

## 帕金森病执行控制网络对运动调节作用的动态功能连接研究

伍雅婷, 王雪, 陆瑶, 李琰, 尚松安, 张洪英

**【摘要】 目的:**基于静息态功能 MRI(rs-fMRI)探讨帕金森病(PD)患者执行控制网络与运动相关脑网络之间动态功能网络连接性(dFNC)的变化及其临床意义。**方法:**采集 50 例 PD 患者和 50 例健康志愿者(对照组)的脑 rs-fMRI 数据,采用独立成分分析法(ICA)提取执行控制网络、感觉运动网络、小脑网络和基底神经节网络的成分,基于滑动窗口相关法,采用 k-means 聚类法识别各网络中可重复出现的瞬时功能连接模式,评估各独立组分之间功能连接性的动态变化,计算 PD 患者动态功能连接的时间特性,即时间分数、平均滞留时间、转换次数与帕金森病统一评分量表的第Ⅲ部分(UPDRS-Ⅲ)评分之间的关系。**结果:**经动态分析得到执行控制网络、感觉运动网络、小脑网络和基底神经节网络的 5 种重复出现的功能连接状态,其中状态 3 的停留时间更长( $t=2.192, P<0.05$ ),整体呈现较为紧密的连接状态。PD 组与对照组之间在状态 3 时的网络间功能连接有显著差异( $t=2.745, P<0.05$ )。相比于对照组,PD 组中执行控制网络(IC25)与基底神经节网络(IC19)和小脑网络(IC28)之间的功能连接减少( $t=-2.436, P<0.05; t=-2.012, P<0.05$ ),感觉运动网络(IC31、10、16)与基底神经节网络(IC19)之间的功能连接减少( $t=-2.907, P<0.05; t=-3.653, P<0.05; t=-2.005, P<0.05$ ),感觉运动网络(IC31、10、16)和小脑网络(IC28)之间的功能连接减少( $t=-3.459, P<0.05; t=-4.748, P<0.05; t=-3.452, P<0.05$ ),感觉运动网络内部(IC10 与 IC31、IC16)的功能连接增强( $t=2.407, P<0.05; t=4.596, P<0.05$ )。此外,PD 组和对照组的时间分数在状态 2、3 和 4 时存在显著差异( $P=0.041; P=0.001; P=0.003$ ),平均滞留时间在状态 3 和 4 时存在显著差异( $P=0.003; P=0.001$ )。状态 3 的时间分数和平均滞留时间与临床运动功能评分呈负相关( $r=-0.395, P=0.025; r=-0.481, P=0.010$ )。**结论:**PD 患者执行控制网络与运动相关脑网络间功能连接的变化及其时间变异性,不仅证实了大脑网络连接模式的时变性和小脑参与 PD 的运动过程,还说明高级别控制系统功能缺陷与 PD 运动症状的产生有关,有助于进一步明确 PD 发生运动障碍的潜在机制。

**【关键词】** 帕金森病; 执行控制网络; 动态功能连接; 独立成分分析; 静息态功能磁共振成像; 运动功能

**【中图分类号】** R445.2; R742.5 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1000-0313(2023)12-1500-08

DOI:10.13609/j.cnki.1000-0313.2023.12.002

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



**A study of dynamic functional connectivity of executive control network on the regulatory role of motor in Parkinson's disease** WU Ya-ting, WANG Xue, LU Yao, et al. Department of Radiology, the Northern Jiangsu People's Hospital, Jiangsu 225001, China

**【Abstract】 Objective:** The study was aimed to explore the changes and significance of dynamic functional network connectivity (dFNC) between executive control networks and motor-related brain networks in Parkinson's disease (PD) patients. **Methods:** We collected the data of resting-state functional magnetic resonance imaging for 50 patients with PD and 50 healthy controls. The components of the executive control network, the sensorimotor network, the cerebellar network and the basal ganglia network were extracted by the independent component analysis method. Then we recognized the repeatable transient connection pattern in each network to compare the dynamic function network connection differences between each independent component, which based on sliding window correlation

作者单位: 225001 江苏扬州, 苏北人民医院影像科(伍雅婷、王雪、陆瑶、李琰、尚松安、张洪英); 116044 辽宁大连, 大连医科大学研究生院(伍雅婷、王雪、李琰); 225009 江苏扬州, 扬州大学研究生院(陆瑶)

作者简介: 伍雅婷(1997-), 女, 内蒙古自治区通辽人, 硕士研究生, 主要从事神经退行性疾病多模态功能磁共振成像研究。

通讯作者: 张洪英, E-mail: zhying11@aliyun.com

基金项目: 国家自然科学基金(81471642); 国家自然科学基金(82202120); 扬州市重点研发项目(YZ2022071)

