·临床研究·

慢性肾脏病3~4期患者认知功能损害的脑静息态功能磁共振研究

滕福斌[1],石安琪[2],齐晓环[2],张婧倩[3],段莹[4],王军[2],王子辰[2]*

(北京中医药大学东直门医院:[1]肾内科,[2]针灸科,北京 100700;[3]北京中医药大学东方医院心内科,北京 100078;[4]解放军空军特色医学中心睡眠医学中心,北京 100142)

【摘 要】 **目的** 观察慢性肾脏病(CKD)患者认知功能水平与脑功能的改变。**方法** 选择2018年1月至2020年1月在东直门医院被诊断为CKD 3~4期的10例患者为观察组,同时纳入19例肾功能正常的受试者作为对照组。分别进行简明精神状态量表(MMSE)、听觉词语学习测验量表(AVLT)、数字广度(DST)、动物词语流畅性量表(AFT)、形状连线测试A和B(TMT A and B)和高山量表评价2组受试者的认知功能和对记忆的满意程度,并进行静息态功能磁共振扫描观察2组受试者脑功能的差异。临床数据采用SPSS 20.0统计软件处理。**结果** 在认知功能方面,与对照组相比,观察组AVLT的即刻回忆、短延时回忆和长延时回忆得分均显著下降($P<0.005$),高山量表评分显著降低($P=0.024$)。在脑功能方面,观察组左侧海马度中心度值(DC)较对照组显著增加($P<0.01$);左侧海马与额中回和中央前回的功能连接减弱($P<0.01$),并且这种功能连接减弱与听觉短延时回忆和长延时回忆呈显著负相关($P<0.05$)。**结论** CKD患者较肾功能正常的受试者认知功能水平有所下降,尤其是情景记忆功能;在脑功能方面,CKD患者的海马DC值增加,海马与额中回和中央前回的功能连接减弱,且这种功能连接减弱与情景记忆功能呈显著负相关。

【关键词】 慢性肾脏病;认知功能;静息态磁共振;功能连接

【中图分类号】 R692 【文献标志码】 A 【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2020.11.193

Resting state functional magnetic resonance imaging and cognitive impairment in patients with stage 3-4 chronic kidney disease

TENG Fu-Bin[1], SHI An-Qi[2], QI Xiao-Huan[2], ZHANG Jing-Qian[3], DUAN Ying[4], WANG Jun[2], WANG Zi-Chen[2]*

([1]Department of Nephrology, [2]Department of Acupuncture and Moxibustion, Dongzhimen Hospital, Beijing University of Traditional Chinese Medicine, Beijing 100700, China; [3]Department of Cardiology, Oriental Hospital, Beijing University of Traditional Chinese Medicine, Beijing 100078, China; [4]Sleep Medicine Center, Air Force Characteristic Medical Center of PLA, Beijing 100142, China)

【**Abstract**】 **Objective** To observe the changes of cognitive function and brain function in patients with chronic kidney disease (CKD). **Methods** Ten CKD patients with stage 3-4 diagnosed in Dongzhimen Hospital from January 2018 to January 2020 were selected as the observation group, and 19 subjects with normal renal function as the control group. The mini-mental state examination (MMSE) scale, auditory verbal learning test (AVLT) scale, digit span test(DST), animal fluency test (AFT) scale, trail making test part A and B (TMT A and B), and Alpine scale were used to evaluate the cognitive function and memory satisfaction of the two groups, and the resting-state functional MRI(rs-fMRI) scanning was performed to observe the differences in brain function between two groups. The clinical data were analyzed using SPSS statistics 20.0. **Results** In terms of cognitive function, compared with the control group, the scores of immediate recall, short-term recall and long-term recall of AVLT in the observation group were significantly decreased ($P<0.005$), and the score of Alpine scale was also significantly decreased ($P=0.024$). In terms of brain function, the left hippocampal degree centrality (DC) of the observation group was significantly higher than that of the control group ($P<0.01$); the functional connection between the left hippocampus and the middle frontal gyrus and precentral gyrus were decreased ($P<0.01$), and the weakened functional connection was significantly negatively correlated with auditory short-term recall and long-term recall ($P<0.05$). **Conclusion** Compared with people with normal renal function, CKD patients have a lower cognitive function, especially episodic memory function; in terms of brain function, CKD patients have higher DC of left hippocampus and lower functional connection between hippocampus and middle frontal gyrus and precentral gyrus, and this weakened functional connection is significantly negatively correlated with episodic memory function.

