DOI:10.16016/j.1000-5404.202005170

缺血性深部脑白质损害患者认知障碍和静息态功能磁共振成像研究

王 玥,段春梅,徐 瑞,段 炜 400037 重庆,陆军军医大学(第三军医大学)第二附属医院神经内科

[摘要] **目的** 探索缺血性深部脑白质损害(deep white matter lesions,DWMLs)患者的认知障碍特征及与不同脑区皮层功能之间的关系。**方法** 纳入2016-2018年我科门诊及住院的轻度缺血性深部脑白质损害患者38名,依据患者有无认知障碍分为认知障碍组及认知正常组,同时匹配对照组18名(颅脑核磁共振证实未见白质病变且认知功能正常的老年体检人群)。采用神经心理量表及静息态功能磁共振的比率低频振幅值分析深部脑白质损害患者认知障碍的特点以及功能异常的皮层脑区。**结果** 深部脑白质损害患者的执行功能、注意功能、记忆功能和视空间功能均显著降低($P<0.05$),其中执行、注意功能损害在认知障碍的早期阶段出现。通过静息态功能核磁共振检查发现:与对照组比较,深部脑白质损害伴认知障碍患者的双侧额中回、双侧楔叶、左侧楔前叶、左侧前扣带回、双侧颞中回、左侧枕颞内侧回的比率低频振幅值降低($P<0.05$),同时,左侧海马杏仁核、左侧顶上回、左侧小脑蚓部的比率低频振幅值升高($P<0.05$)。与对照组比较,深部脑白质损害认知正常患者的双侧额中回、左侧前扣带回、双侧颞中回的比率低频振幅值降低($P<0.05$),无比率低频振幅值明显升高的脑区。Pearson相关性分析发现:上述功能异常脑区均与深部脑白质损害患者的认知障碍具有显著相关性。**结论** 深部脑白质损害可导致执行功能、注意功能、记忆功能和视空间功能下降,其中执行、注意功能下降是深部脑白质损害导致认知障碍的首发症状。缺血性DWMLs患者的多个脑区皮层功能下降,而且与认知障碍相关。皮层功能损害可能是缺血性DWMLs所致认知障碍的原因之一。

[关键词] 深部脑白质损害;认知障碍;神经心理量表;静息态功能核磁共振;皮层
[中图法分类号] R741.044; R742; R749.22 [文献标志码] A

Characteristics of cognitive impairment and resting-state functional MRI in patients with ischemic deep white matter lesions

WANG Yue, DUAN Chunmei, XU Rui, DUAN Wei Department of Neurology, Second Affiliated Hospital, Army Medical University (Third Military Medical University), Chongqing, 400037, China

[**Abstract**] **Objective** To investigate characteristics of cognitive impairment in patients with ischemic deep white matter lesions (DWMLs) and the correlation of cognitive impairment with changes in cortical functionality in different brain regions. **Methods** We analyzed the data of 38 hospitalized patients or outpatients with mild ischemic DWMLs in our department, including 18 with cognitive impairment and 20 with normal cognitive function. Eighteen patients without DWMLs matched for age, gender and education level served as the control group. The cognitive function of the participants was assessed with neuropsychological tests, and resting-state functional magnetic resonance imaging (fMRI) was performed to detect the cortical regions with functional abnormalities based on the fractional amplitude of low frequency fluctuation (fALFF). **Results** We found that the patients with DWMLs had significant impairment of executive, attention, memory and visuospatial functions ($P<0.05$), and deterioration of executive function and attention function could occur in early stage of cognitive impairment. The fALFFs of the bilateral middle frontal gyrus, bilateral cuneiform lobe, left anterior cuneiform lobe, left anterior cingulate gyrus, bilateral middle temporal gyrus, and

[基金项目] 重庆市社会民生科技创新专项一般项目(CSTC2015shmszx120106)
[通信作者] 段 炜,E-mail:58269717@qq.com

left medial occipitotemporal gyrus were markedly reduced, while those of the left hippocampus-amygdaloid nucleus, left superior parietal gyrus, and left cerebellum vermis were obviously increased in patients with both DWMLs and cognitive impairment as compared with the control group ($P<0.05$). In patients with DWMLs but normal cognitive function, the fALFFs of the bilateral middle frontal gyrus, left anterior cingulate gyrus, and bilateral middle temporal gyrus were also significantly decreased in comparison with the control group ($P<0.05$), but no brain regions with increased fALFF were detected in these patients. Pearson correlation analysis suggested a significant correlation between these abnormalities in the brain regions and cognitive impairment in the patients with DWMLs. **Conclusion** DWMLs can induce impairment of the executive, attention, memory and visuospatial functions, and deteriorated executive and attention functions can be the initial symptoms of cognitive impairment caused by DWMLs. Resting-state fMRI can detect functional deterioration in multiple brain regions, which was significantly correlated with cognitive impairment in patients with ischemic DWMLs. Impaired cortical function may be one of the causes of cognitive impairment induced by ischemic DWMLs.

