

阿尔茨海默病和轻度认知障碍患者脑网络变化特点的研究进展

尹文文,余先锋 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 230000

摘要:阿尔茨海默病(AD)是一种隐匿性进展的神经退行性疾病,而轻度认知障碍(MCI)是AD发病前一个重要的临床前阶段。静息态功能磁共振(rs-fMRI)能在疾病早期反映脑网络变化,可作为研究AD及MCI的有效手段。本文综述了以rs-fMRI研究为基础的AD及MCI患者默认网络,注意网络,执行控制网络等的变化特点,为AD的早期诊断及干预提供依据。

关键词:阿尔茨海默病;轻度认知障碍;静息态功能磁共振;脑网络;功能连接

DOI:10.16636/j.cnki.jinn.2019.04.023

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是老年人常见的神经退行性疾病,主要临床表现为认知功能减退和非认知神经精神症状。随着疾病的进展患者认知能力及日常生活能力逐渐丧失,对老年人身心健康造成极大威胁。而轻度认知障碍(mild cognitive impairment, MCI)是正常老龄化和痴呆之间的过渡状态,遗忘型MCI(amnesic MCI, aMCI)患者中每年约有10%~15%进展为AD^[1],早期发现MCI,对AD早期诊断有重要意义。静息态功能磁共振成像技术(resting-state functional MRI, rs-fMRI)作为一种非侵入性神经成像技术,基于血氧水平依赖成像,通过血流、血容量、以及含氧血红蛋白及去氧血红蛋白比的磁共振信号改变来反映神经元及脑区的动态活动。rs-fMRI可监测到疾病早期脑功能连接及功能网络模式的变化,对AD早期的临床诊断有一定意义。

1 AD与MCI患者大脑功能网络及功能连接的变化

1.1 默认模式网络

默认模式网络(default-mode network, DMN)参与情景记忆、内省、情绪等认知过程。DMN分为前DMN(内侧前额叶皮质、背侧前额叶皮质、前扣带回、外侧颞叶等)和后DMN(腹侧前额叶皮质、后扣带回、顶下小叶、角回、海马、内侧颞叶等区域)^[2]。Bateman等^[3]认为在认知症状出现前20~30年 β -淀粉样蛋白(β -amyloid protein, A β)已经开始在

大脑沉积。研究表明,AD患者DMN中A β 的沉积显著增加,其病理机制包括^[4]:A β 导致的神经退行性病变是沿大脑功能网络相关区域散播而不是沿空间相关而连接较少的区域散播;随着新陈代谢的增加和内在活动的变化,A β 在局部压力作用下加速沉积。解剖学和功能成像研究表明,后扣带回是DMN的关键部分,与海马记忆系统紧密相连,而记忆的形成需要在内侧颞叶系统的海马节点和记忆网络的后顶叶节点的激活之间进行协调作用^[5],AD及MCI患者功能网络损害常发生于这些节点,从影响记忆。

Greicius等^[6]将早期AD患者与正常老龄化人群进行对比发现,在AD早期DMN分布区域最先受到影响。Drzezga等^[7]利用PET-CT及rs-fMRI研究发现MCI患者大脑中A β 首先在后扣带回、前额叶、楔前叶、颞顶叶区域沉积,使得这些区域与其他大脑间的功能连接减少从而影响了DMN功能完整性。因此,DMN可能是AD早期损害的潜在生物学标志物,有望成为AD及MCI治疗的核心靶点。DMN不同部位的损害可能与AD症状相关。研究发现,AD和aMCI患者记忆损害与海马区域的DMN与大脑的功能连接降低有关^[8];DMN中双侧角回功能连接的减少与AD患者语言功能和空间定向障碍相关^[9]。该研究还表明,AD患者左侧大脑角回DMN内部功能连接出现大幅度的降低,而遗忘型MCI患者内部功能连接仅轻度减少,此进

基金项目:国家自然科学基金资助项目(81771154);国家科技部国家重点研发计划项目(2016YFC1305900)

