

阿尔茨海默病高风险患者默认网络功能连接改变特征及与认知功能的关联

周超,滕昌军,武欣*

(南京医科大学附属脑科医院 江苏 南京 210029)

*通信作者:武欣, E-mail: wuxin93@163.com)

【摘要】 目的 探索遗忘型轻度认知障碍(aMCI)与恢复期老年抑郁症(RGD)患者默认网络(DMN)脑区功能连接(FC)的改变特征,分析脑区功能改变与认知功能的关联,为阿尔茨海默病(AD)的防治提供参考。方法 2012年1月-2015年12月于南京医科大学附属脑科医院入组符合《精神障碍诊断与统计手册(第4版)》(DSM-IV)诊断标准的99例AD转化高风险患者,其中aMCI 40例(aMCI组)、RGD 35例(RGD组)、RGD与aMCI共病24例(RGD-aMCI组)。同期按性别和年龄匹配38名健康者为对照组。收集被试一般人口学资料,利用Siemens 3.0 T MRI成像系统采集被试的静息态功能磁共振数据,评定被试的认知水平。利用后扣带回(PCC)为种子点构建DMN脑区的FC图,比较四组的FC,分析DMN脑区FC与认知功能的关系。结果 四组DMN的FC在双侧内侧额上回、角回、中扣带回和左侧额中回差异有统计学意义(AlphaSim校正 P 均 <0.05)。与对照组相比,RGD组双侧内侧额上回、角回和左侧额中回的FC降低,RGD-aMCI组双侧内侧额上回、角回、中扣带回和左侧额中回的FC降低,aMCI组双侧内侧额上回的FC降低,而双侧中扣带回的FC增强,差异均有统计学意义(AlphaSim校正 P 均 <0.05)。与aMCI组相比,RGD组和RGD-aMCI组双侧角回、中扣带回和左侧额中回的FC均降低(AlphaSim校正 P 均 <0.05);与RGD组相比,RGD-aMCI组中扣带回和左侧角回的FC降低(AlphaSim校正 P 均 <0.05)。在RGD-aMCI组中,内侧额上回FC值与Rey-Osterrich复杂图形测验(CFT)中的模仿、听觉词语学习测验(AVLT)中的延时回忆和再认均呈正相关($r=0.46\sim0.55$, $P<0.05$ 或 0.01);在RGD组中,内侧额上回FC值与命名测试、画钟测试呈正相关($r=0.43,0.44$, P 均 <0.01);在aMCI组中,中扣带回FC值与逻辑记忆测验(LMT)中的延时回忆和AVLT中的延时回忆均呈正相关($r=0.35,0.35$, P 均 <0.05),内侧额上回FC值与CFT中的延时回忆呈负相关($r=-0.47$, $P=0.003$)。结论 aMCI与RGD患者DMN脑区的FC改变既有共性,又存在差异。内侧额上回是二者FC下降的共性脑区;中扣带回是aMCI患者特异性改变脑区,而双侧角回和左侧额中回则是RGD患者特异性改变脑区,aMCI与RGD患者DMN脑区的FC改变与认知功能受损有关。

【关键词】 遗忘型轻度认知障碍;恢复期老年抑郁症;默认网络;功能连接;认知功能

中图分类号:R749.16

文献标识码:A

doi:10.11886/j.issn.1007-3256.2018.05.013

Changing features of default mode network function connection and the relationships with neurocognitive function in patients at high - risk for Alzheimer's disease

Zhou Chao, Teng Changjun, Wu Xin*

(Nanjing Brain Hospital Affiliated to Nanjing Medical University, Nanjing 210029, China)

*Corresponding author: Wu Xin, E-mail: wuxin93@163.com)

【Abstract】 Objective To explore the changing features of function connection (FC) in default mode network (DMN) in patients with amnesic mild cognitive impairment (aMCI) and remitted geriatric depression (RGD), to analyze the relationships of changes in brain function with neurocognitive function, so as to provide references for prevention and treatment of Alzheimer's disease (AD). **Methods** Total 99 patients with high-risk AD transformation were included in the study from January 2012 to December 2015 in Nanjing Brain Hospital Affiliated to Nanjing Medical University. All patients were met the criteria of Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fourth edition (DSM-IV). Among the patients, 40 cases were aMCI (aMCI group), 35 cases were RGD (RGD group), 24 cases were RGD comorbidity with aMCI (RGD-aMCI group). 38 geriatric healthy controls (control group) matched by sex and age at the same time were enrolled. Data of demographic characteristics, resting-state functional MRI, and neurocognitive function were collected in all participants. FC mappings of DMN were constructed based on the posterior cingulate cortex (PCC) seed point. The FC of four groups were compared. The relationships of FC in DMN with cognitive function were analyzed. **Results** Significant variation existed in bilateral medial superior frontal gyrus (M-SFG), angular gyrus, middle cingulate gyrus (MCG) and left middle frontal gyrus (L-MFG) among 4 groups (AlphaSim corrected, all $P<0.05$). Compared with control group, the FC of bilateral M-SFG, angular gyrus and L-MFG in RGD group was decreased, the FC of bilateral M-SFG, angular gyrus,

MCG and L - MFG in RGD - aMCI group was decreased , the FC of bilateral M - SFG was decreased while bilateral MCG was increased (AlphaSim corrected , all $P < 0.05$). Compared with aMCI group , the FC of bilateral angular gyrus , MCG and L - MFG was decreased in RGD group and RGD - aMCI group (AlphaSim corrected , all $P < 0.05$). Compared with RGD group , the FC of MCG and left angular gyrus was decreased in RGD - aMCI group (AlphaSim corrected , all $P < 0.05$). The FC of M - SFG was positively correlated with imitation of Complex Figure Test (CFT) , delay recall and recognition of Auditory Verbal Learning Test (AVLT) ($r = 0.46 \sim 0.55$, $P < 0.05$ or 0.01) in RGD - aMCI group. The FC of M - SFG was positively correlated with Naming Test (NT) and Clock Drawing Test (CDT) ($r = 0.43$, 0.44 , all $P < 0.01$) in RGD group. In aMCI group , the FC of MCG was positively correlated with delay recall of Logical Memory Test (LMT) and delay recall of AVLT ($r = 0.35$, 0.35 , all $P < 0.05$) , the FC of M - SFG was negatively correlated with delay recall of CFT ($r = -0.47$, $P = 0.003$). **Conclusion** There are both similarities and differences for the change of FC in DMN between aMCI and RGD patients. The M - SFG is the commonly region of decreased FC in DMN of aMCI and RGD patients. MCG is the specific altered region of aMCI patients while bilateral angular gyrus and L - MFG are the specific altered region of RGD patients. The changes of FC in DMN may be related to cognitive impairment for aMCI and RGD patients.

