

• 胸部影像学 •

结缔组织病相关间质性肺疾病的 HRCT 定量评估方法对比

郭红红,金红阳,曹珊,杨晨,史小琼,张皓

【摘要】目的:本研究探讨基于高分辨率 CT(HRCT)密度阈值法、密度直方图法和综合分析法的不同肺定量评估方法对结缔组织病(CTD)相关间质性肺疾病(ILD)患者严重程度的诊断能力和评估价值。**方法:**对连续接受 HRCT 胸部扫描和肺功能检查(PFT)的 CTD-ILD 患者进行回顾性分析。两位放射科医生使用 Goh 评分在 HRCT 上对 ILD 严重程度进行视觉半定量评分,并通过 20% 的 Goh 评分阈值和 70% 的用力肺活量(FVC%)阈值对 ILD 的严重程度进行分组(局限性组/弥漫性组)。记录基于 HRCT 密度阈值法与密度直方图法的定量指标并通过主成分分析法计算新指标-计算机综合化指数(CII)。采用 *t* 检验或 Mann-Whitney U 检验分析局限性/弥漫性组间各参数差异,使用单因素方差分析(ANOVA)或 Kruskal-Wallis H 检验比较不同 CTD 类型之间各参数的差异,使用 Spearman 相关分析评价各变量间的相关关系,采用受试者操作特征(ROC)曲线分析不同肺定量评估方法区分 CTD-ILD 严重程度的能力。**结果:**93 例患者纳入研究,其中局限性组 42 例(45.16%),弥漫性组 51 例(54.84%)。结果表明,局限性组与弥漫性组间 HRCT 定量指标、视觉半定量评分及 PFT 参数差异均具有统计学意义($P < 0.05$),除 MLA-4 与 DLCO% 外,HRCT 定量指标、视觉半定量评分及 PFT 参数之间存在显著相关性。ROC 分析显示 CII-4 和 CII-5 对 CTD-ILD 严重程度的区分能力最强,AUC 分别为 0.886(95%CI:0.813~0.959)、0.883(95%CI:0.807~0.958)。**结论:**HRCT 密度阈值法、密度直方图法和综合分析法等定量方法为评估 CTD-ILD 患者肺功能损害严重程度提供了客观指标,对区分预后较差的弥漫性 CTD-ILD 患者有潜在的重要意义,可作为视觉半定量评分有潜力的替代方法。

【关键词】 结缔组织病;肺疾病,间质性;体层摄影术,X 线计算机;定量评估

【中图分类号】R814.42;R563;R593.2 **【文献标志码】**A **【文章编号】**1000-0313(2023)11-1399-10

DOI:10.13609/j.cnki.1000-0313.2023.11.007 **开放科学(资源服务)标识码(OSID):**



Comparison of HRCT quantitative evaluation methods for interstitial lung diseases associated with connective tissue diseases GUO Hong-hong, JIN Hong-yang, CAO Shan, et al. First Clinical Medical College, Lanzhou University, Lanzhou 730000, China

【Abstract】 Objective: This study aims to investigate the diagnostic accuracy and evaluation capabilities of various lung quantitative assessment methods for determining the severity of patients who suffered from connective tissue disease-related interstitial lung disease (CTD-ILD). These methods include the high resolution computed tomography (HRCT) density threshold method, density histogram method, and comprehensive analysis method. **Methods:** A retrospective analysis was conducted on patients with CTD-ILD who underwent continuous HRCT chest scans and pulmonary function tests (PFTs). Two radiologists utilized the Goh score to visually and semi-quantitatively assess the severity of ILD on HRCT. They categorized the severity of ILD into two groups (limited group and extensive group) based on a 20% Goh score threshold and a 70% forced vital capacity (FVC%) threshold. The quantitative indexes based on the HRCT density threshold method and density histogram method were recorded, and a new index called the computerized integrated index (CII) was calculated using principal component analysis. The *t*-test or Mann-Whitney U test was selected to compare the differences of each parameter between the limited and extensive group. One-way analysis of variance (ANOVA) or Kruskal-Wallis H-test was used to compare the differences among different CTD types. The correla-

作者单位:730000 兰州,兰州大学第一临床医学院(郭红红、曹珊、杨晨、史小琼);730000 兰州,兰州大学第一医院放射科(金红阳、张皓);730000 兰州,甘肃省智能影像医学工程研究中心(金红阳、张皓)

作者简介:郭红红(1994—),女,甘肃庆阳人,硕士研究生,住院医师,主要从事胸部疾病的影像诊断工作。

通讯作者:张皓,E-mail:zhanghao@lzu.edu.cn

tion between variables was evaluated using the Spearman correlation test. The ability of various lung quantitative evaluation methods to distinguish the severity of CTD-ILD was analyzed by receiver operating characteristic (ROC) curve. **Results:** A total of 93 patients were included in the study, with 42 patients (45.16%) in the limited group and 51 patients (54.84%) in the extensive group. The results showed that there were statistically differences ($P < 0.05$) in the quantitative HRCT indexes, visual semi-quantitative scores, and PFT parameters between the limited group and the extensive group. Except for MLA-4 and DLCO%, there were significant correlations among HRCT quantitative indexes, visual semi-quantitative scores, and PFT parameters. ROC analysis showed that CII-4 and CII-5 had the strongest ability to distinguish ILD severity, with AUCs of 0.886 (95% CI: 0.813~0.959) and 0.883 (95% CI: 0.807~0.958), respectively. **Conclusion:** The quantitative methods, including the HRCT density threshold method, density histogram method and comprehensive analysis method provide objective indicators for evaluating the severity of lung function impairment in patients with CTD-ILD. These methods have significant potential in distinguishing patients with extensive CTD-ILD and poor prognosis, and can be considered as a potential alternative to the visual semi-quantitative scoring method.

【Key words】 Connective tissue disease; Lung diseases, interstitial; Tomography, X-ray computed; Quantitative evaluation

结缔组织病(connective tissue disease, CTD)是一组以血管和结缔组织慢性炎症为病理基础的全身多系统、多器官功能障碍性疾病,包括系统性硬化症(systemic sclerosis, SSc)、类风湿性关节炎(rheumatoid arthritis, RA)、多发性肌炎/皮肌炎(polymyositis/dermatomyositis, PM/DM)、干燥综合征(Sjogren's syndrome, SS)、系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)以及混合型结缔组织病(mixed connective tissue disease, MCTD)等。

