

T2* mapping 评估克罗恩病炎症活动性的应用研究

黄斯韵, 李雪华, 方壮念, 张梦晨, 冯仕庭, 孙灿辉, 李子平, 林少春
(中山大学附属第一医院放射科, 广东 广州 510080)

摘要:【目的】探讨T2* mapping对评估克罗恩病(CD)炎症活动性的应用价值。【方法】98例CD患者行MR肠道造影及T2*WI扫描。在T2* mapping上测量病变肠壁的T2*值,以MR活动性指数(MaRIA)为CD炎症活动性的参考标准,分析T2*值与CD活动性的关系。【结果】160个肠段中,缓解期CD(MaRIA < 7)26段,轻度活动期CD(7 ≤ MaRIA < 11)23段,中-重度活动期(MaRIA ≥ 11)111段。三组CD肠壁的T2*值差异有统计学意义(均P < 0.05)。160个肠段的T2*值与MaRIA具有较好的相关性(r = 0.743, P < 0.05)。ROC曲线分析显示T2*值在鉴别缓解期和活动期CD(AUC = 0.877)以及鉴别缓解期-轻度活动期和中-重度活动期CD(AUC = 0.848)均具有较高的诊断准确性,其中T2*值选择阈值为20 ms时诊断轻度和中-重度活动期CD的敏感性为74.5%,特异性为84%。【结论】T2* mapping的定量指标T2*值与CD活动性有较好的相关性,可准确诊断CD的炎症活动性。

关键词: T2* mapping; 磁共振肠道造影; 克罗恩病; MaRIA

中图分类号: R445.2

文献标志码: A

文章编号: 1672-3554(2017)05-0759-06

Application Research of T2* Mapping in Evaluating Inflammatory Activity in Crohn Disease

HUANG Si-yun, LI Xue-hua, FANG Zhuang-nian, ZHANG Meng-chen, FENG Shi-ting, SUN Can-hui,
LI Zi-ping, LIN Shao-chun

(Department of Radiology, The First Affiliated Hospital of Sun Yat-Sen University, Guangzhou 510080, China)

Corresponding to: LIN Shao-chun, E-mail: yjdlsc2000@126.com

Abstract: 【Objective】 To explore the efficacy of T2* mapping for evaluating inflammatory activity in the patients with Crohn disease (CD). 【Methods】 A total of 98 CD patients underwent MR enterography with T2*WI. T2* values were measured by putting regions of interest on the thickening bowel wall on T2* mapping. The activity of bowel segment was scored by magnetic resonance index of activity (MaRIA), to analyze the relationship between T2* values with CD activity. 【Results】 A total of 160 bowel segments were evaluated and included inactive (MaRIA < 7, n = 26), mild (7 ≤ MaRIA < 11, n = 23), and moderately-severe (MaRIA ≥ 11, n = 111) active lesions. The differences in T2* values among these three groups were significant (all P < 0.05). T2* values of 160 bowel segments correlated closely with MaRIA (r = 0.743, P < 0.05). High accuracy of T2* values was shown for differentiating inactive from active CD (AUC = 0.877) and differentiating inactive-mild from moderate-severe CD (AUC = 0.848). The threshold T2* value of 20 ms allowed differentiation of mild from moderate-severe CD with 74.5% sensitivity and 84% specificity. 【Conclusions】 T2* values, as the quantitative index of T2* mapping, correlate well with CD activity and show satisfied efficacy for diagnosing inflammatory activity.

