

抑郁症患者事件相关电位P300与健康问卷-9评分的相关性及其临床意义分析

刘贺,南彩,马思梦,翟云云,康丽君,刘忠纯

摘要 目的:研究抑郁症患者事件相关电位P300的特点及其与患者健康问卷抑郁量表(PHQ-9)评分的相关性,并分析其临床意义。**方法:**抑郁障碍患者36例纳入抑郁组,34例健康者纳入正常对照组。2组均进行PHQ-9的评分以及在单一视觉怪球任务下进行事件相关电位P300的采集,分析2组P300的潜伏期和幅值的差异以及其与PHQ-9评分的相关性。**结果:**抑郁组C4、P4、T4、T6导联的P300幅值低于对照组($P=0.020、0.015、0.033、0.013$);PHQ-9评分与P300的幅值在C4、P4、F8、T4、T6电极存在负相关关系($r=-0.267、-0.252、-0.285、-0.287、-0.335, P=0.026、0.036、0.017、0.016、0.005$)。**结论:**事件相关电位P300改变作为一项潜在客观指标可能可反映抑郁症患者的认知损害,依据患者PHQ-9的抑郁严重程度评估,对反应抑郁症患者认知损害可能具有一定指导意义。

关键词 抑郁症;患者健康问卷-9;认知损害;事件相关电位

中图分类号 R741;R749.4 **文献标识码** A **DOI** 10.16780/j.cnki.sjssgncj.2020.02.008

刘贺,南彩,马思梦,等. 抑郁症患者事件相关电位P300与健康问卷-9评分的相关性及其临床意义分析[J]. 神经损伤与功能重建, 2020, 15(2): 91-94.

作者单位
武汉大学人民医院
精神卫生中心
武汉 430060

基金项目
国家重点研发计划
(No. 2018YFC1314600);
国家自然科学基金
(No. 81771472)

收稿日期
2018-08-06

通讯作者
刘忠纯
zcliu6@whu.edu.cn

Cognitive Impairment and Event-related Potential P300 Change in Depression Patients Based on Patient Health Questionnaire-9 LIU He, MA Si-meng, ZHAI Yun-yun, KANG Li-jun, NAN Cai, LIU Zhong-chun. Mental Health Center, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430061, China

Abstract Objective: To explore the characteristics of event-related potential P300 in patients with depression and its correlation with the Patient Health Questionnaire (PHQ-9) scores. **Methods:** Thirty-six patients with depressive disorder were included into the depression group, and 34 healthy subjects were recruited as the control group. PHQ-9 scores were obtained from the subjects, and event-related potential P300 was collected under the visual oddball task in both groups. The difference of latency and amplitude of P300 between the two groups and its correlation with PHQ-9 scores was analyzed. **Results:** The P300 amplitude of the depression group compared with that of the normal control group was significantly reduced in the C4, P4, T4, and T6 electrodes ($P=0.020, 0.015, 0.033, 0.013$). PHQ-9 was negatively correlated with the amplitude of P300 at the C4, P4, F8, T4, and T6 electrodes ($r=-0.267, -0.252, -0.285, -0.287, -0.335, P=0.026, 0.036, 0.017, 0.016, 0.005$). **Conclusion:** The change of event-related potential P300 is a possible objective indicator to reflect the cognitive impairment of patients with depression. Based on the severity assessment by PHQ-9, it may have some guiding significance in indicating cognitive impairment in patients with depression.

Key words depression; PHQ-9; cognitive impairment; event-related potential

抑郁症是一种以抑郁心境、快感缺失、认知缺陷为主要临床表现的慢性精神障碍^[1]。已有相关研究发现抑郁症患者存在执行功能和注意功能的损害,且与患者抑郁症状相关^[2]。事件相关电位(event-related potential, ERP)是一种特殊的脑诱发电位。其中P300成分是在任务开始后200~600 ms出现的正向波。主要与注意、辨别及工作记忆等认知活动有关,反映大脑认知过程的神经电生理变化,不受刺激的物理特性影响,与被试的精神状态和注意力有关^[3],对评估抑郁症患者的认知功能具有一定辅助价值。近年来,高

