

基于纤维束自动定量法对遗忘型认知障碍患者脑白质纤维完整性改变的诊断价值

李卫萍¹ 赵辉² 张鑫¹ 梁雪¹ 刘颖² 张雯¹ 张冰¹

¹南京大学医学院附属鼓楼医院医学影像科, 南京 210008; ²南京大学医学院附属鼓楼医院神经内科, 南京 210008

通信作者:张冰, Email:zhangbing_nanjing@vip.163.com

【摘要】 目的 采用纤维束自动定量法(AFQ)对遗忘型认知障碍患者(aMCI)的脑白质纤维束部分各向异性(FA)值及平均扩散率(MD)进行分析,以研究患者脑内白质纤维束逐点破坏的特点。方法 选取2018年1月至2019年3月在南京大学医学院附属鼓楼医院神经内科记忆门诊就诊的20例aMCI患者,男9例、女11例,平均年龄(67±9)岁;22例非遗忘型认知障碍(naMCI)患者,男8例、女14例,平均年龄(64±10)岁;年龄、性别、受教育程度匹配的23名健康对照(NC),男10名、女13名,平均年龄(65±9)岁,所有被试者均进行3.0 T磁共振扩散张量成像及高分辨T₁加权成像扫描,采用AFQ对全脑20根纤维束的100个节点进行FA及MD值定量分析。结果 脑白质纤维束FA值的逐点分析显示,aMCI患者右侧皮质脊髓束中间节段(节点33~60)明显低于naMCI患者($t=-4.023, P<0.01$, FWE校正),且FA值与听觉词语记忆测试正相关($P=0.039$)。脑白质纤维束MD值的逐点分析显示,aMCI患者左侧扣带束海马部分的中间节段(节点41~61)明显高于naMCI患者($t=2.408, P=0.037$, FWE校正),aMCI患者左侧下纵束偏后部(节点24~46)($t=-2.919, P=0.006$, FWE校正)及左侧扣带束海马的中间节段(节点38~71)($t=-3.878, P=0.002$, FWE校正)明显高于健康对照组,且左侧下纵束平均MD值分别与MoCA($P=0.039$)及听觉词语记忆测试得分($P=0.015$)呈负相关关系,左侧扣带束海马平均MD值与听觉词语记忆测试得分呈负相关关系($P=0.033$)。结论 aMCI患者部分纤维束的特定节点会出现一定损伤,且与神经心理学量表相关。此外,不同的白质纤维束破坏模式各异;较之前的其他类似研究明显改进了定量分析方法,对进一步理解aMCI患者脑白质纤维束破坏模式具有重要价值。

【关键词】 磁共振成像; 认知障碍; 脑白质病

基金项目:国家自然科学基金重大研究计划衰老专项(91649116);国家自然科学基金面上项目(81720108022,81571040);江苏省医学重点人才“十三五”兴卫工程(B.Z.2016-2020);江苏省科技计划项目社会发展课题(BE2016605, BE201707)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2020.03.003

Study on the white matter neuronal integrity in amnesic mild cognitive impairment based on automating fiber-tract quantification

Li Weiping¹, Zhao Hui², Zhang Xin¹, Liang Xue¹, Liu Ying², Zhang Wen¹, Zhang Bing¹

¹Department of Radiology, the Affiliated Drum Tower Hospital of Nanjing University Medical School, Nanjing 210008, China; ²Department of Neurology, the Affiliated Drum Tower Hospital of Nanjing University Medical School, Nanjing 210008, China

Corresponding author: Zhang Bing, Email:zhangbing_nanjing@vip.163.com

【Abstract】 Objective To analyze the pattern of the change in cerebral white matter tract in amnesic mild cognitive impairment (aMCI) patients based on the automating fiber-tract quantification (AFQ). **Methods** A total of 20 aMCI patients, 9 males, 11 females, the mean age was (67±9) years, and 22 patients with naMCI, 8 males, 14 females, the mean age was (64±10) years, and 23 normal control subjects, 10 males, 13 females, with a mean age of (65±9) years were enrolled from the Affiliated Drum Tower Hospital of Nanjing University Medical School from January 2018 to March 2019. All of them underwent 3.0 T MRI scan, which include DTI and 3D T₁WI sequence. Two tract profiles, fractional anisotropy (FA) and mean diffusivity (MD), were extracted to evaluate the white matter integrity at 100 locations along each of 20 fiber tracts based on the AFQ. **Results** In a pointwise comparison of FA profiles, the aMCI patients showed FA reduction in the

