

· 中枢神经影像学 ·

无先兆偏头痛脑灰质结构改变及认知功能下降的相关性研究

李美琴, 李晓舒, 朱婉秋, 朱佳佳, 李小虎, 王海宝, 汪凯, 周珊珊, 余永强

【摘要】 目的:探讨无先兆偏头痛(MWoA)患者认知功能、灰质体积的改变及与临床表征的相关性。**方法:**纳入 30 例 MWoA 及与之年龄、性别及教育年限匹配的 30 例健康对照组(HC), 问询并记录 MWoA 患者病程、发作频率、头痛程度(VAS 视觉模拟评分)及头痛的影响程度(HIT 头痛影响测评)的临床评分。测查两组总体认知功能(MoCA)、语言流畅性(VFT-动物命名)评分, 进行组间比较。分析认知功能(MoCA、VFT 评分)与临床表征间的相关性。采用 MR 扫描三维高分辨 T1 结构像, 采用 VBM 方法计算脑区灰质体积, 并进行组间比较。分析 MWoA 患者兴趣区脑区灰质体积与认知功能(MoCA、VFT 评分)的相关性。**结果:**MWoA 组较对照组 VFT 评分低(19.63 ± 5.26 vs. 22.9 ± 5.43 , $t = -2.37$, $P = 0.021$), 且 MWoA 患者中有畏光主诉者 VFT 评分更低($P < 0.001$)。MWoA 组 MoCA 评分较对照组低 [$27.5(24.75, 28.25)$ vs. $28.0(27, 29)$, $Z = -8.30$, $P < 0.001$]。MWoA 患者 MoCA 评分与发作频率呈负相关($r = -0.465$, $P = 0.011$)。VBM 分析发现 MWoA 患者右侧枕中回灰质(RMOG)体积较大($P < 0.001$, cluster size=292), 且 MWoA 患者中有畏光主诉患者 RMOG 体积更大($P = 0.023$)。MWoA 患者 RMOG 体积与 VFT 评分呈负相关($r = -0.448$, $P = 0.013$), 与 MoCA 评分无显著相关性($r = -0.184$, $P = 0.331$)。**结论:**MWoA 患者认知障碍风险增加, 较低语言流畅功能与视觉皮层通路的损伤重塑相关。

【关键词】 无先兆偏头痛; 认知; 磁共振成像; 大脑皮质

【中图分类号】 R445.2; R747.2 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1000-0313(2020)03-0329-05

DOI:10.13609/j.cnki.1000-0313.2020.03.015

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



The study of correlations between structural changes of gray matter and cognitive decline in patients with migraine without aura LI Mei-qin, LI Xiao-shu, ZHU Wan-qiu, et al. Department of Radiology, the First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230022, China

【Abstract】 Objective: To investigate the changes of cognitive function, gray matter volume and their correlations with the clinical characterizations in patients with migraine without aura (MWoA). **Methods:** Thirty patients with MWoA and 30 healthy controls (HC) were enrolled, with matched age, sex and education time. The duration of the illness, the frequency of attacks, and the degree of headache (VAS, visual analogue scale), and the headache impact score (HIT, headache impact test) of patients with MWoA were recorded. We acquired overall cognitive function (MoCA) and vocabulary fluency scores (VFT, vocabulary fluency test-animal naming) of the two groups, and compared the differences between them; and their correlations with the clinical characterizations were analyzed in patients with MWoA. 3D T₁ high resolution MRI images were performed for all subjects, using the VBM method to calculate gray matter volume of brain, then the differences between the two groups were compared with two-sample *t*-test. We also analyzed the correlation between the gray matter volume of the regions of interest and the cognitive function (MoCA, VFT scores). **Results:** Compared to the healthy controls, patients with MWoA had lower VFT scores (19.63 ± 5.26 vs. 22.9 ± 5.43 , $t = -2.367$, $P = 0.021$), and patients with photophobia had lower VFT scores ($P < 0.001$) in MWoA group. And there was a significant decrease of the MoCA scores in MWoA group [$27.5(24.75, 28.25)$ v s. $28.0(27, 29)$],

