

不同海马亚区在阿尔茨海默病病程中的结构和功能连接变化

倪良卉¹ 李瑜霞² 韩莹¹

¹首都医科大学宣武医院神经内科, 北京 100053; ²唐山中心医院神经内科, 唐山 063000

通信作者: 韩莹, Email: hanying@xwh.ccmu.edu.cn

【摘要】 目的 探讨阿尔茨海默病(AD)病程中不同海马亚区结构和功能连接的变化。 **方法** 选择中国认知下降纵向研究队列(SILCODE)中 117 例受试者, 采用神经心理学测试评估受试者的认知功能, 通过 PET-MRI 检测分析受试者脑内 β -淀粉样蛋白(A β)含量, 将受试者分为 A β 阴性的认知功能正常组(68 例)、A β 阳性的认知功能正常组(29 例)、A β 阳性的认知功能障碍组(20 例), 比较 3 组受试者神经心理学特征以及海马各亚区体积、结构和功能连接的差异。 **结果** 与 A β 阳性的认知功能正常组、A β 阴性的认知功能正常组比较, A β 阳性的认知功能障碍组受试者的简明精神状态检查量表(MMSE)评分、蒙特利尔认知评价量表-基础版(MoCA-B)评分、听觉词语学习测验(AVLT)-短期延迟回忆(SR)评分、AVLT-长期延迟回忆(LR)评分、动物词语流畅性测试(AFT)评分、波士顿命名测试(BNT)评分均降低, 形状连线测试 B(STT-B)评分增高, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。与 A β 阳性的认知功能正常组、A β 阴性的认知功能正常组比较, A β 阳性的认知功能障碍组受试者的左侧和右侧海马 CA1、CA2、CA3、齿状回、内嗅皮质及下托区体积均降低, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。与 A β 阴性的认知功能正常组比较, A β 阳性的认知功能正常组受试者海马各亚区的结构连接有升高和降低变化, 而功能连接几乎均呈现升高趋势。与 A β 阴性的认知功能正常组比较, A β 阳性的认知功能障碍组受试者海马各亚区的结构连接几乎均呈现升高趋势, 而功能连接几乎均降低。 **结论** 在 AD 的不同病程阶段, 海马各亚区的体积变化、结构和功能连接的变化模式是不同的。

【关键词】 阿尔茨海默病; 海马亚区; 结构连接; 功能连接

基金项目: 国家自然科学基金(82020108013、82001773); 科技创新 2030-“脑科学与类脑研究”重大项目(2022ZD0211800); 中德合作交流项目(M-0759)

DOI:10.3760/cma.j.cn115354-20230317-00159

Changes in structural and functional connectivity of different hippocampal subregions in courses of Alzheimer's disease

Ni Lianghui¹, Li Yuxia², Han Ying¹

¹Department of Neurology, Xuanwu Hospital, Capital Medical University, Beijing 100053, China;

²Department of Neurology, Tangshan Central Hospital, Tangshan 063000, China

Corresponding author: Han Ying, Email: hanying@xwh.ccmu.edu.cn

【Abstract】 Objective To investigate the changes in structural and functional connectivity of different hippocampal subregions in courses of Alzheimer's disease (AD). **Methods** One hundred and seventeen subjects from Sino Longitudinal Study on Cognitive Decline (SILCODE) were chosen; their cognitive functions were assessed using neuropsychological tests, and brain beta-amyloid (A β) levels were measured using PET-MRI. These patients were divided into group of normal cognitive function and negative A β ($n=68$), group of normal cognitive function and positive A β ($n=29$), and group of cognitive impairment and positive A β ($n=20$); neuropsychological characteristics and changes in volume, structural connectivity and functional connectivity of hippocampal subareas were compared among the 3 groups. **Results** Compared with group of normal cognitive function and negative A β and group of normal cognitive function and positive A β , group of cognitive impairment and positive A β had significantly decreased scores of Mini-mental State Examination (MMSE), Montreal Cognitive



Assessment-Basic Version (MoCA-B), Auditory Verbal Learning Test (AVLT) -Short-term Delayed Recall (SR), AVLT-Long-term Delayed Recall (LR), Animal Fluency Test (AFT) and Boston Naming Test (BNT), and statistically increased Shape Trails Test B (STT-B) scores ($P<0.05$). Compared with group of normal cognitive function and negative A β and group of normal cognitive function and positive A β , group of cognitive impairment and positive A β had significantly decreased volumes of the left and right hippocampal CA1, CA2, CA3, dentate gyrus (DG), entorhinal cortex (EC) and inferior support area (Sub, $P<0.05$). Compared with group of normal cognitive function and negative A β , group of normal cognitive function and positive A β had increased or decreased structural connectivity, and almost all increased functional connectivity of each hippocampal subregion; compared with group of normal cognitive function and negative A β , group of cognitive impairment and positive A β had almost all increased structural connectivity, and almost all decreased functional connectivity of each hippocampal subregion. **Conclusion** Changes in gray matter volume and structural and functional connectivity in various hippocampal subregions are different in courses of AD.

【Key words】 Alzheimer's disease; Hippocampal subregion; Structural connectivity; Functional connectivity

Fund program: National Natural Science Foundation of China (82020108013, 82001773); Science and Technology Innovation 2030- "Brain Science and brain-like Research" (2022ZD0211800); China-Germany Cooperation and Exchange Program (M-0759)

DOI:10.3760/cma.j.cn115354-20230317-00159

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是导致老年人痴呆的最主要原因,中国现有 1 500 万老年人患有痴呆,总患病率为 6.0%,其中 AD 患者有 1 000 多万人,给家庭和社会带来沉重负担^[1]。在 AD 患者出现临床症状之前至少存在 10~20 年的临床前阶段,其特征是 β -淀粉样蛋白(A β)在脑内沉积^[2-4]。从临床表现来看,典型 AD 患者的首要表现是记忆力下降,因此大脑结构损伤通常开始于控制记忆的脑区^[5]。海马位于内侧颞叶,是大脑边缘系统的一部分,在情景记忆的形成和保存过程中起着关键作用,而在 AD 的发生发展过程中,海马也是最先发生萎缩的结构之一,在临床表现出现前 10 年左右就可以观察到内侧颞叶的结构 MRI 像改变^[6]。海马是一个复杂的异质结构,由结构功能各不相同的多个亚区组成,通常将其分为齿状回(dentate gyrus, DG)、CA1、CA2、CA3、下托区(subiculum, Sub)、内嗅皮质(entorhinal cortex, EC)。由于各个亚区的功能不同,他们在 AD 病程中发生的病理改变也不同^[7-8]。

