• 临床研究 •

¹⁸F-FDG PET 图像结合影像组学在帕金森病 与非典型性帕金森综合征鉴别诊断中的 应用价值

孙晓鸣¹ 王敏¹ 李玲² 鲁佳荧² 葛璟洁² 吴平² 张慧玮² 左传涛² 蒋皆恢¹ ¹上海大学先进通信与数据科学研究院,上海 200444;²复旦大学附属华山医院 PET 中心,上海 200235

通信作者:蒋皆恢, Email: jiangjiehui@shu.edu.cn; 左传涛, Email: zuochuantao@fudan.edu.cn

目的 探究¹⁸F-FDG PET 图像结合影像组学在原发性帕金森病(PD)和非典型性帕金 【摘要】 森综合征(APS)鉴别诊断中的应用价值。方法 该横断面研究纳入 2015 年 3 月至 2020 年 8 月间复 旦大学附属华山医院2个队列(训练组和测试组)共154 例受试者,包括正常对照(NC)组40名[男 23 名、女 17 名,年龄(60.2±10.5)岁]、PD 组 40 例[男、女各 20 例,年龄(64.7±6.3)岁]、进行性核上 性麻痹 (PSP) 组 40 例 「 男、女各 20 例,年龄(64.1±5.9)岁]、多系统萎缩 (MSA) 组 34 例 「 男 19 例、 女 15 例,年龄(65.0±9.2)岁],采集所有受试者的¹⁸F-FDG PET 图像以及临床量表信息,不同组间量 表评分的比较采用单因素方差分析。提取影像组学特征并进行特征筛选;基于 logistic 回归分别构建 二分类和三分类模型,分别计算临床量表模型、影像组学模型和联合模型在 PD/MSA/PSP/NC 组间 两两分类的 ROC 曲线。在 2 个队列中进行独立分类测试,并采用 100 次 5 折交叉验证。结果 2 个 队列各组间的统一 PD 评定量表(UPDRS)评分和 Hoehn-Yahr 分级量表(H&Y)评分差异有统计学意 义(F值:4.83~17.95,均P<0.05)。每个受试者共提取2444个影像组学特征,经特征筛选后得到15个 特征构建用于分类模型。在二分类实验中,3种模型在 PD/MSA/PSP/NC 组间两两分类的 AUC 分别 为 0.56~0.68、0.74~0.93、0.72~0.93,其中影像组学模型分类效果优于临床模型(z值:1.71~2.85,均 P<0.05)。在 PD、MSA、PSP 三分类实验中,影像组学模型鉴别灵敏度分别为 80%、80%和 77%。结 论 ¹⁸F-FDG PET 图像结合影像组学方法具备对 PD 和 APS 鉴别诊断的潜力。

【关键词】 帕金森病;帕金森障碍;正电子发射断层显像术;氟脱氧葡萄糖 F18;影像组学 基金项目:国家自然科学基金(81671239);上海市老龄化和妇儿健康研究专项(2020YJZX0111) DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20210420-00130

Application of combining ¹⁸F-FDG PET imaging and radiomics in the diagnosis of Parkinson's disease and atypical parkinsonian syndromes

Sun Xiaoming¹, Wang Min¹, Li Ling², Lu Jiaying², Ge Jingjie², Wu Ping², Zhang Huiwei², Zuo Chuantao², Jiang Jiehui¹

¹Shanghai Institute of Advanced Communication and Data Science, Shanghai University, Shanghai 200444, China; ²PET Center, Huashan Hospital, Fudan University, Shanghai 200235, China

Corresponding authors: Jiang Jiehui, Email: jiangjiehui@shu.edu.cn; Zuo Chuantao, Email: zuochuantao@fudan.edu.cn

