

文章编号:1003-2754(2020)11-0994-05

doi:10.19845/j.cnki.zfysjbbz.2020.0505

帕金森病治疗前后 QSM 及 DKI 改变

程艳华¹, 常莹¹, 雷杰¹, 周宏伟², 孟姮³

摘要: **目的** 探讨 QSM 联合 DKI 对多巴胺受体激动剂治疗帕金森病疗效的评估价值。**方法** 选取在 2016 年 6 月至 2018 年 12 月间就诊于北京大学神经内科的确诊为帕金森病的患者 60 例,健康志愿者 20 例作为对照组,所有 PD 患者服用美多芭,于服药前与服药半年后分别行进行帕金森综合评分量表(UPDRS)评分、磁敏感定量成像(QSM)与弥散峰度成像(DKI)检查,评估治疗前后患者的病情变化;志愿者行磁敏感定量成像(QSM)与弥散峰度成像(DKI)检查。由两名医生人工绘制双侧大脑半球深部核团:黑质、红核、壳核、尾状核、丘脑、苍白球的感兴趣区(ROI)范围,并测得 DKI 参数平均弥散峰度(mean kurtosis, MK)值及磁化率值。对相关数据进行统计学分析。**结果** 治疗前后组各组内各核团磁化率值、MK 值均无侧别差异($P > 0.05$),患者经美多芭治疗后半年,UPDRS 评分值为(17.0 ± 0.87),显著低于治疗前(19.0 ± 0.68),差异有统计学意义($P < 0.05$);患者治疗前双侧黑质、红核、壳核、尾状核、苍白球磁化率值明显高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),双侧黑质和壳核的磁化率值较治疗前有所下降,差异有统计学意义($P < 0.05$);患者治疗前双侧黑质、左侧红核、左侧尾状核、双侧丘脑 MK 值与正常组比较,明显升高,差值有统计学意义($P < 0.05$),治疗后左侧黑质、红核、右侧黑质的 MK 值分别为(0.936 ± 0.430 、 0.883 ± 0.377 、 1.017 ± 0.474),相比于治疗前(0.588 ± 0.216 、 0.581 ± 0.235 、 0.603 ± 0.210)明显升高,差异有统计学意义($P < 0.05$);最后,在对比 UPDRS 评分和 MK 值及磁化率值的相关性时,患者左侧壳核的磁化率值与患者 UPDRS 的评分有明显的相关性($P < 0.05$)。**结论** 美多芭对帕金森病的治疗有较好的效果,QSM 联合 DKI 为美多芭疗效评估提供客观依据,其中左侧壳核的磁化率值与 UPDRS 评分具有明显的相关性。

关键词: 定量磁敏感成像; 弥散峰度成像; 美多芭; 帕金森病

中图分类号:R742.5

文献标识码:A

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



Evaluation of the efficacy of QSM combined with DKI in the treatment of Parkinson's disease with dopamine receptor agonist CHENG Yanhua, CHANG Ying, LEI Jie, et al. (Department of MR of JiLin Province FAW General Hospital, ChangChun 130000, China)

Abstract: **Objective** To evaluate the efficacy of QSM combined with DKI in the treatment of Parkinson's disease. **Methods** In June 2016 to December 2018 in the Beihua University neurology patients diagnosed with Parkinson's disease of 60 cases and 20 healthy volunteers as control group. All patients taking Madopar, UPDRS score, magnetic sensitive quantitative imaging (QSM), and diffusion kurtosis imaging (DKI) were performed before and six months after treatment to evaluate the changes of patients' condition. All volunteers underwent magnetic sensitivity quantitative imaging (QSM) and diffusion kurtosis imaging (DKI) examination. Two doctors manually drew the range of ROI for the deep nuclear masses of both cerebral hemispheres: substantia nigra, red nucleus, putamen, caudate nucleus, thalamus and globule, and measured the mean kurtosis (MK) value of DKI parameters and the value of magnetic susceptibility. Statistical analysis was performed on the relevant data. **Results** There were no lateral differences in the magnetic susceptibility and MK values of each nuclear group before and after treatment ($P > 0.05$). The patient was treated with madopar for six months, the UPDRS score of the patients was (17.0 ± 0.87), significantly lower than that of (19.0 ± 0.68) before treatment, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). Before treatment, the magnetic susceptibility of bilateral substantia nigra, red nucleus, shell nucleus, caudate nucleus and globus pallidus was significantly higher than that of normal control group ($P < 0.05$), the magnetic susceptibility values of bilateral substantia nigra and putamen decreased compared with that before treatment, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$), the MK values of bilateral substantia nigra, left red nucleus, left caudate nucleus and bilateral colliculus before treatment were significantly higher than those of normal group ($P < 0.05$), after treatment, the MK values of the left melanocytes, red nuclei and right melanocytes were 0.936 ± 0.430 , $0.883 \pm$

