

# 基于rs-fMRI对遗忘型轻度认知功能障碍患者脑默认网络改变的研究

胡赛琴<sup>1</sup>, 赵旭<sup>2</sup>, 李崖雪<sup>2</sup>, 纪亚红<sup>2</sup>, 曹丹娜<sup>2</sup>, 李莎<sup>1</sup>, 吕静<sup>1</sup>, 张仪<sup>1</sup>, 王丰<sup>2\*</sup>

1 黑龙江中医药大学, 黑龙江 哈尔滨 150040;

2 黑龙江中医药大学附属第一医院, 黑龙江 哈尔滨 150040

\* 通信作者: 王丰, E-mail: wfzmy123@163.com

收稿日期: 2022-06-30; 接受日期: 2022-11-07

基金项目: 国家自然科学基金面上项目(81973930); 黑龙江省自然科学基金面上项目(H2016081); 黑龙江省自然科学基金联合引导项目(LH2021H101); 黑龙江中医药大学研究生创新科研项目(2022yjsex027)

DOI: 10.3724/SP.J.1329.2023.01004

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



**摘要** **目的:**探索遗忘型轻度认知功能障碍(aMCI)患者静息态默认网络(DMN)内功能连接(FC)改变及其与认知功能的关系。**方法:**根据纳入标准和排除标准,对40例未经治疗的aMCI患者(aMCI组)及40例认知功能正常的志愿者(对照组)行静息态功能磁共振成像(rs-fMRI)检查,对照组的性别、年龄、受教育年限与aMCI组相匹配。应用独立成分分析(ICA)方法提取2组受试者的DMN,并用SPM 12软件比较2组间DMN内FC差异,同时应用Pearson或Spearman相关性分析验证aMCI组差异脑区zFC值与神经心理学评分的相关性。**结果:**与对照组比较,aMCI组FC增强脑区位于右侧海马旁回、左侧岛叶、左侧扣带回后部、左侧楔叶、右侧岛盖部额下回、左侧缘上回、左侧楔前叶及右侧中央前回;FC减弱脑区位于左侧额中回、右侧缘上回、右侧扣带回前部、右侧角回及颞中回。相关性分析显示,aMCI组左侧额中回( $r=0.439, P=0.005$ )、右侧颞中回( $r=0.422, P=0.007$ )、右侧海马旁回( $r=0.468, P=0.002$ )及左侧楔前叶zFC值( $r=0.482, P=0.002$ )与MMSE评分呈正相关;右侧扣带回前部zFC值与AVLT延迟记忆评分( $r=0.362, P=0.022$ )、DST顺背评分( $r=0.503, P=0.001$ )呈正相关;右侧中央前回zFC值与TMT-B评分( $r=-0.450, P=0.004$ )呈负相关。**结论:**aMCI患者DMN内发生FC异常改变与记忆力、注意力、执行功能及视听功能缺陷相关,推测DMN内FC改变可能成为早期识别和诊断AD的影像学生物指标。

**关键词** 遗忘型轻度认知功能障碍;静息态功能磁共振成像;默认网络;功能连接;独立成分分析

遗忘型轻度认知功能障碍(amnesic mild cognitive impairment, aMCI)患者的记忆力减退尤为明显,为阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)的高风险人群<sup>[1-2]</sup>。近年来,人们认识到aMCI阶段是治疗黄金期,进行aMCI早期识别、诊断及干预治疗,对于防止或延缓AD的发生发展具有重大意义。现阶段,临床上缺乏aMCI诊断的客观指标。因此,了解aMCI的神经生物学标志物可能对AD早期诊断和干预有积极影响<sup>[3]</sup>。

静息态功能磁共振成像(resting-state functional magnetic resonance imaging, rs-fMRI)可以非侵入性评估大脑功能状态<sup>[4]</sup>,并且扫描过程中无须受试者执行任务,减少因执行任务而引起的主体变异性<sup>[5]</sup>。故rs-fMRI为研究aMCI的神经影像学生物标志物创造优越条件<sup>[6]</sup>。默认网络(default mode network, DMN)是由一组功能上紧密关联,但在解剖上分离的脑区组成,参与记忆力、注意力、执行力、视觉、听觉等多项认知过程。先前研究揭示,AD病理改变

引用格式: 胡赛琴, 赵旭, 李崖雪, 等. 基于rs-fMRI对遗忘型轻度认知功能障碍患者脑默认网络改变的研究[J]. 康复学报, 2023, 33(1): 24-31, 41.

HU S Q, ZHAO X, LI Y X, et al. Study of brain default network changes in patients with amnesic mild cognitive impairment based on rs-fMRI [J]. Rehabil Med, 2023, 33(1): 24-31, 41.

DOI: 10.3724/SP.J.1329.2023.01004

涉及多个功能网络,其中DMN被认为是最早受到AD病理侵犯的功能网络<sup>[7-8]</sup>。功能连接(function connect, FC)表示脑区间的交互作用,研究人员将其作为了解疾病潜在病理机制的方法之一。因此,研究DMN的FC对于探索早期AD病理变化具有重要参考价值。

