

· 头颈部影像学 ·

MR T₁-mapping 技术在甲状腺相关眼病临床分期中的初步探索

滕剑, 胡昊, 许晓泉, 吴飞云, 张宗军

【摘要】 目的:探讨 T₁-mapping 技术在甲状腺相关眼病(TAO)临床分期中的应用价值。**方法:**回顾性分析 50 例 TAO 患者的临床和影像资料,测量每例患者 4 条眼外肌中信号强度最高(“热点”)和最低区域(“冷点”)的 T₁ 弛豫时间(T₁RT),比较活动期组和非活动期组之间热点和冷点 T₁RT 值的差异,并采用受试者工作特征曲线评估 T₁RT 在 TAO 分期中的诊断效能。**结果:**活动期组眼外肌 T₁RT 的冷点值显著高于非活动期组($P<0.001$),而两组间眼外肌的 T₁RT 热点值的差异无统计学意义($P=0.122$)。T₁RT 冷点值与临床活动性评分呈正相关($r=0.501, P<0.001$)。以 T₁RT 冷点值 ≥ 1000 ms 判断 TAO 处于活动期的效能最优(曲线下面积为 0.815,敏感度为 80.6%,特异度为 71.1%)。**结论:**T₁-mapping 技术在甲状腺相关眼病分期中具有临床应用价值,眼外肌 T₁RT 冷点值可作为预测甲状腺相关眼病分期的指标。

【关键词】 甲状腺相关眼病;磁共振成像;T₁-mapping;临床分期

【中图分类号】 R445.2;R581.1;R777.4 **【文献标志码】** A

【文章编号】 1000-0313(2021)12-1499-04

DOI:10.13609/j.cnki.1000-0313.2021.12.008

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



Preliminary exploration of MR T₁-mapping in clinical staging of thyroid-related ophthalmopathy

TENG Jian, HU Hao, XU Xiao-quan, et al. Department of Radiology, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029, China

【Abstract】 Objective: To assess the staging value of MR T₁-mapping technique in patients with thyroid-associated ophthalmopathy (TAO). **Methods:** Fifty TAO patients were retrospectively enrolled. T₁-relaxation time of hot spot and cold spot (T₁RT-HS and T₁RT-CS) in four extraocular muscles (EOMs) were measured and compared between patients with active and inactive TAO. Receiver operating characteristic curve (ROC) was used to evaluate the staging value of significant variables. **Results:** T₁RT-CS was significantly higher in active group than that in inactive group ($P<0.001$), while T₁RT-HS was not ($P=0.122$). Correlation analysis showed that T₁RT-CS positively correlated with clinical activity score ($r=0.501, P<0.001$). Taking T₁RT-CS ≥ 1000 ms as the standard for diagnosing active stage of TAO had the optimal staging efficacy, the area under ROC was 0.815, with sensitivity of 80.6%, and specificity of 71.1%. **Conclusion:** T₁-mapping technique could be used to evaluate the stage of TAOs in clinical practice, and the derived T₁RT-CS of extraocular muscles could be a useful imaging biomarker for predicting the stage of the disease.

【Key words】 Thyroid-associated ophthalmopathy; Magnetic resonance imaging; T₁-mapping; Clinical staging

甲状腺相关眼病(thyroid associated ophthalmopathy, TAO)又称为 Graves 眼病,是一种衰竭性的自身免疫性炎症性疾病,其病程可分为两个阶段:活动性

炎症期和非活动性纤维化期^[1]。活动期患者以眼眶组织单核细胞浸润、组织水肿为特征,表现为眼睑、结膜红肿,可采用类固醇、环孢素和放疗等治疗^[2-4];非活动期以眼眶组织间质纤维化、胶原沉积和脂肪浸润为特征,手术减压是唯一的治疗方法^[5-6]。及时和准确诊治有助于病变程度的改善,减轻患者症状,并限制病程进展^[7]。因此,准确区分这两个阶段在临床诊治中具有重要意义。

作者单位:210029 南京,南京医科大学第一附属医院放射科(滕剑,胡昊,许晓泉,吴飞云);210028 南京,南京中医药大学附属中西医结合医院放射科(滕剑,张宗军)

