

·综述·

脑小血管病步态障碍与影像学的研究

许斐,李阳,郭晋瑜

作者单位
山西医科大学第
一医院神经内科
太原 030000
收稿日期
2020-12-28
通讯作者
李阳
docliyang@163.
com

摘要 脑小血管病(CSVD)累及颅内细小血管,步态障碍是早期CSVD的主要临床表现。步态障碍的发生与基底节环路受损及认知功能的竞争相关,白质完整性、皮质厚度及CSVD总体负担等影像学改变均会影响CSVD的步态障碍。本文通过归纳国内外临床研究对此展开论述,对今后探究CSVD的全脑结构和功能网络有重要的参考意义。

关键词 脑小血管病;步态障碍;认知障碍;白质完整性;皮质厚度;总体负担

中图分类号 R741;R743;R814 **文献标识码** A **DOI** 10.16780/j.cnki.sjssgncj.20201076

本文引用格式:许斐,李阳,郭晋瑜.脑小血管病步态障碍与影像学的研究[J].神经损伤与功能重建,2022,17(2): 92-94.

脑小血管病(cerebral small vessel disease,CSVD)是指由于各种病因影响脑内小动脉、微动脉、毛细血管、微静脉和小静脉所导致的一系列临床、影像、病理综合征^[1]。CSVD约占全球卒中的20%,主要累及的血管直径约40~200 μm,构成了大脑供血的基本单位,对维持大脑的功能具有重要的作用^[2,3]。CSVD在影像学主要表现为白质高信号、腔隙、血管周围间隙扩大、微出血、新近的小皮质下梗死和脑萎缩等^[1]。临床中,CSVD患者常表现为认知障碍、步态障碍、情绪和行为障碍、膀胱功能障碍等^[4,5]。其中,步态障碍是影响患者生活质量的重要原因,与患者住院率、死亡率等意外事故的发生及不良的预后等密切相关^[3]。本文拟对步态的测量、发生机制及影响CSVD步态障碍的相关因素展开论述。

1 步态评估及相关参数

从一侧足跟着地到下一次足跟着地的过程称为一个步态周期,包括支撑相和摆动相两部分。支撑相是下肢接触地面及承受重力的时间,摆动相是足离开地面向前迈步到再次落地之间的时间。临床上进一步将步态参数分为时间、距离、角度及动力4个参数。时间参数是指与步行相关的时间事件,如起步时间、跨步时间、支撑期、摆动相;由于步速、步频分别是指单位时间内行走的距离、步数,与时间密切相关,因此也作为时间参数。距离参数包括步长、步幅、步宽、抬脚高度等。角度参数包括足夹角、俯仰角、翻转角等。动力参数有地反力、重力加速度等^[6]。目前临床主要采用基于影像和传感器的检测技术对步态参数进行测量。此外,立体视觉技术需要通过视觉图像处理获得^[7],分析时间的红外相机是一种新型小巧的获取目标3D数据的立体成像设备^[8],此外还有红外热成像法以及压力垫和可穿戴步态采集系统^[9,10]。由于可穿戴设备可采集最原始的步态信息,分析的结果最真实客观,因此应用范围越来越广泛。

2 CSVD步态障碍的发生机制

最早西班牙学者通过使用步态和平衡指数测量CSVD的步态,结果显示步态障碍是CSVD的典型特征^[11]。有研究通过步态分析和脑灌注测量探究CSVD步态障碍的机制,结果表明与非步态障碍组相比,步态障碍组的双支撑时间和步幅较长,行走速度较慢。同时,大脑灌注在补充运动区、外侧前运动皮质、初级运动和躯体感觉区、视觉区、基底神经节和小脑部位明显增加,步态诱导的灌注改变在补充运动区、视皮质和丘脑中比例减少,这提示白质病变的步态障碍与基底神经节-丘脑-皮质环路的神经环路密切相关^[12,13]。法国的一项研究证实了尾状核萎缩和步速减慢显著相关^[14];美国心血管病健康研究提示右侧苍白球体积与步宽相关^[15];荷兰大学的RUN研究证实基底节微出血与步幅变短、直立行走时间变长密切相关^[16]。这些研究均提示CSVD的步态障碍与基底神经节的损伤有关。

