

## 帕金森病伴认知障碍患者功能脑网络连通性的价值

王 晴<sup>1,2)</sup> 李晓露<sup>1)</sup> 夏建国<sup>3)</sup> 陈锦华<sup>3)</sup> 田为中<sup>3)</sup>

1) 大连医科大学研究生院, 辽宁 大连 116044 2) 空军军医大学西京医院, 陕西 西安 710032 3) 泰州市人民医院, 江苏 泰州 225300

通信作者: 田为中

**【摘要】** 目的 探讨帕金森病伴认知功能障碍(PD-CI)患者各网络间的功能连通性及意义。方法 采用独立成分分析(ICA)方法对 34 例 PD 患者与 34 名健康对照者(HC 组)、20 例 PD-CI 患者与 HC 组两两进行全脑独立成分分解,以独立成分为单位,计算独立成分之间的功能网络连通性(FNC)。结果 与 HC 组相比,PD 患者的感觉运动网络与右侧额顶网络、左侧额顶网络与默认模式网络的功能连接减弱,感觉运动网络(11)与感觉运动网络(5)、腹侧注意网络与感觉运动网络、腹侧注意网络与视觉网络(6、25)、视觉网络(6)与视觉网络(25)、视觉网络(6、25)与听觉网络、感觉运动网络与听觉网络、腹侧注意网络与背侧注意网络(32)的功能连接增强。与 HC 组相比,PD-CI 患者的左侧额顶网络与默认模式网络的功能连接减弱。结论 PD 患者脑区间功能连接存在广泛异常,而 PD-CI 患者的左侧额顶网络与默认模式网络的功能连接减弱,认知相关脑网络之间连接存在一定程度的受损。

**【关键词】** 帕金森病; 认知障碍; 磁共振成像; 独立成分分析; 脑网络功能连通性

**【中图分类号】** R742.5 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1673-5110 (2022) 05-0540-05

**基金项目:** 江苏省卫生健康委科研项目(编号:H2018093); 江苏省第五期“333 工程”科研项目(编号: BRA2017175)

### Value of functional brain network connectivity in patients with Parkinson's disease and cognitive impairment

WANG Qing<sup>1,2)</sup>, LI Xiaolu<sup>1)</sup>, XIA Jianguo<sup>3)</sup>, CHEN Jinhua<sup>3)</sup>, TIAN Weizhong<sup>3)</sup>

1) Graduate School of Dalian Medical University, Dalian 116044, China; 2) Air Force Medical University Xijing Hospital, Xi'an 710032, China; 3) Taizhou People's Hospital, Taizhou 225300, China

Corresponding author: TIAN Weizhong

**【Abstract】 Objective** To explore the functional connectivity and its significance between networks in patients with Parkinson's disease with cognitive impairment (PD-CI). **Methods** The independent component analysis (ICA) method was used to decompose the whole brain independent components of 34 PD patients and 34 healthy controls (HC), and 20 PD-CI patients and 34 healthy controls in pairs. The functional network connectivity (FNC) between the independent components was calculated. **Results** Compared with HC group, the functional connectivity between sensorimotor network and right frontoparietal network and left frontoparietal network and default mode network in PD patients was weakened. The functional connectivity between sensorimotor network (11) and sensorimotor network (5), ventral attention network and sensorimotor network, ventral attention network and visual network (6, 25), visual network (6, 25) and visual network (25), visual network (6, 25) and auditory network, sensorimotor network and auditory network, ventral attention network and dorsal attention network (32) were weakened. Compared with HC group, the functional connectivity between the left frontoparietal network and the default mode network in PD-CI patients was enhanced. **Conclusion** There are extensive abnormalities in the

DOI: 10.12083/SYSJ.220337

收稿日期 2022-03-18 本文编辑 夏保军

本文引用信息: 王晴, 李晓露, 夏建国, 陈锦华, 田为中. 帕金森病伴认知障碍患者功能脑网络连通性的价值[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2022, 25(5): 540-544. DOI: 10.12083/SYSJ.220337

**Reference information:** WANG Qing, LI Xiaolu, XIA Jianguo, CHEN Jinhua, TIAN Weizhong. Value of functional brain network connectivity in patients with Parkinson's disease and cognitive impairment [J]. Chinese Journal of Practical Nervous Diseases, 2022, 25(5): 540-544. DOI: 10.12083/SYSJ.220337

functional connectivity of the brain intervals in PD patients, while the functional connectivity between the left frontoparietal network and the default mode network in PD-CI patients is weakened, that the connectivity between the cognitive related brain networks is damaged to a certain extent.

