

逍遥丸调控海马功能连接改善肝气郁结型 aMCI 认知功能的神经影像机制研究*

刘紫阳^{1, 3}, 侯俊林^{2, 3}, 刘 永^{2, 3}, 张振强⁴, 詹向红^{1, 3**}

(1. 河南中医药大学中医学院 郑州 450046; 2. 河南中医药大学医学院 郑州 450046; 3. 河南省中西医结合防治脑认知疾病工程技术研究中心、郑州市中西医结合防治脑认知疾病重点实验室 郑州 450046; 4. 河南中医药大学中医药科学院 郑州 450046)

摘要:目的 探讨逍遥丸辨证干预长期肝气郁结(肝郁)遗忘型轻度认知功能障碍(aMCI)的神经作用机制。方法 筛选出正常志愿者及6个月以上肝郁aMCI,以年龄(前后差异小于2.5岁)、性别及受教育年限三项为匹配条件,将所有补试分为正常对照组、肝郁aMCI治疗组与非治疗组。非治疗组正常组不予药物干预处理,治疗组给予逍遥丸服用3个月。分别在3个月前后对各组开展行为学MoCA认知功能检测、中医肝郁症状积分及基于体素的全脑功能连接神经影像测评分析。结果 行为学方面:3个月后,治疗组的MoCA总体认知功能比非治疗组显著提升($P<0.05$),治疗组MoCA总分与视空间/执行功能恢复至正常水平;非治疗组3个月前未受损的命名功能在3个月后出现了下降,明显低于治疗组($P<0.05$),且非治疗组命名与语言功能均低于正常组($P<0.05$)。功能磁共振方面:3个月后,治疗组左海马与右舌状回、右距状裂周围皮层功能连接显著强于未治疗组($P<0.05$, FWE 团块校正),且功能连接改变与延迟回忆功能呈正相关($r=0.3014, P<0.05$)。结论 逍遥丸能够提升肝气郁结型aMCI大脑总体认知功能,其机制可能与增强海马、舌回及距状裂周围皮层间的功能连接,调节大脑负责抑制干扰信息及注意动机启动功能并进一步改善aMCI延迟回忆有关。

关键词:遗忘型轻度认知功能障碍 肝气郁结 逍遥丸 神经影像 功能连接

doi: 10.11842/wst.20210711001 中图分类号: R285.5 文献标识码: A

轻度认知功能障碍(Mild Cognitive Impairment, MCI)被定义为是大脑认知功能损伤但又尚未达到痴呆标准的一个中间状态,在我国60岁以上老年人群中总患病率约为15%^[1]。研究发现MCI患者转化为老年性痴呆(Alzheimer's disease, AD)的机率要比正常人群高30倍以上^[2]。其中遗忘型(amnesic-MCI, aMCI)是发展成AD的主要类型。AD一旦形成目前尚无治愈的办法,将给社会和家庭带来沉重的经济和心理负

担。故从AD临床前期MCI阶段进行干预对延缓大脑加速衰老具有重要的意义。

目前对于MCI的研究主要集中在早期诊断方面,先前对MCI的筛查主要是结合一系列神经行为量表如蒙特利尔、简易精神状态及日常行为等量表综合进行判定。随着神经影像技术的迅速发展,这种无创、可视化的技术被推荐纳入MCI的诊断标准中,功能磁共振系列技术就是其中主要的一种,多种方法结

收稿日期:2021-07-11

修回日期:2022-05-09

* 国家自然科学基金委员会面上项目(81473556):疏肝法对情绪调节不良MCI患者工作记忆影响的机制研究,负责人:詹向红;河南省教育厅高等学校青年骨干教师培养计划(2020GGJS109);基于列线图可视化技术建立糖尿病相关认知功能障碍的风险预测模型及应用,负责人:王瑾瑾;河南中医药大学优秀博士科研启动项目(RSBSJJ2019-18):基于肝失疏泄理论探讨氧化应激影响细胞脂膜EGFR受体微环境的作用机制研究,负责人:刘紫阳。

