

## 事件相关电位在药物依赖研究及临床实践中的应用

李雪冰 罗跃嘉

人类滥用药物的现象由来已久,从本世纪 70 年代开始,药物滥用问题逐渐蔓延加剧,而今已演变为人类社会的一项严重公害。药物滥用的核心问题是药物依赖性,药物依赖性是指药物与机体相互作用后所导致的一种精神状态,有时也包括某些身体状态等,它表现出一种强迫要连续或定期应用药物的行为及其它反应等<sup>[1]</sup>。

国内、外学者从流行病学、细胞免疫功能、外周神经递质改变及心理健康等方面对药物依赖性的危害进行了探讨,迫切希望了解依赖性药物的成瘾机制。脑成像及电生理技术被广泛地应用于该领域,其中事件相关电位(event related potentials, ERPs)由于其时间分辨率可达毫秒级,并且具有实时性及无创性等优点<sup>[2]</sup>,于 70 年代起,就已经在酒精中毒的实验室及临床研究中取得了显著成果;到了 80 年代后,该技术又被逐步推广到涉及药物滥用的科研及临床研究中,对药物依赖的预防、诊断、治疗及防毒品复吸工作等具有重要意义。现将 ERPs 在药物依赖性研究中的应用综述如下。

### 与药物依赖相关的 ERP 成分

ERP 包含有多种成分,其不同的成分代表不同的信息加工处理过程,按潜伏期可分为早、中、晚成分及慢波等,其中在刺激数十毫秒后发生的晚成分与心理因素关系最为密切,此类成分如发生异常则往往提示受试者大脑高级认知功能存在障碍<sup>[2]</sup>。近 20 多年的研究发现,不论在脱毒治疗之前、期间及之后,药物依赖者均存在认知功能缺陷,这种缺陷被认为是一类独立的综合征,包括信息处理速度减缓、注意力不集中、解决抽象问题及学习新信息的能力减弱、情绪异常和脱抑制等多方面改变,而且 ERP 中都有相关的神经生理学指标与这些改变相对应。

#### 一、P50

与注意功能相关的 P50 属于一种早期成分,出现在听觉刺激后 30~90 ms。当给予受试者较短时间间隔的重复刺激时,其 P50 波幅会减小,这种重复刺激对 P50 波幅的影响被认为是反映大脑排除无关传入刺激的一种自动注意前驱抑制能力;其中第二个刺激引起的 P50 波幅与第一个刺激引起的 P50 波幅的比值称之为 P50 抑制,被看作是基本抑制门控功能的反映<sup>[3]</sup>。当前关于感觉门控 P50 在药物依赖性方面的临床研究还不多见,但现存的研究已给了我们很大的提示,如 Paruick 等<sup>[4]</sup>发现滥用大麻者存在 P50 抑制减弱,怀疑是由于依赖性药物损伤了中枢神经系统的神经生理功能,使得受试者的早期注意前驱加工过程受到影响;Fein 等<sup>[5]</sup>则发现可卡因滥用者相对于正常者及酗酒者不但有 P50 抑制的减弱,还存在明显的 P50 波幅降低,并且认为 P50 的这种改变是可卡因滥用者所特有的,

可用于可卡因及酒精滥用者的鉴别性诊断。

#### 二、N1 和 N2

N1 波是潜伏期约为 100 ms 的负波,最早在双耳分听实验中被观察到,该成分与受试者对刺激的注意力有关,且十分敏感。正常受试者对相关注意表现出 N1 波幅增大,对无关刺激则表现为 N1 波幅较小;然而 McKetin 等<sup>[6]</sup>记录了中枢兴奋剂苯丙胺类依赖者的听觉诱发电位,发现该类型依赖者在相同耳中出现的非靶刺激(与靶刺激同时出现)反应时间延长,N1 波幅增大,说明甲基苯丙胺类依赖者的注意焦点为无关刺激,其脑组织对精确信息的筛选功能受到损伤,表现出在分配注意资源及评估注意策略方面存在功能缺陷。

