

· 临床研究 ·

## Dixon技术在甲状腺相关性眼病早期视神经改变评估中的价值

高松, 陈露, 胡昊, 许晓泉, 秦朗\*, 吴飞云

南京医科大学第一附属医院放射科, 江苏 南京 210029

**[摘要]** 目的:探讨Dixon技术在甲状腺相关性眼病(thyroid-associated ophthalmopathy, TAO)早期视神经改变评估中的价值。方法:回顾性分析28例TAO患者和15例健康志愿者的临床和影像学资料。测量并比较两组视神经信号强度比值(signal intensity ratio, SIR)、视神经含水量(water fraction, WF)以及视力的差异。采用Spearman's相关分析评估病例组视神经SIR、WF值与临床参数的相关性。使用受试者工作特征曲线评估视神经SIR、WF值鉴别TAO与健康对照组视神经的效能。结果:TAO组视力显著低于对照组( $P = 0.024$ ),视神经SIR值和WF值均显著高于对照组( $P = 0.008$ ;  $P = 0.003$ )。TAO组视神经SIR值和WF值均与临床活动度评分呈正相关( $r = 0.369$ ,  $P = 0.005$ ;  $r = 0.420$ ,  $P = 0.001$ )。以WF值  $> 0.914$  为阈值判断视神经异常,可获得最优的鉴别效能及特异度(曲线下面积=0.694, 敏感度35.7%, 特异度93.3%)。联合WF值  $> 0.914$  和SIR值  $> 1.903$  判断视神经异常,鉴别效能及敏感度进一步提高(曲线下面积=0.729, 敏感度75.0%, 特异度63.3%)。结论:Dixon技术可用于评估TAO早期视神经改变。

**[关键词]** Dixon; 甲状腺相关性眼病; 视神经; 磁共振成像

**[中图分类号]** R581.9

**[文献标志码]** A

**[文章编号]** 1007-4368(2022)04-556-05

**doi:** 10.7655/NYDXBNS20220415

### The value of Dixon in the evaluation of early optic nerve changes in patients with thyroid-associated ophthalmopathy

GAO Song, CHEN Lu, HU Hao, XU Xiaoquan, QIN Lang\*, WU Feiyun

Department of Radiology, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029, China

**[Abstract]** **Objective:** To detect the value of Dixon in evaluating early optic nerve changes in the patients with thyroid-associated ophthalmopathy (TAO). **Methods:** The clinical and imaging data of 28 consecutive TAO patients and 15 healthy controls were retrospectively analyzed. Signal intensity ratio (SIR), water fraction (WF) of optic nerve and visual acuity were collected and compared between TAO and healthy groups. The correlations between the SIR and WF value of optic nerve and clinical indicators were analyzed using Spearman's correlation analysis. Receiver operating characteristic curve analysis was applied to assess the discriminating performance of SIR and WF value. **Results:** TAO group had significantly lower visual acuity and higher SIR and WF values of optic nerve than those of healthy group ( $P < 0.05$ ). SIR and WF value of optic nerve correlated positively with clinical activity score ( $r = 0.369$ ,  $P = 0.005$ ;  $r = 0.420$ ,  $P = 0.001$ ). Setting a cut-off WF value of 0.914 enabled optimal efficiency and specificity for discriminating optic nerves between TAOs and HCs (area under curve, 0.694; sensitivity, 35.7%; specificity, 93.3%). Combining SIR and WF values of optic nerves, discriminating efficiency and sensitivity were further improved (area under curve, 0.729; sensitivity, 75.0%; specificity, 63.3%). **Conclusion:** Dixon technique is suggested to be used in the evaluation of early optic nerve changes in TAO patients.

