

## 阿尔茨海默病经胼胝体相连大脑皮质的跨半球功能连接改变模式

李哲宇<sup>1,2</sup>, 沈逸凡<sup>1,2</sup>, 李任任<sup>3,4</sup>, 潘晨曦<sup>3,4</sup>, 张卫<sup>3,4</sup>, 徐志豪<sup>1,2</sup>, 余秋蓉<sup>5,6</sup>, 尹大志<sup>7,8</sup>, 范明霞<sup>1,2</sup>, 李云霞<sup>3,4</sup>, 宁瑞鹏<sup>1,2</sup>

1. 华东师范大学物理与电子科学学院上海市磁共振重点实验室, 上海 200062; 2. 华东师范大学医学磁共振与分子影像技术研究院, 上海 200062; 3. 复旦大学附属浦东医院神经内科, 上海 201399; 4. 同济大学医学院附属同济医院神经内科, 上海 200092; 5. 上海交通大学医学院附属瑞金医院放射科, 上海 200025; 6. 上海交通大学医学院医学技术学院, 上海 200025; 7. 华东师范大学心理与认知科学学院, 上海 200062; 8. 上海市长宁区精神卫生中心, 上海 200335

**【摘要】目的:**探讨阿尔茨海默病(AD)患者经胼胝体相连大脑皮质的跨半球功能连接(FC)改变以及其与认知功能和日常生活活动能力之间的关系。**方法:**收集28例阿尔茨海默病痴呆期(d-AD)患者、47例轻度认知障碍期(MCI)患者和37例健康对照者(HC)的静息态功能磁共振成像数据。利用经胼胝体纤维束模板,选取与胼胝体的32个亚区直接相连的32对同源皮质脑区作为感兴趣区,进行跨半球FC分析。进一步对患者组的FC值与其蒙特利尔认知评估基础量表(MoCA-B)评分和日常生活活动力量表(ADL)评分进行相关分析。**结果:**MCI组和d-AD组的跨半球非同位脑区存在与HC相比FC显著增高的超连接;MCI组分散出现在额叶、顶叶、颞叶以及枕叶,d-AD组集中出现在中央前后回内。MCI组涉及前额叶和枕叶的超连接在d-AD组表现为显著下降。d-AD组的跨半球同位脑区FC比MCI组下降更加明显。此外,d-AD组中有2条前额叶内跨半球FC与MoCA-B评分相关(双侧额下回眶部之间、左内侧额回与右额中回之间),2条FC与ADL评分相关(双侧枕中回之间、左顶下小叶与右额中回之间)。**结论:**d-AD和MCI存在不同的跨半球FC改变模式,AD患者的跨半球FC改变是非渐进式的。d-AD患者的跨半球同位和非同位脑区FC与MoCA-B评分和ADL评分的密切关系可为临床神经功能调控干预提供客观依据和参考。

**【关键词】**阿尔茨海默症;轻度认知障碍;痴呆;胼胝体;静息态功能磁共振成像;功能连接

**【中图分类号】**R318;R749.1

**【文献标志码】**A

**【文章编号】**1005-202X(2025)11-1434-11

### Altered patterns of interhemispheric functional connectivity in the cerebral cortex connected via the corpus callosum in Alzheimer's disease

LI Zheyu<sup>1,2</sup>, SHEN Yifan<sup>1,2</sup>, LI Renren<sup>3,4</sup>, PAN Chenxi<sup>3,4</sup>, ZHANG Wei<sup>3,4</sup>, XU Zhihao<sup>1,2</sup>, YU Qirong<sup>5,6</sup>, YIN Dazhi<sup>7,8</sup>, FAN Mingxia<sup>1,2</sup>, LI Yunxia<sup>3,4</sup>, NING Ruipeng<sup>1,2</sup>

1. Shanghai Key Laboratory of Magnetic Resonance, School of Physics and Electronic Science, East China Normal University, Shanghai 200062, China; 2. Institute of Magnetic Resonance and Molecular Imaging in Medicine, East China Normal University, Shanghai 200062, China; 3. Department of Neurology, Shanghai Pudong Hospital, Fudan University Pudong Medical Center, Shanghai 201399, China; 4. Department of Neurology, Tongji Hospital, Tongji University School of Medicine, Shanghai 200092, China; 5. Department of Radiology, Ruijin Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200025, China; 6. College of Health Science and Technology, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200025, China; 7. School of Psychology and Cognitive Science, East China Normal University, Shanghai 200062, China; 8. Shanghai Changning Mental Health Center, Shanghai 200335, China

**Abstract: Objective** To investigate alterations in interhemispheric functional connectivity (FC) in the cerebral cortices connected via the corpus callosum in patients with Alzheimer's disease (AD), and to explore their relationships with cognitive function and activities of daily living. **Methods** Resting-state functional magnetic resonance imaging data were collected

**【收稿日期】**2025-03-20

**【基金项目】**国家自然科学基金(32271096);上海市申康医院发展中心临床科技创新前沿项目(SHDC12021110);上海市科委科技创新行动计划(22Y11903500);上海市卫健委新兴交叉领域研究专项(2022JC018)

**【作者简介】**李哲宇,硕士研究生,研究方向:磁共振成像及应用,E-mail: 51254700053@stu.ecnu.edu.cn

**【通信作者】**宁瑞鹏,博士,高级工程师,研究方向:磁共振成像及应用,E-mail: rpning@phy.ecnu.edu.cn;李云霞,博士,教授,主任医师,研究方向:神经认知障碍及脑小血管疾病的机制探索,E-mail: Doctorliyunxia@163.com(宁瑞鹏和李云霞为共同通信作者)

from 28 patients with Alzheimer's dementia (d-AD), 47 patients with mild cognitive impairment (MCI), and 37 healthy controls (HC). Using a trancallosal tract template, 32 pairs of homologous cortical brain regions directly connected to 32 subregions of the corpus callosum were selected as regions of interest for interhemispheric FC analysis. Further correlation analyses were performed between FC values in patient groups and their scores on the Montreal Cognitive Assessment-Basic (MoCA-B) Scale and the Activities of Daily Living (ADL) Scale. **Results** Compared with HC group, both MCI and d-AD groups exhibited hyperconnectivity (significantly increased FC) in interhemispheric non-homologous brain regions. Specifically, hyperconnectivity in the MCI group was scattered across the frontal, parietal, temporal, and occipital lobes, while in the d-AD group, it was concentrated within the precentral and postcentral gyri. Notably, hyperconnectivity involving the prefrontal and occipital lobes in the MCI group showed significant declines in the d-AD group. The interhemispheric homologous FC in the d-AD group reduced more significantly than the MCI group. Additionally, in the d-AD group, 2 interhemispheric FC within the prefrontal lobe (between the bilateral orbital parts of the inferior frontal gyrus, and between the left medial frontal gyrus and the right middle frontal gyrus) were correlated with MoCA-B scores, and 2 FC (between the bilateral middle occipital gyri, and between the left inferior parietal lobule and the right middle frontal gyrus) were correlated with ADL scores. **Conclusion** MCI and d-AD exhibit distinct patterns of interhemispheric FC alterations, and the interhemispheric FC changes in AD patients are non-progressive. The close relationships between interhemispheric homologous/non-homologous FC and MoCA-B/ADL scores in d-AD patients provide an objective basis and reference for clinical neuromodulation.

