

# 甲襞微循环检测在结缔组织病中的研究进展

孙晓莹, 柴克霞\*

青海大学附属医院风湿免疫科, 青海 西宁

收稿日期: 2022年8月21日; 录用日期: 2022年9月15日; 发布日期: 2022年9月22日

## 摘要

微循环在生理过程中起着至关重要的作用。包括小动脉、毛细血管和小静脉, 参与体温调节、血流动力学平衡维持、细胞营养供应和清除细胞代谢衍生的分解代谢产物, 毛细血管祥是一种直径较小的血管, 通常由单层内皮细胞构成, 其分布在全身所有器官和组织。甲襞微循环检测可量化、无创、直观地显示微血管病变的情况, 甲襞毛细血管异常已经被纳入ACR/EULAR制定的2013年SSc分类标准, 其功能状态与结缔组织病(connective tissue disease, CTD)、外周血管等密切相关。

## 关键词

甲襞微循环, 结缔组织病, 雷诺现象

# Research Progress of Nailfold Microcirculation Detection in Connective Tissue Diseases

Xiaoying Sun, Kexia Chai\*

Department of Rheumatology, Affiliated Hospital of Qinghai University, Xining Qinghai

Received: Aug. 21<sup>st</sup>, 2022; accepted: Sep. 15<sup>th</sup>, 2022; published: Sep. 22<sup>nd</sup>, 2022

## Abstract

Microcirculation plays a vital role in physiological processes. Arterioles, capillaries, and venules, capillary loops are involved in thermoregulation, hemodynamic balance maintenance, cellular nutrient supply, and removal of catabolites derived from cellular metabolism. Capillary loops are small blood vessels, usually composed of a monolayer of endothelial cells, which are distributed

\*通讯作者。

in all organs and tissues throughout the body. Nailfold microcirculation detection is quantifiable, non-invasive, and intuitively displays microvascular lesions. Nailfold capillary abnormalities have been included in the 2013 SSc classification criteria formulated by ACR/EULAR. Its function and connective tissue disease (CTD connective tissue disease), peripheral vascular, etc are closely related.

## Keywords

Nailfold Microcirculation, Connective Tissue Disease, Raynaud Phenomenon

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 甲襞微循环的概述

甲襞微循环(Nailfold capillaroscopy, NC)是一种高度敏感、低成本、简单、安全、无创的影像技术,用于甲襞区滋养毛细血管的形态和功能分析,可以更精确地测量和存储毛细血管数据,可对微血管数目、管径、流速等指标进行量化分析[1] [2],记录其特殊形态异常(毛细血管密度降低、无血管野、毛细血管扩张、巨大毛细血管、出血、弯曲、分枝和水肿),更好地定义、分析和量化毛细血管异常。国外多采用Sulli的评分系统或此基础上改良的评分系统[3],观察记录微循环各项指标,分析参数包括毛细血管的血流状态、管祥形态和祥周等几个方面,计算平均毛细血管评分,对结果进行半定量评估和定性评估。国内则采用田牛加权积分[4]:观察1 mm线性长度内毛细血管改变:0分:未观察到毛细血管异常改变;1分:上述观测指标出现异常改变 < 33%;2分:上述观测指标出现异常改变 33%~66%;3分:上述观测指标出现异常改变 > 66%。加权积分越高,提示微循环状态越差。通过滴一滴油后透过表皮观察甲襞,特别是其远端毛细血管排,适合于毛细血管检查,因为甲襞是乳头及其毛细血管与甲表面平行的唯一位置。随后,在甲襞处可以评估毛细血管的纵轴。在正常的毛细血管镜检模式中,微血管模式的特点是微血管排列规则,均匀分布,呈“梳状结果”,密度在每毫米9~14个毛细血管之间,正常人群中存在广泛个体内或个体间的较大差异,不过在正常情况下,是绝对没有缺失和巨大的微血管形态。近年来甲襞微循环检查作为一种无创性的微血管检查方法越来越广泛地用于结缔组织病患者的微血管病变评估、病情监测和疗效评估。已有研究表明:在SSc[5]和硬皮病(非常早期SSc、混合性结缔组织病、系统性红斑狼疮SLE[6]、皮炎[7]、多发性肌炎)、雷诺现象中,微血管形态有特征性改变,可通过毛细血管镜检查发现。

