

超声造影定量参数联合血清学指标评估克罗恩病炎症活动度的临床价值

陈芋利 刘榴 游勤霞

摘要 目的 探讨超声造影定量参数联合血清学指标评估克罗恩病(CD)炎症活动度的临床价值。方法 选取于我院就诊的 CD 患者 95 例,依据是否处于炎症活动期分为炎症活动期组 67 例和非炎症活动期组 28 例,比较两组超声造影定量参数[达峰时间(TTP)、上升时间(RT)、峰值强度(PI)]和血清学指标[血清微小 RNA-223(miR-223)、白细胞介素 6(IL-6)]的差异。绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析超声造影定量参数、血清学指标单独及联合应用对 CD 炎症活动度的评估价值。结果 与非炎症活动期组比较,炎症活动期组 TTP、RT 均减低,PI 及血清 miR-223、IL-6 均增高,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。ROC 曲线分析显示,TTP、RT、PI、血清 miR-223、IL-6 单独及联合应用评估 CD 炎症活动度的曲线下面积分别为 0.735、0.703、0.796、0.858、0.805、0.962,灵敏度、特异度分别为 100%、97.0%、80.6%、73.1%、50.7%、97.0% 和 50.0%、46.4%、67.9%、89.3%、100%、96.4%。结论 超声造影定量参数联合血清学指标评估 CD 炎症活动度具有较高的临床价值。

关键词 超声检查;造影剂;微小 RNA-223;白细胞介素 6;克罗恩病;炎症活动度
[中图分类号]R445.1;R735.7 [文献标识码]A

Clinical value of contrast-enhanced ultrasound quantitative parameters combined with serum indexes in the evaluation of inflammatory activity in Crohn's disease

CHEN Yuli, LIU Liu, YOU Qinxia

Health Management Center, the Third People's Hospital of Chengdu, Chengdu 610014, China

ABSTRACT **Objective** To explore the clinical value of contrast-enhanced ultrasound quantitative parameters combined with serum indexes in the evaluation of inflammatory activity in Crohn's disease (CD). **Method** A total of 95 patients with CD who visited our hospital were selected and divided into inflammatory active phase group (67 cases) and non-inflammatory active phase group (28 cases) according to whether they were in the inflammatory active phase. The differences of contrast-enhanced ultrasound quantitative parameters [time to peak (TTP), rise time (RT), peak intensity (PI)] and serum indexes (miR-223, IL-6) were compared between the two groups. Receiver operating characteristic (ROC) curve was drawn to analyze the value of contrast-enhanced ultrasound quantitative parameters, serum indexes applied alone and their combination in evaluating the inflammatory activity in CD. **Results** Compared with the non-inflammatory active phase group, the inflammatory active group showed a decreasing in TTP and RT, and an increasing in PI and serum miR-223, IL-6, with statistical significance (all $P < 0.05$). ROC curve analysis showed that the area under the curve of TTP, RT, PI, serum miR-223, IL-6, and their combined application for evaluating inflammation activity in CD were 0.735, 0.703, 0.796, 0.858, 0.805, and 0.962. The sensitivity and specificity were 100.0%, 97.0%, 80.6%, 73.1%, 50.7%, 97.0% and 50.0%, 46.4%, 67.9%, 89.3%, 100%, 96.4%, respectively. **Conclusion** The combination of contrast-enhanced ultrasound quantitative parameters and serum indexes has high evaluation value for CD inflammation activity.

KEY WORDS Ultrasonography; Contrast agent; MicroRNA-223; Interleukin-6; Crohn's disease; Inflammation activity

克罗恩病(Crohn's disease, CD)是一种消化道慢性、复发性和非特异性的炎症病变,可累及全消化道,近年来该病在我国的发病率呈逐渐上升趋势。CD的临床表现主要为腹部肿块、腹泻、腹痛、便血等,部分患者还可能伴有关节肿痛、口腔溃疡、贫血、发热、营养不良等症状,甚至出现消化道出血、肠梗阻。CD的发病特征是缓解期和炎症活动期相互交替,因此评估其炎症活动度十分重要。超声具有性价比高、无辐射、无创等优点,随着超声造影定量分析技术的发展,定量参数能够客观反映组织的血流灌注情况,在评估CD的炎症活动度中具有较高的灵敏度和特异度^[1]。微小RNA-223(miR-223)是RNA的表达因子,能够反映肠道病变的炎症情况。研究^[2]表明,血清miR-223与溃疡性结肠炎的发病相关。白细胞介素6(IL-6)是促炎细胞因子,在诊断CD消化道黏膜损伤中具有重要作用。本研究旨在探讨超声造影定量参数联合血清学指标对CD炎症活动度的评估价值。