作者单位: 1230022 合肥, 安徽医科大学第一附属医院放射科(李美琴、李晓舒、朱婉秋、朱佳佳、李小虎、王海宝、余永强), 神经内科(汪凯、周珊珊)

作者简介: 李美琴(1992-), 女, 湖北黄梅人, 硕士研究生, 主要从事中枢神经影像学研究。

通讯作者: 余永强, E-mail: cjr.yuyongqiang@vip.163.com

基金项目: 国家自然科学基金(81771817、81571308、81600286)、中国博士后科学基金(2017M612090)、安徽省高校科学研究重点项目(KJ2018A0197)、安徽省科技攻关项目(201904a07020060)、安徽省科学基金(1608085MH169)。

$Z = -8.298, P < 0.001$]. Correlation analysis between the cognitive function and clinical characterization showed a significantly negative correlation between MoCA scores and attack frequency in patients with MWoA ($r = -0.465, P = 0.011$). VBM analysis revealed a larger volume of right occipital gray matter (RMOG) in patients with MWoA ($P < 0.001$, cluster size = 292), and a larger volume of RMOG in patients with photophobia ($P = 0.023$). There was a significantly negative correlation between RMOG volume and VFT score in patients with MWoA ($r = -0.448, P = 0.013$), but no significant correlation between RMOG volume and MoCA score ($r = -0.184, P = 0.331$). **Conclusion:** The risk of cognitive impairment increases in patients with MWoA, and lower language fluency function may associate with remodeling of the damage to visual pathways.

【Key words】 Migraine without aura; Cognition; Magnetic resonance imaging; Cerebral cortex

偏头痛是最常见的神经系统疾病之一,全球患病率约 15%,世界范围内超过 10 亿人患有这种疾病^[1],被世界卫生组织列为六大严重致残性疾病之一^[1]。偏头痛对脑的直观影响包括脑小血管病的表现增多,如白质高信号等,且负荷增大^[2]。无先兆偏头痛(migraine without aura, MWoA)是偏头痛中最常见的类型^[3],无视觉等先兆症状,临床多表现为为单侧颞部反复发作的搏动性头痛,恶心、呕吐、畏声畏光等自主神经紊乱症状,患者在经历头痛困扰时容易疲劳、愤怒、注意力不集中,严重时甚至丧失劳动能力。无先兆偏头痛的发病机制尚不明确,目前的研究认为可能与感觉致敏、三叉神经血管通路、皮质扩布性抑制及血管源性炎症有关^[4]。关于偏头痛患者发作间期认知功能是否下降仍存在争议^[5-6];认知功能与临床表征间的相关性的研究结论不一^[6-9];越来越多的神经影像学研究揭示了偏头痛患者存在脑区的灰质(gray matter, GM)异常^[10];然而偏头痛患者灰质体积的改变与认知功能之间的相关性研究目前较少^[11]。本研究通过比较 MWoA 患者与健康对照组的总体认知功能、语言流畅功能及脑区灰质体积,分析 MWoA 患者脑区认知功能与临床表征、脑区灰质体积的改变及其相关性,为 MWoA 的病理生理提供论证及更多的认识,为疾病治疗提供可能的靶点。

材料与方法

1. 一般资料

根据国际头痛协会 ICHD-3 偏头痛诊断标准^[12],纳入了 2018 年 4 月—2018 年 12 月于安徽医科大学附属第一医院神经内科门诊就诊的 30 例 MWoA 患者,其中男性 8 例,女性 22 例,年龄 21~61 岁,病程中位数为 10(5.75~13.25)年。另外,纳入了与患者年龄、性别及教育水平相匹配的 30 例受试者为健康对照组(healthy control, HC),差异无统计学意义(表 1),HC 均来自社区及学校招募,其中男 12 例,女 18 例,年龄 19~63 岁。排除标准为:精神症状及精神病家族

史;既往神经内科疾病史;外伤史;非右利手;红绿色盲;药物服用及长期大量饮酒史;植入金属假牙;磁共振扫描禁忌症。本项目经本院医学伦理审查委员会批准,所有参与者试验前均知情同意。

