

# 阿尔茨海默病患者神经精神症状与脑白质高信号的相关性分析

樊薇 蔡清艳 刘艳 马少伦 韩媛媛 刘筱薇 顾锐

610031 成都市第四人民医院老年医学科(樊薇、蔡清艳、韩媛媛、刘筱薇、顾锐);

610036 成都市第三人民医院神经内科(刘艳); 622731 成都电子科技大学生命科学与技术学院(马少伦)

通信作者: 蔡清艳, Email: cqyrzzatd@163.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2024.01.005

**【摘要】** 目的 分析阿尔茨海默病(AD)患者脑白质高信号(WMH)与神经精神症状(NPSs)的相关性。方法 选取2021年4月至2022年3月在成都市第四人民医院记忆门诊就诊的97例AD患者为研究对象。采用简易精神状态检查(MMSE)、日常生活活动力量表(ADL)、神经精神科问卷(NPI)评估患者的认知功能、日常生活活动能力和NPSs。对患者的头部进行3T MRI扫描后,采用UBO-Detector软件提取患者各脑区WMH体积。采用偏相关分析AD患者各脑区WMH体积与MMSE、ADL、NPI评分的相关性。结果 97例AD患者的MMSE评分为11.0(5.5, 19.0)分, ADL评分为38.0(26.0, 54.0)分, NPI评分为16.0(3.0, 34.0)分。AD患者的MMSE评分与全脑、脑室周围、左侧颞叶、右侧颞叶WMH体积呈负相关( $r=-0.240, -0.239, -0.332, -0.208; P < 0.05$ ); ADL评分与左侧颞叶、右侧颞叶WMH体积呈正相关( $r=0.352, 0.257; P < 0.05$ ); NPI评分与左侧颞叶WMH体积呈正相关( $r=0.373, P < 0.05$ )。NPI的12项症状中, AD患者妄想与左侧枕叶WMH体积呈正相关( $r=0.214, P < 0.05$ ); 幻觉、激越/攻击性与左侧颞叶、顶叶WMH体积呈正相关( $r=0.354, 0.212, 0.460, 0.254; P < 0.05$ ); 焦虑、情感高涨/欣快、睡眠/夜间行为、食欲/进食障碍与左侧颞叶WMH体积呈正相关( $r=0.222, 0.422, 0.295, 0.222; P < 0.05$ )。结论 脑白质的损伤程度与AD患者的认知功能、日常生活能力及NPSs存在相关性, 不同脑区的白质损伤与不同的NPSs相关, 预防脑白质的损伤或能改善AD患者的NPSs。

**【关键词】** 阿尔茨海默病; 神经精神症状; 白质高信号

**基金项目:** 成都市重大科技应用示范项目(2019-YF09-00120-SN); 成都市医学科研课题(2022232)

## Association between neuropsychiatric symptoms and white matter hyperintensities in Alzheimer disease patients

Fan Wei, Cai Qingyan, Liu Yan, Ma Shaolun, Han Yuanyuan, Liu Xiaowei, Gu Rui  
Department of Geriatrics, the Fourth People's Hospital of Chengdu, Chengdu 610031, China (Fan W, Cai QY, Han YY, Liu XW, Gu R); Department of Neurology, the Fourth People's Hospital of Chengdu, Chengdu 610036, China (Liu Y); School of Life Science and Technology, University of Electronic Science and Technology of China, Chengdu 622731, China (Ma SL)

Corresponding author: Cai Qingyan, Email: cqyrzzatd@163.com

**【Abstract】 Objective** To analyze the association between white matter hyperintensities (WMH) and neuropsychiatric symptoms (NPSs) in Alzheimer disease (AD) patients. **Methods** From April 2021 to March 2022, 97 AD patients who visited the Memory Clinic of the Fourth People's Hospital of Chengdu were selected as the research subject. The cognitive function, ability of daily living, and NPS of patients were evaluated using the Mini Mental State Examination (MMSE), Activity of Daily Living Scale (ADL), and Neuropsychiatric Inventory (NPI). This study conducted the 3T MRI scan of the patient's head, and using UBO-Detector software to extract WMH volume of each brain region of the patients. Partial correlation was used to analyze the association between WMH volume in various brain regions and MMSE, ADL, and NPI scores of AD patients. **Results** The MMSE, ADL, and NPI scores of 97 AD patients were 11.0 (5.5, 19.0), 38.0 (26.0, 54.0), and 16.0 (3.0, 34.0), respectively. The MMSE score of AD patients was negatively correlated with WMH volume in

