

论 著

重复经颅磁刺激对轻度认知障碍的静息脑网络调控研究*

罗 鸿* 郭志伟 王文轩

蒋炳虎 张福洲 母其文

南充市中心医院(北京安贞医院南充医院)/
川北医学院第二临床医学院医学影像科
(四川 南充 637000)**【摘要】目的** 采用静息态功能磁共振成像(rs-fMRI)方法评估重复经颅磁刺激(rTMS)对轻度认知障碍患者(MCI)的疗效及其对静息功能脑网络的调控机制。**方法** 纳入MCI患者38例,随机分配到rTMS真刺激组或伪刺激组。两组患者在治疗前、治疗10天后均接受一次认知功能评估和rs-fMRI图像检查。对比分析rTMS治疗前后及治疗后组间MCI患者认知功能评分、静息功能网络连接的变化;进一步计算治疗前后功能网络连接变化与认知功能改变的相关系数。**结果** rTMS治疗后,对比结果显示,除AFT、TMT-B评分外,真刺激组比伪刺激组在其余认知功能评分上均改变更明显。真刺激组患者的静息态脑网络在左侧眶部额中回、额上回及双侧前扣带回与L-DLPFC的功能连接显著增强,右侧额中回与L-DLPFC的功能连接显著降低。额中回、前扣带回的功能连接改变量分别与MoCA-B评分、TMT-A评分改变量显著正相关;额中回的功能连接改变量与AVLT-I、AVLT-LR评分改变量显著负相关。且治疗后左侧额中回、右侧额中回、右侧顶下小叶与L-DLPFC的功能连接均与AVLT评分显著相关。**结论** rTMS刺激MCI患者左侧DLPFC可以显著改善MCI患者的认知功能,并可调控相关脑区的静息功能网络。**【关键词】** 重复经颅磁刺激;轻度认知功能障碍;
静息态功能磁共振;功能网络**【中图分类号】** R445.2**【文献标识码】** A**【基金项目】** 四川省医学会项目(Q20043);南充市科技局市校合作项目(22SXQT0345)**DOI:**10.3969/j.issn.1672-5131.2023.12.006

Modulation of Resting Brain Network by Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation in Mild Cognitive Impairment*

LUO Hong*, GUO Zhi-wei, WANG Wen-xuan, JIANG Bing-hu, ZHANG Fu-zhou, MU Qi-wen.

Department of Medical Imaging, Nanchong Central Hospital, Beijing Anzhen Hospital Nanchong Hospital, The Second Clinical Medical College of North Sichuan Medical College, Nanchong 637000, Sichuan Province, China

ABSTRACT

Objective Resting-state functional magnetic resonance imaging (rs-fMRI) was used to evaluate the efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in patients with mild cognitive impairment (MCI) and its modulation mechanism on resting functional brain networks. **Methods** Thirty-eight patients with MCI were enrolled and randomly assigned to real rTMS group or sham rTMS group. Both groups received detailed cognitive function assessment and rs-fMRI image examination before and after 10 days of treatment. The changes of cognitive assessment scores and resting functional network in MCI patients before and after rTMS treatment were calculated and analyzed. The correlation coefficient between the change of functional connectivity and cognitive scores after rTMS was further calculated. **Results** After rTMS treatment, the comparison results showed that patients in real rTMS group had more significant changes in other cognitive function scores than the sham group except for the AFT and TMT-B scores. The functional connectivity between L-DLPFC and the left orbital middle frontal gyrus, superior frontal gyrus and bilateral anterior cingulate gyrus were significantly increased in the real group. While the functional connectivity between L-DLPFC and the right temporal middle gyrus was significantly decreased. The changes of functional connectivities in the middle frontal gyrus and anterior cingulate gyrus were positively correlated with the changes of MoCA-B and TMT-A scores, respectively. The change of functional connectivity in the middle temporal gyrus was negatively correlated with the change of AVLT-I and AVLT-LR scores. After treatment, the functional connectivities between L-DLPFC and left middle frontal gyrus, right middle temporal gyrus, and right inferior parietal lobule were significantly correlated with AVLT score. **Conclusion** RTMS stimulation of the left DLPFC in patients with MCI can significantly improve cognitive function in patients with MCI, and can regulate the resting functional network of relevant brain regions.**Keywords:** Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation; Mild Cognitive Impairment; Resting State Functional Magnetic Resonance; Functional Network轻度认知障碍(mild cognitive impairment, MCI)是处于正常老龄化导致的认知下降和老年性痴呆之间的过渡状态^[1-2],是痴呆的高风险人群。但是,目前尚无能够治疗AD的特效药物^[3],大量神经科学研究将重复经颅磁刺激(repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS)融入到MCI的认知干预以及调节中^[4]。rTMS能够调整神经元兴奋性,强化皮质功能^[5],可以减轻认知功能所出现的衰退问题,提供潜藏的干预措施^[6-7]。静息态功能磁共振成像(resting-state functional magnetic resonance imaging, rs-fMRI)是目前神经精神疾病临床、科研中最常用的方法和热门技术^[8],普遍运用到探寻生理性衰老和各类神经退行问题的脑功能以及结构转变^[9]。因此,本研究拟结合rs-fMRI成像技术探讨rTMS干预对MCI患者总体认知功能障碍、记忆功能、语言功能、执行功能的治疗效果及对静息脑网络调控的影像学表现。