**Keywords:** Alzheimer's disease; mild cognitive impairment; dementia; corpus callosum; resting-state functional magnetic resonance imaging; functional connectivity

## 前言

阿尔茨海默病(Alzheimer's Disease, AD)是一种神经退行性疾病,患者大脑结构网络和功能网络遭到破坏,表现出进行性的认知和行为障碍<sup>[1-2]</sup>。轻度认知障碍(Mild Cognitive Impairment, MCI)属于AD的前驱期,处于MCI期的患者具备AD的病理特征但其认知障碍没有严重到对日常生活产生重大影响<sup>[3]</sup>。目前AD的发病机制尚未完全明确,由于起病隐匿,治疗手段和效果有限,疾病一旦进入痴呆(Alzheimer's Dementia, d-AD)期将不可逆转,而MCI患者可以逆转为认知正常状态,因此MCI是AD早期诊断和治疗的重要窗口期。

越来越多的研究表明,白质进行性变性和脱髓鞘是AD重要的病理特征<sup>[4]</sup>。有证据表明白质在支撑和调节大脑不同区域之间的协同工作方面起着至关重要的作用<sup>[5]</sup>。作为人类大脑中最大的白质,胼胝体(Corpus Callosum, CC)连接着两侧大脑半球的大部分皮质,是半球之间传递信息的主要渠道。在结构上,CC既支持跨半球同位连接又支持非同位连接<sup>[6]</sup>;在功能上,CC通过调节两侧大脑皮质的神经活动同步性参与各种初、高级功能信息的整合,在运动协调和高级认知活动中发挥重要作用<sup>[7]</sup>。在各种神经影像技术中,磁共振成像(Magnetic Resonance Imaging, MRI)以其能无创地提供大脑结构与功能两方面信息成为研究AD的重要工具。其中,弥散张量成像(Diffusion Tensor Imaging, DTI)是目前唯一可

以研究活体神经纤维束的非侵入性成像技术,得到的水弥散指标可以反映白质纤维束的损伤情况<sup>[8]</sup>。功能磁共振成像(functional MRI, fMRI)利用血氧水平依赖性信号的对比度进行成像,得到的相关指标能较好地评估大脑不同区域间的相互作用<sup>[9]</sup>。其中,任务态fMRI需要被试在扫描过程中执行任务,反映的是与特定任务相关的脑活动情况;静息态fMRI(resting-state fMRI, rs-fMRI)则不需要被试执行任务,反映的是休息状态下大脑的自发神经活动情况<sup>[10]</sup>。因此,采用MRI技术探索疾病进展过程中CC微结构的变化以及与之相关的跨半球神经活动同步性的变化,分析这些变化与患者临床表现之间的关联,有助于更全面地了解AD各时期患者神经病理改变的宏观表现和影像学特征,为疾病的早发现和早治疗提供依据。

已有研究利用DTI发现CC在疾病的早期就会受损<sup>[4]</sup>,并且MCI患者和d-AD患者的CC损伤程度存在显著差异<sup>[11]</sup>。刘凡等<sup>[12]</sup>利用经CC纤维束模板(Trancallosal Tract Template, TCATT)<sup>[13]</sup>将CC划分为32个精细亚区,分析MCI患者和d-AD患者CC精细亚区的损伤程度及其与认知能力或日常生活活动能力的关系,结果发现随着临床症状的加重,CC结构损伤的程度和范围是渐进式增强和扩展的。此外,Wang等<sup>[14]</sup>利用rs-fMRI的体素-镜像同伦连接(Voxel-Mirrored Homotopic Connectivity, VMHC)分析,对d-AD患者、MCI患者和健康对照者(Healthy Controls, HC)这3组进行比较,发现大脑前后脑区的跨半球同位脑区连接

强度(VMHC值)表现出不同的变化模式。具体而言,前额叶皮质的VMHC值随着临床症状的加重(从HC到MCI再到d-AD)呈现出逐渐降低的趋势;而感觉运动区的VMHC值则表现为先升高(在MCI阶段)后降低(至d-AD阶段)的非线性变化模式。以上结果提示,AD患者大脑皮质的跨半球神经活动同步性的改变模式与CC的改变模式是不同的,部分脑区间功能连接(Functional Connectivity, FC)强度随疾病进展呈现非渐进式改变。

然而,VMHC分析只能反映跨半球同位脑区间神经活动同步性的改变。目前对于AD患者的跨半球非同位脑区间神经活动同步性的改变尚不清楚,尤其是缺乏对应于CC精细结构的跨半球神经活动同步性改变的细致研究。因此,本研究将选取与CC精细亚区对应的皮质脑区作为感兴趣区,进行跨半球同位与非同位FC分析,探讨AD的大脑跨半球神经活动同步性异常及其与临床行为学表现障碍之间的关系。

本研究拟选取d-AD和MCI两组患者为研究对象,用FC值表示经CC相连大脑皮质的跨半球神经活动同步性的强弱,分析FC值在两组患者相对HC的差异以及两组患者之间的差异,并对FC值与临床评分进行相关分析。本研究采用的临床评分包括蒙特利尔认知评估基础量表(Montreal Cognitive Assessment-Basic, MoCA-B)评分和日常生活活动能

力量表(Activities of Daily Living, ADL)评分。推测:(1)d-AD患者与MCI患者存在不同的跨半球FC改变模式,涉及同位脑区FC和非同位脑区FC;(2)患者大脑跨半球FC的改变与其认知能力或日常生活活动能力的下降存在关联。本研究拟揭示与AD相关的大脑跨半球神经活动同步性的改变模式,以期找到疾病不同阶段脑功能变化特征,从而为AD的早期诊断和个性化治疗提供新的科学依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

本研究是一项回顾性横断面研究,经同济大学附属同济医院伦理委员会(批准号:K-2017-003-XZ-190130)和华东师范大学伦理委员会(批准号:HR1-0181-2025)批准。同济大学附属同济医院神经内科专业医生负责被试的招募入组,相关数据采集在华东师范大学上海市磁共振重点实验室进行。所有被试在招募入组和MRI扫描之前均已签署知情同意书,并进行MoCA-B和ADL评分的测定。d-AD组符合2011年美国国立老化研究所与阿尔茨海默协会发布的临床诊断标准<sup>[15]</sup>,MCI组符合神经心理学Jak/Bondi标准<sup>[16]</sup>和由阿尔茨海默神经影像学计划实施的Petersen/Winblad标准<sup>[17-18]</sup>,具体的入组标准和排除标准见图1。

