

脑小血管病与运动障碍的研究进展

张思宇 李国忠 钟镭

【中图分类号】 R743 【文献标识码】 A 【文章编号】 1007-0478(2020)03-0414-04

【DOI】 10.3969/j.issn.1007-0478.2020.03.033

脑小血管病是各种病因影响颅内小血管所致的一组临床、影像和病理学综合征,是老年人痴呆、运动障碍和脑卒中的主要原因。它所导致的步态、平衡障碍等可增加患者的残疾和死亡风险,因此有必要了解脑小血管病与运动障碍之间的关系及研究进展,早期预测潜在风险。本研究对国内外多项脑小血管病与运动障碍的相关研究进行综述,以期对疾病的机制研究、早期诊断及治疗提供有益参考。

随着人口老龄化问题的日益突出,脑小血管病的发病率显著升高,已受到神经病学领域专家学者的广泛重视。它所导致的运动功能损伤包括步态障碍、平衡障碍及跌倒发作等极大地影响着患者的生活质量,造成独立生活能力的下降,是不容忽视的公共安全卫生问题。

1 脑小血管病的定义

脑小血管病(cerebral small vessel disease,CSVD)是指由脑内小动脉及其分支、微动脉、毛细血管、微静脉和小静脉的各种病理改变引起的一组临床、影像学 and 病理综合征。在临床上可表现为缺血性或出血性脑卒中、步态平衡障碍、认知功能下降、精神情感障碍及大小便障碍等^[1]。目前 CSVD 的病因和发病机制尚不完全清楚,其病因学分类包括小动脉粥样硬化型、炎症或免疫介导性小血管病、遗传性或散发性淀粉样血管病(cerebral amyloid angiopathy,CAA)、非 CAA 的遗传性脑血管病、小静脉胶原病和其他病因性脑小血管病^[2]。近期有研究表明,高血压病和维生素 D 缺乏的共同存在增加了 CSVD 发生的可能性^[3]。2013 年国际血管改变的神经影像标准从影像学的角度对脑小血管病进行分型,包括新发小的皮质下梗死、腔隙性脑梗死(lacunar infarction,LI)、脑白质高信号(white matter hyperintensity,WMH)、扩大的血管周围间隙(enlarged perivascular space,EPVS)、脑微出血(cerebral microbleed,CMB)、脑萎缩(atrophy)^[4],2015 年发表的《中国脑小血管病诊治共识》将脑微梗死(cerebral microinfarction,CMI)也作为脑小血管病的一种表现形式^[2]。2019 年 7 月黄勇华教授等^[5]提出了脑小血管病研究的新理念,包括全脑概念、动态概念和全血管概念。

2 脑小血管病与运动障碍的相关研究

现根据 CSVD 的影像学分型阐述其与运动障碍的相关

研究。

2.1 LI 与运动障碍

LI 指的是头部磁共振成像(magnetic resonance imaging,MRI)轴位上直径为 3~15 mm、充满脑脊液的圆形或卵圆形空腔,在液体衰减反转恢复(fluid attenuated inversion recovery,FLAIR)序列的扫描成像上部分病灶周围可见环状高信号,多位于穿支动脉供血区^[4]。

目前研究发现,LI 主要与步态异常有关。一项关于印度南部老年人的运动认知风险(motoric cognitive risk,MCR)的研究即 Kerala-Einstein 研究^[6]纳入年龄为 60 岁以上、头部 MRI 显示有小血管病影像学表现的老年人群,采用简易智能精神状态检查量表及改良的轻度认知障碍(mild cognitive impairment,MCI)客观评估测试等方法,在对 139 例受试者进行横断面分析之后发现,前额叶皮质存在控制步行速度的脑区,额叶的 LI 可能通过破坏与记忆和运动功能相关的神经网络导致步态缓慢和记忆力下降。Webster 等^[7]利用仪器化步道系统和三维运动分析系统对受试者进行步速、步长和步频等个体步态参数的测定,分析得出丘脑部位 LI 可出现步速减慢和步态不稳,脑干部位的 LI 可出现步频减低。

