· 中枢神经影像学 ·

增强型动脉自旋标记成像在帕金森病脑灌注损伤中的应用研究

王雪，伍雅婷，陆瑶，张洪英，尚松安，吴晶涛

【摘要】 **目的：**探讨磁共振增强型动脉自旋标记（eASL）技术对细化帕金森病（PD）患者脑血流灌注损伤的价值以及在 PD 患者与健康对照者（HC）中的分类效能。**方法：**前瞻性将 2020 年 7 月－2022 年 1 月在本院就诊的 34 例 PD 患者及年龄、性别以及受教育年限相匹配的 35 例 HCs 纳入本研究。采用 eASL 和常规 ASL 技术对每例被试行颅脑 MR 灌注成像，并通过数据后处理获取 eASL 定量参数［校正脑血流量（CBF）、动脉通过时间（ATT）］和常规 ASL 定量参数（未校正 CBF）。采用双样本 t 检验比较各项灌注参数的组间差异，并应用 Spearman 相关分析对有显著差异脑区的灌注参数值与临床评分之间的相关性。进一步基于灌注参数构建机器学习模型，评估各分类模型对 PD 的诊断效能。**结果：**与未校正 CBF 相比，校正 CBF 能更为精准地检测出 PD 患者的运动相关责任脑区的灌注损伤，表现为 PD 患者右侧丘脑、双侧中央前回、左侧中央后回等脑区的 CBF 值增高以及右侧额中回的 CBF 值减低（FWE 校正，$P<0.001$）；而且，PD 组左侧额中回的 ATT 值缩短（FWE 校正，$P<0.001$）。PD 组左侧壳核、左侧中央前回及左侧中央后回的校正 CBF 值、左侧壳核的未校正 CBF 值均与运动功能评分呈显著正相关（$P<0.05$）；右侧角回的校正 CBF 值、左侧额中回的 ATT 值均与认知功能评分呈正相关（$P<0.05$）。未校正 CBF 模型在区分 PD 患者与 HC 受试者中的曲线下面积（AUC）为 0.82，校正 CBF 模型的 AUC 为 0.85，基于 eASL 的多参数联合模型的 AUC 为 0.87。Delong 检验显示联合模型的诊断效能优于未校正 CBF 模型（$P<0.05$）。**结论：**eASL 技术能够准确显示 PD 患者灌注损伤脑区，并可反映脑组织 ATT 的异常改变，多灌注参数的结合能具有较好地 PD 分类诊断效能，从而为 PD 的临床诊断提供了一定的支撑依据。

【关键词】 帕金森病；动脉自旋标记；脑血流量；灌注成像；磁共振成像

【中图分类号】R445.2；R742.5 【文献标识码】A 【文章编号】1000-0313(2024)08-0989-09

DOI：10.13609/j.cnki.1000-0313.2024.08.002 开放科学（资源服务）标识码（OSID）：

Application study of enhanced arterial spin labeling for the investigation of cerebral perfusion impairment in Parkinson′s disease WANG Xue, WU Ya-ting, LU Yao, et al. Graduate school of Dalian Medical University, Liaoning 116044, China

【Abstract】 **Objective:** To investigate the usefulness of enhanced arterial spin labeling (eASL) for refining cerebral perfusion impairment in Parkinson′s patients (PD) and its classification performance in distinguishing patients with PD from healthy controls (HC) subjects. **Methods:** From July 2020 to January 2022, thirty-four patients with PD who were admitted to our hospital and thirty-five age, gender and years of education matched HC subjects were prospectively recruited in this study. Perfusion data from all subjects were acquired by both eASL and conventional ASL. The perfusion parameters were calculated by data processing, as follows: corrected cerebral blood flow (CBF) and arterial transit time (ATT) from eASL and uncorrected CBF from conventional ASL. Two-sample t-test was used to compare the intergroup differences of perfusion parameters, while Spearman rank correlation test was used to explore correlations between the perfusion parameter values of significantly different brain region and scores of clinical assessments. Machine learning models were constructed based on perfusion indexes to evaluate the diagnostic performance of each classification model for PD. **Results:** Compared

作者单位：116044 辽宁大连，大连医科大学研究生院（王雪、伍雅婷）；225001 江苏扬州，江苏省苏北人民医院影像科（王雪、伍雅婷、陆瑶、张洪英、尚松安、吴晶涛）

作者简介：王雪（1998－），女，辽宁锦州人，硕士研究生，住院医师，主要从事帕金森病相关功能磁共振成像研究。

通讯作者：吴晶涛，E-mail：wujingtaodoctor@126.com

基金项目：国家自然科学基金（82202120）；扬州市重点研发项目（YZ2022071、YZ2023082）；苏北人民医院科研基金项目（SBLC22004）

with the uncorrected CBF of conventional ASL, the corrected CBF of eASL was more accurately to explore the perfusion impairment of motor-related brain regions, including increased perfusion in right thalamus, bilateral precentral gyrus, and left postcentral gyrus, and decreased perfusion in the right middle frontal gyrus (FWE corrected, $P<0.001$). And the ATT value of left middle frontal gyrus in the PD group was reduced (FWE corrected, $P<0.001$). In the PD group, the corrected CBF values in left putamen, left precentral gyrus and postcentral gyrus, and the uncorrected CBF values in left putamen were all significantly positively correlated with motor function scores ($P<0.05$), and the corrected CBF values of the right angular gyrus and the ATT values in left middle frontal gyrus were positively correlated with cognitive function scores ($P<0.05$). The area under the curve (AUC) of the uncorrected CBF model in distinguishing PD patients from HC subjects was 0.82, the AUC of the corrected CBF model was 0.85, and the AUC of the multiparametric combined model based eASL model was 0.87. The Delong test showed that the diagnostic efficacy of the combined model was significantly higher than that of the uncorrected CBF model ($P<0.05$). **Conclusion**: The eASL approach can accurately demonstrate the responsible brain regions of perfusion impairment in PD patients, while complementarily provide aberrant changes in ATT, and the integration of multiple perfusion parameters can improve the classification performance, and provide supporting evidence for the clinical diagnosis of PD.