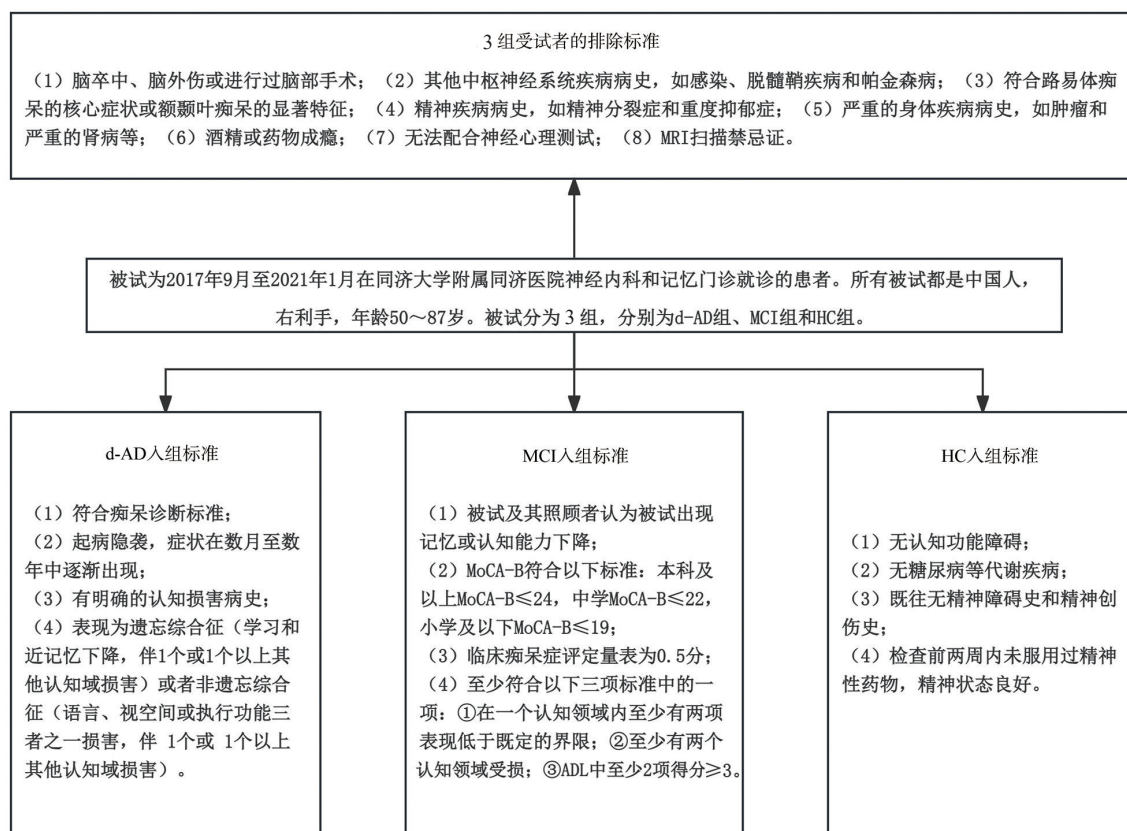


图1 入组标准与排除标准

Figure 1 Inclusion and exclusion criteria

## 1.2 MRI数据采集

MRI数据采集于华东师范大学上海市磁共振重点实验室的3.0T MRI扫描仪(Magnetom Prisma Fit, Siemens Healthcare, Erlangen, Germany),包括高分辨 $T_1$ 加权成像( $T_1$  Weighted Imaging,  $T_1$ WI)和rs-fMRI。具体扫描序列和参数为:(1) $T_1$ WI采用快速梯度回波序列进行矢状位三维成像,重复时间TR=2 530 ms,回波时间TE=2.98 ms,反转时间TI=1100 ms,翻转角=7°,视野FOV=224 mm×256 mm,采集矩阵为224×256,采集层数192层,层厚=1 mm,无层间距,扫描时间为358 s。经插值处理,像素大小为0.5 mm×0.5 mm×1.0 mm。(2)rs-fMRI采用平面回波序列进行横断位成像,重复时间TR=500 ms,回波时间TE=30 ms,翻转角=60°,视野FOV=224 mm×224 mm,采集矩阵为64×64,采集层数35层,层厚=3.5 mm,层间距=4.025 mm,累加次数average=1,扫描时间为487 s。

## 1.3 数据预处理

使用基于MATLAB R2013b的RESTplus V1.27

(<http://www.restfmri.net/forum/restplus>)软件包进行图像预处理:(1)将DICOM格式的原始MRI图像转换为NIFTI格式,并利用mricron软件对图像进行质量检查;(2)头动校正,保留头部平动距离 $\leq 2.5$  mm且转动角度 $\leq 2^\circ$ 的被试;(3)将校正后的fMRI像配准到每个被试各自的 $T_1$ 结构像后标准化到MNI空间,并重采样使体素大小为3 mm×3 mm×3 mm;(4)使用半高宽为6 mm的高斯核进行平滑处理;(5)去线性漂移、回归协变量和0.01~0.08 Hz带通滤波处理。

## 1.4 FC分析

使用Restplus软件包进行基于感兴趣区(Region of Interest, ROI)的FC分析。ROI的选取采用与TCATT模板划分脑区一致的依据,即自动解剖标记(Automated Anatomical Labeling, AAL)模板<sup>[19]</sup>和人类运动区模板(Human Motor Area Template, HMAT)<sup>[20]</sup>。其中, HMAT用于划分感觉运动区(6对), AAL用于划分前额叶(12对)、顶叶(5对)、枕叶(6对)和颞叶(3对),一共包含32对ROI,具体见表1。

表1 脑区划分依据及包含的ROI名称

Table 1 Basis for brain region division and the names of included regions of interest

脑区	划分模版	包含的ROI名称(双侧)
前额叶	AAL	嗅皮质、内侧眶前回、内侧眶回、直回、眶前回、额上回、外侧眶回、额下回眶部、额下回三角部、额中回、内侧额回、额下回盖部
感觉运动区	HMAT	辅助运动区、辅助运动前区、腹侧运动前区、背侧运动前区、初级运动皮质、初级躯体感觉皮质
顶叶	AAL	中央旁小叶、顶上小叶、缘上回、顶下小叶、角回
枕叶	AAL	枕上回、枕中回、枕下回、楔叶、距状裂、舌回
颞叶	AAL	颞上回、颞中回、颞下回

先提取每个ROI的平均时间序列,然后分别计算跨半球的任意两ROI的平均时间序列的Pearson相关系数。为使相关系数满足正态分布,利用Fisher-z变换将各相关系数转换为z值,最后得到一个32×32的FC矩阵,矩阵中每一个值代表其对应的两坐标脑区之间的FC值。

## 1.5 统计学分析

采用IBM SPSS Statistics 23.0软件进行统计学分析。计量资料以均数±标准差表示,计数资料以例(率)表示。人口学及临床量表信息中性别采用卡方检验,年龄、受教育程度、MoCA-B评分和ADL评分采用单因素方差分析,结果达到显著性水平( $P < 0.05$ )的,进行LSD事后比较分析具体的组间差异。对于

FC分析得到的FC矩阵,分别在3组内进行单样本t检验, $P < 0.05$ (FDR校正)视为存在FC,否则视为不存在FC并将其置为0。单样本结果显示不存在3组之间发生正负变化的FC,因此可以将正FC和负FC完全分开。由于负FC的生理机制尚不明确,并且可能是由生理噪声引起的,本研究仅保留正FC结果。FC值采用单因素方差分析进行组间比较,结果达到显著性水平( $P < 0.05$ ,置换检验校正)的进行LSD事后比较分析具体的组间差异。对于与HC组差异显著的FC值,分别在MCI组内和d-AD组内,利用Pearson相关分析,计算FC值与MoCA-B评分和ADL评分的相关系数, $P < 0.05$ 视为存在显著相关。

## 2 结果

### 2.1 人口学信息分析

共招募208例被试,剔除未完成扫描、临床信息不完整、图像有伪影、头动过大等不满足分析条件的被试,本研究最终纳入112例被试,包括d-AD患者28例、MCI患者47例、HC 37例。3组受试者在性别、年龄和受教育程

度方面的差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。对于临床学评分,3组受试者的MoCA-B和ADL评分均存在显著性差异( $P<0.001$ )。事后比较结果显示,d-AD、MCI和HC中任意两组的MoCA-B评分差异均存在统计学意义( $P<0.05$ ),MCI组和HC组的ADL评分均与d-AD组的ADL评分差异存在统计学意义( $P<0.05$ )。具体见表2。

