· 帕金森病 ·

特发性快速眼动期睡眠行为障碍患者脑内拓扑结构异常的研究

蒋皆恢[1]　赵德强[1]　周虎成[1]　于欢[2]　左传涛[3]　王坚[2]
[1]上海大学生物医学工程研究所　200444；[2]复旦大学附属华山医院神经内科，上海 200235；[3]复旦大学附属华山医院 PET 中心，上海　200235
通信作者：左传涛，Email：zuochuantao@fudan.edu.cn；于欢，Email：dr.yuhuan@163.com

【摘要】 **目的**　探讨特发性快速眼动期睡眠行为障碍（iRBD）患者的脑代谢网络拓扑结构异常，并与帕金森病（PD）患者的脑代谢网络拓扑结构进行对比。**方法**　回顾性分析 2014 年 9 月至 2015 年 6 月华山医院的 19 例多导睡眠监测（PSG）确诊的 iRBD 患者（iRBD 组；男 15 例、女 4 例，平均年龄 64.9 岁）、19 例 PD 患者（PD 组；男 12 例、女 7 例，平均年龄 62.2 岁）和 19 名性别、年龄匹配的健康对照者（HC 组；男 15 名、女 4 名，平均年龄 63.1 岁）的 ^{18}F-脱氧葡萄糖（FDG）PET 脑图像，采用基于图论的复杂脑网络方法，构建各组的脑代谢网络，并对其网络参数（聚类系数、特征路径长度、局部效率、全局效率和小世界属性等）进行定量评估，采用 500 次非参数置换检验分析各组间的网络参数的差异。**结果**　iRBD 组和 PD 组的脑代谢网络均存在异常的拓扑结构，主要表现为特征路径长度（如稀疏度＝34%时，HC 组、iRBD 组和 PD 组分别为 1.517、1.552 和 1.561）和局部效率（如稀疏度＝30%时，3 组分别为 0.802、0.824 和 0.831）明显增加（均 $P<0.05$），全局效率（如稀疏度＝36%时，3 组分别为 0.672、0.658 和 0.656）明显下降（$P<0.05$）；且相对于 iRBD 组，PD 组的拓扑异常呈加重趋势。**结论**　基于图论的复杂脑网络分析方法可揭示 iRBD 进展为 PD 的脑代谢网络的异常拓扑结构。

【关键词】 REM 睡眠行为障碍；帕金森病；代谢网络和途径；正电子发射断层显像术；脱氧葡萄糖
基金项目：国家自然科学基金（81671239，81361120393）
DOI：10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2019.06.002

Disrupted network topology in patients with idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder

Jiang Jiehui[1], Zhao Deqiang[1], Zhou Hucheng[1], Yu Huan[2], Zuo Chuantao[3], Wang Jian[2]
[1]Institute of Biomedical Engineering, Shanghai University, Shanghai 200444, China; [2]Department of Neurology, Huashan Hospital, Fudan University, Shanghai 200235, China; [3]PET Center, Huashan Hospital, Fudan University, Shanghai 200235, China
Corresponding authors: Zuo Chuantao, Email: zuochuantao@fudan.edu.cn; Yu Huan, Email: dr.yuhuan@163.com

【**Abstract**】 **Objective**　To explore the topological abnormality of brain metabolic network in patients with idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder (iRBD) and compare it with the topology of brain metabolic network in patients with Parkinson's disease (PD). **Methods**　The ^{18}F-fluorodeoxyglucose (FDG) PET brain images of 19 patients with iRBD diagnosed with polysomnography (PSG) (iRBD group; 15 males, 4 females, average age: 64.9 years), 19 patients with PD (PD group; 12 males, 7 females, average age: 62.2 years) and 19 gender and age-matched healthy controls (HC group; 15 males, 4 females, average age: 63.1 years) in Huashan Hospital from September 2014 to June 2015 were retrospectively analyzed. According to the complex brain network method based on graph theory, the brain metabolic networks of each group was constructed and the network parameters (clustering coefficient, characteristic path length, local efficiency, global efficiency and small-world property, etc) were evaluated quantitatively. The 500 times non-parametric permutation test was used to determine the differences in network parameters between groups. **Results**　The brain metabolic networks of iRBD group and PD group both had abnormal topological structure, which showed that the characteristic path length (for example, when sparsity = 34%, HC *vs* iRBD *vs* PD groups: 1.517 *vs* 1.552 *vs* 1.561) and local efficiency (for example, when sparsity = 30%, HC *vs* iRBD *vs* PD groups: 0.802 *vs* 0.824 *vs* 0.831) were significantly increased (both $P<0.05$), the global efficiency (for example, when sparsity = 36%, HC *vs* iRBD *vs* PD groups: 0.672 *vs* 0.658 *vs* 0.656) was significantly decreased ($P<0.05$). The topology was more aggravated in PD group compared with that in iRBD group. **Conclusion**　The graph-based complex brain network analysis can reveal the abnormal topological structure of the brain metabolic network in which iRBD progresses to PD.