**【Key words】** Parkinson's disease; Cognitive impairment; Magnetic resonance imaging; Independent component analysis; Functional network connectivity

认知障碍是帕金森病(Parkinson's disease, PD)常见的非运动症状,在新诊断的PD患者中10%~20%存在轻度认知障碍,在PD确诊1 a内出现轻度认知障碍的患者最终转变为痴呆的发生率为59%<sup>[1]</sup>,严重影响患者生活质量,给家庭和社会带来负担,因此,对帕金森病伴认知障碍(Parkinson's disease-cognitive impairment, PD-CI)的早期识别、评价进展意义深远<sup>[2-5]</sup>。

近年来,静息态功能磁共振成像(rs-fMRI)作为一种无创成像技术,为PD不同脑区的功能改变提供了有价值的见解<sup>[6-8]</sup>。PD患者中如感觉运动网络(sensorimotor network, SMN)和默认模式网络(default mode network, DMN)等重要网络内部或之间的连接有明显改变。PD的进行性执行和一般认知功能下降可能反映了复杂的脑病理和其他非多巴胺能神经递质系统的参与,表明全脑网络中断,但仍未得到充分研究<sup>[9]</sup>。本研究旨在通过独立成分分析(independent component analysis, ICA)方法<sup>[10-12]</sup>对全脑网络进行分解,以独立成分脑网络为单位,计算独立成分之间的功能网络连通性(functional network connectivity, FNC),试图以脑网络剖面分析PD患者认知障碍的潜在影像学生物标志物。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 收集2018-01—2020-12在泰州市人民医院就诊且确诊的帕金森病患者34例,年龄50~80岁,均为右利手。所有PD患者均符合英国帕金森病协会脑库制定的原发性PD诊断标准。所有

受试者均应用简易智力状况检查量表(mini-mental state examination, MMSE)进行评估,应用汉密尔顿抑郁量表(Hamilton depression scale, HAMD)剔除重度抑郁患者,PD统一评分量表-运动(unified Parkinson's disease rating scale-motor)评定PD患者的运动功能,PD分期采用Hoehn & Yahr分期。

同时收集年龄、性别和教育程度与PD组匹配的34例健康对照者(healthy control, HC)。PD组中MMSE评分<27分的患者20例,纳入PD-CI组,将PD与HC组、PD-CI与HC组分别进行统计学分析。各组性别、年龄、受教育年限差异均无统计学意义( $P>0.05$ ),MMSE评分差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见表1。

所有受试者均自愿参加本研究,并签署知情同意书,本研究得到医院伦理委员会的批准。

**1.2 检查方法** 使用德国西门子3.0T超导型MRI扫描仪,8通道标准头线圈进行数据采集。嘱被检查者放松、静止、清醒、闭眼平躺在检查床上进行影像采集,包括普通头颅磁共振平扫及静息态功能磁共振扫描。由2名有经验的影像诊断医师对影像进行观察,首先采集液体衰减反转恢复序列(FLAIR)T<sub>2</sub>WI以排除脑内病变,采用高分辨结构像(t1-mpr-sag-iso)序列:TR 1 900 ms, TE 2.19 ms, FA 90,层厚1 mm,层数176层,FOV 256 mm×256 mm,矩阵0,256,215,0,体素大小1 mm×1 mm×1 mm获取解剖图像,用时6'8"。rs-fMRI扫描序列采用梯度回波平面成像EPI序列:TR 2 000 ms, TE 30 ms, FA 90°, FOV 256 mm×256 mm,矩阵64,0,0,64,层厚4 mm,层数30层,层间距1 mm,采180时相,体素大小

