

## Research progresses of ultrasonography in diagnosis of Sjögren's syndrome

WANG Jingling, CHEN Li\*

(Department of Ultrasound, the First Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang 330006, China)

**[Abstract]** Sjögren's syndrome (SS) is a kind of autoimmune disease, which has the feature of damaging salivary and lacrimal glands. The major clinical manifestations are dry mouth and eyes. The diagnostic procedure of SS is relatively complex and has no golden standard. Ultrasonography has the advantages of non-invasive, no radiation, easy to operate and so on. It is mainly used in the diagnosis of SS with conventional ultrasound, CDFI, CEUS and sonoelastography. The diagnostic value were reviewed in this paper.

**[Key words]** Sjögren's syndrome; Ultrasonography; Elasticity imaging techniques

**DOI:**10.13929/j.1003-3289.2016.08.041

## 超声诊断干燥综合征研究进展

王婧玲 综述, 陈莉\* 审校

(南昌大学第一附属医院超声科, 江西 南昌 330006)

**[摘要]** 干燥综合征(SS)是以唾液腺和泪腺功能受损为特征的自身免疫性疾病,临床表现以口干及眼干为主,其诊断程序较复杂且目前尚无金标准。超声具有无创、无辐射、操作方便等优势,应用于SS的检查主要有常规超声、CDFI、CEUS及超声弹性成像,本文分别就其对SS的诊断价值进行综述。

**[关键词]** 干燥综合征;超声检查;弹性成像技术

**[中图分类号]** R445.1; R593.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1003-3289(2016)08-1306-04

干燥综合征(Sjögren's syndrome, SS)是以泪腺和唾液腺的慢性炎症和渐进性功能障碍为特征的疾病<sup>[1]</sup>,其病理基础主要是淋巴细胞浸润外分泌腺,尤其是唾液腺和泪腺,并导致其功能障碍,分为原发性干燥综合征(primary Sjögren's syndrome, PSS)和继发性干燥综合征(secondary Sjögren's syndrome, SSS),SSS指合并有其他结缔组织病的SS。PSS发病机制<sup>[2]</sup>主要为全身性的B细胞机能亢进和T淋巴细胞(包括CD4阳性细胞及特征性的Th1细胞)浸润。SS最早于1933年由Henrik Sjögren报道,发病率为

0.1%~3%,男女比例1:9<sup>[3]</sup>。SS临床表现主要为眼干、口干,部分年轻患者口干、眼干症状较轻微,此外,SS患者往往合并多器官受损<sup>[4]</sup>,并较易合并其他自身免疫性疾病,使得SS的临床表现不典型,往往于发病6~10年后才确诊<sup>[5]</sup>,因此早期发现并治疗SS具有重要意义。

我国SS的确诊主要依据2002年SS国际分类(诊断)标准,包括6个方面:眼部症状、口腔症状、眼部实验、唇腺活检、唾液腺功能检查、血清学检查<sup>[6]</sup>。常用的辅助检查包括Schirmer试验、角膜荧光染色、腮腺造影以及下唇小唇腺活检等。唇腺活检显示淋巴细胞灶在SS诊断中有重要价值,但唇腺活检假阴性率达20%~40%,且疾病早期阶段无法显示淋巴细胞浸润<sup>[7]</sup>。腮腺造影虽可直接显示腺管内径及腮腺大小,但无法用于对造影剂过敏者。研究<sup>[8]</sup>表明超声与X

**[第一作者]** 王婧玲(1991—),女,江西鹰潭人,在读硕士,医师。研究方向:超声诊断。E-mail: 1067150764@qq.com

**[通信作者]** 陈莉,南昌大学第一附属医院超声科,330006。

E-mail: 1727237899@qq.com

**[收稿日期]** 2016-01-30 **[修回日期]** 2016-05-25

线造影诊断 SS 效能的差异无统计学意义。随着影像技术的发展, MRI 涎腺造影逐渐应用于 SS 的诊断, 其敏感度和特异度可达 95% 和 80%, 准确率高于腮腺造影<sup>[9]</sup>, 联合常规 MRI 更有利于诊断 SS<sup>[10]</sup>。但 MRI 检查费用较高, 对体内置入金属及幽闭恐惧症患者为禁忌证, 一定程度上限制了 MRI 涎腺造影的应用。超声具有无创、无辐射、操作方便等优势, 随着对 SS 认识的提高及超声技术的发展, 超声在 SS 诊断中的应用越来越受到重视, 应用于 SS 的检查主要有常规超声、CDFI、CEUS 及超声弹性成像, 本文就其对 SS 的诊断价值进行综述。

