

类风湿性关节炎滑膜超声造影定量分析与临床及实验室检查指标的相关性研究*

张凌燕, 向茜, 唐远姣, 冷钱英, 邱迺△

四川大学华西医院 超声科(成都 610041)

【摘要】 目的 探讨超声造影定量分析结果与类风湿性关节炎临床及实验室检查指标之间的相关性。**方法** 病例组(35例类风湿性关节炎患者)和对照组(10例正常成年人)均行 DAS28 评分和实验室检查血沉(ESR)、C 反应蛋白(CRP),同时行超声检查并对滑膜增厚最明显关节做超声造影(CEUS);将超声造影定量分析数据、造影后测量的滑膜厚度与 DAS28 评分、ESR 及 CRP 进行统计学相关分析。**结果** 超声造影定量分析参数中,峰值强度(PI)与曲线下面积(AUC)分别与类风湿性关节炎患者的 ESR、CRP、DAS28 评分呈正相关($P<0.01$);其余超声造影定量分析各参数与 ESR、CRP 和 DAS28 评分无相关性($P>0.05$);造影后滑膜厚度与 ESR、CRP、DAS28 评分相关有统计学意义($P<0.01$)。**结论** 超声造影后滑膜厚度、造影定量分析参数 PI 与 AUC 可作为衡量类风湿性关节炎炎症活动度的指标,为诊断和治疗评估提供影像学的定量证据。

【关键词】 类风湿性关节炎 超声造影 实验室检查指标 定量分析 DAS28

Correlation Between Quantitative Results of Contrast-enhanced Ultrasonography and Clinical and Laboratory Indexes for Synovium of Patients with Rheumatoid Arthritis ZHANG Ling-yan, XIANG Xi, TANG Yuan-jiao, LENG Qian-ying, QIU Li△. Department of Ultrasound, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China
△ Corresponding author, E-mail: wsqiuli@126.com

【Abstract】 Objective To determine the correlation between quantitative results of contrast-enhanced ultrasound and clinical and laboratory index for synovium of patients with rheumatoid arthritis (RA). **Methods** Thirty-five RA patients participated in this study, with ten normal adults serving as controls. They were given a score of DAS28 and underwent laboratory tests, including erythrocyte sedimentation rate (ESR) and C-reactive protein (CRP). Contrast-enhanced ultrasound examinations were performed to detect thickness of synovium (2D and Power Dopple). **Results** Peak intensity (PI) and area under the curve (AUC) were positively correlated with ESR, CRP and DAS28 score, respectively ($P<0.01$). The rest of ultrasound parameters had no significant correlations with ESR, CRP and DAS28 score ($P>0.05$). Synovium thickness identified by contrast-enhanced ultrasound had significant correlations with ESR, CRP and DAS28 score ($P<0.01$). **Conclusion** Synovium thickness determined by contrast-enhanced ultrasound, PI and AUC can serve as an index estimating inflammatory activity of RA, and provide evidence for clinical diagnosis and treatment.

【Key words】 Rheumatoid arthritis Contrast-enhanced ultrasonography Laboratory examination indexes Quantificational analysis DAS28

类风湿性关节炎(rheumatoid arthritis, RA)的临床特征为关节非化脓性滑膜炎。若诊疗不及时,病变加重,患者可能丧失劳动力甚至残疾^[1]。RA 的病理改变首先发生在滑膜^[2],滑膜增生后形成的由大量纤维组织、新生血管和炎性细胞组成的血管翳是造成关节破坏的主要病理因素^[3-5]。目前临床上常用 DAS28 评分及实验室指标血沉(ESR)、C 反应蛋白(CRP)来评价类风湿性关节炎的炎症活动度^[6,7],而滑膜新生微血管血流灌注的增多与 RA 炎

症活跃有关,超声造影可显示活动性滑膜炎滑膜微小新生血管,这为通过超声技术评估滑膜炎活性提供了可能^[8,9]。本研究探讨超声造影定量分析数据和 RA 临床指标 DAS28 评分、实验室检查指标 ESR 及 CRP 的相关性,探究超声造影定量指标反映 RA 炎症活动度和评估临床诊疗效果的可能性。

