

P300 与脑梗死、痴呆、经颅多普勒及脑电图关系的研究进展

赵聚琪¹, 周仕钧¹, 赵志鸿²

(1. 湘潭市一医院神经内科, 湖南省湘潭市 411101; 2. 中南大学湘雅医院神经内科, 湖南省长沙市 410008)

[关键词] 神经病学; P300 与脑梗死、痴呆、经颅多普勒及脑电图的关系; 综述; 脑梗死; 痴呆

[摘要] 近年来, 国内外学者对事件相关电位 P300 与脑梗死和痴呆之间的关系的研究发展迅速, 发现 P300 对脑梗死的诊断、预后评估及对各型痴呆的诊断、鉴别诊断和预后评估很有意义。文章介绍了 P300 的定义、构成、起源及其与脑梗死、痴呆、经颅多普勒和脑电图的关系。

[中图分类号] R741

[文献标识码] A

P300 作为一种特殊的诱发电位发展迅速, 特别是 P300 潜伏期已广泛应用于脑梗死及各型痴呆的临床和基础研究, 被认为是评价脑梗死及各型痴呆患者智能障碍的一个较敏感的客观指标。但 P300 与脑电图和经颅多普勒之间的关系研究较少。为此, 本文对 P300 与脑梗死、痴呆、经颅多普勒及脑电图关系的研究进展进行了综述。

1 事件相关电位 P300 的定义、构成及其意义

事件相关电位(event-related potentials, ERP)是一种特殊的诱发电位, 1965年由Sutton^[1]首次报道。ERP是人脑对某一刺激信息进行认知加工时运用叠加技术, 在头皮上记录到的电位变化。它和经典的诱发电位区别在于: 要求受试者是清醒的; ④刺激信号不是单一的, 要求有两种或两种以上的刺激信号编成刺激序列; ④ERP的构成分外源性和内源性两部分, 外源性成分包括P1、N1、P2波, 潜伏期短, 受刺激物理特性的影响较大; 内源性成分包括N2、P3波, 受心理因素影响较大, 和人的注意、记忆等认知过程相关^[2], 故ERP检查可帮助确定痴呆的存在与否。其中P300是应用最广泛的内源性事件相关电位, 因其潜伏期多在300ms左右, 又是正向波, 因而得名, 又因其为第3个正向波, 故又称P3。目前的研究结果表明, P3是联合皮层活动的结果, 与复杂的多层次心理活动(认知过程)有关, 是感觉、知觉、记忆、理解、学习、判断、推理及智能等心理过程的变化反映, 是人对于客观事物的反应过程^[3]。因而可以说, P3是一个不需要靠外部行为判断受试者认知过程的客观指标, 也可以说是判断大脑高级功能的一个客观指标。

有学者将P300分为P3a、P3b、P3e和SW等亚成分^[4]。

国际脑电图学会建议, 若P3分化为P3a和P3b时, 以P3b作为P3的值, 认为经典的P300就是P3b^[5]。陈兴时等^[6]研究认为, P3是一个复合波, 正常人波形分化良好, P3a、P3b双峰明显、稳定, 在Fz、Cz和Pz点的双峰出现率为41%~56%。

P3波是ERP波群的主要成分, 其潜伏期揭示大脑在识别刺激中记忆的背景更新时, 对刺激事件进行编码、分类、识别的速度, 客观地反映大脑认知功能和判断功能等高级思维活动^[7,8]。

P300的起源目前尚无定论, 但海马和杏仁核被认为起重要的作用^[9]。其潜伏期代表大脑对外部刺激进行分类、编码、识别的速度^[10], 波幅反映的则是大脑信息加工时有效资源动员的程度^[10]。

P3波的起源有许多假说, 顶叶、额叶、颞叶等大脑皮层及丘脑下部、基底核等皮层下结构都有人提及, 但目前更多资料证明P3波是联合皮层活动的结果, 与复杂的多层次心理活动认识过程有关。换句话说, P3波是多源性的, 既起源于皮层, 也起源于皮层下结构^[11]。

