

论 著

超声造影结合血清IL-6、MMPs对颈动脉大动脉炎活动性的诊断分析*

吕娟 万静 于鲁欣

张利*

新疆维吾尔自治区人民医院超声科

(新疆乌鲁木齐 830000)

【摘要】目的 分析超声造影结合血清白介素-6(IL-6)、基质金属蛋白酶-3(MMP-3)、基质金属蛋白酶-9(MMP-9)水平对颈动脉大动脉炎活动性的诊断价值。方法 选取本院2017年10月至2021年4月收治的127例颈动脉大动脉炎患者记作疾病组,另于同期招募124例健康志愿者记作健康组。疾病组均予以超声造影检查,且2组均采用酶联免疫法检测血清IL-6、MMP-3、MMP-9水平。疾病组根据活动性分为活动期组和非活动期组。比较疾病组与健康组血清IL-6、MMP-3、MMP-9水平;比较活动期组和非活动期组超声造影参数与血清IL-6、MMP-3、MMP-9水平;分析超声造影参数与血清IL-6、MMP-3、MMP-9水平结合对颈动脉大动脉炎活动性的诊断价值。结果 疾病组血清IL-6、MMP-3、MMP-9水平均高于健康组($P<0.05$),且活动期组血清IL-6、MMP-3、MMP-9水平均高于非活动期组($P<0.05$),活动期组超声造影主要表现:受累节段增厚,类凹凸不平,似斑块样,且增厚管壁及内膜可见大量造影剂光点进入,且活动期组平均回声强度(EI)、峰值强度(DPI)、内-中膜厚度(IMT)均高于非活动期组($P<0.05$);超声造影参数结合血清IL-6、MMP-3、MMP-9水平诊断颈动脉大动脉炎活动期的灵敏度高于单独诊断($P<0.01$),受试者工作特征(ROC)曲线下面积高于单独诊断($P<0.05$),特异度与单独诊断差异均无统计学意义($P>0.05$)。结论 颈动脉大动脉炎患者血清IL-6、MMP-3、MMP-9水平升高,且超声造影参数中IMT、EI和DPI、上述血清学指标均与疾病活动性有关,上述指标结合诊断疾病活动性的效能高。

【关键词】超声造影;白介素-6;基质金属蛋白酶-3;基质金属蛋白酶-9;颈动脉大动脉炎;疾病活动性

【中图分类号】R445.1

【文献标识码】A

【基金项目】新疆维吾尔自治区自然科学基金(2021D01C179)

DOI:10.3969/j.issn.1672-5131.2023.03.017

Diagnostic Analysis of Contrast-Enhanced Ultrasound Combined with Serum IL-6 and MMPs in the Activity of Carotid Arteritis*

LV Juan, WAN Jing, YU Lu-xin, ZHANG Li*

People's Hospital of Xinjiang Uygur Autonomous Region Ultrasonography Department, Urumqi 830000, Xinjiang, China