Key words: T2* mapping; MR enterography; Crohn disease; MaRIA

[J SUN Yat-sen Univ (Med Sci), 2017, 38(5): 759-764; 773]

克罗恩病(Crohn disease, CD)是一种可累及全消化道的慢性复发性炎症性肠病^[1]。准确判断CD的炎症活动性是诊疗过程中的关键,但目前对

CD活动性的评估尚无统一标准^[2-3]。近年来,MR肠道造影(magnetic resonance enterography, MRE)因能准确判断CD的活动性而受推荐,由常规MRE

收稿日期: 2017-06-12

基金项目: 国家自然科学基金(81600508); 广东省科技计划项目(2017A020215013, 2014A020212480)

作者简介: 黄斯韵, 硕士, 住院医师, E-mail: codesy@foxmail.com; 林少春, 通信作者, 硕士, 主管技师, E-mail: yjdlsc2000@126.com

征象获得的磁共振活动性指数(magnetic resonance index of activity, MaRIA)因与内镜评分具有好的相关性而成为评估CD活动性的方法之一^[4]。MRE不仅能清晰显示肠道的形态改变,尚可通过功能成像提供更为丰富的信息。T2*WI是一种对磁敏感伪影变化极其敏感的功能成像,因此,其T2*值具有反映物质化学成分的特性^[5],近年来仅见应用于肝、肾、关节等组织的少量报道^[6-8]。本研究对98例CD患者行常规MRE和T2*WI扫描, T2*WI图像经T2* mapping处理后获取T2*值,以MaRIA为CD炎症活动性的参考标准,探讨T2*值与CD炎症活动性的关系。

1 材料与方法

1.1 临床资料

2015年12月-2016年12月期间我院98例经临床、内镜和病理综合诊断为CD的患者于本院行MRE检查,其中男66例,女32例,年龄(29.9 ± 11.9)岁,病程(38.8 ± 8.4)月。纳入标准如下:①18岁或以上的临床诊断为CD的患者;②T2*WI及传统的MRE图像质量良好。排除标准如下:①MR禁忌证,包括金属异物,起搏器置入,幽闭恐怖症,或严重肾功能衰竭的患者;②肠段充盈不佳,肠腔塌陷的患者。所有患者于MRE检查一周内行克罗恩病活动性指数(Crohn disease activity index, CDAI)评估^[9]、C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)和红细胞沉降率(erythrocyte sedimentation rate, ESR)检查。本研究经医院伦理委员会同意,所有患者均被告知并且签署知情同意书。

1.2 检查方法和设备

1.2.1 扫描前准备 患者禁食6~8 h并口服泻药(复方聚乙二醇电解质散)清洁肠道。扫描前1 h口服0.05 g/mL等渗甘露醇液2 000 mL充盈肠道,400 mL/杯,间隔15 min;期间训练患者屏气呼吸,右手留置静脉针管。扫描前10 min患者臀部肌注10 mg 654-2(中国杭州民生医药集团有限公司)以抑制胃肠蠕动(注射前询问患者病史以排除青光眼、前列腺肥大等禁忌证)。

1.2.2 扫描设备和方案 使用Siemens公司Magnetom Trio, A Tim System 3.0T超导型磁共振成像仪,版本为syngo MR B17。线圈选择体部阵列线圈加脊柱表面线圈,患者取仰卧常规体位。

常规MRE采用Haste-T2WI(TR:1 200 ms;TE:87 ms;矩阵:320×194;层厚:4 mm;翻转角:160°)、Flash-T1WI压脂序列(TR:210 ms;TE:2.18 ms;矩阵:320×200;层厚:4 mm;翻转角:70°)屏气扫描。多期增强扫描使用高压注射器根据0.2 mL/kg的剂量以2 mL/s速度注射钆喷酸葡胺(北陆,北京药业有限公司),注射后15 s采用VIBET1WI压脂序列(TR:4.37 ms;TE:1.37 ms;矩阵:320×217;层厚:2 mm;翻转角:13°)间断行4期屏气冠状位扫描。

T2*WI(GRE多回波序列,TR:500 ms;TE:10、13.9、17.88、21.56、25.76、29.7 ms;矩阵:128×128;层厚:6 mm;翻转角:35°;层数:15层;扫描时间:28 s)行横断位屏气扫描。

