

论 著

基于T₁WI一阶组学特征在钆对比剂脑内沉积评估中的价值探讨*

何敏丽^{1,2} 肖运平^{3,*} 苏寿红²

- 1.广西中医药大学附属瑞康医院
(广西 南宁 530011)
2.桂林医学院附属医院放射科
(广西 桂林 541001)
3.柳州市人民医院 (广西 柳州 545026)

【摘要】目的 探讨一阶组学特征分析在钆对比剂脑内沉积评估中的价值及最佳量化参数。方法 回顾性分析2010年1月至2021年12月收集的114例至少行4次线性钆对比剂MR增强检查的患者影像，测量患者每次检查平扫T₁WI图像齿状核/脑桥信号强度比值，使用Spearman秩相关性分析评估信号强度比值和增强次数之间的关系；绘制首次和末次MRI平扫T₁WI的齿状核/脑桥信号强度比值ROC曲线，并计算其曲线下面积AUC值，评估其诊断效能。采用ITK-SNAP软件，分别在首次及末次平扫T₁WI图像上勾画双侧齿状核的ROI，提取一阶组学特征，绘制首次和末次检查有统计学差异特征的ROC曲线，计算其AUC值，评估筛选后的一阶组学特征的诊断效能。并利用DeLong方法比较筛选后的一阶组学特征与信号强度比值的诊断效能。结果 多次行线性钆对比剂检查增强次数与平扫T₁WI图像齿状核/脑桥信号强度比值之间存在正相关关系($r=0.570$)。齿状核/脑桥信号强度比值AUC为0.839。一阶组学特征中能量的AUC值(0.992)最高并高于信号强度比值($Z=5.6091$, $P<0.001$)。结论 一阶组学特征中的能量、总能量在钆对比剂脑内沉积评估中的诊断效能优于齿状核/脑桥信号强度比值，其中能量具有最高的诊断效能。

【关键词】钆；齿状核；磁共振成像；一阶组学特征
【中图分类号】R445.2
【文献标识码】A
【基金项目】钆对比剂在脑内齿状核、苍白球沉积与T₁WI和T₂WI信号强度变化的相关性研究(Z20190732)
DOI:10.3969/j.issn.1672-5131.2024.09.003

Evaluation of Gadolinium Contrast Agent Deposition in Brain Based on T₁WI First-order Omics Features*

HE Min-li^{1,2}, XIAO Yun-ping^{3,*}, SU Shou-hong².
1.Ruikang Hospital Affiliated to Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530011, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China
2.Department of Radiology, the Affiliated Hospital of Guilin Medical University, Guilin 541001, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China
3.Liuzhou People's Hospital, Liuzhou 545026, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

ABSTRACT
Objective To investigate the value and optimal quantitative parameters of first-order omics feature analysis in the evaluation of gadolinium contrast agent deposition in the brain. **Methods** The images of 114 patients who underwent at least four linear gadolinium contrast agent MR enhancement examinations were retrospectively analyzed. The ratio of dentate nucleus/pons signal intensity in T₁WI images of each examination was measured. Spearman rank correlation analysis was used to evaluate the relationship between signal intensity ratio and enhancement times. The receiver operating characteristic (ROC) curves of the dentate nucleus/pons signal intensity ratio of the first and last MRI unscanned T₁WI were drawn, and the area under the curve (AUC) was calculated to evaluate its diagnostic efficacy. Using ITK-SNAP software, the ROIs of bilateral dentate nucleus were delineated on the first and last unscanned T₁WI images, and the first-order omics features were extracted. The ROC curves with statistically significant differences between the first and last examination were drawn, and the AUC values were calculated to evaluate the diagnostic efficacy of the screened first-order omics features. Delong method was used to compare the diagnostic efficacy of the screened first-order omics features with the ratio of signal intensity. **Results** There was a positive correlation between the intensity ratio of dentate nucleus/pons on plain T₁WI images ($r=0.570$). The signal intensity ratio of dentate nucleus to pons (AUC) was 0.839. The AUC value of energy (0.992) was the highest among the first-order omics features and higher than the signal intensity ratio ($P<0.001$). **Conclusion** The diagnostic efficacy of first-order omics features of energy and total energy in the evaluation of gadolinium contrast agent intracerebral deposition is better than that of dentate nucleus/pons signal intensity ratio, and energy has the highest diagnostic efficacy.
Keywords: Gadolinium; Dentate nucleus; Magnetic Resonance Imaging; First Order Omics Features

