·临床研究·

帕金森病伴日间过度嗜睡患者静息状态下局部脑功能改变的磁共振研究

贾永锋　苗新欣　姬佩弦　王建伟　王敏　刘俊*

（南京医科大学第一附属医院放射科，南京 210029）

【摘要】 **目的**　探讨帕金森病（Parkinson's disease，PD）伴日间过度嗜睡（excessive daytime sleepiness, EDS）的患者静息状态下局部脑功能的改变。**方法**　收集56例PD患者和25例年龄、性别、教育程度相匹配的健康对照者的静息态功能磁共振（resting-state functional MRI, rs-fMRI）图像，根据Epworth嗜睡量表（Epworth sleepiness scale, ESS）评分将PD患者分为PD伴EDS（PD-EDS）27例和PD不伴EDS（PD-nonEDS）29例。采用基于MATLAB的DPABI软件进行数据处理，运用协方差分析和Post-Hoc *t*检验观察组间局部一致性（regional homogeneity，ReHo）的差异，并提取差异脑区的ReHo值，利用Pearson相关分析计算其与ESS评分的相关性。**结果**　PD-EDS组、PD-nonEDS组及HC组的ReHo值有显著性差异，组间Post-Hoc *t*检验显示，与HC组比较，PD-EDS组的左侧颞上回、左侧苍白球、左侧尾状核ReHo值减低，右侧角回、右侧额上回ReHo值升高（$P<0.05$，FDR校正）；与PD-nonEDS组比较，PD-EDS组的左侧颞上回ReHo值减低，左侧丘脑、左侧枕中回ReHo值升高（$P<0.05$，FDR校正）。Pearson相关分析结果显示PD-EDS组差异脑区左侧颞上回的ReHo值与ESS评分呈负相关，相关系数为-0.45（$P<0.05$）。**结论**　PD-EDS患者静息态脑功能活动ReHo异常改变的脑区主要集中在基底节区及背侧注意网络相关脑区，提示EDS的发生可能与这些脑区功能活动局部一致性异常有关，有助于进一步探知PD伴发EDS的神经病理机制。

【关键词】 帕金森病；日间过度嗜睡；静息态功能磁共振；局部一致性

【中图分类号】 R445　　【文献标识码】 A　【DOI】 10.11876/mimt202506004

Analysis of regional brain activity changes in Parkinson's disease patients with excessive daytime sleepiness by MRI

Jia Yongfeng, *Miao Xinxin*, *Ji Peixian*, *Wang Jianwei*, *Wang Min*, *Liu Jun**

(*Department of Radiology*, *the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University*, *Nanjing 210029*, *China*)

【**Abstract**】 **Objective**　To investigate the alteration of brain regional homogeneity (ReHo) in Parkinson's disease (PD) patients with excessive daytime sleepiness (EDS) by resting-state functional MRI. **Methods**　Total of 56 PD patients and age, gender and education level-matched 25 healthy controls underwent clinical assessments and resting-state functional magnetic resonance imaging (rs-fMRI). Patients were further divided into PD with EDS ($n=27$) and PD without EDS ($n=29$), according to the Epworth sleepiness scale (ESS). The data was processed by DPABI based on MATLAB. ANCOVA and post hoc two-sample *t*-tests were performed to examine between-groups differences of ReHo. Correlation analyses were performed between ReHo values of the regions showing group differences and ESS scores respectively. **Results**　Compared to the HC group, the ReHo values of the left superior temporal gyrus, left pallidum and left caudate in the PD with EDS group were decreased, while the right angular and

基金项目：南京医科大学-齐鲁临床研究基金（2024KF0254）

第一作者：贾永锋，男，硕士研究生，住院医师，研究方向：中枢神经系统影像诊断

通信作者：刘俊，男，本科，副主任技师，研究方向：医学影像处理

right superior frontal gyrus were increased (P<0.05, FDR corrected). Compared to the PD without EDS group, the ReHo values of the left superior temporal gyrus in the PD with EDS group were decreased, while the left thalamus and left middle occipital gyrus were increased (P<0.05, FDR corrected). Additionally, ReHo values of the left superior temporal gyrus in the PD with EDS group differing brain regions was negatively correlated with ESS scores(r =−0.45, P <0.05). **Conclusion** There are abnormal brain activities of the basal ganglia region and dorsal attention network in PD with EDS, it is helpful to exlpain the neurophysiological mechanisms of PD with EDS.

