

# 遗忘型轻度认知损害的早期诊断途径： 从分子、影像到行为神经病学

程怀东 汪凯

【关键词】 认知障碍； 痴呆； 分子生物学； 神经行为学表现； 综述文献

DOI: 10.3969/j.issn.1672-6731.2010.02.003

随着全球人口老龄化进程的加快,老年性痴呆及其相关问题已成为较为突出的社会公共卫生问题,而阿尔茨海默病(AD)作为老年性痴呆中最常见的类型,其基础与临床研究一直是神经病学的热点问题。尽管目前对阿尔茨海默病的病因学、病理学及生化学等研究均已取得了较为显著的成果,但在临床治疗方面仍缺乏有效的干预方法,有限的药物治疗和干预方法大多仅适用于早期阿尔茨海默病患者。鉴于此,大量研究试图发现阿尔茨海默病早期阶段的分子生物学、神经影像学及行为学改变的特征。

轻度认知损害(MCI)是介于正常老龄化与轻度痴呆之间的过渡状态,即痴呆的早期阶段。随着对轻度认知损害研究的深入,业已发现轻度认知损害转归的异质性,由此提出轻度认知损害可能存在多种亚型的假设。Petersen<sup>[1]</sup>根据认知功能损害的不同特征,尤其以记忆功能是否损害作为分型的显著特征,将轻度认知损害分为 4 种亚型。(1)单认知域遗忘型轻度认知损害(aMCI-s):仅有记忆功能损害,其他认知功能正常。(2)多认知域遗忘型轻度认知损害(aMCI-m):两个或两个以上认知域功能损害,其中一个表现为记忆域功能损害。(3)单认知域非遗忘型轻度认知损害(naMCI-s):仅有一个认知域功能损害,而且是非记忆功能损害。(4)多认知域非遗

忘型轻度认知损害(naMCI-m):有两个或两个以上认知域功能损害,且为非记忆功能损害。不同的轻度认知损害亚型可能与特定的痴呆发生相关。遗忘型轻度认知损害(aMCI)系指个体与年龄和文化程度相匹配的对照组相比,存在记忆功能损害(主观记忆抱怨和客观记忆功能损害)伴或不伴有其他认知功能损害,但日常生活活动能力(ADL)正常,且未达到通常的痴呆诊断标准,一般为发生于阿尔茨海默病临床前期的一种综合征,其作为阿尔茨海默病的前驱阶段已经为大量研究所共识。流行病学调查资料显示,遗忘型轻度认知损害向痴呆的年转化率为 2.70% 或 10%~15%<sup>[2,3]</sup>。最近,Boyle 等<sup>[4]</sup>开展的一项遗忘型轻度认知损害纵向随访研究结果表明,遗忘型轻度认知损害患者向阿尔茨海默病转化的概率高于认知功能正常老年人的 6.70 倍。在从正常老年人向遗忘型轻度认知损害、阿尔茨海默病转化的过程中,伴随一系列的脑组织结构、功能与行为的变化,近年来寻找不同水平的早期变化指标已经成为遗忘型轻度认知损害研究领域的热点问题。笔者试从分子生物学、神经影像学及行为神经病学的角度对遗忘型轻度认知损害早期识别的最新进展进行概述。

## 一、遗忘型轻度认知损害早期识别的分子靶标

目前,尚未发现公认的遗忘型轻度认知损害特异性生物学标志用以作为临床诊断或治疗效果的评价标准<sup>[5]</sup>。现有的研究证据表明,脑脊液总 tau 蛋白(T-tau)水平升高、 $\beta$ -淀粉样蛋白 1~42(A $\beta_{1-42}$ )水平降低,以及携带载脂蛋白 E $\epsilon$ 4(ApoE $\epsilon$ 4)等位基因等脑脊液生物学标志均提示可能遗忘型轻度认知损害;但这些生物学标志的特异性和敏感性尚有待进一步提高。

基金项目:“十一五”国家科技支撑计划项目(项目编号:2006BAI02B01);国家重点基础研究发展计划(“973”计划)项目子课题(项目编号:2005CB522800);国家自然科学基金资助项目(项目编号:30670706);国家自然科学基金资助项目(项目编号:30870766)

作者单位:230022 合肥,安徽医科大学第一附属医院神经内科,安徽医科大学神经心理学实验室

通信作者:汪凯(Email:wangkai1964@126.com)