[**Key words**] deep white matter lesions; cognitive impairment; neuropsychological tests; resting-state functional magnetic resonance imaging; cerebral cortex

Supported by the General Project of Science and Technology Innovation of Social People's Livelihood of Chongqing (CSTC2015shmszx120106). Corresponding author: DUAN Wei, E-mail: 58269717@qq.com

在我国,60 岁以上老年人中发现脑白质损害(white matter lesions,WMLs)的比例高达 30%[1],并随年龄的增长比例有所升高。其发病机制被认为与脑深穿支动脉损害导致的慢性缺血有关。已发现 WMLs 与不同程度的认知功能障碍密切相关,是发展为血管性痴呆的危险因素,并且还与跌倒、步态异常、平衡障碍等运动障碍以及泌尿障碍等相关。最终导致老年人生活质量下降,医疗费用升高,显著增加家庭及社会负担。

WMLs 可分为两大类型,即脑室周围白质损害(periventricular white matter lesions,PWMLs)和深部脑白质损害(DWMLs)[2]。深部脑白质纤维主要由大脑中动脉的长穿支滋养动脉供血,随着高血压、高脂血症、高同型半胱氨酸血症的患病率升高,缺血性 DWMLs 的患病率逐年上升[3]。不同部位的 WMLs 对认知功能损害的特点不同,其中 DWMLs 往往与认知功能障碍的因果关系更为密切,可直接导致执行、语言、视空间和抽象思维功能障碍[4]。然而,WMLs 导致认知功能障碍的作用机制目前尚不明确。越来越多研究支持 WMLs 患者往往同时伴有多个脑区灰质体积的明显下降,额叶、颞叶皮层最为显著[5-6]。同时发现 WMLs 患者的额叶皮层厚度下降,且 WMLs 严重程度与皮层厚度呈负相关[7]。皮层厚度降低是认知功能障碍的独立危险因素。因此,皮层灰质结构或功能损害在 WMLs 导致认知功能障碍的发病机制中发挥关键作用。

静息态功能磁共振成像能够准确反映不同脑区皮层功能状态,在认知功能障碍患者皮层功能评估中越来越凸显其优势,代表各脑区自发神经活动的低频振幅(amplitude of low frequency fluctuation,ALFF)和局部一致性(regional homogeneity,ReHo)这两个检测指标被广泛应用。已有研究通过静息态功能磁共振成像发现 WMLs 导致认知功能障碍的原因与其下调皮层神经元的 ALFF 值有关[8-9]。近年来,比率低频振幅(fractional amplitude of low frequency fluctuation,fALFF)方法已应用于脑梗死、癫痫、抑郁症等患者的脑功能研究,具有较高的敏感性和特异性[10]。因缺血性 DWMLs 的高发病率和所致认知损害的特殊性,本研究拟采用神经心理学量表和静息态功能磁共振 fALFF 方法研究缺血性 DWMLs 患者的认知障碍特征及其异常脑区,为明确缺血性 DWMLs 的病理机制提供依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象

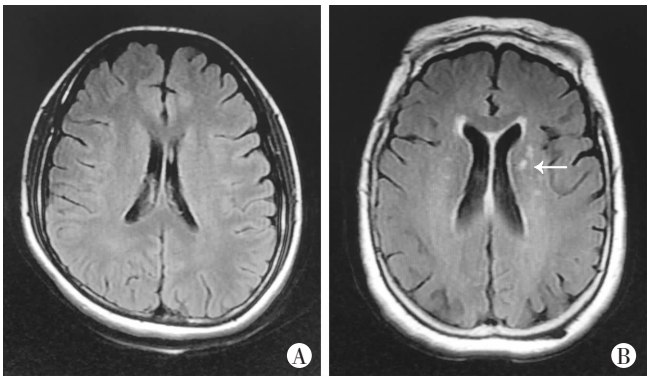
2016 年 1 月至 2018 年 12 月,选取在本院神经内科门诊和住院的 DWMLs 患者。选取 Fazekas 量表评分 1~2 分(室旁评分 0~1 分/深部白质评分 1~2 分)的缺血性 DWMLs 患者进入试验。健康对照组的受试者来自颅脑核磁共振证实未见白质病变且认知功能正常的老年体检人群。受试者均由 1 名神经内科副主任医师和 1 名放射科副主任医师做出诊断。该研究已经通过本院伦理委员会审查(2016026)。

