

论 著

基于AFQ技术的肝豆状核变性患者脑智发育模型构建*

谷好好 焦艾琳 徐香红

袁 野 王安琴*

安徽中医药大学第一附属医院影像中心
(安徽 合肥 230031)

【摘要】目的 本研究旨在通过结合扩散张量成像(DTI)技术和自动纤维定量分析(AFQ)技术,探索肝豆状核变性(Wilson病)患者的脑智发育特征,并基于这些特征构建一个预测模型,以便早期预测和识别智力退化的风险。**方法** 研究收集了102例肝豆状核变性患者,进行智力测试和脑部磁共振扫描。使用DTI和AFQ技术提取患者脑白质纤维束的相关参数,采用LASSO回归分析进行特征选择并构建了一个多因素回归预测模型,评估其预测能力。**结果** LASSO回归筛选出了四个重要的预测变量。通过多因素回归分析,构建了一个具有较好预测性能的模型。训练集的AUC为0.756,验证集的AUC为0.717,模型表现出较好的稳定性和临床应用价值。**结论** 基于AFQ技术和LASSO回归分析的预测模型可以有效预测肝豆状核变性患者的智力发育水平,具有较好的临床实用性和可靠性。

【关键词】 纤维束定量分析技术; 肝豆状核变性; 智力障碍; 临床预测模型

【中图分类号】 R742.4

【文献标识码】 A

【基金项目】 安徽省科研编制计划

重点项目(2022AH050470)

DOI:10.3969/j.issn.1672-5131.2025.09.003

Construction of a Brain Intelligence Development Model for Patients with Wilson's Disease Based on the AFQ Technique*

GU Hao-hao, JIAO Ai-lin, XU Xiang-hong, YUAN Ye, WANG An-qin*

Imaging Center, the First Affiliated Hospital of Anhui University of Chinese Medicine, Hefei 230031, Anhui Province, China

ABSTRACT

Objective The aim of this study was to explore the characteristics of brain intellectual development in patients with hepatomegaly nuclear degeneration (Wilson's disease) by combining diffusion tensor imaging (DTI) and automated fibre quantification (AFQ) techniques and to construct a predictive model based on these characteristics in order to predict and identify the risk of intellectual deterioration at an early stage. **Methods** The study collected 102 patients with hepatomegaly nuclear degeneration for intelligence testing and brain MRI scanning. Parameters related to the patients' cerebral white matter fibre tracts were extracted using DTI and AFQ techniques, and a multifactorial regression predictive model was constructed using LASSO regression analysis for feature selection and to assess its predictive power. **Results** LASSO regression screened out four significant predictive variables. A model with good predictive performance was constructed by multifactor regression analysis. The AUC of the training set was 0.756 and the AUC of the validation set was 0.717, and the model showed good stability and clinical application value. **Conclusion** The prediction model based on AFQ technique and LASSO regression analysis can effectively predict the intellectual development level of patients with hepatomegaly with good clinical utility and reliability.

Keywords: Automated Fiber Quantification; Wilson's Disease; Intellectual Disability; Clinical Predictive Modelling

肝豆状核变性又称Wilson病(Wilson's disease, WD),是一种基因缺陷导致的铜代谢障碍性疾病^[1],大脑作为重要的受损靶器官,WD患者出现智力下降也早有报道^[2]。据流行病学研究结果显示,WD的全球患病率约为1/30000,且我国患病人数明显处于高位,严重影响患者的生存质量,给社会经济及家庭造成沉重的负担,而脑智力发育障碍在WD患者中是常常被低估、认识不足并管理不善的^[3-4]。然其病因复杂,目前对WD患者智力倒退的中枢作用机制研究尚匮乏,临床医生尚无客观证据预测和预防智力倒退的发生,很难采取有效防治措施。智力倒退的预防和治疗面临着巨大挑战,寻找客观的早期生物学指标成为研究的焦点^[5]。本研究结合扩散张量成像(diffusion tensor imaging, DTI)技术和纤维束定量分析技术(automated fiber quantification, AFQ)及数据挖掘方法,进行多维度特征提取,识别WD智力相关的神经影像生物标记物,为认识WD潜在的病理生理及神经机制提供新的视角^[6],并基于生物标记构建面向WD患者智力障碍的预测模型,精确预测WD患者个体智力水平并识别智力倒退预警信号,为临床预判WD患者智力发育趋势及提供最佳干预窗口期提供科学的理论依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象 收集了在安徽中医药大学第一附属医院脑病中心就诊的102例WD患者。收集患者的临床信息并进行智力测试,采集韦氏智力量表。所有患者均签署知情同意书并获得安徽省中医院研究伦理委员会批准。纳入标准:无其他神经精神疾病;右利手。排除标准:患有其他神经或精神疾病;使用神经或精神类药物;存在核磁共振禁忌症,如幽闭恐惧症或心脏起搏器;非右利手者。

