

转化精神病学

文章

开放



与代谢相关的大脑形态加速衰老并预测神经退行性疾病和中风：英国生物库研究

Shen Chenye¹, Chaoqiang Liu¹ and Anqi Qiu^{1,2,3,4,5,6}✉

© 作者 2023

代谢综合征（MetS）以一系列代谢风险因素为特征，包括肥胖、高甘油三酯血症、低胆固醇、高胆固醇血症、高胆固醇血症和高胆固醇血症。

MetS与高密度脂蛋白（HDL）水平、高血压和高血糖有关，并与中风和神经退行性疾病相关。本研究利用英国生物库的大脑结构图像和临床数据，探讨了大脑形态与 MetS 以及 MetS 导致的大脑衰老之间的关联。使用 FreeSurfer 评估了皮质表面积、厚度和皮质下体积。线性回归用于研究代谢性老化组（ $N = 23,676$ 人，年龄为 62.8 ± 7.5 岁）中大脑形态与 MetS 的五个组成部分和 MetS 严重程度之间的关联。采用偏最小二乘法（PLS）利用与 MetS 相关的脑形态预测脑年龄。五种 MetS 成分和 MetS 严重程度与大脑皮层表面积增大和厚度减小有关，尤其是额叶、颞叶和感觉运动皮层，而基底节体积减小。肥胖最能解释大脑形态的变化。此外，患有最严重代谢紊乱症的参与者的脑年龄比未患有代谢紊乱症的参与者大1岁。中风（1042 人）、痴呆（83 人）、帕金森氏症（107 人）和多发性硬化症（235 人）患者的脑年龄大于代谢性衰老组。与肥胖相关的脑形态学具有领先的鉴别力。因此，MetS相关脑形态学模型可用于中风和神经退行性疾病的风险评估。我们的研究表明，在五种代谢综合征中优先调整肥胖可能更有助于改善老年人群的大脑健康。<https://doi.org/10.1038/s41398-023-02515-1>

引言

代谢综合征（MetS）是包括肥胖、高甘油三酯血症、低高密度脂蛋白（HDL）水平、高血压和高血糖在内的一系列疾病[1]。MetS影响着33%的美国人口，并随着年龄的增长而显著增加，在60岁以上的老年人中发病率超过50%[2]。MetS通常被认为是一种“疾病前”状态，与老龄人口的认知障碍[3]和神经系统疾病（如中风[4]、痴呆[5]和帕金森病[6]）的发展有关。鉴于目前缺乏针对老年人的疾病调节治疗[7]，以及中风和痴呆症的发病率[8, 9]所造成的巨大负担，人们越来越有兴趣了解如何在疾病的前期阶段减缓甚至逆转大脑的衰老。因此，确定MetS在普通人群大脑衰老中的作用至关重要，因为解决MetS问题可能更有益于大脑健康。人们对MetS与大脑衰老以及神经系统疾病之间的关联机制仍然知之甚少。

大脑形态学改变，如皮质变薄和体积缩小，是大脑衰老最显著的标志之一[10, 11]。越来越多的证据表明，患有MetS或

与健康的中年人和/或老年人群相比，被诊断出患有肥胖症、糖尿病、高血压、高甘油三酯或低高密度脂蛋白的人群的大脑皮层厚度较薄[12, 13]、额叶[13-15]和中央回[12, 13]；全脑[16]、丘脑[12]和基底节[12, 14, 17]的体积较小。然而，现有的一些研究并未发现这种关联[12-14、18、19]。对于不同年龄和种族的MetS成人患者颞叶内侧的形态学变化，包括海马体积缩小[14, 20, 21]和颞叶内侧皮质变薄[12, 14, 21]，也缺乏共识。结果不一致的部分原因可能是对MetS采用了二分法诊断，而二分法并不能反映MetS及其各个组成部分的复杂性和维度[22]。此外，现有研究采用的样本量较小，可能无法很好地描述大年龄范围内大脑形态的异质性。

虽然MetS是一组病症，但目前人们对每种MetS成分在维持大脑完整性方面的相对重要性了解有限。研究表明，多种代谢异常往往同时发生[1]，因此很难区分它们各自的影响。

¹新加坡国立大学生物医学工程系。²新加坡国立大学 N.1 健康研究所，新加坡，新加坡。³新加坡国立大学（苏州）研究院，新加坡国立大学，中国苏州。⁴新加坡国立大学数据科学研究所，新加坡，新加坡。⁵香港理工大学健康科技与信息学系，香港红磡。⁶约翰霍普金斯大学生物医学工程系。美国马里兰州巴尔的摩大学。电子邮件：anqi.qiu.sg@gmail.com

收到：修订：2023 年 6 月 7 日 接受：2023 年 6 月 12 日 2023 年 6 月 12 日

Published online: 29 June 2023

SPRINGER NATURE

各种代谢风险因素之间复杂的相互作用。在对年轻成年人进行的偏最小二乘法相关性分析中,发现血压对皮层厚度与 MetS 之间的协方差最大化的潜在变量的贡献最小[18]。更好地了解中老年人群的这一差异模式至关重要,因为它可以为针对 MetS 引起的脑损伤的预防措施和治疗工作确定优先次序提供依据。

最近,人们越来越关注通过机器学习方法利用磁共振成像图像估算大脑年龄[23, 24]。脑龄与实际年龄之间的差距(脑龄差距)被用来描述大脑衰老的特征。与健康对照组相比,阿尔茨海默病(AD)和精神分裂症患者的脑龄差距更大[25, 26]。研究表明,脑龄差距与多种心血管和代谢风险因素相关[23, 24]。这些研究结果表明,脑龄差距可能是反映大脑健康状况的一个良好指标。然而,很少有研究评估在五种代谢成分中,哪种代谢成分最能逆转大脑衰老。此外,尚不清楚与 MetS 相关的脑形态异常是否可用于区分中风和神经退行性疾病与代谢性脑衰老。

为了回答上述问题,本研究利用英国生物库研究的大规模社区居民队列,对中老年参与者进行了广泛的测量,包括人口统计学、社会经济学、生活方式状况、MetS 和脑磁共振成像(MRI) [27]。这项研究的目的是在没有重大健康问题的老龄人群(代谢性老龄化组)中探讨 MetS 各个组成部分和 MetS 整体严重程度与大脑形态的关联,其中 MetS 及其组成部分以连续的方式进行表征,大脑形态则通过皮质表面积和厚度以及皮质下体积进行评估。我们的研究结果

这样就可以全面研究五种 MetS 成分之间共同和独特的脑形态,并澄清现有研究结果的差异[12-21, 28, 29]。我们采用偏最小二乘法(PLS)回归,根据与 MetS 相关的脑形态预测脑年龄。我们预计 MetS 会加速大脑衰老。MetS 越严重,大脑老化程度越高。由于 MetS 是神经退行性疾病和脑卒中的风险因素,我们预计 PLS 模型可以将神经退行性疾病和脑卒中中的脑衰老与代谢性衰老区分开来。本研究为 MetS、脑年龄、神经退行性疾病和中风之间的联系提供了直接分析。

方法

研究对象 本研究采用了英国生物库的样本,该生物库收集了约 50 万名 40 至 70 岁成年人的生物和医学数据 (<https://www.ukbiobank.ac.uk>)。我们纳入了有脑磁共振成像数据的参与者 ($N = 40712$),并排除了以下原因的参与者:(1)撤回同意 ($N = 1037$);(2) T_1 加权脑图像质量差 ($N = 39$);(3)缺少任何 MetS 数据 ($N = 7598$);(4)缺少任何协变量 ($N = 259$),最终纳入了 31778 名参与者。然后,该研究定义了代谢老龄化组和神经退行性疾病组。为了形成代谢衰老组,本研究进一步排除了曾患或目前确诊患有癌症、心血管疾病、神经系统疾病和精神疾病的参与者(详见补充材料表 S1),最终得出 23,676 名参与者。本研究设立了神经退行性疾病和中风组 ($N = 1445$),其中参与者曾患或目前诊断患有以下任何一种神经退行性疾病:多发性硬化 ($N = 235$)、痴呆 ($N = 83$)、中风 ($N = 1042$) 和帕金森病 ($N = 107$)。22 名参与者患有多种疾病。神经退行性疾病和中风的鉴定参考了英国生物库结果裁定小组开发的算法[30]。图 1 总结了代谢性衰老和神经退行性疾病组的样本选择流程图。

