

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2022.03.036

View this article at: <https://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2022.03.036>

脑白质高信号与阿尔茨海默病的相关性

铁涛, 邓美霞, 石亚玮 综述 王力群, 蔡宏斌, 石正洪 审校

(兰州大学第二医院神经内科, 兰州 730000)

[摘要] 脑白质高信号(white matter hyperintensity, WMH)为磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)中T2加权像(T2 weighted imaging, T2WI)或T2液体衰减反转恢复序列(fluid attenuation inversion recovery, FLAIR)中的高信号影, 其也称为脑白质病变或脑白质疏松。WMH可能成为阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)的生物标志物, 预测AD的发生与进展。WMH与AD病理可能存在某种相互作用, 但仍需更多研究来明确。WMH在AD的早期阶段可预测认知功能的变化, 但随着AD病程的进展, AD病理对认知功能的影响将起主要作用。脑白质微观结构的检测可以早期发现脑白质病变, 并为疾病早期阶段发现AD做好准备。

[关键词] 阿尔茨海默病; 脑白质高信号; 认知障碍

Correlation between white matter hyperintensity and Alzheimer's disease

TIE Tao, DENG Meixia, SHI Yawei, WANG Liqun, CAI Hongbin, SHI Zhenghong

(Department of Neurology, Second Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730000, China)

Abstract White matter hyperintensity (WMH) has areas of increased signal on T2 weighted imaging (T2WI) or fluid attenuation inversion recovery (FLAIR), which is also called white matter lesion or leukoaraiosis. WMH could become a biomarker of Alzheimer's disease (AD) and predict the occurrence and progression of AD. There is likely to be some interaction between WMH and AD pathology, but more researches are needed to clarify this interaction. WMH can predict the change of cognitive function in the early stage of AD. However, with the development of AD, the impact of AD pathology on cognitive function will play a major role. The detection of white matter microstructure can discover white matter lesions early and prepare for the predictions of AD in the early stage of the disease.

Keywords Alzheimer's disease; white matter hyperintensity; cognitive impairment

收稿日期 (Date of reception): 2020-12-04

通信作者 (Corresponding author): 石正洪, Email: lzuedut@163.com

基金项目 (Foundation item): 兰州市科技计划项目 (2016-3-118)。This work was supported by Lanzhou Science and Technology Plan Project, China (2016-3-118).

目前,衰老和认知功能障碍已成为重要的医学和社会问题。随着老年人数量不断增加,老龄化现象愈发突出^[1]。一项荟萃分析^[2]报告了全世界60岁及以上的老年人中,痴呆的患病率为4.86%。到2050年,痴呆症的患病率将增加2倍,达到1.35亿^[3]。AD是老年人中最常见的痴呆类型^[4]。面对人口老龄化愈发严重,AD已成为一个重大的全球性问题。AD最终会降低患者的生活质量,给患者及家庭带来高昂的医疗费用。目前还未找到针对AD的有效治疗方法,因此,在AD症状出现前阶段检测相关标志物来预测疾病发生,并进行早期的干预延缓疾病的进展将变得至关重要。

