

· 临床研究 ·

磁共振脂肪定量技术评价甲状腺相关眼病的活动性

刘刚¹ 朱蓉蓉² 盛迅伦³ 焦华杰² 哈若水²

¹西北民族大学医学院,兰州 730000;²宁夏回族自治区人民医院医学影像中心,银川 750002;

³宁夏回族自治区人民医院眼科医院,银川 750001

刘刚现在阜阳市人民医院影像中心 236000

通信作者:哈若水,Email:ruoshui_ha@sina.com

【摘要】 目的 探讨磁共振脂肪定量技术(MR mDixon-quant)评价甲状腺相关眼病(TAO)活动性的价值。**方法** 采用病例对照设计,收集2016年9月至2018年3月宁夏回族自治区人民医院符合Mourits诊断标准的TAO患者50例100眼,根据临床活动度评分(CAS)将TAO患者分为活动组(CAS \geq 3分,29例58眼)和非活动组(CAS $<$ 3分,21例42眼)。同期收集23例46眼健康志愿者作为正常对照组。所有受试者均行眼眶MR mDixon-quant序列检查,分别测量TAO活动组、TAO非活动组和正常对照组眼眶脂肪含量及眼球突出度。应用Spearman秩相关分析评价TAO患者眼眶脂肪含量与CAS评分的相关性,采用受试者工作特征曲线(ROC曲线)评价脂肪含量预测TAO活动性的效能,采用Kappa分析评价眼眶脂肪含量与CAS诊断标准的一致性,眼眶脂肪含量及眼球突出度测量观察者内、观察者间的重复性分析采用组内相关系数(ICC)评价。

结果 TAO活动组、TAO非活动组和正常对照组眼眶脂肪含量分别为(85.190 \pm 4.346)%、(88.715 \pm 5.686)%和(82.345 \pm 5.445)%,组间总体比较差异有统计学意义($F=17.072, P<0.001$),其中TAO活动组和TAO非活动组眼眶脂肪含量均较对照组升高,TAO非活动组眼眶脂肪含量较TAO活动组高,差异均有统计学意义(均 $P<0.001$),TAO活动组、TAO非活动组和正常对照组眼球突出度分别为(20.221 \pm 1.714)、(20.855 \pm 2.103)和(15.363 \pm 1.667)mm,组间总体比较差异有统计学意义($F=126.298, P<0.01$),其中TAO活动组和TAO非活动组眼球突出度均高于正常对照组,差异均有统计学意义(均 $P<0.01$)。TAO活动组与TAO非活动组眼球突出度比较,差异无统计学意义($P>0.05$),TAO患者眼眶脂肪含量与CAS评分呈负相关($r_s=-0.443, P<0.01$),眼眶脂肪含量与CAS诊断标准具有一致性(Kappa=0.431, $P<0.001$)。眼眶脂肪含量评价TAO活动性的ROC曲线下面积(AUC)为0.703,95%可信区间为0.595~0.810,以87.180%为临界值,诊断敏感度为74.14%(43/58),特异度为66.67%(28/42),阳性预测值为75.44%(43/57),阴性预测值为65.12%(28/43),准确度为71.00%(71/100)。眼眶脂肪含量观察者内、观察者间测量的ICC值分别为0.953和0.920,眼球突出度观察者内、观察者间测量的ICC值分别为0.935和0.917。**结论** mDixon-quant技术可定量测量眼眶脂肪含量,测量重复性较好,能较好地评估TAO活动性,有助于评估TAO的临床活动性。

【关键词】 甲状腺相关性眼病; mDixon-quant; 脂肪定量; 活动性

基金项目: 宁夏医学影像临床研究中心创新平台建设项目(2018DPG05006); 中央高校基本科研业务费项目(3192019179)

DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2019.12.008

Evaluation of thyroid-associated ophthalmopathy activity by using magnetic resonance fat quantification technology

Liu Gang¹, Zhu Rongrong², Sheng Xunlun³, Jiao Huajie², Ha Ruoshui²

¹Medical College of Northwest Minzu University, Lanzhou 730000, China; ²Medical Imaging Center, Ningxia Hui Autonomous Region People's Hospital, Yinchuan 750002, China; ³Ningxia Eye Hospital, Ningxia Hui Autonomous Region People's Hospital, Yinchuan 750001, China

Liu Gang is working at Imaging Center of Fuyang People's Hospital, Fuyang 236000, China

