

磁共振水-脂分离成像对使用糖皮质激素类风湿患者骨量评价的研究

常飞霞¹ 樊敦徽¹ 和建伟² 黄刚^{2*} 何建宏¹ 马小梅²

1. 甘肃省敦煌市医院,甘肃 敦煌 736200
2. 甘肃省人民医院放射科,甘肃 兰州 730000

中图分类号: R68 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2018) 05-0632-05

摘要: **目的** 通过利用磁共振水-脂分离成像技术对使用糖皮质激素的类风湿患者椎体脂肪含量的测定,来评估不同年龄段类风湿患者随着激素应用时间的延长,椎体脂肪含量的变化,从而间接评估椎体骨质量。**方法** 纳入 40 例类风湿患者为研究对象,按年龄分为 30~40 岁组 20 例、40~50 岁组 20 例,不同年龄组在治疗前 DXA 行骨密度值(BMD 值)与 MR 所测腰椎脂肪分数(FF)进行相关性分析;并对不同年龄组治疗前、激素治疗 3 个月后及 6 个月后腰椎椎体脂肪分数进行比较;骨髓脂肪 FF 计算公式: $FF = [Mfat / (Mfat + Mwater)] * 100\%$,式中 Mwater、Mfat 分别指水像及脂像 ROI 总像素信号强度值。**结果** 不同年龄组类风湿患者治疗前 BMD 均值组间比较差异有统计学意义($P = 0.007$);所有患者椎体 BMD 值与 FF 值呈显著相关性;用药 3 个月后脂肪分数上升的程度明显高于用药 6 个月组,且 40~50 岁年龄组脂肪分数增加的程度要高于 30~40 岁年龄组。**结论** 长期使用激素治疗的类风湿患者椎体内脂肪分数明显增加;发病年龄较大及用药时间长的患者腰椎脂肪分数呈逐渐上升趋势,提示使用激素治疗的类风湿患者椎体脂肪含量增加,椎体骨量下降,易发生骨质疏松性骨折。

关键词: 化学位移成像;糖皮质激素;脂肪分数;骨质疏松

The study of bone mass evaluation of rheumatoid patients treated with glucocorticoid with magnetic resonance water-lipid separation imaging

CHANG Feixia¹, FAN Dunhui¹, HE Jianwei², HUANG Gang^{2*}, HE Jianhong¹, MA Xiaomei²

1. Dunhuang Hospital of Gansu Province, Dunhuang 736200, China
2. Department of Radiology, Gansu Provincial People's Hospital, Lanzhou 730000, China

* Corresponding author: HUANG Gang, Email: keen0999@163. com

Abstract: Objective To measure the fat content of rheumatoid patients in glucocorticoid treatment using magnetic resonance water-lipid separation imaging method, to evaluate the change of fat content in the vertebrae in rheumatoid patients with different age and different hormone use time, thus indirectly evaluating the bone mass of the vertebrae. **Methods** 40 patients with rheumatoid diseases were enrolled in this study. They were divided into 30-40 years old group and 40-50 years old group, with 20 cases each group. The correlation between DXA bone density value (BMD) and the fat fraction (FF) of the lumbar vertebrae was analyzed in different age groups before treatment. The fat mass of the lumbar vertebrae in different age groups was compared before treatment, 3 months after hormone therapy, and 6 months later. Bone marrow fat FF calculation formula: $FF = [Mfat / (Mfat + Mwater)] * 100\%$, Mwater and Mfat referred to water image and lipid like ROI total pixel signal strength value, respectively. **Results** The mean BMD of the patients with rheumatoid arthritis in different age groups was significantly different before treatment ($P = 0.007$). BMD of the vertebral body was significantly correlated with FF value in all age groups. The increase of fat fraction was significantly higher after 3 months of treatment than that in 6-month groups, and the increase of fat fraction in 40-50 age group was higher than that in 30-40 age group. **Conclusion** Long-term use of hormones in rheumatoid patients significantly increases the vertebral body fat fraction. The lumbar fat fraction shows a gradual upward trend in patients with older age and medication for a long time, suggesting that hormone therapy increases body fat, reduces bone mass, and is prone to osteoporotic

fractures in rheumatoid patients with glucocorticoid treatment.

