

轻度认知损害患者氢质子磁共振波谱随访研究

赵玫 冯春花 罗铮 毕晓莹 刘振彩 赵梅珍 张蔚 徐晓云

【摘要】 目的 回顾分析并总结轻度认知损害(MCI)患者认知功能转归及脑组织代谢物氢质子磁共振波谱(¹H-MRS)特点。方法 采用简易智能状态检查量表(MMSE)和蒙特利尔认知评价量表(MoCA)评价 75 例轻度认知损害患者和 17 例性别、年龄、受教育程度相匹配的正常对照者的认知功能,¹H-MRS 检测左侧海马和左侧额叶代谢物[包括 N-乙酰天冬氨酸(NAA)、胆碱(Cho)、肌酸(Cr)、肌醇(ml)、谷氨酸复合物(Glx)]表达变化。结果 与正常对照者相比,轻度认知损害患者左侧海马和左侧额叶 Glx/Cr 比值均降低($P=0.030, 0.030$)。至随访结束时,MCI 组 7 例(9.33%)进展为阿尔茨海默病、55 例(73.33%)认知功能无变化、13 例(17.33%)逆转为认知功能正常;正常对照组 13 例(13/17)认知功能无变化,2 例(2/17)进展为轻度认知损害,无一例进展为阿尔茨海默病。不同认知功能转化亚组中仅 MCI-MCI 组患者 Glx/Cr 比值高于 MCI-AD 组($P=0.040$)。结论 左侧海马和左侧额叶 Glx/Cr 比值降低可能是轻度认知损害患者认知功能恶化较敏感的生物学指标,尚待扩大样本量、延长随访时间深入研究。

【关键词】 认知障碍; 磁共振波谱学

Follow-up study on patients with mild cognitive impairment by hydrogen proton magnetic resonance spectroscopy

ZHAO Mei¹, FENG Chun-hua², LUO Zheng¹, BI Xiao-ying², LIU Zhen-cai¹, ZHAO Mei-zhen¹, ZHANG Wei¹, XU Xiao-yun¹

¹Department of Neurology, Shanghai Pudong New District Zhoupu Hospital, Shanghai 201318, China

²Department of Neurology, Changhai Hospital, the Second Military Medical University of Chinese PLA, Shanghai 200433, China

ZHAO Mei and FENG Chun-hua contributed equally to this study

Corresponding author: XU Xiao-yun (Email: xxy195211@163.com)

【Abstract】 Objective To retrospectively analyze and investigate the conversion of cognitive function and characteristics of hydrogen proton magnetic resonance spectroscopy (¹H-MRS) in patients with mild cognitive impairment (MCI). **Methods** Mini - Mental State Examination (MMSE) and Montreal Cognitive Assessment (MoCA) were used to assess the cognitive function of 75 MCI patients and 17 normal controls who were matched in sex, age and education with MCI patients. ¹H-MRS was performed in the left hippocampus and left frontal lobe with 3.0T MRI respectively to evaluate related metabolites in the brain, including N-acetyl-aspartate (NAA), choline (Cho), creatine (Cr), myo-inositol (ml) and glutamate complex (Glx). **Results** Compared with normal control group, the Glx/Cr ratio of left hippocampus and left frontal lobe in MCI group were significantly lower ($P=0.030, 0.030$). By the end of follow-up, 7 of 75 subjects (9.33%) in MCI group had converted to Alzheimer's disease (MCI-AD subgroup), 55 cases (73.33%) had no change on their cognitive function (MCI-MCI subgroup), and 13 cases (17.33%) were considered returning to normal (MCI-normal subgroup). The Glx/Cr ratio of MCI-MCI subgroup was significantly higher than that of MCI-AD subgroup ($P=0.040$). In normal control group, 13 cases (13/17) had no change on their cognitive function, and 2 cases (2/17) progressed into MCI. However, none of them converted to AD. **Conclusions** The decline of Glx/Cr ratio in left hippocampus and left frontal lobe could possibly be the sensitive biological indicator of worsened cognitive function in MCI patients. Further study with enlarged

doi:10.3969/j.issn.1672-6731.2016.06.005

赵玫,冯春花并列为本文第一作者

基金项目:上海市浦东新区卫生和计划生育委员会科技发展专项基金资助项目(项目编号:PW2015A-27)

作者单位:201318 上海市浦东新区周浦医院神经内科(赵玫,罗铮,刘振彩,赵梅珍,张蔚,徐晓云);200433 上海,第二军医大学长海医院神经内科(冯春花,毕晓莹)

通讯作者:徐晓云(Email:xxy195211@163.com)

samples and prolonged follow-up is still needed.

