

超声联合血清学指标对强直性脊柱炎外周附着点病变的诊断价值

李世臻 王 丽 亓晓敏 刘金峰

摘要 目的 探讨超声联合血清学指标红细胞沉降率(ESR)、细胞核因子 κ B 受体活化因子配基(RANKL)、护骨素(OPG)在强直性脊柱炎(AS)外周附着点病变诊断中的临床应用价值。方法 选取 AS 患者 34 例(观察组)和健康体检者 30 例(对照组),两组均行超声和血清学检查,比较两组外周附着点病变检出率、附着点病变分布情况,以及 ESR、RANKL、OPG 和格拉斯哥超声附着点炎评分系统(GUESS)评分的差异。分析 ESR、RANKL、OPG 与外周附着点病变超声表现的相关性;绘制受试者工作特征(ROC)曲线评估 ESR、RANKL、OPG、GUESS 评分及四项联合诊断 AS 外周附着点病变的价值。结果 观察组检出附着点病变 205 个,其中骨赘(25.37%)最常见,其次为滑囊炎(23.41%)、肌腱增厚(20.98%)、骨侵蚀(12.20%)、关节腔积液(11.71%);对照组检出附着点病变 41 个,其中肌腱增厚(53.66%)最常见,其次为骨赘(34.15%)、滑囊炎(9.76%)。观察组 ESR、RANKL、GUESS 评分均高于对照组,OPG 低于对照组,差异均有统计学意义(均 $P < 0.001$)。相关性分析显示,ESR、RANKL 与滑囊炎、关节腔积液均呈正相关(均 $P < 0.05$),OPG 与滑囊炎、关节腔积液、骨侵蚀、骨赘、血流信号均呈负相关(均 $P < 0.05$)。ROC 曲线分析显示,ESR、RANKL、OPG、GUESS 评分及四项联合诊断 AS 外周附着点病变的曲线下面积分别为 0.773、0.778、0.774、0.833、0.955,联合诊断的曲线下面积高于各指标单独诊断(均 $P < 0.05$)。结论 超声联合 ESR、RANKL、OPG 在 AS 外周附着点病变诊断中具有较高的临床应用价值。

关键词 超声检查;红细胞沉降率;细胞核因子 κ B 受体活化因子配基;护骨素;强直性脊柱炎,外周附着点病变 [中图分类号]R445.1;R593.23 [文献标识码]A

Diagnostic value of ultrasound combined with serological indexes in peripheral enthesopathy of ankylosing spondylitis

LI Shizhen, WANG Li, QI Xiaomin, LIU Jinfeng

Department of Laboratory, the Eighth People's Hospital of Ji'nan, Ji'nan 271104, China

ABSTRACT Objective To explore the clinical application value of ultrasound combined with serological indexes including erythrocyte sedimentation rate (ESR), receptor activator of nuclear factor κ B ligand (RANKL) and osteoprotegerin (OPG) in the diagnosis of peripheral enthesopathy in ankylosing spondylitis (AS). **Methods** A total of 34 AS patients (observation group) and 30 healthy subjects (control group) were selected, both groups underwent ultrasound and serological examinations to evaluate the detection rate of enthesopathy, the distribution of peripheral enthesopathy was observed, and the differences of ESR, RANKL, OPG and Glasgow ultrasound enthesitis scoring system (GUESS) score between the two groups were compared. The correlation between ESR, RANKL, OPG and ultrasonic manifestation of peripheral enthesopathy was analyzed. Receiver operating characteristic (ROC) curve was drawn to evaluate the value of ESR, RANKL, OPG, GUESS score and the combination of the four in diagnosing peripheral enthesopathy of AS. **Results** There were 205 enthesopathy detected in the observation group, among which osteophyte lesions (25.37%) were the most common, followed by bursitis (23.41%), tendon thickening (20.98%), bone erosion (12.20%), and joint effusion (11.71%). There were 41 enthesopathy detected in the control group, among which tendon thickening (53.66%) was the most common, followed by osteophytes (34.15%) and bursitis (9.76%). The ESR, RANKL and GUESS score of the observation group were higher than those of the control group, and the OPG was lower than that of the control group, the differences were statistically significant (all $P < 0.001$). Correlation analysis showed that ESR

and RANKL were positively correlated with bursitis and joint effusion (all $P < 0.05$), OPG was negatively correlated with bursitis, joint effusion, bone erosion, osteophyte and blood flow signal (all $P < 0.05$). ROC curve analysis showed that the area under the curve of ESR, RANKL, OPG, GUESS score, and the combination of the four in diagnosing peripheral enthesopathy of AS were 0.773, 0.778, 0.774, 0.833, and 0.955, respectively. The area under the curve of combined diagnosis was higher than that of individual diagnosis of each index (all $P < 0.05$). **Conclusion** Ultrasound combined with ESR, RANKL and OPG has high clinical value in the diagnosis of peripheral enthesopathy of AS.