Key words: Chemical shift imaging; Glucocorticoid; Fat fraction; Osteoporosis

近年来,磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)技术的发展和成熟,为临床诊断及治疗提供成熟、可靠的价值。基于化学位移水-脂分离成像技术可以定量组织器官的脂肪含量,并且水-脂分离成像技术(Dixon 技术)能够有效克服磁场不均匀性的影响,彻底使水、脂分离。糖皮质激素应用到类风湿性关节炎(rheumatoid arthritis, RA)的治疗中已有许多年历史,但是应用糖皮质激素治疗是继发性骨质疏松的主要原因,有大量研究证实骨量的降低均伴有不同程度的骨髓内脂肪组织增加^[1-2]。本次研究对不同年龄段类风湿患者在治疗前及使用糖皮质激素治疗后不同时期的腰椎骨髓脂肪含量做了测量,并进行分析,以期对长期服用糖皮质激素的类风湿患者椎体骨质强度的变化进行评估。

1 资料与方法

1.1 研究对象

收集甘肃省人民医院 2016 年 1-3 风湿免疫科住院类风湿患者 40 例,纳入标准:①30~50 岁类风湿患者;②此前无激素治疗史;③所有患者糖皮质激素使用量(7.5 mg~10 mg/d);排除标准:排除老年男性及绝经后妇女;腰椎患有骨肿瘤、转移瘤、血管瘤、结核等病变的患者;腰椎有压缩骨折;骨质代谢相关疾病。所有患者在检查前签署知情同意书。所有患者符合美国风湿病学会(ACR)1987 年修订的诊断标准,年龄 30~50 岁之间,按年龄分为 30~40 岁组 20 例、40~50 岁组 20 例,治疗前所有患者行 DXA 腰椎骨密度值(BMD 值)测量及腰椎 MR 水-脂分离成像扫描;糖皮质激素治疗 3 个月后及治疗 6 个月后分别进行腰椎磁共振水-脂分离成像扫描,测量并计算脂肪分数进行比较;所有患者在住院早期 DXA 检查与 3.0T 磁共振常规腰椎检查时间间隔不超过一周。

1.2 DXA 和 MR 检查技术及测量方法

应用 DXA 设备(GE-LunarDPX 型)测腰椎 BMD 值。所有研究对象应用 DXA 设备(GE-LunarDPX 型)按厂商制定的标准方法测量 L₁-L₄ 椎体前后位骨密度(Bone mineral density, BMD)值(单位为 g/cm²)和各个椎体对应的 T 值,测量前均需进行仪器校准。

MR 扫描应用德国 SIEMENS Skyra 3.0T MRI 仪进行腰椎磁共振检查,使用脊柱相控阵线圈;MR 扫描序列包括:T1WI 矢状位化学位移成像:TR 650 ms,TE1 ms,翻转角度 160°,回波链 3,层厚均为 4 mm,层间距为 0.8 mm,矩阵 256*256,FOV 为 260 mm*260 mm,共扫描 15 层。所有序列扫描前常规自动匀场。所有患者在序列扫描前完成检查前准备,并保持扫描过程中安静制动。扫描结束后,系统自动生成 4 组图像,即正相位、反相位、脂像及水像。

将磁共振扫描图像传至 MMWP(multi modality work place)version: VE40 后处理工作站,由两位放射科主治医师独立测定所有椎体骨髓脂肪的含量。脂肪分数=[脂相/(脂相+水相)]*100%^[3]。选择经过腰椎(测量 L₁~L₄)椎体最正中矢状位手动绘制感兴趣区(ROI),ROI 包括整个椎体的松质骨部分,需避开椎静脉入口及皮质骨等。

