

# 阿尔茨海默病静息态默认模式网络研究

韩利坤<sup>1</sup>,姚婧璠<sup>2</sup>,李越秀<sup>2</sup>,陈红燕<sup>2</sup>,韩在柱<sup>3</sup>,毕颜超<sup>3</sup>,张玉梅<sup>2\*</sup>(1. 江苏省无锡市第三人民医院 神经内科,江苏 无锡 214041;2. 首都医科大学附属北京天坛医院 神经内科,北京 100050;3. 北京师范大学认知与学习国家重点实验室,北京 100875)

**摘要:** 目的 定位和研究阿尔茨海默病(AD)患者与健康人静息态默认网络的差异,为临床早期诊断阿尔茨海默病提供影像学依据。方法 分别对 18 例临床诊断为 AD 的患者和一般情况(年龄、性别、受教育程度)匹配的健康志愿者进行磁共振扫描及静息态磁共振扫描,使用独立成分分析方法进行图像后处理,并采用最佳匹配法提取静息态网络。结果 AD 患者的静息态默认网络主要包括内侧前额叶皮质、后扣带回、左侧顶叶皮质。正常人的默认网络包括内侧前额叶皮质、后扣带回、楔前叶、双侧顶叶皮质。AD 患者比正常人默认网络中显著增强的部分为内侧前额叶皮质、后扣带回以及腹侧前扣带回的前部。结论 AD 患者与正常人的静息态默认网络存在差异,为 AD 的早期诊断提供了一种影像学方法。

**关键词:** 阿尔茨海默病;静息态功能磁共振;默认网络;独立成分分析

中图分类号: R741 文献标识码: A 文章编号: 1008-1070(2014)09-0046-05

doi:10.3969/j.issn.1008-1070.2014.09.016

## Research the default network in patients with Alzheimer's disease at resting state

HAN Li-kun<sup>1</sup>, YAO Jing-pan<sup>2</sup>, LI Yue-xiu<sup>2</sup>, CHEN Hong-yan<sup>2</sup>, HAN Zai-zhu<sup>3</sup>, BI Yan-chao<sup>3</sup>, ZHANG Yu-mei<sup>2</sup>  
(1. Department of Neurology, The third People's Hospital of Wuxi City, Jiangsu Wuxi 214041, China; 2. Department of Neurology, Beijing Tiantan Hospital Affiliated Capital Medical University, Beijing 100050, China; 3. State Key Laboratory of Cognitive and Learning, Beijing Normal University, Beijing 100875, China)

**Abstract:** **Objective** To location and evaluate the difference of Default Network (DMN) between Alzheimer disease (AD) and control group using restingstate functional MRI (rs-fMRI), and to diagnose AD in early stage based on these image findings. **Method** Eighteen elderly Chinese patients with AD and 18 matched normal controls were studied using MRI and resting state functional MRI. The raw diffusion data was dealt with the independent component analysis (ICA), then using the 'best-fit' method to extract default network. **Result** The default network in Patients with Alzheimer's Disease include medial prefrontal cortex, posterior cingulate cortex, left parietal lobe cortex. the default network in healthy people include medial prefrontal cortex, posterior cingulate cortex, bilateral parietal lobe cortex. Significantly enhance of default network in the regions of medial prefrontal cortex, posterior cingulate cortex, anterior cingulate cortex were found in AD patients. **Conclusion** This study show that patients with AD and normal resting state default network different. These findings may provide image methods to early diagnose patients with AD.

**Keywords:** Alzheimer's disease; Rs-functional MRI; Default network; Independent component analysis

阿尔茨海默病(AD)是发生在老年期及老年前期的以进行性痴呆为主要特征的原发性神经退行性疾病,是老年人常见的神经系统变性疾病<sup>[1]</sup>。65岁以上人群的发病率在4%~7%之间,并随着年龄的增高而呈上升趋势,85岁以上人群患病率达到43%<sup>[2]</sup>。AD为起病隐袭的疾病,早期病理过程可长达数十年,潜在阶段可能没有任何可观察的症状,也有可能出现如记忆力下降、视空间障碍等非特异性前驱症状。但目前尚无公认的单一生物学指标可以确诊,临床上仍应用排除法进行诊断,最终确诊需进行病理组织学检

