

脑小血管病影像学标志物与认知功能障碍相关性分析:基于上海社区老年人队列

应云清 王轶卿 夏忆玮 吴丹红 吴卫文 程忻 董强

【摘要】 目的 探讨我国社区老年人脑小血管病影像学标志物与总体认知功能和不同认知域的相关性。方法 2016年8月至2019年10月招募上海市静安区、闵行区、青浦区共933例社区健康老年人,头部MRI评估脑小血管病影像学标志物,包括腔隙性梗死、脑白质高信号、脑微出血、扩大的血管周围间隙和总评分;蒙特利尔认知评价量表(MoCA)评估总体认知功能,听觉词语学习测验(AVLT)评估记忆力,连线测验(TMT)评估执行功能,搭火柴测验(ST)评估视空间能力,改编的常见物体分类测验(COST)评估语言功能。Spearman秩相关分析和偏相关分析探讨脑小血管病影像学标志物与总体认知功能和各认知域的相关性,多因素线性逐步回归分析验证二者的线性数量关系。结果 最终863例完成头部MRI检查和认知功能评估。相关分析显示,腔隙性梗死与TMT评分呈正相关($r=0.072, P=0.038$),脑深部白质高信号与ST评分呈正相关($r=0.105, P=0.047$),脑室旁白质高信号($r=-0.111, P=0.001$)、脑微出血($r=-0.088, P=0.015$)和总评分($r=-0.087, P=0.015$)与MoCA评分呈负相关。进一步行多因素线性逐步回归分析,校正性别、年龄、受教育程度、高血压、糖尿病、高脂血症、吸烟史因素后,脑室旁白质高信号(标准化偏回归系数 $= -0.088$, FDR校正后 $P=0.020$)和脑微出血(标准化偏回归系数 $= -0.078$, FDR校正后 $P=0.040$)与MoCA评分存在线性回归关系。结论 在我国社区老年人中,脑小血管病可能对认知功能的早期损害有潜在作用,脑室旁白质高信号和任意部位脑微出血是总体认知功能障碍的早期影像学标志物。

【关键词】 大脑小血管疾病; 认知障碍; 磁共振成像; 老年人

The analysis of association between imaging biomarkers of cerebral small vessel disease and cognitive impairment: a Shanghai elderly community-based cohort

YING Yun-qing¹, WANG Yi-qing¹, XIA Yi-wei¹, WU Dan-hong², WU Wei-wen³, CHENG Xin¹, DONG Qiang¹
¹Department of Neurology, National Clinical Research Center for Aging and Medicine, Huashan Hospital, Fudan University, Shanghai 200040, China

²Department of Neurology, Shanghai Fifth People's Hospital, Fudan University, Shanghai 200240, China

³Department of Neurology, Zhongshan Hospital Qingpu Branch, Fudan University, Shanghai 201700, China

Corresponding author: CHENG Xin (Email: chengxin@fudan.edu.cn)

【Abstract】 Objective To investigate the associations between imaging markers of cerebral small vessel disease (CSVD) and global cognition and cognitive domains in the community elderly people. **Methods** From August 2016 to October 2019, 933 healthy community elderly subjects were enrolled from three districts in Shanghai. We used MRI to assess imaging markers of CSVD, including lacunar infarct (LACI), white matter hyperintensity (WMH), cerebral microbleeds (CMBs), enlarged perivascular space (EPVS) and total CSVD score. These subjects underwent Montreal Cognitive Assessment (MoCA) to assess global cognition, Auditory Verbal Learning Test (AVLT) to assess memory function, Trial Making Test

doi: 10.3969/j.issn.1672-6731.2021.10.004

基金项目:国家重点研发计划重大慢性非传染性疾病防控研究(项目编号:2017YFC1308201);国家自然科学基金资助项目(项目编号:81971123)

作者单位:200040 上海,复旦大学附属华山医院神经内科 国家老年疾病临床医学研究中心(应云清,王轶卿,夏忆玮,程忻,董强);200240 复旦大学附属上海市第五人民医院神经内科(吴丹红);201700 上海,复旦大学附属中山医院青浦分院神经内科(吴卫文)

通讯作者:程忻,Email:chengxin@fudan.edu.cn

(TMT) to assess executive function, Stick Test (ST) to assess visuospatial function, adapted Common Objects Sorting Test (COST) to assess language function. We performed Spearman rank correlation and partial correlation analyses to investigate the association between imaging markers and cognition, and multiple linear regression analysis to validate the relationships. **Results** A total of 863 subjects underwent head MRI and cognitive assessment. In Spearman rank correlation analysis, LACI ($r_s = -0.076$, $P = 0.025$) and periventricular WMH ($r_s = -0.070$, $P = 0.044$) was correlated with MoCA. LACI ($r_s = -0.086$, $P = 0.022$), basal ganglia EPVS ($r_s = -0.078$, $P = 0.038$) and total CSVD score ($r_s = -0.090$, $P = 0.023$) were correlated with AVLT. LACI was correlated with TMT ($r_s = 0.099$, $P = 0.004$). Periventricular WMH ($r_s = -0.113$, $P = 0.029$) and strictly lobar CMB ($r_s = -0.107$, $P = 0.041$) were correlated with ST. Centrum semiovale EPVS was correlated with COST ($r_s = -0.150$, $P = 0.004$). In partial correlation analysis, LACI was associated with TMT ($r = 0.072$, $P = 0.038$). Deep WMH was associated with ST ($r = 0.105$, $P = 0.047$). Periventricular WMH ($r = -0.111$, $P = 0.001$), CMBs ($r = -0.088$, $P = 0.015$) and total CSVD score ($r = -0.087$, $P = 0.015$) were associated with MoCA. In multiple linear regression analysis, after adjusting sex, age, education, hypertension, diabetes mellitus, hyperlipidemia and smoking history factors, periventricular WMH ($\beta_{\text{standardized}} = -0.088$, $P_{\text{FDR}} = 0.020$) and CMBs at any position ($\beta_{\text{standardized}} = -0.078$, $P_{\text{FDR}} = 0.040$) were independently correlated with MoCA. **Conclusions** In the elderly community population in China, CSVD may already have an impact on cognition. Periventricular WMH and CMBs are early imaging markers for CSVD-related global cognitive impairment.

【Key words】 Cerebral small vessel diseases; Cognition disorders; Magnetic resonance imaging; Aged

This study was supported by National Key Research and Development Program of China, Key Special Projects of Major Chronic Non-communicable Disease Prevention and Control (No. 2017YFC1308201) and the National Natural Science Foundation of China (No. 81971123).