Corresponding author: Ha Ruoshui, Email: ruoshui_ha@sina.com

【Abstract】 Objective To explore the value of magnetic resonance fat quantification technology (MR mDixon-quant) in evaluating thyroid-associated ophthalmopathy (TAO) activity. **Methods** Case control study was

performed. Fifty patients (100 eyes) with TAO which met Mourits criterion were enrolled from September 2016 to March 2018 in Ningxia Hui Autonomous Region People's Hospital. The TAO patients were grouped by clinical activity score (CAS). Twenty nine patients (58 eyes) with $CAS \geq 3$ served as TAO active group, twenty one patients (42 eyes) with $CAS < 3$ served as TAO non-active group. Twenty three healthy subjects (46 eyes) were collected as normal control group at the same time. All subjects underwent orbital MR mDixon-quant and MR imaging. Orbital fat content (FF values) and exophthalmus was calculated on MR work-station. FF values and degree of exophthalmus were analyzed by analysis of variance. The correlation of FF values and CAS in TAO patients was conducted by Spearman rank correlation analysis. The cut-off values of FF in predicting TAO activity was determined by receiver operating characteristics (ROC) curve. The Kappa consistency test was chosen to assess the consistency of CAS and FF values. Intraclass correlation coefficient (ICC) were used to analyze the intra-observer and inter-observer repeatability of the FF values and the degree of exophthalmus. This study was approved by the Ethics Committee of Ningxia Hui Autonomous Region People's Hospital (No. 20160718). All the candidates signed informed consent. **Results** The FF values were $(85.190 \pm 4.346)\%$, $(88.715 \pm 5.686)\%$ and $(82.345 \pm 5.445)\%$ in TAO active group, TAO inactive group and normal control group, respectively, with a significant difference among the 3 groups ($F = 17.072$, $P < 0.001$). The FF values of TAO active group and TAO inactive group were significantly higher than that of control group, and the FF value of TAO active group was significantly lower than that of TAO inactive group (all at $P < 0.01$). The degrees of exophthalmos were (20.221 ± 1.714) , (20.855 ± 2.103) and (15.363 ± 1.667) mm in TAO active group, TAO inactive group and normal control group, respectively, with a significant difference among the three groups ($F = 126.298$, $P < 0.01$). The degrees of exophthalmos in TAO active group and TAO inactive group were significantly higher than that in normal control group (both at $P < 0.01$), there was no statistical difference in degrees of exophthalmos between TAO active group and TAO inactive group ($P < 0.05$). Spearman rank correlation revealed that FF value was negative correlated with CAS ($r_s = -0.443$, $P < 0.01$). The cut-off value of FF value was 87.180%, the sensitivity, specificity, positive predictive value, negative predictive value and accuracy were 74.14% (43/58), 66.67% (28/42), 75.44% (43/57), 65.12% (28/43) and 71.00% (71/100), respectively. There were consistencies of FF values with the CAS ($Kappa = 0.431$, $P < 0.001$). The intra-observe and inter-observer reproducibility were fairly good for FF value (ICC = 0.953, 0.920) and degree of exophthalmus (ICC = 0.935, 0.917). **Conclusions** MR mDixon-quant can quantitative measure orbital fat with good measurement repeatability. Fat quantification technology by MR is valuable in evaluating TAO activity.

[Key words] Thyroid-associated ophthalmopathy; mDixon-quant; Fat quantification; Activity

Found program: Ningxia Medical Imaging Clinical Research Center Innovation Platform Construction Project (2018DPG05006); Central University Basic Research Business Project (3192019179)

DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2019.12.008

甲状腺相关眼病(thyroid-associated ophthalmopathy, TAO)是一种与内分泌有关的免疫性疾病。TAO主要的临床症状为眼睑退缩、眼球突出、眼外肌运动障碍、复视等;严重时可导致视力下降,甚至致盲,影响患者的生活质量及美观^[1]。TAO根据病程分为活动期和非活动期,活动期使用糖皮质激素、免疫抑制剂等治疗效果较好,非活动期则选择眼眶放射治疗及手术治疗^[2]。因此,准确判断TAO的活动性对选择适合的治疗方案尤为重要。判断TAO的活动性主要依赖于临床活动度评分(clinical activity score, CAS),但有研究表明CAS的主观性强且准确度较低^[3-4]。眼眶脂肪分化是TAO发生和持续的核心环节,脂肪分化导致脂肪组织体积增大,引起眼球突出等一系列临床症状^[5-6]。磁共振(magnetic resonance, MR)脂肪定量测量技术(mDixon-quant)是近几年发展起来的一种能精准测量