收稿日期:2020-09-15;修订日期:2020-11-10

基金项目:吉林省教育厅项目(No. JJKH20180368KJ);国家自然科学基金(No. 81771803)

作者单位:(1. 吉林省一汽总医院核磁科,吉林 长春 130000;2. 吉林大学白求恩第一医院放射科,吉林 长春 130021;3. 北京大学附属医院医学影像中心,吉林 吉林 132011)

通讯作者:孟 姮, E-mail:417914551@qq.com

0.377 and 1.017 ± 0.474 , respectively, which were significantly higher than that before treatment (0.588 ± 0.216 , 0.581 ± 0.235 and 0.603 ± 0.210), with statistically significant differences ($P < 0.05$). Finally, when comparing the correlations of UPDRS score with MK value and susceptibility value, the susceptibility value of the patient's left putamen was significantly correlated with the patient's UPDRS score ($P < 0.05$). **Conclusion** Madopar has a good effect in the treatment of Parkinson's disease. QSM combined with DKI provides an objective basis for the detection of Madopar efficacy, among which the magnetization value of the left putamen has a significant correlation with UPDRS score.

Key words: Quantitative magnetic sensitivity imaging; Dispersion kurtosis imaging; Madopar; Parkinson's disease

帕金森病(Parkinson's disease, PD)是一种老年人常见的神经系统慢性、进行性、退变性疾病,患者的发病年龄多在 60 岁左右,青年帕金森病较少见^[1]。目前,左旋多巴是临床上治疗帕金森病的主要药物。左旋多巴为多巴胺前体,能通过血脑屏障进入到中枢神经系统中产生多巴胺,促进中脑黑质多巴胺能神经元退行性改变的逆转,从而改善病情^[2-5]。但是长期应用或大量应用左旋多巴会出现左旋多巴药物药效的减退,而且也会出现“剂末现象”、“开关现象”等并发症。磁共振扩散峰度成像(diffusion kurtosis imaging, DKI)及定量磁敏感图(quantitative susceptibility mapping, QSM)技术的发展,开辟了一个多元化分析微观结构的新水平:DKI 能对组织内水分子扩散特性偏离高斯分布的程度进行量化分析,比 DTI 能够更加真实地描述生物组织微结构的改变;QSM 是在 SWI 基础上发展起来的新技术,用于定量测量组织磁敏感性。本研究主要利用 QSM 和 DKI 技术,对治疗前后 PD 患者的各大脑深部核团 QSM 及 MK 值进行对比研究,分析磁化率、MK 值与 UPDRS 评分的相关性,探讨 QSM 联合 DKI 对多巴胺受体激动剂治疗 PD 疗效的评估价值,为今后临床治疗提供客观的影像学依据。

1 对象与方法

1.1 对象 本研究选取在 2016 年 6 月至 2018 年 12 月间就诊于北化大学附属医院神经内科的帕金森病患者 60 例,其中男 30 例,女 30 例,平均年龄(65.44 ± 9.45)岁;20 例健康志愿者作为对照组,男 10 例,女 10 例,平均年龄(58.44 ± 7.45)岁。纳入标准为:符合国际运动障碍协会(Movement Disorder Society, MDS)2015 年公布 PD 最新诊断标准。排除标准:①帕金森叠加综合征和继发性帕金森综合征的患者;②伴有重大疾病,如脑肿瘤、外伤史、手术史等;③有扫描禁忌证的患者;④经过常规 MRI 扫描基底节区见异常信号者;⑤存在精神疾病或不能配合检查者。所有的受试者都被告知这项研究的目的并签署知情同意书。

