

卡巴拉汀治疗阿尔茨海默病的脑局部一致性研究

程建安, 杨华, 张江涛* (浙江省立同德医院, 杭州 310007)

摘要: 目的 通过局部一致性(regional homogeneity, ReHo)分析方法探究卡巴拉汀治疗阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)的脑功能影像机制。方法 9例轻中度AD患者给予卡巴拉汀治疗24周,治疗前后分别进行全面的神经心理测评和静息态功能磁共振扫描。并选取年龄、性别、受教育年限与之相匹配的健康对照组9例进行静息态功能磁共振扫描,比较卡巴拉汀治疗前后AD患者大脑ReHo值的变化。结果 与治疗前比,AD患者治疗后,表现出简易智力状态检查量表评分增加($P<0.05$),老年痴呆症评估量表-认知部分和日常生活活动能力评分降低($P<0.05$);AD患者在左内侧额上回,左侧眶内额上回和右侧杏仁核表现出ReHo值减少($P<0.05$);此外,老年痴呆症评估量表-认知部分得分变化与左侧眶内额上回ReHo值呈正相关。结论 卡巴拉汀能够改善AD的认知功能,可能是通过与认知相关的内侧额上回和杏仁核的自发脑活动来实现的,相关脑区未来有望作为此类药物疗效监测的生物学标志物。

关键词: 卡巴拉汀; 静息态功能磁共振; 局部一致性; 阿尔茨海默病

中图分类号: R969.4 文献标志码: B 文章编号: 1007-7693(2019)11-1379-07

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2019.11.014

引用本文: 程建安, 杨华, 张江涛. 卡巴拉汀治疗阿尔茨海默病的脑局部一致性研究[J]. 中国现代应用药学, 2019, 36(11): 1379-1385.

Study of the Brain Regional Homogeneity Changes in Response to the Treatment with Rivastigmine in Alzheimer's Disease

CHENG Jian'an, YANG Hua, ZHANG Jiangtao* (Tongde Hospital of Zhejiang Province, Hangzhou 310007, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To investigate the therapeutic mechanism of rivastigmine related to brain function by regional homogeneity(ReHo) in Alzheimer's disease(AD) patients. **METHODS** Treatment with rivastigmine was performed in 9 mild and moderate AD patients for 24 weeks. Before and after the treatment, they received comprehensive neuropsychological assessments and resting-state functional magnetic resonance imaging respectively. Meanwhile, resting-state functional magnetic resonance imaging was conducted on the healthy control group including 9 healthy individuals with the same age, gender and education with the aforesaid 9 AD patients, in an attempt to compare the changes in brain ReHo among the AD patients before and after the treatment with rivastigmine. **RESULTS** Compared with before treatment, after treatment of AD patients had an increase in their mini-mental state examination scores($P<0.05$), while a decrease in scores of AD assessment scale-cognitive section and activity of daily living scale($P<0.05$). The AD patients showed ReHo values reduced in the medial part of the left superior frontal gyrus, the medial orbital part of the left superior frontal gyrus and the right amygdala($P<0.05$). In addition, the changes in scores of AD assessment scale-cognitive section were positive correlated with the ReHo values of the medial orbital part of the left superior frontal gyrus. **CONCLUSION** These findings suggest that rivastigmine's able to improve cognitive abilities of AD patients which may be achieved by altering spontaneous cerebration of the medial part of the superior frontal gyrus and the amygdala. Relevant brain regions are likely to serve as the biomarker for monitoring therapeutic effects of this kind of drugs in the future.

KEYWORDS: rivastigmine; resting-state functional magnetic resonance imaging; regional homogeneity; Alzheimer's disease

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是一种起病隐袭,病程呈进行性发展的原发性脑变性疾病^[1],临床上表现为多种认知功能的进行性下降,特别是情景记忆、定向和执行功能^[2-3]。目前,该病无法根治,但有些药物可以改善其临床症状

或者延缓其进展。而针对轻中度AD,治疗药物主要是乙酰胆碱酯酶抑制剂,如多奈哌齐、卡巴拉汀和加兰他敏等,其中卡巴拉汀可以同时抑制乙酰胆碱酯酶和丁酰胆碱酯酶的活性,具有较好的临床疗效^[4]。但是该药对AD在脑功能影像方面

基金项目: 浙江省医药卫生科技项目(2015KYB073); 浙江省中医药科技项目(2015ZA018); 浙江省基础公益研究计划项目(LGF18H090021)

作者简介: 程建安,男,硕士,主管中药师 Tel: (0571)88849123 E-mail: chw1233210@163.com *通信作者: 张江涛,男,硕士,副主任医师 Tel: (0571)88723137 E-mail: 649946282@qq.com

