

·综述·

脑功能活动的热集散点和暗网络:脑功能网络调控理论发展*

林 枫^{1,2} 刘 娜³ 江钟立^{1,2,4}

脑(结构/功能网络的)集散点(hubs)有可能是潜在的(功能影像学检查)“热点(hot spots)”吗?如果真有这样的热集散点,能为疾病诊断提供新的生物学标记,或者为疾病治疗提供有价值的干预靶点吗?

2013年,Heuvel和Sporns^[1]提出了上述问题。它反映了脑功能影像“以激活程度来界定重要脑区”这一基本准则所面临的挑战。这种挑战来自于迅速发展的脑功能网络建模技术手段和日益积累的脑功能连接研究。以功能连接的强弱或稀疏来界定重要脑区,是正在崛起的另一条准则。当两条准则并驾齐驱时,必然带来这种疑问。本文通过回顾暗质(dark matter)理论和静息态检测的历史来源与应用现状,结合网络科学(network science)的理论框架和脑网络研究进展,对基于无创脑刺激技术的脑网络调控理论进行梳理,从脑功能活动的热集散点和暗网络理论视角,为神经康复提供新思路。

1 脑功能影像研究的两种策略:信号来源定位与功能网络建模

在勘定“值得关注的重要脑区”方面,有两种功能影像分析策略。一是信号来源定位策略(source localization)^[2]。二是功能网络建模策略(functional brain network modeling)^[3-4]。信号源定位策略考察的是感兴趣区(regions of interest, ROI)本身的信号强度,把执行特定任务时出现的高信号区域视为任务相关脑区,其前提假设是各个ROI的信号独立取值。功能网络建模策略是以ROI为节点,节点之间信号涨落的统计关系为连线,构建与特定任务相关的脑功能活动网络,其前提假设是ROI的信号取值相互影响。

信号源定位策略通常用暖色调来表示相对高信号,用冷色调来表示相对低信号。在可视化结果中,一些区域未着色(留白或填黑),暗示它们与相应任务无明显关系。由此形成脑功能影像可视化中的“热区”与“暗区”。在这种应用习惯的背后,存在一个易被忽视但在逻辑上难以解释的问题:那些“暗区”起什么作用?任务相关脑区的活动,无论是高信号,还是低信号,都必然以未着色区域为背景。上述问题

也可以表述为:当一部分脑区受任务激活时,那些未激活的脑区起什么作用?功能网络建模策略关注富集功能连接的脑区,即脑网络中的“集散点”。如表1所示,如果从集散点的角度考察信号源定位策略,“热集散点”的功能重要性较易理解。但是,在由冷点构成的“暗网络”中,冷集散点是不是具有功能意义的成分(功能性暗网络)呢?

表1 根据信号源定位策略(激活程度)和功能网络建模策略(连接多寡)划分网络和节点

激活程度	功能连接多寡		网络类型
	高连接(集散点)	低连接(非集散点)	
高信号(热点)	热集散点	纯热点	热网络
低信号(冷点)	冷集散点(功能性暗网络)	纯冷点	暗网络

2 基于神经元固有活动的暗质理论:耗能与涨落

在已有文献中,触及上述问题的关键概念是“暗质”,即消耗能量但却不表现出功能活动的脑成分^[5]。它借鉴了宇宙学中关于暗物质的思维逻辑,即常规物质仅持有不到5%的宇宙总能量,其余95%均为暗能量和暗物质^[6]。虽然大脑仅占体重的2%,但却需要人体总能耗的20%来维持其活动。这个比例在儿童甚至可以高达50%。尤其是大脑皮层,每分钟约消耗34—77mg葡萄糖,约占整个大脑能耗的44%,其中每个神经元每秒约发放0.16次电冲动。与这种高能耗矛盾的是,人脑从非任务态切换成任务态时,仅增加约1%的人体总能耗^[7]。

