专家述评

DOI:10.13406/j.cnki.cyxb.001271

帕金森病磁共振成像研究进展



金莉蓉，黄　振
（复旦大学附属中山医院神经内科，上海　200032）

【摘　要】帕金森病（Parkinson's disease，PD）是常见的中枢神经系统退行性疾病。发现并研究PD的神经影像学标志物有助于早期诊断、评估疾病状态。随着结构和功能磁共振技术的飞速发展，现有的磁共振序列可检测到PD患者脑内铁过度沉积、弥散异常、血流灌注改变、神经黑色素含量减少、结构和功能连接异常等病理改变。本文将就PD患者不同受累部位及相应的磁共振检测技术进展做一综述。

【关键词】帕金森病；磁共振；综述
【中图分类号】R774.6　　【文献标志码】A　　【收稿日期】2017-04-06

Advance of magnetic resonance imaging of Parkinson's disease

Jin Lirong, Huang Zhen
(*Department of Neurology, Zhongshan Hospital, Fudan University*)

【Abstract】Parkinson's disease (PD) is a common neurodegenerative disorder. Discovering and studying the neuroimaging markers of PD helps to diagnose, or assess state of the disease. With the rapid development of structural and functional magnetic resonance imaging (MRI) technology, the existing MRI sequences can detect pathological changes of PD patients, including excessive iron deposition, abnormal water diffusion, blood perfusion changes, decreased neuromelanincontent and structural or functional abnormalities. This article will review current state and progress of MRI technology to detect different parts of brain of PD patients.

【Key words】Parkinson's disease; magnetic resonance imaging; review

帕金森病（Parkinson's disease，PD）是常见的中枢神经系统退行性疾病。随着神经功能显像和分子生物学技术的发展，越来越多的PD标志物被研究者发现，为PD的早期干预及延缓病程提供了可能。这些生物标志物包括临床、神经影像、生化和遗传等[1]。目前主要的神经影像生物标志物有正电子发射型计算机断层显像（positron emission tomography，PET）/单光子发射计算机断层成像（single photon emission computed tomography，SPECT）[2]、经颅超声[3-4]和磁共振（magnetic resonance imaging，MRI）[5]。MRI成像作为一种无创、无辐射的影像检测手段，已广泛应用于中枢神经系统疾病的诊断和随访。近年来随着结构和功能MRI技术的飞速发展，现有的MRI序列可检测到PD患者脑内铁过度沉积、弥散异常、血流灌注改变、神经黑色素含量减少、结构和功能连接异常等病理改变，有助于PD的早期诊断和疾病进展监测[5-7]。用于PD的MRI常用序列和后处理技术主要包括磁敏感加权成像（susceptibility weighted imaging，SWI），定量磁敏感图（quantitative susceptibility mapping，QSM），磁化传递成像（magnetization transfer，MT），基于弥散技术的弥散张量成像（diffusion tensor imaging，DTI）和弥散张量纤维束成像（diffusion tensor tractography，DTT），评价脑灌注状态的动脉自旋标记技术（arterial spin labeling，ASL），评价脑代谢状态的磁共振波谱分析（MR spectroscopy，MRS），评价脑功能连接性的血氧水平依赖（blood oxygen level dependent，BOLD）的功能磁共振（fMRI）以及神

作者介绍：金莉蓉，医学博士，副主任医师，硕士生导师，长期从事以帕金森病为主的神经退行性疾病的临床和基础研究。上海市医学会第九届神经内科专委会委员、上海市医学会神经内科分会帕金森病及运动障碍学组组员、中国老年医学委员会老年神经病学专委会委员。承担并完成国家自然科学基金（青年基金）1项和上海市自然科学基金1项；参与国家自然科学基金重大研究计划重点课题、国家重点研发计划"重大慢性非传染性疾病防控研究"等课题；作为第一作者、通信作者先后在*Brain*、*Parkinsonism&Related disorders*、*European Journal of Neurology*等SCI杂志发表论文7篇，其中发表于Brain杂志的论文被F1000推荐。Email：jinlr99@163.com。