ABSTRACT

Objective To analyze the diagnostic value of contrast-enhanced ultrasound combined with serum levels of interleukin-6 (IL-6), matrix metalloproteinase-3 (MMP-3) and matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) in the activity of carotid arteritis. **Methods** 127 patients with carotid arteritis admitted to our hospital from October 2017 to April 2021 were selected as the disease group, and 124 healthy volunteers were recruited as the healthy group at the same time. The disease group were given contrast-enhanced ultrasound examination, and the serum levels of IL-6, MMP-3 and MMP-9 were detected by enzyme-linked immunosorbent assay. The disease group was divided into active group and inactive group according to activity. The serum levels of IL-6, MMP-3 and MMP-9 were compared between the disease group and the healthy group. The contrast-enhanced ultrasound parameters and serum levels of IL-6, MMP-3 and MMP-9 were compared between the active and inactive groups. To analyze the diagnostic value of contrast-enhanced ultrasound parameters combined with serum IL-6, MMP-3 and MMP-9 levels in the activity of carotid arteritis. **Results** The levels of serum IL-6, MMP-3 and MMP-9 in the disease group were higher than those in the healthy group ($P<0.05$), and the levels of serum IL-6, MMP-3 and MMP-9 in the active group were higher than those in the inactive group ($P<0.05$). The main manifestations of contrast-enhanced ultrasound in the active group, the involved segments were thickened, similar to uneven, plaque like, and a large number of contrast medium light spots could be seen in the thickened tube wall and intima. The average echo intensity (EI), peak intensity (DPI) and intima-media thickness (IMT) of the active group were higher than those of the inactive group ($P<0.05$). The sensitivity of contrast enhanced ultrasound parameters combined with serum IL-6, MMP-3 and MMP-9 levels in the diagnosis of active carotid arteritis was higher than that of single diagnosis ($P<0.01$), and the area under receiver operating characteristic (ROC) curve was higher than that of single diagnosis ($P<0.05$). There was no significant difference between the specificity and single diagnosis ($P>0.05$). **Conclusion** The serum levels of IL-6, MMP-3 and MMP-9 were increased in patients with carotid arteritis. In contrast-enhanced ultrasound parameters, intima-media thickness (IMT), EI and DPI, and the above serological indicators were all related to disease activity, and the combination of the above indicators was highly effective in the diagnosis of disease activity.

Keywords: Contrast enhanced ultrasound; interleukin-6; Matrix metalloproteinase-3; Matrix metalloproteinase-9; Carotid arteritis; Disease activity

大动脉炎属于一种慢性自身免疫病,可累及主动脉及分支,使得其出现炎性细胞浸润,进一步发展可导致管腔狭窄,甚至闭塞,其中颈动脉受累者占比高达45%~84%^[1]。目前临床上诊断大动脉炎以及判断大动脉炎活动状态的金标准是病理学检查,但是此方法仅针对于经过手术治疗的患者才可以获得病理标本^[2]。超声造影作为一种简便无创的检查手段,目前超声造影技术主要应用于冠状动脉粥样硬化疾病^[3],但是单纯超声造影对大动脉炎活动性判断的准确度不甚理想^[4]。既往研究指出^[5],白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)具有杀伤细胞以及引发斑块破裂的功效,是鉴定炎症的重要指标;基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)可参与多种生理病理过程,如血管新生、炎症反应、肿瘤发生和发展等,其中基质金属蛋白酶-3(matrix metalloproteinase-3, MMP-3)、基质金属蛋白酶-9(matrix metalloproteinase-9, MMP-9)在炎症病变中常见,但二者均缺乏特异性与敏感性。研究表明^[6],血清IL-6、MMPs的水平虽然在一定程度上可以反应颈动脉大动脉炎的病情进展,但是在评定大动脉炎活动性方面存在一定的假阴性率。为提高对大动脉炎活动性的判断准确度,本研究尝试将超声造影与血清IL-6、MMPs水平结合,报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料

纳入标准:符合1990年美国风湿病学会制定的大动脉炎的相关断标准^[7],具体如下:发病年龄<40岁;肱动脉搏动减弱;运动障碍(肢体间歇性跛行);锁骨下或主动脉闻及杂音;两侧上肢收缩压相差超过10mmHg;动脉造影异常。以上6项诊断指标中符合3项或3项以上时,即可确诊为多发性大动脉炎;患者单侧或双侧颈动脉受累,即颈总动脉内中膜厚度 $\geq 1\text{mm}$ ^[8];均签署知情同意书;排除标准:近5年接受过大动脉炎的相关治疗的患者;合并心、肺、肾功能不全的患者;合并其它免疫障碍疾病、甲状腺或甲状腺旁腺疾病者;肝肾功能异常的患者;合并严重感染性疾病、过敏性疾病或肿瘤的患