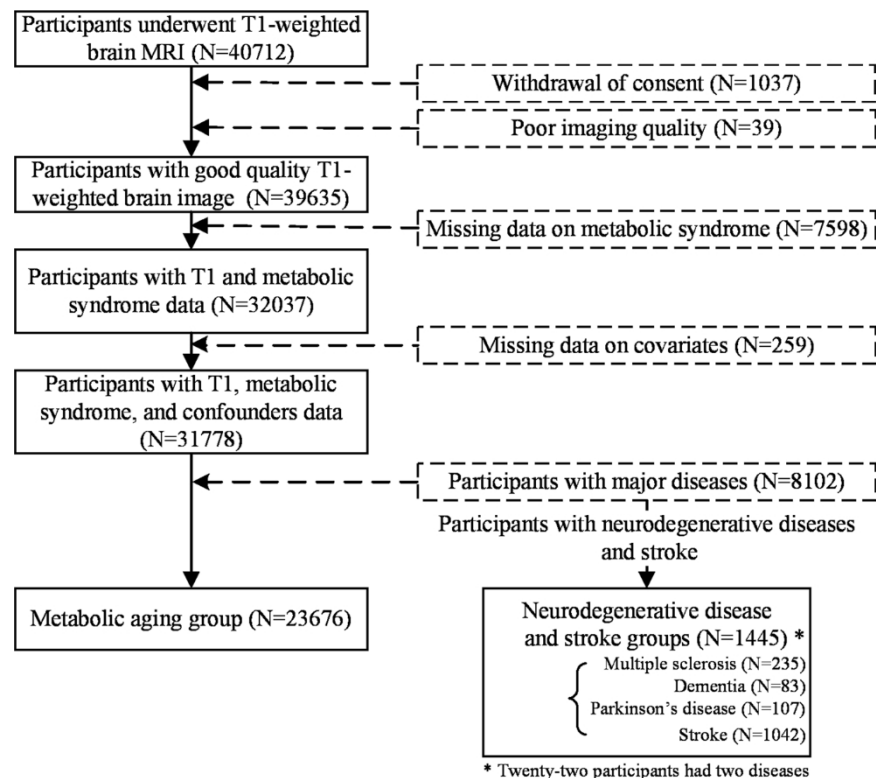


图 1 新陈代谢衰老组、神经退行性疾病组和中风组的参与者选择流程图。具有优质 T_1 加权脑图像、所有代谢综合征和协变量的参与者均被转化精神病学

纳入其中。其中，23,676 名无重大疾病的参与者被纳入代谢衰老组，^{Csiba et al} 145 名曾患或目前被诊断为多发性硬化症、痴呆症、帕金森病或中风的参与者被纳入神经退行性疾病和中风组。

标准方案审批、注册和患者同意书

伦理批准由英国国家卫生服务局、国家研究伦理服务处提供（参考编号 11/NW/0382）。参与者签署了书面知情同意书，并获准查阅英国国家卫生服务局提供的健康记录。本研究根据英国生物库申请号 57831 进行。

磁共振成像采集和分析

脑部核磁共振成像在三个成像中心（切德尔、纽卡斯尔和雷丁）进行，使用 3T 西门子 Skyra 扫描仪和标准 32 通道射频接收头部线圈[31]。T₁ 加权图像是使用磁化准备快速采集梯度回波（MPRAGE）获得的，分辨率为 1 × 1 × 1 毫米，视场为 208 × 256 × 256 毫米，TI/TR/TE = 880/2000/2.01 毫秒，翻转角为 8°。

T₁ 加权磁共振成像通过 FreeSurfer（7.1.1 版）[32] 中的纵向分析管道进行处理。一名训练有素的研究人员根据 <https://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/fswiki/FsTutorial/TroubleshootingData> 上的说明进行了后处理质量检查。

本研究提取了皮层表面积、厚度和皮层下体积，以量化大脑形态。表面积和厚度的体素与 FreeSurfer 模板对齐。皮层表面积和厚度以 10 毫米半最大值全宽进行平滑处理，以提高信噪比并减少错误配准的影响。

代谢综合征（MetS）

这项研究根据美国国家胆固醇教育计划成人治疗小组 III（NCEP-ATP III）和国际糖尿病联盟（IDF）[1]，纳入了 MetS 的五个组成部分，包括腰围、甘油三酯、高密度脂蛋白、高血压和空腹血糖。在参与者脱去臃肿的衣服后，用 Seca 200 卷尺测量腰围。血清中甘油三酯和高密度脂蛋白的浓度由贝克曼库尔特 AU5800 分析仪进行量化。使用欧姆龙 7015IT 监测器对血压（BP）进行了两次评估，建议使用第二次读数[33]。由于测量空腹血糖的参与者人数较少，本研究采用血红蛋白 A1c（HbA1c），通过 Bio-Rad VARIANT II Turbo 分析仪量化过去 2 至 3 个月的平均血糖（糖）水平[34]。有关血液生化方法和质量控制程序的详细信息可在网上查阅[35]。

这项研究还将代谢综合征的严重程度（MetS 严重程度）量化为符合 NCEP-ATP III/IDF 标准[1]的 MetS 组成部分的数量：(1) 腰围增大（男性 ≥102 厘米，女性 ≥100 厘米）；(2) 腰围增大（男性 ≥102 厘米，女性 ≥100 厘米）；(3) 腰围增大（男性 ≥102 厘米，女性 ≥100 厘米）。女性 ≥88 厘米），(2) 评估甘油三酯（≥1.7 毫摩尔/升或正在服用甘油三酯药物），(3) 高密度脂蛋白降低（男性 <1.0 毫摩尔/升，女性 <1.0 毫摩尔/升 <女性 <1.3 mmol/L 或正在服用高密度脂蛋白药物），(4) 血压升高（收缩压 ≥130 mmHg 或舒张压 ≥85 mmHg 或正在服用高血压药物），(5) 血糖升高（HbA1c ≥42.0 mmol/mol 或正在接受糖尿病治疗）[34]。

变量

本研究根据 MetS 与大脑形态学可能存在的关联选择了潜在的协变量[36, 37]。自我报告问卷中包括以下协变量：人口统计学特征（造影检查时的年龄、性别、种族、手型和大脑大小）、社会经济状况（汤森剥夺指数、受教育年数和就业状况）和生活方式（吸烟和饮酒频率）。种族分为白人（97%）和非白人（3%）。大脑大小是通过 FreeSurfer 根据大脑分割体积估算的。教育年限的缺失数据根据教育资格水平推断。本

研究遵循 Davies 等人[38] 所定义的标准，即学院或大学学位对应 16 年，A 级或 AS 级或同等学历对应 13 年，O 级或 GCSE 或同等学历以及中等教育证书（CSE）或同等学历对应 11 年，国家职业资格（NVQ）或国家高级文凭（HND）或国家高级证书（HNC）或同等学历以及其他专业资格（如护理和教学）对应 10 年，从未上过学对应 0 年。就业状况分为四组：在职、失业、退休和其他。吸烟情况分为三组：从不吸烟、曾经吸烟和现在吸烟。饮酒频率从从不饮酒（0）到最常饮酒（5）。这项研究还包括成像站点（切切德勒、雷丁和珀斯）。

Newcastle) 作为协变量, 以控制不同扫描仪可能造成的大脑形态差异。

统计分析

本研究比较了代谢性老化组和神经退行性疾病及中风组与影像样本的人口统计学、社会经济学和生活方式特征。连续变量和分类变量分别采用 Mann-Whitney U 检验和 chi-squared (χ^2) 检验。

由于代谢性老龄化组与神经退行性疾病组和中风组的样本量不同, 本研究还使用 R 软件包 "MatchIt" (v4.2.1; R Core Team 2022) [39] 进行了倾向得分匹配分析, 从代谢性老龄化组中提取人口统计学、社会经济状况和生活方式与神经退行性疾病组或中风组相匹配的参与者。采用学生 *t* 检验来检验代谢性衰老组与神经退行性疾病组和中风组在代谢综合征方面的差异。

我们采用线性回归法来研究代谢性衰老组中大脑形态与 MetS 各组分之间的关联。鉴于观察到五种 MetS 成分之间存在中度到高度相关性 (图 2), 我们采用了两步回归法来评估每种 MetS 成分对大脑形态学的独特影响。我们首先从大脑形态测量 (皮质表面积/皮质厚度/皮质下体积) 中回归出其他四个 MetS 成分的影响。在下一步中, 第一步中的残差作为因变量, MetS 的相关成分作为自变量, 同时控制表 1 中列出的人口、社会经济和生活方式协变量。

我们还采用了相同的回归模型来研究 MetS 总体风险与大脑形态的关系, 其中大脑形态测量值 (皮质表面积/皮质厚度/皮质下体积) 为因变量, MetS 严重程度为自变量, 同时对表 1 中列出的人口、社会经济和生活方式协变量进行了调整。

使用 SurfStat 工具箱 (<http://www.math.mcgill.ca/keith/surfstat>) 将这些回归模型应用于皮层上的每个顶点和 MATLAB 中的皮层下体积。所有统计模型的样本量均为 23,676 个。统计结果根据随机场理论 (RFT) 对皮层表面积和厚度进行了多重比较校正, 对皮层下体积进行了误发现率 (FDR) 校正, 显著性水平为 0.01。

然后, 我们研究了哪种 MetS 成分最能解释大脑形态。我们计算了上述五个与单个 MetS 成分相关的回归模型的 Akaike 信息标准 (AIC) [40]。如果最低 AIC 与其他模型的偏差超过 2, 则 AIC 最低的回归模型被定义为获胜模型, 相应的 MetS 成分是解释脑形态的最佳变量 [41]。我们在皮层表面的每个顶点和每个皮层下区域都应用了这一程序。

