

阿尔茨海默病灰质体积改变的性别差异 及其与认知损害的相关性

罗时磊¹ 李晓舒¹ 朱婉秋¹ 高子雯¹ 朱佳佳¹ 王海宝¹ 田仰华² 周珊珊² 余永强¹

摘要 目的 研究阿尔茨海默病(AD)灰质体积改变的性别差异及其与认知损害的相关性。方法 纳入AD组患者88例(男37例,女51例)遗忘型轻度认知障碍(aMCI)组患者84例(男40例,女44例)及健康对照(HC)组79例(男34例,女45例),采集高分辨3D T1结构像。采用优化的基于体素形态学测量VBM的方法,使用双因素方差分析得到性别和组别存在交互作用的差异脑区,并把差异脑区作为感兴趣区(ROI),采用REST软件提取灰质体积值,并与简易精神状态检查(MMSE)得分进行相关性分析。结果 性别与AD、aMCI及HC组三组组别存在交互作用的脑区包括右侧颞极、右侧眶部额下回、右侧颞中回、双侧前扣带回、右侧中扣带回($P < 0.05$ 团块水平FWE校正),表现为在HC、aMCI组中上述区域的女性灰质体积与男性相仿或略大于男性,而在AD组中女性灰质体积均明显小于男性。相关分析中,将

aMCI和AD组合并按性别分组后,女性患者组MMSE得分与上述5个区域灰质体积均呈正相关($P < 0.05$),男性患者组MMSE得分与右侧颞中回灰质体积呈正相关($r = 0.265, P = 0.020$);把aMCI和AD两组不合并按性别分组后,女性AD组及男性aMCI组MMSE得分与右侧颞中回灰质体积均呈正相关($r = 0.327, P = 0.019$; $r = 0.419, P = 0.007$)。结论 AD的进程中脑灰质萎缩存在着性别差异,表现为在局部脑区女性萎缩程度更明显,结构的差异可能会导致认知改变在性别间的不同。

关键词 阿尔茨海默病; 性别差异; 基于体素的形态学测量; 认知

中图分类号 R 445.2; R 749.16

文献标志码 A 文章编号 1000-1492(2021)10-1650-06
doi: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2021.10.028

2021-07-12 接收

基金项目: 国家自然科学基金(编号: 81771817、81901726)

作者单位: 安徽医科大学第一附属医院¹ 放射科、² 神经内科, 合肥 230022

作者简介: 罗时磊, 男, 硕士研究生;

余永强, 男, 教授, 主任医师, 博士生导师, 责任作者, E-mail: cjr.yuyongqiang@vip.163.com

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是一种常见的神经系统退行性疾病,以认知功能进行性损害为特征。遗忘型轻度认知障碍(amnesic mild cognitive impairment, aMCI)是患者存在认知能力下降,但尚未达到痴呆标准,进展为AD的概率大,被认为是AD的前期阶段。流行病学数据显示,女性

patients were endoscoped and biopsied according to the new Sydney system biopsy standards for histological examination according to the histological results, OLGA and OLGIM staging were performed. Stage 0 to II were low risk of gastric cancer, and stage III to IV were high risk of gastric cancer. Serum pepsinogen and gastrin-17 were measured with ELISA methods at the same time. **Results** 164 patients with atrophic gastritis were enrolled, averaging age of (57.48 ± 10.71) and male/female 102/62. All patients had been diagnosed with gastric mucosal atrophy with or without intestinal metaplasia and low-grade intraepithelial neoplasia, and the mean follow-up time was (4.2 ± 3.3) years at least two endoscopic follow-ups were performed. Compared with the low-risk groups with OLGA stage and OLGIM stage, G-17 was significantly increased in the high-risk group, PGI and PGR were significantly decreased, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). During the follow-up, 6 cases of gastric cancer were detected (3.65%), and 4/2 were male/female. Among them, there were 5 cases of early gastric cancer and 1 case of advanced gastric cancer, and the tumor progression rate of chronic atrophic gastritis was 0.58% annually. COX regression analysis showed that patients older than 60 years old with atrophic gastritis and low-grade intraepithelial neoplasia were risk factors for the prediction of gastric cancer of atrophic gastritis. **Conclusion** Chronic atrophic gastritis is a precancerous condition of gastric cancer, and endoscopic follow-up is helpful for early detection of gastric cancer. For patients over 60 years old with severe atrophic gastritis and low-grade intraepithelial neoplasia, it is recommended to reexamine high-definition gastroscopy every 1-2 years.

