

# 黑质 FA 值对早期诊断帕金森病的临床研究

陈文鑫 邓远飞 吴学良 邹社昌 张丹霓 刘国江 黄妙珊 王成林 向先俊

**【摘要】 目的** 探讨帕金森病(PD)黑质各向异性分数(FA)值的变化特点。**方法** 对 PD 患者单侧症状组 10 例,PD 双侧症状组 20 例和 20 例健康对照组行常规 MRI 和 DTI 扫描,描绘并测量黑质头部(SNr)、黑质体部(SNm)、黑质尾部(SNc)各感兴趣区(ROI)的 FA 值。**结果** PD 单侧症状组黑质体部( $0.363 \pm 0.036$ ,  $0.371 \pm 0.035$ )、尾部( $0.454 \pm 0.027$ ,  $0.464 \pm 0.038$ )FA 值和 PD 双侧症状组黑质头部( $0.380 \pm 0.031$ )、体部( $0.352 \pm 0.031$ )、尾部( $0.431 \pm 0.033$ )FA 值均较对照组( $0.440 \pm 0.047$ ,  $0.384 \pm 0.033$ ,  $0.481 \pm 0.042$ )明显降低( $P < 0.05$ )。**结论** 黑质 FA 值下降对早期帕金森病的诊断有一定价值。

**【关键词】** 帕金森病 黑质 弥散张量成像 FA 值

**【中图分类号】** R742.5 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1007-0478(2016)02-0107-03

**【DOI】** 10.3969/j.issn.1007-0478.2016.02.009

**Clinical study of fractional anisotropy in substantia nigra in early diagnosis of Parkinson's disease** Chen Wenxin, Deng Yuanfei, Wu Xueliang, et al. Department of Neurology, Puning People's Hospital, Puning 515300

**【Abstract】 Objective** To detect the changes of fractional anisotropy in substantia nigra of PD patients with magnetic resonance diffusion tensor imaging (DTI). **Methods** 50 subjects (10 PD patients with unilateral symptoms, 20 PD patients with bilateral symptoms and 20 subjects in the control group) were studied with DTI as well as conventional MRI. The substantia nigra is divided into the rostral part of substantia nigra (SNr), the middle part of substantia nigra (SNm), and the caudal part of substantia nigra (SNc). Regions of interest (ROI) were drawn in the SNr, SNm, SNc. Fractional anisotropy (FA) values were obtained from above ROIs and the results were analyzed. **Results** The fractional anisotropy of SNm ( $0.363 \pm 0.036$ ,  $0.371 \pm 0.035$ ) and SNc ( $0.454 \pm 0.027$ ,  $0.464 \pm 0.038$ ) in PD group with unilateral symptoms and the fractional anisotropy of SNr ( $0.380 \pm 0.031$ ), SNm ( $0.352 \pm 0.031$ ), and SNc ( $0.431 \pm 0.033$ ) in PD group with bilateral symptoms were significantly different from those in the matched control group ( $0.440 \pm 0.047$ ,  $0.384 \pm 0.033$ ,  $0.481 \pm 0.042$ ). **Conclusion** The decline of fractional anisotropy in substantia nigra has a practical value in the early diagnosis of Parkinson's disease.

**【Key words】** Parkinson's disease Substantia nigra Diffusion tensor imaging Fractional anisotropy

帕金森病(Parkinson's disease, PD)是中老年人较常见的神经系统退行性疾病,具有高患病率、高致残率和慢性病程的特点,给患者家庭和社会带来沉重的负担。全球已有超过 400 万帕金森病患者,其发病率随年龄增长而升高。50 岁以上的人群发病率为 0.7‰,60 岁以上为 1‰,70 岁以上达 3‰~5‰<sup>[1]</sup>。早期诊断并及时治疗 PD 可以延缓疾病发展,提高患者后期治疗效果,减轻家庭和社会负担,对 PD 的防治具有重要意义。磁共振弥散张量成像

技术(diffusion tensor imaging, DTI)已广泛应用于神经系统细微病变的诊断及预后评估,但仍缺乏大量对 PD 早期诊断有意义的临床数据。本研究拟通过比较 PD 患者及对照组 DTI 中黑质各感兴趣区(region of interest, ROI)的 FA(fractional anisotropy, FA)值,以期对早期诊断提供线索。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

