

Duchenne 型肌营养不良症患者大腿肌肉 T₂ mapping 成像研究

梁颖茵 操基清 凌坚 林尔坚 李鸣 张成

【摘要】目的 采用 T₂ mapping 成像测定 Duchenne 型肌营养不良症患者大腿肌肉 T₂ 弛豫时间, 以评价 T₂ mapping 成像在 Duchenne 型肌营养不良症诊断中的价值。**方法** 共 16 例 Duchenne 型肌营养不良症患者, 均行临床严重程度分级, 常规 MRI (横断面 T₁WI、T₂WI、频谱衰减反转恢复序列-T₂WI 脂肪抑制像) 行大腿肌肉 T₁WI 脂肪浸润分级, T₂ mapping 成像测定 T₂ 弛豫时间。Spearman 秩相关分析评价 T₂ 弛豫时间与 T₁WI 脂肪浸润程度和临床严重程度的相关性。**结果** 与正常对照者相比, Duchenne 型肌营养不良症患者大收肌、长收肌、股直肌、股中间肌、股内侧肌、股外侧肌、股二头肌和半膜肌共 8 块肌肉 T₂ 弛豫时间延长 (均 $P < 0.05$), 其中大收肌、股中间肌、股外侧肌、股二头肌、股直肌、长收肌和股内侧肌 T₂ 弛豫时间与 T₁WI 脂肪浸润程度呈正相关 (均 $P < 0.05$), 大收肌和半膜肌 T₂ 弛豫时间与临床严重程度呈正相关 (均 $P < 0.05$); T₂ 弛豫时间与 T₁WI 脂肪浸润程度和临床严重程度均呈正相关者仅大收肌 ($r_s = 0.867$, $P = 0.000$; $r_s = 0.651$, $P = 0.005$)。**结论** T₂ 弛豫时间测定可用于量化和客观分析 Duchenne 型肌营养不良症的严重程度, 大收肌是反映临床严重程度的最理想肌肉。

【关键词】 肌营养不良, 杜氏; 腿; 磁共振成像

Study on T₂ mapping in thigh muscles of patients with Duchenne muscular dystrophy

LIANG Ying-yin¹, CAO Ji-qing¹, LING Jian², LIN Er-jian², LI Ming³, ZHANG Cheng¹

¹Department of Neurology, ²Department of Radiology, ³Department of General Medicine, the First Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510080, Guangdong, China

Corresponding author: ZHANG Cheng (Email: zhangch6@mail.sysu.edu.cn)

【Abstract】 Objective Use T₂ mapping to evaluate the fatty infiltration of thigh muscles in Duchenne muscular dystrophy (DMD) patients, so as to analyze the value of T₂ mapping and T₂ relaxation time in the diagnosis of DMD. **Methods** Sixteen DMD patients who were admitted from January 2004 to January 2013 in our hospital and were diagnosed by clinical confirmation and gene detection have participated into this study. These 16 male patients formed the DMD group. Six age- and sex-matched healthy boys were selected as control group. Clinical functional scale, thigh axial T₁WI-turbo spin echo (TSE), T₂WI-TSE, spectral attenuated inversion recovery (SPAIR)-T₂WI and T₂ mapping were performed in both 2 groups. T₁WI fatty infiltration scale and T₂ relaxation time were assessed in adductor magnus, gracilis, adductor longus, sartorius, rectus femoris, vastus intermedius, vastus medialis, vastus lateralis, biceps femoris, semitendinosus and semimembranosus. Spearman rank correlation was conducted to assess the correlation between T₂ relaxation time and T₁WI fatty infiltration scale or clinical functional scale. **Results** Compared with control group, the T₂ relaxation time of 8 muscles (adductor magnus, adductor longus, rectus femoris, vastus intermedius, vastus medialis, vastus lateralis, biceps femoris and semimembranosus) in DMD group were prolonged ($P < 0.05$, for all). The longest average T₂ relaxation time was found in adductor magnus. The T₂ relaxation time of adductor magnus, vastus intermedius, vastus lateralis, biceps femoris, rectus femoris, adductor longus and vastus medialis was positively correlated with T₁WI fatty infiltration scale ($P < 0.05$, for all), and the T₂ relaxation time of adductor magnus and semimembranosus was positively correlated with clinical functional scale ($P < 0.05$, for all). A positive correlation was found in adductor magnus between T₂ relaxation time and both T₁WI fatty infiltration scale

doi: 10.3969/j.issn.1672-6731.2015.06.004

作者单位: 510080 广州, 中山大学附属第一医院神经科 [梁颖茵、操基清 (现在湖北省武汉市中心医院神经内科, 邮政编码: 430014)、张成], 医学影像科 (凌坚、林尔坚), 内科 (李鸣)

通讯作者: 张成 (Email: zhangch6@mail.sysu.edu.cn)

($r_s = 0.867, P = 0.000$) and clinical functional scale ($r_s = 0.651, P = 0.005$). **Conclusions** T_2 relaxation time could be used in the quantitative and objective analysis of DMD clinical severity, and adductor magnus was considered to be the most valuable muscle to reflect the clinical severity of DMD.