Key words atrophic gastritis; pepsinogen; gastritis stage; gastric cancer; follow-up

的 AD 患病率明显高于男性,约占总体的 2/3^[1]。一项大型的尸检研究^[2]也提示,女性 AD 患者的整体病理改变要重于男性,尤以神经原纤维缠结为主。且在 aMCI 到 AD 的进程中,女性认知功能的下降速度要快于男性^[3]。尽管诸多临床及流行病学的证据已经显示了 AD 发生发展中存在着性别差异,但目前性别差异方面的脑影像研究还没有得到足够的关注^[4]。在阿尔茨海默病进程中,脑灰质萎缩模式究竟存在着怎样的性别差异,目前尚无定论,该研究通过比较男女在 AD 不同阶段的脑灰质萎缩情况,来探究是否存在与性别有关的差异脑区,旨在为后续的纵向研究及功能研究提供依据。

1 材料与方法

1.1 病例资料 选取 2017—2020 年就诊于安徽医科大学第一附属医院记忆障碍门诊的 AD 患者 88 例,其中男性 37 例,女性 51 例。入组标准:患者和知情者有记忆减退的主诉;符合美国神经病学、言语障碍和卒中老年性痴呆和相关疾病学会(NINCDS-ADRDA)诊断标准中的很可能诊断为 AD 者;简易精神状态检查(mini-mental state examination, MMSE)评分 < 24 分;临床痴呆评定量表(clinical dementia rating, CDR)评分 > 0.5。排除标准:其他类型痴呆;合并其他精神障碍或药物、酒精依赖者;近 1 年内有过严重感染或经历手术者。aMCI 患者 84 例,其中男性 40 例,女性 44 例,入组标准根据 Petersen et al^[5]在 1999 年提出的 MCI 诊断标准及 NIA/AA 提出关于 AD 源性 MCI 的诊断标准:本人和知情者有记忆减退的主诉;存在记忆减退的客观证据(记忆功能评分在匹配组分值 1.5 标准差以下);其他认知域认知功能正常;患者日常独立生活能力尚保留,ADL 评分 < 23 分;记忆虽有减退,但尚未达到 DSM-IV 痴呆诊断标准,MMSE 评分 > 24 分,CDR 评分为 0.5 分。排除标准:同 AD。健康对照(healthy controls, HC)组 79 例,其中男性 34 例,女性 45 例,健康对照为同期招募于邻近社区的志愿者或患者配偶,入组标准:既往无精神、认知和执行功能障碍史;无精神疾病家族史;无严重躯体疾病;无脑外伤、脑卒中、药物服用及长期大量饮酒史,MMSE 评分 ≥ 26 分,CDR 评分 0 分,各项认知域认知功能正常。该研究通过安徽医科大学伦理委员会的批准,所有被试均知情同意。

1.2 仪器和设备 采用美国 GE Discovery 750w 3.0T 超导全身 MRI 扫描仪,24 通道头颈联合线圈,

扫描前嘱被试闭目清醒,保持身体静止,并以海绵垫固定头部,扫描获得常规 T1WI、T2WI、FLAIR 图像,以排除脑器质性疾病。矢状位 3D T1 采用脑容积序列扫描,TR 8.5 ms,TE 3.2 ms,TI 450 ms,矩阵 256 × 256,FOV 25.6 cm × 25.6 cm,层厚 1 mm,间隔 0,扫描 188 层,扫描时间 4 min 56 s。

