

超声弹性成像在常见肌骨疾病中的应用进展

董雅馨 周 畅

[关键词] 超声;弹性成像;肌骨

doi:10.3969/j.issn.1000-0399.2022.07.027

近年来随着超声影像技术的不断革新,肌肉、肌腱、韧带等肌骨系统组织的基本形态结构可在高频探头下清晰显示,这些组织的纤维化程度往往提示着该类疾病的进展情况,故量化病变组织软硬程度是至关重要的。超声弹性成像(ultrasound elastography, UE)作为新兴的无创检查技术,现已广泛应用于肝脏、乳腺、甲状腺等多个部位,UE除了具有常规超声实时动态监测、价格低廉、检查方便等优点,还能量化病变部位的纤维化程度,从而对疾病的严重程度进行评估,指导后续治疗。目前弹性成像技术在肌骨系统的应用有限,有待继续开发拓展,故本文就UE在常见肌骨系统疾病的应用及发展进行综述,以期对该类疾病的诊断、治疗及预后评估方面提供一定帮助。

1 UE 技术原理

UE是1991年由Ophir等^[1]首次提出并报道,其原理是当人体组织受压时,软组织比硬组织更容易发生形变,形变前后产生的位移、速度或应变的分布差异被计算机捕捉后,通过分析处理,以灰阶或彩色编码的形式对病变部位的硬度进行表达。目前,常用的弹性成像技术有实时组织弹性成像、声辐射力脉冲弹性成像和剪切波弹性成像^[2]。常用的参数包括由实时组织弹性成像测量的应变率比值以及由剪切波弹性成像测量的杨氏模量(Young's modulus, E)、剪切波速度(shear wave velocity, SWV)等多种定量弹性模量值。

2 UE 在常见肌骨系统疾病诊断中的应用

2.1 先天性肌斜颈(congenital muscular torticollis, CMT) CMT是一种常见的肌肉疾病,发生于出生时或出生后不久,由于胸锁乳突肌(sternocleidomastoid, SCM)单侧缩短导致。SCM变短会导致一系列的临床症状,主要包括头部向同侧倾斜且下颌向反方向旋转。长期严重的CMT可导致面部结构不对称以及颅骨和颈椎畸形。目前引起CMT的因素尚不明确,有学者认为其与产伤、血供障碍、静脉回流受阻等因素有关^[3-4]。2018年美国物理治疗协会明确指出,对于CMT的患儿,干预越早,所需治疗时间越短,症状的解决就越彻底,故尽早准确识别该类患儿

势在必行^[5]。目前CMT主要靠临床医生的经验性诊断,新生儿若发现颜面、头颅及颈部的不对称及颈部活动不对称,则患CMT的风险较高^[6],这难以与其他原因导致的颈部肿块相互区别。常规超声虽然可以直观显示SCM的回声及血流情况,但其回声及厚度会随着患儿年龄的增加有所差异,肌肉回声可表现为高、低或等回声,肌肉厚度也有所差异,这就为准确诊断CMT造成极大困难^[7]。因为CMT的基本病理改变是SCM的增生和纤维化,故定量SCM纤维化程度有助于帮助诊断CMT及判断其进程。UE作为一种超声新技术,它可以对病变组织的纤维化程度进行定量评估。司振妍等^[8]将UE及常规超声诊断CMT的效能进行了比较,发现UE诊断CMT灵敏度(95%)、准确度(94%)显著高于常规超声(80%和78%),这提示UE对于CMT的诊断价值优于常规超声,可以帮助临床尽早准确识别该类患儿。正常小儿的SCM弹性图像主要以绿色为主(绿色提示组织较软),而CMT患者的患侧SCM则表现为以蓝色(蓝色提示组织较硬)或混杂色彩为主的弹性图像^[9],这提示CMT患者的SCM的组织硬度更大。此外,临床上还可以应用测量患儿治疗前后的SWV测值来定量肌肉硬度,同时评估治疗前后的颈活动度。相关研究^[10]发现,治疗后的患儿颈部活动度增加,SWV测值明显降低,肌肉硬度降低,这提示SWV测值的变化可以帮助预测临床结果的改善。李亚茜等^[11]发现,经手术治疗的CMT患儿SCM的硬度有明显的下降,而对症保守治疗的CMT患儿在治疗前后SCM的硬度没有统计学差异,这表明UE不仅较常规超声能更好地诊断SCM,还能在最优治疗方案的选择上提供有力证据,监测治疗效果,评估患儿预后。