1955年,Sokoloff等^[8]首次报道了大脑总体能耗不受认知活动影响。Raichle于2001年报道脑功能的默认模式(default mode)^[9],随后于2006年首先提出了脑内暗能量(dark energy)的概念^[10]。他把脑部神经元的能量消耗分为两类。首先是用于维持神经元的固有活动(intrinsic activity)所需的能量,其主要是与任务刺激无关的自发脑部活动。无论睡眠还是清醒,甚至在麻醉状态下,这种活动都持续存在,是人脑主要的耗能活动。其次是事件相关活动(event-related activity)所需新增的能耗,其仅占很少能耗。固有活动通常表现为脑功能影像检测所获信号的自发涨落(spontaneous sig-

DOI: 10.3969/j.issn.1001-1242.2023.01.026

*基金项目:国家自然科学基金项目(81672255);江苏省高校哲学社会科学优秀创新团队建设项目(2017STD006)

1 南京医科大学附属逸夫医院,江苏省南京市,211100; 2 南京医科大学第一附属医院; 3 南京医科大学康复医学院; 4 通讯作者
第一作者简介:林枫,男,主任医师,副教授; 收稿日期:2021-01-14

nal fluctuations)。人们在分析功能影像信号时,通常把自发涨落活动视为背景噪声,用来消噪的信号平均技术反而掩盖了这些涨落。Raichle提出用暗能量一词来指称这些以自发涨落为特征的神经元固有活动,并且提出可以在fMRI测得的自发涨落数据基础上,通过计算不同脑区之间的同步一致性来构建全脑网络,从而研究暗能量^[10-11]。

Shoham等^[12]认为,神经元的活动是以发放动作电位为特征,如果要探讨自发涨落和固有活动,就需要阐明脑部神经元的自发动作电位频率水平,并测算有多少神经元在任务态保持沉默(沉默神经元,silent neuron)。通过回顾从1962年到2005年间的神经电生理学报道,Shoham等发现,在外界刺激下可产生反应的神经元仅占全部神经元的10%,由此推测脑内存在大量沉默神经元。Ovsepian^[5]进一步证实,无论是任务态还是非任务态,沉默神经元都超过90%。他认为大脑可以借助抑制机制,使大部分神经元以同步活动的形式处于备用而非废用状态,从而防止一些潜在功能被演化过程剔除。暗质构成的备用神经网络,既可以对多种神经病理行为做出解释,例如动物的返祖行为、人类脑损伤后的病理反射、抽动秽语综合征、自闭症谱系障碍和精神分裂症等表现,也可以为整合信号源定位和功能网络建模两大策略提供理论依据。

3 基于神经同步关系的脑功能连接研究:暗质耗能和默认模式网络

Raichle^[11]提出,在功能影像研究传统中,通常关心的是特定任务所诱发的脑内神经反应,而忽视脑内神经元的固有活动。为了随时应对环境需要,大脑需要持续不断地维持信号处理。这种活动需要耗能,但又不表现为特定脑区的激活,因而往往被信号源定位策略所忽略。脑功能网络建模策略则为分析这些固有活动提供了新视角。Alaerts等^[13]发现,自闭症患者的动作观测网络密度偏低,连接偏少,脑区之间的路径长度显著增大,脑区之间相互连通的备选通路更少,由此推测自闭症患者的脑网络整合程度下降。虽然Ovsepian^[5]并未在自己的暗质理论中引用Alaerts等的研究,但是其例举的精神分裂症证据有助于理解上述发现:疾病造成失抑制(disinhibition)和同步性崩溃(collapse of synchrony)。Tomasi等^[14]发现血氧水平依赖(blood oxygen level-dependent, BOLD)信号振幅与皮质葡萄糖代谢率呈线性正比关系,而基于BOLD信号涨落所建立的功能连接数则与葡萄糖代谢率存在幂律尺度关系,提示功能连接占据了大部分(约70%)能耗。因此,基于固有活动的同步关系而构筑的功能连接,可用于测算脑内暗质所消耗的能量。