1 WMH可能成为AD的“候选”生物标志物

AD包含2个阶段:痴呆前阶段和痴呆阶段,痴呆前阶段包括轻度认知功能障碍(mild cognitive impairment, MCI)期和MCI发生前期,其存在AD的病理改变,但没有或仅有轻微临床症状,因此明确痴呆前阶段对于早期发现AD有重要意义。痴呆前阶段的诊断主要依赖相关生物标志物的检测。根据分析方法的不同,可将其分为生化相关的脑脊液(cerebrospinal fluid, CSF)标志物和影像学相关的标志物。AD组织病理的典型改变为 β -淀粉样蛋白(β -amyloid, A β)形成的神经炎性斑和过度磷酸化的微管tau蛋白高度螺旋化形成的神经原纤维缠结,基于组织病理,CSF中A β 和tau蛋白水平通常被认为AD病理的生化标志物。研究^[5]表明:患者出现主观认知能力下降的数年前,CSF中A β 水平就开始下降,同样,CSF中磷酸化tau蛋白(phosphorylated tau, p-tau)和总tau蛋白(total tau, t-tau)水平的升高可以准确预测AD的早期发病情况。AD的大体病理主要表现为颞叶萎缩,尤其是海马萎缩。颞叶萎缩可通过MRI进行量化,但一般在病情进展到痴呆阶段才可检测出^[6]。考虑到CSF标志物检测具有侵入性及昂贵性,而颞叶萎缩等影像标志物未能在AD早期阶段发现的特点,无创且经济,并可在AD症状出现前期就可检测的标志物需要我们去不断探索。WMH作为脑血管病的标志,现有越来越多研究^[7-9]发现WMH与认知障碍及痴呆的发生密切相关。研究^[10]表明:AD患者除了存在神经退行性改变外,还伴随有WMH的出现。在一个纵向研究^[11]中,认知正常的人群其WMH体积越大,认知能力下降越明显,且独立于AD的传统危险因素和MRI相关的影像学标志物。总之,WMH不仅是脑血管病的标志,在AD人群中,还常

与AD病理共同出现^[12]。目前AD的研究正在向以生物标志物为主导的方向发展,因此,在疾病不同阶段了解生物标志物之间的相互联系将变得非常重要^[13]。虽然,脑血管生物标志物还未被纳入到Jack等^[13]提出的AD生物标志物框架中,但WMH显然是一个很好的候选标志物,可以加强我们对AD病理与血管病理之间的理解。

2 WMH和AD病理的关系

WMH与AD病理应该存在某种联系,才能顺理成章作为AD的生物标志物,预测AD的发生与疾病的进展。比如,WMH是否可以促进AD病理的发生,或者是否受AD病理的影响,目前对于二者的关系未达成一致。一项WMH和灰质萎缩(grey matter atrophy, GMA)的相关性研究^[14]发现:AD人群中WMH的总体积与海马、杏仁核及颞叶的灰质体积减少相关,并且在认知正常和MCI人群中也观察到WMH总体积与灰质总体积的负相关性;该研究还观察到,AD阶段中脑萎缩的区域与认知正常和MCI阶段中由于WMH导致灰质萎缩的区域相重叠,进一步说明WMH通过对AD病理的额外作用,使AD进展中脑萎缩更明显,并加速了疾病的进展。在WMH对神经变性的影响研究^[8]中,WMH可以调节t-tau蛋白对内嗅层萎缩的影响,即CSF中t-tau蛋白水平较低时,WMH体积越大,内嗅层萎缩程度越明显;WMH也可预测MCI向AD的进展,在高水平的t-tau蛋白中,这种预测效果更显著;另外,WMH的体积可以预测CSF中t-tau蛋白的变化,但tau蛋白水平不能预测WMH体积的变化,进一步说明WMH对内嗅层萎缩的影响早于t-tau蛋白对内嗅层萎缩的影响。该研究认为WMH和t-tau蛋白并不一定是2个独立的病理表现,但二者肯定对AD病程的进展具有叠加作用。另一项横断面研究^[15]观察到:无论在正常认知,还是MCI或AD阶段,WMH严重程度与CSF中A β 1-42低水平相关,在控制了CSF中t-tau和p-tau水平、年龄、载脂蛋白E4(apolipoprotein E4, APOE4)水平及疾病类型后,这种相关性仍有统计学意义。尽管WMH与AD病理的关系未达成一致,但可以看出WMH与AD病理存在某种潜在的相互作用,即一种病理可能影响着另一种病理。Freeze等^[16]发现:在AD临床前期且CSF中A β 水平较低时,WMH可以预测海马萎缩;Scott等^[17]也指出:随着时间推移,CSF中低水平的A β 可预测更严重的WMH。WMH与AD病理间的联系仍需更多研究来进一步说明。有学者^[18]

曾提出了“动态生物标志物级联模型”来预测AD的进展变化,该模型认为AD的生物标志物不是立刻增加的,而是有序增加的,即随着AD病程的进展,CSF中 $A\beta$ 水平最先下降,之后出现tau蛋白水平增加,最后出现脑结构的改变,如皮层萎缩、海马萎缩等。因此,未来研究还应注重WMH是否可以作为AD病理的生物标志物,参与到生物标志物的动态有序变化中,还是在疾病进展不同阶段与AD的不同生物标志物产生不同的相互作用。