【Key words】 REM sleep behavior disorder; Parkinson disease; Metabolic networks and pathways; Positron-emission tomography; Deoxyglucose

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81671239, 81361120393)

DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2019.06.002

特发性快速眼动期睡眠行为障碍(idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder, iRBD)是一种以睡眠期间出现梦境演绎行为为特征并伴有正常骨骼肌张力丧失的异常性睡眠障碍[1]。iRBD 被认为是帕金森病(Parkinson's disease, PD)、路易体痴呆(dementia with Lewy body, DLB)和多系统萎缩(multiple system atrophy, MSA)等 α-突触核蛋白病的前驱阶段,是 α-突触核蛋白病的早期生物学标志之一[2]。功能性神经影像学研究(如 SPECT 或 PET)显示 iRBD 患者的黑质纹状体多巴胺能活性降低[3]、心脏肾上腺素活性下降[4]、脑葡萄糖代谢改变[5]以及脑灌注受损[6],这为 iRBD 与 α-突触核蛋白病的临床症状及辅助检查结果间存在相关性提供了进一步的支持[7]。约 65%的 iRBD 患者在诊断后数年内进展为 PD 或其他神经退行性帕金森综合征[8]。早期诊断 PD 有助于在严重运动损伤发生前指导神经保护治疗。因此,基于功能影像学发现 iRBD 患者的脑内神经退行性变化具有重要的临床意义。

^{18}F-脱氧葡萄糖(fluorodeoxyglucose, FDG) PET 显像是反映大脑葡萄糖代谢的有效方法,其与统计参数图(statistical parametric mapping, SPM)分析法或空间协方差分析法相结合可揭示 iRBD 患者[5]或 PD 患者[9-10]等脑内存在特定疾病相关的异常葡萄糖代谢模式。随着疾病进展,iRBD 患者的脑代谢网络明显异常,但现有针对该代谢网络全局和局部拓扑结构的研究少见。本研究基于^{18}F-FDG PET 图像构建 iRBD 患者的脑代谢网络,以探索 iRBD 患者脑代谢网络的功能分化和整合是否存在异常,并与 PD 患者的脑代谢网络进行对比,以便从脑网络角度更好地理解 iRBD 对大脑功能的影响,从而探讨 iRBD 是否可作为正常向 PD 转变中的过渡状态。

资料与方法

1.研究对象及分组。回顾性分析 2014 年 9 月至 2015 年 6 月于复旦大学附属华山医院就诊的 19 例 iRBD 患者[男 15 例、女 4 例,平均年龄 64.9(58~78)岁]、19 例 PD 患者[男 12 例、女 7 例,平均年龄 62.2(50~73)岁]资料;另选健康对照者(healthy control, HC)19 名作为对照组,男 15 名、女 4 名,平均年龄 63.1(51~77)岁。3 组受试者的性别和年龄均匹配($\chi^2=1.629$, $F=0.838$, 均 $P>0.05$)。本研究经复旦大学附属华山医院伦理委员会审核批准(伦理审批号:KY2013-336),所有受试者均签署知情同意书。

按如下诊断标准纳入患者。(1)iRBD 诊断标准:由神经内科睡眠障碍中心医师根据多导睡眠监测(polysomnography, PSG)确诊,患者具有梦境演绎行为的历史,且视频多导睡眠图显示在快速眼动期的肌电图活动增加或行为异常[8]。(2) PD 诊断标准:由 2 位运动障碍专家进行筛查和临床检查,严格按照英国脑库 PD 临床诊断标准进行确诊。

排除标准:(1)严重的内科疾病;(2)中枢神经系统合并症(如脑肿瘤、卒中和脑炎);(3)代谢性疾病或脑血管疾病;(4)原发性精神疾病;(5)颅脑 MRI 或 CT 有异常发现的病史;(6)妊娠期和哺乳期。

2. ^{18}F-FDG PET 显像。iRBD 组、PD 组和对照(HC)组均在静息状态下行^{18}F-FDG PET 显像。应用德国 Siemens Biograph64 HD 型 PET/CT 仪,^{18}F-FDG 由本院 PET 中心应用 FDG4 模块自动化制备,放化纯>95%。检查前所有受试者禁食至少 6 h。静脉注射 185 MBq ^{18}F-FDG 后,受试者于安静、避光环境休息 45 min 后行 PET 显像。先行 10 s 的 CT 扫描用于 PET 图像衰减校正,再以三维模式行 PET 采集 10 min。利用三维有序子集最大期望值迭代法重建 PET 数据,并进行校正,获得脑部横断面、冠状面及矢状面图像。

