

- [9] 宋桃桃,解丽梅.膜状胎盘的产前超声诊断与妊娠结局随访研究[J].生物医学工程与临床,2018,22(3):272-276.
- [10] 吴艳艳,王子莲.胎儿生长受限的宫内监护方法及评价[J].中国实用妇科与产科杂志,2020,36(8):698-702.
- [11] 曾珊珊,陈就思,杜丽丽,等.胎盘病理学改变对特发性胎儿生长受限新生儿结局的影响[J].现代妇产科进展,2021,30(8):585-588.
- [12] 刘晓夏,邹丽.胎盘相关疾病治疗的研究进展[J/CD].妇产与遗传(电子版),2018,8(1):33-36.DOI: 10.3868/j.issn.2095-1558.2018.01.008.
- [13] ERNST LM. Maternal vascular malperfusion of the placental bed [J]. APMIS, 2018, 126(7):551-560.
- [14] 刘兴会,陈锰,史琳.胎盘功能不良的早期判断及其与胎儿生长受限的关系[J].西部医学,2018,30(5):628-631.
- [15] 盛超,王志坚.胎儿生长受限的分娩时机及方式[J].中国实用妇科与产科杂志,2020,36(8):706-709.
- [16] 蒋晨昱,鲍晨怡,刘兴会.胎儿生长受限的诊治[J].实用妇产科杂志,2020,36(3):170-173.
- [17] 陈瑞欣,漆洪波,刘兴会.2021年美国妇产科医师协会胎儿生长受限指南解读[J].实用妇产科杂志,2021,37(12):907-909.
- [18] MCCOWAN LM, FIGUERAS F, ANDERSON NH. Evidence-based national guidelines for the management of suspected fetal growth restriction: comparison, consensus, and controversy [J]. Am J Obstet Gynecol, 2018, 218(2S): S855-S868.
- [19] 文娟,宋清芸,罗红.超声诊断膜状胎盘伴胎盘早剥1例报告[J].四川大学学报(医学版),2018,49(3):435.

(收稿日期:2022-07-21,修回日期:2022-08-22)

引用本文:杨文珍,王小龙,罗程,等.帕金森病病人静息状态下大脑四维时空一致性的变化研究[J].安徽医药,2024,28(3):512-516.DOI:10.3969/j.issn.1009-6469.2024.03.018.



◇临床医学◇

帕金森病病人静息状态下大脑四维时空一致性的变化研究

杨文珍¹,王小龙¹,罗程²,李其富¹,蔡毅¹作者单位:¹海南医学院第一附属医院神经内科,海南 海口 570102;²电子科技大学生命科学与技术学院,四川 成都 610000

通信作者:蔡毅,男,主任医师,博士生导师,研究方向为神经退行性病变,Email:caiyi66817616@163.com

基金项目:海南省临床医学中心建设项目(琼卫医函[2021]276号)

摘要 **目的** 探索帕金森病(PD)病人静息状态下大脑四维时空一致性的变化研究。**方法** 对2021年6月至2022年1月在海南医学院第一附属医院就诊的31例PD病人(PD组)和该院同期招募的42例健康人群[健康对照组(HC组)]进行静息态功能磁共振(rs-fMRI)检查,运用dapabi进行图像处理,计算出各组的局部神经活动四维(时空)一致性(FOCA)数值,并进行两独立样本 t 检验,提取差异有统计学意义的脑区,采用受试者操作特征曲线(ROC曲线)分析各异常脑区FOCA值对PD的诊断效能。**结果** 与HC组比较,PD组FOCA增高的脑区有左侧小脑后叶Ⅷ区,FOCA值减低的脑区有右侧辅助运动区;ROC曲线结果显示,FOCA的曲线下面积是0.846。**结论** PD病人脑功能活动改变可能与疾病的临床症状有关,FOCA值可能对PD有潜在的辅助诊断价值。

关键词 帕金森病; 磁共振成像; 局部神经活动四维(时空)一致性; 诊断效能; 辅助运动区

Study on the changes of four-dimensional spatio-temporal consistency of brain in patients with Parkinson's disease at rest