3 WMH 对 AD 中认知功能减退的影响

AD的主要临床表现为认知功能减退,WMH作为AD的“候选”生物标志物,应该会影响AD的认知功能。首先,不同认知阶段下,WMH对认知功能的影响程度不同,研究^[14]发现WMH对认知功能的影响主要表现在AD的早期阶段,即MCI期和无症状期,在此之后,AD的特征性病理改变如皮层萎缩、内侧颞叶萎缩(medial temporal lobe atrophy, MTA)对认知的影响将更为突出。因此,脑内神经退行性病变一旦形成,WMH对认知功能的影响将被掩盖。在一项以MCI和AD为人群的荟萃分析^[7]中,MCI相较于AD人群,WMH与总体认知功能的负相关性更明显(MCI: $r=-0.25$, 95%CI: $-0.36, -0.14$, AD: $r=-0.11$, 95%CI: $-0.14, -0.08$, $P<0.05$)。虽然WMH对认知功能的影响小于AD相关的特征性病理改变,但WMH对认知进展速率的影响仍存在,比如基线时WMH严重程度与认知进展情况相关,在ADNI研究^[19]中,有学者发现基线时WMH体积越大,认知功能评分下降越明显($P<0.05$),另外,WMH体积的变化程度与认知功能变化情况也存在统计学相关性,即随着WMH体积变化率增加,认知功能评分也明显下降($P<0.05$),而另外一项队列研究^[20]发现:在校正了年龄、性别、教育等危险因素后,WMH体积大小与MCI风险显著增加相关($P<0.05$),并且1个WMH体积大的人(第90百分位)比1个WMH体积小的人(第10百分位)患MCI的可能性高2.7倍。其次,研究^[21]发现脑室旁WMH比深部WMH对认知功能的影响更突出,因为不同解剖位置的WMH会影响不同纤维束,脑室旁WMH主要影响投射纤维与长连接纤维,其连接着皮层和皮层下以及更远区域,皮层下与深部WMH则影响短的U形连接纤维^[22],从而导致影响不同。另外,要想更准确的判断WMH对AD认知功能的影响,还需要排除其他影响AD认知的因素,比如年龄、APOE4和认知储备。随着年龄的增长,WMH

的负担会逐渐加重。55岁以后,WMH发病率会随年龄的增长而快速增加^[23],因此,年龄可能在WMH对AD认知研究中起着很大影响。APOE4等位基因是AD最突出的遗传风险因素^[24]。研究^[25]发现:APOE4对AD的影响可能与APOE4本身所导致的AD病理和APOE4对脑小血管改变的双重作用有关。研究^[26]报道:APOE4基因型是脑白质病变与认知改变的调节剂,在APOE4基因携带者中,随着WMH严重程度增加,认知功能下降程度较非携带者更加明显。认知储备(cognitive reserve, CR)于2002年由Stern^[27]提出,用来解释为什么性质和程度相似的神经退行性病变会使认知改变产生巨大差异。研究^[28]发现:某些存在严重病理学变化(老年斑和神经元纤维缠绕)的AD人群,其在死亡前未出现任何认知功能下降,该现象可能与CR有关。CR的衡量标准包括发病前的智力情况(intelligence quotient, IQ)、教育程度、职业的复杂性、兴趣爱好等组成和休闲活动等^[29]。研究^[30]认为CR在AD病理与认知功能关系间起调节作用,即可以延迟疾病的发作而非减低认知功能下降的速率。Mortamais等^[31]对无认知障碍的人群进行7年随访,发现严重的WMH显著增加了低教育水平人群发展为MCI或痴呆的风险,受教育程度较高的人群更有可能抵抗严重WMH的有害影响。此外,AD病理肯定也会对认知产生影响。因此,建议未来研究应控制好混杂因素,才能减少研究间的临床学差异。