基金项目：国家自然科学青年基金资助项目（编号：81200973）；国家自然科学基金重大研究计划资助项目（编号：91332201）。
优先出版：http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.r.20170516.1132.024.html（2017-05-16）

经黑色素成像技术。

随着 α-突触核蛋白的发现和帕金森病病理分级的认识[8]，目前可将 PD 分为临床期 PD、前驱期 PD 甚至更早的临床前期（preclinical）[9]，不同分期的 PD 患者可能出现迷走神经背核、中脑、蓝斑、基底节、大脑皮层等不同区域的结构或功能异常。因此在临床应用中，可以根据 PD 患者不同的受累部位选取相应的 MRI 检测技术，下面就从这一角度对近年来的研究进展做一综述。

1 中脑黑质

中脑黑质多巴胺能神经元进行性丢失是 PD 的主要病理生理特征，但病因尚不清楚[10]。近年来铁异常沉积在 PD 发病机制中的作用越来越受重视。铁导致多巴胺能神经元变性死亡的主要机制包括氧化应激反应损伤、泛素蛋白酶系统功能异常和促进 α-突触核蛋白的异常聚集等[11-13]。本课题组近期的工作也发现铁可能通过介导自噬下调对 α-突触核蛋白的降解清除作用，加速多巴胺能神经元的变性死亡[14]。因此针对黑质部位的结构和功能 MRI 技术成为近年来的热点，通过 T2*[15]、SWI[16]、QSM[17]反映黑质铁沉积，通过 DTI 技术测定各向异性分数（fractional anisotropy，FA）值等改变可反映神经纤维的完整性及损伤情况[18-19]。通过高分辨率自旋回波T1-加权神经黑色素成像技术反映神经黑色素的含量[20]。

1.1 黑质脑铁沉积的检测——T2*/SWI/QSM

业已证实 PD 患者脑内有过量的铁沉积在黑质、壳核和苍白球的神经元以及胶质细胞内[21]，如何准确地测量铁沉积是 MRI 技术的研究方向。最先用于活体脑铁检测的磁共振序列是 T2*，它反映的是横向弛豫时间 T2 的磁场不均匀性（inhomogeneity），R2* 为 T2* 的倒数。脑内非血红素铁，尤其是铁蛋白和含铁血黄素为顺磁性物质，会缩短 T2*，提高 R2*，因此 R2* 值能反映脑铁沉积的情况。有研究报道新发的 PD 患者和正常对照组相比，黑质致密带外侧部 R2* 升高，提示早期 PD 患者黑质致密带外侧的异常与铁含量升高及相应神经元的丢失相一致[15]。但 R2* 值除受组织铁浓度影响外，也受组织水含量等的影响，因此特异性不高。SWI 利用不同组织间磁敏感性的差异产生图像对比，可以半定量地显示PD 患者脑内铁沉积的分布情况[16]。本课题组和其他研究小组的结果提示通过高场强（3T）SWI 技术和相位值分析提示各脑区的相位值与脑组织的铁含量密切相关，且 PD 组与正常对照组相比存在黑质脑区铁的异常沉积[22]。从 PD 的临床分型来看，中脑黑质铁沉积与临床表型无关[23]。同样利用 SWI 研究发现早期和中期/晚期 PD 患者的黑质和苍白球的铁含量与Hoehn-Yahr 量表评分正相关，有助于早期诊断 PD 和评估疾病程度[24]。而在多系统萎缩-帕金森型（MSA-parkinsonian phenotype，MSA-P）患者中，SWI 研究发现铁沉积的程度较 PD 患者更严重，尤其是壳核和丘脑枕[25]，有助于鉴别诊断。

