

事件相关电位 P300 在认知功能障碍评测中的应用价值

叶海程¹, 姜财¹, 黄佳¹, 杨珊莉², 陈立典¹

【关键词】 事件相关电位; P300; 认知功能障碍

【中图分类号】 R49; R651 【DOI】 10.3870/zgkf.2014.06.025

随着社会人口的老龄化, 认知功能障碍越来越影响人们的身心健康。如何客观评测认知功能损害状况, 为临床诊疗提供准确的信息, 成为一个重要的问题。Sutton^[1]开创的事件相关电位(event-related potentials, ERPs)为人类认知功能研究开创了新纪元, 为打开大脑功能提供了更为客观和简便可行的方法。

1 ERPs P300

ERPs^[2], 即当外加一种特定地刺激, 作用于感觉系统或脑的某一部位, 在给予刺激或撤销刺激时, 由脑区引起的、在头皮表面记录到的电位变化, 可通过信号过滤和叠加的方式从脑电中分离出来。ERPs 主要是由易受物理刺激特性影响的“外源性成分”P1、N1、P2 和不受刺激物理特性影响的“内源性成分”N2、P3 组成。其中内源性成分 P3 也称为 P300, 通常以出现在 280~550ms 范围内的最大正向波形识别为 P300 波, 与认知功能密切相关。P300 评测认知功能的主要指标是波幅和潜伏期。P300 潜伏期主要反映的是大脑对信息进行识别、处理的速度, 可在一定程度上反映大脑功能状态的总体水平^[3]。P300 波幅对引发注意信息的数目敏感, 代表与输入信息处理相关中枢神经系统的活跃程度, 其主要反映大脑对外界信息的感受能力及信息加工过程中大脑资源有效动员的程度^[4]。

2 P300 在认知功能障碍评测中的应用价值

认知是人对外界事物的全面感知, 是大脑信息加工、解决问题的高级功能。认知功能包括注意、记忆、计算、定向、理解、判断、语言、结构能力、执行能力等多个领域。脑血管意外、颅脑损伤、脑肿瘤、代谢性脑病等可造成大脑皮层不同程度、不同区域的损伤, 从而导

致神经细胞脱失、液化坏死、萎缩, 进而影响认知功能。研究表明 P300 是反映认知功能比较客观、敏感、特异的最常用的检查手段^[5], 并能及早发现认知损害^[6]。本文主要从 P300 在认知功能障碍的早期筛查、程度评估、疾病鉴别、疗效评价及预后等方面进行综述。

2.1 认知功能障碍的早期筛查 P300 电位是一项客观、敏感的认知评价指标。认知功能障碍可由多种疾病引起的, 在早期一病灶尚未明确形成前, 用影像学检查很难得到有价值的检测结果。然而, 此时代表大脑功能的脑电活动已发生异常改变, 采用脑诱发电位的检测即可明确其异常情况, 进而了解认知功能状况, 对临床的早期诊疗具备明显的优越性和不可替代性。赵素霞等^[7]研究发现, 无症状性脑梗死 P300 异常率达 61.9%, 提示无症状性脑梗死存在亚临床的认知功能障碍。多位学者应用 P300 对痴呆、轻度认知障碍、非痴呆性血管性认知障碍等患者的对比研究发现 P300 能反映亚临床认知功能障碍, 可以早期筛查轻度认知障碍, 能够为诊断早期痴呆提供帮助^[8-10]。Howe^[11]认为 P300 潜伏期可筛查出前驱阶段的痴呆, 并为之提供有力的循证医学证据。由此可见 P300 可显示早期临床无法检测的认知异常。谢瑛等^[12]对 60 例急性脑梗死患者的 P300 动态观察发现, 部分患者 P300 潜伏期延长, 但精神状态评分仍在正常范围, 提示 P300 潜伏期对脑功能的改变反应灵敏, 可作为认知障碍诊断的一项客观指标, 对预测及预防早期血管性认知障碍有一定的意义。类似的大量对患者的研究资料亦表明 P300 对于认知障碍更敏感, 与认知障碍程度更相关, 更能反映早期轻微的认知功能障碍^[13, 14]。尚有研究认为 P300 波中的 N2 成分用于检测记忆功能减退的敏感性比认知量表评分强^[15]。然而, 对于 P300 筛查认知功能障碍的敏感性、特异性仍存在争议, 但是与其他手段联用可提高检测的可靠性得到了一定的共识^[6, 13, 16], 特别在低收入、低教育水平的人群中, 联合神经心理学量表检测轻度认知障碍在敏感性达到 96% 的同时特异性可达到 80%^[6]。据此, 对引起认知功能障碍的常见疾病如能常规进行 P300 检测, 并结

