·临床研究·

基于前康复理念下的阿尔茨海默病临床前期患者的脑自发活动探索性研究*

唐 银[1] 张 玲[1] 丁洪园[1] 朱 奕[2] 王 彤[2] 高雅新[3] 祁 鸣[1,4]

摘要

目的：探讨低频振幅（amplitude of low-frequency fluctuation，ALFF）在阿尔茨海默病（Alzheimer's disease，AD）临床前期即主观认知下降（subjective cognitive decline，SCD）患者中的变化及其与临床认知评估量表的相关性，从功能影像角度帮助识别存在进展到AD风险的患者，为开展前康复延缓其认知的衰退提供依据。

方法：本研究共纳入27例主观认知下降患者，25例轻度认知障碍患者（mild cognitive impairment，MCI），26例健康对照组（healthy control，HC），各组间性别、年龄以及受教育年限相匹配。所有受试者均行静息态功能磁共振成像扫描，采用ALFF分析方法，比较静息状态下三组间ALFF值存在差异的脑区；利用Pearson相关分析对存在显著差异脑区的ALFF值与临床认知评估量表进行相关性分析。

结果：与HC组相比，MCI组与SCD组ALFF值在右侧缘上回以及左侧楔前叶明显减低，SCD组ALFF值在右侧辅助运动区显著减低，SCD组与MCI组差异不明显（GRF correction，voxel $P<0.001$，cluster $P<0.05$）。所有被试简易智能状态检查量表评分与左侧楔前叶（$r=0.231$，$P=0.042$）及右侧辅助运动区（$r=0.263$，$P=0.02$）呈正相关。所有被试蒙特利尔认知评估量表评分与右侧缘上回（$r=0.365$，$P=0.001$）、左侧楔前叶（$r=0.370$，$P=0.001$）及右侧辅助运动区（$r=0.264$，$P=0.02$）呈正相关。连线测试A评分（$r=-0.327$，$P=0.004$）及连线测试B评分（$r=-0.375$，$P=0.001$）分别与左侧楔前叶呈负相关；波士顿命名与左侧楔前叶（$r=0.364$，$P=0.001$）呈正相关；符号数字模式测试与左侧楔前叶（$r=0.382$，$P=0.001$）呈正相关。

结论：患者处于AD临床前期时ALFF值即有明显改变，并与临床认知评估量表存在一定的相关性，基于静息态功能磁共振的研究有利于对SCD患者作出早期诊断，并为AD前康复提供依据。

关键词 主观认知下降；轻度认知障碍；前康复；功能磁共振成像；低频振幅

中图分类号：R493，R742 **文献标识码：**A **文献编号：**1001-1242（2022）-04-0458-07

Aberrant spontaneous brain activity of patients in preclinical stages of Alzheimer's disease based on prehabilitation: a resting-state fMRI study/TANG Yin, ZHANG Ling, DING Hongyuan, et al.//Chinese Journal of Rehabilitation Medicine, 2022, 37(4):458—464

Abstract

Objective: To investigate the changes in amplitude of low-frequency fluctuation (ALFF) and the correlations between ALFF and clinical cognitive evaluations in subjective cognitive decline (SCD) patients, supply some help for the diagnosis of patients who may develop into Alzheimer's disease (AD) from the perspective of functional magnetic resonance imaging and provide foundation for prehabilitation to prevent cognitive decline in these patients.

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2022.04.004

*基金项目：国家自然科学基金青年科学基金项目（81802244）；国家重点研发计划（2018YFC2001600，2018YFC2001603）；国家自然科学基金面上项目（81971237）；南京市科技计划（2019060002）

1 南京医科大学第一附属医院放射科，江苏省南京市，21002；2 南京医科大学第一附属医院康复医学中心；3 南京医科大学附属苏州医院康复医学中心；4 通讯作者

第一作者简介：唐银，女，硕士研究生，住院医师；收稿日期：2021-06-08

Method: We recruited 27 clinically confirmed SCD patients and 25 mild cognitive impairment (MCI) patients in this study. 26 healthy controls (HCs) were also included for comparison. Their gender, age and years of education were matched. All resting-state functional magnetic resonance (rs-fMRI) experiments were performed for each subject. To compare the changes of resting brain area among these three groups in the resting state, we use the ALFF analysis method. In addition, Pearson correlation analyses were employed to evaluate the relationships between ALFF values and clinical scores of all subjects.