【第一作者】吕娟,女,主治医师,主要研究方向:超声造影。E-mail: lj1984@163.com

【通讯作者】张利,男,主任医师,主要研究方向:胃肠超声造影。E-mail: xp5qlb@163.com

者；有超声造影剂禁忌症；有精神病或癫痫，或有严重躯体运动障碍，无法配合检查的患者。

经医院伦理委员会批准通过后，将医院2017年10月~2021年4月收治的符合筛选标准的127例颈动脉大动脉炎患者记作疾病组，另于同期招募124例健康志愿者记作健康组。疾病组127例，男40例，女87例，年龄17~74岁，平均(38.36±6.09)岁；病程1~360个月，平均(48.36±7.09)个月；其中活动期78例，非活动期49例；双侧颈动脉受累68例，单纯左侧颈动脉受累30例，单纯右侧颈动脉受累29例；狭窄度分级Ⅰ度67例，Ⅱ度38例，Ⅲ度占22例。健康组124例，男38例，女86例，年龄18~75岁，平均(39.29±7.32)岁。2组患者一般资料经对比未见统计学差异($P>0.05$)。

1.2 方法 bracco公司生产的声诺维。(1)超声造影检查方法：疾病组患者在入院后开始治疗前均进行超声造影检查，具体操作如下：以颈总动脉作为观察血管，采用GE LOGIQ E9彩色多普勒超声诊断仪，宽频线阵探头(频率为9~12MHz)，进行常规的二维以及多普勒超声检查，测量IMT；采用Bracco公司生产的声诺维造影剂对颈动脉大动脉炎患者进行超声造影检查，采用QLAB软件定量分析大动脉炎患者的颈总动脉增厚的内膜、管壁的造影剂信号强度，描记时间-强度曲线，分别测量EI、DPI。测量标准：测量颈动脉IMT，其中IMT<1.0mm、1.0~1.5mm、>1.5mm分别记为正常、增厚、斑块形成，并根据表现评估狭窄率。(2)血清IL-6、MMP-3、MMP-9水平的检测方法：疾病组在入院后开始治疗前均采集静脉血，健康组均采用体检剩余血样检测。离心取血清，采用酶联免疫法试剂盒(上海酶联生物科技有限公司)检测，所有操作均按试剂盒说明书进行。(3)疾病分期判断与治疗方法：目前临床依据的是1994年美国国立研究院制定的评分标准^[9]对颈动脉大动脉炎活动期进行判断：排除其它病因导致的多关节痛、多肌痛、发热等；有动脉缺血或炎症症状；血沉>20mm/h；动脉造影异常。上述表现新发或加重至少2个时确诊为活动期，否则纳入非活动期。另参照2008年欧洲抗风湿联盟指南对其进行治疗^[10]。

1.3 观察指标 (1)比较疾病组与健康组血清IL-6、MMP-3、MMP-9水平；(2)比较活动期组和非活动期组超声造影参数与血清IL-6、MMP-3、MMP-9水平；(3)分析超声造影参数与血清IL-6、MMP-3、MMP-9水平结合对颈动脉大动脉炎活动性的诊断价值，单独诊断时任一指标诊断为疾病活动期即认为联合诊断为疾病

活动期，记录诊断方法的灵敏度、特异度、曲线下面积(AUC)等。

1.4 统计学分析 以SPSS 26.0软件检验，计量资料用“($\bar{x} \pm s$)”描述，采用t检验；计数资料用“%”描述，采用 χ^2 检验；以受试者工作特征曲线(ROC)分析不同方法对颈动脉大动脉炎活动性的诊断效能，曲线下面积(AUC)比较采用秩和检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 疾病组与健康组血清IL-6、MMP-3、MMP-9水平 疾病组血清IL-6、MMP-3、MMP-9水平均高于健康组($P<0.05$)。见表1。

2.2 活动期组和非活动期组超声造影参数与血清IL-6、MMP-3、MMP-9水平 活动期组血清IL-6、MMP-3、MMP-9水平均高于非活动期组($P<0.05$)，活动期组超声造影主要表现为：受累节段增厚，类凹凸不平，似斑块样，且增厚管壁及内膜可见大量造影剂光点进入，且活动期组平均EI、DPI、IMT均高于非活动期组均高于非活动期组($P<0.05$)。见表2。

