

超声、MRI评估类风湿关节炎疾病活动性的研究进展

李 嫔

南华大学附属第二医院 湖南衡阳 421002

摘要: 类风湿关节炎是一种临床常见的多系统炎症性自身免疫性疾病,其典型的病理特征是滑膜炎。由于目前临床上用于评估类风湿关节炎疾病活动状态的评分及指标在疾病早期变化并不明显,且不能完全反映类风湿关节炎潜在的炎症活动。近年来,超声与MRI在类风湿关节炎的诊疗中均发挥了重要作用,本文就其在评估类风湿关节炎疾病活动度方面的应用进展进行综述。

关键词: 超声检查; 磁共振成像; 类风湿关节炎; 疾病活动度

引言

类风湿关节炎(Rheumatoid arthritis, RA)是一种以多关节炎和血管翳形成为特征的慢性自身免疫性疾病,早期的基本病理改变是滑膜炎,主要表现为滑膜水肿、增厚和血管翳形成。常累及小关节,如掌指关节(metacarpophalangeal, MCP)、近端指间关节(proximal interphalangeal, PIP)和跖趾关节(metatarsophalangeal, MTP),病变呈对称性、侵袭性和致残性,随着病情进展,可导致关节破坏和残疾^[1],严重影响患者后期关节功能和日常生活,甚至会导致患者丧失生活自理能力。目前已有研究发现^[2],如果不及时治疗,RA患者4-9年的致残率约为59.99%,25年以上的致残率为89.99%。根据相关文献,RA在系统性结缔组织病中发病率最高,多见于35-55岁的女性,发病率为0.49%,且发病率和致残率随年龄增长而增加^[3]。据统计,RA患者约占全球人口的0.99%,中国的患病率约为0.29%,男女发病率比约为1:2.4^[4]。在过去的几十年里,随着抗风湿药物的出现,RA取得了较好的预后^[5],但早期诊断和早期治疗是降低其致残率的关键^[6]。有研究表明,在RA早期进行治疗可以防止进一步的关节损伤,并可能逆转这种损伤^[7]。因此,早期发现并诊断RA是选择治疗方案、改善预后的关键。

目前,临床上类风湿关节炎的治疗多以疾病活动状态的评估为指导^[8]。各种参数被用来量化RA的活动水平,例如:欧洲抗风湿联盟(European League

against Rheumatism, EULAR)推荐的28个关节疾病活动度(disease activity score 28, DAS-28)评分以及一些临床血清学指标。DAS-28是一种基于红细胞沉降率(erythrocyte sedimentation rate, ESR)和临床表现的评估方法,是评估RA病程和治疗效果的一种常见的简单工具^[9]。然而,该方法主要是根据患者的临床症状、实验室检查和腕部X光片结果进行的,由于存在主观因素,因此在揭示关节病变情况和疾病进展评估的准确性方面存在一定的局限性^[10]。事实上,许多根据DAS-28被认为处于临床缓解状态的患者在超声检查中仍有滑膜炎残留^[11],表明了单纯采用DAS-28可能并不足以反映RA潜在的炎症活动。

RA常用的血清学指标包括ESR、C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、抗瓜氨酸多肽抗体(anti-cyclic citrullinated peptide antibody, ACPA)和类风湿因子(rheumatoid factor, RF)^[12]。除此之外,在一项报道中,称类风湿关节炎患者细胞因子白介素6(IL-6)水平升高^[13],并与RA疾病活动性有关,IL-6水平升高会进一步加重关节肿胀和疼痛。在另一项报道中^[14],发现白介素33(IL-33)在多种炎症、感染和自身免疫性疾病中起关键作用,其异常信号传导与RA的发病机制有关。然而,在长期的临床实践中,这些指标对于评估RA的活动性和炎症病变并不理想。例如:在一些RA患者的血清中,这些指标是检测不到的,这些病例被称为血清阴性类风湿关节炎(seronegative rheumatoid arthritis, SNRA)^[15],SNRA具有与血清阳性RA相似的病理特征,如滑膜炎和骨侵蚀。除此之外,在临床上,对于大多数RA患者来说,缓解是可以实现的,然而,临床缓解

作者简介: 李嫔(1997-),女,汉族,湖南衡阳,硕士,初级护士,类风湿关节炎疾病相关研究。

并不构成完全康复^[16], 治疗后仍可能出现疾病进展, 残留的炎症可导致进行性和不可逆转的关节损害, 而此时这些RA相关指标的水平可能不高。因此, 快速、准确地评估RA患者的病理特征和炎性病变有助于疾病监测、临床治疗和预后评估。目前, 采用成像技术评估RA疾病活动度, 如肌肉骨骼超声 (Musculoskeletal ultrasound, MSUS)、超微血管成像 (super microvascular imaging, SMI) 和磁共振成像 (magnetic resonance imaging, MRI), 比临床评估更准确、更敏感。因此, 本文就这三种成像技术在RA疾病活动度方面的应用进展进行综述。

