

论 著

## MRI联合血清CTHRC1、sPD-1在类风湿关节炎早期中的应用价值\*

卢昊宁 张晓琴\* 车宏伟  
刘 骁内蒙古自治区人民医院影像医学科  
(内蒙古 呼和浩特 010017)

**【摘要】目的** 探讨核磁共振成像(MRI)联合血清胶原三股螺旋重复蛋白1(CTHRC1)、可溶性程序性死亡分子-1(sPD-1)在类风湿关节炎(RA)早期中的应用价值。**方法** 选取2021年10月~2022年10月在本院收治的60例早期RA患者为早期RA组,随机选取同期60例良性关节炎患者为非RA组。早期RA组和非RA组均进行MRI检测,检测血清CTHRC1、sPD-1水平。分析MRI对早期RA评估中的应用价值,以《2008年美国风湿病学会(ACR)年会指南》为金标准,采用Kappa一致性检验,分析MRI在早期RA诊断的一致性。比较RA组和非RA组血清CTHRC1、sPD-1水平、MRI检出结果。血清CTHRC1、sPD-1及联合MRI对早期RA诊断效能的ROC曲线特征。**结果** MRI平扫,早期RA的典型图像表现为关节腔积液和关节滑膜明显增厚水肿。MRI诊断检出56例早期RA,误诊数为9例,漏诊数为4例。MRI诊断早期RA的敏感度为93.33%,特异度为85.00%,准确度为89.17%,阳性预测值为86.15%,阴性预测值为92.73%,Kappa值为0.783。早期RA组的血清CTHRC1、sPD-1水平均高于非RA组( $P<0.05$ )。ROC分析可见,血清CTHRC1诊断早期RA的AUC为0.716,敏感度、特异度、截断值分别为45.00%、85.00%、262.21ng/mL;血清sPD-1诊断早期RA的AUC为0.610,敏感度、特异度、截断值分别为25.00%、80.00%、33.47pg/mL;以血清CTHRC1、sPD-1的截断值为临床值,采用并联的方式进行联合检测,MRI联合血清诊断早期RA的AUC为0.720,敏感度、特异度分别为91.70%、51.70%。**结论** MRI联合血清CTHRC1、sPD-1诊断早期RA具有较高的敏感度,有较高的评估价值。

**【关键词】** 核磁共振成像;胶原三股螺旋重复蛋白1;可溶性程序性死亡分子-1;类风湿关节炎;诊断

**【中图分类号】** R445.2; R593.22

**【文献标识码】** A

**【基金项目】** 内蒙古自治区应用技术与开发资金计划项目(201702118)

**DOI:**10.3969/j.issn.1672-5131.2023.11.048

## Application Value of MRI Combined with Serum CTHRC1 and sPD-1 in the Diagnosis of Early Rheumatoid Arthritis\*

LU Hao-ning, ZHANG Xiao-qin\*, CHE Hong-wei, LIU Xiao.

Department of Imaging Medicine, People's Hospital of Inner Mongolia Autonomous Region, Hohhot 010017, Inner Mongolia, China