最近国外有学者^[12]认为, 丘脑可能是P3波起源的关键部位。他们研究单侧丘脑梗死患者对P3产生的影响, 与年龄相匹配的正常对照组相比, 患者对靶刺激和非靶刺激的平均P3潜伏期延长了。单侧丘脑梗死患者的P3潜伏期延长提示丘脑在P3电位产生中起着很重要的作用。

2 P300 与脑梗死的关系

缺血性脑血管病可导致不同程度的认知障碍, 包括从血管性痴呆到亚临床状态的改变, 这些改变都不易用传统的方法监测。脑梗死后最常见的症状是影响长期的注意力和警觉力, 事件相关电位可以作为这类疾病及其进展的有效诊断指示器。与左侧顶叶梗死患者和健康对照组相比, 右侧顶叶梗死患者容易因忽略而犯错。回答问题正确率低且注意力下降。尽管P3的振幅没有显著的差别, 但右侧顶叶损害的病人其F7、Fz和Cz点的潜伏期显著延长。在脑梗死发生9d后, Cz点的潜伏期的值与5个月后进行注意力测验出现的

[收稿日期] 2003-04-11 [修回日期] 2003-07-09

[作者简介] 赵聚琪, 1949年出生, 湖南省湘潭市人, 副主任医师; 从事神经内科临床工作20余年, 在各级刊物上发表论文多篇; 联系电话: 0732-8669263; E-mail: zzh76@sohu.com。周仕钧, 1944年出生, 湖南省长沙市人, 主任医师; 从事神经内科临床工作30余年, 在各级刊物上发表论文多篇。赵志鸿, 1976年出生, 湖南省湘潭市人, 神经内科硕士。

错误数目相关。因右侧顶叶缺血性损害以后出现的持续注意力受损,只有通过事件相关电位诊断比较合适。在脑梗死发生 9 d 后, Cz 点的潜伏期的值可以作为恢复程度的预报器。这些诊断工具的应用有助于认知康复计划的实施^[13]。

有学者^[14]作了更细致的研究,他们把研究对象分为 4 组: 10 个右侧顶叶梗死病人, 10 个左侧顶叶梗死病人, 10 个腔隙性梗死病人和 10 个健康同龄人。同样发现右侧半球梗死患者出现了功能改变, 表现为忽略增多, 回答问题时正确答案较少。与健康组相比, Fz 点的潜伏期的值显著增加, Pz 点的振幅值减少。然而, 左侧脑梗死病人与对照组相比没有显著差异。与右侧或左侧脑梗死的病人相比, 腔隙性脑梗死患者出现错误和忽略较少, 回答问题正确率较高, 其 Pz 点的振幅值高于右侧脑梗死患者, 但与对照组相比无明显差别。这些结果提供了一个关于认识机制的新的资料: 即右侧顶叶损害可影响认识状态, 且证明 P300 在监测持续注意力改变的敏感性。

为了评估事件相关电位 P300 的诊断意义, 有学者^[15]研究了 P300 和局部脑血流之间的相关性, 并用简短精神状态检查(mini-mental state examination, MMSE)来评估认知状态, 发现多发性脑梗死患者的背侧丘脑局部脑血流量和 P300 潜伏期之间存在着显著的负相关。另外, P300 潜伏期和 MMSE 评分之间存在着显著的负相关, 背侧丘脑的局部脑血流量和 MMSE 评分之间存在着正相关。这些发现提示 P300 潜伏期与丘脑局部脑血流量和认知功能相关。多发性脑梗死患者的皮层脑血流量也显著降低, 其 P300 潜伏期延长并与平均脑血流量呈显著负相关。这些结果表明, 在多发性脑梗死病人中, 认知损害和 ERP 的改变可能与皮层血流减少有关^[16]。研究腔隙性脑梗死患者也得出了同样的结论, 进一步提示 P300 潜伏期与局部脑血流监测结合起来可能比仅研究局部脑血流能够更灵敏地检测智能下降^[17]。

3 P300 与痴呆的关系

痴呆(dementia)系由于脑功能障碍而产生的一种获得性和持续性智能障碍综合征。智能损害包括不同程度的记忆、语言、视空间功能和认知能力的降低及人格异常。引起此综合征常见的原因有 Alzheimer 病(Alzheimer dementia, AD)、脑血管病、帕金森病(Parkinson dementia, PD)等。近年来对痴呆的事件相关电位研究有了新的进展, 现综述如下。

