

初诊帕金森病感觉运动、联想和边缘环路的功能核磁研究

赵 辉^{1,2}, 许 敏^{1,2}, 陈汝一^{1,2}, 张 伟^{1,2}, 祖 洁^{1,2}

摘要: **目的** 研究初诊PD患者皮质-纹状体感觉运动(介导习惯控制)、联想(调节目标导向行为)和边缘环路的功能连接(FC)变化。**方法** 收集41例PD患者和31例健康对照(HC)的静息态功能性磁共振成像数据。选择与感觉运动、联想和边缘环路相关的皮质和基底神经节区域作为感兴趣区域(ROI),计算每个感兴趣区之间FC,然后对受损较重半球(MAH)进行对齐,排除症状的严重偏侧性。进一步通过相关分析以了解FC与疾病严重程度之间的关系。**结果** PD患者感觉运动环路内的FC降低,表现在左背外侧纹状体和左感觉运动皮质之间($P<0.001$),右侧背外侧纹状体和左侧感觉运动皮质之间($P=0.004$),右背外侧纹状体和右感觉运动皮质之间($P=0.004$);联想环路内的FC没有观察到显著的变化。PD组边缘环路内的FC降低,表现在双侧腹侧纹状体之间($P<0.001$)。PD组在左背外侧纹状体和左感觉运动皮质之间的FC与运动障碍协会统一帕金森病评定量表第3部分(MDS-UPDRS III)呈负相关($r=-0.496, P=0.001$),症状严重侧对齐后的结果保持一致。**结论** 早期初诊PD患者参与习惯控制的感觉运动环路内的网络连接出现病理性降低,而调节目标导向行为的联想环路不受影响或可能参与早期代偿过程。

关键词: 帕金森病; 功能磁共振成像; 皮质-纹状体环路; 习惯性控制; 目标导向行为

中图分类号: R742.5 **文献标识码:** A

Sensorimotor, associative and limbic loops in patients with an initial diagnosis of Parkinson disease: A functional magnetic resonance imaging study ZHAO Hui, XU Min, CHEN Ruyi, et al. (Department of Neurology, The Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University, Xuzhou 221006, China)

Abstract: Objective To investigate the changes in functional connectivity (FC) of cortical-striatal sensorimotor loop (mediating habit control), associative loop (regulating goal-directed behavior), and limbic loop in patients with an initial diagnosis of Parkinson disease (PD). **Methods** Resting-state functional magnetic resonance imaging data were collected from 41 PD patients and 31 healthy controls. The cortical and basal ganglia regions associated with the sensorimotor, associative, and limbic loops were selected as regions of interest (ROIs), and FC between each region of interest was calculated. The magnetic resonance images of the more affected hemisphere were aligned to exclude severe lateralization of symptoms. The correlation analysis was conducted to investigate the correlation between FC and disease severity. **Results** The patients with PD showed a reduction in FC within the sensorimotor loop, specifically between the left dorsolateral striatum and the left sensorimotor cortex ($P<0.001$), between the right dorsolateral striatum and the left sensorimotor cortex ($P=0.004$), and between the right dorsolateral striatum and the right sensorimotor cortex ($P=0.004$), and there was no significant change in FC within the associative loop. The patients with PD showed a reduction in FC within the limbic loop between the bilateral ventral striata ($P<0.001$). In the PD group, FC between the left dorsolateral striatum and the left sensorimotor cortex was negatively correlated with MDS-UPDRS III score ($r=-0.496, P=0.001$), with consistent results after alignment of the side with more severe symptoms. **Conclusion** There is a pathological reduction in FC within the sensorimotor loop that is involved in habitual control in the early stage of PD, while the associative loop for regulating goal-directed behavior remains unaffected or may be involved in early compensatory processes.

Key words: Parkinson disease; Functional magnetic resonance imaging; Cortical-striatal loop; Habitual control; Goal-directed behavior

帕金森病(Parkinson disease, PD)是中老年人常见的神经变性疾病之一,其主要病理特征是黑质致密部多巴胺能神经元丢失,进而导致一系列运动症状,主要包括静止性震颤、肌强直、运动迟缓和姿势步态异常等^[1]。基底节可以细分为不同的功能区域,这些区域与皮质结构相连,调节习惯控制和目标导向行为^[2-5],具体来说,连接背外侧纹状体和感觉

运动皮质的感觉运动回路主要调节工具学习中的习

收稿日期:2025-01-17;修订日期:2025-04-07

基金项目:江苏省高校重点实验室开放项目(XZSYSKF2022039)

作者单位:(1. 徐州医科大学附属医院神经内科,江苏 徐州 221006;
2. 徐州医科大学第一临床医学院,江苏 徐州 221001)

通信作者:祖 洁, E-mail: xzmzcujie@163.com

惯控制;连接背内侧纹状体和背外侧前额叶皮质(dorsolateral prefrontal cortex, dlPFC)的联想网络主要参与目标导向行为;连接腹侧纹状体和腹内侧前额叶皮质(ventromedial prefrontal cortex, vmPFC)的边缘环路与动机和情绪处理有关^[6,7]。

