

中医对主观认知功能下降、轻度认知障碍和阿尔茨海默病的脑功能连接的研究进展

黄 嫣¹, 赵利华^{2*}

¹广西中医药大学研究生院, 广西 南宁

²广西中医药大学第一附属医院针灸科, 广西 南宁

收稿日期: 2025年4月28日; 录用日期: 2025年5月21日; 发布日期: 2025年5月30日

摘 要

主观认知下降(SCD)和轻度认知障碍(MCI)作为阿尔茨海默病(AD)的临床前驱阶段, 均表现为认知功能的减退。在出现显著的AD临床症状之前, 大脑的病理改变已在此阶段悄然发生并持续进展。功能连接是静息态功能磁共振研究方法之一, 为AD早期诊断提供新视角。该方法通过分析大脑中距离较远的神经生理事件的时间相关性, 揭示脑网络的微观变化, 有助于探究其神经效应机制。中医可改善认知功能。本文系统综述近年来SCD、MCI和AD及中医对这些疾病在脑功能连接研究方面的进展。通过探讨脑功能连接分析法在研究这些疾病过程中的变化, 为提高阿尔茨海默病前驱期诊断的准确性及评估中医治疗效果提供参考。

关键词

中医, 功能连接, 主观认知下降, 轻度认知障碍, 阿尔茨海默病

Research Progress of Traditional Chinese Medicine on Brain Functional Connectivity of Subjective Cognitive Decline, Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease

Yan Huang¹, Lihua Zhao^{2*}

¹Graduate School of Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning Guangxi

²Acupuncture Department of The First Affiliated Hospital of Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning Guangxi

*通讯作者。

文章引用: 黄嫣, 赵利华. 中医对主观认知功能下降、轻度认知障碍和阿尔茨海默病的脑功能连接的研究进展[J]. 临床医学进展, 2025, 15(5): 2615-2623. DOI: 10.12677/acm.2025.1551659

Abstract

Both subjective cognitive decline (SCD) and mild cognitive impairment (MCI) as clinical prodromal stages of Alzheimer's Disease (AD), are characterized by progressive cognitive decline. Before the emergence of significant clinical symptoms of Alzheimer's disease (AD), pathological changes in the brain have already quietly occurred and continued to progress during this stage. Functional connectivity, one of the methods in resting-state functional magnetic resonance imaging (rs-fMRI) studies, offers a new perspective for the early diagnosis of AD by analyzing the temporal correlations of neurophysiological events in distant brain regions, thereby revealing subtle changes in brain networks and helping to explore the underlying neurobiological mechanisms. Traditional Chinese Medicine (TCM) has shown potential in improving cognitive function. This article provides a systematic review of the recent progress in research on subjective cognitive decline (SCD), mild cognitive impairment (MCI), and AD, as well as the role of TCM in brain functional connectivity studies related to these conditions. By investigating the changes in brain functional connectivity in the context of these diseases, this review aims to provide a reference for improving the accuracy of diagnosis in the prodromal stages of Alzheimer's disease and for evaluating the therapeutic effects of TCM.

Keywords

Traditional Chinese Medicine, Functional Connectivity, Subjective Cognitive Decline, Mild Cognitive Impairment, Alzheimer's Disease

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是最常见的老年痴呆症,早期以记忆障碍为特征,随着病程进展,认知功能等可发生不可逆的损伤[1][2]。有研究人员预测,至2030年中国痴呆人口将达到2330万人[3]。目前,主观认知减退(Subjective cognitive decline, SCD)和轻度认知障碍(Mild cognitive impairment, MCI)被认为是AD的临床前期,并且是挽救认知功能的关键期[4]。有学者指出,对AD患者在临床早期进行预先的干预治疗,可以为AD的治疗提供一个有效的时间窗口[5]。

静息态功能磁共振(resting state functional MRI, rs-fMRI)基于血氧饱和水平依赖(Blood oxygen level dependent, BOLD)信号对比原理,可间接反映神经元的活性状态,使脑功能变化可视化[6]。其研究方法主要分为功能分化和功能整合。功能分化包括低频振幅(Amplitude of low frequency fluctuation, ALFF)和局域一致性(Regional homogeneity, ReHo)等;功能连接属于功能整合,可研究不同脑区的信号同步强度。越来越多的研究人员开始利用功能连接分析法,以深入探索神经退行性疾病的发病机制和进展[7][8]。目前,脑功能连接分析(Functional Connectivity, FC)方法主要包括种子区的相关分析方法(Seed-based correlation analysis, SCA)和独立成分分析法(Independent component analysis, ICA)[9][10]。SCA事先选取感兴趣的脑区为种子点,靶向研究已知解剖结构与其他脑区的功能连接强度,但进行同一疾病研究时,种子点不同,结果往往也有差异[11][12]。ICA不需要先验假设,将同一时间序列信号提取整合,构成有意义的、空间

