

· 研究简报 ·

抑郁症患者治疗前后多项诱发电位的变化

吕望强 胡若笑 张载福 朱建唯 陈兴时

【摘要】 目的 探讨抑郁症患者事件相关电位 P300、听觉诱发电位(AEP)和脑干听觉反应(ABR)的特征以及治疗前、后诱发电位的变化。**方法** 应用国产 WOND2000C 脑诱发电位仪,记录 35 例抑郁症患者和 32 名正常成人的 P300、AEP 和 ABR,于治疗 9 个月后进行 P300、AEP 和 ABR 复查。**结果** ①与正常对照组比较,抑郁组多项诱发电位主成分(P300-P3 靶潜伏期、AEP-P2 波幅和 ABR-波 V 波幅)延迟,波幅降低($P < 0.05 \sim 0.01$)。②随访提示:P300 中的 P3 靶潜伏期和波幅、AEP 中的 P2 潜伏期和波幅以及 ABR 中的波 III 潜伏期和波 V 波幅改变可能是属于该疾病的状态标志。**结论** 抑郁症患者的诱发电位变化为状态标志,多项诱发电位指标联合应用可作为抑郁症治疗监测的有价值指标。

【关键词】 事件相关电位; P300; 听觉诱发电位; 脑干听觉反应; 抑郁症

抑郁症是临床最常见的精神疾患。目前普遍认为抑郁症伴有认知功能损害,通常表现为短时记忆减退、操作能力和执行功能下降^[1]。脑诱发电位(brain evoked potentials, BEP)作为一种无创性、可反复测试的检测手段,是研究神经精神疾病的有效指标之一^[2]。最近我们应用事件相关电位 P300(event related potential P300, P300)、听觉诱发电位(auditory evoked potential, AEP)和脑干听觉反应(auditory brainstem response, ABR)三种听觉技术,对 35 例抑郁症患者作了脑诱发电位检测及复查,现报道如下。

资料与方法

一、对象

1. 抑郁组:随机选自 2005 年 1 月至 2006 年 7 月金华市第二人民医院门诊及病房的抑郁症患者 35 例,男 18 例,女 17 例;年龄 20 ~ 46 岁,平均 33.2 岁;病程 4 个月 ~ 3.9 年,平均(3.2 ± 1.7)年。入组标准:符合中国精神疾病分类方案与诊断标准第三版修订本(CCMD-III)^[3]和美国精神障碍诊断与统计手册第四版(DSM-IV)抑郁症诊断标准。汉密尔顿抑郁量表(Hamilton Depression, HAMD)评分 ≥ 21 分,平均(25.6 ± 6.5)分,并排除器质性疾患,无严重躯体疾病和听力障碍,均为右利手。入组时均未服用任何抗精神病药物。

2. 正常对照组:金华市第二人民医院职工 32 例,男 16 例,女 16 例;年龄 20 ~ 45 岁,平均 34.9 岁。入组时,身心健康,无酒精或药物滥用史。精神病家族史阴性。

以上 2 组年龄及性别等差异均无统计学意义($P > 0.05$),被测对象监护人对本研究均知情并同意。

二、方法

本研究设计方案为病例对照研究和病例组治疗前、后自身对照研究。

1. 药物治疗:给予赛乐特(20 ~ 60 mg 口服,平均 40 mg)治疗,每日 2 次。于治疗前、后分别测定 P300、AEP 和 ABR。治疗 9 个月后,在检查前停药 3 ~ 7 d,未见停药反应。

2. 试验及其仪器:检测在金华市第二医院脑诱发电位室进行,屏蔽室内以微弱光线为背景。受试者取坐位,双眼注视前方一目标,保持清醒并集中注意力。试验仪器为国产 WOND2000C 脑诱发电位仪。参照国际 10-20 系统,3 种检查记录电极均置枕区(occipital zero, Oz)部位,前额正中央接地,双耳后乳突置参考电极。P300:由靶(T)和非靶(NT)刺激组成纯音“Odd ball”模式^[4]。AEP:短声刺激的声音经立体声耳机传至受试者双耳,刺激频率为每 2 秒 1 次。ABR:Click 刺激,平均 1 024 次。

3. 测量指标:(1)潜伏期:系刺激开始到各成分最大波幅值点横轴直线距离。P300 指标有靶 P3 潜伏期,AEP 的 P2 潜伏期和 ABR 的绝对潜伏期波 III。(2)波幅:系基线到波峰的垂直距离。P300 指标有靶 P2、P3 波幅,AEP 的 P2 波幅和 ABR 的绝对波幅波 V。本研究同时作 3 项检测,分析指标较多,因而以下只取其中主要指标报道。

