



中国临床医学

Chinese Journal of Clinical Medicine

ISSN 1008-6358

CN 31-1794/R

硬皮病皮肤硬化程度评估方法及其技术进展

王修远, 杨骥

引用本文:

王修远, 杨骥. 硬皮病皮肤硬化程度评估方法及其技术进展[J]. 中国临床医学, 2021, 28(6): 948-951.

在线阅读 View online: <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2021.20210552>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

以食管溃疡为主要表现的系统性硬化症1例报告

Esophageal ulcers secondary to systemic sclerosis:case report

中国临床医学. 2018, 25(4): 673-675 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2018.20171044>

肿瘤靶向药及免疫检查点抑制剂相关皮肤病及诊治进展

Advances in diagnosis and treatment of cutaneous adverse events associated with tumor targeted drugs and immune checkpoint inhibitors

中国临床医学. 2021, 28(6): 943-947 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2021.20210559>

焦虑、抑郁评分对白癜风治疗效果影响的前瞻性临床研究

A prospective clinical study on the effect of anxiety and depression scores on the treatment effect of vitiligo

中国临床医学. 2021, 28(6): 934-938 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2021.20210970>

肝硬化性心肌病病理生理学特点及治疗策略的研究进展

Reserch progresses on the pathophysiology and treatment strategies of cirrhotic cardiomyopathy

中国临床医学. 2018, 25(3): 481-486 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2018.20170999>

系统性硬化症累及上消化道的临床特征及影响因素分析

Clinical features and influencing factors of upper gastrointestinal tract involvement in systemic sclerosis

中国临床医学. 2017, 24(6): 892-899 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2017.20170799>

DOI:10.12025/j.issn.1008-6358.2021.20210552

硬皮病皮肤硬化程度评估方法及其技术进展

王修远, 杨 骥*

复旦大学附属中山医院皮肤科, 上海 200032

引用本文 王修远, 杨 骥. 硬皮病皮肤硬化程度评估方法及其技术进展[J]. 中国临床医学, 2021, 28(6): 948-951. WANG X Y, YANG J. Progress in methods and techniques for evaluating the skin hardness degree of scleroderma[J]. Chinese Journal of Clinical Medicine, 2021, 28(6): 948-951.

[摘要] 硬皮病是一种以成纤维细胞增殖、胶原合成增多、皮肤增厚和硬化为主要表现, 并可以引起多系统损害的结缔组织病, 发病机制复杂。皮肤硬化是硬皮病普遍的标志性病变。早期快速进展的弥漫性皮肤硬化与内脏受累和死亡率升高相关, 皮肤硬化的改善则提示病情缓解和较好的预后。但是目前皮肤硬化缺乏敏感而特异的客观评价方法, 进而限制了医师对硬皮病疗效和预后的准确判断。本文对相关领域内容及研究进展作一综述, 以期对硬皮病的研究有一定帮助。

[关键词] 硬皮病; 硬度; 皮肤评分; 评估方法

[中图分类号] R 593.25 **[文献标志码]** A

Progress in methods and techniques for evaluating the skin hardness degree of scleroderma

WANG Xiu-yuan, YANG Ji*

Department of Dermatology, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China

[Abstract] Scleroderma is a kind of connective tissue disease characterized by fibroblast proliferation, collagen synthesis increase, and skin hardening and thickening, which has complex pathogenesis and can cause multiple system damage. Skin sclerosis is a common sign of scleroderma. Early diffuse and rapid skin sclerosis is thought to be associated with increased risk of organ involvement and mortality. Instead, skin sclerosis remission suggests a better prognosis. However, there are no sensitive and specific objective evaluation methods currently, which limits the accurate judgment of the therapeutic effect and prognosis of scleroderma. This paper reviews the research progress in related fields, hoping to be helpful for the study of scleroderma.

