

论 著

年轻人海马亚区体积与空间导航的相关性研究*

南京大学医学院附属鼓楼医院医学影像科 (江苏 南京 210000)

王芳芳 梁 雪 刘任远 武文博
吴思楚 陆加明 王 坤 邵明冉
王慧婷 张 鑫 李 茗 张 冰

【摘要】目的 本文旨在研究正常年轻人性别对其空间导航能力的影响及其与海马亚区体积的联系。方法 招募63名正常年轻志愿者进行空间导航测试及头颅磁共振检查,并通过FreeSurfer软件分割及计算海马亚区体积。全部受试者按照性别分为两组。将有差异的空间导航能力值与海马亚区体积做偏相关分析。结果 正常年轻人中男性的综合空间导航能力较女性的差($P=0.047$),这种差异与由于右侧海马前下托($r=0.313, P=0.013$)和下托($r=0.262, P=0.040$)的体积较小有关。结论 在健康年轻人中,男女的综合空间导航能力有差异,这可能是由于右侧海马前下托与下托的体积差异引起的,这一研究强调了空间导航能力与海马亚区之间的关系,为下一步更细致地揭示空间导航差异的结构与功能基础打下了良好的基础。

【关键词】空间导航;性别;海马亚区
【中图分类号】R816.1
【文献标识码】A
【基金项目】国家自然科学基金,编号:81571040

DOI: 10.3969/j.issn.1672-5131.2017.05.001

通讯作者:张 冰

The Correlation between Hippocampal Subfields' Volume and Spatial Navigation in Young People*

WANG Fang-fang, LIANG Xue, LIU Ren-yuan, et al., Affiliated Drum Tower Hospital of Nanjing University Medical School, Nanjing 210000, Jiangsu Province, China

[Abstract] **Objective** It is intended to study the impact of normal young people's gender on their spatial navigation capabilities, and its relationship with the volume of the hippocampal subfields. **Methods** Sixty-three normal young volunteers were recruited to subject spatial navigation test and head magnetic resonance examination. The volume of the bilateral hippocampal subfields was obtained by FreeSurfer software. All subjects were divided into two groups by gender. Using partial correlation analysis to get the relationship between the spatial navigation ability and the hippocampal subfields' volume. **Results** The mixed spatial navigation ability of men in normal young healthy people was lower than that of women. The difference was found to be related to the smaller size of the right presubiculum and subiculum. **Conclusion** In healthy young people, there is a difference in the mixed spatial navigation ability between men and women, which due to the difference in the volume of the right presubiculum and subiculum. This study emphasizes the relationship between spatial navigation and hippocampus, lays a structural foundation for further understanding the spatial navigation processing capability.

[Key words] Spatial Navigation; Gender; Hippocampal Subfield

在人们日常生活中,空间导航能力是一种非常重要的基本生活能力。空间导航是指人们基于自身和环境线索在不同地点之间移动时,选择合适路径的一种能力,包含了多个复杂的认知及感知过程^[1]。2014年诺贝尔奖获得者发现了大脑内的定位系统,大鼠海马位置细胞和内嗅皮层网格细胞组成了认知地图和坐标系统,共同协调完成空间导航任务,这揭示了高等空间认知能力的细胞层面机制^[2-4]。空间导航基本能力有两种-自我导航(egocentric)和环境(allocentric)导航^[5-6]。它们的不同点在于参照物不同,即选择自身或者环境为参照物。自我导航的结构基础脑区是顶叶皮层、纹状体和尾状核^[7],环境导航的是海马、海马旁回及内嗅皮层等^[3,8-9]。在老年痴呆病人中,空间导航能力受损与萎缩的海马体积明显相关,且各个亚区的相关程度并不一致^[10]。不同海马亚区在空间导航中的作用不尽相同。如CA1区主要负责当前的导航,CA3负责记忆导航路线,在再次导航时,CA3负责给CA1提供已存储的记忆供其选择^[11]。

性别不同所引起的空间认知能力不同已经被广泛地报道过^[12],包括记忆及物体定位等认知表现^[13-14]。大量的性别差异研究表明在导航测试中雄性动物有更明显的优势^[13],然而女性在物体定位记忆上较男性有明显优势^[12,15-16],所以性别对空间导航能力的影响还不是很明确。因此,本文旨在研究正常年轻人中性别对空间导航能力的影响,以及其与海马亚区体积的联系。