的神经作用机制不明。

功能磁共振是目前研究脑神经机制最常用的方法。其中静息态功能磁共振(resting-state functional magnetic resonance imaging, rs-fMRI)是研究脑功能的一种常见方法,它利用血氧水平依赖信号中的低频波动来对大脑的功能组织进行推断^[5],具有无放射性、非侵入性、时间分辨率和空间分辨率均较高、可重复检查等优点,又因为不用执行特定的任务,只要保持清醒即可,因此更适用于因记忆下降导致依从性差的 AD 患者的临床研究^[6]。局部一致性(regional homogeneity, ReHo)是由 Zang 等^[7]提出的一种 rs-fMRI 分析方法,能有效评估静息状态下脑细胞的自发活动。基于大脑活动更可能发生在集群而不是单一体素的假设,ReHo 值的计算使用肯德尔和谐系数(kendall correlation coefficient, KCC)^[8]评估给定体素的时间序列与其最近邻居之间的相似性。因此,ReHo 可以快速地将局部脑区的活动水平映射到整个大脑中^[9]。

ReHo 分析方法已经广泛应用于脑部疾病神经机制的研究。在精神分裂症的治疗中发现帕利哌酮还能部分缓解异常的自发性大脑活动,尤其是在前扣带皮层和舌回^[10]。抑郁症的研究发现多洛西汀治疗后,右额叶上皮层、右额叶内侧皮层和右额叶上皮层的 ReHo 值增加^[11]。在重度抑郁症经电痉挛治疗法治疗后,双侧额上回 ReHo 值下降^[12]。综上,ReHo 已被证明是一个可以检测和量化神经系统疾病功能性病理变化的指标。因此本研究采用 ReHo 分析卡巴拉汀对 AD 患者脑自发活动的影响,探究卡巴拉汀治疗 AD 的脑功能神经影像机制。

1 资料与方法

1.1 一般资料

2016 年 1 月—2018 年 6 月在浙江省立同德医院老年科病房选取 AD 患者 9 例和健康对照组 9 例。AD 患者的诊断符合美国国家神经病及语言障碍和卒中研究所-阿尔茨海默病及相关疾病协会的诊断标准。入组标准:①年龄在 65~85(含)岁的男性和女性(无潜在怀孕可能);②简易智力状态检查量表(minimum mental state examination, MMSE)评分 10~24 分;③改良的 Hachinski 缺血量表评分 ≤ 4 分;④老年抑郁量表评分 ≤ 10 分;⑤具有小学及以上教育程度和对简体中文的读写能力,具

有一定的视力和听力,以便可靠地完成研究评估;

⑥汉族、右利手。

排除标准:①患有神经精神性疾病或者继发性痴呆者;②目前或计划参与任何治疗老年痴呆的药物研究;③可能接受过 AD 药物的治疗;④在基线前 4 周内接受非固定剂量抗胆碱和抗惊厥药物治疗;⑤颅脑 MRI 排除标准:可能具有临床意义的任何皮质或皮质下梗死;⑥可能具有临床意义的皮质下灰质任何关键部位(如海马区、丘脑区、尾状核头部区域)梗死。本研究得到浙江省立同德医院伦理委员会同意(浙伦理审字第[2013]017 号),所有受试者均签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 药物治疗 患者给药方法:卡巴拉汀(诺华制药有限公司,批号:B5231),起始每次 1.5 mg, bid,早晚饭时口服;第 3 周开始每次 3 mg, bid;第 5 周开始每次 4.5 mg, bid。健康对照组:不给任何药物。

1.2.2 疗效指标及评价方法 在服药前筛查时及服药 24 周后由老年科的同一专业医师测评。认知功能评估工具:①MMSE,是最常用的痴呆筛查量表,从定向力、计算力、即刻记忆、延迟回忆、命名、语言、视空间 7 个方面评估认知功能,分数越低认知功能受损越严重。②老年痴呆症评估量表-认知部分(Alzheimer's disease assessment scale-cognitive section, ADAS-cog),分 12 个条目,分别从记忆、语言、操作能力和注意力 4 个方面评估认知能力,分数越高认知受损越严重,操作复杂,常用于 AD 治疗疗效评估。③神经精神量表(neuropsychiatric inventory, NPI),评估患者是否存在幻觉、妄想、激越/攻击、焦虑、抑郁、淡漠、脱抑制、异常行为、睡眠和本能欲望等精神病理改变,得分越高症状越严重。④日常生活活动能力(activity of daily living scale, ADL),评估患者上厕所、进食、穿衣、梳洗、行走、洗澡、打电话、购物、备餐、做家务、洗衣、使用交通工具、服药等能力,分数越高说明能力越差。⑤临床痴呆评定量表(clinical dementia rating, CDR),从记忆、定向力、判断与解决问题的能力、工作和社会交往能力、家庭生活和个人业余爱好、独立生活能力等方面综合评估痴呆的严重程度,0.5 为可疑痴呆,1 为轻度痴呆,2 为中度痴呆,3 为重度痴呆。

