

# 事件相关电位 P300 与脑卒中后抑郁的关系

秦鹏涛 沈翠茹 苏志强

【中图分类号】 R749.1<sup>+</sup>3 【文献标识码】 A 【文章编号】 1007-0478(2016)06-0476-03  
【DOI】 10.3969/j.issn.1007-0478.2016.06.025

脑卒中后抑郁(post-stroke depression, PSD)是脑卒中后常见的、严重的并发症之一,占脑卒中患者的 20%~60%<sup>[1]</sup>,其显著延长患者的神经功能缺损恢复时间,影响患者的生活质量,增加疾病复发率和病死率<sup>[1-3]</sup>,因而提高临床医生对 PSD 的认识水平是十分必要的。P300 是大脑在外界刺激后 300 ms 左右出现的正相波,可以反映大脑的注意及记忆等认知功能<sup>[4]</sup>,以往研究发现 P300 潜伏期可作为痴呆患者的诊断指标。近些年人们发现 P300 与 PSD 密切相关,可用于 PSD 的早期诊断和严重程度的评估。本研究对 P300 与 PSD 的关系进行综述。

PSD 是脑卒中后出现的以情绪低落、兴趣减退、睡眠障碍等为特征的情感障碍性疾病,其中必须有心境抑郁、兴趣或乐趣丧失中的一项,并且持续 2 周或以上<sup>[2]</sup>。近几年,随着研究者对轻型脑卒中的关注越来越多,“轻型脑卒中”后抑郁已成为研究的热点。以往 PSD 的诊断依赖于抑郁量表的评定,易受外界环境及患者主观因素的影响,早期诊断率、治疗率极低,而 P300 属于事件相关电位的一种内源性成分,与人类高级心理活动密切相关,极少受物理刺激参数及人为因素的影响,已有学者将其用于 PSD 的诊断。

## 1 “轻型脑卒中”后抑郁

### 1.1 轻型脑卒中的定义

轻型脑卒中是脑卒中较常见的一种,具有临床症状轻、持续时间短、致残率低的特点。对于轻型脑卒中确切的定义,国内外尚没有统一论, Fischer 等<sup>[5]</sup>在 2010 年探讨了 6 种轻型脑卒中的定义和患者在出院及 3 个月时临床转归的关系,最终得出 NIHSS 评分 $\leq 1$  分且无意识障碍和 NIHSS 评分 $\leq 3$  分可能是轻型脑卒中较恰当的定义。目前国内缺血性轻型脑卒中定义:一种血管原因所致的突发性局灶性神经功能障碍,即 NIHSS 评分 $\leq 3$  分,持续时间不少于 24 h,或是影像学上有与临床症状有关的责任病灶且排除脑出血。NIHSS 评分是评估脑卒中严重程度目前较恰当的工具,但其自身也存在不足,其不能评估患者手部的力量及灵敏度、步态的异常、非优势半球的功能及执行功能的轻微异常<sup>[6]</sup>,因此轻型脑卒中确切的定义还需要临床工作者进一步的研究。

### 1.2 “轻型脑卒中”后抑郁的发病率

轻型脑卒中患者神经功能缺损症状恢复快、住院时间

短、脑卒中防治的依从性好,被认为是脑卒中预后相对较好的一种,但仍有部分患者存在残疾、较高复发率、回归社会能力下降等问题<sup>[6-7]</sup>。随着近几年对轻型脑卒中患者预后的相关因素研究的增多,研究者们发现“轻型脑卒中”后抑郁可能是造成轻型脑卒中预后差的重要原因之一。Moran 等<sup>[7]</sup>在 2014 年发表的一篇文章中报道轻型脑卒中和短暂性脑缺血发作后抑郁的发病率为 18%~32%,PSD 在最初 1 个月内发病率较高,而在 6 周~3 个月之间会有一定程度的下降。Altieri 等<sup>[8]</sup>将 NIHSS 评分 $\leq 5$  分定义为轻型脑卒中,通过对 105 例患者进行 30 个月的随访,发现“轻型脑卒中”后抑郁的发病率为 41%,高学历、糖尿病是 PSD 的重要危险因素,而脑卒中的病变部位与 PSD 的发展无关。Shi 等<sup>[9]</sup>在 2015 年国内进行的多中心大样本研究中报道轻型脑卒中后 1 年内 PSD 的发病率为 29%,通过对早发抑郁和晚发抑郁的相关危险因素进行分析,发现早发抑郁可能与性别、吸烟史有关,晚发抑郁则与吸烟史、脑卒中复发有关。国内外研究结果的不同可能与随访时间的长短、轻型脑卒中的定义及抑郁诊断标准的不同有关。有研究表明 PSD 是造成轻型脑卒中患者 1 年后残疾和生活质量下降的独立危险因素,即使患者抑郁症状完全消失,也不能避免 PSD 对轻型脑卒中临床转归的消极影响<sup>[10]</sup>,因此对 PSD 的发病机制和早期诊断的研究有重要的临床意义。

