

MRI-T2*检测 β -重型地中海贫血心、肝、胰铁沉积的临床价值

黄静文, 苏 贇, 黎继昕, 杨绮华, 梁碧玲
(中山大学孙逸仙纪念医院放射科, 广东 广州 510120)

摘 要:【目的】MRI-T2*定量评价 β -重型地中海贫血(β -TM)患者心肌、肝脏、胰腺铁沉积程度,探讨心肌铁沉积与肝脏、胰腺铁沉积的关系。【方法】回顾性分析2014年5月至2016年1月期间在我院行心脏、肝脏、胰腺MRI-T2*检查的109例 β -TM患者的临床、实验室和MRI资料,采用Spearman相关性分析探讨心肌T2*值与肝脏、胰腺T2*值之间关系。将心肌、肝脏铁沉积的患者纳入A组($n=32$),仅肝脏铁沉积、而心肌铁含量正常的患者纳入B组($n=69$),将心肌、胰腺铁沉积的患者纳入C组($n=34$),仅胰腺铁沉积、而心肌铁含量正常的患者纳入D组($n=58$),采用两独立样本比较的Wilcoxon秩和检验比较A组与B组肝脏T2*、C组与D组胰腺T2*值的差异。绘制用肝脏、胰腺R2*(1/T2*)预测心肌铁沉积的ROC曲线。【结果】109例 β -TM患者的心肌、肝脏、胰腺T2*中位数分别为27.7(3.2~45.4)ms、1.8(0.7~18.6)ms及6.1(1.1~42.9)ms;诊断心肌铁沉积($T2^* < 20$ ms)34例(31.2%),肝脏铁沉积($T2^* < 6.3$ ms)101例(92.7%),胰腺铁沉积($T2^* < 26$ ms)92例(84.4%);诊断心肌铁沉积最小年龄7岁,肝脏和胰腺铁沉积最小年龄均为5岁。心肌T2*值与肝脏、胰腺T2*值均呈正相关(r 分别为0.453、0.597, P 均 < 0.001)。A组肝脏T2*值低于B组($Z=3.048, P=0.002$),C组胰腺T2*值低于D组($Z=6.682, P<0.001$)。肝脏、胰腺R2*(1/T2*)预测心肌铁沉积的ROC结果如下:曲线下面积分别为0.660($P=0.009$)、0.933($P<0.001$),95%置信区间分别为(0.543~0.777)、(0.881~0.985)。【结论】 β -TM患者肝脏、胰腺铁沉积的发生较早、且普遍,早于心肌铁沉积。肝脏、胰腺铁沉积与心肌铁沉积相关,两者结合可用于预测心肌铁沉积的情况。

关键词:地中海贫血;磁共振成像;心;肝;胰腺;铁

中图分类号:R445.2 文献标志码:A 文章编号:1672-3554(2020)04-0611-09

Clinical Value of MRI T2* in Assessment of Myocardial, Hepatic and Pancreatic Iron Overload in Thalassemia Major

HUANG Jing-wen, SU Yun, LI Ji-xin, YANG Qi-hua, LIANG Bi-ling

(Department of Radiology, Sun Yat-sen Memorial Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510120, China)

Correspondence to: LIANG Bi-ling; E-mail: liangbl@163.net

Abstract:【Objective】To quantify the myocardial, hepatic and pancreatic iron overload in β -thalassemia major (β -TM) using MRI T2* technique, and to analyze the relationship of iron deposition between the liver, pancreas and myocardium.【Methods】A total of 109 β -TM patients were enrolled in this retrospective study. Clinical and laboratory data were collected and patients were performed 1.5T T2* sequence MR scan on the heart, liver and pancreas. The spearman rank correlation was employed to analyze the relationship between liver T2*, pancreas T2* and myocardium T2*. Wilcoxon rank sum test was used to compare liver T2* values in the two groups: group A ($n=32$) with patients suffering from both myocardium iron overload (MIO) and liver iron overload (LIO), group B ($n=69$) with patients suffering from LIO only. Wilcoxon rank sum test was used to compare pancreas T2* values in another two groups: group C ($n=34$) with patients suffering from both MIO and pancreas iron overload (PIO), group D ($n=58$) with patients suffering from PIO only. Receiver operat-

收稿日期:2020-01-23

基金项目:广东省自然科学基金(2018A0303130099);中山大学临床医学研究5010计划项目(2013014)

作者简介:黄静文,硕士,住院医师,研究方向:儿科影像学,E-mail:huangjw25@mail2.sysu.edu.cn;梁碧玲,通信作者,教授,研究方向:骨与关节影像学,E-mail:liangbl@163.net

ing characteristic (ROC) analysis was used to calculate the possibility of using hepatic and pancreatic iron as a predictor of myocardium iron deposition.【Results】The median T2* of myocardium, liver and pancreas of the 109 β -TM patients was 27.7 (3.2~45.4) ms, 1.8 (0.7~18.6) ms, 6.1 (1.1~42.9) ms, respectively. With the cut-off level of 20 ms, MIO was detected in 34 cases (31.2%), the youngest one being 7 years old. With the cut-off level of 6.3 ms, LIO was detected in 101 cases (92.7%), the youngest being 5 years old. With the cut-off level of 26 ms, PIO was detected in 92 cases (84.4%), the youngest being 5 years old. Both liver T2* ($r=0.453, P<0.001$) and pancreas T2* ($r=0.597, P<0.001$) were positively correlated with myocardium T2*. Liver T2* values in group A were lower than those in group B ($Z=3.048, P=0.002$). Pancreas T2* values in group C were lower than those in group D ($Z=6.682, P<0.001$). ROC analysis of liver and pancreas R2* (1/T2*) for diagnosing MIO revealed significant distinguishing power of liver R2* ($P=0.009$) and pancreas R2* ($P<0.001$), with area under the curve (AUC) of 0.660, 0.933 and 95% confidence interval of 0.543-0.777, 0.881-0.985, respectively.【Conclusions】Liver and pancreas iron overload occur early and overwhelmingly in β -TM patients. Iron deposits earlier in the liver and pancreas than that in the myocardium. Both hepatic and pancreatic iron level are correlated with myocardial iron level, and can be predictors of the latter.

