

经颅磁刺激对轻度认知障碍的疗效及局部神经活动的调节^{*}

李钟梅^{1,2} 冉丽² 郭志伟² 蔡梦杰³ 母其文^{1,2}

(1. 西南医科大学附属医院放射科, 四川 泸州 646000; 2. 南充市中心医院影像科, 四川 南充 637000;

3. 成都市温江区人民医院放射科, 四川 成都 611130)

【摘要】 目的 结合静息态功能磁共振成像(rs-fMRI)探讨重复经颅磁刺激(rTMS)对轻度认知功能障碍(MCI)患者认知功能的治疗效果及对局部神经活动的影响。**方法** 纳入 2017 年 5 月~2018 年 12 月南充市各社区符合诊断标准 MCI 受试者共 29 例,分为 Sham 组 12 例与 rTMS 组 17 例。rTMS 组给予右侧背外侧前额叶区(DLPFC)为期 10 天的高频 rTMS 治疗;Sham 组刺激参数与 rTMS 组完全相同,但线圈不能产生真实有效刺激。两组受试者在治疗前 1 天及治疗后当天均行简易精神状态检查量表(MMSE)、蒙特利尔认知量表(MoCA)评估及 rs-fMRI 数据采集。对比分析治疗前后两组内及组间在 MMSE、MoCA 评分、局部一致性(ReHo)的变化及差异情况;进一步分析治疗前后有差异脑区的 ReHo 值改变量与 MMSE、MoCA 评分改变量之间的相关性。**结果** rTMS 组治疗后 MMSE、MoCA 量表评分均较治疗前显著提高($P < 0.05$),Sham 组治疗后 MoCA 量表评分较治疗前提高($P < 0.05$),而 MMSE 量表评分较治疗前比较差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗前后 rTMS 组 MMSE 量表评分改变量优于 Sham 组($P = 0.048$);与治疗前相比,rTMS 组治疗后 ReHo 值增加的脑区包括左侧顶叶、中央前后回、额下回,右侧楔前叶、角回,双侧中扣带回、后扣带回、枕叶、小脑;ReHo 值降低的脑区包括左侧额上回,右侧辅助运动皮层、额中回、额上回、额上回、中央沟盖区;rTMS 组治疗前后左侧额下回 ReHo 值改变量与 MMSE 量表评分改变量呈明显正相关($r = 0.662, P = 0.005$)。**结论** 高频 rTMS 刺激 MCI 患者右侧 DLPFC 可提高患者的认知功能,并可改善相关脑区的局部神经活动。

【关键词】 轻度认知功能障碍;重复经颅磁刺激;静息态功能磁共振成像;局部一致性

【中图分类号】 R749.1⁺6 **【文献标志码】** A **DOI:**10. 3969/j. issn. 1672-3511. 2022. 04. 014

Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on cognitive function and modulation on neural activity of patients with mild cognitive impairment

LI Zhongmei^{1,2}, RAN Li², GUO Zhiwei², CAI Mengjie³, MU Qiwen^{1,2}

(1. Department of Radiology, The Affiliated Hospital of Southwest Medical University, Luzhou 646000, Sichuan, China;

2. Department of Imaging, Nanchong Central Hospital, Nanchong 637000, Sichuan, China;

3. Department of Radiology, Wenjiang District People's Hospital, Chengdu 611130, China)

【Abstract】 Objective Combined with resting-state functional magnetic resonance imaging (rs-fMRI) to explore the effect of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) on mild cognitive impairment(MCI)and its effect on local neural activity. **Methods** A total of 29 MCI subjects who met the diagnostic criteria in Nanchong were included and divided into two groups, including 12 Sham group and 17 rTMS group. rTMS group was treated with high frequency rTMS for 10 days in the right Dorsolateral Prefrontal Cortex (DLPFC). The stimulus parameters of Sham group were identical to those of rTMS group, but the coil could not produce real and effective stimulus. Subjects in both groups underwent mini-Mental State Examination (MMSE), Montreal Cognitive Scale (MoCA) and rs-fMRI data acquisition 1 day before and on the day after treatment. The changes and differences of MMSE, MoCA score and regional homogeneity (Reho) within and between the two groups before and after treatment were compared and analyzed. The correlation between the changes of Reho and the changes of MMSE and MoCA scores in different brain regions was further ana-

