

• 综 述 •

事件相关电位 P300对老年人认知功能的评定作用

罗跃嘉 魏景汉

进入老年, 大脑功能衰退的速度加快, 根据国内痴呆的最新流行病学调查, 60岁以上老年人痴呆的发病率为4.21%, 其中 Alzheimer 型老年痴呆占3.15%, 血管性痴呆占0.85%^[1]。但对痴呆的诊断, 尚缺乏灵敏、特异的实验室指标。事件相关电位 (event-related potential, ERP) 的出现及其临床应用, 为此打开了一个突破口。现就近年来国内外有关 P300对老年认知功能的评定、对痴呆的诊断等临床研究与应用进行综述, 以供临床医生参考。

一、P300的概念与健康老年人的 P300特点

ERP 是与实际刺激或预期刺激有固定时间关系的脑电位变化形成的一系列脑电波。与脑高级功能有关的长潜伏期 ERP 主要有 P300、N400、伴随性负变化 (CNV) 和失匹配负波 (MMN)。其中 P300是一种重要的 ERP 成分, 它是在被试者或检查对象辨认“靶刺激”时在其头皮记录到的潜伏期约为300ms 的最大晚期正性波, 因其为晚成分中的第3个正波, 故也称 P3。P300的指标主要是潜伏期 (ms) 和波幅 (μV)。根据罗跃嘉和吴宗耀^[2]的正常人全年龄段 (6~87岁) 听觉 P300 报道, 正常人的 P300平均潜伏期为 312.1 ± 25.5 ms, 平均波幅为 $13.8 \pm 5.5 \mu V$ 。

P300由若干个成分组成, 主要有 P3a、P3b 等, 又可合称之为“晚正复合波” (late positive complex, LPC)^[3]。P300有时表现为双峰波形, 大样本正常人的 P300研究指出, 双峰 P300在正常人中约占20%~30%^[2,4]。P300的头皮分布广泛, 中线部位 (Fz、Cz、Pz、Oz) 波幅一般较高。P300波幅在顶部 (Pz) 最大, 中央部 (Cz) 次之; 也有人报道在 Cz 处最大^[4]。P300的头皮分布相对集中于顶部中央, 不在各自的感觉投射区, 表明 P300并不是单纯的感觉诱发电位, 而是来源于顶叶深部边缘系统的海马结构的认知电位。

P300的一个显著特点是它随生理年龄的差异而

不同。大多数关于 P300与年龄相关性的研究报告认为, 在15~20岁左右 P300潜伏期最短, 波幅最大。以此为界, 在儿童随增龄, P300潜伏期逐渐缩短而波幅逐渐增高; 在成年人则随增龄, P300潜伏期逐渐延长而波幅逐渐减低。例如, 在46~、56~、66~87岁的3个年龄组中, P300潜伏期分别为 320.5 ± 19.2 、 325.3 ± 21.6 、 347.6 ± 23.8 ms; 波幅分别为 13.1 ± 4.9 、 11.8 ± 4.6 、 $9.7 \pm 3.7 \mu V$ ^[5]。在大样本研究中, 分别对潜伏期、波幅与年龄进行回归分析, 可得到相应的回归方程, 并由此推算出某一年龄的潜伏期。如罗跃嘉和吴宗耀^[2]报道 21~87岁正常人的 P300潜伏期与年龄的回归方程为: $P300\text{潜伏期 (ms)} = 273.5 + 0.97 \times \text{年龄 (岁)}$, 由此可推算出一个65岁正常人的 P300潜伏期约为338ms (增长率0.97可近似作为1)。这与国外报道成年人的潜伏期延长速率为每年1.0~1.4ms 的结果大致相当^[4,5]。

有关青年人与老年人 P300对比研究的结果表明, 老年人的 P300潜伏期比青年人延长, 波幅降低; 老年人的 P300潜伏期延长随年龄增长而速率加快, Brown 等^[6]指出青年到中年人的 P300潜伏期延长速率为每年0.53ms, 55岁以后则增加为每年3.14ms。P300的这种随龄变化反映了大脑功能的衰老过程。此外, 老年人 P300的波形多为双峰, 罗跃嘉和吴宗耀^[2]报道在正常人中, 16~50岁者双峰占9%, 51岁以上者占30%。有人报道老年人的 P300分布逐渐由 Pz 优势前移至 Fz。总之, 老年人的 P300特点为: 潜伏期延长速率加快、波形多为双峰和头皮分布逐渐前移。

二、P300对高级脑功能的评定

1. 与认知功能相关的影响因素: (1) 任务: P300的一个最重要特征就是只有在被试者识别靶刺激并作出反应的主动状态下才能产生, 在阅读等被动状态下, P300消失或很小^[2,4]。只要被试者注意, 即使靶刺激缺失, 也可诱发出一个足够显著的 P300波峰^[4], 表明 P300的产生取决于被试者的主动注意过程而非物理