收稿日期:2019-01-15;修回日期:2019-05-21

作者简介:尹文文(1994-),女,硕士研究生在读,主要从事痴呆与认知障碍的研究。

通信作者:孙中武(1964-),男,教授,主任医师,医学博士,博士生导师,主要从事痴呆与认知障碍的研究。E-mail:sunahwu@126.com。

一步说明 DMN 部分功能连接性降低可能是逐渐进展的,认知功能损害的严重程度与日益变化的大脑功能连接程度相关。

1.2 注意网络

注意网络(attention network, AN)分为腹侧注意力网络(ventral attention network, VAN; 亦称凸显网络 salience network, SN)与背侧注意力网络(dorsal attention network, DAN)。人类的注意力控制依赖于 SN 和 DAN 的协同作用^[10]。

VAN 涉及外源性刺激引起的注意力重新定向(自下而上)过程,与情感和感官的刺激驱动相关^[11],其主要分布于前扣带回、额叶脑岛皮质^[12]、腹侧前额叶皮质等。SN 是连接杏仁核、下丘脑和脑干等部位的情绪发生器。Balthazar 等^[13]研究表明,AD 患者神经精神的过度活跃症状(如烦躁、易怒、异常运动行为、抑制和兴奋等)与 SN 内部功能连接的增加相关。Trzepacz 等^[14]指出,前额叶区域的功能网络受损与杏仁核-海马和杏仁-岛叶网络受损也可能是导致 AD 和 MCI 患者行为控制紊乱的一个原因,SN 的功能连接的破坏影响了患者的行为导向和情绪控制,从而表现为激动和攻击行为。Zhou^[16]等通过独立成分分析得出,AD 患者和健康对照者相比,右侧膝前扣带回 SN 连接增强,与前额叶、腹内侧前额叶和双侧颞中回的 DMN 连接呈显著负相关,且其认为 SN 相关功能连接的增强与 DMN 特定功能连接的减弱相关。这种正负相关性与下文提到的代偿机制有关。

DAN 则主要涉及目标导向视空间处理控制的过程^[17],参与内源性注意力定位(自上而下),其主要分布于顶内沟、额叶动眼区^[18]。Zhu 等^[9]通过对 AD 及 MCI 患者的 DAN 与 VAN 网络间和网络内部的研究表明,AD 患者的 DAN 和 VAN 之间功能连接降低,可能是 AD 注意力缺陷的基础。但 Qian 等^[10]对 AD、MCI、及正常对照组比较后发现,AD 患者 DAN 与 VAN 均受损;aMCI 患者 DAN 功能连接受损,而 VAN 内部功能连接相对保留,提示其视空间处理能力受损,刺激驱动处理能力保留。

1.3 执行控制网络

执行控制网络(executive control network, ECN)在注意、决策、工作记忆等高级认知的管理和控制方面发挥重要作用。其主要分布在背外侧前额叶皮质、腹侧前额叶皮质、内侧前额叶皮质、顶叶皮质等^[19, 20]。Ranasinghe 等^[21]通过对 27 例 AD 患者

与 15 例健康对照组患者进行 rs-fMRI 联合脑磁图分析结果发现,AD 早期 ECN 的功能连接模式已经发生改变,表现为左额叶皮质与大脑的功能连接降低,AD 患者中 ECN 的左顶叶皮质功能连接减少可能与视空间障碍相关。Zhu 等^[9]比较 25 例 AD 患者,20 例遗忘型 MCI 患者,35 例正常老年人 ECN 的内部功能连接和网络间功能连接,发现 AD 和 aMCI 患者 ECN 中右额叶和额上回的功能连接的显著减少,且这种变化与其认知功能减退有关。一项采用稀疏逆协方差估计方法的研究^[22]表明,AD 患者 ECN 网络内和 DMN 网络间的功能连接均降低,这可能是执行控制功能损害的基础。

1.4 额顶叶网络

额顶叶网络(frontoparietal network, FPN)在行为调节、复杂计划的制定等方面发挥重要作用^[23]。在解剖学层面,前额叶分为腹侧前额叶网络和背侧前额叶网络,因此,FPN 与 ECN 在解剖及功能连接上均有着密切联系。FPN 功能连接的改变可能导致 AD 与 MCI 患者部分语言功能、执行控制功能减退。Zhao 等^[22]的研究结果表明,AD 患者左右额顶网络的平均连接性较低(包括顶叶、旁顶叶和额叶),且 FPN 与 ECN 网络间的功能连接也明显降低,这与 AD 患者的执行控制功能减退密切相关。Franzmeier 等^[24]将 MCI 患者作为研究对象,发现左侧 FPN 分别与 DMN、DAN 的连接性及 MCI 患者记忆储存呈正相关。

