

# 首发抑郁症患者新异 Oddball 模式下 P300 波形特征研究

吕静, 苗丹民, 贡京京, 王家同

(第四军医大学航空航天医学系心理学教研室, 陕西 西安 710033)

**【摘要】** 目的: 通过分析首发抑郁症患者在新异 Oddball 模式下诱发出的 P300 波形特征, 探讨抑郁症患者的认知过程。方法: 选取未治疗的青年抑郁症患者 12 名和正常对照 16 名, 利用新异 Oddball 模式诱发并记录听觉事件相关电位 P300 和新异 P300。结果: 抑郁症组对靶刺激的反应时间( $755 \pm 244\text{ms}$ )较正常组明显延长( $386 \pm 14\text{ms}$ ); 与正常对照组相比, 抑郁症组的顶区 P3b ( $P < 0.01$ )与额区 P3a( $P < 0.05$ )波幅明显降低, 额区 N2 波幅也显著降低( $P < 0.01$ ); 且患者的 P3b 潜伏期较正常组延迟( $P < 0.05$ )。结论: 抑郁症患者额叶执行功能受损, 集中注意及非随意注意能力下降, 事件相关电位 P300 可为其临床诊断和生理机制提供依据。

**【关键词】** 事件相关电位; 抑郁症; P300; 新异 P300

中图分类号: R395.1

文献标识码: A

文章编号: 1005-3611(2008)03-0230-04

## P300 Characteristic of First-episode Depressed Patients by Novel Oddball Task

LU Jing, MIAO Dan-min, GONG Jing-jing, WANG Jia-tong

Department of Psychology, School of Aerospace Medicine, Fourth Military Medical University, Xi'an 710033, China

**【Abstract】** Objective: To study the characteristic of P300 elicited by the Oddball pattern among the depressed patients. Methods: Twelve untreated young depressed patients and sixteen normal people as a control group participated. Auditory P300 and novel P300 were induced and recorded under the Oddball pattern. Results: The depressed patients' reaction time ( $755 \pm 244\text{ms}$ ) to the target stimuli was significantly longer than that of the control group ( $386 \pm 14\text{ms}$ ). As compared with the normal, the depressed patients' amplitudes of P3b in the parietal ( $P < 0.01$ ), P3a in the frontal ( $P < 0.05$ ) and N2 in the frontal lobe ( $P < 0.01$ ) were significantly lower, and the latency of P3b in the depressed group was distinctively longer ( $P < 0.05$ ). Conclusion: The dysfunction of frontal lobe is found in the depressed patients, so is the decrease of their ability of the voluntary attention and non-voluntary attention. The P300 could give evidence of clinical diagnosis and physiological mechanism.

**【Key words】** ERP; Depression; P300; Novel P300

上世纪六十年代 Sutton 等报道, 在诱发电位中, 通过低概率、不可预期的听觉刺激可以引发出一个约在 300ms 左右出现的较大的正波(P3)<sup>[1]</sup>。这一结果说明认知活动能够改变脑电位, 其发现推动了心理生理学的研究。不同的实验控制(包括刺激概率、任务难度、任务要求等)可对 P300 的波幅和潜伏期造成不同的影响<sup>[2]</sup>。研究表明 P300 反映注意、决策及记忆更新等认知过程。P300 成分对于认知加工的敏感作用以及临床疾病 P300 异常的特征使其成为心理生理学研究的重要工具。尽管近年来研究表明, 抑郁症患者存在注意缺乏、记忆损害以及非优势半球功能受损、负性认知偏差等障碍, 但是多采用行为技术手段<sup>[3]</sup>。评估的受限, 使临床工作者把对认知功能评定的客观指标的注意力放到了 ERP 技术上<sup>[4]</sup>。

某些研究表明<sup>[5]</sup>, 通常我们可以通过 Oddball 范式记录到 P300, 刺激随机呈现时被试需要对靶刺激

进行反应, 可在 Pz 点(顶部)记录到最大值的 P300, 亦称 P3b; 除了经典 P3b, 低概率、与任务无关的新异刺激可以诱发出一个新奇 P300, 亦称 P3a, P3a 波幅在 Fz 点(额叶后部)表现最高。研究者分别对这两个成分进行解释, 指出 P3b 作为指标则意味着被试者对靶刺激反应时保持注意的能力; 而 P3a 反映了被试者反应过程中被动的注意转换或“朝向”<sup>[6]</sup>, 现公认 P3a 是朝向反应的主要标志。朝向反应是一种非随意注意, 它的注意对象原本并非心理活动的指向者, 由于突发刺激具有足够的新异性和强度, 心理活动被它吸引过去。这种心理活动的指向性是不随意的, 主观不能控制的。