1.2 数据采集 磁共振数据采用GE 3.0T扫描仪(Discovery MR750)进行全脑扫描。静止状态功能图像序列(BOLD)的参数如下:重复时间(TR)/回波时间(TE)=4800/min; 50层;厚度=3 mm;层间距=0mm;视野(FOV)=256mm×256mm;采集矩阵=128×128; b值=1000s/mm。3D T1加权图像参数为TR/TE=8.2/3.2ms;层数=166;厚度=1mm;层间距=0mm; FOV=256mm×256mm;采集矩阵=256×256; FA=12°。

1.3 数据分析

1.3.1 DTI数据预处理 本研究通过一系列预处理步骤,确保了DTI数据的准确性与一致性,采用MRICRO软件将DICOM格式的图像转换为nii格式。预处理过程在FMRIB软件库(FSL 5.0版本)下进行,具体步骤包括运动校正、涡流畸变校正、颅骨去除以及扩散张量拟合。首先,运动校正,用于减少受试者在扫描过程中的微小头动;涡流畸变校正则是通过补偿磁场不均匀性对扩散信号产生的畸变,以提高数据准确性。其次,使用脑提取工具(BET)进行颅骨去除,从而提取出大脑实质部分,去除不相关的颅骨区域,这有助于提高后续分析的精度。接着,通过扩散工具箱(FDT)解算各体素扩散指标,包括各向异性分数(FA)、平均扩散率(MD)、轴向扩散率(AD)和径向扩散率(RD),这些指标可用于量化白质微结构特征,为脑白质的健康状态提供信息。又接着,对DTI数据与T1-3D

【第一作者】 谷好好,女,主管技师,主要研究方向:神经影像。E-mail: hao2025hao@126.com

【通讯作者】 王安琴,女,主治医师,主要研究方向:神经影像。E-mail: 448656595@qq.com

BRAVO图像进行空间对齐，并根据AC-PC平面进行标准化。排除图像对齐的误差过大的数据，确保最终结果的可靠性。

1.3.2 AFQ参数值提取 本研究采用自动纤维定量分析工具(AFQ, 1.2版本)对全脑20条主要纤维束进行追踪并定量分析。流程步骤：首先，通过全脑确定性纤维追踪，设定转向角度阈值小于30°，并限制各向异性分数(FA)大于0.2；其次，利用兴趣区进行自动分割。为了优化识别过程，AFQ采用概率图方法，减少分类的错误纤维束。基于异常值剔除算法去除不符合标准的异常值，确保结果的可靠性。最后，沿着每条纤维束的100个等距节点，提取扩散指标，包括分数各向异性 (fractional anisotropy, FA)；平均弥散度 (mean diffusivity, MD)；轴向弥散度 (axial diffusivity, AD)；径向弥散度 (radial diffusivity, RD)，以获取白质纤维结构详细信息。

1.3.3 特征筛选 由于部分数据的不稳定性，删除对追踪的纤维束参数值缺失超过20%的数据进行删除，再使用K近邻的方法对剩下的确实值尽进行插补，是基于数据相似性填补缺失值，能够保留数据结构信息。以智力量表评分为基础，将患者分为两组，即有智力缺陷的患者和无智力缺陷的患者，以存在智力缺陷的患者为目标变量，临床信息及AFQ技术追踪出的100节点的参数值作为特征，采用LASSO回归分析对以上特征进行筛选，以十折交叉验证确定LASSO回归的最优惩罚参数(lambda)，达到降低共线性和避免过拟合的目的。在最优参数下，筛选出的非零特征变量，用于模型的构建。