KEY WORDS Ultrasonography; Erythrocyte sedimentation rate; Receptor activator of nuclear factor κ B ligand; Osteoprotegerin; Ankylosing spondylitis, peripheral enthesopathy

目前,我国强直性脊柱炎(ankylosing spondylitis, AS)发病率约为 0.25%~0.50%,好发于 13~31 岁的青壮年人群,且男性发病率高于女性^[1]。临床对 AS 的发病机制尚未明确,认为其可能与遗传、环境、感染、免疫等因素有关。AS 早期无任何临床症状,随着病情进展可累及脊柱、骶髂关节,引起炎性腰痛、脊柱强直、活动困难,甚至并发眼部、肾脏及肺部病变。因此,尽早诊治有利于控制病情发展是改善预后,具有重要意义。目前病变部位的组织学检查是诊断 AS 的金标准,但由于临床工作限制和医学伦理学要求较难获得患者附着点标本,因此多通过体格检查发现附着点疼痛、肿胀、压痛等症状诊断附着点炎。然而体格检查的检出率相对较低,临床表现不明显者较难检出。研究^[2]发现,超声可用于 AS 患者外周附着点检查,能敏感地探查肌腱端异常。另外,红细胞沉降率(erythrocyte sedimentation rate, ESR)、细胞核因子 κ B 受体活化因子配基(receptor activator of nuclear factor κ B ligand, RANKL)、护骨素(osteoprotegerin, OPG)在 AS 患者中均可能呈异常表达,且会随附着点病变严重程度而发生变化^[3]。本研究旨在探讨超声联合 ESR、RANKL、OPG 在 AS 患者外周附着点病变中的诊断价值。

资料与方法

一、研究对象

选取 2018 年 5 月至 2020 年 6 月我院收治的 AS 患者 34 例(观察组)和同期健康体检者 30 例(对照组),观察组中男 20 例,女 14 例,年龄 19~55 岁,平均(35.12±5.25)岁;对照组中男 16 例,女 14 例,年龄 20~54 岁,平均(35.09±5.19)岁。纳入标准:①超声和实验室检查资料均完整;②近 3 个月内未行生物制剂或糖皮质激素类药物;③ AS 患者符合《强直性脊柱炎诊疗规范》中的诊断标准^[3],Bath AS 病情活动指数 ≥ 4 分。排除恶性肿瘤和严重风湿性疾病患者。两组一般资料

比较差异均无统计学意义。本研究经我院医学伦理委员会批准,所有患者均知情同意。

二、仪器与方法

1. 超声检查:使用 GE Logiq E 9 彩色多普勒超声诊断仪,探头频率 6~12 MHz。所有受检者均于入院 3 d 内行超声检查,检查时取仰卧位或坐位,膝关节屈曲 30°,下肢伸展,探查双侧股四头肌肌腱止点、股骨和胫骨内外踝肌腱附着点、髌韧带起止点;再取仰卧位,双足屈曲 90°,悬空置于床边缘,探查跖底筋膜、跟腱止点。常规超声测量肌腱厚度和附着部位肌腱厚度,观察有无滑膜炎、关节腔积液、骨侵蚀、骨赘及血流信号,每个部位均行纵向、横向扫查。使用格拉斯哥超声附着点炎评分系统(Glasgow ultrasound enthesitic scoring system, GUESS)^[4]评估所有受检者双侧股四头肌肌腱止点、股骨和胫骨内外踝肌腱附着点、髌韧带起止点、跖底筋膜、跟腱止点等部位的肌腱厚度、滑膜炎、关节腔积液、骨侵蚀、骨赘及血流信号等情况。发现病变记 1 分,未发现病变记 0 分,得分越高表示病变越严重。上述操作均由同一具有丰富经验的超声医师完成。