YANG Wenzhen¹, WANG Xiaolong¹, LUO Cheng², LI Qifu¹, CAI Yi¹Author Affiliations:¹Department of Neurology, Hainan Medical College, Haikou, Hainan 570102, China;²University of Electronic Science and Technology, Chengdu, Sichuan 610000, China

Abstract **Objective** To explore the changes of four-dimensional spatial-temporal consistency in the resting state of Parkinson's disease (PD). **Methods** Thirty-one patients with PD (PD group) and 42 healthy controls (HC group) were examined by Resting state functional magnetic resonance (fMRI) in the First Affiliated Hospital of Hainan Medical College from June 2021 to January 2022. Dapabi was used for image processing, and the four-dimensional (spatio-temporal) consistency of local neural activities (FOCA) values of each group were calculated. The brain regions with statistical differences were extracted by two samples t -test. Receiver operating characteristic (ROC) curve was used to analyze the diagnostic efficiency of FOCA values of abnormal brain regions in PD. **Results** Compared with HC group, the area of left posterior cerebellar lobe Ⅷ with increased FOCA and the right auxiliary motor area with decreased FO-

CA in PD group; ROC curve showed that the area under the curve of FOCA was 0.846. **Conclusion** The changes of brain function in patients with PD may be related to the clinical symptoms of the disease, and the value of FOCA may have potential diagnostic value for PD.

Keywords Parkinson's disease; Magnetic resonance imaging; Four-dimensional (spatio-temporal) consistency of local neural activities; Diagnostic efficiency; Supplementary motor area

帕金森病(Parkinson's disease, PD)是仅次于阿尔茨海默病的第二大神经变性疾病。据估计,在40岁以上的总人口中PD的全球患病率约为0.3%,研究推断未来中国PD病人人数将从2005年的199万人增加到2030年的500万人,几乎占全球PD病人总数的一半^[1]。PD是一种多系统障碍,表现为一系列运动症状,包括静止性震颤、肢体僵硬、运动迟缓,以及伴随的非运动症状,如营养不良、抑郁、焦虑、认知功能障碍和睡眠障碍^[2]。随着人口老龄化,PD的患病率增加无疑会降低老年人的生活质量,给人类社会造成重大的医疗负担^[3]。

PD的主要神经病理特征是黑质-多巴胺能神经元的变性和细胞内嗜酸性包涵体的形成,从而导致基底节传导信号通路中断和运动症状出现。然而,到目前为止,这些病理特征尚不能充分解释PD症状的异质性和疾病的进展,与疾病相关的潜在神经机制还没有完全了解。有研究表明,当典型运动症状出现时,黑质多巴胺能神经元的损失已经达到至少60%,相当于Braak 3或4级^[4],因此,PD存在着诊断、治疗滞后的问题。早期识别PD对于该病的临床处理和治理至关重要,早期治疗可以减缓症状的进展,因此要求人们寻找特异性的影像学标志物或生化标志物以协助早期诊断及治疗。

静息态功能磁共振(resting-state functional magnetic resonance imaging, rs-fMRI)是一种非侵入性的神经成像技术,已被广泛应用于研究活体自发性脑活动,其通过记录血氧水平依赖信号来测量脑功能活动,是目前研究PD神经生物学机制的主要成像方法之一^[5]。其成像原理如下:当大脑局部区域神经元活动增加时,局部耗氧量也增加,但是机体产生应激反应使得局部脑区氧供会远大于氧耗,氧合血红蛋白大于脱氧血红蛋白。脱氧血红蛋白是一种顺磁性物质,会缩短T2松弛时间,使T2加权像(T2WI)图像上的信号增高^[6]。rs-fMRI的研究方法可分为功能分离和功能整合。功能整合通过功能连接或网络分析,如独立成分分析、密度分析、基于种子的功能连接分析和图论分析,强调远程大脑区域之间的关联和相互作用^[7]。功能分离主要研究局部神经自发活动的特征,如:低频波动幅度分析和区域一致性分析。其中区域一致性分析方法已被