the whole brain, periventricular, left temporal lobe, and right temporal lobe ( $r=-0.240, -0.239, -0.332, -0.208$ ;  $P < 0.05$ ). The ADL score was positively correlated with the volume of WMH in the left and right temporal lobes ( $r=0.352, 0.257$ ;  $P < 0.05$ ). The NPI score was positively correlated with the left temporal lobe WMH volume ( $r=0.373, P < 0.05$ ). Among the 12 symptoms of NPI, delusions in AD patients were positively correlated with left occipital WMH volume ( $r=0.214, P < 0.05$ ). Hallucinations, agitation/aggression were positively correlated with left temporal and parietal lobe WMH volume ( $r=0.354, 0.212, 0.460, 0.254$ ;  $P < 0.05$ ). Anxiety, elation/euphoria, sleep/nighttime behavior, appetite/eating disorders were positively correlated with left temporal lobe WMH volume ( $r=0.222, 0.422, 0.295, 0.222$ ;  $P < 0.05$ ). The above differences were statistically significant.

**Conclusions** The degree of white matter damage in the brain is correlated with cognitive function, ability of daily living, and NPSs in AD patients. White matter damage in different brain regions is associated with different NPSs, and preventing white matter damage may improve NPSs in AD patients.

**【Key words】** Alzheimer disease; Neuropsychiatric symptoms; White matter hyperintensities

**Fund programs:** Major Science and Technology Application Demonstration Project of Chengdu City (2019-YF09-00120-SN); Medical Research Project of Chengdu City (2022232)

研究表明,预计到2050年全球痴呆患病率将是现在的4倍<sup>[1]</sup>。AD是痴呆常见的原因之一,几乎所有AD患者在某个阶段都会出现神经精神症状(neuropsychiatric symptoms, NPSs)<sup>[2]</sup>。NPSs主要包括幻觉、妄想、抑郁、焦虑、淡漠等12个症状<sup>[3]</sup>。伴NPSs的AD患者会有更严重的认知损伤、更差的健康状况及更高的住院率<sup>[4]</sup>。虽然抗精神病药物可暂时缓解某些NPSs,但疗效欠佳,有些还会产生严重的药物不良反应,甚至增加死亡风险<sup>[5]</sup>。因此,需要明确影响AD患者出现NPSs的相关因素,从而及早进行干预,减轻患者的痛苦及家庭负担。

脑白质高信号(white matter hyperintensity, WMH)是脑小血管病变的一种, MRI表现为T1加权像等或偏低信号、液体衰减反转恢复序列和T2加权像斑点状或斑片状WMH<sup>[6]</sup>。WMH可提示微血管发生缺血性损伤,也可提示脑淀粉样血管病所导致的血脑屏障完整性丧失等,与AD相关。WMH除影响AD患者的认知功能外,还可能引发NPSs<sup>[7-8]</sup>。研究显示,与局灶性大脑皮层萎缩相比,WMH对NPSs的影响更大,而且这种影响可能独立于其他因素<sup>[9]</sup>。WMH可能是AD患者NPSs的重要病理因素,而不是次要因素<sup>[10]</sup>。但也有研究显示,AD患者的NPSs与WMH之间不存在显著相关性<sup>[11]</sup>。综上所述,WMH可能导致AD患者出现NPSs,但相关研究较少且研究结果不一致。此外,目前研究多为WMH的定性研究,缺少定量研究,因此本研究探讨AD患者伴NPSs可能的神经影像学机制,为临床提供参考依据。

### 一、对象与方法

1. 研究对象:选取2021年4月至2022年3月在成都市第四人民医院记忆门诊就诊的97例AD患者为研究对象。纳入标准:(1)符合美国国立老化研究所与阿尔茨海默病协会(The National Institute on

