

电生理技术在阿尔茨海默病早期应用的研究进展

俞越 姚群 叶星 石静萍

210029 南京医科大学附属脑科医院神经内科

通信作者: 石静萍, Email: jingping_s@126.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2019.09.012

【摘要】 脑磁图(MEG)及脑电图(EEG)均是非侵入性的神经电生理检查技术,能够在早期发现突触功能障碍并跟踪疾病进展。尽管它们有特殊的神经生理学意义,但目前并未被列为阿尔茨海默病(AD)疾病谱临床诊断的一部分。现总结MEG/EEG在解释AD疾病谱病理生理机制中的作用,综述二者对AD临床前期及痴呆前期的诊断价值以及对预测AD早期患者疾病进展风险的作用。

【关键词】 脑电图; 脑磁图; 轻度认知功能障碍; 主观认知功能下降; 综述

Research progress on electrophysiological study of early stage of Alzheimer disease Yu Yue, Yao Qun, Ye Xing, Shi Jingping

Department of Neurology, Affiliated Brain Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029, China

Corresponding author: Shi Jingping, Email: jingping_s@126.com

【Abstract】 Magnetoencephalography (MEG) and Electroencephalogram (EEG) (MEG/EEG) are both non-invasive neuroelectrophysiological technologies, which can detect synaptic dysfunction in the early stage of disease and track the disease progression. Although they imply special neurophysiological significance, they have not yet listed as biomarkers for diagnosis of Alzheimer disease (AD) continuum so far. This paper discussed the role of MEG/EEG in the pathophysiological mechanism of the AD-continuum. This paper also reviewed the diagnostic value of MEG/EEG in pre-clinical and pre-dementia stage of AD and their effects in predicting disease progression of early AD patients.

【Key words】 Electroencephalogram; Magnetoencephalography; Mild cognitive impairment; Subjective cognitive function decline; Review

阿尔茨海默病(AD)是中枢神经系统退行性病变,以进行性认知功能障碍、人格和行为改变为特征^[1], 占有痴呆的60%~70%。随着人口老龄化,痴呆患者的数量也逐渐增加,给社会及经济发展带来巨大负担。2011年美国国立老化研究院(NIA)-阿尔茨海默病协会(AA)诊断标准认为^[2], AD是一个连续的疾病谱,包含无症状期(临床前AD)、痴呆前期(AD所致轻度认知损害)与痴呆期(AD所致痴呆)3个阶段。在出现临床症状的前15~20年即存在病理生理改变。近几十年来,AD药物治疗收效甚微,其原因可能在于疾病的发病机制尚不十分明确且于痴呆期进行干预已为时过晚。因此,对AD早期的及时诊断、早期干预是目前唯一有效延缓疾病进展的措施。

至今为止,AD病理生理机制有众多假说,其中影响较广的包括 β -淀粉样蛋白(A β)级联假说及tau蛋白假说。对人类及动物脑组织的病理分析表明,淀粉样斑块可能对抑制性突触及兴奋性神经元

具有毒性作用^[3],从而破坏了神经元活动兴奋与抑制间的平衡,致使神经网络功能受损^[4]。而磷酸化tau(p-tau)蛋白沉积可破坏轴突微管结构,使突触效率降低、轴突数量逐渐丧失,破坏脑区间和脑区内的交流^[5]。上述病理生理过程对神经传递有直接的影响,因此可用脑磁图(magnetoencephalography, MEG)和脑电图(electroencephalogram, EEG)研究突触功能障碍和连接中断。

EEG是神经元电位的直接测量方法,MEG可记录神经元突触后电位产生电流所形成的脑磁信号。虽然这两者对脑深部来源神经元活动定位能力有限的,但极高的时频分辨率可用于分析特定脑区的一致性及不同频段神经振荡的同步程度。与功能磁共振(fMRI)、正电子发射断层显像术(PET)或单光子发射型电子计算机断层扫描(SPECT)等采集血流或脑代谢的方法相较,MEG/EEG可直接记录神经元实时活动,提供更高的时间分辨率。而与EEG相较,MEG脑磁信号在传导过程中受介质影响小,信号没

