

# 脑白质高信号患者数字化笔迹分析特征的临床研究

夏翠俏 谢鸿阳 赵弘轶 丁玉 夏振西 黄勇华

100700 北京,解放军总医院第七医学中心神经内科

通信作者:黄勇华, Email: huangyh@163.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2022.06.003

**【摘要】目的** 通过数字化书写及绘画任务,探讨脑白质高信号(WMH)患者是否存在特征性上肢运动障碍。**方法** 选择2020年4月至2021年4月在解放军总医院第七医学中心神经内科住院的82例WMH患者为研究对象,根据Fazekas评分对患者的WMH程度进行分组,分为低负荷组( $n=42$ )、中负荷组( $n=20$ )、高负荷组( $n=20$ )。使用WACOM触控屏及电子笔进行书写及绘画测试,采用MovAlyzeR软件对运动学参数进行记录和处理。比较3组患者签名时的速度、压力、平均曲折度;书写“正”字第3、4笔的压力、速度;书写“永”字的垂直大小及水平大小;绘画阿基米德螺旋时的平均标准化急动度(ANJ)及子运动和,分析WMH不同程度与书写及绘画参数的差异。采用Spearman相关分析患者WMH程度与书写、绘画参数之间的相关性。**结果** 低负荷、中负荷、高负荷组患者签名平均曲折度、签名速度、书写“正”字第4笔速度比较[0.2(0.1, 0.4)比0.3(0.2, 0.4)比0.4(0.2, 0.6)、1.6(1.4, 2.3)cm/s比1.5(1.2, 2.0)cm/s比1.2(1.1, 1.6)cm/s、1.4(1.2, 1.8)cm/s比1.3(0.9, 1.7)cm/s比0.9(0.8, 1.4)cm/s],差异有统计学意义( $Z=9.571$ 、 $10.726$ 、 $12.478$ ;  $P < 0.01$ );书写“永”字的垂直大小比较[(1 611.3 ± 405.0)cm比(1 474.1 ± 512.8)cm比(1 286.8 ± 470.1)cm],差异有统计学意义( $F=3.580$ ,  $P < 0.05$ );描绘阿基米德螺旋时的ANJ、子运动和和比较[30.9(22.2, 51.3)比44.6(23.2, 80.8)比52.8(31.2, 100.8)、8.0(2.5, 11.5)个比11.0(5.0, 17.0)个比12.0(9.3, 15.8)个],差异有统计学意义( $Z=7.636$ 、 $7.792$ ;  $P < 0.05$ )。相关性分析显示,WMH程度与签名平均曲折度、螺旋ANJ、螺旋子运动和呈正相关( $r=0.366$ 、 $0.301$ 、 $0.300$ ;  $P < 0.01$ ),与签名速度、书写“正”字第4笔速度、“永”字垂直大小呈负相关( $r=-0.307$ 、 $-0.307$ 、 $-0.287$ ;  $P < 0.01$ )。**结论** 随脑白质病变严重程度的增加,患者书写及绘画显著恶化,且书写障碍主要存在于垂直方向。

**【关键词】** 脑白质病变; 脑小血管病; 数字化分析; 书写; 绘画

**基金项目:** 吴阶平医学基金会临床科研专项项目(320.6750.18456)

## Clinical research of digital handwriting analysis characteristics in patients with cerebral white matter hyperintensities

Xia Cuiqiao, Xie Hongyang, Zhao Hongyi, Ding Yu, Xia Zhenxi, Huang Yonghua

Department of Neurology, the Seventh Medical Center of PLA General Hospital, Beijing 100700, China