1.3 图像预处理 采用优化的基于体素形态学测量方法,使用 Mricron 软件里的 dcm2nii 插件对原始图像进行格式转换,用 VBM8 软件对结构相进行组织分割,将全脑图像分割成灰质、白质、脑脊液三个部分。并对图像进行仿射变换及非线性变换,采用 DARTEL 算法进行空间配准,采用非线性调制方法将密度转化为体积,得到相对灰质体积图,再利用 SPM12 软件进行图像平滑,平滑核选择全宽半高 8 mm 高斯核。

1.4 统计学处理 采用 SPSS 16.0 软件对数据进行统计分析,一般资料符合正态分布的计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用双因素 ANOVA(因素一为组别,因素二为性别,探索组别、性别因素各自的主效应及二者间的相互效应),各组间人数比较采用 χ^2 检验。使用 SPM12 软件对平滑后的相对灰质体积图进行二水平统计建模分析,建立一般线性模型,进行基于体素水平的双因素方差分析(因素一为组别,因素二为性别,探索组别、性别因素各自的主效应及二者间的相互效应),把所有受试者颅内总体积、年龄、受教育年限及反映疾病严重程度的总体认知指标 MMSE 评分作为协变量,初始阈值设置为 $P < 0.001$,进行团块水平的 FWE(family-wise error)多重比较校正,取簇体积 > 733 体素($P < 0.05$),得出存在交互的灰质体积差异脑区,用 xjview 软件呈现并报表。用 REST 软件进行提值,采用 SPSS 16.0 软件进一步分析两者间的交互效应。将存在交互作用的脑区作为感兴趣区(region of interest, ROI),分别提值与 MMSE 评分进行相关性分析,对符合正态分布的数据进行 Pearson 相关分析,否则进行 Spearman 相关分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 人口统计学与背景资料统计结果 AD、aMCI 及 HC 组间年龄、性别组成差异无统计学意义,AD、aMCI 及 HC 组三组间 MMSE 评分差异有统计学意义,表现为 aMCI 和 AD 组评分明显低于健康对照组,且三组组别和性别存在交互作用,表现为 aMCI

组男性和女性 MMSE 评分大致相仿,而 AD 组女性 MMSE 得分更低 ($P < 0.05$)。组间教育年限、颅内总体积差异有统计学意义,后续的分析中已将其作为协变量回归。见表 1。

2.2 AD 不同阶段脑灰质萎缩的性别差异 体素水平的双因素方差分析的结果显示,组别和性别存在交互作用,差异脑区包括右侧颞极、右侧眶部额下回、右侧颞中回、双侧前扣带回、右侧中扣带回。控制全脑颅内总体积后,HC 组男性及女性在右侧颞

极、右侧颞中回灰质体积大致相仿,女性在右侧眶部额下回、双侧前扣带回及右侧中扣带回灰质体积大于男性,aMCI 阶段男性及女性在右侧颞极、右侧眶部额下回、右侧颞中回、右侧中扣带回的灰质体积大致相仿,女性在双侧前扣带回的灰质体积大于男性,而在 AD 阶段女性的灰质体积均明显小于男性 ($P < 0.05$)。各差异脑区蒙特利尔神经研究所 (montreal neurological institute ,MNI) 标准空间坐标及交互图见表 1、图 1。AD、aMCI 及 HC 组三组组别的主效应

表 1 人口统计学和背景资料

项目	HC 组		aMCI 组	
	女性	男性	女性	男性
人数 (n)	45	34	44	40
年龄 (岁)	62.84 ± 7.21	65.03 ± 9.66	64.68 ± 9.13	63.75 ± 8.22
教育年限 (年)	11.16 ± 3.26	11.35 ± 3.87	9.50 ± 4.67	10.43 ± 4.09
颅内总体积 (mm ³)	1 322.60 ± 89.79	1 443.80 ± 94.15	1 295.90 ± 79.22	1 426.80 ± 79.38
MMSE 评分 (分)	28.64 ± 1.11	28.65 ± 1.10	26.04 ± 1.71	26.05 ± 2.19

