

基于定量CT对新型冠状病毒肺炎肺部改变的纵向研究

陈静¹, 于勇¹, 段海峰¹, 金晨望², 沈聪², 于楠¹

1. 陕西中医药大学附属医院医学影像科, 陕西 咸阳 712000; 2. 西安交通大学第一附属医院医学影像科, 陕西 西安 710061

【摘要】目的:探讨新型冠状病毒感染引起肺部改变的CT定量参数变化,为新型冠状病毒肺炎患者提供影像定量依据。**方法:**回顾性分析已确诊新型冠状病毒感染者17例,对其初次及随访胸部CT图像进行定量分析。CT定量评价指标包括肺总体积(TV)、病变总体积(TLV)、病变占总肺体积百分比(TLV/TL%)、最高密度区(HLD)、最低密度区(LLD)、磨玻璃密度百分比(GGO%)。**结果:**17例确诊患者共进行42次胸部CT扫描,平均间隔时间为(4±1)d。按照发病时间将病程分为4个阶段:第1阶段第0~3天,第2阶段第4~7天,第3阶段第8~14天和第4阶段第15~21天。其中第2阶段(第4~7天)和第3阶段(第8~14天)的患者TLV和TLV/TL%最高,而TV和GGO%最低($P=0.001$)。TLV/TL%在第4~7天进展最快。快速进展患者(2次随访CT发现TLV进展超过50%)具有高龄($P<0.05$)、淋巴细胞计数降低($P<0.001$),首次CT扫描GGO%更低而TLV/TL%较高($P<0.05$)的特点。**结论:**胸部定量CT相关指标提示,病变在第4~7天进展最快;高龄、淋巴细胞减低,初检时胸部CT病灶范围大且密度高的患者更容易出现病变的快速进展。

【关键词】新型冠状病毒;肺炎;定量CT;磨玻璃密度

【中图分类号】R814.42;R563.1

【文献标志码】A

【文章编号】1005-202X(2020)04-0445-05

Longitudinal study of lung changes induced by COVID-19 based on quantitative CT

CHEN Jing¹, YU Yong¹, DUAN Haifeng¹, JIN Chenwang², SHEN Cong², YU Nan¹

1. Department of Radiology, Affiliated Hospital of Shaanxi University of Chinese Medicine, Xianyang 712000, China; 2. Department of Radiology, the First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710061, China

Abstract: Objective To investigate the changes in CT quantitative parameters because of the lung changes induced by 2019 novel coronavirus (COVID-19) for providing quantitative imaging basis for patients with COVID-19. **Methods** A retrospective analysis of 17 patients with confirmed COVID-19 was carried out. The initial and follow-up chest CT images were analyzed quantitatively. The quantitative CT indexes included total lung volume (TV), total lesion volume (TLV), the percentage of lesion volume in total lung volume (TLV/T%), the highest lesion density region (HLD), the lowest lesion density region (LLD), percentage of ground glass opacity (GGO%). **Results** A total of 42 chest CT scans were conducted in 17 patients with confirmed COVID-19, and the average interval was (4±1) days. According to the time of onset, the course of disease was divided into 4 stages, namely day 0-3 (stage 1), day 4-7 (stage 2), day 8-14 (stage 3) and day 15-21 (stage 4). TLV and TLV/TL% reached the highest in stage 2 (day 4-7) and stage 3 (day 8-14), while TV and GGO% were the lowest ($P=0.001$). The fastest progression of TLV/TL% was found in stage 2 (day 4-7). Patients with rapid disease progression (with more than 50% TLV progression in 2 follow-up CT scans) had the characteristics of elder age ($P<0.05$), decreased lymphocyte count ($P<0.001$), and lower GGO% but higher TLV/TL% in the first CT scan ($P<0.05$). **Conclusion** Chest quantitative CT related indicators suggest that the fastest disease progression is on day 4-7. The patients with elder age, low leukocyte count, large lesion volume and high lesion density in initial CT are more likely to have rapid disease progression.

