

◆ 中枢神经影像学

Change patterns of functional connectivity of basal forebrain subregions in Alzheimer disease patients

HE Yujie^{1,2,3}, YAN Shaozhen^{1,2,3}, CHEN Zhigeng^{1,2,3}, BI Sheng^{1,2,3}, XUE Hanxiao^{1,2,3},
CUI Bixiao^{1,2,3}, MA Jie^{1,2,3}, LU Jie^{1,2,3*}

(1. Department of Radiology and Nuclear Medicine, Xuanwu Hospital, Capital Medical University, Beijing 100053, China;
2. Beijing Key Laboratory of Magnetic Resonance Imaging and Brain Informatics, Beijing 100053, China;
3. Key Laboratory of Neurodegenerative Diseases, Ministry of Education, Beijing 100053, China)

[Abstract] **Objective** To observe the change patterns of functional connectivity (FC) of basal forebrain subregions in Alzheimer disease (AD) patients. **Methods** Totally 42 AD patients (AD group) and 41 healthy controls (HC group) were retrospectively enrolled. Seed-based FC analysis was performed on basal forebrain subregions (Ch123 and Ch4) based on their resting-state functional MRI data and compared between groups. **Results** Compared with HC group, FC between left Ch4 and left hippocampus as well as left posterior cingulate gyrus significantly decreased, but between right Ch4 and right precentral gyrus, as well as right postcentral gyrus increased in AD group (GRF correction, voxel level $P < 0.001$, cluster level $P < 0.05$). Meanwhile, FC between left Ch123 and left superior temporal gyrus, left insula, between right Ch123 and left superior temporal gyrus, left temporal pole significantly increased, while between right Ch123 and right orbital superior frontal gyrus, right orbital inferior frontal gyrus significantly decreased in AD group (GRF correction, voxel level $P < 0.001$, cluster level $P < 0.05$). **Conclusion** FC changes of different basal forebrain subregions in AD patients were various.

[Keywords] Alzheimer disease; brain; functional connectivity; magnetic resonance imaging

DOI: 10.13929/j.issn.1003-3289.2025.05.002

阿尔茨海默病患者基底前脑亚区功能连接变化模式

何雨洁^{1,2,3}, 闫少珍^{1,2,3}, 陈志庚^{1,2,3}, 毕 岚^{1,2,3}, 薛寒笑^{1,2,3}, 崔碧霄^{1,2,3},
马 杰^{1,2,3}, 卢 洁^{1,2,3*}

(1. 首都医科大学宣武医院放射与核医学科,北京 100053;2. 磁共振成像脑信息学北京市重点实验室,
北京 100053;3. 教育部神经变性病重点实验室,北京 100053)

[摘要] **目的** 观察阿尔茨海默病(AD)患者基底前脑亚区功能连接(FC)变化模式。**方法** 回顾性收集 42 例 AD(AD 组)及 41 名健康对照(HC 组)的静息态功能 MRI 数据,基于基底前脑亚区(Ch123 和 Ch4)种子点分析 FC 并进行组间比较。**结果** 相比 HC 组,AD 组左侧 Ch4 与左侧海马及左侧后扣带回间 FC 明显减弱,右侧 Ch4 与右侧中央前回及右侧中央后回间 FC 明显增强(GRF 校正,体素水平 $P < 0.001$ 、簇水平 $P < 0.05$);左侧 Ch123 与左侧颞上回及左侧脑岛间 FC 明显增强,右侧 Ch123 与右侧眶额上回及右侧眶额下回间 FC 明显减弱、而与左侧颞上回及左侧颞极间 FC 明显增强(GRF 校正,体素水平 $P < 0.001$ 、簇水平 $P < 0.05$)。**结论** AD 患者不同基底前脑亚区 FC 变化模式不同。

[基金项目] 国家自然科学基金(82102010)、北京市属医院科研培育计划(PX20220801)。

[第一作者] 何雨洁(1999—),女,江西新余人,在读硕士,医师。研究方向:神经影像学。E-mail: heyujie99@outlook.com

[通信作者] 卢洁,首都医科大学宣武医院放射与核医学科,100053;磁共振成像脑信息学北京市重点实验室,100053;教育部神经变性病重点实验室,100053。E-mail: imaginglu@hotmail.com

