

经颅超声在帕金森病早期诊断中应用

王晓萍 彭军

(湖北省武汉科技大学附属天佑医院神经内科, 武汉 430064)

[摘要] 目的: 分析不同病程帕金森病(Parkinson's disease, PD)患者经颅超声参数变化, 探讨该技术在PD早期诊断中的应用。方法: 109例PD患者, 按照其病程分布, 将病程<5年患者纳入早期组(n=51), 将病程>10年患者纳入晚期组(n=58), 并选取同期50名健康体检者, 纳入正常组。应用经颅超声评定其中脑面积、黑质高回声面积及大脑感兴趣区(ROI)灰度值, 分析上述指标与患者病程的相关性及早期诊断价值。结果: 晚期组黑质高回声面积、黑质高回声面积/中脑面积比值及ROI平均灰度值高于晚期组, 早期组上述指标高于正常组, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 各组受试者中脑面积比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。Pearson分析得出黑质高回声面积、黑质高回声面积/中脑面积比值及ROI平均灰度值与患者病程均呈正相关($P < 0.05$), 与受试者年龄、性别无明显相关性($P > 0.05$)。黑质高回声面积、黑质高回声面积/中脑面积比值联合ROI平均灰度值诊断早期PD的灵敏度、特异性分别为84.26%、80.31%, 其特异性均高于单项诊断, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论: 早期PD的经颅超声图像可见黑质高回声面积增大, 联合应用黑质高回声面积/中脑面积比值及ROI平均灰度值诊断早期PD具有较高的灵敏度、特异性。

[关键词] 经颅超声; 帕金森病; 诊断; 灰度值

中图分类号: R741.04 文献标识码: A 文章编号: 2095-5200(2017)04-007-03

DOI: 10.11876/mimt201704003

帕金森病(Parkinson's disease, PD)好发于中老年人群, 患者以静止性震颤、运动迟缓、肌强直、姿态步态障碍为主要表现, 生活质量受到明显影响^[1]。大脑黑质致密部多巴胺能神经元脱失是PD的主要病理特征, 有学者指出, 在多数神经元未发生变性的运动前期实施干预对延缓PD进展具有积极意义, 但患者PD发病早期临床特征往往不明显, 根据病史及临床表现无法明确诊断^[2]。经颅超声检查中脑和黑质等脑深部结构可取得高分辨率图像, 定量评价受试者神经元变性状态, 有望为PD的早期诊治提供参考依据^[3]。本研究选取109例患者与50名健康体检者, 进行了对照分析, 观察经颅超声早期诊断PD的临床价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料

我院2014年3月—2016年3月收治的109例PD患者, 均参照中华医学会神经病学分会制定的PD诊断标准确诊^[4], 按照其病程分布, 将病程<5年患者纳入早期组(n=51), 将病程>10年患者纳入晚期组(n=58), 并选取同期50名健康体检者, 均未合并锥体外系疾病且无PD家族史, 纳入正常组。受试者排除标准: 1) 合并脑卒中或既往有脑外伤、脑炎史; 2) 合并痴呆、精神疾病等其他严重中枢神经系统疾病; 3) 既往有抗精神药物、多巴胺耗竭药物使用史或神经毒素接触史。早期组平均年龄(68.31±5.69)岁, 其中男29例(56.86%), 女22例(43.14%); 晚期组平均年龄(68.15±5.74)岁, 其中男32例(55.17%), 女26例(44.83%); 正常组平均年龄(68.30±5.52)岁, 其中男27例(54.00%),

女23例(46.00%), 各组受试者年龄、性别比例比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$), 具有可比性。本临床研究经我院医学伦理委员会批准, 受试者均知情同意并签署书面协议。

1.2 检查设备与方法

经颅超声设备为iU22彩色多普勒超声诊断仪(荷兰Phillips公司), 设备参数: 探头频率1.5~3.0 MHz, 动态范围45~55 dB, 深度14~16 cm; 配套图像分析软件: Motric Medical 2008数码医学图像分析系统(厦门市麦克奥迪软件系统工程有限公司)。受试者取仰卧位, 头偏向一侧, 沿眶听线轴向扫描中脑水平横断面, 使中脑位于图像的中间部位, 手动包绕中脑结构及同侧黑质高回声, 测量中脑面积、黑质高回声面积并计算其比值; 此外, 以直径0.3~0.5 cm的圆形选取感兴趣区(ROI), 选取时避开异常强回声, 使用手工描记法测量ROI平均灰度值^[5-6]。

