



安徽医科大学学报

Acta Universitatis Medicinalis Anhui

ISSN 1000-1492, CN 34-1065/R

《安徽医科大学学报》网络首发论文

题目: 阿尔茨海默病伴淡漠患者脑灰质改变的 VBM 研究
作者: 计翼, 庞雪蕊, 杨超艺, 戴雨龙, 周珊珊, 吴兴启, 汪凯
收稿日期: 2025-10-30
网络首发日期: 2025-11-18
引用格式: 计翼, 庞雪蕊, 杨超艺, 戴雨龙, 周珊珊, 吴兴启, 汪凯. 阿尔茨海默病伴淡漠患者脑灰质改变的 VBM 研究[J/OL]. 安徽医科大学学报.
<https://link.cnki.net/urlid/34.1065.R.20251118.1036.002>



网络首发: 在编辑部工作流程中, 稿件从录用到出版要经历录用定稿、排版定稿、整期汇编定稿等阶段。录用定稿指内容已经确定, 且通过同行评议、主编终审同意刊用的稿件。排版定稿指录用定稿按照期刊特定版式(包括网络呈现版式)排版后的稿件, 可暂不确定出版年、卷、期和页码。整期汇编定稿指出版年、卷、期、页码均已确定的印刷或数字出版的整期汇编稿件。录用定稿网络首发稿件内容必须符合《出版管理条例》和《期刊出版管理规定》的有关规定; 学术研究成果具有创新性、科学性和先进性, 符合编辑部对刊文的录用要求, 不存在学术不端行为及其他侵权行为; 稿件内容应基本符合国家有关书刊编辑、出版的技术标准, 正确使用和统一规范语言文字、符号、数字、外文字母、法定计量单位及地图标注等。为确保录用定稿网络首发的严肃性, 录用定稿一经发布, 不得修改论文题目、作者、机构名称和学术内容, 只可基于编辑规范进行少量文字的修改。

出版确认: 纸质期刊编辑部通过与《中国学术期刊(光盘版)》电子杂志社有限公司签约, 在《中国学术期刊(网络版)》出版传播平台上创办与纸质期刊内容一致的网络版, 以单篇或整期出版形式, 在印刷出版之前刊发论文的录用定稿、排版定稿、整期汇编定稿。因为《中国学术期刊(网络版)》是国家新闻出版广电总局批准的网络连续型出版物(ISSN 2096-4188, CN 11-6037/Z), 所以签约期刊的网络版上网络首发论文视为正式出版。

阿尔茨海默病伴淡漠患者脑灰质改变的 VBM 研究

计 翼¹, 庞雪蕊¹, 杨超艺¹, 戴雨龙¹, 周珊珊¹, 吴兴启¹, 汪 凯^{1,2}

(¹安徽医科大学第一附属医院神经内科, 合肥 230022; ²认知与神经精神疾病安徽省重点实验室, 合肥 230022)

摘要 目的 探究阿尔茨海默病伴淡漠(AD-A)患者大脑灰质结构及临床症状的特征。**方法** 纳入 AD-A 患者 30 例, 阿尔茨海默病不伴淡漠(AD-NA)患者 30 例, 性别、年龄和受教育年限匹配的健康被试(HCs)30 例, 对所有被试进行全套神经心理学测试并完成头颅磁共振扫描, 使用基于体素的形态学分析(VBM)研究 3 组被试脑灰质体积改变, 并分析 AD-A 与 AD-NA 两组间差异脑区与淡漠量表评分的相关性。**结果** 3 组被试在年龄、性别、受教育年限及颅内总体积上差异无统计学意义, 与 HCs 组相比, AD-A 组与 AD-NA 组认知功能评分显著下降($P<0.001$); 与 AD-NA 组相比, AD-A 组患者淡漠量表评分升高($P<0.001$)。与 AD-NA 组相比, AD-A 组双侧尾状核, 左侧眶额叶皮层、舌回、额下回、额上回和内嗅皮层, 右侧额中回和后扣带皮层灰质体积减小(FEW 校正, P 均 <0.05); 与 HCs 组相比, AD-A 组双侧颞中回, 左侧梭状回、距状裂和中央后回, 右侧额下回和缘上回灰质体积明显减小(FEW 校正, P 均 <0.05); 与 HCs 组相比, AD-NA 组左侧楔前叶和颞下回、右侧颞下回灰质体积明显减小(FEW 校正, P 均 <0.05)。AD-A 组左侧尾状核($r=-0.557$, $P=0.002$)及右侧额中回($r=-0.620$, $P=0.001$)灰质体积与淡漠评估量表(AES)评分呈负相关。**结论** AD-A 组患者额叶-颞叶-基底节神经环路脑灰质出现显著萎缩, 且萎缩程度与淡漠严重程度存在相关性。

关键词 阿尔茨海默病; 淡漠; 基于体素的形态学分析; 基于表面的形态学分析; 灰质体积

中图分类号 R 749.16

文献标志码 A

A VBM study on gray matter structure alterations in patients with Alzheimer's disease comorbid with apathy

Ji Yi¹, Pang Xuerui¹, Yang Chaoyi¹, Dai Yulong¹, Zhou Shanshan¹, Wu Xingqi¹, Wang Kai^{1,2}

(¹ Dept of Neurology, The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230022; ²Anhui Province Key Laboratory of Cognition and Neuropsychiatric Disorders, Hefei 230022)

2025-10-30 接收

基金项目: 国家自然科学基金(编号: 31970979、82101498)

作者简介: 计 翼, 男, 硕士研究生;