有扭曲,空间分辨率高。通过与MRI影像融合,对信号源定位更为精准。

本文将近年来有关痴呆前期包括轻度认知功能障碍(mild cognitive impairment, MCI)和主观认知功能下降(subjective cognitive decline, SCD)的电生理研究进行简要综述。

一、脑频谱功率与脑激活分析

多项EEG和MEG研究均提示AD患者脑振荡节律减慢^[6-7]。 α 频段相对功率和频率降低是AD电生理特征性变化之一。有EEG研究发现早在MCI期就已出现 α 振荡减少的现象^[8]。López-Sanz等^[9]发现与健康对照相比,SCD和MCI组均表现出 α 频段活动减少,且MCI组 α 频段峰值频率减慢。该研究结果提示早在SCD阶段 α 频段相对功率降低就已出现,至MCI阶段, α 频段峰值频率进一步减慢,进而导致认知功能的客观缺陷。又有研究^[10]将感兴趣区 α 频段与临床资料进行相关性分析,发现女性脑后部感兴趣区 α 峰频率高于男性,脑前部感兴趣区 α 峰频率与年龄呈负相关,脑后部感兴趣区 α 峰频率与海马体积呈正相关。表明年龄、性别及海马体积均与 α 频段改变相关。综上所述,早在MCI或SCD阶段,即已出现了类似AD的电生理改变,并随着疾病发展 α 频段改变越发明显。虽然普遍认为MCI患者 α 频段能量降低,但近期研究发现前额叶淀粉样蛋白沉积与 α 频段能量增加有关^[11]。Moretti等^[12]亦发现进展为AD的MCI患者EEG α 3/ α 2比例增高。但上述结果可能受实验样本量有限及未进行随访等因素影响。

AD典型脑电活动具有“双向性”,指既存在代偿机制,如 δ 和 θ 波相对增多,又存在功能损害,表现为 α 和 β 波相对减少^[13-14]。高频活动较局限,且能量耗低,而低频活动范围更广,需要更多能量,AD脑电活动的“双向性”表明,AD患者需要更多的能量及神经元参与活动,以代偿认知功能的下降。Babiloni等^[15]将EEG与脱氧葡萄糖(FDG)-PET结合分析,发现在葡萄糖代谢较低的皮质区域, δ 源活动较高,而 α 源活性偏低。且近期研究发现^[16-17],脑脊液生物标志物阳性的MCI患者静息态脑电活动中 δ 及 θ 节律增加,而 α 及 β 节律相对减少。多项MEG研究亦提示在MCI中也存在类似变化,且这种改变可反映疾病严重程度^[18],可区分健康老年人、MCI和AD患者^[19]。值得注意的是,在多个认知领域损害的MCI中,这种改变更为突出^[20]。又有研究提示携带ApoE ϵ 4基因的MCI患者脑磁活动与AD早期脑磁场变化更相近,由此推断ApoE ϵ 4基因可对静息态脑磁场活动造成影响^[21]。此外,一项

有关MEG的 δ 波研究发现右顶叶皮层和楔前叶 δ 波电流密度的增加与MCI向轻度痴呆和轻度痴呆向重度痴呆的转变有关^[22]。上述研究与基因型、神经系心理学量表等相结合分析,显示MCI/SCD患者的MEG/EEG“双向性”改变或可作为早期预测痴呆风险的标志,更强调了AD疾病早期电生理研究的重要性。

