



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 111134619 A

(43)申请公布日 2020.05.12

(21)申请号 201911338339.1

(22)申请日 2019.12.23

(66)本国优先权数据

201910995355.1 2019.10.18 CN

(71)申请人 中国医学科学院北京协和医院

地址 100070 北京市东城区王府井帅府园1号

(72)发明人 杨萌 姜玉新 赵辰阳 王迁

李建初 齐振红 苏娜 王铭

陶茜蕙 刘思锐 张睿 唐天虹

(74)专利代理机构 北京慧尚知识产权代理事务

所(特殊普通合伙) 11743

代理人 吉海莲 鲍晓芳

(51)Int.Cl.

A61B 5/00(2006.01)

权利要求书2页 说明书11页 附图8页

(54)发明名称

多模态光声/超声成像的类风湿性关节炎评分系统及应用

(57)摘要

多模态光声/超声成像的类风湿性关节炎评分系统及应用,包括如下步骤,(1)光声/超声双模态成像通过体外形式对关节进行图像信息采集;(2)分析采集到的图像信息和临床数据进行多模态光声/超声评分;(3)依据多模态光声/超声评分并结合局部血氧信息对类风湿性关节炎患者疾病活动性进行判断。本发明首次将的多模态光声/超声成像系统用于类风湿性关节炎的评价,优势在于能够该多模态系统采用手持光声/超声探头,符合临床医师使用习惯,与国际最新传统超声评估关节选取方式保持一致,实施过程及计算过程均简便易行,利于临床实施推行。

1. 多模态光声/超声成像的类风湿性关节炎评分系统的应用,其特征在於,包括如下步骤,

(1) 光声/超声双模态成像通过体外形式对关节进行图像信息采集;

(2) 分析采集到的图像信息进行多模态光声/超声评分;

(3) 依据多模态光声/超声评分结果并结合局部血氧信息对类风湿性关节炎患者疾病活动性进行判断。

2. 如权利要求1所述的应用,其特征在於,所述多模态光声/超声评分包括能量多普勒超声成像评分及光声成像评分,所述能量多普勒超声成像评分及光声成像评分均采用0、1、2、3分半定量评分系统,取每个关节的最大评分被用作每个关节的最终评分。

3. 如权利要求2所述的应用,其特征在於,能量多普勒超声成像评分和光声成像评分通过以下标准评价:没有超声/光声信号,得分0;在滑膜低回声区域同一平面内小于3条的超声/光声信号,得分1;在滑膜低回声区域内区域的一半以内探测到超声/光声信号,得分2;在超过一半的滑膜低回声区域探测到PD/PA信号,得分3。

4. 如权利要求1所述的应用,其特征在於,所述局部血氧信息通过计算增厚炎症区域在750nm和830nm波长下的PA信号像素的比率来测量,测量的增厚炎症区域 $SO_2$ 值 $>90\%$ 判定为高氧状态, $SO_2$ 值 $<85\%$ 判定为低氧状态。

5. 如权利要求1所述的应用,其特征在於,所述局部血氧信息还包括关节局部增厚区域的氧饱和度值与周边正常肌腱比较的判定结果,所述氧饱和度值 $SO_2$ 通过以下公式计算:

$$SO_2(r) = C_{Hb}(r) / (C_{Hb}(r) + C_{deHb}(r)) = (PA(\lambda_1, r) * \epsilon_{deHb}(\lambda_2) - PA(\lambda_2, r) * \epsilon_{deHb}(\lambda_1)) / (PA(\lambda_1, r) * (\epsilon_{deHb}(\lambda_2) - \epsilon_{Hb}(\lambda_2)) + PA(\lambda_2, r) * (\epsilon_{Hb}(\lambda_1) - \epsilon_{deHb}(\lambda_1)))$$

其中,Hb为内源性氧合血红蛋白,deHb为脱氧血红蛋白,

$$PA(\lambda_1, r) * = \mu_a(\lambda_1, r) = C_{Hb}(r)\epsilon_{Hb}(\lambda_1) + C_{deHb}(r)\epsilon_{deHb}(\lambda_1)$$

$$PA(\lambda_2, r) * = \mu_a(\lambda_2, r) = C_{Hb}(r)\epsilon_{Hb}(\lambda_2) + C_{deHb}(r)\epsilon_{deHb}(\lambda_2)$$

$$\lambda_1 = 750nm, \lambda_2 = 830nm。$$

6. 如权利要求1所述的应用,其特征在於,步骤(1)中所述关节包括症状明显侧的第二掌指关节、第三掌指关节、第二近端指间关节、第三近端指间关节、第二跖趾关节、第三跖趾关节和腕关节。

7. 基于多模态光声超声成像的类风湿性关节炎评分系统,其特征在於,包括信息采集模块、信息分析模块、输出模块,

所述信息采集模块采用光声/超声双模态成像通过体外形式对关节进行图像信息采集,以获取类风湿性关节炎局部炎症区域的图像信息;

所述信息分析模块对采集到的图像信息进行分类、运算处理,以获得所述图像的特征参数;

所述判断输出模块结合所述图像的特征参数对类风湿性关节炎患者疾病活动性进行判断以及数据输出。

8. 如权利要求7所述的评分系统,其特征在於,所述信息分析模块包括半定量评分模块,用于统计计算能量多普勒超声成像评分及光声成像评分总和,所述能量多普勒超声成像评分及光声成像评分均采用0、1、2、3分半定量评分系统,取每个关节的最大评分被用作

每个关节的最终评分。

9. 如权利要求8所述的评分系统,其特征在于,能量多普勒超声成像评分和光声成像评分通过以下标准评价:没有超声/光声信号,得分0;在滑膜低回声区域同一平面内小于3条的超声/光声信号,得分1;在滑膜低回声区域内区域的一半以内探测到超声/光声信号,得分2;在超过一半的滑膜低回声区域探测到PD/PA信号,得分3。

10. 如权利要求7所述的评分系统,其特征在于,所述信息分析模块还包括局部血氧信息评分模块,用于对局部血氧信息按照特定标准进行计算或软件运算处理。

## 多模态光声/超声成像的类风湿性关节炎评分系统及应用

### 技术领域

[0001] 本发明涉及医疗诊断技术领域,具体涉及多模态光声/超声成像的类风湿性关节炎评分系统及应用。

### 背景技术

[0002] 类风湿性关节炎(rheumatoid arthritis,RA)是一种以关节炎为标志的慢性、炎症性、全身系统性疾病,可以在任何年龄发生,发病高峰年龄约50岁左右,女性多发。中国RA患病率总体呈上升趋势,RA患者大多初诊即表现较严重的临床症状,疾病后期可发生严重骨关节结构破坏,导致患者残疾、生活无法自理,严重影响生存质量并给社会经济带来严重负担。早期诊断、治疗并预防RA复发进展对改善患者预后、提高生存质量至关重要。

[0003] 目前RA主要影像学诊断方式包括X线、MRI及高频超声,其中X线检查对早期滑膜及骨病变不敏感,早期诊断作用不大;磁共振成像(MRI)虽可清晰呈现关节内结构与软组织病变,但费用昂贵,成像耗时,不适宜作为常规检查;高频超声以其无创、无辐射、便捷、高性价比、患者依从性好等应用优势,近年来在RA诊疗中发挥日益重要作用。高频灰阶超声可评估关节局部滑膜增厚、关节积液、骨质破坏、腱鞘炎等征象,能量多普勒超声可评估增厚炎性病灶内血流以判断炎症活动程度。高频灰阶和能量多普勒超声目前被EULAR指南推广作为RA辅助诊断的常规影像学手段。并且较多研究表明超声在RA早期诊断、疾病活动度评价、治疗随访、疗效评估和复发预测等多个诊疗环节具有临床应用价值。

[0004] 然而RA的关节超声评估现阶段仍存在多方面缺陷。首先,超声成像及诊断操作者主观依赖性强,目前尚缺乏RA超声诊断的规范化成像及评分标准。其次,常规超声成像对早期病变及微小新生血管的分辨能力仍有不足,难以对疾病进行精确评估。有部分研究表明,能量多普勒超声并不能准确预测RA患者的治疗反应及复发风险,其在RA疾病管理中的作用尚值得商榷。因此,在超声成像的基础上,探索更加精确敏感的关节影像学检查,并建立标准化成像和评价方案,将对RA的临床诊疗流程改进有较大的裨益。

[0005] 光声成像技术基于光声效应的原理,即利用短脉冲激光对组织进行辐照时,使组织受热膨胀后产生超声波,进行探测和重建图像后实现成像。其结合了光学与超声的优点,可基于组织的光学性质,可以利用多光谱成像获取更多的结构及功能信息,同时对深层组织的分辨率远远高于传统的光学成像。随着光声成像技术的发展和完善,其临床应用也推广至关节成像。研究表明,光声断层成像(photoacoustic tomography,PAT)可对小关节的解剖学结构进行显像,并且显示血红蛋白的含量以评价关节滑膜内的血流状况,在结合3D成像后,可对血流作出定量评估。而PAT仪器体积较大、设置复杂、费用较高,其临床使用受到了明显的限制。将光声显像系统和超声成像系统结合,并配置高频超声探头的多模态光声/超声成像平台可以通过超声灰阶模式显示解剖图像、光声模式提供功能信息,在克服传统光声成像系统缺点的同时,最大程度利用光声成像优势,因此在关节成像中有相当大的潜在临床应用价值。近年来,国外已开始研发此种配有便携手持探头的PA/US多模态成像系统,并应用于RA患者小关节多波长光声检查,成功定量测定了RA患者关节内血红蛋白含