资料与方法

一、研究对象

选取2020年1月至2022年12月于我院就诊的CD患者95例,男70例,女25例,年龄18~40岁,平均(28.82±6.63)岁;均经临床及影像学检查诊断为CD,且经病理结果证实,符合《炎症性肠病诊断与治疗的共识意见(2018年·北京)》^[3]中相关诊断标准。排除标准:①恶性肿瘤、风湿免疫系统疾病、感染性疾病及慢性消耗性疾病;②长期使用免疫抑制剂,对超声造影剂有禁忌症;③妊娠期、哺乳期妇女。以克罗恩病活动指数(Crohn's disease activity index, CDAI)≥150分判为炎症活动,将95例患者分为炎症活动期组67例和非炎症活动期组28例,其中炎症活动期组男50例,女17例,年龄18~40岁,平均(28.93±6.45)岁,病变位于回肠末端28例,结肠10例,回结肠29例;非炎症活动期组男20例,女8例,年龄18~39岁,平均(28.57±7.16)岁;病变位于回肠末端10例,结肠5例,回结肠13例。两组性别、年龄、病变部位比较差异均无统计学意义。本研究经我院医学伦理会批准,所有患者或家属均签署知情同意书。

二、仪器与方法

1. 超声检查:使用GE Logiq E9彩色多普勒超声诊断仪,9L线阵探头,频率6.0~9.0 MHz。患者检查前1 d嘱其流质饮食,禁食至少8 h,检查前45 min内口服10% 常温甘露醇水溶液2000 ml。患者取仰卧位,先行

常规超声检查,发现病变肠管后行超声造影检查,采用仪器自带的高保真调幅造影模式,增益16 dB,机械指数0.16,深度6.0 cm。使用配制好的造影剂(SonoVue,意大利Bracco公司)混悬液2 ml经患者外周静脉团注,尾随5 ml生理盐水冲管,连续观察2 min并保存动态图像。应用仪器自带的定量分析软件沿肠壁轮廓勾画感兴趣区(ROI),面积≥2 cm²,自动生成时间-强度曲线(time-intensity curve, TIC),获取峰值强度(PI);再进入Sonoliver工作站调取超声造影动态图像,选取分析区(目标ROI)及参考区(全层肠壁),面积均≥2 cm²,拟合优度均>75%,获取达峰时间(TTP)、上升时间(RT),上述参数测量时均重复选取2次ROI,测量4次取平均值。

2. 实验室检查:抽取患者空腹静脉血10 ml,离心取上清液置于EP管中,-80℃保存。提取血清总RNA,检测吸光度值,取总RNA 2 μg合成cDNA,使用德国罗氏公司的Transcriptor First Stand cDNA Synthesis Kit反转录试剂盒,将cDNA置于PCR扩增仪进行扩增;miR-223相对表达量采用2^{-ΔΔCt}表示。使用全自动化学发光免疫分析仪检测IL-6。

三、统计学处理

应用SPSS 22.0统计软件,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用*t*检验。绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析超声造影定量参数、血清学指标单独及联合应用对CD炎症活动度的评估价值。*P*<0.05为差异有统计学意义。

结 果

一、两组超声造影定量参数比较

与非炎症活动期组比较,炎症活动期组TTP、RT均减低,PI增高,差异均有统计学意义(均*P*<0.001)。见表1和图1。

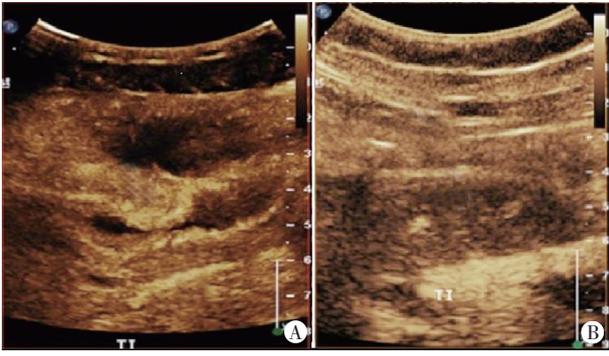
二、两组血清学指标比较

炎症活动期组和非炎症活动期组血清miR-223、IL-6分别为2.53±0.55和1.79±0.42、(18.42±5.64)pg/ml和(10.48±3.22)pg/ml,差异均有统计学意义(均*P*<0.001)。

表1 两组超声造影定量参数比较($\bar{x} \pm s$)

组别	TTP(s)	RT(s)	PI(dB)
炎症活动期组	7.25±2.03	6.08±1.68	22.79±3.43
非炎症活动期组	9.36±2.77	7.44±2.19	18.58±3.88
<i>t</i> 值	5.110	5.209	5.246
<i>P</i> 值	<0.001	<0.001	<0.001