目前称之为默认模式网络的脑结构,最初来自PET检测结果,并不根据信号涨落关系构建功能连接^[15]。最初的默认

模式网络概念是对处于清醒、放松、无外界刺激的行为状态时的人脑能量消耗水平的度量结果,是一种基线活动水平,因而仅涉及脑功能的“默认模式”,而不包括功能连接和功能网络^[9,11,16]。在Raichle于2001年提出脑功能的默认模式之前,Biswal已经把在静息态检测引入fMRI研究,开始分析不同部位的时间序列信号在涨落上的相关关系。当时关于静息态(resting state)和功能连接(functional connectivity)的术语尚未统一。1995年Biswal等人发表相应论文时,选择了目前所用的术语,并在此后的研究中确立了静息态功能连接(resting state functional connectivity)的概念^[17]。因此,目前对默认模式网络的研究其实是由两条独立的发展路径汇合而成^[18]。其一是关于能量代谢水平高低的探究,凭借的是PET检测技术,主要是发现静息态下活跃而在任务态时反而活动减弱的脑区,遵循的是信号源定位策略。其二是关于能量代谢水平涨落的研究,凭借的是fMRI检测技术,主要是发现静息态下在不同脑区之间存在以相关性为测度的活动一致性,遵循的是功能网络建模策略。这两条路径分别代表着振幅(观测位点本身的信号强度)和连接(不同观测位点之间的信号关联),而两者正是构建脑网络模型的基本要素。Barabási^[19]指出,随着该研究领域的大量成果涌现^[20-22],脑网络已经成为网络科学的一个重要研究领域。

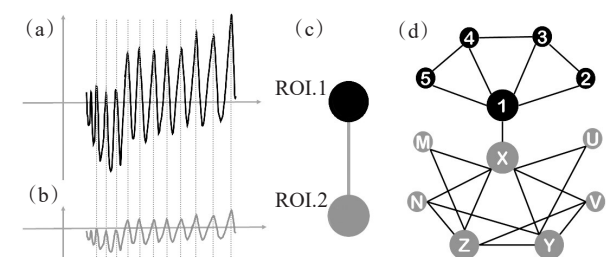
4 基于网络科学的脑功能网络研究:热点与集散点

网络科学是创立于21世纪初的一个综合学科,有其自身的认识论、方法论和技术体系^[23]。该学科的基础理论源于图论(graph theory)^[24]。图论的基本研究对象是图(graph),包括顶点(vertices,即网络中的节点)和连线(lines)。网络科学的基本技术手段称为网络分析(network analysis)或图建模(graph modeling)。值得注意的是,图是建立在点线相连关系上的一种拓扑结构,而网络不仅是图,还包含了与图的拓扑结构无关的附加信息^[25]。因此,有必要严格区分属性数据和关系数据两种基本数据。图包含的是关系数据(relational data),而附加在图上的信息通常是属性数据(property/attribute data)。虽然在网络可视化绘图时也可以用“属性”一词来指称诸如连线的粗细或颜色等性质,但是在网络分析的实际应用场景中,属性数据是由网络节点承载,其应当独立取值^[23,25-26]。关系数据则由连线承载,其无法离开连线所依附的两个节点而独立存在。

与属性和关系两种数据对应,ROI的信号振幅(amplitude)与功能连接(connectivity)是脑功能网络研究的两个基本要素。通常用高活性(hyper-activation)和低活性(hypo-activation)^[27-28],或者“热”(hot)和“冷”(cold)来描述振幅高低^[1,11,29]。对连接的描述则通常采用集散点(hub)一词^[1,30-31]。如图1a与b所示意,两者分别表示两个脑区,且信

号有同步关系,但是图1a的信号振幅较大。如图1c所示,在基于同步关系的脑功能网络中,节点承载振幅数据,连线则表示两个脑区之间的同步关系。图1d显示,在节点和连线构成的网络中,富集连线的两个集散点X和①分别是冷集散点和热集散点;在图的下半部分,由冷点组成的暗网络中,冷集散点X、Y和Z因其具有集散点地位而具有功能意义,因而也称为功能性暗网络^[32]。