[Key Words] scleroderma; hardness; skin score; evaluation method

系统性硬皮病(systemic sclerosis, SSc)主要可分为弥漫型(diffuse cutaneous SSc, dcSSc)与局限型(limited cutaneous SSc, lcSSc)。dcSSc 病程一般包括 6~12 个月的皮肤增厚期, 1~4 年或更久的纤维化期/硬化期和随后的持续萎缩期。硬皮病个体差异大, 每例患者每个阶段的持续时间可能不同。lcSSc 患者皮肤厚度的改变多较 dcSSc 不明显^[1]。

对于 SSc 患者, 早期广泛而迅速的皮肤受累通常与更严重的内脏受累和更高的死亡率相关^[2-3]。因此, 对 SSc 患者皮肤硬度的客观、准确和适时的评估对疾病诊断、治疗效果评估以及预后判断都有积极的指导

价值。本文对 SSc 病情评估方法和技术作一综述。

1 皮肤硬度评估量表

20 世纪 80 年代, 匹兹堡大学 Rodnan 开发了一种通过触诊全身 26 个皮肤部位(双侧指背、手背、前臂、上臂、大腿、小腿、足背、趾背、胸部、肩部、前额、胸壁、腹壁、颈部、上背部、下背部), 并且每个部位以触诊厚度为基准给予 0~4 分的评分量表(Rodnan 量表), 将其用于评估 SSc 患者的皮肤受累情况。随后, Rodnan 的同事修改了该量表, 去除了 9 个不易达成共识的皮肤判定部位(即双侧趾背、胸

[收稿日期] 2021-03-15

[接受日期] 2021-06-25

[基金项目] 上海市科学技术委员会医学引导类项目(19411962500), 上海市杰出青年医学人才项目, 复旦大学“卓越 2025”——卓越优秀人才层次项目。Supported by Grants of the Medical Guide Project from Science and Technology Commission of Shanghai Municipality (19411962500), Outstanding Youth Medical Talents of Shanghai “Rising Stars of Medical Talent” Youth Development Program, and Zhuoxue Outstanding Talents Plan of Fudan University.

[作者简介] 王修远, 住院医师。E-mail: 820129310@qq.com

* 通信作者(Corresponding author). Tel: 021-64041990, E-mail: yang.ji@zs-hospital.sh.cn

部、肩部,上背部,下背部及颈部),并将每个部位评分修改为 0~3 分,即改良 Rodnan 评分(the modified Rodnan skin score,MRSS)。0 分:皮肤无增厚硬化表现;1 分:轻度增厚;2 分:中度增厚;3 分:

重度增厚,用手捏无法形成皮肤褶皱(图 1)。目前,MRSS 不仅用于 SSc 患者皮肤状态的评估,而且可提示内脏病变严重程度及治疗效果^[4-5]。因此,MRSS 是目前评估 SSc 皮肤硬化的金标准。



图 1 MRSS 评分部位及各分值皮肤表现

A: 评分部位;B: 正常皮肤,可轻易捏起,皮肤皱褶明显,0 分;C: 轻度硬化,能够捏起,皮肤皱褶减少,1 分;D: 中度硬化,较难捏起,几乎无皮肤皱褶,2 分;E: 重度硬化,难以捏起,不能形成皮肤皱褶,3 分。

但作为需要临床医生通过触诊来进行评判的方式,MRSS 存在以下不足:(1)过度依赖于观察者的个人经验和判断,观察者自身及观察者间差异大;(2)触诊不能对皮肤硬度进行量化;(3)无法精确判断皮肤硬化与增厚的区别;(4)有时在同一评分区域内存在不同的皮肤硬度表现,但观察者必须给出 1 个固定分数;(5)难以捕捉早期或微小的皮肤改变;(6)对随时间改变的皮肤硬化不敏感。

2 手持式硬度计

硬度计是一种评估皮肤硬度的有效仪器。一项多中心试验^[6]证实,硬度计测试结果有很高的可靠性,其评分与 MRSS(腹部、足部、手指部位表现略差),超声皮肤厚度,透明胶原含量密切相关。硬度计评估在观察者自身及观察者间差异小,重复性好。Moon 等^[7]对 31 例 SSc 患者以手持数字硬度计(美国雷克斯邵氏硬度计,OO 型)进行评估,结果表明 17 个位点除胸部、腹部和小腿外,其余评估结果均与 MRSS 显著相关,因此推荐用硬度计对这些部位进行测量。但相较于 dcSSc,lcSSc 患者由于皮肤受累局限,总体评分偏低,硬度计与 MRSS 评分的关联性较弱。

