

## ◆综述

## Application progresses of ultrasonography in diagnosis of rheumatoid arthritis in remission

LUO Yang<sup>1,2</sup>, FENG Fei<sup>2</sup>, WANG Hui<sup>2</sup>, MA Sumei<sup>2\*</sup>

(1. the First Clinical Medical College of Lanzhou University, Lanzhou 730000, China;

2. Department of Ultrasound, the First Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730000, China)

**[Abstract]** Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic aseptic inflammatory disease characterised by synovial inflammation leading to progressive joint involvement with joint swelling, tenderness, and functional impairment. After therapeutics, some patients still have persistent synovitis and structural damage while they are in clinical remission. Musculoskeletal ultrasonography (MSUS) is playing a more important role in diagnose, therapy monitoring and prognosis of RA in the case of its character — non-invasive, easy to accept, cost-effective, and repeatable examination in the short term, especially multi-angle of all aspects in the interesting area. Application of grey scale ultrasonography, power doppler ultrasonography, CEUS in RA clinical remission and evaluation on the therapeutic effect and prognosis were reviewed in this article.

**[Key words]** Arthritis, rheumatoid; Remission; Ultrasonography

**DOI:**10.13929/j.1003-3289.201610056

## 超声技术诊断类风湿性关节炎缓解期的应用进展

罗 阳<sup>1,2</sup>, 冯 菲<sup>2</sup>, 王 惠<sup>2</sup>, 马苏美<sup>2\*</sup>

(1. 兰州大学第一临床医学院, 甘肃 兰州 730000; 2. 兰州大学第一医院超声科, 甘肃 兰州 730000)

**[摘 要]** 类风湿性关节炎(RA)是一种以滑膜炎为主的慢性无菌性炎症,表现为关节肿胀、关节压痛和关节破坏。经过治疗,部分 RA 患者达到临床缓解期标准,但此时关节仍可有持续性滑膜炎并造成关节持续破坏。肌肉骨骼超声(MSUS)具有非侵入性、易于接受、性价比高、短期内可重复检查、能多角度全方面检查 ROI 的优点,其在 RA 的诊断、监测治疗和评估预后等方面具有重要的作用。本文就超声技术(如灰阶超声、能量多普勒超声、CEUS 等)在 RA 临床缓解期的应用及其在治疗效果及预后评估等方面的应用做一综述。

**[关键词]** 关节炎; 类风湿; 缓解期; 超声检查

**[中图分类号]** R593.22; R445.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1003-3289(2017)05-0787-04

类风湿性关节炎(rheumatoid arthritis, RA)是一种以关节滑膜慢性炎症为主要表现的全身性自身免疫性疾病。我国患病率约为 0.32%~0.36%,多见于中年女性,表现为关节滑膜的慢性炎症、增生,关节内形成血管翳,侵犯关节软骨、软骨下骨、韧带和肌腱等,造

成关节软骨、骨和关节囊破坏,最终导致关节畸形和功能丧失<sup>[1]</sup>。

血管翳是 RA 病变过程中一个特征性改变,主要由新生微血管、增生肥大的滑膜细胞、炎性细胞及机化的纤维素构成,是引起关节病变、软骨破坏的主要原因和病理基础。新血管生成被认为是形成和维持血管翳的一个重要因素<sup>[2]</sup>。同时血管翳也是 RA 临床缓解期(cinical remission, CR)关节进行性损害的病理原因。

2010 年国际专家共识<sup>[3]</sup>和美国风湿病学会/欧洲抗风湿病联盟(American College of Rheumatology/

**[第一作者]** 罗阳(1990—),男,甘肃兰州人,在读硕士。研究方向:超声诊断学。E-mail: luoyang1990711@163.com

**[通信作者]** 马苏美,兰州大学第一医院超声科,730000。

E-mail: lzmsm6711@163.com

**[收稿日期]** 2016-10-15 **[修回日期]** 2016-12-13

European League Against Rheumatism, ACR/EULAR) 2011 类风湿指南<sup>[4]</sup>对类风湿的疗法和治疗策略的建议,将病症缓解作为临床治疗的主要目标。肌骨超声作为一项方便、经济、准确率高、可操作性强的影像学技术,通过检查关节腔积液、滑膜增厚、骨侵蚀、关节周围组织形态改变、血管翳小血管增加等,在诊断 RA 临床缓解期,评估药物治疗情况、复发风险及关节进行性损害风险等方面起着越来越重要的作用。

