

腮腺3T磁共振弥散加权成像对早期干燥综合征的诊断价值

苏国义¹, 吴飞云^{1*}, 许晓泉¹, 胡昊¹, 王艳艳²

¹南京医科大学第一附属医院放射科, ²风湿科, 江苏 南京 210029

[摘要] 目的:探讨腮腺3T磁共振弥散加权成像(diffusion weighted image, DWI)及表面扩散系数(apparent diffusion coefficient, ADC)在早期干燥综合征(Sjögren's syndrome, SS)中的诊断价值。方法:分析26例早期SS病例及30例健康志愿者的腮腺3T-DWI图像。常规MR图像上无明显形态学改变的病例被定义为早期SS病例。逐层勾画腮腺边界以获得整体感兴趣区(region of interest, ROI),计算腮腺平均ADC值。SS组与对照组性别构成比的差异采用卡方检验。两组间年龄、腮腺体积和平均ADC值的差异采用独立样本 t 检验进行分析。ROC曲线法评价平均ADC值对早期SS病例的诊断价值。结果:SS组与对照组之间年龄、性别构成的差异无统计学意义($P > 0.05$)。早期SS组腮腺平均ADC值明显高于正常组[(1.163 ± 0.058) $\times 10^{-3}$ mm²/s vs. (1.031 ± 0.082) $\times 10^{-3}$ mm²/s, $P < 0.001$]。以平均ADC 1.064×10^{-3} mm²/s 作为诊断阈值,诊断早期SS的价值最优(AUC=0.903, 敏感度为96.2%, 特异度为71.1%)。结论:腮腺磁共振DWI成像及ADC值在SS早期诊断中具有重要价值。

[关键词] 干燥综合征;腮腺;磁共振成像;扩散加权成像;表面扩散系数

[中图分类号] R593.2

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2018)01-0080-04

doi: 10.7655/NYDXBNS20180118

干燥综合征(Sjögren's syndrome, SS)是一种以口干症和干燥性角膜结膜炎为特征的慢性自身免疫性疾病^[1]。准确的早期诊断对治疗计划的制定和预后改善具有重要意义^[1-2]。目前最新的SS诊断标准是由美国风湿协会(American Congress of Rheumatology, ACR)在2012年提出,主要基于血清学检查、唇腺活检及干燥性角膜结膜炎眼染色评分(ocular staining score, OSS)^[2]。但唇腺活检的有创性和OSS检查的操作复杂性均限制了ACR标准的广泛应用,尤其是针对疑似病例的早期诊断。

近年来,部分研究者将磁共振技术应用于SS的临床诊断,发现常规MR技术能从形态、信号及导管结构等方面来显示晚期SS患者的腮腺改变^[3-6]。但对于早期无明显形态学改变的SS病例,常规MR价值不大。磁共振弥散加权成像(diffusion weighted image, DWI)主要评估组织内的水分子的布朗运动,已有报道提出其可用于评估放疗后腮腺功能的改变^[7-8],但目前将DWI技术应用于SS早期诊断的文献报道尚不多见。因此,本研究拟探讨腮腺DWI成像及表面扩散系数(apparent diffusion coefficient, ADC)在早期SS病例诊断中的价值。

1 对象和方法

1.1 对象

本研究经本院伦理委员会批准,所有患者及志愿者均签署了知情同意书。2014年10月—2016年8月间,共26例早期SS病例被纳入研究,男:女=3:10,平均年龄(56.5 ± 10.6)岁,范围42~70岁。早期SS病例的诊断主要参照2012 ACR诊断标准^[2]。具体内容如下:①血清抗SSA和(或)抗SSB抗体(+),或者类风湿因子(RF)阳性同时伴抗核抗体(ANA) $\geq 1:320$;②唇腺病理活检示淋巴细胞灶 ≥ 1 个/4 mm²(4 mm²组织内至少有50个淋巴细胞聚集);③OSS染色评分 ≥ 3 分。以上3项满足2项或2项以上,且除外相关疾病,即可诊断为SS。参考既往文献^[9-12],本研究中常规MR图像无明显形态学改变的SS病例被定义为早期病例。同期纳入30例正常志愿者作为对照组,男:女=1:5,平均年龄(54.2 ± 8.5)岁,范围40~71岁。对于正常志愿者,需除外长期吸烟、酒精成瘾、长期药物服用史、头颈部放疗、唾液腺疾病或其他相关疾病史。所有患者及志愿者检查前需禁食1 h,并学习控制呼吸频率。

