

DOI: 10.16781/j.CN31-2187/R.20211220

· 专题报道 ·

骨骼肌肉系统的光声成像应用进展

刁宗平¹, 赵佳琦^{2*}

1. 上海交通大学医学院附属瑞金医院超声科, 上海 200025

2. 同济大学附属上海市第四人民医院超声医学科, 上海 200434

[摘要] 光声成像兼具结构与功能成像的特点, 是目前医学影像技术研究的新热点, 研究方向涵盖了微观的细胞分子和宏观的组织器官。光声成像可通过直接定量评估肌红蛋白血氧饱和度反映受损肌肉的修复状态, 亦可在 2D 和 3D 模式下清晰显示关节软骨、滑膜、血管和骨组织的结构形态。在关节炎检测中, 光声成像可无创地评估软骨受损程度, 并通过抗体与光声造影剂偶联精准地分辨炎症分子标志物分布的空间信息, 有助于关节炎的诊断和进展分期。

[关键词] 光声成像; 骨骼肌; 软组织损伤; 关节炎; 肌骨超声

[中图分类号] R 445.1; R 685

[文献标志码] A

[文章编号] 2097-1338(2023)02-0150-05

Photoacoustic imaging in musculoskeletal diseases: application and progress

DIAO Zong-ping¹, ZHAO Jia-qi^{2*}

1. Department of Ultrasound, Ruijin Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200025, China

2. Department of Ultrasound, Shanghai Fourth People's Hospital Affiliated to Tongji University, Shanghai 200434, China

[Abstract] Photoacoustic imaging (PAI) has the characteristics of both structural and functional imaging and is a new focus in medical imaging research at present. Its research direction covers microscopic cell molecules and macroscopic tissue and organs. PAI can quantitatively evaluate the oxygen saturation of myoglobin, which can reflect the repair status of damaged muscles; it can also clearly display 2D and 3D structure and morphology of the articular cartilage, synovium, blood vessels, and bone tissue; and the trials with patients affected by inflammatory arthritis have also suggested that PAI can detect the degree of cartilage damage non-invasively. Furthermore, by coupling the antibody with photoacoustic contrast agent, PAI can accurately distinguish the spatial information of molecular markers of inflammation, which is helpful to the diagnosis and staging of arthritis.

[Key words] photoacoustic imaging; skeletal muscle; soft tissue injuries; arthritis; musculoskeletal ultrasound

[Acad J Naval Med Univ, 2023, 44(2): 150-154]

骨骼肌肉系统是支持人体运动的主要动力来源, 各种疾病或外力创伤所致的骨骼肌肉病损及关节炎, 可导致患者劳动能力及生活质量下降, 据不完全统计, 骨骼肌肉系统疾病的致死率及致残率高达 20% 以上^[1], 因此如何早期无创、精准评估骨骼肌肉系统疾病并选择最佳的治疗方案, 是临床关注的重点之一。目前, 高分辨率超声检查 (high resolution ultrasound, HRUS) 在骨骼肌肉系统疾病诊断中的应用日渐成熟, 并形成了肌骨超声 (muscular skeleton ultrasound) 这一特色亚专科。相较于 MRI, 超声具有实时、无创、便携等优点,

在骨骼肌肉系统疾病的诊断中有重要作用, 一方面其可实时评估受损肌群形态结构变化 (如肌纤维肿胀、断裂、出血及纤维化、钙化等), 另一方面其特有的彩色多普勒血流成像模式可评估病损区域的血流灌注特征^[2]。然而, 肌骨关节炎导致大量微血管生成时, 需要对骨骼肌肉系统病损区域内的微循环灌注进行精细评估, 彩色多普勒血流成像的灵敏度不够, 亦无法评估相关生理功能如肌肉软组织缺氧等参数^[3]。

作为新兴的混合成像技术, 光声成像 (photoacoustic imaging) 兼具超声和光学成像的

[收稿日期] 2021-12-06 **[接受日期]** 2022-03-07

[基金项目] 国家自然科学基金 (81501492), 上海市自然科学基金 (20ZR1457900)。Supported by National Natural Science Foundation of China (81501492) and Natural Science Foundation of Shanghai (20ZR1457900)