关于抑郁症患者 P300 的研究结果还存有争论, Prefferbaum<sup>[7]</sup>和 Roth<sup>[8]</sup>报道, 抑郁症患者较正常对照组 P300 波幅降低, 其幅度介于精神分裂症患者和正常对照组之间; 还有研究者指出<sup>[9]</sup>, 抑郁症患者 P300 的潜伏期较正常对照组延长 2SD 以上, 即可作为认知功能受损的电生理指标。然而, 另有学者认为

**【基金项目】** 全军医药卫生科研基金(01L073)资助

通讯作者: 苗丹民

抑郁症患者潜伏期延长与波幅降低这一结论是存在争议的<sup>[10,11]</sup>。也有不少研究结果表明抑郁症患者的 P300 潜伏期虽有延长倾向,但与正常对照组相比并无差异。然而,Prefferbaum<sup>[12]</sup>和 Patterson<sup>[13]</sup>均发现抑郁症组 P300 潜伏期的变异性大于对照组,提示抑郁症组的异源性可能造成 P300 潜伏期的假阴性;在 Bruder 的报道中<sup>[14]</sup>,抑郁症患者的 P300 波幅与正常组并无差异。或许,造成结论有争论的原因是由于以往研究中的患者样本来源的不均一性导致的(药物影响、病情严重程度、患者老龄化)。

既往研究中,对于抑郁症患者新异 P3a 的关注较少,我国还未在新奇 Oddball 模式下对患者进行过研究。为了避免药物干扰以及年龄影响,患者组研究对象均选自门诊初诊未服药的首发青年患者。本研究在严格控制患者组的情况下,探讨新异 P300 是否能为抑郁症患者的认知障碍提供客观指标,我们以听觉新奇 Oddball 模式为诱发刺激,记录两组被试完成任务时的头皮诱发电位,观察两组特征,探讨抑郁症患者事件相关电位 P300 的特点。

## 1 对象与方法

### 1.1 研究对象

抑郁症患者 12(男 3,女 9)例,年龄范围 19~36 岁,平均  $24.3 \pm 5.1$  岁。病例均选自第四军医大学西京医院心身科门诊的初诊患者,入组前经两名主任医师确诊符合 ICD-10 中“情感障碍,抑郁发作”的诊断标准。右利手,听力正常,均未服用过抗精神病药物,均能合作完成实验。

正常对照组 16(男 5,女 11)例,年龄范围 20~30 岁,平均  $21.1 \pm 2.2$  岁。均为在校大学生,右利手,身心健康,智能完好,无酒精和药物滥用史,精神病家族史阴性。

### 1.2 实验任务

采用听觉的新奇 Oddball 模式,标准刺激为 1000Hz,90dB 的短纯音,持续时间为 150ms,呈现概率为 75%;靶刺激为 2000Hz,90dB 的短纯音,持续时间为 150ms,呈现概率为 15%;新奇刺激由计算机产生的复杂声音及动物叫声等组成(每个刺激声音只出现一次),呈现概率为 10%,持续时间 150ms;所有刺激出现的顺序经过伪随机。总刺激次数为 400 次,靶刺激叠加次数为 60 次,新奇刺激叠加次数为 40 次。刺激间隔(ISI)时间为 1000~1500ms,由 STIM 系统自动随机生成。

### 1.3 指导语

在你所听到的一连串声音中,除了出现次数较多的“嘟”声外,还会有较少的高音以及一些新奇声音出现,请在保证正确的前提下尽快对高音声音进行按键,对其他任何声音都不必反应。

### 1.4 脑电记录

仪器为 NeuroScan 32 导 ERP 工作站,被试者在隔音、室温 20 左右的安静环境下进行实验,电极安装完毕后,被试者采取舒适坐位,双眼平视计算机屏幕中心。双侧耳机输入声音信号。采用国际标准 10-20 系统电极放置法安装电极,记录 32 点的 EEG,记录电极为 Ag/AgCl 电极,以双侧乳突连线为参考,记录水平眼电(HEOG)和垂直眼电(VEOG)。头皮与电极接触的皮肤阻抗小于 5k $\Omega$ 。滤波带通为 0~40Hz,采样频率为 500 Hz,离线分析 EEG 数据。用 SCAN4.3 软件校正眼电(VEOG 和 HEOG),并排除大于  $\pm 75\mu V$  的各种伪迹。ERP 以刺激为触发点分析时间为 1000ms,刺激前 200ms 进行基线校正。得到正常对照组与抑郁症组的 P3a 与 P3bERP 波形。分别对额部的 P3a 及枕部的 P3b 进行分析,内容包括: Pz、P3、P4 点: P3b 的波幅(基线-波峰值,以  $\mu V$  计算)及峰值潜伏期; Fz、F3、F4 点: P3a 波幅及潜伏期以及靶刺激、新奇刺激诱发出的 N2 平均波幅;用 SCAN4.3 中的自动波峰、潜伏期测量软件和自动波幅平均软件分别计算。