图1 热点、冷点、集散点,热集散点和暗网络示意图



a-d: 黑色表示振幅高的“热点”,灰色表示振幅低的“冷点”。d: 大节点为集散点,由冷点组成的网络为暗网络,由冷集散点X、Y和Z组成的网络为功能性暗网络。

以图模型的关系数据为基础,可以测算多种参数来表示一个节点在图中的位置特征,由此衡量节点在网络图中的地位/重要性,从而判断该节点是否为集散点。不同的分析参数,反映了不同方面的重要性^[33]。在脑网络中,能量水平不高的脑区,不一定与功能活动无关,需要研究能量水平与功能连接数量之间的关系,从而避免在研究中忽略重要位点^[3]。从临床脑功能调控^[34]的实用需求出发,脑功能影像研究的信号源定位策略和脑功能网络建模策略可以表述为:在测得信号基础上探寻热点和集散点,从而确认调控的靶点。Polania和Ruff等发现,脑功能调控的刺激方法和行为改变之间缺乏准确的对应关系,而且各种研究在受试者、刺激方案和分析方法等方面有复杂的影响因素,因而结果难以统一或互通^[35]。近年来,控制论和网络科学的结合形成了脑功能网络调控理论。目前该理论框架主要关注两个问题:①如何测算脑功能的可调控性?②调控靶点的选取策略是什么?

5 脑功能网络调控理论:控制论与可调控性

对于脑功能的可调控性问题,可以分解为两个方面。第一个方面涉及脑功能的恢复潜力。与之相关的是病损后的脑保留(brain reserve)和认知保留(cognitive reserve)。传统的脑保留和认知保留概念认为,在发生病损后,脑的生理结构和/或功能活动发生顺应性的改变,从而限制病损的不良后果。这种脑与认知保留观念关注的是在同等的脑损情况下的不同认知表现,从而对最大程度的恢复做出预测。脑保留与脑结构层面的容量降低相关。病损前的容量越大,病损的容量越小,在病后的症状也就越轻,恢复越好。认知保留

与脑功能层面的表现有关,主要包括抗损伤能力和代偿能力。脑保留指的是物质结构层面的差异,而认知保留特指以脑功能网络为基础的稳健性。Medaglia等指出,以往对结构保留和认知保留的区分产生了结构限制性和功能延展性的内在矛盾,从而伴随固有研究范式上的多种局限性^[36]。首先,实际观测到的脑保留与认知保留程度不一致,而且基础研究发掘的神经机制也不能与经验观察所得功能结果一一对应。其次,难以对脑保留进行量化评估。存在一些极端脑损伤病例无法用脑容量测算结果来解释。再次,难以对认知保留进行量化评估,需要统一的工具来阐明教育程度、智商水平和智力活动量等因素如何在功能层面上产生影响。脑功能网络正是这样一种认识工具^[37-38]。

脑功能的可调控性问题的第二个方面是必须界定什么是调控。在临床实践中,通常会把这个问题理解为使用何种工具来实现调控,即对具体手段应用下的实际效应或效果进行探索和分析。例如,用经颅磁刺激或经颅电刺激在患者或被试脑部施加干预,然后期望改善的功能(例如语言或记忆等)是否改善^[35,39]。Medaglia等提出,如果从动力系统理论(dynamic system theory)的角度来考察不同的认知表现,可以把脑损伤之初的认知情况视为一种脑功能状态,而病程中出现的认知恢复过程视为状态之间的切换,从而把功能恢复视为一种状态轨迹^[34,36,40]。由此,脑功能调控理论涉及了四个与系统动力学相关的术语,并且对其进行了神经科学改造。①状态(state):某一时刻整个大脑的神经生理活动幅度。②轨迹(trajec-tory):神经系统在一系列状态之间切换过程。③调控能力(controllability):通过对神经系统的构成成分进行操作,促使整个系统沿着所需轨迹切换,从而最终达到靶状态。④动态脑网络调控(control of dynamic brain networks):通过对脑网络的点线成分进行干预,使大脑完成特定任务。

