

DOI: 10.3969/j.issn.1006-9771.2013.08.008

·综述·

基于静息态网络神经精神类疾病的脑机制研究进展

肖娟, 常静玲, 高颖

[摘要] 大脑是人体至关重要的组成部分, 其不同功能区域相互协调、相互作用共同执行人类的各种简单、复杂活动。现代科学研究证明人脑在静息状态下即存在多种脑功能网络, 静息态功能磁共振成像技术的日臻成熟为脑功能网络研究带来契机, 现已广泛应用于神经精神类疾病的脑机制研究中, 为神经精神类疾病的诊治及评估提供了崭新的方法与思路。本文着重对基于静息态网络的脑机制研究方法及其在神经精神类疾病中的应用进行阐述。

[关键词] 静息态; 脑网络; 功能磁共振成像; 神经精神类疾病; 脑机制; 综述

Advance in Brain Mechanism in Nervous and Mental Diseases Based on Resting-state Networks (review) XIAO Juan, CHANG Jing-ling, GAO Ying. Department of Neurology, Dongzhimen Hospital, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100700, China

Abstract: As a vital part of human body, the brain executes junior and senior function through coordination and interaction of different functional regions. Modern scientific research showed that there were many human brain functional networks in the resting-state. The resting-state functional magnetic resonance imaging technology, which was getting more and more mature, taking opportunities for brain functional networks and was widely used in nervous and mental diseases, providing new methods and ideas for the diagnosis and assessment of nervous and mental diseases. This paper focused on the brain mechanism research methods based on resting-state networks and its application in nervous and mental diseases.

Key words: resting-state; brain networks; functional magnetic resonance imaging; nervous and mental diseases; brain mechanism; review

[中图分类号] R749 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1006-9771(2013)08-0743-05

[本文著录格式] 肖娟, 常静玲, 高颖. 基于静息态网络神经精神类疾病的脑机制研究进展[J]. 中国康复理论与实践, 2013, 19(8): 743-747.

人脑是自然界迄今为止最复杂、最高效的中枢神经系统, 它依赖多个不同的脑区相互协调、相互作用来执行各种脑活动。现代脑影像技术为脑机制研究提供了多种非侵入手段, 其中功能磁共振成像(functional magnetic resonance imaging, fMRI)因其时间和空间分辨率高的特点被广泛用于多种疾病的研究中。1995年Biswal研究发现, 在清醒闭眼的静息状态下人脑存在着大量自发的神经元活动, 虽然其表现亦为依赖血氧水平的信号(blood oxygen level dependent, BOLD), 但在静息状态下仅为低频振荡(low frequency fluctuation, LFF)^[1], 这种LFF(0.01~0.08 Hz)在脑功能网络内的不同脑区之间呈高度的同步性, 即在静息状态的两个或多个时域相关的脑区间具有一定的功能连接^[2](又叫时间一致性)。所谓静息态功能磁共振成像(resting-state functional magnetic resonance imaging, RS-fMRI)研究的是大脑静息状态下的自发活动, 即在无任务状态下, 大脑内部所发生BOLD信号的自发调节。与任务态功能磁共振相比, RS-fMRI具有无需任务操作、基线易于控制、可重复性高的优

势, 因此越来越受到国内外学者的青睐。

Cordes等认为, 人脑在静息态时即存在多种静息态网络(resting-state networks, RSNs), 如默认、注意、动机、视觉、听觉网络等^[3], 而文献显示以默认网络(default mode network, DMN)的研究居多。2001年Raichle等提出默认网络假说, 默认网络的特性是在静息状态下存在主动活动(即正激活状态), 而任务状态下则为负激活, 并认为默认网络对静息态脑功能研究具有重要意义^[4]。而后, Greicius等于2004年开展老年阿尔茨海默病患者的脑网络MRI研究, 结果发现在静息状态下前额叶内侧、顶下小叶、后扣带回、前扣带回腹侧等脑区具有很强的自发活动, 且这些脑区形成具有强大功能连接的脑网络, 从而进一步证实默认网络的存在^[5]。2007年Mantini等开展fMRI与脑电图(electroencephalogram, EEG)刺激相结合的研究, 以健康男性志愿者为研究对象, 结果发现6个大脑内广泛分布的RSNs^[6], 而后Christian等研究发现8个独立的、空间连贯的脑静息网络, 且默认网络及背侧注意网络显示脑区之间的功能连