[作者简介] 刁宗平, 硕士, 讲师、主治医师. E-mail: pingshang2@163.com

*通信作者 (Corresponding author). Tel: 021-55603550, E-mail: qiqiblue67@163.com

特点,减少了光在组织传播中的强散射干扰,同时具备较强的穿透力,可获得高分辨率图像。另外,光声成像利用组织的内源性或外源性生色团(chromophore)对光的固有吸收特征实现了分子及功能成像,因此在医学生物学领域得到广泛应用。光声成像不仅可对骨骼肌肉组织进行显像,还可识别与关节炎相关的病变,在基础研究领域及临床应用中有较为广阔的前景^[4-5]。本文对光声成像的原理及其在骨骼肌肉系统疾病中的应用现状和研究进展进行综述。

1 光声成像简介

自1993年人体光声成像系统被首次报道以来,光声成像发展迅速,呈现指数级增长趋势^[6],研究范围包括从细胞分子微环境到组织器官、从2D平面成像到3D立体成像、从传统成像模式到人工智能分析图像、从准确诊断到引导精准治疗等多个生物医学领域^[7-12]。

光声成像的基本原理为当激光束传输到生物组织时,其内生色团吸收光能并转化为热能,迅速形成热弹性膨胀,进而产生超声波,又称为光声信号。光声成像具有多种成像优势^[13]:(1)光声信号的低散射特性可在深部组织中获得较高的空间分辨率;(2)光声成像通过检测不同组织的光吸收特性来获得生物学信息,实现功能成像;(3)在较低电磁辐射能量密度的条件下即能获得较高信噪比的光声信号,避免了高强度电磁辐射的危害,生物安全性高。

2 光声成像在骨骼肌肉系统疾病中的应用进展

2.1 骨骼肌病变 骨骼肌损伤可能导致肢体残疾,严重时可能致死,及时、有效的临床诊治对预后至关重要。骨骼肌损伤一般经历3个阶段:损伤、修复和重塑^[14],其中微循环破坏是肌肉损伤早期的主要病理生理改变^[15]。与MRI、超声相比,光声成像能够更灵敏地反映微循环损伤程度,并具有无创、实时显像、可重复性强及功能成像等优势。在微循环损伤修复中,微血管重建会出现血流灌注和供氧量的增加^[16]。肌红蛋白是骨骼肌内的氧结合血红蛋白,能够促进氧气从细胞膜扩散到线粒体内,定量评估肌红蛋白血氧饱和度有助于评估受损肌肉的修复状态。Lin等^[17]使用光声层析成像

评估正常小鼠骨骼肌肉组织中肌红蛋白的分布及在不同氧合状态下肌肉内血氧饱和度的变化,认为这一非侵入性定量评估肌红蛋白血氧饱和度的影像学技术为光声成像应用于运动医学奠定了基础;同时该研究表明,在休克期间肌肉处于缺血、缺氧状态,肌红蛋白血氧饱和度会出现一定程度的下降,提示光声成像检查可反映早期休克征兆,能为重症隐匿性休克提供影像学证据。Smith等^[18]根据大鼠吸入氧分数不同分组后,通过光声成像研究大鼠斜方肌微血管平均血氧饱和度的变化情况,发现随着吸入氧分数从1.0降至0.08,斜方肌微血管中的平均血氧饱和度显著下降;当吸入氧分数从0.08增加到1.0时,微血管中的平均血氧饱和度迅速返回基线,表明光声成像可动态监测骨骼肌微血管内的平均血氧饱和度变化。而后,随着光声成像技术的不断发展及搭载靶向探针技术的广泛应用,骨骼肌肉系统的分子显像逐步实现。Chen等^[19]采用伊文思蓝作为分子探针与渗漏的白蛋白相结合,在680 nm波长处对大鼠肌肉缺血性损伤模型进行实时光声成像检测,发现损伤组肌肉的光声信号明显强于对照组,并通过病理学检测证实了光声成像的诊断结果,表明光声成像是一种定量、有效检测肌肉损伤的方法。