and k-means clustering, further assessed the correlation between time index of dynamic functional connectivity, namely time fraction, mean dwell time and number of transitions, and Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS-III) scores in PD group. **Results:** Five recurring functional connectivity states (state 1~5) of executive control network, sensorimotor network, cerebellar network and basal ganglia network were obtained through dynamic analysis, among which state 3 had longer residence time ( $t=2.192, P<0.05$ ), the whole presented a relatively close connection state. There were significant differences in functional connectivity between PD patients and healthy controls in state 3 ( $t=2.745, P<0.05$ ). Compared with the control group, the functional connectivity between the executive control network (IC25) and the basal ganglia network (IC19) and the cerebellar network (IC28) in the PD group was reduced ( $t=-2.436, P<0.05; t=-2.012, P<0.05$ ), and the functional connectivity between the sensorimotor network (IC10, IC16 and IC31) and the basal ganglia network (IC19) was reduced ( $t=-2.907, P<0.05; t=-3.653, P<0.05; t=-2.005, P<0.05$ ), and functional connectivity between sensorimotor networks (IC31, IC10 and IC16) and cerebellar networks (IC28) was reduced ( $t=-3.459, P<0.05; t=-4.748, P<0.05; t=-3.452, P<0.05$ ), and the functional connections within the sensorimotor network (IC10, IC16 and IC31) were enhanced ( $t=2.407, P<0.05; t=4.596, P<0.05$ ). In addition, there were significant differences in time scores between the PD group and the control group in state 2, 3 and 4 ( $P=0.041; P=0.001; P=0.003$ ), and the mean dwell time in state 3 and 4 ( $P=0.003; P=0.001$ ). The time score and mean dwell time in state 3 were negatively correlated with the clinical motor function score ( $r=-0.395, P=0.025; r=-0.481, P=0.010$ ). **Conclusion:** The changes and temporal variability of functional connections between executive control networks and motion-related brain networks in patients with Parkinson's disease not only confirm the temporal variability of brain network connectivity patterns, but also provides additional evidence for the role of cerebellum in PD, and also suggests that high-level control system dysfunction is related to the generation of PD motor symptoms, contributing to further understanding of the underlying mechanism of the occurrence and development of PD motor disorders.

**【Key words】** Parkinson's disease; Dynamic functional connectivity; Independent component analysis; Executive control network; Resting-state functional magnetic resonance imaging; Motor function

帕金森病(Parkinson's disease, PD)是以静止性震颤、步态障碍等运动症状为主要临床表现的神经系统退行性疾病,对患者的生活有严重的负面影响。近年来的影像学研究发现 PD 患者的神经损伤存在脑网络水平的变化,表现为脑区活动异常<sup>[1-3]</sup>。执行控制网络(executive control network, ECN)主要参与多个高级认知任务,从而产生有序的和目的性行为。以往研究表明执行控制网络在伴或不伴认知功能障碍的帕金森病患者中均存在活跃的表现模式<sup>[4-5]</sup>。帕金森病的非运动功能症状如认知能力下降等相比于运动功能症状可提早出现 5~10 年<sup>[6]</sup>。既往的大多数神经影像学研究是基于“静态”的角度,发现 PD 患者认知网络与运动相关网络之间的功能连接中断<sup>[7-8]</sup>,提示 PD 患者的运动功能障碍可能与高水平的任务控制缺陷有关<sup>[9]</sup>,但是这些研究中忽略了这种功能连接变化的时变性。

脑网络动态功能连接(dynamic functional net-

work connectivity, dFNC)分析技术可以计算短时域内大脑内脑网络功能连接随时间的波动性<sup>[10]</sup>,能够更准确地反映脑内各种复杂功能结构组织之间的关系。基于全脑的动态功能连接研究发现 PD 患者在不同瞬时状态下的功能连接变化出现的比例和持续时长均存在差异<sup>[11-12]</sup>。但是目前尚没有研究者单独分析 ECN 与运动相关脑网络之间的动态关系,且其与运动症状严重程度关系也不明确。此外,多数研究中未将可能参与帕金森病运动症状发生的小脑网络(cerebellar network, CBN)纳入研究范围<sup>[13]</sup>。因此,本研究拟采用独立成分分析法(independent component analysis, ICA)及 dFNC 分析技术研究 PD 患者 ECN 与运动相关脑网络之间的动态功能连接改变,以及动态功能连接的时间特性及其临床意义,旨在探讨 PD 患者的运动障碍发病机制及为 PD 运动症状的早期诊断和监测提供新的依据。

## 材料与方法

### 1. 临床资料

将 2021 年 8 月—2022 年 12 月在本院确诊的 50 例符合研究要求的 PD 患者和 50 例健康志愿者纳入本研究。PD 患者的纳入标准:①由经验丰富的神经科医师根据国际运动障碍学会 2015 年制定的 PD 临床诊断标准明确诊断<sup>[14]</sup>;②年龄 $>50$  岁<sup>[15]</sup>;③右利手;④临床资料完整;⑤能够配合完成颅脑 MRI 检查。排除标准:①有神经系统病史、头部严重外伤史;②有心脏起搏器等 MRI 检查禁忌证及无法配合检查者;③对左旋多巴治疗不敏感;④存在影响步态的其它运动系统疾病。所有 PD 患者在停用抗 PD 药物至少 12 h 后,再进行临床评估和 MRI 检查。临床资料均应包括帕金森病统一评定量表-III(unified assessment scale for Parkinson's disease, UPDRS-III)评分、简易精神状态检查(mini-mental state examination, MMSE)评分和 Hoehn-Yahr(H&Y)分级等。健康对照(healthy control, HC)组共纳入自愿参加此项研究且年龄、性别相匹配的 50 例健康志愿者。

本研究经苏北人民医院伦理委员会批准,受试者均签署了书面知情同意书。

### 2. MRI 数据采集及后处理

使用 GE Discovery MR750 3.0T 磁共振扫描仪和 8 通道头颅线圈中对所有被试者进行扫描。检查过程中受试者需佩戴耳塞,仰卧位,闭上双眼,保持安静且清醒状态,避免思考任何事情。首先采集常规序列( $T_1$ WI、 $T_2$ WI、DWI)头颅 MR 图像,以排除颅内器质性病变。然后采用 EPI 梯度回波序列采集静息态血氧水平依赖(blood oxygen level dependent, BOLD)图像,扫描参数:TR 2000 ms, TE 30 ms, 矩阵  $64 \times 64$ , 视野  $240 \text{ mm} \times 240 \text{ mm}$ , 翻转角  $90^\circ$ , 层厚 4.0 mm, 层间隔 0.0 mm。扫描时间 8 min, 共获得 240 个时间点的数据。最后,采用 3D- $T_1$ WI 序列采集全脑结构像,扫描参数:TR 8.2 ms, TE 3.2 ms, 翻转角  $12^\circ$ , 层厚 1.0 mm, 层间隔 0.0 mm, 矩阵  $256 \times 256$ 。