表1 PD、PD-CI与HC组受试者基线

Table 1 Baseline for subjects in PD, PD-CI and HC groups

变量	PD组	PD-CI组	HC组	$\chi^2/Z/t$ 值*	P值*	$\chi^2/Z/t$ 值**	P值**
性别(男/女)	18/16	8/12	18/16	<0.001	1.000	0.845	0.358
年龄/岁	71(66,73)	73(63,76)	68(62,74)	0.048	0.699	1.301	0.170
受教育年限/a	6(3,9)	6(2,6)	6(6,8)	-0.760	0.940	-1.232	0.218
MMSE评分/分	25(19,28)	20(15,22)	28(27,28)	-3.419	0.001	-6.182	<0.001
病程/a	4(2,5)	4(3,5)					
Hoehn-Yahr分级	1.5(1,2.5)	2(1,3)					
UPDRS-III评分/分	12(7,28)	17(10,34)					

注:UPDRS-III:统一帕金森病等级量表-运动; \*为PD与HC组比较结果, \*\*为PD-CI与HC组比较结果

4 mm×4 mm×5 mm,用时 6'1"。

### 1.3 数据处理与统计分析

1.3.1 数据预处理:基于 Matlab 2013b 平台,使用 Gretna 软件对图像进行预处理。处理步骤包括:①格式转换;②去除前 10 个时间点的图像,以最大限度地减少磁场不均匀性的影响,并允许受试者适应扫描环境;③进行时间层校正、头动校正;④应用 3 mm×3 mm×3 mm 的采样,对图像进行标准化处理;⑤应用 6 mm×6 mm×6 mm 的平滑核对图像进行平滑处理。

1.3.2 ICA 分析提取认知相关的脑网络:在 Matlab 2013b 平台上应用群组 ICA 软件包 Group ICA/IVA of fMRI Toolbox GIFT v3.0b 对预处理平滑后所得数据进行分析,以最短描述长度(minimum description length, MDL)标准进行最佳成分估计,最终选定成分数为 36。应用信息最大化算法(Infomax)进行独立成分分析,100 次运算后对其结果进行聚类及平均,可得到稳定的独立成分(independent component, IC),并将其时间序列转换为 Z 值。运用软件包中 Mancovan 模块,对 PD 组与 HC 组、PD-CI 组与 HC 组分别进行组间分析。加入性别、年龄作为协变量,添加前面挑选出的脑网络行 FNC 多元(组间)相关性分析,  $P < 0.05$ , FDR 校正。

1.3.3 统计学分析:采用 SPSS 26.0 软件进行分析,不符合正态分布的数据采用中位数和四分位数表示。比较 PD 与 HC 组、PD-CI 与 HC 组受试者性别、年龄、受教育年限及 MMSE 评分等,采用 Pearson 卡方或独立样本  $t$  检验。由于数据的非正态分布,受教育年限、MMSE 评分采用 Mann-Whitney  $U$  检验,  $P < 0.05$  表示差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 基于 ICA 的 FNC 分析 运用 Group ICA 软件处理后,去除生理性噪声和头动等干扰成分,提取筛选 PD 组与 HC 组形成的脑网络。这些网络分为 2 个默认脑网络(24、35),1 个听觉网络(23),2 个背侧注意网络(30、32),1 个左侧额顶网络(4),1 个右侧额顶网络(28),2 个感觉运动网络(5、11),1 个腹侧注意网络(22),2 个视觉网络(6、25)。

2.2 PD 组与 HC 组基于 ICA 的 FNC 与 HC 组相比,PD 患者的感觉运动网络与右侧额顶网络、左侧额顶网络与默认模式网络的功能连接减弱,感觉运动网络(11)与感觉运动网络(5)、腹侧注意网络与感觉运动网络、腹侧注意网络与视觉网络(6、25)、视觉网络(6)与视觉网络(25)、视觉网络(6、25)与听觉网