1 资料与方法

1.1 研究对象

病例组:我院 2010 年 1 月至 2011 年 12 月门诊及住院 RA 患者 35 例,女性 24 例,男性 11 例,年龄 32~62 岁,平均年龄(43.3±6.27)岁。均根据美

* 国家自然科学基金(No.81271585)资助

△ 通讯作者, E-mail: wsqiuli@126.com

国风湿病学会 (ACR)1987 诊断标准确诊为类风湿关节炎。纳入标准:年龄大于 18 周岁;与 ACR 1987 诊断标准相符:①晨僵持续至 1 h/d,②有 3 个或 3 个以上的关节肿;③有腕、掌指、近指关节肿;④有对称性关节肿;⑤有皮下结节;⑥手 X 线片改变(至少有骨质疏松和关节间隙的狭窄);⑦类风湿因子阳性(滴度>1:20);病程至少 6 周。排除标准:对超声造影剂 SonoVue 过敏者;有严重心血管系统和呼吸系统疾病者;未成年人和妊娠期妇女。

对照组:正常健康成年人 10 例,女性 8 例,男性 2 例,年龄 30~50 岁,平均年龄(42.7±3.38)岁。纳入标准:年龄大于 18 周岁;排除标准:①曾出现过关节疼痛或关节外伤者;②有银屑病、骨关节炎、结核等可能累及关节的系统疾病者;③对超声造影剂 SonoVue 过敏者;④有严重心血管系统和呼吸系统疾病者;⑤未成年人和妊娠期妇女。

1.2 方法

1.2.1 临床和实验室检查 病例组及对照组由两位有经验的风湿免疫科医生进行 DAS28 评分、并根据评分值进行评级,评级按不活动、轻度活动、中度活动、重度活动,依次记作 0、1、2、3 级。并于评分当天做超声检查及实验室检查 ESR、CRP。DAS=[0.56×√压痛关节数+0.128+0.7×√肿胀关节数ln ESR]×1.08+0.16。

1.2.2 超声和造影检查 由两位高年资超声医师(从事肌骨超声工作均超过 5 年)进行超声检查、造影及图像分析,操作者不了解受检查者病情及治疗情况。使用 Philips iU22 超声诊断仪,3~9 MHz 高频线阵探头。

二维超声模式下,对每个对象进行双侧肩、肘、腕、掌指、指间、膝、踝及跖趾关节探查;探查时均对比两侧肢体,并作纵、横、冠状及矢状切面等多方位扫查;注意关节周围异常的肌腱和受侵蚀的软骨及骨组织。记录受累关节数目及部位、受累关节滑膜厚度(于最厚处测量滑膜厚度,测量 3 次取平均值)、有无肌腱受累、有无软骨和骨质破坏。

每例 RA 患者选择二维和能量多普勒超声检查发现滑膜增厚最明显的关节进行超声造影(如二维

超声未发现异常,则选择右手第三掌指关节进行超声造影)。造影剂为 SonoVue,单个计量 2.4 mL,持续时间 5 min 或待病灶区域完全廓清。造影结束后将造影动态图像导入 QLAB 软件,在造影图像上勾画出关节内所有造影强化区域进行分析,得到时间-强度曲线和定量参数值,包括:上升时间(RT)、峰值强度(PI)、达峰时间(TP)、曲线下面积(AUC)、半降时间(TPH)、下降支斜率(WS),分别测量 3 次取平均值。于最厚强化处测量滑膜厚度,测量 3 次取平均值。

1.3 统计学方法

对二维超声和能量多普勒超声造影后测量的滑膜厚度做配对样本 *t* 检验;造影后测量的滑膜厚度及相关定量分析数据与 DAS28 评分、生化指标 ESR、CRP 分别两两做 Pearson 相关分析。诊断者一致性评价采用 Kappa 分析。*P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床 DAS28 评分

35 例病例组患者经临床医生 DAS28 评分、评级,各等级百分比分别为 11.43%(0 级)、14.29%(1 级)、54.28%(2 级)、20.00%(3 级)。10 例对照组 DAS28 评分均为 0 级。