表2 受试者人口学信息与临床量表信息

Table 2 Demographic and clinical scale information of participants

项目	HC组	MCI组	d-AD组	$\chi^2$ 值/ $F$ 值	$P$ 值
性别(女/男)	17/20	27/20	14/14	1.144	0.564
年龄/岁	71.73±6.08	72.91±6.97	73.61±8.67	0.585	0.559
受教育程度/年	11.78±3.94	10.09±3.66	9.86±4.25	2.616	0.078
MoCA-B/分	24.00±3.01	16.51±3.36	8.32±3.57	180.134	<0.001 <sup>abc</sup>
ADL/分	14.81±1.20	16.00±2.65	22.79±5.42	53.702	<0.001 <sup>bc</sup>

$P$ 值后面的a、b和c表示LSD事后比较结果显著性。其中,<sup>a</sup>表示MCI与HC组间差异显著,<sup>b</sup>表示d-AD与HC组间差异显著,<sup>c</sup>表示d-AD与MCI组间差异显著。MoCA-B为蒙特利尔认知评估基础量表;ADL为日常生活活动能力量表

### 2.2 跨半球FC的组间比较

单因素方差分析结果显示,共有44条FC在3组被试之间存在显著差异( $P<0.05$ ,置换检验校正)。LSD事后比较结果显示,与HC组相比,MCI组有8条FC显著升高( $P<0.05$ ),涉及两侧额叶间、额顶叶间、颞顶叶间以及两侧枕叶间;2条两侧额叶间FC显著降低( $P<0.05$ )。与HC组相比,d-AD组有10条FC显著升高( $P<0.05$ ),涉及两侧额叶间和额顶叶间;14条FC显著降低( $P<0.05$ ),涉及两侧额叶间、两侧顶叶间、两侧枕叶间、两侧颞叶间、额顶叶间以及额颞叶间。与MCI组相比,d-AD组有9条FC显著升高( $P<0.05$ ),涉及两侧额叶间和额顶叶间;28条FC显著降低( $P<0.05$ ),涉及两侧额叶间、两侧顶叶间、两侧枕叶间、两侧颞叶间、额顶叶间、额枕叶间、额颞叶间以及顶颞叶间。详见图2和表3。其中,与HC组相比,MCI组显著升高的8条FC的组间比较结果见图3,d-AD组位于中央前后回中显著升高的涉及辅助运动前区的7条FC的组间比较结果见图4。

### 2.3 d-AD组及MCI组跨半球FC与MoCA-B和ADL评分的关系

MCI组内未发现与MoCA-B评分和ADL评分相关的FC。d-AD组内存在2条两侧前额叶间的FC与MoCA-B评分显著相关,分别为双侧额下回眶部之间的FC( $r=-0.475$ , $P=0.011$ ),以及左内侧额回与右侧额中回之间的FC( $r=-0.488$ , $P=0.008$ ),见图5。d-AD组内存

在2条FC与ADL评分显著相关,分别为左侧顶下小叶与右侧额中回之间的FC( $r=-0.640$ , $P<0.001$ )以及双侧枕中回之间的FC( $r=-0.633$ , $P<0.001$ ),见图6。

## 3 讨论

本研究分析了MCI患者和d-AD患者与CC精细亚区相连的各大脑皮质之间的跨半球FC改变,并对其FC值进行了与MoCA-B评分和ADL评分的相关分析。结果发现,与HC相比,MCI患者和d-AD患者的跨半球连接出现了FC显著增高的超连接现象;其中MCI患者的4条超连接在d-AD阶段显著降低,即AD患者的跨半球FC存在非线性变化现象。相关分析进一步发现d-AD患者在额叶、顶叶和枕叶中存在与MoCA-B评分或ADL评分相关的跨半球FC。

### 3.1 d-AD患者和MCI期患者经CC相连大脑皮质的跨半球FC改变

本研究在d-AD患者和MCI患者中均发现了与HC相比,跨半球FC出现显著增强的现象,且均发生在非同位连接,这种神经系统的损伤反而导致脑络区域之间的FC增强通常被称为超连接现象<sup>[21]</sup>。本研究在MCI患者中发现的8条超连接主要位于两侧额叶间、额顶叶间以及两侧枕叶间,见图3;d-AD患者中发现的10条超连接中有7条是中央前后回内脑区与辅助运动前区之间的FC,见图4。Liang等<sup>[22]</sup>利用脑网络分析发现与HC相比,遗忘型MCI患者在默认模式网络和额顶控制网



表3 d-AD、MCI和HC三组间具有显著差异的44条FC

Table 3 Forty-four functional connections showing significant differences among the d-AD, MCI, and HC groups

FC对应脑区	d-AD组	MCI组	HC组	LSD事后比较
<b>前额叶-前额叶</b>				
左眶前回-右嗅皮质	-	0.102±0.221	0.237±0.306	d-AD<HC, MCI<HC
左眶前回-右额下回盖部	-	0.081±0.203	-	d-AD<MCI
左额上回-右内侧眶前回	0.237±0.288	0.182±0.228	0.328±0.242	MCI<HC
左外侧眶回-右额中回(+)	-	0.228±0.294	0.103±0.256	d-AD<MCI, MCI>HC
左额下回眶部-右额下回眶部	0.567±0.282	0.775±0.246	0.744±0.221	d-AD<MCI, d-AD<HC
左额下回眶部-右额下回三角部	0.396±0.268	0.569±0.273	0.505±0.245	d-AD<MCI
左额下回三角部-右额下回三角部	0.630±0.239	0.767±0.250	0.773±0.200	d-AD<MCI, d-AD<HC
左内侧眶回-右额中回(+)	0.219±0.289	-	-	d-AD>MCI, d-AD>HC
左额下回盖部-右额下回三角部	0.321±0.315	0.536±0.209	0.488±0.248	d-AD<MCI, d-AD<HC
左额下回盖部-右额中回	0.167±0.266	0.337±0.250	0.289±0.251	d-AD<MCI
左额下回盖部-右额下回盖部	0.764±0.249	0.846±0.240	0.930±0.268	d-AD<HC
<b>前额叶-感觉运动区</b>				
左额下回眶部-右辅助运动前区	-	0.217±0.227	0.234±0.266	d-AD<MCI, d-AD<HC
左额下回眶部-右腹侧运动前区(+)	-	0.099±0.204	-	d-AD<MCI, MCI>HC
左腹侧运动前区-右额下回三角部	0.137±0.247	0.320±0.186	0.238±0.226	d-AD<MCI
左腹侧运动前区-右额中回	-	0.161±0.268	0.080±0.210	d-AD<MCI
<b>前额叶-顶叶</b>				
左顶下小叶-右额中回	0.320±0.295	0.462±0.273	0.506±0.240	d-AD<MCI, d-AD<HC
<b>前额叶-颞叶</b>				
左内侧眶前回-右颞上回	-	0.102±0.190	0.072±0.191	d-AD<MCI, d-AD<HC
左直回-右颞上回	-	0.078±0.171	-	d-AD<MCI
左额下回眶部-右颞上回	-	0.173±0.278	0.113±0.215	d-AD<MCI
左颞上回-右内侧眶前回	-	0.074±0.215	-	d-AD<MCI
左颞中回-右额下回眶部	-	0.134±0.270	0.140±0.270	d-AD<MCI, d-AD<HC
左颞下回-右额中回	-	0.173±0.235	-	d-AD<MCI
<b>感觉运动区-感觉运动区</b>				
左辅助运动前区-右辅助运动区(+)	0.498±0.224	0.326±0.250	0.326±0.246	d-AD>MCI, d-AD>HC
左辅助运动前区-右初级运动皮质(+)	0.272±0.282	-	-	d-AD>MCI, d-AD>HC
左辅助运动前区-右初级躯体感觉皮质(+)	0.232±0.322	-	-	d-AD>MCI, d-AD>HC
左初级运动皮质-右辅助运动前区(+)	0.359±0.299	0.198±0.343	0.134±0.292	d-AD>MCI, d-AD>HC
左初级运动皮质-右初级运动皮质	0.812±0.370	1.015±0.375	1.083±0.392	d-AD<MCI, d-AD<HC
左初级躯体感觉皮质-右辅助运动前区(+)	0.305±0.333	-	-	d-AD>MCI, d-AD>HC
<b>感觉运动区-顶叶</b>				
左辅助运动前区-右中央旁小叶(+)	0.197±0.272	-	-	d-AD>MCI, d-AD>HC
左辅助运动前区-右缘上回(+)	0.216±0.239	-	-	d-AD>MCI, d-AD>HC
左中央旁小叶-右辅助运动前区(+)	0.375±0.291	0.242±0.250	0.197±0.285	d-AD>MCI, d-AD>HC
左缘上回-右辅助运动区(+)	0.152±0.282	0.261±0.267	0.110±0.213	MCI>HC
左缘上回-右腹侧运动前区(+)	0.327±0.282	0.320±0.258	0.187±0.240	d-AD>HC, MCI>HC
<b>感觉运动区-枕叶</b>				
左枕中回-右初级躯体感觉皮质	-	0.117±0.293	-	d-AD<MCI
<b>顶叶-顶叶</b>				
左顶上小叶-右顶上小叶	0.572±0.282	0.74±0.29	0.738±0.335	d-AD<MCI, d-AD<HC
<b>顶叶-颞叶</b>				
左颞上回-右缘上回(+)	0.395±0.326	0.441±0.246	0.278±0.273	MCI>HC
左颞下回-右角回	-	0.250±0.338	0.152±0.233	d-AD<MCI

