

脑白质高信号伴步态障碍患者的动态功能连接特征及临床关联研究

毛程璐¹, 莫雨婷¹, 江佳柳¹, 方 双², 谢 佩²,
熊若竹², 胡哲淇¹, 柯志鸿², 徐 运^{1,2}

摘要: 目的 脑白质高信号(WMH)是脑小血管病的核心影像学标志物,其引发的步态障碍是中老年人群功能残疾的重要因素。现有研究多聚焦WMH与步态障碍的静态关联,而大脑网络功能连接具有时变性,动态功能连接(dFC)技术可捕捉脑网络实时交互特征,为解析WMH相关步态障碍的神经机制提供新视角。本研究基于dFC技术探索WMH伴步态障碍患者的神经影像学机制,明确脑网络动态失衡与运动、认知功能的关联。**方法** 本研究于2023—2025年在南京鼓楼医院招募受试者,最终纳入WMH伴步态障碍(WMH-GD)组93例、WMH不伴步态障碍(WMH-nGD)组86例及正常对照(NC)组92例。所有受试者均完成背景资料采集、神经心理学评估、步态测试及头部磁共振扫描成像。通过DynamicBC工具箱进行dFC分析,提取窗口占比(F)、平均停留时间(MDT)、状态转换次数(NT)和状态转换概率(TP)等动态指标;利用基于网络的统计(NBS)方法识别组间脑区间的差异连接;通过相关性分析探讨动态指标与临床参数的关联。**结果** 聚类分析识别出两种脑功能连接状态:状态I(稀疏低连接,占比61.29%)与状态II(密集高连接,占比38.71%)。组间比较显示,WMH-GD组状态I的F值(72.48%)与MDT(95.47个窗口)显著高于WMH-nGD组(57.38%、54.46个窗口, $P<0.05$),NT(2.44次)显著低于WMH-nGD组(3.83次);且WMH-GD组TP II→I(2.61%)显著低于TP II→II(97.39%)显著高于WMH-nGD组(5.84%、94.16%, P 均<0.05)。NBS分析显示,WMH-GD组相较于WMH-nGD组,状态I中枕叶、顶叶、额叶跨区连接减弱,皮质下脑区内部、边缘叶-皮质下连接增强。相关性分析表明,WMH-GD组简易精神状态检查表(MMSE)评分与状态I MDT、TP II→II呈负相关,与TP II→I、NT呈正相关;步速与NT呈正相关。**结论** WMH伴步态障碍患者存在脑网络动态失衡,表现为稀疏低连接状态僵化、转换灵活性下降及皮质-皮质下连接重构,且这些异常与认知及步态功能密切相关,提示脑网络亚稳态失衡可能是WMH相关步态障碍的核心神经机制之一。

关键词: 脑白质高信号; 步态障碍; 动态功能连接; 脑小血管病

中图分类号:R743 文献标识码:A

Characteristics and clinical association of dynamic functional connectivity in patients with white matter hyperintensity and gait disturbance MAO Chenglu, MO Yuting, JIANG Jialiu, et al. (Department of Neurology, Nanjing Drum Tower Hospital, Affiliated Hospital of Medical School, Nanjing University, Nanjing 210008, China)

Abstract: **Objective** White matter hyperintensity (WMH) is the core imaging marker for cerebral small vessel disease, and gait disturbance induced by WMH is a major cause of functional disability in middle-aged and elderly populations. Existing studies mostly focus on the static association between WMH and gait disturbance, while time-varying characteristics are observed in the functional connectivity of brain networks. The dynamic functional connectivity (dFC) technique can capture the real-time interaction characteristics of brain networks, providing a new perspective for analyzing the neural mechanism of WMH-related gait disturbance. This study aims to investigate the neuroimaging mechanism of patients with WMH and gait disturbance using the dFC technique and clarify the association of dynamic brain network imbalance with motor function and cognitive function. **Methods** Subjects were recruited in Nanjing Drum Tower Hospital from 2023 to 2025, and after screening based on inclusion and exclusion criteria, 93 subjects were enrolled in the group of WMH with gait disturbance (WMH-GD group), 86 subjects were enrolled in the group of WMH without gait disturbance (WMH-nGD group), and 92 subjects were enrolled in the normal control group (NC group). Background data collection, neuropsychological assessment, gait testing, and cranial magnetic resonance imaging (MRI) scanning were performed for all subjects. The DynamicBC toolbox was used to perform the dFC analysis and extract the dynamic indicators including fractional windows (F), mean dwell time (MDT), number of transitions (NT), and transition probability (TP); network-based statistics (NBS) were used to identify differential connectivity between brain regions across groups; the correlation analysis was used to investigate the correlation between dynamic indicators and clinical parameters. **Results** The clus-

收稿日期:2025-09-13; 修訂日期:2025-11-25

基金项目:科技创新2030-脑科学与类脑研究重大项目(2022ZD0211800);国家自然科学基金资助项目(82130036);江苏省重点医学学科(ZDXK202216)

作者单位:(1. 南京大学医学院附属鼓楼医院神经内科,江苏南京210008;2. 南京医科大学附属鼓楼临床医学院,江苏南京210008)

通信作者:徐运, E-mail:xuyun20042001@aliyun.com

ter analysis identified two brain functional connectivity states, i.e., State I (sparse and weak connectivity, accounting for 61.29%) and State II (dense and strong connectivity, accounting for 38.71%). Inter-group comparisons showed that compared with the WMH-nGD group, the WMH-GD group had significantly higher F value (72.48% vs 57.38%, $P < 0.05$) and MDT (95.47 windows vs 54.46 windows, $P < 0.05$) of State I and a significantly lower value of NT (2.44 times vs 3.83 times), as well as a significantly lower value of TP from State II to State I (TP II → I : 2.61% vs 5.84%, $P < 0.05$) and a significantly higher value of TP from State II to State II (TP II → II : 97.39% vs 94.16%, $P < 0.05$). The NBS analysis showed that compared with the WMH-nGD group, the WMH-GD group had a significant reduction in inter-regional connectivity between the occipital lobe, the parietal lobe, and the frontal lobe in State I and a significant increase in connectivity within subcortical brain regions and between the limbic lobe and the subcortical region. The correlation analysis showed that in the WMH-GD group, Mini-Mental State Examination score was negatively correlated with MDT of State I and TP II → II and was positively correlated with TP II → I and NT, and gait speed was positively correlated with NT. **Conclusion** Dynamic brain network imbalance is observed in patients with WMH and gait disturbance, which manifests as rigidity of the sparse and weak connectivity state, a reduction in transition flexibility, and reorganization of cortex-subcortex connectivity. These abnormalities are closely associated with cognitive and gait functions, suggesting that disruption of brain network metastability may be one of the core neural mechanisms underlying WMH-related gait disturbance.