在控制论和脑网络的理论框架下,脑功能调控就是“刺激→状态切换→目标状态”,即在外界信号作用下,某一尺度(例如宏观层面的ROI)的节点或连线发生改变,系统从初始状态切换为目标状态。如何测算网络节点和连线的特征,是确定脑功能状态的重点与难点。状态可以映射为网络的整体特征。节点或连线在强化或抑制(增删活动的节点或连线)的情况下对网络整体特征的影响,可以视为状态切换,而效应则可以界定为状态变化的程度^[34]。

6 脑功能网络调控理论:控制论与靶点选择

脑功能调控的临床目标可以分为两种^[34]。一种是全局重置(broad reset)。这在心脏上是常用的策略,例如电击复律。对于人脑而言,可能是脑电刺激的促醒治疗。二是局部重建(focal reconfiguration)。这同样在心脏上是常用策略,

例如射频消融。对于人脑而言,可能是为某个功能模块重新建立模块内外的连接。这两种目标并不是截然独立的两类,而是一个从局部到全局的跨尺度连续体。无论是哪种目标,在操作上都必须要面临靶点选择问题。

对于如何选择调控靶点的问题,目前临床实践所用方法,仍未脱离古典颅相学范式,即希望通过在头皮表面划定区域来确立刺激靶点。这种定位方式隐含的假设是刺激针对的是探头正下方的皮质脑区。但是脑电或脑磁检测的溯源技术原理早已说明,信号源不一定位于探头正下方。反之,在头皮表面发放的刺激信号,也更有可能是通过溯源路径作用于较远的信号点。如果不了解脑功能网络,就无从得知探头刺激的真实靶点在哪里,也无法阐明刺激产生了什么样的脑内反应^[41]。通过测算需要消耗的能量以及所能达到的网络状态,Pasqualetti等把节点按照调控力分为三类^[42]。Gu等^[40]、Muldoon等^[34]和Medaglia等^[36]采用该标准,为调控靶点确立了三个分类术语。①均控力(average controllability):高均控力的节点,通常位于默认模式脑区内,对整个网络都产生调节,其高值节点只需要消耗很少能量就能使系统达到一些易于到达的状态。②模控力(modal controllability):高模控力的节点,通常位于额一顶部或扣带回一岛盖部区域,对所处模块产生调节,其高值节点可以使系统达到较难到达的状态,但需要消耗较多能量。③界控力(boundary controllability):高界控力的节点,较多地位于背侧或腹侧注意模块中,可以对模块产生通断作用,从而既调节整个网络,又对其本身所处模块产生影响。此类节点对整个系统具有较大调节作用,今后可能用于开发基于复杂网络建模的量化分布式脑调控技术。

Muldoon等^[34]发现,均控力与点度中心度(degree centrality,节点所拥有的连线数,简称点度)呈正比,而模控力则与点度呈反比。也就是说,点度越大,越能以较小的刺激改变脑状态,但是这种状态改变也只是小改变。点度越小,所需要的刺激就越大,但是一旦刺激引发改变,则状态变化将极为明显。如果从脑网络整体来看,当给予高连接性的节点较小刺激时,会引发较大的脑网络变化,但是如果给予高连接性节点较大刺激,却不一定会有大改变,因为大量的点度跃迁造成了调控壁垒,因而如果需要获得较大改变,靶点可能应该放在低连接性节点。默认模式网络和皮质下网络内的ROI具有用较小刺激引发较大效应的能力。这可能是由于默认模式网络内部及其与皮质下网络之间有更稠密的连线,同时又不缺少与其他系统的连接,从而更易使调控通达其余部位。Muldoon等^[34]的研究还发现,脑调控更应当关注脑功能网络而不是脑结构,因为结构网络并不能推测功能网络的状态。尤其重要的是,只有脑功能网络能发掘高效调控靶点,即具备推动脑功能状态发生变化的位点,而这

种位点通常被识别为脑功能网络的集散点。

7 热点、集散点和暗网络研究展望

脑功能网络调控理论融合了振幅和连线两种变量,既可以基于振幅找热点,也可以基于连线找集散点,还可以用两种变量所度量的网络拓扑结构特征来表征脑的整体状态。但是,该理论框架隐含了“振幅和连线之间有什么样的相关关系”的问题,即需要阐明高能态脑区是否也具有高连接性。

