·中枢神经影像学·

常规 MRI 和 DKI 技术诊断肝豆状核变性疾病的对比研究

卢琦，王安琴，张春芸，武红利，徐春生

【摘要】 **目的**：对比分析常规 MRI 及 DKI 对肝豆状核变性疾病的诊断效能。**方法**：35 例肝豆状核变性（HLD）患者及性别和年龄相匹配的 30 例健康志愿者（对照组），采用常规 T_2WI 和 DKI 序列行 3.0T MRI 扫描，测量双侧豆状核和尾状核头部的平均扩散峰度（MK）、径向扩散峰度（RK）、轴向扩散峰度（AK）和 T_2 信号变化率，采用校正 t 检验比较两组间各参数值的差异，采用 ROC 曲线分析各参数的诊断效能。**结果**：HLD 组双侧豆状核的 MK 值及 T_2 信号变化率（0.956±0.105、0.308±0.210）均高于对照组（0.832±0.086、0.641±0.473），差异具有统计学意义（$P<0.05$），两组间 KA 值及 KR 值的差异无统计学意义；HLD 组双侧尾状核头部的 MK、KA、KR 值及 T_2 信号变化率（0.691±0.123、0.825±0.124、0.597±0.175、0.602±0.440）均高于对照组（0.567±0.066、0.696±0.080、0.497±0.079、0.326±0.225），差异具有统计学意义（$P<0.05$）。ROC 曲线分析结果显示，双侧豆状核的 MK 值和 T_2 信号变化率的曲线下面积（AUC）分别为 0.825 和 0.708（$P<0.05$），双侧尾状核头部的 MK、KR 和 KA 值及 T_2 信号变化率的曲线下面积分别为 0.814、0.822、0.670 和 0.686（$P<0.05$）。**结论**：DKI 技术对显示大脑微观结构的变化较常规 MRI 序列的敏感性和特异性更高，更有利于肝豆状核变性疾病的诊断。

【关键词】 扩散峰度成像；磁共振成像；脑部疾病；肝豆状核变性；基底核

【中图分类号】R445.2；R747.9；R575.3 【文献标识码】A 【文章编号】1000-0313（2018）04-0369-05

DOI：10.13609/j.cnki.1000-0313.2018.04.009

The value of DKI in early diagnosis of hepatolenticular degeneration LU Qi, WANG An-qin, ZHANG Chun-yun, et al. The First Affiliated Hospital of Anhui University of Chinese Medicine, Image Center, Hefei 230031, China

【**Abstract**】 **Objective**: To evaluate the sensitivity and specificity of diffusion kurtosis imaging (DKI) for detecting hepatolenticular degeneration disease (HLD) and compared with conventional magnetic resonance imaging (MRI). **Methods**: A total of 35 HLD patients in our hospital were enrolled and 30 age- and sex-matched healthy volunteers were recruited as control group. The MRI examination was performed with conventional MR T_2-weighted sequence and DKI sequence using a 3.0-Tesla MR system. Thereafter, the data were analyzed with methods of manual ROI using program of ADW4.6, and DKI parameters including mean kurtosis (MK), radial kurtosis (RK) and axial kurtosis (AK), and T_2-signal intensity ratio were obtained. **Results**: Compared to healthy volunteers, MK and T_2-ratio of the lenticular nucleus (LN) in HLD group (0.956±0.105 and 0.308±0.210) were higher than those in control group (0.832±0.086 and 0.641±0.473), the difference was significant with P-values less than 0.05. MK, AK, RK and T_2-ratio of the bilateral head of caudate nucleus (HCN) in HLD group (0.691±0.123, 0.825±0.124, 0.597±0.175, 0.602±0.440) were all higher than those in control group (0.567±0.066, 0.696±0.080, 0.497±0.079, 0.326±0.225), the differences were significant with P-values less than 0.05. The area under ROC curve (AUC) of MK, T_2-ratio in LN was 0.825 and 0.708, respectively. The AUC of MK, AK, RK and T_2-ratio in HCN was 0.814, 0.822, 0.670 and 0.686 respectively. The differences were significant with P-values less than 0.05 for all DKI indexes.