独立网络,从而同时探索多个脑区的直接的或者间接的功能连接[13][14]。有向连接也是功能整合的一种,它是基于效应连接,能描述脑区之间连接的因果关系,此方法需要算法来估算[10]。探究 AD 前驱期影像学变化对早期诊断及评估疗效对延缓 AD 尤为重要。

SCD、MCI、AD 当属于中医“健忘”、“痴呆”等疾病的范畴。既往研究表明,中医对改善认知障碍患者的认知功能及提高日常生活能力具有确切疗效[15][16]。应用 rs-fMRI 时,受试者需避免思维活动状态,因其具有无创性、重复性强等优势,成为各类神经系统疾病研究中常用的方法,尤其适用于探索长期效果的机制研究[17]。基于上述研究背景,本文通过回顾 SCD、MCI 及 AD 的脑功能连接变化及中医干预的疗效机制,旨在为 AD 前驱期的早期诊断和中医治疗评估提供理论依据。

2. AD 及 AD 前驱期的脑功能连接研究

2.1. AD 的脑功能连接研究

在 AD 患者的大脑中,大脑皮质有明显的萎缩,与学习记忆有密切关系的海马体在 AD 患者中萎缩尤其明显[18]。海马作为记忆与学习功能的核心脑区,是内侧颞叶与后内侧皮质的关键连接枢纽。此外,海马的损伤或功能异常可导致认知损伤,认知损伤程度与其 FC 有密切联系[19][20]。扣带回后部是 AD 最早受到影响的区域之一,是与学习和记忆神经回路紧密相连的脑部结构,如果这个部位受损,则对大脑的学习和记忆功能产生严重负面影响[21]。因而研究者常选取海马或扣带回为种子点进行分析。Allen 等[22]应用 SCA,以海马为种子点,结果发现 AD 患者右侧海马和后扣带回(Posterior cingulate, PCC)、大脑皮质及额叶等脑区的功能连接明显减少,但左侧海马与其他脑区存在 FC 增加的现象。但另一项以海马为种子点的研究显示 AD 患者左侧海马与其共性脑区的 FC 下降,且共性脑区主要集中在默认模式网络(Default mode network, DMN) [23],这一发现与 Allen 等人的报道在某种程度基本一致。DMN 涵盖后扣带回、前额叶内侧、楔前叶和顶下小叶等区域,在人类记忆、学习过程中至关重要。此现象可能是由于 DMN 的脑神经活动和代谢导致脑内 β -淀粉样蛋白(β -amyloid, A β)病理性累积,这是 AD 病理特征之一[24][25]。除此之外,有研究者发现 AD 患者其他认知控制功能脑区与其他脑网络的 FC 也提示下降,譬如额顶叶控制系统[26]。一般认为额顶叶网络受损可能影响扣带回等脑区,影响到人们执行复杂推理和解决问题之类的能力。在涉及复杂推理及学习新任务时,则额顶叶网络活动更活跃[27]。此外,认知相关脑区的 FC 损害程度在 AD 时期较 MCI 时期更为显著[23]。在 AD 的前驱阶段,患者的功能连接已出现变异,并且随着病程的进展而加剧,其网络改变更加弥散,呈现出整体减弱或衰退的趋势[28]。

2.2. SCD、MCI 的脑功能连接研究

在 AD 的早期阶段,脑区代谢和功能的变化要早于结构萎缩,因而更多研究者将目光转向早期发现 AD 患者脑区微观改变的影像学依据[29]。与 AD 相比,SCD 和 MCI 阶段的脑功能连接变化更为微妙,但同样具有重要的研究价值。SCD 患者虽无客观认知障碍的表现,但他们的大脑已存在轻微的病理变化[30]。相关研究显示 SCD 患者的脑功能连接较健康人有差别[31],往往同时存在 FC 的增强和减弱。有研究发现,与健康对照组对比,SCD 患者的 DMN 功能连接明显增强,而双侧额叶等脑区的功能连接呈现下降[32]。Zhang 等[33]以扣带回为种子点,发现 SCD 患者与健康受试者相比,PCC 与前额、顶叶和枕叶皮质区域的连接性降低,而 PCC 与额叶、颞叶和皮质下区域之间 FC 增强。额叶的底面与丘脑、扣带回均有神经联系,与精神活动、记忆力、判断力、理解力等高级精神活动有关,属于边缘系统的一部分。优势侧半球的颞叶受损主要影响词语记忆、语言功能,非优势侧的颞叶主要表现为视觉信息的记忆损伤,且往往伴有认知障碍[34]。虽然 SCD 患者大脑的 FC 与健康人有差异,但客观测验正常可能与认知相关脑区的 FC 代偿性增强有关。有研究证明 MCI 患者背外侧前额叶皮层(Dorsolateral prefrontal cortex, DLPFC)

