

• 综述 •

事件相关电位 P300 对于脑功能康复的评定作用

中国科学院心理研究所 罗跃嘉*

1 事件相关电位 P300 的基本概念

Vaughan 于 1969 年首先提出事件相关电位(event-related potential, ERP)的概念。它是一个与实际刺激或预期刺激有固定时间关系的脑反应变化所形成的一系列脑电波。与脑高级功能有关的长潜伏期电位主要有 P300、N400、失匹配负波(MMN)。其中 P300 是一种主要的 ERP 成分。当被试者辨认“靶刺激”时在其头皮记录着潜伏期约为 300 毫秒的最大晚期正性波。P₊是英文“正波”(positivity)的简写;300,则是指潜伏期大约为 300 毫秒。

P300 的测量指标主要为潜伏期和波幅。作者与吴宗耀曾报告正常人 P300 的平均潜伏期为 $312.1 \pm 25.49\text{ms}$,平均波幅为 $13.8 \pm 5.47\mu\text{V}$ ^[1]。P300 的波形主要有单峰和双峰,大样本正常人的 P300 研究指出,双峰 P300 在正常人中约占 20%左右,并多见于小儿、老人与病人。在 175 例 6~87 岁的正常人中,16~50 岁者双峰占 9%,51 岁以上者占 30%^[1]。P300 的头皮分布广泛,中线波幅稍高。P300 波幅在顶部(Pz)最大,中央部(Cz)次之^[2]。P300 有多处起源,包括顶下联络区、额叶前部、丘脑内侧、中脑网状结构和海马、海马回和杏仁核等皮质、皮质下及边缘系统结构。

2 P300 的测定技术

P300 检查的适应征主要为各种病因引起的痴呆和脑器质性病变,也包括精神疾病以及失认症、失用症和小儿多动症等

认知功能障碍。经典刺激模式称为 Oddball 模式:在听觉,标准刺激为 1000Hz 短纯音,占 80%;靶刺激为 2000Hz 短纯音,占 20%,并随机插入标准刺激的序列之中。这是最简单、临床应用最广泛的短音(tone)刺激,还可用语音(phonemic)、语义(semantic)刺激给声。视觉刺激可采用单色光、符号、字母、单词等,仍按大小概率显示于视屏。体感刺激则常用不同强度、部位的电刺激。记录过程中,记录电极常置于头皮中线中央部(Cz)、额部(Fz)、顶部(Pz)、枕部(Oz),参考电极则置于耳垂或乳突,前额(Fpz)接地。刺激强度适中,听觉刺激常为 60~80dB. SPL,刺激间隔(ISI)为 1~2 秒。滤波带通(bandpass)的高通为 0.1~2Hz,低通为 50~200Hz^[2]。潜伏期测量点在单峰为波峰顶点。双峰则有几种不同的测量方法,一是以最大峰顶点、二是以升降支延长线交点、三是以起止中点为潜伏期测量点^[1]。波幅测量测基线—峰值或峰—峰值,前者常设定 100ms 刺激前基线。

3 P300 的影响因素

3.1 物理因素 主要有:

1) 刺激通道 一致认为视觉 P300 潜伏期长于听觉与体感 P300,波幅的大小依次为视—听—体感 P300^[2]。

2) 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 $\leq 30\%$ 便可诱发足够大的 P300。

3) 刺激间隔(ISI) ISI 越长,P300 波

* 邮政编码:100012 北京

收稿日期:1995-11-07

幅越大,则潜伏期无变化。将概率与 ISI 进行对比研究,结果表明在 2~3 秒的 ISI 之内,概率的影响明显;而在 4~10 秒的长 ISI 内则无此影响,因此认为通过 ISI 来控制有用的信息源的量可影响 P300 波幅^[2]。

4) 刺激强度 一般认为刺激强度主要影响 P300 波幅,强度增加则波幅增大。

3.2 生理因素 主要有以下几点:

1) 年龄 P300 与年龄的相关研究报告很多,大多认为在 15~20 岁左右潜伏期最短,波幅最大。所以,儿童随年龄减小,成人随年龄增加,P300 潜伏期逐渐延长,波幅逐渐减小。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。作者与吴宗耀报告 21~87 岁正常人的 P300 潜伏期与年龄的回归方程为:潜伏期(ms)=273.5+0.97×年龄^[1]。由此可推算出一个 50 岁正常人的 P300 潜伏期约为 323ms。这与国外类似报告成人的潜伏期延长速率为 1.0~1.4ms/年的结果大致相当^[2]。也有人认为中年以后的延长速率加快。P300 的年龄变化反映了大脑功能的发育成熟与衰老过程,P300 的年龄相关研究也为临床提供了正常对照。

2) 性别 仅 Mullis 报告女性的视觉 P300 潜伏期短于男性。

3) 颅骨厚度 Pfefferbaum 将 P300 与 CT 测定的颅骨厚度进行相关分析,P300 波幅与颅骨厚度呈负相关。因此认为男女之间的 P300 差异是由于两性之间的大脑体积、颅骨厚度等生理学差异的缘故,并非有认知功能的差别。

4) 其它 Polich 报告体温与 P300 潜伏期呈负相关,而心跳次数则呈负相关,但不如体温的影响明显。进食后 P300 波幅增大(约 3~5 μ v),潜伏期略为缩短^[2]。

3.3 心理效应

1) 任务 P300 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。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,表明 P300 的产生取决于被试者的主动注意过程而非物理刺激本身^[2]。

2) 难度 采用多种方法改变对靶刺激的识别难度,结果难度增加,P300 潜伏期延长,波幅下降。潜伏期延长显著且稳定。提示 P300 潜伏期代表了反应速度,而波幅反映了心理负荷的量。

4 P300 对高级脑功能的评定

4.1 对注意的评定 Hillyard 认为在注意过程中,N100、P300 具有重要意义,反映了注意的早、晚期选择模型。N100 代表刺激定势(stimulus set),即对刺激的早期选择;P300 代表反应定势(response set),即感知信息加工的后续阶段^[3]。也有人认为 P300 潜伏期改变是反映了注意分配的结果。作者测定 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^[4],结果表明,P300 潜伏期与连线 B、倒背测验有显著性相关。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,倒背反映了注意的稳定性及精神控制能力。因此,P300 与这些注意特征相关。Knight 发现前额叶损害的病人对经典 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,病人的任务仍是对靶刺激反应,结果未预料的新奇刺激(狗叫声)产生的 P300 波幅降低。这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^[5]。

4.2 对记忆的评定 在 P300 与短时记忆的相关研究中,发现记忆的数字个数愈多,P300 潜伏期愈短。儿童的这种变化更明显^[2]。Paller 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 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。在短时记忆损害的病人中, 短音诱发的 P300 与对照组无差别, 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。

4.3 对大脑功能成熟性的早期评定

Shucard 对婴儿进行听觉 ERP 测试, 发现 1、3、6 月龄婴儿的 P300 潜伏期平均为 405.4ms, 比成人明显地长 (326.6ms); 波幅逐渐增高, 分别为 5.08、12.73、20.53 μv ^[6]。P300 是一种内源性成分。根据目前关于 P300 的理论, P300 潜伏期与认知加工过程中评估与分类的完成有关, 其波幅则与工作记忆中表征的背景更新有关。婴儿的大脑认知功能发育尚不完善, 完成认知所需的时间应该较长, 相应地, 其 P300 潜伏期较长。随着婴儿大脑的发育, 不断构筑起新的功能回路, 使大脑功能逐

渐完善, 认知加工过程逐渐复杂, 可资更新的背景表征渐渐增加, 导致 P300 波幅渐增。因此上述事实可以理解为 P300 反映了婴儿的大脑高级功能的发育过程。

5 对认知功能障碍的诊断与评定

5.1 对痴呆的诊断 痴呆病人与正常对照者的组间比较表明, 痴呆病人的 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 (SE) 为认知功能损害的异常指标。表 1 的资料具有代表性^[2,7,8]。通常用灵敏度和特异度评价某种检查手段的有效性。灵敏度为痴呆病人的 P300 异常百分率, 在筛选痴呆时主要使用灵敏度; 特异度为非痴呆病人的 P300 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%)。Pfefferbaum 认为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^[7]。

