

[文章编号] 1671-587X(2024)02-0451-06

DOI:10.13481/j.1671-587X.20240218

超声剪切波弹性成像技术检测糖尿病患者不同功能状态下腓肠肌硬度及其临床意义

方雪^{1,2}, 康彧², 沙晓溪², 韩志芬², 张熾²

(1. 成都中医药大学医学与生命科学学院, 四川 成都 611137; 2. 成都中医药大学附属医院超声医学科, 四川 成都 610075)

[摘要] **目的:** 应用超声剪切波弹性成像(SWE)技术检测2型糖尿病患者不同功能状态下腓肠肌的硬度, 为临床早期发现骨骼肌损害提供客观化评价依据。**方法:** 选取70例2型糖尿病患者作为糖尿病组, 以70名健康体检者作为对照组。应用SWE技术分别测量2组研究对象腓肠肌在踝关节自然位松弛状态、踝关节跖屈位等张收缩状态和直立位等长收缩状态下的杨氏模量(E)值, 并采用体质指数(BMI)对E值进行标准化($E_{BMI}=E/BMI$), 比较2组研究对象腓肠肌不同状态下被动硬度和主动硬度的差异, 采用Person相关性分析糖尿病患者E值与患者年龄、病程、糖化血红蛋白(HbA1c)水平和糖基化终产物(AGEs)水平的相关性。**结果:** 2组研究对象腓肠肌在踝关节自然位被动硬度E值和 E_{BMI} 值比较差异无统计学意义($P>0.05$); 踝关节跖屈位主动硬度E值比较差异无统计学意义($P>0.05$), 糖尿病组患者 E_{BMI} 值组低于对照组($P<0.01$); 糖尿病组患者直立位主动硬度E值和 E_{BMI} 值均低于对照组($P<0.01$)。糖尿病组患者腓肠肌主动硬度E值与患者病程、HbA1c水平和AGE水平呈负相关关系($r=-0.645, P<0.05$; $r=-0.741, P<0.05$; $r=-0.675, P<0.05$), 与患者年龄无相关性($r=-0.116, P>0.05$)。**结论:** 2型糖尿病患者存在腓肠肌主动硬度减低, 被动硬度早期可能不受影响; 采用超声SWE技术在直立位等长收缩状态下检测腓肠肌主动硬度有助于发现2型糖尿病患者亚临床阶段肌肉收缩功能减退。

[关键词] 糖尿病, 2型; 超声检查; 超声剪切波弹性成像; 肌肉硬度

[中图分类号] R445.1 **[文献标志码]** A

Detection of gastrocnemius muscle hardness of diabetic patients under different functional states by ultrasonic shear wave elastography and its clinical significance

FANG Xue^{1,2}, KANG Yu², SHA Xiaoxi², HAN Zhifen², ZHANG Yan²

(1. School of Medical and Life Sciences, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 611137, China; 2. Department of Ultrasound Medicine, Affiliated Hospital, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610075, China)

ABSTRACT Objective: To detect the stiffness of the gastrocnemius muscle in the patients with type 2 diabetes under different functional states by shear wave elastography (SWE) method, and to provide the objective basis for the early clinical detection of skeletal muscle damage. **Methods:** A total of 70 patients

[收稿日期] 2023-04-25

[基金项目] 国家中医药管理局科技司国家中医临床研究基地科研项目(JDZX2015218)

[作者简介] 方雪(1993-), 女, 四川省自贡市人, 在读硕士研究生, 主要从事超声波基础和应用方面的研究。

[通信作者] 康彧, 主任医师, 硕士研究生导师(E-mail: mofang5474@163.com)