3.图像处理与分析。在 Matlab 6.5.1(Mathworks 公司,美国)平台上采用 SPM5 工具箱对采集的三维数据进行自动化预处理。将图像按蒙特利尔神经病学研究所的脑图谱进行标准化,采用 10 mm×10 mm×10 mm 半高宽的高斯核对标准化后的图像进行平滑处理。最后,考虑到每个个体的 FDG 摄取差异,以全脑作为参考区域进行归一化处理[11]。

4.基于模板的节点定义。在图论中,网络由节点和连接节点的边组成。本研究采用基于图论的方法构建 HC、iRBD 和 PD 各组的脑代谢网络。图 1 显示了基于^{18}F-FDG PET 图像构建脑代谢网络的整体框架。首先采用标准的自动解剖标记(automated anatomical labeling, AAL)模板指定的解剖学脑区作为网络的节点,然后计算受试者组中相应脑区的平均相对葡萄糖代谢率的偏相关系数作为网络的

边,以获得脑网络的相关矩阵;再使用稀疏度(网络中现有的边数除以所有可能边的数量)阈值法将网络二值化为 1 组无向无权网络;最后计算脑网络模型中感兴趣的网络参数。网络的节点由最常用的标准 AAL 分割的脑区进行定义,其将每个半球的灰质区域分为 45 个脑区[12]。

5.网络计算和参数。分别计算 HC、iRBD 和 PD 组每位受试者预处理后的^{18}F-FDG PET 图像在 AAL 模板各脑区的平均相对葡萄糖代谢率。计算各组跨越个体的成对节点之间的偏相关系数以获得区域间的相关矩阵(90×90),采用偏相关分析控制性别和年龄对后续结果的影响。基于文献[13],采用正相关系数值来构建脑代谢网络;另外采用 Fisher-z 变换确保连接强度更趋于正态分布[14],获得各组脑网络的相关矩阵,相关矩阵中的值表示相应节点之间的边。由于定义与生物学相关的连接尚无统一标准,本研究使用稀疏度阈值法对相关矩阵进行二值化以产生 1 组无向无权网络,同时尽量减少整体连接差异的影响。选择稀疏度阈值范围为 18%~40%,间隔为 1%。阈值 18%可以保证 3 组的脑网络均为全连接而没有分离的节点,阈值 40%可以保证网络虚假相关性被抑制。将每组的脑网络二值化后,计算相应的网络参数:聚类系数(clustering coefficient, C)、特征路径长度(characteristic path length, L)、局部效率(local efficiency, localE)、全局效率(global efficiency, globalE)、标准化的聚类系数(normalized clustering coefficient, γ)、标准化的特征路径长度(normalized characteristic path length, λ)和小世界系数(small-worldness, δ)。γ 通过 C 除以具有相同节点度分布的随机网络对应的聚类系数 C_rand 得到,即 γ = C/C_rand;同理,λ = L/L_rand;δ = γ/λ。如果网络满足 γ>1、λ≈1 及 δ>1,则该网络被认为具有小世界属性,是 1 个小世界网络[15]。

6.统计学处理。采用 IBM SPSS 22.0 软件分析数据。采用单因素方差分析比较 3 组患者间的年龄差异,采用 χ^2 检验比较性别构成差异。采用重复 500 次非参数置换检验确定各组间网络参数的差异[16]。P<0.05 为差异有统计学意义。

结　　果

1.偏相关分析结果。采用偏相关分析构建的 HC、iRBD 和 PD 组的脑代谢网络相关矩阵见图 2。移除负连接后,将剩余连接进行 Fisher-z 变换[14]。由图 2 可看出,3 组的脑网络连接存在一定差异,如 iRBD 组和 PD 组相比于 HC 组额叶内(脑区编号 1~20)的功能连接减弱;PD 组的杏仁核和楔前叶等区域(脑区编号 42~50)的功能连接增强等。

2.网络参数 γ、λ 和 δ 的分析结果(图 3)。就 γ 而言,PD 组明显大于 iRBD 组(稀疏度范围为 23%~29%)和 HC 组(稀疏度范围为 19%,23%和 31%~40%;均 P<0.05)。就 λ 而言,iRBD 组(稀疏度范围为 30%和 33%~40%)和 PD 组(稀疏度范围为 26%~36%和 40%)均明显大于 HC 组(均 P<0.05)。在 18%~40%的稀疏度范围内,HC、iRBD 和 PD 3 组均满足 γ>1、λ≈1 和 δ>1,表明 3 组的脑网络均表现出小世界属性,且 PD 组的 δ 明显大于 iRBD 组(稀疏度范围为 23%和 27%~31%)和 HC 组(稀疏度范围为 35%~40%;均 P<0.05)。

