

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2021.24.008

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20211026.1824.012.html\(2021-10-27\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20211026.1824.012.html(2021-10-27))

高频 rTMS 对轻度认知障碍患者认知功能及神经活动的影响*

王 涛, 郭志伟, 杜泳荟, 蒋 依, 母其文[△]

(川北医学院第二临床医学院/南充市中心医院医学影像科 & 脑功能康复
与成像研究所, 四川南充 637000)

[摘要] **目的** 探讨重复经颅磁刺激(rTMS)对轻度认知功能障碍(MCI)患者的认知功能及神经活动的影响。**方法** 将纳入的 40 例 MCI 患者分为真刺激组和伪刺激组各 20 例。真刺激组给予、左侧背外侧前额叶连续 10 d 的 rTMS(10 Hz)治疗;伪刺激组采用不产生真实有效刺激的伪刺激线圈,其余治疗参数均与真刺激组相同。分别于治疗前后进行神经心理学量表评测及静息态功能磁共振检查。**结果** (1)认知评分:治疗后真刺激组患者的简易精神状态量表(MMSE)、蒙特利尔认知评估量表-基础版(MoCA-B)、听觉词汇学习测验(瞬时记忆、N4、N5、N7)、波士顿命名测试(BNT)、动物词语流畅性测验(AFT)评分显著升高,连线测试 A/B(TMT-A/B)评分显著降低;治疗后伪刺激组患者的瞬时记忆、N4 评分升高($P < 0.05$)。(2)低频振幅(ALFF):治疗后真刺激组患者右侧岛叶、右侧岛盖部额下回的 ALFF 值显著升高,左侧枕中回、左侧角回、左侧舌回 ALFF 值显著降低($P < 0.05$)。治疗后伪刺激组患者右侧颞上回、右侧岛叶、左侧岛叶的 ALFF 值升高,右侧枕中回、右侧颞中回、左侧颞中回 ALFF 值显著降低($P < 0.05$)。(3)相关性分析:真刺激组患者左侧枕中回的 ALFF 改变值与 TMT-B 评分改变值($r = 0.57, P < 0.05$)、左侧舌回的 ALFF 改变值与 AVLT-N4 评分改变值($r = -0.58, P < 0.05$)存在显著相关。**结论** 高频 rTMS 可调节 MCI 认知相关脑区的神经活动,有效改善 MCI 患者认知功能损害。

[关键词] 重复经颅磁刺激;轻度认知功能障碍;静息态功能磁共振;低频振幅

[中图法分类号] R749.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2021)24-4176-06

Effects of high-frequency rTMS on cognitive function and neural activity in mild cognitive impairment*

WANG Tao, GUO Zhiwei, DU Yonghui, JIANG Yi, MU Qiwen[△]

(Department of Medical Imaging & Institute of Brain Function Rehabilitation and Imaging,
the Second Clinical School of Sichuan North Medical College/Nanchong Central
Hospital, Nanchong, Sichuan, 637000, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the effects of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) on the cognitive function and neural activity in patients with mild cognitive impairment. **Methods** A total of 40 MCI patients were randomly divided into 20 cases in the true stimulation group and 20 cases in the pseudo-stimulation group. The true stimulation group was given with rTMS treatment at 10 Hz, left dorsolateral prefrontal for ten consecutive days; the pseudo-stimulation group was treated with a pseudo-stimulation coil that did not produce a real effective stimulus, and the rest of the treatment parameters were the same as in the real stimulation group. The neuropsychological scale and resting-state functional magnetic resonance examination were performed before and after treatment. **Results** (1) Cognitive scores: The Mini-Mental State Examination (MMSE), Montreal Cognitive Assessment-Basic (MoCA-B), Auditory Verbal Learning Test (AVLT) (transient memory, N4, N5, N7), Boston Naming Test (BNT), AVLT scores were significantly higher and Trail making tests (TMT-A/B) scores were significantly lower for patients in the true stimulation group after treatment; the AVLT (transient memory, N4) scores were higher for patients in the pseudo-stimulation group after treatment ($P < 0.05$). (2) Low frequency amplitude (ALFF): The ALFF values were significantly higher