一、MSUS

MSUS是一种非侵入性但敏感的临床成像方式, 它允许对周围关节和周围组织进行可视化, 以评估RA疾病的活性^[17]。在肌肉骨骼超声中, 两种常见的成像模式是能量多普勒 (Power Doppler, PD) 和灰阶 (Gray-scale, GS) 成像, 灰阶超声 (GSUS) 能够显示关节和肌腱的滑膜增厚、渗出和结构性骨改变, 如骨质侵蚀^[18]; 而能量多普勒超声 (PDUS) 可识别活动性炎症和新生血管^[19]。PDUS加上GSUS可以检测到滑膜充血和增厚, 这是RA活动性的标志。在临床中, MSUS不仅可以帮助建立早期RA的诊断, 还可以监测RA的疾病活动。例如: Anugrah等人通过2年的横断面研究^[20], 发现DAS28CRP、DAS28ESR、临床疾病活动指数、压痛关节数、肿胀关节数与MSUS评分呈正相关 ($P<0.001$), 表明MSUS可用于诊断RA患者的关节间隙狭窄、关节积液和滑膜增厚。Seifeldein等人采用MSUS对^[21]50名RA患者的手腕、跖趾关节和近端指间关节进行背侧纵向扫描检查, 发现DAS28与滑膜增厚、腱鞘炎、积液、Larsen积分之间存在显著相关性 ($P<0.05$), 证明了MSUS对滑膜炎、关节积液、腱鞘炎和骨侵蚀的早期类风湿关节炎的检测具有很强的敏感性。Wang等人^[22]对80例 (570个指关节) 类风湿性指关节炎患者进行了MSUS和MRI检查, 发现MSUS对关节积液的显示率明显高于MRI ($P<0.001$), 通过Spearman相关分析, 显示滑膜血流信号分级与血清RF、抗CCP、ESR、CRP、IL-6、IL-33水平呈正相关 ($r=0.853$, $p<0.001$; $r=0.864$, $p<0.001$; $r=0.866$, $p<0.001$; $r=0.846$, $p<0.001$; $r=0.881$, $p<0.001$), 表明与MRI相比, MSUS对RA患者关节积液的检出率更高, 并且在MSUS检查中, 滑膜血流信号与RF、抗CCP、ESR、CRP、IL-6、IL-33呈正相关, 说明了MSUS对类风湿性指关节炎的病

理特征及炎性病变的诊断具有重要的应用价值。Coziana等人^[23]对101名患有炎症性小关节疼痛的患者 (51名RA患者和50名其他肌肉骨骼疾病患者) 进行了MSUS检查, 发现MSUS可以检出手部滑膜炎18/51例 (35.3%), 其他肌肉骨骼疾病16/50例 (32%) ($p=0.96$), 足部滑膜炎18/51例 (35.3%) 和他肌肉骨骼疾病12/50例 (24%) ($p=0.78$), 证明了MSUS检测活动期滑膜炎对改善类风湿关节炎和非类风湿患者手足疼痛的治疗具有实际意义。以上研究均表明了MSUS在评估RA疾病活动性中发挥了重要的作用, 并且可能对RA的进展和预后具有指导价值。

