

认知功能障碍的帕金森病患者脑静息态功能连接

郭卫娜, 李晶雪, 常雅君, 郭巧珍, 李娜, 高俊淑, 靳玮, 王天俊

【摘要】 帕金森病(PD)是一种常见的神经退行性疾病,其主要临床表现为运动症状(包括震颤、肌强直、运动迟缓和姿势不稳)以及一些非运动症状(NMS),其中以认知功能障碍(PD-CI)较为多见。PD伴轻度认知功能障碍(PD-MCI)进展为PD伴痴呆(PDD)的风险很高,由于PDD患者的残疾率、住院率和死亡率较高,因此充分认识PD-CI对了解PD患者的病情进展至关重要。静息态功能磁共振成像(rs-fMRI)是研究脑功能连接(FC)的有效工具,可应用于健康人群及有神经或精神疾病的患者。最新证据显示PD-CI患者脑功能连接发生了改变。本文就静息态功能连接在PD-CI患者中的应用和研究进展予以综述。

【关键词】 帕金森病;认知功能障碍;功能磁共振成像;静息态;功能连接

【中图分类号】 R445.2;R742.5 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1000-0313(2020)04-0682-05

DOI:10.13609/j.cnki.1000-0313.2020.05.022

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



帕金森病(Parkinson's disease, PD)是最常见的神经退行性疾病之一,其运动症状的主要发病机制为黑质多巴胺能神经元变性导致皮质-纹状体-丘脑-皮质神经通路功能障碍。除运动症状外,部分患者还会出现非运动症状(non-motor symptoms, NMS),如睡眠障碍、认知功能障碍(Parkinson's disease with cognitive impairment, PD-CI)、情感障碍和自主神经功能障碍^[1]。随着研究的深入,PD患者的NMS尤其是PD-CI越来越受到人们的关注。初诊为PD患者的人群中18%有认知功能障碍^[2],PD患者出现轻度CI(mild cognitive impairment, MCI)是发展为PD伴痴呆(Parkinson's disease dementia, PDD)最重要的危险因素之一,严重影响PD患者的生活质量^[3]。因此,对PD-CI的早期筛查和早期干预对延缓PDD的进展有重要意义。然而,PD-CI的发病机制尚不清楚。静息态功能磁共振成像(resting-state functional magnetic resonance imaging, rs-fMRI)通过测量血氧水平依赖(blood oxygen level dependent, BOLD)信号间接反映神经元的自发活动,可发现早期脑功能异常^[4]。rs-fMRI操作简单、无需实验任务、患者易于配合、且有多种分析方法,较任务态fMRI更易于应用于临床。

rs-fMRI的基本原理及方法

rs-fMRI作为一种非侵入性技术,将影像学解剖

与脑功能有机结合,对研究大脑神经元自发活动、了解大脑神经机制意义重大,广泛应用于精神疾病、神经认知、抑郁等^[5]。自发性脑功能活动是一种不间断的神经和代谢过程^[6],在0.010~0.080 Hz的低频段最为活跃,其中0.010~0.027 Hz主要反映脑皮层的神经元活动,0.027~0.073 Hz反映皮层下灰质核团的活动^[7]。rs-fMRI主要根据神经元兴奋后局部耗氧与血流增幅不一致的原理,通过测量脑组织BOLD信号来间接反映神经元的功能,当局部血液内含氧量增加、去氧血红蛋白水平相对降低时,可造成局部磁场不均匀,产生T₂信号改变,从而获得相应脑区活动的数据及影像^[8]。

rs-fMRI数据分析方法包括局部脑活动、脑功能连接(functional connectivity, FC)及脑网络分析三部分。其中脑局部活动包括局部一致性和低频振幅,前者反映静息状态下局部脑区神经元活动的一致性^[9],后者则反映各个脑区在静息状态下自发性活动水平的高低^[10]。分析FC的方法主要包括种子点或感兴趣区(region of interest, ROI)相关分析法、独立成分分析法(independent component analysis, ICA),另外还有少数研究中使用格兰杰因果分析法(granger causality analysis, GCA)及体素镜像同伦连接(voxel-mirrored homotopic connectivity, VMHC)。脑网络分析是基于图论的方法对大脑进行研究。该方法可将脑区及脑区之间兴奋关联程度分别定义为网络的节点和边,用图论拓扑属性分析大脑功能连接^[11]。