【Key words】 Cognition disorders; Magnetic resonance spectroscopy

This study was supported by Scientific and Technical Development Fund Supported by Pudong New District Health and Family Planning Commission, Shanghai, China (No. PW2015A-27).

轻度认知损害(MCI)是介于正常老龄化与痴呆之间的中间形态,临床表现为轻度记忆和认知功能减退,而日常生活活动能力(ADL)保留,未达痴呆诊断标准,是阿尔茨海默病(AD)的预警信号。针对高危人群进行早期诊断和干预,将是未来痴呆和阿尔茨海默病预防与治疗研究的重要思路。鉴于此,本研究对 75 例轻度认知损害患者的认知功能转归和脑组织代谢物氢质子磁共振波谱(¹H-MRS)随访特点进行回顾分析并总结如下。

资料与方法

一、临床资料

1. 纳入标准 (1)轻度认知损害的诊断符合 2001 年 Petersen 等^[1]制定的标准:①有记忆力减退主诉且 ≥ 6 个月。②有记忆力减退客观证据,即听觉词语学习测验(AVLT)延迟回忆评分低于性别、年龄和受教育程度相匹配的常模 1.50 个标准差,临床痴呆评价量表(CDR)评分 0.50 分,简易智能状态检查量表(MMSE)评分 ≥ 24 分。③日常生活未受到影响,日常生活活动力量表(ADL)评分 ≤ 26 分;④不符合痴呆诊断标准。⑤排除可能导致神经功能障碍的疾病。(2)阿尔茨海默病的诊断符合美国精神障碍诊断与统计手册第 4 版(DSM-IV)标准和美国国立神经病学、语言障碍和卒中研究所-阿尔茨海默病及相关疾病协会(NINCDS-ADRDA)制定的很可能(probable)阿尔茨海默病标准^[2]。(3)临床首次证实存在认知功能障碍,蒙特利尔认知评价量表(MoCA)评分 < 26 分(受教育程度 ≤ 12 年者总评分加 1 分)。(4)年龄 ≥ 50 岁。(5)均为右利手。(6)本研究经上海市浦东新区周浦医院道德伦理委员会审批,所有受试者均知情同意并签署知情同意书。

2. 排除标准 (1)合并严重心、肺、肾功能障碍以及其他影响认知功能的疾病。(2)症状性急性卒中病史。(3)精神行为异常,以及酒精、药物滥用史或依赖史。

3. 一般资料 (1)轻度认知损害组(MCI组):选择 2010 年 10 月-2013 年 10 月在上海市浦东新区周浦医院神经内科门诊就诊的轻度认知损害患者共

计 75 例,男性 40 例,女性 35 例;年龄 42~77 岁,平均为 (61.36 ± 7.46) 岁;病程 0.50~2.50 年,平均 (1.00 ± 0.45) 年;受教育程度 0~19 年,平均 (10.53 ± 3.16) 年;既往高血压 43 例(57.33%)、心脏病 14 例(18.67%)、糖尿病 21 例(28%)、高脂血症 15 例(20%)、缺血性卒中 29 例(38.67%),吸烟史 24 例(32%)、饮酒史 20 例(26.67%)。(2)正常对照组:选择 17 例同期在我院进行体格检查的健康志愿者,均无认知功能减退症状与体征,MoCA 评分 ≥ 26 分,男性 11 例,女性 6 例;年龄 52~72 岁,平均 (61.65 ± 5.69) 岁;受教育程度 9~19 年,平均为 (13.06 ± 3.67) 年;既往高血压 13 例(13/17)、心脏病 5 例(5/17)、糖尿病 4 例(4/17)、高脂血症 4 例(4/17)、缺血性卒中 9 例(9/17),吸烟史 7 例(7/17)、饮酒史 6 例(6/17)。两组受试者性别、年龄、受教育程度和既往史比较,差异无统计学意义(均 $P > 0.05$,表 1),均衡可比。

