

恢复期脑梗死患者特定脑区血流灌注与学习记忆功能的相关性研究

孔令斌^{1,2} 安锐² 杨志寅¹

摘要 目的: 研究恢复期脑梗死患者特定脑区 rCBF 灌注与学习记忆功能的相关性,为恢复期脑梗死患者的治疗提供科学的理论依据。**方法:** 选择 2004 年 1 月—2005 年 12 月入住我院神经内科的 70 例脑梗死患者。对每例恢复期患者严格按照许淑莲等编制的“临床记忆量表(甲套)”进行学习记忆能力的测量,将其中记忆量表总分大于 100 的 18 例患者作为强学习记忆能力组,小于 70 的 23 例患者作为弱学习记忆能力组。强学习记忆组患者的平均记忆量表分值为 110.69 ± 4.20 ,弱学习记忆组患者为 63.93 ± 6.57 。**结果:** 强学习记忆组患者的海马、杏仁核、颞皮质、前额叶和边缘区的 rCBF 均高于弱学习记忆组患者 ($P < 0.05$)。强、弱学习记忆组海马、杏仁核、颞皮质、前额叶和边缘区的 rCBF 与其记忆量表分值的相关系数分别为 0.961、0.926、0.954、0.907、0.936 和 0.979、0.976、0.991、0.953、0.981。**结论:** 恢复期脑梗死患者海马、杏仁核、颞皮质、前额叶、边缘区的 rCBF 降低可能是导致其学习记忆功能下降的重要机制。

关键词 海马; 杏仁核; 颞皮质; 前额叶; 边缘区; 脑区血流灌注; 学习记忆功能; 相关性

中图分类号: R743, R493 文献标识码: A 文章编号: 1001-1242(2007)-11-0981-04

Correlation between regional cerebral blood flow perfusion of special brain area and learning memory function cerebral infarction patients in recovery stage/KONG Lingbin, AN Rui, YANG Zhiyin/Chinese Journal of Rehabilitation Medicine, 2007, 22(11): 981—984

Abstract Objective: To investigate the relationship between regional cerebral blood flow(rCBF) perfusion of special brain area and learning memory function, and to provide theoretical basis for clinical treatment of cerebral infarction patients in recovery stage. **Method:** Seventy in patients with cerebral infarction patients recovery stage were enrolled in this study. All patients were accord with cerebral infarction disease diagnosis standard. The learning and memory abilities were tested with “the clinical memory test(A set)” established by Chinese academy of sciences mental institute Xu Shu-lian etc. Eighteen patients of these patients whose learning memory total scores were more than 100 were regarded as higher learning memory function group (man 16, woman 2, average learning memory total score was 110.69 ± 4.20), and 23 patients whose learning memory total score were lower than 70 were regarded as retarded learning memory function group (man 19, woman 4, average learning memory total score was 63.93 ± 6.57). **Result:** The rCBF of hippocampus, amygdala, temporal cortex, prefrontal lobe, marginal division of striatum in higher learning memory function group were significantly higher than that in retarded learning memory function group ($P < 0.05$). There were positive correlation between rCBF of hippocampus, amygdala, temporal cortex, prefrontal lobe and marginal division of striatum and learning memory total scores in these two groups. Their correlation coefficients were 0.961, 0.926, 0.954, 0.907 and 0.936 in higher learning memory function group respectively, but were 0.979, 0.976, 0.991, 0.953 and 0.981 in retarded learning memory function group respectively. **Conclusion:** The reduction of rCBF in hippocampus, amygdala, temporal cortex, prefrontal lobe and marginal division of striatum may be an important mechanism underlining the damage of learning and memory ability of cerebral infarction patients in recovery stage.