基于种子点或ROI的认知功能研究

基于种子点或ROI的FC分析主要测量指定脑域

作者单位: 075000 河北,河北北方学院研究生院(郭卫娜、郭巧珍);050051 河北,河北医科大学研究生院(李晶雪、常雅君);050051 河北,河北省人民医院神经内五科(郭卫娜、李晶雪、常雅君、郭巧珍、李娜、高俊淑、靳玮、王天俊)

作者简介: 郭卫娜(1994—),女,河北定州人,硕士研究生,主要从事帕金森病和认知功能障碍研究工作。

通讯作者: 王天俊, E-mail: wangtianj2007@126.com

与其它指定脑域或与全脑的功能连接^[12]。种子点或 ROI 可选择其它 fMRI 分析中产生的激活区域(或 ROI)的大脑结构。

1. PD 患者认知功能与脑网络相关研究

大脑是一个复杂的整体网络结构,Liao 等^[13]通过 ICA 从 rs-fMRI 数据中检索出多个静息态网络(resting-state networks, RSNs),主要包括默认网络(default mode network, DMN)、额-顶网络(fronto-parietal network, FPN)、背侧注意网络(dorsal attention network, DAN, 又称视空间网络)、视觉网络(visual network, VN)、中央执行网络、感觉运动网络、核心网络和自我指涉网络等。这些网络都是动态且相互关联的,部分网络对于认知加工及处理至关重要。

多项研究表明,PD-MCI 患者和 PDD 患者主要表现为 DMN 和 FPN 的中断,其中最突出的是 DMN^[14-15]。DMN 是静息态激活而任务态失活的网络^[16],参与高级认知功能,包括内侧前额叶皮质(medial prefrontal cortex, mPFC)、后扣带回(posterior cingulate cortex, PCC)、楔前叶、顶下小叶和颞叶皮层,其中 PCC 是 DMN 网络的结构及功能核心区域。陈博宇等^[17]发现,PD-CI 组较 PD 认知正常(Parkinson's disease with non-cognitive impairment, PD-NCI)组 PCC 与右内侧额上回及双侧顶下小叶间的连接减弱,且连接强度与蒙特利尔认知评估量表(Montreal Cognitive Assessment, MoCA)评分呈正相关,而与右背外侧额上回的连接增强,其强度与 MoCA 评分呈负相关,推测连接减弱脑区与 PD 患者认知损伤有关,而连接增强脑区参与了认知补偿。Zhan 等^[18]观察到 PD 患者由 PD-NCI 进展为 PD-MCI 时,PCC 与额中回(middle frontal gyrus, MFG)、小脑后叶、颞中回(middle temporal gyrus, MTG)和左楔前叶连接增加,进展到 PDD 时,上述变化消失,提示 FC 增加可能是大脑在认知下降之前招募更多资源的早期适应性反应,此外他们还发现情景记忆可能在 PD-MCI 患者中保留,而在 PDD 患者中受损。Hou 等^[19]发现前颞叶和 MTG 连接性与 PD 患者注意/工作表现得分正相关,此外他们还发现未经药物治疗的 PD 患者 DMN 内部连接减少,推测海马与额下回(inferior frontal gyrus, IFG)FC 改变是 PD-MCI 患者记忆缺陷的原因之一,前颞叶与 IFG 之间 FC 降低与 PD-MCI 患者进展性语义认知下降有关。研究指出 PD-MCI 患者 DMN 与 DAN 内中央前回和 MTG 以及与 FPN 内岛叶、前顶下小叶、MFG 之间的 FC 降低^[20]。此外有学者观察到伴肌强直的早期 PD 患者在认知受损前 DMN 后部 FC 明显下降,前部 FC 代偿增强^[21]。