二、研究方法

1. 神经心理学测验 受试者均于首次就诊和随访时由同一位有神经心理学测评资格的专业人员采用 MMSE 和 MoCA 量表评价认知功能。(1)MMSE 量表:根据不同的受教育程度设置分界值,文盲 ≤ 17 分、小学 ≤ 20 分、中学 ≤ 22 分、大学 ≤ 23 分,为认知功能障碍^[2]。(2)MoCA 量表:根据不同的受教育程度设置分界值,文盲 ≤ 17 分、小学 ≤ 20 分、中学及以上 ≤ 24 分(受教育程度 ≤ 12 年者总评分加 1 分),为认知功能障碍^[2-3]。由 1 位神经内科主任医师和 1 位主治医师综合临床病史、影像学检查和神经心理学测验作出诊断。并记录随访结束时 MCI 组进展为阿尔茨海默病,以及对对照组进展为轻度认知损害和阿尔茨海默病的病例数。

2. 常规 MRI 检查 所有受试者均予头部 MRI 检查,采用荷兰 Philips 公司生产的 Intera Achieva 3.0T 超导型 MRI 扫描仪,8 通道头部线圈,获得常规 MRI 图像,包括横断面 T₁WI、T₂WI,矢状位 T₂WI,冠状位倾斜角度垂直于海马长轴。(1)T₁WI:重复时间(TR)2025 ms、回波时间(TE)8.40 ms,扫描视野(FOV)240 mm × 180 mm,矩阵 320 × 192,激励次数

表 1 两组受试者临床资料的比较

Table 1. Comparison of clinical data between 2 groups

Item	Control (N = 17)	MCI (N = 75)	χ^2 or <i>t</i> value	<i>P</i> value
Sex [case (%)]			0.726	0.394
Male	11 (11/17)	40 (53.33)		
Female	6 (6/17)	35 (46.67)		
Age ($\bar{x} \pm s$, year)	61.65 \pm 5.69	61.36 \pm 7.46	0.799	0.374
Education ($\bar{x} \pm s$, year)	13.06 \pm 3.67	10.53 \pm 3.16	0.774	0.381
Hypertension [case (%)]	13 (13/17)	43 (57.33)	2.131	0.144
Heart disease [case (%)]	5 (5/17)	14 (18.67)	0.976	0.323
Diabetes mellitus [case (%)]	4 (4/17)	21 (28.00)	0.140	0.708
Hyperlipemia [case (%)]	4 (4/17)	15 (20.00)	0.105	0.746
Stroke [case (%)]	9 (9/17)	29 (38.67)	1.165	0.280
Smoking [case (%)]	7 (7/17)	24 (32.00)	0.522	0.470
Drinking [case (%)]	6 (6/17)	20 (26.67)	0.509	0.476

Two-sample *t* test for comparison of age and education, and χ^2 test for comparison of others. MCI, mild cognitive impairment, 轻度认知损害

(NEX)88 次,扫描层厚 7 mm、层间距 1 mm,扫描时间 83 s,扫描范围包括左侧海马和左侧额叶白质。(2)T₂WI:重复时间 5041 ms、回波时间 90 ms,视野 240 mm × 180 mm,矩阵 256 × 384,激励次数 88 次,扫描层厚 7 mm、层间距 1 mm,扫描时间 105 s,扫描范围包括左侧海马和左侧额叶白质。

3. ¹H-MRS 检查 采用激励回波探测(STEM)法对 25 例轻度认知损害患者和 7 例正常对照者进行单体束多次扫描。重复时间 2000 ms、回波时间 9.40 ms,视野 180 mm × 160 mm,矩阵 1024 × 1024,激励次数 128 次,扫描层厚 7 mm、层间距 1 mm,扫描时间 288 s,扫描范围包括左侧海马和左侧额叶白质。选择左侧海马头部和左侧额叶为兴趣区(ROI):左侧海马头部体素体积为 10 mm × 10 mm × 10 mm,左侧额叶为 20 mm × 20 mm × 20 mm。由同一位具有临床经验的神经放射科医师采用盲法通过仪器自带软件系统完成基线校准、信号平均、代谢物识别,并计算各代谢物[包括 N-乙酰天冬氨酸(NAA)、胆碱(Cho)、肌酸(Cr)、肌醇(mi)、谷氨酸复合物(Glx)]波峰曲线下面积。