项目	AD 组		P 值		
	女性	男性	组别	性别	交互作用
人数 (n)	51	37	0.738	-	-
年龄 (岁)	66.49 ± 10.86	68.86 ± 9.19	0.120	0.454	0.524
教育年限 (年)	7.33 ± 4.02	7.84 ± 4.27	<0.001	0.294	0.848
颅内总体积 (mm ³)	1 246.00 ± 80.68	1 407.00 ± 87.35	<0.001	<0.001	0.290
MMSE 评分 (分)	15.08 ± 5.34	17.89 ± 4.62	<0.001	0.025	0.006

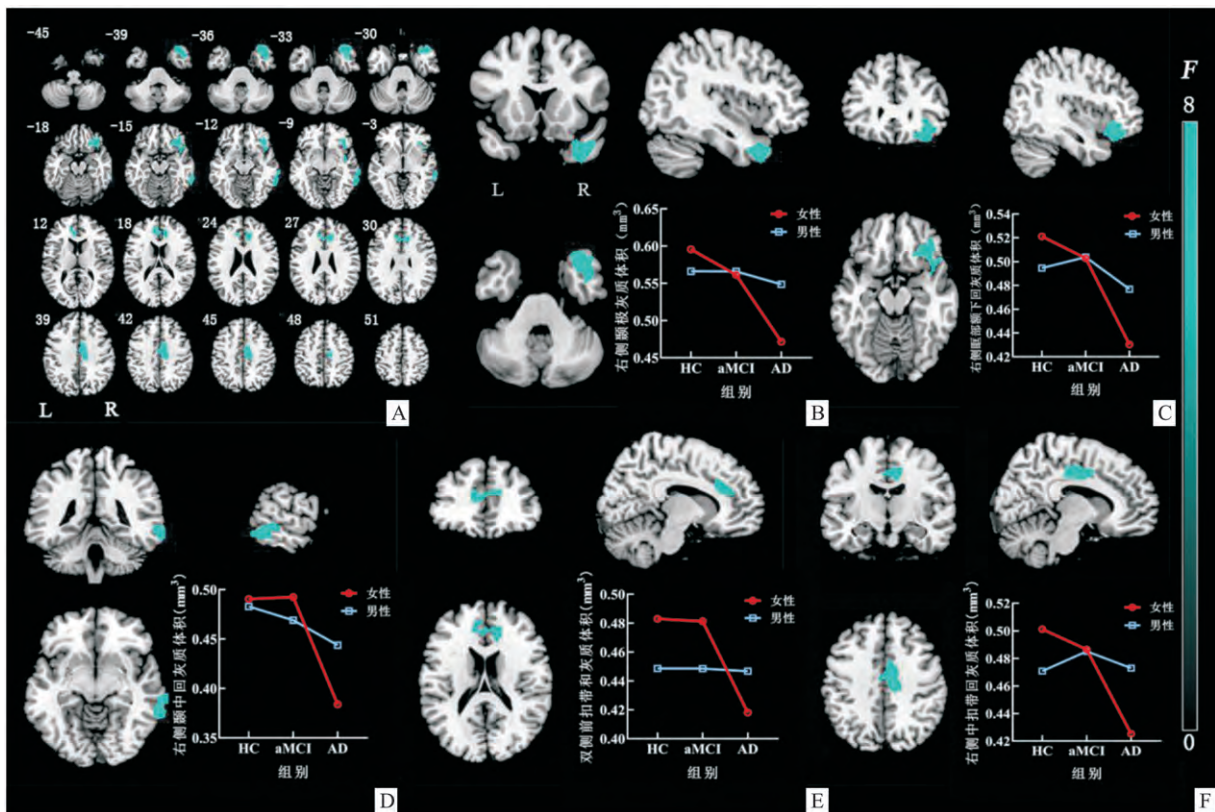


图 1 存在交互作用差异脑区位置和交互图

A: AD 进程中脑灰质萎缩存在性别差异的脑区(蓝色区域); B: 右侧颞中回灰质提值交互图; C: 右侧眶部额下回灰质提值交互图; D: 右侧颞中回灰质提值交互图; E: 双侧前扣带回灰质提值交互图; F: 右侧中扣带回灰质提值交互图