2. PD 患者认知功能与神经递质相关研究

尾状核,尤其是背侧尾状核,参与了执行功能、记忆和注意力等认知过程。Manza 等^[22]研究 62 例早期未经药物治疗的 PD 患者发现其认知功能在记忆力和视空间领域下降明显,与背侧尾状核和前扣带回皮层吻侧部(rostral anterior cingulate cortex, rACC)之间 FC 更高有关,认为连接增加可能是一种补偿机制。神经影像学研究表明多巴胺(dopamine, DA)在上述区域之间起抑制作用。Kelly 等^[23]发现左旋多巴(levodopa, L-DOPA)可降低健康成年人尾状核和 rACC 之间的连接,而未经药物治疗的 PD 患者上述部位 FC 增加,可能与 PD 患者抑制性神经递质 DA 减少有关。Zhong 等^[1]发现 L-DOPA 使 PCC 与左侧颞下回 FC 降低,但可部分恢复非痴呆 PD 患者 DMN 连接,故推测 DMN 内存在拮抗作用。

无名质(substantia innominata, SI)作为大脑最主要的胆碱能神经纤维投射发源地,多项研究表明它在学习、记忆、注意和认知等方面至关重要^[24]。Lee 等^[25]将 61 例未接受药物治疗的非痴呆 PD 患者(其中包括 11 例 PD-NCI 和 50 例 PD-MCI)根据标准化 SI 体积划分为 3 组,最低(PD-L)组和最高(PD-H)组比较,PD-L 组的尾状核与前额叶、后皮质和小脑间的连接减弱,PCC 与双侧前额叶、右侧颞下回和后皮质的连接减弱,且 SI 体积和认知综合评分分别与 PCC 和尾状核各自的 FC 强度呈正相关,推测 SI 变性继发的皮质胆碱能系统活动减弱是预测 PD 患者认知功能下降的关键因素;纹状体-小脑连接性在很大程度上受多巴胺能系统的影响,外源性 L-DOPA 可增强两者的连接,但 Lee 等^[25]发现胆碱能系统活动减弱时,纹状体-小脑 FC 下降。小脑主要通过皮层-丘脑-小脑-皮层环路参与高级认知功能,其中后叶参与记忆和执行功能,前额叶皮层-小脑环路 FC 降低也可能是认知功能障碍进展的重要机制^[15]。

一项基于种子的相关分析发现,选择性去甲肾上腺素能系统再摄取抑制剂托莫西汀,可增加右侧 IFG 与左背外侧前额叶皮层之间的功能连接,此连接与改善言语流畅性的执行功能的整合有关,故推测认知功能不仅与多巴胺能和胆碱能系统有关,去甲肾上腺素能系统也参与其中^[26]。

3. PD 患者认知功能与其他相关脑区相关研究

边缘区(marginal division, MrD)是新纹状体的盘状亚区,参与学习和记忆。Li 等^[27]发现 PD-MCI 患者的 MrD 与左侧岛叶、右侧壳核、左侧丘脑和左侧小脑的功能连接下降,认为上述脑区之间存在与认知功能相关的神经网络通路,并在 PD-MCI 中被破坏。先前的一项研究描述了部分前额叶区域与壳核之间存在着显著的功能连接^[28]。鉴于这些大脑区域与认知功能

关系密切,表明壳核不仅与运动有关,还参与更高层次的认知功能。Olde 等^[29] 3 年的随访研究表明 PD 患者多个大脑区域,尤其是大脑的后部区域,会逐渐丧失功能连接,这种功能连接的丧失与认知功能的下降密切相关,支持大脑功能连接下降促进认知功能下降的假说。