【Keywords】 amnesic Mild cognitive impairment; Remitted geriatric depression; Default mode network; Functional connectivity; Cognitive function

轻度认知障碍 (Mild cognitive impairment ,MCI) 是一种处于正常认知功能和痴呆之间的过渡阶段^[1]。遗忘型轻度认知障碍 (amnesic Mild cognitive impairment ,aMCI) 是 MCI 最常见的类型 ,其认知损害以短期的情景记忆受损为特征 ,包括词语性、视觉性情景记忆^[2]。老年期抑郁症 (Geriatric depression ,GD) 指年龄 ≥ 60 岁、首次发病的原发性抑郁症 ,其抑郁症状不典型 ,常伴躯体疾病 ,患者多诉躯体不适 ,抗抑郁药疗效欠佳 ,社会功能受损严重。同时 ,GD 患者多伴不同程度的认知损害 ,主要表现在执行功能、工作记忆及注意、信息处理速度等领域^[3]。恢复期老年抑郁症 (Remitted geriatric depression ,RGD) 指经抗抑郁治疗后处于恢复期的 GD 患者 ,既往研究显示 ,RGD 患者经治疗后情绪症状有所缓解 ,但依然残留一定程度的认知功能障碍^[4-5]。在老年人群中 ,aMCI 和 RGD 都很常见 ,二者通常被认为是阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease ,AD) 前期进展的表现 ,相较于正常老年人群 ,aMCI 和 RGD 人群存在更高的 AD 转化风险^[6-7]。目前研究显示 ,MCI 患者具有较高的抑郁症状伴发率 ,而认知功能障碍在抑郁症患者中也常见^[8-9]。RGD 和 aMCI 共病 (RGD - aMCI) 患者在单种疾病作用基础上进一步增加了 AD 转化的风险^[10] ,提示这两类疾病可能存在某种基于 AD 前期症状表现的共同病理机制。

在静息态功能磁共振成像技术中 ,将不同脑区间血氧依赖水平信号波动的时间相关性称为脑区功能连接 (Functional connectivity ,FC) ,根据脑区 FC 的不同特征将大脑划分为功能相关的各个静息态网络。既往研究显示 ,AD 患者默认网络 (Default mode network ,DMN) 多个脑区存在 FC 改变 ,且这些改变可以预测 AD 严重程度及病程发展^[11-12]。然而 ,同

为 AD 高风险转化人群 ,aMCI 和 RGD 是否存在与认知改变有关的共性 DMN 脑区 FC 改变目前尚不可知 ,两者的认知功能损害与脑区功能改变之间的关联仍需进一步验证。本研究利用静息态功能磁共振技术探讨 AD 转化高风险人群 ,即 aMCI 与 RGD 患者 DMN 脑区 FC 改变特征 ,并探索脑区功能改变与认知功能的关联 ,为 AD 的防治提供参考。

1 对象与方法

1.1 对象

以 2012 年 1 月 - 2015 年 12 月南京医科大学附属脑科医院的门诊患者为研究对象。由两名具有副高级职称的精神科医师根据纳入排除标准筛选患者。RGD 患者纳入标准:①年龄 ≥ 60 岁 ,性别不限;②符合《精神障碍诊断与统计手册 (第 4 版)》 (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders , fourth edition ,DSM - IV) 重度抑郁症诊断标准 ,在入组前症状缓解时间 > 6 个月;③汉密尔顿抑郁量表 17 项版 (Hamilton Depression Scale - 17 item ,HAMD - 17) 评分 < 7 分 ,简易精神状态检查表 (Mini - Mental State Examination ,MMSE) 评分 ≥ 24 分。RGD 患者排除标准:①原发神经性疾病 ,包括中风或痴呆;②药物滥用或依赖;③有电休克治疗史;④患除抑郁症以外的损害认知功能的其他疾病。aMCI 患者纳入标准:①年龄 ≥ 60 岁 ,性别不限;②主诉有记忆障碍;③病程 > 3 个月;④日常生活能力量表 (Activity of Daily Living Scale ,ADL) 评分 ≤ 18 分;⑤总体衰退量表 (Global Deterioration Scale ,GDS) 评定为 2 ~ 3 级;⑥ MMSE 评分 ≥ 24 分;⑦ Hachinski 缺血指数 < 4 分。aMCI 患者排除标准:①符合美国神经病学、语言障碍和卒中、老年性痴呆和相关疾病学会

(National institute of neurological and communicative disorders and stroke and the Alzheimer's disease and related disorders association ,NINCDS - ADRDA) 有关痴呆的诊断标准且临床痴呆评定量表 (Clinical Dementia Rating ,CDR) 评分 >1 分;②临床卒中或有卒中病史;③合并中枢神经系统疾病,如感染、头颅损伤、癫痫等;④合并其他精神疾病,如抑郁症、精神分裂症;⑤有酒精或药物依赖史;⑥合并严重心肺及造血系统疾病。RGD - aMCI 患者纳入标准:①年龄 ≥ 60 岁,性别不限;②符合 DSM - IV 重度抑郁症诊断标准,在入组前症状缓解时间 >6 个月;③主诉有记忆障碍;④ADL 评分 ≤ 18 分;⑤GDS 评定为 2 ~ 3 级;⑥MMSE 评分 ≥ 24 分;⑦Hachinski 缺血指数 <4 分。RGD - aMCI 患者排除标准:①原发性神经性疾病,包括中风或痴呆;②药物滥用或依赖;③有电休克治疗史;④患除抑郁症以外的损害认知功能的其他疾病。本研究共入组 RGD 患者 35 例、aMCI 患者 40 例及 RGD - aMCI 患者 24 例,共 99 例患者。同期于当地社区招募与患者性别、年龄匹配的 38 名健康者为对照组,其中男性 14 名,女性 24 名。对照组纳入标准:①年龄 ≥ 60 岁,性别不限;②能配合完成检查;③HAMD - 17 评分 <7 分,MMSE 评分 >26 分;④CDR 评分为 0 分。对照组排除标准:①主诉记忆力减退者;②合并严重躯体疾病、视力或听力障碍者。所有受试者均为右利手汉族人。本研究通过南京医科大学附属脑科医院伦理委员会审核批准,所有受试者及其监护人均对本研究知情并签署知情同意书。

