

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

李修明¹ 刘丰韬² 张宇燕³ 谭海波¹

¹复旦大学附属华山医院 PET 中心, 上海 200235; ²复旦大学附属华山医院神经内科, 上海 200040; ³复旦大学附属华山医院眼科, 上海 200040

通信作者: 谭海波, Email: haibotan@163.com

【摘要】 目的 用 ^{18}F -脱氧葡萄糖(FDG)PET 显像研究伴有视空间工作记忆障碍的早期帕金森病(PD)患者脑葡萄糖代谢特点。方法 研究对象为 2015 年 1 月至 2017 年 3 月的早期 PD 患者[伴视空间工作记忆障碍组, 男 14 例, 女 6 例, 年龄(55.7±6.7)岁; 无视空间工作记忆障碍组, 男 13 例, 女 7 例, 年龄(55.7±8.5)岁]及健康对照[男 14 名, 女 6 名, 年龄(54.6±6.4)岁]。受试者均行 ^{18}F -FDG PET 显像, 获得脑葡萄糖代谢图像。应用统计参数图(SPM)进行数据分析, 比较各组脑葡萄糖代谢变化的差异和特点。结果 与健康对照组比较, 早期 PD 患者在壳核、苍白球、丘脑、脑桥、小脑和初级运动皮质区均表现为葡萄糖代谢明显增强, 而枕叶及颞叶部分脑区代谢减低(Z_{\max} : 3.19~6.86, t : 2.11~9.96, 均 $P<0.001$)。有视空间工作记忆障碍早期 PD 患者与无视空间工作记忆障碍患者相比, 出现了双侧背外侧额前回、双侧后顶叶等视觉处理中枢葡萄糖代谢减低区。结论 伴视空间工作记忆障碍的早期 PD 患者脑内视觉通道葡萄糖代谢异常可能是其视空间工作记忆障碍的原因之一。

【关键词】 帕金森病; 视觉障碍; 记忆障碍; 记忆, 短时; 正电子发射断层显像术; 脱氧葡萄糖

基金项目: 上海市自然科学基金(15ZR1405400); 上海市卫生与计划生育委员会科研课题(201440596)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2019.01.004

Characteristics of brain glucose metabolism on ^{18}F -FDG PET imaging in patients with early Parkinson's disease accompanied by visuospatial working memory impairment

Li Xiuming¹, Liu Fengtao², Zhang Yuyan³, Tan Haibo¹

¹PET Center, Huashan Hospital, Fudan University, Shanghai 200235, China; ²Department of Neurology, Huashan Hospital, Fudan University, Shanghai 200040, China; ³Department of Ophthalmology, Huashan Hospital, Fudan University, Shanghai 200040, China

Corresponding author: Tan Haibo, Email: haibotan@163.com

【Abstract】 **Objective** To assess the characteristics of brain glucose metabolism in patients with early Parkinson's disease (PD) accompanied by visuospatial working memory impairment using ^{18}F -fluorodeoxyglucose (FDG) PET imaging. **Methods** Between January 2015 and March 2017, early PD patients with visuospatial working memory impairment (14 males, 6 females, age: (55.7±6.7) years), early PD patients without visuospatial working memory impairment (13 males, 7 females, age: (55.7±8.5) years) and healthy controls (14 males, 6 females, age: (54.6±6.4) years) were included. Resting-state ^{18}F -FDG PET was performed to obtain the brain glucose metabolism. Subsequently, statistical parametric mapping (SPM) was used to compare the brain glucose metabolic changes among different groups. **Results** Compared with the control group, hypermetabolism was observed in putamen, globus pallidus, thalamus, pons, cerebellum and primary motor cortex and hypometabolism was found in part of the occipital and temporal lobe in the groups of early PD (Z_{\max} values: 3.19–6.86, t values: 2.11–9.96, all $P<0.001$). The PD group with visuospatial working memory impairment had hypometabolism regions in bilateral lateral prefrontal cortex and posterior parietal cortex compared with the group without visuospatial working memory impairment. **Conclusion** Abnormal metabolism of glucose in visual processing channels of brain in early PD patients may be one of the causes of visuospatial working memory impairment.