1.2.3 MRI 数据采集 MRI 数据是使用 3.0T 扫描仪(Magnetom Verio, Siemens, Erlangen, 德国)获得的。采用三维 T1 加权磁化制备的快速梯度回波序列矢状图获得高分辨率结构图像, 参数如下: 重复时间(repetition time, TR)=1 900 ms; 回波时间(echo time, TE)=2.48 ms; 反转时间(inversion time, TI)=900 ms; 翻转角度(flip angle, FA)=9°; 扫描视野(field of view, FOV)=250 mm×250 mm; 矩阵=512×512; 切片厚度=1 mm; 没有差距; 切片层=176。利用梯度回波平面成像序列轴向获取静息状态功能性血氧水平相关图像, 参数如下: TR/TE=2 000/30 ms; FA=90°; FOV=220 mm×220 mm; 矩阵=64×64; 层厚=4 mm; 间隙=0.8 mm; 每个时点采集 30 层图像; 共 160 个时间点。所有的实验对象都被要求闭眼, 放松, 避免头动过大, 避免刻意思考问题, 禁止入睡。

1.2.4 fMRI 数据预处理 使用统计参数映射 12 (SPM12, <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm>)和 rs-fMRI (DPARF, <http://rfmri.org/DPARF>)^[13]对数据进行预处理, 每个参与者的前 10 卷被丢弃, 以使信号达到平衡, 参与者适应扫描噪声。剩余的卷被修正为层之间的获取时间延迟。然后, 对时间点之间的运动进行调整。通过估计每个体积在每个方向上的平移和每个轴上的角度旋转, 计算出头部运动参数。所有参与者的粗体数据都在定义的运动阈值(即平移或旋转运动参数<3 mm 或 3°)。采用帧间位移反映不同时间点脑容积之间的相对位置改变。一些协变量(基于 Friston-24 模型的估计运动参数、线性漂移、白质信号和脑脊液信号)被从数据中回归。近期研究报道, 即使在回归到线性运动参数^[14]之后, 由头部运动引起的信号峰值也显著地影响了最终的 rs-fMRI 结果。因此, 当具体体积的位移>0.5 时, 进一步回归峰值体积。然后在 0.01~0.1 Hz 的频率范围内对数据集进行带通滤波。在归一化步骤中, 首先将单个结构图像与平均函数图像进行联合注册; 然后用高级非线性翘曲算法对转换后的结构图像进行分割并归一化到蒙特利尔神经学会(Montreal Neurological Institute, MNI)空间, 即通过 DARTEL 技术^[15]进行扩散解剖配准。最后, 利用上述步骤中估计的变形参数, 将每个过滤后的功能体空间归一化为 MNI 空间, 并重新采样为 3 mm³的体素。

1.2.5 ReHo 值的计算 局部自发脑活动可以用

ReHo 定量测量, 定义为给定体素与其最近邻(26 个体素)时间序列的 KCC 相关系数。KCC 的计算公式如下:

$$W = \frac{\sum (R_i)^2 - n(\bar{R})^2}{(1/12)K^2(n^3 - n)}$$

其中 W 为给定体素中的 KCC, 范围为 0~1; 里斯排名第 i 个时间点的总和; $\bar{R}=[K(n+1)]/2$ 是 R_i 均值; K 是被测核团中的时间序列数($K=27$, 一个给定的体素加上它的邻居数), n 是等级数($n=150$)。然后每个 ReHo 空间平滑的高斯核 6 mm×6 mm×6 mm 半高宽进行高斯平滑处理。最后, 用整个大脑的 ReHo 值除以每个体素的 ReHo 值。为了确定感兴趣的区域(regions of interest, ROI), 使用自动解剖标记模板^[16]将整个大脑分为 90(每个半球 45 个)皮质和皮质下区域。对于每个受试者, 提取每个区域的归一化 ReHo 值, 用于基于 ROI 的分析。

1.2.6 统计分析 采用 SPSS 19.0 软件包进行统计分析。通过双样本 t 检验, 比较 AD 患者与健康对照组的年龄、教育程度、基线 CDR 和 MMSE。采用皮尔逊卡方检验性别差异。AD 患者治疗前后 CDR、MMSE、ADAS、NPI、ADL 的变化采用配对 t 检验。

在基于 ROI 的 ReHo 分析中, 进行 2 个样本 t 检验, 以探讨 AD 患者和健康对照的组间差异。此外, 对于患者组, 使用配对 t 检验来检测治疗前后各 ROI 的 ReHo 值变化。最后, 对 AD 患者进行皮尔逊相关分析, 检验治疗后 ReHo 值显著改变与临床评分显著改变之间的关系。

2 结果

2.1 样本特征

样本的人口学和临床数据见表 1, 2 组年龄、性别、教育没有显著差异。与健康对照组相比, AD 患者的基线 CDR 显著升高($P<0.05$), 基线 MMSE 降低($P<0.05$)。治疗后, AD 患者 MMSE、ADAS-cog 和 ADL 评分都表现出显著差异($P<0.05$), 见图 1。然而, 患者治疗后, CDR 和 NPI 未观察到显著性差异。

