

DOI:10.12025/j.issn.1008-6358.2018.20180726

甲状腺激素联合磁共振弥散加权成像评价复发-缓解型多发性硬化临床病程的价值

郁伟斌¹, 魏 巍^{2*}, 周亚军³, 魏小二¹

1. 上海交通大学附属第六人民医院介入影像科, 上海 200233

2. 上海市第八人民医院检验科, 上海 200235

3. 上海交通大学附属第六人民医院神经内科, 上海 200233

[摘要] **目的:**探讨甲状腺激素测定联合磁共振弥散加权成像在评价复发-缓解型多发性硬化(MS)患者病情中的价值。**方法:**回顾性分析经临床确诊的复发-缓解型MS患者的临床资料,分为急性发作组和缓解组,另纳入健康体检者作为对照组。分析各组间TSH、fT₃、T₃、fT₄、T₄和甲状腺自身抗体(ATA)间的差异,同时分析急性发作组和缓解组总的MS、DWI高信号病灶间的差异,并分析DWI高信号病灶负荷与甲状腺激素间的相关性。**结果:**51例复发-缓解型MS患者共发现757个MS病灶,急性发作组和缓解组间年龄、性别及总MS病灶数差异无统计学意义。急性发作组患者病程要短于缓解组($P=0.003$)。急性发作组患者fT₃、T₃、TSH水平均低于缓解组和对照组($P<0.05$),急性发作组患者fT₄水平低于对照组($P=0.015$),而相对于缓解组有降低趋势($P=0.072$)。缓解组患者TSH水平相对于对照组有降低趋势($P=0.091$)。急性发作组患者ATA阳性率高于对照组($P=0.044$),缓解组ATA阳性率较对照组有增高趋势($P=0.09$)。急性发作组患者出现DWI阳性病灶的比例高于缓解组($P=0.002$)。急性发作组患者DWI阳性病灶负荷大于缓解组($P=0.001$)。DWI阳性病灶负荷与fT₃负相关($r=-0.332$, $P=0.097$)。**结论:**甲状腺激素联合DWI有助于临床评价复发-缓解型MS病程。

[关键词] 多发性硬化;复发;缓解;弥散加权成像;甲状腺激素**[中图分类号]** R 445 **[文献标志码]** A

The value of thyroid hormone combined with diffusion-weighted imaging in the evaluation of relapsing-remitting multiple sclerosis

YU Wei-bin¹, WEI Wei^{2*}, ZHOU Ya-jun³, WEI Xiao-er¹

1. Institute of Diagnostic and Interventional Radiology, the Sixth People's Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200233, China

2. Department of Laboratory, Shanghai Eighth People's Hospital, Shanghai 200235, China

3. Department of Neurology, the Sixth People's Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200233, China

[Abstract] **Objective:** To explore the value of thyroid hormone combined with diffusion-weighted imaging in the evaluation of relapsing-remitting MS (RRMS). **Methods:** The clinical data of relapsing-remitting MS were retrospectively analyzed. The relapsing-remitting MS patients were divided into acute attack group and remission group according to the clinical courses. And health examination cases were enrolled as the control group. The difference in TSH, fT₃, T₃, fT₄, T₄, and ATA among the three groups was analyzed. The differences in the total MS lesions and DWI hyperintensity lesions between acute attack group and remission group were also analyzed. The relationship between thyroid hormone and the burden of DWI hyperintensity lesion was analyzed. **Results:** A total of 51 RRMS patients with 757 MS lesions were found in the final analysis. No difference was found in age, sex, and the total MS lesions among the three groups. The clinical course time in the acute attack group was shorter than that in the remission group ($P=0.003$). The levels of fT₃, T₃, and TSH in the acute attack group were all lower than those in the remission group and control group ($P<0.05$). The level of fT₄ in the acute attack group were all lower than that in the control group ($P=0.015$) and had a decreasing trend compared with the remission group ($P=$