2. 血清学指标检测:所有受检者均于入院 3 d 内抽取空腹肘静脉血 3 ml,离心处理,使用 Sed Rate Timer 20 血沉仪检测 ESR (Westergren 法),男性 > 15 mm/h 为阳性,女性 > 20 mm/h 为阳性;RANKL、OPG 均采用酶联免疫吸附法检测,试剂盒由捷克 Bio Vendor 公司提供。所有操作均严格遵循说明书。

3. 观察指标:①比较两组外周附着点病变检出率;②观察两组外周附着点病变分布情况;③比较两组 ESR、RANKL、OPG 和 GUESS 评分的差异。

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;计数资料以频数或率表示,采用 χ^2 检验。相关性分析采用 Spearman 相关分析法;绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析诊断效能,曲线下面积(AUC)比较采用 Z 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

一、两组外周附着点病变检出情况

观察组检出外周附着点病变 205 个,对照组检出外周附着点病变 41 个;两组不同部位外周附着点病变检出数量比较差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。见表 1。观察组外周附着点病变中以骨赘(52/205, 25.37%)最常见,其次为滑囊炎(48/205, 23.41%)、肌腱

增厚(43/205, 20.98%)、骨侵蚀(25/205, 12.20%)、关节腔积液(24/205, 11.71%);对照组外周附着点病变中以肌腱增厚(22/41, 53.66%)最常见,其次为骨赘(14/41, 34.15%)、滑囊炎(4/41, 9.76%)。见表 2 和图 1。

二、两组 GUESS 评分及 ESR、RANKL、OPG 比较

观察组 GUESS 评分、ESR、RANKL 均高于对照组,OPG 低于对照组,差异均有统计学意义(均 $P < 0.001$)。见表 3。

表 1 两组外周附着点病变检出情况比较

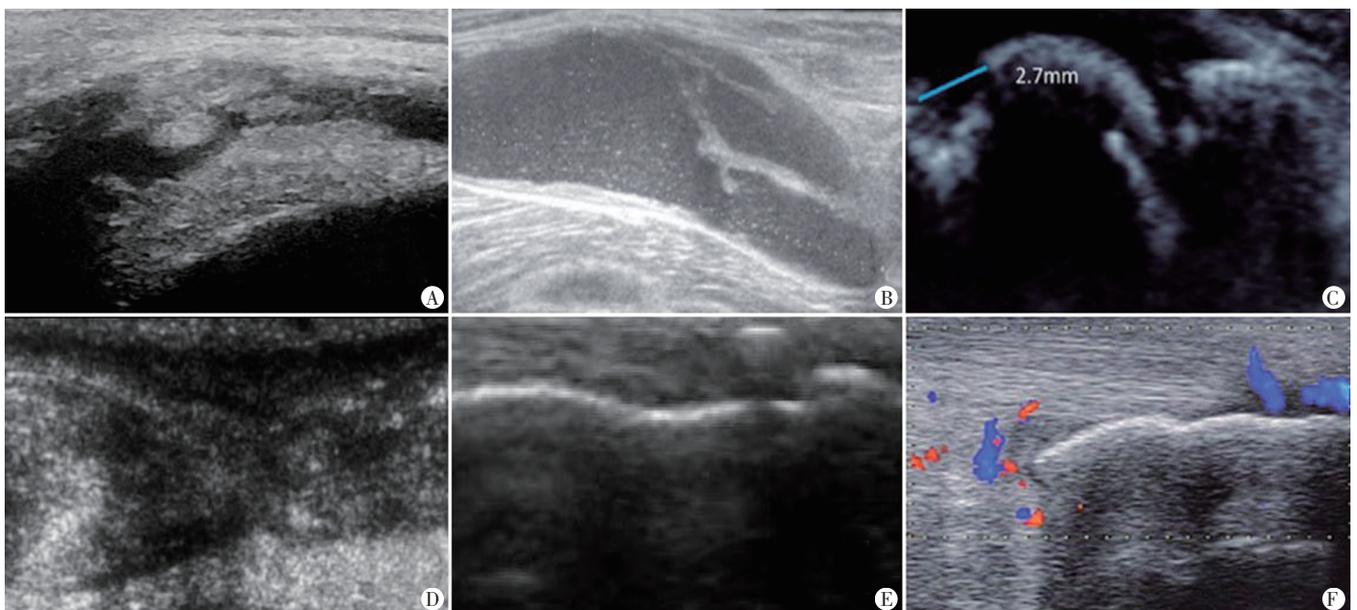
个

组别	股四头肌肌腱止点	股骨和胫骨内外踝肌腱附着点	髌韧带起止点	跟腱止点	跖底筋膜
观察组(205)	36	30	41	58	40
对照组(41)	16	3	4	12	6
χ^2 值	7.366	21.810	30.348	30.497	130.330
P值	0.007	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表 2 两组外周附着点病变超声表现比较