在 Matlab 2018a 平台上使用 Rest-plus V1.24 软件(<http://www.restfmri.net/forum/RestplusV1.24>)对图像进行预处理。首先将 DICOM 格式的原始图像转换为 4DNifti 格式(.nii),去除前 10 个时间点的原始数据,再对图像进行时间层校正和头动校正,然后将所有数据空间标准化到 MNI(Montreal Neurological Institute, Canada)模板,使功能图像在空间上对齐,经滤波处理后保留振幅为 0.01~0.08 Hz 的低频振幅信号,并在 6 mm 半高全宽高斯空间上对图像进行平滑处理。然后进行图像检查,剔除在任何维度

上头部平移超过 2.5 mm 或转动超过  $2.5^\circ$  的受试者,共排除了 6 例 PD 患者和 5 例 HCs,同时排除图像配准不佳的 2 例 PD 患者和 5 例 HCs,最终共 42 例 PD 患者和 40 例 HCs 被纳入本研究。

使用 Group ICA GIFT V4.0b 软件包对经预处理的 82 例受试者的 MRI 数据进行分析,应用 Infixmax 算法,对平均类聚内相似度大于 80% 的独立组分进行分析,并将其时间序列转换为 Z 值,最后确定 40 个独立成分(independent component, IC)。根据不同脑功能网络的解剖学特征和假定的功能特性,参考斯坦福大学神经精神疾病功能成像实验室提供的脑区结构模板(<http://findlab.stanford.edu/index.html>),利用独立成分与模板之间的空间相关值,将识别到的独立成分分为执行控制网络、感觉运动网络、小脑网络和基底神经节网络,解读图像统计结果的过程中还参照了解剖自动标记(anatomical automatic labeling, AAL)模版,以确保脑网络内亚区的准确性。然后使用 Temporal dFNC 工具箱,选择滑动窗口法分割静息态成像各时间点的成像数据,以 30 个 TR 为窗宽,3 个 TR 作为高斯卷积平滑半径,1 个 TR 为滑动窗口步长<sup>[10,16]</sup>,产生 200 个连续窗口。选择 L1 距离函数、经 500 次迭代后估算出最佳聚类数  $k=5$ 。然后应用 k-means 聚类法识别出重复出现的功能连接状态,分析 PD 组与对照组间 dFNC 强度的变化。评估被试者状态转换向量中的 3 个输出量:时间分数(fraction time, FT)是指分属于某个状态的窗口比例;平均滞留时间(mean dwell time, MDT)是指属于一个状态的连续窗口的数量;转换次数(number of transitions, NT),是指从一种状态到另一种状态(即网络间)的转换次数<sup>[12]</sup>。这 3 个变量是评估动态功能连接状态的定量指标,可反映每个状态的可靠性以及哪一种状态处于主导地位。然后,基于每一个出现的状态来分析网络间功能连接的变化情况。

### 3. 统计学分析

使用 SPSS 25.0 软件进行统计学分析。对两组受试者的临床资料(性别、年龄、受教育年限、病程、MMSE 评分、H&Y 评分、UPDRS-III 评分)、dFNC 的时间特性(时间分数、平均滞留时间、转换次数)进行比较,定性资料采用卡方检验,定量资料先进行正态分布检验(Kolmogorov-Smirnov 检验)和方差齐性检验,符合正态分布的资料采用均数 $\pm$ 标准差表示,组间比较采用两独立样本  $t$  检验,非正态分布的资料采用 M(P25, P75)表示,组间比较采用 Mann-Whitney  $U$  检验。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

在 GIFT 4.0b 软件中采用两独立样本  $t$  检验对两组间 5 种状态下 dFNC 的强度进行比较,结果采用

FDR 多重比较校正,以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。为了进一步研究 PD 患者不同状态下时间特性的临床意义,将 3 种时间特性变量(时间分数、平均停留时间、转换次数)分别与临床 UPDRS-Ⅲ 评分进行 Spearman 相关性分析,以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

结 果

1. 两组间临床资料的比较  
两组被试者临床资料的统计分析结果见表 1。PD 组与 HC 组之间性别、年龄和受教育年限的差异无统计学意义( $P>0.05$ );两组之间 MMSE 评分的差异有显著统计学意义( $P<0.001$ )。

2. 基于 ICA 的动态网络功能连接  
经动态分析得到执行控制网络中的后顶叶皮层(IC25)和背外侧前额叶皮层(IC7)、感觉运动网络中的背侧、左侧和右侧感觉运动网络(IC31、IC10 和 IC16)、小脑网络(IC28)和基底神经节网络(IC19)的部分脑区存在 5 种重复出现的功能连接状态(图 1)。PD 组与对照组之间在状态 3 时的网络间功能连接有显著差异( $t=2.745, P<0.05$ ;图 2)。在状态 3,相比于对照组,PD 组中执行控制网络与基底神经节网络和小脑网络之间的功能连接减少( $t=-2.436, P<0.05$ ;  $t=-2.012, P<0.05$ ),感觉运动网络(IC31、IC10 和 IC16)与基底神经节网络(IC19)之间的功能连接减少( $t=-2.907, P<0.05$ ;  $t=-3.653, P<0.05$ ;  $t=-2.005, P<0.05$ ),与小脑网络(IC28)之间的功能连接亦减少( $t=-3.459, P<0.05$ ;  $t=-4.748, P<0.05$ ;  $t=-3.452, P<0.05$ ),感觉运动网络内部(IC10、IC31 和 IC16)的功能连接增强( $t=2.407, P<0.05$ ;  $t=4.596, P<0.05$ )。