Aging and the Alzheimer's Association, NIA-AA)很可能AD的诊断标准<sup>[12]</sup>,年龄 $\geq 50$ 岁;(2)MRI海马平扫内侧颞叶萎缩(medial temporal atrophy, MTA)评分 $\geq 2$ 分<sup>[13]</sup>;(3)由 $\geq 2$ 名副主任及以上级别的精神科及神经内科医师诊断为很可能AD;(4)在记忆门诊进行了完整的MMSE、日常生活活动力量表(Activity of Daily Living Scale, ADL)、神经精神科问卷(Neuropsychiatric Inventory, NPI)测评并在一周内进行了西门子3T MRI扫描;(5)有可靠的照料者陪伴。排除标准:(1)存在其他类型痴呆,如血管性痴呆(有明确脑卒中病史,并在脑血管事件后半年内出现明显的痴呆综合征表现)、额颞叶痴呆、路易体痴呆等,或者存在可能引起其他痴呆或认知功能障碍的疾病,如颅脑创伤、脑肿瘤、癫痫、中枢神经系统炎症、中枢神经系统脱髓鞘疾病、正常颅压脑积水、严重肝肾功能障碍、严重贫血、甲状腺功能减退症、维生素B<sub>12</sub>缺乏症等;(2)存在辐射损伤、一氧化碳中毒、多发性硬化、血管炎或脑白质营养不良导致的WMH或其他类型脑白质病变;(3)有明确的脑血管病史, Hachinski缺血评分 $> 4$ 分<sup>[14]</sup>, Fazekas评分 $\geq 2$ 分<sup>[15]</sup>;(4)有明确的精神分裂症、严重抑郁症(HAMD评分 $< 8$ 分<sup>[16]</sup>)等精神疾病病史,或有明确的药物、酒精滥用史;(5)伴严重视力和听力障碍、意识障碍、严重失语等无法完成神经心理学测验者。本研究已获得成都市第四人民医院医学伦理委员会的审核批准。

2. 研究方法:(1)收集一般资料。回顾性收集患者的年龄、性别、受教育年限、惯用手。(2)评估认知功能。由记忆门诊经过统一培训的专业测评人员采用MMSE量表对患者认知功能进行评估。MMSE量表包括定向力(10分)、记忆力(3分)、注意力和计算力(5分)、回忆能力(3分)、语言(8分)、视空间(1分)共

6个方面,10项内容,总分30分,评分越高认知功能越好<sup>[17]</sup>。(3)评估日常生活活动能力。采用ADL评估患者的日常生活活动能力。ADL包括基本日常生活活动力量表(BADL)11项内容和工具性日常生活活动力量表(IADL)9项内容,总分80分,评分越高日常生活活动能力越差<sup>[18]</sup>。(4)评估NPSs。采用NPI对患者的照料者进行访谈。NPI包括妄想、幻觉、激越/攻击性、抑郁/心境恶劣、焦虑、情绪高涨/欣快、情感淡漠/漠不关心、脱抑制、易激惹/情绪不稳、异常运动行为、睡眠/夜间行为、食欲/进食障碍共12个症状,分别根据发作频率、严重程度、引起照料者的苦恼程度进行评分,总分144分,评分越高NPSs越严重<sup>[19]</sup>。(5)数据采集。采用3T MRI采集数据,T1加权像、T2-FLAIR像通过西门子3.0 T磁共振扫描仪扫描获取。T1加权像:平面内分辨率为1 mm × 1 mm,层厚1 mm,总层数192,翻转角=8,重复时间=2 400 ms,恢复时间=2.26 ms,反转时间=950 ms,视野=256 × 256,矩阵=256 × 256。MRI液体衰减反转序列:平面内分辨率为0.86 mm × 0.86 mm,层面厚度=5 mm,重复时间=9 000 ms,回波时间=97 ms,目标识别=2 498 ms,偏转角度=150°,矩阵=256 × 256,视野=230 × 230,总切片数=22。(6)数据处理。使用UBO-Detector软件提取WMH,预处理流程如下:①以T1影像作为参考,通过刚体变换将FLAIR影像注册至T1影像,并对FLAIR影像重采样至与T1影像具有相同的分辨率,该步骤使用SPM12 Coregister的Estimate & Reslice功能实现。②使用SPM12的segment功能将个体T1影像分割为灰质、白质、脑脊液影像。将上述处理得到的T1像及分割后的灰质、白质、脑脊液影像,FLAIR像均配准至DARTEL标准空间,所使用的DARTEL模板是基于悉尼记忆与衰老研究第4阶段的10名参与者生成,适用于老年人群。③使用FAST算法对FLAIR影像进行3类分割(WMH+灰质/白质+脑脊液),以生成候选的WMH团块。对于完成预处理后的FLAIR影像,UBO-Detector应用基于KNN的聚类算法提取白质高信号,使用0.5的概率阈值来确定是否为WMH团块。在UBO-Detector中,有两种将生成的WMH图像分割为子区域的策略—PDL(脑室旁WMH、脑深部WMH和lobes)和动脉模板。在PDL策略中,脑室周围WMH被定义为距离脑室12 mm内的WMH团簇,其余非脑室周围WMH由小脑、脑干和深部WMH组成,深部WMH可进一步分为双侧半球额叶、颞叶、顶叶和枕叶的WMH。