1.2 研究方法

1.2.1 多维度神经心理认知评定

采用经典神经心理学测试工具对受试者进行多维度认知功能评定,包括持续注意 [数字广度测验 (Digit Span Test ,DST)]、执行功能 [语义相似测验 (Semantic Similarity Test ,SST)]、Stroop 色词测试 (Stroop Color - word Test ,SCWT)]、连线测试 - B (Trail Making Test - B ,TMT - B)]、言语功能 [言语流畅性测验 - 动物 (Verbal Fluency Test - animal ,VFT)]、命名测试 (Naming Test ,NT)]、情景记忆 [听觉词语学习测验 (Auditory Verbal Learning Test ,AVLT)]、逻辑记忆测验 (Logical Memory Test ,LMT)]、Rey - Osterich 复杂图形测验 (Complex Figure Test ,CFT)]、信息处理速度 [数字符号转换测验 (Digit Symbol Substitution Test ,DSST)]、连线测试 - A (Trail

Making Test - A ,TMT - A)]和视空间记忆 [画钟测试 (Clock Drawing Test ,CDT)]。在受试者入组当日,由经过统一培训的检查者在安静的标准化心理评估室对受试者进行一对一的量表评定。评定者不清楚受试者的分组及个人情况。整个评定耗时约 90 min,期间安排至少 15 min 休息时间。所有受试者均按照同样的顺序进行评定。

1.2.2 静息态 MRI 扫描

应用 Siemens 3.0 T MRI 成像系统采集静息态功能磁共振数据。在扫描过程中,嘱受试者闭眼仰卧,同时保持清醒、安静。以泡沫垫固定头部,减少头动影响。采用快速梯度回波序列 (MP - RAGE) 采集受试者高分辨率 T1 矢状位图像,扫描参数:脉冲重复时间 (TR) = 2000 ms,回波时间 (TE) = 2.6 ms,视野 (FOV) = 256 mm \times 256 mm,矩阵 (Matrix) = 256 \times 256,翻转角 = 8°,层厚 = 1 mm。采用梯度回波 - 回波平面成像 (GRE - EPI) 序列采集静息态功能图像,扫描参数:TR = 3000 ms,TE = 40 ms,FOV = 220 mm \times 220 mm,Matrix = 64 \times 64,翻转角 = 90°,层数 = 36,层厚 = 3 mm,扫描时间为 8 min。

1.2.3 图像数据预处理

采用 SPM 8 (Statistical Parametric Mapping 8, <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm>) 及 REST 软件包 (REST <http://resting-fmri.sourceforge.net>) 进行数据预处理。剔除功能像前 10 个 TR,以排除扫描开始时受试者不适应及磁场不均匀的影响。预处理具体步骤包括层时间校准、空间校正、头动校正、空间标准化和平滑;利用 REST 进行去线性漂移和带通滤波 (0.01 Hz ~ 0.08 Hz),以去除基线漂移及呼吸、心跳等因素产生的生理噪声和低频漂移。

1.2.4 建立默认网络功能连接图

在 REST 软件中,根据既往研究,以后扣带回 (PCC) (-5, -49, 40) 为种子点,提取其 10 mm 半径球形区域时间序列,平均化后作为种子区,将该种子区与全脑各个体素的时间序列进行相关分析,之后将每个体素的相关系数通过 Fisher 转换产生接近于正态分布的相关系数变量 z 值。同时,将头动大小、全脑平均信号、白质信号和脑脊液信号作为协变量去除,进而建立各组全脑 PCC 种子点 FC 图,并将此视为默认网络 FC 图。

1.3 统计方法

采用 SPSS 20.0 对一般资料及量表评分进行统计分析。连续变量组间比较采用方差分析,事后分析选用 Bonferroni 多重检验校正;分类变量组间比较采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 认为差异有统计学意义。采用 REST 软件进行图像数据分析,以年龄、性别、受教育程度为协变量,采用协方差分析(ANCOVA)进行组间比较。图像数据成组比较应用 AlphaSim 方法进行多重检验校正。即设置体素水平 $P < 0.01$ 进行 1 000 次蒙特卡罗模拟(Monte-Carlo simulation)后,分析模拟结果,发现当团块大小(Cluster Size) $\geq 80 \text{ mm}^3$ 时相当于 AlphaSim 校正后 $P < 0.05$,以校正后 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。利用 REST 软件提取差异脑区 FC 值,并以年龄、性别、受教育程度为协变量与认知功能评定数据进行偏相关分

析。 $P < 0.05$ 认为相关性有统计学意义。

2 结 果

2.1 四组一般资料及神经认知功能比较

RGD 组、aMCI 组、RGD - aMCI 组及对照组的性别、年龄、受教育程度比较,差异均无统计学意义(P 均 > 0.05)。RGD 组与 RGD - aMCI 组的抑郁病程、发病年龄比较,差异均无统计学意义(P 均 > 0.05)。四组 HAMD - 17 和 MMSE 评分比较差异有统计学意义(P 均 < 0.01)。两两比较显示,RGD - aMCI 组与 RGD 组的 HAMD - 17 评分均高于 aMCI 与对照组(P 均 < 0.05);RGD - aMCI 组与 aMCI 组的 MMSE 评分均低于对照组(P 均 < 0.05)。除 DST - 倒序与 TMT - A 外,其他神经认知功能评分四组间差异均有统计学意义($P < 0.05$ 或 0.01)。两两比较结果见表 1。