3. dFNC 的时间特性及其与临床运动评分的相关性

不同状态下两组被试者的 dFNC 时间特性及比较结果见图 3。统计学分析结果显示:两组的时间分数在状态 2、3、4 时存在显著差异( $P=0.041、0.001、0.003$ ),平均滞留时间在状态 3 和 4 时存在显著差异

( $P=0.003、0.001$ )。状态 3 的发生率较高、滞留时间更长( $t=2.192, P<0.05$ ),整体呈现较为紧密的连接状态(图 4)。

相关性分析结果见图 5。PD 组在状态 3 的时间分数和平均滞留时间与 UPDRS-Ⅲ 评分呈负相关( $r=-0.395, P=0.025$ ;  $r=-0.481, P=0.010$ )。

讨 论

本研究中基于 ICA、滑动窗口相关法(sliding window correlation, SWC)和 k-means 聚类动态算法等技术分析了脑执行控制网络与运动相关脑网络(SMN、BGN、CBN)之间的动态功能连接变化、时间特性及其临床意义,经动态分析发现了 5 种重复出现的功能连接状态,状态 2 和状态 3 的发生率较高、滞留时间更长,呈现较为紧密的连接状态,且状态 3 的时间分数和平均滞留时间与 UPDRS-Ⅲ 评分呈负相关;状态 1 的发生率较低、停留时间更短,呈现较稀疏的连接状态。PD 组与健康对照组的执行控制网络与感觉运动网络、小脑网络和基底神经节网络之间 dFNC 强度存在差异。本研究不仅证实了 PD 患者脑网络在精细时间尺度上功能连通性的变化特点,同时表明小脑参与 PD 患者运动症状的产生,而且为高级别控制系统功能缺陷可能导致帕金森病运动症状的产生提供了新的证据,有助于进一步了解 PD 的发病机制,可辅助临床诊断。

本研究的入组标准较为严格,PD 组与 HC 组的临床资料中,年龄、性别和受教育年限在两组间的差异均无统计学意义( $P>0.05$ ),MMSE 评分在两组间的差异有统计学意义( $P<0.001$ ),PD 组 MMSE 评分为 23.43(20.00, 28.00),表明 PD 患者存在一定程度的认知功能障碍。

PD 组和 HC 组在状态 3 时可见属于 ECN 的后顶叶皮层(posterior parietal cortex, PPC)和感觉运动网络与基底节、小脑之间的功能连接减低。PD 的主要病理生理机制是黑质-纹状体系统的多巴胺能神经元变性,根据经典的皮质-纹状体环路,额顶叶皮层参与了运动相关回路。PPC 作为 ECN 的主要成分,接受

表 1 PD 组和 HC 组人口统计学和临床特征

| 指标         | PD 组(n=42)          | HC 组(n=40)          | 统计值                 | P 值    |
|------------|---------------------|---------------------|---------------------|--------|
| 性别构成(男/女)  | 19/23               | 24/16               | 1.790 <sup>a</sup>  | 0.181  |
| 年龄/岁       | 67.00(56.75, 71.00) | 60.50(59.00, 65.00) | -1.933 <sup>b</sup> | 0.053  |
| 受教育年限      | 9.00(5.00, 10.00)   | 6.00(5.00, 9.00)    | -1.770 <sup>b</sup> | 0.077  |
| MMSE 评分    | 25.00(20.00, 28.00) | 30.00(29.00, 30.00) | -7.014 <sup>b</sup> | <0.001 |
| 病程/个月      | 48.00(24.00, 72.00) | —                   | —                   | —      |
| H-Y 分级     | 2.00(1.00, 2.50)    | —                   | —                   | —      |
| UPDRS-Ⅲ 评分 | 24.50(17.75, 38.75) | —                   | —                   | —      |

