

慢性梗阻性肺部病变患者脑皮质MRI形态学初步研究

杨天和¹, 林建忠^{1*}, 康泰山¹, 曾强¹, 王建腾¹, 张海燕², 张家兴²

基金项目:

国家自然科学基金面上项目(编号: 31071041)

作者单位:

1. 厦门大学附属中山医院MR科, 厦门 361004
2. 厦门大学, 厦门 361005

通讯作者:

林建忠, E-mail: xzmshljz@163.com

收稿日期: 2014-03-13

接受日期: 2014-06-30

中图分类号: R445.2; R742

文献标识码: A

DOI: 10.3969/j.issn.1674-8034.2015.01.005

杨天和, 林建忠, 康泰山, 等. 慢性梗阻性肺部病变患者脑皮质MRI形态学初步研究. 磁共振成像, 2015, 6(1): 21-26.

[摘要] 目的 研究应用基于体素的形态学分析(VBM)方法, 观察慢性梗阻性肺部病变(COPD)患者的大脑皮质变化。材料与方法 搜集在住院中的COPD患者(患者组)25例和年龄、性别、文化背景等相似的志愿者(对照组)25例进行肺功能、精神状态检查及血气分析。二组均行3D T1WI检查, 采用VBM、FSL分析软件(簇体积减少>70体素)。应用一般线性模型进行统计学分析, 计算两组的全脑灰质总体积, 基于体素比较两组全脑灰质各个体素体积的差异。结果 COPD患者日常生活活动性、简易精神状态测试、视觉重建及数字记忆测试预测值明显低于正常人。患者额叶的双侧眶回、双侧额下回三角区(Broca区), 以及双额内侧回、右侧前岛回及深部核团等局部灰质体积较正常对照组减少(P 值均<0.01)。以统计学 t 值最大的体素在MNI中的坐标值分析, 萎缩最明显的Brodmann脑区主要有47脑区(额上叶皮层)、双侧的13脑区(岛叶皮层)、22脑区(颞上回), 及双侧的32脑区(前上扣带回皮层)、24脑区(前下扣带回皮层)。结论 COPD患者的多个脑区可出现皮层体积的减少。损伤区域主要涉及前额叶皮层, 以及双额内侧回、右侧前岛回。与阻塞性睡眠呼吸暂停、先天性中枢呼吸气不足综合征以及高海拔居民的脑损伤部位相一致。

[关键词] 肺疾病, 阻塞性; 大脑皮质; 磁共振成像

The morphological study of brain cortical in chronic obstructive pulmonary disease

YANG Tian-he¹, LIN Jian-zhong^{1*}, KANG Tai-shan¹, ZENG Qiang¹, WANG Jian-teng¹, ZHANG Hai-yan², ZHANG Jia-xing²

¹Department of MRI, Affiliated Zhongshan Hospital of Xiamen University, Xiamen 361004, China

²Xiamen University, Xiamen 361005, China

*Correspondence to: Lin JZ, E-mail: xzmshljz@163.com

Received 13 Mar 2014, Accepted 30 June 2014

Abstract Objective: In order to observe gray matter variation in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) via morphological analysis method of voxel-based morphometry (VBM) and FSL software. **Materials and Methods:** Twenty-five patients of COPD (patient group) and twenty-five volunteers matched with age, gender, cultural background and no history of neurologic or psychopathic disorders (control group) were recruited. All subjects were examined, including pulmonary function, mental state examination and blood gas. 3D T1WI of brain were performed on Siemens Verio 3.0 T MRI scanning. All the imaging were drawn to PC workstation and computed with software of FSL (cluster size reduced >70 voxel). Statistical analysis was performed using the general linear model to detect whole brain gray matter volume differences between the two groups. **Results:** Compared with the control group, the patients with COPD had markedly lower scores in the activities of daily life, the Mini-Mental State Examination, and Visual Reproduction, and Figure Memory tests. Statistical correlation between two groups showed significant gray matter volume loss in the regions of frontal lobe (bilateral orbital gyros, bilateral inferior frontal gyrus triangle), medial frontal gyrus, right anterior insular gyrus, and deep nuclei ($P < 0.01$). According to the statistics of t value maximum voxels in coordinate of MNI, the Brodmann regions of the brain, which obviously atrophy, were mainly in 47 brain regions (superior frontal gyrus), the bilateral 13 brain regions (insular cortex), 22 brain regions (superior temporal gyrus), bilateral 32 and 24 brain regions. **Conclusions:** In COPD patients, the cortex volume of multiple brain areas can reduce, the damage

regions mainly relate to bilateral prefrontal cortex, medial frontal gyrus, and right anterior insular gyrus. The regions of brain cortex injury are consistent with other diseases, such as obstructive sleep apnea, congenital central expiratory deficiency syndrome, and the cerebral injury of people living in high altitude areas.