基底节区多巴胺能上行投射纤维的逐渐丢失是PD的基本病理特征之一,主要位于壳核后部^[8],后壳核是调节习惯控制的感觉运动区域。操作性学习的双系统理论认为PD患者基底节感觉运动亚区多巴胺的优先丢失可能导致习惯控制受损,从而迫使患者越来越依赖相对保留的目标导向行为^[2]。

近年来,fMRI为皮质-纹状体连接异常提供了新的见解。Ruppert等^[9]证明PD中后壳核和感觉运动皮质之间的功能连接显著降低。Hacker等^[10]报道了大脑皮质和纹状体的感觉运动区域之间的功能连接降低。Helmich等^[11]观察到下顶叶皮质和后壳核之间的连接性降低,而前壳核的功能连接增加。然而,de Wit等^[12]使用工具冲突任务发现,轻度PD患者在习惯性控制方面没有受损,而目标导向行为受损与疾病严重程度相关。一项手眼协调任务研究还发现,早期PD患者的基于目标导向的眼手运动较慢^[13]。我们之前的研究发现感觉运动回路中的功能连接缺陷,与操作性学习的双系统理论一致,然而联想回路内的功能连接减少,其未能补偿受损的感觉运动回路^[14],相应的工具学习和刺激反应任务也发现目标导向和习惯控制行为都受损^[15]。上述发现的差异可能与纳入患者之间病程或严重程度的差异有关,药物的潜在影响也值得考虑。长期使用基于左旋多巴的药物可能导致神经异常功能模式正常化^[16],左旋多巴可以逆转帕金森病中因多巴胺的耗竭所导致辅助运动区(SMA)和初级运动皮质(M1)的低活化^[17]。它可能无法准确反映真实的病理生理变化。目前研究缺乏针对早期初诊PD患者与习惯控制及目标导向相关功能连接的研究。

本研究旨在检查早期初诊PD患者感觉运动、联想和边缘环路内结构及功能连接的改变。先前的研究主要依赖于数据驱动的分析,而我们采用假设驱动的方法来调查与习惯控制和目标导向行为相关的功能连接。我们假设早期初诊PD患者感觉运动回路内的连接性降低,而联想环路内的连接性代偿性增加。

1 资料与方法

1.1 研究对象 所有受试在徐州医科大学附属医院运动障碍门诊招募。PD的诊断根据《中国帕金森病的诊断标准(2016版)》,要求患者初次就诊且未服用过抗帕金森病药物。排除标准包括:(1)脑血管疾病、脑损伤、脑积水、癫痫、颅内肿瘤、脑手术或

其他神经系统疾病;(2)既往接受过抗帕金森病、抗抑郁药或抗精神病药物治疗;(3)由其他疾病或药物引起的帕金森综合征;(4)左利手;(5)MRI图像质量差或头动过大。最终共纳入41例未接受过药物治疗的PD患者,以及31例年龄和性别匹配的健康对照。

1.2 临床数据收集和评估 收集所有参与者的临床信息,包括年龄、发病年龄、性别和病程,并收集运动障碍协会-统一帕金森病评定量表第3部分(Movement Disorder Society-Unified Parkinson Disease Rating Scale Part III, MDS-UPDRS III)、Hoehn-Yahr(H-Y)分期、汉密尔顿抑郁量表(Hamilton Depression Rating Scale, HAMD)、汉密尔顿焦虑评定量表(Hamilton Anxiety Rating Scale, HAMA)、蒙特利尔认知评估量表(Montreal Cognitive Assessment, MoCA)和简易精神状态量表(Mini mental status examination, MMSE)的评分,以评估帕金森病患者运动障碍和非运动症状功能障碍的临床严重程度。这些数据是通过在初次咨询期间进行面对面访谈获得。

为了分析左半球和右半球之间功能连接的偏侧性,将左右肢体的MDS-UPDRS III评分中震颤、强直和运动迟缓相关项目评分的总和计算为左右运动分项,两侧肢体评分总和相减得到偏侧指数,将评分较大一侧肢体的对侧半球定义为受影响更严重的半球(more affected hemisphere, MAH)^[18,19]。2例患者因偏侧指数为0不能定义MAH而被排除在外。