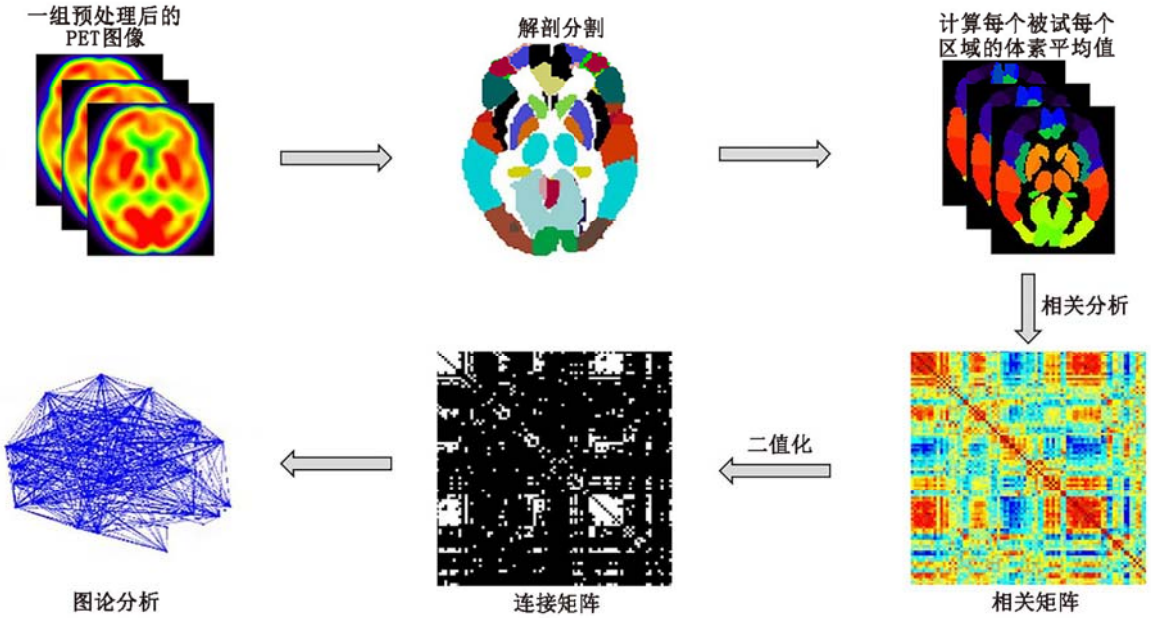

图 1　基于^{18}F-脱氧葡萄糖(FDG) PET 图像的脑代谢网络分析框架示意图

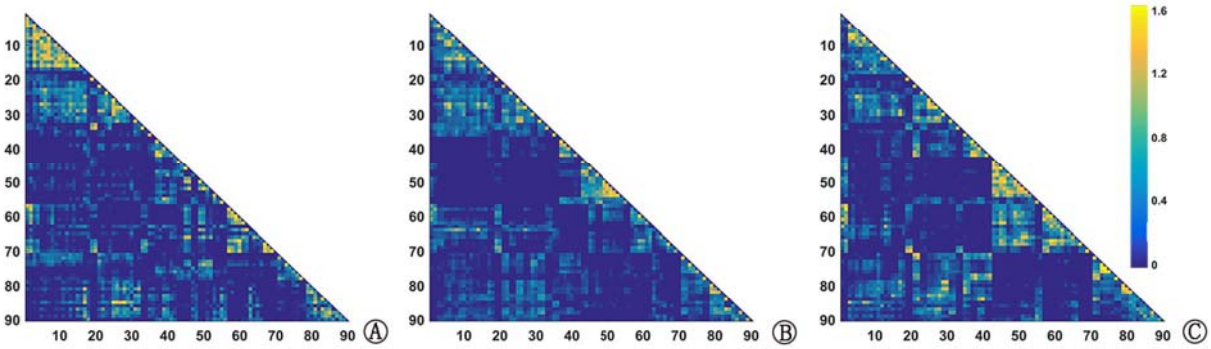

图 2　健康对照(HC)组(n=19;A)、特发性快速眼动期睡眠行为障碍(iRBD)组(n=19;B)与帕金森病(PD)组(n=19;C)的区域间连接的相关矩阵。坐标轴的数字表示相应脑区在自动解剖标记(AAL)模板中的脑区编号,颜色表示区域间的连接强度