汪 凯, 男, 医学博士, 教授, 博士生导师, 通信作者, E-mail: wangkai1964@126.com

Abstract Objective To investigate the characteristics of gray matter structure and clinical symptoms in patients with Alzheimer's disease (AD) comorbid with apathy (AD with apathy, AD-A). **Methods** The study included 30 patients with AD-A, 30 Alzheimer's disease patients without apathy (AD without apathy, AD-NA), and 30 healthy controls (HCs) matched in gender, age, and years of education. All participants underwent a comprehensive neuropsychological assessment and magnetic resonance imaging (MRI) scans. Voxel-based morphometry (VBM) was used to analyze changes in gray matter volume among the three groups. Additionally, the correlation between the identified abnormal brain regions and apathy scale scores was analyzed. **Results** There were no statistically significant differences among the three groups in terms of age, gender, years of education, or total intracranial volume. Compared with the HCs group, both the AD-A and AD-NA groups showed significantly lower scores in cognitive function ($P<0.001$). The AD-A group exhibited significantly higher apathy scale scores compared with the AD-NA group ($P<0.001$). Compared with the AD-NA group, the AD-A group showed reduced gray matter volume in the bilateral caudate nucleus, left orbitofrontal cortex, lingual gyrus, inferior frontal gyrus, superior frontal gyrus, entorhinal cortex, right middle frontal gyrus and posterior cingulate cortex (FWE-corrected, $P<0.05$ for all). Compared with the HCs group, the AD-A group exhibited reduced gray matter volume in the bilateral middle temporal gyrus, left fusiform gyrus, calcarine sulcus, postcentral gyrus, right inferior frontal gyrus and supramarginal gyrus (FWE-corrected, $P<0.05$ for all). Compared with the HCs group, the AD-NA group showed reduced gray matter volume in the left precuneus, inferior temporal gyrus, and right inferior temporal gyrus (FWE-corrected, $P<0.05$ for all). In the AD-A group, changes in the gray matter volume of the left caudate nucleus ($r = -0.557$, $P = 0.002$) and right middle frontal gyrus ($r = -0.620$, $P = 0.001$) were negatively correlated with the apathy evaluation scale (AES) scores. **Conclusion** Patients in the AD-A group exhibited significant atrophy in the frontal-temporal-basal ganglia circuit, and the degree of gray matter atrophy was correlated with the severity of apathy.

Key words Alzheimer's disease; apathy; voxel-based morphometry; surface-based morphometry; gray matter volume

Fund programs National Natural Science Foundation of China (Nos. 31970979, 82101498)

Corresponding author Wang Kai, E-mail: wangkai1964@126.com

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是一种常见的神经退行性病变,主要表现在包括学习、记忆和注意等多维度认知功能损伤及生活自理能力下降^[1]。此外,痴呆伴发精神行为症状(behavior and

psychological symptom of dementia, BPSD), 如情感淡漠、抑郁焦虑、行为和语言异常等也通常合并出现, AD 患者 BPSD 的出现会进一步加快 AD 进程, 导致预后不良。淡漠主要表现为多方面目标性活动动机的明显降低, 包括行为、认知、情感和社交等。虽有研究^[2]发现了一些与淡漠相关的灰质改变, 如情感淡漠与包含前扣带皮层(anterior cingulate cortex, ACC)及顶叶皮层在内的额叶-纹状体环路异常有关, 认知和行为淡漠则与右侧额叶(布罗德曼分区, Brodmann Area, BA 10)及下颞叶灌注状况有关^[3], 但目前为止, AD-A 所导致的灰质结构异常仍没有明确的定论, 故该研究应用基于体素的形态学分析(voxel-based morphometry, VBM), 对比 AD 伴淡漠与不伴淡漠脑灰质结构及临床特征, 为揭示 AD-A 的神经机制提供新的影像学依据。

1 材料与方法

1.1 研究对象

收集 2023 年 9 月-2024 年 11 月安徽医科大学第一附属医院神经内科记忆障碍门诊接收的根据影像学、临床表现及病史等临床评定为 AD-A 的 30 例患者, 30 例 AD 不伴淡漠患者(Alzheimer's disease without apathy, AD-NA), 共同组成病例组(AD-A 及 AD-NA), 另外还有 30 例同期招募的与病例组性别及受教育年限相匹配的正常老年人群作为对照组(healthy controls, HCs)。所有纳入研究的受试者均于 MRI 检查 3 d 内在专业评估人员指导下完成全套量表评估, 包括简易精神状态检查(mini mental state examination, MMSE)、北京版蒙特利尔认知评估量表(montreal cognitive assessment, MoCA)、临床痴呆评定量表(clinical dementia rating, CDR)、神经精神量表(neuropsychiatric inventory, NPI)、NPI 淡漠子项(NPI-apathy, NPI-A)和淡漠评估量表(apathy evaluation scale, AES)等。本研究获得安徽医科大学第一附属医院伦理委员会批准, 所有被试均自愿参加此项目, 且被告知潜在风险。受试者均根据《赫尔辛基宣言》签署了知情同意书。

病例组患者纳入标准: ① 符合美国国立神经病-语言交流障碍和卒中研究所-阿尔茨海默病及相关疾病协会关于很可能或可能的 AD 的诊断标准^[4]; ② MMSE 评分 ≤ 23 分, MoCA 评分 ≤ 20 分, CDR 评分在 0.5 ~ 2 分之间; ③ 年龄 50 ~ 80 岁, 右利手且母语为中文; ④ 临床各项资料收集完整, 能够配合完成量表评估; ⑤ 在 MRI 扫描之前为新诊断, 且停用多奈哌齐、美金刚等药物治疗 12 h 以上。排除标准: ① 其他类型痴呆或非神经系统疾病可以解释的认知功能损害; ② 有非认知功能下降症状的脑卒中病史或血管性认知障碍, Hachinski 评分 >7 分; ③ 有其他原发性神经、精神疾病及抑郁、焦虑状态等病史; ④ 有磁共振扫描禁忌或有影响磁共振影像分析的病史。

病例组内淡漠亚分组的纳入标准: ① 符合 2009 年《欧洲精神病学杂志》所发表的关于淡漠的诊断标准^[5]; ② AES 知情者版(AES-I)量表评分 >33 分。

对照组被试纳入标准：① MMSE 评分 ≥ 27 分，MoCA 评分 ≥ 25 分，CDR 评分为 0 分；② 年龄、性别及文化程度均与病例组相匹配；③ 临床各项资料收集完整，能够配合完成量表评估。排除标准同病例组。