1.  $\beta$ -淀粉样蛋白与遗忘型轻度认知损害 阿尔茨海默病的病理学特征神经炎性斑[NPs, 又称老年斑(SPs)]为神经炎性反应后的球形缠结,而老年斑的核心成分为 $\beta$ -淀粉样蛋白(A $\beta$ ),是 $\beta$ -淀粉样蛋白前体(APP)的一个片段。Pomara 等<sup>[6]</sup>对一组健康老年人进行为期 4 年的随访发现,血浆 A $\beta$  水平降低与老年期认知功能减退密切相关。关于阿尔茨海默病的一项 Meta 分析结果显示,根据脑脊液中 A $\beta$  水平降低诊断阿尔茨海默病的特异度约为 90%,敏感度为 85%<sup>[7]</sup>。目前已有研究证据提示,遗忘型轻度认知损害患者脑脊液 A $\beta_{1-42}$  水平显著降低,其诊断信度和效度与阿尔茨海默病患者相似<sup>[8]</sup>;而且脑脊液 A $\beta_{42}$  水平降低也是遗忘型轻度认知损害进展为阿尔茨海默病的独立危险因素<sup>[9]</sup>。但是也有研究提示,阿尔茨海默病患者的早期血浆 A $\beta$  水平呈升高趋势,随着病情的进展,其 A $\beta$  水平才逐渐呈现显著降低<sup>[10]</sup>。最近的研究认为,A $\beta_{1-42}$ /A $\beta_{1-40}$  比值可以作为评价遗忘型轻度认知损害更敏感的分子生物学标志。例如,Hansson 等<sup>[11]</sup>的一项前瞻性队列研究结果显示,遗忘型轻度认知损害患者脑脊液 A $\beta_{1-42}$ /A $\beta_{1-40}$  比值的降低对预测遗忘型轻度认知损害向阿尔茨海默病转化更具临床价值;其他两项观察遗忘型轻度认知损害患者血浆 A $\beta_{1-42}$ /A $\beta_{1-40}$  比值变化的临床研究也得出相似结论,且认为 A $\beta_{1-42}$ /A $\beta_{1-40}$  比值对早期诊断遗忘型轻度认知损害及预测其转归比单纯检测 A $\beta_{42}$  或 A $\beta_{40}$  更具临床价值<sup>[12,13]</sup>。

2. tau 蛋白与遗忘型轻度认知损害 tau 蛋白是主要存在于神经元胞体和轴索中的一种微管相关蛋白(MAP),其在脑组织中共计 6 种异构体,研究较为集中的是总 tau 蛋白和磷酸化 tau 蛋白(P-tau)。tau 蛋白高度磷酸化并凝集可使神经元发生纤维化并在神经元内沉积,形成神经原纤维缠结(NFTs)。大量研究显示,阿尔茨海默病患者脑脊液中总 tau 蛋白水平明显升高,诊断特异度及敏感度分别为 88% 和 82%<sup>[14]</sup>。多项研究表明,遗忘型轻度认知损害患者脑脊液总 tau 蛋白或磷酸化 tau 蛋白水平均高于对照组<sup>[15]</sup>,提示磷酸化 tau 蛋白水平变化对评价遗忘型轻度认知损害向阿尔茨海默病的转化具有一定临床价值<sup>[16]</sup>。而且,不同磷酸化位点的 tau 蛋白水平变化可提高对遗忘型轻度认知损害和阿尔茨海默病诊断的特异性和敏感性。有研究显示,脑脊液中检出磷酸化 tau 蛋白 231(P-tau231)水平升高

对遗忘型轻度认知损害的早期诊断有价值<sup>[17]</sup>;同样,P-tau231 水平升高可有效预测遗忘型轻度认知损害向阿尔茨海默病转化的风险<sup>[18]</sup>,其临床意义高于总 tau 蛋白和 A $\beta_{1-42}$ /A $\beta_{1-40}$  比值等其他分子生物学标志。