广泛用于探索PD的神经活动,区域一致性是计算给定体素与相邻体素之间的低频波动的同步,反映了局部大脑区域的神经功能同步^[8-9]。然而,区域一致性分析方法仅仅强调局部区域的时间一致性,而忽略了局部区域相邻时间的空间相关性的影响。于是,2015年Dong等^[10]首次提出了一种新的度量方法,即局部神经活动四维(时空)一致性[*four-dimensional (spatio-temporal) consistency of local neural activities, FOCA*],它通过整合局部区域的时间和空间信息来表征局部一致性。此方法是假设静息状态下大脑局部功能的一致性可能包含两个方面:①体素之间的时间相关性;②相邻时间点之间的局部空间相关性。相比较于区域一致性分析方法,此方法弥补了大脑的空间信息,因此,FOCA分析方法可能提供有助于我们了解大脑功能的额外信息,这些有意义的信息可能对脑功能成像有用,更加有利于我们对大脑功能的了解。

目前,FOCA分析方法已用于部分心理疾病、癫痫等领域的研究^[11-12],但在PD领域上相关研究报道尚少。因此,为进一步探讨PD病人脑功能区域神经元活动的变化,本研究首次采用FOCA分析方法去研究PD病人局部脑功能活动的改变,探讨异常脑区与PD临床症状之间的联系,以及计算FOCA值在受试者操作特征曲线(ROC曲线)中的曲线下面积(AUC),判断其对PD的辅助诊断价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 在本研究中,纳入了2021年6月至2022年1月在海南医学院第一附属医院神经内科门诊就诊的PD病人作为PD组,所有PD病人均由我院两名副主任以上神经内科医师共同协助诊断,同时纳入同期在我院神经内科招募的健康人群作为健康对照组(HC组)。PD组共纳入了31例,HC组共纳入了42例。所有受试者均告知本研究目的、实施过程等相关内容,本研究获海南医学院第一附属医院伦理委员会批准[批号:2022(科研L)第(29)号],受试者或其近亲属对研究方案签署知情同意书。

PD组的具体纳入标准及排除标准如下。纳入标准:①满足2016年版的中国PD的诊断标准^[13];②右利手病人;③无严重的内科疾病人。排除标准:①有MR检查禁忌证者,如:心脏支架、心脏瓣膜手

术、义齿等;②脑卒中、脑炎等中枢神经系统疾病者(不包含无症状腔隙性脑梗死);③正在妊娠及哺乳期妇女者;④出现痴呆不能理解及配合检查的病人;⑤有酗酒史,癫痫发作、晕厥等病史。

1.2 数据采集 由两名有经验的影像诊断医师使用我院 3.0TMR 磁共振成像系统对所有被试者进行头颅 rs-fMRI 扫描,所有受试者被告知在 rs-fMRI 采集过程中保持放松,闭上眼睛,但避免睡眠和活跃的思维。高分辨率 T1 加权像(T1WI)扫描参数如下:采用 3D FSPGR 序列,回波时间=3.4 ms,层厚 1 mm,脉冲重复时间=8.5 ms,矩阵=256×256,翻转角=9°,视野=204.8 mm×163.8 mm,全脑无间距轴位连续扫描 170 层。静息态 BOLD 序列的主要参数如下:平面回波成像(EPI)序列,回波时间=30 ms,层厚 5 mm,脉冲重复时间=2 000 ms,矩阵=64×64,翻转角=90°,视野=240 mm×240 mm,轴位全脑扫描共采集 255 层。

