

- [10] KULIKOV A V, GAINETDINOV R R, PONIMASKIN E, et al. Interplay between the key proteins of serotonin system in SSRI antidepressants efficacy[J]. Expert Opin Ther Targets, 2018, 22(4): 319-330.
- [11] 马惠莹,徐一凡,刘志芬,等. 节律相关基因 CRY2、ARNTL 多态性与选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂疗效的关联研究[J]. 中国神经精神疾病杂志, 2019, 45(5): 293-298.
- [12] 陈晓瑜,胡逸儒,张宾. 抑郁症疗效的深度学习预测模型[J]. 中华行为医学与脑科学杂志, 2022, 31(11): 1041-1045.
- [13] 李静,韩永凯,苏静,等. MiR-134 调控 CREB/BDNF 通路参与脑卒中后抑郁的作用机制研究[J]. 天津医药, 2021, 49(1): 16-21.
- [14] 邵秋静,冀紫阳,董娇,等. 外周血中微 RNA-16 和微 RNA-124 表达水平对抑郁症患者治疗效果的影响[J]. 新乡医学院学报, 2022, 39(4): 318-322, 329.
- [15] 马燕妮,张程程. 精神分裂症、双相情感障碍和抑郁症的跨疾病 miRNA 分子标记研究进展[J]. 中华医学遗传学杂志, 2022, 39(5): 548-554.

收稿日期: 2024-05-06

(本文编辑: 孙海儿)

超声造影对类风湿性关节炎滑膜炎的早期诊断价值

从惠琴, 李巧凤

【关键词】 类风湿性关节炎; 滑膜炎; 超声造影; 敏感度

doi: 10.3969/j.issn.1671-0800.2024.11.027

【中图分类号】 R593.22; R445.1 【文献标志码】 A 【文章编号】 1671-0800(2024)11-1496-04

类风湿性关节炎(rheumatoid arthritis, RA)以滑膜炎为病理基础,并逐渐出现骨破坏,最终导致关节畸形^[1]。目前尚无根治 RA 的方法,患者若缺乏针对性治疗可出现关节功能丧失,严重影响患者的日常生活和生活。2010ACR/EULAR RA 分类标准指出滑膜炎可由超声等提供依据^[2]。大量研究证实,超声检查对 RA 滑膜增厚及血管翳形成具有较高敏感性,在 RA 的早期诊断中价值较高^[3-4]。但超声检查对操作医师技术存在依赖性,且无法清晰显示结构复杂的关节,如腕关节。随着造影技术的发展,超声造影(contrast enhanced ultrasound, CEUS)逐渐应用于关节疾病的诊断,在常规超声基础上静脉注射超声对比剂,观察组织的微血管灌注信息,分辨力明显高于常规超声,可达到对病变早发现、早诊断的目的^[5-6]。为此,本研究采用 CEUS 对早期 RA 滑膜炎进行诊断,以探讨其在 RA 滑膜炎早期诊断中的价值,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2022 年 1 月至 2024 年 1 月湖

州第三人民医院收治的 60 例疑似 RA 患者作为研究对象,均以关节痛为主诉,表现为关节疼痛、肿胀、晨僵等,经临床初步检查怀疑为 RA。其中男 17 例,女 43 例;年龄 34 ~ 67 岁,平均(45.6±6.9)岁。本研究获得湖州第三人民医院医学伦理委员会批准,所有研究对象均同意参加本研究并签署书面知情同意书。

1.2 纳入及排除标准 纳入标准: (1)疑似 RA, ≥1 个关节有滑膜炎证据; (2)年龄 > 18 岁; (3)关节、肢体无畸形; (4)就诊前未曾服用过改善病情的抗风湿药、糖皮质激素及生物制剂,接受 CEUS 检查; (5)检查前 7 d 安静状态下无典型心绞痛、心律失常等心脏相关疾病。排除标准: (1)存在关节造影禁忌证,如关节及穿刺部位皮肤有炎症、关节内骨折或出血、对比剂过敏者; (2)妊娠及哺乳期女性; (3)X 线检查显示典型类风湿骨破坏征象者; (4)合并其他风湿性疾病者; (5)精神、认知异常,无法配合研究者; (6)外伤病史或痛风性关节炎、骨关节炎、系统性红斑狼疮等引起的关节肿痛者; (7)合并恶性肿瘤者。

