

Superb microvascular imaging and contrast-enhanced ultrasonography for assessment of activity of Takayasu arteritis

WANG Yahong¹, TIAN Xinping², GE Zhitong¹, WANG Ying¹, LI Jing²,
ZHANG Li¹, CHEN Yu³, YANG Yunjiao², LI Jianchu^{1*}

(1. Department of Medical Ultrasound, State Key Laboratory of Complex Severe and Rare Diseases, 2. Department of Rheumatology, 3. Department of Radiology, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Science, Peking Union Medical College, Beijing 100730, China)

[Abstract] **Objective** To observe the value of superb microvascular imaging (SMI) and contrast-enhanced ultrasonography (CEUS) for assessment of the activity of Takayasu arteritis (TA). **Methods** Totally 47 TA patients with 87 involved carotid arteries were enrolled and divided into active group (21 patients with 38 involved carotid arteries) and stable group (26 patients with 49 involved carotid arteries) according to activity of TA. The results of laboratory examinations and conventional ultrasound parameters were compared between groups. Pearson correlation analysis was used to evaluate the correlations of CEUS parameters and SMI thickened carotid artery wall grades. Then receiver operating characteristic (ROC) curve was plotted, and the area under the curve (AUC) was calculated to evaluate the effectiveness of ultrasound for assessing TA activity. **Results** Statistically significant differences of the wall thickness, the change value of wall thickness, the inner lumen diameter and ratio of inside and outside diameter of the involved carotid arteries were found between groups (all $P < 0.05$). SMI grading standards were moderately correlated with CEUS grading standards ($r = 0.702$, $P < 0.001$). The AUC of assessing TA activity based on the wall thickness was 0.680, and taken 2.75 mm as the cut-off value of wall thickness, the sensitivity and specificity was 46.67% and 87.23%, respectively. The AUC of assessing TA activity based on the increased value of wall thickness was 0.680, and taken 0.15 mm as the cut-off value, the sensitivity and specificity was 63.33% and 89.36%, respectively. The AUC of activity assessment based on CEUS was 0.773, the sensitivity and specificity of CEUS grade II for judging active phase TA was 60.52% and 95.92%, of grade 0 for judging stable phase TA was 28.57% and 86.84%, respectively. The AUC of assessing TA activity based on SMI was 0.712, the sensitivity and specificity of SMI II was 23.68% and 100%, of SMI 0 for judging stable phase TA was 53.06% and 78.95%, respectively. **Conclusion** Both SMI and CEUS could be used to assess TA. SMI was convenient and cheap, with wider applications.

[Keywords] Takayasu arteritis; ultrasonography; angiography

DOI:10.13929/j.issn.1003-3289.2021.12.002

〔基金项目〕 国家自然科学基金面上项目(61971448)。

〔第一作者〕 王亚红(1985—),女,北京人,博士,主治医师。研究方向:血管和浅表器官的超声诊断。E-mail: wangyahong0451@163.com

〔通信作者〕 李建初,中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院超声医学科 疑难重症及罕见病国家重点实验室,100730。

E-mail: jianchu.li@163.com

〔收稿日期〕 2021-07-03 〔修回日期〕 2021-09-11

超微血管成像和超声造影评估多发性大动脉炎活动性

王亚红¹, 田新平², 葛志通¹, 王莹¹, 李菁², 张莉¹,
陈钰³, 杨云娇², 李建初^{1*}

(1. 中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院超声医学科 疑难重症及罕见病
国家重点实验室, 2. 风湿免疫科, 3. 放射科, 北京 100730)

