

常规 MRI 泪腺结构定量测量在甲状腺相关眼病激素治疗疗效预测中的价值

陈露, 胡昊, 陈文, 陈欢欢, 许晓泉, 吴飞云

【摘要】 目的:探讨常规 MRI 泪腺结构定量测量在预测中重度-活动期甲状腺相关眼病(TAO)激素治疗疗效中的价值。**方法:**对 40 例中重度-活动期 TAO 患者行激素治疗前眼眶常规 MRI 检查。分别测量泪腺突出度、长径、短径及信号强度标准差,同时计算泪腺与同侧颞肌信号强度比。比较治疗敏感组与不敏感组间泪腺各定量参数差异,采用受试者工作特征曲线分析有差异的参数在激素治疗疗效预测中的效能。**结果:**激素治疗敏感组泪腺突出度明显>不敏感组($P=0.003$),余泪腺各定量参数均无组间统计学差异($P>0.05$)。泪腺突出度与 CAS 及 NOSPECS 评分呈明显正相关性($r=0.440, 0.442; P<0.001$)。以泪腺突出度 ≤ 9.30 预测治疗敏感,可获得最优效能(曲线下面积 0.700, 敏感度 60.0%, 特异度 84.0%)。**结论:**泪腺突出度在临床中测量简便,可作为预测 TAO 激素治疗疗效有效影像学指标。

【关键词】 甲状腺相关性眼病; 磁共振成像; 泪器

【中图分类号】 R771.1; R445.2; R322.91 **【文献标识码】** A

【文章编号】 1000-0313(2021)06-0728-05

DOI:10.13609/j.cnki.1000-0313.2021.06.007

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



Quantitative measurements of lacrimal gland on conventional MRI in predictive value of glucocorticoid therapy for thyroid-associated ophthalmopathy CHEN Lu, HU Hao, CHEN Wen, et al. Department of Radiology, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029, China

【Abstract】 Objective: To evaluate the value of quantitative measurements of lacrimal gland on conventional magnetic resonance imaging (MRI) in predicting the therapeutic effect of glucocorticoid in patients with moderate-to-severe and active thyroid-associated ophthalmopathy (TAO). **Methods:** Forty moderate-to-severe and active TAO patients, who underwent conventional orbital MRI before treatment, were enrolled. The herniation, length, width, standard deviation of signal intensity for lacrimal gland were measured, and the signal intensity ratio of lacrimal gland to the ipsilateral temporal muscle (SIR) were calculated as well. All the measurements were compared between responsive group and the unresponsive group. Receiver operating characteristic curve analyses were used to assess the predictive value of identified independent variables. **Results:** Responsive group showed significantly higher lacrimal gland herniation than unresponsive group ($P=0.003$), while all the other quantitative parameters were demonstrated no significant difference between two groups (all $P>0.05$). Lacrimal gland herniation showed significant correlation with clinical activity score (CAS) and NOSPECS ($r=0.440, 0.442; P<0.001$). Setting 9.30 as threshold value for lacrimal gland herniation, the optimal predicative value can be achieved (AUC, 0.700; Sensitivity, 60.0%, Specificity, 84.0%). **Conclusion:** Lacrimal gland herniation was easily measured, and may assist in predicting responsive of glucocorticoid therapy in patients with moderate-to-severe and active TAO.

【Key words】 Thyroid associated ophthalmopathies; Magnetic resonance imaging; Lacrimal apparatus

作者单位:210029 南京医科大学第一附属医院放射科
(陈露、胡昊、陈文、许晓泉、吴飞云), 内分泌科(陈欢欢)

作者简介:陈露(1996-),女,安徽宿州人,硕士研究生,住院医师,主要从事头颈影像诊断工作。

通信作者:吴飞云, Email: wufeiyundd@163.com

基金项目:国家自然科学基金资助项目(81801659)

甲状腺相关眼病(thyroid-associated ophthalmopathy, TAO)是临床上最常见的自身免疫性眼病^[1]。糖皮质激素静脉冲击是治疗中重度-活动期 TAO 患

者首选方案^[2,3],既往研究发现即使进行标准化入组筛查及治疗,仍有1/3患者对于激素治疗不敏感^[2,3]。大剂量使用糖皮质激素可诱发或加重感染、引起骨质疏松、缺血性骨坏死、消化道溃疡等一系列不良反应,甚至延误最佳治疗时机导致病情进展^[4,5]。因此,在激素冲击治疗前准确预测TAO患者对治疗的反应性至关重要。

