

# 基于经颅超声图像特征的 Logistic 回归模型预测 帕金森病的临床价值

周紫薇, 方靖琴, 胡加银, 田优幽, 蒙云, 李陶

**摘要 目的** 应用经颅超声观察帕金森病患者中脑黑质、豆状核、中缝核回声变化,并基于此构建 Logistic 回归模型,探讨其在诊断帕金森病中的临床价值。**方法** 选取我院收治的 231 例疑似帕金森病患者,其中原发性帕金森病患者 108 例(PD 组),非原发性帕金森病患者 123 例(非 PD 组),应用经颅超声观察中脑黑质、豆状核、中缝核回声特点,比较两组超声图像特征及临床资料的差异;应用二元 Logistic 回归分析筛选预测帕金森病的独立影响因素,并基于此构建模型。绘制受试者工作特征(ROC)曲线、临床决策曲线分析该模型对帕金森病的诊断效能及临床净获益。**结果** 两组年龄、黑质强回声、豆状核回声强度、中缝核连续性比较,差异均有统计学意义(均  $P < 0.05$ );性别、临床症状(震颤/肌强直、运动迟缓)比较差异均无统计学意义。二元 Logistic 回归分析显示,年龄、黑质强回声、豆状核回声强度、中缝核连续性均为预测帕金森病的独立影响因素(均  $P < 0.05$ )。基于上述 4 个变量构建回归模型为:  $\text{Logit}(P) = -7.338 + 0.038 \times \text{年龄} + 0.991 \times \text{黑质强回声} + 1.076 \times \text{豆状核回声强度} + 1.765 \times \text{中缝核连续性}$ 。ROC 曲线分析显示,当该模型截断值为 0.393 时预测帕金森病的曲线下面积为 0.851,灵敏度为 79.6%,特异度为 80.5%,约登指数为 0.601。临床决策曲线分析显示,当概率阈值为 0.1~1.0 时该模型有较好的临床净获益。**结论** 基于经颅超声图像特征的 Logistic 回归模型可用于辅助诊断帕金森病,且具有较好的临床应用价值。

**关键词** 超声检查,经颅;帕金森病;黑质;中缝核;豆状核

[中图法分类号]R445.1

[文献标识码]A

## Clinical value of Logistic regression model based on transcranial ultrasound imaging features in predicting Parkinson's disease

ZHOU Ziwei, FANG Jingqin, HU Jiayin, TIAN Youyou, MENG Yun, LI Tao

Department of Ultrasound, Daping Hospital, Army Medical University, Chongqing 400020, China

**ABSTRACT Objective** To observe the echogenic changes of the substantia nigra, lenticular nucleus and raphe nucleus in the midbrain in patients with Parkinson's disease by transcranial ultrasound, and a Logistic regression model was constructed, to explore the clinical value of the model in the diagnosis of Parkinson's disease. **Methods** A total of 231 patients with suspected Parkinson's disease admitted to our hospital were selected, including 108 patients with primary Parkinson's disease (PD group) and 123 patients with non-primary Parkinson's disease (non-PD group), and transcranial ultrasound was used to observe the echo characteristics of substantia nigra, lenticular nucleus and raphe nucleus of the midbrain, the differences in the above ultrasound imaging features and clinical between the two groups were compared. Binary Logistic regression analysis was used to screen the predictive independent influencing factors for predicting Parkinson's disease, and a model was constructed. The diagnostic efficacy of the model for Parkinson's disease and the net clinical benefit were analyzed by receiver operating characteristics (ROC) curve and clinical decision curve. **Results** There were significant differences in age, nigrostriatal strong echo, intensity of echoes in the lenticular nucleus and continuity of the raphe nucleus between the two groups

基金项目:重庆市技术创新与应用示范社会民生类一般项目(cstc2018jscx-msybX0018)