* 基金项目:四川省科技厅项目(SYZ202061);四川省南充市科技局市校合作项目(18SXHZ0434)。 作者简介:王涛(1995-),住院医师,硕士,主要从事神经精神疾病的功能影像学研究。 [△] 通信作者, E-mail: muqiwen99@yahoo.com。

in the right insula and right subfrontal gyrus of the right insula cap in the true stimulation group, and significantly lower in the left middle occipital gyrus, left angular gyrus and left lingual gyrus after treatment ($P < 0.05$). The ALFF values of the right superior temporal gyrus, right insula, and left insula were increased and the ALFF values of the right middle occipital gyrus, right middle temporal gyrus, and left middle temporal gyrus were significantly decreased in patients in the pseudo-stimulation group after treatment ($P < 0.05$). (3) Correlation analysis: The change values of the ALFF in the left middle occipital gyrus and TMT-B and left lingual gyrus of patients in the true stimulation group before and after treatment were significantly correlated with the amount of change in AVLT-N4 scores, respectively ($r = 0.57, -0.58, P < 0.05$). **Conclusion** High-frequency rTMS can modulate the neural activity in the cognitive-related brain regions of the MCI and effectively improve the cognitive impairment in MCI patients.

[Key words] repetitive transcranial magnetic stimulation; mild cognitive dysfunction; resting-state functional magnetic resonance; low-frequency amplitude

轻度认知功能障碍(mild cognitive impairment, MCI)是介于正常衰老与临床痴呆之间的一种高风险认知减退状态,客观存在认知功能损害,但患者基本生活能力未受损害,未达到痴呆的诊断标准^[1]。中国最新认知障碍患病率调查研究数据显示,60岁及以上人群MCI的患病率约为15.54%,总人数约3877万^[2]。平均每年约10%~15%的MCI会进展为阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)^[3]。但是,目前尚无可有效延缓MCI向AD进展的药物。重复经颅磁刺激(repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS)作为一种无创的神经电生理刺激技术,在改善MCI患者认知功能并延缓向AD的进展方面已取得较好的疗效^[4]。静息态功能磁共振成像(resting-state functional magnetic resonance imaging, rs-fMRI)可有效地反映大脑功能活动的异常状态、神经活动改变,可对治疗效果进行客观监测,为临床探索早期干预MCI提供了新的思路。本研究基于rs-fMRI来研究高频rTMS对MCI患者认知功能的改善效果,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入2020年6—12月在南充市中心医院及南充市顺庆区和平路卫生服务中心筛查的MCI患者40例,采用随机数字表法分为真刺激组和伪刺激组各20例。

入组标准参照中国痴呆与认知障碍诊治指南^[5]: (1)患者、知情者报告,或由有经验的临床医师发现认知的损害;(2)存在一个或多个认知功能域损害的客观证据(来自认知测验);(3)复杂的工具性日常能力可有轻微损害,但具有独立的日常生活能力;(4)尚未达到痴呆的诊断标准。

排除标准:(1)伴有引起认知功能障碍的其他疾病(如甲状腺功能亢进,抑郁症,癫痫家族史,头颅创伤史,脑肿瘤等);(2)有幽闭恐惧症倾向者,体内有金

属植入物或异物者;(3)伴有严重心、脑、血管疾病者;(4)严重听力及视力障碍者;(5)存在严重的焦虑及抑郁状态;(6)非右利手者;(7)拒绝配合完成检查及治疗者。

