

基于骨架化 DTI 评估 COVID-19 康复患者脑白质损伤

郑秀梅, 陈凯骁, 王瑶, 周福庆, 吴麟

【摘要】 目的:基于骨架化平均扩散率的峰宽(PSMD)等 DTI 衍生参数评估 COVID-19 康复患者全脑白质的完整性,及其与神经症状评估量表得分的相关性,旨在了解 COVID-19 康复患者脑白质改变。**方法:**2023 年 2 月—2023 年 7 月招募 91 例 COVID-19 康复半年内受试者和 60 例健康志愿者(HC)。COVID 康复组中 39 例存在失眠、记忆力下降、乏力等后遗症,52 例无明确后遗症。在患者康复出院后平均 132 天内进行脑部 MRI 扫描,并采用 9 种临床量表对患者的认知功能进行评估,包括蒙特利尔认知功能评估量表(MoCAs)、汉密尔顿焦虑量表(HAMA)、广泛性焦虑障碍-7(GAD-7)、汉密尔顿抑郁量表(HAMD)、患者健康问卷-9(PHQ-9)、疲劳严重程度量表(FSS)、匹兹堡睡眠质量指数(PSQI)、简易精神状态检查(MMSE)和视觉模拟量表(VAS)。将所有被试的平均扩散率(MD)图像配准至标准空间构建全脑白质骨架,仅保留双侧大脑半球主要白质纤维束,包括胼胝体、放射冠、内囊、外囊及额、顶、颞和枕叶的深部白质等。分析所有被试者的 DTI 数据,测量双侧大脑半球主要白质纤维束的骨架化平均扩散率的峰宽(PSMD)、骨架化平均扩散率的均值(MSMD)、骨架化各向异性分数的峰宽(PSFA)和骨架化各向分数异性的均值(MSFA)等差异骨架化衍生 DTI 参数并进行组间比较。采用 Pearson 相关性分析对 COVID-19 康复组的 DTI 参数与各项临床量表评分进行相关性分析。**结果:**与 HC 组相比,COVID-19 后遗症组的 PSMD 和 MSMD 值显著升高,PSFA 值和 MSFA 值显著降低(P 均 <0.05);无后遗症组的 MSMD、PSFA 和 MSFA 值与 HC 组的差异均具有统计学意义($P < 0.05$)。后遗症组 MSFA 值低于无后遗症组($t = -2.148, P = 0.034$)。后遗症组的 PSMD 值与 MoCA 评分呈负相关($r = -0.342, P = 0.030$)。**结论:**COVID-19 感染康复后半个月内患者存在脑白质损伤,且有后遗症组的脑白质损伤与认知功能下降具有相关性。

【关键词】 COVID-19; 脑白质; 扩散张量成像; 平均扩散率; 认知功能

【中图分类号】 R814.42; R563.1; R747.9 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1000-0313(2026)04-0369-06

DOI:10.13609/j.cnki.1000-0313.2026.04.003

开放科学(资源服务)标识码(OSID):

**Evaluation of brain white matter injury in patients recovered from COVID-19 based on skeletonized diffusion tensor imaging**

ZHENG Xiu-mei, CHEN Kai-xiao, WANG Yao, et al. Department of Radiology, Jiangxi Provincial Key Laboratory for Precision Pathology and Intelligent Diagnosis, the First Affiliated Hospital, Jiangxi Medical College, Nanchang University, Nanchang 330006, China

【Abstract】 Objective: This study was aimed to evaluate the correlation between white matter integrity of whole-brain in COVID-19 recovered patients and the neurological symptom score scale through the peak width of skeletonized mean diffusivity (PSMD) and other diffusion tensor imaging (DTI) derived parameters, thus to make clear the extent of white matter loss in COVID-19 recovered patients. **Methods:** From February 2023 to July 2023, 91 patients recovered from COVID-19 less than six months and 60 healthy controls (HCs) were recruited in this study. In 91 recovered patients, 39 were found to have post-recovery symptoms such as insomnia, memory decline, and fatigue, while 52 patients had no symptoms. All HCs and patients within an average of 132 days after their recovery discharge underwent brain MRI scan. Totally 9 clinical scales were used to evaluate the cognitive function of each patient, including Montreal cognitive assessment scale (MoCAs), Hamilton anxiety rating scale (HAMA), generalized anxiety disorder-7 (GAD-7), Hamilton depression rating scale (HAMD), patients health questionnaire-9 (PHQ-9), fatigue severity scale (FSS), Pittsburgh sleep quality index (PSQI), mini mental state exam (MMSE) and visual analogue scale (VAS). The mean diffusivity (MD) images of all subjects were registered to a standard space to construct a white matter skeleton of whole brain, only the main fiber bundles in white matter in both cerebral hemispheres were retained, including the corpus callosum, radiata, internal capsule, external capsule, and deep white matter of the frontal, parietal, temporal, and occipital lobes. The DTI data of all subjects were analyzed, and the peak width of skeletonized mean diffusivity (PSMD), mean of skeletonized mean diffusivity (MSMD), peak width of skeletonized fractional anisotropy (PSFA), and mean of skeletonized fractional anisotropy (MSFA) values of the main white matter fiber bundles in both cerebral hemispheres were measured. The correlation of DTI parameters with intergroup difference and cli-