### 1.5 统计学处理

所有数据录入计算机,应用 SPSS10.0 统计软件包采用重复测量方差分析及独立样本 t 检验分析,两组间方差不齐时用 t 检验。

## 2 结果

### 2.1 行为数据结果

抑郁症患者的反应时间( $755 \pm 244$ )比正常对照组( $386 \pm 114$  ms)明显延长( $t = 4.878, P < 0.001$ )。

### 2.2 ERP 分析

如图 1 所示,为两组被试 Pz、P3、P4 三点对靶刺激反应所得到的 ERP 总平均波形;如图 2 所示,为两组被试 Fz、F3、F4 三点对新奇刺激反应所得到的 ERP 总平均波形。

2.2.1 靶刺激诱发成分的分析 将不同电极分布点作为组内因素,共分为三个水平(P3b: Pz、P3、P4; N2: Fz、F3、F4);不同组别作为组间因素,有两个水平(正常对照组,抑郁症患者组),对靶刺激所诱发出 ERP 成分的波幅和潜伏期进行重复测量方差分析。对两组被试者由靶刺激诱发出的额区 N2 平均波幅

进行比较,患者组明显减小,经统计学检验后差异显著( $F=18.241, P=0.000$ ),见表1。表2可见,对于P3b潜伏期而言,患者组的潜伏期较正常组明显延迟,两

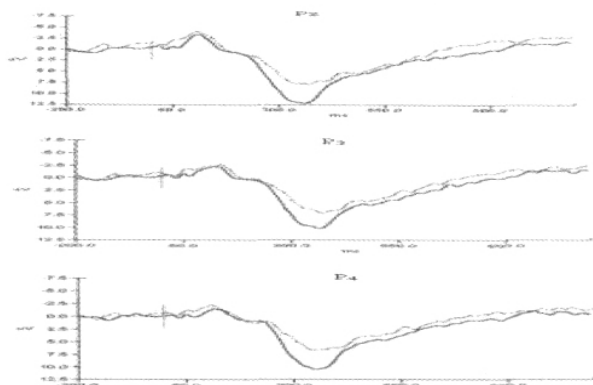


图1 两组被试对靶刺激反应不同位点总平均波形

表1 正常组与抑郁症患者组靶刺激与新异刺激额区位点N2平均波幅比较( $\bar{x} \pm s$ )

	Novel		Target	
	Normal group	Depressed patients	Normal group	Depressed patients
F3(ms)	-2.48 ± 4.17	0.93 ± 2.19	-5.85 ± 3.65	0.03 ± 3.65
Fz(ms)	-3.34 ± 4.64	1.25 ± 3.03	-5.64 ± 4.67	0.94 ± 4.78
F4(ms)	-3.27 ± 4.47	0.99 ± 2.62	-6.38 ± 4.41	0.44 ± 3.06

表2 正常组与抑郁症患者组不同位点P3b波幅与潜伏期比较( $\bar{x} \pm s$ )

	Pz		P4		P3	
	Normal (16)	Patients(12)	Normal (16)	Patients(12)	Normal (16)	Patients(12)
P3b潜伏期(ms)	342.9 ± 29.2	379.8 ± 58.1	351.1 ± 31.4	364.3 ± 43.9	349.4 ± 54.0	384.7 ± 45.8
P3b波幅(µV)	14.0 ± 3.5	10.0 ± 2.6	11.7 ± 3.2	8.5 ± 2.0	11.5 ± 3.5	8.6 ± 3.1

2.2.2 新异刺激诱发成分的分析 将不同电极分布点作为组内因素,共分为三个水平(Fz, F3, F4);不同组别作为组间因素,有两个水平(正常对照组,抑郁症患者组),对新异刺激所诱发出ERP成分的波幅和潜伏期进行重复测量方差分析。表1可见,抑郁症患者组由新异刺激诱发出的额区N2平均波幅较正常组减小,经统计学检验后有明显差异( $F=8.430, P=0.007$ )。由表3可见,关于患者组与正常组P3a潜伏期的比较,两组间差别并无统计学意义( $F=3.369, P>0.05$ );抑郁症患者组的P3a波幅比正常对照组明显降低,进行重复测量分析具有统计学差异( $F=4.352, P=0.047$ )