迄今为止,多项研究指出DMN内FC破坏是预测和诊断aMCI的潜在生物指标<sup>[9-11]</sup>。CHONG等<sup>[9]</sup>认为aMCI患者 $\beta$ 淀粉样蛋白沉积与DMN的FC纵向下有关。TAO等<sup>[10]</sup>发现轻、中、重度3种不同程度的aMCI患者DMN的左侧楔前叶和左侧上顶叶FC差异有统计学意义,认为这2个区域可能对aMCI病理进展非常重要。另一项研究指出,aMCI患者DMN的右侧扣带回前部、左侧额上回和左侧额内回FC减弱与认知功能下降有关<sup>[11]</sup>。然而,大多数研究未将异常FC与认知功能进行相关性分析。因此,本研究采用rs-fMRI独立成分分析(independent component analysis, ICA)方法,探索aMCI患者DMN内FC异常改变及其与认知功能异常是否存在相关性。

## 1 临床资料

### 1.1 病例选择标准

**1.1.1 aMCI患者纳入标准** 参考PETERSEN<sup>[12]</sup>和中国防治认知功能障碍专家共识:①患者自诉或知情人士证实其记忆力受损,或有经验的临床医师报告认知损害;②同性别、年龄和受教育年限相匹配的对照组比较,记忆评分分值在1.5倍标准差以下;③执行力、语言功能、理解力、计算力等相对正常或轻微受损;④日常生活活动能力正常;⑤临床痴呆量表(clinical dementia rating, CDR)评分为0.5分,总体衰退量表(global deterioration scale, GDS)评分为2~3级,简易精神状态检查(mini-mental state examination, MMSE)评分 $\geq 24$ 分, Hachinski缺血指数评分(hachinski ischemie score, HIS) $\leq 4$ 分<sup>[13]</sup>。

**1.1.2 对照组纳入标准** ①无诉说记忆力障碍;②神经系统体格检查正常;③MMSE $> 26$ 分,多维度认知心理评估均在相应的正常范围内。

**1.1.3 排除标准** ①有神经和/或精神系统疾病史;②存在严重基础疾病;③存在导致认知功能障碍的器官或系统疾病;④受教育年限 $< 6$ 年,或无法进行神经心理测试;⑤有MRI禁忌证;⑥头动参数:平动 $> 2$  mm,转动 $> 2^\circ$ 范围;⑦左利手。

所有受试者都接受多维度认知心理评估,包括MMSE、听觉词语学习测试(auditory verbal learning

test, AVLT)、连线测试(trail making test, TMT)、数字广度测试(digital span test, DST)、语言流利度测试(verbal fluency test, VFT)、日常生活活动能力(activities of daily living, ADL)、汉密尔顿抑郁量表(Hamilton depression scale, HAMD)、HIS、GDS及CDR。

### 1.2 一般资料

选择2019年9月—2021年12月在黑龙江中医药大学附属第一医院针灸科门诊就诊的aMCI患者进行前瞻性研究。纳入未经临床治疗的aMCI患者组42例,年龄58~69岁。同时选取认知功能正常的志愿者41例作为对照组,性别、年龄、受教育年限与aMCI组匹配,年龄57~68岁。在试验中2例aMCI患者和1例认知功能正常者因头部平动 $> 2$  mm,和/或转动 $> 2^\circ$ 被排除。2组性别、年龄、受教育年限比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),见表1。受试者自愿参加此次试验,了解并签署知情同意书。该研究经过黑龙江中医药大学附属第一医院伦理委员会批准(审批号:HZYLLKY202001101)。

表1 2组一般资料比较

Table 2 Comparison of general data between two groups

组别	例数	性别		年龄/ ( $\bar{x} \pm s$ , 岁)	受教育年限/ ( $\bar{x} \pm s$ , 年)
		男	女		
对照组	40	18	22	62.50 $\pm$ 5.32	12.15 $\pm$ 2.93
aMCI组	40	19	21	63.37 $\pm$ 5.22	12.55 $\pm$ 2.53
$t/\chi^2/Z$ 值		0.050		0.615	0.653
$P$ 值		0.823		0.540	0.516

## 2 研究方法

### 2.1 数据采集方法及扫描参数

所有受试者都接受荷兰飞利浦(Philips)公司Achieva 3.0T磁共振扫描仪扫描,保持安静,闭上眼睛,不做思维活动。使用3M材料技术(广州)有限公司生产的1100型耳塞,头部两侧用海绵垫固定。

首先对所有受试者行常规序列扫描,排除不符合纳入标准的受试者。其次采集3D结构像数据,扫描参数如下:重复时间=8.3 ms,回波时间=3.8 ms,视野=256 mm $\times$ 256 mm,反转角度=12 $^\circ$ ,扫描层数=188层,层厚=1 mm,层间隔=0 mm,扫描时间=292 s。最后采集功能图像数据,采用场回波-平面回波成像序列(FE-EPI),扫描参数如下:重复时间=2 000 ms,回波时间=30 ms,视野=220 mm $\times$ 220 mm,反转角度=90 $^\circ$ ,矩阵=64 $\times$ 64,层数=36层,层厚=3 mm,层间隔=1 mm,总扫描时间=486 s,共240个时间点。

## 2.2 图像预处理方法

应用MRI-covert软件将数据转换成NIFTI格式,使用基于MATLAB平台的DPARSFA软件包进行图像预处理:首先剔除前10个时间点的数据,进行头动校正和时间校正。其次将试验数据对齐到蒙特利尔神经研究所标准空间,重采样成 $3\text{ mm}\times 3\text{ mm}\times 3\text{ mm}$ 的体素进行空间标准化。最后应用高斯核为 $\text{FWHM}=8\text{ mm}\times 8\text{ mm}\times 8\text{ mm}$ 对图像进行空间平滑。