虽然MEG和EEG对AD疾病谱的研究主要集中在静息态,但在记忆任务中神经元电磁活动的动态变化可以提供更多与病理性衰老、认知功能改变相关的可靠证据。目前认为,AD患者颞叶内侧结构在痴呆症状出现之前即已发生改变。有研究采集了15名健康老年人记忆任务态MEG,经过2年随访,5名受试转化为MCI,另10名受试者无认知功能减退。对这两组的MEG进行分析,发现MCI组在刺激后400~800 ms内左侧颞叶的源激活数较无认知减退组减少^[23]。这一发现有助于早期识别认知功能下降高风险人群,从而通过早期干预延缓或预防认知功能损害。另一项记忆任务态研究纳入了主诉记忆障碍(SMC)志愿者、MCI和健康对照3组被试。并对这3组记忆任务态脑磁活动进行分析,结果提示SMC组及MCI组在后腹侧区的激活程度均明显高于对照组^[24]。另有研究也得出了MCI组任务态下脑激活增强的结果^[25]。上述结论可理解为AD病程早期患者需要额外的神经激活来代偿神经退行性改变。

二、功能连接研究

功能连接性分析(functional connectivity, FC)可测量脑区间的统计相关性及信息沟通能力,是研究脑功能的重要工具,FC值偏离参考范围往往提示病变存在^[26]。众所周知,神经纤维缠结影响皮质-皮质连接的末端,从而影响脑同步化过程,使大脑功能连接丧失。AD被认为是一种失联合综合征,数项EEG研究均发现AD患者大脑功能连接丧失^[27]。近期EEG研究发现,在MCI患者后半球多个脑区中 α 频段功能连接减弱^[28]。Gómez等^[29]选取两种FC算法分别对同一组MEG数据进行分析,均得出MCI组FC值在各频段,尤其是在 β 频段,较对照组减低。有研究采用格兰杰因果关系(Granger Causality)对MCI静息态脑磁活动进行分析,也发现在 β 频段存在广泛功能连接降低,进一步证明了MCI是一种失联合综合征^[30]。Fessant等^[31]发现无论是否携带ApoE ϵ 4等位基因,MCI组在 α 、 β 频段的功能连接均减低,且基因携带者在 δ 频段额后部功能连接减低。与此类似的是,Gonzalez-Escamilla等^[32]发现MCI静息态脑电活动的 α 频段神经元相位耦合障碍,主要表现在额颞区和顶叶区,且APOE ϵ 4携带者的额叶功能连接减低更明显。但有研究发现在

MCI患者中功能连接增强,而SCD患者中功能连接减低的现象,该试验比较MCI、SMC和健康老人间功能连接的差异,发现SMC组与健康对照组具有相似的功能连接模式,但SMC组同步值较低,提示脑区间难以实现正确耦合,有效信息传输效率降低,最终引起日常生活记忆障碍;而MCI组功能连接增强,表明当记忆障碍严重到能被记忆测试发现时,脑区间同步增强,以代偿记忆网络障碍^[33]。上述研究均表明,FC可在AD早期检测到脑功能的潜在变化。

此外,多项研究表明FC具有成为AD早期诊断生物标志物的前景。如有研究发现 α 频段低功能连接可反映疾病严重程度^[34],在预测AD风险方面显示出巨大作用。又有研究表明MCI患者工作记忆态功能连接复杂性降低,效能复杂度(efficiency complexity)分类准确率高,可作为评价工作记忆相关缺陷的指标^[35]。Bajo等^[36]在一项随访研究中,比较了进展型MCI(pMCI)、稳定型(sMCI)和健康对照组3组间记忆任务态下的脑功能连接模式,结果表明pMCI组顶枕叶的同步程度较健康对照和sMCI组显著增高,提示pMCI顶枕区的脑功能连接增加可作为预知A β 沉积及后续认知功能下降的危险因素。

然而,仅有少量研究报道MCI脑区间功能连接变化亦存在“双向性”改变。近期研究表明^[37],与健康对照相比,SCD和MCI的功能连接均发生了改变,表现为前部网络超同步化而后部网络功能连接减低。另一研究发现,MCI组在 α 频段上,同时存在脑区间功能连接增强及减低^[38]。这种现象在脑脊液p-tau及A β_{42} 水平异常的遗忘型MCI(aMCI)患者中亦存在^[39],提示MEG功能连接研究或对早期发现AD病理相关的突触功能障碍具有重要意义。但在EEG研究中却未发现类似“双向性”改变,可能与两种检测技术的溯源方法及所使用的FC参数不同相关。