当 CTD 累及肺间质、呼吸道、胸膜、肺血管和胸壁时可引起肺部并发症,以相关间质性肺疾病(interstitial lung disease, ILD)最常见。ILD 为一组根据特定的临床、影像学和组织病理学特征分类的弥漫性肺疾病,是 CTD 最严重的并发症,也是 CTD 死亡及预后不良的主要原因^[1],可从局限性、非进行性肺损害到暴发性、危及生命。ILD 可发生在所有的 CTD 中,病变主要累及肺泡壁、小气道和血管,由免疫反应触发炎症过程引起。鉴于结缔组织病相关间质性肺疾病(interstitial lung disease associated with connective tissue disease, CTD-ILD)的不良后果,早期发现肺部受累对 CTD 患者的预后至关重要。目前,肺功能测试(pulmonary function test, PFT)是评估 CTD-ILD 严重程度和进展的“金标准”^[2],表现最好的指标为用力肺活量(forced vital capacity, FVC)和一氧化碳弥散量(diffusing lung capacity for carbon monoxide, DLCO)。然而 PFT 对早期病变不敏感,无法评估病变空间分布特征,易受肺气肿和/或肺动脉高压的干扰,此外,部分患者难以配合完成 PFT 检查^[3,4]。高分辨率计算机断层扫描(high resolution computed tomography, HRCT)是量化 CTD-ILD 严重程度最常用的手段,可有效且非侵入性地揭示肺异常^[5,6],较 PFT 指标更为客观。CTD-ILD 的 HRCT 表现为:实变影、磨玻璃影、小叶间隔增厚、网格状影、蜂窝状影及牵拉性支气管扩张等。在早期研究中,CTD-ILD 的 HRCT 严重程度评估以视觉半定量评估为主,但该方法耗时长、主观性强且诊断效能低,无法为临床实践提供有价值的定量信息。因此,大量计算机辅助 HRCT 定量评估方法用于 CTD-ILD 患者的研究中,包括密度阈值法^[7-10]、密度直方图法^[8,11]、CALIPER 法^[12]、肺血管定量分析法^[13]及综合分析法^[14]等。但上述方法均处于探索阶段,目前业界尚无广泛认可的定量评估方法。

本研究探讨基于 HRCT 密度阈值法、密度直方图法和综合分析法的不同肺定量评估方法对 CTD-ILD 患者严重程度的诊断能力和评估价值,为 CTD-ILD 患者严重程度评估提供客观定量指标。

材料与方法

1. 研究对象

对 2017 年 1 月—2019 年 12 月连续接受 HRCT 胸部扫描和 PFT 检查的 93 例 CTD-ILD 患者行回顾性分析,其中男 20 例,女 73 例;年龄 23~82 岁,平均(53.66±12.79)岁。纳入标准:2 周内有完整的 HRCT 及 PFT 检查的 CTD-ILD 患者。排除标准:①存在肺水肿、感染、肺结核或肿块;②中重度肺动脉高压;③既往胸部手术史;④HRCT 图像伪影重。此研究为回顾性数据分析,故免除患者知情同意书签署。

2. HRCT 检查

采用 Siemens SOMATOM Definition Flash 双源

CT、SOMATOM Definition AS 64 排 CT 等,嘱患者仰卧、充分吸气获得从胸廓入口至膈肌的 HRCT 平扫图像。扫描参数为:准直器宽度 64×0.625 mm, 矩阵 512×512 , 机架旋转速度 0.5 s/转, 视野 $250 \sim 300$ mm, 螺距 1.0 , 管电压 $120 \sim 140$ kV, 管电流 CARE Dose4D, 扫描层厚 5 mm, 重建层厚 1 mm。HRCT 图像重建采用高空间频率重建算法。

3.肺功能检查

测定肺功能参数包括 FVC、第一秒用力呼气容积

(forced expiratory volume in one second, FEV1)、DL-CO 及总肺活量(total lung capacity, TLC), 均以实测值占预计值的百分比表示。计算 CPI 纳入三个参数: DLCO%、FVC%、FEV1%, 公式为:

$$\text{CPI} = 91 - (0.65 \times \text{DLCO}\%) - (0.53 \times \text{FVC}\%) + (0.34 \times \text{FEV1}\%) \quad (1)$$

4.CT 图像分析

HRCT 图像由一名从事胸部影像诊断的放射科医生使用开源 DICOM 查看器 (Osirix, Pixmeo SARL, Switzerland, <https://www.osirix-viewer.com>)

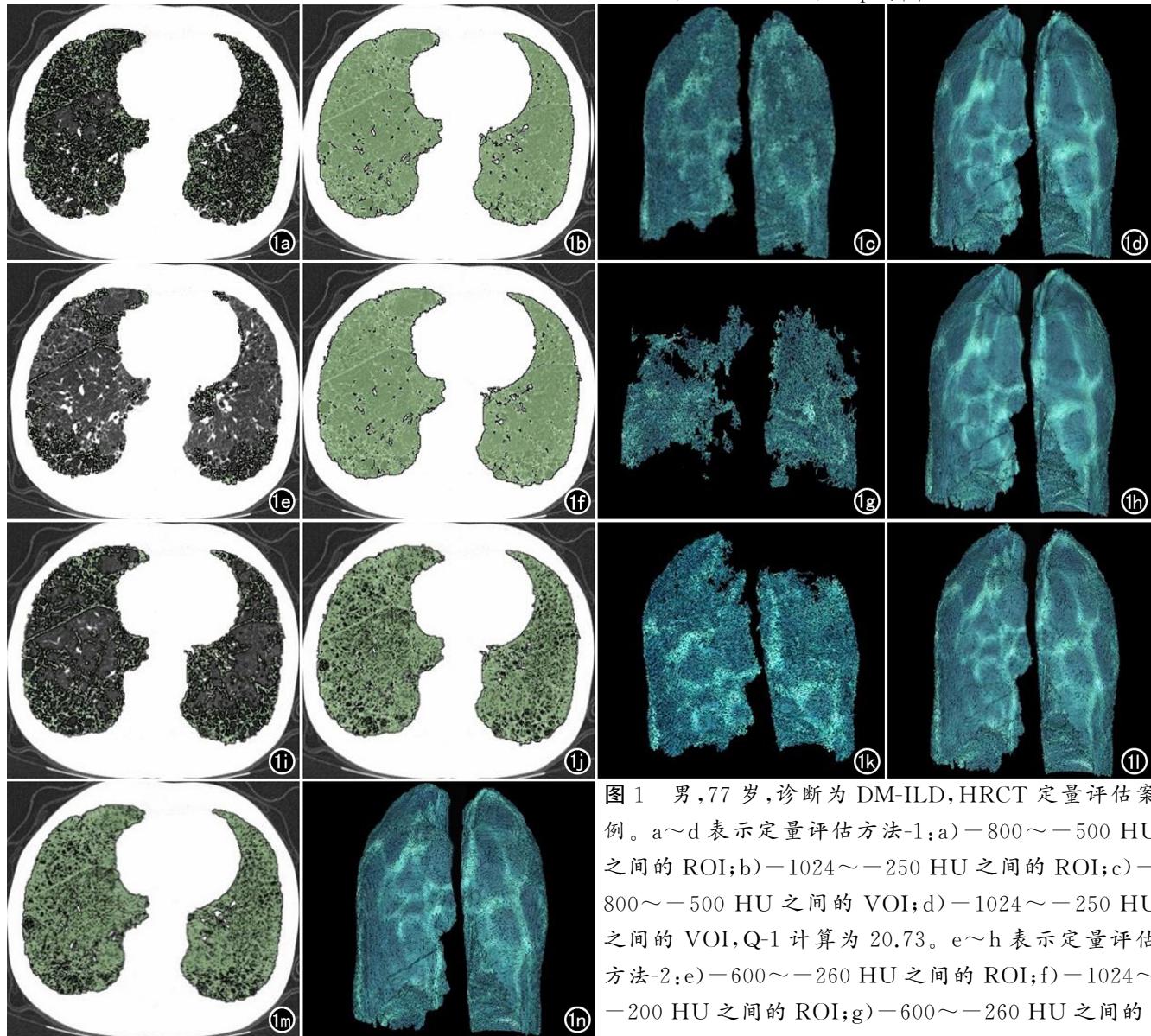


图 1 男,77岁,诊断为 DM-ILD, HRCT 定量评估案例。a~d 表示定量评估方法-1:a) $-800 \sim -500$ HU 之间的 ROI;b) $-1024 \sim -250$ HU 之间的 ROI;c) $-800 \sim -500$ HU 之间的 VOI;d) $-1024 \sim -250$ HU 之间的 VOI,Q-1 计算为 20.73。e~h 表示定量评估方法-2:e) $-600 \sim -260$ HU 之间的 ROI;f) $-1024 \sim -200$ HU 之间的 ROI;g) $-600 \sim -260$ HU 之间的