基金项目: 1.国家自然科学基金面上项目(No. 81072768); 2.高等学校博士学科点专项科研基金(No. 20090013110003); 3.教育部新世纪优秀人才支持计划(No. NCET-11-0603)。

作者单位: 北京中医药大学东直门医院神经内科, 北京市 100700。作者简介: 肖娟(1989-), 女, 汉族, 山西运城市人, 硕士研究生, 主要研究方向: 中风后失语的康复与临床。通讯作者: 常静玲(1970-), 女, 北京人, 副主任医师, 硕士研究生导师。

接度减低^[7]。研究证明人脑在静息态下确实存在默认式网络,且基于 RSNs 的研究是探索复杂疾病脑功能机制的重要领域。

1 基于静息态网络脑机制研究的数据分析方法

基于静息态网络研究多根据不同实验目的选择不同的数据分析方法,包括功能连接和效应连接数据分析方法。其中功能连接数据分析方法有低频振幅(amplitude of low frequency fluctuation, ALFF)、分数低频振幅(fractional amplitude of low frequency fluctuation, fALFF)、局部一致性(regional homogeneity, ReHo)、独立成分分析(independent component analysis, ICA)、种子相关分析(seed based analysis, SBA)、时间簇分析(temporal clustering analysis, TCA)及小世界网络分析法(small world network, SWN)等,效应连接的数据分析方法则主要为 Granger 因果模型(granger causality modeling, GCM)。上述多元化数据分析方法各有优势,为疾病的临床研究提供诸多途径。

1.1 功能连接数据分析方法

最常用的功能连接数据分析方法为 ALFF、fALFF、ReHo 和 ICA。

ALFF 主要是从能量代谢角度反映低频频段(0.01~0.08 Hz)内各个体素自发同步化神经活动的强度^[8]。但其不足之处在于实验中的强噪声影响数据分析,2008 年 Zou 提出 ALFF 的改进方法 fALFF,可以抑制脑室的能量,从而减轻噪音的干扰,使得基于 RS-fMRI 的研究更具说服力^[9]。

ReHo 根据统计值的高低来研究神经元活动的一致性,ReHo 值越低则说明脑区内神经元活动的一致性越低,提示对应脑区可能存在功能异常^[10]。

ICA 则直接对全脑信号进行分析,并能够分离头动、呼吸等噪声对信号的影响,从而确定脑区间的功能连接;不足之处是仅能得到脑网络的空间分布,却不能度量脑区之间的连接强度^[11]。同时使用 ICA 方法可得到静息态大脑多套相互独立的功能网络。Damoiseaux 等利用 ICA 方法分析 RS-fMRI 数据,获得 10 套功能网络:运动网络、视觉加工网络、听觉网络、记忆网络、执行功能网络、外侧纹状体网络、默认网络等^[12]。Zhu 等则进一步提出基于高斯核的非线性独立成分分析(核独立成分分析)来分析静息态 fMRI 数据并提取默认网络,结果显示核独立成分分析不仅降低 fMRI 的数据复杂度,而且克服 ICA 只适合于源信号线性混合的限制,从而使默认网络的研究更具科学性^[13]。

此外,还有 SBA、TCA、SWN 等。SBA 因其简便敏感、易于判断的优点得到国内外研究者的广泛应用,但其缺陷是分析结果依赖于种子区的选定,对信号内的混杂伪迹敏感,不能同时对多个系统进行处理^[14]。而 TCA 在静息状态下即可确定脑内的活动点,根据神经精神类疾病患者静息状态下大脑的活动点有助于研究静息态网络的康复机制^[15]。SWN 是近年来较新颖的分析方法,Eguiluz 等从不同水平研究显示,大脑具有小世界属性,随后小世界模型逐渐被用于脑功能网络与疾病之间的研究^[16]。

1.2 效应连接数据分析方法

在功能整合的前提下,效应连接能够建立神经细胞之间交互作用的因果关系,反映神经活动的动态过程,更能阐明真实的脑功能恢复机制原理。RS-fMRI 效应连接的建模方法主要为 GCM。Granger 因果检验可用于研究静息态下神经活动的传递关系^[17],其中心思想是把脑功能网络描述成一个具有“因果”关系的动态系统:一个神经区域的激活通过区域间的连接引起其他神经区域激活水平的变化。Granger 因果检验的优点为无需先验假设模型即可进行全脑因果分析,且选取感兴趣区(region of interest, ROI)较为简便。Zhong 运用 Granger 因果检验模型,研究顶下小叶皮层在逻辑计算认知任务中起到的效应连接,从而获得符合生理机制的效应连接网络^[18]。以上的研究结论表明,选择合理的数据分析方法是研究复杂脑病静息态脑网络的前提和手段。

