

# 功能磁共振成像对高血压患者注意功能的评价研究

于薇 张兆琪 马力飞 马晓海 谭向杰 翁旭初

**【摘要】**目的 应用与 Stroop 字色干扰测验相似的 Simon 任务和事件相关设计 fMRI 技术,探讨高血压对注意功能的影响及其相关的神经生物学基础。方法 采用 Siemens 公司 Sonata 1.5 T 磁共振成像系统,对 12 位无神经体征,年龄在 50~65 岁的中老年原发高血压患者[血压 140/90 mm Hg (1 mm Hg=0.133 kPa)或正服用降压药物]和 12 位年龄、性别、利手、受教育年限及职业类型相匹配的正常对照组,在执行注意任务测试的同时进行全脑扫描。采用 *t* 检验对两组行为作业的反应时间和反应正确率进行统计学分析。脑功能成像数据经头动矫正、空间标准化、空间平滑等预处理后,通过反卷积计算获得注意任务不同情况下的脑激活统计参数图。采用一般线性检验 (general linear test) 计算组间和任务间的脑激活的差异。结果 高血压组反应时间和反应的正确率 [(547 ±271) ms, (78 ±25) %] 与正常对照组 [(529 ±321) ms, (89 ±8) %] 之间差异无显著性意义 ( $t=0.870, P=0.865; t=-1.597, P=0.121$ ), 但高血压组各研究对象正确率均数的标准误 (6.51) 明显高于正常对照组 (2.22)。高血压组脑激活区信号明显强于对照组,以双侧前额区皮质为著。结论 fMRI 可以比临床和行为测量方法更敏感地探测到高血压对脑功能影响,特别是早期或轻度的功能缺陷。

**【关键词】** 高血压; 认知; 磁共振成像; 评价研究

**Assessment on the changes of attention in patients with hypertension by functional MRI** YU Wei<sup>\*</sup>, ZHANG Zhaoqi, MA Li-fei, MA Xiao-hai, TAN Xiang-jie, WENG Xu-chu. Department of Radiology, Anzhen Hospital, Capital University of Medical Sciences, Beijing 100029, China

**【Abstract】** Objective To study the characteristic brain activation involved in attention in hypertension patients by performing the Simon task which is similar to stroop task, and by using event-related functional MRI (fMRI). Methods The study sample consisted of 2 groups: 12 stroke- and dementia-free hypertension patients aged 50 to 65 years, and 12 matched healthy old subjects. fMRI was scanned on a Sonata 1.5 T scanner (Siemens) while they were performing attention tasks. The *t*-test was used to analyze the behavioral data between the two groups. Image data were motion corrected and spatially normalized according to the standard coordinates, and spatially smoothed with isotropic Gaussian Kernel. Activation maps for attention conditions were generated respectively by deconvolve analysis. The general linear test was used to compare the cortex activation pattern and different active areas between tasks and groups. Results There were no significant differences between hypertension patients [(547 ±271) ms, (78 ±25) %] and control group [(529 ±321) ms, (89 ±8) %] in reaction times and accuracy when performing attention tasks ( $t=0.870, P=0.865; t=-1.597, P=0.121$ ). But the standard error of mean of the patients accuracy rate (6.51) was significantly higher than that of the control group (2.22). Functional imaging data showed significantly greater activation in the patients compared with control group while performing the same task, especially in the prefrontal cortex (BA 6, 9, and 10). Conclusion fMRI appears to be more sensitive than neurological and neuropsychological evaluations in early hypertension-associated cognitive impairments.

**【Key words】** Hypertension; Cognition; Magnetic resonance imaging; Evaluation studies

高血压对认知功能的影响是医学科研和临床实践中普遍关注的问题。尽管众多行为学研究发现高血压可以导致注意功能的损害,但也有不少相反的结论。其主要原因是行为的个体差异较大和行为测

量的客观性相对较差<sup>[1-3]</sup>。更为重要的是,这种认知损害的神经基础很难从行为数据中获得。近年来,脑功能成像技术逐步发展,特别是功能磁共振成像 (fMRI) 技术正从基础研究走向临床应用<sup>[4]</sup>。本研究采用脑功能成像技术研究高血压患者进行注意任务时的脑活动情况,试图为高血压对注意功能的影响提供较为客观的测量指标,并对相应的脑结构

