

- [5] Oto T, Levvey B, McEgan R, et al. A practical approach to clinical lung transplantation from a Maastricht Category III donor with cardiac death [J]. *J Heart Lung Transplant*, 2007, 26(2):196-199.
- [6] Levvey BJ, Westall GP, Kotsimbos T, et al. Definitions of warm ischemic time when using controlled donation after cardiac death lung donors [J]. *Transplantation*, 2008, 86(12):1702-1706.
- [7] Gamez P, Cordoba M, Ussetti P, et al. Lung transplantation from out-of-hospital non-heart-beating lung donors. one-year experience and results [J]. *J Heart Lung Transplant*, 2005, 24(8):1098-1102.
- [8] De Antonio DG, Marcos R, Laporta R, et al. Results of clinical lung transplant from uncontrolled non-heart-beating donors [J]. *J Heart Lung Transplant*, 2007, 26(5):529-534.
- [9] Inci I, Arni S, Acevedo C, et al. Surfactant alterations following donation after cardiac death donor lungs [J]. *Transpl Int*, 2011, 24(1):78-84.
- [10] Van Raemdonck D. Thoracic organs: current preservation technology and future prospects; part 1: lung [J]. *Curr Opin Organ Transplant*, 2010, 15(2):150-155.
- [11] Rega F, Verleden G, Vanhaecke J, et al. Switch from euro-collins? to perfadex? for pulmonary graft preservation resulted in superior outcome in transplant recipients [J]. *J Heart Lung Transplant*, 2003, 22(1):S111.
- [12] Rabanal JM, Ibanez AM, Mons R, et al. Influence of preservation solution on early lung function (Euro-Collins vs Perfadex) [J]. *Transplant Proc*, 2003, 35(5):1938-1939.
- [13] Oto T, Griffiths AP, Rosenfeldt F, et al. Early outcomes comparing perfadex, euro-collins, and papworth solutions in lung transplantation [J]. *Ann Thorac Surg*, 2006, 82(5):1842-1848.
- [14] Nath DS, Walter AR, Johnson AC, et al. Does perfadex affect outcomes in clinical lung transplantation? [J]. *J Heart Lung Transplant*, 2005, 24(12):2243-2248.
- [15] Aziz TM, Pillay TM, Corris PA, et al. Perfadex for clinical lung procurement; is it an advance? [J]. *Ann Thorac Surg*, 2003, 75(3):990-995.
- [16] Ganesh JS, Rogers CA, Banner NR, et al. Does the method of lung preservation influence outcome after transplantation? an analysis of 681 consecutive procedures [J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2007, 134(5):1313-1321.
- [17] Thabut G, Vinatier I, Brugiere O, et al. Influence of preservation solution on early graft failure in clinical lung transplantation [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2001, 164(7):1204-1208.
- [18] Okada Y, Matsumura Y, Date H, et al. Clinical application of an extracellular phosphate-buffered solution (EP-TU) for lung preservation; preliminary results of a Japanese series [J]. *Surg Today*, 2012, 42(2):152-156.
- [19] Sugimoto R, Tanaka Y, Noda K, et al. Preservation solution supplemented with biliverdin prevents lung cold ischemia/reperfusion injury [J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2012, 42(6):1035-1041.
- [20] Xu M, Wen XH, Chen SP, et al. Addition of ulinastatin to preservation solution promotes protection against ischemia-reperfusion injury in rabbit lung [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2011, 124(14):2179-2183.
- [21] Cypel M, Yeung JC, Hirayama S, et al. Technique for prolonged normothermic ex vivo lung perfusion [J]. *J Heart Lung Transplant*, 2008, 27(12):1319-1325.
- [22] Cypel M, Yeung JC, Liu M, et al. Normothermic ex vivo lung perfusion in clinical lung transplantation [J]. *N Engl J Med*, 2011, 364(15):1431-1440.
- [23] Cypel M, Keshavjee S. The clinical potential of ex vivo lung perfusion [J]. *Expert Rev Respir Med*, 2012, 6(1):27-35.

