

磁化传递成像评估克罗恩病肠瘘发生风险的应用价值

林锦江¹, 卢宝兰¹, 王红莉², 方壮念¹, 黄斯韵¹, 孙灿辉¹, 冯仕庭¹, 李子平¹, 李雪华¹
(1.中山大学附属第一医院放射科,广东广州510080;2.中山大学孙逸仙纪念医院乳腺肿瘤中心,广东广州510220)

摘要:【目的】探讨磁化传递成像(MTI)预测克罗恩病(CD)患者肠瘘发生风险的应用价值。【方法】分析12例CD手术患者的术前MTI资料,在磁化传递率(MTR)图像上测量并计算病变肠壁的标准化MTR(标准化MTR=肠壁MTR/肌肉MTR)。采用MTI图像和手术切除肠道区域对区域定位的方法,切取对应位置的肠壁组织行Masson染色以评估纤维化程度。采用Wilcoxon秩和检验比较有肠瘘和无肠瘘肠壁的标准化MTR,绘制ROC曲线分析标准化MTR预测CD肠瘘发生的效能。【结果】12例患者手术切除15个病变肠段,共获取35个肠壁标本,其中发生肠瘘的肠段有5段共12个标本,无发生肠瘘的肠段有10段共23个标本。有肠瘘的肠壁标准化MTR高于无肠瘘者($P=0.045$)。ROC曲线分析显示标准化MTR预测病变肠壁发生肠瘘风险的曲线下面积为0.674(95%置信区间:0.537-0.811);以标准化MTR=0.768为诊断阈值时,诊断可能发生肠瘘的敏感度和特异度分别为93.3%、51.1%。有肠瘘的肠壁的纤维化评分高于无肠瘘者($P=0.012$)。肠壁标准化MTR与纤维化评分呈正相关($r=0.708, P<0.001$)。【结论】MTI可能有助于预测CD肠瘘的发生风险,可提前为临床制定有效治疗策略提供有价值的信息。

关键词:磁化传递成像;克罗恩病;肠瘘

中图分类号:R445.2

文献标志码:A

文章编号:1672-3554(2019)01-0130-06

Magnetization Transfer MR Imaging for Predicting Intestinal Fistula in Patients with Crohn Disease

LIN Jin-jiang¹, LU Bao-lan¹, WANG Hong-li², FANG Zhuang-nian¹, HUANG Si-yun¹,
SUN Can-hui¹, FENG Shi-ting¹, LI Zi-ping¹, LI Xue-hua¹

(1.Department of Radiology, The First Affiliated Hospital of Sun Yan-Sen University, Guangzhou 510080, China;

2.Breast Tumor Center, Sun Yat-Sen Memorial Hospital of Sun Yan-Sen University, Guangzhou 510220, China)

Corresponding to: LI Xue-hua, E-mail: lixuehua803@163.com

Abstract: 【Objective】 To evaluate the feasibility of magnetization transfer (MT) magnetic resonance (MR) imaging for predicting the risk of intestinal fistula in patients with Crohn disease (CD). 【Methods】 The study prospectively enrolled 12 consecutive patients with CD and abdominal MT imaging were performed before elective surgery. The bowel wall MT ratio normalized to skeletal muscle was calculated; region-by-region correlations with the surgical specimen were performed. Histopathologic evaluation of fibrosis was executed by using Masson trichrome. Wilcoxon rank test, Spearman rank correlation, and receiver operating characteristic curve (ROC) were used for statistical analysis. 【Results】 Among 15 surgical intestinal segments from 12 patients, 5 lesions were found with intestinal fistula and of them 12 bowel specimens were obtained. The other 10 intestinal segments were without complications and 23 bowel specimens were enrolled. The intestinal fistula bowel showed a significant higher ($P=0.045$) normalized MT ratio. ROC analysis revealed an area under the curve of 0.674 (95%CI: 0.537-0.811) for differentiating intestinal fistula bowel from the non-fistula one. The sensitivity, specificity was 93.3% and 51.1% with a cut-off value of 76.8%, respectively. For the Masson