续表3

FC对应脑区	d-AD组	MCI组	HC组	LSD事后比较
<b>枕叶-枕叶</b>				
左枕上回-右枕上回	0.909±0.323	1.126±0.306	1.029±0.386	d-AD<MCI
左枕上回-右枕中回(+)	0.579±0.322	0.781±0.289	0.642±0.259	d-AD<MCI, MCI>HC
左枕中回-右枕中回	0.797±0.379	1.078±0.315	1.044±0.314	d-AD<MCI, d-AD<HC
左楔叶-右枕中回(+)	0.343±0.284	0.442±0.295	0.289±0.277	MCI>HC
左舌回-右枕中回(+)	0.427±0.294	0.556±0.207	0.433±0.286	d-AD<MCI, MCI>HC
<b>颞叶-颞叶</b>				
左颞中回-右颞上回	0.231±0.369	0.484±0.381	0.476±0.396	d-AD<MCI, d-AD<HC
左颞中回-右颞中回	0.609±0.215	0.810±0.285	0.800±0.249	d-AD<MCI, d-AD<HC

FC对应脑区中“+”代表MCI或d-AD的FC值相对于HC显著增强( $P<0.05$ ,LSD事后比较);HC、MCI和d-AD这三列中“-”代表FC值单样本 $t$ 检验不显著( $P>0.05$ ,FDR校正)

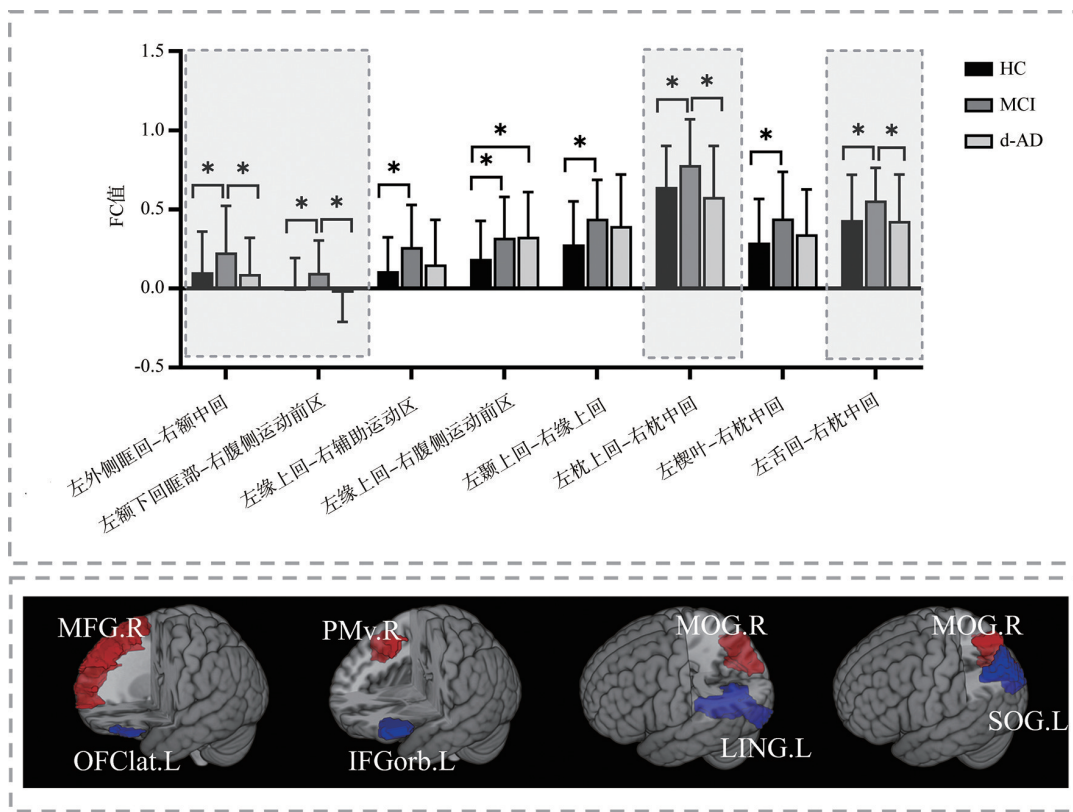


图3 MCI组与HC组相比显著升高的8条FC的组间比较柱状图及虚线方框中FC对应的脑图

Figure 3 Between-group comparison bar plots showing the 8 significantly increased FC in the MCI group compared to the HC group and brain maps within dashed boxes

L/R分别代表大脑左侧/右侧;OFClat为外侧眶回;IFGorb为颞下回眶部;MFG为额中回;PMv为腹侧运动前区;LING为舌回;SOG为枕上回;MOG为枕中回。\*代表阈值为 $P<0.05$ (LSD事后比较)

连接现象也不会一直持续,患者在疾病后期则会表现出脑网络的崩溃<sup>[29]</sup>。以往的研究大多在默认模式网络中发现非线性变化现象<sup>[30-31]</sup>,本研究在默认模式网络之外也发现了非线性变化现象。根据MCI患者超连接的后续发展,本研究推测d-AD患者的超连接会随着疾病的进展逐步消失,进而形成非线性变化。此外,有研究从多尺度拓扑学角度发现患者功能性脑网络拓扑结构

的变化趋势与疾病进展不完全成正比,表明功能网络架构的非线性变化<sup>[32-33]</sup>。以上结果表明非线性变化的普遍存在,提示可以在以后的纵向研究中寻找非线性变化现象,其极点所在的疾病阶段或许包含着更多关键的病理信息,可能是一个干预治疗的有效窗口。