国内外有学者对 Alzheimer 病、血管性痴呆(vascular dementia, VD)和帕金森痴呆进行了对比研究, 并与健康人对照, 发现不同形式的痴呆其 P300 的潜伏期与对照组相比显著延长^[12, 18, 19]。然而, 在各型痴呆中, P300 潜伏期并无显著性差异^[18]。

国内有人对 68 例不同病因的脑损害患者进行智商(intelligence quotient, IQ)、记忆商(memory quotient, MQ)、失认症及 P300 检查。其中脑梗死 34 例、帕金森病 18 例、多发性硬化 16 例, 并与 51 例年龄、性别和左右利手相匹配的正常人比较。结果发现脑损害各组患者的 P3 波峰潜伏期较对照组显著延长($P < 0.01$), P3 波幅显著降低($P < 0.05$)。IQ、MQ 与

P3 波峰潜伏期呈显著负相关($P < 0.01$), 图形认知、分解图形、重复认知及重复指认与 P3 波峰潜伏期呈显著负相关, P3 波幅与图形认知呈显著负相关。上述结果提示各组脑损害患者均存在不同程度的认知功能障碍。P3 波峰潜伏期是较为敏感的指标^[20]。

为了评价简短精神状态检查与事件相关电位 P300 在痴呆诊断中的价值和相关性, 有人^[21]对 35 例大脑半球损害的病人同时或短期内进行 MMSE 和 P300 测查。结果发现 MMSE 与 P300 的潜伏期和波幅的一致率分别为 63% 和 69%, 经检验两种方法的结果是相符合的。文化程度影响 MMSE 成绩, 年龄影响 P300 潜伏期, 但两者对 P300 波幅无明显影响。另外 MMSE 成绩与 P300 波幅呈正相关, 而与潜伏期无明显相关。说明 MMSE 和 P300 在判断认知障碍中有较高的符合率, 但分析结果时要考虑文化和年龄的影响。P300 波幅与 MMSE 得分之间的相关性比潜伏期与 MMSE 成绩之间更明显, 提示 P300 波幅可能是一个较恒定和重要的参量。

多发性脑梗死患者 P300 潜伏期延长, 波幅降低^[22]。IQ、MQ 与 P3 波峰潜伏期呈显著负相关($P < 0.05$)^[23]。为了研究脑梗死患者的智能状况及听觉 P300 指标的变化及其相互关系, 有人采用听觉刺激检测 P300, 用韦氏成人智力量表测定智商。结果发现多发性脑梗死患者 P300 潜伏期异常率为 40.8%, 总智商异常率(< 90 分)为 46.9%, 两者符合率达 75.0%。P300 潜伏期与操作智商显著相关($r = -0.332, P < 0.01$)。P300 潜伏期对总智商正确确定的敏感性为 66.7%, 特异性为 82.5%。因此, P300 尤其是 P300 潜伏期是评价脑梗死患者智能障碍的一个较敏感指标^[23]。

在用复脑灵治疗血管性痴呆患者时, 采用 P300 的变化作为疗效观察指标, 发现治疗后 P300 潜伏期、波幅均不同程度改善, 提示 P300 可作为判断血管性痴呆治疗效果的观察指标^[24]。

目前对痴呆的诊断标准尚不统一, 且无公认的早期诊断方法。对痴呆诊断的传统方法是利用各种量表进行心理学测试, 但是当前所用量表的测试可受到心理、躯体等多种因素的影响, 故只能作为痴呆诊断的重要参考, 不能取代临床各种资料的综合诊断。而 P300 是判断痴呆患者大脑认知功能障碍及其严重程度的客观指标, 对早期轻度痴呆诊断也有重要意义, 还可以作为评价治疗痴呆药物疗效的临床客观指标之一^[25]。P300 的潜伏期延长比简易智力检测能更敏锐地反映临床变化。并且认为 P300 在痴呆性疾病的临床观察中, 对预测将来有可能发生痴呆病人的诊断, 极有临床意义^[26]。研究显示, MMSE 分值低则 P300 潜伏期延长明显, 两者呈负相关趋势。P300 潜伏期延长与年龄呈线性增加, 约为 1.5~2.1 ms/岁, 平均为 1.75 ms/岁, 波幅也有降低趋势。研究发现, 老年组、高龄老年痴呆组与对照组比较潜伏期延长, 对照组的年龄增加值在 1.5 s 以上分布。提示 P300 测定值达到正常参考值加年龄附加值再加上 1.5 s 以上时, 即可诊断为痴呆^[27]。

