

高血压对认知功能的损害及脑功能成像

于 薇 综述, 张兆琪 审校

(首都医科大学附属安贞医院医学影像科, 北京 100029)

[中图分类号] R544.1; R742 [文献标识码] A [文章编号] 1003-3289(2003)10-1410-04

高血压是引起心脑血管病最主要的危险因素, 高血压对脑组织的不良影响是一个长期而持续的过程。大量的研究发现高血压在未发生临床脑卒中之前, 患者脑形态学和认知功能已经产生一定程度的损害, 影像学上表现为无症状脑梗塞(silent cerebral infarction, SCI), 脑白质疏松(leukoaraiosis, LA), 脑萎缩, 即所谓“亚临床改变”^[1,2]。越来越多的证据显示这些无症状的脑损害在功能上可能引起认知能力的减退, 甚至以后发展为痴呆。因此, 在高血压患者未发生脑卒中之前, 对其脑形态学以及脑功能改变的研究将对患者未来病程的发展起到预测的作用, 同时对脑功能神经生物学基础的研究可以从根本上为高血压对某些认知功能影响的研究提供更为有利且直观的证据。近年来逐渐发展的功能磁共振成像(functional magnetic resonance imaging, fMRI)技术, 使研究者可以在非侵入性状态下活体检测脑功能, 已成为研究人脑高级活动的重要手段。目前, 利用 fMRI 技术对人脑认知活动的研究成为神经心理学和神经影像学所关注的热点。该技术的发展为我们研究疾病状态下脑认知功能改变提供了可靠的方法。本文就高血压所致认知功能减退及其早期神经影像学表现以及脑功能成像综述如下。

1 高血压脑部病变的病理生理概述

高血压病导致的脑部病变, 主要是因为高血压对脑大、小动脉血管壁的作用, 造成血管壁结构的改变而继发引起的。脑血管通常可见到的病理改变有高血压脑动脉粥样硬化、高血压动脉硬化。

脑动脉粥样硬化是造成血栓形成性脑梗塞和血栓栓塞, 形成大、中动脉动脉瘤, 导致脑出血的主要原因。高血压小动脉硬化为腔隙性脑梗塞的重要原因, 此外, 大脑皮质下小动脉壁玻璃样变, 管腔变小, 构成皮层下白质低灌注, 出现白质髓鞘营养不良, 皮质下脑室周围脑白质形成脱髓鞘性病变。另外, 高血压病人的脑血管自动调节功能受损, 正常情况下, 脑血流量在一定范围内(平均动脉压 60~160 mmHg)可自动调节, 以保证脑组织不缺氧。高血压逐渐形成时脑血管自动调节范围可移向较高水平。虽自身调节仍起作用, 但高血压及动脉硬化的病人对动脉压骤降的代偿能力降低。当血压降低过多时(即使对正常人来讲血压仍在正常范围), 引起脑血流量降低, 特别是在两动脉交界的“分水岭”区更易造成局部脑缺血^[3]。

2 高血压对认知功能的影响

认知活动是人的重要心理过程, 是个体适应环境不可缺少的基本能力, 包括感知、注意力、记忆力和思维言语等方面的内容。大脑作为人类这一高级活动的物质载体, 它的结构受损必将影响认知功能, 产生不同程度的认知障碍, 最终发展到临床上明显的痴呆阶段。自 70 年代起, 临床上有关高血压对认知功能的影响开展了大量的研究, 由于所选择的样本人群不同以及所采用的神经心理调查工具不同, 得到的结果不尽相同。一些报道显示老年高血压患者存在明显的进行性认知缺失, 且认知能力与收缩压或/及舒张压呈负相关^[4-8]。另一些研究, 包括来自社区的大样本人群横断面研究未能发现血压与认知功能减退之间有关^[9]。Framingham 对高血压与认知功能进行过系列报道, 对其 26 年间每两年进行一次随访血压平均值与高血压

认知作业进行分析, 发现在未进行治疗干预者中平均血压水平与认知功能呈负相关。在进行高血压治疗干预者中, 其认知功能损害与病人服药的依从性呈显著的等级相关^[10,11]。Kilander 等以人群为基础从 50 岁开始随访观察心血管病危险因素, 20 年后发现基线舒张压高者即使没有明显的卒中, 其认知功能仍有损害。在他们 70 岁时进行的横断面调查显示, 24h 平均血压水平高或/及夜间血压无生理性降低与认知功能降低有关, 特别是那些未经治疗的高血压患者, 其认知损害最明显^[12]。