目前国内、外学者对中枢兴奋剂造成的神经系统损伤已基本达成共识,然而对于另一类致幻性苯丙胺类药物 MDMA(3,4-methylenedioxymethamphetamine)是否会引发同样的后果还存在着分歧。Byard 等<sup>[7]</sup>对澳大利亚南部某州在 1995 至 1997 年期间怀疑因使用 MDMA 致死的人群进行回顾性调查研究,最后认定这些病例致死原因并非服用 MDMA,而是误用了 PMA(parame-thoxyamphetamine),因此认为 MDMA 是一种安全性较高的药物;但是另一种观点则认为,此类药物能导致神经毒素进入 5-羟色胺能系统而造成机体永久性生理及认知功能障碍。相关的 ERP 研究结果均有力地支持了上述观点,如 Meijas 等<sup>[8]</sup>就以 MDMA 依赖者作为研究对象,采用视觉的选择反应范式,分析被试者脑电图的 N1 及 N2 成分。由于 N2 是不含运动反应因素的纯心理成分,因此常被作为刺激评价反应(stimulus evaluation response)的指标,比用反应时(reaction time, RT)更加准确<sup>[9]</sup>。实验结果显示,此类依赖者不但对偏差刺激表现出 N1 波幅减小,而且在要求进行注意准备时表现出 N2 潜伏期延长。前者说明 MDMA 已影响到依赖者在注意水平上的加工过程,后者提示依赖者的刺激评价功能降低,因为只有受试者对刺激的辨别越困难,其 N2 潜伏期才会越长。

#### 三、P300

P300 能够反映机体注意、记忆、决策、推理及判断等多项认知加工功能,又可以通过不同的实验范式方便获取,因此成为评估药物依赖者认知功能时最常选用的波形之一。P300 最初是在 Oddball 实验中当被试者辨认“靶刺激”时于其头皮处记录的潜伏期约为 300 ms 的最大晚期正性波<sup>[2]</sup>。

P300 异常提示受试者的前额叶功能减退以及与之相关的认知功能障碍。Knight 等<sup>[10]</sup>最先发现前额叶受损患者在经典 Oddball 实验中,其由靶刺激诱发的 P300 无显著改变,但如在该刺激序列中加入狗叫声,而患者的任务依然是对靶刺激作出反应,结果发现新奇刺激(狗叫声)使患者的 P300 波幅显著降低。Biggins 等<sup>[11]</sup>观察了可卡因依赖者的听觉及视觉 P300,亦得出了类似结论,即依赖者在对新奇、稀少的非靶刺激作出反应时,其 P3a 波幅下降,也就是说他们的前额叶功能存在缺陷。这种缺陷在延迟反应任务中也可出现,表现为工作记忆及注意力损

基金项目:国家杰出青年科学基金(No. 30325026);中国科学院重要方向项目(No. KSCX2-SW-221)

作者单位:100101 北京,中国科学院心理健康重点实验室

伤,类似于强迫症患者的一些异常特征<sup>[12]</sup>。另外国内学者张昌勇等及高志勤等<sup>[13,14]</sup>均发现海洛因依赖组 P300 潜伏期较正常对照组延长,提示前者脑组织对刺激加工的评价时间延长;Iwanami 等<sup>[15]</sup>还发现这种延长在成瘾者成功脱毒后仍然存在,也就是说其脑内部结构可能发生了不可逆性改变。

目前药物依赖 ERP 研究主要是以海洛因、可卡因、甲基苯丙胺的滥用者为研究对象,通过与正常人群比较,从而获得药物依赖性脑机制改变的 ERP 证据。上述药物对神经系统的毒性反应,已直接造成了大脑皮质功能的损伤,这种损伤又具有持续性特点,在患者戒毒后几个月至几年内都将长期存在,而且当患者存在多种药物联合滥用时,则会使更多的脑区(包括前扣带回、基底神经节、小脑等)受损<sup>[16,17]</sup>。以上所列举的 ERP 成分对这些神经生理改变十分敏感,因此在对患者进行临床筛选及实验匹配时,除常规参考吸食药物史、临床表现、戒断反应、尿毒品检测及纳洛酮诱发试验结果外,ERP 也可作为一项有效的辅助检测手段。