TTP:达峰时间;RT:上升时间;PI:峰值强度



A: 炎症活动期组患者(男, 38岁)超声造影图; B: 非炎症活动期组患者(男, 34岁)超声造影图

图1 两组超声造影图

三、ROC 曲线分析

ROC 曲线分析显示, TTP、RT、PI、血清 miR-223、IL-6 单独及联合应用评估 CD 炎症活动度的曲线下面积分别为 0.735 (95% 可信区间: 0.621~0.850)、0.703 (95% 可信区间: 0.583~0.824)、0.796 (95% 可信区间: 0.695~0.898)、0.858 (95% 可信区间: 0.782~0.934)、0.805 (95% 可信区间: 0.712~0.899)、0.962 (95% 可信区间: 0.950~0.988)。见表 2 和图 2。

表2 超声造影定量参数、血清学指标单独及联合应用评估 CD 炎症活动度的 ROC 曲线分析

方法	截断值	灵敏度 (%)	特异度 (%)	约登指数	曲线下面积及其 95% 可信区间	P 值
TTP	11 s	100	50.0	0.500	0.735(0.621-0.850)	<0.001
RT	8.5 s	97.0	46.4	0.434	0.703(0.583-0.824)	0.002
PI	20.5 dB	80.6	67.9	0.485	0.796(0.695-0.898)	<0.001
血清 miR-223	2.19	73.1	89.3	0.624	0.858(0.782-0.934)	<0.001
血清 IL-6	15.82 pg/ml	50.7	100	0.507	0.805(0.712-0.899)	<0.001
联合应用	-	97.0	96.4	0.934	0.962(0.950-0.988)	<0.001

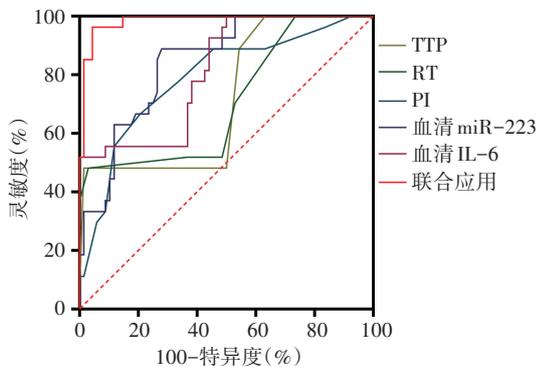


图2 超声造影定量参数、血清学指标单独及联合应用评估 CD 炎症活动度的 ROC 曲线图

讨 论

评估炎症活动度在 CD 的治疗和随访中十分重要, 对后续临床决策具有重要参考价值。CDAI 是用于

评估克罗恩病患者疾病活动度和严重程度的临床评分系统, 包括患者的症状、体征、实验室检查和治疗项目等方面, 目前已广泛用于临床。临床医师根据 CDAI 可以判断 CD 患者的疾病活动度和严重程度, 从而制定相应的治疗方案。超声具有无创、无辐射、重复性好、操作简便等优势, 能够准确观察 CD 患者的炎症活动程度^[4-5]。文献^[6-7]报道, 超声造影可准确反映 CD 患者炎症活动度, 且具有较高的灵敏度(81%), 但特异度仅 63%, 无法满足临床需求。本研究旨在探讨超声造影定量参数联合血清学指标对 CD 炎症活动度的评估价值。

庄楠等^[8]研究显示, 当 CD 患者处于炎症活动期时, 其病变肠壁局部炎症浸润, 导致肠壁微循环灌注和新生血管增加, 以及毛细血管扩张, 此时超声表现为肠壁阶段性不规则增厚, 且血供增多, 超声造影定量分析能够准确反映病灶的血流灌注情况。本研究表明 CD 患者处于炎症活动期时, 其病变肠壁受到炎症因子的刺激, 会产生新的微血管网, 导致造影剂从进入病变组织到达峰时间缩短, 血流灌注量也明显增多。TTP 是超声造影期间 ROI 内造影剂从进入至其达到峰值强度的时间; RT 是超声造影期间 ROI 内增强水平从峰值强度 10% 上升到峰值强度 90% 的时间; PI 是超声造影期间最大信号强度, 能够反映最大血流灌注量^[9]。本研究 ROC 曲线分析显示, TTP、RT、PI 评估 CD 炎症活动度的 AUC 分别为 0.735、0.703、0.796, 提示超声造影定量参数对 CD 炎症活动度均有一定的评估价值。与王伟力等^[10]研究结果相似。

