

本文引文格式:杨长燕,郑良成,李雪斌,等.扩散张量成像在探究脑小血管病与认知功能障碍及步态异常相关性研究中的重要意义[J].右江民族医学院学报,2021,43(2):260-264.

【综述与讲座】

扩散张量成像在探究脑小血管病与认知功能障碍及步态异常相关性研究中的重要意义

杨长燕¹,郑良成²,李雪斌³,陈睿智¹,郑正婷¹

(1. 右江民族医学院研究生学院,广西 百色 533000;

2. 中国人民解放军南部战区海军第一医院神经内科,广东 湛江 440803;

3. 右江民族医学院附属医院,广西 百色 533000)

摘要: 随着我国老龄化社会的到来,脑小血管病的发病率呈逐年上升趋势。脑小血管病因其具有起病隐匿、早期症状轻微、临床表现不典型等特点,不易被患者、家属及医务人员发现和识别,因而错过最佳治疗时机,病情呈缓慢进展,直至进展至痴呆才被临床确诊,且此病临床症状具有不可逆性,至今尚无根治方法。面对这一严峻局势,我们迫切需要一个无创、易于识别的指标早期诊断这一疾病,以便临床早期治疗和防止该病进一步发展。目前,国内外关于脑小血管病与认知功能障碍及步态异常相关性的研究极为少见。扩散张量成像(diffusion tensor imaging,DTI)是一项较新的磁共振研究技术,其可用于评估早期神经纤维束微结构的完整性,为探究脑小血管病所致认知功能障碍、步态异常的发病机制提供了有效、敏感的评价手段,为研究二者是否相关提供了可能,对早期识别并积极预防、干预脑小血管病病程,减缓病情进展具有深远意义。

关键词: 脑小血管病;扩散张量成像;认知功能障碍;步态异常

中图分类号: R445.2;R743

文献标识码: A

文章编号: 1001-5817(2021)02-0260-05

doi:10.3969/j.issn.1001-5817.2021.02.023

据医学统计学数据显示,在 70 岁以上老年人群中,脑小血管病(cerebral small vessel disease,CSVD)发病率高达 12.8%^[1],CSVD 发病率随着我国老龄化社会不断加深而增高。临床上,认知功能障碍和步态异常是 CSVD 患者常见的临床症状,其早期隐匿症状常常被低估和忽视,直至进展至严重阶段或痴呆才引起重视。面对 CSVD 认知功能障碍发病率高、早期不易识别、结局危害大这一严峻局势,找寻一项无创、操作简单、易于识别的指标筛查出早期 CSVD 认知功能障碍患者,减缓其向痴呆进展显得意义重大。目前的研究大多侧重于 CSVD 与认知功能的关系,鲜有研究 CSVD 与认知功能障碍及步态异常的关系^[2-3]。得益于磁共振技术的快速发展,尤其是多模态磁共振的迅速发展,使 CSVD 的诊断变得越来越简便。常规磁共振显示颅内神经纤维束微结构准确性、敏感性均较低,更无法早期检出神经纤维束损伤程度。而近年新兴的多模态磁共振,尤其是扩散张量成像(diffusion tensor imaging,DTI)比常规磁共振在诊断神经纤维束微

结构改变方面具有更高的敏感性、准确性。本综述将从扩散张量成像在探究 CSVD 与认知功能障碍及步态异常相关性研究中的重要意义方面进行阐述。

1 CSVD 的现状

CSVD 顾名思义,其是从神经解剖学角度来定义的,是指由颅内毛细血管、小静脉、微动脉、小动脉病变引起的疾病,主要表现为血管周围间隙扩大(enlarged perivascular spaces,EPVS)、白质高信号(white matter hyperintensities,WMH)、腔隙性梗死(lacunar infarcts)及脑微出血(cerebral microbleeds,CMBs),这些表现可单独出现,亦可同时并存。然而,当下人们普遍认为的 CSVD 实际上是指脑微动脉及小动脉血管病。CSVD 是以认知功能障碍、步态异常为主要临床表现的一系列综合征。CSVD 因其临床症状隐匿,一直未能引起人们的重视,直到 2008 年世界卒中会议提出“小卒中,大问题”这一主题,CSVD 才开始进入人们的视线,并引起人们的重视^[4]。研究表明^[5],在年龄≥65 岁的老年人群中,竟有 2/3 存在 CSVD。随访发现,