作者单位：230031 合肥，安徽中医药大学第一附属医院影像中心（卢琦、王安琴、张春芸、徐春生）；230038 合肥，安徽中医药大学（武红利）

作者简介：卢琦（1980－），男，安徽蚌埠人，主治医师，硕士，主要从事功能磁共振成像研究工作。

基金项目：国家重点基础研究 973 发展计划（2010CB530500）；国家自然科学基金项目（81202768）；安徽中医学院青年科学临床基金（2011qn022）

Conclusion: The technique of DKI provides higher sensitivity and specificity than conventional MRI to detect the changes of brian microstructure, it may provide effective value for diagosis.

【Key words】 Diffusion kurtosis imaging; Magnetic resonance imaging; Brain diseases; Hepatolenticular degeneration; Basal nucleus

肝豆状核变性(hepatolenticular degeneration, HLD)又称 Wilson 病,是一种常染色体隐性遗传病,系铜转运蛋白障碍而导致过量铜在体内聚集,继而导致大脑和肝脏等组织损伤,患者的主要临床表现为神经精神症状[1-2]。扩散峰度成像(diffusion kurtosis imaging, DKI)是一种新的磁共振成像技术,其采用非高斯扩散模型的方法来观察大脑组织中微观结构的变化,尤其适合于对灰质微观结构的观察[3]。本研究中利用 DKI 技术来分析肝豆状核变性患者大脑微观结构的变化情况,旨在提高对肝豆状核变性的影像诊断水平。

材料与方法

1. 研究对象

搜集本院 35 例 WD 患者的病例资料,其中男 21 例,女 14 例,年龄 18～45 岁,平均(26.9±7.0)岁;无其它神经精神系统疾病。此外,选取性别和年龄与患者组相匹配的健康志愿者 30 例作为对照组,其中男 15 例,女 15 例,年龄 19～48 岁,平均(26.2±5.6)岁。所有受试者签署了知情同意书。

2. 数据采集

使用 GE Discovery MR750 3.0T 超导型磁共振成像仪及 8 通道相控阵标准头颅线圈。扫描范围自颅顶至枕骨大孔水平,检查序列包括常规 T_2WI 和 DKI 序列。常规 T_2WI 参数:TR 9000 ms, TE 124 ms, 翻转角 111°,矩阵 256×256,视野 250 mm×250 mm,层厚 5 mm,无层间距,扫描 20 层;DKI 序列参数:SS-EPI 序列,TR 4800 ms, TE Minimum, 翻转角 12°,矩阵 128×128,视野 240 mm×240 mm,层厚 3 mm,无层间距,扫描 45 层,采用 3 个 b 值(0、1000 和 2000 s/mm^2),其中 b=0 s/mm^2 时采集 6 帧图像、共 15 个方向。

3. 数据分析

将受试者 DKI 序列的图像传输至 GE ADW4.6 工作站,利用 Functool 软件包里的 DKI 软件对数据进行处理,计算 DKI 参数值:平均扩散峰度(mean kurtosis, MK)、径向扩散峰度(radial kurtosis, RK)、轴向扩散峰度(axial kurtosis, AK)。在双侧豆状核(bilateral lenticular nucleus, LN)和双侧尾状核头(bilateral head of caudate nucleus, HCN)的最大截面上勾画感兴趣区(图 1、2),测量各参数值,每个部位测量 3 次、取平均值。再以同样的方法测量常规 T_2WI 上双侧 LN、HCN 和侧脑室的 T_2 信号值,以侧脑室为基准计算 LN 和 HCN 的 T_2 信号变化率。测量时尽量避开血管、脑脊液等结构以降低误差。

