

老年性痴呆的临床研究

脑老化的异质性:功能磁共振成像的初步对照研究

李春波 申远 吴文源 杨振燕 王培军 翁旭初 张明园

【摘要】目的 探索脑功能老化异质性的相关机制。方法 10例成功老龄(SA)、10例常态老龄(UA)和9例轻度认知功能损害(MCI)患者进行词汇流畅性作业(VFT)的MR检查,比较脑激活表现。结果 SA与UA均明显激活顶叶、额叶、扣带回及枕叶,MCI除右侧额叶外激活普遍低下;SA激活强度大于UA,但差异无统计学意义,二者激活强度均高于MCI,差异有统计学意义($P < 0.01$)。SA左前额叶(尤其左侧前额叶背外侧皮质)激活显著,UA与MCI激活相对减弱,差异有统计学意义($P = 0.01$)。SA脑激活呈一致优势侧偏(偏侧化指数LIs=0.46),UA和MCI脑激活总体无偏侧性(LIs分别为-0.12和-0.06);(4)SA与UA均有显著枕叶激活,MCI激活不明显。结论 脑老化过程中存在着异质性,涉及了复杂的脑功能机制;左侧前额叶背外侧皮质激活程度和偏侧化指数可作为衡量脑功能老化水平的参考指标。

【关键词】老年病;老年人心身评价;磁共振成像

Heterogeneity of aging brain: a preliminary comparative study of functional magnetic resonance imaging in elderly people LI Chun-bo, SHEN Yuan, WU Wen-yuan, YANG Zhen-yan, WANG Pei-jun, WENG Xu-chu, ZHANG Ming-yuan Department of Psychiatry, Tongji Hospital, Tongji University, Shanghai 200065, China

Corresponding author: LI Chun-bo, Email: Licb@mail.tongji.edu.cn

【Abstract】 Objective To explore the heterogeneity of aging brain **Methods** Blood oxygenation level dependent functional magnetic resonance imaging was performed on 10 subjects meeting the standards of successful aging (SA), 9 subjects meeting the standards of usual aging (UA), and 9 subjects meeting the criteria of mild cognitive impairment (MCI), all age- and sex-matched, under stimulation of verbal fluent test (VFT). The activation level of different regions of interest (ROI), laterality index, and the activation level of occipital lobe were analyzed **Results** The achievement in VFT of the SA group was greater than that of the UA group, and much greater than that of the MCI group with significant differences between any 2 groups (all $P < 0.05$) except in the task of "names of vegetables". The activation volume of the SA group was greater than that of the UA group, and much greater than that of the MCI group. The main activated regions of the SA and UA groups included left precuneus, anterior cingulate gyrus, middle frontal gyrus, superior frontal gyrus and inferior parietal lobule, and bilateral occipital lobes. The main activated regions of the MCI group included the bilateral prefrontal lobe. The intensity of activation was not significantly different between the SA and UA groups, however, was significantly different between the SA and MCI groups and between the UA and MCI groups. The laterality index (LI) was 0.46 in the SA group, significantly higher than those of the UA group (-0.12) and MCI group (-0.06) (both $P < 0.01$), however, without a significant difference between the UA group and MCI group. The activation of left prefrontal lobe in the SA group was more obvious than that in the UA group, and much more obvious than that in the MCI group with a significant difference between the UA and MCI groups as well (all $P < 0.01$). The activation volume of the left dorsal lateral prefrontal cortex (DLPFC) in the SA group was 787 voxels, significantly greater than that in the UA group (292 voxels) and MCI group (0 voxel) (all $P < 0.01$). **Conclusion** Heterogeneity exists in the course of aging, associated with complicated brain mechanism. The activation level of DLPFC and LI may be used as sensitive indexes in evaluation of the brain function of the elderly.