## ABSTRACT

**Objective** To explore the application value of magnetic resonance imaging (MRI) combined with serum collagen triple helix repeat protein 1 (CTHRC1) and soluble programmed death molecule-1 (sPD-1) in the diagnosis of early rheumatoid arthritis (RA). **Methods** A total of 60 patients with early RA admitted to the hospital and 60 patients with benign arthritis were enrolled as early RA group and non-RA group between October 2021 and October 2022, respectively. Both groups underwent MRI examination to detect levels of serum CTHRC1 and sPD-1. The assessment value of MRI for early RA was analyzed. Taking American Annual Meeting Guidelines of College of Rheumatology (ACR) in 2008 as the golden standard, the consistency of MRI in the diagnosis of early RA was analyzed by Kappa consistency test. The levels of serum CTHRC1 and sPD-1, and MRI findings were compared between RA group and non-RA group. The diagnostic efficiency of serum CTHRC1, sPD-1 and their combined detection with MRI for early RA was analyzed by ROC curves. **Results** In MRI plain scan, typical findings of early RA included joint effusion and obvious synovium thickening and edema. MRI showed that there were 56 cases with early RA, 9 cases with misdiagnosis and 4 cases with missed diagnosis. The sensitivity, specificity, accuracy, positive predictive value, negative predictive value and Kappa value of MRI in the diagnosis of early RA were 93.33%, 85.00%, 89.17%, 86.15%, 92.73% and 0.783, respectively. The levels of serum CTHRC1 and sPD-1 in early RA group were higher than those in non-RA group ( $P<0.05$ ). ROC curves analysis showed that AUC, sensitivity, specificity and cut-off values of serum CTHRC1 and sPD-1 in the diagnosis of early RA were (0.716, 45.00%, 85.00%, 262.21ng/mL) and (0.610, 25.00%, 80.00%, 33.47pg/mL), respectively. Taking cut-off values of serum CTHRC1 and sPD-1 as clinical values, AUC, sensitivity and specificity of MRI combined with serum CTHRC1 and sPD-1 (parallel mode) in the diagnosis of early RA were 0.720, 91.70% and 51.70%, respectively. **Conclusion** MRI combined with serum CTHRC1 and sPD-1 has high sensitivity and evaluation value in the diagnosis of early RA.

**Keywords:** Magnetic Resonance Imaging; Collagen Triple Helix Repeat Protein 1; Soluble Programmed Death Molecule-1; Rheumatoid Arthritis; Diagnosis

类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)是以关节滑膜炎为特征的慢性持续性自身免疫疾病<sup>[1]</sup>,临床表现以手足等小关节局部侵蚀和全身骨质疏松为主,早期未进行及时治疗或疗效不佳均会导致患者关节损坏和功能的丧失。因机体的骨代谢是动态平衡过程<sup>[2]</sup>,一旦平衡受到破坏,会导致机体骨密度(bone mineral density, BMD)降低和骨结构的异常,并逐步发展成RA。目前临床上,针对RA的诊断手段侧重于核磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)<sup>[3]</sup>,在RA发展早期,MRI可通过重建图像和多平面重建技术观察RA形态特征。胶原三股螺旋重复蛋白1(collagen triple helix repeat protein 1, CTHRC1)作为一种外分泌蛋白<sup>[4]</sup>,可在参与机体受损后的血管重塑修复整个过程的同时,也参与恶性肿瘤的增殖和转移。可溶性程序性死亡分子-1(soluble programmed death molecule -1, sPD-1)广泛表达于活化的T细胞和B细胞表面,能够以可溶性的形式,通过机体的血液循环,发挥类似于细胞因子的作用,参与机体免疫的复杂化调控机制。因MRI联合血清检测诊断早期RA的相关报道较少,因此本研究旨在探讨MRI联合血清CTHRC1、sPD-1在类风湿关节炎早期中的应用价值,现报道如下。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取2021年10月至2022年10月在本院收治的60例早期RA患者为类风湿关节炎组。

**纳入标准:** 类风湿关节炎患者手足等关节晨僵症状,症状持续时 $\geq 1$ h;非RA组符合骨关节炎和腕关节滑膜炎的诊断标准,均经血清CTHRC1、sPD-1和MRI检测,且MRI图像清晰、质量合格;可有效配合检查,且中途不退出。经医院伦理委员会通过,所有早期RA患者与家属了解后知情同意并签署同意书。排除标准:合并其他恶性肿瘤;关节未出现任何酸痛者;哺乳期或妊娠期妇女。

早期RA组男13例,女47例;年龄35~50岁,平均(43.62 $\pm$ 5.38)岁;病程3~10月,平均(5.36 $\pm$ 1.47)月。非RA组男16例,女44例;年龄35~50岁,平均(44.82 $\pm$ 5.46)岁;病程3~10月,平均(5.43 $\pm$ 1.52)月。两组年龄、性别和病程无显著差异( $P>0.05$ )。

**1.2 MRI检测方法** 采用GE超导型磁共振扫描仪[生产厂家:美国通用电气公司;型号:Signa HDxt 3.0T]。扫描前,取下外戴金属类饰品;扫描时,患者取仰卧位,(1)肩关节扫描序列:压脂T<sub>2</sub>WI轴位、斜冠状位、斜矢状位,T<sub>1</sub>WI斜矢状位及增强T<sub>1</sub>WI轴位、斜冠