1.3.4 模型构建及验证 模型的构建及验证均使用R 语言软件包 (version 4.2.1)进行。按照7:3比例将所有被试者随机分层成训练集和验证集。对LASSO回归筛选出的最优子集变量进行多因素逻辑回归分析，从而构建数值模型。在模型验证过程中，综合使用曲线下面积(AUC)、校准和决策曲线分析(DCA)等多个评估指标，以全面衡量模型的预测性能和临床实用性。AUC作为衡量分类模型整体性能的标准，提供了一个量化的评估。校准则通过构建校准曲线来比较模型预测的概率与实际观测概率的关系，从而判断

模型在不同概率区间的预测精度。DCA则评估模型在不同决策阈值下的净受益，进一步分析模型的临床应用价值。通过多维度的性能验证方法，有助于全面了解模型的优缺点，确保其在实际应用中的可靠性和有效性。

2 结果

2.1 预测变量筛选结果 通过LASSO回归分析，筛选出左侧钩状束MD值(L.UF.MD)、右侧下额枕束FA值(R.IFOF.FA)和左侧上纵束FA值(L.SLF.FA)和年龄具有重要预测能力的变量。其中L.UF.MD的系数显著大于其他变量，对模型预测具有较强的影响力。图1展示了各个变量的系数值，图2A、2B分别代表LAASSO回归路径图和交叉验证曲线图。

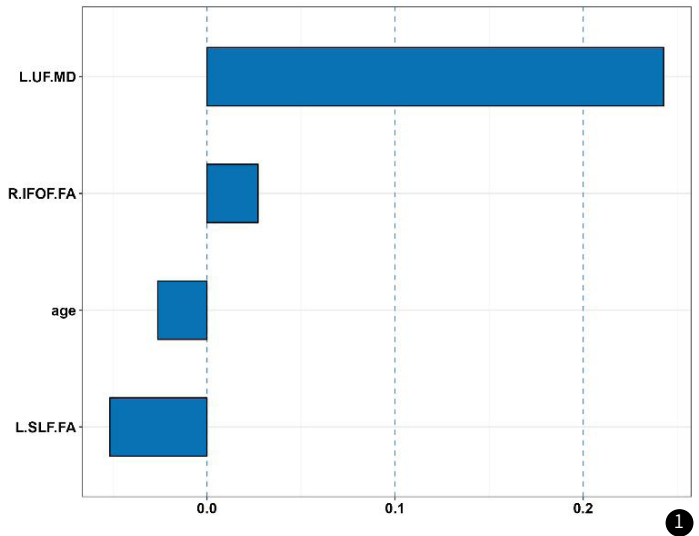


图1 筛选变量系数图。

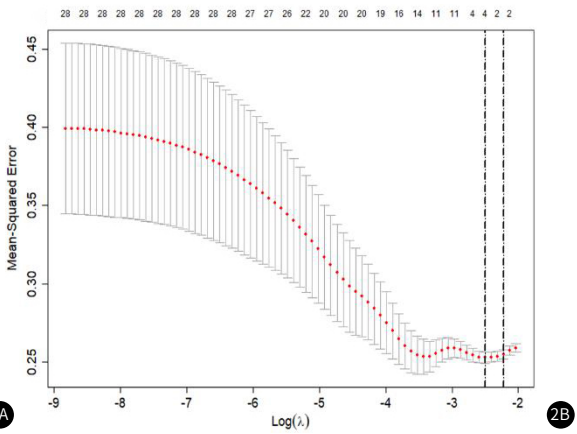
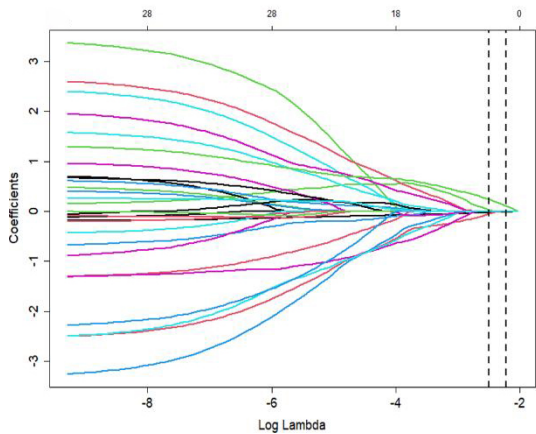


