

• 头颈部影像学 •

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

胡昊, 许晓泉, 吴飞云, 陈欢欢, 苏国义, 沈杰, 洪迅宁, 施海彬

【摘要】 目的:探讨 3T-MRI 泪腺定量测量在 Graves 眼病(GO)诊断及分期中的价值。**方法:**对 33 例 Graves 眼病患者和 24 例健康人(对照组)行 3.0T MR 眼眶扫描,分别在横轴面及冠状面图像上测量泪腺的长径、短径、截面积,计算泪腺的体积、泪腺与同侧颞肌的信号强度比(SIR)。比较泪腺各定量参数的组间差异,采用受试者工作特征曲线(ROC)分析组间比较有差异的泪腺定量参数对 GO 的诊断效能。**结果:**GO 组泪腺各定量测量参数除冠状面长径外,均明显大于正常对照组($P<0.05$),以横轴面及冠状面短径增大最显著。与 GO 非活动期组比较,活动期组仅泪腺-颞肌 SIR 明显增大($P=0.001$)。以泪腺-颞肌 $SIR \geq 2.57$ 指导 GO 分期,可获得最优的诊断价值($AUC=0.711$, 敏感度 57.7%, 特异度 77.5%)。**结论:**3T-MRI 泪腺定量测量可辅助 GO 的诊断及临床分期。

【关键词】 Graves 眼病; 泪腺; 磁共振成像; 诊断; 分期

【中图分类号】 R445.2; R771.3 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1000-0313(2015)08-0831-04

DOI:10.13609/j.cnki.1000-0313.2015.08.007

The clinical value of quantitative measurements of lacrimal gland in the diagnosis and staging of Graves ophthalmopathy based on 3T-MR imaging HU Hao, XU Xiao-quan, WU Fei-yun, et al. Department of Radiology, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029, P. R. China

【Abstract】 Objective: To investigate the clinical value of quantitative measurements of lacrimal gland in the diagnosis and staging of Graves ophthalmopathy (GO) based on 3T-MR imaging. **Methods:** Thirty-three GO patients (patient group) and twenty-four healthy volunteers (control group) were enrolled in our study and 3.0T MR orbit scans were performed. Quantitative parameters of lacrimal gland, including length, width, area, volume and signal intensity ratio of lacrimal gland to the ipsilateral temporal muscle (SIR value) were measured on the horizontal axial and coronal image respectively. The difference of quantitative parameters between GO patients and healthy controls, or between active and inactive GOs were compared with *t* test. Receiver operating characteristic (ROC) analyses were used to evaluate the diagnostic value of the significant parameters in discrimination of GO patients from healthy controls, or active from inactive GOs. **Results:** All the quantitative parameters were significantly larger in the GO group than in the control group ($P<0.05$), except the coronal length. The increase of width was most remarkable on axial and coronal plane. Only SIR was significantly increased in active GOs when compared with inactive GOs ($P=0.001$). Setting the SIR of 2.57 as the threshold value, the optimal staging value could be achieved ($AUC, 0.711$; sensitivity, 57.7%; specificity, 77.5%). **Conclusion:** Quantitative measurements of lacrimal gland based on 3T MR imaging could assist in diagnosis and staging of Graves ophthalmopathy.

【Key words】 Graves ophthalmopathy; Lacrimal gland; Magnetic resonance imaging; Diagnosis; Stage

Graves 眼病是成年人常见的眼眶疾病,属于自身免疫性眼病,多为双眼患病^[1]。Graves 眼病早期即可出现眼部不适症状,如畏光、流泪、异物感和烧灼感等。既往认为其主要与睑裂增宽、眼球突出度增加导致泪液蒸发加速,渗透压增高有关^[2-3]。近年有文献报道,泪腺受累导致分泌功能下降,也是 Graves 眼病患者早期出现症状的重要原因^[4-5]。虽然泪腺受累的具体机制尚不明确,但部分研究者基于正常泪腺腺泡细胞表面同样表达促甲状腺素受体(thyroid stimulating hor-

mone receptor, TSHR)^[5],提出泪腺受累与球后组织受累的病理生理改变相似,均表现为淋巴细胞多灶性浸润和脂肪组织增生^[6-7]。据此,部分研究者尝试从泪腺的角度来研究 Graves 眼病的临床及相关影像学特点。

以往有研究中基于 CT 图像分析,发现 Graves 眼病患者的泪腺定量测量值与正常组之间有明显差异,可辅助 Graves 眼病的临床诊断^[8-9]。但 CT 软组织分辨力欠佳,且有电离辐射,在眼科影像学检查中已逐步被 MRI 所取代。此外,准确判断 Graves 眼病的临床分期对指导临床制订治疗方案有重要意义。眼外肌的 MRI 定量测量,尤其是眼外肌/颞肌信号强度比可指导临床对 Graves 眼病进行准确分期^[10-11],但基于泪腺

