DOI:10.16016/j.2097-0927.202405058

健康成年人脉络丛体积在自然衰老中的改变

庞慧琳[1],甄志铭[1],曾 梦[1],周素伊[1],刘 赫[1],陈 炜[2],陈 伟[1] 400038 重庆,陆军军医大学(第三军医大学)第一附属医院放射科,7T 磁共振转化医学中心[1];510000 广州,西门子数字医疗科技(上海)有限公司广州分公司[2]

[**摘要**] **目的** 研究健康成年人脉络丛(choroid plexus,CP)体积与年龄、性别的相关变化规律以及与其他脑区体积的关联,探讨脉络丛体积(choroid plexus volume,CPV)变化与大脑退行性改变的关系。**方法** 2023 年 8 月至 2024 年 2 月于陆军军医大学第一附属医院健康体检中心招募 320 例 18~85 岁健康受试者,通过简单随机抽样将受试者随机分为 2 组:7.0T 组和 3.0T 组(每组各 160 例),分别进行 3.0T 和 7.0T 磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)的矢状位三维结构 MPRAGE 序列扫描,使用 FreeSurfer 6.0 软件获得 CP 及其他脑区的体积,Spearman 相关性分析 CPV 与年龄的相关性。独立样本 t 检验分析不同性别之间 CPV 的差异;偏相关分析 CPV 与其他脑区体积的相关性。**结果** 共纳入 311 例受试者。3.0T 和 7.0T MRI 扫描结果均显示,CPV 与年龄呈正相关(3.0T:$r=0.462$,$P<0.001$;7.0T:$r=0.539$,$P<0.001$);男性的 CPV 均显著大于女性[3.0T:(1.40±0.47) *vs* (1.08±0.39) mL,$P<0.001$;7.0T:(2.43±0.68) *vs* (1.98±0.38) mL,$P<0.001$]。此外,3.0T MRI 结果显示,CPV 与白质高信号、脑脊液的体积呈正相关($P<0.001$),与全脑灰质、全脑白质、海马、丘脑等体积呈负相关($P<0.05$)。**结论** CPV 随年龄的增长而增加,且存在性别差异,不受场强及分辨率限制。CPV 与白质高信号、海马等脑区结构具有相关性,提示 CPV 增大参与大脑退行性改变的过程。CPV 变化可作为大脑退行性改变的新影像标志物。

[**关键词**] 磁共振;脉络丛;年龄;白质高信号

[**中图法分类号**] R322.81; R339.38; R445.2 [**文献标志码**] A

Changes in choroid plexus volume in healthy adults during natural ageing

PANG Huilin[1], ZHEN Zhiming[1], ZENG Meng[1], ZHOU Suyi[1], LIU He[1], CHEN Wei[2], CHEN Wei[1] [1]Department of Radiology, Translational Medical Center of 7T Magnetic Resonance Imaging, First Affiliated Hospital, Army Medical University (Third Military Medical University), Chongqing, 400038; [2]Guangzhou Branch of Siemens Healthineers Ltd., Guangzhou, 510000, Guangdong Province, China

[**Abstract**] **Objective** To investigate age- and sex-related changes in choroid plexus (CP) volume in healthy adults, as well as its association with the volumes of other brain regions, and explore the relationship of CP volume changes with degenerative brain alterations. **Methods** A total of 320 healthy subjects aged between 18 and 85 years were prospectively recruited in Physical Examination Center of First Affiliated Hospital to Army Medical University during August 2023 and February 2024. These participants were randomly divided into 7.0T and 3.0T groups, with 160 people in each group. After all of them underwent sagittal three-dimensional structural MPRAGE scans of magnetic resonance imaging (MRI) at 3.0T or 7.0T, FreeSurfer 6.0 segmentation software was employed to obtain the volumes of CP and other brain regions automatically. Spearman analysis was applied to analyze the correlation of CP volume with age.

[**基金项目**] 重庆市自然科学基金一般项目(cstc2017shms-zdyfX0015)

[**通信作者**] 陈 伟,E-mail:landcw@tmmu.edu.cn

2097-0927/Copyright © 2024, 陆军军医大学(第三军医大学)。这篇开放获取文章遵循 CC BY 许可协议(https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/)

Independent sample *t*-test analysis was applied to analyze the differences in CP volume between genders. Partial correlation analysis was performed to analyze the correlation between CP volume and the volumes of other brain regions. **Results** A total of 311 subjects were included in the study. The results from both 3.0T and 7.0T MRI showed that CP volume was positively correlated with age (3.0T: $r=0.462$, $P<0.001$; 7.0T: $r=0.539$, $P<0.001$). The males had significantly larger CP volume than the females (3.0T: 1.4±0.47 *vs* 1.08±0.39 mL, $P<0.001$; 7.0T: 2.43±0.68 *vs* 1.98±0.38 mL, $P<0.001$). In addition, 3.0T MRI revealed there was a significant positive correlation of CP volume with the volumes of white matter hyperintensities (WMH) and cerebrospinal fluid ($P<0.001$), as well as a negative correlation with the volumes of gray matter, white matter, hippocampus and thalamus ($P<0.05$). **Conclusion** CP volume is increased with ageing, with gender differences, independent of field strength and resolution. CP volume is correlated with WMH, hippocampus and other brain regions, suggesting that increment in CP volume is involved in age-related degenerative changes in the brain. Changes in CP volume might be regarded as a new imaging marker for the neurodegenerative changes.

