论 著

DOI:10.13406/j.cnki.cyxb.001285

阿尔茨海默病发病进程中垂体大小变化的 MRI 初步研究

郭 轶[1],邓 玲[2],陈 莉[1],刘 晨[3],罗天友[1]

(1. 重庆医科大学附属第一医院放射科,重庆 400016;2.重庆医科大学基础医学院解剖学教研室、法医学与生物医学信息研究室,重庆 400016;3. 第三军医大学西南医院放射科,重庆 400038)

【摘 要】**目的**:采用磁共振成像(magnetic resonance imaging,MRI)对阿尔茨海默病(Alzheimer's disease,AD)发病进程中垂体大小有无变化进行初步研究。**方法**:采集正常对照(normal control,NC)组 41 例、轻度认知损害(mild cognitive impairment,MCI)组 36 例、AD 组 41 例共 118 例受试者颅脑 MRI 图像,测量每例垂体前后径、宽径、高径、体积、垂体柄长径并进行标化,采用统计学方法进行组间比较。**结果**:垂体标化前后径 MCI 组大于 NC 组(t=3.882,P=0.000)及 AD 组(t=5.533,P=0.000)。垂体标化体积 MCI 组大于 NC 组(t=2.192,P=0.030)及 AD 组(t=2.223,P=0.028)。垂体标化宽径、标化高径及标化垂体柄长径 MCI 组与 NC 组,MCI 组与 AD 组组间无统计学差异(P>0.05)。**结论**:MCI 患者垂体大于正常人及 AD 患者,推测在 AD 发病进程中的 MCI 期可能存在垂体增大。

【关键词】阿尔茨海默病;轻度认知损害;垂体;磁共振成像

【中国分类号】R749.1 【文献标志码】A 【收稿日期】2016-03-01

Alterations in size of pituitary gland in patients with Alzheimer's disease process: a preliminary MR imaging study

Guo Yi[1], Deng Ling[2], Chen Li[1], Liu Chen[3], Luo Tianyou[1]

(1. Department of Radiology, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University; 2. Department of Anatomy, Laboratory of Forensic Medicine and Biomedicine Information, College of Basic Medicine, Chongqing Medical University; 3. Department of Radiology, Southwest Hospital, Third Military Medical University)

【Abstract】***Objective***: To preliminarily study size alterations of pituitary gland in patients with Alzheimer's disease(AD) process by MRI. ***Methods***: Brain MRI scans in total of 118 subjects including 41 normal controls(NC group), 36 patients with mild cognitive impairment(MCI group) and 41 patients with Alzheimer's disease(AD group) were obtained. Dimensions of anteroposterior, width, height, length of the stalk of the pituitary gland and the volume were measured and standardized, and then group comparisons were statistically obtained. ***Results***: The standardized anteroposterior diameter of the pituitary gland in MCI group were larger than that in NC group(t=3.882, P=0.000) and in AD group(t=5.533, P=0.000). The standardized volume of the pituitary gland in MCI group were larger than in NC group(t=2.192, P=0.030) and in AD group(t=2.223, P=0.028). There was no difference in the standardized width, height and length of the stalk of the pituitary gland between NC group and MCI group(P>0.05), There were no differences in the standardized width, height and length of the stalk of the pituitary gland between MCI group and AD group(P>0.05). ***Conclusion***: The size of the pituitary gland in MCI is larger than that in NC and in AD, suggesting that the pituitary gland could increase slightly in MCI stage of AD process.

【Key words】Alzheimer's disease; mild cognitive impairment; pituitary gland; magnetic resonance imaging

作者介绍:郭 轶,Email:23578583@qq.com,
研究方向:神经影像学。

通信作者:罗天友,Email:ltychy@sina.com。

基金项目:国家临床重点专科资助项目(编号:国卫办医函[2013]544 号)。

优先出版:http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.r.20170516.1150.052.html
(2017-05-16)

