

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2018.07.030

磁共振波谱分析与帕金森病患者 Hoehn&Yahr 分级的相关性研究 *

祁萌萌 杨改清[△] 张晓艺 张东亚 胥丽霞

(郑州市中心医院神经内科一病区 河南 郑州 450000)

摘要 目的:探讨磁共振波谱分析(MRS)与帕金森病(PD)Hoehn&Yahr 分级之间的相关性。**方法:**选择 2016 年 9 月-2017 年 8 月我院收治的 60 例 PD 患者为研究对象,根据 Hoehn&Yahr 分级将患者分为早期 PD 组 32 例、中期 PD 组 18 例、晚期 PD 组 10 例,并选择同时期在门诊进行健康体检的 20 例志愿者作为对照组。对各组研究对象的双侧基底节、双侧额叶、双侧丘脑区进行 MRS,并分析 PD 患者 Hoehn&Yahr 分级与 MRS 的关系。**结果:**晚期 PD 组双侧基底节、双侧额叶、双侧丘脑区 NAA/Cr、NAA/Cho、Cho/Cr 比值均低于中期 PD 组、早期 PD 组、对照组,且中期 PD 组低于早期 PD 组、对照组,早期 PD 组低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。通过 Spearman 相关性分析显示,MRS 检测出 PD 患者 NAA /Cr、NAA /Cho、Cho/Cr 比值与 Hoehn&Yahr 分级间呈负相关性($P<0.05$)。**结论:**MRS 与 PD 患者的 Hoehn&Yahr 分级具有负相关性,并且可通过 MRS 预测患者疾病的严重程度,对其进行相应的治疗以及预后评估。

关键词:磁共振波谱分析;帕金森病;Hoehn&Yahr 分级;相关性

中图分类号:R742.5 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2018)07-1339-05

Correlation Between Magnetic Resonance Spectroscopy and Hoehn & Yahr Classification in Patients with Parkinson's Disease*

QI Meng-meng, YANG Gai-qing[△], ZHANG Xiao-yi, ZHANG Dong-ya, XU Li-xia

(First ward of Neurology Department, Zhengzhou Central Hospital, Zhengzhou, Henan, 450000, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the correlation between magnetic resonance spectroscopy (MRS) and Hoehn & Yahr classification of Parkinson's disease (PD). **Methods:** A total of 60 PD patients, who were admitted to Zhengzhou Central Hospital from September 2016 to August 2017, were selected as the research subjects and were divided into early PD group (n=32), middle PD group(n=18), and late PD group (n=10) according to the Hoehn&Yahr classification; 20 volunteers at the same time in the outpatient clinic were selected as control group. MRS was performed on bilateral basal ganglia, bilateral frontal lobes and bilateral thalamus area in each group, and the relationship between Hoehn&Yahr and MRS among the PD patients was analyzed. **Results:** The ratios of NAA/Cr, NAA/Cho, Cho/Cr in bilateral basal ganglia, bilateral frontal lobes and bilateral thalamus in the late PD group were significantly lower than those in the Medium PD group, the early PD group and the control group; the indexes of middle PD group were lower than those of the early PD group and the control group, and the indexes of early PD group were lower than those of the control group, the differences were statistically significant ($P<0.05$). Spearman correlation analysis showed that MRS detected the negative correlation between NAA/Cr, NAA/Cho, Cho/Cr ratio and Hoehn&Yahr classification in PD patients ($P<0.05$). **Conclusion:** MRS has a negative correlation with Hoehn & Yahr classification of PD, and the severity of the disease can be predicted by MRS, which can be given corresponding treatment and prognosis assessment.

Key words: Magnetic resonance spectroscopy; Parkinson's disease; Hoehn & Yahr classification; Correlation

Chinese Library Classification(CLC): R742.5 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2018)07-1339-05

前言

帕金森病(Parkinson's disease, PD)又名震颤麻痹,是最常见的神经退行性疾病之一,患者主要表现为进行性加重的静止性震颤、肌强直、运动迟缓、姿势步态异常等,严重影响患者的

身体健康和生活质量^[1,2]。流行病学显示^[3,4],人群中 PD 的患病率约为 0.3%,且在年龄 65 岁以上的人群中约占 1%。Hoehn&Yahr 分级评分是目前临床上用于评估 PD 患者病情的常用方法,Hoehn&Yahr 分级主要根据患者的临床症状及体征进行相应的评分,不需要借助其他评价手段就能够对 PD 患者