【Key words】 Parkinson's disease; Arterial spin labeling; Cerebral blood flow; Perfusion imaging; Magnetic resonance imaging

帕金森病(Parkinson's disease, PD)是以运动功能障碍为主要临床症状的一类神经退行性疾病,黑质多巴胺能神经元的选择性缺失为其核心的病理机制[1]。近期有研究者指出,PD 患者同样存在血脑屏障的破坏,主要发生机制为神经微环境中炎症因子作用下的血流灌注改变,进而导致神经元与微血管之间的协调紊乱[2]。同时,脑血流灌注是维持脑组织代谢的基础,是神经元活动的能量基础,其病理性改变一定程度上加剧了大脑皮层功能乃至结构的损伤[3]。因此,有效且精确地检测 PD 患者脑血流灌注的改变,对于疾病诊断以及疗效监测具有重要的研究价值和临床意义。作为神经系统疾病研究的重要领域,神经影像学通过多种成像技术及分析方法,实现了对脑血流灌注的动态可视和精准量化。其中,动脉自旋标记(arterial spin labeling, ASL)成像以其快捷、无创和可重复等技术特性,逐渐取得了临床的认可[4]。在 PD 相关灌注损伤的研究中,通过 ASL 成像量化 PD 患者单位脑组织内的血流量(cerebral blood flow, CBF),在论证 ASL 技术稳定性的同时,多项研究结果证实其能够实现 PD 相关脑代谢网络模式(PD-related pattern, PDRP)的无创构建、临床运动功能障碍的相关分析以及功能偏侧化的鉴别诊断等[5-8]。

然而从技术层面分析,ASL 受动脉通过时间(arterial transit time, ATT)的影响较大,ATT 与标记后延迟时间(post-labeling delay, PLD)相互匹配的程度可导致测量值产生误差[9-10]。Shang 等[7]考虑到老年患者动脉血流流速较慢的情况,适当增加了 PLD 值,将 PLD 设置为 2.0 s,但发现该设置无法体现个体间的血流动力学差异,仍难以避免常规 ASL 技术的不足。随着 ASL 技术的不断革新,Cohen 等[11]提出增强型准连续式动脉自旋标记(enhanced arterial spin labeling, eASL)技术,通过采集多个 PLD 时间获得 ATT 图像,并采用 ATT 来校正 CBF 值,可以同时获得校正后的 CBF 图像及可反映血流动力学特征的 ATT 图像,从而为组织血流灌注的研究提供了精准的技术支撑。然而,此项技术能否更为精确地定位 PD 患者的脑灌注损伤,能否为疾病诊断提供更为具体的补充信息,仍亟待研究和论证。据此,本研究中采用 eASL 以及常规 ASL 技术分别获取 PD 患者以及相匹配的健康对照者(healthy control, HC)的脑灌注信息,对比分析 eASL 指标(校正 CBF、ATT)与常规 ASL 指标(未校正 CBF)在细化 PD 患者脑灌注损伤中的价值,并应用机器学习方法进一步探讨 eASL 灌注参数对 PD 与 HC 的分类效能,旨在为 eASL 技术在 PD 的临床应用提供较为详实的研究支撑。

材料与方法

1. 研究对象

前瞻性纳入 2020 年 7 月—2022 年 1 月在江苏省苏北人民医院神经内科就诊且符合本研究要求的 34 例 PD 患者,并于同期招募年龄、性别以及受教育年限相匹配的 35 例健康对照者(healthy control, HC)。分别采用 PD 统一评分量表(Unified Parkinson's disease Rating Scale, UPDRS)的第Ⅲ部分和 H-Y 分级

标准评估 PD 患者的疾病严重程度和分期。通过简易精神状态检查量表(Mini-Mental State Examination, MMSE)对所有被试的认知功能进行评分。PD 患者的纳入标准:①符合国际运动障碍学会 2015 年制定的 PD 临床诊断标准[12];②疾病分期为 H-Y 分级 1～2 级;③稳定的抗帕金森药物治疗>4 周。所有受试者的排除标准:①伴有严重认知或运动障碍无法配合检查;②存在引起脑功能异常的其它神经系统疾病或全身性疾病;③存在其它严重脑部疾病或有脑部手术史;④有药物滥用或酗酒史;⑤有磁共振检查禁忌证,如体内有金属置入物或金属异物、幽闭恐惧症等。此外,HC 的认知功能正常(MMSE 评分>26 分)。

本研究经苏北人民医院伦理委员会批准,受试者均签署了书面知情同意书。

2. 数据采集

使用 GE Discovery750 3.0T 磁共振扫描仪和 8 通道头部线圈。首先行常规序列头颅 MRI 扫描,以排除颅内器质性病变;随后采用 eASL、ASL 和 3D-T_1WI 序列进行数据采集,各序列扫描参数如下。①eASL 序列:TR 6019 ms,TE 11.4 ms,层厚 4.5 mm,层间距 0 mm,6 个标记持续时间(220、260、300、370、480、680 和 1180 ms),7 个 PLD(1000、1220、1480、1780、2150、2630 和 3320 ms),视野 220 mm×220 mm,矩阵 640×640,层数 36,扫描时间 4 min 3 s;②常规 ASL 序列:采用三维伪连续式扫描方式,TR 4836 ms,TE 10.3 ms,PLD 2025 ms,层厚 4.5 mm,层间距 0 mm,视野 220 mm×220 mm,矩阵 512×512,层数 36,扫描时间 4 min 12 s;③3D-T_1WI 序列:TR 8.2 ms,TE 3.2 ms,翻转时间 450 ms,翻转角 12°,视野 256 mm×256 mm,矩阵 256×256,层厚 1.0 mm,层间距 0,层数 172,扫描时间 4 min 2 s。

3. 数据处理

参照文献报道[13],本研究中基于 MATLAB 2018a 平台(MathWorks 公司),采用 SPM 12.0 软件包(http://www.fil.ion.ucl.ac.uk)分别对 eASL 数据(校正 CBF、ATT)及常规 ASL 数据(未校正 CBF)进行预处理,具体步骤:①头动校正,排除位移>2 mm 或旋转>2°;②空间配准;③体素重采样为 3 mm^3;④正态标准化,将数据进行 Z 变换(每个体素值减去对应全脑均值再除以对应标准差);⑤图像平滑,利用半高全宽为 6 mm 的高斯滤波核。