选取 2009 年 12 月~2014 年 3 月到北京大学深圳医院神经内科和特诊老年科诊治的 30 例 PD 患者作为研究组,均符合 2006 年中华医学会诊断标

作者单位:515300 广东省普宁市人民医院神经内科[陈文鑫 吴学良 邹社昌 张丹霓 刘国江 黄妙珊];518000 北京大学深圳医院特诊老年科[邓远飞(通信作者),影像科[王成林 向先俊]

准<sup>[2]</sup>。PD 组,男 19 例,女 11 例,年龄 49~85 岁,平均年龄(66.33±9.94)岁,病程 1~16 年,平均病程(3.87±4.05)年。按 Hoehn&Yahr 分期标准,1~1.5 期 10 例作为 PD 单侧症状组,2~5 期 20 例作为 PD 双侧症状组。选取 20 例健康老年人作为对照组,男 12 例,女 8 例,年龄 48~83 岁,平均年龄(66.30±8.89)岁。PD 组和对照组均已排除合并严重的心、肝、肾等内科疾病或消耗性疾病。2 组性别、年龄等比较无明显差异( $P>0.05$ )(表 1)。所有参与该研究患者均知情,并签署知情同意书。

1.2 DTI 检查

使用 SIEMENS AVANTO 1.5T 超导型磁共振成像系统,运用十二通道头部矩阵线圈。行常规 T<sub>1</sub>WI、T<sub>2</sub>WI、FLAIR 和 DTI 横断扫描;DTI 为自旋回波-回波平面成像,扫描参数为 TR=2700 ms,TE=88 ms,层厚 5 mm,层间距 1.5 mm,FOV=230 mm×186 mm,激励 4 次,在 20 个方向上施加弥散敏感梯度,弥散加权系数(b 值)为 1000 s/mm<sup>2</sup>。

1.3 图像分析

将 DTI 数据资料传入 SIEMENS 公司提供的工作站,利用 Neuro (3D) MR 软件对图像进行后处理,重建出彩色 FA 图,结合 T<sub>1</sub>WI 图像在 DTI 图像上手动描绘黑质各 ROI。从腹侧到背侧将黑质分为 3 个区:黑质头部(rostral part of substantia nigra, SNr)、黑质体部(middle part of substantia nigra, SNm)和黑质尾部(caudal part of substantia nigra, SNc),并用 3 个相同大小的圆,联合彩色 FA 图避免锥体束和红核的影响,以求更精确的测量黑质各 ROI 的 FA 值(图 1)。设置 ROI 大小为(9±1)mm<sup>2</sup>。由两位丰富经验的影像学医师分别进行以上兴趣区的描绘及测量,PD 单侧症状组分症状对侧及症状同侧分别取值,PD 双侧症状组及对照组双侧对称 ROI 区取平均值,最后取平均值。

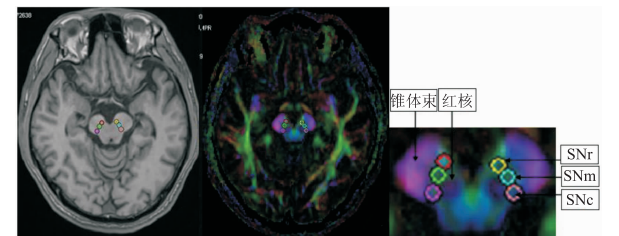


图 1 为过黑质横断面 T<sub>1</sub>WI 图 2 为过黑质横断面 DTI,确定黑质所在层面,将黑质最清晰层面放大,由前到后依次手动设置黑质 3 个感兴趣区,分别为 SNr(黑质头部)、SNm(黑质体部)、SNc(黑质尾部),大小为(9±1)mm<sup>2</sup>。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 17.0,数据以( $\bar{x} \pm s$ )表示,行方差分析,以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 一般资料比较 各组在性别、年龄无明显差异( $P>0.05$ )(表 1)。

表 1 各组一般资料比较

组别	n	性别(男/女,例)	年龄(岁)
PD 单侧症状组	10	6/4	64.28±10.80
PD 双侧症状组	20	13/7	67.78±9.20
对照组	20	12/8	66.30±8.89