2 静息态网络在神经精神疾病中的应用

Biswal 等首次提出 RS-fMRI,现已被广泛应用于神经、精神类疾病的研究中,研究范围涉及疾病的诊断、病程的检测、疗效的评估等^[1]。目前多项研究证明,脑部疾病能够引起静息态网络功能连接的改变^[19-20],尤其集中在阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)、癫痫(epilepsy)、抑郁症(depression)、精神分裂症(schizophrenia)、脑血管病(cerebrovascular disease)等神经精神类疾病中,介绍如下。

2.1 AD

AD 是以智力持续进行性、不可逆性衰退为特征的神经系统变性病。大量 fMRI 研究已经证实,AD 患者的默认网络功能连接显著降低^[21]。Wang 等研究发现,AD 病变影响海马与默认网络之间的功能连接^[22]。He 等首次应用 ReHo 计算 AD 全脑自发低频振荡的活动情况,结果发现 AD 患者脑内局部一致性在扣带回和内颞叶显著减低^[23]。而 Zhao 等基于 RS-fMRI 采用 ALEF 研究 AD,结果显示 AD 患者静息态下脑功能区 ALFF 值发生显著变化,认为左侧额下回及小脑功能异常与 AD 认知功能下降有关,并说明默认网络功能异常和丘脑功能异常是 AD 发病的病理生理机制^[24]。Xi 等通过测量 BOLD 信号的低频振幅来探索轻度认知障碍(mild cognitive impairment, MCI)患者脑功能网络的变化,发现 MCI 患者的右侧海马降低,皮层、海马旁皮质、左外侧颞叶皮层、右腹内侧前额叶皮层 ALFF 增加^[25]。Jin 等利用 ICA 研究遗忘型轻度认知功能障碍(amnesic mild cognitive impairment, aMCI),发现大脑内功能结构的缺损和默认网络的改变是 aMCI 患者记忆相关功能下降的前提^[26]。

2.2 癫痫

癫痫是指脑神经元过度放电所致的中枢神经系统功能失常的慢性脑部疾病。Zhong 等利用 ReHo 方法研究全身强直阵挛发作性癫痫患者,结果发现患者丘脑、岛叶及默认网络的同步性降低,且 ReHo 测量值与癫痫病程呈高度负相关^[27]。Chen 联合 RS-fMRI 和弥散张量成像(diffusion tensor imaging, DTI)技术,研究颞叶癫痫患者在静息状态下的认知功能变化以及脑部微细结构损害,结果表面颞叶癫痫患者脑中的默认网络模式仍然存在,但其空间分布模式发生了相应的改变;而 DTI 的数据

结果显示脑微细结构的损害^[28]。Li 等利用 ALFF 研究难治性癫痫患者,发现癫痫发作间期存在广泛的脑网络功能异常,且与癫痫的病程密切相关,并认为 ALFF 有助于揭示难治性癫痫潜在的病理生理机制,这与 Zhong 的研究有异曲同工之妙^[29]。Vulliemoz 等通过颅内电极脑电图联合 fMRI(icEEG-fMRI)的方法研究发现默认网络参与了颞叶癫痫的活动^[30]。Qiao 等运用 ReHo、ALFF 及种子相关功能连接等分析方法,从局部和整体两个角度对原发性复杂部分性发作癫痫的神经活动进行分析,发现大脑对癫痫活动的抑制主要集中在默认网络和小脑^[31]。三种方法互补结合能更好、更完整地评价大脑活动,有益于探索原发性复杂部分性发作癫痫的病理生理机制,从而达到对癫痫活动的定位检测。

