

· 临床研究 ·

糖耐量减低患者记忆及相关脑区激活改变的探讨

吴小娟¹, 庄晓明^{1*}, 何悦明²

(首都医科大学附属复兴医院:¹ 内分泌科,² 放射科, 北京 100038)

【摘要】目的 探讨并分析糖耐量减低(IGT)中年患者与糖耐量正常(NGT)受试者的记忆功能及工作记忆任务下的脑区激活改变。**方法** 对13例IGT患者和19名NGT受试者进行相关实验室检查、记忆评估和工作记忆任务下的功能性磁共振检查,比较两组间记忆功能及脑激活图。**结果** IGT患者的视觉再生、触觉、理解等短时记忆功能较NGT受试者减低,差异有统计学意义($P < 0.05$);IGT患者右侧颞叶、颞上回(brodmann area 22, BA22区)、豆状核、壳核、尾状核体激活较NGT受试者减弱。**结论** IGT患者可能存在早期短时记忆功能障碍,与相关脑区激活的减弱有关。

【关键词】 糖耐量减低;记忆功能;短时记忆;功能性磁共振成像

【中图分类号】 R581.1

【文献标识码】 A

【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2016.06.097

Memory function and related brain area activation in patients with impaired glucose tolerance

WU Xiao-Juan¹, ZHUANG Xiao-Ming^{1*}, HE Yue-Ming²

(¹Department of Endocrinology, ²Department of Radiology, Fuxing Hospital, Capital Medical University, Beijing 100038, China)

【Abstract】 Objective To investigate the memory function and related brain activation during a working memory in the patients with impaired glucose tolerance (IGT) and the subjects with normal glucose tolerance (NGT). **Methods** Laboratory examination, memory evaluation and functional magnetic resonance imaging (fMRI) during a working memory were performed in 13 IGT patients and 19 NGT subjects. Memory function and related laboratory results were analyzed and compared between the 2 groups. **Results** The vision regeneration, sense of touch, understanding and other short-term memory functions were significantly reduced in the IGT patients than in NGT subjects ($P < 0.05$). The activations in brain areas of the right temporal lobe, back temporal (brodmann area 22, BA22 region), lenticular nucleus, putamen and caudate nucleus were weakened in the IGT patients than in the NGT subjects. **Conclusion** IGT patients may exist early short-term memory dysfunction, which may be related with weakened activation in brain regions.

【Key words】 impaired glucose tolerance; memory function; short-term memory; functional magnetic resonance imaging

This work was supported by Health and Family Planning Commission Youth Science and Technology Personnel (Science and Technology New Star) Training Project in Xicheng District, Beijing (XWKX201-11).

Corresponding author: ZHUANG Xiao-Ming, E-mail: zhuangxiaoming101@163.com

随着生活方式改变,我国糖尿病患者人数急剧增长,糖尿病前期[包括糖耐量减低(impaired glucose tolerance, IGT)及空腹血糖受损(impaired fasting glucose, IFG)]患者数目更是惊人,2014年JAMA杂志发表研究结果,我国糖尿病前期人群患病率已达50.1%^[1]。研究发现糖尿病、IGT等均可引起认知功能障碍,主要表现为处理速度和工作记忆能力下降^[2,3]。本研究对IGT患者记忆功能进行

评价并分析工作记忆任务下的脑区激活改变。

1 对象与方法

1.1 研究对象

2012年至2014年就诊于复兴医院内分泌科的中年IGT患者13例,另选同期年龄、性别分布相近的健康人19例作为对照组[糖耐量正常(normal glucose tolerance, NGT)组]。

收稿日期: 2016-01-18; 修回日期: 2016-03-18

基金项目: 北京市西城区卫生和计划生育委员会青年科技人才(科技新星)培养项目(XWKX2016-11)