Keywords: novel corona virus; pneumonia; quantitative CT; ground glass opacity

【收稿日期】2020-04-02

【基金项目】国家自然科学基金(81701691);陕西中医药大学创新团队(2019-QN09)

【作者简介】陈静,主治医师,研究方向:中枢神经系统功能磁共振影像,
E-mail: 345717558@qq.com

【通讯作者】于楠,副教授,研究方向:胸部影像学,E-mail: yunan0512@sina.com

前言

自2019年12月以来,新型冠状病毒在全世界快速传播,截止2020年3月24日,全球已确诊感染新型冠状病毒肺炎(Corona Virus Disease 2019, COVID-19)者392 904人。胸部CT快速便捷,是筛查COVID-19非常重要的方法,国家卫生和健康委员会第五版

COVID-19 诊疗方案已将胸部CT作为新型冠状病毒感染临床诊断标准^[1]。COVID-19是一种新型呼吸系统急性传染病^[2],主要累及呼吸系统^[3],肺间质性改变和广泛实变是其典型影像学表现,与既往冠状病毒感染如急性呼吸综合征、中东呼吸综合征表现相似^[4-7]。COVID-19进展迅速,严重时可导致急性呼吸窘迫综合征^[8]。因此,分析COVID-19引起的肺部改变对COVID-19早期筛查与诊断、评价病情进展、疗效评估及预后具有至关重要的作用。目前,影像科医生的主观评价是评估COVID-19患者CT肺部改变的主要方法^[9],缺乏更加客观精准的定量评价手段。本研究拟采用定量CT方法,探讨COVID-19患者胸部CT定量改变,并与COVID-19病程进行相关性分析,加深临床对COVID-19肺部改变的认识,帮助临床早期诊断、精准治疗、改善预后。

1 材料与方法

1.1 一般资料

共纳入17例确诊COVID-19患者(男10例,女7例),所有患者均具有湖北疫区流行病史,荧光聚合酶链反应检测咽拭子或下呼吸道核酸阳性。所有被试于2020年1月23日~2月1日进行初次胸部CT及随访胸部CT检查。陕西中医药大学附属医院伦理委员会豁免了本次回顾性研究需获得患者知情同意的要求。

1.2 检查设备与方法

所有患者取仰卧位,双臂上举,头先进,采用64通道CT(GE revolution CT, GE medical system, Milwaukee, WI)或16通道CT(TOSHIBA Aquilion 16 CT)进行扫描。所有胸部CT扫描均在患者深吸气末或平静吸气末进行屏气扫描,扫描范围自肺底肋膈角水平至胸廓入口,管电压为120 kV,管电流为自动毫安,重建厚度小于2 mm。

1.3 定量CT分析

采用计算机定量分析平台(Digital Lung, DEXIN, China)对42个初次及随访胸部CT图像进行定量CT分析。分割简要步骤如下:(1)整体肺分割:通过对2 000例社区获得性肺炎患者的肺野分割训练获得深度学习模型;(2)病变区域分割:基于3D区域生长算法和密度阈值法相结合的方式对病变区域进行分割和提取;(3)采用三维几何分割方法对支气管与肺血管进行分割,并从肺组织总体积中抽取支气管与肺血管体积部分;(4)计算定量参数。对初次及随访胸部CT图像进行所有定量参数指标对比,得出变化结果。测量指标包括肺总体积(Total Lung

Volume, TV)、病变总体积(Total Lesion Volume, TLV)、病变占总肺体积的百分比(TLV/TL%)、最高密度区(Highest Lesion Density, HLD)、最低密度区(Lowest Lesion Density, LLD)及磨玻璃密度百分比(Ground Glass Opacity, GGO%)。GGO%定义为病变CT值低于-350 HU区域占病变总体积百分比。整个分析过程全自动进行,平均时间5 min。

所有CT图像分割结果由两名具有5年以上胸部影像诊断经验的放射科医生确定。如有分割不准区域,通过手动分割并重新计算定量值;如遇不同意见,则经过讨论达成一致后决定。

1.4 统计学方法

采用SPSS 19.0统计软件对数据进行统计学分析。定量数据用均数±标准差表示。计数数据以总数及百分比表示。不服从正态分布且方差齐性检验的定量数据采用Mann Whitney U检验,非参数检验使用Wilcoxon检验比较。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床特征

