

# 脑白质高信号伴认知功能障碍患者胆碱能通路损伤与皮质结构改变的关系研究

王诗男 王金芳 石庆丽 李越秀 陈红燕 张玉梅

**【摘要】** 目的 探讨脑白质高信号伴不同程度认知损害患者的胆碱能通路损伤与大脑皮质结构改变之间的关系。方法 以 2016 年 3 月至 2018 年 12 月 80 例脑白质高信号患者为研究对象,根据蒙特利尔认知评价量表(MoCA)和临床痴呆评价量表(CDR)分为脑白质高信号不伴认知损害组(WMH-CN 组,43 例)、脑白质高信号伴非痴呆型血管性认知损害组(WMH-VCIND 组,21 例)和脑白质高信号伴血管性痴呆组(WMH-VaD 组,16 例),胆碱能通路高信号量表(CHIPS)评价胆碱能通路中白质损害程度;MRI 标记胆碱能通路中 34 个大脑皮质兴趣区(ROI),测量层厚和体积。Spearman 秩相关分析和偏相关分析探讨左侧和右侧大脑半球 CHIPS 总评分与同侧皮质兴趣区层厚和体积的相关性。结果 (1)WMH-CN 组、WMH-VCIND 组和 WMH-VaD 组患者全脑( $P = 0.023$ )、左侧大脑半球( $P = 0.039$ )和右侧大脑半球( $P = 0.004$ )CHIPS 评分差异有统计学意义,其中,WMH-VCIND 组( $P = 0.002, 0.000, 0.001$ )和 WMH-VaD 组( $P = 0.000, 0.003, 0.000$ )3 个脑区 CHIPS 评分均高于 WMH-CN 组,WMH-VaD 组 3 个脑区 CHIPS 评分亦高于 WMH-VCIND 组( $P = 0.008, 0.013, 0.020$ )。(2)脑白质高信号患者与正常对照者左侧大脑半球皮质兴趣区层厚( $P = 0.000$ )和体积( $P = 0.000$ )、右侧大脑半球皮质兴趣区层厚( $P = 0.000$ )差异均有统计学意义,其中,WMH-CN 组、WMH-VCIND 组和 WMH-VaD 组左侧兴趣区层厚(均  $P = 0.000$ )和体积(均  $P = 0.000$ )、右侧兴趣区层厚(均  $P = 0.000$ )均低于正常对照组;WMH-VaD 组左侧兴趣区层厚高于 WMH-CN 组( $P = 0.000$ )和 WMH-VCIND 组( $P = 0.036$ ),WMH-CN 组左侧兴趣区体积高于 WMH-VCIND 组( $P = 0.033$ )、低于 WMH-VaD 组( $P = 0.025$ ),WMH-VCIND 组( $P = 0.001$ )和 WMH-VaD 组( $P = 0.000$ )右侧兴趣区层厚均高于 WMH-CN 组。(3)相关分析仅 WMH-VCIND 组患者左侧大脑半球 CHIPS 评分与同侧皮质兴趣区层厚呈正相关( $r = 0.439, P = 0.047$ )。结论 脑白质高信号伴认知功能障碍患者随着认知功能障碍的加重,左侧大脑半球胆碱能通路中 34 个大脑皮质兴趣区体积和层厚均有一定程度的下降,且皮质结构改变与左侧大脑半球胆碱能通路损害程度呈正相关,但上述结构改变在右侧大脑半球并不明显。

**【关键词】** 脑白质病,进行性多灶性; 认知障碍; 胆碱; 神经纤维; 大脑皮质; 磁共振成像

## Analysis the relationship of cholinergic pathway damage and cerebral cortex structure change in patients with cognitive impairment accompanied by white matter hypertension

WANG Shi-nan<sup>1</sup>, WANG Jin-fang<sup>2</sup>, SHI Qing-li<sup>2</sup>, LI Yue-xiu<sup>1</sup>, CHEN Hong-yan<sup>3</sup>, ZHANG Yu-mei<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Rehabilitation Medicine, <sup>2</sup>Center of Neurology, <sup>3</sup>Department of Radiology, Beijing Tiantan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100070, China

doi: 10.3969/j.issn.1672-6731.2020.10.009

基金项目:国家重点研发计划项目(项目编号:2018YFC2002302);国家重点研发计划项目(项目编号:2018YFC1312303);国家自然科学基金资助项目(项目编号:81972144);国家自然科学基金资助项目(项目编号:81972148);北京市医院管理重点医学专业发展项目(项目编号:ZYLX201836);河北省重点研发计划项目(项目编号:172777145);河北省医学科学研究课题(项目编号:20190148);河北省廊坊市科学技术研究与发展计划项目(项目编号:2018013010)

作者单位:100070 首都医科大学附属北京天坛医院康复医学科[王诗男(现在河北燕达医院神经内科,邮政编码:065201)、李越秀、张玉梅],神经病学中心(王金芳、石庆丽),放射科(陈红燕)

通讯作者:张玉梅,Email:zhangyumei95@aliyun.com

Corresponding author: ZHANG Yu-mei (Email: zhangyumei95@aliyun.com)

**【Abstract】 Objective** To investigate the relationship of cholinergic pathway (CP) damage and cerebral cortex structure change in patients with different degree of cognitive impairment accompanied by white matter hyperintensity (WMH). **Methods** From March 2016 to December 2018, a total of 80 patients with WMH were rolled into WMH with no cognitive impairment group (WMH-CN group, n = 43), WMH with vascular cognitive impairment-no dementia group (WMH-VCIND group, n = 21) and WMH with vascular dementia group (WMH-VaD group, n = 16), according to Montreal Cognitive Assessment (MoCA) and Clinical Dementia Rating Scale (CDR). White matter damage in CP were evaluated by Cholinergic Pathways Hyperintensities Scale (CHIPS). MRI was performed on all patients, 34 regions of interest (ROIs) in cerebral cortex CP were marked, and layer thickness and volume were measured. Spearman rank correlation analysis and partial correlation analysis were performed to explore the correlation between the total CHIPS score of left and right hemispheres and ipsilateral cortical ROIs thickness and volume. **Results** 1) The CHIPS scores of WMH-CN group, WMH-VCIND group and WMH-VaD group had statistically significant differences in the whole brain ( $P = 0.023$ ), the left hemisphere ( $P = 0.039$ ) and the right hemisphere ( $P = 0.004$ ), respectively. Among them, the CHIPS scores of WMH-VCIND group ( $P = 0.002, 0.000, 0.001$ ) and WMH-VaD group ( $P = 0.000, 0.003, 0.000$ ) were all higher than those of WMH-CN group. The CHIPS scores of three regions in WMH-VaD group were also higher than those in WMH-VCIND group ( $P = 0.008, 0.013, 0.020$ ). 2) The differences of the left hemisphere ROIs layer thickness ( $P = 0.000$ ) and volume ( $P = 0.000$ ), and the right hemisphere ROIs layer thickness ( $P = 0.000$ ) were statistically significant between WMH patients and normal controls. The left hemisphere ROIs layer thickness ( $P = 0.000$ , for all) and volume ( $P = 0.000$ , for all), and the right hemisphere ROIs layer thickness ( $P = 0.000$ , for all) in WMH-CN group, WMH-VCIND group and WMH-VaD group were all lower than those in control group. In WMH-VaD group, the thickness of left ROIs was higher than that of WMH-CN group ( $P = 0.000$ ) and WMH-VCIND group ( $P = 0.036$ ). In WMH-CN group, the volume of left ROIs was higher than that in WMH-VCIND group ( $P = 0.033$ ) and lower than that in WMH-VaD group ( $P = 0.025$ ), and the thickness of right ROIs in WMH-VCIND group ( $P = 0.001$ ) and WMH-VaD group ( $P = 0.000$ ) were both higher than that in WMH-CN group. 3) Correlation analysis showed that only the WMH-VCIND group had a positive correlation between left hemispheric CHIPS score and ipsilateral cortical ROIs ( $r = 0.439, P = 0.047$ ). **Conclusions** When WMH patients with cognitive impairment, as the degree is aggravating, the thickness and volume of 34 ROIs on left hemisphere CP have a certain degree of decline. The cerebral cortex structure change was positively associated with the degree of left hemisphere CP damage, but the structural change is not obvious in right hemisphere.