3. 脂蛋白代谢与遗忘型轻度认知损害 多项研究表明,ApoE $\epsilon$ 4 等位基因携带者罹患阿尔茨海默病的危险增加<sup>[19]</sup>。在健康老年人群中进行的前瞻性研究发现,ApoE $\epsilon$ 4 等位基因是遗忘型轻度认知损害的重要危险因素<sup>[20]</sup>。一项对 89 例遗忘型轻度认知损害患者进行的为期 49 个月的随访研究结果显示,ApoE $\epsilon$ 4 等位基因对遗忘型轻度认知损害的早期诊断具有重要价值,但对预测进展为阿尔茨海默病可能性的作用尚不能确定<sup>[21]</sup>。

总之,目前对遗忘型轻度认知损害早期特异性生物学标志的研究尚处于起步阶段,大样本临床调查可能有助于发现新的、可靠的遗忘型轻度认知损害早期诊断的特异性生物学标志。

## 二、遗忘型轻度认知损害早期识别的神经影像学研究

神经影像学技术为探讨遗忘型轻度认知损害的脑改变提供了重要的诊断方法。现有的研究证据提示,遗忘型轻度认知损害患者存在海马、内嗅区皮质(EC)及新皮质等脑区结构及容量的改变。遗忘型轻度认知损害患者海马萎缩速度介于正常对照者和阿尔茨海默病患者之间,根据 MRI 影像测量海马体积的变化可作为遗忘型轻度认知损害患者转归的判断指标<sup>[22]</sup>。应用三维海马形态学分析方法对遗忘型轻度认知损害患者进行观察,可见其海马局部体积改变最具特征,与遗忘型轻度认知损害患者相比,阿尔茨海默病患者的海马体积更小,双侧海马 CA1 区和右侧海马 CA2、CA3 区萎缩更加明显<sup>[23]</sup>;而且遗忘型轻度认知损害患者的海马和内嗅区皮质体积缩小,与早期阿尔茨海默病患者中颞叶结构萎缩的 MRI 特征相吻合<sup>[24]</sup>。然而,这些海马和内嗅区皮质的影像学测量数据并未量化,故尚不能作为遗忘型轻度认知损害患者个体的评价指标。目前,基于体素的形态学分析(VBM)被用于遗忘型轻度认知损害患者脑组织结构的精确研究。Barbeau 等<sup>[25]</sup>采用基于体素的形态学分析对遗忘型轻度认知损害患者进行影像学研究,发现大脑前额叶灰质缺失,且与患者情景记忆(episodic memory)

的回忆(recall)障碍有关。一项采用同样影像学方法的随访研究显示,所有遗忘型轻度认知损害患者的海马体积和颞中回体积均显著小于对照组,且转化为阿尔茨海默病的患者内嗅区皮质、双侧颞上回、右侧额下回萎缩更为显著<sup>[26]</sup>。纵向研究显示,与对照组受试者比较,病情稳定且未进展至阿尔茨海默病的遗忘型轻度认知损害患者额叶灰质缺失不明显;而转化为阿尔茨海默病的遗忘型轻度认知损害患者则双侧颞叶中下部、颞顶联合区新皮质和额叶灰质缺失十分明显<sup>[27]</sup>。由此可见,基于体素的形态学分析可以显示遗忘型轻度认知损害患者早期脑组织形态的微小变化特征。

除了早期脑组织结构的改变,特定脑区功能及功能连接(functional connectivity)的改变可能更有助于遗忘型轻度认知损害的早期识别。fMRI 研究发现,与正常老年人和阿尔茨海默病患者相比,遗忘型轻度认知损害患者执行面孔-姓名联想任务时,其海马激活显著增加<sup>[28]</sup>;推测可能是海马的一种功能性代偿作用,而这种代偿性激活作用的减弱则预示阿尔茨海默病即将发生。PET 研究显示,轻度认知损害主要表现为海马、颞顶叶和后扣带回灌注及代谢异常<sup>[29]</sup>。fMRI 研究还提示,海马与其他脑区功能连接的异常可能与遗忘型轻度认知损害早期情景记忆的提取障碍有关,这些疾病早期功能连接的改变可能对预测遗忘型轻度认知损害向阿尔茨海默病转化有一定临床意义<sup>[30]</sup>。越来越多的证据提示,前额叶皮质(PFC)功能异常也是遗忘型轻度认知损害早期的重要脑区功能改变之一。由 fMRI 研究可见,遗忘型轻度认知损害患者早期即存在前额叶皮质功能损害,故在执行分离性注意(divided attention)任务时,其前额叶皮质激活弱于正常对照者<sup>[31]</sup>;其早期情景记忆障碍亦与前额叶皮质功能异常所导致的记忆编码加工改变有关<sup>[32]</sup>,特别是正常对照组受试者左腹外侧前额叶皮质的激活程度与再认(recognition)的正确率密切相关,而遗忘型轻度认知损害患者则不存在此相关性。说明前额叶皮质功能的改变可能是遗忘型轻度认知损害患者较早出现的脑功能改变。目前,扩散张量成像(DTI)和静息态 fMRI(resting-state fMRI)等新的影像学诊断技术开始用于遗忘型轻度认知损害的早期诊断性研究。DTI 可以显示常规 MRI 检查所不能观察到的白质纤维损害。据研究显示,连接额叶、顶叶及颞叶纤维的部分各向异性(FA)值可能是一项比海