二、SMI

SMI是在GSUS和彩色多普勒超声 (CDFI) 基础上发展起来的一种新的高分辨率血流成像技术, 它能通过分析运动伪影的特征, 提取临床相关信息, 采用自适应算法抑制组织运动产生的杂波信号, 减少运动伪影, 在不注射造影剂的情况下可将管径 >0.1 mm的微小血管及低速血流信号从噪声中区别并保留下来^[24], 实现了低速和微血管血流的可视化^[25, 26]。与CDFI相比, SMI的这一优势可用于显示微小血流, 以确定病变的特征, 如类风湿性关节炎^[27]。一些研究人员研究了SMI在评估RA中的临床应用, 并提出该技术在检测RA患者滑膜炎方面比能量多普勒成像 (PDI) 更敏感^[28, 29]。Diao等人^[30]对63例活动期RA患者和48例临床缓解期RA患者进行SMI和超声造影 (CEUS) 检查。观察两组滑膜阳性血管 (SV) 及其半定量评分的差异, 并分析SMI和CEUS结果与CRP、ESR、RF的相关性, 发现在活动期RA患者中, SMI的血管积分与CRP、ESR和RF呈正相关, 而在临床缓解期则不相关, 表明SMI具有足够的敏感性来检测类风湿关节炎患者滑膜的血管形成, 并提出这一成像技术有可能在评估RA患者的炎症活动性方面发挥更重要的作用。Lee等人^[31]对56例RA患者的22个关节进行了GSUS、PDI和SMI检查, 发现在RA患者中, SMI可以比PDI更敏感地检测RA活动期滑膜炎, 甚至在临床缓解时也是如此, 并且在随访中与炎症参数有很好的相关性。Jin等人^[32]应用CDFI、PDUS和SMI对41例RA患者的膝关节滑膜血流信号进行检测, 结果发现CDFI对滑膜血流信号的显示率为93.9%, PDUS对滑膜血流信号的显示率为97.9%, SMI对滑膜血流信号的显示率为100%。与CDFI和PDUS相比, SMI检测到的RA患者滑膜血流信号明显增强。并且SMI分级与RA病理分级有较好的一致性, 表明SMI对RA活动度的评估有很大的应用价值。在Orlandi等人^[28]的研究

中，也发现了在RA患者中，SMI比PDI能够检测到更多的血管。这些研究表明了SMI的应用可能会提高早期诊断RA滑膜炎的敏感性，进而能在临床治疗过程中监测滑膜炎的动态变化，达到评估真正的影像缓解效果。

三、MRI

MRI是一种非侵入性、无辐射的成像方式，具有良好的软组织可视化，允许在任何平面上进行身体的多平面断层成像，而不会与投影技术（如射线）相关的投影叠加和几何失真。因此，常规临床、生化和放射学方法无法发现的滑膜炎和腱鞘炎的早期骨骼受累和炎性软组织改变可以通过MRI直接显示和详细评估^[33]。许多研究表明，对于处于活动期的患者，MRI可以直观地显示和评估滑膜炎、骨髓水肿、滑膜增厚、软骨破坏、腱滑膜炎和骨侵蚀^[34, 35]。Krabben等人^[36]检查了179例早期RA患者，进行了68个关节压痛和66个关节肿胀的计数，然后进行了掌指关节、腕关节和跖趾关节的肢体1.5T磁共振成像，发现MRI可以发现54–64%的关节没有临床肿胀的炎症反应，表明MRI在评估RA关节滑膜炎方面具有一定的敏感性。除此之外，根据国内外最近的研究^[37, 38]，磁共振成像，特别是动态增强磁共振成像（DCE-MRI）对于RA的早期诊断和进展具有深远的临床价值。动态增强MRI采用静脉增强动态成像，可根据关节损害程度仔细观察滑膜血管增殖等炎性病变的增强过程和特点，绘制动态增强曲线，由时间-信号强度曲线计算的早期增强率（REE）和最大陡斜率（SSmax）等参数可以量化滑膜炎的严重程度，直观了解RA处于什么病理时期，并在此基础上观察RA的活动状态^[39]。例如：Chen等人^[40]对确诊的类风湿关节炎患者90例进行DCE-MRI，分析REE和SSmax与DAS-28、ESR、CRP的关系，发现患者的SSmax、REE与ESR、CRP、DAS-28呈正相关（均 $P<0.05$ ），并且SSmax和REE在RA患者中高表达，表明DCE-MRI对预测RA病变发展趋势具有重要意义和临床应用价值。

四、总结与展望

近年来，超声检查凭借方便、禁忌症较少、成本较低等优势，同时还能允许检查者与患者交流等特点，在RA疾病活动度的诊断中，已经得到了广泛的应用。在各超声技术中，由于MSUS同时拥有GS和PD成像2种模式，不仅可以发现RA滑膜炎的征象，如滑膜肥大和滑膜积液，还可以检测到滑膜血流，因此，目前MSUS被更多的用于RA的病情进展、估测预后等方面。但是

MSUS在检测微小血管及低速血流信号方面受到了限制，因此，SMI应运而生，SMI的应用极大的提高了对微小血管及低速血流信号的检出能力，弥补了MSUS在诊断微小血管血流方面的不足。但是，由于受超声物理性质的限制，超声检查对于骨骼无法形成清晰的图像，也不易同时显示多个器官或结构的整体关系，更不能显示骨髓内的炎症，即骨炎，这被证明是RA侵袭性疾病病程最重要的预测指标。MRI能够显示手部和手腕的所有关节以及这些关节的所有区域，包括骨炎，并且在评估滑膜炎方面，DCE-MRI可能比超声更敏感。因此，MRI可能是早期RA最可靠的影像学检查，但是MRI缺点是成本相对较高，检查时间较长，可获得性较低。总而言之，在诊断RA疾病活动度方面，影像学检查可能是一个有用的额外工具，用来帮助优化治疗和改善患者的长期临床结果。