量和血氧饱和度。而本研究团队于2017年成功研制了基于手持式探头的光声/超声双模临床实时成像系统。该系统基于商业化超声仪器,可以提供分辨率更高的超声、光声图像,并且实现了多种超声模式(包括彩色多普勒、能量多普勒和超声剪切波弹性成像)和光声的结合实时多模态显像;该系统配置有成像分析软件,能提供光声多参数自动定量分析,更准确反映目标区域的相关光声信息;同时,由于应用了手持一体化光声/超声探头,符合超声医师使用习惯,具有适合临床人员操作的优点。前期研究结果表明,通过此成像平台对关节进行多模态影像学检查,可以在得到灰阶、能量多普勒超声信息的同时,通过光声成像分析得到局部关节滑膜或肌腱的微血流和血氧饱和度定量结果,为RA患者关节的评价提供更多可定量的影像学信息。

## 发明内容

[0006] 本发明的目的在于提供一种多模态光声/超声成像的类风湿性关节炎评分系统及应用,结合能量多普勒成像、光声成像以及局部血氧信息评分,准确判定RA关节的影像学炎症活动程度。

[0007] 本发明的一个方面,提供多模态光声/超声成像在类风湿性关节炎评分系统的应用,包括如下步骤,

[0008] (1) 光声/超声双模态成像通过体外形式对关节进行图像信息采集;

[0009] (2) 分析采集到的图像信息和临床数据进行多模态光声/超声评分;

[0010] (3) 依据多模态光声/超声评分并结合局部血氧信息对类风湿性关节炎患者疾病活动性进行判断。

[0011] 以上所述的应用,优选地,所述多模态光声/超声评分包括能量多普勒超声成像(PDUS)评分及光声成像(PAI)评分,所述PDUS评分及PAI评分均采用Szkudlarek等人首先提出的0-3分半定量评分系统(具体参见 Szkudlarek M,Court-Payen M,Jacobsen S,et al.Interobserver agreement in ultrasonography of the finger and toe joints in rheumatoid arthritis.Arthritis Rheum 2003;48:955-62.以及

[0012] Szkudlarek,M.,et al.,Ultrasonography of the metatarsophalangeal joints in rheumatoid arthritis:comparison with magnetic resonance imaging, conventional radiography,and clinical examination.Arthritis Rheum,2004.50(7): p. 2103-12.),取每个关节的最大评分被用作每个关节的最终评分。

[0013] 以上所述的应用,优选地,PDUS评分和PAI评分通过以下标准评价:没有超声/光声信号,得分0;在滑膜低回声区域同一平面内小于3条的超声/光声信号,得分1;在滑膜低回声区域内区域的一半(面积)以内探测到超声/光声信号,得分2;在超过一半(面积)的滑膜低回声区域探测到超声/光声信号,得分3。具体地,滑膜低回声区域即滑膜增生区域,即关节腔内异常低回声组织,不可转移、难以被压缩,可能显示多普勒血流信号。血流信号评分ROI区域(感兴趣区域)为滑膜增生区域。

[0014] 以上所述的应用,优选地,所述局部血氧信息包括采用颜色判定进行定性评价。每个检查关节的增厚炎性病灶区域(包括滑膜炎、腱鞘炎或腱周炎)光声信号 $SO_2$ 图像分为三组:蓝色(低氧血流信号为主)、红色(高氧血流信号为主)和红蓝相间(混杂血流信号),所述蓝色为低氧血流信号为主,所述红色为高氧血流信号为主,所述红蓝相间为混杂血流信号。

优选地,局部血氧信息还包括检查关节局部增厚区域的氧饱和度值(SO<sub>2</sub>),并与周边正常肌腱进行比较,判定关节状况。氧饱和度值SO<sub>2</sub>通过以下公式计算:

$$[0015] \quad SO_2(r) = C_{Hb}(r) / (C_{Hb}(r) + C_{deHb}(r)) = (PA(\lambda_1, r) * \epsilon_{deHb}(\lambda_2) - PA(\lambda_2, r) * \epsilon_{deHb}(\lambda_1)) / (PA(\lambda_1, r) * (\epsilon_{deHb}(\lambda_2) - \epsilon_{Hb}(\lambda_2)) + PA(\lambda_2, r) * (\epsilon_{Hb}(\lambda_1) - \epsilon_{deHb}(\lambda_1)))$$

$$[0016] \quad \epsilon_{deHb}(\lambda_1) / (PA(\lambda_1, r) * (\epsilon_{deHb}(\lambda_2) - \epsilon_{Hb}(\lambda_2)) + PA(\lambda_2, r) * (\epsilon_{Hb}(\lambda_1) - \epsilon_{deHb}(\lambda_1)))$$

[0017] 其中,Hb为内源性氧合血红蛋白,deHb为脱氧血红蛋白,

$$[0018] \quad PA(\lambda_1, r) * = \mu_a(\lambda_1, r) = C_{Hb}(r) \epsilon_{Hb}(\lambda_1) + C_{deHb}(r) \epsilon_{deHb}(\lambda_1)$$

$$[0019] \quad PA(\lambda_2, r) * = \mu_a(\lambda_2, r) = C_{Hb}(r) \epsilon_{Hb}(\lambda_2) + C_{deHb}(r) \epsilon_{deHb}(\lambda_2)$$

$$[0020] \quad \lambda_1 = 750\text{nm}, \lambda_2 = 830\text{nm}。$$

[0021] 其中, $\mu_a(\lambda, r)$ 代表血液的光学吸收系数, $\epsilon_{Hb}(\lambda)$ 代表内源性氧合血红蛋白(Hb)的摩尔消光, $C_{Hb}(r)$ 代表内源性氧合血红蛋白(Hb)的浓度, $\epsilon_{deHb}(\lambda)$ 代表脱氧血红蛋白(deHb)的摩尔消光, $C_{deHb}(r)$ 代表脱氧血红蛋白(deHb)的浓度。 $PA(\lambda_1, r) *$ 为忽略 $\phi(\lambda_1, r)$ 的PA, $PA(\lambda_2, r) *$ 为忽略 $\phi(\lambda_2, r)$ 的PA,PA值可直接通过超声探头采集获得。后面的分析中去除了SO<sub>2</sub>值为负的任何像素。

[0022] 以上所述的应用,优选地,所述多模态光声/超声评分影像评分由至少两名不了解患者信息的超声科医师选择具有最强PA信号的PA成像的三张图片之一用于评分,当所述超声放射科医师之间出现分歧时,重新评估图像,直到获得共识。

[0023] 以上所述的应用,优选地,步骤(1)中所述关节包括症状明显侧(临床症状优势侧)的第二掌指关节(MCP 2)、第三掌指关节(MCP 3)、第二近端指间关节(PIP 2)、第三近端指间关节(PIP 3)、第二跖趾关节(MTP 2)、第三跖趾关节(MTP 5)和腕关节。

[0024] 本发明还提供了基于多模态光声超声成像的类风湿性关节炎评分系统,包括信息采集模块、信息分析模块、输出模块,

[0025] 所述信息采集模块采用光声/超声双模态成像通过体外形式对关节进行图像信息采集,以获取类风湿性关节局部炎性区域的图像信息;

[0026] 所述信息分析模块对采集到的图像信息进行分类、运算处理,以获得所述图像的特征参数;

[0027] 所述判断输出模块结合所述图像的特征参数对类风湿性关节炎患者疾病活动性进行判断以及数据输出。

[0028] 以上所述的评分系统,优选地,所述信息分析模块包括半定量评分模块,用于统计计算能量多普勒超声成像评分及光声成像评分总和,所述能量多普勒超声成像评分及光声成像评分均采用0、1、2、3分半定量评分系统,取每个关节的最大评分被用作每个关节的最终评分。

[0029] 以上所述的评分系统,优选地,能量多普勒超声成像评分和光声成像评分通过以下标准评价:没有超声/光声信号,得分0;在滑膜低回声区域同一平面内小于3条的超声/光声信号,得分1;在滑膜低回声区域内区域的一半以内探测到超声/光声信号,得分2;在超过一半的滑膜低回声区域探测到PD/PA信号,得分3。

[0030] 以上所述的评分系统,优选地,所述信息分析模块还包括局部血氧信息评分模块,用于对局部血氧信息按照特定标准进行计算或软件运算处理。

[0031] 以上所述的评分系统,优选地,所述局部血氧信息包括关节的增厚炎性病灶区域光声信号SO<sub>2</sub>图像,所述光声信号SO<sub>2</sub>图像具体分为三组:蓝色、红色和红蓝相间,所述蓝色为

