

超声对血清学阴性类风湿关节炎与骨性关节炎的鉴别诊断价值

庄芸芳 黄一楠 阮琴韵 刘新秀 陈玲 陈君敏 庄勇 陈树强

摘要 目的 探讨超声在血清学阴性的类风湿关节炎(SNRA)与骨性关节炎(OA)鉴别诊断中的应用价值。方法 回顾性分析以膝、肘、腕或近端指间关节疼痛为主诉的 70 例 SNRA 患者(SNRA 组)和 75 例 OA 患者(OA 组)的超声检查资料,比较两组骨侵蚀、滑膜增厚、滑膜血流信号等超声指标的差异。以临床诊断结果为标准,计算超声特征对 RA 的诊断效能。结果 本研究纳入 145 例患者,共检查 425 个关节,其中 OA 组检查关节 194 个,SNRA 组检查关节 231 个。两组间 0~1 级骨侵蚀中滑膜增厚程度、滑膜血流信号比较差异均有统计学意义(均 $P < 0.01$)。以临床随访 6 个月的诊断结果作为标准,2~3 级骨侵蚀判断 RA 的特异性为 93.33%,敏感性为 41.82%。结论 应用超声识别骨侵蚀、滑膜炎等对鉴别 SNRA 与 OA 有重要意义。

关键词 超声检查;血清学阴性;类风湿关节炎;骨侵蚀

[中图分类号]R445.1;R593.22

[文献标识码]A

Value of ultrasound in the differential diagnosis of seronegative rheumatoid arthritis and osteoarthritis

ZHUANG Yunfang, HUANG Yi'nan, RUAN Qinyun, LIU Xinxiu, CHEN Lin, CHEN Junmin, ZHUANG Yong, CHEN Shuqiang
Department of Ultrasound, the First Affiliated Hospital of Fujian Medical University, Fuzhou 350005, China

ABSTRACT Objective To explore the value of musculoskeletal ultrasound in the differential diagnosis of serologically negative rheumatoid arthritis (SNRA) and osteoarthritis (OA). **Methods** The ultrasound examination data of 70 patients with SNRA (SNRA group) and 75 patients with OA (OA group) with main complaints of knee, elbow, wrist, or proximal interphalangeal joint pain were retrospectively analyzed. The ultrasonic index differences such as bone erosion, synovial thickening and blood flow signals between the two groups were compared. Taking clinical diagnostic results as standard, the ultrasonic efficacy in the diagnosis of RA was calculated. **Results** A total of 425 joints were examined in 145 patients, including 194 joints in the OA group and 231 joints in the SNRA group. There were statistically significant differences in the degree of synovial thickening and synovial blood flow signals in 0~1 degree bone erosion between the two groups (all $P < 0.01$). Taking on the 6-month clinical follow-up diagnosis result as standard, the specificity and the sensitivity of 2~3 degree bone erosion to judge RA were 93.33%, 41.82%. **Conclusion** The use of ultrasound to identify bone erosion and synovitis is of great significance to distinguish SNRA from OA.

KEY WORDS Ultrasonography; Serologically negative; Rheumatoid arthritis; Bone erosion

目前,类风湿因子(rheumatoid factor, RF)、抗环瓜氨酸肽抗体(anti-cyclic peptide containing citrulline, 抗 CCP 抗体)等自身抗体对类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)的诊断具有重要的意义,但仍有部分 RA 患者血清中未测得相应的自身抗体。

Pratt 等^[1]将符合 RA 诊断标准但血清 RF、抗 CCP 抗体等均为阴性定义为血清学阴性的 RA (seronegative RA, SNRA)。此类患者在疾病早期诊断较为困难,易与骨性关节炎(osteoarthritis, OA)混淆,确诊需要长时间的随访观察,不利于 RA 的早期诊

治。除研究新的血清学指标之外,影像学上早期发现关节侵袭性病变亦是重要的检查手段。本研究通过分析SNRA与OA的超声特征,旨在为临床早期发现SNRA提供影像学依据。

