

认知障碍与中枢生物标志物关系研究

DOI: 10.13406/j.cnki.cyx.002925

认知正常与轻度认知障碍老年人海马亚区 与序列位置效应关系的研究

冀琳娜, 黄娟, 文潇, 秦玮婷, 李放
(首都医科大学附属复兴医院神经内科, 北京 100038)



【摘要】目的:研究认知正常与轻度认知障碍老年人海马亚区与序列位置效应的相关性。**方法:**选择 2016 年 1 月至 2019 年 1 月就诊于首都医科大学附属复兴医院神经内科门诊的 21 例轻度认知障碍(mild cognitive impairment, MCI)患者作为 MCI 组, 同期选择体检中心及门诊的 39 位认知正常(normal cognition, NC)者作为对照组。所有受试者均进行成套神经心理学量表评估与头颅核磁共振检查。应用自动化海马亚区分割软件 FreeSurfer 计算各亚区体积, 采用听觉词语学习测验(auditory verbal learning test, AVLT)记录序列位置效应结果, 观察 2 组人群亚区体积的差异, 并分析其与序列位置效应的相关性。**结果:**MCI 组患者海马各亚区体积均小于对照组, 但经多重比较的 Bonferroni 校正后, 仅前下托区差异有统计学意义($P<0.05$)。该亚区与 AVLT 延迟回忆总分及首因分数呈正相关。**结论:**与对照组相比, MCI 患者海马亚区体积减少, 其中前下托萎缩更显著, 与长时记忆损害相关。

【关键词】海马亚区; 序列位置效应; 轻度认知障碍

【中图分类号】R741

【文献标志码】A

【收稿日期】2021-07-04

Association of hippocampal subfields and serial position effect in the elderly with normal cognition and mild cognitive impairment

Ji Linna, Huang Juan, Wen Xiao, Qin Weiting, Li Fang

(Department of Neurology, Fu Xing Hospital, Capital Medical University)

【Abstract】Objective: To explore the correlation between the hippocampal subfields and serial position effect in the elderly with normal cognition and mild cognitive impairment. **Methods:** A total of 21 subjects with mild cognitive impairment(MCI) treated in Fu Xing Hospital, Capital Medical University from January 2016 to January 2019 were selected as the MCI group, and 39 healthy controls (HC) with normal cognition(NC) from physical examination center and outpatient department were simultaneously selected as control group. All participants completed a set of neuropsychological assessment and were all examined by head MRI. The score of serial position effect was obtained using the auditory verbal learning test(AVLT). T1-weighted structural MRI data were collected after cognitive testing, and the subfields of the hippocampal formation were segmented automatically using the FreeSurfer 6.0 software, then volumetric estimates and estimated total intracranial volume were also calculated. Finally, the relationship between hippocampal subfields and serial position effect were analyzed. **Results:** The volume of each hippocampal subfield of MCI was smaller than that of the healthy control, but after Bonferroni correction of multiple comparison, only the difference in the presubiculum was statistically

significant($P<0.05$). The presubiculum was positively correlated with the total score of AVLT delayed recall and the score of primacy effect. **Conclusion:** Compared with the healthy control, the MCI patients show atrophy in all subfields. The volume of the presubiculum presents the most prominent reduction, which is correlated with the impairment of long-term memory.

【Key words】hippocampal subfield; serial position effect; mild cognitive impairment

作者介绍: 冀琳娜, Email: jilinnaa@163.com,

研究方向: 认知障碍。

通信作者: 李放, 博士、主任医师、副教授、硕导, 首都医科大学附属复兴医院神经内科主任。首都医科大学神经病学系委员、中国老年学学会心脑血管病专业委员会委员、中国老年保健医学研究会抗衰老研究分会委员、中国老年保健医学研究会老年合理用药分会青年委员会委员、北京中西医结合学会核医学专业委员、北京医学会老年病学分会青年委员会委员; 以第一作者或通信作者发表中英文文章 11 篇。Email: li_fang@ccmu.edu.cn。