1.2 方法 所有患者均服用美多巴,在临床治

疗前及治疗半年后分别应用国际统一帕金森病评定量表,依据患者的精神、行为、情绪、日常活动、运动功能、治疗的并发症等几个方面对所有纳入本研究的患者进行 UPDRS 评分。所有患者及志愿者均在 3.0T MRI 机(Ingenia; Philips, Best, the Netherlands)行 DKI 及 QSM 扫描,PD 患者于治疗后半年复查 MRI。

1.3 图像后处理及参数获取 将扫描所得的 DKI 及 QSM 原始图像以 DICOM 格式导出,将图像进行预处理和分类。利用 DKE 软件对 DKI 图像进行后处理,获得平均扩散峰度(mean kurtosis, MK)图,并将参数图导入 SPINLITE 软件。利用 Matlab 软件对 QSM 图像进行后处理,获得磁化率参数图,然后将此参数图导入 Image J 软件。由 2 名放射科医师共同阅片,人工画出感兴趣区(region of interest, ROI)并进行相关参数测量。ROI 分别选取双侧黑质、红核、壳核、尾状核、丘脑、苍白球共 6 个部位。

1.4 统计学方法 用 SPSS 20.0 统计软件来进行分析,各影像观察指标治疗前后值用 $\bar{x} \pm s$ 表示。①UPDRS 评分差值不符合正态分布,治疗前后评分比较采用 Wilcoxon 配对符号秩和检验, $P < 0.05$ 差异有统计学意义;②治疗前与对照组、治疗前与治疗后的 MK 值、磁化率值比较均应用两配对样本 t 检验, $P < 0.05$ 代表有统计学意义;③治疗前后有意义的 MK 值及磁化率值与 UPDRS 评分采用 Spearman 相关, $P < 0.05$ 有统计学意义。

2 结果

2.1 治疗前后各组内各核团磁化率值与 MK 值比较 治疗前组与治疗后组各组内各核团磁化率值与 MK 值均无侧别差异($P > 0.05$)。

2.2 60 例 PD 患者治疗前后的 UPDRS 评分比较 患者经过半年美多巴治疗后,UPDRS 评分值显著低于治疗前,差异有统计学意义($P < 0.05$)(见表 1)。

2.3 PD 患者与对照组各核团磁化率值比较 患者治疗前双侧黑质、红核、壳核、尾状核、苍白球磁

化率值明显高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);患者治疗半年后,双侧黑质、红核、壳核、尾状核、丘脑及苍白球的磁化率值均有下降趋势,其中双侧黑质、壳核下降明显,差异有统计学意义($P < 0.05$)(见表2)。

2.4 PD患者与对照组各核团的MK值比较
患者治疗前双侧黑质、左侧红核、左侧尾状核、双侧丘脑MK值与正常组比较,明显升高,差值有统计学

意义($P < 0.05$);患者在治疗后左侧黑质、红核、右侧黑质的MK值相比于治疗前有了明显的提升,差异有统计学意义($P < 0.05$)(见表3)。

2.5 UPDRS评分与磁化率值、MK值的相关性分析
患者UPDRS的评分与左侧壳核磁化率值有明显的相关性($P < 0.05$),与其他核团的磁化率值、MK值均无明显相关性($P > 0.05$)(见表4)。

表1 患者治疗前后的UPDRS评分比较

	治疗前	治疗后	Z	P
UPDRS评分	19.0 ± 0.68	17.0 ± 0.87	-3.498	<0.001

表2 患者治疗前后双侧大脑半球各核团的磁化率值比较

位置		治疗前	治疗后	对照组
左侧	黑质 [#] ▲	0.167 ± 0.059	0.137 ± 0.103	0.112 ± 0.081
	红核 [#] ▲	0.135 ± 0.076	0.111 ± 0.065	0.102 ± 0.072
	壳核 [#] ▲	0.029 ± 0.055	-0.01 ± 0.056	0.014 ± 0.082
	尾状核 [#] ▲	0.051 ± 0.040	0.04 ± 0.056	0.025 ± 0.013
	丘脑	0.010 ± 0.047	0.009 ± 0.037	0.008 ± 0.001
	苍白球 [#] ▲	0.081 ± 0.079	0.080 ± 0.076	0.651 ± 0.041
右侧	黑质 [#] ▲	0.191 ± 0.059	0.182 ± 0.102	0.112 ± 0.06
	红核 [#] ▲	0.154 ± 0.062	0.138 ± 0.095	0.103 ± 0.092
	壳核 [#] ▲	0.035 ± 0.036	-0.00 ± 0.057	0.015 ± 0.062
	尾状核 [#] ▲	0.132 ± 0.098	0.098 ± 0.065	0.028 ± 0.014
	丘脑	-0.014 ± 0.049	-0.019 ± 0.048	0.010 ± 0.009
	苍白球 [#] ▲	0.132 ± 0.098	0.098 ± 0.065	0.651 ± 0.052