1.3 方法

1.3.1 基线资料及体格检查 记录患者性别、年龄、体质量指数(BMI)、病程等资料,详细了解患者病史,记录有无晨僵及其持续时间。进行关节体格检查,记录患者疼痛、肿胀关节及总数量。

基金项目: 浙江省医药卫生科技计划项目(2021KY1099)

作者单位: 313000 浙江省湖州,湖州第三人民医院

通信作者: 从惠琴, Email: Xiongminrong1983@163.com

1.3.2 影像学检查 所有患者的超声造影检查由同 1 名具有丰富诊断经验的超声科医师完成。采用彩色多普勒超声仪(PHILIPS, 型号: EPIQ7 或 MyLab90) 进行检查, 声诺维超声对比剂(Bracco 公司) 59 mg, 加入 5 ml 0.9%氯化钠注射液振摇均匀, 配置成微泡混悬液备用。患者取仰卧位, 微屈关节, 选取病变最严重的一侧关节行 CEUS。充分暴露受检关节, 先进行常规二维超声检查, 观察滑膜内部回声、形态及厚度, 随后切换至彩色多普勒超声模式后观察血流情况, 将切面固定于病灶区域, 切换至 CEUS 模式。经外周静脉注入 2.4 ml 制备的微泡混悬液并用 5 ml 0.9%氯化钠注射液冲管, 同时打开计时器, 启用图像采集, 观察增厚滑膜的增强情况。选择病变组织为感兴趣区, 并连续储存 3 min 内的动态图像, 对图片进行定性、定量分析, 包括对比剂达峰时间、增强时间、消退时间, 使用随机携带的 QLAB 图像分析计算软件自动拟合成时间-强度曲线(TIC), 分别记录峰值强度(PD)、斜率(SS)及 TTP 定量参数。

1.3.3 RA 判断 根据 2010ACR/EULAR 分类标准^[2]以使用甲氨蝶呤治疗和/或风湿专科医生判断结果作为 RA 诊断“金标准”。

1.3.4 二维超声、CEUS 结果判断 二维超声参照 D' Agostino 等^[7]量化分级: 0 级为无渗出, I 级为增生滑膜达到骨表面连接线水平, II 级为增生滑膜超过骨表面连接线水平且表面平坦或凹陷, III 级为增生滑膜超过骨表面连接线水平且表面凸起。

CEUS 参照国际关节炎超声造影(IACUS)定性标准^[8]及 TIC 曲线情况: 0 级, 滑膜内未见增强, 而周围组织(肌肉、肌腱及韧带等)可见对比剂充盈信号; 滑膜为低缓或不规则缺陷, 滑膜区域内对比剂不充盈。I 级, 滑膜内可见增强, 但强度低于关节周围组织; 滑膜内增强区域明显较关节内非增强区域峰值强度低, 上升支斜率小, 曲线下面积小, 滑膜区域内对比剂充盈较差。II 级, 滑膜内增强程度大于关节周围组织; 滑膜内增强区域明显较关节内非增强区域峰值强度高, 上升支斜率大, 曲线下面积大, 滑膜区域内对比剂充盈良好。

1.3.5 RA 滑膜炎疾病活动度评估 根据 28 个关节疾病活动性评分(disease activity score in 28 joints, DAS28)^[9]判断 RA 患者的疾病活动度。(1)触痛关

节数(t28): 进行双侧关节体格检查, 得出关节触痛数; (2)肿胀关节数(sw28): 记录上述关节中肿胀关节数; (3)由 t28、sw28、血红细胞沉降率(ESR)、疼痛感觉评分(VAS)根据公式 $DAS28=0.56 \times (t28) 0.5 + 0.28 \times (sw28) 0.5 + 0.70 \times \ln(ESR) + 0.014 \times (VAS)$, 计算 DAS28 分值。根据分值: DAS28 评分 < 2.6、2.6 ≤ DAS28 评分 < 3.2、3.2 ≤ DAS28 评分 ≤ 5.1、DAS28 评分 > 5.1 将确诊的 RA 患者分为稳定组、轻度活动组、中度活动组、重度活动组。

1.4 观察指标 (1)记录 60 例疑似 RA 患者“金标准”、CEUS 诊断情况; (2)分析 CEUS、二维超声诊断 RA 的结果与“金标准”结果的一致性, 并计算诊断价值; (3)比较不同疾病活动度患者的一般资料、CEUS 参数及 DAS28 评分; (4)分析 CEUS 定量参数与 DAS28 评分的相关性。