1.2 数据采集

1.2.1 临床资料采集

统计所有入组者基础信息如年龄、性别、受教育程度、疾病发病表现和持续时间、左右利手、用药史、既往史、家族史及职业等，其中受教育程度以完成的最高学年为准。所有受试者均完成全套量表评估，MMSE 和 MoCA 反应患者认知情况，评分越低说明认知损伤越重；CDR 评估患者整体认知功能，分数越低反应痴呆越重；AES、NPI 及 NPI-A 评估患者精神状态，量表评分越高，表明淡漠及疾病情况越严重。

1.2.2 磁共振数据采集

所有患者均在中国科学技术大学医学影像中心，在同一台仪器中使用相同扫描参数完成 MRI 扫描工作。检查前被试均被告知注意事项：仰卧并保持静止，闭上双眼且避免入睡。仪器均使用 3.0T 德国 GE 公司的 GE750 磁共振扫描仪及 8 通道头部线圈。其中 T1W1 3D 序列扫描参数如下：重复时间(repetition time, TR)8.16 ms，回波时间(ecoh time, TE) 3.18 ms，翻转角(flip angle, FA) 12° ，反转时间(inversion time, TI) 450 ms，层间距 0 mm，层厚 1 mm，矩阵 256 $\times$ 256，体素 1 mm $\times$ 1 mm $\times$ 1 mm，共 188 层，扫描范围颅底至颅顶。

1.3 磁共振数据预处理

所有高分辨率解剖结构图像数据处理均基于 MALAB 2011a 平台，使用统计参数映射 12(statistical parametric mapping, SPM12)以及计算机剖工具箱 12(computational anatomy toolbox, CAT12)完成。每例被试数据预处理流程如下：① 首先将 T1 像原始数据应用 dcm2nii 软件中“SPM8”选项转换为可分析的 NIFTI 格式；② 人工对转换后的每个文件完成第 1 次质量检查，排除质量过低图像；③ 将原始数据分割为灰质、白质和脑脊液；④ 将分割完成的图像进行空间标准化，让每个被试的解剖像最大程度配准到蒙特利尔神经科学研究所以(montreal neurological institute, MNI)标准脑模板上；⑤ 对图像进行第二次质量检查，排除分割、配准效果不良的被试；⑥ 为提高图像信噪比，选择 8 mm 半高全宽(full width at half maximum, FWHM)高斯平滑核对灰质体积进行平滑；⑦ 计算颅内总体积(total intracranial volume, TIV)以及灰质、白质和脑脊液体积，并将 TIV 作为之后 VBM 统计分析的协变量。采用预处理之后的灰质图像进行统计学分析。

1.4 统计学处理

人口学数据分析：使用 SPSS(25.0 版)分析人口学数据， $P<0.05$ 为差异有统计学意义。3 组被试的年龄、受教育程度、神经心理学评估等符合正态分布的计量数据，如若方差整齐，则使用单因素方差分析(analysis of variance, ANOVA)，若方差不齐则使用非参数检验，其中克鲁斯卡尔-沃利斯检验(Kruskal-Wallis H test)用于 3 组间比较，曼-惠特尼 U 检验(Mann-Whitney U test)用于两组间。此外，MMSE、MoCA、NPI-A 和 AS 4 个指标在进行非参数检验之后再次进行两两组间比较。3 组间性别差异则使用卡方检验进行统计分析。服从正态分布的数据使用 $\bar{x} \pm s$ 表示。

神经影像学数据：基于 SPM12 统计模块处理 3 组数据。将 TIV、年龄、性别均作为协变量回归，在 3 组中采用单因素方差分析，事后检验在任意两组组间(AD-A 与 AD-NA，AD-NA 与 HCs，AD-A 与 HCs)采用双样本 t 检验比较灰质体积的组间差异。所有结果均采用团块水平整体错误率(family-wise error, FEW)校正，获得结果展示图。之后以年龄、性别以及 TIV 3 项作为协变量，对 AD-A 组与 AD-NA 组两组间分析得出有统计学意义的异常脑区灰质体积和 NPI-A 及 AES 评分进行偏相关分析。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 人口学数据分析结果

3 组在性别、年龄和受教育程度上并无显著差异。3 组间 MMSE、MoCA、NPI、NPI-A、AES 5 个指标差异均有统计学意义($P<0.001$)。两两组间比较结果：AD-A 组和 AD-NA 组的 MMSE($U=356.50$ $P=0.17$)、MoCA($U=365.00$, $P=0.21$)、HAMA ($U=430.00$, $P=0.75$) 及 HAMD ($U=442.00$, $P=0.90$) 4 个指标上差异无统计学意义，NPI、NPI-A 和 AES 3 个指标差异有统计学意义($P<0.001$)；AD-A 与 HCs 组的 MMSE、MoCA、NPI、NPI-A、AES、HAMA 及 HAMD 差异均有统计学意义($P<0.001$)；AD-NA 与 HCs 组的 NPI($U=450$, $P=1$)、NPI-A($U=450$, $P=1$)和 AES($U=345.5$, $P=0.117$)3 个指标差异无统计学意义，MMSE、MoCA、HAMA 及 HAMD 差异有统计学意义($P<0.001$)。3 组间被试人口学及神经心理学测试评分比较详见表 1。

表 1 3 组间被试人口学及神经心理学测试评分比较

Tab.1 Demographics and neuropsychological evaluation of study participants					
Index	AD-A	AD-NA	HCs	Statistic	P
Number	30	30	30		
Male/Female	16/14	15/15	12/18	1.16 ^a	0.56
Age	63.60±8.93	63.40±7.44	62.07±6.61	0.34 ^b	0.71
Education years	7.03±3.75	7.07±3.78	7.17±2.92	0.01 ^b	0.99