基金项目:四川省科技厅项目(SYZ202061);南充市科技局市校合作项目(18SXHZ0434)

通信作者:母其文,E-mail:muqiwen99@yahoo.com

引用本文:李钟梅,冉丽,郭志伟,等. 经颅磁刺激对轻度认知障碍的疗效及局部神经活动的调节[J]. 西部医学,2022,34(4):542-547. DOI:10. 3969/j. issn. 1672-3511. 2022. 04. 014

lyzed. **Results** The scores of MMSE and MoCA in rTMS group were significantly higher than before treatment ($P < 0.05$), the MoCA scale score of Sham group was higher after treatment than before treatment ($P < 0.05$), and there was no significant difference in MMSE scale score compared with before treatment ($P > 0.05$). The change of MMSE scale score in rTMS group was better than that in Sham group before and after treatment ($P = 0.048$). Compared with before treatment, ReHo value increased in the left parietal lobe, anterior and posterior central gyrus, inferior frontal gyrus, right precuneus, angular gyrus, bilateral middle cingulate gyrus, posterior cingulate gyrus, occipital lobe and cerebellum in the rTMS group after treatment. The regions with decreased ReHo included: left superior marginal gyrus, right auxiliary motor cortex, middle frontal gyrus, superior frontal gyrus, superior temporal gyrus, central sulcus tegmental area. In the rTMS group, the change of ReHo value in the left inferior frontal gyrus before and after treatment was significantly positively correlated with the change of MMSE scale score ($R = 0.662$, $P = 0.005$). **Conclusion** High-frequency rTMS stimulation over the right DLPFC in patients with MCI can improve the cognitive function of patients and improve the local neural activity in related brain regions.

【Key words】 Mild cognitive impairment; Repetitive transcranial magnetic stimulation; Resting state functional magnetic resonance imaging; Regional Homogeneity

轻度认知障碍(Mild cognitive impairment, MCI)是介于主观认知下降与临床痴呆之间的一种高风险认知减退状态^[1],主要特点是存在临床客观可测的认知功能损害,但仍具备良好的独立生活能力^[2]。据报道,我国 60 岁及以上的人群中 MCI 患病率约为 15.54%^[3],平均每年 10%~20% 的 MCI 患者会进展为阿尔茨海默病(Alzheimer Disease, AD)^[4]。在现有的医疗条件下,尚无逆转此类认知障碍疾病病程的特效治疗方法^[5]。因此,及早识别和治疗 MCI 患者,对于预防或延缓其向 AD 进展至关重要^[6]。重复经颅磁刺激(Repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS)是一种无创的神经物理刺激技术,可以调节大脑神经元兴奋性^[7-8],其对认知功能的改善效果已被广泛认同^[9]。右侧前额叶背外侧区(Dorsolateral prefrontal cortex, DLPFC)是执行控制网络和额顶叶网络的关键枢纽,并且与记忆、语言、执行和注意等重要认知领域紧密关联^[10],已成为治疗认知功能的常规刺激目标。静息态功能性磁共振成像(Resting-state functional magnetic resonance imaging, rs-fMRI)为探索大脑结构和功能的变化提供了新的机会^[11],已广泛用于 AD 和 MCI 患者的研究^[12]。局部一致性(Regional homogeneity, ReHo)可用于探讨给定体素与周围相邻体素神经活动的时间同步性,反应脑部疾病的局部异常^[13]。本研究利用 rs-fMRI 来研究高频 rTMS 对 MCI 患者大脑 ReHo 的影响,旨在探讨其神经影像学机制。