众多的研究表明高血压对认知功能的损害较广泛。Harrington 等对未经治疗且无痴呆和脑卒中的高血压患者及其相匹配的正常老人进行关于简单反应时、记忆扫描、即时及延迟字词再认、图片再认、空间记忆等调查。发现高血压组所有分测验的简单反应时延长, 数字觉醒度、延迟字词再认和空间记忆准确性降低^[4]。Palombo 等研究发现高血压患者注意力短时记忆明显受损^[8]。国内陶明等对健康老年人采用 CASI 智能筛查测试工具, 对长时记忆、短时记忆、注意力、数字计算、定向能力、概括判断、言语能力、构图能力、思维流畅等九个方面进行评价, 分析后发现注意力、数字计算、概括判断、构图能力这四方面的认知功能受损较其他认知领域损害明显。轻度高血压患者与正常对照组在数字计算和构图能力两个部分测验已有显著差异^[13]。另外, 有作者采用“韦氏记忆量表”对高血压患者记忆功能进行评定后发现各期高血压患者记忆功能均有广泛的受损, 其中以短时记忆损害最明显^[14,15]。

3 与高血压认知功能减退相关的脑部病变

[作者简介] 于薇(1969—), 女, 山西人, 硕士, 主治医师。

[收稿日期] 2003-02-04

高血压对脑组织的影响是一个持续而渐进的过程,脑组织在最终发生高血压性脑卒中之前,已存在不同程度的形态学改变,可被 CT 和 MRI 观察到的病变有 SCI、脑白质异常(white matter lesions, WML)以及脑萎缩。大量的临床研究已经证实这些改变与认知功能减退及痴呆有关^[16,17]。Tuhim 等对大量的文献综合分析后提出“高血压+MRI 改变=认知损害”这一结论^[18]。

3.1 无症状脑梗塞(silent cerebral infarction, SCI)是指在健康查体时被 CT 或 MRI 发现或尸检时发现的脑组织损害,多数是腔隙性脑梗塞。腔隙性脑梗塞最常发生在基底节,其后是脑室周围白质、大脑皮层和丘脑^[19]。Dozono 等对 1086 例尸检材料进行分析,发现有高血压和临界高血压者腔隙梗塞灶数目,明显高于正常血压者,高血压组是对照组的 3 倍^[20]。Hougaaku 等对原发高血压患者及年龄相匹配的非高血压人群通过 MRI 进行对照研究的结果与上述结论相一致,他们发现高血压患者 SCI 的发现率高于非高血压组,病灶数目也明显多于对照组。且随着年龄的增高,高血压组 SCI 发现率有增多趋势,而在非高血压组未见这种趋势^[1]。多发基底节、额叶白质的腔隙性脑梗塞与血管性痴呆有关。

3.2 脑白质异常(white matter lesions, WML)也称为脑白质疏松(leukoaraiosis, LA)、皮层下脑白质变性等。在 MRI 上表现为侧脑室周围、半卵圆中心、皮层下深部脑白质的长 T1 长 T2 异常信号。WML 在正常老年人行 MRI 检查时普遍可以见到。因此,对高血压与脑白质异常之间关系的争论成为研究的热点。众多研究认为年龄和高血压是脑白质异常发生的主要的预测因素^[21-23], Schmidt 等对无神经系统体征的老年人进行 3 年的 MRI 跟踪调查发现,年龄越大、收缩压越高者在最初的检查中 WML 数目越多且程度越重。他们还发现收缩压和最初 WML 病灶范围是影响病变发展的明显的独立因素。Rotterdam 研究显示 WML 主要与皮层下功能如记忆、认知速度及执行控制功能减退有关^[24]。DeCarli 等应用 PET 对无神经体征健康成人脑代谢情况研究发现脑白质异常信号区体积越大者较其对照组收缩压越高、脑室

体积越大、前额叶代谢越低以及与前额叶功能有关的神经心理测试分值越低^[25]。

3.3 脑萎缩 Strassburger 对 27 例老年高血压患者和 20 例正常对照组的头颅 MRI 进行脑体积测量,研究结果提示高血压组比对照组的丘脑体积减小,小脑和颞叶蛛网膜下腔扩大。高血压患者随着年龄的增高,颞叶和枕叶更易受损,呈萎缩表现。认知测查表现为记忆和语言功能降低^[26]。

