

## 小脑损伤与认知功能的相关性研究

李政<sup>a</sup>, 徐蓉<sup>a</sup>, 刘任远<sup>b</sup>, 罗云<sup>c</sup>

作者单位: 南京大学医学院附属鼓楼医院,<sup>a</sup>康复医学科,<sup>b</sup>医学影像科,<sup>c</sup>神经内科, 江苏 南京 210008

通信作者: 罗云, 男, 副主任医师, 研究方向为脑血管病及认知障碍, E-mail: njluoyun@sina.com

基金项目: 国家自然科学基金项目(81671140)

**摘要:** **目的** 探讨小脑损伤与认知功能的相关关系, 磁共振波谱分析(MRS)对于早期预测认知功能损伤的意义。**方法** 选取2012年2月至2017年10月南京大学医学院附属鼓楼医院37例存在小脑损伤(包括脊髓小脑性共济失调、小脑脑炎)的住院病人作为研究对象。采用简易认知状态量表, 蒙特利尔认知评估量表评估研究对象认知水平; 对所有研究对象进行多体素氢质子磁共振波谱(<sup>1</sup>H-MRS)检查, 定位小脑为感兴趣区(VOI), 计算VOI内各代谢比值: N-乙酰天门冬氨酸(NAA)/肌酸(Cr)、乙酰胆碱(Cho)/Cr、Cho/NAA。根据认知功能评估量表分数将病人分为认知正常、损害两组, 利用独立样本 $t$ 检验研究两组病人MRS指标的区别, 进一步以Pearson线性相关分析代谢比值与认知损害的相关性。**结果** 部分小脑损伤病人存在认知功能损害, 右侧小脑半球NAA/Cr在认知功能正常( $1.10 \pm 0.27$ )和损伤组( $0.82 \pm 0.25$ )间差异有统计学意义( $P = 0.003$ ), 且右侧小脑半球NAA/Cr值与认知功能评估量表MMSE及MOCA分数均呈正相关( $r = 0.450, P = 0.005; r = 0.507, P = 0.001$ )。**结论** 小脑参与高级认知功能活动; MRS检查能够在小脑体积改变之前发现病人颅内代谢产物改变, 对早期预测认知功能损伤有重要意义。

**关键词:** 小脑疾病; 认知障碍; 磁共振波谱学; 天冬氨酸蛋白酶类; 肌酸; 乙酰胆碱; 因果律

## Correlation between cerebellar injury and cognitive function

LI Zheng<sup>a</sup>, XU Rong<sup>a</sup>, LIU Renyuan<sup>b</sup>, LUO Yun<sup>c</sup>

*Author Affiliation:* <sup>a</sup>Department of Rehabilitation Medicine, <sup>b</sup>Department of Medical Imaging, <sup>c</sup>Department of Neurology, Drum Tower Hospital Affiliated to Medical College of Nanjing University, Nanjing, Jiangsu 210008, China

**Abstract: Objective** We did this study to investigate the correlation between cerebellar injury and cognitive function, and the significance of Magnetic Resonance Spectroscopy (MRS) in early prediction of cognitive impairment. **Methods** 37 inpatients with cerebellar injury (including spinocerebellar ataxia, cerebellar encephalitis and multiple system atrophy) were selected from February 2012 to October 2017 in the Affiliated Drum Tower Hospital of Nanjing University School of Medicine as research objects. The Simple Cognitive State Scale and the Montreal Cognitive Assessment Scale were used to assess the cognitive of the subjects. All subjects underwent Multi-voxel <sup>1</sup>H-MRS examination and the cerebellum was set as a region of interest (ROI). The metabolic ratios [N-acetyl aspartate (NAA) / creatine (Cr), acetylcholine (Cho) / Cr, Cho / NAA] of the VOI were calculated. Based on the cognitive function scale scores, the patients were divided into two groups: normal cognitive and cognitive decline. We used the independent sample  $t$  test to study the difference of data of MRS between the two groups, and cognitive impairment was further analyzed by the Pearson linear correlation. **Results** Some patients with cerebellar injury had cognitive impairment. The difference of NAA/Cr of right cerebellum had statistical significant between normal cognitive ( $1.10 \pm 0.27$ ) and cognitive decline ( $0.82 \pm 0.25$ ) group ( $P = 0.003$ ), and the right cerebellar hemisphere NAA/Cr was positively correlated with Cognitive function assessment scales MMSE and MOCA ( $r = 0.450, P = 0.005; r = 0.507, P = 0.001$ ). **Conclusion** The cerebellum take participates in advanced cognitive function. MRS can detect the changes of intracranial metabolites before the volume changes, which is important for early prediction of cognitive impairment.

