

论 著

定量脊椎骨髓脂肪分数在评估强直性脊柱炎患者疾病活动性的价值研究*

林竹强¹ 谢飞跃¹ 王恩行²

1.海南省三亚市中医院放射科

(海南 三亚 572000)

2.海南省三亚市中医院风湿免疫科

(海南 三亚 572000)

【摘要】目的 探讨定量脊椎骨髓脂肪分数(FF)在评估强直性脊柱炎(AS)患者疾病活动性的价值。方法 回顾性分析2019年7月至2022年2月于我院就诊的61例AS患者的临床资料,所有患者均具备完整的磁共振成像(MRI)检查资料和临床资料。参照强直性脊柱炎疾病活动评分-C反应蛋白(ASDAS-CRP)评分判断本研究纳入患者的疾病病情,根据评分结果划分为4组,即极高活动性组(ASDAS-CRP评分 ≥ 3.5 分)、高活动性组(2.1分 $\leq$ ASDAS-CRP评分 < 3.5 分)、中等活动性组(1.3分 $\leq$ ASDAS-CRP评分 < 2.1 分)和稳定期组(ASDAS-CRP评分 < 1.3 分)。首先采用组内相关系数(ICC)评价2名放射科医师测量FF值的一致性,其次比较AS各组病变区FF值,最后采用Pearson相关分析AS疾病活动性与FF值之间的相关性,采用ROC分析定量脊椎骨髓FF对AS患者疾病活动性的预测价值。结果 极高活动性组、高活动性组、中等活动性组和稳定期组病变区FF值的ICC值分别为0.96、0.89、0.91、0.92,具有很好的一致性。极高活动性组、高活动性组、中等活动性组和稳定期组AS患者的平均FF值分别为(36.51 $\pm$ 10.25)%、(46.56 $\pm$ 12.27)%、(57.38 $\pm$ 13.64)%、(69.21 $\pm$ 15.73)%,单因素方差分析,四组间的FF值差异有统计学意义($P < 0.05$)。经HSD-q检验:极高活动性组、高活动性组、中等活动性组和稳定期组两两之间比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。经Pearson相关分析结果显示,FF值与AS患者的疾病活动性呈显著负相关($P < 0.05$)。ROC曲线分析结果显示,定量脊椎骨髓FF预测AS患者疾病活动性的ROC曲线下面积(0.95CI)为0.786(0.617~0.948)。结论 定量脊椎骨髓FF可测定AS患者椎体中脂肪含量,对AS患者的临床病情预测具有一定的应用价值。

【关键词】磁共振成像;定量脊椎骨髓脂肪分数;强直性脊柱炎;活动性;预测价值

【中图分类号】R445.2

【文献标识码】A

【基金项目】海南省卫生健康行业科研项目(19A200167)

DOI:10.3969/j.issn.1672-5131.2023.05.052

Study on the Value of Quantitative Spinal Bone Marrow Fat Fraction in Evaluating Disease Activity in Patients with Ankylosing Spondylitis*

LIN Zhu-qiang¹, XiE Fei-yue¹, WANG En-xing².

1.Department of Radiology, Sanya Hospital of Traditional Chinese medicine, Sanya 572000, Hainan Province, China

2.Department of Rheumatism and Immunology, Sanya Hospital of Traditional Chinese medicine, Sanya 572000, Hainan Province, China