1.2 方法

1.2.1 MR检查

MR扫描采用3T-MR(Verio Tim; Siemens, 德国)

[基金项目] 国家自然科学基金(81771796)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: wfy_njmu@163.com

及头颅12通道相控阵线圈。腮腺扫描的常规MR序列包括:T1WI轴位(TR/TE900/10 ms;层厚4 mm;层间距1 mm;FOV 18 cm)、T2WI轴位压脂(TR/TE 5 000/99 ms;层厚4 mm;层间距1 mm;FOV 18 cm)和T2WI冠状位压脂(TR/TE 5 000/100 ms;层厚4 mm;层间距1 mm;FOV 220 cm)。

DWI扫描采用回波平面成像(echo planar imaging, EPI)序列,扫描参数:扩散敏感系数(b值)分别取 $b=0$ 和 $1\ 000\ \text{s}/\text{mm}^2$;TR/TE 5 000/74 ms;NEX 3;FOV 22 cm;层厚5 mm;层间距0.5 mm;矩阵 130×100 ;层数15层。DWI扫描用时共2.5 min。

1.2.2 图像分析

本研究中左右侧腮腺分别纳入统计,因此共52个早期SS及60个正常腮腺被纳入分析。所有腮腺ADC的测量均采用Image J软件完成。由2名有经验的影像医师分别逐层勾画感兴趣区(region of interest, ROI)。勾画过程中ROI较腮腺实际面积稍小,以减少部分容积效应的影响。勾画过程中以轴位T2压脂图像为参考,尽量避免腮腺导管及较大的血管后,获得腮腺的平均ADC值。同时在轴位T2压脂图像逐层勾画腮腺面积,并通过面积乘以层厚获得腮腺体积。取两名影像医师测量的平均值纳入统计分析。

1.3 统计学方法

定量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)的形式表示。SS组与对照组性别构成比的差异采用卡方检验进行分析。两组间的年龄、腮腺体积和平均ADC值的差异采用独立样本 t 检验进行分析。采用受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线法评价平均ADC值对早期SS及正常腮腺的鉴别诊断价值。所有统计学分析均采用SPSS19.0软件,以 $P\leq 0.05$ 判定差异具有统计学意义。

2 结果

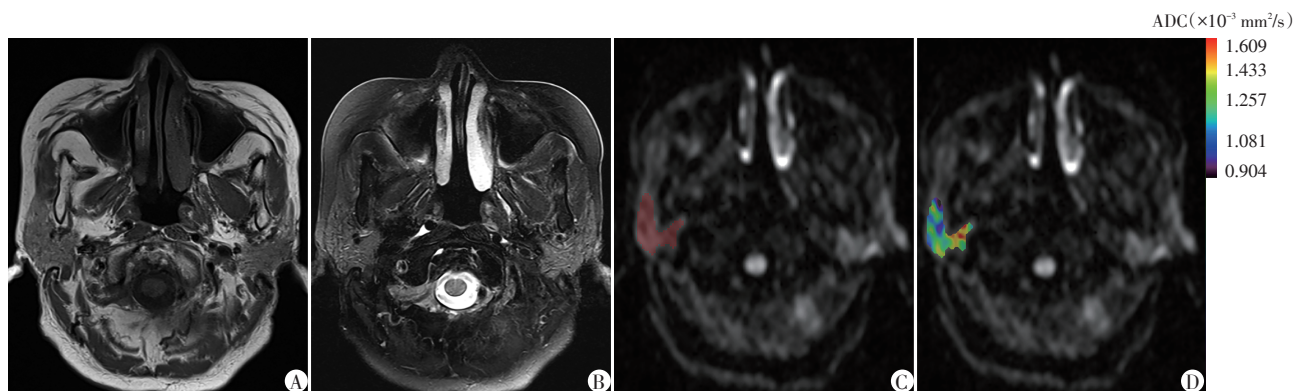
早期SS病例组及正常对照组间年龄($t=0.705$, $P>0.05$)、性别构成($\chi^2=0.363$, $P>0.05$)差异均无统计学意义。本研究共包括52个早期SS腮腺及60个正常腮腺。与邻近的肌肉组织比较,两组腮腺在T1加权图像和T2加权压脂图像上均呈高信号,无明显的腮腺导管扩张、脂肪浸润及囊变。早期SS病例组及正常对照组腮腺平均体积分别为 $(24.6\pm 7.5)\text{cm}^3$ 和 $(23.0\pm 9.2)\text{cm}^3$,两组间腮腺体积差异无统计学意义($t=0.116$, $P>0.05$)。

