

· 临床研究 ·

焦虑症患者的多导联听觉 P300 事件相关电位研究

李岳峙 刘铁榜 吴冬凌

【摘要】目的 研究焦虑症患者的 16 导听觉事件相关电位 P300 的局部脑区强度分布规律。**方法** 用脑诱发电位仪记录焦虑症患者和正常人的 16 导事件相关电位(ERPs)P3a 和 P3b,分析受试者在额区、颞区、中央区 and 顶区等的 P300 幅度分布规律,研究焦虑症患者异常特征。**结果** 焦虑症患者的 P3a 和 P3b 波幅的额区/顶区比值较正常对照组显著降低;颞区/顶区比值也显著降低;此外,P3a 波幅的中央区/顶区比值显著增加。**结论** 通过记录多导 ERPs,并计算局部脑区的 P300 平均波幅,比对分析 P300 脑区强度分布,能揭示焦虑症患者的异常 ERPs 特征,有助于提高 P300 诊断焦虑症的特异性水平。

【关键词】 焦虑症; P3a; P3b; 三音 oddball 模式

P300 是反映大脑认知效率的重要指标,最初应用于痴呆症时发现,痴呆患者的 P300 波峰的潜伏时间比正常人延长。更多研究表明,P300 还可用于亨廷顿舞蹈症、精神分裂症、帕金森病和多发性硬化症的辅助诊断^[1-4]。有研究人员将 P300 应用于精神障碍(包括焦虑症和抑郁症等),研究结果显示,一些焦虑症患者的 P300 波幅增高、潜伏时间缩短^[5],认为这可能与焦虑症患者的警觉状态有关。也有研究发现,P300 波幅轻度降低、潜伏时间明显延长,认为是焦虑症患者注意力下降,选择性信息加工能力降低,导致反应时间延长,P300 潜伏时间延长^[6,7]。

因为个体 P300 的变异性较大,且个别头皮位置 P300 信息的临床诊断特异性水平不高,这些因素制约了 P300 的临床应用。我们通过记录多通道脑电数据,并着重分析焦虑症的事件相关电位(event-related potentials,ERPs)脑电地形特征,获得多局部脑区 ERPs 特征有助于提高 P300 诊断焦虑症的特异性水平,将电生理证据和神经影像学的研究结论相结合,更能有助于揭示焦虑症患者的发病机理,并可能研究出实用的焦虑症客观诊断方法。

对象与方法

一、研究对象

正常对照组为健康志愿者(主要为高校教师与学生)30 例,其中男 14 例,女 16 例;年龄 21~38 岁,平均 28.7 岁,入组时身心健康、临床常规精神检查未发现任何精神障碍。焦虑症组为深圳市康宁医院门诊的焦虑症患者 28 例,其中男 13 例,女 15 例;年龄 25~42 岁,平均 30.2 岁,均符合中国精神疾病分类与诊断标准第 3 版焦虑症的诊断标准^[8],且不符合抑郁症诊断标准,汉密尔顿焦虑量表评分 ≥ 14 分,被诊断为恐慌障碍或广泛性焦虑,测试时尚未用抗精神药物治疗或停用精神药物半月以上,所有受试者为右利手,能合作完成所有测试。统计分析表明,2 组性别、年龄差异无统计学意义($P > 0.05$)。

二、实验方法

P300 测试采用听觉三音 oddball 诱发模式,三刺激音分别

为标准刺激音、靶刺激音和新奇刺激音。标准刺激音频率为 500 Hz 纯音,刺激强度为 70 dB;靶刺激音频率为 1 kHz 纯音,刺激强度为 70 dB;新奇刺激音为金丝雀鸟鸣音,刺激强度为 70 dB。在刺激序列中,刺激间隔时间为 2 s,刺激呈现时间 75 ms,标准刺激、靶刺激和新奇刺激音出现的概率比为 0.70/0.15/0.15,一轮实验包括 100 个刺激音,脑电记录采用深圳市脑潜能公司的 16 导脑诱发电位仪,参照国际 10/20 系统分别记录受试者共 16 个标准头皮位置(FP1, FP2; F3, F4; F7, F8; C3, C4; T5, T6; P3, P4; Fz, Cz; Pz, Oz)的脑电信号,双耳后乳突置参考电极,除 16 导脑电外,为了监测眨眼和眼球运动,系统还配置 1 导眼电极。脑电记录系统使用的带通滤波范围 0.01~30 Hz。测试中所有电极阻抗 $< 20 \text{ K}\Omega$ 。