1 资料与方法

1.1 一般资料 招募 2017 年 5 月~2018 年 12 月南充市各社区的 MCI 患者。采用 MCI 的诊断标准^[14]: ①年龄 55~85 岁,患者或知情者报告认知损害。②有记忆力下降的客观依据:记忆力测试得分低于同

龄且教育相匹配正常人 1.5 倍标准差(Standard Deviation, SD)。③其他认知功能相对保持良好。④简易精神状态量表(Mini-mental state examination, MMSE):文盲 ≥ 17 、小学 ≥ 20 、中学及以上 ≥ 24 。⑤缺血指数量表 ≤ 4 分。⑥右利手。排除标准:①头颅 MRI 发现明显异常病变,如肿瘤、多发脑白质相关病灶等。②严重的视听障碍不适合做量表评估者。③存在抑郁、焦虑等相关精神疾病。④存在 MRI 及 rTMS 相关禁忌证等。

1.2 实验设计 采用随机对照实验方法,将所有纳入的 MCI 受试者通过随机数字表法进行随机分为 Sham(伪刺激)组和 rTMS(真刺激)组。所有被试均不清楚刺激类型,共给予被试者为 10 天的治疗,分别于治疗前 1 天、治疗后当天进行相关认知量表评估及 fMRI 数据采集。

1.3 rTMS 设备及治疗参数

1.3.1 静息态运动阈值测量 采用 MagPro R30 经颅磁刺激仪, MCF-B65 蝶形线圈。静息运动阈值是指患者处在安静状态下,给予拇短展肌对侧的皮质代表区(M1 区)10 次单脉冲刺激中至少 5 次能够诱发出波幅大于 50 μV 的运动诱发电位(Motor evoked potential, MEP)的最小刺激强度。MEP 可通过肌电图在相应靶点肌腱处检测到。

1.3.2 刺激参数 rTMS 线圈保持与头皮相切,频率为 10 Hz,刺激右侧 DLPFC 区,强度为 90% RMT。30 个序列/天,50 个脉冲/序列,序列间隔时间 25 s,14 min 32 s/d,连续 10 天。rTMS 组采用真刺激线圈,Sham 组采用伪刺激线圈,两组其余治疗参数完全相同。

1.4 量表数据采集 MMSE:已广泛用于认知功能检查。总共 30 个条目,包含 5 个认知评估模块。蒙

特利尔认知评估量表(Montreal cognitive assessment Scale, MoCA)涵盖 8 个认知评估模块。总共 3 个不同版本用来测试治疗效果,以排除学习效应导致的得分提高。

1.5 MRI 数据采集 MRI 型号为美国 GE 公司 1.5 Tesla 超导磁共振扫描仪(GE Signa HDxt)。采用 8 通道头部线圈。MRI 采集序列包括常规 T2Flair、DWI 以发现基础病变;BOLD-fMRI 采用平面回波序列进行成像,扫描参数:重复时间/回波时间:2000ms/40ms;翻转角:90°;视野:24.0 cm×24.0 cm;图像矩阵:64×64;图像层数:32;层厚/间距:5.0/0.0mm;体素大小:3.75 mm×3.75 mm×5.00 mm;共采集 140 个时间点的图像。

1.6 fMRI 数据后处理 考虑到磁场的均匀性及受试者的适应性,删除前 5 个时间点图像。再进行预处理,包括时间校正、头动校正、图像标准化。剔除预处理后头部转动>2°,平动>3 mm,以及标准化过程中图像有明显拉伸、变形的被试。采用 Rest 软件对标准化处理后图像进行分析,去除 BOLD 信号的低频漂移,并进行带通滤波(滤波频率 0.01~0.08 Hz)处理,再计算每个体素及其周围相邻 26 个体素的肯德尔和谐系数。标准化处理:每个体素得到的 ReHo 值除以全脑均值;将得到的 ReHo 值图像进行平滑滤波,提高信噪比,去除图像中的空间信号干扰;最后对平滑后的图像采用 SPM8 软件进行统计分析。