效的自我报告工具越来越受到关注,其中患者健康问卷-9(Patient Health Questionnaire-9, PHQ-9)具有良好的内部一致性及信效度。在STARD*D试验中,PHQ-9被推荐为监测抑郁症状变化的工具^[4]。比汉密尔顿抑郁量表(Hamilton depression scale, HAMD)具有更好的可及性,但国内仍缺乏相关研究。

本研究分析抑郁症患者事件相关电位P300的表现,研究其是否可能作为一项客观指标反应抑郁症患者的认知损害;并首次探讨以PHQ-9得分为依据的抑郁严重程度评估与P300表现的相关性。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择武汉大学人民医院精神卫生中心2019年4月至10月收治的门诊患者36例纳入抑郁症组。患者均由2名有经验的精神科医师诊断,符合《精神疾病诊断与统计手册》第5版(The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-Fifth Edition, DSM-5)中重度抑郁障碍的诊断标准。其中首发抑郁症患者29例,复发7例。入组时用药情况为服用艾司西酞普兰15例、盐酸文拉法辛8例、舍曲林2例、舒肝解郁胶囊2例、度洛西汀及帕罗西汀各1例以及未用药患者7例。入组标准:年龄18~55岁;初中及以上文化;符合DSM-5对重型抑郁障碍的诊断标准;PHQ-9评分≥10分。排除标准:患有其他精神疾病;物质依赖或滥用;患有严重躯体疾病或颅脑外伤;严重消极、冲动不合作。

从附近学校招募健康对照34例纳入正常对照组。均由2名有经验的精神科医师共同筛选。入组标准:年龄18~55岁;初中及以上文化水平。排除标准:患有精神或神经系统疾病或有精神疾病家族史;物质依赖或滥用;患有严重躯体疾病及颅脑外伤。

所有受试者均为右利手,2组在年龄、性别、文化程度方面差异均无统计学意义($P>0.05$),抑郁症组PHQ-9评分显著高于正常对照组($P<0.05$),见表1。

所有受试者自愿参与并对本研究知情同意。本研究获得武汉大学人民医院伦理委员会批准。

表1 2组一般资料比较

组别	例数	年龄/ (岁, $\bar{x}\pm s$)	男/女	受教育年限/ (年, $\bar{x}\pm s$)	PHQ-9得分/ (分, $\bar{x}\pm s$)
对照组	34	24.76±2.10	15/19	16.32±0.84	18.03±4.71
抑郁组	36	23.81±3.54	13/23	16.22±1.59	3.03±2.48
t/χ^2 值		1.367	0.467	0.336	16.794
P值		0.176	0.494	0.738	0.000

1.2 方法

1.2.1 P300测试 采用ERP检测仪(深圳市脑潜能公司研发),测试者保持头不动、不说话,注意力集中,测试时周围环境保持安静,自然光线。实验任务采用经典的单一视觉怪球范式,该范式由80%的标准刺激和20%的靶刺激组成,2个靶刺激非连续出现,被试通过按鼠标键判断刺激类别。被试在P300测试时的行为学数据包括靶刺激的反应时、靶刺激准确率、标准刺激反应时、标准刺激准确率,由仪器自动记录统计。

1.2.2 P300数据的处理 ERP数据处理使用EEGLAB工具箱和Matlab软件进行。P300振幅是

200~600 ms时间窗内的最大正电压,P300潜伏期为从刺激开始到最大振幅出现时的横轴距离,即最大振幅出现的时间点。

1.2.3 量表评分 采用PHQ-9,在测试开始前由2位经过培训的精神科医师对受试者进行PHQ-9评估的意义及量表评估的时间界定进行解释,由受试者依据自身状况自行评定。

1.3 统计学处理

采用SPSS 22.0软件处理数据。对所有计量资料均用($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较采用独立样本均数 t 检验;对不符合正态分布的数据采用非参数检验;计数资料以率表示,组间比较采用 χ^2 检验;相关性分析采用Spearman相关分析, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2组P300行为学数据的比较