脂肪含量的MR新方法,评价椎体脂肪含量的测量结果与活检结果、模体检验等检测结果的一致性较好^[7-9]。本研究旨在通过mDixon-quant技术精确测量眼眶球后脂肪含量,探讨其评价TAO活动性的临床应用价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料

采用病例对照研究设计。收集2016年10月至2018年3月于宁夏回族自治区人民医院眼科或内分泌科确诊为TAO的患者50例100眼。纳入标准:(1)符合TAO的Mourits诊断标准^[10];(2)有甲状腺功能亢进病史;(3)核磁共振成像(nuclear magnetic resonance imaging, MRI)发现眼外肌肌腹增粗。排除标准:(1)眼眶计算机断层扫描(computed tomography, CT)或

MRI 检查发现有其他原因引起的眼突症状;(2)接受过免疫抑制治疗或放射治疗等治疗;(3)导致突眼的非 Graves 眼病患者,如近视、Cushing 综合征、眶假瘤、肥胖症、眶蜂窝织炎、特发性肌炎、横纹肌瘤、眶淋巴瘤、脑膜瘤等。采用 CAS 评价 TAO 的活动性:(1)自发性的眼球后疼痛;(2)眼球运动时伴有疼痛;(3)眼睑充血;(4)眼睑水肿;(5)球结膜充血;(6)球结膜水肿;(7)眼阜水肿。患者临床表现符合以上任 1 点者评 1 分,定义 CAS ≥ 3 分为 TAO 活动期。按 CAS 评分标准分组;活动期(TAO 活动组)29 例 58 眼,其中男 8 例 16 眼,女 21 例 42 眼;年龄 16~68 岁,平均(36.21 \pm 11.94)岁。TAO 非活动组 21 例 42 眼,其中男 9 例 18 眼,女 12 例 24 眼,年龄 22~63 岁,平均(39.57 \pm 13.43)岁。健康志愿者(正常对照组)23 人 46 眼,其中男 7 人 14 眼,女 16 人 32 眼;年龄 24~63 岁,平均(34.78 \pm 12.14)岁。3 个组受试者性别、年龄、体质量指数(body mass index, BMI)总体比较,差异均无统计学意义(均 $P>0.05$) (表 1)。本研究经宁夏回族自治区人民医院伦理委员会批准(批文号:20160718),所有受试者均被告知潜在的风险及收益及进一步的救治措施,并签署知情同意书。

表 1 TAO 活动组、TAO 非活动组和正常对照组一般资料比较

组别	例数	性别 (男/女, n/n)*	年龄 (mean \pm SD, 岁)#	BMI(mean \pm SD, kg/m ²)#
正常对照组	23	7/16	34.78 \pm 12.14	23.94 \pm 3.30
TAO 活动组	29	8/21	36.21 \pm 11.94	24.06 \pm 3.13
TAO 非活动组	21	9/12	39.57 \pm 13.43	25.21 \pm 3.09
χ^2/F 值		1.378	0.854	1.068
P 值		0.502	0.430	0.349

注:TAO:甲状腺相关眼病;BMI:体质量指数(*: χ^2 检验;#:单因素方差分析)

1.2 方法

1.2.1 MR 检查参数设置 采用 Philips Ingenia 3.0T 磁共振扫描仪对所有研究对象行眼眶 MR mDixon-quant 序列及常规 MR 序列检查。设置 mDixon-quant 扫描参数:TR 为 8.7 ms, TE 为 1.42 ms, 翻转角为 3°, 体素为 1.2 mm \times 1.19 mm \times 6 mm, 扫描层厚为 6 mm, 视野为 200 mm \times 200 mm \times 60 mm, 矩阵为 168 \times 168, 激励次数为 2。

1.2.2 眼眶脂肪含量测量 扫描完成后,在 Philips 3.0 MR 脂肪定量软件中测量眼眶脂肪含量(%). 伪彩图模式显示,于肌锥内脂肪面积最大的轴位层面(视神经眶内段全程显示于同一水平)选择感兴趣区

(regions of interest, ROI) 进行测量,ROI 选择在视神经前中 1/3 水平,ROI 的面积为 24 mm² (16 个像素),ROI 位于眼眶脂肪内,避开血管、视神经及脂肪外结构。