2.2 局部自发大脑活动的变化

健康对照组和 AD 患者治疗前后表现出类似的 ReHo 空间分布, 见图 2。较高 ReHo 值脑区大多位于后扣带皮层/楔前叶, 顶叶和内侧前额叶皮质组成默认模式网络, 外侧前额叶皮质和视觉皮

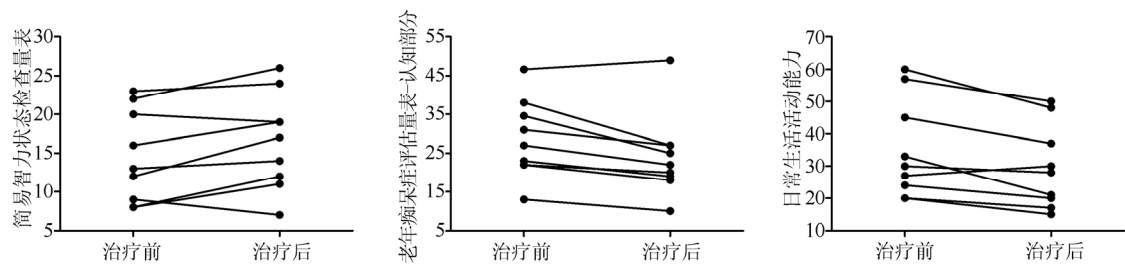


图 1 治疗后临床评估量表的变化

Fig. 1 Changes of clinical assessments following treatment

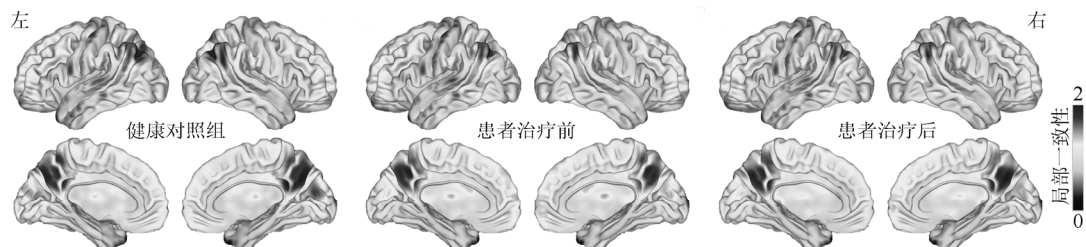


图 2 ReHo 的空间分布图

Fig. 2 Spatial distribution maps of ReHo

层。治疗后, AD 患者左侧内侧额上回(the medial part of superior frontal gyrus, SFGmed)、左侧眶内额上回(medial orbital part of superior frontal gyrus ORBsupmed)、右侧杏仁核(amygdala, AMYG)的 ReHo 值较治疗前显著降低($P<0.05$), 见图 3。与健康对照组相比, 治疗前 AD 患者右侧 AMYG 的 ReHo 值显著升高($P<0.05$), 左侧 SFGmed 和左侧 ORBsupmed 的 ReHo 值无差异, 见图 3。治疗后 ADAS-cog 评分变化与 AD 患者左侧 ORBsupmed 的 ReHo 值改变呈正相关($P<0.05$); 本研究未发现其他显著相关, 见表 2。

表 1 样本的人口学和临床特征($n=9$)

Tab. 1 Demographic and clinical characteristics of the sample($n=9$)

特征	AD 患者	健康对照组	t/χ^2	P
年龄	72.7±12.6	73.0±12.2	-0.057	0.955
性别(女/男)	7/2	7/2	0	1
教育年限	9.9±4.2	10.3±3.4	-0.246	0.809
CDR(基线)	1.4±0.5	0±0	8.222	<0.001
CDR(24 周)	1.4±0.5	—		
MMSE(基线)	14.6±6.0	29.6±0.9	-7.468	<0.001
MMSE(24 周)	16.6±6.2 ¹⁾	—		
ADAS-cog(基线)	28.6±10.1	—		
ADAS-cog(24 周)	24.1±10.7 ¹⁾	—		
NPI(基线)	0±0	—		
NPI(24 周)	0±0	—		
ADL(基线)	35.1±15.3	—		
ADL(24 周)	29.6±13.0 ¹⁾	—		

注: 与治疗前比较, ¹⁾ $P<0.05$ 。

Note: Compared with patients before treatment, ¹⁾ $P<0.05$.

表 2 治疗后 ReHo 变化与临床评分变化的相关性($n=9$)

Tab. 2 Correlations between ReHo changes and clinical score alterations following treatment($n=9$)

脑区部位	MMSE	ADAS-cog	ADL
左侧内侧额上回	0.025(0.949)	0.257(0.505)	-0.152(0.696)
左侧眶内额上回	-0.283(0.460)	0.669(0.049)	-0.166(0.670)
右侧杏仁核	-0.148(0.705)	0.292(0.446)	0.572(0.108)

注: 数据以皮尔逊相关系数 $r(P$ 值)表示。

Note: Data are shown as the Pearson's correlation coefficient $r(P$ value).