[Abstract] Objective To explore the potential application of combining ¹⁸F-FDG PET imaging and radiomics in the diagnosis of Parkinson's disease (PD) and atypical parkinsonian syndromes (APS). **Methods** A total of 154 subjects of two cohorts (training set and validation set) were enrolled from Huashan Hospital, Fudan University from March 2015 to August 2020 in this cross-sectional study, including 40 normal controls (NC; 23 males and 17 females, age: (60.2±10.5) years), 40 PD patients (20 males and 20 females, age: (64.7±6.3) years), 40 progressive supranuclear palsy (PSP) patients (20 males and 20 females, age: (66.0±9.2) years), and 34 multiple system atrophy (MSA) patients (19 males and 15 females, age: (65.0±9.2) years). ¹⁸F-FDG PET images and clinical scale were selected, and one-way analysis of variance was used to compare differences of clinical scale among groups. Radiomic features extraction and feature selection were carried out. Two and three classification models were constructed based on logistic regression, and the ROC curves of clinical model, radiomics model and combined model were calculated.

Independent classification tests were conducted 100 times with 5-fold cross validation in two cohorts. **Results** There were significant differences in the scores of unified PD Rating Scale (UPDRS) and Hoehn-Yahr rating scale (H&Y) among different groups in cohort 1 and cohort 2 respectively (*F* values; 4.83–17.95, all *P*< 0.05). A total of 2 444 imaging features were extracted from each subject, and after features selection, 15 features for classification were obtained. In the two classification experiment, the AUCs of the three models in binary classification of PD/MSA/PSP/NC group were 0.56–0.68, 0.74–0.93 and 0.72–0.93, respectively. The classification effects of the radiomics model were significantly better than those of the clinical model (*z* values: 1.71–2.85, all *P*<0.05). In the three classification experiment, the sensitivity of the radiomics model reached 80%, 80% and 77% for PD, MSA and PSP, respectively. **Conclusion** ¹⁸F-FDG imaging combined with radiomics has potential in the diagnosis of PD and APS.

[Key words] Parkinson disease; Parkinsonian disorders; Positron-emission tomography; Fluorodeoxyglucose F18; Radiomics

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81671239); Shanghai Special Research Project on Aging and Maternal and Child Health (2020YJZX0111)

DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20210420-00130

非典型性帕金森综合征 (atypical parkinsonian syndromes, APS)包括多系统萎缩 (multiple system atrophy, MSA)、进行性核上性麻痹 (progressive supranuclear palsy, PSP)等^[1-3]。由于帕金森病 (Parkinson's disease, PD)在临床表现及病理方面均与 APS 有相当大的重叠性,导致 20%~25%的 APS 患者被误诊为 PD。因此, PD 与 APS 的鉴别诊断非常重要。¹⁸ F-FDG 是目前应用最为广泛的 PET 显像剂,可以反映由突触功能障碍、神经元变性和伴随的补偿网络改变引起的疾病特异性代谢改变,并已被临床用于 PD 与 APS 的鉴别诊断。

计算机辅助也被临床广泛用于神经退行性疾病 的诊断。作为常见的人工智能技术,影像组学方法 实现了将医学图像转换成可挖掘的高维数据,并结 合机器学习方法实现疾病诊断。目前,影像组学方 法已经被应用于¹⁸F-FDG PET 图像分析^[4-7],并被成 功地用于 PD 计算机辅助诊断^[8]。基于此,本研究 拟采用影像组学方法探究 PD/APS 的脑代谢异常, 挖掘新的影像生物标志物,进而验证¹⁸F-FDG PET 图像结合影像组学方法对 PD 及 APS 鉴别诊断的临 床价值。

资料与方法

1.研究对象。本研究为横断面研究,2015年3月 至 2020年8月共纳入复旦大学附属华山医院招募的 154例受试者,包括40例PD患者[男、女各20例,年 龄(64.7±6.3)岁]、40例PSP患者[男、女各20例, 年龄(64.1±5.9)岁]、34例MSA患者[男19例,女 15例,年龄(65.0±9.2)岁]和作为正常对照(normal control, NC)组的40名健康志愿者[男23名,女17名, 年龄(60.2±10.5)岁]。将所有受试者随机分为2个 队列,队列1为训练组(n=96),用于构建模型;队列2 为测试组(n=58)。所有受试者接受PD临床量表评估 和¹⁸F-FDG PET 显像,其中临床量表评估包括 Hoehn-Yahr 分级量表(H&Y)和统一 PD 评定量表(Unified PD Rating Scale, UPDRS)。本研究经复旦大学附属华山 医院伦理委员会批准[批件号:(2013)临审第(336) 号],受试者均在接受检查之前签署知情同意书。