基于在骨骼肌肉病变动物模型中的研究结果,光声成像新技术的成像优势和应用适宜性得到了临床认可^[20]。进行性假肥大性肌营养不良(Duchenne muscular dystrophy, DMD)是最常见的致命性遗传性X染色体肌肉疾病,由于抗肌萎缩蛋白(一种肌肉收缩所必需的肌膜蛋白)基因的缺乏,患者在儿童期(4~5岁)即开始发生肌肉萎缩及功能退化。目前MRI和磁共振光谱技术可定量评估DMD进展,但由于检查时间长、患儿配合不佳等因素,临床迫切需要一种新的方法指导早期治疗。Regensburger等^[21]制作了DMD猪模型,在680~1100 nm波长范围内,通过多光谱光声层析成像(multispectral optoacoustic tomography, MSOT)进行2D和3D扫描实现了猪肌肉组织纤维化的可视化评估,即定量检测肌肉内胶原蛋白的含量;进一步采用MSOT检测DMD患者骨骼肌中的胶原蛋白含量,结果显示DMD患者骨骼肌中的胶原蛋白含量与肌肉功能状态高度相关。该研究结果表明MSOT可定量检测DMD生物标志物,具有非侵入

性、无需造影剂等优点,或许是一种监测和评估肌肉疾病的新方法。Yang等^[22]研究也证明了光声成像检测上肢动脉闭塞患者前臂肌肉内血流动力学变化的可行性,认为光声成像可作为一种能识别不同层次肌肉结构并监测肌肉内血液氧合水平的影像学手段。

2.2 骨关节疾病

2.2.1 骨关节炎 骨关节炎和风湿性关节炎是较常见的骨关节疾病,主要临床表现是软骨、滑膜和骨组织受损及关节活动受限,其中软骨变性是骨关节炎的标志,早期及时抗炎治疗可防止疾病进展,因此在发生不可逆的骨破坏和重塑之前做出反映组织病理及功能改变的诊断结论非常重要。Chen等^[23]利用带正电的造影剂内源性黑色素纳米颗粒与软骨中的阴离子糖胺聚糖的相互作用,对软骨变性进行光声成像,准确提供了骨关节炎中受损膝关节内糖胺聚糖的含量及分布信息,表明光声成像可区分骨关节炎的发病阶段,并有助于监测药物治疗的疗效。Ukai等^[24]用MRI联合光声成像评估人膝关节软骨炎的损伤,并与组织病理学结果相对照,结果发现MRI可无创地评估软骨损伤,但不能精细区分软骨损伤的程度;而光声成像可测量软骨厚度,评估中度损伤软骨组织的黏弹性,在术中无创地评估软骨受损程度,但对于重度损伤软骨的检测不够灵敏。由此看出,对于膝骨关节炎联合使用MRI和光声成像2种方法评估更加有效,光声成像有望成为评估骨关节炎多模态影像学技术的重要组成部分。

2.2.2 类风湿关节炎 类风湿关节炎的滑膜组织具有2种功能状态,即充血(血红蛋白含量增加)和缺氧(血红蛋白氧饱和度降低)。直观识别并定量评估滑膜组织内的血氧功能状态有望为类风湿关节炎的临床管理提供新的思路。光声成像具备光学和超声双模态成像系统,可用于评估关节滑膜中的血红蛋白含量和血氧饱和度,能够快速检出常规超声无法识别的病理生理变化,对类风湿关节炎的早期诊断和治疗评估具有一定的临床实用价值。在此基础上,如果将特异性抗体与匹配的光声造影剂偶联,则有助于进行分子特异性成像并更加精准地分辨分子标志物的空间分布信息。Fournelle等^[25]基于TNF- α 作为类风湿关节炎小鼠模型中的炎症标志物,合成了吸收波长为500~1 064 nm的金纳米棒,并与不同的TNF- α 抗体偶联作为造影

