

· 诊疗方案 ·

适用于记忆门诊和痴呆风险筛查的电子化测评工具与应用方案专家共识(2019)

中国老年学和老年医学学会脑认知与健康分会

中国老年医学学会认知障碍分会

通信作者: 张占军, 北京师范大学认知神经科学与学习国家重点实验室, 100875,

Email: zhang_rzs@bnu.edu.cn; 贾建军, 解放军总医院神经内科, 100853, Email:

jiajianjun301@126.com

【摘要】 医院记忆门诊和基层社区患者普遍存在轻度认知障碍(mild cognitive impairment, MCI)知晓率低、就诊率低等问题, 亟须开展普适性的 MCI 风险筛查。北京老年脑健康促进计划(Beijing Ageing Brain Rejuvenation Initiative, BABRI)全国协作组研发 MCI 风险快速筛查方案, 该方案包含主观认知评估量表、认知快速测评和情景记忆量表 3 项电子化测评工具, 适用于在医院记忆门诊和基层社区开展 MCI 风险早期筛查工作。快速筛查方案进一步与适用于临床的痴呆风险测评方案及分子影像检查方案相结合, 形成便捷高效的痴呆风险递进式筛查体系。

【关键词】 痴呆; 记忆; 认知

基金项目: 国家重点研发计划(2018YFC1315200); 北京老年脑健康体检(痴呆风险筛查)项目(0686-1941B2341003Z); 国家自然科学基金国际(地区)合作与交流项目(81820108034); 国家自然科学基金杰出青年基金(81625025); 国家自然科学基金重点项目(81430100); 北京市科学技术委员会项目(Z161100000216135)

DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0254-9026. 2019. 12. 001

Expert consensus on electronic assessment tools and application protocols for memory clinics and dementia risk screening

China Association of Gerontology and Geriatrics, Academy of Cognitive Neuroscience and Health; Chinese Geriatrics Society, Academy of Cognitive Disorder of China

Corresponding author: Zhang Zhanjun, Email: zhang_rzs@bnu.edu.cn; Jia Jianjun, Email: jiajianjun301@126.com

【Key words】 Dementia; Memory; Cognition

Fund program: National Key Research and Development Program of China(2018YFC1315200); Beijing Elderly Brain Health Examination (Dementia Risk Screening) Project (0686-1941B2341003Z); Major International (Regional) Joint Research Project, National Natural Science Foundation of China (81820108034); National Science Foundation for Distinguished Young Scholars (81625025); State Key Program of National Natural Science Foundation of China (81430100); Beijing

Municipal Science & Technology Commission (Z161100000216135).

DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0254-9026. 2019. 12. 001

轻度认知障碍(MCI)是早期诊断和干预阿尔茨海默病(alzheimer's disease, AD)等老年期痴呆的黄金窗^[1]。MCI是从认知正常到痴呆发病间经历的中间状态, 患者表现为客观存在的轻度认知损伤, 但并不影响其日常生活能力, 损伤情况尚未达到痴呆诊断标准^[2]。对于 MCI 状态和潜在风险的及时诊断不仅可更早地实施干预、提升疗效, 还可更有针对性地管理痴呆高风险人群^[3]。目前, 国内痴呆患者数目众多、照护成本高昂^[4]; 临床记忆门诊确诊的患者中痴呆人群占一半^[5], 因 MCI 患病率远高于痴呆患病率^[6], 可知存在大量未被确诊和干预的 MCI 患者, 现有的诊疗体系尚未达到早期诊断效果。在此背景下, 开展 MCI 普适性筛查需求紧迫、意义重大。记忆门诊、基层社区和社会养老机构等直接面向老年人群的医疗和养老服务单位是进行 MCI 早期筛查的重要平台。目前, 由于高效便捷的早期筛查方案的欠缺导致 MCI 筛查无法普及, MCI 检出不足, 阻碍了国内痴呆早期诊断和干预工作。北京老年脑健康促进计划(BABRI)全国协作组通过调研相关领域进展和数据测算, 提出了适用于记忆门诊与痴呆风险筛查的工具和方案。该方案已被北京市卫生健康委员会发起的“北京老年脑健康体检(痴呆风险筛查)”I 期项目采纳为项目实施方案, 适用于在基层医院和社区开展痴呆风险评估和 MCI 早期诊断工作。