作者单位: 100029 北京,首都医科大学附属安贞医院放射科 (于薇、张兆琪、马晓海);中国科学院心理研究所脑高级功能研究实验室 (马力飞、谭向杰、翁旭初)

基础进行初步探讨。

Stroop 字色干扰测验是最常用的注意任务,但由于 MRI 的限制(如被试不能进行口头报告以避免头动对信号的干扰),本研究采用 1 种改进的 Simon 任务。这种任务可以用按键反应,但其认知过程与 Stroop 测验十分相似<sup>[5]</sup>。另外,本实验采用较先进的事件相关设计 fMRI 技术<sup>[6]</sup>。由于这种技术允许刺激随机呈现,可以克服传统组块设计存在的被试对刺激的适应问题,对研究注意功能具有特别重要意义。

## 材料与方法

### 一、研究对象

包括 12 位无神经体征、年龄在 50 ~ 65 岁的中老年原发高血压患者(简称高血压组)[血压 140/90 mm Hg (1 mm Hg = 0.133 kPa)或正服用降压药物]和 12 位年龄、性别、利手、受教育年限及职业类型相匹配的正常对照组(简称对照组)。两组研究对象既往无脑卒中、短暂性脑缺血发作(TIA)、心绞痛、心肌梗死、周围血管病、糖尿病、恶性肿瘤、系统性红斑狼疮、甲状腺功能低下、器官移植等病史及脑外伤、脑炎、脑肿瘤、脑积水等病史。其中男性 4 对,女性 8 对,均为右利手。

### 二、研究方法

1. 一般资料的采集:记录每位研究对象的疾病史,高血压患者询问病史长短、是否口服降压药物以及高血压控制情况。

2. 功能 MRI(fMRI):(1) MR 扫描过程和序列参数:扫描在 Siemens 公司生产的 Sonata 1.5 T 全身磁共振扫描仪上进行。首先进行轴面 T1 解剖像扫描,采用 SE 序列 TR 442 ms, TE 15 ms;层厚 5 mm,间隔 1 mm;矩阵 256 × 256;视野 220 mm × 220 mm,从枕大孔到头顶共 20 层。然后扫描矢状面三维像,扫描序列为小角度激发快速梯度回波序列(fast low angle shot, FLASH), TR 30 ms, TE 1.17 ms;翻转角 35°;层厚 1.3 mm,间隔 0.26 mm;矩阵:192 × 256;视野 325 mm × 325 mm,共 128 层。功能像扫描采用梯度回波-回波平面成像(gradient-echo echo planar imaging, EPI)序列, TR 100 ms, TE 60 ms;层厚 5 mm,间隔 1 mm;矩阵 64 × 64;视野 220 mm × 220 mm;定位与解剖像一致,从枕大孔到头顶共 20 层。(2) 实验任务:本研究认知任务采用改进的 Simon 测试,包括冲突和非冲突 2 种认知任务,非冲突任务是手运动提示字符(左或

右)之前为 +,运动提示字符一致手的拇指按键 1 次。冲突任务手运动提示字符(左或右)之前为 -,运动提示字符相反手的拇指按键 1 次。休息状态时受试者仅注意注视点(±),手部不做任何动作。手指运动提示字符和其前的(+)或(-)号依次呈现共 2 s,其后休息 12 s,再进行下一任务。冲突、非冲突任务为随机呈现,每种任务 20 个,共 40 个。扫描历时 572 s。在 fMRI 过程中,受试者平躺在磁体内,双手放松,根据计算机生成的视觉提示信号对不同的认知任务分别用左手或右手拇指按键做出相应的反应,反应的正确与否及反应时间均实时记录。

3. 数据处理:(1) 行为数据:采用 SPSS 10.0 统计软件对各组研究对象的反应时间和反应正确率进行 *t* 检验,比较各组之间的差异是否达到显著水平( $P < 0.05$ )。(2) 脑功能成像数据:采用国际上通用的 AFNI (analysis of functional neuroimages, AFNI) 软件包<sup>[7]</sup>对数据进行预处理和统计学分析。首先对功能像进行头动校正(以第 2 层为基准进行时间序列对齐)并与三维像配准;然后进行空间标准化和空间平滑处理[各向同性高斯平滑,半高全宽(FWHM) = 5 mm]。然后将各组数据进行算术平均,再根据实验任务对其进行反卷积(deconvolve)和多重线性回归分析(multiple linear regression),分别得到每个体素的反应曲线(hemodynamic response)和回归统计值 *F*。超过阈值(见结果部分)的 *F* 用伪彩色显示,并叠加于平均三维结构像上生成统计参数图(statistical parametric map)。此外,采用一般线性检验(general linear test)计算组间和任务间的差异。

