

• 临床研究 •

# <sup>18</sup>F-FDG-PET/MR 探究早期帕金森病脑代谢网络和功能网络改变特征

张逸悦<sup>1</sup>, 李孝媛<sup>1</sup>, 高擎<sup>2</sup>, 王峰<sup>1\*</sup>, 王柏林<sup>1</sup>, 李如帅<sup>1</sup>, 张朋俊<sup>1</sup><sup>1</sup>南京医科大学附属南京医院(南京市第一医院)核医学科, <sup>2</sup>神经内科, 江苏 南京 210006

**[摘要]** 目的: 用<sup>18</sup>F-FDG-PET/MR和詹森-香农相似性估计(Jensen-Shannon similarity estimation, JSSE)方法构建帕金森病(Parkinson's disease, PD)个体脑代谢网络, 探究网络拓扑属性的变化及其与大脑功能网络之间的相关性。方法: 回顾性分析2022年8月—2024年5月在南京医科大学附属南京医院行<sup>18</sup>F-FDG-PET/MR显像且经临床确诊的PD患者28例, 男16例, 女12例; 同时纳入与PD患者年龄与性别匹配的正常对照组(normal control, NC)20例, 男10例, 女10例。采用JSSE方法构建个体脑代谢网络, Matlab2013b利用Gretna分析网络拓扑属性和脑区之间代谢连接的变化。使用两独立样本 $t$ 检验及Mann-Whitney  $U$ 检验分析数据, 通过Mantel检验分析PD组以及NC组代谢网络与功能网络矩阵之间的相关性。结果: 与NC组相比, PD组在全局属性方面表现出较高的同配性( $t=-2.06, P=0.045$ ); 在节点属性方面, 右侧梭状回节点度中心性显著降低( $t=3.32, P<0.001$ ); 共有15个关键代谢连接参数降低( $P<0.001$ ), 其中左侧尾状核和左侧颞下回之间代谢连接减少最明显。PD代谢网络和功能网络矩阵之间存在显著的正相关( $r=0.242, P<0.05$ ), 相关性大于NC组( $r=0.197, P<0.05$ )。结论: PET/MR和JSSE能早期识别PD脑拓扑属性和代谢连接异常, <sup>18</sup>F-FDG-PET/MR显像有助于PD早期诊断, 从脑代谢与功能相关角度探究PD患者脑内在重塑机制变化。

**[关键词]** PET/MR; 詹森-香农相似性估计; 代谢脑网络; 相关系数; 帕金森病**[中图分类号]** R742.5; R817.4**[文献标志码]** A**[文章编号]** 1007-4368(2025)08-1132-08**doi:** 10.7655/NYDXBNSN250119

## <sup>18</sup>F-FDG-PET/MR unveils altered features of brain metabolic and functional networks in early Parkinson's disease

ZHANG Yiyue<sup>1</sup>, LI Xiaoyuan<sup>1</sup>, GAO Qing<sup>2</sup>, WANG Feng<sup>1\*</sup>, WANG Bailin<sup>1</sup>, LI Rushuai<sup>1</sup>, ZHANG Pengjun<sup>1</sup><sup>1</sup>Department of Nuclear Medicine, <sup>2</sup>Department of Neurology, the Affiliated Nanjing Hospital of Nanjing Medical University(Nanjing First Hospital), Nanjing 210006, China

**[Abstract]** **Objective:** This study aims to establish individual cerebral metabolic networks in Parkinson's disease (PD) using integrated <sup>18</sup>F-FDG-PET/MR imaging and Jensen-Shannon similarity estimation (JSSE) and investigate topological alterations in metabolic networks and their associations with functional networks. **Methods:** Twenty-eight patients with clinically confirmed PD (16 males and 12 females) who underwent <sup>18</sup>F-FDG-PET/MR imaging at the Affiliated Nanjing Hospital of Nanjing Medical University from August 2022 to May 2024 were retrospectively analyzed, and 20 age- and sex-matched normal controls (NC) were included (10 males and 10 females). Individual brain metabolic networks were constructed using the JSSE method, and Matlab2013b was used to analyze changes between network topological properties and metabolic connectivity in brain regions using Gretna. Data were analyzed using two independent samples  $t$ -test and Mann-Whitney  $U$ -test, and the Mantel test analyzed correlations between metabolic and functional network matrices in the PD group and the NC group. **Results:** Compared with the NC group, the PD group showed higher assortativity in terms of global attributes ( $t=-2.06, P=0.045$ ); in terms of nodal attributes, the centrality of nodal degree in the right fusiform gyrus was significantly reduced ( $t=3.32, P<0.001$ ); 15 key metabolic connectivity parameters were reduced ( $P<0.001$ ), with the reduction in metabolic connectivity between the left caudate nucleus and the left inferotemporal gyrus being the most pronounced. There was a significant positive correlation between the PD metabolic and functional network matrices ( $r=0.242, P<0.05$ ), and the correlation was

**[基金项目]** 国家重点研发计划(2022YFC2406900); 江苏省社会发展基金(BE2017612); 江苏省医学重点学科(JSDW202247)  
\*通信作者(Corresponding author), E-mail: fengwangen@hotmail.com(ORCID: 0000-0003-1089-3095)

greater than that in the NC group ( $r=0.197, P < 0.05$ ). **Conclusion:** The integrated PET/MR and JSSE framework demonstrates clinical efficacy in detecting cerebral topological reorganization and metabolic connectivity aberrations in PD. <sup>18</sup>F-FDG-PET/MR imaging is useful for the early diagnosis of PD and for exploring changes in the mechanisms of intrinsic remodeling of the brain in PD patients from the perspective of brain metabolism and function.