近年来,神经科学家们已充分认识到构建人脑连接和网络的重要性,并由此提出人脑连接组的概念,旨在从宏观(大脑脑区)到微观(单个神经元)水平上全面精细地刻画从群体到个体水平的大脑结构和功能连接以及大脑内部的组织模式,并进一步挖掘其内在规律^[9-10]。因此,为探讨 AD 发生发展过程中海马亚区的变化,本研究利用多模态影像技术检测和分析了 A β 阴性的认知功能正常受试者、A β

阳性的认知功能正常受试者及 A β 阳性的认知功能障碍受试者的海马 CA1、CA2、CA3、DG、EC、Sub 亚区与全脑的结构和功能连接变化,以期 AD 病理机制的研究提供更多相关的理论依据。

资料与方法

一、研究对象来源

参与此项研究的所有受试者均来自于首都医科大学宣武医院构建的中国认知下降纵向研究队列(sino longitudinal study on cognitive decline, SILCODE),该队列目前已在美国临床试验数据库(<https://clinicaltrials.gov>)注册(注册号: NCT03370744)。SILCODE 以研究 AD 临床前期人群的病理生理学机制和高风险发病因素为主要目标,帮助可能进展为轻度认知功能障碍(MCI)和 AD 的高风险人群做出早期诊断、早期治疗,同时研发 AD 早期诊断技术和预测模型并应用于临床诊疗规范。该队列入组人群为年龄 60~80 岁的认知功能正常受试者、MCI 和 AD 患者,每位受试者均进行了全面详细的临床病史资料采集和神经心理学量表测试,进行了常规以及代谢相关的实验标本采集分析以及多模态影像学扫描。

认知功能正常的诊断标准:(1)校正性别、年龄、受教育程度后认知功能检测结果均在正常范围内;(2)神经系统检查及内科检查无阳性症状和体征。

MCI 的诊断按照 Bondi 等^[11]提出的神经心理学诊断标准。

AD 的诊断依据 2011 年美国国立老化研究院所和阿尔茨海默病协会(National Institute on Aging-Alzheimer's Association, NIA-AA)诊断标准和 1984 年美国神经病学、语言障碍和卒中-老年性痴呆和相关疾病学会工作组(NINCDS-ADRDA)诊断标准^[12-13]:(1)达到痴呆的诊断标准,日常生活能力受损;(2)情景记忆客观检查受损(至少 1 项检查下降 1.5 个标准差以上);(3)头颅 MRI 检查可见海马萎缩;(4)临床痴呆评定量表(clinical dementia rating, CDR)评分 ≥ 1 分。

二、研究对象分组

选择 SILCODE 中 117 例受试者进行研究。纳入标准:(1)年龄为 60~80 岁的认知功能正常受试者、MCI 和 AD 患者,其中 MCI 和 AD 患者均归为认知功能障碍;(2)每位受试者均经过全套神经心理学量表测试,包括记忆域、认知域、执行域以及其他相关的量表;(3)每位受试者均有 MRI 和 PET 检查结果。排除标准:(1)有明确的脑卒中病史;(2)有严重焦虑和(或)抑郁;(3)罹患其他可导致认知功能下降的疾病。

117 例受试者中 A β 阴性的认知功能正常受试者 68 例(A β 阴性的认知功能正常组),A β 阳性的认知功能正常受试者 29 例(A β 阳性的认知功能正常组),A β 阳性的认知功能障碍受试者 20 例(A β 阳性的认知功能障碍组)。

本研究符合 2013 年修订的《赫尔辛基宣言》(www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/index.html)要求。

三、神经心理学量表测试方法

SILCODE 中所有受试者在入组时均严格按照各套量表手册的执行标准,使用统一的指导语进行神经心理学量表测试。

神经心理学量表测试方法:(1)总体认知功能:采用简明精神状态检查量表(mini-mental state examination, MMSE)和蒙特利尔认知评价量表-基础版(MoCA-B)评估。(2)记忆域功能:采用华山版听觉词语学习测验(AVLT)评估,包括 AVLT-短期延迟回忆(AVLT-short-term recall, AVLT-SR, 即 5 min 延迟时间)和 AVLT-长期延迟回忆(AVLT-long-term recall, AVLT-LR, 即 20 min 延迟时间)。(3)语言域功能:采用动物词语流畅性测试(AFT)和波士顿命名测试(BNT)评估。(4)执行功能:采用形状连线测试 A(STT-A)和形状连线测试 B(STT-B)评估。(5)精神行为状态:采用汉密尔顿焦虑量表(HAMA)和汉密尔顿抑郁量表(HAMD)评估。

四、受试者 MRI 数据的采集和处理方法

SILCODE 中所有受试者的影像学数据均由首都医科大学宣武医院核医学科采用 3.0T TOF PET-MR 一体化扫描仪(SIGNA 3.0T, 美国 GE 公司)采集。T1 加权的三维结构成像采用快速干扰相梯度回波序列,扫描视野=256 mm $\times$ 256 mm,矩阵=256 $\times$ 256,层厚=1 mm,间隙=1 mm,层数=192,重复时间=6.9 ms,回波时间=3.0 ms,反转时间=450 ms,翻转角=12°,体素=1.0 mm $\times$ 1.0 mm $\times$ 1.0 mm。具体步骤:受试者静脉注射氟贝他吡(¹⁸F)后,安静休息 40 min,随后接受静息态扫描。PET 扫描参数:采用飞行时间的有序子集期望最大化(time-of-flight ordered subset expectation maximization, TOF-OSEM)程序,8 次迭代,32 个子矩阵=192 $\times$ 192,扫描视野=350 mm $\times$ 350 mm,半宽高=3。静息态功能 MRI 扫描采用单次激发梯度回波平面成像序列,扫描线平行于前后联合连线,扫描视野=384 mm $\times$ 384 mm,矩阵=64 $\times$ 64,层厚=4 mm,间隙=5 mm,共扫描 28 层、240 个时间点,重复时间=2 000 ms,回波时间=30 ms,翻转角=90°,体素=3.5 mm $\times$ 3.5 mm $\times$ 5.0 mm。