** 通讯作者:詹向红,教授,博士研究生导师,主要研究方向:认知相关疾病的病因病机研究。

合使用成为提高 MCI 识别诊断的共性认识^[3]。而对于 MCI 的治疗,美国神经病学学会最新指南指出,目前尚没有高质量证据支持有治疗 MCI 的药物,但是推荐对 MCI 危险因素如抑郁症、睡眠障碍等进行防治,是控制 MCI 的第一步^[4]。中医药以其整体观,辨证论治为特色,在延缓衰老方面非常有优势。经过近些年研究,本课题组发现长期负性情绪与认知功能加速衰退有密切关系^[5-6],结合中医“情志内伤”及“肝主疏泄,调畅情志”理论,我们首先提出:长期负性情绪积累是诱发 aMCI 的主要病因;肝失疏泄,气血代谢失常,五脏六腑清阳之气失荣于脑是 aMCI 发生的主要病机。因肝气郁结是肝失疏泄的主要证候之一,本课题将长达 6 个月以上肝气郁结 aMCI 作为研究对象,结合中医治未病理论,通过疏肝理气、健脾和胃的逍遥丸进行干预,同时借助无创性、高空间分辨率的神经影像学技术—静息态功能磁共振(resting-state functional MRI, r-fMRI)技术方法探讨中医辨证治疗长期负性情绪积累肝郁 aMCI 的疗效及神经机制。

1 临床资料

1.1 诊断标准

轻度认知功能障碍(MCI)判定标准采用的是欧洲 AD 协会标准^[7]:①从患者本人或其随从家庭成员处收集到关于认知抱怨的信息;②在过去 1 年里患者或周围知情人士汇报具有认知功能衰退的表现;③记忆和/或者其它认知域的损害经临床评估证实;④认知功能损伤但是对日常生活尚未造成受严重损害;⑤尚未达到痴呆诊断标准。记忆认知域专项检测运用的是第四版韦氏成人记忆量表(Wechsler Memory Scale IV, WMS-IV)。

肝气郁结证:参考第九版《中医诊断学》^[8],提取相关症状制作肝气郁结评定测量表,具体判断准则为:“抑郁太息”或“胸胁、乳房、少腹胀痛”作为必备症状,其它如“咽部梗阻感”“痛经、月经不调(限女性)”“纳差、便溏、腹胀、神疲体倦等脾虚症状至少具备一条。每项症状根据严重程度分为 4 级,每增加 1 级积分增加 1 分,总得分≥6 分者,可判定为肝气郁结证。

1.2 纳入标准

年龄 46-65 岁,右利手,无精神障碍史,视听言语等功能正常,近期无服用影响认知功能药物史;若被试受教育年限>12 年则按蒙特利尔(Montreal

Cognitive Assessment, MoCA)得分<26 分为纳入标准,否则 MoCA 减 1 分进行校正;简易智力状态量表(Mini-Mental State Examination, MMSE)中学(及)以上学历按>24 分为纳入标准,否则以>20 分为纳入标准;日常生活活动力量表(Activities of daily living, ADL)<26 分;WMS-IV 总记忆量表得分小于常模 1.5 个标准差。

1.3 排除标准

①幽闭恐惧症者;②焦虑、抑郁、意识障碍状态、智力低下等精神类疾病;③脑部肿瘤;④癫痫患者;⑤其它疾病涉及严重损伤大脑认知功能的。

1.4 一般资料

本研究方案由河南中医药大学第一附属医院伦理委员会批准通过。被试来源于 2017 年 6 月至 2018 年 12 月郑州市社凤凰路、陇海路等社区。按年龄、性别、教育程度进行匹配,最终入正常对照组 19 名,肝郁 aMCI 治疗组 20 名,非治疗组 19 名。其中在 r-fMRI 预处理过程中正常组与非治疗组各有 1 名男士、治疗组有 2 位女士头动达到数据剔除标准,最终各组分别有 18 人(均为男性 4 人,女 14 人)取得检测完结。