【Key words】 Parkinson disease; Vision disorders; Memory disorders; Memory, short-term; Positron-emission tomography; Deoxyglucose

Fund program: Natural Science Foundation of Shanghai (15ZR1405400); Science Foundation of Shanghai Municipal Commission of Health and Family Planning (201440596)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2019.01.004

本研究通过对伴有视空间工作记忆障碍的早期帕金森病(Parkinson's disease, PD)患者、无视空间工作记忆障碍的早期 PD 患者及年龄匹配的健康对照者进行¹⁸F-脱氧葡萄糖(fluorodeoxyglucose, FDG) PET 显像,并使用统计参数图(statistical parametric mapping, SPM)分析脑内葡萄糖代谢的变化,为 PD 患者视空间工作记忆障碍的发病机制研究提供影像学依据,现报道如下。

资料与方法

1. 临床资料。PD 患者入组标准:(1)严格按照英国伦敦脑库 PD 诊断标准(UK PD Brain Bank Criteria)诊断为 PD 早期, Hoehn-Yahr 分级为 I ~ II 级;(2)尚未使用 PD 相关药物治疗。PD 组排除标准:(1)各种继发性帕金森综合征及帕金森叠加综合征患者;(2)脑卒中、脑外伤或脑部手术等脑部疾病史;(3)严重焦虑、失眠、抑郁和精神分裂症等精神疾病史;(4)合并心、肺、肝、肾、内分泌、血液系统严重疾病及有恶性肿瘤病史;(5)妊娠试验阳性或哺乳期妇女,计划近期内生育的男女;(6)空腹血糖 > 6.1 mmol/L 或 < 3.9 mmol/L 者。共选取伴有视空间工作记忆障碍早期 PD 患者 20 例,其中男 14 例,女 6 例,年龄(55.7±6.7)岁;无视空间工作记忆障碍的早期 PD 患者 20 例,其中男 13 例,女 7 例,年龄(55.7±8.5)岁。

健康对照者的纳入标准:(1)无神经系统疾病的主诉和客观证据;(2)无异常的症状和体征;(3)空腹血糖在正常范围(3.9~6.1 mmol/L);(4)脑 CT 等影像学检查无异常。健康对照年龄与性别和 PD 组相匹配:男 14 名,女 6 名,年龄(54.6±6.4)岁。本研究经本院伦理委员会批准[(2016)临审第(357)号],受试者签署知情同意书。

2. 视空间工作记忆检查。采用修订的 Smith 工作记忆检查软件进行检查:使用 15 英寸(1 英寸=2.54 cm)液晶显示器,受试者与显示器相距约 60 cm。首先在显示器上呈现一图:中心为“+”字,距“+”字中心 5 cm 的假想圆周上呈现 2 个黑色圆形,然后呈现也有 2 个黑色圆形的另一图,要求受试者判断这 2 个圆形间的距离与前一图中 2 个圆形间的距离是否相同。受试者按“←”键表示相同,按“→”键表示不同。每组测验均由这样的 2 幅图组成,受试者作出判断后,计算机自动开始下一组测验,并记录其正确率。共 32 组测验,其中 16 组后图与前图相同,8 组后图与前图相似,8 组后图与前图不同。

检查者在练习和测验时均使用相同的指导语。检查时间在 20~40 min,如果检查时间超过 40 min,让受试者休息 10~15 min 再继续,以避免疲劳影响检查结果,正确率低于 85% 被判定为视空间工作记忆障碍^[1]。