注:<sup>a</sup>为  $\chi^2$  值;<sup>b</sup>为 Z 值,因数据呈非正态分布,采用的是 Mann-Whitney U 检验。

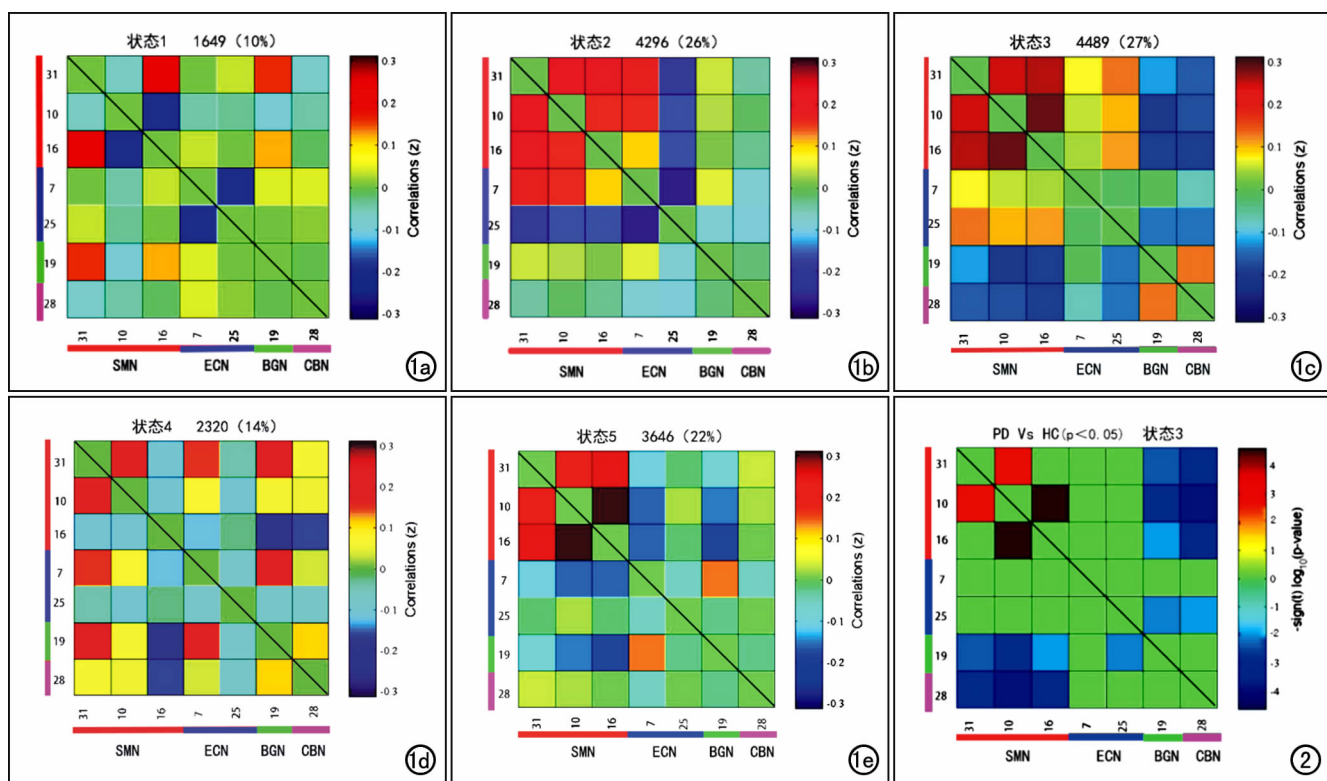


图 1 k-means 聚类估算出的 PD 组和 HC 组所有被试者重复出现的 5 种功能网络连接状态, 状态 2、3、5 出现的频次及百分比比较高, 整体呈现较为紧密的连接状态。宽彩条图代表色柱, 显示黄色及红色为正性功能连接, 蓝色为负性功能连接, 数值绝对值越大表示连接越紧密。细彩条图代表独立成分对应所属的功能网络: 红色代表 SMN, 包括 IC31、IC10 和 IC16; 蓝色代表 ECN, 包括 IC7 和 IC25; 绿色代表 BGN, 包括 IC19; 紫色代表 CBN, 包括 IC28。a) 状态 1; b) 状态 2; c) 状态 3; d) 状态 4; e) 状态 5。图 2 分析执行控制网络与运动相关脑网络各状态下动态功能网络连接强度, 采用双样本  $t$  检验, 在状态 3 下 PD 组与 HC 组 IC25 与 IC19、IC28 之间功能连接性存在显著差异 ( $P < 0.05$ ); IC31、IC10、IC16 与 IC19、IC28 之间功能连接性存在显著差异 ( $P < 0.05$ ); IC10 与 IC31、IC16 之间功能连接性存在显著差异 ( $P < 0.05$ )。宽彩条图代表色柱, 显示黄色及红色为正性功能连接, 蓝色为负性功能连接, 数值绝对值越大表示连接越紧密。细彩条图代表独立成分对应所属的功能网络: 红色代表 SMN, 包括 IC31、IC10 和 IC16; 蓝色代表 ECN, 包括 IC7 和 IC25; 绿色代表 BGN, 包括 IC19; 紫色代表 CBN, 包括 IC28。

视觉和躯体感觉系统的输出信息, 可以与小脑协同工作, 执行预测和诱导感觉运动等高级功能<sup>[17]</sup>, 同时参与运动的精细化调节。有研究者发现顶叶和基底神经节环路受损可能是 PD 患者顶叶功能障碍与姿势不稳定的主要原因之一<sup>[18-19]</sup>, 这一结论也支持本研究结果。既往的大多数研究均证实了小脑通过小脑-丘脑-皮质回路参与 PD 患者运动功能的调节。此外, 也有研究结果显示小脑网络与顶叶、额叶和枕叶等皮层区域之间也存在功能连接<sup>[20-22]</sup>。与本研究结果不一致的是, 有学者发现小脑与皮层之间的功能连接增强, 认为是由于 PD 患者频繁出现的错误检测和纠正而产生的代偿现象<sup>[1,23,24]</sup>。众多研究发现壳核、尾状核等基底神经节网络组分与感觉运动网络的部分脑区之间存在功能连接减低的现象, 研究者认为其发生机制为基底节区的多巴胺能神经元退化影响其与皮质区域的相互作

用<sup>[11,21]</sup>。PD 组与 HC 组在状态 2 时表现为 PPC 与感觉运动网络各组分 (IC31、IC10 和 IC16) 之间的功能连接减低。状态 5 出现的频率仅次于状态 2 和 3, 两组被试在状态 5 时表现为背外侧前额叶皮层 (the dorsolateral prefrontal cortex, DLPFC) 与感觉运动网络之间的功能连接强度减低。这可能是因为执行控制网络与感觉运动相关网络存在广泛的功能连接, 多巴胺耗竭或细胞老化会导致额顶叶功能障碍, 损害其与感觉运动网络的功能连接, 导致对运动的抑制作用减弱<sup>[1]</sup>。本研究的结果与 Chen 等<sup>[13]</sup>的研究结果一致, 但是与 Kim 等<sup>[12]</sup>和 Zhu 等<sup>[25]</sup>的研究结果不同, 他们发现额顶叶皮层与感觉运动网络之间功能连接增强, 认为这种正耦合现象是功能代偿性现象, 可能是因为他们研究中被试大多处于病程早期阶段, 此时脑功能网络主要表现为可修复的功能连接。然而, Owens-Walton