2 研究方法

2.1 实验仪器

磁共振成像系统 3.0T Signa HDxt、头颅 8 通道线圈、韦氏成人记忆测试工作站等。

2.2 干预情况

正常组与 aMCI 非治疗组不做任何干预;肝郁 aMCI 治疗组给予口服逍遥丸(宛西制药,国药准字:Z41021831)。服用方法:8 粒/次,一日三次,连服 12 周。期间定期电话回访,了解被试情况并督促按时服药。对两组 aMCI 均履行 MCI 健康防治教育义务。

正常组、治疗组与非治疗组分别以 3 个月为界,3 个月前后各做一次 MoCA 认知功能行为学量表、肝气郁结症状评定以及脑静息态功能磁共振扫描。

2.3 数据采集

在进行功能连接磁共振数据采集过程中,固定被试头部、塞耳。给予被试扫描过程中尽量保持大脑清醒、放空状态,躯体保持相对固定状态指令。

磁共振采集参数^[9],T1 结构像:视野角 Field of View(FOV)=256*256 mm²,翻转角 Flip Angle(FA)=9°,3D FSPGR 序列,轴位 162 层,Time of Repetition(TR) 5.5 ms,Time of Echo(TE)1.7 ms,层厚=1 mm。

功能像参数:FOV=225*225 mm²,FA=90°,层厚=3.5 mm,轴位层数(Axial view)32,层间距0.7 mm,TR 2 s,TE 30 ms,Matrix=64*64。

2.4 功能磁共振数据分析

使用工具主要包括视图预览软件Mricron、处理统计分析软件Statistical Parametric Mapping Version12 (spm12) ([https://www. fil. ion. ucl. ac. uk/spm/software/download/](https://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/software/download/))、MatlabR2013a平台以及MRIConvert格式转换软件等。

主要步骤包括:

①DICOM向NIFTI.nii文件转换;②时间层矫正(Slice Timing);③头动矫正(Realign);④一步配准空间标准化;⑤6 mm半高全宽空间平滑;⑥去线性趋势;⑦0.01-0.08 HZ低频滤波处理;⑧回归协变量

2.5 ROI选取、分析

依据与记忆等认知关系密切的大脑功能结构研究^[10],本课题将种子区选定为左右两内侧前额叶、海马与扣带回皮层(分为前、中、后三部)区域,将这些区域分别与全脑其它部位体素做功能连接分析,体素分析采用FWE团块($P < 0.05$)校正法。

2.6 统计分析

数据处理采用SPSS 22.0,均数±标准差($\bar{x} \pm s$)描述

表1 研究对象基线信息比较

组别	性别(n)		年龄($\bar{x} \pm S$, 岁)	受教育年限($\bar{x} \pm S$, 年)
	女	男		
正常组	14	4	55.67±4.28	12.67±2.57
非治疗组	14	4	53.61±6.02	12.11±2.68
治疗组	14	4	53.22±5.86	12.28±2.56
χ^2 ;ANOVA	0.000		1.048	0.216
P	1.000		0.358	0.806

注:* $P < 0.05$ 。

计量资料;卡方检验分析计数资料,配对 t 检验用于被试3个月前后指标变化分析;差异脑区功能连接与行为学表现结果相关性呈现采用Pearson法,检验水准以 $P < 0.05$ 为统计学意义。

3 结果

3.1 基本信息

经 χ^2 /ANOVA检验后,三组被试性别、受教育年限、年龄差异均无统计学意义($P > 0.05$)(表1)。

3.2 神经心理学结果

aMCI治疗组与非治疗组3个月前肝郁症状积分均在6分以上,高于正常组;视空间/执行、注意、抽象能力、延迟回忆、MoCA总分5项较正常组显著降低($P < 0.05$),治疗组与非治疗两组间各项指标未见显著差异(表2)。治疗组与非治疗组肝郁积分较3个月前明显下降($P < 0.05$)(表3)。