马体积变化更为灵敏的指标<sup>[33]</sup>;但还需要较长期的追踪随访研究,以揭示白质纤维损害与遗忘型轻度认知损害向阿尔茨海默病转化之间的关系。此外,fMRI 研究还提示,后扣带回及楔前叶局部一致性(regional homogeneity)的改变可能是遗忘型轻度认知损害早期诊断的重要标识<sup>[34]</sup>。

总之,随着各种脑组织结构及功能影像学研究的快速发展,遗忘型轻度认知损害早期改变的影像学指标的临床运用可能会提高对其诊断的准确性及特异性。

### 三、遗忘型轻度认知损害早期识别的行为神经学研究

行为神经学研究也为遗忘型轻度认知损害的早期识别提供了部分重要行为学指标。认知行为学的改变是遗忘型轻度认知损害患者的重要外在表现,以往研究表明,遗忘型轻度认知损害患者的认知改变与临床前阿尔茨海默病患者有相似之处<sup>[35]</sup>。而记忆障碍又是遗忘型轻度认知损害患者最主要和最早出现的临床症状,客观的记忆相关测验是诊断遗忘型轻度认知损害的关键,某些记忆成分的损害先于其他认知功能下降。目前,以记忆障碍为主的行为学研究业已成为遗忘型轻度认知损害的另一研究热点。记忆行为改变的研究证据提示,遗忘型轻度认知损害患者早期存在不同记忆成分损害与保留,某些记忆成分的改变可能有助于早期识别遗忘型轻度认知损害。晚近研究显示,遗忘型轻度认知损害患者表现有早期情景记忆损害,而自传体语义记忆(autobiographical semantic memory)则保留<sup>[36]</sup>。Dudas 等<sup>[37]</sup>认为,空间记忆(spatial memory)损害有利于早期识别遗忘型轻度认知损害。关于遗忘型轻度认知损害的前瞻性记忆(prospective memory)损害也受到关注<sup>[38,39]</sup>。安徽医科大学神经心理学实验室的初步研究表明,遗忘型轻度认知损害患者在疾病的早期即已存在多种记忆成分的损害,且呈不均质性,分别以工作记忆中的视觉客体工作记忆、内隐记忆中的概念性内隐记忆、回顾性记忆中的源记忆、前瞻性记忆中的基于事件的前瞻性记忆损害较为突出(待发表)。

最近,基于记忆监测改变的神经心理学研究为探索遗忘型轻度认知损害早期识别的行为学指标提供了新的视角。记忆监测是受试者对与记忆过程有关内容的主观反应,是个体对自身记忆编码及提取等过程的认识与评价。经研究表明,遗忘型轻



度认知损害患者早期即存在记忆的监测加工异常,表现为对记忆提取结果的高估<sup>[40]</sup>。提示:遗忘型轻度认知损害患者记忆监测的改变可能是其记忆障碍的神经心理学基础之一,此与 Perrotin 等<sup>[41]</sup>对遗忘型轻度认知损害患者知道感(feeling of knowing)的研究结果相一致。