作者单位:陆军军医大学大坪医院超声科,重庆 400020

通讯作者:李陶, Email:taoli39@tmmu.edu.cn

(all  $P < 0.05$ ). There were no significant difference in gender and clinical symptoms (tremor/myotonia and bradykinesia). Binary Logistic regression analysis showed that age, nigrostriatal strong echo area, intensity of echoes in the lenticular nucleus and continuity of the raphe nucleus were independent influencing factors for predicting Parkinson's disease (all  $P < 0.05$ ). A regression model was constructed based on the above 4 variables:  $\text{Logit}(P) = -7.338 + 0.038 \times \text{age} + 0.991 \times \text{nigrostriatal strong echo} + 1.076 \times \text{intensity of echoes in the lenticular nucleus} + 1.765 \times \text{continuity of the raphe nucleus}$ . ROC curve analysis showed that when the cutoff value of the model was 0.393, the area under the curve for predicting of Parkinson's disease was 0.851, with a sensitivity of 79.6%, a specificity of 80.5%, and a Jordon's index of 0.601. Clinical decision curve showed that the model had a good net clinical benefit when the probability thresholds were 0.1~1.0. **Conclusion** Logistic regression model based on transcranial ultrasound imaging features can be used to assist in the diagnosis of Parkinson's disease, which has good clinical application value.

**KEY WORDS** Ultrasonography; transcranial; Parkinson's disease; Substantia nigra; Raphe nucleus; Lenticular nucleus

帕金森病是一种中枢神经系统退行性疾病。据 2019 年流行病学统计, 65 岁以上人群的患病率为 1.7%<sup>[1]</sup>, 仅次于阿尔茨海默病。预计到 2030 年, 我国帕金森病患者人数将达到 500 万<sup>[2]</sup>。帕金森病作为一种慢性进展性疾病, 目前临床尚无根治方法, 仍以神经保护治疗和药物替代治疗为主<sup>[3]</sup>。帕金森病的早期诊断具有重要意义, 可以尽早干预, 延缓病情进展, 提高患者的生活质量。经颅超声是以颅骨自然薄弱的部位如颞骨鳞部、枕骨大孔、眼眶作为检测声窗, 对颅脑结构及颅底动脉血流动力学进行评价的一种无创性检查方法, 2013 年欧洲神经病学学会联盟将其纳入帕金森病诊断指南<sup>[4]</sup>, 并于 2016 年被中华医学会纳入帕金森病的诊断标准<sup>[5]</sup>。本研究应用经颅超声观察帕金森病患者中脑黑质、豆状核、中缝核回声变化, 并基于此构建 Logistic 回归模型, 探讨其在诊断帕金森病中的临床价值。

## 资料与方法

### 一、研究对象

选取 2021 年 9 月至 2023 年 9 月我院神经内科疑似帕金森病患者 231 例, 其中原发性帕金森病患者 108 例 (PD 组), 男 65 例, 女 43 例, 年龄 39~92 岁, 平均  $(69.99 \pm 1.11)$  岁; 非原发性帕金森病患者 123 例 (非 PD 组), 男 84 例, 女 39 例, 年龄 30~80 岁, 平均  $(65.98 \pm 0.81)$  岁。纳入标准: ①帕金森病诊断参考《中国帕金森病的诊断标准 (2016 版)》<sup>[5]</sup>; ②经颅超声图像清晰; ③临床资料完整。排除标准: 合并严重的心血管疾病或精神病、严重的颅内疾病、脑部外伤或相关治疗史。本研究经我院医学伦理委员会批准 [批准号: 医研伦审 (2024) 第 260 号], 所有患者均予以去识别化, 故无需患者知情同意。