收稿日期:2020-02-13;**接受日期**:2020-04-24

基金项目:北京中医药大学青年教师项目(2018-JYB-JS084, 2020-JYB-XJSJJ-046)

通信作者:王子辰,E-mail:Wangzichen716@outlook.com

【Key words】 chronic kidney disease; cognitive function; resting state magnetic resonance; functional connection
This work was supported by Project for Young Teachers of Beijing University of Traditional Chinese Medicine (2018-JYB-JS084, 2020-JYB-XJSJJ-046).
Corresponding author: *WANG Zi-Chen*, *E-mail*: *Wangzichen716@outlook.com*

慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)是指肾脏结构或功能异常伴或不伴肾小球滤过率(glomerular filtration rate, GFR)降低超过 3 个月[1]。因具有高患病率和高病死率等特点,CKD 已成为全球关注的重要公共卫生问题之一。据报道,10%~40%的 CKD 患者存在认知障碍[2,3],这将会严重影响 CKD 患者的生活质量和生存预期,但其认知功能障碍的潜在神经机制目前尚不清楚。静息态功能磁共振成像技术(resting-state functional MRI, rs-fMRI)可采集大脑有组织的系统性活动,且其信噪比较高,数据处理流程也相对简单。因此该方法逐步被应用于神经科学的研究,已成为当今神经科学领域研究的重要工具之一,非常适合临床研究和应用。本研究中采用 rs-fMRI 以健康受试者作为对照,观察 CKD 3~4 期受试者的认知功能水平和脑功能连接改变,以期探讨导致其认知障碍的机制。

1 对象与方法

1.1 研究对象

招募 10 例 CKD 患者设为观察组,均来自于 2018 年 1 月至 2020 年 1 月在北京中医药大学东直门医院诊断的存在肾功能不全但未达到尿毒症的患者[慢性肾脏病 3~4 期(CKD 3~4)]。其中男性 3 例,女性 7 例;平均年龄(59.50±8.68)岁。同时在社区和门诊招募 19 名健康人作为对照组,男性 5 例,女性 14 例;平均年龄(61.47±4.79)岁。所有受试者均签署知情同意书。

观察组纳入标准:(1)诊断符合 2013 年国际改善全球肾脏病预后组织制定的慢性肾脏病诊断标准[4];(2)所有患者肾脏相关疾病>3 个月;肾小球滤过率 GFR 15~59 ml/(min·1.73 m^2)。对照组纳入标准:肾功能正常。排除标准:(1)可导致认知下降的神经系统疾病(如阿尔茨海默病、帕金森病、血管源性痴呆、正压性脑积水和多发性硬化等)和其他可引起认知下降的系统性疾病(如桥本氏脑病、代谢性脑病和麻痹性痴呆等);(2)脑部疾病,如中风、肿瘤、外伤手术和智力发育障碍等;(3)有重度抑郁、双向障碍、精神分裂症等精神疾病病史;(4)在过去 2 年中有酒精或药物滥用/成瘾史;(5)体内有起搏器、动脉瘤夹、人工心脏瓣膜、耳植入体或金属碎片,眼睛、皮肤或体内有异物;(6)视觉、听觉或智力缺损和语言障碍等。