络、感觉运动网络与听觉网络、腹侧注意网络与背侧注意网络(32)的功能连接增强(图 1~2)。

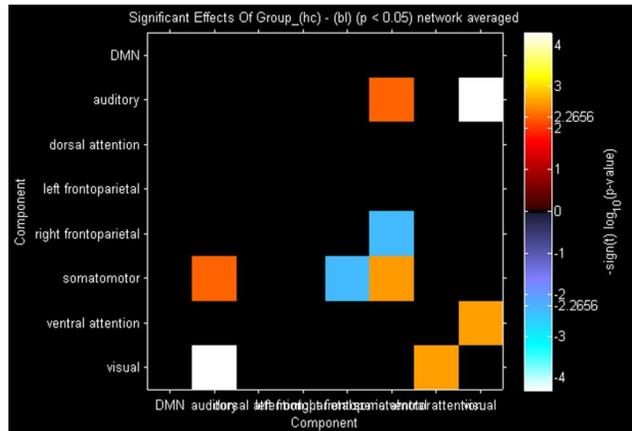


图 1 PD 组与 HC 组 FNC 相关的连接平均分量图:横纵坐标依次列出各个脑网络,网络间的连接以彩色正方形表示,暖色代表连接增强,冷色代表连接减弱

Figure 1 Mean fraction of connections associated with FNC in the PD and HC groups: the horizontal and vertical coordinates are listed in order for each brain network, and the connections between networks are indicated by colored squares, with warm colors representing enhanced connections and cool colors representing weakened connections

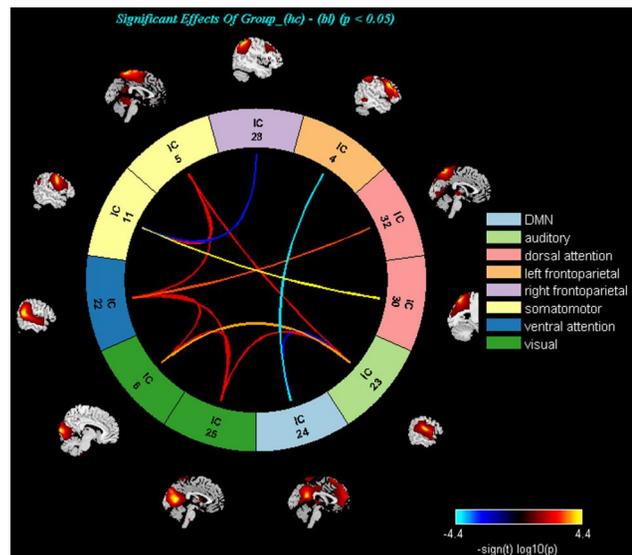


图 2 PD 组与 HC 组 FNC 连接图谱,暖色代表连接增强,冷色代表连接减弱

Figure 2 FNC connection pattern of PD group and HC group, warm color represents enhanced connection, cool color represents weakened connection