1 资料与方法

1.1 一般资料 搜集2021年1月至2021年11月期间南充市中心医院门诊及周边社区的MCI患者。

采用MCI的诊断标准:存在知情者报告的记忆功能下降。存在认知量表评估确定的一个或多个认知功能域损伤。一般认知功能及日常生活能力正常或轻度受损。临床痴呆评定量表(clinical dementia rating, CDR)=0.5。尚未达到痴呆诊断标准。排除标准:其他可能导致认知功能下降的神经疾病,如脑肿瘤、帕金森、癫痫等。存在脑梗死、感染或其他MRI可见的局灶性脑损伤。不能接受神经心理测试或存在MR检查禁忌症。过去两年有酒精或药物滥用和依赖史。严重精神疾病,如重度抑郁症、精神分裂症、双向情感障碍等。因其他系统性疾病或不确定因素导致不能完成实验相关检查。本研究经南充市中心医院伦理委员会审核通过。

1.2 实验设计 本实验采用随机对照研究,根据随机数字表法将入组的MCI患者随机分为rTMS真刺激组和伪刺激组(Sham组)。所有被试均不清楚刺激类型,均给予连续10天的rTMS刺激治疗(真刺激组)或伪刺激治疗(伪刺激组)。每位患者在入组时(基线)、连续10天治疗后(治疗后)分别接受一次系统的认知功能评估及静息态功能磁共振图像采集。**1.2.1 静息运动阈值测量** 采用“8”字形经颅磁刺激仪线圈(丹麦, MagPro R30),通过神经肌电图仪检测10次rTMS刺激拇短展肌过程中至少5次产生50 μ V峰运动诱发电位所需的最小rTMS刺激强度或引起手指运动反应的最小rTMS刺激强度,称为静息运动阈值(rest motor threshold, RMT)。**1.2.2 刺激参数** rTMS线圈保持与头皮相切,频率10Hz,之后计算个体的90%RMT作为**【第一作者】** 罗 鸿,男,主治医师,主要研究方向:脑功能成像。E-mail: nclh33@163.com**【通讯作者】** 罗 鸿

实际刺激强度，刺激LDLPFC区。30个序列/天，50个脉冲/序列，序列间隔时间25s，14min32s/d，连续10天。rTMS组采用真刺激线圈，Sham组采用伪刺激线圈，两组其余治疗参数完全一致。

1.3 认知评估量表 MMSE：综合反映被评估者的总体认知水平。总共30个条目，包含5个认知评估模块。AVLT-H：详细评估记忆功能。BNT、VFT：分别表现被评估者的语言命名和语言流畅性功能。STT：评估执行功能。此外，基线状态下还对患者进行HIS、IADL、HAMD、HAMA等量表评估，以满足纳入、排除标准的需要。

1.4 磁共振图像采集 使用1.5T超导磁共振扫描仪(美国，GE Signa HDxt)的8通道头部线圈对所有MCI进行磁共振图像采集，采集图像包括高精度3D结构磁共振T₁图像；BOLD-fMRI采用平面回波序列进行成像，扫描参数：TR/TE=2000ms/30ms，FOV=24.0cm×24.0cm，Matrix=64×64，Flip Angle=8°，Thickness/inter-space=5.0mm/0.0mm，Slices=32；Voxel size=3.75×3.75×5.00mm³，共采集140个全脑图像。

1.5 fMRI数据后处理 采用Rest软件包对每个被试的rs-fMRI图像进行空间预处理(时间校正、头动校正、标准化、平滑)和时间预处理(0.01-0.08Hz带通滤波、去漂移等)，SPM 12软件包对两组的z值功能网络图像进行对比分析，并配对样本t检验对每组被试治疗前后的功能网络图像进行对比分析，采用双样本t检验对治疗前后两组的功能网络图像进行组间对比分析。