作者单位: 210029 南京,南京医科大学第一附属医院放射科(胡昊、许晓泉、吴飞云、苏国义、沈杰、洪迅宁、施海彬),内分泌科(陈欢欢)
作者简介: 胡昊(1988—),女,江苏宜兴人,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: wufei-yundd@163.com
基金资助: 江苏高校优势学科建设工程资助项目(JX10231801)

的 MRI 定量测量能否辅助判断分期,目前相关报道尚不多见。因此,本研究基于 3T-MR 图像对 Graves 眼病组及正常对照组的泪腺结构进行定量测量,旨在探讨泪腺定量测量在 Graves 眼病的诊断及临床分期中的价值。

材料与方法

1. 临床资料

回顾性分析 2013 年 6 月—2014 年 12 月在本院首次临床诊断为 Graves 眼病的 33 例患者的临床及影像学资料。接受过激素治疗、局部放疗或手术治疗的患者不纳入本研究中。患者平均年龄(48.4 ± 13.9)岁,男 12 例,女 21 例,均为双眼患病,病程 1 个月~2 年,平均(7 ± 6)个月。Graves 眼病的诊断和分期参考欧洲 Graves 眼病研究组(European Group on Graves' ophthalmopathy, EUGOGO)诊断标准^[12],结合患者病史、眼部症状以及血清学指标(FT3、FT4、TRAb 等)。临床活动性评分(clinical active score, CAS)的主要观察指标: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。本研究以单眼为单位进行 CAS,患眼临床表现符合以上任一指标记 1 分,定义 $CAS \geq 3$ 分为 Graves 眼病活动期。Graves 眼病组 33 例共 66 眼,其中活动期 26 眼,平均 CAS 为(4 ± 1)分,非活动期 40 眼,平均 CAS 为(1 ± 1)分。同期搜集 24 例无任何眼科疾病史的健康志愿者的眼眶 MRI 资料作为对照组(healthy control, HC),年龄(50.0 ± 12.9)岁,男 8 例,女 16 例。本研究经本院伦理委员会批准,所有患者及志愿者签署了知情同意书。

2. MRI 检查技术

使用 Siemens Magnetom Trio 3T MR 扫描仪及头颅 12 通道相控阵线圈。扫描序列及参数:脂肪抑制(fat suppression, FS) T_2 WI 序列,常规行眼眶横轴面(TR 4000 ms, TE 79 ms)、冠状面(TR 3800 ms, TE 79 ms)和斜矢状面(TR 3500 ms, TE 79 ms)扫描; T_1 WI 序列,常规行眼眶横轴面扫描(TR 600 ms, TE 10 ms);扫描层厚 3 mm,层间距 0 mm,视野 $20 \text{ cm} \times 20 \text{ cm}$,扫描矩阵 384×384 ;横轴面扫描的定位线平行于听眦线,冠状面扫描定位线垂直于硬腭,斜矢状面扫描的定位线平行于视神经长轴。

3. 图像分析

因泪腺眶部及睑部在影像上不易区分,故研究中合并测量^[13-14]。泪腺定量测量参数:横轴面和冠状面图像上泪腺的长径、短径和截面积。参考 Huang 等^[14]的研究,基于横轴面 FS T_2 WI,选择泪腺显示最大的层面,测量泪腺最前缘至最后缘的距离为横轴面

长径,垂直于横轴面长径,测量最内侧缘至最外侧缘的距离为横轴面短径,手动勾画该层面泪腺边界获得横轴面最大截面积(图 1)。同理,在冠状面 FS T_2 WI 上测量泪腺最上缘至最下缘的距离为冠状面长径,垂直于冠状面长径、测量最内侧缘至最外侧缘的距离为冠状面短径,并计算冠状面最大截面积(图 2)。泪腺体积的测量采用面积求和法,基于横轴面 FS T_2 WI,逐层手动勾画泪腺边界,取各层面泪腺截面积之和与层厚相乘,获得泪腺体积。泪腺与同侧颞肌的信号强度比(signal intensity ratio, SIR),基于横轴面 FS T_2 WI,采用 ROI(region of interest, ROI)法分别测量泪腺最高 T_2 信号强度及同侧颞肌的信号强度,取两者比值作为泪腺/颞肌 SIR。ROI 大小取测量层面泪腺截面积的 10%~15%^[10](图 1)。所有定量参数均由两位从事头颈部影像诊断的医师独立测量,取两者测值的平均值进行统计分析。