表 1 四组一般资料及神经认知功能比较

项 目		RGD - aMCI 组 ($n = 24$)	RGD 组 ($n = 35$)	aMCI 组 ($n = 40$)	对照组 ($n = 38$)	$F/\chi^2/t$	P
性别(例)	男	8	9	17	14	2.400	0.494
	女	16	26	23	24		
年龄(岁)		68.75 \pm 7.22	67.89 \pm 4.85	68.47 \pm 5.96	68.58 \pm 5.47	0.135	0.939
受教育年限(年)		11.67 \pm 2.71	12.33 \pm 2.76	12.10 \pm 3.08	12.95 \pm 2.42	1.185	0.318
HAMD - 17 评分(分)		3.92 \pm 2.39 ^{ab}	3.94 \pm 2.71 ^{ab}	1.95 \pm 2.72	0.82 \pm 1.43	14.329	< 0.01
抑郁发病年龄(岁)		58.21 \pm 11.87	60.11 \pm 9.36	-	-	-0.688	0.494
抑郁病程(年)		2.50 \pm 2.32	2.60 \pm 1.85	-	-	-0.184	0.855
MMSE 评分(分)		26.92 \pm 1.74 ^c	27.80 \pm 1.49	27.25 \pm 2.04 ^c	28.63 \pm 1.08	7.113	< 0.01
注意功能	DST - 顺序	6.83 \pm 1.37	7.51 \pm 1.27	7.15 \pm 1.44	7.74 \pm 1.27	2.720	0.047
	DST - 倒序	4.21 \pm 1.18	4.63 \pm 1.44	4.47 \pm 1.34	5.05 \pm 1.66	1.944	0.126
执行功能	SCWT(秒)	95.83 \pm 26.40 ^{cd}	72.94 \pm 19.91 ^b	91.58 \pm 23.58 ^c	76.26 \pm 21.97	7.798	< 0.01
	SST	16.13 \pm 3.03 ^{ab}	17.17 \pm 3.79 ^a	18.18 \pm 2.46 ^c	20.45 \pm 2.47	12.713	< 0.01
	TMT - B(秒)	229.13 \pm 68.88 ^{ad}	164.51 \pm 53.97 ^b	211.90 \pm 82.58 ^a	153.97 \pm 28.29	11.135	< 0.01
言语功能	VFT - 动物	16.88 \pm 5.31 ^a	18.94 \pm 3.63 ^c	16.23 \pm 4.61 ^a	22.55 \pm 5.32	13.281	< 0.01
	NT	8.42 \pm 1.25 ^{cd}	9.23 \pm 1.00	8.80 \pm 1.24	9.26 \pm 0.92	3.867	0.011
情景记忆	AVLT - 即时回忆	15.29 \pm 2.94 ^{ac}	21.57 \pm 3.74 ^f	15.46 \pm 4.49 ^a	22.87 \pm 3.60	37.228	< 0.01
	AVLT - 延时回忆	2.96 \pm 1.30 ^{ac}	7.40 \pm 1.87 ^f	2.68 \pm 1.31 ^a	8.26 \pm 1.64	122.064	< 0.01
	AVLT - 再认	20.00 \pm 2.65 ^{ac}	22.86 \pm 1.03 ^f	19.35 \pm 2.72 ^a	22.66 \pm 1.15	28.747	< 0.01
	LMT - 延时回忆	2.79 \pm 1.72 ^a	3.46 \pm 1.56 ^a	3.00 \pm 2.38 ^a	6.18 \pm 1.98	22.878	< 0.01
	CFT - 延时回忆	10.96 \pm 6.59 ^a	14.23 \pm 5.89 ^a	13.59 \pm 5.61 ^a	2.09 \pm 4.01	20.205	< 0.01
信息处理速度	DSST	31.42 \pm 8.65 ^c	37.29 \pm 10.12	33.42 \pm 8.39 ^c	40.63 \pm 8.98	6.663	< 0.01
	TMT - A(秒)	71.46 \pm 20.38	67.74 \pm 20.96	74.80 \pm 19.73	64.97 \pm 18.23	1.789	0.152

续表 1:

视空间记忆	CDT	7.96 ± 1.55 ^e	8.31 ± 1.28 ^e	8.30 ± 1.42 ^e	9.18 ± 1.06	5.310	0.002
	CFT - 模仿	32.58 ± 3.02 ^e	33.54 ± 2.05	33.88 ± 2.56	34.42 ± 1.55	3.286	0.023

注: RGD - aMCI, 恢复期老年抑郁症共病遗忘型轻度认知障碍; RGD, 恢复期老年抑郁症; aMCI, 遗忘型轻度认知障碍; HAMD - 17, 汉密尔顿抑郁量表 17 项版; MMSE, 简易精神状态检查表; DST, 数字广度测验; SCWT, Stroop 色词测试; SST, 语义相似测验; TMT - B, 连线测试 - B; VFT, 言语流畅性测验; NT, 命名测验; AVLT, 听觉词语学习测验; LMT, 逻辑记忆测验; CFT, Rey - Osterrich 复杂图形测验; DSST, 数字符号转换测验; TMT - A, 连线测试 - A; CDT, 画钟测试; 与对照组比较, ^a $P < 0.001$ (Bonferroni 矫正); 与 aMCI 组比较, ^b $P < 0.05$; 与对照组比较, ^e $P < 0.05$; 与 RGD 组比较, ^d $P < 0.05$, ^e $P < 0.001$ (Bonferroni 矫正); 与 aMCI 组比较, ^f $P < 0.001$ (Bonferroni 矫正)