with type 2 diabetes were selected as diabetes group, and 70 healthy examinees underwent medical check-ups were regarded as control group. SWE was used to detect the Young's modulus (E) value of the gastrocnemius muscle of the subjects in both groups under three different conditions (neutral ankle position at rest, plantar flexion ankle position during isometric contraction, and upright position during isometric contraction); the E values were normalized by body mass index (BMI) ($E_{\text{BMI}}=E/\text{BMI}$); the differences in passive and active stiffness of the gastrocnemius muscle under various conditions of the subjects between two groups were compared; Pearson correlation analysis was used to assess the correlation of the E value in the diabetic patients with patients' age, disease duration, level of glycosylated hemoglobin (HbA1c), and level of advanced glycation end-products (AGEs). **Results:** There were no significant differences in the passive stiffness E values and E_{BMI} values of the gastrocnemius muscle of the subjects between two groups under neutral position ($P>0.05$); there was no significant difference in the active stiffness E values of the gastrocnemius muscle under plantar flexion ankle position ($P>0.05$), but the E_{BMI} value of the subjects in diabetes group were lower than that in control group ($P<0.01$). Both E value and E_{BMI} value of active stiffness under upright position of the subjects in diabetes group were lower than those in control group ($P<0.01$). The E value of active stiffness of the gastrocnemius of the subjects in diabetes group showed a negative correlation with disease duration, HbA1c level, and AGE level ($r=-0.645, P<0.05$; $r=-0.741, P<0.05$; $r=-0.675, P<0.05$), and had no correlation with age ($r=-0.116, P>0.05$). **Conclusion:** The patients with type 2 diabetes exhibit reduced active stiffness in the gastrocnemius muscle, while passive stiffness may not be affected in the early stage. The use of SWE to measure active stiffness of the gastrocnemius muscle in standing isometric contraction can aid in the detection of subclinical muscle contraction function decline in the patients with type 2 diabetes.

KEYWORDS Diabetes mellitus, type 2; Ultrasonography; Ultrasonic shear wave elastography; Muscle hardness

骨骼肌既是胰岛素作用的重要靶器官, 又是胰岛素抵抗的主要部位, 当机体长期处于高血糖状态时, 肌肉会出现不同程度的病理及功能损害^[1], 糖尿病骨骼肌损害已日益受到临床关注, 但因早期症状隐匿且难以及时诊断而易被忽视。超声剪切波弹性成像 (shear wave elastography, SWE) 技术可通过检测肌肉杨氏模量 (Young's modulus, E) 值反映其硬度, 进而评价肌肉的功能^[2]。然而肌肉因功能状态不同表现为被动硬度和主动硬度, 且主动硬度涉及到肌肉收缩形式的不同, 目前国内外采用 SWE 技术评估肌肉硬度的研究中, 区别主动硬度与被动硬度的研究较少, 针对收缩形式不同引起的肌纤维改变对 SWE 技术应用的影响及其校正探讨尚不够全面^[3]。本研究旨在应用 SWE 技术检测不同姿态下 2 型糖尿病患者和健康体检者腓肠肌 E 值, 并采用体质量指数 (body mass index, BMI) 进行标准化以分析不同功能状态下的肌肉硬度, 期为临床早期发现骨骼肌损害提供一种客观化无创的评价依据。

1 资料与方法

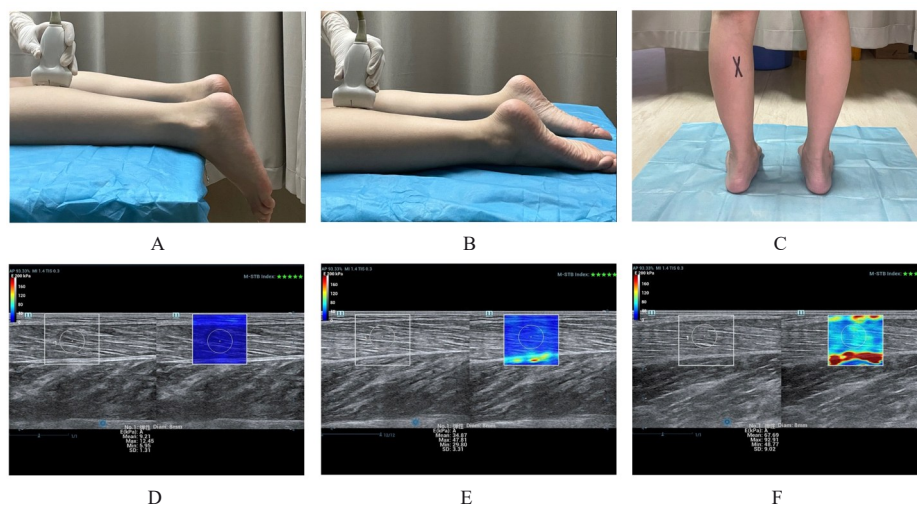
1.1 研究对象 选取 2021 年 9 月—2022 年 6 月成都中医药大学附属医院内分泌科收治的 70 例 2 型糖尿病患者作为糖尿病组。纳入标准: ①诊断标准依据《中国 2 型糖尿病防治指南 (2020 版)》^[4]; ②年龄 40~60 岁。排除标准: ①双下肢外周动静脉病变、畸形或外伤手术史; ②进行性肌营养不良、重症肌无力和肌炎等肌肉疾病史; ③并发严重心脏、肺脏、肝脏和肾脏疾病及下肢水肿; ④神经系统类疾病史。另随机选取同期成都中医药大学附属医院体检部健康志愿者 70 名作为对照组, 纳入标准: 年龄 40~60 岁; 排除标准: 运动员或重体力劳动等职业史。本研究经成都中医药大学附属医院伦理委员会批准, 所有受检者均签署知情同意书。收集所有研究对象年龄、性别、身高和体质量并计算 BMI, 糖尿病组患者收集糖化血红蛋白 (hemoglobin A1c, HbA1c) 和糖基化终产物 (advanced glycation end-products, AGEs) 水平。