## 研究结果

### 一、行为结果

图 1、2 为 2 个研究组完成不同任务的反应时间和正确率及统计检验结果。可以看出,在冲突任务时,两组研究对象的反应时间均显著长于非冲突任务( $t = 13.58, P < 0.05$ ),且正确率略有降低。值得注意的是,尽管与对照组相比,高血压组的反应时间略长、正确率略低,但两组之间的差异无显著性意义。然而高血压组正确率均值的标准误(6.51)明显高于正常对照组(2.22),这反映了高血压组行为数据的高度不一致性。

### 二、fMRI 结果

图 3 为不同任务、不同组别,以及 2 个研究组冲

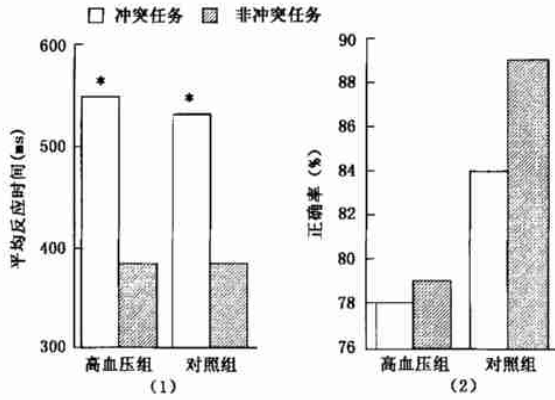


图1 2个研究组平均反应时统计图。任务间比较2个检查组冲突、非冲突任务的反应时间差异存在显著性意义(\*代表  $P < 0.01$ )。组间比较两组间无论冲突、非冲突任务反应时间差异均无显著性意义( $t = 0.870, P = 0.865$ ) 图2 2个研究组反应正确率统计图。无论任务间还是组间比较反应正确率差异均无显著性意义( $t = -1.597, P = 0.121$ )

突任务差异区的脑部统计参数图。从图中可见尽管高血压组和对对照组的脑激活模式有一定差异,但每个检查组在冲突任务时的激活区域明显多于非冲突任务。在冲突任务时,各组被试一致的激活区域包括双外侧前额叶皮质、双侧顶后皮层、双侧豆状核、双侧丘脑、枕叶皮层,辅助运动区、内侧额叶和扣带回(BA24区)。非冲突任务时脑部的激活区则明显少于冲突任务。对2种任务的比较发现,冲突任务

时除信号强度明显高于非冲突任务外,激活区范围也明显多于非冲突任务(尤其以双外侧前额叶皮质明显),这说明冲突任务更依赖于注意功能。

对冲突任务的组间比较显示高血压组激活区的信号强度明显强于对照组,这些差异区有内侧额叶、双外侧前额皮质区和顶后皮质区以及双侧丘脑、豆状核。其中以内侧额叶信号强度的差异最为明显,双外侧前额皮质区和顶后皮质区其次。此外,在冲突任务时高血压组的右侧前额叶皮质可见一激活区而在正常对照组未能检测到。图4、5分别为左、右侧额叶皮质激活差异区的信号强度百分比与时间曲线。通过两组曲线可以看到高血压组左侧额中回(BA9)激活区信号明显强于对照组,但两组 BOLD 信号的时程无明显差异。而在右侧额中回(BA10),

