

基于机器学习的大脑白质影像组学标签识别帕金森病早期阶段的应用研究

徐建国 宋侨伟 沈莹 舒震宇

【摘要】目的 使用机器学习开发并验证一种基于大脑白质的影像组学标签用于预测帕金森病(PD)的早期阶段。**方法** 从 PD 进展标记倡议数据库(PPMI)中收集 340 例受试者的影像和临床资料,包括 171 例健康对照人群和 169 例 PD 患者。所有受试者按 7:3 随机分为训练组 237 例和测试组 103 例。在训练集的基线 MRI 中,切割出三维大脑白质以提取每例患者的影像组学特征,进行降维后使用机器学习方法构建影像组学标签。利用 ROC 曲线评估影像组学标签在训练组和测试组中的诊断效能,用 Hosmer-Lemeshow 检验分析标签的拟合优度。将所有数据集按照 ROC 曲线的截断值分为高危组和低危组,比较两组 PD 患者例数,以确定标签的临床效果。利用 ROC 曲线和决策曲线(DCA)分别评估标签在所有 PPMI 数据中的准确性和净效益。**结果** 训练组和测试组的影像组学标签 AUC 分别为 0.849 和 0.824,灵敏度分别为 0.75 和 0.78,特异度分别为 0.87 和 0.87。Hosmer-Lemeshow 检验表明,标签在训练组和测试组中的拟合优度比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。将所有数据集按模型的最佳诊断阈值(截断值 = 0.133 8)分为高危组 144 例和低危组 196 例。其中高危组 PD 患者 123 例,HC 人群 21 例;低危组 PD 患者 44 例,HC 人群 152 例;两组 PD 患者例数比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。影像组学标签在所有数据集中的诊断准确性为 0.823,DCA 曲线也显示了良好的净效益。**结论** 基于常规 MRI 的大脑白质影像组学标签对 PD 患者表现出良好的鉴别性能,证明了其在 PD 患者识别中的临床应用价值。

【关键词】 影像组学 白质 磁共振成像 机器学习 帕金森病

Application of brain white matter radiomics signature based on machine learning in prediction of early-stage Parkinson's disease
XU Jianguo, SONG Qiaowei, SHEN Ying, SHU Zhenyu. Department of Radiology, Zhejiang Provincial People's Hospital(Affiliated People's Hospital of Hangzhou Medical College), Hangzhou 310014, China

Corresponding author: SHU Zhenyu, E-mail: cooljuty@hotmail.com

【Abstract】Objective To develop and validate a radiomics model for predicting Parkinson's disease(PD) based on brain white matter by machine learning. **Methods** Brain images of 340 subjects from Parkinson's progress markers Initiative(PPMI) database, including 169 PD patients(most of whom in early stage) and 171 healthy controls(HC). All subjects were randomly divided into the training($n=237$) and test($n=103$) sets with a ratio of 7:3. In the baseline MR images, the white matter was segmented to extract and score the radiomic features of each patient, and to establish radiomics model using machine learning after the dimensionality of data of training group were reduced. ROC curve was used to evaluate the diagnostic efficiency of radiomics signature in training and test sets, and Hosmer-Lemeshow test was used to analyze the goodness of fit of signature. In addition, all data sets were divided into high-risk group and low-risk group according to the cut-off value of ROC curve. The number of patients with PD in the two groups was compared to determine the clinical effect of signature. Finally, ROC curve and decision curve analysis(DCA) curve were used to evaluate the accuracy and net benefit of signature in all PPMI data. **Results** The area under curve(AUC) of radiomics model in the training and testing sets were 0.849 and 0.824, the sensitivity were 0.75 and 0.78, the specificity were 0.87 and 0.87. Hosmer-Lemeshow test showed that there was no significant difference in the fitting degree of signature in the training and testing sets($P > 0.05$). According to the best diagnostic threshold(cut-off value:

DOI: 10.12056/j.issn.1006-2785.2020.42.18.2020-3211

基金项目:浙江省中医药科技计划项目(2020ZA009)

作者单位:310014 杭州,浙江省人民医院(杭州医学院附属人民医院)放射科(徐建国、宋侨伟、舒震宇);绍兴文理学院医学部(沈莹)

通信作者:舒震宇, E-mail: cooljuty@hotmail.com

0.133 8), there were 144 subjects in the high-risk group, including 123 PD patients and 21 HC, 196 subjects in the low-risk group, including PD 44 patients and 152 HC, the number of patients with PD in the two groups was significantly different ($P < 0.05$). The diagnostic accuracy of the signature in all subjects was 0.823, and the DCA curve also showed a good net benefit.

Conclusion The radiomics model based on white matter from convention MRI is a non-invasive tool for predicting PD, which is helpful for identifying patients with PD.

