

·综述·

脑小血管病患者步态障碍的脑结构改变研究进展

周霞, 孙中武

安徽医科大学第一附属医院神经内科, 安徽 合肥 230022

摘要:步态障碍是脑小血管病(CSVD)的重要皮质下损害特征,显著增加跌倒风险,其发病机制目前尚不明确。在CSVD传统影像学特征中,脑白质高信号(WMH)与步态障碍最为相关,且以脑室旁白质高信号(PWMH)和幕下WMH为著;WMH严重程度与步态障碍可能是一种阈值关系,即仅重度WMH影响步态活动。在GMV及CTh方面,CSVD患者全脑灰质体积减少和皮质变薄均与步态障碍密切相关。弥散张量成像(DTI)研究发现CSVD步态障碍患者存在着包括高级认知控制和下行运动纤维束在内的广泛白质微结构受损,且不同的白质纤维结构可能与不同的步态损害特征有关。该文分别从传统影像学表现、灰质体积(GMV)、皮质厚度(CTh)及脑白质微结构等方面综述CSVD步态障碍在脑结构方面取得的研究进展。该文分别从传统影像学表现、灰质体积(GMV)、皮质厚度(CTh)及脑白质微结构等方面综述CSVD步态障碍在脑结构方面取得的研究进展,这有利于进一步提高对CSVD步态障碍神经机制的认识。

[国际神经病学神经外科学杂志, 2021, 48(1): 77-80]

关键词:脑小血管病;步态障碍;脑白质高信号;结构磁共振;弥散张量成像

中图分类号:R743

DOI:10.16636/j.cnki.jinn.1673-2642.2021.01.018

Research progress in brain structural changes in cerebral small vessel disease patients with gait disturbance

ZHOU Xia, SUN Zhong-Wu

Department of Neurology, The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei, Anhui 230022, China

Corresponding author: SUN Zhong-Wu, Email: sunzhwu@126.com

Abstract: Gait disturbance is an important feature of subcortical damage in patients with cerebral small vessel disease (CSVD), which significantly increases the risk of falls. However, the mechanism of gait disturbance is still unclear. In this paper, we review the research progress in brain structural changes in CSVD patients with gait disturbance, including traditional imaging manifestations, gray matter volume (GMV), cortical thickness (CTh), and white matter microstructure. In traditional imaging findings, white matter hyperintensities (WMH) is mostly associated with gait disturbance, especially periventricular white matter hyperintensities and infratentorial WMH. There may be a threshold relationship rather than a dose-effect relationship between WMH severity and gait disturbance because only severe WMH leads to gait disturbance. In terms of GMV and CTh, CSVD patients with gait disturbance present significantly decreased GMV and CTh. In addition, diffusion tensor imaging shows that CSVD patients with gait disturbance have extensive damage in white matter microstructure including the fibers involved in higher cognitive control and descending motor tracts. Moreover, different white matter fiber structures may be related to specific characteristics of gait disturbance. This paper contributes to further understanding of the neural mechanism of gait disturbance in CSVD, but there are still many questions to be answered.

[Journal of International Neurology and Neurosurgery, 2021, 48(1): 77-80]

Keywords: cerebral small vessel disease; gait disturbance; white matter hyperintensities; structural magnetic resonance imaging; diffusion tensor imaging

收稿日期:2020-09-26;修回日期:2021-01-05

作者简介:周霞(1987-),女,在读博士研究生,主治医师,主要从事脑小血管病的脑结构功能影像研究。

通信作者:孙中武(1964-),男,教授、主任医师,医学博士,博士生导师,主要从事老年神经病学研究。Email:sunzhwu@126.com。

脑小血管病(cerebral small vascular disease, CSVD)是一组在影像学上主要表现为脑白质高信号(white matter hyperintensities, WMH)、腔隙性脑梗死(lacunar infarcts, LI)、脑微出血(cerebral microbleeds, CMB)、扩大血管间隙(enlarged perivascular spaces, EPVS)和脑萎缩等特征的临床综合征,可引起一系列认知、运动及情绪障碍综合征^[1]。步态障碍是CSVD目前仅次于认知功能受损的第二大常见问题,主要表现为小步步态、步速减慢、步基增宽或“磁性足”等,严重影响患者生活质量,显著增加跌倒风险及死亡率^[2,4]。过去的几十年多关注于CSVD认知功能损害,而对于步态障碍仍知之甚少,本研究综述近年来在CSVD步态障碍脑结构方面取得的相关进展,以提高对CSVD步态障碍神经机制的认识。