Zhang等探查了颞叶内侧癫痫患者的静息态fMRI信号,同时检测EEG以观察癫痫发作。通过在体素水平测算功能连接,他们比较了脑网络节点的振幅和功能连接密度之间的关系。与正常对照相比,振幅-连接的耦合关系在颞叶内侧结构显著减弱,而在默认模式网络内则显著增强,提示振幅-连接的非耦合可能是新的癫痫鉴别指标^[27]。该研究还提示默认模式网络等不同的功能模块可能在振幅-连接关系上有着不同的疾病表现。另外,当振幅-连接关系非耦合时,低振幅但高连接的节点,从传统的功能影像可视化界面上来看是处于暗色区域,但其连线关系又真实存在。事实上,这种并非热点却又具有重要功能作用的位点并不是罕见的。例如,Hassan等注意到,在图片命名测试中,如果把最高振幅50%或70%以下的脑区删除,会发现颞叶也被排除在外,而这违背了目前对颞叶在语义处理中的作用的认知^[3]。

Lin等^[32]对失语症患者实施图片命名任务脑磁图检测和脑功能网络建模,分析能量状态(用振幅表示)和连接水平(用网络参数表示)之间的皮尔逊相关系数,并检验相关性的显著性。他们发现在执行图片命名任务时,振幅和网络参数呈现耦合关系,卒中后失语会使振幅-连接关系出现非耦合或倒耦合。同时还发现,高连接性脑区不一定有高能态脑区,由此可以把ROI分为四类:热集散点(高能态且高连接)、冷集散点(低能态但高连接)、纯热点(高能态但低连接性)和纯冷点(低能态且低连接)。冷集散点相互连接形成独特的高连接性子网络。由于这种子网络在传统的功能影像检测中显示为暗区,Lin等称之为功能性暗网络。暗网络在认知过程中的作用,还需要在神经元到功能分区等多个尺度,借助图建模手段,从网络科学视角重新加以审视和探讨。综上所述,脑功能网络的认识论和方法论已经成为临床非侵入性脑刺激治疗的重要理论框架。区分振幅与连线,并且对两者之间的关系加以澄清,是脑功能网络的重要研究方向之一。鉴别热点和集散点,阐明热网络和暗网络的特征,并由此确立刺激位点和干预模式,则是今后非侵入式脑刺激治疗的重要发展方向。

