

主观认知下降及轻度认知障碍患者默认网络的静息态 fMRI 研究

韦懿宸，梁玲艳，黎晓程，张清萍，段高雄，刘颖，邓德茂

基金项目：国家自然科学基金地区科学基金项目(编号:82060315)；国家自然科学基金青年科学基金项目(编号:82102032)；广西重点研发计划项目(编号:桂科 AB22080053)

作者单位：530021 南宁,广西壮族自治区人民医院(广西医学科学院)放射科
作者简介：韦懿宸,医学硕士,住院医师,研究方向:磁共振脑功能研究。E-mail:316644690@qq.com
通信作者：邓德茂,医学博士,主任医师,研究方向:磁共振脑功能研究。E-mail:demaodeng@163.com



邓德茂,广西壮族自治区人民医院放射科主任,主任医师,医学影像学博士,博士后,博士研究生导师。研究方向:磁共振脑功能研究。中华医学会放射学分会神经学组委员,中国医师协会放射学分会神经学组委员,广西中西医结合学会医学影像专业委员会主任委员,广西医学会放射学分会副主任委员,《European Radiology》、《中华放射学杂志》等杂志审稿专家,《中国中西医结合影像学杂志》编委。参编大学本科医学影像学教材 3 部,主持国家自然科学基金项目 2 项,广西重点研发及省自然科学基金项目 4 项,发表论文 60 余篇,以第一作者或通信作者发表 SCI 论文 30 余篇。

[摘要] **目的** 分析主观认知下降(SCD)和轻度认知障碍(MCI)默认网络(DMN)的异常改变,揭示其演变规律,以期为阿尔茨海默病(AD)的早期诊断提供影像学依据。**方法** 纳入 SCD 患者 35 例,MCI 患者 88 例,健康对照(HC)者 32 名。收集受试者的相关临床数据、神经心理学量表评估数据以及 3D-T1WI 及静息态血氧水平依赖功能磁共振成像(BOLD-fMRI)数据。以后扣带回(PCC)作为种子点,分析 SCD、MCI 的 DMN 功能连接变化。**结果** 与 HC 组相比,SCD 组双侧前扣带回(ACC)的功能连接降低,右侧额下回的功能连接增强;MCI 组双侧海马及海马旁回、右侧额上回/左侧 ACC、部分右侧颞中回/角回的功能连接降低,右侧中央前回、双侧岛叶/双侧额下回、右侧中扣带回/右腹侧 ACC、右侧补充运动区、左侧小脑的功能连接增强。**结论** 随着疾病的进展,MCI 在 SCD 的 DMN 功能连接变化的基础上出现了更为广泛的功能连接异常,提示了 SCD 是介于 MCI 和正常老年人之间的中间阶段。

[关键词] 阿尔茨海默病; 轻度认知障碍; 主观认知下降; 默认网络; 功能磁共振成像
[中图分类号] R 445.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2023)04-0305-06
doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2023.04.01

Study on a resting-state fMRI of default mode network in patients with subjective cognitive decline and mild cognitive impairment WEI Yi-chen, LIANG Ling-yan, LI Xiao-cheng, et al. Department of Radiology, the People's Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region(Guangxi Academy of Medical Sciences), Nanning 530021, China

[Abstract] **Objective** To provide imaging evidence for early diagnosis of Alzheimer's disease(AD) by analyzing the changes of default mode network(DMN)and its evolution rules in subjective cognitive decline(SCD) and mild cognitive impairment(MCI). **Methods** A total of 35 SCD patients including 88 MCI patients and 32 healthy controls(HC) were enrolled. The relevant clinical data and Neuropsychological Scale Assessment data as well as the 3D-T1WI and resting-state blood oxygen level-dependent functional magnetic resonance imaging(BOLD-fMRI) data of the subjects were collected. The posterior cingulate cortex(PCC) was used as the seed to analyze the DMN functional connectivity changes of SCD and MCI. **Results** Compared with those in the HC group, the functional connectivity decreased in bilateral anterior cingulate cortex(ACC) and increased in the right inferior frontal gyrus in the SCD group, and decreased in the