[摘要] 目的 评价超声造影(CEUS)及超微血管成像(SMI)评估多发性大动脉炎(TA)活动性的价值。方法 纳入 47 例 TA 患者,共 87 支受累颈动脉,根据 TA 活动性将其分为活动期组和稳定期组,分别包括 21 例、38 支受累颈动脉和 26 例、49 支受累颈动脉。比较组间实验室检查结果和常规超声参数差异,以 Pearson 相关性分析评价 CEUS 与 SMI 增厚颈动脉管壁分级的相关性;绘制受试者工作特征(ROC)曲线,计算曲线下面积(AUC),评价超声指标评估 TA 活动性的效能。结果 活动期组与稳定期组受累颈动脉管壁厚度、管壁厚度变化值、管腔内径及内外径比值差异均有统计学意义(P 均 <0.05)。SMI 与 CEUS 分级标准呈中度相关($r=0.702, P<0.001$)。以颈动脉管壁厚度评估 TA 活动性的 AUC 为 0.680,截断值取 2.75 mm 时,敏感度为 46.67%,特异度为 87.23%;以颈动脉管壁增厚幅度评估活动性的 AUC 为 0.680,截断值取 0.15 mm 时,敏感度为 63.33%,特异度为 89.36%。以 CEUS 分级评估 TA 活动性的 AUC 为 0.773,根据颈动脉 CEUS II 级判断活动期 TA 的敏感度为 60.52%、特异度为 95.92%,以 CEUS 0 级判断 TA 稳定期的敏感度为 28.57%、特异度为 86.84%。以 SMI 分级评估 TA 活动性的 AUC 为 0.712,SMI II 级判断活动期 TA 的敏感度为 23.68%、特异度为 100%,SMI 0 级判断稳定期的 TA 敏感度为 53.06%、特异度为 78.95%。结论 CEUS 及 SMI 均可用于评估 TA 活动性;SMI 更为便捷且价廉,适用范围更广。

[关键词] 多发性大动脉炎; 超声检查; 血管造影术

[中图分类号] R543.5; R445.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1003-3289(2021)12-1765-05

多发性大动脉炎(Takayasu arteritis, TA)是主要累及主动脉及其分支的慢性非特异性炎症,多见于青年女性,起病隐匿、病程长,患者多需长期服用免疫抑制剂。为控制病情进展、减少药物不良反应,临床需根据 TA 炎症活动状态不断调整药物种类和剂量,但目前尚缺乏评价 TA 炎症活动性的特异性血清学指标^[1]。目前多种形态及功能影像学方法已被用于评估 TA 炎症活动性^[1]。¹⁸F-FDG PET/CT 评价 TA 活动性具有较高敏感度及特异度^[2],但费用高昂且有辐射。MR 血管成像和超声造影(contrast-enhanced ultrasonography, CEUS)安全性高,有助于判定 TA 活动性^[3-4]。超微血管成像(superb microvascular imaging, SMI)无需注射造影剂即可显示微米级血管,已成功用于评估各组织、器官及病灶^[5]。本研究采用 SMI 及 CEUS 评估 TA 活动性。

1 资料与方法

1.1 研究对象 纳入 2020 年 11 月—2021 年 4 月 47 例于北京协和医院确诊的 TA 患者,均为女性,年龄 18~48 岁,平均(30.1±7.0)岁;均符合文献^[6]诊断标准;单侧 7 例、双侧 40 例共 87 支颈总动脉受累;16

例累及主动脉弓及分支(I 型),3 例累及升主动脉、主动脉弓及分支(IIa 型),4 例累及腹主动脉以上的主动脉及分支(IIb 型),24 例广泛累及主动脉(V 型,其中 2 例伴肺动脉受累)^[7]。根据 TA 活动性进行分组^[8]:活动期组 21 例,年龄 18~48 岁,平均(30.1±7.9)岁,共 38 支颈动脉受累;稳定期组 26 例,年龄 18~40 岁,平均(31.5±6.1)岁,共 49 支颈动脉受累。检查前患者均签署知情同意书。

1.2 仪器与方法 采用 Philips iU22 彩色多普勒超声诊断仪,9L 线阵探头,频率 3~9 MHz,常规扫查颈动脉,记录受累节段,于纵切面多点测量管壁厚度,确定最厚处管壁厚度及变化值(当前管壁厚度与前次随访管壁厚度的差值)、管腔最窄处内径、外径及内/外径比值。根据病情决定随访间隔,每次随访均测量管壁厚度,并确定最厚处管壁厚度变化值,测量 3 次,取平均值作为最终结果。