【Key words】 Senile diseases; Geriatric assessment; Magnetic resonance imaging

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(李春波、申远、吴文源),医学影像科(杨振燕、王培军);中国科学院心理研究所脑高级功能研究室(翁旭初);上海市精神卫生中心(张明园)

通讯作者:李春波,Email: Licb@mail.tongji.edu.cn

与以往许多学者将自己的研究方向集中于疾病与正常人群的研究不同,在正常老化进程中寻找异质性群体的存在是近年来老年医学研究的一个热点^[1-4]。老年人群可分为3类:成功老龄、常态老龄和病态老龄。成功老龄是指那些与增龄相关的功能状况无改变或改变甚微的老年人群,他们尽管年事

已高,但认知功能良好、心身健康;而常态老龄是指有与增龄相关的改变但未达到病理变化或残疾程度的老年人群,或介于病态老龄与成功老龄之间的“正常人群”^[3]。上述的观点证据多来自老年流行病学研究,尚缺乏具体机制尤其是脑功能机制的探索。本研究对成功老龄 (successful aging, SA)、常态老龄 (usual aging, UA) 和轻度认知功能损害 (mild cognitive impairment, MCI) 三组不同老化程度的人群,采用功能磁共振成像技术,观察词汇流畅性任务下各自的脑激活特点,从中探索脑功能老化异质性的相关机制,为今后成功老龄化干预措施的制订及痴呆高危人群的早期发现和干预提供客观证据。

对象与方法

一、对象

所有受试者均来自本课题组于 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,调查工具为自制的《上海市社区老人健康问卷,2000 版》^[4]。入组标准如下^[5]:

1. SA 组:简易智能状态检查 (minimal mental state examination, MMSE) 总分大于分界值 4 分,即:文盲 22、小学 25、中学及以上 29;日常生活能力量表 (activity of daily living, ADL) 总分 15 分 (14 项);目前心境及情绪的自我评价一般、好或极好;躯体无残疾。

2. UA 组:低于 MMSE 界值分但不符合 AD 和 MCI 的诊断标准;或高于 MMSE 界值,但在界值上限的 4 分以内,即 >MMSE 界值且 < (MMSE 界值 + 4)。

3. MCI 组:主观和客观检查有轻度认知功能损害;MMSE 得分低于按教育程度分层的均数 1.5 个标准差界限,即文盲组 14、小学组 19、中学或以上组 24;排除特殊原因引起的认知功能减退;病程 >3 个月。

SA 组 10 例,男 4 例,女 6 例,年龄 74 ~ 80 岁,平均年龄 (76 ± 3.5) 岁;MCI 组 9 例,男 5 例,女 4 例,年龄 74 ~ 86 岁,平均年龄 (77 ± 5.6) 岁;UA 组 10 例,男 5 例,女 5 例,年龄,72 ~ 80 岁,平均年龄 (76 ± 2.7) 岁。3 组均为 70 岁以上,无重大躯体疾病或残疾,体格检查及常规实验室检查无异常。年龄、性别分布无差异。受试者听力正常,均为汉族、右利手,签署书面知情同意书。

二、方法

1. MR 检查: (1) 刺激模式:选用词汇流畅性测

验 (verbal fluent test, VFT) 作为刺激模式^[6],采用区组设计^[7] (block-design),即基线、说动物、静息、说蔬菜、静息、说水果、静息,共 6 个单元,每个持续 60 s,指令声音录入计算机后经 E-prime 软件自动播放到受试者所戴耳机内。受试者听到指令后以默背方式完成任务。(2) 扫描过程和参数:扫描前进行模拟任务训练以保证依从性,并完成利手检查,阅读实验指导语,扫描后同一环境下获取行为学数据。使用美国 Marconi 1.5T 超导磁共振成像系统,标准正交头线圈。扫描参数:TR/TE = 500 ms/12 ms,层厚/间隔 = 5.0 mm/1.0 mm,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 (BOLD-EPI) 序列,扫描参数:TR/TE = 3000 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 SPG 序列经矢状位扫描并重建获得 3D 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。选取了左、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、枕叶等作为感兴趣区域 (region of interest, ROI) 进行 ROI 分析。采用偏侧化指数 (laterality indexes, 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。