[收稿日期] 2024-11-11 **[修回日期]** 2025-04-23

[关键词] 阿尔茨海默病; 脑; 功能连接; 磁共振成像

[中图分类号] R749; R445.2 [文献标识码] A [文章编号] 1003-3289(2025)05-0701-05

阿尔茨海默病(Alzheimer disease, AD)是以进行性认知功能障碍和记忆力下降为主要临床表现的神经退行性疾病, β -淀粉样蛋白(β -amyloid, A β)沉积为其核心病理特征之一^[1]。基底前脑是投射至大脑皮层神经元的主要胆碱能来源, 负责将产生的乙酰胆碱投射至内嗅皮层、海马和大脑皮层^[2], 以调节注意力、记忆和学习等高级认知功能; 根据功能可将其分为 Ch123 亚区(内侧隔核和斜角带核)和 Ch4 亚区(以 Meynert 基底核为主)^[3]。A β 沉积可破坏基底前脑胆碱能系统, 后者进一步加重 A β 沉积^[4]; 胆碱能神经元功能受损可能是 AD 认知能力下降的有效病因而学标志。载脂蛋白 E(apolipoprotein E, APOE) $\epsilon 4$ 基因是与散发型 AD 相关性最强的遗传风险因素^[5]。有研究^[6]表明, APOE $\epsilon 4$ 携带者出现 Meynert 基底核及杏仁核萎缩, 但 APOE $\epsilon 4$ 基因对 AD 基底前脑亚区功能损伤的影响尚不清楚。静息态功能 MRI (resting-state functional MRI, rs-fMRI) 可用于评估 AD 患者早期神经损伤和功能变化^[7-8]。本研究采用 rs-fMRI 观察 AD 患者基底前脑亚区功能连接(functional connectivity, FC)变化模式, 以及 APOE $\epsilon 4$ 基因对此的影响。

1 资料与方法

1.1 研究对象 回顾性收集 2018 年 3 月—2024 年 4 月首都医科大学宣武医院 42 例 AD(AD 组), 男 15 例、女 27 例, 年龄 48~83 岁、平均(63.3 \pm 8.1)岁, 均为右利手; 其中 APOE $\epsilon 4$ 携带者(APOE $\epsilon 4$ —亚组)21 例, 男 8 例、女 13 例, 年龄 52~83 岁、平均(65.8 \pm 9.0)岁, 非 APOE $\epsilon 4$ 携带者(APOE $\epsilon 4$ —亚组)21 例, 男 7 例、女 14 例, 年龄 48~77 岁、平均(60.8 \pm 6.3)岁。纳入标准: 符合 2018 年美国国家老龄化研究所和阿尔茨海默病协会(National Institute on Aging Alzheimer's Association, NIA-AA)诊断 AD 标准^[9]; 存在认知障碍, 隐匿起病且进行性加重, 病程>1 年; 简易精神状态检查(mini-mental state examination, MMSE)评分≤24; 蒙特利尔认知评估(Montreal cognitive assessment, MoCA)评分<26; 临床痴呆评定量表(clinical dementia rating, CDR)评分>0.5;¹⁸F-AV45 A β PET 检查阳性; APOE 基因检测结果明确。排除标准: 年龄<45 岁; 严重神经系统疾病, 如脑血管疾病、脑外伤、脑肿瘤、严重脑白质病变等; 严重抑

郁症、精神分裂症及其他精神疾病; 图像质量欠佳。同时纳入 41 名年龄、性别相匹配的受试者作为健康对照(healthy control, HC)组, 男 14 名、女 27 名, 年龄 54~79 岁、平均(66.0 \pm 6.0)岁, 均为右利手; 均无神经精神疾病史、头部外伤及手术史, MMSE 评分>24、MoCA 评分>26、CDR 评分 0。本研究通过医院伦理委员会批准(临研审[2022]078 号); 受试者均签署知情同意书。