### 1 灰阶超声 (grayscale ultrasonography, GSUS)

GSUS 主要提供关节形态学信息,可很好地区别关节腔积液与滑膜增厚<sup>[5]</sup>。GSUS 上关节腔积液多显示为无回声、易移动、可压缩;滑膜增生则显示为低回声、不可移动、难被压缩。关节腔积液和滑膜增厚是 RA 临床缓解期滑膜炎活动的具体表现,也是血管翳增生的病理结果。目前 GSUS 已成为检测关节腔积液的首选方法,并可以指导临床医生进行关节腔穿刺。

Nguyen 等<sup>[6]</sup>的 Meta 分析发现,在 RA 临床缓解期的 1 618 个患者中,84% 表现为 GSUS 阳性(有关节腔积液或滑膜增厚),表明临床缓解期患者广泛存在滑膜炎。而且 GSUS 检出滑膜炎的敏感度与 MRI 相当<sup>[7]</sup>,充分体现了 GSUS 的诊断价值。Iwamoto 等<sup>[8]</sup>研究发现,临床缓解期患者滑膜炎的好发部位依次是腕关节 (51.2%)、膝关节 (28.9%) 和指掌关节 (21.4%),并且手部关节中以优势手最常发病,是全身关节病变的标志<sup>[9]</sup>。因此单手(优势手)超声评估对 RA 复发及进行性破坏更具有临床实践价值<sup>[6]</sup>。

GSUS 还可以检查关节周围组织并判定其受损程度。GSUS 在判断骨侵蚀中具有独特优势,且相比 X 线仅能检出其投照方向上的骨侵蚀,超声可以多角度检查,提高了检查的详细程度。并且 GSUS 探查骨侵蚀的敏感度比 X 线高,与 MRI 相当,而 GSUS 检出腱鞘炎比 MRI 更敏感<sup>[7]</sup>。Ohrndorf 等<sup>[10]</sup>研究表明,腱鞘炎是一个预测骨侵蚀的独立因素。作为 RA 的不良预后,在治疗进入临床缓解期后,应对骨侵蚀及腱鞘炎进行定期监测,防止骨关节的进行性损害。

### 2 彩色多普勒超声 (colour Doppler ultrasonography, CDUS) 与能量多普勒超声 (power Doppler ultrasonography, PDUS)

虽然 CDUS 能探查到关节血管翳的血流并反映临床缓解期的滑膜炎,但是当血管翳的管腔较小,尤其在病变早期血流流速较低时,利用超声频移成像的 CDUS 敏感度较低,而 PDUS 的能量大小与红细胞数目相关,不受血流速度等因素的影响,故对于低流速的

血管翳敏感度高于 CDUS,且 PDUS 显示血流的能力不受声速夹角的影响,增强了其诊断效率。一些研究<sup>[11]</sup>表明 CDUS 在评价滑膜血管有一定价值,但在探查低流速血流有所限制,例如在滑膜增生时出现的典型低流速血流时,PDUS 比 CDUS 敏感。故而现在多用 PDUS 代替 CDUS。

PDUS 评价血管翳生成面积和血流变化是诊断 RA 滑膜炎的一个重要的方法。PDUS 信号的出现意味着新生血管的生成,代表滑膜正处于炎症活动时期,对于临床缓解期患者则意味着疾病的复发或是关节进行性损伤。研究<sup>[12]</sup>表明,PDUS 是预测关节侵蚀破坏的最重要参数,其强度与临床缓解期患者关节进行性破坏程度呈正相关<sup>[6]</sup>。Nguyen 等<sup>[6]</sup>的 Meta 分析表明,利用 PDUS 评估 RA 临床缓解期患者复发风险的敏感度和特异度分别为 40%~86% 和 45%~90%。而在日常监测中运用 PDUS 可能会增加 RA 的缓解率并降低疾病复发和关节进行性损伤的概率。虽然 MRI 骨髓水肿在评估关节破坏风险优于 PDUS<sup>[13]</sup>,但 PDUS 的便捷性、经济性和可操作性上是其他影像学技术无可取代的。

PDUS 作为一种对滑膜炎十分敏感的技术,其可用来评估药效及药物治疗情况。Peluso 等<sup>[14]</sup>利用 DPUS 和 GSUS 研究甲氨喋呤、抗肿瘤坏死因子、缓解疾病的抗风湿性药物在 RA 临床缓解期的应用,并视无 PD 信号及无滑膜肿胀为超声缓解。反之,持续存在的 PDUS 信号可作为需要治疗的信号<sup>[6]</sup>。