对于图2热图中对角线上的跨半球同位FC,本研究在MCI患者中没有发现显著异常,而d-AD患者除眶

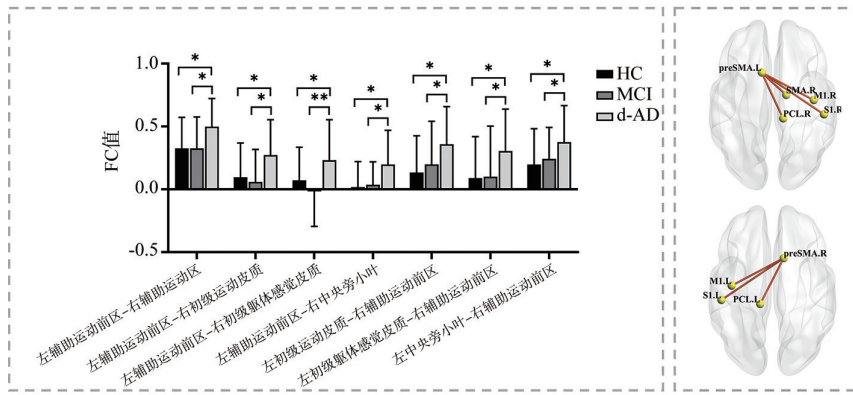


图4 中央前后回中d-AD组与HC组相比显著升高的7条FC的组间比较柱状图及脑图

Figure 4 Between-group comparison bar plots and brain maps displaying the 7 significantly increased FC in the d-AD group compared to the HC group within the precentral/postcentral gyri

L/R分别代表大脑左侧/右侧;preSMA为辅助运动前区;SMA为辅助运动区;M1为初级运动皮质;S1为初级躯体感觉皮质;PCL为中央旁小叶.\*\*代表阈值为 $P < 0.001$ ,\*代表阈值为 $P < 0.05$ (LSD事后比较)

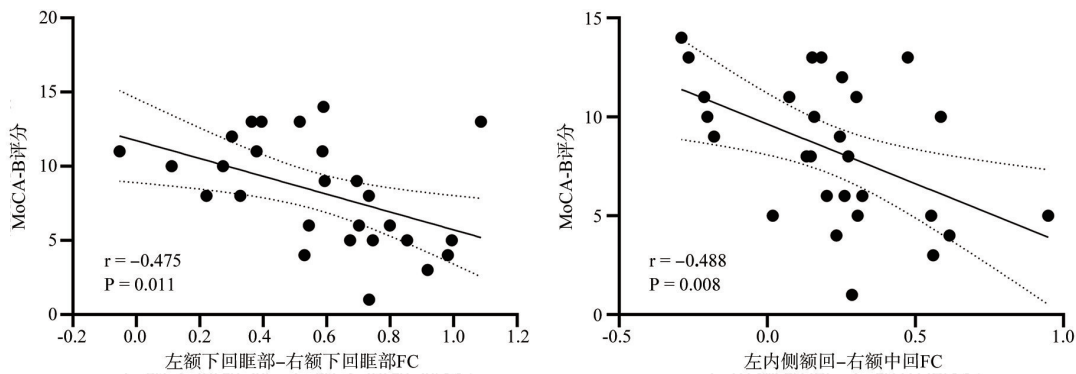


图5 d-AD组FC与MoCA-B评分的相关性

Figure 5 Correlations between FC and MoCA-B scores in the d-AD group

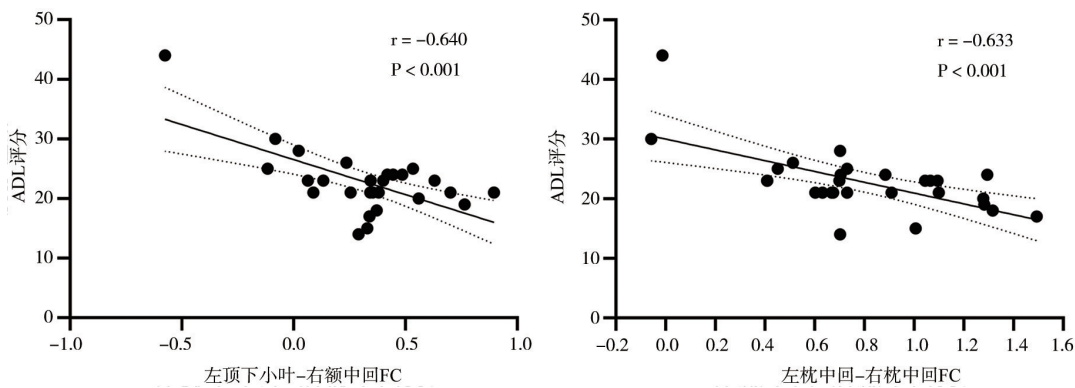


图6 d-AD组FC与ADL评分的相关性

Figure 6 Correlations between FC and ADL scores in the d-AD group

额叶的大部分脑区的同位FC呈下降趋势。上述对于跨半球同位FC的结果与刘凡等<sup>[12]</sup>对于连接各同位脑区的CC亚区完整性分析结果相似,MCI患者CC各亚区虽发生一定损伤但与HC相比差异不显著,d-AD患者除连接眶额叶的亚区,CC其他亚区的结构损伤显著。

本研究对于跨半球同位脑区间的同步性分析结果与Wang等<sup>[14]</sup>利用VMHC分析得到的结果不同,没有在MCI患者中发现显著异常,可能是因为VMHC分析是体素水平的分析,能在本研究定义的ROI中发现小部分同位区域的活动同步性异常。本研究不仅对跨半球同位FC进

行分析,而且还探讨了跨半球非同位FC的改变;通过非同位FC分析发现,AD患者存在非渐进式的跨半球FC改变模式。超连接现象与非线性变化现象均发生在非同位FC中,这提示CC的异位连接纤维束完整性或许较晚受到损伤,这还需要后续进一步验证。

### 3.2 d-AD患者在额叶、顶叶和枕叶中存在与MoCA-B或ADL评分相关的FC

本研究的相关结果显示,d-AD组患者与MoCA-B或ADL评分显著相关的FC涉及额叶、顶叶和枕叶。d-AD组存在2条位于前额叶的跨半球FC与MoCA-B评分显著负相关,分别为两侧额下回眶部间的FC和左内侧额回与右侧额中回之间的FC。额下回眶部主要参与语言中的语法处理<sup>[34]</sup>;额中回属于背外侧前额叶,与工作记忆、抽象推理和认知灵活性密切相关<sup>[35]</sup>;内侧额回位于额上回的内侧,与长时记忆有关<sup>[36]</sup>。对于两侧额下回眶部间的FC,组间比较结果显示,与MCI患者和HC相比,d-AD患者该FC显著下降;而组内的相关结果显示,d-AD期患者该FC值越高,认知能力越低。以上结果提示,在以后的研究中应多关注额下回眶部,其病理机制可能对疾病的治疗有价值。此外,d-AD组还存在2条FC与ADL评分显著负相关,这2条FC分别为左侧顶下小叶和右侧额中回之间的FC和两侧枕中回间的FC。左侧顶下小叶和右侧额中回之间的FC属于额顶控制网络,主要参与认知控制功能的维持<sup>[37]</sup>。对于枕中回,除本研究发现的关于功能通路的相关结果,本课题组先前还发现连接两侧枕中回的白质纤维束的平均弥散率与ADL评分显著正相关<sup>[12]</sup>。枕中回主要参与视觉空间信息的整合,对空间认知和行动指导非常重要<sup>[38]</sup>。以上相关结果表明,连接两侧枕中回的结构和功能通路不仅在d-AD期发生损伤,其损伤程度都能反映患者日常生活活动能力的降低程度。