Conflicts of interest: none declared

随着我国人口预期寿命的延长,痴呆患病率逐渐增加,已经成为老年人病残的主要原因^[1]。脑小血管病(CSVD)是血管性认知损害(VCI)的重要病因之一,约50%的血管性认知损害由脑小血管病所致^[2]。受限于影像学技术的分辨率,无法直接观察到颅内微小血管的变化,仅能通过影像学标志物评估疾病严重程度,包括腔隙性梗死(LACI)、脑白质高信号(WMH)、脑微出血(CMBs)、扩大的血管周围间隙(EPVS)等^[3]。大量研究对脑小血管病影像学改变与认知功能障碍的相关性进行探讨^[4-7],但主要集中于某一种影像学标志物或仅纳入疾病负担较重的医院队列^[8],未能覆盖所有脑小血管病患者,尤其是亚洲地区社区人群的大规模脑小血管病数据亟待补充。本研究以上海市50岁以上的社区老年人为研究对象,探讨脑小血管病影像学标志物与总体认知功能和不同认知域的相关性,以为早期发现脑小血管病相关认知功能障碍提供线索。

对象与方法

一、研究对象

本研究依托上海市静安区、闵行区、青浦区医联体建立社区人群队列,2016年8月至2019年10月

通过社区居委会宣传对静安区、闵行区、青浦区满足纳入与排除标准的社区老年人进行招募。纳入标准:(1)定居上海市静安区、闵行区、青浦区社区,年龄 ≥ 50 岁。(2)既往无脑卒中和痴呆病史。(3)自愿加入本研究并签署知情同意书。(4)本研究经复旦大学附属华山医院道德伦理委员会审核批准[审批号:2016临审第(359)号]。排除标准:(1)MRI检查禁忌证。(2)活动不利、无法独立配合完成本项目。(3)影像学检查发现脑肿瘤、脑积水等颅内占位性病变,或者非脑小血管性白质病变(如多发性硬化)。(4)合并其他中枢神经系统病变或严重内科疾病。

二、研究方法

1. 临床资料采集 由神经内科医师经过相关培训后采用统一的临床研究登记表收集受试者社会人口学资料、体格检查和脑血管病危险因素。(1)社会人口学资料:包括性别、年龄、受教育程度(文盲、小学、初中及以上)。(2)体格检查:包括身高、体重、血压。(3)脑血管病危险因素:包括高血压、冠心病、糖尿病、高脂血症,吸烟史。

2. 头部MRI检查 (1)仪器和扫描序列:静安区受试者在上海市静安区中心医院采用美国GE公司

生产的 GE Discovery MR750 3.0T MRI 扫描仪;闵行区受试者在上海市闵行区中心医院采用德国 Siemens 公司生产的 Siemens MAGNETOM Skyra 3.0T MRI 扫描仪;青浦区受试者在上海市青浦区中心医院采用美国 GE 公司生产的 GE Signa HDe 1.5T MRI 扫描仪(2017 年及以前)和上海联影医疗科技股份有限公司生产的 UIH uMR 770 3.0T MRI 扫描仪(2018 年及以后)。扫描序列包括 T₁WI、T₂WI、FLAIR 成像、DWI 和磁敏感加权成像(SWI)。(2)影像学评估:脑小血管病的影像学标志物包括腔隙性梗死、脑白质高信号、脑微出血和扩大的血管周围间隙,其结果判读参照神经影像学血管性改变报告标准(STRIVE)^[9]。所有受试者的影像学资料由 2 位经过专业培训且不接触临床资料的神经内科医师分别评价,存在分歧时由另一位高年资神经内科医师最后确定。随机选取 50 例受试者的影像学资料,各研究者之间的一致性(κ 值)分别为 0.702(腔隙性梗死)、0.610(脑白质高信号)、0.806(脑微出血)和 0.402(扩大的血管周围间隙)。**①腔隙性梗死**,观察并记录腔隙性梗死灶数目。**②脑白质高信号**,根据病变部位分为脑深部白质高信号(DWMH)和脑室旁白质高信号(PWMH),每种类型均采用 Fazekas 评分^[10]。脑深部白质高信号:0 为无白质高信号,1 为斑点状高信号,2 为斑块状高信号(病灶间有融合趋势)或单个病灶直径 > 3 mm,3 为斑片状及不规则形高信号(病灶已融合)。脑室旁白质高信号:0 为无白质高信号,1 为侧脑室额角或枕角帽状高信号,2 为侧脑室周围“月晕”样高信号,3 为延伸至脑深部白质的不规则形高信号。脑深部白质高信号 Fazekas 评分 ≥ 2 和(或)脑室旁白质高信号 Fazekas 评分为 3 定义为超出正常范围的脑白质高信号。**③脑微出血**,根据病变部位分为脑深部/幕下微出血(DI-CMB)和严格脑叶微出血(SL-CMB)^[11],分别计数脑微出血灶数目。**④扩大的血管周围间隙(EPVS)**,采用半定量法分别计数位于基底节区和半卵圆中心的扩大的血管周围间隙数目,当基底节区或半卵圆中心 > 10 个定义为超出正常范围的基底节区/半卵圆中心扩大的血管周围间隙。**⑤总评分**,存在以下 4 种情况者各计 1 分,即存在 ≥ 1 个腔隙性梗死灶、脑深部白质高信号 Fazekas 评分 ≥ 2 和(或)脑室旁白质高信号 Fazekas 评分为 3、任意部位 ≥ 1 个脑微出血灶、基底节区扩大的血管周围间隙数目 > 10 个^[12]。

3. 神经心理学测验 所有受试者均接受总体认知功能评估,部分受试者同时接受记忆力、执行功能、视空间能力、语言功能共 4 个认知域评估。认知功能评估时间距 MRI 检查 ≤ 1 周。(1)总体认知功能:863 例受试者通过蒙特利尔认知评价量表(MoCA)完成总体认知功能评估。该量表包括视空间能力/执行功能(5 分)、命名(3 分)、记忆力(0 分)、注意力(6 分)、语言功能(3 分)、抽象力(2 分)、延迟回忆(5 分)、定向力(6 分)共 8 项内容,总评分为 30,评分越低、认知功能越差。受教育程度为文盲评分 ≤ 13 、小学 ≤ 19 、中学及以上 ≤ 24 定义为认知功能障碍。(2)记忆力:704 例受试者通过听觉词语学习测验(AVLT)完成记忆力的评估。检测者给受试者朗读 12 个词语并指导其立即回忆,记录受试者回忆词语的个数,每个计 1 分,为即刻回忆;重复 3 次后分别于 5 和 20 min 后再次指导受试者回忆,记录回忆词语的个数,为短延迟回忆和长延迟回忆;完成长延迟回忆后,告知受试者词语分为 3 种类别并指导其分类回忆,记录回忆词语的个数,为分类回忆;完成分类回忆后,检测者朗读 24 个词语并指导受试者判断哪些词语是检测者朗读过的。每项评分 12,总评分为 96,评分越低、记忆力越差。(3)执行功能:858 例受试者通过连线测验(TMT)完成执行功能的评估。TMT 测验分为 TMT-A、TMT-B 两部分,TMT-A 测验要求受试者将数字 1~25 按照顺序连接起来,记录完成连线的时问;TMT-B 测验的数字 1~25 包含在圆形和方形两种图案中,要求受试者按照数字顺序连接时交替排列两种图形,记录完成连线的时问。根据 TMT-B 测验时间减去 TMT-A 测验时间评估执行功能,时间差越长、执行功能越差。(4)视空间能力:372 例受试者通过搭火柴测验(ST)完成视空间能力的评估。检测者给受试者 4 根火柴并依次展示 10 种图案,要求受试者模仿图案搭建火柴,受试者模仿当前图案后,需回忆上一张图案形状并搭建火柴;完成这 10 种图案后再重新依次展示 10 种图案,要求受试者想象图案顺时针旋转 180° 的形状并搭建火柴。每项任务评分为 10,总评分 30,评分越低、视空间能力越差。(5)语言功能:369 例受试者通过改编的常见物体分类测验(COST)^[13]完成语言功能评估。检测者给受试者展示 42 张图片并要求其命名,再要求受试者将 42 张图片分为 7 种类别并说出每类名称,每张图片命名和分类正确各计 1 分、每种类别命名正确计 1 分,总评分为 91,评分越低、

