

脑微出血与脑小血管病患者步态障碍关系的研究

查溪静^{1,2}, 李 彬², 李晓艳², 钟文文², 李 霞², 姜 丹², 尹世杰³, 王 训⁴, 曹 磊¹

摘要 目的 探讨脑小血管病(CSVD)患者步态障碍的特点及脑微出血病灶的数目、部位与步态障碍的相关性。**方法** 选择102例CSVD患者,根据合并脑微出血情况分为CSVD伴脑微出血组($n=29$)和CSVD不伴脑微出血组($n=73$)。另选择年龄、性别等相匹配的头颅MRI检查无CSVD的健康体检者作为对照组($n=30$)。对所有受试者进行定量步态参数测定,比较脑小血管病组和正常对照组之间步态参数的差异性。测定的步态参数包括步长、步速、步频、双脚支撑相百分比等,统计分析比较CSVD患者脑微出血病灶数目及部位与步长、步速、步频、双脚支撑相百分比等步态参数的相关性。**结果** CSVD伴脑微出血组较正常组步长缩短、步速减慢,差异有统计学意义($P<0.05$)。CSVD不伴脑微出血组较正常组步长缩短、步频增快,差异有统计学意义($P<0.05$)。CSVD伴脑微出血组与CSVD不伴脑微出血组比较,差异均无统计学意义。脑微出血病灶数目与步长呈负相关($r=-0.295, P=0.001$),与双脚支撑相呈正相关($r=0.225, P=0.011$),即脑微出血病灶数目越多、步长更短、双脚支撑相更长。额叶、颞叶和深部的脑微出血与步长变短、步速减慢相关($P<0.05$)。**结论** 脑微出血作为独立因素和CSVD患者的步态障碍有相关性。额叶、颞叶和深部脑微出血病灶与步态障碍存在相关性。

关键词 脑小血管病; 脑微出血; 步态障碍

中图分类号 R 743.9

文献标志码 A **文章编号** 1000-1492(2021)04-0642-05
doi: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2021.04.027

步态障碍在老年人群中很常见,与丧失功能独立性和死亡有关^[1]。引起步态障碍的原因并不能由年龄的增长来解释,国外有研究^[2]显示年龄相关

的脑白质病变与步态障碍存在相关是导致老年人运动障碍的原因之一,从而对老年人的生活自理能力、疾病的预后等均有着重要影响。近年来,脑微出血作为脑小血管病(cerebral small vessel disease, CSVD)的一个重要组成部分被广泛认知,但是对于脑微出血与步态障碍之间关系的研究在国内外还十分有限^[1]。该研究针对CSVD患者,探讨脑微出血与步态障碍之间的关系。

1 材料与方法

1.1 入选与排除标准 入选标准: CSVD患者头颅MRI检查至少满足以下条件之一: ① T2加权像脑白质高信号影; ② 可见圆形、椭圆形、裂隙状的长T1长T2信号,直径 <15 mm的腔隙性脑梗死病灶; ③ 磁敏感加权成像(susceptibility weighted imaging, SWI)上有直径 $2\sim5$ mm的局灶性信号缺失区。排除标准: ① 临床诊断有痴呆; ② 存在其他可能导致脑白质病变或影响步态的神经系统疾病; ③ 存在严重的脑大血管疾病或3个月内有急性脑卒中病史; ④ 存在颅内占位性病变; ⑤ 存在精神障碍性疾病; ⑥ 存在严重骨关节病; ⑦ 近期或当前正在使用乙酰胆碱酯酶抑制剂、癫痫药物、L-多巴或多巴制剂; ⑧ 有明显的视力或听力障碍; ⑨ 有语言障碍; ⑩ MRI检查禁忌证或已知幽闭恐惧症。