作者简介:滕剑(1988—),男,江苏盱眙人,硕士研究生,主要从事头颈部影像学诊断工作。

通讯作者:吴飞云, E-mail: wufeiyyundd@163.com

基金项目:江苏省妇幼保健协会科研项目(TS201906)

磁共振成像由于软组织分辨率高且无电离辐射,在 TAO 的诊断和分期中的应用日益广泛^[8-10]。 T_1 -mapping 技术可定量测量组织的 T_1 弛豫时间(T_1 -relaxation time, T_1 RT),无创性反映不同组织的性质,已被广泛应用于慢性缺血、肝硬化、肾纤维化和骨关节炎等疾病的评估^[11-13]。目前,国内将 T_1 -mapping 技术应用于评估眼眶疾病的研究鲜见。我们认为 TAO 患者眼眶组织的特征性病理变化,如水肿、纤维化和脂肪浸润等,也可通过该技术得到评估,从而有助于疾病病程的评估和准确分期。因此,本研究采用 T_1 -mapping 技术评估 TAO 患者眼外肌的变化,旨在探讨这项技术在 TAO 患者临床分期中的应用价值。

材料与方法

1. 一般资料

对 2019 年 3 月—2020 年 8 月在本院诊断为 TAO 的 50 例患者的临床和影像资料进行回顾性分析。其中,男 20 例,女 30 例,年龄 14~71 岁,平均(43.1 ± 13.6)岁;31 例共 62 只眼处于活动期,19 例共 38 只眼处于非活动期。

本研究中对 TAO 的临床诊断依据 Bartley 诊断标准^[14]:如患者出现眼睑退缩,合并以下体征或检查证据之一(甲状腺功能异常,眼球突出,眼外肌受累,视神经功能障碍)即可确立诊断;如患者无眼睑退缩,诊断标准为甲状腺功能异常合并以下体征之一(眼球突出,眼外肌受累,视神经功能障碍)即可确立诊断。

本研究中患者的纳入标准:①行冠状面 T_1 -mapping 扫描;②图像质量满足进一步分析的要求;③无放疗或手术减压史;④无其它眼眶病变,如淋巴瘤增生性病变和炎性假瘤等。

采用改良的 7 分制临床活动性评分(clinical activity score, CAS)标准:①自发性的眼球后疼痛;②眼球运动时伴有疼痛;③眼睑充血;④眼睑水肿;⑤球结膜充血;⑥球结膜水肿;⑦眼阜水肿。以单眼为单位,上述 7 种表现中每出现 1 项计 1 分, $CAS \geq 3$ 定义为活动期,反之为非活动期^[14]。

2. MRI 检查方法

使用 Siemens Skyra 3.0T 磁共振扫描仪和 20 通道头颈联合线圈。患者取仰卧位,注视固定位置后闭眼以减少眼球运动。冠状面 T_1 -mapping 序列扫描参数:TR 4.96 ms, TE 1.81 ms, 翻转角分别为 2° 和 10° , 视野 $20 \text{ cm} \times 20 \text{ cm}$, 扫描层数 20, 层厚 4.0 mm, 扫描时间 1 分 11 秒。常规序列主要有横轴面 T_1 WI (TR 635 ms, TE 6.7 ms) 及横轴面、冠状面、矢状面脂肪抑制 T_2 WI (TR 4000 ms, TE 75~117 ms)。

3. 图像分析

使用 Siemens Syngo Via 后处理平台进行图像分析和数据测量。在冠状面 T_1 -mapping 伪彩图像上,每只眼睛取 4 条眼外肌(上、下、内和外直肌)内信号强度最高和最低区域(分别代表“热点”和“冷点”)分别勾画圆形 ROI, 面积 $5 \sim 10 \text{ mm}^2$, 记录热点和冷点的 T_1 RT 值(图 1)。由两位分别具有 4 年和 8 年工作年限的头颈部影像诊断医师独立进行测量,两位医师的测量结果用于评估观察者间的一致性。第一位医师(工作 4 年)在间隔至少 1 个月后重新测量,以评估观察者内的一致性。本研究中以第一位医师的第 1 次测量数据用于后续的数据分析和组间比较。