2.2 四组默认网络功能连接比较

各组全脑 PCC 种子点 FC 图及四组合并 DMN 特征图见图 1。ANCOVA 结果显示, 四组 DMN 的 FC 在双侧内侧额上回、角回、中扣带回和左侧额中回差异有统计学意义 (AlphaSim 矫正, P 均 < 0.05)。事后分析显示, 与对照组相比, RGD 组双侧内侧额上回、角回和左侧额中回 FC 降低; RGD - aMCI 组双侧内侧额上回、角回、中扣带回和左侧额中回 FC 降低; aMCI 组双侧内侧额上回 FC 降低, 而双侧中扣带回 FC 增强; 差异均有统计学意义 (体素 $P < 0.01$, 团块大小 $\geq 80\text{mm}^3$, AlphaSim 矫正, P 均 < 0.05)。患者组间比较显示, 与 aMCI 组相比, RGD 组与 RGD - aMCI 组双侧角回、中扣带回和左侧额中回 FC 降低; 与 RGD 组相比, RGD - aMCI 组中扣带回和左侧角回 FC 降低, 差异均有统计学意义 (体素 $P < 0.01$,

团块大小 $\geq 80\text{mm}^3$, AlphaSim 矫正, $P < 0.05$)。见图 2、图 3。

2.3 默认网络功能连接与认知功能相关分析

偏相关结果显示, 在 RGD - aMCI 组中, 内侧额上回 FC 值与 CFT - 模仿、AVLT - 延时回忆及再认呈正相关 ($r = 0.46, 0.55, 0.52, P < 0.05$ 或 0.01); 在 aMCI 组中, 中扣带回 FC 值与 LMT - 延时回忆和 AVLT - 延时回忆均呈正相关 ($r = 0.35, 0.35, P$ 均 < 0.05), 内侧额上回 FC 值与 CFT - 延时回忆呈负相关 ($r = -0.47, P < 0.01$); 在 RGD 组中, 内侧额上回 FC 值与 NT、CDT 呈正相关 ($r = 0.43, 0.44, P$ 均 < 0.01)。经多重检验校正后, 在 aMCI 组中, 内侧额上回 FC 值与 CFT - 延时回忆相关性有统计学意义 ($r = -0.47, P < 0.01$)。见图 4。

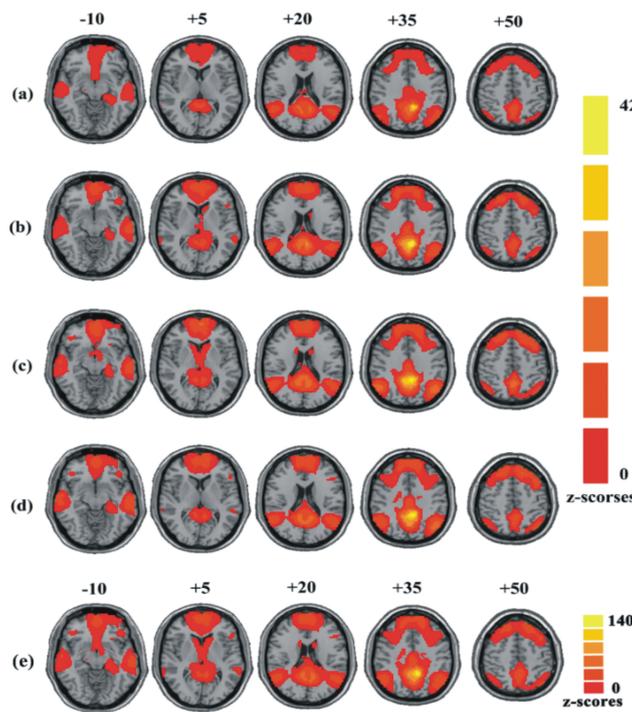


图 1 各组全脑 PCC 种子点 FC 图及四组合并默认网络特征图

注: a 图 RGD - aMCI 组默认网络特征; b 图 RGD 组默认网络特征; c 图 aMCI 组默认网络特征; d 图 对照组默认网络特征; e 图 四组合并默认网络特征; PCC, 后扣带回; FC, 功能连接

