

成功老龄与轻度认知功能损害老年患者 脑功能磁共振成像对照研究

申远 李春波 张明园 翁旭初 吴文源

【摘要】目的 探讨成功老龄与轻度认知功能损害老年人执行认知任务时的脑功能差异。方法 对 10例成功老龄(成功老龄组)和 9例轻度认知功能损害(MCI/MC组)患者进行词汇流畅性作业(VFTs)的功能磁共振成像检查,比较两组的 VFTs和脑激活结果。结果 (1)成功老龄组平均激活强度($F=10.16$)大于 MC组($F=7.86$),差异有统计学意义($P<0.01$)。两组间各脑区激活体积差异均有统计学意义($P<0.01$)。(2)成功老龄组的脑激活呈一致优势侧偏[偏侧化指数(LIs)=0.46],左顶叶、前额叶(包括背外侧皮质)、扣带前回及双侧枕叶的激活明显。(3)MC组的脑激活总体上无偏侧性(LIs=-0.12),除右前额叶外,脑激活普遍低下,枕叶无明显激活。结论 成功老龄的脑功能明显优于 MCI左前额叶尤其是背外侧皮质可能是与此差异相关的主要脑区。

【关键词】 老年人; 脑; 认知; 磁共振成像; 神经心理学测验

A comparative study of functional magnetic resonance imaging between successful aging and mild cognitive impairment aging SHEN Yuan*, LI Chun-bo, ZHANG Ming-yuan, et al.* Department of Psychiatry, Tongji Hospital of Tongji University, Shanghai 200065, China
Corresponding author: WU Wen-yuan, Email: wuw@sh163.net

【Abstract】 Objective To investigate the brain activation during cognitive task between successful aging (SA) and mild cognitive impairment (MCI) aging. Methods Ten subjects met with the standard of successful aging and 9 met with the criteria for MCI were involved in the study. The blood oxygenation level dependent functional magnetic resonance imaging was performed during an auditory verbal fluency task (VFTs). Results Generally, SA showed more intensive activation than MCI. The average intensity (F value) was 10.16 in SA and 7.86 in MCI ($P<0.01$). The areas activated by VFTs in SA included left parietal lobe, prefrontal cortex including dorsal lateral prefrontal cortex (DLPFC), anterior cingulate cortex and bilateral occipital lobe, with the tendency of obviously centralizing in left hemisphere (laterality index, LIs=0.46). MCI did not show this tendency (LIs=-0.12) and activations in brain areas except for right prefrontal cortex were very weak, with almost no activation in occipital lobe. Conclusion Status of brain functioning in successful aging is significantly better than mild cognitive impairment aging, with the DLPFC possibly being the key region related to the difference between them.

【Key words】 Aged; Brain; Cognition; Magnetic resonance imaging; Neuropsychological tests

成功老龄 (successful aging, SA)和轻度认知功能损害 (mild cognitive impairment, MCI)是非痴呆老年人中的两个异质性群体。SA指与增龄相关的功能状况无改变或改变甚微、尽管年事已高但认知功能良好、心身健康的老年人群^[1,2]。MCI则是介于

正常衰老与痴呆之间的一种认知损害状态。我们采用功能磁共振成像 (MRI)观察 SA与 MCI在词语记忆下的脑激活表现,探讨两者认知水平的差异及其可能机制,为老龄认知功能减退干预措施的制订及 MCI的早期诊断提供参考依据。

对象和方法

一、对象

所有受试者均为随机抽取自本课题组 2003年在上海市普陀区石泉街道和甘泉街道进行整群随机抽样所得样本。调查工具为《上海市社区老年人健

基金项目:国家自然科学基金资助项目(30170327);上海联合利华研究与发展基金资助项目(145)

作者单位:200065 上海,同济大学附属同济医院精神医学科(申远、李春波、吴文源);上海市精神卫生中心(张明园);中国科学院心理研究所脑高级功能研究室(翁旭初)