使用 SPSS 19.0 软件包进行统计学分析。采用校正 t 检验比较双侧豆状核、双侧尾状核头部的 DKI 参数值和 T_2 信号变化率在 WD 组与对照组之间的差异,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。再绘制受试者工作特征(receiver operating characteristic curve, ROC)曲线,计算约登指数,判定各个参数值的诊断敏感性和特异性,并计算 ROC 曲线下面积(area under ROC curve, AUC)。

结 果

在经过图像伪影及头动等因素的筛选后,最终有 26 例 WD 患者及 25 例健康志愿者纳入本研究。所有受试者的基本临床资料见表 1。WD 组与健康对照组间性别和年龄的差异均无统计学意义($P>0.05$)。

两组患者尾状核和豆状核的 DKI 参数和 T_2 信号变化率见表 2～3。与健康对照组相比,WD 组双侧豆状核的 MK 值及 T_2 信号变化率升高且差异具有统计学意义($P<0.05$),KA 值及 KR 值的差异无统计学意义($P>0.05$);ROC 曲线分析结果见表 4 和图 3,其中 MK 值及 T_2 信号变化率的 ROC 曲线下面积分别为 0.825、0.708,95% 置信区间分别为 0.710～0.939、0.551～0.864。双侧尾状核头的 MK、KA 和 KR 值及 T_2 信号变化率均升高,差异均有统计学意义($P<0.05$);ROC 曲线分析结果见表 5、图 4,其中 MK 值、KA 值、KR 值及 T_2 信号变化率的 ROC 曲线下面积分别为 0.814、0.822、0.670 和 0.686,95% 置信区间分别为 0.684～0.943、0.700～0.944、0.515～0.825 和 0.533～0.839。

表 1 两组的基本临床资料

指标	患者组	健康对照组
受试者例数	26	25
男/女(例)	16/10	14/11
年龄(岁)	25.9±5.9	26.3±6.2
病程(月)	88.7±58.3	—
有家族史的比例	32%	—
K-F 环阳性率	100%	—
锥体外系症状阳性率	100%	—
改良 Goldstein 分级	Ⅱ～Ⅳ	—
24h 尿铜(ummol/L)	873.3±538.8	—

表 2 两组中双侧豆状核部位 ROI 各参数值及比较

参数	WD 组	健康对照组	t 值	P 值
MK	0.956±0.105	0.832±0.086	4.615	0.000
KA	0.897±0.151	0.923±0.105	0.701	0.481
KR	0.804±0.130	0.750±0.110	1.601	0.116
T_2 变化率	0.308±0.210	0.641±0.473	3.263	0.002

表 3 两组中双侧尾状核头部各参数值及比较

参数	WD 组	健康对照组	t 值	P 值
MK	0.691±0.123	0.567±0.066	4.509	0.000
KA	0.825±0.124	0.696±0.080	4.423	0.000
KR	0.597±0.175	0.497±0.079	2.643	0.012
T_2 变化率	0.602±0.440	0.326±0.225	2.842	0.007

表 4 双侧豆状核各参数的诊断效能

指标	MK 值	KA 值	KR 值	T_2 变化率
诊断阈值	0.929	0.963	0.792	0.532
敏感度	0.615	0.500	0.577	0.615
特异度	0.921	0.721	0.723	0.920
曲线下面积	0.825	0.480	0.632	0.708
P 值	0.001	0.806	0.105	0.011
标准差	0.058	0.084	0.079	0.080

表 5 双侧尾状核头部的诊断效能

指标	MK 值	KA 值	KR 值	T_2 变化率
诊断阈值	0.652	0.731	0.577	0.682
敏感度	0.654	0.769	0.538	0.423
特异度	0.960	0.881	0.880	1.000
曲线下面积	0.814	0.822	0.670	0.686
P 值	0.001	0.001	0.037	0.023
标准差	0.066	0.062	0.079	0.078

