

· 临床研究 ·

涎腺杨氏模量值在干燥综合征诊断中的可靠性研究

许华宁¹, 吴意赞¹, 宋旭光¹, 郁佑², 郭峰², 陈剑梅^{2*}

¹南京中医药大学附属医院超声医学科, ²风湿科, 江苏 南京 210029

[摘要] 目的:评价涎腺超声杨氏模量(salivary gland Young's modulus, SGYM)在干燥综合征(Sjogren's syndrome, SS)诊断中的可靠性。方法:观察45例SS患者及51例健康志愿者腮腺、颌下腺、舌下腺的SGYM,评价两组受试者双侧SGYM及两组之间SGYM的差异;评价医师内部测量SGYM及医师间测量SGYM的一致性;观察受试者性别、年龄、身高、体重及腺体厚度对测量SGYM的影响。结果:无论SS组与健康组,双侧SGYM的差异均无统计学意义($P > 0.05$);SS组与健康组之间SGYM的差异均有统计学意义($P < 0.05$);医师内部及医师间测量的SGYM均具有良好的 consistency, 医师内部的组内相关系数为0.751~0.933, 医师间测量的平均值差值有96.43%~99.02%在一致性界限及其95%置信区间以内。SGYM不受性别、年龄、身高、体重及腺体厚度的影响。结论:无论SS患者或健康志愿者,SGYM均不受检查医师和受试者自身因素影响,具有良好的可靠性。

[关键词] 干燥综合征;涎腺;弹性超声;杨氏模量值;可靠性

[中图分类号] R593.2

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2022)06-861-06

doi:10.7655/NYDXBNS20220615

Reliability of salivary gland Young's modulus in the diagnosis of Sjogren's syndrome

XU Huaning¹, WU Yiyun¹, SONG Xuguang¹, YU You², GUO Feng², CHEN Jianmei^{2*}

¹Department of Ultrasound, ²Department of Rheumatology, the Affiliated Hospital of Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210029, China

[Abstract] **Objective:** This study aims to evaluate the reliability of salivary gland ultrasonic Young's modulus (SGYM) in the diagnosis of Sjogren's syndrome (SS). **Methods:** SGYM of parotid gland, submandibular gland and sublingual gland in 45 patients with SS and 51 healthy volunteers were observed, and the differences of SGYM between the two groups were evaluated. To evaluate the consistency of SGYM measured by physicians and between physicians, the effects of gender, age, height, weight and gland thickness on the measurement of SGYM were observed. **Results:** There was no significant difference in bilateral SGYM between SS group and healthy group ($P > 0.05$). The differences of SGYM between SS group and healthy group were statistically significant ($P < 0.05$). The SGYM measured within and among doctors has good consistency. The intra group correlation coefficient within doctors is 0.751~0.933. The differences of the average value measured between doctors were 96.43%~99.02% within the consistency limit and its 95% confidence interval. SGYM was not affected by gender, age, height, weight and gland thickness. **Conclusion:** Regardless of SS patients or healthy volunteers, SGYM is not affected by the factors of examiners and subjects, and has good reliability.

[Key words] Sjogren's syndrome; salivary gland; elastoultrasound; Young's modulus value; reliability

[J Nanjing Med Univ, 2022, 42(06): 861-866]

近年来,涎腺超声(salivary gland ultrasound, SGUS)已逐步应用到临床,半定量超声评分系统^[1]对干燥综合征(Sjogren's syndrome, SS)的诊断价值逐步被

[基金项目] 江苏省中医药科技发展基金计划(YB201909)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: cjm19780102@163.com

认可。随着超声新技术的不断更新,剪切波弹性成像技术(shear wave elastography, SWE)在SS诊断中的应用亦有报道^[2-3]。在利用SWE测量SS患者涎腺杨氏模量值(salivary gland Young's modulus, SGYM)时,经常由一名或多名医师进行评估,因此,是否存在影响评估结果的因素以及医师内部和医师之间