基金项目: 国家自然科学基金项目(81860226)

第一作者简介: 杨长燕(1992-),女,在读硕士研究生,住院医师,研究方向:神经病学,E-mail:1339813021@qq.com

通讯作者简介: 郑良成(1962-),男,硕士,主任医师,研究方向:脑功能评估,E-mail:393173930@qq.com

CSVD患者2~4年后发生脑卒中的风险增加了2~10倍^[6]。此外,CSVD还可引发认知功能障碍,甚至进展至痴呆,其远期潜在危害性毫不逊于脑大血管病变。随着社会老龄化进程不断加快,CSVD的发病越来越普遍,又因其高发病率、高致残率、高致死率,故早期诊断和预防性治疗CSVD具有重要意义。

目前,CSVD的诊断主要依赖于临床表现及影像学检查,尤其是新近发展起来的多模态磁共振在CSVD的诊断中发挥了重要作用。常规影像学检查能够根据典型的影像学特征诊断CSVD,但其较难反映CSVD的病理生理机制,更无法明确白质纤维结构完整性的变化。随着影像技术的飞速发展,磁共振扩散张量成像的出现使无创观察颅内结构及其纤维束连接成为可能,其甚至可作为白质超微结构改变的标志物。借助磁共振扩散张量成像以上特点,我们可以进一步研究CSVD所致认知功能障碍、步态异常的发病机制,成为探究二者是否相关联的解剖学基础。

2 DTI的成像原理及常用参数

DTI是在弥散加权成像(diffusion weighted imaging,DWI)基础上发展起来的一项全新的磁共振功能成像技术。水分子在不同组织结构中弥散运动的方向及速度具有差异,通过测量水分子的弥散特性可以间接反映其所处组织微结构的完整性。DTI便是利用这一原理,通过活体组织中水分子的扩散运动描述组织结构的变化。构成脑白质纤维束的轴突伸展方向较为一致,在DTI图像上表现为较高的各向异性。DTI不仅可以发现脑白质存在的微细结构改变,并且能够评价白质纤维结构的完整性,最先进的技术无疑是脑白质纤维追踪技术,其为研究脑神经纤维的连接打开了新的窗口。

DTI常用的参数有各向异性分数(fractional anisotropy,FA)和轴向弥散度(axial diffusivity,AD)伪彩图,此外,尚有平均弥散度(mean diffusivity,MD)、径向弥散度(radial diffusivity,RD)等参数。各项异性是指水分子的速度和方向会受细胞结构的影响而偏向某一特定方向的属性^[6-7],细胞结构发生变化时,限制了水分子在某些方向上的运动而呈现各向异性。FA值是反映组织各向异性最敏感的指标,主要受白质纤维束的密度、纤维的平均直径、排列的一致性和髓鞘的完整性影响^[8];若组织FA值下降提示白质纤维完整性破坏,密度减低,排列一致性下降。ADC值是DTI测量的另一重要参数,其反映水分子扩散的范围与速度,不具方向性,细胞完整性破坏,自由水含量增加均可导致ADC值升高^[9]。

此外,DTI尚有多种分析方法,如通过放置兴趣区(Region of Interest,ROI)的方式,测量感兴趣区正常

白质(normal appearing white matter,NAWM)区的参数值;基于体素分析(voxel based analysis,VBA)及基于纤维束骨架的空间统计方法(tract-based spatial statistics,TBSS)探究脑白质纤维束的微结构改变。