抑郁症组的靶刺激及标准刺激的准确率均低于正常对照组($P<0.05$),2组间靶刺激及标准刺激的反应时差异均无统计学意义($P>0.05$),见表2。

2.2 2组P300波幅与潜伏期比较

2.2.1 P300的幅值 抑郁症组C4、P4、T4、T6导联的P300幅值低于对照组($P=0.020、0.015、0.033、0.013$),见表3。

2.2.2 P300的潜伏期 2组各导联电极的P300潜伏期差异均无统计学意义($P>0.05$),见表4。

2.3 P300成分与PHQ-9得分的相关性

Spearman相关分析结果显示,PHQ-9评分与P300的幅值在C4、P4、F8、T4、T6电极存在负相关关系($r=-0.267、-0.252、-0.285、-0.287、-0.335$, $P=0.026、0.036、0.017、0.016、0.005$),未发现PHQ-9评分与各导联电极P300的潜伏期存在相关性,表5。

3 讨论

P300的幅值反映了受试者对信息的感受能力和注意资源的投入,在反应情感投入的同时,用于对注意力的判断。本研究发现抑郁症患者与健康对照组相比P300的幅值降低,这与既往的许多研究结果相一致^[5-7],表明P300幅值降低可作为一个潜在的客观指标反应抑郁患者认知损害。其可能的机制为抑郁症患者存在对外界事物兴趣减退,情感投入减少等症状,因其注意力易受到外界干扰而导致P300幅值降低。且本研究抑郁症患者组P300幅值的降低在右侧大脑半球更明显,即右侧中央区(C4),右侧顶区(P4)及右

表2 2组事件相关电位P300行为学数据比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	靶刺激准确率/%	靶刺激反应时/ms	标准刺激准确率/%	标准刺激反应时/ms
对照组	34	88.13±8.28	436.03±67.57	99.32±0.79	370.44±59.55
抑郁组	36	82.55±13.64	413.50±82.30	98.40±2.06	366.72±66.99
t值		2.08	1.25	2.50	0.246
P值		0.042	0.216	0.016	0.807

表3 2组各导联电极的P300幅值比较(UV, $\bar{x}\pm s$)

组别	例数	Fp1	Fp2	F3	F4	C3
对照组	34	8.67±6.76	9.06±8.40	11.99±7.81	12.87±7.70	14.43±6.81
抑郁组	36	11.09±7.25	13.49±16.04	9.69±3.64	9.45±3.79	11.50±4.73
t值		1.692	1.387	0.846	1.398	1.304
P值		0.091	0.166	0.398	0.162	0.192

组别	C4	P3	P4	O1	O2
对照组	16.02±6.94	15.26±5.60	16.40±5.82	14.86±4.71	14.26±5.61
抑郁组	11.77±4.46	12.80±5.13	13.27±4.66	13.70±4.61	11.92±4.36
t值	2.327	1.914	2.497	1.041	1.949
P值	0.020	0.060	0.015	0.302	0.550

组别	F7	F8	T3	T4	T5	T6
对照组	8.19±5.95	10.96±8.77	11.46±5.22	11.54±5.72	11.09±4.48	10.89±4.26
抑郁组	7.66±3.55	7.49±4.43	9.47±4.89	9.45±3.79	9.57±4.38	8.50±3.51
t值	0.306	1.704	1.649	2.127	1.434	2.565
P值	0.760	0.088	0.104	0.033	0.156	0.013

表4 2组各导联电极的P300潜伏期比较(ms, $\bar{x}\pm s$)

组别	例数	Fp1	Fp2	F3	F4	C3
对照组	34	463.26±160.69	528.47±179.29	417.03±116.33	412.41±87.95	417.94±92.77
抑郁组	36	459.00±180.85	470.78±175.27	386.89±119.36	389.33±108.08	378.03±93.00
t值		0.223	0.987	0.494	0.505	1.475
P值		0.823	0.324	0.622	0.613	0.140

组别	C4	P3	P4	O1	O2
对照组	401.91±72.10	407.62±80.41	404.71±68.29	410.00±62.58	402.85±58.22
抑郁组	396.69±82.24	382.72±79.66	388.75±83.54	393.67±67.53	373.72±80.91
t值	0.024	1.140	0.840	0.746	1.193
P值	0.981	0.254	0.401	0.455	0.233