4 脑功能成像原理、技术及应用

20 世纪 70 年代以来,相继诞生了各种无创性或创伤性较小的测量活体人脑结构和功能的技术,其中大多数能把测量的结果通过图像形式显示出来,这些技术统称为脑成像技术。这些技术可以动态地检测活体脑的生理活动,对当代认知神经科学的发展产生了深刻而巨大的影响。根据所测量的内容,可以把脑功能成像技术分为三大类^[27]。

4.1 各种活体脑内化合物测量技术 包括单光子发射计算机断层显像技术(single photon emission computerized tomography, SPECT)、正电子发射断层成像术(positron emission tomography, PET)和磁共振波谱分析技术(magnetic resonance spectroscopy, MRS)。这些技术也可看作特殊的神经化学研究技术,它们可定位、定量(或半定量)地测量活体人脑内各种生物分子的分布和代谢。SPECT 和 PET 是目前仅有的两种发射型断层扫描技术,都需要注射放射性核素。应用这两种方法不但可以观察酶、递质、受体等各种生物分子在脑内的分布和代谢情况,而且可以通过测量葡萄糖和氧代谢了解脑局部的神经元兴奋性水平,从而进一步研究认知活动的脑结构基础。特别是 PET,也可以借助注射 18F 标记的 2-脱氧葡萄糖(¹⁸F-FDG)和 15O 标记的水分别测量脑局部的葡萄糖代谢率和区域血流量(rCBF),研究认知活动相关的脑局部神经活动,在认知神经科学研究得到普遍应用。MRS 的基本原理是化学位移,不需要注射放射性药物,因此是完全无损性的。这些化合物在脑内的分布与年龄、性别及不同的行为状态有关,而且在一些病灶部位有一定的特征性改变,因此 MRS 可用于研

究脑发育的变化规律和脑部疾病的诊断。但缺点是目前只能测量脑组织局部的某些小分子化合物,若能发展成为一种可靠而实用的研究手段,则 MRS 将可能拓展至认知神经科学领域。

4.2 非侵入性电生理技术 主要有脑电图(electroencephalography, EEG)、脑磁图(magnetoencephalography, MEG)以及以这两种技术为基础发展起来的事件相关电位技术(event-related potential, ERP)。在认知神经科学研究中更有效、更常用的是 ERP 技术。ERP 本质上是一种与特定刺激或事件相关联的脑电活动,因此 ERP 技术实际上是脑诱发电位技术的一种改进形式。由于诱发电位与刺激之间具有锁时的关系,而且每次诱发的脑电波形恒定,但是与刺激无关的自发脑电不具备这些特征,因此把多次重复刺激诱发的脑电进行叠加,就可以放大该诱发电位而消除无关电活动,从而把淹没在自发脑电中的刺激诱发信号提取出来。这些技术可实时测量活体脑内神经元的活动,但现有的技术只能测量大群神经元的总体活动,空间分辨率有限。

4.3 功能磁共振成像(functional magnetic resonance imaging, fMRI) 通过测量神经元活动引起的次级反应(如局部葡萄糖代谢和血流、血氧变化等)研究与行为相关的脑局部神经元的活动情况, fMRI 在脑功能精确定位方面具有很大优势,这类技术的时间和空间分辨率已能在一定程度上满足认知神经科学研究的需要,是目前在认知神经科学领域中应用最广的技术方法^[28-31]。

4.3.1 脑功能磁共振成像的原理 目前绝大多数 fMRI 是基于 BOLD(blood-oxygenation level dependent, BOLD)效应,即血氧含量对比度原理。血液中的血红蛋白在氧合和脱氧状态下有着完全相反的磁特性:前者为反磁性,后者为顺磁性。氧合血红蛋白的磁特性与组织接近,因而不影响其弛豫时间或信号。但脱氧血红蛋白的顺磁性却能在它周围的水质子间建立起小的局部场,使组织毛细血管内外出现非均匀性磁场,该不均匀场加快质子失相位过程、缩短 T2* 等机制使 NMR 信号变小,这种现象被称为“磁敏感效应”。大脑皮层反应性活动