3 讨论

本研究发现 AD 患者经卡巴拉汀治疗后 MMSE 评分增高、ADAS-cog 和 ADL 评分降低; 健康对照组和 AD 患者治疗前后 ReHo 的空间分布相似, 但是 AD 患者在治疗后左侧 SFGmed, 左侧 ORBsupmed 和右侧 AMYG ReHo 值降低。这些发现有助于从脑自发活动的角度来了解卡巴拉汀治疗 AD 的神经机制。

本研究发现胆碱酯酶抑制剂卡巴拉汀对 MMSE、ADAS-cog、ADL 量表所体现的 AD 认知功能都有所改善, 与以往研究结果一致^[17-19]。说明卡巴拉汀对 AD 的记忆、执行、日常生活能力等功能均具有一定的改善作用。

额上回是运动关联皮层的一部分, 与智力中的判断和规划有关^[20], 有利于提高认知功能。左侧额上回参与定向空间处理^[21], 也是 AD 病感失认症的重要部位^[22]。SFGmed 和 ORBsupmed 随着年龄的增长葡萄糖代谢也出现异常^[23]。左侧

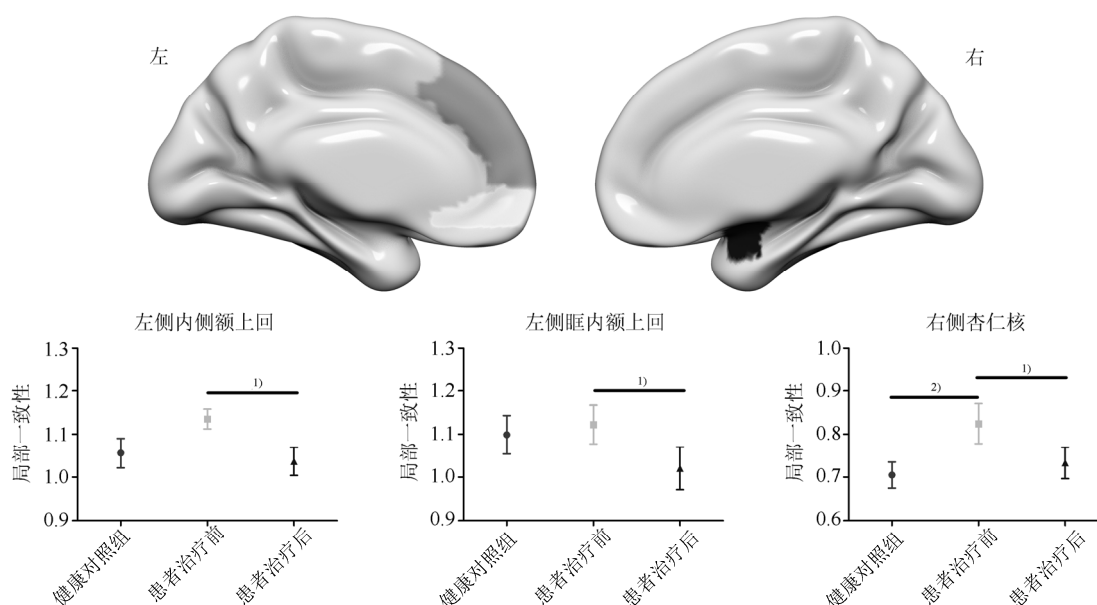


图3 治疗前和治疗后患者与健康对照组之间局部自发性脑活动的变化

与治疗前比较, ¹⁾ $P < 0.05$; 与健康对照组比较, ²⁾ $P < 0.05$ 。

Fig. 3 Changes in local spontaneous brain activity between pre- and post-treatment measurements and between patients and control group

Compared with before treatment, ¹⁾ $P < 0.05$; compared with the healthy control group, ²⁾ $P < 0.05$.

SFGmed 的 fMRI 低频波动幅度与执行控制处理的效率显著相关^[24]。Shibata 等^[25]使用 SPECT 发现左眶额叶皮质中一个区域的灌注与 AD 患者的病感失认症有关。左侧 SFGmed 又是腹侧前额叶皮层的一部分, 与情绪调节和决策有关, 包括道德判断等^[26-29]。在卒中后抑郁中发现 ORBsupmed 和前扣带回的功能连接增强^[30]。在精神分裂症的患者中也发现 SFGmed ReHo 值偏高。本研究发现治疗前 AD 患者的 SFGmed 和 ORBsupmed 的 ReHo 值较健康对照组升高, 尽管没有显著性差异, 但是治疗后这 2 个脑区的 ReHo 值明显下降, 并具有显著性差异, 而且 ADAS-cog 得分变化与左 ORBsupmed ReHo 呈正相关。由此推测卡巴拉汀可能通过改善左侧 SFGmed、左侧 ORBsupmed 自发脑活动来提高 AD 患者空间辨别能力和情绪介导的认知能力。