2.显像方法。¹⁸F-FDG 由复旦大学附属华山医院 制备,放化纯≥90%。受试者在德国 Siemens Biograph 64 PET/CT 仪下行三维模式扫描。注射显像剂 [(185±15.8) MBq]后 60 min 开始扫描 10 min,并 用有序子集最大期望值迭代法重建图像。

3.图像预处理。所有图像采用统计参数图(statistical parametric mapping, SPM)12 进行预处理。 具体步骤:图像在空间上标准化到蒙特利尔神经研 究所(Montreal Neurological Institute, MNI)空间;使 用 8 mm×8 mm×8 mm 的各项同性高斯平滑核进行 平滑以增强图像信噪比;计算样本每个体素与全脑体 素摄取量的比值,求得 SUV 比值(SUV ratio, SUVR)对 样本体素进行半定量分析。

4. ROI 定位。选择中脑、丘脑、尾状核、前额 叶^[9],壳核、小脑、顶枕叶^[10],苍白球、丘脑、辅助运 动区、颞叶、小脑和桥脑^[11]作为 ROI,大脑左右两侧 共 26 个脑区(图 1)。利用 SPM12 中针对 FDG PET 脑部影像的 MNI 解剖学自动标记(anatomical automatic labeling, AAL)模板,通过选择目标脑区的标 签值实现对上述大脑 ROI 提取。

5.特征提取。对 PET 图像在初始面内分辨率下 采用最近邻插值法进行各向同性重采样,生成每1个 体素大小为2mm×2mm×2mm的图像;用基于 Lloyd-Max 算法的最优量化器对图像进行量化处理,依次将 PET 图像量化为 256 个灰度级和 64 个灰度级的图 像;从每个样本的图像中提取到2444 个特征。

6.特征筛选。在每个组内均进行互相关分析,



图1 感兴趣脑区分布

相关系数 r 绝对值大于 0.1 者予以删除;将 PSP、 MSA 和 PD 组分别与 NC 组进行比较,保留组间差 异有统计学意义的特征;对筛选完成的特征做交集, 选择在 3 次统计分析中同时出现有统计意义的特征 作为最终特征。

7.二分类模型与对比实验。以影像组学特征作为输入,基于 logistic 回归(logistic regression, LR)构建二分类模型。该分类模型由队列1作为训练组获取,并在队列2中进行测试。模型训练采用5折交叉验证,迭代次数100次。使用 ROC 曲线和 AUC 评价模型的分类精度。为进一步验证影像组学方法的临床诊断价值,将其与以下2个模型进行分类对比:(1)临床量表模型:以 H&Y 和 UPDRS 作为特征输入,构建 LR 模型;(2)联合模型:结合临床量表和

影像组学特征作为输入,构建 LR 模型。

8.三分类模型。构建以 LR 为分类器,影像组学 特征作为输入的三分类模型。用混淆矩阵对模型的 鉴别灵敏度进行可视化评估。

9.统计学处理。采用 IBM SPSS 22.0 软件分析 数据,符合正态分布的定量资料用 x±s 表示。多组 间比较采用单因素方差分析;定性资料比较采用 X² 检验。不同 ROC 曲线间的比较采用 Delong 检验。 P<0.05 为差异有统计学意义。

结 果

1.基本临床信息(表1)。队列1和队列2的各 组间性别(X²值:2.83,2.37)、年龄(F值:3.45, 3.07)差异均无统计学意义(均 P>0.05),而 PSP、 MSA、PD组间的临床量表 UPDRS 评分(F值:5.60, 4.83)和 H&Y 评分(F值:17.95,13.06)差异均有统 计学意义(均 P<0.05)。

2.特征筛选结果。每个受试者共提取 2 444 个 影像组学特征,经组内特征冗余删除和组间差异显 著性分析后,将这些特征做交集,最后得到 15 个特 征(表 2)。

