

老年维持性血液透析患者记忆功能的研究

任建伟¹ 韩布新 (中国科学院心理研究所心理健康院重点实验室,北京 100101)

摘要 目的 探讨老年维持性血液透析患者(MHD)的记忆特点。方法 采用动作记忆、词语流畅性测验等指标,比较40名MHD患者和40名同龄对照组(NC)的情节记忆、语义记忆。结果 (1)两组被试年龄、受教育年限、ADL测验得分无显著差异;MMSE测验得分差异显著($P < 0.05$)。(2)在想象编码条件下,MHD组的自由回忆和再认成绩显著差于NC组($P < 0.01$, $P < 0.001$);在动作编码条件下,MHD组的自由回忆和再认成绩也显著差于NC组($P < 0.01$)。自由回忆时,MHD组的记忆成绩显著差于NC组($P < 0.01$);再认时,MHD组的记忆成绩也显著差于NC组($P < 0.001$)。(3)词语流畅性测验中,MHD组说出“水果”和“不是两条腿的动物”的成绩均显著差于NC组($P < 0.001$)。结论 MHD组的情节记忆和语义记忆显著差于NC组,支持条件可以提高MHD患者的记忆成绩。

关键词 血液透析患者;情节记忆;语义记忆

中图分类号 R395.1 **文献标识码** A **文章编号** 1005-9202(2010)02-0145-04

Memory function of the elderly patients with maintenance hemodialysis

REN Jian-Wei, HAN Bu-Xin.

Key Lab of Mental Health, Institute of Psychology, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100101, China

【Abstract】 Objective To study the episodic memory, semantic memory in maintenance hemodialysis (MHD) patients. **Methods** Neuropsychological research methods such as action memory of verb-object phrase, verbal fluency test were used to investigate episodic memory, semantic memory of 40 MHD patients and 40 NC. The mean age and education level of MHD and NC groups had no significant difference. **Results** (1) There was no significant difference between two groups in age, education years and ADL test score. MMSE test scores had significant difference between two groups ($P < 0.05$). (2) In the imagination coding condition, the free recall and recognition memory performance differed significantly between two groups ($P < 0.01$, $P < 0.001$); in the action coding condition, the free recall and recognition memory performance of MHD group were significantly worse than those of NC group ($P < 0.01$). In the free recall condition, memory performance differed significantly between two groups ($P < 0.01$); in the recognition condition, memory performance differed significantly between two groups ($P < 0.001$). (3) Two tests of verbal fluency differed significantly between MHD and NC groups ($P < 0.001$). **Conclusions** Comparing with those in NC group, episodic memory and semantic memory of MHD group are impaired significantly. Supporting condition can improve the memory function of MHD.

【Key words】 Maintenance hemodialysis; Episodic memory; Semantic memory

终末期肾病(ESRD)需要肾脏替代治疗的患者逐渐增多^[1]。维持性血液透析(maintenance hemodialysis, MHD)已成为替代治疗的主要方法之一。但透析治疗给个体和家庭带来巨大经济压力,多数患者可能出现抑郁、焦虑等情绪问题及注意力下降、记忆力减退、反应较迟钝等认知功能障碍。对于透析患者的认知功能研究多从认知行为学方面进行^[2]。MMSE (mini-mental state examination)、STMS (short test of mental status)、3MS (modified MMSE)等综合性认知行为筛查测验在临床应用广泛,但用于鉴别MHD患者的认知功能可能会产生“天花板效应”,对于肾衰患者的记忆功能研究很少。本文研究了透析患者的情节记忆(动作记忆)和语义记忆功能。

1 对象与方法

1.1 对象 北京某医院血液透析室的MHD患者40例。其中男21例,女19例,平均透析治疗(28.1 ± 23.88)月。C反应蛋白(CRP) < 6 mg/L。其中慢性肾炎21例(52.5%)、糖尿病肾病8例(20%)、高血压肾损害4例(10%)、药物性肾损害2例(5%)、肾结核1例(2.5%)、狼疮性肾炎1例(2.5%)、多囊肾2例(5%)、慢性肾盂肾炎1例(2.5%)。对照组(NC)根据病例组的年龄、文化程度和男女比例匹配选择,共40例(男21例,女19例),为体检健康人群、本院职工、患者家属。两组基本情况见表1。独立样本 t 检验表明,两组被试年龄和受教育年限无显著差异,基本匹配;ADL测验得分无显著差异,说明患者基本生活能力保持正常;MMSE测验得分差异显著,提示患者有认知功能损伤。