3个月后,治疗组与非治疗组两组认知功能均得到显著提升的包括注意、抽象与延迟回忆能力($P < 0.05$);只有治疗组显著升高的是MoCA总体认知功能($P < 0.05$);出现显著下降的是非治疗组的命名功能(与治疗组相比, $P < 0.05$)和语言功能(与正常组相比, $P < 0.05$)(表4)。

3.3 神经脑影像功能连接结果

3个月后,治疗组以左海马为种子区与大脑右梭状回、右距状裂周围皮层、右舌状回的功能连接显著强于未治疗组($P < 0.05$,FWE团块校正);未发现功能连接继续下降脑区(图1)。

3.4 功能连接差异相关分析结果

左海马种子区FC与MoCA各认知域得分相关性分析见表5,左海马种子区FC与延迟回忆积分相关性

表2 治疗组与正常组、对照组干预前行为学得分比较

项目	正常组	非治疗组	治疗组	F	P
命名	2.722±0.575	2.333±0.686	2.611±0.608	1.852	0.167
定向	5.889±0.323	5.722±0.461	5.667±0.594	1.078	0.348
语言	2.333±0.485	2.056±0.725	1.889±0.832	1.872	0.164
视空间与执行	4.556±0.616	3.111±1.278 [#]	3.444±1.464 [#]	7.431	0.001*
注意朝向	5.833±0.383	5.000±0.970 [#]	4.889±1.183 [#]	5.786	0.005*
抽象	1.556±0.511	1.167±0.618 [#]	1.111±0.583 [#]	3.219	0.048*
延迟回忆	3.944±1.056	2.889±1.451 [#]	2.778±1.665 [#]	3.738	0.031*
MoCA总分	27.444±1.042	22.778±2.211 [#]	22.889±3.513 [#]	20.907	0.000*
肝郁症状积分	2.333±1.715	7.389±2.615 [#]	7.333±1.188 [#]	40.656	0.000*

注:#与正常组比较,* $P < 0.05$ 。

散点图见图2。

3 讨论

中医里面没有轻度认知功能障碍(MCI)的说法,多将其归与“呆病”“健忘”“言善误”等范畴。朱震亨

表3 治疗组与正常组、对照组干预前后肝郁积分比较

指标	正常组	非治疗组	治疗组
3个月前	2.33±1.71	7.39±2.62	7.33±1.19
3个月后	1.61±1.24	4.28±2.02	4.56±2.33
<i>t</i>	1.493	5.148	4.881
<i>P</i>	0.154	0.000*	0.000*

注:**P*<0.05。

在《金匱钩玄》中将“健忘”描述为做事缺乏头绪,称之为“言谈不知首尾”。王绍隆在《医灯续焰》对“忘”从程度上进行了量化,认为只有当记忆功能损伤达到“索之胸臆,了不可得者”的阶段才能被叫作健忘。现代研究者多从虚和实两方面对忘进行分析。如贺文彬、张俊龙等^[11]依据《黄帝内经》中关于“肾生髓”理论提出:肾虚是脑老化的重要诱因。肾与脑通过髓相联系,通过“肾生髓”影响“脑”的功能。陈丽斌、纪立金^[12]等认为脾虚是脑老化的重要病机,另外发现健脾益智法较西药组能够上调大鼠海马区神经肽(NPY)mRNA表达,显著提升AD大鼠的学习记忆能力,为中医药防治AD提供了实验依据。马洪明、田金洲^[13-14]等认为痰

表4 治疗组与正常组、对照组干预后行为学得分比较

指标	正常组	非治疗组	治疗组	<i>F</i>	<i>P</i>
注意朝向	5.722±0.667	5.444±0.705	5.722±0.575	1.090	0.344
定向	5.833±0.383	5.667±0.485	5.722±0.461	0.654	0.524
抽象	1.667±0.485	1.333±0.686	1.667±0.485	2.125	0.130
延迟回忆	3.859±0.900	3.333±1.189	4.056±1.211	2.093	0.134
视空间与执行	4.556±0.705	3.722±1.074 [#]	4.278±0.895	3.967	0.025*
命名	2.833±0.383	2.278±0.958 ^{#%}	2.778±0.428	4.050	0.023*
语言	2.444±0.511	1.889±0.676 [#]	2.056±0.725	3.525	0.037*
MoCA总分	27.444±1.504	23.611±2.355 ^{#%}	26.167±2.307	15.667	0.000*

