

早中期帕金森病患者脑铁沉积及血流量改变对运动症状的影响

房进平 温齐平 王艺璇 李优伟 刘爱贤 方伯言

100144 首都医科大学附属北京康复医院神经康复中心 帕金森医学中心(房进平、王艺璇、刘爱贤、方伯言), 康复放射科(温齐平、李优伟)

通信作者: 方伯言, Email: fangboyanv@163.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2022.06.002

【摘要】目的 探讨早中期帕金森病(PD)患者丘脑底核(STN)、苍白球内侧部(GPi)的铁沉积和脑血流量(CBF)改变,以及两者与运动症状的关系,并分析PD铁沉积与血流量改变之间的关系。**方法** 纳入2020年7—10月在首都医科大学附属北京康复医院神经康复中心住院的34例Hoehn-Yahr分期为I~III期的PD患者为PD组,同期纳入17名健康体检者为对照组。对所有受试者行全脑磁共振常规序列、3D T1 Bravo、定量磁化率图(QSM)及三维动脉自旋标记(3D-ASL)序列扫描,基于基底神经节亚区图谱、QSM和3D-ASL成像方法,使用Matlab软件和自定义代码提取STN及Gpi的QSM值和CBF值。采用Hoehn-Yahr分期、国际运动障碍协会统一PD评定量表第2、3部分(MDS-UPDRS II and III)、10 m步行速度及三维步态分析(包括步频、步速、跨步时间、摆动相、对侧支撑相及步长)评估患者的运动症状。采用Pearson相关或Spearman相关分析PD患者影像学指标与运动症状的相关性。**结果** 两组年龄、性别比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。PD组STN及Gpi的QSM值、Gpi的CBF值高于对照组[0.008(0, 0.019)ppm比-0.003(-0.015, 0.009)ppm、-0.003(-0.011, 0.009)ppm比-0.014(-0.023, -0.007)ppm、0.715(0.657, 0.790)比0.617(0.584, 0.704)],差异有统计学意义($P < 0.05$)。PD患者STN、Gpi的CBF值与MDS-UPDRS II评分呈正相关($r=0.352, 0.376; P < 0.05$), Gpi的QSM值与跨步时间呈正相关($r=0.381, P < 0.05$); PD患者Gpi的QSM值与10 m步行舒适速度、步速、步频、步长呈负相关($r=-0.475, -0.584, -0.462, -0.533; P < 0.05$)。PD患者STN及Gpi的QSM值与CBF值不存在相关性($P > 0.05$)。**结论** 通过QSM和3D-ASL同时评估PD早中期患者特定脑区的铁沉积和CBF具有一定的价值,有助于监测PD进展,而PD脑铁含量和血流量间的准确关系仍待进一步研究。

【关键词】 帕金森病; 丘脑底核; 苍白球内侧部; 脑血流量; 运动症状

基金项目: 国家重点研发计划(2018YFC0115405); 首都医科大学附属北京康复医院科技发展专项(2019-015)

Effect of brain iron deposition and blood flow on motor symptoms of Parkinson disease in early and middle stage

Fang Jinping, Wen Qiping, Wang Yixuan, Li Youwei, Liu Aixian, Fang Boyan
Parkinson's Medical Center, Neurorehabilitation Center, Beijing Rehabilitation Hospital, Capital Medical University, Beijing 100144, China (Fang JP, Wang YX, Liu AX, Fang BY); Rehabilitation Radiology Department, Beijing Rehabilitation Hospital, Capital Medical University, Beijing 100144, China (Wen QP, Li YW)
Corresponding author: Fang Boyan, Email: fangboyanv@163.com

【Abstract】Objective To investigate the effect of iron deposition and blood flow in subthalamic nucleus (STN) and globus pallidus internus (Gpi) on motor symptoms of early and middle stage of Parkinson disease (PD). And to analyze the relation between iron deposition and blood flow of PD. **Methods** A total of 34 PD patients hospitalized in Neurorehabilitation Center of Beijing Rehabilitation Hospital affiliated to Capital Medical University, who were diagnosed as stage I to III according to Hoehn-Yahr (H-Y), from July to October 2020 were recruited as PD group, and another 17 healthy people were enrolled as control group in the same period. All subjects underwent whole-brain MR conventional sequence, 3D T1 Bravo, quantitative magnetic resonance imaging (QSM) and 3D arterial spin labeling (3D-ASL) sequence scanning. Based on the map of basal ganglia subregion, QSM and 3D-ASL imaging methods, the QSM and CBF values of STN and Gpi were extracted by Matlab software and user-defined code. All patients' motor symptoms were assessed by H-Y