1.2 研究方法

1.2.1 神经心理学量表

所有受试者均在安静的环境下独立进行神经心理学量表测试,依次进行简易精神状态量表(Mini-Mental State Examination, MMSE)、蒙特利尔认知评估量表-基础版(Montreal Cognitive Assessment-basic, MoCA-B)、听觉词汇学习测验(Auditory Verbal learning Test, AVLT)、波士顿命名测试(Boston Naming Test, BNT)、动物词语流畅性测验(Animal Verbal Fluency Test, AFT)、连线测试A/B(Trail Making Test, TMT-A/B)、汉密尔顿抑郁量表(Hamilton Depression Scale, HAMD)、汉密尔顿焦虑量表(Hamilton Anxiety Scale, HAMA)、缺血指数量表(Hachinski Ischemic Score, HIS)、工具性日常生活活动量表(Instrumental Activities of Daily Living Scale, IADL)、临床痴呆评定量表(Clinical Dementia Rating, CDR)。MMSE、MoCA-B、AVLT、BNT、AFT、TMT-A/B作为观察指标治疗前后均要评测,其余量表在治疗前评测1次。

1.2.2 测试静息运动阈值

本研究采用MagPro R30经颅磁刺激仪, MCF-B65蝶形线圈,在安静状态下,单次刺激受试者大脑左侧运动皮层,能引起右手指拇短展肌肌肉收缩的最小阈值,即为静息运动阈值。

1.2.3 rTMS刺激参数

刺激频率10 Hz,刺激部位为左侧背外侧前额叶,刺激强度90% RMT,每天给予30个序列,每个序列50个脉冲,序列间隔时间25 s,每天刺激总时长14 min 32 s,连续治疗10 d。伪刺激组采用伪刺激线圈,两组治疗参数完全相同。

1.2.4 MR 图像采集

采用美国 GE 1.5T MRI 分别于治疗前后进行 rs-fMRI 图像采集。扫描前嘱受试者闭眼、放松状态,避免思维活动,保持头部静止。扫描参数:重复时间(TR)2 000 ms,回波时间(TE)40 ms,视野(FOV)24.0 cm×24.0 cm,矩阵 64×64,翻转角 90°,层厚 5.0 mm,体素大小 3.75 mm×3.75 mm×5.00 mm,共采集 140 个时间点的全脑图像。扫描方位平行于前后联合行斜轴位扫描,扫描范围从颅顶至枕骨大孔。

1.2.5 数据处理

剔除最初 5 个时间点的数据以去除初始不稳定信号,然后依次进行时间校正、头动校正、空间标准化、平滑。应用傅里叶变换将预处理图像每个体素的时间序列转换为频率范围,获得功率谱。将全脑每个体素内信号频率的功率谱开方后平均,进而得到 0.01~0.08 Hz 频段的低频振幅(ALFF)值及平均 ALFF 值图像。

1.3 统计学处理

采用 SPSS 24.0 软件进行两组间一般资料比较分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验,计数资料以百分率表示,采用 χ^2 检验。采用 SPM12.0 对每组治疗前后的 ALFF 值进行配对样本 t 检验及组件独立样本 t 检验分析。计算相关脑区 ALFF 改变值与神经心理学量表改变值之间的 Pearson 相关系数。以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

试验过程中,真刺激组 1 例中途退出,因此真刺激组最终纳入受试者 19 例,伪刺激组纳入受试者 20 例。两组患者性别、年龄、文化程度、吸烟史、饮酒史、HAMA、HAMD、HIS、IADL、CDR 得分差异均无统计学意义($P > 0.05$),见表 1。

2.2 两组治疗前后神经心理学量表评分比较

两组患者的基线评分差异均无统计学意义($P > 0.05$)。相比于治疗前,治疗后真刺激组患者的 MMSE、MoCA-B、AVLT(瞬时记忆、N4、N5、N7)、BNT、AFT 评分均显著升高,TMT-A/B 评分显著降低($P < 0.05$);治疗后伪刺激组患者的 AVLT(瞬时记忆、N4)评分显著升高($P < 0.05$)。治疗后两组间患者的 MMSE、MoCA-B、AVLT(瞬时记忆、N4、N5、N7)、BNT、TMT-A 评分差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 2。

2.3 ALFF 值比较

相比于治疗前,治疗后真刺激组患者 ALFF 值升高的脑区包括:右侧岛叶、右侧岛盖部额下回;ALFF 值降低的脑区包括:左侧枕中回、左侧角回、左侧舌回,见图 1,表 3。治疗后伪刺激组 ALFF 值升高的脑区包括:右侧颞上回、右侧岛叶、左侧岛叶;ALFF 值降低的脑区包括:右侧枕中回、右侧颞中回、左侧颞中回(AlphaSim 校正, $P < 0.05$),见图 2,表 4。

