

· 诊断技术研究 ·

扩散峰度成像参数在帕金森病诊断中的价值研究

张忠伟¹, 李杨飞¹, 潘璟琍¹, 刘素芝², 黄沛钰³, 樊树峰¹, 饶钦盼⁴

1. 温州医科大学附属台州医院放射科, 浙江 台州 317000; 2. 温州医科大学附属台州医院神经内科;
3. 浙江大学医学院附属第二医院放射科, 浙江 杭州 310009;
4. 浙江中医药大学附属第二医院放射科, 浙江 杭州 310005

摘要:目的 利用扩散峰度成像技术评估帕金森病患者黑质微观结构改变情况, 探讨扩散峰度成像参数在帕金森病诊断中的价值。方法 收集温州医科大学附属台州医院2017年8月—2018年6月神经内科收治的45例帕金森病患者(PD组)和39例年龄、性别相匹配的健康对照者(HC组), 均行颅脑结构磁共振成像(MRI)和扩散峰度成像(DKI)检查, 对DKI数据进行后处理获得各向异性分数(fractional anisotropy, FA)、平均扩散率(mean diffusivity, MD)、轴向扩散率(axial diffusivity, AD)、径向扩散率(radial diffusivity, RD)、峰度各向异性分数(fractional anisotropy of kurtosis, FAK)、平均峰度(mean kurtosis, MK)、轴向峰度(axial kurtosis, AK)、径向峰度(radial kurtosis, RK)参数图, 手工勾画双侧黑质作为感兴趣区(ROI), 比较黑质各参数值在PD组和HC组之间的差异, 用受试者工作特征(ROC)曲线评估有统计学差异的参数值的诊断效能。结果 黑质FA值、FAK值、MK值、AK值在2组间差异有统计学意义(均 $P < 0.05$), PD组黑质FA值较HC组降低, 而FAK值、MK值、AK值升高。黑质FA值、FAK值、MK值、AK值的ROC曲线下面积(AUC)分别为0.754、0.875、0.654、0.818。结论 扩散峰度成像参数可用于帕金森病的诊断, 黑质FAK值诊断效能最高。

关键词: 扩散峰度成像; 帕金森病; 平均峰度; 诊断效能

中图分类号: R445.2 R742.5 文献标识码: A 文章编号: 1674-4152(2020)02-0273-04

DOI: 10.16766/j.cnki.issn.1674-4152.001224

The value research of diffusion kurtosis imaging parameters in diagnosing Parkinson's disease

ZHANG Zhong-wei*, LI Yang-fei, PAN Jing-li, LIU Su-zhi, HUANG Pei-yu, FAN Shu-feng, RAO Qin-pan

* Department of Radiology, Taizhou Hospital Affiliated to Wenzhou Medical University, Taizhou, Zhejiang 317000, China

Abstract: Objective Using diffusion kurtosis imaging (DKI) to assess the microstructure change of substantia nigra in Parkinson's disease patients so as to explore the value of diffusion kurtosis imaging parameters in diagnosing Parkinson's disease. **Methods** A total of 45 Parkinson's disease patients (PD group) and 39 healthy controls (HC group) with age and gender matched were recruited in August 2017 to June 2018 from Taizhou hospital affiliated to Wenzhou medical university, underwent structural MRI and DKI examination to all participants. Fractional anisotropy (FA), mean diffusivity (MD), axial diffusivity (AD), radial diffusivity (RD), fractional anisotropy of kurtosis (FAK), mean kurtosis (MK), axial kurtosis (AK) and radial kurtosis (RK) parametric images were obtained by postprocessing with DKI data. Manually drew the outline of substantia nigra as the region of interest (ROI), then statistically compared all the parameters of substantia nigra between PD group and HC group. By using receiver operating characteristic (ROC) curve to evaluate the diagnosis efficacy of parameters with statistically significant difference. **Results** FA, FAK, MK and AK value of substantia nigra had significant difference between the groups (all $P < 0.05$). FA value of substantia nigra was lower in PD group, while FAK, MK and AK value of substantia nigra were higher in PD group. Area under curve (AUC) of ROC among FA, FAK, MK and AK value of substantia nigra were 0.754, 0.875, 0.654 and 0.818, respectively. **Conclusion** Diffusion kurtosis imaging parameters were valuable in diagnosing Parkinson's disease, FAK value of substantia nigra had the best diagnosis efficacy.