数据处理与分析:(1)自定义脑图谱:使用 Anatomy 工具包基于 SPM12 和 Matlab 平台,分割出海马亚区(左右侧 CA1、CA2、CA3、DG、EC、Sub)标准化模板。使用静息态功能 MRI 数据分析工具包(resting-state fMRI data analysis toolkit, REST1.8)提取双侧海马和其他全脑脑区的感兴趣区(region of interest, ROI)。用 MRICron 软件将上述两模板叠加制作成一个含有 122 个 ROI 的自定义脑模板用于后续分析。(2)MRI 数据处理与分析:使用 Matlab 平台中基于 SPM12 的 CAT12 工具包提取出包括海马亚区在内的全脑脑区各个 ROI 的灰质体积(gray matter volume, GMV)和各个 ROI 内的体素值,计算每个脑区内所有体素 GMV 值的概率密度函数和任意 2 个脑区的相对熵,最后通过指数变换将所有计算获得的任意 2 个脑区间的相似程度归一化,获取每位受试者基于体积的 ROI 的相似性矩阵。(3)静息态功能 MRI 数据预处理与结构连接的计算:借助 Matlab 平台中的 DPABI 软件包(<https://www.rfmri.org/dpabi>)进行,使用 DPABI 工具包中的“functional connectivity”功能计算各 ROI 之间的功能连接系数,提取功能连接矩阵。(4)PET-MRI 数据预处理及标准摄取值比率(standardized uptake value ratio, SUVR)的计算:使用基于 Matlab 平台中的 SPM12 工具包对 AV45-PET 图像进行分析,以小脑为参考区,计算除皮质下核团和小脑外全脑脑区的 SUVR 并采



用高斯混合模型 (<http://cran.r-project.org/web/packages/mclust/index.html>) 以 50% 分布概率为介值, 以此将受试者分为 A β 阳性者(高于介值)和 A β 阴性者(低于介值)。

五、统计学分析

采用 RStudio-1.3.1093 软件进行统计学分析。正态分布的计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x}\pm s$)表示, 性别、年龄、受教育程度等人口学信息的比较采用单因素方差分析, 神经心理学量表测试评分和海马亚区体积、结构连接、功能连接比较采用协方差分析(校正性别、年龄、受教育程度), 进一步两两比较采用 Bonferroni 检验。计数资料以例数(百分率)[n (%)]表示, 比较采用 χ^2 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

一、3 组受试者人口学信息和神经心理学量表测试结果的比较

3 组受试者的性别、年龄、受教育年限, STT-A、HAMA、HAMD 评分的差异均无统计学意义($P>0.05$)。3 组受试者的 MMSE 评分、MoCA-B 评分、AVLT-SR 评分、AVLT-LR 评分、AFT 评分、BNT 评分、STT-B 评分不同, 差异均有统计学意义($P<0.05$)。两两比较显示: 与 A β 阳性的认知功能正常组、A β 阴性的认知功能正常组比较, A β 阳性的认知功能障碍组受试者的 MMSE 评分、MoCA-B 评分、AVLT-SR 评分、AVLT-LR 评分、AFT 评分、BNT 评分均降低,

STT-B 评分增高, 差异均有统计学意义($P<0.05$)。具体内容见表 1。

二、3 组受试者海马各亚区体积的变化

3 组受试者的左侧和右侧 CA1、CA2、CA3、DG、EC 及 Sub 的体积均不同, 差异均有统计学意义($P<0.05$)。两两比较显示: 与 A β 阳性的认知功能正常组、A β 阴性的认知功能正常组比较, A β 阳性的认知功能障碍组受试者的左侧和右侧 CA1、CA2、CA3、DG、EC 及 Sub 体积均降低, 差异均有统计学意义($P<0.05$)。具体内容见图 1。

三、3 组受试者脑结构连接的变化

与 A β 阴性的认知功能正常组相比, A β 阳性的认知功能正常组受试者的左侧 DG、左侧 EC、右侧 CA1、右侧 CA3、右侧 DG、右侧 EC 与左侧颞极、左侧岛叶、右外侧枕叶下皮层等脑区的结构连接呈下降趋势, 同时左侧 CA1、左侧 EC、右侧 Sub 与左右侧额上回、右侧旁扣带回、左侧海氏回、右侧补充运动区、右侧上距状裂皮层等部分脑区的结构连接呈增强趋势。具体内容见图 2。

与 A β 阴性的认知功能正常组相比, A β 阳性的认知功能障碍组受试者除左侧 CA3、左侧 DG、右侧 CA2、右侧 DG、右侧 EC 与边缘网络中的一些脑区和部分皮层下区域的结构连接降低外, 几乎所有海马亚区与全脑的结构连接都呈现增强的趋势。具体内容见图 3。