Key words: thalassemia; magnetic resonance imaging; heart; liver; pancreas; iron

[J SUN Yat-sen Univ (Med Sci), 2020, 41(4): 611-619]

β -重型地中海贫血是一种常染色体不完全显性遗传性溶血性疾病,是一种世界性的疾病,据报道全球每年出生的婴儿中大约有6 000人是地中海贫血患者^[1],在我国以两广地区发病率较高^[2]。由于遗传基因的缺陷致使珠蛋白合成缺如或不足,从而导致贫血,表现为慢性进行性贫血,需定期输血治疗。长期反复的输血导致过多的铁进入体内,造成多个重要器官的铁沉积,导致相应并发症^[3]。其中,心力衰竭、糖尿病、肝硬化是严重的并发症。研究认为铁过载对心肌细胞、胰腺 β 细胞、肝细胞的氧化损伤是这些并发症的主要原因^[3]。随着MRI技术的不断发展,MRI-T2*技术可用于定量测定人体组织的铁含量。铁作为铁磁性物质,其与水分子中的氢质子相互作用可导致组织弛豫的增强,表现为组织MR弛豫率的增强,可以根据脏器MR弛豫率的变化来定量测量组织内的铁含量,弥补了血清铁蛋白评估脏器铁沉积特异性差及准确性低的不足。目前,心肌和肝脏铁沉积的MRI-T2*检测及其并发症的治疗已经得到了临床医生的重视^[4-5]。既往研究表明心肌铁沉积与肝脏铁沉积的相关性不高^[6]。而由于经济等因素的影响,胰腺铁沉积及其并发症的诊断与治疗目前国内还尚不够重视,MRI-T2*技术在国内还较少应用于胰腺铁沉积的检测。笔者旨在通过MRI-T2*技术定量评估 β -重型地中海贫血患者心肌、肝脏和胰腺铁沉积,探讨心肌铁沉积与肝脏、胰腺铁沉积的关系。

1 材料与方 法

1.1 一般临床资料

本研究经中山大学孙逸仙纪念医院伦理委员会审查和批准,回顾性分析中山大学孙逸仙纪念医院2015年5月至2016年1月符合以下标准患者的临床、实验室及MRI检查资料。病例纳入标准:①经临床血液学或基因诊断为 β -重型地中海贫血;②完成心、肝、胰腺MRI-T2*检查;③经过规律或不规律输血和去铁治疗。排除标准: MRI图像质量不佳,无法进行分析测量。所有患者在MRI检查前均签署了知情同意书(<16岁的患者或不能理解本研究内容的患者,由其法律监护人代签)。对入选的病例详细记录年龄、性别、体质量、发病时间、输血情况、去铁情况等基本临床资料;同时收集患者磁共振检查前后2周内血清铁蛋白检查结果。

1.2 仪器与方法

使用Philips Intera 1.5 T超导型磁共振成像系统,4通道SENSE体部线圈,GRE序列扫描。具体扫描方案及扫描参数如下:①心脏T2*扫描:采用心电及呼吸门控黑血序列(Dark Blood)进行扫描。采用一次屏气进行扫描;回波数8个,第一个回波时间1.7 ms,回波间隔2.7 ms,重复时间(TR)=22 ms,视野(FOV)400 mm×260 mm,层厚10 mm,带宽790 Hz,翻转角20°,矩阵248×90像素。扫描层面设定在左室短轴心尖与心底之间的中间层面上。

②腹部T2*扫描:采用屏气扫描,一次屏气扫描一个层面。回波数16个,第一个回波时间0.85 ms,回波间隔0.9 ms,重复时间(TR)=200 ms,视野(FOV)400 mm×200 mm,层厚10 mm,带宽2 232 Hz,翻转角20°,矩阵160×65像素。肝脏扫描一个层面,层面设定在第一肝门与第二肝门之间。胰腺扫描3层,层面分别包括胰头、胰体及胰尾。

图像分析:MRI T2*值均采用英国CMR Tools软件(2012版, Cardiovascular Imaging Solutions, London, UK)进行量化分析。心、肝、胰腺的感兴趣区(ROI)均为手动画取。心脏ROI定于室间隔,避开心室内的血流信号,沿着心内膜画出整个室间隔断面。肝脏ROI设于肝左、右叶外周,避开粗大的血管和胆管。胰腺ROI画取方法:参照文献^[7],选取胰头、胰体及胰尾3个部位,以T1WI压脂图像作为背景参考,避开血管,手动画取ROI各一个进行T2*值测量,ROI面积约1~2 cm²,取胰头、胰体及胰尾3者的T2*平均值,或仅其中一个部位或两个部位的平均值(部分扫描图像无法进行测量时)作为胰腺的T2*值。测量及数据分析由两位有经验的放射科医师独立进行,采用两者测量的平均值作为最终测量结果。

铁沉积诊断标准:①心肌:T2*>20 ms为正常,14 ms≤T2*<20 ms为轻度铁沉积,10 ms≤T2*<14 ms为中度铁沉积,T2*<10 ms为重度铁沉积^[4]。②肝脏:T2*≥6.3 ms为正常,2.6 ms≤T2*<6.3 ms为轻度铁沉积,1.4 ms≤T2*<2.6 ms为中度铁沉积,T2*<1.4 ms为重度铁沉积^[4]。③胰腺:参考Restaino^[8]等对120例正常志愿者的研究,以26 ms为胰腺T2*值正常下限标准,诊断胰腺铁沉积。