接下来, 我们采用 PLS [42] 来预测代谢性衰老组的脑生物年龄, 其中与任何 MetS 成分相关的标准化皮层和皮层下形态测量被用作特征, 而年代年龄则是预测变量。采用十倍交叉验证来评估 PLS 的性能。与 MetS 相关的脑年龄差距被计算为估计脑年龄与实际年龄之间的差值。从脑年龄差距中进一步回归出年代年龄, 以调整年龄偏差 [43]。我们采用了 Kolmogorov-Smirnov (KS) 检验来检测 MetS 严重程度较高的参与者与 MetS 严重程度较低的参与者的脑年龄差距分布是否不同。换句话说, 我们检验了 MetS 严重程度越高是否会加速大脑衰老。在显著性水平为 0.05 时, 使用 FDR 对统计 *p* 值进行校正。

然后我们假设, 与代谢衰老组相比, 神经退行性疾病组和中风组与 MetS 相关的脑年龄差距更大。我们将在代谢衰老组中训练的脑年龄预测模型直接应用于神经退行性疾病组和中风组。此外, 我们还测试了根据与特定 MetS 成分相关的脑形态估计的脑年龄差距是转化精神病学

否能很好地将特定的神经退行性疾病或中风与代谢性衰老组区分开来。我们使用 KS 检验来评估脑年龄差距分布的差异

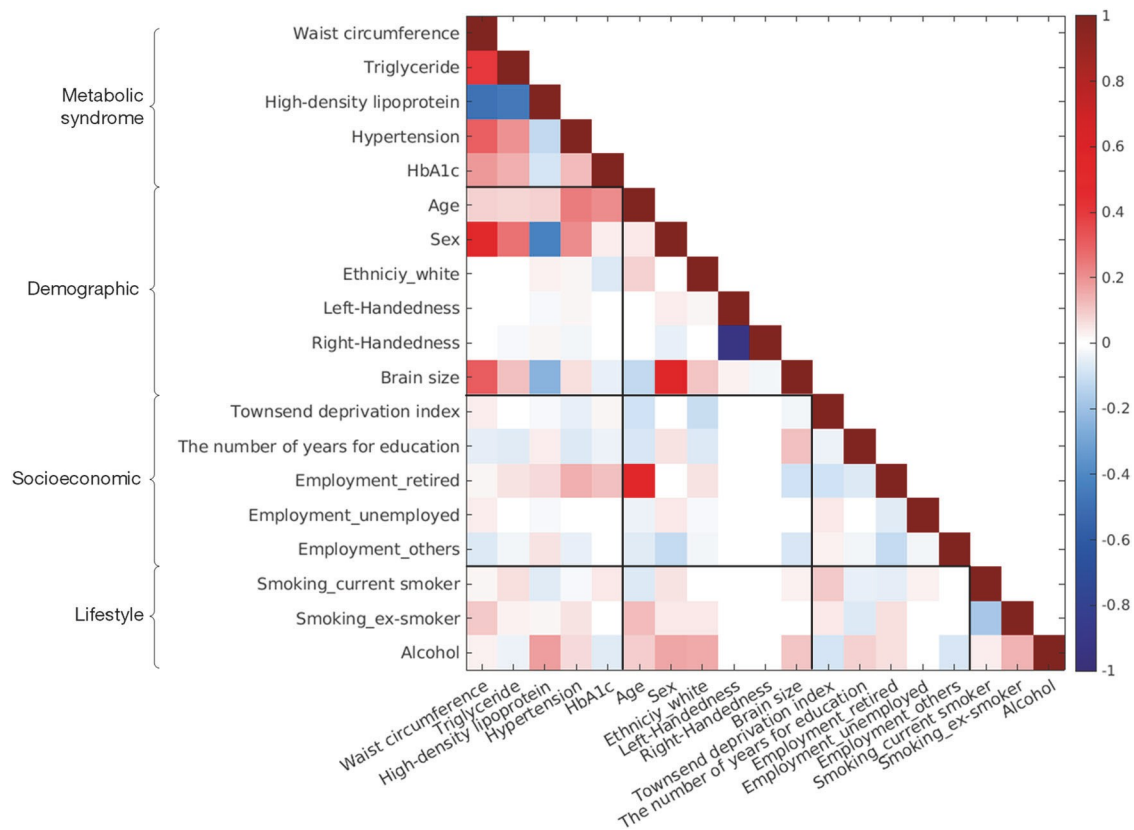


图 2 代谢性老龄化组中代谢综合征、人口统计学、社会经济和生活方式变量之间的热图。仅显示有意义的相关性（经 FDR 校正 $p < 0.01$ ）。HbA1c 血红蛋白 A1c。

在代谢性衰老组和特定神经退行性疾病及中风组中，通过特定-MetS 相关 PLS 模型估计出的结果。统计结果通过 FDR 进行校正，校正后的 p 值为

0.05。所有分析均在 MATLAB R2017b (The MathWorks, Inc.)

结果

人口统计

表 1 列出了整个成像样本、代谢老化组和神经退行性疾病组的人口、社会经济和生活方式特征。代谢测量结果是在首次访问英国生物库研究时获得的，而本研究中使用的大脑图像是在 8.8 ± 1.7 年后获得的。与整个成像样本相比，新陈代谢老化组略微年轻、新陈代谢更健康、受教育程度更高（均 $p < 0.001$ ）、更可能是女性（ $p = 0.004$ ）、非白人（ $p = 0.04$ ）、就业者（ $p < 0.001$ ）和非吸烟者（ $p = 0.013$ ）。与代谢性老化组相比，神经遗传病和中风组的参与者年龄更大、代谢更不健康、受教育程度更低、更有可能是男性、退休人员以及过去或现在吸烟者（除高血压状态外， $p = 0.03$ ，其余均 $p < 0.001$ ）。代谢性衰老组与神经退行性疾病组和中风组之间三个成像部位的参与者比例不同（ $P < 0.001$ ）。

在匹配人口统计学、社会经济学、生活方式变量和样本量时，神经遗传疾病组（痴呆症、帕金森病、多发性硬化症）和中

风组的参与者表现出明显较高的痴呆症、帕金森病和多发性硬化症发病率。

代谢严重程度 ($p < 0.05$) (补充材料表 S3-S6)。

代谢综合征与大脑形态的关系 图 3 显示了每种 MetS 与皮质表面积、厚度和皮质下体积的显著关系。在所有五种 MetS 成分中，额叶中部和上部出现了一致的模式，即 MetS 状态的恶化与皮质表面积的增加和厚度的减少有关。然而，大脑形态与 MetS 的各个组成部分之间存在着明显的关联。

此外，腰围越大，皮质表面积越大，额叶外侧、边缘上回、颞叶外侧、扣带回后部和岛叶的皮质厚度越薄。颞叶内侧的厚度也随着腰围的增加而减少 (图 3b)。此外，腰围越大，双侧丘脑、右侧尾状核、丘脑和右侧杏仁核的厚度也越大 (图 3c)。

甘油三酯和高密度脂蛋白对大脑形态的影响相似。甘油三酯升高或高密度脂蛋白降低与双侧中央回、边际上回和颞中回的皮质表面积增加和皮质厚度减少有关 (图 3d、e、g、h)。丘脑和苍白球显示出显著的关联性 (图 3f, i)。然而，只有双侧伏隔核和右侧丘脑与高密度脂蛋白相关，而与甘油三酯无关。

与其他四种代谢综合征相比，高血压对大脑形态的影响最小。除了常见的模式外，高血压还与海马旁回、扣带回后部的厚度减少有关。

表 1. 参与者的特征。

*** $p < 0.001$, ** $p < 0.01$, * $p < 0.05$ 。

特点	摘要		
	成像	代谢 衰老性疾病 中风组	神经退行性样本 和 中风 组
	(<i>N</i> = 31,778)	(<i>N</i> = 23,676)	(<i>N</i> = 1445)
代谢综合征 (MetS)			
腰部 周长 (厘米)	87.9 (12.5)	87.4 (12.4)***	90.4 (12.9)***
甘油三酯 (毫摩尔/升)	1.64 (0.95)	1.62 (0.94)***	1.76 (1.06)***
高密度脂蛋白 (毫摩尔/升)	1.41 (0.36)***	1.48 (0.38)	1.49 (0.37)***
高血压	61.9%	59.6%***	71.3%*
HbA1c (mmol/mol)	35.0 (5.06)	34.8 (4.95)***	35.6 (5.75)***
MetS 严重程度	1.52 (1.19)	1.44 (1.17)***	1.76 (1.31)***
人口统计			
年龄 (岁)	63.6 (7.53)	62.8 (7.45)***	65.5 (7.58)***
性别, 男性	47.5%	46.3%**	55.0%***
种族			
白色	97.2%	96.9%*	97.6%
非白人	2.8%	3.1%*	2.4%
手感			
右撇子	89.1%	89.1%	89.9%
左撇子	9.4%	9.5%	8.4%
灵活性	1.5%	1.4%	1.7%
大脑大小 (厘米) ³	1193.5 (111.8)	1194.3 (112.4)	1194.8 (113.8)
社会经济			
汤森贫困指数	-1.91 (2.70)	-1.90 (2.71)	-1.87 (2.70)
数量 教育年限 (年)	13.9 (2.58)	14.0 (2.55)***	13.8 (2.74)***
就业状况			
已付款	69.3%	72.5%***	59%***
退休	24.7%	21.5%***	33.2%***
失业	1.2%	1.2%***	0.8%***
其他	4.8%	4.8%***	7.0%***
生活方式			
吸烟情况			
从不吸烟	61.0%	62.4%**	55.9%***
前吸烟者	32.8%	31.5%**	37.0%***
目前吸烟	6.2%	6.1%**	7.1%***
酒精 消费频率	3.31 (1.39)	3.31 (1.38)	3.24 (1.47)
成像站点			
克切德	61.5%	60.8%	65.6%***
阅读	13.1%	13.3%	9.9%***
纽卡斯尔	25.4%	25.9%	24.5%***
神经退行性疾病和中风 (N)			
多发性硬化症			235
痴呆症			83
帕金森病			107
中风			1042