通过钙结合蛋白染色可将黑质分为 5 个区域，黑质小体（nigrosome）为钙结合蛋白淡染的区域，黑质 40%多巴胺能神经元存在于黑质小体。通过应用 T2* 加权成像/SWI[26-27]，与正常对照组相比，PD 患者背侧黑质高信号消失，敏感度达到 100%，特异度 95%，其可能的机制在于铁含量的增加及神经黑色素含量的减少。进一步研究发现，所有帕金森病患者包括 MSA 和进行性核上性麻痹（progressive supranuclear palsy，PSP）的黑质致密部背侧高信号均消失，与正常对照者鉴别的敏感度和特异度都达到 100%[28]。

虽然 SWI 有助于 PD 早期诊断和鉴别诊断，但其他顺磁性的金属离子及钙化在一定程度上也能影响相位值，故 SWI 在脑铁测量上具有一定的局限性。QSM 成像技术是在 SWI 基础上发展的一项新技术，它利用相位信息得到局部磁场变化特性，并通过计算直接得到定量的磁化率图。灰质核团含有顺磁性的铁蛋白，具有很高的磁化率，因此在 QSM 图上，像素强度直接代表磁化率，可以对脑铁含量进行定量。He 等[29]利用 QSM 技术评估 44 例早期 PD 和健康对照中的多个深部灰质核团铁含量的变化。与对照相比，早期 PD 双侧黑质（substantia nigra，SN）和红核（red nucleus，RN）的磁敏感性升高。双侧 SN 磁化率与病程和早期 PD 中的帕金森病统一评分量表（unified Parkinson's disease rating scale，UPDRS）-Ⅲ运动评分分量表评分正相关。Guan 等[30]将 60 名 PD 患者根据 Hoehn-Yahr 评分分为早期 PD 和晚期 PD 组，利用 QSM 技术测量大脑、小脑和中脑的皮质下核团中的铁含量。与对照相比，早期 PD 患者的黑质致密部 QSM 值升高。在晚期 PD患者中，黑质致密部（compact part of substantia nigra，SNc）QSM 值持续升高，且升高的 QSM 值的区域扩散至黑质网状部（reticular part of substantia nigra，SNr），RN 和苍白球（globus pallidus，GP）。不同阶段 PD 的基底节铁沉积累及的区域模式提供了 PD 患者中铁沉积相关进展的客观证据。

1.2 黑质纤维传导束的测量——DTI 和 DTT

DTI 技术可以在三维空间内定量分析活体组织内水分子自由扩散速率和方向，从而间接评价脑白质纤维的完整性。DTI 分析常用平均弥散度（mean diffusivity，MD）、FA 等参数反映组织微观结构的改变[31]。纤维整体性破坏会使水均质流动，导致 FA 降低，而水扩散大小增加，导致 MD 升高。

有国外学者报道 PD 患者黑质的 FA 较对照组降低[32]，且 FA 指数（大脑脚/黑质嘴部）与 PD 的严重程度（UPDRS 运动评分）呈负相关[33]。但总结 11 项关于黑质 DTI 研究的 Meta 分析也发现 MD 和 FA 变化的各个研究结果报道不一，差异性大，疾病效应并不明确[32]。而 Peran 等[34]利用多模态 MRI 研究 PD 脑体积萎缩、铁沉积及微观结构损伤，结果发现 PD 患者黑质 R2* 值升高，黑质及丘脑的 FA 降低，丘脑的 MD 升高。将这 3 个神经影像学标记物结合起来能够鉴别 PD 患者和正常对照人群，准确率达 95%。

DTT 基于水弥散的各向异性而重建脑内纤维束结构，可

计算某一特定纤维束的神经连接性(如白质束的数目或 2 个脑区间连接的可能性)。在 PD 中,SN 与同侧壳核、GP、丘脑之间的连接性下降,基底节感觉运动环路的连接性也下降[35]。