Result: Compared with HC group, both MCI and SCD groups showed lower ALFF values at the right supramarginal gyrus and left precuneus region. Lower ALFF values at right supplementary motor area were also found in SCD group when compared with HC group. There was no significant difference between SCD and MCI patients (GRF correction, voxel P value<0.001, cluster P value<0.05). The mini mental status examination (MMSE) was positively correlated with the ALFF values of left precuneus (r=0.231, P=0.042) and right supplementary motor area (r=0.263, P=0.02) in all subjects. The Montreal cognitive assessment (MoCA) was positively correlated with the ALFF values of right supramarginal gyrus (r=0.365, P=0.001), left precuneus (r=0.370, P=0.001) and right supplementary motor area (r=0.264, P=0.02) in all subjects. The trail making test-A (TMT-A) (r=-0.327, P=0.004) and TMT-B (r=-0.375, P=0.001) scores were negatively correlated with the ALFF values at left precuneus. Meanwhile, a significant positive correlation was found between the ALFF values at left precuneus (r=0.364, P=0.001) and Boston-Naming-Test. Symbol digit modalities test was positively correlated with the ALFF values at left precuneus (r=0.382, P=0.001).

Conclusion: The ALFF values of patients in preclinical stages of AD was significantly changed, and they were strongly correlated with multiple clinical scores. The research based on resting-state functional magnetic resonance (rs-fMRI) is conducive to the early diagnosis of patients with subjective cognitive decline, and provides evidence for the prehabilitation of patients in preclinical stages of AD.

Author's address Department of Radiology, The First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Jiangsu, Nanjing, 210029

Key word subjective cognitive decline; mild cognitive impairment; prehabilitation; functional magnetic resonance imaging; amplitude of low-frequency fluctuation

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是老年痴呆最常见的类型,其主要临床特征为认知下降,并伴有言语和记忆障碍。研究表明,其病理生理改变比其临床症状的出现早10—20年[1]。而随着对AD认识的提高,美国国立老化研究院和阿尔茨海默病协会(NIA-AA)建议将AD分为AD-临床前期、AD-轻度认知障碍(MCI)阶段和AD-痴呆阶段。在AD的临床期包含神经元变性和伴有轻微的认知下降的淀粉样沉积阶段即主观认知下降(subjective cognitive decline, SCD)阶段[2]。有研究显示,伴有记忆下降的老年人主诉进展为AD的比例相比于健康老年人显著升高,Reisberg等[3]对213例受试者进行了为期7年的随访,结果显示仅有14.9%的健康老年人转化为MCI或AD,而SCD进展为MCI或AD的比例高达54.2%。前康复是指一些患者在治疗前采取康复措施加强患者的功能储备,提高患者的生活质量,改善患者预后[4]。AD临床前期SCD阶段是AD防治的重要关口,这一阶段的早期诊断和康复干预,有可能改善患者的认知功能,延缓其疾病的进展。

静息态功能磁共振是一种检测大脑活动的非侵入性成像技术,可以通过扫描测量脑组织中局部血氧的变化,进而反映局部的脑活动量。Biswal等[5]最早提出在静息状态下分析自发性低频振荡信号可反映脑自发活动的观点。研究发现SCD患者中多个脑区发生了低频振幅值的改变,并且也普遍存在功能连接改变[6—7]。SCD患者脑功能活动水平的研究,能够为AD相关认知障碍的"前康复"提供重要的功能影像学依据[8]。

本研究拟采用ALFF的分析方法研究SCD与MCI患者脑功能活动特点,同时与临床多项评估量表作相关分析,旨在探究其可能反映AD临床前期

患者神经活动特征的影像学改变及其与患者临床表现的关系，希望可以早期识别SCD患者，提前进行康复干预，争取预防AD的发生或者延缓疾病的发展。

1 资料与方法

1.1 一般资料

本研究课题组在2019年6—12月通过报纸等公开招募方式共招募老年人95例，根据入组和排除标准最终纳入78例符合条件的老年人，其中HC组26例，MCI组25例，SCD组27例。本研究已通过了南京医科大学第一附属医院伦理委员会的批准（批号：2019-SR-105），所有受试者均签署知情同意书。

