Experimental study of osteopathy in primary hyperparathyroidism: CT, MRI and histopathology

BAI Rong-jie¹, LIU Shu-yun², LIU Ruo-peng³, SHEN Bao-zhong^{1*},

JIANG Hui-jie⁴, HAN Ming-jun⁴, WU Zhen-hua⁵

(1. Department of Radiology, the Fourth Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150001, China;

2. Department of Cardiology, the Fourth Hospital of Daqing, Daqing 163712, China;

3. Department of Radiology, the Fourth Hospital of Daqing, Daqing 163712, China;

4. Department of Radiology, the First Affiliated Hospital of China Medical University, Shenyang 110001, China;

5. Department of Radiology, the Second Affiliated Hospital of China Medical University, Shenyang 110004, China)

[Abstract] Objective To study the characteristics of osteopathy in primary hyperparathyroidism (PHPT) on CT, MRI and histopathology. Methods Eighty adult rabbits were randomly divided into two groups with forty in each group. The control group was fed with normal diet (Ca : P, 1 : 0.7), while the experimental group was fed with high phosphate diet (Ca : P, 1 : 7) for 3, 4, 5, or 6 months intervals to establish the animal model of PHPT. The staging and imaging findings of the early PHPT were determined by high-field MRI and spiral CT (SCT) scan at the 3rd, 4th, 5th and 6th month. All the rabbits were sacrificed after high-field MRI and SCT scan, and the parathyroid and bone were removed together for pathologic studies demonstrated hyperplasia, and the osteoporosis and early cortical bone resorption were revealed of the bone. The osteopathy in PHPT displayed different degrees of low signal intensity on T1WI and low to intermediate signal intensity on T2WI of the early stage in bone. The high signal intensity were displayed for medullar edema on T2WI, and high signal intensity which turned into low signal intensity on T2WI with the development of disease and disappearance of medullar edema, but showed correspondingly negative, suspicions, osteoporosis and subperiosteal cortical resorption of the bone on SCT scan, while the control group showed no abnormal changes in the parathyroid and bone. Conclusion High-field MRI combining with SCT scan, which could not only exactly display the early osteopathy in PHPT but also perform staging, might be a reliable method for the study of early osteopathy in PHPT.

[Key words] Primary hyperparathyroidism; Osteopathy; Magnetic resonance imaging; Tomography, X-ray computed

原发性甲状旁腺机能亢进性骨病 CT、MRI 与病理对照的实验研究

白荣杰1,柳淑云2,刘若鹏3,申宝忠1*,姜慧杰4,韩铭钧4,吴振华5

(1.哈尔滨医科大学附属第四医院放射科,黑龙江 哈尔滨 150001; 2.大庆市第四医院心内科,黑龙江 大庆 163712;
 3.大庆市第四医院放射科,黑龙江 大庆 163712; 4.中国医科大学附属第一医院放射科,辽宁 沈阳 110001;
 5.中国医科大学附属第二医院放射科,辽宁 沈阳 110004)

[摘 要] 目的 研究原发性甲状旁腺机能亢进(PHPT)骨骼病变的 CT、MRI 特征性表现及诊断价值。方法 健康成年中国白兔 80 只,随机分成两组,对照组 40 只以正常饮食(Ca:P,1:0.7)喂养,实验组 40 只以高磷饮食(Ca:P,1:7)喂养诱发原发性甲状旁腺机能亢进动物模型。在第 3、4、5、6 个月,分别对实验组和对照组动物行高场 MR 及螺旋 CT 骨扫描 分析影像学特征。同时对所有动物甲状旁腺及骨标本行病理学检查,评价影像诊断的准确性。结果 送检的甲状旁腺明显增生。骨骼均存在骨质疏松和骨皮质吸收的表现,MR T1WI 表现不同程度局限性低信号改变,T2WI 早期表现为不同程度的局限性低信号或中等信号改变,如骨髓水肿表现为高信号改变,随病情进展纤维组织取代骨组织则为低信号改变。相

[通讯作者] 申宝忠,哈尔滨医科大学附属第四医院放射科,150001。E-mail: shenbzh @vip. sina. com

[[]作者简介] 白荣杰(1964-),男,黑龙江人,博士,副主任医师。研究方向:骨关节及胸部影像诊断。E-mail:bairjpaul @126.com

应螺旋 CT 扫描依次为阴性,可疑,骨质疏松,骨膜下皮质吸收表现。而对照组动物甲状旁腺及骨骼均未见异常。结论 高场 MR 结合螺旋 CT 扫描既可发现早期病变又可进行分期,是研究早期 PHPT 骨骼病变的可靠手段。 [关键词] 原发性甲状旁腺机能亢进;骨病;磁共振成像;体层摄影术,X线计算机