* 基金项目:河南省郑州市 2015 年医学科技攻关指导性计划项目(201504077)

作者简介:祁萌萌(1986-),女,硕士,住院医师,从事脑血管病、帕金森病方面的研究,E-mail: mklgnc@163.com

[△] 通讯作者:杨改清(1966-),女,硕士,主任医师,从事脑血管病、帕金森病、癫痫、神经系统感染、痴呆方面的研究,

E-mail: nbgsge@163.com

(收稿日期:2017-10-15 接受日期:2017-11-10)

病情进行评估,并且评价效果较为准确^[5,6]。在 Hoehn&Yahr 分级评分的基础之上结合相应的临床检测手段,能够更加全面、准确且客观的对 PD 患者病情做出评估^[7]。在临床检测中,主要利用磁共振波谱分析(magnetic resonance spectroscopy,MRS)技术来检测影响及伴随 PD 发生的相关化合物水平,进而分析 PD 的严重程度^[8-10]。本研究对 PD 患者脑内双侧基底节、双侧额叶、双侧丘脑区进行 MRS,并分析 PD 患者 Hoehn&Yahr 分级与 MRS 的关系,旨在探讨 MRS 对 PD 诊断的应用价值,现将研究结果整理报道如下。

1 临床资料

1.1 研究对象

选取 2016 年 9 月-2017 年 8 月我院收治的 60 例 PD 患者为研究对象,纳入标准:(1)符合帕金森综合征者,即运动减少同时兼具肌肉强直、静止性震颤以及直立不稳中的一项即可确诊为帕金森综合征;(2)偏侧机体发病者;(3)一侧肢体受累后,较长时间才扩散到另一侧肢体,病情呈现明显不对称性者,排除标准:(1)反复的脑卒中病史、伴阶梯式进展的帕金森症状者;(2)反复的脑损伤史、确切的脑炎病史、动眼危象、发病三年后,仍是严格的单侧受累者;(3)早期即有严重痴呆者;(4)伴有记忆力、语言、行为障碍者;(5)CT 扫描可见颅内肿瘤或交通性脑积水者;(6)合并严重心、肝、肾等器官功能不全者。其中男 36 例,女 24 例;年龄 56-67 岁,平均(62.37±4.57)岁;病程 1-22 个月,平均(12.35±2.41)个月;Hoehn&Yahr 分级:早期 PD 组 32 例、中期 PD 组 18 例、晚期 PD 组 10 例;选择同时期在门诊进行健康体检的 20 例志愿者作为对照组,男 14 例,女 6 例,年龄 55-71 岁,平均(63.86±5.21)岁;两组受试对象的一般资料均无统计学差异($P>0.05$),具有可比性。本研究方案通过伦理委员会批准,所有患者及家属均签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 病情分级 将 PD 患者进行 Hoehn&Yahr 分级,分级标

准如下:0 级:无疾病体征;1 级:单侧肢体症状,无功能障碍或仅有轻度障碍;1.5 级:单侧肢体十躯干症状;2 级:双侧肢体症状,无平衡障碍,仍可维持正常姿势,日常生活、有一定工作障碍;2.5 级:轻度双侧肢体症状,后拉试验可恢复;3 级:轻至中度双侧肢体症状,平衡障碍,保留独立能力,可见直立反射障碍;4 级:严重障碍,在无协助的情况下仍可行走、站立;5 级:病人限制在轮椅或床上,不能站立,需人照料。1-2 级为早期 PD 组,2.5-3 级为中期 PD 组,4-5 级为晚期 PD 组。

1.2.2 MRS 采用 GE1.5T 全身超导磁共振系统进行 MRS,分析区域包括兴趣区双侧基底节、双侧额叶以及双侧丘脑区。并且由分析软件计算出不同部位 N-乙酰天门冬氨酸(N acetyl aspartic,NAA)、胆碱(choline,Cho)、肌酸(creatine,Cr)所对应化学位移处的波峰面积积分,获得各部位代谢产物的含量,并计算出 NAA/Cr、NAA/Cho、Cho/Cr 比值。