1.2 仪器与方法 检查前经静脉注射¹⁸F-AV45 370~555 MBq(首都医科大学宣武医院核医学科制备, 放射化学纯度>95%), 之后嘱受试者安静休息 40~60 min。采用联影 uPMR 790 3.0T PET/MR 仪、标准头部线圈, 于受试者闭目、平静呼吸、无主动思考且清醒的状态下进行约 40 min 的头部扫描。参数: 3D T1WI, 采用快速翻转梯度回波序列, TR 8.5 ms, TE 3.2 ms, 层厚 1 mm, FOV 256 mm×256 mm, FA 15°, 体素 1.0 mm×1.0 mm×1.0 mm; rs-fMRI, 采用梯度回波平面成像序列, 扫描线平行于前-后联合连线, 240 个时间点, 35 层, TR 2 000 ms, TE 30 ms, 层厚 3 mm, FOV 220 mm×220 mm; PET, 采用有序子集最大期望值迭代法、飞行时间和点扩散函数技术重建 PET 图像, 迭代次数 8, 子集 32, 半高宽滤波 3 mm, 矩阵 192×192, FOV 350 mm×350 mm, 层厚 2.78 mm, 体素 1.82 mm×1.82 mm×2.78 mm。

1.3 数据处理 采用 SPM 平台 Anatomy 工具包, 基于基底前脑概率细胞结构图生成 4 个种子点, 即左、右侧 Ch123 和 Ch4^[10], 并配准至蒙特利尔神经学研究所(Montreal Neurological Institute, MNI)标准空间。基于 Matlab R2024a 平台, 采用 rs-fMRI 数据处理助手(<http://restfmri.net/forum/DPARSF>)对图像进行预处理, 包括去除前 10 个时间点、时间层校正、头动校正、去除协变量、空间标准化、各向同性高斯平滑(半高全宽 6 mm)及滤波等; 基于种子点进行全脑 FC 分析, 计算每个种子点与全脑体素的平均时间序列相关性; 最后经 Fisher-Z score 转换得到 Z 值化 FC 图。

1.4 统计学分析 采用 SPSS 27.0 统计分析软件。以 $\bar{x}\pm s$ 表示正态分布且方差齐性计量资料, 行独立样本 t 检验; 以例数表示计数资料, 行 χ^2 检验; $P<0.05$ 为差异有统计学意义。采用 DPABI 6.0 统计模块对 Z 值化 FC 图进行双样本 t 检验, 去除性别、年龄、头动

及受教育年限等协变量的影响;对结果行高斯随机场(Gaussian random field, GRF)校正;以体素水平 $P < 0.001$ 、簇水平 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料 组间受教育年限、MMSE 及 MoCA 评分差异均有统计学意义(P 均 < 0.05);AD 组内 APOE ε4+ 亚组与 APOE ε4- 亚组年龄差异有统计学意义($P = 0.045$)。见表 1。

2.2 AD 基底前脑亚区 FC 模式 相比 HC 组,AD 组左侧 Ch4 与左侧海马及左侧后扣带回间 FC 明显减弱,右侧 Ch4 与右侧中央前回及右侧中央后回间 FC 明显增强(GRF 校正,体素水平 $P < 0.001$ 、簇水平 $P < 0.05$);左侧 Ch123 与左侧颞上回及左侧脑岛间 FC 明显增强,右侧 Ch123 与右侧眶部额上回及右侧眶部额下回间 FC 明显减弱、而与左侧颞上回及左侧颞极间 FC 明显增强(GRF 校正,体素水平 $P < 0.001$ 、簇水平 $P < 0.05$)。

AD 组内,相比 APOE ε4- 亚组,APOE ε4+ 亚组左侧 Ch4 与双侧楔前叶、双侧后扣带回,以及左侧 Ch123 与左侧中央前回、右侧额上回、双侧额中回及双侧辅助运动区间 FC 均减弱(未校正, $P < 0.05$ 、簇大小 $\geq 300 \text{ mm}^3$),而经校正后亚组间 FC 差异均无统计学意义(GRF 校正,体素水平 $P > 0.001$ 、簇水平 $P > 0.05$)。组间及亚组间 FC 存在差异脑区详见表 2、3 及图 1、2。