时,局部组织的代谢加剧,使氧合血红蛋白减少、脱氧血红蛋白含量增加,其结果应为 T_2^* 缩短、NMR 信号变小。实际上,这时用 BOLD 方法所测信号幅度是变大的。一般认为,兴奋的脑组织局部流入大量氧含量丰富的新鲜血液,从而使局部脱氧血红蛋白的含量下降,顺磁性物质减少,导致去相位减慢和 T_2 延长,在 T_2^* 加权像上表现出信号增强。这种现象就是 BOLD 效应。即神经元群活动时局部组织中氧的供应量超过代谢的耗氧量,即氧合血红蛋白的增加量大于脱氧血红蛋白产生量之故。综上所述,血液的氧合水平与 NMR 信号之间存在依赖关系,这就为采用 MRI 技术来观察氧合的变化提供了依据。与此同时,顺磁性的脱氧血红蛋白又与局部血流量相关,从而又与局部脑活动建立了联系,使认知活动过程中对某一局部区域的观察成为可能^[32]。

4.3.2 功能磁共振实验设计 目前脑功能磁共振成像任务呈现方式有两种模式:即组块设计(blocked design)和事件相关设计^[33-36](event-related design)。组块设计的特点是以组块的形式呈现刺激,即在每一个组块内重复或连续呈现同一类型的刺激。任务刺激和控制刺激以组块形式交替出现,通过对两种刺激引起的脑局部血氧反应的对比,获得与任务相关的脑组织活动的信息。事件相关设计是一种较新的任务呈现方式设计。采用这种设计时,一次只给一个短暂的刺激,经过一段时间间隔再进行下一次相同或不同的刺激。事件相关设计一个重要的特点是可提供单次刺激脑激活信息,这就为研究不同脑区对刺激的反应方式提供了可能。事件相关设计的另一个特点是可实现刺激任务和刺激间隔的随机化。因此可有效地排除期待效应并可保持较为稳定的注意力。更重要的是,由于事件相关设计是单个刺激的单一任务,因此可以在混合设计的条件下根据任务类型和被试反应进行选择处理^[37],这种选择性处理方法在组块设计中是无法实现的。

5 高血压患者认知功能的脑功能成像研究

高血压对认知功能的影响涉及范围较广,众多的神经心理测评均指出注意

和短时记忆是最容易受到影响的两方面。注意和记忆能力是人类思维活动的基本环节,是智力构成诸要素中的重要成分。注意是心理活动对一定事物的指向和集中。其中,心理活动的指向性是由脑对信息的过滤或选择功能实现的。注意的选择性是一种在意识加工前阻止无用信息进入意识的能力。当脑的这种功能减弱时,无用信息就会进入意识,从而干扰有用信息的加工,使加工效率减低,甚至无法进行。注意的集中性是注意的保持能力,是保证意识加工不被中断的功能,是一种在意识加工过程中阻止无用信息进入意识的能力。可见,注意功能障碍将导致其他一系列脑高级功能障碍^[38]。工作记忆是一种特殊形式的短时记忆,由认知心理学家 Baddeley 和 Hitch 于 1974 年首先提出。工作记忆是指为了完成复杂认知任务如语言理解、学习、推理、心算,而短暂的储存和处理某种信息。

从上述对注意功能的分析中可以看出,注意功能的实现需要足够的抗干扰能力,换句话说,脑需要具有足够的抑制能力。实际上,脑高级功能障碍往往是由于这种抑制能力不足所造成。Mentis 等用 PET 对长期高血压患者功能神经联系的研究显示高血压患者皮层下核团、动脉分水岭区、颞叶、枕叶葡萄糖代谢率和脑血流减低^[39]。Jennings 等用 PET 研究高血压患者在进行工作记忆任务,记忆广度任务以及知觉任务时脑血流量的变化,并与年龄、受教育年限相匹配的对照组进行比较后发现,右侧额叶、前额叶、顶叶和颞叶相应功能区脑血流减低,而左侧皮层同一功能区域代偿性激活。他们认为原发性高血压表现为选择性影响部分脑皮质的循环储备,并且继发引起其他皮层的重建来完成一定的认知任务。因此,高血压患者即使是在无神经系统体征和测评表现正常时其脑部已经存在神经生理的改变^[40]。