的顶叶连接下降, 但与左侧 DLPFC 的连接增强[35]。赵澄等[36]发现, MCI 患者右侧岛叶前部——额叶岛盖与右侧相关脑区的 FC 增强, 但左侧岛叶前部——额叶岛盖则与之完全相反。周超等[37]以 PCC 为种子点, 结果提示遗忘型轻度认知障碍(amnestic mild cognitive impairment, aMCI)患者其 DMN 的不同区域与 PCC 之间的 FC 既有减弱又有增强。Sorg 等[38]发现 aMCI 患者的 DMN 和左侧 PCC 以及执行注意力网络等, 其 FC 较正常人减弱。以上研究表明 MCI 患者与 SCD 患者的功能连接都存在代偿性增强。但仍有相关证据证明 MCI 患者的 FC 较 SCD 呈现整体减弱趋势。另外, 有研究者发现, 进展型 MCI 患者多数时间 FC 倾向于维持弱连接状态, 这些脑区的 FC 减弱, 往往与脑区代谢降低有关[39]。在 MCI 阶段早期, DMN 功能连接越高的脑区 A β 沉积越多。而随着病情进一步发展, 这种代偿性 FC 增强消失或呈减弱时, 则认知衰退则可能走向不可挽回的地步[40] [41]。

3. 中医药治疗 AD 及 AD 前驱期的脑功能连接的研究

3.1. 针刺

3.1.1. 针刺治疗 AD 的脑功能连接研究

研究表明针刺可改善 AD 患者氧化应激机制, 炎症反应及促进细胞修复[42]-[44]。针刺可调节脑网络功能连接, 而利用功能磁共振来研究针刺治疗效果的神经生理原理已经有众多研究成果[45] [46]。通过针刺不同的穴位, 可以调整不同脑区的 FC。研究者在针刺真穴后, 脑功能连接出现显著改变[47]。Zheng 等[48]选取扣带回及右侧海马等作为种子区, 研究针刺太冲、合谷前后认知相关脑区 FC 的变化, 结果发现针刺后 AD 患者海马和中央前回之间的 FC 增强。Wang 等[49] AD 患者的额叶和颞叶区域与海马的 FC 降低。在针刺后的静息状态下, 与之前的静息状态相比, AD 患者大部分海马相关区域的 FC 增加, 并能改善 DMN 中功能连接受损。Tan 等[50]真针刺组 AD 患者认知相关区域之间的功能 FC 增强, 并且表现出认知能力的改善; 而假针刺组的 FC 显示分散, 同时认知能力没有明显变化。魏玉婷等[51]研究针刺“益智调神”穴方配合西药治疗 AD 患者前后左侧海马与全脑功能连接变化, 针药组接受针刺治疗(百会、四神聪、神门、内关、足三里、三阴交、悬钟)并联合口服盐酸多奈哌齐片。治疗后, 针药组患者左侧海马与 DMN 等区域之间 FC 较西药组显示增强, 且与简易精神状态检查量表评分呈正相关。这些 FC 增强的脑区多位于边缘系统和 DMN。

3.1.2. 针刺治疗 SCD、MCI 的脑功能连接研究

大多研究发现, 选择特定的穴位对 MCI 患者进行针刺可以刺激特定的大脑区域。Feng 等[45]发现 MCI 患者深针刺条件下与时间区域相关脑区的 FC 显著增加, 且针刺后记忆相关大脑区域的 FC 增强。Zhang 等[52]将 aMCI 患者分为真针刺组与假针刺组, 真针刺组予神庭、百会、四神聪、印堂、合谷、神门、足三里、丰隆、太溪、光明、悬钟、太冲、关元、气海治疗后, aMCI 患者左 DLPFC 与左楔前叶之间的 FC 增加, 而与左侧颞下回之间的 FC 降低。Li 等[53]研究显示 aMCI 患者右侧海马 FC 增强, 右侧颞下回、颞中回、左侧杏仁核和双侧尾状体 FC 降低。针刺治疗后, aMCI 针刺组右海马和右颞下回、颞中回的 FC 显著增强。至今尚未有针刺调节 SCD 脑功能连接的临床证据。一项 Meta 分析显示, 运动疗法和针刺治疗可能是改善老年轻度认知障碍患者的认知功能较为有效的非药物干预方式[54]。尽管多项研究证实针刺对 AD 前驱期患者的脑功能连接有积极影响, 但具体作用机制仍需进一步探索。