1.3 图像分析与MaRIA评分

MRE图像由两位不知临床、内镜及病理资料的影像医师独立分析,其中定性评估以一致意见为最终结果,定量评估采用两者所测数据的均值行统计学分析。

MRE图上定义病变肠道为肠壁增厚(>3 mm)或异常强化的肠段^[10-11]。纳入观察的病变肠道要求适度充盈,分析征象包括:肠壁厚度(单位为mm)、相对强化程度(relative contrast enhancement, RCE)、肠壁水肿(即T2WI信号增高)(无:0分;有:1分)和溃疡(无:0分;有:1分)。其中RCE=[(SI增强后-SI增强前)/SI增强前]×100×[SD噪声(增强前)/SD噪声(增强后)]^[4],SI为肠壁平均信号值,当肠壁呈分层强化时,将ROI放置于强化最为明显的黏膜层;SD噪声为背景信号的标准差^[4]。肠壁水肿表现为T2WI信号升高,定义为其信号高于同层面腰大肌的信号^[12]。溃疡定义为肠壁黏膜面的局限性缺损^[13]。

根据公式“MaRIA = 肠壁厚度 × 1.5 + RCE × 0.02 + 水肿 × 5 + 溃疡 × 10”计算MaRIA评分作为CD炎症活动性的参考标准:MaRIA < 7为缓解期,7 ≤ MaRIA < 11为轻度活动期, MaRIA ≥ 11为中-重度活动期^[4]。

T2*WI图像在MATLAB平台运行的软件(Math Works Inc., Natick, MA)处理后获取T2*mapping图。为避免评估T2* mapping图时受常规MRE征象影响,上述两位医师在T2*WI图上对病变肠段定位后再由另外两位不知常规MRE的影像医师分别在T2*WI肠壁上勾画3个ROI并

将其复制至 T2* mapping 图上以测量 T2* 值,勾画时避免纳入肠腔和肠外结构。取 6 个 ROI 的平均值进行统计分析,ROI 平均面积为 (9.2 ± 2.7) mm²。两名志愿者分别行前后两次 T2*WI 扫描,并记录回肠末段肠壁的 T2* 值。

1.4 统计学分析

应用 SPSS 20.0 软件包进行统计学分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。定量变量以均数和标准差($\bar{x} \pm s$)表示,定性变量以频数表示。T2* 值重复性分析采用配对 t 检验。T2* 值、肠壁厚度和 RCE 在不同 CD 炎症活动程度的差异比较采用方差分析,样本间两两比较采用 LSD 检验。肠壁水肿和溃疡在不同 CD 炎症活动程度的差异比较采用卡方检验,样本间两两比较采用 Bonferroni 检验。T2* 值及其他影像征象与 MaRIA 的相关性分析采用 Spearman 秩相关,相关强度用 r 表示。采用 ROC 曲线分析 T2* 值及其他 MRE 征象诊断 CD 活动性的准确性,以曲面下面积(area under the

receiveroperating characteristic curves, AUC) 表示, AUC 的比较采用 Hanley & McNeil 检验。两名观察者之间一致性用内在一一致性检验(intraclass correlation coefficients, ICC)。

2 结果

2.1 CD 炎症活动性评估结果

98 例 CD 患者 CDAI 为 (220 ± 29) 分,ESR 为 (40.8 ± 5.9) mm/h,CRP 为 (35.9 ± 6.7) mg/L。总共纳入 160 个充盈良好的病变肠段:回肠末段 100 段、升结肠 32 段、降结肠 13 段、乙状结肠 7 段、第五组小肠 2 段、第四组小肠 5 段和直肠 1 段。其中缓解期 CD 26 段, MaRIA 为 (5.80 ± 0.22) 分;轻度活动期 CD 23 段, MaRIA (9.92 ± 0.39) 分;中-重度活动期 CD 111 段, MaRIA (22.07 ± 0.67) 分。不同活动期 CD 的常规 MRE 征象详见表 1。