的可靠性就显得非常重要,而此类研究却鲜有报道。本研究旨在通过观察SS患者的SGYM,并与健康志愿者比较,评价SGYM在SS诊断中的可靠性。

1 对象和方法

1.1 对象

SS组选取2020年9月—2021年4月南京中医药大学附属医院风湿科确诊的SS患者45例,其中男2例,女43例,年龄27~74岁,平均(51.0±11.0)岁,共检测腮腺、颌下腺各45对,各90个,舌下腺42对,共84个。健康组选取同时期健康志愿者51例,男21例,女30例,年龄22~70岁,平均(43.1±14.3)岁,共检测腮腺、颌下腺及舌下腺各51对,各102个。SS组纳入标准:①SS患者均符合2016年EULAR/ACR原发性SS的最新分类标准^[4]:唇腺病理示淋巴细胞灶≥1个/4 mm²计3分,抗SSA抗体/Ro抗体阳性计3分,角膜染色Ocular Staining Score评分≥5或van Bijsterveld评分≥4计1分,Schirmer试验≤5 mm/5 min计1分,自然唾液流率≤0.1 mL/min计1分,当患者得分≥4,诊断为SS;②无可引起涎腺弥漫性病变的其他疾病,如慢性涎腺炎、涎腺淋巴上皮病等;③无严重心肺功能障碍或意识障碍;④无可合并涎腺病变的其他免疫相关性疾病。健康志愿者纳入标准:①无口干、眼干史;②无涎腺肿瘤病史或手术史;③无涎腺其他病史;④无影响涎腺功能的药物服用史。所有入选者均自愿接受检查并签署知情同意书。本研究经医院伦理委员会批准。

1.2 方法

采用Aixplorer声蓝超声诊断仪(Supersonic Imagine公司,法国),选用SL10-2线阵探头(频率2~10 MHz),选择Breast模式,图像深度4~5 cm,灰阶图像MI 1.4, Tlc 0.1, SWE图像MI 1.6, Tlb 1.4,适当调节图像至最佳。

患者仰卧位,平静呼吸,充分暴露颈部,双手自然置于身体两侧,检查时头部中立位,下颌微抬,避免过度偏斜或伸仰颈部。于双侧耳前、下颌骨下缘以及颌下分别获得腮腺、颌下腺及舌下腺的长轴灰阶图像,并测量腺体厚度;而后启动SWE模式,彩色编码范围0~50 kPa,感兴趣区(方形取样框)统一设置成10 mm×10 mm,选择腺体中央并避开血管的位置,待弹性图像稳定并完全充盈后3 s定帧,Q-box圆形分析区域在取样框内,统一设置为直径10 mm,自动获得SGYM(Emean)。检查过程中,探头应始终垂直于皮肤表面,避免过度加压影响测值准确性。

所有测量均由能够熟练操作SWE并具有风湿病超声检查5年及以上经验的两位超声科医师采用同样方法先后独立完成。对于涎腺厚度及Emean,医师1双侧各测量2次,各留存两组数据,医师2双侧各测量1次,各留存一组数据。每次获取的SGYM图至少间隔10 s以上。记录SS组及健康组所有受试者的性别、年龄、身高、体重、涎腺厚度。

1.3 统计学方法

应用SPSS 26.0软件进行统计分析,符合正态分布的计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,受试者双侧涎腺Emean的比较运用配对 t 检验,SS组与健康组之间涎腺Emean的比较运用独立样本 t 检验。医师1内部测量数据的一致性评价运用组内相关系数(interclass correlation coefficient, ICC)分析,采用“双向随机效应模型”、组内“绝对一致”的计算类型,最终依据“单个测量”的估计结果作判断。ICC等级划分^[5]: ICC < 0.50为“一致性差”; 0.50 ≤ ICC < 0.75为“一致性中等”; 0.75 ≤ ICC ≤ 0.90为“一致性良好”; ICC > 0.90为“一致性极好”。性别对涎腺Emean的影响采用独立样本 t 检验,涎腺Emean与年龄、体重指数及腺体厚度的相关性采用Person相关分析法。所有结果以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

应用MedCalc 19.8软件进行统计分析,医师1测量数据的平均值与医师2测量数据的一致性评价利用Bland-Altman图分别观察两位医师对两组受试者每个涎腺样本测量结果平均值差异的一致性界限(limits of agreement, LoA)及其95%置信区间(95% confidence interval, 95%CI)。

2 结果

2.1 SS组及健康组超声表现

SS组涎腺表现为腺体内部回声减低,分布不均匀,呈现条状高回声分隔及大小不一的低回声区, SWE呈不均匀的蓝色,局部区域呈亮蓝色或黄色;健康组涎腺腺体呈均匀一致的中低回声,分布均匀, SWE呈均匀的深蓝色(图1)。