[**Key words**] MRI; choroid plexus; age; white matter hyperintensities

Supported by the General Project of Natural Science Foundation of Chongqing (cstc2017shms-zdyfX0015). Corresponding author: CHEN Wei, E-mail: landcw@tmmu.edu.cn

脉络丛(choroid plexus, CP)是血-脑脊液屏障(blood-cerebrospinal fluid barrier, BCSFB)的主要组成部分,产生约80%的脑脊液,并在昼夜节律、神经干细胞调控、脑代谢废物清除、脑稳态等生理过程中起重要作用[1-4]。近年来,越来越多的研究发现,脉络丛体积(choroid plexus volume, CPV)变化与阿尔茨海默病、多发性硬化症、脑卒中等中枢神经系统(central nervous system, CNS)疾病的发生发展密切相关,其被认为在病理生理研究中发挥着重要靶点作用,并有望成为CNS疾病潜在的影像学标志物[5-8]。然而,目前关于健康人群CPV的正常范围和年龄相关变化的研究有限,且多基于3.0T MRI,难以提供高分辨率的形态学信息[9]。7.0T MRI能够为CP提供更为精准的解剖结构,然而受限于B1+磁场不均匀,难以进行全脑结构分析及归一化校正[10]。本研究拟采用3.0T和7.0T MRI互相补充,对大样本健康成年人进行CPV测量,探讨CPV与年龄、性别的相关性以及与其他脑区结构的关系,为CNS疾病的早期诊断和治疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

本研究为前瞻性研究,已通过本院伦理委员会审批(KY2023138),并获得所有受试者知情同意。于2023年8月至2024年2月在陆军军医大学第一附属医院健康体检中心招募320例18~85岁健康受试者行头颅MRI扫描,通过简单随机抽样将受试者随机分为2组:7.0T组和3.0T组,每组各160例。

纳入标准:①无任何明显神经、精神系统疾病症状及体征;②无颅脑手术及外伤史,无高血压、糖尿病、心脏病等慢性病史;③无酗酒、吸烟成瘾及药物、毒品依赖等;④常规头颅MRI扫描未见明显阳性病灶;⑤受检者均知情同意。排除标准:①合并严重感染,或患有可能威胁生命的恶性疾病;②有MRI检查禁忌证,如幽闭恐惧症者及金属节育环、心脏支架、耳蜗假体等可能影响检查的植入物;③受试者不能配合检查导致图像质量不佳;④患有神经退行性疾病、多发性硬化症、癫痫、全身性炎症性疾病、精神疾病或使用可能影响神经心理学测试准确性的药物。其中,3.0T组中1例由于存在幽闭恐惧被排除,6例受试者由于检查过程中配合欠佳导致图像质量较差被排除;7.0T组中2例受试者由于图像质量较差被排除。最终311例受试者(158例7.0T和153例3.0T图像)纳入本研究。健康受试者基本资料见表1。

1.2 仪器与方法

所有受试者分别进行Terra-7.0T MRI(德国Siemens公司)及Trio-3.0T MRI(Siemens)头颅MPRAGE序列扫描。Terra-7.0T MRI(Siemens)扫描参数为:TR=5 000 ms,TE=2 ms,Slices=240,Voxel size=0.7 mm×0.7 mm×0.7 mm,翻转角5.0/3.0°;Trio-3.0T MRI(Siemens)扫描参数为:TR=1 900 ms,TE=2.52 ms,Slices=176,Voxel size=1 mm×1 mm×1 mm,翻转角9°。

由2名放射科医师(分别具有5年和10年颅脑影像诊断经验)评估所有MR图像,以识别图像伪影并排除形态学病变(无症状大体脑损伤)的存在。用DICOM编码的原始MR图像被转换为FSL、SPM、

Mricron 使用的 NIfTI 格式(http://people.cas.sc.edu/rorden/mricron/dcm2nii.html)。

1.3 图像处理与数据分析

基于所有受试者的 MPRAGE 结构像,在全脑水平上,使用 FreeSurfer 软件包 6.0 版,采用高斯混合模型分割方法对全脑各脑区和侧脑室中的 CP 进行了自动分割。将 FreeSurfer 分割提取的总颅内体积(total intracranial volume, TIV)、全脑白质、全脑灰质、CP、丘脑、尾状核、苍白球、壳核、海马、杏仁核、脑干、脑脊液(cerebrospinal fluid, CSF)和白质高信号(white matter hyperintensities, WMH)等体积作为感兴趣的区域,每个区域的总体积等于左侧和右侧脑区的体积和,并由 FreeSurfer 自动计算获得。最终的自动分割结果均由 1 名具有 9 年经验的神经影像学研究人员进行核对和校正。