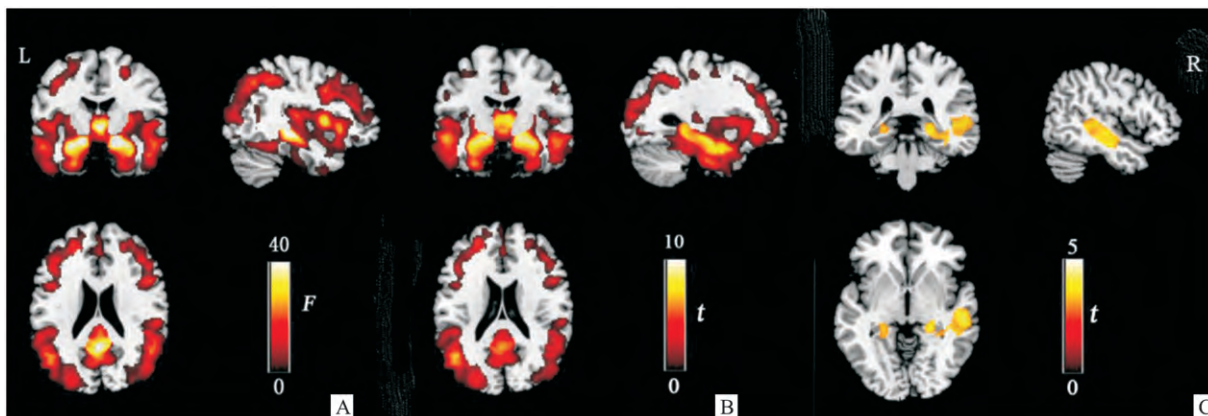


图2 AD、aMCI及HC组三组组间灰质体积差异脑区

A: 双因素方差分析三组组别的主效应; B: AD组与HC组相比灰质体积萎缩的脑区; C: aMCI组与HC组相比灰质体积萎缩的脑区

差异有统计学意义 ($P < 0.05$, 团块水平 FWE 校正) 具体表现为相对于HC组, AD组在双侧海马、双侧海马旁回、双侧内嗅皮质、双侧楔前叶、双侧前扣带回及双侧颞叶、额叶存在广泛的脑灰质萎缩, aMCI组在双侧海马、海马旁回、右侧颞中回、右侧颞上回存在着灰质萎缩。见图2、表2。

表2 AD、aMCI、HC组灰质体积的改变存在组别和性别交互作用的脑区

脑区	团块大小 (体素)	MNI坐标(mm)			交互作用	
		x	y	z	F值	P值
右侧颞极	794	33.0	22.5	-36.0	9.71	0.035
右侧眶部额下回	1 052	39.0	33.0	-9.0	15.77	0.001
右侧颞中回	733	67.5	-52.5	-13.5	11.09	0.026
左、右前扣带回	1 108	13.5	30.0	25.5	11.73	0.001
右侧中扣带回	927	7.5	-6.0	40.5	15.58	0.004

2.3 相关分析 将aMCI和AD组合并,依据性别分为两组,相关分析结果显示:女性患者组MMSE评分与五个差异脑区灰质体积均成正相关 ($P < 0.05$),脑区和相关系数分别为右侧颞极 ($r = 0.434$),右侧眶部额下回 ($r = 0.435$),右侧颞中回 ($r = 0.651$),右侧前扣带回 ($r = 0.452$),右侧中扣带回 ($r = 0.474$);男性患者组MMSE评分与右侧颞中回灰质体积呈正相关 ($r = 0.265, P = 0.020$)。见表3。按组别进一步分组后,相关分析结果显示女性AD组MMSE评分与右侧颞中回灰质体积呈正相关 ($r = 0.327, P = 0.019$),男性aMCI组MMSE评分与右侧颞中回灰质体积呈正相关 ($r = 0.419, P = 0.007$)。见图3。