三、脑电分析

用于 ERPs 分析的脑电时间段为 1200 ms(刺激前-300 ms 和刺激后 900 ms),进行脑电平均叠加前,将由于眼球运动而产生干扰的脑电段去除(每通道的判断标准为 $> 120 \mu\text{V}$),然后平均叠加分别计算标准刺激、靶刺激和新奇刺激的 ERPs,ERPs 中位于 250~500 ms 之间的最大正向波即为 P300 成分,P300 波幅为 P300 波峰到基线的垂直距离。得出 16 导 ERPs 数据后,分别计算受试者 P300 幅值的额 1 区(F3, F4)平均值、额 2 区(F7, F8)平均值、顶区(P3, P4)平均值、颞区(T5, T6)平均值,并进一步计算额 1 区/顶区、额 2 区/额 1 区、颞区/顶区和中央区/顶区(Cz/Pz)等幅度比值。

四、统计学分析

采用 SPSS 13.0 版软件包进行统计学处理,数据以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,组间差异分析采用 t 检验。

结 果

一、2 组 P300 波及地形图

图 1 是正常对照组的总平均 ERPs;图 2 是焦虑症组患者的新奇刺激总平均 ERPs 和靶刺激总平均 ERPs 波形。Fz、Cz 和 Pz 位置的 P3a 和 P3b 波幅如表 1 所示。从 ERPs 波形来观察,正常对照组和焦虑症组的新奇刺激 ERPs 于 300 ms 以后都连续出现两个正向成分,其中正常对照组的两个成分潜伏时间分别为 358 ms 与 563 ms;而焦虑症组的这两个成分潜伏时间分别为 365 ms 与 644 ms。

图 3 为正常对照组与焦虑症组的 P3a 和 P3b 电位地形图。

正常对照组的地形图显示:P3b 广泛分布在额区、中央区 and 顶区;P3a 以额区、中央区活动为主,顶区次之,这符合 P3a 和 P3b 的脑区分布规律。焦虑症组患者的地形图显示:P3a 活动以中央区为主,额区活动最弱;P3b 以顶区活动为主。

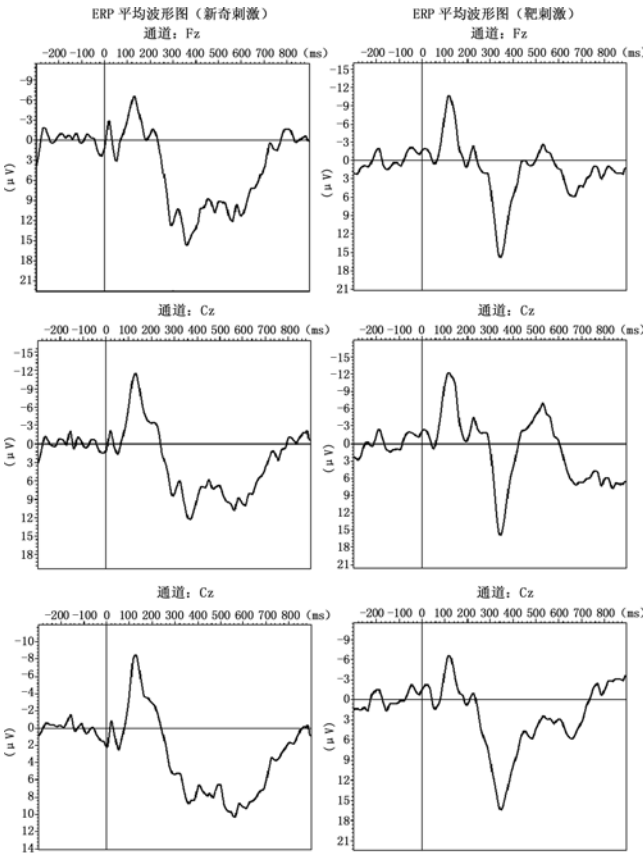
Fz、Cz 和 Pz 位置的 P300 波幅统计结果见表 1,在 Fz 位置,正常对照组与焦虑症组的 P3a 波幅差异有统计学意义 ($P < 0.01$);P3b 波幅差异有统计学意义 ($P < 0.01$);在 Cz 位置,二者的 P3b 波幅差异有统计学意义 ($P < 0.01$);而 P3a 波幅差异无统计学意义 ($P > 0.05$);在 Pz 位置,二者的 P3a 和 P3b 波幅差异无统计学意义 ($P > 0.05$),但焦虑症组患者的波幅比正常对照组略有下降。