bilateral hippocampus, parahippocampal, right superior frontal gyrus/left ACC, part of right middle temporal gyrus/angular gyrus and increased in the right precentral gyrus, the bilateral insular/bilateral inferior frontal gyrus, the right middle cingulate gyrus/ventral anterior cingulate gyrus, the right supplementary motor area and the left cerebellum in the MCI group. **Conclusion** With the progression of the disease, MCI presents more extensive functional connectivity abnormalities of DMN on the basis of changes of SCD, suggesting that SCD is an intermediate state between MCI and the normal elderly.

[Key words] Alzheimer's disease(AD); Mild cognitive impairment(MCI); Subjective cognitive decline(SCD); Default mode network(DMN); Functional magnetic resonance imaging(fMRI)

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是最常见的痴呆类型,约占痴呆患者的60%~80%^[1],在美国已成为第六大死因^[2],而截至2022年其已成为我国的第五大死因^[3],临床上以认知功能的渐进性、不可逆性损害为主要特征^[4]。部分AD患者会先后经历主观认知下降(subjective cognitive decline, SCD)和轻度认知障碍(mild cognitive impairment, MCI)两个阶段,最终演变为痴呆。默认网络(default mode network, DMN)是AD最早发生损害的脑网络,其中以扣带回(posterior cingulate cortex, PCC)最先受累^[5],甚至在可检测到淀粉样斑块之前就已出现了损伤,而引起级联网络故障,最终导致广泛的脑网络异常^[6]。本研究应用静息态功能磁共振成像(functional magnetic resonance imaging, fMRI)数据,探索SCD和MCI的DMN功能连接变化,揭示AD疾病进程中DMN功能连接的演变规律,以期为AD的早期诊断提供影像学依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 纳入2016年4月至2017年12月共155例研究对象,其中SCD患者35例,MCI患者88例,健康对照(healthy controls, HC)者32名。MCI患者来自广西中医药大学第一附属医院及广西中医药大学第一附属医院仁爱医院,HC者及SCD患者来自南宁市多个社区、老年活动中心的中老年人群。本研究经广西中医药大学第一附属医院伦理委员会审查批准[批号:2016(009)],所有受试者签署知情同意书。

1.2 神经心理学量表评估方法 采用简易精神状态量表(Mini-Mental State Examination, MMSE)、蒙特利尔认知评估量表(Montreal Cognitive Assessment, MoCA)、临床痴呆量表(Clinical Dementia Rating, CDR)、总体衰退量表评估总体认知功能。采用听觉词汇学习测验(auditory verbal learning test, AVLT)的延迟回忆以及再认、动物词语流畅性测验(animal fluency test, AFT)、波士顿命名测试-30条(30-item Boston naming test, BNT)、连线测试(shape trails test, STT)分别评估记忆、语言、注意/执行三大认知域。采用老年抑郁量

表(Geriatric Depression Scale, GDS)评估抑郁情况。

1.3 纳入标准

1.3.1 MCI组纳入标准 参照Albert等^[7]及2006年《中国防治认知功能障碍专家共识》^[8]:(1)年龄55~75岁;(2)以记忆障碍为主诉,且有知情者证实;(3)其他认知功能相对完好或轻度受损;(4)日常生活能力不受影响;(5)没有达到痴呆诊断标准;(6)排除其他可引起脑功能衰退的系统疾病;(7)总体衰退量表评分为2~3分,CDR评分为0.5分,记忆测查分值在年龄和教育匹配对照组1.5标准差(standard deviation, SD)以下且MMSE 24~27分,MoCA $\leq$ 22分, GDS<10分。

1.3.2 SCD组纳入标准 基于Jessen等^[9]和Edmonds等^[10]对SCD的定义选择了以下标准:(1)年龄55~75岁;(2)认知下降的主诉,或由知情者报告的认知下降;(3)总体认知检查正常,MoCA>22分,MMSE>27分,CDR=0分;(4)3个认知阈均正常或仅有1个认知阈的1项测试异常(>1SD),或者其中2个不同的认知阈各有1项测试异常(>1SD);(5)排除了MCI患者。