LI 与平衡障碍的相关性也有研究,日本的一项单中心横断面研究纳入了连续入组的 1387 名年龄 50 岁以上的中老年人群,采用单腿站立时间(one-leg standing time,OLST)和姿势描记图评价姿势稳定性,通过头部 MRI 评估多种小血管病影像学表现,分析发现 OLST 缩短与 LI 和微出血的数目独立相关,即姿势不稳与 LI 和微出血数目呈正相关,而姿势描记图相关参数与 CSVD 没有显著关系^[8]。

2.2 WMH 与运动障碍

WMH 影像学表现为 MRI T₂加权像(T₂-weighted image,T₂WI)或 FLAIR 像中点状、片状或融合状的高信号区域^[9]。其中神经血管单位功能障碍引起的缺氧、血脑屏障的渗漏、炎症、水肿以及少突胶质细胞功能障碍^[10]可导致一系列的病理变化包括脱髓鞘、轴突变性或丢失和神经胶质细胞增生等^[11]。根据发生部位的不同,将 WMH 分为两类:脑室周围白质高信号(periventricular white matter hyperintensity,PVWMH)和深部白质高信号(deep white matter hyperintensity,DWMH)^[4]。在临床工作中常采用 Fazekas 等^[12]方法对其严重程度进行评级。

多项研究发现,脑白质病变的体积和空间位置可影响步态功能。Eric 等^[13]对 803 名社区人群进行认知、步态功能和影像学评估,研究表明 PVWMHs 体积增加、大脑皮层灰

质萎缩程度加深与步速减慢有关。Kunio 等^[14]对 64 例血管性帕金森综合征患者和 20 名健康受试者在正常行走和进行计算任务时行走的步态参数分别进行测量,并基于 Scheltens 标准^[15](改良的 Scheltens 量表,评分为 0~84 分,主要针对脑深部、脑室旁、幕下和基底节病变评分)对脑白质病变进行评分,分析显示在血管性帕金森综合征患者中侧脑室额角帽状 WMH 可能通过损伤胼胝体和放射冠纤维影响步速,枕角 WMH 则影响步长。

当脑白质病变较为轻微无法通过 MRI 进行辨别时,需要进一步通过弥散张量成像技术(diffusion tensor imaging, DTI)对反映白质纤维束的解剖结构及病理改变的相应参数进行分析。有研究对 275 例 50~85 岁的 CSVD 人群进行 DTI 分析发现,脑白质纤维束的径向扩散率与步长缩短的关联性最强,胼胝体和放射冠的平均弥散率的变化可以作为 CSVD 人群步态功能下降的早期预测标志^[16]。

平衡障碍是 WMH 患者常见的临床症状。李雅晴等^[17]对 82 例患者头部 MRI 所见的 WMH 的严重程度进行评级,采用 Berg 平衡量表(Berg balance scale, BBS)、动静态平衡测试仪进行平衡功能的测试和评价,经统计分析后发现侧脑室旁脑白质病变患者早期即可出现平衡障碍,且病变越严重,姿势稳定性和动态平衡能力越差,跌倒风险越高。

2.3 EPVS 与运动障碍

血管周围间隙(perivasal space, PVS)影像学表现为与血管走行一致,边界清晰,呈圆形、线性或卵圆形,与脑脊液信号相同,直径小于 3 mm 的间隙,随着年龄的增长,可出现在脑白质和基底节,当 EPVS 引起占位效应时提示其直径可达 10~20 mm^[2]。