middle part of right corticospinal tract ($t=-4.023$, $P<0.01$, FWE corrected) relative to the naMCI patients. There was a positive correlation between the decreased FA value and the auditory verbal learning test score ($P=0.039$). In a pointwise comparison of MD profiles, the aMCI patients showed extensive MD elevation in the middle part of the left cingulum hippocampus ($t=2.408$, $P=0.037$, FWE corrected) relative to the naMCI patients. The aMCI patients showed MD elevation in the posterior part of the left inferior longitudinal fasciculus ($t=-2.919$, $P=0.006$, FWE corrected) and the middle part of the left cingulum hippocampus ($t=-3.878$, $P=0.002$, FWE corrected) relative to the NC subjects. And the elevated MD in left inferior longitudinal fasciculus showed negative correlation with MoCA ($P=0.039$) and auditory verbal learning test score ($P=0.015$). There was also a negative correlation between the elevated MD value in the left cingulum hippocampus and the auditory verbal learning test score ($P=0.033$). **Conclusions** Disruption is found in specific part along the white matter tract in the aMCI group. Furthermore, the pattern of white matter abnormalities is different across neuronal fiber tracts. These findings will have an impact on the further specific study of the white matter tract in aMCI patients.

【Key words】 Magnetic resonance imaging; Cognition disorders; Leukoencephalopathies

Fund program: National Natural Science Foundation of China in Aging Project (91649116); National Natural Science Foundation of China (81720108022, 81571040); “13th Five-Year” Health Promotion Project of Jiangsu Province Key Medical Personnel (B.Z.2016-2020); Social Development Project of Science and Technology Project in Jiangsu Province (BE2016605, BE201707)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2020.03.003

遗忘型认知障碍患者 (amnesic mild cognitive impairment, aMCI) 是阿尔兹海默病 (AD) 的高危人群。越来越多的学者利用磁共振扩散张量成像 (diffusion tensor imaging, DTI) 技术研究脑白质纤维变化^[1], 该技术是唯一能在无创条件下显示纤维结构的方法, 可以显示病变对白质微细结构的损伤。传统的研究方法包括基于体素的形态学分析 (voxel based morphometry, VBM)、基于纤维束的空间统计分析 (tract-based spatial statistics, TBSS) 等, 但是由于 VBM 在后处理时关于高斯平滑的平滑核选取值存在争议^[2], 且在个体水平无法准确定位, 而 TBSS 难以将不同被试的像素点对应于同样的纤维束^[3], 精准度稍欠缺。此前的研究主要集中在对整条纤维束的部分各向异性 (fractional anisotropy, FA)、平均扩散率 (mean diffusivity, MD) 等参数的分析, 而有研究表明 MCI 患者白质纤维束仅是其中的某一段发生破坏, 其他部分保持完整^[4], 而且在 AD 的进程中, 部分纤维束破坏遵循一定的规律。为了更加深入具体地研究 aMCI 患者脑白质纤维束不同节点的破坏方式, 我们采用纤维束自动定量法 (automating fiber-tract quantification, AFQ) 来识别特定的脑白质纤维束, 并且对每条纤维束 100 个节点的生物学特性参数进行量化分析, 报道如下。

对象与方法

一、对象

1. 患者: 回顾性分析 2018 年 1 月至 2019 年 3 月南京大学医学院附属鼓楼医院神经内科记忆门诊

就诊的 aMCI 患者 20 例, 其中男 9 例、女 11 例; 非遗忘型认知障碍患者 (non-amnesic mild cognitive impairment, naMCI) 患者 22 例, 其中男 8 例、女 14 例。健康对照组 (normal control, NC) 来自同期门诊非神经系统疾病的正常人 23 名, 其中男 10 名、女 13 名, 性别、年龄、受教育程度与其他组匹配, 无认知功能障碍, 无痴呆家族史。入组的所有被试者 MRI 检查除脑萎缩和深部白质少量脱髓鞘病变 (Fazekas scale I 级及以下) 外, 无其他异常改变。

