

帕金森病的静息态功能磁共振研究

石林, 张慧芳, 张彩萍

(达拉特旗人民医院, 内蒙古 鄂尔多斯 017000)

摘要: 帕金森病, 是一种常见的神经系统变性退行性疾病, 具有特征性运动症状及非运动症状, 致残率高。本文对静息态功能磁共振在帕金森病的研究进展做一综述, 寻找帕金森病诊断及治疗的标志物。

关键词: 帕金森病; 静息态功能磁共振

中图分类号: R742.5

文献标识码: A

DOI: 10.3969/j.issn.1671-3141.2022.60.006

本文引用格式: 石林,张慧芳,张彩萍.帕金森病的静息态功能磁共振研究[J].世界最新医学信息文摘,2022,22(060):29-33.

0 引言

帕金森病(Parkinson's disease, PD), 又称“震颤麻痹”, 是一种常见的神经系统变性退行性疾病, 具有特征性运动症状, 包括静止性震颤、运动迟缓、肌强直和姿势平衡障碍等, 还伴有非运动症状, 包括嗅觉减退、便秘、睡眠障碍、自主神经功能障碍及认知障碍等症状。平均患病年龄为60岁, 随着年龄增加患病人数显著升高。在过去的几十年中, 神经影像学的进步增加了对PD引起的大脑结构和功能变化的理解。静息态功能磁共振(resting-state functional MRI, rs-fMRI), 是一种静息状态下血氧水平依赖(blood-oxygen-level dependence, BOLD)的磁共振图像采集方法, 可通过探测静息状态下大脑BOLD信号所产生的自发低频振荡频谱来间接反映局部脑组织神经元的自发活动。rs-fMRI作为一种新型技术, 有其独特优势, 可在无任务状态下进行, 干扰少, 操作简单、易于开展, 非常利于在脑疾病等被试配合度较低的人群开展研究。目前已经开发并使用了几种分析方法来探索PD如何影响静息状态活动和功能连接, 本综述的目的是总结迄今为止取得的进展。

Li等^[1]提出认知障碍是PD常见的致残症状。与运动症状不同, PD认知功能障碍的潜在机制仍不清楚, 可能涉及多个病理生理过

程。静息态功能磁共振成像是一个快速发展的研究领域, 其在PD认知障碍中的应用正在迅速增长。Li在这篇综述中, 总结了rs-fMRI对PD认知功能的研究, 并讨论了rs-fMRI在该领域的巨大潜力。提出rs-fMRI有助于揭示PD认知症状的病理生理, 有助于早期识别PD认知障碍患者, 区分PD痴呆与路易体痴呆, 监测和指导PD认知障碍治疗。尤其, 正在进行和未来的纵向研究将增强rs-fMRI预测PD痴呆的能力。结合正电子发射断层扫描其他方式, rs-fMRI可以提供更多关于PD认知缺陷潜在机制的信息。Tessitore等^[2]提出帕金森病是一种慢性神经源性疾病。黑质纹状体多巴胺能神经元变性导致基底节-丘脑-皮质环路中断, 是帕金森病经典运动体征和症状的基础。典型的PD运动性症状可能在持续几年到几十年的时间内并未出现, 但是在此期间, 神经退行性病变过程已经开始, 并在整个神经系统中传播。这一早期阶段的特点是广泛的轻微运动和/或非运动特征。静息态功能磁共振成像研究已广泛应用于分析帕金森病等神经退行性疾病的病理生理学。在目前的叙述性综述中, 人们试图总结最近的静息态功能磁共振成像发现, 以揭示PD中大脑网络的组织和适应。他们还早期功能连接信号进行了限制和潜在定义, 以跟踪和预测未来PD的进展。了解临床进展和并发症的神经相关性和潜在易感因素