3.统计学方法:采用SPSS 22.0软件进行统计分析。计数资料采用频数表示。采用Shapiro-Wilk检验对计量资料进行正态性检验,符合正态分布的计量资料用均数 ± 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示;不符合正态分布用中位数和四分位数 [ $M(P_{25}, P_{75})$ ]表示。控制年龄、性别、受教育年限、整体脑白质体积,采用偏相关分析AD患者各脑区WMH体积与MMSE、ADL、NPI评分的相关性。双侧检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 二、结果

1. AD患者一般资料与量表评分:97例AD患者均为右利手;男29例,女68例;年龄53~98 [78.0(69.5,83.0)]岁;受教育年限0~19 [9.0(6.0,12.0)]年;MMSE评分为0~29 [11.0(5.5,19.0)]分;ADL评分为20~75 [38.0(26.0,54.0)]分;NPI评分为0~108 [16.0(3.0,34.0)]分。

2. AD患者WMH体积与MMSE、ADL、NPI评分的相关性:AD患者的MMSE评分与全脑、脑室周围、左侧颞叶、右侧颞叶WMH体积呈负相关( $P < 0.05$ );ADL评分与左侧颞叶、右侧颞叶WMH体积呈正相关;NPI评分与左侧颞叶WMH体积呈正相关( $P < 0.05$ )。见表1。

表1 AD患者MMSE、ADL、NPI评分与WMH体积的相关性( $r$ 值)

变量	MMSE评分	ADL评分	NPI评分
全脑	-0.240 <sup>a</sup>	0.120	0.067
脑室周围	-0.239 <sup>a</sup>	0.130	0.060
左侧颞叶	-0.332 <sup>a</sup>	0.352 <sup>a</sup>	0.373 <sup>a</sup>
右侧颞叶	-0.208 <sup>a</sup>	0.257 <sup>a</sup>	0.108

注:AD 阿尔茨海默病;MMSE 简易精神状态检查;ADL 日常生活活动力量表;NPI 神经精神科问卷;WMH 白质高信号;<sup>a</sup> $P < 0.05$

3. AD患者WMH体积与NPI的12项症状评分的相关性:AD患者妄想与左侧枕叶WMH体积呈正相关( $P < 0.05$ ),幻觉、激越/攻击性与左侧颞叶、顶叶WMH体积均呈正相关(均 $P < 0.05$ ),焦虑、睡眠/夜间行为、食欲/进食障碍与左侧颞叶WMH体积均呈正相关(均 $P < 0.05$ ),情感高涨/欣快与左侧颞叶、右侧顶叶WMH体积呈正相关( $P < 0.05$ )。见表2。

讨论 WMH常被认为是脑血管疾病、衰老或神经炎症所致<sup>[20-21]</sup>。然而越来越多的证据表明,非血管病理学,如tau介导的继发性脱髓鞘或小胶质细胞功能障碍也可能导致神经退行性疾病中的WMH<sup>[22]</sup>。本研究通过定量计算WMH体积分析其与AD患者

表2 AD患者NPI的12项症状评分与WMH体积的相关性(r值)