1.3 观察指标

记录各组双侧基底节、双侧额叶、双侧丘脑区 NAA/Cr、NAA/Cho、Cho/Cr 比值,并分析 PD 患者 Hoehn&Yahr 分级与 MRS 的相关性。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 21.0 进行统计分析,计量资料用($\bar{x} \pm s$)表示,实施 t 检验,多组比较采用单因素方差分析,采用 Spearman 相关性分析进行分析,以 $\alpha=0.05$ 为检验标准。

2 结果

2.1 各组双侧基底节 MRS 比较

各组 NAA/Cr、NAA/Cho、Cho/Cr 比值整体比较有统计学差异($P<0.05$),晚期 PD 组的双侧基底节 NAA/Cr、NAA/Cho、Cho/Cr 比值均低于中期 PD 组、早期 PD 组、对照组,且低于中期 PD 组低于早期 PD 组、对照组,早期 PD 组低于对照组($P<0.05$),见表 1。

表 1 各组双侧基底节 MRS 比较

Table 1 Comparison of MRS in bilateral basal ganglia in each group

Groups	n	NAA/Cr	NAA/Cho	Cho/Cr
Control group	20	2.16±0.35	1.92±0.46	0.78±0.34
Early PD group	32	1.94±0.33 ^a	1.77±0.53 ^a	0.68±0.39 ^a
Middle PD group	18	1.80±0.42 ^{ab}	1.56±0.43 ^{ab}	0.55±0.31 ^{ab}
Late PD group	10	1.48±0.29 ^{abc}	1.34±0.36 ^{abc}	0.42±0.22 ^{abc}
F value		4.621	5.236	6.782
P value		0.012	0.027	0.023

Note: compared with the control group, ^a $P<0.05$; compared with the early PD group, ^b $P<0.05$; compared with the middle PD group, ^c $P<0.05$.

2.2 各组双侧额叶 MRS 比较

各组 NAA/Cr、NAA/Cho、Cho/Cr 比值整体比较有统计学差异($P<0.05$),晚期 PD 组的双侧额叶 NAA/Cr、NAA/Cho、Cho/Cr 比值均低于中期 PD 组、早期 PD 组、对照组,且低于中期 PD 组低于早期 PD 组、对照组,早期 PD 组低于对照组($P<0.05$),见表 2。

2.3 各组双侧丘脑区 MRS 比较

各组 NAA/Cr、NAA/Cho、Cho/Cr 比值整体比较有统计学差异($P<0.05$),晚期 PD 组的双侧额叶 NAA/Cr、NAA/Cho、Cho/Cr 比值均低于中期 PD 组、早期 PD 组、对照组,且低于中期 PD 组低于早期 PD 组、对照组,早期 PD 组低于对照组($P<0.05$),见表 3。

2.4 PD 患者 Hoehn&Yahr 分级与 MRS 的关系

通过 Spearman 相关性分析显示,MRS 检测出 PD 患者

NAA /Cr、NAA /Cho、Cho/Cr 比值与 Hoehn&Yahr 分级间呈负相关性($P<0.05$),见表 4。

表 2 各组双侧额叶 MRS 比较

Table 2 Comparison of MRS in bilateral frontal lobes in each group

Groups	n	NAA/Cr	NAA/Cho	Cho/Cr
Control group	20	2.28± 0.51	2.04± 0.65	0.75± 0.32
Early PD group	32	1.93± 0.35 ^a	1.77± 0.53 ^a	0.69± 0.26 ^a
Middle PD group	18	1.84± 0.32 ^{ab}	1.56± 0.51 ^{ab}	0.56± 0.27 ^{ab}
Late PD group	10	1.62± 0.29 ^{abc}	1.38± 0.37 ^{abc}	0.45± 0.23 ^{abc}
F value		4.775	4.319	5.763
P value		0.002	0.000	0.015

Note: compared with the control group, ^a $P<0.05$; compared with the early PD group, ^b $P<0.05$; compared with the middle PD group, ^c $P<0.05$.

表 3 各组双侧丘脑区 MRS 比较

Table 3 Comparison of MRS in bilateral thalamus regions in each group

Groups	n	NAA/Cr	NAA/Cho	Cho/Cr
Control group	20	2.28± 0.39	1.98± 0.56	0.76± 0.31
Early PD group	32	1.88± 0.45a	1.84± 0.33a	0.67± 0.25a
Middle PD group	18	1.69± 0.30ab	1.65± 0.46ab	0.51± 0.35ab
Late PD group	10	1.49± 0.28abc	1.44± 0.51abc	0.42± 0.23abc
F value		6.775	3.772	8.218
P value		0.000	0.002	0.032

Note: compared with the control group, ^a $P<0.05$; compared with the early PD group, ^b $P<0.05$; compared with the middle PD group, ^c $P<0.05$.

