

认知障碍与中枢生物标志物关系研究

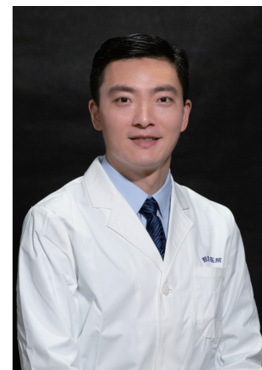
DOI: 10.13406/j.cnki.cyx.002920

默认网络子系统介导 AD 谱系患者情节记忆功能障碍的神经影像学研究进展

姚维娜¹, 柏 峰²

(1. 南京中医药大学中西医结合鼓楼临床医学院, 南京 210008;

2. 南京大学医学院附属鼓楼医院神经内科, 南京 210008)



【摘要】阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)及其风险人群轻度认知障碍(mild cognitive impairment, MCI)是最常见的认知功能障碍,其核心损害表现为情节记忆功能障碍。默认网络(default network, DMN)由核心子系统(Core)、背内侧前额叶子系统(dorsal medial prefrontal cortex, DMPFC)和内侧颞叶子系统(medial temporal lobe, MTL)组成,3 个子系统相互协作共同维持情节记忆功能的稳态。然而,AD 谱系患者中上述子系统的相互作用模式尚不明确。本文将系统回顾该领域的研究进展,揭示 AD 谱系患者特有的损害特征,这将为 AD 谱系疾病早期筛查、进展监控、疗效评估以及相关认知障碍疾病的鉴别诊断提供重要的思路。

【关键词】情节记忆功能障碍;默认网络;子系统;稳态;神经影像

【中图分类号】R741.02

【文献标志码】A

【收稿日期】2021-08-01

Advances in neuroimaging studies about default network subsystem mediating episodic memory dysfunction in AD spectrum patients

Yao Weina¹, Bai Feng²

(1. Clinical College of Traditional Chinese and Western Medicine, Nanjing Drum Tower Hospital, Nanjing University of Chinese Medicine; 2. Department of Neurology, Nanjing Drum Tower Hospital of The Affiliated Hospital of Nanjing University Medical School)

【Abstract】Alzheimer's disease (AD) and its risk population of mild cognitive impairment (MCI) are the most common cognitive impairments, whose core impairment is episodic memory dysfunction. The default network (DMN) is composed of the core subsystem (Core), the dorsal medial prefrontal cortex (DMPFC) subsystem and the medial temporal lobe (MTL) subsystem. The three subsystems

cooperate with each other to maintain the steady state of episodic memory function. However, the patterns of interaction of these subsystems in AD spectrum patients are not clear yet. In this study, we will systematically review the advances of neuroimaging studies in this field, and the specific impairment characteristics of AD spectrum patients, which will provide important ideas for early screening, progression monitoring, efficacy evaluation and differential diagnosis of AD spectrum diseases.

【Key words】episodic memory dysfunction; default network; subsystem; steady state; neuroimaging

作者介绍:姚维娜, Email: yaoweina511@126.com,

研究方向:神经认知与功能影像。

通信作者:柏 峰, 教授、博导。国家优青、教育部新世纪优秀人才、中国杰出青年神经内科医师、江苏省医学重点人才、江苏省“六大人才高峰”、江苏省“333 工程”人才、江苏省优青、南京市有突出贡献中青年专家、南京市中青年拔尖人才。中国卒中学会脑血管病分会副主任委员、中国促进会神经病学分会青委会副主任委员、阿尔茨海默病防治协会神经认知专业委员会秘书长、江苏省卒中学会青委会主任委员、江苏省老年医学会神经病学分会副主任委员等学术兼职。发表 SCI 收录论文 90 篇, 主持 5 项国家自然科学基金以及 7 项省部级科研项目, 研究成果作为重要组成部分获得省部级科技奖一等奖 4 项。Email: baifeng515@126.com。

基金项目:国家自然科学基金面上资助项目(编号: 82071186)。

优先出版: <https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20211117.0941.026.html>

(2021-11-17)