#### 影响药物依赖者 ERP 改变的因素

在用 ERP 评定药物依赖者认知功能缺陷时存在着明显的个体差异,这表明引发药物依赖者 ERP 改变的因素较多,如儿童期的行为问题数目、反社会人格以及遗传因素等。

目前学者们普遍认为,儿童期的行为障碍可直接导致药物依赖者的 ERP 发生改变。Bauer<sup>[18]</sup>通过对 49 例可卡因依赖者在视觉选择性注意任务中记录到的 P300 数据进行分析,证实了头皮前部 P300 波幅减小与儿童期行为异常有关,并且进一步研究还发现,P300 波幅与根据《精神障碍诊断和统计手册-III》对儿童期行为问题作出的分级成负相关,也就是说药物滥用者 P300 波幅与儿童期行为问题的数目密切相关<sup>[19]</sup>。

有研究表明,反社会人格也会加重药物依赖者的认知损伤<sup>[20,22]</sup>,如在时间评估试验中,关联性负波(contingent negative variation, CNV)被看作是反映受试者时间评估及控制能力的客观指标,有精确时间评估能力的受试者其 CNV 一般很小,且呈现缓慢上升趋势;然而 Bauer<sup>[22]</sup>发现具有反社会人格的可卡因依赖者其 CNV 较无此人格特征的可卡因依赖者增强,表明前者缺乏对时间的有效评估能力,并且在反应准备与执行中的控制能力减弱。

此外许多实验研究均表明,有酒精中毒家族史的人群更容易对酒精产生依赖性,至于物质滥用家族史是否能诱发此类人群对药物产生依赖还有待进一步证实。Martinez-raga 等<sup>[23]</sup>发现,让正常受试者自服可卡因后,有家族史者(positive family history, FHP)头皮前部 P300 波幅较无家族史者(negative family history, FHN)明显减小,服药 10 min 后, FHP 欣快感评估分数也要明显高于 FHN,因此认为有物质滥用家族史者较无物质滥用家族者更容易发展成药物滥用者。但 Houston 等<sup>[24]</sup>的研究却未能观察到物质滥用家族史对青少年 P300 波幅的影响,他认为 P300 的这种改变是由于未被诊断出的儿童期行为紊乱综合征引起的,而非物质滥用家族史;为了证明此观点,他对 257 例 15~20 岁的青少年进行了一项大样本实验研究,将受试者按有无酒精中毒、药物依赖家族史、行为障碍问题以及性别等共分为 12 个组,结果显示在 15 岁前有严重行为问题的受试者其 P300 波幅小于那些行为问题较少的受试者,即提示物质滥用家族史

对 P300 没有显著影响。还有研究显示,年龄对与行为问题相关的 P300 波幅减小也存在影响,在 16 岁半之前,如受试者后部脑区 P300 波幅减小则更多与其行为问题有关,在此年龄以后,其行为问题仅能影响到前部脑区,这种前额脑功能的下降暴露了此类人群具有发展为反社会人格或其它成人精神疾病患者的危险性,包括心理上的物质依赖等<sup>[25]</sup>。以上两项实验在对物质滥用家族史评价上的差异与他们所采用的方法不无关系, Martinez-raga 以吸食可卡因作为诱导,发现 FHP 接触毒品后更容易产生依赖, Bauer 则是直接对 FHP 及 FHN 进行 P300 判断,结果未能得出 2 组人群具有显著性差异。

探讨这些影响 ERP 改变的因素能够间接为药物滥用高危人群的评定提供参考依据,如要求社会对具有儿童期行为障碍、反社会人格及药物滥用家族史的人群提高重视,进而有效预防其药物滥用行为的发生。