1.3 黑质神经黑色素成像——NM-MRI

神经黑色素是神经元贮存铁的主要方式,可防止超氧自由基的产生,以对抗铁介导的神经毒性。神经黑色素具有顺磁性物质,当与金属如铁等结合时会产生 T1 缩短效应,通过高分辨自旋回波 T1-加权神经黑色素成像(neuromelanin magnetic resonance imaging,NM-MRI)技术能够反映黑质神经黑色素的存活[36]。帕金森病患者由于 SN 中神经元大量丢失,导致神经黑色素大量减少,在 NM-MRI 上早期 PD 黑质致密带高信号区域比对照组小,高信号区与背景信号比值降低,且上述改变随着疾病进展更加明显,故 NM-MRI 可作为监测PD 疾病进展的影像标记物[37],同时该方法可用于早期 PD 与原发性震颤(essential tremor,ET)的鉴别诊断,敏感度 66.7%,特异度 93%[38]。此外,Ohtsuka 等[39]研究了黑质和蓝斑的 NM-MRI 信号与临近白质结构的信号对比度(contrast ratio,CR),结果提示 PD 患者蓝斑 CR 下降,PD 和 MSA-P 患者黑质 CR 低于 PSP 患者和正常对照者,应用这一结果鉴别早期 PD 与 MSA-P 的敏感度为 60%、特异度 90%,鉴别早期 PD与 PSP 的敏感度为 63%~80%,特异度 77%~92%。

2 蓝斑

除了黑质外,蓝斑也富含神经黑色素,因此在 NM-MRI 上,与周围脑组织相比,蓝斑的信号强度较高[20]。合并快速眼动睡眠行为障碍(REM sleep behavior disorder,RBD)的 PD患者的 NM-MRI 信号较不合并 RBD 的患者显著下降,且信号下降的程度与快速眼动(rapid eye movement,REM)睡眠的肌张力障碍程度正相关,提示蓝斑损伤与 RBD 的病理生理有关[40]。RBD 目前被认为是 α-突触核蛋白病,它存在转化为神经变性病的高风险,如 PD、MSA 等。进一步研究发现,RBD 患者的蓝斑或蓝斑下复合体 NM-MRI 信号下降,诊断效力敏感度为 82.5%,特异度为 81%,可作为检测 α 突触核蛋白这一早期标志物的技术手段[41]。

3 基底节核团代谢及功能连接

3.1 基底节代谢——动脉自旋标记(arterial spin labeling,ASL)

在大脑与大多数器官中,血管灌注的情况与代谢状况直接关联。ASL 技术是一种利用反转脉冲标记患者血液中的水分子对脑血流量进行半定量检测而获得组织灌注参数图的磁共振成像方法[42]。该技术有助于了解 PD 患者的脑血流量及灌注情况。Yamashita 等[43]分析了 38 例早期和晚期 PD 患者的 3T ASL 数据,根据基底节脑血流量图谱计算受累对侧脑血流量与原发性受影响侧脑血流量的偏侧性指数(laterality index,LI)。结果发现早期 PD 患者的 LI 显著高于晚期阶段,且存在随着疾病进展 LI 逐渐降低的趋势,故 ASL 获取的尾状核灌注图可用于评估 PD 患者的疾病严重性。Fernández-Seara 等[44]同样利用 ASL研究了早期到中期 PD 患者的静息态功能连接性(resting state functional connectivity,FC),发现正常人的底丘脑核(subthalamic nucleus,STN)功能上与基底神经节和丘脑的其他核,以及皮质区域包括岛叶和海马连接。在 PD 患者中 STN 的连接性增加,其中 2 个皮质区涉及运动和认知过程。ASL 衍生的 FC 度量能用于 PD 患者和健康人群的鉴别诊断,可作为 PD 的生物标志物之一。