发热是17例确诊患者中最常见症状(64%)。所有病例均报告出现症状14 d前有武汉居住史或到访史。从发病到初次胸部CT平均间隔时间为(4±2) d。CT平均间隔随访时间为(4±1) d。

2.2 定量影像学特点

根据患者发病时间和随访时间将病程分为4个阶段:第1阶段第0~3天,第2阶段第4~7天,第3阶段第8~14天,第4阶段第15~21天。研究发现,第2阶段和第3阶段的TLV和TLV/TL%最高,但TV和GGO%最低($P=0.001$)。其他定量参数指标随着病程变化而波动(表1,图1~图4)。17例患者共接受42次胸部CT扫描,患者的病变体积范围变化如图1所示,病变范围增长最快的时期是第2和第3阶段,特别是从第4天到第7天。根据病灶体积的变化将患者分为稳定型和进展型两组。2次随访胸部CT显示病变范围无明显增大或体积缩小为稳定型($n=7$);2次随访胸部CT病灶范围增大,TLV超过50%的患者为进展型($n=10$)。相较稳定型患者,进展型患者普遍年龄较大(47 vs 38, $P=0.030$),具有发热(80% vs 42%, $P<0.001$)、气短(20% vs 0%, $P<0.001$)的临床表现,淋巴细胞计数(90% vs 14%, $P<0.001$)及白细胞计数明显降低(50% vs 14%, $P<0.001$),同时还有首次胸部CT病变范围大(TLV: 166 mL vs 116 mL, TLV/TL%: 5% vs 3%, $P=0.030$),GGO%更高(24% vs 19%),病变高低密度区CT值差异较大(-100~563 HU vs -96.2~227.0 HU)的特点(表2)。

表1 病变进展4个阶段定量CT分析指标结果($\bar{x} \pm s$)

Tab.1 Quantitative CT analysis in 4 stages of disease progression (*Mean±SD*)

参数	第1阶段 (第1~3天, n=6)	第2阶段 (第4~7天, n=17)	第3阶段 (第8~14天, n=16)	第4阶段 (第15~21天, n=3)
TV/mL	4 808.9±1 231.0	4 100.2±1 046.1	4 344.0±1 052.2	5 513.0±1 210.1
TLV/mL	96.9±87.4	160.0±198.6*	154.7±193.5*	131.3±117.8
TLV/TL%/%	2.3±2.6	4.7±6.8*	4.6±7.4*	2.7±2.5
HLD/HU	47±63	44±34	48±18	26±34
LLD/HU	-1 000.0±49.1	-964.0±59.7	-979.0±46.2	-949.0±64.4
GGO%/%	22.5±0.1	19.7±0.1	22.9±0.1	21.6±0.0

TV:肺总体积;TLV:病变总体积;TLV/TL%:病变占总肺体积百分比;HLD:最高密度区;LLD:最低密度区;GGO%:磨玻璃密度百分比。**P*<0.05,与第1阶段比较具有统计学差异