Key words Lung disease, obstructive; Cerebral cortex; Magnetic resonance imaging

慢性阻塞性肺部病变 (chronic obstructive pulmonary disease, COPD)是人类目前第四大致死病因, 占总死亡率的5.8%, 仅次于冠心病、癌症和脑血管意外。随着发病率的增加可能升至第三位致死病因^[1]。COPD可影响远处器官及系统, 包括大脑结构和神经化学异常。大脑是对动脉血氧含量极其敏感的器官。COPD患者脑部氧供减少, 可导致神经损伤。临床表现为神经精神障碍如情绪不稳、睡眠障碍、认知损害、抑郁、焦虑及运动功能障碍等^[2-6]。既往研究证明其脑部灌注不足及代谢减低^[7-9]。而一些研究已证明, 在长期慢性脑部缺血缺氧, 如先天性中枢换气不足、高原居住等, 可出现部分脑区的形态学变化^[10-12], 既往对COPD患者的脑部结构及其形态学改变研究甚少。由此, 笔者利用FSL软件, 对该病脑皮质形态学进行研究。

1 材料与方法

1.1 一般资料

搜集厦门大学附属中山医院2009年12月至2011年5月期间在呼吸内科住院患者25例(男9例, 女16例), 年龄58~84岁, 平均(69.2±8.1)岁。志愿者选择数量相等的社区同龄人25例(男9例, 女16例), 年龄57~86岁, 平均(68.0±8.0)岁。受教育背景相似, 无已知明显的心脑血管疾病, 无神经系统疾病, 如帕金森病, 无其他影响认知的疾病。所有受检者均知情同意。

1.2 入选标准

诊断标准根据GICOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease)。入组条件为急性COPD发作, 持续住院或观察治疗30~45 d, 病情稳定。肺部排除肿瘤、胸水、结核病、肺泡蛋白沉积症。患者接受异丙托铵、溴化物镇静剂、盐酸博利康尼、柳丁氨醇和布地缩松等药物规范治疗后能够配合完成MRI检查。

1.3 检查前评估

MR检查前一日行身体及神经精神状态测试,

主要包括日常生活能力(ADL)、简易精神状态测验(MMSE)行一般认知功能检查, 以及修订后的国人韦氏(Wechsler)记忆量表, 包括视觉再现测试和数字记忆检查、视觉空间记忆、短期工作记忆等。体格检查包括脉率、动脉血压、动脉血气分析和肺功能测试, 后者主要检测最大呼气量(FVC)及第一秒用力呼气量(FEV1)及两者比值(FEV1/FVC), 以FEV1/FVC作为重要指标。血样在清晨7:00至7:30获取, 各项检查结果见表1。

表1 生理和心理指标($\bar{x} \pm s$)

Tab. 1 Physiological and psychological characteristics ($\bar{x} \pm s$)

Item	COPD	Controls	P value
ADL	20.1 ± 6.5	14.6 ± 1.5	<0.01
HR	92.4 ± 16.2	70.9 ± 8.9	<0.01
BP (mm Hg)			
Systolic pressure	136.1 ± 19.1	136.5 ± 18.0	> 0.05
Diastolic pressure	81.8 ± 10.7	77.5 ± 14.5	> 0.05
Sao ₂ (%)	94.0 ± 4.2	97.0 ± 1.3	<0.01
Po ₂ (mm Hg)	79.9 ± 23.3	98.5 ± 11.3	<0.01
Pco ₂ (mm Hg)	48.1 ± 6.0	39.8 ± 3.0	<0.01
pH	7.37 ± 0.1	7.4 ± 0.01	> 0.05
Pulmonary function testing			
Respiratory rate (breaths/min)	23.5 ± 6.0	16.9 ± 5.5	<0.01
FVC (% predicted)	66.6 ± 17.2	96.1 ± 14.7	<0.01
FEV1 (% predicted)	43.4 ± 16.4	97.5 ± 16.9	<0.01
FEV1/FVC (%)	50.3 ± 10.7	80.0 ± 8.3	<0.01
Cognitive tests MMSE	23.3 ± 3.4	25.8 ± 2.1	<0.05
Digit span			
Forward task	7.0 ± 1.6	7.7 ± 1.4	> 0.05
Backward task	4.1 ± 1.9	4.3 ± 1.5	> 0.05
Visual reproduction	8.2 ± 3.4	10.3 ± 3.0	<0.05
Figure memory	10.5 ± 3.0	12.4 ± 1.9	<0.05