个

组别	滑囊炎	关节腔积液	骨侵蚀	肌腱增厚	骨赘	血流信号	合计
观察组	48	24	25	43	52	13	205
股四头肌肌腱止点	15	14	0	1	6	0	36
股骨和胫骨内外踝肌腱附着点	0	10	7	3	8	2	30
髌韧带起止点	21	0	5	6	8	1	41
跟腱止点	7	0	12	13	18	8	58
跖底筋膜	5	0	1	20	12	2	40
对照组	4	0	0	22	14	1	41
股四头肌肌腱止点	3	0	0	7	6	0	16
股骨和胫骨内外踝肌腱附着点	0	0	0	3	0	0	3
髌韧带起止点	1	0	0	2	1	0	4
跟腱止点	0	0	0	8	3	1	12
跖底筋膜	0	0	0	2	4	0	6



A:滑囊炎;B:关节腔积液;C:骨侵蚀,骨皮质不连续;D:肌腱增厚;E:骨性凸起,骨赘形成;F:异常血流信号

图 1 观察组外周附着点病变声像图

表 3 两组 GUESS 评分及 ESR、RANKL、OPG 比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	GUESS 评分(分)	ESR(mm/h)	RANKL(pg/ml)	OPG(pg/ml)
观察组	8.50±3.14	29.91±13.72	154.01±38.96	1895.25±392.52
对照组	4.53±2.01	18.31±5.52	124.78±18.18	2245.25±456.32
<i>t</i> 值	12.725	9.090	5.860	8.351
<i>P</i> 值	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

GUESS: 格拉斯哥超声附着点炎评分系统; ESR: 红细胞沉降率; RANKL: 细胞核因子 κB 受体活化因子配基; OPG: 护骨素

三、相关性分析

相关性分析显示, ESR、RANKL 与滑囊炎、关节腔积液均呈正相关(均 $P < 0.05$), OPG 与滑囊炎、关节腔积液、骨侵蚀、骨赘、血流信号均呈负相关(均 $P < 0.05$)。见表 4。

四、ROC 曲线分析

ROC 曲线分析显示, ESR、RANKL、OPG、GUESS 评分及四项联合诊断 AS 外周附着点病变的 AUC 分别为 0.773、0.778、0.774、0.833、0.955。拟合四项联合诊

表 4 ESR、RANKL、OPG 与 AS 外周附着点病变超声表现的相关性分析

超声表现	ESR		RANKL		OPG	
	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值
滑囊炎	0.472	<0.001	0.360	0.003	-0.426	<0.001
关节腔积液	0.468	<0.001	0.432	<0.001	-0.430	<0.001
骨侵蚀	0.198	0.117	0.057	0.655	-0.285	0.022
肌腱增厚	0.019	0.880	0.044	0.730	-0.059	0.643
骨赘	0.160	0.208	0.189	0.135	-0.323	0.009
血流信号	0.177	0.162	0.740	0.563	-0.264	0.035

ESR: 红细胞沉降率; RANKL: 细胞核因子 κB 受体活化因子配基; OPG: 护骨素

断的计算公式为: 四项联合 = ESR + 0.034/0.110 × RANKL + (-0.002/0.110) × OPG + 0.543/0.110 × GUESS 评分。四项联合诊断的 AUC 与单独诊断比较差异均有统计学意义 ($Z = 2.655、2.653、2.998、2.021, P = 0.008、0.006、0.002、0.042$)。见表 5 和图 2。

表 5 ESR、RANKL、OPG、GUESS 评分及四项联合诊断 AS 外周附着点病变的 ROC 曲线分析

变量	AUC(95% 可信区间)	截断值	约登指数	敏感性(%)	特异性(%)
ESR	0.773(0.650~0.896)	27.745 mm/h	0.585	61.8	96.7
RANKL	0.778(0.658~0.899)	143.6 pg/ml	0.580	64.7	93.3
OPG	0.744(0.617~0.871)	2074.55 pg/ml	0.498	76.5	73.3
GUESS 评分	0.833(0.726~0.939)	8.500 分	0.673	70.6	96.7
四项联合	0.955(0.901~1.000)	63.812	0.845	91.2	93.3