2.2 二维超声检查结果

通过超声二维扫查,35 例病例组共发现病变关节 75 个,6 处肌腱和 15 处软骨及骨皮质受累(表 1)。异常关节中,受累及前三的关节依次是:跖趾关节(19.33%)、掌指关节(18.67%)、指间关节(17.33%);有肌腱和软骨及骨皮质受累的关节占病变关节总数百分比分别为 8.00%、20.00%。10 例对照组均未发现关节异常超声表现。

随机抽取病例组和对照组共 15 例研究对象,对两位超声医生做诊断一致性研究,对图像的分析和分析一致性较好, $\kappa=0.88$ 。

2.3 超声造影结果与二维超声扫描结果及临床实验室指标的关系

35 例病例组选取的增厚的滑膜均出现关节内

表 1 病例组二维超声检查异常部位结果

Table 1 The abnormal result of 2D ultrasound in the case group

Position	Elbow	Wrist	MCP	IP	Knee	Ankle	MTP	Tendon	Cartilage and bone
Number of involved	3	6	14	13	11	6	22	6	15

MCP: Metacarpophalangeal joint; IP: Interphalangeal joint; MTP: Metatarsophalangeal joint

强化,10 例正常对照组未发现关节内强化。超声造影定量分析(表 2,图 1)各参数中,PI 和 AUC 分别与 ESR、CRP、DAS28 评分正相关;其余时间-强度曲线

各参数:上升时间、半降时间、下降支斜率、达峰时间与 ESR、CRP、DAS28 评分均不相关($P>0.05$)。

二维和造影后测量滑膜厚度比较,二维测量滑

表 2 造影定量分析参数与 ESR、CRP 及 DAS28 评分的相关性

Table 2 Correlation between the result of contrast-enhanced ultrasound quantificational analysis with ESR, CRP and DAS28 score						
Parameter	ESR		CRP		DAS28 score	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
PI	0.620	<0.01	0.657	<0.01	0.593	<0.01
AUC	0.732	<0.01	0.818	<0.01	0.607	<0.01

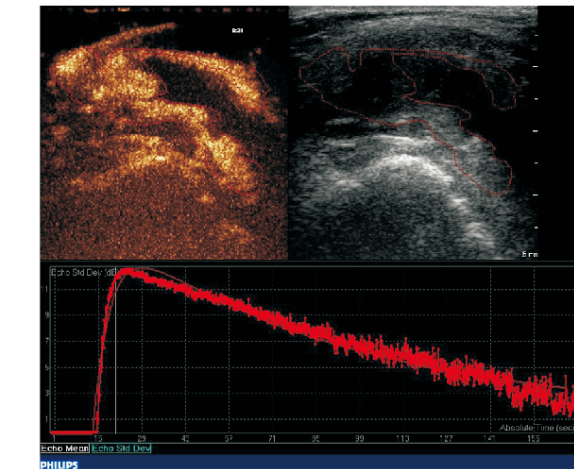


图 1 右侧膝关节超声造影后 QLAB 分析

Fig 1 QLAB analysis after contrast-enhanced ultrasound in the right knee joint

膜厚度均值为(6.87±3.66) mm,造影后测量的滑膜厚度均值为(1.73±2.70) mm,二维测量滑膜厚度高于造影后测量滑膜厚度(图 2),配对样本 *t* 检验结果提示两组数据差异有统计学意义($P<0.05$)。

造影后测量滑膜厚度与 ESR、CRP、DAS28 评分正相关;二维模式测量滑膜厚度与 CRP 正相关

表 3 二维及造影后测量滑膜厚度与 ESR、CRP 及 DAS28 评分的相关性

Parameter	ESR		CRP		DAS28 score	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
	Synovium thicknesses of 2D		0.440	<0.01		
Synovium thicknesses of CEUS	0.594	<0.01	0.526	<0.01	0.723	<0.01