1.3 统计分析

采用SPSS13.0软件进行统计分析。所有患者年龄、输血和去铁治疗指标、血清铁蛋白及心肌、肝脏、胰腺T2*值采用Kolmogorov-Smirnov检验评价判定不符合双变量正态分布。统计描述用中位数和四分位数,即 $M(P_{25} \sim P_{75})$ 。计算组内相关系数(ICC)值评价T2*值测量的一致性,ICC>0.75为一致性高。采用Spearman相关性分析探讨临床指标、血清铁蛋白与心肌、肝脏、胰腺T2*值之间关系,以及肝脏、胰腺T2*值与心肌T2*值的关系。将心肌、肝脏铁沉积的患者纳入A组($n=32$),仅肝脏铁沉积、而心肌铁含量正常的患者纳入B组($n=69$);将心肌、胰腺铁沉积的患者纳入C组($n=34$),

仅胰腺铁沉积、而心肌铁含量正常的患者纳入D组($n=58$);文献报道血清铁蛋白低于3 000 ng/mL的β-重型地中海贫血患者无心脏并发症生存率较高^[9],本研究将血清铁蛋白>3 000 ng/mL、心肌铁沉积的患者纳入E组($n=20$),仅血清铁蛋白>3 000 ng/mL、而心肌铁含量正常的患者纳入F组($n=30$),采用两独立样本比较的Wilcoxon秩和检验比较A组与B组肝脏T2*、C组与D组胰腺T2*值、E组与F组血清铁蛋白水平的差异。绘制用肝脏、胰腺R2*(1/T2*)及血清铁蛋白预测患者心肌铁沉积的ROC曲线。双侧检验, $P<0.05$ 提示有统计学差异。

2 结果

2.1 一般临床资料及T2*结果

109例β-重型地中海贫血患者的基本资料见表1。总体上,去铁开始时间晚于输血开始时间,中位数2.5(0~13.6)年。去铁用药情况:约90%(90/109)使用去铁胺和去铁酮,其中在去铁酮和去铁胺的基础上偶尔使用地拉罗司的患者约有17%(19/109);8例患者单纯使用去铁酮(7%),7例患者单纯使用去铁胺(6%),4例(约4%)患者单纯用地拉罗司(表1)。

表1 109例β-重型地中海贫血患者基本信息表
Table 1 Demographics and clinical characteristics of 109 β-TM patients [$M(P_{25} \sim P_{75})$ or $n(\%)$]

Items	Results
Age/years	10.5(5.0~35.0)
Gender, male/female/ $n(\%)$	75(69)/34(31)
Serum ferritin/(ng/mL)	3 000(445~13 080)
Initial transfusion/mo	11.0(0.0~96.0)
Transfusion duration/years	9.0(2.0~34.0)
Regular transfusion/yes/no, $n(\%)$	75(69)/34(31)
Iron input/g	52.8(2.4~265.6)
Initial chelation/years	4.0(0.25~15.0)
Chelation duration/years	5.3(0.5~34.0)
Regular chelation/yes/no, $n(\%)$	78(72)/31(28)

Values are reported as median (range), except Gender, regular transfusion and regular chelation (data are frequencies with percentage in parentheses). TM: thalassemia major.

心肌、肝脏、胰腺 T2* 值测量的 ICC 值分别约 0.807(95% 置信区间:0.734~0.862)、0.997(95% 置信区间:0.996~0.998)、0.996(95% 置信区间:0.994~0.997)。心肌、肝脏、胰腺 T2* 值中位数分别为 27.7(3.2~45.4) ms、1.8(0.7~18.6) ms、6.1(1.1~42.9) ms, 诊断心肌铁沉积患者为 34 例(31%), 其中有 8 例患者年龄小于 10(7~9) 岁, 其心肌 T2* 值 12.1(5.7~

17.0) ms, 肝脏 T2* 值 1.1(0.70~2.2) ms 和胰腺 T2* 值 3.5(1.9~4.8) ms; 诊断肝脏铁沉积患者为 101 例(92.7%), 其中年龄最小者 5 岁, 重度 33 例(30.3%), 中度 43 例(39.4%)、轻度 25 例(22.9%); 诊断胰腺铁沉积患者为 92 例(84.4%), 其中年龄最小者 5 岁。心肌、肝脏、胰腺 T2* 值与血清铁蛋白、临床基本资料的相关性分析结果见表 2。

表 2 109 例 β -重型地中海贫血 T2* 与临床、实验室检查指标的相关性分析表

Table 2 Correlations between T2* values and clinical and laboratory data of 109 β -TM patients (ms)

	Myocardium T2*	Liver T2*	Pancreas T2*
Age/years	$r=-0.348^{2)}$	NS	$r=-0.362^{2)}$
Serum ferritin/(ng/mL)	$r=-0.302^{2)}$	$r=-0.533^{2)}$	$r=-0.368^{2)}$
Initial transfusion/mo	$r=0.320^{2)}$	NS	$r=0.376^{2)}$
Transfusion duration/years	$r=-0.456^{2)}$	$r=-0.201^{1)}$	$r=-0.541^{2)}$
Iron input/g	$r=-0.408^{2)}$	NS	$r=-0.485^{2)}$
Initial chelation/years	NS	$r=-0.204^{1)}$	NS
Chelation duration/years	$r=-0.257^{2)}$	NS	$r=-0.362^{2)}$

¹⁾ $P<0.05$, ²⁾ $P<0.01$. TM: thalassemia major; NS: not significant.