2.2 SS组及健康组涎腺Emean对比

根据医师1测量的两组数据分析得知,无论SS组与健康组,双侧涎腺Emean差异均无统计学意义($P > 0.05$,表1)。将双侧涎腺Emean合并后,结果显示SS组腮腺、颌下腺、舌下腺Emean分别为(13.77±5.75)kPa、(9.33±2.54)kPa、(8.26±2.48)kPa,健康组腮腺、颌下腺、舌下腺Emean分别为(6.72±1.13)kPa、(7.67±1.24)kPa、(7.49±1.35)kPa,两组差

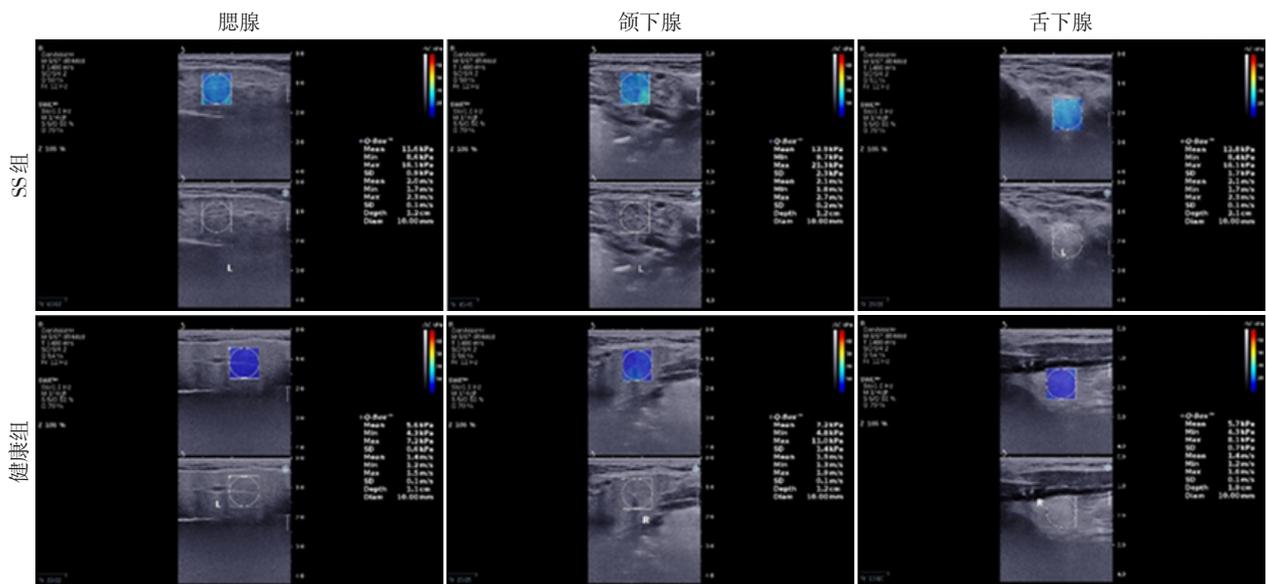


图1 SS组及健康组腮腺、颌下腺、舌下腺SWE声像图

Figure 1 SWE images of parotid gland, submandibular gland and sublingual gland in SS group and healthy group

表1 SS组及健康组双侧涎腺Emean对比

Table 1 Comparison of Emean of bilateral salivary glands in SS group and healthy group (kPa, $\bar{x} \pm s$)

部位	腮腺		颌下腺		舌下腺	
	SS组(n=45)	健康组(n=51)	SS组(n=45)	健康组(n=51)	SS组(n=45)	健康组(n=51)
左侧	14.21 ± 6.09	6.80 ± 1.10	9.54 ± 2.28	7.85 ± 1.42	8.34 ± 2.07	7.61 ± 1.49
右侧	13.34 ± 5.41	6.63 ± 1.17	9.12 ± 2.78	7.49 ± 1.01	8.19 ± 2.85	7.38 ± 1.20
t值	1.791	1.304	1.408	1.762	0.380	0.871
P值	0.080	0.208	0.166	0.084	0.706	0.323