1 材料与方法

1.1 一般资料 自2015年4月至2015年12月,我们招募了63名正常年轻志愿者(男性33人,女性30人)纳入本研究。纳入标准:年龄21~29岁,右利手,视力正常,受教育程度均为本科及以上学历。排除标准:(a)头部外伤史;(b)精神性疾病;(c)酗酒和药物滥用史;

(d)青少年糖尿病;(e)长期糖皮质激素使用史;(f)自主认知功能下降;(g)头颅常规MRI扫描显示明显异常病灶。该研究已经得到南京鼓楼医院伦理委员会的批准,所有受试者均被告知实验内容征得同意后签署知情同意书。

1.2 空间导航测试 所有被试均参与空间导航测试。测试方法为隐藏目标实验^[17],基于人类模拟水迷宫实验原理,利用计算机模拟空间导航测试工作站^[18-19]进行测试。电脑版(personal computerized version, PC version)的空间导航测试与真实空间版的空间导航测试有相似的结果^[18]。

被试者需使用鼠标在计算机虚拟环境中寻找一个隐藏的目标。测试由白圈构成的迷宫和红圈代表的起点以及迷宫旁边的两个方向线索(绿色和黄色的标记)构成,圈内的紫圈代表目标(图1A)。开始前,起点、线索与目标的位置关系会显示给受试者使其形成空间位置记忆,开始后目标圈会被隐藏,受试者需借由线索寻找目标(图1B)。每一轮测试起点、线索与目标的位置的相对位置关系不变(图1C)。按照线索的参与与否,分为自我+环境参照导航(allo-ego virtual, AEV),自我参照导航(ego virtual, EV),环境参照导航(allo virtual, AV)。测试结束时受试者可以重新记忆并修正其的空间导航记忆策略。最终计算鼠标停止位置与目标中心的像素(pixel)差,作为评分的依据。平均误差距离越大,说明偏离目标距离越远,其导航能力越差^[18-19]。

本实验不计时间,主要为了排除感官、生理及心理因素等的影响,同时也不会对受试者试用诱导性词语,如“方向相反”等,旨在受试者自己发现并纠正偏

差。

1.3 图像采集与后处理

所有受试者均采用 Philips 3.0T全数字磁共振成像仪(Ingenia, Philips Medical Systems, Eindhoven, Netherlands), 32通道头线圈扫描。采用高分辨三维加速场回波(three-dimensional turbo fast echo, 3D-TFE) T1加权成像获得全脑结构成像。扫描参数: TR=7.7ms, TE=3.4ms, FOV=256×256×178mm³, voxel size=8×8×8mm³。海绵固定受试者头部,橡胶耳塞塞耳,并嘱其尽可能保持头部不动。双侧海马亚区体积由 FreeSurfer V5.3.0软件计算获得,海马被分割为CA1、CA2_3、CA4_DG、下托(subiculum)、前下托(presubiculum)、海马裂(fissure)、海马伞(fimbria)以及无法分割的尾区(标记为 hippocampus),如图2。其中,海马裂、海马伞及海马尾部无实际意义,未纳入本研究。之后,人工检查分割结果,将分割严重超出海马区域的脑区进行手动分割,然后再次计算。同时,利用Freesurfer估算的颅内容积(estimated total intracranial volume, eTIV)作为协变量来校正海马体积,以去除每个人头部大小不一所导致的体积差异。

1.4 统计学分析 运用 SPSS23.0软件进行统计分析。受试者按照性别分为两组。利用两个独立样本T检验对两组的一般资料及空间导航能力做组间比较。将有差异的空间导航能力值与海马亚区体积做偏相关分析, $P < 0.05$ 时,差异有统计学意义。

2 结果

两组被试的年龄、性别及各种空间导航能力见表1,以

($\bar{x} \pm s$)表示。男女两组被试的年龄及受教育程度均无统计学差异。男性组的综合空间导航能力(allo-ego virtual, AEV)较女性组差($P=0.047$),男女两组的大部分海马亚区体积差异具有统计学意义,见表2。

2.1 空间导航能力与海马及海马亚区体积的偏相关分析 根据两组空间导航能力比较得到的有差异的综合导航能力,与双侧海马亚区体积控制颅内容积(eTIV)后作偏相关分析。结果显示综合导航能力与右侧海马前下托、下托体积呈显著正相关($P < 0.05$),相关系数分别为0.313和0.262,其他相关分析结果未见显著相关性,见表3。