1.2 主要仪器 3.0 T MRI(美国General Electric公司); IDEEA 3穿戴式智能化分析仪(美国MiniSun公司)。

1.3 方法

1.3.1 病例资料 根据入选和排除标准,收集2019年1—11月在安徽省第二人民医院神经内科住院的102例CSVD患者。对入组者的年龄、性别、此次住院的原因、既往病史(脑卒中、短暂性脑缺血发作、颅内外动脉狭窄、高血压、糖尿病、高脂血症、冠心病、心律失常、心脏瓣膜病、下肢动脉血管病等)、服药情况、个人史、家族史、神经系统查体、入院常规化验室检查及放射影像学资料等进行详细记录。30例正常对照组均为同一时期在体检中心进行健康检查,与CSVD入组者年龄、性别等相匹配的

2020-11-04 接收

基金项目: 安徽省卫生计生委科研计划项目(编号: 2018SEYL012)

作者单位: ¹安徽医科大学第二附属医院神经内科,合肥 230601

²安徽省第二人民医院神经内科,合肥 230032

³安徽医科大学第一附属医院神经内科,合肥 230022

⁴安徽中医药大学神经病学研究所附属医院神经内科,合肥 230061

作者简介: 查溪静,女,主治医师,硕士研究生;

曹 磊,女,博士,硕士生导师,责任作者, E-mail: cao-lei0531@163.com;

李 彬,男,硕士,主任医师,责任作者, E-mail: libinaaa@yeah.net

头颅 MRI 检查无 CSVD 的志愿者。

1.3.2 步态测量 量化运动参数: 使用 MiniSun IDEEA 3 穿戴式智能化分析仪, 其精密度可高达 98.5%。通过 6 m 行走试验测量步态参数(包括步速、步长、步频、双脚支撑相), 每个受试者测试 4 次, 每次测试之间休息 1 min, 取 4 次测试的平均值进行分析。

1.3.3 头颅 MRI 检查 采用 MRI 扫描, 采集 T1、T2、液体衰减反转恢复序列(fluidattenuated inversion recovery, FLAIR)、扩散加权成像(diffusion weighted imaging, DWI)、SWI 像。依据 T1、T2、FLAIR 像扫描检测腔隙性脑梗死灶和脑白质疏松; SWI 像扫描检测微出血病灶; DWI 像扫描排除急性脑梗死。脑白质疏松的分级、脑微出血的病灶位置和数目由 2 名医师分别阅片后记录。

1.4 统计学处理 采用 SPSS 17.0 统计软件进行分析。计量资料的分布用单样本 Kolmogorov-Smirnov 检验其正态性。如满足正态分布, 用 $\bar{x} \pm s$ 表示。不服从正态分布者以 $M(Q25, Q75)$ 表示。CSVD 伴脑微出血组与 CSVD 不伴脑微出血组、正常组临床资料及步态参数比较依据资料类型分别采用 Pearson 卡方检验、Fisher 确切概率法、单因素方差分析或 Kruskal-Wallis 秩和检验; 脑微出血病灶的

数目、位置和步态障碍的关系在控制混杂因素后采用偏相关性分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 病例资料分析 132 例受试对象中, 男性 57 例, 女性 75 例; 平均年龄(67.92 ± 8.32) 岁, 中位身高 162(158.00, 168.25) cm。合并有高血压患者 93 例, 合并糖尿病患者 31 例, 合并冠心病患者 17 例, 合并心律失常患者 10 例。存在脑白质损害 99 例, 腔隙性脑梗死 58 例。存在脑微出血患者 29 例, 其中 1 个微出血部位患者 9 例, 2 个及以上微出血部位患者 20 例。出血部位: 额叶 12 例、颞叶 7 例、顶叶 12 例、枕叶 8 例、幕下 8 例、深部出血 14 例。受试对象的中位步长为 0.47(0.4, 0.52) m, 中位步速为 0.85(0.71, 0.94) m/s, 中位步频为 110.72(105.89, 117.83) 步/min, 中位双脚支撑相为 24.85(22.75, 27.18) %。

2.2 CSVD 伴脑微出血组与 CSVD 不伴脑微出血组、正常组临床资料比较 由表 1 可知, CSVD 伴脑微出血组、CSVD 不伴脑微出血组及正常组这 3 组人群的一般临床资料比较, 差异均无统计学意义。

2.3 CSVD 伴脑微出血组、CSVD 不伴脑微出血组

表 1 CSVD 伴脑微出血组与 CSVD 不伴脑微出血组、正常组临床资料比较 [$n(\%)$]