语言功能越差。最后,对各认知域评分进行标准化(Z值), $Z值 = (个体评分 - 平均评分) / 标准差$ 。

4. 统计分析方法 采用 SPSS 25.0 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,呈正态分布的计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,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。脑小血管病影像学标志物与总体认知功能和各认知域的相关性采用 Spearman 秩相关分析和偏相关分析,并采用多因素线性逐步回归分析验证二者的线性数量关系($\alpha_{\lambda} = 0.05, \alpha_{\text{出}} = 0.10$)。以 $P \leq 0.05$ 为差异具有统计学意义。

结 果

本研究共招募 933 例社区老年人,最终 863 例完成头部 MRI 检查和认知功能评估。其中,男性 350 例,女性 513 例;年龄 53~89 岁,中位年龄为 68(64, 72)岁;受教育程度(采集 861 例)文盲 69 例(8.01%),小学 160 例(18.58%),初中及以上 632 例(73.40%);身高(采集 616 例)1.43~1.86 m,中位值 1.61(1.56, 1.67) m;体重(采集 615 例)33~100 kg,中位值为 60(55, 68) kg;收缩压(采集 587 例)82~180 mm Hg(1 mm Hg = 0.133 kPa),中位值 130(120, 140) mm Hg;舒张压(采集 587 例)51~105 mm Hg,中位值 80(70, 82) mm Hg;合并高血压(采集 863 例)455 例(52.72%)、冠心病(采集 626 例)20 例(3.19%)、糖尿病(采集 858 例)176 例(20.51%)、高脂血症(采集 863 例)508 例(58.86%),吸烟史(采集 861 例)240 例(27.87%)。脑小血管病影像学标志物剔除 MRI 图像质量欠佳者,存在腔隙性梗死(采集 863 例)153 例(17.73%);超出正常范围的脑白质高信号(采集 834 例)161 例(19.30%),分别为脑室旁白质高信号占 5.28%(44/834)、脑深部白质高信号占 19.06%(159/834);脑微出血(采集 796 例)219 例(27.51%),分别为脑深部/幕下微出血占 12.81%(102/796)、严格脑叶微出血占 15.08%(120/796);基底节区扩大的血管周围间隙(采集 853 例)119 例(13.95%)、半卵圆中心扩大的血管周围间隙(采集 853 例)222 例(26.03%);总评分(共采集 793 例)为 0 者 388 例(48.93%),为 1 者 259 例(32.66%),为 2 者 94 例(11.85%),为 3 者 36 例(4.54%),为 4 者 16 例(2.02%)。认知功能,MoCA 评分 6~30,中位评分 23(20, 26);标准化 AVLT 评分-3.69~2.78,中位评分

0.02(-0.71, 0.69);标准化 TMT 评分-3.15~7.94,中位评分-0.01(-0.60, 0.46);标准化 ST 评分-2.28~10.29,中位评分 0.03(-0.60, 0.66);标准化 COST 评分-6.09~5.75,中位评分 0.14(-0.17, 0.46)。

Spearman 秩相关分析结果显示,腔隙性梗死与 MoCA 评分($r_s = -0.076, P = 0.025$)和 AVLT 评分($r_s = -0.086, P = 0.022$)呈负相关,而与 TMT 评分呈正相关($r_s = 0.099, P = 0.004$);脑室旁白质高信号与 MoCA 评分($r_s = -0.070, P = 0.044$)以及 ST 评分($r_s = -0.113, P = 0.029$)呈负相关;严格脑叶微出血与 ST 评分呈负相关($r_s = -0.107, P = 0.041$);基底节区扩大的血管周围间隙($r_s = -0.078, P = 0.038$)和总评分($r_s = -0.090, P = 0.023$)与 AVLT 评分呈负相关,半卵圆中心扩大的血管周围间隙与 COST 评分呈负相关($r_s = -0.150, P = 0.004$;表 1)。进一步行偏相关分析控制性别、年龄、受教育程度、高血压、糖尿病、高脂血症、吸烟史因素后,腔隙性梗死与 TMT 评分呈正相关($r = 0.072, P = 0.038$),脑深部白质高信号与 ST 评分呈正相关($r = 0.105, P = 0.047$),脑室旁白质高信号($r = -0.111, P = 0.001$)、脑微出血($r = -0.088, P = 0.015$)和总评分($r = -0.087, P = 0.015$)与 MoCA 评分呈负相关(表 2)。以影像学标志物评分为因变量,总体认知功能和各认知域评分为自变量,性别、年龄、受教育程度、身高、体重、血压、高血压、冠心病、糖尿病、高脂血症、吸烟史为协变量,行多因素线性逐步回归分析。其结果显示,模型 1 中校正性别、年龄和受教育程度因素后,脑室旁白质高信号(标准化偏回归系数 = -0.088, FDR 校正后 $P = 0.020$)、脑微出血(标准化偏回归系数 = -0.082, FDR 校正后 $P = 0.025$)和总评分(标准化偏回归系数 = -0.076, FDR 校正后 $P = 0.040$)与 MoCA 评分存在线性回归关系;模型 2 中进一步校正高血压、糖尿病、高脂血症、吸烟史因素后,脑室旁白质高信号(标准化偏回归系数 = -0.088, FDR 校正后 $P = 0.020$)和脑微出血(标准化偏回归系数 = -0.078, FDR 校正后 $P = 0.040$)仍与 MoCA 评分存在线性回归关系(表 3~7)。为进一步探究脑小血管病致认知域损害特点,采用多因素线性逐步回归模型分析脑小血管病影像学标志物与各认知域的相关性,并未发现腔隙性梗死、脑白质高信号、脑微出血和扩大的血管周围间隙与记忆力(AVLT 评分)、执行功能(TMT 评分)、视空间能力(ST 评分)、语言功能(COST 评分)这 4 个认知域存在线性回归关系(FDR

表 1 脑小血管病影像学标志物与总体认知功能和各认知域的 Spearman 秩相关分析

Table 1. The Spearman rank correlation analysis of the association between CSVD markers and global cognition and cognitive domains