AUC: 曲线下面积

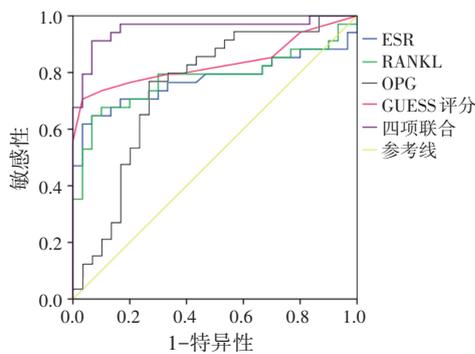


图 2 ESR、RANKL、OPG、GUESS 评分及四项联合诊断 AS 外周附着点病变的 ROC 曲线图

讨 论

目前临床多采用 X 线检查 AS 附着点炎及评估病情, 其虽然能为 AS 的诊断提供参考信息, 但无法显示附着点、滑囊及血流情况, 且 X 线检查显示阳性结果者多为中晚期患者, 已错过最佳治疗时机。有学者^[5]建议行组织学检查以诊断 AS 附着点异常, 但由于病理组织获得较困难, 故临床应用有一定局限。近年来, 随着超声技术在肌肉骨骼系统应用中的进一步发展, 其

可发现亚临床附着点病变, 在 AS 评估中具有重要作用^[6]。

本研究结果显示, 34 例 AS 患者经超声检出外周附着点病变共 205 个, 包括骨赘 52 个、滑囊炎 48 个、肌腱增厚 43 个、骨侵蚀 25 个、关节腔积液 24 个、血流信号 13 个, 表明超声能敏感地检出 AS 患者肌腱端异常情况, 且以骨赘、滑囊炎、肌腱增厚、骨侵蚀、关节腔积液等较常见; 其中, 骨赘的发生与跟腱、股四头肌肌腱、髌韧带受累有关, 这些部位的受累又会引起关节功能障碍、疼痛, 如治疗不及时患者易出现骨侵蚀、骨赘、韧带钙化等情况^[6]; 且肌腱增厚、滑囊炎、关节腔积液可能与炎症引起的病灶局部水肿、纤维化有关^[7-8]。针对 AS 患者的上述超声表现, 本研究应用 GUESS 评分进行定量分析, 结果显示观察组 GUESS 评分高于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.001$)。提示观察组患者外周附着点病变程度更重, 可为反映 AS 疾病活动情况提供参考。

研究^[9]显示, ESR、RANKL 和 OPG 的变化可作为诊断 AS 患者外周附着点病变的重要指标。韩书阁

等^[10]研究显示,OPG、RANKL会随着骨量的减少而发生异常改变。正常情况下机体RANKL较少,但由于AS患者受滑膜中活化的T细胞及滑膜成纤维细胞影响,可产生大量的RANKL同时抑制OPG分泌^[11-12]。本研究中观察组RANKL高于对照组,而OPG低于对照组,差异均有统计学意义(均 $P<0.001$)。分析原因可能与骨侵蚀、骨赘、韧带钙化等病理改变有关。ESR是一种反映炎症或组织损伤的特异性指标,其升高与组织损伤程度密切相关,临床亦将其作为发热、炎症、风湿等症状的筛查指标^[13]。本研究结果显示观察组ESR高于对照组,差异有统计学意义($P<0.001$),与贾连玲等^[14]研究结论基本一致,提示AS患者存在不同程度的炎症反应。

为进一步明确ESR、RANKL、OPG与AS患者外周附着点病变的相关性,本研究相关性分析结果显示ESR、RANKL与滑膜炎、关节腔积液均呈正相关,OPG与滑膜炎、关节腔积液、骨侵蚀、骨赘、血流信号均呈负相关(均 $P<0.05$)。提示ESR、RANKL、OPG均参与了AS骨质破坏的病理过程,通过在附着点部位发挥促炎作用,导致AS骨质破坏^[15]。本研究ROC曲线分析显示,ESR、RANKL、OPG及GUESS评分联合诊断AS患者外周附着点病变的AUC为0.955,高于各指标单独诊断(均 $P<0.05$),提示超声联合血清学指标在一定程度上弥补了GUESS评分的主观性,对AS的诊断具有较高的临床价值。

综上所述,超声联合血清学指标ESR、RANKL、OPG在AS的诊断中有助于及时发现肌腱端异常、探查外周附着点结构和炎症病变情况,具有较高的临床应用价值。但本研究样本量相对较少,可能存在一定偏差,今后需大样本研究进一步证实。

参考文献

[1] 邢伟,李鹏飞,付海平,等.丹皮酚通过调节Wnt途径对强直性脊柱炎小鼠疗效及滑膜组织中RANKL和Smad1水平的影响[J].临

床和实验医学杂志,2020,19(2):118-121.