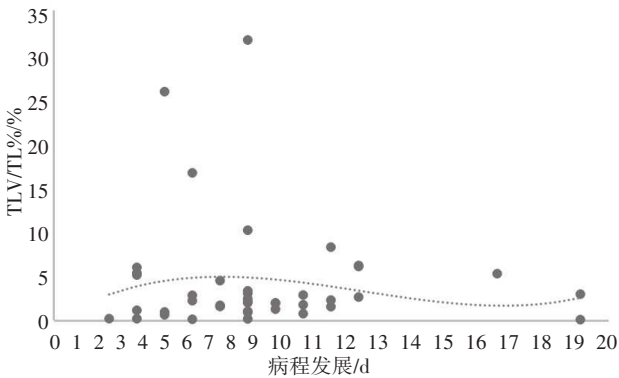


图1 TLV/TL%随病程时间的变化趋势

Fig.1 Trend of TLV/TL% with duration of disease

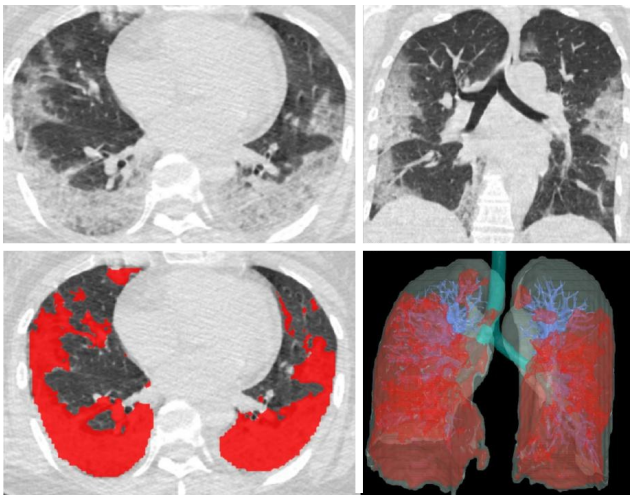


图2 66岁女性患者,确诊COVID-19,发热、咳嗽、气短4 d,横断位及冠状位CT原始图像显示病变形态与范围,定量CT对病变进行分割,三维图像显示病变范围,CT定量值分别为32.19%(TLV/TL%)、21%(GGO%)

Fig.2 66-year-old female COVID-19 patient with fever, cough, and shortness of breath for 4 days. The original images of transverse and coronal CT showed the morphology and extent of the lesion, and quantitative CT was used to segment the lesion, and the three-dimensional image showed the extent of the lesion. Quantitative CT values were 32.19% (TLV/TL%) and 21% (GGO%)

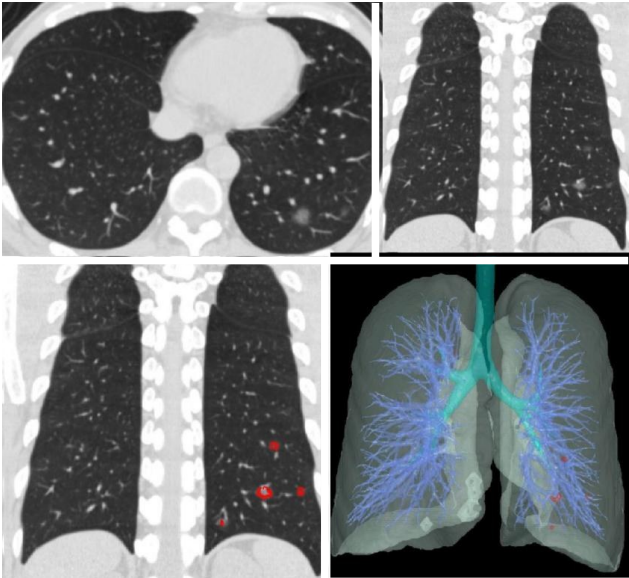


图3 36岁无症状男性患者,横断位及冠状位CT原始图像显示病变位于左肺下叶,定量CT对病变进行分割,三维图像显示病变范围,CT定量值分别为0.17%(TLV/TL%)、30%(GGO%)

Fig.3 Asymptomatic male patient, 36 years old. The original images of transverse and coronal CT showed that the lesions were located in the lower lobe of the left lung. Quantitative CT segmented the lesions, and the three-dimensional images showed the lesions. Quantitative CT values were 0.17% (TLV/TL%) and 30% (GGO%)

3 讨论

新型冠状病毒起病隐匿、潜伏期长、传染性强、人群普遍易感^[10],胸部CT是当前筛查与诊断COVID-19的重要手段^[11],定量CT分析能够更加科学客观地评估新型冠状病毒感染引起的肺部改变。本研究采用定量CT方法回顾性分析17例COVID-19患者初次胸部CT和随诊胸部CT肺部改变特点。定量CT指标提示,COVID-19在发病第4~7天进展最快。患者年龄大、病灶体积大、密度差异大、淋巴细