剂,尝试进行光声成像。该研究结果显示,对类风湿关节炎小鼠和健康对照小鼠注射英夫利西单抗修饰过的金纳米棒后,类风湿关节炎组光声信号幅度显著增强,间接证实了类风湿关节炎小鼠膝关节中TNF- α 过度表达,但该造影剂也在肝脏、脾脏和肾脏中浓聚且不容易排泄,因此尚不适用于人体研究。另外,该项研究未对关节炎区域进行分期,存在不可避免的局限性。在后续的研究中,Beziere等^[26]将炎症靶向有机造影剂近红外荧光团标记的聚阴离子树状聚甘油硫酸盐(near infrared fluorophore labeled polyanionic dendritic polyglycerol sulfate, dPGS-NIR)应用于MSOT,自动计算对照组和关节炎组小鼠的信号强度比值,定量评估关节中累积的dPGS-NIR含量,并通过临床观察、血液分析、增强MRI和组织病理学检查进一步分析MSOT诊断小鼠关节炎的效果,结果提示炎症靶向有机造影剂与MSOT结合可用于类风湿关节炎的诊断和进展分期。

2.2.3 手指关节疾病 光声成像在手指等浅表小关节成像中的应用越来越广泛,诸多研究证实了光声成像在手指解剖结构识别及早期炎症诊断方面的临床价值^[27-30]。2007年,Wang等^[28]率先开发了一种光声成像系统,并将其用于尸体人手指关节的横截面成像,结果表明该成像系统基于固有的光学对比度可以识别手指关节及周围软组织结构,证明了在安全的激光能量范围内且不应用造影剂的情况下光声成像在关节形态评估中的可行性。我国澳门大学一研究团队使用一种新型的影像学检查系统,即结合多光谱光声计算机断层扫描(multispectral photoacoustic computed tomography, MAPCT)和超声计算机断层扫描(ultrasound computed tomography, USCT)的MPAUCT系统(MAPCT+USCT),重建人手指关节系统的结构和功能显像,包括骨骼、皮肤、肌腱,发现该系统能清晰地显示手指内部的血管分布,全面提供了手指关节系统的影像信息,对诸如骨关节炎和牛皮癣关节炎等手指关节疾病的诊断有一定潜力,但该系统存在成像分辨率低等问题^[29]。在2D超声的基础上,日本学者研发出人体手指关节的3D断层扫描光声成像系统,该系统能通过球形扫描关节周围收集光声信号,获取手指关节的3D图像,还能利用光声层析成像技术获取手指关节动脉在3个维度上的功能信

息,可为创伤修复后的皮瓣或手指动脉形态与功能改变提供影像学依据^[30]。

3 小结和展望

近20年来,光声成像发展迅速,研究方向涵盖了微观的细胞分子及宏观的组织器官,兼具结构与功能成像的双重特点,在生物医学各领域都展示出独特优势,并从基础研究逐渐向临床应用转化。虽然光声成像可以应用于骨骼肌肉系统,但仍面临着较多挑战,如图像分辨率低、结果稳定性不足、检测深度受限及价格昂贵等问题,使其难以普及推广。因此,提升光声成像系统的分辨率、改善图像质量、优化手持式探头的传输速度和外观设计、加强实时数据的采集和后处理、进一步提高计算系统的准确性等^[31],是后续的研究方向。深入开展光声成像相关靶向造影剂的研究可能更有助于对隐匿性骨骼肌肉病变进行精准成像。此外,采用多种成像方式相结合的影像组学技术,如光声成像和MRI等联合的多模态成像,有助于骨骼肌、滑膜、软骨、肌腱等解剖结构和功能信息的获取。人工智能技术的发展实现了对光声图像的智能化、定量化解析,这可为临床提供更客观、精准的影像学信息,也是未来的发展方向之一。相信随着光声成像技术的进一步发展和广泛应用,必将惠及更多患者。

[参考文献]