作者单位: 330006 江西南昌, 南昌大学江西医学院第一附属医院医学影像科/精准病理与智能诊断江西省重点实验室/江西省医学影像研究所/江西省医学影像临床医学研究中心

作者简介: 郑秀梅(2002-), 女, 青海西宁人, 本科, 主要从事脑白质结构及类淋巴系统功能 MRI 研究工作。

通讯作者: 吴麟, E-mail: ndyfy04061@ncu.edu.cn

基金项目: 江西省卫生健康委员会基金(202310273); 江西省自然科学基金(20232BAB216099); 江西省新冠肺炎领先学科建设项目(1210173004)

nical scale scores were analyzed using Pearson correlation analysis. **Results:** Compared with the HC group, the PSMD and MSMD values in the COVID-19 sequelae group were significantly higher than those of HC group, while the PSFA and MSFA values were significantly lower than those of HC group. There were significant differences in MSMD, PSFA and MSFA values in the COVID-19 without sequelae group with HC group ($P < 0.05$). The MSFA value of sequelae group was lower than that of non-sequelae group ($t = -2.148, P = 0.034$). In the sequelae group, PSMD was negatively correlated with MoCAs ($r = -0.342, P = 0.030$). **Conclusion:** White matter damage existed within half year after recovery from COVID-19 infection, and white matter damage was associated with cognitive decline in the COVID-19 sequelae group.

【Key words】 COVID-19; Brain white matter; Diffusion tensor imaging; Mean diffusivity; Cognitive function

新型冠状病毒肺炎 (coronavirus infectious disease-19, COVID-19) 自 2019 年底爆发以来, 已在全球范围内造成数亿人感染和数百万人死亡^[1]。尽管 COVID-19 最初被认为是一种以呼吸系统受累为主的疾病, 但越来越多的研究表明, 其对中枢神经系统的影响不容忽视^[2,3]。即使病毒检测已转阴, 仍有较多患者存在认知功能障碍、疲劳、头痛和嗅觉丧失等症状^[4-9]。如果这些症状持续至少 12 周且无法用其它原因解释时, WHO 将其定义为“长新冠”, 也称为 COVID-19 后遗症^[10-11]。其中, 中枢神经系统相关症状是长新冠的重要组成部分, 对患者的生活质量和社会功能产生深远影响^[12]。

MRI 是诊断中枢神经系统疾病的常用方法, 具有无创性和高分辨率等优势。然而, 目前常规 MRI 检查在 COVID-19 后遗症中中枢神经系统症状的检测中, 难以提供具有临床价值的特异性信息。骨架化平均扩散率峰宽 (peak width of skeletonized mean diffusivity, PSMD) 是一种新型 DTI 序列, 通过标准空间配准完成白质的骨架化, 并使用直方图分析计算白质骨架内所有体素百分位差异, 可精准评估表现正常脑白质的细微损伤状况^[13]。该技术可为揭示 COVID-19 后遗症的中枢神经系统病理机制提供新视角。

本研究通过 PSMD 技术评估 COVID-19 康复患者的全脑白质完整性, 探索 COVID-19 后遗症的可量化影像学特异性指标, 并进一步分析其与临床症状的相关性, 旨在为 COVID-19 后遗症的中枢神经系统损伤提供新的诊断依据, 并为后续的干预和治疗策略提供理论支持。

材料与方法

1. 研究对象及资料收集

2023 年 2—7 月在本院招募了 91 例 COVID-19 康复后半年内的患者。回顾性搜集 2017—2019 年在本院体检中心接受检查的符合本研究要求且年龄和性别相匹配的 60 例健康对照者 (healthy control, HC) 作为对照组。纳入标准: ① 年龄 25 岁至 65 岁; ② 轻型 COVID-19 患者: 感染 COVID, 症状轻微, CT 图像上未见肺炎相关表现。③ 患者主诉及客观临床评分量表

存在异常; ④ 常规 MRI 检查未见脑萎缩、脑卒中、感染、肿瘤及外伤等影像学改变。排除标准: ① 有高血压, 心脏病, 呼吸系统疾病, 糖尿病等全身性疾病; ② 有明显的神经系统或精神系统的病史或影像学证据; ③ 患者头动大于 2 mm 或旋转大于 2°。