1.2.1 CEUS 选择内置造影条件行颈动脉 CEUS。将 Brocco 声诺维与 5 ml 无菌生理盐水制成混悬液,经肘静脉进行弹丸式注射,随后以生理盐水冲洗;每次

注射 1.2 ml, 观察单侧颈动脉 3 min 以上, 记录增厚管壁内造影剂灌注情况; 2 次注射之间间隔 15 min 以上。根据颈动脉增厚管壁增强情况将其分为 3 级^[9]: 0 级, 无增强; I 级, 增厚管壁内可见散在稀疏点线状造影微泡填充(1~4 个点状增强或 1~2 条短线状增强), 即轻度增强; II 级, 增厚管壁内可见弥漫性点线状或片状造影剂微泡填充(>4 个点状增强或 >2 条短线状增强), 即明显增强。

1.2.2 SMI 于 CEUS 同日行 SMI。采用佳能 Aplio900 彩色多普勒超声诊断仪, PLT-704SBT 线阵探头, 频率 4~11 MHz。检查期间保持参数设置一致, 采用 mSMI 条件, 根据颈动脉增厚管壁内微细血流分布情况将其分为 3 级^[9]: 0 级, 无血流信号; I 级, 可见 1~4 个点状或 1~2 条短线状血流信号; II 级, 可见 >4 个点状或 >2 条短线状血流信号(图 1、2)。

以上检查均由 2 名具有 5 年以上工作经验的超声医师完成, 意见存在分歧时经讨论决定。

1.3 临床资料 记录 7 日内实验室检查结果, 包括红细胞沉降率(erythrocyte sedimentation rate, ESR)、高敏 C 反应蛋白(high sensitivity C reactive protein, hs-CRP)、白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)及肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)。

1.4 统计学分析 采用 SPSS 23.0 统计分析软件。以 $\bar{x} \pm s$ 表示符合正态分布的计量资料, 组间行独立

样本 t 检验; 以中位数(上下四分位数)表示不符合正态分布的计量资料, 组间行秩和检验。以 Pearson 相关性分析评价 CEUS 与 SMI 对于增厚颈动脉管壁分级标准的相关性, $|r| \geq 0.8$ 呈高度相关, $0.5 \leq |r| < 0.8$ 呈中度相关, $0.3 \leq |r| < 0.5$ 呈低度相关, $|r| < 0.3$ 呈弱相关。绘制受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线, 计算曲线下面积(area under the curve, AUC), 评价 CEUS 及 SMI 指标评估 TA 活动性的效能。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基本资料 活动期组与稳定期组患者年龄差异无统计学意义($t = -0.73$, $P = 0.47$); 组间 ESR、hs-CRP、IL-6、TNF- α 差异均无统计学意义(P 均 > 0.05), 见表 1。

2.2 常规超声 组间受累颈动脉管壁厚度、管壁厚度变化值、管腔内径及内/外径比值差异均有统计学意义(P 均 < 0.05), 外径差异无统计学意义($P > 0.05$), 见表 2。以管壁厚度评估 TA 活动性的 AUC 为 0.680, 截断值取 2.75 mm 时, 敏感度为 46.67%, 特异度为 87.23%; 以管壁增厚幅度评估 TA 活动性的 AUC 为 0.680, 截断值取 0.15 mm 时(管壁厚度变化值为负数时, 增厚幅度记为 0), 敏感度为 63.33%, 特异度为 89.36%, 见图 3。

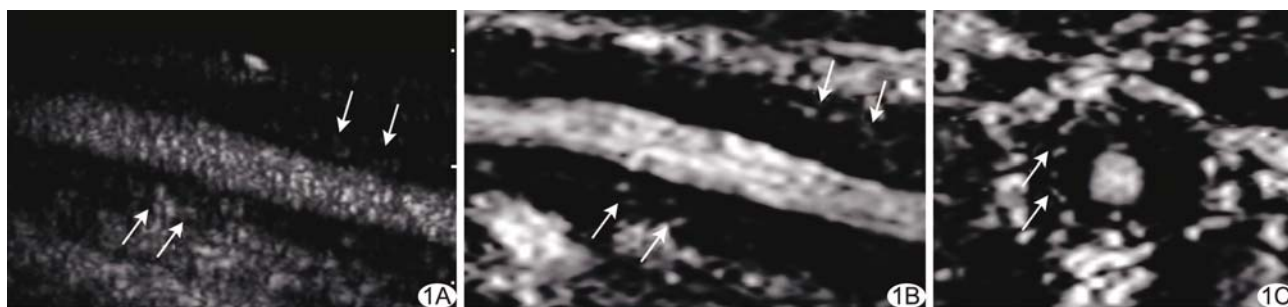


图 1 患者女, 30 岁, 活动期组 A. CEUS 图示颈动脉增厚管壁内可见多处点线状造影微泡填充(箭), 为 II 级; B、C. SMI 于增厚管壁内可见多处短线状血流信号(箭), 为 II 级