(收稿日期:2013-01-08 修回日期:2013-04-22)

· 综 述 ·

## 功能性核磁共振在轻度认知功能障碍中的研究进展\*

云德波, 夏学巍 综述, 杜贻庆 审校

(桂林医学院附属医院神经外科, 广西桂林 541001)

**关键词:** 轻度认知功能障碍; 功能性磁共振; 研究进展

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2013.24.038

**文献标识码:** A

**文章编号:** 1671-8348(2013)24-2915-03

轻度认知功能障碍(mild cognitive impairment, MCI)是介于正常老化和痴呆之间的一种过渡状态, MCI患者是老年性痴呆的高危人群<sup>[1]</sup>。认知障碍对日常生活的影响有时甚至远超过躯体功能障碍, 不但影响患者的社会适应能力, 而且给家庭和社会造成沉重的负担, 研究其临床特点, 对其进行早期诊断与干预是防治痴呆的关键。近年来, 利用功能性核磁共振

(functional magnetic resonance imaging, fMRI)对 MCI 记忆编码和提取、视空间功能、执行功能、默认网络、针刺疗法治疗 MCI 等方面展开了许多研究。本文拟回顾近年这些方面研究情况, 总结现今研究成果对 MCI 诊断与分型的作用和相关治疗病理、生理学机制以及研究中所面临的问题, 并对未来继续深入研究进行展望。

\* 基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81060094)。 作者简介: 云德波(1984~), 在读硕士研究生, 主要从事神经外科基础与临床研究。

20 多年来,认为 MCI 为认知功能减退综合征,是介于正常老化与痴呆之间的过渡状态、移行状态。Morris<sup>[2]</sup> 通过 17 535 例正常人、MCI、痴呆患者的对比研究,证明了 MCI 和轻度痴呆之间存在诊断重叠,MCI 可归于轻度痴呆,其临床表现为痴呆早期表现。Clifford 等<sup>[3]</sup> 研究发现 MCI 患者 2 年内转变为阿尔茨海默病(AD)患者比例约 19%~50%。目前,中国已经正式进入老龄化社会,2012 年中国 60 岁以上老人人口比例大约占 12%,真正高峰预计 2030 年到来,届时中国 60 岁以上人口可能会超过 3 亿。认知障碍和痴呆发病风险亦将伴随老龄人口增多而增高,估计 2050 年全世界的痴呆症患者数量将从 2010 年的 3 560 万增加到 1.154 亿人。因此,对痴呆早期或 MCI 的研究具有重要意义,是一个迫在眉睫、亟待解决的难题。近年来,医学科研工作者利用 fMRI 对 MCI 记忆编码和提取、视空间功能、执行功能、默认网络、针刺疗法治疗 MCI 等方面进行了许多研究,亦取得了一系列成果。fMRI 对 MCI 研究成果亦得到学术界的广泛认可,2011 年《中国痴呆与认知障碍诊治指南(四):辅助检查及其选择》中已将 fMRI 作为 B 级推荐辅助检查,认为其对诊断及鉴别诊断有参考价值。

## 1 fMRI 对 MCI 研究现状

### 1.1 fMRI 工作原理

狭义的 fMRI 技术仅指 BOLD fMRI,是当今研究脑功能最常用的一种方法。BOLD 法进行脑功能研究,是根据检测血流动力学变化以获取脑激活图像来评价脑功能。脑激活期间,神经兴奋性水平增强,局部脑血流及氧耗量均增加,但增加比例不同,脑血流量增加超过耗氧量的增加,激活区静脉血氧浓度升高,顺磁性的脱氧血红蛋白相对减少,逆磁性物质增加,使  $T_2$  延长。上述血流的变化可以被高磁场 MR 的平面回波序列所采集,通过合理选择刺激方式,运用后处理软件即可实现脑功能的可视化,此法称为 BOLD 法,也就是通常人们所指的 fMRI。由于 fMRI 与其他脑功能成像手段相比,具有较高的空间和时间分辨率,对人体无创、无辐射伤害和费用较低等优点,已成为目前脑功能成像研究中最常用的手段。当 MCI 患者在进行认知活动、情感活动、运动等任务时,利用 fMRI 检测就可以显示不同脑区的氧合与去氧合情况,脑区神经元活动将通过 fMRI 图像激活情况反映出来。