1.4 统计学分析

使用 SPSS 21.0 统计软件进行分析,符合正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示。采用独立样本 t 检验比较不同性别健康受试者的 CPV 差异。将校正前后的 CPV 与年龄进行 Spearman 相关性分析。采用偏相关分析评估 CPV 与其他脑区体积之间的相关性。$P<0.05$ 认为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3.0T 与 7.0T MRI CPV 与受试者年龄的相关性分析

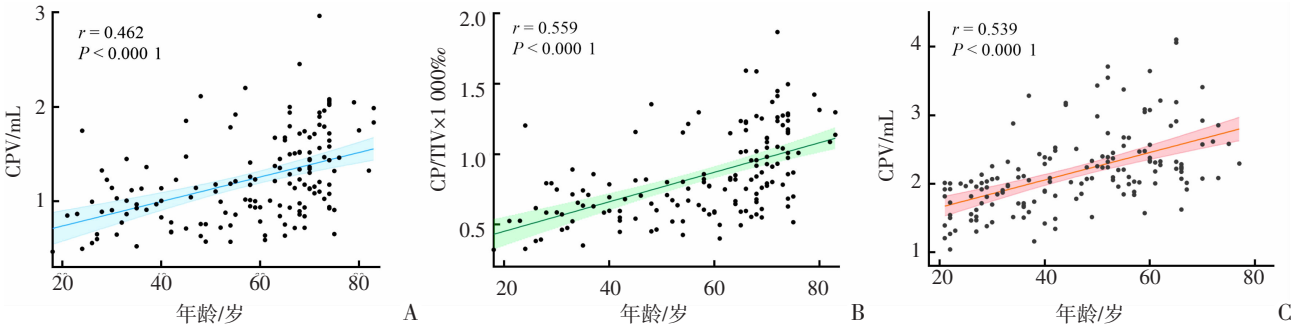
3.0T 和 7.0T MRI 扫描结果见表 2。结果显示,CPV 与年龄呈正相关(3.0T:$r=0.462$,$P<0.001$;7.0T:$r=0.539$,$P<0.001$);3.0T 扫描得到的 CPV 经过 TIV 校正后,CPV/TIV×1 000‰与年龄呈显著正相关($r=0.559$,$P<0.001$)。3.0T、3.0T MRI 校正后与 7.0T 的 CPV 与年龄的相关性分析见图 1。为了反映不同年龄段 CPV 变化趋势,将各年龄组 CPV 取平均值,作年龄-CPV 折线图,具体见图 2。

2.2 受试者性别对 3.0T/7.0T MRI CPV 的差异分析

3.0T 和 7.0T MRI 扫描结果均显示,不同性别的 CPV 差异具有统计学意义,即男性的 CPV 显著大于女性[3.0T:(1.4±0.47) *vs* (1.08±0.39)mL, $P<0.001$;7.0T:(2.43±0.68) *vs* (1.98±0.38)mL, $P<0.001$]。3.0T MRI 数据在经 TIV 校正后,CPV 在男、女性健康受试者中仍有显著性差异($P<0.001$)。不同性别 3.0T、3.0T 校正后及 7.0T MRI CPV 与年龄相关性分析见图 3,可见 CPV 随年龄的增长而增加,且不同场强 MRI 校正前后男性 CPV 均大于女性。

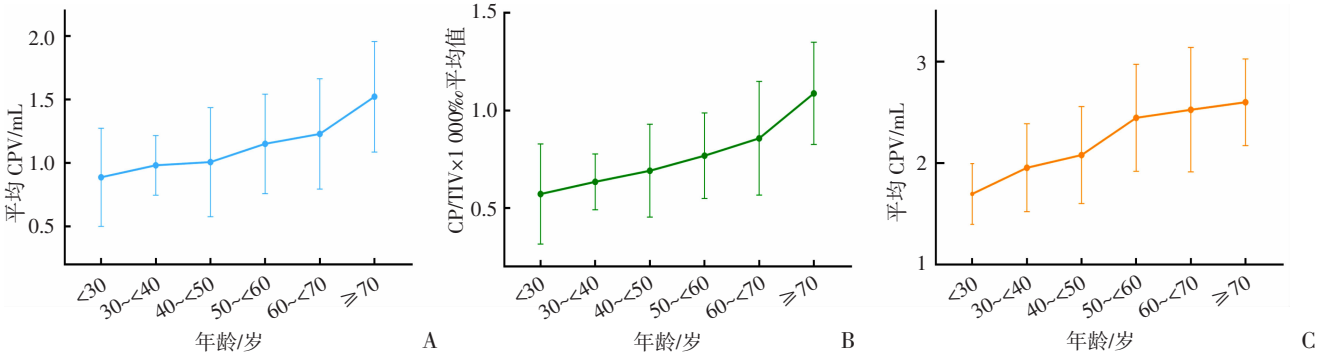
表 1 纳入研究的 311 例健康受试者不同年龄段基本资料[例(%),$\bar{x}\pm s$]

