

综述

DOI: 10.3969/j.issn.0253-9802.2023.12.004

脑白质高信号与认知功能障碍相关研究进展

赵丹 吕艳 赵仲艳 吴婵姬 徐汝艳 黄仕雄

【摘要】 脑白质高信号(WMH)是脑小血管病的影像学标志之一,近年来研究显示 WMH 与认知功能障碍存在相关性。该文主要就 WMH 形成机制、WMH 与认知功能的关系、WMH 引起认知功能障碍的机制等方面进行综述,以期进一步深入了解 WMH 与认知功能障碍的关系。

【关键词】 脑白质高信号; 认知功能障碍; 脑小血管病

Research progress on the relationship between white matter hyperintensity and cognitive impairment Zhao Dan, Lü Yan, Zhao Zhongyan, Wu Chanji, Xu Ruyan, Huang Shixiong. Hainan Provincial People's Hospital, Haikou 570311, China
Corresponding author, Huang Shixiong, E-mail: huangsx@hainmc.edu.cn

【Abstract】 White matter hyperintensity (WMH) is one of the imaging markers of cerebral small vessel disease (CSVD). Recent studies have found certain relationship between WMH and cognitive impairment. In this article, the mechanism of WMH formation, the relationship between WMH and cognitive impairment, the mechanism of cognitive dysfunction caused by WMH were reviewed, aiming to deepen the understanding of the relationship between WMH and cognitive impairment.

【Key words】 White matter hyperintensity; Cognitive impairment; Cerebral small vessel disease

脑白质高信号(WMH)是脑小血管病在影像学上的特征表现之一,是多种病理损害的结果^[1]。WMH 的临床表现多样,包括认知功能障碍、运动障碍、平衡障碍、步态异常、性格改变等,其中最常见的是认知功能障碍^[2]。WMH 起病隐匿,进展缓慢,缺乏特异性症状,早期很难被识别,随着 WMH 范围的扩大,认知功能障碍才逐渐显现出来^[3]。早期识别 WMH 相关认知功能障碍,对减慢认知功能下降速度具有重要意义,系统地认识和理解 WMH 与认知功能的关系至关重要。本文就 WMH 与认知功能障碍的相关性进行综述,以期对 WMH 相关认知功能障碍的临床诊疗提供参考,以助临床医师对此类患者给予早期的针对性处理。

一、脑白质高信号形成相关机制

WMH 病理生理机制较为复杂,涉及多种因素,现有的观点中以下几种因素认可度较高:①脑血流量反映了脑组织代谢及功能状态,近年来多项研究已证实脑血流量降低是 WMH 发生、发展的关键机制之一。脑白质包括脑室周围白质及

深部白质,脑室周围脑白质因缺乏侧支循环,容易遭受缺血损害^[4]。小动脉内异常物质的沉积可导致小动脉僵硬、狭窄,从而减少脑白质的血液灌注,并且异常物质的沉积可引起内皮细胞受损加重血流紊乱。最近一项对离体脑组织病理学及活体头颅 MRI 的研究证实静脉的胶原沉积与 WMH 体积呈正相关^[5]。②血脑屏障的功能障碍被认为是 WMH 的重要病理生理机制^[6]。血脑屏障被破坏时屏障的通透性会显著升高,血管内的物质渗漏至脑实质,从而使白质内的纤维密度下降、髓鞘脱失,最终导致 WMH^[7]。③小胶质细胞是神经系统内免疫吞噬细胞, M1 型小胶质细胞可以通过释放细胞因子改变脑组织对循环溶质的通透性,分泌趋化因子诱导免疫细胞向脑组织迁移,促进活性氧、产生一氧化碳等广泛损害脑实质,最终加重脑白质损害^[8]。④炎症参与了 WMH 的发生、发展,包括脑血流改变、血脑屏障功能障碍、氧化应激等各种病理学机制均可引起或加重炎症反应,同时也可作为炎症反应的结果^[9,10]。⑤近年来基因技术发展迅速,基因组流行病学协会的一项报道表

基金项目:海南省卫生健康行业科研项目(22A200009)

作者单位:570311 海口,海南省人民医院

通信作者,黄仕雄, E-mail: huangsx@hainmc.edu.cn

明17号染色体长臂区有6个染色体片段与WMH具有相关性,其中TRIM65与WMH的相关性最强^[11]。

此外,WMH的出现可能还涉及脑血管反应性降低、变应原轴突衰竭、氧化应激、 β -淀粉样蛋白(A β)沉积等机制^[12]。

二、脑白质高信号与认知功能关系

脑白质是大脑内部神经纤维聚集处,脑白质束在大脑内的信息传递中扮演重要角色,使人类高度进化的认知操作所需的神经系统具有快速有效的整合能力,以调节认知的关键方面,如注意力、记忆力、语言、视觉空间技能和执行功能等,WMH是导致认知功能障碍和痴呆的重要血管因素^[13]。目前科学技术的发展日新月异,影像学等相关技术蓬勃发展,WMH有望作为一个无创的生物学标志物用来帮助研究认知功能障碍,指导临床的诊疗工作。以下阐述WMH与认知功能之间的关系。