3 讨论

在正常老化过程中,灰质体积整体是呈线性下

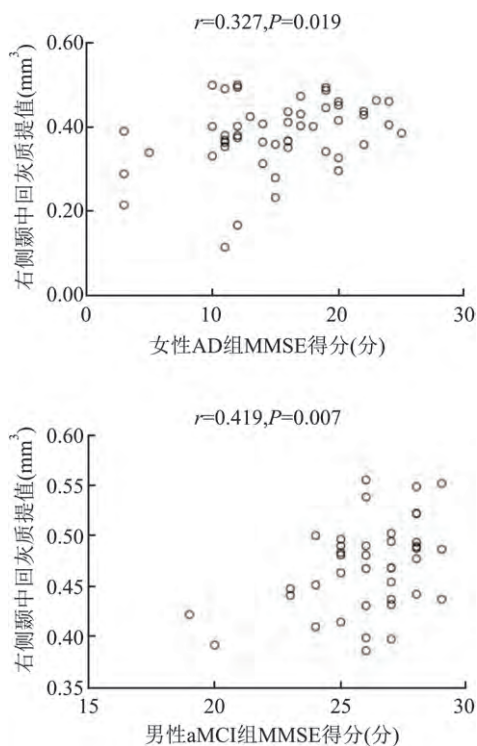


图3 不同组别间相关结果散点图

A: 女性AD组MMSE得分与右侧颞中回灰质体积呈显著正相关; B: 男性aMCI组MMSE得分与右侧颞中回灰质体积呈显著正相关

表3 存在交互作用的差异脑区的灰质体积与患者组(aMCI和AD两组合并后)不同性别间MMSE得分的相关性

脑区	男性患者组		女性患者组	
	r值	P值	r值	P值
右侧颞极	0.123	0.117	0.434	<0.001
右侧眶部额下回	0.200	0.082	0.435	<0.001
右侧颞中回	0.265	0.020	0.651	<0.001
左、右前扣带回	-0.012	0.917	0.452	<0.001
右侧中扣带回	0.147	0.201	0.474	<0.001

降趋势,有研究表明男性的下降幅度较女性更大^[6],而在 aMCI 和 AD 中关于脑萎缩性别差异的研究则比较少,且存在一定的争议^[7]。本研究通过比较不同阶段 AD 男性和女性脑灰质萎缩模式的差异,发现性别和 AD、aMCI 及 HC 组三组组别存在交互效应,差异脑区集中于右侧颞极、右侧眶部额下回、右侧颞中回、左右侧前扣带回、右侧中扣带回,主要表现为上述区域 HC 及 aMCI 阶段女性灰质体积与男性相仿或略高于男性,而在 AD 阶段女性灰质体积均明显低于男性,提示女性在 AD 的疾病进程中有着更严重的脑灰质萎缩。

前扣带回是边缘系统的组成成分,与人类认知执行、情绪处理等脑功能活动密切相关,是大脑信息处理和调节的重要场所^[8],一项关于主观记忆障碍的神经影像学标志物性别差异的研究^[9]显示,男性患者前扣带皮层表现出更高的淀粉样蛋白负荷,表明在 AD 的病理生理过程中男性比女性有着更强的抗疾病能力。本研究显示,在 HC 及 aMCI 组中女性双侧前扣带灰质体积略高于男性,但在 AD 组则明显低于男性,说明女性 AD 患者在该区域的萎缩更加明显,提示前扣带皮层可能易受性别因素影响。中扣带回的灰质萎缩也表现出同样的性别差异,其与前扣带皮层共同参与突显网络的组成,是突显网络的重要节点,在决策的制定及行为应答方面起重要作用^[10],女性 AD 患者该脑区灰质体积的萎缩更明显,或将影响其功能及相互之间的联系,进而造成认知的差异。