**[Key words]** Dixon; thyroid-associated ophthalmopathy; optic nerve; magnetic resonance imaging

[J Nanjing Med Univ, 2022, 42(04):556-559, 577]

**[基金项目]** 国家自然科学基金青年项目(81801659)

\*通信作者 (Corresponding author), E-mail: qinlang09820206@163.com

甲状腺相关眼病(thyroid-associated ophthalmopathy, TAO)可导致视神经功能改变,引起甲状腺相关视神经病变(dysthyroid optic neuropathy, DON),部分重症者可致永久性失明<sup>[1]</sup>。口服和静脉注射糖皮

质激素是活动期TAO及进展期甲状腺相关视神经病变患者的首选治疗方式,约85%的DON患者在糖皮质激素治疗后视力可得到改善<sup>[2-4]</sup>。因此,早期诊断TAO患者视神经异常对治疗及预后具有重要意义。既往Rutkowska-Hinc等<sup>[3]</sup>基于常规磁共振图像发现视神经鞘脑脊液含量可作为评估甲状腺相关视神经病变的影像学指标。然而,该研究未对视神经进行直接评估,并且存在一定主观性。Dixon技术基于水和脂肪组织化学位移差异,可产生纯水图及纯脂肪图,从而进一步定量评估软组织水和脂肪含量<sup>[5]</sup>。近年来,Dixon技术已被广泛应用于多种组织器官和疾病的诊断和评估,如脊柱、肝脏、眼眶等<sup>[6-8]</sup>,但此技术在TAO患者视神经评估中的应用鲜见。因此本研究应用Dixon技术评估TAO患者视神经改变,探讨其对非DON患者早期视神经异常的评估效能,从而帮助指导临床诊疗。

## 1 对象和方法

### 1.1 对象

回顾性分析2018年3月—2020年6月在本院诊断为TAO的患者。纳入标准包括:①治疗前行眼眶磁共振检查,包括冠状位T2WI Dixon序列;②图像质量满足进一步分析;③无其他眼眶疾病;④尚未出现威胁视力的DON。最终,共纳入28例非DON的TAO患者[男:女为7:21,平均年龄(44.6 ± 11.9)岁]。同期收集15例健康志愿者作为正常对照组[男:女为2:13,平均年龄(41.7 ± 10.6)岁]。所有受试者均由临床医生根据国家标准对数视力表进行最佳矫正视力评分,同时根据改良7分制临床活动度评分(clinical activity score, CAS)<sup>[9]</sup>评估临床活动性。

### 1.2 方法

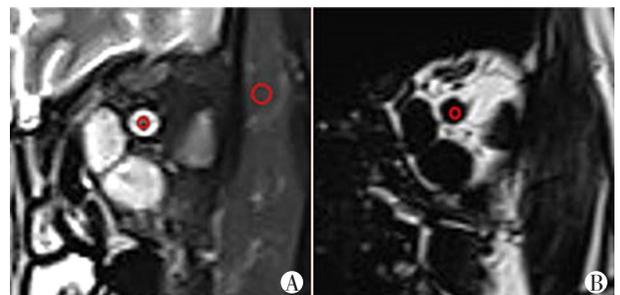
#### 1.2.1 检查方法

采用3.0T MR扫描仪(西门子公司,德国)及20通道头颈联合线圈。冠状位T2WI Dixon序列扫描参数包括:TR/TE, 4 000/87 ms,层厚3.5 mm,层数18,FOV 18 cm<sup>2</sup>,扫描矩阵179 × 256,扫描时间为138 s。

#### 1.2.2 图像分析

基于冠状位T2WI Dixon水图,选择球后视神经连续走行的3个层面,避开视神经鞘脑脊液,在视神经纤维处勾画圆形感兴趣区域(region of interest, ROI)(单层面积约2 mm<sup>2</sup>),并将ROI复制到冠状位T2WI Dixon脂肪图中,记录视神经在水图、脂肪图

中的信号强度;同时,基于冠状位T2WI Dixon水图,在同层面颞肌处勾画圆形ROI(面积约5~10 mm<sup>2</sup>),记录颞肌信号强度(图1),计算:①信号强度比值(signal intensity ratio, SIR),视神经(水图)信号强度/颞肌信号强度;②视神经含水量(water fraction, WF),视神经(水图)信号强度/(视神经[水图]信号强度+视神经[脂肪图]信号强度)。视神经SIR及WF值取3层均值用于进一步统计分析。由2位从事头颈部影像诊断医师独立测量,间隔1个月后,其中1位医师再次进行测量。