观察指标	腔隙性梗死		脑白质高信号		脑深部白质高信号		脑室旁白质高信号		脑微出血	
	r_s 值	P 值	r_s 值	P 值	r_s 值	P 值	r_s 值	P 值	r_s 值	P 值
MoCA	-0.076	0.025	-0.007	0.848	0.006	0.858	-0.070	0.044	-0.051	0.151
AVLT	-0.086	0.022	-0.006	0.877	-0.006	0.887	0.000	0.993	-0.049	0.220
TMT	0.099	0.004	-0.014	0.691	-0.023	0.512	0.067	0.055	0.048	0.183
ST	0.022	0.669	0.004	0.938	0.018	0.724	-0.113	0.029	-0.094	0.072
COST	-0.085	0.105	-0.036	0.490	-0.031	0.552	-0.043	0.410	0.059	0.263

观察指标	深部/幕下微出血		严格脑叶微出血		基底节区扩大的血管周围间隙		半卵圆中心扩大的血管周围间隙		总评分	
	r_s 值	P 值	r_s 值	P 值	r_s 值	P 值	r_s 值	P 值	r_s 值	P 值
MoCA	-0.032	0.365	-0.034	0.341	0.013	0.698	-0.014	0.676	0.062	0.083
AVLT	-0.019	0.629	-0.051	0.198	-0.078	0.038	-0.056	0.144	-0.090	0.023
TMT	0.025	0.491	0.041	0.247	-0.007	0.835	-0.055	0.111	0.034	0.340
ST	-0.037	0.479	-0.107	0.041	-0.059	0.254	-0.013	0.808	-0.042	0.417
COST	-0.045	0.388	-0.043	0.413	-0.089	0.090	-0.150	0.004	-0.083	0.112

MoCA, Montreal Cognitive Assessment, 蒙特利尔认知评价量表; AVLT, Auditory Verbal Learning Test, 听觉词语学习测验; TMT, Trail Making Test, 连线测验; ST, Stick Test, 搭火柴测验; COST, Common Objects Sorting Test, 常见物体分类测验。The same for Table 2

表 2 脑小血管病影像学标志物与总体认知功能和各认知域的偏相关分析

Table 2. The partial correlation analysis of the association between CSVD markers and global cognition and cognitive domains

观察指标	腔隙性梗死		脑白质高信号		脑深部白质高信号		脑室旁白质高信号		脑微出血	
	r 值	P 值	r 值	P 值	r 值	P 值	r 值	P 值	r 值	P 值
MoCA	-0.033	0.338	-0.062	0.078	-0.062	0.079	-0.111	0.001	-0.088	0.015
AVLT	-0.068	0.076	0.009	0.825	0.011	0.785	0.002	0.951	-0.019	0.634
TMT	0.072	0.038	-0.023	0.521	-0.031	0.373	0.045	0.201	0.053	0.138
ST	0.082	0.123	0.087	0.102	0.105	0.047	0.008	0.874	-0.022	0.682
COST	-0.032	0.549	-0.041	0.440	-0.041	0.446	-0.061	0.250	0.044	0.415

观察指标	深部/幕下微出血		严格脑叶微出血		基底节区扩大的血管周围间隙		半卵圆中心扩大的血管周围间隙		总评分	
	r 值	P 值	r 值	P 值	r 值	P 值	r 值	P 值	r 值	P 值
MoCA	-0.051	0.152	-0.063	0.077	0.004	0.902	-0.040	0.247	-0.087	0.015
AVLT	0.011	0.776	-0.042	0.291	-0.055	0.149	-0.042	0.280	-0.050	0.215
TMT	0.039	0.284	0.035	0.326	-0.051	0.140	-0.044	0.209	0.023	0.526
ST	0.053	0.321	-0.098	0.064	-0.042	0.424	0.005	0.920	0.048	0.363
COST	0.025	0.638	0.025	0.640	-0.047	0.379	-0.060	0.263	-0.027	0.618

校正后均 $P > 0.05$, 表 3~7)。

讨 论

本研究招募上海市静安区、闵行区、青浦区共 933 例 50 岁以上社区老年人, 探讨脑小血管病影像学标志物与总体认知功能和不同认知域的相关性, 最终 863 例完成头部 MRI 检查和神经心理学测验, Spearman 秩相关显示, 腔隙性梗死与 MoCA 和 AVLT 评分呈负相关, 而与 TMT 评分呈正相关, 脑室旁白

质高信号与 MoCA 和 ST 评分呈负相关, 严格脑叶微出血与 ST 评分呈负相关, 基底节区扩大的血管周围间隙和总评分与 AVLT 评分呈负相关, 半卵圆中心扩大的血管周围间隙与 COST 评分呈负相关; 偏相关分析控制性别、年龄、受教育程度、高血压、糖尿病、高脂血症、吸烟史因素后, 腔隙性梗死与 TMT 评分呈正相关, 脑深部白质高信号与 ST 评分呈正相关, 脑室旁白质高信号、脑微出血和总评分与 MoCA 评分呈负相关, 表明脑小血管病多种影像学标志物

表 3 腔隙性梗死与总体认知功能和各认知域的多因素线性逐步回归分析

Table 3. Multiple linear stepwise regression analysis of the association between LACI and global cognition and cognitive domains

变量	模型 1						模型 2					
	回归系数	SE	t 值	P 值	P 值(FDR)*	标准化偏回归系数	回归系数	SE	t 值	P 值	P 值(FDR)*	标准化偏回归系数
MoCA	-0.083	0.073	-1.138	0.255	0.283	-0.032	-0.061	0.074	-0.828	0.408	0.453	-0.023
AVLT	-0.205	0.098	-2.097	0.036	0.360	-0.078	-0.178	0.099	-1.795	0.073	0.730	-0.068
TMT	0.211	0.089	2.365	0.018	0.180	0.080	0.201	0.090	2.230	0.026	0.260	0.077
ST	0.183	0.141	1.293	0.197	0.493	0.066	0.229	0.147	1.555	0.121	0.303	0.083
COST	-0.081	0.141	-0.575	0.565	1.000	-0.030	-0.065	0.146	-0.447	0.655	0.936	-0.024

*Because of the multiple testing, FDR (Benjamini-Hochberg procedure) was used to correct P values and control false positive rate, 因进行多次假设检验, 采用 FDR 校正 P 值 (Benjamini-Hochberg 法) 以控制假阳性率。Model 1: adjusted sex, age, education, 模型 1: 调整性别、年龄、受教育程度; Model 2: adjusted sex, age, education, hypertension, diabetes mellitus, hyperlipidemia, smoking history, 模型 2: 调整性别、年龄、受教育程度、高血压、糖尿病、高脂血症、吸烟史; Since only 616 cases of height data, 615 cases of weight data, 587 cases of blood pressure data and 626 cases of coronary heart disease data were collected, the sample could be significantly reduced after adjusting these factors, so the multiple linear stepwise regression analysis model did not adjust the factors of height, weight, blood pressure and coronary heart diseases. 由于仅 616 例采集身高数据、615 例采集体重数据、587 例采集血压数据、626 例采集冠心病数据, 调整这些因素后可导致样本量显著减小, 故本研究多因素线性回归模型未调整身高、体重、血压、冠心病因素。FDR, false discovery rate, 错误发现率; MoCA, Montreal Cognitive Assessment, 蒙特利尔认知评价量表; AVLT, Auditory Verbal Learning Test, 听觉词语学习测验; TMT, Trail Making Test, 连线测验; ST, Stick Test, 搭火柴测验; COST, Common Objects Sorting Test, 常见物体分类测验。The same for tables below

