

- mutants impair the self-renewal and differentiation of adult murine subventricular zone-neuronal progenitors via cell-autonomous mechanisms involving notch signaling. *J Neurosci*, 2010, 30(20): 6903-6915.
- [25] Song W, Nadeau P, Yankner BA, et al. Proteolytic release and nuclear translocation of Notch-1 are induced by presenilin-1 and impaired by pathogenic presenilin-1 mutations. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1999, 96(12): 6959-6963.
- [26] Fischer DF, Van DR, Hol EM, et al. Activation of the Notch pathway in Down syndrome: cross-talk of Notch and APP. *FASEB J*, 2005, 19(11): 1451-1458.
- [27] Chen DC, Oh SY, Abranham CR, et al. Visualization of APP dimerization and APP-Notch2 heterodimerization in living cells using bimolecular fluorescence complementation. *J Neurochem*, 2006, 97(1): 30-43.
- [28] Fassa A, Mehta P, Efthimiopoulos S. Notch1 interacts with the amyloid precursor protein in a Numb-independent manner. *J Neurosci Res*, 2005, 82(2): 214-224.
- [29] Oh SY, Ellenstein A, Abraham CR, et al. Amyloid precursor protein interacts with notch receptors. *J Neurosci Res*, 2005, 82(1): 32-42.
- [30] Roncarati R, Sestan N, D' Adamio L, et al. The γ -secretase-generated intracellular domain of β -amyloid precursor protein binds Numb and inhibits Notch signaling. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2002, 99(10): 7102-7107.
- [31] Kyriazis GA, Belal C, Sic LC, et al. Stress-induced switch in Numb isoforms enhances Notch-dependent expression of subtype-specific transient receptor potential channel. *J. Biol. Chem*, 2010, 285(9): 6811-6825.
- [32] Ho A, Shen J. Presenilins in synaptic function and disease. *Trends Mol Med*, 2011, 17(11): 617-624.
- [33] Lavado A, Lagutin OV, Oliver G. Prox 1 is required for granule cell maturation and intermediate progenitor maintenance during brain neurogenesis. *PLoS Biol*, 2010, 8(8): E1000460.
- [34] Saura CA, Choi SY, Shen J, et al. Loss of presenilin function causes impairments of memory and synaptic plasticity followed by age-dependent neurodegeneration. *Neuron*, 2004, 42(1): 23-36.
- [35] Lleo A, Saura CA. γ -secretase substrates and their implications for drug development in Alzheimer's disease. *Curr Top Med Chem*, 2011, 11(12): 1513-1527.
- [36] Goate A, Hardy J. Twenty years of Alzheimer's disease-causing mutations. *J Neurochem*, 2012, 120(S1): 3-8.
- [37] Zhang YW, Thompson R, Xu H, et al. APP processing in Alzheimer's disease. *Mol Brain*, 2011, 4(1): 3.
- [38] Haapasalo A, Kovacs DM. The many substrates of Presenilin/ γ -secretase. *J Alzheimers Dis*, 2011, 25(1): 3-28.
- [39] Correia SC, Moreira PI. Hypoxia-inducible factor 1: new hope to counteract neurodegeneration? *J Neurochem*, 2010, 112(1): 1-12.
- [40] Johnson EA. HIF takes it up a Notch. *Sci Signal*, 2011, 4(181): pe33.
- [41] Peers C, Dallas ML, Boycott HE, et al. Hypoxia and neurodegeneration. *Ann N Y Acad Sci*, 2009, 1177(1): 169-177.
- [42] Soucek T, Cumming R, Dargusch R, et al. The regulation of glucose metabolism by HIF-1 mediates a neuroprotective response to amyloid beta peptide. *Neuron*, 2003, 39(1): 43-56.
- [43] Yang X, Klein R, Shen J. Notch activation induces apoptosis in neural progenitor cells through a p53-dependent pathway. *Dev Biol*, 2004, 269(1): 81-94.