阿尔茨海默病（Alzheimer's disease，AD）是一种进行性的中枢神经退行性疾病，是一个包括轻度认知损害（mild cognitive impairment，MCI）在内的连续疾病过程[1]。垂体是人体最重要的内分泌腺体，能分泌和储存多种激素。有研究发现 MCI 患者血清[2]及脑脊液[3]中皮质醇水平较正常同龄人升高，女性 MCI 患者血清促卵泡激素（follicle-stimulating hormone，FSH）水平较正常同龄人明显上升，而雌二醇（estradiol，E_2）、催乳素（prolactin，PRL）、睾酮（testosterone，T）平降低[4]。还有研究发现 MCI 患者大脑皮质表面积有所增加[5]，多个脑区神经元活动较正常人增强[6]。目前尚不清楚 MCI 患者这种激素水平的变化及大脑结构、功能的改变是否同时伴有其垂体大小的变化。本文通过对比 MCI 患者与正常同龄人及 AD 患者的 MRI 资料，观察 AD 发病进程中 MCI 阶段垂体大小有无变化，以期能为 AD 的早期诊断及探讨其发病机制提供更多信息。

1 材料和方法

1.1 研究对象

研究对象共 118 例，年龄 50~85 岁，平均 67.9 岁，其中男性 57 例，女性 61 例。共分为 3 组，包括 2014 年 2 月至 2015 年 6 月经临床确诊的 AD 41 例；MCI 36 例（其中第三军医大学西南医院 16 例）；NC 41 例。3 组受试者一般资料见表 1，3 组组间年龄、性别构成及受教育年限方面无统计学差异。

表 1 3 组受试者一般资料比较

Tab.1 Statistics in groups of NC，MCI and AD

一般资料	NC（n=41）	MCI（n=36）	AD（n=41）	$\chi^2(H)$值	P值
年龄范围（岁）	50~80	50~81	56~85	-	-
平均年龄（岁）	66.5±8.4	68.1±8.2	68.9±7.3	0.996	0.373
性别构成（男/女）	20/21	17/19	20/21	0.024	0.988
受教育年限（年）	10.3±2.9	10.1±3.5	8.4±4.4	4.804	0.091

注：组间性别差异采用卡方检验（χ^2值），组间年龄和受教育年限差异采用 Kruskal-Wallis 秩和检验（H值）

全部受试者均接受简易智力状态检查（mini-mental state examination，MMSE）、临床痴呆评定量表（clinical dementia rating scale，CDR）、日常生活能力量表（activity of daily living scale，ADL）、汉密尔顿抑郁量表（Hamilton depression scale，HRSD）、Hachinski 缺血量表等神经心理学测试和相关病史采集。依据美国国家衰老研究所和阿尔茨海默病学会（the national institute on aging and Alzheimer's disease，NIA-AA）核心临床诊断痴呆标准《2011 年美国阿尔茨海默病最新诊断标准》[7]及《2014 年推进研究阿尔茨海默氏症的诊断标准（IWG-2 标准）》[8]为纳入和排除标准筛选各组受试者。AD 组：符合美国国家衰老研究所和 NIA-AA 核心临床诊断痴呆标准，MMSE 评分<24 分，CDR 评分≥1 分，ADL 评分≥22 分；MCI 组：受试者主诉记忆减退，并经他人证实，临床测评证实有轻微的认知障碍，MMSE 量表评分 24~27 分，CDR 评分为 0.5 分，患者基本生活能力正常，ADL 评分 14~22 分；NC 组：无明显记忆障碍和痴呆症状，MMSE 量表评分≥27 分，CDR 评分为 0 分，ADL 评分为 14 分。排除标准：全部受试者 Hachinski 缺血量表<4 分可排除血管性痴呆；全部受试者汉密尔顿抑郁量表评分<17 分可排除抑郁、焦虑症；经病史询问和常规头颅 MRI 检查，证实无脑外伤、神经系统其他疾病、严重躯体疾病和药物滥用情况；排除空蝶鞍（正中矢状位垂体高径<2 mm）、垂体 Rathke 裂囊肿或垂体瘤等垂体病变者。所有神经心理学测试和相关病史采集由重庆医科大学附属第一医院神经内科、老年科和第三军医大学西南医院神经内科临床专科医生完成。本研究符合重庆医科大学附属第一医院伦理委员会所制定的伦理学标准和 1975 年赫尔辛基宣言，并取得受试者的知情同意。