1.5 感觉运动网络

感觉运动网络(sensorimotor network, SMN)主管躯体感觉和运动。主要包括中央前回、中央后回、辅助运动区等^[25]。研究认为,躯体感觉、运动系统等损害表现可能早于认知功能的变化,从而影响 AD 患者日常生活能力,进而加速认知功能的退化^[26, 27]。一项 rs-fMRI 研究^[28]发现,早期 AD 伴随轻度的运动障碍,表现为 SMN 的功能连接受损。Wang 等^[29]通过对 35 例 AD 和 27 例 MCI 患者 SMN 与 DAN 间功能连接关系研究后发现,SMN 与 DAN 间功能连接减少可能是 AD 早期和 MCI 注意力缺失的原因之一。Zhang 等^[30]将 45 例 MCI 患者分为早期轻度认知障碍(EMCI)及晚期轻度认知障碍(LMCI)与 23 例正常老年人对比,研究网络间及网络内部功能活动,EMCI 患者 SMN 功能活动较正常组降低,而 LMCI 较 EMCI 低,此表明随着 MCI 进展,患者 SMN 的功能连接破坏日渐严重。

2 脑网络间交互作用

2.1 脑网络间代偿机制

诸多研究中提到局部脑区活动减少而另一些脑区活动增加的现象提示大脑中存在一种网络代偿机制,即通过增加部分功能网络区域的功能连接来代偿受损的网络部分。Qi等^[31]利用独立成分分析,将14名aMCI患者与健康老年人DMN进行比较结果发现,aMCI患者双侧前扣带皮质、右下顶叶的功能活动显著减少,而左前额叶皮质、顶下小叶和颞中回上部的功能活动显著增加可能是代偿的一种。Liu等^[32]研究分析发现,MCI患者DMN和ECN间的功能连接减少,但ECN内部增加的功能连接可以部分代偿与DMN功能连接的缺失。Vipin等^[8]研究中也提到AD患者前DMN与后DMN区域间功能连接显著降低,但前DMN局部额叶中的功能连接显著增加。Grady等^[33]发现,在认知功能正常老年人中,DAN与DMN之间功能连接减少与FPN中功能连接的增加有关。Franzmeier等^[24]观察到AD早期患者中FPN内部功能连接增加也有可能是一种代偿的方式。Montembeault等^[34]应用感兴趣区法,比较109名早期AD患者DMN、ECN、SN网络间功能连接,发现当DMN内部功能连接减少时,SN和ECN功能连接会代偿性增加,此提示大脑损伤和代偿状态同时存在。功能网络的代偿功能有限。Zhu等^[9]的研究中提到的MCI中SN和DMN之间增强的负相关也可作为代偿机制,但AD组中这种负相关性减少。Wang等^[29]发现MCI中ECN的功能连接轻度增加,而在AD中的功能连接大幅度下降。这些均提示AD早期阶段,大脑功能网络轻度受损的同时存在某种代偿机制。但随着疾病的进展,AD晚期更广泛、严重的网络损伤引起全脑功能的退化^[29]导致代偿作用减弱,最终导致失代偿,从而引起全面、严重的认知功能减退。

2.2 网络间调控机制

脑网络交叉分布的解剖学特点可能是脑网络间交互影响的基础,多数研究中提到了SN的调控作用。Bonnelle等^[35]研究表明,SN的结构完整性对于有效调节DMN的活动是必要的,二者的动态调节有利于对外界事物进行注意力转换,因此SN损伤导致认知控制效率的降低。Balthazar等^[4]对20例AD患者和17例健康老年人DMN及SN进行研究发现,SN参与且受其他功能网络的调控,SN和DMN之间功能连接减少也可能是AD早期阶段注

