

· 临床研究 ·

## 基于MRI眼肌结构量化评估甲状腺相关性眼病糖皮质激素脉冲治疗的疗效

王妮妮<sup>1,2</sup>, 胡昊<sup>3</sup>, 陈文<sup>3</sup>, 许晓泉<sup>3</sup>, 吴飞云<sup>3</sup>, 杨涛<sup>1</sup>, 陈欢欢<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>南京医科大学第一附属医院内分泌科, 江苏 南京 210029; <sup>2</sup>常州市金坛区第二人民医院内科, 江苏 常州 213200; <sup>3</sup>南京医科大学第一附属医院放射科, 江苏 南京 210029

**[摘要]** 目的: 评估甲状腺相关性眼病(thyroid-associated ophthalmopathy, TAO)在糖皮质激素脉冲治疗后眼部各参数的变化, 初步探讨MRI眼肌结构量化评估在糖皮质激素脉冲治疗TAO疗效评估中的价值。方法: 对18例活动性TAO病例在甲基强的松龙治疗前后分别行3.0 T MR眼眶扫描, 分别测量眼球突出度、眼球内侧脂肪厚度、最高信号强度眼外肌厚度、眼外肌最高信号强度与同侧颞肌最高信号强度的信号强度比(signal intensity ratio, SIR)。通过配对 $t$ 检验对比甲基强的松龙治疗前后各参数的变化。结果: 标准化糖皮质激素脉冲治疗后, 患者突眼度、眼眶内侧脂肪厚度下降不明显; 但眼外肌/颞肌SIR、最高信号强度眼外肌厚度、临床活动性评分(clinical active score, CAS)明显下降。结论: 糖皮质激素治疗可降低TAO患者眼外肌/颞肌SIR和眼外肌厚度, MRI眼肌结构量化评估技术可辅助TAO的疗效评估。

**[关键词]** 甲状腺相关性眼病; 磁共振成像; 糖皮质激素; 疗效

**[中图分类号]** R581.3

**[文献标志码]** A

**[文章编号]** 1007-4368(2019)03-343-06

**doi:** 10.7655/NYDXBNS20190306

## Therapeutic effect of using pulse treatment of glucocorticoidin on thyroid-associated ophthalmopathy evaluated by quantitative ocular muscle structure measurement of MRI

Wang Nini<sup>1,2</sup>, Hu Hao<sup>3</sup>, Chen Wen<sup>3</sup>, Xu Xiaquan<sup>3</sup>, Wu Feiyun<sup>3</sup>, Yang Tao<sup>1</sup>, Chen Huanhuan<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>Department of Endocrinology, the First Affiliated Hospital of NMU, Nanjing 210029; <sup>2</sup>Department of Internal Medicine, the Second People's Hospital of Jintan, Changzhou 213200; <sup>3</sup>Department of Radiology, the First Affiliated Hospital of NMU, Nanjing 210029, China

**[Abstract]** **Objective:** To assess the changes of ocular parameters and to evaluate the therapeutic effect after pulse treatment of glucocorticoid in patients with thyroid-associated ophthalmopathy (TAO) based on quantitative ocular muscle structure measurement of MRI. **Methods:** Eighteen TAO patients were enrolled for 3.0 T MRI orbit scan before and after methylprednisolone treatment. Quantitative measurement of orbital structures including exophthalmos values, fatty tissue thickness of inner side in eye balls, thickness of extraocular muscles with maximum signal intensity and signal intensity ratios (SIR) of extraocular muscles to ipsilateral temporal muscles were compared before and after treatment. Paired  $t$  test was used to compare changes of parameters before and after methylprednisolone pulse treatment. **Results:** After treatment of classical methylprednisolone, exophthalmos values and fatty tissue thickness of inner side in eye balls didn't obviously changed, while SIR of extraocular muscles to ipsilateral temporal muscles, thickness of extraocular muscles with maximum signal intensity and CAS score decreased significantly. **Conclusion:** Glucocorticoid therapy can reduce SIR of extraocular muscles to ipsilateral temporal muscles, thickness of extraocular muscles with maximum signal intensity in TAO patients. MRI quantitative ocular muscle measurement can evaluate glucocorticoid treatment on TAO.