### 二、仪器与方法

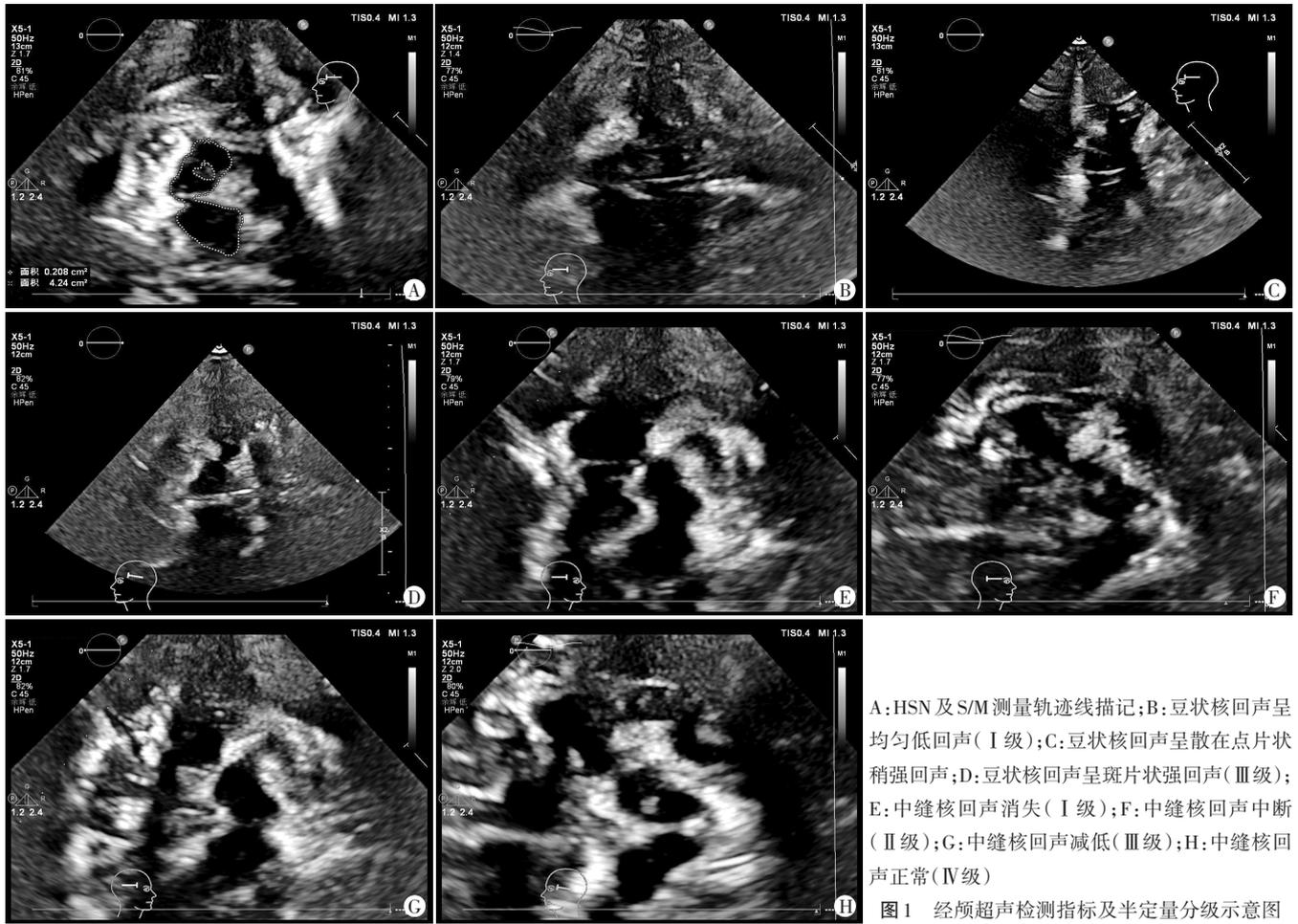
1. 超声检查: 使用 Philips EPIQ7C 彩色多普勒超声诊断仪, X5-1 相控阵探头, 频率 2.0~3.0 MHz, 显像深度 14~16 cm, 动态范围 45~55 dB, 图像亮度和增益补偿由仪器根据实际情况自动调节<sup>[6]</sup>。根据第九届欧洲神经超声学和脑血流动力学学会会议上建立的标准化流程<sup>[7-8]</sup>, 患者取侧卧位, 充分暴露双侧颞窗, 操作者先后将探头置于患者左、右侧颞窗, 经黑质层面、丘脑层面、中脑平面检测黑质强回声面积 (HSN) 或双侧 HSN 总和占中脑面积比例 (S/M), 观察豆状核回声强度及中缝核连续性。以上操作均由 2 名具有 15 年以上工作经验的超声医师完成。