表 1 纳入受试者基本信息

项目	真刺激组 (n=19)	伪刺激组 (n=20)	P
年龄($\bar{x} \pm s$,岁)	65.63±4.28	68.45±5.19	0.07
男[n(%)]	8(42.11)	5(25.00)	0.24
受教育时间($\bar{x} \pm s$,年)	7.16±3.44	5.55±3.90	0.21
有吸烟史[n(%)]	4(21.05)	3(15.00)	0.56
有饮酒史[n(%)]	6(31.58)	8(40.00)	0.48
HAMA($\bar{x} \pm s$,分)	7.74±6.81	9.00±6.04	0.16
HAMD($\bar{x} \pm s$,分)	6.74±5.92	8.90±5.27	0.15
HIS($\bar{x} \pm s$,分)	1.47±1.58	1.05±0.95	0.44
IADL($\bar{x} \pm s$,分)	13.26±1.88	14.20±1.80	0.13
CDR($\bar{x} \pm s$,分)	0.50±0	0.50±0	/
主诉认知功能下降[n(%)]	17(89.47)	17(85.00)	/

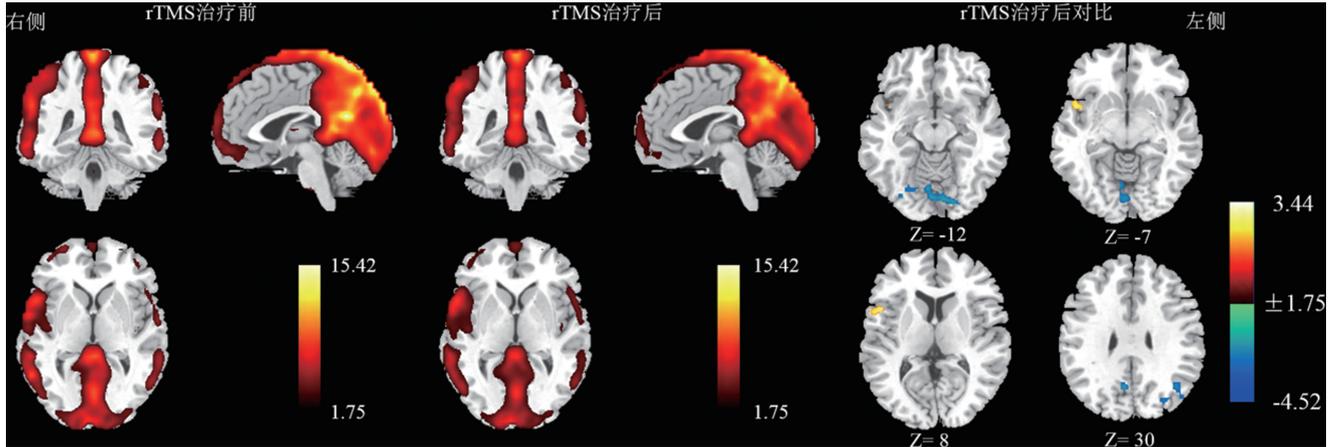
表 2 两组治疗前后认知功能评分比较($\bar{x} \pm s$,分)