[收稿日期] 2018-07-02**[接受日期]** 2018-09-29

[基金项目] 上海市卫生和计划生育委员会研究课题(20164Y0065),上海市重中之重医学影像重点学科(2017ZZ02005),上海交通大学医工交叉研究基金(YG2015MS19)。Supported by Shanghai Health and Family Planning Commission Research Projects (20164Y0065), Shanghai Key Discipline of Medical Imaging (2017ZZ02005), Shanghai Jiao Tong University (YG2015MS19)。

[作者简介] 郁伟斌,技师。E-mail: yuwbabc@163.com

*通信作者(Corresponding author). Tel: 021-34284588; E-mail: ww198529@163.com

0.072). The level of TSH in the remission group had a decreasing trend compared with the control group ($P=0.091$). The positive rate of ATA in the acute attack group was higher than that in the control group ($P=0.044$). The positive rate of ATA in the remission group had an increasing trend compared with the control group ($P=0.09$). There were more patients with DWI hyperintensity lesions in the acute attack group than those in the remission group ($P=0.002$). The burden of DWI hyperintensity lesion in the acute attack group was more serious than that in the remission group ($P=0.001$). The burden of DWI hyperintensity lesion had a trend to negatively correlate with the level of fT_3 ($r=-0.332$, $P=0.097$). **Conclusions:** Thyroid hormone and DWI is helpful to evaluate the clinical course of relapsing remission MS.

[Key Words] multiple sclerosis; relapse; remission; diffusion-weighted imaging; thyroid hormone

多发性硬化(MS)是一种炎症介导的中枢神经系统慢性脱髓鞘疾病,其具有空间和时间多发性的特点,可引起一系列神经功能损伤的并发症,是青年人重要的非创伤性致残原因^[1]。根据临床特点的不同通常分为四型,即复发-缓解型、继发进展型、原发进展型和进展复发型,大部分MS的发病初期表现为复发-缓解型MS,约占所有MS的80%~85%^[2],该型患者在后期会进展为继发进展型MS。因此,全面评估复发-缓解型MS的病情对于改善患者预后至关重要。

MS最主要的病理改变是炎症脱髓鞘、轴索损伤。实验研究表明甲状腺激素能够促进脱髓鞘病灶的髓鞘再形成^[3-4],而临床研究也表明MS患者的甲状腺激素水平较对照组存在一定程度的异常^[5],提示甲状腺激素可能参与了MS的发生和发展。复发-缓解型MS常表现为急性发作和缓解交替发生,随着磁共振成像(MRI)技术的不断发展,MRI能够对复发-缓解型MS的临床病程进行相应评判。在缓解期,常规MRI序列能够客观评估MS总的脱髓鞘病灶数目,而急性发作期的活动性病灶则能够在增强后 T_1WI 上显示出来^[6-7]。但增强后 T_1WI 需要注射磁共振对比增强剂,因此不适合短期内需要多次复查的患者,此外其在慢性肾病患者中的应用也存在一定的限制。有研究利用弥散加权成像(DWI)评价MS,结果表明DWI也能够一定程度上对活动期MS病灶作出评价^[2,8]。基于此,本研究拟探讨甲状腺激素测定联合DWI在评估复发-缓解型MS病情中的价值,为临床诊治提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析2012年1月至2017年12月经临床确诊的MS患者的临床资料,所有患者均符合2010年版或2017年版的多发性硬化McDonald诊断标准。入组标准:(1)经临床确诊为复发-缓解型MS;(2)有完整的甲状腺功能测定资

料;(3)有完整的MRI数据,其中包括DWI扫描序列。剔除标准:(1)明确的脑血管疾病病史;(2)甲状腺疾病史(免疫相关性甲状腺疾病除外);(3)磁共振图像质量差无法评判。根据患者的临床病程,将复发-缓解型MS患者分为急性发作组和缓解组,另纳入20例年龄、性别与上述MS患者相匹配的健康体检者作为对照组,排除既往甲状腺疾病病史、影响甲状腺功能的药物服用史等,对照组没有进行磁共振检查。