4. 统计学分析

首先,使用 SPSS 26.0 软件对受试者的一般资料及临床相关量表评分进行统计学分析。两组间性别构成的比较采用卡方检验;年龄、临床量表评分等计量资料先行正态检验(Kolmogorov-Smirnov 检验)和方差齐性检验,符合正态分布的资料以均数±标准差表示,组间比较采用独立样本 t 检验;非正态分布的资料以 M(Q1,Q3)表示,组间比较采用 Mann-Whitney U 秩和检验。以 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

然后,使用 MATLAB 平台 SPM12.0 软件对 PD 组与 HC 组预处理后的未校正 CBF、校正 CBF 和 ATT 图像进行分析,以年龄及性别作为协变量,采用双样本 t 检验对各脑区的各项定量参数进行组间比较,采用 FWE 方法进行多重比较校正($P<0.001$)。随后,提取差异脑区的灌注值,并采用 Spearman 相关分析评估提取值与 MMSE 评分以及 UPDRS-Ⅲ评分的相关性,以 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。此外,基于灌注指标(未校正 CBF、校正 CBF 和 ATT),采用多变量模式分析(multivariate pattern analysis, MVPA)构建机器学习模型(未校正 CBF 模型、校正 CBF 模型、ATT 模型以及联合模型),并分析各灌注模型对 PD 与 HC 的分类效能[14]。考虑到相对小样本量以及避免过拟合,本研究使用留一法交叉验证(leave-one-out cross-validation, LOOCV)来分析各模型的分类能力[15-16]。并采用受试者工作特征曲线(ROC)评估各模型的分类效能,计算曲线下面积(AUC)、符合率、敏感度和特异度。各分类结果采用置换检验计算 5000 次,以 $P<0.05$ 表示预测效能具有统计学意义(即显著高于随机性)。采用 Delong 检验比较各模型 AUC 的差异,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 临床资料分析

本研究中共纳入 34 例 PD 患者及 35 例 HCs,两组被试基本临床资料的比较详见表 1。其中,PD 患者均有运动功能障碍(UPDRS-Ⅲ评分;>0 分即认为具有运动功能障碍)且为疾病早期(H-Y 分级:1～2 级为早期,3～5 级为中晚期);两组间性别构成及年龄的差异均无统计学意义($P>0.05$);两组间 MMSE 评分的差异有统计学意义($P<0.05$)。

表 1 PD 组与 HC 组临床资料的比较

指标	PD 组 (n=34)	HC 组 (n=35)	统计量	P 值
性别比(男/女)	13/21	15/20	0.153[a]	0.696
年龄/岁	70.0(66.0,74.5)	67.0(63.0,73.0)	−1.870[b]	0.062
UPDRS-Ⅲ评分	24.4	12.7	—	—
H-Y 分级	2(1,2)	—	—	—
MMSE 评分	24.5(22.0,27.3)	29.0(28.0,30.0)	−5.478[b]	<0.001
受教育年限	12 (9,16)	9(6,12)	−1.706[b]	0.088

注:[a] 为 χ^2 值;[b] 为 Z 值。

2. 两组间灌注参数的比较

在未校正 CBF 图上,双样本 t 检验结果详见图 1、

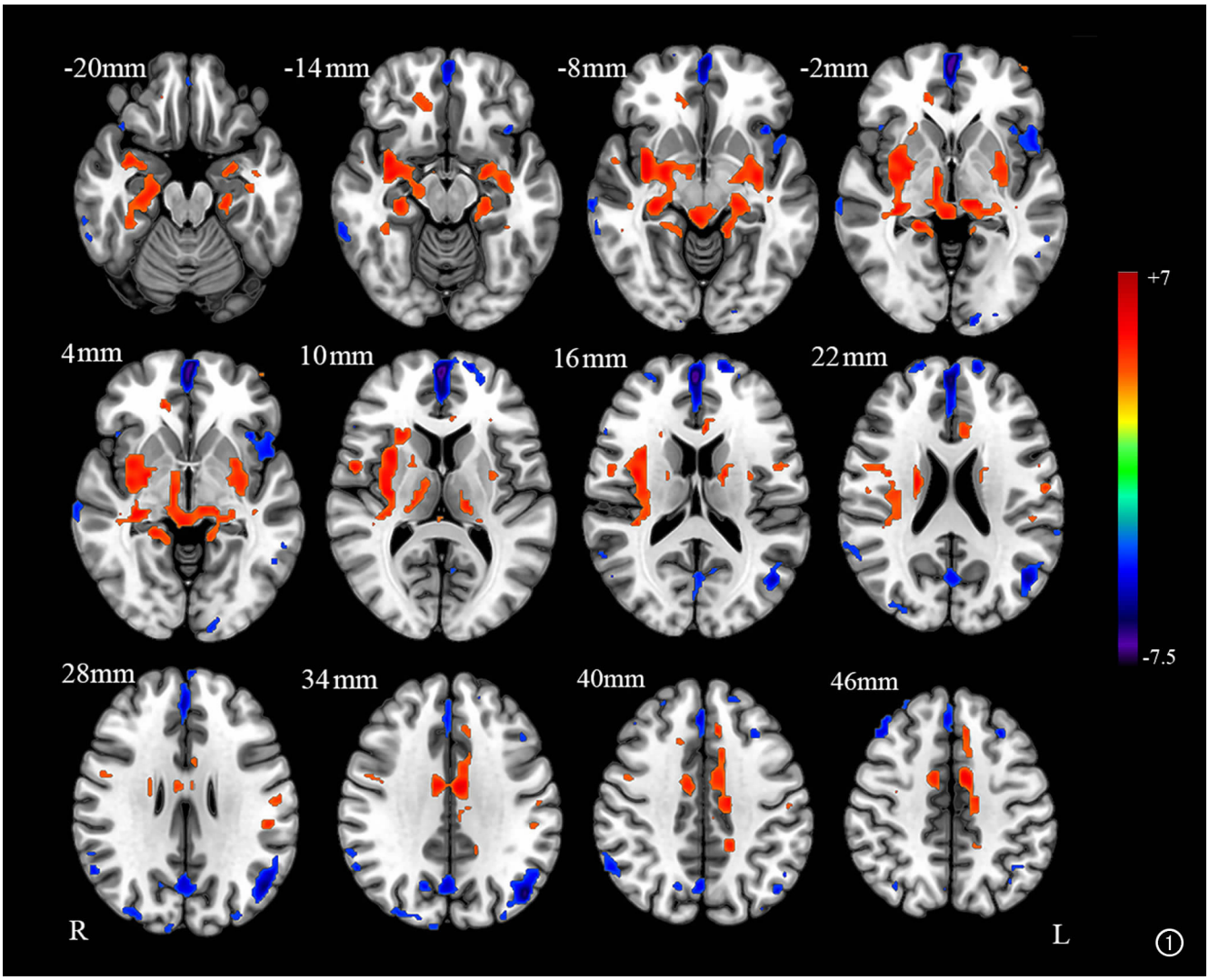

图 1 未校正 CBF 图，显示 PD 组与 HC 组相比具有显著变化的脑区（双样本 t 检验，FWE 校正，$P<0.001$），色阶图表示 t 值，暖色表示 PD 组 CBF 值较 HC 组增高，冷色表示 PD 组 CBF 值较 HC 组减低。R：右；L：左。