TIV	1482.14±121.10	1407.85±130.79	1458.77±124.90	2.65 ^b	0.07
MMSE	16.67±7.54	19.30±4.93	28.87±1.06	52.84 ^c	<0.001
MoCA	11.87±7.04	14.30±5.36	27.57±1.02	59.97 ^c	<0.001
NPI	23.20±16.84	0.00	0.00	84.33 ^c	<0.001
NPI-A	6.97±3.16	0.00	0.00	84.51 ^c	<0.001
AES	56.20±8.80	28.80±1.40	27.90±1.22	62.22 ^c	<0.001
HAMA	2.83±1.00	2.70±0.82	1.30±0.97	31.85 ^c	<0.001
HAMD	2.90±0.94	2.83±0.82	0.93±0.72	51.68 ^c	<0.001

注： a: Pearson's chi-square (χ^2); b: One-way analysis of variance (ANOVA); c: Kruskal-Wallis H test

2.2 基于体素的形态学统计分析结果

AD-A 组、AD-NA 组及 HCs 组 TIV 分别为 (1482.14±121.10)、(1407.85±130.79)、(1458.77±124.90)cm³，组间差异无统计学意义($F=2.65, P=0.07$)。AD-A 组、AD-NA 组及 HCs 组 3 组对比，灰质体积差异的脑区主要集中在双侧海马和颞中回(middle temporal gyrus, MTG); 左侧颞下回、楔前叶、扣带回和顶下小叶(FEW 校正, P 均<0.05, 见表 2 及图 1)。

事后检验表明，与 AD-NA 组相比，AD-A 组左侧眶额叶皮层(orbitofrontal cortex, OFC)、尾状核、舌回、额下回、额上回和内嗅皮层；右侧额中回(middle frontal gyrus, MFG)、后扣带皮层(posterior cingulate cortex, PCC)和尾状核灰质体积减小(FEW 校正, P 均<0.05, 见表 3 及图 2); 与 HCs 组相比，AD-A 组左侧梭状回、MFG、距状裂和中央后回；右侧额下回、MTG 和缘上回灰质体积明显减小(FEW 校正, P 均<0.05, 见表 4 及图 3); 与 HCs 组相比，AD-NA 组左侧楔前叶和颞下回、右侧颞下回灰质体积明显减小(FEW 校正, P 均<0.05, 见表 5 及图 4)。

表 2 AD-A 组、AD-NA 组及 HCs 组组间灰质体积差异脑区

Tab.2 Anatomical structures showing significant difference in GMV atrophy between AD-A group, AD-NA group and HCs group

Hemi-sphere	Brain region	BA	Volume (mm ³)	Number of voxels	MNI coordinate			F	P
					X	Y	Z		
Left	Hippocampus	27	11188	3315	-20	-36	-5	42.32	<0.001
Right	Hippocampus	27	9673	2866	21	-35	-5	36.98	<0.001
Left	ITG	20	4786	1418	-54	-42	-18	43.22	<0.001
Left	CG	23	1353	401	-9	-33	36	33.84	<0.001

Left	MTG	21	982	291	-47	-53	12	29.36	<0.001
Left	Precuneus	7	638	189	-11	-60	33	40.14	<0.001
Right	MTG	21	631	187	59	-42	-3	29.74	<0.001
Left	IPL	40	439	130	-53	-41	48	29.40	<0.001

注： Number of voxels >100; ITG: inferior temporal gyrus; CG: cingulate gyrus; IPL: inferior parietal lobe.

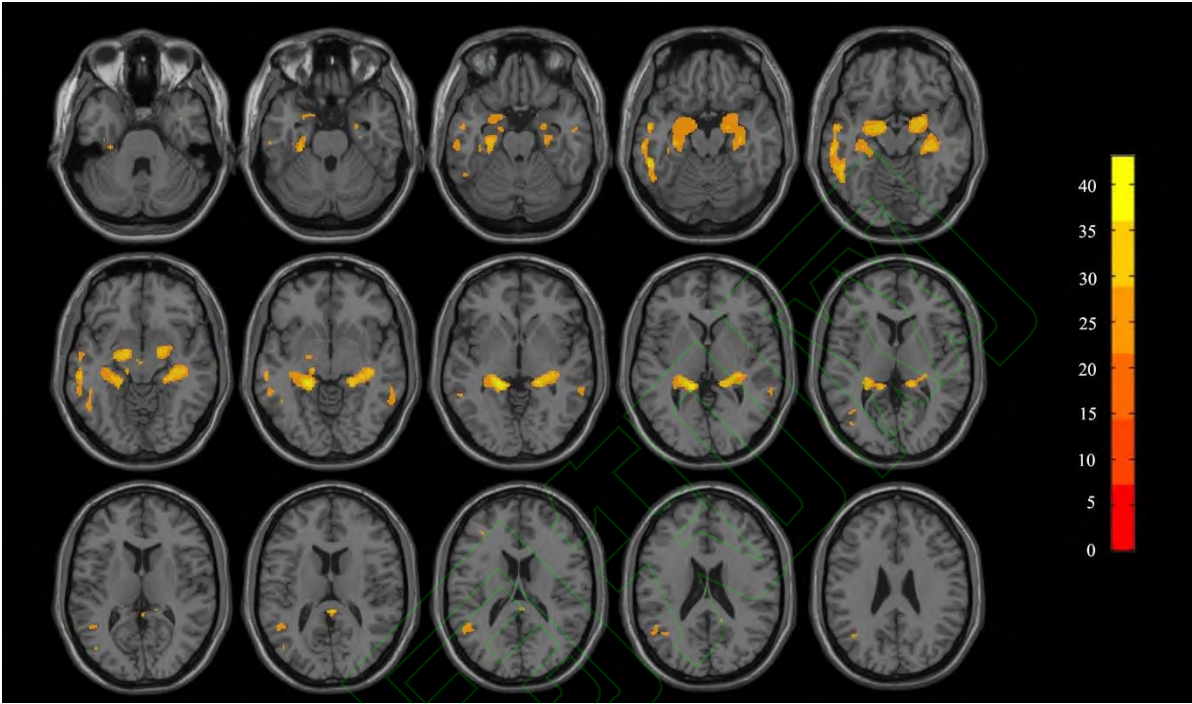


图 1 AD-A 组、AD-NA 组及 HCs 组组间灰质体积差异脑区

Fig.1 Anatomical structures showing significant difference in GMV atrophy between AD-A group, AD-NA group and HCs group