基金项目: 国家国际科技合作专项(2011DFG33240)

收稿日期: 2014-07-20

作者单位: 1. 福建中医药大学, 福州 350122; 2. 福建中医药大学附属康复医院, 福州 350003

作者简介: 叶海程(1986-), 男, 硕士, 主要从事神经康复及认知科学方面的研究。

通讯作者: 陈立典, yhc4435@163.com

合神经心理学量表,将有助于认知功能障碍早期筛查,为积极有效干预赢得时间。

2.2 认知功能障碍的程度评估 P300 电位能反映大脑的认知功能状态,可对患者的认知障碍程度进行判断。研究证实存在认知功能障碍患者的 ERPs 各波分化差,P300 潜伏期显著延长,波幅明显降低,可用来评估患者的认知功能障碍状况^[17]。Rektor^[18]认为 P300 已成为当今判断大脑认知功能是否正常的客观指标之一,并指出其能客观反映大脑皮层的神经纤维联系及不同脑区认知活动的参与程度,对认知障碍程度有一定的量化衡量作用。Bennys 等^[19]发现,认知功能障碍患者 P300 潜伏期可较正常人出现特异性延长,且潜伏期延长的程度与认知功能障碍的严重性呈正比^[20]。江波等^[21]对痴呆性血管性认知障碍患者的 P300 研究亦显示,潜伏期较正常人明显延长,并与认知量表评分结果呈负相关,可以客观反映认知缺损,能够量化认知功能损害程度。因此,在脑疾病的诊断价值上,P300 电位虽然不如影像学检查精确,但在客观判断患者智能障碍方面是其它方法无法取代的。

2.3 认知功能障碍的鉴别诊断 由于认知功能障碍的高发病率、多因素引发及痴呆类型繁杂,以致其鉴别诊断一直为临床医师所困惑,而 ERPs P300 亦具有一定鉴别诊断价值。研究发现^[16, 19, 22],P300 潜伏期延长及波幅减低的程度是依次加重的,据此有助于区分轻度认知障碍与痴呆。研究还发现综合的评价指标有助于提升痴呆的诊断,其中 P300 潜伏期与神经心理学量表联用鉴别轻度认知障碍与痴呆的敏感性和特异性可分别达 96%与 80%,有助于鉴别痴呆与假性痴呆^[6]。有研究报道 P300 可用于皮质性痴呆和皮质下痴呆间的鉴别,符合率达 54%~67%^[20],其中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,因此据 ERPs 异常程度、成分的差异,可用于鉴别诊断痴呆的亚型^[23]。Bonanni 等^[24]研究发现,路易体痴呆、痴呆患者的 P300 潜伏期及波幅较之正常人显著降低,DLB 患者尤为明显,且其 P300 地形图亦存在由前到后的逆转差异。这两种差异使得 P300 在痴呆与路易体痴呆的鉴别敏感性 & 特异性高达 70%与 97%。可见,P300 电生理异常变化的不同有助于区分阿尔茨海默病与路易体痴呆。

2.4 认知功能障碍的监测及预后 Goodin^[25]于 1978 年首次报道由各种原因引起的痴呆患者中,80%出现 P300 潜伏期延长,而正常人 P300 潜伏期无显著延长。脑梗死患者存在认知加工速度的变化,对不同时期 P300 变化的监测可作为预后判断依据。研究发

现,脑卒中后患者认知功能的改善呈波动状态^[26]。Nolfe 等^[27]对脑卒中失语患者进行连续半年的 P300 监测亦得出类似结论,同时认为被动 P300 检测可作为认知功能及其恢复状态的监测指标,尚可解决完全性失语患者认知功能检测的困难。此外,P300 潜伏期的延长也预示着轻度认知障碍进展至痴呆风险增高,可用以判定轻度认知障碍的预后^[13, 15, 20]。Chapman 等^[28]研究认为,P300 有助于预测轻度认知障碍发展成为痴呆的风险,若与临床经验相结合,其预测准确率可达 94%。此外,对脑血管疾病后持续注意力,记忆力缺失等的恢复也有一定的预测作用^[29],在科研及临床实践中有着不可估量的价值。