表 2。与 HC 组相比，PD 组的脑区位于双侧壳核、左侧内/旁扣带回的灌注增高，差异有统计学意义；左侧内侧额上回、左侧额下回、左侧楔前叶、双侧角回的灌注减低（FWE 校正，$P<0.001$）。

表 2 PD 组与 HC 组相比未校正 CBF 值有显著变化的脑区

AAL 脑区	峰值点 MNI 坐标			体素大小/mm³	t 值
	X	Y	Z		
PD＞HC					
左侧壳核	−34	−10	−8	202	4.8574
右侧壳核	36	−2	10	513	5.8510
左侧内侧和旁扣带回	−6	−8	32	347	5.7906
PD＜HC					
左侧内侧额上回	0	58	4	648	−7.4726
左侧额下回	−38	20	−6	53	−4.2261
左侧楔前叶	2	−68	32	111	−4.7868
左侧角回	−46	−72	34	331	−6.3663
右侧角回	58	−56	40	65	−4.0119

注：AAL 为自动解剖标记（Automated Anatomical Labeling）。

在校正 CBF 图上，双样本 t 检验结果见表 3 和图 2。与 HC 组相比，PD 组双侧壳核、右侧前扣带和旁扣带回、右侧丘脑、双侧中央前回和左侧中央后回的灌注增高，左侧内侧额上回、左侧额下回、右侧额中回和双侧角回灌注减低（FWE 校正，$P<0.001$）；我们还发现，与未校正 CBF 相比，校正 CBF 值能进一步细化运

表 3 PD 组与 HC 组相比校正 CBF 值有显著差异的脑区

AAL 脑区	峰值点 MNI 坐标			体素大小/mm³	t 值
	X	Y	Z		
PD 组＞HC 组					
左侧壳核	−34	−6	4	141	5.1073
右侧壳核	34	2	−36	198	6.0360
右侧前扣带和旁扣带回	12	40	0	220	4.6783
右侧丘脑	18	−28	0	170	4.7886
右侧中央前回	32	−14	52	558	6.9917
左侧中央前回	−26	−20	56	255	6.0545
左侧中央后回	−56	−10	18	484	4.8424
PD 组＜HC 组					
左侧内侧额上回	2	56	6	530	−6.9964
左侧额下回	−50	14	2	164	−5.5277
右侧额中回	42	60	6	106	−4.1264
左侧角回	−50	−68	26	180	−4.5311
右侧角回	56	−56	38	151	−4.5511

图 2　校正 CBF 图，显示 PD 组与 HC 组之间差异有统计学意义的脑区（双样本 t 检验，FWE 校正，$P<0.001$）。色阶图表示 t 值，暖色表示 PD 组 CBF 值较 HC 组增高，冷色表示 PD 组 CBF 值较 HC 组减低。

动相关责任脑区，表现为右侧丘脑、双侧中央前回、左侧中央后回等脑区的灌注改变。同时，与 HC 组相比，PD 组左侧额中回的 ATT 值降低（FWE 校正，$t=-4.6111$，$P<0.001$），峰值点的蒙特利尔神经学研究所（Montreal Neurological Institute，MNI）坐标（X，Y，Z）为－40、22、52，体素大小为 290 mm^3（图 3）。

3. 组间显著差异脑区灌注参数值与临床评分的相关性分析

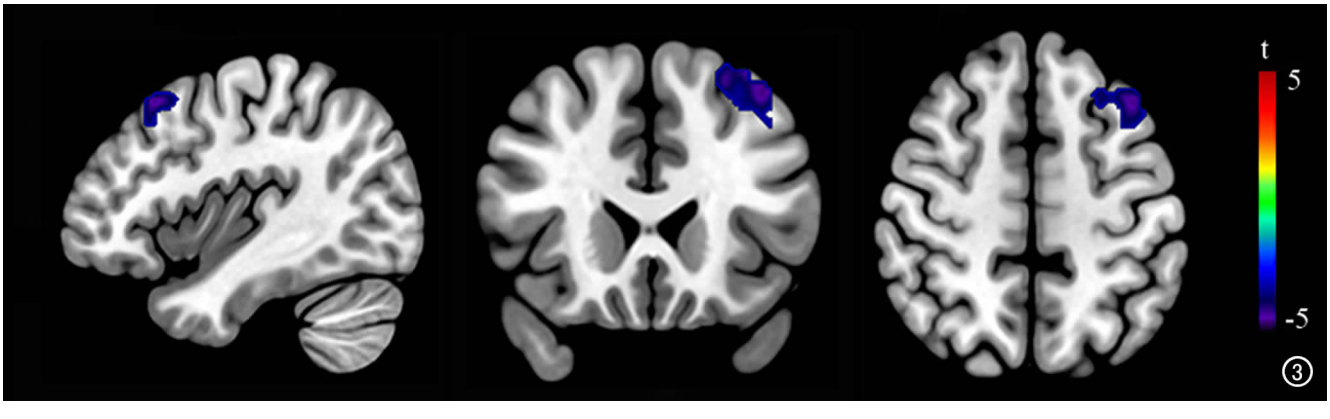

图 3　PD 组与 HC 组相比 ATT 值差异有统计学意义的脑区定位图，显示左侧额中回（MNI 坐标：X＝－40，Y＝22，Z＝52）的 ATT 值较 HC 组显著降低（双样本 t 检验，FWE 校正，$P<0.001$）。色阶图为 t 值的分布，暖色表示相对 HC 组，PD 组 ATT 值增高，冷色表示相对 HC 组，PD 组 ATT 值减低。