三、脑网络分析

多项研究表明,AD脑网络小世界属性趋于随机化,平均路径长度和网络聚类系数均降低^[7]。在一项包含MCI、SCD及健康老年人的MEG研究发现^[40],与AD脑网络改变相同,MCI及SCD亦表现出网络随机化趋势,聚类性及传递性减低;且SCD组各参数变化介于MCI和健康对照之间,表明AD的脑网络结构紊乱可能在认知症状发生前就已存在。Buldú等^[41]在MEG传感器水平对MCI患者的记忆任务态功能网络结构进行了描述,进一步证实MCI网络结构随机化且记忆处理需要更高的能耗,信息整合能力失衡,完成任务需要更多的长程连接,导致网络效率和复杂度降低。研究证明,AD患者脑网络核

心节点活动水平高,而过度的局部神经元活动可增加A β 沉积,使AD患者核心节点更易受损^[42]。记忆任务态MEG研究发现,早在MCI阶段脑网络核心节点就发生了改变,且核心节点中心度同时存在增高和减低,证明MCI期脑功能网络就已开始向着随机化改变^[43]。Pineda-Pardo等^[44]研究了白质完整性与脑功能网络障碍的联系,研究使用图论的方法构建脑网络,采用磁共振扩散加权成像的方法确定脑白质区域,并分析两者间关系,结果发现解剖网络的破坏会影响功能网络,导致MCI患者出现痴呆前期症状,强调了功能和结构网络的改变可能在疾病早期已有关联。传统图论的分类方法是从脑网络中提取一些可量化指标用于分类,而拓扑滤波法可发现脑网络中更细微的变化。一系列研究^[38,45]采用了最小生成树(minimum spanning tree, MST)的拓扑滤波方法,均提示在MCI期病理过程就已导致记忆环路中颞极角色改变,进而导致患者认知功能的相关改变。而Vecchio等^[46]对145例MCI患者进行为期1年随访,根据随访结果将他们分为sMCI及pMCI,随后结合EEG小世界网络参数和APOE ϵ 4阳性率将所有患者根据是否进展为AD分类,其分类准确率高达91.7%,这项评估或可有助于较快速地对大量MCI患者疾病进展风险进行预估。但与频谱分析或FC研究相比较,AD早期的MEG/EEG脑网研究结果的一致性较差,究其原因可能与MEG/EEG脑网络计算复杂,研究数量较少,而且各个研究所采用的参数不尽相同有关。

四、机器学习方法

在一项国际多中心研究中,Maestú等^[47]提出一种区分MCI和健康老人的新方法,并称之为临床数据划分(Clinical Data Partitioning, CliDaPa),包含滤波器特征选择算法和机器学习分类器,使用MEG功能连接指标来区分MCI和个体水平的正常老化。他们发现MCI中存在神经元超同步,以额顶叶间和半球间为著,被认为是突触功能障碍的早期迹象,或可成为MCI的生物标志物。Bruña等^[48]采用三种熵(Shannon、Tsallis和Renyi熵)、一种不平衡测度和三种统计复杂度来估计MEG活动的不规则性和统计复杂性,并进一步采用弃-交叉验证法进行线性判别分析,对AD和MCI受试者与对照组的鉴别正确率分别达到83.9%和65.9%,表明MCI是介于正常衰老和AD之间的中间模式。Poil等^[49]将多个EEG生物标志物的信息整合成诊断分类指标,以此提高预测MCI向AD转化的准确性,预测的灵敏度达88%,特异度达82%。