Corresponding author: Huang Yonghua, Email: huangyh@163.com

**【Abstract】Objective** To explore whether patients with white matter hyperintensity (WMH) have characteristic dyskinesia through simple digital writing and painting tasks. **Methods** A total of 82 WMH patients hospitalized in the Department of Neurology of the Seventh Medical Center of PLA General Hospital from April 2020 to April 2021 were enrolled. All patients were divided into low load group ( $n=42$ ), medium load group ( $n=20$ ) and high load group ( $n=20$ ) according to the scores of Fazekas. WACOM touch screen and electronic pen were used for writing and painting test, and MovAlyzeR software was used to record and process kinematic parameters. The speed, pressure and average tortuosity of the three groups were compared; The pressure and speed of the third and fourth strokes of the Chinese character "正"; Write the vertical and horizontal size of the Chinese character "永"; The average normalized jerk (ANJ) and sub motion sum when painting Archimedes spiral, and analyze the differences between WMH and writing and painting parameters. Spearman correlation was used to analyze the correlation between WMH degree and writing and painting parameters. **Results** There were significant differences in the average tortuosity of signature, the speed of signature and the speed of writing

the fourth stroke of "正" in low load, medium load and high load groups [0.2 (0.1, 0.4) vs 0.3 (0.2, 0.4) vs 0.4 (0.2, 0.6); 1.6 (1.4, 2.3) cm/s vs 1.5 (1.2, 2.0) cm/s vs 1.2 (1.1, 1.6) cm/s; 1.4 (1.2, 1.8) cm/s vs 1.3 (0.9, 1.7) cm/s vs 0.9 (0.8, 1.4) cm/s] ( $Z=9.571, 10.726, 12.478$ ;  $P < 0.01$ ). The difference of vertical size of "永" among the three groups [(1 611.3 ± 405.0) cm vs (1 474.1 ± 512.8) cm vs (1 286.8 ± 470.1) cm] were statistically significant ( $F=3.580, P < 0.05$ ). The difference of ANJ and sub motion sum when painting Archimedes spiral among the three groups [30.9 (22.2, 51.3) vs 44.6 (23.2, 80.8) vs 52.8 (31.2, 100.8); 8.0 (2.5, 11.5) vs 11.0 (5.0, 17.0) vs 12.0 (9.3, 15.8)] were statistically significant ( $Z=7.636, 7.792$ ;  $P < 0.05$ ). The correlation analysis showed that the degree of WMH was positively correlated with the average tortuosity of signature, spiral ANJ, spiral sub motion ( $r=0.366, 0.301, 0.300$ ;  $P < 0.01$ ), and negatively correlated with the speed of signature, the speed of writing the fourth stroke of "正" character and the vertical size of "永" character ( $r=-0.307, -0.307, -0.287$ ;  $P < 0.01$ ). **Conclusions** With the increasing severity of WMH, writing and painting deteriorated significantly, and writing disorders mainly exist in the vertical direction.

**【Key words】** White matter hyperintensities; Cerebral small vessel disease; Digital analysis; Writing; Painting

**Fund program:** Special Fund for Clinical Research of Wu Jieping Medical Foundation (320.6750.18456)

脑小血管病(cerebral small vessel disease, CSVD)是一种由脑小动脉、穿孔动脉、毛细血管和小静脉的结构异常或功能障碍引起的具有临床、影像学 and 病理表现的综合征<sup>[1]</sup>。相关研究在相当一部分CSVD患者的MRI中偶然发现,这些患者没有“明显的神经系统”症状,被归类为“沉默”或“隐蔽”CSVD<sup>[2]</sup>。CSVD常见的MRI标志物包括近期小的皮质下梗死、白质高信号(white matter hyperintensity, WMH)、腔隙性脑梗死、扩大的血管周围间隙、脑微出血和脑萎缩<sup>[3]</sup>。WMH在老年人中较为常见,是CSVD的典型标志之一。WMH患者早期出现的临床损害往往难以察觉,随着疾病进展逐渐表现出认知障碍、抑郁和运动障碍等<sup>[1]</sup>。既往的研究表明WMH体积与较慢的步态速度和跨步长缩短有关,与步频无关<sup>[4]</sup>。然而,WMH与上肢精细运动相关性的研究比较少见。