3. ¹⁸F-FDG PET 脑显像。受试者空腹 6 h 以上。PD 患者在检查前停用抗 PD 药物至少 12 h,避免使用左旋多巴等辅助药物对脑葡萄糖代谢的影响。¹⁸F-FDG 由本中心自备(美国 CTI 公司 RDSIII 加速器生产¹⁸F,北京派特生物技术有限公司自动化合成模块制备¹⁸F-FDG),放化纯和标记率均 > 95%。检测受试者空腹血糖,静脉注射¹⁸F-FDG 185 MBq 后受试者处于安静、避光的环境,注射后 45 min 进行 PET 脑显像,设备为西门子 Biograph 64 HD 型 PET/CT 仪,受试者保持安静平躺状态,处于听觉刺激小且光线较暗的检查室内。先行 20 s 的 CT 扫描,用于 PET 数据的衰减校正,然后行 10 min 的三维脑断层发射显像,PET 数据处理采用滤波反投影方式重建,获得脑部横断面、冠状面及矢状面图像。

4. 图像预处理。在 Matlab R2016a 平台上,应用 SPM12 分析软件将 PET 图像按蒙特利尔神经病学研究所(Montreal Neurological Institute)的脑图谱进行标准化处理,转化成具有标准解剖空间的图像,使之与 Talairach 的空间坐标对应,并用 10 mm×10 mm×10 mm 的半高宽对标准化后的图像进行平滑处理,提高图像信噪比并得到目标图像,矩阵 79×95×79,体素(voxel)为 2 mm×2 mm×2 mm。

5. 数据处理与统计分析。分别对预处理过的早期 PD 患者与健康对照组脑 PET 图像进行组间 *t* 检验 SPM 统计分析,以未校正 $P < 0.001$ 为检验水平,获得差异有统计学意义的像素点空间坐标(x, y, z)。利用 Xjview 软件查询代谢异常像素点对应的功能脑区。应用 MRICro 软件将 PD 患者脑内葡萄糖代谢异常区叠加到 MRI 标准脑模板上,然后利用 Xjview 软件直观比较 PD 患者脑内葡萄糖代谢异常区域的范围,采用 SPSS 17.0 软件处理数据,组间统一帕金森评定量表(Unified Parkinson's Disease Rating Scale, UPDRS)运动评分比较采用两样本 *t* 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。获得的脑葡萄糖代谢网络模式中代谢增高区域用红色表示,代谢减低区域用蓝色表示。

结 果

1. 无视空间工作记忆障碍的早期 PD 患者与健康对照相比,其双侧豆状核(壳核)、双侧中央旁小

叶、双侧旁扣带回、双侧脑桥、双侧小脑、右侧中央后回、左侧豆状核(外侧苍白球)、双侧丘脑、右侧枕上回、双侧额上回葡萄糖代谢增高;双侧脑岛、左侧舌回、双侧楔回葡萄糖代谢减低(图 1、表 1)。

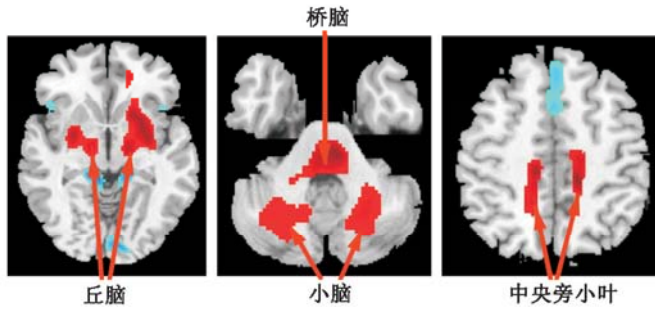


图 1 无视空间工作记忆障碍早期帕金森病(PD)患者脑葡萄糖代谢网络模式图。与健康对照组比较,无视空间工作记忆障碍早期 PD 患者在壳核、苍白球、丘脑、脑桥、小脑和初级运动皮质区(中央旁小叶、中央后回)表现为葡萄糖代谢明显增强,而枕叶(舌回、楔回)及颞叶(脑岛)等部分脑区代谢减低(红色为代谢增高区,蓝色为减低区)