为了探讨血管性痴呆早期事件相关电位的变化特点, 有人^[28]将研究对象分为 3 组: 脑梗死组、VD 组和健康组, 采用

龚跃先修订的《韦氏成人智力量表(WAIS-RC)》测定智商值。其中脑梗死组 IQ 均在 90~110 正常范围内, VD 组智商值均 < 90。脑梗死组不同侧梗死患者与健康组比较, 左半球 P3 潜伏期为 478 ± 30 ms, 与健康组比较有较显著差异 ($P < 0.01$); 而右半球梗死与健康组比较 P3 潜伏期无显著差异 ($P > 0.05$)。VD 组两侧梗死患者与健康组比较均有显著差异。该研究观察到, VD 组 P3 潜伏期明显延长, 与有关文献报道一致。此外, VD 组 ERP 各成份波幅下降伴波形不整, 与健康组相比虽无统计学意义, 却普遍存在于痴呆患者。其机理可能是脑梗死发生后, 脑组织持续缺血使脑功能减退从而出现 P3 潜伏期延长。此时大脑对信息的加工处理过程延长, 且有效资源动员的程度减弱, 即可出现波幅下降及波形不整、认识功能障碍。ERP 的这些改变反映 VD 患者思维缓慢、认知能力下降的程度, 可作为 VD 早期诊断指标之一。

Alzheimer 病与 VD 比较, AD 患者 P3 潜伏期显著延长, P3 波幅显著降低。其机理目前研究认为 P300 属多结构起源, 与海马、杏仁核、边缘叶、丘脑下部、基底核等多种结构均有关系, P300 可能是这些脑区的抑制性突触后电位及其电扩张或某些脑区兴奋性突触后电位下降的反映, 脑内非常复杂的神经递质调节系统, 如胆碱能系统、氨基酸类递质系统、多巴胺递质系统等, 直接形成或间接调控上述电活动^[29]。因此各类型痴呆均可以导致 P3 潜伏期的变化。AD 患者病理表现为弥漫性大脑皮层及海马、杏仁核结构的萎缩, 以胆碱能系统的受累最为严重, 其临床智能的减退也是全面的, AD 患者的严重程度与上述结构的病变程度相一致; 而 VD 患者病变呈斑片状, 除皮层可受累外, 多伴有皮层下结构受累, 无特定的神经递质系统的受损, 其智能的损害也是斑片的, 部分认知功能可保存完好, 而其临床严重程度与病变部位、病灶大小、病灶数量、是否伴有脑萎缩等多种因素有关。因此二者在信息编码、加工、识别、提取等方面的受损程度及方式不同, 从而导致二者 ERP 结果的不同^[30]。

有人对 PD 与 P300 的关系进行了研究, 发现 PD 组 P3 波潜伏期较同龄对照组显著延长, 与 Aotsuka^[31]、Bodis-Wollner^[32] 等作者报告的结果相一致, 表明 ERP 为 PD 患者的认知功能提供了一种可靠而客观的电生理检测指标, 能准确反映出 PD 患者认知功能的障碍。PD 组 P3 波波幅比对照组降低, 但两组比较无显著性差异 ($P > 0.05$)^[33]。

4 P300 与经颅多普勒的关系

在脑梗死急性期, 经颅多普勒可显示动脉闭塞、血管狭窄、流速减慢等异常改变。在对照组中, 经颅多普勒多以频谱形态的改变为特征, 脑电图多见 α 波背景节律慢化。这反映出多发性脑梗死的发生基础多与老年人长期动脉硬化导致大脑皮层功能低下有关^[34]。多发性脑梗死, 特别是 3 支以上血管供血障碍时, 经颅多普勒均表现为血流速度缓慢, 供血不足, 分析认为当动脉硬化、管壁增厚、失去弹性时, 血流量减少, 远端小动脉血流速度缓慢, 局部脑组织缺血、坏死, 易形成梗死灶。单发腔隙性脑梗死由于侧支循环的建立, 不影响脑血流速度的变化^[35]。