[中图分类号] R582; R814.42; R445.2; Q95-33 [文献标识码] A [文章编号] 1003-3289(2005)12-1881-04

原发性甲状旁腺机能亢进(primary hyperparathyroidism, PHPT)由于发病年龄轻,致残率高,一直受到人们的重 视。遗憾的是大多数患者直到具有典型的临床表现时才得到 确诊,此时治疗已达不到预期效果^[1]。如何检测出早期 PHPT 骨病为理想治疗赢得时间,已成为当务之急。本研究 旨在通过 PHPT 动物模型的影像病理学研究评价高场 MRI 结合螺旋 CT 扫描检测早期 PHPT 骨病的准确性。

1 材料与方法

1.1 动物模型的制备 健康成年中国白兔 80 只,体重 2.0~ 2.5 kg,雌雄不限,笼养。随机分成两组,实验组与对照组各 40 只。根据喂养时间将对照组和实验组各分为第 3~6 个月 组(每组 10 只)。所有动物喂养前一周均经耳缘静脉采血做 血钙、血磷、血 PTH 测定,同时做常规全身骨平片检查,除外 骨骼病变。对照组以正常饮食喂养(Ca:P,1:0.7),实验组 以高磷饮食喂养(Ca:P,1:7)^[2,3]。按 Draper 等^[4]方法配 制饮食,对照组和实验组各观察 3~6 个月,制备 PHPT 动物 模型。

1.2 生化检查 所有动物在喂养前一周及喂养后第3、4、5、6 个月末,抽取耳缘静脉血分别测定血钙、血磷、血甲状旁腺激 素(parathyroid hormone, PTH),并将对照组与实验组测定 结果相比较。采用常规方法测定血钙和血磷,利用放射免疫 方法测定血 PTH^[3]。

1.3 影像学检查 利用 GE 1.5T Signa 超导型 MR 扫描仪, 对实验组与对照组第 3、4、5、6 个月 4 个时相的颅骨、骶骨、胸 腰椎及双侧髂骨、肋骨、股骨、胫腓骨、肱骨、尺桡骨行横断位、 冠状位或矢状位扫描,SE 序列,采集 T1WI 及 T2WI 图像, T1WI:TR 400~600 ms, TE 10~30 ms; T2WI: TR 2000~ 4000 ms, TE 110 ms; FOV 15~24 cm。采用 GE Hispeed NX/i 型螺旋 CT 扫描机,对上述四个时相的骨骼行横断位扫 描,选择层厚 2 mm,螺距 1.0 mm。结合两种手段,观察对照 组和实验组骨影像学特征。

1.4 组织形态学检查 在第 3、4、5、6 个月,以过量戊巴比妥 纳分批处死实验组及对照组家兔。手术摘取甲状腺和甲状旁 腺复合体、肾,立即放入 10% 福尔马林缓冲液固定。取出四 肢骨及躯干骨,根据CT、MRI扫描层面,由横断面、冠状面或 矢状面正中锯开,10%福尔马林缓冲液固定24~48h,采用 5%硝酸液脱钙3~5天,流水冲洗后常规石蜡包埋切片,HE 染色,光镜观察。

1.5 PHPT 骨病的影像学分期标准及分期评定 根据 CT、 MR 显示骨质疏松程度、皮质与髓质的分界、骨破坏程度,对 病变骨进行影像学分期(见表 3)。

实验组家兔 PHPT 骨病影像学分期评定,由两位副高职 以上职称医师双盲阅片分别评定,两位医师评定结果间比较 采用配对 χ² 检验,利用 SPSS 11.5 软件进行统计学处理,检 验两位高年医师评定结果的一致性。

2 结果

2.1 一般情况 对照组无意外死亡,实验组意外死亡6只, 死于腹泻4只,死于消化道出血2只。均在3个月前死亡。 试验期间动物均无皮肤溃疡及感染。

2.2 生化检查 在高磷饮食后的第3个月,实验组中血钙水 平明显下降(P<0.05),而血磷水平变化无显着差异(P> 0.05),但在第4、5、6个月末,实验组中血钙水平明显升高(P <0.05)。而血磷水平明显下降(P<0.05)。在整个实验过 程中,实验组血 PTH水平不断升高,明显高于对照组(P< 0.05,表1)。