1.7 统计学分析 采用 SPSS 22.0 软件对基线资料

和评价指标进行统计学分析,计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,符合正态分布或方差齐时,组间比较采用独立样本 t 检验,组内采用配对 t 检验,不符合时采用非参数检验;定性资料使用 χ^2 检验。使用 Pearson 相关分析方法计算对前后有差异脑区的 ReHo 值改变量与 MMSE 及 MoCA 量表前后改变量进行相关性分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 纳入被试者一般资料 本试验开始纳入符合诊断标准的 MCI 患者 40 例,两组各 20 例,但部分受试者途中退出或 MRI 图像质量不符合标准。最终 rTMS 组共纳入 17 例,其中男性 9 例,女性 8 例,年龄(66.71 ± 6.42)岁,文化程度中文盲、小学、初中及高中占比分别为 11.8%、47.1%、41.2%、0%;Sham 组 12 例,其中男性 0 例,女性 12 例,年龄(60.92 ± 3.99)岁,文化程度占比分别为 8.3%、8.3%、66.7%、16.7%。

2.2 两组患者治疗前后 MoCA、MMSE 评分比较 治疗前两组 MMSE、MoCA 评分比较差异无统计学意义(均 $P > 0.05$)。治疗后, rTMS 组 MMSE 及 MoCA 评分均显著高于治疗前($t = 6.42, P = 0.000; t = 2.41, P = 0.029$);Sham 组 MoCA 评分高于治疗前($t = 4.46, P = 0.001$),而 MMSE 评分比较差异无统计学意义($t = 2.13, P = 0.057$),见表 1。rTMS 组治疗前后 MMSE 改变量优于 Sham 组($P = 0.048$),而两组间 MoCA 治疗前后改变量比较差异无统计学意义($P = 0.43$),见表 2。

表 1 两组患者治疗前后 MoCA、MMSE 评分比较($\bar{x} \pm s$, 分)

Table 1 Comparison of MoCA and MMSE scores between the two groups before and after treatment

组别	n	MMSE			MoCA		
		治疗前	治疗后	P	治疗前	治疗后	P
rTMS 组	17	24.35±1.58	26.88±1.41	<0.001	19.29±3.42	21.53±3.47	0.029
Sham 组	12	24.92±1.78	26.08±2.11	0.057	18.42±2.68	21.67±2.96	0.001

表 2 rTMS 组、sham 组治疗前后 MMSE 及 MoCA 量表评分改变量($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Changes of MMSE and MoCA scale scores before and after treatment in rTMS group and Sham group

组别	n	MMSE	MoCA
rTMS 组	17	2.53±1.62	2.24±3.83
Sham 组	12	1.17±1.90	3.25±2.53
P		0.048	0.431

2.3 两组治疗前后 ReHo 结果比较 rTMS 组治疗后 MCI 患者左侧顶叶、左侧中央后回、左侧中央前回、左侧额下回、右侧楔前叶、右侧角回、双侧中扣带回、双侧后扣带回、双侧枕叶、双侧小脑等脑区

的 ReHo 值显著增加;左侧缘上回、右侧辅助运动皮层、右侧额中回、右侧额上回、右侧颞上回、右侧中央沟盖区的 ReHo 值显著降低($P_{未校正} < 0.05$),见图 1。Sham 组治疗后其双侧额上回、右侧中央前回、双侧中央后回、左侧颞上回、左侧缘上回、左侧颞中回、双侧枕中叶、右侧枕上叶的 ReHo 值显著增加,右侧额上回的 ReHo 值显著降低($P_{未校正} < 0.05$),见图 2。

2.4 相关性分析结果 rTMS 组治疗后左侧额下回 ReHo 值改变量与 MMSE 量表评分改变量呈显著正相关($r = 0.662, P = 0.005$)(图 3),其余脑区及 Sham 组均未发现显著性相关结果。