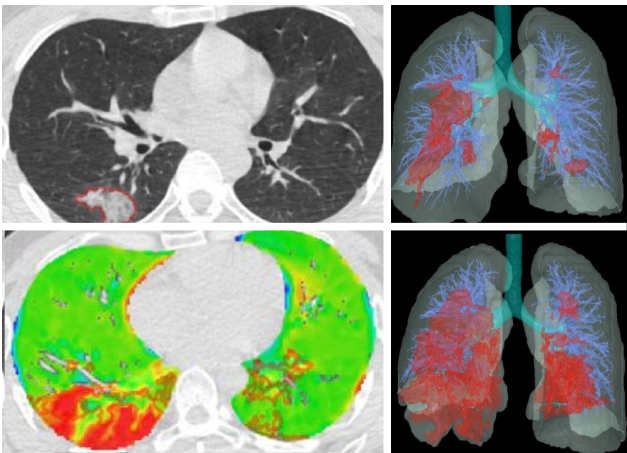


图4 确诊 COVID-19 患者,首次 CT 横断位及三维图像显示两肺多发磨玻璃影,TLV/TL%为 1%,GGO%为 24%;72 h 内 CT 复查热图显示新发病变区域(红色),复查 CT 病变范围明显扩大,TLV/TL%为 2.6%,GGO%为 2%

Fig.4 Patients diagnosed with COVID-19. The first CT cross-section and three-dimensional images show multiple ground glass shadows in the two lungs, with TLV/TL% of 1% and GGO% of 24%; within 72 hours, the CT reexamination heat map shows the new lesion area (red), and the range of CT lesions was significantly enlarged, with TLV/TL% of 2.6% and GGO% of 2%

表 2 稳定型和进展型患者临床资料及首次定量 CT 分析指标比较
Tab.2 Comparison of clinical information and the indexes of the initial quantitative CT scan between progression cases and stable cases

临床资料	进展型(n=10)	稳定型(n=7)
年龄/岁	47±11	38±4*
发热[n(%)]	8(80%)	3(42%)*
气短[(n(%))]	2(20%)	0(0%)*
首次胸部 CT 定量分析		
TV/mL	4 166±978	4 166±1 071
TLV/mL	166±233	116±75*
TLV/TL%/%	5±8	3±2
HLD/HU	56±46	22±34
LLD/HU	-1 003±56	-962±40
GGO%/%	19±9	24±17
实验室检查		
淋巴细胞计数<0.8×10 ⁹ /L[n(%)]	9(90%)	1(14%)*
白细胞计数<4×10 ⁹ /L[n(%)]	5(50%)	0(0%)*
随访胸部 CT 时间间隔/d	4±1	4±1
发病至接受治疗时间/d	4±1	5±2

TV:肺总体积;TLV:病变总体积;TLV/TL%:病变占总肺体积百分比;HLD:最高密度区;LLD:最低密度区;GGO%:磨玻璃密度百分比;*P<0.05,与稳定型比较具有统计学差异

胞和白细胞计数明显降低均为进展型 COVID-19 高

危因素。

胸部 CT 对 COVID-19 的早期发现和诊断具有重要意义^[12]。随着疾病的进展,每个阶段都具有相应较为典型的影像学表现。早期病灶范围较局限,可表现为无特异性的局灶性磨玻璃结节^[13];随着疾病的发展,进展期可出现大片磨玻璃密度,病变范围进一步扩大,部分融合,出现亚实性、实性病灶,甚至出现“白肺”^[14-15];恢复期病灶范围缩小,密度减低,渗出性病灶明显吸收^[16]。因此,对病变不同阶段的评估也是评价疾病是否进展的重要环节。定量 CT 能够更加科学、客观、精准地判断病变范围,分析 COVID-19 肺部病变的特征,指导临床对疾病进行早期危险识别,精准治疗,提高临床治愈率。本研究所使用的定量 CT 分析是一种三维计算机技术,可以自动对肺体积、支气管、肺小血管和异常阴影进行分割和鉴别,具有分割准确度高、操作简单等优点^[17-20]。