3 讨论

本文研究发现在健康年轻人中,不同性别空间导航能力有统计学差异,男性组较女性组在综合导航能力差。并且,综合导航能力与右侧海马前下托及下托相关。

在空间记忆中性别不同所引起的认知不同已经被广泛地报道过^[12]。大量的性别差异研究表明在导航测试中雄性动物有更明显的优势^[13],也有研究表明性别在空间导航中没有差异^[20-22],而且,虽然男性在空间导航方面有优势,但是女性在物体定位记忆上有明显优势^[12, 15-16],在处理短时记忆任务上也比男性好^[23]。本研究的结果表明男性的综合空间导航能力较女性差,可能是因为本研究中男性组的海马体积及海马亚区体积较女性组小。海马在处理空间的导航及背景信息中发挥着重要的作用^[24-25]。在人群中,男女的海马体积存在性别差异,女性的比男性的略小^[26]。这可能是男性空间导航能力较女性好的原因。我们的研究结果表明

表1 两组被试的一般特征及空间导航能力检测结果

变量	Total (n=63)	男 (n=33)	女 (n=30)	P值
年龄 (岁)	23.95 ± 1.62	24.00 ± 1.27	23.90 ± 1.95	0.813
受教育程度 (年)	17.97 ± 1.47	18.12 ± 1.39	17.80 ± 1.56	0.391
AEV (pixel)	25.66 ± 13.06	28.69 ± 16.59	22.33 ± 6.27	0.047*
EV (pixel)	26.82 ± 16.27	26.58 ± 15.02	27.08 ± 17.81	0.905
AV (pixel)	28.73 ± 13.94	30.08 ± 15.45	27.26 ± 12.16	0.428

注: *表示P<0.05, AEV: allo-ego virtual, 自我+环境导航, 即综合导航; EV: ego virtual, 自我导航; AV: allo virtual, 环境导航

表2 两组被试的海马亚区体积结果

体积	左侧			右侧		
	男 (n=33)	女 (n=30)	P值	男 (n=33)	女 (n=30)	P值
CA1	0.23 ± 0.04	0.26 ± 0.04	0.022*	0.26 ± 0.03	0.28 ± 0.04	0.054
CA2_3	0.76 ± 0.09	0.80 ± 0.10	0.075	0.82 ± 0.09	0.85 ± 0.09	0.165
CA4_DG	0.43 ± 0.05	0.46 ± 0.06	0.048*	0.46 ± 0.06	0.48 ± 0.05	0.179
presubiculum	0.37 ± 0.05	0.41 ± 0.05	0.003*	0.37 ± 0.05	0.40 ± 0.05	0.075
subiculum	0.46 ± 0.06	0.52 ± 0.07	0.001*	0.48 ± 0.05	0.53 ± 0.07	0.001*

注: *表示P<0.05; 海马亚区体积为freesurfer计算后的体积, 且均经过颅内容积校正 (标准体积=原始体积/8 × 1000/颅内容积)

表3 AEV与海马亚区体积偏相关分析结果

体积 (mm ³)	AEVd			
	左侧		右侧	
	r值	P值	r值	P值
CA1	0.067	0.607	0.139	0.282
CA2_3	0.091	0.480	0.003	0.980
CA4_DG	0.104	0.419	0.043	0.742
presubiculum	0.172	0.180	0.313	0.013*
subiculum	0.139	0.282	0.262	0.040*
Total hippocampus	0.124	0.338	0.129	0.316