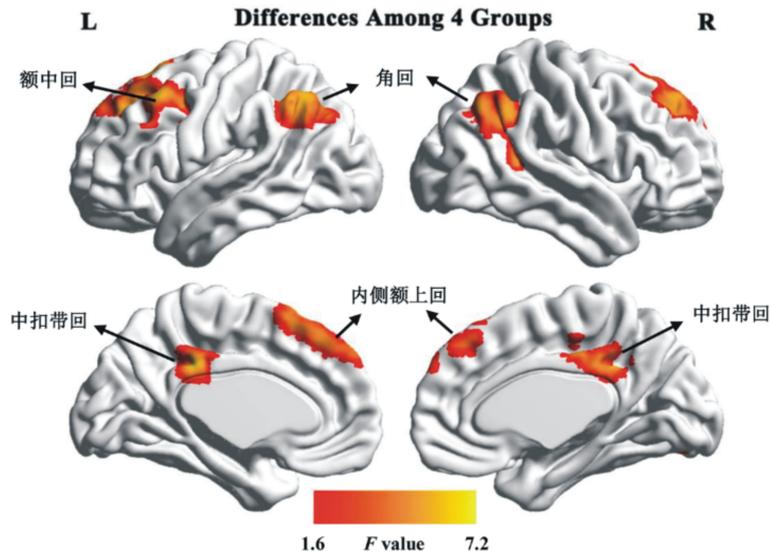


图 2 四组默认网络功能连接协方差分析

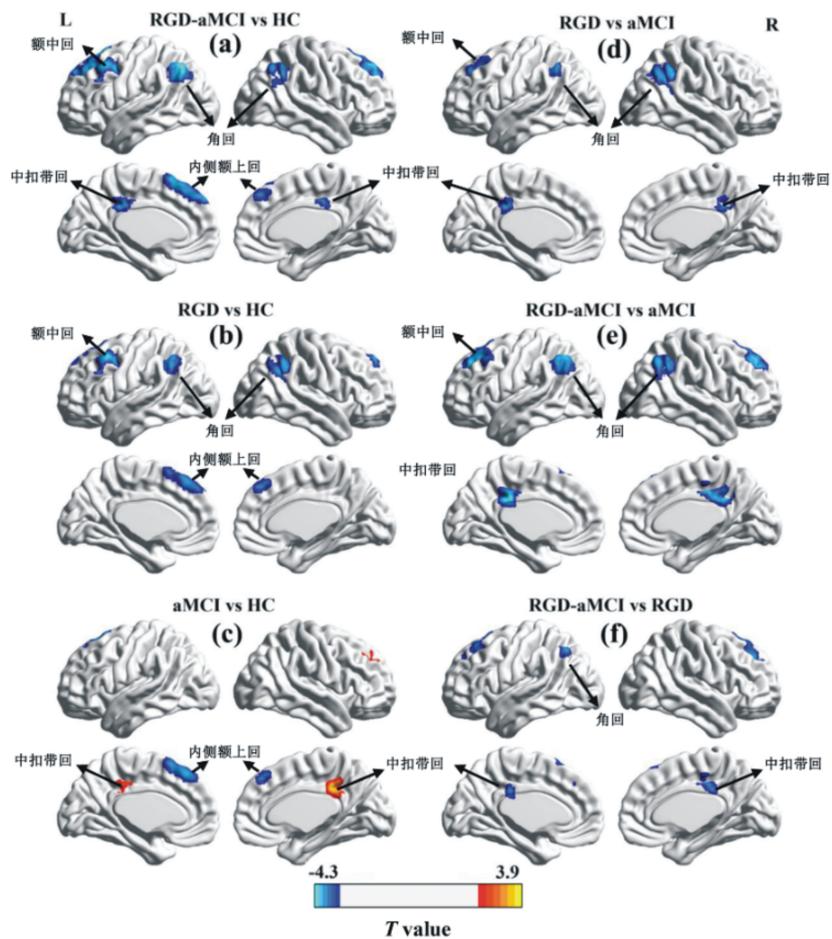


图 3 四组默认网络功能连接的两两比较

注：a 图、b 图、c 图分别为 RGD - aMCI 组、RGD 组、aMCI 组与对照组 (HC) 默认网络功能连接比较；d 图、e 图分别为 RGD 组、RGD - aMCI 组与 aMCI 组默认网络功能连接比较；f 图为 RGD - aMCI 组和 RGD 组默认网络功能连接比较；红色为功能连接增强区域；蓝色为功能连接降低区域

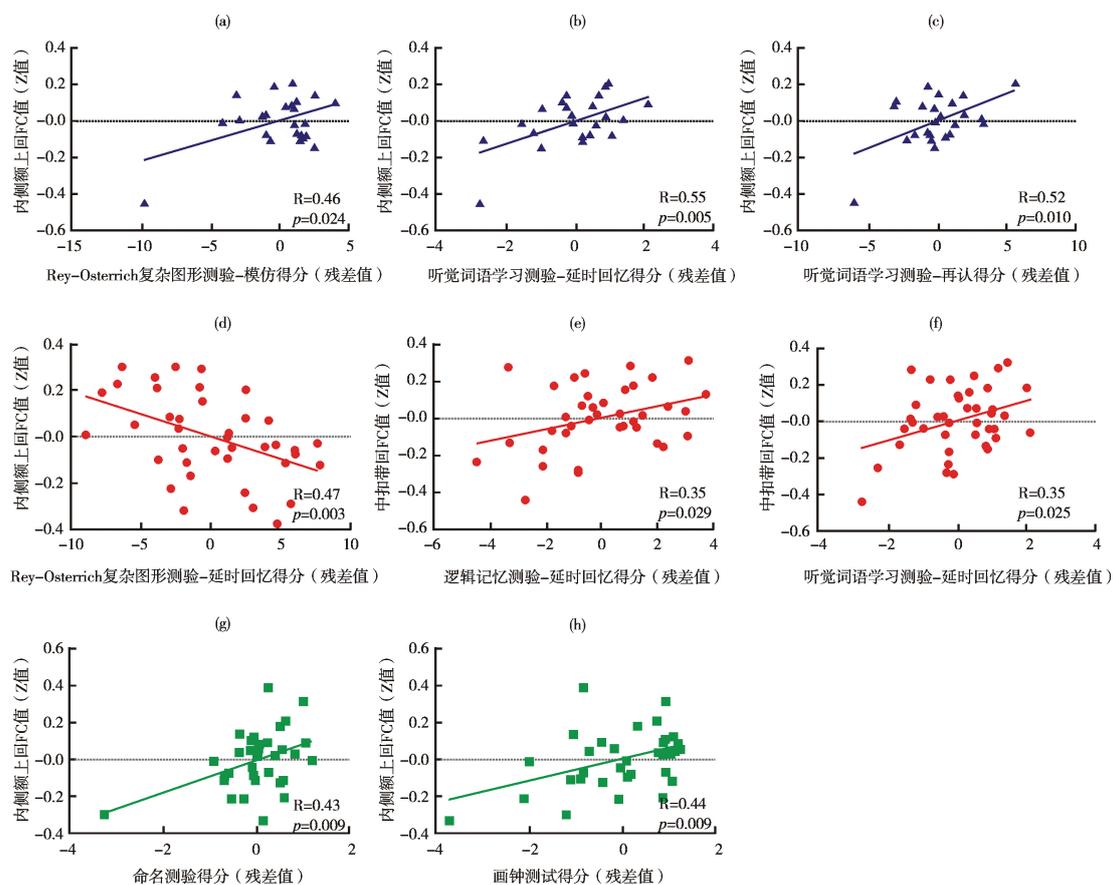


图 4 四组默认网络功能连接与认知功能相关性

注:FC 功能连接;a 图、b 图、c 图为 RGD - aMCI 组内侧额上回功能连接与认知功能量表评分散点图;d 图、e 图、f 图分别为 aMCI 组内侧额上回和中扣带回功能连接与认知功能量表评分散点图;g 图和 h 图为 RGD 组内侧额上回功能连接与认知功能量表评分散点图

3 讨 论

静息态 FC 反映了安静状态下各脑区间相互作用,功能相似的脑区相互连接构成不同的大脑功能网络。DMN 作为静息态下活动最为显著的脑网络,参与大脑内外环境监控及情感、认知过程^[13]。本研究结果显示,aMCI 与 RGD 患者 DMN 脑区的 FC 变化存在共性与差异性。与健康者相比,aMCI 与 RGD 患者均存在内侧额上回脑区 FC 降低,提示内侧额上回可能是这两种疾病的共性改变脑区。与 aMCI、RGD 患者相比,RGD - aMCI 患者的功能连接改变脑区更加广泛,包括双侧角回、中扣带回、左侧额中回,还包括 aMCI 和 RGD 患者均有的改变脑区(内侧额上回)提示这两种疾病可能存在相似的病理生理基础。内侧额上回作为默认网络的一部分,常在记忆相关认知任务中被激活^[13-15]。既往研究显示,AD 患者额上回与全脑长程功能连接强度较正常人增高^[16]。一项荟萃分析显示,在情景记忆任务中,AD 患者额上回的脑区激活程度高于正常

