

论 著

## 帕金森病临床亚型异质性的MRI应用研究\*

武汉市第三医院神经内科(湖北 武汉 430000)

姚 涛 何 静\*

**【摘要】目的** 通过MRI检测帕金森病(PD)不同临床亚型在感兴趣区脑铁沉积及白质病变差异,为进一步研究帕金森病临床亚型的发病机制及治疗提供具有临床价值的信息。**方法** 回顾性分析2014年1月至2014年6月在我院神经内科确诊并收治入院的60例PD患者的病例资料,根据临床特征的异质性将其分为I早发型、II快速进展-非震颤为主型、III震颤为主型、IV非震颤为主-抑郁型不同亚型分别作为A、B、C、D组,各15例,并随机选取同时期内健康者作为对照组。接受常规MRI头部平扫和磁敏感成像(SWI)检查。通过感兴趣区测量尾状核、壳核、黑质致密带网状带、红核、额叶白质及额叶皮质的相位偏移值来评估脑铁沉积,采用fazekas评分评估脑白质病变特点,分析其与临床特征相关性;探讨脑铁沉积、脑白质病变及年龄因素对不同临床亚型PD发病机制权重和诊断价值。**结果** MRI及SWI图像中显示PD组与对照组且不同亚型PD组间各相位偏移值有统计学差异( $P<0.05$ );相位偏移值与脑铁沉积量呈显著负相关关系( $P<0.05$ );fazekas评分可估计脑白质病变程度;相位偏移值、fazekas评分、年龄与PD临床特征呈显著相关性,且脑铁沉积、脑白质病变联合检测对PD诊断价值高于单独检测( $P<0.05$ )。**结论** PD不是单一疾病,不同亚型PD存在显著差异,MRI检查可为临床诊断和鉴别提供有价值信息,在PD诊断中应关注各相位偏移值、fazekas评分及年龄。

**【关键词】** 帕金森病; 临床亚型; 磁敏感成像; 铁沉积

**【中图分类号】** R892; R445.2

**【文献标识码】** A

**【基金项目】** 2014年度武汉市卫计委立项科研项目文件(WX14C16)

**DOI:**10.3969/j.issn.1672-5131.2021.08.005

# Differential Analysis of Clinical Heterogeneity in Parkinson's Patients Assisted by MRI\*

YAO Tao, HE Jing\*

Department of Neurology, Wuhan Third Hospital, Wuhan 430000, Hubei Province, China

### ABSTRACT

**Objective** To investigate difference of iron deposition and white matter lesions in different clinical subtypes of Parkinson's disease (PD) in the region of interest by MRI, and to provide valuable information for further study of the pathogenesis and treatment of clinical subtypes of PD. **Methods** The clinical data of 60 PD patients in Neurology Department of our hospital between January 2014 and June 2014 were retrospectively analyzed. According to the heterogeneity of clinical features, patients were divided into four subgroups according to the heterogeneity of clinical features, namely subgroup A (I: early onset type), subgroup B (II: non-tremor type with fast progression), subgroup C (III: tremor dominant type), subgroup D (IV: non-tremor type with mild depression), each with 15 cases. Meanwhile, healthy examinees during the same period were selected as the control group. All the selected subjects received the routine MRI head scan and susceptibility-weighted imaging (SWI). The phase radians of regions of interests were evaluated including caudate nucleus, putamen, substantia nigra pars compacta, substantia nigra pars reticulata, red nucleus, frontal grey matter and frontal white matter, was used to estimate the characteristics of iron deposition. The fazekas score was used to estimate the white matter lesions in the brain, and its correlation with clinical features was also analyzed. Then the weight of factors such as iron deposition, white matter lesions in the brain and age in the pathogenesis and diagnostic value of different clinical subtypes of PD was determined. **Results** The phase radians of MR and SWI images showed significant difference among difference groups ( $P<0.05$ ). The phase radians was negatively correlated with iron deposition ( $P<0.05$ ). Fazekas score could estimate the severity degree of white matter lesion. Phase radians, Fazekas score, and age were significantly correlated with clinical features of PD. The diagnostic value of combined detection of brain iron deposition and white matter lesions for PD was higher than that of single detection ( $P<0.05$ ). **Conclusion** The PD patients have heterogeneity, and the classification of different subtypes of PD by MRI can provide valuable information for clinical diagnosis and differentiation. Moreover, phase radians, Fazekas score and age are of vital importance in the diagnosis of PD.