### 3 CEUS

虽然 PDUS 对滑膜内血流信号相对敏感,但是却受限于血管分级的主观性和对低速血流的不敏感。而造影剂可以增强超声的探查能力并量化滑膜炎血管翳的血流量。CEUS 能更好地筛查和辨别滑膜炎活动期和非活动期的纤维化或坏死组织,从而更直接地判断 RA 是否处于影像缓解期<sup>[11]</sup>。并且血流信号强度是一个很好的判断疾病活动性和预后的指标,可提示关节的进行性破坏,而超声造影剂能够显著提高对疾病活动性和预后判断的准确度<sup>[11,15]</sup>。

CEUS 使用快速推注技术可以得到时间-强度曲线,通过其分析,可定性定量分析滑膜血流灌注,从而为评估滑膜炎提供数据<sup>[16]</sup>,更好地分析 RA 临床缓解期滑膜炎程度。而使用缓慢推注技术可得到均一稳定的图像并可以使检查窗延长到 20 min 以上,这种技术提供了一个较长时间的稳定对比增强,从而允许检查更大数量的关节<sup>[17]</sup>。

超声造影剂的应用使得组织灌注成像达到微血管水平。CEUS 大幅提高了 CDUS 及 PDUS 的诊断敏感度,使其能更好地描述和量化炎症,使纤维性滑膜增生和滑膜炎活动期的区分更明晰<sup>[18]</sup>。EULAR 2013 建议使用影像学方法对 RA 缓解期患者进行检查并评价预后<sup>[19]</sup>。MRI 增强造影目前被认为是形态学研究的金标准<sup>[20]</sup>。而 CEUS 对有临床活动性表现的滑膜炎的诊断准确率达 100%,PDUS 的诊断阳性率为 75%<sup>[18]</sup>。GSUS 诊断膝关节上隐窝有积液或滑膜增厚的阳性率为 58%,PDUS 的诊断阳性率为 63%,CEUS 的诊断阳性率高达 95%,MRI 的诊断阳性率为 61%,MRI 增强造影的诊断阳性率为 82%<sup>[21]</sup>。CEUS 的诊断准确率已达到 MRI 增强造影的标准,而且超声便捷、易于接受、短期内可重复检查,在 RA 的诊断及临床缓解的预后评价中具有独特的优势。

#### 4 声空泡消融滑膜血管翳的应用进展

滑膜血管翳是 RA 关节病变、软骨破坏的主要原因及病理基础,是一种增生活跃、代谢旺盛、血管丰富、具有很强侵蚀性的病变组织,由于其生长增殖的生物学特性在许多方面具备肿瘤组织的特点,被认为是一种类肿瘤组织。超声微泡可通过空化作用引起组织通透增高,造成小血管凝血或破裂出血,使肿瘤组织坏死,因此推测超声空化效应同样能对滑膜血管翳细胞及微血管产生破坏,从而达到物理治疗的目的。Qiu 等<sup>[22]</sup>通过动物实验证实超声空泡技术可消融血管翳,为治疗 RA 临床缓解期血管翳增生,防止炎症复发及关节进行性破坏提供了新思路。

#### 5 RA 的临床缓解与超声缓解

目前为止,超声对 RA 临床缓解期的诊断和预后评价并未列入指南,ACR/EULAR 2011 类风湿指南<sup>[4]</sup>中满足以下 2 条中的 1 条可视为临床缓解:①以下指标均 $\leq 1$ :压痛关节数、肿胀关节数、CRP(mg/dl)及患者的总体评价。②简化的疾病活动指数(SDAI) $\leq 3.3$ 。SDAI=TJC(28 个关节中的肿胀关节数)+SJC(28 个关节中的压痛关节数)+PGA(患者的总体评价)+MDGA(医生的总体评价)+CRP(mg/dl)。

然而,类风湿患者达到临床缓解期并不意味着良好的预后。一些研究表明<sup>[6,12,16,23]</sup>,RA 患者在缓解期(DAS28 或 ACR/EULAR 2011 标准)可有残留的滑膜炎,这与疾病活动和进展有关,并可以解释患者缓解期的进行性结构破坏。Spinella 等<sup>[12]</sup>提供了尽管 RA 有明显缓解,却有关节进行性损伤的证据,表明了临床缓解和预后之间的差异。van der Heijde<sup>[13]</sup>的研究也