Scale, MDS-UPDRS II and III, 10-meter walking speed and 3D gait analysis (including step frequency, step speed, step time, swing phase, contralateral support phase and step length). Pearson correlation or Spearman correlation were used to analyze the correlation between imaging indexes and motor symptoms in PD patients.

Results There were no significant differences in age and gender between the two groups ($P > 0.05$). The QSM values in STN and GPi, and the CBF value in GPi of PD group were higher than those of the control group [0.008 (0, 0.019) ppm vs -0.003 (-0.015, 0.009) ppm; -0.003 (-0.011, 0.009) ppm vs -0.014 (-0.023, -0.007) ppm; 0.715 (0.657, 0.790) vs 0.617 (0.584, 0.704)], and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The CBF values in STN and GPi of PD patients were positively correlated with MDS-UPDRS II ($r=0.352, 0.376$; $P < 0.05$). The QSM value in GPi was positively correlated with step time ($r=0.381, P < 0.05$). The QSM value in GPi of PD patients were negatively correlated with 10-meter walking speed, step speed, step frequency and step length ($r=-0.475, -0.584, -0.462, -0.533$; $P < 0.05$). There was no correlation between the QSM value and the CBF value of STN and GPi in PD patients ($P > 0.05$). **Conclusions** The simultaneous assessment of iron deposition and CBF in specific brain regions of PD patients in early and middle stage by QSM and 3D-ASL is of certain value, and may help monitor the progress of PD. However, the exact relationship between the content of iron brain and blood flow in PD remains to be further studied.

【Key words】 Parkinson disease; Subthalamic nucleus; Globus pallidus internus; Cerebral blood flow; Motor symptom

Fund programs: National Key Research and Development Program of China (2018YFC0115405); Scientific Research Fund of Beijing Rehabilitation Hospital (2019-015)

PD是中老年人常见的神经系统变性疾病,其主要病理改变是黑质纹状体多巴胺能神经元的进行性变性丢失,早期病理研究就已发现黑质中存在铁沉积^[1]。基于MRI对脑铁沉积的研究显示,大脑铁含量的增加与年龄相关的运动功能障碍密切相关^[2]。近年来多项影像学研究证实在PD患者中存在铁沉积现象^[3-5],颅内异常铁沉积被认为是PD的发病机制之一,但还不清楚体内过量的铁是直接导致组织损伤还是仅仅是一种附带现象^[6]。定量磁化率图(quantitative susceptibility mapping, QSM)是在磁敏感性加权成像的基础上发展起来的一种量化生物组织内磁化率分布的MRI技术,可定量脑铁含量且准确率高。近年来,应用QSM研究PD铁沉积逐渐成为热点。丘脑底核(subthalamic nucleus, STN)和苍白球内侧部(globus pallidus internus, GPi)是基底节神经环路的重要组成部分,也是深部脑刺激手术治疗PD的两个主要靶点,目前应用QSM对STN及GPi靶点定位较多且精确度上有明显优势^[7-8],但对STN及GPi定量研究及评价其与运动障碍之间的相关性研究较少。同时,铁异常增多诱导氧化应激,通过芬顿反应产生损伤性氧化物羟自由基,可能破坏血管,影响血流量。本研究应用QSM及三维动脉自旋标记(three-dimensional arterial spin labeling, 3D-ASL)评估STN及GPi的铁沉积及血流量改变与运动症状关系,并探讨PD脑铁沉积与血流量改变之间的关系,以期探索PD患者病理生理机制。