**【第一作者】** 卢昊宁,男,主治医师,主要研究方向:呼吸系统及骨关节系统影像诊断。E-mail: luhaoning1985@126.com

**【通讯作者】** 张晓琴,女,主任医师,主要研究方向:呼吸系统及骨关节系统影像诊断。E-mail: iaoqin1498@163.com

状位和斜矢状位。(2)肘关节扫描序列：压脂T<sub>2</sub>WI轴位、矢状位，STIR冠状位，T<sub>1</sub>WI冠状位。(3)手部扫描序列：压脂T<sub>2</sub>WI轴位、冠状位、矢状位，T<sub>1</sub>WI冠状位、轴位及增强T<sub>1</sub>WI轴位、冠状位、矢状位。增强采用手推静脉给药。

**MRI扫描条件：**采用32射频通道平台，线圈使用Body12通道，梯度场45 mT/m，最大梯度切换率为200 mT/(m·ms)。扫描参数：SE T<sub>1</sub>WI：TR 2000ms，TE 9ms；FSE T<sub>2</sub>WI：TR 5000ms，TE 96ms；DWI(b=0、1000s/mm<sup>2</sup>)：TR 6200ms；扫描层厚3mm；间距为0.5mm；FOV 160mm；扫描矩阵为256×256。所有图像传输至工作站后使用SPIN软件进行处理。

**1.3 血清学检查** 采集所有入组患者肘静脉血3mL，置入抗凝试管中，离心分离血清(3000r/min，10min)。取上层清液采用上海科华全自动酶标仪应用酶联免疫吸附法(enzyme linked immunosorbent assay, ELISA)检测血清CTHRC1、sPD-1水平，试剂盒购自上海西唐生物科技有限公司，操作严格按照试剂盒要求进行。

**1.4 评价标准** 参考《2008年美国风湿病学会(ACR)年会指南》<sup>[5]</sup>制定的早期RA MRI的相关诊断标准，由2名科室主治医师或副主任医师采用双盲法进行阅片，并根据MRI结果对早期RA和非RA影像征象进行详细描述，分析MRI显示的关节多发对称性梭形软组织肿胀、滑膜增厚和关节腔积液等，所得结果须一致，如不一致需经协商统一。

**1.5 统计学方法** 采用SPSS 22.0统计学软件对本研究中纳入的早期RA患者组和非RA组数据资料进行分析整理，满足正态分布且方差齐的计量资料采用( $\bar{x} \pm s$ )表示，采用两样本独立t检验比较组间差异，配对t检验比较组内治疗前后差异。一致性采用Kappa检验，Kappa≤0.40时表示一致性较差，0.40<Kappa≤0.60时一致

性中度，0.60<Kappa≤0.80时一致性较好，Kappa>0.80时一致性高。P<0.05提示有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 MRI图像** 患者女，56岁，MRI平扫可见右肱骨头关节面下斑片状骨髓水肿及囊性结节，关节腔积液，关节滑膜明显增厚水肿；增强扫描增厚滑膜及囊性结节明显强化，见图1A。

患者男，52岁，MRI显示右手多发掌指关节及指间关节滑膜增厚，周围软组织水肿，见图1B。

患者女，48岁，MRI显示左肘关节压脂T<sub>2</sub>WI轴位及矢状位示肱骨远端及尺骨鹰嘴骨髓水肿，关节滑膜增厚，周围软组织水肿，见图1C。

**2.2 MRI的早期RA组诊断结果及一致性分析** MRI诊断检出56例早期RA，误诊数为9例，漏诊数为4例。MRI诊断早期RA的敏感度为93.33%，特异度为85.00%，准确度为89.17%，阳性预测值为86.15%，阴性预测值为92.73%，Kappa值为0.783。见表1。