## 2 PSD 的发病机制

PSD 的发病机制复杂,目前尚不完全清楚。Kronenberg 等<sup>[11]</sup>应用轻型脑卒中中的小鼠模型发现左侧大脑中脉闭塞后出现左腹侧被盖区多巴胺神经元的异常,可引起纹状体区多巴胺(dopamine, DA)含量减少,进而引起小鼠兴趣减退、反应迟缓等抑郁症状。Taylor 等<sup>[12]</sup>认为额叶皮质、基底节、丘脑和杏仁核通路的单个或者多发梗死灶可能引起患者情绪的调节和执行功能的紊乱。Li 等<sup>[13]</sup>在最新的研究中发现下丘脑-垂体-肾上腺(hypothalamus-pituitary-adrenal, HPA)轴的异常可使皮质醇的水平升高,高水平的皮质醇可抑制炎症细胞因子的水平,炎症细胞因子的降低可通过增强吲哚胺 2,3-双加氧酶的活性来降低 5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)的合成和功能,进而引起 PSD。另外,HPA 轴的异常和炎症细胞因子的增加还可抑制海马神经的再生,降低额叶皮质的神经可塑性,导致 PSD<sup>[14]</sup>。脑卒中后患者出现不同程度的躯体功能残疾、言语障碍等,导致其自理能力及家庭角色的缺失,可使患者产生情绪低落、

兴趣减退、思维迟缓等症状,其可能与创伤后应激障碍引起的神经解剖学结构功能及中枢神经系统神经网状结构改变有关<sup>[15]</sup>。因此,脑卒中后抑郁是一种发病机制复杂的疾病。Robinson 等<sup>[3]</sup>认为 PSD 是生理-心理-社会的共同作用。总之,PSD 的具体发病机制还需进一步深入研究。

### 3 P300 的定义

事件相关电位(event-related potentials, ERPs)是大脑对某种事物进行加工(如注意、记忆等)时通过平均叠加在头皮表面记录到的大脑电位,反映在认知过程中大脑的神经电生理改变,P300 的定义是神经电生理活动时在 300ms 附近出现的一个正成分,其可能是 ERP 中评估认知功能最敏感的一种组分<sup>[4,16]</sup>。P300 包括 P3a 和 P3b。研究表明 P3a 可能反映额叶注意力的集中和记忆加工储存过程,与定向活动有关,不需要主动注意的参与;P3b 可能与颞顶叶接受新刺激时记忆的储存过程有关<sup>[16]</sup>。P300 的潜伏期提示大脑在识别外界刺激中对时间进行编码、分类、识别所需要的时间,能客观反映大脑的认知、判断、记忆等高级思维活动,P300 的波幅代表受试者对信息的感知和注意资源分配,与受试者对靶刺激的选择有关<sup>[4]</sup>。由于 P300 对大脑提取、加工和储存信息能力的评估具有客观性,使 P300 可以广泛应用于神经系统疾病引起的早期认知功能障碍识别和严重程度的评估。

### 4 P300 与脑卒中后抑郁的关系

#### 4.1 P300 与 PSD 发病机制的关系

前额叶-皮层下通路<sup>[12]</sup>及边缘系统-皮质-纹状体-苍白球丘脑通路<sup>[17]</sup>的损害、HPA 轴的功能异常<sup>[14]</sup>、神经可塑性及血清谷氨酸水平的改变<sup>[18]</sup>和过量炎性细胞的表达<sup>[18]</sup>均可引起 PSD 的产生和发展。Su 和 Pascoe 等<sup>[19-20]</sup>研究发现脑卒中后人体体会很快产生免疫反应,释放大量炎性介质,影响 HPA 轴活动的功能,导致 5-HT、DA、NE 含量的减少,进而引起 PSD。Nieuwenhuis 等<sup>[16]</sup>研究指出 P3a 与额叶对注意力的集中和加工过程及多巴胺的含量有关,而 P3b 则与顶叶的活动和蓝斑去甲肾上腺素有关。因此,与 PSD 有关的神经传导通路的异常和神经递质的改变可以通过 P300 的潜伏期和波幅表现出来,具有客观性。