2. 纳入标准: 诊断标准参照《中国痴呆诊疗指南》(2012 年)。aMCI 组诊断标准如下^[5]: (1) 主诉记忆障碍, 而且有知情者证实。(2) 有记忆损害的客观证据, 即情景记忆损害如听觉词语记忆测试的延迟回忆得分比正常老年人群的平均水平至少低 1.5 SD。(3) 其余认知功能相对正常, 即简易智力状态检查量表 (mini-mental state examination, MMSE) 得分 ≥ 24 。(4) 日常生活能力正常, 无任何精神或神经病史。naMCI 组诊断标准如下: (1) 无主诉记忆障碍, 而且有知情者证实。(2) 注意-执行功能障碍或语言功能损害。(3) 其余认知功能相对正常, 即 MMSE 得分 ≥ 24 。(4) 日常生活能力正常, 无任何精神或神经病史。

3. 排除标准: 严重抑郁症、精神分裂症等精神疾病患者; 既往有脑血管病史、脑肿瘤、癫痫患者; 有磁共振检查禁忌证患者。

二、方法

1. 磁共振成像: 使用荷兰 Philips Achieva 3.0 T TX MR 扫描仪, 8 通道头线圈采集数据。所有受试

者均先行常规 MRI 检查(3D T₁WI, T₂WI, DWI)以除外神经系统疾病。DTI 序列扫描参数如下:重复时间(TR)/回波时间(TE)=9 154 ms / 55 ms; 视野(FOV)为 224 mm×224 mm, 体素大小前后(AP)×左右(RL)×头足(FH)为 2 mm×2 mm×2 mm, 从 32 个方向采集, 扫描时间 6 min 27 s。

2. 纤维束自动定量法: DTI 数据预处理使用北京师范大学国家认知与心理研究所研发的 PANDA 软件(<http://www.nitrc.org/projects/panda>)进行, 其主要过程主要包括: (1) 将原始 DICOM 格式的 DTI 数据转化为 Nifit 格式。(2) 使用 bet 命令去除被试的非脑组织。(3) 进行涡流校正。(4) 计算每个被试个体空间中的 DTI 参数, 如 FA, MD 等。AFQ (<https://github.com/jyeatman/AFQ>) 软件包将 3D T₁WI 数据及预处理后的 DTI 数据进行处理, 对 20 条纤维束进行 100 个点定量分析共包括以下二步^[6]: (1) 纤维束的定义: 首先进行纤维束追踪, 当追踪的纤维 FA 值 < 0.2 或成角 > 30°, 则认为该纤维停止走行; 其次在 MNI 标准空间中, 对每组的平均 DTI 图像进行纤维起止的 ROI 定义, 对其内的纤维束进行等距离分割。(2) 纤维束定量分析: 对每条纤维束分割的 100 个点进行平均参数的估算, 包括 FA, MD 等, 本研究重点关注 FA 及 MD 值。定义的 20 条纤维束^[7]包括双侧丘脑放射束; 双侧皮质脊髓束; 双侧扣带回扣带束; 双侧扣带束海马; 胼胝束膝部和压部; 双侧下额枕束; 双侧下纵束; 双侧上纵束; 双侧钩状束; 双侧弓形束。

3. 神经心理学量表: 神经心理学量表由神经内科医师进行评估, 测试的量表包括 MMSE, 蒙特利尔认知评估量表(MoCA), 临床痴呆评定量表(CDR), 数字广度(顺序和倒序), 听觉词语记忆测

试和波士顿命名。

4. 统计学方法: 对被试的一般资料采用 SPSS 21.0 软件进行统计分析, 采用单因素方差分析(Analysis of Variance, ANOVA), 对差异有统计学意义的进行组间两两比较, 采用最小显著差异(LSD)进行检验; 对于三组被试 20 条纤维束的逐点 FA 及 MD 比较, 采用 Matlab 中基于“permutation”的统计分析, 排列值设为 1 000 次, 所有结果均进行 FWE 校正(familywise error rate corrected, FWE), $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 患者一般资料: 患者和健康对照组基本信息见表 1。aMCI 组 20 例, 平均年龄(67±9)岁, naMCI 组 22 例, 平均年龄(64±10)岁, 健康对照组 23 名, 平均年龄(65±9)岁。年龄、性别及教育程度组间差异无统计学意义(均 $P > 0.05$)。aMCI 组、naMCI 组及正常对照组间的 MMSE 评分, MoCA 评分, 数字广度(倒序), 听觉词语记忆测试差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。