通信作者: 庄晓明, E-mail: zhuangxiaoming101@163.com

纳入标准:根据《中国2型糖尿病防治指南(2010版)》诊断标准,糖耐量减低(IGT):空腹血糖(fasting plasma glucose, FPG) < 7.0 mmol/L, 7.8 ≤ 餐后2 h 血糖(2-hour postprandial plasma glucose, 2hPPG) < 11.1 mmol/L;年龄45~65岁;教育年限≥9年。排除标准:心、肝、肾功能不全;影响认知的视力、听力障碍;中重度抑郁、焦虑;痴呆;脑梗死;脑血栓;甲状腺功能异常;长期服用精神活性物质及酗酒。

1.2 方法

1.2.1 一般资料的收集 采集两组受试者的年龄、体质指数、身高、腰围、教育年限、高血压病史、饮酒史、甲状腺功能、血糖、血脂、糖化血红蛋白等资料。

1.2.2 认知功能测试 采用国际通用的简易精神状态量表(Mini-Mental State Examination, MMSE)。MMSE量表主要用于痴呆的筛查,文盲<17分、小学<20分、中学<22分及大学<23分者提示有认知功能障碍。

1.2.3 记忆功能评估 采用修订韦氏记忆量表中文版(Revised Wechsler Memory Scale, RWMS-RC)。选取MMSE量表评分正常的受试者进行RWMS-RC测试,内容包括长时记忆(个人经历、时间及空间定向、数字顺序)、短时记忆(视觉再生、图片回忆、联想学习、触摸测试、理解记忆)、瞬时记忆(顺背和倒背数字),记忆商值<90为记忆功能障碍。

1.2.4 功能性磁共振成像(functional magnetic resonance imaging, fMRI) 美国通用电气公司的Sigma 1.5T磁共振扫描仪进行脑功能性磁共振扫描。采用1-back组块设计模式,基线组块与刺激组块交替进行。每组刺激包括3种刺激任务,分别为文字工作记忆、数字工作记忆及客体(面孔)工作记忆,每种刺激任务执行2次。刺激呈现采用E-prime软件编程。同时采集工作记忆任务下的脑fMRI数据。

1.3 统计学处理

应用SPSS 22.0统计软件进行统计分析。计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用两独立样本 t 检验;计数资料用百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

采用国际上通用统计参数映射(statistical parameter mapping, SPM2)软件包对脑fMRI数据进行预处理和统计分析。通过SPM2软件进行组间分析,获得组间比较激活图。应用Talairach软件对脑的激活区进行定位,以坐标形式确定感兴趣区(regions of interest, ROI),并得出像素值Ke。

2 结果

2.1 两组一般资料比较

两组受试者在年龄、性别、教育年限、血压、认知功能等方面差异无统计学意义($P > 0.05$),而在糖化血红蛋白、FPG、2hPPG方面差异有统计学意义($P < 0.05$;表1)。

表1 两组受试者临床特征比较

Table 1 Comparison of clinical features between NGT and IGT groups

Item	NGT group (<i>n</i> = 19)	IGT group (<i>n</i> = 13)
Male[<i>n</i> (%)]	8(42.1)	4(30.8)
Age(years, $\bar{x} \pm s$)	54.1 ± 6.1	54.3 ± 5.1
Education(years, $\bar{x} \pm s$)	14.1 ± 2.7	12.8 ± 2.9
Systolic blood pressure(mmHg, $\bar{x} \pm s$)	122.8 ± 9.7	122.2 ± 6.7
Diastolic blood pressure(mmHg, $\bar{x} \pm s$)	72.8 ± 7.5	73.9 ± 4.9
BMI(kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	25.0 ± 3.6	26.9 ± 3.4
Waist circumference(cm, $\bar{x} \pm s$)	87.2 ± 9.6	87.1 ± 10.7
HbA1c(% , $\bar{x} \pm s$)	5.5 ± 0.2	5.7 ± 0.4 *
Total cholesterol(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	5.07 ± 0.85	4.63 ± 0.96
Triglycerides(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	2.04 ± 0.92	2.23 ± 1.57
LDL-C(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	3.69 ± 0.63	2.79 ± 0.83
HDL-C(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	1.31 ± 0.27	1.28 ± 0.36
FPG(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	5.08 ± 0.26	5.78 ± 0.65 *
2hPPG(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	6.46 ± 0.97	8.94 ± 0.83 *