DWMLs 患者的纳入标准:①年龄 55~79 岁;②受教育程度 5 年以上;③颅脑核磁共振检查发现 DWMLs(在 T_2WI 或 FLAIR 上显示为高信号影)病变范围限于

双侧半卵圆中心、深部脑白质区域(Fazekas 量表评分为 1~2 分,室旁评分 0~1 分/深部白质评分 1~2 分),见图 1;④受试者知情并同意配合完成认知功能量表测评及静息态功能磁共振检查。排除标准:通过颅脑核磁共振检查排除血管性皮质或皮质下非腔隙性梗死;其他各种免疫性、外伤性、代谢性、肿瘤或放射性损害导致的脑白质损害;伴随有认知功能下降的精神障碍疾病。

符合上述纳入标准的患者,根据认知功能有无障碍分为深部白质损害认知功能障碍组(DWMLs-CI)和深部白质损害认知功能正常组(DWMLs-CN)。DWMLs-CN 组患者无认知功能下降主诉,蒙特利尔认知评估量表(Montreal Cognitive Assessment,MoCA)测验评分≥26 分。DWMLs-CI 组患者有认知功能下降主诉,或家属反映有认知功能下降表现,MoCA 测验评分<26 分;日常生活能力基本正常,日常生活能力量表(Activities of Daily Living Scale,ADL)评分<62 分;未达到痴呆的诊断标准。

对照组的纳入标准:①年龄 55~79 岁;②头颅 MRI 检查未见脑白质损害病灶及其他异常表现;③受试者知情并同意配合完成神经心理量表测评及 fMRI 检查;④受教育程度 5 年以上;⑤受试者无认知功能下降主诉,MoCA≥26 分。排除标准:伴随有认知功能下降的精神障碍疾病。



箭头示点状白质 FLAIR 高信号

图 1 健康对照(A)及 DWMLs 患者(B)颅脑 MRI 表现(FLAIR)

1.2 认知功能测评

认知功能评估由两名接受过认知功能测评培训的专职人员独立进行,测评结束后两名测评者分别评分,最后取两者的平均值作为最终评定结果。采用 MoCA 量表对总体认知功能进行评估。采用连线测验(trail making test, TMT)评估执行功能。采用数字广度测验(digit span test,DST)中数字顺背部分来评估注意功能。采用画钟测验(clock drawing test, CDT)来评估视空间结构能力。采用词语流畅性测验(verbal fluency test,VFT)检测语言流畅性。采用听觉词语学习测验华山版(Auditory Verbal Learning Test,AVLT-H)检测记忆功能。

1.3 静息态功能磁共振成像扫描

采用 3.0T 磁共振成像仪(Philips Medical Systems, Best, 荷兰)对受试者进行颅脑核磁共振扫描。受试者取仰卧位,头部固定,均被要求在扫描过程中尽量不进行系统的、特定的思维活动。静息态功能磁共振扫描方式以及扫描参数设置参照文献[11]。采用静息态功能磁共振数据处理工具(data processing assistant for resting-state fMRI, DPARSF)和统计参数图(Statistical Parametric Mapping,SPM5)软件进行原始数据的处理,数据处理方法参照文献[11]。用 DPARSF 软件计算出反映每个体素的 ALFF 值和 fALFF 值。

1.4 统计学分析

采用 SPSS 13.0 统计软件。采用 χ^2 检验来评估分类变量间的差异。连续变量用 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用单因素方差分析和 LSD 检验来评估组间连续变量间的差异。采用 Pearson 相关分析来探讨各组皮质功能差异脑区的 fALFF 值与受损的认知功能评分值之间的相关关系。$P<0.05$ 提示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组一般资料比较