早期SS病例组腮腺平均ADC值为 $(1.163\pm 0.058)\times 10^{-3}\ \text{mm}^2/\text{s}$,正常对照组腮腺平均ADC值为 $(1.031\pm 0.082)\times 10^{-3}\ \text{mm}^2/\text{s}$ 。早期SS组腮腺平均ADC值明显大于对照组($t=7.123$, $P<0.001$)。早期SS病例的常规MR和DWI图像见图1。

ROC曲线分析结果提示,以平均ADC值为 $1.064\times 10^{-3}\ \text{mm}^2/\text{s}$ 作为诊断阈值,可获得最优的早期诊断SS的价值,曲线下面积(AUC)=0.903,敏感度为96.2%,特异度为71.1%(图2)。

3 讨论

既往SS患者的腮腺MR研究大多局限于MR形态学改变层面,主要MR手段包括常规MR图像和MR导管成像。两者能够清晰地显示SS患者腮腺形态、信号及腮腺导管等方面的改变,对晚期SS具有较好的辅助诊断价值^[3-6]。但对于部分早期SS患者,特征性的形态学改变往往尚未出现,此时常规MR图像的诊断价值有限。DWI作为一种可以无创检测活体组织内水分子扩散运动的技术,对组织的早期病理学改变敏感性较高。既往已有研究应用DWI技术评估头颈部肿瘤患者放疗后腮腺功能的



A、B:横断位T1WI和横断位T2WI提示常规MR无明显形态学改变;C:DWI图展示右侧腮腺ROI的选取;D:提示ADC值为 $1.258\times 10^{-3}\ \text{mm}^2/\text{s}$ 。

图1 早期SS患者MR图像

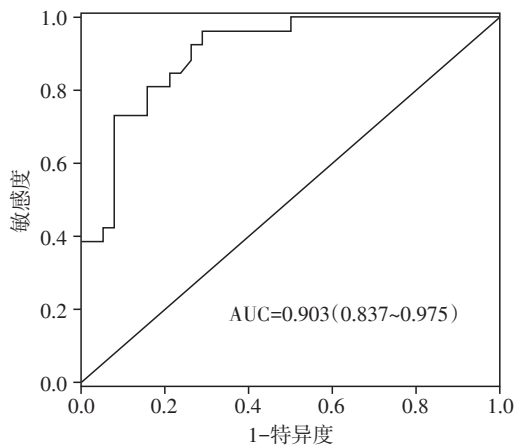


图2 平均ADC值判断早期SS的ROC曲线

变化^[7-8],但采用DWI技术评估早期SS患者腮腺功能变化,进而早期诊断SS的研究尚不多见。

本研究中早期SS病例组与正常对照组腮腺在形态、信号及体积方面均无明显差异,即在常规MR图像上两者无明显差异。而早期SS组腮腺平均ADC值明显高于健康对照组,这与既往大部分研究相仿。Sumi等^[9]及Regier等^[10]使用DWI技术评估SS患者腮腺扩散功能的改变,两者均发现早期SS患者腮腺的平均ADC值高于晚期患者及健康对照组。另外,Patel等^[11]也发现常规MR图像上无明显改变的结缔组织病患者的腮腺平均ADC值高于健康对照组。早期SS腮腺扩散系数增高,可能与其组织病理学改变有关。既往研究表明早期SS腮腺主要的组织学特征为淋巴细胞浸润及早期涎腺炎导致腮腺组织水肿^[1],这两者会增大细胞外间隙,扩散限制减少,因此ADC值相应增高。进一步ROC法得出,以平均ADC值大于 $1.064 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ 为阈值,可获得最优的辅助判断早期SS的价值。SS作为一种慢性自身免疫性全身性疾病,其治疗方式的选择主要依靠临床症状及经验,既往研究提示早期诊断及治疗可能对缓解症状及减少远期并发症具有重要意义^[1,11]。因此,本研究结果可能对SS患者的早期诊断有一定价值。