所有受试者接受神经心理测试，包括整体认知功能、三个认知领域的测试以及其他测试：①整体认知功能：简易智能状态检查量表（mini mental status examination，MMSE）、蒙特利尔认知评定量表（Montreal cognitive assessment，MoCA）和临床痴呆评定量表（clinical dementia rating，CDR）；②记忆功能：华山版听觉词语学习测验（Auditory verb learn test-Huashan version，AVLT-H）的长时回忆和再认；③执行功能：连线测试A和B（trail making test A and B，TMT-A/TMT-B）；④语言功能：波士顿命名和言语流畅度测试；⑤其他：韦氏逻辑记忆测试量表、韦氏数字广度测试量表、符号数字模式测试量表。

MCI入组标准：①符合美国国立老化研究院（National Institute of Aging，NIA）和阿尔茨海默病协会（Alzheimer's Association，AA）2018年最新MCI诊断标准，且病情稳定者；②有记忆障碍的主诉≥6个月，但日常生活可以自理者；③满足以下条件之一者：记忆、执行功能、语言中至少一个认知域的两个神经心理测评分都低于1.0 SD或者三大认知域中，均有一个神经心理测评分都低于1.0 SD[9]。SCD入组标准：①未达到MCI的神经心理学标准；②主观感觉记忆下降而非其他认知功能下降者；③对记忆减退存在担忧者。HC组入组标准：①无认知受损主诉者；②认知测试未达到SCD标准者。

排除标准：①年龄<55周岁或>85周岁者；②据NINDS-AIREN标准目前诊断为可能的血管性失智症；③改良的Hachinski缺血量表评分>4分；④不能配合认知功能检查者（包括失明、失聪、重度语言障碍等）；⑤合并严重糖尿病或心血管疾病、脑血管疾病、肝病和精神疾病者。

1.2 磁共振数据采集

所有磁共振数据都是在3.0T-MR扫描仪（750W，GE Healthcare，USA）上采集的，利用24通道头颅线圈。采用基于快速旋转梯度回波的3D-BRAVO序列获取T1加权MR图像。相应的扫描参数如下：FOV=256×256mm^2、TR=8.5ms、TE=3.2ms、TI=450ms、FA=12°、层数=188、层厚=1mm、矩阵=256×256。在rs-fMRI实验中，采用EPI序列进行BOLD图像采集，应用的扫描参数如下：FOV=224×224mm^2、TR=2000ms、TE=30ms、FA=90°、矩阵=64×64、层数33、层厚=3.5mm，每个被试扫描240个时间点，总扫描时间小于13min。

1.3 静息态fMRI数据处理与分析

1.3.1 预处理：运用基于Matlab平台DPABI_V5.0（http://rfmri.org/dpabi）软件包对每名被试的静息态fMRI数据进行预处理：①去除前10个时间点；②时间层校正；③头动校正，去除头动超过2mm的被试；④空间标准化；⑤空间平滑；⑥去线性漂移；⑦去除协变量，通过带通滤波后，计算每个体素在低频段（0.0l—0.08Hz）上ALFF值，得到ALFF图像。

1.3.2 ALFF分析：运用DPABI软件中的统计模块对经过预处理后的ALFF图像进行统计学分析。以年龄、性别及灰质体积作为协变量，采用单因素方差分析及后续的事后检验，比较MCI、SCD和HC之间的ALFF差异，采用 GRF方法进行多重比较校正（voxel P<0.001，cluster P<0.05）。得到差异脑区后，进一步分析差异脑区与临床量表的联系。利用ROI Extract模块，以差异脑区中心坐标为球心，6mm为半径作为球感兴趣区，提取所有被试感兴趣区内ALFF值，并将其与临床量表作相关性分析。

1.4 统计学分析

利用统计软件SPSS 23.0进行分析，三组组间差异采用单因素方差分析，两组间性别采用χ^2检验，一般计量资料采用均数±标准差表示，相关性分析采用Pearson相关分析。P < 0.05为显著性差异。