### 1 常规超声

正常涎腺的常规超声表现为回声强度与甲状腺相似的实性组织, 回声高于邻近肌肉, 内部回声均匀, 其内偶可见单个淋巴结。早在 1988 年, Bradus 等<sup>[11]</sup>报道了在无合并症的情况下、双侧腮腺出现低回声区为 SS 患者特征性的声像图表现。常规超声主要观察涎腺回声强弱及均匀程度、低回声区数目及其边缘。

王玮玖等<sup>[12-13]</sup>分析 SS 患者双侧涎腺声像图, 发现涎腺呈蜂窝样、多发结节、腺体萎缩这 3 个表现对诊断 SS 有较高的特异性。Baldini 等<sup>[14-15]</sup>根据涎腺回声均匀、轻度不均匀(独立的低回声区)、明显不均匀(散在分布、大小不等的低回声区, 点状或线状高回声区)和极度不均匀(大的圆形或相互融合的低回声区, 线状高回声, 多发囊性回声或钙化)将腺体依次评为 0、1、2、3 分(左右腺体评分不一致时, 选高分者), 结果显示 PSS 患者涎腺评分高于非 PSS 患者, 以 2 分为诊断 PSS 的界值, 其敏感度为 66%, 特异度为 98%。Milic 等<sup>[16]</sup>研究发现腺体回声明显不均匀和极度不均匀对 SS 有较高的诊断价值, 且超声诊断结果与唇腺活检及唾液腺核素扫描具有较好的一致性, 并提出上述特异性的声像图改变主要与淋巴细胞浸润、腺泡萎缩及纤维组织增生有关。

Takagi 等<sup>[17]</sup>研究显示涎腺的超声检查评分可反映其受损的严重程度, 并可预测疗效, 即分值越高, 唾液腺功能和治疗效果越差。Jousse-Joulin 等<sup>[18]</sup>分析 SS 治疗组和对照组声像图, 发现药物治疗后低回声数目减少、径线减小, 提示超声可用于监测、评估治疗效果以及指导临床选择合适的药物治疗方案。

### 2 CDFI

CDFI 主要用于观察腺体供血动脉血管分布、收缩期峰值流速(peak systolic velocity, PSV)、舒张期末流速(end diastolic velocity, EDV)及阻力指数(re-

sistance index, RI)。Shimizu 等<sup>[19]</sup>分析双侧腮腺及颌下腺血管分布, 将其由低到高分为 5 级(I 级, 两个腺体均 $\leq 3$  个血管点; II 级, 单个腺体 $\geq 4$  个血管点; III 级, 两个腺体均 $\geq 4\sim 6$  个血管点; IV 级, 两个腺体均 $\geq 7\sim 9$  个血管点; V 级: 两个腺体均 $\geq 10$  个血管点), 结果显示 SS 阳性者血管分布级别显著高于阴性者, 且血管分布等级与组织病理学等级具有一定相关性, 以 III 级为诊断临界值、联合二维超声诊断 SS 的敏感度和准确率明显高于单纯二维超声检查。

正常人腮腺供血动脉即面横动脉的多普勒频谱表现为双期递减型频谱, 一个收缩期高峰后出现小的收缩峰, 最后出现舒张期低峰。酸性刺激后面横动脉收缩期及舒张期速度均明显增高。杨银广等<sup>[20]</sup>研究发现腺体损害程度不同, 其多普勒频谱改变亦有差异, 早期患者(病程 $< 10$  年)涎腺动脉 PSV 高于非 SS 患者( $P < 0.05$ ), EDV 和 RI 与非 SS 患者的差异无统计学意义( $P$  均 $> 0.05$ ); 而中晚期患者(病程 $\geq 10$  年)涎腺动脉 PSV、EDV 均低于非 SS 患者( $P$  均 $< 0.05$ )。研究<sup>[21-22]</sup>表明 PSS 患者基础状态下面横动脉频谱即表现异常, 表现为仅一个收缩期峰值及较高的舒张期峰值, 由于基础状态下 PSS 患者的涎腺已充血, 使得其 RI 值低于正常人( $0.75 \pm 0.05$  vs  $0.81 \pm 0.42$ ,  $P < 0.005$ ), 另外腺体对酸性刺激的敏感性降低, 表现为酸性刺激后 RI 值无明显改变。