数值以平均值 (标清) 或百分比表示。各组之间的比较有两种方式: 第一种是成像样本与代谢衰老组之间的比较, 第二种是代谢衰老组与神经变性疾病和中风组之间的比较。

HDL 高密度脂蛋白, HbA1c 血红蛋白 A1c。

皮层和岛叶，以及双侧尾状核和丘脑的体积也有所增加（图 3k, l）。

HbA1c 的影响远强于高血压和血脂异常的影响，但弱于腰围的影响。HbA1c 较高与眶额叶外侧皮质、额回、运动区、颞叶外侧以及顶叶上部和下部皮质的皮质表面积较大和皮质厚度较薄明显相关。HbA1c 升高与皮质变薄之间的关联扩散到后扣带回皮质、颞叶内侧和楔前（图 3m, n）。我们的研究结果还显示，HbA1c 与丘脑、苍白球和海马体积缩小有关（图 3o）。

MetS 严重程度与大脑形态的关系

MetS 严重程度与皮质形态之间的统计图表（图 4a、b）与在 MetS 单个成分中观察到的一致模式相似（图 3）。也就是说，MetS 严重程度越高，皮质表面积越大，额叶中央和上回的厚度越小。此外，MetS 严重程度的增加与皮质表面积的扩大和外侧颞叶、后扣带回皮质、岛叶和内侧颞叶厚度的减少有关。此外，MetS 严重程度的增加与右侧杏仁核、尾状核和双侧丘脑体积的增加以及苍白球体积的减少有关，其中影响最大的是双侧丘脑和苍白球（图 4c）。

对大脑形态影响最大的 MetS 成分 上述所有统计分析都是在同一 23,676 个样本中进行的。本研究采用AIC来检验哪种MetS成分对大脑形态的贡献最大。图 4d-f 显示了对皮质表面积、厚度和皮质下体积贡献最大的代表性 MetS。腰围最能解释大多数与 MetS 相关的皮质区域、丘脑、丘脑和苍白球的巨大差异。HbA1c 可以解释额叶和上边缘厚度以及右侧海马体积。血脂异常可解释额叶、顶叶和外侧内侧皮层的表面积和杏仁核体积。高密度脂蛋白与颞叶皮层表面积、左侧杏仁核和腰果体积的关系最为密切。在五种代谢症状中，高血压对大脑形态的影响最小，但对尾状体体积的影响除外。

代谢综合征加速大脑衰老

将与 MetS 五种成分中任何一种成分相关的所有脑形态特征结合起来，MetS 相关脑形态可准确预测代谢性老化组的实际年龄（相关性 $r = 0.80$ ；图 5a）。均方根误差为 4.45 岁，平均绝对误差为 3.56 岁。

图 5b 和 c 分别显示了各 MetS 严重程度 脑年龄差距的概率分布和累积分布。平均脑年龄差距为 -0.37 ± 3.45 、 -0.11 ± 3.57 、 0.16 ± 3.59 、 0.33 ± 3.62 、 0.76 ± 3.57 、 0.91 ± 3.64

随着 MetS 严重程度从 0 到 5 的增加，脑年龄差距也分别增加。KS 检验显示，从无 MetS 到 MetS 严重程度 1（KS 检验 = 0.039，FDR 校正后 $p < 0.001$ ）、MetS 严重程度 1 和 2（KS 检验 = 0.038，FDR 校正后 $p < 0.001$ ）以及 MetS

严重程度 3 和 4（KS 检验 = 0.062，FDR 校正后 $p = 0.005$ ）之间的脑年龄差距明显增大。但是，在 MetS 严重程度为 2 级和 3 级之间，脑龄差距的分布没有明显的统计学差异（KS- 检验 = 0.062，FDR 校正 $p = 0.005$ ）。

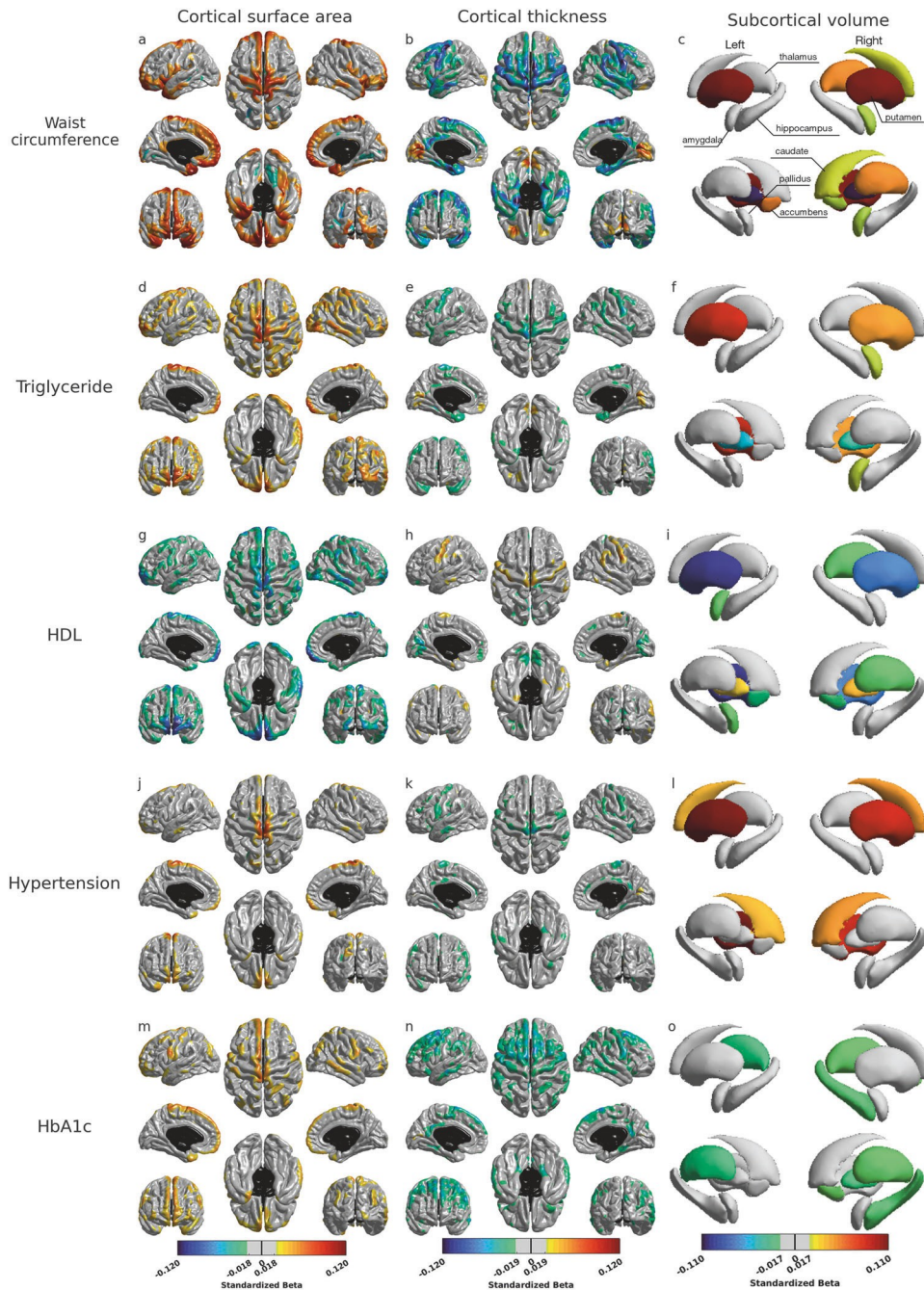


图 3 代谢综合征与皮质表面积（左列）、皮质厚度（中列）和皮质下体积（右列）的关系统计图。从上到下的各行分别显示与腰围（a-c）、甘油三酯（d-f）、高密度脂蛋白（HDL）（g-i）、高血压（j-l）和血红蛋白 A1c（HbA1c）（m-o）的关系。结果已根据核磁共振成像检查时的年龄、性别、汤森剥夺指数、种族、完成全日制教育的年龄、吸烟状况、饮酒频率、就业状况、大脑大小和成像部位进行了调整。大脑皮质形态校正后的 P 值小于 0.01 时，显示为显著的大脑区域。L 左，R 右，Acc accumbens, Amyg amygdala, Caud caudate, Hipp hippocampus, Pall pallidum, Put putamen, Thal thalamus。** $P < 0.001$, * $P < 0.01$ 。