低氧血流信号为主,所述红色为高氧血流信号为主,所述红蓝相间为混杂血流信号。

[0032] 以上所述的评分系统,优选地,所述局部血氧信息还包括关节局部增厚区域的氧饱和度值与周边正常肌腱比较的判定结果。

[0033] 通过计算目标区域在750nm和830nm波长下的PA信号像素的比率来测量增厚炎症区域的SO<sub>2</sub>值。选择具有最高PA信号的关节来计算每位患者的SO<sub>2</sub>。每个关节进行三次计算,确定平均值作为代表各个患者的氧合状态。患者被分类为高氧状态,SO<sub>2</sub>值>90%,低氧状态,SO<sub>2</sub>值<85%。PA信号的高水平代表关节内的炎症活动。计算PA+SO<sub>2</sub>评分,综合判断患者的炎症程度。

[0034] 本发明的有益效果如下:

[0035] 本发明首次将多模态光声/超声成像系统用于类风湿性关节炎的评价,优势在于该多模态系统采用手持光声/超声探头,符合临床医师使用习惯。本发明的评分系统对类风湿性关节炎局部炎症区域的血流进行半定量评价,判定其影像学炎症活动程度,并采用7个典型关节进行评价,与国际最新传统超声评估关节选取方式保持一致,实施过程及计算过程均简便易行,利于临床实施推行。

## 附图说明

[0036] 图1为RA患者腕关节图像,滑膜增厚低回声区域PD评分为0分,PA为1分,PA血氧为红色组,呈高氧血流信号;

[0037] 图2为RA患者腕关节图像,腱鞘旁低回声炎症区域PD评分为2分,PA为3分,PA血氧为红色组,呈高氧血流信号;

[0038] 图3本发明基于多模态光声超声成像的类风湿性关节炎评分系统的结构框图;

[0039] 图4为26位RA患者相对SO<sub>2</sub>值的箱形图(PA-sum>0);

[0040] 图5为实施例3中的女性RA患者(第一位)腕关节图像;

[0041] 图6为滑膜低回声区域示意图,即图中圈出的条状不规则区域,图中以字母A标注;

[0042] 图7为实施例3中的男性患者(第二位)腕关节图像;

[0043] 图8为实施例3中的男性患者(第二位)MCP2关节(肌腱周围炎症)图像;

[0044] 图9为实施例3中的男性患者(第三位)PIP2关节图像;

[0045] 图10为实施例3中的男性患者(第三位)MCP2关节(肌腱周围炎症)图像;

[0046] 图11为实施例3中的男性患者(第三位)腕关节图像。

[0047] 附图中除图3、图4外,每张附图中左上为能量多普勒超声图,右上为光声血氧饱和度图,左下为750nm的光声成像图,右下为850nm的光声成像图。

## 具体实施方式

[0048] 以下实施例用于说明本发明,但不用来限制本发明的范围。若未特别指明,实施例中所用的技术手段为本领域技术人员所熟知的常规手段。下面结合附图和实施例对本发明进行详细的描述。

[0049] 本实施例中所述的“PA”指光声,“US”指超声,“PAI”指光声成像,“PDUS”和“PD”指能量多普勒超声,“CDUS”指多普勒超声,“RA”指类风湿性关节炎,“SO<sub>2</sub>”指氧合饱和度,“Hb”指氧合血红蛋白,“deHb”指脱氧血红蛋白。

#### [0050] PA/US双模态成像系统

[0051] 本研究中的双模态系统基于高端临床超声机器 (Resona 7, Mindray Bio-Medical Electronics Co., Ltd.), 能够执行并采集PA成像所需数据。利用延迟和求和算法在线重建PA成像结果。临床线性探头 (L9-3U, Mindray Bio-Medical Electronics Co., Ltd.) 具有192个元件, 每个元件的尺寸为0.2mm, 中心频率为5.8MHz。激光源是OPO可调谐激光器 (Spitlight 600-OPO, Innolas laser GmbH), 其以10Hz产生700-850nm激光脉冲。在我们的研究中, 750nm (脱氧血红蛋白的峰值吸收) 和830nm (氧合血红蛋白占主导地位的吸收) 用于PA功能成像。采用时分复用方法实现具有两个波长的PA/US实时成像和以5Hz帧速率的SO<sub>2</sub>映射。将屏幕分成4个部分以提供多模态成像。屏幕的第一部分是传统的超声成像, 并提供了三种不同的超声模式选择, 包括灰度US成像, CDUS和PDUS。第二部分和第三部分是PA成像, 集成在灰度US成像上, 波长为750nm和830nm, 分别用于检测氧合血红蛋白和脱氧血红蛋白。屏幕的第四部分是伪彩色形式的SO<sub>2</sub>含量, 通过测量含氧和脱氧血红蛋白计算, 并从两个不同波长的两个PA图像中积分。红色PA信号代表局部组织的高氧, 缺氧由蓝色PA信号反映。

#### [0052] 患者

[0053] 从2018年8月到2019年6月, 从北京协和医院 (PUMCH) 的风湿病门诊部招募, 并由两位经验丰富的风湿病学家诊断为RA。所有研究程序均经北京协和医院机构审查委员会批准。并且已收到所有招募患者以及健康志愿者的书面同意通知。

#### [0054] 实施例1多模态光声/超声成像系统的构建

##### [0055] 1、数据分析和图像获取

##### [0056] (1) 检查程序

[0057] 选择临床优势侧MCP 2, MTP 3, PIP 2, PIP 3, MTP 2, MTP 5和的腕关节部用于多模态成像。为患者准备一个白色平面, 将其放在成像系统旁边的桌子上。将探头置于手指、手腕和足趾部的背侧, 其间夹有凝胶。首先, 传统的超声扫描关节, 包括灰度超声、CDUS和PDUS, 是由一位经验丰富的超声操作员进行的。之后, 由同一操作员对每个关节实施PA/US成像。通过在操作屏幕上剪切PA按钮, 激光打开, 同时播放实时PA和US成像。可视化MCP和PIP关节的深度设定为2厘米, 腕部深度为2.5-3厘米。在PA扫描期间, 屏幕的第一部分可以切换到超声的任一模式, 以进行US和PA成像的补充比较。常规US的检查时间约为30秒至1分钟, 并且每个关节的多模态PA/US成像时间约为2分钟。超声扫描和多模态成像的操作者有两年的肌肉骨骼超声经验, 并接受了为期一个月的系统操作培训。

##### [0058] (2) PDUS和PAI评分

[0059] Szkudlarek等人首先提出的0-3分半定量PDUS评分法被用于该研究。对于PA评分, 我们使用类似PDUS评分的0-3分半定量评分法作为参考, 具体见评分标准。根据每个关节的评分系统评估滑膜炎和腱鞘炎/腱周炎 PDUS和PA评估。从背侧、掌侧或外侧观察到的滑膜炎或腱鞘炎/腱周炎的最大评分 (0-3) 被用作每个关节的最终评分。计算每个参与者的PDUS得分 (0-21) 和PA得分 (0-21) 之和。

[0060] 评分标准为: 得分0, 没有PD/PA信号; 得分1, 在同一平面内小于3bar 的PD/PA信号; 得分2, PD/PA信号在肥厚性滑膜、腱鞘炎、腱周炎的低回声区域的一半以内; 得分3, PD/PA在超过一半的炎症区域发出信号。传统的US和PA/US图像由两名超声科医师评估, 他们不

了解患者的信息,仅检查关节的临床表现。将选择具有最强PA信号的PA成像的三张图片之一用于评分。评估了两位放射科医师的观察者间一致性。当两位超声科医师之间发现差异时,重新评估图像,直到获得一致评分。

#### [0061] 2、统计分析

[0062] 使用SPSS统计软件 (SPSS,Chicago,21.0) 进行统计学分析。定量参数的平均值±标准偏差,包括成像评分、临床评分和实验室数据。通过双侧精确Spearman相关系数评估成像得分 (PDUS得分和PA得分) 之间的相关性。两位超声科医师之间的观察者一致性是通过kappa统计量来衡量的。

#### [0063] 3、结果

[0064] 本研究共招募了30名RA患者,其中女性26名,男性4名,平均年龄 50.8岁。

[0065] 两名放射科医师使用上述评分系统评估PD和PA成像结果。两位医师的kappa值为0.82,代表了良好的观察者间一致性。表1总结了三个临床评分以及患者的PDUS和PA评分;