图2A LAASSO回归路径图，图2B 交叉验证曲线图。

表1 最终模型系数

变量	B	Z	SE	OR	95%CI	P
age	-0.093	0.04098	0.911	0.911 (0.834~0.981)	-2.279	0.023
L.SLF.FA	-0.59	0.33212	0.554	0.554 (0.28~1.044)	-1.777	0.076
R.IFOF.FA	0.626	0.3456	1.87	1.87 (0.971~3.824)	1.811	0.07
L.UF.MD	0.82	0.34874	2.271	2.271 (1.177~4.685)	2.352	0.019

2.2 多因素回归模型构建 结果显示，L.UF.MD的OR为2.271(95% CI: 1.177~4.685)，P值为0.019，提示该变量具有显正向影响。age的OR为0.910(95% CI: 0.834~0.981)，P值为0.023，表明年龄具有负向关联。R.IFOF.FA的OR为1.87(95% CI: 0.971~3.824)，P值为0.07。L.SLF.FA的OR为0.554(95% CI: 0.28~1.044)，P值为0.076，提示为潜在影响因子。

2.3 模型验证结果 在训练集的模型评估中，校准曲线和ROC曲线显示了模型的良好性能。校准曲线(实线)与理想的45°线接近，表明模型预测概率与实际发生概率大体一致，Brier评分为0.197，显示出较好的模型校准能力。ROC曲线的AUC为0.756(95% CI: 0.639~0.874)，见图4A~4B。在验证集的模型评估中，ROC曲线的AUC为0.717(95% CI: 0.526~0.908)，校准曲线显示Brier评分为0.220，见图5A~5B。

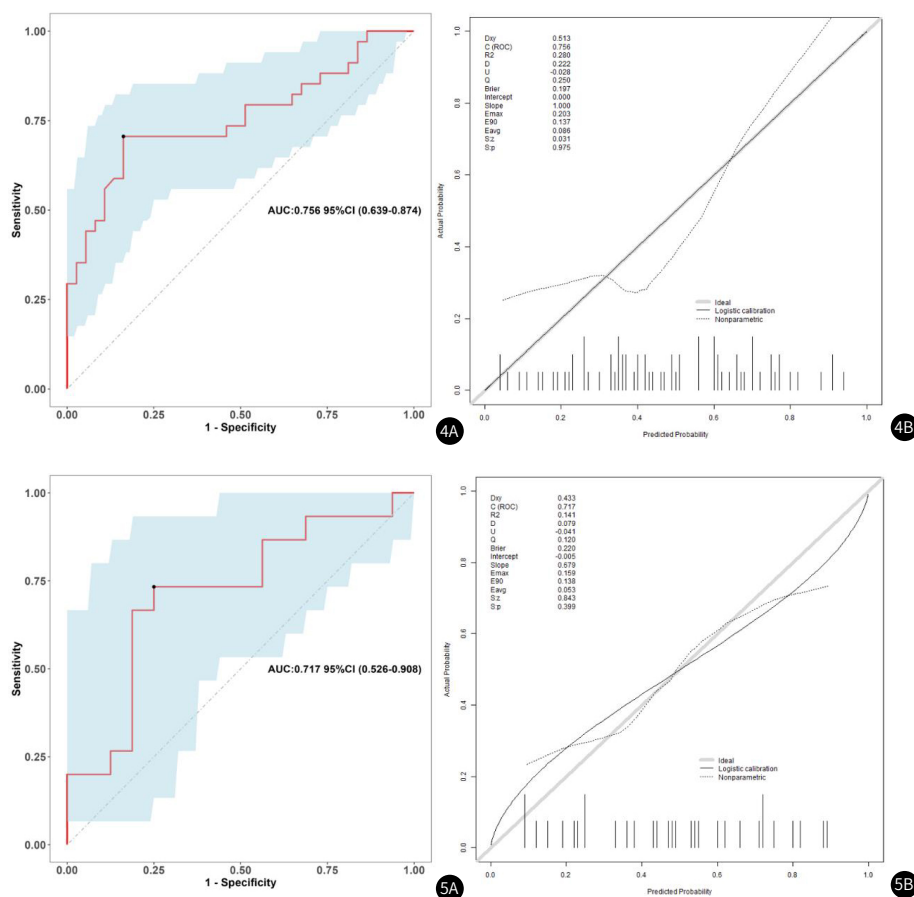
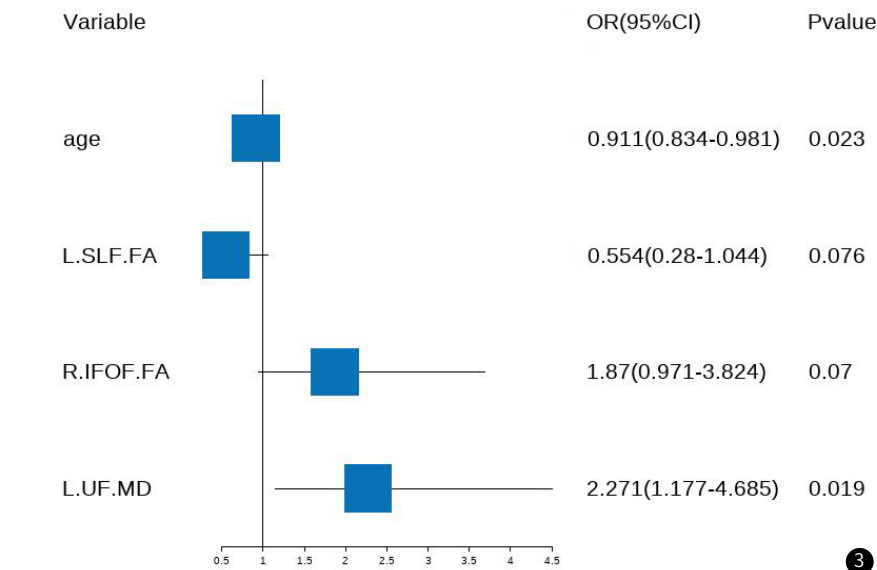