Note: Data are presented as $\bar{x} \pm s$ SD. ADL: activities of daily living. BMI: body mass index. COPD: chronic obstructive pulmonary disease. FVC: forced vital capacity. FEV1: forced expired volume in one second. MMSE: Mini-Mental State Examination.

1.4 MRI检查方法

MRI检查在 Siemens 3.0 T Verio MR设备上, 常规T1WI及T2WI检查, 3D T1WI (FSPGR), 参数: TR 1900 ms, TE 2.48 ms, FOV 25 cm ×

25 cm, NEX为1, Matrix 512 × 256, 层厚1.0 mm。

基于体素的形态学分析: VBM (voxel-based morphometry)资料分析采用FSL-VBM进行处理。

FSL处理步骤: (1)对所有3DT1WI图像进行对齐; (2)场校正; (3)脑图像分割和提取, 创建组数据模版; (4)非线性配准融合; (5)置换校验, 置换次数5000次, 获取校正后之显著差异($P < 0.05$)区域坐标 P 值及面积。

对COPD组和对照组的脑结构数据应用一般线性模型进行统计学分析, 计算两组的全脑灰白质总体积, 以之为协变量, 采用协方差, 基于体素比较两组全脑灰质体积的差异。获取差异有统计学意义的脑区中的 t 值最大的体素在MNI中的坐标值。

将结果中具有统计学意义的区域叠加于高分辨率的T1WI模板上, 生成伪彩图, 以显示灰质容积改变的区域。

2 结果

与对照组比较, COPD患者具有明显较低的动脉血氧饱和度、氧分压和较高的 CO_2 分压。患者1 s用力呼气量、最大呼气量和两者比值明显低于正常人(P 值均 < 0.01)。