对于指导新的临床试验和培养预防策略至关重要。功能磁共振成像等神经成像技术最近提供了一些PD病理学的见解, 以及一些关于治疗和进展相关变化的建议。

Kaut^[3]指出与对照组相比, 小脑种子区域在小脑皮层和蚓部之间的连接中显示出功能连接(function connection, FC)的增强。相反, 与对照组相比, PD非跌倒者楔前叶和尾状核之间的功能连接降低。在对照组和PD跌倒者之间也观察到了类似的趋势, 尽管这种差异没有达到统计学意义。他们发现PD小脑结构之间的功能连接增加, 这可能反映了通过激活额外的大脑结构来恢复步态功能的适应性(补偿)机制。相比之下, PD患者楔前叶和尾状核之间的相对断开可能表明与跌倒风险无关的脑网络受损。因此, 小脑区域可能被视为PD姿势不稳的神经调节治疗的未来治疗靶点。Hao等^[4]指出与健康对照组相比, PD患者的左侧运动前皮层(PMC)到右侧初级运动皮层(M1)的功能连接增加。此外, 从PMC到M1的功能连接增加与运动评分呈负相关。PD患者在特定运动相关区域存在异常的功能连接, 这可能反映了PD患者运动缺陷的代偿作用。Wu等^[5]选择了延髓补充运动区(前SMA)和双侧初级运动皮层(M1)作为感兴趣种子区域, 因为前SMA在运动准备中很重要, 而M1在运动执行中很重要。在18名患者和18名匹配的对照组中进行了rs-fMRI检查。他们发现在静息状态下, 前SMA或M1的连接模式在PD中发生了变化。与正常受试者相比, PD患者与前SMA与右侧M1的功能连接增加, 而与左侧壳核、右侧岛叶、右侧运动前皮层和左侧顶叶下叶的功能连接降低。与对照组相比, 他们仅发现PD患者的M1与其自己的局部区域具有更强的连接性。他们的研究表明, PD在静息状态下大脑网络的相互作用是异常的。在PD中, 与运动准备和启动相关的网络连接性变化比运动执行网络更多。他们假设这些中断

的功能连接表明缺乏运动准备, 并且可能是导致PD运动启动困难的部分原因。

Wang等^[6]研究发现在双侧楔前叶(BPcu)中检测到默认网络(default mode network, DMN)的认知相关差异。与HC相比, PD-NC和PD-MCI显示BPcu内的功能连接显著降低。随着认知能力下降, BPcu内的FC减弱。对于PD-MCI, BPcu内的FC值增高。当然这需要大样本研究进一步证实。Li等^[7]提出是使用体素度中心性(DC)分析方法探索帕金森病轻度认知障碍(PD-MCI)患者全脑功能网络的内在连接模式。对包括PD-MCI、无认知障碍的PD患者(PD-NCI)和健康对照(HC)在内的所有受试者进行静息状态功能磁共振成像扫描。DC映射用于识别这些组之间的功能连接变化。异常DC和临床特征之间进行了相关性研究。还进行了基于感兴趣种子区域的二次FC分析和基于体素的形态测量(Voxel Based Morphometry, VBM)分析。与HC相比, PD-MCI和PD-NCI表现出DC异常的区域主要在右颞叶、丘脑、左楔叶、额中回、胼胝体。与PD-NCI相比, PD-MCI在左侧梭状回(FFG)和左侧小脑小叶VI、左侧楔叶、右侧海马和双侧楔前叶显示出异常DC。在PD-MCI患者中, 相关分析显示左侧FFG的DC与蒙特利尔认知评估(MoCA)评分呈正相关, 左侧楔前叶DC与MoCA评分呈负相关。二次基于种子的FC分析进一步揭示了FC变化主要发生在默认网络、右侧中扣带回、右侧缘上回和右侧中央后/中央前回。然而, 在二级VBM分析中没有发现显著差异。研究结果表明, 广泛大脑区域的功能障碍与PD-MCI有关。Li等^[8]研究表明, 与PD-MCI相比, PD-MCI的总丘脑体积及其子区域的体积显著减少。与PD-NCI相比, PD-MCI显示丘脑与双侧中扣带回、左侧后扣带回之间的FC增加, 丘脑与左侧枕上回、左侧楔叶、左侧楔前叶和左侧枕中回之间

