

剪切波弹性成像诊断甲状腺相关性眼病 眼外肌病变的价值

秦 芬 王丹丹 童明辉

摘要 **目的** 应用剪切波弹性成像(SWE)评估甲状腺相关性眼病眼外肌病变(TAO)中4条眼外肌厚径及杨氏模量平均值(Emean)变化,探讨其对TAO的诊断价值。**方法** 随机收集在我院内分泌科住院的TAO患者60例,其中TAO水肿期患者38例(A组),TAO纤维化期患者22例(B组),另选同期年龄、性别与之相匹配的健康志愿者50例为对照组。应用高频超声测量各组4条眼外肌厚径,SWE测量眼外肌Emean,比较各组上述参数的差异;绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析Emean对TAO的诊断效能。**结果** A组和B患者眼外肌厚径及Emean值均大于对照组(均 $P<0.05$)。对照组、A组、B组4条眼外肌Emean值有逐渐增高趋势($P<0.05$),A组与B组眼外肌厚径比较差异无统计学意义。上、下、外、内直肌Emean诊断TAO的截断值分别为9.85 kPa、9.65 kPa、9.85 kPa、9.65 kPa,敏感性分别为86%、78%、82%、80%,特异性分别为90%、95%、95%、98%。**结论** SWE可定量评估TAO患者眼外肌弹性,为临床诊断TAO提供参考。

关键词 超声检查;剪切波弹性成像;甲状腺相关性眼病眼外肌病变;眼外肌

[中图分类号]R445.1;R581.9

[文献标识码]A

Application of shear wave elastography in extraocular myopathies of thyroidophthalmopathy

QIN Qin, WANG Dandan, TONG Minghui

Department of Ultrasound, Lanzhou University Second Hospital, Lanzhou 730000, China

ABSTRACT **Objective** To evaluate the thickness and mean Young's modulus (Emean) of four extraocular muscles in thyroid associated ophthalmopathy (TAO) by shear wave elastography (SWE), and to explore SWE diagnostic value for TAO. **Methods** A random collection of 60 TAO patients hospitalized in the endocrinology department of our hospital were divided into two subgroups: 38 patients in TAO edema stage (group A) and 22 patients in TAO fibrosis stage (group B), 50 healthy volunteers matching age and sex during the same period were selected as the control group. High-frequency ultrasound was used to measure the thickness of extraocular muscles, and SWE was used to measure Emean of extraocular muscles, the difference of above parameters among three groups were compared. The ROC curve was drawn, and the diagnostic efficiency of Tao was analyzed. **Results** The thickness and Emean value of extraocular muscles in the group A and group B were higher than those in the control group (both $P<0.05$). The Emean values of the four extraocular muscles in the control group, group A, and group B gradually increased ($P<0.05$), and there was no significant difference in thickness between the group A and group B. The Emean cut-off value of superior, inferior, lateral and medial rectus for diagnosing TAO were 9.85 kPa, 9.65 kPa, 9.85 kPa, 9.65 kPa, respectively, the sensitivity were 86%, 78%, 82%, 80%, and the specificity were 90%, 95%, 95%, 98%. **Conclusion** SWE can quantitatively assess the elasticity of extraocular muscles, which provide a reference for clinical diagnosis of extraocular muscle diseases in TAO.

KEY WORDS Ultrasonography; Shear wave elastography; Thyroidophthalmopathy; Extraocular myopathy

甲状腺相关性眼病眼外肌病变(thyroid associated ophthalmopathy, TAO)是自身免疫性眼眶疾病,发生于

25%~50%的Graves病患者,表现为眼球突出、眼睑退缩、眶周水肿、复视和视力丧失^[1]。眼外肌水肿及纤维

化的病理改变是导致这些症状的主要原因之一^[2],其功能障碍严重影响TAO患者生活质量,因此,早发现、早诊断、早治疗对TAO十分重要。实时剪切波弹性成像(shear wave elastography, SWE)是一种无创、可定性和定量评估软组织弹性的超声新技术,在乳腺、甲状腺等组织中已成熟应用^[3-4]。目前国内外对眼外肌弹性的研究较少。本研究应用SWE评估TAO患者的眼外肌,旨在探讨SWE在TAO中的应用价值。