3 讨论

基底前脑由 Ch123 和 Ch4 亚区组成,前者主要投射至海马及内嗅皮层、参与情景记忆编码,后者广泛投射至前额叶及顶叶等新皮层、调控注意与执行功能^[3-4]。海马是记忆形成和保存的关键区域^[11],为 AD 发生发展过程中最先受损结构之一^[12]。AD 早期(轻度认知障碍由早期向晚期发展中)患者 Meynert 基底核与海马 FC 减弱^[13]。AD 患者 Ch4 和海马在 Aβ 负荷与认知下降之间具有中介作用,且 Ch4 作用显著高

表 1 42 例 AD 患者及 41 名 HC 一般资料比较

组别	年龄(岁)	性别(例或名)		受教育年限	MMSE 评分	MoCA 评分
		男	女			
AD 组($n=42$)	63.3 ± 8.1	15	27	10.60 ± 4.15	15.02 ± 6.24	10.33 ± 5.10
APOE ε4+ 亚组($n=21$)	65.8 ± 9.0	8	13	10.14 ± 3.70	15.24 ± 5.94	10.33 ± 4.35
APOE ε4- 亚组($n=21$)	60.8 ± 6.3	7	14	11.05 ± 4.60	14.81 ± 6.68	10.33 ± 5.87
t/χ^2 值*	2.066	0.104		-0.702	0.220	<0.001
P 值*	0.045	0.747		0.487	0.827	1.000
HC 组($n=41$)	66.0 ± 6.0	14	27	13.56 ± 2.84	29.34 ± 0.79	26.63 ± 1.91
t/χ^2 值#	-1.712	0.022		-3.791	-14.737	-19.365
P 值#	0.091	0.881		<0.001	<0.001	<0.001

注: * : 亚组间比较; #: 组间比较

表 2 42 例 AD 患者与 41 名 HC 基底前脑亚区 FC 存在差异脑区

基底前脑亚区	差异脑区	MNI 峰坐标			t 值	体素数
		X	Y	Z		
左侧 Ch4	左侧海马、左侧后扣带回	-21	-42	0	-5.425	63
右侧 Ch4	右侧中央前回、右侧中央后回	51	-18	60	5.214	344
左侧 Ch123	左侧颞上回、左侧脑岛	-45	-6	-3	5.327	66
右侧 Ch123	右侧眶部额上回、右侧眶部额下回	18	21	-21	-4.150	92
	左侧颞上回、左侧颞极	-45	3	-18	5.023	97

注:GRF 校正,体素水平 $P < 0.001$ 、簇水平 $P < 0.05$

表 3 APOE ε4+ 与 APOE ε4- AD 患者基底前脑亚区 FC 存在差异脑区

基底前脑亚区	差异脑区	MNI 峰坐标			t 值	体素数
		X	Y	Z		
左侧 Ch4	双侧楔前叶、双侧后扣带回	-6	-45	30	-3.865	1 088
左侧 Ch123	左侧额中回、左侧中央前回	-36	42	15	-3.951	603
	右侧额中、上回, 双侧辅助运动区	30	12	33	-3.537	315