2. 临床表征调查

记录 MWoA 患者的病程;根据患者回忆在过去 3 个月内平均偏头痛发作次数获得偏头痛发作频率,以次/月统计;根据过去 3 个月的平均头痛疼痛强度, VAS 视觉模拟量表(0~10 分法)用于量化平均头痛强度:0 为无痛,10 为剧痛;使用 6 项头痛影响测试(HIT-6)评估头痛影响程度,得分区间在 36~78 分之间,评分越高,头痛对患者的影响程度越大。

MWoA 组及 HC 组均进行以下测查:蒙特利尔认知量表(Montreal cognitive assessment, MoCA, 第 7 北京版本)测查两组总体认知功能,0~30 分,同等受教育程度评分越高,总体认知功能越好;动物命名-词汇流畅测试(vocabulary fluency test, VFT)测试语言流畅功能,要求参与者在 1 分钟内说出尽可能多的动物类别,正常不少于 11 个,评分等于生成的词汇总数。所有量表均由经过专业培训的神内科医生进行测试,均在发作间期进行。

3. 影像学检查

数据采集:MWoA 患者均在发作间期扫描,在同一天进行认知评估及脑影像数据采集。采用 GE Discovery 750w 3.0T 超导全身 MR 扫描仪,24 通道头线圈,嘱患者仰卧,以海绵垫固定头部,扫描获得常规 T₁WI、T₂WI、FLAIR 图像,以排除脑器质性疾病。三维高分辨 T₁ 结构像扫描采用全脑容积采集(the brain volume sequence, BRAVO)序列,TR 8.5 ms, TE 3.2 ms, TI 450 ms, 矩阵 256×256, 视野 25.6 cm×25.6 cm, 层厚 1 mm, 无层间隔,矢状面扫描 188 层,扫描时间 4 min 56 s。

图像预处理:采用基于体素的形态学测量 VBM 的方法。使用 SPM8 软件包,线性和非线性变换进行迭代组织分割和空间标准化,将 T1 加权图像分割成

灰质、白质和脑脊液,并获得调制后的灰质体积。使用 8 mm 全宽半高的各向同性高斯核进行平滑处理。

4. 统计学方法

一般资料中符合正态分布的计量数据用均数±标准差表示,组间比较采用独立样本 *t* 检验,不符合正态分布的计量数据用中位数(四分位数间距)表示,组间比较采用秩和 *U* 检验,两组性别组成的比较采用卡方检验。采用 SPSS(23.0 版本)进行统计学分析。由于 MWoA 组年龄与 MoCA、VFT 评分均呈负相关($P<0.05$),与病程、发作频率及 HIT 评分均呈正相关($P<0.05$),因此将年龄作为协变量,采用 Pearson 偏相关模型分析 MoCA、VFT 评分与病程、发作频率、VAS 及 HIT 评分的相关性。脑灰质体积的组间比较在 SPM8 软件中采用两样本 *t* 检验比较了基于体素的灰质体积大小, $P<0.001$,未矫正,Cluster>110^[13]。提取兴趣区(脑区灰质体积存在组间差异)灰质体积值,与 MoCA、VFT 评分进行相关性分析。另外,在 MWoA 患者中,对有畏光主诉患者及无畏光主诉者的兴趣区脑灰质体积及 VFT 评分进行组间比较。 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

结 果

1. 认知功能评分组间比较

MWoA 组男 8 例,女 22 例,年龄 21~61 岁,受教育年限 3~20 年;HC 组男性 12 例,女性 18 例,年龄 19~63 岁,受教育年限 0~19 年;两组性别分布、年龄及教育年限差异无统计学意义($P>0.05$,表 1)。MWoA 组 MoCA 评分及 VFT 评分均较 HC 组低($P<0.05$,表 1),MWoA 患者语言流畅功能表现较差,认知障碍风险增加。

表 1 MWoA 组及健康对照组一般资料

参数	MWoA	HC	$\chi^2/t/Z$	<i>P</i>
性别(男\女)	8/22	12/18	1.20	0.273
年龄(岁)	28(25.8,35.2)	26(23,36.5)	-0.50	0.617
教育年限(年)	16(11.25,17)	16(12,17)	-1.24	0.215
MoCA	27.5(24.75,28.25)	28(27,29)	-8.30	<0.001*
VFT	19.63±5.26	22.9±5.43	-2.37	0.021*