血清学指标可以直接反映 CD 患者炎症活动情况, Kalla 等^[11]研究显示 CD 患者外周血或组织中的 miR-223 与健康人群存在差异, 有助于评估其炎症活动, 且 miR-223 可能与炎症反应有关。此外, 在 CD 的发病过程中, IL-6 会使肠黏膜发生微循环障碍、增强上细胞的通透性、激活核因子- κ B 通路等^[12]。研究^[13]显示, 炎症活动期 CD 患者血清 IL-6 升高。本研究结果显示, 炎症活动期组血清 miR-223、IL-6 均高于非炎症活动期组, 差异均有统计学意义(均 $P < 0.001$)。与杨莉丽等^[14]研究结果相似。分析其机制: 炎症活动期间, 由于免疫系统的激活和炎症反应的增加, miR-223、IL-6 等促炎细胞因子也会相应升高, 该变化对于评估 CD 病情及指导临床治疗均有重要意义。本研究

ROC 曲线分析显示,血清 miR-223 和 IL-6 评估 CD 炎症活动度的 AUC 分别为 0.858、0.805,提示血清 miR-223 和 IL-6 对 CD 炎症活动度具有一定的评估价值。

本研究进一步将超声造影定量参数与血清学指标联合应用评估 CD 炎症活动度,结果显示其曲线下面积为 0.962,灵敏度和特异度分别为 97.0%、96.4%。提示超声造影定量参数联合血清学指标评估 CD 炎症活动度的价值更高。

综上所述,超声造影定量参数联合血清学指标对 CD 炎症活动度具有较高的评估价值。但本研究样本量相对较小,且未分析超声造影定量参数和血清学指标对 CD 患者预后的价值,有待今后进一步行大样本、多中心研究深入探讨。

参考文献

- [1] Costa-Santos C, Magro F, Caldeira P, et al. Concordance between clinical activity scores and ultrasonography in Crohn's disease[J]. *J Crohn's Colitis*, 2022, 16(2):298-305.
- [2] 王梅叶,冯彩团,符春梅. 溃疡性结肠炎患者血清 I-FABP、miR-223、IRF5 的表达水平及意义[J]. *临床和实验医学杂志*, 2022, 21(7):719-722.
- [3] 中华医学会消化病学分会炎症性肠病学组. 炎症性肠病诊断与治疗的共识意见(2018年·北京)[J]. *中国实用内科杂志*, 2018, 38(9):796-813.
- [4] Ferrante M, Castiglione F, Scarpa M, et al. Ultrasound for assessing inflammatory bowel disease activity: a systematic review and Meta-analysis[J]. *J Crohn's Colitis*, 2022, 16(1):142-152.
- [5] Mooiweer E, van der Meulen-de Jong AE, Fidder HH, et al. Bowel wall thickness assessed by ultrasound correlates with fecal calprotectin in patients with suspected inflammatory bowel disease[J]. *Scandi J Gastroenterol*, 2022, 57(2):177-182.
- [6] Migaleddu V, Scanu AM, Quaia E, et al. Contrast-enhanced ultrasonographic evaluation of inflammatory activity in Crohn's disease[J]. *Gastroenterology*, 2009, 137(1):43-52.
- [7] Ripollés T, Martínez-Pérez MJ, Blanc E, et al. Contrast-enhanced ultrasound(CEUS) in Crohn's disease: technique, image interpretation and clinical applications[J]. *Insights Imaging*, 2011, 2(6):639-652.
- [8] 庄楠,李文波,朱庆莉,等. 经腹部超声在克罗恩术后复发及合并症中的诊断价值[J]. *中华医学超声杂志(电子版)*, 2019, 16(3):232-236.
- [9] Tafarel JR, Braga T, Carvalho PA, et al. Detection of intestinal inflammation in Crohn's disease using contrast-enhanced ultrasound imaging compared with magnetic resonance enterography and fecal calprotectin levels[J]. *Abdomin Radiol*, 2022, 47(1):355-362.
- [10] 王伟力,程文捷,文艳玲,等. 超声造影定量分析评估克罗恩病炎症活动程度的应用价值[J]. *中华医学超声杂志(电子版)*, 2019, 16(12):949-955.
- [11] Kalla R, Ventham NT, Kennedy NA, et al. MicroRNAs: new players in IBD[J]. *Gut*, 2015, 64(3):504-517.
- [12] Mavropoulou E, Mechie NC, Knoop R, et al. Association of serum interleukin-6 and soluble interleukin-2-receptor levels with disease activity status in patients with inflammatory bowel disease: a prospective observational study[J]. *PLoS One*, 2020, 15(5):e0233811.
- [13] 马继荣,沈薇,顾怡,等. 粪钙卫蛋白、C反应蛋白、白介素-6 在诊断克罗恩病患者消化道黏膜损伤状态中的价值[J]. *上海交通大学学报(医学版)*, 2022, 42(3):331-336.
- [14] 杨莉丽,江丹玲,陈文科,等. 克罗恩病患者血清总 25 羟维生素 D 及细胞因子水平表达与疾病活动指数的相关性研究[J]. *现代检验医学杂志*, 2022, 37(1):195-198.

(收稿日期:2023-11-28)