【Key words】 Muscular dystrophy, Duchenne; Leg; Magnetic resonance imaging

Duchenne型肌营养不良症(DMD)是我国最常见的X连锁隐性遗传性疾病,系细胞骨架蛋白——抗肌萎缩蛋白(dystrophin)缺失或减少所致,导致肌膜不稳定,肌细胞坏死,脂肪、纤维结缔组织填充。临床特征为进行性四肢近端骨骼肌萎缩、无力,尤以骨盆带肌无力显著。患者一般于3~5岁隐匿起病,病情进行性进展,约12岁丧失行走能力,多于20岁死于呼吸和(或)循环衰竭。研究显示,Duchenne型肌营养不良症患者肌肉脂肪浸润情况是反映病情严重程度的重要指标^[1]。 T_1WI 可以直观显示肌肉脂肪浸润,是目前观察Duchenne型肌营养不良症患者肌肉脂肪浸润的主要方法,但由于基于形态学,依赖检查者的主观判断,故不能作为定量分析手段。另有研究显示,异常脂肪浸润可出现 T_2 弛豫时间延长, T_2 mapping成像是定量计算 T_2 弛豫时间的方法,可以反映活体组织代谢情况并具有无创性优点^[2]。本研究采用 T_2 mapping成像定量分析Duchenne型肌营养不良患儿肌肉脂肪浸润情况,实现兼顾结构像和功能像的分析,以期动态观察病情、预后随访、治疗后复查提供依据。

对象与方法

一、研究对象

1. 纳入标准 Duchenne型肌营养不良症的诊断采用1991年欧洲神经肌肉病中心标准^[3],包括发病年龄、肌无力特点、无肌阵挛和感觉异常、丧失行走能力年龄、血清肌酸激酶(CK)水平、电生理学检查、肌肉病理学检查、dystrophin蛋白检测、基因型和家族史。本研究经中山大学附属第一医院道德伦理委员会审核批准,所有患儿及其监护人知情同意并签署知情同意书。

2. 排除标准 Becker型肌营养不良症(BMD)患者、中间型肌营养不良症(IMD)患者,以及发热、不能配合检查和检查部位外伤者。

3. 临床资料 (1)Duchenne型肌营养不良症组(DMD组):根据上述纳入与排除标准,选择2004年1月-2013年1月在我院神经科就诊并经多重连接

依赖性探针扩增(MLPA)基因检测明确诊断的Duchenne型肌营养不良患儿共16例,均为男性;年龄3~17岁,中位年龄7.50岁。采用Angelini等^[4]方法进行临床严重程度分级,1级,行走自如,上下楼梯无需他人帮助;2级,能够行走,但明显摇摆步态,上下楼梯需他人帮助;3级,行走不能,大部分日常生活活动需他人帮助;4级,卧床,生活完全不能自理。本组患儿临床严重程度分级为1级4例、2级10例、3级2例。(2)正常对照组(对照组):选择同期在我院进行体格检查的健康对照者6例,均为男性;年龄4~13岁,中位年龄5岁。两组受试者年龄($Z = 1.450, P = 0.367$)比较,差异无统计学意义,具有可比性。