### 3 CEUS

CEUS 为经外周静脉快速注入造影剂后观察 ROI 内的血流灌注情况, 通过分析病变组织灌注模式判断其微循环功能。Knopf 等<sup>[23]</sup>研究发现 PSS 特征性的 CEUS 表现为囊性回声区无造影剂充填, 而其他腮腺病变无回声区可见少量填充, 且 PSS 为双侧病变, 这种特征性改变使得 CEUS 诊断 PSS 的敏感度、特异度及阳性预测值均高达 100%。Giuseppetti 等<sup>[24]</sup>通过对比 SS 和非 SS 患者的腮腺 CEUS 表现, 发现基础状态及酸性刺激后非 SS 患者的腮腺 CEUS 增强强度均明显高于 SS 患者( $P$  均 $< 0.05$ ), 分析原因为 SS 患者副交感神经系统功能障碍, 致血管严重收缩, 造影剂难以进入腮腺内, 致使 CEUS 增强强度减低; CEUS 诊断 SS 的敏感度、特异度分别为 87.5%、85.0%, 表明采用 CEUS 可通过腮腺增强强度的差异鉴别 SS 和非 SS 患者。

### 4 超声弹性成像

超声弹性成像作为一种新型超声成像技术, 以非侵入性方式提供定性或定量的硬度指标, 其在涎腺中的应用也逐渐增多。

研究<sup>[25]</sup>表明,腮腺及颌下腺的硬度与侧别、患者年龄、性别、体质量无关。SS 患者涎腺的腺泡上皮细胞发生脂肪变性,导管上皮细胞被淋巴细胞浸润,导管扩张,最后发展为腺体纤维化萎缩<sup>[26]</sup>。上述病理改变为弹性成像在 SS 中的应用奠定了组织学基础。Gunes Tatar 等<sup>[27]</sup>对涎腺进行弹性成像研究,发现随着 SS 病程进展,涎腺受累程度逐渐加重。王健楠等<sup>[28]</sup>也得出了与之一致的结果,同时还发现仅有淋巴细胞浸润而无腺泡破坏的涎腺组织较软,腺叶破坏甚至发生纤维化的涎腺组织较硬。Wierzbicka 等<sup>[29]</sup>对 PSS、腮腺管狭窄、涎石病、慢性非特异性腮腺炎患者及正常人的腮腺进行实时剪切波弹性成像,发现其腮腺硬度存在明显差异(弹性值分别为 111、63、82、48、24 kPa),PSS 组腮腺硬度明显高于其他组,提示弹性成像可用于诊断 PSS。Tasdemir 等<sup>[30-31]</sup>等通过对腮腺及颌下腺进行声辐射力脉冲成像(acoustic radiation force impulse imaging, ARFI),发现涎腺越硬其排泄分数越低。Knopf 等<sup>[32]</sup>通过 ARFI 发现对照组腮腺与颌下腺的硬度差异无统计学意义,而 PSS 患者的腮腺硬度高于颌下腺、且均高于非 SS 患者,以 2.4 m/s 为临界值诊断 SS 的敏感度和特异度分别为 81% 和 67%,ROC 曲线下面积达 0.84。表明 ARFI 成像可用于早期诊断 SS,另外 SS 更先累及腮腺。

### 5 超声检查的局限性

目前超声在 SS 诊断中的应用尚有一定的局限性:①常规超声针对涎腺回声不均匀程度的评分系统尚未统一,不同研究者的诊断标准有一定的主观性;②CDFI 的血流显示与仪器型号及设置有关,即使对于同一患者也可能得到不一致的结果;③弹性成像及 CEUS 在涎腺中的应用尚处于探索阶段,准确性尚需进一步证实。