年龄段	3.0T			7.0T		
	n	男性	年龄/岁	*n*	男性	年龄/岁
<30 岁	12	4(33.3)	25.08±3.09	33	22(66.7)	24.94±2.92
30~<40 岁	16	10(62.5)	33.81±2.58	28	9(32.1)	34.18±2.67
40~<50 岁	18	6(33.3)	44.50±3.11	26	7(26.9)	43.73±3.18
50~<60 岁	22	13(59.1)	55.50±2.64	34	19(55.9)	54.41±2.79
60~<70 岁	41	17(41.5)	65.78±2.57	29	12(41.4)	63.62±2.54
≥70 岁	44	19(43.2)	73.52±3.33	8	6(75.0)	72.22±2.39
总计	153	69(45.1)	57.50±16.20	158	75(47.5)	45.80±15.32



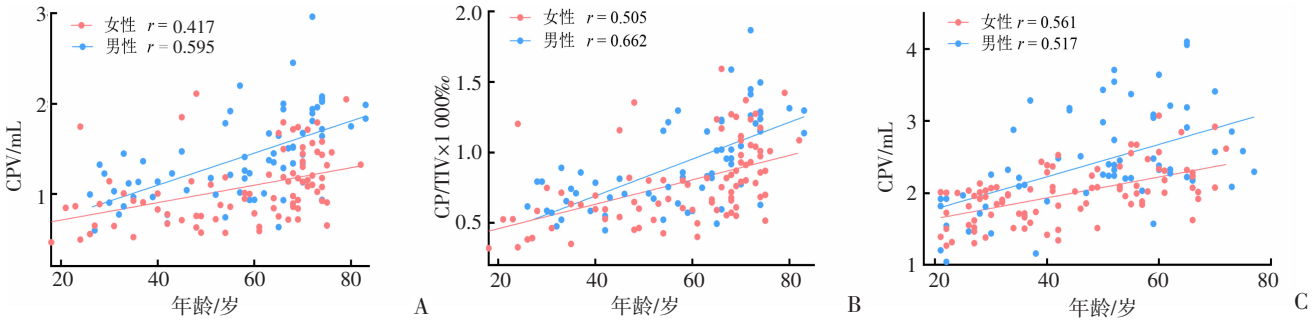
A:3.0T MRI CPV 与年龄的相关分析;B:3.0T MRI 经校正后 CPV 与年龄的相关分析;C:7.0T MRI CPV 与年龄的相关分析

图 1 受试者年龄与 CPV 的相关分析



A:3.0T MRI 年龄-CPV 折线图;B:3.0T MRI 经校正后年龄-CPV 折线图;C:7.0T MRI 年龄-CPV 折线图

图 2 受试者不同年龄-CPV 折线图



A:3.0T MRI 不同性别 CPV 随年龄变化的相关分析;B:3.0T MRI 经校正后不同性别 CPV 随年龄变化的相关分析;C:7.0T MRI 不同性别 CPV 随年龄变化的相关分析

图 3 不同性别的 CPV 对比分析

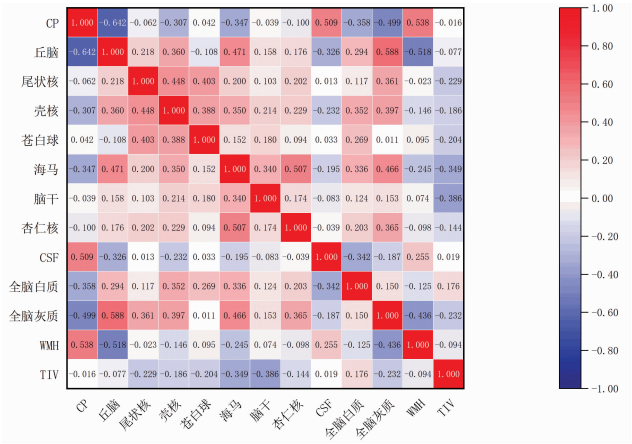
表 2 3.0T 与 7.0T MRI 检测受试者不同年龄段的 CPV

($\bar{x}\pm s$)

年龄	3.0T/mL	7.0T/mL
<30 岁	0.89±0.37	1.70±0.29
30~<40 岁	0.98±0.23	1.96±0.43
40~<50 岁	1.01±0.42	2.08±0.47
50~<60 岁	1.15±0.38	2.45±0.52
60~<70 岁	1.23±0.43	2.53±0.60
≥70 岁	1.52±0.43	2.60±0.40
总计	1.22±0.46	2.17±0.57