### 1.2 fMRI 对 MCI 研究成果

以检索词(fMRI) AND MCI 在 Pubmed 检索到 1 026 篇文献,其中近 5 年的文献有 656 篇,近 5 年文献量占检出总量的 50%。这表明利用 fMRI 对 MCI 的研究近几年来得到更加重视、研究数量剧增,所取得成果亦更丰硕。

#### 1.2.1 记忆编码和提取方面

海马、海马旁回、前额叶背外侧区、额下回、顶后叶、颞叶、扣带回等脑功能区参与记忆过程。但是,不同的记忆过程及类型涉及的激活区域是不一样的<sup>[4]</sup>。记忆编码方面:对于 MCI 患者情景记忆编码时脑区激活情况,目前尚无一致性的观点。10 年前 Johnson 和 Machulda 报道在使用刺激范例如熟悉图画识别刺激、适应重复出现的视觉刺激、记忆复杂的视觉刺激(如感觉、表情)时出现上述区域激活减低。但 Trivedi 等<sup>[5]</sup> 研究证实在情景记忆编码时,记忆遗忘型 MCI(AMCI)患者 fMRI 图像显示内侧颞叶、前额叶、后扣带回、顶叶皮质下部得到显著激活。Hamalainen 等<sup>[6]</sup> 利用词行变换表刺激,Kircher 等<sup>[7]</sup> 利用文字编码刺激时亦出现上述区域激活增强。记忆提取方面:10 年前 Johnson 和 Chetelat 研究发现记忆提取时,MCI 的后扣带回皮层(PCC)激活较对照组降低。这样的研究结果 Ries 在利用 PDGPET 研究时也得到一致的证实。Wei 等<sup>[8]</sup> 在行情景记忆提取研究发现双侧颞叶和

左侧海马激活降低。Bai 等<sup>[9]</sup> 发现记忆提取时,AMCI 患者和海马功能相关区域(前额叶、颞叶、顶叶、小脑)激活降低,并出现较正常人更多的分散的大脑功能增强区域。

出现记忆编码结果差异的真正原因目前尚未知,这些利用 fMRI 对 AMCI 患者情景记忆编码的研究,都围绕着实验与临床 2 个因素。对患者的行为习惯、AMCI 的诊断标准、AMCI 的轻重程度、统计学方法等缺乏统一标准。有可能这些临床与实验的因素差异导致了上述实验结果的相互矛盾。利用 fMRI 对 MCI 记忆编码与提取的研究虽已有较长的历史,但至今仍未寻找出与此相关的特异性脑区。

#### 1.2.2 视空间功能方面

视空间处理主要有 2 大系统,他们是独立的功能网络结构。分别是腹侧通路和背侧通路,腹侧通路主要由外侧颞叶、颞枕叶组成,主要负责物体形状识别<sup>[10]</sup>;背侧通路由顶叶投射至内侧颞叶、前额叶、运动前区的 3 个子通路构成<sup>[11]</sup>。近年,背侧通路功能障碍被认为是 AD 视空间功能障碍的基础。Jacobs 等<sup>[12]</sup> 研究显示背侧通路、腹侧通路在 MCI 患者完成视空间任务时均被激活,认为通路激活和弥散程度增加为通路的代偿状态。MCI 视空间障碍的研究尚不多,这些研究成果有可能为在此方面进一步研究提供参考,为 MCI 的分型与鉴别提供宝贵资料。

#### 1.2.3 执行功能方面

2009 年 Machulda 在任务的编码研究时发现,认知功能正常的老年人(CN)会出现顶枕颞叶皮层、楔前叶、后扣带回、丘脑、脑岛以及额叶的内前侧脑区激活增强,AMCI 激活的是上述区域解剖结构上的子集,非记忆障碍型轻度认知功能障碍(nAMCI)激活的也是 CN 激活的子集,但激活区域较 AMCI 更小;在任务的识别时,CN 激活上述除楔前叶区域,而 AMCI 和 nAMCI 激活同为 CN 的子集,二者未见区别。近年, Jin 等<sup>[13]</sup> 应用 fMRI 对有记忆缺失的 MCI 患者进行执行功能研究,MCI 患者和健康人同时完成简化版 4×4 数字谜题网格,结果发现 MCI 患者双侧的后扣带回、楔前叶临近区域、双侧海马表现出更强的激活区。Rami 等<sup>[14]</sup> 研究发现 AD 前期患者在行视觉记忆任务时出现明显的楔前叶、后扣带回激活。MCI 患者执行任务时,楔前叶、后扣带回的激活改变情况已为广大学者所共识,这将为 MCI 分型、鉴别诊断、探究病理生理机制提供有价值的资料。激活改变可能是为 MCI 记忆减退、解决问题能力下降的一种代偿。