1.2 方法

1.2.1 动作记忆 实验程序用E-Prime编制,在安静环境中个别施测。首先告知被试学习结束后将有记忆测验,请被试尽可能记住所呈现材料。实验前有练习使被试熟悉程序。学习过程结束后,为消除短时记忆做一项词语流畅性测验,耗时2~3 min,之后进行自由回忆。计算机随机呈现16个动宾词组(如抓头发、眨眼睛等),7 s/个,间隔2 s。材料均在黑色屏幕背

基金项目:中科院心理所科技发展基金(08CX103010)资助

¹ 航空工业中心医院血液透析室

通讯作者:韩布新(1966-),男,研究员,博士生导师,主要从事老年心理学研究。

第一作者:任建伟(1971-),女,副主任医师,硕士,主要从事肾病临床治疗与研究。

景上呈现(分辨率为 1 024 ×768)。词组呈现同时,声音提示“做动作”或“想象”,要求被试记住并根据该词组做动作或想象。做动作所需物品放在被试看不到处,需要时由主试拿出。被试做完动作后,主试将物品拿走。自由回忆测验要求被试说出学习过的词组。再认时呈现词组并插入 16个新词组(如听音乐、摸脸等),无声音提示,要求被试回忆是否学习过,如果学习过则说出是做了动作还是想象的。

表 1 两组被试基本情况 ($\bar{x} \pm s, n = 40$)

项目	MHD组	NC组	t值
年龄	63.00 ±8.22	61.95 ±7.99	0.58
受教育年限	9.28 ±4.22	9.45 ±4.24	- 0.19
MMSE	28.05 ±2.01 ¹⁾	29.00 ±1.28	- 2.52
ADL	20.52 ±0.99	20.28 ±0.72	1.30

与 NC组比较: 1) $P < 0.05$

1.2.2 语义记忆 词语流畅性测验要求被试分别在 1 min内说出一些“水果”和一些“不是两条腿的动物”。记录被试说出的各类物品,说 1个记 1分;同时记录被试重复说的物体个数,计算两组重复率有无差异。

1.3 统计学方法 采用 SPSS15.0进行重复测量方差分析。

2 结果

2.1 动作记忆 将被试正确回忆的项目个数转化为正确率(正确回忆数/识记项目总数)。再认正确率为(击中 - 虚报) ×2/再认项目总数。MHD组和 NC组动作记忆成绩见表 2。

表 2 MHD组和 NC组动作记忆正确率 ($\bar{x} \pm s$)

组别	想象		动作	
	自由回忆	再认	自由回忆	再认
MHD组	0.18 ±0.12	0.39 ±0.15	0.35 ±0.15	0.72 ±0.18
NC组	0.25 ±0.13	0.67 ±0.15	0.43 ±0.09	0.83 ±0.14
t	- 2.79	- 7.64	- 3.19	- 2.92
P值	<0.01	<0.001	<0.01	<0.001

对两组被试动作记忆数据进行 2(组别) ×2(编码条件) ×2(提取任务)重复测量方差分析。结果表明组别主效应显著, $F(1, 78) = 42.80, P < 0.001$;编码条件主效应显著, $F(1, 78) = 173.01, P < 0.001$;提取任务主效应显著, $F(1, 78) = 709.38, P < 0.001$ 。编码条件和提取任务交互作用显著, $F(1, 78) = 7.65, P < 0.01$;提取任务和组别交互作用显著, $F(1, 78) = 17.06, P < 0.001$;编码条件和组别交互作用显著, $F(1, 78) = 6.62, P < 0.05$;组别 ×编码条件 ×提取任务三因素交互作用显著, $F(1, 78) = 13.15, P < 0.01$ 。