注:#表示与正常组比较,%表示与治疗组比较,**P*<0.05。

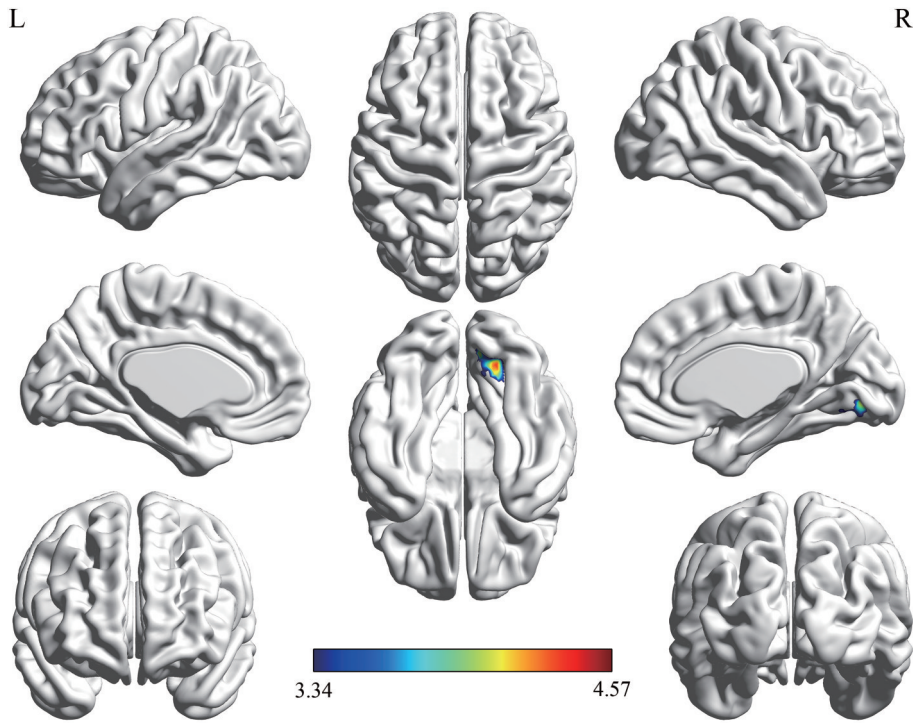


图1 治疗组较非治疗组以左海马为种子区全脑功能连接差异激活图(3个月后)

表5 左海马种子区FC与MoCA各认知域得分相关性分析

指标	左海马与全脑FC	
	<i>r</i>	<i>P</i>
肝气郁结症状积分	0.0642	0.355
视空间能力	-0.1014	0.278
命名	0.1312	0.223
注意	0.2426	0.077
语言	-0.0348	0.42
抽象	-0.1017	0.277
延迟回忆	0.3014	0.037*
定向	-0.0997	0.281
MoCA总分	0.1994	0.122