2 结果

2.1 一般资料

所有被试者性别、年龄及受教育年限无显著性差异($P>0.05$);MMSE、MoCA、波士顿命名、符号数字模式测试及韦氏逻辑记忆测试在MCI及SCD患者中评分小于HC组,TMT-B、TMT-A评分在MCI及SCD患者中高于HC组,有显著性差异($P<0.05$),见表1。

2.2 ALFF分析结果

单因素方差分析结果显示,三组间ALFF值在右侧缘上回、左侧楔前叶及右侧辅助运动区有显著性差异(GRF correction,voxel $P<0.001$, cluster $P<0.05$),post-hoc分析表明,与HC组相比,MCI组ALFF值在右侧缘上回以及左侧楔前叶明显减低,SCD组在右侧缘上回、左侧楔前叶及右侧辅助运动区明显减低,SCD组与MCI组间不存在显著性差异(GRF correction, voxel $P<0.001$, cluster $P<0.05$)。见表2,图1。

2.3 相关性分析结果

所有被试的MMSE评分与左侧楔前叶($r=0.231$, $P=0.042$)及右侧辅助运动区($r=0.263$, $P=0.02$)呈正相关;MoCA评分与右侧缘上回(r=0.365, p=0.001)、左侧楔前叶($r=0.370$, $P=0.001$)及右侧辅助运动区($r=0.264$, $P=0.02$)呈正相关;TMT-A评分($r=-0.327$, $P=0.004$)及TMT-B评分($r=-0.375$, $P=0.001$)分别与左侧楔前叶呈负相关;波士顿命名与左侧楔前叶($r=0.364$, $P=0.001$)呈正相关;符号数字模式测试与左侧楔前叶($r=0.382$, $P=0.001$)呈正相关(见图2)。

表1 认知障碍受试者和正常对照组的一般资料比较($\bar{x}\pm s$)

	MCI(n=25)	SCD(n=27)	HC(n=26)	P值
性别(M/F)	13/12	13/14	14/12	0.533
年龄(岁)	71.04±6.96	71.42±5.90	71.48±6.88	0.967
受教育年限(年)	11.68±2.98	13.38±2.26	13.07±2.61	0.055
MMSE(分)	26.88±1.45	27.04±1.87	28.51±1.22	<0.001
MoCA(分)	22.32±3.18	22.61±2.98	27.15±1.87	<0.001
TMT-A(s)	92.84±37.60	73.46±27.74	56.26±16.57	<0.001
TMT-B(s)	224.64±57.18	181.50±62.15	151.15±49.46	<0.001
波士顿命名(分)	19.56±4.70	22.08±4.24	24.52±3.12	<0.001
符号数字模式测试(分)	25.50±10.09	32.15±10.97	39.68±11.53	<0.001
韦氏逻辑记忆测试(分)	11.48±6.76	13.38±6.26	18.63±6.67	0.001

表2 组间比较ALFF值具有差异的脑区

脑区	R/L	峰值点坐标			T值	簇体素数
		X	Y	Z		
MCI < HC						
缘上回	R	60	-51	24	-4.47	19
楔前叶	L	-3	-69	27	-3.98	14
SCD < HC						
缘上回	R	60	-51	21	-4.67	22
楔前叶	L	-6	-66	24	-4.51	29
辅助运动区	R	3	0	48	-5.20	13