基金项目: 北京市保健课题资助项目(编号: 京 19-5)。

优先出版: <https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20211118.0900.004.html>

(2021-11-19)

海马萎缩虽被认为是阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)诊断过程中关键的神经影像学标志物,但其敏感性与特异性不高,且对轻度认知障碍(mild cognitive impairment, MCI)与认知正常者的区分度较差,尚需进一步细化与改进^[1]。基于这一问题,越来越多的学者将海马看作一个异质性结构,应用手动、半自动或全自动分割方法,根据其解剖结构、组织学特点等划分为不同亚区^[2]。观察海马亚区体积变化的程度、先后,以及各亚区间、亚区与海马周围脑区间功能连接等特征,有望为疾病诊断与进展预测等提供更细节、更精确的参考指标。

此外,AD 的核心临床症状包括情景记忆障碍^[3]。目前评估记忆是否受损及损害严重程度最常用的神经心理学量表之一是听觉词语学习测验(auditory verbal learning test, AVLT),其延迟回忆得分对 AD 与 MCI 的识别、诊断等具有重要价值^[4],且与海马萎缩程度密切相关。但总得分无法深入了解 AD 患者的学习记忆策略特点,而其分区域得分如序列位置效应被发现对部分神经病理改变有一定的预测作用^[5],值得深入探索。

该效应具体表现为受试者对列表前、中、后部词语回忆数量的差别。其中,对开头与结尾条目较好的回忆效果分别称为首因效应与近因效应。一般而言,认知正常者首因、近因效应优于中间效应,整体呈“U”形^[6];而认知损害患者“U”形特点可能依然存在,但其首因效应会相对减弱,近因效应可维持或相对增强,严重认知障碍患者 2 种效应均减弱^[7]。目前,针对序列位置效应认可度相对较高的机制解释为“双系统理论”^[8],即首因条目在多次巩固后储存于长时记忆系统,近因条目位于末尾而储存在短时记忆系统。

总之,在 MCI 与正常老年人中,海马亚区体积与序列位置效应的相关性研究较少,且尚无一致结论。本文拟从该角度入手,初步分析两者间的关系,以探索海马不同亚区在短期记忆或长期记忆中发挥的作用特点。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选择 2016 年 1 月至 2019 年 1 月就诊于首都医科大学

附属复兴医院神经内科门诊的 21 例轻度认知障碍患者作为 MCI 组,同期选择体检中心及门诊的 39 位认知正常老年人作为 NC 组。分析 2 组人群的人口学资料、认知评估结果及海马亚区体积大小等指标。本研究已通过首都医科大学附属复兴医院伦理委员会批准,被试者均签署知情同意书。

1.1.1 纳入标准 年龄 ≥ 65 岁;自愿参加并签署知情同意书。MCI 组纳入标准:依据 Petersen RC 等^[9]临床诊断标准:患者或知情者报告,或有经验的临床医师发现认知损害;存在一个或多个认知域损害的客观证据,即量表评分低于同年龄、同教育程度常模的 1.5 个标准差;复杂的工具性日常能力可以有轻微损害,但保持独立的基本日常生活能力;尚未达到痴呆诊断标准。NC 组纳入标准:客观检查未发现记忆与其他认知功能损害。

1.1.2 排除标准 因视力、听力或智力障碍、上肢运动困难等身体原因无法完成量表测试者;有神经系统疾病史,如卒中、脑外伤或 MRI 发现可能因血管因素导致的严重脑白质损害等;有精神疾病史、药物或其他物质滥用史;身体状况或生命指征不稳定者;已确诊为痴呆患者;严重焦虑抑郁者(GDS-15 ≥ 12 ; SAS 总分 >30);已知的其他可能影响认知功能的疾病;非普通话者;无法进行头颅 MRI 检查者,如有金属植入物、幽闭恐惧症等禁忌证者。