四、3 组受试者脑功能连接的变化

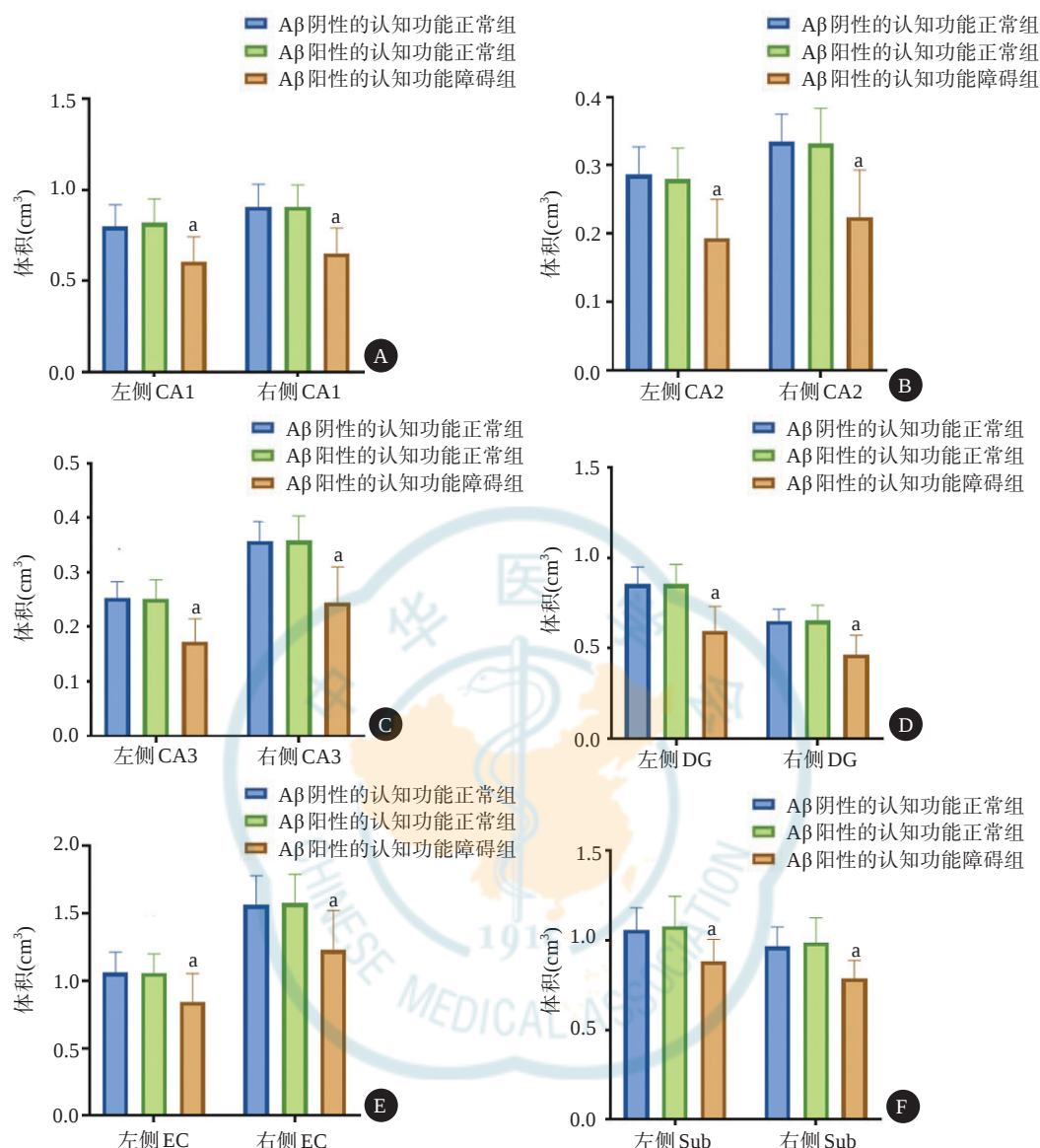
与 A β 阴性的认知功能正常组相比, A β 阳性的

表 1 3 组受试者人口学信息和神经心理学量表测试结果比较

Tab.1 Demographic and neuropsychological characteristics of subjects from the 3 groups

组别	A β 阴性的认知功能 正常组($n=68$)	A β 阳性的认知功能 正常组($n=29$)	A β 阳性的认知功能 障碍组($n=20$)	χ^2/F 值	P 值
性别[男/女, n (%)]	23(33.823)/45(66.176)	14(48.276)/15(51.724)	5(25.000)/15(75.000)	3.127	0.202
年龄(岁, $\bar{x}\pm s$)	64.751 $\pm$ 5.589	67.589 $\pm$ 7.258	66.234 $\pm$ 6.583	1.171	2.224
受教育年限(年, $\bar{x}\pm s$)	13.437 $\pm$ 3.470	12.862 $\pm$ 4.068	12.851 $\pm$ 3.646	0.357	0.746
MMSE 评分(分, $\bar{x}\pm s$)	29.030 $\pm$ 1.119	29.004 $\pm$ 1.225	19.371 $\pm$ 6.551 ^a	88.416	<0.001
MoCA-B 评分(分, $\bar{x}\pm s$)	26.336 $\pm$ 2.054	26.191 $\pm$ 2.228	14.689 $\pm$ 4.882 ^a	118.251	<0.001
AVLT-SR 评分(分, $\bar{x}\pm s$)	7.571 $\pm$ 2.085	7.000 $\pm$ 1.817	1.000 $\pm$ 1.927 ^a	65.037	<0.001
AVLT-LR 评分(分, $\bar{x}\pm s$)	22.449 $\pm$ 1.565	21.673 $\pm$ 2.008	15.073 $\pm$ 5.837 ^a	44.432	<0.001
AFT 评分(分, $\bar{x}\pm s$)	19.632 $\pm$ 5.025	20.869 $\pm$ 5.264	11.401 $\pm$ 5.800 ^a	17.024	<0.001
BNT 评分(分, $\bar{x}\pm s$)	25.600 $\pm$ 3.310	25.564 $\pm$ 2.700	20.325 $\pm$ 4.460 ^a	14.593	<0.001
STT-A 评分(分, $\bar{x}\pm s$)	55.912 $\pm$ 37.570	66.133 $\pm$ 63.710	50.112 $\pm$ 22.370	0.759	0.471
STT-B 评分(分, $\bar{x}\pm s$)	118.327 $\pm$ 42.990	119.300 $\pm$ 56.350	222.293 $\pm$ 101.120 ^a	22.215	<0.001
HAMA 评分(分, $\bar{x}\pm s$)	4.322 $\pm$ 4.340	3.312 $\pm$ 2.800	4.350 $\pm$ 4.650	0.680	0.508
HAMD 评分(分, $\bar{x}\pm s$)	4.111 $\pm$ 4.710	2.823 $\pm$ 2.910	3.702 $\pm$ 5.210	0.860	0.426

与 A β 阴性的认知功能正常组和 A β 阳性的认知功能正常组比较, ^a $P<0.05$; MMSE: 简明精神状态检查量表; MoCA-B: 蒙特利尔认知评估量表-基础版; AVLT-SR: 听觉词语学习测验-短期延迟回忆; AVLT-LR: 听觉词语学习测验-长期延迟回忆; AFT: 动物词语流畅性测试; BNT: 波士顿命名测试; STT-A: 形状连线测试 A; STT-B: 形状连线测试 B; HAMA: 汉密尔顿焦虑量表; HAMD: 汉密尔顿抑郁量表; A β : β -淀粉样蛋白



Aβ:β-淀粉样蛋白; DG:齿状回; Sub:下托区; EC:内嗅皮质; 与Aβ阴性的认知功能正常组、Aβ阳性的认知功能正常组比较, * $P < 0.05$
 A: CA1(左侧: $F = 21.143, P < 0.001$; 右侧: $F = 33.578, P < 0.001$); B: CA2(左侧: $F = 33.408, P < 0.001$; 右侧: $F = 40.959, P < 0.001$); C: CA3(左侧: $F = 40.959, P < 0.001$; 右侧: $F = 54.681, P < 0.001$); D: DG(左侧: $F = 48.842, P < 0.001$; 右侧: $F = 48.835, P < 0.001$); E: EC(左侧: $F = 14.869, P < 0.001$; 右侧: $F = 18.200, P < 0.001$); F: Sub(左侧: $F = 15.180, P < 0.001$; 右侧: $F = 21.573, P < 0.001$)

图1 3组受试者海马各亚区体积的比较

Fig.1 Comparison of hippocampal subregion volumes among the 3 groups

认知功能正常组受试者除左侧EC与右侧舌回功能连接降低外,左侧CA1、左侧CA3、左侧DG、左侧EC、左侧Sub、右侧CA1、右侧CA2、右侧CA3、右侧DG、右侧Sub与右侧杏仁核、左侧额叶眶部皮层、右侧颞梭状皮层后部、右侧颞梭状皮层前部、右侧岛叶、右侧额岛盖皮层、右侧岛叶皮层、左侧扣带回前部等大部分脑区的功能连接呈增强的趋势。具体内容见图4。