[0066] 表2为通过spss计算获得的三个临床评分以及患者的平均PDUS和PA 评分及标准差(SD),三个临床评分包括疾病活动评分 (DAS28),临床疾病活动指数 (CDAI) 和简化疾病活动指数 (SDAI),三个临床评分的标准: DAS28评价疾病活动水平可以解释为缓解 ( $DAS28 < 2.6$ ),低 ( $2.6 \leq DAS28 < 3.2$ ),中等 ( $3.2 \leq DAS28 \leq 5.1$ ) 或高 ( $DAS28 > 5.1$ );CDAI 评价疾病活动水平可以解释为缓解 ( $CDAI \leq 2.8$ ),低 ( $2.8 < CDAI \leq 10$ ),中度 ( $10 < CDAI \leq 22$ ) 或高 ( $CDAI > 22$ );SDAI评价疾病活动水平可以解释为缓解 ( $SDAI \leq 3.3$ ),低 ( $3.3 < SDAI \leq 11$ ),中等 ( $11 < SDAI \leq 26$ ) 或高 ( $SDAI > 26$ );临床评分采用现有常规评分标准(具体参见Anderson JK, Zimmerman L, Caplan L, Michaud K. Measures of rheumatoid arthritis disease activity: Patient (PtGA) and Provider (PrGA) Global Assessment of Disease Activity, Disease Activity Score (DAS) and Disease Activity Score with 28-Joint Counts (DAS28), Simplified Disease Activity Index (SDAI), Clinical Disease Activity Index (CDAI), Patient Activity Score (PAS) and Patient Activity Score-II (PASII), Routine Assessment of Patient Index Data (RAPID), Rheumatoid Arthritis Disease Activity Index (RADAI) and Rheumatoid Arthritis Disease Activity Index-5 (RADAI-5), Chronic Arthritis Systemic Index (CASI), Patient-Based Disease Activity Score With ESR (PDAS1) and Patient-Based Disease Activity Score without ESR (PDAS2), and Mean Overall Index for Rheumatoid Arthritis (MOI-RA). Arthritis care&research. 2011;63Suppl 11:S14-36.)。PA评分显著高于PD评分, $p$ 值 $< 0.001$ 。使用PA/US系统检查了总共175个关节,包括 MCP,PIP,MTP和腕关节。将16个关节分成PA成像和PDUS的最高水平,即评分为3分。在PA成像中有15个关节评分为1分,但在PDUS中没有检测到信号。通过表2数据,DAS28平均值为4.08,疾病活动指数在中等,SDAI值为23.74,疾病活动指数在中等,CDAI值为22.01,疾病活动指数在高等,发明人初步判断,PDUS平均评分为大于等于2.87时疾病活动指数为中等或以上,PA平均评分为大于等于4.43时疾病活动指数为中等或以上。

[0067] 表3列出了多模态光声/超声评分影像学评分及临床评分的相关性,PA 分数和PDUS分数相互之间具有很强的相关性 ( $r = 0.821, p < 0.0001$ )。PA 评分与三项临床评分显著相关(分别为 $r = 0.680, 0.721, 0.700$ ), $p$ 值 $< 0.001$ 。另一方面,在这项研究中,关节的PDUS评

分与三个临床评分具有相关性(分别为 $r=0.532, 0.564, 0.564$ ),  $p$ 值 $<0.01$ , 根据表3可以看出PA和PD评分分别都与三项临床评分呈显著正相关, 且通过了假设检验, 说明PA和PD 评分经过临床验证准确可行。

[0068] 表1 临床评分及多模态光声/超声评分数据

序号	DAS28	SDAI	CDAI	PDUS 评分	PAI 评分
1	4.29	23.65	23.00	9	9
2	4.51	19.70	18.20	8	8
3	6.00	43.78	42.00	15	15
4	7.32	60.11	57.00	1	12
5	2.60	5.23	5.00	2	3
6	4.60	22.06	21.40	3	3
7	2.87	13.06	13.00	0	2
8	6.41	46.20	39.4	2	3
9	5.02	27.64	26.00	3	5
10	5.25	28.3	27	2	7
11	2.22	5.48	5.00	3	3
12	4.61	24.264	23.9	4	5
13	3.68	18.25	18.00	3	3
14	1.92	5.11	5	1	3
15	6.6	70.6	67	5	7
16	3.99	22.62	22.6	5	7
17	4.59	25.38	24.5	2	2
18	6.28	51.6	39	7	9
19	5.38	32.05	25.5	1	2

[0069]

[0070]	20	5.39	36.22	35	3	5
	21	1.18	1.05	1	0	2
	22	4.83	29.94	29.3	3	5
	23	1.68	1.9	1.5	0	1
	24	1.21	1.54	1.5	0	2
	25	6.84	55.72	51	2	7
	26	2.84	8.86	8.5	2	3

[0071] 表2 临床评分及多模态光声/超声评分平均值

	Mean value	Median
Age	50.83	51
DAS28CRP	4.08	4.40
[0072] SDAI	23.74	22.34
CDAI	22.01	22
PDUS score	2.87	2.00
PA score	4.43	3.00

[0073] 表3 多模态光声/超声评分及临床评分相关性

		PDUS score	PA score
[0074]	DAS28 Spearman correlation	0.532**	0.680**
	Significance (bilateral)	0.0025	<0.0001
	SDAI Spearman correlation	0.564**	0.721**
	Significance (bilateral)	0.0012	<0.0001
	CDAI Spearman correlation	0.564**	0.700**
	Significance (bilateral)	0.0012	0.000
[0075]	PDUS Spearman correlation	-	0.816**
	score Significance (bilateral)	-	<0.0001

## [0076] 4. 局部血氧信息

[0077] 在30例患者中,针对总共26例可检测到PA信号的患者计算了相对SO<sub>2</sub>值。通过计算目标区域在750nm和830nm波长下的PA信号像素的比率来测量增厚炎症区域的SO<sub>2</sub>值。利用高端临床超声机器(Resona 7, Mindray Bio-Medical Electronics Co., Ltd.), 超声科医生可以通过在屏幕上的SO<sub>2</sub>界面跟踪目标区域来执行SO<sub>2</sub>计算过程。绘制ROIs(感兴趣区域)后,SO<sub>2</sub>值将自动显示在屏幕的右下角。选择具有最高PA信号的关节来计算每位患者的SO<sub>2</sub>。每个关节进行了三次计算,并确定了平均值作为代表各个患者的氧合状态。26名患者中关节的SO<sub>2</sub>值范围为67.15%至98.15%,平均值为87.5±10.1%,中位数为93.11%。图4中显示了患者相对SO<sub>2</sub>值的箱形图,从中可以观察到26名患者的血氧相对值在箱型图上呈现一个具有明显高低两个趋势的二分类分布,两者间出现了一个范围约为85%-90%的空白区域,据此,我们将15位患者分类为高氧状态,即相对SO<sub>2</sub>值低于90%,而将11位患者分类为低氧状态者,即相对SO<sub>2</sub>值小于85%。

[0078] PA评分<5的患者被鉴定为低PA信号,≥5的患者被鉴定为高PA信号。根据PA信号和SO<sub>2</sub>值的总和,将所有患者分为5组,作为等级变量,得分为0-5,其中(1)0:无PA信号;(2)1:PA分数低和高氧;(3)2:PA分数低和缺氧;(4)3:PA分数高和高氧;(5)4:PA分数高且缺氧。还评估了PA+SO<sub>2</sub>评分与临床评分的关联(见表4)。

[0079] 4个无PA信号的得分为0,有7个得分为1,有6个得分为2,有8个得分为3,有5个得分为4。在5组PA+SO<sub>2</sub>评分之间也验证了临床评分的显著差异(见表5)。PA+SO<sub>2</sub>评分也与临床评分具有良好的相关性(见表6)。(分别为DAS28=0.664,SDAI=0.681,CDAI=0.702,p值<0.001)。考虑到PA评分与临床评分之间的关系,PA信号的高水平代表关节内的炎症活动。在具有高水平PA信号的关节中,低氧个体倾向于具有更高的临床评分,这意味着更严重的炎症状态。缺氧可能是疾病高发的潜在指标。

[0080] 综上,PA+SO<sub>2</sub>的综合评分越高,患者的炎症状态越严重。

[0081] 表4 5组PA+SO<sub>2</sub>评分的临床评分

	PA + SO <sub>2</sub> scores	0	1	2	3	4	P-value
	Number	4	7	6	8	5	
[0082]	DAS28CRP	2.6 ± 0.9	3.3 ± 1.3	3.0 ± 2.1	5.0 ± 0.8	6.2 ± 1.1	<0.001
	SDAI	8.0 ± 8.1	14.9 ± 10.8	13.6 ± 17.9	31.2 ± 11.5	48.9 ± 18.9	<0.001
	CDAI	7.5 ± 8.4	13.7 ± 9.1	12.2 ± 15.4	28.7 ± 8.7	46.3 ± 17.5	<0.001

[0083] 表5 PA+SO<sub>2</sub> 1-4分之间的比较

		PA+SO <sub>2</sub> scores		
		1&2	2&3	3&4
[0084]	p value			
	DAS28CRP	0.475	0.028	0.050
	SDAI	0.391	0.044	0.040
	CDAI	0.388	0.026	0.040

[0085] 表6 PA+SO<sub>2</sub>评分与临床评分之间的相关性

		PA+ SO <sub>2</sub> score
	DAS28 Spearman correlation	0.664**
	Significance (bilateral)	<0.001
[0086]	SDAI Spearman correlation	0.681**
	Significance (bilateral)	<0.001
	CDAI Spearman correlation	0.702**
	Significance (bilateral)	<0.001

[0087] \*\*.即在 $p=0.01$ 的水平上显著相关(双边)

[0088] 实施例2、基于多模态光声/超声成像的类风湿性关节炎评分系统

[0089] 如图3所示,

[0090] 一种基于多模态光声超声成像的类风湿性关节炎评分系统,包括信息采集模块、信息分析模块、输出模块,

[0091] 信息采集模块采用光声/超声双模态成像通过体外形式对关节进行图像信息采集,以获取类风湿性关节局部炎性区域的图像信息;