参考文献

- [1]Forien, M. and S. Ottaviani, Ultrasound and follow-up of rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine*, 2017. 84(5): p. 531–536.
- [2]Skielta, M., et al., Trends in mortality, co-morbidity and treatment after acute myocardial infarction in patients with rheumatoid arthritis 1998–2013. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*, 2020. 9(8): p. 931–938.
- [3]Shimizu, T., et al., Decreased peripheral blood memory B cells are associated with the presence of interstitial lung disease in rheumatoid arthritis: a case-control study. *Mod Rheumatol*, 2021. 31(1): p. 127–132.
- [4]Alsharari, D.M., et al., Rheumatoid Arthritis Interstitial Lung Disease: Measuring and Predictive Factors Among Patients Treated in Rehabilitation Clinics at Royal Medical Services. *Med Arch*, 2020. 74(6): p. 450–454.
- [5]Burmester, G.R. and J.E. Pope, Novel treatment strategies in rheumatoid arthritis. *Lancet*, 2017. 389(10086): p. 2338–2348.
- [6]Littlejohn, E.A. and S.U. Monrad, Early Diagnosis and Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Prim Care*, 2018. 45(2): p. 237–255.
- [7]van Steenberg, H.W., T.W. Huizinga, and A.H. van der Helm-van Mil, The preclinical phase of rheumatoid arthritis: what is acknowledged and what needs to be assessed?

Arthritis Rheum, 2013. 65(9): p. 2219–32.

[8]Misra, S., et al., Association of Angiogenic and Inflammatory Markers with Power Doppler Ultrasound Vascularity Grade and DAS28–CRP in Early Rheumatoid Arthritis: A Comparative Analysis. *Biomed Res Int*, 2018. 2018: p. 6906374.

[9]Prevoo, M.L., et al., Modified disease activity scores that include twenty–eight–joint counts. Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*, 1995. 38(1): p. 44–8.

[10]El–Hadidi, K., et al., Is CDAI comparable to DAS 28 and SDAI regarding inter–observer agreement and correlation to MHAQ in Egyptian RA patients? *Reumatismo*, 2020. 71(4): p. 203–208.

[11]Zufferey, P., et al., Persistence of ultrasound synovitis in patients with rheumatoid arthritis fulfilling the DAS28 and/or the new ACR/EULAR RA remission definitions: results of an observational cohort study. *Joint Bone Spine*, 2014. 81(5): p. 426–32.

[12]Abdel Ghafar, M.T., et al., Diagnostic value of the serum Midkine in patients with rheumatoid arthritis. *J Investig Med*, 2020. 68(1): p. 37–44.

[13]Shrivastava, A.K., et al., Inflammatory markers in patients with rheumatoid arthritis. *Allergol Immunopathol (Madr)*, 2015. 43(1): p. 81–7.

[14]Murdaca, G., et al., IL–33/IL–31 Axis in Immune–Mediated and Allergic Diseases. *Int J Mol Sci*, 2019. 20(23).

[15]Pratt, A.G. and J.D. Isaacs, Seronegative rheumatoid arthritis: pathogenetic and therapeutic aspects. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 2014. 28(4): p. 651–9.

[16]Ajeganova, S. and T. Huizinga, Sustained remission in rheumatoid arthritis: latest evidence and clinical considerations. *Ther Adv Musculoskelet Dis*, 2017. 9(10): p. 249–262.

[17]Ranganath, V.K., H.B. Hammer, and F.M. McQueen, Contemporary imaging of rheumatoid arthritis: Clinical role of ultrasound and MRI. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 2020. 34(6): p. 101593.

[18]Wakefield, R.J., et al., Musculoskeletal ultrasound including definitions for ultrasonographic pathology. *J Rheumatol*, 2005. 32(12): p. 2485–7.

[19]Andersen, M., et al., Ultrasound colour Doppler is associated with synovial pathology in biopsies from hand joints in rheumatoid arthritis patients: a cross–sectional study. *Ann Rheum Dis*, 2014. 73(4): p. 678–83.

[20]Nair, A., et al., Assessment of Disease Activity in Rheumatoid Arthritis: A Comparative Study of Clinical and Laboratory Evaluation with Musculoskeletal Ultrasonography Assessment. *J Assoc Physicians India*, 2022. 70(2): p. 11–12.