研究发现,定量 CT 指标可以提供以下信息:(1)通过定量 CT 得出的疾病损害程度与患者的临床症状有关:在 17 例患者中,1 例 66 岁女性患者出现 TLV/TL%最高值(33.1%),同时还伴随有发热、气短、淋巴细胞计数降低的表现(图 2);而 TLV/TL%最低值(0.17%)出现在 1 例 36 岁无症状男性患者上,实验室检查结果均为正常(图 3)。(2)定量 CT 可以客观分析测量各阶段病变评价指标:第 2 期病变范围迅速增大,同时病变密度在第 2 阶段进一步增高,磨玻璃影向实性病灶进展(图 4)。(3)随访 CT 观察到的肺部改变可以客观有效地对患者进行疗效评价。定量 CT 更清晰地评估了患者初检 CT 和随访 CT 的图像对比信息,研究发现,疾病的进展是多样的,进展最快的患者 7 d 内 TLV 增加 20 倍,也有稳定型患者连续 4 次胸部 CT 扫描病灶均无显著变化。

本研究还探讨了进展型患者的高风险因素,利用初次胸部 CT 影像学表现和相关实验室检查,帮助临床评估和预测患者疾病进展风险。研究发现,相较稳定型患者,进展型患者均具有年龄偏大,存在发热和气短症状,淋巴细胞和白细胞计数明显减少,初检胸部 CT 病变范围大、GGO%高、病变密度差范围大的特点,提示疾病的进展与患者的免疫力及病变初始范围密切相关。

综上所述,定量 CT 为临床客观准确评价 COVID-19 肺部改变提供了更加科学、精准、便捷的方法,对临床的筛查与诊疗具有重要价值。但本研究属于回顾性研究,因此在病例选择上可能存在一定偏倚,缺乏重症 COVID-19 患者病例,尚需要增加样本量进行前瞻性研究,为临床提供更多客观依据。