书写和绘画是复杂、非单一的人类活动,需要认知、视觉空间和运动功能共同参与<sup>[5]</sup>。随着数字技术的进步,笔迹分析在神经退行性疾病(如PD、AD、亨廷顿舞蹈病等)的研究中成为热点。2019年Caligiuri等<sup>[6]</sup>利用动态笔迹分析技术,发现亨廷顿舞蹈病患者早期即可出现特征性的书写、绘画笔迹改变,提出敏感的书写测量参数可以用于临床,在出现轻度运动功能障碍之前检测出个体的运动异常。Drotár等<sup>[7]</sup>指出,书写过程中运动参数的评估对PD鉴别诊断有重大影响,笔迹分析可作为PD上肢运动功能评估的标志物。既往有研究指出,笔迹分析的部分参数已被报道是轻度认知障碍的一个指标,并与疾病进展相关<sup>[8]</sup>。Garre-Olmo等<sup>[5]</sup>也曾对52例参与者的书写运动学参数进行分析,表明书写的运动学参数可能是临床评估认知障碍的一个有用的和客观的工具<sup>[5]</sup>。并且与传统的笔纸书写方法相

比,WACOM硬件和MovAlyzeR软件(NeurostroitLLC, Tempe, AZ; <http://www.neuroscript.net/>)可以精准地检测到更多的实时信息,是近年来笔迹分析的重要工具<sup>[9]</sup>。

在关于孤独症谱系障碍(autistic spectrum disorder, ASD)的研究中,Grace等<sup>[10]</sup>对ASD儿童和对照组进行书写eeee、eeel、eeem、elel、emem等任务,并且提出字母e和l都进行逆时针运动,而字母m进行顺时针运动。Fuentes等<sup>[11]</sup>的研究指出,字母中通常弯曲的尖锐(如o和s)被确定为ASD儿童常见的形式错误。但是上述研究是针对西方文字的研究。与西方语言文字相比,汉字具有独特的笔画结构,例如横、竖、撇、捺、勾等笔画<sup>[6]</sup>。然而,对于汉语背景下的WMH患者具体量化的笔迹特征尚不明确。本研究通过数字化技术评估患者书写及绘画过程中的运动学参数变化,探讨书写汉语的中国WMH患者是否存在特征性的上肢运动障碍。

## 对象与方法

### 一、研究对象

选取2020年4月至2021年4月在解放军总医院第七医学中心神经内科住院的82例WMH患者为研究对象。纳入标准:(1)年龄50~80岁,在接受测验时不需要行为上的帮助,能够配合神经心理学检查;(2)血管性WMH定义为在MRI的T2加权图像上呈现高信号,没有液化(信号不同于脑脊液),并且皮质下灰质和脑干的T2加权图像上高信号不属于血管性WMH的范畴<sup>[12]</sup>,经颅脑MRI检查并根据上述诊断标准,明确存在血管性WMH;(3)MMSE > 24分;(4)双上肢肌力、肌张力正常,共济稳准。排除标准:(1)颅脑MRI示患有大血管梗死、脑出血、脑部肿瘤

等疾病；(2)有免疫、炎性或遗传原因的白质脑病；(3)变性疾病等引起的上肢活动障碍以及失用引起的书写异常；(4)抑郁障碍或存在影响评估的交流障碍如视觉、听觉障碍等；(5)关节炎、骨折等引起的书写功能受限；(6)既往卒中病史。本研究按照《赫尔辛基宣言》设计和执行，并经解放军总医院第七医学中心伦理委员会审核批准(编号2020-104)，患者均签署知情同意书。

## 二、方法

1. 基本信息收集及分组方法：(1)基本信息及影像学资料收集。包括患者年龄、性别、受教育程度，采用MMSE对被试进行认知测评。头部MRI检查应用Signa HD-xt 3.0 T 超导性MRI系统(美国GE公司)，扫描序列包括T1加权成像、T2加权成像、扩散加权成像、液体衰减反转恢复(FLAIR)序列和磁敏感加权成像。(2)影像学分组。根据Fazekas评分对WMH负荷进行分级<sup>[13]</sup>，将“点状病变”(1分)纳入低负荷组( $n=42$ )，将“广泛的脑室周围及深部脑白质损伤”(2分)纳入中负荷组( $n=20$ )，将“弥漫融合性的WMH”(3分)纳入高负荷组( $n=20$ )。