1.2 仪器与受检者体位 采用中国迈瑞公司生产的 Mindy Resona R9 型彩色多普勒超声诊断仪,

L14-3MU 线阵探头, 频率为 3~14 MHz, 选择骨模式, E 值为 0~200 kPa。受检者采用如下体位: ①踝关节自然位, 双足与肩同宽置于检查床外, 足尖自然下垂 (图 1A); ②踝关节跖屈位, 双足与肩同宽置于检查床上, 踝关节跖屈至最大程度 (图 1B); ③直立位, 双足与肩同宽直立于水平地面 (图 1C)。

1.3 SWE 模式检测 2 组研究对象腓肠肌 E 值 选取研究对象左侧腓肠肌内侧头区域, 涂抹适量耦合剂, 探头轻触皮肤平行于肌纤维长轴方向行纵切面

扫查, 于肌层较厚且肌纤维纹理清晰处标记检测部位。分别取上述 3 种姿态, 将探头置于标记处并保持静止, 启动 SWE 模式, 取样框大小设置为 15 mm×15 mm, 中心置于腓肠肌中部, 待运动稳定性指数显示达标后冻结图像; 测量框直径统一设置为 8 mm, 置于取样框中部且避开大血管、神经及肌间隔, 以平均 E 值作为腓肠肌 E 值 (图 1D~1F)。以上操作由同一名超声医师完成, E 值测量 3 次取平均值, 并将获取的 E 值除以 BMI 进行标准化处理, 以 E_{BMI} 表示 ($E_{\text{BMI}}=E/\text{BMI}$)。



A,D: Neutral ankle position and associated shear wave elastography; B,E: Plantar flexion position and associated shear wave elastography; C,F: Upright position and associated shear wave elastography.

图 1 受检者不同姿态检查示意图及其 SWE 图

Fig. 1 Schematic diagrams of examinees with different postures and SWE diagrams

1.4 统计学分析 采用 SPSS 26.0 统计软件进行统计学分析。2 组研究对象年龄、身高、体质量、BMI、自然位和直立位 E 值均符合正态分布, 以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 2 组间样本均数比较采用两独立样本 t 检验, 跖屈位 E 值和所有姿态下 E_{BMI} 值不符合正态分布, 以中位数和四分位数 [$M(Q_1, Q_3)$] 表示, 2 组间比较采用 Mann-Whitney U 检验。2 组研究对象的性别为计数资料, 以频数表示, 组间比较采用 χ^2 检验。采用 Pearson 相关性分析 2 型糖尿病患者 E 值与患者年龄、疾病病程、HbA1c 水平和 AGEs 水平的相关性。以上均为双侧检验, 检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 2 组研究对象基线资料 2 组研究对象性别、年龄、身高、体质量和 BMI 比较差异均无统计学

意义 ($P>0.05$), 具有可比性。见表 1。

2.2 2 组研究对象不同姿态下腓肠肌的硬度 2 组研究对象在踝关节自然位腓肠肌被动硬度 E 值和 E_{BMI} 值比较差异无统计学意义 ($P>0.05$); 2 组研究对象踝关节跖屈位腓肠肌主动硬度 E 值比较差异无统计学意义 ($P>0.05$), 2 型糖尿病患者 E_{BMI} 值低于对照组 ($P<0.01$); 2 型糖尿病患者直立位腓肠肌主动硬度 E 值和 E_{BMI} 值低于对照组 ($P<0.01$) (表 2)。

2.3 2 型糖尿病组患者直立位腓肠肌等长收缩状态下主动硬度 E 值与患者年龄、病程、HbA1c 水平和 AGEs 水平的相关性 Pearson 相关性分析结果显示: 2 型糖尿病组患者直立位腓肠肌等长收缩状态下主动硬度 E 值与患者疾病病程、HbA1c 水平和 AGEs 水平呈负相关关系 ($r=-0.645, P<0.05$; $r=-0.741, P<0.05$; $r=-0.675, P<0.05$),