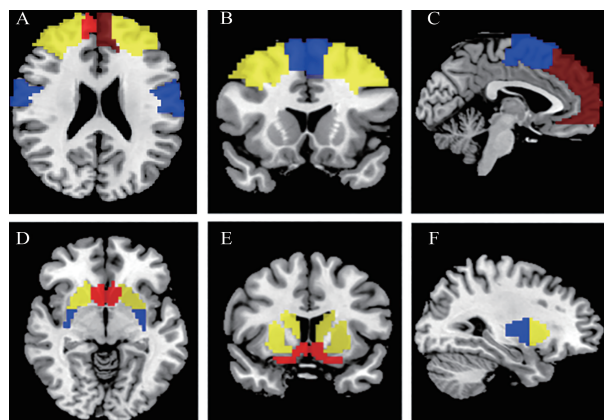
1.3 影像学资料 使用Philips 3T扫描仪进行磁共振数据采集,在磁共振扫描前,要求受试者保持头部静止并闭上眼睛,使用软耳塞降低噪音,协助摆好检查头位并用泡沫垫填充固定,减少被检部位移动带来的偏差。所有受试者的fMRI数据均由医学影像科专业技术人员操作完成。每一位受试者均采集了高分辨率T₁加权成像(T₁-weighted Imaging, T₁WI),用于临床医生排除其他神经系统疾病。T₁加权成像具体数据参数为:体素=1 mm³、重复时间(repetition time, TR)=6.7 ms、回波时间(echo time, TE)=3 ms、翻转角度(flip angle, FA)=8°,视野(field of view, FOV)=256 mm×256 mm。静息态fMRI数据的参数如下:TR=2 000 ms,切片厚度=3.0 mm,TE=35 ms,轴向切片=50层,扫描持续时间=8 min,翻转角度(FA)=90°。

1.4 数据处理 在MATLAB(版本2017b)(<http://www.mathworks.com/products/matlab>)上使用RESTPlus(版本1.24)(<http://restfmri.net/forum/>)

RESTPlus)软件进行数据预处理和分析。图像预处理总体过程如下:(1)将 DICOM 数据格式转换为 NIFTI 格式;(2)删除前 10 个时间点图像数据去除磁共振信号不稳定的影响因素;(3)时间点校正;(4)头动校正来排除平移距离 >3 mm 受试者数据;(5)将磁共振功能像数据配准到相应的 T_1 加权图像上,再通过空间标准化对齐到 MNI 空间,重采样为 $3\text{ mm}\times 3\text{ mm}\times 3\text{ mm}$ 的体素;(6)使用 6 mm 高斯核进行平滑;(7)采用 Friston-24 校正以进一步降低头动的潜在混杂影响;(8)去除脑脊液信号和脑白质信号协变量;(9)选取带通滤波($0.01\sim 0.08\text{ Hz}$)。

为了避免偏侧化的影响,使用 SPM12 (<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm>) 翻转 MRI 图像使 MAH 和受影响较小的半球对齐。

1.5 感兴趣区 与我们之前的研究^[14]一致,在自动解剖标记(automatic anatomical labeling, AAL)图谱 Atlas3^[20]中提取 ROIs。我们选择了基底神经节和相关皮质区域的 12 个亚区域作为功能连接分析的 ROI。这些 ROI 包括双侧 vmPFC (见图 1A~C 中的红色)、双侧腹侧纹状体 (见图 1D~F 中的红色,由伏隔核和嗅结节组成)、双侧 dlPFC (见图 1A~C 中的黄色)、双侧背内侧纹状体 (见图 1D~F 中的黄色,由尾状核和前壳核组成)、双侧感觉运动皮质 (见图 1A~C 中的蓝色)、双侧背外侧纹状体 (见图 1D~F 中的蓝色,后壳核)。壳核前部和后部在 MNI 坐标 $y=2$ 处进行划分,其中前部 >2 ,后部 <2 。感觉运动皮质包括了辅助运动区、中央后回和中央前回。vmPFC 包括了额上回内侧、额上回眶内侧^[21],dlPFC 包括了额上回背外侧、额中回^[22]。



A~C:红色表示 vmPFC,黄色表示 dlPFC,蓝色表示感觉运动皮质;D~F:红色表示腹侧纹状体,黄色表示背内侧纹状体,蓝色表示背外侧纹状体。

图1 纹状体内不同功能区域及其相应皮质区域的 ROIs

1.6 功能连接计算 计算每对 ROI 平均时间进程之间的 Pearson 相关系数,得到一个 $12\text{ mm}\times 12\text{ mm}$ 的功能连接矩阵。为了进一步提高相关分布的正态性,使用 Fisher r to z 转换将各个相关系数转换为符合正态分布的 Z 值,从而获得功能连接强度进行统计学分析。

1.7 统计学分析 使用 SPSS 26.0 软件进行统计分析。使用 Shapiro-Wilk 检验测试计量资料的正态性,依据数据特点,分别以 $(\bar{x}\pm s)$ 或中位数(四分位数间距) $[M(P_{25}, P_{75})]$ 表示;符合正态分布的组间比较采用独立样本 t 检验,不符合正态分布的使用 Mann-Whitney U 检验。分类变量的比较采用 χ^2 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。检查完所有功能连接的正态性后,将年龄和性别作为协变量,对 PD 和 HC 之间功能连接强度进行两独立样本 t 检验,使用 FDR 校正。此外,对功能连接强度与疾病严重程度(MDS-UPDRS III 评分、病程、H-Y 分期、MMSE、MoCA、HAMA 和 HAMD 评分)进行了 Pearson 相关性分析。

