DOI:10.16016/j.1000-5404.201907201

经颅超声结合磁敏感加权成像技术在帕金森综合征诊断中的应用

张存程[1],凌 镜[2],黄 莺[2],杜雅灵[2],王志刚,李奇林[2] 400016 重庆,重庆医科大学附属第二医院超声科,超声分子影像重庆市重点实验室[1]; 400014 重庆,中国科学院大学重庆医院,重庆市人民医院超声科[2]

[摘要] **目的** 研究帕金森综合征(Parkinsonism)人群利用经颅超声(transcranial ultrasound,TCS)发现中脑黑质回声增强(SN^+)及磁敏感加权成像(susceptibility weighted imaging, SWI)发现"燕尾征"消失(loss of swallow tail sign,$LSTS^+$)对帕金森病(Parkinson's disease, PD)诊断的临床应用价值。**方法** 以2016年7月至2018年12月在重庆市人民医院住院治疗的116例帕金森综合征患者为研究对象,其中62例为PD组,54例为非PD组。分析帕金森综合征人群中脑黑质TCS及SWI的图像特征,通过比较分别使用TCS发现SN^+和SWI发现$LSTS^+$,以及联合使用以上两种方法诊断PD的敏感性与特异性和ROC曲线,研究TCS结合SWI在帕金森综合征诊断中的价值。**结果** PD患者SWI发现$LSTS^+$及TCS发现SN^+较非PD患者比例明显增高,以SN^+与$LSTS^+$为指标诊断帕金森病的敏感性、特异性、曲线下面积分别为80.6%、66.7%、0.737和88.7%、64.8%、0.768,联合应用两种指标诊断PD的敏感性、特异性、曲线下面面积分别为71.0%、88.9%、0.809。**结论** 帕金森综合征患者人群中,使用TCS和SWI的结果为指标诊断PD的效能相似,但使用TCS的经济性与便捷性更佳,联合两种指标较单一指标诊断PD的敏感性下降,特异性有所提高。

[关键词] 经颅超声;磁敏感加权成像;帕金森综合征;帕金森病

[中图法分类号] R445.1; R742.5 [文献标志码] A

Combination of transcranial ultrasound and susceptibility weighted imaging in diagnosis of Parkinsonism

ZHANG Cuncheng[1], LING Jing[2], HUANG Ying[2], DU Yaling[2], WANG Zhigang, LI Qilin[2] [1]Chongqing Key Laboratory of Ultrasound Molecular Imaging, Department of Ultrasonography, the Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing, 400016; [2]Department of Ultrasonography, Chongqing General Hospital, Chinese Academy of Sciences, Chongqing, 400014, China

[**Abstract**] **Objective** To analyze the diagnostic value of combination of transcranial ultrasound (TCS) found substantia nigra hyperechogenicity (SN^+) and susceptibility weighted imaging (SWI) found loss of "swallow tail sign" ($LSTS^+$) to diagnose parkinsonism, and assess the clinical value of TCS and SWI in the diagnosis of Parkinson's disease (PD). **Methods** A total of 116 patients with parkinsonism admitted the Chongqing People's Hospital from July 2016 to December 2018 were recruited in this study. And 62 of them were in the PD group and 54 in the non-PD group. The image features of TCS for nigra and SWI were analyzed in these parkinsonism patients. With SN^+ found by TCS and $LSTS^+$ found by SWI as indicators, receiver operating characteristic (ROC) curve was used to analyze the sensitivity, specificity, and area under the curve (AUC) of the 2 examinations alone or combined together in diagnosis of PD. **Results** There were more patients with SN^+ by TCS or $LSTS^+$ by SWI in the PD patients than the non-PD patients. The sensitivity, specificity and AUC of diagnosis of by using SN^+ and $LSTS^+$ to diagnose PD were 80.6%, 66.7%, 0.737 and 88.7%, 64.8%, 0.768, respectively. However, the sensitivity and specificity and AUC of their

[基金项目] 重庆市卫生计生委医学科研计划面上项目(2017MSXM054)

[通信作者] 李奇林,E-mail: 26879139@qq.com

combination for the diagnosis were 71.0%, 88.9%, and 0.809. **Conclusion** In patients with parkinsonism, the results of TCS and SWI have similar efficacy in the diagnosis of PD, but TCS is better in economics and convenience. Although the sensitivity is decreased when the 2 examinations combine together, the specificity is greatly improved.

