

甲状腺相关眼病患者泪腺参数眼眶磁共振成像的临床研究

吉玲¹, 牟宁¹, 许诺²

引用: 吉玲, 牟宁, 许诺. 甲状腺相关眼病患者泪腺参数眼眶磁共振成像的临床研究. 国际眼科杂志. 2023;23(4):644-647

基金项目: 福建省自然科学基金项目(No.2021J01360)

作者单位:¹(221000)中国江苏省徐州市,徐州医科大学附属医院眼科;²(350001)中国福建省福州市,福建省立医院眼科 福建医科大学省立临床医学院

作者简介: 吉玲, 毕业于徐州医科大学, 副主任医师, 研究方向: 眼睑与眼眶病。

通讯作者: 许诺, 毕业于天津医科大学, 医学博士, 副主任医师, 硕士研究生导师, 研究方向: 眼眶病与眼肿瘤. ophnuox@tmu.edu.cn

收稿日期: 2022-10-18 修回日期: 2023-03-21

摘要

目的:应用眼眶磁共振成像(MRI)技术评估甲状腺相关眼病(TAO)患者泪腺参数及其与临床检查的相关性。

方法:选取TAO患者38例76眼为病例组,选取与病例组性别与年龄段匹配的自愿参与接受检查的体检人群中的26例52眼作为正常对照组。根据改良疾病临床活动性评分(CAS)将其分为活动期TAO组、非活动期TAO组。采集MRI图像后在T1WI测量眼球突出度,在T2WI横断位与冠状位测量泪腺最大横截面时的最大横径、纵径与面积,并记录泪腺最大T2值与平均T2值。

结果:活动期TAO组和非活动期TAO组年龄、性别、眼球突出度均无差异($P>0.05$)。冠状面及横断面下的泪腺面积,活动期TAO组较非活动期TAO组、正常对照组升高,非活动期TAO较对照组升高(均 $P<0.01$)。冠状面及横断面下的泪腺纵径,活动期TAO组较非活动期TAO组、正常对照组升高(均 $P<0.05$)。活动期TAO组与非活动期TAO组冠状面与横断面下的泪腺横径均较正常对照组升高(均 $P<0.05$)。活动期TAO组最大T2值较非活动期TAO、正常对照组升高,非活动期TAO较正常对照组升高(均 $P<0.05$)。活动期TAO平均T2值较非活动期TAO、正常对照组升高(均 $P<0.05$)。CAS与冠状面泪腺面积、横断面泪腺面积、最大T2值均呈正相关(均 $P<0.01$)。

结论:TAO患者泪腺出现显著增大,以活动期TAO尤甚。冠状面泪腺面积、横断面泪腺面积与最大T2值可能成为评估TAO活动性的影像学指标。

关键词:甲状腺相关眼病;泪腺;眼眶磁共振成像;临床活动性评分

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2023.4.22

Clinical evaluation of lacrimal gland parameters in patients with thyroid-associated ophthalmopathy using orbital magnetic resonance imaging

Ling Ji¹, Ning Mou¹, Nuo Xu²

Foundation item: Fujian Provincial Natural Science Foundation (No.2021J01360)

¹Department of Ophthalmology, the Affiliated Hospital of XuZhou Medical University, Xuzhou 221000, Jiangsu Province, China;

²Department of Ophthalmology, Fujian Provincial Hospital; Clinical Medical College of Fujian Medical University, Fuzhou 350001, Fujian Province, China

Correspondence to: Nuo Xu. Department of Ophthalmology, Fujian Provincial Hospital; Clinical Medical College of Fujian Medical University, Fuzhou 350001, Fujian Province, China. ophnuox@tmu.edu.cn

Received:2022-10-18 Accepted:2023-03-21

Abstract

• **AIM:** To evaluate the lacrimal gland parameters and their correlation with clinical examination in patients with thyroid-associated ophthalmopathy (TAO) using orbital magnetic resonance imaging (MRI).

• **METHODS:** A total of 38 patients (76 eyes) with TAO were selected as case group, and 26 patients (52 eyes) who matched the gender and age with case group and volunteered to accept examination were selected as normal control group. Patients in case group were categorized into active TAO group and inactive TAO group according to the modified clinical activity score (CAS). The exophthalmos was evaluated on T1WI after obtaining the MRI images, the longest lacrimal gland length, width, and the biggest area in axial and coronal images were evaluated on T2WI, and the maximum T2 value and mean T2 value of the lacrimal gland were recorded.