1.2 方法

1.2.1 认知功能测试 采用简明精神状态量表(mini-mental state examination, MMSE)评价受试者的整体认知功能。听觉词语学习测验量表(auditory verbal learning test, AVLT)包括即刻回忆(immediately recall)、短延时回忆(short-term recall)和长延时回忆(long-term recall),主要评估受试者的情景记忆功能;数字广度(digit span test, DST)主要评估患者的短时记忆功能;动物词语流畅性量表(animal fluency test, AFT)、波士顿命名测试(Boston naming test, BNT)和数字符号转化量表(digit symbol substitution test, DSST)主要评估言语和执行功能;形状连线测试 A 和 B(trail making test part A and B, TMT A and B)评估注意力和执行功能;高山量表(Alpine scale)评价受试者对记忆的满意程度。

1.2.2 影像数据收集 采用 3.0 T 磁共振扫描仪(Symphony, Siemens Medical System, Erlangen, Germany)进行数据收集。嘱受试者仰卧,佩戴耳塞,以软垫固定其头部,嘱其在整个扫描过程中保持清醒,睁眼,尽量不进行思维活动,一直注视黑底屏幕中"+"字符号直到扫描结束。

受试者先扫描高分辨率的 T_1 加权结构像,扫描序列为磁化预备梯度回波序列(magnetization prepared gradient echo sequence, MPRAGE)。具体参数为:重复时间(time of repetition, TR)= 2 530 ms,回波时间(time of echo, TE)= 2.98 ms,翻转角(flip angle, FA)= 7°,视野(field of view, FOV)= 240 mm×240 mm,层面厚度(slice thickness)= 1.0 mm,矩阵(matrix)= 256×256,切片数量(slice)= 192 层,体素大小(voxel)= 1 mm×1 mm×1 mm。

静息态功能磁共振(rs-fMRI)数据采集采用血氧水平依赖(blood oxygen level-dependent, BOLD)对比敏感的轴面回波平面成像(echo planner imaging, EPI)序列。具体扫描参数如下:TR = 2 000 ms, TE = 30 ms, FOV = 224 mm×224 mm, FA = 90°,层厚 = 3.5 mm,带宽(band width)= 2 368 Hz,体素大小 = 3.5 mm×3.5 mm×3.5 mm,slice = 32 层。静息态功能磁共振扫描总共持续 8 min,共采集 240 个全脑图像(volume)。

1.2.3 影像数据处理 使用 Matlab 2014a 和 DPARSF 2.1 软件包(DPARSF, http://www.restfmri.net/forum/DPARSF)进行预处理[5]。预处理步骤如下:(1)去除前 10 个时间点的数据;(2)校正各层获取时间,使得一个 TR 中的各层获取时间一致;(3)头动矫正以减少头部运动产生的噪声对信号的影响,头动参数>3 mm 的数据将会被剔除;(4)将不同个体的大脑图像空间标准化到标准 EPI 模板,重采样到 3mm×3mm×3mm 蒙特利尔神经学研究所(The Montreal Neurological Institute, MNI)空间中以空间标准化;(5)用一个各向同性的高斯平滑核(半高宽为 6 mm)的卷积对功能图像进行空间平滑,以减弱噪音,进一步提高信噪比;(6)滤波;(7)去线性漂移和无关协变量。

使用 Matlab 2014a 和 DPARSF 2.1 软件包计算度中心度(degree centrality, DC)值。每个患者的 DC 矩阵通过计算 Pearson 相关系数,将每个体素视为一个节点,计算与这个体素 i 直接相连体素 j 的数量,设置阈值 r>0.25,即两节点间的相关>0.25,就认为两节点相连,反之则不相连。得到与每个节点的显著相关的体素总和,即 DC 值,再与 DC 均值相除得到标准化 DC 值,得到每个患者标准化 DC 分布图。采用独立样本 t 检验进行组间比较,以差异脑区作为种子点,与全脑做功能连接分析。

1.3 统计学处理

临床数据采用 SPSS 20.0 统计软件,计量数据采用独立样本 t 检验进行组间比较。影像数据统计在 DPARSF 软件的 Statistical analysis 模块中采用独立样本 t 检验比较 2 组 DC 值和功能连接值,回归性别、年龄和教育年限。使用高斯随机场(Gaussian random field, GRF)工具进行多重比较校正,Voxel 的 P 值取 0.01,Cluster 的 P 值取 0.05,双侧检验。采用 DPARSF_viewer 和 BrainNet Viewer 进行可视化。采用 Pearson 检验比较差异脑区与临床数据的相关性。P 值取 0.05,双侧检验。