2.2 腕管综合征(carpal tunnel syndrome, CTS) CTS是由于正中神经在腕管水平受压而引起的常见卡压性神经病变之一^[12],常见病因包括:骨折脱位、骨质增生、腕管内肿瘤等,这些疾病会导致正中神经分布区域的感觉异常,产生麻木、疼痛,严重者导致手部失能。临床上对于CTS的诊断大多依靠患者的症状体征以及神经电生理检查,但神经电生理检查耗时久、费用高,而且5%~10%的腕管综合征患者神经电生理检查显示正常。2016年美国骨科医师协会明确指出超声对于正中神经

基金项目:湖北省自然科学基金面上项目(项目编号:2020CFB533)

作者单位:443008 湖北宜昌 三峡大学第一临床医学院(董雅馨)

443008 湖北宜昌 湖北省宜昌市中心人民医院超声科(周畅)

通讯作者:周畅, zhouch2004@126.com

横截面积 (cross-sectional area, CSA) 的测量会增加神经电生理诊断的价值^[13], 但 CSA 测值易受性别、年龄、身高、体重等影响。因为 CTS 的病理变化包括长时间受压的正中神经由于血液循环障碍而导致神经膜水肿以及成纤维细胞浸润, 最终纤维瘢痕组织累积导致神经质地发生改变, 硬度增加^[14], 所以利用 UE 可以从本质上评估病变部位纤维化程度从而帮助诊断。既往有研究^[15]表明 CSA 是诊断 CTS 的最佳独立超声参数, 诊断达到了 94% 的准确度。当 CSA 和正中神经硬度联合诊断时, 其诊断 CTS 的准确度明显上升, 表明 UE 能为诊断 CTS 提供一定的增量价值。临床上, 对于神经卡压程度的不同, 治疗 CTS 的方式也有所不同。Moran 等^[16]研究发现, 以神经电生理检查为金标准, CTS 病情越重, 正中神经硬度高。此外, 以腕管入口处与旋前方肌附近正中神经 E 差值 ≥ 57 kPa 及 $CSA \geq 14$ mm² 区分中重度 CTS 患者的敏感性高达 100%, 这类重症患者可被准确识别、尽早手术, 而其他轻症患者行保守康复治疗即可。UE 作为诊断 CTS 的无创新技术, 减少了有创肌电图检查的可能性, 在准确诊断疾病、及时评估病情方面表现出一定优势, 但目前相关研究有限, 后续还需要更大样本量进行验证。

2.3 运动性损伤 运动性损伤是现代运动医学领域比较常见的疾病, 长期固定姿势工作者、高劳动强度者、运动员为此病多发群体。损伤常累及韧带、肌肉、肌腱以及筋膜等。对于专业体育工作者来说, 运动性损伤不可避免, 但早期诊断、及时治疗以及评估预后在复健的过程中尤为重要。运动性损伤在以往主要依靠患者主诉、症状体征以及临床经验来进行诊断, 磁共振成像技术是诊断运动系统损伤的比较直观且准确的影像学手段, 但价格昂贵、检查耗时长、难以多次重复检查达到监测病情的目的。目前也有很多研究将 UE 应用于运动性损伤的诊断和预后评估。