1.5 统计方法 采用 SPSS 25.0 统计软件进行处理, 计量资料以均数±标准差表示, 行 *t* 检验; 计数资料用例数(%)表示, 行 χ^2 检验; 采用 *kappa* 检验分析 CEUS、二维超声诊断 RA 与“金标准”的一致性; 相关性分析采用 Pearson 线性相关分析。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 RA 确诊情况 60 例疑似病例进行 CEUS 检查, 其中腕关节 2 例, 肘关节 1 例, 掌指关节 25 例, 近端指间关节 15 例, 膝关节 4 例, 踝关节 1 例, 跖趾关节 12 例。依据“金标准”, 60 例疑似 RA 患者中有 37 例为 RA, 占 61.67%; 非 RA 23 例, 占 38.33%。典型病例见图 1。

2.2 CEUS、二维超声诊断 RA 结果分析 CEUS 诊断 RA 与“金标准”的一致性较强(*kappa*=0.83, $P < 0.05$); 二维超声诊断 RA 与“金标准”的一致性中等(*kappa*=0.54, $P < 0.05$); CEUS 诊断 RA 的敏感度、准确度高于二维超声(均 $P < 0.05$), 见表 1。

2.3 不同疾病活动度患者的一般资料比较 根据 DSA 评分, 稳定期 7 例, 轻度活动组 15 例, 中度活动组 13 例, 重度活动组 2 例。4 组患者性别、年龄、体质指数、病程、晨僵占比及晨僵持续时间差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$), 见表 2。

2.4 不同疾病活动度患者的 CEUS 参数、DAS28 评

分比较 4 组 PI、S、DAS28 评分差异均统计学意义 (均 $P < 0.05$), 其中稳定组 < 轻度活动组 < 中度活动组 < 重度活动组 (均 $P < 0.05$); 4 组 TTP 差异统计学意义 ($P < 0.05$), 其中稳定组 > 轻度活动组 > 中度活动组 > 重度活动组 (均 $P < 0.05$), 见表 3。

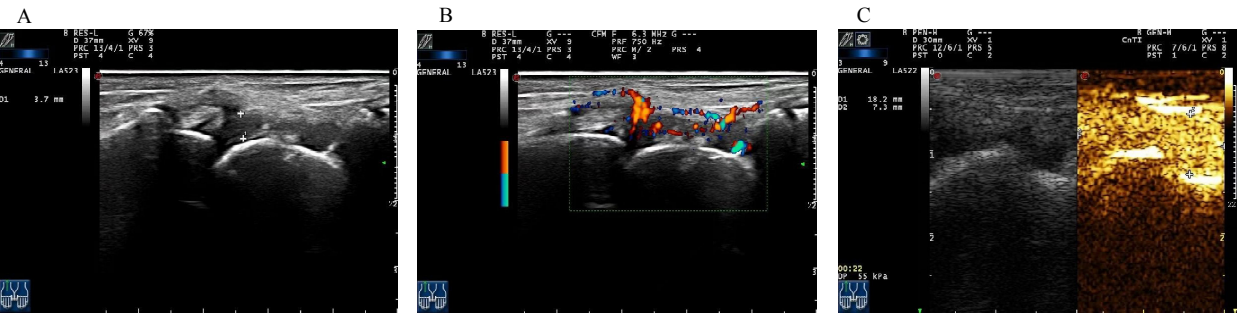
2.5 CEUS 各参数与 DAS28 评分的相关性 PI、S 与 DAS28 评分呈正相关 ($r=0.84, 0.804$ 均 $P < 0.05$); TTP 与 DAS28 评分呈负相关 ($r=-0.91, P < 0.05$)。

3 讨论

滑膜组织炎性浸润是 RA 早期的病理学改变, 可形成并维持 RA^[10]。若治疗不及时, 约 50% 的患者

2 年内可出现关节破坏、功能受损, 严重影响患者日常生活及工作^[11]。X 线、MRI 检查等在 RA 早期诊断中应用效果有限, 无法有效检出早期病变。超声检查对 RA 滑膜增厚诊断价值较高。