[0092] 信息分析模块对采集到的图像信息进行分类、运算处理,以获得所述图像的特征参数;

[0093] 判断输出模块结合所述图像的特征参数对类风湿性关节炎患者疾病活动性进行判断以及数据输出。

[0094] 信息分析模块包括半定量评分模块,还包括局部血氧信息评分模块,用于统计计算能量多普勒超声成像评分及光声成像评分总和,能量多普勒超声成像评分及光声成像评分均采用0、1、2、3分半定量评分系统,取每个关节的最大评分被用作每个关节的最终评分。局部血氧信息评分模块用于对局部血氧信息按照特定标准进行计算或软件运算处理。

[0095] 优选地,能量多普勒超声成像评分和光声成像评分通过以下标准评价:没有超声/光声信号,得分0;在滑膜低回声区域同一平面内小于3条的超声/光声信号,得分1;在滑膜低回声区域内区域的一半以内探测到超声/光声信号,得分2;在超过一半的滑膜低回声区域探测到PD/PA信号,得分3。

[0096] 优选地,所述局部血氧信息包括关节的增厚炎性病灶区域光声信号SO<sub>2</sub>图像,所述光声信号SO<sub>2</sub>图像具体分为三组:蓝色、红色和红蓝相间,所述蓝色为低氧血流信号为主,所述红色为高氧血流信号为主,所述红蓝相间为混杂血流信号。再优选地,所述局部血氧信息还包括关节局部增厚区域的氧饱和度值与周边正常肌腱比较的判定结果。

[0097] 通过计算目标区域在750nm和830nm波长下的PA信号像素的比率来测量增厚炎性区域的SO<sub>2</sub>值。选择具有最高PA信号的关节来计算每位患者的SO<sub>2</sub>。每个关节进行三次计算,确定平均值作为代表各个患者的氧合状态。患者被分类为高氧状态,SO<sub>2</sub>值>90%,低氧状态,SO<sub>2</sub>值<85%。PA信号的高水平代表关节内的炎症活动。计算PA+SO<sub>2</sub>评分,综合判断患者的炎症程度。

[0098] 实施例3、评分应用例

[0099] 2019年4月入选一名经临床诊断为RA的45岁女性患者接受多模态影像学检查(第

一位)。共对患者临床表现明显侧的7个关节进行检查。其 MTP2、MTP3、MCP2、MCP3、PIP2及 PIP3关节滑膜、腱鞘及周边区域PD/PA 均未见明显血流信号,其腕关节影像学表现如图5所示。腕关节滑膜明显增厚,增厚区域内彩色多普勒 (PD) 可见血流信号,两位超声医师均评分为2 分,光声 (PA) 两个波长的图像中,选取信号更多的830nm图像进行评价,两位医师均评分为3分,该患者多模态影像学彩色多普勒 (PD) 总分为2分,光声 (PA) 总分为3分,且血流信号分在红色组,即呈现高氧血流。而该患者 DAS28评分为2.60分,SDAI为5.23分,CDAI为5.20分, $SO_2$ 值:为93.52 (高氧), $PA+SO_2$ 评分为1分。患者经本申请的方法综合评分较低,疾病活动水平较低,多模态光声/超声评分与临床评分相符。

[0100] 2019年6月入选一68岁男性RA患者(第二位),主诉双手指及腕关节疼痛,共对患者临床表现明显侧的7个关节进行检查。结果如图7-9显示, MCP2关节腔滑膜明显增厚,光声 (PA) 评分为2分,彩色多普勒 (PD) 评分2 分,PIP2和PIP3关节滑膜增厚,光声 (PA) 评分为2分,彩色多普勒 (PD) 评分1分,腕关节滑膜明显增厚,光声 (PA) 与彩色多普勒 (PD) 均可见丰富血流信号,评分均为3分。该患者DAS28评分为6.28分,SDAI为51.60分,CDAI 为39.00分, $SO_2$ 值:为97.33 (高氧), $PA+SO_2$ 评分为3分,患者经本申请的方法综合评分较高,疾病活动水平处于高度活动期,需要进一步药物治疗。该患者多模态影像学检查结果显示,彩色多普勒超声半定量评分结果和光声半定量评分结果基本一致,且与临床评分一致。

[0101] 2019年6月入选一43岁男性RA患者(第三位),主诉双手指及腕关节疼痛,共对患者临床表现明显侧的7个关节进行检查。结果如图10-11显示,MCP2关节腔滑膜明显增厚,光声 (PA) 评分为3分,彩色多普勒 (PD) 评分2分,腕关节滑膜明显增厚,光声 (PA) 评分为2分,彩色多普勒 (PD) 评分 1分。该患者DAS28评分为4.83分,SDAI为29.94分,CDAI为29.30分,  $SO_2$  值:为79.01 (低氧), $PA+SO_2$ 评分为4分,患者经本申请的方法综合评分高,疾病活动水平处于高度活动期,需要进一步药物治疗。该患者多模态影像学检查结果显示,彩色多普勒超声半定量评分结果和光声半定量评分结果基本一致,且与临床评分一致。

[0102] 虽然,上文中已经用一般性说明及具体实施方案对本发明作了详尽的描述,但在本发明基础上,可以对之作一些修改或改进,这对本领域技术人员而言是显而易见的。因此,在不偏离本发明精神的基础上所做的这些修改或改进,均属于本发明要求保护的范围。