静息态功能磁共振技术在阿尔茨海默病和轻度认知功能损害中的应用

周霞 综述 孙中武 审校

安徽医科大学第一附属医院神经内科,安徽省合肥市 230022

摘要:静息态功能磁共振成像技术(rs-fMRI)作为一种先进的测量静息状态下脑部自发神经活动的方法,已广泛应用于阿尔茨海默病(AD)和轻度认知功能损害(MCI)的研究。近年来,采用包括功能连接、局部一致性、低频振幅及全脑图理论等分析方法进行研究,发现AD和MCI的脑区内及脑区间功能活动均有不同程度的改变,以默认网络(DMN)最为显

基金项目:安徽省自然科学基金项目(090413121);安徽省教育厅自然科学基金重点项目(KJ2011A170)

收稿日期:2012-05-18;**修回日期:**2012-07-11

作者简介:周霞(1987-),女,在读硕士研究生。

通讯作者:孙中武(1964-),男,教授、主任医师,医学博士、博士生导师,主要从事老年神经病学研究。Email:sunzhwu@hotmail.com。

著。本文将对近年来 rs-fMRI 在 AD 和 MCI 两方面的研究进展进行综述。

关键词: 静息态;功能磁共振;阿尔茨海默病;轻度认知功能损害;功能连接

阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 是老年期痴呆中的最常见类型,主要表现为进行性认知功能损害特别是记忆障碍。轻度认知功能损害 (mild cognitive impairment, MCI) 是介于正常衰老与 AD 或其他痴呆早期阶段之间的具有疾病特征的一种临床过渡状态,以遗忘型轻度认知损害 (amnestic MCI, aMCI) 最为常见。静息态功能磁共振成像技术 (resting-state functional MRI, rs-fMRI) 通过测量静息状态,即没有特定认知任务、无外部输入输出信息情况下大脑血氧水平依赖 (blood-oxygen level dependent, BOLD) 信号的低频波动 (low-frequency fluctuations, LFFs; 0.01 ~ 0.08 Hz) 来反映大脑的自发神经活动,该技术能够发现 AD 早期或 MCI 的大脑轻微功能改变,有利于痴呆的早期诊断进而延缓疾病进程,改善预后。

1 rs-fMRI 的基本原理及分析方法

1995 年, Biswal 等^[1] 首次发现静息状态下 BOLD 信号低频波动在双侧运动脑区高度对称。2001 年, Raichle 等^[2] 应用氧摄取指数 (OEF) 作为度量标准,发现了在任务状态下呈持续负激活的脑区并定义为默认网络 (default-mode network, DMN), 主要包括后扣带回、楔前叶、顶下小叶及内侧前额叶皮质等。此外,前扣带回和海马在随后的研究中也涵盖在内^[3-5]。2004 年, Greicius 等^[3] 也证明了 DMN 的存在,并发现后扣带回/楔前叶是 DMN 的中心节点。rs-fMRI 作为一种新的功能性成像技术,已广泛用于各种疾病的研究,尤其是 AD 和 MCI 的研究。目前对于 AD 和 MCI 主要是从脑区间的功能连接 (functional connectivity, FC) 和各脑区内的局部活动两方面进行研究分析。

1.1 功能连接分析

功能连接分析是目前最常用的 rs-fMRI 的研究方法,主要包括种子点 (seed-voxel) 或感兴趣区 (region-of-interest, ROI) 相关分析和独立成分分析 (independent component analysis, ICA)。

1.1.1 ROI 相关分析法 属于模型驱动的研究分析方法,通过计算某一选取种子点的平均时间序列与全脑其他各个脑区体素的时间序列之间的相关系数来度量两个脑区间功能连接的强度,对于种子点的选取通常是基于先验的解剖知识或认知任务的激活。

1.1.2 ICA 是由盲源分离技术发展而来的一种

数据驱动的信号处理方法,将信号降维分解成多个相互独立的成分,并默认信号在同一个成分上投影较大的脑区之间存在功能连接。由于不依赖于先验模型,且可分离出呼吸循环系统等生理信号所对应的独立成分,所得结果较为客观。

1.2 局部脑区活动分析

局部脑区活动分析是通过研究各个脑区的功能活动强度来反应局部的功能变化,主要包括局部一致性分析 (regional homogeneity, ReHo) 和低频振幅分析 (amplitude of low-frequency fluctuation, ALFF)。

1.2.1 局部一致性分析法 该法于 2004 年由我国学者臧玉峰等^[6] 提出,假设某一功能脑区的体素与周围体素的 BOLD 信号存在时间上的相似性,通过计算肯德尔和谐系数 (Kendall's coefficient of concordance) 即可度量出一个团块内体素之间时间序列变化的一致性,从而反映各脑区的功能活动。