除上述记忆功能损害之外,遗忘型轻度认知损害患者还存在其他认知域功能损害,例如注意力、情绪、视空间能力及执行能力损害等,但其研究结果尚未明确。观察遗忘型轻度认知损害患者在不同条件下的反应时间(RT)可以发现,他们存在集中性注意(focused attention)损害<sup>[42]</sup>;同时还伴空间注意(spatial attention)损害<sup>[43]</sup>。Dannhauser 等<sup>[31]</sup>的研究结果显示,遗忘型轻度认知损害患者由于左侧前额叶皮质(LPFC)功能异常而导致视听觉的分离性注意损害。但是,最近 Lv 等<sup>[44]</sup>应用 Posner 的注意网络测验(ANT)对遗忘型轻度认知损害患者进行神经心理学测验,发现遗忘型轻度认知损害组与健康对照组受试者在注意的警觉、定向及执行控制等 3 个网络方面的差异并无统计学意义。另外,注意力是一项人类基本的认知功能,遗忘型轻度认知损害患者由于注意力损害,可出现视空间能力及工作记忆等异常<sup>[45]</sup>。有关遗忘型轻度认知损害患者情绪的研究目前较少,Budson 等<sup>[46]</sup>的研究提示,遗忘型轻度认知损害患者对 6 种基本情绪的反应比健康老年人和阿尔茨海默病患者弱,但其早期特异性情绪改变尚待进一步研究加以证实。现有的研究证据表明,遗忘型轻度认知损害患者存在十分明显的执行功能损害<sup>[47]</sup>,但其严重程度轻于阿尔茨海默病患者;遗忘型轻度认知损害患者完成空间结构测验、连线测验及 Stroop 色词测验的成绩均较差。提示:执行能力相关测验可能有助于早期诊断遗忘型轻度认知损害。

#### 四、小结

遗忘型轻度认知损害作为阿尔茨海默病的高危人群,业已成为阿尔茨海默病早期诊断和早期防治的热点研究领域。目前,许多有关遗忘型轻度认知损害的分子生物学、神经影像学及行为神经病学研究均已取得了可喜的成果,遗忘型轻度认知损害发病机制及早期诊断研究也呈现良好前景,但仍需大量临床及基础研究的进一步验证。探索遗忘型轻度认知损害的早期识别及向阿尔茨海默病转化的多学科指标仍是目前和未来研究的重点,同时还

应加强对遗忘型轻度认知损害患者的随访研究。多学科联合进行的早期诊断指标可能是提高遗忘型轻度认知损害诊断特异性和敏感性的有效途径。

#### 参 考 文 献

- [1] Petersen RC. Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *J Intern Med*, 2004, 256:183-194.
- [2] Ganguli M, Dodge HH, Shen C, et al. Mild cognitive impairment, amnesic type: an epidemiologic study. *Neurology*, 2004, 63:115-121.
- [3] Petersen RC, Doody R, Kurz A, et al. Current concepts in mild cognitive impairment. *Arch Neurol*, 2001, 58:1985-1992.
- [4] Boyle PA, Wilson RS, Aggarwal NT, et al. Mild cognitive impairment: risk of Alzheimer disease and rate of cognitive decline. *Neurology*, 2006, 67:441-445.
- [5] Song F, Poljak A, Smythe GA, et al. Plasma biomarkers for mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Brain Res Rev*, 2009, 61:69-80.
- [6] Pomara N, Willoughby LM, Sidtis JJ, et al. Selective reductions in plasma Abeta 1 - 42 in healthy elderly subjects during longitudinal follow - up: a preliminary report. *Am J Geriatr Psychiatry*, 2005, 13:914-917.
- [7] Blennow K, Hampel H. CSF markers for incipient Alzheimer's disease. *Lancet Neurol*, 2003, 2:605-613.
- [8] Andreasen N, Minthon L, Davidsson P, et al. Evaluation of CSF-tau and CSF - Abeta42 as diagnostic markers for Alzheimer disease in clinical practice. *Arch Neurol*, 2001, 58:373-379.
- [9] Riemenschneider M, Lautenschlager N, Wagenpfeil S, et al. Cerebrospinal fluid tau and beta - amyloid 42 proteins identify Alzheimer disease in subjects with mild cognitive impairment. *Arch Neurol*, 2002, 59:1729-1734.
- [10] Blasko I, Jellinger K, Kemmler G, et al. Conversion from cognitive health to mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: prediction by plasma amyloid beta 42, medial temporal lobe atrophy and homocysteine. *Neurobiol Aging*, 2008, 29:1-11.
- [11] Hansson O, Zetterberg H, Buchhave P, et al. Prediction of Alzheimer's disease using the CSF Abeta42/Abeta40 ratio in patients with mild cognitive impairment. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 2007, 23:316-320.
- [12] Graff-Radford NR, Crook JE, Lucas J, et al. Association of low plasma Abeta42/Abeta40 ratios with increased imminent risk for mild cognitive impairment and Alzheimer disease. *Arch Neurol*, 2007, 64:354-362.
- [13] van Oijen M, Hofman A, Soares HD, et al. Plasma Abeta (1-40) and Abeta (1-42) and the risk of dementia: a prospective case-cohort study. *Lancet Neurol*, 2006, 5:655-660.
- [14] Andreasen N, Sjogren M, Blennow K. CSF markers for Alzheimer's disease: total tau, phospho-tau and Abeta42. *World J Biol Psychiatry*, 2003, 4:147-155.
- [15] Blennow K. CSF biomarkers for mild cognitive impairment. *J Intern Med*, 2004, 256:224-234.
- [16] Arai H, Ishiguro K, Ohno H, et al. CSF phosphorylated tau protein and mild cognitive impairment: a prospective study. *Exp Neurol*, 2000, 166:201-203.
- [17] Andreasen N, Blennow K. CSF biomarkers for mild cognitive impairment and early Alzheimer's disease. *Clin Neurol Neurosurg*, 2005, 107:165-173.
- [18] Brys M, Pirraglia E, Rich K, et al. Prediction and longitudinal study of CSF biomarkers in mild cognitive impairment. *Neurobiol Aging*, 2009, 30:682-690.
- [19] Mahley RW, Weisgraber KH, Huang Y. Apolipoprotein E4: a