与Aβ阴性的认知功能正常组相比,Aβ阳性的认知功能障碍组受试者除左侧CA3与右侧枕极、右侧EC与右侧额岛盖皮层、右侧Sub与右侧额叶眶部

皮层和左侧中央脑盖皮层的功能连接增强外,左侧CA1、左侧CA3、左侧DG、左侧EC、左侧Sub、右侧CA1、右侧CA2、右侧CA3、右侧DG与大部分脑区的功能连接降低。具体内容见图5。

讨论

通过分析脑结构连接,本研究发现,与Aβ阴性的认知功能正常组相比,Aβ阳性的认知功能障碍组中除了左侧CA3、左侧DG、右侧CA2、右侧DG、右侧EC与边缘网络中的一些脑区和部分皮层下区域的结构连接降低外,几乎所有海马亚区与全脑的结



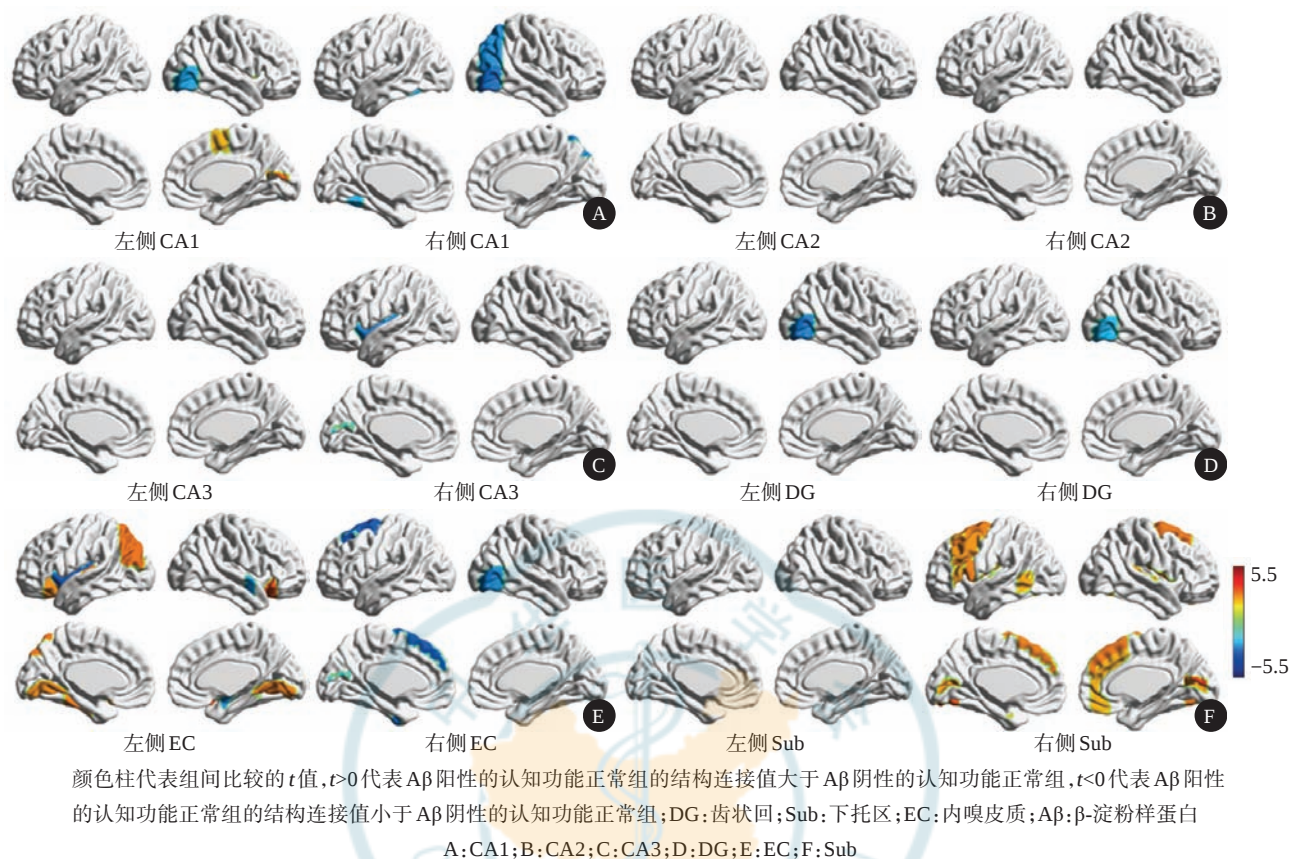


图 2 A β 阳性的认知功能正常组较 A β 阴性的认知功能正常组受试者不同海马亚区与全脑结构连接的变化

Fig.2 Changes of structural connectivity in different hippocampal subregions in group of normal cognitive function and positive A β compared with group of normal cognitive function and negative A β

构连接都呈现增强的趋势。与本研究结果相似,有研究通过分析皮质下血管性 MCI 受试者的海马亚区结构连接发现,海马不同亚区与全脑连接也呈现增强趋势^[14]。这可能是因为在大脑尚未完全发育成熟之前,大脑结构的改变会在生长发育过程中表现出一定的协同性和相关性,待大脑结构和功能逐渐成熟稳定后,不同脑区的形态学特征在解剖学的结构连接(如大脑白质)和非解剖学因素(如遗传因素、神经突触信号)的影响下同样会表现出协同性变化^[15-17]。因此,在 A β 阳性的认知功能障碍组中,笔者推测,海马各个亚区与大脑的结构连接增强很有可能是遭受病理攻击后的全脑体积缩小的协同性变化,这种变化在认知功能障碍的临床表现出现后尤其明显。

但是在 A β 阳性的认知功能正常组中,本研究发现,左侧 DG、左侧 EC、右侧 CA1、右侧 CA3、右侧 DG、右侧 EC 与右侧苍白球、右侧杏仁核、右侧伏隔核、左侧颞极、左侧岛叶、右外侧枕叶下皮层等区域的结构连接呈下降趋势,同时左侧 CA1、左侧 EC、右侧 Sub 与部分脑区的结构连接也呈增强趋势。这可能是由于 A β 阳性的认知功能正常受试者只有 AD

的病理表现,认知功能表现在正常范围。在出现 A β 病理改变的认知功能正常阶段,各个海马亚区与大脑的结构连接降低也可能是疾病早期的一种结构性代偿,随着病程进展,认知功能表现出现障碍后,海马萎缩程度加深,各亚区的体积也随之减小,这种结构上的代偿作用也逐渐减弱直至被病理状态所完全替代。