进一步分析表明:想象编码时,组别主效应显著, $F(1, 78) = 42.65, P < 0.001$,MHD组记忆成绩显著低于 NC组;提取任务主效应显著 $F(1, 78) = 312.50, P < 0.001$,两组再认成绩好于自由回忆成绩。组别和提取任务交互作用显著, $F(1, 78) = 32.00, P < 0.001$,这表明,两组均表现出从提取支持中受益,但 NC组从提取支持中获益更多。动作编码时,组别主

效应显著, $F(1, 78) = 14.03, P < 0.001$,MHD组记忆成绩显著低于 NC组;提取任务主效应显著, $F(1, 78) = 416.92, P < 0.001$,再认成绩好于自由回忆。组别和提取任务交互作用不显著,表明两组利用提取支持条件提高记忆成绩的程度相当。

根据提取条件分析二重交互作用,自由回忆时,组别主效应显著, $F(1, 78) = 13.06, P < 0.01$,MHD组无论是想象还是动作编码,其记忆成绩明显差于 NC组;编码条件主效应显著, $F(1, 78) = 127.99, P < 0.001$,提示动作编码提供了较多的认知支持;组别和编码两者无显著交互作用,说明两组利用编码条件提高记忆成绩的程度相当。再认时组别主效应显著, $F(1, 78) = 52.74, P < 0.001$,说明 MHD组记忆成绩较 NC组差;编码条件主效应显著, $F(1, 78) = 101.95, P < 0.001$,表明两组记忆成绩均从动作编码中获益,但 MHD获益更大;编码和组别交互作用显著, $F(1, 78) = 12.81, P < 0.01$,表明 MHD组从编码支持中获益较大,原因可能是被试对于做过动作的词组印象深刻,而对于想象词组则倾向于反应为未学习过。NC组两种编码再认成绩差异较小,原因可能是他们比较容易分辨出学习过和未见过字词,所以从编码支持中获益不大。见图 1、图 2。

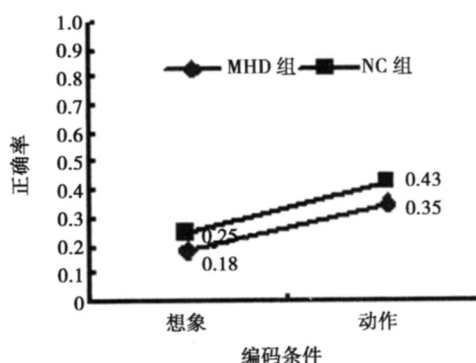


图 1 两组动宾词组自由回忆成绩

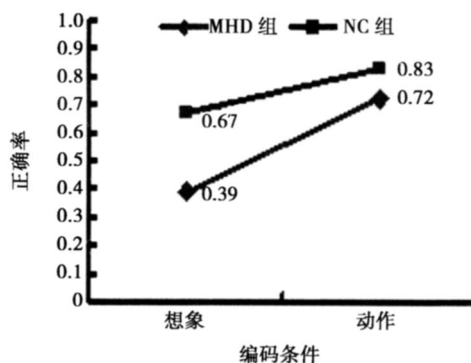


图 2 两组动宾词组再认成绩

2.2 语义记忆和词语流畅性测验 对两组测验成绩得分进行 2(测验水平 - 水果和不是两条腿的动物) ×2(被试类型 - MHD组和 NC组)重复测量方差分析。测验水平为组内因素,被试类型为组间因素。测验水平主效应显著, $F(1, 78) = 5.84, P < 0.05$;表明两组被试在说出“水果”的得分上明显高于“不是两条腿的动物”。组别主效应显著, $F(1, 78) = 100.90, P <$

0.001;表明 NC组在两个测验水平上得分明显高于 MHD组。测验水平和被试类型交互作用不显著, $F(1, 78) = 1.82, P = 0.18$,表明两组被试在说出“水果”和“不是两条腿的动物”的分数上没有交互影响,见表3。以上结果表明 MHD组的语义记忆显著差于 NC组(对两组被试在测验过程中重复说的物体个数进行统计。重复的判断标准:对被试没有意识到自己重复的那些物体记数;相反,被试能意识到自己重复的那些物体不计入内。各组在测验中重复物体个数很少,不宜统计检验)。

