

帕金森病轻度认知障碍患者脑代谢与脑网络改变研究进展*

孙志芳¹ 罗美玲¹ 孙维震¹ 王永慧^{1,2}

帕金森病(Parkinson's disease, PD)作为一种发病率仅次于阿尔茨海默症(Alzheimer's disease, AD)的中老年常见神经系统变性疾病,其患病率的增长速度已经明显超过其他神经系统疾病。PD以经典四大主征(运动迟缓、静止性震颤、肌强直及姿势平衡障碍)为主要表现。随着对帕金森病临床研究的深入,人们逐渐认识到帕金森病不仅表现为运动症状,还表现为涉及多系统的非运动症状,且非运动症状可先于运动症状若干年出现^[1]。非运动症状表现为认知障碍、精神症状、睡眠障碍等,其中认知障碍因其严重影响患者的生活质量、增加家庭及社会的经济负担而广受关注。研究发现20%—57%的PD患者,在确诊之后的3—5年内会出现轻度认知功能障碍(mild cognitive impairment, MCI),并且会随着病情的进展逐渐发展为帕金森病痴呆(Parkinson's disease dementia, PD-D)^[2]。越来越多学者意识到帕金森病轻度认知障碍(Parkinson's disease mild cognitive impairment, PD-MCI)的重要性及危害性。早期识别PD-MCI患者,寻找可改善帕金森病认知功能的治疗靶点至关重要。随着脑功能成像技术的发展,PD-MCI患者脑代谢与脑网络的研究为此提供了新的方向。

1 PD-MCI发病机制及临床诊断

MCI作为帕金森病早期最常见的非运动症状之一,指记忆力或其他认知相关功能发生进行性下降,但未影响日常生活能力,且未达到痴呆的诊断标准^[3]。PD患者伴随这种功能损害时被称为PD-MCI。其主要临床表现为执行功能和记忆力下降、回忆功能受损和视空间功能障碍等^[4],部分患者还会出现面部表情僵硬或动作迟缓等症状。目前PD-MCI的发病机制尚不明确,主要包括以下几种假说:路易小体的沉积、淀粉样蛋白的沉积以及神经化学递质的缺失等^[5-7]。不仅如此,脑内微血管病变、低灌注导致的脑白质损害,在PD认知障碍发病机制中可能也起到一定作用^[8]。

PD-MCI的诊断标准指出^[9],在PD临床诊断成立的基础上,至少包括同一认知域内2个神经心理测验值的下降或2个不同认知域内一个神经心理测验障碍。虽然这一诊断标

准敏感性及特异性较好,但该量表评估主观性较强,常导致较大偏倚。脑脊液中Tau蛋白及 β -淀粉样蛋白的含量测定也可为PD-MCI的早期诊断提供一定参考^[10]。此外,有报告显示,特定神经化学递质的改变可能参与PD-MCI的发生^[7,11];PD-MCI相关基因的突变及多态性有益于PD-MCI的早期干预及结局预测^[12-14],但上述研究结论尚不一致,还需进一步深入探索。众多学者对PD-MCI相关的影像学改变进行研究后发现,PD-MCI不仅与大脑灰质等结构的变化有关,也与白质改变及脑室受累相关^[15-18],但尚未发现其特异性标志物。

越来越多学者致力于PD-MCI预测指标的研究,但迄今为止尚未发现特异度高且经济效益佳的预测指标。随着正电子发射型计算机断层显像(positron emission computed tomography, PET)、功能性磁共振成像(functional magnetic resonance imaging, fMRI)、功能性近红外光谱成像技术(functional near-infrared spectroscopy, fNIRS)、脑电图(electroencephalography, EEG)等脑代谢及脑功能影像学技术的发展,以及在脑卒中、儿童发育障碍、精神疾病及神经退行性疾病等神经系统疾病中的广泛应用^[19-21],众多学者发现早期PD-MCI患者的脑代谢及脑网络模式发生了改变^[22],而该代谢及脑网络模式改变是许多脑功能疾病发生和恢复的内在过程。这种现状下,深入研究PD-MCI患者脑代谢及脑网络功能的改变具有重大意义,可能对PD-MCI的临床诊断提供新方向。