一、MCI 风险快速筛查工具

1. 主观认知状况快速筛查工具: 主观认知减退(subjective cognitive decline, SCD)指个体在日

常生活中主观感受到认知减退,但这种减退尚未达到认知障碍的客观标准。SCD 可能是痴呆临床前阶段的高危表现,此类人群可作为认知障碍早期干预的靶点^[7]。在对老年人的 SCD 状况进行问诊时应充分考虑:(1)排除已被明确诊断、客观存在的病理性认知下降;(2)区分老年人自评及其照料者的评价,问题应便于老年人理解从而准确回答;(3)问诊应尽量全面地涵盖多认知域,而非局限于特定认知域。

BABRI 全国协作组结合记忆门诊临床问诊方法与社区队列研究开展过程中对老人主诉情况的总结,研制了主观认知评估量表(BABRI subjective cognitive evaluation test, BABRI-SCE),作为快速筛查中的问诊量表。BABRI-SCE 包含对记忆能力、反应速度、执行功能、视空间能力、情绪状态和语言能力等多方面的问诊,见表 1。

表 1 北京老年脑健康促进计划(BABRI)
主观认知评估量表题目

题号	题目	选项
1	近几年,您变得爱忘事了吗? 如忘记带钥匙、做饭忘记关火	没有 偶尔 经常 总是
2	近几年,您的反应变慢了吗? 如别人问的问题您要想一会儿才能反应过来	没有 偶尔 经常 总是
3	近几年,您处理复杂事情变得力不从心了吗? 如负责出行计划、组织聚会	没有 偶尔 经常 总是
4	近几年,您记东西变得困难了吗? 如记电话号码,记人名地名	没有 偶尔 经常 总是
5	近几年,您出门找路变得困难了吗? 如外出时难以找到想去的地方	没有 偶尔 经常 总是
6	近几年,您的性格和脾气变差了吗? 如变得爱发脾气、不爱说话	没有 偶尔 经常 总是
7	近几年,您在语言表达上变得困难了吗? 如说不出熟悉物品的名称,说话词不达意	没有 偶尔 经常 总是

2. 总体认知状况快速筛查工具:目前已有大量神经心理学量表应用于痴呆和 MCI 的筛查诊断,如简明精神状态量表(mini-mental state examination, MMSE)、修订版阿登布鲁克认知测验(addenbrooke's cognitive examination-revised, ACE-R)、简易智力状态评估量表(mini-cog)、全科医师认知评估量表(general practitioner

assessment of cognition, GPCOG)、记忆障碍筛查(memory impairment screen, MIS)、蒙特利尔认知评估(montreal cognitive assessment, MoCA)等。近期有学者回顾了使用上述神经心理学量表的研究并对其进行比较发现,MMSE 是使用最为广泛的一种(调研的 149 个相关研究中有 102 个使用了 MMSE)。MMSE 对痴呆症的检测灵敏度为 0.81、特异度为 0.89^[8]。在对 MCI 的诊断中,MMSE 与 MoCA 的应用均很广泛。国外研究结果显示,MoCA 诊断准确度优于 MMSE^[9],但在中国应用却存在一些问题:MoCA 有 5 个汉化版本,且每个版本的常模不同,增加了标准化的难度;部分题目受限于文化背景,并不适用于中国老年人,如延迟回忆测试中用到的教堂、天鹅绒等西方文化背景中的词语^[10]。相比之下,MMSE 自 1988 年经过汉化修订后^[11],在国内临床诊断和学术研究中有广泛的应用,对国内认知障碍检测起到重要作用^[12]。但传统版本的 MMSE 也存在一些缺点,限制其在大规模快速筛查中的应用。首先,MMSE 言语项目偏多,得分受到文化程度的影响,容易低估文化程度较低老年人的认知表现;其次,MMSE 需要经过专业培训的人员对老年人群施测,人力成本较高;另外,MMSE 包含 19 个项目,需用时 6~10 min 方能完成,不够快速高效。因此,对 MMSE 中最敏感的评估项目进行筛选整合、缩短用时、降低其受文化程度的影响、实现老年人群自评、自测,成为 MCI 风险快速筛查方案中对 MMSE 的优化思路。