表3 正常组与抑郁症患者组不同位点P3b波幅与潜伏期比较( $\bar{x} \pm s$ )

	Fz		F4		F3	
	Normal (16)	Patients(12)	Normal (16)	Patients(12)	Normal (16)	Patients(12)
P3a潜伏期(ms)	360.8 ± 21.2	334.2 ± 44.4	362.6 ± 29.4	333.5 ± 55.5	359.1 ± 22.2	342.5 ± 91.0
P3a波幅(µV)	11.5 ± 5.4	7.1 ± 3.2	8.4 ± 5.4	6.2 ± 3.2	8.7 ± 4.1	5.4 ± 2.7

组间具有统计学意义( $F=4.638, P=0.041$ );抑郁症组较正常对照组P3b波幅减小,经重复测量方差分析后统计学差异显著( $F=9.639, P=0.005$ )。

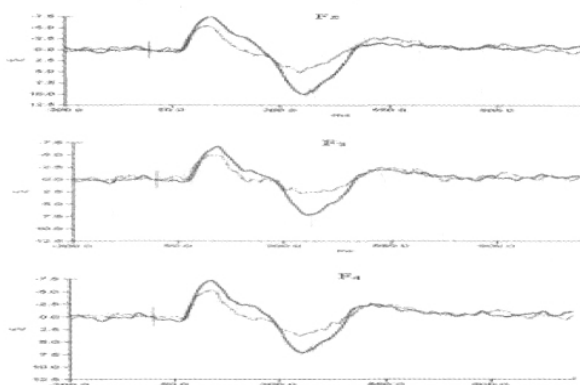


图2 两组被试对新异刺激反应不同位点总平均波形

### 3 讨论

本研究结果显示,抑郁症组的反应时间较正常对照组明显延长;与正常对照组相比,患者的顶区P3b与额区P3a波幅明显降低,额区N2波幅也显著降低;且患者的P3b潜伏期较正常组明显延迟。

抑郁症患者反应时间的延长或许与注意力不如正常人那样容易集中有关;且反应时间比潜伏期更容易受反应决策的影响<sup>[14]</sup>,还可能与患者精神运动迟滞所致思维缓慢、反应迟钝有关。

本研究发现,无论是新异刺激还是靶刺激诱发出的额区N2平均波幅,患者组均比正常组明显减小,甚至缺如。N2产生可能代表了对信息的早期分析加工过程<sup>[15]</sup>,代表了感觉辨别和靶目标的选择,反映了选择合适目标的神经过程<sup>[16]</sup>,N2以选择性注意与信息的自动加工为主,为大脑进行认知决策提供信息。抑郁症组的N2波幅减小说明患者对刺激辨别能力差、对信息自动加工的能力减弱,不能为决策提供信息,符合患者思维迟缓、对外界漠不关心的症状特征。基于N2的脑区分布以额区为主,提示抑郁症患者额叶功能降低。

研究结果显示抑郁症患者P3b的潜伏期较正常组明显延迟,与前人研究结果一致<sup>[11]</sup>。P300潜伏期与认知加工过程中评估与分类的完成有关,代表了大脑接受和处理信息的反应速度。患者组潜伏期的延长反映了他们思维缓慢导致的大脑认知加工的速度减慢。有人认为抑郁症患者P300的潜伏期较正常对照组延长2SD以上,即可作为认知功能受损的电生理指标<sup>[9]</sup>。Pfefferbaum和Goodin的研究说明P300潜伏期的检测敏感度高于MMSE评定,且P300的

潜伏期在反映患者认知功能动态变化方面,亦优于 MMSE<sup>[7,17]</sup>。P3b 波幅减小说明患者注意力下降,对事物进行决策的能力降低,此外,抑郁症患者兴趣缺乏,情感投入减少,从而导致 P300 波幅降低。

P3a 主要反映了朝向反应, Lepisto 对 10 名抑郁症儿童进行研究, 结果为 P3a 波幅较正常对照儿童增高, 他们认为注意力分散增强是注意集中困难的基础, 从而影响了抑郁症儿童的学习能力<sup>[18]</sup>。与 Lepisto 研究结果不同, 本研究中, 抑郁症患者较正常组 P3a 波幅明显减小, 说明患者对非随意注意能力降低, 注意开启的过程较弱; 抑郁症患者在知觉与应对突发事件时能力较差, 而且他们更不可能采取必要措施对自我进行保护。这些均与患者注意力不集中, 对外界兴趣缺乏, 反复出现自杀念头等症状相符合。本研究结果与 Lepisto 实验的结论不同, 或许是由于实验模式的差异引起(被动 oddball 模式与主动 oddball 模式); 也可能是由于被试来源的年龄组差异所致(儿童与青壮年)。