对象与方法

一、研究对象

纳入2020年7—10月在首都医科大学附属北

京康复医院神经康复中心住院的34例PD患者为研究对象。同期招募年龄相匹配的17名健康体检者为对照组。PD组纳入标准:符合2015年国际运动障碍协会PD诊断标准^[9];年龄 < 75 岁;Hoehn-Yahr(H-Y)分期为早中期(I~III期)^[10]。PD组排除标准:诊断为不典型帕金森综合征和继发性帕金森综合征;合并颅内感染、外伤、畸形、颅内占位等异常;有家族性PD史或其他影响结果的重大病史;患有其他影响结果的重大疾病。对照组纳入标准:性别、年龄、受教育程度等方面与PD组相匹配。对照组排除标准:有神经疾病史、精神疾病史、头颅外伤史及其他可能影响中枢神经系统的疾病。所有受试者均对本研究知情同意并签署知情同意书。本研究经首都医科大学附属北京康复医院伦理委员会审核批准(伦理批号:2018bkky022)。

二、方法

1.研究方法:本研究为横断面研究。收集患者年龄、性别、病程、H-Y分期、国际运动障碍协会统一PD评定量表第2部分(Movement Disorders Unified Parkinson's Disease Rating Scale, MDS-UPDRS II)及第3部分(MDS-UPDRS III)评分^[11]、10 m步行速度^[12]、三维步态分析^[13](包括步频、步速、跨步时间、摆动相、对侧支撑相及步长)。(1)MRI扫描及检查方法:所有被试者均使用美国GE Pioneer 3.0T MRI扫描仪进行扫描,使用头颈联合32通道线圈进行头部扫描。所有受试者呈仰卧位,头部于头线圈内固定,连续获取覆盖全脑的横断面图像。对所有受试者行全脑MR常规序列、3D T1 Bravo、QSM及3D-ASL序列扫描。扫描参数:3D T1 Bravo[重复时间/回波时间(TR/TE)=8.6/3.3 ms,翻转角=12°,视野=

256 mm × 256 mm, 矩阵=256 × 256, 层厚=1 mm, 半带宽=41.67 kHz]; QSM(TR/TE =51.5/4.2 ms, 回波数=8, 翻转角=20°, 视野=256 mm × 256 mm, 矩阵=320 × 320, 层厚=2 mm, 半带宽=50.00 kHz); 3D-ASL(TR/TE=4 904/10.8 ms, 螺旋臂数目=8个, 每个螺旋臂采样点=512, 有效空间分辨率=4.03 mm³, 激励次数=3次, 标记后延迟时间=2.0 s, 视野=260 mm × 260 mm, 层厚=4.0 mm)。(2) 图像处理及数据收集方法: ①使用SPM 12软件包(<https://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/software/spm12/>) 在 Matlab 2013b 上, 将每个受试者的脑血流量(cerebral blood flow, CBF)通过结构像配准到加拿大蒙特利尔神经病学研究所标准空间, 对每个被试的CBF做除以全脑灰质均值的归一化。②使用STI Suite软件包(美国加利福尼亚大学伯克利分校研发)在 Matlab 2013b 上进行QSM重建, 具体包括制作brain mask、背景场去除和使用star QSM重建QSM。然后使用ANTs软件包(<http://stnava.github.io/ANTs>)将QSM图像通过结构像配准到加拿大蒙特利尔神经病学研究所152标准空间^[14]。③在基底神经节亚区图谱上选取研究感兴趣区(region of interest, ROI), 包括双侧STN、GPi。④使用自定义的 Matlab 代码从这些标准化的ROI中提取CBF值及QSM值。每个核团双侧ROI测量后, 取平均值记为该核团的值。

3. 统计学方法: 采用SPSS 25.0统计学软件分析数据。正态分布的计量资料用均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示, 组间比较采用独立样本 t 检验, 非正态分布的计量资料用中位数和四分位数 $[M(P_{25}, P_{75})]$ 表示, 组间比较采用Mann-Whitney U 检验。计数资料采用频数、构成比(%)表示, 组间比较采用 χ^2 检验。采用Pearson相关或Spearman相关分析PD患者影像学指标间及与临床运动症状的相关性。双侧检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 两组受试者一般资料比较: PD组年龄(59.150 ± 6.972)岁, 男11例, 女23例。对照组受试者年龄(56.650 ± 10.671)岁, 男10名, 女7名。两组受试者年龄、性别比较, 差异无统计学意义($t=0.877$, $P=0.390$; $\chi^2=3.279$, $P=0.070$)。