相反地,既往有研究认为早期SS腮腺ADC值低于正常对照组^[12],这可能与ROI选取大小有关。在特定层面,采用圆形的、面积较小的ROI进行图像测量,可能会导致取样偏倚,造成结果误差,不能准确反映腮腺整体的功能变化。而本研究中ROI的选取采用腮腺整体体积勾画法,能更全面反映腮腺组织整体弥散的特点。另外,既往研究发现早晚期SS腮腺ADC值存在差异性^[9-10],即晚期SS腮腺ADC值较早期减小,这可能与腮腺组织细胞外水分子及脂肪细胞浸润程度的改变有关。本文主要研究早期SS腮

腺的变化,结果与既往大部分研究相似。

本研究仍存在一些不足。首先,本研究样本量有限,未来基于更大样本量的动态DWI研究能够进一步验证本研究的价值与可重复性。其次,本研究仅探讨了ADC值改变的可能病理机制,而ADC值与SS患者腮腺病理改变的相关性需要进一步研究。另外,晚期SS腮腺的DWI成像及ADC值改变需要进一步验证。

综上所述,腮腺DWI成像可反映SS腮腺早期病理改变的特点,腮腺平均ADC值可辅助早期SS的诊断,腮腺磁共振DWI成像及ADC值在SS早期诊断中具有重要价值。

[参考文献]

- [1] Fox RI. Sjogren's syndrome [J]. *Lancet*, 2005, 366 (9482):321-331
- [2] Shiboski SC, Shiboski CH, Criswell LA, et al. American college of rheumatology classification criteria for sjogren's syndrome: a data-driven, expert consensus approach in the sjogren's international collaborative clinical alliance cohort [J]. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2012, 64 (4): 475-487
- [3] 丁长伟,郭启勇,邢晓菲,等. 干燥综合症的腮腺MRI表现[J]. *中华放射学杂志*, 2014, 48(5):386-390
- [4] Izumi M, Eguchi K, Ohki M, et al. MR imaging of the parotid gland in Sjögren's syndrome: a proposal for new diagnostic criteria [J]. *AJR Am J Roentgenol*, 1996, 166 (6):1483-1487
- [5] Yokosawa M, Tsuboi H, Nasu K, et al. Usefulness of MR imaging of the parotid glands in patients with secondary Sjogren's syndrome associated with rheumatoid arthritis [J]. *Mod Rheumatol*, 2015, 25(3):415-420
- [6] Morimoto Y, Habu M, Tomoyose T, et al. Dynamic magnetic resonance sialography as a new diagnostic technique for patients with Sjögren's syndrome [J]. *Oral Dis*, 2006, 12 (4):408-414
- [7] Zhang Y, Ou D, Gu Y, et al. Diffusion-weighted MR imaging of salivary glands with gustatory stimulation: comparison before and after radiotherapy [J]. *Acta Radiol*, 2013, 54(8):928-933
- [8] 张云燕,欧丹,顾雅佳,等. MR扩散加权成像评价涎腺功能的初步研究[J]. *中华放射学杂志*, 2012, 46(5): 425-429
- [9] Sumi M, Takagi Y, Uetani M, et al. Diffusion-weighted echoplanar MR imaging of the salivary glands [J]. *AJR Am J Roentgenol*, 2002, 178(4):959-965
- [10] Regier M, Ries T, Arndt C, et al. Sjögren's syndrome of the parotid gland: value of diffusion-weighted echo-planar