注:未校正, $P < 0.05$ 、簇大小 $\geq 300 \text{ mm}^3$

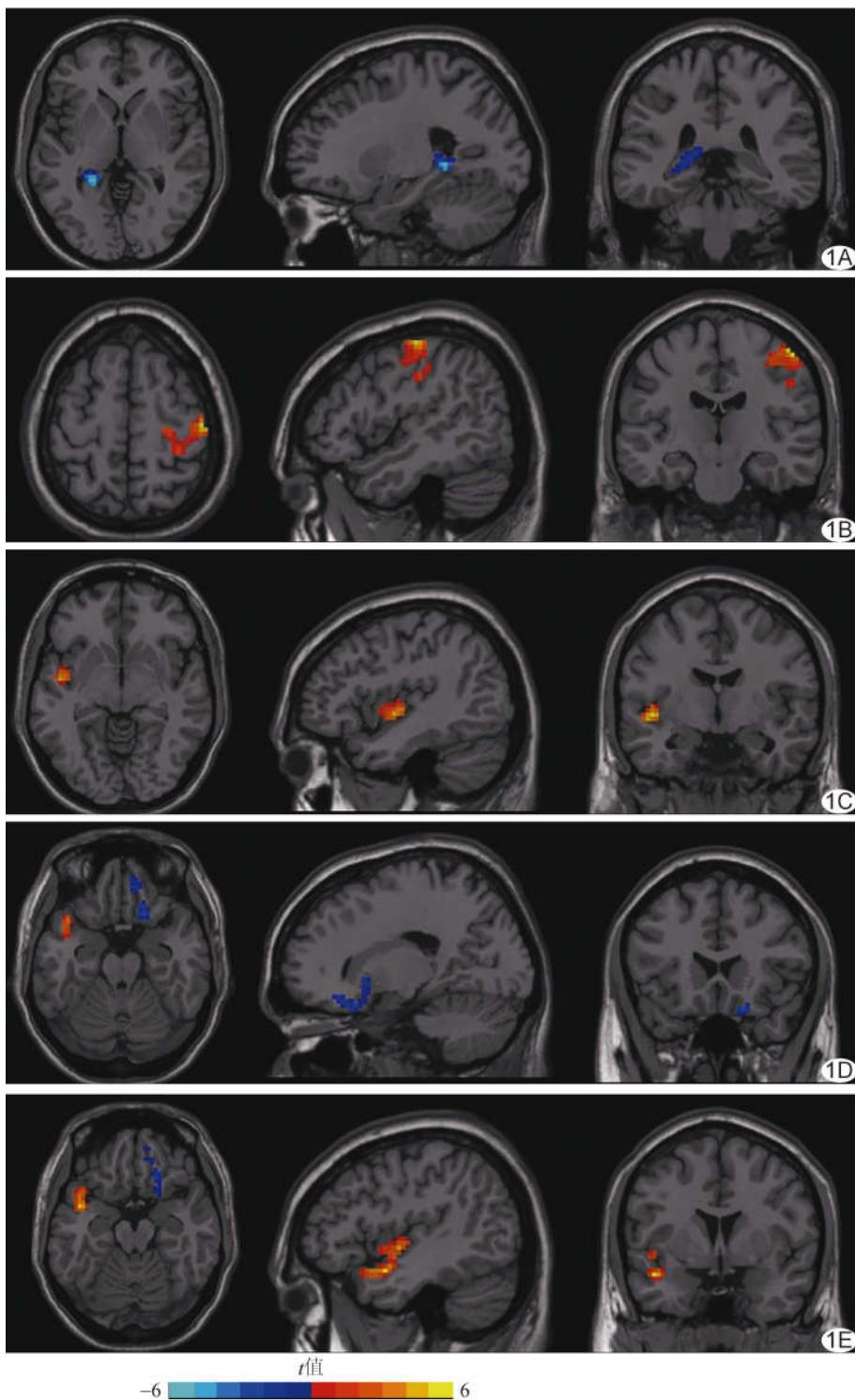


图 1 组间基底前脑亚区 FC 存在差异脑区图 A. 与左侧 Ch4 间 FC 减弱脑区; B. 与右侧 Ch4 间 FC 增强脑区; C. 与左侧 Ch123 间 FC 增强脑区; D. 与右侧 Ch123 间 FC 减弱脑区; E. 与右侧 Ch123 间 FC 增强脑区 (GRF 校正, 体素水平 $P < 0.001$ 、簇水平 $P < 0.05$; 蓝色为 AD 组 FC 减弱脑区, 红色为 AD 组 FC 增强脑区)

于 Ch1/Ch2^[14]。本研究 AD 组左侧 Ch4 与左侧海马及左侧后扣带回间 FC 明显减弱, 与上述报道基本相符, 推测 Ch4 神经元的特性可能使其更易发生退行性