- [1] 赵佳琦,徐琪,章建全,黄禾菁,刁宗平.骨骼肌超声诊断迈向人工智能新领域:计算机辅助骨骼肌损伤超声定量诊断[J].第二军医大学学报,2017,38:1217-1224.
ZHAO J Q, XU Q, ZHANG J Q, HUANG H J, DIAO Z P. Ultrasound diagnosis of skeletal muscle promoted by artificial intelligence: a quantitative evaluation of injured skeletal muscle by computer-aided ultrasonographic texture analysis[J]. Acad J Sec Mil Med Univ, 2017, 38: 1217-1224.
- [2] 赵佳琦,贾兰婷,徐琪,潘倩,章建全.计算机辅助定量评价肌肉急性挫伤后高频超声二维图像纹理特征变化[J].第二军医大学学报,2020,41:6-10.
ZHAO J Q, JIA L T, XU Q, PAN Q, ZHANG J Q. Computer-aided quantitative evaluation of texture features extracted from two-dimensional high frequency ultrasonograms after acute muscle contusion[J]. Acad J Sec Mil Med Univ, 2020, 41: 6-10.
- [3] JO J, TIAN C, XU G, SARAZIN J, SCHIOPU E, GANDIKOTA G, et al. Photoacoustic tomography for human musculoskeletal imaging and inflammatory arthritis detection[J]. Photoacoustics, 2018, 12: 82-89.
- [4] LIM N H, WEN C, VINCENT T L. Molecular and structural imaging in surgically induced murine osteoarthritis[J]. Osteoarthritis Cartilage, 2020, 28: 874-884.
- [5] CHEN Q, QIN W, QI W, XI L. Progress of clinical translation of handheld and semi-handheld photoacoustic imaging[J/OL]. Photoacoustics, 2021, 22: 100264. DOI: 10.1016/j.pacs.2021.100264.
- [6] BEARD P, ANASTASIO M, ORAEVSKY A A, WANG L V. Celebrating the exponential growth of optoacoustic/photoacoustic imaging[J/OL]. J Biomed Opt, 2019, 24: 121901. DOI: 10.1117/1.JBO.24.12.121901.
- [7] DHADA K S, HERNANDEZ D S, SUGGS L J. *In vivo* photoacoustic tracking of mesenchymal stem cell viability[J]. ACS Nano, 2019, 13: 7791-7799.
- [8] GUO R Y, HUANG F, ZHANG B, YAN Y Y, CHE J X, JIN Y Z, et al. GSH activated biotin-tagged near-infrared probe for efficient cancer imaging[J]. Theranostics, 2019, 9: 3515-3525.
- [9] KHATTAK S, GUPTA N, ZHOU X, PIRES L, WILSON B C, YUCEL Y H. Non-invasive dynamic assessment of conjunctival melanomas by photoacoustic imaging[J]. Exp Eye Res, 2019, 179: 157-167.
- [10] SUN Y, SOBEL E S, JIANG H B. First assessment of three-dimensional quantitative photoacoustic tomography for *in vivo* detection of osteoarthritis in the finger joints[J]. Med Phys, 2011, 38: 4009-4017.
- [11] TANG J B, COLEMAN J E, DAI X J, JIANG H B. Wearable 3-D photoacoustic tomography for functional brain imaging in behaving rats[J/OL]. Sci Rep, 2016, 6: 25470. DOI: 10.1038/srep25470.
- [12] TENG C W, HUANG V, ARGUELLES G R, ZHOU C, CHO S S, HARMSSEN S, et al. Applications of indocyanine green in brain tumor surgery: review of clinical evidence and emerging technologies[J/OL]. Neurosurg Focus, 2021, 50: E4. DOI: 10.3171/2020.10.FOCUS20782.
- [13] 蒋文萍,吴其鑫,闵军,戴翠霞.光声成像技术[J].光散射学报,2020,32:195-201.
- [14] 李娜.大鼠不同损伤程度骨骼肌损伤时间推断及修复机制研究[D].太原:山西医科大学,2022.
- [15] QIAO Z, HORST K, TEUBEN M, GREVEN J, YIN L X, KALBAS Y, et al. Analysis of skeletal muscle microcirculation in a porcine polytrauma model with haemorrhagic shock[J]. J Orthop Res, 2018, 36: 1377-1382.
- [16] KUANG S H, GILLESPIE M A, RUDNICKI M A. Niche regulation of muscle satellite cell self-renewal and differentiation[J]. Cell Stem Cell, 2008, 2: 22-31.