2. 基于 AFQ 定量分析的组间 FA 值比较: aMCI 组右侧皮质脊髓束中间节段(节点 33~60)的 FA 值低于 naMCI ($t = -4.023, P < 0.01, FWE$ 校正)(表 2, 图 1)。aMCI 组与健康对照组比较, 以及 naMCI 组与健康对照组比较, 发现纤维束 FA 值的差异无统计学意义(FWE 校正)。

3. 基于 AFQ 定量分析的组间 MD 值比较: aMCI 组左侧扣带束海马部分的中间节段(节点 41~61) MD 值高于 naMCI 组 ($t = 2.408, P = 0.037, FWE$ 校正)。aMCI 组左侧扣带束海马的中间节段(节点 38~71) ($t = -3.878, P = 0.002, FWE$ 校正)及左侧下纵

表 1 aMCI 组、naMCI 组及健康对照组一般资料($\bar{x} \pm s$)

指标	aMCI	naMCI	NC	ANOVA P 值	Post-hoc 组间比较(LSD)		
					aMCI 比 naMCI	aMCI 比 NC	naMCI 比 NC
例数(男/女)	20(9/11)	22(8/14)	23(10/13)	0.940			
年龄(岁)	67±9	64±10	65±9	0.547	-	-	-
教育程度(年)	11.5±4.0	12.0±3.7	13.6±2.6	0.110	-	-	-
MMSE 评分(分)	26.0±1.5	26.9±2.0	28.8±0.7	<0.01	0.042	<0.01	<0.01
MoCA 评分(分)	20.8±3.8	21.4±3.2	25.7±1.9	<0.01	0.551	<0.01	<0.01
数字广度(顺序)(分)	7.8±1.1	8.0±2.1	8.2±1.0	0.704	-	-	-
数字广度(倒序)(分)	4.8±1.5	3.8±1.3	5.0±1.1	0.008	0.014	0.633	0.004
听觉词语记忆测试(分)	13±8	18±5	19±7	0.030	0.036	0.012	0.687
波士顿命名(分)	46±14	50±11	46±16	0.507	-	-	-

注: aMCI: 遗忘型认知障碍患者, naMCI: 非遗忘型认知障碍患者, NC: 健康对照组; MMSE: 简易智力状态检查量表, MoCA: 蒙特利尔认知评估量表; “-”表示未再做统计学处理

束偏后部(节点 24~46)($t=-2.919, P=0.006, FWE$ 校正)MD 值高于健康对照组(表 2, 图 2)。naMCI 患

表 2 采用 AFQ 方法分析 aMCI 组、naMCI 组及健康对照组 20 条纤维束上 100 个节点的 FA 及 MD 值比较($\bar{x} \pm s$)

神经纤维束	指标	aMCI($n=20$)	naMCI($n=22$)	NC($n=23$)	aMCI 比 naMCI		aMCI 比 NC	
					t 值	P 值	t 值	P 值
右侧皮质脊髓束(节点 33~60)	FA	0.61±0.04	0.66±0.04	-	-4.023	<0.01	-	-
左侧扣带束海马(节点 41~61)	MD	0.89±0.13	0.78±0.05	-	2.408	0.037	-	-
左侧扣带束海马(节点 38~71)	MD	0.87±0.11	-	0.73±0.07	-	-	-3.878	0.002
左侧下纵束(节点 24~46)	MD	0.84±0.07	-	0.79±0.04	-	-	-2.919	0.006

注: AFQ: 纤维束自动定量法; aMCI: 遗忘型认知障碍患者, naMCI: 非遗忘型认知障碍患者, NC: 健康对照组; FA: 部分各向异性, MD: 平均扩散率($\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$); “-”表示未再做统计学处理