意力缺失的原因。Elton等^[36]利用rs-fMRI和任务态功能磁共振成像技术发现,SN在DMN和DAN的切换中发挥着调控作用,而ECN和DMN之间切换也是通过SN来主导的。He等^[37]研究发现,AD患者大脑SN对应的区域发生萎缩,使得ECN与DMN之间的切换发生障碍,从而影响认知功能。

这些均提示SN可能是网络间切换存在的中介角色,在网络切换中发挥作用,但随着疾病进展,调控作用的减弱同样导致认知功能受损。而SN的具体作用及其他中介角色的存在与否有待进一步考证。

3 总结

综上所述,脑网络功能模式的破坏与AD、MCI患者的认知缺陷高度相关。特定功能网络的损害是AD临床症状产生的基础。研究表明网络间的交互作用以代偿、调控为突出,但代偿与调控的机制仍不清楚。AD早期代偿和网络间调控发挥作用,随着疾病进展,失代偿及调控作用的减弱导致认知功能全面受损。这些功能网络变化特点有助于我们理解从正常老龄化到MCI再到AD的变化轨迹,帮助我们进一步了解AD发生发展的机制,从而有助于早期临床诊断、监测疾病进展和治疗干预的有效性。既往研究表明多个网络的功能连接模式在AD早期均有改变,但能否将脑功能网络的变化作为生物学标志物以及研究网络中的交互作用是否有临床意义有待更深入的研究。

参 考 文 献

- [1] Petersen RC, Doody R, Kurz A, et al. Current Concepts in Mild Cognitive Impairment [J]. Arch Neurol, 2001, 58 (12): 1985-1992.
- [2] Andrews-Hanna JR, Reidler JS, Sepulcre J, et al. Functional-Anatomic Fractionation of the Brain's Default Network [J]. Neuron, 2010, 65 (4): 550-562.
- [3] Bateman RJ, Xiong C, Benzinger TLS, et al. Clinical and Biomarker Changes in Dominantly Inherited Alzheimer's Disease [J]. New Engl J Med, 2012, 367 (9): 795-804.
- [4] Myers N, Pasquini L, Götter J, et al. Within-patient correspondence of amyloid- β and intrinsic network connectivity in Alzheimer's disease [J]. Brain, 2014, 137 (7): 2052-2064.
- [5] Miller SL, Celone K, DePeau K, et al. Age-related memory impairment associated with loss of parietal deactivation but preserved hippocampal activation [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2008, 105 (6): 2181-2186.
- [6] Greicius MD, Srivastava G, Reiss AL, et al. Default-mode