表 1 不同活动期 CD 常规 MRE 征象的比较

Table 1 Comparison of conventional MRE and T2* values among inactive, mild and moderate-severe CD

	MaRIA ($n = 160$)		
	Inactive CD 0-6 ($n = 26$)	Mild CD 7-10 ($n = 23$)	Moderate-severe CD ≥ 11 ($n = 111$)
Conventional MRE			
Wall thickness/mm	4.43 ± 0.44	5.39 ± 0.28	9.56 ± 0.30
Mural edema [$n(\%)$]	1 (3.85)	3 (13.04)	85 (76.58)
RCE	49 ± 9.4	92.8 ± 15.1	152.5 ± 10.7
Ulcers [$n(\%)$]	0 (0.00)	2 (8.70)	11 (9.91)
T2* relaxation time/ms	15.5 ± 0.7	18.1 ± 0.7	22.6 ± 0.4

MRE: magnetic resonance enterography; CD: Crohn disease; RCE: relative contrast enhancement。

2.2 健康志愿者肠道 T2* 值重复性实验

志愿者 1 前后两次扫描所测得肠壁的 T2* 值分别为 (18.67 ± 10.15) ms 和 (17.53 ± 11.32) ms, 差异无统计学意义 ($t = 2.95, P > 0.05$)。志愿者 2 前后两次扫描所测得肠壁的 T2* 值分别为 (19.54 ± 8.76) ms 和 (18.33 ± 9.87) ms, 差异无统计学意义 ($t = 5.37, P > 0.05$)。

2.3 不同活动期 CD 肠壁 T2* 值的比较

缓解期 CD 肠壁的 T2* 值平均为 (15.52 ± 0.68) ms (图 1), 轻度活动期为 (18.10 ± 0.69) ms, 中-重度活动期为 (22.63 ± 0.42) ms (图 2)。上述三组不同炎症活动度的 T2* 值两两比较, 差异具有统计学意义 ($F = 35.84, P < 0.05$; 图 3), 且结果

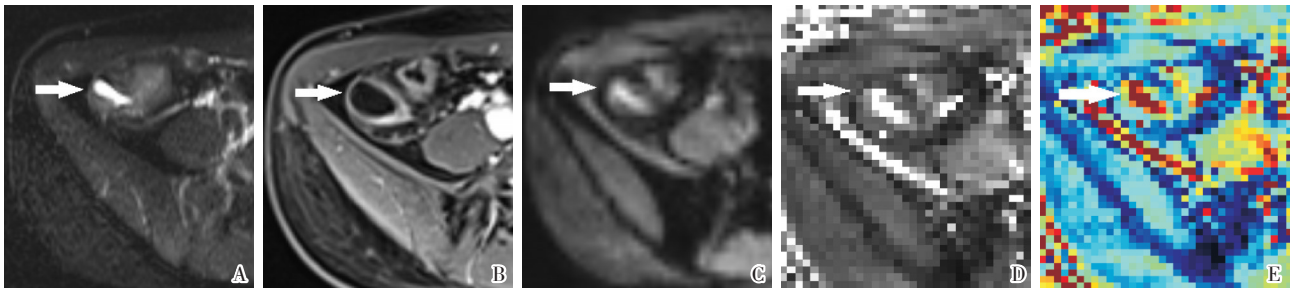
显示 CD 活动性越强, T2* 值则越高。

2.4 T2* 值与 CD 炎症活动性的相关性

160 个肠段的 T2* 值与 MaRIA 具有良好的正相关性 ($r = 0.743, P < 0.05$; 图 4), 提示随着 MaRIA 的增高, T2* 值亦逐渐增大; T2* 值与常规 MRE 征象亦具有较好的相关性: 肠壁水肿 ($r = 0.667, P < 0.05$), 肠壁厚度 ($r = 0.611, P < 0.05$), RCE ($r = 0.473, P < 0.05$) 和溃疡 ($r = 0.309, P < 0.05$)。