ABSTRACT

Objective To investigate the value of quantitative spinal bone marrow fat fraction (FF) in evaluating disease activity in patients with ankylosing spondylitis (AS). **Methods** The clinical data of 61 patients with AS treated in our hospital from July 2019 to February 2022 were retrospectively analyzed. All patients had complete magnetic resonance imaging (MRI) examination data and clinical data. Refer to the ankylosing spondylitis disease activity score C-reactive protein (ASDAS-CRP) score to judge the disease condition of the patients included in this study, and the patients were divided into 4 groups according to the score. Namely, the extremely high active group (ASDAS-CRP score ≥ 3.5 score), the high active group (2.1 score $\leq$ ASDAS-CRP score < 3.5 score), the moderate active group (1.3 score $\leq$ ASDAS-CRP score < 2.1 score), and the stable group (ASDAS-CRP score < 1.3 score). First, intra-group correlation coefficient (ICC) was used to evaluate the consistency of FF values measured by 2 radiologists. Secondly, FF values in lesion areas of AS groups were compared. Finally, Pearson correlation analysis was used to compare the correlation between DISEASE activity of AS and FF values. The predictive value of quantitative spinal bone marrow FF in patients with AS by ROC analysis. **Results** The ICC values of FF values in the lesion area of extremely high activity group, high activity group, moderate activity group and stable group were 0.96, 0.89, 0.91 and 0.92 respectively, showing good consistency. The average FF value of AS patients in extremely high activity group, high activity group, moderate activity group and stable group were (36.51 $\pm$ 10.25)%, (46.56 $\pm$ 12.27)%, (57.38 $\pm$ 13.64)%, (69.21 $\pm$ 15.73)% respectively. The difference in FF values between the four groups was statistically significant ($P < 0.05$). HSD-q test showed that there was significant difference between the extremely high activity group, high activity group, moderate activity group and stable group ($P < 0.05$). Pearson correlation analysis showed that FF value was significantly negatively correlated with disease activity in AS patients ($P < 0.05$). ROC curve analysis showed that the ROC area under curve (0.95CI) of quantitative spinal bone marrow FF to predict disease activity in AS patients was 0.786 (0.617~0.948). **Conclusion** Quantitative FF in spinal bone marrow can determine the content of fat in the vertebral body of AS patients, which has certain application value for the clinical condition of AS patients.

Keywords: Magnetic Resonance Imaging; Quantitative Spinal Marrow Fat Fraction; Ankylosing Spondylitis; Activity; Predictive Value

强直性脊柱炎(ankylosing spondylitis, AS)是一种主要累及骶髂关节、脊柱的慢性炎症性疾病,其特征是炎症性腰痛、炎症和新骨形成,患病率在不同种族和不同地区之间具有较大差异,男性的发病率是女性的2~3倍^[1]。AS的临床病情表现为活动期和稳定期的交替发生,而AS处于活动期关系到患者的治疗及预后,因此准确评估AS的活动性尤为重要。磁共振成像(MRI)可发现AS患者骨髓水肿的存在和数量,骨髓水肿是活动性炎症的标志,并可发现炎症后发生的脂肪变性,可以观察到表现为附着于炎症部位的椎体角,这种椎体角脂肪沉积提示了AS的可能性,并且是新骨形成的最强促成因素和疾病进展的标志^[2]。基于最小二乘估算法和不对称回波迭代分解的水脂分离(iterative decomposition of water and fat with echo asymmetry and least square estimation-iron quantification, IDEAL-IQ)技术^[3]是一种新的MRI脂肪量化方法,可利用化学位移原理进行水脂分离,从而定量脂肪,评估组织内的脂肪分数(fat fraction, FF)。IDEAL-IQ技术对椎体内FF的测定有助于鉴别骨质疏松与转移瘤所致的椎体压缩性骨折^[4],为临床早期骨量丢失的预测提供一种可视化手段^[5],但IDEAL-IQ椎体内FF的测定应用于AS患者的活动性的相关报道极少。基于此,本研究旨在探讨定量脊椎骨髓FF在评估AS患者疾病活动性的价值,以期作为AS临床病情的判断提供一种潜在有用的新技术。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析2019年7月至2022年2月于我院就诊的AS患者61例,男性45例,女性16例,年龄15~46岁,平均(30.41 $\pm$ 5.65)岁,病程为2个月~6年,平均病程(1.74 $\pm$ 0.51)年,所有患者均具备完整的MRI检查资料和临床资料。

纳入标准:符合AS诊断标准^[6];临床完善C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、红

【第一作者】林竹强,男,主管技师,主要研究方向:影像放射临床诊断。E-mail: l13647513242@163.com

【通讯作者】林竹强

细胞沉降率(erythrocyte sedimentation rate, ESR)等实验室检查; MRI检查前均无侵入性治疗(如椎体成形术、肿瘤放化疗及骨髓穿刺等); 临床表现为炎症性腰痛患者需在疼痛1周内完成MRI检查; 无胸腰椎手术史者。排除标准: 伴有胸腰椎病变影响FF测量者; 已明确诊断为风湿或类风湿关节炎患者; 临床资料不完整者。