图3 多因素回归数值系数。图4A 训练集ROC曲线；图4B 训练集校准曲线。
图5A 验证集ROC曲线；图5B 验证集校准曲线。

3 讨论

早在1912年便报道过WD患者有认知功能障碍及精神异常，随着临床上对WD的不断深入了解，学者们发现部分WD患者伴有不同程度的智力下降^[7-8]。张丽等对140例儿童肝豆状核变性临床特征分析发现20例(14.2%)患儿出现智力倒退^[9]。王共强医师通过神经心理学测验评估WD患者的流体智力变化特点，主要针对问

题逻辑推理、洞察问题核心及归纳判断等与基本心理过程有关的能力，发现脑影像异常患者均存在流体智力缺陷，并基底神经节器质性破坏及大脑广泛性萎缩可能是HLD患者流体智力缺陷的重要机制之一^[10]。另有研究表示认知功能的减退及运动障碍、构音障碍等影响了患者后天知识的学习及社会经验的积累，可能是造

成其智力下降的主要因素^[11]。然其病因复杂,目前对WD患者智力倒退的中枢作用机制研究尚匮乏,临床医生尚无客观证据预测和预防智力倒退的发生,很难采取有效防治措施。智力倒退的预防和治疗面临着巨大挑战,寻找客观的早期生物学指标成为研究的焦点。

在本研究中,通过LASSO回归分析和多因素Logistic回归筛选出了四个重要的预测变量,其中L.UF.MD对模型预测的影响最为显著,其系数远高于其他变量,表明其在预测模型中具有重要的预测能力。此外,R.IFOF.FA、L.SLF.FA和年龄也对模型具有一定的预测影响。在多因素Logistic回归分析中,L.UF.MD的OR值为2.271,提示该变量对预测结果具有正向影响,年龄的比值比为0.911,提示年龄与智力下降有负向关联。R.IFOF.FA和L.SLF.FA虽然在统计上未能达到显著性水平,但其临床意义仍不可忽视。