**Key words:** Cerebellar diseases; Cognition disorders; Magnetic resonance spectroscopy; Aspartic acid proteases; Creatine; Acetylcholine; Causality

过去几十年里对于小脑的研究主要集中在运动控制及协调功能, 最近10年来研究者对于小脑的非运动功能开始给予了足够的关注, 认知功能是目

前对小脑损伤的非运动功能研究中的重点方向。1998年Schmahmann、Sherman JC<sup>[1]</sup>首次提出小脑认知情感综合征(cerebellum cognitive affective syn-

drome, CCAS)定义,主要特点包括执行功能障碍、视空间障碍、语言障碍、情感障碍。随着心理学、解剖学及影像学技术的快速发展,越来越多研究发现小脑与认知功能之间关系密切<sup>[2-5]</sup>。但小脑是如何参与认知的过程,是否所有小脑损伤都存在认知功能改变,这些问题目前都是不清楚的。本研究采用氢质子磁共振波谱(<sup>1</sup>H-MRS)技术检测小脑代谢物质,分析小脑损伤与认知损害间的相关性,并探讨MRS在小脑损伤病人认知障碍评定中的作用及疗效。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选择2012年2月至2017年10月在南京大学医学院附属鼓楼医院门诊就诊及收住该院神经内科病人,通过相关检查确诊为小脑损伤疾病且符合入组及排除标准的37例病人,其中女性16例,男性21例。查体神清,检查配合,右利手,既往否认神经、精神系统疾病,否则家族遗传性疾病史。本研究符合《世界医学协会赫尔辛基宣言》相关要求,病人或近亲属对研究方案签署知情同意书。

**1.1.1 纳入标准** 年龄范围为18~80岁,临床表现及头颅影像学神经系统病变(MRI结果提示)以小脑损伤为主,如小脑梗死、小脑出血、小脑萎缩、小脑占位性疾病、小脑脑炎,头颅MR未见大脑其他部位损害。

**1.1.2 排除标准** 病情严重或伴有意识障碍,病情不稳定,存在严重的语言、听觉、精神、情绪等影响测评完成的功能障碍,头颅MR提示大脑其他部位存在明显损伤,病人及近亲属拒绝者。

## 1.2 方法

**1.2.1 <sup>1</sup>H-MRS 检查方法** 使用荷兰 Philips 公司 Achieva 3.0 T TX 磁共振成像系统,SENSE-8-HEAD 线圈进行头颅 MR 成像。使用三维加速场回波(three-dimensional turbo fast echo, 3D-TFE)/T<sub>1</sub>加权成像(T<sub>1</sub>WI)序列采集全脑结构成像,以胼胝体膝部和压部的连线作横断位定位;在全脑 T<sub>1</sub>WI 上选取横断位通过小脑蚓部中下段的小脑最大横切面,使用 2D-PRESS (two-dimensional Point RESolved Spectroscopy) <sup>1</sup>H-MRS 序列对双侧小脑半球进行 MRS 成像;使用 Philips 后处理工作站(Extended Workspace, EWS)分别选取双侧小脑半球实质中心 3\*3 个体素计算 MRS 数据,分析 N-乙酰天门冬氨酸(N-acetylaspartate, NAA)、胆碱(choline, Cho)与内生肌酸(Creatine, Cr)比值(NAA/Cr 和 Cho/Cr)的变化情况。扫描参数为 3DT<sub>1</sub>WI:重复时间(repetition time, TR)/回波时间(echo time, TE):9.7/4.6 ms;翻转角(flip angle, FA):8°;视野(field of view, FOV):256 mm<sup>2</sup>×256

mm<sup>2</sup>;层厚:1 mm;层数:192层;信号平均次数(number of signal averaged, NSA):1次;扫描时间:6 min 43 s; 2D-PRESS: TR/TE: 2000/144;压脂:Spectral Presaturation with Inversion Recovery (SPIR); FA: 90°; FOV: 144 mm<sup>2</sup>×144 mm<sup>2</sup>;层厚:8 mm;重建体素:4.0 mm<sup>3</sup>×4.0 mm<sup>3</sup>×8.0 mm<sup>3</sup>;NSA:1次;扫描时间:8 min。

**1.2.2 认知功能评估** 在安静、舒适环境下,所有研究对象均由1位经过专业训练的神经内科医生进行简易精神状态量表(mini-mental state examination, MMSE)及蒙特利尔量表(montreal cognitive assessment, MOCA)评估。根据认知功能评分量表将研究对象分为两个亚组:(1)认知正常组:MMSE评分≥26分<sup>[6-7]</sup>或MOCA评分≥24分<sup>[8]</sup>;(2)认知损害组:MMSE评分<26分或MOCA评分<24分。