含钆对比剂(gadolinium-based contrast agent, GBCA)MRI增强检查是一种公认的、有价值的影像检查方法，在临床已应用了几十年。2006年，肾源性全身纤维化首次被发现与严重肾功能损害患者使用线性GBCA有关。人们对这些线性GBCA的生物学效应有了很大的研究兴趣。随后，有临床前动物研究证实了线性GBCA与T₁WI苍白球和齿状核信号强度之间的剂量依赖性关系^[1]，并有动物研究尝试评估钆脑内沉积对大鼠的临床和神经功能的影响，以及潜在的神经毒性^[2]。Kobayashi等人^[3]报告了使用线性GBCA的死亡患者的大脑、骨骼和皮肤组织中检测到钆的量比使用大环GBCA的要高数倍。MRI测量技术用于体内钆沉积的标准化和量化测定非常重要^[4-5]。影像组学参数利用自动化高通量的特征提取算法提供一种可重现的方法来定量评估病变，近年来受到了广泛的关注。基于T₁WI的一阶组学特征定量分析脑内钆沉积的研究国内尚未见相关报道。本研究通过比较平扫T₁WI图像一阶组学特征及常规影像学分析在GBCA脑内沉积的诊断价值，探寻评估GBCA脑内沉积的最佳量化参数，为精准化评估钆脑内沉积提供依据。

1 资料与方法

- 1.1 一般资料 回顾性收集2010年1月至2021年12月在桂林医学院附属医院至少行4次MR增强检查的患者114例(男79例，女35例)，平均年龄47±10.83岁(范围28~73岁)。
纳入标准：至少进行4次线性GBCA增强检查且每次增强前均行MR平扫检查；患者的第1次及最后1次MR检查在桂林医学院附属医院进行；影像学资料及病史资料保存完整。排除标准：全脑放疗史、多发性硬化、肝肾功能异常、全肠外营养、多次输血或可能影响铁或其他金属代谢的代谢紊乱(如血色素沉着症或肝豆状核变性)史；肾功能不全；图像缺失或图像质量不符合标准。该研究由桂林医学院附属医院伦理委员会批准，编号为2022-QTLL-80。
1.2 检查方法 SIEMENS公司1.5T(Avanto)MR成像仪。成像参数：轴面SE T₁WI，TR 550ms，TE 8.7ms，矩阵256×256；轴面SE T₁-FLAIR，TR 2000ms，TE 11ms，矩阵256×256；轴面SE T₂WI，TR4100ms，TE96ms，矩阵320×320；层厚5mm，层间距1.5mm。本研究使用线性GBCA，颅脑MRI增强检查患者接受的GBCA剂量为0.2mmol/kg，注射速率为3.0mL/s。
1.3 图像处理及数据分析 通过SIEMENS工作站进行后处理。在患者每次MR检查平扫T₁WI图像上使用相同ROI面积分别在两侧齿状核、脑桥(图1)勾画3个ROI，利用后处理

【第一作者】何敏丽，女，副主任医师，主要研究方向：神经系统影像学。E-mail: 112995445@qq.com
【通讯作者】肖运平，男，主任医师，主要研究方向：神经系统影像学。E-mail: xyp22133@sina.com

工作站自动测量该区域信号强度,记录其信号强度值。齿状核/脑桥信号强度比值用双侧齿状核的平均信号强度除以脑桥的信号强度计算。导出所有患者增强前后平扫T₁WI图像的DICOM格式,使用Artificial Intelligence Kit(AK、GE医疗)软件对上导出的图像进行预处理,包括灰度归一化及线性插值法对图像进行重采样,使用ITK-SNAP软件(3.6.0版本)分别在首次及末次检查平扫T₁WI图像上勾画双侧齿状核的ROI(保持ROI面积一致),将所有患者标注好的图像导入AK软件进行影像组学特征提取。提取双侧齿状核的18个一阶影像组学特征,包括灰度的能量(energy)、总能量(total energy)、10%分位数(ten percentile)、90%分位数(ninety percentile)、均值(mean)、平均绝对偏差(mean absolute deviation)、中值(median)、最小值(minimum)、最大值(maximum)、均方根(root mean squared)、范围(range)、峰度(kurtosis)、偏度(skewness)、熵(entropy)、精细平均差(robust)、四分位距离(InterquartileRange)、方差(variance)、一致性(uniformity)。上述操作由2名副主任医师以上职称的放射科医师独立完成,测量数值为两者平均值。