异均有统计学意义($P < 0.05$),结果以箱式图表示(图2)。

2.3 SS组及健康组涎腺Emean可靠性分析

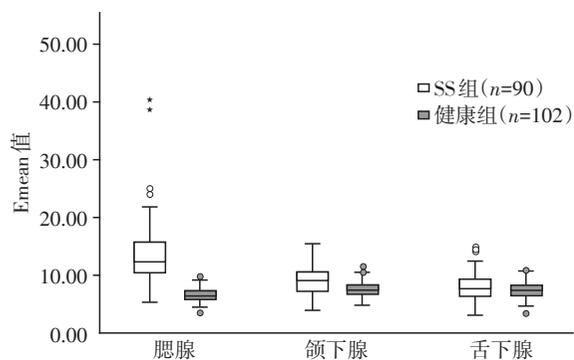
利用ICC分析医师1测量的SS组和健康组双侧涎腺Emean得知,无论SS组、健康组医师内部测量

涎腺Emean均具有良好的一致性(表2)。

利用Bland-Altman图观察医师1、医师2测量的涎腺Emean得知,SS组腮腺、颌下腺、舌下腺Emean分别有96.67%(87/90)、97.78%(88/90)、96.43%(81/84)的点在LoA及其95%CI以内;健康组腮腺、颌下腺、舌下腺Emean分别有98.04%(100/102)、99.02%(101/102)、98.04%(100/102)的点在LoA及其95%CI以内,医师间测量涎腺Emean具有良好的一致性。两组的差值平均值及LoA见表3,Bland-Altman散点图见图3。

2.4 性别、年龄、身高、体重及腺体厚度与涎腺Emean的相关性

SS组及健康组受试者性别与涎腺Emean的相关性采用独立样本t检验分析,结果显示男女之间Emean差异均无统计学意义($P > 0.05$),性别对Emean没有影响(表4)。年龄、身高、体重及腺体厚度与涎腺Emean的相关性采用Person相关分析,结果显示涎腺Emean不受年龄、身高、体重及腺体厚度的影响(表5)。



SS组与健康组对比,腮腺 $t=12.15, P < 0.001$;颌下腺 $t=5.85, P < 0.001$;舌下腺 $t=2.96, P=0.008$ 。

图2 SS组及健康组涎腺Emean对比

Figure 2 Comparison of salivary gland Emean between SS group and healthy group

表2 SS组及健康组涎腺Emean医师内部一致性评价

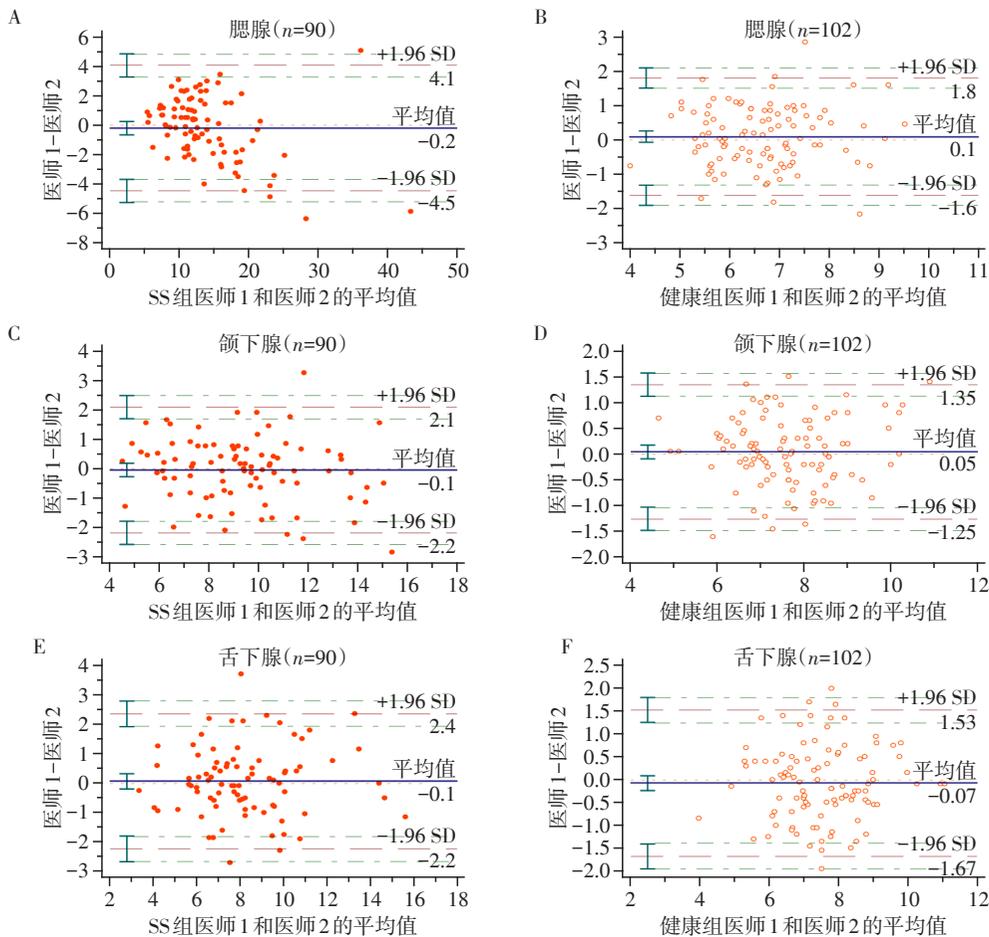
Table 2 Internal consistency evaluation of salivary gland Emean in SS group and healthy group by one doctor