2.3 3.0T MRI 探究 CPV 与其他脑区结构体积相关性分析

在通过 TIV 归一化校正后,对 3.0T MRI 的 CPV 与健康受试者其他脑区结构体积进行相关性分析(图 4),结果显示,CPV 与 WMH 体积($r=0.538$, $P<0.001$)、CSF 体积($r=0.509$, $P<0.001$)呈正相关;CPV 与全脑灰质体积($r=-0.499$, $P<0.001$)、全脑白质体积($r=-0.358$, $P<0.001$)、海马体积($r=-0.347$, $P=0.003$)、丘脑体积($r=-0.642$, $P<0.001$)均呈负相关。



颜色代表相关程度

图 4 CPV 与其他脑区结构体积的相关性热力图

经 TIV 校正后,探究各脑区结构与年龄的相关性发现,CPV($r=0.594$, $P<0.001$)、WMH 体积($r=0.401$, $P<0.001$)与年龄呈正相关。全脑灰质($r=-0.668$, $P<0.001$)、丘脑($r=-0.705$, $P<0.001$)、壳核($r=-0.395$, $P<0.001$)、海马($r=-0.362$, $P<0.001$)等体积均与年龄呈负相关。脑脊液体积($r=$

0.229, P<0.001)、全脑白质(r=−0.227, P<0.001)、尾状核(r=−0.197, P<0.05)、杏仁核(r=−0.222, P<0.05)等体积与年龄呈弱相关。将各年龄组的相关脑区的体积取平均值,作年龄-体积折线图。根据相关脑区体积随年龄的变化趋势,CPV 的变化早于 WMH 体积的变化,且 CPV 在 40 岁后体积增长的速率逐渐加快(图 5)。

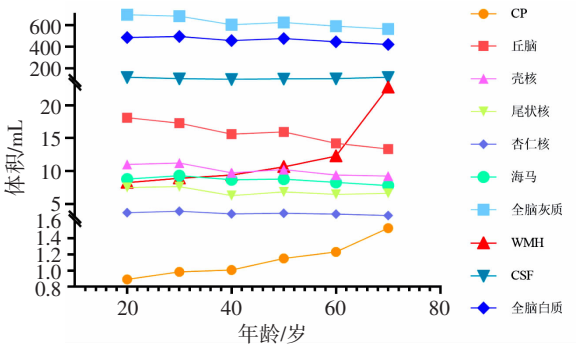


图 5 相关脑区体积随年龄的变化趋势图

3 讨论

本研究结果显示,健康人群中 CPV 与年龄之间存在显著正相关,并获得 CPV 的正常年龄变化趋势,且在 CPV 中存在性别二态性。与女性相比,男性受试者的 CPV 明显更大。此外,CPV 与 WMH 和 CSF 体积呈正相关,CPV 与海马、丘脑、全脑灰质等脑区结构的体积呈负相关。本研究通过脑区结构的年龄-体积变化趋势图发现 CPV 的变化早于白质高信号体积的改变。CPV 变化可作为大脑退行性改变的新影像标志物。

CP 由包裹着高度血管化间质核心的单层上皮细胞构成。虽然 CP 在多种神经退行性疾病的发生发展中起关键作用,但是系统性研究正常成人 CP 的年龄-体积规律的报道仍较少[5,11]。本研究结果与既往基于 3.0T MRI 的研究一致,证实了健康人群中 CPV 随年龄增长而增加的趋势[9]。得益于 7.0T MRI 的空间分辨率,本研究 7.0T MRI 的 CPV 与年龄存在更高的相关性。该结果归因于 CP 内发生形态结构和功能改变以及炎症“老化”的共同作用。在结构上,随着年龄增长,CP 血管会出现钙化、基底膜下结缔组织间质增加以及脂褐素沉积物的积累等退行性改变,导致 CPV 增大[12-15]。从功能上看,脑脊液的产生和周转率随着年龄的增长而减少,CPV 的增加可以作为 CP 形态破坏和产生脑脊液能力减弱的代偿或保护机制。此外,大脑衰老通常伴随着免疫和中枢神经系统的低度炎症,即所谓的炎症“老化”,这种慢性炎症也可能影响 CP 的体积[16-18]。例如 BRAVI 等[19]发现抑郁症中 CP 体积和脑炎症改变之间的关系,并在不同的神经炎症疾病中发现了 CP 形态的变化。而在衰老过程中 CP 紧密连接蛋白的表达减少,血-脑脊液屏障的渗透性增加,会让更多毒素、病原体、免疫细胞或炎症分子进入大脑,进一步加剧神经炎症和损伤。因此,检测 CPV 变化或许能为大脑的异常衰老及病理变化提供新的影像学指标。

本研究显示,CPV 在不同性别间存在显著差异,男性表现出更大的 CPV,与以往的研究结果一致[20]。这种性别差异可能与性激素水平差异有关,性激素在调节 CP 的生物学功能和免疫监视方面发挥着重要作用[21]。多种脑部疾病在患病率、症状和预后方面存在性别差异[22-25]。CPV 性别差异可能影响这些疾病的病理过程,从而导致脑部疾病的性别差异[26]。例如,CPV 增大被报道与很多精神类疾病的进展相关,而精神类疾病大多具有性别差异[27-28]。在精神分裂症患者中,男性可能表现出更高的 CP 增大水平[20]。因此,需要进一步研究去阐明 CPV 的性别差异对脑部疾病的影响机制并解释不同研究结果之间的差异[7]。