参考文献

- [1] van den Heuvel MP, Sporns O. Network hubs in the hu-

- man brain[J]. Trends in Cognitive Sciences, 2013, 17(12): 683—696.
- [2] Raichle ME. A brief history of human functional brain mapping[J]. Trends in Neurosciences, 2000, 32(2):33—75.
- [3] Hassan M, Benquet P, Biraben A, et al. Dynamic reorganization of functional brain networks during picture naming[J]. Cortex, 2015, 73:276—288.
- [4] Hassan M, Wendling F. Electroencephalography source connectivity: aiming for high resolution of brain networks in time and space[J]. IEEE Signal Processing Magazine, 2018, 35(3):81—96.
- [5] Ovsepian SV. The dark matter of the brain[J]. Brain Structure and Function, 2019, 224(3):973—983.
- [6] El Naschie MS, Marek-Crnjac L. Deriving the exact percentage of dark energy using a transfinite version of Nottale's scale relativity[J]. International Journal of Modern Nonlinear Theory and Application, 2012, 1(4):118.
- [7] Lennie P. The cost of cortical computation[J]. Current Biology, 2003, 13(6):493—497.
- [8] Sokoloff L, Mangold R, Wechsler RL, et al. The effect of mental arithmetic on cerebral circulation and metabolism[J]. The Journal of Clinical Investigation, 1955, 34(7, Part 1): 1101—1108.
- [9] Raichle ME, MacLeod AM, Snyder AZ, et al. A default mode of brain function[J]. Proceedings of the National Academy of Sciences, 2001, 98(2):676—682.
- [10] Raichle ME. The brain's dark energy[J]. Science, 2006, 314(5803):1249—1250.
- [11] Raichle ME. The restless brain: how intrinsic activity organizes brain function[J]. Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences, 2015, 370(1668): 20140172.
- [12] Shoham S, O'Connor DH, Segev R. How silent is the brain: is there a "dark matter" problem in neuroscience [J]? Journal of Comparative Physiology A, 2006, 192(8): 777—784.
- [13] Alaerts K, Geerlings F, Herremans L, et al. Functional organization of the action observation network in autism: a graph theory approach[J]. PLoS ONE, 2015, 10(8): e0137020.
- [14] Tomasi D, Wang G-J, Volkow ND. Energetic cost of brain functional connectivity[J]. Proceedings of the National Academy of Sciences, 2013, 110(33):13642—13647.
- [15] Shulman GL, Fiez JA, Corbetta M, et al. Common blood flow changes across visual tasks: I. Increases in subcortical structures and cerebellum but not in nonvisual cortex[J]. Journal of Cognitive Neuroscience, 1997(5): 648—663.
- [16] Gusnard DA, Raichle ME. Searching for a baseline: functional imaging and the resting human brain[J]. Nature Reviews Neuroscience, 2001, 2(10):685—694.
- [17] Biswal BB. Resting state fMRI: a personal history[J]. Neuro Image, 2012, 62(2):938—944.
- [18] Raichle ME. The brain's default mode network[J]. Annual Review of Neuroscience, 2015, 38:433—447.
- [19] Barabási A-L. Network science[M]. Cambridge, UK: Cambridge University Press, 2016.
- [20] Sporns O, Betzel RF. Modular brain networks[J]. Annual Review of Psychology, 2016, 67(1):613—640.
- [21] Bassett DS, Sporns O. Network neuroscience[J]. Nature Neuroscience, 2017, 20(3):353—364.
- [22] Braun U, Muldoon SF, Bassett DS. On human brain networks in health and disease[M]. In: John Wiley & Sons Ltd, editor. eLS. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd, 2015:1—9.
- [23] 林枫, 江钟立. 网络思维: 基于点线符号的认知图式和复杂性范式[J]. 自然辩证法通讯, 2011, 33(1):29—35.
- [24] 林枫. 网络科学方法论探索[M]. 北京:人民出版社, 2013: 192—204.
- [25] de Nooy W, Mrvar A, Batagelj V. Exploratory social network analysis with Pajek[M]. New York: Cambridge University Press, 2018.
- [26] 孙铭雪, 江钟立, 吴亚岑, 等. 网络科学视角的《国际功能、残疾和健康分类》研究进展[J]. 中国康复医学杂志, 2019, 34(2):219—223.
- [27] Zhang Z, Xu Q, Liao W, et al. Pathological uncoupling between amplitude and connectivity of brain fluctuations in epilepsy[J]. Human Brain Mapping, 2015, 36(7): 2756—2766.
- [28] Palmer SJ, Li J, Wang ZJ, et al. Joint amplitude and connectivity compensatory mechanisms in Parkinson's disease [J]. Neuroscience, 2010, 166(4):1110—1118.
- [29] Cohen L, Ponchel A, Kas A, et al. Recovery from cortical blindness with mepivacaine[J]. Annals of Clinical and Translational Neurology, 2019, 6(8):1541—1545.
- [30] Avena-Koenigsberger A, Yan X, Kolchinsky A, et al. A spectrum of routing strategies for brain networks[J]. PLoS Computational Biology, 2019, 15(3):e1006833.
- [31] Tomasi D, Volkow ND. Association between functional connectivity hubs and brain networks[J]. Cerebral Cortex, 2011, 21(9):2003—2013.
- [32] Lin F, Cheng SQ, Qi DQ, et al. Brain hothubs and dark functional networks: correlation analysis between amplitude and connectivity for Broca's aphasia[J]. PeerJ, 2020, 8: e10057.
- [33] Farahani FV, Karwowski W, Lighthall NR. Application of