[Key words] PET/MR; Jensen-Shannon similarity estimation; metabolic brain network; correlation coefficient; Parkinson's disease

[J Nanjing Med Univ, 2025, 45(08): 1132-1139]

帕金森病(Parkinson's disease, PD)的主要临床特征是僵直、静止性震颤和步态障碍等运动症状,以及认知障碍、抑郁和睡眠障碍等非运动症状<sup>[1-2]</sup>,这与纹状体和黑质中多巴胺能神经元缺失,神经元中路易体形成以及 $\alpha$ -突触核蛋白积累有关<sup>[3]</sup>,然而,PD的早期症状常缺乏特异性,导致误诊率和漏诊率较高。

正电子发射断层(positron emission tomography, PET)/计算机断层扫描(computed tomography, CT)/磁共振(magnetic resonance, MR)成像在PD诊断中具有重要价值。一体化PET/MR将PET功能代谢数据与MR高分辨率结构信息相结合,提供多种模态信息,有助于揭示疾病发生、发展的分子机制。<sup>[18</sup>F]-氟脱氧葡萄糖PET(<sup>18</sup>F-fluorodeoxyglucose PET, <sup>18</sup>F-FDG-PET)是目前应用最广泛的功能性神经分子成像技术,可在全脑水平上识别和量化PD的代谢异常<sup>[4]</sup>。

<sup>18</sup>F-FDG-PET有助于PD鉴别诊断,又可揭示特征性代谢网络演变<sup>[5]</sup>。其中,PD相关代谢模式(PD-related pattern, PDRP)是特异性影像生物标志物,其特征是苍白球、壳核、丘脑、小脑、脑桥和感觉运动皮层的葡萄糖代谢相对升高,双侧额叶和顶枕叶皮层代谢相对降低。为进一步分析PD的代谢网络特征,有研究提出基于主成分分析(principal components analysis, PCA)的缩放子轮廓模型(scaled sub-profile model, SSM),可通过分析代谢图像的区域效应,定量评估特定疾病的葡萄糖代谢模式<sup>[6]</sup>。然而其局限性显著:PCA降维易丢失关键网络维度信息,且过度依赖群体共性特征,难以捕捉个体化代谢异质性。

基于詹森-香农相似性估计(Jensen-Shannon similarity estimation, JSSE)方法,可结合PET/CT,构建个体脑代谢网络,通过融合多维度指标(连接、全局及节点属性)实现PD高精度分类<sup>[7]</sup>。与SSM/PCA相比,JSSE在整合空间和频谱信息方面具有一定优势,既可保留患者个体差异,又可从拓扑结构维度评估脑代谢。PET/MR可以提供更好的图像重建和配准功能,但目前尚无利用<sup>18</sup>F-FDG-PET/MR和JSSE

方法构建代谢网络的相关研究。

PD脑代谢异常可能会导致大脑功能网络改变<sup>[8]</sup>,而个体脑功能网络可展现大脑脑区间的功能连接(functional connectivity, FC)模式,为深入理解PD患者大脑功能障碍提供新视角<sup>[9]</sup>。基于代谢组学分析<sup>[10]</sup>,可识别与大脑功能网络异常连接模式相关的特定代谢物变化;通过结合代谢信息和功能信息,可更好地发现疾病影响下的脑内在重塑机制改变;然而,目前关于功能网络与代谢网络之间的相关性研究仍然较少。本研究利用<sup>18</sup>F-FDG PET/MR,采用JSSE方法构建个体脑代谢网络,研究其拓扑特性以及脑代谢连接(metabolic connectivity, MC)改变,分析脑MC矩阵与FC矩阵的相关性,为揭示PD患者的脑代谢机制提供新视角。

## 1 对象和方法

### 1.1 对象

回顾性收集2022年8月—2024年5月于南京医科大学附属南京医院确诊的28例PD患者,男16例,女12例,年龄38~83岁。纳入标准满足以下各项中的至少3项:①单侧起病;②静止性震颤;③疾病逐渐进展;④症状不对称,起病侧受累更重;⑤经左旋多巴治疗效果明显,统一PD评定量表(unified PD rating scale, UPDRS)-III改善>30%;⑥左旋多巴导致严重异动症;⑦左旋多巴疗效持续5年或更长时间;⑧病程 $\geq 10$ 年。排除标准:头部损伤、脑卒中、脑肿瘤、颅内手术、精神疾病和精神活性物质使用障碍病史的患者。同期纳入20例性别、年龄相匹配的健康体检受试者为对照(normal control, NC)组,男10例,女10例,年龄50~78岁。所有健康对照均无认知障碍、精神疾病、中枢神经系统疾病或头部损伤史。检查前所有受试者均签署知情同意书。记录PD患者的Hoehn-Yahr分期(H-Y分期)、UPDRS-III分数和病程。本研究获得南京医科大学附属南京医院伦理委员会的批准(KY20190509-05),符合《赫尔辛基

宣言》的原则。研究设计如图1所示。

## 1.2 方法

### 1.2.1 <sup>18</sup>F-FDG-PET/MR 扫描

一体化PET/MR数据采集：所有PD受试者检

查前24 h停药，所有受试者检查前6 h开始禁食，血糖均低于11.1 mmol/L。静脉注射<sup>18</sup>F-FDG显像剂(3.7 MBq/kg)，1 h后行头颅PET/MR检查。检查采用一体化PET/MR扫描仪(联影uPMR790)，头部