患者日常生活活动性、简易精神状态测试、视觉重建及数字记忆测试预测值明显低于正常人(P 值均 < 0.01)。提示COPD患者的生活质量明显低于同龄对照组。

在T1WI结构图像上, 二组均未出现明显异常。但基于体素的形态学分析(VBM)及FSL显示COPD患者在双侧额叶眶回、额下

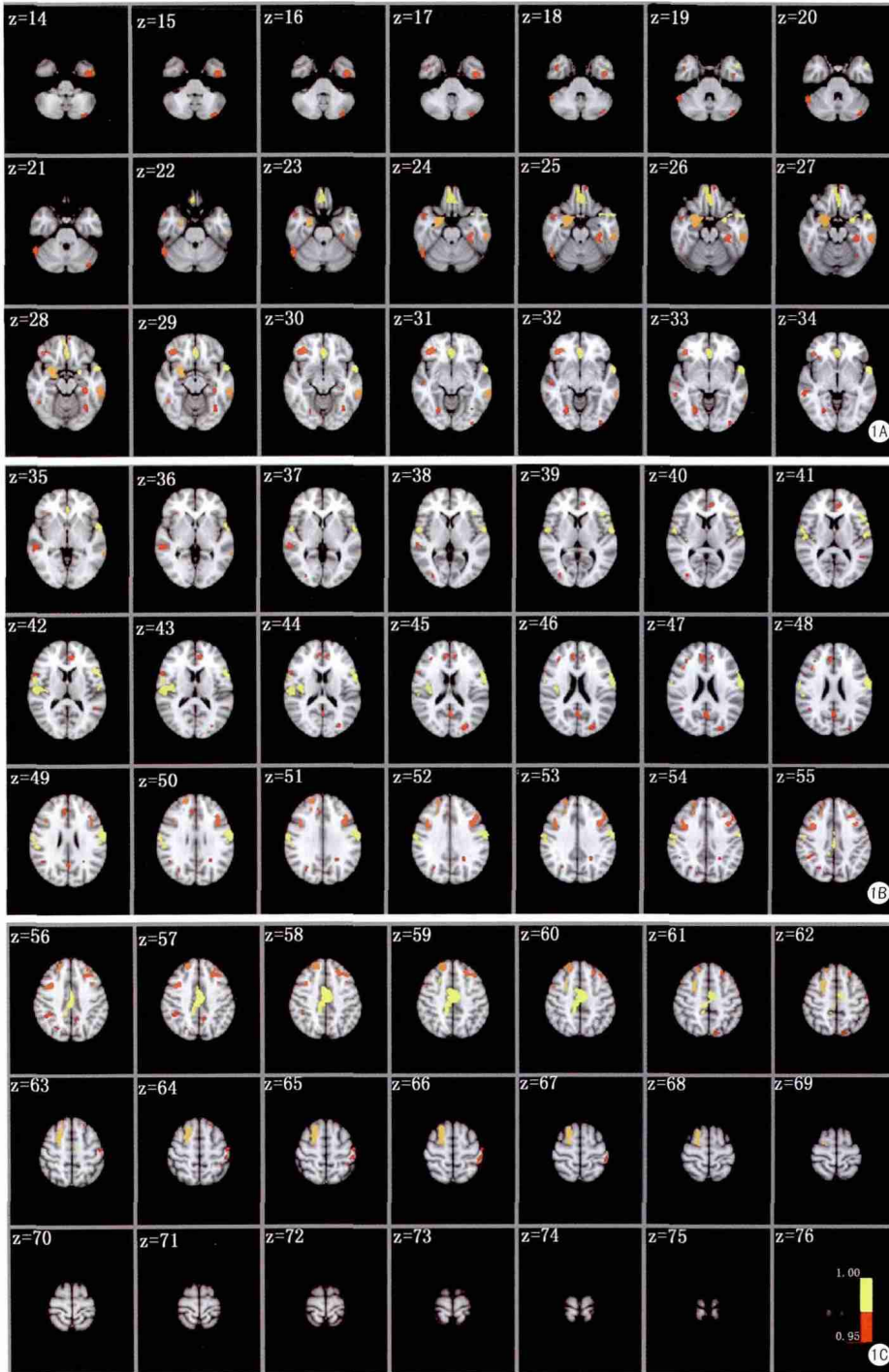


图1 COPD患者组与对照组比较, 有显著统计学差异的脑皮质容积减少区域($P < 0.01$)。皮质萎缩(暖色调, 红色-黄色)(FSL VBM法)

Fig. 1 Compared with COPD patients and the control group, The red area represents a significant difference of the cerebral cortex volume reduction regions ($P < 0.01$). Cortical atrophy (warm tones, red-yellow)(FSL VBM).

表2 统计学t值最大的体素在MNI中的坐标值
Tab. 2 Statistical maximum t value of voxel coordinate position in MNI

Area	Volume (mm ³)	Brodmann areas	MNI coordinate			t-score (peak)
			x	y	z	
Rectus R	118	11	9	39	20	4.31
Precentral L	100	6	- 51	- 5	33	4.95
Cingulum Ant R	485	32	8	38	17	5.88
Cingulum Ant L	212	32	- 8	38	18	4.49
Cingulum Mid R	157	24	6	9	42	4.87
Cingulum Mid L	136	24	- 6	- 9	41	4.91
Temporal Sup L	280	22/42	- 60	- 33	3	4.99
Temporal Sup	837	22	- 57	- 14	10	4.91
Rolandic Oper L Insula/Temporal Sup	2821	13/22/47	44	11	- 5	5.15
Rolandic Oper R Insula/Temporal Sup/	1551	13/22/47	- 33	12	15	4.48
Rolandic Oper L Thalamus/pulvinar L	1270		- 12	- 30	3	6.46
Thalamus/pulvinar R	2210		12	- 26	8	5.29
Caudate L	212		- 9	14	14	4.91