3.2. 其他中医治疗 AD 及 AD 前驱期的脑功能连接的研究

3.2.1. 中药

有学者认为, 通过调节神经元的兴奋性, 可保护 AD 患者中的 FC, 从而缓解或终止人脑中的 AD 进程[55]。中药通过多靶点机制改善认知功能, 包括清除自由基、增强脑血流量、抑制神经元凋亡及调节神

经递质平衡[16] [56]。Zhang 等[57]通过一项为期 24 个月的随机对照试验, 研究了复方补肾胶囊对 aMCI 患者的疗效。结果显示, 与安慰剂组相比, 治疗组较安慰剂组多个认知领域得到了改善, 并且治疗组的 DMN 局部和整体的 FC 增强。刘紫阳选取海马、扣带回与内侧前额叶皮质作为种子点, 研究正常人与肝气郁结型 aMCI 患者的全脑功能连接分析。aMCI 治疗组经药物疏肝法 12 周, 认知功能改善, 但治疗前后功能连接变化差值经单因素方差分析没有差异。目前中医药对认知功能的脑网络研究较少, 其对脑网络连接的影响可能需要更长时间或更深入的研究来验证[58]。

3.2.2. 中医非药物治疗法

(1) 电针已被证实可有效改善记忆障碍。现代研究表明, 电针具有改善氧化应激损伤, 促进血管再生, 改善脑氧代谢, 修复神经及认知功能损伤的作用[59]。有研究者将 3xTgAD 小鼠给予电针治疗, 记忆缺陷得到了改善, 脑区自发主要活动显著活跃, 活跃区主要集中在听觉皮层、尾壳核、内嗅皮层、海马、岛叶皮层、颞叶皮层、视觉皮层[60]。另外有研究显示在老年人中给予电针治疗后, 认知功能得到改善, 同时 DMN 内的 FC 显著增强。此研究还观察到延迟记忆表现的改善与腹内侧前额叶皮层海马结构连接的改变之间呈正相关[61]。(2) 艾灸研究显示艾灸可能通过调节蛋白酶活性、调节大脑神经营养因子、调节海马亚区结构的可塑性等机制来改善 MCI 患者的认知功能[62] [63]。有研究对比艾灸与口服盐酸多奈哌齐片治疗 MCI 的效果, 治疗前 MCI 组与健康组相比, 双侧海马与右内侧前额叶的 FC 减弱; 将 MCI 患者分别予艾炷灸和西药进行治疗, 结果提示治疗后, 患者双侧海马与右侧颞叶的 FC 均增强[64]。(3) 中医导引术是一种身心并练养生术, 旨在防治疾病和延年益寿, 常用于诸多老年病和慢性病的防治。八段锦对认知功能有积极作用。有研究者选取双侧楔前叶为感兴趣区, 结果发现 SCD 患者存在后默认模式网络的 FC 异常改变, 说明八段锦可调节 SCD 患者双侧楔前叶与其他脑区的 FC, 进而改善他们的认知功能及运动功能[65]。Tao 等[66]以老年人作为研究对象, 以双侧 DLPFC 为种子点, 经过 12 周的太极拳或八段锦训练后, 与教育对照组相比, 太极拳组及八段锦组的 DLPFC 与其他脑区的 FC 均显著下降, 而精神心理控制得到改善。这可能是导引术通过调节认知控制网络的功能连接, 从而改善认知功能。该研究者后续进一步研究八段锦对 MCI 患者的影响, 结果显示, 八段锦组与教育组相比, 海马与右角回之间的脑功能连接增强, MoCA 评分显著提高, 认知功能改善[66] [67]。

4. 小结与展望

以上研究通过 FC 方法分析了 AD 前驱期的脑部微观改变, 研究脑区以海马、PCC、DLPFC、DMN 为主, 证明 SCD、MCI 时期认知功能的相关脑区 FC 已发生变化, 呈现出 FC 减弱和代偿性增强并存的现象。随着患者认知功能的进一步下降, 其 FC 更呈减弱的整体趋势, 尤其在认知功能相关的脑区更加明显。中医疗法对功能连接具有确切的调节作用, 既可增强又可减弱异常的连接, 并对认知功能产生积极影响, 为良性的双向调节。FC 分析方法为中医在 AD 临床前期治疗中的应用提供了影像学证据。为进一步提升 AD 前驱期研究的科学性和临床价值, 未来研究可从以下方面改进: (1) 开展多中心、大样本的研究, 有利于深入了解 FC 变化与 AD 前驱期病理标志物之间的关系, 进而提高 AD 早期诊断的准确度具有重要意义; (2) 多模态磁共振成像的联合应用可更有助于全面获取大脑结构和功能的信息, 更深入地揭示 AD 的病理机制; (3) 通过多模态影像技术, 研究中医疗法改善认知功能的中枢效应机制, 为中医治疗 AD 前驱期提供更充分的科学依据。