## 2.3 ICA计算

ICA计算应用GIFT v4.0b软件。将预处理后的数据导入,软件自行估计成分个数(本研究为30个),选择自动定义降维数(基于个体及组水平降维),采用infomax算法,运算次数为100次。重建个体及组水平的空间成分和时间序列。根据先验知识,对与DMN模板最具相关性的DMN成分(本研究为第17个成分)进行统计分析<sup>[14]</sup>,见图1。

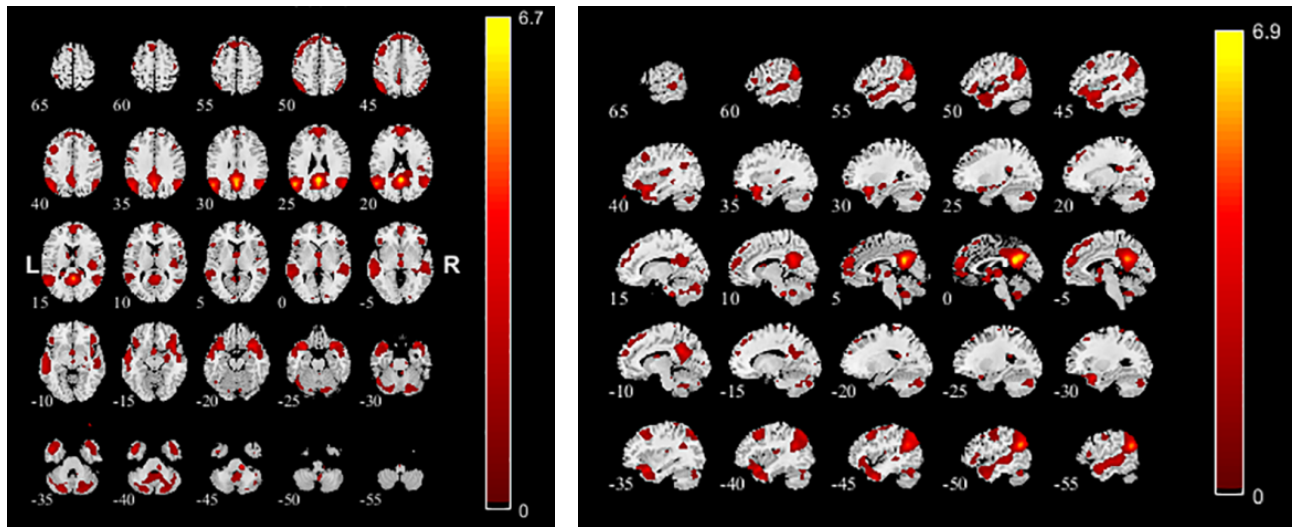


图1 经ICA计算获得DMN脑区分布

Figure 1 Distribution of DMN brain regions obtained by ICA

## 2.4 统计学方法

应用SPSS 25.0对2组的年龄、性别、受教育年限、多维度认知心理量表评分进行统计学分析,正态分布数据采用独立样本 $t$ 检验,非正态分布数据采用Mann-Whitney  $U$ 检验,2组间性别差异进行 $\chi^2$ 检验。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

应用SPM 12软件包对影像学数据进行分析,对照组和aMCI组DMN成分参数分别采用单样本 $t$ 检验(FWE校正, $P<0.05$ 为检验水准)。并对2组DMN的zFC值进行独立样本 $t$ 检验,将年龄、性别和受教育年限作为协变量,统计阈值为体素水平 $P=0.001$ (未校正),cluster水平 $P<0.05$ (FWEc校正),簇体素大小 $>80$ 个体素。

提取2组间DMN内差异显著脑区zFC值,aMCI组差异脑区zFC值分别与神经心理学评分进行相关性分析,2组均服从正态分布用Pearson相关分析,否

则用Spearman相关分析。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 3 结果

### 3.1 2组神经心理学评分比较

2组MMSE、TMT-A、TMT-B、DST顺背、DST倒背、VFT、AVLT即刻记忆、AVLT延迟记忆、AVLT再认、GDS及CDR评分差异有统计学意义,HAMD和HIS评分差异无统计学意义。见表2。

### 3.2 2组DMN内FC改变比较

与对照组比较,aMCI组DMN内FC增强脑区:右侧海马旁回、左侧岛叶、左侧扣带回后部、左侧楔叶、右侧岛盖部额下回、左侧缘上回、左侧楔前叶及右侧中央前回(见表3,图2~3);FC减弱脑区:左侧额中回、右侧缘上回、右侧扣带回前部、右侧角回及颞中回(见表4,图2~3)。

表2 2组神经心理学评分比较

Table 2 Comparison of neuropsychological scores between two groups

组别	例数	MMSE/(\$\bar{x}\pm s\$,分)	TMT-A/(\$\bar{x}\pm s\$,分)	TMT-B/(\$\bar{x}\pm s\$,分)	DST 顺背/分	
对照组	40	28.25±0.89	53.25±6.64	137.82±8.35	5.00(1.00)	
aMCI组	40	25.32±0.72	64.52±6.08	173.62±13.72	4.00(1.00)	
<i>t</i> / $\chi^2$ / <i>Z</i> 值		15.979	-7.918	-13.694	-4.482	
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	

组别	例数	DST 倒背/分	VFT/(\$\bar{x}\pm s\$,分)	AVLT 即刻记忆/分	AVLT 延迟记忆/分	
对照组	40	7.00(1.00)	21.22±2.35	8.00(1.00)	6.50(1.00)	
aMCI组	40	5.00(1.00)	18.40±2.12	6.00(1.00)	6.00(1.00)	
<i>t</i> / $\chi^2$ / <i>Z</i> 值		-6.736	5.631	-4.677	-3.884	
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	