基于 ICA 相关分析的认知功能研究

ICA 是一种完全由数据驱动的 FC 方法,它是一种统计技术,将一组信号分离成不相关、非高斯的独立时空分量。当应用于 rs-fMRI 时,ICA 将组合的 fMRI 信号分解成单独的成分,然后定义为网络,使用 ICA 的方法,可以从一个组或个人的静息态扫描中派生出多个静息态网络,如 DMN 或 DAN^[30]。Krajcovicova 等^[31]采用 ICA 方法研究并未发现非痴呆 PD 患者 DMN 连接存在异常,但注意到多巴胺药物可能会增加 DMN 的功能连接。Tessitore 等^[32]也使用 ICA 却发现认知未受损的 PD 患者 DMN 连接降低,特别是右侧 MTL 和双侧顶下小叶,但无结构改变,两者分别与记忆力和视空间功能显著相关,故推测 DMN 连接中断可能会对 PD 认知功能缺陷的发展产生重大影响。Baggio 等^[33]观察到 DAN 与右侧额岛区的连接性降低。另一项研究发现 PD 伴遗忘性认知缺陷组(PD with amnesic cognitive deficits,PD-A)和非遗忘性认知缺陷组(PD with non-amnesic cognitive deficits,PD-NA)有两个具有不同特征 FC 区域:腹侧默认网络(ventral DMN, vDMN)中的楔前叶和小脑-脑干网络中的小脑小叶 VII 区,这两个脑区 FC 的异常改变可区分 PD-A 和 PD-NA 患者是否伴有认知功能下降,有可能成为区分两者的标记和治疗目标之一^[34]。Amboni 等^[35]使用 ICA 观察到 PD-MCI 患者左侧 FPN 内的双侧 PFC 功能连接下降,认为 PD 患者早期视空间障碍主要因额叶损伤(与后部视觉空间区有广泛的联系)所致,并非由原发性后皮质功能障碍引起。

基于 GCA 相关分析认知功能研究

GCA 是一种研究一个脑区中时间序列的过去值是否可以基于多重线性回归正确地预测另一脑区当前值的方法^[36]。有效连接可以反映出交互脑区间的信息流向和强度,通过有效连接构建有向脑网络能够更好地了解大脑皮层脑区间的交互模式,目前 GCA 被广泛应用于有向功能连通性分析中,能够直观地反映脑区或神经元之间的信息传递的方向性^[37]。Ghasemi 等^[38]发现 PD 患者中信息流量小于健康个体,与健康对照组相比,PD 患者小脑和尾状核与其局部区域之间的因果关系较弱,小脑连接降低可能是 PD 患者启

动困难和认知下降的原因之一。Jiao 等^[39]通过 ICA 的方法提取出 DMN,并运用 GCA 对 DMN 内 7 个节点之间的动态相互作用进行研究。其中 PCC-楔前叶皮质的活动水平最高、因果流入最强,而左侧颞下回活动水平最低、因果流出强度最强,表明神经元活动水平与 DMN 内的因果流特征有关。Uddin 等^[40]指出腹内侧前额叶皮质(ventromedial PFC, vmPFC)的活动负面预测视空间和注意网络的活动,而 PCC 的活动负面预测基于前额叶的运动控制通路中的活动,并使用 GCA 方法发现 vmPFC 和 PCC 对其反相关网络的影响比其它方式更大,两者可能直接调节任务正向网络中的活动;DMN 内部连通性降低,从而降低其反网络的协调性,后者通常与注意力任务的执行有关。Liao 等^[13]发现自我指涉网络和 DMN 分别具有最高和最低因果流;DMN 受到其它 RSNs 的影响,这些 RSNs 可能是来自初级功能和更高级别认知网络的信息整合的基础。Sridharan 等^[41]发现,核心网络在与 DMN 和任务相关网络之间切换相关的认知控制中具有重要作用。