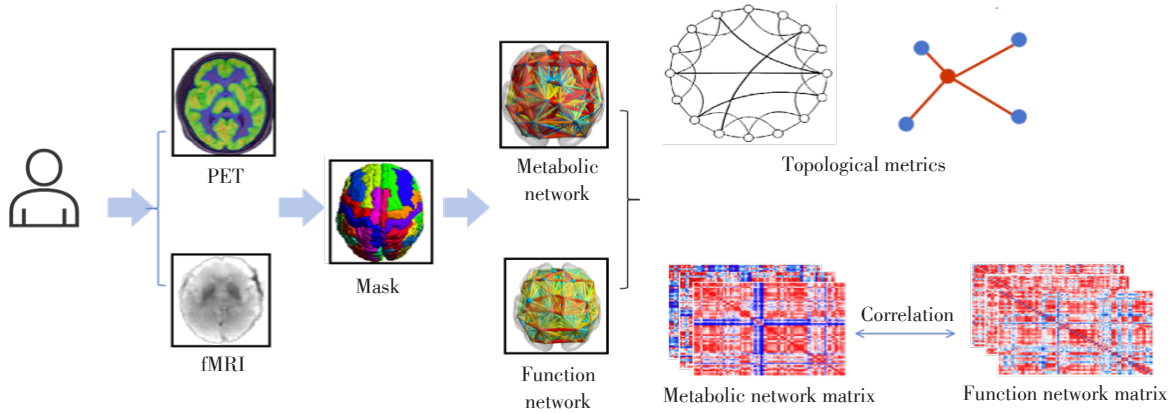


图1 本研究设计思路

Figure 1 The design of this research

线圈为32通道相控阵头线圈。检查体位：仰卧位，令受试者检查时闭目并保持安静、舒适状态，检查时避免头动。采集参数及重建方法如下。①PET：采集时间20 min，采用时间飞跃法(time off light, TOF)进行重建，层厚1.4 mm，FOV 300 mm×300 mm，迭代次数5，子集20次，矩阵192×192，半高宽3 mm，体素1.6 mm×1.6 mm×1.4 mm。②3D-T1WI采集参数：TR 7.2 ms，TE 3 ms，矩阵256×256，扫描层数176，层厚1 mm，FOV 256 mm×256 mm。静息状态功能磁共振成像(resting-state functional magnetic resonance imaging, rs-fMRI)采集参数：TR 2 386 ms，TE 30 ms，FA 80°，扫描层数42，矩阵64×64，FOV 220 mm×220 mm，体素3.44 mm×3.44 mm×3.50 mm。

### 1.2.2 fMRI图像预处理

预处理均基于Matlab2013b(MathWorks公司，美国)中统计参数图(statistical parametric mapping, SPM)软件包(version12.0)进行。主要步骤：①去除时间点，剔除前10个时间点的数据；②时间层校正，以每个时间点采集图像的中间层作为参考层进行校正；③头动校正，剔除扫描过程中被试者头部平移>3 mm或旋转>3°的数据；④空间标准化；⑤去线性漂移；⑥采用0.01~0.10 Hz带宽对信号进行低频滤波；⑦回归协变量，回归处理全局信号、白质信号及脑脊液信号。

### 1.2.3 PET图像预处理

MRIcroGL软件(v1.2.20211006)将PET-DICOM

图像转换为NIfTI图像。在Matlab2013b平台利用spm软件包对PET图像进行预处理。主要步骤：①头动校正；②空间标准化：基于高清3D结构图像的T1WI对PET图像进行空间标准化；③空间平滑：平滑核为8 mm×8 mm×8 mm。然后利用Python 3.9计算各受试者图像体素水平的标准摄取值<sup>[11]</sup>(standard uptake value, SUV)，计算公式如下：

$$SUV = \frac{\text{活性浓度(kBq/mL)}}{\text{注射活性(kBq)/体重(g)}}$$

### 1.2.4 个体JSSE代谢网络构建

获得预处理的SUV图像后，假设跨脑区域的<sup>18</sup>F-FDG-PET信号为区域间传递信息的MC，静息状态下感兴趣区(region of interest, ROI)的<sup>18</sup>F-FDG-PET信号反映葡萄糖代谢率，这为分析神经元间信息传递提供了途径。根据现有基于分布发散度的方法<sup>[12]</sup>，将代谢相似度表示为ROI之间的连接。其中，将网络的边定义为任一ROI对所有体素的SUV概率分布之间的相似性。使用先前研究中验证过的方法<sup>[13]</sup>，利用JSSE，即以下公式得到相似性：

$$D_{js}(P||Q) = \frac{1}{2}KL(P||M) + \frac{1}{2}KL(Q||M)$$

$$KL(P||Q) = \int P \lg \frac{P}{Q} dx$$

其中，P和Q为ROI对体素强度的概率密度函数(probability density function, PDF)；M=0.5×(P+Q)，KL(·||·)表示KL散度。使用核密度估计SUV的概率分布<sup>[14]</sup>。需要注意的是，散度分数越小，说明

该邻接矩阵中描述两两MC强度的两个ROI之间的PDF越相似,其中区域*i*和*j*之间的MC强度指的是邻接矩阵中对应的元素詹森-香农(Jensen-Shannon, JS)散度:  $JSs(P||Q) = e - D_{JS}(P||Q)$

JSSE已用于最优传输<sup>[15]</sup>和图像重建<sup>[16]</sup>。JSSE的主要优势有两个方面。首先,JS散度范围为(0, 1),对相似度的判断更加准确。其次,JS散度是对称的,这使得它更容易描绘ROI之间的联系。使用JS散度的值来表示两个ROI之间代谢连通性的强度,JS散度值越大,两个ROI之间代谢越相似,MC越强。因此,每对ROI之间代谢连通性强度值构成了1个90×90的代谢相关邻接矩阵,称为个体代谢网络。