#### ERP 在药物依赖治疗与康复中的应用

目前大部分涉及药物依赖的 ERP 研究仍局限于基础科研及探索阶段,还未能广泛应用于药物依赖患者的临床治疗,真正在临床上推广应用的主要是 P300。

首先 P300 可作为一项客观有效的指标来评估戒毒治疗药物的疗效。现在许多戒毒药物会加重患者的认知损害,如苯二氮卓类药物会降低患者觉醒水平、损害工作记忆和执行功能;传统抗精神病药物能阻断多巴胺 D2 受体,降低患者注意广度及瞬间、短时记忆,进一步损伤其执行功能<sup>[26,27]</sup>,因此临床上应特别注意对此类药物疗效及副作用的评定。Kouri 等<sup>[28]</sup>通过 Odd-ball 范式,对进行戒毒治疗的药物依赖者给予 P300 测定,在 15 d 撤药戒断治疗期间(给予丁丙诺啡或安慰剂),发现依赖者 P300 波幅均显著减小,不过使用丁丙诺啡治疗较安慰剂治疗能更明显地逆转 P300 波幅减小趋势,这说明丁丙诺啡治疗能有效改善戒毒所引发的认知功能损伤;除此之外,尼莫地平及美沙酮替代疗法在撤药及预防复发的治疗中也能抑制 P300 波幅的持续性降低<sup>[29,30]</sup>;其次 P300 有助于选择合理的临床给药方式,如 Noldy 等<sup>[31]</sup>发现静脉给药者其 P300 潜伏期缩短,而那些口服给药者其 P300 潜伏期无明显改变,因此建议选择口服给药方式以尽量减少对患者认知功能的损伤;再者当患者进入康复阶段后,测量 P300 可以帮助其了解中枢神经系统的恢复情况,如 Papa-georgiou 等<sup>[32]</sup>观察到成瘾者在撤药期间,其中枢神经系统呈渐进式康复,而且最终脱毒的成瘾者较未成功脱毒者有着更好的认知功能表现。

迄今为止,ERP 不仅为药物依赖者的治疗与康复提供了大量有价值的信息,而且还可以监测成瘾者脱毒后的复吸行为。最近临床及神经心理学研究都强调了依赖者对药物相关刺激的注意偏向在药物滥用及复吸过程中的重要作用<sup>[33,34]</sup>,药物相关刺激能促使大脑肾上腺皮质回路的多巴胺水平升高,特别是在前扣带回及杏仁核,这又反过来引起脑组织对药物刺激的注意加工,这种加工导致了机体运动准备及过度注意状态,继而促发了进一步的渴求与复吸意识<sup>[34]</sup>,ERP 即被认为是这种注意偏向继 EEG 之后的第二指示器。Franken 等<sup>[35]</sup>发现与药物相关的图片较中性图片能够诱发脱毒后海洛因依赖者更显著的晚期慢正波,从而推测海洛因依赖者由于过去经验所诱发的渴望,有可能会直接导致他们的复吸行为。