表3 两组词语流畅性测验成绩比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	水果	动物
MHD组	8.35 \pm 2.35	7.98 \pm 1.85
NC组	12.33 \pm 2.36	11.00 \pm 2.27
<i>t</i>	-7.56	-6.55
<i>P</i> 值	<0.001	<0.001

3 讨论

本研究表明,MHD患者两种回忆任务记忆成绩均差于 NC组,MHD患者可以利用认知支持提高记忆成绩,其认知能力具有可塑性。单独引导被试通过做动作生成丰富的编码,或者单独在提取时给予支持,都能提高 MHD患者的记忆成绩,单一编码支持条件对于 MHD患者的认知加工促进与 NC组的促进效果相当;单一提取支持时,MHD患者的认知加工促进小于 NC组的促进效果;同时给予编码和提取支持,MHD组提高记忆成绩更显著,缩短了与 NC组的差异。说明引导 MHD患者通过应用已有的知识生成丰富的编码和提取时的支持相结合,有利于提高其认知加工。本研究选取 MHD患者作为被试,采用的支持条件是编码想像、动作以及提取自由回忆、再认,探讨支持条件是否对这类人群起作用。结果显示各支持条件的结合可对 MHD患者记忆成绩产生更大的支持作用。提示肾衰透析患者可以利用动作记忆进行临床康复训练。

罗琳等^[7]采用语义关联、操作任务、范畴线索等支持条件从编码条件、记忆材料和提取条件三方面探讨影响记忆年龄差异的变量及健康老年人记忆正常老化规律。结果表明,记忆年龄差异的变化受编码条件、记忆材料和提取过程这三方面以及它们之间的相互关系影响。各支持条件的结合可对记忆成绩产生更大的支持作用,从而补偿老年人记忆加工的不足,缩小记忆年龄差异。张喆等^[4]研究表明当编码和提取支持条件相结合,并且都有较强的支持时,轻度认知损伤(MCI)老年人记忆成绩提高很多,减小了与对照老年人的差异。当同时给予编码和提取支持,但其中一方的支持较弱时,MCI老年人的记忆损害更明显。张艳敏等^[5]研究发现高血压患者对于记忆材料的线索类型、语义关联和支持性条件有较强的依赖性。演练可以弥补高血压致记忆下降,掩盖患者对线索的依赖;不演练情况下,特别是在低语义关联项目下患者对线索的依赖表现得非常明显,而健康人则无此表现。因此,可通过增加支持性条件弥补高血压对记忆的损害。汪亚珉等^[6]研究发现老年糖尿病病人的记忆损伤表现既有增龄性老化,又有特异性损伤,动作记忆表现出特异损伤。

以上研究表明,无论是在记忆年老化、轻度认知损伤还是

在病理性认知损伤中,动作记忆均表现出损伤。为何会出现这种情况呢?罗琳等^[7]认为动作记忆的理论解释有自动加工和控制加工、多通道说和情节性整合说。动作记忆的研究范式主要采用 Cohen所设计的被试操作任务(subject performed task, SPT)。与言语记忆所采用的言语任务(verbal task, VT)间的差别可归纳为以下几方面:(1)动作:相对于 VT, SPT附加了动作要求。(2)知觉表征部分:因为 SPT任务中往往有外部动作对象的参与,在知觉表征方面, SPT任务是多通道的,同时,每一通道的信息量和 VT相比也更加丰富。(3)语义部分:由于 SPT任务提出了和文字内容有关项目特异的任务要求,而 VT的要求往往只是简单的读和记。SPT的任务要求本身可能已导致了语义方面的深层加工,复述及其他认知策略的应用。(4)情节部分: SPT同时也是被试自身经历的一个动作事件, VT则不是。所以, SPT的记忆成绩优于 VT的记忆成绩。以上几个特点又可以与多重记忆系统相联系。李娟等^[8]对记忆老化研究指出记忆老化主要有三种理论:资源理论、系统理论和阶段理论。如果记忆任务包括的环境支持比较少,从而需要更多的自我激发的加工资源时,老年人的成绩往往比青年人差。如在自由回忆测验中老年人的成绩差于青年人,而再认测验中年龄差异缩小。这里的环境支持与多通道有异曲同工之效。可以设想,正因为是多通道,所以更易受到损伤,比较敏感,但是在得到相应的支持后也容易恢复。动作记忆在增龄老化与病理性认知损伤是否有叠加效应,是否可以设计青年患者和正常老年人进行比较值得探讨。