前瞻性城乡流行病学调查中发现前额叶皮质体积减少与步速降低有显著相关性^[17]。另外,CSVD患者的注意力、信息的处理和加工能力等认知功能早期即可受累。认知障碍和步态障碍同时出现,加重CSVD患者的步态异常,这也是导致步态障碍的一个重要机制。步态一直被认为是一种高度自动化的运动任务,只需要很少的高级认知参与,但越来越多的证据表明执行功能的改变与步态障碍有关。步态的注意力需求经常使用认知-步态双任务方法进行测试^[18]。加拿大协会提出,对老年退行性疾病步态的评估中,受试者在参与步态任务的同时需进行100连续减1、减7、动物列名等测试,这更有利于筛选出具有注意力和执行功能缺陷的人群^[19,20]。新证据表明,步态缓慢和执行功能障碍是CSVD的早期现象,并可能进一步发展为跌倒和痴呆。这些早期表现可被视为“脑衰竭”,它们的出现表明它们可能具有共同的潜在机制。大脑皮质控制运动功能,而复杂的认知功能(如执行功能)则与运动共享相同的大

脑网络^[21]。执行多项任务的时候,注意力被分配,影响到每一个任务的完成效果。在正常人的大脑中,当同时执行2项任务的注意力需求未超过中枢的处理能力,任务会被顺利完成;反之如果中枢处理能力不足时,就会出现任务的相互干扰^[22-24]。许多研究者采用近红外光谱技术、功能磁共振等观察双任务条件下的大脑活动,均证实了这一理论机制^[25,26]。

3 CSVD 步态障碍与影像学改变

3.1 CSVD 步态障碍与白质完整性丧失

白质病变是CSVD中患病率最高的疾病,de Laat KF等^[19-21]通过基于体素的形态测量分析来研究白质病变的位置与步态之间的关系,结果表明白质病变与步态速度较低、步幅较短、步幅较宽有关,尤以半卵圆中心和脑室周围额叶为主,在胼胝体,尤其是膝上发现了最强的相关性。另外参与对运动表现的认知控制的前额叶皮质与步态异常相关性更强^[27]。2017年国外研究者使用弥散张量成像(diffusion tensor imaging, DTI)研究了CSVD中微观大脑结构变化和步态下降之间的纵向联系,分别在基线和随访期间进行评估。结果表明步幅下降与白质病变相关;同时基于空间统计分析显示,步幅下降与部分各向异性下降和平均扩散系数增加之间存在显著的相关性,其中在胼胝体和放射冠中相关性最强。另一项研究表明白质完整性丧失与CSVD患者5年随访后的步态参数下降有关^[28]。

de Laat KF等^[19-21]研究认为CSVD患者的步态障碍可能还涉及到其他因素,包括病变位置和伴随发生腔隙性梗死的数量。他们进一步探讨了白质病变和腔隙性梗死的严重程度和部位对步态的影响,通过人工分割和自动化区分不同区域评估脑白质病变体积,使用电子人行道定量评估步态,结果表明白质病变和腔隙性梗死均与步态参数独立相关,同时认为步幅是白质病变相关的最敏感参数^[29]。另一项通过结构影像学探讨步态与弥散张量成像评估的白质完整性关系的研究显示白质病变、腔隙性梗死和感兴趣区域内的平均扩散率和分数各向异性与定量和半定量步态参数相关,而且平均扩散系数在白质病变和步态参数间呈负相关关系^[30]。

3.2 CSVD 步态障碍与皮质厚度

研究者发现皮质厚度与CSVD患者的步态障碍相关,同时发现前额叶眶面、腹外侧前额叶皮质、顶叶、下顶叶、扣带区和视联合皮质的皮质厚度与步幅呈正相关;主辅运动皮质、扣带回皮质厚度与步幅呈正相关;前额叶眶面、腹外侧前额叶、前扣带皮质、尤其是顶叶下、颞上回厚度与步幅呈负相关^[31]。另有研究者探讨了步态障碍与脑白质完整性和皮质厚度的关系,结果表明侧脑室旁白质完整性的破坏与步态障碍有关,步态障碍与额顶叶、双侧胼胝体、双侧额外侧颞顶枕叶皮质变薄有关^[32]。

3.3 CSVD 步态障碍与CSVD总体负担

CSVD是一种全脑系统疾病,除了白质病变、腔隙性梗死及皮质厚度,还有很多其他影像学标志物。为了探究CSVD的单一标志物或其组合是否会影响老年人的步态和平衡功能,2017年Pinter D等^[33]采用头颅核磁记录单个CSVD影像学标志物和

整体CSVD评分对患者步态的影响。结果表明,CSVD影像学标志物越多,步态速度的损伤越明显。现在,有学者根据各个标志物在脑损伤中所占权重给予相应赋值得出CSVD总体负担,评估不同CSVD影像学特征对整个大脑的累积效应,而不是考虑单个特征,可能更好地分析其与CSVD相关的脑损伤的关系。一项荷兰的观察性研究中纳入133例记忆门诊患者,采用CSVD总体负担3分法,利用简易机体功能评估,如平衡、步速、椅子站立测试,结果表明CSVD总体负担与运动障碍有关,且评分越高的CSVD患者,运动功能下降越严重^[34]。另一项在社区老年人中进行的研究发现,CSVD总体负担与6米步行测试中步速减少相关。Li P等^[26]探讨了不同的影像学标记的CSVD或总CSVD负担和步态障碍之间的关系,结果显示总CSVD负担与3米行走呈正相关,同时CSVD负担越重,步幅越短, Timed-Up-and-Go测试时间越长。白质病变和脑微出血与跨步时间延长和Timed-Up-and-Go测试时间延长相关。总之,CSVD影像学标志物与步态障碍有关。不同的CSVD成像标记可能通过不同的途径引起步态障碍,机制尚不明确^[35]。