**Keywords:** Parkinson's Disease; Clinical Subtype; Susceptibility-weighted Imaging SWI; Iron Deposition

帕金森病(parkinson's disease, PD)是一种常见于中老年人的神经变性疾病,进展缓慢,以静止性震颤、肌强直和运动障碍为主要临床特征。目前随着人类老龄化的进程,其患病率逐年增高<sup>[1]</sup>。近年研究发现PD并非单一疾病,其在临床特征、进展速度预后等方面差异有统计学意义,提示PD具有异质性<sup>[2]</sup>。目前国内外对PD异质性研究范畴包括了多巴胺能异质性、胆碱能异质性、去甲肾上腺素能异质性、路易小体负荷的异质性、淀粉样蛋白负荷的异质性及神经影像学的异质等方面<sup>[3]</sup>。而MRI作为一种诊断手段可以发现脑铁代谢紊乱引起的MRI图像变化,且能检测和定量脑铁含量<sup>[4]</sup>。但基于PD异质性基础上通过MRI磁敏感成像(magnetic sensitive imaging, SWI)及MR平扫对脑铁沉积、小血管病变及年龄因素在不同临床亚型PD发病机制权重研究相对较少。且大量文献显示,PD临床亚型分类尚无统一标准<sup>[5]</sup>。因此本研究尝试将PD分为四种不同临床亚型并通过MRI检测在感兴趣区脑铁沉积及白质病变各组之间差异,旨在明确MRI及SWI对PD临床亚型的诊断意义,为临床提供参考。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 回顾性分析2014年1月至2014年6月我院神经内科确诊并收治入院的60例原发性PD患者的病例资料,根据临床特征的异质性将其分为I早发型、II快

**【第一作者】** 姚 涛,男,副主任医师,主要研究方向:帕金森病。E-mail: f2018320@163.com

**【通讯作者】** 何 静,女,主任医师,主要研究方向:帕金森病。E-mail: hejing123vip@163.com

速进展 - 非震颤为主型、III震颤为主型、IV非震颤为主-抑郁型不同亚型各15例。研究取得医院伦理会批准,所有患者或家属均签署知情同意书。研究对象中男性29例,女性31例,平均年龄(65.32±22.45)岁,平均病程(5.10±1.03)年;随机选取同时期内年龄>65岁的健康对照者15例,对照组男性7例,女性8例,平均年龄(66.15±22.32)岁;均接受常规MRI头部平扫和SWI检查。研究组和对照组性别、年龄无统计学差异( $P>0.05$ ),有可比性。

**纳入标准:** 均符合1997年英国帕金森病协会脑库原发性PD的标准诊断;年龄40~85岁;病程至少半年以上;由同一位医生间断3次评估后确定病情评分稳定。

**排除标准:** 为药物性PD、血管性PD、脑炎后PD等继发性PD;进行性核上性麻痹、橄榄桥小脑萎缩、纹状体黑质变性等PD叠加综合征;临床资料不完整,各项检查不完善;有严重沟通障碍或对本研究不配合。

**1.2 PD亚分型分组标准** 应用临床数据库和量表评测收集临床特征参数,包括发病情况、运动障碍程度和分型、进展速度、病情分期、非运动症状(认知障碍、抑郁、自主神经症状)、运动并发症等。应用统一帕金森病评分(unified parkinson's disease score, UPDRS)量表整体评价PD,应用HAMD量表评测抑郁,应用MMSE量表评测认知状态等基于这些临床特征参数进行亚型分析。