注: * $P < 0.05$, 采用Pearson相关性分析。

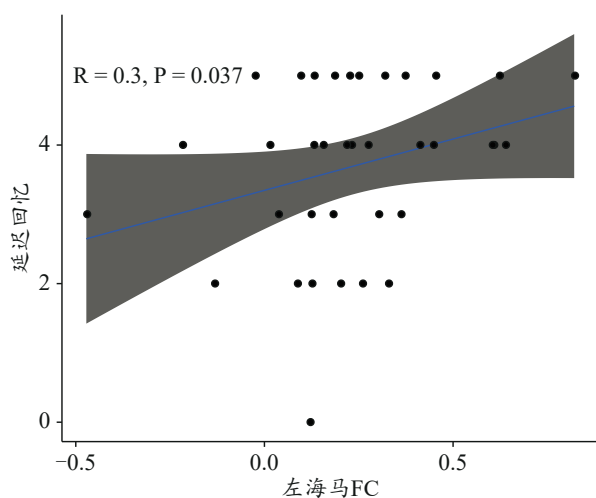


图2 左海马种子区FC与延迟回忆积分相关性散点图

浊、血瘀等实性病因病机亦是导致脑老化加速的重要机制。但是无论虚实,均与气机失调有关^[15]。肝主疏泄,调畅气机。肝疏泄失司,气机不调,可导致气血两亏,影响脑的濡养;亦可产生痰瘀交结,阻塞脑窍神明;或虚实两者先后兼夹出现,最终损害大脑认知功能。肝失疏泄主要表现为肝气郁结与肝气亢逆两种情况^[16],二者均可由长期负性情绪积累导致。

负性情绪是焦虑、抑郁、愤怒等不良情绪的统称。偶发的、适度的负性情绪能唤醒机体产生警惕和防御心理,属于正常心理的范畴。但如果负性情绪持久而强烈存在,则可对机体的心理,甚至躯体造成不良影响。研究发现负性情绪可直接影响大脑的认知功能^[17]。詹向红^[18]等发现长期负性情绪应激能够降低环腺苷酸反应元件结合蛋白(CREB)介导的脑源性神经生长因子(BDNF)的表达,进而加速记忆学习等认知功能损伤。Li等^[19]发现长期伴有焦虑症MCI患者发展

成AD的速度相对于正常衰老要更快。故长期负性情绪是一种被低估了的危险因素^[20]。但是,从缓解不良情绪进而干预缓解脑老化加速的研究并不多见。

在临床实践中,由长期负性情绪应激导致肝气郁结的状态非常常见。国医大师王永炎曾将肝气郁结证作为健忘病的主要证型之一^[21]。陈士铎在《辨证录》中认为“肝气之郁”是健忘的起始因素。结合“见肝之病,知肝传脾,当先实脾”的“治未病”思想,我们选用疏肝理气兼健脾养血之逍遥丸对肝气郁结型aMCI进行治疗,试探析逍遥丸干预长期负性情绪累积肝气郁结aMCI的疗效及神经机制。逍遥丸主要化学活性成分包括柴胡皂苷、芍药苷、阿魏酸、苍术醇、姜黄素及薄荷酮等。研究显示,逍遥丸能够直接作用于肝脏抑制肝细胞变性、炎细胞浸润等,在治疗肝脏疾病方面具有显著的积极作用^[22]。同时还可以作用于中枢神经系统拮抗抑郁、疼痛及应激性损伤等^[23]。故将逍遥丸辨证应用在肝失疏泄致脑老化类疾病符合肝脑同治的原理。

本研究行为学结果显示:与非治疗组相比,逍遥丸在改善肝郁症状的同时显著提升治疗组的MoCA总体认知功能,并使视空间/执行功能恢复至正常水平;而未经逍遥丸干预组的命名功能出现持续下降。以上结果提示逍遥丸在改善aMCI总体认知功能要优于非治疗组。但是未治疗组肝郁积分亦得到改善,可能是aMCI被试在筛选时非治疗组对MCI的发病机制及干预方法进行了了解,从心理上产生了调节。心理调整亦属于情志疗法的一种,但从改善的认知域数量及程度上看都不及逍遥丸治疗组突出。

神经脑影像方面:经逍遥丸干预3个月后,治疗组左海马与右梭状回、舌状回、距状裂周围皮层间的功能连接显著强于未治疗组,且以海马为种子区的FC增强变化趋势与延迟回忆功能改善成正相关。海马属于边缘系统的一部分,解剖学上其前端依次与负责抑制控制功能的舌回^[24]、启动注意动机的距状裂周围皮层^[25]等部位相连,这些区域功能异常可出现大脑抑制干扰信息及注意动机启动功能损伤。研究^[26]发现此区域功能损伤的患者会出现前瞻记忆功能障碍,而延迟执行功能是前瞻记忆的一个重要指标。故逍遥丸能够增强长期肝郁aMCI海马与舌回、距状裂周围皮层间的功能连接,调节大脑负责抑制干扰信息及注意动机启动,进而改善延迟记忆功能可能是逍遥丸改善