**[Key words]** thyroid associated ophthalmopathy; magnetic resonance imaging; glucocorticoid; therapeutic effect

[Acta Univ Med Nanjing, 2019, 39(03): 343-348]

**[基金项目]** 江苏省“六大人才高峰”项目(2015-WSN-036)

\*通信作者 (Corresponding author), E-mail: drchenhuanhuan@njmu.edu.cn

甲状腺相关性眼病(thyroid-associated ophthalmopathy, TAO)是一种危及视力且损伤外貌的器官特异性自身免疫性疾病,又称Graves'眼病,是一种与Graves病相关的自身免疫性疾病。在Graves病的整个病程中,25%~50%的患者会有明确的眼部受累表现<sup>[1]</sup>。TAO占眼眶病的20%,是成人患病率最高的眼眶疾病<sup>[2-3]</sup>。TAO可导致患者眼球前突、复视、斜视、暴露性角膜炎和压迫性视神经病变等,患者容貌受损,视力下降,甚而失明。

目前常规的治疗方法主要有3种:口服或静脉给予糖皮质激素、眼眶放射和手术减压。内科治疗多集中在改善免疫性炎症反应阶段。糖皮质激素的全身性用药成为目前中重度TAO的一线治疗方案<sup>[4]</sup>。但是现阶段对临床疗效的评估多限于临床活动性评分(clinical active score, CAS)等临床判断<sup>[5]</sup>,缺乏有效精确的量化指标,部分患者经MRI检查明确处于眼病活动期但CAS评分不高,失去了宝贵的治疗时机。有研究显示MRI对眼外肌受累显示的阳性率明显高于NOSPECS评分, MRI比CAS判断“活动期”有更高的灵敏度、特异度、准确度<sup>[6]</sup>。此外糖皮质激素治疗后,TAO患者眶内各组织如何变化,无明确数据支持,尚缺乏系统的临床研究。

因此,本研究基于3T-MR图像法分析TAO患者在激素治疗前后眼肌结构等变化,进而对TAO激素治疗的效果行定量评估,为TAO的精准化疗效评估和甄选合适患者奠定基础。

## 1 对象和方法

### 1.1 对象

本研究经南京医科大学第一附属医院伦理委员会批准后进行,并严格遵守《赫尔辛基宣言》准则。受检患者及志愿者均签署了知情同意书。本课题入组了2014年11月—2017年9月首次临床诊断为TAO的患者。既往接受过糖皮质激素治疗、其他免疫治疗、局部放疗或手术治疗、伴有活动性结核、病毒性肝炎活动期、消化道溃疡等不能耐受激素治疗的患者均被排除。最终纳入18例患者。

患者平均年龄( $50.72 \pm 12.14$ )岁,男女比7:11,均为双眼患病。入组患者甲状腺功能均控制在正常2倍以内。TAO的诊断和分期参考欧洲Graves'眼病(European Group on Graves' orbitopathy, EUGOGO)标准<sup>[7]</sup>,结合患者病史、眼部症状以及血清学指标:游离三碘甲状腺原氨酸(free triiodothyronine, FT3),游离甲状腺素(free thyroxine, FT4),促甲状腺激素(thy-

roid stimulating hormone, TSH),促甲状腺素受体抗体(thyrotropin receptor antibody, TRAb)。CAS包括以下要点:①自发性的眼球后疼痛感;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。本研究以最严重侧单眼为单位判断CAS,患眼临床表现符合以上任一要点取1分,定义CAS $\geq 3$ 分为TAO活动期。治疗前患者CAS评分平均为( $4.278 \pm 0.669$ )分,每例均达到TAO活动期标准。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 收集一般资料

入组前以MRI测定评估眼眶各参数基础值,其后接受糖皮质激素脉冲治疗,具体方案为甲基强的松龙,每周1次共12周,前6次500 mg/次,后6次250 mg/次,共4.5 g总剂量。治疗结束后3~6个月复查眼眶MRI以评估眼眶各参数变化。选取眼外肌最高信号强度与同侧颞肌最高信号强度的信号强度比(signal intensity ratio, SIR)分析,以最高信号强度眼外肌作为治疗前后观察指标,18例患者中,最高信号强度眼外肌中12例为下直肌,4例为上睑复合体,2例为内直肌。