4. 统计分析

使用 SPSS 17.0 软件软件包进行统计学分析。分别采用 t 检验和卡方检验对病例组与对照组的年龄及性别构成进行比较。采用组内相关系数(intra-class correlation coefficient, ICC)对两位医师测量的各项泪腺定量参数进行一致性评价。泪腺各定量参数的组间比较采用 t 检验或 Mann-Whitney U 检验。采用受试者工作特征曲线(ROC)分析组间比较有差异的泪腺定量参数在判断 Graves 眼病活动期与非活动期中的诊断效能。曲线下面积(area under the curve, AUC)为 0.8~0.9 为诊断效能佳,0.7~0.8 为良好^[15]。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

患者组与对照组的年龄和性别构成比的差异均无统计学意义($P > 0.05$)。两位医师测量的各项泪腺定量参数的一致性均很好($ICC > 0.900$)。除冠状面长径外,患者组的各项泪腺定量参数值均明显大于对照组(表 1),差异有统计学意义($P < 0.05$)。其中,横轴面及冠状面短径对 Graves 眼病的诊断效能最优($AUC = 0.853, 0.810$)。泪腺各定量参数值对 Graves 眼病诊断效能的计算结果见表 2。

表 1 病例组与对照组泪腺各定量参数值比较

参数	患者组 (66 眼)	对照组 (48 眼)	t 值	P 值
横轴面短径(mm)	5.7 ± 3.1	3.8 ± 0.8	4.198	< 0.001
横轴面长径(mm)	16.2 ± 3.5	14.0 ± 1.9	4.383	< 0.001
横轴面截面积(mm^2)	68.74 ± 25.40	43.73 ± 18.57	5.785	< 0.001
冠状面短径(mm)	5.4 ± 1.0	4.3 ± 0.7	6.641	< 0.001
冠状面长径(mm)	16.2 ± 3.5	15.3 ± 2.7	1.450	0.150
冠状面截面积(mm^2)	69.18 ± 22.97	54.96 ± 19.11	3.498	0.001
泪腺体积(cm^3)	0.713 ± 0.300	0.445 ± 0.194	5.787	< 0.001
泪腺/颞肌 SIR	2.49 ± 0.46	2.17 ± 0.32	4.083	< 0.001

表 2 泪腺各定量参数诊断 Graves 眼病的效能

参数	AUC	SE	95%置信区间	P 值
轴位短径	0.853	0.034	0.782~0.920	<0.001
冠状位短径	0.810	0.041	0.730~0.890	<0.001
轴位截面积	0.805	0.044	0.718~0.891	<0.001
体积	0.768	0.044	0.681~0.854	<0.001
轴位长径	0.732	0.048	0.637~0.827	<0.001
泪腺/颞肌 SIR	0.705	0.052	0.536~0.740	0.001
冠状位截面积	0.681	0.051	0.581~0.781	<0.001

注:SE 为标准误。

Graves 眼病活动组与非活动组间各定量参数值的测量结果及比较见表 3。两组间仅泪腺/颞肌 SIR 的差异有统计学意义($P=0.001$)。以泪腺/颞肌 SIR ≥ 2.57 作为阈值来指导分期,可获得最优的诊断效能($AUC=0.711$, 敏感度 57.7%, 特异度 77.5%)。

表 3 病例组非活动期组与活动期组泪腺各定量参数值比较

参数	非活动期 (40 眼)	活动期 (26 眼)	t 值	P 值
轴位短径(mm)	6.1±3.8	5.1±1.1	1.313	0.194
轴位长径(mm)	15.9±3.4	16.7±3.7	-0.915	0.363
轴位截面积(mm ²)	68.63±20.97	68.90±31.49	-0.043	0.966
冠状位短径(mm)	5.4±0.9	5.4±1.2	0.170	0.866
冠状位长径(mm)	16.3±2.8	16.0±4.5	0.373	0.711
冠状位截面积(mm ²)	68.42±17.6	70.36±29.74	-0.300	0.766
体积(cm ³)	0.737±0.250	0.676±0.367	0.803	0.425
泪腺/颞肌 SIR	2.34±0.36	2.72±0.51	3.573	0.001