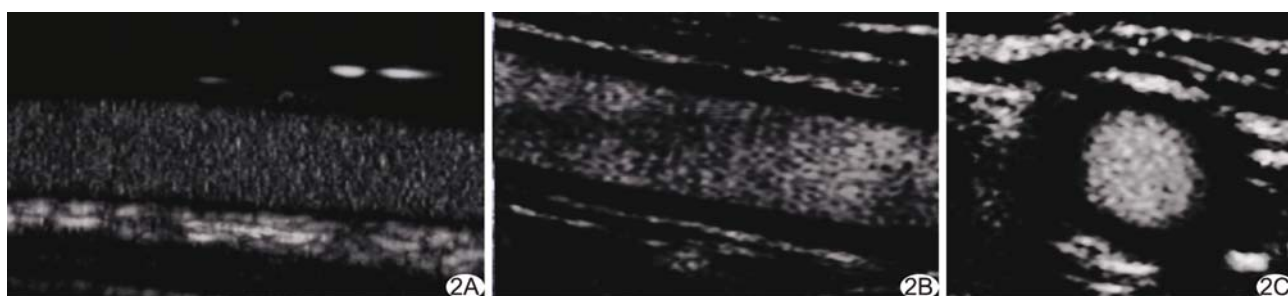


图 2 患者女, 23 岁, 稳定期组 A. CEUS 图示增厚的动脉壁内未见造影微泡填充, 为 0 级; B、C. SMI 于增厚管壁内未见血流信号, 为 0 级

表 1 活动期与稳定期 TA 患者实验室检查比较

组别	ESR(mm/h)	hs-CRP(mg/L)	IL-6(pg/ml)	TNF- α (pg/ml)
稳定期组(n=26)	10.00(5.50,18.50)	1.95(0.79,7.61)	3.40(2.45,6.05)	6.10(4.80,9.40)
活动期组(n=21)	13.00(6.50,34.50)	2.35(0.59,26.78)	3.70(2.50,16.60)	5.20(4.60,7.15)
Z 值	-1.42	-0.67	-1.37	-1.01
P 值	0.15	0.50	0.17	0.31

表 2 活动期与稳定期 TA 患者受累颈动脉常规超声参数比较

组别	管壁厚度(mm)	管壁厚度变化值(mm)	管腔内径(mm)	血管外径(mm)	内外径比值
稳定期组(n=49)	1.80(1.40,2.60)	-0.10(-0.40,0.00)	3.70(2.30,4.50)	7.65 $\pm$ 1.75	4.93(3.28,5.96)
活动期组(n=38)	2.75(2.03,3.25)	0.25(0.00,0.65)	2.90(0.95,3.75)	6.95 $\pm$ 1.31	3.67(1.96,4.44)
Z/t 值	-3.07	-4.76	-2.40	1.82	-2.92
P 值	<0.01	<0.01	0.02	0.07	<0.01

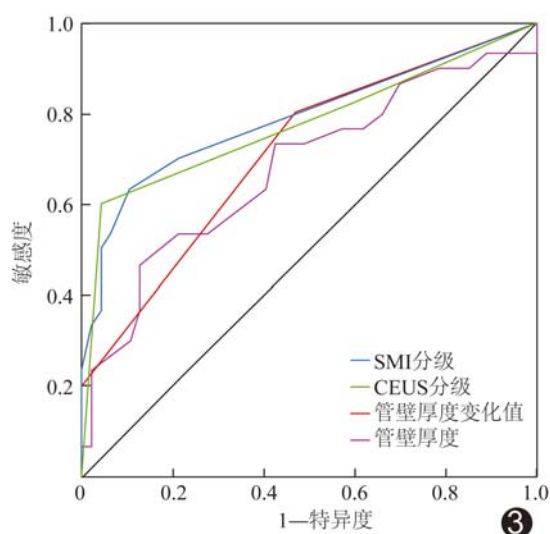


图 3 超声评估 TA 活动性的 ROC 曲线

表 3 活动期与稳定期 TA 患者受累颈动脉 CEUS 和 SMI 分级

组别	CEUS			SMI		
	0 级	I 级	II 级	0 级	I 级	II 级
活动期组(n=38)	5	10	23	8	21	9
稳定期组(n=49)	14	33	2	26	23	0