3 DTI在评估认知功能障碍中的应用价值

CSVD所致认知功能障碍严重程度与传统影像学所显示的颅内病变程度不一致。国外一项研究表明^[10],颅内与认知功能相关的微结构区主要位于白质区,这表明白质结构的完整性在CSVD患者的认知障碍中起着重要作用。白质,是将皮质、皮质下灰质连接起来的功能解剖区,由此构成完整的大脑网络。正常的认知、感觉和运动功能需要完整的大脑网络。白质病变可以中断这些重要网络的结构,从而影响大脑网络的强度、密度和效率^[10-11],CSVD患者出现皮层之间或皮层与皮层下的联系中断,就会出现认知功能缺损的症状。目前皮质-皮质下环路受损被认为是CSVD患者认知功能障碍的重要发病机制^[12]。而常规影像学难以充分体现CSVD病程中脑白质早期微损伤的病理生理改变,即这种白质微观结构完整性的丧失在传统磁共振成像无法显示,血管损伤对脑功能影响的评估方法仍显不足。

有研究表明^[13]MRI上显示的病灶与认知功能下降程度之间的关联性并不强,这就限制了MRI在评估脑小血管病变严重程度上的应用。常规磁共振是诊断CSVD的常用方法,但对颅内微结构病变的改变并不敏感。DTI技术较传统MRI与认知功能之间有更好的关联性,其为颅内微结构改变提供了可视化的影像依据,这不仅为研究CSVD病变与认知功能的发病机制提供可能,同时也为CSVD的早期诊断提供客观依据。Charlton RA^[14]在一项纵向研究中发现DTI对白质超微结构变化敏感,可用于监测白质在短时间内的变化。这对于诊断和治疗脑部疾病,尤其是颅内脑白质纤维病变的诊断具有重要价值。DTI探测到的CSVD所致认知功能障碍患者的脑白质微结构损害,主要表现为脑实质FA值减低和ADC升高,其甚至比临床症状更早出现,这使得CSVD的早发现、早诊断成为可能。目前DTI仍是非侵入性追踪脑白质纤维的唯一方法。因此DTI的应用对大脑功能的研究有巨大的影响。通过对DTI相关参数的研究,我们能够进一步了解白质损伤的性质,如轴向弥散度的降低反映了缺血白质损伤中的轴突损伤,径向弥散度的升高则与髓鞘的损伤程度相关^[15]。

4 DTI在评估步态异常中的重要作用

步态指人类步行时的体态特征。正常步态是一个健康成年人在自然状态下、以最舒适的速度、姿势行进时的步态,具有步长适当、身体平稳、耗能最少的特

点^[16]。即使步态很大程度上是由自动运动组成的,并且被认为是一种相对简单的行为,但人类步态仍然是一项复杂的任务,需要广泛分布的大脑区域协调整合,其中大部分区域还涉及更高层次的认知任务^[17]。控制步态与姿势的脑功能区涉及多个皮质区,在众多脑区中,脑桥核处于核心地位,具体表现为:基底节、丘脑、小脑和脊髓等运动皮质区通过与脚桥核相连接参与调节运动。步态产生的确切机制目前尚无确切定论,但皮质-基底节-丘脑运动环路的作用已被广泛认可。以往对于步态异常发病机制的研究由于受到客观条件的限制,多采用有创的动物实验,而 DTI 的出现打破了这一禁锢,使神经纤维可视化成为可能。

DTI 是目前唯一能在活体无损伤条件下反映白质纤维的检查手段,其不仅能反映脑网络的形态,还能很好地评价脑网络的功能状态。基于 DTI 的白质纤维束三维重建可以直接反映白质纤维束的微观病变。DTI 技术对白质走行的细小改变及缺失具有高度敏感性,DTI 的以上特点对于研究脑小血管病步态异常的发病机制及其与认知功能之间的关系具有得天独厚的优势。

