

• 综 述 •

脑小血管病的步态障碍与影像学研究

李亚楠 王浩川 杨家怡 李红芳

【中图分类号】 R743 【文献标识码】 A 【文章编号】 1007-0478(2023)05-0528-04

【DOI】 10.3969/j.issn.1007-0478.2023.05.019

近年来,随着老年人预期寿命的提高及磁共振成像(Magnetic resonance imaging, MRI)的普查,脑小血管病(Cerebral small vessel disease, CSVD)的发病率越来越高。CSVD的诊断主要依靠影像学,常规MRI可以观察到CSVD的影像学标志物,先进的成像技术比标准成像技术可以更早地发现疾病的迹象。步态障碍是CSVD常见的临床表现,是老年人慢性残疾的主要原因之一,影响着老年人的生活质量和预期寿命。本研究就CSVD步态参数的评估、步态障碍的特点、CSVD影像学表现以及步态障碍与影像学相关性研究展开综述,以期CSVD的发病机制、临床诊断及治疗方案提供新思路。

CSVD是指由于各种病因影响脑内小动脉、微动脉、毛细血管、微静脉和小静脉导致的一系列临床、影像学、病理综合征^[1]。有研究发现约25%的脑卒中和45%的痴呆病例都是来自于CSVD^[2]。由于常规颅脑磁共振血管成像不能显示小血管以及研究CSVD的动物模型比较少,目前关于CSVD的发病机制并不是很清楚。目前许多关于步态参数评估的方法应用于CSVD中来探讨其步态障碍的特点,许多研究也发现了CSVD步态障碍与影像学表现的相关性。

1 脑小血管病的病因及发病机制

目前的数据表明,CSVD的病因主要分为6类,即I型:小动脉硬化(也称年龄和血管危险因素相关性小血管病);II型:散发性或遗传性脑淀粉样血管病(Cerebral amyloid angiopathy, CAA);III型:其他遗传性小血管病;IV型:炎症或免疫介导小血管病;V型:静脉胶原化疾病;VI:其他类型脑小血管病(如放疗后的放射性脑病)。小动脉硬化、CAA是最常见类型,也是临床上研究最多的类型。近年来遗传性CSVD的发病率呈现逐渐上升的趋势,其中最常见的是伴有皮质下梗死和白质脑病的常染色体显性遗传脑动脉病(Autosomal dominant cerebral artery disease with subcortical infarction and leukoencephalopathy, CADASIL)^[1]。炎症或免疫介导的小血管病多继发于全身系统性疾病如血管炎、系统性红斑狼疮等。静脉胶原病是胶原蛋白沉积于侧脑室附近小静脉,造成血管壁的增厚、狭窄。放射性脑病主要影响白

质小血管,导致弥漫性白质脑病,髓鞘变性^[1]。传统观点认为CSVD相当于小动脉闭塞或破裂所致的脑卒中,但人类神经成像和遗传学研究纠正了这一点^[3]。血管内皮功能障碍是目前公认可能的发病机制,有研究发现脑血管内皮细胞功能障碍主要有以下几种表现形式:包括血脑屏障功能障碍、血管舒张功能受损、血管僵硬、血流和间质液体排出功能障碍、白质稀疏、髓鞘损伤等^[4-5]。脑小血管病是一种动态的全脑疾病,近年来“炎症”的概念受到越来越多的关注,参与多种与年龄相关的慢性病的发展^[6],同样炎症老化在CSVD的病理生理学机制中的作用也被更多的研究所发现,未来是我们需要重点关注的1个方向。