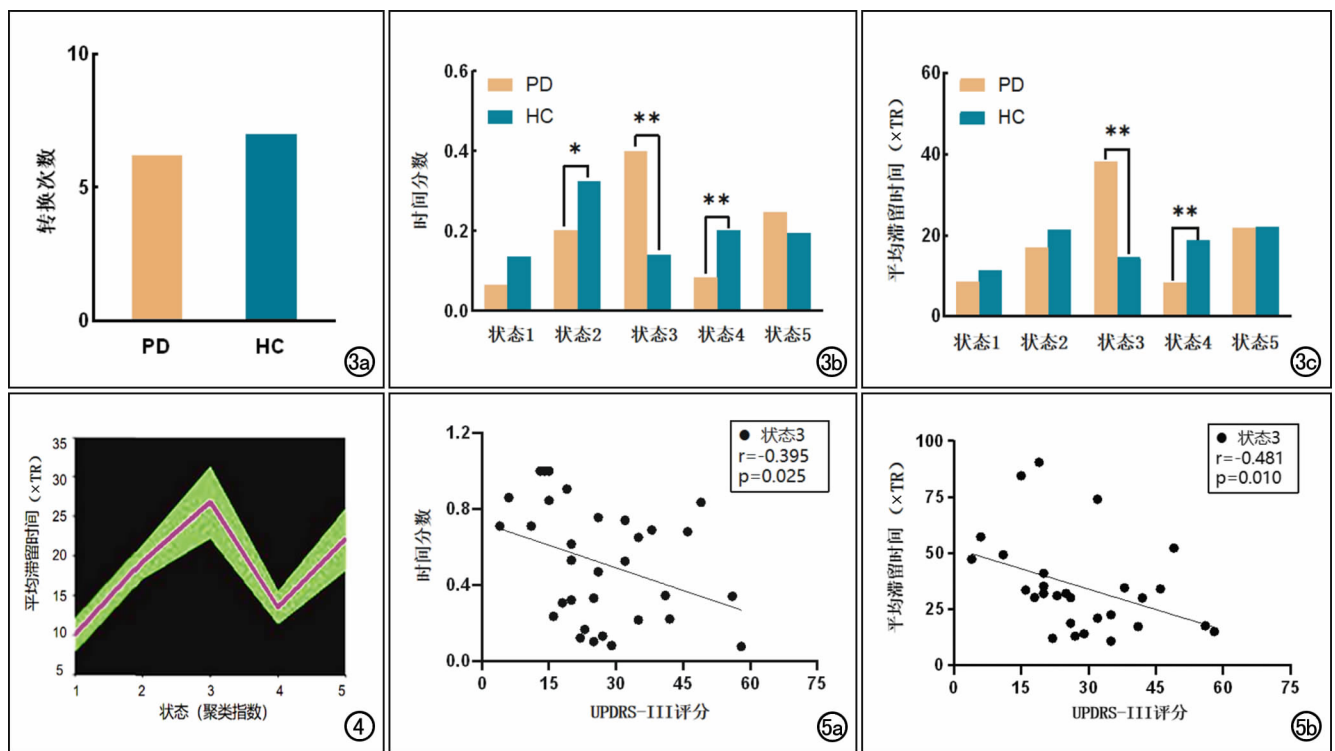


图3 帕金森病和健康对照组的动态功能连接的时间特性柱状图。\*代表 $P < 0.05$ , \*\*代表 $P < 0.01$ 。a) 2组受试者在各状态之间的转换次数; b) 受试者在每个状态分属窗口占全部窗口的百分比; c) 受试者在每个状态的平均滞留时间。图4 PD组患者在状态1~5时的平均滞留时间线条图, 显示状态3的平均滞留时间较其它状态时显著增加。图5 PD组在状态3时的时间特性与临床UPDRS-III评分的相关性分析散点图。a) 时间分数与UPDRS-III评分呈显著负相关; b) 平均滞留时间与UPDRS-III评分呈显著负相关。

等<sup>[26]</sup>发现大脑结构有一定的限度, 当其内部的神经元等物质损耗过多达到或超过临界值时, 代偿性增加的功能连接将不再发挥作用, 开始出现功能连接减低的现象。而本研究中的PD患者病程均较长, 此阶段脑网络的功能连接已不可修复, 从而出现执行控制网络与感觉运动网络之间的负耦合现象。这意味着PD患者不仅存在高级中枢对感觉运动网络控制作用的损害, 还存在大脑网络的潜在补偿机制, 说明执行控制网络在将认知信息处理转化为运动行为这一过程中具有至关重要的作用, 同时, 脑组织的结构变化和网络功能连接可能会相互影响。因此, 为了深入了解PD患者运动功能障碍的病理生理机制, 需要进一步对运动症状相关的结构和功能连接进行多模态研究。

此外, 本研究中发现在状态3时, PD患者SMN内部功能连接相较于HC组增强。双侧感觉运动网络间功能连接增强可能与PD患者存在双侧感觉神经冲动信息交换异常有关, 还可能是因为某些脑区损伤之后会出现代偿性的局部血流量增加和代谢增强等情况, 以维持大脑功能网络的全局性能, 具有一定的病理学意义<sup>[27]</sup>。此外, 左侧感觉运动网络与背侧运动网络之间的功能连接强度增强。PD运动症状的发作具有

不对称性, 有研究者指出PD患者多数为右侧发病, 是因为大多受试者为右利手, 以左侧为优势大脑半球, 优势网络更易发生神经变性<sup>[28]</sup>。然而本研究中发现左侧感觉运动网络较对侧表现出较为显著的功能连接增强, 可能与PD患者功能网络动态属性的损害/丧失, 无法完成从高连接状态到低连接状态的转化有关<sup>[27, 29]</sup>, 侧面反映了大脑网络连接模式的时变性。