通信作者:吴文源, Email: wuw@sh163.net

康问卷, 2000版》^[3], 主要包括: 简易智能状态检查 (MMSE)、日常生活能力量表 (14项, ADL₁₄) 及躯体疾病指数等。

1. SA组: 入组标准为认知功能、日常生活能力、心理状况自评、躯体残疾情况四个维度^[2]; MMSE总分大于同类教育程度常模临界值^[2]的4分 (文盲 22分, 小学 25分, 中学及以上 28分); ADL₁₄总分 15分, 目前心境及情绪自我评价^[4]为一般、好或极好, 躯体无残疾; 年龄 70岁。共入组 10名, 其中男 4名, 女 6名; 年龄 74~80岁, 平均 (76 ±3)岁。

2. MC组: 入组标准为年龄 70岁, MMSE总分低于同类教育程度常模临界值^[2]标准差的1.5倍 (文盲 14分, 小学 19分, 中学或以上 24分); 除外血管性痴呆、阿尔茨海默病等引起的痴呆, 病程 >3个月。共 9例, 其中男 5例, 女 4例; 年龄 74~86岁, 平均 (77 ±6)岁。

全部受试者均无重大躯体疾病或残疾, 体格检查及常规实验室检查均无异常, 听力均正常, 均为汉族及右利手, 均签署知情同意书。两组受试者年龄、性别间的差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

二、方法

本课题为平行对照研究。

1. MR检查: (1)刺激模式。选用词汇流畅性作业^[5] (verbal fluency task, VFTs)作为刺激模式, 采用组块设计^[6] (block-design), 即基线 - 说动物 - 静息 - 说蔬菜 - 静息 - 说水果 - 静息, 共 6个组块, 每个持续 60 s。指令声音由 Cool Edit软件录入计算机, 经心理学专用研究软件 E-prime编写, 扫描时自动播放至受试者所戴耳机内。因 VFTs无须做出判断, 且应答行为可对回忆的流畅性产生干扰, 故未设应答按键, 而是令受试者以默默列举方式完成任务。通过试验指导语以及扫描前训练, 保证受试者的依从性。(2)扫描过程和参数。扫描前完成利手检查, 阅读试验指导语, 并进行任务训练, 扫描后在同一环境下获取行为学数据即 60 s内列举的词汇数。使用美国 Marconi 1.5 T超导磁共振成像系统, 标准正交头线圈。受试者仰卧, 以海绵垫和固定带固定头部并佩戴耳机。以矢状位定位后, 采用快速自旋回波采集 T₁ 加权轴位解剖像。扫描参数: 重复时间/回波时间 (TR/TE) = 500 ms/12 ms, 层厚/间隔 = 5.0 mm/1.0 mm, 视野 (FOV) = 22 cm, 矩阵 256 × 256, 共 25层。功能成像采用梯度回波 - 平面

回波成像序列, 扫描参数: TR/TE = 3 000 ms/40 ms, 层厚/间隔 = 5.0 mm/1.0 mm, FOV = 24 cm, 矩阵 64 × 64, 共 25层, 定位与轴位解剖像一致。最后采用射野毁扰傅立叶依赖快速梯度回波序列经矢状位扫描后重建获得三维像。

2. 数据处理: 所有数据传到工作站后, 利用 AFN 软件进行后处理。(1)个体分析: 经三维头动校正及三维像配准、线性去漂移、时间平滑、各向同性空间平滑 [半高全宽 (full width of half maximum) = 8], 卷积和反卷积后得到各体素 (voxel) 的统计值 F 值 (即激活强度); 阈值 (P 值) 设定为 1.0×10^{-4} , 阈值以上的体素用伪彩色表示, 得到统计参数图。(2)组分析: 将组内各受试者去头动后数据进行算术平均后, 重复前述步骤得到组平均统计参数图。根据个体分析结果选取左、右两侧大脑半球的额叶 (额上回、额中回、额下回)、顶叶 (楔前叶、顶下小叶)、扣带回前、枕叶 (枕中回、Brodmann 17、19 区) 等作为感兴趣区域 (region of interest, ROI) 进行 ROI 分析。采用偏侧化指数 (laterality index, LIs) 对偏侧程度进行量化。LIs = $(L - R) / (L + R)$ (L 和 R 分别代表左、右侧半球相应脑区激活体素之和), LIs 值为 -1 ~ +1, 趋向 +1 为左侧偏, 趋向 -1 为右侧偏。