二、研究方法

1. MRI常规检查 (1)扫描序列:所有受试者均行大腿MRI常规检查。采用荷兰Philips公司生产的Achieva 1.5T双梯度场强MRI扫描仪,最大梯度场强33 mT/m,梯度切换率180 mT/(m·ms)。4通道SENSE-body线圈。① T_1WI -快速自旋回波序列(TSE)。重复时间(TR)为500 ms,回波时间(TE)为18 ms,视野(FOV)230 mm×270 mm,矩阵180×210,带宽250 Hz,分辨率1 mm×1.30 mm×5 mm,层厚5 mm、层间距0.50 mm,扫描层数28层,以大腿中段为中心行横断面扫描。② T_2WI -TSE。重复时间为4000 ms,回波时间100 ms,扫描视野230 mm×270 mm,矩阵252×285,带宽135 Hz,分辨率1 mm×1.30 mm×5 mm,层厚5 mm、层间距0.50 mm,共扫描28层,以大腿中段为中心行横断面扫描。③频谱衰减反转恢复序列(SPAIR)- T_2WI 脂肪抑制像。重复时间3462 ms,回波时间710 ms,反转时间90 ms,反转角度(FA)90°,扫描视野230 mm×270 mm,矩阵568×366,带宽227.70 Hz,分辨率1 mm×1.30 mm×5 mm,层厚5 mm、层间距0.50 mm,扫描时间268 s、层数28层,以大腿中段为中心行横断面扫描。(2)评价指标:观察大腿肌肉形态、脂肪浸润和水肿范围。参照Kim等^[5]方法进行 T_1WI 脂肪浸润分级(图1),0级,无脂肪浸润,信号强度均一;1级,极轻度脂

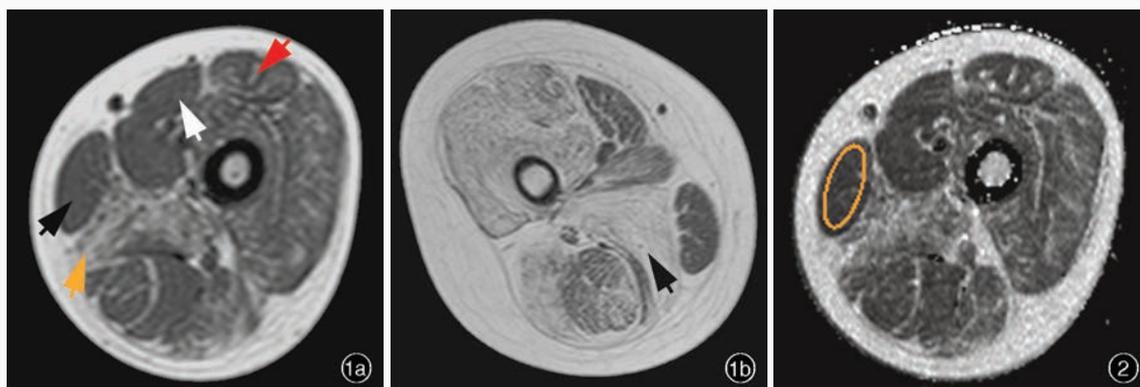


图 1 大腿横断面 T₁WI 显示肌肉脂肪浸润分级 1a 右侧大腿股薄肌 0 级(黑箭头所示), 缝匠肌 1 级(白箭头所示), 股直肌 2 级(红箭头所示), 大收肌 3 级(黄箭头所示) 1b 左侧大腿大收肌 4 级(箭头所示) **图 2** 大腿中段股薄肌 T₂ mapping 成像兴趣区的选择(黄色圆圈所示), T₂ 弛豫时间为 38.85 ms

Figure 1 Thigh axial T₁WI showed fatty infiltration scale. Right gracilis (grade 0, black arrow indicates), sartorius (grade 1, white arrow indicates), rectus femoris (grade 2, red arrow indicates) and adductor magnus (grade 3, yellow arrow indicates; Panel 1a). Left adductor magnus (grade 4, arrow indicates; Panel 1b). **Figure 2** T₂ mapping ROI of the gracilis in middle thigh (yellow circle indicates), T₂ relaxation time was 38.85 ms.

肪浸润,大部分信号强度均一,仅可见极少的散在高信号;2级,轻度脂肪浸润,可见斑片状高信号并累及所检肌肉体积的30%以下;3级,中度脂肪浸润,累及所检肌肉体积的30%~60%,但肌肉与皮下脂肪间的分界较清晰;4级,重度脂肪浸润,累及所检肌肉体积的60%以上,且肌肉与皮下脂肪间的分界不明显。