平均滞留时间和时间分数是动态功能连接的重要时间特性。相对于HC组, PD患者在状态2和3的MDT和FT更高, 而在状态1时较低, 意味着PD患者将时间较多地耗费在状态2和3; 而且, 两组间dFNC亦在状态3时存在显著差异。表明执行控制网络与运动相关脑网络之间不仅存在异常功能连接, 而且这种异常功能连接状态持续时间延长, 进一步证实高级别认知系统通路损害在PD患者运动功能障碍的发生中发挥了重要作用, 也体现了PD患者脑网络效率降低、脑功能连接不稳定<sup>[30]</sup>, 还为疾病状态可以改变功能连接的时间特性提供了证据。PD组在状态1时的耗时最少且总体功能连接相对较弱。有研究指出与任务态比较, 静息状态下大脑内部弱动态功能连接状态出现更频繁<sup>[31]</sup>。因此, 状态1的弱功能连接意味

着此时网络间的信息传递效率较低,可能与休息或放松状态有关。状态 2 和 3 占主导地位,表现为执行控制网络与运动相关网络之间存在不同程度的功能连接强度减低,说明 PD 患者高级任务系统发出指令来指导行为这一过程存在不同程度的损伤。因此,可推断状态 2、3 与执行控制网络功能缺陷导致 PD 患者运动症状的产生有关。由此可见,随着时间的推移,在网络内部和网络间观察到功能耦合的波动,说明大脑的信息传递和交换是以离散状态发生的<sup>[16]</sup>,进一步支持了功能网络连接是处于动态状态的观点<sup>[14,32]</sup>。相较于既往对脑功能连接的研究中仅笼统地将感兴趣脑区作为研究对象,dFNC 能够分别提取整个时间序列过程中网络连接动态变化重复出现的状态进行分析,且本研究中发现的小脑在 PD 发生运动障碍中的作用,更好地解释了 PD 患者自上而下执行控制系统影响运动功能的网络动力学变化,为疾病的发病机制提供了客观的理论依据。

本研究将 PD 组的动态功能连接时间特性的变量分别与临床 UPDRS-III 评分进行相关性分析,发现状态 3 时的 FT 和 MDT 与临床运动评分均呈负相关。UPDRS-III 评分方法中包括了对患者肢体震颤、姿势和步态等方面的评估内容,PD 患者的肢体控制能力越差,评分越高,证明运动障碍症状越显著。PD 是多巴胺能神经元变性所致的神经退行性疾病,说明随着病情进展,局部网络内部功能连接的代偿能力减弱甚至丧失以及网络动态转换的频率越少、持续时间越短,反映了大脑功能网络的自我调节能力的降低<sup>[23]</sup>。PD 患者 dFNC 时间特性与健康对照有显著差异,表现出较高的时间变异性,与既往的研究结果一致<sup>[33]</sup>。总之,本研究表明功能脑网络连接具有动态属性,且 PD 患者脑内动态功能连接缺乏稳定性。

本研究存在以下不足:首先,被试者数量较少,且没有对 PD 运动亚型进行分组,忽略了 PD 患者的异质性,后续仍需进一步扩大样本量进行纵向深入研究。其次,没有考虑药物的长期效果等因素。虽然本研究中 PD 患者均在停药 12h 以后进行 fMRI 扫描及临床各项量表评估,但慢性多巴胺能药物对功能连接改变的潜在影响仍无法完全排除。再次,动态功能连接的生物相关性尚未牢固确立,滑动窗口相关的波动可能与 FC 的变化有关,也可能受随机噪声等因素的影响。最后,大脑组织结构的体积变化可能影响功能连接,后续应将 PD 患者的脑组织微观结构与功能性分析进行联合研究,进一步探讨二者之间的关系,以准确分析帕金森病的发病机制。

综上所述,本研究结果显示 PD 患者的运动功能障碍与高级别执行控制网络的功能缺陷有关,同时揭

示了小脑参与了 PD 运动功能障碍发生的过程,证实了 PD 患者脑功能网络连接的不完善和脑网络接接连模式的时变性,有助于我们进一步了解 PD 患者高级别认知控制系统影响运动功能障碍的动态神经病理机制,为帕金森病的辅助诊断提供帮助。

#### 参考文献:

- [1] Wu T, Wang L, Chen Y, et al. Changes of functional connectivity of the motor network in the resting state in Parkinson's disease [J]. *Neuroscience letters*, 2009, 460(1): 6-10.
- [2] Fathy YY, Hepp DH, de Jong FJ, et al. Anterior insular network disconnection and cognitive impairment in Parkinson's disease [J/OL]. *Neuroimage Clin*, 2020, 28: e102364 [2020-07-25]. DOI: 10.1016/j. nicl. 2020. 102364.
- [3] 王扬, 苏辉, 王宁, 等. 基于动脉自旋标记成像分析帕金森病神经网络拓扑属性的改变 [J]. *放射学实践*, 2023, 38(4): 382-388.
- [4] 李学慧, 洪音, 张洪英, 等. 帕金森病轻度认知障碍患者功能磁共振大尺度脑网络分析 [J]. *临床神经外科杂志*, 2022, 19(5): 527-531, 537.
- [5] Litvan I, Goldman JG, Tröster AI, et al. Diagnostic criteria for mild cognitive impairment in Parkinson's disease: movement disorder society task force guidelines [J]. *Mov Disord*, 2012, 27(3): 349-356.
- [6] Yu H, Sternad D, Corcos DM, et al. Role of hyperactive cerebellum and motor cortex in Parkinson's disease [J]. *Neuroimage*, 2007, 35(1): 222-233.
- [7] Goldman JG, Vernaleo BA, Camicioli R, et al. Cognitive impairment in Parkinson's disease: a report from a multidisciplinary symposium on unmet needs and future directions to maintain cognitive health [J/OL]. *NPJ Parkinsons Dis*, 2018, 4: e19 [2018-06-26]. DOI: 10.1038/s41531-018-0055-3.
- [8] Possin KL, Kang GA, Guo C, et al. Rivastigmine is associated with restoration of left frontal brain activity in Parkinson's disease [J]. *Mov Disord*, 2013, 28(10): 1384-1390.
- [9] Tinaz S, Lauro P, Hallett M, et al. Deficits in task-set maintenance and execution networks in Parkinson's disease [J]. *Brain Struct Funct*, 2016, 221(3): 1413-1425.
- [10] Kawabata K, Watanabe H, Bagarinao E, et al. Cerebello-basal ganglia connectivity fingerprints related to motor/cognitive performance in Parkinson's disease [J/OL]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2020, 80: e21-e27 [2020-09-07]. DOI: 10.1016/j. parkrel-dis. 2020. 09. 005.
- [11] Allen EA, Damaraju E, Plis SM, et al. Tracking whole-brain connectivity dynamics in the resting state [J]. *Cereb Cortex (New York)*, 2014, 24(3): 663-676.
- [12] Kim J, Criaud M, Cho SS, et al. Abnormal intrinsic brain functional network dynamics in Parkinson's disease [J]. *Brain*, 2017, 140(11): 2955-2967.
- [13] Chen L, Bedard P, Hallett M, et al. Dynamics of top-down control and motor networks in Parkinson's disease [J]. *Mov Disord*, 2021, 36(4): 916-926.
- [14] Fiorenzato E, Strafella AP, Kim J, et al. Dynamic functional connectivity changes associated with dementia in Parkinson's disease [J]. *Brain*, 2019, 142(9): 2860-2872.