【Key words】 Radiomics White matter Magnetic resonance imaging Machine learning Parkinson's disease

帕金森病(Parkinson's disease, PD)是最常见的运动相关神经退行性疾病^[1]。大多数 PD 患者确诊时已处于疾病中晚期,错过了最佳治疗时期^[2-5]。因此,寻找一种快速、准确的方法对 PD 进行早期诊断显得尤为重要。近年来,影像组学作为一种新的定量成像技术,已被应用于包括 PD 在内的多种疾病的诊断^[6-7]。而机器学习由于能提高分析结果的精确度和可靠性,已成为影像组学的重要组成部分^[8]。PD 患者大脑白质的微观结构可能在疾病的早期阶段就发生了变化,且结构变化的发生早于生理变化^[9],而已有研究表明影像组学分析可以反映白质的微观结构变化^[10]。本研究旨在探讨使用机器学习方法构建大脑白质影像组学标签用于 PD 早期诊断的可行性,以确定 PD 新的影像学标志物。

1 对象和方法

1.1 研究病例 使用 PD 进展标记倡议数据库(Parkinson's progression markers initiative, PPMI) (<http://www.ppmi-info.org>)^[11]基线数据来研究 PD 的早期阶段。经过性别和年龄匹配,从数据库中选出 171 例健康对照(healthy control, HC)人群和 169 例 PD 患者的影像和临床资料。PD 患者均是未进行药物治疗的新患者,大多处于疾病的早期。340 例受试者按 7:3 随机分为训练组 237 例和测试组 103 例。训练组男 156 例、女 81 例,年龄(61.6 ± 9.9)岁;测试组男 58 例、女 45 例,年龄(61.4 ± 10.0)岁;两组性别和年龄比较差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。两组组内 PD 患者和 HC 人群性别和年龄比较差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$),见表 1。利用训练集构建影像组学标签,并利用测试集验证标签的可靠性。本研究经浙江省人民医院伦理委员会审查通过。

1.2 白质分割与图像预处理 使用 SPM 12 软件包(<https://cn.mathworks.com/>)将所有数据的 T1FLAIR 图像自动分割成大脑灰质、白质和脑脊液。白质由两位经验丰富的神经放射科医生(放射科医生 A 和放射科医生 B)手动修正,使用 ITK-SNAP 软件(<http://www.itksnap.org>)对临床数据进行盲测。通过以下步骤完成:(1)去除非脑组织、脑干和小脑;(2)修正分割错误的区域。然后

表 1 PD 患者与 HC 人群性别和年龄比较

组别	n	性别(男/女, n)	年龄(岁)
训练组	237		
PD 患者	118	74/44	61.5 ± 9.5
HC 人群	119	82/37	61.6 ± 10.4
P 值		0.942	0.941
测试组	103		
PD 患者	51	31/20	61.4 ± 10.8
HC 人群	52	27/25	61.3 ± 9.2
P 值		0.365	0.315

注:PD 为帕金森病;HC 为健康对照

将修正的白质区域导入 Quantitative Analysis Kit(QK, version 1.2, GE Healthcare)软件进行图像预处理,将图像重新采样到 $1 \text{ mm} \times 1 \text{ mm} \times 1 \text{ mm}$ 体素尺寸,并将图像灰度级标准化为 1 到 32 阶段,以消除各向异性对提取特征的影响^[12]。

1.3 影像组学特征提取和选择 采用 QK 软件自带的特征提取软件包对白质图像进行影像组学特征提取^[12],包括直方图特征(Histogram)、形状学特征(FormFactor)、灰度共生矩阵特征(gray level co-occurrence matrix, GLCM)、游程矩阵特征(run-length matrix, RLM)和灰度区域大小矩阵特征(gray level size zone matrix features, GLZSM)。使用 Spearman 秩相关计算两个放射科医生提取特征之间的 r 值并选取 $r > 0.8$ 的特征作为最稳健的特征^[13-14]。另外,本研究采用最小冗余最大相关(the maximum relevance minimum redundancy, mRMR)算法提取训练集中的 Robust 特征^[15]。然后采用传统的套索算法(the least absolute shrinkage and selection operator, LASSO)对筛选出的特征进一步降维。最后,采用梯度增强决策树(gradient boosting decision tree, GBDT)算法进行选择,以构建影像组学标签。

1.4 影像组学标签建立 机器学习包括建立数据衍生的计算标签和方法,以提高标签的准确性、性能或预测能力,这是影像组学的一个重要组成部分^[16-17]。本研究使用 3 种机器学习分类器来构建影像组学标签模型,包括支持向量机、贝叶斯和 logistic 回归分类器。所有的机器

学习使用训练组数据构建的标签模型,测试组数据测试构建的标签模型。同时,对创建的不同的机器学习标签模型计算影像组学评分,以反映 PD 概率。最后,利用 ROC 曲线评估不同机器学习构建的影像组学标签的准确性。

1.5 影像组学标签评估 为了确定影像组学标签区分 PD 患者和 HC 人群的有效性,用 Hosmer-Lemeshow 检验分析标签的拟合优度,并使用效验曲线可视化拟合度。此外,为了评价标签的临床疗效,将所有数据集按照 ROC 曲线的截断值分为高危组和低危组。比较两组 PD 患者例数,以确定影像组学特征的临床效果。最后,利用 ROC 曲线和决策曲线(decision curve analysis, DCA)分别评估标签在所有 PPMI 数据中的准确性和净效益^[18]。