2.3 PD-CI 组与 HC 组基于 ICA 的 FNC 与 HC 组相比,PD-CI 患者的左侧额顶网络与默认模式网络的功能连接减弱(图 3~4)。

## 3 讨论

有关 PD 认知功能损伤的机制,虽然多巴胺功能

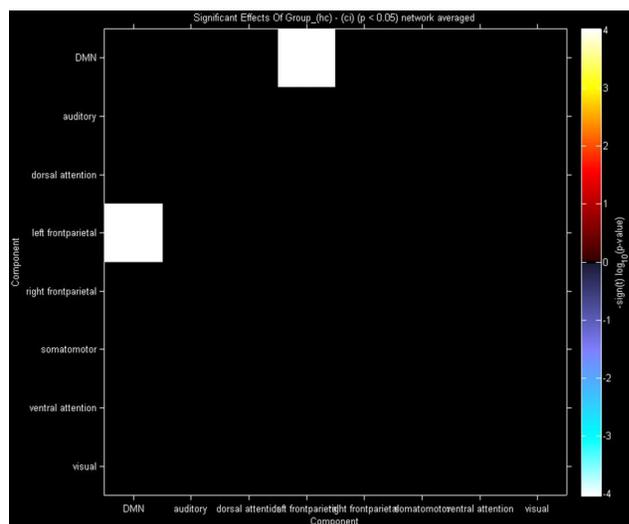


图3 PD-CI组与HC组FNC相关的连接平均分量图:横纵坐标依次列出各个脑网络,网络间的连接以彩色正方形表示,暖色代表连接增强,冷色代表连接减弱

Figure 3 Mean fraction of connections associated with FNC in the PD-CI group and the HC group: the horizontal and vertical coordinates are listed in order for each brain network, and the connections between networks are indicated by colored squares, with warm colors representing enhanced connections and cool colors representing weakened connections

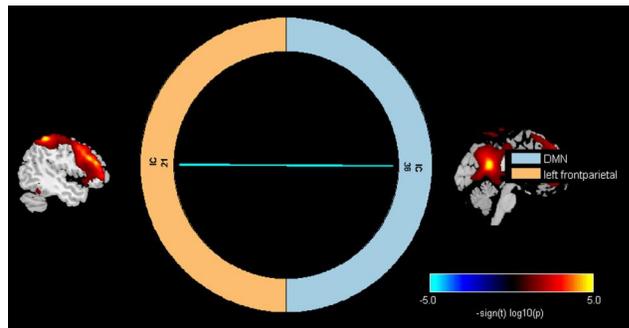


图4 PD-CI组与HC组FNC连接图谱,暖色代表连接增强,冷色代表连接减弱

Figure 4 FNC connectivity profiles of PD-CI group and HC group, warm color represents enhanced connectivity and cool color represents weakened connectivity

系统在认知中的确切作用和机制仍有争议,但毫无疑问,其对PD患者的认知功能至关重要。先前的神经影像学评估了大脑网络在体内的工作,表明帕金森病患者的多巴胺能通路和相关神经回路受损。研究表明,PD-CI患者纹状体-丘脑-皮质环路(striato-thalamo-cortical, STC)的结构和功能异常,主要由多巴胺能系统调节异常引起,起源于脑干的至少3种主要多巴胺能通路(黑质纹状体、中脑皮质、中脑边缘)的损伤在PD-CI中起非常重要的作用<sup>[9]</sup>。了解这种缺陷的神经机制对于开发PD患者的治疗监

测和认知功能增强的有效方法至关重要。目前的研究旨在从功能网络角度研究rs-fMRI与PD-CI的相关性,并评估多巴胺缺乏对这些网络的影响,更好地理解PD-CI的病理生理学可以促进早期识别并进一步对认知症状的干预。ICA是将功能性连接网络与fMRI数据分离的最常见的数据驱动方法,它不需要预先假设,可用于评估全脑体素中BOLD信号的相关性。目前在这方面的研究报道中,最常被用到的静息网络中的空间分布有DMN、SMN、腹侧注意网络、左侧额顶网络(left frontal parietal network, LFPN)、右侧额顶网络、背侧注意网络(dorsal attention network, DAN)、听觉网络、视觉网络<sup>[13-16]</sup>。

BAGGIO等<sup>[17]</sup>行ICA分析发现,PD-CI患者DAN与右额叶区之间的连通性降低,这种改变与注意或执行功能有关。在PD-CI患者中,DMN显示与内侧和外侧枕顶区的连通性增加,这与较差的视觉空间或视觉知觉能力有关。HOU等<sup>[18]</sup>研究发现,与HC组相比,PD轻度认知损伤患者仅在DMN子系统中检测到功能连接下降,提示可能有鉴别PD认知损伤的潜力。PERAZA等<sup>[19]</sup>比较了有认知功能损伤与无认知功能损伤PD患者的网络内和网络间变化发现,PD认知损伤患者在注意力、执行功能和运动控制方面存在网络内损伤,以及在视觉感知中上述3个网络的网络间改变。AMBONI等<sup>[20]</sup>使用ICA分析评估PD患者是否存在轻度认知功能损伤的脑网络,PD表现为DMN连接受损,PD-CI组在前顶叶网络中表现为功能连接受损。此外,前额叶皮层连通性降低与记忆、视觉空间和执行功能有关。LOPES等<sup>[21]</sup>利用图论和基于网络的统计方法研究不同认知功能水平的PD患者的脑网络特征发现,功能组织下降符合认知功能损伤的程度,PD认知功能损伤患者降低了基底节区、腹侧前额叶、顶叶、颞叶和枕叶皮质的脑网络连接。