指出缓解期患者仍然有关节进行性损害。Saleem 等<sup>[24]</sup>的研究表明满足 DAS28 的缓解患者超声查仍然检出 84.2%有关节肿胀,PDUS 显示 50.9%有加重信号。

因此一些研究者将 GSUS 阴性(无滑膜增厚且无关节腔积液)/PDUS 信号阴性作为 RA 的超声影像缓解标准<sup>[6,13-14,25-26]</sup>。但是否影像缓解标准应该作为 RA 缓解的标准之一尚有争论。由于目前研究尚不充足,且对于超声缓解指标还未有一个统一有效的标准,故收集更多数据,统一标准已成为今后工作的目标。

既往滑膜炎通常是通过临床关节形态检查来评估。而在过去的 10 年中,超声评价滑膜炎的有效性和可靠性优于关节形态检查<sup>[25,27-31]</sup>。超声评估 RA 活动的方式曾经缺乏共识<sup>[32]</sup>,但是 Nguyen 等<sup>[6]</sup>已经证明了超声评估 RA 的地位。并且随着超声技术的不断发展,肌骨超声在 RA 的诊断、病情活动性评估、药物疗效及对 RA 患者的治疗监测中起着越来越重要的作用。由于超声波无法穿透骨骼,无法探及骨面以下结构并且超声检查依赖于操作者的经验和超声仪器的分辨率,但相比 X 线、MRI,超声具有无创、无辐射、便捷、经济及可重复检查等优点,成为评估 RA 是否缓解的敏感工具<sup>[26]</sup>。CEUS 及实时三维超声等超声新技术也越来越多的被应用于类风湿疾病的评估中。

#### [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). 中华风湿病学杂志, 2003, 17(4): 250-254.
- [2] 李香斌, 连金饶, 林娜, 等. 类风湿关节炎滑膜血管生成和血管翳. 医学综述, 2010, 16(1): 7-9.
- [3] Smolen JS, Aletaha D, Bijlsma JW, et al. Treating rheumatoid arthritis to target recommendations of an international task force. Ann Rheum Dis, 2010, 69(4): 631-637.
- [4] Felson DT, Smolen JS, Wells G, et al. American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism provisional definition of remission in rheumatoid arthritis for clinical trials. Arthritis Rheum, 2011, 63(3): 573-586.
- [5] Le Bras E, Ehrenstein B, Fleck M, et al. Evaluation of ankle swelling due to Lofgren's syndrome: A pilot study using B-mode and power Doppler ultrasonography. Arthritis Care Res (Hoboken), 2014, 66(2): 318-322.
- [6] Nguyen H, Ruysen-Witrand A, Gandjbakhch F, et al. Prevalence of ultrasound-detected residual synovitis and risk of relapse and structural progression in rheumatoid arthritis patients in clinical remission: A systematic review and meta-analysis. Rheumatology (Oxford), 2014, 53(11): 2110-2118.