3.2 基底节神经网络——静息态血氧水平依赖的 fMRI

血氧水平依赖功能磁共振成像(blood-oxygen-level-dependent fMRI,BOLD-fMRI)是利用脑活动区域局部血液中氧合血红蛋白与去氧血红蛋白比例的变化所引起的局部组织 T2 的改变,从而在 T2 加权像上反映脑组织局部活动功能的一种 MR 成像技术,可用来研究大脑的皮质活动或不同脑区功能性连接[45]。BOLD-fMRI 包括任务相关 fMRI 和静息态 fMRI 两种,目前研究的热点集中于后者。1 项研究纳入 RBD 患者、PD 患者以及正常对照,发现基底节神经网络连接功能障碍的诊断效力有着高敏感性和高特异性:PD 诊断敏感度 96%,特异度 74%,而 RBD 诊断敏感度 96%,特异度 78%[46]。该研究也发现 RBD 与 PD 有相似的静息态网络连接性,支持了 RBD 与 PD 之间存在关联的假说,且基底节神经连接与PD 疾病严重度不相关,是检测早期基底节神经网络功能障碍的生物标志物之一,对 RBD 等患者进行动态的多模式磁共振监测可能有助于识别有未来发展为帕金森病风险的患者。

4 皮质

4.1 皮质代谢——ASL

ASL 技术对 PD 患者的皮质代谢提供了相关证据。与健康对照相比,PD 患者皮质的灌注下降,基底节的灌注保留或下降[47-48],且灌注的模式与 PET 脱氧葡萄糖的代谢改变相关[49]。另一项研究对比了帕金森病痴呆(Parkinson disease with dementia,PDD)患者与阿尔茨海默病(Alzheimer's disease,AD)患者的 ASL 脑灌注模式,将年龄、性别、教育程度及皮质萎缩程度校正后,发现 PDD 患者与 AD 患者存在相似的后部灌注不足,包括后扣带回、楔前和枕叶区。AD 和 PDD 患者的灌注网络相对差异为内侧颞叶(AD<PDD)和右额叶皮质(PDD<AD)。通过灌注 MRI 提示了神经变性性疾病存在着相似的病理生理机制[50]。

4.2 皮质活动——静息态血氧水平依赖的功能磁共振(resting state functional MRI,rs-fMRI)

rs-fMRI 可用于研究患者的运动网络或者非运动症状。有学者利用局部均匀性方法(regional homogeneity,ReHo)测量静息状态大脑活动,结果提示 PD 患者与正常对照相比在

运动网络中有显著改变[51]。利用 rs-fMRI 对 PD 患者非运动症状的研究发现，淡漠与眶额、辅助运动区和额中回的异常功能连通性有关，而抑郁的功能连通性异常常与扣带回膝下皮质有关[52]。

4.3 *皮质结构*——VBM

基于体素的形态学测量（voxel based morphometry，VBM）是一种在体素水平对脑 MR 影像进行分析的技术，能定量计算局部灰、白质密度和体积的改变[53]。Mollenhauer 等[54]经过 2 年的随访，发现与健康对照组相比 PD 患者的灰质和海马出现不依赖于年龄的体积萎缩，因此 VBM 可作为预测疾病进展的标志物之一。

5 总结

综上所述，MRI 技术能够了解 PD 患者脑部解剖结构改变或是功能性连接的异常，监测疾病进展，在早期诊断和鉴别诊断帕金森病中具有巨大的潜力。对临床前或前驱期 PD 患者的研究可真正意义上促进 PD 的早期诊断和理解疾病的发生发展。当然目前这些技术仍然缺少大规模纵向队列研究的验证和标准化的方法。结合多个序列的多模态 MRI 成像技术可能为临床工作带来更大的帮助。

参 考 文 献

[1] Wu Y, Le W, Jankovic J. Preclinical biomarkers of Parkinson disease[J]. Archives of neurology, 2011, 68(1): 22-30.

[2] Strafella AP, Bohnen NI, Perlmutter JS, et al. Molecular imaging to track Parkinson's disease and atypical parkinsonisms: New imaging frontiers[J]. Mov Disord, 2017, 32(2): 181-192.