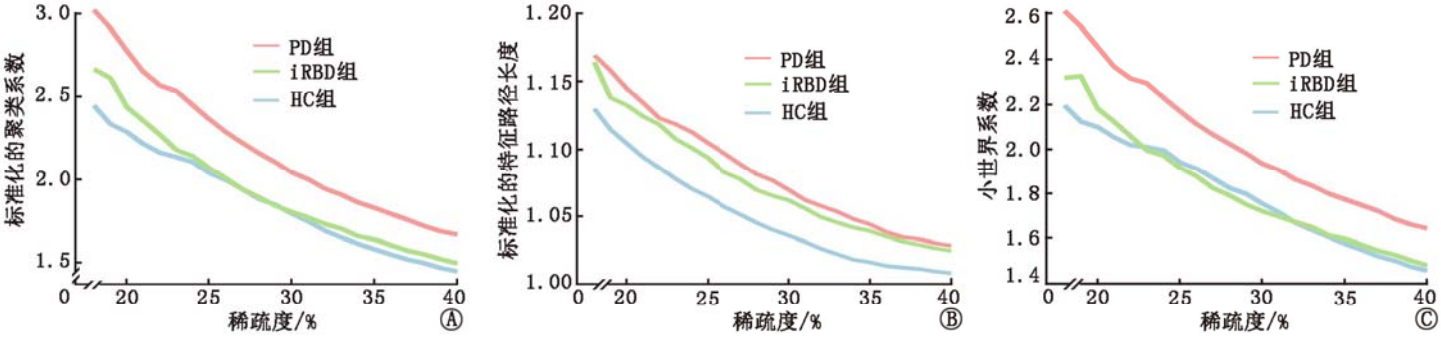

图 3　HC 组(n=19)、iRBD 组(n=19)与 PD 组(n=19)的网络参数曲线(稀疏度阈值范围为 18%~40%)。A.标准化的聚类系数:PD 组与 HC 组在 19%、23%和 31%~40%稀疏度范围有明显差异,PD 组与 iRBD 组在 23%~29%稀疏度范围有明显差异;B.标准化的特征路径长度:iRBD 组与 HC 组在 30%和 33%~40%稀疏度范围有明显差异,PD 组与 HC 组在 26%~36%和 40%稀疏度范围有明显差异;C.小世界系数:PD 组与 HC 组在 35%~40%稀疏度范围有明显差异,PD 组与 iRBD 组在 23%和 27%~31%稀疏度范围有明显差异;以上均 P<0.05

3.网络参数 C、L、localE 和 globalE 的分析结果(图 4)。相较于 HC 组,PD 组的 C 更高,且 PD 组和 iRBD 组的 L、localE 和 globalE 均有明显异常改变。具体而言,在相应的稀疏度范围内,PD 组和 iRBD 组的 L 明显更长(如稀疏度=34%时,HC 组、iRBD 组和 PD 组分别为 1.517、1.552 和 1.561)、localE 更高(如稀疏度=30%时,3 组分别为 0.802、0.824 和 0.831)、globalE 明显降低(如稀疏度=36%时,3 组分别为 0.672、0.658 和 0.656;以上均 P<0.05),但 PD 组与 iRBD 组间的差异无统计学意义。iRBD 的各项网络参数(C、L、localE、globalE 和 λ)在 18%~40%的稀疏度范围内均介于 HC 组与 PD 组之间,即相对于 iRBD 组,PD 组的拓朴异常呈加重趋势。

讨　论

iRBD 可能是神经退行性疾病(尤其是 α-突触核蛋白病)的最初表现,但评估其随后的表型转化个体风险,并对继 iRBD 之后的疾病类型做出假设具有挑战性。作为一种睡眠障碍,iRBD 常出现在 PD 的早期阶段,可能反映了受神经退行性过程影响的解剖区域正常功能的破坏。虽然 iRBD 和 PD 共有的特定神经病理学变化尚未完全明确,但进一步表征 iRBD 和 PD 患者脑内异常脑代谢网络具有重要的临床意义[17]。

PD 相关脑葡萄糖代谢网络模式(PD-related pattern, PDRP)与疾病的运动症状相关,主要表现为丘脑、豆状核和中央前回代谢增加、前额叶运动区和顶枕部葡萄糖代谢减低[18];PDRP 值的表达随疾病进展和严重程度升高[19],iRBD 患者的 PDRP 表达值升高,与早期 PD 患者的 PDRP 表达值相当[20]。上述发现表明,iRBD 患者有较大的可能进展到真正的 PD 阶段,但这仍需长期的临床和影像学研究进行验证[5]。另外,与 iRBD 患者相关的葡萄糖代谢模式也已被确定,其特征为脑桥、丘脑、内侧额叶和感觉运动区域、海马、上边缘和下颞叶回和小脑后部代谢活动增加,枕部和上颞区同时发生相对代谢减少,其显示与 PDRP 形态相似,但又不完全相同,主要体现在壳核是否受累[5],且与 iRBD 疾病持续时间相关[21]。此外,文献证实 iRBD 患者的多巴胺能的耗竭在壳核最为明显,而 PD 患者中多巴胺能完整性的丧失通常始于壳核[22]。以上研究表明,随着疾病的进展,iRBD 患者的脑代谢网络发生异常,但目前对 iRBD 患者脑代谢网络的全局和局部拓扑结构知之甚少。本研究采用基于图论的复杂脑网络分析方法从横断面分析了iRBD患者和PD