本研究显示, 抑郁症患者与正常组相比, P3b 潜伏期延迟、波幅明显减小, 说明患者大脑接受和处理信息的速度减慢, 投入到任务中的脑资源减少, 这或许与患者思维迟缓、主动注意能力较差、情感淡漠有关; 抑郁症组 P3a 波幅降低, 反映了患者非随意注意能力下降, 在今后的研究中, 患者随着治疗后临床症状的好转, 降低的 P3a 波幅能否会增大至恢复正常, 仍需探讨研究。此外, 与 P300 关系极其密切的额叶 N2 波幅的显著减小, 应引起足够的重视, 在今后的研究中, 需对 N2 特征给予更多关注。

#### 参 考 文 献

- 1 Sutton S, Braren M, Zubin J, et al. Evoked-potential correlates of stimulus uncertainty. *Science*, 1965, 150 (700): 1187- 1188
- 2 Dochin E, Coles MHG. Is the P300 component a manifestation of context updating? *Brain Behav Sci*, 1988, 11:354- 374
- 3 杨红君, 周世杰. 几个常用执行功能测验在抑郁症中的应用. *中国临床心理学杂志*, 2007, 15: 430- 434
- 4 姚树桥, 吴大兴, 梁宝勇, 等. 抑郁症患者自动思维与识别情绪词诱发 ERPs 的相关研究. *中国临床心理学杂志*, 2003, 11: 192- 184
- 5 Rosler F, Sutton S, Johnson R Jr, et al. Endogenous ERP components and cognitive constructs. A review. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl*, 1986, 38:51- 92
- 6 Friedman D, Cycowicz YM, Gaeta H. The novelty P3: An event-related brain potential (ERP) sign of the brain 'seval-

- uation of novelty. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 2001, 25:355- 373
- 7 Pfefferbaum A, Wenegrat BG, Ford JM, et al. Clinical application of the P3 component of event-related potentials. II. Dementia, depression and schizophrenia. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 1984, 59(2):104- 124
- 8 Roth WT, Duncan CC, Pfefferbaum A, et al. Applications of cognitive ERPs in psychiatric patients. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl*, 1986, 38:419- 438
- 9 Goodin DS, Squires KC, Starr A. Long latency event-related components of the auditory evoked potential in dementia. *Brain*, 1978, 101(4):635- 648
- 10 Kraiuhin C, Gordon E, Coyle S, et al. Normal latency of the P300 event-related potential in mild-to-moderate Alzheimer's disease and depression. *Biol Psychiatry*, 1990, 28 (5):372- 386
- 11 Bruder GE, Towey JP, Stewart JW, et al. Event-related potentials in depression: Influence of task, stimulus hemifield and clinical features on P3 latency. *Biol Psychiatry*, 1991, 30(3):233- 246
- 12 Pfefferbaum A, Ford JM, Wenegrat BG, et al. Clinical application of the P3 component of event-related potentials. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 1984, 59(2):85- 103
- 13 Patterson JV, Michalewski HJ, Starr A. Latency variability of the components of auditory event-related potentials to infrequent stimuli in aging, Alzheimer-type dementia, and depression. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 1988, 1 (6):450- 460
- 14 Kutas M, McCarthy G, Donchin E. Augmenting mental chronometry: The P300 as a measure of stimulus evaluation time. *Science*, 1977, 197(4305):792- 795
- 15 Ritter W, Simson R, Vaughan HG Jr, et al. Manipulation of event-related potential manifestations of information processing stages. *Science*, 1982, 218(4575):909- 911
- 16 Lovrich D, Simson R, Vaughan HG Jr, et al. Topography of visual event-related potentials during geometric and phonetic discriminations. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 1986, 65(1):1- 12
- 17 Goodin DS, Starr A, Chippendale T, et al. Sequential changes in the P3 component of the auditory evoked potential in confusional states and dementing illnesses. *Neurology*, 1983, 33(9):1215- 1218
- 18 Lepisto T, Soininen M, Ceponiene R, et al. Auditory event-related potential indices of increased distractibility in children with major depression. *Clin Neurophysiol*, 2004, 115 (3):620- 627

(收稿日期:2007- 11- 23)