表1 2组研究对象基线资料

Tab. 1 Basic data of subjects in two groups

(n=70)

Group	Male/Female	Age (year)	Height (l/cm)	Weight (m/kg)	BMI (kg·m ⁻²)
Control	39/31	51.48±3.97	162.5±6.78	65.62±8.03	23.79±2.21
Diabetes	43/27	52.79±5.67	164.22±5.76	67.54±9.71	25.17±3.05
<i>t</i> / χ^2	<0.01	1.528	1.836	1.384	1.658
<i>P</i>	0.947	0.122	0.059	0.113	0.085

表2 2组研究对象不同姿态下腓肠肌E值和E_{BMI}值Tab. 2 E and E_{BMI} values of gastrocnemius muscle of subjects in two groups with different postures

(n=70)

Group	E (kPa)			E _{BMI} (kPa·m ² ·kg ⁻¹)		
	Neutral ankle position	Plantar flexion position	Upright position	Neutral ankle position	Plantar flexion position	Upright position
Control	10.63±2.02	30.26(24.98, 39.15)	52.66±8.26	0.43(0.32, 0.56)	1.64(1.19, 1.86)	2.23(1.64, 2.34)
Diabetes	10.53±2.20	29.88(24.02, 36.68)	43.89±14.93	0.41(0.34, 0.50)	1.17(0.82, 1.29)	1.72(1.23, 2.16)
<i>t</i> / <i>Z</i>	1.354	-0.483	-2.469	-0.378	-7.367	-6.264
<i>P</i>	0.238	0.598	0.001	0.836	<0.01	<0.01

E: Young's modulus; E_{BMI}=E/BMI.

与患者年龄无相关性 ($r=-0.116$, $P>0.05$)。

3 讨论

糖尿病是一种以高血糖为主要特征的慢性进展性疾病^[5], 糖尿病肌病是其慢性并发症之一, 可累及心肌、平滑肌和骨骼肌^[6]。糖尿病骨骼肌损害的发生与蛋白质和脂质代谢异常、线粒体功能障碍、炎症反应及钙代谢紊乱等有关, 从而无法维持肌肉的质量和功^[7-11]。骨骼肌损害在糖尿病早期即可出现, 随着糖尿病进程进展出现肌梗死或横纹肌溶解症等严重并发症^[1], 因此能够早期发现糖尿病患者骨骼肌损害且寻找无创快捷的检查方法具有重要临床意义。尽管肌电图和磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)检查可以对糖尿病骨骼肌损害做出辅助诊断, 但肌肉活检才是诊断金标准^[12], 然而活检属于有创操作, 超声SWE技术可无创快捷地获取组织硬度信息, 以此研究病理状态下组织生物力学特性的改变, 其有效性已得到证实^[13-15]。

硬度是肌肉调节关节稳定性和控制人体运动的重要力学参数^[16], 与肌肉的功能密切相关。肌肉硬度可分为肌肉处于松弛状态下的被动硬度及收缩状态下的主动硬度^[13]。本研究中踝关节自然位时腓肠肌处于松弛状态, 肌肉硬度表现为被动硬度, 结果显示2组研究对象腓肠肌被动硬度E值和E_{BMI}

值比较差异均无统计学意义, 原因可能是肌肉被动硬度与肌肉静息状态时的肌肉紧张度即肌张力有关^[17-18], 糖尿病属于糖脂代谢紊乱性疾病, 在早期并不能引起明显的肌张力改变, 因此肌肉被动硬度改变不明显。本研究中踝关节跖屈位时腓肠肌处于等张收缩状态, 肌肉向心缩短, 2组间研究对象腓肠肌E值比较差异无统计学意义, 但2型糖尿病患者E_{BMI}值低于对照组。出现上述差异的可能原因: 肌纤维长度变化对肌肉主动硬度的测量有显著影响^[19], 2组间研究对象个体肌肉向心缩短程度不一致且存在一定交叉重叠, 因此E值比较差异无统计学意义, 考虑到腓肠肌协助膝关节和踝关节承重并维持其稳定的功能性, 引入BMI进行肌肉缩短的校正, 结果显示在消除个体差异因素后2组研究对象E_{BMI}值则表现出差异。而本研究中研究对象直立位时腓肠肌处于等长收缩状态, 即肌纤维长度保持不变, 避免了肌肉收缩长度难以控制导致的结果偏倚, 因此2型糖尿病组患者腓肠肌E值和E_{BMI}值均低于对照组。上述结果表明2型糖尿病患者存在肌肉主动硬度的减低, 反映其收缩功能下降, 但本研究纳入的2型糖尿病患者均未表现出明显的肌痛和肌无力等肌肉损伤或功能下降, 尚处于亚临床阶段, 但SWE技术可以在骨骼肌收缩状态下检测出肌肉主动硬度的减低。对于肌纤维长度会发生变化的等张收缩和向心收缩等收缩形式, 需要考虑受力