3. 统计分析方法 采用 SPSS 19.0 统计软件进行数据处理与分析。计数资料以相对数构成比(%)或率(%)表示,采用 χ^2 检验。呈正态分布的计量资料以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用两独立样本的 *t* 检验;呈非正态分布的计量资料以中位数和四分位

数间距 [$M(P_{25}, P_{75})$] 表示,采用 Mann-Whitney *U* 检验。以 $P \leq 0.05$ 为差异具有统计学意义。

结 果

一、MCI 组与正常对照组受试者脑组织代谢物变化

由于脑组织 Cr 水平相对恒定,故以各代谢物波峰曲线下面积与 Cr 波峰曲线下面积的比值作为观察指标,包括 NAA/Cr、Cho/Cr、mi/Cr 和 Glx/Cr,结果显示,与正常对照组相比,MCI 组患者左侧海马和左侧额叶 Glx/Cr 比值均降低($P = 0.030, 0.030$),其余各代谢物差异无统计学意义(均 $P > 0.05$,表 2)。

二、不同认知功能转化亚组患者脑组织代谢物变化

本组受试者随访 0.41 ~ 5.81 年,中位随访时间 1.21 年。至随访结束时,MCI 组 7 例(9.33%)进展为阿尔茨海默病(MCI-AD),55 例(73.33%)认知功能无变化(MCI-MCI),13 例(17.33%)逆转为认知功能正常(MCI-normal);正常对照组 13 例(13/17)认知功能无变化,2 例(2/17)进展为轻度认知损害,无一例进展为阿尔茨海默病。不同认知功能转化亚组患者脑组织代谢物比较,仅 MCI-MCI 组患者 Glx/Cr 比值高于 MCI-AD 组($P = 0.040$),其余各代谢物差异无统计学意义(均 $P > 0.05$,表 3)。

讨 论

轻度认知损害是介于正常老龄化与痴呆之间的中间形态,本研究按照诊断标准纳入的轻度认知损害患者无论在认知损害特征、影像学、病理改变和自然转归方面均与痴呆或阿尔茨海默病的临床前期或早期阶段极为相似^[4],因此,通过回顾分析此类患者认知功能特点和自然转归以探寻早期诊断和预测痴呆的敏感指标,进而筛查高危人群,并针对高危人群进行早期干预,将是今后痴呆或阿尔茨海默病预防与治疗研究的重要思路。来自欧美等国家的研究显示,轻度认知损害进展为阿尔茨海默病的年转化率约 12%,是普通人群的 10 倍^[5]。轻度认知损害患者发生痴呆的风险较高,故认为大多数轻度认知损害患者处于阿尔茨海默病临床前期,此类患者是开展痴呆预防与治疗的重点高危人群^[6-7],对早期预测和诊断痴呆有重要意义。本研究 75 例轻度认知损害患者共随访 133.21 人年,7 例进展为阿尔茨海默病、年转化率为 5.25/100 人年,13 例逆转

表 2 MCI 组与正常对照组受试者脑组织代谢物的比较 [M(P₂₅, P₇₅)]

Table 2. Comparison of brain tissue metabolites between MCI and normal control groups [M (P₂₅, P₇₅)]

Item	Control (N = 7)	MCI (N = 75)	Z value	P value
Left hippocampus				
NAA/Cr	1.08 (0.39, 1.64)	1.39 (0.44, 2.34)	-0.296	0.767
Cho/Cr	0.94 (0.68, 9.00)	0.70 (0.27, 1.67)	-1.162	0.245
mI/Cr	0.51 (0.12, 9.00)	0.45 (0.23, 1.20)	-0.520	0.603
Glx/Cr	1.17 (0.62, 12.00)	0.40 (0.20, 0.66)	-2.174	0.030
Left frontal lobe				
NAA/Cr	1.77 (1.44, 3.09)	1.50 (0.36, 1.87)	-1.217	0.223
Cho/Cr	1.54 (0.91, 1.82)	0.77 (0.43, 1.13)	-1.641	0.101
mI/Cr	1.87 (0.98, 14.76)	0.69 (0.35, 0.86)	-1.323	0.186
Glx/Cr	3.33 (1.00, 4.44)	0.45 (0.25, 0.74)	-2.170	0.030