2. 半定量分级并赋分: ①黑质强回声, 单侧 HSN  $\geq 0.2 \text{ cm}^2$  或 S/M  $\geq 7\%$  为阳性, 赋 1 分, 反之赋 0 分<sup>[9]</sup>; ②豆状核回声强度分为 3 级并分别赋 1~3 分<sup>[10]</sup>, 其中 I 级为呈均匀分布的低回声, 等同于周围脑实质回声, 赋 1 分; II 级为呈散在点片状稍强回声, 赋 2 分; III 级为呈斑片状强回声, 明显高于周围脑实质回声, 赋 3 分; ③中缝核连续性分为 4 级并分别赋分<sup>[11]</sup>, I 级为回声消失, 赋 4 分; II 级为回声中断, 赋 3 分; III 级为回声减低, 赋 2 分; IV 级为回声正常, 等同于红核, 赋 1 分。见图 1。

3. 临床资料收集: 通过查阅电子病历系统收集患者性别、年龄、临床症状 (震颤/肌强直、运动迟缓)。

### 三、统计学处理

应用 SPSS 26.0 统计软件和 R 语言 (4.4.1 版本), 计量资料均符合正态分布, 以  $\bar{x} \pm s$  表示, 两组比较采用两独立样本  $t$  检验; 计数资料以频数或率表示, 两组比较采用  $\chi^2$  检验。采用二元 Logistic 回归分析筛选预测帕金森病的独立影响因素, 并基于此构建模型。绘制受试者工作特征 (ROC) 曲线、临床决策曲线分析该模型



A: HSN 及 S/M 测量轨迹线描记; B: 豆状核回声呈均匀低回声 (I 级); C: 豆状核回声呈散在点片状稍强回声; D: 豆状核回声呈斑片状强回声 (III 级); E: 中缝核回声消失 (I 级); F: 中缝核回声中断 (II 级); G: 中缝核回声减低 (III 级); H: 中缝核回声正常 (IV 级)

图 1 经颅超声检测指标及半定量分级示意图

对帕金森病的诊断效能及临床净获益。P<0.05 为差异有统计学意义。

### 结 果

#### 一、两组临床资料及经颅超声图像特征比较

两组年龄、黑质强回声、豆状核回声强度、中缝核连续性比较,差异均有统计学意义(均P<0.05);性别、临床症状(震颤/肌强直、运动迟缓)比较,差异均无统计学意义。见表 1 和图 2,3。