组别	F7	F8	T3	T4	T5	T6
对照组	413.65±118.54	464.59±154.57	389.53±76.66	407.97±104.75	409.74±55.78	410.29±75.81
抑郁组	407.33±127.27	435.36±152.57	413.17±105.19	404.31±91.58	406.81±61.88	431.39±106.93
t值	0.135	0.276	0.711	0.317	0.208	0.717
P值	0.892	0.782	0.477	0.751	0.836	0.473

表5 PHQ-9评分与P300幅值存在相关性的各导联电极

	C4	P4	F8	T4	T6
t值	−0.267	−0.252	−0.285	−0.287	−0.335
P值	0.026	0.036	0.017	0.016	0.005

侧颞区(T4、T6)。Kawasak等^[8]研究也发现抑郁组与对照组相比P300的差异在右侧大脑半球更明显,且人认为这一结果支持“抑郁症与右侧大脑半球功能失调

有关”这一假说。在其他ERP的相关研究中也发现抑郁患者的右侧大脑半球ERP成分较左侧大脑半球降低更明显^[9,10]。关于ERP在两侧大脑半球之间的差异,有关学者认为,右侧大脑半球有选择性的参与处理负面情绪、悲观想法和非建设性的思维方式,这些均与认知功能出现障碍相关^[11]。

P300的潜伏期反映的是受试者对刺激物的认知

初加工(即刺激的分类操作)所需要的时间,可反映执行功能、抽象概括及思维转移等能力^[12]。抑郁症患者存在思维迟缓、意志活动减退等临床症状,对刺激物的认知初加工时间可能存在延长。既往有研究结果发现抑郁症患者出现P300潜伏期延长^[5,6,13]。也有研究表明抑郁症组和对照组之间P300潜伏期无显著性差异。本研究也未发现2组间P300的潜伏期存在差异。Faith^[14]研究表明P300潜伏期延长可能是重度抑郁症的状态性标志,而在轻中度抑郁症患者中与对照组无显著延长。同时也有研究认为抑郁症患者P300潜伏期的延长与其临床症状特点相关。根据Kemp等^[15]的研究,在听觉怪球范式任务中,与对照组相比,患有重度抑郁症和继发性焦虑症的个体表现出明显的P300潜伏期延长。Lv等^[16]同样任务在没有伴随焦虑或精神病性症状的抑郁症患者中,未发现P300潜伏期与健康对照组间存在差异。这些研究差异提示P300潜伏期与抑郁症状之间的相关性有待今后增加样本量,控制病历质量来进一步探究。

PHQ-9具有简洁、高效等优点。在国外PHQ-9已作为基层卫生中心筛查抑郁症的首选工具之一;在国内已有PHQ-9应用于社区老人、青少年、综合医院普通门诊及卒中抑郁患者中的报道^[17],信度及效度良好。近年来,国外的多个研究已经验证PHQ-9监测抑郁症状严重程度变化的能力^[18]。本研究发现PHQ-9得分与受试者中央区、顶叶及颞区等位点P300的幅值存在负相关性,这表明与注意有关的认知功能的缺陷与PHQ-9提示的抑郁严重程度存在一定相关性,抑郁症状越严重,患者注意力受损越严重,对刺激加工投入的注意资源越少,故P300波幅越低。同时,本研究未发现PHQ-9评分与P300的潜伏期存在相关关系。既往研究中关于抑郁程度HAMD评分与P300潜伏期相关性仍缺乏一致性结论^[19]。造成本研究及既往许多研究结果不一致的原因可能是研究纳入病例数较少,不同实验所用诱发范式不同,单一视觉怪球范式可能不足以诱发P300潜伏期的改变;且本研究入组的抑郁症患者多为青年,病情严重程度不一,病程较短,是否用药及治疗方案不一,这些因素都可能对患者P300表现造成不同程度影响。

综上所述,抑郁症患者事件相关电位P300存在改变,可作为一项潜在客观指标反映其认知损害。以

PHQ-9评分为依据的抑郁严重程度评估与事件相关点位P300表现存在相关性,即依据患者PHQ-9的抑郁严重程度评估,可能对反映患者的认知损害程度具有一定指导意义。