1.6 统计学处理 采用 SPSS 22.0 统计软件和 Graph-Pad Prism 6 软件包。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用两独立样本 t 检验。计数资料组间比较采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为有差异统计学意义。

2 结果

2.1 影像组学特征选择 每例患者提取 378 个影像组学特征,通过检测稳健性,保留 316 个特征。采用 mRMR 算法选择与 PD 结果相关性最大的 139 个特征,然后在 139 个特征中选择冗余度最小的 28 个特征,之后使用 LASSO 算法对选取的 28 个特征进一步降维获得 20 个特征,最后,GBDT 算法获得最优的 4 个特征用于构建标签。另外,logistic 回归显示了最佳的标签性能,因此,本研究使用 logistic 回归构建标签,具体公式如下:影像组学评分 = $0.04579241 + 0.108305416 \times \text{GLCMEntropy_angle135_offset1} - 1.16995003 \times \text{GreyLevelNonuniformity_angle45_offset7} - 0.97908198 \times \text{HaralickCorrelation_angle90_offset1} - 0.14120719 \times \text{HighGreyLevelRunEmphasis_AllDirection_offset7_SD}$ 。图 1 显示了 3 种机器学习技术的预测性能,其中 logistic 回归构建的标签的 AUC 值最高,为 0.832;支持向量机、贝叶斯构建的标签的 AUC 值分别为 0.822 和 0.816。根据公式计算影像组学评分,训练组和测试组 PD 患者和 HC 人群影像组学评分比较差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$),见图 2。影像组学评分在训练组和测试组中均显示了良好的预测效果,AUC 分别为 0.849 和 0.824,灵敏度分别为 0.75 和 0.78,特异度分别为 0.87 和 0.87,见图 3。

2.2 影像组学标签性能 效验曲线表明,影像组学标签在训练组和测试组中预测 PD 概率和实际 PD 概率具有良好的一致性。Hosmer-Lemeshow 检验表明,训练组和测试组的拟合优度比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。此外,ROC 曲线评估了所有数据集中影像组学标签的准确性,该曲线显示 AUC 为 0.823。DCA 曲线也显示了良好的净效益,这表明标签具有较高的诊断准确性,见图 4。根据影像组学标签计算所有患者的 PD 风险,将所有研究数据按模型的最佳诊断阈值(截断值=0.133 8)分为高危组 144 例和低危组 196 例。其中高危组 PD 患者 123 例,HC 人群 21 例;低危组 PD 患者 44 例,HC 人群 152 例;两组 PD 患者例数比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。

3 讨论

本研究结果证实与 HC 人群相比,PD 患者早期白质的微观结构发生了改变。此外,基于大脑白质的影像组学标签可以作为一个新的生物学标志物用于 PD 的早期诊断。

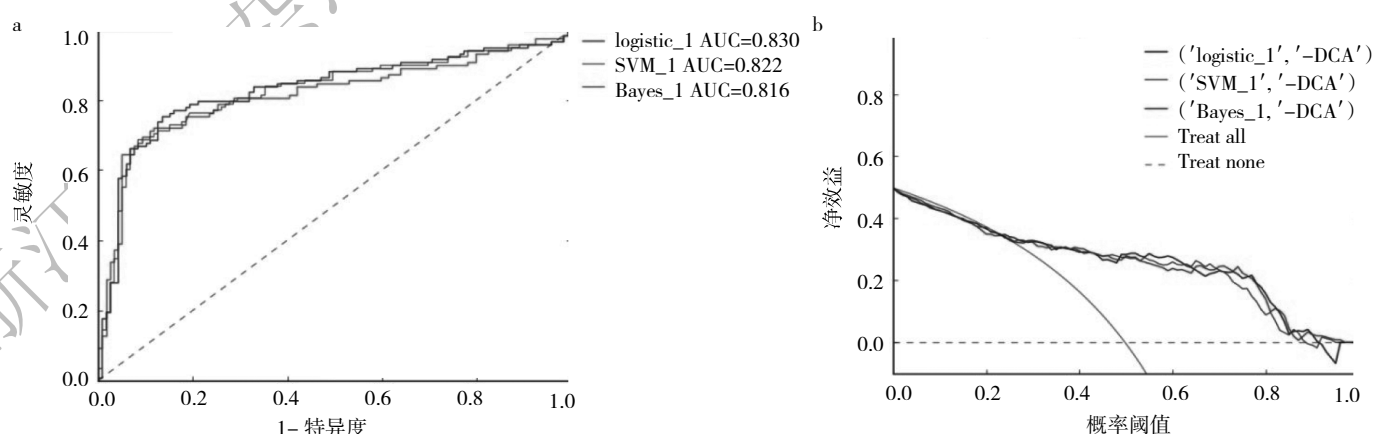


图 1 3 种机器学习的 ROC 曲线和决策曲线(DCA)(a:基于训练组数据评估 3 种机器学习的诊断效能的 ROC 曲线;b:3 种机器学习的净效能的 DCA 曲线)