Author's address Department of Nuclear Medicine, Affiliated Xiehe Hospital of Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology Wuhan, 430030

Key words hippocampus; amygdale; temporal cortex; prefrontal lobe; marginal division of striatum; regional cerebral blood flow; learning and memory function; correlation

新近研究指出,脑边缘区、海马、额叶、杏仁核在动物体内对称存在,与大脑的学习记忆密切相关。而脑梗死时如果不能及时恢复有效的血液循环,恢复期常出现学习记忆功能障碍^[1-2]。因此,本研究采用

1 济宁医学院,山东省行为医学研究所, 272013

2 华中科技大学同济医学院协和医院核医学科

作者简介:孔令斌,男,博士,副教授

收稿日期:2007-04-17

“临床记忆量表(甲套)^[3]”对恢复期脑梗死患者的学习记忆能力进行测量, 将患者的学习记忆能力分为强、弱两组, 再用 SPECT 定量监测两组患者海马、杏仁核、颞皮质、前额叶和边缘区的局部脑血流量(regional cerebral blood flow, rCBF), 比较两组患者的 rCBF, 探讨学习记忆功能与海马、杏仁核、颞皮质、前额叶和边缘区 rCBF 之间的关系。

1 对象与方法

1.1 对象及分组

选择 2004 年 1 月—2005 年 12 月入住我院神经内科的 70 例脑梗死患者作为筛选对象。入选标准: 临床符合全国第四届脑血管病学术会议制定的诊断标准^[4]; 头颅 CT 或 MRI 检查确诊为脑梗死; 有明确的高血压病史和动脉粥样硬化病史; 发病前无脑外伤, 慢性心房纤颤, 风湿性心瓣膜病, 无肝肾疾患及妊娠; 排除急诊昏迷; 排除其他神经系统疾病; 无精神病史; 所有患者进入本研究前 3 个月内均未服用任何镇静药和抗精神药物; 患者知情同意, 并签署同意书。其中男 58 例, 女 12 例, 平均年龄 52.5 ± 3.2 岁, 均为右利手。

当以上脑梗死患者经治疗后达恢复期, CT 或 MRI 检查梗死灶已基本吸收时, 严格按照中国科学院心理研究所许淑莲等于 1984 年编制、1996 年修订的“临床记忆量表(甲套)^[3]”对以上 70 例脑梗死患者进行学习、记忆能力的测量。测量内容主要包括 5 项分测验: 指向记忆、联想学习、图像自由回忆、无意义图形再认和人像特点联系回忆。将对每个研究对象测试的 5 项量表分值之和作为其记忆量表总分值。测试时要求对所有的测试人员统一培训, 按照统一要求在同一个安静的实验室内进行, 尽量避免第三者在场, 特殊情况下有第三者在场时, 必须叮嘱其不要做干扰受试者的事; 室内光线必须保证能看清楚刺激图片; 测验需要在受试情绪正常, 同意接受测试, 注意力比较集中的情况下进行。

将其中记忆量表总分值大于 100 者的 18 例患者作为强学习记忆能力组, 其中男 16 例, 女 2 例; 平均年龄为 52.1 ± 4.3 岁。小于 70 者的 23 例患者作为弱学习记忆能力组, 其中男 19 例, 女 4 例; 平均年龄为 52.6 ± 3.9 岁。将以上两组患者(共 41 例)作为本次研究的实验对象。其中强学习记忆组患者的平均记忆量表分值为 110.69 ± 4.20 , 弱学习记忆组为 63.93 ± 6.57 。经统计学分析, 两组患者的年龄、性别差异无显著性意义。

1.2 局部脑血流量的定量监测方法

采用美国 PICKER 公司生产的 AXIS 型双探头 SPECT 仪, 配置低能高分辨平行孔准直器。所用显像剂为 ^{99m}Tc -ECD, 由专人按照产品说明书标记, 放射化学纯度 95% 以上。

1.2.1 放射性核素脑血管造影和 BPI 的测定: 检查之前 30min 嘱受检者空腹口服过氯酸钾 400mg 以封闭脉络丛和腮腺。采集时要求受检者取仰卧位, 头颅放正, 面部紧贴于探头下, 头顶位于探头边缘内侧, 受检者主动脉弓体表标志必须包括在探头内。右手肘静脉弹丸注射 ^{99m}Tc -ECD, 每次 1110MBq (30mCi), 注射体积小于 1ml。注射后即刻开启相机进行动态采集, 以 1 帧/秒的速度采集 120 帧, 采集矩阵为 64×64 。当动态图形采集完毕后, 在计算机内展示动态显像的全过程, 在动脉弓和脑内病变区采用手动的方法设置感兴趣区(region of interest, ROI)^[5-6]。ROI_{动脉弓}和 ROI_脑的大小分别设置在 30—70 像素和 200—400 像素范围。