**早发型:** 发病年龄小于50岁, H-Y分期低, 进展速度慢, 姿势步态异常和少动分最低, 抑郁轻, 有运动并发症; **快速进展-非震颤为主型:** 进展最快, 震颤分非震颤分比值最低(平均震颤得分/姿势异常步态障碍(PIGD)得分 $\leq 1.0$ ); **震颤型:** 震颤分非震颤分比值最高(平均震颤得分/PIGD得分 $\geq 1.5$ ), 进展慢; **非震颤为主-抑郁型:** H-Y 分级高, 有跌倒, 抑郁显著, 进展速度较快, 震颤分非震颤分比值低, 运动障碍最重。

**1.3 实验方法** 四组患者及健康对照者均采用1.5T核磁共振仪

(德国西门子公司)进行头部检查。获得SWI图像及相位图像,测量双侧尾状核、壳核、黑质致密带、黑质网状带、红核、额叶白质及额叶皮质感兴趣区的相位偏移值,每次测量的感兴趣区应一致。fazekas评分定量评估脑白质病变特点,检验比较各临床亚组症状感兴趣区的相位偏移值的差异及脑白质病变程度与临床症状相关性。

**1.4 观察指标** 1)感兴趣区双侧尾状核、壳核、黑质致密带、黑质网状带、红核、额叶白质及额叶皮质的相位偏移值; 2) fazekas评分: 分数为0~6分。脑室旁高信号评分: 0分: 无病变; 1分: 帽状或铅笔样薄层病变; 2分: 光滑晕圈病变; 3分: 不规则脑室旁高信号。深部白质信号: 0分: 无病变; 1分: 点状病变; 2分: 融合病变; 3分: 大面积融合病变。相加计算总分。

**1.5 统计学方法** 采用SPSS 19.0软件对本研究数据进行分析,数据以( $\bar{x} \pm s$ )表示,多组间比较采用方差分析, Pearson分析脑白质病变程度及感兴趣区的相位偏移值与UPDRS、HAMD、MMSE量表评分的相关性。

## 2 结果

**2.1 SWI重建图像上的信号特点** SWI重建图可见双侧黑质、红核、苍白球、壳核、尾状核呈较均匀低信号,左右对称,边界清晰。与正常SWI图像比较,PD患者灰质核团的低信号更明显、且边界更清晰,提示有较多的铁沉积,见图1。

**2.2 各组ROIs各相位偏移值比较** 各组尾状核、壳核、黑质致密带网状带、红核、额叶白质及额叶皮质的相位偏移值有统计学差异( $P<0.05$ ),见表1。

**2.3 对照组感兴趣区相位偏移值与脑铁沉积关系** 将对照组相位偏移值和相对应部位脑铁沉积量作回归分析,发现不同相位偏移值与脑铁沉积量呈显著负相关关系( $r=-0.846$ ,  $P=0.016$ ),见表2、图2。

表1 各组ROIs的相位偏移值比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	尾状核	壳核	黑质致密带	黑质网状带	红核	额叶白质	额叶皮质
A组	15	-0.127±0.028	-0.147±0.042	-0.049±0.102	-0.221±0.024	-0.211±0.034	0.065±0.006	0.117±0.029
B组	15	-0.151±0.010	-0.168±0.014	-0.071±0.034	-0.197±0.027	-0.182±0.057	0.106±0.019	0.134±0.037
C组	15	-0.134±0.024	-0.141±0.045	-0.030±0.041	-0.210±0.030	-0.229±0.025	0.057±0.009	0.123±0.034
D组	15	-0.142±0.031	-0.153±0.013	-0.056±0.057	-0.204±0.026	-0.208±0.034	0.131±0.011	0.121±0.021
对照组	15	-0.116±0.022	-0.120±0.018	0.038±0.087	-0.249±0.059	-0.231±0.027	0.011±0.003	0.148±0.023
F		4.69	5.17	5.67	4.88	4.25	265.58	2.72
P		0.002	0.001	<0.001	0.002	0.004	<0.001	0.036