#### 4.2 P300 与脑卒中后抑郁的关系

随着事件相关电位 P300 在神经系统疾病诊断中的应用越来越广泛,P300 在 PSD 的临床应用也得到广泛认可。PSD 是指脑卒中后出现的情绪低落、兴趣减退、悲观、注意力不集中等症状,以往对 PSD 的诊断多依赖神经心理学量表的评定,包括美国精神障碍诊断和统计手册第 5 版(DSM-V)、中国精神障碍分类与诊断标准第 3 版(CCMD-3)、汉密尔顿抑郁量表(the Hamilton Depression Rating Scale, HDRS)及 Beck 抑郁自评量表(Beck Depression Inventory, BDI)等,易受患者主观因素和外界环境的影响,缺少客观量化指标,而 P300 的潜伏期反映大脑在识别外界刺激中对时间进行编码、分类、识别所需要的时间,P300 的波幅与受试者对信息的感知能力和注意资源的分配有关,因此 PSD 患

者轻微的认知功能改变可以客观地表现在 P300 的潜伏期和波幅上<sup>[4]</sup>,大大提高 PSD 的早期诊断率。Korpelainen 等<sup>[21]</sup>对轻型脑卒中患者和健康对照组进行 P300 检查,发现 PSD 组 P300 潜伏期明显延长,其可能与神经通路的中断和神经递质的异常有关。目前国内 PSD 在 P300 上普遍认可的表现是潜伏期的延长和波幅的减低,赵红东等<sup>[22]</sup>报道 PSD 组患者与脑卒中后非抑郁组相比潜伏期延长和波幅减低,且 HDRS 评分与 P300 潜伏期呈正相关,指出 P300 潜伏期的长短可用于脑卒中后抑郁严重程度的评估。国外最新的研究 Dejanović 等<sup>[23]</sup>对脑卒中后患者进行 1、3 和 12 个月的随访,结果发现脑卒中后抑郁患者的 P300 潜伏期与正常对照组相比,Fz、Pz、Cz 均明显延长,P300 波幅较对照组减低,通过对 3 个不同时间点的对比发现随着时间的延长,P300 潜伏期逐渐减低,而 P300 波幅在整个时间段均未见明显改变。各研究结果的不同可能与 PSD 的诊断标准、靶刺激的选择不同有关。另外,在血管危险因素与认知障碍的相关性分析中还发现高血压病不利于脑卒中后抑郁患者认知功能的恢复,这可能与高血压病导致皮层下结构缺血损伤,引起额叶皮层下通路中断有关。P300 的潜伏期反映中枢神经系统处理信息过程的基础时间,其长短可能和 PSD 的严重程度有关。因此,P300 有助于 PSD 的早期识别和严重程度的评估,可以作为 PSD 患者认知功能恢复的指标应用于临床。

### 5 结束语

事件相关电位 P300 潜伏期的延长和波幅的减低可能和 PSD 的早期诊断和严重程度有关,无论是从 PSD 的发病机制、早期诊断及严重程度的评估,大量的研究都证明 P300 和 PSD 有关。近年来,随着 P300 的研究越来越深入,其在 PSD 的诊断价值也将进一步明确,如何将其更好应用于临床,需要我们临床工作者进一步深入研究,我们相信今后 P300 可能在 PSD 的早期诊断和严重程度评估中发挥重要的作用。