[3] Pilotto A, Yilmaz R, Berg D. Developments in the role of transcranial sonography for the differential diagnosis of parkinsonism[J]. Curr Neurol Neurosci Rep, 2015, 15(7): 43.

[4] Li DH, He YC, Liu J, et al. Diagnostic accuracy of transcranial sonography of the substantia nigra in Parkinson's disease: A systematic review and Meta-analysis[J]. Sci Rep, 2016, 6(20): 863.

[5] Pyatigorskaya N, Gallea C, Garcia-Lorenzo D, et al. A review of the use of magnetic resonance imaging in Parkinson's disease[J]. Therapeutic advances in neurological disorders, 2014, 7(4): 206-220.

[6] Stoessl AJ, Martin WRW, McKeown MJ, et al. Advances in imaging in Parkinson's disease[J]. The Lancet Neurology, 2011, 10(11): 987-1001.

[7] Dabrowska M, Schinwelski M, Sitek EJ, et al. The role of neuroimaging in the diagnosis of the atypical parkinsonian syndromes in clinical practice[J]. Neurol Neurochir Pol, 2015, 49(6): 421-431.

[8] Braak H, Del Tredici K, Bratzke H, et al. Staging of the intracerebral inclusion body pathology associated with idiopathic Parkinson's disease (preclinical and clinical stages)[J]. J Neurol, 2002, 249(s3)Iii/1-5.

[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.

[10] Olanow CW, Tatton WG. Etiology and pathogenesis of Parkinson's disease[J]. Annual review of neuroscience, 1999, 22(123-144.

[11] Dias V, Junn E, Mouradian MM. The role of oxidative stress in Parkinson's disease[J]. Journal of Parkinson's disease, 2013, 3(4): 461-491.

[12] Zhu W, Xie W, Pan T, et al. Prevention and restoration of lactacystin-induced nigrostriatal dopamine neuron degeneration by novel brain-permeable iron chelators[J]. FASEB journal: official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology, 2007, 21(14): 3835-3844.

[13] Kostka M, Hogen T, Danzer KM, et al. Single particle characterization of iron-induced pore-forming alpha-synuclein oligomers[J]. The Journal of biological chemistry, 2008, 283(16): 10992-11003.

[14] Wan W, Jin L, Wang Z, et al. Iron Deposition Leads to Neuronal alpha-Synuclein Pathology by Inducing Autophagy Dysfunction[J]. Frontiers in neurology, 2017, 8: 1.

[15] Ye FQ, Allen PS, Martin WR. Basal ganglia iron content in Parkinson's disease measured with magnetic resonance[J]. Mov Disord, 1996, 11(3): 243-249.

[16] Zhang W, Sun SG, Jiang YH, et al. Determination of brain iron content in patients with Parkinson's disease using magnetic susceptibility imaging[J]. Neuroscience bulletin, 2009, 25(6): 353-360.

[17] Langkammer C, Schweser F, Krebs N, et al. Quantitative susceptibility mapping (QSM) as a means to measure brain iron? A post mortem validation study[J]. Neuroimage, 2012, 62(3): 1593-1599.

[18] Cochrane CJ, Ebmeier KP. Diffusion tensor imaging in parkinsonian syndromes: a systematic review and meta-analysis[J]. Neurology, 2013, 80(9): 857-864.

[19] Meijer FJ, Bloem BR, Mahlknecht P, et al. Update on diffusion MRI in Parkinson's disease and atypical parkinsonism[J]. J Neurol Sci, 2013, 332(1-2): 21-29.

[20] Sasaki M, Shibata E, Tohyama K, et al. Neuromelanin magnetic resonance imaging of locus ceruleus and substantia nigra in Parkinson's disease[J]. Neuroreport, 2006, 17(11): 1215-1218.

[21] Hare DJ, Double KL. Iron and dopamine: a toxic couple[J]. Brain, 2016, 139(Pt 4): 1026-1035.

