

DOI:10.3969/j.issn.1000-9760.2020.01.012

外淋巴间隙钆成像在梅尼埃病诊断中的价值^{*}

张丽红¹ 刘晓龙^{2△} 李璐² 李晓瑜² 陈月芹² 王林省²

(¹ 济宁医学院附属济宁市第一人民医院, 济宁 272011; ² 济宁医学院附属医院, 济宁 272029)

摘要 目的 探讨外淋巴间隙钆成像对梅尼埃病(Meniere's disease, MD)的诊断价值。方法 对 35 例经临床确诊的单侧 MD 患者行经鼓膜穿刺鼓室内注入 Gd-DTPA 稀释液, 24h 后行三维快速液体衰减反转恢复磁共振扫描, 对内耳外淋巴间隙显示情况进行评分, 并测量双侧前庭显影范围。结果 IT-Gd 24h 后, 所有患者内耳 3D-FLAIR MRI 均显示钆对比剂分布于外淋巴间隙内, 可清晰对比显示内淋巴间隙。患侧与健侧内耳外淋巴间隙评分值分别为 6~16 分(中位数 10 分)、15~18 分(中位数 17 分), 前庭显影范围分别为 $(9.20 \pm 2.61) \text{ mm}^2$ 、 $(14.51 \pm 1.99) \text{ mm}^2$, 差异均具有统计学意义($P < 0.001$)。前庭面积测量法诊断 MD 的最佳界值点为 11.23 mm^2 , 特异度为 94.29%, 灵敏度为 82.86%; 评分法诊断 MD 的最佳界值点为 15 分, 特异度为 94.29%, 灵敏度为 97.14%。结论 外淋巴间隙钆成像可显示出膜迷路积水, 为 MD 的诊断提供了直接影像依据, 主观评分法和前庭显影面积测量法均能很好地反映内淋巴积水的情况。

关键词 梅尼埃病; 钆 DTPA; 磁共振成像; 内淋巴积水

中图分类号: R445.2 文献标识码: A 文章编号: 1000-9760(2020)02-049-05

Diagnostic value of MR imaging after intratympanic administration of contrast media in Meniere's disease

ZHANG Lihong¹, LIU Xiaolong², LI Lu², LI Xiaoyu², CHEN Yueqin², WANG Linsheng²

(¹ Jining No. 1 People's Hospital & the Affiliated Hospital of Jining Medical University, Jining 272011, China;

² Affiliated Hospital of Jining Medical University, Jining 272029, China)

Abstract: Objective To explore the diagnostic value of MR imaging after intratympanic gadolinium (IT-Gd) administration in Meniere's disease. **Methods** Twenty-four hours after IT-Gd administration, 35 patients with unilateral Meniere's disease diagnosed clinically underwent IT-Gd 3D-FLAIR scanning. The enhanced imaging of perilymphatic space was observed. The inner ears were scored respectively. The enhanced range of bilateral vestibule was measured. **Results** The gadolinium appeared in almost all parts of the perilymph in cochlea, vestibular and/or canal, so the endolymphatic space was clearly visualized on 3D-FLAIR imaging. The score of the inner ears between the affected side and the healthy side were 6 to 16 (median 10) and 15 to 18 (median 17), and the area of enhanced vestibular were $9.20 \pm 2.61 \text{ mm}^2$ and $14.51 \pm 1.99 \text{ mm}^2$ for the affected side and the healthy side, which were significantly different ($P < 0.001$). Tangent point of score and area measuring for the diagnosis of MD were 15 and 11.23. Specificity and sensitivity of summation score for the diagnosis of MD were 94.29% and 97.14%, meanwhile the specificity and sensitivity of area measuring of enhanced vestibular were 94.29% and 82.86%. **Conclusion** IT-Gd 3D-FLAIR MRI can demonstrate the endolymphatic hydrops and has become an important diagnostic method for MD. MRI score has advantage over the area measuring of enhanced vestibular in the diagnosis of MD.