1.3.3 HC组纳入标准 (1)年龄55~75岁;(2)无记忆下降主诉;(3)标准神经心理学测试结果正常。

1.4 排除标准 (1)有晚期、严重或不稳定的其他疾病,如肝脏、肾脏等严重原发性疾病;(2)严重的听力、视力障碍者,不能配合评估;(3)脑器质性疾病及精神病病史;(4)其他可以导致脑功能紊乱的疾病;(5)纳入前应用过其他可能引起认知功能变化或者心、脑、肾等重要器官衰竭药物的患者;(6)磁共振检查禁忌证;(7)左利手与双利手。

1.5 设备与方法 采用西门子Magnetom Verio 3.0T MR成像仪和西门子标准EPI功能头线圈进行数据采集,行全脑常规序列扫描,除外脑器质性病变,后行3D-T1WI序列及T2加权血氧水平依赖(blood oxygen level-dependent, BOLD)脉冲序列扫描。采集过程中,受试者闭眼,取仰卧位,佩戴耳塞以减少设备噪声的影响,使用海绵固定头部,避免头动造成伪影。3D-T1WI

序列扫描参数:重复时间(repetition time,TR)/回波时间(echo time,TE)=1 900 ms/2.22 ms,视野范围(field of view,FOV)250 mm×250 mm,层厚 1 mm,分辨率 256×256×168,翻转角度 9°,层数 176。T2 加权 BOLD 脉冲序列扫描参数:轴位扫描,TR/TE=2 000 ms/30 ms,FOV 240 mm×240 mm,层厚 5 mm,分辨率 64×64,翻转角度 90°,层数 31。

1.6 数据预处理及 DMN 构建方法 在 Matlab 平台上应用统计参数图(SPM8)和静息态功能磁共振数据处理助手(Data Processing Assistant for Resting-State fMRI,DPARSF)软件进行数据预处理:(1)图像格式转换成 NIFTI 格式;(2)去除前 5 个数据点;(3)时间校正和头动校正;(4)图像配准到蒙特利尔神经学研究所(Montreal Neurological Institute,MNI)标准空间中;(5)对 fMRI 数据作去线性漂移和滤波处理。选择 PCC 作为种子点,对其进行功能连接分析。首先提取种子点的平均响应时间序列,将其与大脑其他体素的时间序列进行相关分析,计算出每一个配对子的 Pearson 相关系数,采用 Fisher'Z 变换

将得到的相关系数转化为近似高斯分布,得到种子点与全脑体素的功能连接网络。

1.7 统计学方法 应用 SPSS20.0 统计软件进行数据处理。计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组间比较采用两独立样本 *t* 检验,多组间比较采用单因素方差分析,组间两两比较采用 LSD-*t* 检验。计数资料以例数表示,组间比较采用 χ^2 检验。*P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 三组临床资料比较 三组性别、年龄、GDS 评分比较差异无统计学意义(*P*>0.05)。三组教育年限、MMSE 评分、MoCA 评分比较差异有统计学意义(*P*<0.05)。MCI 组教育年限少于 SCD 组,MCI 组 MMSE 评分、MoCA 评分低于 HC 组和 SCD 组,差异均有统计学意义(*P*<0.05)。HC 组和 SCD 组 AVLT 再认、AFT、BNT、STT-A 比较差异无统计学意义(*P*>0.05),AVLT 延迟回忆、STT-B 比较差异有统计学意义(*P*<0.05)。见表 1。

表 1 三组临床资料比较 [*n*,($\bar{x} \pm s$)]