1.3 分析方法

比较各组受试者中脑面积、黑质高回声面积及其比值, 并比较各组受试者ROI平均灰度值; 运用Pearson相关性分析, 计算上述指标与受试者年龄、性别及与患者病程的相关性, 并运用受试者工作特征曲线(ROC)计算其诊断早期PD的灵敏度、特异性。

2 结果

2.1 经颅超声检测结果

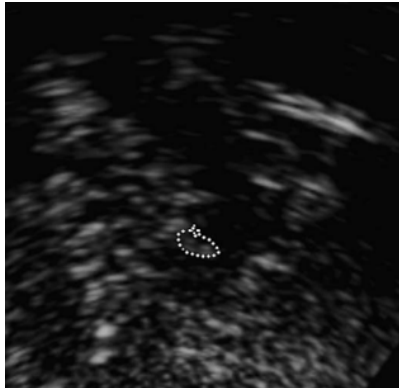
晚期组黑质高回声面积、黑质高回声面积/中脑面积比值及ROI平均灰度值高于早期组, 早期组上述指标高于

正常组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 各组受试者中脑面积比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表1、图1~图2。

表1 各组受试者经颅超声检测结果比较 ($\bar{x} \pm s$)

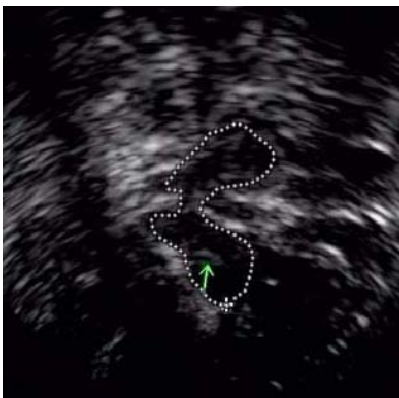
指标	早期组 (n=51)	晚期组 (n=58)	正常组 (n=50)
中脑面积 (cm ²)	4.41 ± 0.31	4.39 ± 0.28	4.43 ± 0.35
黑质高回声面积 (cm ²)	0.26 ± 0.08* [#]	0.42 ± 0.11 [*]	0.13 ± 0.03
黑质高回声面积 / 中脑面积 (%)	5.90 ± 1.24* [#]	9.58 ± 1.96 [*]	2.93 ± 0.58
ROI 平均灰度值 (像素)	135.81 ± 10.26* [#]	152.39 ± 12.47 [*]	115.52 ± 4.62

注: 与正常组比较, * $P < 0.05$; 与晚期组比较, [#] $P < 0.05$



注: 标记区域为黑质高回声区, 面积为 0.21 cm²

图1 早期组 PD 患者中脑经颅超声图像



注: 标记区域为黑质高回声区, 面积为 0.39 cm²

图2 晚期组 PD 患者中脑经颅超声图像

2.2 相关性分析

Pearson 分析示, 黑质高回声面积、黑质高回声面积 / 中脑面积比值及 ROI 平均灰度值与患者病程均呈正相关 ($P < 0.05$), 与受试者年龄、性别无明显相关性 ($P > 0.05$)。见表2。

表2 经颅超声指标与受试者年龄、性别、病程的相关性分析 (r 值)

指标	年龄	性别	病程
中脑面积	0.015	0.025	0.103
黑质高回声面积	0.018	0.017	0.721 [*]
黑质高回声面积 / 中脑面积	0.033	-0.016	0.699 [*]
ROI 平均灰度值	-0.011	0.042	0.735 [*]

注: * $P < 0.05$

2.3 诊断效能分析

ROC 曲线示, 黑质高回声面积、黑质高回声面积 / 中脑面积比值联合 ROI 平均灰度值诊断早期 PD 的灵敏度、特异性分别为 84.26%、80.31%, 其特异性均高于单项诊断, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表3、图3。

表3 经颅超声指标诊断早期 PD 的灵敏度和特异性分析 (r 值)

指标	阈值	灵敏度	特异性
黑质高回声面积	0.20 cm ²	80.26	74.88 [*]
黑质高回声面积 / 中脑面积	7.50%	88.24	62.15 [*]
ROI 平均灰度值	133.40 像素	81.33	70.75 [*]
联合诊断	--	84.26	80.31