动态采集得到脑血流灌注动态图像, 首先勾画主动脉弓感兴趣区(aROI), 得到 aROI 的时间活度曲线, 然后勾画脑平面感兴趣区(bROI), 得到另一条时间活度曲线。平移两条曲线使之高峰位于横轴的同一点, 并假定该点为 T_0 。然后取 T_0 后同一时刻的两个计数, 一个来自 aROI, 另一个来自 bROI。 $B(t)$ 是大脑感兴趣区以时间作变量的函数, $A(t)$ 是主动脉弓以时间为变量的函数。根据公式 $B(t)/A(t) = Ku \times [1 - A(t)/A(t) + Vn]$, 得到 Ku 值, Ku 即灌注率, Vn 为显像剂的初始分布体积。灌注系数 (BPI) 可根据公式 $BPI = 1000 \times Ku \times ROI_{\text{动脉弓}} / ROI_{\text{脑}}$ 得到。mCBF = $2.75 \times BPI + 17.7$ 即可得到大脑平均脑血流量^[7]。

1.2.2 SPECT 断层显像和局部脑血流的测定: 在注射显像剂 ^{99m}Tc -ECD 740MBq 之后 20—30min 开始断层显像。患者体位为仰卧位, 调整头托尽量使听眦线(OM 线)与地面垂直并固定头部于头托内, SPECT 采集方法和条件如下: 双探头旋转 180° , 采集 64 帧, 每帧 30s, 采用低能高分辨准直器, 能峰为 140keV, 窗宽 20%, 采集矩阵为 128×128 , 每帧图像计数率不低于 3×10^6 (患者带眼罩和耳塞并保持环境安静)。图像处理按 Hyun 等^[4]的方法重建断层影像, Butterworth 滤波处理, 获得平行于 OM 线的横断面图像 10 帧, 层厚为 9.97mm (3 像素)。从 10 个横断面勾画兴趣区, 获得左右侧大脑半球的加权平均计数率作为参考值(Cr), 参考部位的大脑平均 SPECT 计数的选择应取全脑最高计数率的 40%—50% 为阈值, 以去除白质及脑室中放射性计数影响; 再通过 ROI 技术从横断面获得相应局部大脑皮质的加权平均

计数率,作为测定区域的值(C_i);然后通过经验方程来计算各局部大脑皮质平均血流量。经验方程为: $rCBF_i = rCBF_r \times @ \times (C_i / C_r) / [1 + @ - C_i / C_r]$ 得到局部脑血流(regional cerebral blood flow, rCBF)。CBF_r即为mCBF, C_r 为脑实质的平均计数, C_i 、CBF_i即为所求区域平均计数和脑血流量, @为一校正因子, @= K_1 / K_2 , K_1 定义为脑中脂溶性ECD向水溶性ECD转化比率, K_2 定义为脑中ECD向血液回灌的比率, 本文规定@为2.0^[8]。

1.3 统计学分析

将所有收集到的资料输入计算机, 采用SPSS13.0统计软件进行统计分析。两组记忆量表分值的比较采用 t 检验; rCBF与记忆量表分值的相关性采用直线相关回归分析法。

2 结果

表1 强、弱学习记忆组患者海马、杏仁核、颞皮层、前额叶和边缘区的rCBF比较 (ml/min/100g, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	rCBF				
		海马	杏仁核	颞皮质	前额叶	边缘区
强学习记忆组	18	67.34±7.21	67.14±6.25	65.81±6.25	64.32±4.95	57.37±8.06
弱学习记忆组	23	55.09±8.07	51.17±6.01	61.98±5.96	59.07±3.01	51.08±7.78
t		13.97	17.85	3.76	4.87	6.51
P		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

