

P3a 波起源的研究

吴文¹, 吴宗耀² (1 第一军医大学珠江医院康复科, 广东 广州 510282; 2 第三军医大学西南医院康复中心, 重庆 400038)

摘要:目的 探讨 P300 亚成分 P3a 波的解剖起源。方法 在兔 Acg 区 [A4-5, L(R)0-1, H6-7], Acg 区 [A2-3, L(R)0-1, H6-7], acg7 点额叶内侧面脑区 (acg7) [A7, L(R)0-1, H6-7] 放置颅内电极, 分别损毁相应脑区后记录 ERPs。采用听觉奇异模式诱发 P3a 波, 在 Pz 点 (相当于后凶处) 记录 P3a 波。研究相关脑区损毁对 P3a 波的影响, 推测出 P3a 波的起源部位。结果 Acg 电解损毁后, P3a 波与损毁前比较潜伏期无显著性差异 ($P > 0.05$), 波幅降低有显著性差异 ($P < 0.05$); acg7 点的额叶内侧面 (acg7) 损毁后, 比损毁前的 P3a 波潜伏期明显延长 ($P < 0.01$), 波幅显著降低 ($P < 0.01$), 但 P3a 波仍未消失; 扣带前回 Acg 区损毁后, P3a 波消失, N2 波潜伏期延长。结论 兔 Acg 区 (Brodmann 25、32 区) 是兔 P3a 波的起源。

关键词: 事件相关电位; P3a 波; 起源; 损毁; 扣带前回前区

中图分类号: R338.8; R338.2 文献标识码: A 文章编号: 1000-2588(2001)08-0589-03

Study on the origin of P3a wave generation in rabbits

WU Wen¹, WUZong-yao²

(¹Department of Rehabilitation, Zhujiang Hospital, First Military Medical University, Guangzhou 510282, China;

²Rehabilitation Center, Southwest Hospital, Chongqing 400038, China)

Abstract Objective To investigate the anatomical origin of P3a wave generation in rabbits. Methods Intracranial electrodes were deposited at chosen brain regions for their destruction and event-related potentials (ERPs) were subsequently recorded. P3a wave was elicited and recorded at Pz to assess the impact of associated brain region destruction on it, thereby to estimate the possible origin where P3a wave is generated. Results The amplitude of P3a wave was significantly decreased after destruction of Acg ($P < 0.05$) or acg7 ($P < 0.01$), and the latency of the P3a was markedly prolonged after the destruction of acg7 ($P < 0.01$) while the destruction of Acg did not significantly affect the latency ($P > 0.05$). P3a wave disappeared only after the destruction of Acg. Conclusion The Acg area is the origin of P3a wave generation in rabbits.

Key words event-related potentials; generation; P3a potential; brain anatomy; Acg

P300 电位是事件相关电位 (Event-related potentials, ERPs) 中第三个正相波, 与认知加工有关。因此, 研究 P300 电位的起源, 有助于认识 P300 电位的心理、生理实质, 揭示大脑的功能。其中, 国内外对 P3b 的起源进行了广泛深入的研究, 认为海马可能为其起源, 这与海马在学习、记忆等方面的重要作用有关^[1-3]。P3a 波的起源可能在扣带前回 (Acg)^[4], 但 Acg 是一个较广泛的区域, 是一非均质结构, 功能不完全相同^[5]。弄清与定向反射有关的 P3a 波的确切起源, 有助于揭示定向反射中枢表征的实质, 并可提高诱发电位在定位诊断方面的应用价值。为此, 本实验观察损毁扣带前回前区 (Acg)、扣带前回后区 (Acg) 及前额叶内侧面 (acg7) 对 P3a 波的影响, 以确定 P3a 波的起源。

1 材料和方法

1.1 动物及分组

收稿日期: 2001-01-19

作者简介: 吴文 (1966-), 男, 湖北恩施人, 1999 年毕业于第三军医大学, 硕士, 主治医师, 电话: 020-84129987, E-mail: w84129987@21cn.com

新西兰大耳白兔 21 只, 5~6 月龄, 体质量为 2.5~3.0kg, 雌雄不拘。随机分为 3 组, 每组 7 只。

1.2 手术及操作

分别在兔 Acg 区 [A4-5, L(R)0-1, H6-7], Acg 区 [A2-3, L(R)0-1, H6-7], acg7 点额叶内侧面脑区 (acg7) [A7, L(R)0-1, H6-7] 放置颅内电极, 待实验时损毁相应脑区, 在 Pz 点 (相当于后凶处) 置入微型螺丝作为记录电极以记录 ERPs, 参考电极置鼻根部, 地电极置耳根部^[1,2,4]。