表 4 脑白质高信号与总体认知功能和各认知域的多因素线性逐步回归分析

Table 4. Multiple linear stepwise regression analysis of the association between WMH and global cognition and cognitive domains

变量	模型 1						模型 2					
	回归系数	SE	t 值	P 值	P 值(FDR)*	标准化偏回归系数	回归系数	SE	t 值	P 值	P 值(FDR)*	标准化偏回归系数
脑白质高信号												
MoCA	-0.126	0.074	-1.717	0.086	0.143	0.074	-0.121	0.074	-1.630	0.104	0.208	-0.048
AVLT	-0.004	0.098	-0.038	0.970	1.000	-0.001	0.021	0.099	0.208	0.836	0.929	0.008
TMT	-0.055	0.091	-0.608	0.543	0.543	-0.022	-0.046	0.091	-0.508	0.611	0.661	-0.018
ST	0.201	0.120	1.674	0.095	0.317	0.088	0.215	0.122	1.762	0.079	0.263	0.094
COST	-0.019	0.121	-0.157	0.876	1.000	-0.008	-0.017	0.122	-0.136	0.892	0.991	-0.007
脑深部白质高信号												
MoCA	-0.127	0.074	-1.714	0.087	0.124	-0.050	-0.121	0.075	-1.622	0.105	0.175	-0.047
AVLT	0.000	0.099	-0.004	0.997	0.997	0.000	0.026	0.099	0.260	0.795	0.994	0.010
TMT	-0.077	0.091	-0.849	0.396	0.566	-0.030	-0.069	0.092	-0.758	0.449	0.641	-0.027
ST	0.244	0.121	2.025	0.044	0.220	0.106	0.260	0.123	2.115	0.035	0.175	0.112
COST	-0.016	0.122	-0.128	0.898	0.998	-0.007	-0.015	0.123	-0.118	0.906	0.906	-0.006
脑室旁白质高信号												
MoCA	-0.395	0.126	-3.140	0.002	0.020	-0.088	-0.391	0.127	-3.086	0.002	0.020	-0.088
AVLT	0.004	0.176	0.022	0.982	1.000	0.001	0.010	0.177	0.057	0.955	0.955	0.002
TMT	0.213	0.156	1.369	0.171	0.855	0.048	0.212	0.156	1.360	0.174	0.870	0.048
ST	0.016	0.205	0.079	0.937	0.937	0.004	0.035	0.210	0.166	0.868	0.868	0.009
COST	-0.241	0.204	-1.182	0.238	1.000	-0.061	-0.201	0.207	-0.970	0.333	1.000	-0.051

与总体认知功能和各认知域相关;进一步行多因素线性逐步回归分析显示,校正性别、年龄、受教育程度、高血压、糖尿病、高脂血症、吸烟史因素后,脑室旁白质高信号和脑微出血与 MoCA 评分存在线性回

归关系,表面脑室旁白质高信号和任意部位脑微出血是总体认知功能障碍的早期影像学标志物。

MoCA 量表评估总体认知功能具有较高的敏感性和特异性,可较好反映出认知功能障碍程度^[14]。

表 5 脑微出血与总体认知功能和各认知域的多因素线性逐步回归分析

Table 5. Multiple linear stepwise regression analysis of the association between CMBs and global cognition and cognitive domains

变量	模型 1						模型 2					
	回归系数	SE	t 值	P 值	P 值(FDR)*	标准化偏回归系数	回归系数	SE	t 值	P 值	P 值(FDR)*	标准化偏回归系数
脑微出血												
MoCA	-0.186	0.066	-2.828	0.005	0.025	-0.082	-0.176	0.066	-2.660	0.008	0.040	-0.078
AVLT	-0.065	0.088	-0.742	0.459	0.765	-0.029	-0.039	0.089	-0.439	0.661	1.000	-0.018
TMT	0.093	0.081	1.152	0.250	0.500	0.041	0.089	0.082	1.086	0.278	0.695	0.039
ST	-0.084	0.112	-0.751	0.453	0.647	-0.039	-0.073	0.115	-0.630	0.529	0.588	-0.034
COST	0.002	0.112	0.018	0.986	0.986	0.001	-0.023	0.115	-0.201	0.841	1.000	-0.011
深部/幕下微出血												
MoCA	-0.154	0.088	-1.743	0.082	0.082	-0.051	-0.119	0.090	-1.325	0.186	0.266	-0.039
AVLT	0.014	0.116	0.123	0.902	1.000	0.005	0.040	0.117	0.339	0.734	1.000	0.014
TMT	0.094	0.109	0.868	0.386	0.643	0.031	0.102	0.110	0.924	0.356	0.593	0.034
ST	0.138	0.142	0.970	0.333	0.667	0.051	0.149	0.147	1.013	0.312	0.624	0.055
COST	0.075	0.142	0.525	0.600	1.000	0.027	0.074	0.146	0.503	0.615	1.000	0.027
严格脑叶微出血												
MoCA	-0.157	0.081	-1.947	0.052	0.130	-0.056	-0.173	0.082	-2.125	0.034	0.085	-0.061
AVLT	-0.138	0.109	-1.262	0.207	0.518	-0.049	-0.118	0.110	-1.065	0.287	0.718	-0.042
TMT	0.074	0.099	0.740	0.460	0.575	0.026	0.063	0.100	0.631	0.528	0.660	0.022
ST	-0.316	0.140	-2.262	0.024	0.240	-0.115	-0.308	0.144	-2.138	0.033	0.330	-0.111
COST	-0.082	0.141	-0.584	0.560	1.000	-0.030	-0.118	0.144	-0.820	0.413	1.000	-0.043

国外大型社区队列研究显示,脑小血管病典型影像学标志物(腔隙性梗死、脑白质高信号、脑微出血和扩大的血管周围间隙)均与总体认知功能相关,并可预测痴呆进展^[15-18];反映脑小血管病总负荷的指标——总评分亦与总体认知功能密切相关^[19]。本研究 Spearman 秩相关分析显示,腔隙性梗死和脑室旁白质高信号与总体认知功能(MoCA 评分)呈负相关;偏相关分析显示,脑室旁白质高信号、脑微出血和总评分与总体认知功能(MoCA 评分)呈负相关;进一步行多因素线性逐步回归分析,仅脑室旁白质高信号和任意部位脑微出血与总体认知功能(MoCA 评分)存在线性回归关系,而总评分与 MoCA 评分的线性回归关系经 FDR 校正后处于临界状态(FDR 校正后 $P = 0.060$)。究其原因,与上述国外大型队列研究相比,本研究受试者平均年龄更小、脑小血管病总负担更轻,可能导致部分影像学标志物与认知功能之间的微弱关系无法得出。