2.3.1 肌腱炎 肌腱是连接骨骼和肌肉的强韧纤维结缔组织。慢性肌腱损伤的发病原因仍有争议, 过度重复机械负荷、内源性炎性因子、肌腱干细胞微环境的改变等均可能导致肌腱损伤的发生, 从而导致组织纤维化, 继而形成瘢痕组织使肌腱硬度增加, 弹性降低^[17]。患者常感到病变部位的疼痛、压痛甚至合并功能障碍。临床上对肌腱炎的诊断主要依靠症状体征^[18], 但症状轻微时大多患者并不重视, 待症状严重时病情早已进展, 故早期识别、及时干预、定期监测尤为重要。超声检查中发现的肌腱厚度增加和退行性改变, 是出现肌腱病症状的危险因素^[18], 而肌腱内部的纤维化通常比肌腱的增厚表现出现更早, 利用 UE 则可尽早识别肌腱炎患者。在 1 项针对冈上肌肌腱炎患者的研究^[19]中发现, 健康组志愿者的冈上肌功能正常, 弹性良好, 成像表现为红绿相间, 提示组织较软, 对照组患者的肌腱发生了无菌性炎症及退行性改变, 肌腱在损伤及修复的过程中, 纤维细胞增生, 弹性降低, 受压后位移变化减小, 大多表现为红色, 提示组织硬度较大。另外, SWV 测值大小在治疗前和治疗后的患者的冈上肌肌腱有显著的统计学差异, 治疗后 SWV、视觉模拟评分及 Constant-Murley 肩关节功能评分单独预测冈上肌肌腱炎患者预后的曲线下面积为 0.850、0.776 和

0.763, 三者联合预测时曲线下面积提升至 0.949, 提示联合预测模型具有较高的准确性, 可为冈上肌肌腱炎的诊断及预后评估提供参考。Vasishta 等^[20]将以磁共振诊断的不同程度的肌腱病的弹性应变比进行了比较, 发现应变比与以磁共振为依据的分级有良好的相关性, 随着分级增加, 应变比逐级降低, 这说明 UE 同磁共振一样, 都能用于评估肌腱疾病的严重程度, 并且可以在组织水平上预测肌腱的改善或恶化。

2.3.2 足底筋膜炎 足底筋膜炎是成人足痛最常见的原因之一, 该病在跑步者中发病率高, 病变部位通常在跟骨结节内侧突的足底筋膜起点附近, 但常常还会累及跟腱及腓肠肌功能。在组织学上, 跖筋膜炎是由于血管的增加、成纤维细胞的增生和胶原纤维的破坏导致的一种退行性改变^[21]。患者常以单足或双足跟部在站立或行走时疼痛为主要特征来院就诊, 临床上的诊断多凭借临床医师的主观经验^[22], 依靠。随着超声各项技术在足踝部的应用越来越广泛, 弹性成像可为足底筋膜炎的诊断提供定量影像学依据。李霖等^[23]研究显示, 足底筋膜炎患者的足底筋膜厚度较健康对照组厚, E 值和 SWV 值较健康成年人小, 提示足底筋膜炎患者的足底筋膜较健康人的足底筋膜组织更软, 弹性更小。Gatz 等^[24]在监测足底筋膜炎患者治疗效果的研究中发现, 二维超声观察到的足底筋膜的厚度、回声、形态在治疗前后并没有明显变化, 而剪切波弹性成像测得的 E 值在治疗后明显增加, 提示足底筋膜硬度增加, 这表明 UE 较二维超声更能监测患者的治疗效果。目前弹性成像在足底筋膜炎的应用研究较少, 未来的研究或可通过扩大样本量, 建立健康人群的足底筋膜组织的弹性区间, 找到诊断足底筋膜炎的界值, 确定弹性成像在足底筋膜炎的早期诊断、疗效评估方面的新应用价值。