2. 书写及绘画检测方法：本研究使用WACOM触控屏，触控屏的面积参数为30 cm × 22.5 cm，采样频率为120 Hz，其上覆盖一张不透明的A4纸，用圆规在中心标记一个直径为6 cm的圆形，患者利手握电子笔按要求在圆圈内完成书写及绘画。研究过程采用MovAlyzeR软件对运动学数据进行记录和处理。检查过程安排在安静、宽敞、明亮的检查室，受试者坐在数字化平板电脑前的舒适位置上，受试者在检查员的提示下开始测试，当笔接触到平板时开始收集数据，启动延迟超过5 s或中断或举笔超过3 s的测试将被重新进行。受试者按要求依次完成以下指令：(1)按自己书写的习惯签名。(2)书写楷书“正”字，“正”字是一个典型的、简单的、常用的汉字，在以往的书写分析研究中已被选为写作任务<sup>[8, 14]</sup>。(3)书写“永”字，“永”字集中了汉字楷书中几乎所有的点画形式<sup>[15]</sup>。(4)画出任意大小的阿基米德螺旋。单次测试时间被设定为30 s，以上书写及绘画均需要完成3次，取其平均值。

3. 书写及绘画的主要参数：(1)签名的参数。包括签名时速度、压力(软件记录的笔尖与平板之间的压力)、平均曲折度。在数据分析时使用跟踪系统逐步跟踪笔画过程和顺序，找出姓与名两个汉字之间的笔画分割，得出绝对长度及实际路径长度，平均曲折度=1-绝对长度/实际路径长度。平均曲折度

被认为是可靠的书写质量评定指标，平均曲折度越大，书写的质量越差<sup>[10]</sup>。(2)书写“正”字的参数。包括书写“正”字第3笔及第4笔时的压力、速度。(3)书写“永”字的参数。包括书写“永”字的垂直大小及水平大小。(4)绘画阿基米德螺旋时的参数。包括平均标准化急动度(average normalized jerk, ANJ)、子运动和。急动度(jerk)是位置对于时间的派生词，类似于速度和加速度。急动度被认为是一种运动学参数，且用来衡量书写的流畅度。急动度对影响书写流畅性的加速度的微小变化较为敏感，可以计算3个轴的急动度，因此，对于书写任务通常使用ANJ<sup>[16]</sup>。ANJ无单位，它消除了笔画持续时间和长度的影响，ANJ值越大，提示书写或绘画越不流畅。 $ANJ = \sqrt{(0.5 \times \sum (jerk(t)^2) \times duration^5 / length^2)}$ <sup>[6]</sup>。(5)子运动分析是另一种研究流畅性的技术，首次在MovAlyzeR中被描述。子运动分析将每个笔画分为3个部分：主运动、子运动和总运动(为主运动和子运动之和)，受前馈控制的初始笔画是主要的子运动，即从运动开始到峰值速度后的第一个反方向运动点，所有的动作都有一个主要的子动作。对于处于反馈控制下的运动修正或调整段称为次要子运动，子运动和越高，书写越不流畅<sup>[16]</sup>。其他参数均可在软件中直接获取，取3次测试的平均值。

4. 统计学方法：使用SPSS 25.0软件处理分析数据。计量资料正态分布采用Shapiro-Wilk检验，符合正态分布的计量资料以均数 ± 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示，3组间比较采用单因素方差分析；不符合正态分布的计量资料以中位数和四分位数 $[M(P_{25}, P_{75})]$ 表示，3组间比较采用非参数秩和检验。计数资料采用频数和百分比(%)表示，3组间比较采用 $\chi^2$ 检验。采用Spearman相关分析WMH程度与书写、绘画参数之间的相关性。双侧检验，以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 结 果

1. 3组WMH患者一般资料比较：本研究共纳入82例WMH患者，年龄( $64.7 \pm 7.5$ )岁，其中45.1%(37/82)为女性。3组患者性别、年龄、受教育年限、MMSE评分比较，差异无统计学意义( $P > 0.05$ )，见表1。

2. 3组WMH患者书写运动参数比较：3组患者签名时的平均曲折度、速度比较，差异有统计学意义( $P < 0.01$ )，而3组患者签字时的压力比较，差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。3组患者书写“正”字时，第3笔速度、压力及第4笔压力比较，差异无统计学

意义( $P > 0.05$ ),第4笔速度比较,差异有统计学意义( $P < 0.01$ )。3组患者书写“永”字的垂直大小比较,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),而水平大小比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表2。