**2.3 早期RA组和非RA组的血清CTHRC1、sPD-1水平比较** 早期RA组的血清CTHRC1、sPD-1水平均高于非RA组(P<0.05)。见表2。

**2.4 血清CTHRC1、sPD-1及联合MRI对早期RA诊断效能的ROC曲线特征** ROC分析可见，血清CTHRC1诊断早期RA的AUC为0.716，敏感度、特异度、截断值分别为45.00%、85.00%、262.21ng/mL；血清sPD-1诊断早期RA的AUC为0.610，敏感度、特异度、截断值分别为25.00%、80.00%、33.47pg/mL；以血清CTHRC1、sPD-1的截断值为临床值，采用并联的方式进行联合检测，MRI联合血清诊断早期RA的AUC为0.720，敏感度、特异度分别为91.70%、51.70%。见表3和图1D。

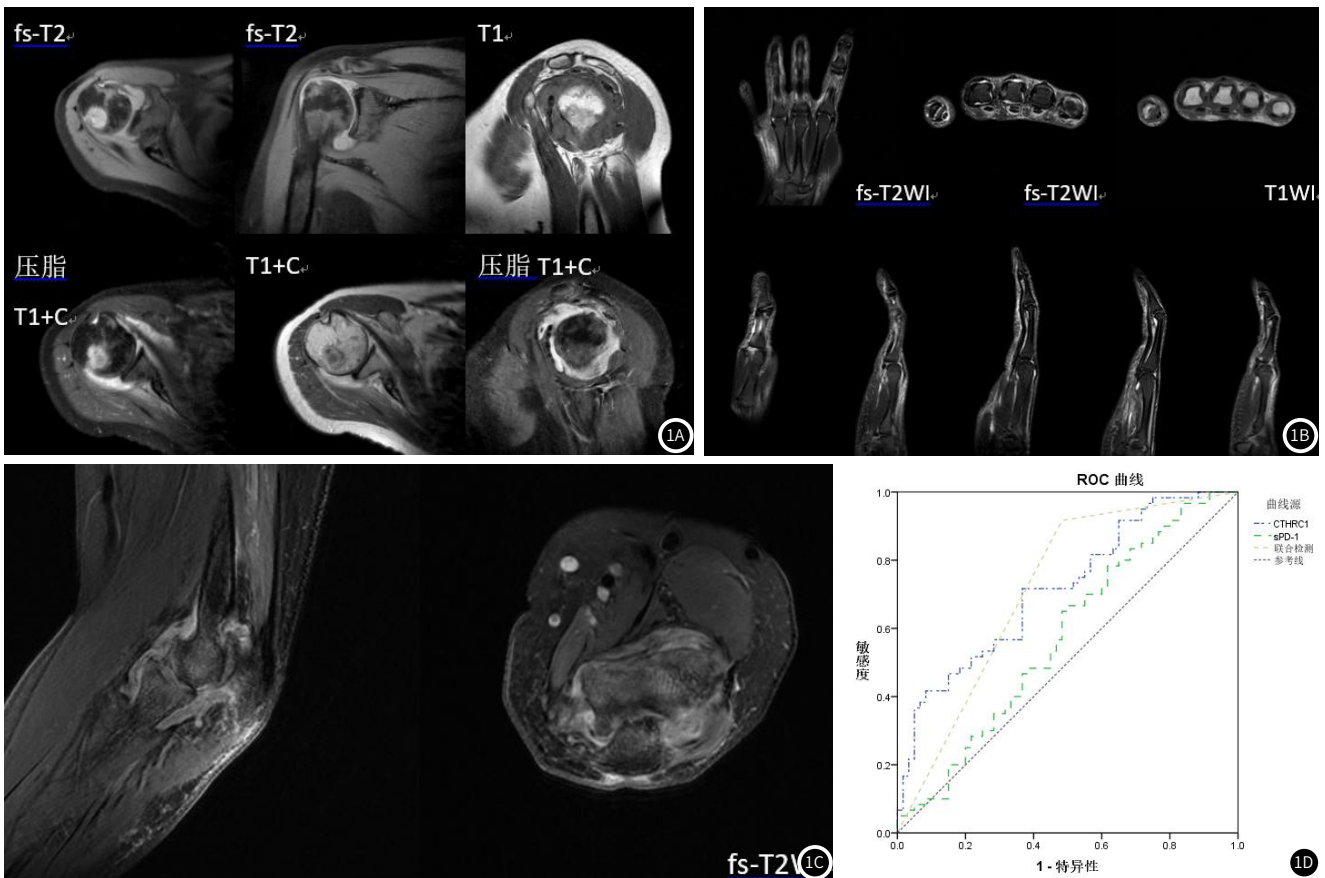


图1A 右肩关节增强MRI；图1B 右手关节增强MRI  
图1C 左肘增强MRI；图1D 血清CTHRC1、sPD-1及联合MRI对早期RA诊断效能的ROC曲线特征