组 别	例数	性别		年龄 (岁)	MMSE 评分 (分)	MoCA 评分 (分)	GDS 评分 (分)	教育年限 (年)
		男	女					
HC 组	32	12	20	63.03±5.43	29.13±0.66	26.50±1.83	4.97±2.31	11.72±2.72
SCD 组	35	16	19	64.94±5.96	28.94±0.84	25.77±1.85	5.26±2.89	12.17±3.20
MCI 组	88	26	62	65.32±6.65	25.67±1.45 ^{#△}	21.13±3.19 ^{#△}	5.58±1.99	10.66±2.78 [△]
<i>t</i> / <i>F</i> / χ^2	—	3.010		1.581	147.084	50.090	0.903	4.204
<i>P</i>	—	0.222		0.209	<0.001	<0.001	0.408	0.019

组 别	例数	AVLT 延迟回忆	AVLT 再认	AFT(个)	BNT(个)	STT-A(s)	STT-B(s)
HC 组	32	6.22±1.85	22.13±1.60	16.78±3.55	24.31±2.75	57.66±14.97	135.03±29.14
SCD 组	35	5.29±1.71	22.03±1.40	15.26±3.03	24.20±2.74	64.49±14.59	157.26±23.28
MCI 组	88	—	—	—	—	—	—
<i>t</i> / <i>F</i> / χ^2	—	2.150	0.263	1.896	0.167	—1.893	—3.463
<i>P</i>	—	0.035	0.794	0.062	0.868	0.063	0.001

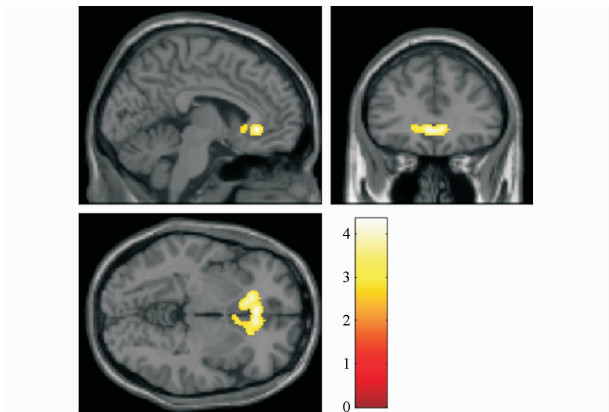
注:与 HC 组相比,[#]*P*<0.05;与 SCD 组相比,[△]*P*<0.05

2.2 SCD、MCI 患者 DMN 功能连接变化情况

2.2.1 SCD 组 DMN 功能连接变化情况 与 HC 组比较,SCD 组 DMN 功能连接出现异常(见表 2):双侧前扣带回(anterior cingulate cortex,ACC)的功能连接降低(见图 1),右侧额下回的功能连接增强(见图 2)。

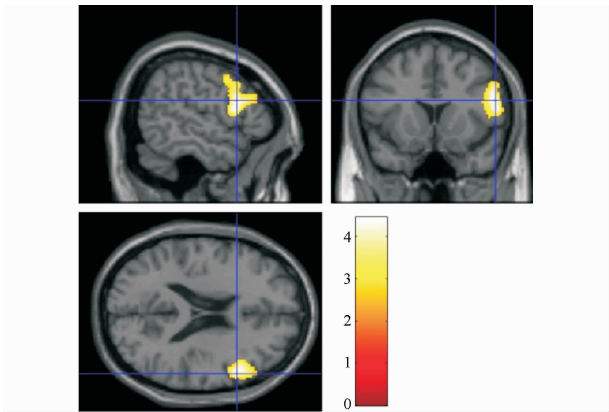
表 2 与 HC 相比 SCD 功能连接异常的脑区

脑区定位	体素大小	<i>t</i> 值	峰值坐标			功能连接强度
			X	Y	Z	
右侧额下回	793	4.44	56	14	14	SCD>HC
双侧 ACC	670	4.35	-4	34	-4	SCD<HC