• **RESULTS:** There were no significant differences in age, gender and exophthalmos between active TAO and inactive TAO ($P>0.05$). The area of lacrimal gland was higher in active TAO than that in inactive TAO, and was higher in inactive TAO than that in control group in coronal and axial section (all $P<0.01$). The length of lacrimal gland in coronal and axial section was higher in the active TAO than that in the inactive TAO and the control group (all $P<0.05$). The width of lacrimal gland in coronal and axial section was higher in active TAO and inactive TAO than that in the control group (all $P<0.05$).

The maximum T2 value in the active TAO was higher than that in the inactive TAO and control group, and the inactive TAO was higher than that in the control group (all $P < 0.05$). The average T2 value in the active TAO was higher than that in the inactive TAO and control group (all $P < 0.05$). CAS was positively correlated with lacrimal gland area in axial, coronal section and maximum T2 value (all $P < 0.01$).

• **CONCLUSION:** The lacrimal gland is significantly enlarged in patients with TAO, especially in active TAO. The lacrimal gland area in axial, coronal section and maximum T2 value could be potentially utilized as valuable radiographic biomarkers for the activity of TAO.

• **KEYWORDS:** thyroid - associated ophthalmopathy; lacrimal gland; magnetic resonance imaging; clinical activity score

Citation: Ji L, Mou N, Xu N. Clinical evaluation of lacrimal gland parameters in patients with thyroid-associated ophthalmopathy using orbital magnetic resonance imaging. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2023;23(4):644-647

0 引言

甲状腺相关眼病 (thyroid-associated ophthalmopathy, TAO) 是成年人最常见的由遗传、社会心理环境相互作用导致的眼眶免疫炎症性病变^[1]。TAO 患者临床表现多样, 包括上睑退缩、迟落, 眼球突出, 限制性眼外肌病变, 暴露性角膜炎与视神经病变等。目前对于 TAO 的关注点主要集中于球后脂肪组织与成纤维组织中。而近来研究发现 TAO 患者泪腺可能受累并参与眼表损害^[2-4]。对于 TAO 患者的眼部体检可发现部分患者双眼颞上方可扪及肿大的泪腺。相应临床研究表明: 泪腺组织可作为 TAO 发病中的一个靶器官, 眼眶 CT 显示一定比例的患者泪腺明显增大^[5-7]。磁共振成像 (magnetic resonance imaging, MRI) 作为一种无创的影像检查方法, 对软组织有较高的分辨率, 在 TAO 患者临床诊断与治疗中正日益受到重视^[8]。MRI 的 T2 值为横向磁化弛豫衰减至最大信号强度的 37% 所需的时间。相关研究已证明 TAO 患者眼外肌 T2 值可反映组织水肿的信号, 使眼外肌病变组织显示更加清晰, 从而更有利于不同疾病阶段的判断^[9-13]。然而, 尚未发现利用 MRI 研究 TAO 患者泪腺大小与 T2 值的报道出现。本研究拟利用 MRI 测量 TAO 患者泪腺大小与 T2 值, 并评价其与 TAO 疾病活动性的关系。

1 对象和方法

1.1 对象 选取于 2021-06/2022-06 在徐州医科大学附属医院眼科门诊就诊的 TAO 患者 38 例 76 眼为病例组, 选取与病例组性别与年龄段匹配的自愿参与接受检查的体检人群中的 26 例 52 眼作为正常对照组。本研究通过徐州医科大学附属医院伦理委员会批准。

1.1.1 病例组入选标准 (1) 年龄 18~60 岁, 男女不限。(2) 临床确诊为 TAO (参考 Bartley 诊断标准: 1) 眼睑退缩, 合并以下体征或检查证据之一: A. 甲状腺功能异常, 血清中 TT3、TT4、FT3、FT4 水平升高或 TSH 水平下降; B. 眼球突出, 眼球突出度 $\geq 20\text{mm}$ 或双眼球突出度相差 $> 2\text{mm}$; C. 眼外肌受累, 眼球活动受限, 影像学发现眼外肌增大; D. 视神经功能障碍, 包括视力下降, 瞳孔反射、色觉或视野

异常, 无法用其他病变解释。2) 缺乏眼睑退缩体征时, TAO 诊断除需具备甲状腺功能异常, 还应有以下 3 种体征之一: 眼球突出、眼外肌受累、视神经功能障碍, 并排除其他可能导致这些体征的病变。(3) 甲状腺功能已恢复正常值范围。(4) 能够理解试验的目的, 自愿参与接受检查并签署知情同意书。