人^[17]。Wang 等^[18]研究显示,与正常人相比,AD 与 aMCI 患者额上回低频振幅(ALFF)升高,且 AD 患者的升高幅度大于 aMCI 患者。然而目前在关于 RGD 患者的研究中,对额上回 FC 改变的报道较少。在本研究中,内侧额上回 FC 降低是 aMCI 与 RGD 的共性素质性特征还是在疾病发展过程中作为 AD 前期的功能改变特征尚不清楚。

aMCI 和 RGD 患者 DMN 脑区 FC 改变除了共性外,还各自存在特异性。相较于健康者,aMCI 患者在双侧中扣带回脑区的 FC 增强;RGD 患者在双侧角回和左侧额中回的 FC 下降。RGD - aMCI 组 FC 改变脑区同样涵盖了这两组患者的特异性差异脑区,提示 RGD 与 aMCI 对患者大脑 FC 改变可能存在一种“叠加作用”。既往关于 MCI 的 DMN 研究显示,前部 DMN 与后部 DMN 脑区 FC 下降,包括额叶在内的多个脑区 FC 增强^[19-21],而在 GD 患者中存在额叶 FC 下降及顶叶和前扣带回 FC 增强的现象^[22-23],与本研究结果不尽一致。脑区活动或 FC 增强通常可视为大脑一种功能代偿或功能脑区再分

配机制。有研究显示,在 MCI 患者中,额叶活动度及 FC 增强与相关认知功能好转有关^[24],提示 MCI 患者可能存在认知功能代偿机制。中扣带回位于扣带回中部,参与情绪、痛觉及认知控制过程^[25]。本研究中,aMCI 患者中扣带回 FC 增强,可能是对受损认知功能的一种代偿或再分配机制。然而,在 RGD 及 RGD-aMCI 患者中并不存在代偿性 FC 增强脑区,这可能与 RGD 病程较长或 aMCI 的叠加作用有关。RGD 与 RGD-aMCI 患者组角回及左侧额中回的 FC 下降可能与相应的视觉语言及记忆功能受损有关。

偏相关结果显示,3 组患者内侧额上回 FC 值与 CFT、CDT、AVLT 等记忆认知任务相关,提示内侧额上回的 FC 值可能是 AD 高转化风险人群的记忆功能预测指标。既往研究显示,在静息态 MRI 下执行工作记忆任务时,与正常人相比,aMCI 患者右侧顶下叶和背外侧前额叶出现功能激活增加,而在脑岛、舌回、海马区域^[26]及内侧颞叶^[27]出现功能负激活;RGD 患者左侧额中回和顶叶区域出现功能激活增加,而在部分颞叶区域及左侧杏仁核出现功能负激活^[28],提示不同脑区可能共同参与同一记忆功能过程。然而,在 aMCI 患者中,内侧额上回 FC 与 CFT-延时回忆呈负相关,提示内侧额上回 FC 越低,记忆功能越好。Trujillo 等^[29-30]研究发现,在 aMCI 患者中,海马等脑区活动度及其静息态 FC 与认知任务表现呈负相关,即脑区活动度和脑区静息态 FC 越低,认知任务表现越好。提示内侧额上回可能对 aMCI 患者记忆功能存在一种负性调节机制。另外,在 aMCI 组,中扣带回 FC 与 LMT-延时回忆和 AVLT-延时回忆评分呈正相关,提示中扣带回 FC 越强,记忆功能越好。本研究中,存在 aMCI 患者扣带回 FC 高于健康者但记忆功能差于健康者的现象。对于这种现象有一种猜测:鉴于代偿机制的倒 U 型特征^[31],aMCI 患者可能处于认知功能代偿早期,具有代偿趋势,但代偿效果尚未显现或不显著。由于缺乏随访研究,对于该猜测的验证有待后续大样本长期随访研究进行验证。

综上所述,aMCI 与 RGD 患者 DMN 脑区的 FC 改变既有共性,又存在差异。内侧额上回是二者 FC 下降的共性脑区;中扣带回是 aMCI 患者特异性改变脑区,而双侧角回和左侧额中回则是 RGD 患者特异性改变脑区,aMCI 与 RGD 患者 DMN 脑区的 FC 改变与认知功能受损有关。本研究存在一定局限性,首先,横断面研究设计受限于被试者被调查时的状态表现,缺乏随访研究以印证大脑 FC 的长期改

变情况。其次,本研究样本量较小,仅适用于探索性分析,后期研究需进一步扩大样本量以验证本研究结果。最后,大脑作为各种结构和功能脑区构成的复杂网络,在今后的研究中需进一步对 AD 转化高风险人群不同功能网络间的相互作用及不同模式下大脑网络改变进行分析,为后续研究揭示 AD 转化前期的病理生理基础提供依据。