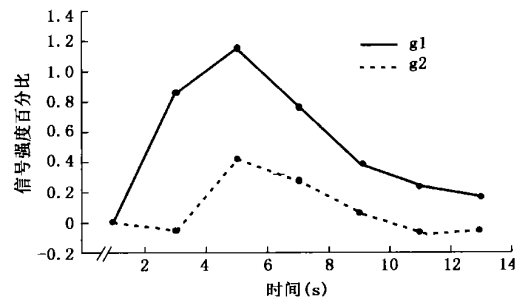


图4 高血压组(g1)和正常对照组(g2)冲突任务左侧前额叶BA9区信号强度百分比与时间曲线

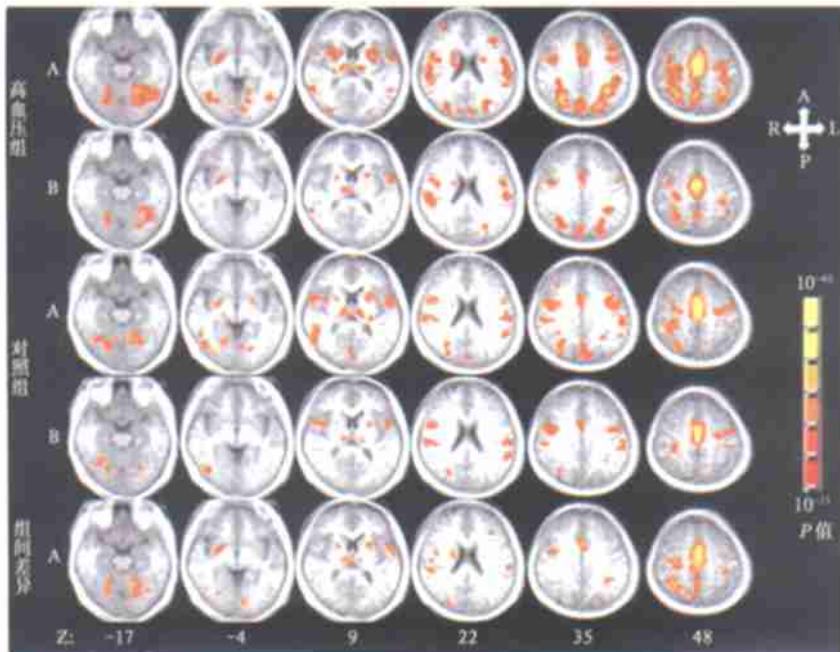


图3 不同任务(A为冲突任务,B为非冲突任务)、不同组别(高血压组和对对照组)以及2个研究组冲突任务(组间差异)差异区的脑部激活图。激活区用伪彩色表示,右下方颜色条显示了伪颜色的统计意义(相应的P值)。右上方图示中,A表示前部,P表示后部,R表示右侧,L表示左侧;左下方“Z”表示在标准脑图谱坐标系<sup>[8]</sup>中的水平位置

高血压组的激活区信号明显强于对照组,且高血压组 BOLD 信号的时程早于对照组。这些结果说明高血压组双侧前额叶皮质在冲突任务时参与激活更明显。

### 讨论

本研究利用行为学和脑功能成像技术观察了无神经系统体征的中老年高血压患者注意任务执行过程中的脑活动情况,结果表明,高血压及其对照组可见到一致的参与活动的脑区,这些结果与以前关于脑抑制干扰功能的fMRI研究结果相一致<sup>[8-10]</sup>。更为重要的是,高血压组与对照组在冲突任务时的脑激活模式有明显的差异,这在双侧额叶皮质区更为明显。

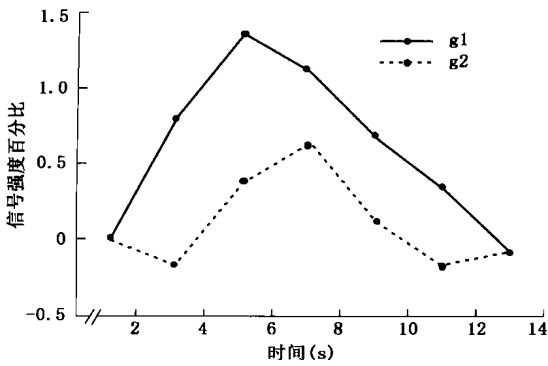


图5 高血压组 (g1) 和正常对照组 (g2) 冲突任务右侧前额叶 BA10 区信号强度百分比与时间曲线

从行为数据中可以看到,尽管高血压组与对照组相比行为作业的总体差异不显著,但高血压组研究个体之间行为差异较大,缺乏相对一致的表现,这一点可以从反应正确率的均数的标准误差中反映出来。因此小样本的行为测试结果很难一致,很大程度上制约了这些方法在临床的应用。相反,尽管高血压组与对照组都见到冲突任务激活的脑区多于非冲突任务,但高血压患者在额叶等部位的激活特点与对照组差异有显著性意义。

