

# 基于形态相似性梯度的脑白质高信号相关认知障碍患者大脑层级结构改变研究

许婧娴, 陈海峰, 徐运

**摘要:** 目的 探索脑白质高信号(WMH)相关认知障碍(CI)患者形态学相似性梯度的变化,以及梯度改变对认知功能的影响。**方法** 本研究收集健康对照(HC)组141例、脑白质高信号伴认知正常(WMH-NC)组66例和白质高信号伴认知障碍(WMH-CI)组134例的基线和神经影像学数据。基于形态学相似性梯度分析,比较组间的梯度差异。使用中介效应模型评估脑白质高信号体积(WMHV)、血浆神经损伤标志物、梯度与认知功能的关系。**结果** 研究结果显示,WMH-CI组存在显著的梯度模式异常,第二梯度变异性增大( $P=0.036$ ,未通过FDR校正)。第二梯度与测地距离呈负相关( $P_{\text{spin}}<0.001$ )。此外,视觉皮质梯度在血液p-tau<sub>181</sub>病理、WMHV与认知功能的关系中发挥关键的中介作用。**结论** WMH相关认知障碍人群的皮质大尺度组织模式异常。局部皮质的异常模式介导p-tau<sub>181</sub>与WMHV影响认知功能的过程,这为理解WMH相关认知障碍的潜在结构机制提供新视角。

**关键词:** 形态学相似性梯度; 脑白质高信号; 连接梯度

中图分类号:R743 文献标识码:A

**Hierarchical brain structural alterations in patients with white matter hyperintensity-related cognitive impairment based on morphometric similarity gradient** XU Jingxian, CHEN Haifeng, XU Yun. (Department of Neurology, Nanjing Drum Tower Hospital, Affiliated Hospital of Medical School, Nanjing University, Nanjing 210008, China)

**Abstract: Objective** To investigate the change in morphometric similarity gradient in patients with white matter hyperintensity (WMH)-related cognitive impairment and its influence on cognitive function. **Methods** Baseline and neuroimaging data were collected from 141 healthy controls (HC group), 66 patients with WMH and normal cognition (WMH-NC group), and 134 patients with WMH and cognitive impairment (WMH-CI group). The difference in gradient was compared between groups based on the morphometric similarity gradient analysis. The mediating effect model was used to investigate the association between WMH volume, plasma biomarkers for nerve injury, gradient, and cognitive function.

**Results** The research findings showed significant aberrant alterations in morphometric similarity gradient, with a significant increase in variability in the second gradient ( $P=0.036$ , not surviving FDR correction). There was a significant negative correlation between the second gradient and geodesic distance ( $P_{\text{spin}}<0.001$ ). In addition, visual cortex gradient played a key mediating role in the association between p-tau<sub>181</sub>/WMH volume and visuospatial function. **Conclusion** Patients with WMH-related cognitive impairment have aberrant macroscopic connectivity patterns of the cortex. The aberrant pattern of regional cortex mediates the process in which p-tau<sub>181</sub> and WMH volume affect cognitive function, which provides a new perspective for understanding the potential structural mechanism of WMH-related cognitive impairment.

**Key words:** Morphometric similarity gradient; White matter hyperintensity; Connectivity gradient

脑白质高信号(white matter hyperintensity, WMH)是脑小血管病的核心影像学标志物,已被广泛证实与认知障碍密切相关<sup>[1]</sup>。既往研究通过结构和功能磁共振成像发现,WMH会导致白质纤维束受损、网络连接异常以及皮质厚度等形态学改变,进而破坏信息处理通路并引发认知功能下降<sup>[2-4]</sup>。然而,这些研究多局限于单一离散的指标,难以全面揭示大脑皮质整体层次结构和跨区域整合规律。

Mesulam等<sup>[5]</sup>提出皮质梯度的概念,揭示从单模态皮质到跨模态联合皮质的功能层级模式。梯度是通过线性和非线性降维方法,从脑连接组中提取多个梯度轴,以呈现全脑在梯度轴上的空间连续变化<sup>[6,7]</sup>。近年来,梯度方法已应用于认知障碍、精神

分裂症、孤独症等领域的研究。在WMH相关认知障碍中,功能连接梯度分析显示,额叶和枕叶的WMH会扰乱主梯度轴的分布,加重执行功能和逻辑记忆损害<sup>[8,9]</sup>。基于弥散磁共振成像的结构连接梯度研究提示,第一梯度的变化与记忆功能密切相关<sup>[10]</sup>。但目前在WMH相关认知障碍中仍缺乏基于形态学相似性(morphometric similarity, MS)梯度的

收稿日期:2025-09-13;修订日期:2025-11-20

基金项目:科技创新2030-脑科学与类脑研究重大项目(2022ZD0211800);国家自然科学基金资助项目(82130036);江苏省重点医学学科(ZDXK202216)

作者单位:(南京大学医学院附属鼓楼医院神经内科,江苏南京210008)

通信作者:徐运,E-mail:xuyun20042001@aliyun.com

研究。MS 梯度可以通过整合多个形态学特征,阐明脑区间形态学的一致性,有助于从宏观结构角度理解 WMH 对认知的影响<sup>[11]</sup>。

因此,本研究基于 MS 梯度方法,系统评估 WMH 相关认知障碍人群皮质大尺度组织模式的空间拓扑特征,并进一步探索皮质梯度在血液病理学指标、脑白质高信号体积(white matter hyperintensity volume, WMHV)与认知功能之间的关系。这不仅能够捕捉皮质层次化组织的多维空间特征,也为揭示 WMH 对认知功能影响的潜在结构机制提供了新视角。