VOI;h) $-1024 \sim -200$ HU 之间的 VOI,Q-2 计算为 2.53。i~l 表示定量评估方法-3:i) $-700 \sim -200$ HU 之间的 ROI;j) $-950 \sim -200$ HU 之间的 ROI;k) $-700 \sim -200$ HU 之间的 VOI;l) $-950 \sim -200$ HU 之间的 VOI,Q-3 计算为 17.43。f,h 表示定量评估方法-4:f) $-1024 \sim -200$ HU 之间的 ROI;h) 为 $-1024 \sim -200$ HU 之间的 VOI,MLA-4 为 -805.43 、SD-4 为 177.76 、峰度-4 为 1.35 、偏度-4 为 1.29 , CII-4 计算为 0.227 。m,n 表示定量评估方法-5:m) $-950 \sim -400$ HU 之间的 ROI;n) $-950 \sim -400$ HU 之间的 VOI,MLA-5 为 -788.70 、SD-5 为 128.25 、峰度-5 为 0.36 、偏度-5 为 1.01 , CII-5 计算为 -0.130 。注:ROI 为密度阈值范围内的感兴趣区面积, VOI 为密度阈值范围内的感兴趣区体积。

表 1 基于密度阈值法及密度直方图法的肺定量评估方法

方法	描述
方法 1	选取 -1024~ -250 HU 之间的所有体素计算肺体积, -800~ -500 HU 之间的所有体素计算 ILD 体积, 量化评分 1 (Q-1) = (ILD 体积 / 肺体积) × 100 ^[7]
方法 2	选取 -1024~ -200 HU 之间的所有体素计算肺体积, -600~ -260 HU 之间的所有体素计算 ILD 体积, 量化评分 2 (Q-2) = (ILD 体积 / 肺体积) × 100 ^[8]
方法 3	选取 -950~ -200 HU 之间的所有体素计算肺体积, -700~ -200 HU 之间的所有体素计算 ILD 体积, 量化评分 3 (Q-3) = (ILD 体积 / 肺体积) × 100 ^[9]
方法 4	分离 -1024~ -200 HU 之间的所有体素为肺实质, 记录平均肺衰减 (mean lung attenuation, MLA)、SD、峰度和偏度, 并通过主成分分析法获得计算机综合指数 (computerized integrated index, CII), 得到参数 MLA-4、SD-4、峰度-4、偏度-4 及 CII-4 ^[15]
方法 5	分离 -950~ -400 HU 之间的所有体素为肺实质, 记录 MLA、SD、峰度和偏度, 并通过主成分分析法计算 CII, 得到参数 MLA-5、SD-5、峰度-5、偏度-5 及 CII-5 ^[16]

com/) 进行分析。基于 HRCT 图像实现肺实质的半自动分割, 对于不正确的分割区域进行微小更正。HRCT 定量分析方法见表 1, 定量分析案例见图 1。

由两名分别具有 3 年和 10 年工作经验的放射科医师根据 Goh 等^[17] 的 ILD 分期系统对 HRCT 图像进行半定量评估, 在五个层面 (主动脉弓分支、气管隆突、肺静脉汇合处、第 3 层和第 5 层的中间、右膈上方 1 cm) 以 5% 的间隔评估 ILD 占总面积的百分比, Goh 半定量评分以 5 个层面病变范围的平均数计算, Goh 评分案例见图 2。根据局限性/弥漫性分期系统进行分组: 病变范围 <20% 为局限性, 病变范围 >20% 时为弥漫性, 对于不确定病例, FVC ≥ 70% 为局限性, FVC < 70% 为弥漫性。放射科医生对患者的临床数据、PFT 参数、CT 定量结果等不知情, 意见不统一时经商达成共识。

参考 2013 年美国胸科协会/欧洲呼吸协会特发性间质性肺炎 (idiopathic interstitial pneumonia, IIP) 的

分类诊断标准将 CTD-ILD 分以下类型: 普通型间质性肺炎 (usual interstitial pneumonia, UIP)、非特异性间质性肺炎 (nonspecific interstitial pneumonia, NSIP)、淋巴细胞性间质性肺炎 (lymphocytic interstitial pneumonia, LIP) 及机化性肺炎 (organizing pneumonia, OP)、呼吸性细支气管炎 (respiratory bronchiolitis, RB)、弥漫性肺泡损伤 (diffuse alveolar damage, DAD)、脱屑性间质性肺炎 (desquamative interstitial pneumonia, DIP) 等。

5. 统计学分析

采用 SPSS 26.0 统计分析软件。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 不符合正态分布的计量资料以中位数 (上, 下四分位数) 表示, 分类变量以百分比 (%) 表示。正态假设检验采用 Shapiro-Wilk W 检验。采用 Spearman's 检验评估变量之间的相关性, 采用 R 语言 (Version4.2.2) 绘制相关性热图。组间差异采用 t 检验和 Mann-Whitney U 检验分析。不同 CTD 类