2 结果

2.1 人口统计学和临床评估特征 共纳入 41 例 PD 患者和 31 例 HC。PD 组 MDS-UPDRS III 评分为 (24.00 ± 9.58) 分,H-Y 分期为 $(1.0\sim 2.5)$ 期,病程为 $(0.5\sim 3.0)$ 年。PD 组和 HC 组的 MMSE、MoCA 及 HAMA 评分比较,差异有统计学意义($P<0.05$),PD 和 HC 的人口学及临床特点见表 1。

2.2 功能连接强度 与 HC 相比,PD 组共有 11 对有显著性差异的功能连接 (见表 2,图 2)。PD 组感觉运动环路内的 FC 降低,表现在左背外侧纹状体和左感觉运动皮质之间($P<0.001$),右侧背外侧纹状体和左侧感觉运动皮质之间($P=0.004$),右背外侧纹状体和右感觉运动皮质之间($P=0.004$)。然而,在关联环路内没有发现功能连接的显著差异。此外,PD 组在边缘环路内(双侧腹侧纹状体)的功能连接也降低($P<0.001$)。症状严重侧对齐后的 PD 组在感觉运动环路内的 FC 也同样降低,分别为 MAH 侧的背外侧纹状体和 MAH 侧的感觉运动皮质之间($P<0.001$),LAH 侧的背外侧纹状体与 LAH 侧的感觉运动皮质之间($P=0.006$);边缘回路内(双侧腹侧纹状体)的功能连接也降低($P=0.002$) (见表 3)。

2.3 功能连接与临床严重程度之间的关系 分析具有显著差异的 FC 与临床严重程度之间的关系。结果显示,左侧背外侧纹状体和左侧感觉运动皮质之间的 FC 与 MDS-UPDRS III 评分呈负相关($r=-0.496$, $P=0.001$,见图 3A)。此外,MAH 侧背外侧纹状体和 MAH 侧感觉运动皮质的 FC 也与 MDS-UPDRS III 评分

表1 受试者人口学及临床特点

变量	PD组(n=41)	HC组(n=31)	统计值	P值
性别(男/女)	17/24	15/16	$\chi^2=-0.579$	0.565
年龄(岁)	61.83±6.95	59.23±4.73	$t=1.794$	0.077
H-Y(期)	2.0(1.0,2.0)	—	—	—
MDS-UPDRSⅢ	24.00±9.58	—	—	—
病程(年)	1.5(1.0,2.0)	—	—	—
MMSE	26.0(24.0,28.0)	28.0(27.0,30.0)	$U=-4.420$	<0.001
MoCA	23.0(20.0,25.0)	26.0(25.0,28.0)	$U=-5.519$	<0.001
HAMA	2.0(2.0,5.0)	1.0(1.0,3.0)	$U=2.397$	0.029
HAMD	1.0(0.0,2.0)	0.0(0.0,1.0)	$U=1.500$	0.127

注:数据以($\bar{x}\pm s$)或中位数(四分位数间距)[$M(P_{25},P_{75})$]表示。

表2 PD组与HC组之间的功能连接差异

编号	脑区配对	PD	HC	t值	P值
FC1	左侧背外侧纹状体-左侧感觉运动皮质**	0.34±0.24	0.55±0.22	-3.814	<0.001
FC2	左侧背外侧纹状体-左侧腹侧纹状体	0.20±0.26	0.43±0.19	-4.097	<0.001
FC3	左侧背外侧纹状体-右侧腹侧纹状体	0.22±0.24	0.42±0.21	-3.716	<0.001
FC4	右侧背外侧纹状体-左侧感觉运动皮质**	0.33±0.29	0.51±0.21	-2.992	0.004
FC5	右侧背外侧纹状体-右侧感觉运动皮质**	0.34±0.30	0.53±0.23	-2.996	0.004
FC6	左侧背内侧纹状体-右侧腹侧纹状体	0.27±0.30	0.48±0.25	-3.299	0.002
FC7	右侧背内侧纹状体-左侧腹侧纹状体	0.24±0.23	0.47±0.29	-3.758	<0.001
FC8	右侧背内侧纹状体-右侧腹侧纹状体	0.29±0.26	0.56±0.29	-3.828	<0.001
FC9	左侧感觉运动皮质-左侧腹侧纹状体	0.25±0.24	0.45±0.25	-3.468	0.001
FC10	右侧感觉运动皮质-左侧腹侧纹状体	0.25±0.22	0.44±0.25	-3.325	0.001
FC11	左侧腹侧纹状体-右侧腹侧纹状体***	0.75±0.25	1.01±0.30	-3.925	<0.001