项目	治疗前			治疗后				
	真刺激组	伪刺激组	P_1	真刺激组	伪刺激组	P_2	P_3	P_4
MMSE	25.63±3.04	24.10±3.02	0.12	27.79±2.35	24.35±2.58	0.00*	0.00*	0.69
MoCA-B	18.42±4.21	17.25±2.89	0.32	22.21±3.24	17.90±2.86	0.00*	0.00*	0.28
AVLT								
瞬时记忆	4.09±1.20	3.98±1.49	0.81	6.84±1.61	5.02±1.42	0.00*	0.00*	0.01*
N4	3.32±2.24	3.45±1.82	0.84	7.05±2.12	5.05±2.11	0.01*	0.00*	0.00*
N5	2.84±1.98	3.00±2.29	0.82	6.53±1.88	3.55±1.88	0.00*	0.00*	0.07
N7	18.53±2.71	18.80±2.93	0.76	22.53±1.47	19.50±2.09	0.00*	0.00*	0.17
BNT	17.00±5.44	15.70±4.45	0.42	21.05±4.02	16.50±4.24	0.00*	0.00*	0.31
AFT	10.47±2.34	12.45±3.89	0.06	12.42±3.15	12.10±2.73	0.74	0.00*	0.10

续表 2 两组治疗前后认知功能评分比较($\bar{x} \pm s$, 分)

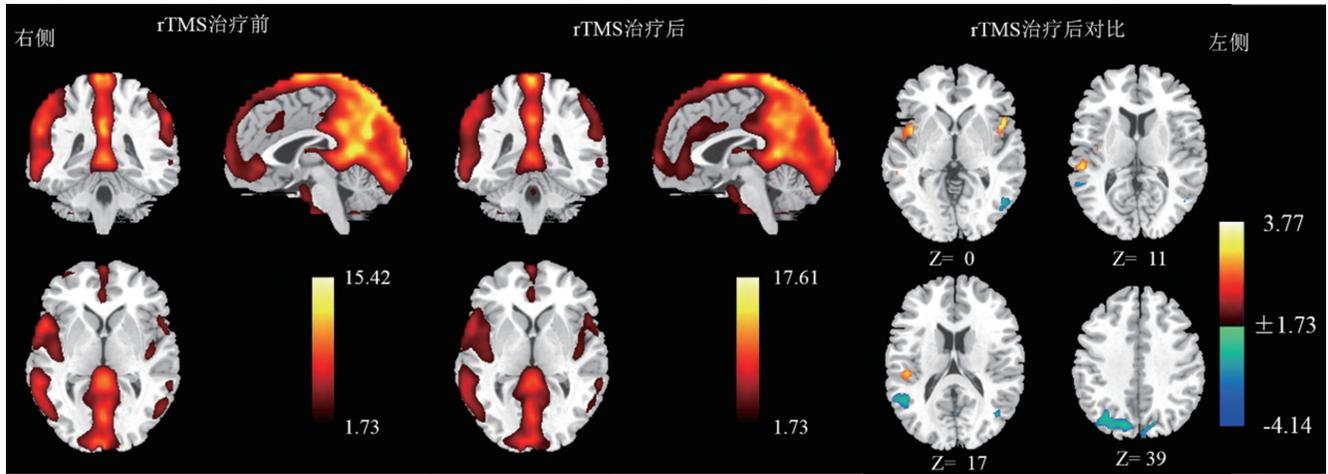
项目	治疗前			治疗后				
	真刺激组	伪刺激组	P_1	真刺激组	伪刺激组	P_2	P_3	P_4
TMT-A	105.53±53.78	124.55±58.98	0.30	86.95±30.13	124.55±58.98	0.01*	0.00*	0.31
TMT-B	239.68±84.48	258.53±68.82	0.46	210.68±65.63	252.37±74.15	0.08	0.00*	0.66

P_1 : 两组基线评分比较; P_2 : 两组治疗后评分比较; P_3 : 真刺激组治疗前后评分比较; P_4 : 伪刺激组治疗前后评分比较; *: $P < 0.05$ 。



红色区域: ALFF 值显著升高的脑区; 蓝色区域: ALFF 值显著下降的脑区。

图 1 真刺激组治疗前后 ALFF 值比较



红色区域: ALFF 值显著升高的脑区; 蓝色区域: ALFF 值显著下降的脑区。

图 2 伪刺激组治疗前后 ALFF 值比较

表 3 真刺激组治疗前后的 ALFF 值显著改变的脑区

部位	大脑半球	体素	峰值 MNI 坐标 (X,Y,Z)	峰值强度
岛叶	右侧	35	48,8,-8	3.28
岛盖部额下回	右侧	17	48,11,7	3.27
枕中回	左侧	25	-30,-76,25	-2.59
角回	左侧	46	-42,-64,28	2.46
舌回	左侧	79	15,-76,-20	-3.65