1.2 MRI 扫描

重庆医科大学附属第一医院病例和 NC 组采用 GE Signa HDxt 3.0T 超导型 MRI 仪进行扫描，8 通道相控阵头部线圈，除常规头颅 MRI 序列扫描外，采用三维快速扰相梯度回波序列（3D-FSPGR）获取全脑高分辨率轴位三维结构 T1WI 图像，扫描参数为：TR/TE=8.0 ms/3.1 ms，TI=400 ms，FA=12°，矩阵=240×240，FOV=240 mm×180 mm，层数 158 层，层厚/间隙=1.0 mm/0.0 mm，体素大小 1.0 mm×1.0 mm ×1.0 mm。第三军医大学西南医院病例采用 Siemens Trio 3.0 T 超导型 MRI 仪进行扫描，12 通道相控阵头部线圈，除常规头颅 MRI 序列扫描外，采用三维磁化强度预备梯度回波序列（3D MP-RAGE）获取全脑高分辨率矢状位三维结构 T1WI 图像，扫描参数为：TR/TE =1900/2.52 ms，TI=900 ms，FA=9°，矩阵=256×256，FOV=256 mm×256 mm，层数 176 层，层厚/间隙=1.0 mm/0.0 mm，体素大小 1.0 mm×1.0 mm ×1.0 mm。常规头颅 MRI 扫描图像由 1 名经验丰富的放射科诊断医师阅片，以排除不符合纳入标准的病例。

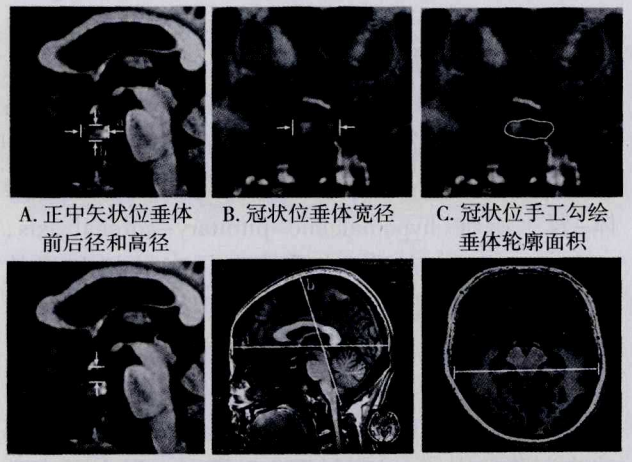
1.3 数据测量及标化处理

1.3.1 数据测量 选取显示垂体结构最佳的所有高分辨率三维结构 T1WI 图像传入 ADW4.2 图像后处理工作站。所有测量由 2 位有经验的放射科医师（其中一名为上述阅片诊断医师）分别独立进行，每人测量 3 次取平均值，再计算 2 人测量的平均值作为最终数据。

垂体测量：参照文献报道[9-10]的测量方法进行测量。垂体前后径：正中矢状位垂体前后缘的直线距离（图 1A-a）；垂体高径：正中矢状位垂体与垂体柄连接处至垂体下缘的垂直距离（图 1A-b）；垂体宽径：冠状位垂体最大层面上垂体左右缘的水平距离（图 1B）；垂体体积：用 ADW4.2 软件在冠状位上

勾画出垂体边界并自动生成该层面面积(图 1C)，面积乘以层厚得到该层面垂体体积，逐层相加的值即为垂体体积，计算公式为 $v=t\times(m_1+m_2+\cdots+m_n)$，$v$ 为垂体体积，t 为层厚，m_1，m_2，…，m_n 为各层面积；垂体柄长径：正中矢状位视交叉后至垂体上缘的垂直距离(图 1D)。

颅腔径线测量：参照刘智华等[11]的方法进行测量。颅腔前后径：正中矢状位上经过胼胝体下缘水平前后颅骨板障内缘最凹处连线长度(图 1E-a)；颅腔上下径：正中矢状位上自枕骨大孔后缘经中脑导水管到顶骨板障内缘最凹处连线长度(图 1E-b)；颅腔左右径：轴位上经过中脑导水管中点的左右颅骨板障内缘最凹处连线长度(图 1F)。然后计算颅腔体积(颅腔前后径×颅腔左右径×颅腔上下径)。