脑小血管病认知功能障碍以信息处理速度和执行功能显著^[5]。研究显示,腔隙性梗死灶数目是执行功能障碍的预测因素,推测可能是由于额叶-皮质下环路损伤,前额叶皮质内连通性和代谢降低,

最终导致执行功能障碍^[20],表明 MRI 无症状性腔隙性梗死可能并非完全“沉默”。台湾地区宜兰队列研究采用 Taylor 复杂图形测验(CFT)和画钟测验(CDT)评估视空间能力,结果显示,严格脑叶微出血与视空间能力减退显著相关^[17]。脑叶微出血是淀粉样脑血管病(CAA)的重要影像学标志物^[21],提示后者可能是脑叶微出血相关视空间能力障碍的潜在病理生理学机制。本研究进一步探究脑小血管病致认知域损害特点,Spearman 秩相关分析显示,腔隙性梗死、基底节扩大的血管周围间隙和总评分与记忆力(AVLT 评分)呈负相关,腔隙性梗死与执行功能(TMT 评分)呈正相关,脑室旁白质高信号和严格脑叶微出血与视空间能力(ST 评分)呈负相关,半卵圆中心扩大的血管周围间隙与语言功能(COST 评分)呈负相关;偏相关分析显示,腔隙性梗死与执行功能(TMT 评分)呈正相关,严格脑叶微出血与视空间能力(ST 评分)的相关性处于临界状态;进一步行多因素线性逐步回归分析,FDR 校正前腔隙性梗死与执行功能(TMT 评分)、脑深部白质高信号和严格脑叶微出血与视空间能力(ST 评分)均存在线性回归关系,但 FDR 校正后腔隙性梗死、脑白质高信

表 6 扩大的血管周围间隙与总体认知功能和各认知域的多因素线性逐步回归分析**Table 6.** Multiple linear stepwise regression analysis of the association between EPVS and global cognition and cognitive domains

变量	模型 1						模型 2					
	回归系数	SE	t 值	P 值	P 值(FDR)*	标准化偏回归系数	回归系数	SE	t 值	P 值	P 值(FDR)*	标准化偏回归系数
基底节区扩大的血管周围间隙												
MoCA	0.028	0.082	0.337	0.736	0.736	0.010	0.020	0.083	0.237	0.813	0.813	0.007
AVLT	-0.175	0.107	-1.627	0.104	0.520	-0.062	-0.157	0.108	-1.456	0.146	0.730	-0.056
TMT	-0.122	0.101	-1.215	0.225	0.563	-0.042	-0.137	0.101	-1.357	0.175	0.583	-0.047
ST	-0.116	0.138	-0.836	0.403	0.672	-0.043	-0.104	0.141	-0.738	0.461	0.576	-0.039
COST	-0.080	0.140	-0.573	0.567	1.000	-0.030	-0.075	0.142	-0.526	0.599	1.000	-0.028
半卵圆中心扩大的血管周围间隙												
MoCA	0.028	0.082	0.736	-0.133	0.308	0.010	-0.073	0.066	-1.121	0.263	0.486	-0.032
AVLT	-0.175	0.107	-1.627	0.104	0.516	-0.062	-0.096	0.089	-1.088	0.277	0.762	-0.042
TMT	-0.122	0.101	-1.215	0.225	0.577	-0.042	-0.093	0.080	-1.160	0.246	0.574	-0.041
ST	-0.116	0.138	-0.836	0.403	0.575	-0.043	0.015	0.125	0.121	0.904	0.567	0.007
COST	-0.080	0.140	-0.573	0.567	1.000	-0.030	-0.111	0.123	-0.898	0.370	1.000	-0.051

表 7 总评分与总体认知功能和各认知域的多因素线性逐步回归分析**Table 7.** Multiple linear stepwise regression analysis of the association between total CSVD score and global cognition and cognitive domains

变量	模型 1						模型 2					
	回归系数	SE	t 值	P 值	P 值(FDR)*	标准化偏回归系数	回归系数	SE	t 值	P 值	P 值(FDR)*	标准化偏回归系数
MoCA	-0.080	0.032	-2.531	0.012	0.040	-0.076	-0.077	0.032	-2.376	0.018	0.060	-0.072
AVLT	-0.066	0.042	-1.580	0.115	0.383	-0.065	-0.053	0.042	-1.243	0.214	0.713	-0.052
TMT	0.028	0.039	0.727	0.468	0.520	0.027	0.023	0.040	0.582	0.561	0.623	0.022
ST	0.033	0.050	0.656	0.512	0.569	0.035	0.047	0.052	0.888	0.375	0.625	0.049
COST	-0.023	0.050	-0.457	0.648	0.648	-0.024	-0.026	0.052	-0.503	0.615	1.000	-0.028

号、脑微出血和扩大的血管周围间隙与记忆力 (AVLT 评分)、执行功能 (TMT 评分)、视空间能力 (ST 评分) 和语言功能 (COST 评分) 这 4 个认知域均无线性回归关系。究其原因,一方面是由于本研究纳入对象均为认知功能正常的社区老年人,各认知域损害不明显;另一方面是由于本研究视空间能力 (采集 372 例) 和语言功能 (采集 369 例) 这 2 个认知域的完成率较低,目前的样本量不足以检测出影像学标志物与认知域的早期微弱相关性,后续研究尚待扩大样本量进一步探究和验证。

本研究偏相关分析还得出一个与普通认知相反的结论——脑深部白质高信号与视空间能力 (ST 评分) 呈正相关,进一步的多因素线性逐步回归分析显示二者存在线性回归关系,但经 FDR 校正后 P 值无统计学意义。Liu 等^[22]的白质纤维束扩散张量纤维束示踪成像 (DTT) 研究发现,脑白质高信号可以破坏远处正常白质纤维束的微结构,并最终导致

注意力和执行功能障碍,表明脑白质高信号通过破坏全脑网络连接而导致认知功能障碍^[23]。Lee 等^[24]认为,血管性轻度认知损害 (MCI) 患者额叶白质高信号体积与视空间能力障碍相关。Gupta 等^[25]的大型队列研究则显示二者无明显关联性。因此推测,本研究发现的脑深部白质高信号与视空间能力呈正相关是假阳性结果。

本研究的优势为,样本量较大,且受试者为认知功能正常的社区人群,有助于评估脑小血管病对认知功能的早期影响。然而本研究亦存在不足之处:首先,本研究为横断面研究,其结论尚待进一步的纵向随访研究加以验证。其次,本研究对影像学标志物的评估均采用半定量方法,目前已有研究采用定量分析方法测定腔隙性梗死灶、脑微出血灶和扩大的血管周围间隙灶数目以及脑白质高信号体积,定量方法更有助于发现影像学标志物与认知功能的相关性。本研究的头部 MRI 分别在 3 个医疗机