Key words: Diffusion kurtosis imaging; Parkinson's disease; Mean kurtosis; Diagnosis efficacy

帕金森病(Parkinson's disease, PD)是一种常见于中老年人的慢性进展性中枢神经系统退行性疾病^[1], 在我国65岁以上人群中发病率为1.7%, 且随着年龄增长而升高, 给家庭和社会带来沉重的负担^[2]。目前, PD的临床诊断主要依靠症状和对多巴胺替代药物治疗的反应性, 误诊难以避免。按目前国际上公认的英国脑库帕金森病诊断标准, 诊断正确率为82.7%; 以神经病理学结果为标准, 对未治疗或药物治疗反应性

不明确者, 诊断正确率仅为26.0%^[3-5]。因此, 临床上迫切需要寻找一种客观可靠的生物标记物用于PD的诊断。磁共振扩散峰度成像(diffusion kurtosis imaging, DKI)是一种基于水分子非高斯分布扩散特性的成像技术, 可以无创地检测组织微观结构的完整性、复杂性, 与扩散张量成像(diffusion tensor imaging, DTI)技术相比, 它引入峰度(kurtosis)的概念, 对灰质核团或白质交叉纤维等相对各向同性组织的检测更加敏感和准确^[6]。本研究运用DKI技术对2组研究对象进行检查, 探讨DKI参数在PD诊断中的价值, 为寻找PD

基金项目: 国家自然科学基金面上项目(81771820)

通信作者: 樊树峰, E-mail: shufengfan@163.com

诊断的影像学生物标记物提供方法。

1 资料与方法

1.1 临床资料 收集温州医科大学附属台州医院2017年8月—2018年6月神经内科收治的PD患者45例(PD组),男性27例,女性18例,平均年龄(63.47 ± 11.33)岁。纳入标准:①诊断符合中华医学会神经病学分会帕金森病及运动障碍学组在《中华神经科杂志》刊发的最新PD诊断标准^[1];②颅脑结构MRI检查未见颅内占位、炎症或脑血管病等病变,但未排除侧脑室周围轻度脑白质疏松者。排除标准:①进行过脑深部电刺激术(deep brain stimulation, DBS);②因感染、药物、毒物、脑血管病等原因导致的继发性帕金森综合征和怀疑为帕金森叠加综合征者。选取同期来院进行健康体检的中老年人纳入对照组(HC组,39例),按年龄、性别进行匹配,排除患有中枢神经系统疾病、精神疾病或其他系统性疾病者。2组受试者年龄和性别构成差异无统计学意义(均 $P > 0.05$),见表1。本研究通过医院伦理委员会审查,每位受试者均签署知情同意书。

表1 2组研究对象基线资料比较

组别	例数	性别(男/女,例)	年龄($\bar{x} \pm s$,岁)
PD组	45	27/18	63.47 ± 11.33
HC组	39	24/15	65.15 ± 10.46
统计量		0.021 ^a	-0.713 ^b
P值		0.886	0.478

注:^a为 χ^2 值,^b为 t 值。

1.2 磁共振扫描方法 采用美国GE公司Discovery 750 3.0T磁共振成像仪进行颅脑扫描,梯度场强为50 mT/m,配有8通道头颈联合相控阵线圈。检查开始前嘱受试者放松且避免任何运动,头先进,保持清醒、闭眼状态,佩戴耳塞降低噪音,并用海绵垫固定头部,下颌稍内收。先行结构MRI扫描,包括横断面T₁WI、T₂WI、T₂-FLAIR及矢状面T₁WI,以排除颅内占位、炎

症、脑血管病等其他影响PD诊断的病变。再行DKI扫描,以前、后联合线为基线做横断面扫描,扫描范围从枕骨大孔到颅顶,扫描参数:TR = 5 000 ms, TE = minimum, FOV = 24 cm × 24 cm, Matrix = 128 × 128, 层数 = 34, 层厚 = 4 mm, 层间距 = 0 mm, 扩散梯度方向数 = 30 个, No. b0 images = 3, Average = 1, b = (0、1 000、2 000) s/mm², 扫描时间为5 min 35 s。