本研究发现 CPV 与 WMH 体积呈正相关,并且 CPV 的变化早于 WMH 体积的变化。CPV 在 40 岁后体积增长的速率逐渐加快。既往分子水平的研究发现,健康成人衰老过程中,CP 上皮细胞、基质间隙细胞、免疫细胞等细胞内广泛的基因转录组变化主要发生在 50~60 岁的过渡阶段(包括:*LONP1*、*FBXO44*、*NOS1* 等表达下降等)[29]。这与本研究中 CPV 增长速率最快的年龄段一致,且早于大脑相关残疾(如记忆和认知障碍)发生的常见年龄段。这提示 CPV 的变化在衰老的早期阶段就开始出现,并可能对大脑的正常功能产生影响。WMH 体积是在 60 岁后骤增,提示 CPV 增大可能参与 WMH 的形成和发展过程[30]。这可能与以下机制有关:CPV 增大导致血-脑脊液屏障通透性增加以及淋巴系统功能障碍,从而加剧神经炎症和 WMH 的形成。相关证据表明,CPV 增大通过淋巴损伤进而加剧白质高信号生长,较高的 CPV 与大脑各区域较慢的淋巴清除率相关,基线 CPV 与 WMH 体积及其生长呈正相关[31],与本研究结果一致。此外,CPV 增大还可能通过影响载脂蛋白代谢[32]和慢波睡眠时间[33],进一步加剧 WMH 的增长。

除了与 WMH 的关联外,CPV 增大还可能对其他脑区结构产生影响。有证据表明 CPV 的增大将干扰脑营养支持及神经调控作用,导致脑区萎缩,进而影响其他脑区结构的结构和功能[19,34]。CP 产生并分泌大量具有生物活性的神经营养因子进入脑脊液,在整个大脑和脊髓中循环以维持神经元网络和相关细胞。在

神经退行性疾病和急性脑损伤中,靠近病变部位的神经营养因子产生局部上调[35-36]。衰老过程中 CP 的体积增大伴随功能的减退,导致神经营养因子及其受体水平改变,进而影响到其他脑区结构。本研究发现 CPV 与海马、丘脑、全脑灰质等脑区结构的体积存在负相关。CP 影响这些区域的神经营养状态和结构完整性,可能导致其功能受损。研究表明,CP 通过调控淀粉样前体蛋白(amyloid precursor protein, APP)表达、细胞外囊泡转运等过程对海马神经元的结构和功能产生影响[37-38]。因此,CPV 的增大与大脑其他区域的退行性改变存在相关性,可能是通过影响脑营养支持及神经调控实现的。

本研究尚存在不足之处:①本研究 7.0T MRI 数据样本量较小,尤其是在 70 岁及以上年龄组,可能限制了对 CPV 正常变异程度的描述;未来需要更大规模的研究进一步验证本研究结果。②7.0T MRI 扫描由于局部 B1+磁场的相对不均匀会导致小脑和颞叶信噪比和对比度的丢失,导致无法进行小脑、颞叶分割,使用 FreeSurfer 分割得到的 TIV 并不准确,故 7.0T 数据无法使用 TIV 进行全脑校正,仅能基于人群进行体积学的相关分析。故本研究进行 CP 与相关脑区结构的相关性分析时仅使用 3.0T 的数据[10]。与传统 3.0T 磁共振设备相比,7.0T 超高场强磁共振成像系统能够提供更精细的分辨率和更优异的组织对比度,在观察脑组织精细结构及代谢生理变化方面表现得更加出色,将成为研究高水平脑科学和临床神经系统疾病的重要工具。随着技术的进展,未来或许可以采用更为精准的 7.0T 分割校正方案来进行 CP 与相关脑区结构的研究。

本研究通过 3.0T 和 7.0T MRI 检测数据,证实健康成年人 CPV 随年龄增长而增加,且存在性别差异。CPV 与 WMH、海马等脑区结构具有相关性,提示 CPV 增大参与大脑退行性改变的过程。CPV 可作为大脑退行性改变的潜在影像学标志物,有助于 CNS 疾病的早期诊断和治疗。

利益冲突声明 所有作者声明不存在利益冲突

参考文献:

[1] MACAULAY N, TOFT-BERTELSEN T L. Dual function of the choroid plexus: Cerebrospinal fluid production and control of brain ion homeostasis[J]. Cell Calcium, 2023, 116: 102797. DOI: 10.1016/j.ceca.2023.102797.

[2] QUINTELA T, FURTADO A, DUARTE A C, *et al*. The role of circadian rhythm in choroid plexus functions[J]. Prog Neurobiol, 2021, 205: 102129. DOI: 10.1016/j.pneurobio.2021.102129.