我们可以利用 DTI 清楚地观察到神经纤维束之间的联系。众所周知,帕金森病(Parkinson's disease, PD)是以步态异常为主要临床表现的疾病。多项基于 DTI 的研究发现,步态异常患者的脑桥核神经纤维网络存在异常^[18-19]。这样的现象在发生步态障碍的帕金森病患者中也有出现,表现为脑桥核与额叶的直接连接纤维的减少,提示步态异常还累及到了额叶皮质等感觉认知系统^[20-21],基于 DTI 发现:在帕金森病患者中,步态障碍不仅涉及到皮质-基底节-丘脑-皮质等运动环路,还发现脑桥核与额叶的直接连接纤维连接减少,这就说明步态异常还累及额叶皮质等感觉认知系统。发生步态异常的患者,为了获得更正常的步态,往往会利用认知资源来弥补自动性的损害。认知功能在帕金森病中尤为重要,其可以弥补基底神经节功能障碍和步态自动性的丧失。Tessitore A 等^[22]亦发现步态障碍与执行-注意网络和视觉网络连接缺失密切相关。

5 DTI 在评估认知功能障碍与步态异常关系中的价值

认知能力下降和步态速度减慢是残疾和死亡的独立预测因子。虽然这两种因素都随着年龄的增长而增加,但人们对它们结合起来的变化模式知之甚少。人类完成精细而协调的步态,需要中枢神经系统、肌肉骨骼系统、心肺系统、视觉系统等多系统互相配合、相互协调,其中任一部分损害均可导致步态异常。在上述众多系统中,中枢神经系统无疑是步态产生的最重要

结构。

CSVD 所致认知功能障碍与步态异常可能是颅内相似病灶对大脑损伤的共同结果。脑白质疏松症与残障研究组^[23]的研究发现:位于脑室旁、丘脑-额叶连接纤维处的脑白质病变与认知功能障碍、步态功能障碍密切相关,这也进一步解释了认知功能障碍与步态异常具有相似影像学表现的现象。有趣的是:研究还发现,人类在行走时,可进入运动自动化模式,即人类在进行简单、基本的动作时,可不需要中枢神经系统的参与便可维持。正常人进入运动自动化模式时,记忆力、注意力等涉及认知方面脑区(如前额叶背外侧皮层、扣带回前部、辅助运动区前部、顶叶)活跃度降低,从而导致该脑区与运动相关脑区(运动皮层、基底节、小脑)的联系减弱。而运动相关功能区之间的联系呈现为增强态势^[24]。帕金森病患者的冻结步态便是运动自动化模式的一个典型例子。这从侧面证实了认知参与了步态的调节。

DTI 可显示颅内神经纤维微结构的损伤,近几年常用来探究 CSVD 常见症状如认知功能障碍、运动障碍、情感障碍之间的相关性^[25-26]。DTI 可用来评估脑白质纤维束的病变严重程度,在脑白质纤维束损害程度较重的患者中可直接观察到纤维束的损伤情况,而在脑白质纤维束病变较轻的患者中可通过 DTI 的具体参数如 FA 值、ADC 值反映损伤情况。研究发现^[27],FA 值下降、ADC 值升高的脑功能区是脑白质病变易感区域。多项研究亦证实^[28-29],FA 及 ADC 值的变化均与 CSVD 患者所致认知功能障碍、运动障碍具有相关性。

6 结语

大脑是人体最复杂的器官之一,分布着由神经细胞组成的神经纤维,它们一旦受损,便会导致各种脑部疾患。DTI 技术使神经纤维可视化成为可能,这为临床诊断及研究神经系统疾病提供了客观的影像依据。DTI 为研究脑小血管病变认知功能与步态的关系研究提供了一个新的视角,其在检测脑白质纤维完整性方面具有无可比拟的优势。弥散张量成像是唯一一个可体外无创反映颅内白质纤维束结构的影像技术,并可利用参数分析纤维束损伤的性质,对隐匿性损伤的纤维束也足够敏感,这就为 CSVD 的早期诊断提供了一种有效而敏感的方法。然而,目前基于 DTI 成像技术探究认知功能与步态关系的研究尚处于起步阶段,一方面由于纳入样本量较小,纳入标准及研究方法不同,另一方面,目前的研究多为小型横断面的研究,纵向研究相对较少,因此,DTI 在脑小血管病研究方面仍有很大的临床应用前景。

