

[综述]

事件相关电位 P300 在酒精依赖中的研究进展*

徐佳兵 周旭辉**

(湖南省第二人民医院 湖南中医药大学临床医学院,长沙 410007)

摘要 酒精是一种中枢神经抑制剂,具有神经细胞毒性作用,长期大量使用能引起神经心理认知功能损害。既往研究支持酒精依赖患者存在不同程度的认知功能损害,而事件相关电位对认知功能的评估意义重大,它能为酒精依赖患者认知活动过程的评估提供无创、客观的指标。本文对酒精依赖患者的认知功能损害、P300 特征以及 P300 对酒精依赖的预测和预后评估等方面进行综述。

关键词 酒精依赖;事件相关电位;认知功能

doi: 10.13936/j.cnki.cjdd1992.2018.03.003

中图分类号 R749.6+2

近年来,中国酒产量大幅度增长,酒的消费量也不断攀升^[1],因酗酒而造成的社会危害也越来越大,有大约三分之一的车祸与酗酒相关^[2]。酒精作为中枢神经抑制剂,能够抑制中枢神经,并对大脑产生毒性作用,长期大量使用会引起认知功能损害。酒精依赖综合症的基本特征是对饮酒行为失去控制,表现为强制性觅酒行为。酒依赖患者在生理、心理、遗传等方面上存在诸多问题,故而该疾病的诊治极具挑战性。

事件相关电位对认知功能的评估意义重大,它能为酒精依赖患者认知活动过程的评估提供无创、客观的指标。在事件相关电位的研究中,P300 是应用价值最广、系统性和理论成熟度最高的技术手段之一。本文探讨了酒依赖患者的认知功能特点及事件相关电位 P300 对其认知功能测定的价值,以期识别酒精依赖认知功能障碍的神经电生理标记,为今后酒精依赖的防治提供科学依据。

1 酒精依赖和认知功能

认知功能是人类大脑功能的重要部分,涉及诸多方面,包括注意、集中、记忆、学习、语言、理解、推

理、判断、逻辑思维、行为以及执行功能等方面^[3]。长期大量使用酒精会引起认知功能损害。临床上有很多酒依赖患者存在反应迟钝,记忆力减退,注意力不集中等表现^[4]。

酒依赖患者常常会出现遗忘综合症的表现,这是一种选择性或局限性认知功能障碍,以部分逆行性遗忘、完全顺行性遗忘、错构、虚构症状为特征。James 等人让饮酒者回忆事先看过视频,结果发现饮酒者回忆成绩较对照组低,并且饮入酒量越大,成绩越低。虞一萍^[5]和黄燕萍^[6]等人就分别用韦氏记忆量表对酒依赖患者的记忆进行评估,发现酒依赖者的记忆商数低于正常对照组,在 100-1、记图、再认、再生、联想、触摸、背数等 7 个因子方面存在显著差异。究其原因,这是因为长期大量饮酒会导致海马部位的结构和功能改变,而作为重要的记忆脑区,海马的结构和功能损害均会影响与记忆相关的神经递质的合成、释放和再摄取。

长期使用酒精对执行功能的影响也较为突出。执行功能是指个体在实现某一特定目标时采取灵活优化方式,来计划、始动、排序、监控目标指向性行为的认知技能。执行功能障碍就是上述功能减退^[7]。采用爱荷华赌博任务(the Iowa Gambling Task, IGT)来检测酒依赖者执行功能时发现,酒依赖者的信息加工能力下降,他们更倾向于选择那些即刻可获得但价值较小的强化物^[8]。杜万君^[9]采用威斯康星卡片分类测验(WCST)对酒依赖者进行执行功能评估,发现酒精依赖组的持续性错误数和错误应答数均高于对照组,并与饮酒时间呈正相关,说明酒依赖患者学习并处理问题的能力明显下降。