1. WMH 体积与认知功能的关系

脑白质由大脑之间的结构连接组成,携带信息以维持各种认知功能,白质被破坏,大脑中的信息传递就会被破坏。研究表明,WMH体积越大,本地网络传输效率和信息处理速度越慢,认知速度也越慢^[14-15]。一项荟萃分析研究表明,WMH体积与认知功能障碍程度呈正相关,随着WMH体积的增大,脑小血管病患者认知功能障碍的发生风险也不断增加^[16]。一项关于阿尔茨海默病(AD)患者认知功能障碍的研究显示,WMH体积越大,AD患者认知功能下降越快,此外在轻度认知功能障碍人群中,WMH的体积越大,其向AD转化的可能性则越高^[17]。总之,WMH体积越大,对认知功能的损害越严重。但目前关于WMH对认知功能障碍的影响仍存在一定的争议性,有学者认为WMH的严重程度与认知功能障碍的严重程度并不平衡,两者的相关性仍有待进一步研究^[18]。

2. WMH 部位与认知功能的关系

WMH部位可能与特定的认知功能障碍相关,具有一定的空间特异性。WMH按照部位的不同,可分为脑室周围WMH、深部皮质下WMH。一项对117例脑小血管病患者的回顾性研究表明脑室旁WMH与深部皮质下WMH相比,其与认知的关系更为密切,与各个认知域之间均具有显著相关性,其中深部皮质下WMH主要与执行功能及

视空间功能相关,机制可能为其主要破坏白质的短程连接,从而损坏特定大脑区域的功能^[19-20]。而脑室周围WMH与认知功能障碍的相关性,比深部皮质下WMH更强,其与各种类型的认知功能障碍均呈现一定的相关性,以执行能力和处理速度下降为主要特点,可能的机制是脑室周围WMH会破坏白质的远距离连接,从而导致多领域的认知功能受损。脑白质可分为额叶、颞叶、顶叶、枕叶等不同区域,不同位置的WMH对认知功能有着不同的影响。一项对249例脑小血管病患者进行的横断面研究表明,WMH总体积与执行功能及注意力呈负相关,其中放射冠、内囊前肢、扣带回的WMH与执行功能呈负相关,放射冠、内囊前肢、丘脑辐射的WMH与注意力呈负相关^[20]。有研究表明,从脑区上看,低执行能力主要与额叶区域较高的深部皮质下WMH负荷有关,在较低程度上与枕叶、顶叶和颞叶区域有关,较低的情景记忆表现与前额和枕部深部皮质下WMH负担较高相关,顶枕区与处理速度和言语记忆障碍有关^[21]。

综上所述,相对于深部皮质下WMH,脑室周围WMH对认知功能下降的影响更为明显,同时不同脑叶的WMH与不同类型的认知功能障碍相关。

3. WMH 与不同认知域之间的关系

既往研究表明,WMH患者存在注意力、执行功能、记忆力、处理速度、语言、视空间能力等多个认知域受损,但WMH与不同认知域之间的相关性不同,在非痴呆的老年人群中与注意力及执行功能具有显著相关性,在轻度认知功能障碍人群中主要与记忆力、注意力、执行能力、处理速度下降有关^[22]。复旦大学的一项研究证实白质束的完整性影响执行功能及信息处理速度^[3]。Coenen等^[23]发现WMH对认知功能的影响主要涉及左右丘脑前辐射、胼胝体大钳、左侧额枕下束4个重要白质束,左侧丘脑前辐射WMH体积与注意力、执行功能、语言、记忆力等功能呈负相关,右侧丘脑前辐射WMH体积与注意力、执行功能、信息处理速度、语言、记忆力等呈负相关,左侧额枕下束WMH体积则与注意力、执行功能、语言呈负相关^[23]。

三、WMH 导致认知功能障碍的机制

WMH导致认知功能障碍的机制尚未被完全阐明,目前的主流观点是血流量的减少导致对缺血

敏感的白质束脱髓鞘,使皮质间的纤维联络受损,进而使大脑的认知储备下降,深部皮质下 WMH 主要破坏的是连接临近皮质的弓状纤维,脑室周围 WMH 主要破坏的是长皮质-皮质下联络纤维束^[24]。也有部分观点认为导致脑白质病变的主要原因是脑室周围小静脉的胶质增生、血管内皮功能障碍以及血脑屏障的破坏,其中年龄、高血压是其主要致病因素。除了脑白质本身的病变,脑灰质的萎缩也参与了认知功能的损害,脑白质束的破坏使灰质间神经连接减少,可导致灰质去神经支配相关的继发性萎缩,此外 WMH 还会引起灰质血液灌注的减少而引起灰质萎缩,灰质神经元的丢失将损害认知功能;另外,灰质神经元的丢失使下游的轴突减少、出现脱髓鞘改变,反过来促进 WMH 的出现^[25]。