2 PD-MCI患者脑代谢与脑功能网络改变

大脑皮层的变化包括皮层兴奋性和皮层连接性的改变。功能活动的效率取决于该活动相关皮层区域的参与度和兴奋性,兴奋性的改变常伴随神经元活动的变化,表现为脑氧代谢、局部脑血流动力学的改变,进而反映局部脑功能的改变^[23]。脑连接指的是不同脑区之间相互联系和相互作用,能够有效地揭示脑功能的组织和整合。大脑是一个复杂而高效的网络系统,许多证据表明,神经系统能够快速、高效地完成信息整合^[24],这一过程需要大脑不同区域的广泛参

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2024.04.025

*基金项目:国家自然科学基金面上项目(81672249,81972154,82172536)

1 山东大学齐鲁医院康复中心,山东省济南市,250012; 2 通讯作者

第一作者简介:孙志芳,女,硕士研究生; 收稿日期:2022-01-03

与。因此,除了研究局部脑结构的代谢活动,这些结构间的功能网络变化也是研究热点之一,有助于我们发现PD-MCI患者脑区域间的相互联系,揭示其神经生理功能改变,探索疾病的临床生物标志物。

静息态和任务态是大脑的2种功能状态,前者是指大脑不执行具体任务、保持清醒安静、放松时的状态,是大脑所处的各种复杂状态中最基础、最本质的状态,后者主要是指大脑在执行记忆、识别以及运动等具体任务时的功能状态。我们猜测,不同状态下,PD-MCI患者的脑代谢与脑网络功能可能存在差异。过去的几年里,越来越多的神经影像研究报告了PD-MCI脑代谢及脑功能变化,本文分别对静息态与任务态下PD-MCI患者脑代谢与脑网络功能改变展开论述。

2.1 PD-MCI脑区代谢活动改变

目前研究表明,PD-MCI的整体代谢模式逐渐从认知正常PD患者中顶叶、枕叶(有时是额叶)等较小区域低代谢发展到PD-MCI中更广泛的顶叶、枕叶、额叶和后颞叶簇(较小程度)低代谢,最后在PD-D中逐渐发展到广泛的顶叶、枕叶、额叶和颞叶低代谢^[22,25-26]。随着研究的深入,其他结构在PD-MCI中的作用逐渐被大家认识到。

2.1.1 PD-MCI静息态脑区代谢活动改变:PD-MCI患者认知能力下降的病理生理过程尚不明确,但研究发现PD-D与PD-MCI患者后扣带回、枕叶皮质、中央前回、辅助运动区等脑结构均出现低代谢的改变^[25-26]。一项基于18F-FDG PET代谢的前瞻性队列研究结果提示,后扣带回、枕叶皮质(Brodmann区域18/19)和尾状核的低代谢可有效预示PD向PD-D的转化过程^[25]。2016年,初君盛等^[27]的一项研究发现,与无认知障碍的PD患者组相比,PD-MCI患者组表现为双侧枕叶代谢降低,推测其可作为PD-MCI的影像学标志物;还表现为双侧小脑、双侧岛叶代谢增高,可能与相关脑区代偿有关。González-Redondo R等^[26]对46例PD患者进行MRI与FDG-PET成像,结果表明PD-MCI组中央前回和辅助运动区18F-FDG PET的低代谢发生于MRI上的萎缩性变化之前,提示中央前回与辅助运动区参与认知障碍的发生,且结构改变先于功能改变。患有快速眼动睡眠行为障碍的PD患者的认知能力较低,有更高的轻度认知障碍相似性,后皮质低代谢的可能性也高于不伴有这种障碍的PD患者^[28],推测进行性后皮质损伤可能与帕金森病患者的认知减退和痴呆发展有关。Klassen BT等^[29]采用EEG分析脑电活动时发现,PD合并痴呆或合并轻度认知障碍患者的慢波活动增多。PD-MCI患者脑结构代谢表现多样,不同研究结论存在差异,未来可与广泛的神经心理测试结合,增加对PD-MCI的检出。