2 脑小血管病的步态障碍与影像学研究

2.1 脑小血管病影像学标志物

新发的皮层下梗死(Subcortical infarction, SI)、腔梗(Lacunar infarction, LI)、血管周围间隙扩大(Enlarged perivascular spaces, EPVS)、脑白质高信号(White matter hyperintensity, WMHs)、脑微出血(Cerebral microbleed, CMBs)、脑萎缩(Brain atrophy)是CSVD最常见的影像学表现。SI定义为弥散加权成像磁共振序列(Diffusion-weighted imaging, DWI)中病变直径小于2 cm的近期脑梗死^[7]。LI指位于基底节或白质大小为3~15 mm的腔隙。PVS是小穿通血管周围间质液体填充的空腔,发挥液体和废物清除的作用^[7]。以往研究认为LI与PVS的鉴别主要靠MRI液体衰减反转恢复(Fluid attenuated inversion recovery, FLAIR)序列,在此序列中呈高信号的是LI,相反呈低信号的被认为是PVS。然而,有研究发现位于白质中扩大的PVS,高达50%与FLAIR高信号有关,这与传统的观念是不同的,后续可以通过PVS典型解剖位置来区分其与LI^[2]。WMH在MRI上位于大脑半球白质的融合区域,在T₂加权 and FLAIR成像上表现为高信号^[1]。WMH又分为脑室旁脑白质高信号(Periventricular white matter hyperintensities, PWMH)以及深部白质高信号(Deep white matter hyperintensities, DWMH)。Fazekas评分被用来评估WMH的严重程度,评分从0~3级,0级代表无病变;1级表示多发性点状病变;2级为点状病变连接成融合性病变;3级为广泛融合性病变^[8]。CMBs是局灶性含铁血黄素沉积的区域,磁敏感成像(Susceptibility weighted imaging, SWI)是评估CMBs的首选方法,其检测的敏感性也取决于MRI的场强,7T MRI的检测率高于3T MRI^[2]。CSVD的影像学病变都不是单一存在

基金项目:济宁市重点研发计划(2022YXNS051)

作者单位:272029 山东省济宁医学院临床医学院(李亚楠 王浩川 杨家怡);济宁医学院附属医院神经内科[李红芳(通信作者)]

的,有许多 WMH 的患者也可能存在 LI, PVS 或 CMBs。对于位于 WMH 区域内的 LI,临床中对于这些损害应该被归类为单纯的腔梗还是慢性白质稀疏造成的损伤有时候还不是很确定^[1],需要进一步来研究。比起单一的影像学标志物,影像学总负荷目前越来越多地被用来评估 CSVD 的严重程度^[3,9]。随着新的成像技术的出现,越来越多的早期病变可以被发现,比如扩散张量成像技术(Diffusion tensor imaging, DTI)可以早期识别改变的白质连接,血氧水平依赖成像可以识别降低的血管反应性^[2]。

2.2 脑小血管病患者步态障碍特点

步态障碍是 CSVD 常见但不是唯一的临床表现^[10],在疾病早期阶段患者可能无症状或存在轻微的症状,并不会因此来就诊;疾病晚期患者出现步态严重受损,许多患者几乎无法行走,而且经常摔倒。CSVD 患者症状常常不是单一存在的,后期也会存在情绪改变,常伴有明显的抑郁症状,并出现尿失禁。以往的研究发现 CSVD 患者常常伴有步长缩短、步速下降、节奏减慢、跨步时间延长以及起立行走时间及站立阶段时间百分比增加^[11-12]。这些研究结果也与我们临床中的发现相一致,体现了 CSVD 患者的步态损伤是多方面的。Ma 等^[13]除了发现患者上述步态特点,通过单任务步行(Single-task walking, STW)及双任务步行(Dual-task walking, DTW)模式下分析了 CSVD 患者的步态参数,发现与健康对照组比较,CSVD 患者具有跨步时间变异性大、步态不对称性和协调性差的特点。这一发现对于我们以后的研究提供了指导,这些反映步态稳定性的参数未来可以作为 CSVD 患者步态功能障碍的标志物,通过研究其与影像学的关系,来进一步探讨 CSVD 步态障碍的机制。