注:功能连接强度(Z值)用($\bar{x}\pm s$)表示,*P值经过FDR校正;**参与感觉运动环路,***参与边缘环路。

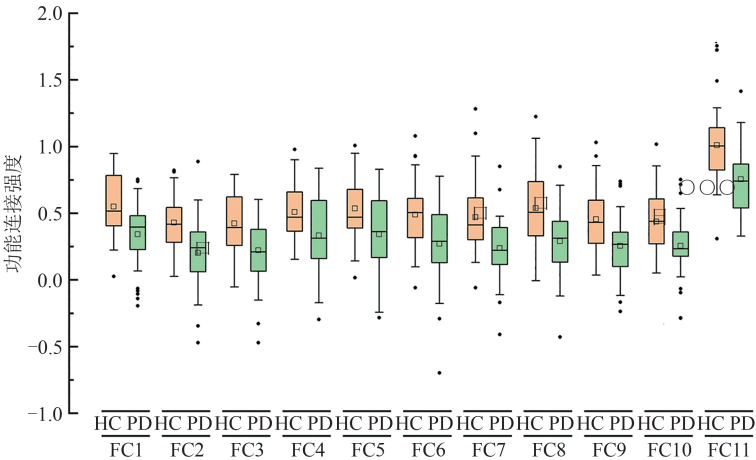


图2 PD组与HC组之间的功能连接比较

表3 对齐后的PD组与HC组之间的功能连接差异

编号	脑区配对	PD	HC	t值	P值
FC1	MAH侧背外侧纹状体-MAH侧感觉运动皮质**	0.35±0.24	0.55±0.22	-3.721	<0.001
FC5	LAH侧背外侧纹状体-LAH侧感觉运动皮质**	0.34±0.30	0.53±0.23	-2.836	0.006
FC11	MAH侧腹侧纹状体-LAH侧腹侧纹状体	0.76±0.25	1.01±0.30	-3.199	0.002

MAH:受损较重半球;LAH:受损较轻半球。功能连接强度(Z值)用($\bar{x}\pm s$)表示,*P值经过FDR校正;**参与感觉运动环路。

呈负相关($r=-0.484, P=0.002$, 见图 3B)。各组功能连接与 H-Y 分期、MMSE、MoCA、病程、HAMA 和 HAMD

评分之间未观察到显著相关性。

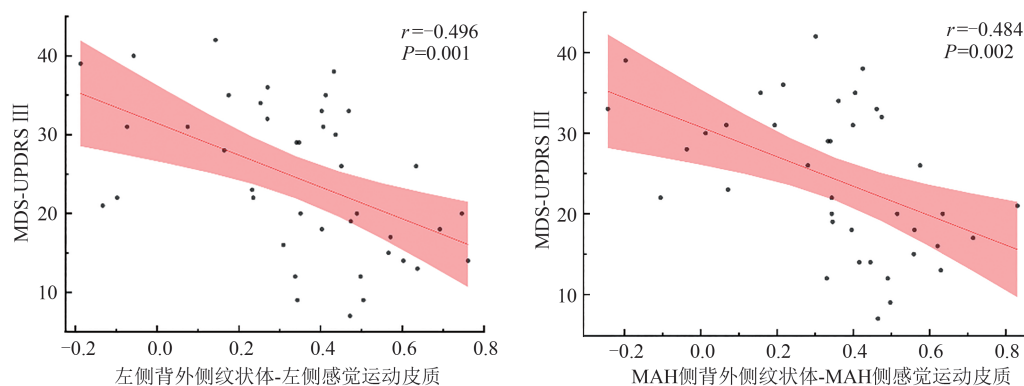


图3 功能连接与MDS-UPDRS III评分的关系

3 讨论

本研究对PD患者皮质-纹状体环路(感觉运动环路、联想环路以及边缘环路)的结构与功能连接变化。结果表明,参与习惯性控制的感觉运动环路的功能连接减少,而调节目标导向行为的联想回路没有显著变化。此外,负责情绪和动机处理的边缘回路功能连接减少。提示早期PD患者与习惯控制行为相关的环路功能受损,而目标导向行为相关的环路保留了其功能,情绪和动机处理相关环路也出现障碍。我们将受损更严重一侧对齐来避免偏侧化的影响,结果同未对齐一致。我们还发现感觉运动回路的功能连接强度与MDS-UPDRS III评分呈负相关,这与运动控制的“双系统理论”一致。

在对感觉运动环路的分析中,我们选定的感兴趣区分别为基底节的背外侧纹状体(壳核后部)以及皮质的感觉运动皮质(辅助运动区、中央前回和中央后回)。在PD中,从黑质致密部到纹状体的多巴胺消耗在早期主要影响后壳核,该区域与感觉运动皮质连接,参与组成感觉运动网络并调节习惯性控制。Sanabria等^[23]研究了细胞类型特异性连接,并强调了背外侧纹状体和运动皮质在感觉运动整合中的重要性。Wang等^[24]使用独立成分分析(independent component analysis, ICA)和功能网络连接(functional network connectivity, FNC)的方法对PD感觉运动网络进行了研究,结果发现,双侧小脑半球、辅助运动区和中央前回、中央后回的活动降低,并观察到感觉运动网络中感觉和运动皮质连接降低。以上结果均反映出PD患者感觉运动环路发生功能障碍。我们的研究观察到早期PD中感觉运动环路的FC显著降低,这与我们的假设一致。Brück等^[25]通过正电子发射断层扫描(PET)扫描证实,未经治疗的PD患者在壳核后部的F-dopa摄取最低,这是PD的特征之一。