词语流畅性测验主要检测语义记忆,常用于筛查认知功能缺损。美国 AD联合登记协作组织(CERAD)在 20世纪 80年代后期制定整套测验共有 10个分测验,其一就是词语流畅性测验。国内大部分针对社区老人的痴呆流行病学调查包含这一测验。本研究无论在通常的实验范式,还是改编的实验范式,MHD组和 NC组的测验成绩都有显著差异,表明 MHD组的语义记忆显著差于 NC组,反映 MHD组的语义记忆受到损伤。

Biasoli等^[9]研究表明尿毒症患者中枢神经系统的改变是功能性的,而非结构性的。Nyberg等^[10]研究表明前额叶(PF)背部和外侧部与记忆等认知功能有密切关系,PF两侧在情节记忆的编码和提取中所起的作用不同。左前额叶(LPF)更多地参与从语义记忆系统中提取信息并同时对其新奇之处编码,右前额叶(RPF)则主要与情节记忆的信息提取有关。本研究发现 MHD患者无论情节记忆和语义记忆均受损,提示其相应脑区可能存在结构损伤,究其原因可能是尿毒症毒素和合并症所致血管损伤引起,可以进一步行脑功能性磁共振成像检查进行研究。如果将行为学研究与病理性脑损伤影像学结合起来研究,可能会发现影响动作记忆的生理机制。

4 参考文献

- Zhang L, Zhang P, Wang F, et al. Prevalence and factors associated with chronic kidney disease: a Population study from Beijing [J]. Am J Kidney Dis, 2008; 51: 373-84.
- 任建伟,韩布新.慢性肾衰竭患者认知障碍研究进展 [J].中国老年学杂志, 2009; 29(7): 901-3.
- 罗琳,韩布新.支持性条件对被试操作任务的影响 [J].心理学

报, 2001; 33: 405-9.

4 张 喆, 秦绍正, 韩布新. 轻度认知损害老年人认知支持的情节记忆特点 [J]. 中华老年医学杂志, 2006; 25 (1): 48-50.

5 张艳敏, 韩布新, 肖顺贞, 等. 高血压对动作记忆和工作记忆的损害 [J]. 中华老年医学杂志, 2003; 22 (10): 621-2.

6 汪亚珉, 韩布新, 魏冬捷, 等. 老年 2 型糖尿病患者记忆损伤特点 [J]. 中国老年学杂志, 2004; 24 (3): 289-91.

7 罗 琳, 韩布新, 陈天勇. 被试操作任务 (SPT) 范式与动作记忆研究 [J]. 心理科学, 2001; 24 (2): 217-8.

8 李 娟, 林仲贤, 韩布新. 记忆老化研究述评 [J]. 心理科学, 1999; 22 (4): 533-6.

9 Biasioli S, D Andrea G, Feriani M, et al. Uremic encephalopathy an updating [J]. Clin Nephrol, 1986; 25: 57-63.

10 Nyberg L, McIntosh AR, Houle S, et al. Activation of medial temporal structures during episodic memory retrieval [J]. Nature, 1996; 380: 715-7.

[2009-09-04 收稿 2009-11-13 修回]

(编辑 曲 莉)

多核白细胞弹性蛋白酶对人角膜基质细胞 MMP-1、MMP-3 表达的影响

张冰洁¹ 郝继龙¹ 卢 佳¹ 吴雅臻 (吉林大学第二临床医院眼科, 吉林 长春 130041)

摘要 目的 探讨多核白细胞弹性蛋白酶与白细胞介素 (L)-1 对人角膜基质细胞 MMP-1、-3 表达的影响。方法 体外培养人角膜基质细胞, 在培养液中添加或不添加多核白细胞弹性蛋白酶或 L-1, 培养 5 d, 通过免疫印迹分析法测定培养上清中的 MMP-1、-3 的表达。结果 在无任何刺激下人角膜基质细胞不表达 MMP-1、-3; 添加 L-1 后可诱导前体 MMP-1、-3 表达, 而添加多核白细胞弹性蛋白酶不能诱导 MMP-1、-3 的表达; 多核白细胞弹性蛋白酶可激活在 L-1 诱导下产生的前体 MMP-1、-3 转化为活化形式的 MMP-1、-3。结论 多核白细胞弹性蛋白酶和 L-1 可协同诱导角膜基质细胞的胶原降解, 诱发角膜溃疡的发生。