目前,关于 EPVS 与运动障碍的研究十分有限。有研究表明,基底节血管周围间隙扩大(PVS in the basal ganglia, BG-PVS)与血管性帕金森综合征(vascular parkinsonism, VP)所表现的姿势欠稳定和步态僵硬有关^[18]。既往的病理学研究也证实了这点^[19]。此外,血管周围间隙扩大可能与颅内 β -淀粉样蛋白(amyloid β -protein, A β)沉积增加有关,产生的神经毒性作用引起神经元变性和凋亡,进而导致步态障碍^[20]。一项针对 439 名年龄 50~69 岁人群的匹茨堡化合物 B-PET 研究提示,颞叶 A β 沉积与步速下降有关,且随着年龄增长,女性步速下降的程度较男性更为严重。未来尚需要更多研究对 EPVS 与运动功能的相关性加以探讨^[21]。

2.4 CMB 与运动障碍

CMB 是由于血液从破裂的血管壁渗出而形成的局灶性含铁血黄素沉积,磁共振梯度回波 T₂ 加权序列或磁敏感加权成像(susceptibility-weighted MRI, SWI)上直径为 2~10 mm 圆形或卵圆形的低信号区是其常见的影像学表现^[22]。SWI 是评估 CMB 的首选检查,因为它比 GRE-T₂WI 序列更加敏感^[23]。

目前脑微出血与运动障碍的相关性研究较少。既往有学者报道,额叶、颞叶和基底节脑微出血数目与步长缩短有关,额叶脑微出血数目还与步速下降有关^[24];一项旨在探讨帕金森病(PD)的运动亚型与微出血的关系研究纳入台北医科大学附属 134 例早期和中期的帕金森病患者,根据表

现最突出的运动症状将其分为 3 个亚型,即震颤为主型、强直为主型、姿势不稳-步态障碍型(postural instability and gait disturbance, PIGD),采用微出血解剖评分量表对 SWI 中的 CMB 进行量化,并进行回归分析后发现 PIGD 亚型患者很有可能存在脑深部结构和脑叶的微出血病灶,经过性别和年龄的调整后脑深部结构尤其是丘脑和脑深部白质的微出血与 PIGD 亚型的相关性最高,并提出动脉粥样硬化血管病变可能与 PD 的 PIGD 亚型风险增加有关^[25]。

2.5 脑萎缩与运动障碍

小血管病背景下的脑萎缩定义为皮质或皮质下脑容量的减少,与创伤或梗死等局灶性损伤无关^[2]。脑回缩窄、脑沟变深和脑室扩大是 MRI 中常见的影像学表现。

脑萎缩与整体运动功能下降有关。磁化传递成像(magnetization transfer imaging, MTI)可以发现传统磁共振成像中难以辨别的微结构异常,磁化传递率(magnetization transfer ratio, MTR)指标对于 MTI 显示的与年龄和疾病相关的脑实质异常较敏感。MTI 降低与脑组织的减少有关。雷克雅未克队列研究对 795 名受试人群进行磁化传递率、脑白质高信号、脑萎缩、腔隙性脑梗死的测量和评定,结果显示脑萎缩与下肢肌肉力量下降、运动功能减退有关^[26]。Callisaya 等^[27]基于塔斯马尼亚认知和步态研究(Tasmanian Study of Cognition and Gait, TASCOC),测量 395 名老年人群的步态相关数据(步长、步速等)、头部 MRI 中灰白质的体积并进行线性回归分析,结果显示双侧皮质和皮质下灰质体积减小与步速减慢和步幅缩短独立相关,并对运动的控制、视觉、知觉和记忆有重要意义。

Su 等^[28]对 779 名年龄 35 岁及以上的人群进行分析并观察到,CSVD 人群普遍存在大脑皮质(主要是额叶和颞叶)萎缩,壳核、丘脑体积缩小,步速减慢,姿势控制迟缓的现象;上下肢运动功能下降与全脑灰质、苍白球的萎缩有关。一项对巴尔的摩年龄 60 岁以上的老年人群进行的纵向研究显示,大脑结构变化和运动能力之间存在复杂的双向关系,额叶、顶叶和颞叶(包括灰质、白质和胼胝体)的特定区域脑容量可以预测未来的步行速度^[29]。