2. PD组疾病相关资料: PD组患者病程、H-Y分期、MDS-UPDRS II评分、MDS-UPDRS III评分等疾病相关资料见表1。

3. 两组受试者STN、GPi的QSM及CBF值比较: PD组患者STN、GPi的QSM值以及GPi的CBF值高于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 见表2。

表1 PD组患者疾病相关资料

项目	PD组($n=34$)
病程[年, $M(P_{25}, P_{75})$]	6.000(4.000, 9.250)
H-Y分期[例(%)]	
I期	3(8.82)
II期	23(67.65)
III期	8(23.53)
MDS-UPDRS II评分(分, $\bar{x} \pm s$)	13.060 ± 5.069
MDS-UPDRS III评分(分, $\bar{x} \pm s$)	34.030 ± 12.362
10 m步行速度(m/s, $\bar{x} \pm s$)	
舒适的速度	1.220 ± 0.219
最大速度	1.690 ± 0.258
三维步态分析	
步频(步/min, $\bar{x} \pm s$)	109.535 ± 9.486
步速(m/s, $\bar{x} \pm s$)	1.011 ± 0.214
跨步时间[s, $M(P_{25}, P_{75})$]	1.090(1.039, 1.150)
摆动相(% , $\bar{x} \pm s$)	60.399 ± 3.160
对侧支撑相[%, $M(P_{25}, P_{75})$]	10.838(9.159, 13.474)
步长(m, $\bar{x} \pm s$)	0.545 ± 0.096

注: PD 帕金森病; H-Y分期 Hoehn-Yahr分期; MDS-UPDRS 国际运动障碍协会统一帕金森病评定量表

4. PD患者影像学指标与临床资料的相关性分析: PD患者各ROI脑区的CBF值与MDS-UPDRS II评分呈正相关($P < 0.05$), GPi的QSM值与跨步时间呈正相关($P < 0.05$); 患者GPi的QSM值与10 m步行舒适速度、步频、步速、步长呈负相关($P < 0.05$)。PD患者各ROI脑区的QSM值、CBF值与病程、H-Y分期、MDS-UPDRS III评分10 m步行最大速度及三维步态中的摆动相、对侧支撑相不存在相关性($P > 0.05$)。见表3。PD患者STN及GPi的QSM值与CBF值不存在相关性($P > 0.05$)。

讨 论

PD患者STN、GPi处脑铁含量的差异性及相关性分析。本研究结果显示, PD组患者STN及GPi处的QSM值高于对照组, 且GPi的QSM值与10 m步行舒适速度、步频、步速、跨步时间、步长均存在相关性, 而STN的QSM值与运动症状不存在相关性。目前使用QSM技术探索PD患者深灰质核团中的铁沉积已成研究热点, 多数研究表明PD患者黑质铁沉积过多, 尤其是黑质致密部。一项针对PD患者黑质铁影像研究的Meta分析表明, QSM测量PD患者脑铁含量具有较强的稳定性和可重复性, 适合多中心研究, 且黑质中的铁含量与运动症状的严重程度相关^[15], 进一步说明黑质铁含量的增加可能是PD潜在病理机制。Chen等^[16]的研究未发现STN、齿状核中存在异常铁沉积, 且GPi、尾状核、壳核中的

表2 两组受试者STN、GPi的QSM及CBF值比较 [$M(P_{25}, P_{75})$]

组别	例数	STN		GPi	
		QSM值(ppm)	CBF值	QSM值(ppm)	CBF值
PD组	34	0.008(0, 0.019)	0.953(0.827, 1.072)	-0.003(-0.011, 0.009)	0.715(0.657, 0.790)
对照组	17	-0.003(-0.015, 0.009)	0.883(0.768, 1.005)	-0.014(-0.023, -0.007)	0.617(0.584, 0.704)
Z值		3.128	1.666	3.059	-2.218
P值		0.003	0.102	0.004	0.027