## 2. 甲襞微循环在SSc中的应用

系统性硬化症(systemic sclerosis, SSc)是一种病因不明的自身免疫性疾病,微血管病变和纤维化都是SSc的核心特征。由于微血管病变是SSc的一个突出特征,微血管系统的早期损伤,具有很大的临床意义,不仅是对于非常早期的诊断,并且对于疾病的进展。甲襞微血管病和外周血灌注减少是SSc的典型临床表现。通过甲襞毛细血管显微镜可以很容易地在患者甲襞发现这些微血管形态的改变,它能够检测外周毛细血管形态,并将任何甲襞异常分类和评分分为不同的微血管病变模式。毛细血管镜分析现在包含在SSc的ACR/EULAR分类标准中。先前的研究表明[8],大多数SSc患者以RP为首发症状;其他症状可能在数年后出现。在早期RP患者中,巨大毛细血管既管祥均匀增宽,祥径超过50 μm,巨大管祥

不仅可以特异性的区分 SSc 和非 SSc, 是早期和活动期病变的特征, 而且也可以预测后期 CTD 的临床表现, 尤其是 SSc [9], 在 SSc 微血管改变的发展过程中, 毛细血管丢失、血管断流和毛细血管结构扭曲, 即新生毛细血管——被认为是晚期 ssc 微血管损伤的特征——是涉及目标器官并发症的有力预测因素, 如皮肤、肺心[10]、胃肠道和肾脏被认为与晚期 SSc 有最密切的时间关系。先前的一项研究表明, 在 SSc 患者中, NC 的变化与发生心肺受累之间存在关联, 独立于特异性抗体。引人注目的是, NC 模式与心/肺受累之间的关联独立于特定的抗 ENA 抗体, 这可能表明微血管病是器官受累的重要原因[11]。国外研究者定义了 3 种 NC 硬皮病模式, 包括“早期”模式, “活动”模式, “晚期”型[12]。在某些国际研究中, 一个简单的经验法则以标准化的方式在三种模式之间进行分类, 即在毛细血管镜图像中计算线性毫米内的毛细血管数量, “早期”模式 > 6 个毛细血管, “活跃”模式 4~6 个毛细血管和“晚期”模式有 3 个或更少的毛细血管。值得注意的是, 这些硬皮病模式也与指溃疡的发展有关。晚期模式(毛细血管损失最严重)对未来发生指溃疡的优势比最高[13]。此外, SSc 患者还会出现与 SSc 的血管变化特征相称的视网膜微血管异常。视网膜变化的严重程度与 NC 的变化相关[14] [15]。NC 在系统性硬化症的诊断中起着重要的作用, 因为微血管损伤是疾病的早期标志。可以帮助临床筛查 SSc, 异常 NC 已被证明与内脏器官受损伤的存在和严重程度相关, 甚至被建议预测死亡率[16] [17]。