【参考文献】

- [1] 国家卫生健康委员会. 新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案(试行第七版)[EB/OL]. [2020-03-04]. <http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7653p/202002/3b09b894ac9b4204a79db5b8912d4440/files/files/7260301a-393845fc87fc6dd52965ecb.pdf>.
China National Health Commission. Clinical guidance for COVID-19 pneumonia diagnosis and treatment (7th edition) [EB/OL]. [2020-03-04]. <http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7653p/202002/3b09b894ac9b4204a79db5b8912d4440/files/files/7260301a393845fc87fc6dd52965ecb.pdf>.
- [2] 国家卫生健康委员会. 新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案(试行第五版)[EB/OL]. [2020-02-05]. <http://www.nhc.gov.cn/xcs/zhengcwj/202002/3b09b894ac9b4204a79db5b8912d4440.shtml>.
China National Health Commission. Clinical guidance for COVID-19 pneumonia diagnosis and treatment (5th edition) [EB/OL]. [2020-02-05]. <http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7653p/202002/3b09b894ac9b4204a79db5b8912d4440/files/files/7260301a393845fc87fc6dd52965ecb.pdf>.
- [3] HUANG C, WANG Y, LI X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China[J]. *Lancet*, 2020, 395(10223): 497-506.
- [4] GRAHAM R L, DONALDSON E F, BARIC R S. A decade after SARS: strategies for controlling emerging coronaviruses[J]. *Nat Rev Microbiol*, 2013, 11(12): 836-848.
- [5] AZHAR E I, HUI D S, MEMISH Z A, et al. The middle east respiratory syndrome (MERS)[J]. *Infect Dis Clin North Am*, 2019, 33(4): 891-905.
- [6] WANG C, HORBY P W, HAYDEN F G, et al. A novel coronavirus outbreak of global health concern[J]. *Lancet*, 2020, S0140-6736(20): 30185-30189.
- [7] ARMSTRONG G L, MACCANNELL D R, TAYLOR J, et al. Pathogen genomics in public health[J]. *N Engl J Med*, 2019, 381: 2569-2580.
- [8] ZHU N, ZHANG D, WANG W, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China 2019[J]. *N Engl J Med*, 2020. DOI: 10.1056/NEJMoa2001017.
- [9] World Health Organization. Clinical management of severe acute respiratory infection when novel coronavirus (nCoV) infection is suspected: interim guidance[EB/OL]. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/330893>.
- [10] GUAN W J, NI Z Y, HU Y, et al. Clinical characteristics of 2019 novel coronavirus infection in China[J]. *N Engl J Med*, 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.02.06.20020974>.
- [11] 中华医学会影像技术分会. 新型冠状病毒肺炎影像学检查院内感染防控管理: 中华医学会影像技术分会推荐意见(第一版)[J/OL]. *中华放射学杂志*, 2020, 54(00): E001. <http://rs.yiigle.com/yufabiao/1181341.htm>.
Chinese Society of Imaging Technology. Infection prevention in radiological examination of novel coronavirus pneumonia: expert recommendation from the Chinese Society of Imaging Technology (First edition) [J/OL]. *Chinese Journal of Radiology*, 2020, 54(00): E001. <http://rs.yiigle.com/yufabiao/1181341.htm>.
- [12] ZHAO W, ZHONG Z, XIE X Z, et al. Clinical outcomes of patients with of patients with 2019 novel coronavirus (COVID-19) pneumonia: a preliminary summary[J]. *Theranostics*, 2020, 10(10): 4606-4613.
- [13] 蒋南川, 郑传胜, 樊艳青, 等. 新型冠状病毒肺炎亚临床期CT影像特征及短期演变[J/OL]. *中华放射学杂志*, 2020, 54. [2020-02-15]. <http://rs.yiigle.com/yufabiao/1181337.htm>.
JIANG N C, ZHENG C S, FAN Y Q, et al. CT appearance of new coronavirus pneumonia in subclinical period and short-term changes [J/OL]. *Chinese Journal of Radiology*, 2020, 54. [2020-02-15]. <http://rs.yiigle.com/yufabiao/1181337.htm>.
- [14] 管汉雄, 熊颖, 申楠茜, 等. 新型冠状病毒肺炎(COVID-19)临床影像学特征[J]. *放射学实践*, 2020, 35(2): 125-130.
GUAN H X, XIONG Y, SHEN N X, et al. Novel coronavirus pneumonia (COVID-19) clinical imaging features [J]. *Radiologic Practice*, 2020, 35(2): 125-130.
- [15] PHAN L T, NGUYEN T V, LUONG Q C, et al. Importation and human-to-human transmission of a novel coronavirus in Vietnam [J]. *N Engl J Med*, 2020.
- [16] 黄璐, 韩瑞, 于朋鑫, 等. 新型冠状病毒肺炎不同临床分型间CT和临床表现的相关性研究[J/OL]. *中华放射学杂志*, 2020, 54. [2020-02-11]. <http://rs.yiigle.com/yufabiao/1180145.htm>. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1005-1201.2020.0003.
HUANG L, HAN R, YU P X, et al. A correlation study of CT and clinical features of different clinical types of 2019 novel coronavirus pneumonia [J/OL]. *Chinese Journal of Radiology*, 2020, 54. [2020-02-11]. <http://rs.yiigle.com/yufabiao/1180145.htm>. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1005-1201.2020.0003.
- [17] PU J, FUHRMAN C, GOOD W F, et al. A differential geometric approach to automated segmentation of human airway tree[J]. *IEEE Trans Med Imaging*, 2011, 30(2): 266-278.
- [18] PU J, ROOS J, YI C A, et al. Adaptive border marching algorithm: automatic lung segmentation on chest CT images[J]. *Comput Med Imaging Graph*, 2008, 32(6): 452-462.
- [19] PU J, LEADER J K, ZHENG B, et al. A computational geometry approach to automated pulmonary fissure segmentation in CT examinations[J]. *IEEE Trans Med Imaging*, 2009, 28(5): 710-719.
- [20] PU J, ZHENG B, LEADER J K, et al. Pulmonary lobe segmentation in CT examinations using implicit surface fitting[J]. *IEEE Trans Med Imaging*, 2009, 28(12): 1986-1996.

(编辑:陈丽霞)