#### 1.2.2 MR检查技术及图像分析

MR扫描采用3T MR(Magnetom Trio, 西门子公司,德国)及头颅12通道相控阵线圈。扫描序列包括T2WI脂肪抑制(fat suppression, FS)序列眼眶轴位(TR, 4 000 ms; TE, 79 ms)、冠状位(TR, 3 800 ms; TE, 79 ms)、斜矢状位(TR, 3 500 ms; TE, 79 ms)扫描, T1WI眼眶轴位(TR, 600 ms; TE, 10 ms)扫描。轴位扫描定位线平行于听眦线,冠状位扫描垂直于硬腭,斜矢状位扫描平行于视神经长轴。扫描层厚为3 mm,层间距为0 mm,FOV为200 mm,扫描矩阵为384×384。

MRI数据的测量分别由2位从事头颈部诊断专业的影像医师独立完成并取均值。具体各参数测量方法如下。①眼球突出度:在T2WI-FS横断位图像上,选择眼球及视神经显示的最大层面,测量角膜顶点至两侧颞弓最前缘连线的垂直距离。②眼球内侧脂肪厚度:在T1WI横断位图像上,选择眼球及视神经显示的最大层面,测量眼球内侧脂肪厚度侧壁至眶内侧壁的最大脂肪厚度。③眼外肌厚度:在T2WI-FS横断位图像上,测量内直肌和外直肌肌腹处的直径作为眼外肌厚度。基于矢状位T2WI-FS图像,测量上睑提肌复合体和下直肌肌腹处的直径作为眼外肌厚度。④眼外肌与同侧颞肌最高信号

强度比(眼外肌/颞肌SIR):在T2WI-FS冠状位图像上,采用感兴趣区(region of interest, ROI)法分别测量T2信号最高的眼外肌及同侧颞肌的信号强度,取眼外肌及颞肌的信号强度比值作为SIR。ROI面积约 $(1.0 \pm 0.2)\text{mm}^2$ 。

### 1.3 统计学方法

2位医师测值的一致性检验提示各定量参数组内相关系数(intraclass correlation coefficient, ICC)均很高( $\text{ICC} > 0.900$ ),故取两者测值的平均值纳入统计分析。数据录入采用EpiData3.0双轨录入并核查,统计数据使用SPSS 17.0软件分析。计量资料以均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,配对 $t$ 检验用于治疗前后各指标对比。以 $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。采用Pearson相关性分析法对基线资料与各眼部测量参数进行相关性分析。

## 2 结果

### 2.1 TAO治疗前后甲状腺功能及眼眶各参数比较

入组患者甲状腺功能均控制在正常范围2倍以

内,治疗前后甲状腺功能比较见表1。治疗前后FT3、FT4、TSH差异均无统计学意义( $P$ 均 $> 0.05$ )。治疗后TRAb较治疗前明显下降,差异有统计学意义( $P=0.020$ )。其中10例患者存在复视,5例为持续性,2例间歇性,3例为不稳定性。入组前眼睑挛缩均大于2 mm。

TAO患者治疗前后眼肌各参数比较见表1。治疗前后右侧眼球突出度、左侧眼球突出度、右眼球内侧脂肪厚度、左眼球内侧脂肪厚度差异均无统计学意义( $P$ 均 $> 0.05$ );与治疗前相比,治疗后眼外肌/颞肌SIR、最高信号强度眼外肌厚度和CAS评分均降低,差异均有统计学意义( $P$ 均 $< 0.001$ )(表1,图1~4)。典型病例糖皮质激素治疗前后眼部MRI结果见图5。

### 2.2 突眼度与眼部各参数的相关性

对眼球突出度与眼球内侧脂肪厚度、眼外肌/颞肌SIR、最高信号强度眼外肌厚度进行统计分析。双变量相关分析显示治疗前左侧眼球突出度与左眼球内侧脂肪厚度呈正相关( $P=0.049$ ,表2)。

表1 TAO患者治疗前后甲状腺功能和眼肌各参数比较

Table 1 Comparison of various parameters of thyroid gland function and extraocular muscles before and after glucocorticoid pulse treatment in TAO