Keywords: Meniere's disease; Gadolinium DTPA; Magnetic resonance imaging; Endolymphatic hydrops

梅尼埃病(Meniere's disease, MD)是一种常见

的内耳疾病, 症状多表现为发作性眩晕、波动性感音神经耳聋及耳鸣, 严重影响患者的工作及生活。膜迷路积水(亦称内耳内淋巴积水)是其主要

^{*} [基金项目] 2013 年济宁市科技项目(2013jnw118)

[△] [通信作者] 刘晓龙, E-mail: liuxlong0505@126.com

理改变^[1]。但由于膜迷路位置深在、结构精细复杂,传统磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)等常规的检查手段无法明确膜迷路积水的存在,只能依靠典型的临床症状及相关耳科学检查间接推测膜迷路积水可能^[2]。

直到最近几年,鼓室内注射钆造影剂后外淋巴间隙钆成像技术的出现,这个难题才被攻克^[3]。经鼓膜穿刺鼓室内注射钆剂(intratympanic gadolinium, IT-Gd)虽然为有创操作,但因其技术成熟、安全可靠、成功率高、显影效果好而被广泛接受。目前,国内外对于外淋巴间隙钆成像用于 MD 诊断的应用已有不少报道,但病例数均较少且对于内淋巴积水评估方法不尽相同,不利于该技术的推广及结果的互认^[4]。基于上述原因,本研究对 35 例单侧 MD 患者在 IT-Gd 24h 后行三维快速液体衰减反转恢复(three dimensional fluid attenuated inversion recovery, 3D-FLAIR)序列 MRI 扫描,比较单侧 MD 患者健、患侧耳外淋巴间隙的增强显影情况并进行主观评分及前庭外淋巴间隙范围的测量,进一步探讨 IT-Gd 3D-FLAIR 成像对 MD 的诊断价值及内淋巴积水的评估方法。

1 资料与方法

1.1 临床资料

根据中华医学会耳鼻咽喉头颈外科学分会于 2006 年制定的梅尼埃病诊断标准^[5],收集 2017 年 9 月至 2019 年 10 月经临床诊断的单侧 MD 患者 35 例。其中男 16 例,女 19 例;左侧 20 例,右侧 15 例;年龄 17~57 岁,平均年龄 32 岁;病程 3 个月~23.0 年,平均病程 2.5 年。全部患者均自愿接受 IT-Gd 及内耳 MRI 扫描,签署知情同意书,并获得本单位伦理委员会的批准。

1.2 方法

1.2.1 对比剂注射 对比剂钆喷酸葡胺(Gd-DTPA)注射液(广州先灵药业有限公司)用生理盐水按 1:7 稀释后,通过 23 G 针头在外耳道内窥镜引导下经鼓膜穿刺注射到受检者双侧中耳鼓室内。注射时患者取仰卧位头向对侧偏 45°,鼓室内注入 Gd-DTPA 稀释液约 1.0ml,注射后变为给药侧朝上的侧卧位保持 30min。采用同样方法进行对侧给药。

1.2.2 MR 扫描 采用 Verio 3.0T 超导 MR 扫描仪(德国西门子公司),8 通道相控阵头线圈。在

IT-Gd 前及 24h 后行双侧内耳 3D-FLAIR 和三维稳态进动结构相干(three dimensional constructive interference in steady state, 3D-CISS)MR 扫描成像。3D-CISS 扫描参数:TR 5.69ms, TE 2.51ms, 反转角 34°, 回波链 95, 矩阵 384×384, 层厚 0.5mm, 间隔 0mm, 层数 60, FOV 160mm×160mm, 像素 0.5mm×0.5mm×0.5mm, 采集次数 2。3D-FLAIR 扫描参数:TR 13300ms, TE 97ms, TI 2830.4ms, 反转角 150°, 矩阵 448×448, 层厚 1.0mm, 间隔 0mm, 层数 50, FOV 250mm×250mm, 像素 0.6mm×0.6mm×0.6mm, 采集次数 2, 加速因子 2。

1.3 评分及测量方法

由 2 位 MR 诊断医师对 IT-Gd 3D-FLAIR 图像中双侧内耳外淋巴间隙显影情况参考方哲明等^[6]制定的标准进行主观性评分(详见表 1);当两者评分出现不一致时,经商议后确定。同时,由 1 位 MR 诊断医师在不知道患者临床诊断的情况下测值 IT-Gd 3D-FLAIR 图像中双侧前庭内外淋巴间隙的最大显影面积,重复测量 3 次后取平均值。

表 1 MR 外淋巴间隙显影情况评分表(分)

显影情况	耳蜗			前庭	半规管		
	底转	中转	顶转		上半规管	外半规管	后半规管
完全显影	3	2	1	6 ^b	2	2	2
部分显影	2 ^a	1	—	3 ^c	1	1	1
不显影	0	0	0	0	0	0	0