Spearman 相关分析结果见图 4。PD 组左侧壳核、左侧中央前回及左侧中央后回的校正 CBF 值、左侧壳核的未校正 CBF 值与运动功能评分(UPDRS-Ⅲ评分)呈正相关($r=0.487$,$P=0.003$;$r=0.398$,$P=0.020$;$r=0.582$,$P<0.001$;$r=0.471$,$P=0.005$);右侧角回的校正 CBF 值和左侧额中回的 ATT 值与认知功能评分(MMSE 评分)呈正相关($r=0.403$,$P=0.018$;$r=0.465$,$P=0.006$);余差异显著脑区的灌注参数值与临床评分之间无显著相关性($P>0.05$)。

4. 机器学习模型的构建和效能分析

基于灌注指标(未校正 CBF、校正 CBF 及 ATT),采用 MVPA 分析构建机器学习模型(未校正 CBF 模型、校正 CBF 模型、ATT 模型以及联合模型)并进行 ROC 曲线分析。结果显示,校正 CBF 模型鉴别 PD 与 HC 的 AUC 为 0.85(图 5a),符合率为 79.71%,敏感度为 81.82%,特异度为 77.14%;未校正 CBF 模型的 AUC 为 0.82(图 5b),符合率为 78.26%,敏感度为 76.32%,特异度为 82.86%;ATT 模型的 AUC 为 0.64(图 5c),符合率为 63.77%,敏感度为 62.50%,特异度为 71.43%。此外,基于 eASL 灌注特征(校正 CBF 与 ATT)的多参数联合模型的 AUC 为 0.87(图 5d),符合率为 80.43%,敏感度为 77.22%,特异度为 87.14%。

置换检验表明各分类结果误差的风险小于 0.0001。Delong 检验显示校正 CBF 模型与未校正 CBF 模型($P=0.376$)、校正 CBF 模型与联合模型($P=0.549$)之间 AUC 的差异均无统计学意义,联合模型与未校正 CBF 模型($P=0.045$)、ATT 模型与各模型之间 AUC 的差异均有统计学意义($Ps<0.001$)。

讨 论

1. eASL 技术探查 PD 患者脑血流灌注的可行性

在等效扫描时间内,eASL 成像通过 Hadamard 时间编码方式,可采集多个 PLD 信息,进而获取 ATT 数据及校正后的 CBF 数据[11,17]。因此,有效地解决了不同测量区域 ATT 差异、单一 PLD 过长或过短等因素导致的信号采集不足等缺点,较大程度地降低了对 CBF 的测量误差[18]。Cohen 等[11]采用 ASL 技术评估健康受试者的脑血流灌注情况,结果显示与未校正的 CBF 值(常规 ASL)相比,校正 CBF 值(eASL)具有更好的稳定性和精确性。Sun 等[19]将 eASL 应用于阿尔茨海默病(Alzheimer's disease,AD)的研究,通过基于勾画感兴趣区的方法测量轻度认知障碍患者及 AD 患