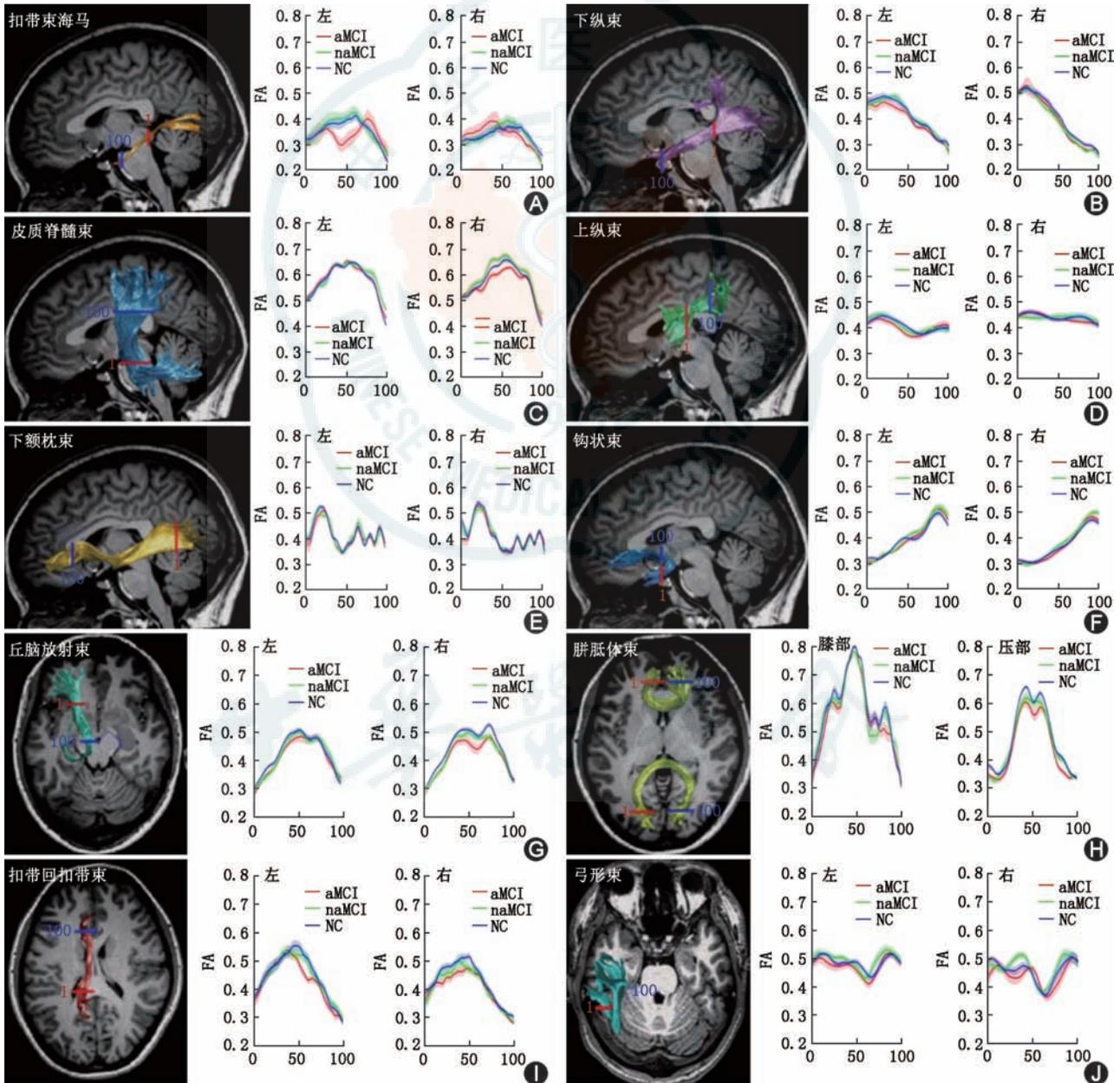


图 1 认知障碍患者及健康对照组 20 条神经纤维束上 100 个节点的 FA 值分析 采用纤维束自动定量法(AFQ)方法, 曲线中红色为遗忘型认知障碍(aMCI)组, 绿色为非遗忘型认知障碍(naMCI)组, 蓝色为健康对照(NC)组。坐标的横轴代表该条纤维束的 100 个等分节点, 纵轴为不同纤维束的部分各向异性(FA)值。曲线下方的横线, 蓝色代表 aMCI 组与 naMCI 组该条纤维束 FA 值差异有统计学意义的节点($P < 0.05$), 图中蓝色横线表示 aMCI 患者右侧皮质脊髓束中间节段的 FA 值明显减低。所有的结果均进行 FWE 校正