MCI, mild cognitive impairment, 轻度认知损害; NAA, N-acetyl-aspartate, N-乙酰天冬氨酸; Cr, creatine, 肌酸; Cho, choline, 胆碱; mI, myo-inositol, 肌醇; Glx, glutamate complex, 谷氨酸复合物

表 3 不同认知功能转化组患者脑组织代谢物的比较 [M(P₂₅, P₇₅)]*

Table 3. Comparison of brain tissue metabolites between MCI-AD and MCI-MCI groups [M (P₂₅, P₇₅)]*

Item	MCI-AD (N = 4)	MCI-MCI (N = 16)	Z value	P value
Left hippocampus				
NAA/Cr	0.41 (0.25, 1.25)	0.89 (0.14, 1.33)	-0.144	0.886
Cho/Cr	1.88 (0.02, 2.94)	0.70 (0.29, 1.45)	-0.526	0.599
mI/Cr	1.31 (0.22, 1.42)	0.45 (0.29, 1.03)	-0.503	0.615
Glx/Cr	0.15 (0.09, 0.50)	0.74 (0.45, 1.15)	-2.057	0.040
Left frontal lobe				
NAA/Cr	0.07 (0.06, 2.05)	1.43 (0.68, 2.02)	-1.014	0.310
Cho/Cr	1.24 (0.22, 3.07)	0.88 (0.52, 1.11)	-0.845	0.398
mI/Cr	0.63 (0.05, 6.88)	0.98 (0.65, 1.21)	-0.338	0.735
Glx/Cr	0.20 (0.03, 2.54)	0.40 (0.10, 0.93)	-0.338	0.735

*In 25 MCI patients who were performed ¹H - MRS, 4 cases progressed into AD (MCI-AD), 16 cases had no change on their cognitive function (MCI-MCI), 5 cases returned to normal (MCI-normal). MCI, mild cognitive impairment, 轻度认知损害; AD, Alzheimer's disease, 阿尔茨海默病; NAA, N-acetyl-aspartate, N-乙酰天冬氨酸; Cr, creatine, 肌酸; Cho, choline, 胆碱; mI, myo-inositol, 肌醇; Glx, glutamate complex, 谷氨酸复合物

为认知功能正常;正常对照组 2 例进展为轻度认知损害,无一例进展为阿尔茨海默病,进一步证实轻度认知损害是阿尔茨海默病的高危因素^[8]。轻度认知损害可以逆转认知功能正常,提示此类患者保持认知功能的可塑性,是进行认知行为疗法(CBT)的理想人群^[8-9]。

¹H-MRS 是一种无创性检测脑组织代谢物的方法,近年来在评价认知功能障碍患者病情进展和治疗效果方面获得较多进展^[10-11]。本研究结果显示,与正常对照组相比,左侧海马和左侧额叶 Glx/Cr 比值降低,其余各代谢物均无变化。NAA 是在神经元线粒体中由天冬氨酸和乙酰辅酶 A 合成的氨基酸,主要存在于中枢神经系统神经元、轴突、树突,可以作为检测神经元密度和功能的指标^[6-7]。NAA 表达下调可见于神经元损伤、数目减少和线粒体功能异常等,有学者认为,NAA/Cr 比值可以作为轻度认知损害进展为阿尔茨海默病的预测指标^[1]。mI 主要存在于神经胶质细胞,与磷酸肌醇共同成为神经胶质细胞标志物。研究显示,mI/Cr 比值升高与血-脑屏障通透性增加有关,可能直接导致神经元损伤和最终认知功能下降^[12]。国内关于轻度认知损害和阿尔茨海默病的研究大多选择 NAA/Cr 比值、Cho/Cr 比值、mI/Cr 比值作为观察指标,Glx/Cr 比值并未受