表 3 与 AD-NA 组相比，AD-A 组明显萎缩区域

Tab.3 Compared with AD-NA group, anatomical structures showing significant difference in GMV atrophy in AD-A group

Hemi-sphere	Brain region	BA	Volume (mm ³)	Number of voxels	MNI coordinate			<i>F</i>	<i>P</i>
					X	Y	Z		
Left	OFC	38	776	233	-44	27	-20	6.27	0.003
Left	Putaman	Head	3318	983	-15	-23	-9	8.78	<0.001
Left	LG	18	118	35	2	-72	-9	6.23	0.005
Left	IFG	44	47	14	-23	24	-6	6.08	0.008

Right	MFG	10	348	103	3	47	6	6.65	0.001
Left	EC	25	84	25	-6	23	-2	5.94	0.012
Left	SFG	10	425	128	-32	68	5	6.17	0.006
Right	PCC	29	800	237	3	-38	14	7.81	<0.001
Right	MFG	10	34	10	33	39	15	6.11	0.007
Right	Putaman	Body	95	28	12	-20	24	5.75	0.022

注： Number of voxels >10; LG: lingual gyrus; IFG: inferior frontal gyrus; SFG: superior frontal gyrus; EC: entorhinal cortex.

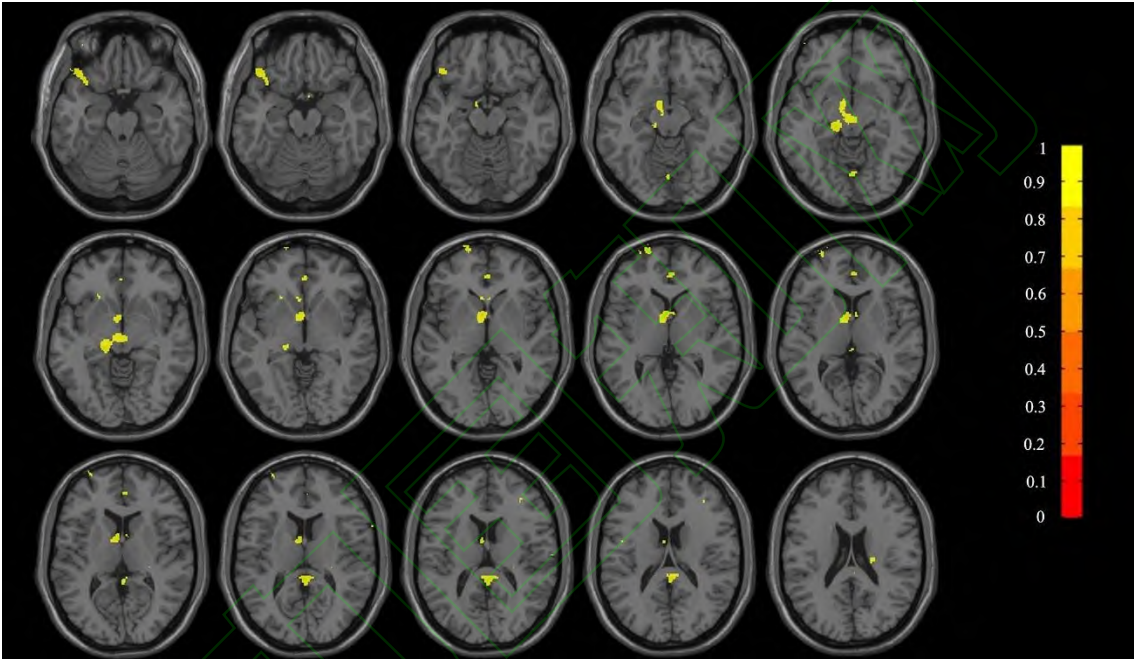


图 2 与 AD-NA 组相比，AD-A 组明显萎缩区域

Fig.2 Compared with AD-NA group, anatomical structures showing significant difference in GMV atrophy in AD-A group

表 4 与 HCs 组相比，AD-A 组明显萎缩区域

Tab.4 Compared with HCs group, anatomical structures showing significant difference in GMV atrophy in AD-A group

Hemi- sphere	Brain region	BA	Volume (mm ³)	Number of voxels	MNI coordinate			<i>F</i>	<i>P</i>
					X	Y	Z		
Right	MTG	21	46096	13658	20	-35	-5	9.71	<0.001
Left	FG	20	71621	21221	-20	-36	-5	10.20	<0.001

Left	FG	18	371	110	-18	-66	-11	5.91	0.014
Right	IFG	44	2828	838	38	12	20	7.30	<0.001
Right	MTG	37	7631	2261	51	-57	33	7.55	<0.001
Left	MFG	47	506	150	-35	39	17	6.94	<0.001
Left	Precuneus	17	18249	5407	-12	-63	42	8.87	<0.001
Right	SG	2	1603	475	57	-23	42	6.88	0.001
Left	MFG	46	1208	358	-15	20	44	7.05	<0.001
Left	PG	3	1100	326	-23	-36	66	6.84	0.001

注： Number of voxels >100; FG: fusiform gyrus; SG: supramarginal gyrus; PG: postcentral gyrus.