有研究者对酒依赖患者认知功能损害的机制进

* 湖南省自然科学基金(2015JJ3095);湖南省卫生计生委科研计划课题(C2015-44);湖南省中医药管理局重点科研项目(201431);湖南省卫生厅计划项目(B2013-086);湖南省中医药科研计划项目(201278);湖南省脑科医院成癮重点专科专项基金;湖南中医药大学教改课题“中医院校中西医结合精神病学课程的探索与实践”(JG2015B072)资助

** 通信作者

行了探索,酒精依赖患者常常出现大脑萎缩和血流量减少,特别是额叶血流减少。约50%~67%酒精依赖患者存在脑萎缩或者脑室扩大^[10]。主要是酒精的神经毒性作用使神经细胞胞体萎缩、树突减少,进一步使大脑萎缩。脑电图也容易出现异常,并且跟饮酒史和酒量相关^[11]。在Melgaard的研究中,发现酒精能使神经元突触膜、钠通道改变从而抑制神经突触的功能。因此,酒精依赖患者认知功能损害较为常见。

目前认知功能的检测方式比较繁琐,较多使用韦氏成人智力量表(WAIS-RC)、蒙特利尔认知评估量表(MoCA)、威斯康辛卡片分类测验(WCST)、简易智力状态检查量表(MMSE)等神经心理测验方法。但上述检测方法存在主观性强、耗时长,受年龄、文化程度影响大等缺陷,且单个使用时只能反映认知功能的一部分,需要多种方法的组合才能对认知功能进行较为全面的评估。

2 P300 的概述

2.1 定义

事件相关电位(Event-related potentials, ERPs)最早由美国科学家Sutton提出,它是一种由特定事件引起的大脑诱发电位,代表着认知过程中大脑的神经电生理改变,同时反映了大脑的注意、记忆、执行等认知功能^[12]。

在事件相关电位研究中,P300是应用价值最广、系统性和理论成熟度最高的技术手段之一,通常采用Oddball范式来诱发P300。Oddball范式是随机向被试者呈现两种不同的刺激,即靶刺激和非靶刺激,其中靶刺激出现的频率要小于非靶刺激(靶刺激概率通常为20%,非靶刺激出现的概率通常为80%)而被试者只对靶刺激进行反应^[13]。P300波幅代表了人类处理问题时投入的脑部资源量,而潜伏期则代表神经传导速度^[14]。事件相关电位P300是目前应用于认知功能测定最客观指标,对于诊断酒精依赖患者认知功能损害有着非常重要的意义。

2.2 P300 的亚成分和起源

P300的产生被认为是皮层锥体神经元集体放电,大量相似突触后电位的总和活动,P300可分为P3a和P3b两个亚成分,它们的起源和诱发方式不同。目前P3a认为起源于皮层,它的生成必须有额叶的参与^[15],并且有来自灰质体积的磁共振成像(MRI)的证据表明P3a幅度与额叶和顶叶面积大小相关^[16],而额叶与定向活动相关,顶叶与大脑接受

刺激时的记忆存储和提取相关。有研究表明P3b则起源于内侧颞叶的海马区,海马区主要与学习和记忆相关。然而,记录颞叶切除术后个体头皮电位时发现,发现海马区的缺乏与否并不直接影响P300的发生^[17]。

因此,P300的起源点很广泛,分布在头皮各个区域,两个亚成分也不是独立产生的,它们互相联系,相互影响。一般认为P3a与维持注意有关,通常表示大脑为接受新刺激时刻准备好的状态,P3b则是反应认知的主要成分,与选择注意有关,表示在接受刺激时表现出的注意集中状态,P3a是P3b的基础波^[13]。

3 酒精依赖患者的 P300 特点

长期使用酒精会影响患者生活质量及社会功能,所以早期发现酒精依赖患者认知功能方面的变化,如记忆、注意、执行功能等,对改善患者预后有着重要作用。P300作为判断大脑高级功能的客观指标,能客观反映认知功能。大脑兴奋性可由波幅来反映^[18],P300波幅则与受试者对靶刺激的注意力有关,反映了受试者的皮层觉醒程度^[19]。一般认为神经活动速度可由P300潜伏期来反映,P300潜伏期反映了大脑对刺激信息的认知处理速度。