DWMLs-CI 组纳入 18 名患者,DWMLs-CN 组纳入 20 名患者,健康对照组纳入 18 名研究对象。DWMLs-CI 组、DWMLs-CN 组、健康对照组在性别、年龄、受教育程度及脑血管病危险因素上差异均无统计学意义(表 1)。

2.2 缺血性 DWMLs 患者的多项认知功能显著下降

通过各项认知功能量表评分比较发现:与健康对照组比较,DWMLs-CI 组在总认知功能和执行功能、注意功能、记忆功能和视空间功能方面均降低($P<0.05$);与健康对照组比较,DWMLs-CN 组在执行功能和注意功能方面均降低($P<0.05$)。同时,与 DWMLs-CN 组比较,DWMLs-CI 组在总认知功能和执行功能、注意功能、记忆功能和视空间功能方面也同样降低($P<0.05$,表 2)。

2.3 缺血性 DWMLs 导致多处脑区的皮层功能障碍

图 2 显示 DWMLs 患者 fMRI 影像上 fALFF 值异常的脑区,红色代表 fALFF 值增加的脑区,蓝色代表 fALFF 值降低的脑区,各个脑区的 T 值见表 3。图 2 中

额中回、楔叶、前扣带回、颞中回、枕颞内侧回区域显示为蓝色。海马、顶上回区域显示为红色。各个脑区的fALFF值比较见表3:与健康对照组比较,DWMLs-CI组的双侧额中回、双侧楔叶、左侧楔前叶、左侧前扣带回、双侧颞中回、左侧枕颞内侧回的fALFF值降低($P<0.05$);同时,DWMLs-CI组的左侧海马杏仁核、左侧顶上回、左侧小脑蚓部的fALFF值升高($P<0.05$,表3)。与健康对照组比较,DWMLs-CN组的双侧额中回、左侧前扣带回、双侧颞中回的fALFF值降低($P<0.05$,表3),无fALFF值明显升高的脑区。