注:* 为差异有统计学意义。

2. MWoA 组认知功能与临床表征相关分析

此次研究纳入的 MWoA 患者病程 1~35 年,中位数为 10(5.75,13.25)年;头痛发作频率 2~20 次/月,中位数为 4(3,4.25)次/月,其中 3 位患者头痛发作频率大于 15 次/月,即 3 例慢性偏头痛患者;VAS 评分 3~10,中位数为 6(5,7);HIT 评分 47~78,平均 61.87±6.67。MWoA 患者 MoCA 评分与头痛发作频率呈显著负相关($r=-0.465,P=0.011$),发作频率越高,认知评分越低(表 2)。

3. 脑区灰质体积的比较

表 2 MWoA 组认知功能评分与临床表征的相关性

参数	<i>r</i>	
	MoCA	VFT
病程	-0.169	-0.067
频率	-0.465*	0.013
VAS	-0.308	0.110
HIT	-0.279	-0.152

注:* $P<0.05$ 。

与 HC 组比较,MWoA 组存在灰质体积增大的脑区($P<0.001$,未矫正,cluster=292,表 3,图 1),其峰值位于右侧枕中回。MWoA 患者视觉皮层体积增加,提示可能存在视觉通路的损伤重塑。其余脑区灰质体积无显著组间差异。提取 MWoA 患者兴趣区(右侧枕中回)灰质体积值,发现有畏光主诉患者兴趣区灰质体积较无畏光主诉者大($P=0.023$,图 2)。

表 3 MWoA 患者灰质体积较健康对照增大的脑区

脑区	Cluster size*	<i>Z</i>	<i>P</i>	MNI+		
				X	Y	Z
右侧枕中回	292	4.15	0.000	34	-78	42

注:* 同一脑区的 Cluster 大小用总和计数,蒙特利尔神经研究所(Montreal Neurological Institute,MNI)制定的人脑三维坐标定位系统,坐标零点位于大脑中部,X 指大脑左右方向,负值指左侧,正值指右侧;Y 指大脑前后方向,负值指前端,正值指后端,Z 指大脑上下方向,负值指顶端,正值指底端。

4. MWoA 组右侧枕中回灰质体积与认知功能评分的相关性分析

MWoA 患者较大右侧枕中回灰质(RMOG)体积与 MoCA 评分即总体认知功能间无相关性($r=-0.184,P=0.331$,图 3),与较低 VFT 评分呈负相关($r=-0.448,P=0.013$,图 3),认为较差的语言流畅功能可能与视觉皮层损伤重塑有关;且有畏光主诉的患者 VFT 评分较无畏光主诉者低($P<0.001$,图 4)。

讨 论

MWoA 患者的 MoCA 评分及 VFT 评分均低于健康对照,MWoA 患者的语言流畅功能表现较差,认知障碍风险增加。偏头痛患者存在脑电生理变化,既往有研究表明偏头痛患者的 P300 延迟时间与振幅有所改变^[14],而 P300 的延迟时间和振幅与信息处理有关^[15],提示偏头痛患者存在认知功能障碍。虽然 MWoA 患者发作间期认知功能是否下降备受争议^[5-6],但导致研究结果存在差异的原因可能是认知测试方案在这些研究中的有所不同,使用简明精神状态检查(MMSE)评估认知功能可能对较小的变化不敏感,有天花板效应,也可能是由于偏头痛诊断的形式(主诉、医生诊断、问卷调查及诊断标准)不同、来源(临床、招募)不同、样本量及研究设计的不同^[6]。