### 1 资料与方法

**1.1 研究对象** 本研究从南京大学附属鼓楼医院共纳入 341 例受试者,包括健康对照组(healthy control, HC,  $n=141$ )、脑白质高信号伴认知正常组(WMH individuals with normal cognition, WMH-NC,  $n=66$ )和脑白质高信号伴认知障碍组(WMH individuals with cognitive impairment, WMH-CI,  $n=134$ )。其中,依据 Fazekas 量表评分( $\geq 3$ )明确 WMH 诊断<sup>[12]</sup>。而认知功能采用简易精神状态检查量表(Mini-Mental State Examination, MMSE)和蒙特利尔认知评估量表(Montreal Cognitive Assessment, MoCA)进行系统评估<sup>[13,14]</sup>。排除标准包括急性脑梗死、多发腔隙性脑梗死、多发微出血、严重周围血管间隙扩大、酗酒史、药物依赖史、阿尔茨海默病和其他神经系统疾病。

**1.2 神经心理评估** 所有受试者都接受全面而标准化的神经心理测试评估。总体的认知功能通过 MMSE 和 MoCA 进行评估。韦氏记忆量表的延迟回忆测试和听觉词语学习测试用于评估情景记忆功能。连线测试 A、斯特鲁普色词测试 A 和 B 用于评估信息处理速度功能。语言流畅性测试和波士顿命名测试用于评估语言功能。数字倒背测试、连线测试 B 和斯特鲁普色词测试 C 用于评估执行功能。画钟测试和临摹测试用于评估视空间功能。

**1.3 血液数据** 本研究采用高灵敏度单分子检测平台 Simoa 检测血浆样本。在 HD-X 仪器上使用血浆磷酸化 tau<sub>181</sub>蛋白(phosphorylated tau<sub>181</sub>, p-tau<sub>181</sub>)检测试剂盒检测血浆 p-tau<sub>181</sub>。在 HD-X 仪器上使用 N4PE 检测试剂盒检测血浆  $\beta$ 淀粉样蛋白 42(amyloid- $\beta$  42, A $\beta$ <sub>42</sub>)。标准品和质控品采用双孔平行检测,样本采用单孔检测。

**1.4 磁共振成像数据采集** 神经影像学数据均在飞利浦公司(阿姆斯特丹,荷兰)的 3.0-T 磁共振扫描仪上进行采集。扫描序列如下: $T_1$ 加权序列 A, 其参数是重复时间(repetition time, TR)=9.8 ms, 回波时间(echo time, TE)=4.6 ms, 翻转角(flip angle, FA)=8°, 层数=256, 体素=1.0 mm×1.0 mm×1.0 mm, 视野(field of

view, FOV)=256 mm×256 mm, 层厚=1 mm, 图像矩阵=256×256;  $T_1$  加权序列 B, 其参数是 TR=8.2 ms, TE=3.8 ms, FA=8°, 层数=256, 体素=1.0 mm×1.0 mm×1.0 mm, FOV=256 mm×256 mm, 层厚=1 mm, 图像矩阵=256×256;  $T_2$  液体衰减反转恢复序列( $T_2$ -fluid attenuated inversion recovery,  $T_2$ -FLAIR), 其参数是 TR=4500 ms, TE=348 ms, FA=90°, 层数=288, 体素=0.95 mm×0.95 mm×0.95 mm, FOV=288 mm×288 mm, 层厚=0.95 mm, 图像矩阵=272×272。

**1.5 数据预处理** 本研究采用英国生物样本库(UK Biobank)的脑影像处理流程计算结构脑影像指标,包括区域灰质(gray matter, GM)特征和 WMHV<sup>[15,16]</sup>。 $T_1$  加权图像的预处理步骤包括去颅骨处理、线性和非线性配准。预处理后,使用 FSL FAST 进行组织分割, FSL FIRST 进行皮质下建模, Freesurfer 进行脑分割和皮质表面估计<sup>[17,19]</sup>。基于 Schaefer400 脑分区模板<sup>[20]</sup>, 在个体皮质表面空间提取各脑区的 GM 体积、皮质表面积(surface area, SA)、皮质厚度(cortical thickness, CT)、高斯曲率(gaussian curvature, GC)和平均曲率(mean curvature, MC)5 项形态学特征,用于后续分析<sup>[21]</sup>。WMHV 使用脑强度异常分类算法(Brain Intensity AbNormality Classification Algorithm, BIANCA)结合  $T_1$  和  $T_2$ -FLAIR 图像计算<sup>[22]</sup>。

**1.6 MS 梯度构建** 为了构建 MS 连接组,本研究首先对 5 个形态学特征进行  $z$  值化,再计算配对脑区的皮尔逊相关系数<sup>[21]</sup>。使用 ComBat 模型校正站点效应,同时将年龄、性别作为协变量纳入分析<sup>[23]</sup>。为了表征 MS 连接组的梯度,本研究首先稀疏化 MS 网络,保留连接矩阵每行的前 10% 计算余弦矩阵。使用扩散图嵌入方法捕捉结构连接空间变化的梯度成分。其中,设置  $\alpha=0.5$  和  $t=0$ ,以保留嵌入空间中数据点间的全局关系<sup>[10,24]</sup>。为了确保不同被试之间梯度的可比性,本研究运用普世对齐(Procrustes)方法将每个被试的梯度进行对齐<sup>[25]</sup>。针对每个梯度成分,本研究计算 3 个全局指标,包括解释率、梯度范围和梯度变异性<sup>[25]</sup>。

**1.7 测地距离** 测地距离是指皮质表面两个节点间的最短路径长度。本研究使用 Dijkstra 算法,在个体的原始中间皮质上计算所有皮质分区之间的测地距离<sup>[26]</sup>。目前仅对半球内的测地距离进行计算,半球间的测地距离无法直接测量,而是通过两个半球内测地距离的均值进行评估。最后,本研究计算测地距离节点度,即某节点到所有其他节点的测地距离均值<sup>[27]</sup>。

**1.8 统计学方法** 本研究根据不同数据类型,适当选用方差分析和  $\chi^2$  检验来对一般资料进行

组间比较。同时,本研究将年龄、性别和受教育年限作为协变量加以控制。统计检验显著性水平均为  $P<0.05$ 。在梯度分析中,本研究使用方差分析方法评估网络层面和节点层面的梯度的组间差异性,并进行错误发现率(false discovery rate, FDR)多重比较校正。校正后的  $P<0.05$  被认为是差异具有统计学意义。对显著的网络和节点进一步使用双样本  $t$  检验进行事后分析。本研究使用方差分析方法对测地距离节点度进行组间比较,同时控制年龄、性别和受教育年限。