肝郁aMCI总体认知功能的神经作用机制。

综上所述,本研究以长期情志不畅加速大脑衰老为理论依据,辨证使用逍遥丸进行干预,初步验证了

逍遥在改善轻度认知功能障碍方面的疗效,为人口老龄化进程背景下延缓改善大脑加速衰退提供理论指导,为减轻整个社会的经济和心理负担提供借鉴指导。

参考文献

- Xue J, Li J, Liang J. The prevalence of mild cognitive impairment in China: a systematic review. *Aging Dis*, 2018, 9(4):706-715.
- Yang A N, Wang X L, Rui H R, et al. Neuropsychiatric symptoms and risk factors in mild cognitive impairment: a cohort investigation of elderly patients. *J Nutr Health Aging*, 2020, 24(2):237-241.
- Ibrahim B, Suppiah S, Ibrahim N, et al. Diagnostic power of resting-state fMRI for detection of network connectivity in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment: A systematic review. *Human Brain Mapp*, 2021, 42(9):2941-2968.
- Li H T, Yuan S X, Wu J S, et al. Predicting conversion from MCI to AD combining multi-modality data and based on molecular subtype. *Brain Sci*, 2021, 11(6):674.
- 刘紫阳, 詹向红, 赵紫薇, 等. 基于肝失疏泄理论探讨正常人体氧化衰老进程的研究. *中华中医药学刊*, 2019, 37(6):1352-1355.
- 李宁, 刘紫阳, 詹向红, 等. 长期负性情绪应激对D-gal大鼠认知功能及海马NR2B基因甲基化表达的影响. *中国中西医结合杂志*, 2019, 39(6):702-707.
- Portet F, Ousset P J, Visser P J, et al. Mild cognitive impairment(MCI) in Medical practice: a critical review of the concept and new diagnostic procedure. *Report of the MCI working group of the European consortium on Alzheimer's disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2006, 77(6):714-718.
- 李灿东, 吴承玉. *中医诊断学*. 北京: 中国中医药出版社, 2013.
- 刘紫阳. 基于 $r-fMRI$ 探讨疏肝法干预肝气郁结型aMCI的神经影像学机制研究. 济南: 山东中医药大学博士研究生学位论文, 2019.
- Yang Y, Wang J Z. From structure to behavior in basolateral amygdala-hippocampus circuits. *Front Neural Circuits*, 2017, 11:86.
- 贺文彬, 张俊龙, 陈乃宏. “肾-髓-脑”生物轴理论初探. *中医杂志*, 2015, 56(14):1182-1184.
- 陈丽斌, 纪立金, 邱佳慧, 等. 健脾益智法对阿尔茨海默病大鼠海马区脑肠肽NPY mRNA表达水平的影响. *中华中医药杂志*, 2016, 31(12):5011-5014.
- 马洪明. 田金洲教授学术思想与临床经验总结及其治疗阿尔茨海默病用药规律研究. 北京: 北京中医药大学硕士研究生学位论文, 2016.
- 苗迎春, 时晶, 田金洲, 等. 遗忘型轻度认知损害的中医证候特征. *中医杂志*, 2009, 50(3):244-247.
- 关徐涛, 胡翔燕, 徐立然, 等. “肝”与认知功能障碍相关理论探讨. *世界科学技术-中医药现代化*, 2020, 22(4):1116-1120.
- 马月香, 张惠云, 乔明琦. 肝气郁、肝气逆是肝失疏泄的始发证候. *江西中医药*, 2006, (7):13-15.
- Schneider B, Koenigs M. Human lesion studies of ventromedial prefrontal cortex. *Neuropsychologia*, 2017, 107:84-93.
- 詹向红, 吕茹, 王慧霞, 等. 长期负性情绪应激对大鼠学习记忆及海马 $Ca^{2+}/CaM-CaMK II-CREB$ 信号通路的影响. *中国老年学杂志*, 2019, 39(4):886-889.
- Li X X, Li Z. The impact of anxiety on the progression of mild cognitive impairment to dementia in Chinese and English data bases: a systematic review and meta-analysis. *Int J Geriatr Psychiatry*, 2018, 33(1):131-140.
- Šimić G, Tkalčić M, Vukić V, et al. Understanding emotions: origins and roles of the amygdala. *Biomolecules*, 2021, 11(6):823.
- 王永炎, 张伯礼. *中医脑病学*. 北京: 人民卫生出版社, 2007: 276-285.
- 王学华, 史同霞. 逍遥丸的药理研究及临床应用进展. *中央民族大学学报(自然科学版)*, 2019, 28(1):52-56.
- 管庆霞, 杨志平, 赵梦瑶, 等. 逍遥丸药理研究进展. *中国实验方剂学杂志*, 2021, 27(7):228-234.
- 黄煜峰. 基于 $fMRI$ 的弱视视觉神经损伤机理研究. 安徽: 中国科学技术大学博士研究生研究生学位论文, 2017.
- Lockhofen D E L, Mulert C. Neurochemistry of visual attention. *Front Neurosci*, 2021, 15:643597.
- Wang J P, Ke J J, Zhou G G, et al. Amnesia due to the injury of papez circuit following isolated fornix column infarction. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2018, 27(5):1431-1433.