4 DTI 可以在 AD 早期灵敏地检测脑白质的变化

基于上述研究,WMH与AD病理可能存在某种相互作用,并在AD的早期阶段影响着认知功能的变化。因此,寻找一种在AD早期,甚至在无症状期就能灵敏检测到脑白质病变的方法将很有必要。在AD的早期阶段,脑白质的微观结构存在异常^[32],但宏观检查(如T2WI和FLAIR)可能不易发现这种微弱的变化。因此,检查脑白质微观结构的变化可能为检测与AD病理学相关的早期大脑变化提供机会。弥散张量成像(diffusion tensor imaging, DTI)则可以反映脑组织微观结构的变化,其最常用的参数为部分各向异性(fractional anisotropy, FA)和平均扩散系数(mean diffusivity, MD),另外还有轴向扩散率(axial diffusivity, DA)和纵向扩散率(radial diffusivity, RD),这些参数均在与AD相关的脑白质病变中得到证实,并被发

现在疾病早期阶段就可灵敏的检测脑白质微弱的损伤^[33]。一项研究^[34]在综合分析了许多有关DTI检测脑白质微观结构变化的研究后发现: AD早期, 即MCI或无症状期, 存在脑白质结构的微小损伤, 即这些高危人群在胼胝体、扣带回、穹窿、海马和钩回处存在脑白质结构的变化, 但这些变化可能在T2WI和FLAIR中不易观察。而且, 该研究还发现, 在上述大脑区域内, 低水平的A β 、高水平的t-tau蛋白和p-tau蛋白与FA值降低, MD值、DA值、RD值升高相关, 进一步证实了以DTI检查下的脑白质微观结构的变化可以预测AD的发生。除此之外, 这些参数指标也可以预测纵向的变化, 其中包括内侧颞叶萎缩的变化与认知功能的变化。研究^[35]发现: 在MCI和无症状人群中, 基线水平下低FA值、高MD值和高RD值可以预测海马、海马旁回和内嗅层的萎缩, 以及认知功能的下降, 且相比起CSF中相关标志物来说, 其预测效果更好。另外一些研究^[36-37]也发现在AD的早期阶段, 未发生病变时脑白质微观结构的变化可以预测未来认知功能的下降。因此, 与宏观技术相比, DTI对于检测脑白质结构的变化更为精细, 能客观反应脑白质微观结构的早期损伤, 探究脑部网络结构与认知功能的关系, 从而为疾病的临床监测和疗效评价提供依据。

5 结语

AD是痴呆中最常见的类型, 目前仍未发现有效的治疗方法。因此, 在AD早期寻找一种有效的生物标志物, 预测AD的发生、并延缓AD的发作, 则显得尤为重要。影像学中, WMH可能会作为一种方便、经济、易获取的生物标志物, 在AD发病前期预测疾病的发生与症状的进展。但对于这种提议, 仍需大量研究来进一步明确说明。首先, WMH作为脑血管病的一种, 不仅在AD中常见, 在血管性痴呆中也较为常见, 因此在研究WMH对AD认知的影响时, 还需排除脑血管疾病所导致的脑白质损伤对AD认知的影响。其次, WMH对于AD的认知影响, 是通过与AD病理相互作用而影响认知的改变, 还是通过加速AD病理对认知的作用而间接影响认知的改变尚未清晰。再者, 目前绝大多数有关WMH严重程度与认知障碍的研究都仅限于定性研究, 缺乏定量研究, 建议未来研究能进一步明确: WMH严重到何种程度时才会导致认知障碍的发生。