回三角区，内侧回及右侧前岛回、深部核团等局部灰质体积较正常对比组减少(簇体积>70体素；图1)；萎缩的脑区在MNI定位见表2。

图中可见对比对照组COPD组明显萎缩的脑区主要有额叶的双侧眶回、双侧额下回三角区(Broca区)，以及双额内侧回及右侧前岛回等的体积较正常对比组减少，皮质增厚的主要脑区为左侧颞叶，视隔部位亦见增厚。

萎缩最明显的Brodmann脑区主要有47脑区(额上叶皮层，左侧为著)双侧的13脑区(岛叶皮层)、22脑区(颞上回)，及双侧的32脑区(前上扣带回皮层)、24脑区(前下扣带回皮质，右侧为著；表2)。

3 讨论

COPD的发生是遗传和环境相互作用的结果，包括环境污染、雾霾、吸烟、反复气道感染等。家族史阳性者发病危险大于阴性者。基线肺功能低下是COPD发病独立的危险因素。呼吸中枢调节异常在COPD中的影响尚不清楚。下丘脑的穹隆周围核、外侧核、后核、背内侧核所合成的神经肽Orexin A可能参与其中，Orexin A神经元对细胞外的CO₂/PH的变化非常敏感，H⁺增加可使细胞膜去极化，放电节律增加，通过对相关脑区，如皮质、蓝斑的支配，调整呼吸和其他生理觉醒

行为。动物试验表明，延髓腹外侧的PBC核、疑核以及脊髓C3-5的前角膈运动细胞存在Orexin A的受体，研究发现在COPD患者血浆中的Orexin A的水平显著低于正常人，且体重轻的患者含量更低，说明Orexin参与了COPD的病理生理过程。而其免疫反应纤维投射整个中枢神经系统，不但在一些神经核团，如蓝斑、中缝核，还可以在大脑皮质、丘脑、边缘系统和脑干，包括对颅神经元的胞体和树突，支配呼吸机产生协同或拮抗作用。而位于下丘脑和脑干的呼吸中枢化学感受器还接受来自纹状体和杏仁核等的纤维投射，相互形成复杂的呼吸调节中枢网络^[13]。

低血氧和低血流灌注导致脑的低代谢，此外，系统感染亦加速神经损害。一般认为，暴露于慢性长期缺氧可导致细胞线粒体的增生，作为具有组织特异性的大脑皮质，由于缺氧导致的自由基增多，线粒体膜上的饱和脂肪酸过氧化，造成脂膜结构的改变。与动物试验及其他原因造成缺氧的不同是COPD患者多为老年人，研究证明，低氧血症时脑脊液是增加的，对于老年人来说，此时在某些由较大血管供血的脑区血流量会比其他脑区多些，如豆状核、脑干、丘脑、尾状核等，而脑皮层得到的血流量则相对少些，这种应急变化比年轻人来的更明显^[14]。多种诱因并存，且不能通过增强呼吸、增加红细胞数和增

加组织血管密度来代偿^[15]。导致一些部位的脑皮层神经元损伤。本研究首次提出COPD可累及脑组织,表明这些损伤区域主要涉及额叶皮质,特别是双侧眶回、双侧额下回三角区(Broca区),以及双额内侧回及右侧前岛回,改变区域包含边缘系统。提示这些结构的变化与低氧存在关联,COPD患者额叶脑皮质厚度的减少程度可能与动脉血氧分压的减少呈正相关。前额叶皮质的损伤与患者的精神状态、认知和数字记忆之间有明显关系,岛叶的损伤与情绪、心率等亦可能存在内在联系^[16]。脑结构的改变或许为心理和情绪改变的基础。这些部位与伴有阻塞性睡眠呼吸暂停、先天性中枢呼吸不足综合征和小儿心衰以及高海拔居民的脑损伤部位相一致^[10-12]。同时,COPD患者展现出在空间视觉方面的欠缺和执行视觉重建方面的困难。精确分析这些萎缩及增厚的皮质区和临床患者机体与精神之间的变化关系尚存在较大困难,需要进一步增加病例及临床观察。