变, 引发乙酰胆碱水平下降、相关神经回路被破坏, 导致区域间连接减弱。眶部额上、下回是前额叶皮层的重要组成部分。既往研究^[15]发现, 大鼠基底前脑与前额叶皮层 FC 增强与任务相关动机和注意力资源调动密切相关。本研究 AD 组右侧 Ch123 与右侧眶部额上、下回间 FC 减弱, 可能反映其动机驱动-执行控制网络基底前脑胆碱能调控失效; 且 AD 组右侧 Ch4 与右侧中央前、后回之间, 以及左侧 Ch123 与左侧颞上回和左侧脑岛之间 FC 明显增强, 提示 AD 未受损基底前脑神经元可能通过突触重塑增强与感觉运动网络、颞叶-脑岛网络的连接而补偿部分胆碱能系统功能损伤, 以维持认知功能相对稳定。

APOE ε4 基因可增加胆碱能神经元中的胆固醇积累, 降低合成乙酰胆碱所需的乙酰辅酶 A 水平, 导致胆碱能神经元神经毒性和细胞死亡^[16]。楔前叶和后扣带回是默认模式网络的关键节点, 也是 AD 受损最严重核心脑区^[17]; AD 患者楔前叶及后扣带回神经活动减低与认知功能下降密切相关^[18]。本研究 AD 组中 APOE ε4+ 亚组左侧 Ch4 与双侧楔前叶、双侧后扣带回间 FC 较 APOE ε4- 亚组减弱。额上、中回为内侧前额叶皮层的重要组成部分。基底前脑胆碱能系统向内侧前额叶皮层发出的胆碱能信号于短时间内增加可调动大脑网络, 自上而下调节感觉皮层神经元活动, 进而增强线索检测能力^[19]。本研究 AD 组

APOE ε4+ 亚组左侧 Ch123 与额叶区域间 FC 减弱。结合既往文献报道及本研究结果, 推测 APOE ε4 可能加快默认网络节点间胆碱能脱耦联速度, 以促进 Aβ 沉

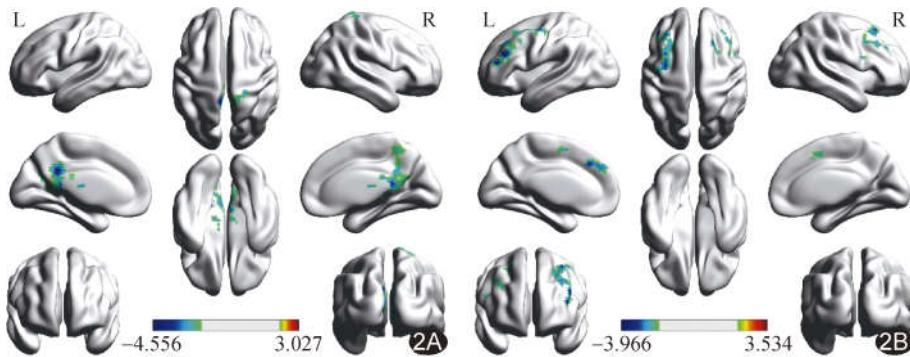


图2 APOE $\epsilon 4+$ 与APOE $\epsilon 4-$ AD患者基底前脑亚区FC存在差异脑区(未校正) A.与左侧Ch4间FC减弱脑区; B.与左侧Ch123间FC减弱脑区(蓝色为APOE $\epsilon 4+$ 亚组FC减弱脑区,红色为APOE $\epsilon 4+$ 亚组FC增强脑区)

积、影响胆碱能信号传递而干扰大脑对皮层神经元活动的调节能力。

综上,AD患者不同基底前脑亚区FC变化模式不同,APOE $\epsilon 4$ 基因对此可能具有一定影响。但本研究为单中心、小样本、回顾性分析,有待未来进一步完善。

利益冲突:全体作者声明无利益冲突。

作者贡献:何雨洁研究实施、数据和统计分析、图像处理、查阅文献、撰写和修改文章;闫少珍和卢洁研究设计、指导、审阅文章、经费支持;陈志庚、毕晟、薛寒笑和崔碧霄研究实施、查阅文献、修改文章;马杰图像处理和分析。

[参考文献]