【**Key words**】 Parkinson's disease; Excessive daytime sleepiness; Resting−state functional MRI; Regional homogeneity

日间过度嗜睡（excessive daytime sleepiness, EDS）是临床上帕金森病（Parkinson's disease, PD）睡眠障碍的一种主要类型[1-3]，通常表现为白天不可控制的嗜睡和睡眠倾向，难以保持清醒和警觉状态，这种情况可以出现在读书看报、浏览网页、行走或驾驶过程中，严重者在说话、进食时也能出现，需强烈刺激或移动身体才能唤醒，从而妨碍患者的正常生活，甚至危害他们的人身安全[4]。据报道，有43%～76%的PD患者会发生EDS[5]，但是到目前为止，PD患者发生EDS的具体发病机制并不清楚。近年来，静息态功能磁共振（magnetic resonance imaging, MRI）脑功能技术的发展和运用，为进一步探知PD患者伴发EDS脑功能改变提供了新的手段。目前针对PD患者EDS的神经功能影像研究仍较少，且研究结果也不尽相同。Wang等[6]发现PD伴EDS的患者右后扣带回、楔前叶与左后扣带回之间存在着功能连接减弱的现象，而周慧等[7]却发现伴有EDS的PD患者两侧前扣带回和楔前叶之间的功能出现代偿性的连接增强。本研究采用脑功能局部一致性的方法对比观察PD伴EDS组、PD不伴EDS组以及健康对照（health control, HC）组患者静息状态下脑功能活动的改变，为阐释PD患者发生EDS的神经病理机制提供参考。

1 材料与方法

1.1 研究对象

收集2017年7月至2022年8月期间在南京医科大学第一附属医院帕金森病专病门诊确诊的PD患者63例，所有患者均符合英国帕金森病学会脑库（UK Parkinson's Disease Society Brain Bank, UKPDSBB）的PD临床诊断标准，均为右利手。排除标准：①患有其他神经、精神疾病者以及认知严重下降者；②患有其他影响睡眠的疾病者；③患有颅脑肿瘤、梗死、感染、外伤等疾病者；④有幽闭恐惧症、金属植入物或体内装置等MRI禁忌证者；⑤其他不能配合检查的患者。所有患者在停用抗PD药物至少12 h后进行MRI检查和临床量表评估。根据Epworth嗜睡量表（Epworth sleepiness scale, ESS）[8]评分，将ESS评分≥10分的患者归为PD伴有EDS组（PD−EDS组），共33例，ESS评分<10分的患者归为PD不伴EDS组（PD−nonEDS组），共30例；6例PD−EDS和1例PD−nonEDS在数据处理时因头动因素被排除，最终27例PD−EDS和29例PD−nonEDS纳入研究。同时选取从社区招募的25例性别、年龄、教育程度相匹配的正常健康者作为HC组。本研究得到南京医科大学第一附属医院伦理委员会的批准（2024−SRFA−150），所有受试人员均征得知情同意，并签署书面文件。

1.2 临床资料收集

收集了患者的年龄、性别、教育年限、病程以及左旋多巴每日等效剂量等资料，使用统一帕金森病评定量表第3部分（unified Parkinson's disease rating scale−Ⅲ, UPDRS−Ⅲ）评分以及Hoehn & Yahr（H&Y）分级评估患者症状的严重程度，使用简易智能状态检查量表（mini−mental state examination, MMSE）评分评估总体认知功能，最后使用ESS评分评估日间过度嗜睡的主观严重程度。

1.3 MRI图像采集方法

MRI扫描采用德国SIEMENS 3.0T Verio磁共振成像系统，所有受试者均行MRI头颅常规、rs−fMRI和3D−T_1WI序列扫描，rs−fMRI序列扫描时保持闭眼、清醒状态，不进行任何思维和行为动作。rs−fMRI扫描参数为：TR 2 000 ms，TE 21 ms，翻