查<sup>[1]</sup>。对于AD的治疗,目前认为并无特效药,治疗主要包括社会-心理治疗和药物综合治疗。而另一方面,新的治疗手段不断出现,对轻度患者仍有望改善症状,延缓病情发展。因此,AD的早期诊断和干预甚为重要。

在AD的早期阶段,临床表现常常不典型,未引起重视,而且普通的常用影像学手段如CT、MRI尚不能发现明显的结构改变(如萎缩不明显),在临床上这部分患者常被误诊或漏诊,采用认知量表筛查可以发现一些潜在的患者,但由于现在所用量表繁多,筛选量表

基金项目:国家自然科学基金(81371201);北京师范大学认知神经科学与学习国家重点实验室办公室开放课题、国家社科基金重点项目(11AZD119);北京市卫生系统高层次卫生技术人才培养计划(2011-3-024);国家社科基金重大项目(11&ZD186)

\* 通讯作者

可以发现患者但不能诊断或区分认知障碍类型,专业量表可操作性差,需要专业的医师,且用时较长,患者常常不能耐受,诊断标准不统一,影响测试结果。现在迫切需要一种客观的手段来提高早期 AD 的诊断率。近年来,随着功能影像学成像手段及后处理方法的成熟,逐渐应用于研究认知领域。

关于 AD 患者机制的功能神经影像尤其是静息态 fMRI 研究在近年来成为新热点。静息态脑功能磁共振成像(rs-fMRI)是基于静息态下血氧水平依赖检测功能相关脑区低频波动信号,用于静息态网络的研究的功能磁共振技术,rs-fMRI 比任务相关 fMRI 更简单易行。它是一种无创的、在活体中间接检测神经活动的神经成像方式。随着静息态成像技术和后处理手段的成熟,基于静息状态的 fMRI 研究受到了越来越多的关注,并在 AD 患者的静息态脑功能网络有重大发现。本文将采用独立成分分析(ICA)方法研究静息态网络在 AD 早期预警中的应用,为早期 AD 的诊断提供影像学依据。

### 1 资料与方法

1.1 研究对象 研究对象来源于 2010 年 3 月至 2011 年 3 月期间北京天坛医院神经内科诊治的临床诊断为 AD 的患者和一般情况(年龄、性别、受教育程度)相匹配的健康自愿者。

AD 组患者入选标准:①美国国立神经病学、语言障碍和卒中-老年性痴呆和相关疾病学会诊断标准(NINCDS-ADRDA)<sup>[1]</sup>。②年龄 55~81 岁。③量表检测:以简明智力量表(MMSE)进行评定,总分 30,MMSE≥27 分为正常,文盲组≤17,小学组≤20,中学及以上组≤22 诊断痴呆;Hanchiski 评分<4 分;汉密尔顿焦虑抑郁量表测评<7 分;临床痴呆等级量表(CDR):0 分为无,1 分为轻,2 分为中,3 分为严重;蒙特利尔认知评估(MoCA)正常值为≥26 分,认知功能障碍<26;日常生活能力量表(ADL)总分 26 分为完全正常,>26 分提示有不同程度的功能下降;阿尔茨海默病评定量表-认知(ADAS-Cog)满分 70 分。④常规 MRI 检查证实无脑梗死、脑内占位性病变、脱髓鞘、腔隙性梗死。⑤既往无精神病史者、先天精神发育迟缓或严重焦虑抑郁症等精神疾病史、癫痫、大量饮酒或滥用药物史。⑥无严重语言障碍不配合检查者。⑦无其他原因所致的痴呆者如中枢神经系统创伤、肿瘤、感染、代谢性疾病,无正常压力脑积水,无叶酸、维生素

B<sub>12</sub> 缺乏,无甲状腺功能低下、中毒等。⑧无严重心、肺、肝、肾功能障碍等内科疾病或肿瘤等。共入组 AD 患者 18 例,其中男 10 例,女 8 例;年龄 54~82 岁,平均(63.72±8.63)岁;教育年限(6.65±4.44)年,平均 MMSE 总分为(11.68±6.51)分。