1.2 AS 活动性诊断标准 参照强直性脊柱炎疾病活动评分-CRP(ankylosing spondylitis disease activity score-CRP, ASDAS-CRP)评分判断本研究所纳入患者的疾病病情, 根据评分结果划分为4组, 即极高活动性组(ASDAS-CRP评分 ≥ 3.5 分)、高活动性组(2.1分 $\leq$ ASDAS-CRP评分 < 3.5 分)、中等活动性组(1.3分 $\leq$ ASDAS-CRP评分 < 2.1 分)和稳定期组(ASDAS-CRP评分 < 1.3 分)^[7]。其中极高活动性组17例, 高活动性组15例, 中等活动性组14例, 稳定期组15例。极高活动性组、高活动性组、中等活动性组、稳定期组AS患者在年龄、性别、平均病程上对比差异无统计学意义($P>0.05$), 具有可比性。

1.3 MRI检查 采用GE Discovery 750 MRI机器进行扫描, 使用32通道相控阵表面线圈。扫描参数: T₂: TR 2400ms, TE 56ms, FOV为400mm $\times$ 400mm, 层厚5mm, 矩阵320 $\times$ 256, NEX=2; T₁: TR 420ms, TE 10.3ms, FOV为400mm $\times$ 400mm, 层厚5mm, 矩阵320 $\times$ 256, NEX=2; 冠状位T₂: TR 3000ms, TE 68ms, FOV为400mm $\times$ 400mm, 层厚4mm, 矩阵320 $\times$ 224, NEX=2。IDEAL-IQ扫描参数: TR 8.3ms, TE 3.9ms, FOV为360mm $\times$ 360mm, 层厚5mm, 反转角为3°, 回波链长度为3, 矩阵224 $\times$ 224, NEX=1, 扫描时间为1min31s。

1.4 图像分析 将图像传输至GE AW4.6后处理工作站进行图像分析。由2名具有丰富骨肌诊断经验的放射科医师独立观察影像资料, 在中矢状面彩色FF图上直接测量椎体骨髓FF(见图1)。以非脂肪抑制T1加权图像上的炎症后脂肪沉积作为参考。由于FF可受到骨髓水肿的影响, 因此在测量时也需要参T2加权图像来进行区别。在彩色FF图上选取感兴趣区(region of interest, ROI), ROI选择在椎体的前上角和前下角, 同时ROI的选择应尽量准确和均匀地包括大部分的脂肪沉积, 同时避开骨皮质。每个椎体的骨髓FF计算为 $FF=Sfat/(Sfat+Swatet)$, 其中Sfat和Swater分别为脂肪和水图像的信号强度。

1.5 统计学方法 采用SPSS 22.0统计分析软件。计量资料采用($\bar{x} \pm s$)表示, 多组比较采用单因素方差分析, 组间两两比较采用HSD-q检验。计数资料以例及%表示, 采用卡方检验。采用组内相关系数(interclass correlation coefficient, ICC)评价2名放射科医师测量FF值的一致性。ICC值在0-0.20为一致性不佳, 0.21-0.40为一致性较差, 0.41-0.60为一致性中等, 0.61-0.80为一致性较好, 0.81-1.00为一致性很好。采用Pearson相关分析AS疾病活动性与FF值之间的相关性。采用ROC曲线评估定量脊椎骨髓FF对AS患者疾病活动性的预测价值。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 ICC结果 2名放射科医师测量AS极高活动性组、高活动性

组、中等活动性组和稳定期组病变区FF值的ICC值分别为0.96、0.89、0.91、0.92, 表明2名放射科医师观察MRI图像分析所得的结果具有很好的-致性, 可取2人测得结果的平均值作为最终结果进行后续分析。

2.2 AS各组病变区FF值比较 如表2所示, 极高活动性组、高活动性组、中等活动性组和稳定期组AS患者的平均FF值逐渐增大, 经单因素方差分析结果显示四组间的FF值差异有统计学意义($P<0.05$)。经HSD-q检验表明, 极高活动性组、高活动性组、中等活动性组和稳定期组两两之间比较差异有统计学意义($P<0.05$)。

2.3 Pearson相关分析 经Pearson相关分析结果显示, FF值与AS患者的疾病活动性呈显著负相关($r=0.580, P<0.001$), 即AS患者疾病活动性越强, FF值越小, 而疾病处于非活动性时, 其FF值越高。

2.4 定量脊椎骨髓FF对AS患者疾病活动性的预测价值 进一步探讨定量脊椎骨髓FF对AS患者疾病活动性的预测价值: 以活动期组为阳性样本($n=46$), 以稳定期组为阴性样本($n=15$), 建立ROC预测分析模型。FF指标参考临床实践划分成若干个组段, 再以软件拟合之ROC曲线读取约登指数最大值点, 对应计算理论阈值和各项参数, 并按实测样本计算灵敏度、特异度、准确度。分析结果显示: 定量脊椎骨髓FF对AS患者疾病活动性的预测价值较高, ROC曲线下面积(0.95CI)为0.786(0.617~0.948), 见表3和图1。