随着磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)在眼眶疾病评估中的应用日益广泛^[6,7],研究发现基于常规MRI眼外肌及眶内脂肪结构定量参数与激素治疗反应性有关^[8,9]。然而,其预测治疗反应效能仍然有限且不同研究结果间存在较大出入。泪腺是TAO发生发展过程中作用的另一个重要靶点^[10-12],既往基于泪腺的影像学提示泪腺结构定量测量可辅助TAO诊断及分期^[12],但其在预测TAO患者糖皮质激素治疗反应中的价值国内尚无报道。因此,本研究基于3T-MR常规图像对TAO患者泪腺结构进行定量测量,旨在探讨泪腺定量参数在TAO激素治疗疗效预测中的价值。

材料与方法

1. 临床资料

本研究经本院伦理委员会批准。对2017年5月—2019年1月在本院诊断为中重度-活动期的40名TAO患者(平均年龄 48.88 ± 11.33 ;男:女16:24)进行回顾性分析。纳入标准:①治疗前行常规眼眶MRI检查;②图像质量满足分析要求;③年龄18~65岁;④病程 < 18 个月^[9];⑤甲状腺功能正常或接近正常(正常参考值:FT3, $3.10 \sim 6.80$ pmol/L; FT4, $12.00 \sim 22.00$ pmol/L; TSH, $0.27 \sim 4.20$ mIU/L);⑥在6个月内无糖皮质激素治疗、放射治疗及眼眶手术减压病史;⑦无极重度威胁视力TAO。所有患者均行总疗程12周累计剂量为4.5g的甲强龙静脉滴注治疗。

2. 临床评估

临床活动性评估基于改良的7分制临床活动性评分(clinical activity score, CAS)^[13],以单眼为单位,定义CAS ≥ 3 分为活动期,CAS < 3 分为非活动期。临床严重度评估采用改良的17分制NOSPECS分级法^[14],定义0~3分为轻度,4~7分为中度,8~17分为重度。

激素治疗疗效评估由1名内分泌科医生及1名眼科医生协助完成。分别于治疗前及治疗结束后6个月对患者进行临床专科评估,依据治疗反应分为敏感组与不敏感组。①治疗敏感组定义标准:CAS下降 ≥ 2 分且CAS < 3 分,伴以下至少一项临床表现而无其他各项进展:眼球突出下降 ≥ 2 mm;睑裂宽度下降 \geq

2 mm;眼球运动好转,复视评分下降 ≥ 1 级(持续至间断,间断至短暂,短暂至无);眼内压下降 ≥ 2 mmHg;视力好转 ≥ 1 行Snellen线。②治疗不敏感组定义标准:CAS下降 < 2 分或仍处于活动期(CAS ≥ 3 分)^[11,15]。

3. MRI检查

使用3.0T MR扫描仪(Skyra,西门子,德国)及20通道头颈联合线圈。常规扫描序列:轴面T₁WI (TR 635 ms, TE 6.7 ms);轴面、冠状面及矢状面脂肪抑制(fat suppression, FS)T₂WI序列(TR 4000 ms, TE 75~117 ms)。其他具体参数①轴面T₁WI及T₂WI-FS序列:视野20 cm;扫描矩阵320 \times 320;层厚3.0 mm;层数20。②冠状面T₂WI-FS序列:视野18 cm;扫描矩阵224 \times 320;层厚3.5 mm;层数18。③矢状面T₂WI-FS序列:视野18 cm;扫描矩阵346 \times 384;层厚3.5 mm;层数17。

4. 图像分析

泪腺眶部及睑部在影像上不易区分,故本研究中合并测量。泪腺结构定量测量参数①泪腺突出度:基于轴面T₂WI-FS图像选择两侧眼球及视神经显示最清晰层面,测量两侧泪腺最前端至两侧颧弓最前端连线的垂直距离(图1a)^[16];②泪腺长径及短径:基于冠状面T₂WI-FS图像选择泪腺显示最大层面,测量泪腺最上缘至最下缘距离为长径,垂直于冠状位长径,测量泪腺最内侧缘至最外侧缘距离为短径(图1b);③泪腺/颧肌信号强度比值(signal intensity ratio, SIR)及泪腺信号强度标准差(standard deviation, SD):基于冠状面T₂WI-FS图像选择泪腺显示最大层面,手动勾画泪腺全层感兴趣区(region of interest, ROI),记录泪腺平均信号强度及信号强度SD值(图1c)并在颧肌处勾画圆形ROI(面积为5~10 mm²,图1d),记录颧肌平均信号强度,计算泪腺/颧肌SIR。所有定量参数均由两位从事头颈部影像诊断超过4年的医师独立测量,间隔1月后,其中1名医师再次进行测量。