2. T₂ mapping 成像 获取 MRI 常规扫描图像后,行大腿中段 T₂ mapping 成像,计算 T₂ 弛豫时间。(1)多回波快速自旋回波序列(ME-TSE):重复时间 2000 ms,回波时间 10~90 ms,即扫描 8 个回波,每个回波以 10 ms 递增,反转角度 90°,视野 230 mm×270 mm,矩阵 568×366,带宽 234.70 Hz,分辨率 0.60 mm×0.60 mm×5 mm,层厚为 5 mm、层间距为 0.50 mm,SENCE 加速因子为 1,扫描层数 18 层,以大腿中段为中心行横断面扫描。参照 Glaser^[6]方法计算 T₂ 弛豫时间。(2)兴趣区(ROI)选择和 T₂ 弛豫时间测定:选择显示目标肌肉最清晰层面作为兴趣区选择区域,一般选择大腿中段层面,观察大收肌、股薄肌、长收肌、缝匠肌、股直肌、股中间肌、股内侧肌、股外侧肌、股二头肌、半腱肌、半膜肌。采用荷兰 Philips 公司生产的 DICOM Viewer 软件中的 Ellipse 或 Smoothed Polygon 工具描绘出肌肉轮廓,直接读取 T₂ 弛豫时间(图 2)。

三、统计分析方法

采用 SPSS 13.0 统计软件进行数据处理与分析。计量资料以中位数和四分位数间距[M(P₂₅,

P₇₅)]表示,采用 Mann-Whitney U 检验;T₂ 弛豫时间与脂肪浸润程度和临床严重程度的相关性采用 Spearman 秩相关分析。以 P ≤ 0.05 为差异具有统计学意义。

结 果

一、MRI 常规检查

Duchenne 型肌营养不良症患儿大腿肌肉 T₁WI 脂肪浸润累积分级以大收肌最高(39 级),其次依次为股二头肌(34 级),股外侧肌和股中间肌(32 级),股内侧肌(31 级),股直肌(30 级),半膜肌、半腱肌和长收肌(26 级),缝匠肌(20 级),股薄肌(17 级)。

二、T₂ mapping 成像

1. T₂ 弛豫时间测定 与对照组相比,DMD 组患儿大收肌、长收肌、股直肌、股中间肌、股内侧肌、股外侧肌、股二头肌、半膜肌共 8 块肌肉 T₂ 弛豫时间延长,差异具有统计学意义(均 P < 0.05);而股薄肌、缝匠肌、半腱肌 T₂ 弛豫时间组间差异无统计学意义(均 P > 0.05,表 1)。

2. T₂ 弛豫时间与脂肪浸润程度的相关分析 上述 8 块肌肉 T₂ 弛豫时间与 T₁WI 脂肪浸润程度的 Spearman 秩相关分析显示,大收肌、股中间肌、股外侧肌、股二头肌、股直肌、长收肌和股内侧肌 T₂ 弛豫时间与 T₁WI 脂肪浸润程度呈正相关(均 P < 0.05);而半膜肌二者无关联性(P > 0.05,表 2)。

3. T₂ 弛豫时间与临床严重程度的相关分析 上述 8 块肌肉 T₂ 弛豫时间与临床严重程度的 Spearman

表1 DMD组与对照组受试者大腿肌肉T₂弛豫时间的比较
[M(P₂₅, P₇₅), ms]

Table 1. Comparison of thigh muscle T₂ relaxation time between DMD group and control group [M (P₂₅, P₇₅), ms]

Thigh muscle	Control	DMD	Z value	P value
Adductor magnus	40.63 (36.43, 40.98)	79.68 (52.61, 100.24)	2.683	0.002
Gracilis	45.57 (42.12, 49.30)	45.86 (43.53, 48.64)	0.000	1.000
Adductor longus	38.63 (33.84, 40.22)	44.69 (41.46, 52.95)	2.460	0.008
Sartorius	48.02 (34.42, 48.51)	50.11 (47.94, 56.07)	1.677	0.109
Rectus femoris	40.51 (34.83, 40.65)	49.03 (44.64, 59.20)	2.683	0.002
Vastus intermedius	42.88 (34.66, 44.21)	53.46 (45.66, 71.82)	2.460	0.008
Vastus medialis	38.83 (34.91, 39.41)	55.14 (46.03, 81.44)	2.683	0.002
Vastus lateralis	43.30 (42.90, 50.06)	58.28 (49.93, 87.91)	2.124	0.033
Biceps femoris	45.69 (41.35, 47.83)	59.95 (54.09, 76.51)	2.460	0.008
Semitendinosus	45.45 (38.98, 49.46)	49.17 (46.75, 55.24)	1.230	0.254
Semimembranosus	41.53 (36.24, 43.59)	51.69 (43.77, 60.96)	2.236	0.023

DMD, Duchenne muscular dystrophy, Duchenne 型肌营养不良症

秩相关分析显示,大收肌和半膜肌T₂弛豫时间与临床严重程度呈正相关(均 $P < 0.05$),长收肌、股直肌、股中间肌、股内侧肌、股外侧肌和股二头肌二者无关联性(均 $P > 0.05$,表3)。