讨 论

既往有研究结果显示健康人群中左右侧泪腺的定量参数无明显差异^[13],故本研究中将对照组中左右眼的测量结果合并进行分析。除冠状面长径外,Graves 眼病组泪腺各项定量测量参数值均明显大于对照组,与以往的研究结果基本一致^[8,9,14],提示泪腺定量测量对 Graves 眼病的诊断有一定辅助价值。进一步分析结果显示,横轴面及冠状面短径在 Graves 眼病组与对照组之间的差异更大,辅助诊断 GO 的效能更优。分析原因可能与 Graves 眼病引起的泪腺增大常以横向增大为主有关^[14]。此外,本研究结果显示 Graves 眼病组泪腺/颞肌 SIR 明显大于对照组,但其对 Graves 眼病的诊断效能略低于横轴面及冠状面各径线值。

在本研究中,非活动期患者泪腺横轴面短径[(6.1±3.8) mm]与活动期组[(5.1±1.1) mm]间无明显差异($P=0.194$),但较对照组[(3.8±0.8) mm]明显增大($P<0.001$)。非活动期患者的泪腺/颞肌 SIR 较对照组稍高(分别为 2.34±0.36 和 2.17±0.32, $P=0.025$),较活动期组(2.72±0.51)明显降低($P=$

0.001)。上述结果说明,处于非活动期的患者与活动期患者相比,主要表现为泪腺/颞肌 SIR 下降,而泪腺径线值无明显差异。由于患者组中同时包含了活动期及非活动期患者,因此在鉴别患者组与对照组时,以泪腺径线值的诊断效能更高。

Graves 眼病活动期与非活动期组间比较显示,泪腺/颞肌 SIR 是唯一有显著差异的定量参数。既往曾有研究认为,活动期及非活动期组间泪腺径线测量值有明显差异^[14],与本研究结果不同,笔者认为可能与该研究的样本量较小有关。本研究结果显示,以泪腺/颞肌 SIR ≥ 2.57 作为诊断阈值,可获得最优的临床分期价值。结合 Graves 眼病累及泪腺的可能机制,笔者推测出现这一结果的可能原因:在活动期,泪腺组织炎性细胞浸润、成纤维细胞增生、组织水肿,在 FS T₂WI 上可见泪腺肿大、信号增高^[16];而在非活动期,泪腺组织主要病理改变为纤维化、黏多糖沉积及脂肪细胞增生浸润,在 FS T₂WI 上可见腺体增大、信号强度降低^[17]。与泪腺径线值测量比较,泪腺/颞肌 SIR 更能反映疾病的病理生理改变,因而对 Graves 眼病的分期诊断价值更佳。但考虑到本研究中样本量的局限性,未来还需要基于更大样本量进行研究,来验证本研究结果并确定更精确的诊断阈值。

本研究中定量参数的选择参考国内外多个研究,以临床工作中测量方便作为选择原则^[8,9,13,14]。测量泪腺长径、短径及截面积均选取泪腺显示最大的层面,泪腺体积采用面积求和法测量,简便可靠。另外,本研究采用局部 ROI 法(ROI 面积约为泪腺截面积的 10%

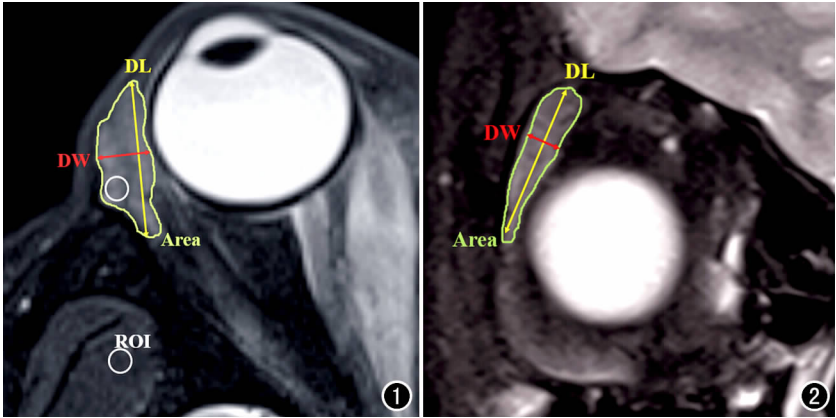


图 1 横轴面 FS T₂WI 示泪腺横轴面长径、短径、截面积及泪腺/颞肌 SIR 测量方法。选择泪腺显示最大的层面,测量泪腺最前缘至最后缘的距离为横轴面长径(DL),垂直于横轴面长径、最内侧缘至最外侧缘的距离为横轴面短径(DW),手动勾画该层面泪腺边界获得横轴面最大截面积(Area)。在泪腺(面积约为该层面泪腺截面积的 10%~15%)和颞肌勾画 ROI,测量信号强度,取两者比值作为泪腺/颞肌 SIR。图 2 冠状面 FS T₂WI 示泪腺冠状面长径、短径、截面积。选择泪腺显示最大的层面,测量泪腺最上缘至最下缘的距离为冠状面长径(DL),垂直于冠状面长径、内侧缘至最外侧缘的距离为冠状面短径(DW),手动勾画该层面泪腺边界获得冠状面最大截面积。