收稿日期:2018-09-13

基金项目:国家自然科学基金(81600508)

作者简介:林锦江,学士,放射技师,磁共振扫描;E-mail:linjjmy@163.com;李雪华,通信作者,E-mail:lixuehua803@163.com

score, significant difference ($P=0.012$) was found between the complicated intestinal specimens and the non-complicated ones. Additionally, the normalized MT ration was statistical correlated with Masson score ($r=0.708$, $P<0.001$).

【Conclusion】MT imaging could be a potential method to predict the risk of intestinal fistula in patients with CD.

Key words: magnetization transfer; Crohn disease; fistula

[J SUN Yat-sen Univ (Med Sci), 2019, 40(1): 130-135]

克罗恩病(Crohn Disease, CD)是一种慢性发展的透壁性炎症性肠病。其反复发作的炎症可不断加重肠管结构和功能损伤,导致肠壁纤维化,进而引起难治性的肠管狭窄或梗阻,使狭窄处近端肠管内压力增大,最终促进肠瘘和或腹腔脓肿等并发症的发生,严重影响患者生活质量。因此,预测CD病变肠段发生肠瘘的风险有助于临床提前制定有效的治疗策略进行干预。但目前尚无有效的临床、内镜、实验室检查或影像指标用以预测肠瘘的发生。近年来,有研究表明磁化传递成像(magnetization transfer imaging, MTI)可检测肠壁纤维化程度^[1-3],亦可用于评估和诊断CD肛瘘的活动性^[4]。笔者分析12例因肠瘘等并发症行肠道切除手术治疗的CD患者的肠道MTI资料,探讨MTI预测CD肠瘘发生风险的应用价值。

1 材料与方法

1.1 一般资料

前瞻性纳入2016年1月至2017年6月本院符合以下标准的患者。纳入标准:①年龄 ≥ 18 岁;②经临床、内镜、影像和实验室检查综合确诊为CD;③因肠瘘、肠梗阻等并发症行择期手术,并获得病理结果;④术前15 d内行常规MR肠道成像(magnetic resonance enterography, MRE)和MTI检查,手术标本与MRE图像可行区域-区域定位。排除标准:①MTI图像质量不佳,无法用于评估;②标本病理切片未包全肠壁全层者。最终,12例CD患者纳入研究,其中男3例,女9例;年龄18~45(32.83 ± 9.21)岁。手术距MRE检查时间为2~15(6.9 ± 5.3)d。手术方式为回结肠切除术者7例,部分小肠切除者5例。手术切除15个肠段,共获取35个肠壁全层标本。

1.2 仪器与方法

采用德国Siemens Magnetom Trio 3.0 T超导型

MR扫描仪,体部阵列线圈和脊柱表面线圈。检查前的胃肠道准备参照文献^[3]。扫描时患者取仰卧位,行常规MRE和MTI屏气扫描,扫描序列包括:①冠状位和轴位半傅立叶探测单发射快速自旋回波序列T2WI:TR 1 200 ms,TE 87 ms,层厚4 mm,层间距0.8 mm,矩阵320×194;②冠状位脂肪抑制三维容积内插屏气序列T1WI:采用高压注射器以2 mL/s流率注射Gd-DTPA 0.2 mL/kg,分别在注射对比剂前及注射后15 s、50 s、85 s、270 s行多期扫描,TR 4.37 ms,TE 1.37 ms,层厚2.0 mm,层间距0.4 mm,矩阵320×217;③MTI:根据常规MRE图像所显示的病变范围进行定位后采用MTI扫描1~3次,采用快速小角度激发序列T1WI,TR 230 ms,TE 2.81 ms,矩阵256×205,层厚4.0 mm,层间距0.8 mm,行轴面屏气2次扫描,分别加和不加预饱和脉冲,偏共振频率为1 200 Hz,持续时间9 984 μ s,有效反转角 500° ,带宽192 Hz。