2.5 认知功能障碍的疗效评价 如何评定认知功能障碍的疗效,一直为临床工作者所关注。目前临床上主要是根据神经心理学量表、患者及其家属所述病情,而由医师做出最后的判断,缺少客观的评价标准。P300 检测与其他认知功能评定手段存在一定的平行关系,可为观测痴呆患者的病情变化及药物治疗效果提供了客观的数据。大量的临床研究得出一致性的结论,随着认知功能的改善,P300 潜伏期缩短,波幅有所提高,提示 P300 能较客观地评价认知障碍治疗效果及认知功能变化^[30-31]。在有效的康复治疗下,随病情恢复,P300 作为灵敏指标可检测出一些隐匿性异常及其他方法和根据临床表现不能觉察的轻度改变,从而反映认知障碍的康复程度^[26, 32]。以往对认知干预疗效的评价一般采用神经心理学量表来评估认知功能状况及痴呆严重程度的变化情况,由于测试容易受患者教育水平、方言以及量表本身设置上的缺陷或患者不愿配合检查而影响检测结果,因此即使 P300 的空间分辨率较低,但其作为一种客观、敏感和易于操作的检测手段正越来越广泛地应用于临床。

3 展望

ERPs P300,又称之为认知电位,是“窥探”认知活动的一个“窗口”。能可靠、有效、客观地监测认知过程,可以展现大脑神经细胞在单位为毫秒级的动态认知过程,未来应与神经心理学量表、功能性磁共振成像等检测手段相结合,以期更早期、全面、准确、客观地评价认知功能,为及时有效的干预认知功能障碍赢得时间,为制定有效认知干预方案提供客观、可靠的证据。

【参考文献】

- [1] Sutton S, Braren M, Zubin J, et al. Evoked-potential correlates of stimulus uncertainty[J]. Science, 1965,150(3700): 1187-1188.