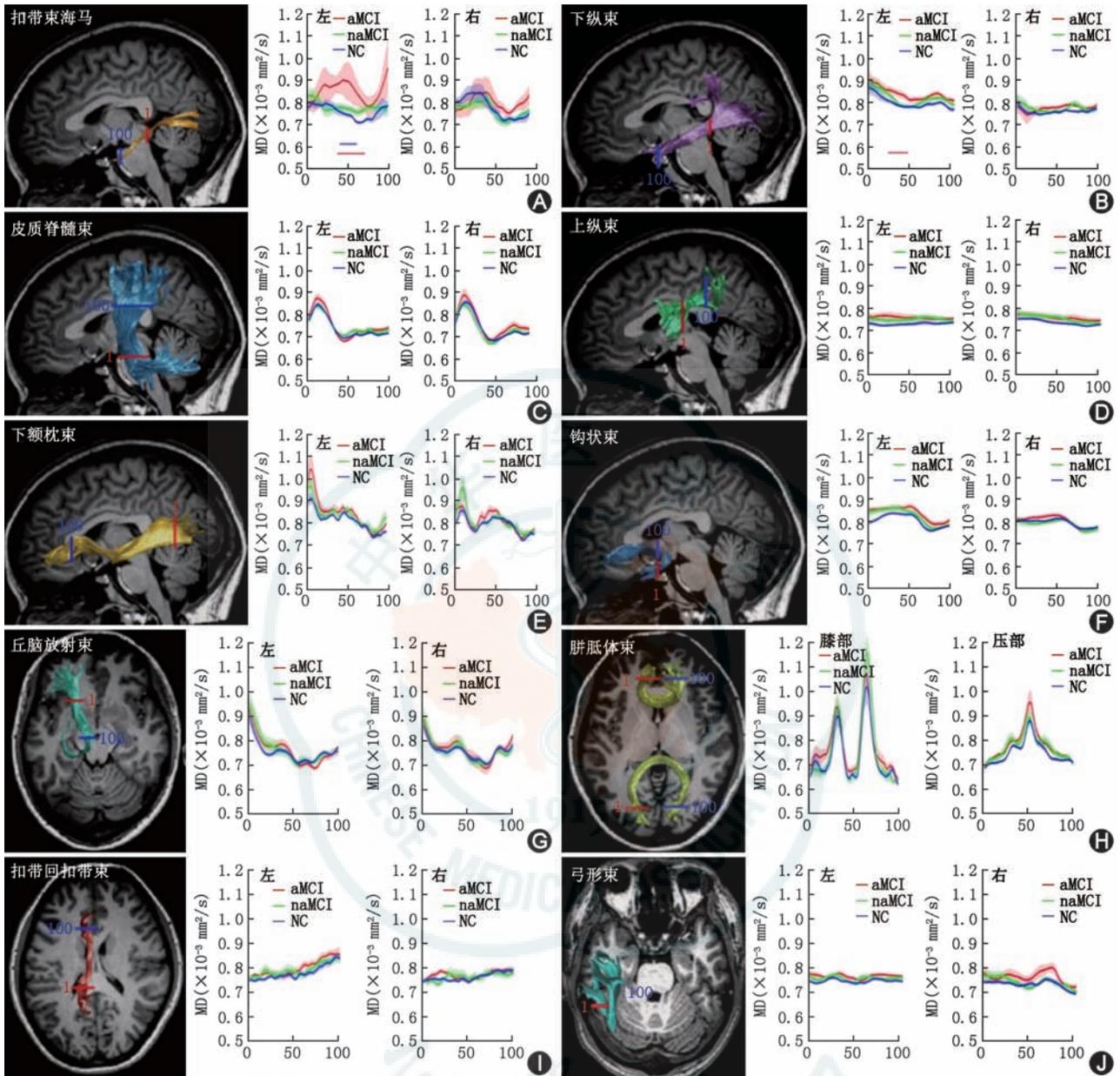


图2 认知障碍患者及健康对照组 20 条神经纤维束上 100 个节点的 MD 值分析 采用纤维束自动定量法(AFQ)方法,曲线中红色为遗忘型认知障碍(aMCI)组,绿色为非遗忘型认知障碍(naMCI)组,蓝色为健康对照(NC)组。坐标的横轴代表该条纤维束的 100 个等分节点,纵轴为不同纤维束的平均扩散率(MD)值。曲线下方的横线,蓝色代表 aMCI 组与 naMCI 组该条纤维束 MD 值差异有统计学意义的节点($P < 0.05$),红色代表 aMCI 组与 NC 组该条纤维束 MD 值差异有统计学意义的节点($P < 0.05$)。所有的结果均进行 FWE 校正

者与健康对照组相比,白质纤维束的 MD 值差异无统计学意义(FWE 校正)。

4. 组间有差异的脑白质纤维 FA 与 MD 值与心理学量表的相关性分析: Pearson 相关分析结果显示, aMCI 患者右侧皮质脊髓束中间节段(节点 33~60)的平均 FA 值与听觉词语记忆测试得分呈正相关关系($P=0.039$)。左侧下纵束偏后部(节点 24~46)的平均 MD 值分别与 MoCA($P=0.039$)及听觉词语记忆测试得分($P=0.015$)呈负相关关系。aMCI 患者左侧扣带束海马部分的中间节段(节点 38~

71)平均 MD 值与听觉词语记忆测试得分呈负相关关系($P=0.033$)(表 3)。

讨 论

AFQ 是一种较为新颖的脑白质纤维束自动定量的方法,可以量化纤维束多个节点的扩散参数,本研究对 aMCI 患者脑内 20 条纤维束进行 100 个节点定量分析,提示 aMCI 患者左侧扣带束海马部分的中间节段、右侧皮质脊髓束中间节段及左侧下纵束偏后部会出现一定程度的破坏,且破坏的纤维束