1 CSVD步态障碍与传统影像学特征的相关性

WMH是CSVD最常见的影像学表现,WMH与步态障碍的相互关系一直是研究的热点,主要集中在WMH是否与步态障碍有关,WMH严重程度对步态障碍的影响,WMH部位与步态障碍的关联等。

2010年de Laat等^[3]对431名CSVD患者进行研究,结果发现WMH体积增加与步速下降和步长缩短均密切相关,之后多项研究基本一致肯定了WMH与步态障碍之间的关联^[5,6]。有关WMH严重程度对步态障碍的影响,Soumaré等^[7]发现WMH体积只有大于5~10 mL时才与步态障碍有关,是一种阈值关系,而非剂量效应关系。2016年Shen等^[8]研究结果与之较吻合,发现WMH并不是跌倒的独立预测因子,只有重度WMH患者跌倒风险才会增加。van der Holst等^[9]同样发现,基线水平的WMH体积与5年后步态损害之间没有显著相关性,但基线WMH体积四分位数最高者5年内发生步态障碍的风险显著增加。以上研究均表明WMH对步态的影响可能需要达到一定的阈值,即只有重度WMH才会影响CSVD患者步态活动。

WMH按分布部位不同分为深部脑白质高信号(deep white matter hyperintensities, DWMH)和脑室旁白质高信号(periventricular white matter hyperintensities, PWMH)或者幕上WMH和幕下WMH。2016年,Kim等^[10]对129例CSVD患者进行研究发现仅PWMH与步态评分相关,而DWMH体积或WMH总体积均与步态评分无相关性,这与Su等^[11]的研究结果一致,可能因为PWMH可导致额叶变薄,引起执行功能障碍,从而导致步态高级控制中枢异常引起步态损害。关于幕上和幕下WMH与步态障碍的相关性,Kim等^[12]发现幕上、幕下WMH均与运动功能障碍有关,但等体积幕上WMH患者运动功能各异,其原因可能与幕下或者小脑病灶有关;van der Holst等^[9]经过5年的纵向研究同样发现,仅幕下WMH与5年后步态障碍有关,这可能是因为与幕上脑区相比,幕下脑干部位主要

集中在一个相对较小的区域,累及皮质脊髓束和脊髓小脑束的运动纤维及与之相连的小脑前庭纤维,从而导致更严重的步态障碍。因此,相对而言,PWMH及幕下WMH可能与CSVD步态障碍更为相关。

除了WMH外,有关CSVD其他影像学特征与步态障碍的研究相对较少,且结果报道不一。Li等^[13]发现LI与步速下降及计时起立-行走测试时间延长有关,而在Kim等^[10]及Su等^[11]研究中却发现LI与步态无关。关于CMB和PVS与步态之间的关系,Su等^[11]发现CMB和PVS均与3米步速无关;而Stijntjes等^[14]研究发现CMB与4米步速无关,但与25米步速有关,这种特殊的关联可能是因为CSVD与心血管疾病和其他血管危险因素有关,而长程的步行依赖于心脑血管因素决定的耐力条件,故而CMB和PVS仅表现为与长程步速有关,而与短程步速无关。

考虑到CSVD是一种影像学综合征,可有多种影像学表现共存,2016年有队列研究对CSVD中WMH、LI、CMB、PVS及脑萎缩中单一因素和总体因素对步态障碍的影响进行研究,结果发现在所有单个标记物中WMH是影响步态的最主要因素^[15]。为了进一步排除混杂因素的影响,2019年Finsterwalder等^[16]对39例伴有皮质下梗死和白质脑病的常染色体显性遗传性脑动脉病(cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy, CADASIL)患者进行研究,发现CADASIL患者仅表现出轻微的单一任务步态损伤,如步态节律异常,而双重任务步态表现基本正常,因此认为单纯脑小血管病患者虽然WMH表现突出,但步态相对稳定,提示除了脑结构损害外,CSVD患者步态障碍可能与年龄相关的病理改变相关。