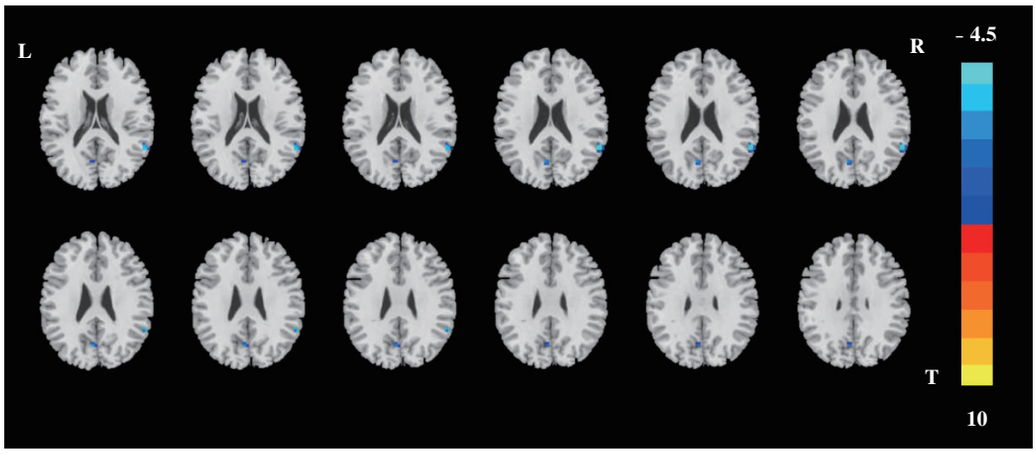
3 讨论

阿尔茨海默病是一个连续发展的病变过程,目前研究认为,AD发展遵照SCD-MCI-AD的顺序[10],主观认知下降最早由Reisberg于1982年提出[11],在2014年,德国的教授Frank Jessen统一了SCD的概念[12],即患者主观感觉认知水平较前下降,但客观检查却没有达到MCI或者痴呆的诊断标准,早期诊断SCD已成为预防痴呆的关键。

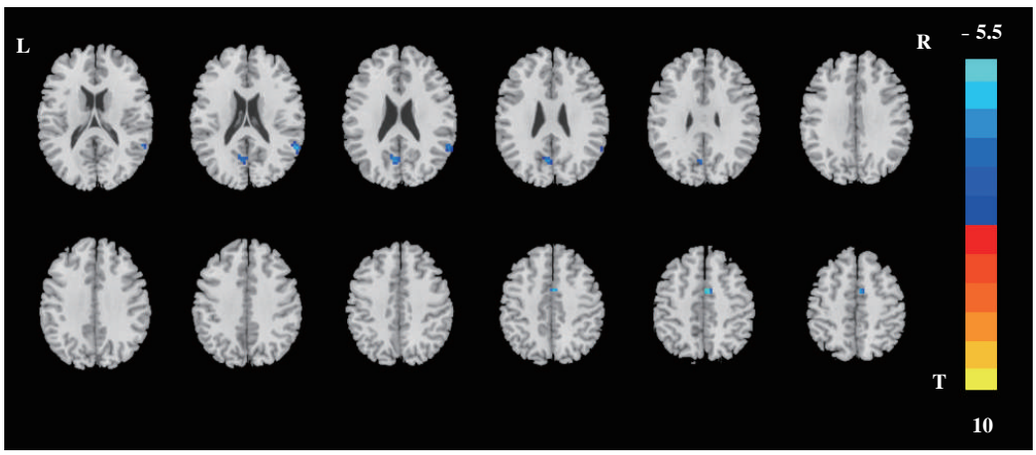
既往已有很多研究表明在轻度认知障碍患者中,大脑不同区域的ALFF值存在明显降低[13—14]。2017年一项纳入了12项报道14个数据集评估遗忘型轻度认知障碍(amnestic-mild cognitive impairment, aMCI)患者与健康对照之间ALFF差异的meta分析[15],表明与健康对照组相比aMCI患者双侧楔前叶、后扣带回皮质、左颞枕区ALFF降低,右侧舌回、左侧枕中回、左侧海马和左颞下回 ALFF增加。本研究发现,MCI患者与SCD患者左侧楔前叶及右侧缘上回ALFF值较HC组减低。缘上回与角回同属于腹侧顶叶皮层,其主要作用是参与语义编码[16],秦若梦等[17]在探讨遗忘型MCI患者的脑区结构变化模式中发现遗忘型轻度认知障碍患者相比于非遗忘型轻度认知障碍患者右侧缘上回皮层萎缩;近期也有研究发现在AD患者中R-AVLT评分下降与右侧缘上回萎缩有关,而本研究发现相比于HC组,在SCD患者中缘上回的ALFF值减低,表明在认知障碍早期,缘上回功能就已发生了改变[18]。Sun等[6]发现SCD患者双侧顶下小叶、右侧颞叶、枕叶和小脑后叶低频振幅增加,这与本研究结果有所偏差,出现差异的原因可能分组的标准有所不同。