5. 统计学分析

使用SPSS 23.0软件进行统计学分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。采用Kolmogorov-Smirnov法进行正态性检验,采用独立样本 t 检验或Mann-Whitney U 检验对泪腺定量参数进行组间比较。年龄、性别、吸烟史、CAS、NOSPECS评分的组间差异采用Mann-Whitney U 检验或卡方检验。对泪腺各定量参数与CAS及NOSPECS评分间的相关性行Spearman相关分析。采用受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic curve, ROC)分析有差异的参数在激素治疗疗效预测中的效能,取约登指数(灵敏度+特异度-1)最大化时所对应的临界值为最佳阈值。采用

组内相关系数(intra-class correlation coefficient, ICC)对两位医师的泪腺定量测量进行一致性评价, ICC在0~1.00之间: <0.4为一致性差; 0.41~0.6为一致性中等; 0.61~0.8为一致性良好; 0.81~1.00为一致性优。

结果

40例TAO患者激素治疗中, 敏感组25例(平均年龄 50.16 ± 11.27 ; 男:女8:17), 不敏感组15例(平均年龄 46.73 ± 11.48 ; 男:女8:7)。激素治疗敏感组与不敏感组年龄、性别、吸烟史、CAS及NOSPECS差异均无统计学意义($P > 0.05$, 表1)。

泪腺各定量参数观察者间测量的一致性为良好或优(ICC 0.781~0.975), 观察者内测量的一致性均为优(ICC 0.836~0.980, 表2)。泪腺突出度在激素治疗敏感组明显>不敏感组(11.27 ± 2.34 vs 9.50 ± 2.67 , $P = 0.003$), 余泪腺各定量参数均无组间统计学差异($P > 0.05$, 表2)。泪腺各定量参数中仅泪腺突出度与CAS($r = 0.440$, $P < 0.001$)及NOSPECS($r = 0.442$, $P < 0.001$)呈明显正相关性(图2)。以泪腺突出度 ≤ 9.30 预测治疗敏感, 可获得最优诊断效能(曲线下面积0.700, 敏感度60.0%, 特异度84.0%, 图3)。