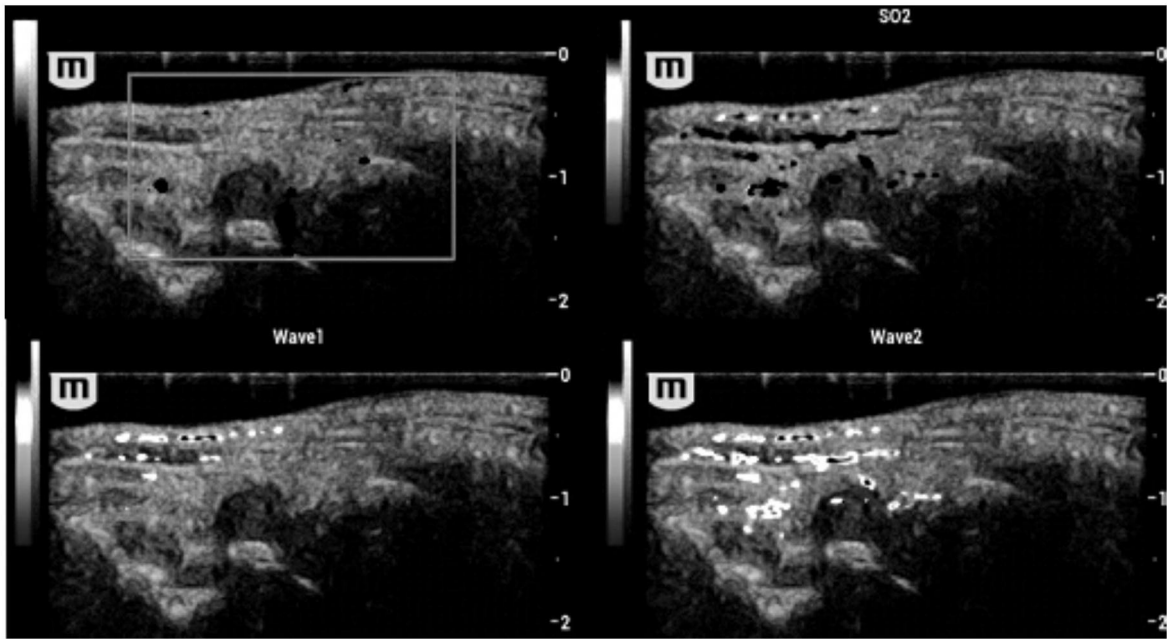


图1

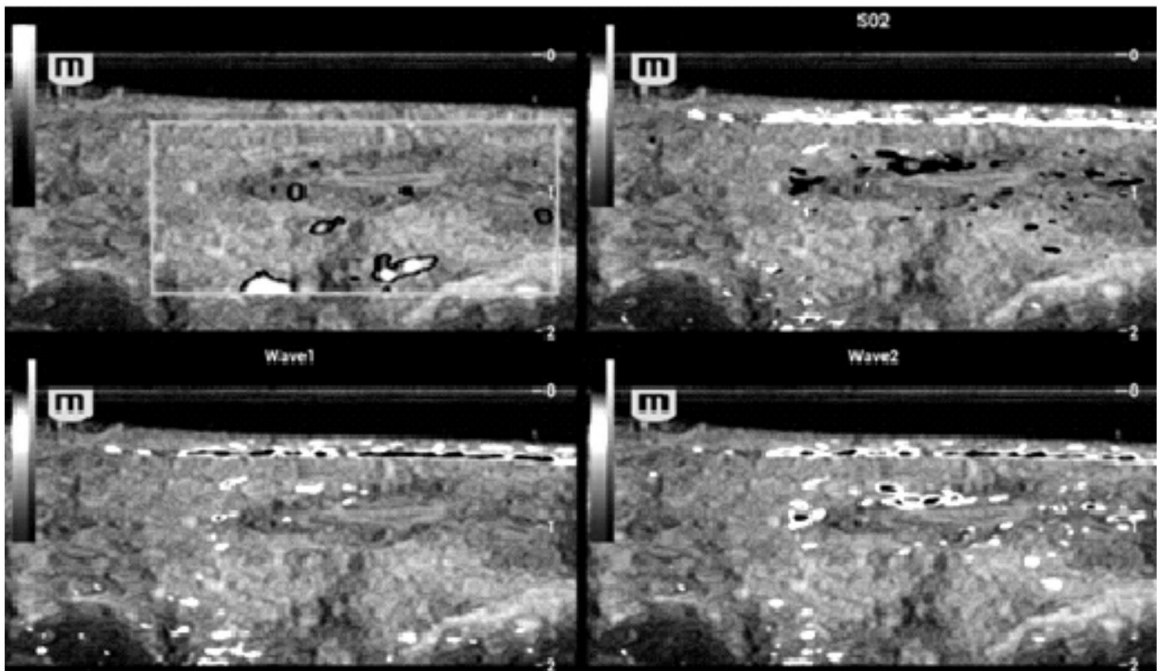


图2

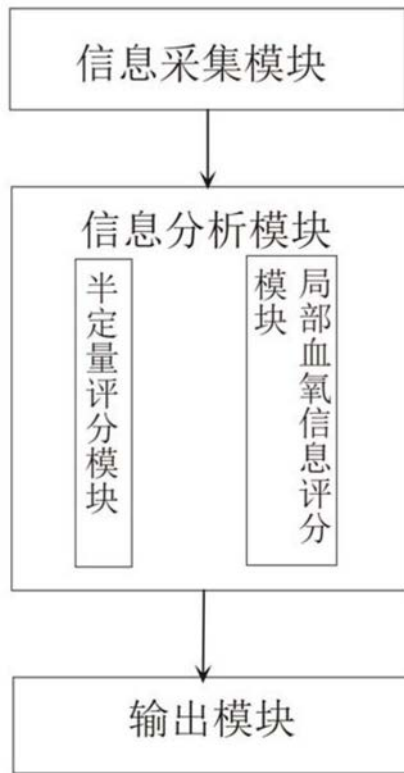


图3

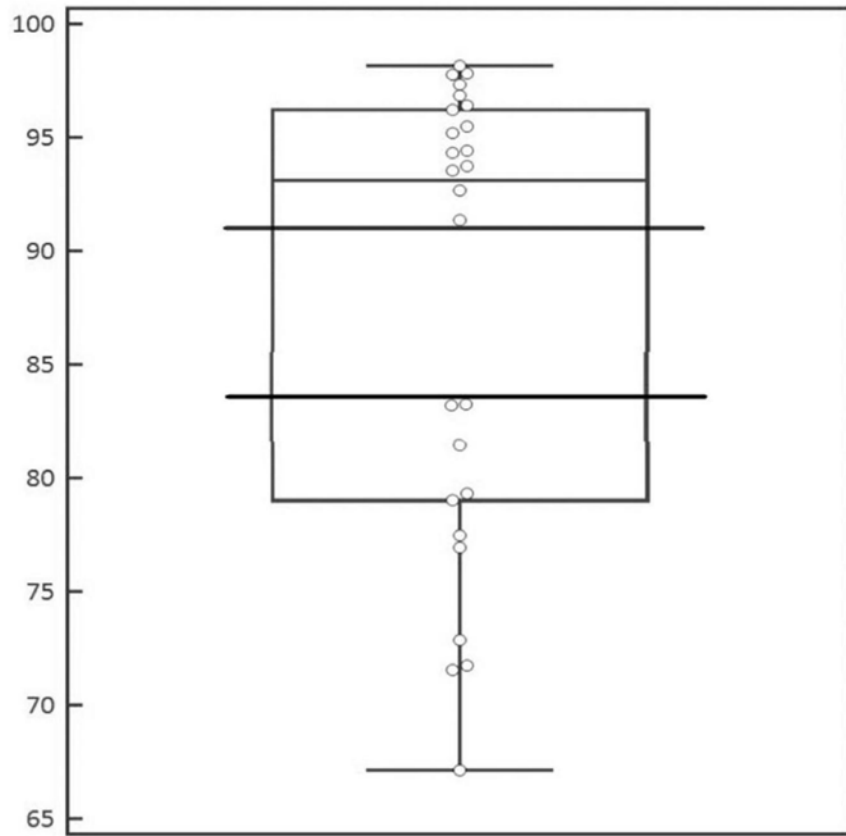


图4

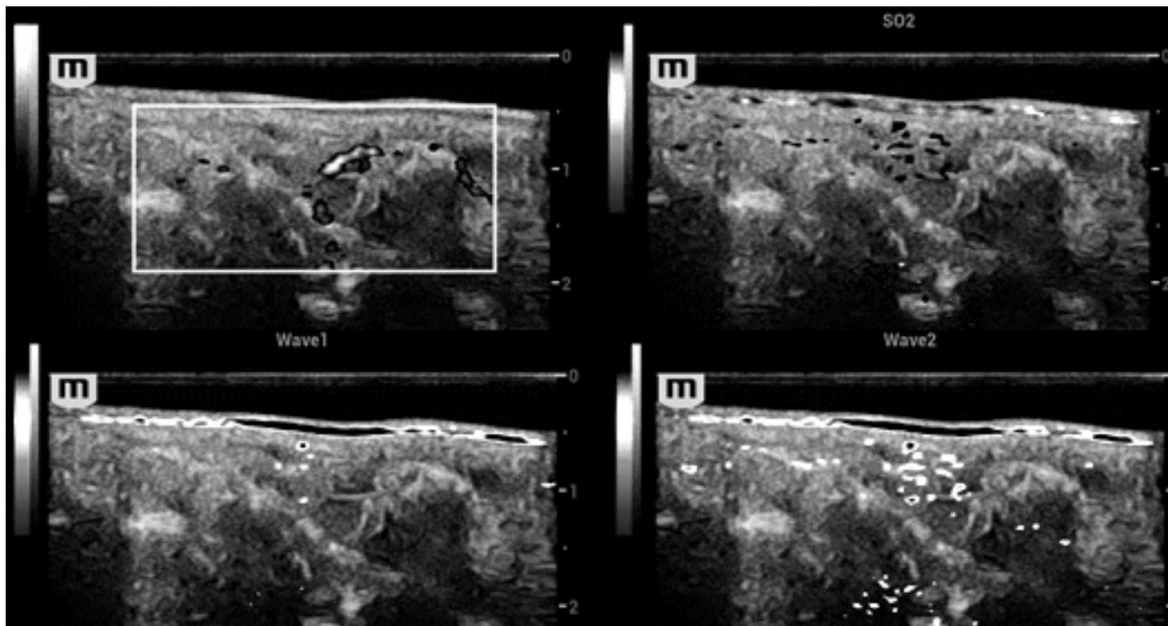


图5

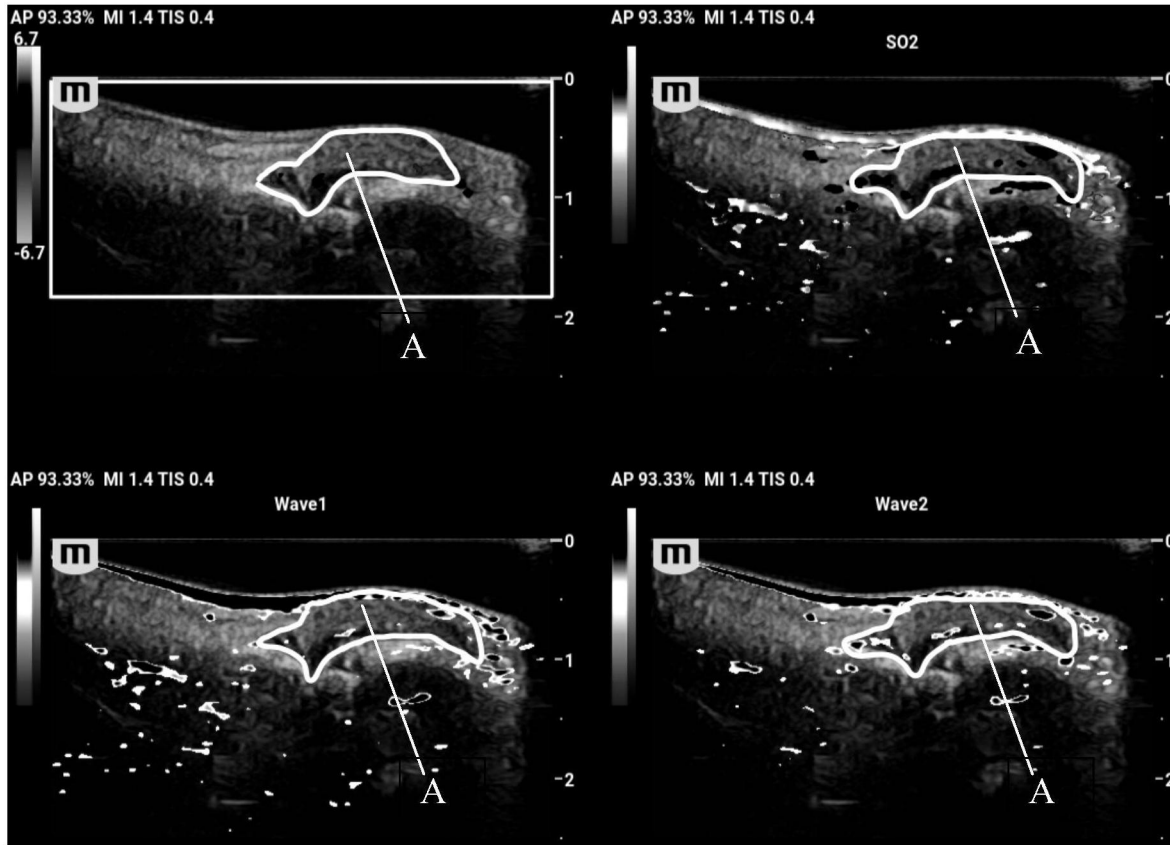


图6

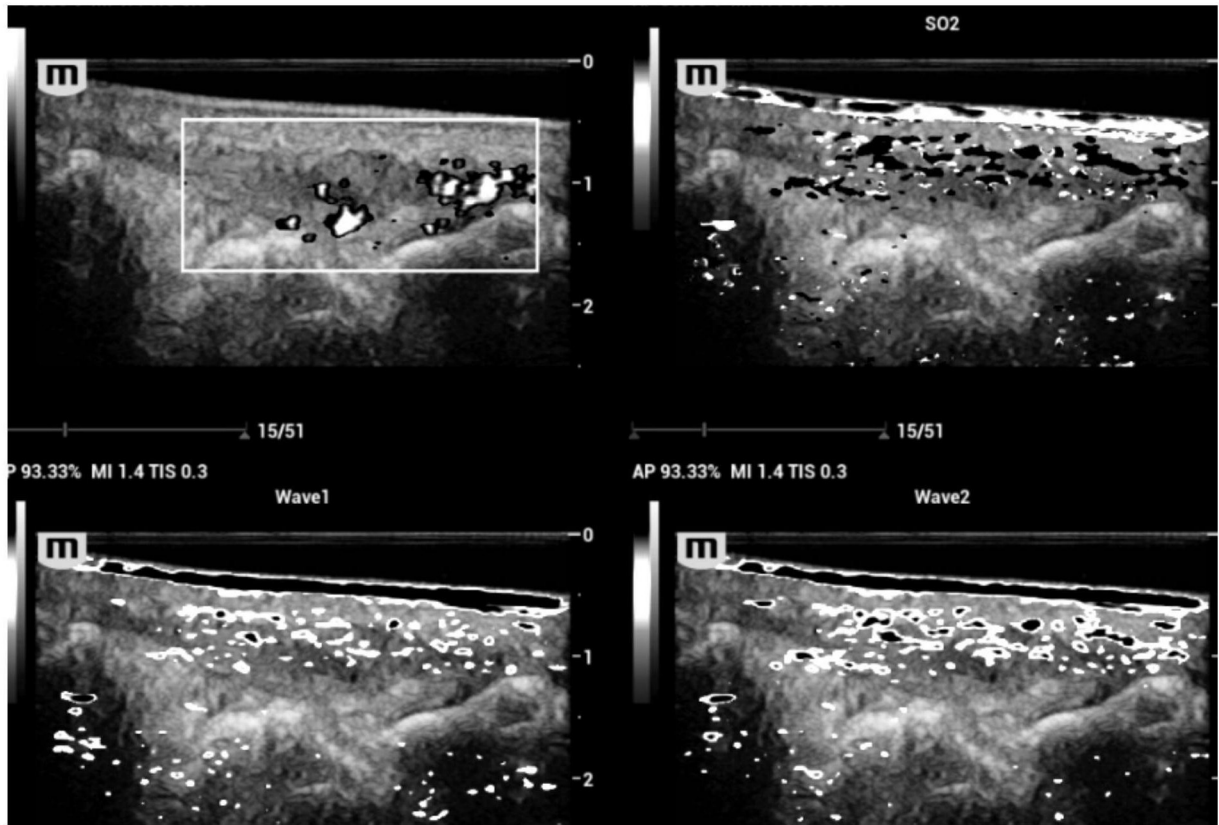


图7

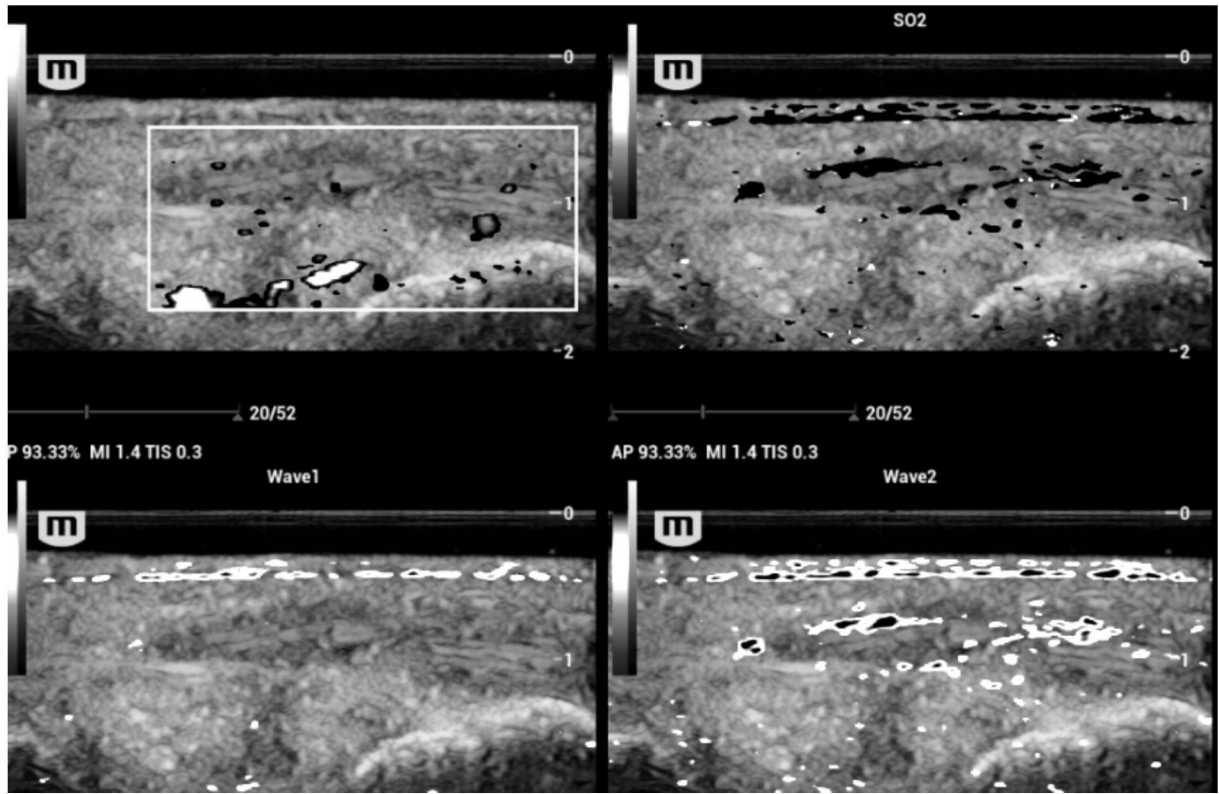


图8

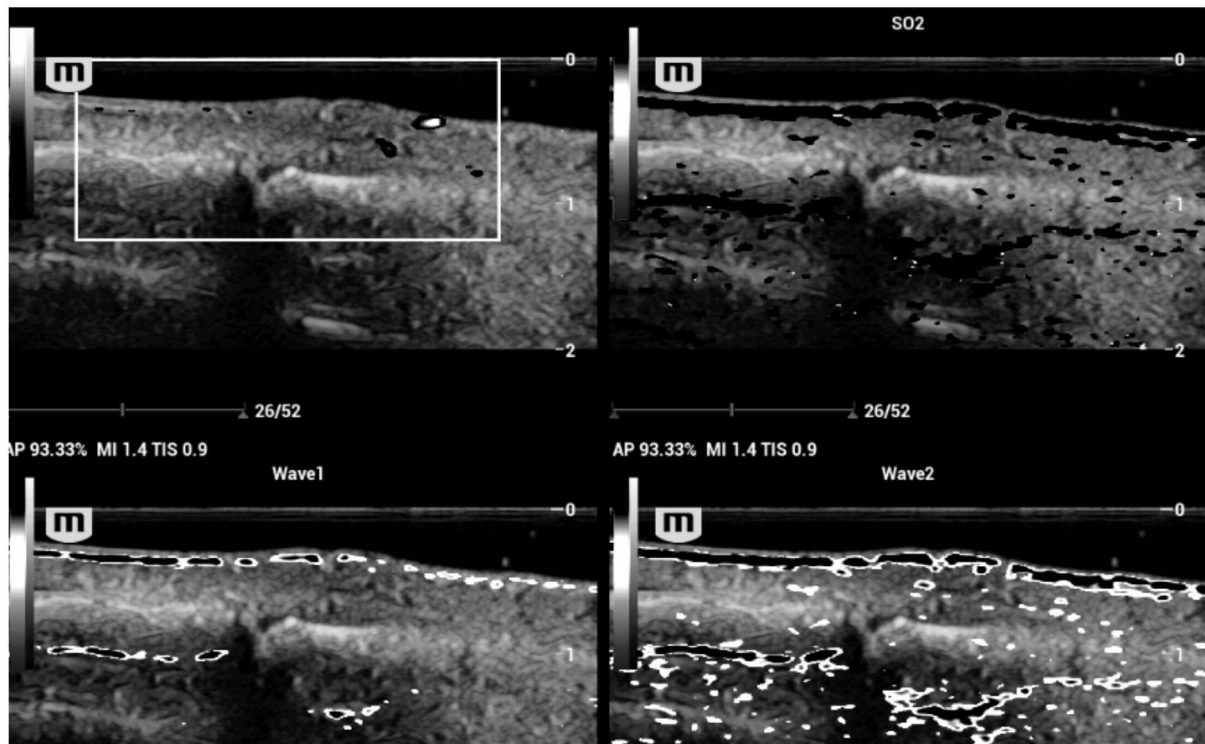