5 结语

P300 作为一种特殊的诱发电位是事件相关电位的内源性成分, 它是判断大脑高级功能的一个客观指标。脑梗死患者其 P300 潜伏期与 MMSE 及平均血流量均呈显著负相关。提示 P300 潜伏期与局部脑血流监测结合起来可能比仅研究局部脑血流能更灵敏地检测智能下降。不同形式的痴呆其 P300 的潜伏期均显著延长。AD 与 VD 比较, AD 患者 P300 潜伏期显著延长, P300 波幅显著降低。提示应用 P300 为临床鉴别这两种类型痴呆提供了客观依据。

P300 与脑电图的关系目前国内外尚未见到报道, 多发性脑梗死后 P300 与经颅多普勒及 IQ 之间的关系研究亦不多见。积极深入研究该课题可为多发性脑梗死后康复过程中个体化医疗服务提供临床指导, 从而制定出更为合理的、更符合个体的、客观的康复计划; 同时对脑梗死后患者发展成痴呆与否有预示意义, 对让更多的脑梗死患者生活自理、回归社会具有重要的意义。

[参考文献]

- [1] Sutton S, Braren M, Zubin J, John ER. Evoked-potential correlates of stimulus uncertainty. *Science*, 1965, **150** (700): 1 187-188
- [2] Wu X, Wang WW. Latency of P3 in semantic categorization of Chinese characters: preliminary report. *Clin Electroencephalogr*, 1993, **24** (1): 31-36
- [3] Sutton S, Tueting P, Zubin J, John ER. Information delivery and the sensory evoked potential. *Science*, 1967, **155** (768): 1 436-439
- [4] Verleger R, Heide W, Butt C, Kompf D. Reduction of P3b in patients with temporoparietal lesions. *Brain Res Cogn Brain Res*, 1994, **2** (2): 103-116
- [5] 张明岛, 陈兴时. 精神疾病神经电生理学. 见: 沈渔钝. 精神病学. 长春: 长春出版社, 2000; 79-88
- [6] 陈兴时, 楼蓓樱, 王继军, 华健, 张明岛, 梁建华. 抑郁症患者事件相关电位 P300 亚成分的研究. *中华精神科杂志*, 2002, **35** (4): 256
- [7] 张敬斌, 潘丽军, 宋东林. 正常人事件相关电位的检测与分析. *临床脑电学杂志*, 1993, **1** (1): 13
- [8] Farwell LA, Donchin E. Talking off the top of your head: toward a mental prosthesis utilizing event-related brain potentials. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 1988, **70** (6): 510-523
- [9] 陈兴时. Alzheimer 病脑电学研究现状. *国外医学·精神病学分册*, 1995, **22**: 154-160
- [10] 张明岛, 陈兴时. 脑诱发电位学. 第 2 版. 上海: 上海科技教育出版社, 1997; 225-237
- [11] 孙红斌, 王学峰. 神经系统疾病的理论与实践. 成都: 四川科学技术出版社, 1997; 62
- [12] Trinka E, Unterrainer J, Staffen W, Loscher NW, Ladurner G. Delayed visual P3 in unilateral thalamic stroke. *Eur J Neurol*, 2000, **7** (5): 517-522
- [13] Alonso-Prieto E, Alvarez-Gonzalez MA, Reyes-Verazain A, Fernandez-Concepcion O, Barros-Garcia E, Pandor-Cabrera A. Use of event related potentials for the diagnosis and follow up of sub clinical disorders of sustained attention in ischemic cerebrovascular disease. *Rev Neurol*, 2002, **34** (11): 1 017-020
- [14] Alonso-Prieto E, Alvarez-Gonzalez MA, Fernandez-Concepcion O, Jimenez-Conde A, Machado C. Usefulness of P300 as a tool for diagnosing alterations in sustained attention in ischemic cerebrovascular disease. *Rev Neurol*, 2002, **34** (12): 1 105-109
- [15] Mochizuki Y, Oishi M, Takasu T. Correlations between P300 components and regional cerebral blood flows. *J Clin Neurosci*, 2001, **8** (5): 407-410
- [16] Tachibana H, Toda K, Yokota N, Sugita M, Konishi K. Cerebral blood flow and event-related potential in patients with multiple cerebral infarcts. *Int J Neurosci*, 1991, **60** (1-2): 113-118
- [17] Yamashita K, Kobayashi S, Koide H, Okada K, Tsunematsu T. P300 event-related potentials correlated with cerebral blood flow in nondemented patients with lacunar infarction. *Clin Exp Neurol*, 1992, **29**: 99-106