#### 二、二元 Logistic 回归分析

单因素 Logistic 回归分析显示,年龄、黑质强回声、豆状核回声强度、中缝核连续性初步判定为预测帕金

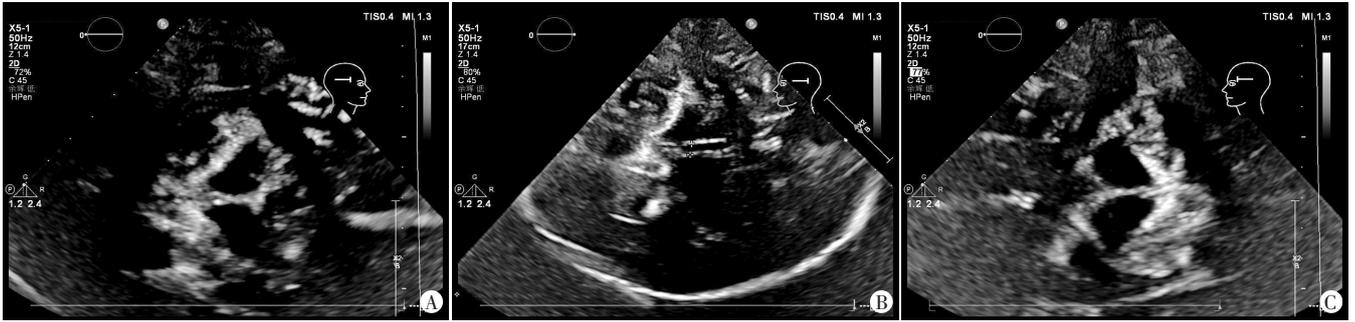
森病的潜在危险/保护因素(均P<0.05);进一步行多因素 Logistic 回归分析校正混杂因素后,上述 4 个因素仍为预测帕金森病的独立影响因素(均P<0.05)。见表 2。

#### 三、模型的构建及验证

基于上述二元 Logistic 回归分析结果构建回归模型为:  $\text{Logit}(P) = -7.338 + 0.038 \times \text{年龄} + 0.991 \times \text{黑质强回声} + 1.076 \times \text{豆状核回声强度} + 1.765 \times \text{中缝核连续性}$ 。ROC 曲线分析显示,当该模型截断值为 0.393 时预测帕金森病的曲线下面积为 0.851,灵敏度为 79.6%,特异度为 80.5%,约登指数为 0.601。见图 4。临床决策曲线分析显示,当概率阈值为 0.1~1.0 时该模型有较好的临床净获益。见图 5。

表 1 两组临床资料及经颅超声图像特征比较

组别	年龄(岁)	男/女(例)	临床症状(例)		黑质强回声(例)		豆状核回声强度(例)			中缝核连续性(例)			
			震颤/肌强直	运动迟缓	阳性	阴性	I 级	II 级	III 级	I 级	II 级	III 级	IV 级
PD 组 (108)	69.99±1.11	65/43	44	64	81	27	47	58	3	31	66	11	0
非 PD 组 (123)	65.98±0.81	84/39	45	78	41	82	91	32	0	101	21	1	0
t/χ² 值	2.968	1.651	0.419	0.419	40.062		-4.792			-8.217			
P 值	0.005	0.199	0.517	0.517	<0.001		<0.001			<0.001			



A:无HSN;B:豆状核回声强度I级;C:中缝核连续性IV级

图2 非PD组一患者(女,30岁)经颅超声图像



A:HSN≥0.2 cm²;B:豆状核回声强度II级;C:中缝核连续性II级

图3 PD组一患者(男,50岁)经颅超声图像

表2 二元Logistic回归分析结果

变量	单因素 Logistic 回归分析			多因素 Logistic 回归分析		
	OR值及其95%可信区间	P值	β值	OR值及其95%可信区间	P值	β值
年龄	1.040(1.012~1.069)	0.004	0.039	1.039(1.006~1.072)	0.021	0.038
黑质强回声	6.000(3.337~10.659)	<0.001	1.792	2.694(1.330~5.458)	0.006	0.991
豆状核回声强度	3.686(2.146~6.331)	<0.001	1.305	2.934(1.529~5.628)	<0.001	1.076
中缝核连续性	9.311(5.131~16.899)	<0.001	2.232	5.839(2.980~11.441)	<0.001	1.765