2 结 果

2.1 2 组认知功能比较

与对照组相比,观察组患者听觉词语学习测验量表的即刻回忆、短延时回忆和长延时回忆得分均显著下降(P<0.005)。此外,观察组患者的高山量表评分较对照组显著降低(P=0.024;表 1)。

2.2 2 组基于体素的 DC 值比较

独立样本 t 检验显示,观察组患者较对照组左侧海马的 DC 值增加,经 GRF 多重比较校正,P<0.01,团簇大小> 156 体素个数差异有统计学意义(表 2)。经 Pearson 相关检验,未发现与临床指标存在显著相关。2 组 DC 值变化的差异脑区图见图 1,与对照组相比,红色代表增强。

2.3 基于海马的功能连接比较

以左侧海马(hippocampus, HF)坐标(X:-33, Y:-24, Z:-9)为中心画半径为 5 mm 的感兴趣区(region of interest, ROI),并计算该区域与全脑的功能连接(functional connectivity, FC),经独立样本 t 检验显示,与对照组相比,观察组额中回(middle frontal gyrus, MFG)与中央前回(precentral gyrus, PG)的功能连接减弱。2 组间比较用治疗前后的差值做统计,经 GRF 多重比较校正,P<0.01,团簇大小>184 体素个数差异有统计学意义(表 2)。2 组海马功能连接变化的差异脑区图见图 2,与对照组相比,蓝色代表减弱。

表 1 2 组认知功能比较

Table 1 Comparison of cognitive function between two groups ($\bar{x}\pm s$)

Item	Observation group (n=10)	Control group (n=19)	t	P value
Age (years)	59.50±8.68	61.47±4.79	3.563	0.434
Mini-mental state examination (points)	26.80±2.22	27.89±1.76	2.552	0.171
Auditory verbal learning test (points)				
Immediate recall	12.60±3.12	19.05±6.08	0.831	0.005
Short-term recall	4.40±2.12	7.79±2.20	0.006	0.001
Long-term recall	4.00±1.89	7.42±2.48	1.510	0.001
Animal fluency test (points)	17.90±5.49	19.68±4.71	1.294	0.368
Trail making test A (points)	69.30±20.93	62.47±17.01	0.689	0.351
Trail making test B (points)	210.10±64.30	173.58±45.75	0.964	0.087
Boston naming test (points)	23.10±3.78	24.68±2.52	8.875	0.188
Digit symbol substitution test (points)	30.70±10.51	32.89±7.34	1.253	0.516
Digital span test (points)	12.00±2.75	12.11±1.70	4.459	0.914
Alpine scale (points)	4.20±1.69	5.42±1.07	4.081	0.024

表 2 2 组脑内度中心度与功能连接变化的差异脑区

Table 2 Comparison of degree centrality and functional connectivity between two groups

Cerebral area	Hemisphere	MNI coordinates			Clusters size (mm^3)	Peak *Z*
		X	Y	Z		
Degree center degree result (observation group >control group)						
Hippocampus	Left	−33	−24	−9	156	4.26
Left hippocampal functional connection results (observation group < control group)						
Precentral gyrus	Right	51	−12	42	344	−4.74
Middle frontal gyrus	Left	−36	0	60	301	−5.63

MNI: Montreal Neurological Institute; Z: statistical value of the peak voxel; X, Y, Z: coordinate of primary peak locations in the MNI space.