### 1.2.5 构建FC矩阵

Gretna (graph theoretical network analysis) 2.0 (<https://www.nitrc.org/projects/gretna>)软件构建脑FC矩阵<sup>[17]</sup>。使用自动解剖标记<sup>[18]</sup>(automated anatomical labeling, AAL)图谱将受试者大脑及小脑分成90个脑区,获取每个脑区的平均时间序列,计算90个脑区之间的皮尔逊相关系数,得到一个对称的90×90相关系数矩阵。

### 1.2.6 图论属性的计算

基于二元无向矩阵,利用图论网络分析工具箱Gretna 2.0系统地分析了脑代谢和脑功能网络的全局和局部性质。选定网络稀疏度阈值的取值范围为0.02~0.50,以0.01为步长,以保障网络同时具有小世界属性和稀疏特性,分别计算PD组与NC组在该范围内所有49个阈值点的大脑网络拓扑属性。具体来说,全局指标包括聚类系数(clustering coefficient,  $C_p$ )、特征路径长度(characteristic path length,  $L_p$ )、归一化聚类系数(normalized clustering coefficient,  $\gamma$ )、归一化特征路径长度(normalized characteristic path length,  $\lambda$ )、小世界(small-world,  $\sigma$ )、全局效率(global efficiency,  $E_{global}$ )、局部效率(local efficiency,  $E_{local}$ )、同配性 assortativity)、同步性(synchronization)和层级性(hierarchy)。节点属性包括节点效率(nodal efficiency,  $Ne$ )、节点局部效率(nodal local efficiency,  $NLe$ )、节点度中心性(nodal degree centrality,  $DC$ )、节点介中心性(nodal betweenness centrality,  $BC$ )、节点集聚系数(nodal clustering coefficient,  $NC_p$ )和节点最短路径(nodal shortest length,  $NL_p$ )。这些指标的定义参考Wang等<sup>[17]</sup>的研究。

### 1.2.7 相关性分析

相关性分析过程均基于Matlab2013b内置函数代码进行。先对FC矩阵和MC矩阵进行了预处理。

①去除对角线元素:将矩阵的对角线元素置为0,以避免自连接对相似性计算的影响;②确保FC和MC矩阵维度一致。

本研究采用了Mantel检验这种适用于分析矩阵之间相关的统计方法<sup>[19]</sup>。Mantel检验步骤如下:①分别计算各组的平均MC和平均FC;②利用函数pdist和corr分别计算两个平均矩阵的距离矩阵和皮尔逊相关系数;③进行置换检验以评估相关性的显著性,本研究进行了1000次置换,以计算*P*值。

最后分别计算了28例患者各自的代谢-功能矩阵皮尔逊相关系数,与UPDRS-III评分和H-Y分期分别进行斯皮尔曼相关性分析。

### 1.3 统计学方法

运用SPSS 25.0进行年龄和性别的比较。非正态分布的定量临床基线资料以中位数(四分位数) [ $M(P_{25}, P_{75})$ ]表示,定性资料以频数表示,图论全局属性采用均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示。年龄组间比较采用Mann-Whitney *U*检验,性别组间比较采用卡方( $\chi^2$ )检验;分析两组间全局和节点拓扑属性差异时,均使用每个拓扑属性的曲线下面积(area under the curve, AUC)值,AUC值可以提供脑网络拓扑属性的总的标量<sup>[20]</sup>,使用Gretna软件对PD组与NC组的全局拓扑属性进行两独立样本*t*检验;对组间节点属性进行两独立样本*t*检验,并采用伪发现率(false discovery rate, FDR)校正对结果进行多重比较校正,校正后*P* < 0.05为差异有统计学意义。此外,在进行统计分析时,将患者的年龄和性别作为协变量进行回归,以降低年龄和性别对统计结果的影响。

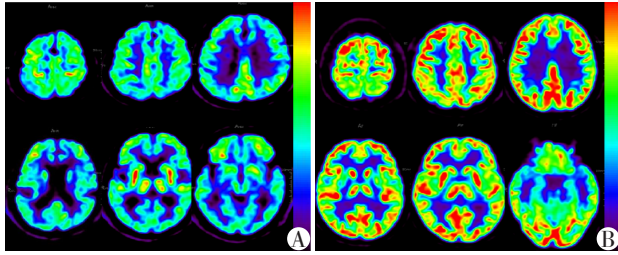
## 2 结果

### 2.1 临床资料

图2为PD患者和正常对照者<sup>18</sup>F-FDG-PET/MR图像,PD患者表现为苍白球、壳核、丘脑、小脑、脑桥和感觉运动皮层葡萄糖代谢相对升高,双侧额叶和顶枕叶皮层代谢相对降低。表1显示所有研究对象的临床基线数据。PD组和NC组在性别和年龄上差异均无统计学意义(*P* > 0.05)。

### 2.2 代谢脑网络全局属性和节点属性

全局指标:在设定的阈值范围内,PD组小世界属性值在稀疏度条件下均>1,提示PD患者的脑代谢网络仍具有小世界属性,PD组 $A_r$ 、 $E_{global}$ 、 $E_{local}$ 、 $C_p$ 、 $\lambda$ 和 $L_p$ 增加,而 $H_r$ 、 $\gamma$ 、 $\sigma$ 和 $S_r$ 减少。统计分析显示,PD组 $A_r$ 显著高于NC组(*P*=0.045),说明PD网络模块化发生改变,相似代谢水平的脑区之间的连接更为紧