1.2.3 眼球突出度测量 在 Philips 3.0 MR 后处理工作站中测量眼球突出度。纳入测量的图像标准为:视神经眶内段全程显示于同一水平面,双侧眼球位置对称,眶外缘处于最低点。以此测量标准的图像作为测量平面,在 T2WI STIR 中选择眼眶外侧壁颧骨眶突水平位观测最远点做连线,在轴位观测眼环弧度最远点做连线的垂直线,测量该垂直线长度即为 MR 测量法所得眼球突出度绝对值。

1.2.4 mDixon-quant 评估 TAO 活动性效能 绘制受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC) 曲线,计算曲线下面积(area under curve, AUC),选取最佳诊断敏感度及特异度的临界值。

1.2.5 眼眶脂肪含量及眼球突出度测量重复性检验 在研究的总体样本中通过抽签法随机抽取 20 眼受试者图像,由 2 名有经验的观察者独立进行眼眶脂肪含量及眼球突出度分析,其中 1 个观察者在 14 d 后再重复分析 1 次。分别计算观察者内和观察者间眼眶脂肪含量及眼球突出度的重复性。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 19.0 统计学软件(美国 IBM 公司)进行统计分析,定量资料经 K-S 检验符合正态分布,以 mean \pm SD 表示。TAO 活动组、TAO 非活动组和正常对照组间性别构成比的比较采用 χ^2 检验,年龄、BMI、脂肪含量和眼球突出度均数经 Levene 检验呈方差齐性,3 个组间各数据资料总体比较采用单因素方差分析,组间两两比较采用 LSD- t 检验。显著性检验水准 $\alpha=0.05$ 。应用 Spearman 秩相关分析评价 TAO 患者眼眶脂肪含量与 CAS 评分的相关性。眼眶脂肪含量与 CAS 诊断标准的一致性分析采用 Kappa 检验, Kappa 值 ≥ 0.4 为一致性较好。眼眶脂肪含量及眼球突出度测量观察者内、观察者间的重复性分析采用组内相关系数(intra-class correlation coefficients, ICC) 评价, ICC >0.8 为重复性较好。

2 结果

2.1 各组眼眶脂肪含量的比较

各组眼眶脂肪含量总体比较,差异有统计学意义($F=17.072, P<0.01$),其中 TAO 活动组和 TAO 非活动组眼眶脂肪含量均较正常对照组明显升高,TAO 活动组眼眶脂肪含量低于 TAO 非活动组,差异均有统计学意义(均 $P<0.01$) (图 1, 表 2)。

2.2 各组眼球突出度的比较

各组眼球突出度总体比较, 差异有统计学意义 ($F = 126.30, P < 0.01$), 其中 TAO 活动组和 TAO 非活动组眼球突出度较正常对照组增加, 差异均有统计学意义 (均 $P < 0.01$); TAO 活动组与 TAO 非活动组眼球突出度比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$) (图 2, 表 2)。

表 2 各组眼眶脂肪含量及眼球突出度比较 (mean±SD)

组别	眼数	眼眶脂肪含量 (%)	眼球突出度 (mm)
正常对照组	46	82.345±5.445	15.363±1.667
TAO 活动组	58	85.190±4.346 ^a	20.221±1.714 ^a
TAO 非活动组	42	88.715±5.686 ^{ab}	20.855±2.103 ^a
F 值		17.072	126.298
P 值		<0.001	<0.001

注: 与正常对照组比较, ^a $P < 0.05$; 与 TAO 活动组比较, ^b $P < 0.05$ (单因素方差分析, LSD-*t* 检验) TAO: 甲状腺相关眼病

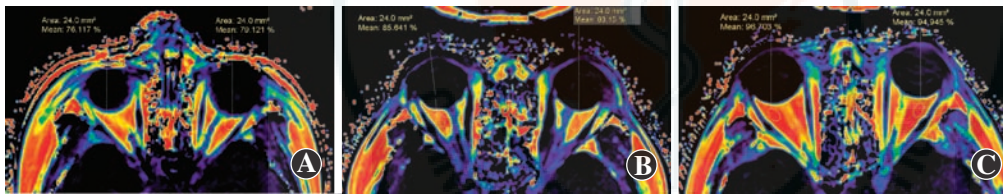


图 1 各组横轴位眼眶 MR mDixon-quant 序列检查 A: 正常对照组眼眶脂肪含量右眼为 76.117%, 左眼为 79.121% B: TAO 活动组眼眶脂肪含量右眼为 85.641%, 左眼为 83.150% C: TAO 非活动组眼眶脂肪含量右眼为 95.703%, 左眼为 94.945%