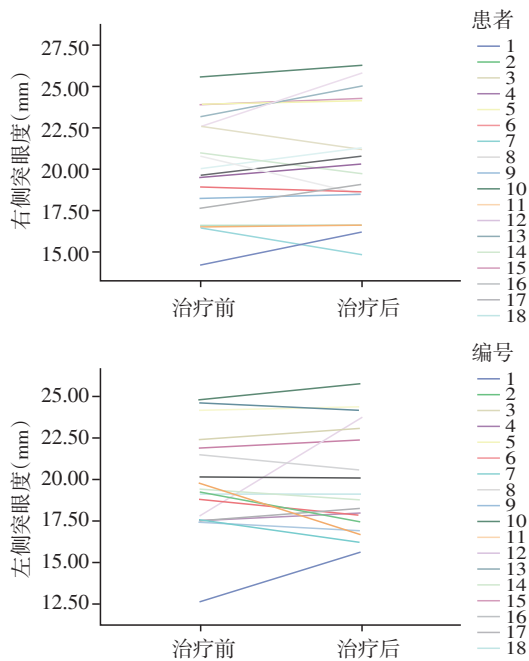
指标	治疗前	治疗后	P值
右侧眼球突出度(mm)	20.061 $\pm$ 3.145	20.439 $\pm$ 3.496	0.271
左侧眼球突出度(mm)	19.794 $\pm$ 3.078	19.956 $\pm$ 3.203	0.728
右眼球内侧脂肪厚度(mm)	8.733 $\pm$ 1.380	8.911 $\pm$ 1.029	0.501
左眼球内侧脂肪厚度(mm)	8.022 $\pm$ 1.454	8.228 $\pm$ 1.255	0.206
眼外肌/颞肌SIR	3.636 $\pm$ 0.964	2.864 $\pm$ 0.838	$< 0.001$
最高信号强度眼外肌厚度(mm)	8.756 $\pm$ 1.567	7.239 $\pm$ 1.392	$< 0.001$
CAS评分(分)	4.278 $\pm$ 0.669	2.167 $\pm$ 0.786	$< 0.001$
FT3(pmol/L)	6.561 $\pm$ 4.066	5.098 $\pm$ 0.983	0.154
FT4(pmol/L)	20.389 $\pm$ 8.974	16.098 $\pm$ 2.928	0.068
TSH(mU/L)	2.103 $\pm$ 2.597	3.455 $\pm$ 3.277	0.179
TRAb(U/L)	11.608 $\pm$ 13.147	3.343 $\pm$ 4.640	0.020

## 3 讨论

糖皮质激素应用于TAO治疗已有50余年的历史。2016年EUGOGO指南推荐其为中重度活动性TAO一线治疗方案<sup>[8]</sup>。目前国际上应用较多的方案为:每周1次,每次500 mg,共6周;以后每周1次,每次250 mg,共6周;总疗程12周,总剂量4.5 g的甲基强的松龙脉冲治疗方案,但糖皮质激素治疗的效果存在差异。本研究通过3T-MRI定量测量糖皮质激

素治疗前后眼肌结构等参数变化,进一步阐明糖皮质激素治疗对活动性TAO眼部各参数的影响,结合患者基线资料分析,为寻找治疗最大受益人群奠定基础。

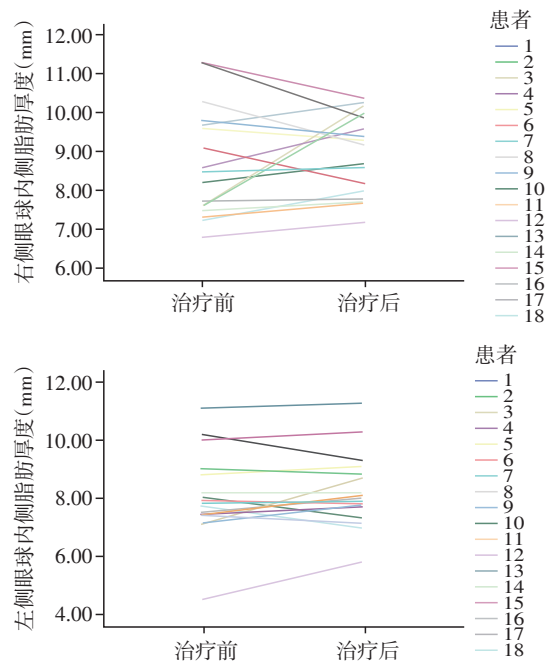
为更好地量化评估糖皮质激素对TAO的疗效,本研究采用了3.0T MR眼眶核磁共振技术评估TAO患者在糖皮质激素治疗前后眼部各项指标的变化。MRI具有较高的组织分辨率,可准确测量眼球突出度、眼球内侧脂肪厚度、眼外肌厚度,还可获得