几项fMRI研究还发现,后壳核和感觉运动皮质之间的功能连接性降低^[11,14]。然而,一项工具冲突任务显示,轻度PD患者在习惯控制方面没有表现出障碍,推测为尽管感觉运动回路的FC病理性降低,但轻度PD患者可能已经获得了允许他们执行任务的习惯^[12]。值得注意的是,我们观察到双侧感觉运动环路的连接性减少,在排除症状严重程度的不对称性后,结果保持一致。这表明感觉运动回路内减少的连接模式与症状的偏侧性无关,这种损伤在早期PD普遍存在。

在对联想环路的分析中,我们选定的感兴趣区分别为dlPFC和基底节的背内侧纹状体(尾状核和壳核前部)。神经影像研究证实PD执行功能受损与dlPFC病理性改变有关^[26]。尾状核接受来自dlPFC的大量神经投射^[27]。本研究未发现联想环路内的功能连接(functional connectivity, FC)存在显著变化,表明联想网络在早期初诊PD患者中保持其功能完整性。在Helmich等^[11]的研究中观察到涉及壳核后部的皮质-纹状体环路功能连接下降,然而壳核前部与感觉运动皮质间的功能连接增加,这种功能连接水平的提高在受影响最小的大脑半球的壳核前部最为明显,此发现支持了下面这样一种观点,即功能连接的改变反映出一种代偿机制,受影响最小的壳核前部残余多巴胺水平最高,因此它似乎最有潜力代偿纹状体中多巴胺耗竭更多的部分。在帕金森病早期,当感觉运动网络介导的习惯控制受损时,联想网络可能通过神经可塑性增强其功能,以维持目标导向行为^[2]。神经生理学发现为以上潜在的代偿机制提供了理论依据,壳核前部功能增强可以代偿壳核后部的功能障碍,即多巴胺丢失会刺激多巴胺能末梢萌发生成更多侧支^[28,29]以及壳核前部残余的多巴胺能神经纤维能够代偿壳核后部严重的多巴胺丢失。

失^[30]。de Wit等^[12]发现,目标导向行为的缺陷程度与疾病严重程度相关,且在疾病早期阶段可能存在补偿性效应的增强或保持。然而,随着疾病进展,补偿机制可能失效,导致异常的神经网络重组^[31]。先前的工具性冲突任务发现病程较长的患者目标导向行为受损^[13,15]。随着帕金森病的进展,与习惯性控制相关的大脑皮质与后壳核之间的连接逐渐退化。由此,目标导向行为被引入以执行原本由习惯性控制自动完成的任务,这可能导致目标导向行为的补偿性增加。然而,这一过程可能会加重背内侧纹状体多巴胺能神经元的负荷,使其更容易受到损害,进而促进神经变性过程的进一步扩展^[32],最终导致习惯性控制系统与目标导向系统的双重功能障碍。Fadil等^[33]通过对晚期PD患者的条件视觉运动联结学习研究证实了这一点。因此,联想网络的动态变化与疾病进展密切相关,然而习惯性控制与目标导向系统之间的动态相互作用仍需进一步的长期纵向实验加以观察。

我们发现,在主要受累半球(MAH)侧的感觉运动环路(背外侧纹状体与感觉运动皮质)中,功能连接(FC)强度与MDS-UPDRS III评分呈负相关。大量研究已将MAH与对侧运动症状的严重程度联系在一起^[19,34]。然而,我们还发现,未对齐的感觉运动环路(左侧背外侧纹状体与左侧感觉运动皮质)的FC强度同样与MDS-UPDRS III评分呈负相关。PD患者的优势手与症状的侧性密切相关,PD症状更常出现在优势侧^[35]。研究表明,相较于左侧起病的患者,右侧起病的患者在首次就诊和最终随访时的UPDRS评分均较高^[36]。与症状相关的FC变化表明,感觉运动环路功能受损与运动症状的严重程度密切相关。

此外,PD患者的边缘环路(双侧腹侧纹状体之间)的FC显著降低。Carriere等^[37]观察到,患有冷漠症的PD患者双侧伏隔核存在萎缩,提示边缘系统的变性可能构成PD神经精神症状的病理基础。同样,Pujara等^[38]发现,腹侧纹状体-前额叶皮质的连接性与PD患者的情绪处理障碍密切相关。腹侧纹状体及其相关的边缘系统主要参与情绪和动机调节,因此,这些区域的功能障碍可能解释了PD中常见的情绪和动机障碍,如抑郁和焦虑。然而,本研究未发现情绪评分(HAMA、HAMD)与FC变化之间存在显著相关性。Morris等^[39]观察到,伏隔核连接性的改变早于PD患者情感迟钝症状的出现。本研究发现,边缘环路(双侧腹侧纹状体)FC的早期下降,表明这些区域在临床症状显现之前即已受到损害,这可能有助于解释PD前驱期的精神症状。此外,这种跨半球连接的破坏与先前研究一致,即PD患者同源脑区的功能协调性受损^[40,41]。