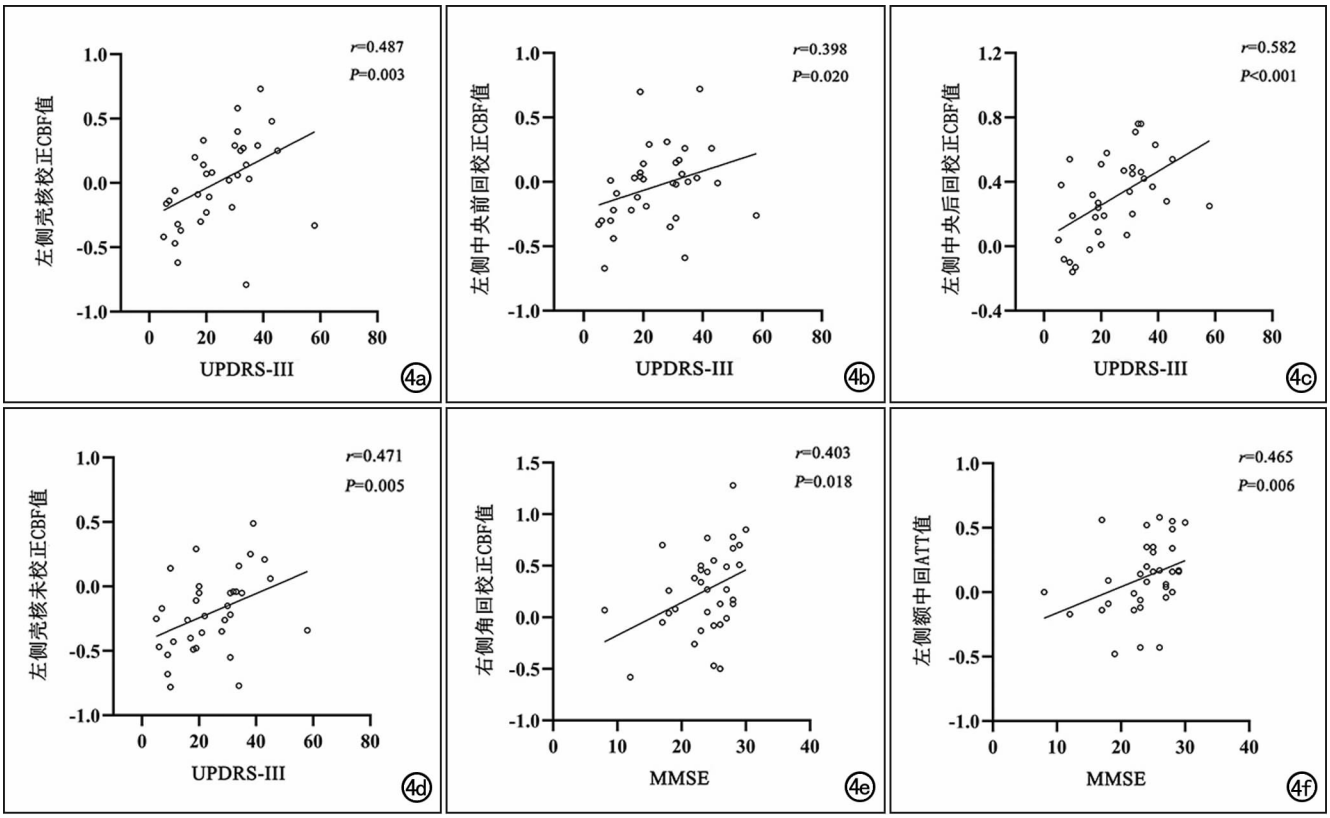

图 4 相关性分析散点图。a)左侧壳核校正 CBF 值与 UPDRS-Ⅲ评分呈线性正相关;b)左侧中央前回校正 CBF 值与 UPDRS-Ⅲ评分呈线性正相关;c)左侧中央后回校正 CBF 值与 UPDRS-Ⅲ评分呈线性正相关;d)左侧壳核未校正 CBF 值与 UPDRS-Ⅲ评分呈线性正相关;e)右侧角回校正 CBF 值与 MMSE 评分呈线性正相关;f)左侧额中回 ATT 值与 MMSE 评分呈线性正相关。

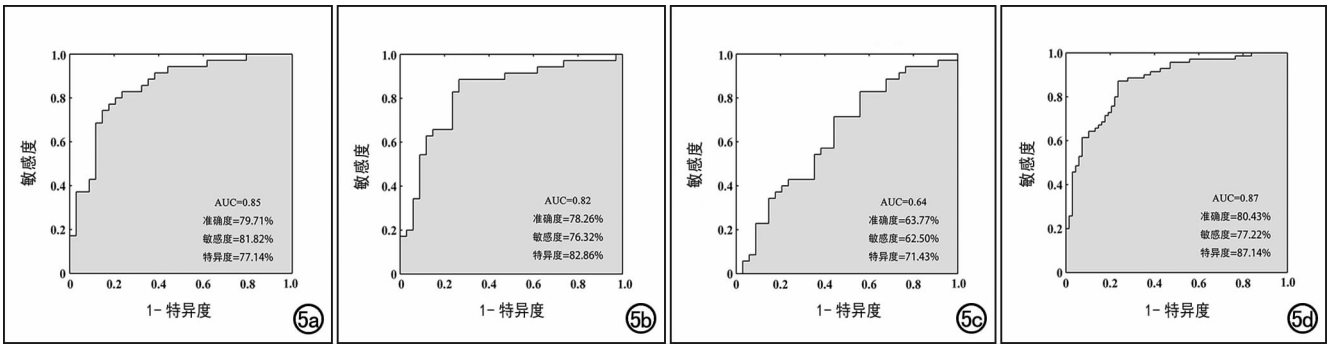

图 5　不同机器学习模型区分 PD 患者与 HC 的 ROC 曲线。a)基于校正 CBF 的模型，AUC＝0.85；b)基于未校正 CBF 的模型，AUC＝0.82；c)基于 ATT 的模型，AUC＝0.64；d)联合模型，AUC＝0.87。

者的 CBF 值，发现基于 eASL 测量的 CBF 值较常规 ASL 测得的 CBF 值具有更高的诊断效能。在上述研究成果的基础上，本研究采用 eASL 技术对 PD 患者的脑血流灌注损伤情况进行进一步的验证及分析，结果显示相比未校正的 CBF 值，校正后的 CBF 数据可以提供更为详细的脑灌注异常的分布区，尤其对于运动相关责任脑区的细化显示。同时，eASL 还可补充性地提供 ATT 相关血流属性的异常信息，PD 患者表现为左侧额中回的 ATT 值相对缩短。本研究中进一步通过机器学习方法构建预测模型，结果显示与基于未校正 CBF 构建的模型相比，基于校正后 CBF 的模型对 PD 患者与 HC 的分类效能更高。更为重要的是进一步证实，基于 eASL 灌注特征的多参数(校正 CBF 与 ATT)模型可以优化其在 PD 疾病诊断中的分类效能。

2. eASL 和 ASL 显示的异常灌注脑区的对比

既往研究证实常规 ASL 在 PD 患者脑灌注损伤的评估中具有一定价值，且 CBF 数据能够实现对 PDRP 的无创性解析[4,5]。在本研究中，基于常规 ASL 以及 eASL 获得的 CBF 值，均观察到 PD 患者特征性的代谢灌注模式，其异常灌注脑区的分布与核素成像的 PDRP 大致相符。然而，相较于常规 ASL 的未校正 CBF 值，我们发现 eASL 获得的校正 CBF 值能够进一步细化 PD 患者的异常灌注脑区，表现为右侧丘脑、双侧中央前回、左侧中央后回等脑区的灌注增高以及右侧额中回的灌注减低。多巴胺神经元的变性损伤是 PD 的基本病理机制，进而引起基底节-丘脑-皮质通路的功能紊乱，导致的异常反馈活动使得运动皮层的兴奋性增高，进而产生运动功能障碍[20]。并且基于神经血管耦合理论，PD 患者神经元损伤引起的神经炎症反应又可导致代谢及血流改变。本研究中 PD 患者运动相关脑区以及丘脑表现为灌注增高，与上述病理生理机制是一致的。有研究指出神经退行性疾病中局部 CBF 增高是大脑在一定程度上对皮质损害的代偿反应[21]。在本研究中，左侧中央前回及后回的校正 CBF 值与 UPDRS-Ⅲ评分呈正相关，一定程度上印证了 PD 患者运动皮层的异常高灌注状态是对运动损伤的一种补偿[6]。同时，我们还发现 PD 患者右侧额中回的校正 CBF 值减低。Fernández-Sear 等[22]发现 PD 患者前额叶灌注减低的范围大于其体积萎缩的范围，这提示 PD 患者脑灌注异常早于脑结构改变。Wang 等[23]进一步指出额叶灌注减少是 PD 早期认知障碍进展的基础，PD 患者严重的运动症状与早期认知能力下降有关。据此，鉴于额叶在 PD 患者执行控制方面的重要作用，且该脑区存在校正 CBF 值的异常改变，我们相信 eASL 成像将会有助于对 PD 代谢损伤内在机制的精准化研究。