2.2 心肌 T2* 与肝脏 T2*、胰腺 T2*、血清铁蛋白相关性分析

心肌 T2* 值与肝脏 T2* 值呈正相关($r=0.453$, $P<0.001$), 散点图(图 1 A)示 101 例肝脏铁沉积患者心肌铁沉积的发生率 32%(32/101), 8 例肝脏铁含量正常患者心肌铁沉积的发生率 25%(2/8)。心肌 T2* 值与胰腺 T2* 值呈正相关($r=0.597$, $P<0.001$), 散点图(图 1 B)示 17 例胰腺铁含量正常的患者心肌铁沉积的发生率 0%(0/17), 34 例心肌铁沉积的患者胰腺铁沉积的发生率 100%(34/34), 而 92 例胰腺铁沉积的患者中心肌铁沉积的发生率仅 37%(34/92), 0 例(0%)患者心肌铁沉积而胰腺铁含量正常。心肌 T2* 值与血清铁蛋白呈负相关($r=-0.302$, $P<0.001$), 散点图(图 1 C)示 50 例血清铁蛋白 $>3\ 000$ ng/mL 的患者心肌铁沉积的发生率 40%(20/50), 59 例血清铁蛋白 $\leq 3\ 000$ ng/mL 的患者心肌铁沉积的发生率 24%(14/59)。

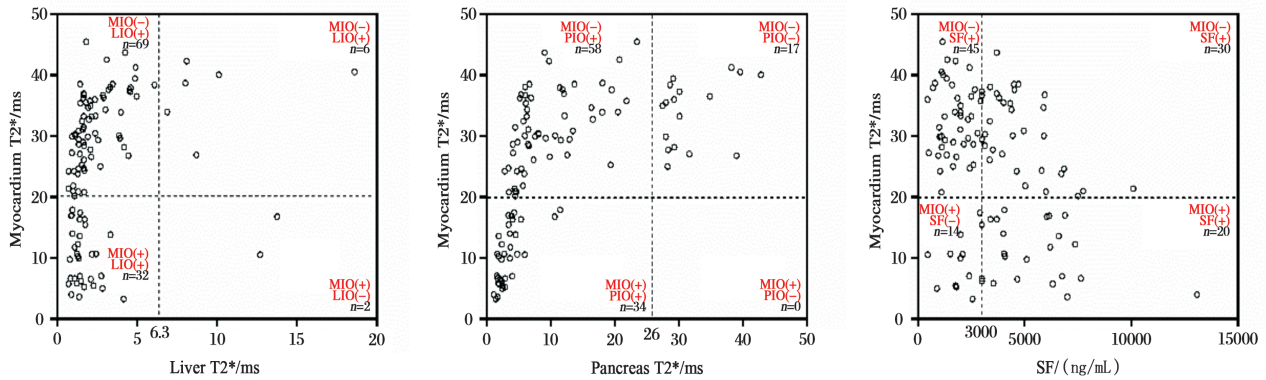
2.3 依据心肌铁沉积分组比较胰腺 T2*、肝脏 T2* 及血清铁蛋白

A 组($n=32$, 心肌、肝脏均有铁沉积)患者与 B 组($n=69$, 仅肝脏铁沉积、而心肌铁含量正常)患者的肝脏 T2* 值差异有统计学意义($Z=3.048$, $P=$

0.002; 图 2A), A 组低于 B 组。C 组($n=34$, 心肌、胰腺均有铁沉积)患者与 D 组($n=58$, 仅胰腺铁沉积、而心肌铁含量正常)患者的胰腺 T2* 值差异有统计学意义($Z=6.682$, $P<0.001$; 图 2B), C 组低于 D 组。E 组($n=20$, 心肌铁沉积、血清铁蛋白 $>3\ 000$ ng/mL)患者与 F 组($n=30$, 血清铁蛋白 $>3\ 000$ ng/mL、而心肌铁含量正常)患者的血清铁蛋白水平差异无统计学意义($Z=1.753$, $P=0.080$; 图 2C)。

2.4 ROC 曲线

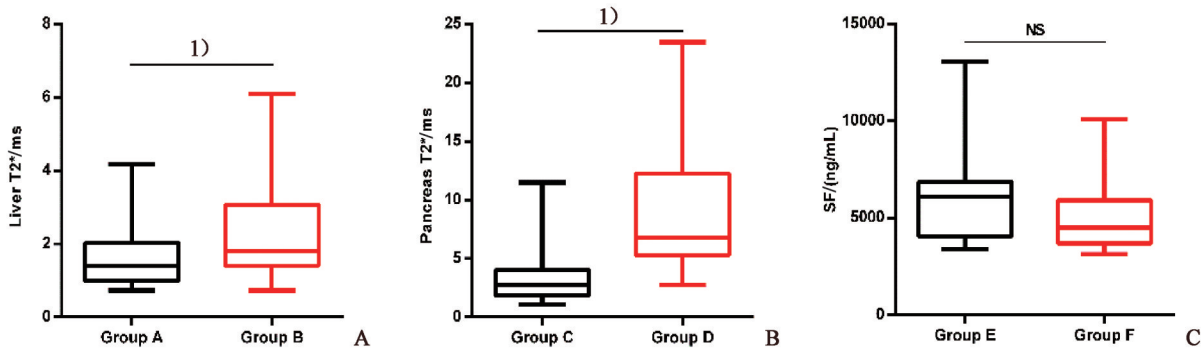
肝脏 R2*(1/T2*)、胰腺 R2* 及血清铁蛋白预测心肌铁沉积的 ROC 曲线见图 3, 其诊断效能见表 3。ROC 曲线上不同截点的胰腺 R2* 值诊断心肌铁沉积的敏感度、特异度、假阴性率(false negative rate, FNR)、假阳性率(false positive rate, FPR)及阳性预测值(positive predictive value, PPV)见表 4。当胰腺 R2*= $94\ s^{-1}$ 及 $168\ s^{-1}$, 即胰腺 T2*=10.6 ms 及 6.0 ms 时, 诊断敏感性高, FNR 低即漏诊率低, PPV 中等。当胰腺 R2*= $232\ s^{-1}$ (即 T2*=4.3 ms) 时, 诊断敏感性较高, PPV 高, 但 FNR (即漏诊率) 相对较高。在胰腺 T2* <4.3 ms 的患者心肌铁沉积的 PPV 为 85%(28/33), 其中有 16 名患者为心肌重度铁沉积的患者(图 4)。



A: The graph shows that liver T2* is positively correlated with myocardium T2*($r=0.453, P<0.001$). Nearly 1/3(32/101) patients with LIO suffered from MIO, but there were two patients without LIO suffering from MIO. B: The graph shows that pancreas T2* is positively correlated with myocardium T2*($r=0.597, P<0.001$). All (34/34) patients with MIO suffered from PIO, but no patient without PIO suffered from MIO. C: The graph shows that SF is negatively correlated with myocardium T2*($r=-0.302, P<0.001$). Nearly 40% (20/50) patients with SF>3 000 ng/mL suffered from MIO, but there are nearly 24% (14/59) patients with SF≤3000 ng/mL suffering from MIO. The vertical dashed lines in Fig 1A–C refers to the cut-off point of PIO, LIO, and SF=3 000 ng/mL, respectively. All the three horizontal dashed lines of the three figures refers to the cut-off point of the MIO. PIO: pancreas iron overload; LIO: liver iron overload; MIO: myocardium iron overload; SF: serum ferritin; TM: thalassemia major.