功能MRI研究发现在呼吸困难、缺氧、和吸气障碍时许多脑区,包括额叶皮质、颞叶皮质、皮质下区、小脑及中脑会被激活^[17]。而同样的这些激活区在慢性长期缺氧状态下可出现损害,这些患者包括先天性中枢换气不足、阻塞性睡眠窒息和高海拔居住,有学者认为这些脑区中最重要的是前岛回^[15]。也有学者认为,这些神经系统的损害还涉及脑干的植物神经核团、神经轴索和髓鞘的损害^[18]。但观点不同的学者用VBM研究阻塞性睡眠呼吸暂停综合征患者(OSA)后认为,OSA患者在左侧直回、双侧额上回、左侧中央旁回、双侧额缘回、双侧前扣带回、右侧岛回、双侧尾状核、双侧丘脑、双侧海马、双侧颞极及小脑等的皮质密度有显著减少,但皮质容量无显著差异^[10]。

近期研究亦支持心血管系统接受皮质的调控,包括PET和MRI均显示在岛叶皮质、前扣带回、杏仁核之间存在的网络在调节中枢植物神经方面扮演了极其重要的角色^[19]。有学者用最大吸气屏气行功能MRI试验,发现在多处脑区会引起显著信号增加变化,如延髓外侧区、小脑核团、前岛回、下丘脑背内侧、前扣带回和外侧前额,而在延髓背内侧和尾侧、小脑皮质、海马及后扣

带回则信号下降^[20-21]。近年国内学者在严重创伤后记忆损坏的患者中发现额叶与颞叶脑区灰质体积明显小于健康人群^[22]。

一组52个大学生从海平面水平到海拔2260米处居住7个月的研究证明在视觉再现和视觉重建方面明显差于对照组,提示长时间暴露于缺氧的海拔高度对于记忆力是有伤害的^[12]。近期研究显示额顶叶皮层间存在调节视觉活动的网络,同时在不同脑区的联合皮层表达不同的受刺激特征,如V4表达颜色,V5表达运动^[23]。COPD患者的一般认知能力较差,包括执行视觉空间记忆和视觉重建任务,与相关脑区的损伤有关,如右前额回三角区的皮质容量减少与图像记忆评分存在关联,提示应对执行视觉空间任务缺陷负责,而前岛叶皮质、前扣带回皮质和深部核团容量的减少可导致视觉重建的困难。

FSL为Linux平台下的脑功能软件,具有可手工调整,批量计算方便,场校正好及统计严谨等优点。图1与表2结果不完全一致,与采用的方法不同可能存在一定关系,其统计学除应用的簇数不同外,可能还与病例数不多有关。为此尚需进一步研究。本组COPD患者左侧颞叶、视隔及脑干部位出现的灰质增厚改变是否为代偿表现尚不清楚。本研究未对可能同时合并的脑白质损伤进行多因素分析。对于COPD患者神经核团的改变将做进一步统计处理和报告。本研究尚不能对作为调节觉醒的特定皮质结构上出现的变化与产生OrexinA的神经核团之间的因果关系做出解释,需要作进一步深入研究。

吸烟可以使气道阻塞发生的危险增加,是COPD的主要原因之一。尽管有证据证明吸烟可导致COPD患者脑神经损害,但尼古丁对脑区神经的损害缺乏特异性。本研究COPD组及对对照组的吸烟患者分别占44%和40%,也没有发现吸烟时间长短及吸烟量与脑皮质容量的减少之间存在关系,需要进一步增加病例数进行调查。

总之,COPD患者的可出现多个脑区皮质体积的减少,主要涉及前额叶皮质,以及双额内侧回、右侧前岛回。受累皮质区与其他导致脑血供缺乏性病变,如阻塞性睡眠呼吸暂停、先天性中枢呼吸不足综合征以及高海拔居民的脑损伤部位

相一致。

参考文献 [References]