本研究仍存在一些局限性。本研究采用横断面数据,限制了揭示PD患者随疾病进展而发生的FC动态变化的能力。未来的纵向研究将有助于理解不同阶段PD患者FC变化的模式及其演变轨迹。且本研究的样本量相对较小(41例PD患者和31例健康人对照),可能限制结果的普适性及统计效能,未来研究应纳入更大规模的样本,以进一步验证和扩展本研究的发现。最后,任务态fMRI能够揭示大脑网络在特定条件下的激活模式,并可能提供关于感觉运动环路和联结环路在认知及运动任务中的功能作用的深入见解,未来研究可结合任务态和静息态fMRI,以进一步探讨PD患者不同脑区之间的FC变化。

4 总结与展望

本研究利用静息态fMRI评估了未经药物治疗的PD患者在感觉运动环路和联结环路中的功能连接的变化。这些环路分别参与习惯性控制和目标导向行为。本研究的发现为早期PD的病理变化提供了新的见解,并强调了功能连接作为生物标志物的潜在价值。

利益冲突声明: 本文所有作者均声明不存在利益冲突。

作者贡献声明: 赵辉、祖洁负责试验设计,试验实施;赵辉、许敏、陈汝一负责试验评估;张伟、祖洁负责资料收集;赵辉、许敏、陈汝一负责撰写论文;祖洁负责修改论文并最后定稿。

[参考文献]

- [1] Jankovic J. Parkinson's disease: clinical features and diagnosis [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2008, 79(4): 368-376.
- [2] Redgrave P, Rodriguez M, Smith Y, et al. Goal-directed and habitual control in the basal Ganglia: implications for Parkinson's disease [J]. *Nat Rev Neurosci*, 2010, 11(11): 760-772.
- [3] Yin HH, Knowlton BJ, Balleine BW. Lesions of dorsolateral striatum preserve outcome expectancy but disrupt habit formation in instrumental learning [J]. *Eur J Neurosci*, 2004, 19(1): 181-189.
- [4] Liljeholm M, Dunne S, O'Doherty JP. Differentiating neural systems mediating the acquisition *vs.* expression of goal-directed and habitual behavioral control [J]. *Eur J Neurosci*, 2015, 41(10): 1358-1371.
- [5] Kalia LV, Lang AE. Parkinson's disease [J]. *Lancet*, 2015, 386(9996): 896-912.
- [6] Yin HH, Knowlton BJ. The role of the basal Ganglia in habit formation [J]. *Nat Rev Neurosci*, 2006, 7(6): 464-476.
- [7] Balleine BW, O'Doherty JP. Human and rodent homologies in action control: corticostriatal determinants of goal-directed and habitual action [J]. *Neuropsychopharmacology*, 2010, 35(1): 48-69.
- [8] Bloem BR, Okun MS, Klein C. Parkinson's disease [J]. *Lancet*, 2021, 397(10291): 2284-2303.
- [9] Ruppert MC, Greuel A, Tahmasian M, et al. Network degeneration