表1 AS各组患者一般资料比较

组别	n	年龄(岁)	男/女(例)	平均病程(年)
极高活动性组	17	29.63 $\pm$ 5.47	13/4	1.82 $\pm$ 0.52
高活动性组	15	31.02 $\pm$ 5.69	11/4	1.67 $\pm$ 0.48
中等活动性组	14	30.42 $\pm$ 5.81	11/3	1.72 $\pm$ 0.50
稳定期组	15	30.67 $\pm$ 5.59	10/5	1.75 $\pm$ 0.43
F/ χ^2 值		0.185	0.624	0.299
P值		0.906	0.891	0.826

表2 AS各组病变区FF值比较

组别	n	FF值(%)
(4): 极高活动性组	17	36.51 $\pm$ 10.25 ^{①②③}
(3): 高活动性组	15	46.56 $\pm$ 12.27 ^{①②}
(2): 中等活动性组	14	57.38 $\pm$ 13.64 ^①
(1): 稳定期组	15	69.21 $\pm$ 15.73
整体比较	F, P	23.624, 0.000
两两比较(HSD-q, P)	(3) vs (4)	3.503, 0.049
	(2) vs (4)	7.000, 0.007
	(1) vs (4)	11.119, 0.003
	(2) vs (3)	3.517, 0.048
	(1) vs (3)	7.716, 0.007
	(1) vs (2)	4.119, 0.033

注: 整体比较为单因素方差分析。组间两两比较为HSD-q检验, 显著性标记①、②、③分别为和(1)、(2)、(3)组相比 $P<0.05$ 。

表3 定量脊椎骨髓FF对AS患者疾病活动性的预测价值

指标	曲线下面积(0.95CI)	阈值	灵敏度(n/N)	特异度(n/N)	约登指数	准确度(n/N)
定量脊椎骨髓FF	0.786(0.617~0.948)	60%	0.804(37/46)	0.733(11/15)	0.537	0.787(48/61)

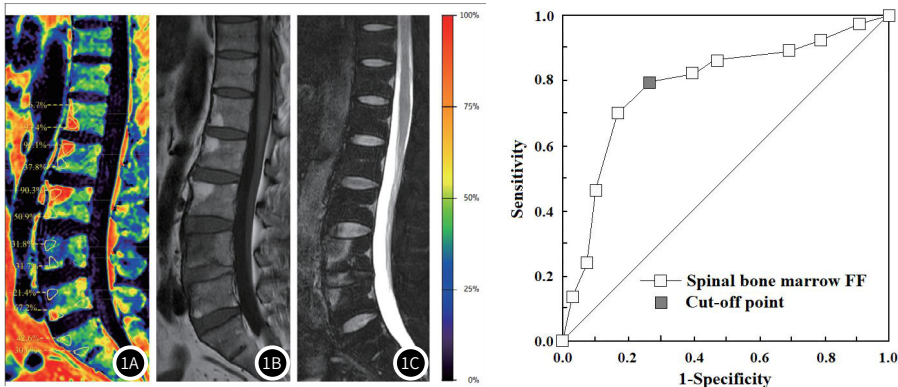


图1 图1A: 彩色脂肪分数(FF)图; 图1B: 非脂肪抑制T1加权图; 图1C: 脂肪抑制T2加权图, 在彩色FF图中, 炎症后脂肪沉积为红色, 正常骨髓组织为绿色或黄色, 活动性炎症区域为蓝色。腰1、腰2、腰3椎体前角可见炎症后脂肪沉积, 腰4和腰5椎体前上角可见骨髓水肿。**图2** 定量脊椎骨髓FF对AS患者疾病活动性预测的ROC曲线图