1.3 MTI图像分析

首先在常规MRE图像上判断有无肠瘘和或腹腔脓肿。肠瘘定义为病变肠管间互相纠集粘连,呈网状、“花瓣样”或辐状改变;或瘘管穿透肠管与腹腔内其他结构或皮肤粘连;腹腔脓肿定义为肠系膜区的炎性肿块,增强扫描后可见环形强化,中央无强化^[5]。扫描获得的MTI图像经Matlab软件后处理获得磁化传递率(magnetization transfer ratio, MTR)。 $MTR = [1 - (M_{sat}/M_0)] \times 100\%$, M_{sat} 和 M_0 分别为加和不加偏共振频率时的信号强度。然后由1名具有8年肠道MRI阅片经验的放射科医师在不知晓临床、手术及病理结果的情况下,在MTI图上选择发生肠瘘和或腹腔脓肿的病变肠壁、或未发生肠瘘但病变最显著肠壁勾画3个感兴趣区(region of interest, ROI)测量MTR值并取其平均值。ROI大小为(53.18 ± 29.37) mm^2 。此外,在同一层面上随机选择肌肉组织勾画3个ROI以求肌肉的平均MTR值。病变

肠壁标准化 MTR=病变肠壁 MTR 均值/肌肉 MTR 均值,采用标准化 MTR 作为进一步统计分析的指标,以最小化个体之间的差异。

1.4 手术标本与 MRI 图像区域-区域定位

手术标本和 MRI 图的区域-区域定位由 1 名具有 15 年肠道 MRI 阅片经验的影像科医师和 1 名具有 10 年胃肠道病理阅片经验的病理科医师合作进行。选取解剖结构(如回盲瓣、阑尾)或肠道粘连处、瘘道等病变作为手术切除肠段和 MRI 的共同定位标志。切取病变的肠壁做进一步病理染色。根据切除肠段的数量和病变范围,以 4~5 cm 为间距,每例取 1~3 个标本。以手术中所见及肠管大体标本所示瘘道征象,将所剪取的标本分为有肠瘘者和无肠瘘者。本研究经患者知情同意并经本院伦理委员会的批准。

1.5 病理染色和评分

标本经福尔马林液固定和石蜡包埋后,切取厚度为 4 μm 的切片行 Masson 三色染色以评估肠壁纤维化。观察时选取病理切片上病变最严重的区域进行半定量评分^[3]:0 分(正常)、1 分(轻度)、2 分(中度)、3 分(重度)。具体标准见表 1。

1.6 统计分析

应用 SPSS 20.0 统计软件。计量资料采用 Kolmogorov-Smirnov 法进行正态性检验,符合正态分布的数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示。采用 Wilcoxon 秩和检验分别比较有并发症和无并发症两组肠段的标准化 MTR 和马松染色评分。采用受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线评估标准化 MTR 预测病变肠壁是否发生并发症的效

能。采用 Spearman 相关分析评价肠壁标准化 MTR 与 Masson 染色评分的相关性。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 手术和病理结果

12 例患者中,5 例患者(男:女=0:5;年龄 18~42 岁)并发有肠瘘,其中 2 例腹腔脓肿;手术切除 5 个肠段,共获取 12 个肠壁标本。另外 7 例患者(男:女=3:4;年龄 21~45 岁)无肠瘘或腹腔脓肿;手术切除 10 个肠段,共获得 23 个肠壁标本。以上总共 35 个肠壁标本的测量结果纳入统计分析。

有肠瘘的肠壁标本纤维化评分平均为(2.53 ± 0.64),范围为 2~3 分;而无肠瘘的肠壁标本纤维化评分平均为(2.04 ± 0.67),范围为 0~3 分;有肠瘘者的肠壁纤维化评分高于无肠瘘者($P=0.012$)。