1.3 数据后处理与感兴趣区选择 所有数据后处理均由同一位放射科神经影像医师操作。将DKI原始数据导入GE自带后处理工作站AW 4.6中,在Functool 9.4.05软件中计算生成功能参数图像。以b值为0的原始数据图像(等同于T₂WI图)为参照,用多边形工具手工勾画两侧黑质作为感兴趣区(ROI)。在各功能参数图像上分别记录两侧黑质的各向异性分数(fractional anisotropy, FA)、平均扩散率(mean diffusivity, MD)、轴向扩散率(axial diffusivity, AD)、径向扩散率(radial diffusivity, RD)、峰度各向异性分数(fractional anisotropy of kurtosis, FAK)、平均峰度(mean kurtosis, MK)、轴向峰度(axial kurtosis, AK)、径向峰度(radial kurtosis, RK)值,取两侧平均值作为黑质的参数值。

1.4 统计学方法 采用SPSS 22.0统计学软件对数据进行处理和分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用成组 t 检验,计数资料以百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验或Fisher确切概率法。用ROC曲线评估差异有统计学意义的参数值的诊断效能,获得界值及对应的敏感度和特异度, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2组黑质各参数值比较 2组黑质FA值、FAk值、MK值、AK值差异有统计学意义(均 $P < 0.05$),PD组黑质FA值较HC组降低,而FAk值、MK值、AK值升高,见表2。

表2 2组研究对象黑质各参数值比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	FA值	MD值($\mu\text{m}^2/\text{ms}$)	AD值($\mu\text{m}^2/\text{ms}$)	RD值($\mu\text{m}^2/\text{ms}$)	FAk值	MK值	AK值	RK值
PD组	45	0.439 ± 0.052	0.902 ± 0.064	1.435 ± 0.145	0.608 ± 0.084	0.530 ± 0.042	1.118 ± 0.069	0.919 ± 0.103	1.504 ± 0.578
HC组	39	0.493 ± 0.057	0.887 ± 0.048	1.406 ± 0.111	0.616 ± 0.086	0.464 ± 0.043	1.077 ± 0.051	0.789 ± 0.098	1.514 ± 0.420
t 值		-4.461	1.135	1.022	-0.432	7.119	3.138	5.889	-0.088
P值		<0.001	0.260	0.310	0.667	<0.001	0.002	<0.001	0.930

2.2 ROC曲线分析 对黑质FA值、FAk值、MK值、AK值进行ROC曲线分析,结果见表3、图1。黑质FAk值ROC曲线下面积最大(AUC = 0.875),诊断效能最高,且敏感度和特异度均较高。

3 讨论

脑组织中含水量约70%左右,水分子扩散特性可反映组织微观结构的改变^[6-7]。DKI技术是以水分子非高斯分布扩散特性为理论基础,以更多的b值和更

多的梯度方向来检测组织结构内水分子的扩散特性^[8],可以通过一次检查获得多组参数^[9],包括各向异性分数(FA)值、平均扩散率(MD)值、轴向扩散率(AD)值、径向扩散率(RD)值、峰度各向异性分数(FAk)值、平均峰度(MK)值、轴向峰度(AK)值、径向峰度(RK)值。FA值、MD值、AD值和RD值可以通过DTI技术获得,而FAk值、MK值、AK值和RK值是DKI技术所独有的。各参数值的意义如下^[6,10-13],

①FA值:用三维椭球体代表空间内水分子扩散的特征,沿椭球体三轴方向上的扩散率分别以 λ_1 、 λ_2 和 λ_3 表示,FA定义为三者之间的差异,是一个无量纲,反映组织结构的方向性,FA值越大,方向性越强。②MD值: λ_1 、 λ_2 和 λ_3 的平均值,单位为 $\mu\text{m}^2/\text{ms}$,反映水分子在组织空间内的平均扩散率,与组织水含量有关。③AD值:组织空间内水分子扩散最快方向上的扩散率,反映轴突传导方向上的结构变化。④RD值:垂直于椭球体主轴方向上扩散率的平均值,代表扩散受限方向上的平均扩散率,RD值升高可反映髓鞘的损伤。⑤FAk值:意义类似于FA值,表示椭球体三轴方向上峰度之间的各向异性,较FA值更敏感。⑥MK值:组织空间各方向峰度的平均值,MK值越大表明扩散受限越严重,组织成分越复杂,是目前临床科研中最常用的峰度参数。⑦AK值:椭球体主轴方向上的峰度值。⑧RK值:垂直于椭球体主轴方向上峰度的平均值。理解这些参数值的意义便于解释颅内各脑区参数值变化的病理含义。