注: STN 丘脑底核; GPi 苍白球内侧部; QSM 定量磁化率; CBF 脑血流量; PD 帕金森病

表3 PD患者影像学指标与临床资料的相关性

项目	QSM值 ^a		CBF值 ^a		QSM值 ^b		CBF值 ^b	
	r值	P值	r值	P值	r值	P值	r值	P值
病程	0.019	0.916	0.075	0.673	-0.129	0.467	-0.003	0.987
H-Y分期	0.184	0.297	0.114	0.522	0.077	0.666	-0.021	0.908
MDS-UPDRS II评分	0.212	0.228	0.352	0.041	0.059	0.740	0.376	0.028
MDS-UPDRS III评分	0.193	0.275	0.094	0.596	-0.019	0.917	0.059	0.741
10 m步行速度								
舒适的速度	-0.317	0.068	-0.060	0.735	-0.475	0.005	-0.251	0.152
最大速度	-0.273	0.118	0.027	0.881	-0.312	0.072	-0.099	0.578
三维步态分析								
步频	-0.208	0.237	0.212	0.230	-0.462	0.006	0.112	0.530
步速	-0.219	0.213	-0.041	0.819	-0.584	<0.001	-0.051	0.774
跨步时间	0.277	0.113	-0.281	0.108	0.381	0.026	-0.122	0.492
摆动相	-0.014	0.938	-0.213	0.227	0.054	0.760	-0.155	0.380
对侧支撑相	-0.028	0.877	0.016	0.927	-0.213	0.226	0.043	0.808
步长	-0.116	0.513	-0.082	0.645	-0.533	0.001	0.131	0.461

注: PD 帕金森病; H-Y分期 Hoehn-Yahr分期; MDS-UPDRS 国际运动障碍协会统一帕金森病评定量表; QSM 定量磁化率; CBF 脑血流量; ^a为丘脑底核的测量值; ^b为苍白球内侧部的测量值

铁沉积与PD患者病情无显著相关性,表明这些核团内异常铁沉积可能是继发性退变的标志,与PD发病无直接关系。一项针对PD不同阶段脑内铁沉积的横断面研究发现,仅黑质(H-Y分期 I ~ IV期)和红核(H-Y分期 II ~ IV期)中的QSM值增高^[17];另一项探讨PD不同表型存在不同铁沉积模式的研究发现,震颤型PD患者与姿势步态异常型患者相比,齿状核处的QSM值增加^[18]。以上两项研究均未提取STN的QSM值且未将苍白球进行GPi亚区分析。Huang等^[19]的研究发现STN内部存在铁沉积梯度,而这种QSM梯度的缺失应被视为更严重运动障碍的图像标志物。Uchida等^[20]的研究发现多巴胺转运体特异性结合与纹状体QSM值呈负相关,壳核QSM值与MDS-UPDRS III评分呈正相关,尾状核QSM值与认知评分呈负相关。Fu等^[21]的研究发现PD不同区域铁沉积的时间特异性模式,该研究纳入30例对照和33例PD患者(11例早期PD和22例晚期PD),黑质和苍白球铁含量在整个病程中逐渐升高,壳核和尾状核铁含量仅在早期PD患者中显著升高,

而在晚期PD患者中铁沉积不明显。脑铁分布具有空间异质性,健康人中与运动功能相关的基底神经节区铁含量高,而参与运动协调的小脑铁含量相对较低,铁选择性分布在与运动功能相关的不同区域的原因尚不清楚,尸检报告显示在PD患者中基底神经节不同核团铁沉积具有明显差异性,尾状核及苍白球铁含量明显升高^[22],故不同核团的铁沉积增加可能导致不同症状。本研究结果显示,PD患者STN及GPi的QSM值与病程、H-Y分期、MDS-UPDRS III评分不存在相关性,GPi的QSM值与步频、步速、步长呈负相关。既往研究示STN的深部脑刺激手术对步态改善效果不佳,不但对药物难治性步态障碍PD患者的STN或GPi没有改善症状的作用,往往还会加重术后步态障碍^[23-24]。本研究通过评估STN和GPi的铁沉积结果,优化深部脑刺激手术治疗,下一步研究可扩大样本量,进行基于体素和图谱的QSM全面分析并将STN细化分析,进一步了解PD不同部位的铁沉积与运动症状及非运动症状的相关性。