2.6 脑微梗死与运动障碍

脑微梗死(cerebral microinfarct, CMI)指在显微镜下可见,而在大体解剖中肉眼不可见的脑内界限清晰的坏死病灶,其病理学与缺血性脑梗死表现相似^[30],大小从 50 μ m 到几毫米变化不等,在高分辨 MRI 和弥散加权成像(diffusion weighted imaging, DWI)上可见。微梗死病灶急性期在 DWI 上表现为高信号,在表现弥散系数成像中表现为低信号^[2]。

目前,关于脑微梗死与运动障碍的研究很少。在第十五届国际脑血管病高峰论坛上张颖冬教授在报告“脑微梗死的检测及其临床意义”中提到,对 850 例患者的神经病理学研究发现脑微梗死与其生前运动功能障碍相关联,然而尚缺乏在体 MRI 分析 CMIs 对运动功能影响的研究。

3 CVSD 相关运动障碍的发生机制

3.1 大脑皮质结构改变

个体随意动作的完成需要大脑皮质运动、感觉及认知功

能区的相互配合和作用,因此小血管病对不同功能区的损害可引起大脑皮质结构的改变,导致不同类型和程度的运动功能损伤。有研究表明,累及脑叶的LI和CMB可引起不同形式的步态(步速、步频和步幅等)异常^[7,24]。Kim等^[31]等观察到步态紊乱与皮质运动区、运动前区、额叶背外侧和颞顶枕区侧面萎缩有关。此外,皮质和皮质下结构和环路(如额叶、颞叶、基底节、脑干和小脑等)的损害还能通过影响执行、注意和记忆功能等导致患者的步态控制和平衡能力下降^[32-33]。

3.2 重要的白质纤维破坏

脑内白质纤维束连接不同的功能区,具有神经冲动传导和信息传递的作用,当关键部位(脑室周围和额叶深部等)白质纤维的完整性受损时调控运动功能的多级神经网络会受到破坏并引起运动功能损伤。

多项研究发现,当WMH累及重要的纤维束(丘脑皮质束、皮质脊髓束、胼胝体、扣带回等)时会出现步态和姿势异常,由于白质纤维束在脑室周围的分布比深部更为密集,因此与DWMH比较,PWMH是步态障碍更为重要的预测因子,而DWMHs体积增加所引起的抑郁和认知功能下降使患者易出现跌倒发作^[34]。此外,Megumi Kubota等^[35]对276个有脑小血管病影像学表现的大脑半球进行头部磁共振的评估及运动诱发电位的检查分析,发现中枢传导时间(central motor conduction time, CMCT)的延长与脑白质区血管周围间隙扩大的数量有所关联,并提出血管周围间隙扭曲、扩大对走形在其周围的神经束(锥体束等)进行机械加压,会引发运动功能相关问题。

3.3 深部灰质结构改变

脑深部结构如丘脑、基底节和杏仁核等均参与运动信息反馈和随意动作发生的过程。由于LI和CMB的空间分布具有多样性,因此多部位的LI和CMB会损伤皮质下、基底节、脑干和小脑等功能区引起步态和平衡障碍,基底节、丘脑的LI也可因增加抑郁发生风险而出现平衡维持能力下降^[36]。

4 展望

我们应从全局观念看待CSVD,它可能是一种系统性疾病,同时反映全身的血管情况。CSVD引起的运动功能障碍可能是多系统、多病变共同作用的结果,机制复杂且尚未阐明,期待未来研究能够从自身免疫反应的角度进一步加深对发病机制的认识。

目前对于CSVD与运动功能的研究多以横断面分析为主,未来应进行多中心、大样本、前瞻性研究。此外,目前尚缺乏公认的可以预防CSVD引起的运动功能损伤的有效方法,希望将来可以通过具体方法对潜在风险进行提前干预,改善患者的生活质量。

参考文献

[1] Ter Telgte A, Van Leijssen EM, Wiegertjes K, et al. Cerebral small vessel disease: from a focal to a global perspective[J]. Nat Rev Neurol, 2018, 14(7): 387-398.