1.2 甲状腺激素测定 采用化学发光免疫分析法对所有MS患者和健康体检者的清晨空腹静脉血标本进行检测,具体检测指标包括促甲状腺素(TSH,正常范围0.27~4.2 mIU/L)、游离三碘甲状腺原氨酸(fT_3 , 3.1~6.8 pmol/L)、三碘甲状腺原氨酸(T_3 , 1.3~3.1 nmol/L)、游离甲状腺素(fT_4 , 12~22 pmol/L)、总甲状腺素(T_4 , 66~181 nmol/L)、抗甲状腺过氧化物酶抗体(TPOAb, <35.00 IU/mL)和抗甲状腺球蛋白抗体(TGAb, <115.00 IU/mL)。其中TPOAb>35.00 IU/mL或TGAb>115.00 IU/mL即认为甲状腺自身抗体(ATA)阳性。

1.3 MRI扫描及数据分析 MRI扫描由3.0 T MRI扫描仪(Intera Achieva SMI-2.1, Philips Medical System, The Netherlands; MAGENTOM Trio, Siemens Healthcare, Erlangen, Germany)和8通道头颅表面线圈来完成。两台机器扫描序列完全一致,因厂家不同相同序列的扫描参数有细微差别,具体扫描序列和参数如下, T_1WI : TR/TE=1 800/20 ms, 翻转时间(TI)=900 ms, 层厚=5 mm, 视野(FOV)=200 mm×200 mm; 矩阵=204×320; T_2WI : TR/TE=5 500/85 ms, 层厚=5 mm, FOV=220 mm×220 mm, 矩阵=244×384; FLAIR: TR/TE=8 500/90 ms; TI=2 400 ms; 层厚=5 mm; FOV=220 mm×220 mm; 矩阵=324×512。常规DWI采用单次激发平面回波(ss-EPI)序

列来完成, b 值分别取 0、1 000 s/mm², 具体参数为: FOV=210 mm×210 mm; 矩阵=162×162; 层厚=4 mm; TR/TE=4 900/94 ms。

由 1 名 5 年以上工作经验的神经放射科医师, 在盲法的情况下分析所有 MS 患者的 MRI 图像, FLAIR 图像上直径≥3 mm 的圆形、椭圆形、线状或不规则形的高信号病灶被认定为 MS 病灶^[2], 记录下这些病灶的部位和数目。在 FLAIR 图像的基础上, 记录下 DWI 图像上的高信号病灶位置和数目, 当患者的 MS 病灶中出现 DWI 高信号时, 该患者被认为是 DWI 阳性患者, 同时以 DWI 阳性病灶负荷 (DWI 高信号病灶数目/总病灶数目) 来评价该患者的 DWI 高信号病灶的程度。

1.4 统计学处理 采用 SPSS 16.0 (Chicago, IL) 软件对所得数据进行统计分析, 检验水准 (α) 为 0.05。采用单因素方差分析比较 3 组间甲状腺激素水平、年龄间的差异, 利用独立样本 t 检验来分析缓

解和急性发作组 MS 病灶数目、病程时间、DWI 阳性负荷间的差异, 利用卡方检验分析各组性别、ATA 抗体阳性率以及缓解和急性发作组 DWI 阳性患者出现率间的差异, Pearson 相关检验分析 DWI 阳性负荷与甲状腺激素间的相关关系。

2 结果

2.1 各组患者间基线资料的比较 共 51 例复发-缓解型 MS 患者符合要求纳入到最终的分析中, 其中急性发作组 19 例、缓解组 32 例, 另有 20 例健康体检者符合入组要求被纳入到对照组。51 例复发-缓解型 MS 患者共发现 757 个 MS 病灶, 其中急性发作组 299 个、缓解组 458 个, 两组间总 MS 病灶数目间差异无统计学意义 ($P=0.36$)。急性发作组患者病程要短于缓解组 ($P=0.003$)。急性发作组、缓解组和对照组的平均年龄、性别间差异均无统计学意义 (表 1)。

表 1 各组患者间基线资料的对比

指 标	急性发作组	缓解组	对照组	P
年龄(岁)	33.37±7.38	31.28±8.54	30.70±9.34	>0.05
女性 $n(\%)$	13(68.4)	20(62.5)	14(70)	>0.05
MS 病灶数目(个)	299	458	-	>0.05
病程时间 t /月	38.06±23.22	20.53±10.32	-	0.003