表1 P 300的痴呆研究资料

研究者	痴呆分类	例数	平均年龄 (岁)	MMS (分)	灵敏度 (%)	特异度 (%)
Polich 等 ^[4]	Alzheimer、血管性、酒精性痴呆	39	70.6	3.9	31	-
Brown 等 ^[5]	Alzheimer、血管性、Parkinson 病	18	74.0	14.7	72	100
Gordon 等 ^[1]	原发性、器质性、血管性痴呆	20	77.0	≤ 25.0	63	84
罗跃嘉等 ^[2]	老年性、血管性、器质性痴呆	50	62.3	17.6	90	88

注：MMS 是简易精神状态量表 (Mini-Mental State) 的简称；Reisberg 评分

刺激本身。(2) 难度：采用多种方法改变对靶刺激的识别难度，若难度增加，p300潜伏期显著延长且稳定，波幅下降。提示 P300潜伏期代表了对刺激物评价所需要的时间，而波幅反映了心理负荷的量。(3) 刺激概率：靶刺激呈现的概率越小，P300波幅越大，而与音调高低无关，靶刺激≤ 30% 便可诱发足够大的 p300。

2. 对注意的评定：在注意分配中 p300具有重要意义，它代表着注意资源的分配强度。在双任务中，可根据被试者 P300的波幅值判断其注意力分配是否正常。罗跃嘉和瞿伟^[6]测定60例正常青少年的听觉 P300，并与数字广度、倒背、数字符号和连线等认知测验进行相关分析。连线 B 测验反映大脑对数字与字母顺序的交替和注意转移，倒背则反映了注意的稳定性及精神控制能力。结果表明，P300潜伏期与这些注意特征相关。Knight^[7]发现前额叶损害的患者对经典 oddball 实验模式中靶刺激诱发的 p300无变化，但在该刺激序列中加入狗叫声，患者的任务仍为对靶刺激反应，结果未预料的新奇刺激（狗叫声）产生的 P300波幅减低，表明在更严格的条件下，P300对注意损害的评定具有更高的灵敏性。

3. 对记忆的评定：Polich^[8]用韦氏智力测验中的数字广度分测验测量被试者的短时记忆，并与 P300进行相关研究。结果发现记忆评分愈高，P300潜伏期愈短，儿童的这种变化更明显。Paller 等^[9]在登记、回忆、再认等分段记忆实验中，观察到能回忆起的单词比不能回忆起时产生更大的 P300，语言比非语言、肯定之决定比否定之决定所产生的 P300较大。Johnson 等^[9]在有意学习实验中发现随后能再认的单词诱发的 P300潜伏期显著性延长，波幅稍增大。研究认为 P300与再认等记忆后续过程有关，因而与长时记忆也有关。在短时记忆损害的患者中，短音诱发的 p300与对照组差异无显著性，但语音、语义诱发的 P300其波幅显著性下降，潜伏期也比对照组延长42ms。

三、P300对老年人认知功能障碍的诊断与评定
对老年性痴呆患者与正常对照者的组间比较表明，痴呆患者的 P300潜伏期显著延长，波幅显著降低。

在 P300对认知功能损害（主要为痴呆症）的个体诊断研究中，一般以检查对象的潜伏期超过年龄匹配的正常对照者的2倍回归标准误为认知功能损害的异常指标，表1中列出一些具有代表性的资料。在临床上，通常用灵敏度和特异度评价某种检查手段的有效性。灵敏度为痴呆患者 p300的异常百分率，在筛选痴呆时主要使用灵敏度；特异度为非痴呆患者 P300的正常百分率，在确诊痴呆时主要使用特异度。P300的灵敏度变异范围较大(31% ~ 90%)，而特异度一致性高(> 84%)。Prefferbaum 等^[10]认为上述的灵敏度变异大可能是由于一些技术问题，如眼电伪迹、信噪比以及测量技术的标准不统一所致。

四、P300的早期诊断与鉴别诊断意义

Polich 等^[13]测定 16 例早期 Alzheimer 型痴呆患者，以 P300潜伏期均值±1 个标准差计算，75% 的 P300 波幅低于正常对照者，87.5% 的潜伏期长于正常对照者。Rosenberg 等^[14]在对早期 Huntington 痴呆的研究中，采用听觉与视觉 P300、EEG、CT、神经心理学评定等多种手段，仍以患者的潜伏期超过年龄匹配的正常对照者的2个标准误为认知功能损害的异常指标，结果在13例痴呆中，听觉 p300异常者9例，为70%；视觉 P300异常者10例，占77%。7例视、听觉两项 P300都异常，其中1项异常者为12例，达到了92.3%。而 EEG 异常者为3例，神经心理学检查（韦氏成人智力量表）轻度异常者4例，中度异常者5例。这些结果表明 P300对痴呆的早期诊断比其它经典方法更为准确，对各型老年性痴呆的早期防治有重要意义。