构采集,不同检查设备,场强和扫描序列参数不同,从而使定量方法产生一定的偏倚,而半定量方法受到的影响较小。此外,半定量方法也更适用于临床实践。最后,本研究对受试者职业、婚姻状况、是否独居,以及身高、体重、血压、冠心病等影响认知功能的因素采集不完全,为保证样本量,未在多因素线性逐步回归模型中进行校正,也可能使研究结果有一定的偏倚。

综上所述,在无痴呆和脑卒中病史的社区健康老年人群中,脑小血管病可能对认知功能的早期损害有潜在作用,脑室旁白质高信号和任意部位脑微出血是总体认知功能障碍的早期影像学标志物。

利益冲突 无

参 考 文 献

- [1] Jia L, Quan M, Fu Y, Zhao T, Li Y, Wei C, Tang Y, Qin Q, Wang F, Qiao Y, Shi S, Wang YJ, Du Y, Zhang J, Zhang J, Luo B, Qu Q, Zhou C, Gauthier S, Jia J: Group for the Project of Dementia Situation in China. Dementia in China: epidemiology, clinical management, and research advances[J]. *Lancet Neurol*, 2020, 19:81-92.
- [2] Gorelick PB, Scuteri A, Black SE, Decarli C, Greenberg SM, Iadecola C, Launer LJ, Laurent S, Lopez OL, Nyenhuis D, Petersen RC, Schneider JA, Tzourio C, Arnett DK, Bennett DA, Chui HC, Higashida RT, Lindquist R, Nilsson PM, Roman GC, Sellke FW, Seshadri S; American Heart Association Stroke Council, Council on Epidemiology and Prevention, Council on Cardiovascular Nursing, Council on Cardiovascular Radiology and Intervention, and Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia. Vascular contributions to cognitive impairment and dementia: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association [J]. *Stroke*, 2011, 42:2672-2713.
- [3] Wardlaw JM, Smith C, Dichgans M. Mechanisms of sporadic cerebral small vessel disease: insights from neuroimaging [J]. *Lancet Neurol*, 2013, 12:483-497.
- [4] Benisty S, Gouw AA, Porcher R, Madureira S, Hernandez K, Poggesi A, van der Flier WM, Van Straaten EC, Verdelho A, Ferro J, Pantoni L, Inzitari D, Barkhof F, Fazekas F, Chabriat H; LADIS Study group. Location of lacunar infarcts correlates with cognition in a sample of non-disabled subjects with age-related white-matter changes: the LADIS study [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2009, 80:478-483.
- [5] Prins ND, van Dijk EJ, den Heijer T, Vermeer SE, Jolles J, Koudstaal PJ, Hofman A, Breteler MM. Cerebral small-vessel disease and decline in information processing speed, executive function and memory[J]. *Brain*, 2005, 128(Pt 9):2034-2041.
- [6] Vermeer SE, Prins ND, den Heijer T, Hofman A, Koudstaal PJ, Breteler MM. Silent brain infarcts and the risk of dementia and cognitive decline[J]. *N Engl J Med*, 2003, 348:1215-1222.
- [7] Georgakis MK, Duering M, Wardlaw JM, Dichgans M. WMH and long-term outcomes in ischemic stroke: a systematic review and meta-analysis[J]. *Neurology*, 2019, 92:e1298-1308.
- [8] Hamilton OKL, Backhouse EV, Janssen E, Jochems ACC, Maher C, Ritakari TE, Stevenson AJ, Xia L, Deary IJ, Wardlaw JM. Cognitive impairment in sporadic cerebral small vessel disease: a systematic review and meta-analysis[J]. *Alzheimers Dement*, 2021, 17:665-685.
- [9] Wardlaw JM, Smith EE, Biessels GJ, Cordonnier C, Fazekas F, Frayne R, Lindley RI, O'Brien JT, Barkhof F, Benavente OR, Black SE, Brayne C, Breteler M, Chabriat H, Decarli C, de Leeuw FE, Doubal F, Duering M, Fox NC, Greenberg S, Hachinski V, Kilimann I, Mok V, Oostenbrugge Rv, Pantoni L, Speck O, Stephan BC, Teipel S, Viswanathan A, Werring D, Chen C, Smith C, van Buchem M, Norrving B, Gorelick PB, Dichgans M; STandards for ReportIng Vascular changes on nEuroimaging (STRIVE v1). Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration[J]. *Lancet Neurol*, 2013, 12:822-838.
- [10] Fazekas F, Chawluk JB, Alavi A, Hurtig HI, Zimmerman RA. MR signal abnormalities at 1.5 T in Alzheimer's dementia and normal aging[J]. *AJR Am J Roentgenol*, 1987, 149:351-356.
- [11] Yakushiji Y, Wilson D, Ambler G, Charidimou A, Beiser A, van Buchem MA, DeCarli C, Ding D, Gudnason V, Hara H, Imaizumi T, Kohara K, Kwon HM, Launer LJ, Mok V, Phan T, Preis SR, Romero JR, Seshadri S, Srikanth V, Takashima Y, Tsushima Y, Wang Z, Wolf PA, Xiong Y, Yamaguchi S, Werring DJ. Distribution of cerebral microbleeds in the East and West: individual participant meta-analysis[J]. *Neurology*, 2019, 92:e1086-1097.
- [12] Staals J, Makin SD, Doubal FN, Dennis MS, Wardlaw JM. Stroke subtype, vascular risk factors, and total MRI brain small-vessel disease burden[J]. *Neurology*, 2014, 83:1228-1234.
- [13] Xia Y, Shen Y, Wang Y, Yang L, Wang Y, Li Y, Liang X, Zhao Q, Wu J, Chu S, Liang Z, Wang X, Qiu B, Ding H, Ding D, Cheng X, Dong Q. White matter hyperintensities associated with progression of cerebral small vessel disease: a 7-year Chinese urban community study[J]. *Aging (Albany NY)*, 2020, 12:8506-8522.
- [14] Jaywant A, Toglia J, Gunning FM, O'Dell MW. The diagnostic accuracy of the Montreal Cognitive Assessment in inpatient stroke rehabilitation[J]. *Neuropsychol Rehabil*, 2019, 29:1163-1176.
- [15] Hu HY, Ou YN, Shen XN, Qu Y, Ma YH, Wang ZT, Dong Q, Tan L, Yu JT. White matter hyperintensities and risks of cognitive impairment and dementia: a systematic review and meta-analysis of 36 prospective studies[J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2021, 120:16-27.
- [16] Sigurdsson S, Aspelund T, Kjartansson O, Gudmundsson EF, Jonsdottir MK, Eiriksdottir G, Jonsson PV, van Buchem MA, Gudnason V, Launer LJ. Incidence of brain infarcts, cognitive change, and risk of dementia in the general population: the AGES-Reykjavik Study (Age Gene/Environment Susceptibility-Reykjavik Study)[J]. *Stroke*, 2017, 48:2353-2360.
- [17] Paradise M, Crawford JD, Lam BCP, Wen W, Kochan NA, Makkar S, Dawes L, Trollor J, Draper B, Brodaty H, Sachdev PS. Association of dilated perivascular spaces with cognitive decline and incident dementia[J]. *Neurology*, 2021, 96:e1501-1511.
- [18] Chung CP, Chou KH, Chen WT, Liu LK, Lee WJ, Chen LK, Lin CP, Wang PN. Strictly lobar cerebral microbleeds are associated with cognitive impairment[J]. *Stroke*, 2016, 47:2497-2502.
- [19] Hamilton O, Cox SR, Ballerini L, Bastin ME, Corley J, Gow AJ, Muñoz Maniega S, Redmond P, Valdés Hernández MDC, Wardlaw JM, Deary IJ. Associations between total MRI-visible small vessel disease burden and domain-specific cognitive abilities in a community-dwelling older-age cohort [J]. *Neurobiol Aging*, 2021, 105:25-34.