表 1 P300 的痴呆研究报告

研究者	痴呆分类	例数	年龄	MMS	灵敏度%	特异度%
Goodin(1978)	Alzheimer 氏痴呆、器质性痴呆、血管性痴呆	27	55.3	20.7	70	
Squires(1980)	Alzheimer 氏痴呆、血管性痴呆	58	50.7	19.6	80	96
Brown(1983)	Alzheimer 氏痴呆、血管性痴呆、Parkinson 病	18	74.0	14.7	72	100
Pfefferbaum(1984)	Alzheimer 氏痴呆、酒精性痴呆、血管性痴呆	37	56.8	22.4	22~30	93
Polich(1986)	Alzheimer 氏痴呆、血管性痴呆、酒精性痴呆	39	70.6	3.9*	31	
Gordon(1986)	原发性痴呆、器质性痴呆、血管性痴呆	20	77.0	≤25.0	63	84
罗跃嘉(1990)	老年性痴呆、血管性痴呆、器质性痴呆	50	62.3	17.6	90	88
Finley(1985)	精神发育迟滞	30	10.6	HR**	85	91

*Reisberg 评分; **Halstead-Reitan 成套神经心理学测验

5.2 早期诊断与评定意义

Polich 测定 16 例早期 Alzheimer 氏痴呆, 以 $\pm 1\text{SD}$ 计算, 75% 病人的 P300 波幅低于正常对照者, 87.5% 的潜伏期长于正

常对照者^[2]。Weissenborn 在 66 例肝性脑病患者中将 P300 与视觉诱发电位 (VEP)、EEG 及认知测验进行比较。其中 47 例为 0 级 (无临床症状), 19 例为 1 级

(轻微临床症状)。在听觉 Oddball 实验模式下记录 P300, $\geq 1SD$ 为阳性。认知测验包括 MMS、数字广度、连线 A (顺次连接 1—2...—25) 和连线 B (顺次连接 1A—2B...—12L)。结果见表 2^[9], 在电生理学测定中, P300 的灵敏度最高; 在神经心理学检

查中, 连线 B 的灵敏度最高。二者结合, 阳性检出率在 0 级达到 40%, 1 级达到 100%。这些结果提示 P300 可作为一个灵敏、客观的电生理学指标与适当神经心理学测验相配合, 对认知功能的早期损害进行诊断与评定具有相当高的灵敏度。

表 2 电生理学与神经心理学测定的阳性率百分比

脑病分级	EEG	VEP	P300	MMS	数字广度	连线 A	连线 B	连线 B+P300
0	14	20	24	3	0	7	21	41
1	43	43	93	8	0	86	86	100

5.3 鉴别诊断意义

Goodin 和 Aminoff 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 氏痴呆、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; 皮质下痴呆损害则位于皮质下

结构, 主要有 Parkinson 氏病和 Huntington 氏病。其听觉 ERP 各成分的潜伏期见表 3。这些数据表明皮质性与皮质下痴呆病人均有 N2、P3 (即 P300) 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病人^[10]。因而可根据此点鉴别皮质性痴呆和皮质下痴呆, 这对于痴呆的康复治疗具有重要意义。

表 3 各型痴呆之间的 ERP 潜伏期 (ms) 差别

ERP 成分	正常对照	Alzheimer 氏病	Huntington 氏病	Parkinson 氏病
N1	90	90	100*	104*
P2	173	173	203**	184
N2	232	268**	284**	289**
P3	321	368**	382**	395**