上述研究证实了PD在执行、注意力、视觉空间功能和记忆上常见的认知障碍领域,并发现受损的大脑区域。这些与本研究所得结果存在一致性。本研究中,与HC组相比,PD患者的感觉运动网络与右侧额顶网络、腹侧注意网络与背侧注意网络、左侧额顶网络与默认模式网络的功能连接减弱;感觉运动网络与感觉运动网络、感觉运动网络与听觉网络、腹侧注意网络与感觉运动网络、视觉网络与听觉网络、腹侧注意网络与视觉网络、视觉网络与视觉网络的功能连接增强。与HC组相比,PD-CI患者的左侧额顶网络与默认模式网络的功能连接减弱,左侧额顶网络是与语音、语义、外显及工作记忆等相关的语言

认知网络,默认模式网络参与内省、走神、积极的情景记忆,并在特定的目标导向行为中失活,二者的连接减弱表明PD-CI患者以上的相关认知受到损伤,这可能解释了PD-CI患者各个脑网络之间结构的分布异常。

本研究存在以下局限性,一是由于分组患者样本量较小,PD-CI组与HC组结果不如PD组与HC组的结果理想,所以,未来仍需进一步扩大分组患者的样本量;二是本研究只对各分组进行了组间的FNC分析,未进行组内FNC分析,即体素水平的图像分析,可以限制分析范围对功能网络成分逐个分析,日后扩大样本量后可进一步行组内FNC分析,对感兴趣区网络成分逐个进行分析。

通过采用ICA分离多个脑网络,继而采用FNC评估网络之间连通性的方法揭示了PD-CI患者左侧额顶网络与默认模式网络的功能连接存在一定程度的受损。这种全脑网络连通性的改变可为揭示帕金森病伴认知障碍患者的神经病理机制提供更多神经影像学依据。