综上所述,二维超声发现涎腺回声呈蜂窝状或明显不均匀对 SS 的诊断具有重要的价值;涎腺供血动脉 RI 值降低及其对酸性刺激的反应下降也是 SS 的重要特征,但其易受仪器及检查者主观性的影响;SS 患者涎腺 CEUS 强度减低、弹性成像硬度增高,此外弹性成像还可用于评价涎腺功能,可为临床诊断及治疗提供更多有价值的信息;二维超声联合 CEUS 及弹性成像诊断 SS 及指导治疗将成为未来发展的趋势。

### [参考文献]

[1] Tincani A, Andreoli L, Cavazzana I, et al. Novel aspects of

Sjögren's syndrome in 2012. *BMC Med*, 2013, 11:93.

[2] Kallenberg CG, Vissink A, Kroese FG, et al. What have we learned from clinical trials in primary Sjögren's syndrome about pathogenesis? *Arthritis Res Ther*, 2011, 13(1):205.

[3] Maslińska M, Przygodzka M, Kwiatkowska B, et al. Sjögren's syndrome: Still not fully understood disease. *Rheumatol Int*, 2015, 35(2):224-233.

[4] 王月霞.干燥综合征临床研究.大连:大连医科大学,2013.

[5] Horvath S, Nazmul-Hossain AN, Pollard RP, et al. Systems analysis of primary Sjögren's syndrome pathogenesis in salivary glands identifies shared pathways in human and a mouse model. *Arthritis Res Ther*, 2012, 14(6):R238.

[6] Gomes PD, Juodzbaly G, Fernandes MH, et al. Diagnostic approaches to Sjögren's syndrome: A literature review and own clinical experience. *J Oral Maxillofac Res*, 2012, 3(1):e3-e15.

[7] Soto-Rojas AE, Kraus A. The oral side of Sjögren syndrome. Diagnosis and treatment. A review. *Archives of Medical Research*, 2002, 33(2):95-106.

[8] 苏一巾,杜联芳,史莉玲.干燥综合征腮腺超声与 X 线造影的对比研究. *中华超声影像学杂志*, 2004, 13(8):588-590.

[9] 韦洁勤,张静,陆力坚,等.干燥综合征腮腺导管 MRS 与 CT 及 X 线造影对比研究. *中国临床新医学*, 2015, 8(3):193-197.

[10] Ren YD, Li XR, Zhang J, et al. Conventional MRI techniques combined with MR sialography on T2-3D-DRIVE in Sjögren syndrome. *Int J Clin Exp Med*, 2015, 8(3):3974-3982.

[11] Bradus RJ, Hybarger P, Gooding GA. Parotid gland: US findings in Sjögren syndrome. *Work in progress. Radiology*, 1988, 169(3):749-751.

[12] 王玮玖,李士星,张歆颖.干燥综合征超声检查回顾性分析. *生物医学工程与临床*, 2015(4):370-373.

[13] 徐钟慧,王鸿琳,杜德顺,等.超声诊断干燥综合征腮腺病变. *中国医学影像技术*, 2009, 25(3):401-404.

[14] Baldini C, Luciano N, Tarantini G, et al. Salivary gland ultrasonography: A highly specific tool for the early diagnosis of primary Sjögren's syndrome. *Arthritis Res Ther*, 2015, 17(1):146-153.

[15] Luciano N, Baldini C, Tarantini G, et al. Ultrasonography of major salivary glands: S highly specific tool for distinguishing primary Sjögren's syndrome from undifferentiated connective tissue diseases. *Rheumatology (Oxford)*, 2015, 54(12):2198-2204.

[16] Milic VD, Petrovic RR, Boricic IV, et al. Major salivary gland sonography in Sjögren's syndrome: Diagnostic value of a novel ultrasonography score (0-12) for parenchymal inhomogeneity. *Scand J Rheumatol*, 2010, 39(2):160-166.

[17] Takagi Y, Sumi M, Nakamura H, et al. Salivary gland ultrasonography as a primary imaging tool for predicting efficacy of xerostomia treatment in patients with Sjögren's syndrome. *Rheumatology (Oxford)*, 2016, 55(2):237-245.