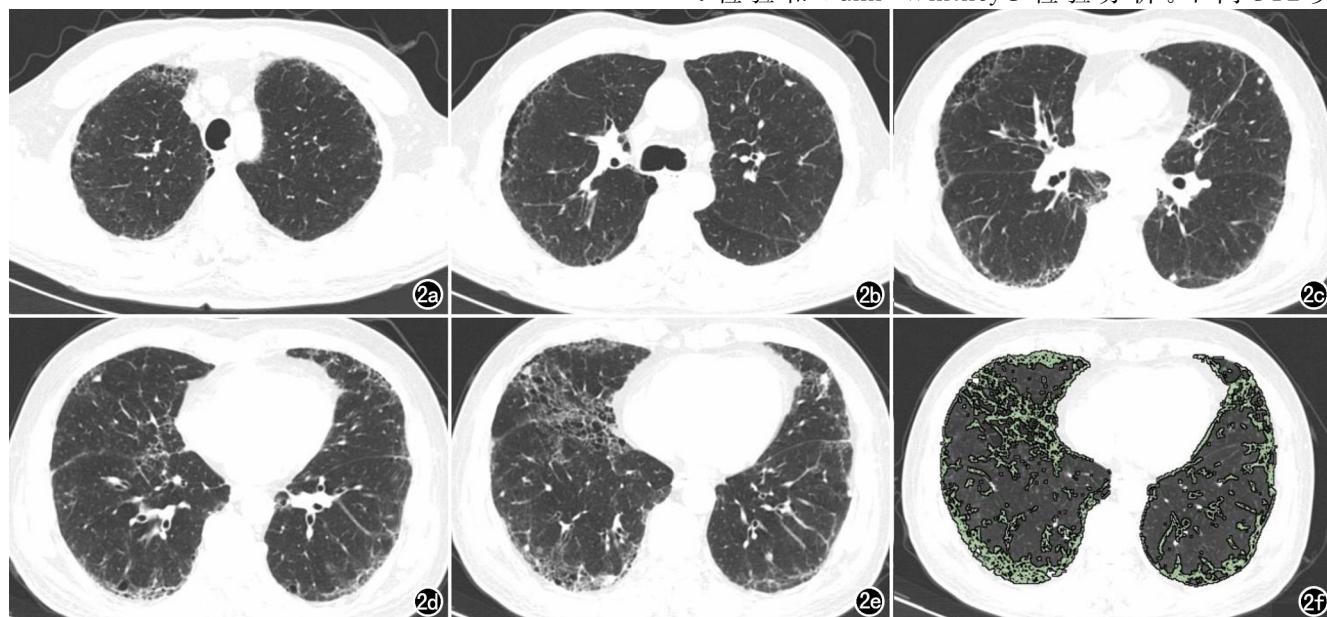


图 2 男, 61岁, RA-ILD。HRCT 视觉半定量评分法-Goh 评分案例。a~e 为胸部 HRCT 断层图像。a) 主动脉弓层面, 评分为 20%; b) 气管隆突层面, 评分为 15%; c) 肺静脉汇合层面, 评分为 25%; d) 第 3、5 层的中间层面, 评分为 30%; e) 右膈上 1 cm 层面, 评分为 45%, a~e 总分 25%, 为弥漫性 ILD; f) 右膈上 1 cm 层面 -700~ -200 HU 阈值范围内的 ILD 病灶。

型之间各参数差异比较采用单因素方差分析(ANOVA)或 Kruskal-Wallis H-test 检验。采用组内相关系数(intraclass correlation coefficient, ICC)评价两位阅读者间 Goh 评分的一致性,ICC 值大于 0.75,认为两位阅读者间一致性好。将方法 4 和方法 5 中的 MLA、SD、峰度和偏度等参数采用主成分分析法转换为一个信息损失小的新参数 CII。采用受试者操作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线评估肺定量参数区分 CTD-ILD 严重程度的能力,采用 Delong 检验比较不同定量指标 ROC 曲线下面积的差异,Delong 检验采用 MedCalc 统计分析软件。以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

结 果

1. 临床资料分析

共 93 例 CTD-ILD 患者纳入本研究,男 20 例(21.51%),女 73 例(78.49%),年龄 23~82 岁,平均(53.66 ± 12.79)岁;其中 RA 患者 28 例(30.11%),SS 患者 25 例(26.88%),SLE 患者 15 例(16.13%),MCTD 患者 12 例(12.90%),SSc 患者 10 例(10.75%),PM/DM 患者 3 例(3.23%)。患者的临床资料、视觉半定量评分及 PFT 参数见表 2。

不同类型的 CTD-ILD 患者的 Goh 评分($H = 5.367, P = 0.373$)差异无统计学意义,各 PFT 参数差异均无统计学意义($P > 0.05$),见表 3。

CTD-ILD 的 HRCT 影像学分型以 NSIP 为主,UIP 次之,由于部分患者 HRCT 表现不典型、合并其他表型或数量较少,故将该类患者归为其他组。结果显示,SSc、SLE、SS、PM/DM、MCTD 患者中以 NSIP 为主,而 RA 患者中以 UIP 为主。

表 2 患者的一般特征及视觉半定量评分、肺功能检查结果

参数	全部病例	女性	男性	t/Z 值	P 值
病例数	93	73	20	—	—
年龄/岁	53.66 ± 12.79	52.69 ± 12.07	57.20 ± 14.93	-1.406	0.163
身高/cm	156.94 ± 7.61	154.41 ± 5.96	166.15 ± 5.67	-7.888	<0.001
体重/kg	55.04 ± 9.05	54.48 ± 7.96	57.10 ± 12.28	-1.150	0.253
BMI/kg/m ²	22.38 ± 3.48	22.87 ± 3.27	20.58 ± 3.72	2.695	0.008
Goh 评分/%	21(13,40)	21(13,36.5)	35(14.4,56.75)	-1.506	0.132
FEV1%	86.35(75.25,100.00)	85.46(75.25,98.94)	88.63(68.47,100.00)	-0.182	0.855
FVC%	95.49(74.41,105.89)	96.35(74.41,107.93)	94.15(72.79,101.29)	-0.711	0.477
DLCO%	76.08 ± 23.02	78.87 ± 21.96	65.91 ± 24.49	2.280	0.025
TLC%	90.19(77.42,102.89)	91.75(79.10,103.18)	89.52(74.04,96.54)	-0.449	0.654
CPI	21.71 ± 18.19	19.66 ± 17.51	29.19 ± 19.13	-2.115	0.037

表 3 比较 PFT 参数在不同 CTD 类型中的差异

PFT 参数	RA-ILD	SSc-ILD	SLE-ILD	SS-ILD	PM/DM-ILD	MCTD-ILD	总计	F/H 值	P 值
病例数	28	10	15	25	3	12	93	—	—
FEV1%	91.20(82.72,104.36)	72.91(57.55,85.26)	85.45(69.11,93.94)	82.29(76.29,104.38)	73.27±15.01	86.48(79.53,97.68)	86.35(75.25,100.00)	9.442	0.093
FVC%	100.35(93.58,115.67)	71.77(59.40,97.52)	98.11(73.61,107.63)	96.21(74.58,107.52)	81.93±15.53	91.99(74.40,97.71)	95.49(74.41,105.89)	10.777	0.056
DLCO%	82.17±27.35	74.09±28.07	68.24±12.51	76.70±23.08	81.22±12.19	70.77±18.48	76.08±23.02	0.912	0.477
TLC%	92.20(82.91,105.02)	77.40(63.72,102.07)	85.89(78.89,103.41)	92.34(76.77,106.27)	87.46±12.25	86.48(79.53,97.68)	90.19(77.42,102.89)	3.205	0.668
CPI	15.20 ± 19.65	26.51 ± 24.32	26.49 ± 10.98	21.83 ± 19.32	19.70 ± 11.17	27.13 ± 12.40	21.71 ± 18.19	1.305	0.269