对每例 COVID-19 康复者的认知功能等进行临床评估, 采用的评估量表包括蒙特利尔认知评估量表 (montreal cognitive assessment scale, MoCAs)、汉密尔顿焦虑量表 (hamilton anxiety scale, HAMA)、广泛性焦虑障碍-7 (generalized anxiety disorder-7, GAD-7)、汉密尔顿抑郁量表 (hamilton depression scale, HAMD)、患者健康问卷-9 (patients health questionnaire-9, PHQ-9)、疲劳严重程度量表 (fatigue severity scale, FSS)、匹兹堡睡眠质量指数 (pittsburgh sleep quality index, PSQI)、简易精神状态检查 (mini mental state exam, MMSE) 和视觉模拟量表 (visual analogue scale, VAS)。后遗症组和无后遗症组的判定标准: 后遗症组满足 WHO 时间学定义, 且至少一项客观量表评分达到预设阈值 (MoCA 评分 < 26 分; HAMA 评分 > 14 分, GAD-7 评分 > 10 分, HAMD 评分 > 17 分, PHQ-9 评分 > 10 分, FSS 评分 > 36 分, PSQI > 8 分, MMSE 评分 < 26 分, VAS 评分 > 3 分); 无后遗症组不满足 WHO 时间定义, 且量表评分均未达异常阈值。

本研究经南昌大学第一附属医院伦理委员会批准 (伦理号: 2023-018), 所有受试者和 (或) 家属知情同意。

2. MRI 检查方法

使用 GE Pioneer 3.0T 扫描仪和 32 通道头线圈进行 MRI 扫描。DTI 扫描参数: TR 1015.0 ms, TE 73.5 ms, 层厚 2.5 mm, 矩阵 128×128 , 视野 $224 \text{ mm} \times 224 \text{ mm}$, b 值 1000 s/mm^2 , 扩散梯度方向 30 个。

使用 FSL 软件 (<http://www.fmrib.ox.ac.uk/fsl/>) 对 DTI 数据进行后处理。首先, 校正潜在的头部运动和涡流引起的扭曲; 随后, 拟合每个体素的扩散张量, 生成各向异性分数 (fractional anisotropy, FA) 和平均扩散率 (mean diffusivity, MD) 图像; 对 FA 和 MD 图进一步基于白质骨架进行直方图分析 (图 1、

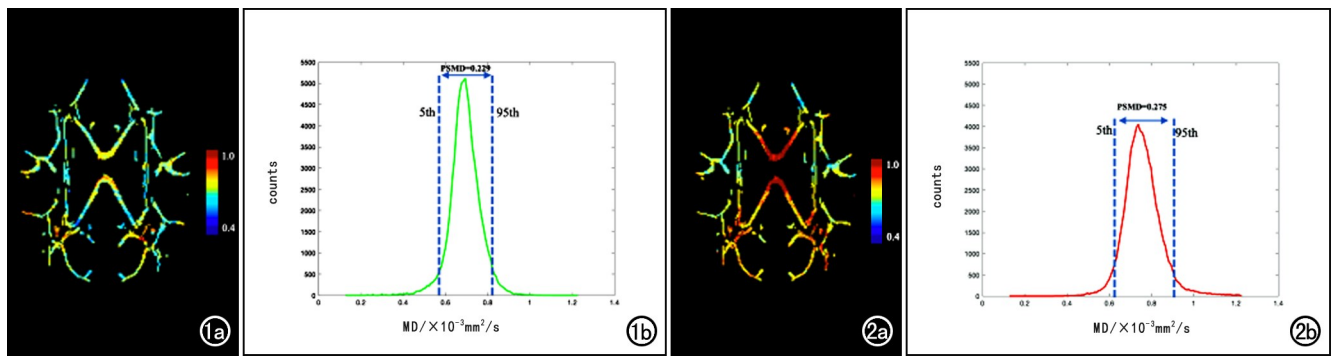


图 1 HC 患者 PSMD 直方图分析。a) 将校正后的大脑每个体素的扩散张量进行拟合生成 MD 图像; b) 将 MD 图像进行骨架化分析, 计算骨架内基于体素的 MD 值的第 95 和第 5 百分位数之间的差值, 得出 PSMD 值。图 2 COVID-19 后遗症患者 PSMD 直方图分析。a) 将校正后的大脑每个体素的扩散张量进行拟合生成 MD 图像; b) 将 MD 图像进行骨架化分析, 计算骨架内基于体素的 MD 值的第 95 和第 5 百分位数之间的差值, 得出 PSMD 值。

2), 计算得到骨架化定量参数, 包括 PSMD、骨架化 FA 峰值宽度 (peak width of skeletonized fractional anisotropy, PSFA)、骨架化 MD 均值 (mean of skeletonized mean diffusivity, MSMD) 和骨架化 FA 均值 (mean of skeletonized fractional anisotropy, MSFA), 此步骤由 Baykara 等^[13]提供的自动化脚本 (<http://www.psmid-marker.com/>) 执行。