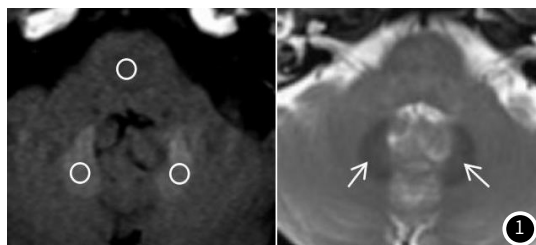


图1 双侧齿状核、脑桥感兴趣区的选择

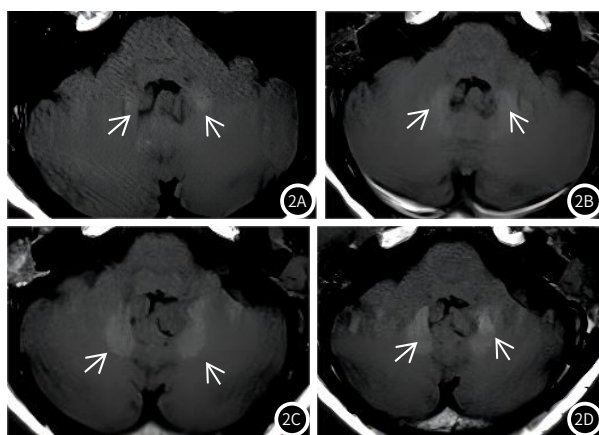


图2A-图2D 患者女性,46岁,鼻咽癌。图2A为第1次MRI增强前平扫T₁WI图像,箭头示双侧齿状核;图2B为第5次MRI增强前平扫T₁WI图像,示双侧齿状核信号较图2A信号增高;图2C为第10次MRI增强前平扫T₁WI图像,示双侧齿状核信号较图2A、2B信号均增高;图2D为第13次MRI增强前平扫T₁WI图像,示双侧齿状核信号较图2A、2B、2C均增高。

图3 能量、总能量、信号强度比值的ROC曲线。

1.4 统计分析 数据分析使用R软件。对定量资料进行正态性检验,服从正态分布的采用($\bar{x} \pm s$)进行统计描述。使用Spearman秩相关分析评估信号强度比与增强次数是否存在相关性。采用配对样本t检验比较首次及末次检查的一阶组学特征是否存在差异;勾画信号强度比值及有统计学差异的一阶组学特征的ROC曲线,并计算各参数的AUC值及95%置信区间(CI)。利用Delong法比较筛选后的一阶组学特征及信号强度比值的AUC。所有统计学结果以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 常规影像学分析 在Spearman秩相关分析中,增强次数与T₁WI齿状核/脑桥信号强度比值变化呈正相关($r=0.570$)。信号强度比值的AUC值为0.839 (95% CI, 0.787~0.892)。其中有3名患者连续进行13次GBCA增强检查,观察到双侧齿状核平扫T₁WI图像的信号强度逐渐增加,最后一次平扫T₁WI图像显示双侧齿状核呈明显高信号(图2)。

2.2 一阶组学特征分析 提取了18个多次增强前后平扫T₁WI图像上双侧齿状核的一阶组学特征,并对有统计学意义的特征的敏感性、特异性进行评估,其诊断效能比较,见表1。我们的分析结果显示,筛选后的6个一阶组学特征(能量、总能量、最大值、范围、峰度、偏度)显示了首次和末次之间存在显著差异($P < 0.001$)。平扫T₁WI图像一阶组学特征中能量、总能量的AUC值均大于0.9,具有较高的诊断效能,最大值、范围、峰度、偏度显示出相似的诊断效能,AUC范围为0.638至0.714,能量、总能量的AUC值明显高于其他筛选后的一阶组学特征及信号强度比值(图3),具有统计学差异($P < 0.001$)。