[21]Seifeldin, G.S., et al., Grading of Ultrasonography in Rheumatoid Arthritis of Wrist and Hand Joints. *Acad Radiol*, 2020. 27(7): p. 937–943.

[22]Wang, X., G. Qian, and H. Duan, Diagnostic Value of Musculoskeletal Ultrasound in Rheumatoid Finger Arthritis. *J Coll Physicians Surg Pak*, 2020. 30(6): p. 617–621.

[23]Ciurtin, C., et al., Real benefits of ultrasound evaluation of hand and foot synovitis for better characterisation of the disease activity in rheumatoid arthritis. *Eur Radiol*, 2019. 29(11): p. 6345–6354.

[24]Wang, X., Y. He, and L. Wang, Diagnostic value of shear wave elastography combined with super microvascular imaging for BI–RADS 3–5 nodules. *Front Oncol*, 2023. 13: p. 1192630.

[25]Xiao, X.Y., et al., Superb microvascular imaging in diagnosis of breast lesions: a comparative study with contrast–enhanced ultrasonographic microvascular imaging. *Br J Radiol*, 2016. 89(1066): p. 20160546.

[26]Yongfeng, Z., et al., Application of a Novel Microvascular Imaging Technique in Breast Lesion Evaluation. *Ultrasound Med Biol*, 2016. 42(9): p. 2097–105.

[27]Yokota, K., et al., Detection of synovial inflammation in rheumatic diseases using superb microvascular imaging: Comparison with conventional power Doppler imaging. *Mod Rheumatol*, 2018. 28(2): p. 327–333.

[28]Orlandi, D., et al., Advanced Power Doppler Technique Increases Synovial Vascularity Detection in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Ultrasound Med Biol*, 2017. 43(9): p. 1880–1887.

[29]Yu, X., et al., Superb microvascular imaging (SMI) for evaluating hand joint lesions in patients with rheumatoid arthritis in clinical remission. *Rheumatol Int*, 2018. 38(10): p. 1885–1890.

- [30]Diao, X.H., et al., Superb microvascular imaging is as sensitive as contrast-enhanced ultrasound for detecting synovial vascularity in rheumatoid arthritis. *Quant Imaging Med Surg*, 2022. 12(5): p. 2866–2876.
- [31]Lee, G.Y., et al., The superb microvascular imaging is more sensitive than conventional power Doppler imaging in detection of active synovitis in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*, 2019. 38(9): p. 2613–2620.
- [32]Jin, X., et al., Comparison of three ultrasonographic examinations on the synovial membrane vascularity of RA patients. *Phys Eng Sci Med*, 2020. 43(2): p. 617–622.
- [33]Ostergaard, M., S.J. Pedersen, and U.M. Dohn, Imaging in rheumatoid arthritis—status and recent advances for magnetic resonance imaging, ultrasonography, computed tomography and conventional radiography. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 2008. 22(6): p. 1019–44.
- [34]Ostergaard, M. and M. Boesen, Imaging in rheumatoid arthritis: the role of magnetic resonance imaging and computed tomography. *Radiol Med*, 2019. 124(11): p. 1128–1141.
- [35]Nieuwenhuis, W.P., et al., The Course of Bone Marrow Edema in Early Undifferentiated Arthritis and Rheumatoid Arthritis: A Longitudinal Magnetic Resonance Imaging Study at Bone Level. *Arthritis Rheumatol*, 2016. 68(5): p. 1080–8.
- [36]van Steenbergen, H.W., et al., Characterising arthralgia in the preclinical phase of rheumatoid arthritis using MRI. *Ann Rheum Dis*, 2015. 74(6): p. 1225–32.
- [37]de Groot, M., et al., Quantifying disease activity in rheumatoid arthritis with the TSPO PET ligand (18)F-GE-180 and comparison with (18)F-FDG and DCE-MRI. *EJNMMI Res*, 2019. 9(1): p. 113.
- [38]Lei, X., et al., Predict rheumatoid arthritis conversion from undifferentiated arthritis with dynamic contrast-enhanced MRI and laboratory indexes. *Clin Exp Rheumatol*, 2018. 36(4): p. 552–558.
- [39]Zhang, B., et al., Application of Dynamic Contrast-Enhanced MRI in the Diagnosis of Rheumatoid Arthritis. *Contrast Media Mol Imaging*, 2022. 2022: p. 3055465.
- [40]Chen, D. and S. He, Changes of DCE-MRI Parameters in Patients with Rheumatoid Arthritis before and after Therapy and Their Value for the Efficacy Evaluation of Patients. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2021. 2021: p. 6848359.