资料与方法

一、研究对象

收集 2019 年 6 月至 2020 年 1 月在我院就诊的 TAO 患者 60 例,均符合美国甲状腺协会关于 TAO 的诊断标准^[1]。其中男 33 例,女 27 例,年龄 25~65 岁,平均(42.49±9.81)岁。所有患者病程稳定,均行抗甲状腺药物治疗。排除原发性眼部疾病、眼病手术外伤史、眼眶放疗及 TAO 手术治疗史、糖尿病性动眼肌麻痹、甲状腺功能异常、超声成像质量差,以及影响试验准确性者。根据 2008 年欧洲研究学会^[3]关于 Graves 眼病的分级评估标准,将 TAO 分为水肿期患者 38 例(A 组),男 21 例,女 17 例,平均(40.27±9.52)岁;纤维化期患者 22 例(B 组),男 12 例,女 10 例,平均(40.77±6.27)岁。另选同期年龄、性别与之匹配的门诊健康体检志愿者 50 例为对照组,其中男 25 例,女 25 例,年龄 28~62 岁,平均(41.92±6.83)岁。本研究经我院医学伦理委员会批准,所有受试者均知情同意。

二、仪器与方法

1. 常规超声检查及 SWE 的图像采集:使用 Supersonic Imaging Aixplorer 彩色多普勒超声诊断仪,SL4-15 线阵探头,频率 4~15 MHz;配备 SWE 功能。受试者取仰卧位,双眼自然放松,闭眼平视,将探头涂较厚耦合剂后轻置于眼睑表面,先行常规超声扫查,嘱受试者双眼向上平视,即第一眼位注视时在清晰显示眼外肌厚度最大处测量上、下、内、外直肌厚径,待图像稳定后启动 SWE 模式,稳定眼球 3~5 s 后进行成像,

以颜色充满取样框 90% 以上及图像稳定为成功,储存图像并用于后续分析,同时启动 Q-BOX 功能,测量感兴趣区内组织杨氏模量平均值(Emean)。感兴趣区设为直径 2 mm 的圆形。重复测量 3 次取其平均值。所有受试者的超声检查均由同一从事浅表超声并精通 SWE 的操作及规范测量的专业医师独立完成。

2. 一般资料及实验室数据的采集:收集受试者的年龄、性别;袖带法测量受试者的收缩压和舒张压,测量 3 次求平均值并计算脉压;脉搏法计算受试者心率;受试者空腹采集静脉血采用化学发光免疫法(雅培 I2000)检查促甲状腺激素(TSH)、游离三碘甲状腺原氨酸(FT3)、游离四碘甲状腺原氨酸(FT4)、甲状腺过氧化物酶抗体(TPO-Ab)和甲状腺球蛋白抗体(TgAb)水平。

三、统计学处理

应用 SPSS 20.0 统计软件,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,三组间连续变量比较行非参数检验,组内变量比较行 Kruskal-wallis *H* 检验。计数资料以频数或百分比表示,组间比较采用 χ^2 检验及 Fisher 确切验证法。以 ATA 协会的 TAO 诊断标准为参照组,绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析眼外肌 Emean 值诊断 TAO 的曲线下面积、截断值、敏感性、特异性。*P*<0.05 为差异有统计学意义。

结 果

一、各组一般资料及实验室检查比较

各组年龄、性别、心率、脉压、FT3、FT4、TSH、TgAb、TPO-Ab 比较差异均无统计学意义。见表 1。

二、各组眼外肌厚径及弹性值比较

A、B 组眼外肌厚径均较对照组增加(均 *P*<0.05),A、B 组间比较差异无统计学意义。A、B 组 4 条眼外肌 Emean 值均高于对照组(均 *P*<0.05),且对照组、A 组、B 组 Emean 值呈逐渐增高趋势,见图 1 和表 2。眼外肌 SWE 图像显示:B 组表现为深蓝色;A 组表现为蓝色;对照组表现为均匀浅蓝色。见图 2。