BABRI 全国协作组已应用 MMSE 对全国万余人的认知状态进行了测评,并进一步通过多认知域评估全面地调查了健康老人及 MCI 群体的认知情况,于 2013 年首次报道了北京社区的相关统计数据^[13]。以上述大样本数据为基础,BABRI 全国协作组对 MMSE 进行优化,选取 MMSE 19 个项目中对 MCI 判别能力最好的分项目组合为 BABRI-mini MMSE 快速筛查工具,包含内容如下:(1)词语即时记忆和延时回忆题目,用于在短时间内评估老人的记忆能力;(2)定向题目,评估老人对当前时间和空间的认知状况,判定老年人是否存在时间、空间定向障碍;(3)计算题目,连续减法计算,考察老年人的数理逻辑能力和注意能力。

3. 情景记忆快速筛查工具及其脑神经机制研究:MCI 的诊断核心为认知能力损伤,其中以记忆能力损伤为特征的遗忘型 MCI(amnestic MCI,

aMCI)相较于其他认知能力损伤的非遗忘型 MCI (non-amnestic MCI, naMCI)有更高的转化为 AD 的风险^[14]。情景记忆(Episodic memory, EM)是个体对自己亲身经历、发生在特定时间或地点的事件的记忆,情景记忆损伤是 aMCI 认知衰退的典型特征。用于评估情景记忆的神经心理学量表包含听觉词语学习测验(auditory verbal learning test, AVLT)、复杂图形测验回忆部分(rey-osterrrieth complex figure delayed recall)、California 词语学习测验(california verbal learning test, CVLT)等。上述测验的特点均需受测者在识记材料后间隔 20~30 min 再行回忆,耗时较长,且需专业人员辅助完成,故不适于在记忆门诊和社区进行快速筛查。认知心理学范式可通过受测者的反应时和正确率探测其认知水平,对认知能力筛查起到重要作用。经典的编码-再认任务可严格控制识记和回忆时间,准确测定情景记忆能力,用时较上述神经心理学量表大幅缩短。BABRI 全国协作组将上述编码-再认任务改编为适合快速筛查的 BABRI 情景记忆量表(BABRI episodic memory test, BABRI-EMT),具体包括:(1)记忆编码阶段:老年人需先完成对逐一呈现的一系列图片是“自然物”或“人造物”的判断,同时进行图片记忆;(2)再认阶段:呈现部分先前编码过的图片和部分新图片,老年人需完成图片“出现过”或“没出现过”的按键判断,记录老人的记忆正确率和反应时作为评估指标。

功能性磁共振(task-state functional Magnetic Resonance Imaging, task-state fMRI)的发展和应用为研究者探寻认知过程的内在神经机制提供了重要途径。近期有关情景记忆的脑机制综述指出,情景记忆与海马、前额叶皮层及两者间的神经通路密切相关^[15]。海马结构退化性变是 AD 和 MCI 诊断的重要标记^[16],前额叶皮层也是认知老化的靶点脑区之一^[17],均提示情景记忆任务表现与 MCI 脑特征的密切关联。BABRI 全国协作组基于上述 fMRI 任务对情景记忆的脑神经机制进行了深入探究,揭示了 aMCI 患者在进行情景记忆任务时脑前后功能连接下降和脑拓扑属性局部效率升高的病理特征^[18]。脑结构研究同样发现了 MCI 患者的白质结构完整性和全局效率的退化^[19],与上述任务功能连接表现相符。这些结果表明,脑网络失连接是 MCI 早期诊断的关键影像指标,可作为 MCI 向 AD 转化过程中的重要标记物,且情景记忆任务对揭示 MCI 的关键脑特征有重要作用。

据 AD 和 MCI 诊断中广受认可的 A/T/N 体系^[16],除脑结构退化性改变外,A β 和 Tau 病理的沉积是 AD 及 AD 源性 MCI 的重要生物标记。利用正电子发射断层显像(Positron Emission Tomography, PET)技术,有研究者揭示了健康老年人在进行情景记忆时内侧颞叶的脑激活情况与 A β 和 Tau 沉积水平紧密关联,且与情景记忆表现相关^[20]。该研究结果提示了即使在无症状期,情景记忆表现也是老年人脑功能及脑内 A β 和 Tau 病理累积情况的良好外显指标。综上神经机制研究所述,在早期筛查中纳入情景记忆评估是高效且必要的。