注: 与联合诊断比较, * $P < 0.05$

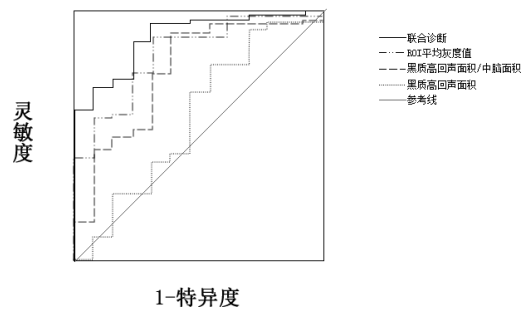


图3 经颅超声指标诊断早期 PD 的 ROC 曲线

3 讨论

PD 又称震颤麻痹, 患者病理生理改变以黑质多巴胺能神经元进行性缺失为主要特点, 其早期临床症状特异性有限, 确诊时多数患者病程已进入中晚期, 黑质多巴胺神经元已减少 50% 以上^[7]。因此, 寻求一种能够准确诊断早期 PD 的手段显得尤为重要。

经颅超声可完整穿透颅骨, 在获得颅内血管脑组织和声像图的基础上, 还可定量分析 PD 患者黑质的特异性病理生理过程^[8-10]。本研究对 109 例 PD 患者及 50 名健康体检者经颅超声指标进行了分析, 结果表明, PD 患者黑质高回声面积、黑质高回声面积 / 中脑面积比值及 ROI 平均灰度值存在明显异常, 且随着其病程的延长, 经颅超声指标异常偏移更为明显, 考虑与如下原因有关: 1) 黑质高回声面积的增加与纹状体系统损害程度具有一定关联, 随着纹状体系统损害的加剧, 纹状体多巴胺能系统出现明显异常变化, 而这一变化被认为是导致 PD 患者智能减退、情感障碍的重要原因^[11-12]; 2) 中脑黑质铁沉积也可导致黑质高回声面积的显著增加, 而多数研究均发现, 铁蛋白含量的增高与 PD 病情进展具有一致性, 早期 PD 患者铁蛋白升高主要集中于多巴胺能神经元的黑色素颗粒, 经颅超声图像灰度值可反映 ROI 组织密度及铁蛋白含量, 了解 PD 病情变化^[13]。与此同时, 随着后期计算机处理技术的不断成熟, 超声定量分析 ROI 灰度值能够有效解决主观肉眼判断误差较大的弊端, 提高早期诊断的准确度; 3) 黑质高回声面积 / 中脑面积比值可反映 ROI 细胞排列和结构状态, 该比值升高表

明细胞功能异常状态持续,细胞坏死、凋亡数量增加,软化、钙化风险上升,故随着患者病程的延长,黑质高回声面积/中脑面积比值逐渐上升,神经功能损伤进一步加剧^[14-15]。

在诊断效能的分析中,可以发现,仅依靠经颅超声单项目标诊断早期PD特异性偏低,即假阳性率偏高^[16]。需要注意的是,虽然经颅超声具有非侵入性、快捷、易操作、检查成本低等优势,但其仍存在一定局限性,若患者颞骨窗条件有限,经颅超声检查时有15%~60%患者无法测得黑质回声,可能对诊断效能造成一定影响^[17-18];且目前临床对于黑质回声增强的机理尚无明确阐释,故根据经颅超声判断患者病情进展状态的准确性仍受到一定限制。因此,在实施经颅超声的同时,还可辅以其他神经病学工具,进一步丰富PD诊断手段。

综上所述,经颅超声可定量获取受试者黑质高回声面积、黑质高回声面积/中脑面积比值及ROI平均灰度值等指标,在PD的早期筛查中表现出了较高的诊断效能,值得进一步研究与探索。