两组受试者STN、GPi处血流量的差异性及相

关性分析。本研究结果显示,PD组患者GPi处的CBF值高于对照组,而STN处的CBF值与对照组比较,差异无统计学意义。虽然基底神经节功能障碍是PD病理生理改变的主导因素,但局部CBF在这些结构中是否存在改变,其特点及其可能的原因仍存在争议。关于PD患者中基底神经节区灌注改变的意见不一致,有研究描述过灌注不足,也有研究检测到血流增加或无变化。Kapitán等^[25]的研究显示在PD早期丘脑、STN和基底神经节区未有灌注改变,在病程较长的PD患者中才出现灌注减少,本研究结果显示PD患者STN及GPi处的CBF值与病程均不存在相关性。CBF通常与脑代谢密切相关,基于基底节神经环路的研究,PD患者GPi兴奋性增高,采用神经电生理监测方法可以发现PD患者GPi神经元放电率增加,故PD患者GPi处的CBF增加,且PD患者深部脑刺激术后GPi处的CBF减少^[26]。MDS-UPDRS II评分反映患者近期日常生活中的运动状况,被认为是检测疾病运动进展的敏感指标^[27]。本研究结果显示,PD患者STN及GPi的CBF值与MDS-UPDRS II评分呈正相关,表明STN及Gpi的血流量与运动症状的严重程度呈正相关。目前深部脑刺激手术不同刺激靶点的选择多以临床症状为主导,以减少多巴胺能药物为目的可优先考虑STN,对于有认知减退或情绪障碍的患者可优先考虑GPi^[28],PD患者脑内存在特异性的神经环路和特定靶点血流改变,靶点异常的CBF改变可能对深部脑刺激手术目标区的选择有一定的参考意义,实现对这些神经环路上关键靶点或者靶区的精准治疗。

PD患者铁含量与CBF的相关性分析。本研究探讨了早中期PD患者脑铁含量和血流灌注的特点及关系,结果显示在PD患者STN及GPi中的铁含量与CBF不存在相关性。既往研究表明,在AD病程中铁含量与壳核、GPi及海马处的CBF呈负相关,原因可能是铁异常增多诱导氧化应激反应造成血管损伤,从而导致脑血流灌注的平衡性逐渐受到影响甚至被破坏^[29]。Sheng等^[30]在多发硬化患者中发现铁沉积病变伴有CBF增加,可能是由于铁促进慢性炎症及细胞活性增加。Mykola等^[31]研究脑小血管病患者脑铁沉积与脑血流动力学关系,发现苍白球铁沉积增加与大脑中动脉搏动指数及血管阻力增加显著相关,原因可能是低灌注导致皮质下结构铁代谢病理变化及过度沉积,但在壳核中未发现明显的相关性。铁代谢病理变化与CBF变化之间的关系复杂,两者间准确的关系及病理生理机制有待在动物实验中验证。

本研究存在一定的局限性。本研究选择的ROI偏少,有待后续增多ROI甚至进行全脑的定量分析,从而全面地、精准地评价PD患者脑铁含量和血流灌注的特点及关系。另外,本研究只纳入了H-Y分期I~III期的PD患者,样本量少且忽略了PD症状偏侧化影响及患者中潜在的疾病类型,后续有待纳入更多样本量以验证研究结果。

综上所述,通过QSM和3D-ASL同时评估PD患者特定脑区的铁沉积和CBF具有一定的价值,提供了更完整的病变评估,有助于监测PD进展及纵向监测药物、康复及深部脑刺激手术疗效等,而PD患者脑铁含量和血流灌注的准确关系仍待进一步研究。