二、痴呆风险筛查方案

MCI 风险快速筛查方案包含问诊量表 BABRI-SCE 及 BABRI-mini MMSE、BABRI-EMT 3 项快速筛查工具;统一搭载多终端电子化平台,完全实现受测者自评自测,筛查用时共 6 min;利用受试者工作特征曲线对 MCI 进行判别的曲线下面积(area under curve, AUC)为 0.732,灵敏度 0.731,特异度 0.656。本方案适用于在记忆门诊与基层社区开展大规模快速筛查以便初步测定 MCI 风险人群,并建议风险人群进行多认知域深度筛查,即适合临床使用的“痴呆风险测评方案”。痴呆风险测评方案包含的 4 个测评指标是从 BABRI 成套神经心理学量表中提取的对 MCI 判别准确率最高的指标组合,AUC 值达 0.918,灵敏度 0.848、特异度 0.871;该方案需专业人员辅助完成,可进一步筛查痴呆高危人群。痴呆高危人群应进行影像检查以确认生理健康状态,即进入“分子影像检查方案”,可从脑结构、脑功能、脑代谢等多模态角度确认痴呆高危人群是否存在认知障碍病理表现,以便全面了解病程进展,及早进行有效干预。痴呆风险筛查方案实施流程见图 1。

三、讨论与展望

BABRI-MCI 风险快速筛查方案是基于 BABRI 历经十年建立的大样本认知老化和脑健康数据,经调研和测算形成。由该方案筛查确定的风险人群将进一步进入“BABRI 痴呆风险测评方案”和“BABRI 分子影像检查方案”,形成痴呆风险递进式筛查流程。目前,BABRI-MCI 风险快速筛查方案已被应用于北京市卫生健康委员会发起的“北京老年脑健康体检(痴呆风险筛查)”I 期项目,为北京市城六区约 9.6 万老年人群提供脑健康体检服务。BABRI-MCI 风险快速筛查方案特点如下。



图 1 北京老年脑健康促进计划(BABRI)痴呆筛查方案实施流程

1. 筛查过程更加高效:本方案用时仅 6 min,可快速进行 MCI 风险初筛;与要求医患一对一的神经心理学评估相比,该方案可实现患者自评自测,大幅节省人力成本。

2. 搭载电子化平台,评估和管理更加便捷:电子化平台自动记录患者的测评表现,提供立等可取的多维评估报告,包含全面的评估结果解释;平台集数据存储、整理、分析和结果可视化等功能于一体,为每位患者建立电子档案,为每位医生建立专属档案集,方便医生更好地管理、干预和追踪患者的认知状态;根据患者的测评结果,平台可提供针对特定受损认知域的认知康复训练方案,可根据患者的训练效果自适应调节训练难度,提供良好的认知干预途径。

3. 递进式筛查,优化医疗资源配置:本方案与上述痴呆风险测评方案和分子影像检查方案相结合,可为不同认知状况、不同疾病进程的老人提供优质全面的痴呆风险递进式筛查服务;进一步明确基层社区、基层医院和大型三甲医院的筛查分工,减轻认知障碍诊断集中于大型三甲医院的压力,从而优化临床资源配置、充分发挥医疗服务职能。

对比传统认知障碍筛查方式与当前方案见表 2,可发现本方案在基层医院和社区的普适性具有重大意义,使认知障碍早期筛查作为常规脑健康体检进入所有老年人群的日常生活中,前移潜在认知障碍的诊断干预窗口;更重要的是本方案将推动“疾病观”向“健康观”的转化,是积极应对老龄化的重要举措,该方案的广泛应用将促进广大老年群体乃至整个社会脑健康和脑保护意识的提升。

表 2 传统认知障碍筛查方式与当前方案的对比

筛查要素	传统方式	当前方案
实施地点	三甲医院	基层社区、基层医院、三甲医院
评估工具	成套神经心理学量表	最优化认知评估指标
评估载体	纸笔评估	多终端电子化评估系统
时间	约 90 min	据认知状态 6~35 min
准确性	依赖临床医生诊断经验	经大数据测算受试者工作特征曲线下面积达 0.918
覆盖人群	疾病后期认知障碍患者	参加常规体检的老年人群