- causative factor and therapeutic target in neuropathology, including Alzheimer's disease. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2006, 103:5644-5651.
- [20] Kryscio RJ, Schmitt FA, Salazar JC, et al. Risk factors for transitions from normal to mild cognitive impairment and dementia. *Neurology*, 2006, 66:828-832.
- [21] Barabash A, Marcos A, Ancin I, et al. ApoE, ACT and CHRNA7 genes in the conversion from amnesic mild cognitive impairment to Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*, 2009, 30: 1254-1264.
- [22] Jack CR Jr, Petersen RC, Xu Y, et al. Rates of hippocampal atrophy correlate with change in clinical status in aging and AD. *Neurology*, 2000, 55:484-489.
- [23] Apostolova LG, Dinov ID, Dutton RA, et al. 3D comparison of hippocampal atrophy in amnesic mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Brain*, 2006, 129(Pt 11):2867-2873.
- [24] Du AT, Schuff N, Amend D, et al. Magnetic resonance imaging of the entorhinal cortex and hippocampus in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2001, 71:441-447.
- [25] Barbeau EJ, Ranjeva JP, Didic M, et al. Profile of memory impairment and gray matter loss in amnesic mild cognitive impairment. *Neuropsychologia*, 2008, 46:1009-1019.
- [26] Bell-McGinty S, Lopez OL, Meltzer CC, et al. Differential cortical atrophy in subgroups of mild cognitive impairment. *Arch Neurol*, 2005, 62:1393-1397.
- [27] Whitwell JL, Shiung MM, Przybelski SA, et al. MRI patterns of atrophy associated with progression to AD in amnesic mild cognitive impairment. *Neurology*, 2008, 70:512-520.
- [28] Dickerson BC, Salat DH, Greve DN, et al. Increased hippocampal activation in mild cognitive impairment compared to normal aging and AD. *Neurology*, 2005, 65:404-411.
- [29] Mosconi L, Tsui WH, De Santi S, et al. Reduced hippocampal metabolism in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: automated FDG-PET image analysis. *Neurology*, 2005, 64:1860-1867.
- [30] Bai F, Zhang Z, Watson DR, et al. Abnormal functional connectivity of hippocampus during episodic memory retrieval processing network in amnesic mild cognitive impairment. *Biol Psychiatry*, 2009, 65:951-958.
- [31] Dannhauser TM, Walker Z, Stevens T, et al. The functional anatomy of divided attention in amnesic mild cognitive impairment. *Brain*, 2005, 128(Pt 6):1418-1427.
- [32] Dannhauser TM, Shergill SS, Stevens T, et al. An fMRI study of verbal episodic memory encoding in amnesic mild cognitive impairment. *Cortex*, 2008, 44:869-880.
- [33] Parente DB, Gasparotto EL, da Cruz LC Jr, et al. Potential role of diffusion tensor MRI in the differential diagnosis of mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *AJR Am J Roentgenol*, 2008, 190:1369-1374.