本研究计算各组梯度与测地距离节点度之间的相关性。考虑到各皮质节点间是相互关联的,存在空间自相关效应。本研究通过ENIGMA工具箱进行皮尔逊相关分析和1 000次空间自旋测试(spin test)来修正空间自相关<sup>[28]</sup>。Spin test通过随机旋转置换1 000次皮质空间的球面投影生成一个相关值的零分布。Spin修正后的  $P$  值是通过计算真实的相关系数在由零分布模型所生成的相关系数中所处的位置来确定的<sup>[29]</sup>。

为了探索梯度与临床指标之间的关系,本研究计算各脑区梯度与WMHV、血液指标和认知功能之间的偏相关系数,而年龄、性别和受教育年限被作为协变量回归。此外,通过PROCESS工具包进行中介分析,以评估MS梯度在血液指标、WMHV与认知功能之间是否起到中介作用<sup>[30, 31]</sup>。

## 2 结 果

2.1 一般资料的组间比较 在年龄和受教育年限方面,3组间差异均具有统计学意义( $P<0.001$ )。而在性别和  $\text{A}\beta_{42}$  分布上差异无统计学意义。与HC组相比,WMH-NC组及WMH-CI组的WMHV明显升高( $F=16.658, P<0.001$ )。WMH-CI组与HC组及WMH-NC组在  $\text{p-tau}_{181}$  ( $F=8.532, P<0.001$ )、MMSE ( $F=46.164, P<0.001$ )、MOCA ( $F=153.541, P<0.001$ )、情景记忆 ( $F=58.111, P<0.001$ )、信息处理速度 ( $F=26.691, P<0.001$ )、语言功能 ( $F=38.641, P<0.001$ )、执行功能 ( $F=31.121, P<0.001$ ) 和视空间功能 ( $F=41.652, P<0.001$ ) 方面差异均有统计学意义(见表1)。

表1 一般资料的组间比较

变量	HC( $n=141$ )	WMH-NC( $n=66$ )	WMH-CI( $n=134$ )	统计值	$P$ 值
年龄( $\bar{x}\pm s$ ,岁)	64.468±6.904	70.348±8.448	70.216±7.899	$F=23.914$	<0.001***
受教育年限( $\bar{x}\pm s$ ,年)	12.801±4.253	11.439±4.651	10.418±4.068	$F=10.804$	<0.001***
性别(男/女)	61/80	31/35	48/86	$\chi^2=2.755$	0.252
WMHV( $\bar{x}\pm s$ ,ml)	3.724±4.871	11.575±11.352	10.263±9.496	$F=16.658$	<0.001***
$\text{A}\beta_{42}$ ( $\bar{x}\pm s$ ,pg/ml)	6.995±1.832	7.089±2.107	7.250±1.996	$F=0.335$	0.715
$\text{p-tau}_{181}$ ( $\bar{x}\pm s$ ,pg/ml)	1.758±0.718	1.959±1.016	2.489±1.680	$F=8.532$	<0.001***
MMSE评分( $\bar{x}\pm s$ )	28.752±1.374	28.212±1.622	24.739±4.447	$F=46.164$	<0.001***
MoCA评分( $\bar{x}\pm s$ )	26.156±2.548	25.742±3.130	18.687±4.761	$F=153.541$	<0.001***
情景记忆功能( $\bar{x}\pm s$ )	0.465±0.709	0.230±0.710	-0.603±0.704	$F=58.111$	<0.001***
信息处理速度( $\bar{x}\pm s$ )	0.394±0.754	0.128±0.675	-0.478±0.830	$F=26.691$	<0.001***
语言功能( $\bar{x}\pm s$ )	0.399±0.716	0.203±0.841	-0.520±0.689	$F=38.641$	<0.001***
执行功能( $\bar{x}\pm s$ )	0.344±0.697	0.161±0.654	-0.441±0.640	$F=31.121$	<0.001***
视空间功能( $\bar{x}\pm s$ )	0.353±0.585	0.311±0.559	-0.525±0.894	$F=41.652$	<0.001***

注:\*\*\*表示  $P<0.001$ ;HC,健康对照组;WMH-NC,脑白质高信号伴认知正常组;WMH-CI,脑白质高信号伴认知障碍组;WMHV,脑白质高信号体积;MMSE,简易精神状态检查量表;MoCA,蒙特利尔认知评估量表。

2.2 MS梯度的空间模式 基于Schaefer400脑区模板,本研究从 $T_1$ 结构像中提取5个形态特征(GM体积、SA、CT、GC、MC),构建MS梯度。其中第一梯度解释率约为42%,第二梯度解释率约为30%,鉴于前两个梯度的累计解释率较高,本研究后续分析将主要集中于第一和第二梯度(见图1)。梯度可视化分析显示第一梯度的空间模式主要表现为运动和感觉皮质在两端,联合皮

质位于梯度轴中间<sup>[21]</sup>;第二梯度的空间模式主要表现为感觉运动皮质与视觉皮质、联合皮质的分离(见图2)<sup>[24]</sup>。本研究还对另外两个梯度指标进行组间比较,结果显示第一梯度的梯度范围和变异性在组间差异无统计学意义;第二梯度的梯度范围组间无显著差异,但是WMH-CI组与HC组及WMH-NC组的梯度变异性有统计学意义( $F=3.350, P=0.036$ ),且WMH-CI组的变异性升高。