本方案目前尚存一定局限性: BABRI 临床队列研究受试者的受教育程度为小学以上,基于当前数据的测算得到的筛查工具和评估常模要求受测老年人有一定的理解能力和操作能力,尚不完全适用于偏远乡村地区多见的未受教育的老年人;其次,本方案以 AD 和 AD 源性 MCI 为疾病靶标进行研发,纳入对该疾病而言更敏感的情景记忆等指标,难以为其他类型痴呆的潜在患者提供精准测评结果,针对更多痴呆类型及其他神经精神类疾病的测评方案正在持续研发当中;最后,经本方案得到的筛查数据有待进一步与 MRI、PET 等分子影像数据相结合开展深入研究,寻求来自更多维度的证据支持。

综上所述, BABRI 痴呆风险筛查方案真正实现了递进式筛查、分级化管理,非常适合在记忆门诊和社区推广和应用,对全面了解和提升我国中老年群体的脑健康水平具有重要意义。

执笔:杨意如、吕辰龙、赵少琨、李鹤、张占军

专家组成员(按姓氏汉语笔画排序):王永炎(北京师范大学认知神经科学与学习国家重点实验室),王永军(深圳市康宁医院临床神经病学研究室),王延江(第三军医大学大坪医院神经内科),王荫

华(北京大学第一医院神经内科),王鲁宁(中国人民解放军总医院神经内科),王磊(中国人民解放军火箭军总医院神经内科),宁玉萍(广州市惠爱医院神经内科),孙锦平(青岛大学附属医院神经内科),朱爱琴(青海省人民医院神经内科),邢岩(中国医科大学航空总医院神经内科),吕洋(重庆医科大学附属第一医院老年病科),李浩(中国中医科学院老年医学研究所),时杰(北京大学中国药物依赖性研究所),肖卫忠(北京大学第三医院神经内科),肖世富(上海市精神卫生中心老年精神疾病诊治中心),陈炜(浙大医学院附属邵逸夫医院精神卫生科),陆正齐(中山大学附属第三医院神经内科),张占军(北京师范大学认知神经科学与学习国家重点实验室),张允岭(中国中医科学院西苑医院),张毅(甘肃省人民医院神经内科),张巍(首都医科大学附属北京天坛医院认知障碍性疾病科),武力勇(首都医科大学宣武医院神经内科),周卫东(煤炭总医院神经内科),周玉颖(天津市环湖医院神经内科),屈秋民(西安交通大学第一附属医院神经内科),贾建军(中国人民解放军总医院神经内科),徐俊(首都医科大学附属北京天坛医院神经内科),高颖(北京中医药大学中医脑病研究院),郭起浩(上海市第六人民医院老年病科),郭蓉娟(北京中医药大学东方医院),郭毅(深圳市人民医院神经内科),曹云鹏(中国医科大学附属第一医院神经内科),章章建(武汉大学中南医院神经内科),商慧芳(四川大学华西医院神经内科),彭丹涛(中日友好医院神经内科),韩璎(首都医科大学宣武医院神经内科),董春波(大连医科大学附属第一医院神经内科),魏文石(复旦大学附属华东医院神经内科),魏翠柏(首都医科大学宣武医院神经内科)。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Langa KM, Levine DA. The diagnosis and management of mild cognitive impairment: a clinical review[J]. JAMA, 2014, 312(23): 2551-2561. DOI: 10.1001/jama.2014.13806.
- [2] Petersen RC, Morris JC. Mild cognitive impairment as a clinical entity and treatment target[J]. Arch Neurol-Chicago, 2005, 62(7): 1160-1163. DOI: 10.1001/archneur.62.7.1160.
- [3] Dubois B, Padovani A, Scheltens P, et al. Timely diagnosis for Alzheimer's disease: A literature review on benefits and challenges[J]. JAD, 2016, 49(3): 617-631. DOI: 10.3233/JAD-150692.
- [4] Jia J, Zhou A, Wei C, et al. The prevalence of mild cognitive impairment and its etiological subtypes in elderly Chinese[J]. Alzheimers Dement, 2014, 10(4): 439-447. DOI: 10.1016/j.jalz.2013.09.008.
- [5] Wang B, Guo QH, Chen MR, et al. The clinical characteristics of 2,789 consecutive patients in a memory clinic in China[J]. J Clin Neurosci, 2011, 18(11): 1473-1477. DOI: 10.1016/j.jocn.2011.05.003.
- [6] Xue J, Li J, Liang J, et al. The prevalence of mild cognitive impairment in China: A systematic review[J]. Aging Dis, 2018, 9(4): 706-715. DOI: 10.14336/AD.2017.0928.
- [7] 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. DOI: 10.1016/j.jalz.2014.01.001.
- [8] Tsoi KK, Chan JY, Hirai HW, et al. Cognitive tests to detect dementia: A Systematic review and Meta-analysis[J]. JAMA Inter Med, 2015, 175(9): 1450-1458. DOI: 10.1001/jamainternmed.2015.2152.