2.1.2 PD-MCI任务态下脑区代谢活动改变:在对静息态下脑结构代谢改变研究逐渐深入的同时,随着功能影像学技术

的发展,更多学者开始关注其任务态下的改变。Fengler S等^[30]报道,认知障碍相关的执行功能障碍在前驱期PD患者中最常见,推断可以根据执行功能障碍程度来预测PD-MCI及PD-D的发展,并建议将执行功能障碍作为前驱性PD的另一种非运动特征考虑。Lewis SJ等^[31]发现,与帕金森病非认知障碍患者相比,PD-MCI患者在完成工作记忆的提取和操作任务时,双侧尾状核、右侧壳核及背外侧和腹外侧前额叶皮层激活减弱,这表明异常的额叶-纹状体环路在此过程中起重要作用。一项基于fMRI的简单运动任务和计数任务的双重任务范式研究结果表明,小脑蚓部和小脑前叶的小叶V参与认知与运动双重任务^[32],提示小脑的调控可影响PD的综合认知和运动网络。另一项研究PD患者小脑的神经活动和网络连接的研究结果显示,健康对照组执行双重运动和认知任务时,小脑前叶的右小脑蚓部和左小叶V被额外激活;相比之下,在PD患者中执行此双重任务时小脑区域没有额外激活^[33],该结果提示小脑可能在PD的双重任务缺陷中发挥作用。

近年来,关于PD患者在行走时脑激活的研究并不少见。2016年,Maidan I等^[34]以fNIRS为检测工具,观察了68例PD患者在完成常规步行、双重任务步行、跨越障碍步行3项任务时前额叶皮层脑功能的变化,结果表明,在执行双重任务和跨越障碍步行时,PD患者前额叶皮质激活程度较高,提示认知能力在完成复杂步行任务中起重要作用,且前额叶皮质激活程度取决于执行任务的性质。Pelicioni PHS等^[35]发现,与健康对照组相比,PD组在执行需要抑制控制的更复杂的步行任务时,背外侧前额叶皮层、辅助运动区和运动前皮层的皮层活动减少,这可能反映了皮层下多通路损伤,导致认知和运动资源动员不足。此类研究结果提示,可以建立针对运动和认知的多模式干预,进一步研究不同训练方案对PD患者背外侧前额叶皮层活动的影响,以改善PD患者的认知和运动灵活性,进一步改善运动功能。

脑代谢相关研究提示,静息态下PD-MCI患者脑代谢活动主要表现为低代谢,而在简单执行功能任务训练或记忆提取任务下,表现为前额叶皮层激活减弱,而在执行较复杂的步行任务时,前额叶皮层激活较多。前期研究已经证实,前额叶皮层,特别是背外侧前额叶皮层在执行功能中发挥着重要作用^[36],对计划、工作记忆和认知灵活性在内的认知功能管理至关重要。该结论进一步强调了探索前额叶与认知障碍关系的重要性,也为PD-MCI患者认知及运动康复策略的制定提供一定理论依据。

2.2 PD-MCI脑功能网络改变

大脑神经连接网络可分为结构性脑网络、功能性网络、因效性网络。结构性网络主要基于MRI和弥散张量成像(diffusion tensor imaging, DTI)等能反映脑生理结构的影像手段来研究,而功能性脑网络和因效性脑网络主要基于

fMRI、fNIRS、EEG等脑功能成像技术进行探索。已确认并分离的静息态网络包括:默认网络(default mode network, DMN)、执行控制网络(executive control network, ECN)、额顶网络(fronto-parietal network, FPN)、背侧注意网络(dorsal attention network, DAN)、感觉运动网络(sensorimotor network, SMN)、突显网络(salience network, SN)等,涉及运动、执行功能、视空间、语言、记忆等功能^[37]。其中,在MCI患者的脑网络研究中,DMN是研究的热点。而功能连接(functional connectivity, FC)更能反映空间上分离的大脑区域,在动态生理变化的时间过程中的相关性^[38]。