硬度计能无创、安全、有效地定量评估皮肤硬度,但仍需要更大样本的临床研究确定测量部位、规范测量方式,并提高其在有骨性突起部位的测量灵敏度。

3 超声

3.1 二维超声

皮肤受累情况。李红艳等^[8]对 31 例 SSc 患者与 31 例健康人用 18 MHz 超声探头记录前臂、手指、手背、小腿和胸壁 5 个部位的皮肤厚度总和(total skin thickness, TST),并进行 MRSS 评分。结果显示,SSc 患者 TST 高于健康人,SSc 患者 TST 与 MRSS 正相关($P=0.02$),且部分 MRSS 0 分患者的皮肤厚度高于健康人($P<0.01$),说明超声评估可能较 MRSS 更客观、灵敏。

SSc 的早期诊断十分重要,超声检查有利于发现早期皮肤水肿、增厚。Nezafati 等^[9]认为,超声有助于区分 SSc 的不同分期。然而,一项研究^[10]对 1955 年至 2010 年关于超声评估 SSc 患者皮肤改变的 114 篇文章进行评价发现,虽然超声测量皮肤厚度可靠,但其测得的皮肤厚度与 MRSS 无相关性,因此其临床意义需要进一步考证。能否应用超声区分 SSc 的不同阶段也需要更多证据。近年来有研究^[11]对 30 篇相关文献进行了综合分析,发现超声对于发现皮肤早期受累有重要意义,但也认为超声测得的皮肤厚度与 MRSS 评分结果并不完全一致。因此,对于 SSc 超声测量结果与其组织病理学、生物学,尤其是硬度的相关性的进一步研究有积极意义。并且,目前相关试验有较大的异质性,对皮肤厚度定义(大部分学者认为应测量真皮厚度),测量的部位、数量,图像的获取,设备型号,参数调整,参考值范围的设定等都需要更多试验来规范和统一。

3.2 超声剪切波弹性成像技术(ultrasound shear-wave elastography, US-SWE)

目前,US-SWE 应用于 SSc 评估较少。Yang 等^[12]对 60 例 SSc 患者

及60例健康人用US-SWE进行了皮肤弹性系数与厚度测定。发现不论是否进行皮肤厚度标准化,SSc患者皮肤的弹性系数都高于对照组,标准化后的弹性系数对患者手指、左前臂、腹部、右前臂、胸部(精确性相对由强至弱)的评估较为准确,测得皮肤硬度及厚度与MRSS评分相关联,因此认为该方法用于评估SSc患者皮肤硬化程度可靠。

Liu等^[13]用超声对28例dcSSc患者和15例健康人MRSS评分中17个位点皮肤进行量化,将dcSSc皮肤反射分为等回声、低回声和高回声,比较等回声组、低回声组、高回声组和对照组皮肤厚度、声辐射力脉冲成像(acoustic radiation force impulse, ARFI)表现和MRSS评分。结果发现,dcSSc患者皮肤厚度在等回声、低回声和高回声组依次增加;高回声组ARFI量化值较等回声组明显升高($P<0.001$);低回声、高回声组MRSS评分高于等回声组。等回声患者与对照组皮肤超声回声和厚度差异无统计学意义,但等回声组患者的ARFI量化值显著高于对照组,可见ARFI量化检测皮肤变化较皮肤超声更敏感。皮肤的回声特点与皮肤厚度、硬度和MRSS评分相关。

总之,US-SWE应用于SSc不仅较传统超声更可靠,且能定量真皮特性。但是,US-SWE需要更高的测量时间成本与经济成本,也需要建立包括机器参数、型号、测量部位及数量的标准体系。

4 光学相干层析成像技术(optical coherence tomography, OCT)

近年来,有学者尝试使用OCT技术量化皮肤纤维化。OCT的工作原理类似于超声,区别在于其测量的是回波延迟和反射红外线光的强度而非声波。Pires等^[14]选取了33例SSc患者(包括18例lcSSc、15例dcSSc)以及35例健康人,对其进行双侧前臂及手指的OCT扫描及MRSS评估,并使用Matlab程序从OCT成像中捕捉300 μm 深度的组织光密度(OD_{300})。结果发现:SSc患者前臂的空气皮肤交界处的皱纹图像与对照组有明显差异;SSc患者前臂皮肤真皮表皮交界处(dermo-epidermal junction, DEJ)的散射强度明显低于对照组,且在300 μm 深度,SSc患者的光子衰减度也更高;手指与前臂 OD_{300} 与MRSS负相关。Abignano等^[15]对比了22例SSc患者(21例dcSSc、1例lcSSc)与22例健康人受累皮肤及正常皮肤的OCT图像及OD值,发现SSc患者受累的表皮纹理较对照组更均匀,