- [9] Ciesielska N, Sokolowski R, Mazur E, et al. Is the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) test better suited than the Mini-Mental State Examination(MMSE) in mild cognitive impairment (MCI) detection among people aged over 60? Meta-analysis[J]. Psychiatr Pol, 2016, 50(5): 1039-1052. DOI: 10.12740/PP/45368.
- [10] Yu J, Li J, Huang X. The Beijing version of the montreal cognitive assessment as a brief screening tool for mild cognitive impairment: a community-based study[J]. BMC Psychiatry, 2012, 12(1): 156. DOI: 10.1186/1471-244x-12-156.
- [11] Katzman R, Zhang MY, Ouang Ya Q, et al. A Chinese version of the Mini-Mental State Examination; impact of illiteracy in a Shanghai dementia survey[J]. J Clin Epidemiol, 1988, 41(10): 971-978. DOI: 10.1016/0895-4356(88)90034-0.
- [12] Xu G, Meyer JS, Huang Y, et al. Adapting mini-mental state examination for dementia screening among illiterate or minimally educated elderly Chinese[J]. Inter J Geriatr Psychiatry, 2003, 18(7): 609-616. DOI: 10.1002/gps.890.
- [13] Li X, Ma C, Zhang J, et al. Prevalence of and potential risk factors for mild cognitive impairment in community-dwelling residents of Beijing[J]. J Am Geriatr Soc, 2013, 61(12): 2111-2119. DOI: 10.1111/jgs.12552.
- [14] Jungwirth S, Zehetmayer S, Hinterberger M, et al. The validity of amnesic MCI and non-amnesic MCI at age 75 in the prediction of Alzheimer's dementia and vascular dementia[J]. Inter Psychogeriatr, 2012, 24(6): 959-966. DOI: 10.1017/S1041610211002870.
- [15] Eichenbaum H. Prefrontal-hippocampal interactions in episodic memory[J]. Nat Rev Neurosci, 2017, 18(9): 547-558. DOI: 10.1038/nrn.2017.74.
- [16] Jack CR, Jr, Bennett DA, Blennow K, et al. A/T/N: An unbiased descriptive classification scheme for Alzheimer disease biomarkers[J]. Neurology, 2016, 87(5): 539-547. DOI: 10.1212/WNL.0000000000002923.
- [17] Maillat D, Rajah MN. Association between prefrontal activity and volume change in prefrontal and medial temporal lobes in aging and dementia: a review[J]. Ageing Res Rev, 2013, 12(2): 479-489. DOI: 10.1016/j.arr.2012.11.001.
- [18] Wang L, Li H, Liang Y, et al. Amnesic mild cognitive impairment: topological reorganization of the default-mode network[J]. Radiology, 2013, 268(2): 501-514. DOI: 10.1148/radiol.13121573.
- [19] Shu N, Liang Y, Li H, et al. Disrupted topological organization in white matter structural networks in amnesic mild cognitive impairment: relationship to subtype[J]. Radiology, 2012, 265(2): 518-527. DOI: 10.1148/radiol.12112361.
- [20] Marks SM, Lockhart SN, Baker SL, et al. Tau and beta-amyloid are associated with medial temporal lobe structure, function, and memory encoding in normal aging[J]. J Neurosci, 2017, 37(12): 3192-3201. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.3769-16.2017.

(收稿日期: 2019-09-30)

(本文编辑: 段春波)