1.6 统计分析 采用SPSS 23.0软件包对两组患者的基本信息、认知量表进行统计分析，计数数据采用统计数量表示，采用 χ^2 检验进行统计对比分数；计量数据采用($\bar{x} \pm s$)表示，符合正态分布的数据采用独立样本t检验或配对样本t检验进行两组间或每组治疗前后数据的统计对比，不符合正态分布的计量数据采用非参检验进行统计对比。使用Pearson相关性分析方法，计算功能网络差异脑区的功能连接变化量与认知量表评估改变之间的相关系数， $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料 表1为入组患者的基本信息，纳入真刺激组18人、伪刺激组20人。两组患者在年龄、性别、文化程度、各认知功能评分及日常生活能力方面均无显著性差异($P>0.05$)。

2.2 rTMS对认知功能的改善 真刺激组治疗前后MCI患者的总体认知功能(MMSE、MoCA)、记忆功能(AVLT-I、AVLT-SD、

表1 纳入MCI患者基本信息

	真刺激组(n=18)	伪刺激组(n=20)	T/ χ^2	P
年龄(岁)	65.61±4.41	68.45±5.19	-1.81	0.079
性别(男/女)	8/10	5/15	1.59	0.207
文化程度(年)	7.11±3.53	5.55±3.90	1.29	0.206
MMSE	25.50±3.07	24.10±3.02	1.41	0.166
MoCA-B	18.50±4.31	17.25±2.88	1.06	0.296
AVLT-I	4.02±1.19	3.98±1.49	0.08	0.936
AVLT-SD	3.17±2.20	3.45±1.82	-0.43	0.667
AVLT-LD	2.61±1.75	3.00±2.29	-0.58	0.564
AVLT-R	18.28±2.56	18.80±2.93	-0.58	0.564
AFT	10.56±2.38	12.45±3.89	-1.79	0.082
BNTs	16.89±5.57	15.70±4.45	0.73	0.470
TMT-A	105.94±55.31	124.55±58.98	-1.00	0.324
TMT-B	244.17±84.57	251.54±76.14	-0.57	0.574
IADL	13.22±1.93	14.20±1.79	-1.62	0.114

AVLT-LD、AVLT-R)、语言功能(BNT、AFT)、执行功能(TMT-A、TMT-B)等认知功能评分均有显著性改变($P<0.05$)。伪刺激组治疗前后MCI患者仅在AVLT-I、AVLT-SD评分上有显著改变($P<0.05$)。治疗前后两组认知功能评分改变量对比结果显示，除AFT、TMT-B评分外，真刺激组在其余认知功能评分上均比伪刺激组改变更明显，且差异有统计学意义($P<0.05$)，见表2。

2.3 rTMS对静息态脑网络的调控

2.3.1 rTMS治疗后真刺激组静息态脑网络的变化 与基线状态

表2 两组MCI患者治疗前后认知功能评分

	真刺激组(n=18)		伪刺激组(n=20)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
MMSE	25.50±3.07	27.78±2.41 [*]	24.10±3.02	24.35±2.58 [†]
MoCA-B	18.50±4.31	21.94±3.11 [*]	17.25±2.88	17.90±2.86 [†]
AVLT-I	4.02±1.19	6.67±1.45 [*]	3.98±1.49	5.02±1.42 ^{*†}
AVLT-SD	3.17±2.20	6.83±1.95 [*]	3.45±1.82	5.05±2.11 ^{*†}
AVLT-LD	2.61±1.75	6.22±1.35 [*]	3.00±2.29	3.55±1.88 [†]
AVLT-R	18.28±2.56	22.50±1.50 [*]	18.80±2.93	19.50±2.09 [†]
BNT	16.89±5.57	21.06±4.14 [*]	15.70±4.45	16.50±4.24 [†]
AFT	10.56±2.38	12.06±2.80 [*]	12.45±3.89	12.10±2.73
TMT-A	105.94±55.31	87.39±30.93 [*]	124.55±58.98	132.45±64.64 [†]
TMT-B	244.17±84.57	212.11±67.23 [*]	251.54±76.14	252.37±74.15

相比，rTMS治疗后真刺激组MCI患者的静息态脑网络在左侧眶额中回、左侧额上回、双侧前扣带回与LDLPFC功能连接显著增强；右侧颞中回与LDLPFC的功能连接显著降低($P<0.05$ ，Alphasim校正，cluster>184)，见图1及表3。