2.3 影像学检查 实验组家兔 PHPT 骨病影像学分期评定, 由两位副高职以上职称医师双盲阅片,评定结果经统计学分 析,两者间无显著差异(χ²=2.972, *P*>0.05),即两位高年医 师对 PHPT 骨病影像学分期评定结果一致。

实验组 40 只,除去意外 6 只,第 3 个月时实际检查数 34 只(97 块),处死 10 只,包括两侧均 0 期 22 块,两侧均 I 期 4 块;第 4 个月检查数 24 只(70 块),处死 7 只,两侧均 I 期 6 块,Ⅱ期 4 块;第 5 个月检查数 17 只(71 块),处死 8 只,双侧 均 I 期 8 块,Ⅱ期 6 块;第 6 个月检查数 9 只(85 块),处死 9 只,双侧均 I 期 2 块,Ⅲ期 8 块,Ⅲ期 4 块(表 2)(图 1~5)。 而对照组未见异常改变。

2.4 组织形态学检查 在第3个月末,实验组10例中9例显 示轻度至中度增生,甲状旁腺细胞数明显增多,甲状旁腺体积

表1 高磷饮食 3、4、5、6 个月时,对照组与实验组各种生化值比较(x±s)

项目	3个月		4 个月		5 个月		6个月	
	实验组	对照组	实验组	对照组	实验组	对照组	实验组	对照组
血钙(mmol/L)	2.35±0.14	2.04±0.08*	2.45 ± 0.12	2.67±0.15*	2.40 ± 0.13	2.71±0.16*	2.46 ± 0.14	3.27±0.20*
<i>t</i> 值		12.922		-3.740		-3.674		-11.318
血磷(mmol/L)	1.06 ± 0.13	1.14 ± 0.13	1.25 ± 0.14	0.85 \pm 0.11*	1.23 ± 0.14	0.62 \pm 0.12*	1.23 ± 0.12	0.59 ± 0.08 *
<i>t</i> 值		-4.179		6.278		15.166		14.116
血 PTH(ng/L)	17.91 ± 1.67	38.75 \pm 5.31*	17.85 ± 1.50	98.70 \pm 6.51*	17.80 ± 1.62	165.65 \pm 8.56*	17.99 ± 1.41	192.21 \pm 9.08*
<i>t</i> 值		-13.229		-30.086		-43.052		-57.477

* P<0.05



图 1 实验组 II 期螺旋 CT 髂骨扫描示双侧髂骨骨密度减低,骨皮质变薄,皮质与髓质分界不清 图 2 实验组 II 期 MRI T1WI 示右髂骨髓 质信号明显减低,皮质信号部分消失,皮质与髓质分界不清。左髂骨皮质信号模糊 图 3 实验组 II 期 MRI T2WI 示双侧髂骨皮质与髓质分 界不清,皮质信号模糊,髓质信号减低。以右侧为著 图 4~6 为同一椎体(该椎体与骶椎相邻)组织学表现及 MRI 征象 图 4 为实验组 I 期 MRI(T1WI)示:椎体内类圆形低信号改变,其周围环绕高信号(个);图 5 为实验组 I 期 MRI(T2WI)示:椎体内类圆形低信号改变,过界 清晰(个);图 6 为实验组 II 期椎体组织学表现,骨皮质外膜下大量纤维组织增生,纤维组织内出血,含铁血黄素沉着,部分纤维组织取代骨组织 (HE×100)

实验	检测动物	测动物 送检标本		病变骨块数			
月数	(只)	数(块)	0期	I 期	Ⅱ期	Ⅲ期	(貝)
3	34	97	80(22)	17(4)	0	0	10
4	24	70	6(0)	54(6)	10(4)	0	7
5	17	71	0	51(8)	20(6)	0	8
6	9	85	0	16(2)	63(8)	6(4)	9

表 2 实验组家兔 PHPT 骨病分期结果

注:括号内为实验组双侧骨病变是相同分期的标本块数

明显增大。第4、5、6个月末时,实验组24例均显示不同程度 的增生,对照组兔甲状旁腺均未见异常,而甲状腺组织学检查 无变化。肾组织学检查,在第3、4、5、6个月末实验组中仅显 示肾实质炎性病变,伴钙盐沉积。送检的0、I、Ⅱ、Ⅲ期骨标 本经病理检查,镜下存在不同程度的纤维组织增生。光镜下 实验组从第3个月开始(0期或Ⅰ期)与对照组相比破骨细胞 大量增殖,活动增强,加速骨吸收,纤维组织取代部分骨组织, 纤维组织内常有出血,含铁血黄素沉着,同时小血管及肉芽组 织增生形成骨髓水肿。纤维组织并向皮质扩展,最终形成纤 维化,纤维细胞主要集中在骨皮质的内外膜下,并且纤维组织 数量随分期的增加而增多(图6)。而对照组动物均未见异常 改变。