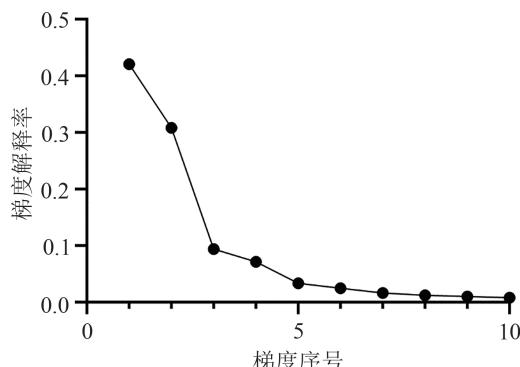
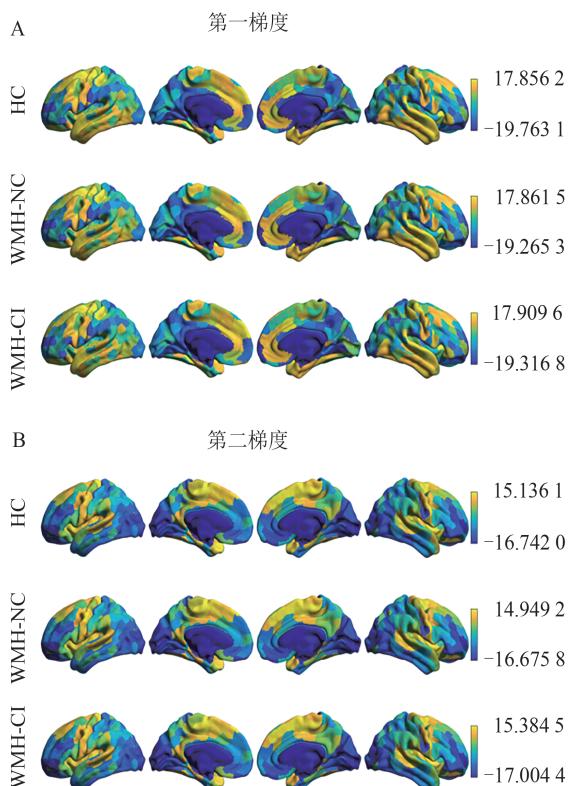


图1 形态学相似性梯度解释率



注:A,第一梯度可视化。B,第二梯度可视化。HC,健康对照组;WMH-NC,脑白质高信号伴认知正常组;WMH-CI,脑白质高信号伴认知障碍组。

图2 形态学相似性梯度可视化

2.3 网络水平梯度变化 在网络水平上,第一梯度各网络在组间均无明显统计学差异;第二梯度在边缘网络上组间差异有统计学意义( $P=0.024$ ,未通过FDR校正)。与HC组相比,WMH-CI组边缘网络的梯度值显著降低。

2.4 节点水平梯度变化 在节点水平上, 使用方差分析分别比较第一梯度和第二梯度3组中400个脑区的梯度值,结果显示第一梯度有21个感

兴趣区域(region of interest, ROI)差异有统计学意义(见表2),第二梯度有27个ROI差异有统计学意义(见表3)。但是经过FDR校正后均不显著。

第一梯度有差异的脑区广泛累及前额叶、顶叶等多个脑区。事后检验显示,与 HC 组相比,WMH-NC 组在顶叶、前额叶、前扣带回皮质等差异有统计学意义,WMH-CI 组在前额叶、顶叶、枕叶、中央后回、岛叶等差异有统计学意义。与 WMH-NC 组相比,WMH-CI 组在颞叶、顶叶、前额叶等差异有统计学意义。

第二梯度有差异的脑区广泛累及枕叶、颞叶、顶叶等多个脑区。进一步事后分析表明,与 HC 组相比, WMH-NC 组在上额回、外侧眶额皮质、顶叶、海马旁回、扣带回等差异有统计学意义, WMH-CI 组在外侧枕叶、顶叶、颞上回、海马旁回、扣带回等差异有统计学意义。与 WMH-NC 组相比, WMH-CI 组在枕叶、顶上小叶、颞叶、中央前回等差异有统计学意义。

2.5 MS梯度与测地距离的关系 本研究探索测地距离节点度的组间差异,结果显示与HC组相比,WMH-CI组在左侧颞中回和颞下回的测地距离节点度显著降低( $P<0.05$ ,未通过FDR校正)。进一步对MS梯度与测地距离进行相关性分析,第一梯度与测地距离节点度无明显相关。在三组中,第二梯度与测地距离节点度呈负相关(HC:  $r=-0.472$ ,  $P_{\text{spin}}<0.001$ ; WMH-NC:  $r=-0.466$ ,  $P_{\text{spin}}<0.001$ ; WMH-CI:  $r=-0.462$ ,  $P_{\text{spin}}<0.001$ )(见图3)。

2.6 MS 梯度与临床指标的关系 本研究将 MS 梯度与临床指标进行相关性分析,同时控制年龄、性别和教育年限。第一梯度相关分析结果显示,视空间功能与左侧中央后回、左侧额上回、额中回和右侧中央后回皮质梯度呈负相关( $P_{FDR}<0.05$ )。 $A\beta_{42}$  和  $p\text{-tau}_{181}$  与广泛的皮质区域显著相关,主要集中在额叶、枕叶和边缘系统( $P<0.05$ ,未通过 FDR 校正)。WMHV 与额叶、顶叶、扣带回等皮质存在显著相关性( $P_{FDR}<0.05$ )。第二梯度相关分析结果显示,视空间功能与左侧楔叶和左侧距状裂周围皮质呈正相关,与左侧中央旁回和左侧额上回皮质梯度呈负相关( $P_{FDR}<0.05$ )。 $A\beta_{42}$  和  $p\text{-tau}_{181}$  主要与额叶、顶叶等皮质存在显著相关性( $P<0.05$ ,未通过 FDR 校正)。WMHV 与枕叶、顶叶、额叶等皮质存在显著相关性( $P_{FDR}<0.05$ )。进一步的中介分析结果显示,在第二梯度中,视觉皮质 Vis22\_L 和 Vis20\_R 梯度在 WMHV 与视空间功能之间起到中介作用。同时,视觉皮质 Vis22\_L 和 Vis20\_R 梯度在  $p\text{-tau}_{181}$  与视空间功能之间也起到中介作用(见图 4)。

表 2 第一梯度中各组间具有显著差异的脑区( $\bar{x}\pm s$ )