2.3 脑小血管病患者步态参数测量

临床中经常应用的步态测量包括定量步态评估和半定量步态评估。定量步态评估是在相对安全的环境中通过参与者步行一段距离来计算步速、步行时间等。半定量步态评估通常包括平衡和步态测试量表(Tinetti balance and gait analysis, Tinetti 试验)、站立行走试验(Timed up and go test, TUG)和简易体能状况量表(Short physical performance battery, SPPB)、平衡量表(Berg balance scale, BBS)。这种步态测量的方式都是通过患者与测试者配合进行的,可能存在人为、环境等因素的干扰,使得结果存在一定的误差。目前越来越多的电子计算机设备应用于步态测量。使用类似鞋垫的可穿戴步态跟踪设备进行步态定量分析,从每一步中提取步态参数,能够准确地捕获步态参数,并通过蓝牙无线传输数据,减少了人为的误差^[14]。能量消耗和活动智能设备(Energy expenditure and activity, IDEEA 系统)由 5 个运动传感器和 1 个微型计算机组成,具有方便性、可操作性强,也被用来测量步态参数^[15]。步态分析常用的时间参数包括跨步时间、节奏(每分钟步数)、站立阶段时间百分比等。空间参数包括步长、脚跟着地角度和脚趾离地角度等。有研究发现脚跟着地角度、脚趾离地角度可以作为 CSVD 步态功能的评估;Schlachetzki 等^[16]发现这些参数已经被证实能够区分 PD 患者和正常老年人,为临床步态的测量提供了方向。目前的研究表明,跨步时间变异性(Step time variability, CV)、

步态不对称性(Gait asymmetry, GA)和位相协调指数(Phase coordination index, PCI)已被报道是跌倒风险增加的预测标志^[17]。有些步态的改变是亚临床的,新的步态参数可以早期发现步态的异常,降低跌倒、死亡的风险。在我们日常生活中正常步态的控制包括运动系统和认知控制系统^[18]。在最近的研究中双任务步行(Dual-task walking, DTW)被选为检查步态不规则的理想范例^[19]。有研究发现相比于单任务步行(Single-task walking, STW)下的步态测量,DTW 评估 CSVD 患者与正常人的跨步时间、步速、跨步时间变异性等步态参数更具优势^[13]。在 DTW 过程中更多的注意力被分配到认知任务上,这可能会观察到潜伏的步态异常,早期发现 CSVD 患者的步态改变对于临床有较大的指导意义。

2.4 步态障碍与影像学标志物的相关性

很多研究都发现在伴有步态障碍的 CSVD 患者中影像学表现也存在着改变。在纳入 770 个社区人群的研究中通过 3 m 步速以及 5 次重复坐姿站立时间来评估 CSVD 患者的下肢运动功能,在调整了相关因素后 PWMH 与步态速度呈显著负相关,其他脑小血管病包括 LI, CMBs, PVS 与 3 m 步速以及 5 次重复坐姿站立时间未发现相关性^[11]。Kim 等^[20]也发现 PWMH 的完整性破坏以及与 WMH 相关的皮质变薄与步态障碍有关。这些观点都说明了 WMH 是步态功能障碍重要的预测指标,未来可以进一步探讨其潜在机制,寻找其治疗靶点。Verwer 等^[21]通过记忆门诊纳入 113 例患者,发现 CSVD 通常不是孤立存在的,可能与阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)共存,而且以认知功能障碍及痴呆就诊的患者,通过磁共振扫描可以观察到 CSVD 影像学标志物,对 CSVD 影像学标志物及总负荷与步态的相关性分析发现 WHM 体积、总负荷是步速受损的危险因素,而有无 LI 及 CMBs 与步态障碍没有明显的相关性。但是除了 WHM 和总负荷评分在步态障碍中的作用,其他脑小血管病的影像学标志物被认为也参与步态障碍的发病过程。Li 等^[12]通过研究步态障碍与 CSVD 的不同成像标记物、CSVD 总负荷之间的关系中发现 CSVD 总负荷与较长的 3 m 步行时间、较短的步长、较长的 TUG 时间有关。LI 与较长 3 m 步行时间和 TUG 时间有关,而 WHM 和 CMBs 分别与跨步时间延长和站立时间百分比增加有关。Su 等^[22]研究发现丘脑萎缩可能是伴有步态障碍的 CSVD 患者的危险因素。这 2 个研究也说明 CSVD 总负荷和单一影像学标志物与步态障碍存在相关性,不同的 CSVD 成像标志物可能通过不同的途径引起步态障碍,需要用神经成像技术进一步研究,以阐明步态障碍和 CSVD 之间联系的潜在机制。关于单一影像学标志物与步态障碍的关系仍然存在争议^[23],CSVD 总负荷可能更好地反映 CSVD 对功能损害的整体影响^[24]。临床中对于步态障碍与影像学的研究大多是横断面研究,后续我们可能需要大型纵向队列研究,进一步探讨 CSVD 和步态障碍之间的因果关系。