2.5 实验组家兔各期 PHPT 骨病 CT、MR 征象及相应病理 学特征(见表 3)。

3 讨论

PHPT 骨病的治疗目前仍是难题。最佳治疗时机应在早期,尤其是在 X 线发现骨病之前,如采取及时有效的措施,可防止骨质软化,畸形。但早期治疗的关键在于早期发现^[5]。随着影像技术的快速发展,尤其是 CT、MRI 等高质量成像技术的相继问世,早期发现 PHPT 骨病已成为可能。

3.1 PHPT 动物模型的建立 实验结果显示,在前 3 个月内 实验组中血钙水平明显下降,与对照组相比,血磷水平变化无 显著差异,而在 4~6 个月,血钙水平明显升高,血磷水平明显 下降。但在整个实验过程中,血 PTH 水平不断上升,均明显 高于正常值(<20 ng/L)。而甲状旁腺组织学及血生化检查 均符合原发性甲旁亢的诊断依据,即血 PTH 水平升高、甲状 旁腺增生及无肾功衰竭发生,这一结果与 Joseph 报道的鼠 PHPT 模型相同,而对照组所有动物均未见异常改变。由此 可见,根据 Joseph 和 Draper 等^[2:4]报道,利用高磷饮食建立 兔原发甲状旁腺机能亢进动物模型,经实验证实这种方法是 可行的,建立的模型是成功的^[3]。

3.2 影像学诊断价值 PHPT 是甲状旁腺分泌过多的 PTH 引起的钙、磷和骨代谢紊乱的一种全身性疾病。由于 PTH 过多,破骨细胞大量增殖,纤维细胞过度增生,纤维组织取代 骨组织,纤维组织内常有出血和含铁血黄素沉着,同时小血管 及肉芽组织增生,并向皮质扩展,最终形成纤维化^[6]。PHPT

表 3 家兔 PHPT 骨病各期 CT、MR 征象及其病理特征

分期	螺旋 CT 表现	T1WI	T2WI	病理特征
0	无异常密度改变	局限性低信号改变	局限性低信号或等信号	破骨细胞大量增殖, 少量纤维组织增生
Ι	骨质疏松可疑表现	较大范围低信号改变	较大范围高信号内可见低 信号	骨髓水肿,髓腔内血 管增生,充满肉芽组 织及纤维组织
Π	明确骨质疏松,骨 膜下骨吸收皮质与 髓质分界不清	骨髓腔内低信号,骨皮质 明显变薄,皮质外缘不清	髓腔内低信号,皮质与髓 质分界不清	纤维组织及肉芽组织 向皮质扩展,最终形 成纤维化
Ш	普遍性骨质疏松伴 局限性囊样破坏	皮质信号不清,髓质信号 明显减低,髓腔内囊样低 信号	皮质信号消失,髓质信号 明显增高,囊样低信号内 见高信号改变	大量破骨细胞及纤维 组织继发黏液变性与 出血液化而形成囊肿

对照组动物均未见异常改变。螺 - 旋 CT 表现为斑片状骨质疏松, - 骨皮质变薄,皮质与髓质分界不 清(图 1)。高场 MRI 表现为点 状或不规则形 T1WI 低信号及 T2WI 高低混杂信号,皮质与髓 质分界不清(图 2、3)。本文实验 组动物均有全身广泛性骨质疏 松,表现较明显的部位是髂骨。 椎体 MRI 检测具有特征性表现, 早期因骨髓水肿表现为 T1WI 低 - 信号,T2WI 显示为高信号(图 4、 5),随病情进展骨髓水肿消失,

早期无明显骨骼改变。据报道骨骼丢失钙质 30%~50%时 才能显示异常 X 线表现^[7]。由于 MRI 反应组织细胞含水量 的变化较敏感,因而可早期显示 PHPT 骨病变,还可准确地 描述病灶的部位和程度。本实验利用高磷饮食建立 PHPT 骨病动物模型,利用高场 MR 结合螺旋 CT 观察 PHPT 骨病 的影像特征及病理基础。