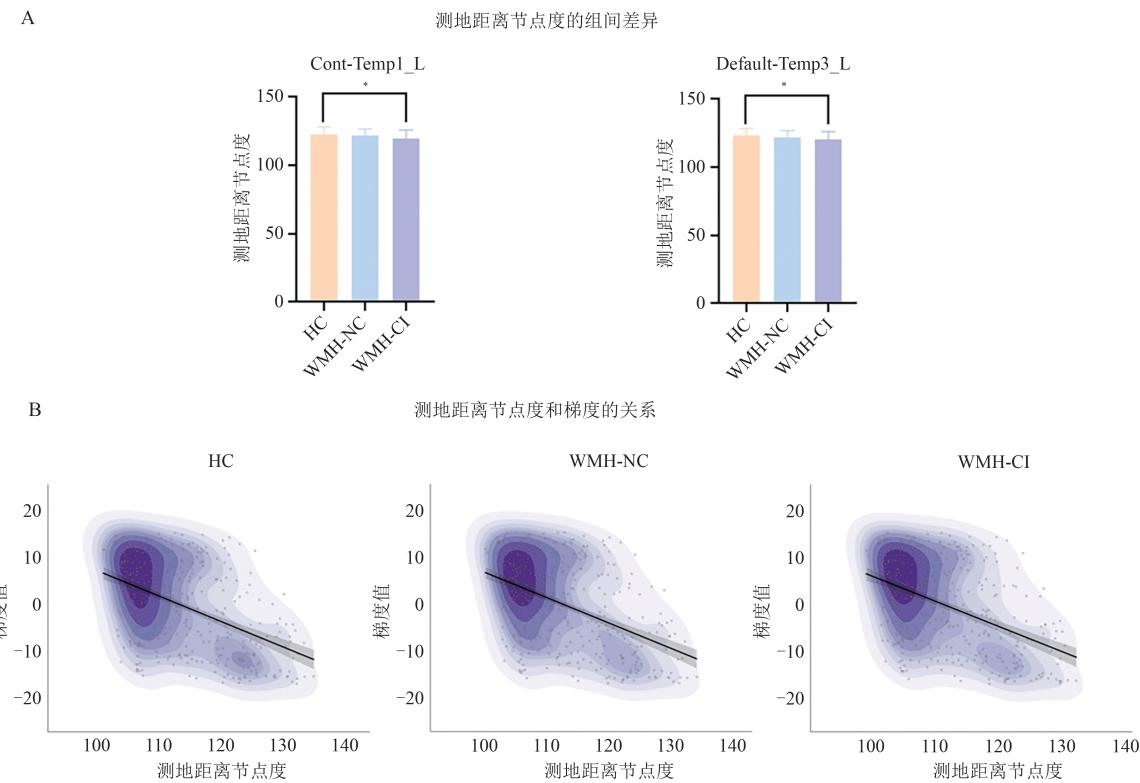
脑区	HC组(n=141)	WMH-NC组(n=66)	WMH-CI组(n=134)	P值
SomMot28_L	-3. 680±9. 985	-6. 491±9. 48	-2. 629±10. 761	0. 046*
DorsAttn-Post5_L	2. 513±15. 397	-2. 454±15. 018	1. 595±15. 443	0. 044*
DorsAttn-Post6_L	-3. 386±4. 468	0. 514±15. 336	-4. 201±14. 817	0. 034*
SalVentAttn-FrOperIns7_L	-8. 600±7. 823	-6. 245±8. 568	-9. 356±7. 887	0. 049*
Limbic-OFC4_L	-8. 926±2. 595	-5. 816±13. 195	-1. 996±14. 928	0. 004**
Limbic-OFC5_L	-6. 516±7. 331	-6. 068±6. 701	-4. 316±7. 548	0. 046*
Cont-Par5_L	-4. 385±4. 391	-1. 004±14. 894	-6. 941±14. 328	0. 021*
Cont-PFCI3_L	-15. 876±6. 517	-14. 675±7. 568	-14. 066±8. 795	0. 042*
Default-PFC2_L	-10. 885±10. 713	-14. 877±8. 421	-11. 917±10. 545	0. 020*
Default-pCunPCC2_L	-5. 798±12. 568	-1. 092±13. 773	-1. 148±13. 146	0. 041*
Default-pCunPCC9_L	-9. 427±6. 908	-9. 263±7. 181	-6. 157±7. 779	0. 003**
Vis19_R	4. 261±4. 119	5. 044±3. 304	6. 027±4. 12	0. 021*
Vis28_R	6. 862±9. 991	5. 344±9. 423	3. 936±11. 126	0. 007**
SomMot34_R	4. 026±9. 74	2. 842±9. 492	0. 267±10. 399	0. 022*
SalVentAttn-FrOperIns5_R	17. 749±2. 582	15. 376±8. 806	16. 365±6. 719	0. 012*
SalVentAttn-Med1_R	17. 856±2. 652	15. 83±6. 361	16. 975±4. 451	0. 025*
Limbic-OFC3_R	-3. 641±7. 907	-3. 894±7. 498	-1. 016±8. 205	0. 022*
Cont-Par3_R	-14. 584±9. 712	-9. 758±13. 129	-12. 806±11. 19	0. 021*
Cont-Temp2_R	8. 401±13. 078	9. 525±10. 647	4. 77±14. 449	0. 038*
Cont-PFCI3_R	5. 187±4. 664	5. 347±4. 274	6. 679±4. 179	0. 023*
Cont-Cing2_R	-17. 26±3. 601	-16. 589±3. 475	-16. 011±4. 139	0. 042*

注: \*表示  $P<0.05$ , \*\*表示  $P<0.01$ ; HC, 健康对照组; WMH-NC, 脑白质高信号伴认知正常组; WMH-CI, 脑白质高信号伴认知障碍组。

表 3 第二梯度中各组间具有显著差异的脑区( $\bar{x}\pm s$ )