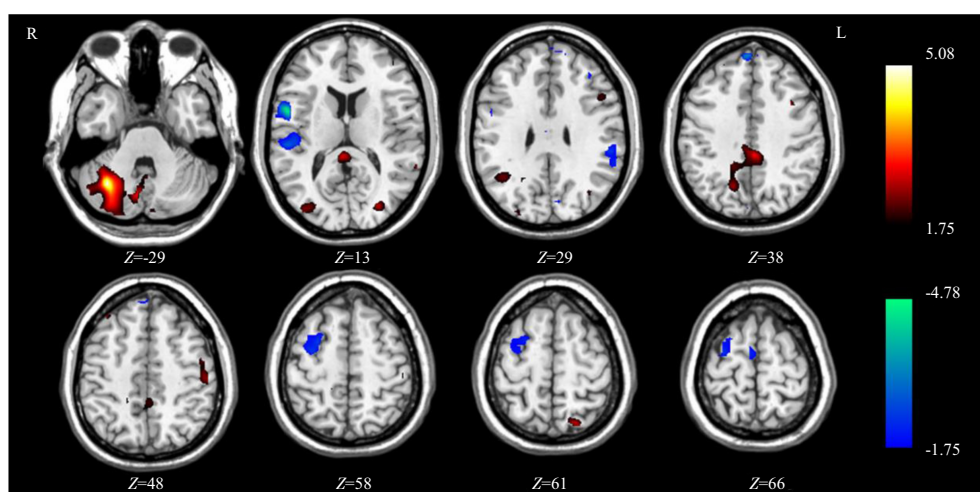


图 1 rTMS 组治疗前后 ReHo 对比结果

Figure 1 Comparison of ReHo before and after treatment in the rTMS group

注:红色代表 rTMS 治疗后 ReHo 值大于治疗前,蓝色代表 rTMS 治疗后 ReHo 值小于治疗前

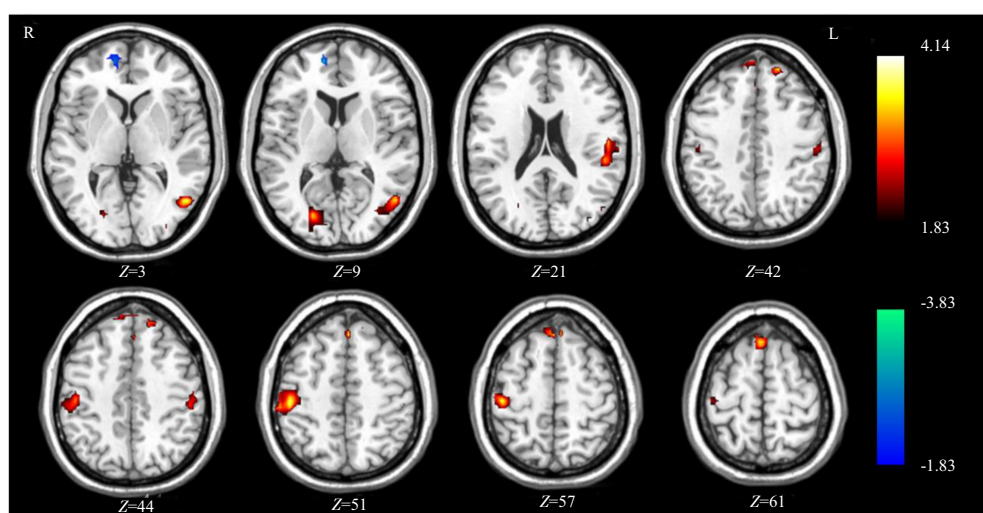


图 2 Sham 组治疗前后 ReHo 对比结果

Figure 2 Comparison of ReHo before and after treatment in the Sham group

注:红色代表伪刺激治疗后 ReHo 值大于治疗前,蓝色代表伪刺激治疗后 ReHo 值小于治疗前

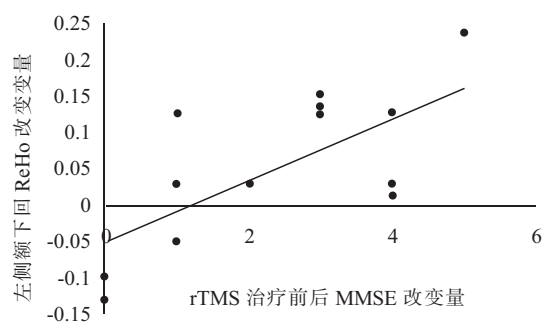


图 3 左侧额下回 ReHo 值改变量与 MMSE 量表评分改变量呈显著正相关关系

Figure 3 The positive correlation between the ReHo changes of left inferior frontal gyrus and the alteration of MMSE

3 讨论

研究^[15]发现,rTMS 对 MCI 和 AD 患者认知功能有有益作用,且连续 5~30 次 rTMS 的效果可持续 4~12 周。rTMS 治疗后诸多脑区 ReHo 值增加,主要包括左侧顶叶、中央前后回、额下回,右侧楔前叶、角回,双侧中扣带回、后扣带回、枕叶、小脑。后扣带回、楔前叶及角回是默认网络(Default-mode network, DMN)中的核心脑区^[16],其在认知和记忆中起着至关重要的作用。有研究^[17]表明,后扣带回与情景记忆过程密切相关,在 AD 早期,后扣带回的代谢就已经降低;后续研究^[18]发现,MCI 患者后扣带回的神经活性与 MMSE 量表评分密切相关。Pan 等^[19]研究