3. ATT 在 PD 灌注损伤中的研究价值

ATT 参数是反映血流动力学的重要指标，它反映的是动脉血从标记层面到达采集层面的时间。多项研究结果表明 ATT 不仅对 CBF 的准确评估十分重要，而且可补充 CBF 之外的血流信息[11,17,24]。在缺血性脑卒中、烟雾病以及颅内动脉狭窄等脑血管疾病的 CBF 图像上，因 ATT 延长可造成局灶性血管内高信号，出现一种动脉到达伪影(Artery transmit artifact，ATA)的现象[18,25-26]。且研究证实 ATA 对于检测小范围脑血管病变具有较高的敏感性，同时 ATT 的代偿性调整反映了颅内血管系统通过侧支循环来维持局部的灌注稳态[27-28]。Al-Bachari 等[24]观测 PD 患者的血流灌注改变，发现 ATA 现象同样存在，表现为后皮层区域的信号增高。然而上述研究中所采用的常规 ASL 技术，均采用固定单一的 PLD 获取 CBF 数据，尚难以同时获取 ATT 数据以实现对 ATA 的准确评价。在此基础上，本研究将 ATT 应用于 PD 患者血管动力学损伤的研究，并通过归一化消除个体差异所造成的干扰，研究发现 PD 组左侧额中回的 ATT 值降低，且血流速度的加快(ATT 降低)与 PD 患者的认识损伤(MMSE 评分减小)呈负相关。我们推测这一研究结

果提示额叶部分脑区通过相对的提高血流速度，来代偿局部脑组织的功能损伤，通过这种调节有助于维持额叶的局部代谢稳定。然而，其内在的关联性还亟需后续的血流动力学研究予以进一步论证。

4. 多参数灌注特征对 PD 诊断的效能优化

以往研究多基于统计方法进行组间比较后提取显著差异脑区 CBF 值的方法来评估该脑区对于 PD 的诊断效能，这就造成了过拟合问题的出现，难以反映出定量指标值的真实分类效能。近年来，机器学习技术在个体层面辅助诊断各种神经和精神疾病已经显示出其应用优势，这类技术考虑了不同脑区之间的相关性，可获取多元信息，提高了对脑组织细微变化及其空间分布差异的检出敏感性[29]。Zhang 等[30]通过支持向量机分类算法发现左侧楔前叶的动态低频振幅特征可以有效的区分 PD 与 HC 患者，AUC 值为 0.82，准确率为 80.36%。Shin 等[31]基于机器学习模型，发现 MRI 图像上测量的皮质厚度可以在个体水平上帮助预测 PD 从轻度认知障碍到痴呆的转变，且其与临床变量结合后的模型诊断效能更佳（AUC＝0.80～0.88）。基于 PD 患者的灌注损伤及 eASL 的技术优势，我们通过多变量模式分析发现虽然校正 CBF 模型（AUC 为 0.85）与未校正 CBF 模型（AUC 为 0.82）的 AUC 无显著差异，但校正 CBF 模型对 PD 的诊断效能得到了一定的提升；此外，我们发现结合校正 CBF 与 ATT 特征建立的多参数模型（AUC 为 0.87）对 PD 的诊断效能优于未校正 CBF 模型（AUC 为 0.82）。同时，本研究中发现尽管 ATT 可以提供额外的血流信息，但其分类效能不及校正 CBF 和未校正 CBF，这也证实了 PD 患者的血流动力学损伤主要以 CBF 的异常改变为主。但当结合校正 CBF 和 ATT 建立多参数模型时，该模型表现出更好的分类结果，这表明 ATT 的结合有效的提高了单一模型的分类效能，一定程度上表明 eASL 技术可以通过校正 CBF 以及提供可 ATT 值来优化对 PD 的诊断效能。

本研究存在以下不足：首先，尽管本研究得出了一些有临床意义的结果，但样本量相对较小，在一定程度上限制了统计效价，还有待大样本量的后续研究进一步进行验证；其次，本研究仅采用 MMSE 量表对受试者整体认知状态进行评估，在今后的纵向研究中，仍需要应用更为全面的多种认知量表对多个认知领域的功能进行评估，以进一步确定 PD 患者的灌注损伤与认知功能障碍之间的内在联系；再次，虽然通过机器学习方法得出 eASL 成像获得的血流参数对 PD 患者的检出具有更好的效能，但后续个体水平的分类算法（深度学习、无监督学习等）仍亟待开展；最后，虽然本研究中要求 PD 患者在量表评分及 MRI 扫描前需停药 12 小时以上，但仍不能完全地排除药物的干扰，这也提示我们在后续的研究中仍需有重点的研究 PD 治疗药物的作用。

综上所述，eASL 技术较常规 ASL 技术能更为精准地定量获取 PD 患者的脑血流信息，校正的 CBF 能够进一步细化异常灌注的脑区并提升对疾病的诊断能力。同时，PD 患者存在额叶 ATT 的异常改变，且融合 ATT 以及 CBF 属性的多参数模型实现了分类效能的最优化。因此，本研究在完善对 PD 患者脑灌注损伤深入理解的同时，证实了基于 eASL 技术的血流参数可以较好地实现临床转化，为研究 PD 患者神经退行性损伤提供了较为精确的研究依据。

参考文献：

[1] Kalia LV, Lang AE. Parkinson's disease[J]. Lancet (London, England), 2015, 386(9996): 896-912.

[2] Zhang C, Wu B, Wang X, et al. Vascular, flow and perfusion abnormalities in Parkinson's disease[J]. Parkinsonism Relat Disord, 2020, 73(4): 8-13.

[3] 王扬，苏辉，王宁，等. 基于动脉自旋标记成像分析帕金森病神经代谢网络拓扑属性的改变[J]. 放射学实践，2023，38(4)：382-388.

[4] Teune LK, Renken RJ, de Jong BM, et al. Parkinson's disease-related perfusion and glucose metabolic brain patterns identified with PCASL-MRI and FDG-PET imaging[J]. Neuroimage Clin, 2014, 5(7): 240-244.

[5] Melzer TR, Watts R, MacAskill MR, et al. Arterial spin labeling reveals an abnormal cerebral perfusion pattern in Parkinson's disease[J]. Brain, 2011, 134(3): 845-855.

[6] Pelizzari L, Laganà MM, Rossetto F, et al. Cerebral blood flow and cerebrovascular reactivity correlate with severity of motor symptoms in Parkinson's disease[J/OL]. Ther Adv Neurol Disord, 2019, 12: e1756286419838354 [2019-03-21]. DOI: 10.1177/1756286419838354.