在静息状态下,楔前叶是大脑最活跃的脑区之一,是默认模式网络的重要节点,与情景有关的短时

图1　HC组和SCD、MCI患者之间的ALFF组间比较结果



(a)



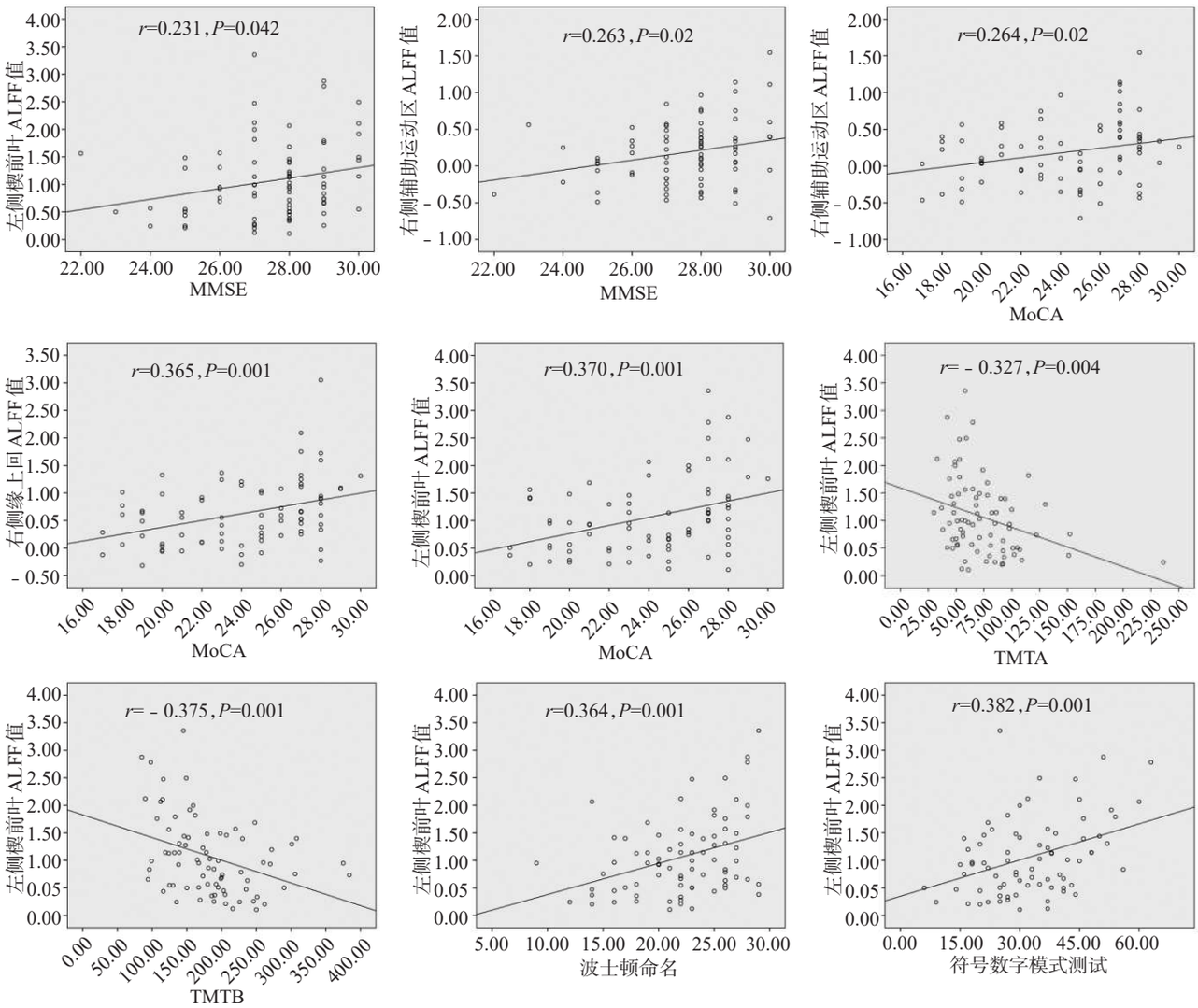
(b)