参考文献

1. Pison G. The population of the world[J]. *Popul Soc*, 2019, 569: 1-8.
2. Fiest KM, Jetté N, Roberts JI, et al. The Prevalence and Incidence of Dementia: a Systematic Review and Meta-analysis[J]. *Can J Neurol Sci*, 2016, 43(Suppl 1): S3-S50.
3. Alzheimer's Disease International. World Alzheimer Report 2014: dementia and risk reduction an analysis of protective and modifiable factors[R]. London, UK: World Alzheimer Report, 2014.
4. Cummings J, Lee G, Ritter A, et al. Alzheimer's disease drug development pipeline: 2018[J]. *Alzheimers Dement (N Y)*, 2018, 4: 195-214.
5. Lloret A, Esteve D, Lloret MA, et al. When does Alzheimer's disease really start? The role of biomarkers[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(22): 5536.
6. Jack CR Jr, Knopman DS, Jagust WJ, et al. Hypothetical model of dynamic biomarkers of the Alzheimer's pathological cascade[J]. *Lancet Neurol*, 2010, 9(1): 119-128.
7. van den Berg E, Geerlings MI, Biessels GJ, et al. White matter hyperintensities and cognition in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: a domain-specific meta-analysis[J]. *J Alzheimers Dis*, 2018, 63(2): 515-527.
8. Tosto G, Zimmerman ME, Hamilton JL, et al; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. The effect of white matter hyperintensities on neurodegeneration in mild cognitive impairment[J]. *Alzheimers Dement*, 2015, 11(12): 1510-1519.
9. Hu HY, Ou YN, Shen XN, et al. White matter hyperintensities and risks of cognitive impairment and dementia: a systematic review and meta-analysis of 36 prospective studies[J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2021, 120: 16-27.
10. Kapasi A, DeCarli C, Schneider JA. Impact of multiple pathologies on the threshold for clinically overt dementia[J]. *Acta Neuropathol*, 2017, 134(2): 171-186.
11. Puzo C, Labriola C, Sugarman MA, et al. Independent effects of white matter hyperintensities 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.
12. McAleese KE, Walker L, Graham S, et al. Parietal white matter lesions in Alzheimer's disease are associated with cortical neurodegenerative pathology, but not with small vessel disease[J]. *Acta Neuropathol*, 2017, 134(3): 459-473.
13. Jack CR Jr, Bennett DA, Blennow K, et al. NIA-AA Research Framework: toward a biological definition of Alzheimer's disease[J]. *Alzheimers Dement*, 2018 Apr, 14(4): 535-562.