1.3 数据处理 对 rs-fMRI 数据处理:使用 dapabi 软件对原始图像数据进行处理,获取能够反映生理意义的 BOLD 图像,具体步骤如下:①将医学数字成像 DICOM 格式的数据转换为神经成像信息学技术倡议 NIFTI 格式;②由于刚开始扫描时刻机器均处于不稳定时刻,前 5 个时间点的影像数据剔除;③时间校正:运用数学转换,保证全脑各层面的采集、获取时间一致;④头动校正:重新排列和评估头部运动(排除标准:头动≥3 mm 或旋转移动>3°的图像进行剔除);⑤空间标准化:将高分辨率 T1WI 与平均功能 MRI 进行配准,将 T1WI 与微分解剖配准进行分割,生成组模板;将得到的对齐数据与分割灰质一起转换和归一化到蒙特利尔神经学研究所 MNI 空间;⑥去线性漂移:去除 MRI 或其他因素产生的线性趋势;⑦空间平滑:大脑静息状态下的神经元活动是在 0.01~0.08 Hz 频率范围内的数据,因此需要将信号中的高频信号消除或减弱,降低各种生理性噪音影响,采集有效的信号内数据;⑧FOCA 计算:对处理后的样本数据进行 FOCA 分析,计算每个体素的 FOCA 值即可得到全脑的 FOCA 图像,然后每个体素的 FOCA 值除以全脑 FOCA 均值,到各组标准化的 FOCA 图。

1.4 统计学方法 一般资料采用 SPSS 23.0 软件进行统计学分析,组间服从正态分布的计量资料采用两独立样本 t 检验,不服从正态分布或方差不齐的计量资料采用两独立样本秩和检验,组间计数资料采用 χ^2 检验,当 $P>0.05$ 认为两组差异无统计学意义。rs-fMRI 图像数据的统计学分析是基于体素水平进行两独立样本 t 检验,以年龄、性别作为协变

量,未校正前显著性标准为 $P<0.001$,再进行错误发现率(false discovery rate, FDR)校正,校正后 $P<0.05$,得出 FOCA 对应的差异统计参数图,将差异统计参数图叠加到 REST slice viewer 的三维结构图模板中,记录差异脑区的精确三维坐标(X、Y、Z)以及记录对应的 t 值。选择 PD 组和 HC 组之间存在显著差异的大脑区域作为感兴趣区域,在每个感兴趣区域中提取平均 FOCA 值,用于进一步 ROC 曲线分析,计算 ROC 曲线下面积。

2 结果

2.1 一般资料 HC 组和 PD 组临床资料比较,性别(男/女)(25/17 比 20/11, $\chi^2=0.18$, $P=0.665$)和年龄[(62.4±7.9)岁比(61.7±9.1)岁, $t=-0.37$, $P=0.711$]均差异无统计学意义。

2.2 组间 FOCA 结果 与 HC 组比较,PD 组 FOCA 增高的脑区有左侧小脑小叶Ⅷ区,FOCA 值减低的脑区有右侧辅助运动区(supplementary motor area, SMA)。见表 1。

表 1 帕金森病组(PD 组)与健康对照组(HC 组)FOCA 的差异脑区

脑激活区	MNI坐标			体素	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
	X	Y	Z			
FOCA增高区域						
左侧小脑小叶Ⅷ区	-39	-42	-51	161	5.46	<0.001
FOCA减低区域						
右侧辅助运动区	6	-6	57	69	-4.55	<0.001

注:FOCA 为局部神经活动四维(时空)一致性,MNI 坐标为蒙特利尔神经研究所基于大量正常被试磁共振成像(MRI)扫描结果得到的标准脑并对各个区域用坐标标记。

2.3 ROC 曲线图 为进一步评估 FOCA 应用于 PD 病人的诊断效能,对其进行 ROC 曲线分析,结果表明,FOCA 在 ROC 曲线分析中对辅助诊断 PD 的曲线下面积是 0.846。

3 讨论

PD 的主要特点是黑质致密部中的多巴胺能细胞变性,导致纹状体中神经递质多巴胺的含量显著减少,基底节中直接通路和间接通路之间对抗的作用失衡,从而导致典型的锥体外系运动障碍,病人产生运动症状^[14],主要特征表现为肌强直、肢体僵直、不自主抖动。rs-fMRI FOCA 方法通过整合局部区域的时间和空间信息表征局部一致性来探测脑功能,异常 FOCA 信号反映的是大脑区域自发性神经元活动一致性的改变,FOCA 降低说明其神经元活动的一致性降低,提示此脑区出现了功能障碍,可能存在与疾病有关的功能上的剥夺,而 FOCA 增高可能是为维持正常活动机体产生的代偿作用^[15]。