表 1 2 组在 Fz、Cz 和 Pz 位置的 P300 波幅比较 ($\mu V, \bar{x} \pm s$)

组 别	例数	P3a		
		Fz	Cz	Pz
正常对照组	30	15.6 ± 4.7	12.1 ± 4.0	10.8 ± 5.4
焦虑症组	28	8.7 ± 3.0 ^a	12.3 ± 4.2	9.3 ± 3.7

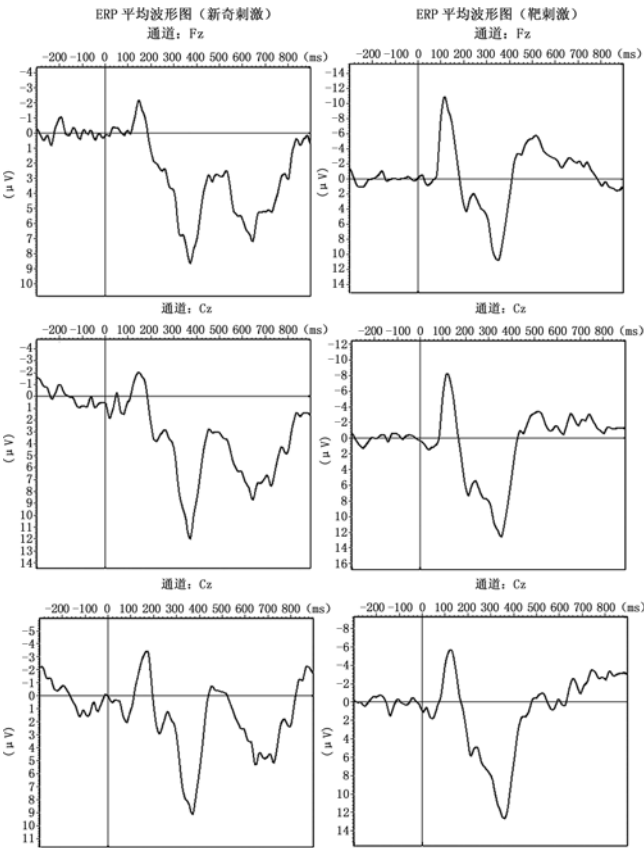
组 别	例数	P3b		
		Fz	Cz	Pz
正常对照组	30	15.2 ± 3.6	15.7 ± 5.3	16.0 ± 4.5
焦虑症组	28	10.9 ± 2.8 ^a	12.6 ± 3.3 ^a	13.3 ± 6.1

注:与正常对照组比较,^a $P < 0.01$



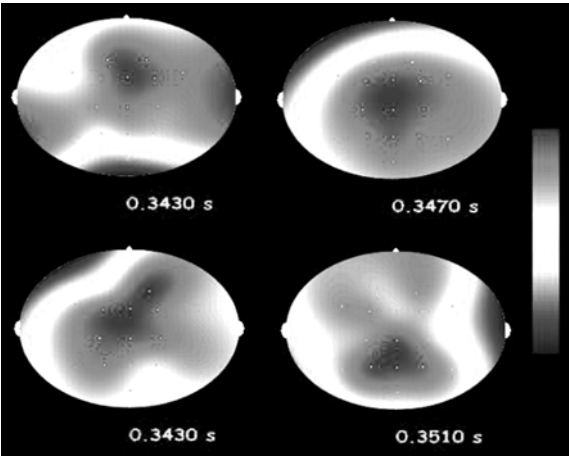
注:左列为新奇刺激 ERPs,右列为靶刺激 ERPs,每列分别列出 Fz、Cz 和 Pz 位置的 ERPs

图 1 正常对照组的总平均 ERPs



注:左列为新奇刺激 ERPs,右列为靶刺激 ERPs,每列分别列出 Fz、Cz 和 Pz 位置的 ERPs

图 2 焦虑症组的总平均 ERPs.