A. 正中矢状位垂体前后径和高径　B. 冠状位垂体宽径　C. 冠状位手工勾绘垂体轮廓面积

D. 正中矢状位垂体柄长径　E. 示正中矢状位颅腔前后径和颅腔上下径　F. 轴位颅腔左右径

图 1　垂体径线和颅腔径线测量方法图

Fig.1　Measurement methods of pituitary gland and diameter of cranial cavity

1.3.2　数据标化　参照白桂芹等[12]的方法对数据标化处理：垂体标化前后径(宽径/高径/体积/垂体柄长径)=垂体原始前后径(宽径/高径/体积/垂体柄长径)×颅腔前后径(左右径/上下径/体积/上下径)平均值÷颅腔前后径(左右径/上下径/体积/上下径)。颅腔相关平均值计算方法是：

$$\bar{X}=\frac{1}{2}\sum_{i=1}^{n}x_i$$

其中，$\bar{X}$ 为颅腔前后径(左右径、上下径、体积)平均值，x_i 为研究个体颅腔前后径(左右径、上下径、体积)，n 为例数。

1.4　统计学分析

采用 SPSS 20.0 进行统计学分析，所得数据均用均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示。组间性别构成差异运用卡方检验；组间年龄、教育年限差异使用独立样本 Kruskal-Wallis 秩和检验；垂体标化前后径、标化高径、标化体积组间差异使用单因素方差分析，运用 LSD-t 检验将 MCI 组分别与 NC 组及 AD 组比较，有差异的组间比较依次用 a、b、c、d 标注；组间标化宽径、标化垂体柄长径差异使用独立样本 Kruskal-Wallis 秩和检验；垂体各测量值与神经心理学量表评分的相关性用 Spearman 相关分析方法。检验水准 $\alpha=0.05$。统计分析和制图均采用标化数据。

2　结　果

垂体标化前后径 MCI 组大于 NC 组($t_D=3.882$，$P=0.000$)及 AD 组($t_D=5.533$，$P=0.000$)。垂体标化体积 MCI 组大于 NC 组($t_D=2.192$，$P=0.030$)及 AD 组($t_D=2.223$，$P=0.028$)。垂体标化宽径、标化高径及标化垂体柄长径 MCI 组与 NC 组，MCI 组与 AD 组组间无统计学差异($P>0.05$，表 2)。垂体标化前后径、标化宽径、标化高径、标化体积和标化垂体柄长径与 MMSE 评分、CDR 评分、ADL 评分 Spearman 相关分析均无统

表 2　3 组受试者神经心理学量表评分和垂体测量

Tab.2　Scores of neuropsychology test and measurements of the pituitary gland

指标	NC(n=41)	MCI(n=36)	AD(n=41)	$F(H)$值	P 值
MMSE(分)	29.1±0.8	25.3±1.1	16.4±5.5	-	-
ADL(分)	14.0±0.0	19.5±4.9	33.6±12.9	-	-
CDR(分)	0.0±0.0	0.5±0.0	1.6±0.7	-	-
前后径(mm)	11.36±1.29	12.78±1.07	11.16±1.15	-	-
标化前后径(mm)	11.57±1.63	12.80±1.21[a]	11.05±1.25[b]	15.918	0.000[e]
宽径(mm)	12.51±2.09	13.57±1.71	12.96±2.38		
标化宽径(mm)	12.44±2.11	13.67±1.63	12.99±2.50	5.659	0.059
高径(mm)	6.56±1.39	6.47±1.18	6.75±1.19		
标化高径(mm)	6.57±1.41	6.55±1.37	6.83±1.29	0.546	0.581
体积(mm^3)	558.36±145.62	639.54±152.25	569.44±148.25		
标化体积(mm^3)	568.69±170.99	652.07±179.22[c]	567.50±149.76[d]	3.179	0.045[e]
垂体柄长径(mm)	7.17±1.39	7.22±1.53	7.44±2.05		
标化垂体柄长径(mm)	7.12±1.31	7.24±1.57	7.47±2.01	0.342	0.843