[22] Jin L, Wang J, Zhao L, et al. Decreased serum ceruloplasmin levels characteristically aggravate nigral iron deposition in Parkinson's disease[J]. Brain, 2011, 134(Pt 1): 50-58.

[23] Jin L, Wang J, Jin H, et al. Nigral iron deposition occurs across motor phenotypes of Parkinson's disease[J]. Eur J Neurol, 2012, 19(7): 969-976.

[24] Wu SF, Zhu ZF, Kong Y, et al. Assessment of cerebral iron content in patients with Parkinson's disease by the susceptibility-weighted MRI[J]. European review for medical and pharmacological sciences, 2014, 18(18): 2605-2608.

[25] Wang Y, Butros SR, Shuai X, et al. Different iron-deposition patterns of multiple system atrophy with predominant parkinsonism and idiopathetic Parkinson diseases demonstrated by phase-corrected susceptibility-weighted imaging[J]. AJNR Am J Neuroradiol, 2012, 33(2):

266-273.

[26] Blazejewska AI, Schwarz ST, Pitiot A, et al. Visualization of nigrosome 1 and its loss in PD: pathoanatomical correlation and in vivo 7 T MRI[J]. Neurology, 2013, 81(6): 534-540.

[27] Nam Y, Gho SM, Kim DH, et al. Imaging of nigrosome 1 in substantia nigra at 3T using multiecho susceptibility map-weighted imaging(SMWI)[J]. Journal of magnetic resonance imaging: JMRI, 2016.

[28] Schwarz ST, Afzal M, Morgan PS, et al. The 'swallow tail' appearance of the healthy nigrosome-a new accurate test of Parkinson's disease: a case-control and retrospective cross-sectional MRI study at 3T[J]. PLoS One, 2014, 9(4): e93814.

[29] He N, Ling H, Ding B, et al. Region-specific disturbed iron distribution in early idiopathic Parkinson's disease measured by quantitative susceptibility mapping[J]. Human brain mapping, 2015, 36(11): 4407-4420.

[30] Guan X, Xuan M, Gu Q, et al. Regionally progressive accumulation of iron in Parkinson's disease as measured by quantitative susceptibility mapping[J]. NMR Biomed, 2016.

[31] Charlton RA, Barrick TR, McIntyre DJ, et al. White matter damage on diffusion tensor imaging correlates with age-related cognitive decline[J]. Neurology, 2006, 66(2): 217-222.

[32] Schwarz ST, Abaei M, Gontu V, et al. Diffusion tensor imaging of nigral degeneration in Parkinson's disease: A region-of-interest and voxel-based study at 3 T and systematic review with meta-analysis[J]. Neuroimage Clin, 2013, 3: 481-488.

[33] Ofori E, Pasternak O, Planetta PJ, et al. Increased free water in the substantia nigra of Parkinson's disease: a single-site and multi-site study[J]. Neurobiology of aging, 2015, 36(2): 1097-1104.

[34] Peran P, Cherubini A, Assogna F, et al. Magnetic resonance imaging markers of Parkinson's disease nigrostriatal signature[J]. Brain, 2010, 133(11): 3423-3433.

[35] Sharman M, Valabregue R, Perlbarg V, et al. Parkinson's disease patients show reduced cortical-subcortical sensorimotor connectivity[J]. Mov Disord, 2013, 28(4): 447-454.

[36] Matsuura K, Maeda M, Yata K, et al. Neuromelanin magnetic resonance imaging in Parkinson's disease and multiple system atrophy[J]. Eur Neurol, 2013, 70(1-2): 70-77.

[37] Reimao S, Pita Lobo P, Neutel D, et al. Substantia nigra neuromelanin magnetic resonance imaging in de novo Parkinson's disease patients[J]. Eur J Neurol, 2015, 22(3): 540-546.

[38] Reimao S, Pita Lobo P, Neutel D, et al. Substantia nigra neuromelanin-MR imaging differentiates essential tremor from Parkinson's disease[J]. Mov Disord, 2015, 30(7): 953-959.