AMYG 是人类大脑中最重要的区域, 负责形成情绪记忆和调节情绪反应, 被认为是与抑郁障碍的应激反应和脆弱性有关的关键大脑区域^[31]。在 AD 早期经常观察到情绪处理功能的受损以及抑郁症状^[32-33]。大量研究表明, AD 中的这些症状与调节情绪的 AMYG 有关^[34-37]。AMYG 功能紊乱会发生情绪识别障碍^[38], 它是形成恐惧记忆的关键结构^[39], 在恐惧和焦虑中的作用已被充分证明^[40]。

AMYG 后部的活动在恐惧中表现得更强^[41]。有报道 AMYG 活动的增加是对负面情绪信号(如面部、图片和文字)的反应^[42-43]。AMYG 内在的功能连通性受损可能与 AD 早期出现抑郁症状的风险有关^[44]。右侧 AMYG 更侧重情感记忆^[45], 在 AD 伴抑郁的患者中也发现右侧 AMYG 和后扣带回的功能连接增强^[46]。在介导个体心理痛苦体验时, 眶额皮质和 AMYG 的激活显著增强^[47-48], 本研究也发现 AD 患者右 AMYG ReHo 值在治疗前显著升高, 可能与患者的情绪介导的认知功能下降有关。虽然本研究未发现 AD 患者存在明显的情绪障碍, 但是由于 AD 患者不善于表达自己的负性情绪, 可能存在隐性的情感障碍。

本研究发现 AD 患者经过卡巴拉汀治疗后, 右 AMYG ReHo 恢复正常水平。AMYG 从 Meynert (Ch4)的基底核接收到一个主要的胆碱能投射, 这可能在情感调节和记忆巩固中起重要作用^[34]。进一步研究支持了胆碱能系统的 AMYG 功能改变是 AD 早期的主要事件, 而不是基底核神经变性的结果^[49]。AMYG 与部分识别区域的功能连接水平降低与 MMSE 评分呈正相关, 提示认知功能受损与 AMYG 功能连接改变有关^[50]。本研究也表明卡巴拉汀对 AMYG 异常功能有明显的治疗作用, 由此推测卡巴拉汀还可能通过改善 AMYG 的自发活

动来改善 AD 患者的认知功能。

本研究存在的不足和局限性：①样本量少，主要因为患者随访和坚持服药依从性差，再次回做 MRI 配合度差，导致脱落率较高；②由于老年人夹杂其他疾病，出于伦理需多种药物联用，如阿司匹林，有研究发现对 AD 模型鼠的海马区具有一定的改善作用^[51]。虽然本研究未发现海马区明显改变，但是在以后的研究中还是要尽量收集疾病单一、同质性好的 AD 样本。

综上，卡巴拉汀能够改善 AD 的认知功能，可能是通过与认知相关的 SFGmed 和 AMYG 的自发脑活动来实现的，相关脑区未来有望作为此类药物治疗效果监测的生物标记物，有利于个体化治疗。