讨 论

1. 肝豆状核变性及其常规影像学表现

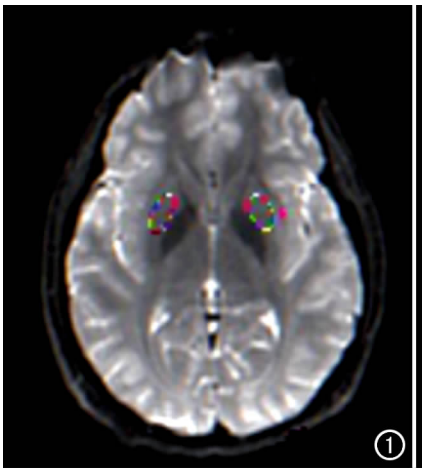
WD 是一种常染色体隐形遗传性疾病，铜蓝蛋白合成障碍是本病的主要病理机制，肝脏铜蓝蛋白合成减少，排泄减少，肠道对铜吸收增加，导致过量的铜析出并沉积在肝脏、脑组织及角膜等部位而引起损伤。有研究表明 WD 患者中枢神经系统的损伤主要累及豆状核、尾状核、丘脑及小脑齿状核。因此，本研究中选取双侧豆状核及尾状核头部作为感兴趣区，分析其 DKI 信号及微观结构的变化[1]。目前，对 WD 的诊断主要依靠临床表现、铜生化检测、角膜色素环和影像学等辅助检查手段。本项研究中的 WD 患者主要根据其临床表现及生化检验结果而明确诊断，35 例患者均有神经系统症状，包括震颤、肌张力增高、吞咽困难及口齿不清，24h 尿铜及铜蓝蛋白检测异常。

WD 在常规 MRI 上的主要表现为双侧基底节区豆状核对称性长 T_1、长 T_2 信号，俗称“熊猫眼征”[4-5]，可能与铜沉积在基底节区导致细胞水肿和坏死、脱髓鞘改变和胶质增生等有关[1]。颜立群等[6]对 16 例 WD 患者进行回访性分析，10 例患者表现为明显的双侧基底节区长 T_1 长 T_2 信号影，其中 3 例呈现典型的“熊猫眼”征。刘勇等[7]对 52 例 WD 患者进行回顾性分析，发现 38 例患者表现基底节区不同程度的信号异常，可见常规 MRI 对 WD 具有良好的诊断价值。在本项研究中，WD 患者出现不同程度的双侧豆状核、丘脑及脑干的信号异常，部分患者有脑萎缩改变。

2. DKI 技术的基本原理

DKI 技术是在 DTI 技术基础上发展而来的[8]，与其不同的是采集的方向更多、b 值更高和更多。DTI 技术采用二阶扩散张量模型，而 DKI 技术将二阶张量转换为四阶张量，能够更好地显示扇形纤维及交叉纤维。另外，DTI 技术是假定水分子在人体内的扩散信号呈线性衰减，即呈高斯分布模型。在对人体大脑组织进行成像和分析时，通常将 b 值设定为 1000s/mm^2，当 b 值高于 1000s/mm^2 时，水分子扩散信号的衰减偏离线性，并且在复杂组织中因细胞器、细胞膜及间隔等诸多因素的影响，使得水分子扩散不呈高斯分布，此时采用 DTI 技术的水分子扩散模型来描述水分子的扩散衰减时将存在较大的误差。在这种情况下，研究水分子扩散不均质性的 DKI 技术能够更加有效地探测组织微观结构的变化[9]。已有较多学者将 DKI 技术应用于临床，如肿瘤的良恶性及恶性程度的鉴别诊断[10-11]。

由于采用的水分子扩散模型与 DTI 不同，DKI 技术的评价指标也有所不同。平均峰度值（MK）是最常用的评价指标，通过探测水分子在组织内扩散受限的程度，来衡量感兴趣区组织的复杂程度，组织结构越复杂，水分子在组织内的扩散越偏离高斯分布，MK 值越大。MK 的