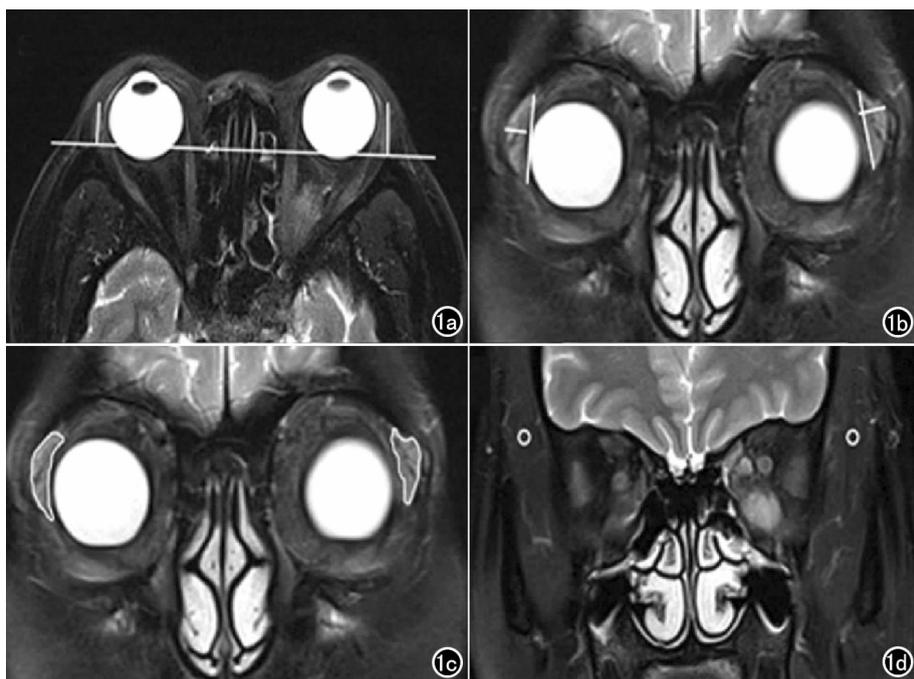


图1 a) 泪腺突出度测量图:轴面 T_2 WI-FS图像选择两侧眼球及视神经显示最清晰层面,测量两侧泪腺最前端至两侧颧弓最前端连线的垂直距离; b) 泪腺长径及短径测量图:冠状面 T_2 WI-FS图像选择泪腺显示最大层面,测量泪腺最上缘至最下缘距离为长径,垂直于冠状面长径,测量泪腺最内侧缘至最外侧缘距离为短径; c) 泪腺信号强度测量图:冠状面 T_2 WI-FS图像选择泪腺显示最大层面,手动勾画泪腺全层感兴趣区; d) 颞肌信号强度测量:冠状面 T_2 WI-FS图像在颞肌处勾画圆形感兴趣区(面积 $5 \sim 10 \text{mm}^2$)。

讨论

活动期TAO患者糖皮质激素治疗疗效预测是目前临床上一大难点。既往临床医师多依据前期治疗反应、吸烟史等进行经验性评估,但缺乏预测精度^[8,9]。

表1 TAO患者激素治疗敏感组与不敏感组临床参数比较

参数	敏感组(n=25)	不敏感组(n=15)	χ^2/Z	P
性别(男/女)	8/17	8/7	1.778	0.182
年龄(岁)	50.16 ± 11.27	46.73 ± 11.48	-0.965	0.346
吸烟史	8	7	0.860	0.354
CAS	3.76 ± 0.97	3.53 ± 1.06	-0.922	0.391
NOSPECS评分	6.48 ± 1.98	6.20 ± 2.31	-0.653	0.525

注: CAS为临床活动性评分

表2 TAO患者激素治疗敏感组与不敏感组各泪腺定量参数比较

参数	敏感组	不敏感组	P	t/Z	ICC	
					观察者内	观察者间
泪腺突出度(mm)	11.27 ± 2.34	9.50 ± 2.67	-3.104	0.003	0.925	0.910
长径(mm)	14.68 ± 3.89	13.91 ± 4.20	-1.019	0.308	0.866	0.781
短径(mm)	5.81 ± 2.22	5.31 ± 1.92	-1.016	0.313	0.836	0.808
SIR	2.17 ± 0.52	2.18 ± 0.53	-0.070	0.945	0.980	0.975
SD	67.19 ± 23.16	65.53 ± 18.80	-0.332	0.741	0.893	0.831