基金项目

国家自然科学基金项目: (82160933); 广西壮族自治区自然科学基金项目(2022GXNSFAA035577)、(2023GXNSFAA026094); 广西中医药适宜技术与开发推广项目: (GZSY22-20)。

参考文献

- [1] Reitz, C. and Mayeux, R. (2014) Alzheimer Disease: Epidemiology, Diagnostic Criteria, Risk Factors and Biomarkers. *Biochemical Pharmacology*, **88**, 640-651. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2013.12.024>
- [2] Langa, K.M. and Levine, D.A. (2014) The Diagnosis and Management of Mild Cognitive Impairment: A Clinical Review. *JAMA*, **312**, 2551-2561. <https://doi.org/10.1001/jama.2014.13806>
- [3] Xu, J., Wang, J., Wimo, A., Fratiglioni, L. and Qiu, C. (2016) The Economic Burden of Dementia in China, 1990-2030: Implications for Health Policy. *Bulletin of the World Health Organization*, **95**, 18-26. <https://doi.org/10.2471/blt.15.167726>
- [4] 韩璎, 陈观群. 中国 AD 临床前期联盟: 开启我国阿尔茨海默病临床研究新时代[J]. 医学研究杂志, 2018, 47(7): 1-4.
- [5] Anderson, N.D. (2019) State of the Science on Mild Cognitive Impairment (MCI). *CNS Spectrums*, **24**, 78-87. <https://doi.org/10.1017/s1092852918001347>
- [6] 徐睿, 王荣品. fMRI 在脑部疾病中的应用[J]. 中国中西医结合影像学杂志, 2022, 20(2): 103-106.
- [7] 尧德中, 罗程, 雷旭, 等. 脑成像与脑连接[J]. 中国生物医学工程学报, 2011, 30(1): 6-10.
- [8] 田媛, 李凯, 苏闻. 基于静息态功能磁共振成像的脑功能动态分析及其在神经系统变性疾病中的应用进展[J]. 中国现代神经疾病杂志, 2022, 22(3): 137-141.
- [9] Deng, M. and Wang, X. (2016) Acupuncture for Amnesic Mild Cognitive Impairment: A Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials. *Acupuncture in Medicine*, **34**, 342-348. <https://doi.org/10.1136/acupmed-2015-010989>
- [10] 刘慧华, 郑金瓯. 静息态功能磁共振方法学的研究进展[J]. 医学综述, 2016, 22(1): 136-140.
- [11] Golestani, A. and Goodyear, B.G. (2011) Regions of Interest for Resting-State fMRI Analysis Determined by Inter-Voxel Cross-Correlation. *NeuroImage*, **56**, 246-251. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.02.038>
- [12] Kang, J., Wang, L., Yan, C., Wang, J., Liang, X. and He, Y. (2011) Characterizing Dynamic Functional Connectivity in the Resting Brain Using Variable Parameter Regression and Kalman Filtering Approaches. *NeuroImage*, **56**, 1222-1234. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.03.033>
- [13] Groves, A.R., Beckmann, C.F., Smith, S.M. and Woolrich, M.W. (2011) Linked Independent Component Analysis for Multimodal Data Fusion. *NeuroImage*, **54**, 2198-2217. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.09.073>
- [14] Beall, E.B. and Lowe, M.J. (2010) The Non-Separability of Physiologic Noise in Functional Connectivity MRI with Spatial ICA at 3T. *Journal of Neuroscience Methods*, **191**, 263-276. <https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2010.06.024>
- [15] 刘海宁, 车佳郡, 庄芸月, 等. 老年轻度认知功能障碍非药物干预研究热点的共词聚类分析[J]. 护理学杂志, 2022, 37(20): 99-102.
- [16] Jarrell, J.T., Gao, L., Cohen, D.S. and Huang, X. (2018) Network Medicine for Alzheimer's Disease and Traditional Chinese Medicine. *Molecules*, **23**, Article 1143. <https://doi.org/10.3390/molecules23051143>
- [17] 刘佳惠, 王东岩. 静息态功能磁共振成像在针刺脑效应研究中的应用进展[J]. 上海针灸杂志, 2021, 40(11): 1390-1394.
- [18] Wang, Y., Li, T., Ha, L., Lv, Z., Wang, F., Wang, Z., et al. (2020) Effectiveness and Cerebral Responses of Multi-Points Acupuncture for Primary Insomnia: A Preliminary Randomized Clinical Trial and fMRI Study. *BMC Complementary Medicine and Therapies*, **20**, Article No. 254. <https://doi.org/10.1186/s12906-020-02969-6>
- [19] Zeidman, P. and Maguire, E.A. (2016) Anterior Hippocampus: The Anatomy of Perception, Imagination and Episodic Memory. *Nature Reviews Neuroscience*, **17**, 173-182. <https://doi.org/10.1038/nrn.2015.24>
- [20] 何万利, 黄刚, 赵莲萍. 认知障碍的海马多模态 MRI 研究进展[J]. 磁共振成像, 2021, 12(4): 111-114.
- [21] 覃媛媛, 张顺, 郭林英, 等. 阿尔茨海默病患者扣带束和后扣带回的改变[J]. 神经损伤与功能重建, 2016, 11(1): 27-30.
- [22] Allen, G., Barnard, H., McColl, R., Hester, A.L., Fields, J.A., Weiner, M.F., et al. (2007) Reduced Hippocampal Functional Connectivity in Alzheimer Disease. *Archives of Neurology*, **64**, Article 1482. <https://doi.org/10.1001/archneur.64.10.1482>
- [23] 冯枫. 阿尔茨海默病及遗忘型轻度认知功能损害的海马结构及功能连接研究[D]: [博士学位论文]. 北京: 中国人民解放军医学院, 2018.
- [24] Masters, C.L. and Selkoe, D.J. (2012) Biochemistry of Amyloid β -Protein and Amyloid Deposits in Alzheimer Disease. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, **2**, a006262. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a006262>
- [25] Buckner, R.L., Sepulcre, J., Talukdar, T., Krienen, F.M., Liu, H., Hedden, T., et al. (2009) Cortical Hubs Revealed by