[**Key words**] transcranial ultrasound; susceptibility weighted imaging; Parkinsonism; Parkinson's disease

Supported by the General Program of Medical Scientific Research of Chongqing Health Commission (2017MSXM054). Corresponding author: LI Qilin, E-mail: 26879139@qq.com

帕金森病(Parkinson's disease, PD)的早期诊断困难,近年来随着影像学的发展,多种影像学方法开始被应用于 PD 的诊断。经颅脑超声(transcranial ultrasound,TCS)发现 PD 患者中脑黑质(substantia nigra, SN)回声增强(SN^+)由 BECKER 等[1]于 1995 年报道以来,国内外进行了大量关于 SN^+ 与 PD 诊断方面的研究。TAO 等[2]对国内外 2005-2018 年多项研究进行分析发现,SN^+ 是诊断 PD 的良好指标。STEZIN 等[3]的研究发现,PD 患者颅脑利用磁敏感加权成像(susceptibility weighted imaging, SWI)时,中脑黑质小体相对于正常人群可视性差,表现为中脑黑质正常的"燕尾征"消失(loss of "swallow tail sign",$LSTS^+$),PD 患者的 $LSTS^+$ 不对称表现与其临床表现的不对称性亦有较好的一致性,因此认为利用 SWI 发现 $LSTS^+$ 对于 PD 具有良好的诊断效能。

帕金森叠加综合征、脑血管病、遗传病等多种疾病早期可以表现出典型的 PD 核心症状,在早期诊断过程中容易出现误诊,影响治疗效果[4-5],虽然 TCS 和 SWI 在诊断 PD 时有一定的诊断效能,但一些研究[6-7]认为单独应用 TCS 和 SWI 在鉴别诊断帕金森病及表现为帕金森综合征的其他疾病时敏感性及特异性偏低,联合 TCS 和 SWI 对 PD 进行诊断是否能够提高 PD 的诊断效能,目前尚不清楚。本研究旨在研究分别应用 SN^+ 和 $LSTS^+$ 为指标以及联合应用以上两种指标诊断 PD 的效能,探讨 TCS 联合 SWI 对帕金森综合征患者诊断 PD 的临床应用价值

1 对象与方法

1.1 研究对象

本研究以 2016 年 7 月至 2018 年 12 月在重庆市人民医院住院治疗的帕金森综合征患者为研究对象;纳入标准:①由神经内科医师根据《中国帕金森病的诊断标准(2016 版)》[8]对患者进行诊断,患者初步查体临床症状符合帕金森综合征诊断标准,并记录了国际运动障碍学会统一帕金森病评定量表(Movement Disorder Society-sponsored Unified Parkinson's Disease Rating Scale,MDS-UPDRS)第 3 部分评分;②住院期间对 SN 进行了 TCS 及 SWI 检查;③完成 TCS 及 SWI 检查后,半年内患者最后一次出院记录中,被神经内科医师明确诊断的患者,并以此为诊断 PD 及非 PD 的"金标准"。本研究前期拟纳入 161 例帕金森综合征患者,其中 34 例因为其颞窗透声差或因有 MRI 检查禁忌而排除,11 例因未获得明确诊断被排除。最终纳入研究的患者中有 62 例为确诊 PD 组,54 例为非 PD 组(其中 36 例确诊为帕金森叠加综合征,18 例确诊为继发性帕金森综合征),所有患者签署了知情同意书。本研究获得了重庆市人民医院医学伦理委员会的批准〔伦审(科研)第 S2017-006-01 号〕。