表 4 PD 患者 Hoehn&Yahr 分级与 MRS 的关系

Table 4 Relationship between Hoehn&Yahr classification and MRS in patients with PD

Hoehn&YahrClassification	NAA /Cr		NAA /Cho		Cho/Cr	
	r	P	r	P	r	P
Early PD group	-0.341	0.014	-0.256	0.033	-0.472	0.021
Middle PD group	-0.286	0.018	-0.229	0.008	-0.418	0.011
Late PD group	-0.317	0.029	-0.385	0.006	-0.477	0.037

3 讨论

近年来随着社会的发展,PD 的患病率呈逐年上升的趋势,PD 是由多种因素所致的神经退行性疾病,而且随着病情的加重患者逐渐失去生活自理能力^[11,12]。有研究认为^[13,14],PD 并非单一因素所致,其中遗传因素起主导作用,并且年龄老化和在环境等因素的共同作用下,通过氧化应激、兴奋性氨基酸毒性、钙超载、线粒体功能衰竭等机制引起黑质多巴胺能神经元变性,导致神经元功能丧失,胶质细胞增生,从而产生震颤、强直等临床特征。在临床上,MRS 的应用能够准确的检测出脑内 NAA、Cho、Cr 的含量。NAA 主要分布于神经元及其突触中,在胶质细胞中无 NAA 表达,NAA 信号降低通常预示着神经元缺失或受到破坏^[15]。Cho 与 Cr 在胶质细胞中含量较高,有研究指出 Cr 的含量在脑中较为恒定^[16,17]。NAA/Cr 比值可反映受测部位神经元功能,NAA/Cho 的比值可以反映出神经元与胶质细胞之间的比值,也能够反应出脑功能损伤的情况,而 Cho/Cr 主要反应出胶质细胞激活情况,也能够直接反应出胶质细胞的功能^[18,19]。因此 NAA/Cr、NAA/Cho、Cho/Cr 比值降低是 PD 的一个重要特

征,同时通过其降低的程度可评估 PD 的病理改变情况。PD 患者病程较长,患者在早期无明显的特异性症状,部分患者仅出现轻微的、间断的震颤,致使疾病的确诊难度较大^[20,21]。有报道指出^[22,23],PD 患者从多巴胺神经元损伤直到出现临床症状的这个过程需要 5 年左右的时间。然而,在多巴胺能神经元损伤的过程中 PD 患者脑组织已发生了病理学改变,但传统的脑部 CT 和核磁共振的检查难以发现这种改变。因此,MRS 检测技术的出现弥补了传统脑部 CT 和核磁共振难以发现的细微改变。

本研究结果显示,晚期 PD 组双侧基底节、双侧额叶、双侧丘脑区 NAA/Cr、NAA/Cho、Cho/Cr 比值均低于中期 PD 组、早期 PD 组、对照组,且低于中期 PD 组低于早期 PD 组、对照组,早期 PD 组低于对照组 ($P<0.05$),说明 NAA/Cr、NAA/Cho、Cho/Cr 比值是随着 Hoehn&Yahr 分级的升高而降低,通过频谱分析可了解 PD 患者的病情严重程度,可作为 PD 诊断和治疗的一个重要指标。本研究对不同区域的 NAA/Cr、NAA/Cho、Cho/Cr 比值进行分析,能够较为全面的反应脑部受损情况。脑双侧基底节是埋藏在大脑半球深处的一些灰质团块,主要影响影响身体的运动功能和感觉功能,这个部分发生病变会导致身