3 讨论

RA 的病理基础为炎性滑膜增生,因此对炎性滑膜的监测可以很好的反映 RA 的炎症活跃程度、治疗效果和预后。目前,对 RA 滑膜病变较为有效的影像学诊断方法为超声和核磁共振,二者对于 RA 的定性诊断均有较高的敏感度和特异度,但在疾病演变和随访观察过程中,定量的影像学指标研究较少。超声造影可以有效增强二维超声影像和能

($r=0.440,P<0.01$),与 ESR 及 DAS28 评分不相关($P>0.05$)(表 3)。

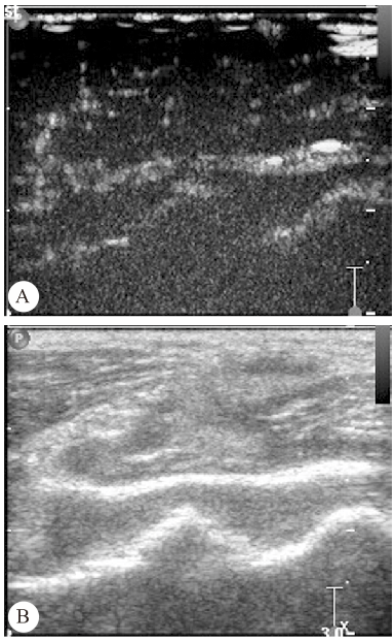


图 2 RA 患者肘关节检查,二维超声测量弱回声区厚度 6.80 mm (A),超声造影后测量强化的滑膜厚度 1.70 mm(B)

Fig 2 In elbow joint of RA,the synovium thinness in 2D was 6.8 mm (A), and the thinness after contrast-enhanced ultrasound was 1.7 mm (B)

量多普勒信号,显示滑膜的血流灌注情况,并进一步获得时间-强度曲线,得到量化参数^[10-12]。

通过二维超声扫查,可以发现滑膜异常的关节,关节处受损的软骨和骨皮质,以及有炎症反应的肌腱。在本组病例中,我们通过对 75 个异常关节的观察,发现跖趾关节、掌指关节、指间关节是最常累及的关节,与 RA 常累及小关节的病理特点相符。关节旁肌腱和关节处软骨与骨的病变发现亦有较高的百分率,提示我们在对 RA 的系统超声观察中,应注

意对病变关节周边和软骨与骨的扫查。

通过横向研究发现,在超声造影的定量分析数据中,PI 和 AUC 分别与 ESR 和 CRP、DAS28 评分正相关,最高 r 值达 0.818,提示在 RA 的病程中,PI 和 AUC 与 ESR 和 CRP 有相似的变化趋势。在造影剂剂量、分布容积以及仪器设置条件保持恒定时,PI 反映最大瞬时微泡流量,AUC 与血容量成正比,炎症活跃时,滑膜血管翳新生血管增多,流量增大,导致 PI 及 AUC 增大;余时间-强度曲线各参数上升时间、达峰时间、半降时间及下降支斜率变化与 ESR 和 CRP、DAS28 评分均不相关,考虑原因为上述参数主要反映病变部位微血管内微泡流速、而非总体血容量。由此我们认为,PI 和 AUC 作为超声造影的量化参数,与疾病的发展程度正相关,可以动态反映 RA 的炎症活跃程度,并推断可通过纵向观察 RA 患者的 PI 和 AUC 指标,来监测治疗效果和预测疾病的转归。

我们的研究结果提示,二维及造影后滑膜厚度有差异,前者高于后者,造影后测量滑膜厚度与 ESR 和 CRP、DAS28 评分正相关,而二维模式下测量的滑膜厚度仅与 CRP 正相关。在实际研究中我们发现有两种情况,一是二维和造影后测量的滑膜厚度一致,考虑在 RA 急性期时,滑膜增生,整体血供增多,二维测量的滑膜厚度即是有血供的滑膜厚度,故二维和造影后测量的滑膜厚度无明显差别;另一情况是二维测量的滑膜厚度大于造影后测量的滑膜厚度,考虑原因为增厚的滑膜中含纤维化或坏死的滑膜,二维测量的滑膜厚度是包括了炎性滑膜及纤维化或坏死的滑膜,而超声造影下纤维化或坏死的滑膜不强化,此种情况二维模式下测量的滑膜厚度便不能更准确的反映炎症活跃度。因此我们认为造影后对强化的滑膜厚度测量可真实反映炎症活跃程度。