2.3 CEUS 和 SMI CEUS 和 SMI 对于受累颈动脉的分级结果见表 3。SMI 与 CEUS 分级标准呈中度相关($r=0.70, P<0.01$)。以 CEUS 分级评估 TA 活动性的 AUC 为 0.773, CEUS II 级(明显增强)判断活动期 TA 的敏感度为 60.52%, 特异度为 95.92%; 以 CEUS 0 级(无增强)判断稳定期 TA 的敏感度为 28.57%, 特异度为 86.84%。以 SMI 分级评估 TA 活动性的 AUC 为 0.712, 以 SMI II 级判断活动期 TA 的敏感度 23.68%、特异度 100%, SMI 0 级判断稳定期 TA 的敏感度 53.06%、特异度为 78.95%。见图 3。

3 讨论

目前主要依靠临床综合指标评估 TA 活动性, 仅凭临床表现、血清学或影像学指标难以获得理想效果。除 ESR、hs-CRP 外, IL-6 及 TNF- α 等血清学指标预测 TA 活动性和转归均具有一定价值^[10]。本研究活动期组 ESR 高于稳定期组, 其他指标组间并无显著差异。

影像学检查中, PET/CT 可明确诊断 TA 活动性^[2], 超声指标如管壁厚度、血管外径及回声强度等指标也具有一定诊断价值^[11]。本研究分析 TA 累及颈动脉管壁厚度变化值, 发现以管壁厚度增加 0.15 mm 作为判断 TA 活动性的指标具有较高特异度(89.36%), 提示超声可作为监测 TA 病情的有效影像学方法, 尤其在 TA 患者锁骨下动脉和颈动脉受累最为常见的背景下, 超声评估 TA 活性具有明显优势^[12]。

动脉壁滋养血管在 TA 发生、发展中具有重要作用。在 TA 活动期, 滋养血管扩张充血、管壁通透性增加, 炎细胞释放各种细胞因子, 使滋养血管增殖、数量增加; 而在稳定期, 纤维细胞和纤维组织增生, 动脉壁有功能的滋养血管减少^[13]。因此, 评估滋养血管有望间接反映 TA 炎症活动状态。

2011 年, MAGNONI 等^[14]将 CEUS 用于 1 例 TA 患者, 发现受累增厚的颈动脉管壁内出现弥漫性增强; 此后 CEUS 对于 TA 的研究逐渐深入。CEUS 判定 TA 活动性具有一定价值^[4,15], 且与 PET/CT 的一致性较好^[16]。李民等^[17]以 CEUS 存在明显增强作为判定 TA 活动性的标准, 敏感度为 50%, 特异度达 100%; 以无增强作为判定 TA 非活动性的标准, 敏感度为 95%, 特异度达 100%。本研究根据 CEUS 所示受累颈动脉壁增强程度判断活动期 TA 的特异度较

高,但未达 100%,而以无增强判断稳定期 TA 的敏感度不足,考虑与稳定期组颈动脉管壁较厚、I 级(轻度增强)比例较高有关。另外,本研究以 CEUS 明显增强判断活动期 TA 的敏感度为 60.52%,与既往研究^[17-18]类似,可能与病变严重程度有关:本组初诊 TA 较少,多已规范用药,对炎症反应程度有所影响。

与 CEUS 相比,SMI 亦可观察动脉管壁微细血管,且无需注射造影剂,更为便捷。本研究中以 SMI II 级判断活动期 TA 的特异度达 100%,提示当颈动脉增厚管壁内出现大量微细血流信号时,预示 TA 处于活动期。王丽娟等^[9]采用 SMI 与 CEUS 评估 TA 活动性,发现二者评价活动期 TA 具有良好一致性($Kappa=0.768, P<0.01$),而对稳定期组的一致性不佳($P>0.05$)。本研究结果显示,SMI 和 CEUS 对于受累颈动脉的分级标准中度相关,可能由于 SMI 对微细血流的分辨力不如 CEUS,且易受动脉搏动的影响,使两者难以达到高度一致。