注:a 当前庭阶面积小于鼓阶时,为 1 分;b 当前庭内无低信号或低信号区局限于水平半规管下缘平面以上;c 当前庭内低信号区向下超过水平半规管下缘平面。

1.4 统计学方法

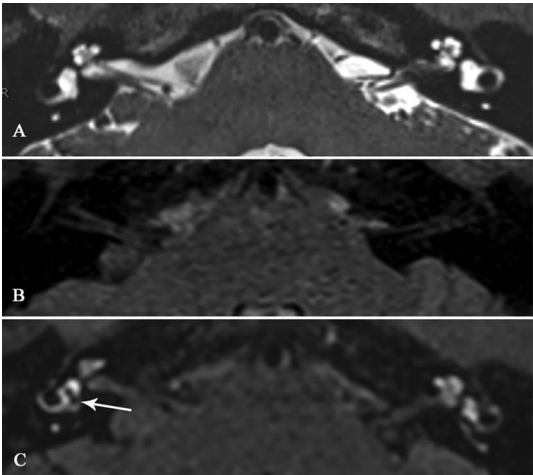
应用 SPSS 20.0 软件进行数据分析,对于内耳外淋巴间隙显影情况评分采用 Wilcoxon 秩和检验,对于前庭外淋巴间隙显影面积测量值采用独立样本 *t* 检验。应用 MedCal 15.22 软件分析两种方法的 ROC 曲线,得到两种方法的最佳诊断界值点及曲线下面积 AUC,采用非参数 *Z* 检验两者 AUC。以 $\alpha=0.05$ 为检验水准

2 结果

2.1 健、患侧耳外淋巴间隙显影情况的比较

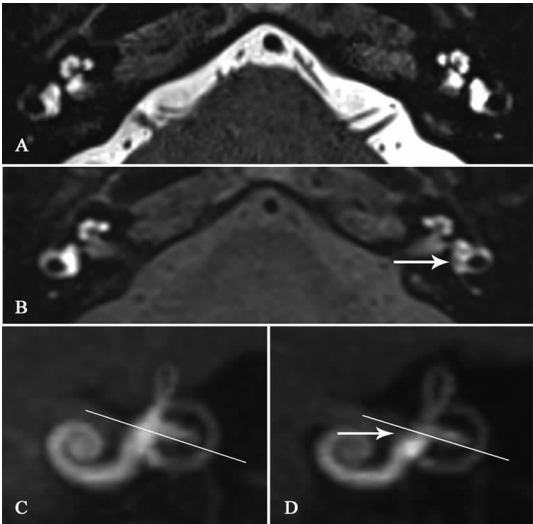
内耳 3D-CISS 图像示 35 例单侧 MD 患者的健、患侧耳(70 耳)的耳蜗、前庭及半规管均呈明显高信号,双侧形态对称,无法区分内、外淋巴液。IT-Gd 前 3D-FLAIR 图像上双侧耳内、外淋巴液均

无法显示。IT-Gd 24h 后 3D-FLAIR 图像示:健侧耳蜗、前庭和半规管的外淋巴间隙内均呈明显的对比剂钆增强高信号区,内淋巴间隙呈极小的低信号区;患侧耳低信号的内淋巴间隙整体或局限性不同程度扩大,高信号的外淋巴显影范围随之缩小或消失。见图 1、2。



注:A. 双侧前庭及耳蜗层面内、外淋巴液于 3D-CISS 序列呈双侧对称的均一高信号;B. IT-Gd 前的同层面常规 3D-FLAIR 上内、外淋巴液均无法显示;C. IT-Gd 后 3D-FLAIR 图像示外淋巴液呈明显高信号;右侧前庭区内淋巴明显扩张并呈低信号(箭头),高信号的外淋巴间隙变窄;右侧前庭评分为 3 分,左侧前庭评分为 6 分。

图 1 一右侧耳 MD 患者的 MR 图像



注:A. 双侧内、外淋巴液在 3D-CISS 序列上呈双侧对称的均一高信号;B. IT-Gd 3D-FLAIR 图示左侧前庭区外淋巴间隙变窄,其内见低信号影,为扩大的球囊与椭圆囊(箭头);IT-Gd 3D-FLAIR 最大密度投影重组图,与健侧(C)相比,左侧前庭(D)高信号区范围减小,并见其内低信号超过水平半规管下缘水平(白线)以下(箭头);左侧前庭评分为 3 分,右侧前庭评分为 6 分。