由于 RA 患者普遍病程较长、失访者较多,我们未从长期纵向地监测同一患者的病情发展以及治疗前后的造影定量分析指标;由于未做滑膜活检,本研究缺乏滑膜新生微血管的病理学评分;另外,造影增强 MRI^[13]是评价滑膜炎的非常重要的影像学方法,本研究未将超声造影与造影增强 MRI 进行对比研究。此外,本研究为超声造影定量分析应用于滑膜病变的初步探讨,在此基础上利用二维和超声造影定量数据拟建立一些诊断模型亦值得探究。在以后的工作中,我们会对以上各方面作进一步研究。

本研究发现,超声造影对 RA 患者的诊疗动态观察具有重要意义。造影后滑膜厚度、超声造影的定量分析指标 PI 和 AUC 可以反映 RA 的炎症活跃程度,为在疾病随访和动态观察过程中通过纵向比较其变化来反映病情活跃性、指导治疗提供了量化分析可能。

参 考 文 献

- 1 邱 邈,罗 燕,彭玉兰. 类风湿性关节炎膝关节病变的超声研究. 四川大学学报(医学版),2006;37(6):923-927.
- 2 Takase K, Ohno S, Takeno M, *et al.* Simultaneous evaluation of long-lasting knee synovitis in patients undergoing arthroplasty by power Doppler ultrasonography and contrast-enhanced MRI in comparison with histopathology. Clin Exp Rheumatol, 2012; 30(1):85-92.
- 3 方 静,朱家安. 超声检查在类风湿性关节炎患者腕、手指关节中的应用进展. 中华临床医师杂志(电子版),2011;5(6):1661-1663.
- 4 李 敏,杨 岗,杨南萍. 超声医学在类风湿关节炎中的应用与前景. 华西医学,2009;24(8):2084-2086.
- 5 Boutry N, Morel M, Flipo RM, *et al.* Early rheumatoid arthritis: a review of MRI and sonographic findings. Am J Roentgenol, 2007;189(6):1502-1509.
- 6 胥国强,杨佳佳,蒲泽宴等. RF、抗 CCP 抗体和 AKA 对类风湿性关节炎诊断的评价. 国际检验医学杂志,2013;34(11):1390-1393.
- 7 林 盈,林 云,王 颖等. 超声检查对类风湿关节炎膝关节活动期病变的诊断价值. 临床超声医学杂志,2013;15(11):766-768.
- 8 Klauser A, Frauscher F, Schirmer M, *et al.* The value of contrast-enhanced color Doppler ultrasound in the detection of vascularization of finger joints in patients with rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum, 2002;46(3):647-653.
- 9 Szkudlarek M, Courtpayen M, Strandberg C, *et al.* Contrast-enhanced power Doppler ultrasonography of the metacarpophalangeal joints in rheumatoid arthritis. Eur Radiol, 2003;13(1):163-168.
- 10 Magnani M, Salizzoni E, Mul R, *et al.* Ultrasonography detection of early bone erosions in the metacarpophalangeal joints of patients with rheumatoid arthritis. Clin Exp Rheumatol, 2004;22(6):743-748.
- 11 Orlando C, Antonio N, Roberto L, *et al.* Real-time harmonic contrast material-specific US of focal liver lesions. Radiographics, 2005;25(2):333-349.
- 12 Chang KV, Lew HL, Wang TG, *et al.* Use of contrast-enhanced ultrasonography in musculoskeletal medicine. Am J Phys Med Rehabil, 2012;91(5):449-457.
- 13 Magarelli N, Guglielmi G, Di Matteo L, *et al.* Diagnostic utility of an echo-contrast agent in patients with synovitis using power Doppler ultrasound: a preliminary study with comparison to contrast-enhance MRI. Eur Radiol, 2001;11(6):1039-1046.

(2014-06-23 收稿, 2014-07-29 修回)

编辑 汤 洁