ALFF数据存在显著性差异如下：(a)脑区显示在HC组和MCI患者组之间有显著性差异；(b)脑区显示在HC组和SCD患者组之间有显著性差异(GRF correction，voxel $P<0.001$，cluster $P<0.05$)。

记忆相关，并且参与视觉信息的整合处理[19]。Yang[20]等研究发现，与HC组相比，SCD患者在全频段时右侧楔前叶的ALFF值减低，在slow-5频段，左侧楔前叶的mALFF值减低，这与本结果相似。在伴有认知障碍的帕金森病患者中，也发现了楔前叶的功能异常与认知下降有很大的联系[21]。此外，临床认知量表评分同样证实SCD与MCI患者与HC组相比整体认知功能、记忆和执行能力发生了改变。而在本次研究中，笔者发现左侧楔前叶与临床认知量表存在显著相关，与MMSE评分、MoCA评分、波士顿命名及符号数字模式测试呈正相关，与TMT-A及TMT-B评分呈负相关，因此认为楔前叶的功能异常可作为早期诊断认知障碍的一个参考。

与HC组相比，SCD患者ALFF值在右侧辅助运动区也出现明显减低。辅助运动区位于两侧半球中线的表面，在初级运动皮层的前方，是运动系统的重要节点，可直接参与对动作的调节和控制[22]。运动认知功能减退综合征(motoric cognitive risk syndrome，MCR)这一概念首先由美国纽约阿尔伯特爱因斯坦医学院神经科Verghese等人在2013年提出，其是以在非痴呆或运动障碍的老年人群中同时存在主观认知下降和缓慢步态为特点[23—24]。患有认知障碍的老年人对步态的控制和稳定性减弱，经常会发生跌倒[25]，而本研究发现在辅助运动区发生了

图2 神经心理量表评分与部分差异脑区ALFF值相关性分析



功能改变,这可能是导致认知障碍患者运动功能发生异常的原因之一。

本课题组已报道了有氧运动对MCI患者认知相关脑区ALFF值的干预作用[26],本研究对AD临床前期即SCD阶段患者脑功能的初步探索,旨在早期识别存在进展到AD风险的患者,提前进行康复干预;同时为康复干预前后SCD患者脑功能的观察、康复干预效果的评估及机制的探索提供客观依据。本研究的优势在于采用了静息态fMRI分析方法,操作简单,使分析更加客观,减少了由于操作者的主观影响而带来的误差,临床评估量表比较全面,对受试者的分组更为精准。本研究尚存在以下不足:①本研究样本量较小,有些结果可能存在一些偏差;②研究方法较为单一,未能将静息态功能磁共振数据进行深度分析。针对上述问题,未来我们的研究将继续扩大样本量,并联合运用其他方法更加深入研究AD临床前期患者大脑结构和功能的变化,同时通过对该阶段患者的前康复进行纵向观察,评估康复干预的效果及其降低AD进展风险的作用。

综上所述,AD临床前期患者相比于正常人在静息态下部分脑功能区 ALFF 存在显著变化。因此基于fMRI的研究有利于帮助发现AD临床前期患者,有助于临床提前对其进行康复干预,以期达到减少AD的发生或延缓其病程进展的目的。

参考文献

[1] Florez JC. Clinical and biomarker changes in Alzheimer's disease[J]. New England Journal of Medicine，2012，367 (21)：2051—2052.

[2] Jack CR，Bennett DA，Blennow K，et al. NIA-AA research framework：toward a biological definition of Alzheimer's disease[J]. Alzheimers Dement，2018，14(4)：535—562.

[3] Reisberg B，Shulman MB，Torossian C，et al. Outcome over seven years of healthy adults with and without subjective cognitive impairment[J]. Alzheimers Dementia，2010，6 (1)：11—24.

[4] Lim DS. Prehabilitation-- is it worth our while[J]? Am J Phys Med Rehabil，2015，94(8)：e74.

[5] Biswal B，Yetkin FZ，Haughton VM，et al. Functional connectivity in the motor cortex of resting human brain using echo-planar MRI[J]. Magn Reson Med，1995，34(4)：537—541.