4. 统计学分析

使用 SPSS 23.0 统计软件进行统计学分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。采用 Kolmogorov-Smirnov 检验进行定量资料的正态性分析。采用卡方检验、独立样本 t 检验或 Mann-Whitney U 检验对临床资料(如性别、年龄、吸烟史和 CAS)进行组间比较。使用独立样本 t 检验对 T_1 RT 热点值和冷点值进行组间比较,并采用受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线评估有统计学差异的参数对 TAO 活动性的诊断效能。采用 Spearman 相关性分析计算 T_1 RT 值与 CAS 的相关性。定量参数的观察者间和观察者内一致性采用组内相关系数(intraclass correlation coefficient, ICC)进行评估, $ICC < 0.400$ 为一致性较差, $0.400 \sim 0.600$ 为一致性良好, $0.601 \sim 0.800$ 为一致性好, > 0.800 为一致性优。

结 果

50 例 TAO 患者中,活动期组 31 例,平均年龄(45.0 ± 13.7)岁,男 12 例,女 19 例;非活动期组 19 例,平均年龄(40.1 ± 13.2)岁,男 8 例,女 11 例。两组间年龄、性别及吸烟史的差异均无统计学意义($P > 0.05$)。

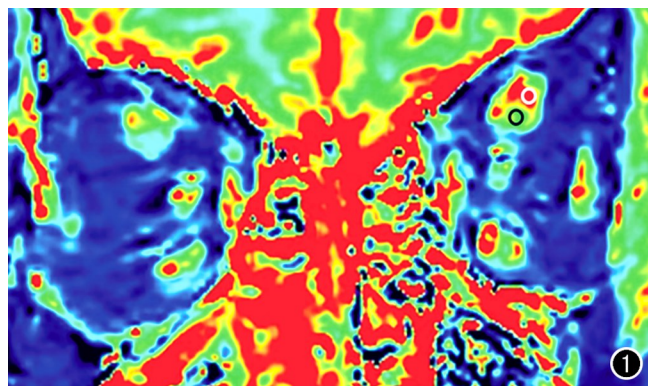


图 1 T_1 RT 值的测量方法。在冠状面 T_1 -mapping 图,以左眼为例,取眼外肌信号强度最高(白色 ROI)和最低区域(黑色 ROI)分别勾画圆形 ROI,分别记录其测量值,作为 T_1 RT 热点值和冷点值。

表 1 活动期组与非活动期组 TAO 患者 T₁RT 值比较

T ₁ RT	活动组/ms	非活动组/ms	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值	ICC 值	
					组内	组间
冷点值	1134.06±189.99	899.16±172.92	6.206	<0.001	0.823(0.632~0.915)	0.735(0.450~0.872)
热点值	2347.82±365.83	2476.37±450.27	1.561	0.122	0.896(0.784~0.950)	0.814(0.613~0.910)

两组中眼外肌的 T₁RT 热点值和冷点值及一致性分析结果见表 1 和图 2。活性期组 T₁RT 冷点值显著高于非活动期组,差异有统计学意义($P<0.05$);而 T₁RT 热点值的组间差异无统计学意义($P>0.05$)。T₁RT 热点值及冷点值的观察者内和观察者间一致性为良好至优(ICC:0.735 ~0.896)。

相关性分析结果见图 3。T₁RT 冷点值与 CAS 呈显著正相关($r=0.501, P<0.001$)。

取 T₁RT 冷点值 ≥ 1000 ms 作为判断 TAO 处于活动期的标准,可获得最优的诊断效能,曲线下面积为 0.815(图 4),敏感度为 80.6%,特异度为 71.1%,符合率为 77.0%。

讨 论

T₁-mapping 技术越来越多地应用于各种疾病的评估^[13],但其在眼眶疾病中的应用尚非常少见。鉴于准确判断 TAO 活动性对临床治疗具有重要的指导意义,本研究中创新性地测量眼外肌的 T₁RT 热点值和冷点值,通过定量评估 TAO 患者眼外肌内部微观结构的变化,旨在指导临床对 TAO 患者的活动性进行准确分期。

本研究结果显示,活动期组眼外肌 T₁RT 冷点值显著高于非活动期组。Bouazizi 等^[15]发现伴有脂肪浸润的心肌组织在 T₁-mapping 上信号强度较正常组明显减低,T₁RT 值下降。Matsuzawa 等^[16]研究结果表明更低的眼外肌 T₁RT 值可帮助预测顽固性复视患者糖皮质激素治疗抵抗,也提示其与眼外肌脂肪浸润有关。与既往研究结果一致,本研究中非活动期组眼外肌(主要病理特征之一是脂肪浸润)的 T₁RT 冷点值低于活动期组。同时,本研究结果显示 T₁RT 冷点值与 CAS 呈正相关,也进一步提示 TAO 患者眼外肌脂肪