1.3 ERPs 测试记录

采用丹麦丹迪公司的 Neuromatic-2000C 型肌电图-诱发电位仪记录 ERPs。听觉奇异模式 (Oddball paradigm), 刺激短声录制于磁带, 总刺激为 400 个短声, 其中 500 Hz 短声作为规律刺激 (F 刺激), 占 85%; 1000 Hz 短声作为稀有刺激 (R 刺激) 占 15%。R 刺激随机分布于 500 Hz 短声中。两种短声的持续时间均为 100ms, 间隔 2s。扬声器置于兔头前上方 30 cm 处, 采用被动刺激方式, 双耳给声, 并同时 Pz 电极记录 ERPs^[1,2]。

1.4 脑区损毁及核实

采用阳极电解损毁法,将直流电阳极接在颅内记录电极上,阴极接在一无关电极上,无关电极置皮下组织,电流量和通电时间分别为 2mA 和 40s。实验完毕,用普鲁士兰标记法核实,每次损毁直径约 1.0~1.5mm^[5]。

1.5 统计学处理

潜伏期及波幅数据采用 SPLM 软件的方差分析行差异显著性检验。

2 结果

2.1 Acg ,acg7' 损毁后 P3a 波的变化

Acg 电解损毁后,P3a 波与损毁前比较潜伏期无显著性差异 ($P>0.05$),波幅降低显著 ($P<0.05$);acg7' 点的额叶内侧面(acg7')损毁后,与损毁前比较,P3a 波潜伏期显著延长 ($P<0.01$),波幅显著降低 ($P<0.01$),但 P3a 波仍未消失 (表 1)。ERPs 见图 1、2。

2.2 Acg 区损毁后 P3a 波的变化

兔扣带前回 Acg 区电解损毁后,在 Pz 电极记录 ERPs,结果 P3a 波消失,N2 波潜伏期延长 (图 3)。

表 1 Acg、acg7' 区损毁前后 P3a 波的变化 (n=7, $\bar{x} \pm s$)
Tab.1 P3a before and after destruction of Acg II or acg7' (n=7, Mean \pm SD)

		Latency(ms)	Amplitude(V)
acg7'	Pre-lesion	279.6 \pm 18.6*	21.4 \pm 5.4*
	Post-lesion	351.7 \pm 21.5*	12.5 \pm 6.2*
acgII	Pre-lesion	278.8 \pm 21.5	27.5 \pm 5.4
	Post-lesion	294.6 \pm 25.4	19.5 \pm 5.6

* $P<0.01$

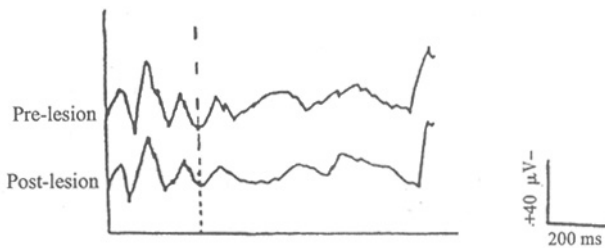


图 1 Acg 损毁前后的 ERPs 曲线
Fig.1 ERPs at the Pz before and after destruction of Acg

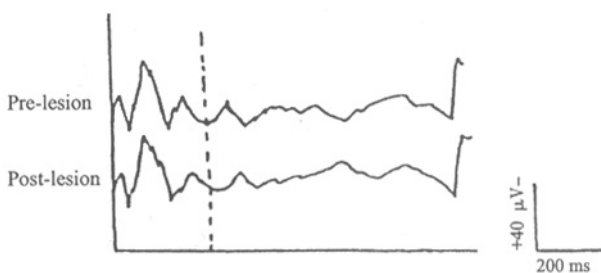


图 2 acg7' 损毁前后的 ERPs 曲线
Fig.2 ERPs at the Pz before and after destruction of acg7'