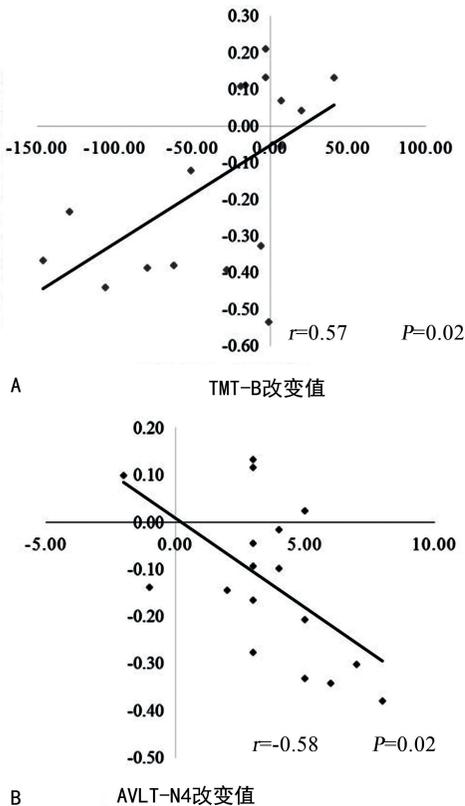
2.4 相关性分析

将真刺激组中每个患者上述差异脑区治疗前后的 ALFF 改变值与神经心理学量表改变值进行 Pear-

son 相关性分析发现: 左侧枕中回的 ALFF 改变值与 TMT-B 评分改变值 ($r = 0.57, P = 0.02$)、左侧舌回的 ALFF 改变值与 AVLT-N4 评分改变值 ($r = -0.58, P = 0.02$) 存在显著相关, 见图 3。

表 4 伪刺激组治疗前后的 ALFF 值显著改变的脑区

部位	大脑半球	体素	峰值 MNI 坐标 (X,Y,Z)	峰值强度
颞上回	右侧	104	45,8,-14	3.10
岛叶	右侧	37	42,2,-5	3.67
岛叶	左侧	17	-45,8,-2	3.50
枕中回	右侧	65	-39,-67,16	-3.17
颞中回	右侧	127	48,-52,19	-4.00
颞中回	左侧	45	-51,-61,7	-2.41



A: 左侧枕中回; B: 左侧舌回。

图3 左侧枕中回、舌回 ALFF 改变值与 TMT-B 评分改变值的 Pearson 相关性分析

2.5 不良反应

真刺激组 2 例患者在首次治疗后出现短暂性头晕, 自诉可忍受, 症状均在 1 h 内消失。此外, 无其他不良反应。

3 讨论

3.1 rTMS 对认知功能评分的影响

在总体认知功能方面, 本研究显示, 治疗后真刺激组 MCI 患者的 MMSE 和 MoCA-B 评分显著升高, 伪刺激组评分无显著改变, 表明 rTMS 可有效改善 MCI 患者的总体认知功能。XU 等^[6]通过 Meta 分析进一步证实了 rTMS 在整体认知功能方面的积极效果。记忆功能是指从大脑中存储、维持和检索知识或信息的能力, 是大脑的高级认知功能。记忆功能障碍是 MCI 患者最典型的特征, 多项研究显示 MCI 患者记忆编码能力有明显降低^[7]。在记忆功能方面, 本研究显示, 治疗后真刺激组 AVLT 量表中瞬时记忆、N4、N5、N7 评分较治疗前均有显著升高, 且治疗后与伪刺激组存在显著差异, 表明 rTMS 可有效改善 MCI 患者的记忆功能, 且真刺激组改善程度大于伪刺激组。温秀云等^[8]的研究亦出现类似的结果。rTMS 在记忆功能方面改善效果是值得肯定的, 可有效延缓记忆损害的进程。本研究发现, 伪刺激组治疗后瞬时记忆和 N4 评分升高, 可能是由于量表所带的短期学习效应或安慰剂效应。关于伪刺激引起的治疗效应目