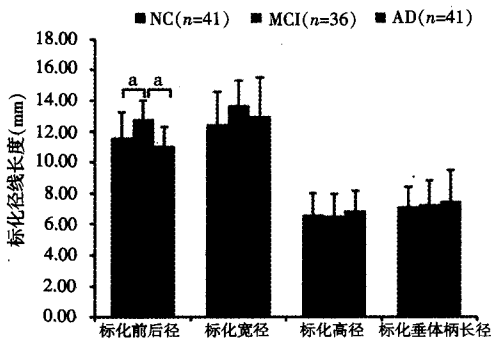
注：a，MCI 与 NC 比较，$P<0.01$；b，AD 与 MCI 比较，$P<0.01$；c：MCI 与 NC 比较，$P<0.05$；d：AD 与 MCI 比较，$P<0.05$；e：$P<0.05$

计学意义（$P>0.05$，表 3）。垂体标化前后径、标化宽径、标化高径和标化垂体柄长径 MCI 组与 NC 组，MCI 组与 AD 组比较结果如图 2 所示，标化体积 MCI 组与 NC 组，MCI 组与 AD 组比较结果如图 3 所示。

表 3 垂体测量值与神经心理学量表评分 Spearman 分析结果

Tab.3 Results of Spearman between measurements of the pituitary gland and scores of neuropsychology test

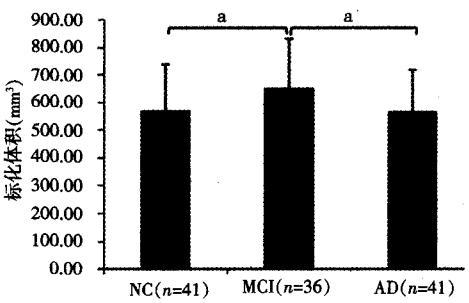
指标	MMSE(r_s/P)	ADL(r_s/P)	CDR(r_s/P)
标化前后径	0.092/0.320	−0.058/0.531	−0.101/0.275
标化宽径	−0.102/0.270	0.032/0.733	0.091/0.330
标化高径	−0.073/0.433	−0.027/0.768	0.042/0.655
标化体积	−0.048/0.604	−0.012/0.894	0.031/0.738
标化垂体柄长径	−0.081/0.385	0.018/0.848	0.029/0.758



a：差异有统计学意义，$P<0.05$

图 2 垂体标化径线 LSD-t 检验结果

Fig.2 LSD-t test results of the standardized diameter of pituitary gland



a：差异有统计学意义，$P<0.05$

图 3 垂体标化体积 LSD-t 检验结果图

Fig.3 LSD-t test results of the standardized volume of pituitary gland

3 讨 论

本研究 NC 组垂体径线和体积测量值与既往文献[13-15]报道结果基本一致，因此本实验方法具有可行性。正常情况下垂体大小与性别和年龄相关，女性垂体比同龄男性稍大，且女性妊娠期垂体可明显增大，但产后 1 周即恢复正常；男女青春期垂体最大，随年龄增长垂体逐渐变小，50 岁以后各年龄段垂体各径线及体积组间比较无统计学差异[9]。本研究发现，在 AD 发病进程中，垂体存在大小变化，总的趋势是在 MCI 阶段时垂体前后径和体积有所增大，当进入 AD 阶段后又恢复到正常范围水平；垂体各测量值与 MMSE、ADL、CDR 评分均无线性相关，提示 AD 发病进程中垂体大小的变化并不是随病情发展而直线增大或直线减小。垂体这种大小变化的机制目前尚不清楚。

垂体是人体最重要的内分泌器官，垂体前叶能分泌生长激素（growth hormone，GH）、促甲状腺激素（thyroid stimulating hormone，TSH）、促肾上腺皮质激素（adrenocorticotropic hormone，ACTH）、FSH、LH 和催乳素等；垂体后叶可储存由下丘脑视上核和室旁核所分泌的抗利尿激素和缩宫素。

一些研究发现精神分裂症患者[16]、首发精神病患者甚至精神病高危者[17]和多囊卵巢综合征患者[18]垂体体积有增大表现，并认为其机制是因下丘脑-垂体-肾上腺轴（hypothalamic-pituitary-adrenal axis，HPA axis）功能亢进，使垂体中具有分泌和释放 ACTH 功能的细胞增大、数量增多，从而导致垂体体积增大并促进 ACTH 和皮质醇的分泌。有研究报道部分 MCI 患者及 AD 患者血清[2,19]及脑脊液[3]中皮质醇水平较正常同龄人升高。Hebda-Bauer 等[20]采用动物实验的方法，发现早期 AD 模型小鼠由于应激反应会出现 HPA 轴功能亢进和血清皮质醇水平升高。可见 AD 发病进程中存在着 HPA 轴功能亢进，因此可能出现垂体体积增大。