注:▲P(治疗前对应核团与对照组磁化率值比较) < 0.05, #P(治疗前后对应核团磁化率值比较) < 0.05

表3 患者治疗前后双侧大脑半球各核团的MK值比较

位置		治疗前	治疗后	对照组
左侧	黑质 [#] ▲	0.588 ± 0.216	0.936 ± 0.430	0.485 ± 0.125
	红核 [#]	0.581 ± 0.235	0.883 ± 0.377	0.561 ± 0.121
	壳核	0.457 ± 0.245	0.448 ± 0.324	0.447 ± 0.132
	尾状核	0.342 ± 0.191	0.351 ± 0.306	0.312 ± 0.082
	丘脑▲	0.606 ± 0.310	0.755 ± 0.428	0.489 ± 0.074
	苍白球	0.549 ± 0.378	0.704 ± 0.510	0.542 ± 0.065
右侧	黑质 [#] ▲	0.603 ± 0.210	1.017 ± 0.474	0.478 ± 0.131
	红核 [#] ▲	0.659 ± 0.327	0.841 ± 0.286	0.561 ± 0.136
	壳核	0.475 ± 0.319	0.558 ± 0.424	0.447 ± 0.152
	尾状核 [#] ▲	0.382 ± 0.195	0.366 ± 0.219	0.312 ± 0.082
	丘脑▲	0.494 ± 0.342	0.618 ± 0.351	0.376 ± 0.056
	苍白球	0.526 ± 0.337	0.750 ± 0.487	0.542 ± 0.051

注:▲P(治疗前对应核团与对照组MK值比较) < 0.05, #P(治疗前后对应核团MK值比较) < 0.05

表 4 UPDRS 评分与磁化率、MK 值的相关性

参数	位置	UPDRS 评分 rs	P 值
QSM	黑质(左)	-0.190	0.354
	黑质(右)	-0.172	0.400
	壳核(左)	0.447	0.022
	壳核(右)	0.040	0.846
MK	黑质(左)	-0.045	0.829
	黑质(右)	-0.195	0.340
	红核(左)	-0.111	0.590

3 讨论

帕金森病是一种常见的慢性神经变性病,其发病率在逐年上升,其病理变化主要为黑质和纹状体通路中多巴胺能神经元的变性、凋亡,多巴胺含量减少,部分残存的神经细胞内形成路易小体^[3]。多巴胺不仅仅参与运动功能的调节,还是调节情感活动的重要神经递质之一,它的浓度降低会引起快感缺失、情感淡漠和意志活动减少。很多研究表明^[6,7],PD 患者抑郁的严重程度与边缘系统内 DA 含量减少相关。临床常用美多芭治疗帕金森。本研究中的 PD 患者应用美多芭治疗半年后 UPDRS 评分明显降低(见表 1),治疗后双侧黑质、壳核磁化率值明显下降(见表 2),并且左侧壳核的磁化率值和患者 UPDRS 的评分有明显的相关性,说明药物治疗有效。

帕金森患者黑质中铁的过量沉积与病理改变密切相关,而且随着病情的加重,铁沉积量越大。MRI 可以定量测量铁的含量,常用的指标有:横向弛豫时间(T₂)、有效横向弛豫时间(T₂*)、横向弛豫率(R₂)、磁敏感成像(susceptibility weighted imaging, SWI)、及定量磁敏感图(quantitative susceptibility mapping, QSM)等^[8],QSM 是基于临床研究需,在 SWI 基础上发展起来的新技术,通过对相位信息移除背景场、解缠绕等预处理,并使用特殊的重建方法,重建出磁化率图像,用于定量测量组织磁敏感性的技术^[9],磁化率值的测量不仅能对某些脑区铁浓度进行精准定量分析,而且具有较高的灵敏性及特异性,大量研究证实磁化率值与铁含量高度线性相关,QSM 是监测脑铁含量的有力工具^[10-12]。本研究