检验 = 0.027, FDR 校正 $p = 0.11$), 以及 MetS 严重程度 4 级和 5 级之间 (KS 检验 = 0.048, FDR 校正 $p = 0.82$)。这些结果表明, MetS 严重程度升高会加速大脑老化。

模型估算出

与 MetS 相关的脑年龄差距可预测神经退行性疾病和中风
根据代谢性老化组中所有与 MetS 相关的大脑形态训练出的 PLS

患有痴呆症 (2.44 ± 5.30 岁, KS 检验 = 0.23, FDR 校正 $p < 0.001$)、多发性硬化症 (1.94 ± 5.09 岁, KS 检验 = 0.21, FDR 校正 $p < 0.001$)、帕金森病 (1.28 ± 4.19 岁, KS 检验 = 0.17, FDR 校正 $p = 0.006$) 和中风 (0.47 ± 4.30 岁, KS 检验 = 0.23, FDR 校正 $p < 0.006$) 的参与者的脑年龄差距更大。001)、帕金森病 (1.28 ± 4.19 年, KS 检验 = 0.17, FDR 校正 $p = 0.006$) 和中风 (0.47 ± 4.00 , KS 检验 = 0.07, FDR 校正 $p < 0.001$)。这些发现表明,与 MetS 相关的脑年龄差距可以作为神经退行性疾病和中风的良好指标。

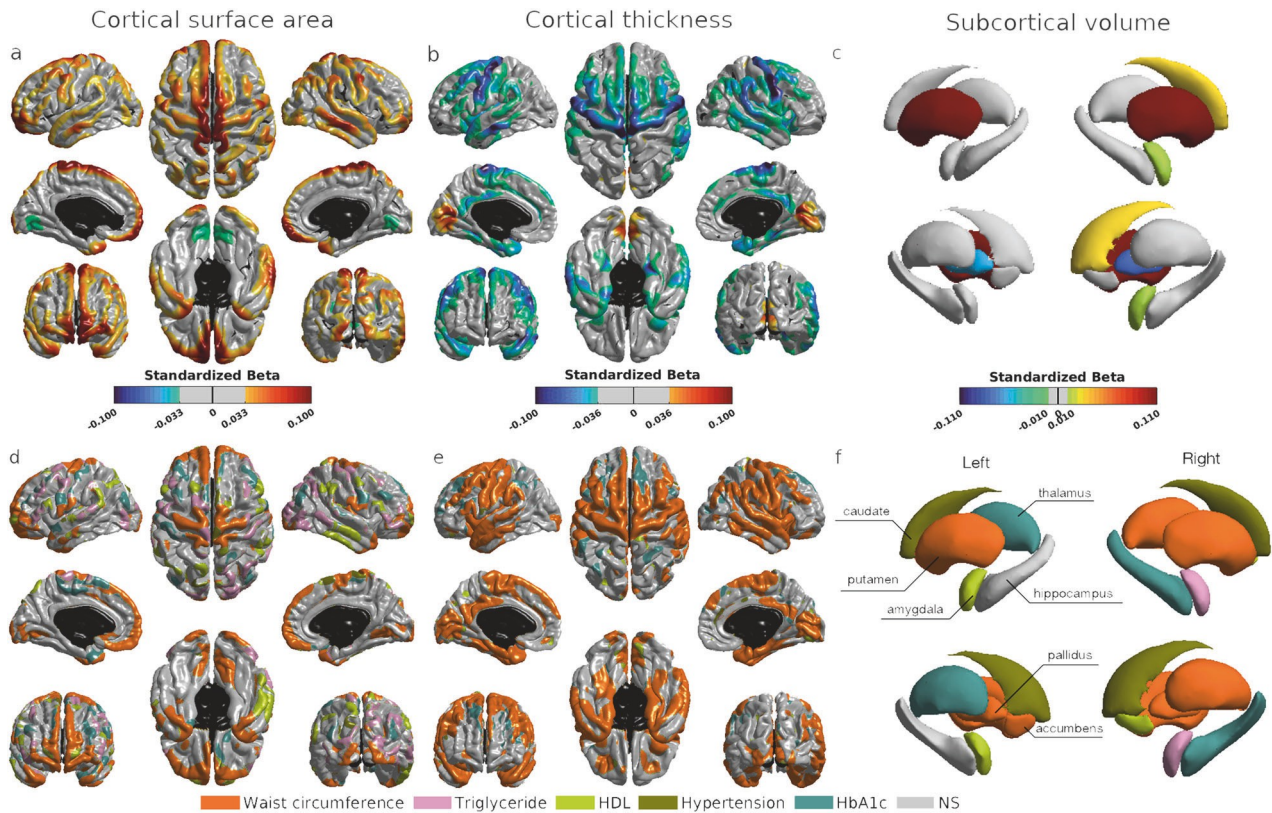


图 4 代谢综合征与大脑形态之间的关系摘要。面板 (a) - (c) 分别显示了代谢综合征严重程度 (MetS 严重程度) 与皮层表面积、皮层厚度和皮层下容积之间关系的统计图。面板 (d) - (f) 分别显示了对皮层表面积、皮层厚度和皮层下体积影响最大的代谢综合征成分。皮质形态的校正 p 值小于 0.01 时, 显示的是显著的脑区。HDL 高密度脂蛋白, HbA1c 血红蛋白 A1c, L 左, R 右。Acc accumbens, Amyg amygdala, Caud caudate, Hipp hippocampus, Pall pallidus, Put putamen, Thal thalamus。**校正 $p < 0.001$, *校正 $p < 0.01$ 。

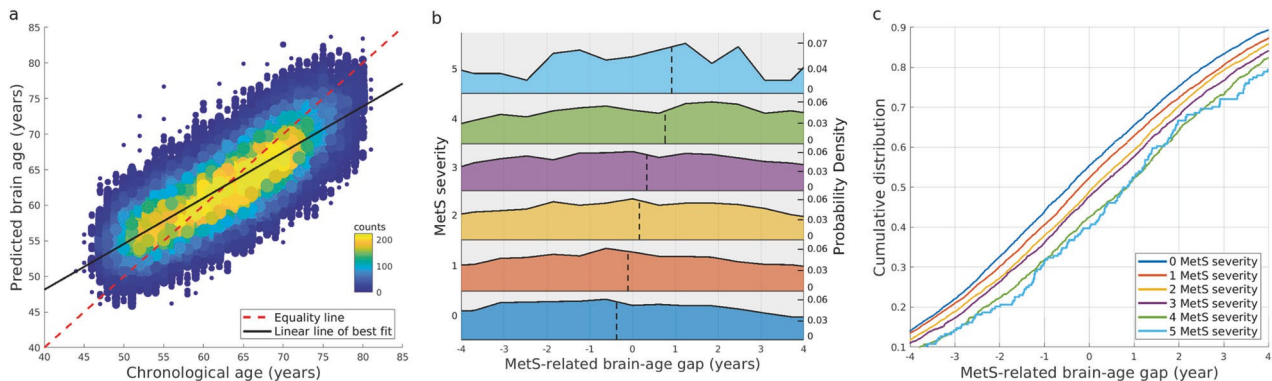


图 5 脑年龄预测。面板 (a) 显示了年代年龄和预测脑年龄的散点图。每个点代表一名参与者。点的颜色代表该位置的参与者人数。面板 (b) 显示了根据 MetS 严重程度得出的脑年龄差距分布。虚线表示每个分布的平均值。面板 (c) 显示了 MetS 相关脑年龄差距在各 MetS 严重程度下的累积分布。

当 PLS 回归仅采用由个体 MetS 确定的脑形态时, 痴呆症的脑年龄差距远大于代谢衰老组 (见图 6a, 所有 FDR 校正 $p < 0.01$)。当使用从与体重围度 (KS-test = 0.29, FDR 校正 $p < 0.001$)、高密度脂蛋白 (HDL) (KS-test = 0.29, FDR 校正 $p < 0.001$) 和 HbA1c (KS-test = 0.29, FDR 校正 $p < 0.001$) 相关的脑形态学中学习到的 PLS 回归时, 脑年龄差距出现了最大的差异。 同样

, 腰围和高血压

与腰围相关的 PLS 回归显示，中风组与代谢衰老组的脑年龄差距偏差最大（见图 6b），而与腰围相关的脑年龄差距最能区分帕金森病组（见图 6c）。所有 MetS 成分的 PLS 回归结果显示，多发性硬化症组的脑年龄差距与代谢衰老组的脑年龄差距偏差最大（见图 6e）。详细的 KS 检验值和相应的 p 值见补充材料表 S2。