DEJ更难被识别,真皮乳头层(papillary dermis, PD)和网状层(reticular dermis, RD)交界不明显,血管仅有少量可视,OD值较对照组明显减小。

作为尝试应用于评估SSc患者的新技术,OCT的优势在于:超高的分辨率(约为超声的50倍),使其能够进行原位皮肤的清晰实时2D、3D成像;高显微结构数据采集率;不产生有害辐射;操作便捷,扫描每个部位仅持续数秒钟,而超声扫描所有检查点位需25~30 min。但是,OCT应用于SSc的临床价值及对于皮肤变化的敏感性仍有待进一步的研究。

5 MRI和磁共振弹性成像(magnetic resonance elastography, MRE)

MRI通过测量皮肤的“硬化”信号可以对SSc患者皮肤的硬化程度进行评估。而MRE在MRI技术中引入声波,声波在组织内传播时产生质点位移,位移大小则与物体硬度有关,获得的MRE图像经过处理可得组织硬度(弹性)的量化图。但MRI与MRE技术由于时间与经济成本偏高,在SSc皮肤硬化程度的临床评估中几乎无尝试,其效益有待进一步验证。

6 电子毛细血管镜(nailfold video capillaroscopy, NVC)

微血管损伤及功能障碍是SSc早期形态标志,甲襞毛细血管的异常通常与SSc严重程度有一定联系^[16]。而NVC是目前检测和分析微血管形态的最佳方法。Ruaro等^[17]等根据Cutolo分级标准,用NVC对受试者的甲襞毛细血管状态进行评估,并进行早期、活动前、晚期分级评价,与MRSS及超声结果比较,结果显示NVC的分级结果与MRSS及超声结果正相关($P<0.05$),提示微血管损伤进展与皮肤硬化程度存在相关性。NVC评估无创安全、迅速简便,但不能对皮肤硬化程度进行定量,而对患者整体病情进展有较好的评估意义。

综上所述,除了依靠触诊的MRSS,超声、OCT、MRI等技术对评估SSc患者皮肤变化也有一定价值,但也有其局限性(表1),且常受限于病例及检测条件,目前其应用方式及临床价值仍未确定,尚需要进一步研究。同时,对于皮肤硬度测定,也有待开发一种较触诊更精确、敏感,而较超声等技术应用更简便,测量数据能上传计算机、手机等终端设备进行分析的定量方法。使SSc患者皮肤硬度随访像高血压患者血压、糖尿病患者血糖随访一样简便,是皮肤科该领域未来努力的方向。

表 1 各评估方法优缺点比较

方法	优点	缺点
改良 Rodnan 评分量表	应用广泛,操作简便,是目前评估硬皮病皮肤硬化程度金标准	观察者内部及观察者间变异较大,对于早期及微小的皮肤硬化改变不够敏感,无法进行精准的定量评估
硬度计	稳定、简单,对于皮肤硬化程度改变的灵敏度优于触诊方式	在骨性突起部位(如手指)测量的灵敏度未知,且对 lcSSc 的灵敏度下降
高分辨超声	稳定,能发现早期皮肤增厚、水肿,在皮肤厚度的定量及测量连续性方面有其优势	皮肤厚度的临床意义需要更多的研究来阐述;操作相对费时,未建立标准体系
超声剪切波弹性成像技术	准确度优于超声,可对真皮特性进行量化评估,获得的皮肤回声与皮肤硬度及 MRSS 相关	经济及测量时间成本较高;未建立标准体系
光学相干层析成像技术	分辨率约为超声的 50 倍,能够进行原位皮肤的清晰、实时 2D、3D 成像,具有高显微结构数据采集率;扫描迅速、安全,无辐射	缺少大样本多中心临床研究,临床价值及长时间内对皮肤变化的敏感性仍有待进一步研究
磁共振和磁共振弹性成像技术	理论上准确度、灵敏度优于 MRSS	受限于经济与时间成本,临床应用很少
电子毛细血管镜	无创、安全、简便、快速,有利于患者整体病情的评估	无法进行精准定量评估

利益冲突:所有作者声明不存在利益冲突。

参考文献

[1] DOBROTA R, MAURER B, GRAF N, et al. Prediction of improvement in skin fibrosis in diffuse cutaneous systemic sclerosis: a EUSTAR analysis[J]. Ann Rheum Dis, 2016, 75(10): 1743-1748.