Key words: White matter hyperintensity; Gait disturbance; Dynamic functional connectivity; Cerebral small vessel disease

脑小血管病(cerebral small vessel disease, CSVD)是我国中老年人健康的重要威胁,其核心定义是各种病因导致脑内小动脉及其远端分支、微动脉、毛细血管、微静脉和小静脉受损,进而引发的一组涵盖临床、影像和病理的综合征。在脑小血管病影像标志物中,脑白质高信号(white matter hyperintensity, WMH)的发病率最高,流行病学数据显示,60~70岁人群中WMH发病率达87%,而在80~90岁人群中更是接近100%^[1]。WMH是由脑低灌注或血脑屏障功能障碍引发的轴突丢失和脱髓鞘改变,主要累及额叶和皮质下区域,可通过破坏神经网络的结构与功能完整性^[2],导致信息处理速度减慢和执行功能下降。步态的完成不仅仅依赖于骨骼和肌肉的协调,更需要神经系统实现启动、规划和调节,是一个复杂的周期性运动功能^[3]。步态障碍作为脑小血管病第二大常见临床表现,与WMH存在密切关联,既往研究已证实WMH与步速、步幅、步宽等多个步态指标具有显著相关性。

磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)是脑小血管病诊断和机制研究的首选技术,其中静态功能磁共振成像(resting-state functional magnetic resonance imaging, rs-fMRI)相较于传统的磁共振成像更能捕捉大脑的内在功能活动模式,在脑小血管病、步态障碍和认知障碍等领域的机制探索中已取得诸多成果^[4,5]。然而,大脑神经网络的信息传递具有显著的时变特征,传统静态功能连接分析只能反映整个扫描时段的平均连接状态,无法揭示大脑功能活动随时间改变的动态演化特征。因此,有学者提出了“亚稳态”的概念,该理论认为大脑作为跨时空尺度的复杂非线性系统,其神经活动既不处于完全同步的整合状态,也非完全独立的分离状态,

而是维持在一种动态平衡的亚稳态,不同规模的神经集合通过“聚集-解散”的自组织过程,实现全局信息整合与局部功能分离的动态平衡,从而优化了信息的传递和处理效率^[6]。为捕捉这一动态特征,动态功能连接(dynamic functional connectivity, dFC)技术应运而生,通过滑动时间窗、时间导数相乘法等方法提取时间序列的动态特征,能够更敏感地识别神经系统疾病中的异常脑连接模式^[7-9],被认为是功能连接分析领域的重大技术进展。

前期研究本团队已经证实静态脑功能活动改变可能是脑小血管病伴步态障碍的神经基础^[10],但该研究仍存在局限性:一方面,不同脑小血管病标志物的病理机制存在差异,其中WMH与步态障碍的相关性可能更密切;另一方面,研究采用Tinetti测试量表定义步态障碍,存在主观性强的缺点。近年来,人工智能等新兴技术的发展推动了步态参数的精准量化,在社区筛查中,本团队已通过ReadyGo定量运动功能评估系统进行了中老年人群步态特征的探索^[11],该系统结合了高精度视觉传感器和人工智能学习算法,计算了步速、步幅、步宽等多个定量步态指标。

尽管dFC已用于脑小血管病的脑连接研究,但针对WMH特异性关联步态障碍的动态连接特征尚未明确,现有研究缺乏对WMH相关脑网络动态重组模式与定量步态参数的直接关联分析,难以揭示二者关联的核心神经机制。基于此,本研究拟从动态功能连接的角度,结合量化步态指标,探索WMH影响步态功能的动态网络机制。

1 资料与方法

1.1 研究对象 本研究于2023—2025年在南京鼓楼医院招募受试者,根据纳入、排除标准,共纳

入271例,分为正常对照(normal control, NC)组、WMH不伴步态障碍(WMH-nGD)组和WMH伴步态障碍(WMH-GD)组。所有受试者均完成背景资料采集、神经心理学评估、步态测试和头部MRI扫描,各项检查间隔时间不超过2周。

纳入标准:(1)人口统计学信息、认知评估资料、步态评估数据和磁共振图像完整且可用于分析;(2)右利手;(3)WMH Fazekas分级 $\geq II$ 级纳入WMH组。排除标准:(1)存在明确的腔隙性梗死、脑微出血和基底节区中重度血管周围间隙;(2)存在影响步态的情况,如关节置换、四肢骨折等;(3)有明确的缺血性脑卒中病史,颅内或颅外大动脉闭塞或狭窄 $\geq 50\%$;(4)合并其他神经系统疾病,如阿尔茨海默病、帕金森病、癫痫、脑出血等;(5)严重的全身性疾病,如恶性肿瘤、系统性红斑狼疮、甲亢等;(6)存在严重感知觉或运动障碍,不能配合完成本研究,如失明、失聪等感知觉障碍者。

正常对照组额外标准:(1)认知功能正常,受教育年限 <1 年时,简易精神状态检查表(Mini-Mental State Examination, MMSE) ≥ 18 分,蒙特利尔认知评估量表(Montreal Cognitive Assessment, MoCA) ≥ 14 分;教育年限介于1~6年时,MMSE ≥ 21 分,MoCA ≥ 20 分;教育年限 >6 年时,MMSE ≥ 25 分,MoCA ≥ 25 分;(2)WMH Fazekas分级 $\leq I$ 级。

1.2 背景资料采集和认知评估 背景资料包括受试者的性别、年龄、身高、体重和教育年限。受试者的整体认知功能通过MMSE和MoCA来评估。以上均由专业的神经科医师进行采集。