* 与正常对照者比较有显著性差别, $P < 0.001$; ** $P < 0.0001$

5.4 在康复过程中的动态观察

关于 P300 的动态观察最早见于 Goodin 的个案报告, 作者与吴宗耀在 1~9 月内对 31 例痴呆病人追踪观察 P300 与 MMS, 结果表明在康复治疗过程中, 认知功能改善, MMS 分增高, P300 潜伏期缩短; 病情加重, 则 MMS 分降低, 潜伏期延长。认知功能与 P300 改变一致^[8]。因此, P300 测定对于大脑康复疗效评定具有独特的价值。

5.5 被动 P300 对昏迷病人的预测

被动 P300 则是指记录时被试者忽视所有刺激。有人认为被动状态只能诱发出 P3a, 其潜伏期在 200~500ms, 波幅最大在额中央部 (Cz、Fz); P3b 潜伏期范围 300~700ms, 主要分布于顶部 (Pz), 只有在主动状态下才能产生, 与记忆更新、注意分配等心理过程有关^[2]。被动 P300 的意义在于是否能用于评定不能完成辨认任务, 甚至没有意识的病人的认知功能。Reuter 最先在

昏迷病人记录 P300,发现 31 例病人中有 13 例完全没有晚期成分,11 例的晚期成分与基线没有明显差别,3 例记录到晚期成分但不能肯定是 P300,仅 4 例为潜伏期显著延长的 P300,有的高达 800ms。这 4 例病人虽不能唤醒,但对痛刺激有反应,昏迷程度较浅^[11]。Yingling 测定 8 例深昏迷病人,6 例没有 P300,其中 4 例一周后即死亡,另 2 例则维持植物状态。在记录到 P300(潜伏期分别为 430、325ms)的 2 例病人都恢复了意识,他认为 P300 测定表示认知功能加工的大脑完整性,因而可预测昏迷病人的预后。但 O'Mahony 认为即使在意识清楚的老人,也有多达 1/6 的 P300 缺失,因此被动 P300 不足以预测昏迷的

预后。最近,De Giorgio 测定 20 例非创伤性昏迷病人,其中 6 例诱发出 P300 的病人中,有 5 例恢复意识;而缺乏 P300 的 14 例病人中,也有 4 例恢复意识^[12],结果再次肯定了 P300 出现时提示昏迷病人有较好的预后,这对于康复计划的制订颇有意义。

在新型“生物—心理—社会”医学模式中,大脑认知功能康复已越来越引起重视。P300 对各种能引起痴呆的疾病提供了一种客观、灵敏、特异的电生理学指标,已越来越广泛地应用于临床,对于大脑认知功能损害的临床诊断、康复评定、疗效观察具有重要的实用价值。随着对其研究的不断深入,还将可能对这些进展较为缓慢的领域起到推动作用。

6 参考文献

- 1 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.
- 2 Polich J. P300 in clinical application: meaning, method, and measurement. Am J EEG Technol, 1991, 31:211~231.
- 3 Hillyard SA. Electrophysiology of human selective attention. Trends in Neurosciences, 1985, 8: 400~405.
- 4 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.
- 5 Knight RT, et al. Decreased response to novel stimuli after prefrontal lesions in man. Electroenceph clin Neurophysiol, 1984, 59:9~20.
- 6 Shucard DW, et al. Auditory ERPs in walking infants and adults. Electroenceph clin Neurophysiol, 1987, 68:303~310.
- 7 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.
- 8 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.
- 9 Wissenborn K, Schoiz M, Hinrichs H, et al. Neurophysiological assessment of early hepatic encephalopathy. Electroenceph clin Neurophysiol, 1990, 75:289~295.
- 10 Goodin DS, Aminoff MJ. Electrophysiological differences between subtypes of dementia. Brain, 1986, 109:1103~1113.
- 11 Reuter BM, Linke DB. P300 and coma. In: Mauter K. Topographic Brain Mapping of EEG and Evoked Potentials. Berlin: Springer-Verlag. 1989. 192~196.
- 12 De Giorgio, Rabinowicz AL, Gott PS. Predictive value of P300 event-related potentials compared with EEG and somatosensory evoked potentials in non-traumatic coma. Acta Neurol Scand, 1993, 87:423~427.