注:左上图为正常对照组 P3a 地形图,右上图为正常对照组 P3b 地形图,左下图为焦虑症组 P3a 地形图,右下图为焦虑症组 P3b 地形图,地形图中的点标示 16 电极的头皮位置

图 3 正常组与焦虑症组的 P3a 和 P3b 电位地形图

二、2 组的局部脑区 P300 平均波幅

按照方法所述计算出所有受试者的额 1 区/顶区、额 2 区/额 1 区、颞区/顶区和中央区/顶区等 P300 波幅比值数据,见表 2。

表 2 2 组的 P300 波幅局部脑区比值 ($\bar{x} \pm s$)

组 别	P3a				P3b			
	额 1 区/顶区	额 2 区/额 1 区	颞区/顶区	中央区/顶区	额 1 区/顶区	额 2 区/额 1 区	颞区/顶区	中央区/顶区
正常对照组	1.462 ± 0.147	0.801 ± 0.153	1.022 ± 0.190	1.072 ± 0.153	0.910 ± 0.179	0.729 ± 0.175	0.887 ± 0.118	1.039 ± 0.067
焦虑症组	0.995 ± 0.112 ^a	0.734 ± 0.162	0.780 ± 0.082 ^a	1.320 ± 0.179 ^a	0.711 ± 0.206 ^a	0.652 ± 0.149	0.670 ± 0.086 ^a	1.030 ± 0.177

注:与正常对照组比较,^a $P < 0.01$

如表 2 所示,焦虑症组的 P3a 波幅脑区分布特征为:与正常对照组比较,焦虑症组的额 1 区/顶区比值显著降低 ($P < 0.01$);焦虑症组的颞区/顶区比值显著降低 ($P < 0.01$);中央区/顶区比值显著增加 ($P < 0.01$);额 2 区/额 1 区比值组间差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

焦虑症患者的 P3b 波幅脑区比值特征为:与正常对照组比较,焦虑症组的额 1 区/顶区比值显著降低 ($P < 0.01$);焦虑症组的颞区/顶区比值显著降低 ($P < 0.01$);焦虑症组的额 2 区/额 1 区比值组间差异无统计学意义 ($P > 0.05$);中央区/顶区比值差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

讨 论

本研究采用新奇刺激和靶刺激两种诱导模式,分别得出焦虑症组患者的 P3a 和 P3b 电位,通过分析 P3a 和 P3b 波幅在顶区、额区、颞区和中央区等局部脑区的相对强弱,研究焦虑症患者的异常 P300 地形分布。P3a 和 P3b 分别代表两种不同的大脑注意力机制(由下而上和由上而下两种机制),P3a 通常以中央区和额区的活动为主,而 P3b 通常以顶区活动为主,本研究旨在揭示焦虑症患者于两种注意模式下的异常 ERPs 地形特征。

本研究结果显示,焦虑症组患者的额区 P300 活动相对于顶区有显著减弱,尤其是 P3a 活动,表明焦虑症患者的前额区活动较正常人显著降低,包括额中上区(F3, F4)和额中下区(F7, F8)的活动都发生显著下降,因为 P3a 以中央区和额区活动为主,所以采用 P3a 的诱导模式能更有利于揭示焦虑症患者额区功能减弱的显著变化。

有研究认为,额区在 P300 活动中承担的认知功能主要包括对新奇或靶刺激的识别,可能与靶刺激的心理跟踪(mental tracking)过程密切相关^[9]。Jiang 等^[10]的研究认为,脑岛和前额皮质的功能主要是将靶刺激模板持续保持在工作记忆中,焦虑症患者的注意障碍则可能导致靶刺激特征在工作记忆中的持续保持能力下降,因而出现额区 P300 幅度显著下降。