1.2.2 低频振幅分析法 该方法于 2007 年由 Zang 等^[7] 提出,假设静息状态下脑 BOLD 信号在低频范围内波动有其生理意义,通过计算一定频带范围内 (0.01 ~ 0.08 Hz) 功率谱的平方根来估计静息状态脑部活动的幅度。分数低频波幅分析 (fractional amplitude of frequency fluctuation, fALFF)^[8] 是一种改良的 ALFF 分析方法,可有效抑制脑部位的非特异性信号,减少生理噪音干扰,提高检测脑自发活动的敏感度和特异度。

考虑到异常的功能连接可能存在于全脑,所以有学者进一步对全脑各网络间的功能连接及网络内的局部活动进行了探讨,这种基于全脑的网络分析是将全脑分成若干部分后进行两两配对,通过计算相关系数来反映各个网络间的功能关联^[9]。同时,有研究通过脑网络图理论^[10] 对全脑进行分析,得到具有较高的聚集系数和较短的路径长度的静息态“小世界”网络结构,这种研究方法能够从网络间及网络内更全面地了解 AD 或 MCI 的功能改变。

2 rs-fMRI 在 AD 中的应用

Wang 等^[11] 为了解海马-皮质及皮质下脑区间的功能关联,以海马为 ROI 进行研究,结果发现:与正常对照组相比,AD 患者右侧海马与多个脑区的功能连接降低,但主要集中在 DMN 中,如内侧前额叶皮质、后扣带回等,而左侧海马与外侧前额叶皮质的功能连接则有所增加。Allen 等^[12] 则发现

AD 存在包括皮质、皮质下和小脑等更广泛的连接中断。Zhang 等^[13]以后扣带回为 ROI 进行研究,发现 AD 的后扣带回与左侧海马,前额叶腹外侧等脑区的的功能连接明显降低,并首次发现后扣带回-右侧丘脑的功能连接也降低,这可能与 AD 患者视空间功能损害相关。随后,Zhang 等^[14]通过对不同程度 AD 进行研究,发现后扣带回功能连接的改变与 AD 的病情严重程度相平行,这也为通过分析功能连接来反映认知功能变化提供了新的依据。

2004 年,Greicius 等^[3]首次采用 ICA 方法进行分析,发现 AD 降低的自发神经活动主要在后扣带回和内侧前额叶皮质等脑区,并联合采用 DTI^[15]发现后扣带回-MTL (medial temporal lobe) 和后扣带回-内侧前额叶皮质间存在白质纤维束,这就为后扣带回的功能连接提供了结构基础。早期出现的异常功能连接主要位于后扣带回/楔前叶,可能就是由于 MTL 是后扣带回/楔前叶的主要投射纤维来源,所以该脑区较早出现病理改变,相应地就会造成后扣带回的低代谢、低灌注,局部活动降低以及功能连接改变等。2012 年,Damoiseaux 等^[16]进一步利用 ICA 将 DMN 分为前、中、后三部分对 AD 患者进行了纵向研究,结果表明连接降低的部位主要在 DMN 后部,而在前中部则代偿性增加,同时随着病情的发展,几个部分的功能连接均降低,这项纵向研究的结果进一步说明 DMN 的功能连接能够在一定程度上反映认知功能的变化。

He 等^[17]通过对 AD 和正常对照的局部一致性进行研究发现,后扣带回/楔前叶在两组中的局部功能活动均最强,但 AD 的 ReHo 值明显低于正常对照,同时他们还对大脑皮质萎缩进行校正,结果发现各脑部的功能活动改变虽然存在,但较未校正之前有所下降,故认为功能活动的改变至少部分可以解释为大脑皮质萎缩,这与相关研究的结论具有一致性^[16, 18-19]。Wang 等^[20]采用 ALFF 对 AD、MCI 和正常老龄进行分析,结果三组差异最明显的脑区也位于后扣带回/楔前叶,表现为 $ALFF_{AD} < ALFF_{MCI} < ALFF_{NC}$,与之前功能连接明显降低的脑区较为吻合。

Wang 等^[9]首次采用基于全脑的网络分析法对 AD 患者进行研究发现,AD 的前额叶-顶叶网络间的正性关联明显降低,网络内的正性关联有所增加,而抗关联的两网络间的负性关联基本消失,支持了 AD 的前后脑区间连接中断而脑区内连接增加的观点^[21],表明 AD 全脑的功能活动均有不同程度的改变。Supekar 等^[22]及 Sanz-Arigita 等^[23]均通过