[39] Ohtsuka C, Sasaki M, Konno K, et al. Differentiation of early-stage parkinsonisms using neuromelanin-sensitive magnetic resonance imaging[J]. Parkinsonism Relat Disord, 2014, 20(7): 755-760.

[40] Garcia-Lorenzo D, Longo-Dos Santos C, Ewenczyk C, et al. The coeruleus/subcoeruleus complex in rapid eye movement sleep behaviour disorders in Parkinson's disease[J]. Brain, 2013, 136(Pt 7): 2120-2129.

[41] Ehrminger M, Latimier A, Pyatigorskaya N, et al. The coeruleus/subcoeruleus complex in idiopathic rapid eye movement sleep behaviour disorder[J]. Brain, 2016, 139(Pt 4): 1180-1188.

[42] Kamagata K, Motoi Y, Hori M, et al. Posterior hypoperfusion in Parkinson's disease with and without dementia measured with arterial spin labeling MRI[J]. Journal of magnetic resonance imaging: JMRI, 2011, 33(4): 803-807.

[43] Yamashita K, Hiwatashi A, Togao O, et al. Cerebral blood flow laterality derived from arterial spin labeling as a biomarker for assessing the disease severity of parkinson's disease[J]. Journal of magnetic resonance imaging: JMRI, 2016.

[44] Fernandez-Seara MA, Mengual E, Vidorreta M, et al. Resting state functional connectivity of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease assessed using arterial spin-labeled perfusion fMRI[J]. Human brain mapping, 2015, 36(5): 1937-1950.

[45] Biswal BB, Van Kylen J, Hyde JS. Simultaneous assessment of flow and BOLD signals in resting-state functional connectivity maps[J]. NMR Biomed, 1997, 10(4-5): 165-170.

[46] Rolinski M, Griffanti L, Piccini P, et al. Basal ganglia dysfunction in idiopathic REM sleep behaviour disorder parallels that in early Parkinson's disease[J]. Brain, 2016, 139(Pt 8): 2224-2234.

[47] Melzer TR, Watts R, MacAskill MR, et al. Arterial spin labelling reveals an abnormal cerebral perfusion pattern in Parkinson's disease [J]. Brain, 2011, 134(Pt 3): 845-855.

[48] Fernandez-Seara MA, Mengual E, Vidorreta M, et al. Cortical hypoperfusion in Parkinson's disease assessed using arterial spin labeled perfusion MRI[J]. Neuroimage, 2012, 59(3): 2743-2750.

[49] Ma Y, Huang C, Dyke JP, et al. Parkinson's disease spatial covariance pattern: noninvasive quantification with perfusion MRI[J]. J Cereb Blood Flow Metab, 2010, 30(3): 505-509.

[50] Le Heron CJ, Wright SL, Melzer TR, et al. Comparing cerebral perfusion in Alzheimer's disease and Parkinson's disease dementia: an ASL-MRI study[J]. J Cereb Blood Flow Metab, 2014, 34(6): 964-970.

[51] Li Y, Liang P, Jia X, et al. Abnormal regional homogeneity in Parkinson's disease: a resting state fMRI study[J]. Clin Radiol, 2016, 71(1): e28-34.

[52] Skidmore FM, Yang M, Baxter L, et al. Apathy, depression, and motor symptoms have distinct and separable resting activity patterns in idiopathic Parkinson disease[J]. Neuroimage, 2013, 81: 484-495.

[53] Nagano-Saito A, Washimi Y, Arahata Y, et al. Cerebral atrophy and its relation to cognitive impairment in Parkinson disease[J]. Neurology, 2005, 64(2): 224-229.

[54] Mollenhauer B, Zimmermann J, Sixel-Doring F, et al. Monitoring of 30 marker candidates in early Parkinson disease as progression markers[J]. Neurology, 2016, 87(2): 168-177.

（责任编辑：冉明会）