Goodin 和 Aminoff^[15]探讨了 P300对痴呆亚型之间的鉴别意义。根据大脑受累的部位可将痴呆分为皮质性痴呆和皮质下痴呆。顾名思义，皮质性痴呆的病变主要在新皮质，包括 Alzheimer 型痴呆、老年性痴呆和血管性痴呆，临床症状以失语、失用、失认为特征；皮质下痴呆的损害则位于皮质下结构，主要有 Parkinson 病和 Huntington 病。其听觉 ERP 各成分的潜伏期均值见表2。这些数据表明皮质性与皮质下痴呆均有 N2、P3潜伏期的显著延长，而 N1、P2的潜伏期延长仅见于

皮质下痴呆。因而可根据此点鉴别皮质性痴呆和皮质下痴呆，其ERP诊断与临床诊断符合率在上述3种患者中分别为67%、54%和62%。

表2 各型痴呆之间的事件相关
电位潜伏期差别^[5] (ms)

痴呆分型	MM S (分)	事件相关电位成分			
		N1	P2	N2	P3
正常对照	> 27	90	173	232	321
Alzheimer 病	15. 6 ± 7. 3*	90	173	268**	368**
Huntington 病	22. 4 ± 7. 0*	100*	203**	284**	382**
Parkinson 病	21. 9 ± 6. 2*	104*	184	289**	395**

注：患者平均年龄67 ± 9岁；与正常对照组比较，* P < 0. 001, ** P < 0. 0001

也可以利用P300鉴别器质性痴呆与功能性痴呆，后者如情感性精神病（抑郁症、躁狂症）引起的痴呆。器质性痴呆表现为P300潜伏期延长、波幅降低；功能性痴呆多为N100波幅降低而不影响P300^[6]。由于器质性痴呆常常是不可逆的，而功能性痴呆通常是可逆的，因此它们之间的鉴别对老年痴呆防治具有重要意义。

事件相关电位P300对于老年人的大脑认知功能，提供了一种客观、灵敏、特异性较强的电生理学指标，对于痴呆患者认知功能损害的早期诊断、鉴别诊断、疗效观察具有重要的实用价值。此外，规范测定技术标准，如校正或排除眼电等来自被试者自身的伪迹干扰，提高信噪比，采用自动标准化测量等技术手段的提高也是很重要的^[10]。ERP测定可望成为大脑认知功能评定和痴呆诊断的一项常规检查手段，并将推动痴呆诊治研究的进一步深入。

参 考 文 献

1 高之旭, 刘福根, 方雍生, 等. 城市、城镇、农村老年期痴呆发病率的研究. 中华神经精神科杂志, 1993, 26 (4) :209-212.
2 罗跃嘉, 吴宗耀. 175例正常人的听觉事件相关电位P300成分研究. 中国神经精神疾病杂志, 1990, 16 (5) :272-275.

3 Squires NK, Squires KC. Two varieties of long-latency positive wave evoked by unpredictable auditory stimuli in man. Electroenceph clin Neurophysiol, 1987, 67 :44-52.
4 Polich J. P300 in clinical application: meaning, method, and mesurement. Am J EEG Technol, 1991, 31 :201-231.
5 Brown WS, Marsh JT, LaRue A. Exponential electrophysiological aging: P300 letency. Electroenceph clin Neurophysiol. 1983, 55 :277-285.
6 罗跃嘉, 瞿伟. 听觉P300与某些认知环节关系的初探. 心理学动态, 1993, 1 (3) :44-47.
7 Knight RT. Decreased response to novel stimuli after pre-frontal lesions in man. Electroenceph Clin Neurophysiol. 1984, 59 :9-20.
8 Paller KA, Kutas M, Mayes AR. Neural correlate of encoding in incidental learning paradigm. Electroenceph Clin Neurophysiol. 1987, 67 :360-371.
9 Johnson R, Pfefferbaum A, Kopell BS. P300 and long-term memory: latency predicts recognition performance. Psychophysiol, 1985, 22 :497-507.
10 Pfefferbaum A, Ford JM, Kraemer HC. Clinical utility of long latency 'cognitive' event-related potentials (P3): the cons. Electroenceph Clin Neurophysiol, 1990, 76 :6-12.
11 Gordon E, Kraiuhin C, Harris A, et al. The differential diagnosis of dementing illness. Biol Psychiat, 1986, 21 :1123-1132.
12 罗跃嘉, 吴宗耀. 听觉P300对认知损害的评定作用与康复过程中的动态观察. 中国康复, 1991, 6 (2) :58-62.
13 Polich J, Ladish C, Bloom FE. P300 assessment of early Alzheimer's disease. Electroenceph Clin Neurophysiol, 1990, 77 :179-189.
14 Rosenberg C, Nudleman K, Starr A. Cognitive evoked potentials (P300) in early Huntington's disease. Arch Neurol, 1985, 42 :984-987.
15 Goodin DS, Aminoff MJ. Electrophysiological differences between subtypes of dementia. Brain, 1986, 109 :1103-1113.

(收稿: 1995-11-27 修回: 1996-09-18)

更 正

本刊1997年第16卷第4期第242页图3中图标TGF-β和GAPDH应互换位置，特此更正。

本刊编辑部