3. 3组WMH患者绘画运动学参数比较:3组患者描绘阿基米德螺旋时的ANJ及子运动和比较,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表3。

4. WMH程度与书写、绘画参数的相关性分析:WMH程度与签名速度、书写“正”字第4笔时的速度、“永”字垂直大小呈负相关( $P < 0.01$ ),与签名平均曲折度、螺旋子运动和、螺旋ANJ呈正相关( $P < 0.01$ ),见表4。

### 讨 论

签名被认为是认知功能参与最少的书写过程<sup>[9]</sup>。本研究在患者书写名字时使用姓和名之间的空中长度弯曲度作为评价指标,即曲折度。曲折度被认为是书写质量最可靠的测量方法,Grace等<sup>[10]</sup>曾对澳

大利亚墨尔本患ASD儿童与健康对照组儿童进行书写测试,用曲折度参数得出ASD儿童书写质量更差。既往研究指出,在签中文名时,与健康对照组相比,轻度认知功能障碍的老年受试者表现出更高的空中长度弯曲度<sup>[9]</sup>。与本研究结果一致,表明WMH负荷越重,平均曲折度越大。因此,WMH程度对书写质量产生影响。

“正”字第3笔为横,多数学者认为此笔画主要为腕关节的横向运动所产生;“正”字第4笔为竖,被认为是手指屈曲所形成<sup>[14]</sup>。Ma等<sup>[14]</sup>检查一组PD患者的汉字笔迹,发现患者水平方向书写时写字过小,而在垂直方向上无显著差别,部分学者认为腕部伸展僵硬可能在“写字过小征”中起作用<sup>[14,17]</sup>。与Ma等的结果不一致,本研究结果显示,3组WMH患者“正”字第3笔速度比较差异无统计学意义,而随着WMH程度的增加,“正”字第4笔速度变慢,表明WMH可能对纵向书写速度影响更大。本研究结果还显示,随WMH的增加,“永”字的水平大小无明显

表1 3组WMH患者一般资料比较

项目	低负荷组(n=42)	中负荷组(n=20)	高负荷组(n=20)	$\chi^2/F/Z$ 值	P值
性别[例(%)]					
男	23(54.8)	9(45.0)	13(65.0)	1.596	0.450
女	19(45.2)	11(55.0)	7(35.0)		
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$ )	64.0 $\pm$ 5.4	63.4 $\pm$ 9.3	67.7 $\pm$ 8.9	2.140	0.124
受教育年限[年, $M(P_{25}, P_{75})$ ]	12.0(12.0, 15.0)	12.0(9.8, 15.0)	10.5(6.0, 12.0)	5.324	0.070
MMSE[分, $M(P_{25}, P_{75})$ ]	29.0(28.0, 30.0)	29.0(27.0, 29.8)	29.0(27.0, 30.0)	1.023	0.600

注:WMH 白质高信号;MMSE 简明精神状态量表

表2 3组WMH患者书写运动学参数比较

项目	低负荷组(n=42)	中负荷组(n=20)	高负荷组(n=20)	Z/F值	P值
签名速度[cm/s, $M(P_{25}, P_{75})$ ]	1.6(1.4, 2.3)	1.5(1.2, 2.0)	1.2(1.1, 1.6)	10.726	0.005
签名压力( $\bar{x} \pm s$ )	518.2 $\pm$ 91.1	502.8 $\pm$ 87.4	482.0 $\pm$ 120.9	0.931	0.398
签名平均曲折度[ $M(P_{25}, P_{75})$ ]	0.2(0.1, 0.4)	0.3(0.2, 0.4)	0.4(0.2, 0.6)	9.571	0.008
“正”字第3笔速度[cm/s, $M(P_{25}, P_{75})$ ]	1.0(0.8, 1.4)	0.9(0.7, 1.2)	0.8(0.6, 1.0)	3.474	0.176
“正”字第3笔压力[ $M(P_{25}, P_{75})$ ]	492.2(449.5, 625.6)	530.0(474.9, 590.1)	554.8(424.3, 627.6)	0.097	0.953
“正”字第4笔速度[cm/s, $M(P_{25}, P_{75})$ ]	1.4(1.2, 1.8)	1.3(0.9, 1.7)	0.9(0.8, 1.4)	12.478	0.002
“正”字第4笔压力[ $M(P_{25}, P_{75})$ ]	522.2(462.4, 627.2)	514.9(439.1, 576.2)	557.5(420.3, 606.9)	0.682	0.711
“永”字垂直大小(cm, $\bar{x} \pm s$ )	1 611.3 $\pm$ 405.0	1 474.1 $\pm$ 512.8	1 286.8 $\pm$ 470.1	3.580	0.032
“永”字水平大小[cm, $M(P_{25}, P_{75})$ ]	1 392.3(1 094.3, 1 858.2)	1 270.3(909.2, 1 719.8)	1 068.7(898.6, 1 416.3)	3.806	0.149