表2 对照组感兴趣区相位偏移值与脑铁沉积关系

项目	尾状核	壳核	黑质致密带	黑质网状带	红核	额叶白质	额叶皮质
相位偏移值	-0.105	-0.114	-0.040	-0.237	-0.205	0.008	0.060
脑铁沉积量	17.24	18.37	12.35	23.24	22.11	4.31	13.31

**2.4 fazekas评分定量评估脑白质病变特点** 不同Fazekas分数与脑白质不同特点有统计学差异( $P<0.05$ ),见表3。

**2.5 PD患者临床症状与脑白质病变程度及感兴趣区的相位**

**偏移值相关性** PD患者感兴趣区的相位偏移值、fazekas评分、年龄与其临床症状有显著相关性( $P<0.05$ ),见表4。

**2.6 脑铁沉积、小血管病变对PD诊断的ROC曲线** 见图3。

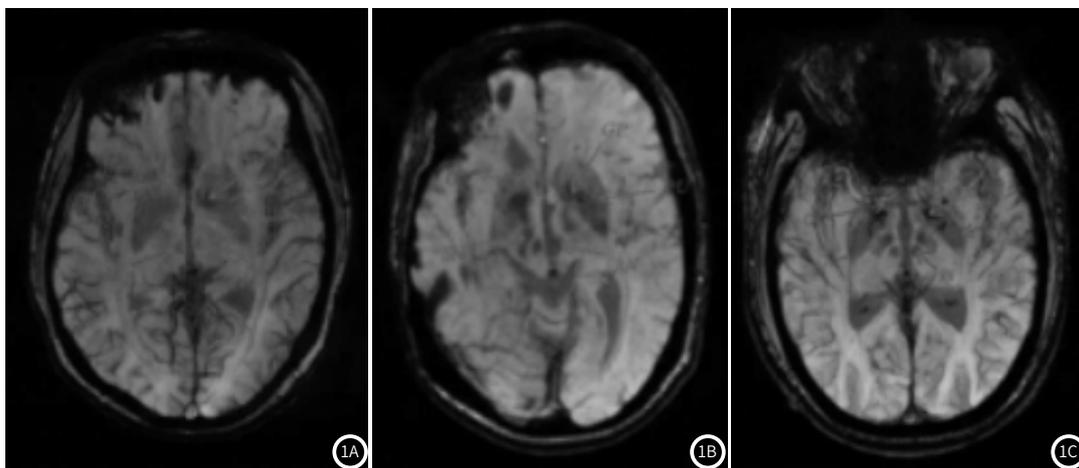


图1 SWI重建图像上的信号特点。1A: 63岁正常男性; 1B: 63岁PD患者, 四肢抖动2年; 1C: 63岁PD患者, 四肢僵硬2年。

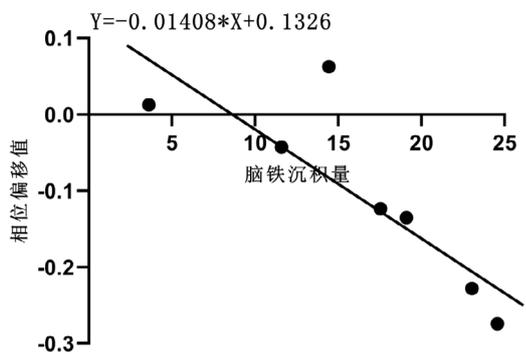


图2 对照组感兴趣区相位偏移值与脑铁沉积量关系

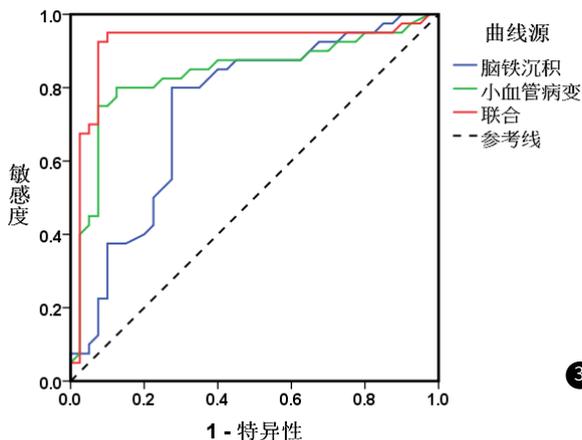


图3 脑铁沉积、小血管病变对PD诊断的ROC曲线

表3 fazekas评分定量评估脑白质病变特点[n(%)]

组别	Fazekas评分			合计
	1~2	3~4	5~6	
慢波发放或增多	3(8.57)	14(40.0)a	18(51.41)ab	35(58.33)
未出现慢波	10(40.0)	4(16.0)	11(44.0)	25(41.67)
合计	13(21.67)	18(30.0)	29(48.33)	60(100.0)

注: a表示与同组内Fazekas评分1~2分比较, 差异具有统计学意义(P<0.05); b表示与同组内Fazekas评分3~4分比较, 差异具有统计学意义(P<0.05)。

### 3 讨论

PD实质为过量脑铁异常积聚, 其可表现为运动、非运动方面障碍, 是导致老年人死亡和致残主要因素<sup>[6]</sup>。研究表明, PD早期误诊率高达15%~24%, 严重影响患者预后<sup>[7]</sup>。而有研究表明其颤抖、动作缓慢、僵硬、少言寡语等早期症状被忽视及其表现多样, 导致就诊率低甚至出现漏诊<sup>[8]</sup>。近年来, 大量