1.3 步态评估 起立-行走测试(Timed Up and Go Test, TUG)是国际公认的步态和平衡功能筛查工具,美国老年医学会和英国老年医学会指南均推荐其作为跌倒的常规筛查检查手段^[12]。本研究将频繁引用的13.5 s作为界值,定义TUG ≥ 13.5 s为步态障碍^[13]。受试者在测试开始前穿着日常鞋履,坐在凳子上,测试开始后,受试者需完成“起立→行走至3 m外标记的方框内→转身→返回座椅并坐下”的完整动作。TUG评估通过ReadyGo运动功能定量评价系统进行采集,该系统能实时识别全身32个骨骼点,在人体运动过程中对骨骼点位置进行三维电子化还原,计算得到TUG测试完成总时间、转身时间、起立时间和坐下时间。同时在3 m行走过程中,还提取了步速、步幅、步高、步宽和步频这些步态指标,所有原始步态数据经过人工校正后纳入统计分析,步态指标定义详见本团队既往研究^[11]。

1.4 磁共振成像采集和预处理 在南京鼓楼医院使用荷兰飞利浦医疗系统3.0T磁共振扫描仪,获取了高分辨率三维T₁加权成像(high-resolution

three-dimensional T₁-weighted imaging, 3DT1WI)和血氧水平依赖(blood oxygen level dependent, BOLD)序列,成像参数如下:3DT1WI序列,重复时间(repetition time, TR)=9.8 ms,回波时间(echo time, TE)=4.6 ms,翻转角(flip angle, FA)=8°,视野(field of view, FOV)=250 mm×250 mm,层厚=1.0 mm,矩阵大小=256×256,切片数=192; BOLD序列,TR=2 000 ms, TE=30 ms, FA=90°, FOV=192 mm×192 mm,矩阵大小=64×64,层厚=4.0 mm,切片数=35。在进行BOLD序列扫描时,参与者被要求闭上眼睛,尽可能保持静止、清醒状态,不要入睡或进行任何特定思维活动。

采用脑成像工具箱(DPARSF v3.2, <http://www.restfmri.net>)对功能图像进行预处理,步骤包括:(1)去除前10个时间点数据;(2)切片时间校正和对齐;(3)头动校正,剔除头动平移 >3 mm或旋转 $>3^\circ$ 的受试者;(4)空间配准,将与处理后的BOLD图像与3DT1WI图像进行配准;(5)图像分割和归一化,利用基于指数李代数的解剖结构配准(diffeomorphic anatomical registration through exponentiated lie algebra, DARTEL)算法,对3DT1WI图像进行分割,通过12参数非线性变换将BOLD图像归一化至蒙特利尔神经学研究所(Montreal Neurological Institute, MNI)标准空间(体素大小=3 mm×3 mm×3 mm);(6)去噪处理,保留0.01~0.1 Hz频段信号用于后续分析。

1.5 动态功能分析 本研究通过动态大脑连接组分析工具箱(DynamicBC v2.2, <http://restfmri.net/forum/DynamicBC>)计算和分析动态功能连接。首先基于自动解剖标记(automated anatomical labeling, AAL)模板将大脑划分为90个感兴趣区(region of interest, ROI),提取每个ROI内所有体素的BOLD信号的时间序列。利用滑动时间窗口法对时间序列进行分割,窗口大小设为50个TR(100 s),步长设为1个TR(2 s),对每个窗口内90个ROI的平均时间序列计算Pearson相关系数,再经Fisher z转换,最终得到每个受试者共171个90×90的功能连接矩阵。然后,计算所有窗口功能连接矩阵间的曼哈顿距离(city-block distance, CT),使用迭代1 000次的k均值聚类算法来检测反复出现的功能连接状态,根据肘部法则确定最优聚类数k=2。随后,基于聚类结果提取4类核心动态指标以量化大脑状态特征,包括:(1)窗口占比(F),某状态包含的窗口数占总窗口数的比例;(2)平均停留时间(MDT),某状态连续出现的平均窗口数;(3)转换次数(NT),不同状态间切换的总次数;(4)转换概率(TP),不同状态之间的单向转换概率。

1.6 统计学方法 本研究采用SPSS 26.0统计软件进行分析,计数资料以频数(百分比)表示,组

间比较用 χ^2 检验;符合正态分布的计量资料以 $(\bar{x}\pm s)$ 表示,两组间比较使用独立样本 t 检验;不符合正态分布的数据用中位数(四分位数间距) $[M(P_{25}, P_{75})]$ 表示,两组间通过Mann-Whitney U 检验统计。采用Pearson相关分析探讨动态功能指标与临床资料之间是否具有相关性,为控制多重比较带来的假阳性,对相关性分析结果进行错误发现率(false discovery rate, FDR)校正。定义 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

以年龄作为协变量,动态功能指标通过GRETNA v2.0(<https://www.nitrc.org/projects/gretna/>)进行统计分析,采用基于网络的统计方法(network-based statistics, NBS)进行组间动态功能连接矩阵分析。本研究定义NBS边水平阈值 $P<0.001$,组件水平阈值 $P<0.05$,通过1 000次置换检验控制多重比较误差。NBS是用于大脑网络矩阵之间统计的工具^[14],可识别具有统计学意义的连通性子网络,研究表明,其统计效能显著优于传统的校正方法^[15]。