表 3 组间有差异的脑白质纤维 FA 与 MD 值与心理学量表的相关性分析

神经纤维束	指标	MMSE		MoCA		数字广度(倒序)		听觉词语记忆测试	
		r 值	P 值	r 值	P 值	r 值	P 值	r 值	P 值
右侧皮质脊髓束(节点 33~60)	FA	0.020	0.900	0.033	0.805	0.310	0.226	0.341	0.039
左侧扣带束海马(节点 41~61)	MD	-0.014	0.946	-0.176	0.178	0.015	0.941	-0.235	0.248
左侧扣带束海马(节点 38~71)	MD	-0.069	0.671	-0.218	0.176	-0.007	0.957	-0.337	0.033
左侧下纵束(节点 24~46)	MD	-0.066	0.687	-0.327	0.039	0.116	0.378	-0.382	0.015

注:MMSE:简易智力状态检查量表,MoCA:蒙特利尔认知评估量表;FA:部分各向异性,MD:平均扩散率

FA 及 MD 与记忆损害相关;以多节点定量研究纤维束的破坏程度,比以往采用整条纤维束的平均值方法揭示了更多纤维束细节改变的规律。

aMCI 患者临床上以记忆损害为主,主要进展为 AD。海马是 AD 进程中早期病理损害的部位,而扣带束和穹窿是海马重要的传入及传出纤维。一项功能磁共振研究发现 MCI 患者低代谢首先会出现在扣带回后部^[8],AD 患者扣带束中间部分也会出现低代谢^[9]。本研究发现 aMCI 患者左侧扣带束海马部分的中间节段 MD 值高于健康对照组,提示左扣带束海马部分中间节段较先破坏,与之前的研究结论相似。