现阶段 CSVD 所致认知功能障碍尚无明确的治愈

办法,因此二、三级预防在此类患者中扮演着十分重要的角色。一项关于294例CSVD患者临床随访研究结果提示,63.9%的患者存在不同程度的认知功能障碍,其中22.1%为痴呆患者^[30]。但早期认知功能障碍诊断仍然缺乏特定的诊断标志物,为了应对这一挑战,人们高度提倡识别临床有效、廉价和非侵入性的前驱性痴呆标志物。通过捕捉不同器官和系统的临床和亚临床疾病,步态被证明是几个与健康相关指标中的一个强有力的预测器^[31]。步态被认为是神经科典型的行为表征,很多年前,人们就通过肉眼观察注意到步态与认知之间存在某种特定的关系。虽然近年来认知与步态之间的关系越来越受到关注,但步态模式与认知特征之间的具体联系尚未得到充分认识。由于步态的调节与认知功能一样,也需要大脑网络系统的协调完成,且在帕金森病患者的研究中发现存在步态异常的患者较易合并认知功能障碍,因此我们是否可以大胆提出假设,步态障碍不是单纯的运动障碍,步态与认知存在某种联系。更有研究指出步态是一项复杂的认知任务^[32]。越来越多的证据也表明,步态速度的下降预示着认知能力的下降^[33-35]。步态模式的改变,包括步态速度和双任务执行,可能是这些大脑区域的潜在结构损伤的基础,这可能同时导致认知功能下降^[36]。

步态在认知障碍评估方面具有重要的意义,步态是否可作为早期认知障碍评判的指标尚需进一步证实。而目前我国就步态异常与认知功能之间关系的研究鲜有报道,缺乏系统的相关人群流行病学调查与临床试验研究,因此积极开展此类研究能够明确步态在我国认知障碍患者中的临床意义。

参考文献:

[1] Charidimou A, Pantoni L, Love S. The concept of sporadic cerebral small vessel disease: A road map on key definitions and current concepts[J]. *Int J Stroke*, 2016, 11(1): 6-18.

[2] Valkanova V, Ebmeier KP. What can gait tell us about dementia? Review of epidemiological and neuropsychological evidence[J]. *Gait Posture*, 2017, 53: 215-223.

[3] Demnitz N, Esser P, Dawes H, et al. A systematic review and meta-analysis of cross-sectional studies examining the relationship between mobility and cognition in healthy older adults[J]. *Gait Posture*, 2016, 50: 164-174.

[4] Hachinski V. World Stroke Day 2008: "little strokes, big trouble"[J]. *Stroke*, 2008, 39(9): 2407-2420.

[5] 王媛, 孟然, 宋海庆, 等. 脑小血管病的研究进展[J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2018, 20(3): 326-330.

[6] 代利文, 李惠, 金朝林. 脑小血管病的 DTI 及其与认知障碍相关性的研究[J]. *实用放射学杂志*, 2015, 31(4): 646-649.

[7] 鄢雄, 郭大静, 余聪, 等. 扩散张量成像轴向弥散和放射弥散在脑白质疏松症中的应用[J]. *中国医学影像技术*, 2011, 27(3): 487-490.

[8] Le Bihan D, Mangin JF, Poupon C, et al. Diffusion tensor imaging: Concepts and applications[J]. *J Magn Reson Imaging*, 2001, 13(4): 534-546.

[9] 刘健萍, 赵海, 高明勇, 等. 基于 DTI 探讨脑小血管病患者脑白质微结构损伤与认知功能障碍的相关性[J]. *中国 CT 和 MRI 杂志*, 2016, 14(8): 90-92, 95.

[10] Tuladhar AM, van Norden AG, de Laat KF, et al. White matter integrity in small vessel disease is related to cognition[J]. *Neuroimage Clin*, 2015, 7: 518-524.