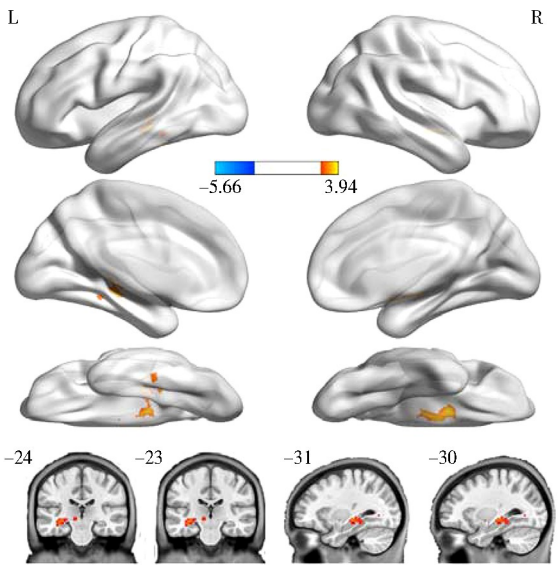


图 1 2 组 DC 值变化的差异脑区图

Figure 1 Altered DC brain areas in two groups

Hot color indicates significantly increased DC brain area.

DC: degree centrality; L: left; R: right.

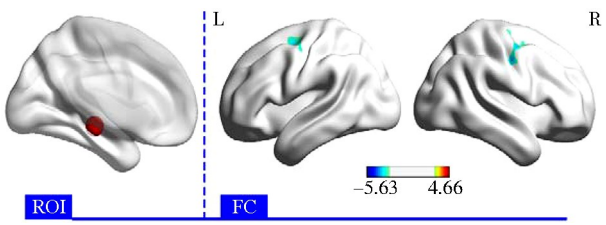


图 2 2 组海马功能连接变化的差异脑区图

Figure 2 Group differences in seed-based functional connectivity

Cool color indicates significantly decreased DC brain area. ROI: region of interest; FC: functional connectivity; L: left; R: right.

经 Pearson 相关检验发现，观察组患者左侧海马与额中及中央前回的功能连接减弱均与 AVLT 短延时回忆（$r=-0.807$，$P=0.005$；$r=-0.653$，$P=0.048$）、AVLT 长延时回忆（$r=-0.769$，$P=0.009$；$r=-0.665$，$P=0.036$）呈显著负相关，对照组差异无统计学意义，详见图 3。图 3A 为左侧海马、额中回与 AVLT-N4 和 AVLT-N5 的散点图；图 3B 为左侧海马、中央前回与 AVLT 短延时回忆和 AVLT 长延时回忆的散点图。红点代表观察组，黑点代表对照组。

3 讨 论

认知功能障碍指由各种原因导致的不同程度的认知功能损害的临床综合征，包括从轻度认知功能损害到严重的痴呆阶段，涉及记忆、计算、时间和空间定向能力、结构能力、执行能力、语言理解和表达及应用等多个认知域[6]。越来越多的研究表明，CKD 患者具有较高发生认知功能障碍的比例，Murray 使用认知量表评估了 374 例血液透析患者，发现只有 13%的患者认知功能正常，50%的患者有轻度到中度的认知功能损害，37%的患者有严重的认知功能损害[7]。也有研究发现，随着公式估测的肾小球滤过率的下降，CKD 不同分期患者的认知功能水平呈现部分下降的趋势[1]。但对其认知功能水平下降的机制探讨，鲜有研究报道。

在静息状态下采集患者的血氧水平信号，无复杂的实验设计，患者无需做出任何反应，配合度高，具有较高的可靠性，临床医师也易于操作和控制，并且其信噪比较高。因此该方法逐步被应用于神经科学的研究，已成为当今神经科学领域研究的重要工具之一。本研究通过借助 rs-fMRI 技术和认知量表测试，发现 CKD 患者 AVLT 即刻回忆、短时回忆和延时回忆得分均较健康受试者显著下降，高山量表评分也较健康受试者显著降低。CKD 患者较健康受试者左侧海马的 DC 值增加，且左侧海马与额中回和中央前回的功能连接减弱。