### 3. 甲襞在雷诺现象中的应用

雷诺现象(raynaud's phenomenon, RP)广泛存在, 其典型特征是由寒冷引起的、可逆的、阵发性的指动脉痉挛, 导致与寒冷和疼痛感相关的皮肤颜色的明显变化。雷诺现象(raynaud's phenomenon, RP)可以是原发性(特发性), 也可以继发于基础结缔组织疾病(connective tissue disease, CTD), 最常见的是系统性硬化(systemic sclerosis, SSc)。大多数 SSc 患者以 RP 为首发症状; 其他症状可能在数年后出现。在继发性 RP (SRP)中, 甲襞毛细血管改变可通过甲襞毛细血管显微镜(NC)观察到。这有助于在疾病的早期阶段区分原发性 RP (PRP)和 SRP。除了灌注测量和脉搏波记录外, 在继发性雷诺现象(SRP)中, 甲襞毛细血管改变可通过甲襞毛细血管镜可以客观观察末端毛细血管损伤情况, 有助于在疾病的早期阶段区分原发性和继发性雷诺现象[18], 以及属于硬皮病谱系的疾病。原发性雷诺现象典型为正常 NC, 其特征为发夹状毛细血管在适当的口径和形状平行排列, 然而, 继发性雷诺现象通常最典型的之一是巨大毛细血管。巨大的毛细血管已被证明是雷诺患者在进一步临床表现之前最早发生的事件[19], 在继发性雷诺现象患者中, 一种或多种毛细血管镜检查结果的改变应提醒医生尚未发现结缔组织疾病的可能性。在早期 RP 患者中, 抗 scl-70 和抗 cenp-b 抗体与不同的毛细血管改变密切相关。研究发现, 在接受 CTD 筛查的 RP 患者中, ANA 阳性与无血管野、毛细血管密度降低、毛细血管水肿和巨大毛细血管密切相关, 但 NC 不能代替早期 RP 患者的免疫检查, 而在没有已知 CTD 的 RP 患者中, 没有发现毛细血管扩张与 ANA 存在之间的关联。因此, 准确区分扩张毛细血管和巨大毛细血管对于检测由免疫过程引起的微血管改变至关重要。评估 NC 的潜在重要性, NC 是一种廉价且无创的工具, 用于所有二级或三级治疗的 RP 患者, 以评估疾病早期阶段肺部受损伤的风险。

### 4. 甲襞在 SLE 中的应用

系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)是一种以自身抗体产生和补体系统激活为特征的进行性自身免疫性炎症性疾病, 临床表现是内皮细胞损伤导致严重的多器官功能障碍的结果。已有研究证实 SLE 与微血管损伤有关, 因此也可能引起甲襞毛细血管的改变[20]。先前的研究数据表明, 毛细血管弯曲、毛细血管密度降低和毛细血管扩张与 SLE 的临床表现有关。SLE 患者的以下毛细血管镜检查参数明显更普遍: 毛细血管弯曲、形态异常和出血。值得注意的是, 狼疮相关的自身抗体, 如抗 dsDNA 和抗

sm 抗体, 与特定的甲襞毛细血管异常没有关系。这可能表明, 在狼疮的自身免疫过程中, 狼疮特异性自身抗体与微血管损伤的联系不密切。其活动性皮损的存在与毛细血管异常的严重程度呈正相关, 在 SLE 患者中存在更多的“非特异性模式”和“硬皮病样模式”。疾病活动度评分较高的患者可观察到更严重的 NC 变化。

## 5. 甲襞在其他结缔组织病(CTD)中的应用

皮炎 Dermatomyositis (DM) 毛细血管密度与皮肤和肌肉疾病活动之间存在很强的相关性[21]。国外一些研究也报道了 NVC 异常与活跃的皮肤和/或肌肉疾病之间的关系[22]。其中毛细血管密度下降与疾病活动性随时间的推移强相关。因此, NVC 评估可能不仅对诊断有用, 而且对持续的疾病监测有用。此外, 在 MDA-5 抗体阳性皮炎和抗合成酶综合征患者的联合分析中, 微出血的存在也与 ILD 的严重程度相关[23]。pSS 伴 RP, 毛细血管密度降低, 无血管, 出血发生率增高, 毛细血管扩张, 甚至出现巨毛细血管, 均有报道。在少部分 pSS 患者中观察到硬皮病样模式, 这些患者大多数具有抗丝点抗体[24]。这些发现增加了 PSS 和系统性硬化症之间重叠综合症的怀疑。pSS 患者出现非特异性异常, 如毛细血管弯曲和不规则以及乳头下静脉丛可见性增加, pSS 患者的 NC 发现与抗内皮细胞抗体(AECAs)的存在之间的关系[25], 目前为止, 毛细血管镜只是 SSc 的一个可靠的诊断工具, 这是一个强烈推荐的用于筛查结缔组织疾病, 如 pSS 的工具。

## 6. 总结

甲襞毛细血管镜是分析自身免疫性风湿病微血管异常的最佳方法。基于微循环研究的毛细血管镜检查结果可以在病理生理学、鉴别诊断和监测治疗领域提供有用的信息。甲襞毛细血管镜检查为临床实践和研究提供了重要的评估; 有研究清楚地证明了甲襞毛细血管模式与广泛的结缔组织疾病之间的相关性。疾病相关 NC 模式对相应疾病具有高度特异性。但在我国, 甲襞微循环虽在结缔组织病中应用开来, 但仍未广泛地普及开展, 且在不同风湿疾病中的临床价值也需深入研究和拓展。