1.1.2 正常对照组入选标准 (1) 年龄 21~60 岁, 男女不限, 并与病例组年龄段匹配 (分为 8 个年龄段, 即 21~25、26~30、31~35、36~40、41~45、46~50、51~55、56~60 岁); (2) 无免疫性疾病病史; (3) 能够理解试验的目的, 自愿参与接受检查并签署知情同意书。

1.1.3 病例组及正常对照组排除标准 (1) 妊娠或正在授乳的女性; (2) 有药物滥用史或酗酒史; (3) 有眼部或头颈部放射治疗史; (4) 既往诊断患泪腺相关疾病的患者; (5) 长期或正在服用糖皮质激素类药、免疫抑制剂等可能影响疾病活动性的药物。

1.2 方法

1.2.1 临床活动性评估 病例组的疾病临床活动性评分 (clinical activity score, CAS) 采用欧洲 Graves 眼眶病研究小组共识 (European Group on Graves' Orbitopathy Consensus Statement) 提出的改良 CAS 方法^[14]: 记录 7 种较为经典的炎症性眼部体征, 每种体征记 1 分, 总计 0~7 分。7 种炎症性体征包括: (1) 自发性球后疼痛感; (2) 眼球运动时疼痛感; (3) 眼睑充血; (4) 结膜充血; (5) 眼睑水肿; (6) 泪阜肿胀; (7) 结膜水肿。将 CAS ≥ 3 分的患者分类为活动期 TAO 组 (Active-TAO), 将 CAS < 3 分的患者分类为非活动期 TAO 组 (Inactive-TAO)。

1.2.2 磁共振检查方法 患者取仰卧位, 采用标准头颅八通道相控阵线圈, 头部左右对称置于线圈内, 调整颅脑的正中矢状位使其与线圈的纵轴一致。进行眼眶的横断、冠状及平行视神经的斜矢状位扫描。横断位扫描定位线平行于听毗线。扫描序列: (1) 快速自旋回波序列 T2WI: TR 2500ms, TE 120ms, 层厚 3mm, 层间距 0.3mm, 扫描视野 25cm, 扫描层数 13~15 层。(2) SE 序列 T1WI 成像: TR 390ms, TE 10ms, 翻转角 60° , 扫描层数 13~15 层, 层厚 3mm, 层间距 3mm。

1.2.3 测量方法 采用 Huang 等^[2]介绍方法在 T1WI 测量眼球突出度^[2]。由于脸部泪腺与眶部泪腺在影像学图像中难以区分, 故研究时均将其视为一体来进行分析。为准确测量泪腺面积, 使用分析软件中的不规则多边形选取方法, 由软件根据图像信号初步圈取泪腺边界, 并由两位影像学医师确认所选取的泪腺边界为最佳研究图像。确定泪腺的研究层面后, 进一步行泪腺纵径及横径的测量。参考 Harris 介绍方法在 T2WI 横断位与冠状位测量泪腺最大横截面时的最大横径与纵径^[6]。获得的每个像素的 T2 值后, 形成 T2 图, 将 T2 图像叠加于冠状位 T2WI 图像上, 记录泪腺最大 T2 值, 并所有扫描层面的泪腺 T2 值, 取其平均值, 记录为平均 T2 值。

统计学分析: 应用统计软件 SPSS20.0 进行数据分析。在前期预试验阶段对左右眼分别统计发现双眼参数比较均无统计学意义, 因此结果呈现仅将右眼结果纳入统计。正态性数据资料使用均数 \pm 标准差描述; 非正态性数据资料, 使用中位数 (范围) 描述。活动期与非活动期 TAO 之间临床检查结果的比较采用独立样本的 t 检验。病例组活动期、非活动期与对照组之间, 泪腺测量值的比较, 数据

符合正态性及方差齐性者,采用单因素方差分析,两两比较采用LSD-*t*法。相关性分析采用Pearson相关分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 纳入研究对象基本资料 两组年龄、性别、眼球突出度比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),见表1。活动期TAO组、非活动期TAO组CAS分别为4(3~7)、1(0~2)分。