本研究运用FOCA分析方法研究了PD病人静息状态下脑功能区域神经元活动性的改变,探讨PD的影像和功能特点,希望为早期诊断和治疗提供帮助。

本研究发现,与HC组比较,FOCA值减低的脑区有右侧SMA。SMA在复杂的运动准备和控制中发挥着重要作用。它在功能上分为两个亚区:一个是与前额叶皮质相连且不直接投射到脊髓的喙侧部分,参与运动的早期准备;另一个是与初级运动皮质和脊髓相连的尾侧部分,主要参与运动执行^[16]。许多研究已经报道了,在PD病人中,一些对运动控制很重要的区域普遍出现异常自发大脑活动^[17-18]。一项研究分析显示,双侧SMA和左侧前运动皮质的大脑神经元活动降低是与PD病人运动功能相关的最一致的发现^[19]。同样有人发现,PD病人处于疾病不同阶段时,SMA内的功能连接基本比正常人水平低^[20],任务态功能磁共振研究中观察到,PD病人执行相应运动任务时SMA激活减少,给予左旋多巴治疗后SMA的功能相对正常化,SMA神经元活动性与运动能力相关^[21]。PD病人运动障碍的特征性表现之一是运动的启动困难,由于SMA对运动的启动至关重要,尤其是对于那些内部产生的运动,并且是运动选择和准备的核心,本研究发现大脑SMA神经元活动性的降低,这可能是导致PD运动障碍的一个重要因素^[22],但是SMA在PD中的作用和具体潜在机制仍尚不清楚,需要更多严谨科学的实验设计进一步调查研究。

有研究表明,经颅磁刺激可用于改善PD、脑卒中中等神经系统疾病的症状,缓解运动功能障碍。其中最受关注的作用靶区是M1^[23-24]。然而,Hanakawa^[25]研究发现,运动相关的网络系统在一定程度上存在网络重叠,对运动执行更敏感的位置在SMA和中央前回内更靠前的位置。SMA可能是更合适的磁刺激的靶区,同样本研究发现大脑中SMA神经元活动性的降低可能是导致PD运动障碍的一个重要因素,其有可能为SMA作为治疗靶点提供了可靠理论依据。

小脑已被证明是与运动控制和自主运动相关的关键脑区^[26],通过对广泛的皮质和皮质下脑区的研究发现,小脑与大脑灰质之间的联系构成了前馈和反馈回路,形成了皮质-脑桥-小脑皮质环路,在大脑小脑网络中发挥重要作用,并调节精确的运动控制、情绪、认知和行为,小脑是该环路中的关键节点,控制和影响着躯体运动,已有很多的研究表明,帕金森震颤与该环路密切相关^[27]。

本研究与许多rs-fMRI研究^[28-29]结果一致,普遍

发现PD病人存在小脑过度激活状态。本研究结果显示,神经元活动性升高位于左侧小脑后叶Ⅷ区,即新小脑,其以处理运动协调、准确运动和平衡控制为主,可能是维持躯体感觉运动神经系统回路完整性的一种运动调控的代偿机制。然而,有少部分研究发现小脑出现神经元活动性下降^[30]。一般来说,随着疾病的进展,病理损伤应该会更严重,因为多巴胺能神经元变性是逐渐发展的。小脑在PD中的主要作用包括病理和代偿作用。代偿效应在相对较早的阶段存在并增强,以维持相对运动和非运动功能。然而,随着病理效应的逐渐发展,代偿效应可能会在晚期减弱或最终失效。小脑中神经元活动性的降低可能与严重的病理进展对多巴胺能药物无效有关,小脑神经元活动性增加可能与补偿受损的运动回路的代偿功能有关。这可以解释不同研究中截然相反的结果。随着研究深入,人们越来越多地认识到小脑在PD的病理生理改变中有不可缺少的重要作用,继续了解小脑在PD中的作用仍然是解开这种疾病复杂的、多系统性质的一个重要目标。此外,一项通过比较不同H-Y阶段PD的研究表明,随着H-Y阶段的上升,小脑区域神经活动性逐渐下降^[31]。综上所述,我们的研究发现,与健康对照组相比,PD组的小脑区域和SMA存在显著差异,虽然通过PD的临床表现特点可解释两组之间差异脑区的改变,表明了其改变可能与疾病临床症状有关,但也不能排除两者之间是一种伴随关系,未来的研究还需要通过疾病严重程度分组、年龄分层等手段来控制差异增强组间对比,以及对病人进行随访的纵向研究,寻找更加可靠有力的证据来验证两者之间的关系。