注:WMH 白质高信号

表3 3组WMH患者绘画运动学参数比较[ $M(P_{25}, P_{75})$ ]

项目	低负荷组(n=42)	中负荷组(n=20)	高负荷组(n=20)	Z值	P值
螺旋ANJ	30.9(22.2, 51.3)	44.6(23.2, 80.8)	52.8(31.2, 100.8)	7.636	0.022
螺旋子运动和(个)	8.0(2.5, 11.5)	11.0(5.0, 17.0)	12.0(9.3, 15.8)	7.792	0.020

注:WMH 白质高信号;ANJ 平均标准化急动度

表4 WMH程度与书写、绘画参数的相关性分析

项目	WMH	
	r值	P值
签名速度	-0.307	0.005
签名压力	-0.151	0.175
签名平均曲折度	0.366	0.001
“正”字第3笔速度	-0.195	0.079
“正”字第3笔压力	-0.062	0.582
“正”字第4笔速度	-0.307	0.005
“正”字第4笔压力	-0.134	0.231
“永”字垂直大小	-0.287	0.009
“永”字水平大小	-0.213	0.054
螺旋子运动和	0.300	0.006
螺旋ANJ	0.301	0.006

注: WMH 白质高信号; ANJ 平均标准化急动度

显变化,垂直大小变小。因此,WMH对“永”字书写的影响主要表现在垂直方向,考虑到横向书写主要为腕关节的运动,而垂直书写主要为指关节的屈曲,亦可理解为随WMH的增加肢体远端精细活动能力变差。

流畅性可以被定义为执行书写及绘画任务的容易程度。既往学者认为书写和绘画的流畅性下降多见于PD、小脑病变引起的肌张力障碍等<sup>[18]</sup>。既往的研究采用“子运动分析”和“ANJ”来评估书写及绘画的流畅性<sup>[12, 19]</sup>。ANJ被用来反映手腕和手指的平稳协调能力,ANJ的增加是手指和手腕常规力控制下降的指标,导致协调困难<sup>[19]</sup>。既往研究表明,与对照组相比,PD患者产生的运动都伴随着更高的ANJ<sup>[19]</sup>。同样,在Bisio等<sup>[20]</sup>的研究中,与健康对照组相比,多发性硬化患者的ANJ显著降低。初级主运动主要反映了运动的程序控制部分,次级子运动主要为运动修正或调整阶段<sup>[16]</sup>。Fradet等<sup>[21]</sup>的研究指出,与年轻人相比,老年人的初级主运动缩短,子运动发生率显著增加,与本研究结果基本一致,本研究结果表明随WMH程度增加,螺旋ANJ、子运动和均增高,即随WMH增加,患者绘画流畅性越差,且在绘画过程中进行多次无效的运动或进行多次纠正。因此,ANJ和子运动和可以被认为是有价值的工具来定量描述WMH患者的绘画流畅性。

本研究的局限性与不足:第一,因本研究测量参数较多,测试时间长,需要患者配合程度高,因此总体样本量较少。在今后的研究中,我们将继续扩充样本量,增加研究的可信性;第二,本研究仅对WMH患者的不同严重程度进行分析,因住院的健康体检老年人群较少,未设立健康对照组。