REFERENCES

- [1] HOJJATI S H, EBRAHIMZADEH A, KHAZAEI A, et al. Predicting conversion from MCI to AD using resting-state fMRI, graph theoretical approach and SVM [J]. *J Neurosci Methods*, 2017(282): 69-80.
- [2] DONG W, WANG S, CHEN X, et al. Research progress on the mechanism of resveratrol in the prevention and treatment of Alzheimer's disease [J]. *Chin J Mod Appl Pharm*(中国现代应用药学), 2018, 35(11): 1745-1748.
- [3] SPERLING R A, AISEN P S, BECKETT L A, et al. Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease [J]. *Alzheimers Dement*, 2011, 7(3): 280-292.
- [4] TAN C C, YU J T, WANG H F, et al. Efficacy and safety of donepezil, galantamine, rivastigmine, and memantine for the treatment of Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis [J]. *J Alzheimer's Dis*, 2014, 41(2): 615-631.
- [5] GOLBABAIE S, VAHID A, HATAMI J, et al. Classification of Alzheimer's disease and mild cognitive impairment: Machine learning applied to rs-fMRI brain graphs [C]//2016 23rd Iranian Conference on Biomedical Engineering and 2016 1st International Iranian Conference on Biomedical Engineering(ICBME). New York, USA: 2016.
- [6] KHAZAEI A, EBRAHIMZADEH A, BABAJANI-FEREMI A. Identifying patients with Alzheimer's disease using resting-state fMRI and graph theory [J]. *Clin Neurophysiol*, 2015, 126(11): 2132-2141.
- [7] ZANG Y F, JIANG T Z, LU Y L, et al. Regional homogeneity approach to fMRI data analysis [J]. *Neuroimage*, 2004, 22(1): 394-400.
- [8] GOVINDARAJULU Z, KENDALL M, GIBBONS J D. Rank correlation methods [J]. *Technometrics*, 1992, 34(1): 108.
- [9] KIVINIEMI V. Endogenous brain fluctuations and diagnostic imaging [J]. *Hum Brain Mapp*, 2008, 29(7): 810-817.
- [10] BAI Y, WANG W X, XU J, et al. Altered resting-state regional homogeneity after 13 weeks of paliperidone injection treatment in schizophrenia patients [J]. *Psychiatry Res Neuroimaging*, 2016(258): 37-43.
- [11] LAI C H. Frontal regional homogeneity increased and temporal regional homogeneity decreased after duloxetine treatment [J]. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2011, 21(Suppl 3): S354.
- [12] KONG X M, XU S X, SUN Y, et al. Electroconvulsive therapy changes the regional resting state function measured by regional homogeneity(ReHo) and amplitude of low frequency fluctuations(ALFF) in elderly major depressive disorder patients: An exploratory study [J]. *Psychiatry Res Neuroimaging*, 2017(264): 13-21.
- [13] YAN C G, ZANG Y F. DPARSF: A MATLAB toolbox for "pipeline" data analysis of resting-state fMRI [J]. *Front Syst Neurosci*, 2010(4): 13.
- [14] POWER J D, BARNES K A, SNYDER A Z, et al. Spurious but systematic correlations in functional connectivity MRI networks arise from subject motion [J]. *Neuroimage*, 2012, 59(3): 2142-2154.
- [15] ASHBURNER J. A fast diffeomorphic image registration algorithm [J]. *Neuroimage*, 2007, 38(1): 95-113.
- [16] TZOURIO-MAZOYER N, LANDEAU B, PAPATHANASSIOU D, et al. Automated anatomical labeling of activations in SPM using a macroscopic anatomical parcellation of the MNI MRI single-subject brain [J]. *Neuroimage*, 2002, 15(1): 273-289.
- [17] ONOR M L, TREVISOL M, AGUGLIA E. Rivastigmine in the treatment of Alzheimer's disease: An update [J]. *Clin Interv Aging*, 2007, 2(1): 17-32.
- [18] RÖSLER M, ANAND R, CICIN-SAIN A, et al. Efficacy and safety of rivastigmine in patients with Alzheimer's disease: international randomised controlled trial [J]. *BMJ*, 1999, 318(7184): 633-638.
- [19] MATSUZONO K, SATO K, KONO S, et al. Clinical benefits of rivastigmine in the real world dementia clinics of the Okayama rivastigmine study(ORS) [J]. *J Alzheimers Dis*, 2015, 48(3): 757-763.
- [20] WOO R S, LEE J H, YU H N, et al. Expression of ErbB4 in the neurons of Alzheimer's disease brain and APP/PS1 mice, a model of Alzheimer's disease [J]. *Anat Cell Biol*, 2011, 44(2): 116.
- [21] DU BOISGUEHENEUC F, LEVY R, VOLLE E, et al. Functions of the left superior frontal gyrus in humans: a lesion study [J]. *Brain*, 2006, 129(Pt 12): 3315-3328.
- [22] FUJIMOTO H, MATSUOKA T, KATO Y, et al. Brain regions associated with anosognosia for memory disturbance in Alzheimer's disease: a magnetic resonance imaging study [J]. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2017(13): 1753-1759.
- [23] JIANG J H, SUN Y W, ZHOU H C, et al. Study of the influence of age in ¹⁸F-FDG PET images using a data-driven approach and its evaluation in Alzheimer's disease [J]. *Contrast Media Mol Imaging*, 2018: 3786083.
- [24] XU J, REES G, YIN X, et al. Spontaneous neuronal activity predicts intersubject variations in executive control of attention [J]. *Neuroscience*, 2014(263): 181-192.
- [25] SHIBATA K, NARUMOTO J, KITABAYASHI Y, et al. Correlation between anosognosia and regional cerebral blood flow in Alzheimer's disease [J]. *Neurosci Lett*, 2008, 435(1): 7-10.
- [26] FELLOWS L K, FARAH M J. The role of ventromedial prefrontal cortex in decision making: judgment under uncertainty or judgment per se? [J]. *Cereb Cortex*, 2007, 17(11): 2669-2674.
- [27] MOTZKIN J C, PHILIPPI C L, WOLF R C, et al. Ventromedial prefrontal cortex is critical for the regulation of amygdala activity in humans [J]. *Biol Psychiatry*, 2015, 77(3): 276-284.
- [28] QUIRK G J, GARCIA R, GONZÁLEZ-LIMA F. Prefrontal