- in Parkinson's disease: multimodal imaging of nigro-striato-cortical dysfunction[J]. *Brain*, 2020, 143(3): 944-959.
- [10] Hacker CD, Perlmuter JS, Criswell SR, et al. Resting state functional connectivity of the striatum in Parkinson's disease [J]. *Brain*, 2012, 135(Pt 12): 3699-3711.
- [11] Helmich RC, Derikx LC, Bakker M, et al. Spatial remapping of cortico-striatal connectivity in Parkinson's disease[J]. *Cereb Cortex*, 2010, 20(5): 1175-1186.
- [12] de Wit S, Barker RA, Dickinson AD, et al. Habitual versus goal-directed action control in Parkinson disease[J]. *J Cogn Neurosci*, 2011, 23(5): 1218-1229.
- [13] Muilwijk D, Verheij S, Pel JJ, et al. Changes in Timing and kinematics of goal directed eye-hand movements in early-stage Parkinson's disease[J]. *Transl Neurodegener*, 2013, 2(1): 1.
- [14] Mi TM, Zhang W, Li Y, et al. Altered functional segregated sensorimotor, associative, and limbic cortical-striatal connections in Parkinson's disease: an fMRI investigation [J]. *Front Neurol*, 2021, 12: 720293.
- [15] Mi TM, Zhang W, McKeown MJ, et al. Impaired formation and expression of goal-directed and habitual control in Parkinson's disease[J]. *Front Aging Neurosci*, 2021, 13: 734807.
- [16] Tahmasian M, Bettray LM, van Eimeren T, et al. A systematic review on the applications of resting-state fMRI in Parkinson's disease: Does dopamine replacement therapy play a role? [J]. *Cortex*, 2015, 73: 80-105.
- [17] Buhmann C, Glauche V, Stürenburg HJ, et al. Pharmacologically modulated fMRI: cortical responsiveness to levodopa in drug-naïve hemiparkinsonian patients[J]. *Brain*, 2003, 126(Pt 2): 451-461.
- [18] Nobili F, Arnaldi D, Campus C, et al. Brain perfusion correlates of cognitive and nigrostriatal functions in de novo Parkinson's disease[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2011, 38(12): 2209-2218.
- [19] Su W, Li K, Li CM, et al. Motor symptom lateralization influences cortico-striatal functional connectivity in Parkinson's disease [J]. *Front Neurol*, 2021, 12: 619631.
- [20] Yan CG, Wang XD, Zuo XN, et al. DPABI: data processing & analysis for (resting-state) brain imaging [J]. *Neuroinformatics*, 2016, 14(3): 339-351.
- [21] Sjoerds Z, de Wit S, van den Brink W, et al. Behavioral and neuroimaging evidence for overreliance on habit learning in alcohol-dependent patients[J]. *Transl Psychiatry*, 2013, 3(12): e337.
- [22] Kikinis Z, Fallon JH, Niznikiewicz M, et al. Gray matter volume reduction in rostral middle frontal gyrus in patients with chronic schizophrenia[J]. *Schizophr Res*, 2010, 123(2-3): 153-159.
- [23] Sanabria BD, Baskar SS, Yonk AJ, et al. Cell-type specific connectivity of whisker-related sensory and motor cortical input to dorsal striatum[J]. *eNeuro*, 2024, 11(1): 531405.
- [24] Wang S, Zhang Y, Lei J, et al. Investigation of sensorimotor dysfunction in Parkinson disease by resting-state fMRI [J]. *Neurosci Lett*, 2021, 742: 135512.
- [25] Brück A, Aalto S, Nurmi E, et al. Striatal subregional 6-[18F] fluoro-L-dopa uptake in early Parkinson's disease: a two-year follow-up study[J]. *Mov Disord*, 2006, 21(7): 958-963.
- [26] Nagano-Saito A, Washimi Y, Arahata Y, et al. Cerebral atrophy and its relation to cognitive impairment in Parkinson disease [J]. *Neurology*, 2005, 64(2): 224-229.
- [27] Alexander GE, DeLong MR, Strick PL. Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal Ganglia and cortex [J]. *Annu Rev Neurosci*, 1986, 9: 357-381.
- [28] Finkelstein DI, Stanicel D, Parish CL, et al. Axonal sprouting following lesions of the rat substantia nigra[J]. *Neuroscience*, 2000, 97(1): 99-112.
- [29] Song DD, Haber SN. Striatal responses to partial dopaminergic lesion: evidence for compensatory sprouting [J]. *J Neurosci*, 2000, 20(13): 5102-5114.
- [30] Mounayar S, Boulet S, Tandé D, et al. A new model to study compensatory mechanisms in MPTP-treated monkeys exhibiting recovery [J]. *Brain*, 2007, 130(Pt 11): 2898-2914.
- [31] Li T, Le W, Jankovic J. Linking the cerebellum to parkinson disease: an update [J]. *Nat Rev Neurol*, 2023, 19(11): 645-654.
- [32] Halliday GM, McCann H. The progression of pathology in Parkinson's disease [J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2010, 1184: 188-195.
- [33] Hadj-Bouziane F, Benatru I, Brovelli A, et al. Advanced Parkinson's disease effect on goal-directed and habitual processes involved in visuomotor associative learning [J]. *Front Hum Neurosci*, 2013, 6: 351.
- [34] Liu Y, Yuan J, Tan C, et al. Exploring brain asymmetry in early-stage Parkinson's disease through functional and structural MRI [J]. *CNS Neurosci Ther*, 2024, 30(7): e14874.
- [35] van der Hoorn A, Burger H, Leenders KL, et al. Handedness correlates with the dominant parkinson side: a systematic review and meta-analysis [J]. *Mov Disord*, 2012, 27(2): 206-210.
- [36] Orhan Varoglu A, Aydin A. An evaluation of right-sided symptom onset as a predictor of poor Parkinson's disease prognosis [J]. *Cureus*, 2021, 13(2): e13493.
- [37] Carriere N, Besson P, Dujardin K, et al. Apathy in Parkinson's disease is associated with nucleus accumbens atrophy: a magnetic resonance imaging shape analysis [J]. *Mov Disord*, 2014, 29(7): 897-903.
- [38] Pujara MS, Philippi CL, Motzkin JC, et al. Ventromedial prefrontal cortex damage is associated with decreased ventral striatum volume and response to reward [J]. *J Neurosci*, 2016, 36(18): 5047-5054.
- [39] Morris LA, Harrison SJ, Melzer TR, et al. Altered nucleus accumbens functional connectivity precedes apathy in Parkinson's disease [J]. *Brain*, 2023, 146(7): 2739-2752.
- [40] Luo C, Guo X, Song W, et al. Decreased resting-state interhemispheric functional connectivity in Parkinson's disease [J]. *Biomed Res Int*, 2015, 2015: 692684.
- [41] 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.

引证本文:赵 辉,许 敏,陈汝一,等. 初诊帕金森病感觉运动、联想和边缘环路的功能核磁研究[J]. 中风与神经疾病杂志, 2025, 42(5): 447-453.