### 参 考 文 献

- [1] Robinson RG, Spalletta G. Poststroke depression: a review [J]. Can J Psychiatry, 2010, 55(6): 341-349.
- [2] Hollender KD. Screening, diagnosis, and treatment of Post-Stroke depression[J]. J Neurosci Nurs, 2014, 46(3): 135-141.
- [3] Robinson RG, Jorge RE. Post-Stroke Depression: A Review [J]. AM J Psychiatry, 2016, 173(3): 221-231.
- [4] Hansenne M. The p300 cognitive event-related potential. II. Individual variability and clinical application in psychopathology[J]. Neurophysiol Clin, 2000, 30(4): 211-231.
- [5] Fischer U, Baumgartner A, Arnold M, et al. What is a minor stroke? [J]. Stroke, 2010, 41(4): 661-666.
- [6] Yaghi S, Willey JZ, Khatri P. Minor ischemic stroke: Triaging, disposition, and outcome[J]. Neurol Clin Pract, 2016, 6(2): 157-163.
- [7] Moran GM, Fletcher B, Feltham MG, et al. Fatigue, psychological and cognitive impairment following transient ischaemic attack and minor stroke: a systematic review [J]. European Journal of Neurology, 2014, 21(10): 1258-1267.

- [8] Altieri M, Maestrini I, Mercurio A, et al. Depression after minor stroke: prevalence and predictors[J]. *European Journal of Neurology*, 2012, 19(3): 517-521.
- [9] Shi YZ, Xiang YT, Yang Y, et al. Depression after minor stroke: Prevalence and predictors[J]. *J Psychosom Res*, 2015, 79(2): 143-147.
- [10] Shi YZ, Xiang YT, Yang Y, et al. Depression after minor stroke: the association with disability and quality of life—a 1-year follow-up study[J]. *Int J Geriatr Psychiatry*, 2016, 31(4): 421-427.
- [11] Kronenberg G, Balkaya M, Prinz V, et al. Exofocal dopaminergic degeneration as antidepressant target in mouse model of poststroke depression[J]. *Biol Psychiatry*, 2012, 72(4): 273-281.
- [12] Taylor WD, Aizenstein HJ, Alexopoulos GS. The vascular depression hypothesis: mechanisms linking vascular disease with depression[J]. *Mol Psychiatry*, 2013, 18(9): 963-974.
- [13] Li WY, Ling SC, Yang Y, et al. Systematic hypothesis for post-stroke depression caused inflammation and neurotransmission and resultant on possible treatments[J]. *Neuro Endocrinol Lett*, 2014, 35(2): 104-109.
- [14] Koo JW, Russo SJ, Ferguson D, et al. Nuclear factor-kappaB is a critical mediator of stress-impaired neurogenesis and depressive behavior[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2010, 107(6): 2669-2674.
- [15] Edmondson D, Richardson S, Fausett JK, et al. Prevalence of PTSD in survivors of stroke and transient ischemic attack: a Meta-Analytic review[J]. *PLoS One*, 2013, 8(6): e66435.
- [16] Nieuwenhuis S, Aston-Jones G, Cohen JD. Decision making, the P3, and the locus coeruleus-norepinephrine system[J]. *Psychol Bull*, 2005, 131(4): 510-532.
- [17] Zhang T, Jing X, Zhao X, et al. A prospective cohort study of lesion location and its relation to post-stroke depression among Chinese patients[J]. *J Affect Disord*, 2012, 136(1/2): e83-e87.
- [18] Noonan K, Carey LM, Crewther SG. Meta-analyses indicate associations between neuroendocrine activation, deactivation in neurotrophic and neuroimaging markers in depression after stroke[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2013, 22(7): e124-e135.
- [19] Su JA, Chou SY, Tsai CS, et al. Cytokine changes in the pathophysiology of poststroke depression[J]. *Gen Hosp Psychiatry*, 2012, 34(1): 35-39.
- [20] Pascoe MC, Crewther SG, Carey LM, et al. Inflammation and depression: why poststroke depression May be the norm and not the exception[J]. *Int J Stroke*, 2011, 6(2): 128-135.
- [21] Korpelainen JT, Kauhanen ML, Tolonen U, et al. Auditory P300 event related potential in minor ischemic stroke[J]. *Acta Neurol Scand*, 2000, 101(3): 202-208.
- [22] 赵红东, 唐冰, 王磊, 等. 卒中后抑郁患者的认知功能与事件相关电位 P300 的研究[J]. *脑与神经疾病杂志*, 2015, 23(4): 280-282.
- [23] Dejanović M, Ivetić V, Nestorović V, et al. The role of P300 event-related potentials in the cognitive recovery after the stroke[J]. *Acta Neurol Belg*, 2015, 115(4): 589-595.