1.3 统计学分析

数据分析应用 SPSS 17.0 统计分析软件进行统计处理,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,在统计前先进行方差齐性检验;脂肪分数组间比较分别采用单因素方差分析,组内两两比较采用 LSD 检验;治疗前所有患者椎体脂肪分数与 DXA 所测骨量行线性相关性分析;不同年龄组采用检验水准 $\alpha = 0.05$, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 治疗前不同年龄组患者 BMD 均值及 FF 均值 差异有统计学意义,如表 1 所示,治疗前所有患者 BMD 均值与 FF 值呈负相关,如图 1 所示。

2.2 不同年龄组治疗前、治疗 3 个月后及治疗 6 个月后的 FF 均值 有显著统计学差异如表 2 所示;组内两两比较有统计学意义,如表 3、4 所示;FF 均值随着使用激素时间的延长呈明显上升趋势,如图 2 所示。

2.3 所有类风湿患者中 可以看出激素治疗 3 个月期间脂肪分数上升的程度明显高于治疗 6 个月组,且图中斜率看出 40~50 岁年龄组脂肪分数增加的程度显著高于 30~40 岁年龄组,如图 3 所示,因此可以看出随着用药时间及年龄的增加,椎体内脂肪含量明显增加。

表 1 不同年龄组类风湿患者治疗前 FF 与 BMD 值比较

Table 1 Comparison of FF and BMD values before treatment for rheumatoid patients between different age groups

	30 ~ 40 岁 (n = 20)	40 ~ 50 岁 (n = 20)	F	P
ff	43. 68% ± 3. 81%	45. 21% ± 4. 15%	9. 178	0. 01
BMD	1. 09 ± 0. 15 g/cm ²	0. 94 ± 0. 18 g/cm ²	1. 793	0. 007

表 2 不同年龄组类风湿患者治疗前、治疗 3 个月后及治疗 6 个月后椎体脂肪分数比较

Table 2 Comparison of vertebral body fat scores before and after treatment, 3 months and 6 months after treatment, between patients with rheumatoid arthritis in different age groups

	治疗前 Before treatment	治疗后 3 月 After 3 months of treatment	治疗后 6 个月 After 6 months of treatment	F	P
30 ~ 40 岁 (n = 20)	43. 68% ± 3. 81%	53. 05% ± 3. 83%	56. 32% ± 3. 07%	104. 06	<0. 000
40 ~ 50 岁 (n = 20)	45. 21% ± 4. 15%	57. 58% ± 3. 75%	63. 24% ± 4. 17%	107. 69	<0. 000

表 3 30 ~ 40 岁年龄组类风湿患者治疗前及治疗后
不同时期椎体脂肪信号的比较

Table 3 Comparison of vertebral fat signals before and after treatment in 30 - 40 years old group

分组	分组	Mean Difference	Std. Error	Sig.
治疗前	治疗 3 月后	- 10. 90500 *	1. 02954	. 000
	治疗 6 月后	- 14. 18500 *	1. 02954	. 000
治疗 3 月后	治疗前	10. 90500 *	1. 02954	. 000
	治疗 6 月后	- 3. 28000 *	1. 02954	. 002
治疗 6 月后	治疗前	14. 18500 *	1. 02954	. 000
	治疗 3 月后	3. 28000 *	1. 02954	. 002

表 4 40 ~ 50 岁年龄组类风湿患者治疗前及治疗后
不同时期椎体脂肪信号的比较

Table 4 Comparison of vertebral fat signals before and after treatment in 40 - 50 years old