2.3 抑郁症

抑郁症是一种具有持续的情绪低落、兴趣丧失等情感性障碍的精神疾病。Yao 等研究抑郁症患者默认状态网络内脑区的功能连接强度,结果提示静息态下抑郁症默认网络的连接效能降低、协调性紊乱^[32]。Liu 等通过测量双相情感障碍的抑郁症患者在 RS-fMRI 的低频波动振幅(ALFF)信号,结果发现双极抑郁症患者左侧岛叶、右尾状核、颞上回、双侧额下回和小脑后叶的 ALFF 信号显著增加,认为 ALFF 方法能反映特定脑网络的局部性质,提供直接的信息障碍灶^[33]。Guo 等利用 ALFF 方法首次证明了难治性抑郁症(treatment-resistant depression, TRD)患者静息状态下 ALFF 值存在广泛差异,并认为 ALFF 值可作为识别早期抑郁症和晚期抑郁症的标志^[34-35]。Liu 等基于 fALFF 方法将重症抑郁症患者与性别、年龄、文化水平相匹配的正常人做对照研究,结果发现抑郁症患者的右侧小脑后叶、左海马旁回、右侧额中回、左枕上回及楔叶 fALFF 值显著降低,并表明这些脑区的 fALFF 改变可用来标记和分类抑郁症患者^[36]。

2.4 精神分裂症

精神分裂症为一种功能性精神病,主要表现为基本个性、思维、情感、行为的分裂,精神活动与环境的不协调等精神异常。Liu 等应用 ReHo 方法研究发现静息状态精神分裂症患者异常脑区主要分布在额叶、颞叶、右顶叶以及枕叶^[37]。Zhou 等利用静息态 fMRI 和 DTI 分别研究偏执型精神分裂症时海马和其他脑区间功能和解剖连接,显示患者双侧海马至某些脑区的功能连接减少,同时海马解剖连接也受损^[38]。Turner 等对慢性精神分裂症患者分别进行两次(治疗前、抗精神治疗后 2.5 个月)RS-fMRI 扫描,发现额叶皮质、颞叶侧部及颞叶前部的 ALFF 值增高,说明这些区域的局部稳定性高^[39]。Yu 等采用三个不同的频段(slow-5: 0.01~0.027 Hz; slow-4: 0.027~0.08 Hz; 典型的带: 0.01~0.08 Hz)研究精神分裂症,结果发现被试者基底节区、前额叶皮质和中脑的 ALFF/fALFF 测量值在 slow-5、slow-4 带有显著性差异^[40]。

2.5 脑血管病

目前脑血管病的 fMRI 研究多为任务态 fMRI,通过任务状态减去静息态得到激活信号的方法进行脑功能定位,但任务态 fMRI 将各脑区看作为独立的功能单位,忽略各脑区之间的结

构和功能连接。Deng 等基于 RS-fMRI,采用 SBA 对缺血性脑卒中患者康复治疗后运动功能网络连接的变化进行研究,结果显示康复后患侧脑区对健侧脑区的依赖性降低,两侧的运动皮质功能连接降低,并且功能连接系数的降低与脑卒中患者上肢运动功能的改善有关^[41]。Wang 等应用 fALFF 研究脑梗死患者大脑基线功能的变化,发现脑基线活动低下引起默认网络脑区脑网络协调性的降低,并探讨卒中后大脑不同脑皮质 fALFF 异常所可能的病理生理学意义,即脑梗死直接损伤白质纤维束或因缺血而间接抑制其功能,而皮层功能重组可导致一些脑区过度激活^[42]。Li 等基于 fMRI 采用非随机对照研究脑卒中运动性失语语言功能恢复机制,结果发现失语后优势半球丧失功能的语言区移至对侧镜像区和优势半球未受累语言区的功能重组,这两种机制都参与了语言功能恢复的过程,近期以右侧半球为主,远期则左侧半球发挥更重要的作用^[43]。Sun 等利用功能连接(functional connectivity, FC)方法研究血管性认知障碍(vascular cognitive impairment, VCI)的患者静息状态下脑区连接的变化,结果显示左颞上回、左前扣带、左额中回、右侧尾状、右额中回和左内侧额叶/旁中央小叶 FC 减少,而右颞下回、左颞中回、左中央前回、左顶叶的 FC 增加,并认为这种静息态功能连接变化有助于阐明 VCI 的发病机制及大脑重塑机制^[44]。