- Intrinsic Functional Connectivity: Mapping, Assessment of Stability, and Relation to Alzheimer's Disease. *The Journal of Neuroscience*, **29**, 1860-1873. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.5062-08.2009>
- [26] 周鹏, 朱浩泽, 倪红艳, 等. 阿尔茨海默症患者额顶叶控制系统脑网络异常[J]. 科学通报, 2016, 61(32): 3490-3497.
- [27] 樊东琼, 李锐, 雷旭, 等. 阿尔兹海默症及轻度认知障碍静息态大尺度脑网络功能连接的变化[J]. 心理科学进展, 2016, 24(2): 217-227.
- [28] 李焕敬, 刘增山, 王爽, 等. AD 与 MCI 患者注意功能障碍的功能磁共振对比研究[J]. 医学影像学杂志, 2017, 27(1): 11-14, 24.
- [29] 赖梓焱, 张清萍, 赖茵圻, 等. 主观认知下降的 MRI 研究进展[J]. 磁共振成像, 2022, 13(3): 126-128, 142.
- [30] Mondini, S., Pucci, V., Montemurro, S. and Rumati, R.I. (2021) Protective Factors for Subjective Cognitive Decline Individuals: Trajectories and Changes in a Longitudinal Study with Italian Elderly. *European Journal of Neurology*, **29**, 691-697. <https://doi.org/10.1111/ene.15183>
- [31] Wang, S., Rao, J., Yue, Y., Xue, C., Hu, G., Qi, W., et al. (2021) Altered Frequency-Dependent Brain Activation and White Matter Integrity Associated with Cognition in Characterizing Preclinical Alzheimer's Disease Stages. *Frontiers in Human Neuroscience*, **15**, Article 625232. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2021.625232>
- [32] Parker, A.F., Smart, C.M., Scarapicchia, V. and Gawryluk, J.R. (2020) Identification of Earlier Biomarkers for Alzheimer's Disease: A Multimodal Neuroimaging Study of Individuals with Subjective Cognitive Decline. *Journal of Alzheimer's Disease*, **77**, 1067-1076. <https://doi.org/10.3233/jad-200299>
- [33] Zhang, Z., Cui, L., Huang, Y., Chen, Y., Li, Y. and Guo, Q. (2021) Changes of Regional Neural Activity Homogeneity in Preclinical Alzheimer's Disease: Compensation and Dysfunction. *Frontiers in Neuroscience*, **15**, Article 646414. <https://doi.org/10.3389/fnins.2021.646414>
- [34] 杨晓燕, 马临庆, 龙莉莉, 等. 头部 MRI 阴性的颞叶内侧癫痫患者认知功能障碍研究[J]. 国际神经病学神经外科学杂志, 2019, 46(1): 45-49.
- [35] Liang, P., Wang, Z., Yang, Y., Jia, X. and Li, K. (2011) Functional Disconnection and Compensation in Mild Cognitive Impairment: Evidence from DLPFC Connectivity Using Resting-State fMRI. *PLOS ONE*, **6**, e22153. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0022153>
- [36] 赵澄, 张默, 安彦虹, 等. 轻度认知功能障碍的右侧岛叶前部-额叶岛盖功能连接变化[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2019, 21(5): 494-498.
- [37] 周超, 滕昌军, 武欣. 阿尔茨海默病高风险患者默认网络功能连接改变特征及与认知功能的关联[J]. 四川精神卫生, 2018, 31(5): 446-454.
- [38] Sorg, C., Riedl, V., Mühlau, M., Calhoun, V.D., Eichele, T., Läer, L., et al. (2007) Selective Changes of Resting-State Networks in Individuals at Risk for Alzheimer's Disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **104**, 18760-18765. <https://doi.org/10.1073/pnas.0708803104>
- [39] 乔真, 袁磊磊, 赵晓斌, 等. 进展型及稳定型轻度认知障碍的动态功能连接对比分析[J]. 磁共振成像, 2022, 13(8): 1-6.
- [40] Hedden, T., Van Dijk, K.R.A., Becker, J.A., Mehta, A., Sperling, R.A., Johnson, K.A., et al. (2009) Disruption of Functional Connectivity in Clinically Normal Older Adults Harboring Amyloid Burden. *The Journal of Neuroscience*, **29**, 12686-12694. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.3189-09.2009>
- [41] Pasquini, L., Benson, G., Grothe, M.J., Utz, L., Myers, N.E., Yakushev, I., et al. (2017) Individual Correspondence of Amyloid- β and Intrinsic Connectivity in the Posterior Default Mode Network across Stages of Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, **58**, 763-773. <https://doi.org/10.3233/jad-170096>
- [42] 柯红, 孙国杰, 周华. 针灸预刺激对 AD 大鼠脑内自由基影响的实验研究[J]. 湖北中医学院学报, 2009, 11(2): 14-16.
- [43] 姜美驰, 梁静, 张玉杰, 等. 针刺“四关”穴对阿尔茨海默病大鼠学习记忆及海马区 β 淀粉样蛋白 42、白介素-1 β 和白介素-2 的影响[J]. 针刺研究, 2016, 41(2): 113-118.
- [44] Kan, B., Yu, J., Zhao, L., Zhao, J., Li, Z., Suo, Y., et al. (2018) Acupuncture Improves Dendritic Structure and Spatial Learning and Memory Ability of Alzheimer's Disease Mice. *Neural Regeneration Research*, **13**, 1390-1395. <https://doi.org/10.4103/1673-5374.235292>
- [45] Feng, Y., Bai, L., Ren, Y., Wang, H., Liu, Z., Zhang, W., et al. (2011) Investigation of the Large-Scale Functional Brain Networks Modulated by Acupuncture. *Magnetic Resonance Imaging*, **29**, 958-965. <https://doi.org/10.1016/j.mri.2011.04.009>
- [46] Pang, Y., Liu, H., Duan, G., Liao, H., Liu, Y., Feng, Z., et al. (2018) Altered Brain Regional Homogeneity Following