A: An <sup>18</sup>F-FDG-PET/MR image of a patient with PD showing relatively elevated glucose metabolism in the pallidum, chiasma nuclei, thalamus, cerebellum, cerebral pontine, and sensory-motor cortex, and relatively diminished metabolism in the bilateral frontal and parietal-occipital cortex. B: An <sup>18</sup>F-FDG-PET/MR image of a healthy control subject demonstrating the lateral prefrontal cortex, posterior cingulate cortex, precuneus, caudate, shell nucleus, thalamus, temporal lobe primary auditory cortex, and occipital lobe primary visual cortex with relatively increased metabolism, and lower metabolism of cerebral white matter and cerebrospinal fluid.

图2 PD患者和正常对照者<sup>18</sup>F-FDG-PET/MR图像  
Figure 2 <sup>18</sup>F-FDG-PET/MR images of a PD patient and a normal control

表1 PD组和NC组的临床基线资料

Table 1 Clinical baseline information between the PD and NC groups

Baseline information	NC	PD	P
Age[years, $M(P_{25}, P_{75})$ ]	61.0(56.5, 67.5)	62.5(52.8, 73.0)	0.842
Sex(male/female, $n/n$ )	10/10	16/12	0.240
Disease course[months, $M(P_{25}, P_{75})$ ]	-	24(9, 48)	-
Affected side(left/right/both, $n/n/n$ )	-	10/8/10	-
UPDRS-III scores[ $M(P_{25}, P_{75})$ ]	-	49(27, 53)	-
H-Y Stage[ $M(P_{25}, P_{75})$ ]	-	2.0(1.5, 2.0)	-

UPDRS: unified Parkinson's disease rating scale; H-Y stage: Hoehn and Yahr stage; -: this indicator did not exist in the NC group.

表2 PD与NC组全局拓扑属性比较

Table 2 Comparison of global topology attributes between PD and NC groups

Global attribute	NC	PD	$t$	$P$
$A_r$	0.165 ± 0.025	0.187 ± 0.028	-2.060	0.045
$H_r$	0.045 ± 0.019	0.039 ± 0.020	-0.202	0.841
$E_{global}$	0.232 ± 0.005	0.233 ± 0.007	-0.480	0.627
$E_{local}$	0.353 ± 0.006	0.355 ± 0.007	-0.645	0.522
$C_p$	0.300 ± 0.006	0.301 ± 0.006	-0.482	0.632
$\gamma$	0.960 ± 0.087	0.912 ± 0.109	1.555	0.127
$\lambda$	0.569 ± 0.012	0.578 ± 0.018	-1.896	0.064
$\sigma$	0.771 ± 0.060	0.733 ± 0.088	1.644	0.107
$L_p$	1.299 ± 0.055	1.320 ± 0.102	-0.854	0.398
$S_r$	-0.212 ± 0.117	-0.411 ± 0.511	1.676	0.100

$A_r$ : assortativity;  $H_r$ : hierarchy;  $E_{global}$ : global efficiency;  $E_{local}$ : local efficiency;  $C_p$ : clustering coefficient;  $\gamma$ : normalized clustering coefficient;  $\lambda$ : normalized characteristic path length;  $\sigma$ : small-world property;  $L_p$ : characteristic path length;  $S_r$ : synchronization.

密,其他全局指标之间的差异无统计学意义( $P > 0.05$ ,表2)。

节点指标:PD组右侧梭状回的DC值显著低于NC组( $t=3.32, P < 0.001$ ),其余节点指标未能通过FDR校正,差异无统计学意义。

### 2.3 代谢脑网络连接值

经过FDR校正得到15对组间有显著差异( $P < 0.001$ )的连接值,即15个重要的MC受到了疾病影响(图3);图中可见PD患者基底神经节与颞叶、枕叶之间的MC减少,顶叶和额叶、枕叶MC减少,以及额叶内部脑区之间的MC减少。脑区之间MC显著下降的具体情况见表3。

### 2.4 功能脑网络的拓扑属性和连接值及其相关性研究

对功能网络的全局属性、节点属性指标和FC进行组间比较后,均不存在具有统计学意义的改变。

基于Mantel检验,PD组代谢-功能平均矩阵间

皮尔逊相关系数为0.242( $P < 0.05$ ),NC组的代谢-功能矩阵间皮尔逊相关系数为0.197( $P < 0.05$ )。代谢-功能相关系数与UPDRS-III评分的斯皮尔曼相关系数为0.337( $P > 0.05$ ),与H-Y分期的斯皮尔曼相关系数为0.030( $P > 0.05$ )。

## 3 讨论

本研究利用<sup>18</sup>F-FDG-PET/MR成像技术获取大脑代谢、解剖和功能信息,运用JSSE方法构建个体代谢脑网络,并采用图论指标探讨了全局和节点属性的差异以及MC值发生的改变,最后分析了代谢网络与功能网络之间的相关性。

PD患者脑网络整体保留小世界属性,表明病理损伤未破坏全局拓扑架构的鲁棒性<sup>[21]</sup>,但局部网络重组特征显著。PD组同配性系数较NC组显著升高,提示网络通过增强同类脑区(如代谢特征相似