自从 1990 年 Ogawa^[41]及其同事首先在超高场(7T)下证实基于 BOLD 方法的 MRI 并利用此方法研究人脑在感觉刺激下的功能定位以来,fMRI 以其高的时间和空间分辨率和无创性迅速的成为研究人脑高级活动的重要手段。fMRI 用于高血压患者认知功能研究的国内外

报道仍然甚少,但大量关于注意和工作记忆的功能磁共振成像已见诸报道,对上述功能的神经生理基础已取得了一定的共识,同时对功能磁共振检查时试验任务的选择也提供了大量的模板,为研究高血压患者注意和工作记忆的改变提供了可靠的方法学依据。因此,应用 fMRI 技术对高血压患者认知功能研究必将为临床提供一个敏感而可靠的方法。

[参考文献]

- [1] Hougaku H, Matsumoto M, Kitagawa K, et al. Silent cerebral infarction as a form of Hypertensive Target Organ Damage in the Brain [J]. Hypertension, 1992, 20: 816-820.
- [2] Awad IA, Johnson PC, Spetzler RF, et al. Incidental Subcortical Lesions Identified on Magnetic Resonance Imaging in the Elderly. II. Postmortem Pathological Correlations [J]. Stroke, 1986, 17: 1090-1097.
- [3] Skoog I, Lernfelt B, et al. 15-Year Longitudinal Study of Blood Pressure and Dementia [J]. Lancet, 1996, 347: 1141-1145.
- [4] Harrington F, Saxby B. K, Mckeith I. G, et al. Cognition Performance in Hypertensive and Normotensive Older Subjects [J]. Hypertension, 2000, 36: 1079-1082.
- [5] Wilkie N, Eisdorrier C. Intelligence and blood pressure in the aged [J]. Science, 1971, 172: 959.
- [6] Wilkie N, Eisdorrier C, Nowlin J. Memory and blood pressure in the aged [J]. Exp Aging Res, 1976, 2: 3.
- [7] Van Swieten JC, Geyskes GG, Derix MMA, et al. Hypertension in the elderly is associated with white matter lesions and cognitive decline [J]. Ann Neurol, 1991, 30: 825.
- [8] Palombo V, Scurti R, Muscarì A, et al. Blood pressure and intellectual function in elderly subjects [J]. Age and Ageing, 1997, 26: 91-98.
- [9] Scherr PA, Hebert LE, Laurel AS, et al. Relation of Blood and Cognitive Function in the elderly [J]. Am J Epidemiol, 1991, 134: 1303-1315.
- [10] Elias MF, Robbins MA, Schultz NR, et al. Untreated blood pressure level is inversely related to cognitive function: The