体出现震颤和麻木,甚至会造成偏瘫^[24,25]。双侧额叶的主要功能是肢体运动、语言、情感以及行为的控制,脑额叶受损会出现帕金森样症状^[26,27]。而丘脑区的主要功能是调节激素的合成与分泌,调节体温,调节机体内分泌等^[28,29]。从检测结果可以看出,双侧基底节、双侧额叶、双侧丘脑区 NAA/Cr、NAA/Cho、Cho/Cr 的比值均能够反映脑部受损情况。通过 Spearman 相关性分析显示,MRS 检测出 PD 患者 NAA/Cr、NAA/Cho、Cho/Cr 的比值与 Hoehn&Yahr 分级间呈负相关性($P<0.05$)。而这种负相关性形成的原因可能与 NAA/Cr、NAA/Cho、Cho/Cr 所反应的脑内细胞受损有关。正常情况下脑组织中神经元以及胶质细胞均处于完整以及静息状态,当脑部发生变化时,尤其是神经元损伤增加就会导致脑内微环境的改变,从而导致胶质细胞的激活,以至于使得这些细胞分泌功能受损,导致 NAA、Cho、Cr 含量的改变^[30]。因此,病情越严重这些指标就越低,呈现出负相关。而我们所得结果中,也进一步证明了 PD 患者严重程度与 Hoehn&Yahr 分级之间的关系。

综上所述,MRS 测量值与 Hoehn&Yahr 分级之间的相关性可以更好的对 PD 患者疾病严重程度进行诊断。两种手段通过不同的形式展示对 PD 患者的评价,MRS 主要通过检测脑功能的相关指标来反应 PD 患者病情的严重程度,而 Hoehn&Yahr 分级能够直观的看到患者病情的发展,但不能够反映出脑内变化情况。这两种方法的结合可以相互补充、相互验证从而达到对病情的精准定位,为尽早治疗并预防 PD 的发生提供参考。

参考文献(References)