参考文献

- [1] Kupfer DJ, Frank E, Phillips ML. Major depressive disorder: new clinical, neurobiological, and treatment perspectives[J]. *Lancet*, 2012, 379: 1045-1055.
- [2] 谢弘宇, 杨聪财, 罗晓玉, 等. 未经治疗的抑郁症患者注意力及执行功能研究[J]. *神经损伤与功能重建*, 2018, 13: 279-281.
- [3] 袁远, 毛春燕, 王艳香, 等. 抑郁状态患者事件相关电位P300的特点研究[J]. *中国全科医学*, 2015, 18: 1337-1339.
- [4] Trivedi MH. Tools and Strategies for Ongoing Assessment of Depression: A Measurement-Based Approach to Remission[J]. *J Clin Psychiatry*, 2009, 70: 26-31.
- [5] Coullaut-Valera García J, Arbaiza Díaz del Río I, Coullaut-Valera García R, et al. Alterations of P300 wave in occipital lobe in depressive patients[J]. *Actas Esp Psiquiatr*, 2007, 35: 243-248.
- [6] Tripathi SM, Mishra N, Tripathi RK, et al. P300 latency as an indicator of severity in major depressive disorder[J]. *Ind Psychiatry J*, 2015, 24: 163-167.
- [7] Bruder GE, Kropfmann CJ, Kayser J, et al. Reduced brain responses to novel sounds in depression: P3 findings in a novelty oddball task[J]. *Psychiatry Res*, 2009, 170: 218-223.
- [8] Kawasaki T, Tanaka S, Wang J, et al. Abnormalities of P300 cortical current density in unmedicated depressed patients revealed by LORETA analysis of event-related potentials[J]. *Psychiatry Clin Neurosci*, 2004, 58: 68-75.
- [9] Hirakawa N, Hirano Y, Nakamura I, et al. Right hemisphere pitch-mismatch negativity reduction in patients with major depression: An MEG study[J]. *J Affect Disord*, 2017, 215: 225-229.
- [10] Zhou L, Wang G, Nan C, et al. Abnormalities in P300 components in depression: an ERP-sLORETA study[J]. *Nord J Psychiatry*, 2019, 73: 1-8.
- [11] Hecht D. Depression and the hyperactive right-hemisphere[J]. *Neurosci Res*, 2010, 68: 77-87.
- [12] 董日霞. 脑外伤者认知功能障碍与P300及P50电位变化研究[D]. 苏州: 苏州大学, 2010.
- [13] 任力杰, 陆兵勋, 吴明祥, 等. 抑郁症患者的认知功能、事件相关电位P300和MR扩散张量成像研究[J]. *中华神经医学杂志*, 2010, 9: 512-516.
- [14] Karaaslan F, Gonul AS, Oguz A, et al. P300 changes in major depressive disorders with and without psychotic features[J]. *J Affect Disord*, 2003, 73: 283-287.
- [15] Kemp AH, Hopkinson PJ, Hermens DF, et al. Fronto-temporal alterations within the first 200 ms during an attentional task distinguish major depression, non-clinical participants with depressed mood and healthy controls: a potential biomarker[J]. *Hum Brain Mapp*, 2009, 30: 602-614.
- [16] Lv J, Zhao L, Gong J, et al. Event-related potential based evidence of cognitive dysfunction in patients during the first episode of depression using a novelty oddball task[J]. *Psychiatry Res*, 2010, 182: 58-66.
- [17] 周晶晶, 杨健, 周佳, 等. 北京市社区老年人抑郁、焦虑症状与认知功能损害的相关性[J]. *神经疾病与精神卫生*, 2018, 18: 543-547.
- [18] 卞崔东, 何筱衍, 钱洁, 等. 患者健康问卷抑郁症状群量表在综合性医院中的应用研究[J]. *同济大学学报:医学版*, 2009, 30: 136-140.
- [19] Campanella S, Delle-Vigne D, Kornreich C, et al. Greater sensitivity of the P300 component to bimodal stimulation in an event-related potentials oddball task[J]. *Clin Neurophysiol*, 2012, 123: 937-946.

(本文编辑:唐颖馨)