转角90°，FOV 256×256 mm²，层厚3 mm，层间距0 mm，矩阵64×64，体素4.0 mm×4.0 mm×3.0 mm，共35层、240个时间点；3D–T_1WI参数为：TR 1 900 ms，TE 2.95 ms，翻转角9°，FOV 256×256 mm²，层厚1 mm，层间距0 mm，矩阵256×256，体素1 mm×1 mm×1 mm，共160层。

1.4 数据处理

在MATLAB 2016a平台上使用DPABI V 4.5（http://www.rfmri.org）进行数据预处理[9]和局部一致性（regional homogeneity, ReHo）计算[10]，经格式转换、删除前10个时间点、时间校正、头动校正（删除平移>2.5 mm或旋转>2.5°者）、空间标准化、去线性漂移、滤波（0.01～0.08 Hz）处理、ReHo计算、平滑等步骤，最终分别获得3组的szReHo参数图，用于统计分析。

1.5 统计学方法

所有受试者的一般临床资料采用SPSS 22.0软件进行处理，计量资料先进行正态检验和方差齐性检验，符合正态分布且方差齐性的用均值±标准差（$\bar{x} \pm s$）表示，不符合正态分布的则用中位数（上四分位数，下四分位数）［$M(Q_1, Q_3)$］表示。正态分布资料3组间比较采用方差分析，2组间比较采用独立样本t检验，非正态分布资料采用多个独立样本非参数检验。计数资料采用χ^2检验。P<0.05为差异具有统计学意义。

3组间ReHo比较使用DPABI软件统计模块。首先对3组进行协方差分析（analysis of covariance, ANCOVA），协变量选择年龄、性别、教育年限、灰质体积，以去除其对结果的影响，将差异脑区作为掩膜（mask），然后行两组间事后比较（Post–Hoc）t检验，采用错误发现率（false discovery rate, FDR）进行多重比较校正，P<0.05的脑区为差异有统计学意义的脑区。

提取2组间比较差异脑区的ReHo值，使用Pearson相关分析计算其与ESS评分的相关性，P<0.05为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 一般临床资料比较

经头动控制排除后，本研究最终纳入PD患者56例（27例PD–EDS和29例 PD–nonEDS）和健康对照25例。其中，年龄、性别、教育年限在3组间比较差异均无统计学差异（P>0.05）；病程、H&Y分级、MMSE评分、左旋多巴每日等效剂量在PD–EDS组与PD–nonEDS组间比较差异无统计学意义（P>0.05）；PD–EDS组的UPDRS–Ⅲ评分、ESS评分高于PD–nonEDS组，差异具有统计学意义（P<0.05）。见表1。

表1 3组间一般临床资料比较

指标	PD–EDS组（n=27）	PD–nonEDS组（n=29）	HC组（n=25）	统计值	P值
年龄（岁，$\bar{x} \pm s$）	66.41 ± 9.10	65.31 ± 8.58	62.92 ± 5.24	1.35[a]	0.27
性别				3.40[b]	0.18
男	21	18	17		
女	6	11	8		
教育年限［年，$M(Q_1, Q_3)$］	9.0（9.0, 15.0）	12.0（9.0, 12.0）	12.0（9.0, 12.0）	1.45[c]	0.48
病程［年，$M(Q_1, Q_3)$］	5.0（3.0, 8.0）	4.0（2.0, 5.5）	—	–1.45[c]	0.15
UPDRS–Ⅲ评分（分，$\bar{x} \pm s$）	27.81 ± 11.42	20.69 ± 10.86	—	2.41[d]	0.02
H&Y分级（级，$\bar{x} \pm s$）	2.16 ± 0.73	2.13 ± 0.74	—	0.14[d]	0.89
MMSE评分（分，$\bar{x} \pm s$）	28.88 ± 1.26	28.34 ± 1.65	—	0.50[d]	0.62
左旋多巴每日等效剂量（mg/d，$\bar{x} \pm s$）	541.30 ± 236.36	438.83 ± 275.04	—	1.51[d]	0.14
ESS评分（分，$\bar{x} \pm s$）	12.59 ± 2.76	2.10 ± 1.42	2.04 ± 1.10	285.00[a]	<0.001