表1 WMH-GD组、WMH-nGD组和NC组的一般资料比较

| 项目 | WMH-GD (n=93) | WMH-nGD (n=86) | NC (n=92) | $P_{WMH-nGD \text{ vs } WMH-GD}$ | $P_{WMH-nGD \text{ vs } NC}$ |
|--|--------------------|-------------------|-------------------|----------------------------------|------------------------------|
| 年龄 ^a ($\bar{x}\pm s$,岁) | 71.72±6.89 | 70.83±6.35 | 64.77±6.62 | 0.368 | <0.001 |
| 性别 ^b [男,n(%)] | 44(47.30%) | 38(44.10%) | 23(39.60%) | 0.675 | 0.924 |
| 受教育年限 ^c [$M(P_{25}, P_{75})$,年] | 9(6,15) | 12(9,15) | 12(9,15) | 0.051 | 0.099 |
| BMI ^a ($\bar{x}\pm s$,kg/m ²) | 23.69±3.33 | 23.11±2.94 | 23.36±2.57 | 0.220 | 0.099 |
| MMSE ^c [$M(P_{25}, P_{75})$] | 18(13,24) | 23(17,26) | 28(27,29) | 0.002 | <0.001 |
| MoCA ^c [$M(P_{25}, P_{75})$] | 11(8,19) | 16(11,21) | 25(25,26) | 0.006 | <0.001 |
| WMH Fazekas分级 ^c [$M((P_{25}, P_{75})]$] | 2(2,3) | 2(2,3) | 1(0,1) | 0.957 | <0.001 |
| TUG ^c [$M(P_{25}, P_{75})$,s] | 16.03(14.77,19.10) | 11.19(9.83,12.44) | 10.62(9.37,11.96) | <0.001 | 0.094 |

注:WMH-GD, WMH伴步态障碍;WMH-nGD, WMH不伴步态障碍;NC, 正常对照;BMI, 身体质量指数;MMSE, 简易精神状态检查量表;MoCA, 蒙特利尔认知评估量表;TUG, 起立-行走测试。a, 独立样本 t 检验;b, χ^2 检验;c, Mann-Whitney U 检验。

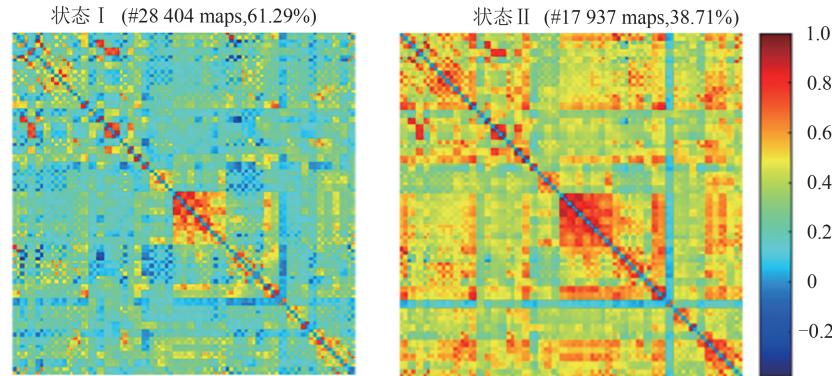


图1 所有受试者出现的两种功能连接状态

在WMH-GD组中,状态I出现的频率为72.48%,平均停留时间为95.47个窗口,状态II出现的频率为27.52%,平均停留时间为24.66个窗口。在WMH-nGD组中,状态I出现的频率为57.38%,

2 结 果

2.1 受试者一般资料分析 根据入排标准,本研究共招募了WMH-GD组93例,WMH-nGD组86例,NC组92例。组间比较显示,WMH-GD组与WMH-nGD组在年龄、性别构成、受教育年限和身体质量指数(body mass index, BMI)方面差异均无统计学意义,但WMH-GD组MMSE和MoCA评分均显著低于WMH-nGD组,认知功能表现更差($P<0.05$)。WMH-nGD组与NC组相比,WMH-nGD组的年龄显著低于NC组,两组间在性别构成、教育年限和BMI差异无统计学意义,同样地,WMH-nGD组的MMSE和MoCA得分低于NC组,且差异有统计学意义($P<0.05$)(见表1)。

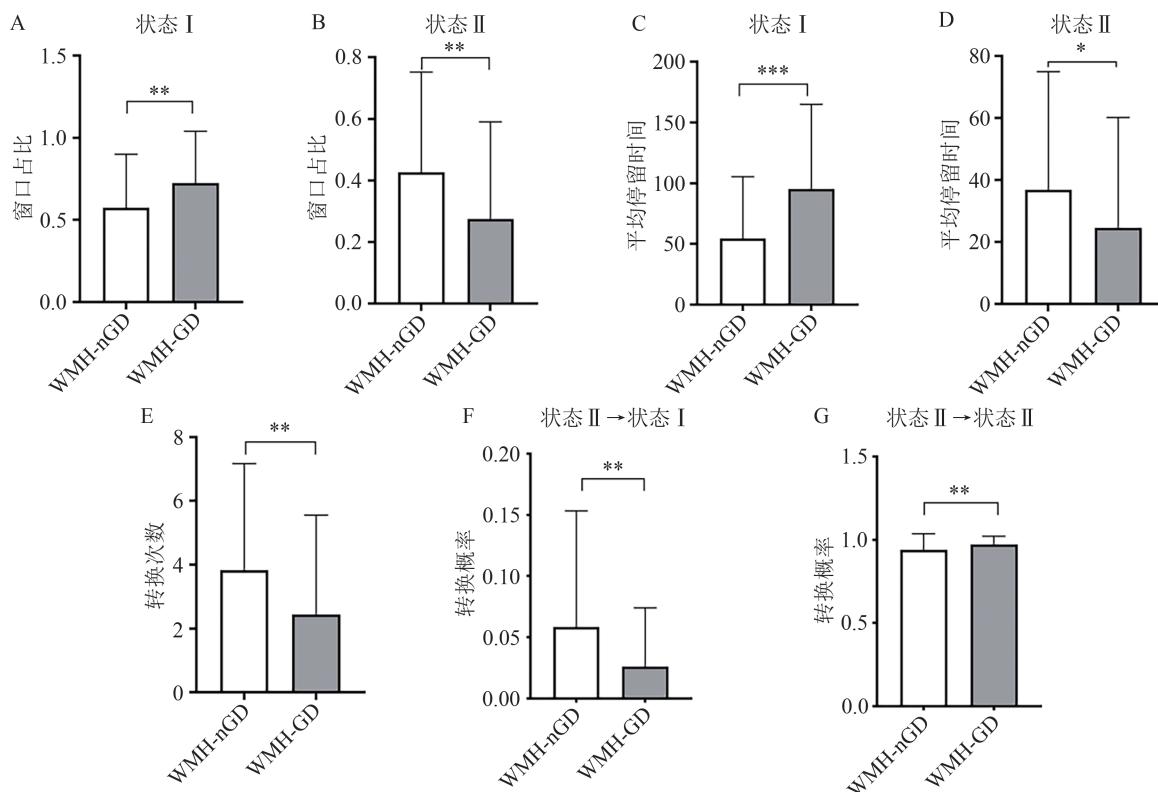
2.2 动态功能连接分析 本研究使用 k 均值聚类确定了所有受试者反复出现的两种功能连接状态,其中,状态I是出现最频繁、连接相对稀疏的状态,占总时间窗口的61.29%,状态II是出现不频繁、连接较强的状态,占所有窗口的38.71%(见图1)。