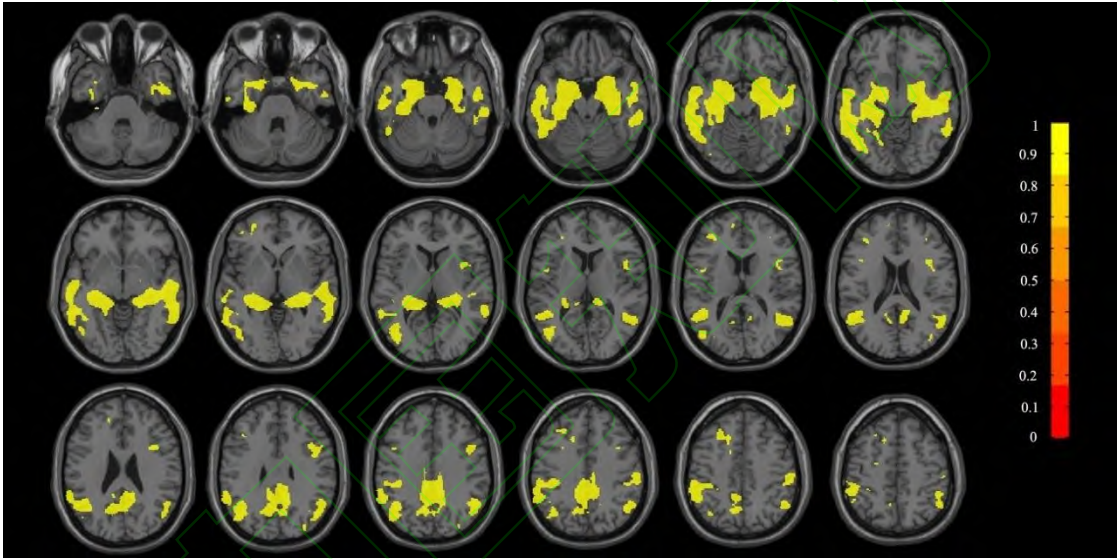


图 3 与 HCs 组相比，AD-A 组明显萎缩区域

Fig.3 Compared with HCs group, anatomical structures showing significant difference in GMV atrophy in AD-A group

表 5 与 HCs 组相比，AD-NA 组明显萎缩区域

Tab.5 Compared with HCs group, anatomical structures showing significant difference in GMV atrophy in AD-NA group

Hemi- sphere	Brain region	BA	Volume (mm ³)	Number of voxels	MNI coordinate			<i>F</i>	<i>P</i>
					X	Y	Z		
Right	ITG	20	1650	489	47	0	-54	7.68	<0.001
Left	ITG	20	81	24	-56	-42	-18	5.89	0.016

Left	Precuneus	31	108	32	-9	-62	35	6.36	0.003
Left	Precuneus	7	118	35	0	-66	66	6.44	0.003

注：Number of voxels >10.

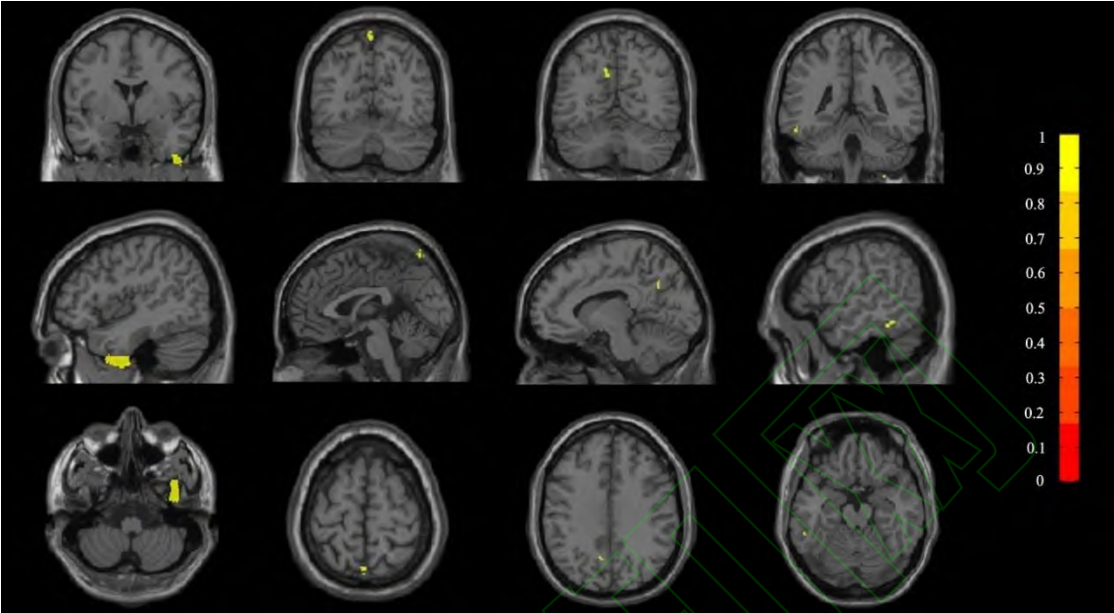


图 4 与 HCs 组相比，AD-NA 组明显萎缩区域

Fig.4 Compared with HCs group, anatomical structures showing significant difference in GMV atrophy in AD-NA group

2.3 灰质体积与临床特征相关性分析

将年龄、性别及 TIV 作为控制变量后，偏相关分析结果表明 AD-A 组左侧尾状核($r=-0.557$, $P=0.002$)及右侧额中回($r=-0.620$, $P=0.001$)灰质体积与 AES 评分呈负相关；而 NPI-A 评分与异常脑区未发现存在相关性，见表 6 及图 5。

表 6 AD-A 组与 AD-NA 组差异脑区与 AES 量表评分的相关性

Tab.6 Correlation between AES scale scores and the differential brain regions in the AD-A group and AD-NA group

Differential brain regions	NPI-A		AES	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
Left-OFC	-0.090	0.654	-0.228	0.253
Left-Putaman	-0.328	0.095	-0.577	0.002
Left-LG	-0.254	0.201	-0.238	0.231
Left-IFG	-0.065	0.748	-0.129	0.521

Right-MFG	-0.114	0.571	-0.620	0.001
Left-EC	0.088	0.663	-0.061	0.761
Left-SFG	-0.103	0.608	-0.127	0.528
Right-PCC	0.304	0.123	-0.030	0.881
Right-MFG	0.254	0.202	-0.198	0.321
Right-Putaman	0.011	0.957	0.166	0.408