Khawaja 等[21]研究发现原发性甲状腺功能减退（血清 TSH≥50 μIU/mL）患者中，MRI 显示 70%的患者垂体体积增大，而有垂体体积增大的患者多数（84%）TSH 升高更明显（血清 TSH≥100 μIU/mL），当给予甲状腺素治疗后患者垂体体积又缩小。该研究证实随着人体病理状态（如内分泌激素水平）的改变垂体可能出现先增大后又缩小的变化过程，并认为垂体体积增大的原因是下丘脑-垂体-甲状腺轴（hypothalamic-pituitary-thyroid axis，HPT axis）功能紊乱产生 TSH 的细胞增大和增多所致。有证据表明 AD 患者血清素促甲状腺激素释放激素（thyrotropin-releasing hormone，TRH）和 TSH 较正常同龄人降低，并分析 AD 患者存在 HPT 轴功能紊乱[22]，据此推测在 AD 发病进程中可出现垂体大小的改变。

目前国内外已有较多的研究证实 MCI 患者的雌激素水平明显降低[4,23]，因此笔者推测垂体体积增大可能是由于下丘脑-垂体-性腺轴（hypothalamic

pituitary gonadal axis，HPG axis）功能紊乱致垂体中产生雌激素的细胞增大和增多所致。

有研究报道，AD 及 MCI 患者存在广泛的大脑灰质萎缩[24]及大脑白质的选择性损害[25]。AD 患者大脑皮质表面积呈“双向性改变”，即部分大脑皮质区域存在厚度和容积萎缩，而另有部分大脑皮质表面积有所增加，并认为是因部分区域皮质表面积存在代偿所致[5]。另有研究报道，在多个脑区神经元活动降低的情况下 AD 患者额上回等部分脑区[6]及 MCI 患者左侧额叶皮质等部分脑区[26]神经元活动较正常人增强，并认为这种增强是认知功能损害的一种神经代偿机制。这说明大脑形态及功能在 AD 早期均存在针对认知功能损害的代偿性保护机制。

本研究结果显示 MCI 患者垂体大于正常人及 AD 患者，推测在 AD 发病进程中的 MCI 期可能存在垂体代偿性增大，其原因可能有二：一方面，AD发病初期（MCI 阶段）存在下丘脑-垂体-靶腺轴功能紊乱。另一方面，笔者推测 MCI 患者垂体增大可能与 MCI 患者大脑的形态、功能改变相似，也存在一种神经代偿机制。本研究存在一些不足，因是回顾性研究，未对受试者进行相关内分泌激素检测；另外，本课题属于横断面初步研究，可能存在病例选择和测量的偏倚。这些有待今后深入研究加以解决，以进一步确认 AD 发病进程中垂体大小的变化趋势及其对 MCI 的诊断价值。

参 考 文 献

[1] Jack CR Jr，Albert MS，Knopman DS，et al. Introduction to the recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease[J]. Alzheimer's Dement，2011，7(3)：257-262.

[2] 蒋 萍. 阿尔茨海默病和轻度认知障碍患者血清相关激素水平的变化及意义研究[D]. 重庆：重庆医科大学，2008：1-55.

[3] Popp J，Wolfsgruber S，Heuser I，et al. Cerebrospinal fluid cortisol and clinical disease progression in MCI and dementia of Alzheimer's type[J]. Neurobiol Aging，2014，36(2)：601-607.

[4] 徐 怡，姚丹娜，王朝甘，等. 老年女性性激素水平与轻度认知功能障碍的相关性[J]. 中国老年学杂志，2015，9(35)：5269-5270.

[5] 李传明，王 健，桂 莉，等. MRI 定量观察阿尔茨海默病患者全脑皮质表面积[J]. 中国医学影像技术，2011，27(12)：2440-2443.

[6] Han Y，Wang J，Zhao Z，et al. Frequency-dependent changes in the amplitude of low-frequency fluctuations in amnestic mild cognitive impairment：a resting-state fMRI study[J]. Neuroimage，2011，55(1)：287-295.