的FC降低。丘脑和亚区域的体积,以及丘脑与识别区域的FC与PD患者的神经心理评分显著相关。他们注意到PD-MCI患者的丘脑体积减少和FC改变,这些变化与整体认知表现相关。Prajapati等^[9]应用51名PD患者和健康对照的静息状态功能磁共振成像数据生成脑功能连接组。通过对来自Dosenbach脑图谱的160个区域的偏相关矩阵进行阈值处理,构建了功能性全脑连接组。通过图论方法,分析了全局和节点指标,他们观察到PD患者与健康对照相比发生了相当大的变化。研究结果表明,PD患者的拓扑特征差异有统计学意义,这在默认网络(DMN)和枕部区域很明显。他们的研究提供了从网络变化到PD进展的临床相关信息的重要见解。

Huang等^[10]研究中,PD中网络拓扑指标测量的32个感兴趣区域(ROI)表明额顶PPC(R)网络的全局效率、度数增加,但显著性ACC、背侧注意力FEF(L)的局部效率、聚类系数和平均路径长度降低。Shuai等^[11]提出自发BOLD活动以了解伴有轻度认知障碍的帕金森病的神经机制是静息状态功能磁共振研究的重点。他们的研究旨在从两个层面系统地研究伴有轻度认知障碍PD的脑功能连接性的改变:静息状态网络(RSN)内的功能连接性分析和功能网络连接性(FNC)分析。对从30名参与者(14名健康对照和16名患有MCI的PD患者)获得的rs-fMRI数据使用组独立成分分析(ICA),确定了16个RSN,并在组间进行了RSN内的功能连接性分析和FNC分析。与对照组相比,PD患者在壳核网络中的功能连接性降低,在丘脑网络、小脑网络、注意力网络和自我参照网络,以及执行网络内的功能连接增加。在PD组中观察到FNC的全局性紊乱,主要是功能连接性增加,岛状网络和执行网络是主要网络,与其他RSN的功能连接性广泛增加。小脑网络与尾状网络、岛状网络和自我参照网络的功能连接性降低。他们

推测,RSN内的功能连接性降低和整体受到干扰,FNC的功能连接性增加可能是PD的特征。执行网络内增加的功能连接可能是PD的早期标志。Fang等^[12]研究指出PD中存在小世界属性。节点度、全局效率、局部效率和特征路径长度始终显示破坏性感觉运动网络和视觉网络在PD中的程度较低。相比之下,PD中的默认网络和小脑表现出更高的节点度、全局效率和局部效率,以及更低的特征路径长度。不包括黑质的PD中脑的全局和局部效率更高。PD组在皮层下运动网络(丘脑和尾状核)中也表现出较低的集群系数。在地形特性和运动严重程度之间没有发现显著的相关性。PD在疾病早期表现出破坏性的感觉运动和视觉网络。DMN、小脑和中脑的某些区域可能会补偿PD中破坏性的感觉运动和视觉网络。破坏性网络结构可能是PD病理生理学的早期改变,但可能还不能作为有效的生物标志物。Li等^[13]研究指出,在PD组中,左侧梭状回延伸至颞下回、左侧颞中回(MTG)和角回DC增加,而右侧额下回延伸至颞上回(STG)DC减少。改变的全局同步揭示了PD认知和运动功能的改变。他们的研究表明,梭状回、小脑和海马回的整体功能连接是识别PD认知和运动功能的关键区域。这项研究为PD中大脑活动、认知和运动功能的全局协调之间的相互作用提供了新的见解。

Li MG等^[14]研究指出与HC组相比,PD亚组局部一致性(regional homogeneity, ReHo)降低的脑区位于左侧小脑后叶,而ReHo升高的脑区位于PD的边缘叶(右楔前叶/双侧中扣带回)。与PD-NC相比,PD-MCI表现为双侧楔前叶/左上顶叶ReHo增加,左侧岛叶ReHo减少。左侧楔前叶的ReHo值与神经心理评分呈负相关,左侧岛叶的ReHo值与PD受试者的神经心理评分呈正相关。他们的研究表明,与PD-NC相比,PD-MCI患者左脑岛和左楔前叶自发同步异常,这可