3. 统计学处理: 用 SPSS 10.0 软件对两组的行为学数据进行 t 检验, 并对 ROI 分析得到的激活体积、激活强度及偏侧化指数进行校正 t 检验。

结 果

一、SA 组与 MC 组词汇流畅性测验比较 (表 1)

表 1 SA 组与 MC 组词汇流畅性的比较 [词汇数 (个), $\bar{x} \pm s$]

组别	例数	动物	蔬菜	水果
SA 组	10	17.2 ± 2.1*	16.4 ± 2.6*	17.6 ± 2.4*
MC 组	9	10.1 ± 2.3	9.0 ± 1.2	9.4 ± 1.5

注: SA 为成功老龄; MCI 为轻度认知功能损害。经 t 检验, 与 MC 组比较, * $P < 0.01$

由表 1 可见, SA 组在 60 s 内列举的词汇数多于 MC 组患者, 差异均有统计学意义 (P 均 < 0.01)。

二、SA 组与 MCI 组各 ROI 的 MRI 结果比较 (表 2)

由表 2 可见, ROI 分析结果显示, 平均激活强度 SA ($F = 10.16$) 大于 MCI ($F = 7.86$), 差异有统计学意义 ($P < 0.01$); SA 组右侧额叶激活体积小于

表 2 SA组与MC组各RO激活体积(voxels)、激活强度及偏侧化指数比较

组别	例数	DLPFC		额叶		顶叶		枕叶		扣带回前		F值	LIs值
		左侧	右侧	左侧	右侧	左侧	右侧	左侧	右侧	左侧	右侧		
SA组	10	767*	419*	7 519#	3 254#	11 646*	2 438*	4 155*	2 419*	4 820*	1 149*	10.16*	0.46*
MC组	9	9	202	4 287	4 590	949	610	318	482	1 080	468	7.86	-0.12

注: 1 voxel = (220 mm × 220 mm × 1.2 mm) / (256 × 256) = 0.89 mm³; DLPFC: 前额叶背外侧皮质; 额、顶、枕叶激活体积均为各亚区激活体积之和; 经校正 t 检验, SA组与MC组比较, * P < 0.01, # P < 0.05

MCI组, 在其余脑区 SA均明显大于MC组, 差异均有统计学意义 (P < 0.05或 0.01)。两组 LIs的差异亦有统计学意义 (P < 0.01)。

讨 论

1. 顶 - 额叶功能: 前额叶与扣带回前组成前部注意系统, 负责信息的主动保持和监察, 使当前记忆不受既往存储记忆的干扰^[7]。Rosen等^[8]报道, 正常老年人进行词语记忆时, 左前额叶激活与成年人 (15~64岁) 相似, 而右前额叶激活增强, 认为右前额叶代偿性募集是增龄的重要表现。本结果显示, SA前额叶仍以左侧为主, 而MCI患者在激活普遍低下背景下出现右侧额叶异常增强, 提示有右侧半球的相应募集。以本研究结果结合常态老龄 (usual aging, UA) 脑激活的初步分析结果^[8], 推测 SA左前额叶功能保存总体优于UA而更接近于成年人, 故不需募集对侧前额叶进行代偿; MCI患者则虽全力募集对侧脑区, 却仍不足以代偿脑功能的总体下降。此外, 左侧前额叶背外侧皮质 (DLPFC) 作为对增龄尤为敏感的、负责执行抑制功能的关键脑区^[9], 在MCI患者几乎没有激活。这提示 SA抑制无关信息干扰的能力明显优于MCI患者; 而DLPFC可能正是SA脑功能保存及MCI患者认知功能损害的主要相关脑区。这一推测有待于更大样本的定量研究加以重复或证实。与既往文献中VFTs刺激下脑激活的表现一致^[8-11], 本研究中SA组顶叶的激活最为明显, 也可能与试验任务相对简单有关。有人报道简单计算任务时仅双侧顶叶激活, 复杂计算任务时顶叶和前额叶均激活^[12]。提示顶叶可能在简单的认知任务中起相对主要作用。