- network activity distinguishes Alzheimer's disease from healthy aging: evidence from functional MRI [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2004, 101(13): 4637-4642.
- [7] Drzezga A, Becker JA, Van Dijk KRA, et al. Neuronal dysfunction and disconnection of cortical hubs in non-demented subjects with elevated amyloid burden [J]. *Brain*, 2011, 134(6): 1635-1646.
- [8] Vipin A, Loke YM, Liu S, et al. Cerebrovascular disease influences functional and structural network connectivity in patients with amnesic mild cognitive impairment and Alzheimer's disease [J]. *Alzheimer's Res Ther*, 2018, 10(1): 82.
- [9] Zhu H, Zhou P, Alcauter S, et al. Changes of intranetwork and internetwork functional connectivity in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment [J]. *J Neural Eng*, 2016, 13(4): 46008.
- [10] Qian S, Zhang Z, Li B, et al. Functional-structural degeneration in dorsal and ventral attention systems for Alzheimer's disease, amnesic mild cognitive impairment [J]. *Brain Imag Behav*, 2015, 9(4): 790-800.
- [11] Corbetta M, Patel G, Shulman GL. The reorienting system of the human brain: from environment to theory of mind [J]. *Neuron*, 2008, 58(3): 306-324.
- [12] Menon V, Uddin LQ. Saliency, switching, attention and control: a network model of insula function [J]. *Brain Struct Funct*, 2010, 214(5-6): 655-667.
- [13] Balthazar MLF, Pereira FRS, Lopes TM, et al. Neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease are related to functional connectivity alterations in the salience network [J]. *Human Brain Map*, 2014, 35(4): 1237-1246.
- [14] Trzepacz PT, Yu P, Bhamidipati PK, et al. Frontolimbic atrophy is associated with agitation and aggression in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease [J]. *Alzheimer's Dement*, 2013, 9(5): S95-S104.
- [15] Yamashita K, Uehara T, Prawiroharjo P, et al. Functional connectivity change between posterior cingulate cortex and ventral attention network relates to the impairment of orientation for time in Alzheimer's disease patients [J]. *Brain Imag Behav*, 2019, 13(1): 154-161.
- [16] Zhou J, Greicius MD, Gennatas ED, et al. Divergent network connectivity changes in behavioural variant frontotemporal dementia and Alzheimer's disease [J]. *Brain*, 2010, 133(5): 1352-1367.
- [17] Liu T, Hospadaruk L, Zhu DC, et al. Feature-Specific Attentional Priority Signals in Human Cortex [J]. *J Neurosci*, 2011, 31(12): 4484-4495.
- [18] Li R, Wu X, Fleisher AS, et al. Attention-related networks in Alzheimer's disease: A resting functional MRI study [J]. *Human Brain Map*, 2012, 33(5): 1076-1088.
- [19] Cai S, Peng Y, Chong T, et al. Differentiated Effective Connectivity Patterns of the Executive Control Network in Progressive MCI: A Potential Biomarker for Predicting AD [J]. *Curr Alzheimer Res*, 2017, 14(9): 937-950.
- [20] Sridharan D, Levitin DJ, Menon V. A critical role for the right fronto-insular cortex in switching between central-executive and default-mode networks [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2008, 105(34): 12569-12574.
- [21] Ranasinghe KG, Hinkley LB, Beagle AJ, et al. Regional functional connectivity predicts distinct cognitive impairments in Alzheimer's disease spectrum [J]. *Neuroimage Clin*, 2014, 5: 385-395.
- [22] Zhao Q, Lu H, Metmer H, et al. Evaluating functional connectivity of executive control network and frontoparietal network in Alzheimer's disease [J]. *Brain Res*, 2018, 1678: 262-272.
- [23] Cole MW, Repovš G, Anticevic A. The Frontoparietal Control System [J]. *Neuroscientist*, 2014, 20(6): 652-664.
- [24] Franzmeier N, Göttler J, Grimmer T, et al. Resting-State Connectivity of the Left Frontal Cortex to the Default Mode and Dorsal Attention Network Supports Reserve in Mild Cognitive Impairment [J]. *Front Aging Neurosci*, 2017, 9: 264-275.
- [25] Alexander GE, DeLong MR, Strick PL. Parallel Organization of Functionally Segregated Circuits Linking Basal Ganglia and Cortex [J]. *Ann Rev Neurosci*, 1986, 9(1): 357-381.
- [26] Verghese J, Wang C, Lipton RB, et al. Quantitative gait dysfunction and risk of cognitive decline and dementia [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2007, 78(9): 929-935.
- [27] Devanand DP, Liu X, Tabert MH, et al. Combining Early Markers Strongly Predicts Conversion from Mild Cognitive Impairment to Alzheimer's Disease [J]. *Biol Psychiatry*, 2008, 64(10): 871-879.
- [28] Brier MR, Thomas JB, Snyder AZ, et al. Loss of Intranetwork and Internetwork Resting State Functional Connections with Alzheimer's Disease Progression [J]. *J Neurosci*, 2012, 32(26): 8890-8899.
- [29] Wang P, Zhou B, Yao H, et al. Aberrant intra- and inter-network connectivity architectures in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment [J]. *Sci Rep*, 2015, 5: 14824.
- [30] Zhang Y, Liu X, Zhao K, et al. Study of altered functional connectivity in individuals at risk for Alzheimer's Disease [J]. *Technol Health Care*, 2018, 26: 103-111.
- [31] Qi Z, Wu X, Wang Z, et al. Impairment and compensation coexist in amnesic MCI default mode network [J]. *Neuroimage*, 2010, 50(1): 48-55.
- [32] Liu Z, Bai L, Dai R, et al. Exploring the effective connectivity of resting state networks in mild cognitive impairment;

an fMRI study combining ICA and multivariate Granger causality analysis [J]. Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc, 2012, 2012: 5454-5457.