[11] Taylor ME, Lord SR, Delbaere K, et al. White matter hyperintensities are associated with falls in older people with dementia[J]. *Brain Imaging Behav*, 2019, 13(5): 1265-1272.

[12] Chui HC. Subcortical Ischemic Vascular Dementia[J]. *Neurol Clin*, 2007, 25(3): 717-740.

[13] Rockwood K, Black SE, Song XW, et al. Clinical and radiographic subtypes of vascular cognitive impairment in a clinic-based cohort study[J]. *J Neurol Sci*, 2006, 240(1-2): 7-14.

[14] Charlton RA, Schiavone F, Barrick TR, et al. Diffusion tensor imaging detects age related white matter change over a 2 year follow-up which is associated with working memory decline. [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2010, 81(1): 13-19.

[15] Burzynska AZ, Preuschhof C, Bäckman L, et al. Age-related differences in white matter microstructure: region-specific patterns of diffusivity[J]. *Neuroimage*, 2010, 49(3): 2104-2112.

[16] 王莉, 于卫华. 步态分析在老年人跌倒中的应用进展[J]. *中华护理杂志*, 2016, 51(3): 347-351.

[17] Rosso AL, Verghese J, Metti AL, et al. Slowing gait and risk for cognitive impairment: The hippocampus as a shared neural substrate[J]. *Neurology*, 2017, 89(4): 336-342.

[18] Youn J, Lee JM, Kwon H, et al. Alterations of mean diffusivity of pedunculopontine nucleus pathway in Parkinson's disease patients with freezing of gait[J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2015, 21(1): 12-17.

[19] Fling BW, Cohen RG, Mancini M, et al. Asymmetric pedunculopontine network connectivity in parkinsonian patients with freezing of gait[J]. *Brain*, 2013, 136(Pt 8): 2405-2418.

[20] Chawla H, Walia S, Behari M, et al. Effect of type of secondary task on cued gait on people with idiopathic Parkinson's disease[J]. *J Neurol Rural Pract*, 2014, 5(1): 18-23.

[21] Youn J, Cho JW, Lee WY, et al. Diffusion tensor imaging of freezing of gait in patients with white matter

- changes[J]. *Move Disord*, 2012, 27(6):760-764.
- [22] Tessitore A, Amboni M, Esposito F, et al. Resting-state brain connectivity in patients with Parkinson's disease and freezing of gait (Article) [J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2012, 18(6):781-787.
- [23] LADIS Study Group. 2001 - 2011: a decade of the LADIS (Leukoaraiosis And DISability) Study: what have we learned about white matter changes and small-vessel disease? [J]. *Cerebrovasc Dis*, 2011, 32(6):577-588.
- [24] Wu T, Hallett M, Chan P. Motor automaticity in Parkinson's disease[J]. *Neurobiol Dis*, 2015, 82:226-234.
- [25] Du J, Zhu H, Zhou J, et al. Structural Brain Network Disruption at Preclinical Stage of Cognitive Impairment Due to Cerebral Small Vessel Disease[J]. *Neuroscience*, 2020, 449:99-115.
- [26] 王辉, 李爽, 王媛, 等. 静息态功能磁共振成像在脑小血管病研究中的优化应用[J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2019, 21(9):901-905.
- [27] de Groot M, Verhaaren BF, de Boer R, et al. Changes in normal-appearing white matter precede development of white matter lesions [J]. *Stroke*, 2013, 44(4):1037-1042.
- [28] D'Souza MM, Gorthi SP, Vadwala K, et al. Diffusion tensor tractography in cerebral small vessel disease: correlation with cognitive function [J]. *Neuroradiol J*, 2018, 31(1):83-89.
- [29] van der Holst HM, Tuladhar AM, Zerbi V, et al. White matter changes and gait decline in cerebral small vessel disease[J]. *Neuroimage Clin*, 2018, 17:731-738.
- [30] Pantoni L. Cerebral small vessel disease: from pathogenesis and clinical characteristics to therapeutic challenges [J]. *Lancet Neurol*, 2010, 9(7):689-701.
- [31] Studenski S, Perera S, Patel K, et al. Gait speed and survival in older adults[J]. *JAMA*, 2011, 305(1):50-58.
- [32] Hausdorff JM, Yogev G, Springer S, et al. Walking is more like catching than tapping: gait in the elderly as a complex cognitive task [J]. *Exp Brain Res*, 2005, 164(4):541-548.
- [33] Kikkert LHJ, Vuillerme N, van Campen JP, et al. Walking ability to predict future cognitive decline in old adults: A scoping review [J]. *Ageing Res Rev*, 2016, 27:1-14.
- [34] Kueper JK, Speechley M, Lingum NR, et al. Motor function and incident dementia: a systematic review and meta-analysis. [J]. *Age Ageing*, 2017, 46(5):729-738.
- [35] Buracchio T, Dodge HH, Howieson D, et al. The trajectory of gait speed preceding mild cognitive impairment [J]. *Arch Neurol*, 2010, 67(8):980-986.
- [36] Rosso AL, Metti AL, Faulkner K, et al. Complex Walking Tasks and Risk for Cognitive Decline in High Functioning Older Adults [J]. *J Alzheimers Dis*, 2019, 71(s1):S65-S73.