眼球突出度在治疗后无明显下降( $P_{右}=0.271; P_{左}=0.728$ )。

图1 治疗前后眼球突出度的变化

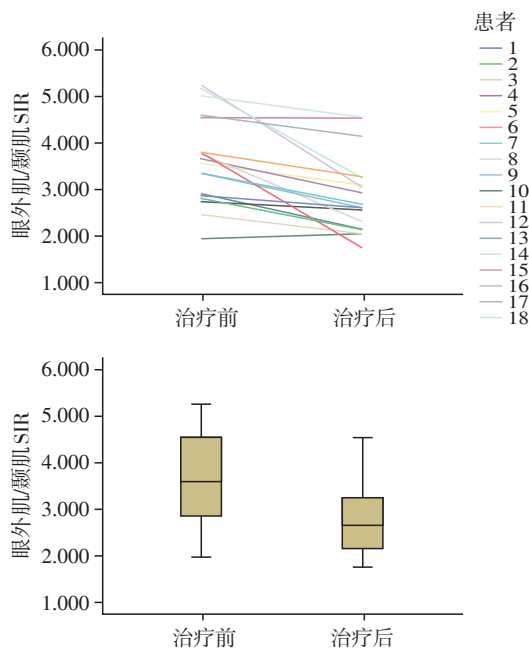
Figure 1 Exophthalmos values before and after treatment



眼球内侧脂肪厚度在治疗后无明显下降( $P_{右}=0.501; P_{左}=0.206$ )。

图2 治疗前后眼球内侧脂肪厚度的变化

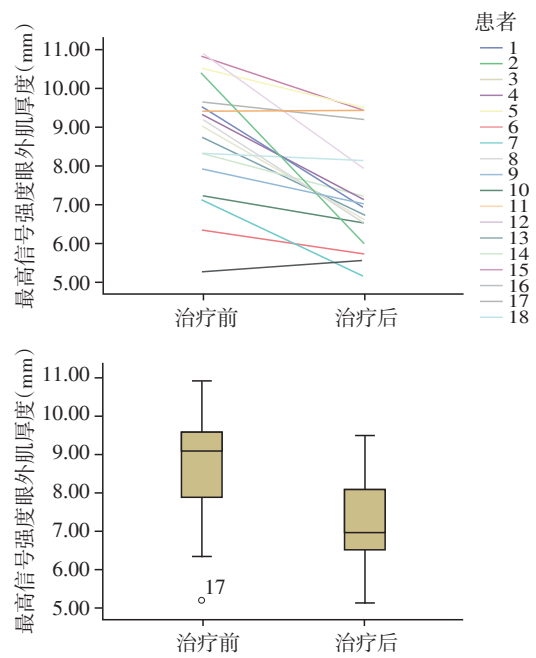
Figure 2 Fatty tissue thickness of inner side in eye balls before and after treatment



眼外肌/颞肌SIR在治疗后明显下降( $P < 0.001$ )。

图3 治疗前后眼外肌/颞肌SIR的变化

Figure 3 Signal intensity ratios (SIR) of extraocular muscles to ipsilateral temporal muscles values before and after treatment