本研究分析脑功能连接发现,与 A β 阴性的认知功能正常组相比, A β 阳性的认知功能正常组中除左侧 EC 与右侧舌回功能连接降低外,左侧 CA1、左侧 CA3、左侧 DG、左侧 EC、左侧 Sub、右侧 CA1、右侧 CA2、右侧 CA3、右侧 DG 和右侧 Sub 与右侧杏仁核、左侧苍白球、左侧额叶眶部皮层、右侧旁扣带回、右侧额叶眶部皮层等脑区的功能连接呈增强的趋势,而 A β 阳性的认知功能障碍组中除左侧 CA3 与右侧枕极、右侧 EC 与右侧额岛盖皮层、右侧 Sub 与右侧额叶眶部皮层和左侧中央脑盖皮层的功能连接增强外,左侧 CA1、左侧 CA3、左侧 DG、左侧 EC、左侧 Sub、右侧 CA1、右侧 CA2、右侧 CA3、右侧 DG 与边缘网络、视觉网络、背侧注意网络、躯体运动网络的大部分脑区,以及苍白球、楔前皮层、右侧

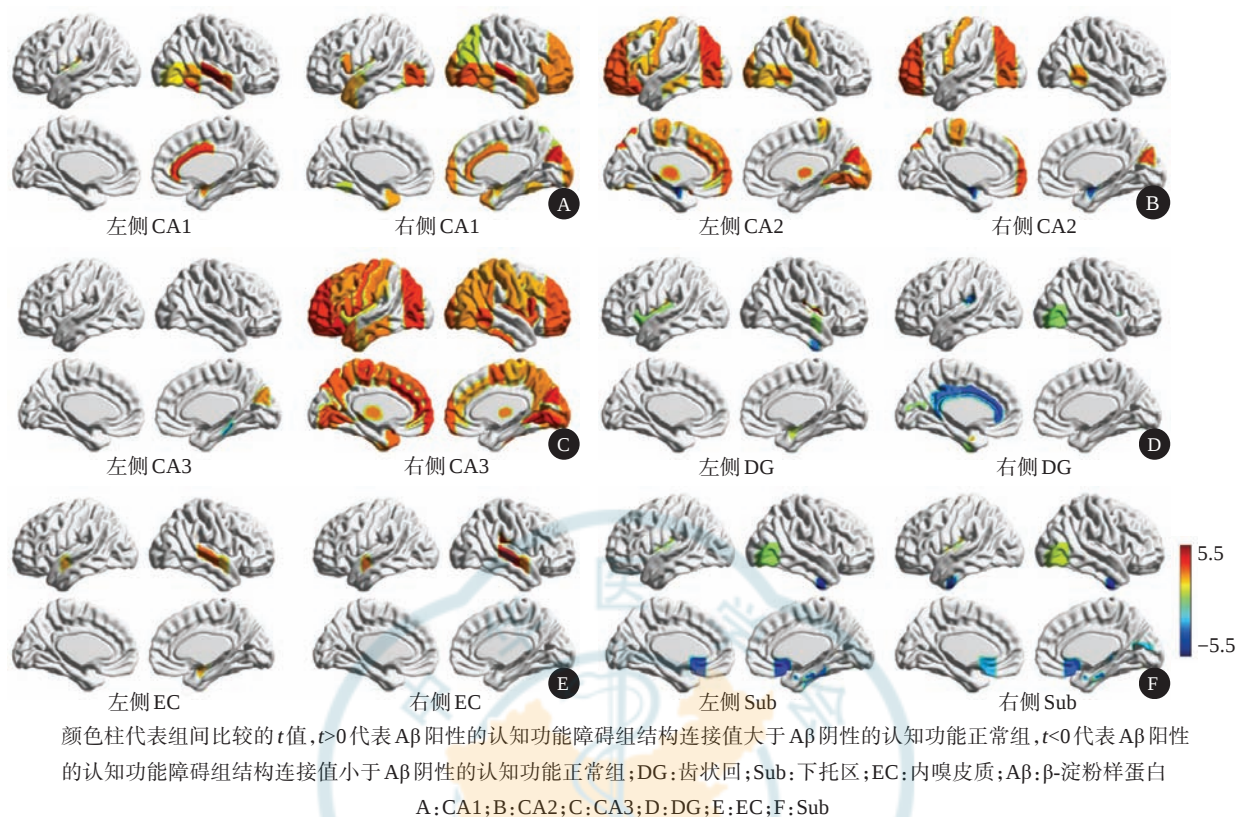
图 3 A β 阳性的认知功能障碍组较 A β 阴性的认知功能正常组受试者不同海马亚区与全脑结构连接的变化

Fig.3 Changes of structural connectivity between different hippocampal subregions and whole brain in group of cognitive impairment and positive A β compared with group of normal cognitive function and negative A β

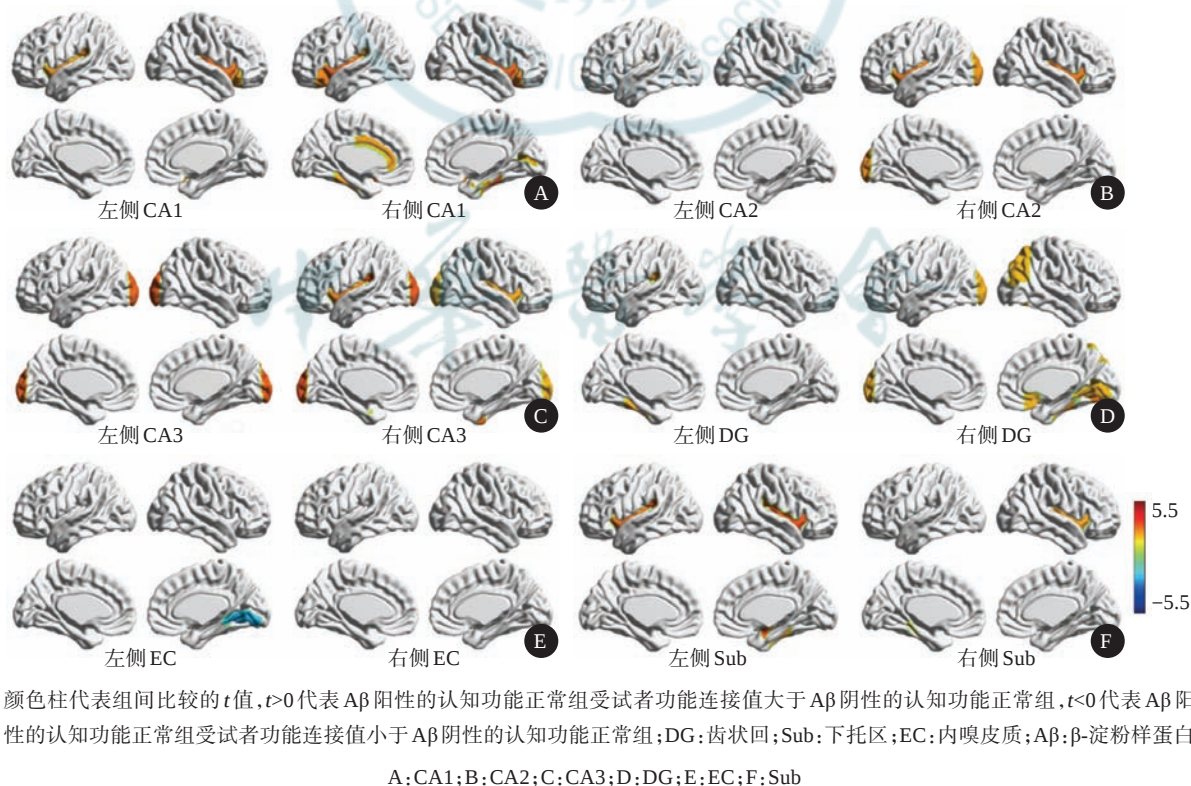
图 4 A β 阳性的认知功能正常组较 A β 阴性的认知功能正常组受试者不同海马亚区与全脑功能连接的变化