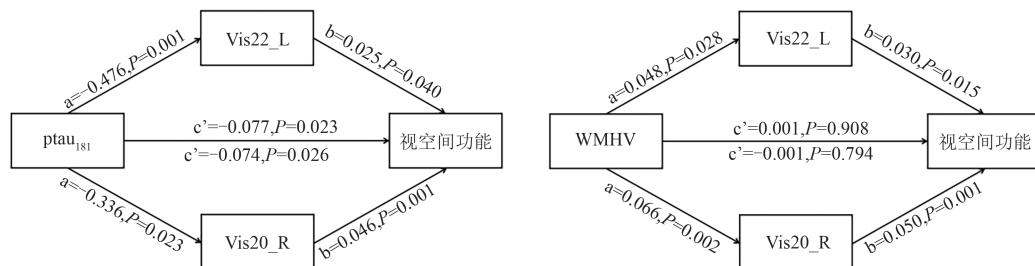
脑区	HC组(n=141)	WMH-NC组(n=66)	WMH-CI组(n=134)	P值
Vis2_L	15. 692±7. 268	14. 456±7. 463	15. 18±6. 840	0. 048*
Vis9_L	-15. 203±4. 039	-14. 772±4. 294	-13. 917±4. 683	0. 020*
Vis11_L	-16. 893±3. 261	-16. 139±2. 754	-16. 383±3. 03	0. 045*
Vis15_L	-6. 87±5. 328	-7. 081±5. 688	-5. 842±5. 566	0. 036*
Vis18_L	-8. 173±5. 805	-6. 425±6. 836	-5. 728±6. 616	0. 028*
Vis23_L	4. 436±9. 995	7. 146±8. 622	5. 425±10. 811	0. 041*
SomMot31_L	6. 123±8. 272	4. 821±10. 8	3. 341±11. 539	0. 047*
DorsAttn-Post15_L	-12. 327±12. 922	-11. 125±12. 687	-12. 533±11. 466	0. 041*
DorsAttn-Post16_L	-8. 358±13. 471	-9. 142±12. 729	-10. 626±11. 355	0. 025*
SalVentAttn-FrOperIns1_L	16. 633±2. 642	17. 066±2. 473	17. 419±2. 06	0. 014*
Limbic-TempPole5_L	10. 012±11. 6	7. 718±13. 243	6. 283±14. 889	0. 035*
Limbic-TempPole8_L	12. 695±6. 451	11. 735±8. 405	10. 508±9. 449	0. 039*
Cont-Par4_L	-1. 651±12. 681	-1. 066±14. 004	-2. 535±12. 626	0. 049*
Default-pCunPCC7_L	-12. 449±9. 571	-14. 186±9. 252	-11. 588±10. 877	0. 021*
Default-pCunPCC9_L	-9. 427±6. 908	-9. 263±7. 181	-6. 157±7. 779	0. 001**
Vis11_R	-16. 229±3. 592	-15. 331±3. 713	-15. 345±3. 459	0. 014*
Vis13_R	-8. 516±5. 089	-7. 986±5. 248	-6. 654±5. 389	0. 016*
Vis14_R	-10. 009±12. 063	-9. 102±11. 239	-8. 92±10. 673	0. 023*
Vis20_R	-12. 967±5. 326	-12. 245±6. 291	-10. 604±7. 125	0. 029*
SomMot26_R	16. 916±3. 938	16. 362±5. 551	16. 762±5. 47	0. 033*
SomMot36_R	-0. 762±9. 432	-0. 202±8. 951	-2. 681±10. 621	0. 033*
Limbic-OFC2_R	-8. 555±10. 749	-9. 371±10. 874	-10. 023±9. 972	0. 040*
Limbic-TempPole7_R	13. 704±7. 125	13. 445±9. 16	11. 967±10. 83	0. 017*
Cont-PFCv1_R	5. 927±8. 097	3. 868±11. 236	3. 73±10. 24	0. 019*
Cont-PFCI15_R	12. 747±9. 099	13. 093±7. 103	12. 234±9. 341	0. 024*
Default-Par1_R	-6. 186±12. 621	-3. 141±12. 814	-4. 117±13. 603	0. 035*
Default-PFCdPFCm8_R	-4. 339±15. 014	-5. 890±14. 498	-3. 707±14. 906	0. 034*

注: \*表示  $P<0.05$ , \*\*表示  $P<0.01$ ; HC, 健康对照组; WMH-NC, 脑白质高信号伴认知正常组; WMH-CI, 脑白质高信号伴认知障碍组。



注: A, 测地距离节点度差异性的脑区。B, 测定距离节点度和第二梯度的关系。HC, 健康对照组; WMH-NC, 脑白质高信号伴认知正常组; WMH-CI, 脑白质高信号伴认知障碍组。

图3 测地距离节点度



注: WMHV, 脑白质高信号体积。  
图4 血液 p-tau<sub>181</sub>、WMHV、梯度与认知功能之间的关系

### 3 讨 论

在本研究中,基于MS梯度分析的方法,探索WMH-CI患者的皮质大尺度组织模式改变及其对认知功能的潜在影响机制。结果显示,WMH-CI组存在显著的皮质组织模式异常,第二梯度变异性增大。且形态学网络梯度与测地距离密切相关。此外,视觉皮质可能在血液病理、WMHV与认知功能中发挥关键的中介作用。

本研究发现各组的MS梯度在皮质总体上呈现较为一致的空间分布,但组间仍存在差异性特征。在第二梯度的全局指标中,WMH-CI组梯度

变异性显著升高,提示认知障碍患者的皮质梯度异质性增强,可能反映皮质结构或功能的重构。在网络和节点层面,边缘网络及多个脑区的梯度值存在组间差异,进一步说明WMH和认知损害会表现出皮质大尺度组织模式的广泛改变<sup>[32,33]</sup>。这一结果与既往研究相符,阿尔茨海默病患者同样表现出额顶叶、背侧注意和感觉区域的梯度增加,进而影响高级认知功能<sup>[32]</sup>。这些发现共同提示,皮质层次结构的广泛改变可能破坏信息整合与分层加工,这可能是WMH相关认知障碍的重要结构基础<sup>[9,33]</sup>。