NGT: normal glucose tolerance; IGT: impaired glucose tolerance; BMI: body mass index; HbA1c: glycosylated hemoglobin A1c; LDL-C: low-density lipoprotein cholesterol; HDL-C: high-density lipoprotein cholesterol; FPG: fasting plasma glucose; 2hPPG: 2-hour postprandial plasma glucose. 1 mmHg = 0.133 kPa. Compared with NGT group, * $P < 0.05$

2.2 两组MMSE评分、记忆功能评分比较

两组MMSE评分差异无统计学意义($P > 0.05$),而IGT组在视觉再生、触觉、理解等短时记忆方面差异有统计学意义($P < 0.05$;表2)。

2.3 工作记忆下的脑区激活

在词语工作记忆任务中,NGT受试者的右侧颞叶、颞上回(brodmann area22, BA22区)脑区的ROI的Ke值达7750($t = 55.81, P = 0.009$);数字工作记忆任务中,NGT受试者的豆状核、壳核ROI的Ke值达30037($t = 216.84, P = 0.009$);在客体(面孔)工作记忆任务中,NGT受试者的尾状核体Ke值达611($t = 5.09, P = 0.009$)。NGT受试者上述脑区激活强度较糖耐量减低患者强,IGT患者右侧颞叶、颞上回(BA22区)、豆状核、壳核、尾状核体激活较NGT受试者减弱^[4]。

表2 两组受试者 MMSE、RWMS-RC 量表评分比较

Table 2 Comparison of scores of MMSE and RWMS-RC between two groups ($\bar{x} \pm s$)

Item	NGT group (n=19)	IGT group (n=13)
MMSE	28.2 ± 1.5	27.9 ± 1.6
Experience	5.0 ± 0.0	5.0 ± 0.0
Direction	5.0 ± 0.0	5.0 ± 0.0
Forward count	59.3 ± 6.5	53.3 ± 6.1
Reverse count	164.4 ± 57.3	164.0 ± 67.9
Accumulation	78.9 ± 16.6	80.8 ± 29.3
Picture	13.9 ± 2.1	13.9 ± 2.7
Recognition	13.7 ± 1.7	13.3 ± 2.0
Vision regeneration	12.4 ± 1.8	9.9 ± 3.4 *
Association	14.9 ± 2.9	15.4 ± 3.4
Sense of touch	148.1 ± 102.6	75.2 ± 52.4 *
Understanding	11.5 ± 3.2	8.0 ± 3.8 *
Recite number	13.0 ± 1.7	11.7 ± 2.4
Memory quotient	98.5 ± 17.7	96.4 ± 16.2

NGT: normal glucose tolerance; IGT: impaired glucose tolerance; MMSE: Mini-Mental State Examination. Compared with NGT group, * $P < 0.05$

3 讨论

Messier 等^[5]研究发现 IGT 年轻患者词语记忆能力下降明显,且随年龄增长,认知障碍逐渐加重。IGT 老年患者则表现为工作记忆、词语记忆、执行能力下降。IGT 增加罹患阿尔茨海默病的风险。Lamport 等^[6]报道了糖调节异常人群存在认知障碍,且随病程延长,认知障碍风险逐渐增加。Gluck 等^[7]对 98 例年轻的 IFG 患者[年龄(36 ± 10)岁]行 Stroop 字色干扰测试 (Stroop Color Word Task, SCWT),发现 IFG 与注意执行能力下降明显相关。我国赵翠等^[8]对 84 例老年 IGT 患者及 80 例健康患者采用英国 Rivermead 康复中心的行为记忆测验(第 2 版)行记忆功能评定,发现 IGT 患者的回忆预约申请、图片再认、故事延迟回忆评分较对照组低,存在长时记忆减退。