注: d偏相关分析, freesurfer估算的颅内容积 (eTIV) 作协变量; * P<0.05

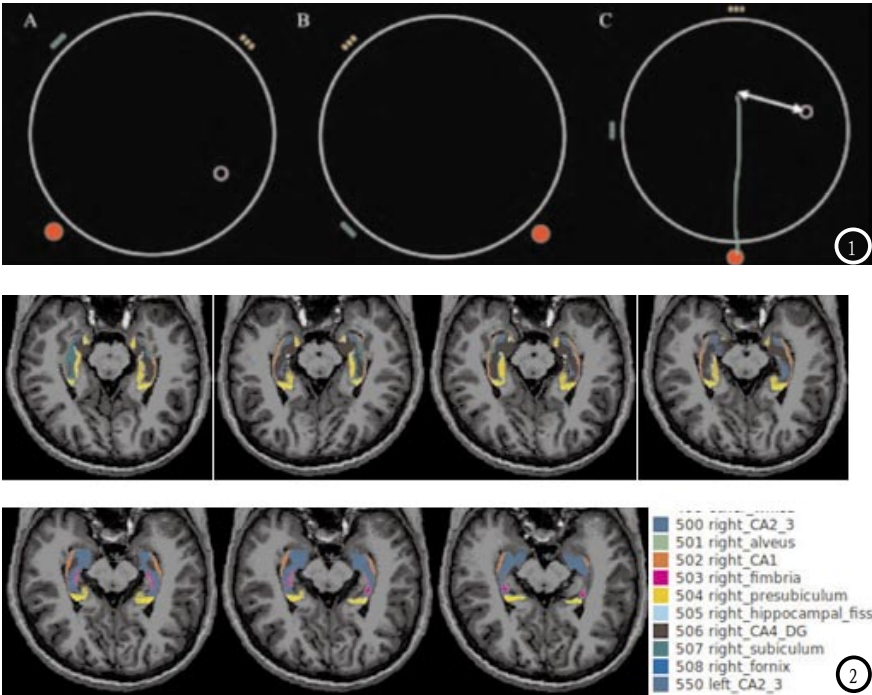


图1 自我+环境导航示意图, A=示范正确的相对位置关系。B=隐藏目标并旋转后, 请被试者使用鼠标找到隐藏目标; C=计算被试者实际停留位置与真实位置之间的误差距离 (白色箭头)。图2 海马亚区示意图, 不同颜色代表不同亚区, 共CA1、CA2_3、CA4_DG、下托 (subiculum)、前下托 (presubiculum)、海马裂 (fissure)、海马伞 (fimbria) 以及无法分割的尾区 (hippocampus) 8个亚区。

男性的综合空间导航能力较女性的差, 而男性海马体积及海马亚区体积均较女性的小, 体积的研究结果与以往的研究相反, 可能是人群种族不同造成的。但在总体上, 它符合以往的研究结果, 即海马体积越大, 空间导航能力越好。

在本研究中, 综合导航、环境导航和自我导航三者在测试过程中是相互独立的, 并不能进行简单地加减。我们的研究结果表明综合空间导航能力与右侧海马下托及前下托体积相关。各个亚区在空间导航中的功能不尽相同。海马的主要输出细胞, CA1区的锥体细胞, 以其在形态学、电生理特性上的独特特点使其在环境记忆中能够提供一个更稳定的地图作用, 而CA1其它的组成部分更为灵活以便于可以在环境的学习中被塑形^[27]。前下托含有编码人类头向的细胞以及对空间导航和记忆重要的格子细胞等, 是内侧颞叶的主要输入区, 参与空间导航和记忆的网络工作^[28]。也有研究发现下托及CA1-2体积越大, 寻找复杂路径的距离越短^[29]。

综上所述, 在健康年轻人中, 男女的综合空间导航能力有差异, 这可能是由于右侧海马前

下托与下托的体积差异引起的,这一研究强调了空间导航能力与海马亚区之间的关系,提示不同的海马亚区在空间导航中的不同作用,为下一步更细致地揭示空间导航差异的结构与功能基础打下了良好的基础。