表 1 较健康对照(n=20)代谢异常的脑区在无视空间工作记忆障碍 PD 组(n=20)中的分布及坐标、统计值

异常脑区	异常侧	坐标			Z _{max}	t
		x	y	z		
代谢增高区						
豆状核(壳核)	右侧	18	14	-8	4.48	5.89
	左侧	-20	16	-10	4.25	5.44
中央旁小叶	右侧	14	-32	48	4.34	5.62
	左侧	-10	-24	52	4.27	5.48
旁扣带回	右侧	16	-18	46	4.22	5.39
	左侧	0	-22	30	3.19	3.68
脑桥	右侧	6	-28	-36	4.18	4.99
	左侧	-4	-30	-32	4.01	4.22
小脑	右侧	-38	-66	-46	3.91	4.82
	左侧	40	-36	32	4.11	5.18
中央后回	右侧	54	-6	30	3.76	4.11
豆状核(外侧苍白球)	左侧	-20	16	-10	3.37	5.06
丘脑	右侧	-14	-10	0	3.99	4.95
	左侧	31	-6	11	3.99	4.95
枕上回	右侧	40	-78	14	3.95	4.88
额上回	右侧	16	44	-2	3.81	4.64
	左侧	-46	-8	22	3.40	3.99
代谢减低区						
脑岛	右侧	40	18	-10	3.94	4.87
	左侧	32	-12	-12	4.11	2.36
舌回	左侧	-10	-36	-2	4.54	3.11
楔回	右侧	6	-92	2	4.45	4.32
	左侧	10	32	10	3.31	2.11

注:均为与健康对照比,差异有统计学意义(P<0.001)的异常区;PD 为帕金森病

2.有视空间工作记忆障碍的早期 PD 患者与健康对照相比,其双侧豆状核(壳核)、双侧旁扣带回、双侧中央旁小叶、双侧脑桥、双侧小脑、右侧中央后

回、双侧豆状核(外侧苍白球)、双侧丘脑葡萄糖代谢增高。双侧舌回、双侧楔回、双侧背外侧额前回、双侧后顶叶、双侧角回、双侧脑岛葡萄糖代谢减低(图 2、表 2)。

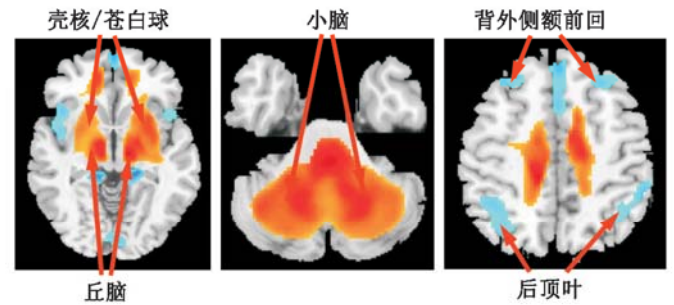


图 2 伴有视空间工作记忆障碍早期 PD 患者脑葡萄糖代谢网络模式图。与健康对照组比较,伴有视空间工作记忆障碍组在壳核、苍白球、丘脑、脑桥、小脑和初级运动皮质区(中央旁小叶、中央后回)表现为葡萄糖代谢明显增高,枕叶(舌回、楔回)、颞叶(脑岛)、双侧背外侧额前回、双侧后顶叶等葡萄糖代谢减低(红色为代谢增高区,蓝色为减低区)