- [34] Bai F, Zhang Z, Watson DR, et al. Abnormal integrity of association fiber tracts in amnesic mild cognitive impairment. *J Neurol Sci*, 2009, 278(1/2):102-106.
- [35] Albert M, Blacker D, Moss MB, et al. Longitudinal change in cognitive performance among individuals with mild cognitive impairment. *Neuropsychology*, 2007, 21:158-169.
- [36] Murphy KJ, Troyer AK, Levine B, et al. Episodic, but not semantic, autobiographical memory is reduced in amnesic mild cognitive impairment. *Neuropsychologia*, 2008, 46:3116-3123.
- [37] Dudas RB, Clagueb F, Thompson SA, et al. Episodic and semantic memory in mild cognitive impairment. *Neuropsychologia*, 2005, 43:1266-1276.
- [38] Troyer AK, Murphy KJ. Memory for intentions in amnesic mild cognitive impairment: time - and event - based prospective memory. *J Int Neuropsychol Soc*, 2007, 13: 365-369.
- [39] Karantzoulis S, Troyer AK, Rich JB. Prospective memory in amnesic mild cognitive impairment. *J Int Neuropsychol Soc*, 2009, 15:407-415.
- [40] 吴小三, 程怀东, 汪凯. 轻度认知功能障碍的记忆监测. *中华医学杂志*, 2009, 89:1037-1040.
- [41] Perrotin A, Belleville S, Isingrini M. Metamemory monitoring in mild cognitive impairment: evidence of a less accurate episodic feeling-of-knowing. *Neuropsychologia*, 2007, 45:2811-2826.
- [42] Levinoff EJ, Saumier D, Chertkow H. Focused attention deficits in patients with Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Brain Cogn*, 2005, 57:127-130.
- [43] Bagurdesa LA, Mesulama MM, Gitelman DR, et al. Modulation of the spatial attention network by incentives in healthy aging and mild cognitive impairment. *Neuropsychologia*, 2008, 46: 2943-2948.
- [44] Lv S, Wang X, Cui Y, et al. Application of attention network test and demographic information to detect mild cognitive impairment via combining feature selection with support vector machine. *Comput Methods Programs Biomed*, 2010, 97:11-18.
- [45] Alescio-Lautier B, Michel BF, Herrera C, et al. Visual and visuospatial short-term memory in mild cognitive impairment and Alzheimer disease: role of attention. *Neuropsychologia*, 2007, 45:1948-1960.
- [46] Budson AE, Simons JS, Sullivan AL, et al. Memory and emotions for the September 11, 2001, terrorist attacks in patients with Alzheimer's disease, patients with mild cognitive impairment, and healthy older adults. *Neuropsychology*, 2004, 18:315-327.
- [47] 郭翠萍, 席春华, 朱幼玲, 等. 轻度认知功能障碍患者的执行功能和工作记忆研究. *中华神经科杂志*, 2009, 42:237-239.

(收稿日期:2010-03-10)

## 《癫痫持续状态的诊断和治疗》出版

由王学峰、肖波、洪震教授主编,沈鼎烈教授主审,国内9所大学的13位癫痫病学专家集体撰写的《癫痫持续状态的诊断和治疗》一书已由人民卫生出版社出版发行。该书是国内第一本有关癫痫持续状态诊断与治疗的专著,全书共分10章,77万字。按照国际抗癫痫联盟重建癫痫知识新框架的要求,从全新的角度深入浅出地介绍了有关癫痫持续状态的新定义、病因、分类、发病机制、临床表现、治疗措施、预后及有关流行病学情况,尤其是对其他学术专著中从未涉及的由不同病因引起的症状性癫痫持续状态、癫痫综合征中的癫痫持续状态的诊断与治疗进行了专章介绍;并对12种临床常用抗癫痫持续状态药物的适应证、禁忌证、剂量与服用方法、注意事项和临床实践等进行了详细地描述;同时,还就不同类型癫痫持续状态的脑电图和发作中的脑电监护进行了全面阐述。每本售价69元。全国各地新华书店均有出售,亦可与王学峰(电话:13896193509)联系。德巴金当地的医学代表可提供代购服务。