2.2 PD 单侧症状组症状对侧和同侧比较

PD 单侧症状组症状对侧和同侧黑质各感兴趣区 FA 值比较,无明显差异( $P>0.05$ )(表 2)。

2.3 研究组和对照组比较

PD 单侧症状组症状对侧和同侧黑质体部、尾部各感兴趣区的 FA 值明显低于对照组( $P<0.05$ )(表 2)。

PD 双侧症状组黑质头部、体部、尾部 FA 值均明显低于对照组( $P<0.05$ )(表 2)。

PD 双侧症状组黑质头部 FA 值明显低于 PD 单侧症状组同侧及对侧( $P<0.05$ )(表 2)。

表 2 各组黑质各感兴趣区 FA 值( $\bar{x} \pm s$ )比较

组别	黑质头部	黑质体部	黑质尾部
PD 单侧症状组(对侧)	0.412±0.026 <sup>#</sup>	0.363±0.036 <sup>▲</sup>	0.454±0.027 <sup>▲</sup>
PD 单侧症状组(同侧)	0.430±0.032 <sup>#</sup>	0.371±0.035 <sup>▲</sup>	0.464±0.038 <sup>▲</sup>
PD 双侧症状组双侧平均值	0.380±0.031 <sup>▲</sup>	0.352±0.031 <sup>▲</sup>	0.431±0.033 <sup>▲</sup>
对照组双侧平均值	0.440±0.047	0.384±0.033	0.481±0.042

注:与对照组比较,▲ $P<0.05$ ,与 PD 双侧症状组比较,<sup>#</sup> $P<0.05$ 。

3 讨 论

PD 以动作迟缓、震颤、肌强直、姿势平衡障碍的运动症状和嗅觉减退、便秘、睡眠行为异常和抑郁等非运动症状的临床表现为显著特征<sup>[3]</sup>。PD 主要病理特征是黑质多巴胺神经元的变性、缺失和残存的黑质多巴胺神经元内路易小体形成,导致黑质纹状体环路破坏,纹状体内多巴胺含量降低,胆碱能系统功能相对亢进,从而产生肌强直、运动迟缓等临床症状。黑质可分为结构和功能上都相差很大的腹侧

的黑质网状部和背侧的黑质致密部两部分。黑质致密部由含有黑色素的多巴胺能多极细胞组成,其合成的多巴胺通过黑质-纹状体纤维释放到纹状体,是纹状体内多巴胺的主要来源。黑质神经元消失具有特殊分布区,主要见于黑质致密带。

DTI 是弥散加权成像的发展和深化,可以通过非侵入性的方法,计算组织中水分子扩散的方向和程度,反映组织中水分子的弥散特性,提供组织的完整性及病理方面信息并可定量计算其损害程度<sup>[4]</sup>。DTI 技术已经用于多发性硬化、脑肿瘤、脑梗死、帕金森病、阿尔茨海默病等中枢神经系统疾病的研究<sup>[5-9]</sup>。FA 值为 DTI 常用的量化指标,其反映水分子各向异性成分占整个弥散张量的比例,数值范围从 0~1。对于自由水,其值为 0,而对于非常规则的纤维束,其值接近 1。FA 值受神经纤维走行、微观结构(纤维髓鞘化的程度、髓鞘内部结构、纤维排列等)因素影响。故 FA 值可反映神经纤维的完整性和方向性。FA 值下降与神经纤维崩解、排列紊乱、脱髓鞘有关,因此 FA 值的下降表明神经纤维的损坏<sup>[5-8]</sup>。

Yoshikawa 等<sup>[10]</sup>对 12 例有锥体外系症状的 PD 患者和 10 例健康对照进行 DTI 成像,显示 PD 患者的黑质-纹状体环路投射纤维(主要是黑质和纹状体下部之间的连线部分)FA 值显著性下降。Du 等<sup>[11]</sup>采用 3.0T 磁共振机测量 40 例 PD 患者(其中 15 例早期 PD 患者)和 28 例对照组黑质的 FA 值后发现,PD 患者黑质的 FA 值较对照组明显降低,其区分早期帕金森病与对照组的敏感度和特异度均达到 100%。邓远飞等<sup>[12]</sup>研究发现 PD 患者黑质的 FA 值较对照组下降。石峰等<sup>[13]</sup>发现早期帕金森病患者黑质的头、体及尾部的 FA 值较正常对照组均明显降低。可见黑质 FA 值测定可为临床提供一种无创性且较敏感诊断早期帕金森病的方法。