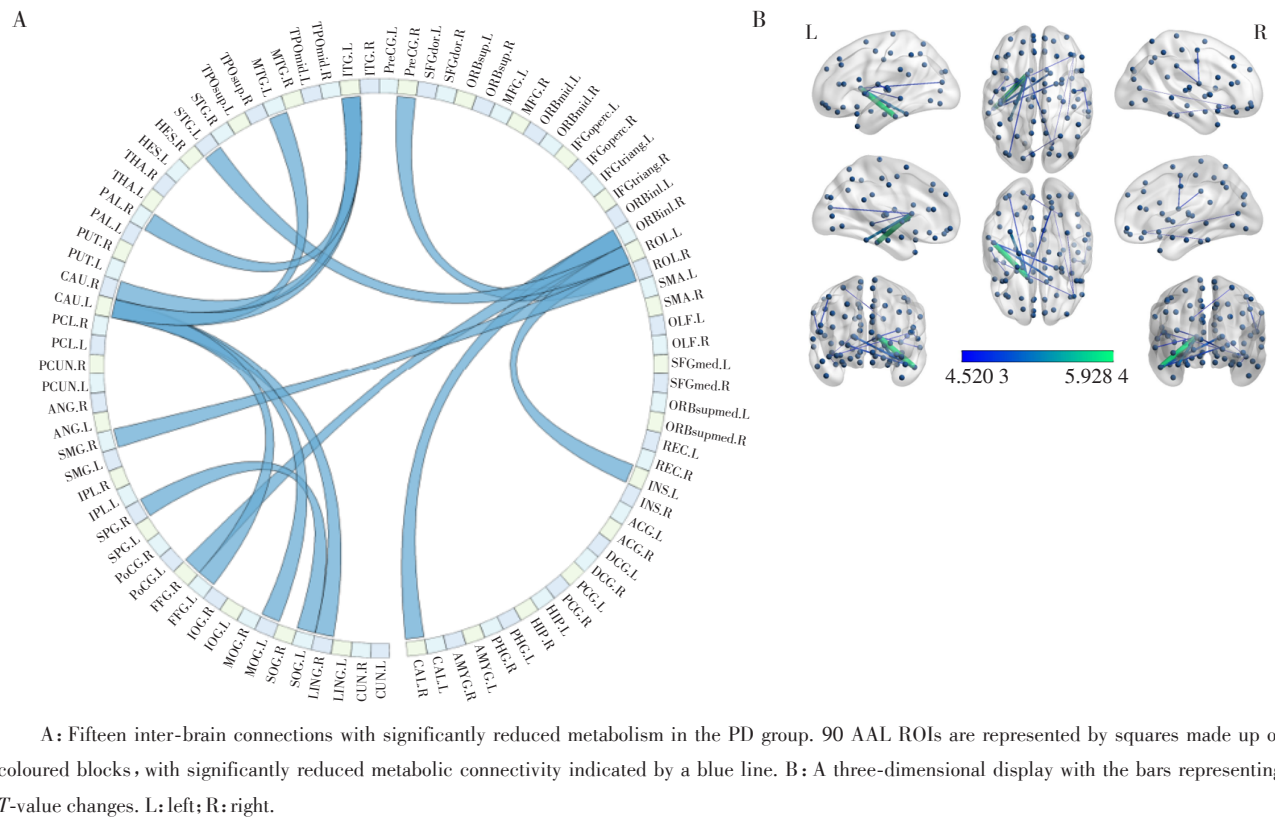


图3 显著降低的组间MC值

Figure 3 Significantly reduced intergroup MC values

表3 PD组显著降低的15个脑区间MC

Table 3 The 15 significantly reduced MC between brain regions in the PD group

Metabolic connectivity*	Brain region 1	Brain region 2	P
1	CAU.L(Caudate nucleus)	ITG.L(Inferior temporal gyrus)	0.001
2	FFG.L(Fusiform gyrus)	CAU.L(Caudate nucleus)	0.001
3	CAU.R(Caudate nucleus)	ITG.L(Inferior temporal gyrus)	0.001
4	PAL.R(Lenticular nucleus, pallidum)	ITG.L(Inferior temporal gyrus)	0.001
5	LING.R(Lingual gyrus)	CAU.L(Caudate nucleus)	0.001
6	PreCG.R(Precentral gyrus)	ROL.R(Rolandic operculum)	0.001
7	MOG.L(Middle occipital gyrus)	CAU.L(Caudate nucleus)	0.001
8	ROL.L(Rolandic operculum)	STG.L(Superior temporal gyrus)	0.001
9	ROL.R(Rolandic operculum)	SMG.R(Supramarginal gyrus)	0.001
10	CAU.L(Caudate nucleus)	MTG.L(Middle temporal gyrus)	0.001
11	ROL.L(Rolandic operculum)	INS.L(Insula)	0.001
12	ORBinf.R(Inferior frontal gyrus, orbital part)	ROL.L(Rolandic operculum)	0.001
13	SOG.L(Superior occipital gyrus)	SPG.R(Superior parietal gyrus)	0.001
14	ORBinf.R(Inferior frontal gyrus, orbital part)	FFG.R(Fusiform gyrus)	0.001
15	ORBinf.R(Inferior frontal gyrus, orbital part)	CAL.R(Calcarine fissure and surrounding cortex)	0.001

\*The metabolic connectivity is between brain region 1 and brain region 2.