2.3 超声造影参数与血清IL-6、MMP-3、MMP-9水平结合对颈动脉大动脉炎活动性的诊断价值 超声造影参数结合血清IL-6、MMP-3、MMP-9水平诊断颈动脉大动脉炎活动期的灵敏度高于单独诊断($\chi^2=6.157$, $P=0.009$; $\chi^2=7.411$, $P=0.007$; $\chi^2=7.839$, $P=0.005$; $\chi^2=7.532$, $P=0.006$; $\chi^2=6.135$, $P=0.008$; $\chi^2=8.652$, $P=0.003$)，受试者工作特征(ROC)曲线下面积高于单独诊断($Z=2.013$, $P=0.041$; $Z=2.967$, $P=0.032$; $Z=2.959$, $P=0.033$; $Z=2.939$, $P=0.030$; $Z=1.986$, $P=0.046$; $Z=2.001$, $P=0.038$)，特异度与单独诊断差异均无统计学意义($\chi^2=0.095$, $P=0.753$; $\chi^2=1.059$, $P=0.305$; $\chi^2=3.111$, $P=0.097$; $\chi^2=2.109$, $P=0.147$; $\chi^2=1.021$, $P=0.554$; $\chi^2=0.001$, $P=1.000$)，见图1、表3。

表1 2组血清IL-6、MMP-3、MMP-9水平比较

组别	n	IL-6(ng/mL)	MMP-3(ng/mL)	MMP-9(ng/mL)
疾病组	127	213.60±12.25	129.61±14.79	185.41±18.29
健康组	124	158.35±10.96	67.52±9.55	91.59±9.53
t值		37.627	39.409	50.783
P值		<0.001	<0.001	<0.001

表2 比较活动期组和非活动期组超声造影参数与血清IL-6、MMP-3、MMP-9水平

组别	n	EI(dB)	DPI(dB)	IM(mm)	IL-6(ng/mL)	MMP-3(ng/mL)	MMP-9(ng/mL)
活动期	78	59.92±9.32	15.39±2.13	2.13±0.25	235.74±24.25	153.55±17.36	198.29±23.22
非活动期	49	13.82±2.22	21.22±5.21	1.60±0.19	178.36±17.96	91.49±10.22	164.92±16.22
t值		33.977	14.799	12.706	14.279	22.659	8.796
P值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表3 超声造影参数与血清IL-6、MMP-3、MMP-9水平结合对颈动脉大动脉炎活动性的诊断分析

指标	Cut-off值	灵敏度	特异度	AUC	95%CI
EI	19.48dB	78.21(61/78)	91.84(45/49)	0.783	0.701~0.851
DPI	17.67dB	71.79(56/78)	95.92(47/49)	0.901	0.836~0.947
IMT	1.87mm	82.05(64/78)	87.76(43/49)	0.853	0.780~0.910
血清IL-6水平	199.57ng/mL	70.51(55/78)	97.96(48/49)	0.876	0.806~0.928
血清MMP-3水平	108.31ng/mL	75.64(59/78)	93.88(46/49)	0.788	0.706~0.855
血清MMP-9水平	119.31ng/mL	80.77(63/78)	89.80(44/49)	0.827	0.749~0.888
联合	—	98.72(77/78)	87.76(43/49)	0.983	0.942~0.998