**【Key words】** Leukoencephalopathy, progressive multifocal; Cognition disorders; Choline; Nerve fibers; Cerebral cortex; Magnetic resonance imaging

This study was supported by National Key Research and Development Projects (No. 2018YFC2002302, 2018YFC1312303), the National Natural Science Foundation of China (No. 81972144, 81972148), Beijing Municipal Hospital Management Key Medical Professional Development Project (No. ZYLX201836), Key Research and Development Program in Hebei Province (No. 172777145), Hebei Medical Science Research Project (No. 20190148), and Science and Technology Research and Development Program in Langfang, Hebei Province (No. 2018013010).

**Conflicts of interest:** none declared

脑白质高信号(WMH)是脑小血管病(cSVD)最为常见的影像学表现之一<sup>[1]</sup>,与血管性认知损害(VCI)关系密切<sup>[2]</sup>。业已证实,单基因遗传性血管性认知损害性病变——常染色体显性遗传性脑动脉病伴皮质下梗死和白质脑病(CADASIL)患者存在胆碱能神经元缺失和胆碱能活性降低<sup>[3]</sup>。由此推测,胆碱能系统损害可能在脑白质高信号伴认知功能障碍的发病中起关键作用。关于MRI显示的脑白质高信号程度,目前主要采用各种视觉量表(如Fazekas量表、Scheltens量表、Ylikoski量表和Manolio

量表)进行评价<sup>[4]</sup>,并通过多模态MRI<sup>[5]</sup>为脑白质高信号导致的脑结构改变提供更直观的影像学证据。胆碱能系统至大脑皮质的投射主要由Meynert基底核胆碱能神经元(nbM-Ch4)发出,通过结构性MRI可以观察到认知功能障碍导致的大脑皮质兴趣区(ROI)结构改变<sup>[6]</sup>。我们课题组的前期研究显示,脑白质高信号伴执行功能下降与胆碱能通路损伤相关<sup>[7]</sup>,本研究继续探讨脑白质高信号致胆碱能通路损伤伴不同程度认知功能障碍时大脑皮质结构变化特点,以明确二者之间相关性。

## 对象与方法

### 一、研究对象

1. 纳入标准 (1)符合脑白质高信号的影像学诊断标准<sup>[8]</sup>:T<sub>2</sub>WI或FLAIR成像所见脑白质信号增高区域集中分布于脑室周围(紧邻脑室系统)和脑深层组织(位于皮质下且不与脑室相邻)。(2)年龄 50~80 岁。(3)右利手。(4)Hachinski 缺血评分(HIS)≥7 分。(5)汉密尔顿抑郁量表(HAMD)评分<8 分,汉密尔顿焦虑量表(HAMA)评分≤7 分。(6)本研究涉及内容由首都医科大学附属北京天坛医院道德伦理委员会审查,符合《世界医学协会赫尔辛基宣言》和《涉及人的生物医学研究伦理审查办法》的要求(审批号:KY2019-011-02),入选病例及其家属对检查项目知情并签署知情同意书。

2. 排除标准 (1)头部 CT 和(或)MRI 提示孤立性关键部位大面积脑梗死、陈旧性梗死、脑微出血(CMBs)、皮质萎缩等其他脑血管病。(2)阿尔茨海默病(AD)、帕金森病(PD)、额颞叶痴呆(FTD)或亨廷顿病(HD)等神经变性病致认知功能障碍。(3)意识障碍、严重听力和视力障碍、失语、优势侧偏瘫等影响认知功能的疾病,以及 24 h 内服用过影响认知功能的药物。(4)颅脑创伤(TBI)、脑肿瘤、中枢神经系统感染性或代谢性疾病、正常压力脑积水、血清叶酸或维生素 B<sub>12</sub> 缺乏、甲状腺功能减退症等导致的痴呆。(5)存在颅脑创伤史、癫痫发作史或特殊药物服用史,或者既往 6 个月内确定为酒精或药物依赖。(6)有严重内科疾病,如心脏、肺、肝脏、肾脏功能障碍,重度内分泌性、感染性、中毒性脑病,严重胃肠道疾病,肿瘤等。(7)有精神病史、先天性精神发育迟缓或严重焦虑、抑郁等。(8)存在心脏起搏器、神经刺激器、人工金属心脏瓣膜、体内顺磁性金属异物、严重幽闭恐怖症、重度高热等 MRI 检查禁忌证。

3. 一般资料 (1)脑白质高信号组:共选择 2016 年 3 月至 2018 年 12 月在首都医科大学附属北京天坛医院门诊或住院治疗的 80 例脑白质高信号患者,其中男性 43 例,女性 37 例;年龄 50~80 岁,平均为(64.00±0.57)岁;体重指数(BMI)19.03~38.21 kg/m<sup>2</sup>,平均为(23.25±0.51) kg/m<sup>2</sup>;受教育程度 0~18 年,平均为(8.66±0.31)年;病程 4.20~17.50 年,平均(8.19±0.45)年。参照美国国立神经病学与卒中研究所-瑞士神经科学研究国际协会(NINDS-AIREN)非痴呆型血管性认知损害

(VCIND)和血管性痴呆(VaD)标准<sup>[9]</sup>,分为脑白质高信号不伴认知损害组(WMH-CN 组)、脑白质高信号伴非痴呆型血管性认知损害组(WMH-VCIND 组)和脑白质高信号伴血管性痴呆组(WMH-VaD 组)。(2)正常对照组(对照组):以同期在我院行体格检查的 30 例健康志愿者作为正常对照者,头部 MRI 正常,临床痴呆评价量表(CDR)评分为零,蒙特利尔认知评价量表(MoCA)评分≥26 分。男性 15 例,女性 15 例;年龄 50~80 岁,平均(59.46±0.68)岁;体重指数 18.02~32.20 kg/m<sup>2</sup>,平均(24.21±0.23) kg/m<sup>2</sup>;受教育程度 0~13 年,平均(10.92±0.40)年。

### 二、研究方法

1. 临床数据收集 所有患者均于入组当日详细记录性别、年龄、体重指数、受教育程度、既往史(高血压、糖尿病、脂质代谢紊乱、冠心病、房颤、脑血管病)、吸烟史和饮酒史等一般资料。