- [18] Ito J. Somatosensory event-related potentials (ERPs) in patients with different types of dementia. *J Neurol Sci*, 1994, **121** (2): 139-146
- [19] 崔华勤, 高汉义, 刘百波, 孙鲁妍, 阎乐法. 事件相关电位 P300 对老年性痴呆的诊断价值. *潍坊医学院学报*, 2000, **22** (1): 17-18
- [20] 任惠, 许虹, 弓少霞, 颜琳, 刘磊, 匡秀. 脑损害患者的高级功能障碍与 P300 对比研究. *昆明医学院学报*, 2000, **21** (1): 73-75
- [21] 何金彩, 邵蓓, 周赛君, 倪佩琪. 简短精神状态检查与事件相关电位在痴呆诊断中的应用. *温州医学院学报*, 2000, **30** (3): 200-201
- [22] 张蓓. 多发性脑梗死性痴呆相关因素和 P300 研究. *四川医学*, 2001, **22** (2): 130-131
- [23] 任惠, 朱成宝, 刘彬. 多发性脑梗死患者高级神经功能障碍与 P300 对比研究. *现代康复*, 2001, **5** (7): 27-30
- [24] 陆晖, 胡湘. “复脑灵”对血管性痴呆患者事件相关电位影响的初步研究. *中华老年心脑血管病杂志*, 2001, **3** (4): 235
- [25] 大泽美贵雄, 丸山藤一. P300 の痴呆診断における有用性. *医学のあゆみ*, 1992, **99**: 158
- [26] 笮原正夫, 十束支朗. 脑血管性痴呆の知能・・ヌ・性格・・ヌ. *综合临床*, 1995, **5**: 875-882
- [27] 张宪忠, 张秀华, 王桂兰, 曾维民, 王国华, 杜玉芬, 等. 事件相关电位 P300 在血管性痴呆早期诊断中的价值. *中华医学杂志*, 2000, **80** (6): 439-440
- [28] 庞晋萍, 孙安乐. 事件相关电位对血管性痴呆早期诊断的意义. *临床神经病学杂志*, 1999, **12** (4): 244
- [29] 虞乐华, 吴宗耀. 事件相关电位 P300 发生机制及其影响的神经化学机制研究. *科学·中文版*, 1998, **31** (2): 1-4
- [30] 王晓红, 解恒革, 刘凤荣, 王鲁宁. Alzheimer 病和血管性痴呆事件相关电位的对照研究. *现代康复*, 2001, **5** (2上): 47-48
- [31] Aotsuka A, Weate SJ, Drake ME Jr, Paulson GW. Event-related potentials in Parkinson's disease. *Electromyogr Clin Neurophysiol*, 1996, **36** (4): 215-220
- [32] Bodis-Wollner I, Borod JC, Cicero B, Haywood CS, Raskin S, Mylin L, et al. Modality dependent changes in event-related potentials correlate with specific cognitive functions in nondemented patients with Parkinson's disease. *J Neural Transm Park Dis Dement Sect*, 1995, **9** (2-3): 197-209
- [33] 邓远飞, 陈伦斌, 刘新通, 周晓红, 郑芷萍, 詹国华. 事件相关电位对帕金森痴呆的早期诊断意义. *临床脑电学杂志*, 1998, **7** (3): 149-151
- [34] 胡兵, 金泳清. 老年及老年前期脑梗死患者的 TCD 与 EEG 分析. *江苏医药*, 2000, **26** (5): 406
- [35] 史如渊, 康卫华. 经颅多普勒超声对腔隙性脑梗死的血流动力学分析. *山西医药杂志*, 2000, **29** (5): 398

(此文编辑 曾学清)