[2] 中华医学会神经病学分会, 中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国脑小血管病诊治共识[J]. 中华神经科杂志, 2015, 48(10): 838-844.

[3] Si J, Li K, Shan P, et al. The combined presence of hypertension and vitamin D deficiency increased the probability of the occurrence of small vessel disease in China[J]. BMC Neurol, 2019, 19(1): 164.

[4] Wardlaw JM, Smith EE, Biessels GJ, et al. Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration[J]. The Lancet Neurology, 2013, 12(8): 822-838.

[5] 黄勇华, 赵弘轶. 脑小血管病研究新理念[J]. 中国现代神经疾病杂志, 2019, 19(07): 461-465.

[6] Wang N, Allali G, Kesavadas C, et al. Cerebral small vessel disease and motoric cognitive risk syndrome: results from the Kerala-Einstein study[J]. Journal of Alzheimers Disease, 2016, 50(3): 699-707.

[7] Webster KE, Wittwer JE, Feller JA. Validity of the GAITRite (R) walkway system for the measurement of averaged and individual step parameters of gait[J]. Gait Posture, 2005, 22(4): 317-321.

[8] Choi P, Ren M, Phan TG, et al. Silent infarcts and cerebral microbleeds modify the associations of white matter lesions with gait and postural stability Population-Based study[J]. Stroke, 2012, 43(6): 1505-1510.

[9] Cannistraro RJ, Badi M, Eidelman BH, et al. CNS small vessel disease A clinical review[J]. Neurology, 2019, 92(24): 1146-1156.

[10] Tabara Y, Okada Y, Ohara M, et al. Association of postural instability with asymptomatic cerebrovascular damage and cognitive decline: Japan Shimanami Health Promoting Program Study[J]. Stroke, 2015, 46(1): 16-22.

[11] Wardlaw JM, Smith C, Dichgans M, et al. Small vessel disease: mechanisms and clinical implications[J]. Lancet Neurol, 2019, 18(7): 684-696.

[12] Fazekas F, Barkhof F, Wahlund LO, et al. CT and MRI rating of white matter lesions [J]. Cerebrovasc Dis, 2002, 13(Suppl2): 31-36.

[13] Smith EE, Odonnell M, Dagenais G, et al. Early cerebral small vessel disease and brain volume, cognition, and gait[J]. Ann Neurol, 2015, 77(2): 251-261.

[14] Toda K, Iijima M, Kitagawa K, et al. Periventricular white matter lesions influence gait functions in parkinson's disease [J]. Eur Neurol, 2019, 81(3/4): 120-127.

[15] Scheltens PM, Bakhof F, Leys D, et al. A semiquantitative rating scale for the assessment of signal hyperintensities on magnetic resonance imaging[J]. Neurol Sci, 1993, 114(1): 7-12.

[16] Van der Holst HM, Tuladhar AM, Zerbi V, et al. White matter changes and gait decline in cerebral small vessel disease[J]. Neuroimage Clin, 2017, 17: 731-738.

[17] Li Y, Qiu L. Characteristics of balance disorders in patients with white matter hyperintensities[J]. Chin J Contemp Neurol Neurosurg, 2019, 19(07): 496-500.

[18] Shibata K, Sugiura M, Nishimura Y, et al. The effect of small vessel disease on motor and cognitive function in Parkinson's disease[J]. Clin Neurol Neurosurg, 2019, 182(2019): 58-62.