表 2 较健康对照(n=20)代谢异常的脑区在伴视空间工作记忆障碍 PD 组(n=20)中的分布及坐标、统计值

异常脑区	异常侧	坐标			Z _{max}	t
		x	y	z		
代谢增高区						
豆状核(壳核)	右侧	22	10	-6	5.03	7.13
	左侧	-22	9	-6	5.11	7.22
旁扣带回	右侧	-14	-30	46	5.98	7.90
	左侧	2	-36	-42	4.39	9.96
中央旁小叶	右侧	-8	-20	56	5.59	4.27
	左侧	-11	-22	52	4.36	5.30
脑桥	右侧	2	-36	-42	5.99	4.65
	左侧	0	-28	-20	5.64	8.80
小脑	右侧	14	-52	-72	6.42	5.22
	左侧	18	-62	-42	5.41	8.13
中央后回	右侧	54	-8	30	4.34	4.16
豆状核(外侧苍白球)	右侧	-26	-14	-12	6.86	3.15
	左侧	22	9	-6	5.03	7.12
丘脑	右侧	16	-22	4	5.21	4.08
	左侧	-10	-16	16	3.45	4.05
代谢减低区						
舌回	右侧	24	-54	2	4.54	5.85
	左侧	-10	-36	-2	4.28	5.50
楔回	右侧	6	-92	2	4.45	5.09
	左侧	-11	32	17	3.32	4.41
背外侧额前回	右侧	26	28	52	4.52	5.99
	左侧	-22	54	28	3.40	3.99
后顶叶	右侧	-38	-50	42	3.88	4.31
	左侧	50	-54	44	3.31	4.41
角回	右侧	30	-60	42	4.32	3.61
	左侧	-48	-68	28	3.57	4.25
脑岛	右侧	-44	-12	6	4.01	4.99
	左侧	40	16	-10	3.53	4.19

注:均为与健康对照比,差异有统计学意义(P<0.001)的异常区

3. 有与无视空间工作记忆障碍的早期 PD 患者 UPDRS 运动评分分别为 26.03 ± 1.72 、 24.36 ± 9.28 , 差异无统计学意义 ($t = 6.08, P > 0.05$)。有视空间工作记忆障碍的早期 PD 患者出现了与视觉认知功能调节有关的双侧背侧额前回、双侧后顶叶、双侧角回葡萄糖代谢减低区 (Z_{\max} : $2.68 \sim 4.12$, t : $2.97 \sim 4.63$, 均 $P < 0.001$), 而小脑、额中回、内侧及旁扣带脑回代谢高于无视空间工作记忆障碍的 PD 患者 (Z_{\max} : $2.82 \sim 3.17$, t : $3.43 \sim 4.12$, 均 $P < 0.001$; 图 3)。

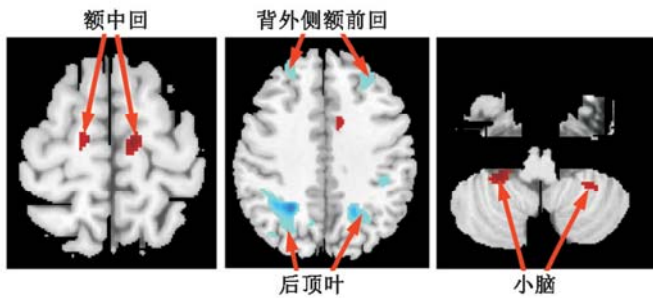


图 3 伴有视空间工作记忆障碍早期帕金森病 (PD) 患者与不伴视空间工作记忆障碍早期 PD 患者相比脑葡萄糖代谢异常的区域。伴有视空间工作记忆障碍的早期 PD 患者双侧背侧额前回、双侧后顶叶等区域葡萄糖代谢较低, 而小脑、额中回等区域葡萄糖代谢较高 (红色为代谢增高区, 蓝色为减低区)