1.2 方法

1.2.1 经颅黑质超声检查 由 2 名经验丰富的主治医师级别以上的超声科医师对患者进行 TCS 检查,检查医师对患者所患疾病并不知情。采用 Philips IE Elite 超声诊断仪,配备 S5-1 和 C5-2 超声探头,深度设置为 14~17 cm,探头选择、图像增益和亮度以 SN 显示清晰为标准进行调整。患者取平卧位,头分别偏向左侧和右侧,检查者将超声探头置于患者颞窗,显示平行于大脑轴向的中脑水平切面。

根据 BERG 等[9]使用的方法对 SN 进行分级,其中 SN 内表现为均质低回声提示为Ⅰ级;SN 内出现稍高的散在点或细线状稍强回声提示为Ⅱ级;SN 内现出低于周边脑池回声的斑片状强回声提示为Ⅲ级;SN 内出现等于周边脑池回声的斑片状强回声提示为Ⅳ级;SN 内出现高于周边脑池回声的斑片状强回声提示为Ⅴ级(图 1A)。根据文献[10-11]报道的方法,对超声图像进行调整,当 SN 高回声长度与宽度均不再增加时,放大 SN 区域图像并对其进行面积测量。SN 分级≥Ⅲ级时且 SN 增强面积≥0.20 cm^2 时,认为经颅黑质超声检查为阳性,记为:"SN^+",否则为阴性,记为"SN^-"。

1.2.2 中脑黑质磁敏感加权成像 由 1 名放射科主管技师及两名经验丰富的主治医师级别以上的放射科医师对患者 SWI 检查及诊断,检查医师和技师对患

者所患疾病并不知情。采用仪器为 Siemens Magnetom Verio 3.0 T 磁共振仪,轴位 SWI 采用 3D FLASH T_2WI 序列,TR 27 ms,TE 20 ms,翻转角 15°,层厚 2.0 mm,激励次数 1,视野 230.0 mm×194.1 mm,矩阵 256×243.2,接受带宽 120 Hz/PX。使用软件将原始幅图及相位图融合。

对 SN 中层后外 1/3 处数个连续层面进行 STS 是否存在进行评价,若任何一侧 SN 的 STS 模糊或消失,我们认 SWI 检查为阳性,记为"$LSTS^+$",若双侧 STS 存在并清晰可见,我们认 SWI 检查为阴性,记为"$LSTS^-$"。

1.3 统计学分析

将 PD 组与非 PD 组的年龄、性别构成、病程及 MDS-UPDRS 第 3 部分评分进行比较,以获得两组患者一般情况的差异。将 TCS 和 SWI 分别在 PD 组与非 PD 组中的阳性率进行比较。分别以 TCS 和 SWI 发现阳性为诊断 PD 的依据,计算两种方法的敏感性、特异性及 AUC 进行对比,比较两种方法诊断 PD 的效能。当 TCS 和 SWI 的检查指标均表现为阳性时诊断为 PD,计算 TCS/SWI 联合诊断 PD 的敏感性、特异性及 AUC,分别与 TCS 及 SWI 进行比较。

采用 SPSS 25.0 统计软件。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,符合正态分布的采用 t 检验,分类资料使用率来描述,计数资料采用 χ^2 检验。检验水准:$\alpha=0.05$。

2 结果

2.1 一般资料

两组患者在年龄、性别构成的差异无统计学意义,代表疾病症状程度的 MDS-UPDRS(Ⅲ部分)评分差异无统计学意义,PD 患者组病程长于非 PD 组(表 1)。

表 1 PD 组与非 PD 组患者一般情况

组别	n	年龄/岁	男性/例	病程/年	MDS-UPDRS(Ⅲ部分)评分
PD 组	62	71.10±8.43	35	12.05±5.94[a]	18.98±6.74
非 PD 组	54	68.15±9.05	32	4.37±3.79	18.06±4.62