相关性分析示 MWoA 患者总体认知功能(MoCA 评分)与发作频率呈负相关,表明头痛发作频率可能是

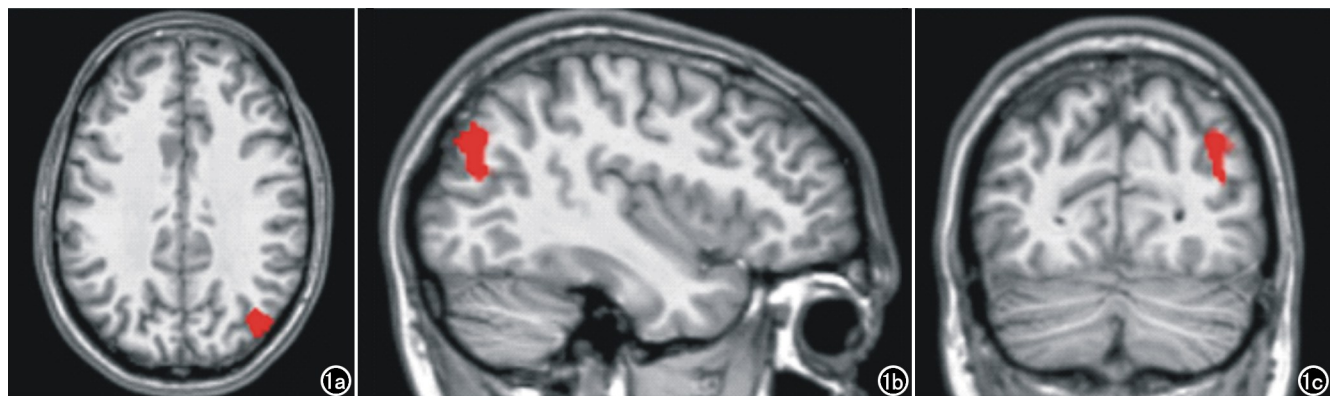


图1 MWoA 患者灰质体积较健康对照增大的脑区。a)横轴面;b)矢状面;c)冠状面。红色区域为 MWoA 患者较健康对照皮质体积增大的区域。

MWoA 的特异性信息,这与以往一些研究结论相似^[7-8],尽管这些研究评估的是执行功能、词汇记忆等具体认知功能,但都发现较高的发作频率与较低的认知表现相关。虽然有研究认为头痛特征与认知功能无关^[9],导致这种矛盾的原因尚不清楚,但可能与认知功能测量和样本特征的异质性^[6],特别是与可能影响认知的偏头痛相关的合并症有关。笔者发现头痛发作频率是与偏头痛认知功能下降的偏头痛特异性信息,有助于对 MWoA 临床特征的认识,因此认为减少偏头

痛发作的频率是必要的,并且应对偏头痛患者进行仔细的临床评估,以便诊断早期认知功能障碍,并在可能的情况下对其进行适当的治疗。

MWoA 组患者 RMOG 体积增大。MWoA 发作过程中,畏光和对光的超敏反应是标志性特征之一^[12],此次研究所纳入的 MWoA 组患者在发作期具有明显畏光主诉的比例为 17/30,较文献报道的低^[16],可能是由于本组病例发作频率较低,仅 4(3,4.25)次/

月,仅包括 3 例慢性偏头痛患者发作次数大于 15 次/月。以往的研究发现 MWoA 患者发作期畏光与发作间期视觉敏感度增加相关联^[17],视觉刺激的不适阈值较低^[18],而发作间期光敏感性与潜在的脑结构改变有关^[19]。进一步分析发现有畏光主诉患者较无畏光主诉者 RMOG 体积大($P < 0.05$)。虽然皮质体积和偏头痛特征之间的确切联系有待进一步研究,但视觉皮层体积的增加可能反映了偏头痛患者中视觉通路的“强化”即重塑,大脑的可塑性可由任务相关的大脑区域的练习所致^[20],MWoA 患者 RMOG 体积的增加可能是大脑长期适应反复头痛发作—畏光而重塑神经网络的结果。Granziera 等^[21]也发现偏头痛患者视觉皮层厚度增加。进一步研究将通过采用静息态磁共振成像^[22]观察 MWoA 患者右侧枕中回脑活动及功能连接的变化进一步探讨视觉通路损伤的神经病理机制。