注：PD–EDS为帕金森伴日间过度嗜睡；PD–nonEDS为帕金森不伴日间过度嗜睡；HC为健康对照；UPDRS–Ⅲ为统一帕金森评定量表第3部分；H&Y分级为Hoehn & Yahr分级；MMSE为简易智能状态检查量表；ESS为Epworth嗜睡量表；—表示无数据；[a]为方差分析，[b]为χ^2检验，[c]为多个独立样本非参数检验，[d]为两独立样本t检验。

2.2 3组间的ReHo分析

PD–EDS组、PD–nonEDS组和HC组之间的ReHo值有显著性差异，组间事后比较 t 检验显示，PD–EDS组与HC组相比，左侧颞上回、左侧苍白球、左侧尾状核ReHo值减低，右侧角回、右侧额上回ReHo值升高，差异具有统计学意义（P <0.05，FDR校正）；PD–EDS组与PD–nonEDS组比较，左侧颞上回ReHo值减低，左侧丘脑、左侧枕中回ReHo值升高，差异具有统计学意义（P<0.05，FDR校正）；PD–nonEDS组与HC组比较，经FDR校正后无明显差异脑区存在，具体结果详见表2。PD–EDS组与HC组比较和PD–EDS组与PD–nonEDS组比较的差异脑区见图1、图2。

表2 ReHo值组间比较差异有统计学意义的脑区

脑区（AAL模板）	峰值点MNI坐标			体素值	t 值[a]	P 值
	X 轴	Y 轴	Z 轴			
PD–EDS组 <HC组						
左侧颞上回	–57	–15	0	24	–4.07	<0.001
右侧苍白球	12	6	2	21	–3.53	<0.001
左侧尾状核	–18	3	27	14	–3.88	<0.001
PD–EDS组 >HC组						
右侧角回	48	–57	15	21	3.26	<0.001
右侧额上回	21	20	50	14	3.14	<0.001
PD–EDS组 <PD–nonEDS组						
左侧颞上回	–51	9	0	11	–3.40	<0.001
PD–EDS组 >PD–nonEDS组						
左侧丘脑	–9	–21	9	32	3.39	<0.001
左侧枕中回	–21	–63	36	20	4.14	<0.001

注：ReHo为局部一致性；AAL为自动解剖标记图谱；PD–EDS为帕金森病伴日间过度嗜睡；HC为健康对照；PD–nonEDS为帕金森病不伴日间过度嗜睡；MNI为蒙特利尔神经病学研究所；[a]为Post–Hoc t 检验，FDR多重比较校正，双尾校正。