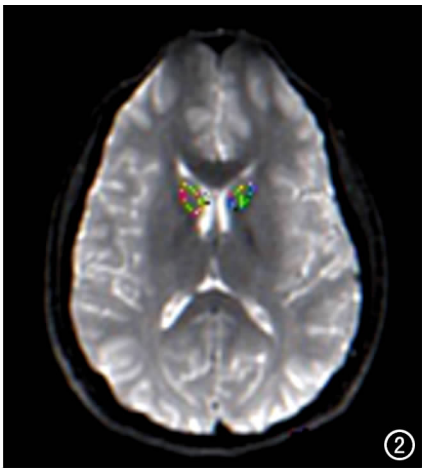
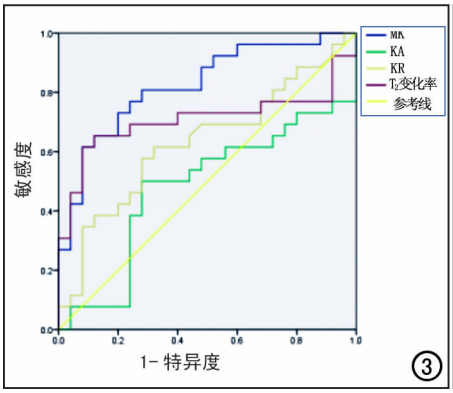


图 1 在 T_2WI 上在双侧豆状核勾选感兴趣区，以确定 DKI 参数测量的 ROI。 **图 2** 在 T_2WI 上于双侧尾状核头部选感兴趣区，以确定 DKI 参数测量的 ROI。



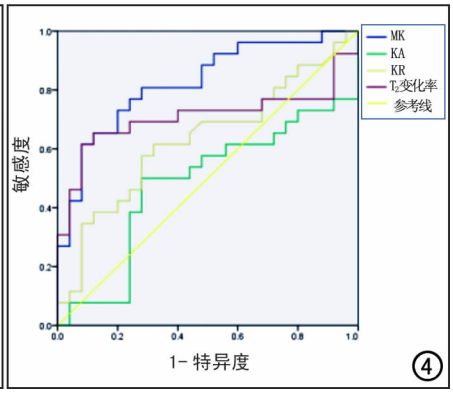


图 3 双侧豆状核 MK、KA、KR 及 T_2 变化率的 ROC 曲线。 **图 4** 双侧尾状核头 MK、KA、KR 及 T_2 变化率 ROC 曲线。

绝对值在 0～3 的范围内，具有正负之分，由于 MK 值是各 b 值在各扩散梯度场施加方向上的平均值，当施加的扩散梯度场方向与水分子扩散方向的夹角在 90° 之内时，MK 值为正值，反之，为负值。径向峰度（KR）和轴向峰度（KA）分别反映垂直于轴突方向及平行于轴突方向的水分子扩散信息。在本研究中，双侧豆状核的 MK 值与对照组间的差异有统计学意义，双侧尾状核头部的 MK、KA 及 KR 值与对照组间的差异均有统计学意义。有研究表明这些值的改变能够更敏感地反映细胞骨架崩解、线粒体肿胀所导致的细胞粘度及曲度的改变，可能反映了更加显著的组织结构改变[8,12]。

3. 常规磁共振与 DKI 技术的对比分析

有学者曾利用常规 MRI 技术和 DTI 技术对 WD 疾病进行对照研究，如 Lawrence 等[13] 和 Jadav 等[14] 分别采用基于白质骨架的扩散统计分析（Tract-Based Spatial Statistics，TBSS）方法及手工勾画感兴趣区的方法进行分析，Lawrence 等发现双侧额枕叶白质、内囊及脑桥 FA 降低，而这些区域在常规影像学上无明显变化；Jadav 等发现部分患者在常规 T_2 加权像上脑白质信号增高，而 FA 值和 MD 值的异常不仅出现在脑白质，在双侧内囊及脑桥等部位也可见。