- [20] Carey CL, Kramer JH, Josephson SA, Mungas D, Reed BR, Schuff N, Weiner MW, Chui HC. Subcortical lacunes are associated with executive dysfunction in cognitively normal elderly[J]. *Stroke*, 2008, 39:397-402.
- [21] Jäkel L, De Kort AM, Klijn CJM, Schreuder FHBM, Verbeek MM. Prevalence of cerebral amyloid angiopathy: a systematic review and meta-analysis[J]. *Alzheimers Dement*, 2021. [Epub ahead of print]
- [22] Liu Y, Xia Y, Wang X, Wang Y, Zhang D, Nguchu BA, He J, Wang Y, Yang L, Wang Y, Ying Y, Liang X, Zhao Q, Wu J, Liang Z, Ding D, Dong Q, Qiu B, Cheng X, Gao JH. White matter hyperintensities induce distal deficits in the connected fibers[J]. *Hum Brain Mapp*, 2021, 42:1910-1919.
- [23] Tuladhar AM, Tay J, van Leijzen E, Lawrence AJ, van Uden IWM, Bergkamp M, van der Holst E, Kessels RPC, Norris D, Markus HS, De Leeuw FE. Structural network changes in cerebral small vessel disease [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2020, 91:196-203.
- [24] Lee MJ, Seo SW, Na DL, Kim C, Park JH, Kim GH, Kim CH, Noh Y, Cho H, Kim HJ, Yoon CW, Ye BS, Chin J, Jeon S, Lee JM, Choe YS, Lee KH, Kim JS, Kim ST, Lee JH, Ewers M, Werring DJ, Weiner MW. Synergistic effects of ischemia and β -amyloid burden on cognitive decline in patients with subcortical vascular mild cognitive impairment[J]. *JAMA Psychiatry*, 2014, 71:412-422.
- [25] Gupta M, King KS, Srinivasa R, Weiner MF, Hulsey K, Ayers CR, Whittemore A, McColl RW, Rossetti HC, Peshock RM. Association of 3.0 - T brain magnetic resonance imaging biomarkers with cognitive function in the Dallas Heart Study [J]. *JAMA Neurol*, 2015, 72:170-175.

(收稿日期:2021-10-13)

(本文编辑:彭一帆)

· 小词典 ·

中英文对照名词词汇(二)

- 光密度 optical density(OD)
- 汉密尔顿焦虑量表
Hamilton Anxiety Rating Scale(HAMA)
- 汉密尔顿抑郁量表
Hamilton Depression Rating Scale(HAMD)
- 核糖核蛋白 ribonucleo protein(RNP)
- 红细胞沉降率 erythrocyte sedimentation rate(ESR)
- 画钟测验 Clock Drawing Test(CDT)
- 环磷酸鸟苷 cyclic guanosine monophosphate(cGMP)
- 环磷酸腺苷 cyclic adenosine monophosphate(cAMP)
- 回波时间 echo time(TE)
- 活性氧 reactive oxygen species(ROS)
- 基质金属蛋白酶 matrix metalloproteinases(MMPs)
- 基质金属蛋白酶-9 matrix metalloproteinase-9(MMP-9)
- Rho激酶 Rho-associated kinase(ROCK)
- 激素反应性慢性炎症性淋巴细胞性脑桥血管周围强化
chronic lymphocytic inflammation with pontine perivascular enhancement responsive to steroids(CLIPPERS)
- 急性播散性脑脊髓炎
acute disseminated encephalomyelitis(ADEM)
- 家族性淀粉样脑血管病
familial cerebral amyloid angiopathy(fCAA)
- 简易智能状态检查量表
Mini-Mental State Examination(MMSE)
- 胶质细胞源性神经营养因子
glial cell line-derived neurotrophic factor(GDNF)
- 胶质纤维酸性蛋白 glial fibrillary acidic protein(GFAP)
- 解整合素-金属蛋白酶11
a disintegrin and metalloproteinase 11(ADAM11)
- 金属蛋白酶组织抑制因子3
tissue inhibitor of metalloproteinase 3(TIMP3)
- 近期皮质下小梗死 recent small subcortical infarct(RSSI)
- 局部脑血流量 regional cerebral blood flow(rCBF)
- 聚合酶链反应 polymerase chain reaction(PCR)
- 抗干燥综合征A型抗体
A type Sjögren's syndrome antibody(SSA)
- 抗干燥综合征B型抗体
B type Sjögren's syndrome antibody(SSB)
- 抗核抗体 anti-nuclear antibody(ANA)
- 抗心磷脂抗体 anti-cardiolipin antibody(ACA)
- 抗中性粒细胞胞质抗体
anti-neutrophil cytoplasmic antibody(ANCA)
- 颗粒性电子致密嗜银物质
granular-electron dense osmiophilic material(GOM)
- 可逆性脑血管收缩综合征
reversible cerebral vasoconstriction syndrome(RCVS)
- 可溶性鸟苷酸环化酶 soluble guanylate cyclase(sGC)
- 空腹血糖 fasting blood glucose(FBG)
- 快速自旋回波 turbo spin echo(TSE)
- 扩大的血管周围间隙 enlarged perivascular space(EPVS)
[扩大的Virchow-Robin间隙 dilated Virchow-Robin space (dVRS)]
- 扩散张量成像 diffusion tensor imaging(DTI)
- 扩散张量纤维束示踪成像
diffusion tensor tractography(DTT)
- 扩展残疾状态量表 Expanded Disability Status Scale(EDSS)
- 连线测验 Trail Making Test(TMT)
- 磷酸盐缓冲液 phosphate-buffered saline(PBS)
- 颅脑创伤 traumatic brain injury(TBI)
- 路易小体 Lewy body(LB)
- 慢性脑低灌注 chronic cerebral hypoperfusion(CCH)
- 酶联免疫吸附试验
enzyme-linked immunosorbent assay(ELISA)
- 美国风湿病协会 American Rheumatism Association(ARA)