分组	分组	Mean Difference	Std. Error	Sig.
治疗前	治疗 3 月后	- 12. 37000 *	1. 25629	. 000
	治疗 6 月后	- 18. 02500 *	1. 25629	. 000
治疗 3 月后	治疗前	12. 37000 *	1. 25629	. 000
	治疗 6 月后	- 5. 65500 *	1. 25629	. 000
治疗 6 月后	治疗前	18. 02500 *	1. 25629	. 000
	治疗 3 月后	5. 65500 *	1. 25629	. 000

3 讨论

水脂分离技术 (Dixon 技术) 是在 1984 年由 Dixon 介绍并且应用^[4], Dixon 技术是利用水质子和脂肪质子拉莫尔频率差,通过调节回波时间做多次采集,可分别获得正相位、反相位及单独的“水”和“脂肪”的图像,即水 - 脂分离成像。多年来, Dixon 水-脂分离成像技术的成像方法不断改进,由最初的两点采集发展到现今的三点采集^[5-6],由三点法对称性 Dixon 成像方式发展为如今三点法非对称性 Dixon 成像方式,使图像信号均匀,组织结构边缘显示清晰,保证水、脂分离彻底,大大减小了外界干扰

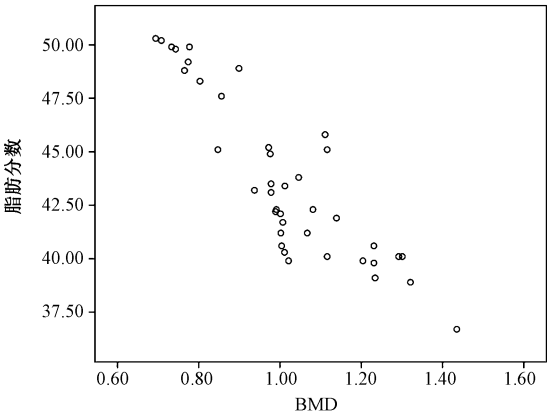


图 1 类风湿患者治疗前椎体脂肪分数与 DXA 的
线性关系

Fig. 1 The linear relationship between vertebral fat fraction and DXA in rheumatoid patients before the treatment

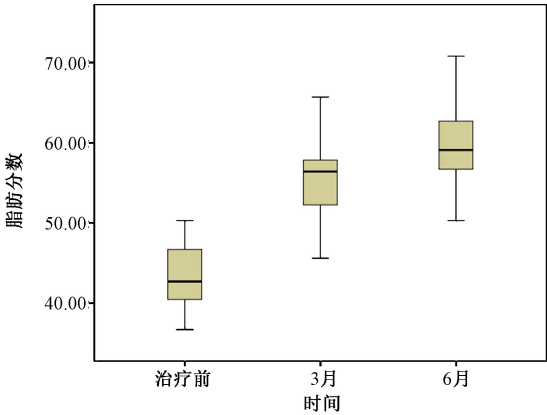


图 2 类风湿患者治疗前、使用激素 3 个月后及使用
激素 6 个月后脂肪分数箱形图

Fig. 2 Box diagram of fat fraction in rheumatoid patients before treatment, after 3 months and 6 months with hormone therapy

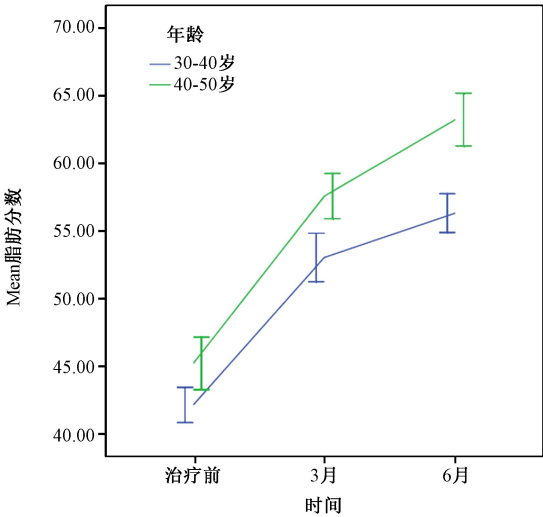


图3 不同年龄组类风湿患者治疗前、治疗后3、6个月关系的复合线图

Fig. 3 The composite line graph of the relationship between rheumatoid patients of different age groups before treatment, 3 months and 6 months after treatment