眼外肌厚度在治疗后明显下降( $P < 0.001$ )。

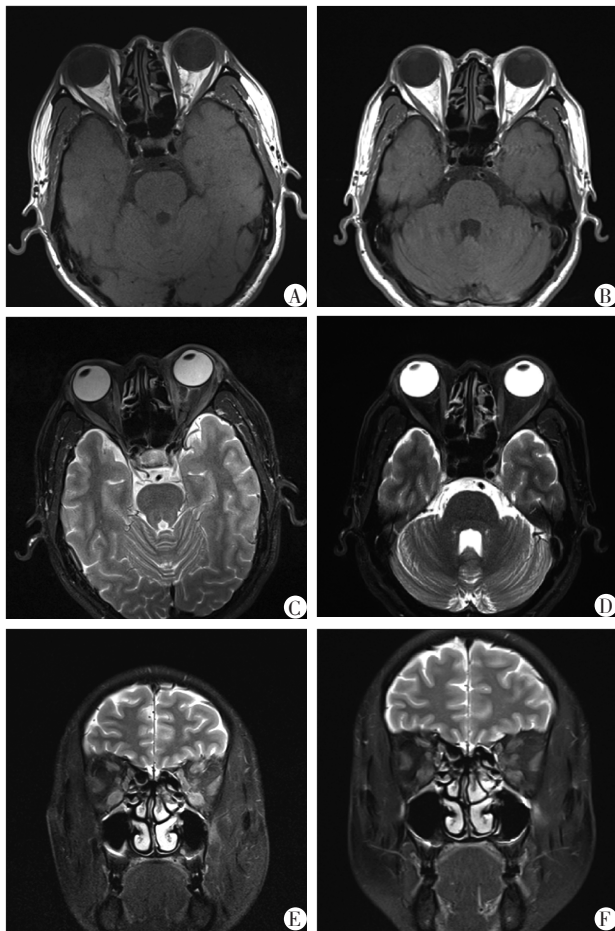
图4 治疗前后最高信号强度眼外肌厚度变化

Figure 4 Thickness of extraocular muscles with maximum signal intensity before and after treatment

眼外肌/颞肌SIR,联合CAS评估可作为判断分期及预测疗效的量化指标。TAO最常累及依次为下直肌、内直肌、上睑复合体、外直肌,本研究发现18例患者中12例主要表现为下直肌信号高强度。

本课题组前期工作已证实眼外肌/颞肌SIR可作为TAO炎症活动性的评判指标<sup>[9]</sup>,CAS评分和具有很好的相关性。本研究通过对比眼肌各参数变化发现,标准化糖皮质激素脉冲治疗后患者眼外肌/





A, C, E:糖皮质激素治疗前患者横断位T1加权像(A),T2加权像(C),冠状位T2加权像图像(E);B, D, F:糖皮质激素治疗后患者横断位T1加权像(B),T2加权像(D),冠状位T2加权像图像(F)。

图5 糖皮质激素治疗前后眼部MRI对照

Figure 5 Comparison of ocular MRI before and after glucocorticoid treatment

表2 TAO治疗前突眼度与MRI各参数的相关性

Table 2 Correlation between exophthalmos values and MRI parameters before treatment

因素	右侧眼球突出度		左侧眼球突出度	
	r值	P值	r值	P值
右眼球内侧脂肪厚度	0.167	0.508	0.217	0.388
左眼球内侧脂肪厚度	0.180	0.474	0.479	0.049
眼外肌/颞肌SIR	-0.046	0.855	-0.199	0.429
最高信号强度眼外肌厚度	0.109	0.666	-0.015	0.954

颞肌SIR、最高信号强度眼外肌厚度、CAS评分均明显下降,提示糖皮质激素能明显改善TAO患者炎症活动状态。糖皮质激素可通过干扰T细胞和B细胞功能,阻断细胞因子和前列腺素等炎症介质的释放和聚集等多种通道抑制免疫反应和炎症反应。有研究显示早期足剂量糖皮质激素治疗能够有利于眼部炎症状态的控制<sup>[10-11]</sup>。

TAO患者很少经由病理诊断,根据“金标准”定义,“眼眶组织T2WI信号增高”可作为判断眼病活动期的参考指标。眼眶组织压脂T2WI出现水肿信号,SIR值增加,联合CAS $\geq 3$ 分作为TAO活动期的标准,通过MRI判断“活动期”的灵敏度、特异度、准确度均高于单纯依靠CAS评分。

本研究也发现眼球内侧脂肪厚度、突眼度下降不明显,且相关性分析显示治疗前患者突眼度和眼球内侧脂肪厚度呈正相关,这与国外学者的研究结果一致<sup>[12-13]</sup>。目前,从基因层面到临床研究均证实了球后脂肪组织增加是TAO突眼度增加的最主要原因<sup>[14-16]</sup>。Smith等<sup>[17]</sup>研究显示,2/3的眶后结缔组织中含有Thy-1<sup>+</sup>成纤维细胞,余下的1/3为脂肪化倾向的Thy-1<sup>-</sup>成纤维细胞。分化为眼外肌的成肌纤维细胞仅表达Thy-1(Thy-1<sup>+</sup>),分化为脂肪组织的成肌纤维细胞表现为Thy-1<sup>+</sup>和Thy-1<sup>-</sup>的双峰表达,前者参与眼部炎症反应、修复及纤维化的过程;后者则能增生分化为成熟脂肪细胞。故以脂肪增生为主要特点的TAO对糖皮质激素治疗效果欠佳。