- graph theory for identifying connectivity patterns in human brain networks: a systematic review[J]. *Frontiers in Neuroscience*, 2019, 13:585.
- [34] Muldoon SF, Pasqualetti F, Gu S, et al. Stimulation-based control of dynamic brain networks[J]. *PLoS Computational Biology*, 2016, 12(9):e1005076.
- [35] Polania R, Nitsche MA, Ruff CC. Studying and modifying brain function with non-invasive brain stimulation[J]. *Nature Neuroscience*, 2018, 21(2):174—187.
- [36] Medaglia JD, Pasqualetti F, Hamilton RH, et al. Brain and cognitive reserve: translation via network control theory [J]. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 2017, 75: 53—64.
- [37] Bassett DS, Khambhati AN, Grafton ST. Emerging frontiers of neuroengineering: a network science of brain connectivity[J]. *Annual Review of Biomedical Engineering*, 2017, 19:327—352.
- [38] López ME, Aurenietxe S, Pereda E, et al. Cognitive reserve is associated with the functional organization of the brain in healthy aging: a MEG study[J]. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 2014, 6:125.
- [39] Norise C, Hamilton RH. Non-invasive brain stimulation in the treatment of post-stroke and neurodegenerative aphasia: parallels, differences, and lessons learned[J]. *Frontiers in Human Neuroscience*, 2017, 10:675.
- [40] Gu S, Pasqualetti F, Cieslak M, et al. Controllability of structural brain networks[J]. *Nature Communications*, 2015, 6(1):8414.
- [41] Dannhauer M, Gonsalvez I, Horn P, et al. Cortical network targets of cerebellar transcranial magnetic stimulation [J]. *Brain Stimulation: Basic, Translational, and Clinical Research in Neuromodulation*, 2017, 10(4):e29—e30.
- [42] Pasqualetti F, Zampieri S, Bullo F. Controllability metrics, limitations and algorithms for complex networks[J]. *IEEE Transactions on Control of Network Systems*, 2014, 1(1):40—52.

·综述·

经颅磁刺激刺激小脑在帕金森病运动功能障碍中的应用研究进展*

习 冲^{1,2} 潘 力¹ 郭慧敏¹ 俞风云¹ 王卫宁¹ 朱玉连^{1,3}

帕金森病(Parkinson's disease, PD)是常见的第二大神经退行性疾病,主要的临床表现为运动迟缓、静止性震颤、肌强直、步态姿势障碍等运动功能障碍^[1]。该病的患病人数逐渐增加,预计在2030年达到500万,对家庭及社会将带来极大的负担^[2]。目前除运动训练外,经颅磁刺激(transcranial magnetic stimulation, TMS)也开始尝试用于PD的治疗^[3]。小脑与皮质和皮质下结构存在着广泛联系,通过对小脑的神经调控可以影响这些远隔区域的活动^[4]。对PD的治疗途径如果只集中在基底神经节,这种单一的观点会忽略基底神经节与小脑相关的运动环路,从而限制治疗方法的探索与拓展^[5]。本综述的目的在于回顾TMS刺激小脑对PD运动症状及运动并发症的疗效进展。

1 TMS刺激小脑的机制

1.1 TMS原理

经颅磁刺激是目前研究和临床实践中广泛使用的技术,利用这种无创的神经调控技术通过调节皮质兴奋性来改善或恢复大脑功能是神经科学中一个极具应用前景的新领域^[6]。TMS作为一种无创神经调节技术,可以通过调节特定脑区的兴奋性来调控高级脑功能,TMS通过线圈通电产生脉冲磁场,在大脑内部诱导电场(涡流),当感应涡流强度超过阈值时,被刺激的神经元产生动作电位^[7]。除了直接影响受刺激部位的皮质兴奋性外,TMS还可能通过皮质-纹状体-丘脑-皮质环路影响与受刺激部位相关的其他大脑区域的兴奋性^[8-9]。

1.2 TMS对小脑活动的调节

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2023.01.027

*基金项目:上海市科学技术委员会资助项目(18411962300)

1 复旦大学附属华山医院,上海,200400; 2 上海体育学院; 3 通讯作者

第一作者简介:习冲,男,硕士研究生; 收稿日期:2020-12-21