组别	例数	AVLT 再认/分	HAMD/分	HIS/分	GDS/级	CDR/分
对照组	40	10.00(1.00)	5.00(2.00)	3.00(1.00)	1.00(0.00)	0(0.00)
aMCI组	40	8.00(1.00)	6.00(1.75)	3.00(1.75)	3.00(1.00)	0.5(0.00)
<i>t</i> / $\chi^2$ / <i>Z</i> 值		-5.910	-1.902	-1.421	-8.455	-8.888
<i>P</i> 值		<0.001	0.057	0.155	<0.001	<0.001

表3 2组DMN内FC增强脑区峰值比较

Table 3 Comparison of FC enhanced brain areas peak value within DMN between two groups

簇大小(体素数)	脑区(AAL模板)	Brodmann分区	峰值点 T 值	峰值点 MNI 坐标		
				X	Y	Z
103	右侧海马旁回	—	4.907 7	18	0	-6
214	左侧岛叶	BA13	4.129 6	-42	0	9
142	左侧扣带回后部	BA30	3.295 7	-3	-54	6
114	左侧楔叶	BA18	2.997 6	-9	-75	21
108	右侧岛盖部额下回	—	3.719 0	51	12	21
122	左侧缘上回	—	5.002 9	-57	-45	30
170	左侧楔前叶	BA7	4.061 9	-30	-51	60
145	右侧中央前回	BA6	4.514 8	18	-18	72

注:体素水平初始阈值 $P=0.001$ (未校正),簇水平阈值 $P<0.05$ (FWEc校正)。

Note: Voxel level initial threshold  $P=0.001$  (uncorrected), cluster level threshold  $P<0.05$  (FWEc corrected).

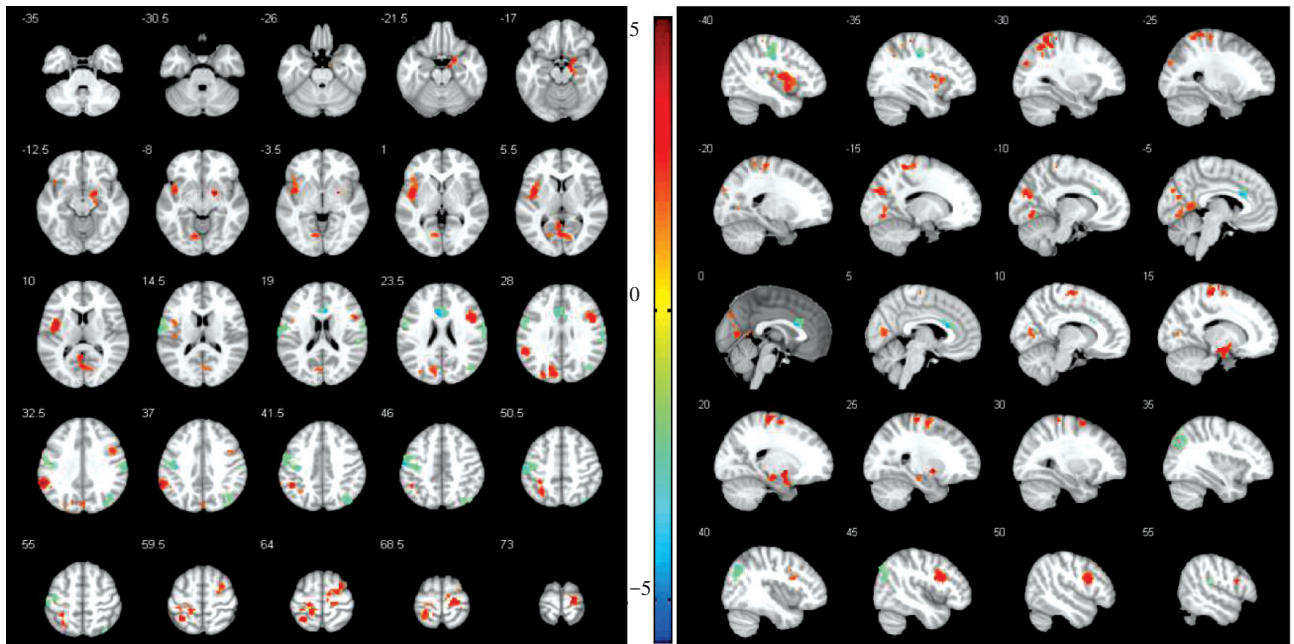
表4 2组DMN内FC减低脑区峰值比较

Table 4 Comparison of FC reduced brain areas peak value within DMN between two groups

簇大小(体素数)	脑区(AAL模板)	Brodmann分区	峰值点 T 值	峰值点 MNI 坐标		
				X	Y	Z
296	左侧额中回	BA4	-5.068 0	-57	-15	48
86	右侧缘上回	BA1	-4.144 6	66	-18	30
81	右侧扣带回前部	—	-5.589 2	3	18	21
116	右侧角回、颞中回	BA39	-3.531 6	42	-66	33

注:体素水平初始阈值 $P=0.001$ (未校正),簇水平阈值 $P<0.05$ (FWEc校正)。

Note: Voxel level initial threshold  $P=0.001$  (uncorrected), cluster level threshold  $P<0.05$  (FWEc corrected).