双侧 ACC(亮色)与 PCC 功能连接下降

图 1 与 HC 组对比,SCD 组功能连接下降的脑区



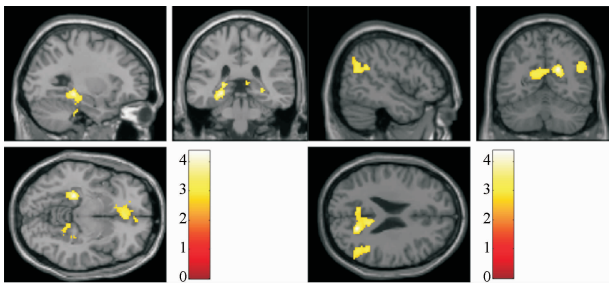
右侧额下回(亮色)与 PCC 功能连接增强

图 2 与 HC 组对比,SCD 组功能连接增强的脑区

2.2.2 MCI 组 DMN 功能连接变化情况 与 HC 组比较,MCI 组 DMN 出现广泛的功能连接异常(见表 3):双侧海马(hippocampus, HIP)及海马旁回(parahippocampal, PHIP)、右侧额上回/左侧 ACC、部分右侧颞中回(middle temporal gyrus, MTG)/角回的功能连接降低(见图 3);右侧中央前回、双侧岛叶/双侧额下回、右侧中扣带回/右腹侧 ACC、右侧补充运动区、左侧小脑的功能连接增强(见图 4)。

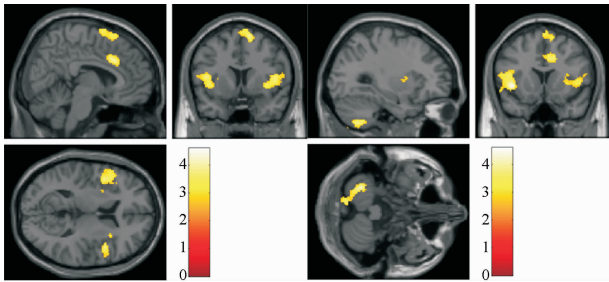
表 3 与 HC 相比 MCI 功能连接异常的脑区

脑区定位	体素大小	t 值	峰值坐标			功能连接强度
			X	Y	Z	
右侧 HIP/PHIP	1986	4.37	18	-60	24	MCI < HC
左侧 HIP/PHIP	391	4.23	-26	-32	-8	MCI < HC
右侧额上回/左侧 ACC	586	3.92	16	48	8	MCI < HC
部分右侧 MTG/角回	316	3.33	48	-46	28	MCI < HC
右侧中央前回	305	4.60	32	-8	36	MCI > HC
左侧岛叶/左侧额下回	1150	4.48	-42	14	-2	MCI > HC
右侧中扣带回/右腹侧 ACC	334	4.27	8	18	34	MCI > HC
左侧小脑	392	4.12	-34	-52	-50	MCI > HC
右侧岛叶/右侧额下回	570	4.00	46	8	10	MCI > HC
右侧补充运动区	435	3.90	12	8	66	MCI > HC



双侧 HIP、PHIP、右侧额上回/左侧 ACC、部分右侧颞中回/角回(亮色)与 PCC 功能连接下降

图 3 与 HC 组对比,MCI 组功能连接下降的脑区



右侧中央前回、双侧岛叶/双侧额下回、右侧中扣带回/右腹侧 ACC、左侧小脑、右侧补充运动区(亮色)与 PCC 功能连接增强

图 4 与 HC 组对比,MCI 组功能连接增强的脑区

2.2.3 SCD 组与 MCI 组 DMN 功能连接的差异 SCD 组与 MCI 组 DMN 功能连接未能得出有统计学差异的结果。

3 讨论

3.1 研究表明 AD 患者静息态下 DMN 的活性与淀粉样蛋白沉积相关^[11],DMN 也容易受到 tau 蛋白的影响,其所含脑区与 tau 病理聚集的脑区相重叠^[12]。PCC 作为 DMN 的重要节点之一,是 AD 疾病进展中较早出现病理改变的脑区之一^[5],随后将影响到 PCC 的功能。PCC 与工作记忆密切相关,PCC 功能的改变可能导致工作记忆障碍^[13]。本研究发现,SCD 及 MCI 患者 DMN 亚区与 PCC 之间存在功能连接异常,神经心理量表评分发现 SCD、MCI 患者的记忆测试得分低于 HC 组,这一结果表明,在 DMN 中,PCC 与其他脑区的连接异常可能造成了患者记忆力的下降。