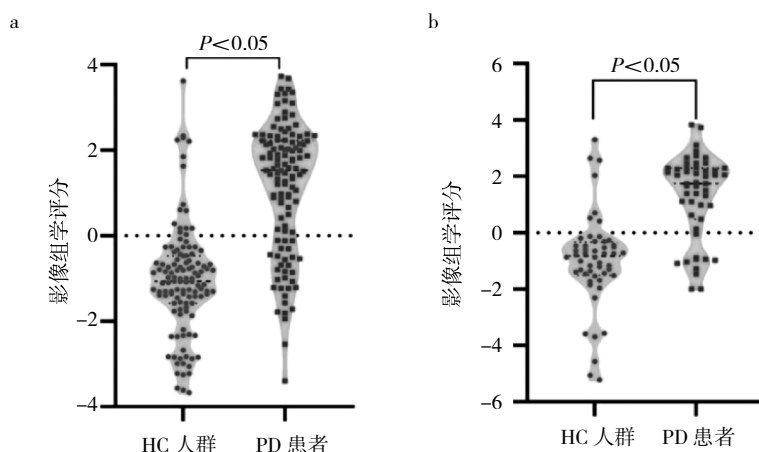


图2 训练组和测试组帕金森病(PD)患者和健康对照(HC)人群影像组学评分比较(a:训练组;b:测试组)

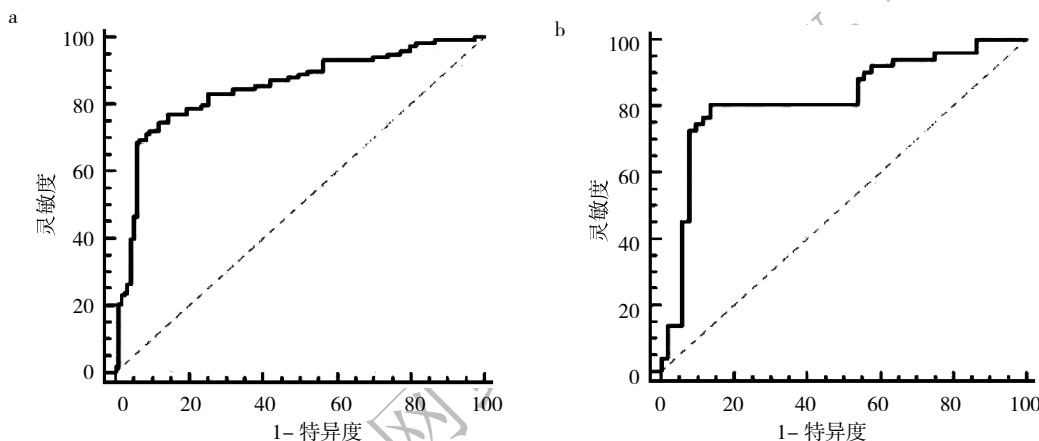


图3 影像组学评分在训练组和测试组中的诊断效能的 ROC 曲线(a:训练组;b:测试组)

脑 MRI 通常用于临床评估脑结构解剖和病理,也用于 PD 的诊断检查^[19]。然而,当临床诊断不确定时,常规 MRI 并不能提高诊断价值,尤其是在 PD 的早期阶段^[20]。虽然 T_1 加权成像(T_1WI)显示额叶和颞叶皮质萎缩可能提示与 PD 痴呆的发生有关^[21]。然而,对于常规的临床诊断工作,没有明确的诊断标准前使用传统的 MRI 序列诊断 PD 是不可靠的。虽然基于 T_1WI 的体素形态学分析可用于评估 PD 患者的大脑密度或体积差异从而识别灰质萎缩^[22],而灰质萎缩是 PD 患者的重要表现,但这一现象仅与同时患有痴呆症的 PD 患者有关^[23]。因此,大脑体素形态学分析可能不够灵敏,无法检测出 PD 患者和 HC 人群之间不同程度的局部脑改变或脑结构的细微短期变化^[24]。但本研究显示基于影像组学分析可以使用 T_1WI 区分 PD 患者和 HC 人群,这可能进一步扩大 MRI 常规序列在 PD 早期诊断中的应用。虽然 T_1WI 是基于影像组学分析技术,但不可否认的是, T_1WI 在临床实践中是很容易获得的。此外,使用白质的影像组学标签来区分 PD 患者和 HC 人群显示了良好的性

能,这进一步表明白质的变化对 PD 的高度敏感。这可能是由于白质的改变表现为轴突的退化和髓鞘的损伤,而这通常发生在疾病进展的早期阶段^[25]。另一方面,白质并不是 PD 的主要病理基础,白质特征的差异进一步证明了早期 PD 患者在脑组织中存在一种补偿机制^[26],这一机制有待进一步研究。