对水-脂分离成像的影响^[7-9]。应用 Dixon 技术评估人体骨髓脂肪组织含量的研究显得相对较少。前期研究^[10]及本研究表明,这种技术对评估骨髓脂肪含量是可行的。

糖皮质激素对改善 RA 症状具有积极有效的作用,但是糖皮质激素有促进骨的吸收、破坏,抑制骨的形成,抑制肠钙的吸收,增加尿钙的排泄等作用,可引起骨量减少,造成继发性骨质疏松等不良症状。因此在临床应用中一直存在着争议,但是在重症及反复发作的类风湿患者中效果较显著,临床疗效已被证实,长期小剂量使用时能有效控制病情,因此在考虑为患者使用糖皮质激素的过程中,不能不将其所产生的副作用纳入考虑范围,而这种两面性就一直存在于临床用药之中^[11]。但是最近年也有研究证实,长期使用糖皮质激素并不会对患者造成骨量丢失的问题,甚至能够减少关节破坏的程度^[12]。可是这两种理论至今都没有达成共识^[3]。也有研究证实糖皮质激素大量且长期使用时,容易造成患者发生骨质疏松等并发症,严重时会造成患者病理性骨折^[14]。关于糖皮质激素导致骨质疏松的主要病理机制尚不十分明确,但主要可归为两种途径,第一种途是糖皮质激素对骨组织直接作用,第二种途径是糖皮质激素对骨组织间接作用糖皮质激素通过口服入患者胃肠道,由于糖皮质激素能够阻止小肠粘膜细胞钙结合蛋白合成和分泌,抑制肠道对钙的吸

收;同时糖皮质对肾小管上皮细胞钙的重吸收也有抑制作用,增大尿液中钙量,从而两方面使血液中钙量减少,引起患者分泌甲状旁腺激素(PTH)量增大^[15,16]。同样糖皮质激素通过减少体内 1, 25 (OH)₂D₃ 含量,也使 PTH 活性增大。而 PTH 属于蛋白激酶 A 介导激素,可以激活成骨细胞,促使破骨细胞分化增殖,为了满足机体对钙的大量需要,内环境加大了骨的吸收和骨钙的释放,导致骨代谢失衡,使机体内游离骨保持正常,而骨量却降低,引起骨质疏松。

世界卫生组织将双能 X 线吸收测量法 (dual-energy X-ray absorptiometry, DXA) 测定骨密度值作为诊断骨质疏松的金标准^[17-18]。因此本研究就类风湿患者治疗前进行 DXA 骨密度测量,以 BMD 值为参照标准与椎体 FF 值进行相关性分析,相关系数达 ($r = -0.88$),说明椎体 FF 对椎体骨量的评估较为准确,进而对激素治疗后两不同年龄组患者椎体 FF 值进行测量,因考虑到辐射剂量的关系应用糖皮质激素治疗后患者并未进行 DXA 测量。研究结果显示 30 ~ 40 岁,40 ~ 50 岁两不同年龄组治疗前 FF 均值分别为 $42.14\% \pm 2.78\%$ 、 $45.21\% \pm 4.15\%$,40 ~ 50 岁年龄组的 FF 值略高于 30 ~ 40 岁年龄组,两组患者椎体内脂肪含量明显高于前期研究中正常椎体内脂肪含量 ($31.1 \pm 6.2\%$)^[19],说明类风湿关节炎本身可能有增加椎体内脂肪含量,从而加速骨吸收,降低骨量作用。类风湿患者治疗前、使用激素 3 个月及 6 个月后我们可以看出 FF 均值随着使用激素时间的延长呈明显上升趋势,间接说明类风湿患者在使用激素治疗后椎体骨量逐渐下降,与周义辉等研究相符^[20]。所有研究者中可以看出激素治疗后 3 个月期间脂肪分数上升的程度明显高于治疗后 6 个月组,与柏华民等研究相符^[21]本试验的相关数据与研究结果发其他研究数据相符,表明使用糖皮质激素对类风湿病患者治疗引发的骨质疏松两组之间具有明显的相关性,分析原因可能是由于糖皮质激素主要通过对内分泌系统、各种骨组织细胞、骨细胞因子的活性等多种途径的影响,导致骨吸收增加、骨形成减少,最终造成患者发生骨质疏松症。