2.3.2 rTMS治疗后伪刺激组静息态脑网络的变化 伪刺激组MCI患者在rTMS治疗后左侧楔前叶、右侧额中回、右侧额下回、右侧

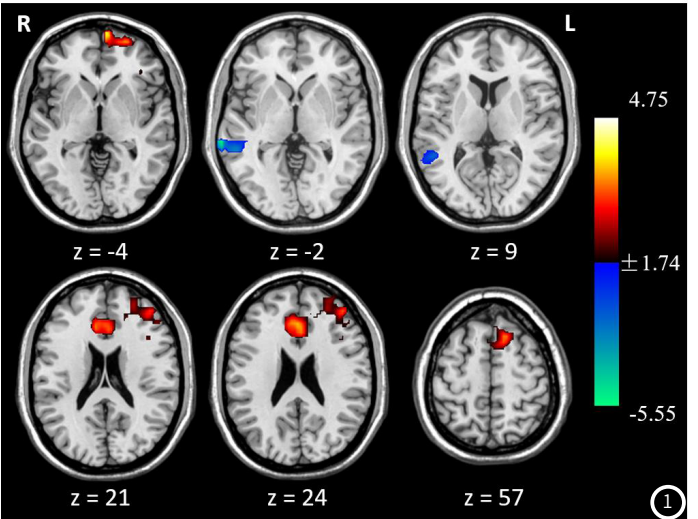


图1 真刺激治疗前后静息脑网络对比结果($P<0.05$ ，Alphasim校正，cluster>184)；红黄色表示治疗后功能连接增强；蓝绿色表示治疗后功能连接降低。

腹内侧额上回、右侧腹内侧额中回及双侧前扣带回与LDLPFC的功能连接显著增强；右侧顶叶与LDLPFC的功能连接显著降低($P<0.05$ ，Alphasim校正，cluster>270)，见图2及表3。

2.3.3 rTMS治疗后两组患者静息态脑网络的差异 rTMS治疗后，两组MCI患者静息态脑网络的对比结果显示：真刺激组比伪刺激组在双侧前扣带回、左侧脑岛、左侧额中回、左侧额下回与LDLPFC的功能连接更强；在右侧颞中回、右侧舌回、右侧海马、右侧海马旁回、左侧楔前叶、右侧顶下小叶、右侧额中回、右侧缘上回、右侧顶上小叶、右侧角回与LDLPFC的功能连接更弱($P<0.05$ ，Alphasim校正，cluster>237)，见图3及表3。

2.4 认知功能改变与静息功能网络变化的相关性 真刺激组各认知功能改变量与静息功能网络改变量之间的相关性分析结果发现：左侧眶额中回与LDLPFC的功能连接改变量与MoCA、TMT-B的认知评分改变量显著正相关($r=0.47$ ， $P=0.047$ ； $r=-0.58$ ， $P=0.013$)；右侧颞中回与LDLPFC的功能连接改变量与AVLT-I、AVLT-LD的认知评分改变量均显著负相关($r=-0.64$ ， $P=0.005$ ； $r=-0.49$ ， $P=0.039$)；此外，双侧前扣带回与LDLPFC的功能连接改变量与TMT-A的认知评分改变量显著正相关($r=0.53$ ， $P=0.024$)，见图4。

2.5 rTMS治疗后认知功能与静息功能网络的相关性 rTMS治疗后两组患者的认知功能评分与静息功能网络连接的相关性分析发

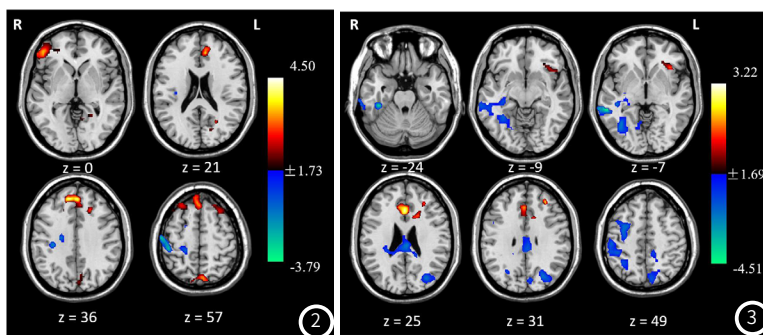


图2 伪刺激治疗前后静息脑网络对比结果 ($P < 0.05$, Alphasim校正, cluster > 270); 红黄色表示治疗后功能连接增强; 蓝绿色表示治疗后功能连接降低。