参考文献

- [1] Dubois B, Feldman HH, Jacova C, et al. Revising the definition of Alzheimer's disease: a new lexicon [J]. *Lancet Neurol*, 2010, 9(11): 1118-1127.
- [2] Li X, Zhang ZJ. Neuropsychological and neuroimaging characteristics of amnesic mild cognitive impairment subtypes: a selective overview [J]. *CNS Neurosci Ther*, 2015, 21(10): 776-783.
- [3] Dalby RB, Frandsen J, Chakravarty MM, et al. Correlations between Stroop task performance and white matter lesion measures in late-onset major depression [J]. *Psychiatry Res*, 2012, 202(2): 142-149.
- [4] Liao W, Zhang X, Shu H, et al. The characteristic of cognitive dysfunction in remitted late life depression and amnesic mild cognitive impairment [J]. *Psychiatry Res*, 2017, 251: 168-175.
- [5] Koenig AM, DeLozier IJ, Zmuda MD, et al. Neuropsychological functioning in the acute and remitted States of late-life depression [J]. *J Alzheimers Dis*, 2015, 45(1): 175-185.
- [6] Petersen RC, Stevens JC, Ganguli M, et al. Practice parameter: early detection of dementia: mild cognitive impairment (an evidence-based review). Report of the quality standards subcommittee of the American Academy of Neurology [J]. *Neurology*, 2001, 56(9): 1133-1142.
- [7] Diniz BS, Butters MA, Albert SM, et al. Late-life depression and risk of vascular dementia and Alzheimer's disease: systematic review and meta-analysis of community-based cohort studies [J]. *Br J Psychiatry*, 2013, 202(5): 329-335.
- [8] Solfrizzi V, D'Introno A, Colacicco AM, et al. Incident occurrence of depressive symptoms among patients with mild cognitive impairment - the Italian longitudinal study on aging [J]. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 2007, 24(1): 55-64.
- [9] Butters MA, Young JB, Lopez O, et al. Pathways linking late-life depression to persistent cognitive impairment and dementia [J]. *Dialogues Clin Neurosci*, 2008, 10(3): 345-357.
- [10] Modrego PJ, Ferrandez J. Depression in patients with mild cognitive impairment increases the risk of developing dementia of Alzheimer type: a prospective cohort study [J]. *Arch Neurol*, 2004, 61(8): 1290-1293.
- [11] Zhang HY, Wang SJ, Liu B, et al. Resting brain connectivity: changes during the progress of Alzheimer disease [J]. *Radiology*, 2010, 256(2): 598-606.
- [12] Wu X, Li R, Fleisher AS, et al. Altered default mode network connectivity in Alzheimer's disease—a resting functional MRI and Bayesian network study [J]. *Hum Brain Mapp*, 2011, 32(11): 1868-1881.

- [13] Buckner RL, Andrews-Hanna JR, Schacter DL. The brain's default network: anatomy, function, and relevance to disease[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2008, 1124: 1-38.
- [14] Greicius MD, Krasnow B, Reiss AL, et al. Functional connectivity in the resting brain: a network analysis of the default mode hypothesis[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2003, 100(1): 253-258.
- [15] Martino J, Gabarrós A, Deus J, et al. Intrasurgical mapping of complex motor function in the superior frontal gyrus[J]. *Neuroscience*, 2011, 179: 131-142.
- [16] Sui X, Zhu M, Cui Y, et al. Functional connectivity hubs could serve as a potential biomarker in Alzheimer's disease: a reproducible study[J]. *Curr Alzheimer Res*, 2015, 12(10): 974-983.
- [17] Browndyke JN, Giovanello K, Petrella J, et al. Phenotypic regional functional imaging patterns during memory encoding in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease[J]. *Alzheimers Dement*, 2013, 9(3): 284-294.
- [18] Wang Z, Yan C, Zhao C, et al. Spatial patterns of intrinsic brain activity in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: a resting-state functional MRI study[J]. *Hum Brain Mapp*, 2011, 32(10): 1720-1740.
- [19] Wee CY, Yap PT, Zhang D, et al. Identification of MCI individuals using structural and functional connectivity networks[J]. *Neuroimage*, 2012, 59(3): 2045-2056.
- [20] Sperling RA, Dickerson BC, Pihlajamaki M, et al. Functional alterations in memory networks in early Alzheimer's disease[J]. *Neuromolecular Med*, 2010, 12(1): 27-43.
- [21] Gardini S, Venneri A, Sambataro F, et al. Increased functional connectivity in the default mode network in mild cognitive impairment: a maladaptive compensatory mechanism associated with poor semantic memory performance[J]. *J Alzheimers Dis*, 2015, 45(2): 457-470.
- [22] Alexopoulos GS, Hoptman MJ, Kanellopoulos D, et al. Functional connectivity in the cognitive control network and the default mode network in late-life depression[J]. *J Affect Disord*, 2012, 139(1): 56-65.
- [23] Andreescu C, Tudorascu DL, Butters MA, et al. Resting state functional connectivity and treatment response in late-life depression[J]. *Psychiatry Res*, 2013, 214(3): 313-321.
- [24] Obler LK, Rykhlevskaia E, Schnyer D, et al. Bilateral brain regions associated with naming in older adults[J]. *Brain Lang*, 2010, 113(3): 113-123.
- [25] Tolomeo S, Christmas D, Jentsch I, et al. A causal role for the anterior mid-cingulate cortex in negative affect and cognitive control[J]. *Brain*, 2016, 139(Pt 6): 1844-1854.
- [26] Migo EM, Mitterschiffthaler M, O'Daly O, et al. Alterations in working memory networks in amnesic mild cognitive impairment[J]. *Neuropsychol Dev Cogn B Aging Neuropsychol Cogn*, 2015, 22(1): 106-127.
- [27] Jin M, Pelak VS, Curran T, et al. A preliminary study of functional abnormalities in aMCI subjects during different episodic memory tasks[J]. *Magn Reson Imaging*, 2012, 30(4): 459-470.
- [28] Lee TW, Liu HL, Wai YY, et al. Abnormal neural activity in partially remitted late-onset depression: an fMRI study of one-back working memory task[J]. *Psychiatry Res*, 2013, 213(2): 133-141.
- [29] Trujillo JP, Gerrits NJ, Veltman DJ, et al. Reduced neural connectivity but increased task-related activity during working memory in de novo Parkinson patients[J]. *Hum Brain Mapp*, 2015, 36(4): 1554-1566.
- [30] Bakker A, Krauss GL, Albert MS, et al. Reduction of hippocampal hyperactivity improves cognition in amnesic mild cognitive impairment[J]. *Neuron*, 2012, 74(3): 467-474.
- [31] Wang C, Trongnetrpunya A, Samuel IB, et al. Compensatory Neural Activity in Response to Cognitive Fatigue[J]. *J Neurosci*, 2016, 36(14): 3919-3924.

(收稿日期:2018-06-20)

(本文编辑:唐雪莉)