3 统计学分析:采用 SPSS 10.0 分别对 3 组的平均激活强度、前额叶激活体积、偏侧化指数以及行为学数据进行单因素方差分析及其两两比较等。

结 果

一、词汇流畅性测验

各项流畅性任务均为 SA 优于 UA, UA 优于 MCI。方差分析结果,SA 与 UA 之间仅“动物”一项流畅性差异有统计学意义,“蔬菜”一项接近差异有统计学意义,“水果”差异无统计学意义。UA 与 MCI 以及 SA 与 MCI 之间各项均差异有统计学意义。3 组间比较,各项任务差异均有统计学意义 (表 1)。

表 1 三组 VFTs 成绩及比较 ($\bar{x} \pm s$, 分)

组别	动物	蔬菜	水果
SA	17.2 ± 2.1	16.4 ± 2.6	17.6 ± 2.4
UA	13.8 ± 2.0	12.5 ± 1.4	15.9 ± 2.2
MCI	10.1 ± 2.3	9.0 ± 1.2	9.4 ± 1.5

注:单因素方差分析以及两两比较,蔬菜 $P > 0.05$;其余各组及三组间相比 $P < 0.01$

表 2 三组激活脑区分布及体积 (voxels)

组别	额叶		顶叶		枕叶		扣带前回		全脑
	L	R	L	R	L	R	L	R	
SA	7519*	3254	11646*	2438	4155*	2419*	4820*	1149*	37400*
UA	5141	3131	1983	6624*	2965	2730	1662	1063	25299
MCI	4287	4590*	949	610	318	482	1080	468	12784

注: *该脑区激活体积最大的组别; 1个 voxels = (220 × 220 × 1.2) / (256 × 256) = 0.89 mm³

二、MR I检查

1. 总体激活情况: 总体激活体积在 SA、UA 及 MCI 间递减。SA 激活脑区主要为左侧楔前叶、扣带前回、额中回、额上回及顶下小叶, 双侧枕叶亦有明显激活; UA 激活脑区分布与 SA 相似; MC 主要激活脑区为双侧前额叶、其中右侧前额叶激活异常增强, 体积超过 SA 和 UA, 其余脑区激活少, 尤以枕叶突出 (表 2)。

平均激活强度在 SA 与 UA 间无显著性差异, 另外两组间以及 3 组之间差异均有非常显著性; 偏侧化指数 (LIs) 在 SA 与 UA 以及 SA 与 MCI 之间差异均有统计学意义, UA 与 MCI 之间差异无统计学意义; 3 组之间差异非常显著 (表 3)。

表 3 三组平均激活强度、偏侧化指数及比较

组别	平均激活强度	偏侧化指数
SA	10.5	0.46
UA	10.1	-0.12
MCI	7.9	-0.06

注: 单因素方差分析; 平均激活强度 SA vs UA、偏侧化指数 UA vs MC 相比 $P > 0.05$; 其余各组及三组间相比 $P < 0.01$

2. 额叶激活: 左前额叶激活在 SA 与 UA 和 MCI 之间、以及 3 组间差异均有统计学意义 (均 $P < 0.01$), UA 与 MCI 之间差异无统计学意义 (均 $P > 0.05$); 右侧前额叶激活在任一两组间以及 3 组之间差异均无统计学意义 ($P > 0.03$)。此外, 左侧前额叶背外侧皮质 (dorsal lateral prefrontal cortex, DLPFC) 在 MCI 无激活, SA 和 UA 激活体积分别为 767 voxels 和 292 voxels 差异均有统计学意义 (均 $P < 0.01$)。

讨 论

一、前额叶与脑功能保存的异质性

前额叶与脑功能老化关系密切, 其中 DLPFC 通过投射到其上的多巴胺 (dopamine, DA) 神经调控信息流量, 并将目标信息隔离以免受干扰^[8], 是负责前额叶抑制功能的主要部位。一旦 DA 系统与 DLPFC 功能及其相互作用的异常, 均可使工作记忆、注意和抑制等认知功能受损^[9]。已有研究证实