大量对前额叶控制功能的研究发现,额叶腹背侧区、扣带回、顶叶和前运动区紧密联系构成 1 个与认知活动(如注意、工作记忆)相关的网络<sup>[11-13]</sup>。人类前额叶损伤可导致执行干扰任务的能力下降<sup>[14,15]</sup>。冲突和非冲突任务激活脑区的差异还提示认知负荷和脑活动之间存在着联系,而冲突任务时更多脑区的参与可能与任务相关的注意的神经调节活动或解决更复杂任务时神经储备能力的补充有关。因此,下面将着重讨论冲突任务的组间差异。

高血压组与对照组冲突任务的组间差异首先表现在激活区信号强度的改变。高血压患者的激活信号要强于对照组,以内侧额叶辅助运动区为著,双外侧前额区和顶后皮质激活区的信号强度的变化也可见到相似的规律。值得注意的是,在冲突任务中高血压患者表现出更强激活信号的区域通常位于对照组相应激活区的邻近部位,提示这些扩展出来的脑部激活区可能是相邻神经基质对正常脑激活区神经活动的 1 种补偿,并进一步支持了必要时神经网络储备系统可被调用这一假说。除了上述区域的信号强度的差异外,高血压组还可在右侧额中回 BA10 区见到一显著的激活区域,而在对照组未能检测到。本研究所发现的高血压患者额区神经活动的过度激

活(overactivation)可能与注意调节有关。Culham 和 Jovicich 等<sup>[16,17]</sup>对视觉注意任务的脑功能成像证实,即使对于健康人群,当任务所要求注意负荷的增加时,额叶信号的增加幅度明显大于顶叶。该研究显示,中等难度的注意任务调节可见到后顶区信号的增加,但当需要更明显的注意调节时前额叶和辅助运动区的信号大幅度地增加。而本研究进一步显示,对于高血压患者,即使在需要最基本的注意调节时,额叶已经有了明显的代偿激活。

Jennings 等<sup>[18]</sup>用正电子发射断层摄影术研究高血压患者在进行认知任务时脑血流量的变化,并与年龄、受教育年限相匹配的对照组进行比较研究后,也提出原发性高血压表现为选择性地影响部分脑皮质的循环储备,并可继发性地引起其他皮层的重建来完成一定的认知任务。对其他脑疾病状态时的 fMRI 研究显示,在儿童注意缺陷多动综合征、成人轻度脑外伤、Parkinson 病和可能患有 Alzheimer 病的高危人群也可以见到有关脑区激活的增强,因此轻度脑损伤或早期脑功能障碍导致脑储备能力更多的调用这一观点具有一定的普遍性<sup>[19-22]</sup>。

本研究揭示的早期高血压患者调用脑储备能力以代偿认知功能的现象具有重要的临床意义。脑储备能力的调用可以使高血压患者在临床神经心理测评时得到正常的结果,这就可以解释为什么大量的临床神经心理测评所得到的结果很难一致的原因。但高血压患者即使在无神经系统体征和测评表现正常时其脑部已经存在着神经生理的改变,据此笔者认为 fMRI 可以比临床体征和行为测量方法更敏感地探测到高血压对脑功能的影响,特别是早期或轻度的功能缺陷。

### 参 考 文 献

- Harrington F, Saxby BK, McKeith IG, et al. Cognitive performance in hypertensive and normotensive older subjects. *Hypertension*, 2000, 36:1079-1082.
- Palombo V, Scurti R, Muscari A, et al. Blood pressure and intellectual function in elderly subjects. *Age Ageing*, 1997, 26:91-98.
- 陶明,蔡建华,林伟,等. 高血压病对老年人认知功能的影响. *中国行为医学科学*, 1999, 8:97-98.
- 马林,翁旭初. 功能磁共振成像正从基础研究走向临床应用. *中华放射学杂志*, 2002, 36:197.
- O Leary MJ, Barber PJ. Interference effects in the stroop and simon paradigms. *J Exp Psychol Hum Percept Perform*, 1993, 19: 830-844.
- 贾富仓,翁旭初. 事件相关功能磁共振成像. *生理科学进展*, 2001, 32:368-370.
- Cox RW. AFNI: software for analysis and visualization of functional magnetic resonance neuroimags. *Comput Biomed Res*,

1996, 29:162-173.

8 Milham MP, Erickson KI, Banich MT, et al. Attentional control in the aging brain: insights from an fMRI study of the stroop task. Brain Cogn, 2002, 49:277-296.

9 Rowe J, Friston K, Frackowiak R, et al. Attention to action: specific modulation of corticocortical interactions in humans. Neuroimage, 2002, 17:988-998.