Adeli 等^[27]将 MRI 和单光子发射计算机断层成像术(SPECT)结合,对 PD 的诊断准确率达 97.5%,这一结果超过了本研究结果。但是,Adeli 等^[27]研究的准确性主要依赖于 SPECT, MRI 数据对诊断能力的贡献很小。而本研究结果完全依赖于 MRI 数据分析,因此具有很大的优势。另外,本研究中影像组学标签反映了大脑白质的结构改变,而之前的影像组学研究主要是基于黑质的横截面分析^[28-29]。Li 等^[30]利用黑质的影像组学特征,获得了区分早期 PD 患者和 HC 人群的 AUC 值为 0.89。Takahashi 等^[31]也使用黑质的影像组学分析获得 AUC 为 0.86。虽然这些研究结果均高于本研究结果,但单纯黑质可能无法反映 PD 早期典型的病理变化,大脑改变可

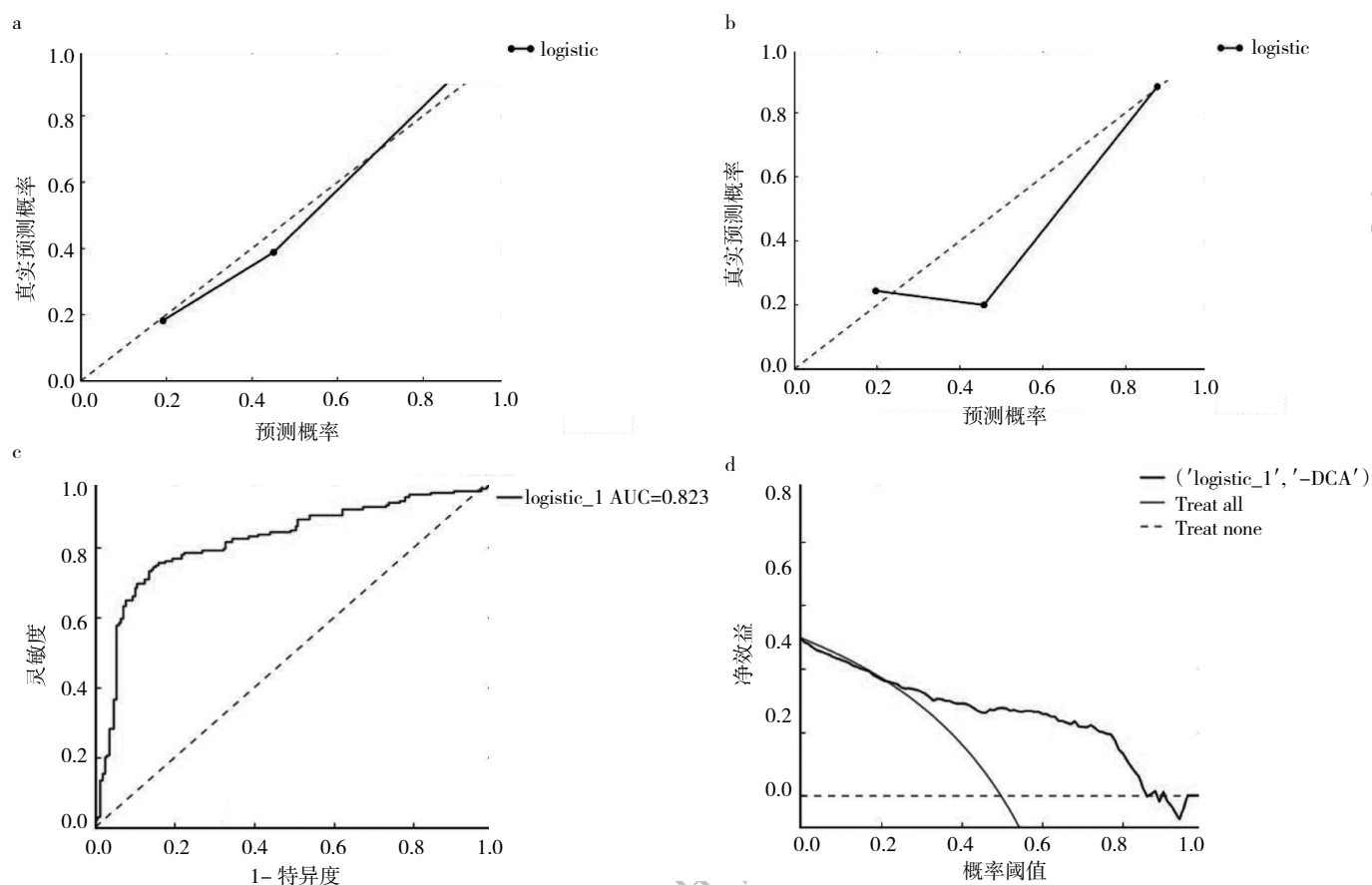


图4 影像组学标签性能(a:影像组学标签在训练组中的效验曲线;b:影像组学标签在测试组中的效验曲线;c:影像组学标签在所有数据中的 ROC 曲线;d:影像组学标签在所有数据中的决策曲线)