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)源性的轻度认知功能障碍(mild cognitive impairment, MCI)常表现为情节记忆功能障碍为主的多领域认知功能损害,是一种介于正常认知功能减退和痴呆之间的过渡状态。MCI 患病率逐年增高,至 AD 阶段干预措施匮乏且无明显疗效^[1],因此,MCI 的早期诊断及靶向干预尤为重要。默认网络(default network, DMN)一直是痴呆领域的研究热点,可分为核心子系统(Core)、背内侧前额叶子系统(dorsal medial prefrontal cortex, DMPFC)和内侧颞叶子系统(medial temporal lobe, MTL),3 个子系统相互协作,共同维持认知功能的稳态^[2-4],其特征性损害可作为识别 MCI 人群的标记物。本文将基于神经影像学技术综述 AD 谱系患者中 DMN 子系统的损害模式及潜在应用价值。

1 DMN 异常是 AD 谱系患者情节记忆障碍的神经环路基础

DMN 是一种在静息状态下功能活跃的内在网络,在执行外部任务时受到抑制,并与任务态网络互为拮抗。近年的研究发现 DMN 的异常可能与 AD 谱系疾病的病理生理存在密切关系。DMN 由腹侧内侧前额叶皮层、后扣带回(posterior cingulate cortex, PCC)、顶叶下区、颞叶皮层、背内侧前额叶皮层和内侧颞叶等功能联系紧密的脑区组成,主要与情节记忆功能、自我认知过程密切相关^[2-4]。在 AD 症状出现前,就可检测到 DMN 区域的 β 淀粉样蛋白(β amyloid, A β)沉积和网络功能异常^[5],而在正常衰老中,DMN 可保持相对完整^[6]。情节记忆受损是 AD 谱系患者的标志性症状,可通过非侵入性的功能磁共振成像(functional magnetic resonance imaging, fMRI)进行识别和辅助鉴别诊断^[7]。利用 fMRI 研究发现 AD 谱系患者主要表现为 DMN 的功能连接减弱,被认为是情节记忆功能障碍的重要神经影像学基础^[8-9]。研究表明 AD 谱系患者的 DMN 功能连接模式异常早于其临床上的认知功能改变,并与 A β 沉积和 tau 蛋白病理损害密切相关^[6, 10]。进一步研究发现 A β 主要沉积于 DMN 的 PCC 和楔前叶,而 tau 蛋白聚集首先发生在 DMN 的内侧颞叶区域^[11]。因此,DMN 功能异常导致患者情节记忆功能损害有其病理学基础。

2 DMN 子系统在 AD 谱系患者情节记忆障碍中的差异性损害

2.1 Core 子系统通过多途径影响情节记忆功能

Core 子系统主要由前内侧前额叶皮层(anterior medial prefrontal cortex, amPFC)和 PCC 组成,主要参与自我加工相

关认知活动,支持学习记忆的认知过程^[12]。Vipin A 等^[13]研究证实了记忆障碍与 Core 子系统功能障碍有关。amPFC 参与各种自我加工,尤其是自我知觉加工、自我判断和以情感为主的过程加工。PCC 位于内侧顶叶皮层,对于自我参照等功能的作用相对较弱,但参与长期记忆处理,并与 MTL 子系统及 DMPFC 子系统存在密切的联系^[14]。因此推测 Core 子系统在参与自我加工相关的认知活动同时,可通过 PCC 介导情节记忆功能。Suo C 等^[15]对 MCI 和 AD 患者进行认知训练和高强度阻抗训练,发现阻抗训练后 PCC 皮层厚度增加,进而改善认知功能和延缓 AD 早期退行性改变。PCC 由于其独特的代谢、血管特征等,A β 易于在该区域沉积,在 AD 早期就可以出现神经退行性改变。在 MCI 阶段,PCC 和内侧颞叶的功能连接明显低于正常人群,并与其情节记忆损害有关^[16]。也有研究发现 PCC 和 DMN 其他区域功能连接可出现代偿性增强现象(如腹内侧前额叶等),和 DMN 有着高度同步的神经活动,这些不同区域的联系减弱与增强共同影响情节记忆功能。此外,本研究组前期的研究表明 Core 子系统是 DMN 的核心子系统^[17],可对其他 2 个子系统的正常运作发挥上下游调控作用,进而间接影响情节记忆功能,其中确切的机制尚不明确。