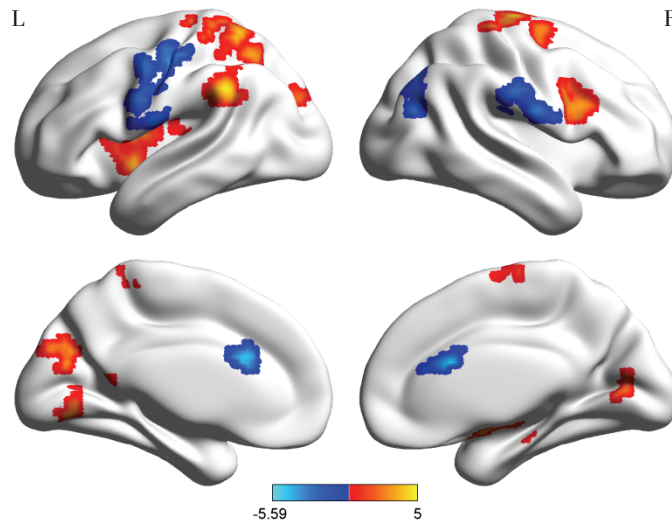


注:图中红色区域代表FC增强脑区,T值越大FC越强;绿色区域代表FC减低脑区,T值绝对值越大FC程度越低。

Note: Red area represents the FC enhanced brain area; the larger T value represents the stronger FC. Green area represents the FC decreased brain area; the greater absolute T value represents the lower FC.

图2 2组DMN内FC增强及减低脑区的轴位及矢状位图

Figure 2 Comparison of axis and sagittal maps of FC enhanced and reduced brain areas in DMN between two groups



注:图中红黄色区域代表FC增强脑区,T值越大FC越强;蓝色区域代表FC减低脑区,T值绝对值越大FC程度越低。

Note: Red and yellow area represents the FC enhanced brain area; the larger T value represents the stronger FC. Blue area represents the FC decreased brain area; the greater absolute T value represents the lower FC.

图3 2组DMN内FC增强及减低脑区的大脑3D图

Figure 3 Comparison of 3D plots of brain regions with FC enhanced and reduced brain areas in DMN between two groups

### 3.3 2组间DMN内FC差异显著区域的zFC值与神经心理学评分的相关性分析

aMCI组左侧额中回( $r=0.439, P=0.005$ )、右侧额中回( $r=0.422, P=0.007$ )、右侧海马旁回( $r=0.468, P=0.002$ )及左侧楔前叶zFC值( $r=0.482, P=$

$0.002$ )与MMSE评分呈正相关。右侧扣带回前部zFC值与AVLT延迟记忆评分( $r=0.362, P=0.022$ )、DST顺背评分( $r=0.503, P=0.001$ )呈正相关。右侧中央前回zFC值与TMT-B评分( $r=-0.450, P=0.004$ )呈负相关。见图4。