表4 PD患者临床症状与脑白质病变程度及感兴趣区的相位偏移值相关性

项目	尾状核	壳核	黑质致密带	黑质网状带	红核	额叶白质	额叶皮质
UPDRS总分	-0.227①	-0.205①	-0.058	-0.256①	-0.127	0.120	0.141
HAMD总分	-0.301①	-0.336①	-0.201①	-0.210①	0.205②	-0.114	0.205②
MMSE总分	-0.214①	-0.242①	-0.274①	0.248②	0.241②	0.264②	0.074

#### 续表4

项目	年龄	性别	病程	fazekas评分	震颤	强直	少动
UPDRS总分	-0.024	0.052	-0.121	0.248②	0.004	0.074	-0.145
HAMD总分	-0.243①	-0.103	-0.004	0.205	0.147	0.112	0.120
MMSE总分	-0.210①	-0.007	-0.014	0.239	0.105	0.082	0.017

注: ①表示在置信度(双侧)为0.05时, 呈显著相关性; ②表示在置信度置信度(双侧)为0.01时, 呈显著相关性。

表5 脑铁沉积、小血管病变对PD的效能指标

项目	AUC	敏感性(%)	特异性(%)	截值点	约登指数	AUC的95%CI
脑铁沉积	0.744	79.6	73.7	0.443	0.533	0.637~0.851
小血管病变	0.840	100	65.8	0.652	0.658	0.748~0.933
联合	0.925	93.9	76.3	0.920	0.702	0.873~0.978

学者认为PD不仅容易与腰椎间盘突出、颈椎病、中风、老年痴呆症等疾病易混淆,而且其不同亚型呈现出的特异性往往是临床忽视问题之一<sup>[9]</sup>。早有研究采用双侧核团体积之和作为研究对象,提示PD有可能包括多种亚型和不同的致病因素<sup>[10]</sup>。随着影像技术的不断发展,有学者通过三维重建测量黑质、基底节体积对PD进行定量研究发现,体积测量对诊断PD临床亚型有较高价值,其诊断敏感性和灵敏性均较高<sup>[11]</sup>。但由于对扫描序列、扫描参数等的选择不尽相同,测量结果也存在分歧。因此,具有可靠性和准确性的图像特点尤为重要。目前采用的三维重建可通过轴位、矢状位、冠状位描绘ROIs边界,应用工作站容积测量软件,提高体积测量准确性。