目前CSVD是以影像学表现为诊断标准的疾病,而CSVD影像会随着年龄而改变,同时随着年龄的增长,对姿势控制和步态的认知参与也会增加^[36],从而影响CSVD的步态。纵向研究表明,在额叶和颞叶区域,皮质灰质体积在成年期呈线性下降;而其他区域,如初级视觉皮质、顶叶和嗅内皮质在成年期相对稳定^[37];背外侧前额叶皮质和前额叶眶面皮质等区域似乎对年龄最敏感^[38];尽管大多数研究中将年龄范围缩小,但它仍然是步态功能差异的重要因素^[39-41]。因此,控制年龄因素对今后研究CSVD与步态之间的关系也至关重要。

4 讨论和展望

步态障碍是CSVD的重要临床表现,会影响患者的生活质量,后期可能增加致残率和死亡率。基底节的核团受损、连接破坏,皮质萎缩,白质完整性破坏,认知障碍与步态障碍共同竞争大脑储备功能以及年龄等,均会影响CSVD的步态障碍。白质完整性丧失越突出,CSVD总体负担评分越高,CSVD的步态障碍越明显,皮质厚度则根据病变部位的不同,与步态障碍呈正相关和负相关。年龄通过影响CSVD的影像学而对步态产生影响。总之,步态障碍的产生是一个非常复杂的过程,其发生机制尚需进一步研究。此外,CSVD长期以来被认为是不同的病变,但新的证据表明,它们可能共享一些共同的内在微血管病理,由于其弥漫性,CSVD应被视为一种“全脑疾病”^[42]。响应国家施行脑计划的号召,探究CSVD全脑结构功能网络并与临床表现结合,建立相互间的关系,更有利于发现影响CSVD步态异常的因素及机制。

参考文献

[1] 赵静, 常文龙, 宋伟丽, 等. 脑小血管病患者认知功能障碍与脑白质完整性及脑血流灌注的关系[J]. 神经损伤与功能重建, 2019, 14: 433-436, 453.
[2] 中华医学会老年医学分会神经病学组. 脑小血管病诊疗指南中国撰

写专家组.脑小血管病相关认知功能障碍中国诊疗指南[J].中华老年医学杂志, 2019, 38: 345-354.

[3] 王伊龙. 重视脑小血管病的步态障碍[J]. 中华医学杂志, 2019, 9: 641-643.

[4] Shi Y, Wardlaw JM. Update on cerebral small vessel disease: a dynamic whole-brain disease[J]. *Stroke Vasc Neurol*, 2016, 25: 83-92.

[5] 张宏, 吴有丽, 沈春子, 等. 脑白质疏松症患者步态障碍与认知损害的关系[J]. 安徽医科大学学报, 2017, 52: 1356-1360.

[6] 陶帅, 吕泽平, 谢海群. 可穿戴步态辅助技术在康复养老领域中的应用[J]. 科技导报, 2019, 37: 19-25.

[7] Auvinet E, Multon F, Meunier J. Gait analysis with multiple depth cameras[J]. *Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc*, 2011, 6265-6268.

[8] Zhang X, Liu X, Xia R, et al. Chinese herbal medicine for vascular cognitive impairment in cerebral small vessel disease: A protocol for systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2020, 99: e22455.

[9] Shindo A, Ishikawa H, Ii Y, et al. Clinical Features and Experimental Models of Cerebral Small Vessel Disease[J]. *Front Aging Neurosci*, 2020, 12: 109.

[10] Pinter D, Enzinger C, Fazekas F. Cerebral small vessel disease, cognitive reserve and cognitive dysfunction[J]. *J Neurol*, 2015, 262: 2411-2419.

[11] Fujiwara S, Sato S, Sugawara A, et al. The Coefficient of Variation of Step Time Can Overestimate Gait Abnormality: Test-Retest Reliability of Gait-Related Parameters Obtained with a Tri-Axial Accelerometer in Healthy Subjects[J]. *Sensors (Basel)*, 2020, 20: 577.

[12] Perera T, Tan JL, Cole MH, et al. Balance control systems in Parkinson's disease and the impact of pedunculopontine area stimulation[J]. *Brain*, 2018, 141: 3009-3022.