的节点)连接以维持基础功能<sup>[22]</sup>;而右侧梭状回作为高级视觉处理的关键枢纽,其度中心性降低可能导致面部识别效率下降,这与PD患者常见社会认知障碍有直接关联。这种全局拓扑稳定性与局部

枢纽退化并存的现象,揭示脑网络在病理压力下的动态平衡——可能以牺牲特定认知功能为代价,来优先维持整体架构的完整性。

PD患者脑网络也呈现出显著的MC异常,这些

变化反映了疾病对神经系统复杂网络的深层影响。基底节和颞叶之间的连接性降低可能与运动和认知功能障碍相关,而<sup>18</sup>F-FDG-PET可成为早期预测PD合并痴呆发生的重要指标,与之前研究相符<sup>[23-24]</sup>;基底节与枕叶MC下降可能与PD患者的空间感知能力受损有关;顶叶与额叶、枕叶之间的MC降低则可能反映PD患者在感知和执行任务时的整合能力下降<sup>[25]</sup>,额叶内部脑区之间的连接减少可能会影响患者的注意力、计划和决策能力。因此,PD不仅会破坏运动控制网络,还会对多个大脑系统产生广泛影响。既往研究发现,与其他潜在特征相比,代谢组学提供了与PD进展相关的更丰富的信息<sup>[26]</sup>。由于代谢与神经活动相关,且往往先于结构和功能变化<sup>[27]</sup>,本研究也证实,在小样本数据中,代谢网络相比功能网络表现出了更高的敏感性,MC值可作为早期检测PD的标志物。

与PET/CT相比,PET/MR同时提供代谢信息和功能信息,全面评估与PD相关的大脑病理变化。MC-FC矩阵相关性分析发现,PD组代谢与功能网络的相关性显著高于NC组,这可能表明PD病理进程中存在特殊的网络重组机制。PD患者黑质多巴胺能神经元退化可触发网络代偿性重组<sup>[28]</sup>,本研究中PD组增强代谢-功能耦合或反映了此类代偿机制——功能网络通过增强特定代谢通路协同性来维持受损的神经功能;两组均呈现显著相关性,提示代谢-功能耦合可能是脑网络运作的基础特征,而PD表现出更强的连接强度标志着病理状态下的网络适应性重构。因此,结合代谢和功能网络分析可以揭示功能障碍与代谢异常之间的联系,为理解PD网络维度的病理机制提供新视角。然而,MC-FC强度与UPDRS-III评分及H-Y分期均无显著关联,这可能是本研究采用的全局性相关分析无法捕捉特定脑区耦合与局部症状的对应关系。这一发现提示未来研究需结合特定数据,如区域特异性MC-FC分析来深化机制解析。未来将对PD患者进行随访,探讨这种相关性在不同阶段PD中的表现及其潜在诊断价值。

本研究存在以下局限性:①样本量较小,需要更大、多中心数据集来验证本研究的结果;②缺乏纵向数据,无法观察疾病进展过程中MC的动态变化。综合网络分析增强了对PD病理生理学机制的理解,并为PD的综合诊断和治疗提供了新思路。

综上,本研究通过<sup>18</sup>F-FDG-PET/MR和JSSE方法发现PD代谢网络拓扑属性和连接值的改变,从

代谢-功能网络连接角度分析PD患者脑内在重塑机制。个体脑代谢网络为了解PD的代谢机制提供了新视角,有望成为PD早期诊断的标志,也为早期探测PD所致的认知功能障碍提供新的检查手段。

#### 利益冲突声明:

所有作者声明无利益冲突。

#### Conflict of Interests:

All of the authors have no conflict of interests to declare.

#### 作者贡献声明:

张逸悦参与研究计划与数据统计;李孝媛参与研究计划与实施;高擎、李如帅参与研究实施;王柏林、张朋俊参与影像资料整理;王峰参与制定研究计划以及对整个研究工作负责。

#### Author's Contributions:

ZHANG Yiyue was responsible for research implementation and data analysis; LI Xiaoyuan contributed to research planning and implementation; GAO Qing and LI Rushuai were involved in research implementation; WANG Bolin and ZHANG Pengjun handled image collection; WANG Feng was in charge of research planning and overall responsibility for the work.

#### [参考文献]

- [1] ZHOU Z D, YI L X, WANG D Q, et al. Role of dopamine in the pathophysiology of Parkinson's disease[J]. *Transl Neurodegener*, 2023, 12(1): 44
- [2] WEI X, WANG S Y, ZHANG M K, et al. Gait impairment-related axonal degeneration in Parkinson's disease by neurite orientation dispersion and density imaging [J]. *NPJ Parkinsons Dis*, 2024, 10(1): 45
- [3] 杨 萌, 王心宇, 王瑞芳, 等. <sup>18</sup>F-FDG联合<sup>18</sup>F-DTBZ PET/CT显像对伴快速眼动睡眠期行为障碍帕金森病的诊断价值[J]. *中华核医学与分子影像杂志*, 2024, 44(8): 449-455  
YANG M, WANG X Y, WANG R F, et al. Diagnostic value of <sup>18</sup>F-FDG and <sup>18</sup>F-DTBZ PET/CT imaging for Parkinson's disease with rapid eye movement sleep behaviour disorder [J]. *Chinese Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 2024, 44(8): 449-455
- [4] 张逸悦, 王 峰. 人工智能与PET/MR在帕金森病诊断中的应用[J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2024, 44(6): 876-881  
ZHANG Y Y, WANG F. The application of artificial intelligence and PET/MR in the diagnosis of Parkinson's disease [J]. *Journal of Nanjing Medical University (Natural Sciences)*, 2024(6): 876-881
- [5] MATTHEWS D C, LERMAN H, LUKIC A, et al. FDG PET Parkinson's disease-related pattern as a biomarker for clinical trials in early stage disease [J]. *Neuroimage Clin*, 2018, 20: 572-579
- [6] GUO K, ZHANG Q, QUAN Z Y, et al. Whole-brain glu-