- [19] F  nelon G, Gray F, Wallays C, et al. Parkinsonism and dilatation of the perivascular spaces (  tat crib  ) of the striatum; a clinical, magnetic resonance imaging, and pathological study [J]. *Mov Disord*, 1995, 10(6): 754-760.
- [20] Weller RO, Hawkes CA, Kalara RN, et al. White matter changes in dementia; role of impaired drainage of interstitial fluid [J]. *Brain Pathol*, 2015, 25(1): 63-78.
- [21] Wennberg AM, Lesnick TG, Schwarz CG, et al. Longitudinal association between brain Amyloid-Beta and gait in the Mayo clinic study of aging[J]. *Journals of Gerontology Series A - Biological Sciences and Medical Sciences*, 2018, 73 (9): 1244-1250.
- [22] Low A, Mak E, Rowe JB, et al. Inflammation and cerebral small vessel disease: A systematic review[J]. *Ageing Res Rev*, 2019, 53(2019): 100916.
- [23] Cheng AL, Batool S, McCreary CR, et al. Susceptibility-weighted imaging is more reliable than T2 * -weighted gradient-recalled echo MRI for detecting microbleeds[J]. *Stroke*, 2013, 44 (10): 2782-2786.
- [24] De Laat KF, Van Den Berg HA, Van Norden AG, et al. Microbleeds are independently related to gait disturbances in elderly individuals with cerebral small vessel disease[J]. *Stroke*, 2011, 42(2): 494-497.
- [25] Chiu WT, Chan L, Wu D, et al. Cerebral microbleeds are associated with postural instability and gait disturbance subtype in People with parkinson's disease[J]. *Eur Neurol*, 2018, 80 (5/6): 335-340.
- [26] Rosano C, Sigurdsson S, Siggeirsdottir K, et al. Magnetization transfer imaging, white matter hyperintensities, brain atrophy and slower gait in older men and women[J]. *Neurobiol Aging*, 2010, 31(7): 1197-1204.
- [27] Callisaya ML, Beare R, Phan TG, et al. Global and regional associations of smaller cerebral gray and white matter volumes with gait in older People[J]. *PLoS One*, 2014, 9(1): e84909.
- [28] Su N, Liang XY, Zhai FF, et al. The consequence of cerebral small vessel disease: Linking brain atrophy to motor impairment in the elderly[J]. *Hum Brain Mapp*, 2018, 39(11): 4452-4461.
- [29] Tian Q, Resnick SM, Davatzikos C, et al. A prospective study of focal brain atrophy, mobility and fitness[J]. *J Intern Med*, 2019, 286(1): 88-100.
- [30] Smith EE, Schneider JA, Wardlaw JM, et al. Cerebral microinfarcts; the invisible lesions[J]. *The Lancet Neurology*, 2012, 11(3): 272-282.
- [31] 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.
- [32] Patel P, Lamar M, Bhatt T, et al. Effect of type of cognitive task and walking speed on cognitivemotor interference during dual-task walking [J]. *Neuroscience*, 2014, 260 (2014): 140-148.
- [33] Ungvari Z, Tarantini S, Kirkpatrick AC, et al. Cerebral microhemorrhages; mechanisms, Consequences, and prevention[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2017, 312 (6): H1128-H1143.
- [34] Fujishima M, Maikusa N, Nakamura K, et al. Mild cognitive impairment, poor episodic memory, and late-life depression are associated with cerebral cortical thinning and increased white matter hyperintensities[J/OL]. *Front Aging Neurosci*, 2014, 6 (2014): 306.
- [35] Kubota M, Iijima M, Shirai Y, et al. Association between cerebral small vessel disease and central motor conduction time in patients with vascular risk[J]. *Journal of Stroke & Cerebrovascular Diseases*, 2019, 28(8): 2343-2350.
- [36] Grool AM, Gerritsen L, Zuithoff, et al. Lacunar infarcts in deep white matter are associated with higher and more fluctuating depressive symptoms during three years followup[J]. *Biol Psychiatry*, 2013, 73(2): 169-176.

(2019-10-10 收稿)

• 消 息 •

声 明

本刊版权归武汉大学人民医院所有。除非特别声明,本刊刊出的所有文章不代表《卒中与神经疾病》编辑委员会的观点。本刊已入编“万方数据-数字化期刊群”和“中国核心期刊(遴选)数据库”等。作者如不同意将文章入编投稿时敬请说明。

《卒中与神经疾病》编辑部