3 总结与展望

RS-fMRI 能对各脑区功能连接和效应连接进行分析和整合,准确、直观地观察到脑功能活动的部位和范围,反应静息态下脑功能的病理及生理变化;同时重视脑区之间的结构及功能连接,并反映大脑静息网络功能区的重塑和重组情况,为研究神经精神类疾病的脑机制开辟了一条新途径。临床研究中发现,神经精神类患者的理解力、表达力、执行力等有不同程度降低,很难配合完成实验设计的任务要求。而基于 RS-fMRI 脑功能网络研究的实验设计简单,基线易于控制,受试者配合性高,同时自发 BOLD 信号低频震荡的电生理学特性和 RS-fMRI 的评价优势相结合,特别适合神经精神类患者的随访性研究,因此有益于开展多中心、大样本的前瞻性队列研究。

在研究方法上,ReHo 主要提示功能异常的脑区^[23],有助于探索复杂脑病的病变区域;TCA 能研究神经精神类疾病在静息状态下大脑的活动点^[31],能有效发现不同脑病随病情进展脑网络的变化;ALFF、fALFF 主要体现大脑神经活动的同步性,因此有助于研究复杂脑病的病理生理机制^[27,29];ICA 和 GCM 则能有效获得治疗前后脑区的功能连接网络^[12]变化及效应连接网络^[18]变化,SWN 非常适用于静息态脑功能网络连接的研究,从而有助于探索疾病的恢复机制,评估临床疗效^[16]。

在研究设计方面,早期静息态网络研究多采用单成像技术及独立数据分析方法,从而导致研究结果较为单一,所获数据得不到全面挖掘。2008 年 Zhou 等将 RS-fMRI 和 DTI 结合,分别研究偏执型精神分裂症时海马和其他脑区间解剖和功能连接,显示患者双侧海马解剖连接受损,且双侧海马至某些脑区的功能连接减少,充分发挥了 RS-fMRI 和 DTI 的优势^[38]。2012 年 Yu 等采用三个不同的频段(slow-5: 0.01~0.027 Hz; slow-4:

0.027~0.08 Hz; 典型的带: 0.01~0.08 Hz)研究精神分裂症, 结果发现被试者基底节区、前额叶皮质和中脑的 ALFF/fALFF 测量值在 slow-5、slow-4 带有显著性差异, 说明未来应采取不同的频带来测量和研究大脑的自发活动^[40]。Dai 等创新性地提出多模态成像和多层次特性分类器的框架(multi-modal imaging and multi-level characteristics with multi-classifier, M3), 该方法包括两种成像方式的数据分析: 结构磁共振成像, 用来衡量区域的灰质体积; RS-fMRI 用来衡量功能特性的 3 个不同层次, 包括 ALEF、ReHo 和区域功能连接强度(regional functional connectivity strength, RFC)^[45]。结果显示, M3 方法将信息从不同的成像方式和不同的功能特性进行分析, 有助于提高 AD 的临床诊断及疗效评价。上述研究提示, 创新性使用多频段设计、多成像技术结合、多模态数据分析的研究设计为神经精神类疾病的探索提供新思路。

RS-fMRI 为神经精神类疾病的脑机制研究带来新契机, 然而目前基于 RSNs 对神经精神类疾病脑机制的研究缺乏多中心、大样本的前瞻性队列研究。同时形成基于 RSNs 的 RS-fMRI 与 DTI、EEG、FC 等多成像方式相结合、多频段设计、多模态数据分析方法互补的研究模式, 是未来进一步探索神经精神类疾病脑机制的研究趋势。

[参考文献]