到重视^[13]。事实上,在 ¹H-MRS 检出的脑组织代谢物中谷氨酸盐(Glu)是兴奋性神经递质,对神经活动起重要作用。Glu 失衡与阿尔茨海默病的发生机制密切相关。Glu、谷氨酰胺(Gln)和 γ-氨基丁酸(GABA)统称为 Glx,由于 Glu 与 Gln 波峰位置相近,在 ¹H-MRS 分辨力较低的情况下,二者相互干扰,难以区分,故将(2.10~2.40)×10⁻⁶处峰值定义为二者的混合物,即 Glx。国外文献报道,与正常对照者相比,认知功能障碍患者枕前叶灰质^[12]、扣带回^[13]、扣带回后部和楔前叶^[13] Glx 或 Glx/Cr 比值降低^[11-12]。对轻度认知损害患者的随访研究显示,轻度认知损害患者扣带回后部 Glx 水平亦降低,与本研究结果相一致。在本研究中,与正常对照组相比,MCI 组患者左侧海马和左侧额叶 Glx/Cr 比值均降低(P=0.030,0.030),提示 Glx/Cr 比值是认知功能减退的敏感指标;且 MCI-MCI 组患者 Glx/Cr 比值高于 MCI-AD 组(P=0.040),表明轻度认知损害早期左侧海马 Glx/Cr 比值即降低,其中以进展为阿尔茨海默者降低得更明显。Rupingh 等^[12]采用 ¹H-MRS 研究轻度认知损害患者、阿尔茨海默病患者和正常老年对照者海马代谢物 Glu、NAA 和 mI 表达变化,结果显示,与正常对照者相比,阿尔茨海默病患者 Glu 水平降低 35%、Glu/Cr 比值降低 40%、Glu/mI 比值降低

41%;与轻度认知损害患者相比,阿尔茨海默病患者 Glu/mI 比值降低 33%,Glu/NAA 比值亦有降低倾向,提示 Glx/Cr 比值下降与认知功能转归密切相关,可能是阿尔茨海默病的预测指标。

轻度认知损害是痴呆早期诊断与治疗研究中较为活跃的领域^[14]。我国的轻度认知损害研究尚存在诸多问题,如概念、诊断与治疗标准尚不统一,由于轻度认知损害的含义较宽泛,有些研究包含了生理性年龄相关性认知功能减退,有些研究包含了部分痴呆早期患者,诊断标准的差异造成诊断一致性较低^[14-15]。现有研究多为小样本临床研究,结论尚缺乏足够的说服力。本研究仅部分轻度认知损害患者行¹H-MRS 检查,更遗憾的是,无逆转为认知功能正常的轻度认知损害患者的¹H-MRS 资料,而且各亚组之间 NAA/Cr 比值、Cho/Cr 比值、mI/Cr 比值差异无统计学意义,可能与样本量较小、随访时间较短有关,尚待进一步扩大样本量、延长随访时间进行深入研究。