图3 rTMS治疗后, 真、伪刺激组静息脑网络对比结果 ($P < 0.05$, Alphasim校正, cluster > 237); 红黄色表示真刺激组比伪刺激组功能连接更强; 蓝绿色表示真刺激组比伪刺激组功能连接更弱。

表3 静息功能脑网络对比结果

脑区	侧别	MNI峰值坐标			t值	核团大小
		X	Y	Z		
真刺激组(治疗后 vs 治疗前)						
眶额中回	左侧	-6	68	-2	4.75	379
额上回	左侧					219
前扣带回	双侧	0	32	22	3.68	166
颞中回	右侧	72	-34	-5	-5.55	164

表3 静息功能脑网络对比结果(续)

脑区	侧别	MNI峰值坐标			t值	核团大小
		X	Y	Z		
伪刺激组(治疗后 vs 治疗前)						
楔前叶	左侧	-6	-76	55	3.42	143
额中回	右侧	45	56	4	3.55	206
额下回	右侧	48	41	-2	3.54	187
内侧额上回	右侧	12	41	34	4.35	185
内侧额中回	右侧					166
前扣带回	左侧	-9	41	22	3.70	52
顶叶	右侧	42	-40	67	-3.80	566
治疗后(真刺激 vs 伪刺激)						
前扣带回	双侧	0	23	22	3.22	104
脑岛	左侧					75
额中回	左侧	-30	38	28	2.85	46
额下回	左侧					108
颞中回	右侧	60	-40	-2	-4.46	173
舌回	右侧					51
海马	右侧					42
海马旁回	右侧					28
楔前叶	左侧	-11	-77	47	-2.59	96
顶下小叶	右侧	45	-37	49	-2.87	145
额中回	右侧					154
缘上回	右侧					55
顶上小叶	右侧					36
角回	右侧					28

现: 右侧额中回与LDLPFC的功能连接与MMSE、AVLT-I、AVLT-SD、AVLT-LD、AVLT-R的认知功能评分均显著正相关($r = 0.34$, $P = 0.036$; $r = 0.46$, $P = 0.004$; $r = 0.36$, $P = 0.026$; $r = 0.37$, $P = 0.024$; $r = 0.37$, $P = 0.024$); 右侧颞中回与LDLPFC的功能连接与AVLT-I的认知功能评分显著负相关($r = -0.46$, $P = 0.004$); 右侧顶下小叶与LDLPFC的功能连接与AVLT-R的认知功能评分显著负相关($r = -0.43$, $P = 0.007$), 见图5。

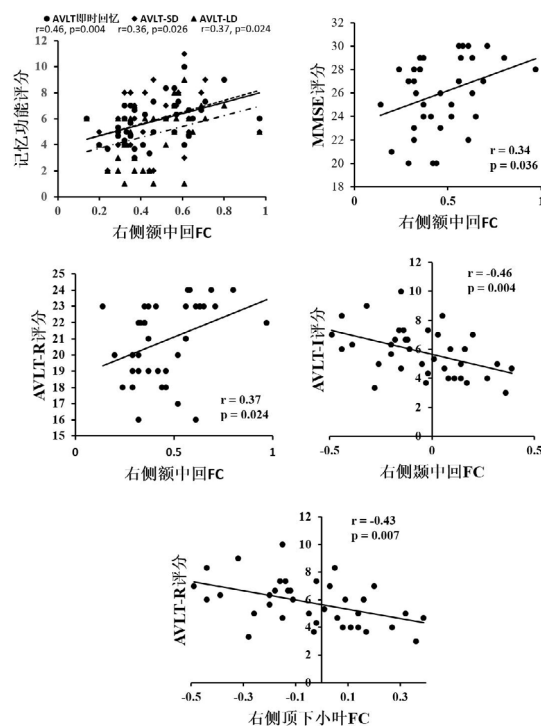
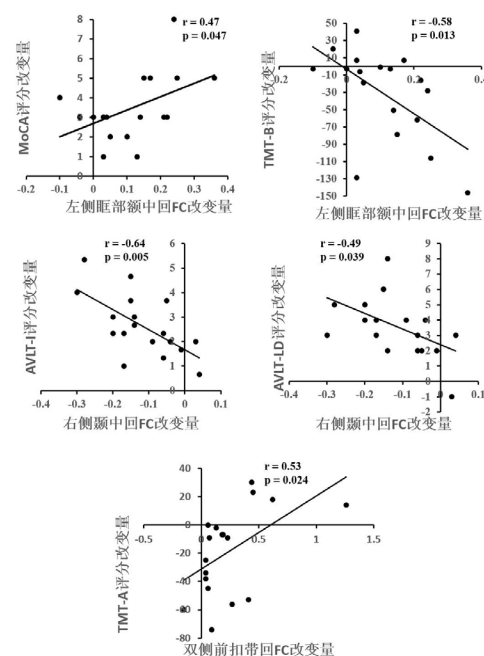