平均停留时间为54.46个窗口,状态II出现的频率为42.62%,平均停留时间为36.85个窗口。在NC组中,状态I出现的频率为53.64%,平均停留时间为52.18个窗口,状态II出现的频率为46.36%,平

均停留时间为50.76个窗口。以年龄为协变量,进一步两两比较后发现,在WMH-GD和WMH-nGD组间,状态I、状态II的窗口占比和平均停留时间差异有统计学意义($P<0.05$,经Bonferroni校正,见图2),而WMH-nGD组和NC组间差异无统计学意义。

WMH-GD组的状态转换次数(2.44)显著低于WMH-nGD组(3.83)($P<0.05$,经过Bonferroni校正,见图2),WMH-nGD组的状态转换次数同样低于NC组(3.11),但差异无统计学意义。状态I至状态I的转换概率在WMH-GD组中为97.67%,在WMH-nGD组中为94.80%,在NC组中为96.55%;

状态I至状态II的转换概率在WMH-GD组中为2.33%,在WMH-nGD组中为5.20%,在NC组中为3.45%;状态II至状态I的转换概率在WMH-GD组中为2.61%,在WMH-nGD组中为5.84%,在NC组中为3.82%;状态II至状态II的转换概率在WMH-GD组中为97.39%,在WMH-nGD组中为94.16%,在NC组中为96.18%。本研究控制了年龄、经过Bonferroni多重比较校正后发现,在WMH-GD组和WMH-nGD组间,状态II至状态I的转换概率和状态II至状态II的转换概率组间差异有统计学意义($P<0.05$,见图2)。



注: *表示 $P<0.05$, **表示 $P<0.01$, ***表示 $P<0.001$ 。
图2 WMH-GD组与WMH-nGD组之间动态功能指标的比较

随后,本研究提取了所有受试者两个状态的中位数窗口矩阵,经过NBS多重比较校正,以年龄为协变量,结果发现在状态I中,与WMH-nGD组相比,WMH-GD组的脑功能连接主要呈现减弱的现象,主要体现在枕叶内部、枕叶与顶叶脑区之间的功能连接减弱,此外,在额叶内部、额叶与枕叶脑区之间也存在功能连接减弱,而皮质下脑区内部、边缘叶与皮质下脑区的功能连接反而增强。而在WMH-nGD组与NC组间没有发现类似的差异。

2.3 相关性分析 将动态功能指标与步态指标、认知评分、WMH Fazekas评分进行相关性分析,

结果显示,控制年龄为协变量后,在WMH-GD组中,MMSE评分与多个动态功能指标呈强相关,与MDT I($r=-0.336, P=0.001$)和TP II → II($r=-0.357, P<0.001$)呈显著负相关,与TP II → I($r=0.357, P<0.001$)和NT($r=0.317, P=0.002$)呈显著正相关,这意味着WMH伴步态障碍的整体认知功能与脑功能变化密切相关。步速与NT呈显著正相关($r=0.303, P=0.003$),提示更快的步速与更多的状态转移次数有关。此外,动态功能指标与TUG、转身时间、步宽、步频、MoCA评分和WMH Fazekas评分差异有统计学意义,但相关性相对不强(见表2)。

表2 动态功能指标与临床资料之间的相关性

| 项目 | F I | F II | MDT I | MDT II | TP II→I | TP II→II | NT |
|----------------|---------|---------|----------|--------|---------|----------|---------|
| TUG | 0.246* | -0.246* | 0.249* | - | - | - | -0.248* |
| 转身时间 | - | - | - | - | -0.224* | 0.224* | - |
| 步速 | -0.232* | 0.232* | -0.268* | - | - | - | 0.303* |
| 步宽 | - | - | - | 0.224* | - | - | - |
| 左侧步频 | - | - | - | - | - | - | 0.206* |
| 右侧步频 | - | - | -0.214* | - | 0.209* | -0.209* | - |
| MMSE | -0.293* | 0.293* | -0.336** | 0.298* | 0.357** | -0.357** | 0.317* |
| MoCA | -0.225* | 0.225* | -0.219* | 0.249* | - | - | - |
| WMH Fazekas 评分 | - | - | - | - | -0.252* | 0.252* | - |

注: F, 窗口占比; MDT, 平均停留时间; NT, 转换次数; TP, 转换概率; TUG, 起立-行走测试; MMSE, 简易精神状态检查表; MoCA, 蒙特利尔认知评估量表; WMH, 白质高信号。经过FDR校正后*表示 $P < 0.05$; 经过FDR校正后**表示 $P < 0.01$ 。“-”表示差异无统计学意义。

3 讨论

大脑网络的跨区域与区域内动态交互是维系运动功能稳态的核心基础, 其功能紊乱在WMH相关步态障碍的病理生理进程中具有关键作用。本研究通过dFC技术, 系统解析WMH伴步态障碍、WMH不伴步态障碍及正常对照人群的脑网络动态特征, 识别出两种具有显著功能差异的连接状态, 即稀疏低连接的状态I与密集高连接的状态II, 并观察到了WMH-GD患者表现出状态I占比升高、停留时间延长、状态转换次数减少, 状态II至状态I和状态II至状态II的转换概率异常, 且动态功能指标与MMSE评分、步速存在相关性。同时, WMH-GD患者在枕叶、顶叶、额叶跨区连接减弱, 及皮质下脑区内部、边缘叶-皮质下连接增强的特征性改变。这些发现为揭示WMH相关步态障碍的神经机制提供了动态视角, 也为潜在干预靶点的开发奠定基础。