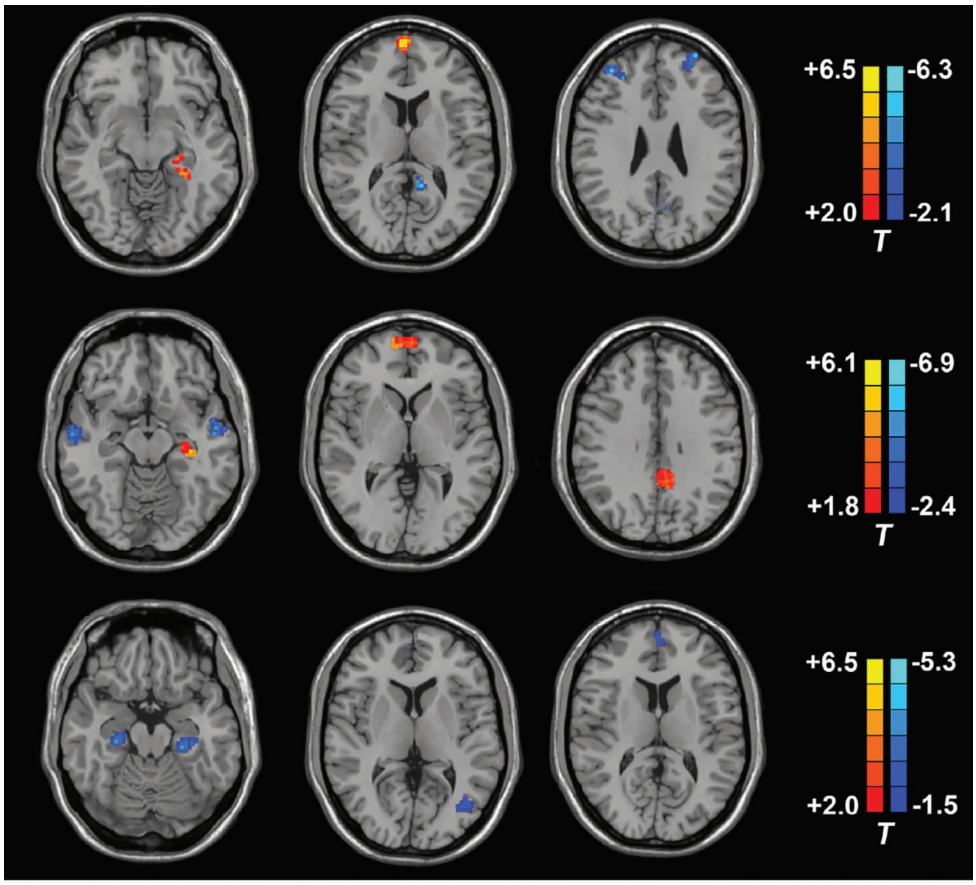
表1 3组研究对象的一般资料

组别	n	年龄/岁($\bar{x}\pm s$)	性别[女性,例(%)]	受教育程度/年	高血压[例(%)]	糖尿病[例(%)]	高脂血症[例(%)]
DWMLs-CI组	18	72.52±8.69	8(44.44)	8.79±1.18	12(66.67)	7(38.89)	5(27.78)
DWMLs-CN组	20	75.18±9.25	8(40.00)	9.14±1.79	14(70.00)	8(40.00)	4(20.00)
健康对照组	18	74.72±7.84	9(50.00)	9.83±1.95	13(72.22)	6(33.33)	4(22.22)

表2 3组研究对象神经心理量表评分 ($\bar{x}\pm s$)

组别	n	总体认知功能	执行功能	注意功能	记忆功能	视空间能力	语言流畅性
DWMLs-CI组	18	19.35±2.21[ab]	135.21±7.06[ab]	4.81±0.96[ab]	19.44±3.21[ab]	1.50±0.89[ab]	18.62±1.83
DWMLs-CN组	20	27.76±1.37	91.87±5.72[a]	7.29±0.70[a]	29.40±4.77	3.19±0.71	19.09±1.62
健康对照组	18	28.10±1.26	88.19±7.94	7.68±0.99	30.27±2.43	3.33±0.63	18.73±1.71

a:$P<0.05$,与对照组比较;b:$P<0.05$,与DWMLS-CN组比较



fALFF值有显著差异脑区的核磁共振横断位扫描层面;色标代表组间分析的T值,具体数值见表3;红色代表正向最大T值,代表增加的fALFF值;蓝色代表负向最大T值,代表降低的fALFF值;额中回、楔叶、前扣带回、颞中回、枕颞内侧回区域显示为蓝色;海马,顶上回区域显示为红色

图2 DWMLs患者fMRI影像上fALFF值有显著差异的脑区

表 3 3 组研究对象静息态功能磁共振 fALFF 值

脑区	体素	最大 T 值	BA 脑区
双侧额中回	36	-5.338	10
双侧楔叶	13	-3.842	46
左侧楔前叶	24	-3.784	67
左侧前扣带回	35	-3.647	32
双侧颞中回	16	-4.394	21
左侧枕颞内侧回	41	-3.729	31
左侧海马杏仁核	37	5.673	41
左侧顶上回	28	4.528	60
左侧小脑蚓部	15	4.385	103
双侧额中回	26	-4.185	10
左侧前扣带回	34	-3.846	32
双侧颞中回	21	-3.472	17

采用以体素为基础的双样本 t 检验,$P<0.05$,多重比较 Alphasim 校正;最大 T 峰值体素即表明了两组 fALFF 差异的统计值;正向最大 T 值代表的 fALFF 值增加,负向最大 T 值代表 fALFF 值减少;BA 脑区:人类大脑皮层 Brodmann 分区系统

2.4 缺血性 DWMLs 患者皮质功能障碍脑区的 fALFF 值与各项认知功能量表评分具有相关性

相关性分析(表 4)发现:fALFF 值增加的脑区均与各项认知功能测评量表分值有相关性。双侧额中回、双侧楔叶、双侧楔前叶、左侧前扣带回、双侧颞中回的 fALFF 值与蒙特利尔认知评估量表、数字广度测验的评分数值呈正相关。左侧枕颞内侧回的 fALFF 值与蒙特利尔认知评估量表的评分数值呈正相关。双侧额中回、双侧颞中回的 fALFF 值与听觉词语学习测验(华山版)的评分数值呈正相关。双侧额中回、左侧枕颞内侧回的 fALFF 值与画钟测验的评分数值呈正相关。双侧额中回、双侧楔叶、双侧楔前叶、左侧前扣带回、双侧颞中回、左侧枕颞内侧回的 fALFF 值均与连线测验的评分数值呈负相关。

与此同时,fALFF 值降低的脑区也同样与各项认知功能测评量表分值有相关性。在左侧海马杏仁核、左侧顶上回和左侧小脑蚓部的 fALFF 值与蒙特利尔认知评估量表、数字广度测验的评分数值呈负相关,与连线测验的评分数值呈正相关。左侧海马杏仁核的 fALFF 值与听觉词语学习测验(华山版)的评分数值呈负相关。左侧小脑蚓部的 fALFF 值与画钟测验的评分数值呈负相关(表 4)。