- [7] Sakellariou G, Montecucco C. Ultrasonography in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*, 2014, 32(1 Suppl 80):S20-S25.
- [8] Iwamoto T, Ikeda K, Hosokawa J, et al. Prediction of relapse after discontinuation of biologic agents by ultrasonographic assessment in patients with rheumatoid arthritis in clinical remission: High predictive values of total gray-scale and power doppler scores that represent residual synovial. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2014, 66(10):1576-1581.
- [9] Alamanos Y, Drosos AA. Epidemiology of adult rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev*, 2005, 4(3):130-136.
- [10] Ohrndorf S, Backhaus M. Musculoskeletal ultrasonography in patients with rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol*, 2013, 9(7):433-437.
- [11] Rednic N, Tamas MM, Rednic S, et al. Contrast-enhanced ultrasonography in inflammatory arthritis. *Med Ultrason*, 2011, 13(3):220-227.
- [12] Spinella A, Sandri G, Carpenito G, et al. The discrepancy between clinical and ultrasonographic remission in rheumatoid arthritis is not related to therapy or autoantibody status. *Rheumatol Int*, 2012, 32(12):3917-3921.
- [13] van der Heijde D. Remission by imaging in rheumatoid arthritis: Should this be the ultimate goal? *Ann Rheum Dis*, 2012, 71(Suppl 2):89-92.
- [14] Peluso G, Michelutti A, Bosello S, et al. Clinical and ultrasonographic remission determines different chances of relapse in early and long standing rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*, 2011, 70(1):172-175.
- [15] De Zordo T, Mlekusch SP, Feuchtner GM, et al. Value of contrast-enhanced ultrasound in rheumatoid arthritis. *Eur J Radiol*, 2007, 64(2):222-230.
- [16] Foltz V, Gandjbakhch F, Etchepare F, et al. Power Doppler ultrasound, but not low-field magnetic resonance imaging, predicts relapse and radiographic disease progression in rheumatoid arthritis patients with low levels of disease activity. *Arthritis Rheum*, 2012, 64(1):67-76.
- [17] 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.
- [18] Stramare R, Coran A, Faccineto A. MR and CEUS monitoring of patients with severe rheumatoid arthritis treated with biological agents: A preliminary study. *Radiol Med*, 2014, 119(6):422-431.
- [19] Colebatch AN, Edwards CJ, Østergaard M, et al. EULAR recommendations for the use of imaging of the joints in the clinical management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*, 2013, 72(6):804-814.
- [20] Suter LG, Fraenkel L, Braithwaite RS. Role of magnetic resonance imaging in the diagnosis and prognosis of rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2011, 63(5):675-688.
- [21] Song IH, Althoff CE, Hermann KG, et al. Knee osteoarthritis. Efficacy of a new method of contrast-enhanced musculoskeletal ultrasonography in detection of synovitis in patients with knee osteoarthritis in comparison with magnetic resonance imaging. *Ann Rheum Dis*, 2008, 67(1):19-25.
- [22] Qiu L, Jiang Y, Zhang L, et al. Ablation of synovial pannus using microbubble-mediated ultrasonic cavitation in antigen-induced arthritis in rabbits. *Rheumatol Int*, 2012, 32(12):3813-3821.
- [23] Brown AK, Quinn MA, Karim Z, et al. Presence of significant synovitis in rheumatoid arthritis patients with disease-modifying antirheumatic drug-induced clinical remission: Evidence from an imaging study may explain structural progression. *Arthritis Rheum*, 2006, 54(12):3761-3773.
- [24] Saleem B, Brown AK, Keen H, et al. Should imaging be a component of rheumatoid arthritis remission criteria? A comparison between traditional and modified composite remission scores and imaging assessments. *Ann Rheum Dis*, 2011, 70(5):792-798.
- [25] Kane D, Balint PV, Sturrock RD. Ultrasonography is superior to clinical examination in the detection and localization of knee joint effusion in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*, 2003, 30(5):966-971.
- [26] Gärtner M, Alasti F, Supp G, et al. Persistence of subclinical sonographic joint activity in rheumatoid arthritis in sustained clinical remission. *Ann Rheum Dis*, 2015, 74(11):2050-2053.
- [27] Dougados M, Devauchelle-Pensec V, Ferlet JF, et al. The ability of synovitis to predict structural damage in rheumatoid arthritis: A comparative study between clinical examination and ultrasound. *Ann Rheum Dis*, 2013, 72(5):665-671.
- [28] Backhaus M, Kamradt T, Sandrock D, et al. Arthritis of the finger joints: A comprehensive approach comparing conventional radiography, scintigraphy, ultrasound, and contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *Arthritis Rheum*, 1999, 42(6):1232-1245.
- [29] Wakefield RJ, Green MJ, Marzo-Ortega H, et al. Should oligoarthritis be reclassified? Ultrasound reveals a high prevalence of subclinical disease. *Ann Rheum Dis*, 2004, 63(4):382-385.
- [30] Szkudlarek M, Narvestad E, Klarlund M, et al. Ultrasonography of the metatarsophalangeal joints in rheumatoid arthritis: Comparison with magnetic resonance imaging, conventional radiography, and clinical examination. *Arthritis Rheum*, 2004, 50(7):2103-2112.
- [31] Colebatch AN, Edwards CJ, Østergaard M, et al. EULAR recommendations for the use of imaging of the joints in the clinical management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*, 2013, 72(6):804-814.
- [32] Mandl P, Naredo E, Wakefield RJ, et al. A systematic literature review analysis of ultrasound joint count and scoring systems to assess synovitis in rheumatoid arthritis according to the OMERACT filter. *J Rheumatol*, 2011, 38(9):2055-2062.