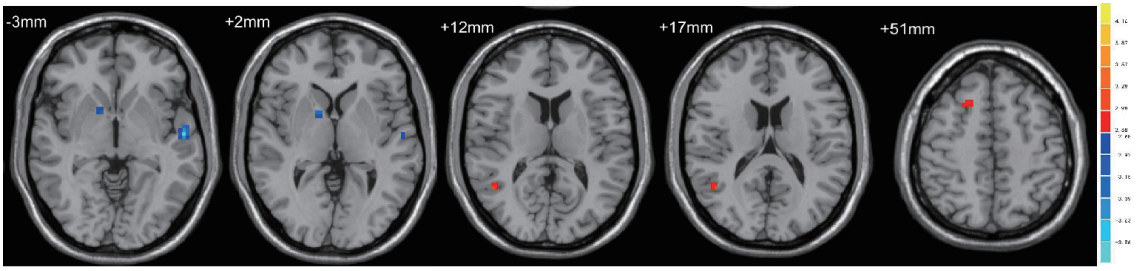


图1 PD–EDS组与HC组比较差异脑区示意

注：PD–EDS为帕金森病伴日间过度嗜睡；HC为健康对照；暖色代表活动增高，冷色代表活动减低。

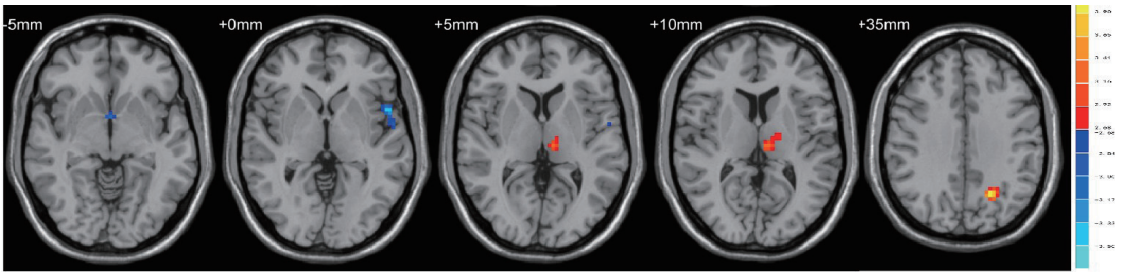


图2 PD–EDS组与PD–nonEDS组比较差异脑区示意

注：PD–EDS为帕金森病伴日间过度嗜睡；PD–nonEDS为帕金森病不伴日间过度嗜睡；暖色代表活动增高，冷色代表活动减低。

2.3 差异脑区ReHo值与ESS评分的相关性

Pearson相关分析结果显示，PD–EDS组差异脑区左侧颞上回的ReHo值与ESS评分呈负相关，r=–0.45，P<0.05，见图3。

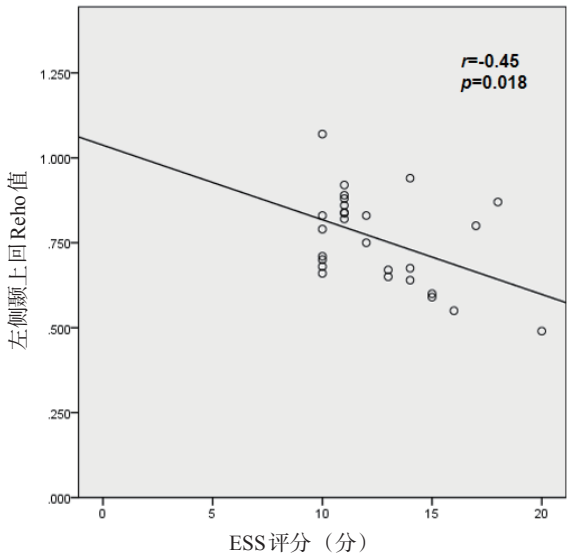


图3 PD–EDS组差异脑区左侧颞上回ReHo值与ESS评分的相关性散点图

注：PD–EDS为帕金森病伴日间过度嗜睡；ReHo为局部一致性；ESS为Epworth嗜睡量表。

3 讨论

EDS是PD患者比较常见的一种睡眠障碍，其白天难以保持清醒和警觉，在各种情况下有打瞌睡或入睡的倾向，严重妨碍患者的日常生活。既往的研究发现EDS可能会对患者的注意力、记忆力和判断力等产生负面影响，从而加重患者的运动及非运动症状[11]。本研究通过采用ReHo的分析方法对比观察了伴有EDS和不伴有EDS的PD患者静息状态下脑功能活动的局部一致性，发现PD–EDS患者脑内ReHo发生异常的脑区包括了基底节及背侧注意网络相关脑区，提示这些脑区功能活动局部一致性的异常，可能导致了EDS的发生，为进一步探知PD伴发EDS的神经病理机制提供新的思路。