AVLT对记忆损害识别非常敏感，可发现特征性的记忆和学习损害，从而有效区别不同疾病所致

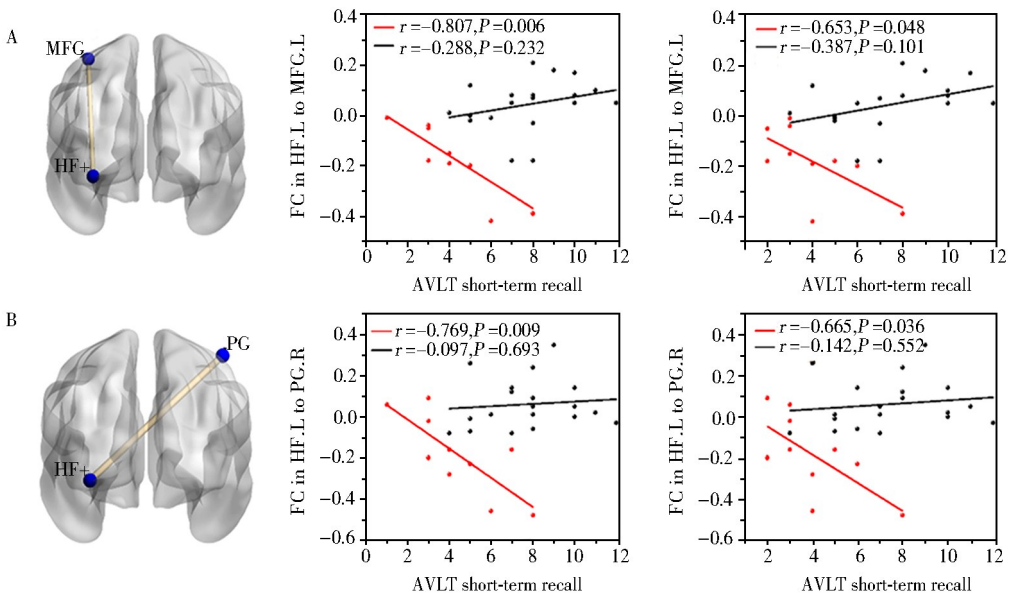


图3 2组差异脑区与临床数据的相关分析图

Figure 3 Correlation between clinical variables and altered brain areas

A: Scatter plot of correlation between AVLT short-term and long-term recall with FC values in left hippocampus and middle frontal gyrus; B: Scatter plot of correlation between AVLT short-term and long-term recall with FC values in left hippocampus and precentral gyrus. Red dots: observation group; black dots: control group. MFG: middle frontal gyrus; HF: hippocampus; PG: precentral gyrus; AVLT: auditory verbal learning test; FC: functional connectivity; L: left; R: right.

认知功能减退[8,9]。AVLT包括即刻回忆、短延迟回忆、长延迟回忆,受试者分别在即刻、5 min后、20 min后3个时间段对不同类别随机呈现的词语进行回忆。长延迟回忆可以反映内嗅觉皮层和海马皮质的功能[10,11],这些脑区都参与了记忆的形成过程。高山量表主要是评价受试者对自己记忆的主观满意程度。本研究结果显示,与健康受试者相比,CKD患者与海马相关的记忆量表评分显著下降,且自己主观上对记忆的满意程度较低。

海马是中枢神经系统中参与学习和记忆贮存的重要器官,海马体也是负责一般陈述性记忆的内侧颞叶记忆系统的一部分。海马损伤的动物模型多表现为记忆能力的下降[12]。本研究结果显示,与肾功能正常的受试者相比,CKD患者海马DC值增强。DC是近来分析脑网络功能连接的主要方法之一,它通过描述每个体素与全脑网络内其他体素的直接连接数量,反映该体素与全脑的连通性,体现其在网络中的地位。既往研究结果也显示在终末期肾病患者中,透析时患者的双侧颞下回和左侧海马的ReHo值较高[13]。