实验结果表明,在早期(0或 I期),CT 无异常密度改变 或可疑骨质疏松时,MR T1WI 显示为低信号改变,而 T2WI 为低信号或高低混杂信号改变。这是由于破骨细胞大量增 殖,纤维细胞过度增生,部分纤维组织取代骨组织,纤维组织 内常有出血和含铁血黄素沉着,同时小血管及肉芽组织增生, 形成骨髓水肿所致。但螺旋 CT 在显示骨小梁微细结构,骨 皮质吸收等方面具有明显优势,而在诊断早期 PHPT 骨病时 敏感性较 MRI 差。

本实验尝试两种手段结合,以发挥各自优势克服不足。 通过病理检查评价 MR 结合螺旋 CT 扫描检测早期 PHPT 骨病的准确性。本组送检的 0、I、II、II 期各部位骨标本经 病理检查,镜下可见骨皮质的内外膜下破骨细胞大量增殖,纤 维细胞过度增生,纤维组织部分取代骨组织,纤维组织随分期 的增加而增加,而对照组动物均未见异常改变。充分证实高 场 MR 结合螺旋 CT 扫描检测早期 PHPT 骨病非常满意。 它不仅准确显示早期 PHPT 骨病变,而且还可以对 PHPT 骨 病进行分期,从而弥补病理诊断难以分期的不足。由于 PHPT 骨病是一种慢性进行性疾病,同一病变骨骼中可包含 不同时期的病变,因此,本研究中 PHPT 骨病的影像学分期 并无严格的界限。笔者认为该影像组合诊断技术在早期 PHPT 的检测与诊断方面具有较高的实验和临床应用价值, 是研究早期 PHPT 骨病的可靠手段。

3.3 影像与病理相关性 PHPT 骨病最早的病理变化是全身骨质脱钙,引起普遍性骨质疏松,病程的极早期(0期)仅骨皮质的内外膜下破骨细胞增殖,少量纤维组织增生。此即为高场 MR 检测到的 T1WI和 T2WI 局限性低信号。由于此时骨小梁与骨皮质结构尚正常,螺旋 CT 扫描无异常发现。随着病情进展到早期(I期、II期),骨皮质内外膜下破骨细胞增生活跃,纤维细胞大量增殖,纤维组织内常有出血及含铁血黄素沉着,纤维组织部分取代骨组织,并向皮质扩展(图 6),而

T2WI高信号转变为低信号。当病情继续进展(Ⅲ期),大量 破骨细胞及纤维组织继发出血液化而形成囊肿。螺旋CT表 现为囊状破坏区边缘锐利,皮质变薄,囊肿周围无骨膜反应及 软组织改变。高场MR表现为T1WI和T2WI均为囊状低信 号,如有出血液化,则表现为囊状低信号内散在高信号改变, 而对照组动物均未见异常改变。本研究结果表明,早期 PHPT骨病若无骨髓水肿及出血液化,无论在T1WI和 T2WI上均呈低信号改变。

总之,高场 MR 结合螺旋 CT 扫描既可准确显示早期 PHPT 骨病变,又可进行分期,是研究早期 PHPT 骨病的有 效工具,不足之处是费用较高。

[参考文献]

- [1] Syed Z, Khan A. Skeletal effects of primary hyperparathyroidism[J]. Endocr Pract, 2000, 6(5):385-388.
- [2] Joseph GD, Steven AD, Raymond O, et al. High phosphate dietinduced primary hyperparathyroidism: an animal model. Surgery, 1991,110(6):1053-1060.
- [3] Bai RJ, Han MJ, Wu ZH, et al. Establishment of animal model with primary hyperparathyroidism[J]. Chin J Med Imaging Technol, 2003, 19(12):1591-1593.
 白荣杰, 韩铭钧, 吴振华, 等. 原发性甲状旁腺机能亢进动物模型的 建立[J]. 中国医学影像技术, 2003, 19(12):1591-1593.
- [4] Draper HH, Sie TL, Bergan JG. Osteoporosis in aging rats induced by high phosphorus diets [J]. J Nutr, 1972, 102(9):1133-1141.
- [5] Takami H, Ikeda Y, Okinaga H, et al. Recent advances in the management of primary hyperparathyroidism[J]. Endocr J, 2003, 50(4):369-377.
- [6] Tomasella G. Diagnostic imaging in primary hyperparathyroidism. Radiological techniques: US-CAT-MR [J]. Minerva Endocrinol, 2001,26(1):3-12.
- [7] Nordenstrom E, Westerdahl J, Lindergard B, et al. Multifactorial risk profile for bone fractures in primary hyperparathyroidism[J].
 World J Surg, 2002, 26(12):1463-1467.