中 60 例 PD 患者治疗前双侧黑质、红核、壳核、尾状核、苍白球磁化率值明显高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)(见表 2),并且,患者服用美多芭半年后双侧黑质、红核、壳核、尾状核、丘脑及苍白球的磁化率值均有下降趋势,其中双侧黑质、壳核下降明显,差异有统计学意义($P < 0.05$)(见表 2、图 1),左侧壳核的磁化率值和患者 UPDRS 的评分有明显的相关性($P < 0.05$)(见表 4)。另有研究^[1]表明脑内铁含量的多少也与 PD 患者的病程、UPDRS 评分呈正相关,由此也可以得出 PD 患者的脑深部核团的磁化率值与患者的病程、UPDRS 评分具有相关性,这与本研究的结论是一致的。

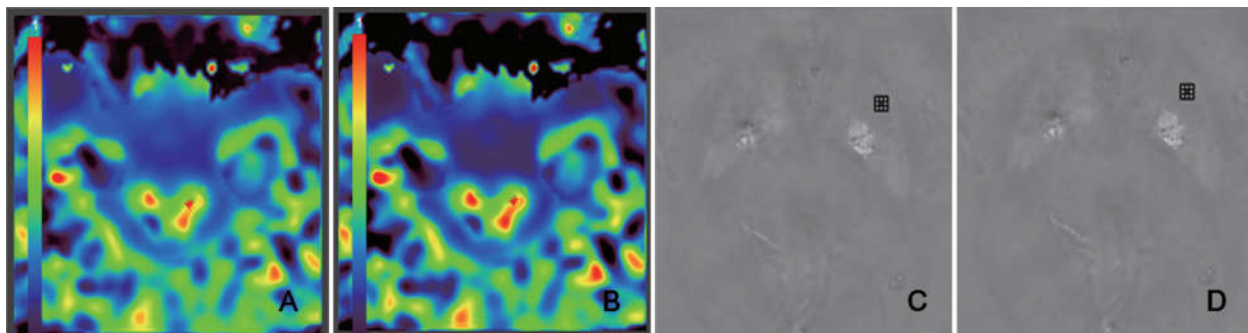
DTI 技术是在假设水分子在生物组织中的扩散按高斯概率分布,DKI 是在高 b 值 DWI 的基础上对 DTI 技术的延伸。然而,生物组织中的水分子经常表现为非高斯扩散,因为它会受到细胞膜、细胞器等这些扩散屏障的限制,所以 DTI 并不能够完全描述生物组织的微观结构。而 DKI 引入了峰度概念,能对组织内水分子扩散特性偏离高斯分布的程度进行量化分析,比 DTI 能够更加真实地描述生物组织微观结构的改变。与 DTI 比较,DKI 能够提供更多的扩散参数,如 MK、AK、RK、MD 及 FA^[13],其中,平均弥散峰度(mean kurtosis, MK)被认为是组织微结构复杂程度的指标,其大小取决于 ROI 内组织结构的复杂程度。正常人脑组织各部位结构复杂程度不同, MK 值有所不同。PD 患者 MK 值增加,可能是因为炎症导致大量的胶质细胞和细胞因子激活程度大于神经元的丢失,致使局部脑组织微结构的复杂程度增加^[14,15]。本研究显示,患者治疗前双侧黑质、左侧红核、左侧尾状核、双侧丘脑 MK 值与正常组比较,明显升高,差值有统计学意义($P < 0.05$)(见表 3),患者在治疗后左侧黑质、红核、右侧黑质的 MK 值相比于治疗前有了明显的提升(见表 3、图 1),治疗后 UPDRS 评分虽明显降低。但既往的研究^[16,17]发现,黑质中 MK 值升高可用于诊断 PD,尤其是对早期 PD 诊断的特异性能达到 90%,与本文结论不同,考虑原因如下:①本文病例数较少;②患者的病程长短不一,有的可能是早期,有的可能是晚期,对于帕金森病晚期患者药物治疗的疗效还有待进一步研究;③