2. 认知功能评价及亚组分组 (1)认知功能评价:由经过专业培训的内科医师进行认知功能评价。①MoCA 量表,为认知功能障碍初筛量表,测试项目包括视空间与执行功能(5 分)、命名(3 分)、注意力(6 分)、语言复述(2 分)、词语流畅性(1 分)、抽象思维(2 分)、延迟回忆(5 分)、定向力(6 分)共计 8 个认知域,总评分 30 分,评分<26 分为认知功能障碍,对于受教育程度≤12 年的患者,评分+1 分以校正受教育程度的偏倚。②CDR 量表,用于评价认知功能障碍严重程度,包括记忆力、定向力、判断和解决问题能力、社会事务、家庭生活业余爱好、个人照料共 6 项内容,总评分 3 分,评分为零,认知功能正常;0.50 分,可疑认知功能障碍;1 分,轻度认知功能障碍;2 分,中度认知功能障碍;3 分,重度认知功能障碍。(2)亚组分组:①WMH-CN 组,MRI 可见脑白质高信号,CDR 评分为零、MoCA 评分≥26 分。②WMH-VCIND 组,MRI 有脑白质高信号表现,CDR 评分 0.50 分、MoCA 评分<26 分。③WMH-VaD 组,MRI 有脑白质高信号表现,CDR 评分≥1 分,MoCA 评分<26 分。

3. 头部 MRI 检查 所有患者就诊 1 周内均行头部 MRI 检查,采用德国 Siemens 公司生产的 Magnetom Trio Tim 3.0T MRI 扫描仪,扫描序列包括 T<sub>1</sub>WI、T<sub>2</sub>WI、T<sub>2</sub>-FLAIR 成像,并由两位影像科医师共同完成结果判读。据 MRI 图像判断是否存在脑白质高信号,在 T<sub>2</sub>-FLAIR 成像上采用胆碱能通路高信号评分(CHIPS)评价胆碱能通路中脑白质高信号程

表 1 CHIPS 评分标准<sup>[10]</sup>Table 1. Standard of CHIPS<sup>[10]</sup>

层面	部位	分评分	权重	总评分
低位外囊	LP-前部	2	×4	8
	LP-后部	2	×4	8
高位外囊	MP-扣带回	2	×4	8
	LP-前部	2	×3	6
放射冠	LP-后部	2	×3	6
	LP-前部	2	×2	4
	LP-后部	2	×2	4
半卵圆中心	MP-扣带回	2	×1	2
	LP-前部	2	×1	2
	LP-后部	2	×1	2

LP, lateral pathway, 外侧通路; MP, medial pathway, 内侧通路

度。(1) $T_1WI/T_2WI$ : 重复时间(TR)3500 ms/4800 ms、回波时间(TE)为 270 ms/280 ms、反转时间(TI)为 2800 ms, 反转角(FA)8°, 扫描视野(FOV)256 mm × 256 mm × 190 mm, 矩阵 256 × 256, 体素大小 1 mm × 1 mm × 1 mm 各向同性, 层厚 5 mm、层间距 0.50 mm, 扫描时间 5 min/6 min, 共 20 层/25 层, 范围覆盖顶叶至延髓。(2) $T_2$ -FLAIR 成像: 重复时间 4600 ms、回波时间 280 ms、反转时间 2800 ms, 扫描视野 256 mm × 256 mm × 190 mm, 矩阵 256 × 256, 体素大小 1 mm × 1 mm × 1 mm 各向同性, 层厚 3 mm、层间隔 0.50 mm, 扫描时间 6 min, 共 25 层, 扫描范围覆盖顶叶至延髓。(3)CHIPS 量表: 以胆碱能通路免疫组化标记为基础, 通过 MRI 重叠分析技术进行分区, 双侧大脑半球在第三脑室和侧脑室层面的 4 个横断面图像共分为 10 个脑区, 包括内侧通路(扣带回白质)和外侧通路(外囊和半卵圆中心), 每区分别评分, 0 分, 无脑白质高信号; 1 分, 轻度脑白质高信号(脑白质高信号体积 < 该区域的 50%); 2 分, 重度脑白质高信号(脑白质高信号体积 ≥ 该区域的 50%)。各脑区分评分乘以各自权重即为 CHIPS 总评分<sup>[10]</sup>(表 1)。

4. 兴趣区标记 (1)标记方法: 在所获得的大脑皮质表面结构性 MRI 数据基础上, 标记胆碱能通路相关大脑皮质兴趣区。首先, 分别对每次扫描头动、扫描强度行平均化校正和标准化, 以 FreeSurfer 软件包<sup>[11]</sup>重新标记体素 1 mm × 1 mm × 1 mm 的各向同性; 然后通过颅骨剥离算法剔除图像中的颅骨; 最后展开分割图像, 识别大脑皮质背部、腹部、侧部灰质与白质之间的界限。采用自动测算软件 RSD

和 BTQ<sup>[12]</sup>重新检验剔除颅骨的质量, 以及划分灰质与白质界限的精确性, 上述步骤中的拓扑缺陷自动校正; 最后采用自动测算模型球面折叠变形程序<sup>[13]</sup>标记双侧大脑半球皮质表面的兴趣区, 对灰质表面沟回解剖结构的每个标记点进行概率分配, 对大脑皮质与球面之间的测算变形率进行最小化处理, 并采用球面多尺度梯度下降式的平均化校准方法进行测量。(2)胆碱能通路中兴趣区: 胆碱能通路共标记 34 个大脑皮质兴趣区, 分别包括内侧通路(前喙扣带回、后扣带回、尾侧前扣带回、扣带回峡部)、外侧通路(中央后回、中央前回、旁中央回); 额极、内侧前额叶、眶额中部、额中回上部、额中回下部、额下回眶部、额上回、岛盖部、三角部; 嗅皮质、海马旁回、颞上沟两侧区域、颞上回、颞中回、颞下回、颞极、颞横回; 枕叶外侧、旁距状回、楔状叶、舌回、梭状回; 顶上小叶、顶下小叶、缘上回、楔前叶、脑岛(图 1)。(3)评价指标: 全脑、左侧和右侧大脑半球 CHIPS 评分, 左侧和右侧大脑半球皮质兴趣区层厚和体积, 以及左侧和右侧大脑半球 CHIPS 总评分与相应兴趣区层厚和体积的相关性。

5. 统计分析方法 采用 SPSS 24.0 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  $\chi^2$  检验或 Fisher 确切概率法。呈正态分布的计量资料以均数 ± 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示, 行单因素方差分析, 两两比较行 LSD-*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 Kruskal-Wallis 检验(*H* 检验), 两两比较行 Wilcoxon 秩和检验。左右两侧大脑半球 CHIPS 总评分与同侧皮质兴趣区层厚和体积的相关性采用 Spearman 秩相关分析和偏相关分析。以  $P \leq 0.05$  为差异具有统计学意义。

## 结 果

本组 80 例脑白质高信号患者分为 WMH-CN 组 (43 例)、WMH-VCIND 组 (21 例) 以及 WMH-VaD 组 (16 例), 不同亚组患者一般资料的比较差异无统计学意义(均  $P > 0.05$ , 表 2), 均衡可比。