有研究提出一种利用工作记忆态MEG信号识

别MCI患者的方法,采用基于排列熵(permutation entropy, PE)的非线性动力学方法分析子带,寻找MCI特征性改变,再使用方差分析进行特征选择,最后将增强概率神经网络(enhanced probabilistic neural network, EPNN)分类器应用于所选择的特征,以区分MCI和健康患者,并使用该方法对MCI受试和健康对照进行区分,证实了该方法的有效性^[50]。

综上所述,众多MEG/EEG相关研究从电生理角度尝试阐述AD发病机理,并结合基因型、神经心理学量表等佐证MEG/EEG对发现AD早期病理改变的敏感性,提示AD早期患者MEG/EEG即存在特征性的“双向性”改变,此外FC亦具有早期识别脑功能改变的作用。提示,MEG/EEG或可用于早期预测痴呆风险及评估病情严重程度,从而利于做到AD的早期诊断。然而,与其他影像学方法研究相较,AD早期MEG/EEG相关研究目前数量较少,未来需要更多的研究与更大的样本量来证实其作为潜在生物标志物的可靠性。除此之外,需要进一步将脑脊液生物标志物与MEG/EEG研究相结合,从而能更好地解释AD的病理生理改变。

利益冲突 文章所有作者共同认可文章无相关利益冲突

作者贡献声明 论文撰写为俞越,文献调研与整理为俞越、叶星、姚群、石静萍,构思与设计、论文修订为石静萍

参 考 文 献

- [1] Alzheimer's Association. 2019 Alzheimer's disease facts and figures[J]. *Alzheimers Dement*, 2019, 15(3): 321-387. DOI: 10.1016/j.jalz.2019.01.010.
- [2] Albert MS, DeKosky ST, Dickson D. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging and Alzheimer's Association workgroup [J]. *Alzheimers Dement*, 2011, 7(3): 270-279. DOI: 10.1016/j.jalz.2011.03.008.
- [3] Wang Z, Jackson RJ, Wei H, et al. Human Brain-Derived A β Oligomers Bind to Synapses and Disrupt Synaptic Activity in a Manner That Requires APP[J]. *J Neurosci*, 2017, 37(49). DOI: 10.1523/JNEUROSCI.2009-17.2017.
- [4] Sepulcre J, Sabuncu MR, Li Q, et al. Tau and A β proteins distinctively associate to functional network changes in the aging brain[J]. *Alzheimers Dement*, 2017, 13(11): 1261-1269. DOI: 10.1016/j.jalz.2017.02.011.
- [5] Schultz AP, Chhatwal JP, Hedden T, et al. Phases of hyper and hypo connectivity in the Default Mode and Salience networks track with amyloid and Tau in clinically normal individuals[J]. *J Neurosci*, 2017, 37(16): 3216-3263. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.3263-16.2017.
- [6] Fonseca LC, Tedrus GM, Carvas PN, et al. Comparison of quantitative EEG between patients with Alzheimer's disease and those with Parkinson's disease dementia[J]. *Clin Neurophysiol*, 2013, 124(10): 1970-1974. DOI: 10.1016/j.clinph.2013.05.001.
- [7] Mma E, Wm VDF, Stam CJ, et al. Alzheimer's disease: The state of the art in resting-state magnetoencephalography[J]. *Clin Neurophysiol*, 2017, 128(8): 1426-1437. DOI: 10.1016/j.clinph.2017.05.012.
- [8] Luckhaus C, Grass-Kapanke B, Blaeser I, et al. Quantitative EEG in progressing vs stable mild cognitive impairment (MCI): results of a 1-year follow-up study[J]. *Int J Geriatr Psychiatry*, 2010, 23(11): 1148-1155. DOI: 10.1002/gps.2042.
- [9] López-Sanz D, Bruéa R, Garcés P, et al. Alpha band disruption in the AD-continuum starts in the Subjective Cognitive Decline stage: a MEG study[J]. *Sci Rep*, 2016, 6:37685. DOI: 10.1038/srep37685.
- [10] Pilar G, Raul V, Michael W, et al. Brain-wide slowing of spontaneous alpha rhythms in mild cognitive impairment[J]. *Front Aging Neurosci*, 2013, 5(1): 100. DOI: 10.3389/fnagi.2013.00100.