测地距离衡量皮质表面两点之间的最短距离,反映不同区域间的空间拓扑关系,对于理解皮质层次化组织及信息传递特性具有重要意义<sup>[34]</sup>。在 Cont-Temp1\_L 和 Default-Temp3\_L 网络中,WMH-CI 组的测地距离显著下降,这可能与皮质萎缩和形态学异常有关<sup>[35]</sup>。脑区间皮质表面的空间距离缩短会降低网络效率、阻碍信息传递,并与 MMSE 评分下降相关<sup>[36]</sup>。此外,本研究发现测地距离与第二梯度呈显著负相关,支持皮质层次结构受到解剖空间约束的观点<sup>[27]</sup>。梯度值较高的感觉运动区域往往伴随较小的测地距离,表现为更紧密聚集的短距离连接,而跨模态脑区表现为长程连接<sup>[27, 34]</sup>。这揭示 MS 梯度与测地距离之间的耦合机制,为理解皮质层次化组织与空间拓扑约束的关系提供了结构学依据。

中介分析结果进一步揭示,视觉皮质在 WMH 相关认知障碍中具有关键作用。具体而言,视觉皮质的梯度空间分布在血液 p-tau<sub>181</sub> 和视空间功能之间起到中介作用。血液 p-tau<sub>181</sub> 浓度升高与视觉皮质梯度下降密切相关,提示 tau 病理可能破坏视觉皮质的局部组织模式,使其功能与其他脑区分离,从而加重视空间认知损伤<sup>[10]</sup>。这与既往研究显示的 tau 沉积导致 GM 体积减少、WMHV 增加、神经变性加重及认知功能下降一致<sup>[37, 38]</sup>。此外,视觉皮质梯度在 WMHV 和视空间功能之间发挥中介作用,提示 WMHV 升高可能通过增强视觉皮质梯度的局部组织模式,间接促进正常认知功能的维持<sup>[3]</sup>。这一结果与认知障碍研究中观察到的局部网络重组和功能代偿机制相符<sup>[39]</sup>。因此,视觉皮质梯度的改变为解释 WMHV 和血液 p-tau<sub>181</sub> 病理如何通过局部皮质扰动影响认知提供了新的视角。

本研究仍存在一定的局限性。首先,本研究使用 Schaefer400 脑区模板,但是不同分区方案可能对梯度计算结果产生一定影响。后续的研究中可以替换分辨率更高的模板或者基于体素分析进行更精细的探索。本研究仅选用 GM 体积、SA、CT、GC 和 MC 5 项形态学特征进行 MS 网络的构建,而未整合其他结构特征,可能无法准确反映皮质多维形态学特征。本研究发现梯度变化在严格的 FDR 校正后未达到差异有统计学意义水平,相关结果仅提示可能的趋势。这可能因为样本量相对有限,仍需在更大样本和独立队列中加以验证。

综上,本研究揭示 WMH 相关认知障碍人群的

皮质大尺度组织模式异常,发现第二梯度与测地距离呈负相关,反映皮质空间结构对梯度分布的约束作用。同时,视觉皮质梯度分布在 p-tau<sub>181</sub> 与 WMHV 影响认知功能的过程中发挥中介作用,提示局部皮质扰动可能是 WMH 相关认知障碍的关键机制,为临床早期干预提供理论支撑。

**伦理学声明:** 本研究经南京鼓楼医院伦理委员会批准(批号:2017-079-04),所有受试者均在充分知情后签署书面知情同意书。

**利益冲突声明:** 所有作者均声明不存在利益冲突。

**作者贡献声明:** 许婧娴负责试验设计、数据整理、统计分析、论文撰写;陈海峰负责研究指导、论文修改;徐运负责研究指导、论文修改并最后定稿。

## 〔参考文献〕

- [1] D'Arbeloff T, Elliott ML, Knodt AR, et al. White matter hyperintensities are common in midlife and already associated with cognitive decline[J]. Brain Commun, 2019, 1: fcz041.
- [2] Vergoossen LWM, Jansen JFA, van Sloten TT, et al. Interplay of white matter hyperintensities, cerebral networks, and cognitive function in an adult population: Diffusion-tensor imaging in the maastricht study[J]. Radiology, 2021, 298(2): 384-392.
- [3] Chen H, Xu J, Lv W, et al. Altered static and dynamic functional network connectivity related to cognitive decline in individuals with white matter hyperintensities [J]. Behav Brain Res, 2023, 451: 114506.
- [4] Chen H, Xu J, Lv W, et al. Altered morphological connectivity mediated white matter hyperintensity-related cognitive impairment [J]. Brain Res Bull, 2023, 202: 110714.
- [5] Mesulam M. From sensation to cognition[J]. Brain, 1998, 121(6): 1013-1052.
- [6] Hong SJ, Xu T, Nikolaidis A, et al. Toward a connectivity gradient-based framework for reproducible biomarker discovery [J]. NeuroImage, 2020, 223: 117322.
- [7] Dong HM, Margulies DS, Zuo XN, et al. Shifting gradients of macroscale cortical organization mark the transition from childhood to adolescence [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2021, 118 (28) : e2024448118.
- [8] Yang D, Tan Y, Zhou Z, et al. Connectome gradient dysfunction contributes to white matter hyperintensity-related cognitive decline [J]. CNS Neurosci Ther, 2024, 30(7): e14843.
- [9] Hu Q, Li Y, Wu Y, et al. Brain network hierarchy reorganization in Alzheimer disease: A resting-state functional magnetic resonance imaging study[J]. Hum Brain Mapp, 2022, 43(11): 3498-3507.
- [10] Ottoy J, Kang MS, Tan JXM, et al. Tau follows principal axes of functional and structural brain organization in Alzheimer's disease