前尚存在许多争议, 值得认真对待。语言功能是人类特有的高级认知功能, 是一种通过语言呈现的符号通信系统, 是 MCI 患者易损功能之一, 语言任务表现的改变通常被认为是识别 MCI 和阿尔茨海默病的重要标志。在语言功能方面, 本研究 rTMS 治疗后真刺激组 BNT 和 AFT 评分较治疗前显著升高, 伪刺激组评分无显著改变, 表明 rTMS 可有效改善 MCI 患者的语言功能。CHOU 等^[9]的 Meta 分析显示 rTMS 在恢复语言功能方面的良好效果。治疗后两组对比分析, BNT 评分存在显著差异, 这说明 rTMS 对真刺激组语言功能的改善更明显。执行功能是人体最复杂的高级认知功能, 包括认知控制和思维, 以及各种相关过程的行为控制。执行功能是 MCI 患者另一个容易损害的认知领域。在执行功能方面, 本研究显示, 治疗后真刺激组 TMT-A 和 TMT-B 评分较治疗前减低, 伪刺激组评分无显著改变, 表明 rTMS 可有效地改善 MCI 患者的执行功能。PADALA 等^[10]研究报告前额叶皮层在掌握执行功能方面起着至关重要的作用, rTMS 刺激 DLPFC 对 MCI 伴有执行功能的患者起着积极的作用。总之, rTMS 对 MCI 患者认知功能改善的效果主要体现了记忆力、语言功能、执行功能方面。

3.2 rTMS 对神经活动的影响

MCI 患者存在广泛的脑自发活动改变。本研究采用 ALFF 作为观察局部脑区活动变化的指标。结果发现, 真刺激组患者的右侧岛叶、右侧岛盖部额下回的 ALFF 值显著增高; 左侧枕中回、左侧角回、左侧舌回的 ALFF 值显著降低。本研究 rTMS 治疗后多个脑区神经活动的改变, 说明 rTMS 可通过改变局部神经元活动来改善认知功能损害。PAN 等^[11]研究表明, MCI 患者 ALFF 值降低的脑区主要位于双侧楔前叶/扣带回、双侧额岛叶皮层、左侧枕颞叶皮层、右侧缘上回, ALFF 值升高的脑区主要位于右侧舌回、左侧枕中回、左侧海马、左侧颞下回。本实验 rTMS 治疗后多个脑区神经活动的改变, 说明 rTMS 可通过改变局部神经元活动来改善认知功能损害。岛叶在认知功能控制中起着关键的作用^[12], 调节脑岛叶的活动对临床治疗 MCI 患者具有很大的价值。岛叶与前扣带回、颞极、前额叶、额顶盖等都有着密切的联系。LI 等^[13]研究认为岛叶神经活性增强可以解释视觉和语义记忆功能的改善。在认知控制系统的调节过程中, 右侧岛叶的激活是个关键点。岛叶-额叶岛盖区域是大脑执行任务控制的关键脑区, 在保持策略稳定和任务模式方面起着核心作用^[14]。额叶是大脑最复杂的区域之一, 关系着决策制定、控制行为、学习功能、记忆存储等。因此, 额叶被认为是 MCI 患者的记忆处理中心。相关性分析发现, 真刺激组患者左侧枕中回

ALFF 改变值与 TMT-B 改变值、左侧舌回 ALFF 改变值与 AVLT-N4 改变值显著相关,表明 rTMS 可能是通过改变枕中回及舌回的神经活动来改善执行和记忆功能的损害。本研究还观察到 rTMS 治疗后 MCI 患者左侧枕中回、左侧舌回 ALFF 值降低,这些脑区主要涉及视觉网络(visual network, VIN)^[15],对视觉信息的处理至关重要。此外,伪刺激组 MCI 患者治疗后也存在多个脑区 ALFF 值的改变,也许这和脑区之间的补偿机制及安慰剂效应有关。功能影像学分析揭示了 rTMS 改善 MCI 患者认知功能损害的影像学机制,也为神经心理学测试结果提供了客观的影像学证据。