SWI是利用不同组织间磁敏感性的差异产生图像对比,对血流缓慢的静脉结构、血液代谢产物及铁质沉积十分敏感,去氧血红蛋白、含铁血黄素、铁沉积及钙沉积等物质在SWI图像上呈显著低信号改变。本研究结合我院科研实力的客观现状选择神经影像学方面进行异质性的探索性研究,其理论基础是目前已经明确脑铁沉积与PD病理生理学改变存在有密切关系。将PD患者分为早发型、快速进展-非震颤为主型、震颤为主型及非震颤为主-抑郁型不同亚型,采用MR技术获取SWI图像和相位图像,研究不同亚型临床特点。有研究表明PD患者黑质有过量铁沉积,临床通常把脑铁含量作为判断PD病情发展一大敏感指标。李科等<sup>[12]</sup>通过建立脑铁含量相关性模型发现,PD患者脑铁沉积量以 $Fe^{2+}$ 、 $Fe^{3+}$ 、铁蛋白为主,在脑白质和皮质中变化明显。马红蕾等<sup>[13]</sup>研究认为PD患者体内 $Fe^{2+}$ 、 $Fe^{3+}$ 、铁蛋白的异常表达可能是黑质内脑铁含量变化主要原因。由于PD患者脑局部磁场不稳定,大部分铁以离子形式呈现,影响 $T_2$ 、 $T_1$ 弛豫时间进而降低其信号,因此沉积在脑核内、黑质部及白质部的铁可作为判断PD病情程度的敏感指标。吴婷婷等<sup>[14]</sup>对壳核和尾状核的研究,发现PD患者病情进展程度不同其壳核体积有所缩小,提示测量壳核体积可辅助监测病情。目前对各相位偏移值在不同亚型PD患者中的表达仍存在争议,近年来通过最新MR技术研究PD结构发现PD壳核、尾状核缩小,白质和黑质均有显著变化,与已知PD神经细胞丢失部位一致,可反映细胞重塑现象<sup>[15]</sup>。本研究结果显示,PD患者与健康者双侧各相位偏移值有统计学差异,且不同PD亚型相位偏移值有显著差异,考虑相位偏移值可用于诊断不同亚型PD。对不同亚型PD相位偏移值进一步分析发现,其与相对应部位脑铁沉积量呈显著负相关关系,与上述研究报道较为一致。另有文献<sup>[16]</sup>通过探讨脑白质信号情况,发现其能判断脑电图改变进而评估病情严重程度。本研究通过fazekas评分发现大部分患者有脑电改变情况,且分数越高改变例数越多,与马欣昕等<sup>[16]</sup>的研究结果较为一致。分析其原因为fazekas分数越低时,脑室旁主要呈轻度高信号改变,而分数越高脑白质大面积融合病变呈重度高信号改变。进一步研究不同亚型PD各差异变化与临床症状的相关性发现,判断PD病情的UPDRS、HAMD、MMSE评分与各相位偏移值、fazekas评分、年龄有显著相关性,提示脑铁沉积、小血管病变及年龄对诊断PD有一定临床价值。有报道显示,脑内灰质核团随年龄增大铁沉积趋于增加<sup>[17]</sup>。究其原因可能为年龄增大各大功能衰退且伴神

经多巴胺减少而出现脑老化,直接加重铁沉积。构建ROC曲线分析发现脑铁沉积、小血管病变对PD诊断敏感性和特异性较高,且二者联合判断进一步提高了诊断价值。

综上所述,应用MRI测量PD患者脑各感兴趣区相位偏移值变化,并辅助分析fazekas评分、年龄,充分了解大脑结构与功能变化,有助于对PD不同亚型鉴别诊断及病情进展的监测。且脑铁沉积、小血管病变联合检测对诊断PD价值较高,相位偏移值可作为PD神经影像学较敏感生物标记物。