10 Mead LA, Mayer AR, Bobholz JA, et al. Neural basis of the Stroop interference task: response competition or selective attention? J Int Neuropsychol Soc, 2002, 8:735-742.

11 Sarter M, Turchi J. Age- and dementia-associated impairments in divided attention: psychological constructs, animal models, and underlying neuronal mechanisms (Review). Dement Geriatr Cogn Disord, 2002, 13:46-58.

12 Smith EE, Jonides J. Storage and executive processes in the frontal lobes (Review). Science, 1999, 283:1657-1661.

13 McIntosh AR, Rajah MN, Lobaugh NJ. Interactions of prefrontal cortex in relation to awareness in sensory learning. Science, 1999, 284:1531-1533.

14 Godefroy O, Cabaret M, Petit-Chenal V, et al. Control functions of the frontal lobes. Modularity of the central-supervisory system? Cortex, 1999, 35:1-20.

15 Goel V, Grafman J, Tajik J, et al. A study of the performance of patients with frontal lobe lesions in a financial planning task. Brain, 1997, 120:1805-1822.

16 Culham JC, Brandt SA, Cavanagh P, et al. Cortical fMRI activation produced by attentive tracking of moving targets. J Neurophysiol, 1998, 80:2657-2670.

17 Jovicich J, Perers RJ, Koch C, et al. Brain areas specific for attentional load in a motion-tracking task. J Cogn Neurosci, 2001, 13:1048-1058.

18 Jennings JR, Muldoon MF, Ryan CM, et al. Cerebral blood flow in hypertensive patients: an initial report of reduced and compensatory blood flow responses during performance of two cognitive tasks. Hypertension, 1998, 31:1216-1222.

19 Vaidya CJ, Austin G, Kirkorian G, et al. Selective effects of methylphenidate in attention deficit hyperactivity disorder: a functional magnetic resonance study. Proc Natl Acad Sci USA, 1998, 95:14494-14499.

20 McAllister TW, Sparling MB, Flashman LA, et al. Differential working memory load effects after mild traumatic brain injury. Neuroimage, 2001, 14:1004-1012.

21 Mattay V, Tessitore A, Callicott JH, et al. Dopaminergic modulation of cortical function in patients with Parkinson's disease. Ann Neurol, 2002, 51:156-164.

22 Bookheimer SY, Strojwas MH, Cohen MS, et al. Patterns of brain activation in people at risk for Alzheimer's disease. N Engl J Med, 2000, 343:450-456.

(收稿日期:2003-06-03)

(本文编辑:薛爱华)

## 中华放射学杂志第 7 届编委会组成名单

名誉总编辑	高玉洁									
顾问	徐家兴	陈星荣	闵鹏秋							
资深编委	李果珍	刘玉清	吴恩惠	戴汝平	王承缘	曹厚德	蔡祖龙	卢延	吴振华	张国栋
	李麟荪	陈金城	欧阳墉	贺能树	袁聿德	潘纪成				
总编辑	戴建平									
副总编辑	张雪哲	沈天真	许达生	祁吉	冯敢生	郭启勇				
以下按姓氏笔划排序										
编辑委员	马大庆	马林	牛广明	王学建	王建华	王武	王绍武	王鸣鹏	王振常	王维
	冯晓源	冯敢生	田伟	田建明	申宝忠	白人驹	孙立军	孙钢	祁吉	许达生
	余卫	余永强	张云亭	张金山	张雪哲	李坤成	李建军	李明华	李彦豪	李荫太
	李健丁	李铁	杜湘珂	杨建勇	杨海山	沈天真	肖恩华	肖湘生	邹英华	陈克敏
	陈君坤	陈富六	单鸿	周义成	周纯武	周诚	周康荣	周翔平	孟俊非	屈辉
	武乐斌	罗鹏飞	金征宇	鱼博浪	娄明武	赵荣国	赵斌	唐光健	徐克	徐坚民
	徐爱德	郭佑民	郭启勇	高培毅	崔进国	梁长虹	梁碧玲	章士正	黄仲奎	滑炎卿
	程敬亮	蒋世良	蒋学祥	谢敬霞	韩萍	漆剑频	翟仁友	滕皋军	燕树林	薛爱华
	戴建平									
特邀编委	王小林									
通讯编委	丁仕义	刘怀军	吴仁华	吴沛宏	罗敏	唐桂波	贾文霄	龚洪翰		