前额叶皮层可选择性地参与远期记忆(一般指几周前或更早学习的东西)的提取和近期记忆(1~2 d前学到的知识)的加工[14,15],对近期和远期记忆的形成、存储和巩固的过程均有影响。前额叶皮质功能的变化与年龄相关的工作记忆和情景记忆能力的缺陷有关。额中回主要位于背侧前额叶皮层,一些研究认知老化的神经成像结果显示,正常的衰老与额中回的体积萎缩和功能改变存在相关性[16,17]。额中回的这些改变与年龄相关的情景记忆提取功能下降有关。随着年龄的增长,额中回可能会存在功能异常,这将影响对情景的提取功能[18-20]。中央前回是脑外侧顶叶的突出回,它是初级运动皮层的位置。有研究发现,在有认知下降抱怨的老年人中顶上回、角回、楔前回、后扣带回、壳核、中央前回、中央后回和中央旁小叶均存在亚网络改变[21]。使用氟脱氧葡萄糖正电子发射断层扫描研究阿尔茨海默病患者的代谢连接性,研究者发现患者中央前回中心和辅助运动区的功能连接性减少[22]。本研究发现,CKD患者表现为海马与额中回和中央后回的功能连接下降,并且这种下降与AVLT短延时回忆和长延时回忆呈显著负相关,对照组未见显著差异,提示这种功能连接减弱的越显著则记忆功能下降的越多。

本研究也存在许多不足之处。研究样本量较少,期待未来有更大的样本量研究证实本试验结果的可靠性;本研究为横断面研究,由于CKD病程较长,长期的随访观察将会为患者认知下降与脑功能改变提供更多证据。本研究初步得出,CKD患者较

肾功能正常的受试者认知功能水平有所下降,且海马的 DC 值增加,海马与额中回和中央前回的功能连接下降。

【参考文献】

[1] 赖玮婧,刘芳,付平. 慢性肾脏病评估及管理临床实践指南解读——从 K/DOQI 到 KDIGO[J]. 中国实用内科杂志,2013,33(6):448-453.
Lai WJ, Liu F, Fu P. Interpretation of clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease: from K/DOQI to KDIGO[J]. Chin J Pract Intern Med, 2013,33(6): 448-453.

[2] Yaffe K, Ackerson L, Tamura MK, *et al*. Chronic kidney disease and cognitive function in older adults: findings from the chronic renal insufficiency cohort cognitive study[J]. J Am Geriatr Soc, 2010,58(2): 338-345. DOI: 10.1111/j.1532-5415.2009.02670.x.

[3] Sarnak MJ, Tighiouart H, Scott TM, *et al*. Frequency of and risk factors for poor cognitive performance in hemodialysis patients[J]. Neurology,2013,80(5):471-480. DOI: 10.1212/WNL.0b013e31827f0f7f.

[4] Levin A, Stevens PE, Bilous RW, *et al*. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD work group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease[J]. Kidney Int Suppl, 2013, 3(1):1-150. DOI:10.1038/kisup.2012.73.

[5] Yan CG, Zang YF. DPARSF: a MATLAB toolbox for "Pipeline" data analysis of resting-state fMRI[J]. Front Syst Neurosci,2010, 4:13. DOI: 10.3389/fnsys.2010.00013.

[6] 李焰生. 认知功能障碍领域的相关概念[J]. 中华内科杂志,2005,44(7):551-553. DOI: 10.3760/j.issn:0578-1426.2005.07.033.
Li YS. Related concepts in the field of cognitive impairment [J]. Chin J Intern Med, 2005,44(7):551-553. DOI: 10.3760/j.issn:0578-1426.2005.07.033.

[7] Murray AM, Tupper DE, Knopman DS, *et al*. Cognitive impairment in hemodialysis patients is common[J]. Neurology,2006,67(2):216-223. DOI: 10.1212/01.wnl.0000225182.15532.40.

[8] 郭起浩,吕传真,陈瑞燕,等. 皮层下结构卒中后听觉词语记忆损害研究[J]. 中国临床心理学杂志,2002,10(2):81-84. DOI: 10.3969/j.issn.1005-3611.2002.02.001.
Guo QH, Lyu CZ, Chen RY, *et al*. Research of auditory verbal memory impairment following stroke of different subcerebral structures[J]. Chin J Clin Psychol, 2002,10(2):81-84. DOI: 10.3969/j.issn.1005-3611.2002.02.001.