2.2 各组患者间甲状腺功能的比较 结果 (表 2) 表明: 急性发作组患者 fT_3 、 T_3 、TSH 水平均低于缓解组和对照组 ($P<0.05$), 急性发作组 fT_4 水平低于对照组 ($P=0.015$), 而相对于缓解组有减低的趋势 ($P=0.072$)。缓解组 TSH 水平相对于对照组有

减低的趋势 ($P=0.091$)。3 组间 T_4 水平差异无统计学意义 ($P=0.229$)。急性发作组患者 ATA 阳性率高于对照组 ($P=0.044$), 与缓解组间差异无统计学意义 ($P=0.794$), 缓解组患者 ATA 阳性率较对照组有增高的趋势 ($P=0.09$)。

表 2 各组患者间甲状腺功能及 DWI 结果的比较

指 标	急性发作组 ($N=19$)	缓解组 ($N=32$)	对照组 ($N=20$)	P		
				P_1	P_2	P_3
fT_3 $\rho_B/(pmol \cdot L^{-1})$	3.86±0.63	4.86±0.67	4.78±0.68	<0.001	<0.001	0.663
T_3 $\rho_B/(nmol \cdot L^{-1})$	1.93±0.47	2.33±0.52	2.39±0.43	0.006	0.004	0.638
fT_4 $\rho_B/(pmol \cdot L^{-1})$	14.78±2.05	16.02±2.58	16.67±2.48	0.072	0.015	0.178
T_4 $\rho_B/(nmol \cdot L^{-1})$	124.49±22.94	131.44±26.11	118.49±30.05	0.229		
TSH $\rho_B/(mIU \cdot L^{-1})$	1.58±0.60	2.08±0.91	2.48±0.84	0.038	0.001	0.091
ATA 阳性例数 $n(\%)$	6(31.58)	9(28.12)	1(5.00)	0.794	0.044	0.09
DWI 高信号患者数 $n(\%)$	15(78.95)	11(34.38)	-	0.002		
DWI 阳性病灶负荷 (DWI 高信号病灶数目/总病灶数目, %)	58.4±18.8	33.8±13.5	-	0.001		

2.3 急性发作组与缓解组间 DWI 结果的比较 结果(表 2、图 1)表明:急性发作组共 15(15/19)例患者出现 DWI 阳性病灶,缓解组共 11(11/32)例患者出现 DWI 阳性病灶,二组间比较差异有统计学意义($P=0.002$)。针对所有出现 DWI 阳性病灶的患者,急性发作组患者 DWI 阳性病灶负荷要大于缓解组($P=0.001$)。

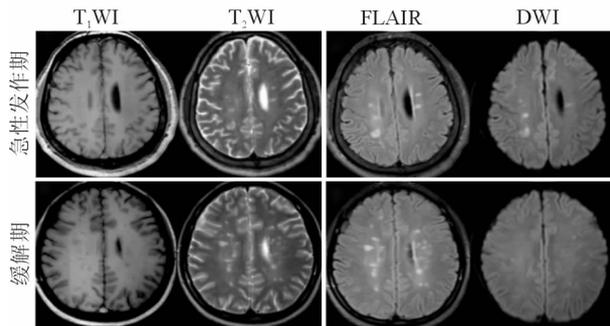


图 1 急性发作组患者与缓解期患者的 MRI 比较

急性发作期患者 MS 病灶表现为明显 DWI 高信号,此外 DWI 高信号病灶的数目也较多;缓解期患者虽然总 MS 病灶较多,但 DWI 高信号病灶较少,此外病灶 DWI 高信号强度也较急性发作期减弱