以左眼为例。A:基于冠状位Dixon水图,选择球后视神经连续走行的3个层面,避开视神经鞘脑脊液,在视神经纤维处勾画圆形ROI(面积约2 mm<sup>2</sup>);同时,在同层面颞肌处勾画圆形ROI(面积约5~10 mm<sup>2</sup>),记录视神经(水图)及颞肌信号强度;B:基于冠状位Dixon脂肪图,将Dixon水图中视神经处ROI复制至Dixon脂肪图中,记录视神经(脂肪图)信号强度。

图1 视神经及颞肌信号强度测量方法

Figure 1 Measurement of signal intensity on optic nerve and temporal muscle

### 1.3 统计学方法

采用Kolmogorov-Smirnov法进行数据正态性检验,符合正态分布的定量资料,采用均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,使用独立样本 $t$ 检验比较差异。不符合正态分布的定量资料,采用中位数(四分位数)[ $M(P_{25}, P_{75})$ ]表示,使用Mann-Whitney  $U$ 秩和检验比较差异。采用卡方检验比较两组间性别构成比差异。采用Spearman's相关分析评估病例组视神经SIR值、WF值与临床活动性评分及视力的相关性。采用受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线评价视神经SIR值及WF值的组间鉴别效能。采用组内相关系数(intra-class correlation coefficient, ICC)评价观察者间及观察者内一致性,定义:ICC > 0.8代表一致性优,0.6~0.8表示良好,0.4~<0.6表示中等,<0.4表示较差。所有统计分析均采用SPSS 23.0软件进行, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

### 2 结果

TAO组平均CAS评分为(3.0±1.3)分。视神经SIR值、WF值测量的观察者内及观察者间一致性均为优(ICC均>0.8)。TAO组与对照组年龄、性别无统计学差异( $P > 0.05$ )。TAO组视力显著低于对照组( $P = 0.024$ ),视神经SIR值、WF值高于对照组( $P = 0.008$ ;  $P = 0.003$ ,表1)。病例组视神经SIR值、WF值与CAS呈正相关( $r = 0.369$ ,  $P = 0.005$ ;  $r = 0.420$ ;  $P = 0.001$ ,图2)。病例组视神经SIR值、WF值与视力均无显著相关性( $r = 0.180$ ,  $P = 0.183$ ;  $r = 0.188$ ,  $P = 0.165$ )。

ROC分析显示,单独应用视神经WF值 > 0.914

表1 TAO组与正常对照组视力及影像参数比较  
Table 1 Comparison of visual acuity and imaging parameters between TAO and healthy controls

参数	TAO组(56眼)	对照组(30眼)	t/Z值	P值
视神经SIR值	1.96 ± 0.31	1.78 ± 0.25	2.697	0.008
视神经WF值	0.90 ± 0.02	0.88 ± 0.03	3.135	0.003
视力	0.85	0.90	-2.261	0.024

判断视神经异常,可获得最优的鉴别效能及特异度(曲线下面积为0.694,敏感度35.7%,特异度93.3%)。联合视神经WF值 > 0.914及SIR值 > 1.903判断视神经异常,鉴别效能及敏感度进一步提高(曲线下面积为0.729,敏感度75%,特异度63.3%,表2,图3)。

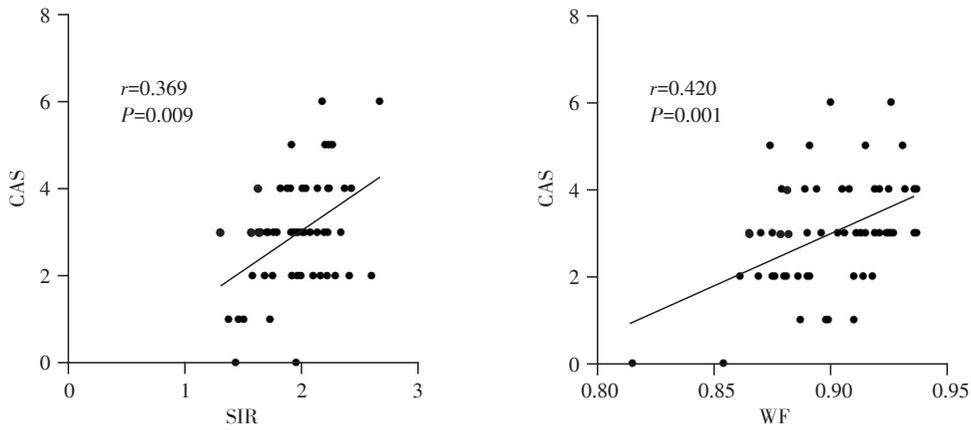


图2 视神经SIR及WF值与CAS评分的相关性结果

Figure 2 Correlation analysis results between SIR and WF values of optic nerve and CAS