能更能代表与疾病相关的整体变化。此外,像黑质这样的神经核团的轮廓在常规序列中是很难观察到的。因此,完善神经核团在常规序列中的显像,规范 PD 影像标志物识别的研究方案还需要进一步完善。

本研究的一个主要优势是用于 PD 早期诊断的影像组学标签是基于多阶影像组学特征使用机器学习方法构建的,并且在本文中笔者通过不同机器学习方法构建标签的性能来筛选出最优机器学习方法,总体来说各个机器学习的标签性能结果差异并不大,也进一步说明了机器学习在构建影像组学标签中的稳定性。本研究结果还表明,所构造的标签特征均来自二阶特征,这支持了以前的研究结论,即二阶特征对于 PD 患者的分类比一阶特征更准确和敏感^[30]。在这些二阶特征中也包含了熵,它代表了肿瘤微结构变化引起的异质性。因此,与 HC 人群相比,PD 患者白质的微观结构可能已经被破坏。事实上,这也可以在其他与白质物质相关的游程矩阵(RLM)特征中观察到,这些涉及方向性的特征在某个特定角度具有较长的运行长度^[32],这一点很重要,因为健康的白质纤维束是定向和调节的,但是受损的髓鞘会

导致正常结构的丢失,使其变厚和模糊。

本研究仍然有一些局限性。首先,需要来自多个研究中心的较大样本量来验证和完善现有的工作;其次,本研究数据集均来自欧美的公用数据库,没有考虑亚洲和欧美的人种差异;最后,本研究没有考虑慢性多巴胺能药物对研究结果可能产生的影响,神经精神病患者在患病期间的药物治疗方案可能会影响大脑结构^[33],因此,长期服用药物对患者的潜在影响,应在未来仔细研究和考虑。

综上所述,本研究证明了基于机器学习的大脑白质影像组学标签可以有效地将 PD 患者和 HC 人群分开,并可用于早期 PD 的准确诊断。本研究结果也可能促进影像组学在其他神经系统疾病的进一步研究。

4 参考文献

- [1] Yang X, Liu B, Shen H, et al. Prevalence of restless legs syndrome in Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis of observational studies[J]. Sleep Med, 2018, 43:40-46. DOI:10.1016/j.sleep.2017.11.1146.
- [2] LeWitt PA. Levodopa therapy for Parkinson's disease: Pharma-