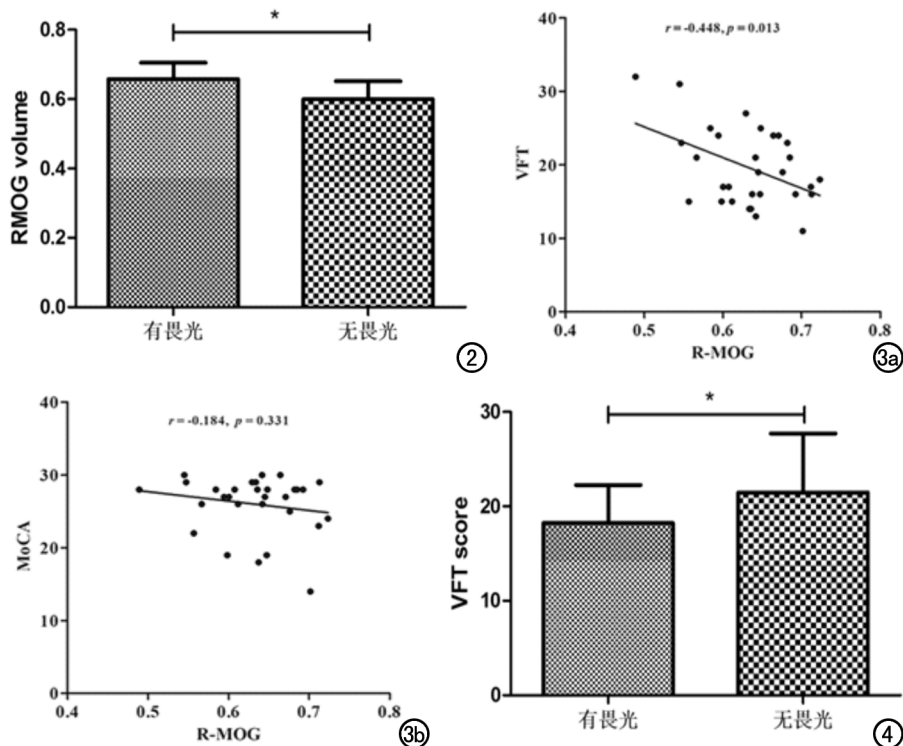


图2 有畏光主诉与无畏光主诉 MWoA 患者 RMOG 体积比较条形图。RMOG 体积以均数±标准差表示,* $P < 0.05$ 。图3 MWoA 组 RMOG 体积与认知功能评分的相关性。a) VFT 评分与 RMOG 体积的散点图;b) MoCA 评分与 RMOG 体积的散点图。图4 MWoA 患者有畏光主诉者与无畏光主诉者 VFT 评分比较条形图,* $P < 0.05$ 。

另外, MWoA 组患者增大的 RMOG 体积和较差的语言流畅功能(VFT 评分)呈负相关($r = -0.448$, $P = 0.013$)。MWoA 患者 RMOG 体积较大, 认为是畏光相关的视觉通路损伤重塑的表现, Galimoto 等^[7]认为畏光可导致信息处理速度下降。本研究中, 有畏光症状的患者 VFT 评分较低($P < 0.05$)。研究认为枕叶损伤导致视觉图像和视觉感知的缺陷^[23], 本研究中的类别(动物)对应于具体的可视化刺激, 健康受试者可能使用图像作为生成类别词汇的辅助, MWoA 患者处于相对劣势。此外, Keane 等^[24]发现枕叶梗死患者视觉感受启动效应受损, 在词汇流记忆测试中表现较差, 反映了相同的非助记符缺陷。

本研究探讨了 MWoA 患者的认知功能和脑灰质结构的改变, 以及认知功能与临床特征、脑灰质结构的相关性, 发现 MWoA 患者认知障碍风险增加, 语言流畅功能较低; 且头痛发作频率越高, MoCA 评分越低, 认为发作频率可能是与偏头痛认知相关的特异性信息。此外, MWoA 患者较 HC 组右侧枕中回灰质体积增加, MWoA 患者可能存在视觉通路的损伤重塑, 且与较低的语言流畅功能相关。本研究仍存在一些不足, 为横向研究, 样本量相对较小, 在未来的研究中将纵向随访并增大样本量来进一步论证当前结果。

参考文献:

- [1] Global Burden of Disease Study 2013 Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990-2013; a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013[J]. *Lancet*, 2015, 386(9995): 743-800.
- [2] 米荷音, 李悦, 郝咏刚, 等. 偏头痛与脑小血管病 MRI 总负荷评分的相关性研究[J]. *放射学实践*, 2019, 34(4): 386-391.
- [3] Burstein R, Nosedá R. Migraine: multiple processes, complex pathophysiology[J]. *J Neurosci*, 2015, 35(17): 6619-6629.
- [4] Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain. Headache Classification Committee of the International Headache Society[J]. *Cephalalgia*, 1988, 8(Suppl 7): 1-96.
- [5] Wen K, Nguyen NT, Hofman A, et al. Migraine is associated with better cognition in the middle-aged and elderly: the Rotterdam Study[J]. *Eur J Neurol*, 2016, 23(10): 1510-1516.
- [6] Rist PM. Migraine and cognitive decline a topical review[J]. *Headache*, 2013, 53(4): 589-598.
- [7] Galimoto R, O'Leary KC, Gunstad J, et al. The role of migraine headache severity, associated features and interactions with overweight/obesity in inhibitory control[J]. *Int J Neurosci*, 2018, 128(1): 63-70.
- [8] Huang L, Dong H, Wang X, et al. Duration and frequency of migraines affect cognitive function: evidence from neuropsychological tests and event-related potentials[J]. *J Headache Pain*, 2017, 18(1): 54.
- [9] Gaist D, Pedersen L, Madsen C, et al. Long-term effects of migraine on cognitive function: a population-based study of Danish twins[J]. *Neurology*, 2005, 64(4): 600-607.
- [10] Hougaard A, Amin FM, Ashina M. Migraine and structural abnormalities in the brain[J]. *Curr Opin Neurol*, 2014, 27(3): 309-314.
- [11] Schmitz N, Arkink EB, Mulder M, et al. Frontal lobe structure and executive function in migraine patients[J]. *Neurosci Lett*, 2008, 440(2): 92-96.
- [12] Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition[J]. *Cephalalgia*, 2018, 38(1): 1-211.
- [13] Bach P, Frischknecht U, Reinhard I, et al. Impaired working memory performance in opioid-dependent patients is related to reduced insula gray matter volume: a voxel-based morphometric study[J]. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 2019(2019-08-17). DOI: 10.1007/s00406-019-01052-7.
- [14] Titlic M, Mise NI, Pintaric I, et al. The event-related potential P300 in patients with migraine[J]. *Acta Informa Med*, 2015, 23(6): 339-342.
- [15] Polich J. Updating P300: an integrative theory of P3a and P3b[J]. *Clin Neurophysiol*, 2007, 118(10): 2128-2148.
- [16] Wu Y. Photophobia in neurologic disorders[J]. *Transl Neurodegener*, 2017, 6: 26.
- [17] Cucchiara B, Datta R, Aguirre GK, et al. Measurement of visual sensitivity in migraine: validation of two scales and correlation with visual cortex activation[J]. *Cephalalgia*, 2015, 35(7): 585-592.
- [18] Shepherd AJ, Hine TJ. Color and spatial frequency are related to visual pattern sensitivity in migraine[J]. *Headache*, 2013, 53(7): 1087-1103.
- [19] Chong CD, Starling AJ. Interictal photosensitivity associates with altered brain structure in patients with episodic migraine[J]. *Cephalalgia*, 2016, 36(6): 526-533.
- [20] Ilg R, Wohlschläger AM, Gaser C, et al. Gray matter increase induced by practice correlates with task-specific activation: a combined functional and morphometric magnetic resonance imaging study[J]. *J Neurosci*, 2008, 28(16): 4210-4215.
- [21] Granziera C, DaSilva AF, Snyder J, et al. Anatomical alterations of the visual motion processing network in migraine with and without aura[J]. *PLoS Med*, 2006, 3(10): e402.
- [22] 黄冠, 尹芳艳, 蒲红. 偏头痛静息态功能 MRI 研究进展[J]. *放射学实践*, 2018, 33(4): 433-437.
- [23] Levine DN, Warach J. Two visual systems in mental imagery: dissociation of "what" and "where" in imagery disorders due to bilateral posterior cerebral lesions[J]. *Neurology*, 1985, 35(7): 1010-1018.
- [24] Keane MM, Gabrieli JD, Mapstone HC, et al. Double dissociation of memory capacities after bilateral occipital-lobe or medial temporal-lobe lesions[J]. *Brain*, 1995, 118 (Pt 5): 1129-1148.

(收稿日期: 2019-07-08 修回日期: 2019-10-30)