无创神经调控技术因其安全性高、费用低,被认为是AD治疗的新契机,该技术可以改善神经可塑性,引起大脑皮层神经通路的短期功能性重组,改变脑区之间的连接强度。2023年发布的《无创神经调控技术辅助阿尔茨海默病治疗的中国专家共识》为AD患者的神经调控治疗提供了临床推荐,其中前额叶和顶叶已被广泛选为神经调控靶区<sup>[39]</sup>。本研究的结果与此一致:与MoCA-B或ADL评分相关的FC多涉及前额叶和顶叶。本研究发现的关于枕中回的相关结果提示枕中回可能是一个潜在的有效神经调控靶点,通过对两侧枕中回的调控或许能提高患者的日常生活活动能力。

值得注意的是,在这4条FC中,左内侧额回与右侧额中回之间的FC与MoCA-B评分的相关在一定程度上印证了超连接的机制。关于超连接的机制,目前主要存在两种观点:(1)超连接是大脑的一种补偿机制,通过增强其他区域的活动来弥补受损区域的功能<sup>[20]</sup>;(2)超连

接是一种病理性变化,可能与 $\beta$ 淀粉样蛋白的积累有关。 $\beta$ 淀粉样蛋白的累积通过损伤兴奋性和抑制性神经元破坏兴奋/抑制平衡,从而引发疾病的超连接现象<sup>[40]</sup>。本研究在d-AD患者中发现,左内侧额回与右侧额中回之间的FC不仅是超连接,而且其值越高患者认知能力越差。因此,超连接作为病理性变化这一观点与本研究的发现更为相符,即后一观点更支持本研究的结果。以往研究也发现了与本研究类似的结果,Adriaanse等<sup>[38]</sup>发现晚发性d-AD患者感觉运动系统的某些高FC性与较差的记忆表现相关;Chino等<sup>[24]</sup>利用脑磁图发现的MCI患者右侧枕叶的高FC值与低延迟回忆评分相关;此外,Roemer-Cassiano等<sup>[41]</sup>基于后一机制通过纵向研究进一步发现, $\beta$ 淀粉样蛋白相关超连接介导了 $\beta$ 淀粉样蛋白对tau积累的加速作用,提示调节超连接可能是缓解患者大脑内tau积累和扩散的潜在治疗策略。

### 3.3 局限性

Chen等<sup>[42]</sup>发现与HC相比,d-AD患者与MCI患者均存在至少4种不同的FC差异模式。类似地,Varela-López等<sup>[43]</sup>根据认知领域的受损数量,将遗忘型MCI患者分为单域遗忘型MCI和多域遗忘型MCI两组,发现与HC相比,两组患者在默认模式网络和额顶控制网络中表现出不同的FC差异模式。Liu等<sup>[44]</sup>的研究进一步发现,这两种MCI亚型患者在向d-AD期转化的过程中可能涉及不同的神经网络机制。以上研究结果表明,MCI和d-AD患者的内部异质性可能是导致本研究中部分FC的组间比较结果不显著的原因之一。

Pusil等<sup>[45]</sup>通过纵向研究,根据是否进展为d-AD患者,将MCI患者分为MCI进行组和MCI稳定组,发现两组患者存在不同的大脑功能表现。然而,当前的纵向研究结果尚未能明确不同的亚型代表的是不同的疾病时期,还是不同的疾病发展轨迹,因此进一步开展纵向研究非常有必要。本研究的局限性在于未对被试进行随访与后续扫描,无法进行纵向分析。因此,未来的研究应通过增加样本量,并结合纵向分析,更系统地分析MCI患者和d-AD患者不同的FC模式和疾病进展过程,从而揭示潜在的疾病异质性。

此外,越来越多的研究关注AD患者的主观认知下降期,属于临床前阶段,关注该阶段的脑功能改变有助于识别早期影像学标志物,从而实现早期干预。因此,未来的研究可以招募主观认知下降期的患者入组。

## 4 结论

本研究利用FC分析和相关分析,探讨AD患者经CC相连大脑皮质的跨半球FC改变以及其与认知功能和日常生活活动能力之间的关系。本研究在MCI患者和d-AD患者的跨半球非同位FC中均发现超连接现象,还发现MCI患者的部分超连接在d-AD阶段显著降低,

即AD患者存在非线性变化现象。此外,d-AD患者存在4条非同位FC与MoCA-B评分或ADL评分相关,涉及额下回眶部、内侧额回、额中回、顶下小叶和枕中回。结果表明,d-AD患者和MCI患者存在不同的跨半球FC改变模式,提示在疾病诊断和疗效评估中应多关注非同位FC,有助于早发现脑功能同步性异常增强以及与患者认知行为相关的功能通路。