1.2 研究方法

1.2.1 认知评估 所有受试者均进行成套神经心理学量表测验:简明精神状态量表(mini-mental state examination, MMSE)与记忆与执行筛查量表(memory and executive screening, MES)评估总体认知;听觉词语学习测验-华山版(auditory verbal learning test, AVLT-H)评估记忆功能;符号数字转换测验(symbol digit modalities test, SDMT)与连线测验(trail making test, TMT)分别评估注意与执行功能;词语流畅性测验(verbal fluency test, VFT)评估语言功能;老年抑郁量表(the geriatric depression scale-15, GDS-15)与焦虑自评量表(self-rating anxiety scale, SAS)评估抑郁焦虑情绪。

1.2.2 序列位置效应指标 采用由郭起浩教授编制的 AVLT-H 词语测验进行计算:该词表分 3 个语义类别,每个类别 4 个词语,共 12 个名词,随机呈现。评估时检查者每秒读出 1 个词语,要求受试者连续 3 次学习并进行回忆,称为即刻回忆,分别记为 N1、N2、N3;在间隔非语言测验 5 min、20 min 后再次回忆,称为短延迟回忆与长延迟回忆,分别记为 N4、N5。每次回忆时,词表前 4 个词语与后 4 个词语的回忆个数分别代表首因效应、近因效应。

1.3 磁共振图像数据采集与分析

1.3.1 图像采集 应用 GE 750W 3.0 T 磁共振扫描仪行头部 MRI 检查,获取矢状 3D T1 BRAVO 序列,参数如下:TR=8.2 ms, TE=3.2 ms, Flip Angle=12°, FOV=25.6 cm, 矩阵 256×256, 层厚 1.0 mm, 层数 156。

1.3.2 海马体积分割与计算 使用自动化脑影像处理与分析软件 FreeSurfer V6.0.0 (<http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/>), 利用“recon-all”命令, 对海马结构进行分割得到 12 个亚区: CA1、CA3、CA4、下托(subiculum)、前下托(presubiculum)、旁下托(parasubiculum)、齿状回(GC-ML-DG)、分子层(ML-HP)、海马沟(fissure)、海马伞(fimbria)、海马-杏仁核过渡区(HATA)、海马尾(tail); 同时得到估算的总颅脑体积值。为减少多重比较次数, 每个亚区体积计算为左、右两侧体积之和。在对海马亚区体积进行统计分析过程中, 将总颅脑体积(eTIV)作为协变量处理, 以校正其对亚区体积的影响。

1.4 统计学处理

使用 SPSS 25.0 进行数据分析。计量资料以均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 或 $M_d(P_{25}, P_{75})$ 表示, 并根据正态性结果选择独立样本 t 检验或 Mann-Whitney U 检验进行组间比较。计数资料以频数(百分比)表示, 并采用卡方检验进行比较。NC 组与 MCI 组间海马亚区体积大小的比较时, 将年龄、受教育程度、eTIV 作为协变量进行协方差分析。Bonferroni 校正 $P < 0.05/12 = 0.00417$, 则差异有统计学意义。

为探究海马亚区体积与序列位置效应的关系, 将所有亚区体积与序列位置效应各指标分别作 Spearman 相关。并将相关分析结果有统计学意义的记忆指标作为自变量, 海马亚区体积为因变量, 同时控制年龄、性别、受教育程度、eTIV 后作线性回归分析。检验水准 $\alpha = 0.05$ 。

2 结果

2.1 一般资料

所有受试者基本临床资料见表 1。NC 组与 MCI 组的年龄分别为 (77.64 ± 5.65) 岁与 (78.52 ± 5.71) 岁, 2 组间年龄、性别、eTIV、受教育程度分布差异无统计学意义。MCI 组的 MMSE、MES 总分明显低于 NC 组 ($P < 0.05$)。