在词语记忆任务下, 左前额叶激活随增龄减弱伴右前额叶激活相应增强^[10]。

本研究发现左前侧额叶尤其前额叶背外侧皮质 (dorsal lateral prefrontal cortex, DLPFC) 在轻度认知功能损害组几乎无激活, 并伴随右侧前额叶激活的显著增加。相反, 成功老龄组在 VFT 下前额叶激活的表现更接近于成年人, 而 UA 介于中间。推测成功老龄者前额叶、尤其左侧 DLPFC 功能较好, 能有效地抑制无关信息的干扰, 使选择性注意能够集中于目标任务, 在同样认知负荷下无须募集对侧前额叶的参与。因此, 在老化过程中左前额叶尤其是 DLPFC 功能保存的差异, 可能是与认知老化异质性相关的主要脑机制。当然, 这一推测有待更大样本的定量研究加以重复或证实。

二、扣带前回与脑功能募集/代偿

脑功能老化与执行功能减退密切相关^[10], 而扣带前回与前额叶共同组成的前部注意系统, 是负责注意和执行功能的脑区^[8]。有学者发现词语记忆任务下, 左侧扣带回的激活程度与神经心理学测验中记忆分值相关, 其活动增加可能是大脑执行抑制功能减退所导致的代偿性募集 (retrieve) 机制^[11]。成功老龄左侧扣带回激活体积大于常态老龄, 一方面提示成功老龄能够通过较高水平的注意和控制能力, 使总体认知功能得以维持较好水平; 也揭示前者在执行 VFTs 任务时募集了更广泛的左侧扣带回区域。

此外, 脑功能的非对称性 (或称偏侧化) 程度随增龄而逐渐下降甚至消失已经得到了诸多研究的证实。这种改变可能是由于老化大脑募集对侧半球资源进行代偿^[12], 以及大脑神经元网络功能的下降^[13]。本研究中 3 组间偏侧化指数的差异, 进一步揭示成功老化、常态老化和病理性老化背后不同的脑功能特点和模式, 脑功能适度、有效的代偿是成功老化区别于其他老化人群的特点之一。

三、学习和记忆模式

本研究中 MR I 实验采用词汇流畅的听觉刺激模式, 扫描过程中患者闭眼, 但 SA 显著激活了枕叶视区 (枕中回、Brodmann 17 和 19 区)。Brodmann 19

区与颞叶和顶叶相邻,是负责将视觉信息与听觉信息进行整合分析的脑区,且与视觉记忆相关。因此,推测 SA可同时以“视像”方式进行词汇提取,也即通过脑海中实物形象的再现帮助从长期记忆存储中提取抽象词汇,属于综合性记忆模式;而 MC I该脑区激活异常低下,提示其不会或不能以此方式完成提取过程,只能调取抽象词汇本身,为机械性记忆。这一发现与 Wong等^[12]的神经心理学研究中两者的记忆特点相吻合。提示学习和记忆方式可能与不同老化模式相关。这也提示认知老化过程仍具可塑性可能:通过认知训练干预等达到提高认知功能目的。已有学者采用语意化、寓意性方式记忆等认知训练后,记忆功能改善并伴随左前额叶利用水平的增加^[13]。国内类似研究发现,策略训练可以使老年人的词语记忆能力在短期内提高 3~5倍^[14]。