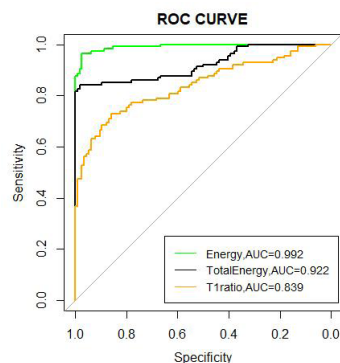


表1 基于T₁WI图像各参数诊断效能比较

参数	AUC	95%CI	最佳临界值	敏感性	特异性	P值
能量	0.992	0.985-1	93.657	97.4%	96.5%	<0.001
总能量	0.922	0.886-0.959	97.800	98.2%	84.2%	<0.001
最大值	0.697	0.629-0.765	0.712	64.9%	67.5%	<0.001
范围	0.714	0.648-0.781	2.044	66.7%	69.3%	<0.001
峰度	0.684	0.615-0.753	4.306	56.1%	72.8%	<0.001
偏度	0.638	0.566-0.710	0.839	66.7%	61.4%	<0.001
信号强度比值	0.839	0.787-0.892				<0.001

3 讨论

GBCA在MRI软组织、血管和灌注成像方面发挥着重要的作用,可明显提高大部分病变与正常组织之间的信号对比,反映组织病理生理改变,在MRI检查中使用越来越广泛,对改善图像质量和诊断准确性有重要的作用^[6]。众所周知,游离钆对人体产生毒性作用。由于钆介导的神经细胞毒性的临床表现仍不清楚,因此进行无创性评估脑内钆沉积的研究是非常必要的。MR平扫T₁WI图像上的齿状核信号强度作为脑钆沉积的评估指标,是一个相对参数,取决于多种因素,包括扫描仪硬件、脉冲序列和头部线圈内的位置等^[5]。作为信号强度测量的替代方法,MRI的组织参数可以被量化(如T₁弛豫时间)^[5]。在另一项使用T₁和T₂*弛豫时间测量法的研究中,齿状核的T₁弛豫时间与使用GBCA次数显著相关^[7-8]。有研究认为定量磁化率成像(quantitative susceptibility mapping, QSM)能够准确计算GBCA引起的组织磁化率敏感性变

化^[9]，而另外的研究表明反复注射钆布醇的患者，注射次数与苍白球磁化率呈正相关^[10]。最近一项研究表明使用测量提示齿状核及苍白球的SWI最小值和平均值与使用线性GBCA的量呈负相关^[11]。除了磁共振成像技术，近年来，对比剂的研究也越来越多，磁共振指纹技术可以使多种靶向钆对比剂和SPIO细胞跟踪的分子成像研究成为可能^[12]，新的基于钆的对比剂胸腺嘧啶核苷钆(III)螯合物显示出了更大的弛豫值^[13]。动物研究显示使用小剂量的高弛豫度且化学性能稳定的钆对比剂加多酚增强后MRI图像效果理想^[14]。然而，大多数关于人体内脑钆沉积的研究都是回顾性的，在技术上受到限制，且新型对比剂尚在临床前研究阶段，因此，对脑内钆沉积的研究需寻找精准的无创的方法来评估，希望可以在一定程度上减少部分影响因素导致的差异。影像组学可以量化肉眼无法识别的病灶的灰度和均匀性^[15]，从影像图像中提取大量特征，将医学图像转化为可提取的高维数据，分析、判断组织的异质性，这可能反映组织的潜在病理生理学信息。MRI影像组学中的一阶特征分析描述了感兴趣区内每个灰度的体素分布，可反映病变区的信号特点、病变内部的灰度差异，体现病灶的异质性，可以作为评估脑钆沉积的定量参数。以往有研究使用MRI影像组学来评估胶质瘤的术前分级^[16]，还有研究显示MRI影像组学被推荐用于乳腺癌、宫颈癌、直肠癌患者淋巴结转移的预测，其在AUC、特异性和敏感性的总体预测能力较高^[17-19]。CT影像与纹理特征联合模型也被用于甲状腺良恶性结节的鉴别^[20]。本研究尝试采用基于T₁WI一阶组学特征来分析钆对比剂脑内沉积的评估价值，为临床提供量化参数。