【 参 考 文 献 】

[1] Griffith JF, Yeung DK, Antonio GE, et al. Vertebral bone mineral density, marrow perfusion, and fat content in healthy men and men with osteoporosis: dynamic contrast-enhanced MR

- imaging and MR spectroscopy. *Radiology*, 2005, 236 (3): 945-951.
- [2] Youn Y, Lee HY, Kim JK, et al. Correlation Between Vertebral Marrow Fat Fraction Measured Using Dixon Quantitative Chemical Shift MRI and BMD Value on Dual-energy X-ray Absorptiometry. *Korean Soc Magn Reson Med*, 2012, 16(1): 16-24.
- [3] Roldan-Valadez E, Pina-Jimenez C, Favila Retal. Gender and age groups interactions in the quantification of bone marrow fat content in lumbar spine using 3T MR spectroscopy: A multivariate analysis of covariance (Mancova). *Eur J Radiol*, 2013, 82 (11): e697-702.
- [4] Dixon WT. Simple proton spectroscopic imaging. *Radiology*, 1984, 153(1): 189 - 194.
- [5] Chebrolu VV, Yu H, Pineda AR, et al. Noise Analysis for 3-Point Chemical Shift-Based Water-Fat Separation With Spectral Modeling of Fat. *J Magn Reson Imaging*, 2010, 32(2): 493-500.
- [6] Glover GH, Schneider E. Three-point Dixon technique for true water/fat decomposition with B₀ inhomogeneity correction. *Magn Reson Med*, 1991, 18(2): 371-383.
- [7] Samir D. Sharma, Houchun H. Hu, et al. Chemical Shift Encoded Water-Fat Separation Using Parallel Imaging and Compressed Sensing. *Magn Reson Med*, 2013, 69(2): 456-466.
- [8] Murakami M, Mori H, Kunimatsu A, et al. Postsurgical spinal magnetic resonance imaging with iterative decomposition of water and fat with echo asymmetry and least-squares estimation. *J Comput Assist Tomogr*, 2011, 35(1): 16-20.
- [9] Murakami M, Mori H, Kunimatsu A, et al. Postsurgical spinal magnetic resonance imaging with iterative decomposition of water and fat with echo asymmetry and least-squares estimation. *J Comput Assist Tomogr*, 2011, 35(1): 16-20.
- [10] Li GW, Xu Z, Chen QW, et al. Quantitative evaluation of vertebral marrow adipose tissue in postmenopausal female using. MRI chemical shift-based water-fat separation. *Clin Radiol*, 2014, 69 (3): 254-262.
- [11] 孟敏, 刘丽春, 葛斌, 等. 塞来昔布治疗类风湿性关节炎或骨关节炎疗效和安全性的 Meta 分析. *中国循证医学杂志*, 2011, 5: 560-564.
- Meng Min, Liu Lichun, Ge Bin, et al. Celecoxib treatment of rheumatoid arthritis or osteoarthritis efficacy and safety Meta analysis. *Chinese Journal of Evidence Based Medicine*, 2011, 5: 560-564.