表1 MRI的早期RA组诊断结果

MRI	ACR年会指南		合计
	RA(n=60)	非RA(n=60)	
阳性	56	9	65
阴性	4	51	55

表2 早期RA组和非RA组的血清CTHRC1、sPD-1水平比较(n, ±s)

组别	例数(n)	CTHRC1(ng/mL)	sPD-1(pg/mL)
早期RA组	60	266.82±6.75	32.36±10.65
非RA组	60	210.68±4.93	18.97±3.93
t			9.137
P		<0.001	<0.001

表3 血清CTHRC1、sPD-1及联合MRI对早期RA诊断效能的ROC曲线特征

指标	AUC	标准误	95%CI	敏感度(%)	特异度(%)	截断值	P
CTHRC1	0.716	0.046	0.623~0.805	45.00	85.00	262.21ng/mL	<0.001
sPD-1	0.610	0.052	0.571~0.677	25.00	80.00	33.47pg/mL	<0.001
联合检测	0.720	0.048	0.626~0.810	91.70	51.70	-	<0.001

### 3 讨论

RA是以肘关节和手足关节等关节局部侵蚀为主的慢性持续性自身免疫疾病,患者常常感受到关节局部的剧烈疼痛<sup>[6]</sup>,治疗不当会导致关节畸形和关节功能丧失等不良结局发生。有研究表明<sup>[7-8]</sup>,RA早期为最佳治疗期,该阶段给予药物治疗可有效使患者疼痛症状缓解,因此在早期进行准确诊断是临床控制RA疾病进展和降低致残率的重点环节。目前临床上常将MRI影像学检查为主要辅助手段<sup>[9]</sup>,MRI以关节滑膜增厚和关节积液为诊断要点,MRI诊断虽较为精细,但由于成本较高,使患者进而会选择成本相对较低的血清学检查。

在本研究中,早期RA患者经MRI共检出阳性50例。经ROC分析,MRI诊断早期RA的AUC为0.625,敏感度、特异度分别为83.33%、58.30%。分析本研究结果,MRI诊断是通过刺激机体中氢质子产生磁共振<sup>[10]</sup>,产生MR信号并使用不同灰度来显示和区别机体正常和异常结构。因绝大多数RA患者均存在关节内滑膜<sup>[11-12]</sup>,从而出现关节积液和增厚等表现,MRI扫描后,不仅可在增强后直接清晰显示关节软骨、滑膜、肌腱和韧带等结构,在发展初期可发现关节积液、关节软骨破坏和滑膜炎增生等RA关节病理学改变,而且可直观显示关节腔内积液程度和骨质破坏等情况,对机体软组织的高分辨率进一步诊断分型,使MRI检测早期RA的敏感度较高。

在本研究中,早期RA组的血清CTHRC1、sPD-1水平均高于非RA组。在RA发展过程中,机体的免疫系统会释放多种免疫性介质。sPD-1作为一种负性协同信号分子<sup>[13]</sup>,是可直接参与机体的调节和生理状态下的复杂免疫反应过程,同时也可直接反映早期RA患者机体中疾病活性物质。CTHRC1作为细胞外基质糖蛋白的一种<sup>[14]</sup>,在多种侵袭性肿瘤中均具有高表达,提示CTHRC1在RA发生过程中可能发挥了一定作用。sPD-1在临床检验中一直被认为是程序性死亡受体的拮抗剂,可直接功能性的阻断并抑制膜结合对机体T细胞受体的诱导,在一定程度上抑制程序性死亡受体的活化,从而导致RA进程加快。