2.2 序列位置效应比较

在 AVLT 的 3 次即刻回忆、短延迟及长延迟回忆中, NC 组总分与首因、近因得分均高于 MCI 组, 差异均有统计学意义(表 2)。在各诊断组内, 长延迟回忆个数一般少于短延迟, 且 2 次延迟回忆中, 首因效应稍优于近因效应, 中间效应最差。

表 1 受试者一般资料 [$\bar{x} \pm s; n, \%; M_d(P_{25}, P_{75})$]

指标	NC ($n=39$)	MCI ($n=21$)	$\chi^2/t/Z$ 值	P 值
年龄/岁	77.64 ± 5.65	78.52 ± 5.71	-0.575	0.567
男性	13 (33.33)	5 (23.81)	0.590	0.443
教育水平/年	12.00 (9.00, 16.00)	9.00 (6.00, 15.00)	-1.874	0.061
MMSE	28.00 (28.00, 29.00)	26.00 (24.00, 27.00)	-5.139	< 0.001
MES	82.00 (74.00, 86.00)	68.00 (56.00, 73.00)	-4.345	< 0.001
GDS-15	1.00 (0.00, 3.00)	2.00 (0.00, 5.50)	0.756	0.450
SAS	22.98 (20.00, 22.98)	22.98 (20.50, 25.50)	1.471	0.141
eTIV/cm ³	1 411.29 (1 316.82, 1 538.03)	1 414.97 (1 301.04, 1 540.21)	-0.395	0.693

注: SAS 缺失 16 个值, 故采用期望最大化法补全缺失值

表 2 AVLT 记忆与序列位置效应分数 [$M_d(P_{25}, P_{75})$; $\bar{x} \pm s$]

记忆类型	NC ($n=39$)	MCI ($n=21$)	t/Z 值	P 值
即刻回忆				
总分	17.00 (15.00, 21.00)	11.00 (8.50, 13.00)	-4.698	< 0.001
首因	6.90 ± 2.49	4.52 ± 2.75	3.396	0.001
中间	3.00 (2.00, 6.00)	2.00 (1.00, 3.00)	-3.094	0.002
近因	7.00 (5.00, 8.00)	5.00 (3.00, 6.50)	-3.398	0.001
短延迟回忆				
总分	6.00 (5.00, 8.00)	2.00 (1.50, 4.00)	-5.246	< 0.001
首因	3.00 (2.00, 4.00)	1.00 (1.00, 2.00)	-4.180	< 0.001
中间	2.00 (1.00, 2.00)	0.00 (0.00, 1.00)	-3.673	< 0.001
近因	2.00 (1.00, 2.00)	1.00 (0.00, 1.00)	-4.295	< 0.001
长延迟回忆				
总分	6.00 (4.00, 7.00)	2.00 (1.00, 3.50)	-4.832	< 0.001
首因	2.00 (2.00, 3.00)	1.00 (0.00, 2.00)	-4.017	< 0.001
中间	1.00 (1.00, 2.00)	0.00 (0.00, 1.00)	-2.718	0.007
近因	2.00 (1.00, 3.00)	0.00 (0.00, 1.00)	-4.438	< 0.001

2.3 海马亚区体积比较

MCI组双侧总海马体积与各亚区体积均小于 NC 组(表 3)。其中,下托、海马沟裂、前下托、HATA 区存在统计学差异 ($P<0.05$)。经多重比较 Bonferroni 校正 P 值后,仅前下托区组间差异有统计学意义($P=0.003$)。

2.4 相关性分析

Spearman 相关结果显示,诊断组间体积差异明显的前下托区与即刻回忆总分、首因、短延迟回忆总分,以及长延迟回忆总分、首因、近因分数呈正相关,结果有统计学意义(r 分别为 0.262、0.306、0.319、0.379、0.273、0.291, P 分别为 0.043、0.017、0.013、0.003、0.035、0.024)。此外,还发现其他亚区与某些记忆指标存在明显相关性($P<0.05$):下托、齿状回、CA4 以及总体积与即刻回忆首因、长延迟回忆总分相关(即刻首因: r 分别为 0.261、0.259、0.262、0.260, P 分别为 0.044、0.045、0.043、0.045;长延迟总分: r 分别为 0.304、0.307、0.279、0.293,