基于 WMHC 相关分析认知功能研究

VMHC 是基于体素的内源性功能连接数据处理方法,用来描述左右大脑半球相同起源的神经元内源性自发活动的高度相似性,其值在两大脑半球连接分离的特定模式下反映两大脑半球间的沟通和协调功能与疾病病理生理状况有关^[42]。有研究指出 PD 患者双侧小脑 VMHC 值降低,提示小脑联合信息交流异常,可引起小脑-丘脑-皮质环路信息传递效率下降,从而导致 PD 患者认知功能障碍,此外该研究还发现多系统萎缩 P 型组和 PD 组双侧楔前叶和 MTG 的 WMHC 值均降低,提示两者半球间信息交流障碍导致 DMN 破坏,这可能有助于更好地理解两组患者都存在的认知和情感障碍^[43]。贺娜英等^[44]指出早期右侧发病的 PD 患者在前额叶(MFG 和 IFG)的半球间功能连接强度减弱,而在两侧额上回之间的功能连接增强,MFG 和 IFG 与注意、工作记忆、语言表达以及设计等认知功能有关,故推测这些患者的额叶脑区与认知功能相关的区域受损,并同时存在代偿改变。Hu 等^[45]将 50 例 PD 患者分为震颤为主型(tremor-dominant PD, TD-PD)和肌强直为主型(akinetic-rigid PD, AR-PD),发现 AR-PD 患者较正常对照组在中央前回的 VMHC 值较低,人们普遍认为,包括中央前回在内的双侧内侧额叶皮质是 DMN 的关键节点,故推测在出现认知功能障碍临床证据前,PD 患者中 DMN 已存在早期功能紊乱^[32]。且与 TD-PD 患者相比,AR-PD 患者中央前回的功能协调下降可能提示 AR 型患者的

认知功能下降更快^[45]。

小结及展望

近年来,磁共振成像技术迅速发展,运用新的 MRI 技术进行脑功能研究已成为热点。本文通过对基于种子点或 ROI 及分别基于 ICA、GCA 和 WMHC 的相关分析等脑功能连接方法在 PD 患者认知领域方面的研究进行综述,阐释了 rs-fMRI 技术在 PD-CI 领域取得的研究进展,为探索 PD-CI 的病理生理学机制提供全面和客观的依据,未来也需结合神经心理学评估、血清学标志物及遗传标志物等检查,进一步提高临床早期诊断准确性,为 PD-CI 早期诊断、早期干预和改善预后奠定基础。

参考文献:

- [1] Zhong J, Guan X, Zhong X, et al. Levodopa imparts a normalizing effect on default-mode network connectivity in non-demented Parkinson's disease[J]. *Neurosci Lett*, 2019, 705(13): 159-166.
- [2] Aarsland D, Bronnick K, Alves G, et al. The spectrum of neuropsychiatric symptoms in patients with early untreated Parkinson's disease[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatr*, 2009, 80(8): 928-930.
- [3] Karunanayaka PR, Lee EY, Lewis MM, et al. Default mode network differences between rigidity- and tremor-predominant Parkinson's disease[J]. *Cortex*, 2016, 81(8): 239-250.
- [4] 库映霞, 王帅文, 张宏霞, 等. 静息态功能磁共振在阿尔茨海默病早期诊断的研究进展[J]. *磁共振成像*, 2018, 9(1): 64-68.
- [5] Zhang P, Wang J, Xu Q, et al. Altered functional connectivity in post-ischemic stroke depression: a resting-state functional magnetic resonance imaging study[J]. *Eur J Radiol*, 2018, 100(3): 156-165.
- [6] 李颖, 激扬, 王雪莉. 健康成人自发脑活动动态变化的性别差异: 静息态功能 MRI[J]. *放射学实践*, 2019, 34(8): 852-857.
- [7] 邹文锦, 陈俊浩, 黄素媚, 等. 首发精神分裂症与伴精神病性症状的首发双相情感障碍患者静息态低频振幅分数对比研究[J]. *放射学实践*, 2019, 34(4): 399-404.
- [8] 石源源, 王天俊. 静息态功能磁共振成像在帕金森病中的研究进展[J]. *中国全科医学*, 2018, 21(14): 1757-1760.
- [9] Zang Y, Jiang T, Lu Y, et al. Regional homogeneity approach to fMRI data analysis[J]. *Neuroimage*, 2004, 22(1): 394-400.
- [10] Yuan BK, Wang J, Zang YF, et al. Amplitude differences in high-frequency fMRI signals between eyes open and eyes closed resting states[J]. *Front Hum Neurosci*, 2014, 8: e503. DOI: 10.3389/fnhum.2014.00503.
- [11] Bullmore E, Sporns O. Complex brain networks: graph theoretical analysis of structural and functional systems[J]. *Nat Rev Neurosci*, 2009, 10(3): 186-198.
- [12] Carballo A, Scheuerecker J, Meisenzahl E, et al. Functional connectivity of emotional processing in depression[J]. *J Affect Disord*, 2011, 134(1-3): 272-279.
- [13] Liao W, Mantini D, Zhang Z, et al. Evaluating the effective connectivity of resting state networks using conditional Granger causality[J]. *Biol Cybern*, 2010, 102(1): 57-69.
- [14] Gorges M, Müller HP, Lulé D, et al. To rise and to fall: functional