表2 视神经SIR、WF值在鉴别TAO与正常对照组视神经的效能

Table 2 Efficiency of SIR and WF values for discriminating TAO and healthy optic nerves

参数	阈值	曲线下面积	敏感度(%)	特异度(%)
视神经SIR值	> 1.903	0.671	62.5	70.0
视神经WF值	> 0.914	0.694	35.7	93.3
视神经SIR+WF值	—	0.729	75.0	63.3

### 3 讨论

甲状腺相关视神经功能改变的早期症状通常不明显,部分患者发现时已处于视功能不可逆转期,预后较差<sup>[10]</sup>。临床主要依据视力下降、视野异常、色觉和亮度感知受损及视觉诱发电位延迟等征象对DON进行诊断<sup>[11]</sup>。然而,尚无高效的方法可在DON出现前帮助检测早期的视神经异常,以提高医

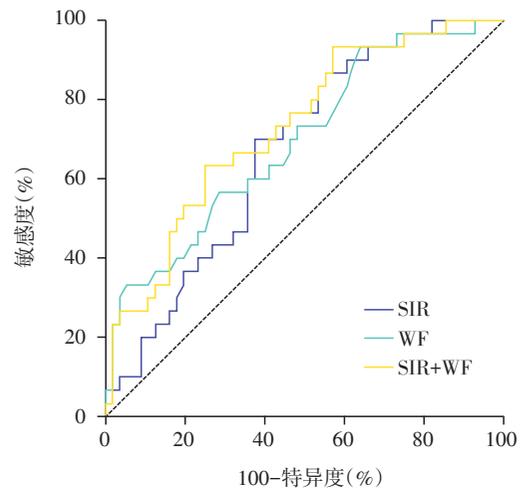


图3 视神经SIR、WF值鉴别TAO与对照组视神经的ROC曲线

Figure 3 ROC curves of SIR and WF values for discriminating TAO and healthy optic nerves

生的早期关注,促进对患者的及时治疗,优化患者的总体生活质量。

近年来,眼眶MR被广泛应用于TAO的临床诊疗,但常规MR序列诊断价值有限<sup>[12]</sup>。既往研究发现,TAO患者视神经各向异性分数及扩散系数显著低于健康对照组,研究者认为弥散张量成像技术可用于检测TAO患者早期视神经缺血性改变<sup>[13-14]</sup>。然而,弥散成像技术分辨率不高,且易出现磁敏感伪影,对视神经等精细结构易显示不清晰,临床应用存在限制。Dixon序列是一种可以测量组织水脂含量的定量成像序列,具有扫描时间短、不易受主磁场不均匀性影响、脂肪抑制效果好等优点<sup>[5]</sup>。目前,该序列已被广泛应用于软组织内脂肪浸润及炎性水肿的定量评估中<sup>[5]</sup>。

甲状腺相关视神经病变的发病机制尚不明确,目前普遍认为主要由于TAO患者眶内肿胀的软组织及增粗的眼外肌直接压迫眶尖视神经,还有一部分学者认为也可能与眼球突出造成视神经牵拉、炎症及血管机制有关<sup>[3,15]</sup>。本研究结果显示,病例组视神经SIR及WF值高于对照组。笔者推断,这可能与TAO患者早期视神经受压,视神经缺血性肿胀有关,验证DON发生的可能机制。同时,本研究发现视神经SIR及WF值与CAS评分均呈明显正相关,表明视神经改变可能与眶后炎症及组织肿胀变化有关,进一步验证了应用Dixon检测TAO患者视神经变化的可行性。