2.2.1 PD-MCI静息态下脑功能网络改变:研究发现,PD-MCI组与健康对照组相比,DMN、SMN和视觉网络内均表现出特有的功能连接损伤,与其他大脑间的功能连通性显著降低;且所有PD患者均表现出SMN与边缘网络、腹侧注意网络与视觉网络之间的功能连接损伤^[39]。但也有研究发现,静息态下PD-MCI患者右侧额下回、后扣带回等脑结构间功能连接增强,可能与认知功能损害的代偿表现有关^[40-41]。岛叶皮层被认为参与协调认知网络的功能,如FPN和DMN^[42]。Fathy YY等^[43]进行的一项回顾性研究表明,前岛叶皮层作为一个已知的网络连接枢纽,可能通过与前扣带回失去连接,导致DMN和FPN网络间的不稳定,进而参与PD相关的认知障碍。该结果进一步提示,DMN的连接改变可能是导致其认知功能下降的关键因素。解剖学与脑功能成像研究发现,后扣带回是参与形成DMN的关键部分^[44],而静息态下脑代谢相关研究发现,PD-MCI患者后扣带回表现为低代谢^[25]。因此,后扣带回代谢改变及DMN的功能连通性改变可能是PD-MCI的潜在神经影像学标志物,有望成为其治疗的靶点。PD-MCI的脑网络机制尚不明确,其潜在机制与内在联系仍需我们去进一步探索。

“双重综合征假说”将PD-MCI分为2种亚型:额纹状体型和后皮质型,前者以注意力和执行功能缺陷为特征,后者以视觉空间、记忆和语言缺陷为特征,与非多巴胺功能障碍和皮质路易体有关^[45]。通过对不同认知亚型的PD-MCI患者进行分析,发现与额纹状体缺陷型患者相比,后皮质缺陷型患者的基底神经节网络内功能连接增加,而额纹状体缺陷型患者的多个网络之间的网络间功能连接减少,包括视觉、显著性、基底神经节、DMN、SMN、DAN和FPN^[46]。Baggio HC等^[47]研究发现,PD-MCI患者的右侧额叶区域和DAN之间的连接性降低,与执行功能及注意力的受损有显著相关性;DMN与枕叶及顶叶区域的连通性增加,与其视空间能力的下降具有一定相关性。这些结果表明,PD-MCI患者脑网络的连通性变化可能是PD患者发生不同临床特征认知障碍的病理生理学基础,也间接支持“双重综合征假说”。提示某种程度上可以根据静息态功能连接区分不同认知亚型的PD-

MCI患者,未来可以通过进一步的随访研究,探究其不同亚型发展为PD-D的风险。

2.2.2 PD-MCI任务态下脑功能网络改变:近年来对帕金森病认知障碍的研究重点集中在早期认知功能的改变,其中执行功能障碍和视空间障碍是其典型特征,可能伴有记忆障碍,增加了早期进展为PD-D的风险。Ekman U等^[48-49]对PD-MCI患者任务诱导下的脑代谢及脑连接改变进行研究,结果发现,在完成工作记忆任务时,PD-MCI患者比PD认知正常的患者在前扣带回、尾状核、内侧和背外侧额叶皮层和左侧中央前回的功能连接降低。言语流畅性任务被广泛用于评估执行功能,Hamada T等^[50]研究发现,与无认知障碍的PD患者及健康人相比,PD-MCI组在言语流畅性的转化中表现较差,且与突显网络中功能连接减少有关。Nguyen T等^[51-52]通过fNIRS系统,测量正常人与认知障碍患者在静息状态和语言流利度测试时的前额叶皮质血流动力学反应,并对功能连接进行评估,结果表明,在语言流利度测试中,正常人的大脑半球间连接水平明显强于大脑半球内连接水平;而在认知障碍患者中,半球间连接与半球内连接则无明显差异。此外,与正常人相比,在静息状态下认知障碍患者的右脑半球内和大脑半球间的连接水平更高,而在语言流利度测试中其左脑半球内和大脑半球间的连接较低^[51-52]。

目前相关研究提示,任务态下PD-MCI患者特定脑区的功能连通性降低且半球间连通性发生改变。但国内外研究较多关注PD-MCI患者皮层激活改变,而对其任务态下脑功能网络改变的研究相对较少,且主要以言语流畅性任务及工作记忆为主,可能受其执行不同任务时信息采集技术及时长的限制。也可能与PD-MCI表现形式多样、影响因素较多、任务态设置较难统一有关。前期研究表明,帕金森病的部分运动症状与认知障碍严重程度相关。因此,未来可设置针对性的运动任务,研究运动和认知障碍与功能连接异常的关系。