浸润程度可能随着活动性的下降而加重。但本研究中两者之间仅表现为中度相关($r=0.501$),我们推测可能与 CAS 主要聚焦于球前改变,而本研究中评估的为球后眼外肌改变,两者间可能存在一定的不匹配有关。本研究中,眼外肌 T₁RT 热点值未显示有组间差异。既往研究结果表明,水肿及纤维化均可导致 T₁RT 值的增高^[16-17],因此以炎性水肿为主要病理特征的活动期与以纤维化为主要病理特征之一的非活动期 T₁RT 热点值无组间差异是合理的结果。

既往研究多采用常规 MRI 序列、且聚焦于 TAO 患者眼外肌炎性水肿的病理改变进行活动性分期^[18-20]。然而,除了炎性水肿外,脂肪浸润也是 TAO 患者眼外肌的重要病理特征^[16]。在本研究中,我们使用 T₁-mapping 技术来揭示眼外肌内部脂肪浸润的潜在变化,来辅助对 TAO 活动性的评估。ROC 分析结果显示眼外肌 T₁RT 冷点值判断 TAO 活动性的曲线下面积为 0.815,敏感度为 80.6%,特异度为 71.1%。相较于既往基于常规 T₂WI 图像的分期效能(AUC=0.711,敏感度 57.7%,特异度 77.5%)有了一定提升^[10]。笔者认为,由 T₁-mapping 获得的 T₁RT 值可以帮助有效判断 TAO 的活动性,并提供除眼外肌炎性水肿以外的其它病理信息,为临床医师选择个性化的治疗策略建立更大的信心。

本研究存在几点不足之处。首先,本研究为回顾性研究,可能存在选择偏倚;其次,没有对眼外肌进行病理活检,缺乏详细的病理学分析,对眼外肌确切病理状态尚不清楚;第三,本研究测量的是未注射对比剂的平扫图像,联合增强检查的信息有可能进一步提高对水肿和纤维化成分的鉴别能力,优化分期效能。

综上所述,T₁-mapping 技术在 TAO 分期中具有临床应用价值,其中 T₁RT 冷点值可能反映了 TAO

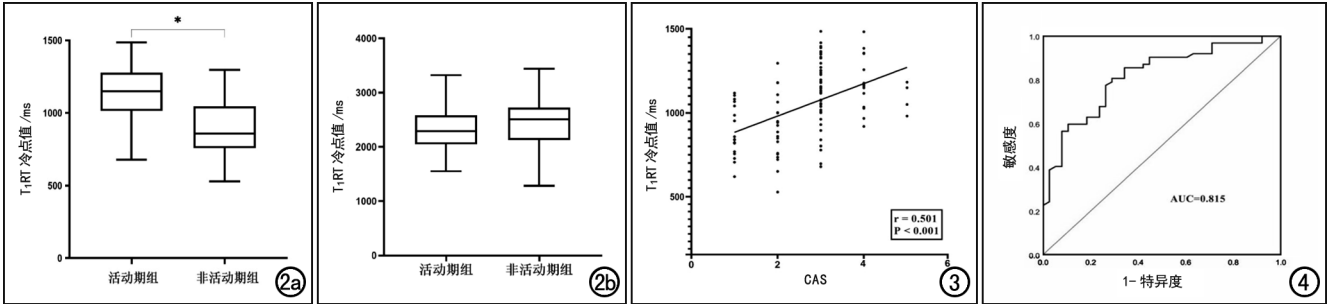


图 2 活动组与非活动组眼外肌 T₁RT 值箱式图。a)热点值;b)冷点值。 图 3 T₁RT 冷点值与 CAS 相关性分析散点图,显示两者呈线性正相关。 图 4 T₁RT 冷点值判断 TAO 活动性的 ROC 曲线。

患者眼外肌的脂肪浸润程度,可作为 TAO 分期的新型影像学指标。

参考文献:

- [1] Genere N, Stan MN. Current and emerging treatment strategies for Graves' orbitopathy[J]. *Drugs*, 2019, 79(2): 109-124.
- [2] Gontarz-Nowak K, Szychlińska M, Matuszewski W, et al. Current knowledge on Graves' orbitopathy[J/OL]. *J Clin Med*, 2020, 10(1): e16. DOI: 10.3390/jcm10010016.
- [3] Li J, Bai L, Wei F, et al. Effect of addition of thyroxine in the treatment of Graves' disease: a systematic review[J/OL]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2020, 11: e560157. DOI: 10.3389/fendo.2020.560157.
- [4] Piccardo A, Ugolini M, Altrinetti V, et al. Radioiodine therapy of Graves' disease[J]. *Q J Nucl Med Mol Imaging*, 2021, 65(2): 132-137.
- [5] Virakul S, Somparn P, Pisitkun T, et al. Integrative analysis of proteomics and DNA methylation in orbital fibroblasts from Graves' ophthalmopathy[J/OL]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2020, 11: e619989. DOI: 10.3389/fendo.2020.619989.
- [6] Oeverhaus M, Stöhr M, Möller L, et al. Graves' orbitopathy: current concepts for medical treatment[J]. *Klin Monbl Augenheilkd*, 2021, 238(1): 24-32.
- [7] Wang Y, Sharma A, Padnick-Silver L, et al. Trends in treatment of active, moderate-to-severe thyroid eye disease in the United States[J/OL]. *J Endocr Soc*, 2020, 4(12): e140. DOI: 10.1210/jeendo/bvaa140.
- [8] 陈露, 胡昊, 陈文, 等. 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[J]. *放射学实践*, 2021, 36(6): 728-732.
- [9] Zhou M, Shen L, Jiao Q, et al. Role of magnetic resonance imaging in the assessment of active thyroid-associated ophthalmopathy patients with long disease duration[J]. *Endocr Pract*, 2019, 25(12): 1268-1278.
- [10] 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.
- [11] Di Renzi P, Coniglio A, Abella A, et al. Volumetric histogram-based analysis of cardiac magnetic resonance T₁-mapping: a tool to evaluate myocardial diffuse fibrosis[J/OL]. *Phys Med*, 2021, 82: e185-e191. DOI: 10.1016/j.ejmp.2021.01.080.
- [12] 周笛, 赵世华, 陆敏杰. 心肌 T₁-mapping 进展: 成像技术与临床应用[J]. *放射学实践*, 2020, 35(7): 933-938.
- [13] Dekkers IA, Lamb HJ. Clinical application and technical considerations of T₁ & T₂*-mapping in cardiac, liver, and renal imaging[J/OL]. *Br J Radiol*, 2018, 91(1092): e20170825. DOI: 10.1259/bjr.20170825.
- [14] 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 (Oxf)*, 1997, 47(1): 9-14.
- [15] Bouazizi K, Rahhal A, Kusmia S, et al. Differentiation and quantification of fibrosis, fat and fatty fibrosis in human left atrial myocardium using ex vivo MRI[J/OL]. *PLoS One*, 2018, 13(10): e0205104. DOI: 10.1046/j.1365-2265.1997.2331047.x.
- [16] Matsuzawa K, Izawa S, Kato A, et al. Low signal intensities of MRI T₁-mapping predict refractory diplopia in Graves' ophthalmopathy[J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2020, 92(6): 536-544.
- [17] Sillaire I, Ravel A, Dalens H, et al. Graves' ophthalmopathy: usefulness of T₂ weighted muscle signal intensity[J]. *J Radiol*, 2003, 84(2 Pt 1): 139-142.
- [18] Higashiyama T, Iwasa M, Ohji M. Quantitative analysis of inflammation in orbital fat of thyroid-associated ophthalmopathy using MRI signal intensity[J/OL]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): e16874. DOI: 10.1038/s41598-017-17257-6.
- [19] 林晨怡, 周慧芳, 姜梦达, 等. 核磁共振成像在甲状腺相关眼病分级分期中的应用进展[J]. *临床眼科杂志*, 2020, 28(3): 279-283.
- [20] 姜虹, 燕飞, 鲜军舫, 等. T₂ 弛豫时间参数图 MRI 预测 Graves 眼病活动性的价值[J]. *中华放射学杂志*, 2018, 52(9): 655-659.

(收稿日期: 2021-05-11 修回日期: 2021-08-30)