关键词 多核白细胞弹性蛋白酶; 白细胞介素-1; 角膜基质细胞; MMP-1; MMP-3

中图分类号 R772.21 **文献标识码** A **文章编号** 1005-9202(2010)02-0148-02

Effects of neutrophil elastase on expression of MMP-1, -3 in cultured human corneal fibroblasts

ZHANG Bing-Jie, HAO Ji-Long, LU Jia, et al.

Department of Ophthalmology, Second Hospital of Jilin University, Changchun 130041, Jilin, China

【Abstract】 Objective To understand the mechanism of corneal ulceration by investigating the role of neutrophil elastase (NE), interleukin (L)-1 and corneal fibroblasts on expression of matrix metalloproteinases (MMP) -1 and -3 in cultured human corneal fibroblasts. **Methods** NE or L-1 was added to culture medium of human corneal fibroblasts 5 d later. The activity of MMP-1 and -3 were examined by immunoblot analysis. **Results** Cultured human corneal fibroblasts didn't release MMP-1 and -3 without any stimulation. L-1 induced the expression of proMMP-1 and -3, NE transformed proMMP-1 and -3 into active forms induced by L-1. **Conclusions** NE and L-1 can co-induce human corneal fibroblasts in collagen degradation.

【Key words】 Neutrophil elastase; Interleukin-1; Human corneal fibroblasts; MMP-1; MMP-3

角膜基质细胞存在于规则排列的基质胶原纤维之间, 对于维持角膜基质胶原代谢及自身稳定起着重要作用。角膜基质细胞可产生多种基质金属蛋白酶 (MMPs)^[1], 这些 MMPs 均以酶原的形式分泌到细胞外, 在细胞外被激活后才具有酶解作用^[2], 可裂解细胞外基质 (ECM)、胶原等。如果 MMPs 过度表达, 就会引起胶原过度降解, 进而形成角膜溃疡^[1]。而在角膜溃疡时角膜基质内可见大量的多核白细胞浸润, 多核白细胞可以通过释放过氧化氢、自由基、弹性蛋白酶、组织蛋白酶、胶原酶和明胶酶等导致角膜病理性的组织损伤。本文利用免疫印迹分析的方法观察多核白细胞弹性蛋白酶在白细胞介素-1

(L-1) 介导下对人角膜基质细胞 MMP-1、-3 表达的影响。

1 材料与方 法

1.1 人角膜基质细胞的分离培养及鉴定 人角膜取自于意外死亡的眼球捐献者, 供体角膜中央部分用于穿透性角膜移植, 残余周边部分用于本试验。按以前报告的方法^[3]将供体角膜残余部分自角膜缘内 1 mm 剪开, 去除角膜缘及巩膜部分, 刮除角膜上皮及内皮, 角膜基质以胶原酶消化, 分离角膜基质细胞, 原代培养于含 10% 胎牛血清 MEM 培养液中, 传代培养 4~5 代的细胞用于实验。

1.2 人角膜基质细胞的鉴定 实验前倒置显微镜下观察角膜基质细胞形态, 细胞的鉴定采用抗波形蛋白 (Vimentin) 抗体 (非上皮细胞标志)、抗细胞角蛋白 (Cytokeratin) 抗体 (上皮细胞表面标志)、抗平滑肌抗体 (SMA) (肌样成纤维细胞表面标志) 行免疫染色^[4]。

1.3 免疫印迹分析法检测 MMP-1、-3 的表达 将角膜基质细

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (30772384)

1 吉林大学中日联谊医院眼科

通讯作者: 吴雅臻 (1950-), 女, 教授, 博士生导师, 主要从事玻璃体视网膜病的临床与基础研究。

第一作者: 张冰洁 (1972-), 女, 主治医师, 在读博士, 主要从事眼科疾病的基础与临床研究。