2.4 颞下颌关节紊乱症 (temporomandibular disorder, TMD) TMD 是以颞下颌关节和咀嚼肌的疼痛和功能障碍为特征的疾病^[25]。其诊断多依靠于临床医师触诊咀嚼肌时是否有疼痛和压痛^[26], 而与疼痛相关咀嚼肌通常摸起来十分僵硬^[27], 故准确评估咀嚼肌硬度可能有助于诊断并监控此病。1 项纳入 26 名 TMD 患者的研究^[28]显示, TMD 患者咀嚼肌的 SWV 测值及 E 值较健康人群有所升高, 提示 TMD 患者咀嚼肌较硬, 弹性较差。另一方面, TMD 还与颞下颌关节的关节盘前脱位有关^[29], 由于颞下颌关节后囊和关节盘的损伤, 使得作用于椎间盘前部的肌肉力量发生变化, 最终导致关节盘移位。研究^[30]发现, TMD 患者关节盘前移位部分的僵硬程度较低, 而其中间区域的僵硬程度较高。当颞下颌关节盘前移位部分的弹性硬度降低到 8.667 kPa 以下时, TMD 患者可被准确地识别, 诊断的敏感性达到 100.0%, 特异性达到 97.3%。另外, 有学者认为关节盘的弹性或许可以帮助分离感染、炎症和变性过程^[32], 每个过程都可能在固定的范围内, 更多地了解弹性图参数的典型范围可以帮助早期识别病变。未来的研究应集中于关节盘和咀嚼肌疾病的组织病理学改变和弹性成像结果之间的关系。

UE 具有无创、简便、经济的特点, 能够直观的提供病变组织硬度信息, 不仅可以对于疾病的严重程度进行定量评估, 还

可以在后续的治疗监测以及评估预后中起到一定的作用。虽然有许多研究已提示 UE 应用于肌骨系统疾病的价值,但大多研究都缺乏对照或病理学支持。随着技术进一步发展,可通过更广泛的多中心、大样本量的深入研究,有望形成更加规范的诊疗标准,使 UE 技术更好地服务于临床。