综上所述,随脑白质病变严重程度的增加,书写及绘画恶化,书写障碍主要存在于垂直方向。本研究采用数字化定量分析方法对脑白质病变患者的特征性书写进行评估,提出安全、便宜、执行相对较快的上肢运动测评方法,为CSVD患者上肢运动障碍的测评方法提供方向。

**利益冲突** 文章所有作者共同认可文章无相关利益冲突

**作者贡献声明** 试验设计为赵弘轶,研究实施、资料收集为丁玉、夏振西,论文撰写为夏翠俏,论文修订为谢鸿阳,黄勇华审校

## 参 考 文 献

- [1] Pantoni L. Cerebral small vessel disease: from pathogenesis and clinical characteristics to therapeutic challenges[J]. *Lancet Neurol*, 2010, 9(7): 689-701. DOI: 10.1016/S1474-4422(10)70104-6.
- [2] Wardlaw JM, DeBette S, Jokinen H, et al. ESO Guideline on covert cerebral small vessel disease[J]. *Eur Stroke J*, 2021, 6(2): IV. DOI: 10.1177/23969873211027002.
- [3] Wardlaw JM, Smith EE, Biessels GJ, et al. Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration[J]. *Lancet Neurol*, 2013, 12(8): 822-838. DOI: 10.1016/S1474-4422(13)70124-8.
- [4] Hairu R, Close J, Lord SR, et al. The association between white matter hyperintensity volume and gait performance under single and dual task conditions in older people with dementia: a cross-sectional study[J]. *Arch Gerontol Geriatr*, 2021, 95: 104427. DOI: 10.1016/j.archger.2021.104427.
- [5] Garre-Olmo J, Faúndez-Zanuy M, López-de-Ipiña K, et al. Kinematic and pressure features of handwriting and drawing: preliminary results between patients with mild cognitive impairment, Alzheimer disease and healthy controls[J]. *Curr Alzheimer Res*, 2017, 14(9): 960-968. DOI: 10.2174/1567205014666170309120708.
- [6] Caligiuri M, Snell C, Park S, et al. Handwriting movement abnormalities in symptomatic and premanifest Huntington's disease[J]. *Mov Disord Clin Pract*, 2019, 6(7): 586-592. DOI: 10.1002/mdc3.12824.
- [7] Drotár P, Mekyska J, Rektorová I, et al. Analysis of in-air movement in handwriting: a novel marker for Parkinson's disease[J]. *Comput Methods Programs Biomed*, 2014, 117(3): 405-411. DOI: 10.1016/j.cmpb.2014.08.007.
- [8] Yu NY, Chang SH. Characterization of the fine motor problems in patients with cognitive dysfunction - a computerized handwriting analysis[J]. *Hum Mov Sci*, 2019, 65: 71-79. DOI: 10.1016/j.humov.2018.06.006.
- [9] Zhào H, Zhang Y, Xia C, et al. Digital handwriting analysis of characters in Chinese patients with mild cognitive impairment[J]. *J Vis Exp*, 2021(169). DOI: 10.3791/61841.
- [10] Grace N, Enticott PG, Johnson BP, et al. Do handwriting difficulties correlate with core symptomology, motor proficiency and attentional behaviours?[J]. *J Autism Dev Disord*, 2017, 47(4): 1006-1017. DOI: 10.1007/s10803-016-3019-7.

[ 11 ] Fuentes CT, Mostofsky SH, Bastian AJ. Children with autism show specific handwriting impairments[J]. Neurology, 2009, 73(19): 1532-1537. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3181e0d48c.

[ 12 ] Wardlaw JM, Smith EE, Biessels GJ, et al. Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration[J]. Lancet Neurol, 2013, 12(8): 822-838. DOI: 10.1016/S1474-4422(13)70124-8.

[ 13 ] Fazekas F, Chawluk JB, Alavi A, et al. MR signal abnormalities at 1.5 T in Alzheimer's dementia and normal aging[J]. AJR Am J Roentgenol, 1987, 149(2): 351-356. DOI: 10.2214/ajr.149.2.351.

[ 14 ] Ma HI, Hwang WJ, Chang SH, et al. Progressive micrographia shown in horizontal, but not vertical, writing in Parkinson's disease[J]. Behav Neurol, 2013, 27(2): 169-174. DOI: 10.3233/BEN-120285.