Fig.4 Changes of functional connectivity between different hippocampal subregions and whole brain in group of normal cognitive function and positive A β compared with group of normal cognitive function and negative A β

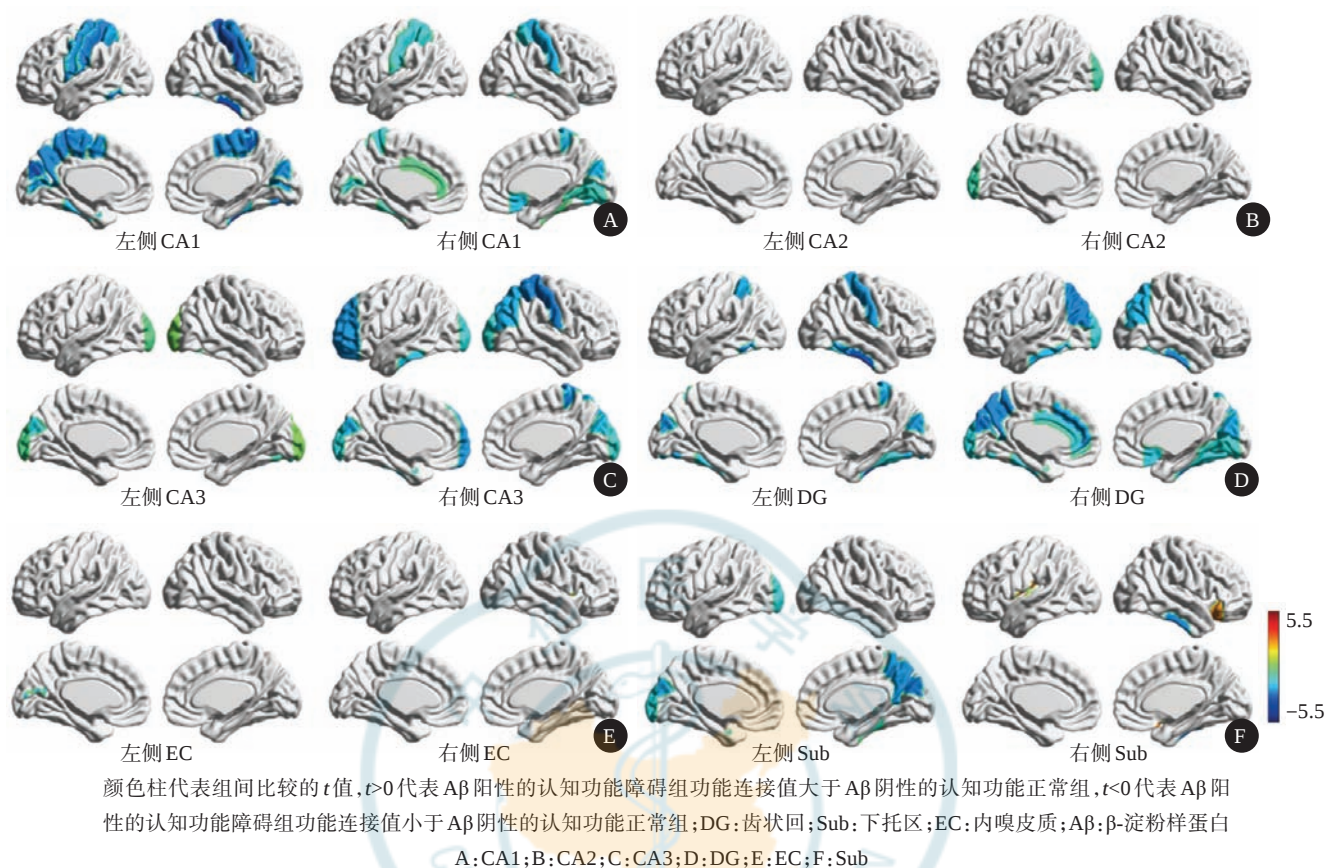


图 5 A β 阳性的认知功能障碍组较 A β 阴性的认知功能正常组受试者不同海马亚区与全脑功能连接的变化

Fig.5 Changes of functional connectivity between different hippocampal subregions and whole brain in group of cognitive impairment and positive A β compared with group of normal cognitive function and negative A β

额岛盖皮层、左侧颞极等脑区功能连接是降低的。与结构连接的代偿性相似,在 AD 早期,大脑的功能可塑性会使得海马各个亚区与大脑的功能连接增强以抵抗病理损伤^[18-21]。同样的,随着不可逆转的病程进展和病理损伤的积累,功能性的代偿作用逐渐减弱。

综上,通过分析 AD 不同病程阶段的海马亚区与全脑的结构和功能连接变化,我们发现了海马各亚区在 AD 发生发展过程中的不同变化,以及结构和功能上的不同代偿模式,这为之后 AD 病理机制的探索提供了一定的理论研究基础。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Liu W, Gauthier S, Jia J. Alzheimer's disease: current status and perspective[J]. Sci Bull (Beijing), 2022, 67(24): 2494-2497. DOI: 10.1016/j.scib.2022.12.006.
- [2] Vermunt L, Sikkes S, van den Hout A, et al. Duration of preclinical, prodromal, and dementia stages of Alzheimer's disease in relation to age, sex, and APOE genotype[J]. Alzheimers Dement, 2019, 15(7): 888-898. DOI: 10.1016/j.jalz.2019.04.001.
- [3] Long JM, Holtzman DM. Alzheimer disease: an update on pathobiology and treatment strategies[J]. Cell, 2019, 179(2): 312-