- connectivity in cognitively normal and cognitively impaired patients with Parkinson's disease[J]. *Neurobiol Aging*, 2015, 36(4): 1727-1735.
- [15] Wolters AF, van de Weijer SCF, AFG L, et al. Resting-state fMRI in Parkinson's disease patients with cognitive impairment: a meta-analysis[J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2019, 62(5): 16-27.
 - [16] Poletti M, Bonuccelli U. Orbital and ventromedial prefrontal cortex functioning in Parkinson's disease: neuropsychological evidence[J]. *Brain Cogn*, 2012, 79(1): 23-33.
 - [17] 陈博宇, 范国光, 刘虎, 等. 帕金森病认知功能障碍的静息态脑功能连接模式改变[J]. *中国医学影像学杂志*, 2014, 22(12): 881-884, 890.
 - [18] Zhan ZW, Lin LZ, Yu EH, et al. Abnormal resting-state functional connectivity in posterior cingulate cortex of Parkinson's disease with mild cognitive impairment and dementia[J]. *CNS Neurosci Ther*, 2018, 24(10): 897-905.
 - [19] Hou Y, Yang J, Luo C, et al. Dysfunction of the default mode network in drug-naïve Parkinson's disease with mild cognitive impairments: a resting-state fMRI study[J/OL]. *Front Aging Neurosci*, 2016, 8: e247. DOI: 10.3389/fnagi.2016.00247.
 - [20] Spreng RN, Sepulcre J, Turner GR, et al. Intrinsic architecture underlying the relations among the default, dorsal attention, and frontoparietal control networks of the human brain[J]. *J Cogn Neurosci*, 2013, 25(1): 74-86.
 - [21] Hou Y, Luo C, Yang J, et al. Default-mode network connectivity in cognitively unimpaired drug-naïve patients with rigidity-dominant Parkinson's disease[J]. *J Neurol*, 2017, 264(1): 152-160.
 - [22] Manza P, Zhang S, Li CS, et al. Resting-state functional connectivity of the striatum in early-stage Parkinson's disease: cognitive decline and motor symptomatology[J]. *Hum Brain Mapp*, 2016, 37(2): 648-662.
 - [23] Kelly C, de Zubicaray G, Di MA, et al. L-dopa modulates functional connectivity in striatal cognitive and motor networks: a double-blind placebo-controlled study[J]. *J Neurosci*, 2009, 29(22): 7364-7378.
 - [24] 范洋溢, 高旭光. 无名质解剖和生理及磁共振成像测量与脑变性疾病[J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2007, 9(7): 501-502.
 - [25] Lee Y, Ham JH, Cha J, et al. The cholinergic contribution to the resting-state functional network in non-demented Parkinson's disease[J/OL]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): e7683. DOI: 10.1038/s41598-018-26075-3.
 - [26] Borchert RJ, Rittman T, Passamonti L, et al. Atomoxetine enhances connectivity of prefrontal networks in Parkinson's disease[J]. *Neuropsychopharmacology*, 2016, 41(8): 2171-2177.
 - [27] Li MG, Chen YY, Chen ZY, et al. Altered functional connectivity of the marginal division in Parkinson's disease with mild cognitive impairment: a pilot resting-state fMRI study[J]. *J Magn Reson Imaging*, 2019, 50(1): 183-192.
 - [28] Postuma RB, Dagher A. Basal ganglia functional connectivity based on a meta-analysis of 126 positron emission tomography and functional magnetic resonance imaging publications[J]. *Cereb Cortex*, 2006, 16(10): 1508-1521.
 - [29] Olde DKT, Schoonheim MM, Deijen JB, et al. Functional connectivity and cognitive decline over 3 years in Parkinson disease[J]. *Neurology*, 2014, 83(22): 2046-2053.