[9] 郭起浩,孙一亟,虞培敏, 等. 听觉词语学习测验的社区老人常模[J]. 中国临床心理学杂志,2007,15(2):132-134,141. DOI: 10.3969/j.issn.1005-3611.2007.02.007.
Guo QH, Sun YM, Yu PM, *et al*. Norm of auditory verbal learning test in the normal aged in China community[J]. Chin J Clin Psychol, 2007,15(2):132-134,141. DOI: 10.3969/j.issn.1005-3611.2007.02.007.

[10] Wolk DA, Dickerson BC, Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Fractionating verbal episodic memory in Alzheimer's disease[J]. Neuroimage,2011,54(2):1530-1539. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2010.09.005.

[11] Shankle WR, Romney AK, Hara J, *et al*. Methods to improve the detection of mild cognitive impairment[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2005,102(13):4919-4924. DOI: 10.1073/pnas.0501157102.

[12] 姜招峰,周翔,杨翰仪. 海马及皮层的氧自由基损伤与大鼠学习能力和记忆能力的关系[J]. 中国行为医学科学,2001,10(4):286-288. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-6554.2001.04.003.
Jiang ZF, Zhou X, Yang HY. The relationship between the learn and memory on the damaged hippocampus and damaged cortex of rats by oxygen free radicals[J]. Chin J Behav Med Sci,2001,10(4):286-288. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-6554.2001.04.003.

[13] Li P, Ding D, Ma XY, *et al*. Altered intrinsic brain activity and memory performance improvement in patients with end-stage renal disease during a single dialysis session[J]. Brain Imaging Behav, 2018,12(6):1640-1649. DOI: 10.1007/s11682-018-9828-x.

[14] Frankland PW, Bontempi B, Talton LE, *et al*. The involvement of the anterior cingulate cortex in remote contextual fear memory[J]. Science,2004,304(5672):881-883. DOI: 10.1126/science.1094804.

[15] Takashima A, Petersson KM, Rutters F, *et al*. Declarative memory consolidation in humans: a prospective functional magnetic resonance imaging study[J]. Proc Natl Acad Sci USA,2006,103(3):756-761. DOI: 10.1073/pnas.0507774103.

[16] Rajah MN, D'Esposito M. Region-specific changes in prefrontal function with age: a review of PET and fMRI studies on working and episodic memory[J]. Brain,2005,128(Pt 9):1964-1983. DOI: 10.1093/brain/awh608.

[17] Rajah MN, Languay R, Grady CL. Age-related changes in right middle frontal gyrus volume correlate with altered episodic retrieval activity[J]. J Neurosci ,2011,31(49):17941-17954. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1690-11.2011.

[18] Buckner RL, Snyder AZ, Sanders AL, *et al*. Functional brain imaging of young, nondemented, and demented older adults[J]. J Cogn Neurosci, 2000, 12 (Suppl 2): 24-34. DOI: 10.1162/089892900564046.

[19] West R. In defense of the frontal lobe hypothesis of cognitive aging[J]. J Int Neuropsychol Soc, 2000, 6(6): 727-729. DOI: 10.1017/s1355617700666109.

[20] Cabeza R, Anderson ND, Locantore JK, *et al*. Aging gracefully: compensatory brain activity in high-performing older adults[J]. Neuroimage, 2002, 17(3): 1394-1402. DOI: 10.1006/nimg.2002.1280.

[21] Kim D, Lee S, Choi M, *et al*. Diffusion tensor imaging reveals abnormal brain networks in elderly subjects with subjective cognitive deficits[J]. Neurol Sci,2019,40(11):2333-2342. DOI: 10.1007/s10072-019-03981-6.

[22] Huang SY, Hsu JL, Lin KJ, *et al*. Characteristic patterns of inter- and intra-hemispheric metabolic connectivity in patients with stable and progressive mild cognitive impairment and Alzheimer's disease [J]. Sci Rep,2018,8(1):13807. DOI: 10.1038/s41598-018-31794-8.

(编辑:郑真真)