传统静态功能磁共振分析仅能反映扫描时段的平均连接模式, 难以适配大脑“跨时空尺度动态整合”的核心特征^[16]。BOLD序列扫描时长约6 min, 而大脑功能连接在毫秒至分钟级均存在动态波动, 这种时变性恰恰是疾病状态下脑网络异常的关键标志物^[17,18]。例如, Shu等^[19]通过量化动态功能连接强度的时间变异度发现, 阿尔茨海默病及遗忘型轻度认知障碍患者左侧楔前叶的连接稳定性显著降低, 且与疾病严重程度呈正相关, 印证了dFC技术对神经变性的敏感探测能力。基于这一观点, 本研究借助dFC分析WMH相关步态障碍的脑网络动态失衡, 为精准定位病理机制提供了技术支撑。

在本研究结果中, 发现WMH-GD患者状态I的频率更高, 停留时间更长, 代表了一个网络效率不足、相对“僵化”的大脑^[20], 这可能与在行走过程中应对意外刺激的灵活调控能力受损有关。本研究结果与既往其他神经系统疾病中的发现一致。Byun等^[21]研究了中重度阻塞性睡眠呼吸暂停综合征(obstructive sleep apnea syndrome, OSAS)的患者的动态功能连接指标, 发现OSAS患者在稀疏连接状态

出现的频率比对照组高34%, 且停留时间与睡眠质量呈正相关。Chen等^[22]发现脑小血管病患者在以稀疏连接主导的状态中表现出更长的停留时间。值得注意的是, 有研究虽在脑小血管病伴步态障碍患者中识别出类似的两种连接状态, 却未发现伴与不伴步态障碍亚组间的动态指标差异^[23], 这可能与样本量不足有关。状态转换次数被认为反映了神经活动的亚稳态, 亚稳态通过多脑区灵活地协调整合和分离, 避免被锁定在固定的交互模式中, 从而保障复杂任务中的资源快速调动^[24], 连接模式之间的频繁转换也促进了跨多个脑区的灵活信息集成和密集信息交换^[16]。本研究中, WMH-GD患者的状态转换次数显著低于WMH-nGD组, 且步速与状态转换次数呈正相关, 这意味着大脑信息整合和复杂信息交互的能力下降, 而步速在所有量化的步态指标中, 可能是反映大脑灵活性的较为敏感的指标。

虽然大部分研究都指出实验组更倾向于稀疏连接状态, 但也有研究指出相反的结论。Gu等^[25]发现, 与对照组相比, 阿尔茨海默病患者在稀疏状态停留时间反而更短, 状态转换更频繁。Li等^[26]亦观察到OSAS患者在强连接状态的占比增加, 且平均停留时间更长。有学者提出, 正常脑在稀疏状态下以较低能耗维持基础功能, 而早期脑损伤为了执行各种高阶功能活动, 可能通过增强连接强度实现代偿, 但长期过度依赖高连接状态反而阻碍了有效的状态切换, 可能会导致网络停滞^[27,28]。

当分析脑区之间的功能连接时, 本研究发现枕叶、顶叶、额叶跨区连接减弱, 这可能与WMH-GD患者在步态调控中的多环节功能损伤有关。众所周知, 运动皮质包括负责控制高精度步态的初级运动皮质和参与步态的启动、规划和调节的运动前区和辅助运动区构成^[3], 正确的步态需要感觉统合、运动规划和步态执行, 这方面在很大程度上依赖于皮质-皮质下神经元网络^[29]。枕叶皮质下区域的纵向纤维束负责视觉空间信息处理, 当该纤维束因WMH受损时, 运动过程中视觉信息与运动指令的整合会出

现障碍,从而导致动态平衡能力下降^[30]。有研究指出,在阿尔茨海默病和遗忘型轻度认知障碍患者中,枕叶皮质下区域的损伤是预测跌倒事件的重要指标^[31]。顶叶在运动过程中参与感觉信息解读与运动规划^[32],属于更高层次的运动整合与规划,而非直接参与运动执行,其与枕叶的连接减弱会导致步态空间定位准确性的下降^[33]。额叶在步态的执行过程中也起着至关重要的作用,负责接收和整合感觉信息,其中,运动前区与辅助运动区直接参与步态启动与调节,当额叶内部及额叶与其他脑区间的连接减弱时,可能导致运动执行的时序紊乱,进而影响步态和平衡^[34]。上述脑区间连接减弱的核心机制与WMH导致的白质纤维束损伤密切相关,WMH可破坏丘脑前辐射纤维,影响步态的感觉调节;额叶短程皮质关联纤维的损伤,会干扰步态调控;皮质脊髓束的受损则影响自主运动功能的精准控制能力;而胼胝体纤维的破坏,会中断运动区的协同作用^[35-37]。此外,控制运动的额叶-枕叶长关联纤维束对WMH尤为敏感,其功能损伤会加剧感觉和运动整合障碍^[38]。有学者发现,脑室周围白质高信号是步态障碍最重要的预测因子,其与额叶、顶叶及胼胝体白质纤维的分数各向异性降低和平均扩散系数升高相关^[39]。亦有研究指出,所有脑区的白质损伤均与步速下降相关,但叶下及边缘区域的关联性最强。额叶和顶叶PVH与步态速度慢、步幅时间、双腿支撑时间、行走角度变化有关^[40,41]。

与皮质连接减弱形成对比的是,本研究发现WMH-GD患者皮质下脑区内部、边缘叶与皮质下脑区的功能连接反而增强,这可能反映脑网络的代偿性重构。基底神经节和丘脑在功能上被认为是姿势控制的高阶调节中枢,参与步态意志过程与姿势调整^[42],其连接增强可能试图弥补皮质运动区的功能缺陷。既往有研究指出,基底节和丘脑体积缩小反映了平衡能力的下降,与步态速度慢、步幅时间变化和步速变异性增加有关^[41]。壳核或尾状核灰质体积缩小也分别与多发性硬化症患者^[43]和阿尔茨海默病^[44]患者的平衡较差有关。而本研究中皮质下结构的连接增强可能是对结构损伤的功能性代偿。有趣的是,也有研究指出^[45],正常个体平衡训练后壳核灰质体积减少,提示运动相关的皮质下结构可塑性可能是代偿机制的基础,但长期代偿是否会导致网络过度负荷仍需进一步研究。