钩状束、下额枕束和左侧上纵束与智力发育密切相关。钩状束、下额枕束和上纵束是大脑中三个关键的白质纤维束,它们在认知功能、行为调节和情感反应中发挥着至关重要的作用^[12]。钩状束连接大脑前额叶和颞叶,参与情绪调节、社交行为以及语言和记忆的整合。研究表明,钩状束的纤维完整性与认知功能和情感反应密切相关,钩状束的改变与语言能力、社交互动和情绪调节障碍有显著的关联。下额枕束则连接额叶和枕叶,负责视觉空间处理、视觉识别以及视觉与其他认知功能的整合。该束的功能在注意力、记忆以及视觉处理等领域中至关重要,损伤或退化可能导致个体在视觉和空间认知上的困难,其损伤可能导致智力和社交能力的下降^[13-14]。总体而言,这些束的完整性与智力的正常发育紧密相连,损伤或异常发育往往导致智力下降和认知功能受限,强调了它们在智力发育中的核心作用。

之后,通过对训练集和验证集的评估,表明该模型具有较好的预测性能和良好的临床应用价值。在训练集中的AUC值为0.756,显示出较强的分类能力,而证集中的AUC值为0.717,表明模型具有良好的稳定性。校准曲线和ROC曲线均显示模型的预测概率与实际发生概率相近,且模型在不同决策阈值下具有良好的净受益。这些结果表明,基于AFQ技术和LASSO回归分析构建的预测模型在预测Wilson病患者的智力发育水平方面具有较好的可靠性和实用性,为临床提供了一个潜在的工具,以便在早期阶段进行个体化干预。

参考文献

- [1] 黄瑛,何庭艳. 儿童肝豆状核变性临床分析[J]. 罕少疾病杂志, 2016, 23(4): 34-35, 44.
- [2] Kumar N, Prashant L K, Goyal V. Wilson's disease update: an Indian perspective[J]. Ann Indian Acad Neurol, 2021, 24(5): 652-663.
- [3] Kalita J, Kumar V, Misra U K, Kumar S. Movement disorder in Wilson disease: correlation with MRI and biomarkers of cell injury[J]. J Mol Neurosci, 2021, 71(2): 338-346.
- [4] Zhou X X, Li X H, Chen D B, et al. The asymmetry of neural symptoms in Wilson's disease patients detecting by diffusion tensor imaging, resting-state functional MRI, and susceptibility-weighted imaging[J]. Brain Behav, 2018, 8(5): e00930.
- [5] 贺永, 陶沙, 廖旭红. 理解儿童青少年脑发育, 推进对脑智发育和提升的科学研究[J]. 教育家, 2018(28): 23-25.
- [6] 陈胜堂, 郑晓林. FA值在脑白质病与正常白质的对照与分析[J]. 罕少疾病杂志, 2013, 20(2): 36-39.
- [7] Kalita J, Kumar V, Parashar V, et al. Neuropsychiatric manifestations of Wilson disease: correlation with MRI and glutamate excitotoxicity[J]. Mol Neurobiol, 2021, 58(11): 6020-6031.
- [8] Peyroux E, Santaella N, Broussolle E, et al. Social cognition in Wilson's disease: a new phenotype? [J]. PLoS One, 2017, 12(4): e0173467.
- [9] 张丽. 140例儿童肝豆状核变性临床特征分析[D]. 重庆医科大学, 2019.
- [10] 王共强, 韩咏竹, 杨任民, 等. 肝豆状核变性患者流体智力的神经心理学研究[J]. 中国临床神经科学, 2009(5): 490-493.
- [11] 李波, 史梦楠, 耿昊, 等. 不同中医证型的Wilson病患者智力水平及智力结构探讨[J]. 安徽中医药大学学报, 2019(4): 15-20.
- [12] Azrak O, Garic D, Nasir A, et al. Early white matter microstructure alterations in infants with down syndrome[J]. MedRxiv, 2025, 2(27): 6020-6031.
- [13] Knickmeyer RC, Gouttard S, Kang C, et al. A structural MRI study of human brain development from birth to 2 years [J]. J Neurosci, 2008, 28(47): 12176-12182.
- [14] Fukami-Gartner A, Baburamani AA, Dimitrova R, et al. Comprehensive volumetric phenotyping of the neonatal brain in Down syndrome[J]. Cereb Cortex, 2023, 33(14): 8921-8941.

(收稿日期: 2025-03-27)

(校对编辑: 姚丽娜、江丽华)