[7] Sperling RA，Aisen PS，Beckett LA，et al. Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease：recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association work groups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease[J]. Alzheimer Dement，2011，7(3)：280-292.

[8] Bruno D，Howard HF，Claudia J，et al. Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer's disease：the IWG-2 criteria[J]. Lancet Neurol，2014，13(6)：614-629.

[9] 崔 斌，陈 楠，王 星，等. 中国汉族正常成人垂体的高分辨率 MRI 研究[J]. 中华放射学杂志，2010，44(6)：579-584.

[10] Kato K，Saeki N，Yamaura A，et al. Morphological changes on MR imaging of the normal pituitary gland related to age and sex：main emphasis on pubescent feales[J]. J Clin Neurosci，2002，9(1)：53-56.

[11] 刘智华，钱学华，周庭永，等. 基于 MRI 的人脑海马结构的形态测量[J]. 第三军医大学学报，2012，34(16)：1636-1641.

[12] 白桂芹，钱学华，周庭永，等. 人脑纹状体的断层影像和断面解剖学研究[J]. 中国临床解剖学杂志，2012，30(5)：523-528.

[13] 邬小平，杨军乐，高燕军，等. 正常成人垂体的磁共振测量研究[J]. 中国中西医结合影像学杂志，2010，8(1)：8-11.

[14] Nordholm D，Krogh J，Mondelli V，et al. Pituitary gland volume in *patients with schizophrenia，subjects at ultra high-risk of developing* psychosis and healthy controls：a systematic review and meta-analysis [J]. Psychoneuroendocrinology，2013，38(11)：2394-2404.

[15] 吕发金，张克随，石 军，等. 垂体柄的 MRI 研究[J]. 中国医学影像技术，1998，14(3)：13-15.

[16] Takahashi T，Suzuki M，Velakoulis D，et al. Increased pituitary volume in schizophrenia spectrum disorders[J]. Schizophr Res，2009，108(1-3)：114-121.

[17] Takahashi T，Nakamura K，Nishiyama S，et al. Increased pituitary volume in subjects at risk for psychosis and patients with first-episode schizophrenia[J]. Psychiatry Clin Neurosci，2013，67(7)：540-548.

[18] Unlu E，Unlu BS，Turamanlar O，et al. Alterations in pituitary gland volume in polycystic ovary syndrome：a structural magnetic resonance imaging study[J]. Clin Imaging，2015，39(3)：449-453.

[19] Csernansky JG，Dong H，Fagan AM，et al. Plasma cortisol and progression of dementia in subjects with Alzheimer-type dementia[J]. Am J Psychiatry，2006，163(12)：2164-2169.

[20] Hebda-Bauer EK，Simmons TA，Sugg A，et al. 3xTg-AD mice exhibit an activated central stress axis during early-stage pathology [J]. J Alzheimers Dis，2013，33(2)：407-422.

[21] Khawaja NM，Taher BM，Barham ME，et al. Pituitary enlargement in patients with primary hypothyroidism[J]. Endocr Pract，2006，12(1)：29-34.

[22] Li YH，Peng XD，Huang CQ，et al. Hypothalamic-pituitary-thyroid axis in patients with Alzheimer disease (AD)[J]. J Investiq Med，2013，61(3)：578-581.

[23] Yaffe K，Barnes D，Lindquist K，et al. Endogenous sex hormone levels and risk of cognitive decline in an older biracial cohort [J]. Neurobiol Aging，2007，28(2)：171-178.

[24] 曹志宏，王冬青，吴立伟，等. 阿尔茨海默病侧脑室变化的磁共振研究[J]. 临床放射学杂志，2013，32(1)：29-32.

[25] Sun X，Salat D，Upchurch K，et al. Destruction of white matter integrity in patients with mild cognitive impairment and Alzheimer disease[J]. J Investiq Med，2014，62(7)：927-933.

[26] Bai F，Liao W，Watson DR，et al. Mapping the altered patterns of cerebellar resting-state function in longitudinal amnestic mild cognitive impairment patients[J]. J Alzheimer's Dis，2011，23(1)：87-99.

（责任编辑：方 济）