图理论对 AD 的全脑网络进行分析,发现患者的“小世界”网络结构特点消失,Supekar 等^[22]研究结果显示在 0.01 ~ 0.05 Hz 的频谱内 AD 的全脑网络的聚集系数降低,以双侧海马最为显著。Sanz-Arigita 等^[23]的研究中,AD 全脑网络的路径长度发生了改变,且额叶同步性增加,顶枕叶降低,表明 AD 的全脑信息整合功能缺失,印证了 AD 前后部脑区功能连接降低的观点^[21],这两项研究恰好反映了“小世界”网络的两个基本特征的改变,说明图理论为 AD 的研究提供了新的途径。

3 rs-fMRI 在 MCI 中的应用

Bai 等^[24]选取后扣带回为 ROI 对 aMCI 进行分析,结果显示 aMCI 的后扣带回-颞叶的功能连接较正常人显著降低,同时进行相关分析发现功能连接的降低与神经心理学测试结果呈显著负相关。Wang 等^[25]研究结果却显示海马-后扣带回的功能连接增加,但随后的纵向研究结果表明海马-后扣带回的功能连接呈先增加后降低的特点,提示早期海马-后扣带回的功能连接增加可能是为了代偿海马-额颞叶等功能连接的降低,晚期降低的功能连接则为失代偿,表明功能连接的改变与 aMCI 的病情演变密切相关。除了后扣带回和海马等皮质区功能连接明显改变外,MCI 的皮质下区域及小脑等部位也可能受到影响。2011 年,Bai 等^[26]以小脑为 ROI,选取 26 名 aMCI 患者和 18 个相匹配的正常对照进行基线及纵向研究,通过分析功能连接和 ALFF 值发现,aMCI 的小脑后部-9 区的 ALFF 值较对照组高,与额叶皮质的功能连接降低,而与颞顶叶皮质的功能连接则代偿性增加,同时随着病情的发展,aMCI 的功能连接进一步降低,而局部 ALFF 值却无明显改变,这也是对静息态功能磁共振分析方法的一种比较,可能脑区间的功能连接能够在更大程度上反映 aMCI 的进展。

Sorg 等^[18]联合采用 ICA 和相关分析法对 aMCI 进行研究,得到了八个静息态网络,而其中仅 DMN 和注意网络的功能活动在 aMCI 中明显降低,这与最近 Qi 等^[27]的研究结果较为一致。2011 年,Bai 等^[19]在对 aMCI 进行基线和纵向研究后发现后扣带回与平均 DMN IC 的功能连接改变也出现先增加后降低的特点,同时进行相关分析表明随着后扣带回功能活动的降低,情景记忆功能明显受损。最近,Jin 等^[28]对 aMCI 的默认网络进行研究发现,除了后扣带回/楔前叶功能活动明显降低外,MTL 的活动也降低,正好与 Qi 等^[27]研究中 MTL 有下降的

趋势相印证,也进一步证实了后扣带回/楔前叶与 MTL 间的内在功能结构关联。

Bai 等^[29]的研究结果表明 aMCI 患者 ReHo 值明显降低的区域同样位于 DMN 中,而在顶下小叶、右梭状回以及壳核等脑区则代偿性增加,Zhang 等^[30]首次对 AD、MCI 和正常人三者的 ReHo 进行了分析也得到了相似的结果。但在 Bai 等^[32]研究中发现顶下小叶增加的活动在右侧,而 Qi 等^[27]和 Jin 等^[28]的却在左侧。在 Sorg 等^[18]和 Jin 等^[28]的研究中发现颞中回和中扣带回活动增加,但在 Qi 等^[27]和 Bai 等^[29]中却未发现。这些研究结果的差异在 MCI 中较为明显可能归因于 MCI 的异质性。Han 等^[31]联合采用 ALFF/fALFF 对 aMCI 和正常老龄进行分析,结果显示 aMCI 在慢-5 带(0.01~0.27 Hz) DMN 低频振幅显著降低,得到了较 ALFF 更为精确的结果。2011 年,Bai 等^[32]对 aMCI 的全脑进行了基线和纵向研究,结果发现 aMCI 额叶、颞叶、小脑及皮质下等多个脑区功能活动均有不同程度的改变,这对于更全面的了解 aMCI 的功能结构和病程转归具有一定的指导意义。

4 小结与展望

通过上述研究,我们可以发现,AD 和 MCI 的全脑多个功能网络的自发神经活动都可能发生改变,但主要集中在 DMN 中。功能损害最早出现在 MTL 和后扣带回/楔前叶,随着病情的发展,逐渐累及功能活动早期呈代偿性增加的额顶叶部分脑区,临床表现为认知功能的逐步下降,以记忆损害尤为突出。