3. 统计学分析

使用 IBM SPSS 21.0 统计分析软件进行数据处理。分类变量 (如性别) 的组间比较采用卡方检验。符合正态分布的计量资料以均数 ± 标准差表示, 组间比较采用两独立样本 *t* 检验, 并使用 Pearson 相关性分析评估骨架化 DTI 参数与各量表评分之间的相关性; 非正态分布的计量资料以中位数和四分位数表示, 并采用 Spearman 相关分析评分变量之间的相关性。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结果

1. 一般资料和临床评分

最终纳入 39 例 COVID-19 后遗症患者, 52 例无后遗症患者。COVID-19 后遗症组、无后遗症组和 HC 组临床资料的比较结果见表 1。HC 组与 COVID-19 后遗症组、无后遗症组比较, 年龄和性别比的差异均无统计学意义 ($P > 0.05$); COVID-19 后遗症组与无后遗症组之间性别比、FSS 评分、PHQ-9 评分、HAMD 评分、GAD-7 评分、HAMA 评分、VAS 评分和 PSQI 值的差异均具有统计学意义 ($P < 0.05$)。

2. 骨架化 DTI 参数的组间比较

三组之间骨架化 DTI 参数的比较结果见表 2 和图 3。COVID-19 后遗症组 PSMD 和 MSMD 值显著高于 HC 组, PSFA 和 MSFA 值显著低于 HC 组, 差异均具有统计学意义 ($P < 0.05$); COVID-19 无后遗症

表 1 三组间临床资料的比较结果

| 指标 | HC 组 (n=60) | COVID-19 后遗症组 (n=39) | COVID-19 无后遗症组 (n=52) | P^a 值 | P^b 值 | P^c 值 |
|-----------|----------------|----------------------------|-----------------------------|---------|---------|---------|
| 年龄/年 | 40.6 ± 8.9 | 39.4 ± 12.0 | 37.7 ± 12.5 | 0.577 | 0.156 | 0.510 |
| 性别比 (男/女) | 20/40 | 8/31 | 24/28 | 0.062 | 0.657 | 0.004 |
| 受教育年限 | — | 14.6 ± 5.6 | 14.8 ± 5.1 | — | — | 0.862 |
| 发热/例 | — | 37 | 42 | — | — | — |
| 头痛/例 | — | 10 | 14 | — | — | — |
| 咳嗽/例 | — | 21 | 23 | — | — | — |
| 感染到扫描时间/天 | — | 134.6 ± 61.7 | 120.7 ± 58.1 | — | — | 0.276 |
| 病程/天 | — | 11.4 ± 8.6 | 8.6 ± 7.1 | — | — | 0.092 |
| FSS 评分 | — | 42.3 ± 12.3 | 20.3 ± 8.5 | — | — | <0.001 |
| PHQ-9 评分 | — | 9.6 ± 5.0 | 3.0 ± 2.5 | — | — | <0.001 |
| HAMD 评分 | — | 11.0 ± 6.8 | 3.8 ± 3.2 | — | — | <0.001 |
| GAD-7 评分 | — | 5.1 ± 4.4 | 1.4 ± 1.8 | — | — | <0.001 |
| HAMA 评分 | — | 8.7 ± 5.4 | 3.0 ± 3.1 | — | — | <0.001 |
| PSQI | — | 7.4 ± 4.0 | 3.4 ± 1.9 | — | — | <0.001 |
| MMSE 评分 | — | 28.8 ± 1.4 | 29.1 ± 1.2 | — | — | 0.274 |
| MoCAs 评分 | — | 26.7 ± 4.6 | 28.0 ± 1.6 | — | — | 0.052 |
| VAS 评分 | — | 2.3 ± 2.5 | 0.6 ± 1.0 | — | — | <0.001 |

注: P^a 为 HC 组与 COVID-19 后遗症组比较结果, P^b 为 HC 与 COVID-19 无后遗症组比较结果, P^c 为 COVID-19 后遗症组与 COVID-19 无后遗症组比较结果。