本研究中，对T₁WI图像双侧齿状核及脑桥上选定的ROI信号强度值进行分析，结果显示多次使用线性GBCA增强前后平扫T₁WI图像齿状核/脑桥信号强度比有显著差异，多次增强后高于增强前，且信号强度比与增强次数呈正相关关系，与以往的研究^[1-2,21-22]结果一致。我们的结果显示多次增强前后平扫T₁WI图像齿状核/脑桥信号强度比的AUC值为0.839，有较好的诊断效能。我们观察到多次增强后平扫T₁WI图像上齿状核呈明显高信号改变，这提示钆从较不稳定的线性对比剂中解离出来，随后与大分子结合在齿状核中沉积，缩短T₁弛豫时间所致；钆在齿状核或其他结构中的沉积可能解释为这些区域的金属含量较高，促进金属转化所致，结果与先前的研究相符^[10]。

在本研究中，我们还提取了18个多次增强前后平扫T₁WI图像上双侧齿状核的一阶组学特征，并对有统计学意义的组学特征的敏感性、特异性进行评估。我们的分析结果显示，筛选后的6个一阶组学特征显示了首次和末次之间存在显著差异，AUC范围为0.638至0.992，提示了一阶组学特征可以对多次增强后脑内钆沉积进行定量评估。其中能量的AUC高于其它有统计学意义的一阶特征及齿状核/脑桥信号强度比值，显示了最高的诊断效能，能量值低于93.657时敏感性为97.4%，特异性为96.5%，是最佳的诊断参数。本研究显示基于T₁WI图像的一阶组学特征相对于齿状核/脑桥信号强度比值对脑内钆沉积评估具有更高的诊断效能，一个可能的解释是多次增强后齿状核内部体素分布与增强前存在明显差异，这些差异通过提取组学特征能够获得更多更精确的数据信息，定量分析更准确、更客观。本研究的不足：(1)本研究为单中心回顾性研究，仅使用了在1.5T SIEMENS磁共振检查的患者图像，使得本研究的数据过于单一。我们期望之后继续在不同设备、不同场强、不同医院进行泛化性研究，进一步检验能量特征的诊断效能。(2)本研究没有对多因素进行多元逻辑回归分析以排除其它一些混淆因素。随着进一步的研究验证其可重复性和可行性，一阶组学特征可能成为临床上无创评估脑内钆沉积的重要量化参数。