2.5 T2* 值诊断 CD 炎症活动性的准确性分析

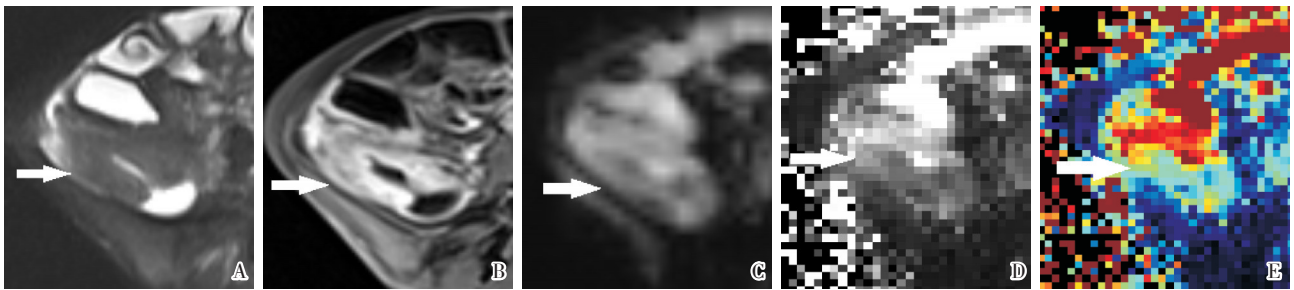
2.5.1 T2* 值鉴别缓解期和活动期 CD ROC 曲线 (图 5) 分析显示 T2* 值鉴别缓解期和活动期 CD 的准确性较高 (AUC = 0.877), 与肠壁厚度 (AUC = 0.881)、RCE (AUC = 0.834) 和肠壁水肿 (AUC =



A 32-year-old woman with inactive Crohn disease of the ascending colon (arrows) and a MaRIA score of 6.87. (A) Axial T2-weighted image shows ascending colon wall thickening and mild hyperintensity with mild relative contrast enhancement on (B) axial T1-weighted image. Axial T2*WI (C) shows a dark gray intestinal wall with a white lumen. An ROI was placed on the T2*WI (C) and T2*mapping (D) in the thickened bowel wall to measure the T2* value (16.81 ms). The pseudocolor map of T2* mapping is shown in (E) for observation of the T2* signal variation.

图1 升结肠缓解期CD患者影像

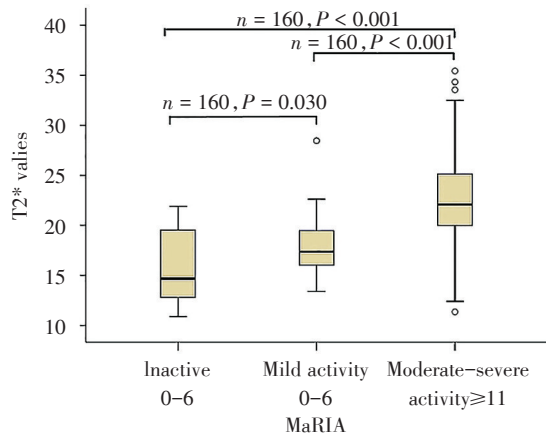
Fig.1 Radiology of the patient with inactive CD of ascending colon



A 19-year-old girl with moderate-severe Crohn disease activity in the ascending colon (arrows) and a MaRIA score of 37.24. (A) The axial T2-weighted image shows ascending colon wall thickening and hyperintensity with marked relative contrast enhancement on the (B) axial T1-weighted image. Axial T2*WI (C) shows a light gray intestinal wall with a white lumen. An ROI was placed on the T2*WI (C) and T2*mapping (D) in the thickened bowel wall to measure the T2* value (34.33 ms). The pseudocolor map of T2* mapping is shown in (E) for observation of the T2* signal variation.