参考文献

- [1] Gazova I, Vlcek K, Laczo J, et al. Spatial navigation—a unique window into physiological and pathological aging[J]. *Front Aging Neurosci*, 2012, 4 (2): 16.
- [2] Hartley T, Lever C, Burgess N, et al. Space in the brain: how the hippocampal formation supports spatial cognition[J]. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B: Biological Sciences*, 2014, 369 (1635): 20120510.
- [3] Moser E I, Roudi Y, Witter M P, et al. Grid cells and cortical representation[J]. *Nat Rev Neurosci*, 2014, 15 (7): 466–481.
- [4] Zhang S J, Ye J, Miao C, et al. Optogenetic dissection of entorhinal-hippocampal functional connectivity[J]. *Science*, 2013, 340 (6128): 1232627.
- [5] Astur R S, Taylor L B, Mamelak A N, et al. Humans with hippocampus damage display severe spatial memory impairments in a virtual Morris water task[J]. *Behav Brain Res*, 2002, 132 (1): 77–84.
- [6] Aguirre G K and D'Esposito M. Topographical disorientation: a synthesis and taxonomy[J]. *Brain*, 1999, 122 (Pt9): 1613–1628.
- [7] Weniger G, Ruhleder M, Wolf S, et al. Egocentric memory impaired and allocentric memory intact as assessed by virtual reality in subjects with unilateral parietal cortex lesions[J]. *Neuropsychologia*, 2009, 47 (1): 59–69.
- [8] Bohbot V D, Iaria G, and Petrides M. Hippocampal function and spatial memory: evidence from functional neuroimaging in healthy participants and performance of patients with medial temporal lobe resections[J]. *Neuropsychology*, 2004, 18 (3): 418–425.
- [9] Doeller C F, Barry C, and Burgess N. Evidence for grid cells in a human memory network[J]. *Nature*, 2010, 463 (7281): 657–661.
- [10] Nedelska Z, Andel R, Laczo J, et al. Spatial navigation impairment is proportional to right hippocampal volume[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2012, 109 (7): 2590–2594.
- [11] Hartley M, Taylor N, and Taylor J. Subfield variations in hippocampal processing—components of a spatial navigation system[J]. *Neural Netw*, 2005, 18 (5–6): 611–619.
- [12] Andreano J M and Cahill L. Sex influences on the neurobiology of learning and memory[J]. *Learn Mem*, 2009, 16 (4): 248–266.
- [13] Linn M C and Petersen A C. Emergence and characterization of sex differences in spatial ability: a meta-analysis[J]. *Child Dev*, 1985, 56 (6): 1479–1498.
- [14] Voyer D, Postma A, Brake B, et al. Gender differences in object location memory: a meta-analysis[J]. *Psychon Bull Rev*, 2007, 14 (1): 23–38.
- [15] Piper B J, Acevedo S F, Edwards K R, et al. Age, sex, and handedness differentially contribute to neurospatial function on the Memory Island and Novel-Image Novel-Location tests[J]. *Physiol Behav*, 2011, 103 (5): 513–522.
- [16] Silverman I, Choi J, and Peters M. The hunter-gatherer theory of sex differences in spatial abilities: data from 40 countries[J]. *Arch Sex Behav*, 2007, 36 (2): 261–268.
- [17] Laczo J, Andel R, Vyhnalek M, et al. From Morris Water Maze to computer tests in the prediction of Alzheimer's disease[J]. *Neurodegener Dis*, 2012, 10 (1–4): 153–157.
- [18] Hort J, Laczo J, Vyhnalek M, et al. Spatial navigation deficit in amnesic mild cognitive impairment[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2007, 104 (10): 4042–4047.
- [19] Laczo J, Andel R, Vlcek K, et al. Spatial navigation and APOE in amnesic mild cognitive impairment[J]. *Neurodegener Dis*, 2011, 8 (4): 169–177.
- [20] Bucci D J, Chiba A A, and Gallagher M. Spatial learning in male and female Long-Evans rats[J]. *Behav Neurosci*, 1995, 109 (1): 180–183.
- [21] Sneider J T, Hamilton D A, Cohen-Gilbert J E, et al. Sex differences in spatial navigation and perception in human adolescents and emerging adults[J]. *Behav Processes*, 2015, 111: 42–50.
- [22] Berteau-Pavy F, Park B, and Raber J. Effects of sex and APOE epsilon4 on object recognition and spatial navigation in the elderly[J]. *Neuroscience*, 2007, 147 (1): 6–17.
- [23] Yonker J E, Eriksson E, Nilsson L G, et al. Sex differences in episodic memory: minimal influence of estradiol[J]. *Brain Cogn*, 2003, 52 (2): 231–238.
- [24] Jarrard L E. On the role of the hippocampus in learning and memory in the rat[J]. *Behav Neural Biol*, 1993, 60 (1): 9–26.
- [25] Wegman J, Tyborowska A, and Janzen G. Encoding and retrieval of landmark-related spatial cues during navigation: an fMRI study[J]. *Hippocampus*, 2014, 24 (7): 853–868.
- [26] Giedd J N, Raznahan A, Mills K L, et al. Review: magnetic resonance imaging of male/female differences in human adolescent brain anatomy[J]. *Biol Sex Differ*, 2012, 3 (1): 19.
- [27] Danielson N B, Zaremba J D, Kaifosh P, et al. Sublayer-Specific Coding Dynamics during Spatial Navigation and Learning in Hippocampal Area CA1[J]. *Neuron*, 2016, 91 (3): 652–665.
- [28] Tukker J J, Tang Q, Burgalossi A, et al. Head-Directional Tuning and Theta Modulation of Anatomically Identified Neurons in the Presubiculum[J]. *J Neurosci*, 2015, 35 (46): 15391–15395.
- [29] Daugherty A M, Bender A R, Yuan P, et al. Changes in Search Path Complexity and Length During Learning of a Virtual Water Maze: Age Differences and Differential Associations with Hippocampal Subfield Volumes[J]. *Cereb Cortex*, 2016, 26 (6): 2391–2401.

(本文编辑: 张嘉瑜)

【收稿日期】2017-04-07