相比任务依赖的功能磁共振研究,静息态功能磁共振操作简单,能较早反应轻微功能的改变,但研究过程中仍不能完全排除患者思维活动以及呼吸循环系统等生理信号的干扰。我们认为今后在采集静息态功能数据时可以记录相关伴随信息,或者建立一个大数据 rs-fMRI 数据库及联合多种检查方法,如 PET、SPECT、DTI 及基因学等,这将对 AD、MCI 的各种亚型及其他疾病进行更为全面、深入的研究。

参 考 文 献

- [1] Biswal B, Yetkin FZ, Haughton VM, et al. Functional connectivity in the motor cortex of resting human brain using echo-Planar MRI. *Magn Reson Med*, 1995, 34(4): 537-541.
- [2] Raichle ME, MacLeod AM, Snyder AZ, et al. A default mode of brain function. *Proc Natl Acad Sci*, 2001, 98(2): 676-682.
- [3] Greicius MD, Srivastava G, Reiss AL, et al. Default-mode network activity distinguishes Alzheimer's disease from healthy aging: evidence from functional MRI. *Proc Natl Acad Sci*, 2004, 101(13): 4637-4642.
- [4] Greicius MD, Krasnow B, Reiss AL, et al. Functional connectivity in the resting brain: a network analysis of the default mode hypothesis. *Proc Natl Acad Sci*, 2003, 100(1): 253-258.
- [5] Buckner RL, Andrews-Hanna JR, Schacter DL. The brain's default network anatomy, function, and relevance to disease. *Ann N Y Acad Sci*, 2008, 1124: 1-38.
- [6] Zang Y, Jiang T, Lu Y, et al. Regional homogeneity approach to fMRI data analysis. *Neuroimage*, 2004, 22(1): 394-400.
- [7] Zang YF, He Y, Zhu CZ, et al. Altered baseline brain activity in children with ADHD revealed by resting-state functional MRI. *Brain Dev*, 2007, 29(2): 83-91.
- [8] Zou QH, Zhu CZ, Yang Y, et al. An improved approach to detection of amplitude of low-frequency fluctuation (ALFF) for resting-state fMRI: Fractional ALFF. *J Neurol Sci*, 2008, 172(1): 137-141.
- [9] Wang K, Liang M, Wang L, et al. Altered functional connectivity in early Alzheimer's disease: a resting-state fMRI study. *Hum Brain Mapp*, 2007, 28(10): 967-978.
- [10] Watts DJ, Strogatz SH. Collective dynamics of 'small-world' networks. *Nature*, 1998, 393(6684): 440-442.
- [11] Wang L, Zang Y, He Y, et al. Changes in hippocampal connectivity in the early stages of Alzheimer's disease: evidence from resting state fMRI. *Neuroimage*, 2006, 31(2): 496-504.
- [12] Allen G, Barnard H, McColl R, et al. Reduced hippocampal functional connectivity in Alzheimer's disease. *Arch Neurol*, 2007, 64(10): 1482-1487.
- [13] Zhang HY, Wang SJ, Xing J, et al. Detection of PCC functional connectivity characteristics in resting-state fMRI in mild Alzheimer's disease. *Behav Brain Res*, 2009, 197(1): 103-108.
- [14] Zhang HY, Wang SJ, Liu B, et al. Resting brain connectivity: changes during the progress of Alzheimer disease. *Radiology*, 2010, 256(2): 598-606.
- [15] Greicius M, Supekar K, Menon V, et al. Resting-state functional connectivity rejects structural connectivity in the Default-Mode network. *Cereb Cortex*, 2009, 19(1): 72-78.
- [16] Damoiseaux JS, Pratte KE, Miller BL, et al. Functional connectivity tracks clinical deterioration in Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*, 2012, 33(4): 828. e19-e30.
- [17] He Y, Wang L, Zang Y, et al. Regional coherence changes in the early stages of Alzheimer's disease: a combined structural and resting-state functional MRI Study. *Neuroimage*, 2007, 35(2): 488-500.
- [18] Sorg C, Riedl V, Muhlau M, et al. Selective changes of resting-state networks in individuals at risk for Alzheimer's disease. *Proc Natl Acad Sci*, 2007, 104(47): 18760-18765.