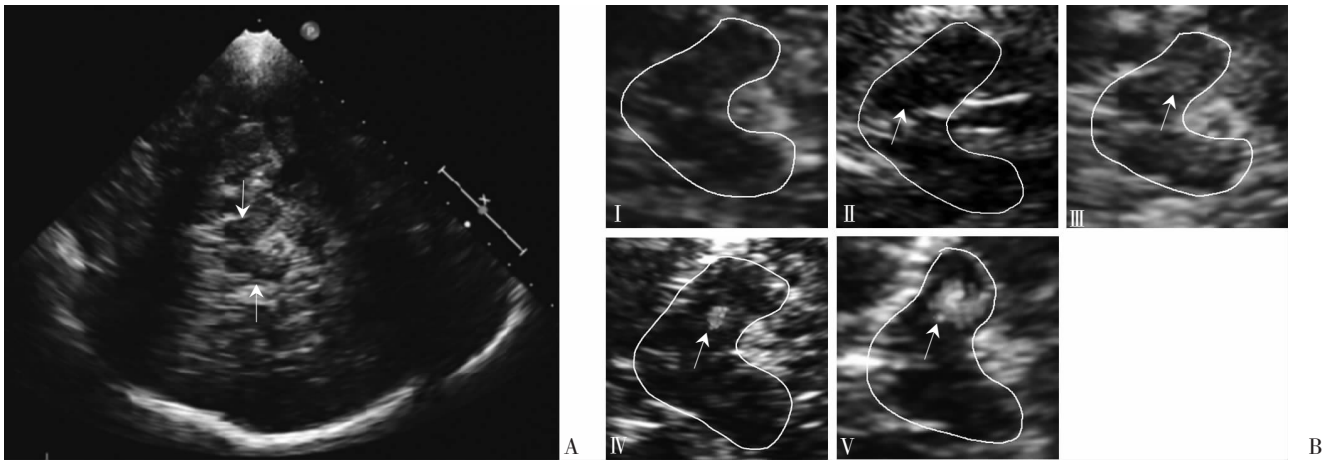
a:$P<0.01$,与非 PD 组比较

2.2 TCS 表现

TCS 中脑黑质平面的二维图像中,SN 出现在超声图像的正中,显示为蝴蝶状的低回声区,其周边环绕的强回声为脚间池(图 1A)。TCS 提示为Ⅰ级的患者 SN 呈均质低回声,TCS 提示为Ⅱ级的患者在 SN 中可见稍高的散在点或细线状稍强回声,TCS 提示为Ⅲ级的患者在 SN 中见到低于周边脚间池回声的斑片状强回声,TCS 提示为Ⅳ级的患者 SN 中的斑片状强回声约等于周边脚间池回声,TCS 提示为Ⅴ级的患者 SN 中的斑片状强回声高于周边脚间池回声(图 1B)。