肌肉收缩相关的因素,如本研究中患者的BMI进行标准化才能反映出功能下降,而在肌肉等长收缩状态下测量则无需校正,这可能为今后采用超声SWE技术检测病理状态下肌肉收缩功能改变的方法提供一种新思路。肌肉硬度主要发挥稳定关节的作用,对于人体动态的稳定性而言,主动硬度至关重要^[20],即主动硬度更能反映糖尿病患者日常活动能力,本研究结果显示:2型糖尿病患者组主动硬度存在减低,表明2型糖尿病患者日常活动能力已受到潜在影响,在糖尿病患者治疗中针对日常活动能力进行的运动干预发挥着重要作用^[21],因此主动硬度的检测是否能在2型糖尿病患者治疗效果评估中发挥作用值得进一步研究。

本研究相关性分析结果显示:2型糖尿病患者组主动硬度E值与患者疾病病程、HbA1c水平和AGEs水平呈负相关关系,其原因可能是体内长期高血糖导致参与各种细胞过程的蛋白质和酶的糖基化,最终产生AGEs,AGEs通过腺苷酸活化酶下调蛋白激酶B信号通路诱导肌生成障碍或肌萎缩^[22],并且当肌纤维中AGEs累积到一定程度时可与肌肉胶原蛋白交叉连接,促使肌肉硬化和肌肉收缩的张力降低^[23],即疾病病程越长,HbA1c水平和AGE水平越高,2型糖尿病患者肌肉主动硬度越低。本研究结果还显示2型糖尿病患者肌肉主动硬度的下降与患者年龄无相关性,这可能与60岁以上人群普遍存在肌肉质量减少和肌肉功能下降等有关^[24],与本研究仅纳入40~60岁人群有关。

本研究的局限性:①纳入的样本量有限,未能得出E值评价腓肠肌硬度的最佳截断值;②本研究针对2型糖尿病患者常用功能体位时肌肉等长收缩(直立位)、向心收缩(踝关节跖屈位)的肌肉硬度进行探讨,未对其他肌肉收缩形式(等速收缩和离心收缩)的肌肉硬度进行研究。

综上所述,应用超声SWE技术检测腓肠肌在直立位等长收缩状态下E值以及经BMI校正后的等张收缩状态下和等长收缩状态下 E_{BMI} 值,有助于早期发现2型糖尿病患者腓肠肌主动硬度下降,可为亚临床阶段肌肉收缩功能减退提供无创影像学量化指标,为临床诊治提供客观依据。

利益冲突声明:

所有作者声明不存在利益冲突。

作者贡献声明:

康或和方雪负责论文的整体设计,康或和张熾负责论

文的指导写作,方雪负责论文的撰写和数据的收集,韩志芬和沙晓溪负责论文的统计学分析。

[参考文献]