资料与方法

一、临床资料

收集2017年7月至2019年9月我院疑诊为RA或OA患者145例,均以膝、肘、腕或近端指间关节肿痛为主诉就诊,病史1周~11个月。经6个月随访后根据临床诊断结果分为SNRA组70例和OA组75例。其中SNRA组男32例,女38例,年龄26~78岁,平均(48.6±7.4)岁,平均病程(5.3±2.2)个月;OA组男40例,女35例,年龄40~84岁,平均(55.6±8.5)岁,平均病程(3.7±1.7)个月。RA诊断符合2010年美国风湿病学会(ACR)和欧洲抗风湿病联盟(EULAR)诊断标准^[2]。OA诊断符合2010年EULAR诊断标准^[3]。纳入标准:①纳入RA患者均表现血清学抗体(RF、抗CCP抗体)阴性;②所有患者就诊时均行X线检查,有完整的检查资料。排除强直性脊柱炎、痛风、系统性红斑狼疮等其他风湿性疾病及外伤、感染等其他骨关节疾病。本研究经我院医学伦理委员会批准,入选者均知情同意。

二、仪器与方法

使用GE Logiq E 9彩色多普勒超声诊断仪,ML6-15-D探头,频率为6~15 MHz。采取常规检查体位,扫查方法依照《中国肌骨超声检查指南》^[4]。超声评估指标包括:①滑膜炎,根据滑膜与关节头的关系,按照Szkudlarek判定标准^[5]将滑膜增厚分为0~3级;②滑膜血流信号,按照Szkudlarek判定标准将滑膜血流信号分为0~3级;③骨侵蚀,按照OMERACT的标准^[6]判定骨侵蚀的有无,注意多方向、多象限寻找骨侵蚀,并按照Szkudlarek判定标准将骨侵蚀分为0~3级(表1);④腱鞘炎;⑤肌腱附着点炎。

于患者首次就诊时检测血清C-反应蛋白(CRP)和红细胞

沉降率(ESR)。CRP正常值为0~5 μg/L;ESR正常值为男性0~15 mm/h,女性为0~20 mm/h。

三、统计学处理

应用SPSS 17.0统计软件,计量资料以 $\bar{x}±s$ 表示,采用组间比较行 t 检验;计数资料以例表示,组间比较行 χ^2 检验或Fisher确切概率法。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

一、两组临床资料比较

本研究共检查425个关节,其中OA组194个,SNRA组231个。两组临床资料比较见表2。除年龄比较差异有统计学意义($P<0.05$),其余指标比较差异均无统计学意义。

二、超声表现

典型的骨侵蚀表现为横切面和纵切面均提示骨皮质亮线缺损,呈虫蚀样,常伴侵袭性滑膜(图1)。骨赘表现为关节边缘正常骨轮廓末端的骨性突起(图2)。

三、超声与X线检查比较

X线发现骨侵蚀关节20个(均为SNRA组),退行性变关节201个关节(OA组67个,SNRA组134个)。SNRA组超声和X线检出骨侵蚀分别为133个、20个;OA组超声和X线检出骨侵蚀分别为7个、0个。SNRA组、OA组中超声检出骨侵蚀数量均大于X线,差异均有统计学意义(均 $P=0.000$)。

四、两组超声指标比较及诊断效能

1.骨侵蚀:SNRA组与OA组的骨侵蚀数量比较,差异有统计学意义($\chi^2=136.59, P<0.0001$),见表3。以2~3级骨侵蚀作为判断RA标准,其诊断特异性为93.33%,敏感性为41.82%,阳性预测值为61.07%,阴性预测值为86.52%。

2.滑膜增生及血流信号:0~1级骨侵蚀者中,SNRA组共98个关节,OA组共187个关节,其滑膜增厚及滑膜血流情况见表4。SNRA组与OA组滑膜增厚关节数量比较,差异均有统计学意义