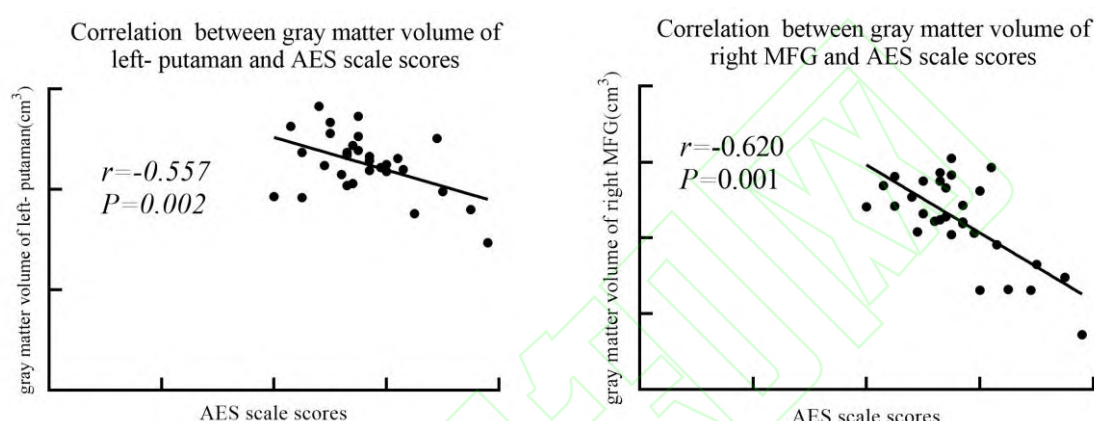


图 5 AD-A 组灰质体积与 AES 量表评分的偏相关分析

Fig.5 Partial correlation analysis between gray matter volume in the AD-A group and AES scale scores

3 讨论

本研究利用 VBM 方法对 AD-A 患者大脑进行形态学测量，找出多个异常脑区存在显著的灰质体积的萎缩。相比正常人而言，AD-NA 患者的脑萎缩区域主要集中在双侧颞下回和左侧楔前叶。在相关性分析中，左侧尾状核和右侧额中回的灰质体积与淡漠量表评分呈负相关；所有异常脑区与 NPI-A 评分无显著相关性。

本研究显示，额叶及边缘系统与淡漠发生有关联。有研究^[6]发现，在 AD 患者中，双侧的扣带回和亚区均有萎缩，本文结果与之一致。额内侧回与内侧 OFC 有连接，OFC 能够整合情绪信息、感觉和行为动机，为额叶的决策提供重要反馈。额内侧回的这种功能连接特征使得它能够在处理内在表征方面发挥重要作用，这包括对未来行为活动潜在价值的评估和通过外部环境的反馈选择及发起合适的行为反应，其损伤也会引起动机加工障碍，进而引发淡漠。也有研究^[7]认为，淡漠 3 种分型中，特别是情感淡漠与眶部额下回关系最为密切，这类患者出现明显的情绪单一并缺乏应有的社会

判断,符合眶部额下回损伤的症状。此外,双侧尾状核功能异常是诱发淡漠的关键问题之一。应用弥散张量成像技术,有案例报道^[8]证实了尾状核与淡漠的相关性,发现缺血缺氧性脑损伤导致 PFC-尾状核束损伤,进而引发淡漠。有 SPECT 研究^[9]揭示了尾状核和壳核在 AD 及路易体痴呆伴发淡漠中的重要作用,认为双侧壳核多巴胺转运体重吸收与积极主动性丧失有关,而左侧尾状核多巴胺转运体重吸收则与兴趣缺乏有关。此实验还对比了多种神经精神症状,发现纹状体多巴胺转运体水平仅与淡漠这一种精神症状有关,这更加证实了这些研究更加证实了前额叶-尾状核环路在调控记忆和情绪之中的核心作用以及额叶-纹状体-皮质下通路多巴胺能神经元的丢失可能是淡漠发生的一大机制之一。

除此之外,本研究发现的 MTG 可能也是核心节点之一。有研究^[10]在 AD 和轻度认知功能障碍患者中,发现 MTG 和右侧尾状核灰质体积减小,且右侧 MTG 和尾状核与 AES 量表得分仍有明显相关性,能够支持本章节研究所得出的结论。在另一项对 AD 患者的影像学横断面研究^[11]中,与不伴淡漠患者相比,AD 伴淡漠患者 MTG 明显萎缩(比值比=1.605,校正的 $P=0.042$)。说明 MTG 在淡漠发生中可能普遍地发挥着重要作用。MTG 还有一个重要作用是语义认知功能^[12]。语义处理过程被认为对前瞻性记忆和自发思维很重要。语义性痴呆患者前瞻性记忆能力明显受损^[13]。这可能说明语言功能对动机也有潜在影响。还有研究^[14]证实,AD 和 bvFTD 患者个体自发思维明显减少,且内心独白的缺失会对目标导向行为的产生和执行有负面影响。但是目前还缺少研究证明内心独白和未来目标的计划及认知淡漠有无关联,如若它们存在某种联系,可能能够解释原发性进行性失语患者常出现淡漠的现象,也能够更加作证 MTG 在介导淡漠中发挥的核心作用。

有一项综合多种痴呆类型的淡漠研究^[15]表明,痴呆伴发的淡漠主要与双侧眶额叶皮层、左腹侧纹状体、左侧脑岛、双侧前额叶皮层及右侧颞叶皮层结构改变有关,本研究结果与之大致相符,但本研究未发现纹状体及脑岛在淡漠发病中的作用,这可能是因为该研究主要以情感淡漠为研究对象,且其涵盖了如语义性痴呆和额颞叶痴呆等多重痴呆类型。另有研究^[16]同时将 AD 中淡漠、抑郁和焦虑进行分析,发现双侧壳核及海马旁回也与淡漠的发生有关。这也提示了纹状体通路在痴呆伴发淡漠中可能存在的关键作用,但本研究未发现壳核及杏仁核与 AD 伴发的淡漠具有明显相关性,这可能与研究入组标准不同有关,本研究在入组时排除了伴发焦虑及抑郁的患者。此外,在进行磁共振扫描前是否先停药也可能对影像学结果产生影响,这也是引起个别结果差异的原因。胆碱能药物的使用可能会影响大脑结构和功能核磁共振的结果,其中以基底核区体积受影响最大,多奈哌齐的使用也会影响大脑的萎缩。因此本研究排除了可能的药物影响,在磁共振扫描前,所有患者均停药 12 h。但是本研究纳入的样本数量有限,无法全面涵盖淡漠的多样性,且本研究未明确对淡漠亚型的区分,一定程度上存在结果的不精准性。此外,本研究仅使用了 VBM 一种手段探索灰质改变,也一