- [1] JACK C R Jr, ANDREWS J S, BEACH T G, et al. Revised criteria for diagnosis and staging of Alzheimer's disease: Alzheimer's Association Workgroup [J]. *Alzheimers Dement*, 2024, 20(8):5143-5169.
- [2] ANANTH M R, RAJEBHOSALE P, KIM R, et al. Basal forebrain cholinergic signalling: Development, connectivity and roles in cognition[J]. *Nat Rev Neurosci*, 2023, 24(4):233-251.
- [3] FRITZ H J, RAY N, DYRBA M, et al. The corticotopic organization of the human basal forebrain as revealed by regionally selective functional connectivity profiles [J]. *Hum Brain Mapp*, 2019, 40(3):868-878.
- [4] BERRY A S, HARRISON T M. New perspectives on the basal forebrain cholinergic system in Alzheimer's disease[J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2023, 150:105192.
- [5] SERRANO-POZO A, DAS S, HYMAN B T. APOE and Alzheimer's disease: Advances in genetics, pathophysiology, and therapeutic approaches[J]. *Lancet Neurol*, 2021, 20(1):68-80.
- [6] LAY Y L, CHEN K, LEE T W, et al. The effect of the APOE- $\epsilon 4$ allele on the cholinergic circuitry for subjects with different levels of cognitive impairment[J]. *Front Neurol*, 2021, 12:651388.
- [7] 段欢芹,李琳钦,邱丽华.静息态功能MRI用于轻度认知功能障碍及阿尔茨海默病研究进展[J].中国医学影像技术,2024,40(8):1254-1257.
- [8] 卢洁.MR、PET及PET/MR脑成像鉴别阿尔茨海默病与额颞叶痴呆[J].中国医学影像技术,2025, 41 (2): 186-190.
- [9] JACK C R Jr, BENNETT D A, BLENNOW K, et al. NIA-AA research framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease [J]. *Alzheimers Dement*, 2018, 14(4):535-562.
- [10] ZABORSZKY L, HOEMKE L, MOHLBERG H, et al. Stereotaxic probabilistic maps of the magnocellular cell groups in human basal forebrain[J]. *Neuroimage*, 2008, 42(3):1127-1141.
- [11] LAZAROV O, GUPTA M, KUMAR P, et al. Memory circuits in dementia: The engram, hippocampal neurogenesis and Alzheimer's disease[J]. *Prog Neurobiol*, 2024, 236:102601.
- [12] 陈志庚,毕晟,何雨洁,等.PET/MRI海马纹理特征诊断阿尔茨海默病与遗忘型轻度认知障碍[J].中国医学影像技术,2024,40(4):502-507.
- [13] XU W, RAO J, SONG Y, et al. Altered functional connectivity of the basal nucleus of meynert in subjective cognitive impairment, early mild cognitive impairment, and late mild cognitive impairment [J]. *Front Aging Neurosci*, 2021, 13:671351.
- [14] XIA Y, DORE V, FRIPP J, et al. Association of basal forebrain atrophy with cognitive decline in early Alzheimer disease[J]. *Neurology*, 2024, 103(2):e209626.
- [15] TASHAKORI-SABZEVAR F, MUNN R G K, BILKEY D K, et al. Basal forebrain and prelimbic cortex connectivity is related to behavioral response in an attention task[J]. *iScience*, 2024, 27(3):109266.
- [16] PICCARDUCCI R, GIACOMELLI C, BERTILACCHI M S, et al. Apolipoprotein E $\epsilon 4$ triggers neurotoxicity via cholesterol accumulation, acetylcholine dyshomeostasis, and PKC ϵ mislocalization in cholinergic neuronal cells[J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2023, 1869(7):166793.
- [17] CHIESA P A, CAVEDO E, GROTHÉ M J, et al. Relationship between basal forebrain resting-state functional connectivity and brain amyloid-beta deposition in cognitively intact older adults with subjective memory complaints[J]. *Radiology*, 2019, 290(1):167-176.
- [18] ZHANG Q, WANG Q, HE C, et al. Altered regional cerebral blood flow and brain function across the Alzheimer's disease spectrum: A potential biomarker[J]. *Front Aging Neurosci*, 2021, 13:630382.
- [19] ANANTH M R, RAJEBHOSALE P, KIM R, et al. Basal forebrain cholinergic signalling: Development, connectivity and roles in cognition[J]. *Nat Rev Neurosci*, 2023, 24(4):233-251.