2.2 有和无肠瘘的肠壁标准化 MTR 比较

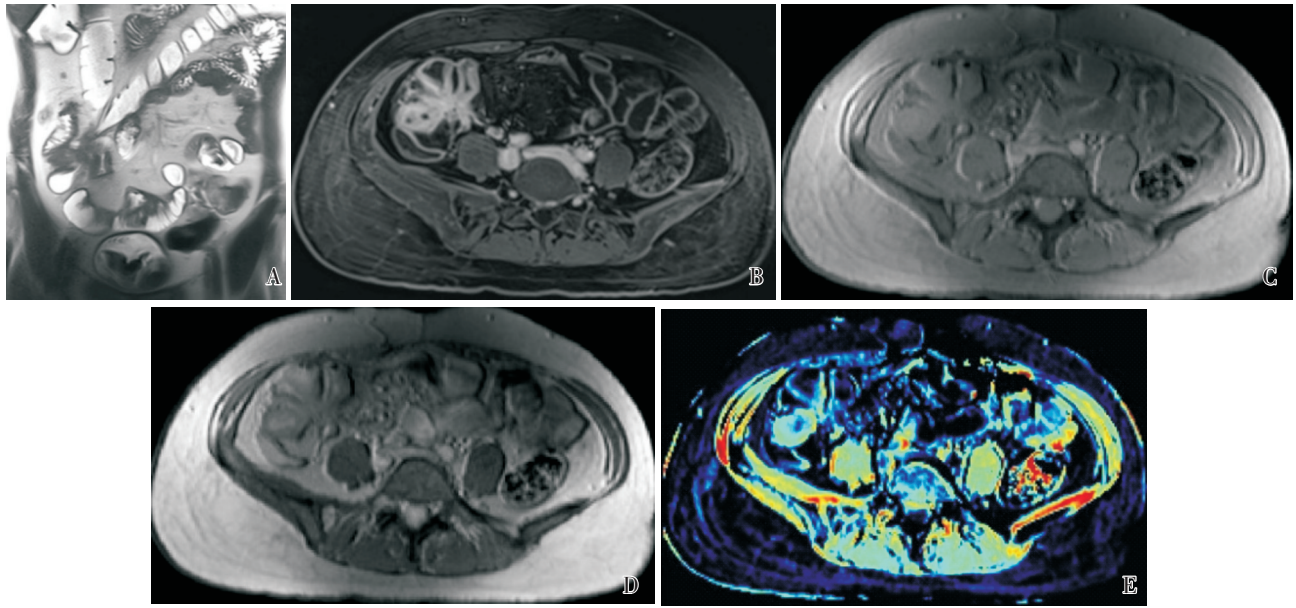
有肠瘘的肠壁(图 1)标准化 MTR 平均为(0.85 ± 0.05),范围为(0.78~0.91);而无肠瘘的肠壁(图 2)标准化 MTR 平均为(0.68 ± 0.13),范围为 0.42~0.89;有肠瘘者的肠壁标准化 MTR 高于无肠瘘者($P=0.045$)。

ROC 曲线分析显示,标准化 MTR 预测病变肠壁发生肠瘘风险的曲线下面积为 0.674(95%置信区间:0.537~0.811);以标准化 MTR=0.768 为诊断阈值时,提示病变肠壁可能将会发生肠瘘的敏感度和特异性分别为 93.3%、51.1%。