此外, 神经心理学研究显示, MCI患者语义记忆 (词汇流畅性) 并不受累^[13]。本结果显示, MCI患者进行语义记忆时大脑激活已有明显异常, 提示其认知损害早于神经心理测验时的异常表现。因此较之神经心理测验, MRI为更敏感的检测认知行为异常的方法。

2. 偏侧化: 脑功能的非对称性 (或称为偏侧化) 程度随增龄而下降甚至消失, 已经得到普遍认同。这可能是为抵消优势侧半球功能的增龄性减退而导致的代偿^[14]。由于在前额叶中, 负责排除既往储存信息干扰的DLPFC (对应 Brodmann 9/46) 功能减退, 从而不能有效地排除干扰而选择特定的脑区完成任务^[15]。本结果显示, SA激活脑区呈现一致的优势侧 (左侧) 偏。这提示 SA脑功能的增龄性改变较少, 亦提示各脑区之间的神经网络功能协调一致。MCI患者脑功能的偏侧性消失, 同样为其神经网络连接功能异常提供了佐证。

3. 枕叶与记忆模式: Brodmann 19区与颞叶及顶叶相邻, 将视觉信息与听觉信息共同整合分析, 且与视觉记忆相关。本试验的认知任务为听觉呈现, SA组却有明显的枕叶视区 (枕中回、Brodmann 17, 19) 激活, MC组激活很少。推测 SA组的词汇提取可能是以“心像”方式完成的, 即通过实物形象从记忆存储中提取抽象词汇, 属于工具性、综合性记忆, 而MCI患者则采取机械性记忆。这与神经心理测验中SA和MCI患者的记忆特点相一致^[16]。因此, 学习和记忆模式的不同可能是造成同龄老年人认知水平差异的因素之一。已有研究显示, 老年人通过学习采用语意化、寓意性方式记忆等认知训练后, 记忆功能获得改善并伴有左前额叶利用水平的增加^[17]。这说明了有关学习和记忆模式与脑功能改变的重要相关性。

关于既往文献报道的与记忆密切相关海马及海马旁回 (颞叶), 本结果未显示激活, 推测可能有以下原因: (1) 长时记忆并非如短时记忆 (工作记忆) 那样主要由额叶皮质及颞叶内侧结构参与, 而是随时间推移而重新组织固化; 这时海马等颞叶内侧结构作用逐渐退出, 额叶独立支持长时记忆的存储及提取^[18]。(2) 本组对象均为高龄老年人, 海马结构均有可能存在不同程度的萎缩。对此, 有待在以后的研究中结合其他刺激模式、扩大样本进一步检验和探索。

总之,本结果显示,SA脑激活强且集中,MCI患者脑激活弱且分散,激活程度与SA的词汇流畅性明显优于MC的表现相一致。通过SA与MC老年人的对比研究,在词汇流畅性任务执行的脑功能机制方面,SA为脑保护较成功、脑功能较好的异质性群体提供了初步客观依据,为老年认知功能的SA干预提供一些理论线索。