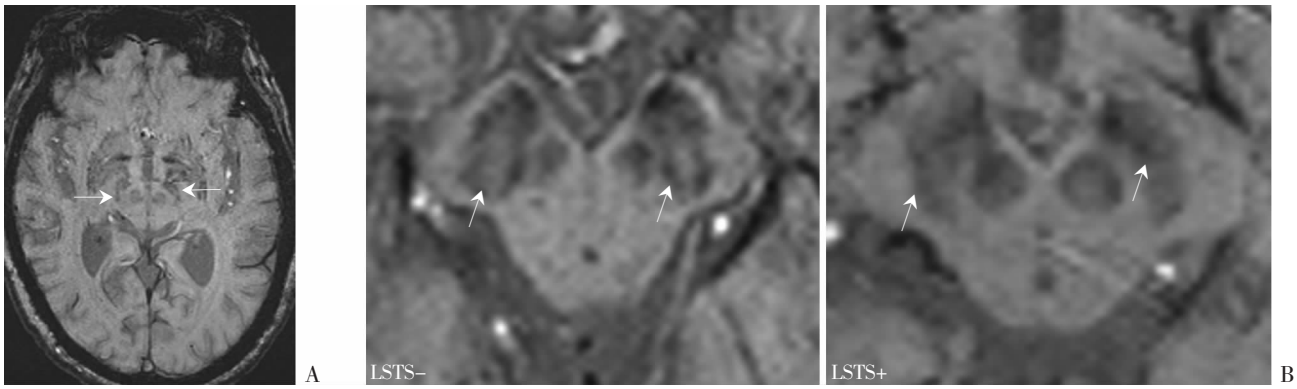
2.3 SWI 表现

SWI 中脑黑质平面,SN 位于大脑脚底与中脑被盖之间(图 2A)。SWI 提示为 $LSTS^-$的患者,SN 后约 1/3 处的黑质小体-1 表现为水滴样高信号,将其两侧的低信号区分隔开,显示为形状近似"燕子尾巴"状,称"燕尾征";SWI 提示为 $LSTS^+$的患者,SN 后约 1/3 处的正常水滴样高信号消失,两侧的低信号区连成一片,"燕尾征"消失(图 2B)。



A:TCS 检查显示的 SN 图像,箭头示双侧对称的蝴蝶状低回声区域为 SN;B:TCS 分级为Ⅰ~Ⅴ级的 SN 图像,箭头示 SN 内的异常强回声

图 1 TCS 中脑黑质平面及 TCS 提示Ⅰ~Ⅴ级患者的 SN 图像表现



A:SWI 图像上显示的中脑黑质层面,箭头示 SN;B:左图为 $LSTS^-$ 患者,箭头示 SN"燕尾征"正常存在,右图为 $LSTS^+$ 患者,箭头示 SN"燕尾征"消失

图 2 SWI 中脑黑质平面及 SWI 提示 $LSTS^-$ 与 $LSTS^+$ 患者的 SN 图像表现

2.4 TCS 与 SWI 诊断 PD 的效能

单一应用 TCS 时,PD 组与非 PD 组中分别有 50 例和 18 例被诊断为 PD。单一应用 SWI 时,PD 组与非 PD 组中分别有 55 例和 19 例被诊断为 PD。PD 组 TCS 检查的阳性率高于非 PD 组(80.6% *vs* 33.3%,$P<0.05$),其 SWI 检查的阳性率也高于非 PD 组(88.7% *vs* 35.2%,$P<0.05$)。对帕金森综合征患者应用 TCS 诊断 PD 的敏感性(80.6%)相似于应用 SWI(88.7%,$P=0.332$),应用 TCS 诊断 PD 的特异性(66.7%)相似于应用 SWI(64.8%,$P=0.689$)。分别对应用 TCS 与 SWI 诊断 PD 绘制 ROC 曲线,TCS 及 SWI 的 AUC 别为 0.737、0.768,差异无统计学意义($P=0.641$)。

联合应用 TCS 和 SWI 时,PD 组与非 PD 组中分别有 44 例和 5 例被诊断为 PD。对帕金森综合征患者联合应用 TCS 和 SWI 诊断 PD 的敏感性(71.0%)低于单一应用 TCS(80.6%)及 SWI(88.7%)诊断($P<0.05$),联合应用 TCS 和 SWI 诊断 PD 的特异性(88.9%)高于单一应用 TCS(66.7%)及 SWI(64.8%)诊断($P<0.05$)。联合应用 TCS 和 SWI 诊断 PD 的 AUC 为 0.809(图 3),与单一应用 TCS(0.737)和 SWI(0.768)比较,差异无统计学意义($P=0.259$、0.510)。