2.2 三组泪腺参数结果比较 冠状面及横断面下的泪腺面积,活动期TAO组较非活动期TAO组、正常对照组升高,非活动期TAO组较正常对照组升高,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。冠状面及横断面下的泪腺纵径,活动期TAO组较非活动期TAO组($P = 0.014, 0.003$)、正常对照组($P = 0.021, 0.007$)升高,而非活动期TAO组与正常对照组无统计学意义($P = 0.741, 0.135$)。冠状面下的泪腺横径,活动期TAO组、非活动期TAO组均较正常对照组升高,差异有统计学意义($P < 0.01, = 0.002$),而非活动期TAO组与非活动期TAO组差异无统计学意义($P = 0.114$)。横断面下的泪腺横径,活动期TAO组、非活动期TAO组较正常对照组升高,差异有统计学意义($P < 0.01, = 0.001$),而非活动期TAO组与非活动期TAO组相比差异无统计学意义($P = 0.232$),见表2。

2.3 三组泪腺T2值结果比较 最大T2值比较,活动期TAO组较非活动期TAO组、正常对照组升高,非活动期TAO组较正常对照组升高,差异有统计学意义(均 $P < 0.05$)。平均T2值比较,活动期TAO组较非活动期TAO组、正常对照组升高,差异有统计学意义(均 $P < 0.05$),而非活动期TAO组与正常对照组差异无统计学意义($P > 0.05$),见表3,图1。

2.4 病例组泪腺参数与临床检查结果的相关性分析 TAO患者CAS与冠状面泪腺面积、横断面泪腺面积、最大T2值均呈正相关($r = 0.555, 0.706, 0.678$,均 $P < 0.01$,图2),而CAS与平均T2值无相关性($r = 0.421, P = 0.194$);眼球突出度与冠状面泪腺面积、横断面泪腺面积、最大T2值、平均T2值均无相关性($r = 0.433, P = 0.110; r = 0.491, P = 0.068; r = 0.352, P = 0.257; r = 0.406, P = 0.692$)。

3 讨论

TAO作为严重影响成人生活质量的眼眶病除了眼睑退缩、眼球突出与眼外肌增粗等常见体征外也常出现泪腺增大的体征^[15]。相关研究亦发现Grave病患者泪腺也可增大^[16]。但直到近年来才出现TAO患者泪腺的客观测量报道^[2,5-7]。Harris等^[6]应用CT发现TAO患者泪腺的最长横径与纵径均较正常对照组增大。Bingham等^[5]也发现TAO患者泪腺体积较正常人群增大,并与眼球突出度相关。Huang等^[2]应用MRI发现泪腺宽度与最大横截面积在活动期与静止期TAO均较正常对照组增大。本研究与以上结果相似,发现在横断面与冠状面上活动期TAO组与非活动期TAO组较正常对照组泪腺最大横截面积增大。但本研究发现活动期与非活动期TAO泪腺大小无明显差异。虽然有研究发现泪腺腺泡细胞表达促甲状腺激素受体(TSH-R),自身抗体可能通过此通路启动自身免疫反应导致泪腺受累^[3],且对TAO患者的泪腺进行病理学检查发现泪腺腺泡以及小叶间的结缔组织间隔中淋巴细胞和浆细胞增多伴水肿,泪腺组织弥漫性的纤维化和腺管阻塞^[7]。但一方面病理改变未必能引起影像学测量参数的改变,另一方面由于泪腺主要由腺泡细胞、导管细胞及纤维连接组织组成,成纤维细胞相对较少,且不含脂肪细胞^[17],而TAO作用靶细胞主要

表1 活动期与非活动期病例组临床资料比较

组别	例数	年龄($\bar{x} \pm s$,岁)	性别(男/女,例)	眼球突出度($\bar{x} \pm s$,mm)
活动期TAO组	17	44.52±13.35	5/12	19.71±3.62
非活动期TAO组	21	45.38±11.08	7/14	17.71±5.11
t/χ^2		-0.168	0.067	1.354
P		0.859	0.796	0.184

表2 三组泪腺测量值比较

组别	冠状面横径(mm)	冠状面纵径(mm)	横断面横径(mm)	横断面纵径(mm)	冠状面面积(mm ²)	横断面面积(mm ²)
活动期TAO组	7.422±3.231	23.757±5.672	7.582±3.218	22.431±4.744	1.246±0.235	1.032±0.173
非活动期TAO组	7.087±2.073	19.843±4.687	7.028±1.893	18.012±3.752	0.793±0.165	0.894±0.135
正常对照组	5.032±0.914	19.201±2.292	5.471±1.185	16.449±2.401	0.676±0.149	0.602±0.206

注:正常对照组;与病例组性别、年龄段匹配的自愿参与接受检查的体检者。

表3 三组泪腺T2值比较

组别	最大T2值	平均T2值
活动期TAO组	68.132±11.504	60.182±19.627
非活动期TAO组	60.858±9.334	49.960±10.302
正常对照组	51.705±9.154	49.732±10.857
F	38.424	23.512
P	<0.05	<0.05