P 分别为 0.018、0.017、0.031、0.023),分子层、HATA 与长延迟回忆总分相关(r 分别为 0.267、0.258, P 分别为 0.039、0.046),海马伞部与即刻回忆、短延迟及长延迟回忆总分相关(r 分别为 0.282、0.300、0.349, P 分别为 0.029、0.020、0.006)。

进一步线性回归分析结果表明,校正年龄、性别、教育、eTIV 影响后,前下托体积与延迟回忆总分明显相关(短延迟: $\beta=0.248$, $P=0.044$;长延迟: $\beta=0.300$, $P=0.014$),同时与即刻回忆与长延迟回忆的首因呈正相关($P<0.05$),相关系数均为 0.278(表 4)。此外,其他海马亚区的结果显示:下托与长延迟回忆总分相关($\beta=0.235$, $P=0.037$),齿状回与即刻回忆首因($\beta=0.245$, $P=0.026$)、长延迟回忆总分($\beta=0.235$, $P=0.034$)相关,CA4、总体积与即刻回忆首因相关(CA4: $\beta=0.242$, $P=0.024$;总体积: $\beta=0.228$, $P=0.038$),海马伞与延迟回忆总分相关(短延迟: $\beta=0.256$, $P=0.042$;长延迟: $\beta=0.291$, $P=0.020$)。

表 3 2 组间海马亚区体积大小 ($\bar{x} \pm s$)

分区	NC	MCI	F 值	P 值
尾部	907.51 $\pm$ 132.21	843.31 $\pm$ 119.91	3.899	0.053
下托	780.57 $\pm$ 111.17	716.43 $\pm$ 112.07	5.528	0.022 ^a
CA1	1 106.70 $\pm$ 159.90	1 092.25 $\pm$ 145.54	0.003	0.958
海马沟	334.02 $\pm$ 52.40	301.74 $\pm$ 42.80	5.397	0.024 ^a
前下托	549.43 $\pm$ 79.25	488.53 $\pm$ 60.07	9.862	0.003 ^b
旁下托	113.63 $\pm$ 18.97	101.04 $\pm$ 25.64	2.820	0.099
分子层	963.64 $\pm$ 123.45	918.17 $\pm$ 118.07	1.859	0.178
齿状回	492.66 $\pm$ 61.03	462.94 $\pm$ 52.11	3.732	0.059
CA3	343.07 $\pm$ 45.77	335.07 $\pm$ 39.83	0.305	0.583
CA4	426.99 $\pm$ 48.39	403.74 $\pm$ 43.96	3.538	0.065
海马伞	141.35 $\pm$ 51.84	119.34 $\pm$ 37.85	2.049	0.158
HATA	105.12 $\pm$ 16.97	91.94 $\pm$ 14.68	8.304	0.006 ^a
总体积	5 930.66 $\pm$ 732.42	5 572.76 $\pm$ 672.16	3.552	0.065

注:共分 12 个亚区,校正 $P=0.05/12=0.00417$ 。a 表示 $P<0.05$,b 表示 $P<0.004$

表 4 前下托与记忆的线性回归结果

记忆类型	R^2	校正 R^2	b (95% CI)	b 值标准误	β	t	P
即刻回忆							
总分	0.232	0.161	3.251 (-0.389, 6.891)	1.816	0.224	1.790	0.079
首因	0.262	0.194	7.768 (1.173, 14.364)	3.290	0.278	2.361	0.022
短延迟回忆							
总分	0.246	0.176	7.530 (0.207, 14.853)	3.653	0.248	2.061	0.044
长延迟回忆							
总分	0.274	0.206	8.961 (1.915, 16.007)	3.514	0.300	2.550	0.014
首因	0.262	0.194	17.524 (2.636, 32.413)	7.426	0.278	2.360	0.022
近因	0.226	0.155	14.388 (-2.825, 31.601)	8.585	0.204	1.676	0.100