组别	腮腺		颌下腺		舌下腺	
	ICC	95%CI	ICC	95%CI	ICC	95%CI
SS组(n=90)	0.933	0.900~0.955	0.880	0.807~0.924	0.808	0.718~0.871
健康组(n=102)	0.755	0.657~0.827	0.769	0.677~0.838	0.751	0.653~0.825

表3 SS组及健康组涎腺Emean的差值平均值及LoA

Table 3 Mean difference and LoA of salivary gland Emean in SS group and healthy group

组别	腮腺		颌下腺		舌下腺	
	差值平均值	LoA	差值平均值	LoA	差值平均值	LoA
SS组(n=90)	-0.189	-4.459~4.082	-0.050	-2.187~2.087	0.064	-2.237~2.365
健康组(n=102)	0.102	-1.603~1.807	0.049	-1.248~1.346	-0.074	-1.672~1.525



A:SS组腮腺Emean医师间一致性评价;B:健康组腮腺Emean医师间一致性评价;C:SS组颌下腺Emean医师间一致性评价;D:健康组颌下腺Emean医师间一致性评价;E:SS组舌下腺Emean医师间一致性评价;F:健康组舌下腺Emean医师间一致性评价。

图3 SS组及健康组涎腺Emean医师间一致性评价

Figure 3 Consistency evaluation of salivary gland Emean in SS group and healthy group by different doctors

3 讨论

3.1 SS患者涎腺的病理改变对超声的影响

众所周知,SS患者涎腺以分泌管周围淋巴细胞浸润形成的慢性炎症为特征^[6]。随着淋巴细胞逐渐

浸润,腺体逐渐被增生聚集的炎性淋巴细胞替代,导致腺泡萎缩、导管扩张、腺体萎缩变性、坏死,腺叶结构紊乱。1988年Bradus等^[7]首次发现SS患者的腮腺超声表现为多发低回声区,并且得到了腮腺造影及病理证实。SS患者受累的各涎腺病理改变

表4 性别对SS组及健康组涎腺Emean的影响

Table 4 Effect of gender on Emean of salivary gland in SS group and healthy group (kPa, $\bar{x} \pm s$)

性别	腮腺		颌下腺		舌下腺	
	SS组(n=45)	健康组(n=51)	SS组(n=45)	健康组(n=51)	SS组(n=45)	健康组(n=51)
男性	9.05 ± 3.14	6.85 ± 0.92	7.52 ± 0.78	7.61 ± 0.91	8.10 ± 1.09	7.75 ± 0.92
女性	13.99 ± 5.65	6.57 ± 0.99	9.43 ± 2.36	7.69 ± 0.99	8.25 ± 2.05	7.30 ± 0.95
t值	-1.219	1.021	-1.132	-0.290	-0.102	1.678
P值	0.229	0.312	0.264	0.773	-0.919	0.100

表5 SS组及健康组各因素与涎腺Emean的相关性

Table 5 Correlation between factors and salivary gland Emean in SS group and healthy group

变量	SS组腮腺 (n=45)		SS组颌下腺 (n=45)		SS组舌下腺 (n=45)		健康组腮腺 (n=51)		健康组颌下腺 (n=51)		健康组舌下腺 (n=51)	
	r值	P值	r值	P值	r值	P值	r值	P值	r值	P值	r值	P值
	年龄	0.071	0.643	0.211	0.164	0.217	0.168	-0.267	0.058	-0.155	0.278	-0.009
身高	0.032	0.836	-0.120	0.434	-0.014	0.932	-0.003	0.981	0.072	0.618	0.116	0.417
体重	-0.021	0.892	0.305	0.042	0.305	0.049	-0.113	0.429	-0.085	0.551	0.175	0.220
腺体厚度	-0.017	0.913	0.133	0.382	-0.143	0.365	-0.213	0.134	-0.004	0.976	0.166	0.244