- [12] Van Everdingen AA, Jacobs JWG, Van Reesema DR, et al. Low ~ Dose prednisone therapy for patients with early active rheumatoid arthritis: clinical efficacy. disease modifying properties.
- [13] 白玥, 王卫国, 窦欣欣. 小剂量糖皮质激素在治疗中年人类风湿性关节炎中的应用. *青岛医药卫生*, 2011, 6: 424-425.
- Bai Yue, Wang Weiguo, Dou Xinxin. Small doses of glucocorticoid in the treatment of middle-aged human rheumatoid arthritis. *Qingdao Medical and Health*, 2011, 6: 424-425.
- [14] 海燕, 张晓莉, 王晓非. 唑来磷酸钠治疗糖皮质激素性骨质疏松症 50 例临床观察. *中国实用内科杂志*, 2010, 12: 1125-1126.
- Haiyan, Zhang Xiaoli, Wang Xiaofei. Zoledronic acid in the treatment of glucocorticoid osteoporosis in 50 cases. *Chinese Journal of Internal Medicine*, 2010, 12: 1125-1126.
- [15] 徐胜前, 徐建华, 糖皮质激素性骨质疏松症的预防和治疗. *中华全科医学*, 2009, 7: 761-763.
- Xu Shengqian, Xu Jianhua, prevention and treatment of glucocorticoid osteoporosis. *Chinese medicine*, 2009, 7: 761-763.
- [16] 吴剑静, 温利平, 吴云刚, 等. 仙灵骨葆胶囊治疗糖皮质激素性骨质疏松症的临床疗效观察. *中国骨伤*, 2009, (03): 193-195.
- Wu Jianjing, Wen Liping, Wu Yungang, et al. Xianling Gubao capsule for the treatment of glucocorticoid osteoporosis clinical efficacy. *Chinese Journal of Orthopedics*, 2009, (03): 193-195.
- [17] 朴俊红, 庞莲萍, 刘忠厚, 等. 中国人口状况及原发性骨质疏松症诊断标准和发生率. *中国骨质疏松杂志*, 2002, 8(1): 1-7.
- Pu Junhong, Pang Lianping, Liu Zhonghou, et al. China's population status and the diagnosis of primary osteoporosis and the incidence of the standard. *Chinese Journal of osteoporosis*, 2002, 8(1): 1-7.
- [18] 中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会. 原发性骨质疏松症诊治指南(2011年). *中国骨质疏松和骨矿盐疾病杂志*, 2011, 4(1): 2-17.
- Branch of the Chinese Society of Osteoporosis and Bone Mineral Diseases. Guidelines for the diagnosis and treatment of primary osteoporosis (2011). *Chinese Journal of Osteoporosis and Bone and Mineral Diseases*, 2011, 4(1): 2-17.
- [19] 常飞霞, 黄刚, 樊敦徽, 等. 磁共振水-脂分离成像技术对椎体脂肪含量的测量. *磁共振成像*, 2016, 12: 902-908.
- Chang Feixia, Huang Gang, Fan Dunhui, et al. Measurement of vertebral body fat content with magnetic resonance water-fat separation imaging. *Magnetic resonance imaging*, 2016, 12: 902-908.
- [20] 周义辉, 向阳. 糖皮质激素治疗活动性类风湿关节炎的疗效观察. *临床合理用药杂志*. 2013, 6(9): 57.
- Zhou Yihui, Xiangyang. Glucocorticoid treatment of active rheumatoid arthritis. *Journal of Clinical Medicine*. 2013, 6(9): 57.
- [21] 柏华民, 吐苏娜依·吐拉克. 糖皮质激素治疗风湿病引发骨质疏松 56 例临床分析. *陕西医学杂志*, 2013, 08: 1034-1036.
- Bo Huamin, Tu Su Na Yi · Tulak. Glucocorticoid treatment of rheumatoid arthritis caused by 56 cases of clinical analysis. *Shaanxi Medical Journal*, 2013, 08: 1034-1036.

(收稿日期: 2017-10-02; 修回日期: 2018-01-17)