健康对照组为同期的体检患者,均无神经内科及全身系统性疾病,经 MRI 检查证实脑内无占位病变、无脱髓鞘、腔隙性或大面积梗死,无明显脑萎缩,且无认知障碍的主诉及临床表现。量表筛查无认知功能障碍,无精神、人格及行为异常等。共入组健康对照组 18 例,其中男 10 例,女 8 例;年龄 49~80 岁,平均(64.35±8.49)岁;教育年限(6.78±4.57)年,平均 MMSE 总分为(4.60±0.05)分。

对两组间年龄、受教育程度分别做两个独立样本 t 检验,P 值分别为 0.96、0.94,两组间年龄、性别、受教育年限差异无显著性(P>0.05)。对两组间 MMSE 总分及其他认知量表评分做两个独立样本 t 检验,P<0.001,两组间 MMSE 总分及其他认知量表评分差异有显著性(表 1)。

表 1 受试者认知特征

| 评价指标        | AD 组        | 对照组         |
|-------------|-------------|-------------|
| MoCA(均值±SD) | 19.17±2.63  | 28.52±1.51  |
| ADAS(均值±SD) | 23.73±8.61  | 43.91±8.43  |
| ADL(均值±SD)  | 43.73±10.21 | 53.73±11.31 |
| MMSE(均值±SD) | 20.17±2.86  | 4.51±0.54   |
| CDR         | 1           | 0           |

1.2 认知功能评定 由接受中国康复中心神经心理测试培训班专业培训并取得资格证书的专业人员施测完成。所有测试及资料搜集均取得患者及家属同意。入组病例均严格遵循指导语,并按固定顺序施测。测试在安静的房间内进行,时间一般在 18~21 点。一般状况不佳的患者分 2 次完成,大部分患者 1 次完成。所有被试者自愿参加并签署知情同意书。

1.3 MRI 扫描方案 所有被试者体内均无金属植入物及没有 MRI 禁忌证,扫描时受试者仰卧于扫描台上,头部摆放舒适并予以泡沫垫固定以减少头动,嘱患者放松、闭眼,尽量保持头部不动并且避免系统性地思考问题。采用 Siemens Trio 3.0T 超导磁共振扫描仪,标准正交头颅线圈进行数据采集。扫描步骤及参数如下:①定位扫描。②用平面回波序列获得全脑的静息态功能像,扫描参数为:TR=2000ms,TE=30ms,翻转角(FA)-90°,层数=31,层厚=3.0mm,层间距=0.6mm,视野(FOV)=

24cm×24cm, 矩阵(matrix)=64×64。

**1.4 静息态功能磁共振数据预处理** 针对 fMRI 数据的信噪比较低且对运动伪影敏感等特点, 在进行统计分析前, 必须对其进行必要的预处理。对于每个受试者, 最初的前 5 次功能影像都被去除以平衡磁场。具体步骤包括: 对齐被试图像的时间序列、标准化被试的脑图像到标准模板及平滑被试图像的时间序列等。

**1.4.1 空间位置定位与校正** 进行 fMRI 实验研究时, 需要被试者认真配合, 尤其要保持头部静止不动。在头部剧烈晃动下测得的实验数据必须废弃; 而对因不可抗拒的生理因素如呼吸、心跳等产生轻微移动从而引起的实验结果偏差则可以通过旋转、平移等方法进行校正。

假设某个体素原始坐标为  $(x, y, z)$ , 其校正后坐标为  $(x', y', z')$ , 旋转角度为  $(\psi, \varphi, \theta)$ , 在  $x, y, z$  轴的平移分别为  $\Delta x, \Delta y, \Delta z$ , 该体素原始坐标与校正后的坐标关系。求出参数就可以实现空间位置校正。求取这些参数的途径有很多, 本文选用的 SPM 软件主要采用自动图像配准法。自动图像配准方法依据的假设为: 采用同一个成像技术所获得的 2 张图像, 如果它们完全重合, 则它们相应像素灰度值的比在任何像素上都为等值  $r$ , 也就是说, 若第一张图像的像素  $i$  的灰度值为  $a_i$ , 第二张图像相应像素  $i$  的灰度值为  $b_i$ , 那么当两张图像完全重合时, 灰度值的比  $r_i = a_i/b_i$  在任何像素都应该一致。因此, 利用自动图像配准法首先需要计算 2 张图像所有对应像素的灰度值比, 在该比值方差最小时所求得的参数为最佳参数。