讨 论

PD 是一种以黑质纹状体多巴胺能神经元进行性毁损为特征的神经退行性疾病。既往的 PD 研究多集中在以静止性震颤、运动迟缓、肌肉强直以及姿势反射异常等为核心的运动症状方面。但近几年来非运动症状也越来越受到重视。视觉功能障碍是 PD 患者常见的非运动症状之一, 主要表现为视敏度、对比敏感度下降, 变色能力及视空间功能异常, 幻觉, 复视, 眼球运动障碍等^[2]。这些症状干扰了患者的正常生活, 且由于视觉症状具有进行性的特点, 会使 PD 患者的生活自理能力和社会功能降低, 影响患者及家属的生活质量, 并长期增加家庭护理投入及社会经济负担^[3]。因此, 对 PD 视觉障碍机制的研究, 对其治疗决策及预后判断具有重要意义。脑以葡萄糖作为主要能源物质, 神经核团的功能活动必然伴随葡萄糖代谢的改变。PD 相关脑功能网络 (PD-related pattern, PDRP) 可反映“皮质-纹状体-苍白球-丘脑-皮质”环路和相应解剖及功能通路葡萄糖代谢变化^[4-6]。将¹⁸F-FDG PET 显像与 SPM 分析法结合, 可以检测 PD 脑内存在的特异性脑葡萄糖代谢变化^[7-10]。本研究应用¹⁸F-FDG PET 检测伴有或无视空间工作记忆障碍患者的早期 PD 患者及健康对照者, 结合 SPM 分析观察脑内葡萄糖代谢

的变化, 以了解伴有视空间工作记忆障碍 PD 患者脑内葡萄糖代谢变化的规律, 进而为 PD 患者视空间工作记忆障碍的发病机制研究提供客观依据。

本研究结果显示, 与健康对照组相比, 早期 PD 患者在壳核、苍白球、丘脑、脑桥、小脑和初级运动皮质区的葡萄糖代谢均明显增强, 而部分脑区代谢减低, 这与 Tripathi 等^[4]及 Wang 等^[10]的研究相符。这种 PD 脑葡萄糖异常代谢与 PD 患者大脑皮质-基底节-丘脑-大脑皮质通路的改变一致。局部糖代谢的变化反映了神经网络传入性突触活动的变化情况。PD 发生后, 黑质纹状体多巴胺含量减低, 导致在直接通路上对苍白球内侧部的直接抑制作用减弱; 在间接通路上, 由于丘脑底核的过度兴奋, 使其对苍白球内侧部的兴奋性加强。2 种通路的共同作用使苍白球内侧部对丘脑的抑制作用过强, 导致丘脑运动核团对相应皮质的兴奋性减低。本研究中豆状核高代谢的原因可能是接受来自丘脑底核的传入性冲动增加。丘脑由于接受来自豆状核的抑制性冲动增加, 代谢也增强。丘脑高代谢的另一个原因是从脚桥核、丘脑板内核及运动皮质传入的兴奋性冲动过度活动。视觉皮质接受的来自丘脑的兴奋性冲动减少, 导致相应视觉皮质代谢下降。小脑代谢增加的原因不明, 可能是基底节异常的一种功能性代偿。

有视空间工作记忆障碍的与无视空间工作记忆障碍的早期 PD 患者相比较, 出现了与视觉认知功能有关的双侧背侧额前回、双侧后顶叶、双侧角回葡萄糖代谢减低区。这与磁共振的相关研究一致: Baggio 等^[11]发现 PD 默认网络枕-顶叶区域的功能连接异常, 与视空间的损害相关; Lewis 等^[12]发现 PD 患者在完成视空间工作记忆的提取和操作任务时, 与无认知功能障碍的 PD 患者相比, 背侧额前回皮质激活减弱。

有研究表明在大脑中有 2 条主要视觉加工通道, 一条是 Where 通路, 位于大脑顶部: 枕叶皮质-顶叶皮质-纹状体-丘脑-背侧前额叶-纹状体, 其功能主要与客体的空间位置、运动知觉有关; 另一条是 What 通路, 位于大脑腹侧: 枕叶皮质-颞叶下部皮质-纹状体-丘脑-腹侧前额叶-纹状体, 经大脑腹侧最终到达颞下回, 其功能主要是识别客观物体, 主要与客体的知觉 (如形状、颜色、质地) 形成有关, 故又称枕颞通路、客体视觉通路^[13]。本研究显示伴有视空间工作记忆障碍的 PD 患者在与视空间加工有关的 Where 通路上葡萄糖代谢异常: 枕叶皮质 (代谢减低)-顶叶皮质 (代谢减低)-纹状体 (代谢增高)-丘