- [1] Biswal B. Functional connectivity in the motor cortex of resting human brain using echo-planar MRI [J]. Magn Reson Med, 1995, 34(4): 537-541.
- [2] Greicius MD, Krasnow B, Reiss AL, et al. Functional connectivity in the resting brain: a network analysis of the default mode hypothesis [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2003, 100(1): 253-258.
- [3] Cordes D, Nandy RR. Estimation of the intrinsic dimensionality of fMRI data [J]. Neuroimage, 2006, 29(1): 145-154.
- [4] Raichle ME, MacLeod AM, Snyder AZ, et al. A default mode of brain function [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2001, 98(2): 676-682.
- [5] Greicius MD, Srivastava G, Reiss AL, et al. Default mode network activity distinguishes Alzheimer's disease from healthy aging: evidence from functional MRI [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2004, 101(13): 463-464.
- [6] Mantini D, Perrucci MG, Gratta CD, et al. Electro Physiological signatures of resting state networks in the human brain [J]. PNAS, 2007, 104(32): 13170-13175.
- [7] Christian S, Valentin R, Mark M, et al. Selective changes of resting state networks in individuals at risk for Alzheimer's disease [J]. PNAS, 2007, 104(47): 18760-18765.
- [8] Yang H, Long XY, Yang YH, et al. Amplitude of low frequency fluctuation within visual areas revealed by resting-state functional MRI [J]. Neuroimage, 2007, 36(4): 144-152.
- [9] Zou QH, Zhu CZ, Yang YH, et al. An improved approach to detection of amplitude of low frequency fluctuation (ALFF) for resting-state fMRI: Fractional ALFF [J]. Neurosci Methods, 2008, 172(1): 137-141.
- [10] Zhang Y, Jiang T, Lu Y, et al. Regional homogeneity approach to fMRI data analysis [J]. Neuroimage, 2004, 22(1): 394-400.
- [11] DeLuca M, Beckmann CF, De Stefano N, et al. fMRI resting-state networks define distinct modes of long distance interactions in the human brain [J]. Neuroimage, 2006, 29(4): 1359-1367.
- [12] Damoiseaux JS, Rombouts SA, Barkhof F, et al. Consistent resting-state networks across healthy subjects [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2006, 103(37): 13848-13853.
- [13] Zhu DJ, Wang XH, Ruan SC. Numerical study of resting-state fMRI based on kernel ICA [J]. J Southeast University (English Edition), 2010, 26(1): 78-81.
- [14] Lowe MJ. A historical perspective on the evolution of resting-state functional connectivity with MRI [J]. MAGMA, 2010, 23(5-6): 279-288.
- [15] Morgan VL, Price RR, Arain A, et al. Resting functional MRI with temporal clustering analysis for localization of epileptic activity without EEG [J]. Neuroimage, 2004, 21(1): 473-481.
- [16] Eguiluz VM, Chialvo DR, Cecchi GA, et al. Scale-free brain functional networks [J]. Phys Rev Lett, 2005, 94(1): 018102-1 - 18102-4.
- [17] Zhang Y, Wang HN, Jiao Q. Effective connectivity of brain network based on grange causality and PCA [J]. Journal of South China University of Technology, 2010, 38(1): 1197-1201.
- [18] Zhong Y, Wang HN, Lu GM. Brain effective connectivity based on fMRI in logic calculation task [J]. J Nanjing Univers Aeronautics Astronautics, 2010, 42(4): 515-520.
- [19] Chen J, Liu B, Liu J, et al. Functional MRI investigation of brain functional connectivity in resting-state of Parkinson's disease patients [J]. Chin J Med Imaging Technol, 2009, 25(6): 989-992.
- [20] Liu G, Zhao Y. The resting-state fMRI investigation of nervous and psychic disease [J]. Chin J Nerv Ment Dis, 2009, 35(9): 571-573.
- [21] Fransson P, Marrelec G. The precuneus/posterior cingulate cortex plays a pivotal role in the default mode network: evidence from a partial correlation network analysis [J]. Neuroimage, 2008, 42(3): 1178-1184.
- [22] Wang K, Liang M, Wang L, et al. Altered functional connectivity in early Alzheimer's disease: a resting-state fMRI study [J]. Hum Brain Mapp, 2007, 28(10): 967-978.
- [23] He Y, Wang L, Zang Y, et al. Regional coherence changes in the early stages of Alzheimer's disease: a combined structural