注: R^2 , 决定系数; b : 未标准化系数; β : 标准化系数

3 讨论

本研究选取认知正常与轻度认知障碍的老年人群,经年龄、性别、教育水平等因素匹配后,发现 2 组间即刻回忆与延迟回忆的序列位置效应得分均有明显差异。同时比较各海马亚区体积大小,在多重比较校正 P 值后,仅发现总的前下托体积在 2 组间显著不同。另外,在控制年龄、性别、教育水平、eTIV 后,前下托体积与延迟回忆总分以及即刻、长延迟回忆的首因效应相关。同时,存在下托、齿状回、CA4 等其他亚区与即刻回忆或延迟回忆总分相关,但在长延迟回忆首因中,仅发现前下托与其相关,表明该亚区与记忆关系更为密切。

本研究中 NC 组与 MCI 组各海马亚区相比,前下托体积差异明显,可能提示该亚区在 AD 早期便先于其他多数亚区出现萎缩,该结果与 Carlesimo GA 等^[10]的研究发现类似。但有部分学者认为,在疾病早期,前下托神经元丢失较少,且病理结果提示神经元纤维缠结等先出现在 CA1 等其他亚区。基于这些看似矛盾的结果,目前可能的解释有以下 2 点:一是海马亚区萎缩与神经元丢失不一定是等效关系,可能存在其他重要机制。早在 1994 年,West MJ 等^[11]研究发现,AD 患者与年龄相匹配的健康老年人相比,海马 CA1 区神经元数量减少 68%,而下托区减少 47%。10 年后,该研究团队再次比较另一组 AD 患者、临床前 AD 患者与对照组的脑病理结果,发现临床前 AD 较对照组而言,海马各亚区无明显神经元丢失^[12]。同时,Rössler M 等^[13]研究表明,神经元丢失程度大于体积减少程度,且两者间相关性较弱。这些结论表明,神经元丢失可能并非海马体积减少的唯一原因,甚至在众多可能因素中仅起次要作用。二是 AD 相关病理改变复杂且存在相互作用与影响,难以凭单一物质改变判断各亚区损伤先后与程度。曾有 1 项包含 408 名认知正常者的研究发现, $A\beta$ 阳性组的前下托体积较 $A\beta$ 阴性组小^[14]。而近期 *Neurology* 杂志发表的 1 篇文章^[15]提出,大脑皮层 $A\beta$ 、内嗅皮层 tau 蛋白以及前下托体积可与记忆功能独立相关,并构建了三者的效应模型:海马 $A\beta$ 可负向调节内嗅皮层 tau 蛋白与前下托体积,而前下托体积可部分介导内嗅皮层 tau 蛋白与记忆表现间的负相关。该研究认为前下托可能是深入理解

AD 病理作用以及记忆相关问题的重要标志物之一。

此外,本研究观察到所有亚区体积均有下降趋势,其中 HATA 在 2 组间存在统计学差异($P<0.05$),而该区萎缩会破坏海马-杏仁核网络的完整性,进而损害记忆功能^[16]。但该结论为谨慎推测,因为差异在校正 P 值后无统计学意义。然而并未发现其他研究^[17-18]涉及的 CA1、下托或齿状回等多个亚区显著的组间差异,推测可能是由于本研究选取的受试者年龄偏大,故 NC 组存在显著的增龄相关的生理性萎缩^[19],导致 2 组间体积差异缩小。

NC 组与 MCI 组之间即刻回忆、延迟回忆的首因效应与近因效应均有显著差异,且 NC 组记忆表现优于 MCI 组,这与本研究团队前期发表的序列位置效应研究结果一致^[20],同时与亚区体积相对应,即 NC 组海马总体积及各亚区体积均大于 MCI 组。这表明记忆过程与海马密切相关,MCI 患者海马明显萎缩,记忆容量减少,记忆巩固能力与短期记忆向长期记忆的转化能力均受损,导致可回忆词语的数量减少,尤其是对列表起始部分的词语回忆,因依赖于长时记忆系统而受到较大影响。