- [1] MONACO C M F, PERRY C G R, HAWKE T J. Diabetic Myopathy: current molecular understanding of this novel neuromuscular disorder [J]. *Curr Opin Neurol*, 2017, 30(5): 545-552.
- [2] PICHIECCHIO A, ALESSANDRINO F, BORTOLOTTO C, et al. Muscle ultrasound elastography and MRI in preschool children with Duchenne muscular dystrophy [J]. *Neuromuscul Disord*, 2018, 28(6): 476-483.
- [3] 穆晶晶,徐莉力,张巧莹,等.剪切波弹性成像技术在骨骼肌及周围神经系统的应用研究进展[J].*中华医学超声杂志(电子版)*,2018,15(7):494-496.
- [4] 陆菊明.《中国2型糖尿病防治指南(2020年版)》读后感[J].*中华糖尿病杂志*,2021,13(4):301-304.
- [5] ASTRID P, DIRK M W, MÜLLER ULRICH A, et al. Definition, classification and diagnosis of diabetes mellitus [J]. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 2019, 127(S1): S1-S7.
- [6] 熊燕,林瑗.糖尿病并发症的研究进展[J].*中国医师杂志*,2017,19(10):1441-1449.
- [7] 戴媛,吴文君.T2DM骨骼肌病变的研究进展[J].*国际内分泌代谢杂志*,2021,41(4):352-355.
- [8] HIRATA Y, NOMURA K, SENGA Y, et al. Hyperglycemia induces skeletal muscle atrophy via a WWP1/KLF15 axis [J]. *JCI Insight*, 2019, 4(4): e124952.
- [9] FARUP J, JUST J, PAOLIF D, et al. Human skeletal muscle CD90⁺ fibro-adipogenic progenitors are associated with muscle degeneration in type 2 diabetic patients [J]. *Cell Metab*, 2021, 33(11): 2201-2214.
- [10] SALIU T P, KUMRUNGSEE T, MIYATA K, et al. Comparative study on molecular mechanism of diabetic myopathy in two different types of streptozotocin-induced diabetic models [J]. *Life Sci*, 2022, 288: 120183.
- [11] IZZO A, MASSIMINO E, RICCARDI G, et al. A narrative review on sarcopenia in type 2 diabetes mellitus: prevalence and associated factors [J]. *Nutrients*, 2021, 13(1): 183.
- [12] XIANG J Y, ZHAO Y W, CHEN J J, et al. Expression of basic fibroblast growth factor, protein kinase C and members of the apoptotic pathway in skeletal muscle of streptozotocin-induced diabetic rats [J]. *Tissue Cell*, 2014, 46(1): 1-8.
- [13] BRANDENBURG J E, EBY S F, SONG P F, et al. Ultrasound elastography: the new frontier in direct

- measurement of muscle stiffness[J]. *Arch of Phys Med and Rehabil*, 2014, 95(11): 2207-2219.
- [14] 刘博姬, 徐辉雄. 剪切波弹性成像在肌肉、肌腱、周围神经病变生物力学定量评估中的应用进展[J]. *肿瘤影像学*, 2022, 31(1): 11-15.
- [15] EBY S F, SONG P F, CHEN S G, et al. Validation of shear wave elastography in skeletal muscle[J]. *J Biomech*, 2013, 46(14): 2381-2387.
- [16] WATSFORD M L, MURPGY A J, MCLACHLAN K A, et al. A prospective study of the relationship between lower body stiffness and hamstring injury in professional Australian rules footballers[J]. *Am J Sports Med*, 2010, 38(10): 2058-2064.
- [17] MENON R G, RAGHAVAN P, REGATTE R R. Pilot study quantifying muscle glycosaminoglycan using bi-exponential $T_{1\rho}$ mapping in patients with muscle stiffness after stroke[J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 13951.
- [18] 阮 坚, 潘永寿, 皮永前, 等. 剪切波弹性成像定量评价脑卒中患者小腿三头肌硬度的比较研究[J]. *医学影像学杂志*, 2021, 31(10): 1769-1772.
- [19] WANG A B, PERREAULT E J, ROYSTON T J, et al. Changes in shear wave propagation within skeletal muscle during active and passive force generation[J]. *J Biomech*, 2019, 94: 115-122.
- [20] DUAN X H, ALLEN R H, SUN J Q. A stiffness-varying model of human gait[J]. *Med Eng Phys*, 1997, 19(6): 518-524.
- [21] 王 梅, 李玉霞, 张田丽, 等. 运动干预糖尿病前期和糖尿病的研究进展[J]. *中国康复理论与实践*, 2019, 25(11): 1272-1278.
- [22] CHIU C Y, YANG R S, SHEU M L, et al. Advanced glycation end-products induce skeletal muscle atrophy and dysfunction in diabetic mice via a RAGE-mediated, AMPK-down-regulated, Akt pathway [J]. *J Pathol*, 2016, 238(3): 470-482.
- [23] MORI H, KURODA A, ISHIZU M, et al. Association of accumulated advanced glycation end-products with a high prevalence of sarcopenia and dynapenia in patients with type2 diabetes [J]. *J Diabetes Investig*, 2019, 10(5): 1332-1340.
- [24] ALFURAIH A M, TAN A L, O'CONNOR P, et al. The effect of ageing on shear wave elastography muscle stiffness in adults [J]. *Aging Clin Exp Res*, 2019, 31(12): 1755-1763.