表2 强学习记忆组不同脑区rCBF与其记忆量表分值的相关性分析

记忆量表分值 Y	海马 X_1	杏仁核 X_2	颞皮质 X_3	前额叶 X_4	边缘区 X_5
115.56	74.52	73.16	72.03	69.27	65.97
114.87	73.12	72.09	71.97	68.39	65.48
113.76	73.24	72.18	71.56	68.01	64.06
112.65	72.89	71.23	71.09	67.43	63.67
111.38	71.09	70.17	70.56	66.07	63.45
110.96	73.23	70.02	69.37	65.39	63.02
110.76	70.12	69.56	69.02	64.21	62.56
110.05	69.34	69.01	68.65	63.28	60.07
109.08	68.12	68.56	68.03	62.65	59.09
107.32	64.45	67.28	67.56	62.08	58.48
106.98	68.34	68.36	68.08	63.00	57.09
106.65	66.29	67.06	67.23	61.01	56.69
104.05	62.82	67.98	63.25	61.56	55.78
103.87	66.13	64.09	65.23	62.09	57.05
102.57	63.56	66.75	66.31	60.38	55.05
102.23	62.48	65.06	64.09	59.09	54.91
101.12	65.09	64.07	62.06	60.03	53.45
100.00	61.78	63.01	61.94	59.68	52.34
r	0.961	0.926	0.954	0.907	0.936

3 讨论

有关学习记忆功能的测量及评价, 目前国内外多采用“临床记忆量表(许淑莲等所编的甲套和乙套量表)”和“韦氏记忆量表[(D.Wechsler, 1945, 甲式)和C.P.Stone(1946, 乙式)所编]]”。前者主要包括指向记忆、联想学习、图像自由回忆、无意义图形再认、人像特点联系回忆; 后者主要包括7个分测验: 个人经历、数字顺序关系、逻辑(理解)记忆、顺背和倒背数目、视觉再生和联想学习等。龚耀先等(1980)修订

2.1 强、弱学习记忆组部分脑区局部脑血流量比较
强、弱学习记忆组特定脑区局部脑血流量水平比较见表1。由表可见, 强学习记忆组患者的海马、杏仁核、颞皮质、前额叶和边缘区的rCBF均明显高于弱学习记忆组患者($P<0.05$)。

2.2 强学习记忆组不同脑区rCBF与其记忆量表分值的相关性

将18例强学习记忆组患者的记忆量表总分作为因变量Y, 分别以其海马、杏仁核、颞皮质、前额叶和边缘区的rCBF作自变量X, 进行直线相关性分析, 结果见表2。

2.3 弱学习记忆组患者不同脑区局部脑血流量与其记忆量表分值的相关性

以23例弱学习记忆组患者的记忆量表总分作为因变量Y, 海马、杏仁核、颞皮质、前额叶和边缘区的rCBF作自变量X, 做直线相关分析, 结果见表3。

了本测验, 增加和修订了测验内容、改变了记分系统, 仍分甲乙平行本。修订本的内容: ①长时记忆, 包括3个分测验: 个人经历、时间空间记忆(定向)、数字顺序关系。②短时记忆, 包括6个分测验: 视觉再生、视觉再认、图片回忆、联想学习、触摸测验、理解记忆。③瞬时记忆: 顺背和倒背数目。记分方法仿Wechsler的离差智商计算方法。考虑到量表的来源和研究对象均为同一个年龄组, 因此只需将按“临床记忆量表(甲套)”测定的原始分换算为量表分, 不需

表3 弱学习记忆组患者不同脑区局部脑血流与其记忆量表分值的相关性分析

记忆量表分值 Y	海马 X ₁	杏仁核 X ₂	颞皮质 X ₃	前额叶 X ₄	边缘区 X ₅
73.08	73.09	57.18	67.94	62.08	58.86
72.32	73.17	57.01	67.23	62.01	58.02
71.05	72.23	56.86	66.58	61.65	57.34
70.31	67.72	56.46	65.97	61.08	56.74
69.56	70.76	57.00	67.09	61.89	57.03
69.09	67.23	56.02	65.05	60.54	56.21
68.31	70.17	56.34	64.34	60.12	55.87
67.87	68.28	56.05	64.15	59.03	55.04
66.52	67.48	55.45	63.97	58.54	54.43
65.01	63.64	54.32	63.24	59.75	53.76
64.91	60.19	53.76	62.78	58.02	54.31
63.58	57.66	53.09	61.32	57.65	53.05
62.71	55.38	52.75	60.00	57.23	52.26
61.78	54.24	49.13	59.05	57.00	51.37
60.98	55.63	51.03	60.67	56.98	49.34
58.19	52.19	48.03	58.31	56.37	50.29
57.98	53.47	50.12	57.28	56.21	47.37
56.34	50.89	47.45	56.87	56.11	45.06
55.76	48.61	45.09	57.02	56.43	43.23
54.23	47.07	46.08	55.12	56.02	44.67
53.98	48.03	45.34	55.06	55.98	43.09
53.45	47.24	45.21	54.97	55.76	44.03
53.01	46.97	45.47	55.09	55.15	43.81
r	0.979	0.976	0.991	0.953	0.981