2 CSVD步态障碍与灰质体积及皮质厚度的相关性

灰质体积(grey matter volume, GMV)和皮质厚度(cortical thickness, CTh)是测量脑结构常用的两项指标。GMV主要由CTh和皮质表面积的乘积构成,相对而言GMV指标更容易直接测量,但其精度可能会受部分容积效应影响,而CTh是采用基于表面的方法进行测量,相对更为敏感。2017年Rosso等^[17]通过纵向研究发现老年人群总体GMV的减少,尤其是右侧海马体积的减少,可显著加速步态障碍的发生;随后,Su等^[11]发现CSVD患者下肢运动功能活动与总体GMV密切相关,进一步分析发现丘脑萎缩在CSVD影响老年人步速中具有重要中介作用。丘脑是额叶-皮质下环路的重要节点,与广泛的白质纤维相连,CSVD可能导致丘脑的完整性损害而影响步态活动。在新近的脑灌注研究中,同样发现丘脑低灌注与老年人群步速下降密切相关^[18]。以上研究肯定了GMV与CSVD患者步态的相关性,尤其是丘脑体积变化在步态活动中的重要作用。

有关CTh对步态障碍的影响,早在2011年de Laat

等^[19]就发现 CSVD 患者眶额叶和腹外侧前额叶皮质、顶下小叶、扣带回和视觉联合皮质的 CTh 与步长呈正相关;初级和辅助运动皮质及扣带回的 CTh 与步频呈正相关;而眶额叶、腹外侧前额叶皮质及前扣带回皮质,尤其是顶下小叶和颞上回的 CTh 与步宽呈负相关,表明不同皮质脑区 CTh 变化对特定步态参数产生影响。随后, Kim 等^[10]联合 CTh 及纤维追踪技术进行研究发现, CSVD 患者步态评分与两侧半球运动区、运动前区、前额叶背外侧区和颞顶枕外侧区皮质变薄有关,进一步选择与步态评分相关的白质纤维束进行纤维追踪,发现 CTh 变薄的脑区与受损的白质纤维束相连的脑区一致,其可能机制是脑缺血导致 WMH 发生,进而导致白质纤维束完整性破坏、继发性变性,引起相关皮质区域变薄,最终导致步态障碍的发生;抑或缺血过程影响灰质结构,导致神经元胞体的丢失,继发轴突变性,引起脑白质损害。关于灰质改变与白质损害的时序关系和因果关系目前尚不明确,仍需进一步纵向研究进行探讨。

3 CSVD 步态障碍与脑白质微结构的相关性研究

弥散张量成像(diffusion tensor imaging, DTI)是目前较成熟的一种用于精确检测在体脑白质微结构的影像学技术,包括传统的感兴趣区或基于体素分析(voxel-based analysis, VBA)及基于纤维束示踪的空间统计分析(tract-based spatial statistics, TBSS)方法,主要检查指标包括分数各向异性(fractional anisotropy, FA)和平均扩散率(mean diffusivity, MD),分别用来检测水分子扩散的各向异性和弥散运动的范围。

在 CSVD 步态障碍患者中,所有白质纤维束以胼胝体和放射冠最易受累。既往多项研究均发现胼胝体白质纤维束的完整性与步态障碍有关^[4, 20-21]。2016 年 Kim 等^[10]发现在多个受累的白质纤维束中,胼胝体 FA 值降低和 MD 值增加与步态障碍的相关性最为显著;之后的纵向研究同样发现胼胝体和前放射冠 FA 值的降低和 MD 值的增加与平衡/步态障碍相关,且这种关联可独立于传统的 CSVD 神经影像标志物^[22-23]。胼胝体是人体最大的白质纤维束,在功能上连接两侧大脑半球,负责半球间视觉和体感传递,其膝部或压部可通过小镊或大镊双向连接额、颞、顶到枕部,而小镊或大镊需要穿过 PWMH 缺血区域而影响纤维传递致运动障碍^[10]。上纵束同样为连接额、颞和顶叶的双向纤维,其纤维束的破坏可导致运动前准备和视空间处理障碍^[24]。既往 Iseki 等^[20]研究发现 WMH 患者冻结步态评分与左侧上纵束 FA 值呈负相关,但与认知功能无相关性,体现了上纵束微结构异常对步态冻结的特异性,这种特征性的改变亦可见于帕金森病患者,可能是因为上纵束通过影响运动前准备和视觉空间功能整合而导致步态始动困难^[24]。另一个重要的白质纤维束是下行运动束-皮质脊髓束。皮质脊髓束是感觉、运动皮质向

脊髓传递神经命令信号的主要途径,其完整性是运动控制的必要条件,途经内囊和脑干。Kim 等^[10]发现 WMH 可能通过影响皮质脊髓束导致最终的运动通路受损,从而影响步态,增加跌倒风险,与 Zhang 等^[23]研究一致。Kim 等^[12]采用 VBA 方法进行研究同样发现内囊、脑干和放射冠运动通路的损伤与步态异常有关,印证了下行皮质脊髓束在步态运动中的重要作用。