[3] REDZIC Z B, PRESTON J E, DUNCAN J A, *et al*. The choroid plexus-cerebrospinal fluid system: from development to aging[J]. Curr Top Dev Biol, 2005, 71: 1-52. DOI: 10.1016/S0070-2153(05)71001-2.

[4] SUN A, WANG J. Choroid plexus and drug removal mechanisms[J]. AAPS J, 2021, 23(3): 61. DOI: 10.1208/s12248-021-00587-9.

[5] KLISTORNER S, BARNETT M H, PARRATT J, *et al*. Choroid plexus volume in multiple sclerosis predicts expansion of chronic lesions and brain atrophy[J]. Ann Clin Transl Neurol, 2022, 9(10): 1528-1537. DOI: 10.1002/acn3.51644.

[6] LEE J H, OSTALECKI C, OBERSTEIN T, *et al*. Alzheimer's disease protease-containing plasma extracellular vesicles transfer to the hippocampus via the choroid plexus[J]. EBioMedicine, 2022, 77: 103903. DOI: 10.1016/j.ebiom.2022.103903.

[7] MARGONI M, GUEYE M, MEANI A, *et al*. Choroid plexus enlargement in paediatric multiple sclerosis: clinical relevance and effect of sex[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2023, 94(3): 181-188. DOI: 10.1136/jnnp-2022-330343.

[8] EGOROVA N, GOTTLIEB E, KHLIF M S, *et al*. Choroid plexus volume after stroke[J]. Int J Stroke, 2019, 14(9): 923-930. DOI: 10.1177/1747493019851277.

[9] ALISCH J S R, KIELY M, TRIEBSWETTER C, *et al*. Characterization of age-related differences in the human choroid plexus volume, microstructural integrity, and blood perfusion using multiparameter magnetic resonance imaging[J]. Front Aging Neurosci, 2021, 13: 734992. DOI: 10.3389/fnagi.2021.734992.

[10] OLIVEIRA Í A F, ROOS T, DUMOULIN S O, *et al*. Can 7T MPRAGE match MP2RAGE for gray-white matter contrast?[J]. Neuroimage, 2021, 240: 118384. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2021.118384.

[11] CHOI J D, MOON Y, KIM H J, *et al*. Choroid plexus volume and permeability at brain MRI within the Alzheimer disease clinical spectrum[J]. Radiology, 2022, 304(3): 635-645. DOI: 10.1148/radiol.212400.

[12] MODIC M T, WEINSTEIN M A, ROTHNER A D, *et al*. Calcification of the choroid plexus visualized by computed tomography[J]. Radiology, 1980, 135(2): 369-372. DOI: 10.1148/radiology.135.2.7367628.

[13] SEROT J M, BÉNÉ M C, FAURE G C. Choroid plexus, aging of the brain, and Alzheimer's disease[J]. Front Biosci, 2003, 8(6): s515-s521. DOI: 10.2741/1085.

[14] SEROT J M, FOLIGUET B, BÉNÉ M C, *et al*. Choroid plexus and ageing in rats: a morphometric and ultrastructural study[J]. Eur J Neurosci, 2001, 14(5): 794-798. DOI: 10.1046/j.0953-816x.2001.01693.x.

[15] BUTLER T, WANG X H, CHIANG G C, *et al*. Choroid

plexus calcification correlates with cortical microglial activation in humans: a multimodal PET, CT, MRI study [J]. AJNR Am J Neuroradiol, 2023, 44(7): 776-782. DOI: 10.3174/ajnr.A7903.

[16] CURRAIS A, FISCHER W, MAHER P, *et al*. Intraneuronal protein aggregation as a trigger for inflammation and neurodegeneration in the aging brain[J]. FASEB J, 2017, 31(1): 5-10. DOI: 10.1096/fj.201601184.

[17] MANOUCHEHRI N, STÜVE O. Choroid plexus volumetrics and brain inflammation in multiple sclerosis[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2021, 118(40): e2115221118. DOI: 10.1073/pnas.2115221118.

[18] MINHAS P S, LATIF-HERNANDEZ A, MCREYNOLDS M R, *et al*. Restoring metabolism of myeloid cells reverses cognitive decline in ageing[J]. Nature, 2021, 590(7844): 122-128. DOI: 10.1038/s41586-020-03160-0.

[19] BRAVI B, MELLONI E, SERVIDIO L, *et al*. Choroid plexus volume as a proxy of neuroinflammation in depression [J]. Eur Psychiatr, 2023, 66(S1): S244-S245. DOI: 10.1192/j.eurpsy.2023.562.

[20] ZENG J X, ZHANG T W, TANG B Q, *et al*. Choroid plexus volume enlargement in first-episode antipsychotic-naïve schizophrenia[J]. Schizophrenia, 2024, 10(1): 1. DOI: 10.1038/s41537-023-00424-2.