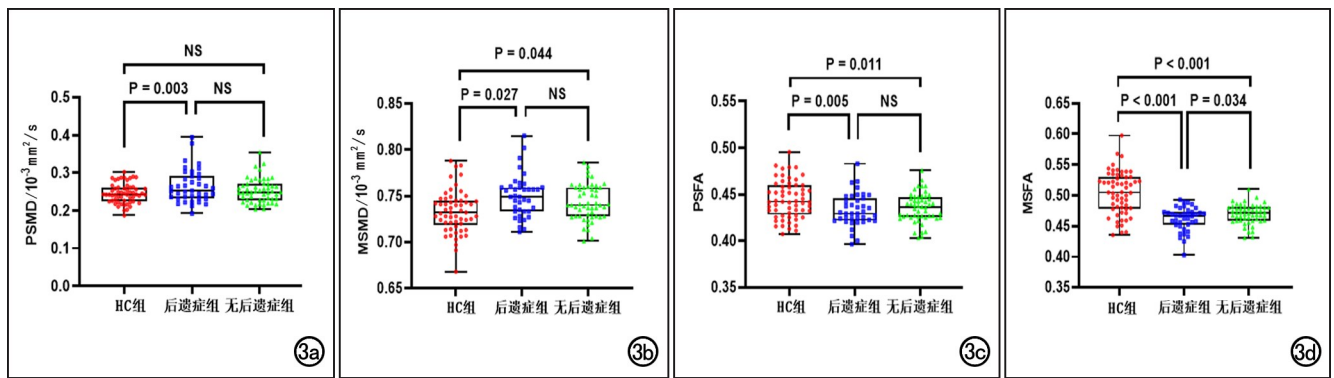


图 3 三组之间骨架化 DTI 参数值比较的散点箱线图。a) 显示 HC 组与后遗组之间 PSMD 值有显著差异; b) 显示 HC 组与后遗组和无后遗组比较, MSMD 值均有显著差异; c) 显示 HC 组与后遗组和无后遗组比较, PSFA 值均有显著差异; d) 显示 HC 组与后遗组和无后遗组比较, MSFA 值均有显著差异, 且后遗组与无后遗组之间 MSFA 值有显著差异。

表 2 三组之间骨架化 DTI 参数的比较

| 指标 | HC 组 (n=60) | COVID-19 后遗组 (n=39) | COVID-19 无后遗组 (n=52) | P^a 值 | P^b 值 | P^c 值 |
|---|-------------------|---------------------------|----------------------------|---------|---------|--------------------|
| PSMD/ $\times 10^{-3}$ mm ² /s | 0.240 \pm 0.037 | 0.265 \pm 0.044 | 0.252 \pm 0.031 | 0.003 | 0.054 | 0.133 |
| MSMD/ $\times 10^{-3}$ mm ² /s | 0.718 \pm 0.087 | 0.750 \pm 0.023 | 0.742 \pm 0.019 | 0.027 | 0.044 | 0.127 |
| PSFA | 0.444 \pm 0.020 | 0.433 \pm 0.018 | 0.435 \pm 0.016 | 0.005 | 0.011 | 0.484 |
| MSFA | 0.504 \pm 0.035 | 0.462 \pm 0.020 | 0.470 \pm 0.016 | <0.001 | <0.001 | 0.034 [*] |

注: P^a 为 HC 与后遗组比较, P^b 为 HC 与无后遗组比较, P^c 为后遗组与无后遗组比较。

组与 HC 组之间 PSMD 值的差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 而 MSMD、PSFA 和 MSFA 值的差异均具有统计学意义 ($P < 0.05$); 后遗组的 MSFA 值显著低于无后遗组 ($t = -2.148, P = 0.034$), 其它 3 项定量参数的组间差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。双因素方差分析显示性别对后遗组和无后遗组的 MSFA 值无显著影响 [$F(1, 87) = 1.605, P = 0.209$]。

3. 骨架化 DTI 参数与临床量表评分的相关性分析

在 COVID-19 后遗组中, PSMD 值与 MoCA 评分具有相关性 ($r = -0.342, P = 0.030$), 其它 DTI 参数与临床量表评分之间均无显著相关性 ($P > 0.05$), 详见图 4。

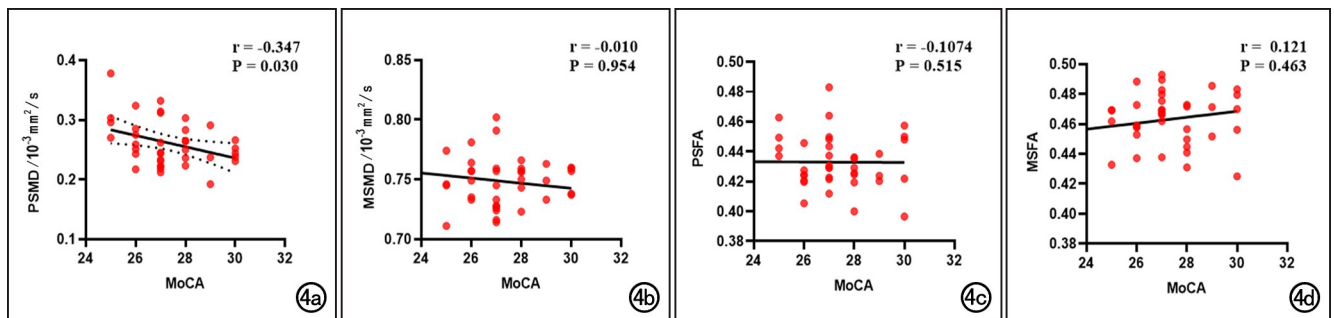


图 4 后遗组的骨架化 DTI 参数与临床量表评分的相关性分析散点图。a) 显示后遗组的 PSMD 值与 MoCA 评分存在相关性; b) 显示后遗组的 MSMD 值与 MoCA 评分无显著相关性; c) 显示后遗组的 PSFA 值与 MoCA 评分不存在相关性; d) 显示后遗组的 MSFA 值与 MoCA 评分无显著相关性。