综上,CEUS 及 SMI 均有望成为评估 TA 活动性和随访的常规检查方法;SMI 更加便捷、价廉,适用范围更广。本研究的主要不足之处在于 CEUS 和 SMI 分级标准难以实现严格标准化,且未获得病理证实。

[参考文献]

- [1] TOMBETTI E, MASON J C. Takayasu arteritis: Advanced understanding is leading to new horizons [J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2019, 58(2):206-219.
- [2] 陈洋,张艳,闫志华,等. 超声造影与¹⁸F-FDG PET/CT 判断多发性大动脉炎活动性的相关性[J]. *中国医学影像技术*, 2020, 36(10):1470-1474.
- [3] LIU M, LIU W, LI H, et al. Evaluation of Takayasu arteritis with delayed contrast-enhanced MR imaging by a free-breathing 3D IR turbo FLASH [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2017, 96(51):e9284.
- [4] SCHINKEL A F, van den OORD S C, van der STEEN A F, et al. Utility of contrast-enhanced ultrasound for the assessment of the carotid artery wall in patients with Takayasu or giant cell arteritis[J]. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2014, 15(5):541-546.
- [5] 叶芊君,陈武. 超微血管成像的临床研究进展[J]. *影像研究与医学应用*, 2018, 2(4):1-2.
- [6] AREND W P, MICHEL B A, BLOCH D A, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Takayasu arteritis [J]. *Arthritis Rheum*, 1990, 33(8):1129-1134.
- [7] HATA A, NODA M, MORIWAKI R, et al. Angiographic findings of Takayasu arteritis: New classification [J]. *Int J Cardiol*, 1996, 54(Suppl):S155-S163.
- [8] MISRA R, DANDA D, RAJAPPA S M, et al. Development and initial validation of the Indian Takayasu Clinical Activity Score (ITAS2010) [J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2013, 52(10):1795-1801.
- [9] 王丽娟,张蕾,包晶晶,等. 微细血管成像技术对多发性大动脉炎分期诊断的价值[J]. *中国超声医学杂志*, 2017, 33(11):1034-1036.
- [10] LI J, WANG Y, WANG Y, et al. Association between acute phase reactants, interleukin-6, tumor necrosis factor- α , and disease activity in Takayasu's arteritis patients[J]. *Arthritis Res Ther*, 2020, 22(1):285.
- [11] SVENSSON C, ERIKSSON P, ZACHRISSON H. Vascular ultrasound for monitoring of inflammatory activity in Takayasu arteritis[J]. *Clin Physiol Funct Imaging*, 2020, 40(1):37-45.
- [12] LI J, SUN F, CHEN Z, et al. The clinical characteristics of Chinese Takayasu's arteritis patients: A retrospective study of 411 patients over 24 years[J]. *Arthritis Res Ther*, 2017, 19(1):107.
- [13] MARUOTTI N, CANTATORE F P, NICO B, et al. Angiogenesis in vasculitides[J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2008, 26(3):476-483.
- [14] MAGNONI M, DAGNA L, COLI S, et al. Assessment of Takayasu arteritis activity by carotid contrast-enhanced ultrasound[J]. *Circ Cardiovasc Imaging*, 2011, 4(2):e1-e2.
- [15] WANG Y, WANG Y H, TIAN X P, et al. Contrast-enhanced ultrasound for evaluating arteritis activity in Takayasu arteritis patients[J]. *Clin Rheumatol*, 2020, 39(4):1229-1235.
- [16] LI Z, ZHENG Z, DING J, et al. Contrast-enhanced ultrasonography for monitoring arterial inflammation in Takayasu arteritis[J]. *J Rheumatol*, 2019, 46(6):616-622.
- [17] 李民,安立春,朱剑,等. 超声造影在多发性大动脉炎活动性判断中的价值[J/CD]. *中华医学超声杂志(电子版)*, 2016, 13(9):677-682.
- [18] MA L Y, LI C L, MA L L, et al. Value of contrast-enhanced ultrasonography of the carotid artery for evaluating disease activity in Takayasu arteritis[J]. *Arthritis Res Ther*, 2019, 21(1):24.