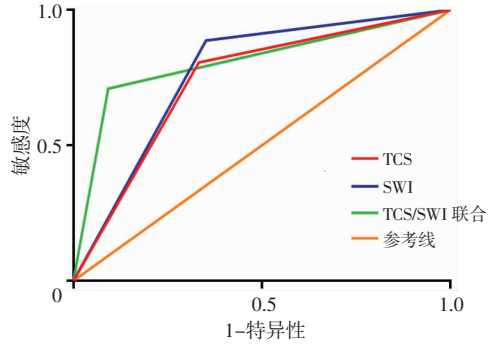


图 3 TCS、SWI 联合诊断的 ROC 曲线

3 讨论

PD 与其他表现为帕金森综合征的非 PD 患者早期症状大多相似且并不明显,所以症状和病程长度不能作为有效的诊断依据,因此疾病早期准确地鉴别诊断 PD,对于疾病的治疗及预后判断非常重要[12]。目前并没有发现能够明确诊断 PD 的临床标志物,帕金森综合征患者在初诊或筛查时常常发生误诊[13]。近年来,许多临床指标被研究用于 PD 的诊断,多个研究发现联合一些指标对 PD 进行诊断时诊断效能提高,如文献[14]报道的联合嗅觉检查和 TCS 可以提高 PD 与原发性震颤的鉴别准确率,LORIO 等[15]报道的联合 MRI 和多巴胺转运蛋白-SPECT 可以判断 PD 严重程度。因此,选择并联合应用不同的 PD 诊断指标,是提高 PD 诊断效能的研究方向之一。

有研究表明,PD 可能的发病机制之一是患者脑内铁代谢异常,铁浓度升高通过氧化应激等方式介导多巴胺神经元黑质小体-1 退化、变性[16]。黑质致密部过量的铁沉积导致的组织磁敏感度变化,PD 患者 SWI 图像上中脑黑质平面本应清晰显示的 STS 区域变得可视性差,表现为 $LSTS^+$[17],SWI 这一影像学方法清晰地反映了 PD 患者黑质区域异常的铁代谢情况。随着铁介导的多巴胺能神经元的变性、萎缩及坏死,中脑黑质出现纤维增生等组织病理学改变,在进行 TCS 检查时,这些改变导致正常的黑质低回声内出现异常高回声区,表现为 SN^+[18],因此,通过 TCS 发现的 SN^+ 被认为是中脑黑质组织病理学变化的影像学反映。

当 PD 患者与正常人群进行比较时,分别使用 TCS 和 SWI 两种方法诊断 PD 虽有良好的敏感性与特

异性,但是当 PD 患者与表现为帕金森综合征的非 PD 患者进行比较时,由于病理机制的相互重叠等影响,以上两种方法诊断 PD 的特异性明显降低[6-7]。在临床实践中,似乎 PD 患者与表现为帕金森综合征的非 PD 患者鉴别更为常见,即神经内科首诊表现为帕金森综合征的患者,需要选择适当的检测方法进行 PD 筛查及鉴别诊断。但是,SWI 和 TCS 比较哪种方法诊断 PD 的效能更高?如何选择?以及 SWI 和 TCS 联合应用是否能够提高 PD 诊断效能?目前尚不清楚。

本研究以 SWI 反映中脑黑质铁代谢异常和 TCS 反映中脑黑质病理学变化两个不同的角度进行 PD 诊断,通过与"金标准"的对比发现:单独应用两种方法时均显示出良好敏感性和较低的特异性,这与其他类似研究的结果相似。另外,本研究通过比较还发现:两种方法诊断 PD 的效能几乎一致;当联合两种方法,以两种方法同时为阳性结果时诊断 PD,较两种方法单独应用于诊断 PD 的敏感性略有下降,特异性明显提高。对此我们推测:帕金森综合征患者联合应用 TCS 和 SWI 诊断 PD 时,两种方法互为有效补充,同时参考了 PD 患者 SN 的代谢与病理变化,是 PD 诊断特异性提高的重要原因。另外,联合诊断的敏感度下降的原因可能与仪器敏感度、人为主观判断偏差等干扰导致部分 PD 患者在某一种检查时被漏诊或误判为阴性有关。随着 7T MRI 等更高分辨力的检查仪器的成功研制,以及医学影像人工智能的进步,可以预测未来 TCS 联合 SWI 诊断 PD 的敏感性将会得到极大改善,联合诊断 PD 的效能必将进一步提高。