**1.4.2 大脑图像的标准化** 大脑图像的标准化在 fMRI 研究中具有十分重要的意义。同一个被试者在不同的实验时间, 其体位、扫描层面均不相同; 而不同的被试者之间, 脑的大小、形状也不一样。因此, 要进行有效的统计比较, 就必须进行脑图像的标准化。

目前, 来源于由 Talairach 及 Tournoux 于 1988 年出版的《Co-Planar Stereotaxic Atlas of the Human Brain》Talairach 脑图谱(图 1)被公认为标准的脑图谱, 许多研究以及应用广泛的图像分析软件如 SPM、AFNI 等均以此图谱为标准模板。本文选用的 SPM 软件包中使用的也是基于 Talairach 脑图谱的塑形变换法。该方法首先进行前联合-后联合(AC-PC)的自动检测, 然后进行塑形变换。

**1.4.3 图像平滑** 为了消除图像重建以及细微结构

差异所造成的误差, 需要对图像进行平滑处理。一般情况下, 由于图像重建产生的误差在高频域, 而血流值在低频域, 只需对高频域进行平滑处理, 就可以增大图像信噪比。另一方面, 各受试者的大脑结构不可能完全一致, 即使经过运动校正, 脑功能区也不可能精确地处于同一空间位置, 这种差异需要通过平滑处理来消除。

**1.5 ICA 分析及统计学方法** 对平滑后的数据进行 ICA, 使用 Group ICA of fMRI Toolbox (GIFT, <http://icatb.sourceforge.net/>) 的软件工具平台。将静息态数据先用 PCA 降维到 40, 再采用最大信息熵 (Infomax) 算法, 依据最小长度描述 (MDL) 准则估计出 25 个独立分量成份。通过 ICA 的分离和重建, 获得每个数据组中的每个被试的成分、组平均成分以及相关的平均时间序列。这些成分的激活图通过对每组中的所有被试做随机效应分析生成, 即单样本  $t$  检验 ( $P < 0.05$ , FDR 校正)。

**1.6 提取默认脑网络** 对上一步得到的独立分量进行低通滤波, 滤除了频率大于 0.1Hz 并且在频域能量占到总功率谱能量 50% 的成份, 因为静息态下的“慢波震荡”一般发生在 0.008 ~ 0.120Hz 频率范围内。然后根据 Greicius 提出的“best-fit”方法, 选取与已发表的文章中提出的默认脑网络模板在空间上重合度最高的独立分量作为提取的默认脑网络<sup>[3]</sup>。

## 2 结果

图像数据后处理后提取静息态默认网络, 并对比分析, 结果如图 2 ~ 图 4 所示, 显示了 AD 组与对照组分别接受组间 ICA 和单样本  $t$  检验,  $P < 0.05$  后得出的结果。

在对照组中, 默认网络包括内侧前额叶皮质、后扣带回、楔前叶、双侧顶叶皮质; AD 组的静息态默认网络主要包括内侧前额叶皮质、后扣带回、左侧顶叶皮质。

正常对照组与 AD 组间 DMN 的差异如图 4 所示, 相对于正常组, AD 组默认网络中显著增强的部分为内侧前额叶皮质、后扣带回以及腹侧前扣带回的前部。

## 3 讨论

静息态 fMRI 可以反映脑部的基本神经功能活动, 表现为不需要定向目标的神经活动和外部输入信号<sup>[4]</sup>。并且静息态 BOLD 数值的波动与 RSNs 功能性相一致<sup>[5]</sup>。目前静息态功能磁共振研究内容主要集