脑(代谢增高)-背侧前额叶(代谢增高)-纹状体(代谢增高)。因此,笔者推测这些区域的葡萄糖代谢异常导致 Where 通路功能异常,可能是 PD 患者视空间工作记忆障碍的原因之一,此有待进一步研究证实。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] 何婧,陈海波.帕金森病患者的视空间功能障碍[J].中国神经免疫学和神经病学杂志, 2013, 20(1): 48-51. DOI:10.3969/j.issn.1006-2963.2013.01.014.
He J, Chen HB. Visual spatial dysfunction in patients with Parkinson's disease[J]. Chin J Neuroimmunol & Neurol, 2013, 20(1): 48-51. DOI:10.3969/j.issn.1006-2963.2013.01.014.
- [2] Armstrong RA. Visual symptoms in Parkinson's disease[J]. Parkinsons Dis, 2011, 2011: 908306. DOI:10.4061/2011/908306.
- [3] Tickle-Degnen L, Lyons KD. Practitioners' impressions of patients with Parkinson's disease: the social ecology of the expressive mask [J]. Soc Sci Med, 2004, 58(3): 603-614. DOI:10.1016/S0277-9536(03)00213-2.
- [4] Tripathi M, Tang CC, Feigin A, et al. Automated differential diagnosis of early parkinsonism using metabolic brain networks: a validation study[J]. J Nucl Med, 2016, 57(1): 60-66. DOI:10.2967/jnumed.115.161992.
- [5] Ma Y, Tang C, Moeller JR, et al. Abnormal regional brain function in Parkinson's disease: truth or fiction? [J]. Neuroimage, 2009, 45(2): 260-266. DOI:10.1016/j.neuroimage.2008.09.052.
- [6] Tang CC, Eidelberg D. Abnormal metabolic brain networks in Parkinson's disease from blackboard to bedside [J]. Prog Brain Res, 2010, 184: 161-176. DOI:10.1016/S0079-6123(10)84008-7.
- [7] Rizzo G, Copetti M, Arcuti S, et al. Accuracy of clinical diagnosis of Parkinson disease: a systematic review and meta-analysis [J]. Neurology, 2016, 86(6): 566-576. DOI:10.1212/WNL.0000000000002350.
- [8] 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¹⁸F-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 ¹⁸F-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.
- [9] 吴平,林春颖,张慧玮,等.基于¹⁸F-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 in patients with Parkinson's disease based on ¹⁸F-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.
- [10] Wang J, Ma Y, Huang Z, et al. Modulation of metabolic brain function by bilateral subthalamic nucleus stimulation in the treatment of Parkinson's disease[J]. J Neurol, 2010, 257(1): 72-78. DOI:10.1007/s00415-009-5267-3.
- [11] Baggio HC, Segura B, Sala-Llloch 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.
- [12] Lewis SJ, Dove A, Robbins TW, et al. Cognitive impairments in early Parkinson's disease are accompanied by reductions in activity in frontostriatal neural circuitry [J]. J Neurosci, 2003, 23(15): 6351-6356.
- [13] Owen AM, Iddon JL, Hodges JR, et al. Spatial and non-spatial working memory at different stages of Parkinson's disease [J]. Neuropsychologia, 1997, 35(4): 519-532. DOI:10.1016/S0028-3932(96)00101-7.
(收稿日期:2018-06-11)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

关于投稿提供伦理委员会批准文件及受试对象知情同意书的通告

根据中华医学会杂志社的相关规定,当论文的主体是以人为研究对象的试验时,作者应该说明其遵循的程序是否符合负责人体试验的委员会(单位性的、地区性的或国家性的)所制定的伦理学标准,并提供该委员会的批准文件(注明批准文件号)及受试对象的知情同意书。

本刊编辑部