## 参考文献

- [1] Mclean G, Hindle J V, Guthrie B, et al. Co-morbidity and polypharmacy in Parkinson's disease: insights from a large Scottish primary care database[J]. BMC Neurol, 2017, 17(1): 126.
- [2] Oichi T, Chikuda H, Ohya J, et al. Mortality and morbidity after spinal surgery in patients with parkinson's disease: a retrospective matched-pair cohort study[J]. Spine J, 2017, 17(4): 531-537.
- [3] 刘桂雪, 史勇红, 王士卿, 等. 基于磁共振 $T_1$ 成像的帕金森病相关脑结构体积差异性分析[J]. 解剖学报, 2018, 49(3): 347-354.
- [4] Jansen I E, Ye H, Heetveld S, et al. Discovery and functional prioritization of Parkinson's disease candidate genes from large-scale whole exome sequencing[J]. Genome Biol, 2017, 18(1): 22.
- [5] Guan X J, Xu X J, Zhang M M. Region-specific iron measured by MRI as a biomarker for parkinson's disease[J]. Neurosci Bull, 2017, 33(5): 561-567.
- [6] 王滔, 张陈诚, 孙伯民, 等. 帕金森病脑深部电刺激电极位置的回顾性分析[J]. 诊断学理论与实践, 2017, 16(2): 157-161.
- [7] Long L, Cai X, Guo R, et al. Treatment of Parkinson's disease in rats by Nrf2 transfection using MRI-guided focused ultrasound delivery of nanomicrobubbles[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2017, 482(1): 75-80.
- [8] Kamagata K, Zalesky A, Hatano T, et al. Connectome analysis with diffusion MRI in idiopathic Parkinson's disease: Evaluation using multi-shell, multi-tissue, constrained spherical deconvolution[J]. Neuroimage Clin, 2018, 17: 518-529.
- [9] 龙慧. 帕金森病患者头颅磁共振与经颅多普勒超声检查分析探讨[J]. 影像研究与医学应用, 2017, 1(12): 150-151.
- [10] Sulzer D, Cassidy C, Horga G, et al. Neuromelanin detection by magnetic resonance imaging (MRI) and its promise as a biomarker for Parkinson's disease[J]. NPJ Parkinsons Dis, 2018, 4: 11.
- [11] Albusaidi I S, Anderson T J, Alamri Y. Qualitative analysis of Parkinson's disease information on social media: the case of YouTube[J]. EPMA J, 2017, 8(3): 273-277.
- [12] 李科, 张小峰, 岳鹏, 等. 帕金森病的脑灰质体积改变的VBM研究[J]. 实用放射学杂志, 2017, 33(7): 988-991.
- [13] 马红蕾, 白宇宇, 卜范艳. 帕金森病患者的认知功能与MRI变化的相关性分析[J]. 中外医疗, 2017, 36(7): 22-25.
- [14] 吴婷婷, 冯宇, 张一君, 等. Fazekas量表脑白质高信号严重程度评估与脑电改变的相关研究[J]. 中国医学计算机成像杂志, 2018, 24(3): 190-194.
- [15] 何英杰, 高文朋, 张鸿, 等. 基于MRI的阿尔茨海默病患者脑干及颅脑深部核团体积变化研究[J]. 中华神经医学杂志, 2018, 17(5): 480-483.
- [16] 马欣昕, 苏闻, 李淑华, 等. 帕金森病患者基底节核团体积的磁共振成像研究[J]. 中华神经科杂志, 2018, 51(3): 165-170.
- [17] 郑赞赞, 张文波, 严芳, 等. 嗅觉功能及嗅球体积联合检测对PD的诊断价值研究[J]. 中华神经医学杂志, 2017, 16(8): 810-815.

(收稿日期: 2019-06-25)