不同亚组患者全脑( $P = 0.023$ )、左侧大脑半球( $P = 0.039$ )和右侧大脑半球( $P = 0.004$ ) CHIPS 评分差异具有统计学意义, 其中, WMH-VCIND 组( $P = 0.002, 0.000, 0.001$ )和 WMH-VaD 组( $P = 0.000, 0.003, 0.000$ )患者上述 3 个脑区 CHIPS 评分均高于 WMH-CN 组, 而 WMH-VaD 组 3 个脑区 CHIPS 评分

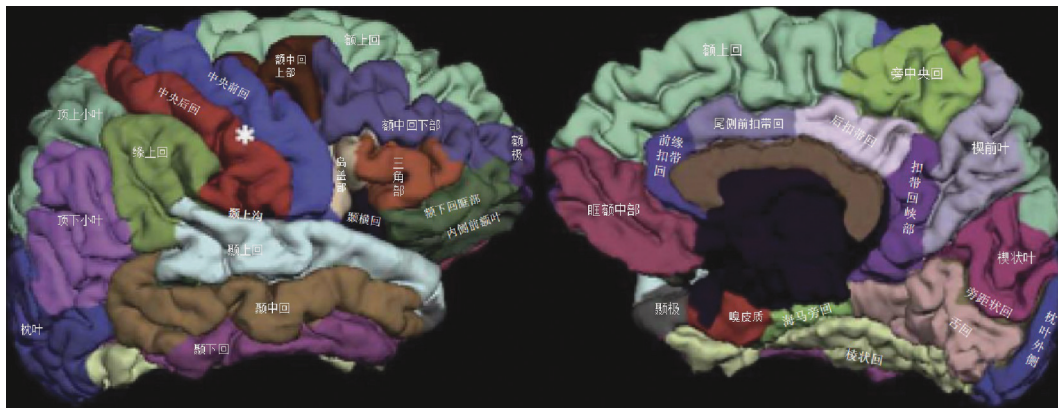


图1 胆碱能通路兴趣区模式图  
Figure 1 Pattern of ROIs in cholinergic pathway.

表2 脑白质高信号组与对照组受试者社会人口学资料的比较

Table 2. Comparison of general data between WMH patients and normal controls

观察指标	对照组(n=30)	WMH-CN组(n=43)	WMH-VCIND组(n=21)	WMH-VaD组(n=16)	χ <sup>2</sup> 或F值	P值
性别[例(%)]					17.678	0.591
男性	15(50.00)	23(53.49)	10(47.62)	10(10/16)		
女性	15(50.00)	20(46.51)	11(52.38)	6( 6/16)		
年龄( $\bar{x} \pm s$ , 岁)	59.46 ± 0.68	62.91 ± 0.66	65.71 ± 1.29	69.87 ± 2.09	0.613	0.827
BMI( $\bar{x} \pm s$ , kg/m <sup>2</sup> )	24.21 ± 0.23	23.89 ± 0.45	23.01 ± 0.61	22.56 ± 0.41	11.221	0.730
受教育程度( $\bar{x} \pm s$ , 年)	10.92 ± 0.40	10.02 ± 0.65	11.21 ± 0.82	10.33 ± 0.17	0.601	0.632
病程( $\bar{x} \pm s$ , 年)		7.42 ± 0.22	8.31 ± 0.19	7.93 ± 0.45	0.772	0.594
高血压[例(%)]	6(20.00)	15(34.88)	5(23.81)	7( 7/16)	13.273	0.593
糖尿病[例(%)]	4(13.33)	14(32.56)	7(33.33)	3( 3/16)	12.620	0.615
脂质代谢异常[例(%)]	6(20.00)	13(30.23)	7(33.33)	2( 2/16)	13.083	0.579
冠心病[例(%)]	3(10.00)	2( 4.65)	3(14.29)	1( 1/16)	—	0.176
脑血管病[例(%)]	1( 3.33)	0( 0.00)	0( 0.00)	0( 0/16)	—	0.082
吸烟[例(%)]	6(20.00)	9(20.93)	7(33.33)	5( 5/16)	—	0.484
饮酒[例(%)]	4(13.33)	8(18.60)	6(28.57)	9( 9/16)	—	0.367

—, Fisher exact probability, Fisher 确切概率法。One-way ANOVA for comparison of age, BMI, education and duration, and χ<sup>2</sup> test for comparison of others, 年龄、BMI、受教育程度和病程的比较采用单因素方差分析, 其余各项指标的比较采用χ<sup>2</sup>检验。WMH, white matter hyperintensity, 脑白质高信号; CN, cognitive normal, 认知功能正常; VCIND, vascular cognitive impairment-no dementia, 非痴呆型血管性认知损害; VaD, vascular dementia, 血管性痴呆; BMI, body mass index, 体重指数

则高于 WMH-VCIND 组 ( $P = 0.008, 0.013, 0.020$ ; 表 3, 4)。

脑白质高信号患者与正常对照者左侧大脑半球皮质兴趣区层厚 ( $P = 0.000$ ) 和体积 ( $P = 0.000$ )、右侧大脑半球皮质兴趣区层厚 ( $P = 0.000$ ) 差异均有统计学意义, 而右侧大脑半球皮质兴趣区体积差异无统计学意义 ( $P = 0.291$ , 表 5)。其中, WMH-CN 组、WMH-VCIND 组和 WMH-VaD 组左侧大脑半球皮质兴趣区层厚 (均  $P = 0.000$ ) 和体积 (均  $P = 0.000$ )、右侧兴趣区层厚 (均  $P = 0.000$ ) 均低于对照组; WMH-VaD 组左侧兴趣区层厚高于 WMH-CN 组

( $P = 0.000$ ) 和 WMH-VCIND 组 ( $P = 0.036$ ), WMH-CN 组左侧兴趣区体积高于 WMH-VCIND 组 ( $P = 0.033$ )、低于 WMH-VaD 组 ( $P = 0.025$ ), WMH-VCIND 组 ( $P = 0.001$ ) 和 WMH-VaD 组 ( $P = 0.000$ ) 右侧兴趣区层厚均高于 WMH-CN 组 (表 6, 图 2~5)。

Spearman 秩相关分析仅 WMH-VCIND 组患者左侧大脑半球 CHIPS 评分与同侧皮质兴趣区层厚呈正相关 ( $P = 0.049$ ), 其余各亚组无论左侧还是右侧大脑半球 CHIPS 评分与同侧皮质兴趣区层厚和体积均无关联性 ( $P > 0.05$ ; 表 7, 8); 进一步的偏相关分析支持上述结论 (表 9, 10)。

**表 3** 脑白质高信号各亚组患者胆碱能通路 CHIPS 评分的比较( $\bar{x} \pm s$ , 评分)

**Table 3.** Comparison of CHIPS scores in cholinergic pathway among WMH subgroups ( $\bar{x} \pm s$ , score)

组别	例数	全脑 CHIPS 评分	左侧大脑半球 CHIPS 评分	右侧大脑半球 CHIPS 评分
WMH-CN 组(1)	43	17.90 ± 2.47	10.20 ± 1.59	10.33 (5.00, 43.00)
WMH-VCIND 组(2)	21	35.53 ± 2.64	16.88 ± 1.69	16.02 (11.00, 40.00)
WMH-VaD 组(3)	16	56.99 ± 3.21	27.44 ± 2.03	25.03 (22.95, 26.14)
<i>F</i> 或 <i>H</i> 值		1.769	1.385	2.712
<i>P</i> 值		0.023	0.039	0.004