发现 MCI 患者双侧楔前叶及后扣带回的功能活动较正常人降低,且 MMSE 得分与双侧楔前叶的功能活动呈正相关,以上均表明后扣带回及楔前叶与认知功能密不可分。本研究中,rTMS 组治疗后 MMSE 及 MoCA 评分均显著增高,且 MMSE 改变量优于 sham 组,表明高频 rTMS 刺激 MCI 患者的右侧 DLPFC 可改善其认知功能,这与前期其他研究人员的报道结果相似。理论上 RMT 不会使线圈下的大脑皮层发生结构变化,但却可以刺激皮肤感觉^[20];且有研究^[21]发现,伪刺激能诱导纹状体释放多巴胺,产生安慰剂效应。本研究发现 Sham 组在治疗后,MMSE 评分提高,可能是安慰剂效应。

位于顶下小叶的角回被认为与语言工作记忆有关^[22],主要包括语音材料的短时存储和提取^[23]。本研究中 rTMS 治疗后角回 ReHo 值增加,表明 rTMS 对于认知功能是有益的,可能提示 rTMS 促进了语言相关工作记忆。执行控制网络主要包括前额叶及顶叶等脑区,主要作用是启动和调节认知控制^[24]。研究^[25]表明 MCI 患者也存在执行功能障碍;执行控制网络与情景记忆表现具有一定的关系^[26],执行功能降低可能导致认知控制能力下降,进而加重认知障碍。本研究中,rTMS 治疗后其顶叶及部分额叶 ReHo 值增加表明执行控制网络也得到了一定的调节,从而对患者的认知康复起到了积极作用。本研究发现 rTMS 治疗后双侧枕叶的 ReHo 值也升高,枕叶与视觉认知等信息处理有关。以往的研究多认为视觉认知障碍在 AD 患者中更加明显,而 MCI 患者相对保留^[27],而该区域 ReHo 值增加提示 MCI 患者的视觉认知可能也得到了一定的改善。此外,我们还发现部分脑区治疗后 ReHo 值降低,主要有左侧缘上回、右侧辅助运动皮层、右侧额中回、右侧额上回、右侧颞上回、右侧中央沟盖区,这与隆世宇等^[28]研究结果相似。Zhen 等^[24]研究发现 MCI 患者左侧辅助运动区的 ReHo 值明显低于正常组。而本研究表明通过 rTMS 治疗后左侧缘上回及右侧辅助运动区的 ReHo 值降低,可能是大脑间存在自我竞争机制,双侧大脑半球既相互联系,又相互制约,间接引起了对侧缘上回及辅助运动区兴奋性增加,从而发挥其补偿机制,促进认知功能的康复^[29]。治疗后右侧额中回、额上回及颞上回 ReHo 值降低,可能与刺激时大脑神经元的状态有关,活性程度较低的神经元更加容易受到外部刺激的影响,而过度激活的神经元则对外部刺激相对无反应甚至产生相反的结果^[30]。Sham 组治疗之后部分脑区的 ReHo 值增加,这可能与安慰剂效应有关。