## 基金项目

青海省科技计划项目——细胞焦亡与特发性肌病的相关性研究(20119-ZJ-7094)。

## 参考文献

- [1] Cutolo, M., Sulli, A. and Smith, V. (2013) How to Perform and Interpret Capillaroscopy. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*, **27**, 237-248. <https://doi.org/10.1016/j.berh.2013.03.001>
- [2] Smith, V., Pizzorni, C., De Keyser, F., et al. (2010) Reliability of the Qualitative and Semiquantitative Nailfold Videocapillaroscopy Assessment in a Systemic Sclerosis Cohort: A Two-Centre Study. *Annals of Rheumatic Diseases*, **69**, 1092-1096. <https://doi.org/10.1136/ard.2009.115568>
- [3] Smith, V., De Keyser, F., Pizzorni, C., et al. (2011) Nailfold Capillaroscopy for Day-to-Day Clinical Use: Construction of a Simple Scoring Modality as a Clinical Prognostic Index for Digital Trophic Lesions. *Annals of Rheumatic Diseases*, **70**, 180-183. <https://doi.org/10.1136/ard.2010.132431>
- [4] 田牛, 姜澜. 临床微循环“综合定量评价”理论基础的再认识[J]. *微循环学杂志*, 1994, 4(2): 1-3.
- [5] Tovoli, F., Granito, A., Giampaolo, L., et al. (2014) Nailfold Capillaroscopy in Primary Biliary Cirrhosis: A Useful Tool for the Early Diagnosis of Scleroderma. *Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases*, **23**, 39-43. <https://doi.org/10.15403/jgld-1277>
- [6] Nagy, Z. and Czirják, L. (2004) Nailfold Digital Capillaroscopy in 447 Patients with Connective Tissue Disease and Raynaud's Disease. *The Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, **18**, 62-68. <https://doi.org/10.1111/j.1468-3083.2004.00853.x>
- [7] Mugii, N., Hasegawa, M., Matsushita, T., et al. (2011) Association between Nail-Fold Capillary Findings and Disease Activity in Dermatomyositis. *Rheumatology (Oxford)*, **50**, 1091-1098. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keq430>