- cokinetics and pharmacodynamics[J]. *Mov Disord*, 2015, 30(1): 64–72. DOI:10.1002/mds.26082.
- [3] De Pablo-Fernández E, Lees AJ, Holton JL, et al. Prognosis and neuropathologic correlation of clinical subtypes of Parkinson disease[J]. *JAMA Neurol*, 2019, 76(4):470–479. DOI:10.1001/jama-neurol.2018.4377.
 - [4] Papagno C, Trojano L. Cognitive and behavioral disorders in Parkinson's disease: an update. I: cognitive impairments[J]. *Neurol Sci*, 2018, 39(2):215–223. DOI:10.1007/s10072-017-3154-8.
 - [5] Trojano L, Papagno C. Cognitive and behavioral disorders in Parkinson's disease: an update. II: behavioral disorders[J]. *Neurol Sci*, 2018, 39(1):53–61. DOI:10.1007/s10072-017-3155-7.
 - [6] 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.
 - [7] Shinde S, Prasad S, Saboo Y, et al. Predictive markers for Parkinson's disease using deep neural nets on neuromelanin sensitive MRI[J]. *Neuroimage Clin*, 2019, 22:101748. DOI:10.1016/j.nicl.2019.101748.
 - [8] 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.
 - [9] Rektor I, Svátková A, Vojtišek L, et al. White matter alterations in Parkinson's disease with normal cognition precede grey matter atrophy[J]. *PLoS One*, 2018, 13(1):e0187939. DOI:10.1371/journal.pone.0187939.
 - [10] Shu ZY, Shao Y, Xu YY, et al. Radiomics nomogram based on MRI for predicting white matter hyperintensity progression in elderly adults[J]. *J Magn Reson Imaging*, 2020, 51(2):535–546. DOI:10.1002/jmri.26813.
 - [11] Parkinson Progression Marker Initiative. The Parkinson Progression Marker Initiative (PPMI)[J]. *Prog Neurobiol*, 2011, 95(4):629–635. DOI:10.1016/j.pneurobio.2011.09.005.
 - [12] Sun R, Limkin EJ, Vakalopoulou M, et al. A radiomics approach to assess tumour-infiltrating CD8 cells and response to anti-PD-1 or anti-PD-L1 immunotherapy: an imaging biomarker, retrospective multicohort study[J]. *Lancet Oncol*, 2018, 19(9): 1180–1191. DOI:10.1016/S1470-2045(18)30413-3.
 - [13] Shu Z, Fang S, Ding Z, et al. MRI-based Radiomics nomogram to detect primary rectal cancer with synchronous liver metastases[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1):3374. DOI:10.1038/s41598-019-39651-y.
 - [14] Wu J, Aguilera T, Shultz D, et al. Early-stage non-small cell lung cancer: quantitative imaging characteristics of (18)F fluorodeoxyglucose PET/CT allow prediction of distant metastasis[J]. *Radiology*, 2016, 281(1):270–278. DOI:10.1148/radiol.2016151829.
 - [15] Liu Y, Gu W, Zhang W, et al. Predict and analyze protein glycation sites with the mRMR and IFS methods[J]. *Biomed Res Int*, 2015, 2015:561547. DOI:10.1155/2015/561547.
 - [16] Watson DS, Krutzinna J, Bruce IN, et al. Clinical applications of machine learning algorithms: beyond the black box[J]. *BMJ*, 2019, 364:1886. DOI:10.1136/bmj.1886.
 - [17] Chen R, Liu X, Jin S, et al. Machine Learning for drug-target interaction prediction[J]. *Molecules*, 2018, 23(9):2208. DOI:10.3390/molecules23092208.
 - [18] Van Calster B, Wynants L, Verbeek JFM, et al. Reporting and interpreting decision curve analysis: a guide for investigators[J]. *Eur Urol*, 2018, 74(6):796–804. DOI:10.1016/j.eururo.2018.08.038.
 - [19] Heim B, Krismer F, De Marzi R, et al. Magnetic resonance imaging for the diagnosis of Parkinson's disease[J]. *J Neural Transm (Vienna)*, 2017, 124(8):915–964. DOI:10.1007/s00702-017-1717-8.
 - [20] Meijer FJ, Aerts MB, Abdo WF, et al. Contribution of routine brain MRI to the differential diagnosis of parkinsonism: a 3-year prospective follow-up study[J]. *J Neurol*, 2012, 259(5):929–935. DOI:10.1007/s00415-011-6280-x.
 - [21] Jokinen P, Brück A, Aalto S, et al. Impaired cognitive performance in Parkinson's disease is related to caudate dopaminergic hypofunction and hippocampal atrophy[J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2009, 15(2):88–93. DOI:10.1016/j.parkreldis.2008.03.005.
 - [22] Díez-Cirarda M, Ojeda N, Peña J, et al. Long-term effects of cognitive rehabilitation on brain, functional outcome and cognition in Parkinson's disease[J]. *Eur J Neurol*, 2018, 25(1):5–12. DOI:10.1111/ene.13472.
 - [23] Foo H, Mak E, Yong TT, et al. Progression of subcortical atrophy in mild Parkinson's disease and its impact on cognition[J]. *Eur J Neurol*, 2017, 24(2):341–348. DOI:10.1111/ene.13205.
 - [24] Mollenhauer B, Zimmermann J, Sixel-Döring F, et al. Monitoring of 30 marker candidates in early Parkinson disease as progression markers[J]. *Neurology*, 2016, 87(2):168–177. DOI:10.1212/WNL.0000000000002651.
 - [25] Burke RE, O'Malley K. Axon degeneration in Parkinson's disease [J]. *Exp Neurol*, 2013, 246:72–83. DOI:10.1016/j.expneurol.2012.01.011.
 - [26] Mizuno Y, Hasegawa K, Kondo T, et al. Clinical efficacy of istradefylline (KW-6002) in Parkinson's disease: a randomized, controlled study[J]. *Mov Disord*, 2010, 25(10):1437–1443. DOI:10.1002/mds.23107.
 - [27] Adeli E, Wu G, Saghaei B, et al. Kernel-based joint feature selection and max-margin classification for early diagnosis of Parkinson's disease[J]. *Sci Rep*, 2017, 7:41069. DOI:10.1038/srep41069.
 - [28] Klyuzhin IS, Gonzalez M, Shahinfard E, et al. Exploring the use of shape and texture descriptors of positron emission tomography tracer distribution in imaging studies of neurodegenerative disease[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2016, 36(6):1122–1134. DOI:10.1177/0271678X15606718.
 - [29] Sikiö M, Holli-Helenius KK, Harrison LC, et al. MR image texture in Parkinson's disease: a longitudinal study[J]. *Acta Radiol*,

(下转第 1964 页)