讨 论

原子核从激化状态回复到平衡排列状态的过程称为弛豫过程,该过程所需要的时间称为弛豫时间。弛豫时间描述了核自旋磁矩从不平衡恢复到平衡的动态过程。由于弛豫时间可以直接反映不同物质内部核自旋磁矩的相互作用,因此可以用来区分不同物质。横向弛豫时间即T₂弛豫时间,描述了垂直于磁场方向的核自旋磁矩从最大值衰减至37%所需时间。不同运动单位肌肉的T₂弛豫时间不同,取决于组织含水量以及水分子和其他大分子的相互作用^[7-8]。例如,肌肉收缩时,不同运动单位募集时间不同,水分子与其他大分子的相互作用亦不同,故T₂弛豫时间各异。在炎症、脂肪浸润和纤维化的病理生理学过程中,水分子活动受制,可出现T₂弛豫时间延长。T₂ mapping 成像即是能够定量计算T₂弛豫时间的方法。T₂ mapping 成像回波次数越多、测量越准确,但扫描时间延长,本研究扫描8个回波,回波时间为10~90 ms。

根据Duchenne型肌营养不良症膜缺陷理论^[9], dystrophin蛋白缺失导致肌膜在肌肉收缩时易损伤破裂,疾病早期表现为肌细胞破坏、内容物流出、炎

性细胞浸润^[10]。随着病程进展,纤维结缔组织增生,脂肪浸润加重,至疾病晚期,肌细胞严重缺失,肌纤维间隙被大量脂肪和纤维结缔组织填充。因此,通过测定Duchenne型肌营养不良症患者T₂弛豫时间可以反映病情严重程度。

在本研究中,MRI常规检查可以直观显示Duchenne型肌营养不良症患者肌肉受累顺序与严重程度不一致,T₂ mapping 成像同样也显示出这一特点。MRI常规检查可见Duchenne型肌营养不良症患者大收肌T₁WI脂肪浸润累积分级最高,其次依次为股二头肌、股外侧肌、股中间肌、股内侧肌、股直肌、半膜肌、半腱肌、长收肌、缝匠肌,股薄肌最低。提示在Duchenne型肌营养不良症患者大腿肌群中,以大收肌受累最早、最严重,股薄肌受累最轻,与国外

研究结果相一致^[11]。T₂ mapping 成像显示大收肌T₂弛豫时间最长,其次依次是股四头肌、长收肌,股薄肌最短,与T₁WI脂肪浸润分级相一致,但T₂弛豫时间更敏感。同一T₁WI脂肪浸润分级的肌肉组织其T₂弛豫时间可有所不同。尚待进一步研究寻找反映疾病严重程度最敏感的肌肉。

本研究Duchenne型肌营养不良症患者大收肌、长收肌、股直肌、股中间肌、股内侧肌、股外侧肌、股二头肌和半膜肌T₂弛豫时间较对照组延长(均 $P < 0.05$),其中以大收肌T₂弛豫时间最长(中位值为79.68 ms)。除半膜肌外,其余肌肉T₂弛豫时间均与T₁WI脂肪浸润程度呈正相关(均 $P < 0.05$),提示T₂弛豫时间可以较理想地反映脂肪浸润程度,而且,与T₁WI对比,T₂弛豫时间是较为客观的指标,有利于追踪研究。为探讨T₂弛豫时间评价临床严重程度的价值,我们进一步分析T₂弛豫时间与临床严重程度的相关性,结果显示,仅大收肌和半膜肌T₂弛豫时间与临床严重程度呈正相关(均 $P < 0.05$)。考虑到半膜肌T₂弛豫时间与T₁WI脂肪浸润程度的相关性不显著,我们认为,大收肌与临床严重程度的相关性较半膜肌更有意义,并提出大收肌T₂ mapping 成像是反映临床严重程度的最理想指标。本组有2例不能行走患儿,大收肌T₂弛豫时间超过140 ms,推测大收肌T₂弛豫时间超过140 ms时丧失行走能力,但这一推论尚待进一步扩大样本量加以验证。

表 2 大腿肌肉 T₂ 弛豫时间与 T₁WI 脂肪浸润程度的 Spearman 秩相关分析

Table 2. Results of Spearman rank correlation between T₂ relaxation time and T₁WI fatty infiltration scale of eight thigh muscles