[6] Sun Y，Dai Z，Li Y，et al. Subjective cognitive decline：mapping functional and structural brain changes-A combined resting-state functional and structural MR imaging study[J]. Radiology，2016，281(1)：185—192.

[7] Lopez-Sanz D，Garces P，Alvarez 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)：1750041.

[8] 韩璎. 中国阿尔茨海默病临床前期主观认知下降的诊治策略[J]. 中国临床医学影像杂志，2018，29(8)：534—538.

[9] Bondi MW，Edmonds EC，Jak AJ，et al. Neuropsychological criteria for mild cognitive impairment improves diagnostic precision，biomarker associations，and progression rates [J]. J Alzheimers Dis，2014，42(1)：275—289.

[10] 李小雪，李峥. 与痴呆相关的主观认知减退研究现状[J]. 中国护理管理，2017，17(10)：1410—1413.

[11] Reisberg B，Ferris SH，de Leon MJ，et al. The global deterioration scale for assessment of primary degenerative dementia[J]. Am J Psychiatry，1982，139(9)：1136—1139.

[12] Jessen F，Amariglio RE，van Boxtel M，et al. A conceptual framework for research on subjective cognitive decline in preclinical Alzheimer's disease[J]. Alzheimers Dement，2014，10(6)：844—852.

[13] Liang P，Xiang J，Liang H，et al. Altered amplitude of low-frequency fluctuations in early and late mild cognitive impairment and Alzheimer's disease[J]. Current Alzheimer Research，2014，11(4)：389—398.

[14] Cai S，Chong T，Peng Y，et al. Altered functional brain networks in amnestic mild cognitive impairment：a resting-state fMRI study[J]. Brain Imaging and Behavior，2017，11 (3)：619—631.

[15] Pan P，Zhu L，Yu T，et al. Aberrant spontaneous low-frequency brain activity in amnestic mild cognitive impairment：a meta-analysis of resting-state fMRI studies[J]. Ageing Research Reviews，2017，35：12—21.

[16] Humphreys GF，Lambon Ralph MA. Fusion and fission of cognitive functions in the human parietal cortex[J]. Cerebral Cortex，2015，25(10)：3547—3560.

[17] 秦若梦，刘任远，李梦春，等. 遗忘型MCI患者的脑区结构变化模式[J]. 阿尔茨海默病及相关病，2018，1(3)：163—167.

[18] Ahmed S，Loane C，Bartels S，et al. Lateral parietal contributions to memory impairment in posterior cortical atrophy[J]. Neuroimage-Clinical，2018，20：252—259.

[19] 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.

[20] Yang L，Yan Y，Wang Y，et al. Gradual disturbances of the amplitude of low-frequency fluctuations (ALFF) and fractional ALFF in Alzheimer spectrum[J]. Frontiers in Neuroscience，2018，12：975.

[21] 沈柏，张丽. 伴有认知障碍帕金森病患者的楔前叶影像学研究进展[J]. 临床神经病学杂志，2016，29(5)：392—394.

[22] Nachev P，Kennard C，Husain M. Functional role of the supplementary and pre-supplementary motor areas[J]. Nature Reviews Neuroscience，2008，9(11)：856—869.

[23] Verghese J，Wang C，Lipton RB，et al. Motoric cognitive risk syndrome and the risk of dementia[J]. Journals of Gerontology Series a-Biological Sciences and Medical Sciences，2013，68(4)：412—418.

[24] Verghese J，Ayers E，Barzilai N，et al. Motoric cognitive risk syndrome：multicenter incidence study[J]. Neurology，2014，83(24)：2278—2284.

[25] Beauchet O，Sekhon H，Schott AM，et al. Motoric cognitive risk syndrome and risk for falls，their recurrence，and postfall fractures：results from a prospective observational population-based cohort study[J]. Journal of the American Medical Directors Association，2019，20(10)：1268—1273.

[26] QI M，Zhu Y，Zhang L，et al. The effect of aerobic dance intervention on brain spontaneous activity in older adults with mild cognitive impairment：a resting-state functional MRI study[J]. Experimental and therapeutic medicine，2019，17(1)：715—722.