Kruskal-Wallis test for comparison of CHIPS of right hemisphere, and one-way ANOVA for comparison of others, 右侧大脑半球 CHIPS 评分的比较行 Kruskal-Wallis 检验, 其余各项指标的比较行单因素方差分析。CHIPS, Cholinergic Pathways Hyperintensities Scale, 胆碱能通路高信号评分; WMH, white matter hyperintensity, 脑白质高信号; CN, cognitive normal, 认知功能正常; VCIND, vascular cognitive impairment-no dementia, 非痴呆型血管性认知损害; VaD, vascular dementia, 血管性痴呆

**表 5** 脑白质高信号组与对照组受试者大脑皮质兴趣区层厚和体积的比较( $\bar{x} \pm s$ )

**Table 5.** Comparison of thickness and volume of ROIs between WMH patients and normal controls ( $\bar{x} \pm s$ )

级别	例数	大脑皮质 ROI 层厚(mm)		大脑皮质 ROI 体积(mm <sup>3</sup> )	
		左侧大脑半球	右侧大脑半球	左侧大脑半球	右侧大脑半球
对照组(1)	30	2.35 ± 0.02	2.33 ± 0.02	6032.33 ± 185.63	5884.94 ± 183.49
WMH-CN 组(2)	43	2.17 ± 0.03	2.16 ± 0.03	5758.84 ± 144.42	5773.90 ± 150.31
WMH-VCIND 组(3)	21	2.18 ± 0.42	2.16 ± 0.44	5580.49 ± 193.64	5564.62 ± 194.29
WMH-VaD 组(4)	16	2.20 ± 0.07	2.20 ± 0.07	5803.44 ± 292.62	5878.25 ± 292.53
<i>F</i> 值		95.802	59.401	15.679	1.260
<i>P</i> 值		0.000	0.000	0.000	0.291

ROI, region of interest, 兴趣区; WMH, white matter hyperintensity, 脑白质高信号; CN, cognitive normal, 认知功能正常; VCIND, vascular cognitive impairment-no dementia, 非痴呆型血管性认知损害; VaD, vascular dementia, 血管性痴呆

**表 6** 脑白质高信号组与对照组受试者大脑皮质兴趣区层厚和体积的两两比较

**Table 6.** Pairwise comparison of thickness and volume of ROIs between WMH patients and normal controls

组间两两比	左侧大脑半球皮质 ROI 层厚		右侧大脑半球皮质 ROI 层厚		左侧大脑半球皮质 ROI 体积	
	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
(1) (2)	0.159	0.000	0.171	0.000	567.440	0.000
(1) (3)	0.154	0.000	0.126	0.000	745.797	0.000
(1) (4)	0.134	0.000	0.236	0.000	789.316	0.000
(2) (3)	0.006	0.545	0.045	0.001	378.358	0.033
(2) (4)	0.134	0.000	0.105	0.000	443.276	0.025
(3) (4)	0.020	0.036	0.027	0.460	85.625	0.073

ROI, region of interest, 兴趣区

**表 4** 脑白质高信号各亚组患者胆碱能通路 CHIPS 评分的两两比较

**Table 4.** Pairwise comparison of CHIPS scores in cholinergic pathway among WMH subgroups

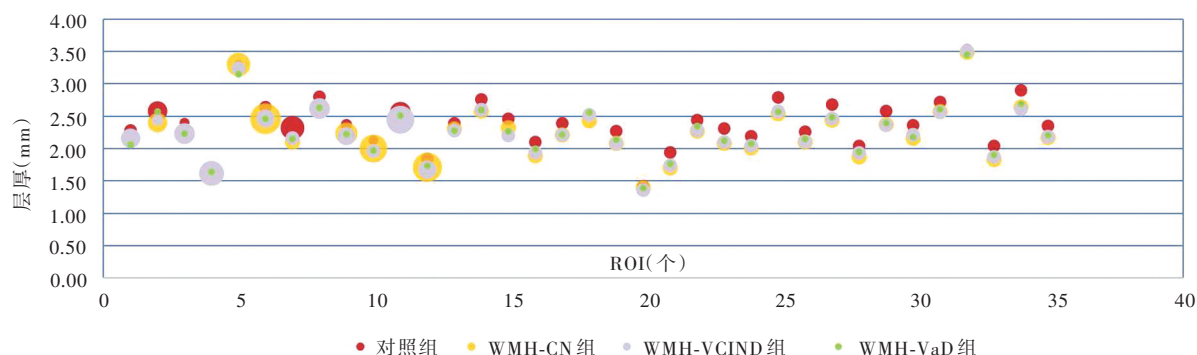
组间两两比	全脑 CHIPS 评分		左侧大脑半球 CHIPS 评分		右侧大脑半球 CHIPS 评分	
	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值	<i>Z</i> 值	<i>P</i> 值
(1) (2)	3.639	0.002	3.984	0.000	11.356	0.001
(1) (3)	2.894	0.000	2.697	0.000	12.120	0.000
(2) (3)	4.201	0.008	3.011	0.013	10.510	0.020

CHIPS, Cholinergic Pathways Hyperintensities Scale, 胆碱能通路高信号评分

## 讨 论

研究显示, CHIPS 评分可用于评价神经变性病(如阿尔茨海默病、帕金森病痴呆、路易体痴呆)性认知损害患者的胆碱能神经元功能, 且大脑皮质灰

质体积与胆碱能纤维损害呈负相关<sup>[14]</sup>。PET-CT 显像显示, 认知相关神经变性病和年龄相关脑室旁白质高信号体积与胆碱能神经元功能呈正相关<sup>[15]</sup>。但是脑白质高信号合并认知功能障碍患者胆碱能通路中大脑皮质结构是否改变尚不清楚。结构性



ROI, region of interest, 兴趣区; WMH, white matter hyperintensity, 脑白质高信号; CN, cognitive normal, 认知功能正常; VCIND, vascular cognitive impairment-no dementia, 非痴呆型血管性认知损害; VaD, vascular dementia, 血管性痴呆。The same for figures below

图2 脑白质高信号组患者大部分左侧大脑半球皮质兴趣区层厚均低于对照组

Figure 2 The thickness of ROIs in most parts of left hemisphere cortex of patients with WMH were lower than normal controls.

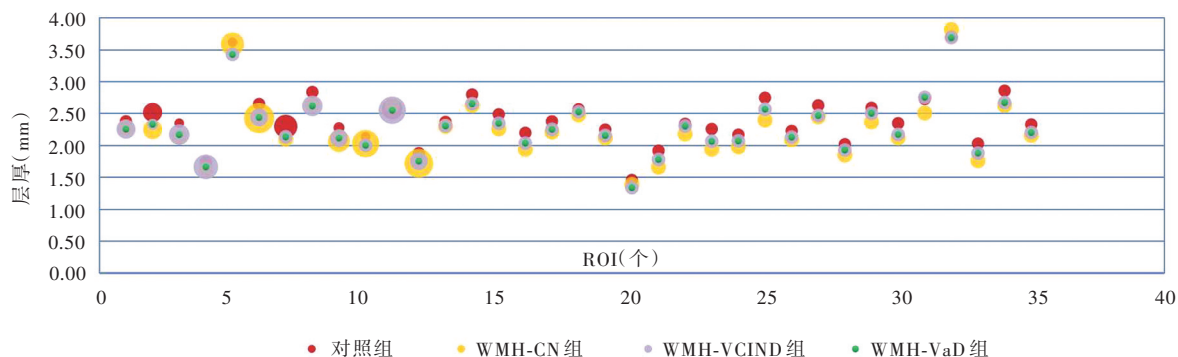


图3 脑白质高信号组患者大部分右侧大脑半球皮质兴趣区层厚均低于对照组

Figure 3 The thickness of ROIs in most parts of right hemisphere cortex of patients with WMH were lower than normal controls.