图2 升结肠中-重度活动期CD患者影像

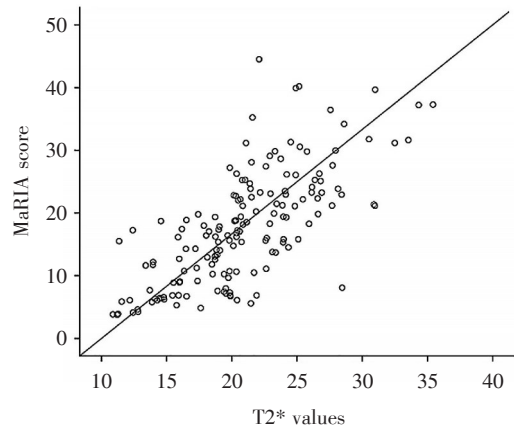
Fig.2 Radiology of the patient with moderate-severe CD of ascending colon



T2* values increase significantly with increasing Crohn disease activity.

图3 不同CD炎症活动性肠壁T2*值的分布图

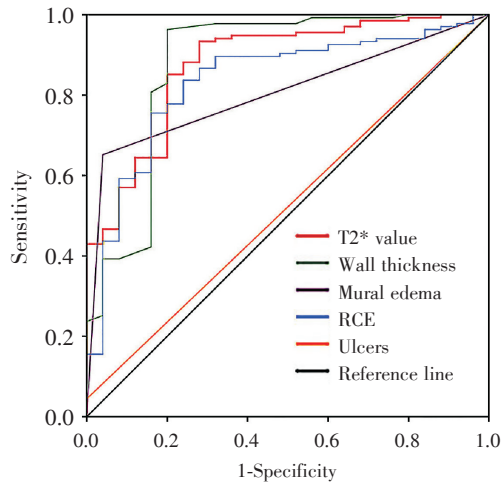
Fig.3 Distribution of T2* values from varies degree of CD activity



The scatter plot shows a good positive correlation ($r = 0.743, P < 0.05$) between the T2* values and MaRIA in 160 bowel segments.

图4 相关性分析图

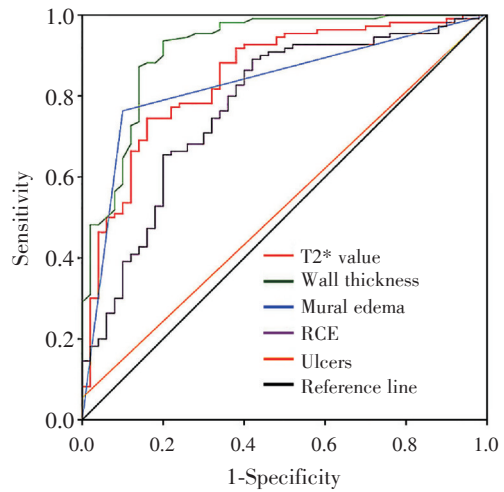
Fig.4 The diagram of correlation analysis



ROC analysis shows the highest accuracy of the T2* values for distinguishing active from inactive CD (AUC=0.887), followed by mural thickness (AUC=0.881), RCE (AUC=0.834), mural edema (AUC=0.806) and ulceration (AUC=0.522).

图5 ROC曲线分析显示T2*值鉴别活动性和非活动性CD

Fig.5 ROC curve of T2* values for distinguishing active from inactive CD



ROC analysis shows the highest accuracy of mural thickness (AUC = 0.917) in distinguishing inactive-mild from moderate-severe CD followed by T2* values (AUC = 0.848), RCE (AUC = 0.774), mural edema (AUC = 0.832) and ulceration (AUC = 0.527).