认知功能,尤其是处理速度和执行功能,对运动过程中的调控作用至关重要^[46]。本研究发现,WMH-GD患者的MMSE评分与多项动态指标显著相关:与状态I停留时间、状态II→II转换概率呈负相关,与状态II→I转换概率、转换次数呈正相关,提示认知功能下降与脑网络僵化程度同步。认知灵活性依赖脑网络的动态重组能力,而亚稳态失衡会损害这种灵活性。具有高创造力的个体往往表现出更高的状态转换频率,使脑区能灵活参与或脱离网络活动^[22],反之,WMH-GD患者的网络僵化既导致认知灵活性降低,又损害运动调控。此外,弱连接状态

驻留时间延长与认知储备不足相关^[20],进一步印证WMH-GD患者的动态网络异常是认知与运动功能双重损伤的共同基础。

4 局限性与未来方向

本研究同样存在局限性,首先,未纵向追踪患者预后,无法明确动态网络指标是否可预测步态障碍进展;其次,未纳入脑白质纤维束的弥散张量成像数据,难以直接关联结构损伤与功能连接异常。未来研究拟通过结构与功能序列融合分析,探索特定纤维束损伤与网络动态失衡的因果关系,同时开展纵向队列研究,验证动态指标对步态障碍风险的预测价值。

5 结 论

本研究结合定量化步态指标,从动态功能连接的角度,探索了WMH影响步态功能的动态网络机制,发现WMH伴步态障碍患者存在显著的脑网络动态失衡,表现为稀疏低连接状态占优、转换频率降低及区域特异性连接异常,且这些异常与认知功能及步态参数密切相关。该结果提示,脑网络亚稳态失衡可能是WMH相关步态障碍的核心神经机制,而dFC指标有望成为疾病诊断与干预效果评估的潜在生物标志物。

伦理学声明:本研究经过南京鼓楼医院伦理委员会批准(批号:2022-472-02),所有受试者均在充分知情后签署书面知情同意书。

利益冲突声明:所有作者均声明不存在利益冲突。

作者贡献声明:毛程璐负责试验设计、数据整理、统计分析、论文撰写;莫雨婷负责试验设计、研究监督、统计分析;毛程璐、江佳柳、方双、谢佩、熊若竹、胡哲淇、柯志鸿负责数据采集;徐运负责论文设计、拟定写作思路、指导撰写论文并最后定稿。

〔参考文献〕

- [1] 中国研究型医院学会脑小血管病专业委员会《中国脑小血管病诊治专家共识》编写组. 中国脑小血管病诊治专家共识 2021 [J]. 中国卒中杂志, 2021, 16(7): 716-726.
- [2] Simpson JE, Fernando MS, Clark L, et al. White matter lesions in an unselected cohort of the elderly: Astrocytic, microglial and oligodendrocyte precursor cell responses [J]. Neuropathology Appl Neurobiol, 2007, 33(4): 410-419.
- [3] Rizzolatti G, Luppino G. The cortical motor system [J]. Neuron, 2001, 31(6): 889-901.
- [4] Mo Y, Ji B, Ke Z, et al. Stride length and cerebellar regulation: Key features of early gait disorder in cerebral small vessel disease [J]. CNS Neurosci Ther, 2024, 30(2): e14545.
- [5] Yang D, Tan Y, Zhou Z, et al. Connectome gradient dysfunction contributes to white matter hyperintensity-related cognitive decline [J]. CNS Neurosci Ther, 2024, 30(7): e14843.
- [6] Tognoli E, Scott Kelso JA. The metastable brain [J]. Neuron, 2014, 81(1): 35-48.
- [7] Calhoun VD, Miller R, Pearlson G, et al. The chronnectome: Time-varying connectivity networks as the next frontier in fMRI data discovery [J]. Neuron, 2014, 84(2): 262-274.
- [8] Vergara VM, Mayer AR, Kiehl KA, et al. Dynamic functional network connectivity discriminates mild traumatic brain injury through machine learning [J]. NeuroImage Clin, 2018, 19: 30-37.
- [9] Rashid B, Arbabshirani MR, Damaraju E, et al. Classification of