- [1] Hoon M, Petzer JP, Viljoen F, et al. The Design and Evaluation of an l-Dopa-Lazabemide Prodrug for the Treatment of Parkinson's Disease [J]. *Molecules*, 2017, 22(12): E2076
- [2] Hawkins T, Berman BD. Pimavanserin: A novel therapeutic option for Parkinson disease psychosis [J]. *Neurol Clin Pract*, 2017, 7 (2): 157-162
- [3] 刘疏影,陈彪.帕金森病流行现状[J].中国现代神经疾病杂志, 2016, 16(2): 98-101
Liu Shu-ying, Chen Biao. Epidemiology of Parkinson's disease [J]. *Chinese Journal of Contemporary Neurology and Neurosurgery*, 2016, 16(2): 98-101
- [4] Liu WM, Wu RM, Lin JW, et al. Time trends in the prevalence and incidence of Parkinson's disease in Taiwan: A nationwide, population-based study[J]. *J Formos Med Assoc*, 2016, 115(7): 531-538
- [5] 陈敏,孙涛,陈艳红,等.不同 Hoehn-Yahr 分级帕金森病患者血浆 α -synuclein 寡聚物的研究[J].卒中与神经疾病, 2015, 22(6): 323-326
Chen Min, Sun Tao, Chen Yan-hong, et al. Study of plasma α -synuclein oligomers in different Hoehn-Yahr classification Parkinson patients[J]. *Stroke and Nervous Diseases*, 2015, 22(6): 323-326
- [6] Dipasquale S, Meroni R, Sasanelli F, et al. Physical Therapy Versus a General Exercise Programme in Patients with Hoehn Yahr Stage IIParkinson's Disease: A Randomized Controlled Trial [J]. *J Parkinsons Dis*, 2017, 7(1): 203-210
- [7] 孙涛,贾洪涛,王秀新,等.不同 Hoehn-Yahr 分期帕金森病患者尿流动力学研究[J].国际泌尿系统杂志, 2017, 37(5): 742-744
Sun Tao, Jia Hong-tao, Wang Xiu-xin, et al. Urethral dynamics of different Hoehn-Yahr stage in patients with parkinson's disease[J]. *International Journal of Urology and Nephrology*, 2017, 37(5): 742-744
- [8] Levin BE, Katzen HL, Maudsley A, et al. Whole-brain proton MR spectroscopic imaging in Parkinson's disease [J]. *J Neuroimaging*, 2014, 24(1): 39-44
- [9] Weiduschat N, Mao X, Beal MF, et al. Usefulness of proton and phosphorus MR spectroscopic imaging for early diagnosis of Parkinson's disease[J]. *J Neuroimaging*, 2015, 25(1): 105-110
- [10] 王珩,唐荣华,马育林,等.磁共振扩散张量成像及波谱分析在帕金森病早期诊断中的应用[J].神经损伤与功能重建, 2015, 10(1): 46-49
Wang Hui, Tang Rong-hua, Ma Yun-lin, et al. Early Diagnostic Value of MR Diffusion Tensor Imaging and MR spectroscopy in the Parkinson's disease [J]. *Neural Injury and Functional Reconstruction*, 2015, 10(1): 46-49
- [11] 焦文文,刘娅萍,柴春艳,等.多巴丝肼联合普拉克索治疗帕金森病的临床疗效[J].现代生物医学进展, 2016, 16(26): 5094-5096, 5178
Jiao Wen-wen, Liu Ya-ping, Chai Chun-yan, et al. The Clinical Effect of Benserazide and Pramipexole in Treatment of Parkinson's Disease [J]. *Progress in Modern Biomedicine*, 2016, 16(26): 5094-5096, 5178
- [12] Kim Y, Choi Y. A Cross-Language Study of Acoustic Predictors of Speech Intelligibility in Individuals With Parkinson's Disease [J]. *J Speech Lang Hear Res*, 2017, 60(9): 2506-2518
- [13] 陈旭,耿翔.帕金森病发病机制新进展[J].中华老年心脑血管病杂志, 2014, 16(9): 897-898
Chen Xu, Geng Xiang. New progress in the pathogenesis of Parkinson's disease [J]. *Chinese Journal of Geriatric Heart Brain and Vessel Diseases*, 2014, 16(9): 897-898
- [14] Volta M, Milnerwood AJ, Farrer MJ, et al. Insights from late-onset familial parkinsonism on the pathogenesis of idiopathic Parkinson's disease[J]. *Lancet Neurol*, 2015, 14(10): 1054-1064
- [15] Rodríguez-Violante M, Cervantes-Arriaga A, González-Latapi P, et al. Proton Magnetic Resonance Spectroscopy Changes in Parkinson's Disease With and Without Psychosis[J]. *Rev Invest Clin*, 2015, 67(4): 227-234
- [16] 江名芳,牛广明,石峰,等.氢质子磁共振波谱在帕金森病诊断中的应用研究[J].疑难病杂志, 2017, 16(10): 1010-1013
Jiang Ming-fang, Niu Guang-ming, Shi Feng, et al. The application of ¹H MRS in Parkinson's disease [J]. *Chinese Journal of Difficult and Complicated Cases*, 2017, 16(10): 1010-1013
- [17] Zanigni S, Testa C, Calandra-Buonaura G, et al. The contribution of cerebellar proton magnetic resonance spectroscopy in the differential diagnosis among parkinsonian syndromes[J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2015, 21(8): 929-937
- [18] 袁防震,谭长连,贺忠,等.帕金森病中脑黑质 3D 多体素 ¹H-MRS 研究[J].医学影像学杂志, 2016, 26(11): 1949-1953
Yuan Fang-zhen, Tan Chang-lian, He Zhong, et al. 3D multi-voxel ¹H-MRS on substantia nigra of patients with PD[J]. *Journal of Medical Imaging*, 2016, 26(11): 1949-1953
- [19] Reimão 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
- [20] 陈伟贤,张赛.帕金森病的诊断和治疗[J].中华全科医学, 2015, 13 (5): 692-693