因各种炎性因子等物质沉积于滑膜, 滑膜出现充血、水肿及增生, 毛细血管随之出现扩张及过度增殖, 使得在滑膜炎早期出现微血管增殖^[12]。本研究结果显示, CEUS 诊断 RA 的结果与“金标准”具有较强的一致性, 且敏感度、准确度高于二维超声。分析其原因, 二维超声成像可以观察滑膜的形态学改变, 但无法检测新生微小血管。同时因增生的滑膜与周围软组织分界较为模糊, 二维超声难以明确增厚的



注: 患者男, 42 岁, 疼痛部位主要集中于双手近端指间关节、掌指关节等区域, 近一周出现双侧腕关节肿胀, 右侧明显。A 为超声检查见腕关节滑膜增厚, 周围可见液性暗区; B 为彩色多普勒模式下可见丰富血流信号显示; C 为超声造影显示滑膜厚度增厚较二维增厚

图 1 典型病例超声图

表 1 CEUS、二维超声诊断 RA 的价值比较

检查方法	敏感度	特异度	准确度	阳性预测值	阴性预测值
CEUS 检查	89.19(33/37)	95.65(22/23)	91.67(55/60)	97.06(33/34)	84.62(22/26)
二维超声	67.57(25/37)	91.30(21/23)	76.67(46/60)	92.59(25/27)	63.64(21/33)
χ^2 值	5.10	0.00	5.07	0.04	3.24
P 值	< 0.05	> 0.05	< 0.05	> 0.05	> 0.05

表 2 不同疾病活动度患者的一般资料比较

组别	例数	性别[例(%)]		年龄	体质量指数	病程	晨僵	晨僵持续时间
		男	女	(岁)	(kg/m ²)	(个月)	[例(%)]	(h)
稳定组	7	4(57.14)	3(42.86)	46.1±3.8	22.47±1.48	4.14±1.07	3(42.86)	0.40±0.10
轻度活动组	15	3(20.00)	12(80.00)	45.7±5.1	22.43±1.68	4.00±1.31	9(60.00)	0.50±0.13
中度活动组	13	5(38.46)	8(61.54)	45.2±6.4	22.69±1.50	4.77±1.09	12(92.31)	0.58±0.16
重度活动组	2	1(50.00)	1(50.00)	47.0±5.7	23.29±0.38	4.50±0.71	2(100.00)	0.65±0.07
$F(\chi^2)$ 值		(3.55)		0.09	0.22	1.07	(7.14)	1.34
P 值		> 0.05		> 0.05	> 0.05	> 0.05	> 0.05	> 0.05

表 3 不同疾病活动度患者的 CEUS 参数、DAS28 评分比较

组别	例数	PI(dB)	S(dB/s)	TTP(s)	DAS28 评分
稳定组	7	0.47±0.19	0.12±0.07	14.23±1.15	1.84±0.46
轻度活动组	15	1.92±0.45 ^a	0.40±0.22 ^a	11.02±1.07 ^a	2.83±0.19 ^a
中度活动组	13	3.43±0.80 ^{ab}	1.02±0.27 ^{ab}	8.36±0.90 ^{ab}	4.25±0.54 ^{ab}
重度活动组	2	7.09±1.33 ^{abc}	2.24±0.25 ^{abc}	6.65±0.83 ^{abc}	5.50±0.14 ^{abc}
F 值		75.58	63.82	60.84	82.44
P 值		< 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05

注: 与稳定组比较, $aP < 0.05$, 与轻度活动组比较, $bP < 0.05$, 与中度活动组比较, $cP < 0.05$

范围,易造成误差^[13]。而 CEUS 静脉注射对比剂可填充微小的血管甚至毛细血管,提供直观的影像学表现,准确地显示滑膜内微血管的分布,并能实时动态观察其血流灌注情况,提高 RA 滑膜炎早期的检出率^[14-15]。此外,通过对比剂在组织内分布的 TIC 曲线为滑膜灌注情况的评估提供定量参数,辅助临床客观诊断 RA 滑膜炎^[16]。

本研究结果还显示,PI、S 与 DAS28 评分呈正相关,TTP 与 DAS28 评分呈负相关。分析原因,当早期 RA 滑膜炎处于活动期且活动度越高,毛细血管密度越高,血管翳的形成较丰富,血管灌注速度较快,TTP 值越低,曲线上升,S 值越高。这提示 RA 活动度越高,滑膜内血流越丰富,血流速度越快,符合 RA 患者增生滑膜内炎症细胞浸润、微血管增殖的病理与特征,与钟燕芬等^[17]研究结果一致。李阳等^[18]动物实验研究也表明,CEUS 技术不仅可定量检测 RA 的新生血管,而且可敏感地评价 RA 的炎性病变程度。由此可见,TIC 曲线参数可在一定程度上为 RA 疾病活动度的评估提供依据。