- [15] 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学组. 中国帕金森病治疗指南(第四版)[J]. 中华神经科杂志, 2020, 53(12): 973-986.
- [16] Hutchison RM, Womelsdorf T, Allen EA, et al. Dynamic functional connectivity: promise, issues, and interpretations[J/OL]. *Neuroimage*, 2013, 80: e360-e378 [2013-05-24]. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2013.05.079.
- [17] Whitlock JR. Posterior parietal cortex[J]. *Curr Biol*, 2017, 27(14): 691-695.
- [18] Murakami H, Kawamura M. Correlation between cognitive and motor functions in Parkinson's disease[J]. *Brain Nerve*, 2014, 66(2): 171-174.
- [19] Owan Y, Murakami H, Mori Y, et al. Correlation between cognitive impairment and postural instability in patients with Parkinson's disease[J]. *Brain Nerve*, 2015, 67(1): 99-104.
- [20] Rajan R, Popa T, Quartarone A, et al. Cortical plasticity and levodopa-induced dyskinesias in Parkinson's disease: connecting the dots in a multicomponent network[J]. *Clin Neurophysiol*, 2017, 128(6): 992-999.
- [21] Guimarães RP, Arci Santos MC, Dagher A, et al. Pattern of reduced functional connectivity and structural abnormalities in Parkinson's disease: an exploratory study[J/OL]. *Front Neurol*, 2017, 7: e243 [2017-01-13]. DOI: 10.3389/fneur.2016.00243.
- [22] Onu M, Badea L, Roceanu A, et al. Increased connectivity between sensorimotor and attentional areas in Parkinson's disease[J]. *Neuroradiology*, 2015, 57(9): 957-968.
- [23] Simioni AC, Dagher A, Fellows LK. Compensatory striatal-cerebellar connectivity in mild-moderate Parkinson's disease[J/OL]. *Neuroimage Clin*, 2015, 10: e54-e62 [2015-11-11]. DOI: 10.1016/j.nicl.2015.11.005.
- [24] 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.
- [25] Zhu J, Zeng Q, Shi Q, et al. Altered brain functional network in subtypes of Parkinson's disease: a dynamic perspective[J/OL]. *Front Aging Neurosci*, 2021, 13: e710735 [2021-09-07]. DOI: 10.3389/fnagi.2021.710735.
- [26] Owens-Walton C, Jakabek D, Power BD, et al. Structural and functional neuroimaging changes associated with cognitive impairment and dementia in Parkinson's disease[J/OL]. *Psychiatry Res Neuroimaging*, 2021, 312: e111273 [2021-04-08]. DOI: 10.1016/j.psychresns.2021.111273.
- [27] Tessitore A, Cirillo M, de Micco R. Functional connectivity signatures of Parkinson's disease[J]. *Parkinsons Dis*, 2019, 9(4): 637-652.
- [28] Prasad S, Saini J, Yadav R, et al. Motor asymmetry and neuromelanin imaging: concordance in Parkinson's disease[J/OL]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2018, 53: e28-e32 [2018-04-24]. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2018.04.022.
- [29] Wang J, Wang K, Liu T, et al. Abnormal dynamic functional networks in subjective cognitive decline and Alzheimer's disease[J/OL]. *Front Comput Neurosci*, 2022, 16: e885126 [2022-05-02]. DOI: 10.3389/fncom.2022.885126.
- [30] 马士林, 梅雪, 李微, 等. fMRI 动态功能网络构建及其在脑部疾病识别中的应用[J]. *计算机科学*, 2016, 43(10): 317-321.
- [31] Denkova E, Nomi JS, Uddin LQ, et al. Dynamic brain network configurations during rest and an attention task with frequent occurrence of mind wandering[J]. *Human Brain Mapping*, 2019, 40(15): 4564-4576.
- [32] 陆瑶, 李琰, 伍雅婷, 等. 帕金森病患者区域脑活动及动态功能连接的研究[J]. *放射学实践*, 2023, 38(7): 841-846.
- [33] Luo C, Guo X, Song W, et al. Decreased resting-state interhemispheric functional connectivity in Parkinson's disease[J/OL]. *Biomed Res Int*, 2015: e692684 [2015-06-09]. DOI: 10.1155/2015/692684.

(收稿日期: 2023-04-30 修回日期: 2023-08-05)