在研究脑代谢与功能网络方面,不同的脑功能成像技术均有其局限性,PET具有高敏感度及高特异性等特点,但其价格昂贵且便携性较差;fMRI具有很强的空间分辨率,但其时间分辨率低、费用昂贵、便携性较差、使用限制较多;EEG的时间分辨率很强,使用简单,但其空间分辨率低;fNIRS可通过检测局部血氧浓度变化反映神经活动,进而探索大脑皮质功能活动^[53],相较于fMRI,其具有安全无创、便于移动、抗运动干扰、抗电磁干扰、时空分辨率高、允许长时程监测等优点,可实现不同任务态下脑代谢及脑功能连接分析,多方面弥补了fMRI的不足,有望为PD-MCI的早期诊断提供一个新视角和新思路。

3 小结

综上所述,随着神经影像学的进步,功能影像学评估为

进一步研究PD-MCI病理及深层神经生理机制提供了重要的观察手段。脑代谢活动改变和脑网络功能损害与PD-MCI患者的认知缺陷相关。特定脑功能网络的损伤是PD-MCI临床症状产生的基础,但损伤与调控机制仍不清楚。深入研究PD-MCI的脑功能改变,帮助我们进一步了解其发生发展机制,寻找可改善帕金森病认知功能的治疗靶点,进行早期危险因素评估、干预和治疗,延缓疾病进展、提高患者生活质量,减轻家庭和社会负担。既往研究表明,PD-MCI患者的多个脑结构代谢及脑功能网络发生改变,但能否将其变化作为临床诊断标志物有待更深入研究。目前已有研究尝试将fNIRS与EEG、fMRI等技术结合^[54],取长补短,实现最优化成像分析。未来可采用多模态脑成像系统,同时获得高时间-空间分辨率信息,动态观察PD-MCI患者脑的信息加工过程,进一步探索其神经生理机制。

参考文献

- [1] Tolosa E, Gaig C, Santamaría J, et al. Diagnosis and the premotor phase of Parkinson disease[J]. *Neurology*, 2009, 72 (7 Suppl):S12—S20.
- [2] Kehagia AA, Barker RA, Robbins TW. Neuropsychological and clinical heterogeneity of cognitive impairment and dementia in patients with Parkinson's disease[J]. *Lancet Neurol*, 2010, 9(12):1200—1213.
- [3] Sanford AM. Mild cognitive impairment[J]. *Clin Geriatr Med*, 2017, 33(3):325—337.
- [4] Johnson DK, Langford Z, Garnier-Villareal M, et al. Onset of mild cognitive impairment in Parkinson disease[J]. *Alzheimer Dis Assoc Disord*, 2016, 30(2):127—133.
- [5] Adler CH, Caviness JN, Sabbagh MN, et al. Heterogeneous neuropathological findings in Parkinson's disease with mild cognitive impairment[J]. *Acta Neuropathol*, 2010, 120 (6):827—828.
- [6] 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.
- [7] Delgado-Alvarado M, Gago B, Navalpotro-Gomez I, et al. Biomarkers for dementia and mild cognitive impairment in Parkinson's disease[J]. *Mov Disord*, 2016, 31(6):861—881.
- [8] Tang H, Gao Y, Zhang Q, et al. Chronic cerebral hypoperfusion independently exacerbates cognitive impairment within the pathogenesis of Parkinson's disease via microvascular pathologies[J]. *Behav Brain Res*, 2017(333):286—294.
- [9] Litvan I, Goldman JG, Tröster AI, et al. Diagnostic criteria for mild cognitive impairment in Parkinson's disease: movement disorder society task force guidelines[J]. *Mov Disord*, 2012, 27(3):349—356.
- [10] Compta Y, Martí MJ, Ibarretxe-Bilbao N, et al. Cerebrospinal tau, phospho-tau, and beta-amyloid and neuropsychological functions in Parkinson's disease[J]. *Mov Disord*, 2009, 24(15):2203—2210.
- [11] Perry EK, Curtis M, Dick DJ, et al. Cholinergic correlates of cognitive impairment in Parkinson's disease: comparisons with Alzheimer's disease[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1985, 48(5):413—421.