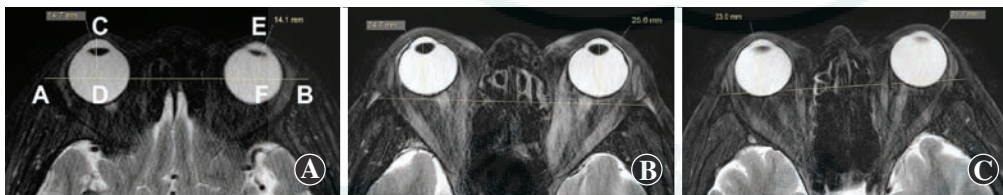


图 2 各组横轴位眼眶 MR T2WI STIR 序列检查 AB 为眶外缘连线, 右眼 CD 和左眼 EF 为角膜到联线的垂直距离即眼球突出度 A: 正常对照组眼球突出度右眼为 14.7 mm, 左眼为 14.1 mm B: TAO 活动组眼球突出度右眼为 24.7 mm, 左眼为 25.6 mm C: TAO 非活动组眼球突出度右眼为 23.0 mm, 左眼为 21.2 mm

2.3 眼眶脂肪含量评估

TAO 活动性的效能 TAO 患者眼眶脂肪含量与 CAS 评分呈负相关 ($r_s = -0.443, P < 0.01$) (图 3)。

所有 TAO 患者眼眶脂肪含量评估 TAO 活动性的 AUC 为 0.703, 95% 可信区间为 0.595 ~ 0.810, 以 87.180% 为临界值, 诊断敏感度为 74.14% (43/58), 特异度为 66.67% (28/42), 阳性预测值为 75.44% (43/57), 阴性预测值为 65.12% (28/43), 准确度为 71.00% (71/100) (图 4)。TAO 活动组眼眶脂肪含量与 CAS 诊断标准具有较好的一致性 ($Kappa$ 值 = 0.431, $P < 0.001$)。

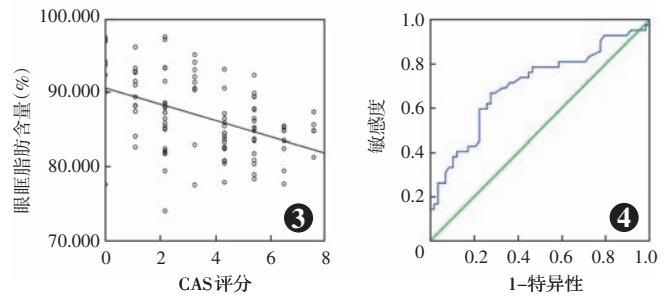


图 3 TAO 患者眼眶脂肪含量与 CAS 相关性散点图 眼眶脂肪含量与 CAS 评分呈负相关 ($r_s = -0.443, P < 0.01$) (Spearman 秩相关分析, $n = 100$) EF: 脂肪含量; CAS: 临床活动度评分 图 4 TAO 患者眼眶脂肪含量评估 TAO 活动性的 ROC 曲线 AUC 为 0.703 ($n = 100$)

2.4 眼眶脂肪含量及眼球突出度的观察者内和观察者间的重复性

随机抽取样本中眼眶脂肪含量及眼球突出度观察者内的 ICC 分别为 0.953 和 0.935; 观察者间的 ICC 范围为 0.920 和 0.917, 重复性均较好。

3 讨论

TAO 患者眼眶中脂肪容积及眼外肌厚度增加, 导致眼压升高、眼球突出度增加等症状^[5-6]。眼眶脂肪组织的增加是指脂肪细胞体积及脂肪细胞数目的同时增加。罗清礼^[11]述评指出脂肪组织本身具有内分泌功能, 可分泌多种生长因子、蛋白分子及脂肪细胞因子等, 其中部分因子和蛋白分子参与 TAO 的发生和发展。

眼眶脂肪含量变化是否与 TAO 的活动性有相关性, 是否在 TAO 活动性的判断中具有重要价值, 目前国内外相关报道较少。

mDixon-quant 技术是近几年新发展的用于脂肪定量的 MR 技术。该技术一次成像采集 6 个回波, 应用 T2 校正保证脂肪定量的准确性, 同时采用 7 峰值脂肪模型用于分离水和脂肪信号, 保证了水脂分离的可靠性和准确性, 从而提高定量脂肪测量的准确性。已有研究发现, mDixon-quant 技术测量在体与体外模拟实验条件下的脂肪含量具有较好的一致性^[12-13]。本研究结果显示, 应用 mDixon-quant 技术测量眼眶脂肪含