本研究还发现,焦虑症患者的中央区 P3a 活动较正常人有显著增强。相关文献表明,大脑中线附近的辅助运动区、扣带回等主要参与监视靶刺激出现,并与准备按键响应有关,辅助运动区及扣带回的活动强弱反映受试者在测试中的努力程度^[11]。与正常人比较,焦虑症患者的中央区在偏移新奇刺激出现时活动显著增强,这可能与按键/不按键这一竞争心理过程引起焦虑症患者的高度警觉唤醒状态有关。当新奇刺激出现时,焦虑症患者的注意资源转移分配到新奇刺激,当识别为非靶刺激后,注意资源重新分配回靶刺激识别工作,由于焦虑症患者的有效资源动员能力下降,可能需要代偿性处于高度警觉状态以实现重新会聚注意焦点,这一高度警觉状态引起焦虑症患者中央区域(包括辅助运动区及扣带回)的异常活跃。

本研究还发现,焦虑症患者的颞区 P300 活动呈现显著减

弱,这表明焦虑症患者的颞区功能下降,这与一些文献的结论一致^[12,13]。

综上所述,通过 16 导甚至更高分辨率的 P300 记录,能获得多个局部脑区的 P300 信息,将有助于揭示焦虑症等精神障碍患者的脑认知功能特征,并得到疾病诊断的特异性电生理依据。

参 考 文 献

- [1] Polich J. Clinical application of the P300 event-related brain potential. Phys Med Rehabil Clin N Am, 2004, 15:133-161.
- [2] Jeon YW, Polich J. Meta-analysis of P300 schizophrenia studies: patients, paradigms and practical implications. Psychophysiology, 2003, 40:648-701.
- [3] Gevins A, Smith ME, McEvoy LK. EEG and ERP imaging in brain function. In Polich J. editor. Detection of change: event-related potential and fMRI findings. Norwell MA: Kluwer Academic Press, 2003:133-148.
- [4] Hanagasi HA, Guvit IH, Ermutlu N, et al. Cognitive impairment in an amyotrophic lateral sclerosis: evidence from neuropsychological investigation and event-related potential. Brain Res Cogn Brain Res, 2002, 14:234-244.
- [5] 楼悲瓊, 陈兴时, 梁建华, 等. 边缘性人格障碍与焦虑症的诱发电位比较. 中国行为医学科学, 2000, 9:206-208.
- [6] Boudarene M, Timsit-Berthier M. Stress, anxiety and event related potentials. Encephale, 1997, 23: 237-250.
- [7] Bauer LO, Costa L, Hesselbrock VM. Effects of alcoholism, anxiety and depression on P300 in women: a pilot study. J Stud Alcohol, 2001, 62: 571-579.
- [8] 中华医学会精神科学会. CCMD-3 中国精神障碍分类与诊断标准. 3 版. 济南: 山东科学技术出版社, 2001:105-107.
- [9] Bledowski C, Prvulovic D, Goebel R, et al. Attentional systems in target and distractor processing: a combined ERP and fMRI study. NeuroImage, 2004, 22:530-540.
- [10] Jiang Y, Haxby J V, Martin A, et al. Complementary neural mechanisms for tracking items in human working memory. Science, 2000, 287: 643-646.
- [11] Linden DE, Prvulovic D, Formisano E, et al. The functional neuroanatomy of target detection: an fMRI study of visual and auditory odd-ball tasks. Cereb Cortex, 1999, 9:815-823.
- [12] Petersen SE, Fox MI, Posner MI, et al. Positron emission tomographic studies on the cortical anatomy of single word processing. Nature, 1988, 331:583-589.
- [13] 李春波, 陈涤宇, 吴文源, 等. 焦虑症患者精神病理机制的功能性磁共振成像初步研究. 上海精神医学, 2003, 15:10-13.

(修回日期:2009-02-20)

(本文编辑:松 明)