中在大脑局部区域的功能,区域之间的功能连接,数个区域连成的网络功能。

AD 是一种很常见的神经变性疾病。主要表现为认知功能的下降和神经精神病征象<sup>[1]</sup>。针对 AD 患者,正电子发射断层摄影(PET)及单光子发射计算机断层摄影(SPECT)的研究已经发现在 AD 的早期阶段,海马、顶颞叶交界处及扣带回等脑区即可出现异常的功能改变,而且与 AD 早期的神经病理改变程度相关<sup>[6-8]</sup>。运用 PET 和单光子发射 CT 扫描发现 AD 患者存在后扣带回、顶、额、颞叶活性的下降<sup>[9]</sup>。大家公认 AD 患者后扣带回活性的减少反映出颞中叶连接性的减退,如首先出现 AD 病理改变的部位为海马<sup>[10]</sup>。运用 fMRI 和 ICA 来研究两组间默认网络的区别,Greicius 等<sup>[11]</sup>发现 AD 患者后扣带回与海马的静息态活性下降,这些 AD 合并的病理学改变可以作为 AD 的诊断标记物。目前为数不多的针对 AD 的静息态 fMRI 的研究也进一步证实了这一点<sup>[12]</sup>。其中一个研究中,通过运用相关分析研究双侧海马,Wang 等<sup>[13]</sup>发现右侧海马与其他区域,如内侧前额叶皮质,右侧前颞叶,右侧楔前叶,右侧上、中颞叶和后扣带回间的功能连接出现了破坏。这些破坏的海马连接与先前的发现相一致,即通过 ICA 分析发现 AD 患者的默认网络中海马活性减低<sup>[10]</sup>。这些研究又一次阐述了功能紊乱直接导致了 AD 认知功能障碍,并且可以作为 AD 的标志物。

人脑中 DMN 网络首先是通过 PET 发现,后通过 fMRI 研究发现<sup>[13,14]</sup>。作为一个整体系统考虑,DMN 由一些特定脑区域组成,然后通过目标定向研究发现在持续独立任务中有神经活动的下降<sup>[14,15]</sup>。DMN 网络被引入一些认知实验进行观察。许多研究都尝试研究 DMN 的成分、功能、与疾病的关系和与其他静息态网络的关系<sup>[10,12,13,15-21]</sup>。通过比较认知功能被动任务下降的 fMRI 数据或静息态本身的 fMRI 数据,许多研究确定了 DMN 的核心区域,包括内侧前额叶皮质、后扣带回、楔前叶、顶下小叶和海马结构<sup>[10,15,18,22-24]</sup>。这些区域的特殊解剖位置和他们任务相关作用提示 DMN 网络的主要作用,如监控外部环境和支持精神活动<sup>[12]</sup>。上述关于 DMN 的研究多是针对正常人群。对于神经变性疾病的 DMN 变化也已涉及。已使用 fMRI 为例,Greicius 等<sup>[11]</sup>认为 AD 患者的临床征象与 DMN 网络的紊乱有关。以上结果表明,静息状态的低频

BOLD 信号涨落的异常可能与 AD 的病理生理有着密切的关系。

当前的研究主要致力于 AD 患者与普通对照受试者的 DMN 定位及改变,笔者利用 ICA 来标记静息态 fMRI 中的 DMN 网络。然后通过双样本 t 检验检查两组间定位的区别。AD 患者的 DMN 核心区域包括内侧前额叶皮质、后扣带回、左侧顶叶皮质。健康人默认网络核心区域包括内侧前额叶皮质、后扣带回、楔前叶、双侧顶叶皮质。笔者的 DMN 研究再次证实了一些先前的研究结论<sup>[10,15,18]</sup>。此外,我们的研究还分析与以往研究不同的地方,在一些 DMN 核心区域,如内侧前额叶皮质、后扣带回以及腹侧前扣带回的前部,AD 比健康对照受试者默认网络中显著增强。推测与 AD 早期神经元功能下降,通过激活旁路或局部激活增强来补偿下降的神经功能活动,因此在 AD 的早期临床表现不典型,但静息态默认网络已出现变化,这些 DMN 区域的改变可联合 AD 病理变化作为早期生物标志物。这对于之后探究这些区域早期病变,预测早期 AD,判断预后,甚至制定预防策略都有很重要的意义。