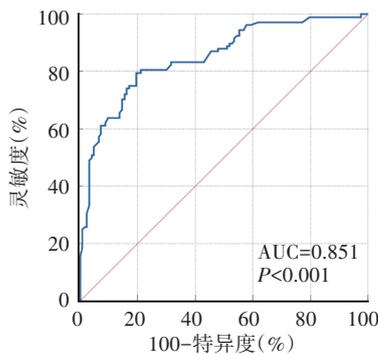


图4 回归模型预测帕金森病的ROC曲线图

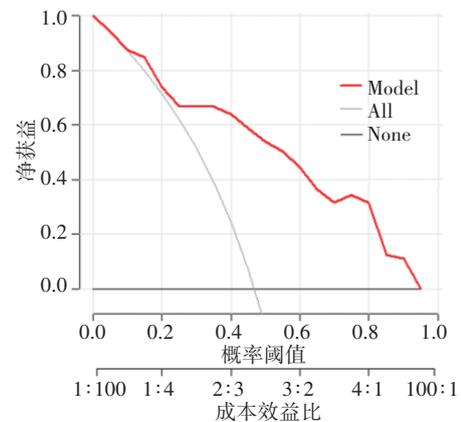


图5 回归模型预测帕金森病的临床决策曲线图

### 讨论

帕金森病是一种神经退行性疾病,主要表现为多巴胺能神经元受损,目前的诊断金标准主要以临床症状为主<sup>[5]</sup>,常用的辅助检查方法包括脑脊液标记物、影像学 and 电生理检查,其中影像学检查方法主要有MRI、PET/CT、经颅超声等。MRI诊断帕金森病具有较高的特异性,但灵敏度低(约50%),且其发现异常时疾病

往往已处于中晚期。PET/CT诊断准确性相对较高,但存在技术壁垒、不易推广、费用高昂等问题。与其他影像学技术相比,经颅超声在可操作性、可重复性、费用、安全性及患者接受度等方面均具有较大优势。此外,由于帕金森病患者临床症状的特殊性(不自主运动),进行MRI等检查有一定困难,经颅超声检查更

适用于该类患者。本研究应用经颅超声观察帕金森病患者中脑黑质、豆状核、中缝核回声变化,并基于此构建 Logistic 回归模型,探讨其在诊断帕金森病中的临床价值。

经颅超声应用于帕金森病诊断已在国内外有所报道。研究<sup>[11-12]</sup>显示,黑质强回声阳性的中老年人群(约占正常人群的 8%~10%)在未来 3~5 年内进展为帕金森病的概率是黑质强回声阴性者的 17.4~20.1 倍。另有研究<sup>[13]</sup>随访了 36 例早期诊断不明确的帕金森病患者,发现黑质强回声改变早于临床症状,提示黑质强回声可作为帕金森病早期诊断的敏感指标。此外,有文献<sup>[14]</sup>指出,经颅超声检测的中缝核回声异常降低与帕金森病患者抑郁和焦虑有关,但与运动症状无关,且豆状核回声强度、中缝核连续性(通常在抑郁症中可见)在诊断症状性帕金森综合征中有一定的提示价值。然而,目前临床上应用经颅超声诊断帕金森病仍存在部分缺陷及不足:①目前临床尚无超声定量诊断标准;②多数研究仅选用一种超声表现作为评判标准,灵敏度低;③帕金森病患者运动症状与非运动症状中由于临床表现不同所对应的测值标准也不同,尚缺乏联合诊断指标。

本研究应用经颅超声观察帕金森病患者中脑黑质、豆状核、中缝核回声变化,探讨多因素在诊断帕金森病中的临床价值,并构建了回归模型。结果显示,PD 组与非 PD 组性别、临床症状(震颤/肌强直、运动迟缓)比较差异均无统计学意义;年龄、黑质强回声、豆状核回声强度、中缝核连续性比较差异均有统计学意义(均  $P < 0.05$ ),与既往研究<sup>[9-10]</sup>结果一致,表明上述 4 个指标可用于诊断帕金森病。本研究进一步将上述差异有统计学意义的指标纳入二元 Logistic 回归分析,结果显示上述 4 个指标均为预测帕金森病的独立影响因素(均  $P < 0.05$ )。表明患者年龄和 HSN 或 S/M 越大、豆状核回声越强、中缝核连续性越差,罹患帕金森病的风险越高。基于上述指标构建回归模型,ROC 曲线分析显示,当该模型截断值为 0.393 时预测帕金森病的曲线下面积为 0.851,灵敏度为 79.6%,特异度为 80.5%,约登指数为 0.601,表明该模型具有较好的诊断效能。临床决策曲线分析也表明该模型有较好的临床净获益。与既往研究<sup>[9-10]</sup>相比,本研究运用联合诊断方法,将 4 个超声图像特征同步纳入研究范畴,构建了超声预测帕金森病模型,并发现其具有较高的诊断效能,具有一定的创新性,解决了帕金森病患者无定量标准的问题,提供了联合诊断新思路。