- [11] Nakamura A, Cuesta P, Fernández A, et al. Electromagnetic signatures of the preclinical and prodromal stages of Alzheimer's disease[J]. *Brain*, 2018, 141(5): 1470-1485. DOI: 10.1093/brain/awy044.
- [12] Moretti DV, Frisoni GB, Fracassi C, et al. MCI patients'EEGs show group differences between those who progress and those who do not progress to AD[J]. *Neurobiol Aging*, 2011, 32(4): 563-571. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2009.04.003.
- [13] 杨鹏, 岳阳, 周效宝, 等. 阿尔茨海默病患者脑电功率值特征分析[J]. *中华诊断学电子杂志*, 2015, 3(1): 36-40. DOI: 10.3877/cma.j.issn.2095-655X.2015.01.010.
Yang P, Yue Y, Zhou XB, et al. The characters of electroencephalogram power in patients with Alzheimer disease[J]. *Chin J Diagnostics (Electronic Edition)*, 2015, 3(1): 36-40.
- [14] Babiloni C, Binetti G, Cassetta E, et al. Mapping distributed sources of cortical rhythms in mild Alzheimer's disease. A multicentric EEG study[J]. *Neuroimage*, 2004, 22(1): 57-67. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2003.09.028.
- [15] Babiloni C, Percio CD, Caroli A, et al. Cortical sources of resting state EEG rhythms are related to brain hypometabolism in subjects with Alzheimer's disease: an EEG-PET study[J]. *Neurobiol Aging*, 2016, 48: 122-134. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2016.08.021.
- [16] Jovicich J, Babiloni C, Ferrari C, et al. Two-Year Longitudinal Monitoring of Amnesic Mild Cognitive Impairment Patients with Prodromal Alzheimer's Disease Using Topographical Biomarkers Derived from Functional Magnetic Resonance Imaging and Electroencephalographic Activity[J]. *J Alzheimers Dis*, 2018. DOI: 10.3233/JAD-180158.
- [17] Smailovic U, Koenig T, Käreholt I, et al. Quantitative EEG power and synchronization correlate with Alzheimer's disease CSF biomarkers.[J]. *Neurobiol Aging*, 2018, 63: 88-95. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2017.11.005.
- [18] Besga A, Ortiz L, Fernández A, et al. Structural and Functional Patterns in Healthy Aging, Mild Cognitive Impairment, and Alzheimer Disease[J]. *Alzheimer Dis Assoc Disord*, 2010, 24(1): 1-10. DOI: 10.1097/wad.0b013e3181aba730.
- [19] Fernández A, Hornero R, Mayo A, et al. MEG spectral profile in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment[J]. *Clin Neurophysiol*, 2006, 117(2): 306-314. DOI: 10.1016/j.clinph.2005.10.017.
- [20] López ME, Cuesta P, Garcés P, et al. MEG spectral analysis in subtypes of mild cognitive impairment[J]. *Age (Dordr)*, 2014, 36(3): 9624. DOI: 10.1007/s11357-014-9624-5.
- [21] Cuesta P, Barabash A, Aurtinetxe S, et al. Source analysis of spontaneous magnetoencephalographic activity in healthy aging and mild cognitive impairment: influence of apolipoprotein E