变量	总数 ($n = 132$)	CSVD 伴微 出血组($n = 29$)	CSVD 不伴微 出血组($n = 73$)	正常组 ($n = 30$)	统计量	P 值
性别					5.482 ^a	0.064
男性	57(43.18)	18(62.07)	27(36.99)	12(40.00)		
女性	75(56.82)	11(37.93)	46(63.01)	18(60.00)		
年龄(岁)	67.92 ± 8.32	69.83 ± 8.71	68.29 ± 8.67	65.17 ± 6.37	2.536 ^b	0.083
身高(cm)	162.0(158.00, 168.25)	162.0(158.00, 168.00)	162.0(160.00, 169.00)	161.5(155.75, 168.25)	0.636 ^c	0.727
高血压					2.975 ^a	0.226
否	39(29.55)	5(17.24)	23(31.51)	11(36.67)		
是	93(70.45)	24(82.76)	50(68.49)	19(63.33)		
糖尿病					-	0.135 ^d
否	96(72.73)	19(65.52)	54(73.97)	23(76.67)		
是	31(23.48)	10(34.48)	17(23.29)	4(13.33)		
糖尿病前期	5(3.79)	0(0.00)	2(2.74)	3(10.00)		
冠心病					-	0.646 ^d
否	115(87.12)	24(82.76)	65(89.04)	26(86.67)		
是	17(12.88)	5(17.24)	8(10.96)	4(13.33)		
合并心律失常					-	0.178 ^d
否	122(92.42)	29(100.00)	65(89.04)	28(93.33)		
是	10(7.58)	0(0.00)	8(10.96)	2(6.67)		
高脂血症					0.265 ^a	0.876
否	101(76.52)	22(75.86)	55(75.34)	24(80.00)		
是	31(23.48)	7(24.14)	18(24.66)	6(20.00)		

a: Pearson 卡方检验; b: 单因素方差分析; c: Kruskal-Wallis 秩和检验; d: Fisher 确切概率法

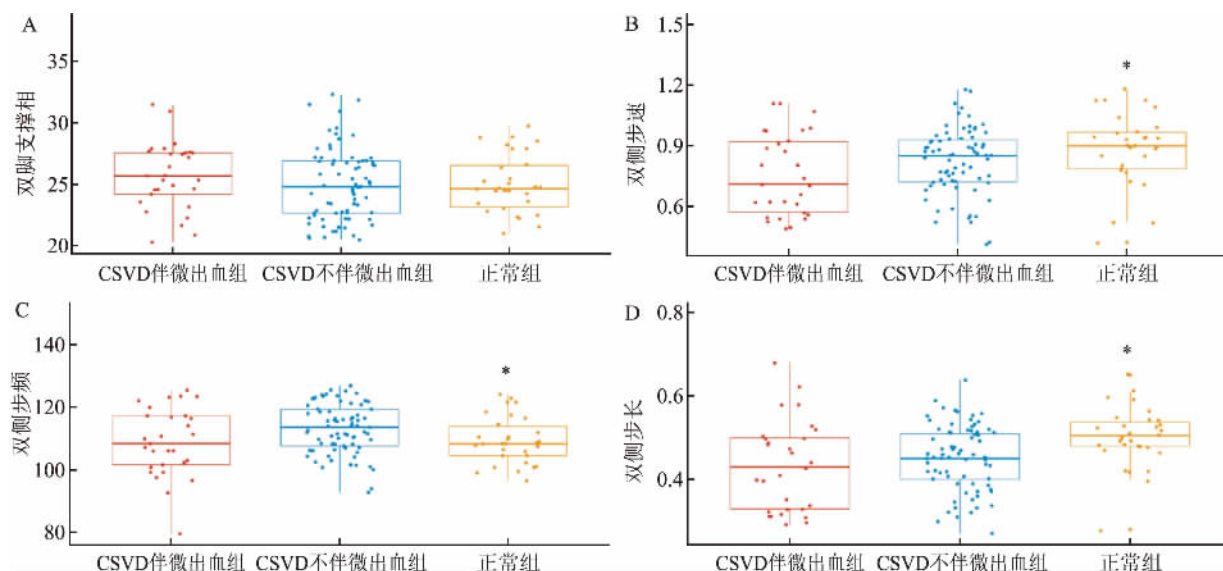


图1 3组步态参数比较

A: 3组支撑相比较; B: 3组步速比较; C: 3组步频比较; D: 3组步长比较; 与CSVD伴微出血组和CSVD不伴微出血组比较: * $P < 0.05$