能为 PD 认知障碍的诊断和临床治疗提供新的见解。Zhang 等^[15]研究表明与 HC 相比,在 PD 患者的左楔前叶中检测到低频振荡波幅 (amplitude of low frequency fluctuation, ALFF) 显著增加,并且该区域的 ALFF 变异性与疾病持续时间呈正相关。他们的结果表明,80.36% 的受试者通过使用基于 SVM 分类器的交叉验证方法被正确分类。PD 患者左楔前叶表现出异常的动态脑活动,ALFF 变异性可以高精度地区分 PD 和 HC。他们的研究结果显示了对 PD 病理生理机制的新见解。Zhan 等^[16]研究采用静息态功能磁共振成像 (rs-fMRI) 研究帕金森病轻度认知障碍和痴呆患者后扣带皮层 (PCC) 功能连接模式的变化。对 27 名不同认知状态的 PD 患者和 9 名健康对照者进行 rs-fMRI 检查。用 DPARSF 和 REST 软件分析 rs-fMRI 数据。通过基于种子的体素方法确定功能连接性改变的区域,并在组间进行比较。分析 FC 强度与 PD 组 MoCA 评分的相关性。参数图显示 PD-MCI 患者的 PCC 功能连接有统计学意义的增加,而 PDD 患者的 PCC 连接减少。后一组患者也显示出前额叶皮质和小脑后部之间连接性增加的证据。MoCA 评分与角回和小脑后部的 PCC 连接强度呈显著正相关,而 MoCA 评分与所有其他脑区的 PCC 连接呈负相关。他们的研究表明,当患者从 PD-NCI 过渡到 PD-MCI 时,PCC 中的功能连接似乎有所增加,这表明皮层网络的扩展。他们提出,在从 PD-MCI 到 PDD 的过渡过程中,可能会发展出另一个新的网络(代偿性前额皮质-小脑循环)。

综上所述,静息态功能磁共振成像有可能作为帕金森病的生物标志物。然而,它可以提供的一种或多种生物标志物仍有待确定。目前,rs-fMRI 没有足够的敏感性或特异性作为早期诊断生物标志物,即它无法确定单个个体是否正常、是否患有轻度 PD 或是否患有其他形式的退行性帕金森病。然而,越来越多的证

据表明,rs-fMRI 可用于分期和监测疾病进展(分期生物标志物),也可能作为监测疾病的病理生理方面和对治疗的相关反应的手段,将来 rs-fMRI 有望成为帕金森病诊断及治疗的标志物。

参考文献

- [1] LI K, SU W, LI S, et al. Resting State fMRI: A Valuable Tool for Studying Cognitive Dysfunction in PD[J]. Parkinson's disease, 2018, 20186278649.
- [2] TESSITORE A, CIRILLO M, DE MICCO R. Functional Connectivity Signatures of Parkinson's Disease[J]. Journal of Parkinson's disease, 2019, 9(4): 637-652.
- [3] KAUT O, MIELACHER C, HURLEMANN R, et al. Resting-state fMRI reveals increased functional connectivity in the cerebellum but decreased functional connectivity of the caudate nucleus in Parkinson's disease[J]. Neurological research, 2020, 42(1): 62-67.
- [4] HAO L, SHENG Z, RUIJUN W, et al. Altered Granger causality connectivity within motor-related regions of patients with Parkinson's disease: a resting-state fMRI study[J]. Neuroradiology, 2020, 62(1): 63-69.
- [5] WU T, LONG X, WANG L, et al. Functional connectivity of cortical motor areas in the resting state in Parkinson's disease[J]. Human brain mapping, 2011, 32(9): 1443-1457.
- [6] WANG Q, HE W, LIU D, et al. Functional Connectivity in Parkinson's Disease Patients with Mild Cognitive Impairment[J]. International journal of general medicine, 2021, 142623-2630.
- [7] LI M, BIAN X, ZHANG J, et al. Aberrant voxel-based degree centrality in Parkinson's disease patients with mild cognitive impairment[J]. Neuroscience letters, 2021, 741135507.
- [8] LI M, HE J, LIU X, et al. Structural and Functional Thalamic Changes in Parkinson's Disease With Mild Cognitive Impairment[J]. Journal of magnetic resonance imaging : JMRI, 2020, 52(4): 1207-