表 4 局限性/弥漫性 CTD-ILD 患者的特征

参数	总队列	局限性组 ILD	弥漫性组 ILD	t/Z 值	P 值
病例数	93	42	51	/	/
年龄/岁	53.66±12.79	52.81±14.12	54.35±11.68	-0.577	0.565
身高/cm	156.94±7.61	156.24±7.31	157.51±7.87	-0.800	0.426
体重/kg	55.04±9.05	54.21±9.94	55.73±8.28	-0.800	0.426
BMI/kg/m ²	22.38±3.48	22.16±3.39	22.56±3.58	-0.542	0.589
病程/年	1(0.5,5)	3.5(0.6,5)	0(0,2)	-2.085	0.037
FEV1%	86.35(75.25,100.00)	95.62(86.85,105.82)	79.22(65.18,89.07)	-4.072	<0.001
FVC%	95.49(74.41,105.89)	101.86(93.68,110.54)	85.94(69.89,99.16)	-3.389	0.001
DLC%	76.08±23.02	86.53±21.55	67.48±20.66	4.341	<0.001
TLC%	90.19(77.42,102.89)	100.52(88.31,108.60)	81.84(72.59,92.58)	-4.817	<0.001
CPI	21.71±18.19	13.20±15.80	28.71±17.14	-4.496	<0.001
Goh 评分/%	21(13,40)	12.5(6,17)	38(30,66)	-8.260	<0.001
Q-1	17.47(10.36,31.99)	11.64(5.91,17.47)	28.25(16.80,41.81)	-5.165	<0.001
Q-2	2.53(0.91,7.03)	1.14(0.61,2.43)	6.57(2.49,11.46)	-5.624	<0.001
Q-3	14.43(7.52,23.58)	8.27(4.26,12.38)	20.58(14.75,31.00)	-6.246	<0.001
MLA-4	-804.12(-833.00,-765.92)	-831.20(-845.25,-808.74)	-770.35(-805.03,-730.65)	-5.520	<0.001
SD-4	162.44±21.54	148.28±16.62	174.10±17.89	-7.151	<0.001
峰度-4	2.29(0.87,4.73)	4.73(3.08,6.30)	1.45(0.29,2.29)	-6.323	<0.001
偏度-4	1.60±0.64	2.03±0.54	1.25±0.48	7.334	<0.001
MLA-5	-802.92(-834.25,-769.76)	-830.09(-843.11,-809.57)	-781.44(-802.92,-752.47)	-5.883	<0.001
SD-5	116.53±13.63	107.21±11.32	124.20±10.17	-7.617	<0.001
峰度-5	1.23(0.12,3.44)	3.44(1.99,4.97)	0.70(-0.17,1.13)	-6.226	<0.001
偏度-5	1.34±0.61	1.75±0.53	1.01±0.45	7.345	<0.001
CII-4	0.00±1.66	1.17±1.35	-0.96±1.21	8.002	<0.001
CII-5	0.00±1.64	1.16±1.37	-0.96±1.15	8.141	<0.001

表 5 CTD-ILD 患者定量指标与视觉半定量评分、PFT 参数的相关性

参数	Q-1	Q-2	Q-3	MLA-4	SD-4	峰度-4	偏度-4	MLA-5	SD-5	峰度-5	偏度-5	CII-4	CII-5
FEV1%													
r	-0.240	-0.347	-0.375	-0.291	-0.502	0.421	0.367	-0.333	-0.403	0.387	0.358	0.430	0.395
P	0.020	0.001	<0.001	0.005	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
FVC%													
r	-0.210	-0.251	-0.301	-0.254	-0.405	0.358	0.322	-0.310	-0.318	0.360	0.331	0.360	0.353
P	0.043	0.015	0.003	0.014	<0.001	<0.001	0.002	0.002	0.002	<0.001	0.001	<0.001	<0.001
DLCO%													
r	-0.216	-0.325	-0.348	-0.169	-0.315	0.287	0.260	-0.228	-0.342	0.313	0.270	0.280	0.301
P	0.038	0.001	0.001	0.105	0.002	0.005	0.012	0.028	0.001	0.002	0.009	0.007	0.003
TLC%													
r	-0.305	-0.330	-0.427	-0.343	-0.493	0.470	0.440	-0.418	-0.444	0.473	0.435	0.472	0.462
P	0.003	0.001	<0.001	0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
CPI													
r	0.254	0.325	0.360	0.230	0.339	-0.324	-0.295	0.280	0.335	-0.348	-0.311	-0.318	-0.335
P	0.014	0.001	<0.001	0.027	0.001	0.002	0.004	0.007	0.001	0.001	0.002	0.002	0.001
Goh/%													
r	0.501	0.588	0.653	0.517	0.594	-0.616	-0.582	0.548	0.621	-0.605	-0.556	-0.619	-0.611
P	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

为检验变量绘制 ROC 曲线,结果见表 6 和图 4。Q-3 的 AUC 值为 0.878(95%CI:0.807~0.948),在密度阈值法的定量指标中诊断价值最高;峰度-4 的 AUC 值为 0.882(95%CI:0.808~0.957),在密度直方图法的定量指标中诊断价值最高;CII-4 的 AUC 值为 0.886(95%CI:0.813~0.959),在综合分析法的定量指标中诊断价值最高。

采用 Delong 检验比较 HRCT 定量评估方法衍生的各定量指标 ROC 曲线下面积的差异,结果显示,Q-1 与 Q-3 的 AUC 差值为 0.065(Z=2.406,P=0.016),Q-1 与 CII-4 的 AUC 差值为 0.074(Z=

2.054,P=0.040),峰度-5 与偏度-5 的 AUC 差值为 0.022(Z=2.094,P=0.036),偏度-4 与 CII-5 的 AUC 差值为 0.019(Z=2.366,P=0.018),以上指标对局限性/弥漫性 CTD-ILD 分期系统的诊断效能有差异,其余各指标的 AUC 值无显著差异(P>0.05)。

讨 论

目前,通常使用 HRCT 视觉半定量评估方法来评估 CTD-ILD 严重程度、提示预后和随访信息,但传统半定量方法因主观性及观察者间分歧无法在临床实践中提供有价值的定量信息。定量评估方法改善了疾病

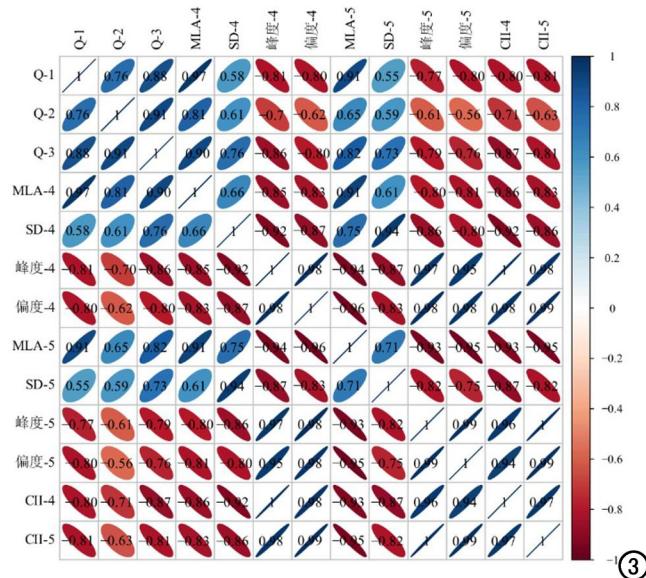


图 3 HRCT 定量指标间相关性热图。蓝色代表正相关,红色代表负相关。

表 6 各 HRCT 定量方法诊断 CTD-ILD 患者局限性/弥漫性分期系统的价值

参数	AUC	标准误	P 值	95%CI
Q-1	0.812	0.045	<0.001	0.725~0.900
Q-2	0.840	0.043	<0.001	0.754~0.924
Q-3	0.878	0.036	<0.001	0.807~0.948
MLA-4	0.834	0.042	<0.001	0.752~0.915
SD-4	0.859	0.040	<0.001	0.781~0.938
峰度-4	0.882	0.038	<0.001	0.808~0.957
偏度-4	0.864	0.042	<0.001	0.782~0.946
MLA-5	0.856	0.040	<0.001	0.777~0.935
SD-5	0.864	0.040	<0.001	0.786~0.942
峰度-5	0.877	0.040	<0.001	0.799~0.954
偏度-5	0.855	0.043	<0.001	0.770~0.939
CII-4	0.886	0.037	<0.001	0.813~0.959
CII-5	0.883	0.039	<0.001	0.807~0.958