AD 患者最突出的症状是记忆功能受损。根据所贮存信息的类型,记忆可分为情景记忆和语义记忆,前者是对特定背景、特定时间下的一系列事件的记忆;后者则是指对与事件无关的事实记忆,如各种概念以及词语的意义等。大量研究显示,情景记忆是早期 AD 最突出的认知损害领域,而且最早损害的是言语性情节记忆,然后是视觉性情节记忆<sup>[25-27]</sup>。目前认为,内侧颞叶(包括内嗅皮层及海马、海马旁回、鼻周皮质等)、前额叶、扣带回、楔前叶及颞顶联合区是与情景记忆相关的重要区域<sup>[28]</sup>。一般情况下,左前额皮质更多参与处理记忆编码存储,右前额更多负责提取;内颞叶对情景记忆的编码和提取过程非常重要,在不同水平与额叶相互作用,海马则是情景记忆信息在神经网络传入、传出纤维的会聚中心。而语义记忆的解剖基础是颞叶新皮质,尤其是左侧颞叶后外侧下区<sup>[29,30]</sup>。

用 DMN 的改变作为可能的标志物,笔者发现其与认知功能障碍如 MMSE 或 CDR 的改变相关,希望能够作为 AD 与正常人群差别的评估,并且能够鉴别其他类型痴呆。通过 ICA 定位 AD 与对照组的 DMN 发现两者存在差异,且存在明显差异的部位如内侧前额

叶皮质、后扣带回以及腹侧前扣带回的前部是与记忆相关的部位。本研究的认知量表筛查中同样发现患者存在明显的记忆障碍,且相关认知量表差异具有显著性。因此,笔者认为默认网络的改变与认知功能障碍相关,尤其是与记忆障碍相关的部位出现明显改变。这种改变可能是一种补偿机制。本次研究中,笔者运用 ICA 分别对 DMN 网络进行定位,检测两组间的差别,描述了 AD 患者认知功能损坏与 DMN 改变部位的关系,希望能够通过应用 ICA 来得到 AD 更多的 DMN 的信息。由本研究可以看出,采用 ICA 的方法是一种研究对照组与 AD 组间的差异有意义的方法,可以帮助理解 AD 患者的机制,甚至可以作为 AD 的敏感生物标志。

最后,除了证实了先前研究中发现的 AD 患者 DMN 存在差异性,笔者的研究还发现了两组患者间的 DMN 改变与认知功能改变有显著相关。此外这种方法对于 AD 来说,同样也可以用于其他静息态网络的研究,可能成为 AD 的影像学标志物,与其他神经变性疾病进行区分。笔者同样期望能够在关于正常衰老过程研究中充当一种敏感的标志物。当然,笔者的研究仍在继续,通过定位 DMN 后,仍需要更进一步的研究其与其他网络的连接及其改变,来发现这种方法的更广泛的应用,这也是今后进一步研究的兴趣所在,来探究静息态 fMRI 技术的丰富用途。

#### 参考文献:

- [1] Dubois B, Feldman HH, Jacova C, et al. Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria[J]. *Lancet Neurol*, 2007, 6(8): 734-746.
- [2] Alzheimer's Association, Thies W, Bleiler L. 2011 Alzheimer's disease facts and figures[J]. *Alzheimers Dement*, 2011, 7(2): 208-244.
- [3] Brun A, Englund E. A white matter disorder in dementia of the Alzheimer type: a patho-anatomical study[J]. *Ann Neurol*, 1986, 19(3): 253-262.
- [4] Scholvinck ML, Maier A, Ye FQ, et al. Neural basis of global resting-state fMRI activity[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2010, 107(22): 10238-10243.
- [5] Damoiseaux JS, Rombouts SA, Barkhof F, et al. Consistent resting-state networks across healthy subjects[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2006, 103(37): 13848-13853.
- [6] Dobe N, Pantel J, Frolich L, et al. Diagnostic value of FDG-PET and HMPAO-SPET in patients with mild dementia and mild cognitive impairment: metabolic index and perfusion index[J]. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 2005, 20(2-3): 63-70.
- [7] Hirao K, Ohnishi T, Hirata Y, et al. The prediction of rapid conversion to Alzheimer's disease in mild cognitive impairment using regional cerebral blood flow SPECT[J]. *Neuroimage*, 2005, 28(4): 1014-1021.
- [8] Guedj E, Barbeau EJ, Didic M, et al. Identification of subgroup S in amnesic mild cognitive impairment[J]. *Neurology*, 2006, 67(2): 3-56.