- 1215.
- [9] PRAJAPATI R, EMERSON I. Global and regional connectivity analysis of resting-state function MRI brain images using graph theory in Parkinson's disease[J]. The International journal of neuroscience, 2021, 131(2): 105–115.
- [10] HUANG L, WU P, LIN S, et al. Graph theory and network topological metrics may be the potential biomarker in Parkinson's disease[J]. Journal of clinical neuroscience : official journal of the Neurosurgical Society of Australasia, 2019, 68235–242.
- [11] SHUAI X, KONG X, ZOU Y, et al. Global Functional Network Connectivity Disturbances in Parkinson's Disease with Mild Cognitive Impairment by Resting-State Functional MRI[J]. Current medical science, 2020, 40(6): 1057–1066.
- [12] FANG J, CHEN H, CAO Z, et al. Impaired brain network architecture in newly diagnosed Parkinson's disease based on graph theoretical analysis[J]. Neuroscience letters, 2017, 657151–158.
- [13] LI M, LIU Y, CHEN H, et al. Altered Global Synchronizations in Patients With Parkinson's Disease: A Resting-State fMRI Study[J]. Frontiers in aging neuroscience, 2019, 11139.
- [14] LI M, LIU T, ZHANG T, et al. Alterations of regional homogeneity in Parkinson's disease with mild cognitive impairment: a preliminary resting-state fMRI study[J]. Neuroradiology, 2020, 62(3): 327–334.
- [15] ZHANG C, DOU B, WANG J, et al. Dynamic Alterations of Spontaneous Neural Activity in Parkinson's Disease: A Resting-State fMRI Study[J]. Frontiers in neurology, 2019, 101052.
- [16] ZHAN Z, LIN L, YU E, et al. Abnormal resting-state functional connectivity in posterior cingulate cortex of Parkinson's disease with mild cognitive impairment and dementia[J]. CNS neuroscience & therapeutics, 2018, 24(10): 897–905.

(上接第 28 页)

- 不同岗位医务人员的心理状况及应对策略分析[J].中国血液,流变学杂志,2020,30(2):253–258.
- [26] 郑洋,林艳霞,陈碧群,等.重症监护病房护士视疲劳现状及影响因素的调查研究[J].护理研究,2013,27(7):2097–2099.
- [27] Rocha LE, Debert-Ribeiro M. Working conditions, visual fatigue, and mental health among systems analysts in São Paulo, Brazil[J]. Occup Environ Med, 2004, 61(1): 24–32.
- [28] 廖品正. 中医眼科学[M]. 上海: 上海技术出版社, 1986: 84–85.
- [29] 周丽. 针刺治疗视疲劳综合症的临床研究[D]. 北京: 北京中医药大学, 2005.
- [30] 黄钊明. 针刺治疗视疲劳的临床疗效观察[D]. 广州: 广州中医药大学, 2011.
- [31] 陈丽君. 利用传统医学经络调理法改善视疲劳的临床观察[D]. 北京: 北京中医药大学, 2011.
- [32] 周芳红. 中药电离子导入治疗视疲劳的疗效观察[C]//世界中医药学会联合会眼科专业委员会、中国中西医结合学会眼科专业委员会、中华中医药学会眼科分会. 世界中医药学会联合会眼科专业委员会第五届学术年会、中国中西医结合学会眼科专业委员会第十三届学术年会、中华中医药学会眼科分会第十三届学术年会、中国(河北)第二届国际眼科学术研讨会论文汇编. 邢台: 世界中医药学会联合会眼科专业委员会、中国中西医结合学会眼科专业委员会、中华中医药学会眼科分会, 2014: 2.
- [33] 王超. 葛根素注射液眼部电离子导入治疗视频终端视疲劳的临床观察[D]. 成都: 成都中医药大学, 2012.
- [34] 王翰墨. 耳穴贴压治疗视疲劳(肝肾不足证)的临床疗效观察[D]. 成都: 成都中医药大学, 2014.
- [35] 李学昌. 耳穴贴压结合中药治疗心脾两虚型慢性疲劳综合征的临床研究[D]. 广州: 广州中医药大学, 2016.