- Framingham Study[J]. Am J Epidemiol, 1993,138:353-364.
- [11] Farmer M. E, Kittner S. J, Abbott R. D, et al. Longitudinally Measured Blood Pressure, Antihypertensive Medication Use, and Cognition Performance : The Framingham Study[J]. J Clin Epidemiol, 1990,43:475-480.
- [12] Kilander L, Nyman H, Boberg M, et al. Hypertension is Related to Cognitive Impairment, A20-year follow-up of 999 Men [J]. Hypertension, 1998,31:780-786.
- [13] 陶明,蔡建华,林伟,等. 高血压病对老年人认知功能的影响[J]. 中国行为医学科学,1999,8(2):97-98.
- [14] 易建中. 高血压病人记忆障碍的对照研究[J]. 安徽医科大学学报,1998,33(4):332.
- [15] 尹勇,朱榆红,王荪. 高血压患者记忆障碍及其影响因素的分析[J]. 中国临床心理学杂志,2000,8(1):36-38.
- [16] Koga H, Yuzuriha T, Yao H, et al. Quantitative MRI findings and cognitive impairment among community-dwelling elderly subjects[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2002,72:737-741.
- [17] Bernick C, Kuller L, Dulberg C Jr, et al. Silent MRI infarcts and the risk of future stroke: the cardiovascular health study [J]. Neurology, 2001, 57: 1222-1229.
- [18] Tuhim S, Levine SR. Hypertension + MRI changes = impaired cognition [J]. Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry, 2002,72:690.
- [19] Lee SC, Park SJ, Ki HK, et al. Prevalence and Risk Factors of silent Cerebral Infarction in Apparently Normal Adults [J]. Hypertension,2000,36:73-77.
- [20] Dozono K, Ishii N, Nishihara Y, et al. An Autopsy Study of the Incidence of Lacunes in Relation to Age, Hyertension, and Arteriosclerosis[J]. Stork,1991,22: 993-996.
- [21] Schmidt R, Fazekas F, Kleinert G, et al. Magnetic Resonance Imaging Signal Intensities in the Deep and Subcortical White Matter. A Comparative Study Between Storke Patientes and Normal Volunteers[J]. Arch Neurol, 1992, 49: 825-827.
- [22] Tupler LA, Coffey CE, Logue Pe, et al. Neuropsychological Importance of Subcortical White Matter Hyperintensity [J]. Arch Neurol, 1992,49:1248-1252.
- [23] Longstreth WT, Manolio TA, Arnold A, et al. Clinical correlates of White Matter Finding on Cranial Magnetic Resonance Imaging of 3301 Elderly People. The Cardiovascular Health Study [J]. Storke, 1996, 27:1274-1282.
- [24] Breteler M, Amerongen NM, Swieten JC, et al. Cognitive Correlates of Ventricula Enlargment and Cerebral White Matter Lesions on Magnetic Resonance Imaging : The Rotterdam Study[J]. Stroke, 1994, 25:1109-1115.
- [25] DeCarli C, Murphy DG, Tranh M, et al. The effect of white matter hyperintensity volume on brain structure, cognitive performance, and cerebral metabolism of glucose in 51 healthy adults[J]. Neurology 1995,45(11):2077-2084.
- [26] Strassburger TL, Lee HC, Daly EM, et al. Interactive Effects of Age and Hypertension on Volumes of Brain Structures [J]. Stroke,1997,28:1410-1417.
- [27] 唐孝威. 脑功能成像[M]. 合肥:中国科技大学出版社,1999.
- [28] 刘昌,翁旭初. 人脑功能磁共振成像及其在认知神经科学研究中的应用[J]. 生理科学进展,1999,30:84-90.
- [29] Weng XC, Ding YS, Volkow ND. Imaging the functional human brain[J]. Proc Natl Acad Sci,1999, 96:11073-11074.
- [30] Gazzaniga M S. The New Cognitive Neurosciences [M]. Cambridge: The MIT Press, 2000.
- [31] Wagemans J. , Verstraten FAJ, He S. Beyond the decade of the brain: Towards a functional neuroanatomy of the mind[J]. Acta Psychologica, 2001, 107(special issue).
- [32] Ogawa S, Lee TM, Nayak AS, et al. Oxygenation-sensitive contrast in magnetic resonane image of rodent brain at high magnetic fields [J]. Magn Reson Med, 1990,14:68-78.
- [33] Buckner RL, Bandettini PA, O' Craven KM, et al. Detection of cortical activation during averaged single trials of a cognitive task using functional magnetic resonance imaging[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 1996, 93: 14878-14883.
- [34] Buckner RL. Event-related fMRI and the hemodynamic response[J]. Human Brain Mapping, 1998, 6: 373-377.
- [35] Kim SG, Ashe J, Georgopoulos PA, et al. Functional imaging of human motor cortex at high magnetic field[J]. J Neurophysiology, 1993,69:297-302.
- [36] Menon RS, Ogawa S, Hu X, et al. Bold based functional MRI at 4T includes a capillary bed contribution: echo-plannar imaging correlates with previous optical imaging using intrinsic signals[J]. Magn Reson Med, 1995,33:453-459.
- [37] Dale AM. Optional experimental design for event-related fMRI[J]. Human Brain Mapping, 1999, 8:109-114.
- [38] 汤慈美. 神经心理学[M]. 人民军医出版社, 2001.
- [39] Mentis MJ, Salerno J, Horwitz B, et al. Reduction of functiional neuronal connectivity in long-term treated hypertension [J]. storke,1994,25:601-607.
- [40] Jennings JR, Muldoon MF, Ryan CM, et al. Cerebral Blood Flow in Hypertensive Patients. An Initial Report of Reduced and Compensatory Blood Flow Responses During Performance of Two Cognitive Tasks [J]. Hypertension,1998,31:1216-1222.
- [41] Ogawa S, Tank DW, Menon R, et al. Intrinsic signal changes accompanying sensory stimulation: functional brain mapping with magnetic resonance imaging[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 1992,89:5951-5955.