图6 ROC曲线分析显示T2*值鉴别缓解期-轻度活动期中-重活动期CD

Fig.6 ROC curve of T2* value distinguishing inactive-mild from moderate-severe CD

0.806)的诊断准确性无统计学差异(均 $P > 0.05$),但显著高于溃疡(AUC = 0.522; $P < 0.05$)。T2*值选择阈值为15.94 ms时,敏感性为93.3%,特异性为72%。即当测量病变肠壁T2*值大于15.94 ms时,CD为活动期可能性较大,反之当病变肠壁T2*值小于15.94 ms时,CD为缓解期可能性较大。
 2.5.2 T2*值鉴别缓解期-轻度活动期中-重度活动期CD ROC曲线(图6)分析显示T2*值鉴别缓解期-轻度活动期中-重度活动期CD具有较高的准确性(AUC = 0.848),其准确性虽稍低于肠壁厚度(AUC = 0.917; $P = 0.047$),但显著高于溃疡(AUC = 0.527; $P < 0.05$),并与肠壁水肿(AUC = 0.832)和RCE(AUC = 0.774)相仿(均 $P > 0.05$)。T2*值选择阈值为20.00 ms时,敏感性为74.5%,特异性为84%。即当测量病变肠壁T2*值大于20.00 ms时,CD为中-重度活动期可能性较大,反之当病变肠壁T2*值小于20.00 ms时,CD为缓解期-轻度活动期可能性较大。

2.6 观察者之间一致性

各项指标观察者之间一致性良好,T2*值的ICC为0.813,肠壁厚度为0.897,RCE为0.912,肠壁水肿为0.935,溃疡为0.882(均 $P < 0.05$)。

3 讨论

目前MRE已是CD诊疗中重要的影像学检查方法^[14],在其众多功能成像技术中,尚未见T2*mapping应用于CD的报道。T2*WI应用梯度回波-多回波技术采集图像^[15],其原理是通过在每个回波图像相应像素中拟合参数方程 $S = S_0 e^{-TE/T2}$ 获得T2* mapping,其中S是信号强度, S_0 为初始横向磁化。在T2* mapping上可测量组织的T2*值,T2*值反映的信息同时包括了真实的T2弛豫时间和部分磁场不均匀性的影响,即 $1/T2^* = 1/T2 + 1/T2'$,其中T2为真实的横向弛豫时间,T2'为磁场不均匀所致的弛豫时间^[15]。T2*mapping的优势在于对磁敏感伪影变化极其敏感,因此,T2*值具有反映物质化学成分的特性。当组织水分含量增高时其信号及T2*值显著增高,反之下降;此外当病变中存在微量出血或铁沉积时,其信号及T2*值亦会显著降低^[5]。

本研究显示缓解期、轻度活动期中-重度活动期三组CD肠壁的T2*值均有统计学差异,MaRIA越高,即CD炎症活动性越强,T2*值越高。

其病理基础可能是:CD炎症活动性增高时肠壁内炎性细胞浸润、淋巴管扩张和水肿的程度加重,这些含水或亲水物质成分增加,可导致T2*值增高;缓解期时肠壁水肿减轻,而且肠壁内小血管因反复破坏、增生及重构而存在微量出血及铁沉积,这些顺磁性物质的增多可导致T2*值下降^[8,15-16]。本研究中T2*值与CD炎症活动性的相关性高于Tielbeek等^[17]报道的多个常规MRE征象与CD活动性(以病理为参考标准)的相关性($r = 0.392 \sim 0.634$)。此外,T2*值与肠壁水肿和厚度亦具有良好的相关性。常规MRE征象与CD活动性的相关性目前已得到较多肯定^[2,17],T2*mapping具有相仿或更高的效能。

ROC曲线分析显示T2*值不仅可准确鉴别缓解期和活动期CD,还可进一步鉴别缓解期-轻度活动期和中-重度活动期CD,其诊断效能与肠壁厚度、肠壁水肿和RCE相仿,并显著高于溃疡的诊断效能。此外,T2*值的诊断效能尚与常用于评估CD活动性的扩散加权成像^[18-20]的准确性(AUC = 0.830 ~ 0.980)相似。因此,T2*值在区分CD不同活动期具有较大的应用潜能,有助于疾病活动性的准确分期以及监测评估药物治疗后改变。