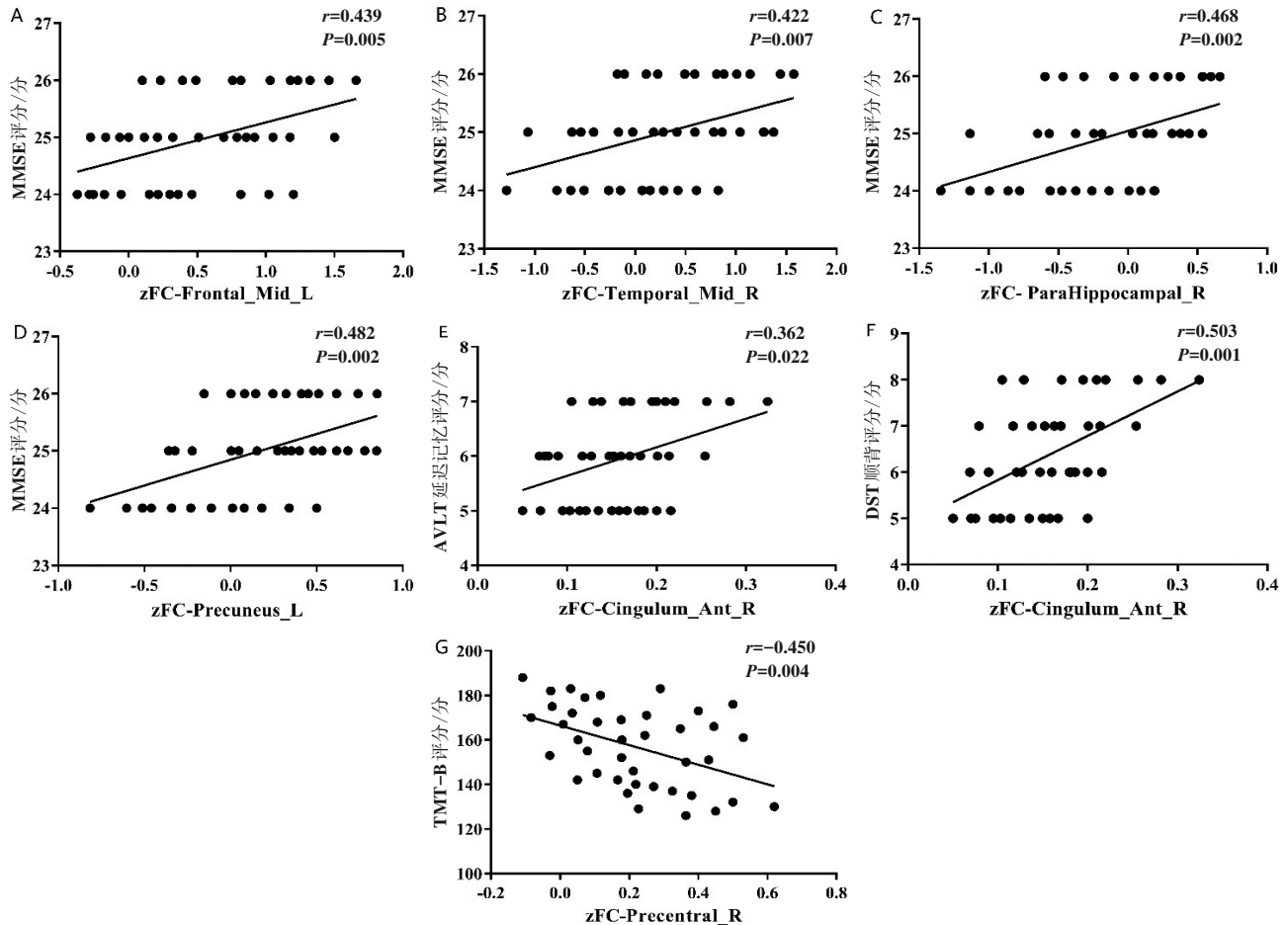


图4 aMCI组左侧额中回(A)、右侧额中回(B)、右侧海马旁回(C)、左侧楔前叶(D)、右侧扣带回前部(E、F)及右侧中央前回(G)zFC值与神经心理学评分的相关性

Figure 4 Correlation between zFC values and neuropsychological scores in the left middle frontal gyrus (A), right middle temporal gyrus (B), right parahippocampal gyrus (C), left precuneus (D), right cingulate anterior gyrus (E, F) and right precentral gyrus (G) of aMCI group

## 4 讨论

与健康受试者相比, aMCI患者DMN内出现FC异常增强与减弱; aMCI患者DMN内FC异常与认知及部分认知子领域评分存在相关性。

### 4.1 aMCI患者DMN内FC减弱及与认知功能的相关性

角回属于视觉语言中枢, 发挥情景记忆和语义记忆功能<sup>[15]</sup>。先前研究报道, aMCI患者角回FC显

著减弱, 与本研究结果相符<sup>[16]</sup>。扣带回前部对于维持人体记忆力、注意力等功能具有关键作用<sup>[17]</sup>。本研究认知评估结果可知, aMCI患者记忆力、注意力等功能异常, 结合扣带回前部FC减弱与AVLT延迟记忆、DST顺背评分为正相关。由此猜测, aMCI患者扣带回前部功能受损, 可能是aMCI患者记忆力、注意力等功能缺陷的原因之一。额中回属于额叶分区, 与认知功能紧密相关<sup>[18]</sup>。本研究显示, 较于健康对照组, aMCI患者左侧额中回FC减弱, 与既往

研究结果一致<sup>[19]</sup>。颞中回参与听觉皮层和视觉皮层的高级认知功能,研究发现颞中回是aMCI患者脑萎缩的主要区域之一<sup>[20]</sup>。在另1项关于aMCI脑功能网络研究中观察到aMCI患者左侧颞中回FC减弱<sup>[21]</sup>,与本研究结果不同,分析其原因,可能因本研究样本量小,存在部分混杂因素。此外,左侧额中回、右侧颞中回FC与MMSE评分存在正相关,进一步提示左侧额中回与右侧颞中回FC减弱,可能是aMCI患者认知功能异常的病理表现。因此,推测DMN内FC减弱造成信息传递和反馈障碍,导致认知能力下降,是aMCI的神经病理机制之一。

#### 4.2 aMCI患者DMN内FC增强及与认知功能的相关性

岛叶在整合各类型高级感知力、注意力及控制力等认知信息中扮演关键作用<sup>[22]</sup>。既往rs-fMRI研究指出,aMCI患者岛叶网络FC被破坏,与认知功能异常有一定关系<sup>[23]</sup>。本研究结果与其一致。楔叶属于视觉皮层中心,在视觉记忆中起主导地位。ESPINOSA等<sup>[24]</sup>研究发现,aMCI患者不仅记忆力受损,而且存在视觉功能异常,如视觉空间感知异常和幻觉,可能归结于aMCI患者视觉神经通路的病理损伤。岛盖部额下回在语言认知、联想整合中具有重要作用。前期研究发现,在静息态下aMCI患者岛盖部额下回明显激活,考虑是对认知功能降低的代偿<sup>[25]</sup>,与本研究结果相符。

中央前回属于初级运动皮层,主要控制自主运动。LEJKO等<sup>[26]</sup>发现,aMCI患者中央前回病理改变与执行功能异常有关。本研究发现,aMCI患者右侧中央前回FC增强,并与TMT-B呈负相关。TMT-B主要评估个体注意力和执行功能。推测右侧中央前回FC增强以维持机体的注意力和执行功能,可能是脑功能内在代偿机制。楔前叶/后扣带回属于海马环路的一部分,在多项认知过程中发挥作用<sup>[27]</sup>。研究者对MCI患者进行6周的认知功能训练,发现MCI患者楔前叶/后扣带回FC较前增强,并与认知功能改善密切相关,提示楔前叶/后扣带回可能是维持人体认知功能的重要部位<sup>[28]</sup>。相关研究报道,AD、MCI和aMCI患者的楔前叶/后扣带回FC减弱,考虑楔前叶/后扣带回FC降低可能是AD疾病谱人群神经退行性变的早期标志<sup>[16,29-30]</sup>。但本研究结果与之不符,究其原因,AD早期存在代偿机制,脑功能代偿性增强,随着病程进展则逐渐失代偿,脑功能活动下降。因此,推测本研究aMCI患者楔前叶/后扣带回功能可能尚处于代偿期,但这有待进一步随访证实。海马旁回与情感认知、学习记忆紧密关联。研究发现海马旁回损伤导致患者异常情绪和认知行为,与aMCI病理相关<sup>[31]</sup>。另外,右侧海马旁