3 讨论

WMLs 可引起具有高级神经活动的皮质-皮质或皮质-皮质下白质联络纤维受损,从而导致不同程度的认知损害,包括信息处理速度、注意力、记忆功能和执行功能受损;WMLs 的病变部位与认知损害密切相关[8],其中脑深部白质纤维束发挥关键及主要作用,可引起执行、语言、命令和视空间功能显著障碍,深部 WMLs 越严重,认知功能损害越显著[12]。既往研究纳入的研究对象是广泛的脑白质损伤患者,并未进一步划分脑白质损伤区域。随着近年来相关研究的不断深入,研究者们已发现不同部位的脑白质损伤导致的认知障碍特点各有不同,且发病机制可能存在差异。因此,本研究主要以 DWMLs 患者为研究对象,研究其认知功能障碍的特点,采用静息态功能磁共振检查分析其皮层损害的功能脑区,旨在为临床对认知功能障碍患者早发现、早诊断奠定理论基础。认知功能是由多个认知域构成,包括记忆功能、视空间功能、执行功能、语言功能等[13]。1 项或多项认知域功能受损均可导致认知功能障碍。不同部位的 WMLs 导致的认知功能障碍特点各有不同。既往研究发现 PWMLs 与记忆功能、行为功能、情绪功能等领域的认知功能下降都有显著相关性[14-15],因为记忆、行为、情绪相关的神经环路网络多位于脑室周围。而 DWMLs 多位于额叶、颞叶、胼胝体等部位,在语言、视空间、命令、思维和执行功能方面较 PWMLs 更为严重,其病理机制尚不明确,可能因为深部脑白质由弓形纤维和长联合纤维构成,其供

表 4 缺血性 DWMLs 患者皮质功能障碍脑区 fALFF 值与各个认知功能量表的评分数值的相关性分析

脑区	蒙特利尔认知评估量表		连线测验		数字广度测验		听觉词语学习测验		五分法画钟测验	
	相关系数	P	相关系数	P	相关系数	P	相关系数	P	相关系数	P
双侧额中回	0.876	<0.01	-0.764	<0.01	0.847	<0.01	0.763	<0.01	0.584	0.04
双侧楔叶	0.863	<0.01	-0.864	<0.01	0.748	<0.01	0.251	0.14	0.157	0.22
左侧楔前叶	0.683	<0.01	-0.684	<0.01	0.694	<0.01	0.515	0.03	0.247	0.17
左侧前扣带回	0.953	0.00	-0.746	0.00	0.863	0.00	0.301	0.06	0.224	0.18
双侧颞中回	0.743	0.00	-0.573	0.01	0.783	0.18	0.558	0.04	0.175	0.15
左侧枕颞内侧回	0.874	0.00	-0.215	0.17	0.201	0.16	0.164	0.21	0.684	0.02
左侧海马杏仁核	-0.863	0.00	0.258	0.19	-0.284	0.15	-0.874	0.00	-0.173	0.21
左侧顶上回	-0.748	0.00	0.853	0.00	-0.584	0.03	-0.263	0.17	-0.215	0.24
左侧小脑蚓部	-0.831	0.00	0.813	0.00	-0.874	0.00	-0.299	0.19	-0.641	0.02

血小动脉的粥样硬化性闭塞风险较高,使得同侧大脑半球脑叶之间的神经纤维联系中断,继而出现缺血性DWMLs认知功能下降。本研究发现与健康对照组比较,DWMLs-CI组在执行功能、注意功能、记忆功能和视空间功能方面均显著降低。同时,DWMLs-CN组在执行功能和注意功能方面较对照组明显降低。故上述研究结果提示:无论是否有认知功能下降的临床症状,DWMLs导致执行功能和注意功能出现显著下降。注意功能和执行功能下降的临床表现往往是DWMLs导致认知功能障碍的首发症状。