- polymorphism.[J]. *J Alzheimers Dis*, 2015, 43(1): 259-273. DOI: 10.3233/JAD-140633.
- [22] Fernández A, Turrero A, Zuluaga P, et al. MEG Delta Mapping Along the Healthy Aging-Alzheimer's Disease Continuum: Diagnostic Implications[J]. *J Alzheimers Dis*, 2013, 35(3): 495-507. DOI: 10.3233/JAD-121912.
- [23] Maestú F, Campo P, GilGregorio P, et al. Medial temporal lobe neuromagnetic hypoactivation and risk for developing cognitive decline in elderly population: a 2-year follow-up study.[J]. *Neurobiol Aging*, 2006, 27(1): 32-37. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2005.01.005.
- [24] Fernando M, Evgenia B, José María R, et al. Increased biomagnetic activity in healthy elderly with subjective memory complaints [J]. *Clin Neurophysiol*, 2011, 122(3): 499-505. DOI: 10.1016/j.clinph.2010.08.004.
- [25] Püregger E, Walla P, Deecke L, et al. Magnetoencephalographic-Features related to mild cognitive impairment[J]. *Neuroimage*, 2003, 20(4): 2235-2244. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2003.08.015.
- [26] Guggisberg AG, Honma SM, Findlay AM, et al. Mapping functional connectivity in patients with brain lesions[J]. *Ann Neurol*, 2010, 63(2): 193-203. DOI: 10.1002/ana.21224.
- [27] Jaeseung J. EEG dynamics in patients with Alzheimer's disease[J]. *Clin Neurophysiol*, 2004, 115(7): 1490-1505. DOI: 10.1016/j.clinph.2004.01.001.
- [28] Babiloni C, Del CP, Lizio R, et al. Functional cortical source connectivity of resting state electroencephalographic alpha rhythms shows similar abnormalities in patients with mild cognitive impairment due to Alzheimer's and Parkinson's diseases[J]. *Clin Neurophysiol*, 2018, 129(4): S619083349. DOI: 10.1016/j.clinph.2018.01.009.
- [29] Gómez C, Stam CJ, Hornero R, et al. Disturbed Beta Band Functional Connectivity in Patients With Mild Cognitive Impairment: An MEG Study[J]. *IEEE Trans Biomed Eng*, 2009, 56(6): 1683-1690. DOI: 10.1109/TBME.2009.2018454.
- [30] Gómez C, Juan-Cruz C, Poza J, et al. Alterations of Effective Connectivity Patterns in Mild Cognitive Impairment: An MEG Study[J]. *J Alzheimers Dis*, 2017: 1-12. DOI: 10.3233/JAD-170475.
- [31] Fessant F, Pierret C, Lantos P. Influence of the APOE ϵ 4 Allele and Mild Cognitive Impairment Diagnosis in the Disruption of the MEG Resting State Functional Connectivity in Sources Space[J]. *J Alzheimers Dis*, 2015, 44(2): 493-505. DOI: 10.3233/JAD-141872.
- [32] Gonzalez-Escamilla G, Atienza M, Cantero J L. Impaired cortical oscillatory coupling in mild cognitive impairment: anatomical substrate and ApoE4 effects[J]. *Brain Struct Funct*, 2015, 220(3): 1721-1737. DOI: 10.1007/s00429-014-0757-1.
- [33] Bajo R, Castellanos NP, López ME, et al. Early dysfunction of functional connectivity in healthy elderly with subjective memory complaints[J]. *Age (Dordr)*, 2012, 34(2): 497-506. DOI: 10.1007/s11357-011-9241-5.
- [34] Ranasinghe KG, Hinkley LB, Beagle AJ, et al. Regional functional connectivity predicts distinct cognitive impairments in Alzheimer's disease spectrum[J]. *Neuroimage Clin*, 2014, 5: 385-395. DOI: 10.1016/j.nicl.2014.07.006.
- [35] Ahmadlou M, Adeli A, Bajo R, et al. Complexity of functional connectivity networks in mild cognitive impairment subjects during a working memory task[J]. *Clin Neurophysiol*, 2014, 125(4): 694-702. DOI: 10.1016/j.clinph.2013.08.033.