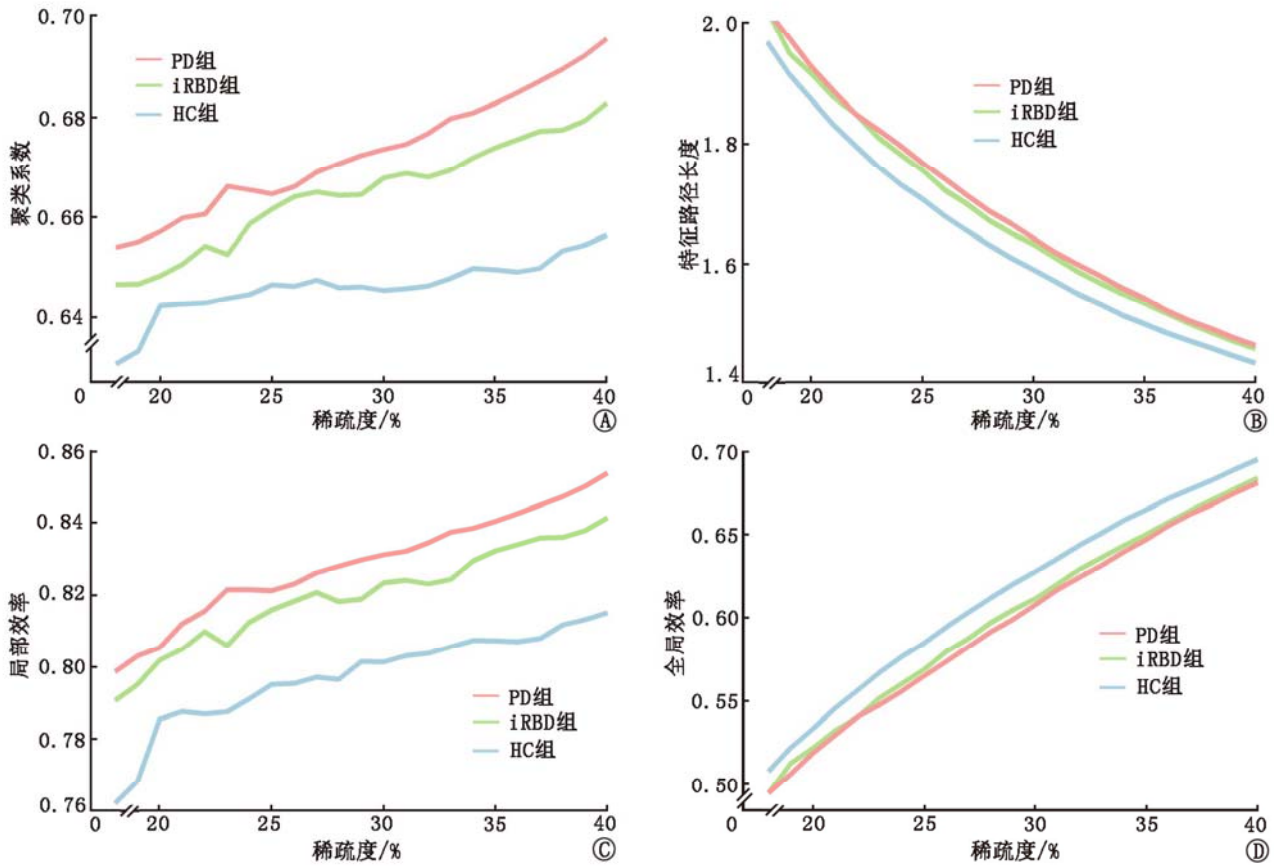

图 4　健康对照(HC)组($n=19$)、特发性快速眼动期睡眠行为障碍(iRBD)组($n=19$)与帕金森病(PD)组($n=19$)的网络参数曲线。A.聚类系数:PD 组与 HC 组在 30%~40%稀疏度范围有明显差异;B.特征路径长度:iRBD 组与 HC 组在 30%~31%和 33%~40%稀疏度范围有明显差异,PD 组与 HC 组在 28%~36%和 40%稀疏度范围有明显差异;C.局部效率:iRBD 组与 HC 组在 23%~31%、37%和 40%稀疏度范围有明显差异,PD 组与 HC 组在 23%~24%、26%~28%和 30%~40%稀疏度范围有明显差异;D.全局效率:iRBD 组与 HC 组在 29%~31%和 33%~40%稀疏度范围有明显差异;PD 组与 HC 组在 27%~38%和 40%稀疏度范围有明显差异;以上均 $P<0.05$

患者的脑代谢网络的拓扑结构,并证实该法可揭示 iRBD 患者异常的脑网络拓扑结构,为 iRBD 作为 PD 的前驱阶段提供了客观依据。本研究显示,iRBD 组的多项网络参数(L、localE、globalE 和 λ)均介于 HC 组与 PD 组之间,这为 iRBD 是与 PD 密切相关的病理状态提供了进一步的客观影像学依据。