- [1] Pauwels RA, Buist AS, Calverley PM, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) Workshop summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2001, 163 (5): 1256-1276.
- [2] Hung WW, Wisnivesky JP, Siu AL, et al. Cognitive decline among patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*, 2009, 180(2): 134-137.
- [3] Kaptein AA, Scharloo M, Fischer MJ, et al. 50 years of psychological research on patients with COPD: road to ruin or highway to heaven? *Respir Med*, 2009, 103 (1): 3-11.
- [4] Finkelstein J, Cha E. Prevalence of sleep disturbances in COPD: a population-based study. *Am J Respir Crit Care Med*, 2010, 181(2): A6514.
- [5] Cai C, Zhong NS. Anxiety, depression and chronic obstruction pulmonary disease. *Chin J Tube Resp Dis*, 2007, 30(1): 71-72. 蔡闯, 钟南山. 慢性阻塞性肺疾病与焦虑抑郁的关系. *中华结核和呼吸杂志*, 2007, 30 (1): 71-72.
- [6] Schneider C, Jick SS, Bothner U, et al. COPD and the risk of depression. *Chest*, 2010, 137 (2): 341-347.
- [7] Wagner PD, Dantzker DR, Dueck R, et al. Ventilation-perfusion inequality in chronic obstructive pulmonary disease. *J Clin Invest*, 1977, 59(2): 203-216.
- [8] Binks AP, Cunningham VJ, Adams L, et al. Gray matter blood flow change is unevenly distributed during moderate isocapnic hypoxia in humans. *J Appl Physiol*, 2008, 104(1): 212-217.
- [9] Ortapamuk H, Naldoken S. Brain perfusion abnormalities in chronic obstructive pulmonary disease: comparison with cognitive impairment. *Ann Nucl Med*, 2006, 20(2): 99-106.
- [10] Joo EY, Tae WS, Lee MJ, et al. Reduced brain gray matter concentration in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep*, 2010, 33(2): 235-241.
- [11] Zhang J, Yan X, Shi J, et al. Structural modifications of the brain in acclimatization to high-altitude. *PLoS One*, 2010, 5(7): e11449.
- [12] Zhang J, Liu H, Yan X, et al. Minimal effects on human memory following long-term living at moderate altitude. *High Alt Med Biol*, 2011, 12(1): 37-43.
- [13] Liu ZB, Song NN, Geng WY, et al. Orexin-A and respiration in a rat model of smoke-induced chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2010, 37(10): 963-968.
- [14] Teppema LJ, Dahan A. The ventilatory response to hypoxia in mammals: mechanisms, measurement, and analysis. *Physiol Rev*, 2010, 90(2): 675-754.
- [15] Borson S, Scanlan JM, Friedman S, et al. Modeling the impact of COPD on the brain. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2008, 3(3): 429-434.
- [16] Nagai M, Hoshida S, Kario K. The insular cortex and cardiovascular system: a new insight into the brain-heart axis. *J Am Soc Hypertens*, 2010, 4(4): 174-182.
- [17] Zhang ZQ, Xu Q, Lu GM, et al. Dynamic functional MRI study of absence seizures *Chin J Magn Reson Imaging*, 2013, 4(1): 3-7. 张志强, 许强, 卢光明, 等. 失神性癫痫的动态功能MRI研究. *磁共振成像*, 2013, 4(1): 3-7.
- [18] Kumar R, Macey PM, Woo MA, et al. Diffusion tensor imaging demonstrates brainstem and cerebellar abnormalities in congenital central hypoventilation syndrome. *Pediatr Res*, 2008, 64(3): 275-280.
- [19] Fried I, Nenov VI, Ojemann SG, et al. Functional MR and PET imaging of rolandic and visual cortices for neurosurgical planning. *J Neurosurg*, 1995, 83(5): 854-861.
- [20] Macefield VG, Gandevia SC, Henderson LA. Neural sites involved in the sustained increase in muscle sympathetic nerve activity induced by inspiratory capacity apnea: a fMRI study. *J Appl Physiol*, 2006, 100(1): 266-273.
- [21] Tomaszewski Farias S, Cahn-Weiner DA, Harvey DJ, et al. Longitudinal changes in memory and executive functioning are associated with longitudinal change in instrumental activities of daily living in older adults. *Clin Neuropsychol*, 2009, 23(3): 446-461.
- [22] Zhang RC, Li CY, Yang B, et al. Study on memory function impairment and structural MRI in posttraumatic stress disorder. *J Magn Reson Imaging*, 2013, 4(6): 416-419. 张若成, 李春艳, 杨兵, 等. 创伤后应激障碍的记忆损害与脑结构MRI特点探讨. *磁共振成像*, 2013, 4(6): 416-419.
- [23] Zanto TP, Rubens MT, Bollinger J, et al. Top-down modulation of visual feature processing: the role of the inferior frontal junction. *Neuroimage*, 2010, 53(2): 736-745.