高级认知功能障碍是影响 CSVD 步态的主要原因之一。扣带回是边缘系统的重要组成部分,与皮质和皮质下结构中多个细胞核紧密相连,起着重要的调节作用^[22];大脑脚可连接大脑-小脑神经网络,投射到运动前皮质和初级皮质,对协调自主运动、维持平衡具有重要意义^[25]。Iseki 等^[20]和 Zhang 等^[23]均发现 WMH 患者扣带回和大脑脚 FA 值的降低与跌倒风险增高相关;Ghanavati 等^[21]进一步研究发现在步态双重任务中扣带回与步速的关系较胼胝体更为密切。这可能是由于步态双重任务需要更多的认知需求,扣带回连接背侧和内侧前额叶皮质,在短期到长期记忆转换和认知功能方面发挥重要作用,而大脑脚参与步态意念及运动训练控制。因此,扣带回和大脑脚白质微结构的改变对步态的影响主要与认知控制有关。此外,额枕束也是负责额叶执行控制功能的重要皮质下长连接束,连接眶额-颞后部及枕叶^[26-27]。在 Kim 等^[10]和 Zhang 等^[23]的研究中均发现额枕束 FA 值降低和 MD 值增加与步态损害参数相关。Bedda 等^[28]采用 VBA 方法进行分析得到了一致的结果,发现步速减慢与额枕束 WMH 有关,进一步体现了高级认知功能对于步态的控制作用。其他的部分研究也发现丘脑前辐射及下纵束等与步态变异性增加有关^[10, 29],在双重任务条件下相关性更为显著^[5, 17],可能是因为正常步态的维持需要高级认知功能控制和运动系统共同完成,当同时执行需要更多注意力的运动任务时,受损的神经网络对步态的控制作用进一步下降,从而导致步态障碍更为明显。

4 小结与展望

CSVD 传统影像学特征中 WMH 与步态障碍最为相关,且以 PWMH 及幕下 WMH 更为密切。WMH 体积与步态障碍可能是一种阈值关系,仅重度 WMH 影响步态活动。除了可视的形态学改变外,步态障碍的不同特征与不同模式脑结构损伤有关,这种灰、白质结构破坏或皮质萎缩可能是 CSVD 发生步态障碍的重要原因。但目前仍缺乏灰、白质结构和皮质结构对步态影响的综合分析,将来或许可以通过多维度评估建立 CSVD 步态障碍预测模型,早发现、早预防,有利于降低跌倒风险、提高患者生活质量。

参 考 文 献

- [1] Benjamin P, Zeestraten E, Lambert C, et al. Progression of MRI markers in cerebral small vessel disease: sample size consider-