- mechanisms in extinction of conditioned fear [J]. *Biol Psychiatry*, 2006, 60(4): 337-343.
- [29] YOUNG L, BECHARA A, TRANEL D, et al. Damage to ventromedial prefrontal cortex impairs judgment of harmful intent [J]. *Neuron*, 2010, 65(6): 845-851.
- [30] ZHANG P Y, XU Q, DAI J P, et al. Dysfunction of affective network in post ischemic stroke depression: a resting-state functional magnetic resonance imaging study [J]. *Biomed Res Int*, 2014: 846830.
- [31] PRICE J L, DREVETS W C. Neurocircuitry of mood disorders [J]. *Neuropsychopharmacology*, 2010, 35(1): 192-216.
- [32] WADSWORTH L P, LORIUS N, DONOVAN N J, et al. Neuropsychiatric symptoms and global functional impairment along the Alzheimer's continuum [J]. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 2012, 34(2): 96-111.
- [33] ZUBENKO G S, ZUBENKO W N, MCPHERSON S, et al. A collaborative study of the emergence and clinical features of the major depressive syndrome of Alzheimer's disease [J]. *Am J Psychiatry*, 2003, 160(5): 857-866.
- [34] SHINOTOH H, FUKUSHI K, NAGATSUKA S, et al. The amygdala and Alzheimer's disease: positron emission tomographic study of the cholinergic system [J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2003(985): 411-419.
- [35] MOHAMMADI S, HAGHIR H, FAZEL A R, et al. Analysis of amygdala nucleus in the rat brain: A review study [J]. *Electron Physician*, 2013, 5(2): 639-642.
- [36] WRIGHT C I, DICKERSON B C, FECZKO E, et al. A functional magnetic resonance imaging study of amygdala responses to human faces in aging and mild Alzheimer's disease [J]. *Biol Psychiatry*, 2007, 62(12): 1388-1395.
- [37] WANG Z Q, ZHANG M, HAN Y, et al. Differentially disrupted functional connectivity of the subregions of the amygdala in Alzheimer's disease [J]. *J Xray Sci Technol*, 2016, 24(2): 329-342.
- [38] ADOLPHS R, TRANEL D, DAMASIO H, et al. Fear and the human amygdala [J]. *J Neurosci*, 1995, 15(9): 5879-5891.
- [39] NADER K, SCHAFE G E, LE DOUX J E. Fear memories require protein synthesis in the amygdala for reconsolidation after retrieval [J]. *Nature*, 2000, 406(6797): 722-726.
- [40] FANSELOW M S, GALE G D. The amygdala, fear, and memory [J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2003(985): 125-134.
- [41] WHALEN P J, SHIN L M, MCINERNEY S C, et al. A functional MRI study of human amygdala responses to facial expressions of fear versus anger [J]. *Emotion*, 2001, 1(1): 70-83.
- [42] SUSLOW T, KONRAD C, KUGEL H, et al. Automatic mood-congruent amygdala responses to masked facial expressions in major depression [J]. *Biol Psychiatry*, 2010, 67(2): 155-160.
- [43] WANG L H, LABAR K S, SMOSKI M, et al. Prefrontal mechanisms for executive control over emotional distraction are altered in major depression [J]. *Psychiatry Res*, 2008, 163(2): 143-155.
- [44] ORTNER M, PASQUINI L, BARAT M, et al. Progressively disrupted intrinsic functional connectivity of basolateral amygdala in very early Alzheimer's disease [J]. *Front Neurol*, 2016(7): 132.
- [45] PHILIPPI N, BOTZUNG A, NOBLET V, et al. Impaired emotional autobiographical memory associated with right amygdalar-hippocampal atrophy in Alzheimer's disease patients [J]. *Front Aging Neurosci*, 2015(7): 21.
- [46] ZHANG J T, GUO Z W, LIU X Z, et al. Abnormal functional connectivity of the posterior cingulate cortex is associated with depressive symptoms in patients with Alzheimer's disease [J]. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2017(13): 2589-2598.
- [47] OLIÉ E, GUILLAUME S, JAUSSENT I, et al. Higher psychological pain during a major depressive episode May be a factor of vulnerability to suicidal ideation and act [J]. *J Affect Disord*, 2010, 120(1/3): 226-230.
- [48] REISCH T, SEIFRITZ E, ESPOSITO F, et al. An fMRI study on mental pain and suicidal behavior [J]. *J Affect Disord*, 2010, 126(1/2): 321-325.
- [49] HERHOLZ K, WEISENBACH S, ZÜNDORF G, et al. *In vivo* study of acetylcholine esterase in basal forebrain, amygdala, and cortex in mild to moderate Alzheimer disease [J]. *Neuroimage*, 2004, 21(1): 136-143.
- [50] YAO H X, LIU Y, ZHOU B, et al. Decreased functional connectivity of the amygdala in Alzheimer's disease revealed by resting-state fMRI [J]. *Eur J Radiol*, 2013, 82(9): 1531-1538.
- [51] WANG S B, TUO X P, ZHANG W J, et al. Effect of aspirin on learning and memory abilities and expression of inflammatory cytokines in hippocampus of Alzheimer's disease rats [J]. *Chin J Mult Organ Dis Elder(中华老年多器官疾病杂志)*, 2017, 16(4): 293-297.

收稿日期: 2018-11-13

(本文责编: 沈倩)