3.2 本研究进一步分析发现,两组患者 ACC 与 PCC 的功能连接下降。这与 Ibrahim 等^[14]研究结果相似。PCC 与 ACC 之间的功能连接似乎在高级皮层(有意识的)和基础皮层(潜意识的)形成了一个关键环节,用于感情调节和自主状态维持^[15]。在自闭症患者中也发现了 PCC-ACC 的功能连接降低,这种异常连接被认为是影响了自闭症患者的自我参照过程和情感调节过程^[16]。这或许可以解释存在“担忧”的 SCD 患者更容易发展为 MCI 或 AD,因为在其客观记忆受

损之前,其脑部 PCC-ACC 的功能连接已经出现了异常,即记忆异常之前,可能已经出现了焦虑的情绪改变^[17]。因此,SCD 患者“担忧”感的出现,可能是由于 PCC-ACC 功能连接减弱导致的。

3.3 除了 ACC,MCI 组还出现双侧 HIP 及 PHIP、部分右侧 MTG/角回的功能连接减弱。HIP 及 PHIP 是内侧颞叶(medial temporal lobe,MTL)的一部分,被认为是情景记忆的关键部位之一。Sorg 等^[18]的研究认为 MCI 患者 PCC、左侧 HIP 的活动减少与 PCC-HIP 的功能连接的下降有关。本研究结果与 Yan 等^[19]在对遗忘型 MCI 的研究中发现 DMN 脑区活动减低的脑区大部分重叠,其研究还发现 HIP-PCC 的功能连接下降与患者 AVLT 评分降低相关,而 MTL-PCC 直接的功能连接降低是源于 MTL 的功能改变。虽然病理改变与功能连接的因果关系在这两项研究中是相反的,但 Sorg 等^[18]认为脑区间的功能连接减弱是导致局部脑区功能异常的原因,而 Yan 等^[19]则认为是局部脑区功能异常继而导致的相关脑区间功能连接的降低。局部脑区功能下降和脑区间功能连接下降的因果关系是一个有待深入研究的问题。但是,仍然可以看出 PCC、HIP 的功能连接或是局部的功能异常,可能可以作为诊断 MCI 的影像学标志之一。角回是参与情景记忆检索和回忆的重要脑区,Yang 等^[20]发现 AD 及遗忘型 MCI 患者左侧 HIP-角回的功能连接下降,经重复经颅磁刺激对角回进行刺激后,患者的认知功能得到改善。与此同时,Wang 等^[21]基于多参数静息态 fMRI 的研究表明,角回的静息态功能连接的变化在受试者工作特征(receiver operating characteristic,ROC)曲线分析中表现最佳,能有效预测 AD。因此,DMN 功能连接的下降与患者认知功能的下降密切相关。

3.4 本研究还发现了与 PCC 功能连接增强的脑区,SCD 组位于右侧额下回,MCI 组位于右侧中央前回、双侧岛叶/双侧额下回、右侧中扣带回/右腹侧 ACC、右侧补充运动区、左侧小脑,这些区域主要集中在前额叶脑区及岛叶。前额叶对处理工作记忆非常重要,还对记忆的维持、注意力的控制发挥重要作用^[4]。多数研究将这种变化归结于脑功能代偿的一种表现。Min 等^[22]基于脑功能局部一致性(regional homogeneity,ReHo)分析,同样发现遗忘型 MCI 患者中央前回、额下回等区域的 ReHo 增强。Behfar 等^[23]基于脑区体积变化及图论分析表明,MCI 患者中央前回、额中回等脑区虽然局部萎缩,但其与认知相关的脑区功能连接增加,提示该现象可能是代偿机制作用的结果。