特征量化方法,提高了可重复性和敏感度,对潜在病理过程更精准、客观地测量,有助于准确诊断和纵向管

理。密度阈值法和密度直方图法是最常用的定量方法,具有识别弥漫性和预后较差的 CTD-ILD 患者的能力,可作为诊断和随访的预后指标。

1.PFT 对 CTD-ILD 疾病严重程度的评估价值

CTD-ILD 患者需常规行 PFT 以明确肺功能损害的程度和类型,病变早期多表现为 DLCO% 的降低,是肺弥散功能障碍的指标;随着病情进展,FVC% 下降,标志着限制性肺通气功能障碍的发生。大量研究表明,PFT 参数与 CTD-ILD 患者疾病严重程度及病情进展密切相关,其中 DLCO% 和 FVC% 的下降表现最佳。本研究进一步证实了之前的研究结果,弥漫性组的 FEV1%、FVC%、DLCO%、TLC% 显著低于局限性组,差异具有统计学意义,与以往研究结果相符^[9,11],这是因为在病情严重且预后较差的患者中,肺实质结构破坏、纤维化程度加重,肺功能往往更差。进一步研究发现,除 MLA-4 与 DLCO% 外,各定量参数及视觉半定量评分均与 PFT 参数相关,其中 SD-4 与 FEV1% ($r = -0.502, P < 0.001$)、FVC% ($r = -0.405, P < 0.001$)、TLC% ($r = -0.493, P < 0.001$) 相关性最好,与 DLCO% 呈中等负相关 ($r = -0.315, P = 0.002$),提示 -1024~ -200 HU 阈值下的 SD 值可能更好地反应 CTD-ILD 患者肺功能生理学特点。本研究中 MLA-4 与 DLCO% 之间无相关性 ($r = -0.169, P = 0.105$),其原因可能为 DLCO% 虽然是 CTD-ILD 患者肺部病损时最先出现的 PFT 变化,但特异性较低,测量误差大,肺血管病变或贫血会严重影响测量结果^[18,19],也有研究发现即使在没有 ILD 的情况下也可能观察到 DLCO 的降低,推测可能与微血管损害或肺动脉高压相关。

此外,本研究引入了一个新的严重程度变量 CPI,由 DLCO%、FVC%、FEV1% 等 PFT 参数计算而来,

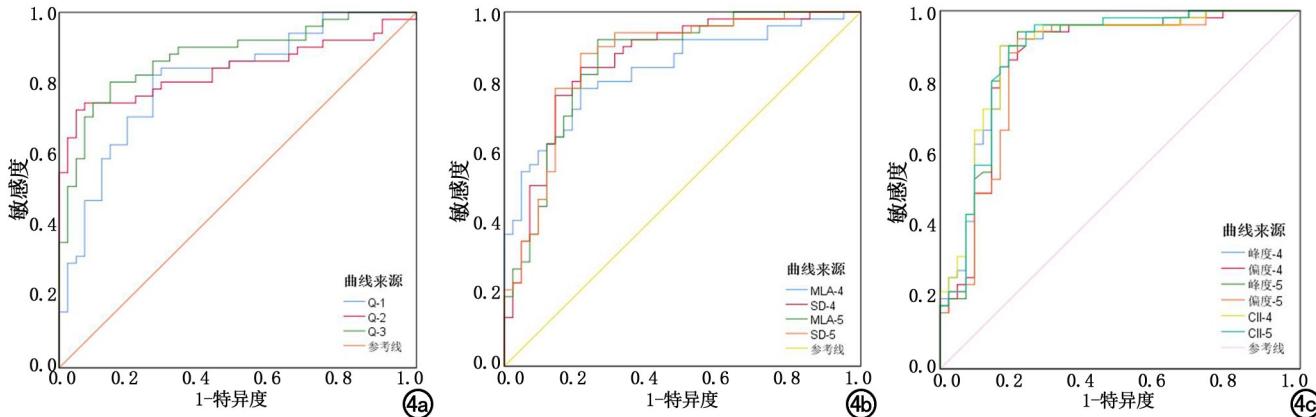


图 4 5 种 HRCT 定量评估方法衍生的定量指标诊断 CTD-ILD 严重程度的 ROC 曲线。a) 密度阈值法指标 Q-1、Q-2、Q-3 的 ROC 曲线; b) 密度直方图法指标 MLA-4、SD-4、MLA-5、SD-5 的 ROC 曲线;c) 密度直方图法指标峰度-4、偏度-4、峰度-5、偏度-5, 及综合分析法指标 CII-4、CII-5 的 ROC 曲线。

它平衡了肺功能严重程度和病变空间分布特征的矛盾,无需临床或影像学评估,使用 PFT 参数计算即可最大效用地提供病变严重程度及预后信息。CPI 能纠正肺气肿混杂效应的影响,在预测疾病严重程度及死亡率方面比单个 PFT 参数、临床-影像-生理指标更准确^[20]。本研究亦表明,CPI 在局限性和弥漫性 CTD-ILD 患者中差异有统计学意义($t = -4.496, P < 0.001$),与 Goh 评分($r = 0.487, P < 0.001$)相关,该结果支持 CPI 成为预测 CTD-ILD 患者严重程度和预后的新指标。

2. HRCT 视觉半定量评分对 CTD-ILD 疾病严重程度的评估价值

目前认为 Goh 评分在所有视觉半定量评估方法中更为快速和可行,本研究对 Goh 评分进行观察者间一致性分析发现,阅读者间一致性较好(ICC 值为 0.816, $P < 0.001$),可重复性较高。简化 Goh 评分以病变范围为主,且依据 Goh 评分提出的 20% 的 HRCT 范围阈值和 70% 的 FVC% 阈值可以得到有效预测患者严重程度及预后的局限性/弥漫性分期系统。进一步研究发现 Goh 评分与 FEV1%、FVC%、DL-CO%、TLC% 呈中等到好的负相关(r 为 $-0.516 \sim -0.340, P < 0.05$),在 Guisado-Vasco 等^[11]的研究中,Goh 评分与 DLCO 和 FVC 呈中等负相关($r = -0.36, P < 0.004; r = -0.42, P < 0.004$),与本研究结果趋势大致相同。

3. HRCT 定量评估方法对 CTD-ILD 疾病严重程度的评估价值

①密度阈值法:Yabuuchi 等^[7]通过对 SSc-ILD 患者 HRCT 上的磨玻璃病变定量研究发现,使用 Q-1 定义的密度阈值方法,定量指标与免疫抑制剂治疗前后肺功能参数变化量的相关性较其他密度阈值更好,并在评估疗效时表现出比视觉半定量评估更强的能力,但在本研究中 Q-1 与 PFT 参数相关性一般,可能是 Yabuuchi 等^[7]在研究中定义的病变为磨玻璃病变,忽视了其他类型间质性改变,如网格状影、蜂窝状影等,且评估定量指标与免疫抑制剂治疗前后的 PFT 变化的相关性而非基线 PFT 参数。本研究表明 Q-1 与视觉半定量评分相关,且局限性和弥漫性组间差异具有统计学意义,对局限性/弥漫性分期系统有较强的诊断能力,AUC 为 0.812(95% CI: 0.725 ~ 0.900)。在一项 SSc-ILD 患者群体研究^[8]中发现,使用与 Q-1 完全相同的阈值时,定量指标诊断 SSc-ILD 严重程度的能力较本研究略低,可能是因为两项研究中使用了不同的 CT 扫描仪。

Ufuk 等^[8]对比发现,使用 Q-2 定义的密度阈值方法,定量结果与视觉半定量评分具有较好的相关性,

与 PFT 参数具有中等相关性,这与本研究结果一致;且具有区分 SSc-ILD 局限性和弥漫性的能力,AUC 值为 0.873(95% CI: 0.782 ~ 0.965),略高于本研究。