[18] Jousse-Joulin S, Devauchelle-Pensec V, Cornec D, et al. Brief report: Ultrasonographic assessment of salivary gland response to rituximab in primary Sjögren's syndrome. *Arthritis & rheu-*

- matology (Hoboken, N.J.), 2015, 67(6):1623-1628.
- [19] Shimizu M, Okamura K, Yoshiura K, et al. Sonographic diagnosis of Sjögren syndrome: Evaluation of parotid gland vascularity as a diagnostic tool. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 2008, 106(4):587-594.
- [20] 杨银广, 杨仁东, 陈丽珍, 等. 原发性干燥综合征的涎腺超声表现及其在诊断中的价值. *中国临床研究*, 2015, 28(2): 170-172, 175.
- [21] Jousse-Joulin S, Devauchelle-Pensec V, Morvan J, et al. Ultrasound assessment of salivary glands in patients with primary Sjögren's syndrome treated with rituximab: Quantitative and Doppler waveform analysis. *Biologics*, 2007, 1(3):311-319.
- [22] 徐钟慧, 王鸿琳, 杜德顺, 等. 多普勒超声观察干燥综合征腮腺病变的血流动力学特征. *中国医学影像技术*, 2010, 26(9): 1674-1677.
- [23] Knopf A, Mansour N, Chaker A, et al. Multimodal ultrasonographic characterisation of parotid gland lesions—a pilot study. *Eur J Radiol*, 2012, 81(11):3300-3305.
- [24] Giuseppetti GM, Argalia G, Salera D, et al. Ultrasonographic contrast-enhanced study of sicca syndrome. *Eur J Radiol*, 2005, 54(2):225-232.
- [25] 金亚, 彭玉兰, 赵海娜, 等. 正常成人腮腺和颌下腺实时剪切波弹性成像的正常成人腮腺和颌下腺实时剪切波弹性成像的初步研究. *华西医学*, 2015, 30(4):692-695.
- [26] Costa S, Quintin-Roué I, Lesourd A, et al. Reliability of histopathological salivary gland biopsy assessment in Sjögren's syndrome: A multicentre cohort study. *Rheumatology (Oxford)*, 2015, 54(6):1056-1064.
- [27] Gunes Tatar I, Altunoglu H, Kurt A, et al. The role of salivary gland elastosonography in Sjögren's syndrome: Preliminary results. *Int J Rheum Dis*, 2014, 17(8):904-909.
- [28] 王健楠, 王学梅, 欧国成. 超声弹性成像在干燥综合征诊断中的应用价值. *中国超声医学杂志*, 2013, 29(1):10-13.
- [29] Wierzbicka M, Kałuzny J, Ruchala M, et al. Sonoelastography—a useful adjunct for parotid gland ultrasound assessment in patients suffering from chronic inflammation. *Med Sci Monit*, 2014, 20:2311-2317.
- [30] Tasdemir B, Goya C, Dostbil Z, et al. A comparison of acoustic radiation force impulse imaging and scintigraphy in the functional evaluation of the major salivary glands. *Nucl Med Commun*, 2015, 36(12):1220-1226.
- [31] Badea I, Tamas-Szora A, Chiorean I, et al. Acoustic radiation force impulse quantitative elastography: A new noninvasive technique for the evaluation of parotid glands. A preliminary study in controls and in patients with irradiated nasopharyngeal carcinoma. *Med Ultrason*, 2015, 17(3):308-331.
- [32] Knopf A, Hofauer B, Thürmel K, et al. Diagnostic utility of Acoustic Radiation Force Impulse (ARFI) imaging in primary Sjögren's syndrome. *Eur Radiol*, 2015, 25(10):3027-3034.

## 2016 年国家继续医学教育项目 第二期《全国血管疾病超声诊断及治疗提高班》通知

由第四军医大学唐都医院超声科主办的第二期国家级继续教育项目《全国血管疾病超声诊断及治疗提高班》将于 2016 年 10 月 13 日—15 日在西安举行。除理论授课外还将进行实践操作指导。学习班结束后将授予国家级继续教育项目 I 类学分 6 分。欢迎相关人员积极报名参加!

- 一、报名截止时间:2016 年 9 月 30 日
- 二、授课时间:2016 年 10 月 13 日—15 日
- 三、拟招生人数:50 人
- 四、注册费:500 元/人
- 五、联系人:杨琳昭(15829656571) 袁丽君(18710726881)