[21] SANTOS C R, DUARTE A C, QUINTELA T, *et al*. The choroid plexus as a sex hormone target: Functional implications[J]. Front Neuroendocrinol, 2017, 44: 103-121. DOI: 10.1016/j.yfrne.2016.12.002.

[22] ISSLER O, NESTLER E J. The molecular basis for sex differences in depression susceptibility[J]. Curr Opin Behav Sci, 2018, 23: 1-6. DOI: 10.1016/j.cobeha.2017.12.019.

[23] MAZURE C M, SWENDSEN J. Sex differences in Alzheimer's disease and other dementias[J]. Lancet Neurol, 2016, 15(5): 451-452. DOI: 10.1016/S1474-4422(16)00067-3.

[24] PICILLO M, NICOLETTI A, FETONI V, *et al*. The relevance of gender in Parkinson's disease: a review[J]. J Neurol, 2017, 264(8): 1583-1607. DOI: 10.1007/s00415-016-8384-9.

[25] VOSKUHL R R, PATEL K, PAUL F, *et al*. Sex differences in brain atrophy in multiple sclerosis[J]. Biol Sex Differ, 2020, 11(1): 49. DOI: 10.1186/s13293-020-00326-3.

[26] PENG K, KODURI S, XIA F, *et al*. Impact of sex differences on thrombin-induced hydrocephalus and white matter injury: the role of neutrophils[J]. Fluids Barriers CNS, 2021, 18(1): 38. DOI: 10.1186/s12987-021-00273-0.

[27] LIZANO P, LUTZ O, LING G, *et al*. Association of choroid plexus enlargement with cognitive, inflammatory, and structural phenotypes across the psychosis spectrum[J]. Am J Psychiatry, 2019, 176(7): 564-572. DOI: 10.1176/appi.ajp.2019.18070825.

[28] RIECHER-RÖSSLER A. Sex and gender differences in schizophrenic psychoses[J]. Eur Psychiatry, 2016, 33: S46. DOI: 10.1016/j.eurpsy.2016.01.905.

[29] TAHIRA A, MARQUES F, LISBOA B, *et al*. Are the 50's, the transition decade, in choroid plexus aging?[J]. Geroscience, 2021, 43(1): 225-237. DOI: 10.1007/s11357-021-00329-x.

[30] HUANG C C, YANG A C, CHOU K H, *et al*. Nonlinear pattern of the emergence of white matter hyperintensity in healthy Han Chinese: an adult lifespan study[J]. Neurobiol Aging, 2018, 67: 99-107. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2018.03.012.

[31] DAI T J, LOU J W, KONG D Y, *et al*. Choroid plexus enlargement in amyotrophic lateral sclerosis patients and its correlation with clinical disability and blood-CSF barrier permeability[J]. Fluids Barriers CNS, 2024, 21(1): 36. DOI: 10.1186/s12987-024-00536-6.

[32] HARSHFIELD E L, SANDS C J, TULADHAR A M, *et al*. Metabolomic profiling in small vessel disease identifies multiple associations with disease severity[J]. Brain, 2022, 145(7): 2461-2471. DOI: 10.1093/brain/awac041.

[33] BARIL A A, BEISER A S, MYSLIWIEC V, *et al*. Slow-wave sleep and MRI markers of brain aging in a community-based sample[J]. Neurology, 2021, 96(10): e1462-e1469. DOI: 10.1212/WNL.0000000000011377.

[34] ROBALLO K C S, GONÇALVES N J N, PIERI N C G, *et al*. Regulation of neural stem cells by choroid plexus cells population[J]. Neurosci Lett, 2016, 626: 35-41. DOI: 10.1016/j.neulet.2016.05.022.

[35] BORLONGAN C V, SKINNER S J, GEANEY M, *et al*. CNS grafts of rat choroid plexus protect against cerebral ischemia in adult rats[J]. Neuroreport, 2004, 15(10): 1543-1547. DOI: 10.1097/01.wnr.0000133298.84901.cf.

[36] STOPA E G, BERZIN T M, KIM S, *et al*. Human choroid plexus growth factors: What are the implications for CSF dynamics in Alzheimer's disease?[J]. Exp Neurol, 2001, 167(1): 40-47. DOI: 10.1006/exnr.2000.7545.

[37] BARUCH K, DECZKOWSKA A, SCHWARTZ M. Age-associated immunological dysfunction of the brain's choroid plexus negatively affects cognition and hippocampal neurogenesis[J]. Brain Behav Immun, 2015, 49: e5. DOI: 10.1016/j.bbi.2015.06.039.

[38] ARNAUD K, OLIVEIRA MOREIRA V, VINCENT J, *et al*. Choroid plexus APP regulates adult brain proliferation and animal behavior[J]. Life Sci Alliance, 2021, 4(11): e202000703. DOI: 10.26508/lsa.202000703.

(收稿:2024-05-16;修回:2024-07-16)

(编辑 汪勤俭)