肝豆状核变性是一种可治疗的遗传性疾病，因此早诊断早治疗对疾病的预后具有重要意义。本研究中通过 ROC 曲线分析发现，双侧豆状核的 MK 值的曲线下面积明显大于 T_2 信号变化率，双侧尾状核头部的 MK 值和 KA 值的曲线下面积均大于 T_2 信号变化率。说明 DKI 技术在检测肝豆状核变性患者大脑结构变化方面较常规 MRI 序列具有更高的敏感性及特异性，量化参数值能够更敏感地反映肝豆状核变性患者大脑组织微观结构的改变，为进一步探讨肝豆状核变性疾病脑组织结构的异常提供影像学依据。

本研究存在很多不足：首先，纳入研究的患者病程较长且均出现锥体外系的症状，分级在Ⅱ级以上，未能对疾病早期的大脑改变进行研究；另外，本组 WD 患者的病情严重程度差异较大、年龄和病程的跨度较大，因此研究结果的可重复性和稳定性尚需进一步研究和验证。在以后的研究中，我们将扩大样本量及搜集更多处于病程早期的患者进行更深入地研究，旨在对本病的诊断提供更加可靠的依据。

参考文献：

[1] Meenakshi-Sundaram S, Mahadevan A, Taly AB, et al. Wilson's disease: a clinico-neuropathological autopsy study[J]. J Clin Neurosci, 2008, 15(4): 409-417.

[2] Ala A, Walker AP, Ashkan K, et al. Wilson's disease[J]. Lancet, 2007, 369(9559): 397-408.

[3] Yoshida S, Oishi K, Faria AV, et al. Diffusion tensor imaging of normal brain development[J]. Pediatr Radiol, 2013, 43(1): 15-27.

[4] 黎规典，徐萍，周香雪，等. 肝豆状核变性头部 MRI 表现及其与临床症状相关性分析[J]. 中风与神经疾病杂志，2013，30(8)：731-733.

[5] Brito JC, Coutinho MA, Almeida HJ, et al. Wilson's disease: clinical diagnosis and "faces of panda" signs in magnetic resonance imaging: case report[J]. Arq Neuropsiquiatr, 2005, 63(1): 728-729.

[6] 颜立群，侯亚平，耿左军，等. Wilson 病的脑部 MRI 表现及 MRS 变化[J]. 临床放射学杂志，2011，30(06)：785-788.

[7] 刘勇，薛鹏，马秀华，等. 脑型肝豆状核变性 MRI 诊断价值[J]. 中国实用神经疾病杂志，2014，8(1)：94-95.

[8] Jensen JH, Helpern JA, Ramani A, et al. Diffusional kurtosis imaging: the quantification of non-gausian water diffusion by means of magnetic resonance imaging[J]. Magn Reson Med, 2005, 53(6): 1432-1440.

[9] Wu EX, Cheung MM. MR diffusion kurtosis imaging for neural tissue characterization[J]. NMR Biomed, 2010, 23(7): 36-48.

[10] 王莹莹，张焱，程敬亮，等. 磁共振扩散峰度成像在乳腺良恶性病变鉴别诊断中的价值[J]. 放射学实践，2017，31(2)：135-138.

[11] 谭朝元，杨晶，严开心，等. 扩散峰度成像对高级别胶质瘤及单发脑转移瘤的鉴别诊断价值[J]. 放射学实践，2017，31(3)：218-222.

[12] Jensen JH, Falangola MF, Hu C, et al. Preliminary observations of increased diffusional kurtosis in human brain following recent cerebral infarction[J]. NMR Biomed, 2011, 24(5): 452-457.

[13] Lawrence A, J Saini, Sinha S, et al. Improvement of diffusion tensor imaging (DTI) parameters with decoppering treatment in Wilson's disease[J]. JIMD Rep, 2015, 21(1): 1-7.

[14] Jadav R, Saini J, Sinha S, et al. Diffusion tensor imaging (DTI) and its clinical correlates in drug naive Wilson's disease[J]. Metab Brain Dis, 2013, 28(3): 455-462.

（收稿日期：2017-06-10 修回日期：2017-09-05）