表 1 各组一般资料及实验室检查比较

组别	一般资料				实验室检查				
	男/女(例)	年龄(岁)	心率(次/min)	脉压(mm Hg)	FT3(μg/ml)	FT4(ng/dl)	TSH (μU/ml)	TgAb(U/ml)	TPO-Ab(U/ml)
对照组(50)	25/25	41.92±6.83	73.30±6.76	42.39±4.16	4.12±0.61	13.73±1.08	4.61±0.50	15.21±2.61	12.27±2.77
A 组(38)	21/17	40.27±9.52	74.63±3.61	44.76±3.57	4.16±0.55	14.47±0.91	3.24±0.83	17.26±2.76	13.04±2.29
B 组(22)	12/10	40.77±6.27	73.41±4.17	43.75±4.57	4.21±0.36	14.76±1.43	3.24±0.61	16.47±2.66	15.24±1.89
<i>P</i> 值	0.479	0.469	0.164	0.286	0.384	0.286	0.224	0.224	0.388

FT3:游离三碘甲状腺原氨酸;FT4:游离四碘甲状腺原氨酸;TSH:促甲状腺激素;TgAb:甲状腺球蛋白抗体;TPO-Ab:甲状腺过氧化物酶抗体。

1 mm Hg=0.133 kPa

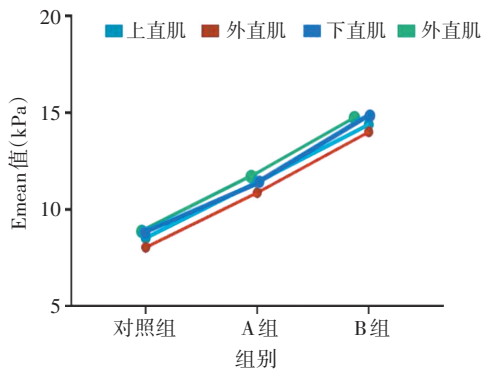


图1 各组4条眼外肌Emean变化折线图

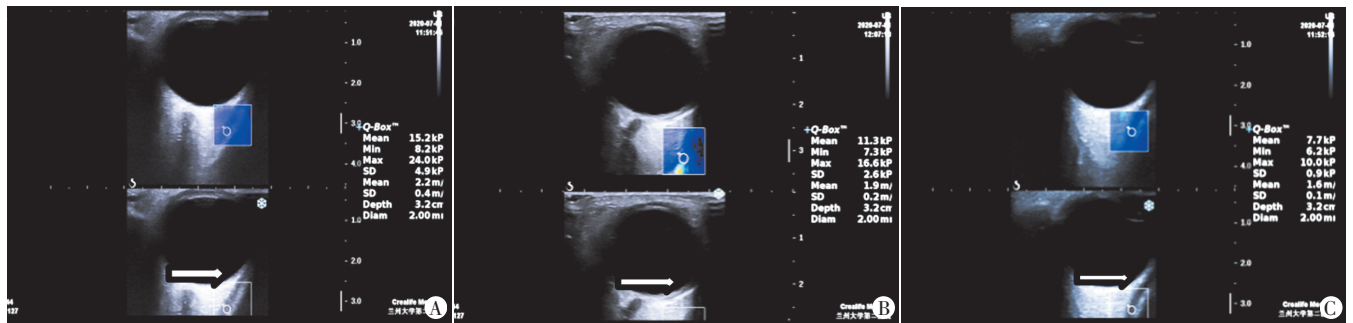
三、SWE 对TAO的诊断效能

ROC曲线显示,上直肌Emean值为9.85 kPa时,曲线下面积为0.937(95%CI:0.891~0.982),敏感性为86%,特异性为90%;下直肌Emean值为9.65 kPa时,曲线下面积为0.922(95%CI:0.872~0.972),敏感性为78%,特异性为95%;外直肌Emean值为9.85 kPa时,曲线下面积为0.94(95%CI:0.895~0.985),敏感性为82%,特异性为95%;内直肌Emean值为9.65 kPa时,曲线下面积为0.94(95%CI:0.901~0.985),敏感性为80%,特异性为98%。见图3。

表2 各组眼外肌厚径及弹性参数比较($\bar{x}\pm s$)