本研究中所有MRI数据由2位头颈部专业的影像学医师单独测量,取均值进行统计学分析,尽可能地减少人为误差;虽然并非所有TAO患者都能接受糖皮质激素脉冲治疗缓解急性炎症期的相关症状(必须排除曾接受过其他方案的糖皮质激素治疗、免疫治疗、球后放疗以及合并有溃疡、结核、各种病毒感染不适合大剂量激素脉冲治疗的各类患者),但大部分TAO患者的糖皮质激素治疗仍有较高的治疗价值,在后续临床治疗中将依据患者具体情况分组和更详细的研究。

综上所述,通过MRI眼肌结构量化评估,观察到糖皮质激素治疗使眼外肌/颞肌SIR下降、眼肌厚度下降。本研究证实糖皮质激素治疗后可明显改善局部炎症活动,从而带来眼肌厚度下降,但突眼度和眼球内侧脂肪厚度改善不明显。故TAO患者治疗前通过MRI评估眼眶,对于SIR值增高、眼肌厚度增加的患者,在没有激素治疗禁忌证的情况下建议首选糖皮质激素治疗;而对于SIR值不高、以眼球内侧脂肪厚度增加为主的患者,糖皮质激素治疗获益不明显。这将为甄别能从糖皮质激素治疗中获益明显的TAO患者提供依据。

【参考文献】

[1] Garrity JA, Bahn RS. Pathogenesis of gravesophthalmopathy: implications for prediction, prevention, and treatment [J]. Am J Ophthalmol, 2006, 142(1): 147-153

- [2] Fatourech V. Thyroid dermopathy and acropachy[J]. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2012, 26(4):553-565
- [3] Ardley M, McCorquodale T, Lahooti H, et al. Eye findings and immunological markers in probands and their euthyroid relatives from a single family with multiple cases of thyroid autoimmunity[J]. *Thyroid Res*, 2012, 5(1):4
- [4] Wiersinga WM. Advances in treatment of active, moderate-to-severe Graves' ophthalmopathy[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2017, 5(2):134-142
- [5] 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
- [6] 洪庆山, 沈洁, 薛耀明, 等. MRI在甲状腺相关眼病分级和分期的应用[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2010, 26(3):215-216
- [7] 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
- [8] Bartalena L, Baldeschi L, Boboridis K, et al. European Group on Graves' Orbitopathy (EUGOGO). 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
- [9] 胡昊, 许晓泉, 吴飞云, 等. 3T-MRI定量测量在Graves眼病诊断及分期中的价值[J]. *实用放射学杂志*, 2015, 31(7):1082-1085
- [10] Tachibana S, Murakami T, Noguchi H, et al. Orbital magnetic resonance imaging combined with clinical activity score can improve the sensitivity of detection of disease activity and prediction of response to immunosuppressive therapy for Graves' ophthalmopathy [J]. *Endocr J*, 2010, 57(10):853-861
- [11] Hart RH, Kendall-Taylor P, Crombie A, et al. Early response to intravenous glucocorticoids for severe thyroid-associated ophthalmopathy predicts treatment Outcome [J]. *Ocul Pharmacol Ther*, 2005, 21(4):328-236
- [12] Higashiyama T, Nishida Y, Ohji M. Changes of orbital tissue volumes and proptosis in patients with thyroid extraocular muscle swelling after methylprednisolone pulse therapy[J]. *Jpn J Ophthalmol*, 2015, 59(6):430-435
- [13] Van Geest RJ, Sasim IV, Koppeschaar HP, et al. Methylprednisolone pulse therapy for patients with moderately severe Graves' orbitopathy: a prospective, randomized, placebo-controlled study [J]. *Eur J Endocrinol*, 2008, 158(2):229-237
- [14] Wiersinga WM, Regensburg NI, Mourits MP. Differential involvement of orbital fat and extraocular muscles in graves' ophthalmopathy [J]. *Eur Thyroid J*, 2013, 2(1):14-21
- [15] Nishida Y, Tian S, Isberg B, et al. Significance of orbital fatty tissue for exophthalmos in thyroid-associated ophthalmopathy [J]. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2002, 240(7):515-520
- [16] Khong JJ, Wang LY, Smyth GK, et al. Differential gene expression profiling of orbital adipose tissue in thyroid orbitopathy [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2015, 56(11):6438-6447
- [17] Smith TJ, Koumas L, Gagnon A, et al. Orbital fibroblast heterogeneity may determine the clinical presentation of thyroid-associated ophthalmopathy [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2002, 87(1):385-392

[收稿日期] 2018-09-01