#### 1.2.4 默认网络(default mode network, DMN)

静息态 fMRI 研究证实顶内侧叶、后扣带回皮层、沿着内侧额叶和顶外侧叶区域似乎形成一个功能网络,即默认网络,在不执行任务时该网络更活跃,在执行认知任务时则为负激活状态,BOLD 信号振幅低于基线。Michele 等<sup>[15]</sup> 对默认模式提出质疑,认为术语“默认模式”意味着可以解释为大脑生理或认知的基线状态下的活动,而许多人认为“默认模式”的实验设置是诱发设置,是认知和行为失控的,其更反映了一个自我监测的认知状态,而不是神经静止。MCI 患者 DMN 受损已经得到公认,近年研究围绕着 DMN 不同脑区之间的功能联系而展开。Wang 等<sup>[16]</sup> 研究发现 MCI 患者 PCC 和与之功能相关的一些区域(大部分为 DMN)之间功能联系减弱。颞中回、海马和枕颞内侧回之间以及楔前叶、后扣带回皮层之间联系减少;与此同时,与额叶皮质的联系增加<sup>[17]</sup>。

#### 1.2.5 针刺疗法方面

虽然应用针刺疗法治疗 MCI 很多患者能取得不错疗效,但就其起效机制仍知之甚少。近年应用 fMRI 研究针刺治疗时的 MCI 和 AD,试图能寻找出针刺时不同脑区的病理生理改变情况以及不同神经通路的传导情况。

研究发现针刺可以使颞顶叶部分区域、小脑激活增加,大脑记忆相关区域联系通路得到增强<sup>[18]</sup>。针刺太冲穴、合谷穴时可见到认知功能相关区域得到激活<sup>[19]</sup>。针刺内关穴可使 PCC 皮质内电活动振幅改变,并推测针刺内关穴可能成为改善认知障碍候选方法之一<sup>[20]</sup>。利用 fMRI 来研究针刺时 MCI 患者,已经为针刺治疗可行性寻得了不少证据,也将可能为针刺治疗机制寻得可信服的答案。

## 2 结 语

fMRI 对 MCI 的研究涉及结构、功能影像学、MCI 患者的准入情况、数据处理等多方面因素,其研究方法和研究角度不相同,得出的结果可能会出现差异,但许多研究成果在一定程度上也能形成共识。fMRI 对 MCI 记忆编码和提取、视空间功能、执行功能、默认网络的研究成果,从影像学层面进一步认识 MCI 特点,更有助于全面认识 MCI,它为 MCI 的早期诊断、鉴别诊断、分型、预后评估以及揭示病理生理机制等方面提供宝贵的资料。fMRI 对针刺疗法治疗 MCI 的研究成果是祖国传统医学治疗疾病取得不错疗效的有力证据,将有助于揭示此治疗方案的病理生理学机制,为进一步研究治疗打下基础。fMRI 对 MCI 的研究难度在于目前尚无完善的、权威的 MCI 的诊断标准,临床研究可控因素较差,筛选出各方面都非常理想的病例难度较大,因此,许多前沿研究成果将有待长期研究。希望应用 fMRI 能进一步发现 MCI 这一复杂综合征更多的影像学证据,从而帮助早期诊断与分型,以进一步揭示 MCI 临床表现以及相关治疗的病理生理学机制。结合以上研究成果,期望有关 MCI 的 fMRI 研究可以从多方面创新发展:(1)更加长期、纵向深入、大样本量、统一研究标准,以增加研究结果的可靠性;(2)联合影像学、免疫学、生物化学等技术手段研究 MCI,不局限于单一技术手段,进行多技术联合研究,多方位佐证 fMRI 研究发现的可靠性,多角度思考其病理生理机制。