本研究发现，与HC组相比，PD–EDS患者左侧苍白球、左侧尾状核的ReHo值减低，提示该区域的脑活动局部一致性减低。PD患者多巴胺分泌缺乏，导致包含尾状核和苍白球在内的纹状体供给不足，从而引发基底神经节功能紊乱。脑干网状结构的上行网状激活系统和网状抑制系统是调节睡眠和觉醒的重要结构，而基底节是大脑皮层纤维和脑干网状结构之间的重要中继点，因此其功能紊乱必然会引发投身反馈无法到达大脑皮层，从而无法保持机体的觉醒状态，导致EDS的发生[12]。Wilson等[13]通过正电子发射断层扫描（positron emission tomography, PET）发现有睡眠障碍的PD患者的有效5–羟色胺转运体在纹状体、丘脑、下丘脑和中缝核等核团中显著下降。Yousaf等[14]也发现伴有EDS的PD患者的尾状核多巴胺转运体摄取较不伴EDS的PD患者明显减低，提示在PD中，EDS可能与尾状核的去神经支配有关[15]。因此，包括苍白球、尾状核在内的基底神经节功能ReHo值减低将导致维持机体觉醒和警觉投射的神经冲动减少，从而可能导致EDS的发生。

与PD–nonEDS组以及HC组相比，PD–EDS组均出现了左侧颞上回的ReHo值减低，且左侧颞上回的ReHo值与ESS评分呈负相关。Kato等[16]发现PD伴EDS患者存在包括颞叶、边缘叶在内的多个脑区体积的明显萎缩，Matsui等[17]曾采用单光子发射计算机断层成像术（single–photon emission computed tomography, SPECT）的方法观察PD伴EDS者的灌注情况，发现其左侧颞叶的皮层灌注明显较不伴EDS者减低。颞上回是感觉性语言中枢所在，临床上，此部位受伤可能会出现感觉性失语，主要表现为患者能听见外界的声音，但不能理解声音的具体含义。PD–EDS患者出现左侧颞上回的ReHo值减低提示该脑区的功能活动低下，因此我们推测PD–EDS患者的颞叶功能低下，可能会出现外界声音刺激对大脑皮层的作用减弱或失去意义，从而无法保持觉醒状态而陷入睡眠。

此外，我们还发现，PD–EDS组与HC组相比，出现了右侧额上回、右侧角回的ReHo值升高，与PD–nonEDS组相比，出现了左侧丘脑、左侧枕中回的ReHo值升高。角回是顶下小叶的一部分，额叶、顶叶、枕叶是背侧注意网络[18–19]的主要组成部分，用以维持空间注意力和视觉注意力。而丘脑与额顶皮层连接被认为是基本警觉、运动、感觉信息处理和注意力过程的基础[20]。注意网络与默认网络功能活动相互拮抗，正常人在静息状态下，默认网络处于激活状态，而注意网络处于非激活状态，

上述脑区 ReHo 值的升高可能因为 PD–EDS 患者在静息状态下保持觉醒而不睡着状态的一种代偿机制。

值得一提的是，本研究中 PD–EDS 组的患者绝大多数是男性，尽管我们在健康对照组对性别进行了匹配，并且在统计分析时也将性别作为协变量加以去除，但在结果解释时仍可能会有一定的潜在意义。既往针对 PD 伴发 EDS 的性别和发病年龄的研究[21]也提出，EDS 在男性中比在女性中更为突出，且男性是 EDS 的危险因素[22]。但由于本研究样本量较小，没能作进一步分析。诚然，本研究也存在着一些其他不足。如患者均为接受左旋多巴替代治疗的患者，虽然在检查前已经停用 12 h 以上，但不一定能完全消除其对神经元的潜在影响，因此在今后的研究中，我们将进一步改进研究方案，并做相关的深入研究。

总之，本研究通过静息态 ReHo 的方法，发现 PD–EDS 患者基底节及背侧注意网络相关脑区存在着 ReHo 的异常改变，为进一步了解 EDS 在 PD 患者中发生的神经病理机制提供一定的帮助。

[参 考 文 献]

[1] Liu H, Li J, Wang X, et al. Excessive daytime sleepiness in Parkinson's disease [J]. Nature and Science of Sleep, 2022, 14: 1589–1609.

[2] Knie B, Mitra M T, Logishetty K, et al. Excessive daytime sleepiness in patients with Parkinson's disease [J]. CNS drugs, 2011, 25(3): 203–212.

[3] 赵燕燕, 林兴建, 刘卫国, 等. 帕金森病初诊患者非运动症状的研究 [J]. 南京医科大学学报（自然科学版）, 2011, 31(9): 1302–1306.