图 2 一左侧耳 MD 患者的 MRI 图像

患侧耳和健侧耳外淋巴间隙比较示,患侧耳评分值低于健侧耳,且患侧耳前庭显影面积亦小于健侧耳,差异均有统计学意义($P < 0.001$)。见表 2。

表 2 健、患侧耳前庭层面外淋巴间隙显影评分及前庭面积结果比较

组别	n	评分值/分	前庭显影面积/mm ²
健侧耳	35	17(15,18)	14.51 ± 1.99
患侧耳	35	10(6,16)	9.20 ± 2.61
t/U		11.5	28.11
P		<0.001	<0.001

2.2 评分法和前庭显影面积测量法对 MD 诊断效能的比较

通过构建 ROC 曲线(见图 3),得到评分法诊断 MD 的 AUC 为 0.991,最佳界值点为 15 分;前庭面积诊断 MD 的 AUC 为 0.947,最佳界值点为 11.23mm²。比较两者 AUC,无统计学差异($Z = 1.7, P > 0.05$)。以评分 ≤ 15 分诊断为 MD,评分 > 15 分诊断为正常,其特异度为 94.29%,灵敏度为 97.14%,约登指数为 0.91。以前庭显影面积 ≤ 11.23mm² 诊断为 MD,前庭显影面积 > 11.23mm² 诊断为正常,特异度为 94.29%,灵敏度为 82.86%,约登指数为 0.77。见表 3、4。

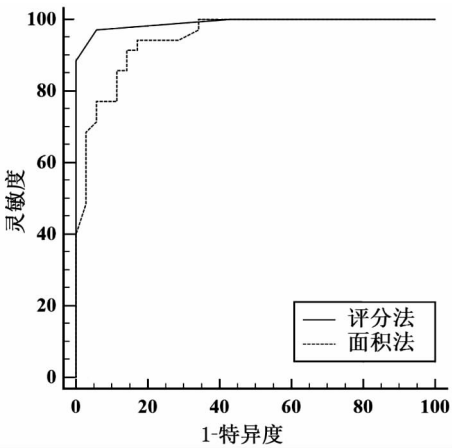


图 3 评分法和前庭显影面积测量法诊断 MD 的 ROC 曲线比较

表 3 评分法诊断结果与实际结果比较

评分法诊断结果	实际结果		合计
	MD	正常	
MD(总分 ≤ 15 分)	34	2	36
正常(总分 > 15 分)	1	33	34
合计	35	35	70

表 4 前庭显影面积测量诊断结果与实际结果比较

前庭显影面积测量诊断结果	实际结果		合计
	MD	正常	
MD(面积 $\leq 11.23\text{mm}^2$)	29	2	31
正常(面积 $> 11.23\text{mm}^2$)	6	33	39
合计	35	35	70

2.3 IT-Gd 后随访结果

35 例患者在 IT-Gd 后均未出现明显不适症状,1 周后所有患者鼓膜均愈合,无感染等并发症。

3 讨论

内耳位于颞骨岩部深处,由膜迷路和骨迷路组成,其形态不规则、结构精细复杂、体积微小;同时是前庭蜗器的主要组成部分,因此细微结构或功能异常均可能对人体的听觉、位觉及平衡觉造成明显影响^[7]。MD 就是由膜迷路中内淋巴液过度积聚导致的复杂内耳疾病,因此内淋巴显像对其临床诊断有重要意义。尽管内、外淋巴两种液体化学性质存在明显的差异,但膜迷路中的内淋巴液与周围骨迷路中的外淋巴液之间仅以一层薄膜相隔,同时外淋巴液总量是内淋巴液总量的 28.4 倍,因此传统的高分辨率 MRI 检查方法也仍不能区分内、外淋巴液^[6]。直到 IT-Gd 技术的出现,这一难题才被攻克。