Resting State Functional Magnetic Resonance Study on the Mechanism of Treating aMCI of Liver Qi Stagnation with Xiaoyao Pills

Liu Ziyang^{1,3}, Hou Junlin^{2,3}, Liu Yong^{2,3}, Zhang Zhenqiang⁴, Zhan Xianghong^{1,3}

(1. Traditional Chinese medicine School, Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, China;

2. Medical School, Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, China; 3. Henan province engineering technology research center for Chinese and western integrative prevention and treatment of brain cognitive disease, Zhengzhou Key laboratory for Chinese & western integrative prevention and treatment of brain cognitive disease, Zhengzhou 450046; 4. China Academy of Chinese Medical Sciences, Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, China)

Abstract: Objective To explore the neurological mechanism of Xiaoyao pills for the treatment of amnesic mild cognitive impairment (aMCI) of long-term liver qi stagnation on syndrome differentiation. Methods Normal volunteers and aMCI of liver Qi stagnation which lasts more than 6 months were selected. According to the matching principle of age stages (up and down 2.5 years), sex and years of education, normal control group, non-treatment group (without any treatment) and aMCI treatment group (treated with Xiaoyao pills for 3 months) were divided. MoCA cognitive function, liver stagnation symptoms and voxel-based whole brain function connection assessment were analyzed in each group before and after 3 months. Results For behavioral aspects, after 3 months, compared with the non-treatment group, the overall cognitive function of MoCA in the treatment group showed a significant increase ($P < 0.05$). Total MoCA score and visual space/executive function of the treatment group returned to normal levels. Meanwhile, the unimpaired naming function of the untreated group decreased and as well as significantly lower than the treatment group ($P < 0.05$); both naming and language function of non-treatment group were lower than that of the normal group ($P < 0.05$). For fMRI aspects, after 3 months, functional connection between the left hippocampus and the right lingual gyrus as well as right occipital lobe of the intervened group was enhanced compared with blank controller ($P < 0.05$, FWE clusters correction). Meanwhile, the change of FC was positively correlated with delayed memory ($r = 0.3014$, $P < 0.05$). Conclusion Xiaoyao Pills can improve the overall cognitive function of aMCI with long term of liver qi stagnation, and the mechanism may be related to the enhancement of the functional connection among the hippocampus and tongue gyrus, the cortex around the talus regulation which lead regulation of restraining interference information and motivation priming and at last improving the function of delayed memory.

Keywords: Amnesic mild cognitive impairment, Liver Qi depression, Xiaoyao pills, Neuroimaging technology, Functional connectivity

(责任编辑: 周阿剑、刘玥辰, 责任译审: 周阿剑, 审稿人: 王瑀、张志华)