 291:2072.

[14] Moutran AR, Villa TR, Diaz LA, Noffs MH, Pinto MM, Gabbai AA, Carvalho Dde S. Migraine and cognition in children: a controlled study. *Arq Neuropsiquiatr*, 2011, 69:192-195.

[15] Koppen H, Palm - Meinders I, Kruit M, Lim V, Nugroho A, Westhof I, Terwindt G, van Buchem M, Ferrari M, Hommel B. The impact of a migraine attack and its after - effects on perceptual organization, attention, and working memory. *Cephalalgia*, 2011, 31:1419-1427.

[16] Van Dyke JA, Johns CL, Kukona A. Low working memory capacity is only spuriously related to poor reading comprehension. *Cognition*, 2014, 131:373-403.

[17] Trezise K, Reeve RA. Working memory, worry, and algebraic ability. *J Exp Child Psychol*, 2014, 121:120-136.

[18] Heinzl S, Lorenz RC, Brockhaus WR, Wustenberg T, Kathmann N, Heinz A, Rapp MA. Working memory load - dependent brain response predicts behavioral training gains in older adults. *J Neurosci*, 2014, 34:1224-1233.

(收稿日期:2014-12-19)

doi:10.3969/j.issn.1672-6731.2015.01.020

· 读者 · 作者 · 编者 ·

更正:干扰素-β治疗复发-缓解型多发性硬化系统评价

Erratum to Interferon-beta for relapsing-remitting multiple sclerosis: a systematic review

由于作者本人疏忽,在统计过程中将率比(RR)自然对数的标准误输入错误,导致干扰素-β(IFN-β)治疗后年复发率的假阴性结果。特申请将我刊2014年第14卷第9期“干扰素-β治疗复发-缓解型多发性硬化系统评价”^[1]一文第775页中文摘要第17行“但在年复发率方面,INF-β治疗无效。”改为“此外,还显示出INF-β在降低年复发率方面的疗效。”第776页英文摘要第20行“However, the pooled results showed no treatment effect on the annualized relapse rate.”改为“In addition, Meta-analysis showed a treatment effect of IFN-β in reducing the annualized relapse rate。”将第782页左栏第13行“有3项临床试验(1457例占68.44%)报告了随访1年时的年复发率^[44-46],合并的RR为0.720(95%CI:0.120~4.240,P=0.710;图4a);3项临床试验(919例占43.17%)报告随访2年时的年复发率^[41-43],合并的RR为0.690(95%CI:0.130~3.680,P=0.670;图4b),均显示IFN-β治疗无效。”改为“有3项临床试验(1457例占68.44%)报告了随访1年时的年复发率^[44-46],合并的RR为0.690(95%CI:0.600~0.790,P=0.000;图4a);3项临床试验(919例占43.17%)报告随访2年时的年复发率^[41-43],合并的RR为0.680(95%CI:0.610~0.770,P=0.000;图4b),均显示出IFN-β在降低年复发率方面的疗效。”特此更正。

参考文献

[1] He D, Li Y, Xu Z, Zhou HY, Chu L, Cai G, Dai QQ, Zhang YF. Interferon-beta for relapsing-remitting multiple sclerosis: a systematic review. *Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi*, 2014, 14:775-788.[贺电,李娅,徐竹,周红雨,楚兰,蔡刚,戴庆箐,张艺凡.干扰素-β治疗复发-缓解型多发性硬化系统评价.中国现代神经疾病杂志,2014,14:775-788.]

贵阳医学院附属医院神经内科 贺电