3 讨论

AS是一种慢性炎症性疾病,通常累及中轴骨骼,典型临床表现为背部炎症性疼痛和僵硬、韧带钙化和脊柱强直是AS影像学最典型的特征和疾病进展的标志,而脊柱骨化可能导致身体功能下降和生活质量下降^[8]。因AS处于疾病的活动期或炎症而导致的功能障碍是可逆转的,而脊柱结构的损伤导致的功能障碍则是不可逆转的,因此控制AS的炎症或疾病活动性不仅对患者生活质量有直接影响,而且还可以防止脊柱结构损伤的进一步发展^[9]。目前,临床治疗AS的基本原则是在最短的时间内缓解患者的炎症进展,避免脊柱结构的破坏,所以准确地判断AS的炎症或疾病活动性从而进行有效的治疗对防止其进展具有重要的临床意义。ASDAS-CRP评分作为一种病情活动评分系统,在AS中的应用较为广泛,但其仅能反映AS的总体疾病活动度,不能准确判断AS疾病进展的阶段,同时也不能反映脊柱是否存在炎症或脂肪沉积及其程度,所以需要结合影像学检查进行全方面的评估,以明确AS患者的实际病情^[10]。

本研究旨在探讨定量脊椎骨髓FF在评估AS患者疾病活动性的价值,以期作为AS临床病情的判断提供一种潜在的、有用的新技术。研究结果显示,极高活动性组、高活动性组、中等活动性组和稳定期组AS患者的平均FF值逐渐增大,同时Pearson相关分析结果显示FF值与AS患者的疾病活动性呈显著负相关,ROC曲线分析结果显示定量脊椎骨髓FF预测AS患者疾病活动性的ROC曲线下面积明显大于0.7,上述结果表明定量脊椎骨髓FF与AS患者疾病活动性呈显著负相关,且FF值诊断AS患者疾病活动性的最佳临界值为60%,可为AS患者的临床病情诊断提供参考,在FF值小于60%时,提示AS患者处于疾病活动期,且FF值越小则AS患者疾病活动性越强;而FF值大于60%时,提示AS患者处于疾病稳定期/非活动性。在AS疾病活动引起的炎症后,新骨形成并在同一椎体角发生局部脂肪沉积,炎症、新骨形成和脂肪沉积可同时存在或交替发生^[11]。部分研究已证明^[12],炎症的消退与T₁加权序列上脂肪沉积的发展有关,这可能是AS脊柱新骨形成途径上的重要中介组织,即椎体角骨髓水肿的消退与脂肪沉积的发展以及后来在同一位置的韧带钙化或脊柱骨化的发展有关,因此脂肪沉积的出现反映了一种与局部新骨形成倾向增加相关的疾病表型,我们可以认为在AS中脂肪沉积的发展先于AS脊柱中的新骨形成。表明AS患者椎体前后角脂肪沉积的出现提示疾病将进一步向脊柱强直进展,即为疾病的晚期,脊柱结构不可逆的损伤,导致患者生活质量下降和功能障碍。Maksymowych等^[13]研究显示,骶髂关节MRI上的脂肪沉积增加了脊柱关节炎患者脊柱新骨形成的倾向,是脊柱关节炎患者影像学进展的倾向。改良斯特朗直性脊柱炎脊柱评分(modified stoke ankylosing spondylitis spine score, mSASSS)是对颈椎和腰椎X线片上可见的椎体前角的骨变化进行评分,是评估AS影像学进展使用最为广泛的测量方法^[14]。然而,mSASSS的标准化较差,报告的可靠性也较差。IDEAL-IQ技术是利用化学位移原理进行水-脂分离而准确、精准定量脂肪,操作简单、可重复性好、无辐射,在脂肪分数图上设置ROI后即可直接得出FF值而不需进一步计算,在常规临床应用中具有较好的可行性^[15-16]。FF的计算方法是将脂肪信号强度除以脂肪和水图像总和的信号强度,即 $S_{fat}/(S_{fat}+S_{water})$,表明FF与水的分数(水量)呈负相关,而本研究也显示,FF值与AS疾病活动性呈显著负相关,

因此,FF可以同时反映由影像学量化的炎症程度和由患者症状评估的AS疾病活动度^[17]。因此,AS病变的演变可归纳为如下:随着脊柱椎体骨髓水肿、炎症的消退,在原来炎症的侵蚀部位T₁WI序列上会出现呈高信号表现的新组织填充侵蚀腔,从而使侵蚀不再明显,即多表现为在椎体前后角会出现脂肪沉积,而脂肪沉积之后则会发生AS的脊柱强直和韧带钙化,此时会发展为AS晚期,属于不可逆改变,即影像学表现为脊柱强直和韧带钙化的出现。