本研究结果显示 PD 单侧症状组黑质体部、尾部 FA 值较对照组明显下降。PD 双侧症状组黑质头、体、尾部的 FA 值较对照组均明显降低。黑质神经元主要分布在黑质致密部,PD 病程早期以背侧的黑质致密部病变为主,随着病程进展,逐渐累及腹侧黑质网状部。FA 值下降的原因可能为黑质多巴胺能神经元丢失、神经元轴突发出的神经纤维数量减少,髓鞘脱失和胶质细胞增生等使病变处的白质纤维束排列和结构紊乱,导致该区域水分子的扩散运动受到影响,从而使局部的 FA 值下降。

病理研究发现 PD 患者脑内路易小体最早出现

于嗅球,并于延髓逐渐向上进展到桥脑、中脑、最后到间脑和皮层,经过 6 个不同的神经病理阶段。3~4 期病变影响中脑的黑质及其他深部核团和端脑,临床表现有运动症状并易被确诊<sup>[14]</sup>。Yoshikawa 等<sup>[10]</sup>甚至认为在 PD 症状开始前黑质-纹状体系统已经有超过一半的多巴胺能神经元丢失。本研究中 PD 单侧症状组同侧黑质的 FA 值也下降,两侧 FA 值对比没有明显差异。表明 PD 患者在症状出现前就存在黑质细微结构改变。

综上所述,研究发现,PD 患者黑质 FA 明显下降,提示 PD 患者在疾病早期即出现黑质细微结构改变。DTI 具有无创、方便快捷、可重复等特点,随着仪器设备及成像技术的改进,DTI 在 PD 诊断尤其是早期诊断提供一定的临床参考价值。

## 参 考 文 献

- [1] Fritsch T, Smyth KA, Wallendal MS, et al. Parkinson disease: research update and clinical management[J]. South Med J, 2012, 105(12): 650-656.
- [2] 张振馨. 帕金森病的诊断[J]. 中华神经科杂志, 2006, 39(6): 408-409.
- [3] 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[J]. 中华神经科杂志, 2014, 43(6): 428-433.
- [4] Onu M, Roceanu A, Sboto-Frankenstein U, et al. Diffusion abnormality maps in demyelinating disease: Correlations with clinical scores[J]. Eur J Radiol, 2012, 81(3): E386-E391.
- [5] Jy L, Taghian K, Petratos S. Axonal degeneration in multiple sclerosis: can we predict and prevent permanent disability? [J]. Acta Neuropathol Commun, 2014, 2(1): 97-97.
- [6] Miller P, Coope D, Thompson G, et al. Quantitative evaluation of white matter tract DTI parameter changes in gliomas using nonlinear registration [J]. Neuroimage, 2012, 60(4): 2309-2315.
- [7] Melzer TR, Watts R, Macaskill MR, et al. White matter microstructure deteriorates across cognitive stages in Parkinson disease[J]. Neurology, 2013, 80(20): 1841-1849.
- [8] Msc MS, Msc PK, Pr Phl, et al. MRI texture analysis and diffusion tensor imaging in chronic right hemisphere ischemic stroke[J]. Journal of Neuroimaging, 2015, 25(4): 614-619.
- [9] Preti MG, Baglio F, Lagana MM, et al. Assessing corpus callosum changes in alzheimer's disease: comparison between Tract-Based spatial statistics and Atlas-Based tractography[J]. PLoS One, 2012, 7(4): e35856.
- [10] Yoshikawa K, Nakata Y, Yamada K, et al. Early pathological changes in the parkinsonian brain demonstrated by diffusion tensor MRI[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2004, 75(3): 481-484.
- [11] Du GW, Lewis MM, Sen SM, et al. Imaging nigral pathology and clinical progression in Parkinson's disease[J]. Movement Disorders, 2012, 27(13): 1636-1643.
- [12] 邓远飞, 罗筱, 曾文双, 等. 帕金森病认知障碍弥散张量成像初步研究[J]. 中国神经精神疾病杂志, 2014, 40(8): 489-493.
- [13] 石峰, 高阳, 乔鹏飞, 等. 扩散张量成像在帕金森病认知障碍中的量化研究[J]. 磁共振成像, 2015, 6(5): 326-332.
- [14] Braak H, Ghebremedhin E, Rüb U, et al. Stages in the development of Parkinson's disease-related pathology[J]. Cell Tissue Res, 2004, 318(1): 121-134. 2015.

(2015-11-23 收稿 2016-03-01 修回)