[13] Kim DH, Grodstein F, Newman AB, et al. Microvascular and Macrovascular Abnormalities and Cognitive and Physical Function in Older Adults: Cardiovascular Health Study[J]. *J Am Geriatr Soc*, 2015, 63: 1886-1893.

[14] Liu Q, Yang Y, Fan X. Microvascular pericytes in brain-associated vascular disease[J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 121: 109633.

[15] Li Q, Yang Y, Reis C, et al. Cerebral Small Vessel Disease[J]. *Cell Transplant*, 2018, 27: 1711-1722.

[16] Verwer JH, Biessels GJ, Heinen R, et al. Utrecht Vascular Cognitive Impairment (VCI) study group. Occurrence of Impaired Physical Performance in Memory Clinic Patients With Cerebral Small Vessel Disease[J]. *Alzheimer Dis Assoc Disord*, 2018, 32: 214-219.

[17] Smith EE, O'Donnell M, Dagenais G, et al. Early cerebral small vessel disease and brain volume, cognition, and gait[J]. *Aim Neurol*, 2015, 77: 251-261.

[18] Reijmer YD, Fotiadis P, Martinez-Ramirez S, et al. Structural network alterations and neurological dysfunction in cerebral amyloid angiopathy[J]. *Brain*, 2015, 138: 179-188.

[19] de Laat KF, van Norden AG, Gons RA, et al. Gait in elderly with cerebral small vessel disease[J]. *Stroke*, 2010, 41: 1652-1658.

[20] de Laat KF, van Norden AG, Gons RA, et al. Diffusion tensor imaging and gait in elderly persons with cerebral small vessel disease[J]. *Stroke*, 2011, 42: 373-379.

[21] 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: 73-83.

[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*, 201,

17: 731-738.

[23] 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: 1199-1207.

[24] Su N, Liang X, 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: 4452-4461.

[25] 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.

[26] Li P, Wang Y, Jiang Y, et al. Cerebral small vessel disease is associated with gait disturbance among community-dwelling elderly individuals: the Taizhou imaging study[J]. *Aging*, 2020, 12: 2814-2824.

[27] Lu CF, Liu YC, Yang YR, et al. Maintaining Gait Performance by Cortical Activation during Dual-Task Interference: A Functional Near-Infrared Spectroscopy Study[J]. *PLoS One*, 2015, 10: e0129390.

[28] Montero-Odasso M, Hachinski V. Preludes to brain failure: executive dysfunction and gait disturbances[J]. *Neurol Sci*, 2014, 35: 601-604.

[29] Kalaria RN, Akinyemi R, Ihara M. Stroke injury, cognitive impairment and vascular dementia[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2016, 1862: 915-925.

[30] 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: 157 - 165.

[31] Kim MO, Li Y, Wei F, et al. Normal cerebral vascular pulsations in humans: changes with age and implications for microvascular disease[J]. *J Hypertens*, 2017, 35: 2245-2256.

[32] Siejka TP, Srikanth VK, Hubbard RE, et al. Frailty and Cerebral Small Vessel Disease: A Cross-Sectional Analysis of the Tasmanian Study of Cognition and Gait [J]. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2018, 73: 255-260.

[33] 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.

[34] 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: 251-261.

[35] 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.

[36] Freeze WM, Bacskai BJ, Frosch MP, et al. Blood-Brain Barrier Leakage and Microvascular Lesions in Cerebral Amyloid Angiopathy[J]. *Stroke*, 2019, 50: 328-335.

[37] Hashimoto M, Takashima Y, Uchino A, et al. Dual task walking reveals cognitive dysfunction in community-dwelling elderly subjects: the Sefuri brain MRI study[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2014, 23: 1770-1775.

[38] Montero-Odasso M, Hachinski V. Preludes to brain failure: executive dysfunction and gait disturbances[J]. *Neurol Sci*, 2014, 35: 601-604.

[39] Remaud A, Boyas S, Lajole Y, et al. Attentional focus influences postural control and reaction time performances only during challenging dual-task conditions in healthy young adults[J]. *Exp Brain Res*, 2013, 2: 219-222.

[40] Kalaria RN, Hase Y. Neurovascular Ageing and Age-Related Diseases [J]. *Subcell Biochem*, 2019, 91: 477-499.

[41] De Cock AMI, Fransen E. Comprehensive Quantitative Spatiotemporal Gait Analysis Identifies Gait Characteristics for Early Dementia Subtyping in Community Dwelling Older Adults[J]. *Front Neurol*, 2019, 10: 313.

[42] Shi Y, Wardlaw JM. Update on cerebral small vessel disease: a dynamic whole-brain disease[J]. *Stroke Vasc Neurol*, 2016, 1: 83-92.

(本文编辑:唐颖馨)