339. DOI: 10.1016/j.cell.2019.09.001.

- [4] Jack CR Jr, Bennett DA, Blennow K, et al. NIA-AA research framework: toward a biological definition of Alzheimer's disease [J]. Alzheimers Dement, 2018, 14(4): 535-562. DOI: 10.1016/j.jalz.2018.02.018.
- [5] Black E, Rasch A, Wimmer T, et al. The effects of age, genotype and diet on hippocampal subfield iron dysregulation and Alzheimer's disease biomarkers in an ApoE mouse model[J]. Eur J Neurosci, 2023, 57(6): 1033-1047. DOI: 10.1111/ejn.15933.
- [6] Kim Y, Jiang X, Giancardo L, et al. Multimodal phenotyping of Alzheimer's disease with longitudinal magnetic resonance imaging and cognitive function data[J]. Sci Rep, 2020, 10(1): 5527. DOI: 10.1038/s41598-020-62263-w.
- [7] Millar PR, Gordon BA, Luckett PH, et al. Multimodal brain age estimates relate to Alzheimer disease biomarkers and cognition in early stages: a cross-sectional observational study[J]. Elife, 2023, 12: e81869. DOI: 10.7554/eLife.81869.
- [8] Copara MS, Hassan AS, Kyle CT, et al. Complementary roles of human hippocampal subregions during retrieval of spatiotemporal context[J]. J Neurosci, 2014, 34(20): 6834-6842. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.5341-13.2014.
- [9] Schmitt O, Eipert P, Schwanke S, et al. Connectome verification: inter-rater and connection reliability of tract-tracing-based intrinsic hypothalamic connectivity[J]. Brief Bioinform, 2019, 20 (5): 1944-1955. DOI: 10.1093/bib/bby048.

- [10] Meinertzhagen IA. Of what use is connectomics a personal perspective on the drosophila connectome[J]. J Exp Biol, 2018, 221(Pt 10): jeb.164954. DOI: 10.1242/jeb.164954.
- [11] Bondi MW, Edmonds EC, Jak AJ, et al. Neuropsychological criteria for mild cognitive impairment improves diagnostic precision, biomarker associations, and progression rates[J]. J Alzheimers Dis, 2014, 42(1): 275-289. DOI: 10.3233/JAD-140276.
- [12] McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, et al. The diagnosis of dementia 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): 263-269. DOI: 10.1016/j.jalz.2011.03.005.
- [13] McKhann G, Drachman D, Folstein M, et al. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's disease[J]. Neurology, 1984, 34(7): 939-944. DOI: 10.1212/wnl.34.7.939.
- [14] Xu J, Wang J, Lyu H, et al. Different patterns of functional and structural alterations of hippocampal sub-regions in subcortical vascular mild cognitive impairment with and without depression symptoms[J]. Brain Imaging Behav, 2021, 15(3): 1211-1221. DOI: 10.1007/s11682-020-00321-7.
- [15] Marinescu RV, Eshaghi A, Lorenzi M, et al. DIVE: a spatiotemporal progression model of brain pathology in neurodegenerative disorders[J]. Neuroimage, 2019, 192: 166-177. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2019.02.053.
- [16] Eldaief MC, Perez DL, Quimby M, et al. Atrophy in distinct corticolimbic networks subserving socioaffective behavior in semantic variant primary progressive aphasia[J]. Dement Geriatr Cogn Disord, 2020, 49(6): 589-597. DOI: 10.1159/000511341.
- [17] Migliaccio R, Agosta F, Basaia S, et al. Functional brain connectome in posterior cortical atrophy[J]. Neuroimage Clin, 2020, 25: 102100. DOI: 10.1016/j.nicl.2019.102100.
- [18] Borcuk C, Héraud C, Herbeaux K, et al. Early memory deficits and extensive brain network disorganization in the AppNL-F/MAPT double knock-in mouse model of familial Alzheimer's disease[J]. Aging Brain, 2022, 2: 100042. DOI: 10.1016/j.nbas.2022.100042.
- [19] Eyler LT, Elman JA, Hatton SN, et al. Resting state abnormalities of the default mode network in mild cognitive impairment: a systematic review and Meta-analysis[J]. J Alzheimers Dis, 2019, 70(1): 107-120. DOI: 10.3233/JAD-180847.
- [20] Peng H, Liu C, Zhao D, et al. Security evaluation under different exchange strategies based on heterogeneous CPS model in interdependent sensor networks[J]. Sensors (Basel), 2020, 20(21): 6123. DOI: 10.3390/s20216123.
- [21] Chang YT, Huang CW, Chang WN, et al. Altered functional network affects amyloid and structural covariance in Alzheimer's disease[J]. Biomed Res Int, 2018, 2018: 8565620. DOI: 10.1155/2018/8565620.

(收稿日期:2023-03-17)

(本文编辑:王志娟)



· 读者·作者·编者 ·

《中华神经医学杂志》对一稿两投问题处理的声明

近期刊作者出现一稿两投的问题,为维护《中华神经医学杂志》的声誉和广大读者的利益,根据中华医学会杂志社的统一要求,本刊编辑部就一稿两投问题的处理声明如下:

(1)本声明中所涉及的文稿均指原始研究的报告或尽管两篇文稿在文字的表述和讨论的叙述上可能存在某些不同之处,但这些文稿的主要数据和图表是相同的。所指文稿不包括重要会议的纪要、疾病的诊断标准和防治指南、有关组织达成的共识性文件、新闻报道类文稿以及在一种刊物发表过摘要或初步报道而将全文投向另一种期刊的文稿。上述各类文稿如作者要重复投稿,应向有关期刊编辑部做出说明。

(2)如1篇文稿已经以全文方式在某刊物发表,除非文种不同。否则不可再将该文投寄给他刊。

(3)请作者所在单位在来稿介绍信中注明该文稿有无一稿两投问题。

(4)凡来稿在接到编辑部回执后满3个月未接到退稿,则表明稿件仍在处理中,作者欲投他刊,应事先与该刊编辑部联系并申诉理由。

(5)编辑部认为文稿有一稿两投嫌疑时,应认真收集有关资料并仔细核对后再通知作者,在做出处理决定前请作者就此问题做出解释。期刊编辑部与作者双方意见发生分歧时,应由上级主管部门或有关权威机构进行最后仲裁。

(6)一稿两用一经证实,将择期在杂志中刊出其作者单位和姓名以及撤销该论文的通告;对该作者作为第一作者所撰写的一切文稿,2年内将拒绝在中华医学会系列杂志发表,并就此事件向作者所在单位和该领域内的其他科技期刊通报。