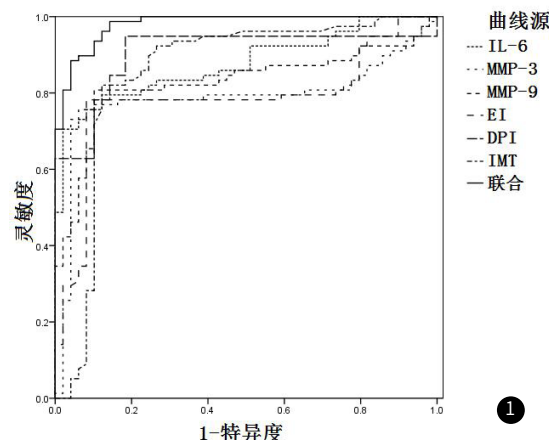


图1 超声造影参数与血清IL-6、MMP-3、MMP-9水平结合对颈动脉大动脉炎活动性的诊断ROC。

3 讨论

大动脉炎的病因和发病机制尚不明确，颈动脉大动脉炎的发病机制可能是巨噬细胞受某种或某些因素刺激后被激活，使得大量促炎因子被分泌，包括IL-6、MMPs等^[11]。大动脉炎患者多表现为活动期、非活动期交替出现，且目前难以准确鉴别活动期和非活动期^[12]。针对大动脉炎治疗方案的选择非常重要的一个问题就是对于大动脉炎活动性的评价，但是常用的生化指标检测方法不够灵敏，而影像学检查中最常用的常规超声检查、数字剪影血管造影术，也均不能评估疾病的活动性^[13]。

本试验结果显示，活动期组超声造影主要表现为受累节段增厚，类比凹凸不平，似斑块样，且增厚管壁及内膜可见大量造影剂光点进入，且活动期组平均EI、DPI、IMT均高于非活动期组，表明超声造影技术可以诊断颈动脉大动脉炎疾病活动期与非活动期。有报道指出^[14]，在大动脉炎患者中，炎症反应可微血管密度、疾病活动性均相关。此外，超声造影能够通过造影剂增强的光点灵敏反映出新生血管情况，进而有助于评价大动脉炎患者的炎症反应程度并判断疾病活动性。

本试验结果显示，疾病组血清IL-6、MMP-3、MMP-9水平均高于健康组，且活动期组血清IL-6、MMP-3、MMP-9水平均高于非活动期组，表明在颈动脉大动脉炎患者中血清IL-6、MMP-3、MMP-9水平偏高，且颈动脉大动脉炎活动期血清IL-6、MMP-3、MMP-9水平高于非活动期。相关研究表明^[15]，颈动脉大动脉炎患者的主动脉组织中可以检测出IL-6、MMP-3、MMP-9，其中IL-6是促炎症细胞因子，IL-6来源于免疫细胞以及大动脉组织中的平滑肌细胞、内皮细胞等，由活化的巨噬细胞、单核细胞、T细胞合成，具有杀伤细胞的功效，IL-6在大动脉炎患者的血管壁呈强阳性，IL-6可以增强T细胞毒性，参与免疫紊乱及炎症反应，而大动脉炎患者可大量分泌IL-6；MMP-3和MMP-9均为MMPs中的一种蛋白酶，其中MMP-9可以介导中性粒细胞的趋化，会使纤维层结构更加疏松，大大降低其强度，MMP-9的高表达会刺激血管内皮生长因子的高表达，进而会引起斑块纤溶，导致斑块松动、破裂，从而导致炎症反应^[16]。因此，血清IL-6、MMP-3、MMP-9水平升高与颈动脉大动脉炎的发病有关，且在颈动脉大动脉炎活动期血清IL-6、MMP-3、MMP-9水平更高。

此外本研究还发现，超声造影参数结合血清IL-6、MMP-3、MMP-9水平诊断颈动脉大动脉炎活动期的灵敏度高于单独诊断，受试者工作特征(ROC)曲线下面积高于单独诊断，特异度与单独诊断数值结果相近，表明超声造影结合血清IL-6、MMP-3、MMP-9水平诊断疾病活动性的效能更高。有研究表明^[17]，大动脉炎最早的病理改变是IMT的异常增厚，早期炎症症状局限于外膜与外膜周围，以增厚及水肿为主，同时会伴有纤维组织增生，后期会出现平滑肌细胞增生、内膜基质增多、纤维母细胞增生，进而导致内膜明显增厚；同时，有免疫介导功能的血管内皮生长因子可诱导并逐渐加重内皮细胞损伤，促进内皮细胞增殖，进而可导致管壁加厚，引发管腔狭窄甚或闭塞。超声造影可以清晰的

显示动脉管壁的中膜-外膜，提高IMT的测量准确率，不但可以早期诊断大动脉炎，而且弥补了二维超声在早期大动脉炎时期无法显示IMT轻微增厚的不足。因此，超声造影结合血清IL-6、MMP-3、MMP-9水平诊断颈动脉大动脉炎活动性的效能更高。