回、左侧楔前叶FC与MMSE评分呈正相关,也提示aMCI患者DMN的一些区域FC增强,为机体发挥代偿作用以抵消其他区域认知功能受损<sup>[32-33]</sup>,考虑代偿机制可能是aMCI病理生理机制不可或缺的一部分。

#### 4.3 aMCI患者DMN内FC偏侧性改变

缘上回发挥短时记忆功能,与AD的病理变化相关<sup>[16]</sup>。本研究显示,aMCI患者缘上回FC呈半球偏侧性改变:右侧减弱,左侧增强。此外,DMN内FC增强脑区主要分布于左半球,减弱脑区主要位于右半球。先前研究也报道过类似情况,猜测可能与左半球在认知过程起主导作用有关<sup>[34-37]</sup>。现结构与功能偏侧性改变的潜在机制尚不清楚,仍需进一步研究。

#### 4.4 本研究的局限性及后续改进措施

本研究存在以下局限:①本研究属于横向往研究,样本量小、未对受试者进行亚型分析;②ICA对DMN提取不完整,前部所占比例小。因此,在未来研究中应扩大样本量,严格区分aMCI亚型,并从多个网络及子网络角度,对aMCI患者进行纵向研究。

aMCI患者DMN内FC紊乱与记忆力、注意力、执行功能及视听功能异常有关,可能是识别和诊断临床前期AD的神经影像学标志物。

#### 参考文献

- [1] SULLIVANM D, ANDERSON J A E, TURNER R, et al. Intrinsic neurocognitive network connectivity differences between normal aging and mild cognitive impairment are associated with cognitive status and age [J]. *Neurobiol Aging*, 2019, 73: 219-228.
- [2] ROBERTS O, AAKREJ A, KREMER SW K, et al. Prevalence and outcomes of amyloid positivity among persons without dementia in a longitudinal, population-based setting [J]. *JAMA Neurol*, 2018, 75(8): 970-979.
- [3] JESSEN F, AMARIGLIO R E, BUCKLEY R F, et al. The characterisation of subjective cognitive decline [J]. *Lancet Neurol*, 2020, 19(3): 271-278.
- [4] BADHWAR A, TAM A, DANSEREAU C, et al. Resting-state network dysfunction in Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis [J]. *Alzheimers Dement (Amst)*, 2017, 8: 73-85.
- [5] CIERI F, ESPOSITO R. Neuroaging through the lens of the resting state networks [J]. *Biomed Res Int*, 2018, 2018: 5080981.
- [6] MICHAELIANJ C, DUFFYS L, MOWSZOWSKI L, et al. Poorer theory of mind in amnesic mild cognitive impairment is associated with decreased functional connectivity in the default mode network [J]. *J Alzheimers Dis*, 2021, 81(3): 1079-1091.
- [7] XU X W, LI W K, TAO M L, et al. Effective and accurate diagnosis of subjective cognitive decline based on functional connection and graph theory view [J]. *Front Neurosci*, 2020, 14: 577887.
- [8] ZHANG Y X, LIU X Y, ZHAO K, et al. Study of altered functional connectivity in individuals at risk for Alzheimer's disease [J]. *Technol Health Care*, 2018, 26(S1): 103-111.