参 考 文 献

- [1] BERG D, BEHNKE S, SEPPI K, et al. Enlarged hyperechogenic substantia nigra as a risk marker for Parkinson's disease[J]. *Mov Disord*, 2013, 28(2): 216-219.
- [2] 陈静,黄一宁,孙相如. 早发性帕金森病患者经颅超声的表现[J]. *中风与神经疾病杂志*, 2013, 30(3): 211-214.
- [3] ZHANG Y C, HU H, LUO W F, et al. Alteration of brainstem raphe measured by transcranial sonography in depression patients with or without Parkinson's disease[J]. *Neurol Sci*, 2016, 37(1): 45-50.
- [4] LI D, ZHANG L, HU Y, et al. Transcranial sonography of the substantia nigra and its correlation with DAT-SPECT in the diagnosis of Parkinson's disease[J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2015, 21(8): 923-928.
- [5] KRESOJEVIĆ N, MIJAJLOVIĆ M, PERIĆ S, et al. Transcranial sonography in patients with Parkinson's disease with glucocerebrosidase mutations[J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2013, 19(4): 431-435.
- [6] 刘禧,王佳,孙嗣国,等. 经颅超声影像诊断帕金森病的初步临床应用[J]. *中国超声医学杂志*, 2013, 29(7): 577-580.
- [7] BEHNKE S, HELLOWIG D, BÜRMANN J, et al. Evaluation of transcranial sonographic findings and MIBG cardiac scintigraphy in the diagnosis of idiopathic Parkinson's disease[J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2013, 19(11): 995-999.
- [8] RICHTER D, WOITALLA D, MUHLACK S, et al. EPV 1. Coronal examination plane in transcranial sonography improves the discrimination between Parkinson's disease and essential tremor. Additional benefits by sonographic determination of the tremor frequency[J]. *Clin Neurophysiol*, 2016, 127(9): e223.
- [9] SPRENGER F S, WURSTER I, SEPPI K, et al. Substantia nigra hyperechogenicity and Parkinson's disease risk in patients with essential tremor[J]. *Mov Disord*, 2016, 31(4): 579-583.
- [10] 王荣,蒋银花,林宏,等. 经颅超声对帕金森病的诊断价值[C]//中华医学会第十三次全国神经病学学术会议论文集. 2010:822-825.
- [11] 陈星,赵君焱,曹娴,等. 帕金森病患者经颅脑超声黑质强回声的临床特征分析[J]. *中华神经科杂志*, 2016, 49(4): 288-293.
- [12] BARRETT M J, HAGENAH J, DHAWAN V, et al. Transcranial sonography and functional imaging in glucocerebrosidase mutation Parkinson disease[J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2013, 19(2): 186-191.
- [13] BÖTTCHER T, ROLFS A, MEYER B, et al. Clinical, genetic, and brain sonographic features related to Parkinson's disease in Gaucher disease[J]. *J Neurol*, 2013, 260(10): 2523-2531.
- [14] 俞丽芳. 经颅超声对帕金森病的临床应用研究[D]. 苏州:苏州大学, 2016.
- [15] BERARDELLI A, WENNING G K, ANTONINI A, et al. EFNS/MDS - ES recommendations for the diagnosis of Parkinson's disease[J]. *Eur J Neurol*, 2013, 20(1): 16-34.
- [16] MAHLKNECHT P, SEPPI K, STOCKNER H, et al. Substantia nigra hyperechogenicity as a marker for Parkinson's disease: a population-based study[J]. *Mol Neurodegener*, 2013, 12(4): 212-218.
- [17] BEHNKE S, RUNKEL A, KASSAR H A S, et al. Long-term course of substantia nigra hyperechogenicity in Parkinson's disease[J]. *Mov Disord*, 2013, 28(4): 455-459.
- [18] STANKOVIĆ I, STEFANOVA E, ŽIROPADJA L, et al. Transcranial midbrain sonography and depressive symptoms in patients with Parkinson's disease[J]. *J Neurol*, 2015, 262(3): 689-695.
- [16] MALHI H, GRANTE G, DUDDALWAR V. Contrast-enhanced ultrasound of the liver and kidney[J]. *Radiol Clin North Am*, 2014, 52(6): 1177-1190.
- [17] 周祖邦,谢金会,李淑兰,等. 超声造影对不同分期肾透明细胞癌诊断价值探讨[J]. *中国超声医学杂志*, 2015, 31(11): 997-999.
- [18] LI X, LIANG P, YU J, et al. Role of contrast-enhanced ultrasound in evaluating the efficiency of ultrasound guided percutaneous microwave ablation in patients with renal cell carcinoma[J]. *Radiol Oncol*, 2013, 47(4): 398-404.

(下接第11页)

enhanced ultrasound and microcirculation: efficiency through dynamics—current developments[J]. *Clin Hemorheol Microcirc*, 2013, 53(1-2): 171-186.

- [14] 袁新春,罗礼云,周爱云,等. 超声造影诊断小肾癌[J]. *中国介入影像与治疗学*, 2015, 12(10): 635-638.
- [15] LI C, LU Q, HUANG B, et al. Quantitative evaluation of contrast-enhanced ultrasound for differentiation of renal cell carcinoma subtypes and angiomyolipoma[J]. *Eur J Radiol*, 2016, 85(4): 795-802.