#### 4 参考文献

- [1] SUO X, LEI D, LI N, et al. Brain Functional Network Abnormalities in Parkinson's Disease with Mild Cognitive Impairment [J]. *Cereb Cortex*, 2022; bhab520. DOI: 10.1093/cercor/bhab520.
- [2] 李妍, 朝娃, 路敬叶, 等. 帕金森病轻度认知功能障碍[J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2021, 24(9): 812-818. DOI: 10.12083/SYSJ.2021.10.023.
- [3] 张杨, 蒋森, 刘娜, 等. 早期帕金森病患者步态特征定量分析[J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2021, 24(24): 2145-2151. DOI: 10.12083/SYSJ.2021.24.014.
- [4] CHEN X, LIU M, WU Z, et al. Topological Abnormalities of Functional Brain Network in Early-Stage Parkinson's Disease Patients With Mild Cognitive Impairment [J]. *Front Neurosci*, 2020, 14: 616872. DOI: 10.3389/fnins.2020.616872.
- [5] AMBONI M, RICCIARID C, CUOCO S, et al. Mild Cognitive Impairment Subtypes Are Associated With Peculiar Gait Patterns in Parkinson's Disease [J]. *Front Aging Neurosci*, 2022, 14: 781480. DOI: 10.3389/fnagi.2022.781480.
- [6] TUIITE P. Brain Magnetic Resonance Imaging (MRI) as a Potential Biomarker for Parkinson's Disease (PD) [J]. *Brain Sci*, 2017, 7(6): 68. DOI: 10.3390/brainsci7060068.
- [7] LI K, SU W, LI S H, et al. Resting State fMRI: A Valuable Tool for Studying Cognitive Dysfunction in PD [J]. *Parkinsons Dis*, 2018, 2018: 6278649. DOI: 10.1155/2018/6278649.
- [8] GOLAN H, VOLKOV O, SHALOM E. Nuclear imaging in Parkinson's disease: The past, the present, and the future [J]. *J Neuro Sci*, 2022, 436: 120220. DOI: 10.1016/j.jns.2022.120220.
- [9] BOONSTRA J T, MICHIELSE S, TEMEL Y, et al. Neuroimaging Detectable Differences between Parkinson's Disease Motor Subtypes: A Systematic Review [J]. *Mov Disord Clin Pract*, 2020, 8(2): 175-192. DOI: 10.1002/mdc3.13107.
- [10] 于海阔, 董立, 杨昆, 等. 基于功能MRI扩散张量成像的联合独立成分分析对阿尔茨海默病的多模态评估[J]. *中华放射学杂志*, 2019, 53(8): 672-677.
- [11] VETTORE M, DE MARCO M, PALLUCCA C, et al. White-Matter Hyperintensity Load and Differences in Resting-State Network Connectivity Based on Mild Cognitive Impairment Subtype [J]. *Front Aging Neurosci*, 2021, 13: 737359. DOI: 10.3389/fnagi.2021.737359.
- [12] LI L, MA J, HUA X, et al. Altered Intra- and Inter-Network Functional Connectivity in Patients With Crohn's Disease: An Independent Component Analysis-Based Resting-State Functional Magnetic Resonance Imaging Study [J]. *Front Neurosci*, 2022, 16: 855470. DOI: 10.3389/fnins.2022.855470.
- [13] WANG S, ZHANG Y, LEI J, et al. Investigation of sensorimotor dysfunction in Parkinson disease by resting-state fMRI [J]. *Neurosci Lett*, 2021, 18(742): 135512. DOI: 10.1016/j.neulet.2020.135512.
- [14] HOU Y, WEI Q, OU R, et al. Different resting-state network disruptions in newly diagnosed drug-naïve Parkinson's disease patients with mild cognitive impairment [J]. *BMC Neurol*, 2021, 21(1): 327. DOI: 10.1186/s12883-021-02360-z.
- [15] YU Q, LI Q, FANG W, et al. Disorganized resting-state functional connectivity between the dorsal attention network and intrinsic networks in Parkinson's disease with freezing of gait [J]. *Eur J Neurosci*, 2021, 54(7): 6633-6645. DOI: 10.1111/ejn.15439.
- [16] GAN C, MA K, WANF L, et al. Dynamic functional connectivity changes in Parkinson's disease patients with REM sleep behavior disorder [J]. *Brain Res*, 2021, 1764: 147477. DOI: 10.1016/j.brainres.2021.147477.
- [17] BAGGIO H C, SEHURE 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. DOI: 10.1002/hbm.22622.
- [18] HOU Y B, YUAN X Q, WEI Q Q, et al. Primary disruption of the default mode network subsystems in drug-naïve Parkinson's disease with mild cognitive impairments [J]. *Neuroradiology*, 2020, 62(6): 685-692. DOI: 10.1007/s00234-020-02378-z.
- [19] PERAZA L R, NESBITT D, LAWSON R A, et al. Intra- and internetwork functional alterations in Parkinson's disease with mild cognitive impairment [J]. *Hum Brain Mapp*, 2017, 38(3): 1702-1715. DOI: 10.1002/hbm.23499.
- [20] AMBONI M, TESSITORE A, ESPOSITO F, et al. Resting-state functional connectivity associated with mild cognitive impairment in Parkinson's disease [J]. *J Neuro Sci*, 2015, 262(2): 425-434. DOI: 10.1007/s00415-014-7591-5.
- [21] LOPES R, DELMAIRE C, DEFEBVRE L, et al. Cognitive phenotypes in Parkinson's disease differ in terms of brain network organization and connectivity [J]. *Hum Brain Mapp*, 2017, 38(3): 1604-1621. DOI: 10.1002/hbm.23474.