注:正常对照组;与病例组性别、年龄段匹配的自愿参与接受检查的体检者。

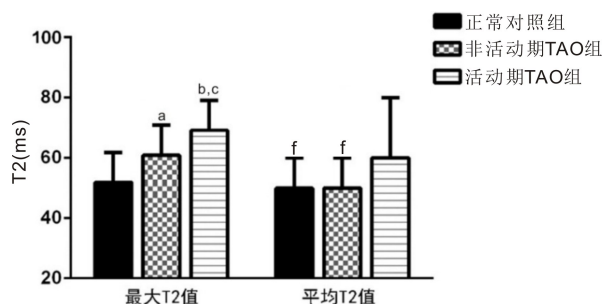


图1 活动期TAO组和非活动期TAO组及正常对照组泪腺T2值比较 ^a $P < 0.05$, ^b $P < 0.01$ vs 正常对照组; ^c $P < 0.05$ vs 非活动期TAO组; ^f $P < 0.01$ vs 活动期TAO组。

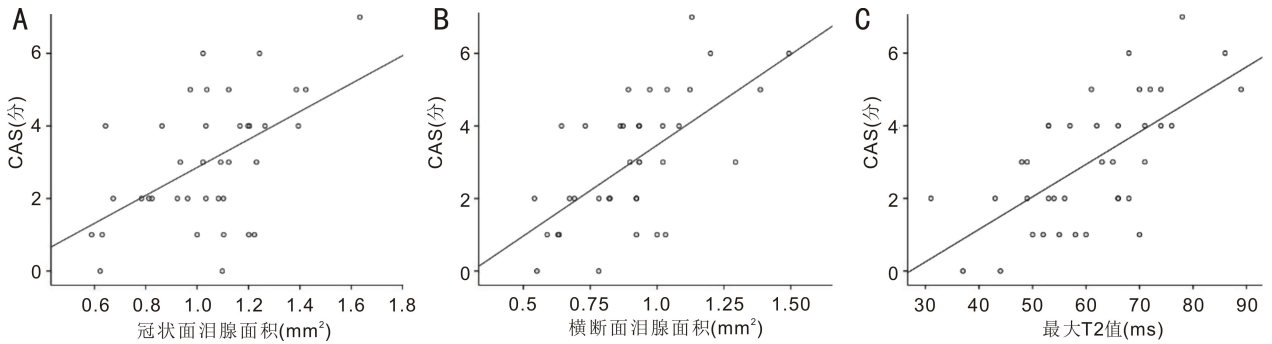


图2 甲状腺相关眼病泪腺参数与CAS相关图。

是脂肪细胞与成纤维细胞,因此疾病活动期对于泪腺的外观影响相对较小。

近年来,随着MRI技术的发展,使得定量测量组织的T2值变得方便可行,且拥有较高的精确度与可重复性^[18]。既往研究发现组织T2值与病变组织含水量密切相关^[19]。对于TAO患者,T2值延长表示其含水量高,为急性期,T2值缩短则表明其含水量少,为纤维静止期。已有研究证实眼外肌的T2值能够作为TAO患者预测免疫抑制治疗或球后放射治疗的有效指标^[12]。本研究发现活动期与非活动期TAO泪腺最大T2值较正常对照组明显升高,且活动期TAO泪腺最大T2值较非活动期明显升高。此结果证明泪腺组织也部分类似于眼外肌组织,在活动期病变时可出现水肿等含水量增多的病理变化。由于TAO患者眼眶的炎性反应主要累眼外肌组织和泪腺,由于两者均含有TSH-R抗原,由此介导体液免疫与细胞免疫的参与产生大量糖胺聚糖,造成组织水肿,因此MRI表现为泪腺与眼外肌肿胀,T2值明显延长,T2信号明显增高。

对于TAO患者的病情评估与治疗,判断临床活动性是极其关键的一步,决定了其进一步的治疗方案与预期疗效。目前临床上最常参考的是EUGOGO的CAS,因为其检查方便,操作容易。但CAS只是一种主观评分方法,难以准确反映TAO患者眼眶的病理状态。本研究发现泪腺各参数包括冠状面泪腺面积、横断面泪腺面积、最大T2值均与CAS呈正相关。提示此三项参数可能成为客观评估TAO临床活动性的影像学指标。此结果也进一步证实既往Harris等^[6]的研究结果,他发现TAO患者的右眼泪腺轴向宽度与VISA炎症评分相关。