~15%)测量和计算泪腺/颞肌 SIR,与 Mayer 等^[10]进行眼外肌 SIR 测量的方法相似。虽然采用整体 ROI 法(ROI 包括整个泪腺)测量的可重复性更高,但影像学上可观察到 Graves 眼病尤其是活动期患者的眼外肌或泪腺呈不均匀改变^[17],因此笔者认为局部 ROI 法更能反映泪腺 SIR 的"热点",诊断价值更大。

本研究尚存在一些不足之处。首先,本研究仅回顾性分析了 Graves 眼病患者的临床及影像学资料,未将影像学改变与泪腺分泌功能及泪液成分变化等进行对照分析;其次,本研究的样本量有限。综上所述,基于 MR 图像进行泪腺定量测量可以辅助 Graves 眼病的临床诊断和分期,为指导临床治疗提供依据。

参考文献:

- [1] 吴中耀,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,2005,41(9):769-771.
- [2] Gilbard JP, Farris RL. Ocular surface drying and tear film osmolarity in thyroid eye disease[J]. Acta Ophthalmol (Copenh), 1983,61(1):108-116.
- [3] Khurana AK, Sunder S, Ahluwalia BK, et al. Tear film profile in Graves' ophthalmopathy[J]. Acta Ophthalmol (Copenh), 1992,70(3):346-349.
- [4] Chang TC, Huang KM, Chang TJ, et al. Correlation of orbital computed tomography and antibodies in patients with hyperthyroid Graves' disease[J]. Clin Endocrinol, 1990,32(5):551-558.
- [5] 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.
- [6] 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].中华眼科杂志,2008,44(5):423-426.
- [7] Jacobson DH, Gorman CA. Endocrine ophthalmopathy: current ideas concerning etiology, pathogenesis, and treatment[J]. Endocr Rev, 1984,5(2):200-220.
- [8] Harris MA, Realini T, Hogg JP, et al. CT dimensions of the lacri-

mal gland in Graves orbitopathy[J]. Ophthal Plast Reconstr Surg, 2012,28(1):69-72.

- [9] Bingham CM, Harris MA, Realini T, et al. Calculated computed tomography volumes of lacrimal glands and comparison to clinical findings in patients with thyroid eye disease[J]. Ophthal Plast Reconstr Surg, 2014,30(2):116-118.
- [10] Mayer EJ, Fox DL, Herdman G, et al. Signal intensity, clinical activity and cross-sectional areas on MRI scans in thyroid eye disease[J]. Eur J Radiol, 2005,56(1):20-24.
- [11] Rodriguez-González N, Pérez-Rico C, López-Para Giménez R, et al. Short-tau inversion-recovery (STIR) sequence magnetic resonance imaging evaluation of orbital structures in Graves' orbitopathy[J]. Arch Soc Esp Oftalmol, 2011,86(11):351-357.
- [12] European Group on Graves' Orbitopathy (EUGOGO), Wiersinga WM, Perros P, et al. Clinical assessment of patients with Graves' orbitopathy: the European Group on Graves' Orbitopathy recommendations to generalists, specialists and clinical researchers[J]. Eur J Endocrinol, 2006,155(3):387-389.
- [13] Tamboli DA, Harris MA, Hogg JP, et al. Computed tomography dimensions of the lacrimal gland in normal caucasian orbits[J]. Ophthal Plast Reconstr Surg, 2011,27(6):453-456.
- [14] Huang D, Luo Q, Yang H, et al. Changes of lacrimal gland and tear inflammatory cytokines in thyroid-associated ophthalmopathy[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2014,55(8):4935-4943.
- [15] El Khouli RH, Macura KJ, Barker PB, et al. Relationship of temporal resolution to diagnostic performance for dynamic contrast enhanced MRI of the breast[J]. J Magn Reson Imaging, 2009,30(5):999-1004.
- [16] Tortora F, Prudente M, Cirillo M, et al. Diagnostic accuracy of short-time inversion recovery sequence in Graves' ophthalmopathy before and after prednisone treatment[J]. Neuroradiol, 2014,56(5):353-361.
- [17] Bhatti MT, Dutton JJ. Thyroid eye disease: therapy in the active phase[J]. J Neuroophthalmol, 2014,34(2):186-197.

(收稿日期:2015-02-21 修回日期:2015-06-17)