- schizophrenia and bipolar patients using static and dynamic resting-state fMRI brain connectivity [J]. *NeuroImage*, 2016, 134: 645-657.
- [10] Mo YT, Mao CL, Yang D, et al. Altered neuroimaging patterns of cerebellum and cognition underlying the gait and balance dysfunction in cerebral small vessel disease [J]. *Front Aging Neurosci*, 2023, 15: 1117973.
- [11] 毛程璐, 莫雨婷, 杨丹, 等. 轻度认知功能障碍的中老年社区人群步态特征的探索[J]. 中风与神经疾病杂志, 2023, 40(1):14-19.
- [12] Panel on Prevention of Falls in Older Persons, American Geriatrics Society and British Geriatrics Society. Summary of the updated American Geriatrics Society/British Geriatrics Society clinical practice guideline for prevention of falls in older persons [J]. *J Am Geriatr Soc*, 2011, 59(1): 148-157.
- [13] Barry E, Galvin R, Keogh C, et al. Is the Timed Up and Go test a useful predictor of risk of falls in community dwelling older adults: A systematic review and meta-analysis [J]. *BMC Geriatr*, 2014, 14(1): 14.
- [14] Zalesky A, Fornito A, Bullmore ET. Network-based statistic: Identifying differences in brain networks [J]. *NeuroImage*, 2010, 53(4): 1197-1207.
- [15] Meskaldji DE, Fischl-Gomez E, Griffa A, et al. Comparing connectomes across subjects and populations at different scales [J]. *NeuroImage*, 2013, 80: 416-425.
- [16] Li J, Zhang D, Liang A, et al. High transition frequencies of dynamic functional connectivity states in the creative brain [J]. *Sci Rep*, 2017, 7: 46072.
- [17] Sun Y, Collinson SL, Suckling J, et al. Dynamic reorganization of functional connectivity reveals abnormal temporal efficiency in schizophrenia [J]. *Schizophr Bull*, 2019, 45(3): 659-669.
- [18] Zhi D, Calhoun VD, Lv L, et al. Aberrant dynamic functional network connectivity and graph properties in major depressive disorder [J]. *Front Psychiatry*, 2018, 9: 339.
- [19] Shu N, Zhang X, Zhao C, et al. Abnormal characterization of dynamic functional connectivity in Alzheimer's disease [J]. *Neural Regen Res*, 2022, 17(9): 2014.
- [20] Dautricourt S, Goncalves J, Landeau B, et al. Dynamic functional connectivity patterns associated with dementia risk [J]. *Alzheimers Res Ther*, 2022, 14(1): 72.
- [21] Byun JI, Jahng GH, Ryu CW, et al. Altered intrinsic brain functional network dynamics in moderate-to-severe obstructive sleep apnea [J]. *Sleep Med*, 2023, 101: 550-557.
- [22] Chen F, Chen Q, Zhu Y, et al. Alterations in dynamic functional connectivity in patients with cerebral small vessel disease [J]. *Transl Stroke Res*, 2024, 15(3): 580-590.
- [23] 周霞. 基于多模态磁共振成像的脑小血管病患者步态障碍机制研究[D]. 合肥:安徽医科大学, 2022.
- [24] Knudsen K, Krack P, Tonder L, et al. Programming parameters of subthalamic deep brain stimulators in Parkinson's disease from a controlled trial [J]. *Park Relat Disord*, 2019, 65: 217-223.
- [25] Gu Y, Lin Y, Huang L, et al. Abnormal dynamic functional connectivity in Alzheimer's disease [J]. *CNS Neurosci Ther*, 2020, 26(9): 962-971.
- [26] Li L, Long T, Liu Y, et al. Abnormal dynamic functional connectivity and topological properties of cerebellar network in male obstructive sleep apnea [J]. *CNS Neurosci Ther*, 2024, 30(6): e14786.
- [27] Petersen SE, Sporns O. Brain networks and cognitive architectures [J]. *Neuron*, 2015, 88(1): 207-219.
- [28] Fox MD, Raichle ME. Spontaneous fluctuations in brain activity observed with functional magnetic resonance imaging [J]. *Nat Rev Neurosci*, 2007, 8(9): 700-711.
- [29] van der Holst HM, Tuladhar AM, Zerbi V, et al. White matter changes and gait decline in cerebral small vessel disease [J]. *NeuroImage Clin*, 2018, 17: 731-738.
- [30] Surgent OJ, Dadalko OI, Pickett KA, et al. Balance and the brain: A review of structural brain correlates of postural balance and balance training in humans [J]. *Gait Posture*, 2019, 71: 245-252.
- [31] Ogawa N, Sakurai T, Shimizu A, et al. Regional white matter lesions predict falls in patients with amnestic mild cognitive impairment and Alzheimer's disease [J]. *J Am Med Dir Assoc*, 2014, 15(1): 36-41.
- [32] Battaglia-Mayer A. Multiple levels of representation of reaching in the parieto-frontal network [J]. *Cereb Cortex*, 2003, 13 (10): 1009-1022.
- [33] Battaglia-Mayer A, Archambault PS, Caminiti R. The cortical network for eye-hand coordination and its relevance to understanding motor disorders of parietal patients [J]. *Neuropsychologia*, 2006, 44(13): 2607-2620.
- [34] Zhang W, Low LF, Schwenk M, et al. Review of gait, cognition, and fall risks with implications for fall prevention in older adults with dementia [J]. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 2019, 48(1-2): 17-29.
- [35] Catani M, Howard RJ, Pajevic S, et al. Virtual in vivo interactive dissection of white matter fasciculi in the human brain [J]. *NeuroImage*, 2002, 17(1): 77-94.
- [36] Lawrence DG, Hopkins DA. The development of motor control in the Rhesus monkey: Evidence concerning the role of corticomotor-neuronal connections [J]. *Brain*, 1976, 99(2): 235-254.
- [37] Fang PC, Stepniewska I, Kaas JH. Corpus callosum connections of subdivisions of motor and premotor cortex, and frontal eye field in a prosimian primate, *Otolemur garnetti* [J]. *J Comp Neurol*, 2008, 508(4): 565-578.
- [38] Wakana S, Jiang H, Nagae-Poetscher LM, et al. Fiber tract-based atlas of human white matter anatomy [J]. *Radiology*, 2004, 230(1): 77-87.
- [39] 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.
- [40] de Laat KF, van Norden AGW, Gons RAR, et al. Gait in elderly with cerebral small vessel disease [J]. *Stroke*, 2010, 41 (8): 1652-1658.
- [41] Ogawa N, Endo H, Satake S, et al. Impact of regional white matter hyperintensities on specific gait function in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment [J]. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, 2021, 12(6): 2045-2055.
- [42] Moon Y, Sung J, An R, et al. Gait variability in people with neurological disorders: A systematic review and meta-analysis [J]. *Hum Mov Sci*, 2016, 47: 197-208.
- [43] Prosperini L, Sbardella E, Raz E, et al. Multiple sclerosis: White and gray matter damage associated with balance deficit detected at static posturography [J]. *Radiology*, 2013, 268(1): 181-189.
- [44] Lee YW, Lee H, Chung IS, et al. Relationship between postural instability and subcortical volume loss in Alzheimer's disease [J]. *Medicine*, 2017, 96(25): e7286.
- [45] Taubert M, Draganski B, Anwander A, et al. Dynamic properties of human brain structure: Learning-related changes in cortical areas and associated fiber connections [J]. *J Neurosci*, 2010, 30(35): 11670-11677.
- [46] Martin KL, Blizzard L, Srikanth VK, et al. Cognitive function modifies the effect of physiological function on the risk of multiple falls: A population-based study [J]. *J Gerontol Ser A Biol Sci Med Sci*, 2013, 68(9): 1091-1097.

引证本文:毛程璐,莫雨婷,江佳柳,等.脑白质高信号伴步态障碍患者的动态功能连接特征及临床关联研究[J].中风与神经疾病杂志,2025,42(12):1069-1076.