3.分类结果分析(表3)。在队列1中,相较于临床模型,影像组学模型在PD/MSA/PSP/NC组间两两分类诊断的精确性上都表现出显著性提升(z值:1.71~2.85,均P<0.05);联合模型相较于影像组学模型,在诊断PSP和NC、PD和NC、MSA和PD、PSP和PD的准确性上又略有提升,但差异无统计学意义(z值:0.59~0.83,均P>0.05)。在队列2中,影像组学模型在测试组中的分类效果同样高于临床量表模型,而联合模型更进一步提升了分类效果(图2)。影像组学模型在三分类实验中对PD、MSA和PSP的鉴别灵敏度分别为80%、80%和77%。

表1 2个队列各组受试者的临床资料比较

组别	队列1(训练组;n=96)				队列2(测试组;n=58)					
	例数	男/女 (例)	年龄 (岁; <i>ī</i> ±s)	UPDRS 评分 (分; <i>ī</i> ±s)	H&Y 评分 (分; <i>x̄±s</i>)	例数	男/女 (例)	年龄 (岁;ā±s)	UPDRS 评分 (分; <i>x̄±s</i>)	H&Y 评分 (分; <i>x̄±s</i>)
NC 组	24	15/9	61.3±10.7	-	-	16	8/8	58.6±10.7	-	-
PSP 组	24	15/9	65.6±4.5	33.7±16.7	3.6±0.9	16	5/11	61.9 ± 8.1	38.5 ± 15.2	2.9 ± 0.7
MSA 组	24	13/11	64.1±8.2	24.1±16.2	3.3±1.1	10	6/4	67.3±10.7	26.0 ± 13.9	3.3 ± 0.8
PD 组	24	10/14	66.6±7.5	15.0±10.6	2.0±1.1	16	10/6	62.5 ± 4.3	17.0±13.6	1.7±0.5
检验值		2.83 ^a	3.45	5.60	17.95		2.37 ^a	3.07	4.83	13.06
<i>P</i> 值		0.420	0.098	0.008	< 0.001		0.308	0.137	0.012	0.009

注:"为 χ^2 值,余为 F值,-表示无数据;H&Y为 Hoehn-Yahr 分级量表,MSA 为多系统萎缩,NC 为正常对照,PD 为帕金森病,PSP 为进行性核上性麻痹,UPDRS 为统一帕金森病评定量表

杜尔	時で	却启	坐标			
13.1匹	旭区	비 177	x (mm)	y (mm)	$z \pmod{z}$	
区域大小差异(ZSV)	额上回	左侧	-14	18	-22	
峰度(Kurtosis)	枕中回	右侧	12	-90	-8	
灰度级方差(GLV)	尾状核	左侧	12	-90	-8	
灰度级不均匀性(GLN)	尾状核	左侧	12	-90	-8	
区域大小差异(ZSV)	豆状壳核	左侧	-14	18	-22	
大区域高灰度重点(LZHGE)	丘脑	右侧	12	-90	-8	
小区域低灰度重点(SZLGE)	丘脑	右侧	12	-90	-8	
偏度(Skewness)	颞下回	左侧	12	-90	-8	
偏度(Skewness)	颞下回	右侧	12	-90	-8	
峰度(Kurtosis)	颞下回	右侧	12	-90	-8	
小区域高灰度重点(SZHGE)	小脑	左侧	12	-90	-8	
灰度级不均匀性(GLN)	小脑	左侧	12	-90	-8	
峰度(Kurtosis)	小脑	右侧	12	-90	-8	
小区域低灰度重点(SZLGE)	小脑	右侧	12	-90	-8	
灰度级方差(GLV)	小脑	右侧	12	-90	-8	

表 2 筛选后的 15 个影像组学特征及其对应的脑区位置

注:脑区坐标为蒙特利尔神经研究所解剖学自动标记(ALL)模板

表3 队列1中3种模型对不同疾病诊断的 AUC(x±s)