图4 rTMS治疗后, 真刺激组认知评分改变量与静息脑网络连接改变量之间的相关性;

图5 rTMS治疗后, 两组MCI患者的认知评分与静息功能网络连接的相关性;

3 讨论

本研究采用随机对照实验研究方法进一步验证rTMS对MCI患者认知功能的改善效果及具体表现, 同时结合rs-fMRI成像方法探讨rTMS对MCI患者静息态功能网络的影响和调控机制。研究结果发现: rTMS治疗可以全面显著改善患者的总体认知功能、记忆功能、语言功能和执行功能, 尤其是总体认知功能、瞬时记忆、短时延迟回忆、长时延迟回忆、再认回忆、语言命名功能以及简单执行功能方面, 改善更明显。对静息态功能脑网络的影响主要表现在DMN网络、SAN网络以及FPN网络相关脑区的调控, 包括楔前叶、前扣带回、脑岛、额中回、额上回、缘上回、角回、顶上小叶、顶下小叶等以及海马、海马旁回等记忆功能相关脑区。此外, 功能网络改变与认知功能变化的相关性分析发现: 总体认知功能、瞬时记忆、长延迟回忆、以及执行功能的改善存在对应脑区的静息功能连接的变化; 同时rTMS治疗后总体认知功能、各记忆功能表现(瞬时记忆、短延迟回忆、长延迟回忆、再认回忆)也表现出与静息功能连接的显著相关。研究结果表明, 高频rTMS刺激

LDLPFC可能通过调节DMN、SAN、FPN及记忆功能相关脑区的静息功能连接,改善MCI患者的总体认知功能以及记忆功能等。

作为一种非侵入性的脑刺激技术,rTMS已被认为是治疗MCI及AD患者有潜力的、有效的治疗方法,但是由于rTMS多参数的特点,其有效性及对具体认知功能的改善情况仍存在一定的争议和不确定性。近年来,多篇Meta分析研究已证明rTMS可以显著改善MCI患者的认知功能^[10-13],且对总体认知功能和记忆功能的改善效果更明显,表现为长短期的总体认知功能疗效和短期记忆功能疗效^[14]。总体认知、记忆功能以及执行功能的显著效果在我们的研究中也发现。而且,不同频率和刺激部位可以改善不同的MCI认知功能。2020年Chou等发表的Meta分析发现,高频rTMS刺激LDLPFC、低频rTMS刺激右侧DLPFC均可以显著改善MCI患者的记忆功能;但是,高频rTMS刺激右侧额下回脑区可以显著改善MCI患者的执行功能;连续5-30天的rTMS治疗,效果可以持续4-12周^[10]。所以,可以确定rTMS对MCI疾病治疗的有效性。本研究发现的rTMS对总体认知功能、记忆功能的显著效果与已发表多篇Meta分析结果一致,证明了本研究结果的正确性。本研究采用高频rTMS刺激左侧DLPFC也发现对语言、执行功能的显著效果,这与Meta分析中高频刺激右侧额下回得到的效果一致,但是两者方案不同。原因可能是由于,我们对各领域认知功能进行了更加详细的分类评估,而目前大多数研究的认知功能评估比较笼统,不够详细,或许对rTMS治疗的敏感性更高。

磁共振功能影像Meta分析研究结果发现,MCI患者存在楔前叶、额叶、岛叶、缘上回、舌回、海马、颞叶等多个脑区自发神经活动^[15]及DMN网络、执行控制网络、视觉网络、感觉运动网络包含脑区静息功能网络连接的异常^[16]。大尺度脑网络研究还发现,MCI患者存在全脑结构、功能网络连接模式的紊乱和网络连接属性的改变^[17-18],且随着MCI向AD疾病的转化,神经活动及功能连接的异常进一步加重^[19]。所以,随着MCI患者认知功能的恢复,上述认知功能相关脑区的自发神经活动或静息功能连接的异常可能有相应的恢复。本研究发现,rTMS治疗后,MCI患者表现出楔前叶、脑岛、额叶、颞叶、海马、海马旁回、缘上回、舌回等上述报道一致脑区的功能连接变化,这些治疗引起的认知功能相关对应脑区功能连接的恢复或许说明rTMS治疗的有效性以及对疾病导致的异常神经活动和功能连接的调控作用。