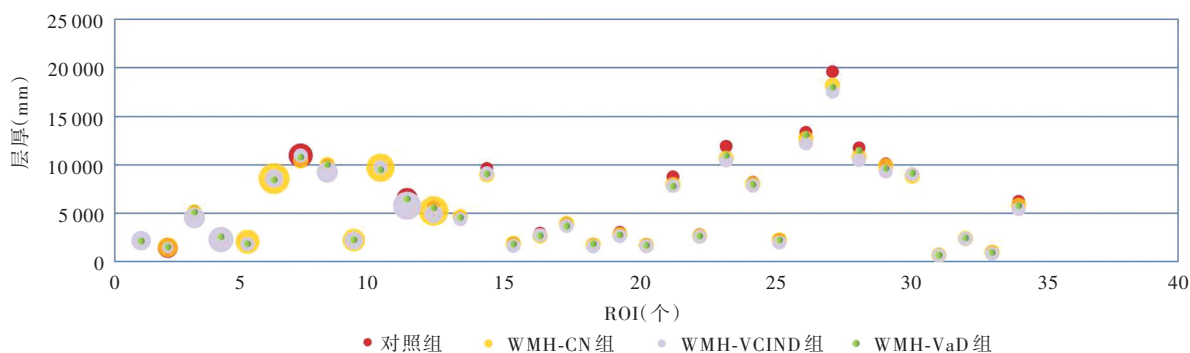


图4 脑白质高信号组患者部分左侧大脑半球皮质兴趣区体积低于对照组

Figure 4 The volume of ROIs in part of left hemisphere cortex of patients with WMH were lower than normal controls.

MRI可反映神经变性病<sup>[16]</sup>和年龄相关认知损害<sup>[17]</sup>导致的大脑皮质兴趣区解剖结构改变的特点。Liu等<sup>[6]</sup>经对胆碱能通路与血管性认知损害关系的探讨发现,尽管皮质下非痴呆型血管性认知损害患者胆碱能核团(Meynert 基底核)体积变化不明显,但疾病

早期胆碱能通路即受损,提示胆碱能通路损害可直接导致认知功能减退。采用MRI自动测量FreeSurfer软件包<sup>[18]</sup>可以更准确地测量大脑皮质兴趣区边界,从而为结构改变提供准确描述<sup>[19]</sup>。

本研究通过对比分析脑白质高信号合并不同

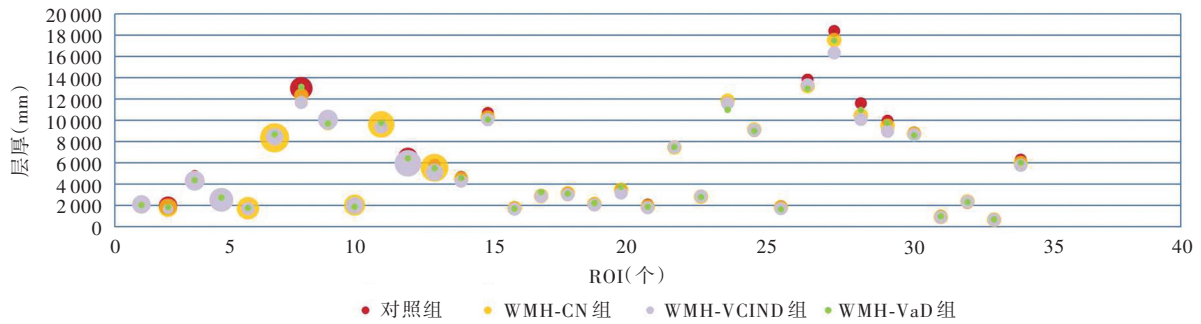


图 5 脑白质高信号组患者仅少部分右侧大脑半球皮质兴趣区体积低于对照组

Figure 5 The volume of ROIs in a little part of right hemisphere cortex of patients with WMH were lower than normal controls.

表 7 脑白质高信号各亚组患者左侧大脑半球 CHIPS 评分与同侧皮质兴趣区层厚和体积的 Spearman 秩相关分析

Table 7. Spearman rank correlation analysis of CHIPS scores in left hemisphere cortex and thickness and volume of ROIs in the same hemisphere in WMH subgroups

CHIPS 评分	层厚		体积	
	r 值	P 值	r 值	P 值
WMH-CN 组	-0.264	0.125	0.109	0.539
WMH-VCIND 组	0.470	0.049	0.270	0.278
WMH-VaD 组	-0.022	0.939	0.237	0.395

CHIPS, Cholinergic Pathways Hyperintensities Scale, 胆碱能通路高信号评分; WMH, white matter hyperintensity, 脑白质高信号; CN, cognitive normal, 认知功能正常; VCIND, vascular cognitive impairment - no dementia, 非痴呆型血管性认知损害; VaD, vascular dementia, 血管性痴呆。The same for tables below

表 8 脑白质高信号各亚组患者右侧大脑半球 CHIPS 评分与同侧皮质兴趣区层厚和体积的 Spearman 秩相关分析

Table 8. Spearman rank correlation analysis of CHIPS scores in right hemisphere cortex and thickness and volume of ROIs in the same hemisphere in WMH subgroups

CHIPS 评分	层厚		体积	
	r 值	P 值	r 值	P 值
WMH-CN 组	-0.123	0.482	-0.006	0.975
WMH-VCIND 组	0.305	0.218	0.291	0.242
WMH-VaD 组	-0.203	0.469	0.047	0.869

认知损害患者与正常对照者胆碱能通路中大脑皮质兴趣区层厚和体积变化特点, 获得脑白质高信号影响大脑皮质灰质结构改变的量化指标。对左侧胆碱能通路中皮质兴趣区层厚的分析显示, 脑白质高信号患者与正常对照者左侧大脑半球皮质兴趣区层厚差异有统计学意义, 其中, WMH-CN 组、

表 9 脑白质高信号各亚组患者左侧大脑半球 CHIPS 评分与同侧皮质兴趣区层厚和体积的偏相关分析

Table 9. Partial correlation analysis of CHIPS scores in left hemisphere cortex and thickness and volume of ROIs in the same hemisphere in WMH subgroups

CHIPS 评分	层厚		体积	
	r 值	P 值	r 值	P 值
WMH-CN 组	0.224	0.501	0.209	0.456
WMH-VCIND 组	0.439	0.047	0.243	0.327
WMH-VaD 组	0.316	0.457	0.327	0.428