2.4 DWI 阳性病灶负荷与甲状腺激素水平间的关系 结果(图 2)表明:DWI 阳性病灶负荷与 fT_3 负相关($r=-0.332, P=0.097$),与其他甲状腺激素间无明显相关性。

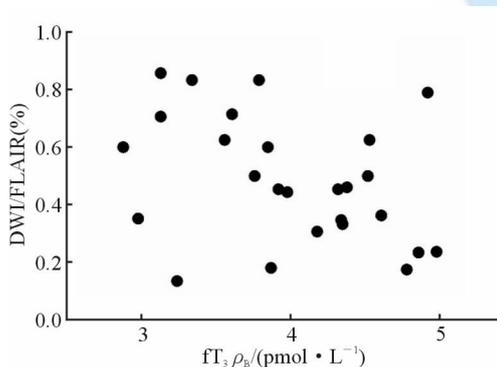


图 2 DWI 阳性病灶负荷与 fT_3 间的相关性

$$r = -0.332, P = 0.097$$

3 讨论

本研究回顾性分析复发-缓解型 MS 患者的临床资料,联合甲状腺功能测定和 MRI 数据以找出急性发作期和缓解期的差异,其结果表明:(1)急性发作期和缓解期甲状腺激素水平存在差异;(2)急性发作期 DWI 阳性病灶患者出现的概率以及 DWI 阳性患者中的 DWI 高信号病灶负荷均高于缓解期;

(3)DWI 阳性病灶负荷与 fT_3 存在负相关的趋势,但是需要扩大样本量来进一步研究。

研究表明甲状腺激素,特别是 fT_3 ,能够促进少突胶质前体细胞的生成、转移和分化,进而促进少突胶质细胞的产生、诱导髓鞘形成,进而促进脱髓鞘病灶的恢复^[3-4]。然而不同的研究所得出的结论却存在一定的差异^[5,9],这可能与入组患者的病程和类别不同有关。本研究将复发-缓解型 MS 分为急性发作期和缓解期两组来分析,结果表明急性发作期患者的甲状腺激素水平(除 T_4 外)比缓解期患者降低,而缓解期患者的甲状腺激素水平趋于正常。甲状腺激素水平的减低不利于 MS 病灶的稳定和髓鞘再生。有研究表明活动期 MS 患者的 TSH 水平减低^[10],使得其对甲状腺的刺激作用减低,可能会引起甲状腺激素的合成降低。急性发作期 MS 表现为大量的炎性细胞浸润、髓鞘崩解严重、局部血脑屏障破坏等病理改变^[6-7],这些急剧变化的病理异常说明此时病灶脱髓鞘损伤严重、髓鞘再生障碍,与低水平的甲状腺激素相吻合。因此急性发作期患者的甲状腺激素水平可能会降低。而两组 ATA 阳性的概率较健康对照组高,说明部分 MS 患者可能存在一定程度的甲状腺免疫异常,也进一步表明 MS 与甲状腺免疫异常间可能存在某种共同的自身免疫机制^[11]。

MRI 目前是诊断 MS 首要推荐的影像学方法,脱髓鞘病灶由于炎症脱髓鞘、轴索损伤等病理改变导致局部含水量增加,在 T_2 WI 和 FLAIR 序列上表现为高信号,因而可被检测出来。活动期病灶由于大量炎细胞浸润、血脑屏障破坏^[12],在增强后 T_1 WI 上可以看到造影剂漏出强化,因而增强后 T_1 WI 被用于评判活动期 MS 病灶。但是由于增强 MRI 需要注射造影剂,这就限制了其在需要反复复查患者以及慢性肾病患者中的应用。本研究利用 DWI 分析急性发作期和缓解期 MS 患者,结果表明急性发作期病灶出现 DWI 高信号概率要大于缓解期,说明利用 DWI 也可用来评判复发-缓解型 MS 的病程。这与先前的研究^[2,8]结果基本一致。如前所述,活动期病灶由于大量炎症细胞浸润、血脑屏障破坏,导致 DWI 信号增加,前者常伴是弥散受限所致,后者可能是 T_2 余晖效应所致^[12],但是不管是哪一种情况,病灶在 DWI 上出现高信号说明其可能是活动性病灶。

如前所述,甲状腺激素的异常和 DWI 上病灶高

信号均能够在一定程度上反映复发-缓解型 MS 患者的病程,那么这二者间有无相关性?基于此,本研究将所有出现 DWI 高信号病灶患者的 DWI 阳性负荷与甲状腺激素进行相关性分析,结果除只发现 DWI 阳性病灶负荷与 fT_3 存在负相关的趋势,其余激素与 DWI 阳性负荷间均无统计学相关。这说明复发-缓解型 MS 的病程发展可能是多种因素综合作用的结果,而发现的 DWI 阳性病灶负荷与 fT_3 间的负相关趋势则需要扩大样本量进一步研究。