本研究在 IT-Gd 24h 后进行 3D-FLAIR 成像使 35 例 MD 患者双侧耳的内、外淋巴间隙均得到了很好的显示及区分。IT-Gd 前 35 例患者双侧耳的内、外淋巴间隙在 3D-FLAIR 序列图像上均无法显示,而 IT-Gd 24h 后外淋巴间隙显示为高信号。这是由于 IT-Gd 后,鼓室内的钆对比剂因内、外淋巴屏障的存在,仅经圆窗膜扩散入外淋巴间隙,而不进入内淋巴液间隙,从而导致两者的弛豫时间产生差异,使得在 3D-FLAIR 序列上,外淋巴间隙呈现高信号,内淋巴间隙呈现低信号。大量研究表明两者的信号差异在 IT-Gd 24h 后达到最大^[8-10],因此我们选择这个时期进行 3D-FLAIR 成像,达到了清晰区分内外淋巴的目的。本研究发现 IT-Gd 24h 后 35 只患侧耳呈低信号的内淋巴间隙较健侧不同程度扩大,呈高信号的外淋巴间隙显影范围随之较健侧缩小或消失,这也从影像学的角度证实了 MD 患耳内淋巴间隙积水存在。目前尚无 IT-Gd 后出现明显不良反应或严重并发症的报道,因此其被

认为是一种安全的操作^[10]。但是实际临床工作中,一些患者仍存在畏惧心理,需要耐心解释以消除其顾虑。最近两年,经静脉注射钆对比剂(intravenous gadolinium, IV-Gd)途径外淋巴 MRI 技术开始被尝试^[11]。IV-Gd 途径虽然具有无创性并缩短患者等待时间的优点,但是经内耳血迷路屏障扩散入外淋巴间隙的钆对比剂浓度明显低于 IT-Gd 的方法,导致外淋巴间隙显影浅淡而不利于观察。因此,本研究仍然采用了 IT-Gd 的给药方法,使 35 例患者的检查均能取得了成功。

本研究发现 35 例 MD 患者患侧耳内淋巴积水的分布是不均衡的,多发在前庭(29/35)和耳蜗的底部(21/35),而耳蜗中部(12/35)、顶部(7/35)及半规管(11/35)较少受累,与文献报道的结果基本一致^[12]。由于前庭最常受累并且易于显示及测量,多数学者主张将前庭层面外淋巴间隙显影面积作为 MD 的诊断及分级标准^[8,13]。因该方法可以得到具体测量值,减少主观性,而被广泛应用。本研究显示面积测量法的 AUC 为 0.947,提示其具有很高的诊断效能。但是该方法也存在以下不足:首先,由于测量区域小且显影面积大小易受到扫描条件的影响,实际应用中容易产生测量误差^[14];其次,该方法只反映前庭情况,缺少其他部位特别是蜗管区域的信息,具有一定的片面性。正是由于以上原因,本研究 35 例 MD 患者中有 6 例因前庭外淋巴间隙显影面积无明显减少而被误认为正常。

本研究同时采用的内耳外淋巴显影情况评分法,能够直接、全面的观察钆造影剂在前庭、蜗管和 3 个半规管处外淋巴间隙内的分布情况,得分越低说明外淋巴间隙显影范围越小、内淋巴积水越明显,目测即可操作,更加简便易行。本研究显示该评分法具有很高的诊断效能,特别是其灵敏度(97.14%)高于前庭外淋巴间隙显影面积测量法(82.86%),主要原因就是其全面性使得主要累及前庭以外区域的病变不易被漏诊。虽然该评分法具有一定的主观性且对影像医生的经验要求较高等不足,但基于以上优点仍值得进一步推广使用^[6]。

此外,随着计算机人工智能的发展,已有国外学者通过基于机器学习和自动化的图像分割算法成功对内、外淋巴容积进行了定量,这种方法图像处理步骤复杂、对软件条件要求较高,具有很好的研究前景,但实际临床应用价值需要进一步验

证^[15]。

内耳解剖研究显示,内、外淋巴液总量在不同年龄、性别及耳侧别间均无明显差异。因此,与国内外同类研究相比,本研究采用的单侧 MD 患者双侧耳外淋巴间隙钆增强显影情况自身对照法既不存在双侧内耳解剖结构参数不均等问题,又可以避免圆窗膜的通透性及内耳淋巴循环个体差异所带来的误差,提高了研究结果的可靠性。但本研究仍存在一定的不足:一方面是病例数较少;另一方面本研究采用的 IT-Gd 技术虽有较高的成功率及良好的图像质量,但为微创性操作,部分患者仍具有排斥心理,因此需要进一步探索无创性的 IV-Gd 技术的优化,以弥补这一不足。

总之,IT-Gd 3D-FLAIR MRI 检查可以显示 MD 患侧耳蜗、前庭和(或)半规管的外淋巴间隙的变窄或消失,有力证实了 MD 患耳内淋巴积水的存在并与相应临床诊断间存在明显相关性,表明外淋巴间隙钆成像对于 MD 的诊断具有很大的价值。同时,主观评分法和前庭显影面积测量法均能很好地反映内淋巴积水的情况。