## 参考文献:

- [1] 韩恩吉,王翠兰.实用痴呆学[M].济南:山东科学技术出版社,2011:335-349.
- [2] Morris JC. Revised criteria for mild cognitive impairment may compromise the diagnosis of Alzheimer's disease dementia[J]. Arch Neurol, 2012, 69(6): 700-708.
- [3] Clifford RJ, Heather JW, Prashanthi V, et al. Brain beta-amyloid measures and magnetic resonance imaging atrophy both predict time-to-progression from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease[J]. Brain, 2010, 133(11): 3336-3348.
- [4] 李传明,王健.功能磁共振技术在记忆研究中的应用进展[J].医疗卫生装备, 2011, 32(7): 70-72.
- [5] Trivedi MA, Murphy CM, Goetz C, et al. fMRI activation changes during successful episodic memory encoding and recognition in amnesic mild cognitive impairment relative to cognitively healthy older adults[J]. Dement Geriatr Cogn Disord, 2008, 26(2): 123-137.
- [6] Hamalainen A, Pihlajamaki M, Tanila H, et al. Increased fMRI responses during encoding in mild cognitive impairment[J]. Neurobiol Aging, 2007, 28(12): 1889-1903.
- [7] Kircher TT, Weis S, Freymann K, et al. Hippocampal activation in patients with mild cognitive impairment is necessary for successful memory encoding[J]. Neurol Neurosurg Psychiatry, 2007, 78(8): 812-818.
- [8] Wei JG, Cheng LK. Progress of BOLD-fMRI study in mild cognitive impairment[J]. Chin Med Imaging Technol, 2009, 25(8): 1515-1517.
- [9] Bai F, Zhang Z, Watson DR, et al. Abnormal functional connectivity of hippocampus during episodic memory retrieval processing network in amnesic mild cognitive impairment[J]. Biol Psychiatry, 2010, 68(1): 112-119.
- [10] Bokde AL, Karmann M, Born C, et al. Altered brain activation during a verbal working memory task in subjects with amnesic mild cognitive impairment[J]. J Alzheimer's Dis, 2010, 21(1): 103-118.
- [11] Kravitz DJ, Saleem KS, Baker CI, et al. A new neural framework for visuospatial processing[J]. Nat Rev Neurosci, 2011, 12(4): 217-230.
- [12] Jacobs HI, Gronenschild EH, Evers EA, et al. Visuospatial processing in early Alzheimer's disease: a multimodal neuroimaging study[J]. J Homepage, 2012. www.elsevier.com/locate/cortex.
- [13] Jin G, Li K, Hu Y, et al. Amnesic mild cognitive impairment: functional MR imaging study of response in posterior cingulate cortex and adjacent precuneus during problem-solving tasks[J]. Radiology, 2011, 261(2): 525-533.
- [14] Rami L, Sala LR, Sole PC, et al. Distinct functional activity of the precuneus and posterior cingulate cortex during encoding in the preclinical stage of Alzheimer's disease[J]. J Alzheimers Dis, 2012, 31(3): 517-526.
- [15] Michele LR, Cynthia C, Howard R, et al. MRI characterization of brain structure and function in mild cognitive impairment: a review[J]. Am Geriatr Soc, 2008, 56(5): 920-934.
- [16] Wang ZQ, Liang PP, Jia XQ, et al. The baseline and longitudinal changes of PCC connectivity in mild cognitive impairment: a combined structure and resting-state fMRI study[J]. PLoS One, 2012, 7(5): e36838.
- [17] Beason-Held LL. Dementia and the default mode[J]. Curr Alzheimer Res, 2011, 8(4): 361-365.
- [18] Feng Y, Bai L, Ren Y, et al. FMRI connectivity analysis of acupuncture effects on the whole brain network in mild cognitive impairment patients[J]. Magn Reson Imaging, 2012, 30(5): 672-682.
- [19] Wang ZQ, Nie BB, Li DH, et al. Effect of acupuncture in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: a functional MRI study[J]. PLoS One, 2012, 7(8): e42730.
- [20] Zhang G, Yin H, Zhou YL, et al. Capturing amplitude changes of low-frequency fluctuations in functional magnetic resonance imaging signal: a pilot acupuncture study on NeiGuan(PC6)[J]. Altern Complement Med, 2012, 18(4): 387-393.