量的观察者内及观察者间 ICC 均较高,说明此方法可重复性较强。

mDixon-quant 近年来主要应用于肝脏脂肪含量的研究^[14],但很少涉及 TAO。本研究结果显示,活动期及非活动期 TAO 患者眼眶脂肪含量均高于对照组,其原因可能是活动期及非活动期眼眶脂肪细胞均发生不同程度的增生^[15],从而引起眼眶脂肪含量升高,该结果也证实脂肪细胞参与 TAO 的发病。本研究中同时发现非活动期眼眶脂肪含量明显高于活动期。推测其可能的原因为 TAO 活动期眼眶脂肪病理学变化以大量淋巴细胞浸润、成纤维细胞活化、氨基葡聚糖沉积和水肿为主,引起脂肪细胞体积增大和细胞数量增加,其中以细胞体积增大为主,TAO 非活动期眼眶脂肪以组织纤维化为主,造成眼眶组织体积减小,而脂肪细胞增生仍持续存在^[15-16],导致单位面积内脂肪细胞所占百分比活动期持续上升。本研究结果显示,通过眼眶脂肪含量评估 TAO 活动性的临界值为 87.18%,评估 TAO 活动性的准确性较高。眼眶脂肪含量与 CAS 诊断标准具有一致性,且眼眶脂肪含量评估 TAO 活动性与 CAS 评分呈负相关。以上结果表明眼眶脂肪含量在评估 TAO 的活动性有一定的临床应用价值,为临床评估 TAO 的活动性提供新的影像学方法。

TAO 患者的眼球突出度作为评价 TAO 发展程度的预测指标,一直受到广泛的重视。研究表明,眼眶脂肪增多及眼外肌增粗是引起眼球突出的主要原因^[17]。本研究结果显示,与正常对照组相比,TAO 活动组及 TAO 非活动组眼球突出度均显著增加,与 Wiersinga 等^[15]的研究结果相一致。TAO 患者活动期主要的病理改变为眼眶结缔组织水肿、炎性浸润、变性和肥大,引起眼外肌肥大、眼眶结缔组织和眼眶脂肪容积增加,从而导致眼压增高、眼球突出。TAO 非活动期主要的病理改变为眼外肌纤维化和眼眶脂肪细胞增生,导致眼外肌肌腹增粗及眼眶脂肪含量增多、眼眶容积增加进而引起眼球突出。本研究中 TAO 活动组与 TAO 非活动组眼球突出度比较,差异无统计学意义;推测其原因为活动期以眼眶结缔组织炎性细胞浸润为主,非活动期以眼外肌纤维化为主^[18],2 者均能引起眼球突出,从而造成活动期与非活动期眼球突出程度差异无统计学意义。由此推测,眼球突出度可以提示 TAO 的发生,但不能准确判断 TAO 的活动性。

眼眶组织活检被认为是诊断 TAO 活动性的金标准,但其为一种有创性且危险性大的检查方法,不易被患者接受。本研究所采用的 mDixon-quant 技术能精准测量眼眶脂肪含量,用于评估 TAO 的活动性。临床上

TAO 分为脂肪增生型、肌肉肥厚型和脂肪增生并肌肉肥厚型,本研究中未按照此标准进行分类,但依然显示 TAO 活动组及 TAO 非活动组眼眶脂肪含量明显高于正常对照组,分析可能的原因为各类 TAO 患者眼眶均有不同程度的脂肪增生及脂肪细胞炎性水肿,引起脂肪细胞数目增多,体积增大。在后续研究中可对早期 TAO 患者眼眶脂肪含量进行测量,探讨和分析早期 TAO 患者眼眶脂肪的变化特点,以期对 TAO 实现早期评估和诊断。本研究也存在一定的局限性:(1)本研究样本量较小,患者年龄跨度大,有关数据的收集难免产生偏倚。(2)本研究未对影响 TAO 活动性的相关因素进行讨论,仍需进一步研究。