表 10 脑白质高信号各亚组患者右侧大脑半球 CHIPS 评分与同侧皮质兴趣区层厚和体积的偏相关分析

Table 10. Partial correlation analysis of CHIPS scores in right hemisphere cortex and thickness and volume of ROIs in the same hemisphere in WMH subgroups

CHIPS 评分	层厚		体积	
	r 值	P 值	r 值	P 值
WMH-CN 组	0.241	0.431	0.287	0.368
WMH-VCIND 组	0.401	0.254	0.341	0.421
WMH-VaD 组	0.416	0.388	0.318	0.363

WMH-VCIND 组和 WMH-VaD 组左侧兴趣区层厚均低于对照组, WMH-VaD 组左侧兴趣区层厚高于 WMH-CN 组和 WMH-VCIND 组, 提示左侧大脑半球脑白质高信号一旦合并认知损害, 同侧大脑皮质胆碱能通路中兴趣区层厚即变薄, 其中脑白质高信号合并轻度认知损害时兴趣区层厚变薄并不明显, 唯有进展为痴呆时才显著变薄。对左侧胆碱能通路中皮质兴趣区体积的分析显示, 脑白质高信号患者与正常对照者左侧大脑半球皮质兴趣区体积差异具有统计学意义, 其中, WMH-CN 组、WMH-VCIND 组和 WMH-VaD 组左侧兴趣区体积均低于对照组,



WMH-CN 组左侧兴趣区体积高于 WMH-VCIND 组、低于 WMH-VaD 组,提示左侧大脑半球脑白质高信号一旦合并认知损害,同侧大脑皮质胆碱能通路中兴趣区体积即缩小,但随着认知功能障碍的加重,兴趣区体积并未进一步缩小。对右侧胆碱能通路中皮质兴趣区层厚的分析显示,脑白质高信号患者与正常对照者右侧大脑半球皮质兴趣区层厚差异有统计学意义,其中,WMH-CN 组、WMH-VCIND 组和 WMH-VaD 组右侧兴趣区层厚均低于对照组,但 WMH-VCIND 组和 WMH-VaD 组并未低于 WMH-CN 组,提示右侧大脑半球脑白质高信号一旦合并认知损害,同侧大脑皮质胆碱能通路中兴趣区层厚即变薄,但脑白质高信号合并痴呆与合并轻度认知损害的兴趣区层厚并无明显差别。对右侧胆碱能通路中皮质兴趣区体积的分析显示,脑白质高信号患者与正常对照者右侧大脑半球皮质兴趣区体积差异无统计学意义,提示随着脑白质高信号患者合并认知功能障碍程度的加重,右侧大脑皮质胆碱能通路中的兴趣区体积无明显变化。

综合本研究结果,我们的结论是脑白质高信号可继发左侧大脑皮质胆碱能通路中 34 个兴趣区层厚和体积下降,随着认知功能障碍程度的加重,层厚下降趋势更明显;脑白质高信号亦可继发右侧大脑皮质胆碱能通路中 34 个兴趣区层厚下降,但其下降幅度并不随认知功能障碍程度的加重而增加,经典神经病学理论认为,左侧大脑半球主司语言、书写、计算、逻辑思维、执行功能,右侧大脑半球主司空间感知、面容识别、想象、音乐、艺术。脑白质高信号是轻度认知损害最常见的影像学表现,而血管性认知损害早期通常造成逻辑思维、执行功能、视空间、注意力、记忆力等初级认知域损害。脑白质高信号破坏基底前脑-海马通路中皮质下结构的完整性和功能网络,造成胆碱能通路功能紊乱<sup>[20]</sup>。我们课题组的前期研究显示,脑白质病变(WML)合并不同程度认知损害时,执行功能下降与左侧大脑半球胆碱能通路损害呈正相关<sup>[21]</sup>,与本研究证实的脑白质高信号主要继发左侧大脑皮质胆碱能通路中兴趣区厚度变薄相吻合。

CHIPS 评分不仅包括脑白质高信号数目、大小,亦涉及胆碱能纤维空间分布特点,可以客观评价胆碱能通路的完整性。Meynert 基底核发出胆碱能纤维投射至广泛大脑皮质,多为无髓纤维,易受小血管病变的影响<sup>[22]</sup>。脑白质高信号合并血管性痴呆

认为与脑小血管脂质玻璃样变导致的血脑屏障渗漏性功能障碍相关,且脑脊液/血浆白蛋白比例升高 > 3 年方进展为痴呆<sup>[23]</sup>。研究显示,阿尔茨海默病患者胆碱能纤维变性或胆碱能通路功能障碍通常发生于影像学提示大脑皮质萎缩前<sup>[24]</sup>。上述研究均表明,大脑皮质结构改变通常继发于胆碱能纤维损伤后,这一现象可以长期神经轴突破坏缓慢逆行影响神经元胞体结构和功能的完整性解释。因此,脑白质高信号患者 CHIPS 评分越高、胆碱能纤维完整性越差,合并认知功能障碍程度越严重、继发大脑皮质结构改变越显著。亦有研究显示,多发性硬化患者脑白质高信号体积与认知功能障碍和 CHIPS 评分均呈正相关,尤以与认知功能障碍的相关性更强<sup>[22,25]</sup>。然而,目前关于脑白质高信号合并认知功能障碍后出现大脑皮质兴趣区结构改变与 CHIPS 评分的相关性尚不清楚,本研究探讨左侧和右侧大脑半球 CHIPS 总评分与同侧皮质兴趣区层厚和体积的相关性,结果显示,仅 WMH-VCIND 组患者左侧大脑半球 CHIPS 评分与同侧皮质兴趣区层厚呈正相关,其余各亚组无论左侧还是右侧大脑半球 CHIPS 评分与同侧皮质兴趣区层厚和体积均无关联性,提示脑白质高信号造成胆碱能通路长期慢性损害可能对左侧大脑半球皮质结构的改变更显著。然而,CHIPS 评分与同侧大脑皮质兴趣区层厚和体积的相关性并未随着认知功能障碍程度的加重而明显增强,究其原因,一方面是由于 WMH-VaD 组样本量较少,存在偏倚;另一方面可能与脑白质高信号病变部位有关,例如位于胼胝体的白质损害可以造成双侧大脑半球之间联络纤维中断而致复杂的认知行为改变<sup>[26]</sup>。

本研究为单中心横截面研究,且样本量偏小,未来我们将继续对研究对象进行随访,并扩大样本量对胆碱能通路中大脑皮质兴趣区结构改变与各认知域变化特点的关系进行深入研究,以进一步探明脑白质高信号对认知功能和大脑结构的影响。

利益冲突 无

## 参 考 文 献

- [1] Benjamin P, Trippier S, Lawrence AJ, Lambert C, Zeestraten E, Williams OA, Patel B, Morris RG, Barrick TR, MacKinnon AD, Markus HS. Lacunar infarcts, but not perivascular spaces, are predictors of cognitive decline in cerebral small-vessel disease [J]. *Stroke*, 2018, 49:586-593.
- [2] Li J, Zhao Y, Mao J. Association between the extent of white matter damage and early cognitive impairment following acute