及正常组步态参数比较 正常组、CSVD不伴微出血组及CSVD伴微出血组患者的中位支撑相百分比为24.67 (23.00, 26.93) %、24.81 (22.56, 26.93) %、25.69 (23.88, 27.60) %，3组比较，差异均无统计学意义 ($\chi^2 = 2.058, P = 0.358$)；正常组、CSVD不伴微出血组及CSVD伴微出血组患者的中位步长分别为0.50 (0.48, 0.54)、0.45 (0.4, 0.51)、0.43 (0.33, 0.50) m，3组比较，差异有统计学意义 ($\chi^2 = 11.078, P = 0.004$)；正常组、CSVD不伴微出血组及CSVD伴微出血组患者的中位步速分别为0.9 (0.78, 0.97)、0.85 (0.72, 0.93)、0.71 (0.57, 0.92) m/s，3组比较，差异有统计学意义 ($\chi^2 = 6.841, P = 0.033$)；正常组、CSVD不伴微出血组及CSVD伴微出血组患者的中位步频分别为108.32 (103.88, 115.04)、113.63 (107.38, 119.40)、108.33 (101.19, 117.25) 步/min，3组比较，差异有统计学意义 ($\chi^2 = 6.625, P = 0.036$)。进一步采用Nemenyi检验进行3组间两两比较，由图1可知，CSVD伴脑微出血组较正常组步长缩短、步速减慢，差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。CSVD不伴脑微出血组较正常组步长缩短、步频增快，差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。CSVD伴脑微出血组与CSVD不伴脑微出血组比较，差异均无统计学意义。

2.4 脑微出血病灶数目与步态障碍的相关性分析

采用偏相关分析法，将性别、年龄、身高、脑白质损害和腔隙性脑梗死作为控制变量，分析脑微出血数目与步长、步速、步频及双脚支撑相的相关性。结果

表明，脑微出血病灶数目与步长呈负相关 ($r = -0.295, P = 0.001$)，与双脚支撑相呈正相关 ($r = 0.225, P = 0.011$)，即CMB病灶数目越多、步长更短、双脚支撑相更长。见表2。

表2 脑微出血病灶数目与步态障碍的相关性

项目	偏相关系数	P值
双脚支撑相	0.225	0.011
步长	-0.295	0.001
步速	-0.171	0.054
步频	-0.025	0.782

2.5 脑微出血病灶部位与步态障碍的相关性分析

将微出血部位划分为额叶、顶叶、枕叶、颞叶、幕下及深部6个部位，将性别、年龄、身高、脑白质损害和腔隙性脑梗死作为控制变量，分析脑微出血部位与步长、步速、步频及双脚支撑相的相关性，采用Bonferroni法对P值进行校正。结果表明，额叶、颞叶和深部的脑微出血与步长变短、步速减慢有关 ($P < 0.05$)。见表3。

3 讨论

脑微出血通常是由于颅内微小血管的病变，血管壁受损，导致血液渗漏形成微量出血，而富含铁黄素的巨噬细胞沉积在微小血管周围而形成。有研究^[3-4]显示，随着年龄增长，脑微出血比例逐步升高。