利益冲突 文章所有作者共同认可文章无相关利益冲突

作者贡献声明 构思与研究设计为房进平、温齐平、李优伟、刘爱贤、方伯言,资料收集、论文撰写为房进平、温齐平,统计分析为房进平、温齐平、王艺璇,论文修订为方伯言

参 考 文 献

- [1] Fearnley JM, Lees AJ. Ageing and Parkinson's disease: substantia nigra regional selectivity[J]. *Brain*, 1991, 114(Pt 5): 2283-2301. DOI: 10.1093/brain/114.5.2283.
- [2] Cass WA, Grondin R, Andersen AH, et al. Iron accumulation in the striatum predicts aging-related decline in motor function in rhesus monkeys [J]. *Neurobiol Aging*, 2007, 28(2): 258-271. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2005.12.010.
- [3] Kosta P, Argyropoulou MI, Markoula S, et al. MRI evaluation of the basal ganglia size and iron content in patients with Parkinson's disease[J]. *J Neurol*, 2006, 253(1): 26-32. DOI: 10.1007/s00415-005-0914-9.
- [4] Shahmaei V, Faeghi F, Mohammadbeigi A, et al. Evaluation of iron deposition in brain basal ganglia of patients with Parkinson's disease using quantitative susceptibility mapping [J]. *Eur J Radiol Open*, 2019, 6: 169-174. DOI: 10.1016/j.ejro.2019.04.005.
- [5] Langley J, He N, Huddleston DE, et al. Reproducible detection of nigral iron deposition in 2 Parkinson's disease cohorts [J]. *Mov Disord*, 2019, 34(3): 416-419. DOI: 10.1002/mds.27608.
- [6] 王雨翔, 孟凡超. 铁元素与帕金森病研究进展[J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2021, 24(16): 1465-1472. DOI: 10.12083/SYSJ.2021.15.029.
Wang YS, Meng FC. Research progress of iron element and Parkinson disease [J]. *Chinese Journal of Practical Nervous Diseases*, 2021, 24(16): 1465-1472.
- [7] Yu K, Ren Z, Li J, et al. Direct visualization of deep brain stimulation targets in patients with Parkinson's disease via 3-T quantitative susceptibility mapping[J]. *Acta Neurochir (Wien)*, 2021, 163(5): 1335-1345. DOI: 10.1007/s00701-021-04715-4.
- [8] Alkemade A, de Hollander G, Keuken MC, et al. Comparison of T2*-weighted and QSM contrasts in Parkinson's disease to visualize the STN with MRI [J]. *PLoS One*, 2017, 12(4): e0176130. DOI: 10.1371/journal.pone.0176130.
- [9] Postuma RB, Berg D, Stern M, et al. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease[J]. *Mov Disord*, 2015, 30(12): 1591-1601. DOI: 10.1002/mds.26424.