关于WMLs导致认知功能障碍的病理机制,目前尚不明确。有研究认为WMLs直接损害脑白质纤维,显著降低神经元信号传导速度和保真度,中断信号形成的网状传递连接,破坏信号网的完整性,最终导致认知功能障碍[16]。也有研究认为WMLs对认知功能的损害是间接的,与阿尔茨海默病类似,在WMLs继发认知功能障碍中发现了同时伴有皮层功能损害[17]。因此,皮层功能在WMLs导致认知功能障碍的发病机制中的作用越来越受到重视。本研究团队已通过静息态功能磁共振检查在PWMLs患者中发现存在多个脑区皮层功能损害,且这些功能损害的皮层脑区均与PWMLs患者的认知障碍密切相关[11]。但是,皮层功能损害在DWMLs所致认知功能障碍中的作用目前尚不明确。仅有SEO等[17]研究发现DWMLs患者的额内侧回和舌回的皮层厚度显著下降。本研究旨在探讨皮层功能障碍是否参与缺血性深部脑白质纤维病变后导致的认知功能障碍及其致病机制,应用静息态功能磁共振检查发现DWMLs-CI组的双侧额中回、双侧楔叶、左侧楔前叶、左侧前扣带回、双侧颞中回、左侧枕颞内侧回的fALFF值显著降低,提示DWMLs伴有认知功能障碍患者上述脑区皮层功能障碍,DWMLs伴认知功能正常患者组的双侧额中回、左侧前扣带回、双侧颞中回的fALFF值也显著降低。本研究还发现DWMLs伴有认知功能障碍患者的左侧海马杏仁核、左侧顶上回、左侧小脑蚓部的fALFF值明显升高,结合既往工作考虑可能与上述脑区功能代偿性增强有关。上述结果均提示深部脑白质纤维损伤可引起多个特定部位的皮层功能障碍,皮层功能损害可能参与了缺血性DWMLs所致认知功能障碍的病理机制。采用Pearson相关性分析发现:DWMLs患者静息态功能磁共振成像所示的功能异常脑区均与各项量表的评分数值有显著相关性,提示皮层功能障碍在缺血性DWMLs导致的认知功能障碍中发挥了一定的作用。此外,在传统角度上来说,小脑功能主要参与躯体平衡及协调随意运动,而近年来对小脑参与调解认知、情感等非运动功能的研究逐渐增多,认为小脑主要通过与大脑的神经纤维束连接接受且投射出几乎到达所有中枢神经系统的投射纤维,参与认知、情感和行为的调节[18],在本研究中也发现小脑皮层与执行功能、注意功能、逻辑记忆功能相关,在介导上述功能的其他脑区异常时出现代偿性功能增强。综上所述,本研究进一步证实DWMLs同PWMLs一样,可以导致多个不同部位的脑区皮层功能损害,产生了具有特征性的认知功能障碍。对于伴有脑血管疾病危险因素的认知功能下降的患者,往往缺血性DWMLs的发生率显著增高,提示我们更多关注DWMLs在血管性认知功能障碍中的地位及作用,做到早发现、早治疗。

本研究发现缺血性DWMLs可导致执行功能、注意功能、记忆功能和视空间功能均出现损害,其中注意功能和执行功能下降出现在DWMLs的早期阶段,可能是缺血性DWMLs导致认知功能障碍的首发症状。更为重要的是,缺血性DWMLs患者多个脑区的皮层功能下降,且与认知障碍相关。皮层功能损害可能是缺血性DWMLs所致认知障碍的原因之一。然而,本研究仍有不足之处,如入组患者病例数较少、部分入组的缺血性DWMLs患者伴有轻度室周脑白质损伤。因此,在以后的研究中可补充入组患者,且采用其他皮层功能检测方法进一步予以验证。

参考文献:

[1] SCHMIDT R, PETROVIC K, ROPELE S, *et al*. Progression of leukoaraiosis and cognition[J]. Stroke, 2007, 38(9): 2619-2625. DOI: 10.1161/STROKEAHA.107.489112.

[2] BRICKMAN A M, SIEDLECKI K L, MURASKIN J, *et al*. White matte rhyperintensities and cognition: testing the reserve hypothesis[J]. Neurobiol Aging, 2011, 32(9): 1588-1598. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2009.10.013.

[3] KUCEYESKI A, MONOHAN E, MORRIS E, *et al*. Baseline biomarkers of connectome disruption and atrophy predict future processing speed in early multiple sclerosis[J]. Neuroimage Clin, 2018, 19: 417-424. DOI: 10.1016/j.nicl.2018.05.003.