- and resting-state functional MRI study [J]. *Neuroimage*, 2007, 35(2): 488-500.
- [24] Zhao B, Shang XL, He ZY, et al. Amplitude of low-frequency fluctuation in patients with Alzheimer's disease based on resting-state functional MRI [J]. *J Chin Med Univers*, 2012, 41(4): 329-332.
- [25] Xi Q, Zhao X, Wang P, et al. Spontaneous brain activity in mild cognitive impairment revealed by amplitude of low-frequency fluctuation analysis: a resting-state fMRI study [J]. *Radiol Med*, 2012, 117(5): 865-871.
- [26] Jin M, Pelak VS, Cordes D. Aberrant default mode network in subjects with amnesic mild cognitive impairment using resting-state functional MRI [J]. *Magn Reson Imaging*, 2012, 30(1): 48-61.
- [27] Zhong Y, Lu GM, Zhang ZQ, et al. Altered regional synchronization in epileptic patients with generalized tonic-clonic seizure [J]. *Epilepsy Res*, 2011, 97(1-2): 83-91.
- [28] 陈子蓉. 联合静息态功能磁共振、弥散张量成像技术对颞叶癫痫患者认知功能损害的研究[D]. 南宁: 广西医科大学, 2011.
- [29] Li CY, Fang WD, Wang XF. Amplitude of low frequency fluctuation based resting-state function MRI in interictal drug refractory epilepsy [J]. *Third Military Med Univers*, 2013, (2): 149-152.
- [30] Vullemoz S, Carmichael D, Rosenkran ZK, et al. Simultaneous intracranial EEG and fMRI of interictal epileptic discharges in humans [J]. *Neuroimage*, 2011, 54(1): 182-190.
- [31] Qiao PF, Niu GM, Han XD, et al. Resting-state fMRI research of the idiopathic complex partial seizures epilepsy [J]. *Chin J Clinicians (Electronic Edition)*, 2013, 7(1): 113-119.
- [32] Yao ZJ, Wang L, Lu Q, et al. Altered default mode network functional connectivity in patients with depressive disorders: resting-state fMRI study [J]. *Chin J Nerv Ment Dis*, 2008, 34(5): 278-281.
- [33] Liu CH, Li F, Li CF, et al. Abnormal baseline brain activity in bipolar depression: A resting state functional magnetic resonance imaging study [J]. *Psychiatry Res*, 2012, 203(2-3): 175-179.
- [34] Guo WB, Liu F, Xue ZM, et al. Alterations of the amplitude of low-frequency fluctuations in treatment-resistant and treatment-response depression: A resting-state fMRI study [J]. *Prog Neuro-psychopharmacol Biol Psychiatry*, 2012, 37(1): 153-160.
- [35] Guo WB, Liu F, Xun GL, et al. Reversal alterations of amplitude of low-frequency fluctuations in early and late onset, first-episode, drug-naïve depression [J]. *Prog Neuro-psychopharmacol Biol Psychiatry*, 2013, 40: 153-159.
- [36] Liu F, Guo WB, Liu L, et al. Abnormal amplitude low-frequency oscillations in medication-naïve, first-episode patients with major depressive disorder: a resting-state fMRI study [J]. *J Affect Disord*, 2013, 146(3): 401-406.
- [37] Liu HH, Liu ZN, Liang M, et al. Decreased regional homogeneity in schizophrenia: A resting-state functional magnetic resonance imaging study [J]. *Neuroreport*, 2006, 17(23): 19-22.
- [38] Zhou Y, Shu N, Liu Y, et al. Altered resting-state functional connectivity and anatomical connectivity of hippocampus in schizophrenia [J]. *Schizophr Res*, 2008, 100(1-3): 120-132.
- [39] Turner JA, Chen H, Mathalon DH, et al. Reliability of the amplitude of low-frequency fluctuations in resting state fMRI in chronic schizophrenia [J]. *Psychiatry Res*, 2012, 201(3): 253-255.
- [40] Yu R, Chien YL, Wang HL, et al. Frequency-specific alterations in the amplitude of low-frequency fluctuations in schizophrenia [J]. *Hum Brain Mapp*, 2012-11-05. doi: 10.1002/hbm.22203. [Epub ahead of print]
- [41] Deng XX, Jiang W, Wang J, et al. Investigation of brain motor functional connectivity in ischemic stroke patients after rehabilitative treatment with resting-state functional MRI [J]. *Chin J Magn Reson Imaging*, 2010, 1(1): 11-14.
- [42] Wang H, Lu J, Li KC, et al. Observing the activity change of the baseline brain in cerebral infarction with fractional amplitude of low-frequency fluctuation [J]. *Chin J Med Imaging Technol*, 2010, 26(11): 2041-2043.
- [43] Li K, Jin Z, Zhang L, et al. Functional MRI study of the Broca aphasia after cerebral stroke [J]. *J China Clin Med Imaging*, 2012, 23(3): 153-156.
- [44] Sun YW, Qin LD, Zhou Y, et al. Abnormal functional connectivity in patients with vascular cognitive impairment, no dementia: A resting-state functional magnetic resonance imaging study [J]. *Behav Brain Res*, 2011, 223(2): 388-394.
- [45] Dai Z, Yan C, Wang Z, et al. Discriminative analysis of early Alzheimer's disease using multi-modal imaging and multi-level characterization with multi-classifier (M3) [J]. *Neuroimage*, 2012, 59(3): 2187-2195.

(收稿日期: 2013-02-22 修回日期: 2013-06-07)