2.5 CSVD 患者步态障碍的脑功能成像

许多研究都发现了伴有步态障碍的 CSVD 患者的脑结构改变,关于功能网络是否存在改变是目前研究的 1 个热点^[25-28]。功能表现是脑区之间复杂相互作用的结果,这些脑

区通过白质束相互连接,共同形成大脑网络^[5,29]。Zhou等^[15]通过静息状态功能磁共振成像(Resting state functional magnetic resonance imaging, rs-fMRI)和低频波动幅度分数(Low-frequency fluctuation, fALFF)分析局部固有神经振荡的改变,发现左侧辅助运动区(Left supplementary motor area, SMA, L)和左侧顶上回(Left superior parietal lobe, SPL, L)、右侧中央后回(Right postcentral gyrus, PoCG, R)等主要位于感觉运动网和额顶神经网络 fALFF 值降低,基于 fALFF 结果,计算功能连通性(Function Connection, FC),发现左侧辅助运动区(SMA, L)与右侧颞叶皮质(Right lateral temporal cortex, LTC, R)之间的 FC 显著降低,改变的 FC 值与步速、节奏呈正相关,与 TUG 时间呈负相关。这一研究也进一步说明了伴有步态障碍的 CSVD 患者不仅存在脑结构改变,早期重要感觉运动区的脑功能网络也会存在变化^[30]。未来脑功能成像可以作为研究步态障碍的 1 个新的方向,进一步了解脑功能的改变及其与步态障碍的重要关系可能有助于了解 CSVD 患者步态障碍潜在的神经机制。

3 总结与展望

CSVD 目前发病率越来越高,内皮功能障碍、血脑屏障受损、淋巴清除功能障碍、炎症反应等是目前认为可能的发病机制。相比于 CSVD 常规的影像学标志物,影像学总负荷可能会更好来表示疾病的严重程度。相比于常规的影像学技术,新型的成像技术可以早期发现脑结构的损伤及脑功能网络的改变,未来可以应用于临床,来改善患者的预后。步态障碍是 CSVD 常见的临床表现,增加老年人跌倒的风险且降低了其预期寿命。相比于健康老年人,各种步态参数都提示了 CSVD 患者存在着步态受损的特点。新的步态参数及测量方式为早期亚临床步态改变提供了新的方向。常规 MRI 可以观察到伴有步态障碍的 CSVD 患者脑结构的改变,不同的影像学标志物可能在 CSVD 患者的步态障碍中发挥不同的作用,新型成像技术可以早期发现其脑功能网络的改变。未来进一步通过研究影像学表现与 CSVD 患者步态障碍的相关性及其潜在的机制来延缓疾病的进展。