讨论

流行病学调查结果显示, 10%~30% 的新冠感染者出现了后遗症, 这些患者的症状具有较大的异质性^[2], 涉及多个器官和系统^[14-18], 其中以神经系统的相关症状尤为突出^[19-20]。但此类患者的颅脑常规影像学检查往往呈阴性表现。本研究通过基于骨架化的 DTI 参数直方图分析方法评估了 COVID-19 康复患者的全脑白质完整性。发现表观正常脑白质存在损害, COVID-19 后遗组的骨架化 DTI 参数与认知评分相关。

本研究招募 COVID-19 感染者均属于轻型患者。感染康复后, 无论存在后遗症状与否, MSMD、PSFA 和 MSFA 值均与无感染者存在统计学差异, 研究提示 COVID-19 感染者存在脑白质结构损害, 且康复后半

年内可被骨架化 DTI 方法检测。与先前的白质损伤研究结果吻合^[21]。此外我们还发现,后遗症组比无后遗症组存在更低的 MSFA 值。骨架化 DTI 参数直方图分析作为一种先进的全脑白质完整性评估方法,其优势在于其能够通过标准空间配准去除脑脊液和其他非白质组织的干扰,专注于白质骨架区域的微观结构变化。可敏感地捕捉弥散性和微小的白质损伤,提供更稳健的评估结果^[22-26]。COVID-19 病毒可通过血脑屏障、神经侵犯及炎症风暴等途径损害脑结构^[27-33]。MSFA 值减低进一步证实了 COVID-19 后遗症组的脑损害较无后遗症组更严重。

本研究发现 PSMD 值与 MoCAs 认知评分存在相关性,揭示了白质结构异常与认知功能障碍之间的潜在联系^[34]。PSMD 值升高反映了白质微结构的损伤^[35]。另有研究报道 COVID-19 患者认知功能下降与灰质体积减小、小胶质细胞反应性损害海马有关^[36]。白质纤维束受损不仅会直接影响神经信息的传输效率,还可能继发华勒氏变性,导致远端突触连接的灰质神经元萎缩和体积下降,进而加剧了认知功能的损害。海马对小胶质细胞的高敏感性,导致长期过度激活,疾病恶循环,直接抑制认知功能。本研究结果可能反映了以下病理机制:COVID-19 感染后引发了系统性炎症反应,白质纤维束(如胼胝体、上纵束)连接不同脑区,其损伤会破坏 γ 波段振荡同步性,影响信息整合,导致认知能力的下降^[37]。未来 PSMD 可作为评估 COVID-19 后遗症患者认知功能下降的影像学指标。

本研究存在一定的局限性:第一,本研究中 HC 组受试者未接受临床量表的评估。由于新冠传染性强,疫情后未感染新冠者甚少,故本研究将新冠疫情前所搜集的健康志愿者作为对照组,因此缺乏对应的临床评分数据。第二,本研究为单中心回顾性研究,样本量有限,可能存在一定程度的选择偏倚,未来应纳入多中心大样本数据进一步验证本研究的结果,为临床评估脑微观结构损伤提供更可靠的影像学标记物。第三,PSMD 值等参数主要用于评估全脑白质的完整性,对于特定脑区的损伤评估仍需进一步研究。

综上所述,即使是轻型 COVID-19 感染,康复后半年仍存在脑白质损伤,且全脑白质损伤与 COVID-19 后遗症患者的认知功能障碍之间具有一定的相关性,未来在认知治疗过程中应考虑脑白质修复因素。

致谢:感谢 GE 医疗集团 MR 研究中心的代建昆在本研究的数据处理中提供的指导和帮助。

作者贡献说明:吴麟(通讯作者)主要负责设计本研究的方案,获取研究经费,对稿件重要内容进行了修改;郑秀梅(第一作者)负责起草和撰写稿件,获取、分析和解释本研究的数据;

陈凯骁,王瑶和周福庆等(其他作者)负责获取、分析或解释本研究的数据,对稿件重要内容进行了修改。全体作者都同意发表最后的修改稿,同意对本研究的所有方面负责,确保本研究的准确性和诚信。

参考文献:

- [1] Chung YS, Lam CY, Tan PH, et al. Comprehensive review of COVID-19: epidemiology, pathogenesis, advancement in diagnostic and detection techniques, and post-pandemic treatment strategies [J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(15): e8155 [2024 Jul 26]. DOI: 10.3390/ijms25158155.
- [2] Davis HE, Assaf GS, McCorkell L, et al. Characterizing long COVID in an international cohort: 7 months of symptoms and their impact [J/OL]. *E Clin Med*, 2021, 38: e101019 [2021 Jul 15]. DOI: 10.1016/j.eclinm.2021.101019.
- [3] Douaud G, Lee S, Alfaro-Almagro F, et al. SARS-CoV-2 is associated with changes in brain structure in UK Biobank [J]. *Nature*, 2022, 604(7907): 697-707.
- [4] Planchuelo-Gómez Á, García-Azorín D, Guerrero ÁL, et al. Structural brain changes in patients with persistent headache after COVID-19 resolution [J]. *J Neurol*, 2023, 270(1): 13-31.
- [5] Subramanian A, Nirantharakumar K, Hughes S, et al. Symptoms and risk factors for long COVID in non-hospitalized adults [J]. *Nat Med*, 2022, 28(8): 1706-1714.
- [6] Aiyegbusi OL, Hughes SE, Turner G, et al. Symptoms, complications and management of long COVID: a review [J]. *J R Soc Med*, 2021, 114(9): 428-442.
- [7] Moldovan AF, Ghitea TC, Babeş K, et al. Long-term impacts of long COVID: increased incidence of cardiomyopathies, joint diseases, and psychoanxiety disorders [J]. *In Vivo*, 2024, 38(6): 3022-3032.
- [8] Fernández-de-Las-Peñas C, Gómez-Mayordomo V, Cuadrado ML, et al. The presence of headache at onset in SARS-CoV-2 infection is associated with long-term post-COVID headache and fatigue: a case-control study [J]. *Cephalalgia*, 2021, 41(13): 1332-1341.
- [9] Özdemir Ö, Arslan Z. Issues related to post-COVID-19 syndrome [J]. *World J Methodol*, 2022, 12(4): 224-234.
- [10] Rando HM, Bennett TD, Byrd JB, et al. Challenges in defining long COVID: striking differences across literature, electronic health records, and patient-reported information [J/OL]. *MedRxiv*, 2021: e21253896 [2021 Mar 26]. DOI: 10.1101/2021.03.20.21253896.
- [11] Greenhalgh T, Sivan M, Perlowski A, et al. Long COVID: a clinical update [J]. *Lancet*, 2024, 404(10453): 707-724.
- [12] Shah W, Hillman T, Playford ED, et al. Managing the long term effects of covid-19: summary of NICE, SIGN, and RCGP rapid guideline [J/OL]. *BMJ*, 2021, 372: e136 [2021 Jan 22]. DOI: 10.1136/bmj.n136.
- [13] Baykara E, Gesierich B, Adam R, et al. A novel imaging marker for small vessel disease based on skeletonization of white matter tracts and diffusion histograms [J]. *Ann Neurol*, 2016, 80(4): 581-592.
- [14] Halpin S, O'Connor R, Sivan M. Long COVID and chronic COVID syndromes [J]. *J Med Virol*, 2021, 93(3): 1242-1243.
- [15] Liu T, Wu D, Yan W, et al. Twelve-month systemic consequences