2.2 MTL 子系统直接参与情节记忆功能

MTL 子系统主要由内侧颞叶(海马、海马旁回和内侧嗅皮层)、腹内侧前额叶皮层(ventral medial prefrontal cortex, vmPFC)、后顶下小叶(posterior inferior parietal lobule, pIPL)、压后皮层等组成,脑区之间协同作用,将认知和情绪、环境等因素整合起来,参与情节记忆^[12, 18]。内侧颞叶与情节记忆的编码和提取显著关联^[7],AD 谱系患者早期即可出现内侧颞叶萎缩,表现为海马和内侧嗅皮层神经元总数显著减少,其萎缩程度与认知障碍严重性正相关。既往研究证实,MCI 患者海马与广泛的皮层失连接,包括 PCC、前额叶、颞叶皮层的功能连接显著减少,行为学关联分析进一步表明情节记忆损害可能与海马功能受损相关^[19]。多项荟萃分析也有类似的发现^[7]。AD 患者 MTL 子系统功能连接的强度显著减弱^[20],MTL 子系统的破坏与 AD 病情严重程度密切相关,且 AD 患者出现情节记忆障碍的临床表现之前就已经出现该系统功能连接的变化^[21]。因此,MTL 子系统的损害可直接导致情节记忆功能障碍。此外,在情节记忆编码和提取过程中,前额叶皮层、顶叶皮层和枕叶皮层常出现代偿性激活,并与内侧颞叶相互影响,提示情节记忆加工的脑网络具有复杂性,这也是认知障碍领域的研究难点和焦点。

2.3 DMPFC 子系统协助维持情节记忆功能

DMPFC 子系统主要由背内侧前额叶皮层(dorsal medial

prefrontal cortex, DMPFC)、颞顶交界处颞顶联合区(temporoparietal junction, TPJ)、外侧颞叶皮层(lateral temporal cortex, LTC)和颞极(temporal pole, TempP)组成,主要参与心理加工和概念加工及元认知^[21]。DMPFC 子系统与人类高级的认知活动密切相关,并参与社会认知等复杂的认知过程。正常认知行为时,DMPFC 子系统优先活跃,调节认知活动。当认知障碍患者 DMPFC 子系统受损时,对信息的输入、处理、储存等可能中断,进而影响患者的认知功能、社会活动等。在情节记忆过程中,进行提取高难度记忆相比低难度时,DMPFC 子系统的激活显著增加,因此 DMPFC 子系统可能在提取高难度记忆时起关键作用^[22]。对于 AD 谱系患者,记忆提取受限可能与 DMPFC 子系统激活减少有关^[23]。DMPFC 子系统在解剖结构上与 Core 子系统的 PCC 存在复杂的纤维束联系^[24],推测这可能是其协助维持情节记忆功能的潜在基础。另外,Martin AK 等^[25]研究发现自我评估、自我编码任务刺激下的 DMPFC 和 TPJ,其活性对不同年龄段患者情节记忆的贡献存在不同机制,提示 DMPFC 子系统对情节记忆的维持有年龄相关性。

3 DMN 子系统之间的协作模式影响情节记忆功能

DMN 划分的 3 个子系统都涉及记忆处理过程。认知功能完整性依赖自上而下的调控来确保脑网络的稳态,Core 子系统被认为发挥主导调控作用,可能存在不同的调控模式影响 MTL 和 DMPFC 子系统^[24]。前额叶皮层(prefrontal cortex, PFC)是存储、整合与记忆相关的执行过程的基础,amPFC、DMPFC、vmPFC 虽然分属于不同的 DMN 子系统,与情节记忆密不可分,被认为是发挥调控作用的关键脑区。在正常情况下,Core 子系统内的 amPFC 和 PCC 与其他 2 个子系统具有复杂的功能连接,介导 DMPFC 子系统和 MTL 子系统之间进行信息传递^[21]。在 AD 进展过程中,Core 子系统与 DMPFC、MTL 子系统之间功能连接强度随着疾病的进展逐渐减弱^[20],从而影响子系统之间的直接信息传递。研究提示在 AD 进展过程中,Core 子系统的调控能力最先受到损害,继而再出现其他 2 个子系统异常^[26]。同时,其他疾病的研究也佐证了 Core 子系统起核心调控作用,如帕金森病合并 MCI 患者 Core 子系统的 PCC 介导 DMPFC 子系统的功能连接损害^[27];精神分裂症患者的情节记忆、自传体记忆等明显受损,其 Core 子系统和 MTL 子系统之间的异常功能连接从疾病发作到慢性阶段都持续存在,且 Core 子系统内的连接强度与精神分裂症的严重程度相关^[28]。因此,DMN 3 个子系统之间协调与制约,共同维持机体的认知功能稳态,而 Core 子系统调控机制的阐明至关重要,有望为 AD 早期预测及干预关键靶点的选择提供