综上所述,CEUS 对 RA 的诊断价值较高,且 CEUS 定量参数与疾病活动度具有相关性,可评估 RA 疾病活动度,为 RA 的临床诊疗提供客观依据。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

参 考 文 献

- [1] 中华医学会风湿病学分会.类风湿关节炎诊治指南(草案)[J].中华风湿病学杂志,2003,7(4):250-254.
- [2] 罗采南,李正芳,武丽君,等.类风湿关节炎不同分类标准的多中心临床比较[J].北京大学学报(医学版),2020,52(5):897-901.
- [3] 周美侠,周浩,乔野,等.类风湿性关节炎患者关节病变超声特征及诊断价值[J].河北医学,2021,27(5):772-775.
- [4] 刘会艳,屈小春.超声与 X 线片在诊断类风湿性关节炎腕关节早期病变中的效果观察[J].贵州医药,2024,48(2):298-300.
- [5] 曾鸽,蒋俊杰,孙婵,等.微血流成像和超声造影对类风湿性关节炎患者病情及滑膜血流评估的一致性分析[J].中华全科医学,2024,22(4):638-641.
- [6] ZHU Y P, SUI P, WANG C, et al. Evaluation of contrast-enhanced ultrasound for activity of rheumatoid arthritis: A protocol for systematic review and meta-analysis[J]. Medicine, 2021, 100(5): e24417.
- [7] D'AGOSTINO M A, TERSLEV L, AEGERTER P, et al. Scoring ultrasound synovitis in rheumatoid arthritis: A EULAR-OMERACT ultrasound taskforce-Part 1: Definition and development of a standardised, consensus-based scoring system[J]. RMD Open, 2017, 3(1): e000428.
- [8] TERSLEV L, ELLEGAARD K, CHRISTENSEN R, et al. Head-to-head comparison of quantitative and semi-quantitative ultrasound scoring systems for rheumatoid arthritis: Reliability, agreement and construct validity[J]. Rheumatology, 2012, 51(11): 2034-2038.
- [9] 普利明,马剑达,林建子,等.DAS28CRP 到 DAS28ESR 换算方程的建立和阈值的推导[J].新医学,2022,53(3):182-187.
- [10] 王杰,郭帅,李浩鹏.膝关节类风湿性关节炎滑膜组织炎性浸润与感染指标的相关性研究[J].中国中医骨伤科杂志,2022,30(5): 11-15,22.
- [11] 周丽,何志容,刘茂,等.超声造影在类风湿关节炎病情判断及治疗效果评估中的应用[J].临床误诊误治,2022,35(3):69-72.
- [12] 高辰玮,徐大奎,任占芬.超声造影与能量多普勒超声在类风湿关节炎患者滑膜炎评估中的应用价值分析[J].中国医学前沿杂志(电子版),2020,12(1):114-117.
- [13] 李巧凤,蒋俊杰,曾鸽,等.滑膜超声造影在类风湿关节炎患者诊断及疗效评估中的应用价值[J].中国超声医学杂志,2022,38(10): 1178-1182.
- [14] 王佩璐,肖迎聪,王育飞,等.超声造影在膝骨关节炎患者髌下脂肪垫血流灌注中的临床应用探讨[J].医学影像学杂志,2023,33(1): 96-99.
- [15] 赵敏,王雅哲,段莎莎,等.类风湿性关节炎滑膜增生的影像学评价方法[J].中国医学影像学杂志,2021,29(9):952-956.
- [16] 董海燕,曾鸽,蒋俊杰,等.类风湿性关节炎患者超声造影与血清 RF、MMP-3 水平的相关性[J].中国卫生检验杂志,2023,33(12): 1464-1467.
- [17] 钟燕芬,李智贤,叶桂宏,等.超声造影在类风湿关节炎活动性评估的应用价值[J].中国超声医学杂志,2020,36(12):1129-1132.
- [18] 李阳,杜欢,靳鹏.超声造影定量分析兔类风湿关节炎模型炎性病变程度的实验研究[J].中华全科医学,2020,18(11):1908-1910.

收稿日期:2024-05-29
(本文编辑:孙海儿)