在本研究中,iRBD 组和 PD 组均表现为 C、L、localE 以及小世界属性的明显增加,globalE 明显下降,可能与脑内的长距离连接丢失有关[23]。患者脑内的长距离连接丢失会影响主要皮质和皮质下区域之间的联系,C 增加可能是患者大脑的补偿性改变。笔者推测局部相互作用的增加(C 和 localE 的增加)是由于在短距离范围内的补偿可塑性机制所导致,可能是远程连接丢失或初级皮质病理的反应[24]。

本研究存在一定的局限性:(1)样本量偏小,因为 iRBD 的临床转归具有不确定性,因此结果需在更大的样本集数据并结合其他非典型 PD 的数据集中进行验证;(2)本研究仅为横断面研究,没有 iRBD 患者的临床随访数据,未来患者是否转为 PD 仍需长期随访,结论还需在纵向随访中进一步验证;(3)由于 PSG 检查耗时且复杂,不利于临床上大规模筛选和检查样本,本研究未对 HC 组和 PD 患者进行 PSG 检查,仅进行了快速眼动期睡眠行为障碍筛查问卷调查,其操作简便、耗时短,其筛查 iRBD 的灵敏度和特异性分别高达 93.8% 和 87.2%[25]。

综上所述,本研究应用^{18}F-FDG PET 图像构建了 iRBD 和 PD 患者的脑代谢网络,证实了 iRBD 患者和 PD 患者的脑代谢网络存在明显的异常拓扑结构,主要表现为路径长度和局部效率的增加,全局效率下降,且 PD 患者相对于 iRBD 患者的拓扑异常呈加重趋势,这为 iRBD 进展为 PD 的脑代谢网络的异常拓扑结构提供了客观依据,但该结论仍需在大样本量并结合长期纵向随访数据及其他非典型 PD 数据的研究中进行验证。

利益冲突　所有作者均声明不存在利益冲突

参　考　文　献

[1] 韩现华,吴平,左传涛.快速眼动睡眠期行为障碍的核素显像研究进展[J].中华核医学与分子影像杂志, 2018, 38(5): 367-370. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2018.05.016.
Han XH, Wu P, Zuo CT. Radionuclide functional and molecular imaging in rapid eye movement sleep behavior disorder[J]. Chin J

Nucl Med Mol Imaging, 2018, 38(5): 367-370. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2018.05.016.

[2] Li Y, Kang W, Yang Q, et al. Predictive markers for early conversion of iRBD to neurodegenerative synucleinopathy diseases[J]. Neurology, 2017, 88(16): 1493-1500. DOI:10.1212/WNL.0000000000003838.

[3] Iranzo A, Valldeoriola F, Lomeña F, et al. Serial dopamine transporter imaging of nigrostriatal function in patients with idiopathic rapid-eye-movement sleep behaviour disorder: a prospective study [J]. Lancet Neurol, 2011, 10(9): 797-805. DOI: 10.1016/S1474-4422(11)70152-1.

[4] Fujishiro H, Iseki E, Murayama N, et al. Diffuse occipital hypometabolism on [^{18}F]-FDG PET scans in patients with idiopathic REM sleep behavior disorder: prodromal dementia with Lewy bodies? [J]. Psychogeriatrics, 2010, 10(3): 144-152. DOI:10.1111/j.1479-8301.2010.00325.x.

[5] Wu P, Yu H, Peng S, et al. Consistent abnormalities in metabolic network activity in idiopathic rapid eye movement sleep behaviour disorder[J]. Brain, 2014, 137(Pt 12): 3122-3128. DOI: 10.1093/brain/awu290.

[6] Vendette M, Gagnon JF, Soucy JP, et al. Brain perfusion and markers of neurodegeneration in rapid eye movement sleep behavior disorder[J]. Mov Disord, 2011, 26(9): 1717-1724. DOI: 10.1002/mds.23721.

[7] 韩现华,李修明,汤伟军,等.特发性快眼动睡眠期行为障碍患者大脑相关皮质厚度的影像形态学变化[J].中国临床神经科学, 2017, 25(5): 488-494. DOI:10.3969/j.issn.1008-0678.2017.05.002.
Han XH, Li XM, Tang WJ, et al. Morphological alternations of cerebral cortex thickness in patients with idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder[J]. Chin J Clin Neurosci, 2017, 25(5): 488-494. DOI:10.3969/j.issn.1008-0678.2017.05.002.

[8] Boeve BF. REM sleep behavior disorder: updated review of the core features, the REM sleep behavior disorder-neurodegenerative disease association, evolving concepts, controversies, and future directions [J]. Ann N Y Acad Sci, 2010, 1184: 15-54. DOI:10.1111/j.1749-6632.2009.05115.x.