表 1 克罗恩病肠壁纤维化的组织病理学评分

Table 1 Histologic scores for inflammatory and fibrotic Crohn disease

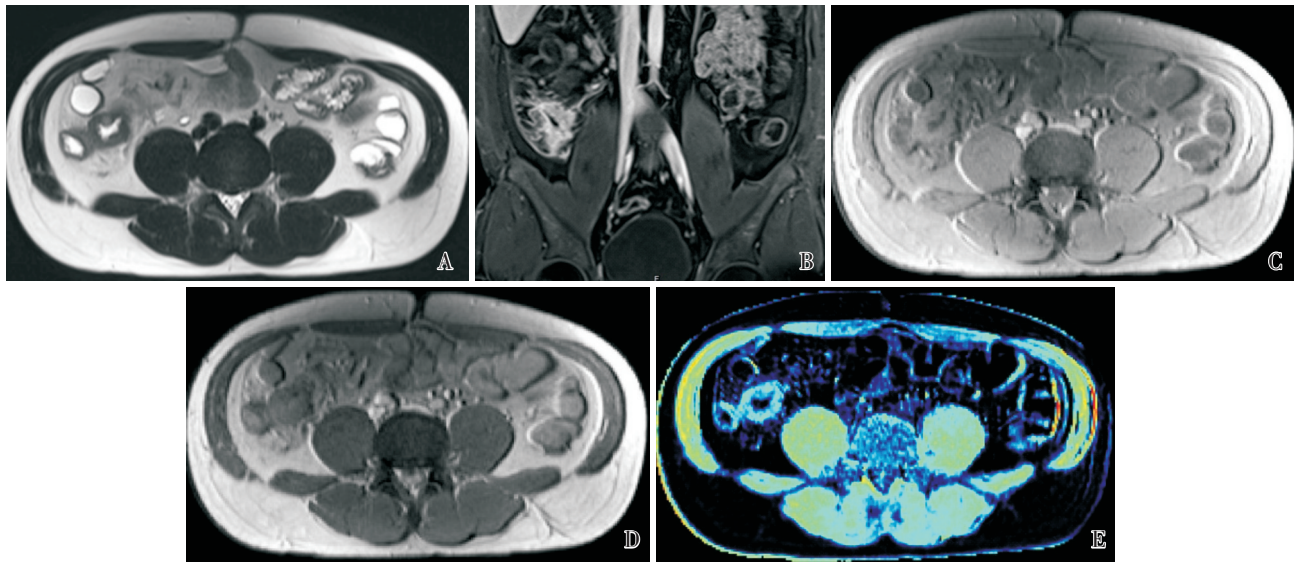
Score	Fibrosis
0 (none)	No fibrosis
1 (mild)	Minimal fibrosis in submucosa or subserosa
2 (moderate)	Increased submucosal fibrosis, septa into muscularis propria and/or septa through muscularis propria, increase in subserosal collagen
3 (severe)	Significant transmural scar, marked subserosal collagen



A 34-year-old woman with active Crohn's disease who suffered refractory fistula. Coronal T2-weighted image (A) and axial T1-weighted images (B) at 7minutes after contrast enhancement depict a complex fistula involving several ileal loops and transverse colon. Axial magnetization transfer (MT) imaging without (C) and with (D) MT pulse and (E) color MT ratio map demonstrate MT effect of ileum. Normalized MT ratio of affected bowel wall in ileum is 0.85.

图1 合并肠瘘的克罗恩病的MRI影像表现

Fig.1 MRI features of Crohn's disease with intestinal bowel fistula



A 35-year-old man with Crohn's disease. Axial T2-weighted image (A) and coronal T1-weighted enhanced image shows asymmetric bowel wall thickening involved in terminal ileum. Axial magnetization transfer (MT) imaging without (C) and with (D) MT pulse and (E) color MT ratio map demonstrate MT effect of terminal ileum. Normalized MT ratio of affected bowel wall in terminal ileum is 0.77.