- ischemic stroke[J]. *Exp Ther Med*, 2017, 13:909-912.
- [3] Park HE, Park IS, Oh YS, Yang DW, Lee KS, Choi HS, Ahn KJ, Kim JS. Subcortical white matter hyperintensities within the cholinergic pathways of patients with dementia and parkinsonism[J]. *J Neurol Sci*, 2015, 353:44-48.
- [4] Tully PJ, Qchiqach S, Pereira E, Debette S, Mazoyer B, Tzourio C. Development and validation of a priori risk model for extensive white matter lesions in people age 65 years or older: the Dijon MRI study[J]. *BMJ Open*, 2017, 7:e018328.
- [5] Lang B, Kindy MS, Kozel FA, Schultz SK, Taheri S. Multi-parametric classification of vascular cognitive impairment and dementia: the impact of diverse cerebrovascular injury biomarkers[J]. *J Alzheimers Dis*, 2018, 62:39-60.
- [6] Liu Q, Zhu Z, Teipel SJ, Yang J, Xing Y, Tang Y, Jia J. White matter damage in the cholinergic system contributes to cognitive impairment in subcortical vascular cognitive impairment, no dementia[J]. *Front Aging Neurosci*, 2017, 9:47.
- [7] Wang SN, Jia WL, Feng L, Chen HY, Shi QL, Li YX, Zhang YM. Impact of cholinergic pathway damage on cognitive impairment caused by cerebral white matter lesions [J]. *Zhongguo Kang Fu Li Lun Yu Shi Jian Za Zhi*, 2018, 24:313-318. [王诗男, 贾伟丽, 冯丽, 陈红艳, 石庆丽, 李越秀, 张玉梅. 胆碱能通路损伤在脑白质病变后认知障碍中的作用[J]. *中国康复理论与实践杂志*, 2018, 24:313-318.]
- [8] Love S, Miners JS. Small vessel disease, neurovascular regulation and cognitive impairment: post-mortem studies reveal a complex relationship, still poorly understood [J]. *Clin Sci (Lond)*, 2017, 131:1579-1589.
- [9] Dey AK, Stamenova V, Turner G, Black SE, Levine B. Pathoconnectomics of cognitive impairment in small vessel disease: a systematic review[J]. *Alzheimers Dement*, 2016, 12: 831-845.
- [10] Bioti C, Swartz RH, Gao FQ, Sahlas DJ, Behl P, Black SE. A new visual rating scale to assess strategic white matter hyperintensities within cholinergic pathway in dementia [J]. *Stroke*, 2005, 36:2126-2131.
- [11] Ségonne F, Grimson E, Fischl B. A genetic algorithm for the topology correction of cortical surfaces [J]. *Inf Process Med Imaging*, 2005, 19:393-405.
- [12] Ségonne F, Dale AM, Busa E, Glessner M, Salat D, Hahn HK, Fischl B. A hybrid approach in the skull stripping problem in MRI[J]. *Neuroimage*, 2004, 22:1060-1075.
- [13] Desikan RS, Ségonne F, Fischl B, Quinn BT, Dickerson BC, Blacker D, Buckner RL, Dale AM, Maguire RP, Hyman BT, Albert MS, Killiany RJ. An automated labeling system for subdividing the human cerebral cortex on MRI scans into gyral based regions of interest[J]. *Neuroimage*, 2006, 31:968-980.
- [14] Qiu J, Cheng HD, Dong T, Xiang L, Wang M, Xia L, Wang K. Prospective memory impairment in patients with white matter lesions[J]. *Int J Neurosci*, 2019, 129:438-446.
- [15] Henderson F, Hart PJ, Pradillo JM, Kassiou M, Christie L, Williams KJ, Boutin H, McMahon A. Multi-modal imaging of long term recovery post-stroke by PET and MALDI-MS [J]. *Rapid Commun Mass Spectrom*, 2018, 32:721-729.
- [16] Majdi A, Kamari F, Vafae MS, Sadigh-Eteghad S. Revisiting nicotine's role in the ageing brain and cognitive impairment[J]. *Rev Neurosci*, 2017, 28:767-781.
- [17] Qi X, Tang H, Luo Q, Ding B, Chen J, Cui P, Chen S, Ling H, Ma J. White matter hyperintensities predict cognitive decline: a community-based study [J]. *Can J Neurol Sci*, 2019, 46:383-388.
- [18] Voss MW, Heo S, Prakash RS, Erickson KI, Alves H, Chaddock L, Szabo AN, Mailey EL, Wójcicki TR, White SM, Gothe N, McAuley E, Sutton BP, Kramer AF. The influence of aerobic fitness on cerebral white matter integrity and cognitive function in older adults: results of a one-year exercise intervention[J]. *Hum Brain Mapp*, 2013, 34:2972-2985.
- [19] Qu JF, Chen YK, Luo GP, Zhao JH, Zhong HH, Yin HP. Severe lesions involving cortical cholinergic pathways predict poorer functional outcome in acute ischemic stroke [J]. *Stroke*, 2018, 49:2983-2989.
- [20] Bernal J, Valdés-Hernández MD, Escudero J, Viksne L, Heye AK, Armitage PA, Makin S, Touyz RM, Wardlaw JM. Analysis of dynamic texture and spatial spectral descriptors of dynamic contrast-enhanced brain magnetic resonance images for studying small vessel disease [J]. *Magn Reson Imaging*, 2020, 66:240-247.
- [21] Wei N, Deng Y, Yao L, Jia W, Wang J, Shi Q, Chen H, Pan Y, Yan H, Zhang Y, Wang Y. A neuroimaging marker based on diffusion tensor imaging and cognitive impairment due to cerebral white matter lesions[J]. *Front Neurol*, 2019, 10:81.
- [22] Caillaud M, Hudon C, Boller B, Brambati S, Duchesne S, Lorrain D, Gagnon JF, Maltezos S, Mellah S, Phillips N; Consortium for the Early Identification of Alzheimer's Disease-Quebec; Belleville S. Evidence of a relation between hippocampal volume, white matter hyperintensities, and cognition in subjective cognitive decline and mild cognitive impairment [J]. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci*, 2020, 75:1382-1392.
- [23] Rajani RM, Ratelade J, Domenga-Denier V, Hase Y, Kalimo H, Kalaria RN, Joutel A. Blood brain barrier leakage is not a consistent feature of white matter lesions in CADASIL [J]. *Acta Neuropathol Commun*, 2019, 7:187.
- [24] McNeely AA, Ramirez J, Nestor SM, Zhao J, Gao F, Kiss A, Stuss DT, Black SE. Cholinergic subcortical hyperintensities in Alzheimer's disease patients from the Sunnybrook Dementia Study: relationships with cognitive dysfunction and hippocampal atrophy [J]. *J Alzheimers Dis*, 2015, 43:785-796.
- [25] Büyükkşerbetçi G, Saka E, Oguz KK, Göçmen R, Arsava EM, Topçuoğlu MA. Cognitive dysfunction in relation to topography and burden of cerebral microbleeds [J]. *Noro Psikiyatry Ars*, 2018, 55:84-90.
- [26] El-Hage W, Cléry H, Andersson F, Filipiak I, de Schotten MT, Gohier B, Surguladze S. Sex-specific effects of COMT Val158Met polymorphism on corpus callosum structure: a whole-brain diffusion-weighted imaging study [J]. *Brain Behav*, 2017, 7:e00786.

(收稿日期:2020-09-02)

(本文编辑:彭一帆)