额叶是最复杂的脑区之一,参与记忆、执行功能

等各种认知功能,MCI 患者通常表现出额叶和其他大脑区域之间的异常功能连接,额叶甚至被认为是 MCI 的记忆处理中枢^[31]。额下回也是 DLPFC 的一部分,研究^[32]表明 DLPFC 与多种认知功能息息相关,如记忆、执行及命名能力等。目前关于认知障碍的 rTMS 研究,多采用 DLPFC 区作为刺激位点,且多能促进认知功能的康复。MMSE 量表主要反映被试者总体认知功能,涵盖了认知领域的多个方面。本研究相关性分析结果表明,rTMS 组治疗前后左侧额下回 ReHo 值改变量与 MMSE 改变量呈显著正相关($P < 0.05$),提示 rTMS 能通过提高相应脑区的功能活动来改善认知功能。

4 结论

高频 rTMS 刺激右侧 DLPFC 能够改善 MCI 患者的认知功能,并可以改善认知功能相关脑区的局部神经活动,使 MCI 患者认知相关脑区的神经元间的活动更加同步,为 rTMS 治疗 MCI 患者认知功能的有效性提供客观依据。本研究尚存在样本量较少等问题,有待于后期可以扩大样本量以及行其他脑功能成像的研究。

【参考文献】

- [1] FIORINI R,LUZZI S,VIGNINI A. Perspectives on mild cognitive impairment as a precursor of Alzheimer's disease[J]. Neural Regeneration Research,2020,15(11):2039-2040.
- [2] PETERSEN R C,SMITH G E,WARING S C, et al. Mild cognitive impairment:clinical characterization and outcome[J]. Archives of neurology,1999,56(3):303-308.
- [3] 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,2020,5(12):e661-e671.
- [4] Alzheimer's Association. 2016 Alzheimer's disease facts and figures[J]. Alzheimers Dement,2016,12(4):459-509.
- [5] CAPPAS F. The Quest for an Alzheimer Therapy[J]. Frontiers in neurology,2018,9:108.
- [6] PETERSEN R C,LOPEZ O,ARMSTRONG M J, et al. Practice guideline update summary:Mild cognitive impairment:Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology[J]. Neurology,2018,90(3):126-135.
- [7] VALERO-CABRÉ A,AMENGUAL J L,STENGEL C, et al. Transcranial magnetic stimulation in basic and clinical neuroscience:A comprehensive review of fundamental principles and novel insights [J]. Neuroscience and biobehavioral reviews, 2017,83:381-404.
- [8] 王婉怡,邱铁慧,高玉元,等. 经颅磁刺激在认知功能障碍诊疗中的研究进展[J]. 中华老年心脑血管病杂志,2020,22(7):774-776.