变量	额叶		颞叶		顶叶		枕叶	
	左侧	右侧	左侧	右侧	左侧	右侧	左侧	右侧
妄想	-0.108	-0.207	0.118	-0.062	0.127	-0.082	0.214 <sup>a</sup>	0.085
幻觉	-0.066	-0.120	0.354 <sup>a</sup>	-0.004	0.212 <sup>a</sup>	-0.082	0.197	0.053
激越/攻击性	0.181	0.073	0.460 <sup>a</sup>	0.187	0.254 <sup>a</sup>	-0.049	0.058	-0.051
抑郁/心境恶劣	-0.080	-0.173	0.067	-0.044	0.028	-0.136	-0.017	0.006
焦虑	-0.119	-0.101	0.222 <sup>a</sup>	-0.008	-0.097	-0.115	0.028	-0.056
情感高涨/欣快	-0.038	0.168	0.422 <sup>a</sup>	0.164	0.070	0.234 <sup>a</sup>	-0.048	-0.013
情感淡漠/漠不关心	0.136	-0.023	0.185	0.107	0.113	-0.036	0.080	0.079
脱抑制	-0.087	-0.142	0.064	-0.035	-0.022	-0.082	0.127	-0.103
易激惹/情绪不稳	-0.041	-0.168	0.163	-0.028	0.126	-0.094	0.072	-0.019
异常运动行为	-0.052	-0.154	0.160	0.163	0.148	0.016	0.185	0.057
睡眠/夜间行为	0.157	0.093	0.295 <sup>a</sup>	0.186	0.175	-0.034	0.114	-0.104
食欲/进食障碍	0.092	0.028	0.222 <sup>a</sup>	0.159	0.048	0.090	0.144	0.059

注: AD 阿尔茨海默病; NPI 神经精神科问卷; WMH 白质高信号; <sup>a</sup>P < 0.05

认知、日常生活能力以及NPSs的相关性,结果显示,全脑、脑室周围及颞叶WMH体积增加与AD患者的认知功能下降相关,颞叶WMH体积增加与AD患者的日常生活能力下降相关,与既往的研究结果基本一致<sup>[23-24]</sup>。既往研究显示,抑郁、异常运动行为、焦虑、夜间行为和淡漠与WMH体积增加有关<sup>[25]</sup>。纵向混合效应模型显示,NPI总评分的增加与基线WMH存在相关性。基线WMH与妄想、幻觉、躁动、抑郁和易怒的增加相关<sup>[26]</sup>。本研究结果显示,左侧颞叶WMH体积与NPSs相关,即左侧颞叶白质受损越严重,AD患者的精神行为症状就越严重;而全脑及脑室周围的WMH体积与NPI评分不存在相关性,与上述研究结果不一致,原因可能为以上研究多为WMH的定性研究而非定量研究,定量研究能够更准确地测定颞叶的WMH体积。

在NPI的12项症状方面,既往神经影像学研究表明,不同脑区的WMH体积对于AD患者的NPSs有不同的影响,如脑室周围WMH体积,特别是额叶的WMH体积与幻觉、抑郁和焦虑有关<sup>[27]</sup>。顶枕叶白质改变会加重AD患者的妄想症状<sup>[8]</sup>。额叶WMH体积与言语攻击行为独立相关<sup>[28]</sup>。不同脑区白质的损害或导致不同的NPSs,本研究结果显示,妄想症状与左侧枕叶WMH体积呈正相关,幻觉、激越/攻击性与左侧颞叶、顶叶WMH体积呈正相关,情感高涨/欣快与右侧顶叶WMH体积呈正相关。焦虑、情感高涨/欣快、睡眠/夜间行为、食欲/进食障碍均与左侧颞叶WMH体积呈正相关。左侧颞叶的白质损伤与AD患者多种NPSs相关,提示作为优势半球的颞叶损伤对于AD患者的NPSs发生有一定影响。

目前,脑损伤的不对称模式已被广泛观察到,与对称型WMH相比,不对称型WMH可能具有更强的病理理性<sup>[29]</sup>。一项关于WMH和皮质厚度与NPSs的相关性研究发现,WMH与NPSs的进展相关<sup>[30]</sup>。

本研究分析了不同脑区WMH体积与AD患者认知功能、日常生活活动能力及NPSs的关系,表明不同脑区WMH体积与AD患者的不同NPSs存在不同的相关性,但本研究存在局限性:未设置对照组,不能完全排除AD疾病相关的混杂因素导致的数据偏倚,下一步的研究将根据NPSs症状表型对AD患者进行分组比较,增加研究结果的特异性和可靠性。同时将对AD患者进行NPSs症状观察及影像学数据随访,通过纵向研究更全面客观地探究WMH对于AD患者精神行为症状的生物学机制。

**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** 文章构思与设计、数据分析、论文撰写为樊薇,数据收集与整理为韩媛媛、刘筱薇、顾锐,影像数据分析为马少伦,文章指导与审校为蔡清艳、刘艳

参 考 文 献

[1] Scheltens P, De Strooper B, Kivipelto M, et al. Alzheimer's disease[J]. Lancet, 2021, 397(10284): 1577-1590. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)32205-4.