图1 109例β-TM患者心肌T2*值与肝脏、胰腺T2*值、血清铁蛋白分布散点图

Fig.1 The scatter plot among myocardium T2* and pancreas T2*, liver T2*, serum ferritin of the 109 β-TM patients



A: Patients in group A ($n=32$) suffered from both MIO and LIO, while those in group B ($n=69$) only suffered from LIO. Significant difference was found in liver T2* of the two groups ($Z=3.048, P=0.002$), with lower liver T2* values in group A. B: Patients in group C ($n=34$) suffered from both MIO and PIO, while those in group D ($n=58$) only suffered from PIO. Significant difference was found in pancreas T2* of the two groups ($Z=6.682, P<0.001$), with lower pancreas T2* values in group C. C: Patients in group E ($n=20$) suffered from MIO and with SF>3 000 ng/mL, while those in group F ($n=30$) had SF>3 000 ng/mL, but without MIO. No significant difference was found in SF values of the two groups ($Z=1.753, P=0.080$). MIO: myocardium iron overload; LIO: liver iron overload; PIO: pancreas iron overload; SF: serum ferritin. ¹⁾ $P<0.01$; NS, not significant.

图2 依据心肌T2*值分组比较肝脏、胰腺T2*及血清铁蛋白的箱式图

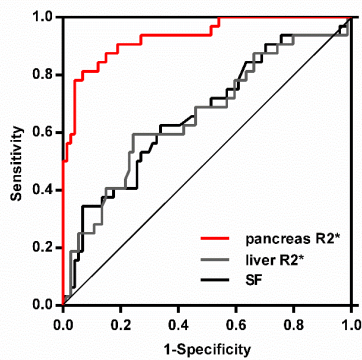
Fig.2 Box-whisker plots of pancreas T2*, liver T2* and SF in different groups divided by myocardium T2* values

3 讨论

3.1 β-重型地中海贫血心、肝、胰铁沉积情况及其与临床资料的相关性

本研究中β-重型地中海贫血患者输血治疗开始较早,去铁治疗开始相对晚一些,肝脏、胰腺铁沉积出现较早且普遍,超过八成的患者均出现了肝脏、胰腺的铁沉积,最小年龄均出现在5岁;心肌铁

沉积相对出现稍晚、比例相对小,约3成患者出现了心肌铁沉积,与文献报道相仿^[10-11]。值得注意的是,虽然总体上本研究患者心、肝、胰铁沉积的发生时间、发生率与国外文献报道相仿,但本研究患者心、肝、胰铁沉积的程度均较国外研究的患者严重,究其原因可能是本研究中约1/3的患者未进行规律的输血及去铁治疗,去铁开始时间晚于输血时间平均约2.5年,最多晚了13年之久;部分



Pancreas R2* demonstrates good discriminatory power to discriminate between patients with normal myocardium iron level versus those with MIO, with an AUC of 0.933. While liver R2* and SF only show a weak discriminability with AUC of 0.660, 0.663, respectively. SF: serum ferritin; MIO: myocardium iron overload; AUC: area under the curve.

图3 肝脏、胰腺R2*及血清铁蛋白预测心肌铁沉积的ROC曲线

Fig.3 ROC curve of liver R2*, pancreas R2* and SF to discriminate patients with MIO

表3 肝脏R2*、胰腺R2*及血清铁蛋白预测心肌铁沉积的ROC诊断效能对比表

Table 3 Comparison of the ROC analysis of pancreas R2*, liver R2* and SF in diagnosing MIO

	AUC	Std. Error	95% confidence interval	P
Liver R2*	0.660	0.060	(0.543, 0.777)	0.009
Pancreas R2*	0.933	0.027	(0.881, 0.985)	<0.001
SF	0.663	0.059	(0.548, 0.778)	0.008

ROC: receiver operating characteristic; SF: serum ferritin; MIO: myocardium iron overload; AUC: area under the curve; Std., standard.

患者在去铁药物的选择方面可能因经济原因受限,选择去铁胺和去铁酮的相对较多,地拉罗司的使用较少,而且由于去铁胺的给药途径麻烦、耗时以及去铁酮副作用较大,导致去铁依从性不好。

在与血清铁蛋白、输血和去铁指标的相关性上,肝脏T2*与心肌、胰腺T2*呈现的规律有所不同。其一,肝脏T2*与血清铁蛋白的相关性较心肌、胰腺T2*与血清铁蛋白的相关性高,与文献报道是一致的^[12]。在多年的临床实践中,与血清铁蛋白一样(排除炎症、肿瘤、肝脏疾病等因素干扰的情况下),肝铁(穿刺活检)被认为是人体内总铁负荷的一个间接反映,并用于指导 β -重型地中海贫血患者的去铁治疗。其二,心肌、胰腺T2*与年龄、开始输血时间及总输入铁含量均相关、与去铁开始时间无明显相关性,而肝脏则相反,肝脏T2*与年龄、开始输血时间、总输入铁含量均无相关性,而与去铁开始时间相关。究其原因可能是:血清铁蛋白或肝铁(穿刺活检)水平是临床去铁治疗的重要依据,而血清铁蛋白与肝脏T2*的相关性更高,换言之,是间接根据肝脏T2*来制定去铁方案,所以本研究中肝脏T2*与去铁治疗指标显示出一定的相关性。再者,间接根据肝脏T2*来制定的去铁方案,可能打破了未去铁干预的状态下随着年龄增长、输血量增加而铁沉积加重的规律^[3],所以肝脏T2*与年龄、开始输血时间及总输入铁含量无明显相关性。