三、统计学分析

各主成分的确认和指标值的测定,参照国际公认时间分析窗口内的最大正相波和负相波。各波形数据资料取自 Oz 记录点。采用 SPSS 10.0 软件进行统计学分析。组间比较采用成组 t 检验,组内自身比较采用组内 t 检验。

结 果

一、抑郁组与正常对照组的多项脑诱发电位比较

表 1 显示,抑郁组与正常对照组相比,P300 中的 P3 潜伏期延长和波幅降低($P < 0.01$),AEP 中的 P2 波幅降低($P < 0.01$),ABR 中的波 III 绝对潜伏期延迟($P < 0.01$)和绝对波幅波 V 降低($P < 0.05$),差异均有统计学意义。

二、35 例抑郁症患者治疗前、后多项脑诱发电位比较

从表 1 可见,抑郁组于治疗 9 个月后进行 P300、AEP 和 ABR 随访。此时患者精神症状和行为障碍已缓解或改善(HAMD ≤ 9 分),检查前停药精神药物平均达 3 ~ 7 d。治疗 9 个月后,随着临床症状缓解,BEP 若干指标也出现相应改善。主要有:P300 中靶潜伏期 P3 和靶波幅 P3 恢复至正常值范围内,与正常对照组的差异无显著性($P > 0.05$)。同时,AEP/P2 潜伏期和波幅以及 ABR/波 III 潜伏期和波 V 波幅也有相应改善。

作者单位:321016 金华,浙江省金华市第二医院精神科(吕望强、胡若笑、张载福、朱建唯);上海市精神卫生中心神经生理室(陈兴时)

通讯作者:陈兴时,Email:chenxingshi@citiz.net

表 1 抑郁症与正常对照组脑电生理指标比较

组 别	例数	P300			AEP		ABR	
		靶潜伏期(ms)	靶波幅(μV)		P2 潜伏期	P2 波幅	绝对潜伏期波	绝对波幅波
		P3	P2	P3	(ms)	(μV)	Ⅲ (ms)	V (μV)
正常对照组	32	333.0 $\pm$ 15.0	3.3 $\pm$ 1.8	6.3 $\pm$ 2.1	180.0 $\pm$ 20.0	6.5 $\pm$ 3.3	5.0 $\pm$ 0.9	0.4 $\pm$ 0.1
抑郁症组	35							
治疗前		352.0 $\pm$ 18.0 ^b	2.9 $\pm$ 2.0	4.1 $\pm$ 2.3 ^b	182.0 $\pm$ 19.0	4.1 $\pm$ 3.0 ^a	5.9 $\pm$ 0.8 ^b	0.2 $\pm$ 0.1 ^a
治疗后		331.0 $\pm$ 20.0 ^d	3.0 $\pm$ 2.2 ^c	6.2 $\pm$ 2.4 ^d	171.0 $\pm$ 16.0 ^d	6.2 $\pm$ 3.0 ^d	5.7 $\pm$ 0.9 ^c	0.3 $\pm$ 0.1 ^c

注:与正常对照组比较,^a $P < 0.05$,^b $P < 0.01$;与治疗前比较,^c $P < 0.05$,^d $P < 0.01$

讨 论

P300 是事件相关电位研究中最受重视的成分。自 90 年代报告抑郁症 P300 变化以来,已有较多的研究重复了这一结果。但是对这种异常情况的性质尚有争议,解决这一疑问的最好办法是复查。

P300、AEP 及 ABR 均是由听觉技术组合而成的临床上最常用、且有效的诱发电位监测指标^[4]。本研究主要发现:抑郁症 P300/P3 潜伏期延长以及 P300/P3 波幅、AEP/P2 波幅、ABR/波 V 波幅降低。以上 P300 潜伏期延长是目前抑郁症患者脑电生理学研究中最有力的证据^[5]。本研究主要结果与欧洲、美国以及国内报道相吻合^[1,5-8]。本研究抑郁症患者 AEP 潜伏期尽管也有延长,方向也同 P300 一致,但可能由于样本偏小,在本研究中差异未达显著性。上述结果提示,P300 具有良好的时间分辨率,可以动态反映神经回路的信息处理过程,反映记忆和学习过程^[9,10],因此我们认为 P300 可作为反映认知功能的指标。P300 的起源与海马、海马回和杏仁核有关,胆碱能系统、五羟色胺系统等及其有关弥散性投射也可能参与。如果上述有关的结构功能出现异常,P300 波形将会受到影响^[1,6,9]。