临床上常采用认知量表来进行认知功能评价。本研究采用 MMSE 和 RWMS-RC 量表评估患者的整体认知状态及记忆功能,发现两组的记忆商差异无统计学意义,但是其短时记忆(视觉再生、触摸测试、理解记忆)存在差异,提示 IGT 患者与 NGT 受试者在整体记忆无差异情况下,短时记忆可能出现障碍。

fMRI 是一种研究脑功能的非介入技术,用以研究大脑的记忆力、注意力、决定力等功能。理解记忆相关的激活脑区包括 Wernicke 区、Broca 区、小脑、边

缘系统、基底神经节,且更多依赖右侧半球机制^[10]。一项正电子发射计算机断层成像研究发现,认知功能正常的 IGT 中年患者较糖代谢正常者的特定脑区(额叶、顶叶、颞皮质)的局部血流量显著下降^[9]。

本研究通过工作记忆下的脑 fMRI 发现 IGT 患者右侧颞叶、颞上回(brodmann area22, BA22 区)、豆状核、壳核、尾状核体激活较 NGT 受试者减弱,影像学改变与记忆评估中的理解记忆降低相一致。

IGT 影响患者的记忆可能与相关脑区激活减弱有关,也可能与胰岛素抵抗有关。本研究由于样本量偏小,需扩大样本量进一步证实上述结果。

【参考文献】

- [1] Xu Y, Wang L, He J, *et al.* Prevalence and control of diabetes in Chinese adults[J]. JAMA, 2013, 310(9): 948-959.
- [2] Yaffe K, Falvey C, Hamilton N, *et al.* Diabetes, glucose control, and 9-year cognitive decline among older adults without dementia[J]. Arch Neurol, 2012, 69(9): 1170-1175.
- [3] Ohara T, Doi Y, Ninomiya T, *et al.* Glucose tolerance status and risk of dementia in the community: the Hisayama study[J]. Neurology, 2011, 77(12): 1126-1134.
- [4] Wu XJ, Zhuang XM, He YM, *et al.* A study on working memory in patients with impaired glucose tolerance by functional magnetic resonance imaging technique[J]. J Cap Univ, 2015, 36(1): 94-97. [吴小娟, 庄晓明, 何悦明, 等. 糖耐量减低人群工作记忆的脑功能磁共振成像研究[J]. 首都医科大学学报, 2015, 36(1): 94-97.]
- [5] Messier C, Tsiaikas M, Gagnon M, *et al.* Effect of age and glucoregulation on cognitive performance[J]. J Clin Exp Neuropsychol, 2010, 32(8): 809-821.
- [6] Lamport DJ, Lawton CL, Mansfield MW, *et al.* Impairments in glucose tolerance can have a negative impact on cognitive function: a systematic research review[J]. Neurosci Biobehav Rev, 2009, 33(3): 394-413.
- [7] Gluck ME, Ziker C, Schwegler M, *et al.* Impaired glucose regulation is associated with poorer performance on the Stroop Task[J]. Physiol Behav, 2013, 122(10): 113-119.
- [8] Zhao C, Li W, Zhang HF. Evaluation of memory function in elderly patients with impaired glucose tolerance[J]. Hebei Med, 2015, 31(3): 461-463. [赵翠, 李伟, 张海峰. 老年糖耐量减低患者记忆功能评价[J]. 河北医学, 2015, 31(3): 461-463.]
- [9] Thambisetty M, Beason-Held LL, An Y, *et al.* Impaired glucose tolerance in midlife and longitudinal changes in brain function during aging[J]. Neurobiol Aging, 2013, 34(10): 2271-2276.
- [10] Li Y, Xie P, Lyu FJ. English semantic study of brain activated areas[J]. J Chongqing Med Univ, 2006, 31(2): 211-214. [李勇, 谢鹏, 吕发金. 英语单词语义理解脑区激活研究[J]. 重庆医科大学学报, 2006, 31(2): 211-214.]

(编辑:王彩霞)