模型	MSA 与 NC	PSP 与 NC	PD 与 NC	MSA 与 PD	PSP 与 PD	MSA 与 PSP
临床模型	0.68 ± 0.12	0.67 ± 0.11	0.56 ± 0.07	0.60 ± 0.09	0.57±0.13	0.64 ± 0.12
影像组学模型	0.91 ± 0.06	0.93 ± 0.06	0.86 ± 0.00	0.78 ± 0.10	0.75 ± 0.12	0.74 ± 0.10
联合模型	0.90 ± 0.04	0.93 ± 0.05	0.90 ± 0.04	0.79 ± 0.10	0.78 ± 0.1	0.72 ± 0.06

注:队列1为训练组(n=96);MSA为多系统萎缩,NC为正常对照,PD为帕金森病,PSP为进行性核上性麻痹



图 2 队列 2(测试组;*n*=58)中临床模型、影像组学模型、联合模型对不同疾病诊断的 ROC 曲线。MSA 为多系统萎缩, NC 为正常对照, PD 为帕金森病, PSP 为进行性核上性麻痹

讨 论

PET 图像可以定量、可视化体内的分子水平及 功能变化,对神经退行性疾病的早期诊断具有重要 意义。在过去的研究中,采用视觉分析法或体素分 析法对 PD 与 APS 的鉴别效果仍有待改进。研究表明视觉分析方法对 PD、MSA 和 PSP 的灵敏度分别为 80%、76%和 60%^[12-13]。本研究提出的影像组学方法在多分类中对 MSA 和 PSP 的鉴别性能相较于传统的鉴别方法有所提升,灵敏度分别达到 80%和

77%,对 PD 的鉴别灵敏度同样达到了 80%,提示影像组学模型对 3 种疾病有更均衡的灵敏度。

本研究采用¹⁸F-FDG PET 图像结合影像组学的 计算机辅助诊断新方法,为了证明该方法的稳定性 和适用性,在2个队列中进行了测试。这种分队列 测试的研究方法可以检验模型的泛化能力。本研究 筛选出了15个特征,其中偏度、峰度、灰度级方差和 灰度级不均匀性在不同脑区多次出现,提示其对PD 与APS的病理学有很好的指示作用。其中,偏度和 峰度是指纹理特征的不对称性。最近有研究分析了 从阿尔茨海默病患者的淀粉样蛋白 PET 中提取的 纹理参数,发现直方图的指数偏度和累积直方图 AUC 值与受试者的病理程度高度相关^[14]。结合本 研究结果,笔者推测 PD 患者的¹⁸F-FDG PET 影像中 发现的偏度和峰度特征也可能反映 PD 的特异性状 态,并可作为潜在的影像学生物标志物。

本研究还比较了临床量表模型、影像组学模型 和联合模型的分类结果,其中,影像组学模型的分类 结果与联合模型基本相近,均优于临床量表模型。 尤其在区分 PD 和 NC 的 AUC 值超过 0.90,在鉴别 PD 和不同 APS 的 AUC 值都接近 0.80。

本研究存在一定的局限性:纳入的样本量偏小, 在更大样本中的适用性仍需探究;影像组学特征的 病理生物学机制尚未探讨。今后,本课题组拟纳入 多巴胺受体及转运体、tau 蛋白等其他分子标志物进 一步解释本研究发现的影像生物标志物。

综上,PD 与 APS 的鉴别诊断具有重要的临床 意义。本研究提出¹⁸F-FDG PET 图像结合影像组学 方法构建 PD 和 APS 的分类诊断模型,显著提升了 传统方法的分类精确度,为影像科提供了全新的诊 断思路。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明 孙晓鸣、王敏、李玲、鲁佳荧:实验操作、论文撰写;葛 璟洁、吴平、张慧玮:数据整理、统计分析;左传涛、蒋皆恢:研究指导、 论文修改、经费支持

参考文献

- [1] Rocha EM, De Miranda B, Sanders LH. Alpha-synuclein: pathology, mitochondrial dysfunction and neuroinflammation in Parkinson's disease[J]. Neurobiol Dis, 2018, 109(Pt B): 249-257. DOI:10. 1016/j.nbd.2017.04.004.
- [2] Rahmim A, Huang P, Shenkov N, et al. Improved prediction of outcome in Parkinson's disease using radiomics analysis of longitudinal DAT SPECT images [J]. Neuroimage Clin, 2017, 16: 539-544. DOI:10.1016/j.nicl.2017.08.021.
- [3] Schindlbeck KA, Eidelberg D. Network imaging biomarkers: in-

sights and clinical applications in Parkinson's disease [J]. Lancet Neurol, 2018, 17(7): 629-640. DOI:10.1016/S1474-4422(18) 30169-8.