利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Pantoni L. Cerebral small vessel disease: from pathogenesis and clinical characteristics to therapeutic challenges[J]. *Lancet Neurol*, 2010, 9(7): 689-701.
- [2] Cannistraro RJ, Badi M, Eidelman BH, et al. CNS small vessel disease: a clinical review[J]. *Neurology*, 2019, 92(24): 1146-1156.
- [3] Wardlaw JM, Benveniste H, Williams A. Cerebral vascular dysfunctions detected in human small vessel disease and implications for preclinical studies[J]. *Annu Rev Physiol*, 2022, 84: 409-434.
- [4] Wardlaw JM, Smith C, Dichgans M. Small vessel disease: mechanisms and clinical implications[J]. *The Lancet Neurology*, 2019, 18(7): 684-696.
- [5] Ter Telgte A, van Leijsen EMC, Wiegertjes K, et al. Cerebral small vessel disease: from a focal to a global perspective[J]. *Nat Rev Neurol*, 2018, 14(7): 387-398.
- [6] Li TM, Huang YN, Cai W, et al. Age-related cerebral small vessel disease and inflammaging[J]. *Cell Death Dis*, 2020, 11(10): 932.
- [7] Pasi M, Cordonnier C. Clinical relevance of cerebral small vessel diseases[J]. *Stroke*, 2020, 51(1): 47-53.
- [8] Fazekas F, Chawluk JB, Alavi A, et al. Signal abnormalities at 1.5 T in Alzheimer's dementia and normal aging[J]. *Am J Roentgenol*, 1987, 149(2): 351-356.
- [9] Xu XP, Lau KK, Wong YK, et al. The effect of the total small vessel disease burden on the structural brain network[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 7442.
- [10] van der Holst HM, van Uden IWM, 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.
- [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[Z], 2017: 313.
- [12] 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.
- [13] Ma R, Zhao H, Wei W, et al. Gait characteristics under single-/dual-task walking conditions in elderly patients with cerebral small vessel disease: analysis of gait variability, gait asymmetry and bilateral coordination of gait[J]. *Gait Posture*, 2022, 92: 65-70.
- [14] Di Rosa M, Hausdorff JM, Stara V, et al. Concurrent validation of an index to estimate fall risk in community dwelling seniors through a wireless sensor insole system: a pilot study[J]. *Gait Posture*, 2017, 55: 6-11.
- [15] Zhou X, Zhang C, Li L, et al. Altered brain function in cerebral small vessel disease patients with gait disorders: a resting-state functional MRI study[Z], 2020: 234.
- [16] Schlachetki JCM, Barth J, Marxreiter F, et al. Wearable sensors objectively measure gait parameters in Parkinson's disease[J]. *PLoS One*, 2017, 12(10): e0183989.
- [17] James EG, Leveille SG, Hausdorff JM, et al. Coordination impairments are associated with falling among older adults[J]. *Exp Aging Res*, 2017, 43(5): 430-439.
- [18] Rosano C, Studenski SA, Aizenstein HJ, et al. Slower gait, slower information processing and smaller prefrontal area in older adults[J]. *Age Ageing*, 2012, 41(1): 58-64.
- [19] Cullen S, Montero-Odasso M, Bherer L, et al. Guidelines for gait assessments in the Canadian consortium on neurodegeneration in aging (CCNA) [J]. *Can Geriatr J*, 2018, 21(2): 157-165.
- [20] 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.