- of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in patients discharged from hospital: a prospective cohort study in Wuhan, China[J]. *Clin Infect Dis*, 2022, 74(11): 1953-1965.
- [16] Yu C, Wang W, Zhang Q, et al. Autoimmune hepatitis under the COVID-19 veil: an analysis of the nature of potential associations [J/OL]. *Front Immunol*, 2025, 16: e1510770 [2025 Jan 31]. DOI: 10.3389/fimmu.2025.1510770.
- [17] 李浩杰, 朱慧, 夏黎明. 心脏 MRI 评估 COVID-19 心脏受累研究进展[J]. *放射学实践*, 2025, 40(4): 543-548.
- [18] 谢开, 张配配, 李嫣, 等. COVID-19 患者出院后肺部影像学及功能变化情况的随访研究[J]. *放射学实践*, 2025, 40(9): 1116-1124.
- [19] Ceban F, Ling S, Lui LMW, et al. Fatigue and cognitive impairment in Post-COVID-19 Syndrome: a systematic review and meta-analysis [J/OL]. *Brain Behav Immun*, 2022, 101: e93-e135 [2022 Dec 29]. DOI: 10.1016/j.bbi.2021.12.020.
- [20] Li Z, Zhang Z, Zhang Z, et al. Cognitive impairment after long COVID-19: current evidence and perspectives [J/OL]. *Front Neurol*, 2023, 14: e1239182 [2023 Jul 31]. DOI: 10.3389/fneur.2023.1239182.
- [21] Qin Y, Wu J, Chen T, et al. Long-term microstructure and cerebral blood flow changes in patients recovered from COVID-19 without neurological manifestations [J/OL]. *J Clin Invest*, 2021, 131(8): e147329 [2021 Apr 15]. DOI: 10.1172/JCI147329.
- [22] Zanon Zotin MC, Yilmaz P, Sveikata L, et al. Peak width of skeletonized mean diffusivity: a neuroimaging marker for white matter injury [J/OL]. *Radiology*, 2023, 306(3): e212780 [2023 Jan 24]. DOI: 10.1148/radiol.212780.
- [23] Xu M, Xue K, Song X, et al. Peak width of skeletonized mean diffusivity as a neuroimaging biomarker in first-episode schizophrenia [J/OL]. *Front Neurosci*, 2024, 18: e1427947 [2024 Sep 23]. DOI: 10.3389/fnins.2024.1427947.
- [24] Vinciguerra C, Giorgio A, Zhang J, et al. Peak width of skeletonized mean diffusivity (PSMD) as marker of widespread white matter tissue damage in multiple sclerosis [J/OL]. *Mult Scler Relat Disord*, 2019, 27: e294-e297 [2018 Nov 13]. DOI: 10.1016/j.msard.2018.11.011.
- [25] Lam BYK, Leung KT, Yiu B, et al. Peak width of skeletonized mean diffusivity and its association with age-related cognitive alterations and vascular risk factors [J/OL]. *Alzheimers Dement (Amst)*, 2019, 11: e721-e729 [2019 Oct 25]. DOI: 10.1016/j.dadm.2019.09.003.
- [26] Beaudet G, Tsuchida A, Petit L, et al. Age-related changes of peak width skeletonized mean diffusivity (PSMD) across the adult lifespan: a multi-cohort study [J/OL]. *Front Psychiatry*, 2020, 11: e342 [2020 May 4]. DOI: 10.3389/fpsyt.2020.00342.
- [27] Achar A, Ghosh C. COVID-19-associated neurological disorders: the potential route of CNS invasion and blood-brain relevance [J/OL]. *Cells*, 2020, 9(11): e2360 [2020 Oct 27]. DOI: 10.3390/cells9112360.
- [28] Dahm T, Rudolph H, Schwerk C, et al. Neuroinvasion and inflammation in viral central nervous system infections [J/OL]. *Mediators Inflamm*, 2016, 2016: e85628058 [2016 May 25]. DOI: 10.1155/2016/8562805.
- [29] Zhou Z, Kang H, Li S, et al. Understanding the neurotropic characteristics of SARS-CoV-2: from neurological manifestations of COVID-19 to potential neurotropic mechanisms [J]. *J Neurol*, 2020, 267(8): 2179-2184.
- [30] Yachou Y, El Idrissi A, Belapasov V, et al. Neuroinvasion, neurotropic, and neuroinflammatory events of SARS-CoV-2: understanding the neurological manifestations in COVID-19 patients [J]. *Neurol Sci*, 2020, 41(10): 2657-2669.
- [31] Qin C, Zhou L, Hu Z, et al. Dysregulation of immune response in patients with coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China [J]. *Clin Infect Dis*, 2020, 71(15): 762-768.
- [32] Rong Z, Mai H, Ebert G, et al. Persistence of spike protein at the skull-meninges-brain axis may contribute to the neurological sequelae of COVID-19 [J]. *Cell Host Microbe*, 2024 Dec 11, 32(12): 2112-2130. e10. DOI: 10.1016/j.chom.2024.11.007.
- [33] Mehta P, McAuley DF, Brown M, et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression [J]. *Lancet*, 2020, 395(10229): 1033-1034.
- [34] Hu HY, Li HQ, Gong WK, et al. Microstructural white matter injury contributes to cognitive decline; besides amyloid and tau [J/OL]. *J Prev Alzheimers Dis*, 2025, 12(2): e100037 [2025 Jan 1]. DOI: 10.1016/j.tjpad.2024.100037.
- [35] Horn MJ, Gokcal E, Becker JA, et al. Peak width of skeletonized mean diffusivity and cognitive performance in cerebral amyloid angiopathy [J/OL]. *Front Neurosci*. 2023 Apr 3, 17: e1141007 [2023 Apr 3]. DOI: 10.3389/fnins.2023.1141007.
- [36] Lu Y, Li X, Geng D, et al. Cerebral Micro-structural changes in COVID-19 patients-an MRI-based 3-month follow-up study [J/OL]. *E Clin Med*, 2020, 25: e100484 [2020 Aug 1]. DOI: 10.1016/j.eclinm.2020.100484.
- [37] Nelson BK, Farah LN, Grier A, et al. Differences in brain structure and cognitive performance between patients with long-COVID and those with normal recovery [J/OL]. *Neuroimage*, 2024, 300: e120859 [2024 Sep 22]. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2024.120859.

(收稿日期: 2025-08-13 修回日期: 2026-01-12)