越来越多的证据表明,神经标志物未来可能被用来有效地识别疾病。在本研究中,我们绘制了ROC曲线评估FOCA应用于PD诊断的临床价值,从结果上显示了其具有良好的诊断效能,说明FOCA可能对PD的辅助诊断具有潜在价值,但对于是否能利用FOCA诊断PD,还需进一步挖掘PD病人中差异脑区FOCA改变的神经影像机制,寻找PD在rs-fMRI中的特异性改变,以期未来为PD病人的临床诊疗提供新的影像学证据。

本研究的不足之处:本研究样本量较小,且纳入的PD病人疾病严重程度数量分组不均衡,因此未能按照疾病严重程度进行细化的分组精准分析;长期使用抗PD药物可能会改变PD病人神经回路的可塑性。因此,未来的研究将采用更大的样本量,调查抗PD药物在PD病人中的作用,以及进一步细化分组研究PD潜在的神经机制。

参考文献

- [1] LI G, MA JF, CUI S, et al. Parkinson's disease in China: a forty-year growing track of bedside work [J]. *Transl Neurodegener*, 2019, 8: 22.
- [2] POSTUMA RB, BERG D, STERN M, et al. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease [J]. *Mov Disord*, 2015, 30(12):1591-1601.
- [3] FENGLER S, LIEPELT-SCARFONE I, BROCKMANN K, et al. Cognitive changes in prodromal Parkinson's disease: a review [J]. *Mov Disord*, 2017, 32(12):1655-1666.
- [4] MILLER DB, O'CALLAGHAN JP. Biomarkers of Parkinson's disease: present and future [J]. *Metabolism*, 2015, 64(3 Suppl 1):S40-S46.
- [5] LV H, WANG Z, TONG E, et al. Resting-state functional MRI: everything that nonexperts have always wanted to know [J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2018, 39(8):1390-1399.
- [6] LIANG S, LIN Y, LIN B, et al. Resting-state functional magnetic resonance imaging analysis of brain functional activity in rats with ischemic stroke treated by electro-acupuncture [J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2017, 26(9):1953-1959.
- [7] 梅明金, 聂坤, 熊冬生, 等. 帕金森病多模态磁共振成像和基于图论的复杂网络分析法研究进展 [J]. *中国现代神经疾病杂志*, 2017, 17(1):14-17.
- [8] CHEN HM, WANG ZJ, FANG JP, et al. Different patterns of spontaneous brain activity between tremor-dominant and postural instability/gait difficulty subtypes of Parkinson's disease: a resting-state fMRI study [J]. *CNS Neurosci Ther*, 2015, 21(10):855-866.
- [9] SINGH A. Oscillatory activity in the cortico-basal ganglia-thalamic neural circuits in Parkinson's disease [J]. *Eur J Neurosci*, 2018, 48(8):2869-2878.
- [10] DONG L, LUO C, CAO W, et al. Spatiotemporal consistency of local neural activities: a new imaging measure for functional MRI data [J]. *J Magn Reson Imaging*, 2015, 42(3):729-736.
- [11] GUO Y, WANG J, JIAO Q, et al. Altered spatiotemporal consistency of corticolimbic circuitry in euthymic pediatric bipolar disorder [J]. *Brain Imaging Behav*, 2021, 15(3):1290-1299.
- [12] TORRESAN V, GUADAGNINI A, BADOCCO D, et al. Biocompatible iron-boron nanoparticles designed for neutron capture therapy guided by magnetic resonance imaging [J/OL]. *Adv Healthc Mater*, 2021, 10(6):e2001632.DOI:10.1002/adhm.202001632.
- [13] 中华医学会神经病学分会帕金森病及运动障碍学组, 中国医师协会神经内科医师分会帕金森病及运动障碍专业. 中国帕金森病的诊断标准(2016版) [J]. *中华神经科杂志*, 2016, 49(4):268-271.
- [14] CASTELA I, HERNANDEZ LF. Shedding light on dyskinesias [J]. *Eur J Neurosci*, 2021, 53(7):2398-2413.