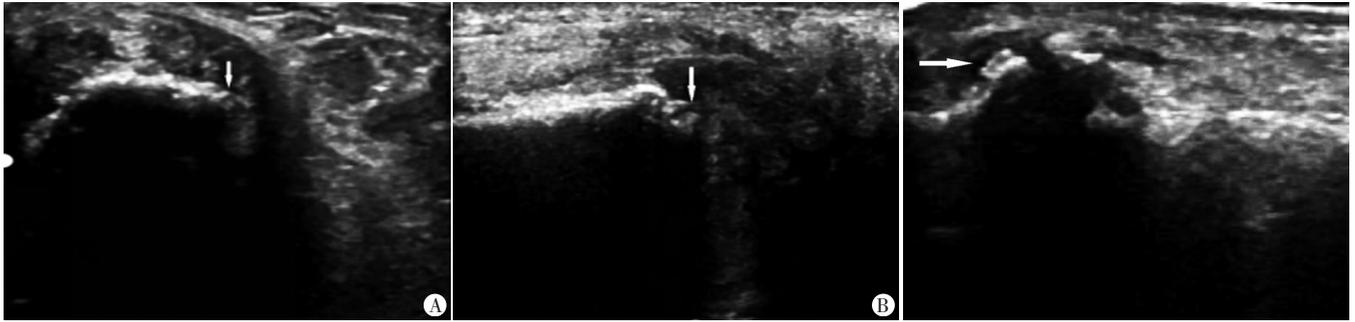
表1 Szkudlarek判定标准

分级	滑膜增生	滑膜血流信号	骨侵蚀
0级	未见增厚滑膜	滑膜内无彩色血流信号	骨面规则,回声连续
1级	可辨认的最小滑膜组织,即填充关节周围骨之间,不超过骨面最高点连线	滑膜内见少数星点状的彩色血流信号	骨面不规则,回声不连续,但纵、横切面均未见缺损
2级	滑膜组织增厚并超过骨面最高点连线,但不超过骨干	滑膜内见较多的短线状血流信号,但血流信号显示不超过滑膜1/2部位	纵、横切面均可见到骨面有缺损
3级	增厚的滑膜组织超过骨面最高点连线,并延伸超过一侧骨干	滑膜内丰富的树枝状及网状血流信号,血流信号显示超过滑膜1/2部位甚至血流贯穿滑膜两端	多个缺损导致骨组织破坏明显

表2 两组临床资料比较

组别	年龄(岁)	膝关节(个)	男/女(例)	肘关节(个)	腕关节(个)	PIP(个)	ESR(mm/h)	CRP(μg/L)
SNRA组	48.6±7.4	66	32/38	42	56	67	32.3±9.1	4.90±0.99
OA组	55.6±8.5	56	40/35	33	56	49	35.0±7.9	4.60±1.02
χ^2/t 值	5.12	0.83	0.84	0.85	0.01	2.49	1.90	1.78
P 值	0.00	0.36	0.36	0.36	0.93	0.12	0.06	0.07

PIP:近端指间关节;ESR:红细胞沉降率;CRP:C-反应蛋白



A:横切面右侧尺骨茎突见骨皮质不连续,见细小的虫蚀样改变(箭头示);B:纵切面可见小片状的骨质缺损(箭头示)

图1 典型SNRA骨侵蚀(2级)超声图像

($\chi^2=26.49, P<0.0001$)。OA组与SNRA组2~3级滑膜增厚的关节共162个,其不同滑膜血流分级关节数量比较差异有统计学意义($\chi^2=37.19, P=0.000$)。见图3。

在0~1级骨侵蚀中,若以2~3级滑膜增厚作为判断RA的标准,诊断敏感性为77.55%,特异性为54.01%,阳性预测值为46.91%,阴性预测值为82.11%;若以2~3级滑膜血流信号作为判断RA的标准,诊断敏感性为46.15%,特异性为75.48%,阳性预测值为61.22%,阴性预测值为62.57%。

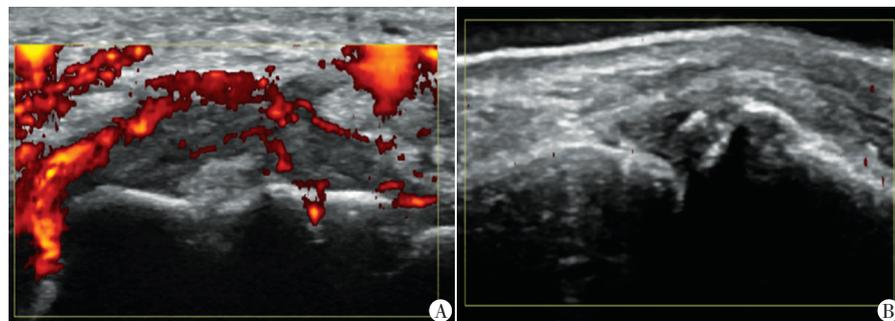
3. 腱鞘炎及肌腱附着点炎,SNRA组与OA组腱鞘炎和肌腱附着点炎情况比较差异均无统计学意义,见表3。