- [2] 赵仑. 事件相关电位实验教程 [M]. 南京: 东南大学出版社, 2010, 20-21.
- [3] Kimiskidis VK, Papaliagkas VT. Event-related potentials for the diagnosis of mild cognitive impairment and Alzheimer's disease[J]. Expert Opin Med Diagn, 2012, 6(1): 15-26.
- [4] Dinteren R, Arns M, Jongsma ML, et al. P300 development across the lifespan: a systematic review and meta-analysis[J]. PLoS One, 2014, 9(2): e87347.
- [5] Polich J. Updating P300: an integrative theory of P3a and P3b[J]. Clin Neurophysiol, 2007, 118(10): 2128-2148.
- [6] Parra MA, Ascencio LL, Urquina HF, et al. P300 and neuropsychological assessment in mild cognitive impairment and Alzheimer dementia[J]. Front Neurol, 2012, 3(2): 172-185.
- [7] 赵素霞. 无症状性脑梗死患者事件相关电位 P300 的临床分析[J]. 中国医药导刊, 2008, 21(5): 683-684.
- [8] 蓝丽康, 瞿砚舟, 斜志萍. 听觉事件相关电位对早期血管性认知损害的临床诊断价值[J]. 心脑血管病防治, 2011, 11(5): 356-357.
- [9] 沈翔, 郭春妮, 赵永波. 事件相关电位在轻度认知功能障碍诊断中的意义[C]. 第三届 CAAE 中国脑电图和神经电生理大会. 长沙, 2012.
- [10] 李晓霞, 邵西仓, 陈戈雨, 等. 听觉事件相关电位对轻度认知功能障碍的诊断价值[J]. 临床神经病学杂志, 2013, 26(4): 244-247.
- [11] Howe AS, Bani-Fatemi A, Luca V. The clinical utility of the auditory P300 latency subcomponent event-related potential in preclinical diagnosis of patients with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease[J]. Brain Cogn, 2014, 86(1): 64-74.
- [12] 谢瑛. 事件相关电位 P300 对急性脑卒中认知障碍早期诊断的价值[J]. 中国老年学杂志, 2009, 19(5): 611-612.
- [13] Lai CL, Lin RT, Liou LM, et al. The role of event-related potentials in cognitive decline in Alzheimer's disease[J]. Clin Neurophysiol, 2010, 121(2): 194-199.
- [14] 赵迎娉, 于爱文, 王传杰, 等. 脑梗死后轻度认知障碍患者的事件相关电位 P300 波及注意力变化的特点[J]. 中国医科大学学报, 2010, 22(8): 662-664.
- [15] Papaliagkas V, Kimiskidis V, Tsolaki M, et al. Usefulness of event-related potentials in the assessment of mild cognitive impairment[J]. BMC Neurosci, 2008, 9(2): 107-119.
- [16] Papaliagkas VT, Anogianakis G, Tsolaki MN, et al. Combination of P300 and CSF beta-amyloid(1-42) assays may provide a potential tool in the early diagnosis of Alzheimer's disease[J]. Curr Alzheimer Res, 2010, 7(4): 295-299.
- [17] Medvidovic S, Titlic M, Maras-Simunic M. P300 evoked potential in patients with mild cognitive impairment[J]. Acta Inform Med, 2013, 21(2): 89-92.
- [18] Rektor I, Kaiiovsky P, Bares M, et al. A SEEG study of ERP in motor and premotor cortices and in the basal ganglia[J]. Clin Neurophysiol, 2003, 114(3): 463-471.
- [19] Bennys K, Portet F, Touchon J, et al. Diagnostic value of event-related evoked potentials N200 and P300 sub-components in early diagnosis of Alzheimer's disease and mild cognitive impairment[J]. J Clin Neurophysiol, 2007, 24(5): 405-412.
- [20] Egerhazi A, Glaub T, Balla P, et al. P300 in mild cognitive impairment and in dementia[J]. Psychiatr Hung, 2008, 23(5): 349-357.
- [21] 江波, 陈玉妹, 孟晓落, 等. 血管性认知功能障碍神经心理及事件相关电位的研究[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2010, 20(2): 145-147.
- [22] 王蓓芸, 钟远, 燕虹, 等. 轻度认知功能障碍老年患者事件相关电位 P300 和脑电图的临床研究[J]. 临床荟萃, 2012, 27(2): 93-96.
- [23] Polich J, Corey-Bloom J. Alzheimer's disease and P300: review and evaluation of task and modality[J]. Curr Alzheimer Res, 2005, 2(5): 515-525.
- [24] Bonanni L, Franciotti R, Onofri V, et al. Revisiting P300 cognitive studies for dementia diagnosis: Early dementia with Lewy bodies (DLB) and Alzheimer disease (AD)[J]. Neurophysiol Clin, 2010, 40(5-6): 255-265.
- [25] 李凤鹏, 郑健. 痴呆简易筛查量表及 P300 检测对血管性痴呆患者认知功能的评价[J]. 中国临床康复, 2006, 16(42): 13-15.
- [26] 王世雁, 巩尊科, 陈伟, 等. 脑卒中患者 P300 与 Loewenstein 认知评定量表相关性研究[C]. 首届全国脑外伤治疗与康复学术大会. 杭州, 2011.
- [27] Nofle G, Cobianchi A, Mossuto-Agatiello L, et al. The role of P300 in the recovery of post-stroke global aphasia[J]. Eur J Neurol, 2006, 13(4): 377-384.
- [28] Chapman RM, McCrary JW, Gardner MN, et al. Brain ERP components predict which individuals progress to Alzheimer's disease and which do not[J]. Neurobiol Aging, 2011, 32(10): 1742-1755.
- [29] Young GB. Traumatic brain injury: the continued quest for early prognostic determination[J]. Crit Care Med, 2010, 38(1): 325-326.
- [30] Chang YS, Chen HL, Hsu CY, et al. Parallel improvement of cognitive functions and P300 latency following donepezil treatment in patients with Alzheimer's disease: a case-control study[J]. J Clin Neurophysiol, 2014, 31(1): 81-85.
- [31] 何冰, 卢国华, 杨增云, 等. 认知干预训练对轻度认知功能障碍患者认知功能和事件相关电位 P300 的影响[J]. 中国康复医学杂志, 2013, 28(11): 1006-1009.
- [32] Yu F, Rose KM, Burgener SC, et al. Cognitive training for early-stage Alzheimer's disease and dementia[J]. J Gerontol Nurs, 2009, 35(3): 23-29.