- MRI for diagnosis at an early stage based on MR sialography grading in comparison with healthy volunteers [J]. *Rofo*, 2009, 181(3):242-248
- [11] Patel RR, Carlos RC, Midia M, et al. Apparent diffusion coefficient mapping of the normal parotid gland and parotid involvement in patients with systemic connective tissue disorders[J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2004, 25(1):16-20
- [12] 陈志晔,李金锋,马林. 干燥综合征患者腮腺扩散加权成像研究[J]. *中国医学影像学杂志*, 2013, 21(3): 181-183 [收稿日期] 2016-12-24
-
- (上接第6页)
- genesis, 2013, 34(1):48-57
- [21] Chigurupati S, Venkataraman R, Barrera D, et al. Receptor channel TRPC6 is a key mediator of Notch-driven glioblastoma growth and invasiveness[J]. *Cancer Res*, 2010, 70(1):418-427
- [22] Sherkheli MA, Vogt-Eisele AK, Bura D, et al. Characterization of selective TRPM8 ligands and their structure activity response (S.A.R) relationship [J]. *J Pharm Pharm Sci*, 2010, 13(2):242-253
- [23] Olsen ML, Schade S, Lyons SA, et al. Expression of voltage-gated chloride channels in human glioma cells [J]. *J Neurosci*, 2003, 23(13):5572-5582
- [24] Soroceanu L, Manning TJ, Sontheimer H. Modulation of glioma cell migration and invasion using Cl⁻ and K⁺ ion channel blockers [J]. *J Neurosci*, 1999, 19(14): 5942-5954
- [25] Lui VC, Lung SS, Pu JK, et al. Invasion of human glioma cells is regulated by multiple chloride channels including ClC-3[J]. *Anticancer Res*, 2010, 30(11):4515-4524
- [26] Su J, Xu Y, Zhou L, et al. Suppression of chloride channel 3 expression facilitates sensitivity of human glioma U251 cells to cisplatin through concomitant inhibition of Akt and autophagy[J]. *Anat Rec*, 2013, 296(4):595-603
- [27] Algharabil J, Kintner DB, Wang Q, et al. Inhibition of Na⁺-K⁺-2Cl⁻ cotransporter isoform 1 accelerates temozolomide-mediated apoptosis in glioblastoma cancer cells[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2012, 30(1):33-48
- [28] Gagnon KB. High-grade glioma motility reduced by genetic knockdown of KCC3 [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2012, 30(2):466-476
- [29] Hoa NT, Ge L, Martini F, et al. Temozolomide induces the expression of the glioma big potassium (gBK) ion channel, while inhibiting fascin-1 expression: possible targets for glioma therapy [J]. *Expert Opin Ther Targets*, 2016, 20(10):1155-1167
- [30] Patt S, Preussat K, Beetz C, et al. Expression of ether à go-go potassium channels in human gliomas [J]. *Neurosci Lett*, 2004, 368(3):249-253
- [31] Attwell D, Buchan AM, Charpak S, et al. Glial and neuronal control of brain blood flow [J]. *Nature*, 2010, 468(7321):232-243
- [32] Mulligan SJ, MacVicar BA. Calcium transients in astrocyte endfeet cause cerebrovascular constrictions [J]. *Nature*, 2004, 431(7005):195-199
- [33] Watkins S, Robel S, Kimbrough IF, et al. Disruption of astrocyte-vascular coupling and the blood-brain barrier by invading glioma cells [J]. *Nat Commun*, 2014, 5:4196
- [34] Wang HY, Li JY, Liu X, et al. A three ion channel genes-based signature predicts prognosis of primary glioblastoma patients and reveals a chemotherapy sensitive subtype [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(46):74895-74903
- [35] Lu FF, Wang HY, He XZ, et al. Prognostic value of ion channel genes in Chinese patients with gliomas based on mRNA expression profiling [J]. *J Neurooncol*, 2017, 134(2):397-405
- [36] Pollak J, Rai KG, Funk CC, et al. Ion channel expression patterns in glioblastoma stem cells with functional and therapeutic implications for malignancy [J]. *PloS One*, 2017, 12(3):e0172884
- [37] Leng T, Lin S, Xiong Z, et al. Lidocaine suppresses glioma cell proliferation by inhibiting TRPM7 channels [J]. *Int J Physiol Pathophysiol Pharmacol*, 2017, 9(2):8-15
- [38] Wanggou S, Feng C, Xie Y, et al. Sample level enrichment analysis of KEGG pathways identifies clinically relevant subtypes of glioblastoma [J]. *J Cancer*, 2016, 7(12): 1701-1710 [收稿日期] 2017-10-20