本研究结果显示,TAO组视力显著低于对照组,验证了TAO患者视神经改变所伴随的视力下降等临床症状的出现。但视力改变与视神经SIR及WF值间无显著相关性,笔者推断,可能是由于量化的视神经SIR及WF值对早期视神经异常检出的敏感度高于传统视觉检查。ROC分析结果显示,以视神经WF值 $>0.914$ 判断视神经异常,可获得最优的鉴别效能及特异度(曲线下面积=0.694,敏感度35.7%,特异度93.3%)。联合应用视神经SIR值 $>1.903$ ,可进一步提高鉴别效能及敏感度(曲线下面积=0.729,敏感度75.0%,特异度63.3%)。因此,基于Dixon序列所得的视神经SIR及WF值可作为判断非DON患者早期视神经改变的影像学指标。

本研究尚存在一些不足之处。首先,样本量较小,仍需要大样本研究对本研究结果进行验证。其次,本研究仅采用单一的MR序列,联合功能磁共振研究可能会进一步提高诊断效能及准确度。

综上所述,基于Dixon序列的视神经SIR及WF

值可用于检测TAO患者的早期视神经异常,为临床拟定治疗方案提供早期指导。

#### [参考文献]

- [1] 刘萍,罗班,陈浪,等. 基于低频振幅算法的甲状腺相关性眼病视神经病变自发脑活动研究[J]. 放射学实践,2020,35(7):840-844
- [2] DOLMAN P J. Dysthyroid optic neuropathy: evaluation and management[J]. J Endocrinol Invest, 2021, 44(3): 421-429
- [3] RUTKOWSKA-HINC B, MAJ E, JABŁOŃSKA A, et al. Prevalence of radiological signs of dysthyroid optic neuropathy in magnetic resonance imaging in patients with active, moderate-to-severe, and very severe Graves orbitopathy[J]. Eur Thyroid J, 2018, 7(2):88-94
- [4] 陈文,胡昊,许晓泉,等. T2 mapping眼外肌定量测量在甲状腺相关眼病诊断和分期中的应用价值[J]. 南京医科大学学报(自然科学版),2019,39(1):141-144
- [5] MA J. Dixon techniques for water and fat imaging[J]. J Magn Reson Imaging, 2008, 28(3):543-558
- [6] LEE S, CHOI D S, SHIN H S, et al. FSE T2-weighted two-point Dixon technique for fat suppression in the lumbar spine: comparison with SPAIR technique[J]. Diagn Interv Radiol, 2018, 24(3):175-180
- [7] 马静,宋志强,宋琼,等. T2\*校正的多回波Dixon技术定量分析非酒精性脂肪肝的临床应用研究[J]. 放射学实践,2014,29(4):423-427
- [8] 王妮妮,胡昊,陈文,等. 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[J]. 南京医科大学学报(自然科学版),2019,39(3):343-348
- [9] MOURITS M P, PRUMMEL M F, WIERSINGA W M, 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
- [10] DU Y, YE H, LI K, et al. Vision-related quality of life tends to be more severely impaired in patients with dysthyroid optic neuropathy[J]. Curr Eye Res, 2014, 39(5): 532-536
- [11] NAIK V M, NAIK M N, GOLDBERG R A, et al. Immunopathogenesis of thyroid eye disease: emerging paradigms[J]. Surv Ophthalmol, 2010, 55(3):215-226
- [12] CHEN L, HU H, CHEN H H, et al. Usefulness of two-point Dixon T2-weighted imaging in thyroid-associated ophthalmopathy: comparison with conventional fat saturation imaging in fat suppression quality and staging performance[J]. Br J Radiol, 2021, 94(1118):20200884

(下转第577页)