[2] Lyketsos CG, Carrillo MC, Ryan JM, et al. Neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease[J]. Alzheimers Dement, 2011, 7(5): 532-539. DOI: 10.1016/j.jalz.2011.05.2410.

[3] Mallo SC, Ismail Z, Pereiro AX, et al. Assessing mild behavioral impairment with the mild behavioral impairment checklist in people with subjective cognitive decline[J]. Int Psychogeriatr, 2019, 31(2): 231-239. DOI: 10.1017/S1041610218000698.

[4] Alzheimer's Association. 2016 Alzheimer's disease facts and figures[J]. Alzheimers Dement, 2016, 12(4): 459-509. DOI: 10.1016/j.jalz.2016.03.001.

- [ 5 ] Mendez Rubio M, Antonietti JP, Donati A, et al. Personality traits and behavioural and psychological symptoms in patients with mild cognitive impairment[ J ]. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 2013, 35(1/2): 87-97. DOI: 10.1159/000346129.
- [ 6 ] Soennesyn H, Oppedal K, Greve OJ, et al. White matter hyperintensities and the course of depressive symptoms in elderly people with mild dementia[ J ]. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra*, 2012, 2(1): 97-111. DOI: 10.1159/000335497.
- [ 7 ] Kandiah N, Chander R, Zhang A, et al. Cerebral white matter disease is independently associated with BPSD in Alzheimer's disease[ J ]. *Journal of the Neurological Sciences*, 2014, 337(1/2): 162-166. DOI: 10.1016/j.jns.2013.11.042.
- [ 8 ] Anor CJ, O'Connor S, Saund A, et al. Neuropsychiatric symptoms in Alzheimer disease, vascular dementia, and mixed dementia[ J ]. *Neurodegener Dis*, 2017, 17(4/5): 127-134. DOI: 10.1159/000455127.
- [ 9 ] Makovac E, Serra L, Spanò B, et al. Different patterns of correlation between grey and white matter integrity account for behavioral and psychological symptoms in Alzheimer's disease[ J ]. *J Alzheimers Dis*, 2016, 50(2): 591-604. DOI: 10.3233/JAD-150612.
- [ 10 ] Wardlaw JM, Valdés Hernández MC, Muñoz-Maniega S. What are white matter hyperintensities made of? Relevance to vascular cognitive impairment[ J ]. *J Am Heart Assoc*, 2015, 4(6): 001140. DOI: 10.1161/JAHA.114.001140.
- [ 11 ] Spalletta G, Iorio M, Vecchio D, et al. Subclinical cognitive and neuropsychiatric correlates and hippocampal volume features of brain white matter hyperintensity in healthy people[ J ]. *J Pers Med*, 2020, 10(4): 172. DOI: 10.3390/jpm10040172.
- [ 12 ] Frisoni GB, Winblad B, O'Brien JT. Revised NIA-AA criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: a step forward but not yet ready for widespread clinical use[ J ]. *Int Psychogeriatr*, 2011, 23(8): 1191-1196. DOI: 10.1017/s1041610211001220.
- [ 13 ] Scheltens P, Weinstein HC, Leys D. Neuro-imaging in the diagnosis of Alzheimer's disease. I . Computer tomography and magnetic resonance imaging[ J ]. *Clin Neurol Neurosurg*, 1992, 94(4): 277-289. DOI: 10.1016/0303-8467(92)90175-3.
- [ 14 ] Hachinski VC, Iliff LD, Zilhka E, et al. Cerebral blood flow in dementia[ J ]. *Arch Neurol*, 1975, 32(9): 632-637. DOI: 10.1001/archneur.1975.00490510088009.
- [ 15 ] 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.
- [ 16 ] Hamilton M. A rating scale for depression[ J ]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1960, 23(1): 56-62. DOI: 10.1136/jnnp.23.1.56.
- [ 17 ] Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician[ J ]. *J Psychiatr Res*, 1975, 12(3): 189-198. DOI: 10.1016/0022-3956(75)90026-6.