- [30] YorkWilliams S,Poston KL.What light have resting state fMRI studies shed on cognition and mood in Parkinson's disease[J].J Clin Mov Disord,2014,1,e4.DOI:10.1186/2054-7072-1-4.
- [31] Krajcovicova L,Mikl M,Marecek R,et al.The default mode network integrity in patients with Parkinson's disease is levodopa equivalent dose-dependent[J].J Neural Transm (Vienna),2012,119(4):443-454.
- [32] Tessitore A,Esposito F,Vitale C,et al.Default-mode network connectivity in cognitively unimpaired patients with Parkinson disease[J].Neurology,2012,79(23):2226-2232.
- [33] Baggio HC,Segura B,Sala-Llonch R,et al.Cognitive impairment and resting-state network connectivity in Parkinson's disease[J].Hum Brain Mapp,2015,36(1):199-212.
- [34] Kawabata K,Watanabe H,Hara K,et al.Distinct manifestation of cognitive deficits associate with different resting-state network disruptions in non-demented patients with Parkinson's disease [J].J Neurol,2018,265(3):688-700.
- [35] Amboni M,Tessitore A,Esposito F,et al.Resting-state functional connectivity associated with mild cognitive impairment in Parkinson's disease[J].J Neurol,2015,262(2):425-434.
- [36] 冯琪,毛德旺,王玫,等.基于静息态功能成像的遗忘型轻度认知障碍患者核心脑网络变化研究[J].磁共振成像,2018,9(5):326-333.
- [37] 崔会芳,周梦妮,王彬,等.基于格兰杰因果分析的 MCI 脑网络分类研究[J].太原理工大学学报,2018,49(6):853-860.
- [38] Ghasemi M,Mahloojifar A.Disorganization of equilibrium directional interactions in the brain motor network of Parkinson's disease:new insight of resting state analysis using Granger causality and graphical approach[J].J Med Signals Sens,2013,3(2):69-78.
- [39] Jiao Q,Lu G,Zhang Z,et al.Granger causal influence predicts BOLD activity levels in the default mode network[J].Hum Brain Mapp,2011,32(1):154-161.
- [40] Uddin LQ,Kelly AM,Biswal BB,et al.Functional connectivity of default mode network components: correlation, anticorrelation, and causality[J].Hum Brain Mapp,2009,30(2):625-637.
- [41] Sridharan D,Levitin DJ,Menon V.A critical role for the right fronto-insular cortex in switching between central-executive and default-mode networks[J].Proc Natl Acad Sci USA,2008,105(34):12569-12574.
- [42] 洪顺达,顾丽丽,刘佳琦,等.带状疱疹后神经痛病人静息态镜像同伦功能连接研究[J].中国疼痛医学杂志,2019,25(1):23-28.
- [43] 姚群,祝东林,肖朝勇,等.多系统萎缩 P 型与帕金森病患者静息态脑镜像同伦功能连接的差异[J].中华神经科杂志,2017,50(7):496-500.
- [44] 贺娜英,凌华威,陈克敏,等.早期偏侧帕金森病患者的脑半球间功能连接改变的初步研究[J].中华放射学杂志,2014,48(8):621-626.
- [45] Hu X,Zhang J,Jiang X,et al.Decreased interhemispheric functional connectivity in subtypes of Parkinson's disease[J].J Neurol,2015,262(3):760-767.

(收稿日期:2019-08-10 修回日期:2019-12-02)