参考文献:

- [1] Gürkov R, Jerin C, Flatz W, et al. Clinical manifestations of hydropic ear disease (Menière's) [J]. Eur Arch Otorhinolaryngol, 2019, 276 (1): 27-40. DOI: 10. 1007/s00405-018-5157-3.
- [2] 刘宇鹏, 杨军, 贾欢, 等. 应用内耳钆增强磁共振观察单侧梅尼埃病患者双耳的膜迷路积水状况[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2016, 30 (16): 1290-1296. DOI: 10. 13201/j. issn. 1001-1781. 2016. 16. 008.
- [3] Sun W, Guo P, Ren T, et al. Magnetic resonance imaging of intratympanic gadolinium helps differentiate vestibular migraine from Ménière disease [J]. Laryngoscope, 2017, 127 (10): 2382-2388. DOI: 10. 1002/lary. 26518.
- [4] Wu Q, Dai C, Zhao M, et al. The correlation between symptoms of definite Meniere's disease and endolymphatic hydrops visualized by magnetic resonance imaging [J]. Laryngoscope, 2016, 126 (4): 974-979. DOI: 10. 1002/lary. 25576.
- [5] 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志编辑委员会, 中华医学会耳鼻咽喉科学分会. 梅尼埃病的诊断依据和疗效评估 [J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2007, 42 (3): 163.
- [6] 方哲明, 刘颖, 曹代荣, 等. 外淋巴间隙钆成像 MR 评分及其对梅尼埃病的诊断价值 [J]. 中华放射学杂志, 2012, 46 (8): 719-723. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1005-1201. 2012. 08. 012.
- [7] 王林省, 张丽红, 陈月芹, 等. MSCT 前庭导水管 15° 斜状位图像的重建、径线测量及临床应用 [J]. 济宁医学院学报, 2015, 38 (2): 110-113. DOI: 10. 3969/j. issn. 1000-9760. 2015. 02. 009.
- [8] Lingam RK, SEJ C, Casselman JW, et al. MRI in otology: applications in cholesteatoma and Ménière's disease [J]. Clin Radiol, 2018, 73 (1): 35-44. DOI: 10. 1016/j. crad. 2017. 09. 002.
- [9] Wesseler A, óvári A, Javorkova A, et al. Diagnostic value of the magnetic resonance imaging with intratympanic gadolinium administration (IT-Gd MRI) versus audio-vestibular tests in menière's disease: IT-Gd MRI makes the difference [J]. Otol Neurotol, 2019, 40 (3): e225-225e232. DOI: 10. 1097/MAO. 0000000000002082.
- [10] 章梦蝶, 金占国, 徐先荣, 等. 静脉甘油试验和鼓室钆造影在梅尼埃病诊断中的价值 [J]. 中华耳科学杂志, 2016, 14 (4): 499-503. DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-2922. 2016. 04. 014.
- [11] Naganawa S, Kawai H, Taoka T, et al. Improved 3D-real inversion recovery: a robust imaging technique for endolymphatic hydrops after intravenous administration of gadolinium [J]. Magn Reson Med Sci, 2019, 18 (1): 105-108. DOI: 10. 2463/ mrms. bc. 2017-0158.
- [12] Baráth K, Schuknecht B, Naldi AM, et al. Detection and grading of endolymphatic hydrops in Menière disease using MR imaging [J]. AJNR Am J Neuroradiol, 2014, 35 (7): 1387-1392. DOI: 10. 3174/ajnr. A3856.
- [13] Nakashima T, Naganawa S, Pykko I, et al. Grading of endolymphatic hydrops using magnetic resonance imaging [J]. Acta Otolaryngol Suppl, 2009 (560): 5-8. DOI: 10. 1080/00016480902729827.
- [14] 胡颖, 潘初, 刘爱国, 等. 内耳内淋巴积液 MR 诊断中的测量差异及方法回顾 [J]. 影像诊断与介入放射学, 2019, 28 (2): 122-127. DOI: 10. 3969/j. issn. 1005-8001. 2019. 02. 008.
- [15] Gurkov R, Berman A, Dietrich O, et al. MR volumetric assessment of endolymphatic hydrops [J]. Eur Radiol, 2015, 25 (2): 585-595. DOI: 10. 1007/s00330-014-3414-4.

(收稿日期 2019-11-01)

(本文编辑:甘慧敏)