3.2 心肌铁沉积与肝脏、胰腺铁沉积的相关性及病理机制

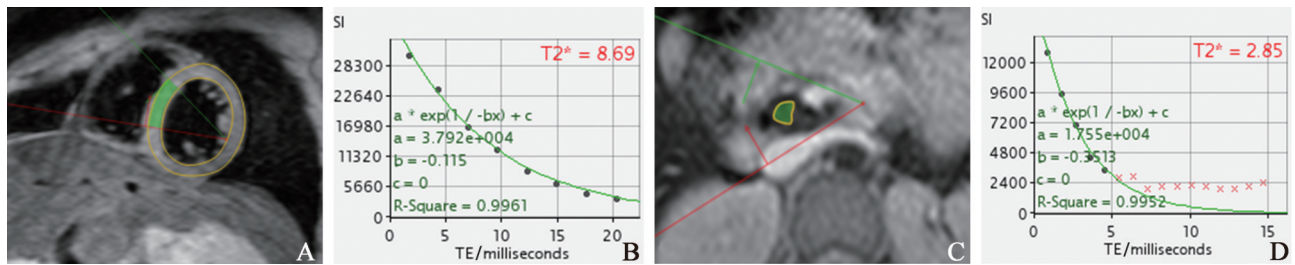
本研究中,心肌铁沉积与肝脏铁沉积呈正相关,与部分文献报道心肌、肝脏铁沉积无明显相关性不一致^[6],这些研究中患者肝脏铁沉积多为轻中度,而本研究患者肝脏铁沉积多为中重度。国外早期一项研究结果显示,死于铁沉积所致心脏并发症

表4 ROC曲线上不同截点的胰腺R2*值诊断心肌铁沉积的敏感度、特异度、假阴性率、假阳性率及阳性预测值

Table 4 Sensitivity, specificity, FNR, FPR and PPV of different cut-off points of pancreas R2* for diagnosis of MIO

Cut-off points	Pancreas R2*(s ⁻¹)	Sensitivity	Specificity	FNR	PPR	PPV
Point 1	94	0.97	0.49	0.03	0.51	33/72, 46.5%
Point 2	168	0.94	0.73	0.06	0.27	32/53, 61.5%
Point 3	232	0.81	0.93	0.19	0.07	28/33, 85.0%

FNR: false negative rate; FPR: false positive rate; PPV: positive predictive value; MIO: myocardium iron overload.



A showed the ROI on the interventricular septum, the myocardium T2* value=8.69 ms (B), indicate severe myocardium iron overload. C showed the ROI on the pancreas head, the pancreas T2* value=2.85 ms (D), indicate severe pancreas iron overload. TM: thalassemia major; ROI: region of interest; SI: signal intensity.

图4 一例17岁β-重型地中海贫血患者的心肌、胰腺T2*测值图

Fig.4 The myocardium and pancreas T2* measurement figures of a 17-year-old β-TM patient

的患者均具有严重的肝脏铁沉积^[13],提示心肌铁沉积与重度肝脏铁沉积相关。本课题组前期研究^[14]及Noetzli等^[15]研究结果均显示β-TM患者心肌铁沉积滞后于肝脏铁沉积。本研究中肝脏铁沉积患者中仅约三成患者出现心肌铁沉积,其余七成患者心肌铁含量正常,但两组间肝脏T2*值的差异有统计学意义,同时合并心肌铁沉积的患者肝脏T2*值更低即肝脏铁沉积更严重,进一步提示肝脏铁沉积加重可能与心肌铁沉积相关。但由于滞后性的存在,以及出现了肝脏铁含量正常而心肌铁沉积的个例,本研究肝脏R2*预测心肌铁沉积的ROC曲线显示肝脏铁沉积预测心肌铁沉积的诊断效能并不高,比彭鹏等^[5]研究使用肝脏铁沉积(肝铁浓度>15 mg/g干质量)预测心肌铁沉积的诊断效能低,其ROC曲线下面积为0.771。虽然诊断效能不高,而且出现了肝脏铁含量正常而心肌铁沉积的个例,但正是由于滞后性的存在,重度肝脏铁沉积需要引起足够的重视,这也为延缓心肌铁沉积提供了契机。

与肝脏相比,胰腺铁沉积同样也早于心肌铁沉积的发生,与文献报道是相符的^[10]。胰腺铁含量正常的患者,心肌铁含量均正常,未出现胰腺铁含量正常而心肌铁沉积的个例;而心肌铁沉积的患者,胰腺均有不同程度的铁沉积。胰腺铁沉积的患者中,约37%患者心肌铁沉积,其余63%患者心肌铁含量正常,两组间胰腺T2*值差异有统计学意义,同时合并心肌铁沉积的患者胰腺T2*值更低即胰腺铁沉积更严重。再者,胰腺铁沉积与心肌铁沉积呈正相关,相关关系较肝脏与心肌铁沉积的关系更为密切。病理学研究结果显示,心肌细胞和胰腺β细胞上具有相同的L型钙离子通道,可以介导铁离子进入细胞内^[16],而介导铁离子进入肝细胞膜的则