在结合智能筛检测验C-2.0(CASIC-2.0)量表进行的实验中,酒精依赖患者P300波幅明显降低,与对照组差异有显著性^[20],国外大量研究得出了相似的结果^[21-24],说明该类患者在实验中对靶刺激的注意力下降,大脑皮层觉醒程度较低。Kreusch等^[25]研究发现,饮酒量较少的酒依赖患者波幅较饮酒量多患者高。另外有研究者进一步发现酒精依赖患者发病年龄与P300波幅呈负相关。说明酒精的药理作用会损害个体正常的注意功能,尤其是大脑内注意资源分配能力的下降,并且酒量越大,损害越严重,而年长者脑功能受损也更加严重。

徐鹤定在研究中发现,酒精依赖患者较正常对照组靶刺激下P300潜伏期延长^[26]。郭崧等研究发现,与对照组事件相关电位(ERP)比较,酒精依赖患者较非依赖者P300潜伏期延长,酒精依赖者饮酒量与P300潜伏期呈正相关^[27]。这正好印证了酒精依赖患者常常会出现反应迟钝、记忆力减退等症状的事实。其根本原因可能是长期慢性过量饮酒会导致相关脑区体积和结构发生畸变,内部某些神经细胞受体或递质合成减少,从而引起突触界面结构的病理性变化,并减少神经递质的合成、释放与再摄取。

4 P300 对酒精依赖的预测和预后评估

有研究表明,P300的形态主要由个体的生理特性,如胼胝体或颅骨厚度的解剖学特征来确定^[28-29]。P300在形态学上表现出高达60%的遗传度^[30]。而酒精依赖者一级亲属通常为高危酗酒者,其发展成酒精依赖的风险大大高于常人,大量信息支持遗传因素在酒精依赖易感性中起重要作用。

然而,该易感性的具体基因表达却难以被发现,故而从遗传表型来鉴定酒精中毒易感基因的方法被众多科学家所使用。酒精依赖的一种遗传表型可能与事件相关脑电位(ERP)P300波形相关。将酒精依赖者亲属和正常对照组亲属相对比发现,酒精依赖者家庭成员的P300波幅较正常对照组家庭成员低^[31]。说明P300属性是可遗传的,并且数量性状位点分析发现与几个染色体区域相关^[32]。此外还有研究证明,P300波幅较低的青少年更容易形成酒精依赖^[33],这些数据为P300作为酒精依赖的表型提供了重要的支持。

余红胜等^[34]的研究发现P300对慢性酒精中毒性脑病脑损害的检出率明显高于CT,并且可在早期识别出酒精所致认知功能损害,而CT只能发现有器质性损伤的患者。P300在评估药物对酒精依赖患者认知功能改善程度方面也有重要作用,在徐亚辉等^[35]的研究中发现酒精依赖患者同型半胱氨酸水平明显升高且与认知损伤有关,补充叶酸及维生素B12可降低酒精依赖患者同型半胱氨酸水平并改善认知功能。在Petit等^[36]的研究中,39例酒精依赖患者进行戒酒治疗后进行随访,发现有19例患者在3个月内复饮,复饮患者P300的波幅较坚持

戒酒患者低,所以P300对酒依赖患者预后的评估意义重大。

5 小结和展望

事件相关电位P300作为一种电生理学指标存在客观性、不受主观因素影响以及操作性强的特点,能比较明确地反映大脑的认知功能,并在逐渐成为评价伴有认知功能损害患者的主流检测指标,众多国内外学者的研究表明P300在检测神经系统轻微损害的方面上明显优于CT和MRI带来的帮助。

目前对酒精依赖患者的认知功能评估需要一个客观、可操作的指标,而事件相关电位P300恰恰满足了这些条件。与正常人相比,酒精依赖患者的P300波幅更低,潜伏期更长,认知功能损害越严重,差异越明显,并且对酒精依赖的预测和预后评估都有极大的帮助。