收稿日期:2020-10-10;修回日期:2021-03-12

(上接第 255 页)

- [10] 孟玉梅, 孔锐, 宋媛, 等. 苏州城区婴幼儿幽门螺杆菌感染危险因素研究[J]. *中国儿童保健杂志*, 2017, 25(11):1156-1159.
- [11] Wang YK, Kuo FC, Liu CJ, et al. Diagnosis of Helicobacter pylori infection: Current options and developments[J]. *World J Gastroenterol*, 2015, 21(40):11221-11235.
- [12] Tang M, Chung P, Chan HY, et al. Recent trends in the prevalence of Helicobacter Pylori in symptomatic children: A 12-year retrospective study in a tertiary centre [J]. *J Pediatr Surg*, 2019, 54(2):255-257.
- [13] 李兴川, 王海东, 张妮, 等. 中国儿童及青少年幽门螺杆菌感染流行病学调查的系统评价和 meta 分析[J]. *临床儿科杂志*, 2017, 35(10):782-787.
- [14] 靳大川, 江平, 郭师, 等. 我国儿童及青少年幽门螺杆菌感染流行病学特征的描述性评价[J]. *医学研究杂志*, 2020, 49(7):146-151.
- [15] Al-Hussaini AA, Al Jurayyan AN, Bashir SM, et al. Where are we today with Helicobacter pylori infection among healthy children in Saudi Arabia? [J]. *Saudi J Gastroenterol*, 2019, 25(5):309-318.
- [16] Babatola AO, Akinbami FO, Adeodu OO, et al. Seroprevalence and determinants of Helicobacter pylori infection among asymptomatic under-five children at a Tertiary Hospital in the South-Western region of Nigeria[J]. *Afr Health Sci*, 2019, 19(2):2082-2090.
- [17] de Sena-Reis JS, Bezerra DD, Figueiredo CA, et al. Relationship between African Biogeographical Ancestry and Helicobacter pylori infection in children of a large Latin American urban center [J]. *Helicobacter*, 2019, 24(6):e12662.
- [18] 徐月娥, 李淑湘, 高鑫, 等. 苏州两所幼儿园儿童感染幽门螺杆菌的危险因素及口腔清洁措施对降低口腔幽门螺杆菌感染的作用[J]. *华西口腔医学杂志*, 2019, 37(1):70-75.
- [19] 胡智华, 牛小平. 皖南地区幽门螺杆菌根除失败的相关危险因素分析[J]. *右江民族医学院学报*, 2019, 41(6):629-632, 641.
- [20] 管鑫, 丁红云, 崔艳欣, 等. 医务人员健康体检胃镜检查及组织病理结果分析[J]. *中国医刊*, 2017, 52(7):25-27.

收稿日期:2020-11-27;修回日期:2021-02-27