[33] Grady C, Sarraf S, Saverino C, et al. Age differences in the functional interactions among the default, frontoparietal control, and dorsal attention networks [J]. Neurobiol Aging, 2016, 41: 159-172.

[34] Montembeault M, Rouleau I, Provost J, et al. Altered Gray Matter Structural Covariance Networks in Early Stages of Alzheimer's Disease [J]. Cerebral Cortex, 2016, 26(6): 2650-2662.

[35] Bonnelle V, Ham TE, Leech R, et al. Salience network integrity predicts default mode network function after traumatic brain injury [J]. Proc Nat Acad Sci, 2012, 109(12): 4690-4695.

[36] Elton A, Gao W. Divergent task-dependent functional connectivity of executive control and salience networks [J]. Cortex, 2014, 51: 56-66.

[37] He X, Qin W, Liu Y, et al. Abnormal salience network in normal aging and in amnesic mild cognitive impairment and Alzheimer's disease [J]. Human Brain Map, 2014, 35(7): 3446-3464.

脑肿瘤开颅术后早期癫痫发生的相关因素及其发生机制进展

唐洪兴¹, 于鸿远², 王小峰³ 综述 尹剑¹ 审校

1. 大连医科大学附属第二医院神经外科, 辽宁省癫痫疾病诊疗中心, 辽宁省大连市 116023
2. 大连医科大学附属第二医院神经内科, 辽宁省大连市 116023
3. 渭南市中心医院神经外科, 陕西省渭南市 714000

摘要: 术后癫痫是脑肿瘤开颅术后常见的并发症之一, 术后早期癫痫指术后 7 天内发生的癫痫, 癫痫发作不仅影响手术疗效、不利于患者预后, 同时也给患者家庭带来了沉重的负担。本文通过对相关研究及文献复习就脑肿瘤术后早期癫痫发作的相关因素、发生机制等做一综述。

关键词: 脑肿瘤; 术后早期癫痫; 发作相关因素; 机制

DOI: 10.16636/j.cnki.jinn.2019.04.024

癫痫 (epilepsy) 是由多种原因引起的脑部神经元高度同步化异常放电导致短暂的大脑功能障碍的一种慢性疾病。全世界大约有 7000 万的癫痫患者, 中国目前有 900 万癫痫患者^[1,2], 高达 25% ~ 60% 的脑肿瘤患者以癫痫为首发症状, 或在脑肿瘤诊断后发生癫痫^[3]。术后早期癫痫是指在术后 7 天内继发的症状性癫痫。既往研究^[4-7]表明, 脑肿瘤开颅术后早期癫痫的发生与多种因素有关, 包括术前癫痫病史、肿瘤部位、肿瘤直径、肿瘤病理级别、肿瘤切除程度、手术入路、手术时间、肿瘤复发、术后瘤腔出血, 术前及术后预防性应用抗癫痫药物等。现复习国内外相关文献研究, 对脑肿瘤术后早期癫痫发作的相关因素、发生机制等作一综述。

1 术后早期癫痫发生的相关因素

1.1 术前癫痫病史

目前大多数研究表明术前有癫痫病史是术后早期癫痫最重要的危险因素之一。有研究发现术前伴有癫痫病史的幕上脑肿瘤患者较术前无癫痫病史的患者术后发生早期癫痫的风险更高^[8]。Zhang 等人^[9]对 587 例胶质瘤患者的临床资料进行回顾性分析, 得出术后癫痫与术前癫痫及优势半球位置有关。有学者^[5]统计了 565 例进行开颅手术切除脑肿瘤患者, 发现伴有术前癫痫发作的病史以及肿瘤的次全切除均会导致术后癫痫发生的风险明显增加。Bech 等人^[6]的研究表明胶质瘤患者术前有癫痫发作病史会增加术后癫痫发作的风险, 尽管手术切除可明显降低癫痫的发生率, 但术前有

收稿日期: 2019-01-22; 修回日期: 2019-07-30

作者简介: 唐洪兴, 男 (1990-), 硕士研究生在读, 攻读方向为癫痫的外科治疗。

通信作者: 尹剑, 男 (1971-), 教授、主任医师、博士生导师, 主要从事癫痫外科的临床与基础研究。