组别	厚径(cm)				Emean值(kPa)			
	内直肌	外直肌	上直肌	下直肌	内直肌	外直肌	上直肌	下直肌
对照组	0.32±0.02	0.30±0.02	0.29±0.02	0.32±0.03	8.51±1.69	8.53±1.64	8.11±1.72	8.53±1.72
A组	0.39±0.03*	0.39±0.03*	0.38±0.06*	0.40±0.05*	11.39±1.09*	11.24±1.05*	10.93±1.15*	10.91±0.91*
B组	0.40±0.03*	0.40±0.03*	0.39±0.02*	0.41±0.02*	14.37±1.91*#	14.19±1.61*#	14.06±1.16*#	14.04±1.13*#
P值	0.000	0.000	0.002	0.000	0.000	0.01	0.000	0.000

与对照组比较,*P<0.05;与A组比较,#P<0.05



A:B组,女,36岁,Emean值为15.2 kPa;B:A组,女,41岁,Emean值为11.3 kPa;C:对照组,男,48岁,Emean值为7.7 kPa

图2 各组右眼上直肌(箭头示)剪切波弹性图(深度3.2 cm)

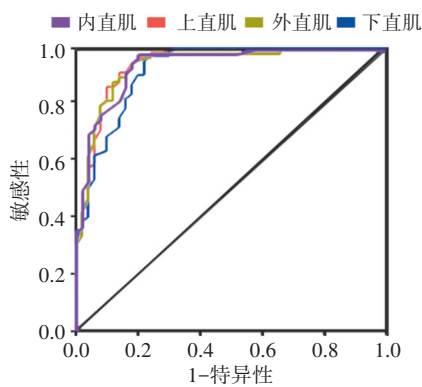


图3 4条眼外肌Emean值诊断TAO的ROC曲线图

讨 论

TAO是甲状腺功能亢进的严重并发症之一,晚期可出现暴露性角膜炎、复视、视神经受压等,严重者可导致双眼失明,高居致盲性眼眶疾病之首,以眼外肌

受累最常见^[4-5]。TAO多呈隐匿性慢性进展过程,临床症状出现往往晚于病理改变,部分TAO患者长时间临床症状不典型,目前治疗手段只能延缓控制而无法治愈^[6]。因此,早期诊断和治疗对延缓TAO进展、改善患者生活质量具有重要意义。

目前高频超声测量眼外肌厚径成为TAO患者早期筛查和诊断的主要方法^[7]。本研究结果显示,TAO患者(A、B组)眼外肌厚径均较对照组明显增加(均P<0.05),与Yuksel等^[8]研究结果相似。分析其原因主要为TAO患者血清中细胞因子的升高刺激成纤维细胞合成并产生氨基葡聚糖,引起眼眶局部炎症反应及水肿。既往常规超声通过测量眼外肌厚径来评估眼外肌病变程度,但仅能检出TAO水肿期,当眼外肌病变进入静止期时,眼外肌纤维化,其厚径可不变或减小,此时高频超声对TAO纤维化期检出率不敏感,仅凭眼外肌厚

径评估眼外肌病变程度有失偏颇。本研究 TAO 不同时期 A 组与 B 组眼外肌厚度比较差异无统计学意义,也印证了此理论。SWE 作为一种快速、无创的成像方法,利用不同组织硬度差异特征,用于肿瘤、炎症的评估或正常组织的鉴别诊断^[9-10]。目前主要应用于评价角膜力学性能、青光眼患者乳头周围生物力学情况等,而在眼外肌硬度评估方面应用较少^[11],本研究拟通过 SWE 评估眼外肌弹性为临床诊断 TAO 提供参考。

本研究结果显示,对照组、A 组、B 组眼外肌 Emean 值逐渐增加($P < 0.05$);且 ROC 曲线分析结果显示 SWE 测量的 Emean 值诊断 TAO 的敏感性和特异性均较高,当上、下、外、内直肌 Emean 值分别取 9.85 kPa、9.65 kPa、9.85 kPa、9.65 kPa 时,各诊断效能相当。临床上运用美国甲状腺学会的 NOSPECS 标准进行分级,较大程度依赖于患者的临床症状及体征,主观性较强,有研究^[12]认为可将临床诊断 TAO 标准与 Emean 值相结合,以帮助临床医师更好地进行分类。但 SWE 为超声新技术,在眼外肌中应用较少,尚需要更多研究证实。