- [9] 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):1470-1473,1477.
- [10] LARA A H, WALLIS J D. The Role of Prefrontal Cortex in Working Memory: A Mini Review[J]. *Frontiers in systems neuroscience*, 2015, 9: 173.
- [11] ZHANG S, HU Q, TANG T, *et al.* Changes in Gray Matter Density, Regional Homogeneity, and Functional Connectivity in Methamphetamine-Associated Psychosis: A Resting-State Functional Magnetic Resonance Imaging (fMRI) Study[J]. *Medical science monitor*, 2018, 24: 4020-4030.
- [12] 陈嫣,于恩彦.默认网络静息态脑功能磁共振成像在轻度认知功能障碍评估和诊断中的应用[J].中华老年医学杂志,2018,37(4):381-385.
- [13] 陈嫣,于恩彦,苏衡,等.复方海蛇胶囊干预轻度认知功能障碍患者的静息态脑功能局部一致性分析[J].浙江中医药大学学报,2020,44(9):837-844,857.
- [14] 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.
- [15] CHOU Y H, TON THAT 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: 1-10.
- [16] 盛灿,夏明睿,陈晓丹,等.遗忘型轻度认知障碍患者的静息态功能连接强度特征研究[J].中华放射学杂志,2016,50(3):191-195.
- [17] BUCKNER R L, ANDREWS-HANNA J R, SCHACTER D L. The brain's default network: anatomy, function, and relevance to disease[J]. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 2008, 1124: 1-38.
- [18] LIANG P, XIANG J, LIANG H, *et al.* Altered amplitude of low-frequency fluctuations in early and late mild cognitive impairment and Alzheimer's disease[J]. *Curr Alzheimer Res*, 2014, 11(4): 389-398.
- [19] 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: 12-21.
- [20] 潘胜珂,李惠,魏燕燕,等.安慰剂治疗原发性失眠症患者的 meta 分析[J].上海交通大学学报(医学版),2020,40(4):505-513.
- [21] KIM J Y, CHUNG E J, LEE W Y, *et al.* Therapeutic effect of repetitive transcranial magnetic stimulation in Parkinson's disease: analysis of [¹¹C] raclopride PET study[J]. *Movement disorders*, official journal of the Movement Disorder Society, 2008, 23(2): 207-211.
- [22] 周雁,梁玥,袁晶,等.数字化语言标志物区分阿尔茨海默病和轻度认知功能障碍的疾病效应与老化效应初探[J].中华神经科杂志,2020,53(5):341-347.
- [23] BOKDE A L, KARMANN M, BORN C, *et al.* Altered brain activation during a verbal working memory task in subjects with amnesic mild cognitive impairment[J]. *J Alzheimers Dis*, 2010, 21(1): 103-118.
- [24] 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: 26.
- [25] SAUNDERS N L, SUMMERS M J. Longitudinal deficits to attention, executive, and working memory in subtypes of mild cognitive impairment[J]. *Neuropsychology*, 2011, 25(2): 237-248.
- [26] YUAN B, CHEN J, GONG L, *et al.* Mediation of episodic memory performance by the executive function network in patients with amnesic mild cognitive impairment: a resting-state functional MRI study[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(40): 64711-64725.
- [27] LI H J, HOU X H, LIU H H, *et al.* Toward systems neuroscience in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: a meta-analysis of 75 fMRI studies[J]. *Hum Brain Mapp*, 2015, 36(3): 1217-1232.
- [28] 隆世宇,王晓明,罗成,等.重复经颅磁刺激对遗忘性轻度认知功能障碍患者认知功能及长程功能性连接的影响[J].中国老年学杂志,2018,38(4):785-788.
- [29] MURASE N, DUQUE J, MAZZOCCHIO R, *et al.* Influence of interhemispheric interactions on motor function in chronic stroke[J]. *Ann Neurol*, 2004, 55(3): 400-409.
- [30] SILVANTO J, BONA S, CATTANEO Z. Initial activation state, stimulation intensity and timing of stimulation interact in producing behavioral effects of TMS[J]. *Neuroscience*, 2017, 363: 134-141.
- [31] YAO Z, ZHANG Y, LIN L, *et al.* Abnormal cortical networks in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease[J]. *PLoS computational biology*, 2010, 6(11): e1001006.
- [32] TURRIZIANI P, SMIRNI D, ZAPPALÀ G, *et al.* Enhancing memory performance with rTMS in healthy subjects and individuals with Mild Cognitive Impairment: the role of the right dorsolateral prefrontal cortex[J]. *Frontiers in human neuroscience*, 2012, 6: 62.

(收稿日期:2021-03-26;修回日期:2021-08-17;编辑:黎仕娟)