重要思路。

4 小结与展望

认知障碍与年龄、性别、教育程度、家族史等多因素有关,但其脑网络的稳态是核心要素,尤其是 DMN 3 个子系统的协作模式至关重要。AD 谱系患者 DMN 子系统功能联系的异常,在一定程度上导致其认知障碍。目前,DMN 及其子系统是神经和精神疾病研究领域的热点之一,Core 子系统中 PCC 在认知障碍早期即可出现功能连接的变化,可在 MCI 早期阶段被识别;MTL 子系统可贯穿认知障碍进展的始终;DMPFC 子系统对不同年龄的情节记忆有不同的影响;Core 子系统可能通过 PFC 对 MTL 子系统和 DMPFC 子系统发挥调控作用。认知障碍相关疾病中鉴别诊断一直是临床诊疗的难点,如额颞叶痴呆、血管性认知障碍、糖尿病相关记忆障碍等。深入研究 DMN 子系统相互作用模式、功能连接变化和认知功能的关联机制,对于认知障碍早期识别具有重要意义。DMN 子系统相互作用机制的阐明,尤其是依据 AD 特有的损害模式将可能作为疾病的鉴别诊断特征。此外,Core 子系统可能最先出现调节机制障碍,探究认知障碍损害背后 Core 子系统确切的作用机制,有助于精准靶向治疗。上述理论基础可用于 AD 谱系疾病早期筛查、进展监控、疗效评估等,这对认知障碍及其相关疾病的诊断和干预具有重要帮助。

参 考 文 献

- [1] Lissek V, Suchan B. Preventing dementia? Interventional approaches in mild cognitive impairment[J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2021, 122: 143–164.
- [2] Buckner RL, DiNicola LM. The brain's default network; updated anatomy, physiology and evolving insights[J]. *Nat Rev Neurosci*, 2019, 20(10): 593–608.
- [3] Andrews-Hanna JR. The brain's default network and its adaptive role in internal mentation[J]. *Neuroscientist*, 2012, 18(3): 251–270.
- [4] Andrews-Hanna JR, Reidler JS, Sepulcre J, et al. Functional-anatomic fractionation of the brain's default network[J]. *Neuron*, 2010, 65(4): 550–562.
- [5] Jones DT, Graff-Radford J, Lowe VJ, et al. Tau, amyloid, and cascading network failure across the Alzheimer's disease spectrum[J]. *Cortex*, 2017, 97: 143–159.
- [6] Kvavilashvili L, Niedźwieńska A, Gilbert SJ, et al. Deficits in spontaneous cognition as an early marker of Alzheimer's disease[J]. *Trends Cogn Sci*, 2020, 24(4): 285–301.