**1.3 统计学方法** 利用SPSS 19.0统计软件,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用独立样本 *t* 检验,相关性分析采用 Pearson 线性相关性分析。以 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 认知功能与一般情况评估** 认知正常组与认知损害组两组研究对象年龄、文化程度均差异无统计学意义(*P* > 0.05)。见表1。

表1 小脑损伤37例人口统计学资料/ $\bar{x} \pm s$

组别	例数	年龄/岁	教育年限/年
认知正常组	20	47.80±14.61	10.00±5.65
认知损害组	17	48.94±11.58	9.06±4.76
<i>t</i> 值		-0.260	0.542
<i>P</i> 值		0.796	0.591

**2.2 MRS 检测小脑物质代谢研究** 认知正常组与认知损害组两组间的小脑半球物质代谢的比较结果显示:右侧小脑半球的 NAA/Cr 在两组间明显差异有统计学意义(*P* < 0.05),左侧 NAA/Cr 及双侧 Cho/Cr 差异无统计学意义(*P* > 0.05)。见表2。

表2 小脑半球物质代谢在小脑损伤病人认知正常/损害组之间的比较/ $\bar{x} \pm s$

组别	例数	NAA/Cr		Cho/Cr	
		左侧	右侧	左侧	右侧
认知正常组	20	1.01±0.32	1.10±0.27	0.80±0.17	0.93±0.24
认知损害组	17	0.86±0.25	0.82±0.25	0.87±0.20	0.81±0.06
<i>t</i> 值		1.578	3.204	-1.087	1.805
<i>P</i> 值		0.123	0.003	0.284	0.080

注:NAA为N-乙酰天门冬氨酸,Cr为内生肌酸,Cho为胆碱

**2.3 小脑损伤病人代谢物质比值与认知功能量表评分相关性分析** 研究对象小脑左右侧代谢物质

比值分别与MMSE(26.08±2.80)分及MOCA(24.00±2.84)分认知量表评分结果进行相关性分析, Pearson相关分析结果提示右侧小脑半球的NAA/Cr与MMSE( $r=0.45, P=0.005$ )和MOCA( $r=0.51, P=0.001$ )评分呈正相关, 而左侧小脑半球的代谢物质比值与MMSE及MOCA及评分均不相关。见表3。

表3 小脑损伤病人37例认知量表评分与小脑左右侧NAA/Cr值的Pearson相关性分析

项目	MMSE		MOCA	
	r值	P值	r值	P值
小脑左侧NAA/Cr	0.173	0.306	0.260	0.120
小脑右侧NAA/Cr	0.450	0.005	0.507	0.001

注: NAA为N-乙酰天门冬氨酸, Cr为内生肌酸, MMSE为简易精神状态量表, MOCA为蒙特利尔量表

### 3 讨论

目前尚无特殊的认知功能损伤的检查方法, 临床诊断和评定主要是通过各种各样的神经心理学量表的评定来完成。MMSE和MOCA一直是国内外最常用的认知功能筛查量表, 其具有良好的信度和效度, 且临床操作简单、省时<sup>[9]</sup>。其已广泛应用于非阿尔茨海默氏症的各种临床疾病, 如帕金森病、肿瘤、精神类疾病等<sup>[7-8]</sup>的认知功能的评估和筛查。

MRS是目前唯一可以通过观察活体细胞代谢的无创性检测, 对组织器官的生化代谢及特殊化合物进行定量分析, 从而在分子水平上对各种疾病生化代谢的诊断和及早发现提供新的方法<sup>[10]</sup>。MRS能检测到颅内包括NAA、Cho、Cr等。其中NAA主要存在于神经元、轴突和树突中, 研究中多用来代表神经元完整度、密度及活性的标志物<sup>[11]</sup>。Cho是细胞膜的主要构成成分, 波峰的升高可以反映细胞膜分裂增生旺盛, 提示细胞繁殖旺盛<sup>[5]</sup>。Cr总量在同一个基本恒定, 通常被当作代谢物标准化的参照物, 所以在我们的研究中将NAA/Cr及Cho/Cr作为观察指标。

我们对存在小脑损害的病人的认知功能进行评估后发现, 部分研究对象存在认知功能损害, 而另一部分并不存在认知功能损害。同样局限于小脑的病灶, 为什么仅部分病人存在认知功能的损害? 为弄清这个疑问我们利用MRS对所有病人小脑的代谢物比值NAA/Cr、Cho/Cr进行分析, 结果发现认知损害组病人的右侧小脑半球NAA/Cr水平较认知正常组明显降低( $P=0.003$ ), 而左侧小脑半球的代谢物水平在两组间差异无统计学意义。右侧NAA/Cr水平较低提示认知损害组病人右侧小脑内的神经元细胞及轴突的破坏、缺失程度较左侧更