- [12] Healy DG, Falchi M, O'Sullivan SS, et al. Phenotype, genotype, and worldwide genetic penetrance of LRRK2-associated Parkinson's disease: a case-control study[J]. *Lancet Neurol*, 2008, 7(7):583—590.
- [13] Nie K, Zhang Y, Gan R, et al. Polymorphisms in immune/inflammatory cytokine genes are related to Parkinson's disease with cognitive impairment in the Han Chinese population[J]. *Neurosci Lett*, 2013(541):111—115.
- [14] Zhang Y, Feng S, Nie K, et al. Catechol-O-methyltransferase Val158Met polymorphism influences prefrontal executive function in early Parkinson's disease[J]. *J Neurol Sci*, 2016(369):347—353.
- [15] Bezdicek O, Růžicka F, Fendrych Mazancova A, et al. Frontal assessment battery in Parkinson's disease: validity and morphological correlates[J]. *J Int Neuropsychol Soc*, 2017, 23(8):675—684.
- [16] Gao Y, Nie K, Huang B, et al. Changes of brain structure in Parkinson's disease patients with mild cognitive impairment analyzed via VBM technology[J]. *Neurosci Lett*, 2017(658):121—132.
- [17] Rektor I, Svátková A, Vojtíšek L, et al. White matter alterations in Parkinson's disease with normal cognition precede grey matter atrophy[J]. *PLoS One*, 2018, 13 (1): e0187939.
- [18] Behnke S, Pilotto A, Liepelt-Scarfone I, et al. Third ventricular width assessed by transcranial ultrasound correlates with cognitive performance in Parkinson's disease[J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2019(66):68—73.
- [19] 张豪杰,李芳,李晔金子,等.神经影像在卒中后脑可塑性机制中的应用进展[J].*中国康复理论与实践*, 2021, 27(1):48—53.
- [20] 杨浩,余秋蓉,魏或,等.脑卒中运动功能障碍的局部一致性fMRI研究[J].*中国康复医学杂志*, 2020, 35(1):10—16.
- [21] Bulgarelli C, de Klerk CCJM, Richards JE, et al. The developmental trajectory of fronto-temporoparietal connectivity as a proxy of the default mode network: a longitudinal fNIRS investigation[J]. *Hum Brain Mapp*, 2020, 41 (10): 2717—2740.
- [22] Garcia-Garcia D, Clavero P, Gasca Salas C, et al. Posterior parietooccipital hypometabolism may differentiate mild cognitive impairment from dementia in Parkinson's disease [J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2012, 39 (11): 1767—1777.
- [23] Liao LD, Tsytarev V, Delgado-Martínez I, et al. Neurovascular coupling: in vivo optical techniques for functional brain imaging[J]. *Biomed Eng Online*, 2013(12):38.
- [24] Leitgeb EP, Šterk M, Petrijan T, et al. The brain as a complex network: assessment of EEG-based functional connectivity patterns in patients with childhood absence epilep-