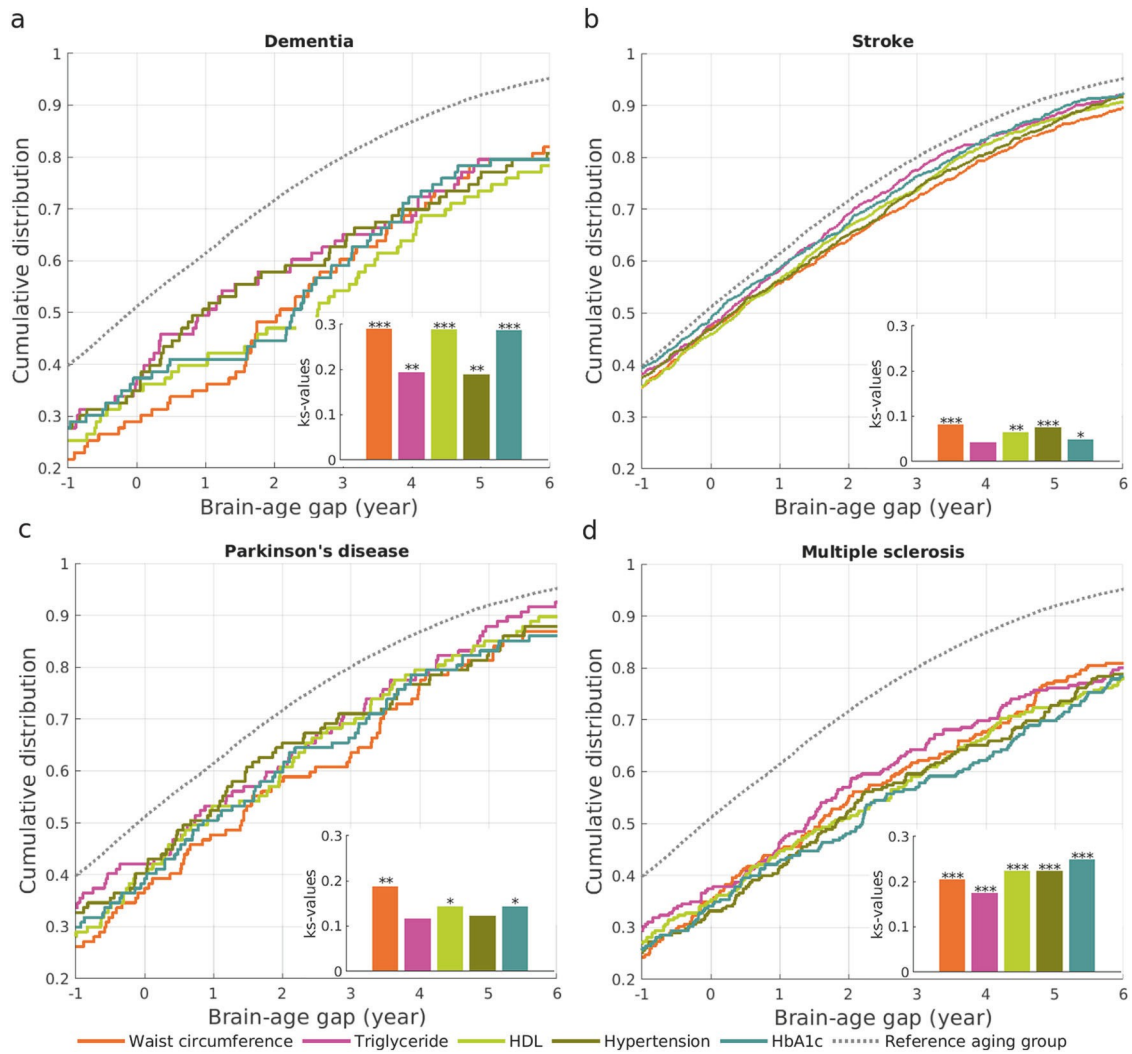


图 6 根据与每种代谢综合征 (MetS) 相关的脑形态, 神经退行性疾病组中脑年龄差距的累积分布。面板 (a) - (d) 分别显示了痴呆、中风、帕金森病和多发性硬化症的脑年龄差距累积分布。脑年龄差距是通过与 MetS 五个成分中任何一个成分相关的所有脑形态进行预测的。虚线表示根据与 MetS 整体相关的大脑形态预测的老龄化组大脑年龄差距。使用 Kolmogorov-Smirnov 检验来验证各神经退行性疾病组和衰老组的脑年龄差距累积分布是否存在显著差异。缩写: 缩写: HDL, 高密度脂蛋白; HbA1c, 血红蛋白 A1c。***校正后 $p < 0.001$, **校正后 $p < 0.01$, *校正后 $p < 0.05$ 。

讨论

本研究利用英国生物库的大脑结构图像和临床数据, 探讨了五种代谢成分与大脑形态 (如皮质表面积、厚度和皮质下体积) 的关联。我们的研究表明, 广泛的大脑皮层形态, 尤其是额叶、颞叶、感觉运动皮层和基底神经节普遍与五种代谢成分有关。MetS 严重程度的升高加速了大脑的衰老。此外, 我们的研究表明, 与 MetS 相关的脑年龄差距可以很好地将中风和神经退行性疾病与衰老区分开来, 但不能明确这些疾病的类型。因此, 我们的研究结果在一定程度上支持了 MetS 相关脑形态学模型可用作中风和神经退行性疾病的风险评估。

本研究基于无重大疾病的老龄人口的大样本量, 对五种代谢成分和大脑形态测量进行了全面分析。我们的研究结果突出显示了额叶、感觉运动区和颞叶的皮质表面积和厚度, 以及颞叶

、额叶、感觉运动区和颞叶的皮质表面积和厚度。

基底节体积通常与所有五种代谢症状相关。这些发现与现有的 MetS 二分法诊断结果基本一致[13, 14]。MetS 严重程度越高的人大脑老化速度越快。MetS 严重程度最高者的脑年龄差距比无风险者平均大 1 岁。根据 NCEP- ATP III/IDF 的定义，只有符合三个或三个以上标准的人才被认为患有 MetS [1]，而我们的研究结果表明，即使存在一两个代谢问题，也应引起注意。特别是，在五种代谢成分中，即使控制了整个脑容量，以腰围评估的肥胖与广泛脑形态的关系也最为密切。最近的一项研究表明，在减肥手术后，与肥胖和新陈代谢不良有关的大脑老化现象可以逆转。整体效果似乎是由所有脑区的整体变化驱动的，而不是来自某个特定区域[44]。因此，我们的研究结果进一步证明，在五种代谢成分中优先调整肥胖可能更有助于改善老龄人群的大脑健康。

我们发现, MetS 的严重程度与右侧尾状核和杏仁核的体积有明显的相关性, 这之前的大规模研究显示这些结构的体积增大与肥胖有关[28, 45-47]。此外, 大脑形态与 MetS 五种成分的不同关联模式主要发生在皮层下和皮层基底区域, 尤其是基底节、杏仁核和眶额皮层。这些结构与食物相关的奖赏回路有关[48, 49]。这些回路的过度刺激被认为会导致暴饮暴食, 并与肥胖和其他 MetS 成分有关[14, 50]。目前还不清楚这些回路是否在区分 MetS 各个组成部分与大脑形态学的关联方面发挥了关键作用。不过, 杏仁核和尾状体体积的增加有可能弥补了这些奖赏回路的皮质萎缩。我们的研究结果还表明, 尾状核和杏仁核的侧化效应与 MetS 的严重程度有关, 即使在调整了手性之后, 这种效应仍然存在。然而, 食物食欲网络侧化的证据尚无定论, 一些研究表明食物食欲偏向左侧[51, 52], 而另一些研究则指出食物食欲偏向右侧[53, 54]。鉴于在我们的研究中, 只有两个皮层下区域表现出与 MetS 严重程度相关的显著侧化效应,

我们建议不要就这两个区域得出强烈的结论。MetS 的侧向效应。

此外, 我们还发现了两个生理上相邻的区域, 即丘脑和苍白球, 它们与 MetS 严重程度的关系相反。之前的一项英国生物数据库研究也发现, 普鲁士脑和苍白球的体积与肥胖之间存在着截然相反的关系[47]。然而, 这些相反关系的生物学意义仍不清楚。