- [4] Gillies RJ, Kinahan PE, Hricak H. Radiomics: images are more than pictures, they are data[J]. Radiology, 2016, 278(2): 563-577. DOI:10.1148/radiol.2015151169.
- [5] Kumar V, Gu Y, Basu S, et al. Radiomics: the process and the challenges [J]. Magn Reson Imaging, 2012, 30(9): 1234-1248. DOI:10.1016/j.mri.2012.06.010.
- [6] Lambin P, Leijenaar R, Deist TM, et al. Radiomics: the bridge between medical imaging and personalized medicine [J]. Nat Rev Clin Oncol, 2017, 14(12): 749-762. DOI: 10.1038/nrclinonc. 2017.141.
- [7] Lambin P, Rios-Velazquez E, Leijenaar R, et al. Radiomics: extracting more information from medical images using advanced feature analysis[J]. Eur J Cancer, 2012, 48(4): 441-446. DOI:10. 1016/j.ejca.2011.11.036.
- [8] Wu Y, Jiang JH, Chen L, et al. Use of radiomic features and support vector machine to distinguish Parkinson's disease cases from normal controls[J]. Ann Transl Med, 2019, 7(23): 773. DOI: 10.21037/atm.2019.11.26.
- [9] 葛璟洁,吴平,左传涛,等.进行性核上性麻痹患者脑部葡萄糖 代谢特征分析[J].中国临床神经科学,2012,20(6):601-606.
 DOI:10.3969/j.issn.1008-0678.2012.06.001.
 Ge JJ, Wu P, Zuo CT, et al. Characteristics of cerebral glucose metabolism in patients with progressive supranuclear palsy[J].
 Chin J Clin Neurosci, 2012, 20(6): 601-606. DOI:10.3969/j.
 issn.1008-0678.2012.06.001.
- [10] 沈聪,刘丰韬,葛璟洁,等.多系统萎缩不同亚型间的临床特征及脑葡萄糖代谢差异分析[J].中国临床神经科学,2020,28
 (1):1-7.
 Shen C, Liu FT, Ge JJ, et al. An analysis of differences on clini-

cal characteristics and cerebral glucose metabolism between subtypes of multiple system atrophy[J]. Chin J Clin Neurosci, 2020, 28(1): 1-7.

[11] 王丽娟,唐安戊,刘斌,等.帕金森病脑¹⁸F-FDG PET 显像临床研究[J].中华核医学杂志,2002,22(1):17-18.DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2002.01.006.
 Wang LJ, Tang AW, Liu B, et al. The study on glucose metabolic for the former of the part of the study of t

lism of the brain of patients with Parkinson's disease using ¹⁸F-FDG PET[J]. Chin J Nucl Med, 2002, 22(1): 17-18. DOI:10. 3760/cma.j.issn.2095-2848.2002.01.006.

- [12] Eckert T, Barnes A, Dhawan V, et al. FDG PET in the differential diagnosis of parkinsonian disorders [J]. Neuroimage, 2005, 26 (3): 912-921. DOI:10.1016/j.neuroimage.2005.03.012.
- [13] Meyer PT, Frings L, Rücker G, et al. ¹⁸F-FDG PET in parkinsonism: differential diagnosis and evaluation of cognitive impairment
 [J]. J Nucl Med, 2017, 58 (12): 1888-1898. DOI: 10.2967/ jnumed.116.186403.
- [14] Ben Bouallègue F, Vauchot F, Mariano-Goulart D, et al. Diagnostic and prognostic value of amyloid PET textural and shape features: comparison with classical semi-quantitative rating in 760 patients from the ADNI-2 database[J]. Brain Imaging Behav, 2019, 13(1): 111-125. DOI:10.1007/s11682-018-9833-0.

(收稿日期:2021-04-20)