表3 SNRA组与OA组骨侵蚀、腱鞘炎和肌腱附着点炎情况 个

组别	骨侵蚀		腱鞘炎	肌腱附着点炎
	0~1级骨侵蚀	2~3级骨侵蚀		
SNRA组	98	133	145	151
OA组	187	7	138	142
χ^2 值	136.59		3.315	3.036
P值	<0.0001		0.069	0.082

表4 SNRA组与OA组0~1级骨侵蚀者滑膜增厚情况 个

组别	2~3级滑膜增厚		0~1级滑膜增厚
	0~1级滑膜血流	2~3级滑膜血流	
SNRA组	21	55	22
OA组	79	7	101



A:45岁男性SNRA患者,右第3近端指关节可见滑膜增厚(3级)及血流信号(3级);B:57岁女性OA患者,左第5近端指关节可见滑膜增厚(1级)及血流信号(0级)

图3 SNRA组与OA组0~1级骨侵蚀患者滑膜增生、血流信号情况

右第3近端指关节,骨皮质轮廓显示模糊,关节头软骨下骨皮质强回声消失,可见细小的骨性突起(箭头示)

图2 典型骨赘形成超声图像

讨论

目前SNRA是指符合2010年ACR和EULAR诊断标准,但血清学指标(主要为RF及抗CCP抗体)均呈阴性的RA^[1],占有RA患者的10%~30%。研究^[7]表明血清学阳性类风湿性关节炎(SPRA)和SNRA是由于不同的基因位点产生不同的表达产物,尽管SNRA患者不能在血清学中检出这些表达产物,但也会引起全身和局限性的免疫网络紊乱,因此SNRA的临床表现与SPRA相似,均以侵袭性的滑膜和骨质病变为主要特征,临床诊治同样以早期抗风湿治疗为原则。由于SNRA兼具RA的侵袭性和OA的血清隐匿性,往往误诊为OA。确诊SNRA需要经过漫长的观察窗口期,因此慢病管理的效果低于SPRA^[1,8-9]。近年来在风湿病诊疗领域,以MRI及超声为代表的检测软组织的影像学成为不可或缺的手段^[10-11],显著改善了慢病管理的效果。借助于高频探头,超声在发现滑膜炎及早期细小的骨皮质表面侵蚀方面的价值并不亚于MRI^[12]。本研究中OA和SNRA患者累计关节平均数较多,分布较广,常规以MRI进行判别并不现实,考虑到超声具有便捷的优势^[13],应用其鉴别RA与OA进而早期判断SNRA是一种理想的选择。

本研究发现骨侵蚀对SNRA的诊断有较高的特异性,但是敏感性稍差,这与抗CCP抗体诊断RA的诊断价值相似。本研究中X线仅发现其中20个骨侵蚀关节,充分表明X线对骨侵蚀的敏感性低于超声^[14]。本研究发现部分患者首诊即发现严重的骨侵蚀,表明该部分患者并非真正意义上的“早期”就诊。另一方面,由于可能存在就医依从性及前期治疗不规范的原因,部分以关节疼痛为主要临床表现的病例并不能完全纳入诊疗指南中,这也可能导致治疗的延误。笔者认为在条件许可的情况下,有必要进一步扩大超声检查的适应症及检查关节范围。Iqbal等^[15]研究表明,在常规的关节炎早期诊断中,15 min

的七关节超声检查法结果对SNRA和SPRA临床决策均有影响,进一步研究优

化检查策略可以确定该方法的值,以便更广泛地实施。但本研究中仅通过扫查自诉疼痛关节,对及早发现SNRA取得较好的效果,预期通过进一步优化流程,可以提高诊断的敏感性。

未能发现严重骨侵蚀的SNRA一直是临床诊断难点^[1],本研究结果表明SNRA组与OA组滑膜增厚关节的数量比较差异有统计学意义($P<0.05$)。同时2~3级滑膜增厚者中,两组间不同滑膜血流分级关节数量比较差异也有统计学意义($P<0.05$)。分析其原因,与两种疾病的发病历程有一定的关系,SNRA和SPRA共同的病理特点即具有肿瘤侵袭特征的滑膜血管翳贴附于软骨,使之缺氧、侵蚀,随后进一步侵入骨组织,引起骨组织炎症、坏死,而后钙化。而OA的发病则是由于软骨、骨皮质的退行性或损伤性的改变继发性地引起滑膜的水肿增厚。基于滑膜病变的这些特点,超声可以通过观察滑膜的灰阶及血流特点进一步提高诊断的敏感性。