大致一样,因此灰阶超声表现基本类似。本研究结果也显示,涎腺边缘不规则,内部结构不清,呈现出纤维条索样的高回声,并出现斑片状的低回声区。既往文献显示,SGYM值随腮腺功能受损程度加重而增高,与疾病活动性相关,可通过评价腺体硬度判断病情严重程度^[8]。另外,SS病理改变的过程同时累及双侧涎腺,因此,SS患者各涎腺双侧SGMY差异均无统计学意义($P > 0.05$),与既往文献报道一致^[9]。但SS患者的涎腺组织受到不同程度的破坏,随着纤维化程度逐渐加重,腺体变硬,在病理结构上与健康涎腺组织存在差异,从而导致两者之间的SGMY差异具有统计学意义($P < 0.05$),这种差异在腮腺中最明显,其次为颌下腺,而舌下腺的差异最小,说明SS最常累及腮腺和颌下腺。

3.2 SGYM在SS患者涎腺检查中的可靠性

超声评分法是无创评价SS患者涎腺病变的常用方法,分值越高病变程度越严重,既往文献显示,SGYM随着涎腺评分的升高而升高,两者一致性较好^[10],并且SGYM在SS患者和非SS患者之间存在差异,能够在疾病早期发现腺体弹性变化,两者结合可以为SS的早期诊断提供依据。SGYM的获得是利用声辐射力脉冲产生横波,横波垂直于超声束传播,引起瞬态位移。对于各向同性介质,杨氏模量值(Young's modulus, YM)定义为 $E=3G$ ^[11],G是组织弹性性质的绝对量度,定义为应力与应变的比值, $G=\rho c^2$, ρ 是物质密度,c为剪切波传播速度。G与E之间存在直接关系,只要测得c,即可得到组织的

YM值。当SS患者涎腺组织发生病理改变,组织内各向同性的介质条件遭到破坏时,SGYM在SS患者中的客观性和可靠性势必受到挑战。

首先,本研究将SWE取样框的大小统一设置成10 mm×10 mm,Q-box圆形分析区域的直径亦统一设置为10 mm。这样设置的目的是尽可能取样较多的腺体组织,舌下腺取样框有时会接近腺体边缘,但Q-box的取样范围仍在腺体内,测量中待取样框及Q-box内的图像稳定后再进行测量,以减少SD值的差异;在腺体内的任意位置,避开血管、导管后,随机取样,以增加取样的可靠性。其次,本研究是在实际工作中完成的,受到工作条件的限制,医师1测量两次,医师2仅测量一次。实际工作中测量次数是有限的,期望通过一次有效的测量获得准确结果。这样做的前提是严格按照检查步骤,注意检查的体位、探头的位置、按压的程度以及图像的稳定性。尽管如此,研究结果显示医师内部SGMY的ICC结果具有良好的一致性,腮腺的ICC结果优于颌下腺,颌下腺优于舌下腺,这与腮腺体积最大,Q-box易于取样,而舌下腺体积最小,Q-box取样可能受限有关,颌下腺正好介于两者之间。医师间的一致性评价从Bland-Altman图可以看出,虽然有部分点落在LoA及其95% CI以外,但96%的检查结果在医师间的一致性较高。再者,本研究对涎腺的观察包括腮腺、颌下腺以及舌下腺。以往大量研究提及腮腺、颌下腺的超声表现^[12-13],但有关舌下腺的报道较少,可能与其位置较深以及较少受累有关。本研究

对舌下腺的观察旨在全面评价涎腺SWE超声检查的可靠性、全面性。

SS的流行病学特征研究显示^[14],SS多见于50岁以上女性,年龄和性别构成其危险因素。本研究中,SS组男2例,女43例,年龄27~74岁,平均(51.0±11.0)岁,SS组的年龄和性别符合流行病学特征。结果显示,不论是SS组还是健康组,受试者的基本人口学特征及涎腺自身的厚度对SGYM的影响不大。可见,SGYM能够客观地反映涎腺硬度。