- [J]. *Nat Commun*, 2024, 15: 5031.
- [11] Seidlitz J, Váša F, Shim M, et al. Morphometric similarity networks detect microscale cortical organization and predict inter-individual cognitive variation [J]. *Neuron*, 2018, 97(1): 231-247.e7.
- [12] Fazekas F, Chawluk JB, Alavi A, et al. MR signal abnormalities at 1.5 T in Alzheimer's dementia and normal aging [J]. *Am J Roentgenol*, 1987, 149(2): 351-356.
- [13] Lu J, Li D, Li F, et al. Montreal cognitive assessment in detecting cognitive impairment in Chinese elderly individuals: A population-based study [J]. *J Geriatr Psychiatry Neurol*, 2011, 24(4): 184-190.
- [14] Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian V, et al. The Montreal cognitive assessment, MoCA: A brief screening tool for mild cognitive impairment [J]. *J Am Geriatr Soc*, 2005, 53(4): 695-699.
- [15] Alfaro-Almagro F, Jenkinson M, Bangerter NK, et al. Image processing and Quality Control for the first 10, 000 brain imaging datasets from UK Biobank [J]. *NeuroImage*, 2018, 166: 400-424.
- [16] Mansour L S, Di Biase MA, Smith RE, et al. Connectomes for 40, 000 UK Biobank participants: A multi-modal, multi-scale brain network resource [J]. *NeuroImage*, 2023, 283: 120407.
- [17] Zhang Y, Brady M, Smith S. Segmentation of brain MR images through a hidden Markov random field model and the expectation-maximization algorithm [J]. *IEEE Trans Med Imaging*, 2001, 20(1): 45-57.
- [18] Patenaude B, Smith SM, Kennedy DN, et al. A Bayesian model of shape and appearance for subcortical brain segmentation [J]. *NeuroImage*, 2011, 56(3): 907-922.
- [19] Fischl B. FreeSurfer [J]. *NeuroImage*, 2012, 62(2): 774-781.
- [20] Schaefer A, Kong R, Gordon EM, et al. Local-global parcellation of the human cerebral cortex from intrinsic functional connectivity MRI [J]. *Cereb Cortex*, 2018, 28(9): 3095-3114.
- [21] Yang S, Wagstyl K, Meng Y, et al. Cortical patterning of morphometric similarity gradient reveals diverged hierarchical organization in sensory-motor cortices [J]. *Cell Rep*, 2021, 36(8): 109582.
- [22] Griffanti L, Zamboni G, Khan A, et al. BIANCA (Brain Intensity AbNormality Classification Algorithm): A new tool for automated segmentation of white matter hyperintensities [J]. *NeuroImage*, 2016, 141: 191-205.
- [23] Johnson WE, Li C, Rabinovic A. Adjusting batch effects in microarray expression data using empirical Bayes methods [J]. *Biostatistics*, 2007, 8(1): 118-127.
- [24] Margulies DS, Ghosh SS, Goulas A, et al. Situating the default-mode network along a principal gradient of macroscale cortical organization [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2016, 113(44): 12574-12579.
- [25] Xia M, Liu J, Mechelli A, et al. Connectome gradient dysfunction in major depression and its association with gene expression profiles and treatment outcomes [J]. *Mol Psychiatry*, 2022, 27(3): 1384-1393.
- [26] Cruces RR, Royer J, Herholz P, et al. Micapipe: A pipeline for multimodal neuroimaging and connectome analysis [J]. *NeuroImage*, 2022, 263: 119612.
- [27] Fan YS, Xu Y, Wan B, et al. Anterior-posterior systematic deficits of cortical thickness in early-onset schizophrenia [J]. *Commun Biol*, 2025, 8: 778.
- [28] Larivière S, Paquola C, Park BY, et al. The ENIGMA Toolbox: Multiscale neural contextualization of multisite neuroimaging datasets [J]. *Nat Methods*, 2021, 18(7): 698-700.
- [29] Alexander-Bloch AF, Shou H, Liu S, et al. On testing for spatial correspondence between maps of human brain structure and function [J]. *NeuroImage*, 2018, 178: 540-551.
- [30] Hayes AF, Preacher KJ. Statistical mediation analysis with a multicategorical independent variable [J]. *Brit J Math & Statis*, 2014, 67(3): 451-470.
- [31] 温忠麟, 叶宝娟. 中介效应分析: 方法和模型发展 [J]. 心理科学进展, 2014, 22(5): 731-745.
- [32] Wang D, Li Z, Zhao K, et al. Macroscale gradient dysfunction in Alzheimer's disease: Patterns with cognition terms and gene expression profiles [J]. *Hum Brain Mapp*, 2024, 45(15): e70046.
- [33] Zheng C, Zhao W, Yang Z, et al. Functional connectome hierarchy dysfunction in Alzheimer's disease and its relationship with cognition and gene expression profiling [J]. *J Neurosci Res*, 2024, 102: e25280.
- [34] Oligschläger S, Huntenburg JM, Golchert J, et al. Gradients of connectivity distance are anchored in primary cortex [J]. *Brain Struct Funct*, 2017, 222(5): 2173-2182.
- [35] Ecker C, Ronan L, Feng Y, et al. Intrinsic gray-matter connectivity of the brain in adults with autism spectrum disorder [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2013, 110(32): 13222-13227.
- [36] Liu Y, Yu C, Zhang X, et al. Impaired long distance functional connectivity and weighted network architecture in Alzheimer's disease [J]. *Cereb Cortex*, 2014, 24(6): 1422-1435.
- [37] Tissot C, L'Benet A, Therriault J, et al. Plasma pTau181 predicts cortical brain atrophy in aging and Alzheimer's disease [J]. *Alzheimers Res Ther*, 2021, 13(1): 69.
- [38] Shen XN, Huang YY, Chen SD, et al. Plasma phosphorylated-tau181 as a predictive biomarker for Alzheimer's amyloid, tau and FDG PET status [J]. *Translational psychiatry*, 2021, 11(1): 585.
- [39] Hartwigsen G. Flexible redistribution in cognitive networks [J]. *Trends Cogn Sci*, 2018, 22(8): 687-698.

引证本文: 许婧娴, 陈海峰, 徐运. 基于形态相似性梯度的脑白质高信号相关认知障碍患者大脑层级结构改变研究 [J]. 中风与神经疾病杂志, 2025, 42(12): 1077-1084.