由于肌腱炎、腱鞘炎等病变具有较大的非特异性,因此本研究纳入研究时剔除此类病变者,但实际上肌腱附着点炎和部分腱鞘炎也有助于关节炎性病变的诊断。考虑到SNRA与SPRA、OA累计关节的特点,本研究中分别选取了大、中、小关节作为研究对象以匹配发病关节分布,同时由于近端指尖关节、掌指关节、跖趾关节等有明显疾病谱特征,因此本研究未纳入上述关节。在RA(包括SNRA)的诊断及治疗过程中有很多复杂的问题需要综合考虑,如诊断不明前的对症治疗、不规范治疗、非甾体类药物滥用等,这些情况给风湿科和超声科同样带来很多的困扰,因此需要更细致超声检查。

综上所述,应用超声识别骨侵蚀、滑膜炎等对鉴别SNRA与OA有重要意义。

参考文献

- [1] Pratt AG, Isaacs JD. Seronegative rheumatoid arthritis: pathogenetic and therapeutic aspects [J]. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 2014, 28(4): 651-659.
- [2] Funovits J, Aletaha D, Bykerk V, et al. The 2010 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism classification criteria for rheumatoid arthritis: methodological report phase I [J]. *Ann Rheum Dis*, 2010, 69(9): 1589-1595.
- [3] Zhang W, Doherty M, Peat G, et al. EULAR evidence-based recommendations for the diagnosis of knee osteoarthritis [J]. *Ann Rheum Dis*, 2010, 69(3): 483-489.
- [4] 中国医师协会超声医师分会. 中国肌骨超声检查指南[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2017: 28-29.
- [5] Szkudlarek M, Court-Payen M, Jacobsen S, et al. Interobserver agreement in ultrasonography of the finger and toe joints in rheumatoid arthritis [J]. *Arthritis Rheum*, 2003, 48(4): 955-962.
- [6] Wakefield RJ, Balint PV, Szkudlarek M, et al. Musculoskeletal ultrasound including definitions for ultrasonographic pathology [J]. *J Rheumatol*, 2005, 32(12): 2485-2487.
- [7] Han B, Diogo D, Eyre S, et al. Fine mapping seronegative and seropositive rheumatoid arthritis to shared and distinct HLA alleles by adjusting for the effects of heterogeneity [J]. *Am J Hum Genet*, 2014, 94(4): 522-532.
- [8] Coffey CM, Crowson CS, Myasoedova E, et al. Evidence of diagnostic and treatment delay in seronegative rheumatoid arthritis: missing the window of opportunity [J]. *Mayo Clin Proc*, 2019, 94(11): 2241-2248.
- [9] Nikiphorou E, Sjowall C, Hannonen P, et al. Long-term outcomes of destructive seronegative (rheumatoid) arthritis—description of four clinical cases [J]. *BMC Musculoskelet Disord*, 2016, 17(1): 246.
- [10] Schmidt T, Najm A, Mussawy H, et al. General synovitis score and immunologic synovitis score reflect clinical disease activity in patients with advanced stage rheumatoid arthritis [J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 8448.
- [11] Eshed I, Hermann KA, Zejden A, et al. Imaging to differentiate the various forms of seronegative arthritis [J]. *Semin Musculoskelet Radiol*, 2018, 22(2): 189-196.
- [12] Terslev L, Christensen R, Aga AB, et al. Assessing synovitis in the hands in patients with rheumatoid arthritis by ultrasound: an agreement study exploring the most inflammatory active side from two Norwegian trials [J]. *Arthritis Res Ther*, 2019, 21(1): 166.
- [13] Østergaard M, Peterfy CG, Bird P, et al. The OMERACT rheumatoid arthritis magnetic resonance imaging (MRI) scoring system: updated recommendations by the OMERACT MRI in arthritis working group [J]. *J Rheumatol*, 2017, 44(11): 1706-1712.
- [14] Humphreys JH, Verstappen SM, Scire CA, et al. How do we classify rheumatoid arthritis in established disease—can we apply the 2010 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism classification criteria? [J]. *J Rheumatol*, 2014, 41(12): 2347-2351.
- [15] Iqbal K, Lendrem DW, Hargreaves B, et al. Routine musculoskeletal ultrasound findings impact diagnostic decisions maximally in autoantibody-seronegative early arthritis patients [J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2019, 58(7): 1268-1273.

(收稿日期: 2020-09-28)