- ations for clinical trials[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2016, 36 (1): 228-240.
- [2] van der Holst HM, van Uden IW, Tuladhar AM, et al. Factors associated with 8-year mortality in older patients with cerebral small vessel disease: the Radboud University Nijmegen diffusion tensor and magnetic resonance cohort (RUN DMC) study[J]. *JAMA Neurol*, 2016, 73(4): 402-409.
 - [3] de Laat KF, van Norden AG, Gons RA, et al. Gait in elderly with cerebral small vessel disease[J]. *Stroke*, 2010, 41(8): 1652-1658.
 - [4] de Laat KF, Tuladhar AM, van Norden AG, et al. Loss of white matter integrity is associated with gait disorders in cerebral small vessel disease[J]. *Brain*, 2011, 134(Pt 1): 73-83.
 - [5] Smith EE, O'Donnell M, Dagenais G, et al. Early cerebral small vessel disease and brain volume, cognition, and gait[J]. *Ann Neurol*, 2015, 77(2): 251-261.
 - [6] Karim HT, Rosso A, Aizenstein HJ, et al. Resting state connectivity within the basal ganglia and gait speed in older adults with cerebral small vessel disease and locomotor risk factors[J]. *Neuroimage Clin*, 2020, 28: 102401.
 - [7] Soumaré A, Elbaz A, Zhu Y, et al. White matter lesions volume and motor performances in the elderly. *Ann Neurol*. 2009. 65(6): 706-715.
 - [8] Shen DC, Wu SL, Shi YZ, et al. The correlation between white matter hyperintensity and balance disorder and fall risk: an observational, prospective cohort study[J]. *Chronic Dis Transl Med*, 2016, 2(3): 173-180.
 - [9] van der Holst HM, van Uden IWM, de Laat KF, et al. Baseline cerebral small vessel disease is not associated with gait decline after five years[J]. *Mov Disord Clin Pract*, 2017, 4(3): 374-382.
 - [10] Kim YJ, Kwon HK, Lee JM, et al. Gray and white matter changes linking cerebral small vessel disease to gait disturbances[J]. *Neurology*, 2016, 86(13): 1199-1207.
 - [11] Su N, Zhai FF, Zhou LX, et al. Cerebral small vessel disease burden is associated with motor performance of lower and upper extremities in community-dwelling populations[J]. *Front Aging Neurosci*, 2017, 9: 313.
 - [12] Kim SH, Park JS, Ahn HJ, et al. Voxel-based analysis of diffusion tensor imaging in patients with subcortical vascular cognitive impairment: correlates with cognitive and motor deficits[J]. *J Neuroimaging*, 2011, 21(4): 317-324.
 - [13] Li PX, Wang YZ, Jiang YF, et al. Cerebral small vessel disease is associated with gait disturbance among community-dwelling elderly individuals: the Taizhou imaging study[J]. *Aging (Albany NY)*, 2020, 12(3): 2814-2824.
 - [14] Stijntjes M, de Craen AJ, van der Grond J, et al. Cerebral microbleeds and lacunar infarcts are associated with walking speed independent of cognitive performance in middle-aged to older adults[J]. *Gerontology*, 2016, 62(5): 500-507.
 - [15] Pinter D, Ritchie SJ, Doubal F, et al. Impact of small vessel disease in the brain on gait and balance[J]. *Sci Rep*, 2017, 7: 41637.
 - [16] Finsterwalder S, Wuehr M, Gesierich B, et al. Minor gait impairment despite white matter damage in pure small vessel disease[J]. *Ann Clin Transl Neurol*, 2019, 6(10): 2026-2036.
 - [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] Kobliński ND, Atwi S, Cohen E, et al. Lower thalamic blood flow is associated with slower stride velocity in older adults[J]. *Front Aging Neurosci*, 2020, 12: 571074.
 - [19] de Laat KF, Reid AT, Grim DC, et al. Cortical thickness is associated with gait disturbances in cerebral small vessel disease[J]. *Neuroimage*, 2012, 59(2): 1478-1484.
 - [20] Iseki K, Fukuyama H, Oishi N, et al. Freezing of gait and white matter changes: a tract-based spatial statistics study[J]. *J Clin Mov Disord*, 2015, 2: 1.
 - [21] Ghanavati T, Smitt MS, Lord SR, et al. Deep white matter hyperintensities, microstructural integrity and dual task walking in older people[J]. *Brain Imaging Behav*, 2018, 12(5): 1488-1496.
 - [22] 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.
 - [23] Zhang WY, Shen HC, Yao XM, et al. Clinical and diffusion tensor imaging to evaluate falls, balance and gait dysfunction in leukoaraiosis: an observational, prospective cohort study[J]. *J Geriatr Psychiatry Neurol*, 2020, 33(4): 223-230.
 - [24] Vercruysse S, Leunissen I, Vervoort G, et al. Microstructural changes in white matter associated with freezing of gait in Parkinson's disease[J]. *Mov Disord*, 2015, 30(4): 567-576.
 - [25] Newton JM, Ward NS, Parker GJ, et al. Non-invasive mapping of corticofugal fibres from multiple motor areas--relevance to stroke recovery[J]. *Brain*, 2006, 129(Pt 7): 1844-1858.
 - [26] Snir JA, Bartha R, Montero-Odasso M. White matter integrity is associated with gait impairment and falls in mild cognitive impairment. Results from the gait and brain study[J]. *Neuroimage Clin*, 2019, 24: 101975.
 - [27] Genova HM, Deluca J, Chiaravalloti N, et al. The relationship between executive functioning, processing speed, and white matter integrity in multiple sclerosis[J]. *J Clin Exp Neuropsychol*, 2013, 35(6): 631-641.
 - [28] Rosario BL, Rosso AL, Aizenstein HJ, et al. Cerebral white matter and slow gait: contribution of hyperintensities and normal-appearing parenchyma[J]. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2016, 71 (7): 968-973.
 - [29] Nadkarni NK, Perera S, Snitz BE, et al. Association of brain amyloid- β with slow gait in elderly individuals without dementia: influence of cognition and apolipoprotein E ϵ 4 genotype[J]. *JAMA Neurol*, 2017, 74(1): 82-90.

责任编辑: 龚学民