[ 15 ] 何清俊.“永字八法”的美学意蕴及其对现代汉字设计的意义[J].美与时代(下半月), 2007(3): 80-83. DOI: 10.3969/j.issn.1003-2592-B.2007.03.034.

[ 16 ] Thomas M, Lenka A, Kumar Pal P. Handwriting analysis in Parkinson's disease: current status and future directions[J]. Mov Disord Clin Pract, 2017, 4(6): 806-818. DOI: 10.1002/mdc3.12552.

[ 17 ] Linderman M, Lebedev MA, Erlichman JS. Recognition of handwriting from electromyography[J]. PLoS One, 2009, 4(8): e6791. DOI: 10.1371/journal.pone.0006791.

[ 18 ] Miler Jerkovic V, Kojic V, Dragasevic Miskovic N, et al. Analysis of on-surface and in-air movement in handwriting of subjects with Parkinson's disease and a typical parkinsonism[J]. Biomed Tech (Berl), 2019, 64(2): 187-194. DOI: 10.1515/bmt-2017-0148.

[ 19 ] Broderick MP, Van Gemmert AW, Shill HA, et al. Hypometria and bradykinesia during drawing movements in individuals with Parkinson's disease[J]. Exp Brain Res, 2009, 197(3): 223-233. DOI: 10.1007/s00221-009-1925-z.

[ 20 ] Bisio A, Pedullà L, Bonzano L, et al. The kinematics of handwriting movements as expression of cognitive and sensorimotor impairments in people with multiple sclerosis[J]. Sci Rep, 2017, 7(1): 17730. DOI: 10.1038/s41598-017-18066-7.

[ 21 ] Fradet L, Lee G, Dounskaia N. Origins of submovements in movements of elderly adults[J]. J Neuroeng Rehabil, 2008, 5: 28. DOI: 10.1186/1743-0003-5-28.

(收稿日期: 2022-01-18)

(本文编辑: 赵金鑫)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

## 本刊文稿中缩略语的书写要求

在本刊发表的学术论文中,已被公知公认的缩略语在正文中可以不加注释直接使用(表1);不常用的和尚未被公知公认的缩略语以及原词过长、在文中多次出现者,若为中文可于文中第1次出现时写明全称,在圆括号内写出缩略语,如:流行性脑脊髓膜炎(流脑);若为外文可于文中第1次出现时写出中文全称,在圆括号内写出外文全称及其缩略语,如:阿尔茨海默病(Alzheimer disease, AD)。若该缩略语已经公知,也可不注出其英文全称。不超过4个汉字的名词不宜使用缩略语,以免影响论文的可读性。西文缩略语不得拆开转行。

表1 《神经疾病与精神卫生》杂志常用缩略语

缩略语	中文全称	缩略语	中文全称	缩略语	中文全称
CNS	中枢神经系统	CSF	脑脊液	GABA	γ-氨基丁酸
IL	白细胞介素	AD	老年痴呆症(阿尔茨海默病)	PD	帕金森病
MRI	磁共振成像	CT	电子计算机体层扫描	DSA	数字减影血管造影
PCR	聚合酶链式反应	EEG	脑电图	MR	磁共振
HE	苏木素-伊红	BDNF	脑源性神经营养因子	PET	正电子发射计算机断层显像
SOD	超氧化物歧化酶	ELISA	酶联免疫吸附剂测定	CRP	C反应蛋白
MMSE	简易精神状态检查	NIHSS	美国国立卫生研究院卒中评分	TIA	短暂性脑缺血发作
TNF	肿瘤坏死因子	WHO	世界卫生组织	HAMD	汉密尔顿抑郁量表
HAMA	汉密尔顿焦虑量表	PANSS	阳性与阴性症状量表	rTMS	重复经颅磁刺激
5-HT	5-羟色胺	SSRIs	选择性5-羟色胺再摄取抑制剂	MoCA	蒙特利尔认知评估量表
PTSD	创伤后应激障碍	ICD-10	国际疾病分类第十版	DSM	美国精神障碍诊断与统计手册
CCMD-3	中国精神障碍分类与诊断标准第3版				