然而,事件相关电位P300仍存在一些缺陷:其特征主要体现在波幅和潜伏期恒定,波幅代表着特定事件吸引受试者注意的程度,与受试者投入的心理资源量呈正相关,潜伏期反映从刺激到反应的时间,并随任务难度的增加而延长,因而事件相关电位ERP首先对测试者及测试环境有较高的要求。目前国内缺乏事件相关电位P300的常模数据,P300尚未广泛应用于临床,而且缺乏更为深入、尤其纵向队列研究的资料。在今后研究中还需与功能磁共振方法、遗传表型结合在一起,共同探索或研究酒精依赖患者认知功能减退的神经心理及生物学机制,为临床制定治疗方案、预后评价提供有效的理论依据。

6 参考文献

- [1] 周旭辉,郝伟. 我国酒精相关障碍的流行病学研究进展[J]. 中国药物依赖性杂志,2013 22(6):416-418.
- [2] Macleod J, Hungerford DW. Alcohol-related injury visits: Do we know the true prevalence in U. S. trauma centres[J]. Injury 2011,42(9):922-926.
- [3] Huang WJ, Chen WW, Zhang X. The neurophysiology of P 300 - an integrated review[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci 2015, 19(8):1480-1488.
- [4] Shan C, Lee SY, Chang YH, et al. Neuropsychological functions in Han Chinese patients in Taiwan with bipolar II disorder comorbid and not comorbid with alcohol abuse/alcohol dependence disorder [J]. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2011,35(1):131-136.
- [5] 虞一萍,赵介城,徐鹤定等. 酒中毒患者的认知特点[J]. 临床精神医学杂志,2002,12(6):339-341.
- [6] 黄燕萍. 慢性酒依赖者认知功能的对照研究[J]. 中华行为医学与脑科学杂志,2005,14(4):332-333.
- [7] Fang S, Wang Y, Jiang T. The influence of frontal lobe tumors and surgical treatment on advanced cognitive functions [J]. World Neurosurg 2016,91:340-346.
- [8] Moore SC, Cusens B. Delay discounting predicts increase in blood alcohol level in social drinkers [J]. Psychiatry Res, 2010, 179(3):324-327.
- [9] 杜万君,郭崧,姜佐宁. Wisconsin 卡片分类测验用于酒依赖者认知障碍的研究[J]. 中国心理卫生杂志,2002,16(5):

296-298.