参考文献

- [1] Hiroyuki Akai, Kazuya Miyagawa, Kohei Takahashi, et al. Effects of gadolinium deposition in the brain on motor or behavioral function: a mouse model [J]. *Radiology*, 2021, 301 (2): 409-416.
- [2] Jennifer Ayers-Ringler, Jennifer S McDonald, Margaret A Connors, et al. Neurologic effects of gadolinium retention in the brain after gadolinium-based contrast agent administration [J]. *Radiology*, 2022, 302 (3): 676-683.
- [3] Kobayashi M, Levendovszky SR, Hippe DS, et al. Comparison of human tissue gadolinium retention and elimination between gadoteridol and gadobenate [J]. *Radiology*, 2021, 300 (3): 559-569.
- [4] Quattrocchi CC, Ramalho J, van der Molen AJ, et al. Standardized assessment of the signal intensity increase on unenhanced T₁-weighted images in the brain: the European Gadolinium Retention Evaluation Consortium (GREC) Task Force position statement [J]. *Eur Radiol*, 2019, 29 (8): 3959-3967.
- [5] Saake M, Hepp T, Schmidle A, et al. Influence of artifact corrections on MRI signal intensity ratios for assessment of gadolinium brain retention [J]. *Acad Radiol*, 2020, 27 (5): 744-749.
- [6] Jakobsen JÅ, Quattrocchi CC, Müller FHH, et al. Patterns of use, effectiveness and safety of gadolinium contrast agents: a European prospective cross-sectional multicentre observational study [J]. *BMC Med Imaging*, 2021, 21 (1): 74.
- [7] Kang KM, Choi SH, Hwang M, et al. T₁ shortening in the globus pallidus after multiple administrations of gadobutrol: assessment with a multidynamic multiecho sequence [J]. *Radiology*, 2018, 287 (1): 258-266.
- [8] Tedeschi E, Palma G, Canna A, et al. In vivo dentate nucleus MRI relaxometry correlates with previous administration of Gadolinium-based contrast agents [J]. *Eur Radiol*, 2016, 26 (12): 4577-4584.
- [9] Hinoda T, Fushimi Y, Okada T, et al. Quantitative assessment of gadolinium deposition in dentate nucleus using quantitative susceptibility mapping [J]. *J Magn Reson Imaging*, 2017, 45 (5): 1352-1358.
- [10] Yangsean Choi, Jinhee Jang, Jiwoong Kim, et al. MRI and quantitative magnetic susceptibility maps of the brain after serial administration of gadobutrol: a longitudinal follow-up study [J]. *Radiology*, 2020, 297 (1): 143-150.
- [11] K Ozturk, D Nascene. Susceptibility-weighted imaging of the pediatric brain after repeat doses of gadolinium-based contrast agent [J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2021, 42 (6): 1136-1143.
- [12] Anna Marriott, Chris Bowen, James Rioux. Simultaneous quantification of SPIO and gadolinium contrast agents using MR fingerprinting [J]. *Magn Reson Imaging*, 2021, 79: 121-129.
- [13] Marta Orts-Arroyo, Amadeo Ten-Esteve, Sonia Ginés-Cárdenas, et al. A gadolinium(III) complex based on the thymine nucleobase with properties suitable for magnetic resonance imaging [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 27; 22 (9): 4586.
- [14] Philippe Robert, Véronique Vives, Anne-Laure Grindel, et al. Contrast-to-dose relationship of gadopichlenol, an MRI macrocyclic gadolinium-based contrast agent, compared with gadoterate, gadobenate, and gadobutrol in a rat brain tumor model [J]. *Radiology*, 2020, 294 (1): 117-126.
- [15] Incoronato M, Aiello M, Infante T, et al. Radiogenomic analysis of oncological data: a technical survey [J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18 (4): 805.
- [16] 张昌飞, 杜福川, 张昌凯. MRI影像组学在胶质瘤术前分级评估中的应用 [J]. *中国CT和MRI杂志*, 2022, 20 (5): 16-19.
- [17] Yu Y, He Z, Ouyang J, et al. Magnetic resonance imaging radiomics predicts preoperative axillary lymph node metastasis to support surgical decisions and is associated with tumor microenvironment in invasive breast cancer: a machine learning, multicenter study [J]. *EBio Medicine*, 2021, 69.
- [18] Zhao J, Wang H, Zhang Y, et al. Deep learning radiomics model related with genomics phenotypes for lymph node metastasis prediction in colorectal cancer [J]. *Radiother Oncol*, 2022, 167: 195-202.
- [19] Shi J, Dong Y, Jiang W, et al. MRI-based peritumoral radiomics analysis for preoperative prediction of lymph node metastasis in early-stage cervical cancer: a multi-center study [J]. *Magn Reson Imaging*, 2022, 88: 1-8.
- [20] 彭铮堃, 彭云, 吴娜珊等. CT影像与纹理特征联合模型在甲状腺良恶性结节鉴别中的价值 [J]. *中国CT和MRI杂志*, 2022, 20 (5): 1-3.
- [21] 林曦, 曾蒙苏, 王剑, 等. 反复静脉注射钆对比剂与钆剂脑内沉积的相关性研究 [J]. *临床放射学杂志*, 2020, 36 (11): 1853-1856.
- [22] 孔莹, 徐凯, 叶新春, 等. 线性钆对比剂多次静脉注射后苍白球T₁加权信号变化的初步观察 [J]. *中华医学杂志*, 2019, 99 (19): 1468-1472.

(收稿日期: 2023-06-04)

(校对编辑: 韩敏求)