参 考 文 献

- Phelan EA, Larson EB. "Successful aging" where next? JAGS, 2002, 50: 1306-1308.
- Gray LK, Smyth KA, Palmer RM, et al. Heterogeneity in older people: examining physiologic failure, age, and comorbidity. J Am Geriatr Soc, 2002, 50: 1955-1961.
- Rowe JW, Kahn RL. Successful aging and disease prevention. Adv Renal Replac Therap, 2000, 7: 70-77.
- Li CB. Study on related factors of successful aging. Doctoral thesis Shanghai Second Medical University, 2001. 25-29.
李春波. 成功老龄相关因素的系列研究. 上海第二医科大学博士学位论文, 2001. 25-29.
- Li CB, Zhang MY, Zhang XK, et al. Preliminary study on successful aging: discriminatory criteria and correlated factors. Chin Gerontol J, 2000, 20: 67-69.
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.
- Fu CH, Curtis VA, Williams SC, et al. Overt verbal fluency examined with MRI. Neuro Image, 2000, 11: S338.
- Moonen CTW, Bandettini PA. Functional MRI. New York: Springer-Verlag, Berlin: Heidelberg, 1999. 89-539.
- Braver TS, Barch DM. A theory of cognitive control, aging cognition, and neuromodulation. Neurosci Biobehav Reviews, 2002, 26: 809-817.
- Rosen AC, Prull MW, O Hara R, et al. Variable effects of aging on frontal lobe contributions to memory. Neuroreport, 2002, 13: 2425-2428.
- Groen G, Bittner D, Schmitz B, et al. Variability in memory performance in aged healthy individuals: an MRI study. Neurobiol Ag, 2003, 24: 453-462.
- Adcock JE, Wise RG, Oxbury JM, et al. Quantitative MRI assessment of the differences in lateralization of language-related activation in patients with temporal lobe epilepsy. Neuro Image, 2003, 18: 423-438.
- Wong PTP, Watt LM. What types of reminiscence are associated with successful aging? Psychology Ag, 1991, 6: 272-279.
- Morcom AM, Good CD, et al. Age effects on the neural correlates of successful memory encoding. Brain, 2003, 126: 213-229.
- Wu ZY, Sun CH, Wu ZP, et al. A study of position strategy memory training: improving the cognition of children and elderly. Acta Psychol Sinica, 1993, 16: 66-70.
吴振云, 孙长华, 吴志平, 等. "位置法"记忆训练对改善儿童至老年时期的认知功能研究. 心理科学, 1993, 16: 66-70.

(收稿日期: 2005-06-02)

(本文编辑: 秦学军)

· 书 讯 ·

《循证医学: 循证医疗卫生决策》出版

由英国卫生图书馆馆长、牛津大学循证医学创建人、《循证医疗卫生决策》杂志创始人 Muir GRAY 爵士和香港中国考科蓝分中心主任、北京大学长江学者、北京大学 211 国家重点学科建设工程循证医学学科群牵头人唐金陵教授合著的《循证医学: 循证医疗卫生决策》已于 2004 年 11 月由北京大学医学出版社出版。全书共 50 万字, 469 页, 含 16 章以及 5 个关于证据检索、过筛、评估、储存和利用的附录, 以及中英英中专业词汇对照和十分有用的主题索引。资源、伦理和证据是影响一切医学决策的三要素。该书以决策中的证据为主线, 围绕循证医学的各个侧面, 展开全面、详细的剖析和讨论。本书写作风格新颖, 内容全面、系统和权威, 高屋建瓴、深入浅出、通俗易懂、启发性强, 理论与实践相结合, 并列举了大量的实例, 是了解循证医学不可多得的专著。同时, 读者还可以从大量的研究实例中获得研究的新思路。该书第 1、2 章着重介绍了循证医学的发展、概念、内容、范畴、必要性和重要性, 使读者对循证医学有一个基本了解。第 3 章介绍循证医学决策的一般概念和步骤。第 4 章阐述了资源

压力下医疗卫生决策模式的演变, 从而引出 21 世纪医疗卫生管理的新理念, 重申循证医学的重要性。第 5 章围绕临床治疗、医学检查、医学筛检和卫生政策的循证实践进行介绍。第 6~8 章则详细介绍循证实践的具体步骤, 即如何针对决策问题, 检索、评估和利用证据。第 10 和 12 章分别介绍了公共卫生和临床实践中循证决策的特殊性。第 13 章分析了既往几十年中医药研究思想的偏差, 提出了以疗效为先导的新的研究战略。另外, 本书引用的大量名人名言、讲课和写作时很值得参考。该书适合于任何希望了解循证医学的医学工作者, 尤其是医疗卫生管理和决策人员。有关详细介绍请参考北京大学循证医学中心网站: <http://pkuebm.bjmu.edu.cn>。

本书定价 89 元, 有兴趣购买者可直接与北京大学医学出版社联系。

地址: 北京市海淀区学院路 38 号北京大学医学部院内, 邮编 100083, 电话 010-82802495。网址: http://www.pumpress.com/bookshop/bookdetail.asp?Book_D=753&pageKind=。