综上所述，颈动脉大动脉炎活动期的患者超声造影参数EI、DPI、IMT均高于颈动脉大动脉炎非活动期患者，颈动脉大动脉炎患者的血清IL-6、MMP-3、MMP-9水平升高，且颈动脉大动脉炎活动期患者的血清IL-6、MMP-3、MMP-9水平高于非活动期患者，超声造影结合血清IL-6、MMPs对颈动脉大动脉炎活动性的诊断效能更高，建议应用于临床。

参考文献

- [1] 文莉莉, 尉志红, 刘瑞红, 等. 血管超声造影在基层医院多发性大动脉炎诊疗中的应用价值[J]. 中国药物与临床, 2019, 19(16): 2758-2760.
- [2] 栾海霞, 陈思, 曾小莉, 等. 全血细胞计数指标监测大动脉炎疾病活动性中的作用[J]. 中华检验医学杂志, 2020, 43(10): 1032-1038.
- [3] 王力, 苏雪娟, 陈体, 等. 超声心动图、心电图及CTA在诊断冠心病中的应用[J]. 中国CT和MRI杂志, 2020, 18(3): 76-78.
- [4] 李枝江, 邓瑶瑶, 刘旭, 等. 超声造影在大动脉炎颈动脉受累患者疾病活动性判断[J]. 血管与腔内血管外科杂志, 2020, 6(1): 26-28.
- [5] Sun Y, Kong X, Cui X, et al. The value of interleukin-6 in predicting disease relapse for Takayasu arteritis during 2-year follow-up[J]. Clin Rheumatol, 2020, 39(11): 3417-3425.
- [6] Schäfer VS, Jin L, Schmidt WA. Imaging for diagnosis, monitoring, and outcome prediction of large vessel vasculitides[J]. Curr Rheumatol Rep, 2020, 22(11): 76.
- [7] Arend W P. The american college of rheumatology 1990 criteria for the classification of Takayasu arteritis[J]. Arthritis & Rheumatism, 1990, 33(8): 1129-1134.
- [8] Kerr GS, Hallahan CW, Giordano J, et al. Takayasu arteritis[J]. Ann Intern Med, 1994, 120(11): 919-929.
- [9] Schmidt W A, D Blockmans. Use of ultrasonography and positron emission tomography in the diagnosis and assessment of large-vessel vasculitis [J]. Current Opinion in Rheumatology, 2005, 17(1): 9.
- [10] Mukhtyar C, Guillemin L, Cid MC, et al. EULAR recommendations for the management of large vessel vasculitis[J]. Ann Rheum Dis, 2009, 68(3): 318-323.
- [11] 张迪, 曲艺, 董雪琪, 等. IL-6基因启动子区-174C/G, -572C/G位点单核苷酸多态性与大动脉炎易感性之间的联系[J]. 中国分子心脏病学杂志, 2019, 19(6): 47-51.
- [12] 王亚红. 多发性大动脉炎颈动脉受累的超声研究[D]. 北京: 北京协和医学院, 2013.
- [13] 闫常帅, 胡芳, 张杰. 超声造影在大动脉炎颈动脉受累患者疾病活动性判断及治疗评价中的应用[J]. 天津医科大学学报, 2019, 25(1): 53-56, 64.
- [14] 王福霞, 米成峰, 李卫勇, 等. 大动脉炎颈动脉受累超微血流成像像与声学造影的对比研究[J]. 宁夏医学杂志, 2021, 43(3): 203-205.
- [15] Kiliç L, Karadağ Ö, Erden A, et al. Anti-interleukin-6 (tocilizumab) therapy in Takayasu's arteritis: a real life experience[J]. Turk J Med Sci, 2020, 50(1): 31-36.
- [16] 麦兴盛, 卢永昭, 雷一鸣. 冠心病患者颈动脉弹性的超声与斑块稳定性、血小板功能的研究[J]. 血栓与止血学, 2019, 25(3): 434-436.
- [17] Ma LY, Li CL, Ma LL, 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.

(收稿日期: 2021-12-14)

(校对编辑: 谢婷婷)