是转铁蛋白受体2^[16]。另外,在预测心肌铁沉积方面,胰腺R2*的诊断效能高(ROC曲线下面积0.933),明显高于本研究肝脏R2*预测心肌铁沉积的诊断效能(ROC曲线下面积0.660),而且高于Noetzli等^[10]用胰腺R2*预测心肌铁沉积的效能(ROC曲线下面积0.890)。根据ROC结果,本研究择优选取了3个胰腺R2*值作为诊断心肌铁沉积的截点进行比较。其中,截点3(胰腺R2*=232 s⁻¹,即T2*=4.3 ms)虽然诊断敏感性较高,误诊率低,且阳性预测值最高,但假阴性率(漏诊率)相对较高,达19%,不适用于作为筛查截点。截点1(胰腺R2*=94 s⁻¹,即T2*=10.6 ms)和截点2(胰腺R2*=168 s⁻¹,即T2*=6.0 ms)均具有诊断敏感性高、假阴性率(漏诊率)低及阳性预测值中等的特点,适用于作为筛查截点。而截点1(胰腺R2*=94 s⁻¹,即T2*=10.6 ms)具有最低的漏诊率(3%),且与Noetzli等^[10]研究得出的截点(胰腺R2*=100 s⁻¹)更为接近,两者具有相等的诊断敏感性(均为97%),假阴性率(漏诊率)均很低(均为3%),且阳性预测值中等(46.5%比61.5%)。

3.3 MRI-T2*定量检测心肌、肝脏、胰腺铁沉积的临床意义及实践指导

血清铁蛋白的检测虽简单易行,相对便宜且可重复检测,但其不能定量反映具体某一器官铁沉积的情况,且受多种因素的干扰,除铁过载外,炎症、胶原病、恶性肿瘤或肝脏疾病均可导致血清铁蛋白的升高。虽然本研究中血清铁蛋白与心肌、肝脏、胰腺铁沉积具有一定的相关性,在血清铁蛋白>3 000 ng/mL患者中约四成心肌铁沉积,约六成心肌铁含量正常,但两组间血清铁蛋白的差异无统计学意义。而且血清铁蛋白≤3 000 ng/mL的患者中,有接近24%的患者出现了心肌铁沉积。血清铁蛋白

在预测心肌铁沉积的诊断效能与肝脏 R2* 相仿, 诊断效能均较低。而磁共振脏器铁测定检查安全、无创、无辐射, 磁共振 T2* 检查利用铁的顺磁性导致组织 MR 弛豫率增强的特点, 可以定量测定脏器铁含量, 沉积在组织中的铁越多, 此效应越明显, 表现为弛豫率越强即 R2* 值越大, 相应的 T2* (1/R2*) 值越小。该技术已广泛应用于心肌和肝脏铁沉积的检测与去铁疗效评估^[4-5]。

目前, 在国内临床实践中, 在 β -重型地中海贫血患者开始去铁治疗前, 建议行心肌、肝脏磁共振 T2* 铁定量检查, 并定期复查评估去铁治疗效果^[4,17]。但是国内对于 β -重型地中海贫血患者胰腺铁沉积的检测尚未重视。随着 β -重型地中海贫血患者寿命的延长, 铁沉积所致糖尿病日益显现出来, 发生率约 26.8%^[18], 而且糖尿病会增加地贫患者出现心脏并发症的风险^[19], 心脏相关并发症是 β 重型地中海贫血的第一致死因素^[3], 所以胰腺铁沉积的监测与治疗同样具有重要意义。而且本研究及国外研究^[10]均发现胰腺铁沉积出现早、普遍, 所以我们建议将胰腺铁沉积的磁共振 T2* 检测纳入临床常规。可行性分析如下: 首先, 磁共振检查时间延长的问题。肝脏和胰腺均属于上腹部器官, 解剖位置毗邻, 无需重复进行匀场、常规 T1WI 和 T2WI 定位序列的扫描, 只需增加 3 个层面的 T2* 扫描即可, 所以不会增加很多的扫描时间, 在行肝脏 MRI-T2* 扫描时, 增加胰腺 T2* 的扫描可行性较高。不过, 对于年龄较小的患儿, 原本心脏和肝脏两个部位的扫描难度就已经很大。国外实践指出, 多数小于 6 岁的患儿行心脏、肝脏磁共振 T2* 检查需要镇静以保证扫描质量、从而确保诊断的准确性^[11]。而在国内实践中, 大部分患儿的家长较难接受给患儿镇静。所以, 年龄小的患者仍可能因为检查时间太长而不能完成检查。其次, 是检查费用增加的问题。长期反复的输血和去铁治疗给 β -重型地中海贫血患者带来了巨大经济负担^[20]。心脏和肝脏两

个部位 MRI-T2* 检测费用已较高, 部分患者的经济情况较难其允许其再增加一个部位的检测。而由于心肌铁沉积出现相对晚一些, 是否可以将心肌铁沉积磁共振 T2* 的测定推迟一点、先把检测机会让给较早出现铁沉积的胰腺? 国外研究显示心肌铁沉积绝大多数发生在 10 岁以后^[11], 但本研究中有 8 例小于 10 岁的患儿出现了心肌铁沉积, 可能与本研究患者输血治疗开始早, 而去铁治疗开始相对较晚, 且部分患者去铁治疗不规律有关。所以仅以年龄作为心肌铁沉积磁共振检测的截点会造成漏诊, 不适合国内实践。

针对上述两个问题, 根据本研究结果, 即肝脏、胰腺铁沉积出现早、且普遍, 而心肌铁沉积出现相对晚一些; 肝脏、胰腺铁沉积均与心肌铁沉积具有相关性, 两者结合输血、去铁情况可综合判断心肌是否有铁沉积的情况, 我们提出以下建议供参考: 对于年龄较小的患儿 (小于 10 岁), 我们建议根据输血、去铁治疗情况及肝脏、胰腺铁沉积的情况来综合判断是否需要行心脏磁共振 T2* 检查。对于年龄大于 10 岁的患者, 根据输血、去铁治疗情况, 且经济情况允许的情况下, 可以同时行心脏、肝脏、胰腺磁共振 T2* 检查; 若经济情况不允许, 亦可根据输血去铁治疗情况及肝脏、胰腺铁沉积的情况来综合判定是否行心脏磁共振 T2* 检查。

3.4 研究局限性与展望

第一, 本研究是一个单中心研究, 病例数相对较少, 但仍需在国内扩大样本量进一步研究。第二, 未做穿刺活检作为 T2* 的对照。虽然穿刺活检是诊断脏器铁沉积的金标准, 但是穿刺活检为有创检查, 穿刺难度大, 心肌和胰腺的穿刺难度比肝脏穿刺更大、风险更高, 尤其对于年龄较小的患者。第三, 已有研究将心肌、肝脏 T2* 与穿刺活检结果进行了比对^[21-22], 证实了 T2* 检查的可靠性。但由于胰腺穿刺难度大尚未有研究将胰腺 T2* 与穿刺活检结果进行对照。

参考文献

- [1] Higgs DR, Engel JD, Stamatoyannopoulos G. Thalassemia[J]. Lancet, 2012, 379(9813): 373-383.
- [2] Weatherall DJ. The evolving spectrum of the epidemiology of thalassemia [J]. Hematol Oncol Clin North

Am, 2018, 32(2): 165-175.