表3 黑质FA值、FAk值、MK值、AK值的ROC曲线分析

项目	AUC	敏感度(%)	特异度(%)	界值
FA值	0.754	80.00	64.10	0.472
FAk值	0.875	80.00	87.18	0.499
MK值	0.654	42.22	92.31	1.142
AK值	0.818	77.78	74.36	0.843

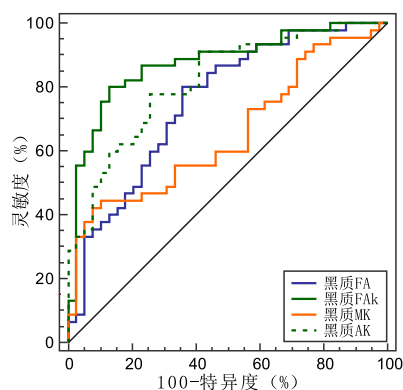


图1 黑质FA值、FAk值、MK值、AK值的ROC曲线分析

目前认为PD的主要病理改变为黑质致密部多巴胺能神经元进行性凋亡、消失,残存神经元内嗜酸性包涵体聚集(即路易小体,主要成分为 α -突触核蛋白),且尸检和神经影像学均证实黑质致密部存在异常的铁沉积^[14-15]。神经元的凋亡、异常蛋白质和铁的沉积以及神经胶质细胞的增生修复使得组织微观结构完整性破坏、复杂性增加,这些改变将会影响组织空间内水分子的扩散特性^[16]。CHAN L等^[17]通过DTI技术对71例PD患者和78例年龄、性别相匹配的HC组进行检查,比较2组受试者尾状核、壳核、苍白球、丘脑和黑质的FA值与MD值,发现PD组FA值较HC组降低(0.403 vs. 0.415, $P=0.001$),且与病情严重程度呈

负相关,其他结构的FA值和MD值在2组之间差异无统计学意义。该研究认为黑质FA值可用于PD的诊断和病情评估。本研究结果显示PD组黑质FA值降低,界值为0.472, $AUC=0.754$,敏感度为80.00%,特异度为64.10%,与CHAN L等的结果基本一致,说明黑质FA值在PD诊断中具有一定价值。最近DENG X等^[18]的一项关于黑质DTI参数在PD诊断的meta分析显示,PD患者不仅黑质FA值降低,且伴随着MD值的升高。本研究结果显示黑质MD值、AD值和RD值2组间差异均无统计学意义。推测可能由于本研究MD值、AD值和RD值是以DKI双指数模型计算而得,所用b值更多,且最高b值达到2000 s/mm^2 ,对细胞内或跨细胞膜水分子扩散更敏感。WANG J J等^[19]首次将DKI技术用于PD的诊断,纳入30例PD患者和30例健康对照者,比较2组受试者尾状核、壳核、丘脑和黑质的FA值、MK值、MD值、AD值和RD值,发现黑质FA值和MK值在2组间差异有统计学意义,而MD值、AD值和RD值在2组间比较差异均无统计学意义,这与本研究结果一致。本研究结果显示,PD组黑质MK值升高,界值为1.142, $AUC=0.654$,敏感度为42.22%,特异度为92.31%。黑质MK值用于PD诊断的敏感度较低,特异度高,诊断效能较低,这与孙亚琼等^[20]的结果基本一致,他们的 $AUC=0.69$,敏感度为62.5%,特异度为80.0%,界值为1.29。说明黑质MK值可用于PD的诊断,但诊断效能较低,最佳界值的选择有待于未来的多中心大样本研究。