- [2] 胡震隆,杜联芳,朱家安.强直性脊柱炎骶髂关节超声与CT、MRI图像融合的方法及可行性研究[J].临床超声医学杂志,2019,21(7):485-489.
- [3] 黄烽,朱剑,王玉华,等.强直性脊柱炎诊疗规范[J].中华内科杂志,2022,61(8):893-900.
- [4] Balint PV, Kane D, Wilson H, et al. Ultrasonography of enthesal insertions in the lower limb in spondyloarthritis [J]. Ann Rheum Dis, 2002, 61(10):905-910.
- [5] Vahidfar S, Sunar İ, Ataman Ş, et al. Ultrasonographic evaluation of achilles tendon: is there any difference between ankylosing spondylitis, non-radiographic axial spondyloarthritis and controls? [J]. Int J Rheum Dis, 2020, 23(4):511-519.
- [6] 边钰,高维,邹卫娟,等.肌骨超声与多模态影像在强直性脊柱炎诊断中的对比研究[J].临床超声医学杂志,2021,23(7):488-493.
- [7] 漆家高,张馨月,郭道宁,等.彩色多普勒超声在评估强直性脊柱炎患者骶髂关节炎活动性中的价值[J].实用医学杂志,2018,34(22):3787-3791.
- [8] 崔创撑,田景坤.MRI和X线在强直性脊柱炎骶髂关节病变的诊断价值研究[J].中国CT和MRI杂志,2018,16(2):107-108,125.
- [9] 谢建丽,陈海英,魏平,等.活性维生素D对骨量减少的强直性脊柱炎患者骨代谢指标及病情的影响[J].中国骨质疏松杂志,2018,24(3):324-327,344.
- [10] 韩书阁,程瑞清,王洪洁,等.稳定期COPD合并骨质疏松的男性患者血清MMP-9、TNF- α 与OPG/RANK/RANKL系统相关性研究[J].国际呼吸杂志,2018,38(19):1470-1475.
- [11] 金璐.CT诊断强直性脊柱炎骶髂关节病变及评价关节损伤程度的效果研究[J].四川医学,2020,41(1):92-95.
- [12] 郭永飞,杨宇凌,余水全,等.强直性脊柱炎中Andersson损害的影响学表现[J].中国CT和MRI杂志,2018,16(1):137-140.
- [13] 韩武臣,向永国.阳和汤加减联合依那西普对阳虚寒湿型强直性脊柱炎患者骨密度、骨代谢指标及ESR、CRP水平的影响[J].现代中西医结合杂志,2020,29(13):1405-1409.
- [14] 贾连玲,王欣茹,白静,等.强直性脊柱炎患者HLA-B27抗原、ESR、CRP等检测指标水平分析及临床意义[J].国际检验医学杂志,2018,39(2):243-245.
- [15] Yurdakul OV, Rezvani A. Can ultrasound be an assessment tool for sagittal spine mobility and chest expansion in patients with ankylosing spondylitis? [J] Medicine, 2018, 97(39):e12609.

(收稿日期:2022-02-20)

《临床超声医学杂志》征订启事

《临床超声医学杂志》是经国家科委批准,集超声影像诊断、治疗、工程及基础研究为一体的科技刊物。国内外公开发行,月刊。为“中国科学引文数据库(CSCD)来源期刊”、“中国科技核心期刊(中国科技论文统计源期刊)”。设有临床研究、实验研究、经验交流、病例报道、述评、专家讲座、工程及译文等栏目,报道超声医学领域影像诊断与治疗的先进技术和前沿进展,为广大临床超声医师和研究人员提供良好的学术交流平台。

本刊刊号:ISSN 1008-6978;CN 50-1116/R。邮发代号:78-116。

每期定价:19元,全年228元(含邮寄费)。请到全国各地邮局订阅,也可直接向本刊编辑部订阅。

地址:重庆市渝中区临江路74号,重庆医科大学附属第二医院内,临床超声医学杂志编辑部。邮编:400010

电话:023-63811304,023-63693117。Email:lccsq@vip.163.com