- cose metabolic pattern differentiates minimally conscious state from unresponsive wakefulness syndrome [J]. *CNS Neurosci Ther*, 2024, 30(6): e14787
- [7] LI W K, TANG Y X, PENG L L, et al. The reconfiguration pattern of individual brain metabolic connectome for Parkinson's disease identification [J]. *Med Comm*, 2023, 4(4): e305
- [8] JENSEN N J, WODSCHOW H Z, NILSSON M, et al. Effects of ketone bodies on brain metabolism and function in neurodegenerative diseases [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(22): 8767
- [9] WOLTERS A F, MICHELSE S, KUIJF M L, et al. Brain network characteristics and cognitive performance in motor subtypes of Parkinson's disease: a resting state fMRI study [J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2022, 105: 32-38
- [10] PROCACCINI C, SANTOPAULO M, FAICCHIA D, et al. Role of metabolism in neurodegenerative disorders [J]. *Metabolism*, 2016, 65(9): 1376-1390
- [11] KINAHAN P E, FLETCHER J W. Positron emission tomography-computed tomography standardized uptake values in clinical practice and assessing response to therapy [J]. *Semin Ultrasound CT MRI*, 2010, 31(6): 496-505
- [12] WANG M, JIANG J H, YAN Z Z, et al. Individual brain metabolic connectome indicator based on Kullback - Leibler divergence similarity estimation predicts progression from mild cognitive impairment to Alzheimer's dementia [J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2020, 47(12): 2753-2764
- [13] LI Y L, WU J J, MA J, et al. Alteration of the individual metabolic network of the brain based on Jensen-Shannon divergence similarity estimation in elderly patients with type 2 diabetes mellitus [J]. *Diabetes*, 2022, 71(5): 894-905
- [14] DEHNAD K. Density estimation for statistics and data analysis [J]. *Technometrics*, 2012, 29(4): 495-495
- [15] LU G S, ZHOU Z M, SONG Y X, et al. Guiding the one-to-one mapping in cycleGAN via optimal transport [J]. *Proc AAAI Conf Artif Intell*, 2019, 33(1): 4432-4439
- [16] HU Z, LI D, YANG K, et al. Optimizing data distributions based on Jensen-Shannon divergence for federated learning [J]. *Tsinghua Science and Technology*, 2024, 30(2): 670-681
- [17] WANG J H, WANG X D, XIA M R, et al. GREtnA: a graph theoretical network analysis toolbox for imaging connectomics [J]. *Front Hum Neurosci*, 2015, 9: 386
- [18] ROLLS E T, HUANG C C, LIN C P, et al. Automated anatomical labelling atlas 3 [J]. *Neuroimage*, 2020, 206: 116189
- [19] DUTILLEUL P, STOCKWELL J D, FRIGON D, et al. The mantel test versus Pearson's correlation analysis: Assessment of the differences for biological and environmental studies [J]. *J Agric Biol Environ Stat*, 2000, 5(2): 131
- [20] 何文娟, 谢琦, 王雅杰, 等. 基于图论的轻度认知障碍患者功能脑网络研究 [J]. *磁共振成像*, 2022, 13(5): 1-5
- HE W J, XIE Q, WANG Y J, et al. A study of functional brain networks in patients with mild cognitive impairment based on graph theory [J]. *Chinese Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 2022, 13(5): 1-5
- [21] RUAN X H, LI Y T, LI E, et al. Impaired topographical organization of functional brain networks in Parkinson's disease patients with freezing of gait [J]. *Front Aging Neurosci*, 2020, 12: 580564
- [22] VO A, SCHINDLBECK K A, NGUYEN N, et al. Adaptive and pathological connectivity responses in Parkinson's disease brain networks [J]. *Cereb Cortex*, 2023, 33(4): 917-932
- [23] 卢洁. 重视PET成像在帕金森病认知功能障碍早期诊断的价值 [J]. *中国医学影像学杂志*, 2024, 32(3): 209-212
- LU J. Pay attention to the application of PET imaging in the early diagnosis of cognitive dysfunction in Parkinson's disease [J]. *Chinese Journal of Medical Imaging*, 2024, 32(3): 209-212
- [24] 李学平, 吴鸣, 秦汉, 等. 帕金森病认知障碍康复的研究进展 [J]. *中华物理医学与康复杂志*, 2024, 46(3): 269-272
- BO X P, WU M, QIN H, et al. Research progress on cognitive impairment rehabilitation in Parkinson's disease [J]. *Chinese Journal of Physical Medicine and Rehabilitation*, 2024, 46(3): 269-272
- [25] QIN L, LYU B J, SHU S, et al. A heteromodal word-meaning binding site in the visual word form area under top-down frontoparietal control [J]. *J Neurosci*, 2021, 41(17): 3854-3869
- [26] PAUL K C, ZHANG K R, WALKER D I, et al. Untargeted serum metabolomics reveals novel metabolite associations and disruptions in amino acid and lipid metabolism in Parkinson's disease [J]. *Mol Neurodegener*, 2023, 18(1): 100
- [27] SARACINO D, SELLAMI L, BONIFACE H, et al. Brain metabolic changes in the presymptomatic stage of frontotemporal dementia associated with GRN mutations (S2.006) [J]. *Neurology*, 2022, 98(18 suppl): 974
- [28] DIRKX M F, DEN-OUDEM H E M, AARTS E, et al. Dopamine controls Parkinson's tremor by inhibiting the cerebellar thalamus [J]. *Brain*, 2017, 140(3): 721-734

[收稿日期] 2025-02-06

(本文编辑: 陈汐敏)