研究显示 AD 患者的认知功能障碍与 WMH 具有相关性,在控制变量的情况下,AD 患者的总体 WMH 体积比非 AD 患者更大,特别是在脑室周围和后部区域,且 AD 患者脑脊液中 A β 及 Tau 蛋白水平与其 WMH 体积呈正相关^[26,28]。上述研究结果表明 WMH 可能通过作用于 A β 、Tau 蛋白而降低 AD 患者认知功能。同时,脑白质改变通过加速淀粉样斑块形成而增加神经原纤维缠结,淀粉样斑块沉积、过度磷酸化的 Tau 蛋白形成的神经原纤维缠结也会促进 WMH 形成,其中神经原纤维缠结主要作用于颞叶,淀粉样斑块沉积主要作用于顶叶^[29]。简而言之,在 AD 患者中,AD 的基本病理改变与 WMH 两者作用相互叠加,共同加重患者认知功能障碍。因此,可将 WMH 作为早期筛查指标,可能有利于识别存在向 AD 转化风险的患者。

帕金森病(PD)患者出现认知功能障碍的概率是正常人的 2~3 倍,约 1/3 的 PD 患者患有帕金森痴呆^[30]。有资料显示 WMH 与 PD 患者的认知功能有显著相关性,PD 患者中 WMH 体积越大其简易智能精神状态检查量表(MMSE)和蒙特利尔认知量表(MoCA)评分越低,可能的机制包括 WMH 破坏皮质及皮质下神经网络通路、阻断胆碱能纤维通路;皮质-纹状体环路破坏造成白质纤维完整性破坏等^[31]。随着 WMH 程度的加重,患者认知功能障碍也会加重,两者具有明显相关性。除此之外,WMH 对 PD 患者的轴性运动影响更为明显,额叶、顶叶部位与 WMH 严重程度的相关性更强,具体机制尚未清楚。

四、总结与展望

目前的主流观点普遍认为 WMH 与认知功能的减退有着密切联系,但其具体机制众说纷纭,尚无定论,仍需要更多的高质量研究来揭示 WMH 与认知功能障碍的联系及机制。在未来,技术的进步可能会为 WMH 相关研究提供更多新的方法以进一步阐明 WMH 相关认知功能障碍的机制。WMH 有望成为早期干预认知功能障碍的新靶点,为改善患者生存质量、减轻家庭及社会负担提供新的契机。

参 考 文 献

- [1] 胡文立,杨磊,李让婷,等.中国脑小血管病诊治专家共识 2021.中国卒中杂志,2021,16(7):716-726.
- [2] Markus H S, de Leeuw F E. Cerebral small vessel disease: recent advances and future directions. *Int J Stroke*, 2023, 18(1): 4-14.
- [3] Chen J, Ge A, Zhou Y, et al. White matter integrity mediates the associations between white matter hyperintensities and cognitive function in patients with silent cerebrovascular diseases. *CNS Neurosci Ther*, 2023, 29(1): 412-428.
- [4] Wang X, Wang Y, Gao D, et al. Characterizing the penumbras of white matter hyperintensities in patients with cerebral small vessel disease. *Jpn J Radiol*, 2023, 41(9): 928-937.
- [5] Lahna D, Schwartz D L, Woltjer R, et al. Venous collagenosis as pathogenesis of white matter hyperintensity. *Ann Neurol*, 2022, 92(6): 992-1000.
- [6] 李悦,李曼,杨磊,等.老年脑白质高信号患者血脑屏障破坏与认知功能的相关性研究.中华老年心脑血管病杂志,2020,22(12):1239-1242.
- [7] Kerkhofs D, Wong S M, Zhang E, et al. Baseline blood-brain barrier leakage and longitudinal microstructural tissue damage in the periphery of white matter hyperintensities. *Neurology*, 2021, 96(17): e2192-e2200.
- [8] 于鸿益,贾仲仪,张忠玲.小胶质细胞参与脑白质高信号病理生理学的机制.国际脑血管病杂志,2021,29(6):467-470.
- [9] 李琼,赵建华,刘昊,等.脑白质高信号患者血清 CX3CL1 水平与认知功能障碍的关系.首都医科大学学报,2023,44(1):6-12.
- [10] 张红,解忠祥,车峰远.炎症因素在血管性痴呆中的作用.中国老年学杂志,2022,42(5):1230-1234.
- [11] Hausman-Cohen S, Bilich C, Kapoor S, et al. Genomics as a clinical decision support tool for identifying and addressing modifiable causes of cognitive decline and improving outcomes: proof of concept support for this personalized medicine strategy. *Front Aging Neurosci*, 2022, 14: 862362.
- [12] 王瑾,赵建华,刘昊,等.脑小血管病患者血清 VEGF 水平