- Electro-Acupuncture Stimulation at Sanyinjiao (SP6) in Women with Premenstrual Syndrome. *Frontiers in Human Neuroscience*, **12**, Article 104. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2018.00104>
- [47] Zhong, C., Bai, L., Dai, R., Xue, T., Wang, H., Feng, Y., *et al.* (2011) Modulatory Effects of Acupuncture on Resting-state Networks: A Functional MRI Study Combining Independent Component Analysis and Multivariate Granger Causality Analysis. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, **35**, 572-581. <https://doi.org/10.1002/jmri.22887>
- [48] Zheng, W., Su, Z., Liu, X., Zhang, H., Han, Y., Song, H., *et al.* (2018) Modulation of Functional Activity and Connectivity by Acupuncture in Patients with Alzheimer Disease as Measured by Resting-State fMRI. *PLOS ONE*, **13**, e0196933. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0196933>
- [49] Wang, Z., Liang, P., Zhao, Z., Han, Y., Song, H., Xu, J., *et al.* (2014) Acupuncture Modulates Resting State Hippocampal Functional Connectivity in Alzheimer Disease. *PLOS ONE*, **9**, e91160. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0091160>
- [50] Chen, S., Tan, T., Wang, D., Huang, J., Zhou, X., Yuan, X., *et al.* (2017) Modulatory Effects of Acupuncture on Brain Networks in Mild Cognitive Impairment Patients. *Neural Regeneration Research*, **12**, 250-258. <https://doi.org/10.4103/1673-5374.200808>
- [51] 魏玉婷, 苏明莉, 朱田田, 等. 针刺“益智调神”穴方对阿尔茨海默病患者海马与全脑功能连接的影响[J]. 中国针灸, 2023, 43(12): 1351-1357.
- [52] Zhang, J., Hu, S., Liu, Y., Lyu, H., Huang, X., Li, X., *et al.* (2022) Acupuncture Treatment Modulate Regional Homogeneity of Dorsal Lateral Prefrontal Cortex in Patients with Amnesic Mild Cognitive Impairment. *Journal of Alzheimer's Disease*, **90**, 173-184. <https://doi.org/10.3233/jad-220592>
- [53] Li, H., Wang, Z., Yu, H., Pang, R., Ni, H., Li, C.R., *et al.* (2020) The Long-Term Effects of Acupuncture on Hippocampal Functional Connectivity in aMCI with Hippocampal Atrophy: A Randomized Longitudinal fMRI Study. *Neural Plasticity*, **2020**, Article ID: 6389368. <https://doi.org/10.1155/2020/6389368>
- [54] 周子淇, 云洁, 李宛霖, 等. 非药物干预对老年轻度认知障碍患者认知功能影响的网状 Meta 分析[J]. 中国循证医学杂志, 2023, 23(11): 1305-1312.
- [55] Jones, D.T., Knopman, D.S., Gunter, J.L., Graff-Radford, J., Vemuri, P., Boeve, B.F., *et al.* (2015) Cascading Network Failure across the Alzheimer's Disease Spectrum. *Brain*, **139**, 547-562. <https://doi.org/10.1093/brain/awv338>