重。与既往MRS相关研究<sup>[12-13]</sup>结果不一致的是, 我们发现认知损伤组右侧Cho/Cr水平并没有增高, 反而较认知正常组也存在一定程度的下降, 虽然差异无统计学意义, 我们考虑可能是因为研究对象数量较少, 在未来的研究中我们会进一步收集数据完善相关工作, 另外我们的研究中所有研究对象均没有出现明显的小脑萎缩情况, 可能认知功能损害组病人右侧小脑半球处于疾病早期, 尚未出现明显代偿即神经营养细胞的大量繁殖。

目前已经广泛认可小脑半球与对侧大脑半球存在特殊神经网络联系, 研究对象以右利手为主, 所以有研究者认为右侧小脑半球与语言功能相关, 而左侧小脑半球主要与视空间功能相关<sup>[14-15]</sup>。另外, 有研究发现右侧小脑半球在言语发音、包括情感及任务记忆方面都较左侧小脑半球作用更大<sup>[16]</sup>。同样, 也有功能磁共振影像学数据结果发现: 特殊指定运动、言语功能及工作记忆都与小脑右侧半球相关, 小脑左半球与空间存在相关性<sup>[17]</sup>。在本研究中存在认知功能损害的人群右侧小脑半球的神经损伤更重, 这与既往的研究结果也是一致的。但由于我们仅使用了MMSE及MOCA量表进行了简单的认知功能筛查, 并没有就其记忆、语言及执行功能等认知阈进行分别评估, 所以就对不能进一步对不同认知内容与左右侧小脑半球之间相关性进行进一步探讨, 这在未来的研究中我们会进一步完善。

接下来, 我们将小脑半球代谢物比值NAA/Cr分别与MMSE及MOCA得分进行相关性分析, 结果发现右侧小脑半球NAA/Cr与MMSE( $r=0.450, P=0.005$ )及MOCA( $r=0.507, P=0.001$ )均存在明显相关性, 进一步证明右侧小脑半球代谢物水平能体现研究对象认知功能情况, 认知功能损伤程度越重, MMSE、MOCA评分越低, NAA/Cr水平越低, 证明MRS能够在小脑体积未发生明确改变时客观反映小脑损伤疾病病人的认知功能损伤情况, 这对于小脑病人在出现意识障碍及严重眩晕等不能长时间配合完成量表评定具有非常大的临床意义。同时进一步证明单纯小脑损伤对于认知功能的影响, 使我们对于小脑的非运动性功能的了解有进一步深入, 也为未来深层次研究小脑损伤对于特殊类型认知损伤提供了新的研究思路。

### 参考文献

- [1] SCHMAHMANN JD, SHERMAN JC. The cerebellar cognitive affective syndrome[J]. Brain, 1998, 121 (Pt 4): 561-579.
- [2] KÜPER M, KASCHANI P, THÜRLING M, et al. Cerebellar fMRI