本研究存在不足:首先是样本量相对较小,可能会对结果带来一定的偏倚;其次,没有以增强后 T_1WI 为参考来分析 DWI 在评价活动性 MS 病灶中的价值。本研究是回顾性分析,进行增强 MRI 扫描的病例有限不足以进行统计分析,故没有以增强后 T_1WI 来参考。但是本研究以临床确诊的分期来分组,可能更能直观反映出 DWI 在评判 MS 病程中的价值。最后就是本研究仅分析了 MS 分型中复发-缓解型 MS,今后可进一步研究其他类型 MS。

综上所述,本研究表明甲状腺激素测定联合 DWI 检查能够在一定程度上客观反映复发-缓解型 MS 的临床病程,急性发作期患者的甲状腺激素水平降低、病灶出现 DWI 高信号的情况增多,值得临床进一步深入分析。

参考文献

- [1] NAFISI-MOGHADAM R, RAHIMDEL A, SHANBEHZADEH T, et al. Comparison of diffuse weighted imaging and fluid attenuation inversion recovery sequences of MRI in brain multiple sclerosis plaques detection[J]. Iran J Child Neurol, 2017,11(1):13-20.
- [2] YURTSEVER I, HAKYEMEZ B, TASKAPILIOGLU O, et al. The contribution of diffusion-weighted MR imaging in multiple sclerosis during acute attack[J]. Eur J Radiol, 2008, 65(3):421-426.
- [3] D'INTINO G, LORENZINI L, FERNANDEZ M, et al.

Triiodothyronine administration ameliorates the demyelination/remyelination ratio in a non-human primate model of multiple sclerosis by correcting tissue hypothyroidism [J]. J Neuroendocrinol, 2011, 23 (9): 778-790.

- [4] CALZÀ L, FERNANDEZ M, GIULIANI A, et al. Thyroid hormone and remyelination in adult central nervous system: a lesson from an inflammatory-demyelinating disease[J]. Brain Res Brain Res Rev, 2005,48(2):339-346.
- [5] 张斌,高聪.多发性硬化发病机制中甲状腺激素和补体之间的关系探析[J].中国医药科学,2013,3(15):31-32.
- [6] INGLESE M, PETRACCA M. MRI in multiple sclerosis: clinical and research update[J]. Curr Opin Neurol, 2018,31(3):249-255.
- [7] TREABĂ C A, BĂLAȘA R, PODEANU D M, et al. Cerebral lesions of multiple sclerosis: is gadolinium always irreplaceable in assessing lesion activity? [J]. Diagn Interv Radiol, 2014,20(2):178-184.
- [8] DAVOUDI Y, FOROUGHIPOUR M, TORABI R, et al. Diffusion weighted imaging in acute attacks of multiple sclerosis[J]. Iran J Radiol, 2016,13(2):e21740.
- [9] AL-KHAMIS F A. Serum vitamin B12 and thyroid hormone levels in Saudi patients with multiple sclerosis[J]. J Family Community Med, 2016,23(3):151-154.
- [10] LONG Y, ZHENG Y, CHEN M, et al. Serum thyroid-stimulating hormone and anti-thyroglobulin antibody are independently associated with lesions in spinal cord in central nervous system demyelinating diseases[J]. PLoS One, 2014, 9(8):e100672.
- [11] GREER J M, BROADLEY S, PENDER M P. Reactivity to novel autoantigens in patients with coexisting central nervous system demyelinating disease and autoimmune thyroid disease [J]. Front Immunol, 2017,8:514.
- [12] LO C P, KAO H W, CHEN S Y, et al. Comparison of diffusion-weighted imaging and contrast-enhanced T_1 -weighted imaging on a single baseline MRI for demonstrating dissemination in time in multiple sclerosis[J]. BMC Neurol, 2014,14:100.

[本文编辑] 廖晓瑜, 金山