脑微出血是CSVD的重要影像学标志之一，但

表3 脑微出血病灶部位与步态障碍的相关性

项目	额叶	颞叶	枕叶	顶叶	幕下	深部
步长						
偏相关系数	-0.378	-0.392	-0.055	-0.158	-0.159	-0.243
P 值	<0.001	<0.001	0.540	0.075	0.073	0.006
校正后 P 值	<0.010	<0.010	>0.050	>0.050	>0.050	0.036
步速						
偏相关系数	-0.332	-0.315	-0.014	-0.064	-0.063	-0.239
P 值	<0.001	<0.001	0.875	0.473	0.480	0.007
校正后 P 值	<0.010	<0.010	>0.050	>0.050	>0.050	0.042
步频						
偏相关系数	-0.094	-0.070	-0.084	0.033	-0.035	-0.087
P 值	0.294	0.432	0.348	0.710	0.695	0.328
校正后 P 值	>0.050	>0.050	>0.050	>0.050	>0.050	>0.050
双脚支撑相						
偏相关系数	0.172	0.165	0.061	0.176	0.203	0.219
P 值	0.052	0.063	0.491	0.047	0.021	0.013
校正后 P 值	>0.050	>0.050	>0.050	>0.050	>0.050	>0.050

目前对于脑微出血与步态障碍之间关系的研究较少。De et al^[5]通过多变量分析,结果表明脑微出血与步态障碍有着独立的相关性,脑微出血病灶数目越多、步态障碍越严重,尤其是脑叶和深部的脑微出血,主要表现在步长更短及步速减慢等。Reijmer et al^[6]通过重建全脑网络结构,表明脑淀粉样血管病变越严重、全脑整体网络结构越差、相应的磁共振上脑微出血的数量越多、患者的运动速度、步态障碍等评估结果越差。而国内仅有孙芳等^[7]纳入232例年龄>80岁CSVD患者脑微出血分析其步态障碍,结果显示脑微出血与步态障碍相关,脑叶和深部的微出血灶与步长有相关性。

该研究表明脑微出血的数目,特别是那些位于额叶、颞叶和深部的微出血病灶,与步态障碍存在相关性。研究^[5]表明脑微出血是独立于共存的脑白质病变和腔隙性梗死的另一个导致步态障碍的因素。该研究在统计分析中,将性别、年龄、身高及白质疏松等级作为控制变量带入分析,结果显示,脑微出血数目增多、步态障碍越严重,主要体现在步长缩短和双脚支撑相百分比增多上。此外结果也显示,微出血数目与步速之间的相关性处于临界值,这与受试患者步态障碍的步速变化表现不一致有关,有的以蹒跚步态、步速减慢为表现,有的则以步长缩小、步速增快为表现,因此相关性不显著。

该研究表明额叶、颞叶和深部的脑微出血病灶参与了步态的控制,与步态障碍有关。这与De et al^[5]的研究结果基本一致。颞叶中的微出血病灶,参与处理视觉和前庭信号,可能为该部位微出血病灶导致步态障碍的病理基础。由于颞叶并不是脑白

质病变的好发部位,因此,可能表明神经元网络在脑小血管病和步态障碍的受试者中的破坏比以前仅基于传统T2加权图像的结果要广泛得多。在部分研究^[8-9]中提到,脑白质联络纤维结构及功能的损伤是脑微出血直接造成的,而皮质及皮质下神经密度及功能的降低也与脑微出血有关;此外,脑微出血可能代表了小血管结构或功能的受损,这些损伤通常是由脑淀粉样血管病变、小动脉硬化或两者的组合引起的。有文献^[10-11]表明脑叶的微出血病灶是能够归因于淀粉样血管病变的,而深部的微出血病灶与高血压导致的微血管病变有关。在该研究中进一步细化了脑叶出血部位分类后,发现额叶、颞叶的脑微出血病灶和深部脑微出血病灶均与步态障碍存在相关性,表现为步长变短、步速减慢,提示血管淀粉样变和高血压均有可能参与了步态障碍的病理过程。