综上所述,通过 mDixon-quant 技术可定量测量眼眶脂肪含量,测量的重复性较好,其用于评估 TAO 活动性的敏感度和准确度较好,具有临床应用价值。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] J-P V, Gilquin J. Graves' Disease [J]. N Engl J Med, 2017, 376(2): 184-185. DOI: 10.1056/NEJMc1614624.
- [2] 陈兰,李凯军.微小 RNA 在甲状腺相关性眼病发病过程中的调控作用[J].中华实验眼科杂志,2019,37(5):396-400. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2019.05.015.
Chen L, Li KJ. Recent advances in regulatory effects of microRNA in thyroid-associated ophthalmopathy [J]. Chin J Exp Ophthalmol, 2019, 37(5): 396-400. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2019.05.015.
- [3] 陈欢欢,杨涛.甲状腺相关眼病发病机制研究进展[J].中国实用内科杂志,2015,35(7):561-565. DOI: 10.7504/nk2015060202.
Chen HH, Yang T. Research progresses in the pathogenesis of thyroid associated ophthalmopathy [J]. Chin J Pract Med, 2015, 35(7): 561-565. DOI: 10.7504/nk2015060202.
- [4] Mourits MP, Prummel MF, Wiersinga WM, et al. Clinical activity score as a guide in the management of patients with Graves' ophthalmopathy [J]. Clin Endocrinol (Oxf), 1997, 47(1): 9-14. DOI: 10.1046/j.1365-2265.1997.2331047.x.
- [5] Potgieser PW, Wiersinga WM, Regensburg NI, et al. Some studies on the natural history of Graves' orbitopathy: increase in orbital fat is a rather late phenomenon [J]. Eur J Endocrinol, 2015, 173(2): 149-153. DOI: 10.1530/EJE-14-1140.
- [6] Khong JJ, Wang LY, Smyth GK, et al. Differential gene expression profiling of orbital adipose tissue in thyroid orbitopathy [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2015, 56(11): 6438-6447. DOI: 10.1167/iovs.15-17185.
- [7] Hines CDG, Yu H, Shimakawa A, et al. T1 independent, T2* corrected MRI with accurate spectral modeling for quantification of fat: Validation in a fat-water-SPIO phantom [J]. J Magnet Resonance Imag, 2009, 30(5): 1215-1222.
- [8] Joe E, Lee JM, Kim KW, et al. Quantification of hepatic macrosteatosis in living, related liver donors using T1-independent, T2* -corrected chemical shift MRI [J]. J Magn Reson Imaging, 2012, 36(5): 1124-1130. DOI: 10.1002/jmri.23738.
- [9] Meisamy S, Hines CD, Hamilton G, et al. Quantification of hepatic steatosis with T1-independent, T2-corrected MR imaging with spectral modeling of fat: blinded comparison with MR spectroscopy [J]. Radiology, 2011, 258(3): 767-775. DOI: 10.1148/radiol.10100708.
- [10] Mourits MP, Koornneef L, Wiersinga WM, et al. Clinical criteria for the

- assessment of disease activity in Graves' ophthalmopathy: a novel approach [J]. Br J Ophthalmol, 1989, 73 (8) : 639-644. DOI: 10.1136/bjo.73.8.639.
- [11] 罗清礼. 重视有关眼眶脂肪组织在甲状腺相关眼病中作用的研究 [J]. 中华眼科杂志, 2006, 42 (12) : 1057-1059.
Luo QL. Pay attention to the study on the role of orbital fatty tissue in thyroid associated ophthalmopathy [J]. Chin J Ophthalmol, 2006, 42 (12) : 1057-1059.
- [12] Lee SH, Lee YH, Hahn S, et al. Fat fraction estimation of morphologically normal lumbar vertebrae using the two-point mDixon turbo spin-echo MRI with flexible echo times and multipeak spectral model of fat: Comparison between cancer and non-cancer patients [J]. Magn Reson Imaging, 2016, 34 (8) : 1114-1120. DOI: 10.1016/j.mri.2016.05.007.
- [13] 程晓光, 张勇, 端木羊羊. 磁共振波谱和 mDIXON-Quant 评价椎体骨髓脂肪含量的比较 [J]. 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志, 2016, 9 (4) : 396-401. DOI: 10.3969/j.issn.1674-2591.2016.04.010.
Cheng XG, Zhang Y, Duanmu YY. Comparison between magnetic resonance spectroscopy and mdixon-Quant in measuring bone marrow fat [J]. Chin J Osteop Bone Mineral Dis, 2016, 9 (4) : 396-401. DOI: 10.3969/j.issn.1674-2591.2016.04.010.
- [14] 张勇, 于爱红, 闫东, 等. MR mDIXON-Quant 技术精确测量 2 型糖尿病患者合并非酒精性脂肪肝患者的肝脏脂肪含量 [J]. 放射学实践, 2017, 32 (5) : 451-455. DOI: 10.13609/j.cnki.1000-0313.2017.05.005.
- Zhang Y, Yu AH, Yan D, et al. Application of MR mDIXON-quant technique in accurate quantification of liver fat content in type 2 diabetic patients with non-alcoholic fatty liver disease [J]. Radiol Prac, 2017, 32 (5) : 451-455. DOI: 10.13609/j.cnki.1000-0313.2017.05.005.
- [15] Wiersinga WM, Regensburg NI, Mourits MP. Differential involvement of orbital fat and extraocular muscles in graves' ophthalmopathy [J]. Eur Thyroid J, 2013, 2 (1) : 14-21. DOI: 10.1159/000348246.
- [16] 王蕾, 马建民. 甲状腺相关眼病发病机制的研究进展 [J]. 中华眼科杂志, 2017, 53 (6) : 474-480. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0412-4081.2017.06.018.
Wang L, Ma JM. Progression of the pathogenesis of thyroid associated ophthalmopathy [J]. Chin J Ophthalmol, 2017, 53 (6) : 474-480. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0412-4081.2017.06.018.
- [17] Wang Y, Smith TJ. Current concepts in the molecular pathogenesis of thyroid-associated ophthalmopathy [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2014, 55 (3) : 1735-1748. DOI: 10.1167/iovs.14-14002.
- [18] Pappa A, Lawson JM, Calder V, et al. T cells and fibroblasts in affected extraocular muscles in early and late thyroid associated ophthalmopathy [J]. Br J Ophthalmol, 2000, 84 (5) : 517-522. DOI: 10.1136/bjo.84.5.517.