- [56] Gao, (2013) Research Progresses on Flavonoids Isolated from Traditional Chinese Medicine in Treatment of Alzheimer's Disease. *Intractable & Rare Diseases Research*, **2**, 3-10. <https://doi.org/10.5582/iridr.2013.v2.1.3>
- [57] Zhang, J., Liu, Z., Zhang, H., Yang, C., Li, H., Li, X., *et al.* (2016) A Two-Year Treatment of Amnesic Mild Cognitive Impairment Using a Compound Chinese Medicine: A Placebo Controlled Randomized Trial. *Scientific Reports*, **6**, Article No. 28982. <https://doi.org/10.1038/srep28982>
- [58] 刘紫阳. 基于 r-fMRI 探讨疏肝法干预肝气郁结型 aMCI 的神经影像学机制研究[D]: [博士学位论文]. 济南: 山东中医药大学, 2019.
- [59] 韩杰, 张雷, 兰崴. 电针联合重复经颅磁刺激治疗缺血性脑卒中后轻度认知障碍临床研究[J]. 山东中医杂志, 2024, 43(2): 160-166.
- [60] Lin, B., Zhang, L., Yin, X., Chen, X., Ruan, C., Wu, T., *et al.* (2022) Modulation of Entorhinal Cortex-Hippocampus Connectivity and Recognition Memory Following Electroacupuncture on 3× Tg-AD Model: Evidence from Multimodal MRI and Electrophysiological Recordings. *Frontiers in Neuroscience*, **16**, Article 968767. <https://doi.org/10.3389/fnins.2022.968767>
- [61] Fan, D., Zhao, H., Sheng, J., Liu, Y. and Yu, J. (2019) Electroacupuncture Modulates Resting-State Functional Connectivity in the Default Mode Network for Healthy Older Adults. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*, **33**, 85-92. <https://doi.org/10.1177/0891988719868304>
- [62] 石娇, 李星捷, 柳奇奇, 等. 电子灸对遗忘型轻度认知障碍患者海马亚区体积的影响[J]. 中国组织工程研究, 2024, 28(20): 3176-3181.
- [63] 李熙. p38MAPK 信号通路在逆灸防治阿尔茨海默病模型大鼠中的作用研究[D]: [博士学位论文]. 武汉: 湖北中医药大学, 2012.
- [64] 苏嘉惠. 艾炷灸对轻度认知障碍患者海马功能连接调节的初步研究[D]: [硕士学位论文]. 南宁: 广西中医药大学, 2019.
- [65] 孙倩倩. 基于后默认网络探讨八段锦对主观认知下降患者情景记忆的效应及机制研究[D]: [博士学位论文]. 福州: 福建中医药大学, 2021.
- [66] Tao, J., Chen, X., Egorova, N., Liu, J., Xue, X., Wang, Q., *et al.* (2017) Tai Chi Chuan and Baduanjin Practice Modulates Functional Connectivity of the Cognitive Control Network in Older Adults. *Scientific Reports*, **7**, Article No. 41581. <https://doi.org/10.1038/srep41581>

-
- [67] Tao, J., Liu, J., Chen, X., Xia, R., Li, M., Huang, M., *et al.* (2019) Mind-Body Exercise Improves Cognitive Function and Modulates the Function and Structure of the Hippocampus and Anterior Cingulate Cortex in Patients with Mild Cognitive Impairment. *NeuroImage: Clinical*, **23**, Article 101834. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2019.101834>