[4] BIESBROEK J M, WEAVER N A, BIESSELS G J. Lesion location and cognitive impact of cerebral small vessel disease[J]. Clin Sci, 2017, 131(8): 715-728. DOI: 10.1042/CS20160452.

[5] HANGANU A, BEDETTI C, DEGROOT C, *et al*. Mild cognitive impairment is linked with faster rate of cortical thinning in patients with Parkinson's disease longitudinally[J]. Brain, 2014, 137(Pt 4): 1120-1129. DOI: 10.1093/brain/awu036.

[6] YE B S, SEO S W, YANG J J, *et al*. Comparison of cortical

thickness in patients with early-stage versus late-stage amnestic mild cognitive impairment[J]. Eur J Neurol, 2014, 21(1): 86-92. DOI: 10.1111/ene.12251.

[7] VASCONCELOS LDE G, JACKOWSKI A P, OLIVEIRA M O, *et al*. The thickness of posterior cortical areas is related to executive dysfunction in Alzheimer's disease[J]. Clinics (Sao Paulo, Brazil), 2014, 69(1): 28-37. DOI: 10.6061/clinics/2014(01)05.

[8] YANG Y, YIN Y Y, LU J, *et al*. Detecting resting-state brain activity using OEF-weighted imaging[J]. Neuroimage, 2019, 200: 101-120. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2019.06.038.

[9] CHENG R C, QI H L, LIU Y, *et al*. Abnormal amplitude of low-frequency fluctuations and functional connectivity of resting-state functional magnetic resonance imaging in patients with leukoaraiosis[J]. Brain Behav, 2017, 7(6): e00714. DOI: 10.1002/brb3.714.

[10] YANG L, YAN Y, WANG Y H, *et al*. Gradual disturbances of the amplitude of low-frequency fluctuations (ALFF) and fractional ALFF inalzheimer spectrum[J]. Front Neurosci, 2018, 12: 975. DOI: 10.3389/fnins.2018.00975.

[11] DING X, WU J L, ZHOU Z J, *et al*. Specific locations within the white matter and cortex are involved in the cognitive impairments associated with periventricular white matter lesions (PWMLs)[J]. Behav Brain Res, 2015, 289: 9-18. DOI: 10.1016/j.bbr.2015.04.021.

[12] PUZO C, LABRIOLA C, SUGARMAN M A, *et al*. Independent effects of white matterhyperintensities on cognitive, neuropsychiatric, and functional decline: a longitudinal investigation using the National Alzheimer's Coordinating Center Uniform Data Set[J]. Alzheimers Res Ther, 2019, 11(1): 64. DOI: 10.1186/s13195-019-0521-0.

[13] BROWN C H 4th, SHARRETT A R, CORESH J, *et al*. Association of hospitalization with long-term cognitive and brain MRI changes in the ARIC cohort[J]. Neurology, 2015, 84(14): 1443-1453. DOI: 10.1212/WNL.0000000000001439.

[14] 黄梅, 段炜, 成戎川, 等. 孤立性侧脑室后角旁白质疏松对认知功能的影响及其神经心理特征[J]. 第三军医大学学报, 2017, 39(12): 1262-1267. DOI: 10.16016/j.1000-5404.201702098.
HUANG M, DUAN W, CHENG R C, *et al*. Neuropsychological characteristics of cognitive impairments associated with occipital periventricular leukoaraiosis[J]. J Third Mil Med Univ, 2017, 39(12): 1262-1267. DOI: 10.16016/j.1000-5404.201702098.

[15] TURKEN A, WHITFIELD-GABRIELI S, BAMMER R, *et al*. Cognitive processing speed and the structure of white matter pathways: convergent evidence from normal variation and lesion studies[J]. Neuroimage, 2008, 42(2): 1032-1044. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2008.03.057.

[16] LEE J Y, INSEL P, MACKIN R S, *et al*. Different associations of white matter lesions with depression and cognition[J]. BMC Neurol, 2012, 12: 83. DOI: 10.1186/1471-2377-12-83.

[17] SEO S W, LEE J M, IM K, *et al*. Cortical thinning related to periventricular and deep white matter hyperintensities[J]. Neurobiol Aging, 2012, 33(7): 1156-1167. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2010.12.003.

[18] SCHMAHMANN J D. The cerebellum and cognition[J]. Neurosci Lett, 2019, 688: 62-75. DOI: 10.1016/j.neulet.2018.07.005.

(收稿:2020-05-20;修回:2020-06-10)
(编辑 吴培红)