综上所述,本研究应用MRI技术发现TAO患者泪腺出现显著增大,以活动期TAO尤甚。并且冠状面泪腺面积、横断面泪腺面积与最大T2值可能成为评估TAO活动性的影像学指标。本研究为TAO的泪腺受累提供新证据,并且为未来定量评估TAO活动性提供新的影像学参数。

参考文献

1 Cao JM, Su YH, Chen ZK, et al. The risk factors for Graves' ophthalmopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2022; 260(4): 1043-1054
2 Huang DP, Luo Q, Yang HS, et al. Changes of lacrimal gland and tear inflammatory cytokines in thyroid-associated ophthalmopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014;55(8):4935-4943
3 Eckstein AK, Finkenrath A, Heiligenhaus A, et al. Dry eye syndrome in thyroid-associated ophthalmopathy: lacrimal expression of TSH receptor suggests involvement of TSHR-specific autoantibodies. *Acta Ophthalmol Scand* 2004;82(3 Pt 1):291-297

4 Xu N, Cui Y, Fu D, et al. Tear inflammatory cytokines and ocular surface changes in patients with active thyroid eye disease treated with high-dose intravenous glucocorticoids. *J Endocrinol Invest* 2020; 43(7):901-910
5 Bingham CM, Harris MA, Realini T, et al. Calculated computed tomography volumes of lacrimal glands and comparison to clinical findings in patients with thyroid eye disease. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg* 2014;30(2):116-118
6 Harris MA, Realini T, Hogg JP, et al. CT dimensions of the lacrimal gland in Graves orbitopathy. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg* 2012; 28(1):69-72
7 Gao Y, Chang QL, Li Y, et al. Correlation between extent of lacrimal gland prolapse and clinical features of thyroid-associated ophthalmopathy: a retrospective observational study. *BMC Ophthalmol* 2022;22(1):66
8 Čivrný J, Karhanová M, Hübnerová P, et al. MRI in the assessment of thyroid-associated orbitopathy activity. *Clin Radiol* 2022; 77(12): 925-934
9 Pajač M, Loba P, Wieczorek-Pastusiak J, et al. Signal intensity and T2 time of extraocular muscles in assessment of their physiological status in MR imaging in healthy subjects. *Pol J Radiol* 2012;77(4):7-12
10 Xu LL, Li LN, Xie CH, et al. Thickness of extraocular muscle and orbital fat in MRI predicts response to glucocorticoid therapy in Graves' ophthalmopathy. *Int J Endocrinol* 2017;2017:3196059
11 Ollitrault A, Charbonneau F, Herdan ML, et al. Dixon-T2WI magnetic resonance imaging at 3 tesla outperforms conventional imaging for thyroid eye disease. *Eur Radiol* 2021;31(7):5198-5205
12 Das T, Roos JCP, Patterson AJ, et al. T2-relaxation mapping and fat fraction assessment to objectively quantify clinical activity in thyroid eye disease: an initial feasibility study. *Eye (Lond)* 2019; 33(2): 235-243
13 Hou K, Ai T, Hu WK, et al. Three dimensional orbital magnetic resonance T2-mapping in the evaluation of patients with Graves' ophthalmopathy. *Curr Med Sci* 2017;37(6):938-942
14 Bartalena L, Kahaly GJ, Baldeschi L, et al. The 2021 European Group on Graves' orbitopathy (EUGOGO) clinical practice guidelines for the medical management of Graves' orbitopathy. *Eur J Endocrinol* 2021;185(4):G43-G67
15 肖许甲, 税宇萍, 冯先琼. 甲状腺相关眼病患者眼征与生活质量的关联. *国际眼科杂志* 2022;22(12):2099-2104
16 Chang TC, Huang KM, Chang TJ, et al. Correlation of orbital computed tomography and antibodies in patients with hyperthyroid Graves' disease. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1990;32(5):551-558
17 Obata H. Anatomy and histopathology of the human lacrimal gland. *Cornea* 2006;25(10 Suppl 1):S82-S89
18 杨梅, 王钰娇, 何为民. 甲状腺相关眼病的影像学检查. *国际眼科杂志* 2021;21(6):1025-1028
19 Lopez-Kolkovskiy AL, Mériaux S, Boumezbear F. Metabolite and macromolecule T1 and T2 relaxation times in the rat brain *in vivo* at 17.2T. *Magn Reson Med* 2016;75(2):503-514