颞中回参与多种高级的认知过程,包括语言和语义记忆处理等,正常衰老过程中,女性的语言记忆能力优于男性^[11],且这种优势一直持续到 aMCI 阶段^[12],既往关于 AD 认知下降的性别差异研究^[13-14]则显示,女性在语言记忆和词语流畅性方面的得分都要低于男性,表明女性在 AD 中语言能力受损更严重。该研究显示,在 HC 及 aMCI 组中,男性及女性颞中回的灰质体积大致相仿,但在 AD 阶段女性灰质体积明显小于男性,且女性 AD 患者及男性 aMCI 患者在该区域的灰质体积和 MMSE 评分呈正相关。这可能是女性在 aMCI 阶段仍保持优势,但在 AD 阶段语言能力受损较男性严重的潜在机制。额叶作为大脑发育中最高级的部分,与运动、语言、计划、执行、记忆、注意、情感、人格均息息相关, Lin et al^[15]研究表明额下回能通过功能的增加来延缓 AD 相关的病理生理改变对记忆和认知的影响。该研究显示,在 AD 阶段,女性在右侧眶部额下

回灰质体积萎缩程度高于男性,结构是功能的基础,这就预示着女性在该区域的代偿功能的减弱,从而导致女性认知功能下降更加明显。

值得注意的是,本研究的相关性分析结果表明,存在交互作用脑区的灰质体积在女性患者组中与 MMSE 评分均存在显著的正相关,说明这些区域的灰质萎缩与认知的下降密切相关,且在女性组中表现的更为明显。在 AD 阶段,女性患者脑萎缩程度更高,MMSE 整体认知得分更低,两者间呈现显著的正相关。因此,本研究证实了相较于男性 AD 患者而言,女性 AD 患者更严重的脑萎缩与女性患者更差的认知密切相关。

该研究着重分析了 AD、aMCI 及 HC 组三组组别和性别的交互效应,结果显示女性 AD 患者在右侧颞极、右侧眶部额下回、右侧颞中回、左右侧前扣带回及右侧中扣带回的萎缩程度均比男性明显,且这些脑区与更低的认知得分密切相关,说明在 AD 进程中脑结构萎缩方面存在着明显的性别差异,这些结构的差异可能导致认知下降在性别间的表现不同,这为后续的纵向研究或功能及网络研究提供了依据。

参考文献

- [1] Hebert L E, Weuve J, Scherr P A, et al. Alzheimer disease in the United States (2010 - 2050) estimated using the 2010 census [J]. *Neurology*, 2013, 80(19): 1778 - 83.
- [2] Oveisgharan S, Arvanitakis Z, Yu L, et al. Sex differences in Alzheimer's disease and common neuropathologies of aging [J]. *Acta Neuropathologica*, 2018, 136(6): 887 - 900.
- [3] Lin K A, Choudhury K R, Rathakrishnan B G, et al. Marked gender differences in progression of mild cognitive impairment over 8 years [J]. *Alzheimers Dement (N Y)*, 2015, 1(2): 103 - 10.
- [4] Ferretti M T, Martinkova J, Biskup E, et al. Sex and gender differences in Alzheimer's disease: current challenges and implications for clinical practice: position paper of the dementia and cognitive disorders panel of the European academy of neurology [J]. *Eur J Neurol*, 2020, 27(6): 928 - 43.
- [5] Petersen R C, Smith G E, Waring S C, et al. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome [J]. *Arch Neurol*, 1999, 56(3): 303 - 8.
- [6] Good C D, Johnsrude I S, Ashburner J, et al. A voxel-based morphometric study of ageing in 465 normal adult human brains [J]. *Neuro Image*, 2001, 14(1): 21 - 36.
- [7] Ferretti M T, Iulita M F, Cavado E, et al. Sex differences in Alzheimer disease — the gateway to precision medicine [J]. *Nat Rev Neurol*, 2018, 14(8): 457 - 69.
- [8] Margulies D S, Kelly A M C, Uddin L Q, et al. Mapping the functional connectivity of anterior cingulate cortex [J]. *NeuroIm-*