DKI参数中的FAk值、AK值和RK值在既往研究中未得到关注,本研究将这3个参数在PD组和HC组进行比较,发现PD组黑质FAk值和AK值升高,差异有统计学意义。ROC曲线分析显示黑质FAk值的界值为0.499, $AUC=0.875$,敏感度为80.00%,特异度为87.18%;黑质AK值的界值为0.843, $AUC=0.818$,敏感度为77.78%,特异度为74.36%。FAk值是峰度的各向异性分数,较FA值具有更高的敏感性,本研究结果得到证实。黑质FAk值的诊断效能最高,且特异度和敏感度均较高,有望成为PD诊断的可靠影像学生物标记物。黑质AK值同样具有较高的诊断效能、敏感度和特异度,这对揭示PD发病机制和微观病理改变具有重要意义。目前已有部分学者将DKI技术用于PD大鼠模型的研究中^[12,21],将DKI参数值变化与组织病理学结果进行对比分析,有望揭示DKI参数值变化的组织病理学意义,为临床研究提供理论基础。

本研究尚存一些不足之处,首先样本含量不够大,统计学效力不够,并可能存在选择偏倚;其次本研究采用手工勾画法确定ROI,虽选择黑质最大且最清晰层面进行勾画,但黑质体积较小,仍存在准确度不够高的

可能性;再者本研究未对 PD 患者进行分组,探讨不同分期和不同运动障碍表型的黑质 DKI 参数值之间的差异将会是未来研究的一个方向。

总而言之,DKI 参数可用于 PD 的诊断,不同参数值具有不同的诊断效能,黑质 FAk 值诊断效能高且敏感度、特异度均较高,有望成为 PD 诊断的一个影像学生物标记物。未来应继续扩大样本量,探讨不同参数的潜在病理意义,为揭示 PD 发病的病理机制提供影像学数据支持。

参考文献

[1] 中华医学会神经病学分会帕金森病及运动障碍学组,中国医师协会神经内科医师分会帕金森病及运动障碍专业委员会. 中国帕金森病的诊断标准(2016版)[J]. 中华神经科杂志,2016,49(4):268-271.

[2] QIAO P F, SHI F, JIANG M F, et al. Application of high-field magnetic resonance imaging in Parkinson's disease[J]. Exp Ther Med, 2017, 13(5):1665-1670.

[3] ADLER C H, BEACH T G, HENTZ J G, et al. Low clinical diagnostic accuracy of early vs advanced Parkinson disease: clinicopathologic study[J]. Neurology, 2014, 83(5):406-412.

[4] RIZZO G, COPETTI M, ARCUTI S, et al. Accuracy of clinical diagnosis of Parkinson disease[J]. Neurology, 2016, 86(6):566-576.

[5] 中华医学会神经病学分会帕金森病及运动障碍学组. 中国帕金森病治疗指南(第三版)[J]. 中华神经科杂志, 2014, 47(6):428-433.

[6] ARAB A, WOJNA-PELCZAR A, KHAIRNAR A, et al. Principles of diffusion kurtosis imaging and its role in early diagnosis of neurodegenerative disorders [J]. Brain Res Bull, 2018, 139: 91-98. DOI: 10.1016/j.brainresbull. 2018. 01. 015.

[7] 田兄玲, 焦玉梅, 王俭, 等. 轻度认知功能障碍的脑白质扩散峰度成像研究[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2014, 28(10):994-997.

[8] STEVEN A J, ZHUO J, MELHEM E R. Diffusion kurtosis imaging: an emerging technique for evaluating the microstructural environment of the brain[J]. AJR Am J Roentgenol, 2014, 202(1):W26-33.

[9] JIANG M F, SHI F, NIU G M, et al. A novel method for evaluating brain function and microstructural changes in Parkinson's disease[J]. Neural Regen Res, 2015, 10(12):2025-2032.

[10] KAMAGATA K, TOMIYAMA H, HATANO T, et al. A preliminary diffusional kurtosis imaging study of Parkinson disease: comparison

with conventional diffusion tensor imaging[J]. Neuroradiology, 2014, 56(3):251-258.

[11] GIANNELLI M, TOSCHI N, PASSAMONTI L, et al. Diffusion kurtosis and diffusion-tensor MR imaging in Parkinson disease[J]. Radiology, 2012, 265(2):645-647.

[12] KHAIRNAR A, LATA P, DRAZANOVA E, et al. Diffusion kurtosis imaging detects microstructural alterations in brain of α -synuclein overexpressing transgenic mouse model of Parkinson's disease: a pilot study[J]. Neurotox Res, 2015, 28(4):281-289.