参 考 文 献

- [1] Petersen RC, Doody R, Kurz A. Current concepts in mild cognitive impairment. *Arch Neurol*, 2001, 58:1985-1992.
- [2] McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS - ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology*, 1984, 34:939-944.
- [3] Wang P, Zhang X, Zhou B, Zhang ZQ. The role of MoCA (Chinese Version) in diagnosis and progression of mild cognitive impairment. *Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi*, 2012, 12:193-197. [王盼, 张熙, 周波, 张增强. 蒙特利尔认知评价量表(中文版)在轻度认知损害诊断及进展过程中的作用. *中国现代神经疾病杂志*, 2012, 12:193-197.]
- [4] Mitchell AJ, Shiri-Feshki M. Rate of progression of mild cognitive impairment to dementia: meta-analysis of 41 robust inception cohort studies. *Acta Psychiatr Scand*, 2009, 119:252-265.
- [5] Roberts RO, Knopman DS, Mielke MM, Cha RH, Pankratz VS, Christianson TJ, Geda YE, Boeve BF, Ivnik RJ, Tangalos EG, Rocca WA, Petersen RC. Higher risk of progression to dementia in mild cognitive impairment cases who revert to normal. *Neurology*, 2014, 82:317-325.
- [6] Rabin LA, Paré N, Saykin AJ, Brown MJ, Wishart HA, Flashman LA, Santulli RB. Differential memory test sensitivity for diagnosing amnesic mild cognitive impairment and predicting conversion to Alzheimer's disease. *Neuropsychol Dev Cogn B Aging Neuropsychol Cogn*, 2009, 16:357-376.
- [7] Ahmed S, Haigh AM, de Jager CA, Garrard P. Connected speech as a marker of disease progression in autopsy-proven Alzheimer's disease. *Brain*, 2013, 136(Pt 12):3727-3737.
- [8] Ward A, Tardiff S, Dye C, Arrighi HM. Rate of conversion from prodromal Alzheimer's disease to Alzheimer's dementia: a systematic review of the literature. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra*, 2013, 3:320-332.
- [9] Laurin D, David CJ, Masaki KH, White LR, Launer LJ. Midlife C-reactive protein and risk of cognitive decline: a 31-year follow-up. *Neurobiol Aging*, 2009, 30:1724-1727.
- [10] Marioni RE, Deary IJ, Murray GD, Lowe GD, Rafnsson SB, Strachan MW, Luciano M, Houlihan LM, Gow AJ, Harris SE, Stewart MC, Rumley A, Fowkes FG, Price JF. Genetic variants associated with altered plasma levels of C-reactive protein are not associated with late-life cognitive ability in four Scottish samples. *Behav Genet*, 2010, 40:3-11.
- [11] Komulainen P, Lakka TA, Kivipelto M, Hassinen M, Penttilä IM, Helkala EL, Gylling H, Nissinen A, Rauramaa R. Serum high sensitivity C-reactive protein and cognitive function in elderly women. *Age Ageing*, 2007, 36:443-448.
- [12] Rupingh R, Borrie M, Smith M, Wells JL, Bartha R. Reduced hippocampal glutamate in Alzheimer disease. *Neurobiol Aging*, 2011, 32:802-810.
- [13] Schubert F, Gallinal J, Seifert F, Rinneberg H. Glutamate concentrations in human brain using single voxel proton magnetic resonance spectroscopy at 3 Tesla. *Neuroimage*, 2004, 21:1761-1771.
- [14] Ge X, Xu XY, Feng CH, Wang Y, Li YL, Feng B. Relationships among serum C-reactive protein, receptor for advanced glycation products, metabolic dysfunction, and cognitive impairments. *BMC Neurol*, 2013, 13:110.
- [15] Sobów T, Fendler W, Magierski R. Body mass index and mild cognitive impairment-to-dementia progression in 24 months: a prospective study. *Eur J Clin Nutr*, 2014, 68:1216-1219.

(收稿日期:2016-04-27)

欢迎订阅 2016 年《中国现代神经疾病杂志》

《中国现代神经疾病杂志》为国家卫生和计划生育委员会主管、中国医师协会主办的神经病学类专业期刊。办刊宗旨为:理论与实践相结合、普及与提高相结合,充分反映我国神经内外科临床科研工作重大进展,促进国内外学术交流。所设栏目包括述评、专论、论著、临床病理报告、应用神经解剖学、神经影像学、循证神经病学、流行病学调查研究、基础研究、临床研究、综述、临床医学图像、病例报告、临床病理(例)讨论、新技术新方法等。

《中国现代神经疾病杂志》为国家科技部中国科技论文统计源期刊,国内外公开发行。中国标准连续出版物号:ISSN 1672-6731;CN 12-1363/R。国际大 16 开型,彩色插图,48 页,月刊,每月 25 日出版。每期定价 15 元,全年 12 册共计 180 元。2016 年仍由邮政局发行,邮发代号:6-182。请向全国各地邮政局订阅,亦可直接向编辑部订阅(免邮寄费)。

编辑部地址:天津市津南区吉兆路 6 号天津市环湖医院 A 座二楼西区,邮政编码:300350。

联系电话:(022)59065611,59065612;传真:(022)59065631。网址:www.xdjb.org(中文),www.ejcn.org(英文)。