在本研究中,经ROC分析可见,CTHRC1诊断早期RA的敏感度、特异度分别为45.00%、85.00%;sPD-1诊断早期RA的敏感度、特异度分别为25.00%、80.00%;MRI联合血清诊断早期RA的敏感度、特异度分别为91.70%、51.70%。ROC曲线表明,MRI联合血清检测的AUC高于单独血清检测,且CTHRC1的AUC高于sPD-1,提示联合检测诊断早期RA具有较好的活动性价值。CTHRC1和sPD-1虽是RA诊断的血清学标志物,但也可同时存在于其他肿瘤等疾病中,故使血清学检查特异度相对较高,但敏感度相对较低。血清CTHRC1和sPD-1检测RA的特异度较高,而MRI检测RA的敏感度较高,血清检测与MRI的诊断特性相反,故具有联合诊断价值。项毅等<sup>[15]</sup>研究显示,可通过改善MRI的图像质量,从而改善其诊断的分辨率和信噪比,可进一步准确显示关节增厚、积液和畸形等特征,为评估病情和选择治疗方案可提供较高的参考依据。

综上所述,MRI联合血清CTHRC1、sPD-1诊断早期RA具有较高的敏感度。因本研究限于样本数量等原因,使研究纳入例数较少,未能进一步研究MRI在增强阶段的各征象评分对早期RA的诊断价值。

### 参考文献

- [1]黎志锋,林嘉鸿,罗绮雯,等.类风湿关节炎患者血清LncRNA MEG3、miR-141水平变化及意义[J].山东医药,2022,62(22):15-18.
- [2]徐水明,许俊来,曾国兴,等.托法替布治疗类风湿关节炎患者的骨代谢指标改善情况[J].广东医学,2022,43(5):631-634.
- [3]庞琳焯,郑朝晖,李治琴,等.超声及MRI对手及腕部类风湿关节炎活动性的评估价值[J].中国CT和MRI杂志,2020,18(6):140-142.
- [4]周辉芳,魏和儒,马士朝,等.胶原三股螺旋重复蛋白1基因真核表达载体的构建及其与microRNA-30b关系初探[J].临床肝胆病杂志,2020,36(2):377-380.
- [5]栗占国,张卓莉,李小霞,等.2008年美国风湿病学会(ACR)年会学术动态[J].中华风湿病学杂志,2008,12(12):855-857.
- [6]周琴,刘健,孙艳秋,等.MiR-342-3p在类风湿关节炎患者中低表达并促进滑膜成纤维细胞的炎症和迁移[J].南方医科大学学报,2022,42(11):1712-1719.
- [7]胡小丽,刘焯,谢瑾,等.早期类风湿关节炎高频超声、X线及MRI诊断效能研究[J].中国CT和MRI杂志,2021,19(6):150-152.
- [8]周琴,刘健,孙艳秋,等.MiR-342-3p在类风湿关节炎患者中低表达并促进滑膜成纤维细胞的炎症和迁移[J].南方医科大学学报,2022,42(11):1712-1719.
- [9]胡珺,张平洋.动态增强MRI与肌骨超声在类风湿关节炎活动性的诊断价值[J].川北医学院学报,2021,36(10):1359-1362.
- [10]刘元君.动态增强MRI和肌骨超声对类风湿关节炎活动性的诊断价值比较[J].中国CT和MRI杂志,2021,19(5):173-176.
- [11]杨年安.类风湿关节炎患者外周血及关节滑液miR-146a、基质金属蛋白酶的水平与疾病活动度的相关性[J].中外医学研究,2022,20(6):73-76.
- [12]谢岩,林翊菲.类风湿关节炎与感染相关研究进展[J].中国免疫学杂志,2021,37(15):1919-1922.
- [13]黄艳艳,詹锋,肖璐,等.sPD-1、CYTL1在类风湿关节炎患者中的水平及其与免疫指标的相关性[J].国际检验医学杂志,2022,43(11):1286-1289,1294.
- [14]刘宇哈,胡廷婷,谭立明.血清14-3-3η蛋白和胶原三螺旋重复蛋白1及类风湿因子在类风湿关节炎诊断中的价值[J].医学研究生学报,2022,35(10):1081-1085.
- [15]项毅,续力民,孙振军,等.类风湿性关节炎合并膝关节骨坏死的MRI与病理学对照研究[J].重庆医学,2008,37(19):2155-2158.

(收稿日期:2023-03-22)

(校对编辑:孙晓晴)