参 考 文 献

- Rowe JW, Kahn RL. Human aging: usual and successful. *Science*, 1987, 237: 143-149.
- 李春波,张明园,张新凯. 成功老龄的初步研究: 判别标准及其相关因素. *中国老年学杂志*, 2000, 20: 67-69.
- 徐明颖,李春波,何燕玲,等. 社区老年人群成功老龄和轻度认知功能损害流行病学的初步研究. *上海精神医学*, 2001, 13: 15-18.
- 张明园, Elena Yu, 何燕玲. 痴呆的流行病学调查工具及其应用. *上海精神医学*, 1995, 7增刊: 1-62.
- Cynthia HY Fu, Curtis VA, Williams SC, et al. Overt verbal fluency examined with MRI. *Neuroimage*, 2000, 1: S338.
- Moonen CTW, Bandettini PA. *Functional MRI*. New York: Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 1999. 89-539.
- 汤慈美. *神经心理学*. 北京: 人民军医出版社, 2002. 45-46.
- Rosen AC, PrullMW, O Hara R, et al. Variable effects of aging on frontal lobe contributions to memory. *Neuroreport*, 2002, 13: 2425-2428.
- Johnson MK, Mitchell KJ, Raye CL, et al. An age-related deficit in prefrontal cortical function associated with refreshing information. *Psychol Sci*, 2004, 15: 127-132.
- 李春波,申远,吴文源,等. 脑老化的异质性——功能磁共振成像对照研究. *中华医学杂志*, 2005,待发表.
- Grundman M, Petersen RC, Ferris SH, et al. Mild cognitive impairment can be distinguished from Alzheimer disease and normal aging for clinical trials. *Arch Neurol*, 2004, 61: 59-66.
- 谢晟,肖江喜,蒋学祥. 正常老年人计算任务的脑功能磁共振成像研究. *北京大学学报医学版*, 2003, 35: 311-313.
- 陈晓红,王荫华. 轻度认知功能损害——AD的极早期阶段. *中华神经科杂志*, 2002, 35: 374-376.
- Cabeza R. Hemispheric asymmetry reduction in older adults: the HAROLD model. *Psychol Aging*, 2002, 17: 85-100.
- Rypma B, D Esposito M. The roles of prefrontal brain regions in components of working memory: effects of memory load and individual differences. *Psychology*, 1999, 96: 6558-6563.
- Wong PT, Watt LM. What types of reminiscence are associated with successful aging? *Psychol Aging*, 1991, 6: 272-279.
- Morcom AM, Good CD, Frackowiak RS, et al. Age effects on the neural correlates of successful memory encoding. *Brain*, 2003, 126 (Pt 1): 213-229.
- Squire LR, Kandel ER. *Memory: from mind to molecules*. New York: Scientific American Library, 1999. 47-128.

(收稿日期: 2005-02-16)

(本文编辑: 杨小昕)

· 病例报告 ·

电休克治疗致延迟性心跳、呼吸骤停一例

唐瑞春

患者 男, 37岁, 身高 178 cm, 体质量 98 kg. 精神分裂症病史 10年, 因幻觉、妄想伴冲动破坏行为等精神症状于 2004年 12月 24日入院。患者平素睡眠时打鼾, 经常在睡眠中突然端坐并大口喘气。入院后给予电休克治疗 1次/d (双颞侧, 电流强度 100 mA, 通电时间 3 s), 无合并用药。2004年 12月 30日行第 4次治疗, 经过顺利, 自主呼吸恢复好, 随后进入痉挛后的朦胧期。约 5 min后突发心跳、呼吸停止。立即给予人工心肺复苏, 5 min后出现 140~160次/min的窦性心律和不规则、微弱呼吸, 2 min后心跳、呼吸再次停止, 予静脉注射阿托品 0.5 mg + 肾上腺素 1 mg, 心肺复苏持续进

行。10 min后, 自主呼吸及心跳恢复并逐渐稳定。抢救时未发现粉红色泡沫样痰液; X线检查示心肺无异常; 未闻及肺部湿性啰音。补充检查: 患者舌体肥大, 睡眠时鼾声响亮而不规则, 存在周期性的觉醒和呼吸暂停。诊断为阻塞性睡眠呼吸暂停综合征 (OSAS)。

提示 OSAS很可能是电休克治疗引起心跳、呼吸骤停的危险因素之一。治疗前应了解是否有 OSAS病史, 并行口鼻腔检查。对罹患 OSAS的精神障碍患者应慎用电休克治疗。

(收稿日期: 2005-01-17)

(本文编辑: 刘宏林)

作者单位: 214151 江苏省无锡市精神卫生中心精神科