复查是探讨抑郁症患者脑诱发电位指标异常系属性标志还是状态标志的一种较好方法。若是前者则不随临床症状的改善而变化,而后者则随症状波动而改变。本研究对 35 例抑郁症患者进行了复查,比较他们接受治疗前、后的脑诱发电位指标,发现当这些患者的临床症状缓解时,其脑诱发电位指标出现相应改变,如 P300 中的 P3 靶潜伏期和波幅,AEP 中的 P2 潜伏期和波幅以及 ABR 中的波Ⅲ潜伏期和波 V 波幅随之恢复或接近正常对照组范围。通常这几个指标常与患者临床症状和行为有关,因而提示可能属于本病的状态标志。通过上述实验及其复查,我们认为,多项诱发电位指标联合应用可作为抑郁症及其他精神疾病病情监测和疗效判定的一种有效指标。上述工作与国内的近期报道吻合^[11,12]。

P300 状态标志的证据,最早见于 Goodin 的报道^[1]。他认为,在临床治疗过程中,认知功能改善,则神经心理测验分增高,P300 潜伏期缩短;病情加重则神经心理测试分降低,潜伏期延长。认知功能与 P300 改变一致。关于 ABR 变化的进一步解释,ABR 各波均有相对固定的起源,潜伏期恒定,基本不受意识状态的影响,也不受镇静剂影响,且同一受试者重复性好^[1,4,7]。在研究中应用波Ⅲ代表双侧上橄榄复合体^[2],波 V 代表双侧下丘脑及其稍前方与听觉有关的神经元^[1]。

我们通过临床复查研究后认为,本研究中抑郁症患者的诱发电位变化为状态标志。多项诱发电位指标联合应用可作为抑郁症生物学的标志,特别是 P300 这一项目可作为抑郁症治疗监测和临床的有价值指标。下一步我们将加强脑诱发电位与睡眠脑电图的结合^[13],以探讨二者之间的关系。

参 考 文 献

- [1] 陈兴时. 脑诱发电位 // 刘青蕊,主编. 实用临床电生理学. 北京: 中国科学技术出版社,2006:101-119.
- [2] Harmer CJ, Bhagwagar Z, Cowen PJ, et al. Acute administration of citalopram facilitates memory consolidation in healthy volunteers. *Psychopharmacology (Berl)*, 2002, 163: 106-110.
- [3] 中华医学会精神病学分会. 中国精神障碍分类与诊断标准(第三版). 中华精神科杂志,2001, 34:184-188.
- [4] Ogura C, Koga Y, Shimalochi M. Recent advances in event-related brain potential research. Amsterdam: Elsevier,2004:104-121.
- [5] Ortiz T, Perez-Serrano JM, Zaglul C, et al. Deficit of cognitive event-related potentials during a working task in patients with major depression. *Actas Esp Psiquiatr*, 2003, 31: 177-181.
- [6] Ortiz Alonso T, Pérez-Serrano JM, Zaglul Zaiter C, et al. P300 clinical utility in major depression. *Actas Esp Psiquiatr*, 2002, 30: 1-6.
- [7] Polich J. Detection of change: event-related potential and fMRI findings. Boston: Kluwer Academic Publishers, 2003:1-23.
- [8] Urretavizcaya M, Moreno I, Benlloch L, et al. Auditory event-related potentials in 50 melancholic patients: increased N100, N200 and P300 latencies and diminished P300 amplitude. *J Affect Disord*, 2003,74: 293-297.
- [9] 吴文,邓圣君,吴宗耀. GABA 能递质系统对 P3a 波的作用及其机制的研究. 中华物理医学与康复杂志, 2002, 24: 729-731.
- [10] Polich J, Herbst KL. P300 as a clinical assay: rationale, evaluation and findings. *Int J Psychophysiol*, 2000, 38: 3-19.
- [11] 马超,许俭兴,燕铁斌,等. 体感诱发电位在预测脑卒中急性期肢体运动功能恢复中的价值. 中华物理医学与康复杂志, 2002, 24: 33-35.
- [12] 陈兴时,张明岛,楼翡瓊,等. P300 与首发精神分裂症患者临床症状的关系. 中华物理医学与康复杂志,2006,28:545-547.
- [13] 吕望强,胡若笑,朱建唯,等. 抑郁障碍的睡眠脑电图研究. 上海精神医学,2006,18:344-348.

(修回日期:2007-07-10)

(本文编辑:熊芝兰)