- activation increases with increasing working memory demands[J]. *Cerebellum*, 2016, 15(3):322-335.
- [3] STOODLEY CJ. The cerebellum and cognition: evidence from functional imaging studies[J]. *Cerebellum*, 2012, 11(2):352-365.
- [4] VANDERVERT L. How music training enhances working memory: a cerebrotocerebellar blending mechanism that can lead equally to scientific discovery and therapeutic efficacy in neurological disorders[J]. *Cerebellum Ataxias*, 2015, 2:11.
- [5] MORANA G, PICCARDO A, PUNTONI M, et al. Diagnostic and prognostic value of 18F-DOPA PET and 1H-MR spectroscopy in pediatric supratentorial infiltrative gliomas: a comparative study[J]. *Neuro Oncol*, 2015, 17(12):1637-1647.
- [6] KIVIPELTO M, SOLOMON A, AHILUOTO S, et al. The Finnish Geriatric Intervention Study to Prevent Cognitive Impairment and Disability (FINGER): study design and progress[J]. *Alzheimers Dement*, 2013, 9(6):657-665.
- [7] PAL A, PEGWAL N, KAUR S, et al. Deficit in specific cognitive domains associated with dementia in Parkinson's disease[J]. *J Clin Neurosci*, 2018, 11(57):116-120.
- [8] RAMBEAU A, BEAUPLÉ B, LAVIEC H, et al. Prospective comparison of the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) and the Mini Mental State Examination (MMSE) in geriatric oncology[J]. *J Geriatr Oncol*, 2019, 10(2):235-240.
- [9] KARLAWISH J, CARY M, MOELTER ST, et al. Cognitive impairment and PD patients' capacity to consent to research[J]. *Neurology*, 2013, 81(9):801-807.
- [10] VAN DER GRAAF M. In vivo magnetic resonance spectroscopy: basic methodology and clinical applications[J]. *Eur Biophys J*, 2010, 39(4):527-540.
- [11] MILLER BL. A review of chemical issues in 1H NMR spectroscopy: N-acetyl-L-aspartate, creatine and choline[J]. *NMR Biomed*, 1991, 4(2):47-52.
- [12] 张文文, 赵莲萍, 谢宇平, 等. 阻塞型睡眠呼吸暂停低通气综合征患者海马MRS参数与认知功能的相关性[J]. *中国医学影像技术*, 2019, 35(8):1175-1179.
- [13] 李惠, 王翔, 金朝林, 等. 脑小血管病丘脑的1H-MRS成像特点及其与认知功能相关性研究[J]. *实用放射学杂志*, 2017, 33(5):669-673.
- [14] SCHMAHMANN JD. The cerebellum and cognition[J]. *Neurosci Lett*, 2019, 688:62-75.
- [15] SCHMAHMANN JD. Disorders of the cerebellum: ataxia, dysmetria of thought, and the cerebellar cognitive affective syndrome[J]. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 2004, 16(3):367-378.
- [16] STOODLEY CJ, VALERA EM, SCHMAHMANN JD. Functional topography of the cerebellum for motor and cognitive tasks: an fMRI study[J]. *Neuroimage*, 2012, 59(2):1560-1570.
- [17] STOODLEY CJ, VALERA EM, SCHMAHMANN JD. An fMRI study of intra-individual functional topography in the human cerebellum[J]. *Behav Neurol*, 2010, 23(1/2):65-79.

(收稿日期:2018-10-25, 修回日期:2018-11-19)

doi: 10.3969/j.issn.1009-6469.2019.12.016

◇ 临床医学 ◇

## 2型糖尿病病人并发缺血性脑卒中急性期血糖波动趋势及影响因素分析

朱婧<sup>1</sup>, 罗彩凤<sup>1</sup>, 倪益益<sup>2a</sup>, 宦迎春<sup>2b</sup>, 吕妃<sup>1</sup>, 李敏<sup>1</sup>, 刘敏<sup>1</sup>作者单位:<sup>1</sup>江苏大学医学院, 江苏 镇江 212000; <sup>2</sup>江苏大学附属医院,<sup>a</sup>神经外科, <sup>b</sup>神经内科, 江苏 镇江 212000

通信作者: 罗彩凤, 女, 教授, 硕士生导师, 研究方向为临床护理, E-mail: lcf0105@163.com

基金项目: 2018年江苏省教育信息化研究省级资助专项课题(20180023)

**摘要:**目的 探索2型糖尿病(T2DM)病人并发缺血性脑卒中(IS)急性期血糖水平及影响因素。方法 收集江苏大学附属医院2017年1—10月175例T2DM并发IS病人入院后测定的糖化血红蛋白(HbA1c)、空腹血糖、总蛋白、白蛋白、血红蛋白、三酰甘油、总胆固醇、吞咽功能等级、营养支持方式、末梢血糖测定值等资料进行回顾性分析。日间血糖波动采用空腹血糖变异系数(CV-FPG)评估, 日内血糖波动采用血糖水平的标准差(SDBG), 餐后血糖波动采用餐后血糖波动幅度(PPGE)评估, 描绘病人急性期血糖波动曲线, 并对其进行单因素和多元线性回归分析。结果 入院后7 d, 病人CV-FPG为(0.20±0.10), SDBG为(2.61±0.81)mmol/L, PPGE为(2.92±0.99)mmol/L。SDBG随入院时间的推移呈先快后慢的下降趋势。高HbA1c、低白蛋白和吞咽障碍是CV-FPG增高的独立影响因素, 空腹血糖与SDBG呈正相关, 经口进食的营养支持方式是PPGE增高的独立影响因素(均 $P < 0.05$ )。结论 T2DM病人并发缺血性脑卒中急性期的血糖波动幅度随时间的推移呈倒数式减小, HbA1c、空腹血糖、白蛋白、吞咽功能和营养支持方式是其主要影响因素。

**关键词:** 糖尿病, 2型; 卒中; 血糖; 影响因素分析; 血红蛋白A, 糖基化; 血清白蛋白; 吞咽障碍