- [36] Bajo R, Castellanos NP, Cuesta P, et al. Differential Patterns of Connectivity in Progressive Mild Cognitive Impairment[J]. *Brain Connect*, 2012, 2(1): 21. DOI: 10.1089/brain.2011.0069.
- [37] López-Sanz D, Bruña R, Garcés P, et al. Functional Connectivity Disruption in Subjective Cognitive Decline and Mild Cognitive Impairment: A Common Pattern of Alterations[J]. *Front Aging Neurosci*, 2017, 9: 109. DOI: 10.3389/fnagi.2017.00109.
- [38] López ME, Engels MMA, van Straaten ECW, et al. MEG Beamformer-Based Reconstructions of Functional Networks in Mild Cognitive Impairment[J]. *Front Aging Neurosci*, 2017, 9: 107. DOI: 10.3389/fnagi.2017.00107.
- [39] Canuet L, Pusil S, López ME, et al. Network Disruption and Cerebrospinal Fluid Amyloid-Beta and Phospho-Tau Levels in Mild Cognitive Impairment[J]. *J Neurosci*, 2015, 35(28): 10325-10330. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.0704-15.2015.
- [40] 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]. *Int J Neural Syst*, 2017, 27(8): 17.
- [41] Buldú JM, Bajo R, Maestú F, et al. Reorganization of Functional Networks in Mild Cognitive Impairment[J]. *PLoS One*, 2011, 6(5): e19584.
- [42] Haan WD, Mott K, Straaten ECWV, et al. Activity Dependent Degeneration Explains Hub Vulnerability in Alzheimer's Disease[J]. *PLoS Comput Biol*, 2012, 8(8): e1002582. DOI: 10.1371/journal.pcbi.1002582.
- [43] Navas A, Papo D, Boccaletti S, et al. Functional Hubs in Mild Cognitive Impairment[J]. *Int J Bifurcat Chaos*, 2015, 25(03): 10. DOI: 10.1142/S0218127415500340.
- [44] Pinedapardo JA, Garcés P, Lopez ME, et al. White Matter Damage Disorganizes Brain Functional Networks in Amnesic Mild Cognitive Impairment [J]. *Brain Connect*, 2014, 4(5): 312-322. DOI: 10.1089/brain.2013.0208.
- [45] Jacini F, Sorrentino P, Lardone A, et al. Amnesic Mild Cognitive Impairment Is Associated With Frequency-Specific Brain Network Alterations in Temporal Poles[J]. *Front Aging Neurosci*, 2018, 10: 400. DOI: 10.3389/fnagi.2018.00400.
- [46] Vecchio F, Miraglia F, Iberite F, et al. Sustainable method for Alzheimer's prediction in Mild Cognitive Impairment: EEG connectivity and graph theory combined with ApoE: Brain networks related to MCI conversion [J]. *Ann Neurol*, 2018, 84(2). DOI: 10.1002/ana.25289.
- [47] Maestú F, Pe AJ, Garcés P, et al. A multicenter study of the early detection of synaptic dysfunction in Mild Cognitive Impairment using Magnetoencephalography-derived functional connectivity[J]. *Neuroimage Clin*, 2015, 9(C): 103-109. DOI: 10.1016/j.nicl.2015.07.011.
- [48] Bruña R, Poza J, Gómez C, et al. Analysis of spontaneous MEG activity in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease using spectral entropies and statistical complexity measures[J]. *J Neural Eng*, 2012, 9(3): 36007. DOI: 10.1088/1741-2560/9/3/036007.
- [49] Poil SS, de Haan W, van der Flier WM, et al. Integrative EEG biomarkers predict progression to Alzheimer's disease at the MCI stage [J]. *Front Aging Neurosci*, 2013, 5(2): 58. DOI: 10.3389/fnagi.2013.00058.
- [50] Amezcua-Sanchez JP, Adeli A, Adeli H. A new methodology for automated diagnosis of mild cognitive impairment (MCI) using magnetoencephalography (MEG) [J]. *Behav Brain Res*, 2016, 305: 174-180. DOI: 10.1016/j.bbr.2016.02.035.

(收稿日期: 2019-08-12)

(本文编辑: 赵金鑫)