- [ 18 ] 何燕玲, 张明园, 李柔冰. 老人日常生活活动能力的变化及与痴呆的关系[ J ]. *中国临床心理学杂志*, 1998, 6(1): 20-23. He YL, Zhang MY, Li RB. Changes of ADL in normal aging and it's relationship to dementia[ J ]. *Chinese Journal of Clinical Psychology*, 1998, 6(1): 20-23.
- [ 19 ] Cummings JL, Mega M, Gray K, et al. The neuropsychiatric inventory: comprehensive assessment of psychopathology in dementia[ J ]. *Neurology*, 1994, 44(12): 2308-2314. DOI: 10.1212/WNL.44.12.2308.
- [ 20 ] Garde E, Mortensen EL, Krabbe K, et al. Relation between age-related decline in intelligence and cerebral white-matter hyperintensities in healthy octogenarians: a longitudinal study[ J ]. *Lancet*, 2000, 356(9230): 628-634. DOI: 10.1016/S0140-6736(00)02604-0.
- [ 21 ] Woollacott I, Bocchetta M, Sudre CH, et al. Pathological correlates of white matter hyperintensities in a case of progranulin mutation associated frontotemporal dementia[ J ]. *Neurocase*, 2018, 24(3): 166-174. DOI: 10.1080/13554794.2018.1506039.
- [ 22 ] Desmarais P, Gao AF, Lanctôt K, et al. White matter hyperintensities in autopsy-confirmed frontotemporal lobar degeneration and Alzheimer's disease[ J ]. *Alzheimers Res Ther*, 2021, 13(1): 129. DOI: 10.1186/s13195-021-00869-6.
- [ 23 ] Clancy U, Gilmartin D, Jochems A, et al. Neuropsychiatric symptoms associated with cerebral small vessel disease: a systematic review and meta-analysis[ J ]. *Lancet Psychiatry*, 2021, 8(3): 225-236. DOI: 10.1016/S2215-0366(20)30431-4.
- [ 24 ] Berlow YA, Wells WM, Ellison JM, et al. Neuropsychiatric correlates of white matter hyperintensities in Alzheimer's disease[ J ]. *Int J Geriatr Psychiatry*, 2010, 25(8): 780-788. DOI: 10.1002/gps.2418.
- [ 25 ] Tomimoto H. White matter integrity and cognitive dysfunction: radiological and neuropsychological correlations[ J ]. *Geriatr Gerontol Int*, 2015, 15 Suppl 1: 3-9. DOI: 10.1111/ggi.12661.
- [ 26 ] Anor CJ, Dadar M, Collins DL, et al. The longitudinal assessment of neuropsychiatric symptoms in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease and their association with white matter hyperintensities in the national Alzheimer's coordinating center's uniform data set[ J ]. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging*, 2021, 6(1): 70-78. DOI: 10.1016/J.BPSC.2020.03.006.
- [ 27 ] Ogawa Y, Hashimoto M, Yatabe Y, et al. Association of cerebral small vessel disease with delusions in patients with Alzheimer's disease[ J ]. *Int J Geriatr Psychiatry*, 2013, 28(1): 18-25. DOI: 10.1002/gps.3781.
- [ 28 ] Ogama N, Sakurai T, Saji N, et al. Frontal white matter hyperintensity is associated with verbal aggressiveness in elderly women with Alzheimer disease and amnesic mild cognitive impairment[ J ]. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra*, 2018, 8(1): 138-150. DOI: 10.1159/000486826.
- [ 29 ] Low A, Ng KP, Chander RJ, et al. Association of asymmetrical white matter hyperintensities and apolipoprotein e4 on cognitive impairment[ J ]. *J Alzheimers Dis*, 2019, 70(3): 953-964. DOI: 10.3233/JAD-190159.
- [ 30 ] Ozzoude M, Varriano B, Beaton D, et al. White matter hyperintensities and smaller cortical thickness are associated with neuropsychiatric symptoms in neurodegenerative and cerebrovascular diseases[ J ]. *Alzheimers Res Ther*, 2023, 15(1): 114. DOI: 10.1186/s13195-023-01257-y.

(收稿日期: 2023-05-17)

(本文编辑: 郑圣洁)