- [7] Terry DP, Sabatinelli D, Puente AN, et al. A Meta-analysis of fMRI activation differences during episodic memory in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment[J]. J Neuroimaging, 2015, 25 (6): 849–860.
- [8] Hampton OL, Buckley RF, Manning LK, et al. Resting-state functional connectivity and amyloid burden influence longitudinal cortical thinning in the default mode network in preclinical Alzheimer's disease[J]. Neuroimage Clin, 2020, 28: 102407.
- [9] Antoine N, Bahri MA, Bastin C, et al. Anosognosia and default mode subnetwork dysfunction in Alzheimer's disease[J]. Hum Brain Mapp, 2019, 40(18): 5330–5340.
- [10] Rodrigue KM, Kennedy KM, Devous MD Sr, et al. β -amyloid burden in healthy aging: regional distribution and cognitive consequences[J]. Neurology, 2012, 78(6): 387–395.
- [11] Brier MR, Gordon B, Friedrichsen K, et al. Tau and A β imaging, CSF measures, and cognition in Alzheimer's disease[J]. Sci Transl Med, 2016, 8(338): 338ra66.
- [12] Andrews-Hanna JR, Smallwood J, Spreng RN. The default network and self-generated thought: component processes, dynamic control, and clinical relevance[J]. Ann N Y Acad Sci, 2014, 1316: 29–52.
- [13] Vipin A, Loke YM, Liu SW, et al. Cerebrovascular disease influences functional and structural network connectivity in patients with amnesic mild cognitive impairment and Alzheimer's disease[J]. Alzheimers Res Ther, 2018, 10(1): 82.
- [14] Xue C, Yuan BY, Yue YY, et al. Distinct disruptive patterns of default mode subnetwork connectivity across the spectrum of preclinical Alzheimer's disease[J]. Front Aging Neurosci, 2019, 11: 307.
- [15] Suo C, Singh MF, Gates N, et al. Therapeutically relevant structural and functional mechanisms triggered by physical and cognitive exercise[J]. Mol Psychiatry, 2016, 21(11): 1633–1642.
- [16] Wang CL, Pan Y, Liu YM, et al. Aberrant default mode network in amnesic mild cognitive impairment: a Meta-analysis of independent component analysis studies[J]. Neurol Sci, 2018, 39(5): 919–931.
- [17] Yao WN, Chen HF, Sheng XN, et al. Core-centered connection abnormalities associated with pathological features mediate the progress of cognitive impairments in Alzheimer's disease spectrum patients[J]. J Alzheimers Dis, 2021, 82(4): 1499–1511.
- [18] Rizzolo L, Narbutas J, van Egroo M, et al. Relationship between brain AD biomarkers and episodic memory performance in healthy aging[J]. Brain Cogn, 2021, 148: 105680.
- [19] Bai F, Zhang ZJ, Watson DR, et al. Abnormal functional connectivity of *Hippocampus* during episodic memory retrieval processing network in amnesic mild cognitive impairment[J]. Biol Psychiatry, 2009, 65(11): 951–958.
- [20] Qi HH, Liu H, Hu HM, et al. Primary disruption of the memory-related subsystems of the default mode network in Alzheimer's disease: resting-state functional connectivity MRI study[J]. Front Aging Neurosci, 2018, 10: 344.
- [21] Gerretsen P, Chung JK, Shah P, et al. Anosognosia is an independent predictor of conversion from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease and is associated with reduced brain metabolism[J]. J Clin Psychiatry, 2017, 78(9): e1187–e1196.
- [22] Shigemune Y, Tsukiura T, Nouchi R, et al. Neural mechanisms underlying the reward-related enhancement of motivation when remembering episodic memories with high difficulty[J]. Hum Brain Mapp, 2017, 38(7): 3428–3443.
- [23] Yao WN, Chen HF, Luo CM, et al. Hyperconnectivity of self-referential network as a predictive biomarker of the progression of Alzheimer's disease[J]. J Alzheimers Dis, 2021, 80(2): 577–590.
- [24] Chen QJ, Turnbull A, Baran TM, et al. Longitudinal stability of medial temporal lobe connectivity is associated with tau-related memory decline[J]. Elife, 2020, 9: e62114.
- [25] Martin AK, Perceval G, Roheger M, et al. Stimulation of the social brain improves perspective selection in older adults: a HD-tDCS study[J]. Cogn Affect Behav Neurosci, 2021, 21(6): 1233–1245.
- [26] Yu MC, Engels MMA, Hillebrand A, et al. Selective impairment of *Hippocampus* and posterior hub areas in Alzheimer's disease: an MEG-based multiplex network study[J]. Brain, 2017, 140(5): 1466–1485.
- [27] Hou YB, Yuan XQ, Wei QQ, et al. Primary disruption of the default mode network subsystems in drug-naïve Parkinson's disease with mild cognitive impairments[J]. Neuroradiology, 2020, 62(6): 685–692.
- [28] Fan FM, Tan SP, Huang JC, et al. Functional disconnection between subsystems of the default mode network in schizophrenia[J]. Psychol Med, 2020[Epub ahead of print]. DOI: 10.1017/S003329172000416X.

(责任编辑: 冉明会)