此外,本研究结果中rTMS对静息功能网络的影响主要表现在DMN、SAN、ECN以及FPN网络包含脑区的影响。DMN网络负责大脑的认知监测、情景记忆以及记忆处理等功能,前期研究表明AD疾病会引起DMN网络的异常^[20],由疾病引起的淀粉样蛋白沉积使DMN网络首先受到危害^[21],从而引起记忆功能等认知功能的损伤。所以,对DMN网络调控改善或许可以起到治疗MCI的作用。Cui等^[22]采用高频rTMS刺激右侧DLPFC的研究发现,连续10天的高频rTMS刺激可以显著改善MCI患者的瞬时记忆、短期延迟回忆、长延迟回忆及再认回忆功能等各项记忆功能,降低DMN网络中前扣带回、纺锤体区域的功能连接,且功能连接的改变与记忆功能的变化显著相关,所以,rTMS治疗可以调控DMN网络的功能连接,实现对记忆功能的治疗效果。SAN网络在高级认知功能中扮演着重要的角色,主要负责社会行为指导、情绪及高级心理过程^[23-24],同时负责调控其他高级认识网络如DMN网络、执行控制网络认知任务的执行等^[25]。前期研究表明除DMN外,MCI患者也存在SAN网络相关脑区灰质体积、自发神经活动以及功能连接的结构功能损伤,这些多指标联合可以作为MCI早期诊断的生物学标记^[26]。所以,本研究rTMS治疗后SAN网络的变化或许是各项认知功能改变的影像表现。ECN与DMN、SAN被称为认知三角网络,都在大脑的高级认知功能中发挥着重要作用,它主要负责行为抑制、情绪、感知、疼痛等认知功能^[26-27]。此外,额顶网络主要负责认知、语言相关功能^[27]。综上,rTMS治疗可以调节所有高级认知功能相关脑区的功能连接。

相关性分析结果主要表现为总体认知功能、记忆功能与功能连接的显著相关,这与认知评估上两者改变更显著的情况一致。Cui等的研究结果发现DMN网络的变化也只表现出与记忆功能的显著相关^[22],所以,rTMS引起的静息功能网络的变化与记忆功能的改善存在更好的一致性表现,也提示我们静息功能网络或许可以作为预测rTMS对MCI患者记忆功能治疗效果的影像指标。

4 结 论

高频rTMS刺激左侧DLPFC可以显著改善MCI患者的认知功能,尤其对总体认知功能、记忆功能、语言命名功能及简单执行功能的疗效更好。其对静息功能网络的影响主要表现在对默认网络、突显网络、执行控制网络及额顶网络相关脑区的调控上。静息功能网络或许可以作为rTMS疗效预测的影像学指标。本研究尚存在样本量较少等问题,有待于后期可以扩大样本量以及对所有入组患者进行随访研究,了解rTMS的持续效应。