从解剖结构上看,前下托属于下托区域的一部分,位于内嗅皮层与 CA1 区之间,是海马信息传入与传出环路中的重要结构。并且,其内部有穿通通路经过,若亚区损伤累及该通路,则传入海马的各类感知觉信息受干扰,进而影响后续的信息加工与处理,可导致记忆下降^[21]。这与本研究相关分析结果相符,即前下托体积与延迟回忆相关。同时,线性回归结果表明,虽有多组亚区与即刻回忆首因相关,但仅前下托体积与即刻及长延迟回忆的首因效应均呈正相关,结合序列位置效应的“双系统机制”,提示前下托可能更多地参与到长时记忆的检索与储存中。然而,本研究未发现海马亚区与近因效应的关系,一方面可能因组间有差异的亚区较少,导致后续的相关分析结果不显著;另一方面可能由于短时记忆还需要包括前额叶皮质等其他脑区共同协调,海马可能不是该过程中最关键的环节。

虽然本研究相关系数表明海马亚区体积与记忆分数间多呈弱相关,但笔者认为该相关性有一定的可信度与研究价值。一方面,该相关系数大小与既往研究类似^[10,15]。如 Carlesimo GA 等^[10]曾发现,AD 组多数海马亚区与词语列表记忆分数明显相关,MCI 组部分海马亚区与记忆分数相关,如前下托与

即刻回忆得分的 r 为 0.32, 而 NC 组海马亚区体积与记忆分数无关。因此他们认为海马亚区体积明显减小、记忆测验分数显著降低时, 两者间相关性更强。另一方面, 记忆分数的变化也不仅仅与海马亚区体积变化有关。大量研究表明, 海马旁结构、记忆相关网络均参与延迟记忆的形成^[22-23]。本研究发现两者之间的相关性, 可以解释部分解剖结构与记忆功能的关系, 更全面的解释需进一步扩大研究范围, 使用更多的研究手段。

本研究选取的受试者年龄偏大, 且样本量较小, 同时 MCI 组包含遗忘型与非遗忘型 MCI, 但遗忘型占 70% 以上。目前的结果尚未发现与近因效应相关的海马亚区, 因此需要进一步研究探索。已发现的前下托早期萎缩及其在长时记忆中的意义也需要更多样本验证。此外, 未来需要结合海马旁结构或白质改变等更深入地理解记忆形成与疾病进展的其他机制。

本研究利用结构 MRI 提供较可靠的影像学信息, 并细化海马分割与学习记忆的区域得分, 发现在海马显著的生理性萎缩背景下, 前下托仍可能是 AD 进展早期萎缩较明显的亚区之一。此外, 前下托与记忆功能相关, 尤其在长时记忆中发挥重要作用。