- Chen Wei-xian, Zhang Sai. The diagnosis and treatment of Parkinson's disease[J]. Chinese Journal of General Practice, 2015, 13(5): 692-693
- [21] 高中宝,王洁,王伟,等.帕金森病诊断与治疗新进展[J].中国现代神经疾病杂志, 2015, 15(10): 777-781
- Gao Zhong-bao, Wang Jie, Wang Wei, et al. Advances in the diagnosis and treatment of Parkinson's disease [J]. Chinese Journal of Contemporary Neurology and Neurosurgery, 2015, 15(10): 777-781
- [22] Kish SJ, Boileau I, Callaghan RC, et al. Brain dopamine neurone 'damage': methamphetamine users vs. Parkinson's disease - a critical assessment of the evidence[J]. Eur J Neurosci, 2017, 45(1): 58-66
- [23] Zhou B, Yuan F, He Z, et al. Application of proton magnetic resonance spectroscopy on substantia nigra metabolites in Parkinson's disease[J]. Brain Imaging Behav, 2014, 8(1): 97-101
- [24] Haegelen C, Coupé P, Fonov V, et al. Automated segmentation of basal ganglia and deep brain structures in MRI of Parkinson's disease [J]. Int J Comput Assist Radiol Surg, 2013, 8(1): 99-110
- [25] Little S, Tan H, Anzak A, et al. Bilateral functional connectivity of the basal ganglia in patients with Parkinson's disease and its modulation by dopaminergic treatment[J]. PLoS One, 2013, 8(12): e82762
- [26] 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
- [27] Guo X, Song W, Chen K, et al. Impact of Frontal Lobe Function and Behavioral Changes on Health-Related Quality of Life in Patients with Parkinson's Disease: A Cross-Sectional Study from Southwest China [J]. Eur Neurol, 2015, 74(3-4): 147-153
- [28] Oertel MF, Schüpbach WM, Ghika JA, et al. Combined thalamic and subthalamic deep brain stimulation for tremor-dominant Parkinson's disease[J]. Acta Neurochir (Wien), 2017, 159(2): 265-269
- [29] 文朋,张旺明.运动丘脑处理运动相关信息及其在帕金森病中的应用[J].中国临床解剖学杂志, 2016, 34(1): 115-117
- Wen Peng, Zhang Wang-ming. Processing information related to motion by motor thalamus and application of the motor thalamus in Parkinson's disease[J]. Chinese Journal of Clinical Anatomy, 2016, 34(1): 115-117
- [30] 付蓉,李德炯,赵晶,等.磁共振波谱分析在帕金森病诊断中的临床应用[J].第三军医大学学报, 2014, 36(19): 2055-2056
- Fu Rong, Li De-jiong, Zhao Jing, et al. The clinical application of magnetic resonance spectroscopy in the diagnosis of Parkinson's disease [J]. Journal of third military medical university, 2014, 36(19): 2055-2056

(上接第 1292 页)

- [20] Holzman M A, Hanus B D, Munz J W, et al. Addition of a medial locking plate to an in situ lateral locking plate results in healing of distal femoral nonunions [J]. Clinical Orthopaedics and Related Research®, 2016, 474(6): 1498-1505
- [21] Egol K A, Kubiak E N, Fulkerson E, et al. Biomechanics of locked plates and screws [J]. Journal of orthopaedic trauma, 2004, 18(8): 488-493
- [22] Stoffel K, Dieter U, Stachowiak G, et al. Biomechanical testing of the LCP-how can stability in locked internal fixators be controlled? [J]. Injury, 2003, 34: 11-19
- [23] Augat P, Burger J, Schorlemmer S, et al. Shear movement at the fracture site delays healing in a diaphyseal fracture model [J]. Journal of orthopaedic research, 2003, 21(6): 1011-1017
- [24] Bishop N E, Van Rhijn M, Tami I, et al. Shear does not necessarily inhibit bone healing [J]. Clinical orthopaedics and related research, 2006, 443: 307-314
- [25] Watson J T, Sauer P. The effects of fracture healing under cyclic shear micromotion [C]//ASSAMI 4th Annual Meeting. New Orleans. 1994
- [26] Duda G N, Sollmann M, Sporrer S, et al. Interfragmentary motion in tibial osteotomies stabilized with ring fixators [J]. Clinical orthopaedics and related research, 2002, 396: 163-172
- [27] Elkins J, Marsh J L, Lujan T, et al. Motion Predicts Clinical Callus Formation: Construct-Specific Finite Element Analysis of Supracondylar Femoral Fractures[J]. The Journal of bone and joint surgery. American volume, 2016, 98(4): 276-284
- [28] Bottlang M, Fitzpatrick D C, Sheerin D, et al. Dynamic fixation of distal femur fractures using far cortical locking screws: a prospective observational study [J]. Journal of orthopaedic trauma, 2014, 28(4): 181-188
- [29] Henschel J, Tsai S, Fitzpatrick D C, et al. Comparison of 4 Methods for Dynamization of Locking Plates: Differences in the Amount and Type of Fracture Motion[J]. Journal of Orthopaedic Trauma, 2017, 31(10): 531-537
- [30] Sarmiento A, McKellop H A, Llinas A, et al. Effect of loading and fracture motions on diaphyseal tibial fractures [J]. Journal of orthopaedic research, 1996, 14(1): 80-84