- [10] 刘桂芳,梁昆仑. 酒依赖患者认知功能障碍的临床研究[J]. 中国民康医学, 2011, 23(5):538-539.
- [11] Verdejogarcía A, Lópeztorrecillas F, Giménez C O, et al. Clinical Implications and Methodological Challenges in the Study of the Neuropsychological Correlates of Cannabis, Stimulant, and Opioid Abuse[J]. *Neuropsychol Rev*, 2004, 14(1):1-41.
- [12] 张焱,贡京京,宋华森. 事件相关电位在脑力疲劳研究中的应用[J]. 中国健康心理学杂志, 2014(9):1437-1439.
- [13] 吴文,吴宗耀,罗跃嘉,等. 听觉 P300 电位及其亚成分偶极子分析[J]. 中国组织工程研究, 2004, 8(28):6082-6083.
- [14] Sachs G, Anderer P, Margreiter N, et al. P300 event-related potentials and cognitive function in social phobia[J]. *Psychiatry Res*, 2004, 131(3):249-261.
- [15] Restuccia D, Marca GD, Marra C, et al. Attentional load of the primary task influences the frontal but not the temporal generators of mismatch negativity[J]. *Brain Res Cogn Brain Res*, 2005, 25(3):891-899.
- [16] Polich J, Criado J R. Neuropsychology and neuropharmacology of P3a and P3b[J]. *Int J Psychophysiol*, 2006, 60(2):172-185.
- [17] Wojciechowski J. Detection of concealed information with of the P300 potential amplitude analysis[J]. *Eur Polygraph*, 2014, 8(4):167-188.
- [18] 杜好瑞,穆俊林,张宁,等. 男性酒依赖患者执行功能与事件相关电位 P300 研究[J]. 中国神经精神疾病杂志, 2015(2):102-105.
- [19] 易雪岚,冒青. 事件相关电位 P300 及其在临床中的应用[J]. 遵义医学院学报, 2013, 36(6):593-597.
- [20] 王永彬,穆俊林,赵敏. 35 例酒依赖患者认知状况的研究[J]. 中国煤炭工业医学杂志, 2003, 6(7):607-608.
- [21] Kamarajan C, Porjesz B. Advances in electrophysiological research[J]. *Alcohol Res Curr Rev*, 2015, 37(1):53.
- [22] Campanella S, Petit G, Muraige P, et al. Chronic alcoholism: insights from neurophysiology[J]. *Neurophysiol Clin*, 2009, 39(4):191-207.
- [23] Kamarajan C, Porjesz B, Jones K A, et al. Alcoholism is a disinhibitory disorder: neurophysiological evidence from a Go/No-Go task. [J]. *Biological Psychology*, 2005, 69(3):353-373.
- [24] Watson TD, Sweeney JF, Louis H. Neurocognitive, psychological and behavioral correlates of binge drinking and use of alcohol with caffeinated beverages in college-aged adults[J]. *Am J Drug Alcohol Abuse*, 2014, 40(1):58-66.
- [25] Kreuzsch F, Quertemont E, Vilenne A, et al. Alcohol abuse and ERP components in Go/No-go tasks using alcohol-related stimuli: impact of alcohol avoidance[J]. *Int J Psychophysiol* 2014 94(1):92-99.
- [26] 徐鹤定,陈俊,闻晖,等. 酒依赖的事件相关电位 P300 实验研究[J]. 上海精神医学(Shanghai Archives of Psychiatry), 2003, 15(3):140-142.
- [27] 郭崧,杜万君,王援朝,等. 酒依赖者认知功能障碍的事件相关电位研究[J]. 中国药物依赖性杂志, 2001, 10(4):271-273.
- [28] Huster RJ, Westerhausen R, Herrmann CS. Sex differences in cognitive control are associated with midcingulate and callosal morphology[J]. *Brain Struct Funct*, 2011, 215(3-4):225-235.
- [29] Bachiller A, Romero S, Molina V, et al. Auditory P3a and P3b neural generators in schizophrenia: An adaptive sLORETA P300 localization approach[J]. *Schizophr Res*, 2015, 169(1-3):318-325.
- [30] Beijsterveldt CEM, Baal GCMV. Twin and family studies of the human electroencephalogram: a review and a meta-analysis[J]. *Biol Psychol*, 2002, 61(1):111-138.
- [31] Chwedorowicz R, Raszewski G, Kapkaskrzypczak L, et al. Event-related potentials (ERP) and SGIP1 gene polymorphisms in alcoholics: relation to family history of alcoholism and drug usage[J]. *Ann Agric Environ Med*, 2016, 23(4):618-624.
- [32] Hesselbrock V, Begleiter H, Porjesz B, et al. P300 event-related potential amplitude as an endophenotype of alcoholism - evidence from the collaborative study on the genetics of alcoholism[J]. *J Biomed Sci*, 2001, 8(1):77-82.
- [33] Iacono WG, Malone SM, McGue M. Substance use disorders, externalizing psychopathology, and P300 event-related potential amplitude[J]. *Int J Psychophysiol*, 2003, 48(2):147-178.
- [34] 余红胜,许红莉,鲁杰. 慢性酒精中毒性脑病 CT 与事件相关电位 P300 对照研究[J]. 中国医学计算机成像杂志, 2015, 21(5):475-481.
- [35] 徐亚辉,朱建立,王传升,等. 叶酸、维生素 B12 对酒依赖患者血清同型半胱氨酸及事件相关电位的影响[J]. 中国药物滥用防治杂志, 2016, 22(2):79-82.
- [36] Géraldine P, Agnieszka C, Carlos C, et al. Reduced processing of alcohol cues predicts abstinence in recently detoxified alcoholic patients in a three-month follow up period: an ERP study[J]. *Behav Brain Res*, 2015, 282:84-94.

收稿日期: 2017-10-15

修回日期: 2018-03-29