图2 无并发症的克罗恩病的MRI影像表现

Fig.2 MRI features of Crohn's disease without complications

2.3 肠壁标准化 MTR 与纤维化评分的相关性

肠壁标准化 MTR 与纤维化评分两者间具有较好的相关性($r=0.708, P<0.001$)。

3 讨论

3.1 MTI 用于预测 CD 患者肠瘘发生风险的理论基础

近年来, MRE 在 CD 诊断及病情评估方面的重要性已得到广泛认可。除了常规 MRE 序列, 一些特殊成像技术如扩散加权成像、MTI 等, 也逐渐应用于 CD 的研究中。MTI 是一种选择性的组织信号抑制技术, 基于生物组织中结合池(包括结合水和生物大分子)与自由池之间质子磁化交叉弛豫和交换的组织特异性对比机制而成像^[6]。CD 肠道纤维化的本质是肠壁细胞外间隙的大量 I 型胶原蛋白(生物大分子)沉积。已有动物实验文献报道大鼠纤维化肠壁的 MTR 高于对照组^[1]; 混合炎症和纤维化肠壁的标准化 MTR 高于纯炎症肠壁者^[7]。故利用 MTI 对 CD 肠道纤维化程度进行定量评估具有可行性。此外, 最近的研究^[3]显示 MTI 亦可用于检测和分级 CD 患者的肠壁纤维化, 有助于区别 CD 炎症和纤维化肠道狭窄。因此, MTI 作为一种新应用于 CD 患者检查的 MR 成像技术, 可有效评估肠壁纤维化的严重程度, 具有广阔的临床应用前景。

CD 患者的病情迁延反复, 部分患者可发展为肠道狭窄甚至肠梗阻, 导致狭窄肠管近端肠腔内压增高, 从而引起肠瘘等并发症^[8]。而 CD 肠道狭窄分为炎症性和纤维性, 其中纤维性肠道狭窄具有难治性的特点, 目前尚无有效的药物可缓解或逆转, 多需手术切除治疗^[9]。并且纤维性肠道狭窄的患者由于病程较长, 随着肠壁纤维化不断加重, 狭窄更难以缓解, 其发生肠瘘的风险会更高^[10-11]。这为本研究采用 MTI 预测 CD 病变肠段肠瘘的发生风险提供了理论依据。

3.2 MTI 在预测 CD 患者肠瘘发生风险中的应用价值

CD 患者合并肠瘘等并发症将增加临床治疗的难度, 同时导致患者生活质量急剧下降。研究显示, CD 患者合并肠瘘的发病率为 17%~50%, 并

且约 1/3 的病人会受到复发瘘的影响^[12]。常规 MRE 检查可以同时显示 CD 病变肠管肠腔内外的形态学改变, 准确判断是否存在肠腔狭窄、瘘管和脓肿等并发症。但目前并无有效的临床、内镜、实验室检查或影像指标可用于预测肠瘘的发生风险。因此, 笔者尝试从 MR 特殊成像方面着手, 探讨 MTI 对肠瘘发生风险的预测价值。这对临床及早干预、提高病人预后以及降低医疗成本具有重要意义。

本研究采用手术病理结果作为参考标准评估有并发症与无并发症肠壁的纤维化情况, 结果显示发生肠瘘的病变肠壁纤维化程度高于无肠瘘者, 间接验证了笔者对肠壁纤维化加重时肠瘘发生风险增高的推测。而且发生肠瘘的病变肠壁标准化 MTR 亦高于无肠瘘者。由于 MTI 可准确反映肠壁纤维化的严重程度, 因此标准化 MTR 或许可作为一个无创性的影像指标以预测肠瘘的发生风险。ROC 曲线分析显示标准化 MTR 预测肠瘘风险具有较高的敏感性, 但特异性不高。这可能是由于 CD 病情复杂, 肠壁内炎症和纤维化交织共存, 其病程又受遗传、经济、环境和治疗等多因素的影响, 因此仅凭 MTI 评估肠壁纤维化这一途径或许难以全面地预测肠瘘的发生风险。因此 MTI 在预测肠瘘发生风险的应用价值仍有待进一步证实。