综上所述,定量脊椎骨髓FF可测定AS患者椎体中脂肪含量,对AS患者的临床病情预测具有一定的辅助作用。

参考文献

- [1] Wang R, Ward MM. Epidemiology of axial spondyloarthritis: An update [J]. Curr Opin Rheumatol, 2018, 30 (2): 137-143.
- [2] 孙亚东, 祝丽敏. 磁共振成像联合增强CT确诊急性胰腺炎患者的病情发展研究分析 [J]. 罕少疾病杂志, 2022, 29 (9): 49-50.
- [3] 杜婧, 郑艺明, 肖江喜, 等. MR IDEAL-IQ脂肪定量技术评价进行性假肥大性肌营养不良患儿骨骼肌脂肪浸润程度 [J]. 中国医学影像学杂志, 2022, 38 (2): 276-279.
- [4] 郑召龙, 玄飞, 李明志, 等. IDEAL-IQ技术对骨质疏松与转移瘤所致椎体压缩骨折的诊断价值 [J]. 中国骨质疏松杂志, 2020, 26 (5): 689-693.
- [5] 成东亮, 冯红梅, 文戈, 等. 基于磁共振脂肪定量技术IDEAL-IQ的列线图模型在预测早期骨量丢失中的价值 [J]. 南方医科大学学报, 2021, 41 (11): 1707-1711.
- [6] 中华医学会风湿病学分会. 强直性脊柱炎诊断及治疗指南 [J]. 中华风湿病学杂志, 2010, 14 (8): 557-559.
- [7] Machado P, Landewé R, Lie E, et al. Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS): defining cut-off values for disease activity states and improvement scores [J]. Ann Rheum Dis, 2011, 70 (1): 47-53.
- [8] 孙红丽, 牛林, 李兴, 等. 艾拉莫德联合沙利度胺对强直性脊柱炎患者免疫球蛋白及ESR、C3、C4的影响 [J]. 现代生物医学进展, 2021, 21 (15): 2943-2947.
- [9] 温志玲, 全国彪, 周伟文, 等. 改良骶髂关节MR扫描技术在强直性脊柱炎诊断及区分炎症活动期、稳定期差异的研究 [J]. 罕少疾病杂志, 2020, 27 (1): 83-86.
- [10] 万涛, 周鹏, 马小伟, 等. 3.0T磁共振动态增强技术在判断强直性脊柱炎患者骶髂关节病变活动性中的应用价值 [J]. 临床和实验医学杂志, 2021, 20 (20): 2230-2232.
- [11] Kang K Y, Jung J Y, Lee S K, et al. Trabecular bone score value is associated with new bone formation independently of fat metaplasia on spinal magnetic resonance imaging in patients with ankylosing spondylitis [J]. Scand J Rheumatol, 2020, 49 (4): 292-300.
- [12] Maksymowych W P, Wichuk S, Chiowchanwisawakit P, et al. Fat metaplasia and backfill are key intermediaries in the development of sacroiliac joint ankylosis in patients with ankylosing spondylitis [J]. Arthritis Rheumatol, 2014, 66 (11): 2958-2967.
- [13] Maksymowych W P, Wichuk S, Chiowchanwisawakit P, et al. Fat metaplasia on MRI of the sacroiliac joints increases the propensity for disease progression in the spine of patients with spondyloarthritis [J]. RMD Open, 2017, 3 (1): e000399.
- [14] van der Heijde D, Braun J, Deodhar A, et al. Modified stoke ankylosing spondylitis spinal score as an outcome measure to assess the impact of treatment on structural progression in ankylosing spondylitis [J]. Rheumatology (Oxford), 2019, 58 (3): 388-400.
- [15] 刘娜, 张浩南, 张煜堃, 等. 磁共振IDEAL-IQ与mDixon Quant技术对腹部、椎体脂肪定量的对比分析 [J]. 磁共振成像, 2022, 13 (3): 49-53.
- [16] 冯红梅, 洪居陆, 陈婉雯, 等. IDEAL-IQ精准定量评价腰椎椎体脂肪含量 [J]. 实用放射学杂志, 2019, 35 (4): 607-610.
- [17] Ahn G Y, Koo B S, Joo K B, et al. Use of Quantitative Vertebral Bone Marrow Fat Fraction to Assess Disease Activity and Chronicity in Patients with Ankylosing Spondylitis [J]. Korean J Radiol, 2021, 22 (10): 1671-1679.

(收稿日期: 2022-07-24)

(校对编辑: 朱丹丹)