- [19] Bai F, Watson DR, Shi Y, et al. Specifically progressive deficits of brain functional marker in amnesic type mild cognitive impairment. *PLoS One*, 2011, 6(9): e24271.
- [20] Wang ZQ, Yan CG, Zhao C, et al. Spatial patterns of intrinsic brain activity in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: a resting-state functional MRI Study. *Hum Brain Mapp*, 2011, 32(10): 1720-1740.
- [21] Grady CL, Furey ML, Pietrini P, et al. Altered brain functional connectivity and impaired short-term memory in Alzheimer's disease. *Brain*, 2001, 124(pt4): 739-756.
- [22] Supekar K, Menon V, Rubin D, et al. Network analysis of intrinsic functional brain connectivity in Alzheimer's disease. *PLoS Comput Biol*, 2008, 4(6): e1000100.
- [23] Sanz-Arigita EJ, Schoonheim MM, Damoiseaux JS, et al. Loss of 'small-world' networks in Alzheimer's disease: graph analysis of fMRI resting-state functional connectivity. *PLoS ONE*, 2010, 5(11): e13788.
- [24] Bai F, Watson DR, Yu H, et al. Abnormal resting-state functional connectivity of posterior cingulate cortex in amnesic type mild cognitive impairment. *Brain Res*, 2009, 1302: 167-174.
- [25] Wang Z, Liang P, Jia X, et al. Baseline and longitudinal patterns of hippocampal connectivity in mild cognitive impairment: evidence from resting state fMRI. *J Neurol Sci*, 2011, 309(1-2): 79-85.
- [26] Bai F, Liao W, Watson DR, et al. Mapping the altered patterns of cerebellar resting-state function in longitudinal amnesic mild cognitive impairment patients. *J Alzheimers Dis*, 2011, 23(1): 87-99.
- [27] Qi Z, Wu X, Wang Z, et al. Impairment and compensation coexist in amnesic MCI default mode network. *Neuroimage*, 2010, 50(1): 48-55.
- [28] Jin M, Pelak VS, Cordes D. Aberrant default mode network in subjects with amnesic mild cognitive impairment using resting-state functional MRI. *Magn Reson Imaging*, 2012, 30(1): 48-61.
- [29] Bai F, Zhang ZJ, Yu H, et al. Default-mode network activity distinguishes amnesic type mild cognitive impairment from healthy aging: A combined structural and resting-state functional MRI. *Neurosci Lett*, 2008, 438(1): 111-115.
- [30] Zhang ZQ, Liu Y, Jian TZ, et al. Altered spontaneous activity in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment revealed by Regional Homogeneity. *NeuroImage*, 2012, 59(2): 1429-1440.
- [31] Han Y, Wang JH, Zhao JL, et al. Frequency-dependent changes in the amplitude of low-frequency fluctuations in amnesic mild cognitive impairment: A resting-state fMRI study. *NeuroImage*, 2011, 55(1): 287-295.
- [32] Bai F, Liao W, Watson DR, et al. Abnormal whole-brain functional connection in amnesic mild cognitive impairment patients. *Behav Brain Res*, 2011, 216(2): 666-672.

常态脑老化的神经病理改变与认知功能下降

强静,耿媛 综述 王铭维 审校

河北医科大学第一医院神经内科,河北省脑老化与认知神经科学重点实验室,河北省石家庄市 050031

摘要:常态脑老化(NBA)并不出现阿尔茨海默病的痴呆症状,但是普遍出现不同程度的认知功能下降。神经元树突和棘突的结构性改变,以及脑白质中有髓神经纤维的大量减少,是引起常态脑老化认知功能改变的重要因素。此外, $A\beta$ 沉积和磷酸化tau蛋白也与常态脑老化的认知改变有关,但其影响认知的具体机制有所不同。对这些方面的深入研究有助于揭示增龄性认知障碍的原因,对脑老化相关疾病的研究和治疗具有重要意义。

关键词:常态脑老化;认知功能下降;神经元结构;白质减少;淀粉样蛋白

1 常态脑老化的临床特征

常态脑老化(normal brain aging, NBA)是一种随着增龄而出现的普遍现象,虽然不出现阿尔茨海默病的痴呆症状,但是也普遍伴发多种认知功能的

下降。在其临床表现中,注意力^[1]和记忆力随老化受到的影响最为明显,执行功能^[2]、决断力等也出现改变,而高级语言技巧则相对保留。目前对于各项认知功能的分类日趋细化,这有助于我们更精确

收稿日期:2011-09-02;修回日期:2012-01-11

作者简介:强静(1986-),女,在读硕士,主要从事老年中枢神经系统退行性疾病的研究。

通讯作者:王铭维,教授。电子邮箱:mwei99@yahoo.com。