[13] ZHANG G, ZHANG Y, ZHANG C, et al. Diffusion kurtosis imaging of substantia nigra is a sensitive method for early diagnosis and disease evaluation in Parkinson's disease[J]. Parkinsons Dis, 2015, 2015:207624. DOI:10.1155/2015/207624.

[14] GUAN X, XU X, ZHANG M. Region-specific iron measured by MRI as a biomarker for Parkinson's disease[J]. Neurosci Bull, 2017, 33(5):561-567.

[15] PIETRACUPA S, MARTIN-BASTIDA A, PICCINI P. Iron metabolism and its detection through MRI in parkinsonian disorders: a systematic review[J]. Neurol Sci, 2017, 38(12):2095-2101.

[16] VIALON M, CUVINCIUC V, DELATTRE B, et al. State-of-the-art MRI techniques in neuroradiology: principles, pitfalls, and clinical applications[J]. Neuroradiology, 2015, 57(5):441-467.

[17] CHAN L, RUMPEL H, YAP K, et al. Case control study of diffusion tensor imaging in Parkinson's disease[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2007, 78(12):1383-1386.

[18] DENG X, WANG L, YANG T, et al. A meta-analysis of diffusion tensor imaging of substantia nigra in patients with Parkinson's disease [J]. Sci Rep, 2018, 8(1):2941.

[19] WANG J J, LIN W Y, LU C S, et al. Parkinson disease: diagnostic utility of diffusion kurtosis imaging [J]. Radiology, 2011, 261(1):210-217.

[20] 孙亚琼, 张沁, 蒋震, 等. 帕金森病患者脑深部核团的磁共振扩散峰度成像分析及临床意义[J]. 中华医学杂志, 2017, 97(45):3534-3537.

[21] KHAIRNAR A, RUDA-KUCEROVA J, SZABO N, et al. Early and progressive microstructural brain changes in mice overexpressing human alpha-synuclein detected by diffusion kurtosis imaging [J]. Brain Behav Immun, 2017, 61:197-208. DOI:10.1016/j.bbi. 2016. 11. 027.

(本文编辑:代莹莹)

收稿日期:2018-08-09

(上接第 187 页)

[7] 潘达德, 顾玉东, 侍德, 等. 中华医学会手外科学会上肢部分功能评定试用标准[J]. 中华手外科杂志, 2000, 16(3):130-135.

[8] GERA S K, TAN M, LIM Y G, et al. Displaced supracondylar humerus fractures in children- are they all identical? [J]. Malays Orthop J, 2017, 11(2):40-44.

[9] 李阳, 孙军, 袁毅. 闭合复位经皮穿钉治疗儿童肱骨高位髁上骨折的体会[J]. 中华全科医学, 2016, 14(7):1104-1106.

[10] 王建新, 朱坤, 高峰, 等. 闭合复位经皮内外侧 3 根克氏钉交叉固定治疗儿童肱骨髁上骨折疗效分析[J]. 新乡医学院学报, 2018, 35(2):151-153, 157.

[11] SHORE B J, GILLESPIE B T, MILLER P E, et al. Recovery of motor nerve injuries associated with displaced, extension-type pediatric supracondylar humerus fractures [J]. J Pediatr Orthop, 2017. DOI:10.

1097/BPO.000000000001056.

[12] YOSHIDA N, TSUCHIDA Y. Radial nerve palsy due to supracondylar open fracture in a child[J]. BMJ Case Rep, 2017. DOI:10.1136/bcr-2017-222303.

[13] VALENCIA M, MORALED A L, DÍEZ-SEBASTIÁN J. Long-term functional results of neurological complications of pediatric humeral supracondylar fractures [J]. J Pediatr Orthop, 2015, 35(6):606-610.

[14] 谢敏, 刘敏强, 毛吉刚. 肱骨髁上骨折伴桡神经损伤的外科手术疗效分析[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2014, 17(10):52-54.

[15] BERTELLI J, SOLDADO F, GHIZONI M F. Outcomes of radial nerve grafting in children after distal humerus fracture [J]. J Hand Surg Am, 2018, 43(12):1140. e1-1140. e6.

(本文编辑:赵瑞)

收稿日期:2019-08-10