本研究的局限性:①本研究为单中心研究,纳入样本量相对较小,仍需更多病例予以外部验证;

②受操作医师主观因素影响,诊断结果可能存在偏倚;③部分患者尤其老年女性患者因颅缝宽度较窄,所获得的超声图像质量欠佳。待今后扩大样本量进行多中心研究深入探讨。

综上所述,基于经颅超声图像特征的 Logistic 回归模型可用于辅助诊断帕金森病,且具有较好的临床应用价值。

#### 参考文献

- [1] GBD 2016 Neurology Collaborators. Global, regional, and national burden of stroke, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016 [J]. *Lancet Neurol*, 2019, 18 (5) : 439–458.
- [2] Postuma RB, Berg D, Stern M, et al. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease [J]. *Mov Disord*, 2015, 30(12) : 1591–601.
- [3] 崔海伦, 张一帆, 管晓军, 等. 帕金森病及相关运动障碍的神经影像学诊断专家共识 [J]. *内科理论与实践* 2018, 13(5) : 320–324.
- [4] Berardelli A, Wenning GK, Antonini A, et al. EFNS/MDS-ES/ENS [corrected] recommendations for the diagnosis of Parkinson's disease [J]. *Eur J Neurol*, 2013, 20(1) : 16–34.
- [5] 中华医学会神经病学分会帕金森病及运动障碍学组, 中国医师协会神经内科医师分会帕金森病及运动障碍专业委员会. 中国帕金森病的诊断标准(2016 版) [J]. *中华神经科杂志*, 2016, 49(4) : 268–271.
- [6] 肖芳. 经颅超声对肌张力障碍与帕金森病的临床应用研究 [D]. 苏州: 苏州大学, 2014.
- [7] Walter U, Behnke S, Eyding J, et al. Transcranial brain parenchyma sonography in movement disorders: state of the art [J]. *Ultrasound Med Biol*, 2007, 33(1) : 15–25.
- [8] Berg D, Godau J, Walter U. Transcranial sonography in movement disorders [J]. *Lancet Neurol*, 2008, 7(11) : 1044–1055.
- [9] Liu Z, Shen HC, Lian TH, et al. Iron deposition in substantia nigra: abnormal iron metabolism, neuroinflammatory mechanism and clinical relevance [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1) : 14973.
- [10] Walter U. How to measure substantia nigra hyperechogenicity in Parkinson disease: detailed guide with video [J]. *J Ultrasound Med*, 2013, 32(10) : 1837–1843.
- [11] Pilotto A, Yilmaz R, Berg D. Developments in the role of transcranial sonography for the differential diagnosis of Parkinsonism [J]. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2015, 15(7) : 43.
- [12] Berg D, Siefker C, Becker G. Echogenicity of the substantia nigra in Parkinson's disease and its relation to clinical findings [J]. *J Neurol*, 2001, 248(8) : 684–689.
- [13] Hellwig S, Reinhard M, Amtage F, et al. Transcranial sonography and [18F] fluorodeoxyglucose positron emission tomography for the differential diagnosis of Parkinsonism: a head-to-head comparison [J]. *Eur J Neurol*, 2014, 21(6) : 860–866.
- [14] Bei HZ, Chen JP, Mao CJ, et al. Echogenicity changes in brainstem raphe detected by transcranial parenchymal sonography and clinical characteristics in Parkinson's disease [J]. *Front Neurol*, 2020, 11 : 821.

(收稿日期: 2024-09-03)