一定程度上限制了研究结果的推广。

综上所述, 本研究通过剖析 AD 伴淡漠患者灰质体积及临床特征, 发现 AD 伴淡漠患者有关键脑区存在显著的灰质体积的萎缩, 且部分异常脑区与 AES 淡漠量表的评分存在相关性。此外, AD 伴淡漠患者的异常脑区改变主要集中在额叶和基底节区, 提示该区域可能存在特殊环路及节点, 除了单独探究他们在情感障碍和淡漠发生中的潜在异常之外, 未来的研究还应当聚焦于阐明这些脑区是如何相互作用, 从而影响淡漠发生、发展及转归; 能否通过调控这些脑区以达到治疗淡漠的目的以及把这些脑区改变能否作为预测 AD 出现淡漠的危险因素。

参考文献

- [1] Chandra A, Valkimadi P E, Pagano G, et al. Applications of amyloid, tau, and neuroinflammation PET imaging to Alzheimer's disease and mild cognitive impairment[J]. Hum Brain Mapp, 2019, 40(18): 5424-42. doi:10.1002/hbm.24782.
- [2] Kos C, van Tol M J, Marsman J C, et al. Neural correlates of apathy in patients with neurodegenerative disorders, acquired brain injury, and psychiatric disorders[J]. Neurosci Biobehav Rev, 2016, 69: 381-401. doi:10.1016/j.neubiorev.2016.08.012.
- [3] Robert P H, Darcourt G, Koulibaly M P, et al. Lack of initiative and interest in Alzheimer's disease: a single photon emission computed tomography study[J]. Eur J Neurol, 2006, 13(7): 729-35. doi:10.1111/j.1468-1331.2006.01088.x.
- [4] Dubois B, Feldman H H, Jacova C, et al. Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria[J]. Lancet Neurol, 2007, 6(8): 734-46. doi:10.1016/S1474-4422(07)70178-3.
- [5] Robert P, Onyike C U, Leentjens A F G, et al. Proposed diagnostic criteria for apathy in Alzheimer's disease and other neuropsychiatric disorders[J]. Eur Psychiatry, 2009, 24(2): 98-104. doi:10.1016/j.eurpsy.2008.09.001.
- [6] 吴 越, 吴兴启, 汪 凯, 等. 阿尔茨海默病前扣带回亚区体积与认知损伤相关性[J]. 安徽医科大学学报, 2020, 55(8): 1256-9. doi:10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2020.08.021.
- [6] Wu Y, Wu X Q, Wang K, et al. A study about correlation between volume of anterior cingulate cortex subdivisions and cognitive impairment in Alzheimer's disease[J]. Acta Univ Med Anhui, 2020, 55(8): 1256-9. doi:10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2020.08.021.
- [7] Jones D T, Graff-Radford J. Executive dysfunction and the prefrontal cortex[J]. Continuum, 2021, 27(6):

1586-601. doi:10.1212/CON.0000000000001009.

[8] Jang S H, Kwon H G. Severe apathy due to injury of prefronto-caudate tract[J]. *Transl Neurosci*, 2019, 10: 157-9. doi:10.1515/tnsci-2019-0027.

[9] David R, Koulibaly M, Benoit M, et al. Striatal dopamine transporter levels correlate with apathy in neurodegenerative diseases A SPECT study with partial volume effect correction[J]. *Clin Neurol Neurosurg*, 2008, 110(1): 19-24. doi:10.1016/j.clineuro.2007.08.007.

[10] Chaudhary S, Zhornitsky S, Chao H H, et al. Cerebral volumetric correlates of apathy in Alzheimer's disease and cognitively normal older adults: meta-analysis, label-based review, and study of an independent cohort[J]. *J Alzheimers Dis*, 2022, 85(3): 1251-65. doi:10.3233/JAD-215316.

[11] Garc ía-Alberca J M, Florido M, Cáceres M, et al. Medial temporal lobe atrophy is independently associated with behavioural and psychological symptoms in Alzheimer's disease[J]. *Psychogeriatrics*, 2019, 19(1): 46-54. doi:10.1111/psyg.12363.

[12] Buchanan T W, Tranel D, Adolphs R. Memories for emotional autobiographical events following unilateral damage to medial temporal lobe[J]. *Brain*, 2006, 129(1): 115-27. doi:10.1093/brain/awh672.

[13] Kamminga J, O'Callaghan C, Hodges J R, et al. Differential prospective memory profiles in frontotemporal dementia syndromes[J]. *J Alzheimers Dis*, 2014, 38(3): 669-79. doi:10.3233/JAD-131118.

[14] O'Callaghan C, Shine J M, Hodges J R, et al. Hippocampal atrophy and intrinsic brain network dysfunction relate to alterations in mind wandering in neurodegeneration[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2019, 116(8): 3316-21. doi:10.1073/pnas.1818523116.

[15] Wong S, Wei G, Husain M, et al. Altered reward processing underpins emotional apathy in dementia[J]. *Cogn Affect Behav Neurosci*, 2023, 23(2): 354-70. doi:10.3758/s13415-022-01048-2.

[16] Mohamed Nour A E A, Jiao Y, Teng G J. Neuroanatomical associations of depression, anxiety and apathy neuropsychiatric symptoms in patients with Alzheimer's disease[J]. *Acta Neurol Belg*, 2021, 121(6): 1469-80. doi:10.1007/s13760-020-01349-8.