本研究具有一定局限性。首先, 本研究仅纳入距离手术时间 15 d 内的有和无肠瘘肠段的术前 MTI 差异, 并无长期随访资料以进一步验证 MTI 预测肠瘘发生风险的应用价值。第二, 因病变肠壁与手术标本难以精确点对点对应, 故采用区域与区域定位方法。但在研究中, 切除的病变肠段多数合并肠瘘或粘连等并发症而使病灶形态位置相对固定, 且手术时间与 MR 检查时间间隔较短, 故采用区域-区域定位方法具有可行性。第三, 对于 MTR 的测量结果未进行观察者间的一致性检验。第四, CD 肠瘘的发生也与肠壁炎症有关, 透壁性炎症越严重或存在深大溃疡, 肠瘘的发生风险越高。但由于 MTI 对肠壁炎症的改变并不敏感^[3], 因此本文未对 CD 炎症导致的肠瘘发生风险进行深入探讨。最后, 因 MTI 是新应用于 CD 患者的特殊 MRE 成像技术, 因此目前收集的 CD 患者

数量仍不多,其中有肠痿的患者更少,故本研究结论需在增加样本量后进一步验证。

综上所述,MTI可有效反映CD患者的肠壁纤

维化程度,标准化MTR或许可作为一个无创性的影像指标用于预测肠痿的发生风险,为临床及早制定有效的治疗策略提供更多有价值的信息。

参考文献:

- [1] Adler J, Swanson SD, Schmiedlin-Ren P, et al. Magnetization transfer helps detect intestinal fibrosis in an animal model of Crohn disease[J]. *Radiology*, 2011, 259(1): 127-135.
- [2] Adler J, Rahal K, Swanson SD, et al. Anti-tumor necrosis factor alpha prevents bowel fibrosis assessed by messenger RNA, histology, and magnetization transfer MRI in rats with Crohn's disease[J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2013, 19(4): 683-690.
- [3] Li XH, Mao R, Huang SY, et al. Characterization of degree of intestinal fibrosis in patients with Crohn disease by using magnetization transfer MR imaging[J]. *Radiology*, 2018, 287(2): 494-503.
- [4] Pinson C, Dolores M, Cruyepinck Y, et al. Magnetization transfer ratio for the assessment of perianal fistula activity in Crohn's disease[J]. *Eur Radiol*, 2017, 27(1): 80-87.
- [5] Mazziotti S, Ascenti G, Scribano E, et al. Guide to magnetic resonance in Crohn's disease: from common findings to the more rare complications[J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2011, 17(5): 1209-1222.
- [6] 张中伟.磁化传递对比:物理原理及临床应用[J]. *影像诊断与介入放射学*, 2017, 26(01): 81-86.
- [7] Zhang ZW. Magnetization Transfer MR Imaging: physical principle and clinical application [J]. *Diagnostic Imaging and Interventional Radiology*, 2017, 26(01): 81-86.
- [8] Dillman JR, Swanson SD, Johnson LA, et al. Comparison of noncontrast MRI magnetization transfer and T2-Weighted signal intensity ratios for detection of bowel wall fibrosis in a Crohn's disease animal model[J]. *J Magn Reson Imaging*, 2015, 42(3): 801-810.
- [9] Rieder F, Zimmermann EM, Remzi FH, et al. Crohn's disease complicated by strictures: a systematic review[J]. *Gut*, 2013, 62(7): 1072-1084.
- [10] Latella G, Di Gregorio J, Flati V, et al. Mechanisms of initiation and progression of intestinal fibrosis in IBD [J]. *Scand J Gastroenterol*, 2015, 50(1): 53-65.
- [11] Cosnes J, Cattan S, Blain A, et al. Long-term evolution of disease behavior of Crohn's disease[J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2002, 8(4): 244-250.
- [12] Freeman HJ. Natural history and clinical behavior of Crohn's disease extending beyond two decades [J]. *J Clin Gastroenterol*, 2003, 37(3): 216-219.
- [13] Scharl M, Rogler G. Pathophysiology of fistula formation in Crohn's disease [J]. *World J Gastrointest Pathophysiol*, 2014, 5(3): 205-212.

(编辑 孙慧兰)