总之将 ERP 应用到药物依赖性研究中,为了解药物滥用行为提供了一种新的途径,有利于药物依赖者早日回归社会,帮助其整个戒毒过程的全面实施。

## 参 考 文 献

- 1 韩济生,主编.神经科学原理.北京:北京医科大学出版社,1999. 1144-1147.
- 2 魏景汉,罗跃嘉,主编.事件相关脑电位教程.北京:经济日报出版社,2002.8-40.
- 3 王红星.感觉门控 P50 的研究进展.临床神经电生理学杂志,2002, 11:53-56.
- 4 Paruick G,Stranmamis JJ,Struve FA,et al.Reduced P50 auditory gating response in psychiatrically normal chronic marihuana users:a pilot study. Biol Psychiat,1999,45:1307-1312.
- 5 Fein G,Biggins CA,Mackay S.Cocaine abusers have reduced auditory P50 amplitude and suppression compared to both normal controls and alcoholics. Biol Psychiat,1996,39:955-965.
- 6 McKetin R,Solowij N.Event-related potential indices of auditory selective attention in dependent amphetamine users. Biol Psychiat,1999,45: 1488-1497.
- 7 Byard RW,Gilbert J,James R,et al.Amphetamine derivative fatalities in South Australia is ecstasy the culprit. Am J Forensic Med Pathol,1998, 19:261-265.
- 8 Mejias S,Rossignol M,Debatisse D,et al.Event-related potentials (ERPs) in ecstasy (MDMA) users during a visual oddball task. Biol Psychol,2005, 69:333-352.
- 9 Gaillard AWK,Lawson EA.Mismatch negativity(N2) following the discrimination of consonant vowel stimuli. Psychophysiology,1980,18:172-173.
- 10 Knight RT.Decreased response to novel stimuli after prefrontal lesions in man. Electroenceph Clin Neurophysiol,1984,59:9-20.
- 11 Biggins CA,Mackay S,Clark W,et al.Event related potential evidence for frontal cortex effects of chronic cocaine dependence. Biol Psychiat, 1997,42:472-485.
- 12 Papageorgiou C,Rabavilas A,Liappas I.Do obsessive-compulsive patients and abstinent heroin addicts share a common psychophysiological mechanism? Neuropsychobiology,2003,47: 1-11.
- 13 张昌勇,何纯正,田艳.海洛因依赖者认知电位 P300 初步研究.中国药物依赖性杂志,2000,9:289-292.
- 14 高志勤,余海鹰,藏晓燕,等.海洛因依赖者事件相关电位 P300 的实验研究.中国临床心理学杂志,2002,10:302-303.
- 15 Iwanami A,Kuroki N,Iritani S,et al.P3a of event-related potential in chronic methamphetamine dependence. J Nerv Ment Dis,1998,186:746-751.
- 16 Papageorgiou C,Liappas I,Asvestas P,et al.Abnormal P600 in heroin addicts with prolonged abstinence elicited during a working memory test. Neuroreport,2001,12:1773-1778.
- 17 Bauer LO.Differential effects of alcohol,cocaine,and opioid abuse on event-related potentials recorded during a response competition task. Drug Alcohol Depen,2002,66:137-145.
- 18 Bauer LO.Frontal P300 decrements childhood conduct disorder,family history,and the prediction of relapse among abstinent cocaine abusers. Drug Alcohol Depen,1997,44:1-10.
- 19 Bauer LO.CNS recovery from cocaine,cocaine and alcohol,or opioid dependence:a P300 study. Clin Neurophysiol,2001,112:1508-1515.
- 20 Stevens MC,Kaplan RF,Bauer LO.Relationship of cognitive ability to the developmental course of antisocial behavior in substance-dependent patients. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiat,2001,25: 1523-1536.
- 21 Karam EG,Yabroudi PF,Melhem NM.Comorbidity of substance abuse and other psychiatric disorders in acute general psychiatric admissions:a study from Lebanon. Compr Psychiat,2002,43:463-468.
- 22 Bauer LO.Antisocial personality disorder and cocaine dependence:their effects on behavioral and electroencephalographic measures of time estimation. Drug Alcohol Depen,2001,63:87-95.
- 23 Martinez-raga J,Lukas SE,Solar MB.Subjective and behavioral responses and event related potentials following cocaine administration in subjects with and without a family history of alcoholism. Eur Psychiat,1996, 4:299.
- 24 Houston RJ,Bauer LO,Hesselbrock VM.Depression and familial risk for substance dependence:a P300 study of young women. Psychiat Res, 2003,124:49-62.
- 25 Bauer LO,Hesselbrock VM.P300 decrements in teenagers with conduct problems:implications for substance abuse risk and brain development. Biol Psychiat,1999,46:263-272.
- 26 Stip E,Lussier I.The effect of risperidone on cognitive in patients with schizophrenia. Can J Psychiat,1996,41:35-40.
- 27 Borison RL.The role of cognition in the risk-benefit and safety analysis of antipsychotic medication. Acta Psychiat Scand,1996,389:5-11.
- 28 Kouri EM,Lukas SE,Mendelson JH.P300 assessment of opiate and cocaine users:effects of detoxification and buprenorphine treatment. Biol Psychiat,1996,40:617-628.
- 29 Herning RI,Guo X,Lange WR.Nimodipine improve information progressing in substance abusers. Ann N Y Acad Sci,1995,765:152-162.
- 30 Attou A,Figiel C,Timsit B.Opioid addiction:P300 assessment in treatment by methadone substitution. Neurophysiol Clin,2001,31:171-180.
- 31 Noldy NE,Carlen PL.Event-related potential changes in cocaine withdrawal:evidence for long-term cognitive effects. Neuropsychobiology, 1997,36:53-56.
- 32 Papageorgiou C,Liappas I,Ventouras E,et al.Long-term abstinence syndrome in heroin addicts:indices of P300 alterations associated with a short memory task. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiat,2004,28: 1109-1115.
- 33 Lubman DI,Peters LA,Mogg K,et al.Attentional bias for drug cues in opiate dependence. Psychol Med,2000,30:169-175.
- 34 Franken IH.Drug craving and addiction:integrating psychological and neuropsychopharmacological approaches. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiat,2003,27:563-579.
- 35 Franken IH,Stam CJ,Hendriks B.Neuropsychological evidence for abnormal cognitive processing of drugs cues in heroin dependence. Psychopharmacology,2003,25:205-215.

(修回日期:2006-04-12)

(本文编辑:易浩)