图9

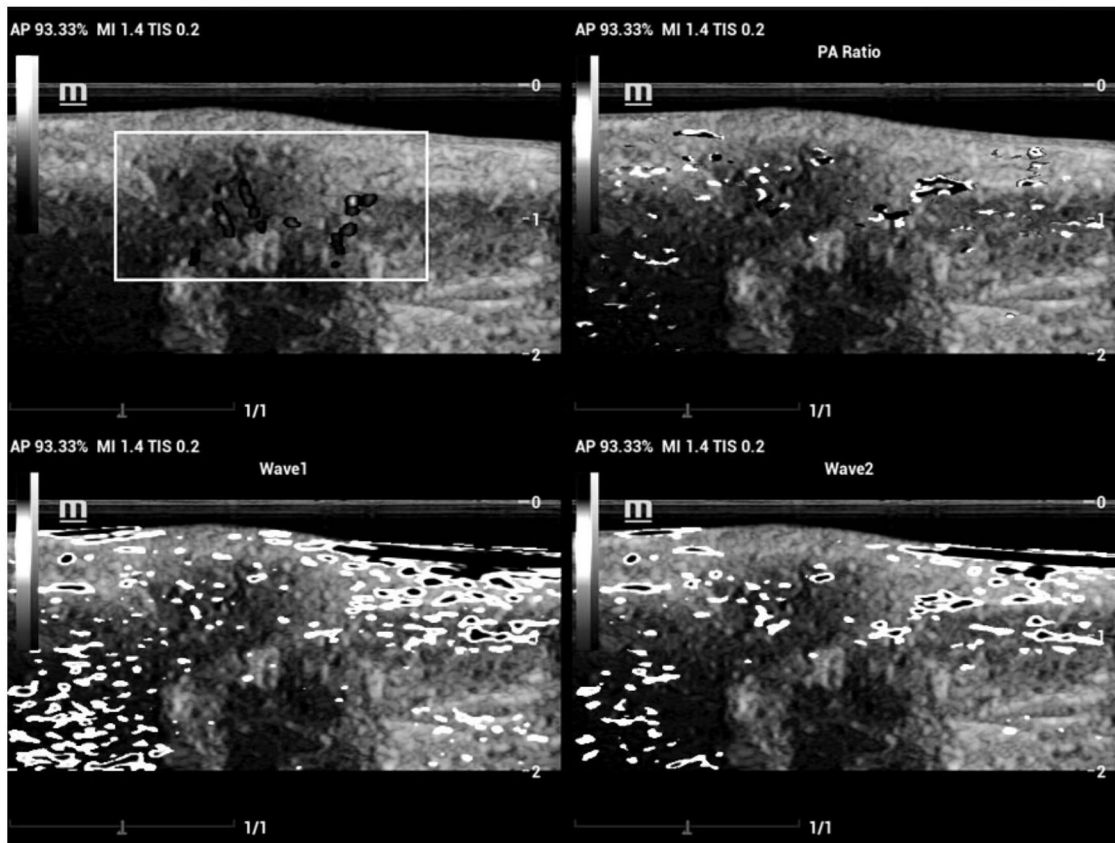


图10

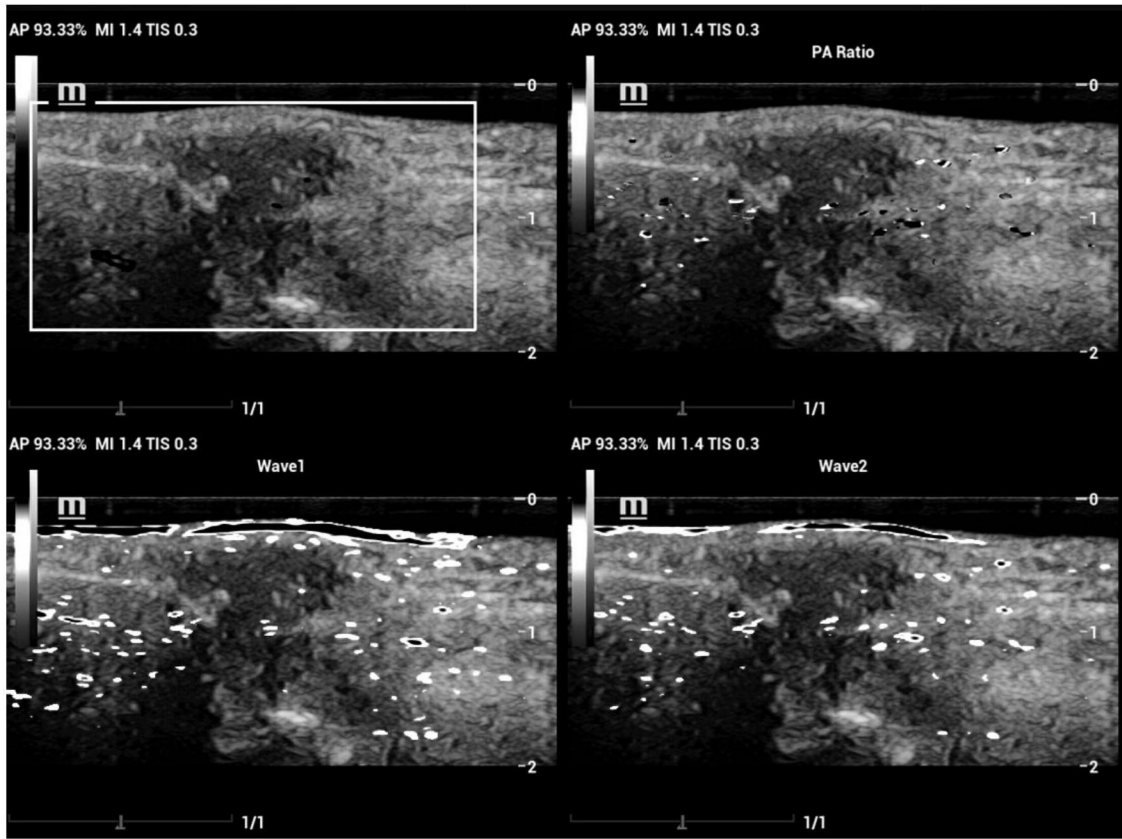


图11

专利名称(译)	多模态光声/超声成像的类风湿性关节炎评分系统及应用		
公开(公告)号	<a href="#">CN111134619A</a>	公开(公告)日	2020-05-12
申请号	CN201911338339.1	申请日	2019-12-23
[标]申请(专利权)人(译)	中国医学科学院北京协和医院		
申请(专利权)人(译)	中国医学科学院北京协和医院		
当前申请(专利权)人(译)	中国医学科学院北京协和医院		
[标]发明人	杨萌 姜玉新 赵辰阳 王迁 李建初 齐振红 苏娜 王铭 刘思锐 张睿		
发明人	杨萌 姜玉新 赵辰阳 王迁 李建初 齐振红 苏娜 王铭 陶茜蕙 刘思锐 张睿 唐天虹		
IPC分类号	A61B5/00		
CPC分类号	A61B5/0095 A61B5/4528		
代理人(译)	鲍晓芳		
优先权	201910995355.1 2019-10-18 CN		
外部链接	<a href="#">Espacenet</a> <a href="#">SIPO</a>		

#### 摘要(译)

多模态光声/超声成像的类风湿性关节炎评分系统及应用，包括如下步骤，(1)光声/超声双模态成像通过体外形式对关节进行图像信息采集；(2)分析采集到的图像信息和临床数据进行多模态光声/超声评分；(3)依据多模态光声/超声评分并结合局部血氧信息对类风湿性关节炎患者疾病活动性进行判断。本发明首次将的多模态光声/超声成像系统用于类风湿性关节炎的评价，优势在于能够该多模态系统采用手持光声/超声探头，符合临床医师使用习惯，与国际最新传统超声评估关节选取方式保持一致，实施过程及计算过程均简便易行，利于临床实施推行。