注: ICC为组内相关系数; SIR泪腺信号强度与同侧颞肌信号强度比; SD信号强度标准差

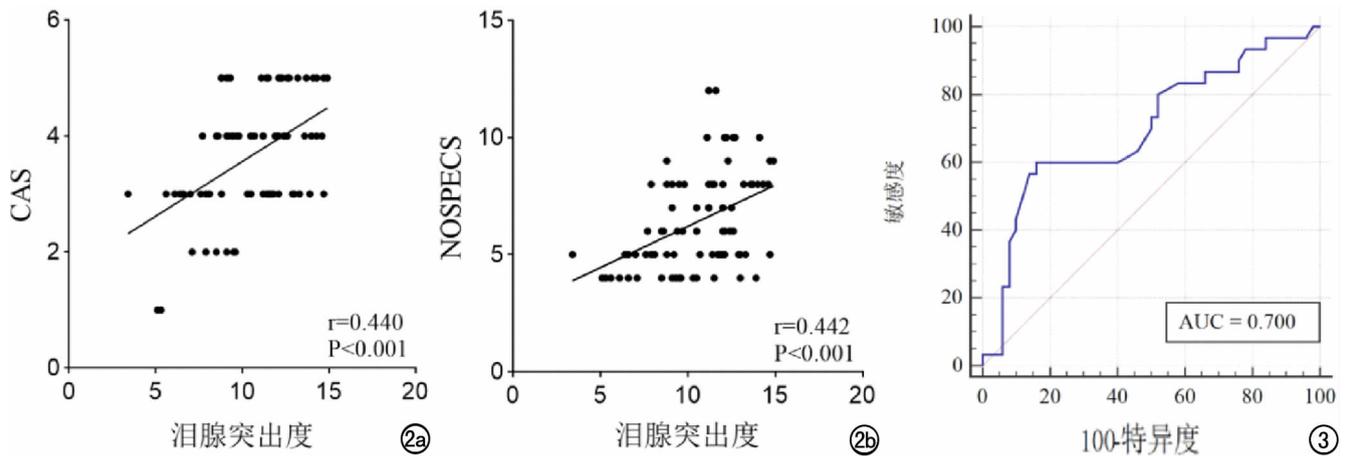


图2 泪腺突出度与 a)CAS 及 b)NOSPECS 评分相关性结果。 图3 泪腺突出度预测甲状腺相关眼病激素治疗疗效 ROC 曲线。

随着眼眶 MR 在 TAO 中逐步应用,近年来有研究者发现基于眼外肌与眶内脂肪的厚度与信号强度值与 TAO 患者激素治疗反应性有关,但尚无统一研究结论^[8,9,17]且诊断准确度仍然有限。究其原因可能与活动期 TAO 激素治疗抵抗的具体机制仍不清楚有关。本研究笔者创新性聚焦于泪腺结构定量参数与激素治疗反应性的作用关系,旨在寻找可辅助活动期 TAO 激素治疗疗效预测的有效泪腺影像学指标,并进一步探索可能的内部机制。

本研究发现泪腺结构各定量参数中仅泪腺突出度具组间差异,在激素治疗敏感组明显>不敏感组。泪腺突出度是 Gagliardo C 等于近期提出的影像学测量指标^[16],其研究发现活动期 TAO 患者泪腺突出度较非活动期增高,提示泪腺突出度可反映疾病活动性,辅助 TAO 的分期。本研究泪腺突出度与 CAS 亦呈明显正相关,提示其与疾病活动性有关,与该研究结果相符。TAO 早期即可出现眼表组织受累,包括眼睑、结膜及泪腺等^[10,11]。急性活动期泪腺腺泡细胞可表达 TSH 受体,释放炎症介质,泪腺组织炎性细胞浸润、成纤维细胞增殖、组织水肿^[11];迁延过渡至非活动期,泪腺组织主要发生纤维化、粘多糖沉积、脂肪细胞增生浸润等改变,激素冲击效果不佳^[15,18]。依据既往影像及病理研究结果,笔者推断本研究治疗敏感组泪腺突出度较不敏感组更高,可能也反映了治疗敏感 TAO 患者眼眶炎症反应进程相对更重,从而激素抗炎治疗效果更好;治疗不敏感患者虽仍处于活动期,但内部可能已合并灶性早期纤维化,从而影响激素治疗疗效。

既往,胡昊等^[19]研究发现泪腺长径及短径在活动期与非活动期 TAO 无组间差异。本研究泪腺长径及短径在治疗敏感组与不敏感组间亦无统计学差异,提示既往常规泪腺径线测量在反映疾病活动性及疗效预

测的能力可能不及泪腺突出度。此外,本研究泪腺 SIR 及 SD 值亦未发现组间差异,可能与泪腺信号强度相关参数对于体现同处活动期的治疗敏感组与不敏感组组间差异相对不敏感有关。进一步 ROC 结果提示以泪腺突出度 ≤ 9.30 作为预测治疗敏感阈值可获得最优的效能。对于预测敏感患者可进一步接受激素治疗,而预测不敏感者则可寻求其他治疗方法,如美罗华、环孢素等^[20]。笔者认为泪腺突出度测量简便,可重复性高,在临床上可行性较强,可以作为辅助活动期 TAO 激素治疗疗效预测的有效影像学指标。

本研究尚存在一些不足之处。本研究为样本量较小回顾性研究,仍需要大样本研究进一步验证本实验结果;其次,本研究仅基于泪腺 MRI 常规定量参数进行分析,结合泪液生化改变及功能磁共振成像可能进一步提高预测敏感度和效能。

综上所述,基于常规 MR 图像泪腺结构定量测量可帮助预测 TAO 患者激素治疗疗效,指导治疗方案制定。泪腺突出度在临床工作中测量简便,预测性能较好,可作为临床工作中有效影像学指标。

参考文献:

- [1] 吴忠耀,宋国祥.重视我国甲状腺相关眼病的基础与临床研究[J].中华眼科杂志,2015,41(9):769-771.
- [2] Marcocci C, Bartalena L, Tanda ML, et al. Comparison of the effectiveness and tolerability of intravenous or oral glucocorticoids associated with orbital radiotherapy in the management of severe Graves' ophthalmopathy: results of a prospective, single-blind, randomized study[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2001, 86(8): 3562-3567.
- [3] Bartalena L, Krassas GE, Wiersinga W, et al. Efficacy and safety of three different cumulative doses of intravenous methylprednisolone for moderate to severe and active Graves' orbitopathy[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2012, 97(12): 4454-4463.
- [4] 黄炎.长期应用糖皮质激素的毒副作用[J].中国实用儿科杂志,

- 2000,1(15):17-18.
- [5] Judd LLJ, Schettler PJ, Brown ES, et al. Adverse consequences of glucocorticoid medication: psychological, cognitive, and behavioral effects[J]. *Am J Psychiatry*, 2014, 171(10):1045-1051.
- [6] 李静, 李婷, 鲜军舫. 眼眶 MR 成像 IDEAL 技术脂肪抑制效果和图像质量评价研究[J]. *放射学实践*, 2016, 31(8):695-599.
- [7] 蒯新平, 王胜裕, 陶晓峰. 磁共振扩散加权成像在眼眶病变中的应用[J]. *放射学实践*, 2013, 28(6):692-694.
- [8] Ito M, Takahashi Y, Katsuda E, et al. Predictive factors of prognosis after radiation and steroid pulse therapy in thyroid eye disease[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1):2027.
- [9] Xu LL, Li LN, Xie CH, et al. Thickness of extraocular muscle and orbital fat in MRI predicts response to glucocorticoid therapy in Graves' ophthalmopathy[J]. *Int J Endocrinol*, 2017; 3196056.
- [10] Ismailova DS, Fedorov AA, Grusha YO. Ocular surface changes in thyroid eye disease[J]. *Orbit*, 2013, 32(2):87-90.
- [11] Eckstein AK, Finkenrath A, Heiligenhaus A, et al. Dry eye syndrome in thyroid-associated ophthalmopathy: lacrimal expression of TSH receptor suggests involvement of TSHR-specific autoantibodies[J]. *Acta Ophthalmol*, 2004, 82(3):291-297.
- [12] 胡昊, 许晓泉, 吴飞云, 等. 基于 3T-MR 图像泪腺定量测量在 Graves 眼病诊断及分期中的价值[J]. *放射学实践*, 2015, 30(8):831-834.
- [13] Mourits MP, Prummel MF, Wiersinga WM, et al. Clinical activity score as a guide in the management of patients with Graves' ophthalmopathy[J]. *Clin Endocrinol*, 1997, 47(1):9-14.
- [14] Barrio-Barrio J, Sabater AL, Bonet-Farriol E, et al. Graves' ophthalmopathy: VISA versus EUGOGO classification, Assessment, and management[J]. *J Ophthalmol*, 2015:249125.
- [15] Vannucchi G, Covelli D, Campi I, et al. The therapeutic outcome of intravenous steroid therapy for active Graves' orbitopathy is influenced by the time of response but not polymorphisms of the glucocorticoid receptor[J]. *Eur J Endocrinol*, 2013, 170(1):55-61.
- [16] Gagliardo C, Radellini S, Bubella RM, et al. Lacrimal gland herniation in Graves ophthalmopathy: a simple and useful MRI biomarker of disease activity[J]. *Eur Radiol*, 2020, 30(4):2138-2141.
- [17] Yokoyama N, Nagataki S, Uetani M, et al. Role of magnetic resonance imaging in the assessment of disease activity in thyroid-associated ophthalmopathy[J]. *Thyroid*, 2002, 12(3):223-227.
- [18] 黑砚, 康莉, 李月月, 等. 甲状腺相关眼病眼眶组织的病理改变[J]. *中国眼科杂志*, 2008, 44(5):423-426.
- [19] Hao H, Xiao-Quan X, Fei-Yun W, et al. Diagnosis and stage of Graves' ophthalmopathy: efficacy of quantitative measurements of the lacrimal gland based on 3T magnetic resonance imaging[J]. *Exp Ther Med*, 2016, 12(2):725-729.
- [20] Bartalena L, Baldeschi L, Boboridis K, et al. The 2016 european thyroid association/european group on Graves' orbitopathy guidelines for the management of Graves' orbitopathy[J]. *Eur Thyroid J*, 2016, 5(1):9-26.

(收稿日期:2020-07-22 修回日期:2020-12-11)