- sy[J]. *Epileptic Disord*, 2020, 22(5):519—530.
- [25] Bohnen NI, Koeppe RA, Minoshima S, et al. Cerebral glucose metabolic features of Parkinson disease and incident dementia: longitudinal study[J]. *J Nucl Med*, 2011, 52(6):848—855.
- [26] González-Redondo R, García-García D, Clavero P, et al. Grey matter hypometabolism and atrophy in Parkinson's disease with cognitive impairment: a two-step process[J]. *Brain*, 2014, 137(Pt 8):2356—2367.
- [27] 初君盛, 刘婷红, 臧貽征, 等. 伴有轻度认知障碍的帕金森病(18)F-FDG PET的统计参数图分析[J]. *中华医学杂志*, 2018, 98(33):2632—2635.
- [28] Arnaldi D, Morbelli S, Brugnolo A, et al. Functional neuroimaging and clinical features of drug naive patients with de novo Parkinson's disease and probable RBD[J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2016(29):47—53.
- [29] Klassen BT, Hentz JG, Shill HA, et al. Quantitative EEG as a predictive biomarker for Parkinson disease dementia[J]. *Neurology*, 2011, 77(2):118—124.
- [30] Fengler S, Liepelt-Scarfone I, Brockmann K, et al. Cognitive changes in prodromal Parkinson's disease: a review[J]. *Mov Disord*, 2017, 32(12):1655—1666.
- [31] 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.
- [32] Wu T, Liu J, Hallett M, et al. Cerebellum and integration of neural networks in dual-task processing[J]. *Neuroimage*, 2013(65):466—475.
- [33] Gao L, Zhang J, Hou Y, et al. The cerebellum in dual-task performance in Parkinson's disease[J]. *Sci Rep*, 2017(7):45662.
- [34] Maidan I, Nieuwhof F, Bernad-Elazari H, et al. The role of the frontal lobe in complex walking among patients with Parkinson's disease and healthy older adults: an fNIRS study[J]. *Neurorehabil Neural Repair*, 2016, 30(10):963—971.
- [35] Pelicioni PHS, Lord SR, Okubo Y, et al. People with Parkinson's disease exhibit reduced cognitive and motor cortical activity when undertaking complex stepping tasks requiring inhibitory control[J]. *Neurorehabil Neural Repair*, 2020, 34(12):1088—1098.
- [36] Panikratova YR, Vlasova RM, Akhutina TV, et al. Functional connectivity of the dorsolateral prefrontal cortex contributes to different components of executive functions[J]. *Int J Psychophysiol*, 2020(151):70—79.
- [37] 彭乔君, 王玉凤, 刘新, 等. 帕金森病非运动症状脑功能网络特征及其调控研究进展[J]. *中国神经免疫学和神经病学杂志*, 2020, 27(5):407—411.
- [38] Friston KJ. Functional and effective connectivity: a review[J]. *Brain Connect*, 2011, 1(1):13—36.
- [39] 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.
- [40] Wang Z, Jia X, Chen H, et al. Abnormal spontaneous brain activity in early Parkinson's disease with mild cognitive impairment: a resting-state fMRI study[J]. *Front Physiol*, 2018(9):1093.
- [41] Zhan ZW, Lin LZ, Yu EH, et al. Abnormal resting-state functional connectivity in posterior cingulate cortex of Parkinson's disease with mild cognitive impairment and dementia[J]. *CNS Neurosci Ther*, 2018, 24(10):897—905.
- [42] Menon V, Uddin LQ. Saliency, switching, attention and control: a network model of insula function[J]. *Brain Struct Funct*, 2010, 214(5—6):655—667.
- [43] Fathy YY, Hepp DH, de Jong FJ, et al. Anterior insular network disconnection and cognitive impairment in Parkinson's disease[J]. *Neuroimage Clin*, 2020(28):102364.
- [44] Miller SL, Celone K, DePeau K, et al. Age-related memory impairment associated with loss of parietal deactivation but preserved hippocampal activation[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2008, 105(6):2181—2186.
- [45] Williams-Gray CH, Evans JR, Goris A, et al. The distinct cognitive syndromes of Parkinson's disease: 5 year follow-up of the CamPaIGN cohort[J]. *Brain*, 2009, 132(Pt 11):2958—2969.
- [46] Devignes Q, Bordier C, Viard R, et al. Resting-state functional connectivity in frontostriatal and posterior cortical subtypes in Parkinson's disease-mild cognitive impairment[J]. *Mov Disord*, 2022, 37(3):502—512.
- [47] 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.
- [48] Ekman U, Eriksson J, Forsgren L, et al. Longitudinal changes in task-evoked brain responses in Parkinson's disease patients with and without mild cognitive impairment[J]. *Front Neurosci*, 2014(8):207.
- [49] 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.
- [50] Hamada T, Higashiyama Y, Saito A, et al. Qualitative deficits in verbal fluency in Parkinson's disease with mild cognitive impairment: a clinical and neuroimaging study[J]. *J Parkinsons Dis*, 2021, 11(4):2005—2016.
- [51] Nguyen T, Kim M, Gwak J, et al. Investigation of brain functional connectivity in patients with mild cognitive impairment: a functional near-infrared spectroscopy (fNIRS) study[J]. *J Biophotonics*, 2019, 12(9):e201800298.
- [52] 邵佳慧, 吴毅. 功能性近红外光谱技术在认知障碍中的应用进展[J]. *中华物理医学与康复杂志*, 2021, 43(9):862—864.
- [53] 刘宝根, 周兢, 李菲菲. 脑功能成像的新方法: 功能性近红外光谱技术(fNIRS)[J]. *心理科学*, 2011, 34(4):943—949.
- [54] Uchitel J, Vidal-Rosas EE, Cooper RJ, et al. Wearable, integrated EEG-fNIRS technologies: a review[J]. *Sensors (Basel)*, 2021, 21(18):6106.