- [9] CHONG J S X, JANG H, KIM H J, et al. Amyloid and cerebrovascular burden divergently influence brain functional network changes over time [J]. *Neurology*, 2020, 94(4): 187.
- [10] TAO W H, LI X, ZHANG J Y, et al. Inflection point in course of mild cognitive impairment: increased functional connectivity of default mode network [J]. *J Alzheimers Dis*, 2017, 60(2): 679-690.
- [11] TAO W H, SUN J P, LI X, et al. The anterior-posterior functional connectivity disconnection in the elderly with subjective memory impairment and amnesic mild cognitive impairment [J]. *Curr Alzheimer Res*, 2020, 17(4): 373-381.
- [12] PETERSEN C. Mild cognitive impairment as a diagnostic entity [J]. *J Intern Med*, 2004, 256(3): 183-194.
- [13] 中国痴呆与认知障碍诊治指南写作组, 中国医师协会神经内科医师分会认知障碍疾病专业委员会. 2018中国痴呆与认知障碍诊治指南(五): 轻度认知障碍的诊断与治疗[J]. *中华医学杂志*, 2018, 98(17): 1294-1301.  
Writing Groupon Diagnosis and Treatment of Dementia and Cognitive Impairment in China, Professional Committee of Cognitive Disorders of Neurologist Branch of Chinese Medical Doctor Association. 2018 Guidelines for the diagnosis and treatment of dementia and cognitive impairment in China (V): diagnosis and treatment of mild cognitive impairment [J]. *Natl Med J China*, 2018, 98(17): 1294-1301.
- [14] BEAULIEU C. The basis of anisotropic water diffusion in the nervous system: a technical review [J]. *NMR Biomed*, 2002, 15(7/8): 435-455.
- [15] BONNICHI M, RICHTER R, YAZAR Y, et al. Multimodal feature integration in the angular gyrus during episodic and semantic retrieval [J]. *J Neurosci*, 2016, 36(20): 5462-5471.
- [16] WANG J K, LIU J H, WANG Z Q, et al. Dysfunctional interactions between the default mode network and the dorsal attention network in subtypes of amnesic mild cognitive impairment [J]. *Aging*, 2019, 11(20): 9147-9166.
- [17] BONINI F, MCGONIGAL A, TRÉBUCHON A, et al. Frontal lobe seizures: from clinical semiology to localization [J]. *Epilepsia*, 2014, 55(2): 264-277.
- [18] GARCIA-ALVAREZ L, GOMARJ J, SOUSA A, et al. Breadth and depth of working memory and executive function compromises in mild cognitive impairment and their relationships to frontal lobe morphometry and functional competence [J]. *Alzheimers Dement (Amst)*, 2019, 11: 170-179.
- [19] 詹向红, 赵紫薇, 刘紫阳, 等. 遗忘型轻度认知功能障碍肝气郁结证患者静息态脑功能局部一致性特征[J]. *中医杂志*, 2020, 61(9): 796-799, 809.  
ZHAN X H, ZHAO Z W, LIU Z Y, et al. Regional homogeneity of resting state brain function of patients with amnesic mild cognitive dysfunction and liver qi stagnation [J]. *J Tradit Chin Med*, 2020, 61(9): 796-799, 809.
- [20] CHEN S S, XU W W, XUE C, et al. Voxelwise meta-analysis of gray matter abnormalities in mild cognitive impairment and subjective cognitive decline using activation likelihood estimation [J]. *J Alzheimers Dis*, 2020, 77(4): 1495-1512.
- [21] LI H, GAO S, JIA X Q, et al. Distinctive alterations of functional connectivity strength between vascular and amnesic mild cognitive impairment [J]. *Neural Plast*, 2021, 2021: 8812490.
- [22] SUGAR J, MOSERM B. Episodic memory: neuronal codes for what, where, and when [J]. *Hippocampus*, 2019, 29(12): 1190-1205.
- [23] LIN F, REN P, LOR Y, et al. Insula and inferior frontal gyrus' activities protect memory performance against Alzheimer's disease pathology in old age [J]. *J Alzheimers Dis*, 2017, 55(2): 669-678.
- [24] ESPINOSA A, ALEGRET M, VALERO S, et al. A longitudinal follow-up of 550 mild cognitive impairment patients: evidence for large conversion to dementia rates and detection of major risk factors involved [J]. *J Alzheimers Dis*, 2013, 34(3): 769-780.
- [25] WANG Z J, JIA X Q, CHEN H M, et al. Abnormal spontaneous brain activity in early Parkinson's disease with mild cognitive impairment: a resting-state fMRI study [J]. *Front Physiol*, 2018, 9: 1093.
- [26] LEJKO N, TUMATI S, OPMEERE M, et al. Planning in amnesic mild cognitive impairment: an fMRI study [J]. *Exp Gerontol*, 2022, 159: 111673.
- [27] PIEVANI M, PINI L, FERRARI C, et al. Coordinate-based meta-analysis of the default mode and salience network for target identification in non-invasive brain stimulation of Alzheimer's disease and behavioral variant frontotemporal dementia networks [J]. *J Alzheimers Dis*, 2017, 57(3): 825-843.
- [28] KIM S, PARK E, CHA H, et al. Effects of cognitive training in mild cognitive impairment measured by resting state functional imaging [J]. *Behav Sci (Basel)*, 2020, 10(11): 175.
- [29] WANG Z N, WILLIAMSV J, STEPHENSK A, et al. The effect of white matter signal abnormalities on default mode network connectivity in mild cognitive impairment [J]. *Hum Brain Mapp*, 2020, 41(5): 1237-1248.
- [30] YUAN B Y, XIE C M, SHU H, et al. Differential effects of APOE genotypes on the anterior and posterior subnetworks of default mode network in amnesic mild cognitive impairment [J]. *J Alzheimers Dis*, 2016, 54(4): 1409-1423.
- [31] VAN STRIEN M, CAPPAERTN L M, WITTERM P. The anatomy of memory: an interactive overview of the parahippocampal-hippocampal network [J]. *Nat Rev Neurosci*, 2009, 10(4): 272-282.
- [32] PISTONO A, SENOSSI M, GUERRIER L, et al. Language network connectivity increases in early Alzheimer's disease [J]. *J Alzheimers Dis*, 2021, 82(1): 447-460.
- [33] LIU W, LIU L, CHENG X X, et al. Functional integrity of executive control network contributed to retained executive abilities in mild cognitive impairment [J]. *Front Aging Neurosci*, 2021, 13: 710172.
- [34] KIM J H, LEE J W, KIM G H, et al. Cortical asymmetries in normal, mild cognitive impairment, and Alzheimer's disease [J]. *Neurobiol Aging*, 2012, 33(9): 1959-1966.
- [35] ZHANG Z Y, ZHENG H, LIANG K, et al. Functional degeneration in dorsal and ventral attention systems in amnesic mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: an fMRI study [J]. *Neurosci Lett*, 2015, 585: 160-165.
- [36] YAO W N, CHEN H F, SHENG X N, et al. Core-centered connection abnormalities associated with pathological features mediate the progress of cognitive impairments in Alzheimer's disease spectrum patients [J]. *J Alzheimers Dis*, 2021, 82(4): 1499-1511.
- [37] CAI L, DONG Q, WANG M, et al. Functional near-infrared spectroscopy evidence for the development of topological asymmetry between hemispheric brain networks from childhood to adulthood [J]. *Neurophotonics*, 2019, 6(2): 025005.

(下转第41页)