要换算为年龄量表分和记忆商,操作简单,易于标准化,故在本研究中,我们采用了“临床记忆量表(甲套)”对患者的记忆能力进行测定,这种方法是可行的,为我们的科研提供了保证。

近期的研究还发现,SPECT和PET均能够对活体大脑血流、神经化学活动、基因表达等进行定量监测和动态观察^[9-10],但因PET操作复杂或脑显像剂昂贵,而SPECT方便、价廉,并且能够一次性静脉注射显像剂多次显像,使患者所受创伤大为减少,所以临床上测定rCBF多使用SPECT^[9]。考虑到双半胱乙脂(ECD)由血液通过血脑屏障向脑内灌注是单向的,血液中的ECD浓度与脑实质中ECD浓度存在线性关系,满足公式 $B(t)/A(t) = Ku \times [A(t)/A(t) + Vn]$,其中 $B(t)$ 是大脑感兴趣区以时间作变量的函数, $A(t)$ 是主动脉弓以时间为变量的函数。 Ku 为灌注率, Vn 为ECD在体内的初始分布体积。 Ku 值取决于rCBF的大小。国外学者就同一批正常人同时建立^{99m}Tc-ECD和¹²³I-IMP脑灌注模型,并求得二者之间的相关关系,且两种模型都使用SPECT行脑血流断层显像,因而可由^{99m}Tc-ECD脑血流断层图像经一定换算得到脑实质的绝对血流量^[12]。故本研究中局部脑血流量的SPECT定量监测方法是可靠的,给我们的研究提供了方法上的保障。

脑梗死是由于脑局部血液循环障碍所致的常见病,脑梗死可引起各种神经功能障碍,包括记忆障碍。有研究证明,脑梗死患者的脑血流量和记忆功能均有不同程度的异常,73%的患者脑血流明显减少,

57%的患者有记忆功能明显异常^[2],记忆成绩的低下与脑血流量的降低有密切相关。但对大脑哪些部位的血流量降低与学习记忆功能关系密切,二者之间究竟存在着何种定量关系,至今尚不清楚。为此我们对脑梗死患者的海马、杏仁核、颞皮质、前额叶和边缘区的局部脑血流量和学习记忆功能的相关性进行了研究。结果发现,强学习记忆组患者的海马、杏仁核、颞皮质、前额叶和边缘区的rCBF均明显高于弱学习记忆组患者($P < 0.05$)。强、弱学习记忆组海马、杏仁核、颞皮质、前额叶和边缘区的rCBF与其记忆量表分值的相关系数分别为0.961、0.926、0.954、0.907、0.936和0.979、0.976、0.991、0.953、0.981。进一步证实了,海马、杏仁核、颞皮质、前额叶和边缘区参与了学习记忆过程;并且发现了这些脑区的rCBF与其学习记忆功能呈正相关关系,这些脑区的rCBF降低可能是其学习记忆功能下降的主要原因之一。这提示我们,为了防治脑梗死患者恢复期出现学习记忆功能障碍,在临床上应早期使用脑血管扩张药物,以提高这些学习记忆脑区的血流灌注量。

不仅如此,由于我们在该研究中对脑梗死患者海马、杏仁核、颞皮质、前额叶和边缘区的rCBF与其学习记忆量表分值进行了定量相关分析,因此在评价脑梗死患者的学习记忆能力时,可以采用定量测定这些脑区的rCBF的方法来测算患者的学习记忆能力,打破了既往单凭“临床记忆量表(甲套)”测定学习记忆能力的传统,为评价个人的学习记忆能

(下转 993 页)