(收稿日期: 2019-06-12 修回日期: 2019-10-28)

(本文编辑: 张宇)

读者·作者·编者

本刊对论文中统计学方法的要求

研究论文如有量化测试指标时须有统计学分析的内容, 分析并在方法部分提供统计学方法的描述, 反应变量为单变量时请提供测量指标数据资料的性质 (如定量数据资料及定性数据资料的表达方式)、多个样本定量数据资料正态分布检验的名称及方差齐性检验的名称、实 (试) 验设计方法及与之相匹配的统计学设计方法 (如配对设计、成组设计、交叉设计、析因设计、正交设计等)、与统计设计相应的统计方法名称 (如 t 检验、方差分析) 以及检验标准。选择方差分析统计设计时, 应根据单因素或多因素设计选择正确的方法, 不宜简单套用单因素方差分析。反应变量为双变量时, 应根据实 (试) 验设计正确选择简单直线相关分析、回归分析或其他方法, 不宜简单套用直线相关分析。统计学的检验标准请提供为双侧检验或单侧性检验。论文结果部分的统计学分析内容可用相应的图表表达。

统计学符号的著录执行 GB/T 3358.1—2009/ISO 3534-1:2006《统计学词汇及符号》的有关规定, 统计学符号一律采用斜体, 如样本量用 n ; 样本的算术平均数用英文小写 \bar{x} ; 中位数用英文大写 M , 标准差用英文小写 s , 样本均数的标准误用英文小写 $\sigma_{\bar{x}}$, t 检验用英文小写 t , F 检验用英文大写 F , 卡方检验用希腊文小写 χ^2 , 相关系数用英文小写 r , 确定系数用 R^2 , 自由度用希腊文小写 ν ; 概率用英文大写 P ; 检验水准用 α 。

统计结果的解释和表达采用对比组或比较对象之间差异有统计学意义的描述方法, 而不用对比组之间具有显著性 (或非常显著性) 差异的描述。论文的统计学分析结果提倡提供统计学量值和 P 值的具体数据, 如不能提供 P 值的具体数据时, 必须提供统计学量值如 χ^2 值、 t 值、 F 值等。当涉及总体参数 (如总体均数、总体率等) 时, 在给出显著性检验结果的同时, 请给出 95% 可信区间 (CI)。

本刊对论文中关键词的著录要求

本刊投稿的论文请分别在中英文摘要下方标引 3~5 个关键词以便于编制文献索引。关键词应选取能反映文章主题概念的词或词组, 中英文关键词应一致。投稿作者可登陆 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh> 或 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=mesh> 网站从美国国立医学图书馆的 MeSH 数据库中选取关键词, 其中文译名可参照中国医学科学院信息研究所编译的《医学主题词注释字顺表》。未被词表收录的新的专业术语 (自由词) 可直接作为关键词使用, 但应排序在最后。中医药关键词应从中国中医科学院中医药信息研究所编写的《中医药主题词表》中选取。关键词中的缩写词应按《医学主题词注释字顺表》还原为全称, 各关键词之间用“;”分隔。

(本刊编辑部)