在本研究中,这种连接增强的表现在 SCD 患者中仅出现在右侧额下回,而 MCI 患者出现在双侧额下回,可能是因为 MCI 患者的记忆功能低于 SCD 患者,所以需要更多前额叶的功能连接增强,代偿记忆力的下降。另外,MCI 还表现出双侧岛叶与 PCC 的功能连接增强。有研究表明岛叶与情绪的产生和调节密切相关^[24],其在 DMN 和中央执行网络^[24]的激活之间的切换中起着关键作用。Byun 等^[25]对孤立性快速眼动睡眠行为障碍患者的脑功能连接研究发现,此类患者岛叶-楔前叶功能连接下降与 MoCA 评分,尤其是延迟回忆的评分相关,并提示这种变化可能是早期认知能力下降的生物标志物。因此,笔者猜测双侧岛叶-PCC 的功能连接增强可能是对 MCI 患者记忆下降作出的代偿。相似的,Lin 等^[26]研究发现左侧岛叶、左额下回的激活增加,可能可以对抗 AD 病理机制对老年人的记忆功能的损害,对老年人的记忆功能起到保护作用,即代偿 AD 病理机制对记忆造成的损害,以弥补患者记忆力功能的下降。

3.5 最后,在对比 SCD 与 MCI 的组间差异时,本研究没有发现存在功能连接差异的脑区,与以往研究^[27]结果相悖,或许是因为本组 SCD 患者所处疾病阶段比较接近于 MCI,但并未达到 MCI 诊断标准。提示在今后的研究中,可以对 SCD 进行分层研究,以得到更准确的诊断。结合 MCI 组 DMN 功能连接异常的脑区在 SCD 基础之上更为广泛,间接提示 SCD 出现了广泛的 DMN 功能连接异常,且具有与 MCI 相同的变化趋势,表明 SCD 是介于 MCI 和正常老年人之间的中间阶段。

综上所述,基于种子点的功能连接分析方法,本研究发现 SCD 及 MCI 患者的 DMN 功能连接出现了异常,且不论是功能连接降低或者是增强,MCI 的异常脑区范围均在 SCD 的基础上更加广泛。DMN 功能连接的下降为解释患者认知功能的下降提供了影像学证据,而功能连接的增强可能是对认知功能下降的代偿,且这种代偿随着 SCD 向 MCI 进展在一定范围内逐渐增多,从影像学角度证明了 SCD 是处于 MCI 和正常老年人之间的中间阶段。

参考文献

- [1] Buoso E, Lanni C, Schettini G, et al. β -Amyloid precursor protein metabolism: focus on the functions and degradation of its intracellular domain[J]. *Pharmacol Res*, 2010,62(4):308-317.
- [2] 2023 Alzheimer's disease facts and figures[J]. *Alzheimers Dement*, 2023,19(4):1598-1695.
- [3] Ren R, Qi J, Lin S, et al. The China Alzheimer report 2022[J]. *Gen Psychiatr*, 2022,35(1):e100751.