- [17] LIN L, YAO J J, LI L, WANG L V. *In vivo* photoacoustic tomography of myoglobin oxygen saturation[J/OL]. JBO, 2015, 21: 061002. DOI: 10.1117/1.JBO.21.6.061002.
- [18] SMITH L M, VARAGIC J, YAMALEYEVA L M. Photoacoustic imaging for the detection of hypoxia in the rat femoral artery and skeletal muscle microcirculation[J]. Shock, 2016, 46: 527-530.
- [19] CHEN L, MA H H, LIU H, SHOU K Q, ZHENG X, FAN Q L, et al. Quantitative photoacoustic imaging for early detection of muscle ischemia injury[J]. Am J Transl Res, 2017, 9: 2255-2265.
- [20] STEINBERG I, HULAND D M, VERMESH O, FROSTIG H E, TUMMERS W S, GAMBHIR S S. Photoacoustic clinical imaging[J]. Photoacoustics, 2019, 14: 77-98.
- [21] REGENSBURGER A P, FONTEYNE L M, JÜNGERT J, WAGNER A L, GERHALTER T, NAGEL A M, et al. Detection of collagens by multispectral optoacoustic tomography as an imaging biomarker for Duchenne muscular dystrophy[J]. Nat Med, 2019, 25: 1905-1915.
- [22] YANG J G, ZHANG G, CHANG W, CHI Z H, SHANG Q Q, WU M, et al. Photoacoustic imaging of hemodynamic changes in forearm skeletal muscle during cuff occlusion[J]. Biomed Opt Express, 2020, 11: 4560-4570.
- [23] CHEN L, JI Y, HU X M, CUI C, LIU H, TANG Y F, et al. Cationic poly-l-lysine-encapsulated melanin nanoparticles as efficient photoacoustic agents targeting to glycosaminoglycans for the early diagnosis of articular cartilage degeneration in osteoarthritis[J]. Nanoscale, 2018, 10: 13471-13484.
- [24] UKAI T, SATO M, ISHIHARA M, YOKOYAMA M, TAKAGAKI T, MITANI G, et al. Usefulness of using laser-induced photoacoustic measurement and 3.0 Tesla MRI to assess knee cartilage damage: a comparison study[J/OL]. Arthritis Res Ther, 2015, 17: 383. DOI: 10.1186/s13075-015-0899-4.
- [25] FOURNELLE M, BOST W, TARNER I H, LEHMBERG T, WEIB E, LEMOR R, et al. Antitumor necrosis factor- α antibody-coupled gold nanorods as nanoprobe for molecular optoacoustic imaging in arthritis[J]. Nanomed Nanotechnol Biol Med, 2012, 8: 346-354.
- [26] BEZIERE N, VON SCHACKY C, KOSANKE Y, KIMM M, NUNES A, LICHA K, et al. Optoacoustic imaging and staging of inflammation in a murine model of arthritis[J]. Arthritis Rheumatol, 2014, 66: 2071-2078.
- [27] ZHAO C Y, WANG Q, TAO X X, WANG M, YU C, LIU S R, et al. Multimodal photoacoustic/ultrasonic imaging system: a promising imaging method for the evaluation of disease activity in rheumatoid arthritis[J]. Eur Radiol, 2021, 31: 3542-3552.
- [28] WANG X D, CHAMBERLAND D L, JAMADAR D A. Noninvasive photoacoustic tomography of human peripheral joints toward diagnosis of inflammatory arthritis[J]. Opt Lett, 2007, 32: 3002-3004.
- [29] LIU Y B, WANG Y T, YUAN Z. Dual-modality imaging of the human finger joint systems by using combined multispectral photoacoustic computed tomography and ultrasound computed tomography[J/OL]. Biomed Res Int, 2016, 2016: 1453272. DOI: 10.1155/2016/1453272.
- [30] SAITO S, BISE R, YOSHIKAWA A, SEKIGUCHI H, TSUGE I, TOI M. Digital artery deformation on movement of the proximal interphalangeal joint[J]. J Hand Surg Eur Vol, 2019, 44: 187-195.
- [31] TARUTTIS A, TIMMERMANS A C, WOUTERS P C, KACPROWICZ M, VAN DAM G M, NTZIACHRISTOS V. Optoacoustic imaging of human vasculature: feasibility by using a handheld probe[J]. Radiology, 2016, 281: 256-263.

[本文编辑] 杨亚红