[9] 蒋承峰,葛璟洁,史新冲,等.帕金森病患者脑内葡萄糖代谢特点的^{18}F-FDG PET 研究[J].中华核医学与分子影像杂志, 2017, 37(4): 193-197. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2017.04.001.
Jiang CF, Ge JJ, Shi XC, et al. Characteristics of cerebral glucose metabolism on ^{18}F-FDG PET imaging in patients with Parkinson's disease[J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2017, 37(4): 193-197. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2017.04.001.

[10] 吴平,林春颖,张慧玮,等.基于^{18}F-FDG PET 显像建立帕金森病脑代谢网络模式[J].中华核医学与分子影像杂志, 2013, 33(4): 275-278. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2013.04.010.
Wu P, Lin CY, Zhang HW, et al. Metabolic brain networks with Parkinson's disease based on ^{18}F-FDG PET imaging[J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2013, 33(4): 275-278. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2013.04.010.

[11] Ko JH, Spetsieris PG, Eidelberg D. Network structure and function in Parkinson's disease[J]. Cereb Cortex, 2017, 28(12): 4121-4135. DOI:10.1093/cercor/bhx267.

[12] Wang J, Wang L, Zang Y, et al. Parcellation-dependent small-world brain functional networks: a resting-state fMRI study[J]. Hum Brain Mapp, 2009, 30(5): 1511-1523. DOI:10.1002/hbm.20623.

[13] Chen G, Zhang HY, Xie C, et al. Modular reorganization of brain resting state networks and its independent validation in Alzheimer's disease patients[J]. Front Hum Neurosci, 2013, 7: 456. DOI:10.3389/fnhum.2013.00456.

[14] Duan H, Jiang J, Xu J, et al. Differences in Aβ brain networks in Alzheimer's disease and healthy controls[J]. Brain Res, 2017, 1655: 77-89. DOI:10.1016/j.brainres.2016.11.019.

[15] Watts DJ, Strogatz SH. Collective dynamics of 'small-world' networks[J]. Nature, 1998, 393(6684): 440-442. DOI:10.1038/30918.

[16] Seo EH, Lee DY, Lee JM, et al. Influence of APOE genotype on whole-brain functional networks in cognitively normal elderly[J]. PloS one, 2013, 8(12): e83205. DOI: 10.1371/journal.pone.0083205.

[17] Ellmore TM, Castriotta RJ, Hendley KL, et al. Altered nigrostriatal and nigrocortical functional connectivity in rapid eye movement sleep behavior disorder[J]. Sleep, 2013, 36(12): 1885-1892. DOI:10.5665/sleep.3222.

[18] 李修明,刘丰韬,张宇燕,等.伴视空间工作记忆障碍的早期帕金森病^{18}F-FDG PET 显像脑葡萄糖代谢特点[J].中华核医学与分子影像杂志, 2019, 39(1): 10-14. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2019.01.004.
Li XM, Liu FT, Zhang YY, et al. Characteristics of brain glucose metabolism on ^{18}F-FDG PET imaging in patients with early Parkinson's disease accompanied by visuospatial working memory impairment[J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2019, 39(1): 10-14. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2019.01.004.

[19] Tang CC, Poston KL, Dhawan V, et al. Abnormalities in metabolic network activity precede the onset of motor symptoms in Parkinson's disease[J]. J Neurosci, 2010, 30(3): 1049-1056. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.4188-09.2010.

[20] Holtbernd F, Gagnon JF, Postuma RB, et al. Abnormal metabolic network activity in REM sleep behavior disorder[J]. Neurology, 2014, 82(7): 620-627. DOI:10.1212/WNL.0000000000000130.

[21] Ge J, Wu P, Peng S, et al. Assessing cerebral glucose metabolism in patients with idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder[J]. J Cereb Blood Flow Metab, 2015, 35(12): 2062-2069. DOI:10.1038/jcbfm.2015.173.

[22] Djang DS, Janssen MJ, Bohnen N, et al. SNM practice guideline for dopamine transporter imaging with ^{123}I-ioflupane SPECT 1.0 [J]. J Nucl Med, 2012, 53(1): 154-163. DOI:10.2967/jnumed.111.100784.

[23] Baggio HC, Sala-Llonch R, Segura B, et al. Functional brain networks and cognitive deficits in Parkinson's disease[J]. Hum Brain Mapp, 2014, 35(9): 4620-4634. DOI:10.1002/hbm.22499.

[24] Compta Y, Parkkinen L, O'Sullivan SS, et al. Lewy- and Alzheimer-type pathologies in Parkinson's disease dementia: which is more important? [J]. Brain, 2011, 134(Pt 5): 1493-1505. DOI:10.1093/brain/awr031.

[25] Postuma RB, Arnulf I, Hogl B, et al. A single-question screen for rapid eye movement sleep behavior disorder: a multicenter validation study[J]. Mov Disord, 2012, 27(7): 913-916. DOI: 10.1002/mds.25037.

(收稿日期:2019-04-08)