- [6] MENG J J, GAO C, TANG C L, et al. Prevalence of hypochondriac symptoms among health science students in China: a systematic review and meta-analysis [J]. *PLoS One*, 2019, 14(9): e0222663
- [7] 颜玉炳,郑惠能,苏成豪. 幼托机构手足口病暴发疫情后儿童隐性感染情况[J]. *中国学校卫生*, 2016, 37(2): 250-252
- [8] 朱海城,古素芬,张秀莲,等. 河源市1起柯萨奇病毒A6型手足口病暴发疫情的调查分析[J]. *华南预防医学*, 2015, 41(4): 397-398
- [9] 孙景巽,崔海洋,曲倩倩. 北京西城区托幼机构手足口病密切接触者感染状况及危险因素分析[J]. *中国学校卫生*, 2015, 36(6): 939-941
- [10] 赵仕勇,王娟,滕淑,等. 柯萨奇病毒A组6型所致手足口病患儿肠道排毒时间的观察研究[J]. *中华儿科杂志*, 2017, 55(5): 369-372
- [11] 常树丽,张鑫,杨寅秋. 深圳市450例手足口病患儿患病后排毒情况及排毒时间生存分析[J]. *中华预防医学杂志*, 2014, 48(12): 1110-1111
- [12] 滕淑,赵仕勇,韦翊,等. 手足口病患儿大便中病毒核酸检出时间观察[J]. *中华儿科杂志*, 2013, 51(10): 787-792
- [13] 陈健明,陈胜棣,黄绮云,等. 手足口病患儿的肠道病毒核酸转阴时间探讨[J]. *新医学*, 2018, 49(9): 651-655
- [14] 黎梅花,黄延风,朱朝敏,等. 感染肠道病毒71型手足口病患儿粪便排毒时间及病毒载量的相关因素研究[J]. *重庆医科大学学报*, 2015, 40(12): 1582-1586
- [15] 赵仕勇,林先耀,滕淑,等. 肠道病毒71型感染手足口病患儿的肠道排毒时间及传播机制的初步探讨[J]. *疾病监测*, 2015, 30(1): 23-26
- [16] 单军,夏瑜,付建光,等. 2014—2015年江苏省肠道病毒71型VP1基因特征分析[J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2017, 37(7): 895-898
- [17] 练维,魏叶,韩颖颖,等. 差分自回归移动平均模型在南通市手足口病疫情预测中的应用[J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2021, 41(1): 59-64
- [18] ZHAO T S, DU J, SUN D P, et al. A review and meta-analysis of the epidemiology and clinical presentation of coxsackievirus A6 causing hand-foot-mouth disease in China and global implications [J]. *Rev Med Virol*, 2020, 30(2): e2087
- [19] 张婉雪,刘珏. 柯萨奇病毒A组6型手足口病的流行病学研究进展[J]. *中华疾病控制杂志*, 2021, 25(5): 605-611
- [20] ZENG H R, LU J, YANG F, et al. The increasing epidemic of hand, foot, and mouth disease caused by coxsackievirus-A6, Guangdong, China, 2017 [J]. *J Infect*, 2018, 76(2): 220-223
- [21] XIAO K L, DUAN L, PENG Y, et al. Epidemiologic features of enterovirus associated with hand, foot and mouth disease in 2013 and 2014 in Shenzhen, China [J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 3856
- [22] LIM C T K, JIANG L, MA S, et al. Basic reproduction number of coxsackievirus type A6 and A16 and enterovirus 71: estimates from outbreaks of hand, foot and mouth disease in Singapore, a tropical city-state [J]. *Epidemiol Infect*, 2016, 144(5): 1028-1034

[收稿日期] 2021-01-25

(本文编辑:蒋莉)

(上接第559页)

- [13] LEE H, BAEK S, SEO H S. Re: "quantitative assessment of optic nerve with diffusion tensor imaging in patients with thyroid ophthalmopathy" [J]. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg*, 2015, 31(6): 486
- [14] LEE H, LEE Y H, SUH S I, et al. Characterizing intraorbital optic nerve changes on diffusion tensor imaging in thyroid eye disease before dysthyroid optic neuropathy [J]. *J Comput Assist Tomogr*, 2018, 42(2): 293-298
- [15] BLANDFORD A D, ZHANG D, CHUNDURY R V, et al. Dysthyroid optic neuropathy: update on pathogenesis, diagnosis, and management [J]. *Expert Rev Ophthalmol*, 2017, 12(2): 111-121

[收稿日期] 2021-08-30

(本文编辑:蒋莉)