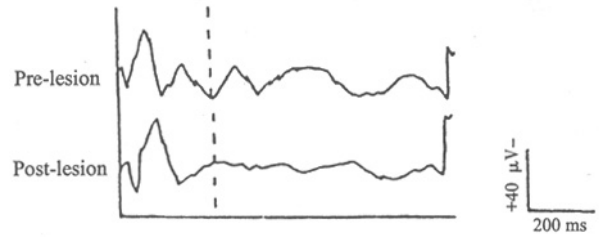


图 3 Acg 损毁前后的 ERPs 曲线
Fig.3 ERPs at the Pz before and after destruction of Acg

3 讨论

3.1 P300 电位起源的确定方法

P300 电位是一种长时程诱发电位,与认知加工有关,确定其起源的方法可分为非侵入性和侵入性两大类。前者主要有正电子发射扫描、功能核磁共振、脑磁图及脑电地形图等。因为这些方法都是间接反映诱发电位的起源,反映的部位不够精确。侵入性 P300 电位起源的确定方法主要有电流密度法、细胞内记录法、颅内电场法、损毁法、颅内电位的空间分布图及药物干预等,虽然这些方法都有一定损伤,但确定其起源的方法直接,结果相对可靠。本研究在家兔 P3a 电位的空间分布图基础上,采用脑区损毁法确定兔 P3a 电位的神经起源^[6]。

3.2 Acg 等区与 P3a 的关系

近年来,国内外一些学者对 P300 电位的起源进行了研究,基本确定 P3b 波的起源在海马^[1,3],而 P3a 波的起源可能在扣带前回^[4],但扣带前回是个较广的区域,包括胼胝体外、扣带沟以内的环状部分,属于边缘系统结构,相当于 Brodmann 25、32、24、29 及 23 区,而这五个区并不是单一均质的结构^[5]。为此,本实验采用吴宗耀等^[1]建立的家兔 P300 动物模型,在 P3a 波可能起源部位^[4]的相关脑区进行电损毁,观察 P3a 波的变化以核实 P3a 波具体的神经解剖起源。

本实验损毁 Acg 区后,P3a 波幅降低;损毁 acg7' 点额叶内侧面后,P3a 波幅显著降低,且潜伏期延长,但 P3a 波不消失。本系列研究发现,损毁额叶被外侧后,P3a 波幅降低非常显著,P3a 波也未消失;损毁扣带后回 (Pcg) 后,P3a 波无显著改变^[4]。因此,以上各区都不是 P3a 波的起源。而 Acg 区损毁后,呈现 P3a 波消失的特异性表现。结合 P3a 波的立体分布特点^[6],基本可以确定 Acg 区是 P3a 波的解剖起源。

3.3 一源与多源的问题

脑区损毁与某电位消失存在下列关系:产生该电位神经网络上的任何环节的损毁都可能使该电位消失。因此,某部位损毁致电位消失,并不一定该部位就是这种电位的起源,但是产生这种电位的解剖起源部位的彻底损毁后,这种电位肯定会消失。电位的起源

部位是产生这种电位的神经网络中最关键的部分^[7]。本系列研究中,多个脑区损毁均只能影响 P3a 波的潜伏期和波幅,而不能使之消失,而损毁 Acg 区后,P3a 波消失^[6]。因此,可基本确定 Acg 区是 P3a 波的起源,而 Acg、acg7 点额叶内侧面(acg7')、额叶背外侧面及 Acg 不是 P3a 波的起源。但除 Pcg 损毁后对 P3a 波不产生显著性影响外,其它各区损毁都对 P3a 波产生一定的负面影响,由此推测这些部位可能位于 P3a 波的发生网络中,调控 Acg 区与产生 P3a 波有关的神经元兴奋或易化,影响 Acg 区 P3a 的产生^[7]。

参考文献:

(上接 588 页)

胶质细胞瘤发生和生长的特异基因也得到识别。vimentin 作为一种中间丝蛋白,已被证明是胶质瘤的一种标志蛋白,其单抗用于胶质瘤的治疗也表现出部分作用。实验显示在胶质瘤中比在正常脑组织中超过 8 倍的表达。Calcyclin,在胶质瘤中超过 11 倍的上调表达,而在正常脑组织中近似于无表达。这种蛋白是 S100 蛋白钙结合蛋白家族成员,在其它肿瘤中尚未发现有上调表达^[12-13]。下调表达基因中,许多也是与神经细胞有密切联系的基因,象人类肌酸激酶 B,有报道指其主要存在于人类脑细胞中^[14];而色氨酸酶激活剂,被认为是神经细胞的标志蛋白^[15]。一些未在公开数据库中查到的系列,大小在 789bp~2000bp 之间,经 RT-PCR 和 Northern blot 组织表达谱分析,有几个只在芯片所用胶质母细胞瘤和其他胶质细胞瘤中高表达(未发表)。经 Blast 分析,它们可能是转录因子、生长因子、信号转导分子的同源异形体。有一些可能是人类胚胎基因。通过实验对这些大规模筛选的差异表达基因的进一步分析研究,有可能找出胶质瘤的标志物及靶点。研究它们之间的相互作用,可能找出这一序列变化中的引导基因,以其为靶点将对胶质瘤的治疗起到特殊作用。