- [10] Hoehn MM, Yahr MD. Parkinsonism: onset, progression and mortality[J]. *Neurology*, 1967, 17(5): 427-442. DOI: 10.1212/wnl.17.5.427.
- [11] Goetz CG, Tilley BC, Shaftman SR, et al. Movement disorder society-sponsored revision of the unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): scale presentation and clinimetric testing results[J]. *Mov Disord*, 2008, 23(15): 2129-2170. DOI: 10.1002/mds.22340.
- [12] Lang JT, Kassan TO, Devaney LL, et al. Test-retest reliability and minimal detectable change for the 10-meter walk test in older adults with Parkinson's disease[J]. *J Geriatr Phys Ther*, 2016, 39(4): 165-170. DOI: 10.1519/JPT.000000000000068.
- [13] 王虎军, 王颖鹏, 方伯言, 等. 前臂负重对帕金森病患者行走过程中下肢时空参数和关节角度的影响[J]. *中国组织工程研究*, 2022, 26(15): 2307-2311. DOI: 10.12307/2022.581.
Wang HJ, Wang YP, Fang BY, et al. Effect of forearm weight-bearing on spatiotemporal parameters and joint angles of the lower limbs in patients with Parkinson's disease during walking[J]. *J Clin Rehabil Tis Eng Res*, 2022, 26(15): 2307-2311.
- [14] Acosta-Cabronero J, Cardenas-Blanco A, Betts MJ, et al. The whole-brain pattern of magnetic susceptibility perturbations in Parkinson's disease[J]. *Brain*, 2017, 140(1): 118-131. DOI: 10.1093/brain/aww278.
- [15] Pyatigorskaya N, Sanz-Morère CB, Gaurav R, et al. Iron imaging as a diagnostic tool for Parkinson's disease: a systematic review and Meta-analysis[J]. *Front Neurol*, 2020, 11: 366. DOI: 10.3389/fneur.2020.00366.
- [16] Chen Q, Chen Y, Zhang Y, et al. Iron deposition in Parkinson's disease by quantitative susceptibility mapping[J]. *BMC Neurosci*, 2019, 20(1): 23. DOI: 10.1186/s12868-019-0505-9.
- [17] Li KR, Avecillas-Chasin J, Nguyen TD, et al. Quantitative evaluation of brain iron accumulation in different stages of Parkinson's disease[J]. *J Neuroimaging*, 2022, 32(2): 363-371. DOI: 10.1111/jon.12957.
- [18] Chen J, Cai T, Li Y, et al. Different iron deposition patterns in Parkinson's disease subtypes: a quantitative susceptibility mapping study[J]. *Quant Imaging Med Surg*, 2020, 10(11): 2168-2176. DOI: 10.21037/qims-20-285.
- [19] Huang W, Ogbuji R, Zhou L, et al. Motoric impairment versus iron deposition gradient in the subthalamic nucleus in Parkinson's disease[J]. *J Neurosurg*, 2020; 1-7. DOI: 10.3171/2020.5.JNS201163.
- [20] Uchida Y, Kan H, Sakurai K, et al. Magnetic susceptibility associates with dopaminergic deficits and cognition in Parkinson's disease[J]. *Mov Disord*, 2020, 35(8): 1396-1405. DOI: 10.1002/mds.28077.
- [21] Fu X, Deng W, Cui X, et al. Time-specific pattern of iron deposition in different regions in Parkinson's disease measured by quantitative susceptibility mapping[J]. *Front Neurol*, 2021, 12: 631210. DOI: 10.3389/fneur.2021.631210.
- [22] Ramos P, Santos A, Pinto NR, et al. Iron levels in the human brain: a post-mortem study of anatomical region differences and age-related changes[J]. *J Trace Elem Med Biol*, 2014, 28(1): 13-17. DOI: 10.1016/j.jtemb.2013.08.001.
- [23] Merola A, Zibetti M, Angrisano S, et al. Parkinson's disease progression at 30 years: a study of subthalamic deep brain-stimulated patients[J]. *Brain*, 2011, 134(Pt 7): 2074-2084. DOI: 10.1093/brain/awr121.
- [24] 宋刚. 不同靶点脑深部电刺激治疗帕金森病患者的疗效特点[J]. *神经疾病与精神卫生*, 2017, 17(12): 867-871. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2017.12.009.
Song G. Characteristics of therapeutic effect of deep brain stimulation on different target spots in Parkinson disease patients[J]. *Journal of Neuroscience and Mental Health*, 2017, 17(12): 867-871.
- [25] Kapitán M, Ferrando R, Diéguez E, et al. Regional cerebral blood flow changes in Parkinson's disease: correlation with disease duration[J]. *Rev Esp Med Nucl*, 2009, 28: 114-120. DOI: 10.1016/S1578-200X(09)70019-1.
- [26] Peng S, Eidelberg D, Ma Y. Brain network markers of abnormal cerebral glucose metabolism and blood flow in Parkinson's disease[J]. *Neurosci Bull*, 2014, 30(5): 823-837. DOI: 10.1007/s12264-014-1472-x.
- [27] Harrison MB, Wylie SA, Frysinger RC, et al. UPDRS activity of daily living score as a marker of Parkinson's disease progression[J]. *Mov Disord*, 2009, 24(2): 224-230. DOI: 10.1002/mds.22335.
- [28] 冯涛. 重视神经调控技术在帕金森病治疗中的应用[J]. *中华神经科杂志*, 2021, 54(12): 1215-1224. DOI: 10.3760/cma.j.cn113694-20210817-00569.
Feng T. Pay attention to the application of neuromodulation therapy in Parkinson's disease[J]. *Chin J Neurol*, 2021, 54(12): 1215-1224.
- [29] Li D, Liu Y, Zeng X, et al. Quantitative study of the changes in cerebral blood flow and iron deposition during progression of Alzheimer's disease[J]. *J Alzheimers Dis*, 2020, 78(1): 439-452. DOI: 10.3233/JAD-200843.
- [30] Sheng H, Zhao B, Ge Y. Blood perfusion and cellular microstructural changes associated with iron deposition in multiple sclerosis lesions[J]. *Front Neurol*, 2019, 10: 747. DOI: 10.3389/fneur.2019.00747.
- [31] Mykola P, Svyrydova N, Trufanov Y. Susceptibility-weighted imaging and transcranial Doppler ultrasound in patients with cerebral small vessel disease[J]. *Neurol Sci*, 2020, 41(10): 2853-2858. DOI: 10.1007/s10072-020-04414-5.

(收稿日期: 2022-02-14)

(本文编辑: 赵金鑫)