3.3 SGYM的不足与展望

各种超声新技术的发展,为SS检查提供了诊断依据。本研究结果虽然证实了SGYM对SS患者和健康志愿者都具有良好的可靠性,但研究中发现,腮腺、颌下腺、舌下腺E_{mean}之间也存在差异。这些差异是否有统计学意义,与患者临床症状、临床其他检查指标之间是否存在相关性,并不是本研究的初衷,所以没有深入地分析,但可以作为今后的研究方向,进一步研究探讨。随着样本量逐渐增大,可以对受试者分年龄段,医师内部和医师间可以分时间观察,其他免疫性疾病是否会对SGYM产生影响等可作更深一步的探讨。文献显示,操作者的熟练程度会影响SWE测值的可靠性^[15],本研究没有涉及操作不熟练者与熟练者之间的比较,有待进一步研究。

综上所述,SGYM作为临床评估SS病变的指标,不受涎腺自身、检查医师和受检者自身因素的影响,具有较高的可靠性。相信随着上述问题的解决,可靠性、客观性的进一步提高,SGYM将会得到更广泛的应用。

[参考文献]

- [1] 王婧玲,吴锐,张卫平,等. 唾液腺超声评分法诊断干燥综合征的价值[J]. 中国医学影像技术,2017,33(3): 394-398
- [2] BĂDĂRÎNZĂ M, SERBAN O, MAGHEAR L, et al. Shear wave elastography as a new method to identify parotid lymphoma in primary Sjögren syndrome patients: an observational study[J]. Rheumatol Int, 2020, 40(8): 1275-1281
- [4] SHIBOSKI C H, SHIBOSKI S C, SEROR R, et al. 2016 American college of rheumatology/european league against rheumatism classification criteria for primary Sjögren's syndrome: a consensus and data-driven methodology involving three international patient cohorts [J]. Ann Rheum Dis, 2017, 76(1): 9-16
- [5] KOO T K, LI M Y. A guideline of selecting and reporting intraclass correlation coefficients for reliability research [J]. J Chiropr Med, 2016, 15(2): 155-163
- [6] WESTERLAND O, HOWLETT D. Sonoelastography techniques in the evaluation and diagnosis of parotid neoplasms [J]. Eur Radiol, 2012, 22(5): 966-969
- [7] BRADUS R, HYBARGER P, GOODING G. Parotid gland: US findings in Sjögren syndrome. Work in progress [J]. Radiology, 1988, 169(3): 749-751
- [8] 刘志兴,陈莉,王婧玲,等. 剪切波弹性成像弹性模量间接评估干燥综合征患者腮腺功能[J]. 中国医学影像技术, 2018, 34(5): 664-667
- [9] 蒋丽萍,周爱云,吴开志. SWE及CEUS对腮腺腺瘤和恶性肿瘤的鉴别诊断价值[J]. 中国超声医学杂志, 2020, 36(7): 603-605
- [10] 罗艺,李世梅,姚继祎,等. 超声评分法与SWE在原发性干燥综合征中的应用价值[J]. 中国超声医学杂志, 2020, 36(4): 299-301
- [11] TALJANOVIC M, GIMBER L, BECKER G, et al. Shear-wave elastography: basic physics and musculoskeletal applications [J]. Radiographics, 2017, 37(3): 855-870
- [12] 缪伎玄,张迎春,薛勤,等. 原发性干燥综合征患者涎腺超声评分与唇腺病理分级的相关性研究[J]. 中华风湿病学杂志, 2018, 22(10): 680-683
- [13] 田锦,武雅婷,柯青兰,等. 声触诊组织量化技术诊断干燥综合征涎腺病变的价值[J]. 中国超声医学杂志, 2019, 35(9): 769-772
- [14] 张欢,刘春红,吴斌. 原发性干燥综合征的流行病学研究进展[J]. 现代预防医学, 2020, 47(16): 3056-3058, 3063
- [15] HIRAYAMA K, AKAGI R, TAKAHASHI H. Reliability of ultrasound elastography for the quantification of transversus abdominis elasticity [J]. Acta Radiol Open, 2015, 4(9): 2058460115603420
- [16] MANTSOPOULOS K, KLINTWORTH N, IRO H, et al. Applicability of shear wave elastography of the major salivary glands: values in healthy patients and effects of gender, smoking and pre-compression [J]. Ultrasound Med Biol, 2015, 41(9): 2310-2318

[收稿日期] 2021-11-17

(本文编辑:陈汐敏)