T2*WI扫描时间短且无需注射对比剂即可产生图像对比度,可避免对比剂引起的肾脏损伤及静脉穿刺所致的风险^[21]。但当肠道内存在气体时,气体产生的低信号磁敏感伪影可能影响T2*mapping上对临近肠壁的观察^[5],因此,充分的肠道准备是良好图像质量的前提。此外,肠道T2*mapping图像的空间分辨率有待提高,目前该成像对肠道的细微解剖仍显示欠佳,结合分辨率较高的常规MRE序列(如T2WI和T1WI增强扫描)观察更有助于病变的分析。

本研究不足之处包括以下几点:首先,由于正常肠壁较为菲薄,在T2*mapping上勾画ROI时容易包含肠内容物或肠外结构而导致测量不够精准,故本研究未行正常与病变肠壁T2*值的比较。第二,本研究采用同样源自于影像的MaRIA评分作为参考标准,以内镜或病理为参考标准评估肠壁T2*值与CD炎症活动性关系的研究将在下一步进行。

总之,T2*mapping是一种新应用于评估肠道克罗恩病的无创性功能成像技术,其定量指标T2*值与CD的活动性有较好的相关性,并可准确评估CD的炎症活动性。

参考文献:

- [1] Peyrin-Biroulet L, Loftus EV Jr, Colombel JF, et al. The natural history of adult Crohn's disease in population-based cohorts [J]. *Am J Gastroenterol*, 2010, 105(2):289-297.
- [2] Makanyanga, JC, Taylor SA. Current and future role of MR enterography in the management of Crohn disease [J]. *AJR Am J Roentgenol*, 2013, 201(1):56-64.
- [3] Menys A1, Atkinson D, Odille F, et al. Quantified terminal ileal motility during MR enterography as a potential biomarker of Crohn's disease activity: a preliminary study [J]. *Eur Radiol*, 2012, 22(11):2494-2501.
- [4] Rimola J, Ordás I, Rodríguez S, et al. Magnetic resonance imaging for evaluation of Crohn's disease: validation of parameters of severity and quantitative index of activity [J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2011, 17(8):1759-1768.
- [5] Tang MY, Chen TW, Zhang XM, et al. GRE T2*-Weighted MRI: Principles and Clinical Applications [J]. *BioMed Res Int*, 2014, Article ID 312142:1-12.
- [6] Mokhtar GM, Ibrahim WE, Elbarbary NS, et al. Pancreatic functions in adolescents with beta thalassemia major could predict cardiac and hepatic iron loading: relation to T2-star (T2*) magnetic resonance imaging [J]. *J Investig Med*, 2016, 64(3):771-781.
- [7] Shimada Y, Shimao D, Kobayashi J, et al. Comparison of MR images for age determination; T1 weighted images (T1WI) versus T2* weighted images (T2*WI) [J]. *Asian J Sports Med*, 2012, 3(1):47-52.
- [8] Yu S, Qiu J, Zhang J, et al. Detection of intratumoral susceptibility signals using T2*-weighted gradient echo MRI in patients with clear cell renal cell carcinoma [J]. *PLoS One*, 2013, 8(11):e79597.
- [9] Best WR, Beckett JM, Singleton JW, et al. Development of a Crohn's disease activity index. National Cooperative Crohn's Disease Study [J]. *Gastroenterology*, 1976, 70(3):439-444.
- [10] Macarini L, Stoppino LP, Centola A, et al. Assessment of activity of Crohn's disease of the ileum and large bowel: proposal for a new multiparameter MR enterography score [J]. *La Radiologia Medica*, 2013, 118(2):181-195.
- [11] Neubauer H, Pabst T, Dick A, et al. Small-bowel MRI in children and young adults with Crohn disease: retrospective head-to-head comparison of contrast-enhanced and diffusion-weighted MRI [J]. *Pediatr Radiol*, 2013, 43(1):103-114.

(下转第773页 to page 773)