- comparing laser intra-hemorrhoidal coagulation and milligan-morgan hemorrhoidectomy[J]. *J Invest Surg*, 2017, 30(5): 325-331. DOI:10.1080/08941939.2016.1248304.
- [4] Cologne KG, Linnebur M, Senagore AJ. Procedure for prolapse and hemorrhoids complication solutions: repair of a completely closed off rectum[J]. *Dis Colon Rectum*, 2018, 61(6):751. DOI:10.1097/DCR.0000000000001098.
- [5] 中华医学会外科学分会结直肠肛门外科学组, 中华中医药学会肛肠病专业委员会, 中国中西医结合学会结直肠肛门病专业委员会. 痔临床诊治指南(2006 版)[J]. *中华胃肠外科杂志*, 2006, 5:461-463. DOI:10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2006.05.039.
- [6] 安阿玥. 肛肠病学[M]. 3 版. 北京:人民卫生出版社, 2015:117-120.
- [7] Zhang GX, Liang RW, Wang J, et al. Network meta-analysis of randomized controlled trials comparing the procedure for prolapse and hemorrhoids, Milligan-Morgan hemorrhoidectomy and tissue-selecting therapy stapler in the treatment of grade III and IV internal hemorrhoids[J]. *Int J Surg*, 2020, 74:53-60. DOI:10.1016/j.ijsu.2019.12.027.
- [8] 陈华, 陈泓磊, 万星阳, 等. 早期扩肛预防环状混合痔术后肛门狭窄的临床疗效[J]. *中国医学创新*, 2016, 17:123-125. DOI:10.3969/j.issn.1674-4985.2016.17.035.
- [9] Parks AG. Hemorrhoidectomy[J]. *Adv Surg*, 1971, 5:1-50.
- [10] Thomson W. The nature of hemorrhoids[J]. *Br J Surg*, 1975, 62(7):542-552. DOI:10.1002/bjs.1800620710.
- [11] Loder PB, Kamm MA, Nicholls RJ, et al. Haemorrhoids: pathology, pathophysiology and aetiology[J]. *Br J Surg*, 1994, 81(7):81. DOI:10.1002/bjs.1800810707.
- [12] Altomare DF, Picciariello A, Pecorella G, et al. Surgical management of haemorrhoids: an Italian survey of over 32000 patients over 17 years[J]. *Colorectal Dis*, 2018, 20(12):1117-1124. DOI:10.1111/codi.14339.
- [13] Longo A. Treatment of hemorrhoids disease by reduction of mucosa and hemorrhoidal prolapse with a circular suturing device: a new procedure[C]. Rome: the 6th World Congress of Endoscopic Surgery, 1998:777-784.
- [14] Tetsuo Y. Japanese Practice Guidelines for Anal Disorders I. Hemorrhoids[J]. *J Anus Rectum Colon*, 2018, 1(3): 89-99. DOI:10.23922/jarc.
- [15] 中国中西医结合学会大肠肛门疾病专业委员会. 痔药倍注射疗法临床应用指南(2017 版)[J]. *中华胃肠外科杂志*, 2017, 20(12):1434-1436. DOI:10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2017.12.026.
- [16] Vidal V. Haemorrhoids[J]. *Cardiovasc Inter Rad*, 2019, 42(3): S115-S117. DOI:10.1007/s00270-019-02282-x.
- [17] West MA, Whitehurst L, Ahmed J, et al. Morbidity after haemorrhoidal surgery: a recent case series in a district general hospital[J]. *Colorectal Dis*, 2017, 19:10. DOI:10.1111/codi.13850.
- [18] Muhammad IB, Muhammad SS, Mirza KB. Milligan-morgan (open) versus ferguson haemorrhoidectomy(closed): a systematic review and meta-analysis of published randomized, controlled trials[J]. *World J Surg*, 2016, 40(6):1509-1519. DOI:10.1007/s00268-016-3419-z.
- [19] 吴锋, 肖秋平, 郭晓晖. 痔术后继发性大出血病例回顾分析及防治体会[J]. *中医临床研究*, 2017, 9(27):143-145. DOI:10.3969/j.issn.1674-7860.2017.27.064.
- [20] Lestar B, Penninckx F, Kerremans R. The composition of anal basal pressure. An in vivo and in vitro study in man[J]. *Int J Colorectal Dis*, 1989, 4(2):118-122. DOI:10.1007/BF01646870.
- [21] Leventoğlu S, Menteş BB, Akin M, et al. Haemorrhoidectomy with electrocautery or ultrashears and stapled haemorrhoidopexy [J]. *Anz J Surg*, 2008, 78:389-393. DOI:10.1111/j.1445-2197.2008.04483.x.

(收稿日期:2020-05-15)

(本文编辑:陈丹)

(上接第 1959 页)

2015, 56(1):97-104. DOI:10.1177/0284185113519775.

[30] Li G, Zhai G, Zhao X, et al. 3D texture analyses within the substantia nigra of Parkinson's disease patients on quantitative susceptibility maps and R2* maps[J]. *Neuroimage*, 2019, 188: 465-472. DOI:10.1016/j.neuroimage.2018.12.041.

[31] Takahashi H, Watanabe Y, Tanaka H, et al. Comprehensive MRI quantification of the substantia nigra pars compacta in Parkinson's disease[J]. *Eur J Radiol*, 2018, 109:48-56. DOI:10.1016/j.ejrad.2018.06.024.

[32] Li Z, Mao Y, Huang W, et al. Texture-based classification of different single liver lesion based on SPAIR T2W MRI images[J]. *BMC Med Imaging*, 2017, 17(1):42. DOI:10.1186/s12880-017-0212-x.

[33] Zeng LL, Shen H, Liu L, et al. State-dependent and trait-related gray matter changes in nonrefractory depression[J]. *Neuroreport*, 2015, 26(2):57-65. DOI:10.1097/WNR.0000000000000301.

(收稿日期:2020-05-14)

(本文编辑:陈丽)

• 1964 •