在临床实践中,TCS 的检查价格和检查时间均仅为 SWI 的 1/5 左右,具有更出色的经济性与便捷性,加之 TCS 和 SWI 诊断 PD 的效能差别并不明显,所以 TCS 相比于 SWI 更适合于帕金森综合征患者的初诊及筛查,适合临床推广。但是,使用 TCS 单一方法诊断 PD 时较低的特异性意味着有较高的误诊率,对疾病的治疗及预后判断非常不利,因此,在复诊或需要进一步鉴别诊断 PD 时,在使用 TCS 的基础上联合使用 SWI 进行诊断,可有效降低误诊率,这将有利于 PD 的早期确诊,为临床诊治 PD 提供更有力的支持。

本研究受样本量较小限制,未能对帕金森综合征患者按照年龄、具体病种等进行分层及分类分析,下一步我们将继续收集病例,并结合更多的新技术和新方法,以探索更有效的 PD 检测方法。

综上,在帕金森综合征患者人群中,使用 TCS 发现 SN^+和 SWI 发现 $LSTS^+$这两种方法诊断 PD 的效能相似,TCS 因更佳的经济性与便捷性适合于门诊初诊与筛查。TCS/SWI 联合诊断 PD 较使用单一方法特异性明显提高。

参考文献:

[1] BECKER G, SEUFERT J, BOGDAHN U, *et al*. Degeneration of substantia nigra in chronic Parkinson's disease visualized by transcranial color-coded real-time sonography[J]. Neurology, 1995, 45(1): 182-184. DOI:10.1212/wnl.45.1.182.

[2] TAO A, CHEN G Z, DENG Y B, *et al*. Accuracy of transcranial sonography of the substantia nigra for detection of Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis[J]. Ultrasound Med Biol, 2019, 45(3): 628-641. DOI: 10.1016/j.ultrasmedbio.2018.11.010.

[3] STEZIN A, NADUTHOTA R M, BOTTA R, *et al*. Clinical utility of visualisation of nigrosome-1 in patients with Parkinson's disease[J]. Eur Radiol, 2018, 28(2): 718-726. DOI:10.1007/s00330-017-4950-5.

[4] FAIZ K W, PIHLSTRØM L. Parkinson's disease and parkinsonism[J]. Tidsskr Nor Laegeforen, 2017, 137(4): 298. DOI:10.4045/tidsskr.16.0915.

[5] 杨仕林, 吴云成. 帕金森病痴呆相关临床研究进展[J]. 中国现代神经疾病杂志, 2017, 17(2): 95-100. DOI:10.3969/j.issn.1672-6731.2017.02.003.
YANG S L, WU Y C. Progress of clinical research of Parkinson's disease dementia[J]. Chin J Contemp Neurol Neurosurg, 2017, 17(2): 95-100. DOI:10.3969/j.issn.1672-6731.2017.02.003.

[6] WANG Z B, LUO X G, GAO C. Utility of susceptibility-weighted imaging in Parkinson's disease and atypical Parkinsonian disorders[J]. Transl Neurodegener, 2016, 5: 17. DOI:10.1186/s40035-016-0064-2.

[7] SHAFIEESABET A, FERESHTEHNEJAD S M, SHAFIEESABET A, *et al*. Hyperechogenicity of substantia nigra for differential diagnosis of Parkinson's disease: A meta-analysis[J]. Parkinsonism Relat Disord, 2017, 42: 1-11. DOI:10.1016/j.parkreldis.2017.06.006.