- [4] Xu P, Chen A, Li Y, et al. Medial prefrontal cortex in neurological diseases[J]. *Physiol Genomics*, 2019,51(9):432–442.
- [5] Lee PL, Chou KH, Chung CP, et al. Posterior cingulate cortex network predicts Alzheimer's disease progression[J]. *Front Aging Neurosci*, 2020,12:608667.
- [6] Jones DT, Knopman DS, Gunter JL, et al. Cascading network failure across the Alzheimer's disease spectrum[J]. *Brain*, 2016,139(Pt 2):547–562.
- [7] Albert MS, DeKosky ST, Dickson D, et al. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease[J]. *Alzheimers Dement*, 2011,7(3):270–279.
- [8] 中国防治认知功能障碍专家共识专家组. 中国防治认知功能障碍专家共识[J]. *中华老年医学杂志*, 2006,25(7):485–487.
- [9] Jessen F, Amariglio RE, van Boxtel M, et al. A conceptual framework for research on subjective cognitive decline in preclinical Alzheimer's disease[J]. *Alzheimers Dement*, 2014,10(6):844–852.
- [10] Edmonds EC, Delano-Wood L, Galasko DR, et al. Subtle cognitive decline and biomarker staging in preclinical Alzheimer's disease[J]. *J Alzheimers Dis*, 2015,47(1):231–242.
- [11] Wang L, Brier MR, Snyder AZ, et al. Cerebrospinal fluid A β_{42} , phosphorylated Tau $_{181}$, and resting-state functional connectivity[J]. *JAMA Neurol*, 2013,70(10):1242–1248.
- [12] Hoenig MC, Bischof GN, Seemiller J, et al. Networks of tau distribution in Alzheimer's disease[J]. *Brain*, 2018,141(2):568–581.
- [13] Broyd SJ, Demanuele C, Debener S, et al. Default-mode brain dysfunction in mental disorders: a systematic review[J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2009,33(3):279–296.
- [14] Ibrahim B, Suppiah S, Ibrahim N, et al. Diagnostic power of resting-state fMRI for detection of network connectivity in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment: a systematic review[J]. *Hum Brain Mapp*, 2021,42(9):2941–2968.
- [15] 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.
- [16] Kennedy DP, Courchesne E. The intrinsic functional organization of the brain is altered in autism[J]. *Neuroimage*, 2008,39(4):1877–1885.
- [17] Jessen F, Wolfgruber S, Wiese B, et al. AD dementia risk in late MCI, in early MCI, and in subjective memory impairment[J]. *Alzheimers Dement*, 2014,10(1):76–83.
- [18] Sorg C, Riedl V, Mühlaus M, et al. Selective changes of resting-state networks in individuals at risk for Alzheimer's disease[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2007,104(47):18760–18765.
- [19] Yan H, Zhang Y, Chen H, et al. Altered effective connectivity of the default mode network in resting-state amnesic type mild cognitive impairment[J]. *J Int Neuropsychol Soc*, 2013,19(4):400–409.
- [20] Yang Z, Sheng X, Qin R, et al. Cognitive improvement via left angular gyrus-navigated repetitive transcranial magnetic stimulation inducing the neuroplasticity of thalamic system in amnesic mild cognitive impairment patients[J]. *J Alzheimers Dis*, 2022,86(2):537–551.
- [21] Wang SM, Kim NY, Kang DW, et al. A comparative study on the predictive value of different resting-state functional magnetic resonance imaging parameters in preclinical Alzheimer's disease[J]. *Front Psychiatry*, 2021,12:626332.
- [22] Min J, Zhou XX, Zhou F, et al. A study on changes of the resting-state brain function network in patients with amnesic mild cognitive impairment[J]. *Braz J Med Biol Res*, 2019,52(5):e8244.
- [23] Behfar Q, Behfar SK, von Reutern B, et al. Graph theory analysis reveals resting-state compensatory mechanisms in healthy aging and prodromal Alzheimer's disease[J]. *Front Aging Neurosci*, 2020,12:576627.
- [24] Fathy YY, Hoogers SE, Berendse HW, et al. Differential insular cortex sub-regional atrophy in neurodegenerative diseases: a systematic review and meta-analysis[J]. *Brain Imaging Behav*, 2020,14(6):2799–2816.
- [25] Byun JI, Cha KS, Kim M, et al. Altered insular functional connectivity in isolated REM sleep behavior disorder: a data-driven functional MRI study[J]. *Sleep Med*, 2021,79:88–93.
- [26] Lin F, Ren P, Lo RY, 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.
- [27] 熊真亮,李栋学,王荣品,等. 阿尔茨海默病病程演进中默认脑网络功能连接改变的 fMRI 研究[J]. *中国中西医结合影像学杂志*, 2022,20(2):107–111.

[收稿日期 2023-04-19][本文编辑 吕文娟 余 军]

本文引用格式

韦懿宸,梁玲艳,黎晓程,等. 主观认知下降及轻度认知障碍患者默认网络的静息态 fMRI 研究[J]. *中国临床新医学*, 2023,16(4):305–310.