用药时间比较短,可再设置 1 y 后复查,短时间的药物治疗能否改变局部脑组织的微细结构还有待进一步研究。

综上所述,帕金森病患者经美多芭治疗后,临床症状较治疗前有所好转,UPDRS 评分降低。通过 QSM 联合 DKI 对美多芭治疗帕金森病疗效的评估,可以有效地评估患者的病情,为临床提供精准、量化的治疗依据。

[参考文献]

- [1] 高冰冰,苗延巍,田诗云,等. SWI 与 DKI 对帕金森病患者脑灰质核团铁沉积及微观结构变化的联合研究[J]. 磁共振成像,2017,8(12):881-886.
- [2] 吕贵文,范国光,金 蓉,等. DKI 联合 ALFF 在全面特发性癫痫患者基底核-丘脑-皮层环路中的应用[J]. 中国医学影像技术,2016,27(5):56-60.
- [3] 管晓军,谢 非,徐晓俊. 定量磁敏感图黑质“燕尾征”在帕金森病诊断中的应用价值[J]. 中国现代神经疾病杂志,2018,18(4):247-251.
- [4] 李 婷,鲁伦博,卓瑶瑶,等. 扩散峰度成像联合动态对比增强 MRI 诊断乳腺良性病变的价值[J]. 中华放射学杂志,2018,52(6):436-441.
- [5] 林婉敏,徐志锋,彭小文. 针刺治疗帕金森病的 3.0T MR 定量磁化图疗效评估[J]. 医学影像学杂志,2018,28(4):11-14.
- [6] An H, Zeng X, Niu T, et al. Quantifying iron deposition within the substantia nigra of Parkinson's disease by quantitative susceptibility mapping[J]. J Neurol Sci,2018,386(3):46-52.
- [7] 周 涛,徐志锋,潘爱珍,等. MR 定量磁敏感图在帕金森病患者黑质和红核铁含量的应用研究[J]. 临床放射学杂志,2018,37(5):743-746.
- [8] Yan F, He N, Lin H, et al. Iron deposition quantification: Applications in the brain and liver [J]. J Magn Reson Imaging,2018,48(2):301-317.
- [9] 曹 鑫,史 浩. 磁敏感加权成像技术的最新临床应用及发展前景[J]. 中华神经科杂志,2018,51(7):555-558.
- [10] Eskreis-Winkler S, Zhang Y, Zhang J, et al. The clinical utility of QSM: disease diagnosis, medical management, and surgical planning [J]. NMR Biomed,2017,30(4):1-11.
- [11] Sun H, Walsh AJ, Lebel RM, et al. Validation of quantitative susceptibility mapping with Perls' iron staining for subcortical graymatter [J]. Neuroimage,2015,105:486-492.
- [12] Haacke EM, Liu S, Buch S, et al. Quantitative susceptibility mapping: current status and future directions [J]. Magn Reson Imaging, 2015,33(1):1-25.
- [13] Guan X, Xuan M, Gu Q, et al. Regionally progressive accumulation of iron in Parkinson's disease as measured by quantitative susceptibility mapping[J]. NMR Biomed,2016,30(4):225-263.
- [14] Noelker C, Morel L, Lescot T, et al. Toll like receptor 4 mediates cell death in a mouse MPTP model of Parkinson disease [J]. Sci Rep, 2013,30(4):1393-1397.
- [15] 司海娜,田玉玲,王效春,等. 不同运动亚型帕金森病患者脑深部核团扩散峰度成像的比较研究[J]. 中华神经科杂志,2019,52(5):379-386.
- [16] 刘 莹,王 红,马景旭. 磁共振弥散张量成像及扩散峰度成像在帕金森病诊断中的价值[J]. 医学影像学杂志,2020,30(3):358-362.
- [17] 李 燕,司海娜,田玉玲,等. 扩散峰度成像在帕金森病早期诊断中的应用价值研讨[J]. 磁共振成像,2019,10(7):486-489.



A、B 为右侧黑质 MK 值伪彩图,治疗前 MK 值为 0.77,治疗后 MK 值为 1.44;C、D 为 QSM 基底节区层面,治疗前左侧壳核磁化率值为 0.111,治疗后左侧壳核磁化率值为 0.058

图 1 PD 患者,男,67 岁