[4] Weerkamp N J, Tissingh G, Poels P J E, et al. Nonmotor symptoms in nursing home residents with Parkinson's disease: prevalence and effect on quality of life [J]. Journal of the American Geriatrics Society, 2013, 61(10): 1714–1721.

[5] Bargiotas P, Lachenmayer M L, Schreier D R, et al. Sleepiness and sleepiness perception in patients with Parkinson's disease: a clinical and electrophysiological study [J]. Sleep, 2019, 42(4): zsz004.

[6] Wang X, Wang M, Yuan Y, et al. Altered amplitude of low–frequency fluctuations and functional connectivity in excessive daytime sleepiness in Parkinson disease [J]. Frontiers in Neuroscience, 2020, 14: 29.

[7] 周慧, 刘丽沙, 李宗奇, 等. 帕金森病合并日间嗜睡的静息态功能磁共振成像研究 [J]. 四川医学, 2021, 42(8): 836–842.

[8] Johns M W. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale [J]. Sleep, 1991, 14(6): 540–545.

[9] Yan C G, Wang X D, Zuo X N, et al. DPABI: data processing & analysis for (resting–state) brain imaging [J]. Neuroinformatics, 2016, 14(3): 339–351.

[10] Zang Y, Jiang T, Lu Y, et al. Regional homogeneity approach to fMRI data analysis [J]. NeuroImage, 2004, 22(1): 394–400.

[11] Yoo S W, Kim J S, Oh Y S, et al. Excessive daytime sleepiness and its impact on quality of life in de novo Parkinson's disease [J]. Neurological Sciences, 2019, 40(6): 1151–1156.

[12] Zahed H, Zuzuarregui J R P, Gilron R, et al. The neurophysiology of sleep in Parkinson's disease [J]. Movement Disorders, 2021, 36(7): 1526–1542.

[13] Wilson H, Giordano B, Turkheimer F E, et al. Serotonergic dysregulation is linked to sleep problems in Parkinson's disease [J]. NeuroImage: Clinical, 2018, 18: 630–637.

[14] Yousaf T, Pagano G, Niccolini F, et al. Excessive daytime sleepiness may be associated with caudate denervation in Parkinson disease [J]. Journal of the Neurological Sciences, 2018, 387: 220–227.

[15] Naghavi E, Aliasin M M. Epworth sleepiness scale is associated with increased striatal dopamine uptake in Parkinson's disease: a cross–sectional study [J]. Neurological Sciences, 2024, 45(1): 149–154.

[16] Kato S, Watanabe H, Senda J, et al. Widespread cortical and subcortical brain atrophy in Parkinson's disease with excessive daytime sleepiness [J]. Journal of Neurology, 2012, 259(2): 318–326.

[17] Matsui H, Nishinaka K, Oda M, et al. Excessive daytime sleepiness in Parkinson disease: a SPECT study [J]. Sleep, 2006, 29(7): 917–920.

[18] Yu Q, Li Q, Fang W, et al. Disorganized resting–state functional connectivity between the dorsal attention network and intrinsic networks in Parkinson's disease with freezing of gait [J]. The European Journal of Neuroscience, 2021, 54(7): 6633–6645.

[19] Boon L I, Hepp D H, Douw L, et al. Functional connectivity between resting–state networks reflects decline in executive function in Parkinson's disease: a longitudinal fMRI study [J]. NeuroImage: Clinical, 2020, 28: 102468.

[20] Killgore W D S, Vanuk J R, Knight S A, et al. Daytime sleepiness is associated with altered resting thalamocortical connectivity [J]. Neuroreport, 2015, 26(13): 779–784.

[21] Liu M, Luo Y J, Gu H Y, et al. Sex and onset–age–related features of excessive daytime sleepiness and night–time sleep in patients with Parkinson's disease [J]. BMC Neurology, 2021, 21: 165.

[22] Tholfsen L K, Larsen J P, Schulz J, et al. Development of excessive daytime sleepiness in early Parkinson disease [J]. Neurology, 2015, 85(2): 162–168.