- [9] Naer K, Karl H, Rudiger M, et al. 18 FDG PET in vascular dementia: differentiation from Alzheimer's disease using voxel based multivariate analysis[J]. *J Cerebral Blood Flow Metab*, 2006, 26(9): 1213-1221.
- [10] Teipel SJ, Stahl R, Dietrich O, et al. Multivariate network analysis of fiber tract integrity in Alzheimer's disease[J]. *NeuroImage*, 2007, 34(3): 985-995.
- [11] 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.
- [12] He Y, Wang L, Zang Y, et al. Regional Coherence changes in early Alzheimer's disease: a combined structural and resting-state functional MRI study[J]. *NeuroImage*, 2007, 35(2): 488-500.
- [13] 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[J]. *Neuroimage*, 2006, 31(2): 496-504.
- [14] Raichle ME, Macleod AM, et al. A default mode of brain function[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2001(16): 676-682.
- [15] Greicius MD, Supekar K, Menon V, et al. Resting-state functional Connectivity reflects structural connectivity in the default mode network[J]. *Cereb Cortex*, 2009, 19(1): 72-78.
- [16] Greicius MD, Krasnow B, Reiss AL, et al. Functional connectivity in the resting brain: a network analysis of the default mode hypothesis[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2003, 100(1): 253-258.
- [17] Duchek JM, Balota DA, Thomas JB, et al. Relationship between Stroop performance and resting state functional connectivity in cognitively normal older adults. *Neuropsychology*, 2013, 27(5): 516-528.
- [18] Fox MD, Baichle ME. Spontaneous fluctuations in brain activity observed with functional magnetic resonance imaging[J]. *Nat Rev Neurosci*, 2007, 8(9): 700-711.
- [19] Fox MD, Snyder AZ, Vincent JL, et al. The human brain is intrinsically organized into dynamic, anticorrelated functional networks[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2005, 102(27): 9673-9678.
- [20] Sorg C, Riedl V, Muhlau M, et al. Selective changes of resting-state networks in individuals at risk for Alzheimer's disease[J]. *PNAS*, 2007, 104(47): 18760-18765.
- [21] Liao W, Mantini D, Zhang Z, et al. Evaluating the effective connectivity of resting state networks using conditional Granger causality[J]. *Biol Cybern*, 2010, 102(1): 57-69.
- [22] Jiao Q, Lu G, Zhang Z, et al. Granger causal influence predicts BOLD activity levels in the default mode network[J]. *Human Brain Map*, 2011, 32(1): 154-161.
- [23] Biswal BB, Mennes M, Zuo XN, et al. Toward discovery science of human brain function[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2010, 107(10): 4734-4739.
- [24] Dickerson BC, Sperling RA. Functional abnormalities of the medial temporal lobe memory system in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: insights from functional MRI studies[J]. *Neuropsychologia*, 2008, 46(6): 1624-1635.
- [25] Krasnow B, Tamm L, Greicius MD, et al. Comparison of fMRI activation at 3 and 1.5 T during perceptual, cognitive, and affective processing[J]. *Neuroimage*, 2003, 18(4): 813-826.
- [26] Backman L, Jones S, Berger AK, et al. Cognitive impairment in Preclinical Alzheimer's disease: a meta analysis[J]. *Neuropsychology*, 2005, 19(4): 520-531.
- [27] Almkvist O, Basun H, Bäckman L, et al. Mild cognitive impairment -- an early stage of Alzheimer's disease[J]? *J Neural Transm Suppl*, 1998(54): 21-29.
- [28] Celsis P. Age related cognitive decline, mild cognitive impairment or preclinical Alzheimer's disease[J]? *Ann Med*, 2000, 32(1): 6-14.
- [29] Budson AE, Price BH. Memory Dysfunction[J]. *N Engl J Med*, 2005, 352(7): 692-699.
- [30] Grossman M, Koenig P, Glosser G, et al. Neural basis for semantic Memory difficulty in Alzheimer's disease: an fMRI study[J]. *Brain*, 2003, 126(pt2): 292.

收稿日期: 2014-04-01; 修回日期: 2014-06-13