- 与脑白质高信号、认知功能障碍的相关性研究. 中华行为医学与脑科学杂志, 2022, 31 (4): 333-340.
- [13] Wang Y, Liu X, Hu Y, et al. Impaired functional network properties contribute to white matter hyperintensity related cognitive decline in patients with cerebral small vessel disease. *BMC Med Imaging*, 2022, 22 (1): 40.
- [14] Hilal S, Liu S, Wong T Y, et al. White matter network damage mediates association between cerebrovascular disease and cognition. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2021, 41 (8): 1858-1872.
- [15] Vergoossen L W M, Jansen J F A, van Sloten T T, 等. 成年人白质高信号、脑网络和认知功能的相互作用: Maastricht 扩散张量成像研究. 国际医学放射学杂志, 2021, 44 (2): 235.
- [16] Guo W, Shi J. White matter hyperintensities volume and cognition: a meta-analysis. *Front Aging Neurosci*, 2022, 14: 949763.
- [17] Wang Y L, Chen W, Cai W J, et al. Associations of white matter hyperintensities with cognitive decline: a longitudinal study. *J Alzheimers Dis*, 2020, 73 (2): 759-768.
- [18] Ye M, Zhou Y, Chen H, et al. Heterogeneity of white matter hyperintensity and cognitive impairment in patients with acute lacunar stroke. *Brain Sci*, 2022, 12 (12): 1674.
- [19] 蒋宇轩, 林嘉灏, 刘三鑫, 等. 动脉硬化性脑小血管病患者情感障碍与影像学标志物的相关性研究. 新医学, 2022, 53 (10): 774-779.
- [20] 费贝妮, 成宇, 刘颖, 等. 基于智能分割分析脑小血管病患者白质高信号与认知功能的相关性研究. 中国临床神经科学, 2021, 29 (3): 265-271.
- [21] Boutzoukas E M, O'Shea A, Albizu A, et al. Frontal white matter hyperintensities and executive functioning performance in older adults. *Front Aging Neurosci*, 2021, 13: 672535.
- [22] Lu T, Wang Z, Cui Y, et al. Disrupted structural brain connectome is related to cognitive impairment in patients with ischemic leukoaraiosis. *Front Hum Neurosci*, 2021, 15: 654750.
- [23] Coenen M, Kuijf H J, Huenges Wajer I M C, et al. Strategic white matter hyperintensity locations for cognitive impairment: a multicenter lesion-symptom mapping study in 3525 memory clinic patients. *Alzheimers Dement*, 2023, 19 (6): 2420-2432.
- [24] Liu C, Shi L, Zhu W, et al. Fiber connectivity density in cerebral small-vessel disease patients with mild cognitive impairment and cerebral small-vessel disease patients with normal cognition. *Front Neurosci*, 2020, 14: 83.
- [25] Vipin A, Wong B Y X, Kumar D, et al. Association between white matter hyperintensity load and grey matter atrophy in mild cognitive impairment is not unidirectional. *Aging*, 2021, 13(8): 10973-10988.
- [26] Garnier-Crussard A, Bougacha S, Wirth M, et al. White matter hyperintensity topography in Alzheimer's disease and links to cognition. *Alzheimers Dement*, 2022, 18 (3): 422-433.
- [27] Alban S L, Lynch K M, Ringman J M, et al. The association between white matter hyperintensities and amyloid and tau deposition. *Neuroimage Clin*, 2023, 38: 103383.
- [28] Kapasi A, Yu L, Petyuk V, et al. Association of small vessel disease with tau pathology. *Acta Neuropathol*, 2022, 143 (3): 349-362.
- [29] Newton P, Tchounguen J, Pettigrew C, et al. Regional white matter hyperintensities and Alzheimer's disease biomarkers among older adults with normal cognition and mild cognitive impairment. *J Alzheimers Dis*, 2023, 92 (1): 323-339.
- [30] 赵杏丽, 王森, 尹西, 等. 老年帕金森病患者认知功能损害的特点及相关因素分析. 中华老年心脑血管病杂志, 2021, 23 (9): 904-907.
- [31] 李阳阳, 刘欣欣, 王晓雪. 脑白质高信号与帕金森病患者运动症状 脑萎缩及认知功能的关系. 中国实用神经疾病杂志, 2021, 24 (20): 1783-1792.

(收稿日期: 2023-06-06)

(本文编辑: 洪悦民)