14. Vipin A, Foo HJL, Lim JKW, et al. Regional white matter hyperintensity influences grey matter atrophy in mild cognitive impairment[J]. *J Alzheimers Dis*, 2018, 66(2): 533-549.
15. Walsh P, Sudre CH, Fiford CM, et al. CSF amyloid is a consistent predictor of white matter hyperintensities across the disease course from aging to Alzheimer's disease[J]. *Neurobiol Aging*, 2020, 91: 5-14.
16. Freeze WM, Jacobs HI, Gronenschild EH, et al. White matter hyperintensities potentiate hippocampal volume reduction in non-demented older individuals with abnormal amyloid- β [J]. *J Alzheimers Dis*, 2017, 55(1): 333-342.
17. Scott JA, Braskie MN, Tosun D, et al. Cerebral amyloid is associated with greater white-matter hyperintensity accrual in cognitively normal older adults[J]. *Neurobiol Aging*, 2016, 48: 48-52.
18. Dubois B, Hampel H, Feldman HH, et al. Preclinical Alzheimer's disease: definition, natural history, and diagnostic criteria[J]. *Alzheimers Dement*, 2016, 12(3): 292-323.
19. Wang YL, Chen W, Cai WJ, et al. Associations of white matter hyperintensities with cognitive decline: a longitudinal study[J]. *J Alzheimers Dis*, 2020, 73(2): 759-768.
20. Boyle PA, Yu L, Fleischman DA, et al. White matter hyperintensities, incident mild cognitive impairment, and cognitive decline in old age[J]. *Ann Clin Transl Neurol*, 2016, 3(10): 791-800.
21. Kim S, Choi SH, Lee YM, et al. Periventricular white matter hyperintensities and the risk of dementia: a CREDOs study[J]. *Int Psychogeriatr*, 2015, 27(12): 2069-2077.
22. Tomimoto H. White matter integrity and cognitive dysfunction: Radiological and neuropsychological correlations[J]. *Geriatr Gerontol Int*, 2015, 15 Suppl 1: 3-9.
23. Garnier-Crussard A, Desestret V, Cotton F, et al. White matter hyperintensities in ageing: pathophysiology, associated cognitive disorders and prevention[J]. *Rev Med Interne*, 2020, 41(7): 475-484.
24. Skillbäck T, Lautner R, Mattsson N, et al. Apolipoprotein E genotypes and longevity across dementia disorders[J]. *Alzheimers Dement*, 2018, 14(7): 895-901.
25. 陈慧敏, 王伊龙. 载脂蛋白E基因及相关蛋白在脑小血管病中的作用研究进展[J]. *中华脑血管病杂志(电子版)*, 2020, 14(1): 40-46.
CHEN Huimin, WANG Yilong. Update on association among cerebral small vessel disease, APOE genotype and related protein[J]. *Chinese Journal of Cerebrovascular Diseases. Electronic Edition*, 2020, 14(1): 40-46.
26. Mirza SS, Saeed U, Knight J, et al. APOE ϵ 4, white matter hyperintensities, and cognition in Alzheimer and Lewy body dementia[J]. *Neurology*, 2019, 93(19): e1807-e1819.
27. Stern Y. What is cognitive reserve? Theory and research application of the reserve concept[J]. *J Int Neuropsychol Soc*, 2002, 8(3): 448-460.
28. Mortamais M, Artero S, Ritchie K. Cerebral white matter hyperintensities in the prediction of cognitive decline and incident dementia[J]. *Int Rev Psychiatry*, 2013, 25(6): 686-698.
29. Jones RN, Manly J, Glymour MM, et al. Conceptual and measurement challenges in research on cognitive reserve[J]. *J Int Neuropsychol Soc*, 2011, 17(4): 593-601.
30. Soldan A, Pettigrew C, Cai Q, et al. Cognitive reserve and long-term change in cognition in aging and preclinical Alzheimer's disease[J]. *Neurobiol Aging*, 2017, 60: 164-172.
31. Mortamais M, Portet F, Brickman AM, et al. Education modulates the impact of white matter lesions on the risk of mild cognitive impairment and dementia[J]. *Am J Geriatr Psychiatry*, 2014, 22(11): 1336-1345.
32. Caso F, Agosta F, Filippi M. Insights into white matter damage in Alzheimer's disease: from postmortem to in vivo diffusion tensor MRI studies[J]. *Neurodegener Dis*, 2016, 16(1/2): 26-33.
33. Teipel S, Grothe MJ, Zhou J, et al. Measuring cortical connectivity in Alzheimer's disease as a brain neural network pathology: toward clinical applications[J]. *J Int Neuropsychol Soc*, 2016, 22(2): 138-163.
34. Alm KH, Bakker A. Relationships between diffusion tensor imaging and cerebrospinal fluid metrics in early stages of the Alzheimer's disease continuum[J]. *J Alzheimers Dis*, 2019, 70(4): 965-981.
35. Selnes P, Aarsland D, Bjørnerud A, et al. Diffusion tensor imaging surpasses cerebrospinal fluid as predictor of cognitive decline and medial temporal lobe atrophy in subjective cognitive impairment and mild cognitive impairment[J]. *J Alzheimers Dis*, 2013, 33(3): 723-736.
36. Egli SC, Hirni DI, Taylor KI, et al. Varying strength of cognitive markers and biomarkers to predict conversion and cognitive decline in an early-stage-enriched mild cognitive impairment sample[J]. *J Alzheimers Dis*, 2015, 44(2): 625-633.
37. Scott JA, Tosun D, Braskie MN, et al. Independent value added by diffusion MRI for prediction of cognitive function in older adults[J]. *Neuroimage Clin*, 2017, 14: 166-173.

本文引用: 铁涛, 邓美霞, 石亚玮, 王力群, 蔡宏斌, 石正洪. 脑白质高信号与阿尔茨海默病的相关性[J]. *临床与病理杂志*, 2022, 42(3): 757-761. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2022.03.036

Cite this article as: TIE Tao, DENG Meixia, SHI Yawei, WANG Liqun, CAI Hongbin, SHI Zhenghong. Correlation between white matter hyperintensity and Alzheimer's disease[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2022, 42(3): 757-761. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2022.03.036