[7] Shang S, Wu J, Zhang H, et al. Motor asymmetry related cerebral perfusion patterns in Parkinson's disease: an arterial spin labeling study[J]. Human Brain Mapping, 2021, 42(2): 298-309.

[8] Yamashita K, Hiwatashi A, Togao O, et al. Cerebral blood flow laterality derived from arterial spin labeling as a biomarker for assessing the disease severity of Parkinson's disease[J]. JMRI, 2017, 45(6): 1821-1826.

[9] Yun TJ, Sohn CH, Han MH, et al. Effect of delayed transit time on arterial spin labeling: correlation with dynamic susceptibility contrast perfusion magnetic resonance in moyamoya disease[J]. Invest Radiol, 2013, 48(11): 795-802.

[10] 赵光明，唐纳，张洁，等. 3D ASL 脑灌注成像：不同标记后延迟时间对血流测量的影响[J]. 放射学实践，2016，31(12)：1168-1171.

[11] Cohen AD, Agarwal M, Jagra AS, et al. Longitudinal reproducibility of MR perfusion using 3D pseudocontinuous arterial spin labeling with hadamard-encoded multiple postlabeling delays[J]. JMRI, 2020, 51(6): 1846-1853.

[12] Postuma RB, Berg D, Stern M, et al. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease[J]. Mov Disord, 2015, 30(12):

1591-1601.

[13] 陈红日,尚松安,李青润,等.阿尔茨海默病与帕金森病痴呆病人的 ASL 脑灌注研究[J].国际医学放射学杂志,2022,45(1):3-9.

[14] Cui Q, Sheng W, Chen Y, et al. Dynamic changes of amplitude of low-frequency fluctuations in patients with generalized anxiety disorder[J]. Hum Brain Mapp, 2020, 41(6): 1667-1676.

[15] Chen J, Sun D, Shi Y, et al. Dynamic alterations in spontaneous neural activity in multiple brain networks in subacute stroke patients: a resting-state fMRI study[J/OL]. Front Neurosci, 2018, 12(1): e994[2019-01-07]. DOI: 10.3389/fnins.2018.00994.

[16] Shen X, Finn ES, Scheinost D, et al. Using connectome-based predictive modeling to predict individual behavior from brain connectivity[J]. Nat Protoc, 2017, 12(3): 506-518.

[17] Neumann K, Schidlowski M, Günther M, et al. Reliability and reproducibility of hadamard encoded pseudo-continuous arterial spin labeling in healthy elderly[J/OL]. Front Neurosci, 2021, 15(8): e711898[2021-08-19]. DOI: 10.3389/fnins.2021.711898.

[18] 林天烨,有慧,冯逢,等.动脉自旋标记 MR 技术进展及应用[J].中华放射学杂志,2019,53(5):431-434.

[19] Sun M, Wang YL, Li R, et al. Potential diagnostic applications of multi-delay arterial spin labeling in early Alzheimer's disease: the Chinese imaging, biomarkers, and lifestyle study[J/OL]. Front Neurosci, 2022, 16(7): e934471[2022-07-22]. DOI: 10.3389/fnins.2022.934471.

[20] Yu H, Sternad D, Corcos DM, et al. Role of hyperactive cerebellum and motor cortex in Parkinson's disease[J]. Neuroimage, 2007, 35(1): 222-233.

[21] Wang X, Ding D, Zhao Q, et al. Brain hemodynamic changes in amnestic mild cognitive impairment measured by pulsed arterial spin labeling[J]. Aging (Albany NY), 2020, 12(5): 4348-4356.

[22] Fernández-Seara MA, Mengual E, Vidorreta M, et al. Cortical hypoperfusion in Parkinson's disease assessed using arterial spin labeled perfusion MRI[J]. Neuroimage, 2012, 59(3): 2743-2750.

[23] Wang J, Zhang W, Zhou Y, et al. Altered prefrontal blood flow related with mild cognitive impairment in Parkinson's disease: a longitudinal study[J/OL]. Front Aging Neurosci, 2022, 14(7): e896191[2022-07-11]. DOI: 10.3389/fnagi.2022.896191.

[24] Al-Bachari S, Parkes LM, Vidyasagar R, et al. Arterial spin labelling reveals prolonged arterial arrival time in idiopathic Parkinson's disease[J]. Neuroimage Clin, 2014, 6(8): 1-8.

[25] Wang R, Yu S, Alger JR, et al. Multi-delay arterial spin labeling perfusion MRI in moyamoya disease——comparison with CT perfusion imaging[J]. Eur Radiol, 2014, 24(5): 1135-1144.

[26] 徐志华,杨本强,段阳.三维动脉自旋标记原始图像高信号血管征评估颅内动脉闭塞的价值[J].中华神经科杂志,2017,50(5):354-357.

[27] Wang DJ, Alger JR, Qiao JX, et al. Multi-delay multi-parametric arterial spin-labeled perfusion MRI in acute ischemic stroke-comparison with dynamic susceptibility contrast enhanced perfusion imaging[J]. Neuroimage Clin, 2013, 3(7): 1-7.

[28] Yu H, Li Y, Feng Y, et al. Enhanced arterial spin labeling magnetic resonance imaging of cerebral blood flow of the anterior and posterior circulations in patients with intracranial atherosclerotic stenosis[J/OL]. Front Neurosci, 2021, 15(2): e823876[2022-02-17]. DOI: 10.3389/fnins.2021.823876.

[29] Ya Y, Ji L, Jia Y, et al. Machine learning models for diagnosis of Parkinson's disease using multiple structural magnetic resonance imaging features[J/OL]. Front Aging Neurosci, 2022, 14(4): e808520[2022-04-13]. DOI: 10.3389/fnagi.2022.808520.

[30] Zhang C, Dou B, Wang J, et al. Dynamic alterations of spontaneous neural activity in Parkinson's disease: a resting-state fMRI study[J/OL]. Front Neurol, 2019, 10(10): e1052[2019-10-01]. DOI: 10.3389/fneur.2019.01052.

[31] Shin NY, Bang M, Yoo SW, et al. Cortical thickness from MRI to predict conversion from mild cognitive impairment to dementia in Parkinson D = disease: a machine learning-based model[J]. Radiology, 2021, 300(2): 390-399.

(收稿日期:2023-09-09 修回日期:2024-01-06)