- toxic. A possible mechanism[J]. *Ann Intern Med*, 1971, 75(6):843-851.
- [25] Schotsmans K, De Cauwer H, Baets J, et al. Cerebrotendinous xanthomatosis presenting with asymmetric parkinsonism: a case with I-123-FP-CIT SPECT imaging[J]. *Acta Neurol Belg*, 2012, 112(3):287-289.
- [26] Verrips A. Spinal xanthomatosis; a variant of cerebrotendinous xanthomatosis[J]. *Brain*, 1999, 122(8):1589-1595.
- [27] Argov Z, Soffer D, Eisenberg S, et al. Chronic demyelinating peripheral neuropathy in cerebrotendinous xanthomatosis[J]. *Ann Neurol*, 1986, 20(1):89-91.
- [28] Zhang S, Li W, Zheng R, et al. Cerebrotendinous xanthomatosis with peripheral neuropathy: a clinical and neurophysiological study in Chinese population[J]. *Ann Transl Med*, 2020, 8(21):1372.
- [29] 王帅帅, 周爱红, 纪艾玲, 等. 脑腱黄瘤病的临床特征分析[J]. *中华神经医学杂志*, 2019, 18(9):4.
- [30] Kuwabara K, Hitoshi S, Nukina N, et al. PET analysis of a case of cerebrotendinous xanthomatosis presenting hemiparkinsonism[J]. *J Neurol Sci*, 1996, 138(1/2):145-149.
- [31] Su CS, Chang WN, Huang SH, et al. Cerebrotendinous xanthomatosis patients with and without parkinsonism: clinical characteristics and neuroimaging findings: neuroimages in CTX with/without Parkinsonism[J]. *Mov Disord*, 2010, 25(4):452-458.
- [32] Menkes JH, Schimschock JR, Swanson PD. Cerebrotendinous xanthomatosis. The storage of cholesterol within the nervous system[J]. *Arch Neurol*, 1968, 19(1):47-53.
- [33] Nicholls Z, Hobson E, Martindale J, et al. Diagnosis of spinal xanthomatosis by next-generation sequencing: identifying a rare, treatable mimic of hereditary spastic paraparesis[J]. *Pract Neurol*, 2015, 15(4):280-283.
- [34] Stelten BML, Lycklama À Nijeholt GJ, Hendriks E, et al. Long-term MRI findings in patients with cerebrotendinous xanthomatosis treated with chenodeoxycholic acid[J]. *Neurology*, 2022, 99(13):559-566.
- [35] Pedley TA, Emerson RG, Warner CL, et al. Treatment of cerebrotendinous xanthomatosis with chenodeoxycholic acid[J]. *Ann Neurol*, 1985, 18(4):517-518.
- [36] Kuriyama M, Tokimura Y, Fujiyama J, et al. Treatment of cerebrotendinous xanthomatosis: effects of chenodeoxycholic acid, pravastatin, and combined use[J]. *J Neurol Sci*, 1994, 125(1):22-28.
- [37] Nakamura T, Matsuzawa Y, Takemura K, et al. Combined treatment with chenodeoxycholic acid and pravastatin improves plasma cholesterol levels associated with marked regression of tendon xanthomas in cerebrotendinous xanthomatosis[J]. *Metabolism*, 1991, 40(7):741-746.
- [38] Verrips A, Wevers RA, Van Engelen BGM, et al. Effect of simvastatin in addition to chenodeoxycholic acid in patients with cerebrotendinous xanthomatosis[J]. *Metabolism*, 1999, 48(2):233-238.

(2023-01-28 收稿)

(上接第 530 页)

- [21] Verwer JH, Biessels GJ, Heinen R, et al. Occurrence of impaired physical performance in memory clinic patients with cerebral small vessel disease[J]. *Alzheimer Dis Assoc Disord*, 2018, 32(3):214-219.
- [22] 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.
- [23] Pinter D, Ritchie SJ, Doubal F, et al. Impact of small vessel disease in the brain on gait and balance[Z], 2017: 41637.
- [24] Hou Y, Li Y, Yang S, et al. Gait impairment and upper extremity disturbance are associated with total magnetic resonance imaging cerebral small vessel disease burden[Z], 2021: 640844.
- [25] Fox MD, Raichle ME. Spontaneous fluctuations in brain activity observed with functional magnetic resonance imaging[J]. *Nat Rev Neurosci*, 2007, 8(9):700-711.
- [26] Shen YT, Li JY, Yuan YS, et al. Disrupted amplitude of low-frequency fluctuations and causal connectivity in Parkinson's disease with apathy[J]. *Neurosci Lett*, 2018, 683:75-81.
- [27] Zuo XN, Di Martino A, Kelly C, et al. The oscillating brain: complex and reliable[J]. *Neuroimage*, 2010, 49(2):1432-1445.
- [28] Yang L, Yan Y, Wang Y, et al. Gradual disturbances of the amplitude of low-frequency fluctuations(ALFF) and fractional ALFF in Alzheimer spectrum[Z], 2018: 975.
- [29] Huang L, Chen X, Sun W, et al. Early segmental white matter fascicle microstructural damage predicts the corresponding cognitive domain impairment in cerebral small vessel disease patients by automated fiber quantification[Z], 2021: 598242.
- [30] 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.

(2023-02-10 收稿)