- age, 2007, 37(2): 579–88.
- [9] Cavado E, Chiesa P A, Houot M, et al. Sex differences in functional and molecular neuroimaging biomarkers of Alzheimer's disease in cognitively normal older adults with subjective memory complaints[J]. *Alzheimers Dement* 2018, 14(9): 1204–15.
- [10] 靳飞, 刘怀贵, 李伟, 等. 基于静息态功能连接模式的正常人脑扣带皮层亚区划分[J]. *中国医学影像技术*, 2016, 32(1): 30–4.
- [11] de Frias C M, Nilsson L G, Herlitz A. Sex differences in cognition are stable over a 10-year period in adulthood and old age [J]. *Neuropsychol Dev Cogn B Aging Neuropsychol Cogn* 2006, 13(3–4): 574–87.
- [12] Sundermann E E, Biegon A, Rubin L H, et al. Better verbal memory in women than men in MCI despite similar levels of hippocampal atrophy [J]. *Neurology*, 2016, 86(15): 1368–76.
- [13] Pusswald G, Lehrner J, Hagmann M, et al. Gender-specific differences in cognitive profiles of patients with Alzheimer's disease: results of the prospective dementia registry Austria (PRODEM-Austria) [J]. *J Alzheimers Dis*, 2015, 46(3): 631–7.
- [14] Gale S D, Baxter L, Thompson J. Greater memory impairment in dementing females than males relative to sex-matched healthy controls [J]. *J Clin Exp Neuropsychol*, 2016, 38(5): 527–33.
- [15] Lin F, Ren P, Lo R Y, et al. Insula and inferior frontal gyrus activities protect memory performance against Alzheimer's disease pathology in old age [J]. *J Alzheimers Dis*, 2017, 55(2): 669–78.

Sex differences in gray matter volume change in Alzheimer's disease and their correlations with cognitive impairment

Luo Shilei, Li Xiaoshu, Zhu Wanqiu, et al

(Dept of Radiology, The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230022)

Abstract Objective To investigate the differences in gray matter volume (GMV) changes of male and female patients with Alzheimer's disease (AD) and the potential correlation with cognitive impairment. **Methods** Eighty-eight patients with AD (37 males and 51 females), 84 patients with amnesic mild cognitive impairment (aMCI, 40 males and 44 females) and 79 healthy controls (HC, 34 males and 45 females) were included. High-resolution 3-dimensional T1 structure images were obtained from each participant. The optimized voxel-based morphological measurement (VBM) method and two-way ANOVA analysis were conducted to investigate differential brain regions with interaction between groups and sexes, which were then chosen as regions of interest (ROI) to extract GMV by the REST software for correlation analysis with the Mini-mental State Examination (MMSE) scores. **Results** The right temporal pole, right orbital inferior frontal gyrus, right middle temporal gyrus, bilateral anterior cingulate cortex and right middle cingulate cortex were brain regions with interaction between sexes and groups of AD, aMCI and HC ($P < 0.05$, FWE corrected at cluster level). In HC and aMCI groups, the GMV of females in the aforementioned areas was similar to or slightly larger than that of the males, while in the AD group, it became significantly smaller than that of males. For correlation analysis, the aMCI and AD patients were combined and then divided into two groups by sex, MMSE scores of the female patient group positively correlated with GMV of the aforementioned five brain regions ($P < 0.05$), MMSE scores of male patient group were positively correlated with GMV of the right middle temporal gyrus ($r = 0.265$, $P = 0.020$). The aMCI and AD patients were separated and then divided into two groups by sex, MMSE scores positively correlated with the GMV from the right middle temporal gyrus in both the female AD group and male aMCI group ($r = 0.327$, $P = 0.019$ and $r = 0.419$, $P = 0.007$). **Conclusion** There is a difference between the sexes in terms of gray matter atrophy while AD progresses. In particular, some brain regions atrophy more severely in female patients. The different gray matter atrophy patterns in males and females may lead to differences in cognitive decline during the AD disease process.

Key words Alzheimer's disease; sex difference; voxel-based morphometry; cognition