Thigh muscle	r, value	P value
Adductor magnus	0.867	0.000
Adductor longus	0.535	0.033
Rectus femoris	0.604	0.013
Vastus intermedius	0.838	0.000
Vastus medialis	0.529	0.035
Vastus lateralis	0.795	0.000
Biceps femoris	0.616	0.011
Semimembranosus	0.267	0.317

表 3 大腿肌肉 T₂ 弛豫时间与临床严重程度的 Spearman 秩相关分析

Table 3. Results of Spearman rank correlation between T₂ relaxation time and clinical functional scale of eight thigh muscles

Thigh muscle	r, value	P value
Adductor magnus	0.651	0.005
Adductor longus	0.198	0.446
Rectus femoris	0.412	0.100
Vastus intermedius	0.304	0.236
Vastus medialis	0.217	0.403
Vastus lateralis	0.304	0.236
Biceps femoris	0.456	0.066
Semimembranosus	0.564	0.018

综上所述, MRI 常规检查可以直观显示 Duchenne 型肌营养不良症患者肌肉形态变化, T₂ mapping 成像可直接量化和客观分析 Duchenne 型肌营养不良症严重程度, 二者相结合可以实现对 Duchenne 型肌营养不良症患者肌肉结构像和功能像的准确评价。

参 考 文 献

[1] Wren TA, Bluml S, Tseng - Ong L, Gilsanz V. Three - point technique of fat quantification of muscle tissue as a marker of disease progression in Duchenne muscular dystrophy: preliminary study. *AJR Am J Roentgenol*, 2008, 190:W8-12.

[2] Kim HK, Serai S, Merrow AC, Wang L, Horn PS, Laor T. Objective measurement of minimal fat in normal skeletal muscles of healthy children using T2 relaxation time mapping (T2 maps) and MR spectroscopy. *Pediatr Radiol*, 2014, 44:149-157.

[3] Jennekens FG, ten Kate LP, de Visser M, Wintzen AR. Diagnostic criteria for Duchenne and Becker muscular dystrophy and myotonic dystrophy. *Neuromuscul Disord*, 1991, 1:389-391.

[4] Angelini C, Semplicini C, Ravaglia S, Moggio M, Comi GP, Musumeci O, Pegoraro E, Tonin P, Filosto M, Servidei S, Morandi L, Crescimanno G, Marrosu G, Siciliano G, Mongini T, Toscano A; Italian Group on GSD II. New motor outcome function measures in evaluation of late - onset Pompe disease before and after enzyme replacement therapy. *Muscle Nerve*, 2012, 45:831-834.

[5] Kim HK, Laor T, Horn PS, Racadio JM, Wong B, Dardzinski BJ. T2 mapping in Duchenne muscular dystrophy: distribution of disease activity and correlation with clinical assessments.

Radiology, 2010, 255:899-908.

[6] Glaser C. New technique of cartilage imaging: T2 relaxation time and diffusion weighted MR imaging. *Radiol Clin North Am*, 2005, 43:641-653.

[7] Prior BM, Foley JM, Jayaraman RC, Meyer RA. Pixel T2 distribution in functional magnetic resonance images of muscle. *J Appl Physiol* (1985), 1999, 87:2107-2114.

[8] Dautry R, Bousson V, Manelfe J, Perozziello A, Boyer P, Loriaut P, Koch P, Silvestre A, Schouman-Claeys E, Laredo JD, Dallaudière B. Correlation of MRI T2 mapping sequence with knee pain location in young patients with normal standard MRI. *JBR-BTR*, 2014, 97:11-16.

[9] Petrof BJ, Shrager JB, Stedman HH, Kelly AM, Sweeney HL. Dystrophin protects the sarcolemma from stresses developed during muscle contraction. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1993, 90:3710-3714.

[10] McDouall RM, Dunn MJ, Dubowitz V. Nature of the mononuclear infiltrate and the mechanism of muscle damage in juvenile dermatomyositis and Duchenne muscular dystrophy. *J Neurol Sci*, 1990, 99(2/3):199-217.

[11] Marden FA, Connolly AM, Siegel MJ, Rubin DA. Compositional analysis of muscle in boys with Duchenne muscular dystrophy using MR imaging. *Skeletal Radiol*, 2005, 34:140-148.

(收稿日期:2015-04-17)

本期广告目次

欧来宁(石药集团欧意药业有限公司)	封二
泰嘉(深圳信立泰药业股份有限公司)	封三
恩必普(石药集团恩必普药业有限公司)	封四