我们的研究表明, 与 MetS 相关的大脑形态特征可被视为大脑衰老的指标。也就是说, 与没有 MetS 的人相比, MetS 严重程度最高的人的脑年龄差距更大。在英国生物库研究中, 根据相对老龄化人群中与 MetS 相关的脑特征训练出的 PLS 模型可直接应用于中风和神经退行性疾病, 如痴呆症、帕金森病和多发性硬化症。PLS 模型可以识别出这些神经退行性疾病和中风患者, 与代谢衰老组相比, 他们的脑年龄差距更大。与腰围和 MetS 严重程度相关的内侧颞叶(包括内侧皮层和海马旁皮层、颞极和后扣带回皮层)变薄, 以及与 HbA1c 和 MetS 严重程度相关的海马体积缩小也支持了这些发现。以往的组织学和成像研究表明, 内黑质皮层、海马旁回和海马体积缩小与早期 AD 有病理相关性[55, 56]。事实上, 与腰围、HbA1c 和 MetS 严重程度相关的脑特征可以很好地将 AD 与衰老组区分开来。因此, 我们的研究 findings 提供了神经支持, 即肥胖、糖尿病和 MetS 与 AD 风险增加有关[5, 57, 58]。同样, 我们的研究结果表明, 腰围是导致基底神经节体积缩小的主要原因, 而基底神经节体积缩小是帕金森病的标志[59]。与腰围相关的大脑形态很好地 将帕金森病与衰老区分开来。同样, 与 MetS 五个组成部分相关的大脑形态预测中风和多发性硬化症的大脑年龄差距大于衰老。通过比较, 一些研究测量了脑部疾病患者的脑年龄, 发现精神分裂症患者的脑年龄, 平均大3岁, 轻度认知障碍和老年痴呆症患者的脑年龄差距分别平均大6岁和10岁[25, 26]。值得注意的是

, 患有神经退行性疾病或中风的人的新陈代谢也高于健康人。因此, 与 MetS 相关的脑形态学对检测中风和神经退行性疾病很敏感, 但对任何类型的疾病都不具有特异性。

有几个局限性值得注意。首先，这项研究是横断面研究。纵向分析对于了解 MetS 对衰老过程中大脑形态的影响轨迹至关重要。其次，英国生物库成像样本生活在不太贫困的地区，而且比英国更广泛的人群更健康[60-62]，这可能会限制其普遍性。最后但并非最不重要的一点是，这项研究仅限于对大脑形态进行分析。英国生物库研究还提供了其他脑部 MRI 模式，包括功能 MRI 和弥散 MRI [27]，需要进一步研究 MetS 对脑部功能和结构组织的影响。

总之，五种关键的代谢综合征对老龄人口广泛的脑形态和脑衰老的加剧有明显影响。与 MetS 相关的形态很好地预测了脑卒中和神经退行性疾病的脑衰老程度的升高，这表明它在估计个体风险方面的作用。我们的研究表明，为了改善大脑健康，需要预防和及时治疗代谢综合征，尤其是腹型肥胖。

数据可用性

所有真正的研究人员都可以申请使用英国生物库研究资源，以开展符合公共利益的健康相关研究。

代码可用性

代码可向作者索取。

参考文献

1. Alberti KGMM, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA 等: 《统一代谢综合征: 国际糖尿病联合会流行病学和预防工作组、美国国家心肺血液研究所、美国心脏协会、世界心脏联盟、国际动脉粥样硬化化学会和国际肥胖症研究协会联合临时声明》(Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity)。循环。2009;120:1640-5.
2. Aguilar M, Bhuket T, Torres S, Liu B, Wong RJ. 2003-2012 年美国代谢综合征患病率。美国医学会杂志。2015;313:1973-4.
3. Yates KF, Sweat V, Yau PL, Turchiano MM, Convit A. 《代谢综合征对认知和大脑的影响: 精选文献综述》。Arterioscler Thromb Vasc Biol.
4. Koren-Morag N, Goldbourt U, Tanne D. 代谢综合征与缺血性中风或短暂性脑缺血发作之间的关系: 一项针对动脉粥样硬化性心血管疾病患者的前瞻性队列研究。Stroke. 2005;36:1366-71.
5. Raffaitin C, Gin H, Empana JP, Helmer C, Berr C, Tzourio C 等: 代谢综合征与阿尔茨海默病或血管性痴呆症的发病风险: 三城市研究。糖尿病护理。2009;32:169-74.
6. Leehey M, Luo S, Sharma S, Wills AA, Bainbridge JL, Wong PS 等: 代谢综合征与帕金森病统一量表评分变化的关系。神经病学。2017;89:1789-94.
7. Andrieu S, Coley N, Lovestone S, Aisen PS, Vellas B. 散发性阿尔茨海默病的预防: 临床试验的经验教训与未来方向。Lancet Neurol. 2015;14:926-933.

- 44.
8. G. B. D. Stroke Collaborators. 1990-2016 年全球、地区和国家的中风负担: 2016 年全球疾病负担研究的系统分析。Lancet Neurol. 2019;18:439-58.
9. Barrios H, Narciso S, Guerreiro M, Maroco J, Logsdon R, de Mendonca A. 轻度认知障碍患者的生活质量。老龄化心理健康。2013;17:287-92.
10. Bethlehem RAJ, Seidlitz J, White SR, Vogel JW, Anderson KM, Adamson C 等. 人类寿命的大脑图谱。自然。2022;604:525-33.
11. Lemaitre H, Goldman AL, Sambataro F, Verchinski BA, Meyer-Lindenberg A, Weinberger DR 等: 与正常年龄相关的大脑形态变化: 皮质厚度、表面积和灰质体积是否一致? 神经生物学衰老。2012;33:617.e611-619.
12. Song SW, Chung JH, Rho JS, Lee YA, Lim HK, Kang SG 等: 代谢综合征患者的区域皮层厚度和皮层下体积变化。脑成像行为。2015;9:588-96.
13. Lu R, Aziz NA, Diers K, Stocker T, Reuter M, Breteler MMB. 胰岛素抵抗是代谢综合征相关脑结构改变的原因。人类脑图。2021;42:2434-44.

14. Kotkowski E, Price LR, Franklin C, Salazar M, Woolsey M, DeFronzo RA, et al. 代谢综合征的神经特征。人类脑图。2019;40:3575-88.
15. Kaur SS, Gonzales MM, Eagan DE, Goudarzi K, Tanaka H, Haley AP. 炎症是皮层厚度与代谢综合征之间关系的中介因素。脑成像行为。2015;9:737-43.
16. Enzinger C, Fazekas F, Matthews PM, Ropele S, Schmidt H, Smith S 等人. 衰老过程中脑萎缩进展的风险因素：对正常受试者的六年随访。《神经病学》。2005;64:1704-11.
17. Onyewuanyi IC, Muldoon MF, Christie IC, Erickson KI, Gianaros PJ. 基底神经节形态将代谢综合征与抑郁症状联系起来。Physiol Behav.2014;123:214-22.
18. Schwarz NF, Nordstrom LK, Pagen LHG, Palombo DJ, Salat DH, Milberg WP 等. 代谢风险因素对代谢综合征皮质厚度的不同影响 bolic syndrome。神经影像临床。2018;17:98-108.
19. Palta P, Rippon B, Tahmi M, Sherwood G, Soto L, Ceballos F 等人. 代谢综合征及其成分与中年晚期体内脑淀粉样蛋白和神经退化的关系。神经生物学衰老。2021;97:89-96.
20. McIntosh EC, Jacobson A, Kemmotsu N, Pongpipat E, Green E, Haase L, et al. 内侧颞叶厚度是否介导了患有代谢综合征的中老年人的风险因素 负担与记忆表现之间的关联。Neurosci Lett.
21. Lamar M, Rubin LH, Ajilore O, Charlton R, Zhang A, Yang S等：代谢综合征对非裔美国人和白种人 队列中大脑结果的影响。Curr Alzheimer Res. 2015;12:640-7.
22. Simmons RK, Alberti KG, Gale EA, Colagiuri S, Tuomilehto J, Qiao Q 等. 代谢综合征：有用的概念还是临床工具？世界卫生组织专家 咨询会报告。Diabetologia.2010;53:600-5.
23. de Lange AG, Anaturk M, Suri S, Kaufmann T, Cole JH, Griffanti L 等：多模态脑年龄预测与心血管风险：Whitehall II MRI 子研究。神经影像》。2020;222:117292.
24. Kolbeinsson A, Filippi S, Panagakis Y, Matthews PM, Elliott P, Dehghan A, et al. 加速核磁共振成像预测的脑老化及其与心脏代谢和脑部疾病的关联。科学报告，2020;10:19940.
25. Franke K, Gaser C. 健康老龄化、轻度认知障碍和阿尔茨海默病中个体 BrainAGE 的纵向变化。J Gerontopsychol Geriatr Psychiatry.2012;25:235-45.
26. Koutsouleris N, Davatzikos C, Borgwardt S, Gaser C, Bottlender R, Frodl T, et al. 精神分裂症及其他疾病的大脑加速老化：精神疾病的神经解剖标记。Schizophr Bull.2014;40:1140-53.
27. Miller KL, Alfaro-Almagro F, Bangerter NK, Thomas DL, Yacoub E, Xu J, et al. 英国生物库前瞻性流行病学研究中的多模式群体脑成像 logical study.Nat Neurosci.2016;19:1523-36.
28. Cox SR, Lyall DM, Ritchie SJ, Bastin ME, Harris MA, Buchanan CR, et al. 英国生物数据库血管风险因素与脑磁共振成像指数之间的关联 .Eur Heart J. 2019;40:2290-2300.
29. Suzuki H, Venkataraman AV, Bai W, Guitton F, Guo Y, Dehghan A, et al. Associations of regional brain structural differences with aging, modifiable risk factors for dementia, and cognitive performance.JAMA Netw Open.2019;2:e1917257.
30. 英国生物银行。算法定义的结果。 https://biobank.ndph.ox.ac.uk/showcase/showcase/docs/alg_outcome_main.pdf (2022)。
31. 英国生物库。UK Biobank brain imaging - acquisition protocol. http://www.fmrib.ox.ac.uk/ukbiobank/protocol/V4_23092014.pdf (2014)。
32. Reuter M, Schmansky NJ, Rosas HD, Fischl B. 用于无偏纵向图像分析的受试者内模板估计。神经影像。2012;61:1402-18.
33. Einstadter D, Bolen SD, Misak JE, Bar-Shain DS, Cebul RD. 初级保健中重复测量与血压控制的关系。JAMA Intern Med.2018;178:858-60.
34. 世界卫生组织。糖化血红蛋白（HbA1c）在糖尿病诊断中的应用：世卫组织磋商会简短报告。（世界卫生组织，2011年）。
35. 英国生物银行。生物标志物检测质量程序：用于尽量减少系统误差和随机误差的方法（以及更广泛的流行病学影响）。 https://biobank.ndph.ox.ac.uk/ukb/docs/biomarker_issues.pdf (2019)。
36. Chan MY, Na J, Agres PF, Savalia NK, Park DC, Wig GS. 社会经济地位调节了成年人一生中大脑功能网络组织和解剖学的年龄相关性差异。Proc Natl Acad Sci USA.2018;115:E5144-E5153.
37. Bittner N, Jockwitz C, Franke K, Gaser C, Moebus S, Bayen UJ 等人. 当你的大脑看起来比预期的老：生活方式风险与 BrainAGE 的结合。脑 结构功能。2021;226:621-45.
38. Davies NM, Dickson M, Davey Smith G, van den Berg GJ, Windmeijer F. The causal effects of education on health outcomes in the UK Biobank.Nat Hum Behav.2018;2:117-25.
39. Ho D, Imai K, King G, Stuart EA. MatchIt：用于参数因果推断的非参数预处理。J Stat Softw.2011;42:1-28.