## 【参考文献】

- [1] John A, Reddy PH. Synaptic basis of Alzheimer's disease: focus on synaptic amyloid beta, P-tau and mitochondria[J]. *Ageing Res Rev*, 2021, 65: 101208.
- [2] 王玥,徐运,朱晓蕾.非典型阿尔茨海默病的研究进展[J].*中华神经医学杂志*, 2025, 24(6): 643-648.  
Wang Y, Xu Y, Zhu XL. Recent advance in atypical Alzheimer's disease [J]. *Chinese Journal of Neuromedicine*, 2025, 24(6): 643-648.
- [3] Huang L, Li QJ, Lu Y, et al. Consensus on rapid screening for prodromal Alzheimer's disease in China[J]. *Gen Psychiatr*, 2024, 37(1): e101310.
- [4] Chen Y, Wang YF, Song ZY, et al. Abnormal white matter changes in Alzheimer's disease based on diffusion tensor imaging: a systematic review[J]. *Ageing Res Rev*, 2023, 87: 101911.
- [5] Basile GA, Bertino S, Nozais V, et al. White matter substrates of functional connectivity dynamics in the human brain[J]. *Neuroimage*, 2022, 258: 119391.
- [6] Szczupak D, Iack PM, Rayêe D, et al. The relevance of heterotopic callosal fibers to interhemispheric connectivity of the mammalian brain [J]. *Cereb Cortex*, 2023, 33(8): 4752-4760.
- [7] Ocklenburg S, Guo ZV. Cross-hemispheric communication: insights on lateralized brain functions[J]. *Neuron*, 2024, 112(8): 1222-1234.
- [8] Talwar P, Kushwaha S, Chaturvedi M, et al. Systematic review of different neuroimaging correlates in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease[J]. *Clin Neuroradiol*, 2021, 31(4): 953-967.
- [9] Fox MD, Raichle ME. Spontaneous fluctuations in brain activity observed with functional magnetic resonance imaging[J]. *Nat Rev Neurosci*, 2007, 8(9): 700-711.
- [10] van den Heuvel MP, Mandl RC, Kahn RS, et al. Functionally linked resting-state networks reflect the underlying structural connectivity architecture of the human brain[J]. *Hum Brain Mapp*, 2009, 30(10): 3127-3141.
- [11] Douaud G, Jbabdi S, Behrens TE, et al. DTI measures in crossing-fibre areas: increased diffusion anisotropy reveals early white matter alteration in MCI and mild Alzheimer's disease[J]. *Neuroimage*, 2011, 55(3): 880-890.
- [12] 刘凡,宁瑞鹏,余秋蓉,等.阿尔茨海默病和轻度认知障碍的大脑半球间结构连接异常:一项基于DTI的研究[J].*磁共振成像*, 2023, 14(6): 9-17.  
Liu F, Ning RP, Yu QR, et al. Interhemispheric structural connectivity abnormalities in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment: a DTI-based study [J]. *Chinese Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 2023, 14(6): 9-17.
- [13] Archer DB, Coombes SA, McFarland NR, et al. Development of a transcallosal tractography template and its application to dementia[J]. *Neuroimage*, 2019, 200: 302-312.
- [14] Wang ZQ, Wang JL, Zhang H, et al. Interhemispheric functional and structural disconnection in Alzheimer's disease: a combined resting-state fMRI and DTI study[J]. *PLoS One*, 2015, 10(5): e0126310.
- [15] McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, et al. The diagnosis of dementia due to 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): 263-269.
- [16] Bondi MW, Edmonds EC, Jak AJ, et al. Neuropsychological criteria for mild cognitive impairment improves diagnostic precision, biomarker associations, and progression rates[J]. *J Alzheimers Dis*, 2014, 42(1): 275-289.
- [17] Winblad B, Palmer K, Kivipelto M, et al. Mild cognitive impairment-beyond controversies, towards a consensus: report of the International Working Group on Mild Cognitive Impairment[J]. *J Intern Med*, 2004, 256(3): 240-246.
- [18] Petersen RC. Mild cognitive impairment as a diagnostic entity[J]. *J Intern Med*, 2004, 256(3): 183-194.
- [19] Rolls ET, Joliot M, Tzourio-Mazoyer N. Implementation of a new parcellation of the orbitofrontal cortex in the automated anatomical labeling atlas[J]. *Neuroimage*, 2015, 122: 1-5.
- [20] Mayka MA, Corcos DM, Leurgans SE, et al. Three-dimensional locations and boundaries of motor and premotor cortices as defined by functional brain imaging: a meta-analysis[J]. *Neuroimage*, 2006, 31(4): 1453-1474.
- [21] Hillary FG, Grafman JH. Injured brains and adaptive networks: the benefits and costs of hyperconnectivity[J]. *Trends Cogn Sci*, 2017, 21(5): 385-401.
- [22] Liang JL, Li YF, Liu H, et al. Increased intrinsic default-mode network activity as a compensatory mechanism in aMCI: a resting-state functional connectivity MRI study[J]. *Ageing (Albany NY)*, 2020, 12(7): 5907-5919.
- [23] Penalba-Sánchez L, Oliveira-Silva P, Sumich AL, et al. Increased functional connectivity patterns in mild Alzheimer's disease: a rsfMRI study[J]. *Front Aging Neurosci*, 2023, 14: 1037347.
- [24] Chino B, Cuesta P, Pacios J, et al. Episodic memory dysfunction and hypersynchrony in brain functional networks in cognitively intact subjects and MCI: a study of 379 individuals[J]. *GeroScience*, 2023, 45(1): 477-489.
- [25] Fujiyama H, Tan J, Puri R, et al. Influence of tDCS over right inferior frontal gyrus and pre-supplementary motor area on perceptual decision-making and response inhibition: a healthy ageing perspective[J]. *Neurobiol Aging*, 2022, 109: 11-21.
- [26] Tan J, Iyer KK, Tang AD, et al. Modulating functional connectivity with non-invasive brain stimulation for the investigation and alleviation of age-associated declines in response inhibition: a narrative review[J]. *Neuroimage*, 2019, 185: 490-512.
- [27] Grothe MJ, Barthel H, Sepulcre J, et al. *In vivo* staging of regional amyloid deposition[J]. *Neurology*, 2017, 89(20): 2031-2038.
- [28] Serrano-Pozo A, Frosch MP, Masliah E, et al. Neuropathological alterations in Alzheimer disease[J]. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 2011, 1(1): a006189.
- [29] Maestú F, de Haan W, Busche MA, et al. Neuronal excitation/inhibition imbalance: core element of a translational perspective on Alzheimer pathophysiology[J]. *Ageing Res Rev*, 2021, 69: 101372.
- [30] Tao WH, Li X, Zhang JY, et al. Inflection point in course of mild cognitive impairment: increased functional connectivity of default mode network[J]. *J Alzheimers Dis*, 2017, 60(2): 679-690.
- [31] Sendi MS, Zendeherouh E, Miller RL, et al. Alzheimer's disease projection from normal to mild dementia reflected in functional network connectivity: a longitudinal study[J]. *Front Neural Circuits*, 2021, 14: 593263.
- [32] Fathian A, Jamali Y, Raoufy MR, et al. The trend of disruption in the functional brain network topology of Alzheimer's disease[J]. *Sci Rep*, 2022, 12(1): 14998.
- [33] Mijalkov M, Veréb D, Canal-Garcia A, et al. Nonlinear changes in delayed functional network topology in Alzheimer's disease: relationship with amyloid and tau pathology[J]. *Alzheimers Res Ther*, 2023, 15(1): 112.
- [34] Rolls ET. Emotion, motivation, decision-making, the orbitofrontal cortex, anterior cingulate cortex, and the amygdala[J]. *Brain Struct Funct*, 2023, 228(5): 1201-1257.
- [35] Jung J, Yambon Ralph MA, Jackson RL. Subregions of DLPFC display graded yet distinct structural and functional connectivity [J]. *J Neurosci*, 2022, 42(15): 3241-3252.
- [36] Jobson DD, Hase Y, Clarkson AN, et al. The role of the medial prefrontal cortex in cognition, ageing and dementia [J]. *Brain Commun*, 2021, 3(3): fcab125.
- [37] Marek S, Dosenbach NU. The frontoparietal network: function, electrophysiology, and importance of individual precision mapping[J]. *Dialogues Clin Neurosci*, 2018, 20(2): 133-140.
- [38] Adriaanse SM, Binnewijzend MA, Ossenkoppele R, et al. Widespread disruption of functional brain organization in early-onset Alzheimer's disease[J]. *PLoS One*, 2014, 9(7): e102995.
- [39] 《无创神经调控技术辅助阿尔茨海默病治疗专家共识》编写组. 无创神经调控技术辅助阿尔茨海默病治疗的中国专家共识[J]. *中国神经免疫学和神经病学杂志*, 2023, 30(6): 387-394.  
Chinese Expert Consensus on non-Invasive Neuromodulation Techniques for the Treatment of Alzheimer's Disease Writing Group. Chinese expert consensus on non-invasive neuromodulation techniques for the treatment of Alzheimer's disease [J]. *Chinese Journal of Neuroimmunology and Neurology*, 2023, 30(6): 387-394.
- [40] Bruña R, Maestú F, López-Sanz D, et al. Sex differences in magnetoencephalography-identified functional connectivity in the human connectome project connectomics of brain aging and dementia cohort[J]. *Brain Connect*, 2022, 12(6): 561-570.
- [41] Roemer-Cassiano SN, Wagner F, Evangelista L, et al. Amyloid-associated hyperconnectivity drives tau spread across connected brain regions in Alzheimer's disease[J]. *Sci Transl Med*, 2025, 17(782): eadp2564.
- [42] Chen PD, Yao HX, Tijms BM, et al. Four distinct subtypes of Alzheimer's disease based on resting-state connectivity biomarkers[J]. *Biol Psychiatry*, 2023, 93(9): 759-769.
- [43] Varela-López B, Zurrón M, Lindín M, et al. Compensation versus deterioration across functional networks in amnesic mild cognitive impairment subtypes[J]. *GeroScience*, 2025, 47(2): 1805-1822.
- [44] Liu TT, Wang MJ, Zhang J, et al. Brain network dynamics in patients with single- and multiple-domain amnesic mild cognitive impairment [J]. *Alzheimers Dement*, 2024, 20(11): 7657-7674.
- [45] Putil S, López ME, Cuesta P, et al. Hypersynchronization in mild cognitive impairment: the 'X' model[J]. *Brain*, 2019, 142(12): 3936-3950.

(编辑:谭斯允)