参考文献

- [1] Chandra A, Valkimadi PE, Pagano G, et al. Applications of amyloid, tau, and neuroinflammation PET imaging to Alzheimer's disease and mild cognitive impairment [J]. *Human brain mapping*, 2019, 40(18): 5424-5442.
- [2] Dadar M, Maranzano J, Ducharme S, et al. White Matter in different regions evolve differently during progression to dementia [J]. *Neurobiology of Aging*, 2018, 76: 71-79.
- [3] Koppelman Vincent, Silvester Benjamin, Duff Kevin. Neural mechanisms of motor dysfunction in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: a Systematic Review [J]. *Journal of Alzheimer's Disease Reports*, 2022, 6(1).
- [4] Sara Esmaeili, Mohammad Hossein Abbasi, Ensieh Malekdar, et al. A pilot clinical trial of repetitive transcranial magnetic stimulation in mild cognitive impairment [J]. *Journal of Neurology Research*, 2020.
- [5] 陈娟, 何昊, 杨丹丹, 等. 重复经颅磁刺激对轻度认知障碍的干预效果 [J]. *心理科学进展*, 2021, 29(11): 2002-2012.
- [6] Kim S, Park E, Cha H, et al. Effects of cognitive training in mild cognitive impairment measured by resting state functional imaging [J]. *Behavioral Sciences (Basel, Switzerland)*, 2020, 10(11): 175.
- [7] Huang CC, Huang WM, Chen CH, et al. The combination of functional and structural mri is a potential screening tool in Alzheimer's disease [J]. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 2018, 10: 251.
- [8] Canu E, Sarasso E, Filippi M, et al. Effects of pharmacological and nonpharmacological treatments on brain functional magnetic resonance imaging in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment: a critical review [J]. *Alzheimer's Research & Therapy*, 2018, 10(1): 21.
- [9] 白峥嵘, 高云展, 王敏旋. 磁敏感加权成像与血管性认知障碍的相关性研究 [J]. *中国CT和MRI杂志*, 2021, 19(5): 118-120.
- [10] Chou YH, Ton That V, Sundman M. A systematic review and meta-analysis of rTMS effects on cognitive enhancement in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease [J]. *Neurobiol Aging*, 2020, 86: 1-10.
- [11] Jiang L, Cui H, Zhang C, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation for improving cognitive function in patients with mild cognitive impairment: a systematic review [J]. *Front Aging Neurosci*, 2021, 12: 593000.
- [12] Xie Y, Li Y, Nie L, et al. Cognitive enhancement of repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with mild cognitive impairment and early Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 734046.
- [13] Zhang X, Lan X, Chen C, et al. Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with mild cognitive impairment: a meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Front Hum Neurosci*, 2021, 15: 723715.
- [14] Chu CS, Li CT, Brunoni AR, et al. Cognitive effects and acceptability of non-invasive brain stimulation on Alzheimer's disease and mild cognitive impairment: a component network meta-analysis [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2021, 92(2): 195-203.
- [15] Pan P, Zhu L, Yu T, et al. Aberrant spontaneous low-frequency brain activity in amnesic mild cognitive impairment: a meta-analysis of resting-state fMRI studies [J]. *Ageing Res Rev*, 2017, 35: 12-21.
- [16] Zhen D, Xia W, Yi Z Q, et al. Alterations of brain local functional connectivity in amnesic mild cognitive impairment [J]. *Transl Neurodegener*, 2018, 7: 26.
- [17] López-Sanz D, Garcés P, Álvarez B, et al. Network disruption in the preclinical stages of Alzheimer's disease: from subjective cognitive decline to mild cognitive impairment [J]. *International Journal of Neural Systems*, 2017, 27(8): 1750041.
- [18] Yan T, Wang W, Yang L, et al. Rich club disturbances of the human connectome from subjective cognitive decline to Alzheimer's disease [J]. *Theranostics*, 2018, 8(12): 3237-3255.
- [19] Sun Y, Bi Q, Wang X, et al. Prediction of conversion from amnesic mild cognitive impairment to Alzheimer's disease based on the brain structural connectome [J]. *Front Neurol*, 2018, 9: 1178.
- [20] Greicius MD, Srivastava G, Reiss AL, et al. Default-mode network activity distinguishes Alzheimer's disease from healthy aging: evidence from functional MRI [J]. *PNAS*, 2004, 101(13): 4637-4642.
- [21] Zhang D, Raichle ME. Disease and the brain's dark energy [J]. *Nat Rev Neurol*, 2010, 6(1): 15-28.
- [22] Cui H, Ren R, Lin G, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation induced hypoconnectivity within the default mode network yields cognitive improvements in amnesic mild cognitive impairment: a randomized controlled study [J]. *Journal of Alzheimer's Disease*, 2019, 69(4): 1137-1151.
- [23] Menon V, Uddin LQ. Saliency, switching, attention and control: a network model of insula function [J]. *Brain Struct Funct*, 2010, 214(5-6): 655-667.
- [24] Uddin LQ. Salience processing and insular cortical function and dysfunction [J]. *Nat Rev Neurosci*, 2015, 16(1): 55-61.
- [25] Sridharan D, Levitin DJ, Menon V. A critical role for the right fronto-insular cortex in switching between central-executive and default-mode networks [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2008, 105(34): 12569-12574.
- [26] Xue C, Sun H, Yue Y, et al. Structural and functional disruption of salience network in distinguishing subjective cognitive decline and amnesic mild cognitive impairment [J]. *ACS Chem Neurosci*, 2021, 12(8): 1384-1394.
- [27] Smith SM, Fox PT, Miller KL, et al. Correspondence of the brain's functional architecture during activation and rest [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2009, 106(31): 13040-13045.

(收稿日期: 2023-05-08)

(校对编辑: 谢诗婷)