40. Akaike H. In: Parzen E, Tanabe K, & Kitagawa G, editors. 赤井浩的论文选集》。Springer; 1998: 199-213.
41. Burnham KP, Anderson DR. 多模型推断：理解模型选择中的 AIC 和 BIC。Sociol Methods Res. 2004;33:261-304.
42. Krishnan A, Williams LJ, McIntosh AR, Abdi H. Partial least squares (PLS) methods for neuroimaging: a tutorial and review. 神经影像。2011;56:455-75.
43. Smith SM, Vidaurre D, Alfaro-Almagro F, Nichols TE, Miller KL. 从脑成像估算脑年龄。神经影像。2019;200:528-39.
44. Zeighami Y, Dadar M, Daoust J, Pelletier M, Biertho L, Bouvet-Bouchard L, et al. 减肥对脑年龄的影响：减肥手术后大脑健康的改善。神经影像》。2022;259:119415.
45. Taki Y, Kinomura S, Sato K, Inoue K, Goto R, Okada K 等：1428 名健康人的体重指数与灰质体积之间的关系。肥胖症。2008;16:119-24.
46. Widya RL, de Roos A, Trompet S, de Craen AJ, Westendorp RG, Smit JW 等：患有心血管疾病或有心血管疾病风险的老年肥胖者杏仁核和海马体积增大。Am J Clin Nutr.
47. Gurholt TP, Kaufmann T, Frei O, Alnaes D, Haukvik UK, van der Meer D, et al. 基于人群的体脑图谱将大脑形态与人类学指标和身体组成联系起来。Transl Psychiatry.2021;11:295.
48. Kenny PJ. 肥胖症的奖赏机制：新见解和未来方向。神经元。2011;69:664-79.
49. Hogenkamp PS, Zhou W, Dahlberg LS, Stark J, Larsen AL, Olivo G, et al. 肥胖女性与正常体重女性的奖赏相关脑回路的静息态活动较高，与食物摄入量无关。Int J Obes.2016;40:1687-92.
50. van Bloemendaal L, Ilzerman RG, Ten Kulve JS, Barkhof F, Konrad RJ, Drent ML, et al. GLP-1 受体激活调节人类食欲和奖赏相关脑区。糖尿病。2014;63:4186-96.
51. Siep N, Roefs A, Roebroek A, Havermans R, Bonte ML, Jansen A. Hunger is the best spice: an fMRI study of the effects of attention, hunger and calorie content on food reward processing in the amygdala and orbitofrontal cortex. 行为脑研究》，2009；198：149-58。
52. van der Laan LN, de Ridder DT, Viergever MA, Smeets PA. 第一口总是用眼睛品尝：处理视觉食物线索的神经相关性荟萃分析。神经影像。2011;55:296-303.
53. Ghobadi-Azbari P, MahdaviFar Khayati R, Sangchooli A, Ekhtiari H. 《食物线索反应过程中奖赏网络的任务依赖性有效连接：动态因果建模研究》。Front Behav Neurosci.2022;16:899605.
54. Garcia-Garcia I, Horstmann A, Jurado MA, Garolera M, Chaudhry SJ, Margulies DS, et al. 肥胖、药物成瘾和非药物成瘾中的奖赏处理。Obes Rev. 2014;15:853-69.
55. Braak H, Braak E. 论人脑中内侧分配皮层与颞等皮层之间的过渡区域。阿尔茨海默氏病的正常形态和层状特异性病理。Acta Neuropathol.1985;68:325-32.
56. Minoshima S, Giordani B, Berent S, Frey KA, Foster NL, Kuhl DE. 早期阿尔茨海默氏症患者后扣带回皮层的代谢减少。Ann Neurol.1997;42:85-94.
57. Heneka MT, Carson MJ, El Khoury J, Landreth GE, Brosseron F, Feinstein DL 等：阿尔茨海默病的神经炎症。Lancet Neurol.2015;14:388-405.
58. Biessels GJ, Kappelle LJ, Utrecht Diabetic Encephalopathy Study G. II 型糖尿病患者罹患阿尔茨海默病的风险增加：大脑的胰岛素抵抗还是胰岛素诱导的淀粉样病理？Biochem Soc Trans.2005;33:1041-4.
59. Kish SJ, Shannak K, Hornykiewicz O. 特发性帕金森病患者纹状体多巴胺丢失的不均衡模式。病理生理学和临床意义。N. Engl J Med.1988;318:876-80.
60. Sudlow C, Gallacher J, Allen N, Beral V, Burton P, Danesh J 等人。英国生物库：用于确定各种中老年复杂疾病病因的开放存取资源。PLoS Med.2015;12:e1001779.
61. Lyall DM, Cox SR, Lyall LM, Celis-Morales C, Cullen B, Mackay DF 等：转化精神病学 (2023) 13:233
- APOE e4 与白质高密度体 积 有关，但与脑总量或白质完整性无关。脑成像行为。2020;14:1468-76.
62. Fry A, Littlejohns TJ, Sudlow C, Doherty N, Adamska L, Sprosen T 等：英国生物库参与者与普通人群的社会人口和健康相关特征比较。Am J Epidemiol.2017;186:1026-34.

致谢

本研究使用了申请号为 57831 的英国生物库资源。这项研究还得到了 A*STAR 计算资源中心（A*STAR Computational Resource Centre）的支持，使用了该中心的高性能计算设施。

本研究/项目得到了新加坡国家自然科学基金会（NSF:2010778）、新加坡国家研究基金会和新加坡科学技术研究局（A*STAR）的产前/幼儿补助金（补助金编号：H22P0M0007）以及新加坡教育部（学术研究基金第1级）的支持。科技创新2030-重大项目（编号：2022ZD0209000）提供了额外支持。

作者贡献

CS设计了这项研究，进行了统计分析，对结果进行了解释和可视化，并起草了手稿；CL对T1数据分析做出了重大贡献；AQ对结果进行了解释，并起草了手稿。所有作者都审阅并批准了最终手稿。

利益冲突

作者声明不存在利益冲突。

其他信息

补充信息 在线版本包含补充材料，可从 <https://doi.org/10.1038/s41398-023-02515-1> 获取。

通讯和资料索取请联系 Anqi Qiu。

转载和许可信息请访问 <http://www.nature.com/reprints>。

出版者注：《施普林格-自然》杂志对出版地图中的管辖权主张和机构隶属关系保持中立。



开放存取 本文采用知识共享署名 4.0 国际许可协议进行许可，该协议允许以任何媒介或格式使用、共享、改编、分发和复制本文，但需适当注明原作者和出处，提供知识共享许可协议的链接，并注明是否进行了修改。本文中的图片或其他第三方材料均包含在文章的知识共享许可协议中，除非在材料的署名栏中另有说明。如果材料未包含在文章的知识共享许可协议中，且您的使用意图未得到法律法规的允许或超出了允许的使用范围，您需要直接从版权所有者处获得许可。要查看该许可证的副本，请访问 <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>。

© 作者 2023