本研究尚存在一些不足之处,rTMS 最佳刺激参数及疗效持续时间都需要继续探讨,研究依然存在样本量不足的问题,有待大样本、多中心研究的进一步验证。

综上所述,高频 rTMS 是一种安全可靠且无创的治疗 MCI 的物理技术,可调节认知功能相关脑区的自发神经活动,改善认知功能损害,在一定程度上延缓 MCI 向 AD 的发展。

参考文献

- [1] 王涛,郭志伟,母其文.轻度认知功能障碍的诊断与治疗研究进展[J].西部医学,2019,31(9):1470-1473.
- [2] JIA L, DU Y, CHU L, et al. Prevalence, risk factors, and management of dementia and mild cognitive impairment in adults aged 60 years or older in China: a cross-sectional study [J]. *Lancet Public Health*, 2020, 5(12): e661-671.
- [3] XUE J, LI J, LIANG J, et al. The prevalence of mild cognitive impairment in China: a systematic review [J]. *Aging Dis*, 2018, 9(4): 706-715.
- [4] 周亮,郭志伟,母其文,等.重复经颅磁刺激治疗轻度认知障碍疗效的 Meta 分析[J].中华物理医学与康复杂志,2020,42(6):562-569.
- [5] 中国痴呆与认知障碍诊治指南写作组,中国医师协会神经内科医师分会认知障碍疾病专业委员会.2018 中国痴呆与认知障碍诊治指南(五):轻度认知障碍的诊断与治疗 [J]. *中华医学杂志*, 2018, 98(17): 1294-1301.
- [6] XU Y, QIU Z, ZHU J, et al. The modulation effect of non-invasive brain stimulation on cognitive function in patients with mild cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *BMC neuroscience*, 2019, 20(1): 2.
- [7] 于小琪,陈劲龙,王双艳,等.轻度认知功能障碍患者载脂蛋白 E 基因、亚甲基四氢叶酸还原酶基因多态性与情景记忆能力的关系 [J]. *实用医学杂志*, 2020, 36(24): 3399-3403.
- [8] 温秀云,曹雪丽,邱国荣,等.重复经颅磁刺激对遗忘型轻度认知障碍的影响 [J]. *中国老年学杂志*, 2018, 38(7): 1662-1663.
- [9] CHOU Y H, TON T V, SUNDMAN M. A systematic review and meta-analysis of rTMS effects on cognitive enhancement in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease [J]. *Neurobiol Aging*, 2020, 86(2): 1-10.
- [10] PADALA P R, PADALA K P, LENSING S Y, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation for apathy in mild cognitive impairment: a double-blind, randomized, sham-controlled, cross-over pilot study [J]. *Psychiatry Res*, 2018, 261(3): 312-318.
- [11] PAN P, ZHU L, YU T, et al. Aberrant spontaneous low-frequency brain activity in amnesic mild cognitive impairment: a meta-analysis of resting-state fMRI studies [J]. *Ageing Res Rev*, 2017, 35(5): 12-21.
- [12] ADDICOTT M A, LUBER B, NGUYEN D, et al. Low- and high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation effects on resting-state functional connectivity between the post-central gyrus and the insula [J]. *Brain Connect*, 2019, 9(4): 322-328.
- [13] LI B Y, HE N Y, QIAO Y, et al. Computerized cognitive training for Chinese mild cognitive impairment patients: a neuropsychological and fMRI study [J]. *Neuroimage Clin*, 2019(1), 22: 101691.
- [14] 赵澄,张默,安彦虹,等.轻度认知功能障碍的右侧岛叶前部-额叶岛盖功能连接变化 [J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2019, 21(5): 494-498.
- [15] ZHEN D, XIA W, YI Z Q, et al. Alterations of brain local functional connectivity in amnesic mild cognitive impairment [J]. *Transl Neurodegener*, 2018, 7(11): 26.