在痴呆出现之前,长联合纤维会发生轻度损害^[10],本研究发现 aMCI 患者左侧下纵束偏后部出现了破坏,前人也发现 MCI 患者的下纵束会出现 FA 值减低及 MD 值增加^[11],这些都提示了下纵束在认知损害早期就出现破坏。投射纤维中皮质脊髓束主要与肢体的运动有关,有研究表明,轻度 AD 患者即会出现运动功能的异常^[12],而本研究发现在 aMCI 阶段右侧皮质脊髓束中间节段部分的 FA 值减低,提示右侧皮质脊髓束受到累及。虽然本研究的结果与之前的研究较为类似,由于前人的研究通常分析的是整条纤维束的平均 FA 值,敏感度不够,但本研究进一步对破坏纤维束的具体节点进行了定位及量化分析,较之前的研究更加精准。

本研究也存在不足之处,首先,研究的样本量偏小,后续将会进一步收集被试者,对研究结果的稳定性进行验证;其次,本研究仅对脑白质纤维束的 FA 及 MD 值进行了分析,其他定量参数如径向扩散率(DR)及轴向扩散率(DA)等,将在后续研究中进一步完善。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

[1] Stépán-Buksakowska I, Keller J, Laczó J, et al. Diffusion tensor imaging in Alzheimer disease and mild cognitive

impairment[J]. *Neurol Neurochir Pol*, 2012, 46(5): 462-471. DOI: 10.5114/ninp.2012.31357.

[2] Jones DK, Symms MR, Cercignani M, et al. The effect of filter size on VBM analyses of DT-MRI data[J]. *Neuroimage*, 2005, 26(2):546-554. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2005.02.013.

[3] Alves GS, Oertel Knöchel V, Knöchel C, et al. Integrating retrogenesis theory to Alzheimer's disease pathology: insight from DTI-TBSS investigation of the white matter microstructural integrity[J]. *Biomed Res Int*, 2015, 2015: 291658. DOI: 10.1155/2015/291658.

[4] Zhang X, Sun Y, Li W, et al. Characterization of white matter changes along fibers by automated fiber quantification in the early stages of Alzheimer's disease[J]. *Neuroimage Clin*, 2019, 22:101723. DOI: 10.1016/j.nicl.2019.101723.

[5] 时晶, 倪敬年, 田金洲, 等. 中国痴呆诊疗指南——轻度认知损害诊疗指南解读[J]. *中国医学前沿杂志(电子版)*, 2012, 4(10): 67-70. DOI:10.3969/j.issn.1674-7372.2012.10.019.

[6] Yeatman JD, Dougherty RF, Myall NJ, et al. Tract profiles of white matter properties: automating fiber-tract quantification [J]. *PLoS One*, 2012, 7(11): e49790. DOI: 10.1371/journal.pone.0049790.

[7] Wakana S, Caprihan A, Panzenboeck MM, et al. Reproducibility of quantitative tractography methods applied to cerebral white matter[J]. *Neuroimage*, 2007, 36(3): 630-644. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2007.02.049.

[8] Nestor PJ, Fryer TD, Ikeda M, et al. Retrosplenial cortex (BA 29 / 30) hypometabolism in mild cognitive impairment (prodromal Alzheimer's disease)[J]. *Eur J Neurosci*, 2003, 18(9):2663-2667. DOI: 10.1046/j.1460-9568.2003.02999.x.

[9] Villain N, Desgranges B, Viader F, et al. Relationships between hippocampal atrophy, white matter disruption, and gray matter hypometabolism in Alzheimer's disease[J]. *J Neurosci*, 2008, 28(24):6174-6181. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1392-08.2008.

[10] Hau J, Sarubbo S, Percey G, et al. Cortical terminations of the inferior fronto-occipital and uncinate fasciculi: anatomical stem-based virtual dissection[J]. *Front Neuroanat*, 2016, 10:58. DOI: 10.3389/fnana.2016.00058.

[11] Liu Y, Spulber G, Lehtimäki KK, et al. Diffusion tensor imaging and tract-based spatial statistics in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment[J]. *Neurobiol Aging*, 2011, 32(9):1558-1571. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2009.10.006.

[12] Pettersson AF, Olsson E, Wahlund LO. Motor function in subjects with mild cognitive impairment and early Alzheimer's disease[J]. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 2005, 19(5-6):299-304. DOI: 10.1159/000084555.

(收稿日期:2019-04-20)

(本文编辑:刘雪松)