[2] 崔祥祥, 杨 骥, 屠文震, 等. 系统性硬化病患者的皮肤表现及其临床意义[J]. 中华皮肤科杂志, 2018, 51(1): 14-19.

[3] CUI X X, YANG J, TU W Z, et al. Skin manifestations of patients with systemic sclerosis and their clinical significance [J]. Chinese Journal of Dermatology, 2018, 51(1): 14-19.

[4] 胥 魏, 张缪佳. 硬皮病消化系统受累临床表现及诊治进展 [J]. 中国临床医学, 2016, 23(4): 519-523.

[5] XU W, ZHANG M J. Manifestations and management progress of gastrointestinal involvement in scleroderma [J]. Chinese Journal of Clinical Medicine, 2016, 23(4): 519-523.

[6] MATSUDA K M, YOSHIZAKI A, KUZUMI A, et al. Skin thickness score as a surrogate marker of organ involvements in systemic sclerosis: a retrospective observational study[J]. Arthritis Res Ther, 2019, 21(1): 129.

[7] KUMÁNOVICS G, PÉNTEK M, BAE S, et al. Assessment of skin involvement in systemic sclerosis[J]. Rheumatology (Oxford), 2017, 56(Suppl 5): v53-v66.

[8] MERKEL P A, SILLIMAN N P, DENTON C P, et al. Validity, reliability, and feasibility of durometer measurements of scleroderma skin disease in a multicenter treatment trial[J]. Arthritis Rheum, 2010, 59(5): 699-705.

[9] MOON K W, SONG R, KIM J H, et al. The correlation between durometer score and modified Rodnan skin score in systemic sclerosis[J]. Rheumatol Int, 2012, 32(8): 2465-2470.

[10] 李红艳, 孙 超, 杨 林, 等. 高分辨超声在系统性硬化病病情评估中的应用[J]. 中华风湿病学杂志, 2019, 23(4): 233-237.

[11] LI H Y, SUN C, YANG L, et al. High-frequency ultrasound combined with modified Rodnan skin score in systemic sclerosis [J]. Chinese Journal of Rheumatology, 2019, 23(4): 233-237.

[12] NEZAFATI K A, CAYCE R L, SUSA J S, et al. 14-MHz Ultrasonography as an outcome measure in morphea (localized scleroderma) [J]. Arch Dermatol, 2011, 147(9): 1112-1115.

[13] CH’NG S S, RODDY J, KEEN H I. A systematic review of ultrasonography as an outcome measure of skin involvement in systemic sclerosis[J]. Int J Rheum Dis, 2013, 16(3): 264-272.

[14] SANTIAGO T, SANTIAGO M, RUARO B, et al. Ultrasonography for the assessment of skin in systemic sclerosis: a systematic review [J]. Arthritis Care Res (Hoboken), 2019, 71(4): 563-574.

[15] YANG Y, QIU L, WANG L, et al. Quantitative assessment of skin stiffness using ultrasound shear wave elastography in systemic sclerosis [J]. Ultrasound Med Biol, 2019, 45(4): 902-912.

[16] LIU H, HOU Y, ZHU Q L, et al. A preliminary study of skin ultrasound in diffuse cutaneous systemic sclerosis: does skin echogenicity matter [J]. PLoS One, 2017, 12(3): e0174481.

[17] PIRES N S M, DANTAS A T, DUARTE A L B P, et al. Optical coherence tomography as a method for quantitative skin evaluation in systemic sclerosis[J]. Ann Rheum Dis, 2018, 77(3): 465-466.

[18] ABIGNANO G, DEL GALDO F. Quantitating skin fibrosis: innovative strategies and their clinical implications[J]. Curr Rheumatol Rep, 2014, 16(3): 404.

[19] SMITH V, VANHAECKE A, VANDECASTEELE E, et al. Nailfold videocapillaroscopy in systemic sclerosis-related pulmonary arterial hypertension: a systematic literature review[J]. J Rheumatol, 2020, 47(6): 888-895.

[20] RUARO B, PIZZORNI C, PAOLINO S, et al. Correlations between nailfold microvascular damage and skin involvement in systemic sclerosis patients[J]. Microvasc Res, 2019, 125: 103874.

[本文编辑] 姬静芳