在 SWE 图像上,对照组眼外肌图像表现为均匀浅蓝色,A 组表现为深蓝色,B 组表现为不均匀黄绿蓝色。目前认为,TAO 患者促甲状腺激素受体、白细胞分化抗原 40 等激发眼眶纤维结缔组织增生并新生血管形成,单核炎性细胞浸润使眼外肌肌腹肥大、水肿,粘多糖聚集并脂肪变性,最终导致纤维增生和淀粉样变性,眼外肌变粗、变硬。患者出现临床症状前可能已有眼外肌形态和硬度的改变^[13-14]。原因可能为眼外肌肌腹纤维化使其压力增高,眼外肌弹性增加所致。

本研究的局限性:①收集病例时间较短,样本量不够大,以后应当纳入大量样本,进行多中心大样本研究;②眼外肌位置较表浅,不可避免受到外力等因素的影响;③本研究所纳入样本存在地域差异;④因国内外对 TAO 患者眼外肌硬度研究较少,故本研究所得的参考值范围缺乏对比性。

综上所述,SWE 可定量评估 TAO 患者眼外肌硬度,为临床诊断 Graves 病眼外肌病变提供参考,具有一定临床应用价值。

参考文献

- [1] Xu L, Li L, Xie C, et al. Thickness of extraocular muscle and orbital fat in MRI predicts response to glucocorticoid therapy in Graves' ophthalmopathy[J]. *Int J Endocrinol*, 2017, 2017(1): 3196059.
- [2] Siakallis LC, Uddin JM, Miszkial KA. Imaging investigation of thyroid eye disease[J]. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg*, 2018, 34(4S Suppl 1): 41-51.
- [3] Bartalena L, Baldeschi L, Dickinson A, et al. Consensus statement of the European Group on Graves' orbitopathy (EUGOGO) on management of GO[J]. *Eur J Endocrinol*, 2008, 158(3): 273-285.
- [4] Han JS, Seo HS, Lee YH, et al. Fractional anisotropy and diffusivity changes in thyroid associated orbitopathy[J]. *Neuroradiology*, 2016, 58(12): 1189-1196.
- [5] Byun JS, Moon NJ, Lee JK. Quantitative analysis of orbital soft tissues on computed tomography to assess the activity of thyroid-associated orbitopathy[J]. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2017, 255(2): 413-420.
- [6] Lyshechik A, Higashi T, Asato R, et al. Thyroid gland tumor diagnosis at US elastography[J]. *Radiology*, 2005, 237(1): 202-211.
- [7] 王莉, 李鹏, 高丹宇, 等. 甲状腺相关性眼病眼外肌厚度与眼球突出度的关系[J]. *中华地方病学杂志*, 2013, 32(3): 315-317.
- [8] Yuksel N, Unal O, Mutlu M, et al. Real-time ultrasound elastographic evaluation of extraocular muscle involvement in Graves' ophthalmopathy[J]. *Orbit*, 2020, 39(3): 160-164.
- [9] 黄崑, 翟齐西, 刘艳君, 等. 实时剪切波弹性成像技术在腮腺内实性良性包块诊断中的价值[J]. *中国超声医学杂志*, 2014, 30(12): 1064-1066.
- [10] 姜璟璿, 郑珊. 剪切波弹性成像在胆道闭锁术前诊断及预后评估的现状和进展[J]. *中华小儿外科杂志*, 2019, 40(7): 660-664.
- [11] Zemanová M. Usage of shear wave elastography for diagnosis of changes of oculomotor muscles in endocrine orbitopathy[J]. *Cesk Slov Oftalmol*, 2019, 75(1): 14-24.
- [12] Wang ZL, Li Y, Wan WB, et al. Shear-wave elastography: could it be helpful for the diagnosis of non-mass-like breast lesions?[J]. *Ultrasound Med Biol*, 2017, 43(1): 83-90.
- [13] 李丹丹, 刘扬, 元荣荣, 等. 吡非尼酮对甲状腺相关眼病患者眼眶成纤维细胞功能的影响及机制[J]. *中华内科杂志*, 2019, 58(3): 185-190.
- [14] 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.

(收稿日期: 2020-10-09)