- [8] Cutolo, M., Pizzorni, C. and Sulli, A. (2005) Capillaroscopy. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*, **19**, 437-452. <https://doi.org/10.1016/j.berh.2005.01.001>
- [9] Meli, M., Gitzelmann, G., Koppensteiner, R., et al. (2006) Predictive Value of Nailfold Capillaroscopy in Patients with Raynaud's Phenomenon. *Clinical Rheumatology*, **25**, 153-158. <https://doi.org/10.1007/s10067-005-1146-1>
- [10] Ingegnoli, F., Ardoino, I., Boracchi, P., et al. (2013) Nailfold Capillaroscopy in Systemic Sclerosis: Data from the EULAR Scleroderma Trials and Research (EUSTAR) Database. *Microvascular Research*, **89**, 122-128.
- [11] Markusse, I.M., Meijs, J., De Boer, B., et al. (2017) Predicting Cardiopulmonary Involvement in Patients with Systemic Sclerosis: Complementary Value of Nailfold Videocapillaroscopy Patterns and Disease-Specific Autoantibodies. *Rheumatology (Oxford)*, **56**, 1081-1088.
- [12] Smith, V., Beeckman, S., Herrick, A.L., Decuman, S., et al. (2016) An EULAR Study Group Pilot Study on Reliability of Simple Capillaroscopic Definitions to Describe Capillary Morphology in Rheumatic Diseases. *Rheumatology (Oxford)*, **55**, 883-890. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kev441>
- [13] Smith, V., Decuman, S., Sulli, A., et al. (2012) Do Worsening Scleroderma Capillaroscopic Patterns Predict Future Severe Organ Involvement? A Pilot Study. *Annals of Rheumatic Diseases*, **71**, 1636-1639. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2011-200780>
- [14] Jakhar, D., Grover, C., Singal, A., et al. (2020) Nailfold Capillaroscopy and Retinal Findings in Patients with Systemic Sclerosis: Is There an Association? *Indian Dermatology Online Journal*, **11**, 382-386. [https://doi.org/10.4103/idoj.IDOJ\\_264\\_19](https://doi.org/10.4103/idoj.IDOJ_264_19)
- [15] Arana-Ruiz, J.C., Silveira, L.H., Castillo-Martínez, D., et al. (2016) Assessment of Nailfold Capillaries with a Hand-held Dermatoscope May Discriminate the Extent of Organ Involvement in Patients with Systemic Sclerosis. *Clinical Rheumatology*, **35**, 479-482. <https://doi.org/10.1007/s10067-015-3112-x>
- [16] De Santis, M., Ceribelli, A., Cavaciocchi, F., et al. (2016) Nailfold Videocapillaroscopy and Serum VEGF Levels in Scleroderma Are Associated with Internal Organ Involvement. *Autoimmunity Highlights*, **7**, Article No. 5. <https://doi.org/10.1007/s13317-016-0077-y>
- [17] Rosato, E., Molinaro, I., Rossi, C., et al. (2011) The Combination of Laser Doppler Perfusion Imaging and Photoplethysmography Is Useful in the Characterization of Scleroderma and Primary Raynaud's Phenomenon. *Scandinavian Journal of Rheumatology*, **40**, 292-298. <https://doi.org/10.3109/03009742.2010.530293>
- [18] Cutolo, M., Pizzorni, C., Tuccio, M., et al. (2004) Nailfold Videocapillaroscopic Patterns and Serum Autoantibodies in Systemic Sclerosis. *Rheumatology (Oxford)*, **43**, 719-726. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keh156>
- [19] Riccieri, V., Spadaro, A., Ceccarelli, F., et al. (2005) Nailfold Capillaroscopy Changes in Systemic Lupus Erythematosus: Correlations with Disease Activity and Autoantibody Profile. *Lupus*, **14**, 521-525. <https://doi.org/10.1191/0961203305lu2151oa>
- [20] Schmeling, H., Stephens, S., Goia, C., et al. (2011) Nailfold Capillary Density Is Importantly Associated over Time with Muscle and Skin Disease Activity in Juvenile Dermatomyositis. *Rheumatology (Oxford)*, **50**, 885-893. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keq407>
- [21] Nascif, A.K., Terreri, M.T., Len, C.A., et al. (2006) Inflammatory Myopathies in Childhood: Correlation between Nailfold Capillaroscopy Findings and Clinical and Laboratory Data. *Jornal de Pediatria*, **82**, 40-45. <https://doi.org/10.2223/JPED.1435>
- [22] Wakura, R., Matsuda, S., Kotani, T., et al. (2020) The Comparison of Nailfold Videocapillaroscopy Findings between Anti-Melanoma Differentiation-Associated Gene 5 Antibody and Anti-Aminoacyl tRNA Synthetase Antibody in Patients with Dermatomyositis Complicated by Interstitial Lung Disease. *Scientific Reports*, **10**, Article No. 15692. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-72752-7>
- [23] Cutolo, M., Sulli, A., Secchi, M.E., et al. (2006) Nailfold Capillaroscopy Is Useful for the Diagnosis and Follow-Up of Autoimmune Rheumatic Diseases. A Future Tool for the Analysis of Microvascular Heart Involvement? *Rheumatology (Oxford)*, **45**, iv43-iv46. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keh310>
- [24] Riccieri, V., Sciarra, I., Ceccarelli, F., et al. (2009) Nailfold Capillaroscopy Abnormalities Are Associated with the Presence of Anti-Endothelial Cell Antibodies in Sjogren's Syndrome. *Rheumatology (Oxford)*, **48**, 704-706. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kep051>
- [25] Schlager, O., Kiener, H.P., Stein, L., et al. (2014) Associations of Nailfold Capillary Abnormalities and Immunological Markers in Early Raynaud's Phenomenon. *Scandinavian Journal of Rheumatology*, **43**, 226-233. <https://doi.org/10.3109/03009742.2013.847118>