参考文献

- [1] De Laat K F, Van Norden A G, Gons R A, et al. Gait in elderly with cerebral small vessel disease [J]. Stroke, 2010, 41(8): 1652-8.
- [2] Noll D R. Management of falls and balance disorders in the elderly [J]. J Am Osteopath Assoc, 2013, 113(1): 17-22.
- [3] Sveinbjornsdottir S, Sigurdsson S, Aspelund T, et al. Cerebral microbleeds in the population based AGES-Reykjavik study: prevalence and location [J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2008, 79(9): 1002-6.
- [4] Vernooij M W, Van Der Lugt A, Ikram M A, et al. Prevalence and risk factors of cerebral microbleeds: the rotterdam scan study [J]. Neurology, 2008, 70(14): 1208-4.
- [5] De Laat K F, Van Den Berg H A, Van Norden A G, et al. Mi-

- crobleeds are independently related to gait disturbances in elderly individuals with cerebral small vessel disease [J]. *Stroke*, 2011, 42(2): 494–7.
- [6] Reijmer Y D, Fotiadis P, Martinez-Ramirez S, et al. Structural network alterations and neurological dysfunction in cerebral amyloid angiopathy [J]. *Brain*, 2015, 138(1): 179–88.
- [7] 孙芳, 郭会映, 何月, 等. 高龄脑小血管病患者脑微出血与步态障碍的相关性分析 [J]. *中华老年心脑血管病*, 2014, 16(5): 507–9.
- [8] Heringa S M, Reijmer Y D, Leemans A, et al. Multiple microbleeds are related to cerebral network disruptions in patients with early Alzheimer's disease [J]. *J Alzheimers Dis*, 2014, 38(1): 211–21.
- [9] Kim Y J, Kim H J, Park J H, et al. Synergistic effects of longitudinal amyloid and vascular changes on lobar microbleeds [J]. *Neurology*, 2016, 87(15): 1575–82.
- [10] Koennecke H C. Cerebral microbleeds on MRI: prevalence, associations, and potential clinical implications [J]. *Neurology*, 2006, 66(2): 165–71.
- [11] Greenberg S M, Vernooij M W, Gordinier C, et al. Cerebral microbleeds: a guide to detection and interpretation [J]. *Lancet Neurol*, 2009, 8(2): 165–74.

The relationship between cerebral microbleeds and gait disorder in patients with cerebral small vessel disease

Zha Xijing^{1,2}, Li Bin², Li Xiaoyan², et al

(¹Dept of Neurology, The Second Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230601;

²Dept of Neurology, Anhui No. 2 Provincial People's Hospital, Hefei 230032)

Abstract Objective To investigate the characteristics of gait disorders in patients with cerebral small vessel disease (CSVD) and the correlation between the number and location of cerebral microbleeds and gait disorders. **Methods** 102 patients with cerebral small vessel disease were enrolled and divided into CSVD with cerebral microbleeds group ($n = 29$) and CSVD without cerebral microbleeds group ($n = 73$). In addition, age and sex-matched patients who without CSVD on cranial MRI were selected as the control group ($n = 30$). The quantitative gait parameters of all subjects were measured, and the differences of gait parameters between cerebrovascular disease group and normal control group were compared. The gait parameters included step length, gait speed, stride frequency, and the percentage of bipedal support phase. The correlation between the number and location of cerebral microbleeds and gait parameters such as step length, gait speed, gait frequency and the percentage of bipedal support phase were statistically analyzed. **Results** Compared with the normal group, CSVD with cerebral microbleeds group was significantly shorter and slower ($P < 0.05$) while CSVD without cerebral microbleeds group was shorter and faster ($P < 0.05$). There was no significant difference between CSVD with cerebral microbleeds and CSVD without cerebral microbleeds. The number of cerebral microbleeds was negatively correlated with step length ($r = -0.295$, $P = 0.001$) and positively correlated with foot support ($r = 0.225$, $P = 0.011$), the more the number of cerebral microbleeds, the shorter the step length and the longer the support phase of feet. The cerebral microbleeds in frontal lobe, temporal lobe and deep part were associated with shorter step length and slower walking speed ($P < 0.05$). **Conclusion** As an independent factor, cerebral microbleeds are associated with gait disorders in patients with cerebrovascular diseases. Frontal lobe, temporal lobe and deep cerebral microbleeds are correlated with gait disorders.

Key words cerebral small vessel disease; cerebral microbleeds; gait disorder