参考文献:

- [1] Mina JB, Valerie MW, Sophie AL, et al. Tissue structure, nuclear organization, and gene expression in normal and malignant breast [J]. *Cancer Res*, 1999, 59: 1757s-64s.
- [2] Rutka JT, Taylor M, Mainprize T, et al. Molecular biology and neurosurgery in the third millennium [J]. *Neurosurgery*, 2000, 46 (5): 1034-51.
- [3] Prados MD, Levin V. Biology and treatment of malignant glioma [J]. *Semin Oncol*, 2000, 27 (Suppl 6): 1-10.
- [4] <http://www.NCBI.NIH.NLM.com>

- [1] 吴宗耀,沈菊彬,周永杰,等.P300 电位的动物实验研究 [J]. *中华理疗杂志*, 1995, 18(3): 134-7.
- [2] 虞乐华,吴南顺,吴宗耀.海马 CA1 区 GABA 受体亚型药物干预后兔 P3 波的影响 [J]. *第三军医大学学报*, 1998, 12: 108-10.
- [3] 林杭,吴宗耀.海马在家兔 P300 电位产生中的作用 [J]. *临床脑电学杂志*, 1996, 5(4): 229-31.
- [4] 何春阳,吴宗耀.P3a 电位神经学起源的实验研究 [J]. *中华物理医学与康复杂志*, 1999, 21(1): 146-8.
- [5] 周衍椒,赵轶干,王雨若.生理学方法与技术 [M]. 北京:科学出版社, 1984. 278-321.
- [6] 吴文,吴宗耀.兔 P3a 波的立体分布 [J]. *现代康复*, 2001, 5(4): 511-2.
- [7] Morecraft RJ, Geula C, Mesulam MM. Architecture of connectivity within a Cingulo-Fronto-Parietal neurocognitive network for directed attention [J]. *Arch Neurol*, 1993, 50: 279-308.

- [5] Goussia AC, Bruner JM, Kyritsis AP, et al. Cytogenetic and molecular genetic abnormalities in primitive neuroectodermal tumors of the central nervous system [J]. *Anticancer Res*, 2000, 20(1A): 65-73.
- [6] Iyer VR, Eisen MB, Ross DT, et al. The transcriptional program in the response of human fibroblasts to serum [J]. *Science*, 1999, 283 (5398): 83-7.
- [7] Wang K, Gan L, Jeffery E, et al. Monitoring gene expression profile changes in ovarian carcinoma using cDNA microarray [J]. *Gene*, 1999, 229(1-2): 101-8.
- [8] Elek J, Park KH, Narayanan R. Microarray-based expression profiling in prostate tumors [J]. 2000, 14(1): 173-82.
- [9] Collier HA, Grandori C, Tamayo P, et al. Expression analysis with oligonucleotide microarrays reveals that MYC regulates genes involved in growth, cell cycle, signaling, and adhesion [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2000, 97(7): 3260-5.
- [10] Voehringer DW, Hirschberg DL, Xiao J, et al. Gene microarray identification of redox and mitochondrial elements that control resistance or sensitivity to apoptosis [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2000, 97(6): 2680-5.
- [11] Rooprai HK, Vanmeter T, Panou C, et al. The role of integrin receptors in aspects of glioma invasion in vitro [J]. *Int J Dev Neurosci*, 1999, 17(5-6): 613-23.
- [12] Camby I, Lefranc F, Titeca G, et al. Differential expression of S100 calcium-binding proteins characterizes distinct clinical entities in both WHO grade II and III astrocytic tumours [J]. *Neuropathol Appl Neurobiol*, 2000, 26(1): 76-90.
- [13] Wang G, Rudland PS, White MR, et al. Interaction in vivo and in vitro of the metastasis-inducing S100 protein, S100A4 (p9Ka) with S100A1 [J]. *J Biol Chem*, 2000, 275(15): 11141-6.
- [14] Towler EM, Wilson LK, Zhou YC, et al. A complete system for identifying inhibitors of creatine kinase B [J]. *Anal Biochem*, 2000, 279 (1): 96-9.
- [15] Laflamme N, Feuvrier E, Richard D, et al. Involvement of serotonergic pathways in mediating the neuronal activity and genetic transcription of neuroendocrine corticotropin-releasing factor in the brain of systemically endotoxin-challenged rats [J]. *Neuroscience*, 1999, 88(1): 223-40.

(责任编辑:段咏慧)