- [15] WANG Y, ZHANG S, YANG H, et al. Altered cerebellum functional network on newly diagnosed drug-naïve Parkinson's disease patients with anxiety [J]. *Transl Neurosci*, 2021, 12(1):415-424.
- [16] HUANG PL, WANG SJ, SUN RF, et al. Increased activation of the caudate nucleus and parahippocampal gyrus in Parkinson's disease patients with dysphagia after repetitive transcranial magnetic stimulation: a case-control study [J]. *Neural Regen Res*, 2022, 17(5):1051-1058.
- [17] SI QQ, YUAN YS, ZHI Y, et al. SNCA rs11931074 polymorphism correlates with spontaneous brain activity and motor symptoms in Chinese patients with Parkinson's disease [J]. *J Neural Transm (Vienna)*, 2019, 126(8):1037-1045.
- [18] LI MG, LIU TF, ZHANG TH, 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.
- [19] 曹星月, 张衡, 袁永胜, 等. 帕金森病合并剂峰异动患者低频振幅的静息态 fMRI 研究 [J]. *中华行为医学与脑科学杂志*, 2022, 31(4):314-319.
- [20] AGOSTA F, CASO F, STANKOVIC I, et al. Cortico-striatal-thalamic network functional connectivity in hemiparkinsonism [J]. *Neurobiol Aging*, 2014, 35(11):2592-2602.
- [21] SARASSO E, AGOSTA F, PIRAMIDE N, et al. Action observation and motor imagery improve dual task in Parkinson's disease: a clinical/fMRI study [J]. *Mov Disord*, 2021, 36(11):2569-2582.
- [22] 王帅文, 雷军强, 郭顺林. 帕金森病大脑运动控制及调节网络功能研究及临床相关性分析 [J]. *临床放射学杂志*, 2020, 39(3):435-439.
- [23] MCDONNELL MN, STINEAR CM. TMS measures of motor cortex function after stroke: a meta-analysis [J]. *Brain Stimul*, 2017, 10(4):721-734.
- [24] MITERKO LN, BAKER KB, BECKINGHAUSEN J, et al. Consensus paper: experimental neurostimulation of the cerebellum [J]. *Cerebellum*, 2019, 18(6):1064-1097.
- [25] HANAKAWA T. Organizing motor imageries [J]. *Neurosci Res*, 2016, 104:56-63.
- [26] LOTANKAR S, PRABHAVALKAR KS, BHATT LK. Biomarkers for Parkinson's disease: recent advancement [J]. *Neurosci Bull*, 2017, 33(5):585-597.
- [27] LI JY, SUO XL, LI NN, et al. Disrupted brain network topology in drug-naïve essential tremor patients with and without depression: a resting state functional magnetic resonance imaging study [J]. *Clin Neuroradiol*, 2021, 31(4):981-992.
- [28] LI Y, LIANG P, JIA X, et al. Abnormal regional homogeneity in Parkinson's disease: a resting state fMRI study [J/OL]. *Clin Radiol*, 2016, 71(1):e28-e34.DOI:10.1016/j.crad.2015.10.006.
- [29] ZENG Q, GUAN X, LAW YLJ, et al. Longitudinal alterations of local spontaneous brain activity in Parkinson's disease [J]. *Neurosci Bull*, 2017, 33(5):501-509.
- [30] XU S, HE XW, ZHAO R, et al. Cerebellar functional abnormalities in early stage drug-naïve and medicated Parkinson's disease [J]. *J Neurol*, 2019, 266(7):1578-1587.
- [31] LUO CY, GUO XY, SONG W, et al. The trajectory of disturbed resting-state cerebral function in Parkinson's disease at different Hoehn and Yahr stages [J]. *Hum Brain Mapp*, 2015, 36(8):3104-3116.

(收稿日期:2022-04-26,修回日期:2022-05-20)