在对比不同 CT 定量方法对 SS-ILD 严重程度评估的研究中发现使用 $-700 \sim -200$ HU 的所有体素定义 ILD 体积,使用 $-950 \sim -200$ HU 的所有体素定义肺体积时(Q-3),定量指标与视觉半定量评分、PFT 参数之间均具有相关性,对 ILD 严重程度具有较好的区分能力,但略低于本研究^[9]。

按照上述 3 种 HRCT 密度阈值法测量计算的定量指标 Q-1、Q-2、Q-3 分别为 17.47(10.35, 31.99)、2.53(0.91, 7.02)、14.43(7.52, 23.58),指标分布范围较广,且 Q-3 对 CTD-ILD 严重程度的区分能力优于 Q-1 及 Q-2,分析原因可能是因为 Q-1 将部分血管识别为 ILD 高估了病变范围,Q-2 未完整纳入病变肺组织而低估了病变范围。尽管不同方法之间的定量指标差异很大,但这些指标之间有密切的相关性($r: 0.758 \sim 0.905, P < 0.001$),均具有较好的 CTD-ILD 严重程度区分能力。

②密度直方图法:密度直方图是表示阈值范围内每个体素衰减值分布规律的图。本研究发现,密度直方图指标在 CTD-ILD 局限性和弥漫性组间差异有统计学意义。在局限性组中 MLA-4、MLA-5、SD-4、SD-5 明显低于弥漫性组,峰度-4、偏度-4、峰度-5、偏度-5 在局限性组中更高。

Koyama 等^[15]研究发现,对于间质性肺炎患者,HRCT 密度直方图指标 MLA、偏度、峰度与 PFT 参数表现出中等到良好的相关性,与半定量评分之间也具有较好的相关性,本研究结果类似。

一项针对 SS-ILD 的横断面研究^[11]发现,CT 密度直方图指标可以识别 SS 患者是否合并 ILD,且局限性/弥漫性组间差异具有统计学意义。一项多中心研究表明, $-950 \sim -400$ HU 阈值下,峰度较其他密度直方图指标诊断 SSc-ILD 能力更佳,这与本研究结果一致^[16]。然而也有研究发现, $-950 \sim -400$ HU 的密度直方图指标 MLA 在 SS-ILD 局限性/弥漫性分期系统中表现出好的辨别性能,AUC 为 0.934(95% CI: 0.829 ~ 1.000)^[9],在本研究中,峰度表现优于 MLA。造成差异性的原因:首先可能是因为研究队列的不同,本研究针对所有类型的 CTD 人群;其次,两项研究中使用了不同的扫描仪及重建方法。而在另一项 SSc-ILD 患者的研究中发现,无论是在 $-1024 \sim -200$ HU 阈值范围还是 $-950 \sim -400$ HU 的阈值范围,SD 的表现均优于 MLA,这与本研究结果一致,在本研究中,SD-4(0.859(95% CI: 0.781 ~ 0.938))的 AUC 值大于 MLA-4(0.834(95% CI: 0.752 ~ 0.915)),SD-5

(0.864(95%CI;0.786~0.942))的 AUC 值大于 MLA-5(0.856(95%CI;0.777~0.935))。

③综合分析法:本研究还引入了一种新的定量指标 CII,CII 值越小,肺损害越严重。在本研究中,弥漫性组的 CII-4、CII-5 均小于局限性组。类似研究发现,CII 与 PFT 参数具有较好的相关性,能够敏锐捕捉视觉上无 ILD 变化的早期肺异常^[14]。本研究表明,CII 在局限性和弥漫性 CTD-ILD 组间差异具有统计学意义,与 FEV1%、FVC%、DLCO%、TLC% 等 PFT 参数呈一般到中等的正相关($r:0.280\sim0.472, P<0.05$),与 CPI 呈中等负相关($r=-0.318, P=0.002; r=-0.335, P=0.001$)。对各 HRCT 定量评估结果相关性研究中发现,各定量方法的定量指标之间均具有极好的相关性,与之前的研究结果类似^[8]。

CII-4、CII-5 对局限性/弥漫性分期系统的诊断能力强于其他定量评估方法的 CT 定量指标,但在以往的研究中^[8],虽然 CII 对局限性/弥漫性 ILD 患者表现出很高的区分能力,但仍低于 SD,但在本研究中 CII 的区分能力较 SD 更高,可能是因为伴有肺气肿的轻度 ILD 患者中 SD 可能较高,因为其反映的是肺实质的不均一性;其次,部分研究仅使用 MLA、峰度和偏度通过主成分分析法获得 CII,本研究中 CII 由 MLA、峰度、偏度和 SD 等指标衍生而来,故研究结果不一致。

对比各定量指标对局限性/弥漫性分期系统的诊断能力,发现虽然各定量指标诊断能力之间存在差异,但仅 Q-1 与 Q-3、Q-1 与 CII-4、峰度-5 与偏度-5、偏度-4 与 CII-5 之间 AUC 的差异具有统计学意义。这表明大多数 HRCT 定量指标对 CTD-ILD 的严重程度有大致相同的诊断能力,虽然与预期的结果不相符,但各定量指标诊断能力均较强,可作为客观定量指标替代传统视觉半定量评估方法。

本研究存在几个局限性。首先,本研究为单中心回顾性研究,结果有待多中心、大样本研究结果验证;其次,使用了恒定的 HRCT 扫描和重建技术,因此不能评估 CT 扫描和重建参数对结果的影响,而之前已有研究表明重建算法对间质性肺炎患者的密度直方图定量参数有影响,在未来的研究中应进一步评估 HRCT 扫描和重建参数对定量评估结果的影响。

总之,基于密度阈值法和密度直方图法的 HRCT 定量方法可用于评估 CTD-ILD 的严重程度,对局限性/弥漫性 CTD-ILD 患者有较强的区分能力,是客观定量评估 CTD-ILD 严重程度的有前景的替代方法。在未来的研究中,应发掘定量评估方法作为 CTD-ILD 诊断和随访的预后指标的潜力,为 CTD-ILD 的诊断、严重程度评估、随访和预后开辟新的视野。

参考文献:

- [1] Fischer A, du Bois R. Interstitial lung disease in connective tissue disorders[J]. Lancet, 2012, 380(9842):689-698.
- [2] Olson AL, Brown KK, Fischer A. Connective tissue disease-associated lung disease[J]. Immunol Allergy Clin North Am, 2012, 32(4):513-536.
- [3] Winstone TA, Assayag D, Wilcox PG, et al. Predictors of mortality and progression in scleroderma-associated interstitial lung disease: a systematic review[J]. Chest, 2014, 146(2):422-436.
- [4] Caron M, Hoa S, Hudson M, et al. Pulmonary function tests as outcomes for systemic sclerosis interstitial lung disease[J]. Eur Respir Rev, 2018, 27(148):170102.
- [5] Oliveira RP, Ribeiro R, Melo L, et al. Connective tissue disease-associated interstitial lung disease[J]. Pulmonology, 2022, 28(2):113-118.
- [6] 王超,雷洁,邱晓晖,等.类风湿关节炎相关间质性肺疾病的危险因素分析[J].放射学实践,2021,36(7):868-872.
- [7] Yabuuchi H, Matsuo Y, Tsukamoto H, et al. Evaluation of the extent of ground-glass opacity on high-resolution CT in patients with interstitial pneumonia associated with systemic sclerosis: comparison between quantitative and qualitative analysis[J]. Clin Radiol, 2014, 69(7):758-764.
- [8] Ufuk F, Demirci M, Altinisik G. Quantitative computed tomography assessment for systemic sclerosis-related interstitial lung disease: comparison of different methods[J]. Eur Radiol, 2020, 30(8):4369-4380.
- [9] Ufuk F, Demirci M, Altinisik G, et al. Quantitative analysis of Sjögren's syndrome related interstitial lung disease with different methods[J]. Eur J Radiol, 2020, 128:109030.
- [10] 徐光兴,俞咏梅,徐亮,等.皮肌炎/多发性肌炎并发间质性肺病的 CT 定量分析与肺功能的相关性研究[J].放射学实践,2023,38(5):565-570.
- [11] Guisado-Vasco P, Silva M, Duarte-Millán MA, et al. Quantitative assessment of interstitial lung disease in Sjögren's syndrome[J]. PloS One, 2019, 14(11):e0224772.
- [12] Ferrazza AM, Gigante A, Gasperini ML, et al. Assessment of interstitial lung disease in systemic sclerosis using the quantitative CT algorithm CALIPER[J]. Clin Rheumatol, 2020, 39(5):1537-1542.
- [13] Jacob J, Bartholmai BJ, Rajagopalan S, et al. Evaluation of computer-based computer tomography stratification against outcome models in connective tissue disease-related interstitial lung disease: a patient outcome study[J]. BMC Med, 2016, 14(1):190.
- [14] Bocchino M, Bruzzese D, D'Alto M, et al. Performance of a new quantitative computed tomography index for interstitial lung disease assessment in systemic sclerosis[J]. Sci Rep, 2019, 9(1):9468.
- [15] Koyama H, Ohno Y, Yamazaki Y, et al. Quantitatively assessed CT imaging measures of pulmonary interstitial pneumonia: effects of reconstruction algorithms on histogram parameters[J]. Eur J Radiol, 2010, 74(1):142-146.
- [16] Ariani A, Silva M, Bravi E, et al. Operator-independent quantitative chest computed tomography versus standard assessment of interstitial lung disease related to systemic sclerosis: A multicentric study[J]. Mod Rheumatol, 2015, 25(5):724-730.

- [17] Goh NS, Desai SR, Veeraraghavan S, et al. Interstitial lung disease in systemic sclerosis: a simple staging system[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2008, 177(11): 1248-1254.
- [18] Salaffi F, Carotti M, Di Donato E, et al. Computer-aided tomographic analysis of interstitial lung disease (ILD) in patients with systemic sclerosis (SSc). Correlation with pulmonary physiologic tests and patient-centred measures of perceived dyspnea and functional disability[J]. PLoS One, 2016, 11(3): e0149240.
- [19] Tashkin DP, Volkmann ER, Tseng CH, et al. Relationship be-

tween quantitative radiographic assessments of interstitial lung disease and physiological and clinical features of systemic sclerosis[J]. Ann Rheumatic Dis, 2016, 75(2): 374-381.

- [20] Wells AU, Desai SR, Rubens MB, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: a composite physiologic index derived from disease extent observed by computed tomography[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2003, 167(7): 962-969.

(收稿日期:2022-11-25 修回日期:2023-07-24)

本刊可直接使用的医学缩略语

医学论文中正确、合理使用专业名词可以精简文字,节省篇幅,使文章精炼易懂。现将放射学专业领域为大家所熟知的专业名词缩略语公布如下(按照英文首字母顺序排列),以后本刊在论文中将对这一类缩略语不再注释其英文全称和中文。

- ADC (apparent diffusion coefficient): 表观扩散系数
 ALT:丙氨酸转氨酶; AST:天冬氨酸转氨酶
 BF (blood flow): 血流量
 BOLD (blood oxygenation level dependent): 血氧水平依赖
 BV (blood volume): 血容量
 b: 扩散梯度因子
 CAG (coronary angiography): 冠状动脉造影
 CPR (curve planar reformation): 曲面重组
 CR(computed radiography): 计算机 X 线摄影术
 CT (computed tomography): 计算机体层成像
 CTA (computed tomography angiography): CT 血管成像
 CTPI(CT perfusion imaging): CT 灌注成像
 DICOM (digital imaging and communication in medicine): 医学数字成像和传输
 DR(digital radiography): 数字化 X 线摄影术
 DSA (digital subtraction angiography): 数字减影血管造影
 DWI (diffusion weighted imaging): 扩散加权成像
 DTI (diffusion tensor imaging): 扩散张量成像
 ECG (electrocardiography): 心电图
 EPI (echo planar imaging): 回波平面成像
 ERCP(endoscopic retrograde cholangiopancreatography): 经内镜逆行胰胆管造影术
 ETL (echo train length): 回波链长度
 FLAIR (fluid attenuation inversion recovery): 液体衰减反转恢复
 FLASH (fast low angle shot): 快速小角度激发
 FOV (field of view): 视野
 FSE (fast spin echo): 快速自旋回波
 fMRI (functional magnetic resonance imaging): 功能磁共振成像
 IR (inversion recovery): 反转恢复
 Gd-DTPA:钆喷替酸葡甲胺
 GRE (gradient echo): 梯度回波
 HE 染色: 苏木素-伊红染色
 HRCT(high resolution CT): 高分辨率 CT
 MPR (multi-planar reformation): 多平面重组

- MIP (maximum intensity projection): 最大密(强)度投影
 MinIP (minimum intensity projection): 最小密(强)度投影
 MRA (magnetic resonance angiography): 磁共振血管成像
 MRI (magnetic resonance imaging): 磁共振成像
 MRS (magnetic resonance spectroscopy): 磁共振波谱学
 MRCP(magnetic resonance cholangiopancreatography): 磁共振胰胆管成像
 MSCT (multi-slice spiral CT): 多层螺旋 CT
 MTT (mean transit time): 平均通过时间
 NEX (number of excitation): 激励次数
 PACS (picture archiving and communication system): 图像存储与传输系统
 PC (phase contrast): 相位对比法
 PET (positron emission tomography): 正电子发射计算机体层成像
 PS (surface permeability): 表面通透性
 ROC 曲线(receiver operating characteristic curve): 受试者操作特征曲线
 SPECT (single photon emission computed tomography): 单光子发射计算机体层摄影术
 PWI (perfusion weighted imaging): 灌注加权成像
 ROI (region of interest): 兴趣区
 SE (spin echo): 自旋回波
 STIR(short time inversion recovery): 短时反转恢复
 TACE(transcatheter arterial chemoembolization): 经导管动脉化疗栓塞术
 T₁WI (T₁ weighted image): T₁ 加权像
 T₂WI (T₂ weighted image): T₂ 加权像
 TE (time of echo): 回波时间
 TI (time of inversion): 反转时间
 TR (time of repetition): 重复时间
 TOF (time of flight): 时间飞跃法
 TSE (turbo spin echo): 快速自旋回波
 VR (volume rendering): 容积再现
 WHO (World Health Organization): 世界卫生组织
 NAA(N-acetylaspartate): N-乙酰天门冬氨酸
 Cho(choline): 胆碱
 Cr(creatinine): 肌酸

(本刊编辑部)