- [3] Porter J, Viprakasit V. Iron overload and chelation [M]. Nicosia (CY): Thalassemia International Federation, 2014: 42-97.
- [4] Chen X, Zhang Z, Zhong J, et al. MRI assessment of excess cardiac iron in thalassemia major: When to

- initiate? [J]. *J Magn Reson Imaging*, 2015, 42(3): 737-745.
- [5] 彭鹏,黄仲奎,龙莉玲,等.地中海贫血患者心脏、肝脏铁沉积的MRI定量研究[J].*中华放射学杂志*, 2012, 46(3): 244-247.
Peng P, Huang ZK, Long LL, et al. The relationship between heart and liver iron in thalassemia: a quantitative analysis using MRI [J]. *Chin J Radiol*, 2012, 46(3): 244-247.
- [6] Pinto VM, Bacigalupo L, Gianesin B, et al. Lack of correlation between heart, liver and pancreas MRI-R2*: Results from long-term follow-up in a cohort of adult β -thalassemia major patients [J]. *Am J Hematol*, 2018, 93(3): E79 - E82.
- [7] Pfeifer CD, Schoennagel BP, Grosse R, et al. Pancreatic iron and fat assessment by MRI-R2* in patients with iron overload diseases [J]. *J Magn Reson Imaging*, 2015, 42(1): 196-203.
- [8] Restaino G, Meloni A, Positano V, et al. Regional and global pancreatic T2*, MRI for iron overload assessment in a large cohort of healthy subjects: Normal values and correlation with age and gender [J]. *Magn Reson Med*, 2011, 65(3): 764-769.
- [9] Derchi G, Dessì C, Bina P, et al. Risk factors for heart disease in transfusion-dependent thalassemia: serum ferritin revisited [J]. *Intern Emerg Med*, 2019, 14(3): 365-370.
- [10] Noetzli LJ, Papudesi J, Coates TD, et al. Pancreatic iron loading predicts cardiac iron loading in thalassemia major [J]. *Blood*, 2009, 114(19): 4021-4026.
- [11] Berdoukas V, Nord A, SCarsonet al. Tissue iron evaluation in chronically transfused children shows significant levels of iron loading at a very young age [J]. *Am J Hematol*, 2013, 88(11): E283 - E285.
- [12] 陈钇地,龙莉玲,彭鹏,等.采用MRI T2*值定量评估重型 β 地中海贫血患者体内器官铁沉积的价值 [J].*中华放射学杂志*, 2017, 51(4): 284-287.
Chen YD, Long LL, Peng P, et al. Value of MRI T2* in quantification of visceral iron deposition in patients with β -thalassemia major [J]. *Chin J Radiol*, 2017, 51(4): 284-287.
- [13] Brittenham GM, Griffith PM, Nienhuis AW, et al. Efficacy of deferoxamine in preventing complications of iron overload in patients with thalassemia major [J]. *N Engl J Med*, 1994, 331(9): 567 - 573.
- [14] Chen X, Zhang H, Yang Q, et al. Value of severe liver iron overload for assessing heart iron levels in thalassemia major patients [J]. *J Magn Reson Imaging*, 2016, 44(4): 880-889.
- [15] Noetzli LJ, Carson SM, Nord AS, et al. Longitudinal analysis of heart and liver iron in thalassemia major [J]. *Blood*, 2008, 112(7): 2973-2978.
- [16] Coates TD. Physiology and pathophysiology of iron in hemoglobin-associated diseases [J]. *Free Radic Biol Med*, 2014, 72: 23-40.
- [17] 中华医学会儿科学分会血液学组,《中华儿科杂志》编辑委员会.重型 β 地中海贫血的诊断和治疗指南(2017年)[J].*中华儿科杂志*, 2018, 56(10): 724-729.
The Subspecialty Group of Hematology, the Society of Pediatrics, Chinese Medical Association; Editorial board of Chinese journal of pediatrics. Guidelines for the diagnosis and treatment of beta-thalassemia major (2017) [J]. *Chin J Pediatr*, 2018, 56(10): 724-729.
- [18] De Sanctis V, Soliman AT, Elsedfy H, et al. Diabetes and glucose metabolism in thalassemia major: an update [J]. *Expert Rev Hematol*, 2016, 9(4): 401-408.
- [19] Pepe A, Meloni A, GRossiet al. Cardiac complications and diabetes in thalassaemia major: a large historical multicentre study [J]. *Br J Haematol*, 2013, 163(4): 520-527.
- [20] 林华照,彭伟彬,马远珠,等.广东省中重型地中海贫血患者疾病经济负担分析[J].*医学研究生学报*, 2015, 28(6): 642-645.
Lin HZ, Peng WB, Ma YZ, et al. Analysis of economic burden of major and intermedia thalassemia in Guangdong Province [J]. *J Med Postgra*, 2015, 28(6): 642-645.
- [21] Carpenter JP, He T, Kirk P, et al. On T2* magnetic resonance and cardiac iron [J]. *Circulation*, 2011, 123(14): 1519-1528.
- [22] Hankins JS, McCarville MB, Loeffler RB, et al. R2* magnetic resonance imaging of the liver in patients with iron overload [J]. *Blood*, 2009, 113(20): 4853-4855.