[8] 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. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2016.04.002
Parkinson's Disease and Motor Disorder Group in Neurology

Branch of Chinese Medical Association, Parkinson's Disease and Motor Disorder in Branch of Neurology of Chinese Medical Association. Diagnostic criteria for Parkinson's disease in China (2016)[J]. Chin J Neurol, 2016, 49(4):268-271. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2016.04.002

[9] BERG D, GODAU J, WALTER U. Transcranial sonography in movement disorders[J]. Lancet Neurol, 2008, 7(11): 1044-1055. DOI:10.1016/S1474-4422(08)70239-4.

[10] 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. DOI:10.1016/j.ultrasmedbio.2006.07.021.

[11] 朱见文, 赵璨, 张伟, 等. 经颅黑质超声诊断帕金森病的临床评价[J]. 临床荟萃, 2018, 33(5): 413-415. DOI:10.3969/j.issn.1004-583x.2018.05.012.
ZHU J W, ZHAO C, ZHANG W, *et al*. Transcranial sonography in diagnosis of Parkinson's disease[J]. Clin Focus, 2018, 33(5): 413-415. DOI:10.3969/j.issn.1004-583x.2018.05.012.

[12] 梁建庆. 帕金森病的发病机制、诊断标准及治疗策略[J]. 解放军医学杂志, 2018, 43(8): 631-635. DOI: 10.11855/j.issn.0577-7402.2018.08.01.
LIANG J Q. Pathogenesis, diagnosis and treatment strategies of Parkinson's disease[J]. Med J Chin PLA, 2018, 43(8): 631-635. DOI: 10.11855/j.issn.0577-7402.2018.08.01.

[13] 刘丹, 杨成林, 陈芳. 早期帕金森病误诊分析[J]. 临床误诊误治, 2017, 30(5): 32-35. DOI:10.3969/j.issn.1002-3429.2017.05.011.
LIU D, YANG C L, CHEN F. Misdiagnosis in early Parkinson's disease[J]. Clin Misdiagn Misther, 2017, 30(5): 32-35. DOI:10.3969/j.issn.1002-3429.2017.05.011.

[14] CHEN W, TAN Y Y, HU Y Y, *et al*. Combination of olfactory test and substantia nigra transcranial sonopraphy in the differential diagnosis of Parkinson's disease: a pilot study from China[J]. Transl Neurodegener, 2012, 1(1): 25. DOI:10.1186/2047-9158-1-25.

[15] LORIO S, SAMBATARO F, BERTOLINO A, *et al*. The combination of DAT-SPECT, structural and diffusion MRI predicts clinical progression in Parkinson's disease[J]. Front Aging Neurosci, 2019, 11: 57. DOI:10.3389/fnagi.2019.00057.

[16] LIU Z, SHEN H C, LIAN T H, *et al*. Iron deposition in substantia nigra: abnormal iron metabolism, neuroinflammatory mechanism and clinical relevance[J]. Sci Rep, 2017, 7(1): 14973. DOI:10.1038/s41598-017-14721-1.

[17] 王娜, 杨华光, 李成博, 等. "燕尾征"在原发性帕金森病及多系统萎缩中的鉴别诊断价值[J]. 中国医学影像学杂志, 2018, 26(1): 11-15. DOI: 10.3969/j.issn.1005-5185.2018.01.003.
WANG N, YANG H G, LI C B, *et al*. Identification and diagnostic value of "Swallow tail appearance" in idiopathic Parkinson's disease and multi system atrophy[J]. Chin J Med Imaging, 2018, 26(1): 11-15. DOI: 10.3969/j.issn.1005-5185.2018.01.003.

[18] LOTANKAR S, PRABHAVALKAR K S, BHATT L K. Biomarkers for Parkinson's disease: recent advancement[J]. Neurosci Bull, 2017, 33(5): 585-597. DOI: 10.1007/s12264-017-0183-5.

(**收稿**:2019-07-26;**修回**:2019-09-29)

(编辑 吴培红)