参 考 文 献

- [1] Maruszak A, Thuret S. Why looking at the whole *Hippocampus* is not enough—a critical role for anteroposterior axis, subfield and activation analyses to enhance predictive value of hippocampal changes for Alzheimer's disease diagnosis[J]. *Front Cell Neurosci*, 2014, 8:95.
- [2] de Flores R, La Joie R, Chételat G. Structural imaging of hippocampal subfields in healthy aging and Alzheimer's disease[J]. *Neuroscience*, 2015, 309:29–50.
- [3] 2021 Alzheimer's disease facts and figures[J]. *Alzheimers Dement*, 2021, 17(3):327–406.
- [4] 李沁洁, 苗雅, 钟远. 华山版听觉词语学习测验在遗忘型轻度认知障碍诊断中的应用[J]. *老年医学与保健*, 2016, 22(5):282–285.
- [5] Gicas KM, Honer WG, Wilson RS, et al. Association of serial position scores on memory tests and hippocampal-related neuropathologic outcomes[J]. *Neurology*, 2020, 95(24):e3303–e3312.
- [6] Weitzner DS, Calamia M. Serial position effects on list learning tasks in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease[J]. *Neuropsychology*, 2020, 34(4):467–478.
- [7] Turchetta CS, de Simone MS, Perri R, et al. Forgetting rates on the recency portion of a word list predict conversion from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease[J]. *J Alzheimers Dis*, 2020, 73(4):1295–1304.
- [8] Atkinson RC, Shiffrin RM. Human memory: a proposed system and its control processes[J]. *Psychol Learn Motiv*, 1968, 2:89–195.
- [9] Petersen RC, Smith GE, Waring SC, et al. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome[J]. *Arch Neurol*, 1999, 56(3):303–308.
- [10] Carlesimo GA, Piras F, Orfei MD, et al. Atrophy of presubiculum and subiculum is the earliest hippocampal anatomical marker of Alzheimer's disease[J]. *Alzheimers Dement (Amst)*, 2015, 1(1):24–32.
- [11] West MJ, Coleman PD, Flood DG, et al. Differences in the pattern of hippocampal neuronal loss in normal ageing and Alzheimer's disease[J]. *Lancet*, 1994, 344(8925):769–772.
- [12] West MJ, Kawas CH, Stewart WF, et al. Hippocampal neurons in pre-clinical Alzheimer's disease[J]. *Neurobiol Aging*, 2004, 25(9):1205–1212.
- [13] Rössler M, Zarski R, Bohl J, et al. Stage-dependent and sector-specific neuronal loss in *Hippocampus* during Alzheimer's disease[J]. *Acta Neuropathol*, 2002, 103(4):363–369.
- [14] Parker TD, Cash DM, Lane CAS, et al. Hippocampal subfield volumes and pre-clinical Alzheimer's disease in 408 cognitively normal adults born in 1946[J]. *PLoS One*, 2019, 14(10):e0224030.
- [15] Jacobs HIL, Augustinack JC, Schultz AP, et al. The presubiculum links incipient amyloid and tau pathology to memory function in older persons[J]. *Neurology*, 2020, 94(18):e1916–e1928.
- [16] Foo H, Mak E, Chander RJ, et al. Associations of hippocampal subfields in the progression of cognitive decline related to Parkinson's disease[J]. *Neuroimage Clin*, 2017, 14:37–42.
- [17] 罗财妹, 李梦春, 秦若梦, 等. 阿尔茨海默病谱系患者的海马亚区体积损害特征[J]. *中风与神经疾病杂志*, 2019, 36(12):1097–1101.
- [18] Zhao WN, Wang XT, Yin CH, et al. Trajectories of the hippocampal subfields atrophy in the Alzheimer's disease: a structural imaging study[J]. *Front Neuroinform*, 2019, 13:13.
- [19] Zheng FL, Cui D, Zhang L, et al. The volume of hippocampal subfields in relation to decline of memory recall across the adult lifespan[J]. *Front Aging Neurosci*, 2018, 10:320.
- [20] 黄娟, 李放, 方向华, 等. 序列位置效应联合延迟回忆识别不同认知障碍水平患者的研究[J]. *中华老年医学杂志*, 2021, 40(2):158–162.
- [21] Amani M, Lauterborn JC, Le AA, et al. Rapid aging in the perforant path projections to the rodent dentate gyrus[J]. *J Neurosci*, 2021, 41(10):2301–2312.
- [22] Huo LJ, Li R, Wang PY, et al. The default mode network supports episodic memory in cognitively unimpaired elderly individuals: different contributions to immediate recall and delayed recall[J]. *Front Aging Neurosci*, 2018, 10:6.
- [23] Joshi H, Bharath S, John JP, et al. Resting state functional connectivity abnormalities and delayed recall performance in patients with amnesic mild cognitive impairment[J]. *Brain Imaging Behav*, 2020, 14(1):267–277.

(责任编辑: 冉明会)