参考文献

- [1] OPHIR J, CÉSPÉDES I, PONNEKANTI H, et al. Elastography: a quantitative method for imaging the elasticity of biological tissues[J]. *Ultrason Imaging*, 1991, 13(2): 111–134.
- [2] 刘晓娜, 李娜, 温朝阳. 超声弹性成像技术在深静脉血栓分期中应用的研究进展[J]. *中华医学超声杂志*, 2017, 14(1): 8–10.
- [3] VAN VLIMMEREN L A, VAN DER GRAAF Y, BOERE – BOONEKAMP M M, et al. Risk factors for deformational plagiocephaly at birth and at 7 weeks of age: a prospective cohort study[J]. *Pediatrics*, 2007, 119(2): e408–e418.
- [4] LEE Y T, CHO S K, YOON K, et al. Risk factors for intra-uterine constraint are associated with ultrasonographically detected severe fibrosis in early congenital muscular torticollis[J]. *J Pediatr Surg*, 2011, 46(5): 514–519.
- [5] KAPLAN S L, COULTER C, SARGENT B. Physical therapy management of congenital muscular torticollis: a 2018 evidence – based clinical practice guideline from the apta academy of pediatric physical therapy[J]. *Pediatr Phys Ther*, 2018, 30(4): 240–290.
- [6] 赵娜, 骆雄飞, 苏志超, 等. 美国物理治疗协会 2018 年《先天性肌性斜颈的循证医学指南》解读——早期识别、分级与治疗[J]. *中国康复医学杂志*, 2020, 35(2): 221–223.
- [7] 黄春霞, 廖新红, 闫雪, 等. 超声弹性指数比值法诊断小儿先天性肌性斜颈胸锁乳突肌的临床价值[J]. *广西医科大学学报*, 2017, 34(9): 1317–1320.
- [8] 司振妍, 于扬, 李刚. 弹性超声成像及常规超声在先天性肌斜颈诊断中的应用效果比较[J]. *中国药物与临床*, 2019, 19(23): 4074–4076.
- [9] 卢露, 闫雪, 廖新红, 等. 常规超声联合超声弹性成像在小儿先天性肌性斜颈诊断中的应用[J]. *右江民族医学院学报*, 2018, 40(1): 62–64.
- [10] HWANG D, SHIN Y J, CHOI J Y, et al. Changes in muscle stiffness in infants with congenital muscular torticollis[J]. *Diagnostics*, 2019, 9(4): 158.
- [11] 李亚茜, 徐亨, 贾本涛, 等. 剪切波弹性成像与实时组织弹性成像诊断儿童先天性肌性斜颈的对比研究[J]. *临床超声医学杂志*, 2021, 23(9): 650–654.
- [12] PARK E J, HAHN S, YI J, et al. Comparison of the diagnostic performance of strain elastography and shear wave elastography for the diagnosis of carpal tunnel syndrome[J]. *J Ultrasound Med*, 2021, 40(5): 1011–1021.
- [13] PADUA L, CORACI D, ERRA C, et al. Carpal tunnel syndrome: clinical features, diagnosis, and management[J]. *Lancet Neurol*, 2016, 15(12): 1273–1284.
- [14] 吕秀花, 段云友, 张莉, 等. 剪切波弹性成像监测正中神经病变的初步研究[J]. *中华超声影像学杂志*, 2015, 24(2): 147–150.
- [15] NAM K, PETERSON S M, WESSNER C E, et al. Diagnosis of carpal tunnel syndrome using shear wave elastography and high – frequency ultrasound imaging[J]. *Acad Radiol*, 2021, 28(9): e278–e287.
- [16] MORAN L, ROYUELA A, DE VARGAS A P, et al. Carpal tunnel syndrome: diagnostic usefulness of ultrasound measurement of the median nerve area and quantitative elastographic measurement of the median nerve stiffness[J]. *J Ultrasound Med*, 2020, 39(2): 331–339.
- [17] 杨金娟, 谢敏豪, 黄伟平, 等. 运动性肌腱损伤研究进展[J]. *中国运动医学杂志*, 2019, 38(9): 809–815.
- [18] MILLAR N L, SILBERNAGEL K G, THORBORG K, et al. Tendinopathy[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2021, 7(1): 1.
- [19] 董红霞, 杨顺实, 高倩, 等. 超声弹性成像在冈上肌肌腱炎的诊断及预后评估中的应用价值[J]. *放射学实践*, 2019, 34(9): 1034–1039.
- [20] VASISHTA A, KELKAR A, JOSHI P, et al. The value of sonoelastography in the diagnosis of supraspinatus tendinopathy – a comparison study[J]. *Br J Radiol*, 2019, 92(1095): 20180951.
- [21] 魏芳远, 曲峰, 王显军, 等. 补充血浆治疗慢性跖筋膜炎疗效分析[J]. *中国医学前沿杂志(电子版)*, 2019, 11(5): 43–46.
- [22] MARTIN R L, DAVENPORT T E, REISCHL S F, et al. Heel pain – plantar fasciitis: revision 2014[J]. *J Orthop Sports Phys Ther*, 2014, 44(11): A1–A33.
- [23] 李霖, 殷继超, 胡兴律, 等. 足底筋膜炎足底筋膜、跟腱、腓肠肌弹性特征的定量研究[J]. *实用骨科杂志*, 2020, 26(11): 1045–1048.
- [24] GATZ M, BETSCH M, QUACK V, et al. Shear wave elastography for treatment monitoring of plantar fasciitis[J]. *J Sports Med Phys Fitness*, 2020, 60(8): 1137–1147.
- [25] GAUER R L, SEMIDEY M J. Diagnosis and treatment of temporomandibular disorders[J]. *Am Fam Physician*, 2015, 91(6): 378–386.
- [26] LIU F, STEINKELER A. Epidemiology, diagnosis, and treatment of temporomandibular disorders[J]. *Dent Clin North Am*, 2013, 57(3): 465–479.
- [27] FRICTON J R. Masticatory myofascial pain: an explanatory model integrating clinical, epidemiological and basic science

线粒体 DNA 1555 A > G 导致遗传性耳聋的临床特征及生殖干预研究进展

高宗石 纪冬梅

[关键词] 线粒体 DNA 1555 A > G 突变;遗传性耳聋;生育
doi:10.3969/j.issn.1000-0399.2022.07.028

线粒体 DNA (mitochondrial DNA, mtDNA) 1555 A > G (m. 1555 A > G) 突变是导致非综合征性耳聋的一大遗传因素,该突变会造成线粒体 12S rRNA 亚基的结构异常,使突变携带者对氨基糖苷类药物的敏感性提高,常表现出不可逆的听力损失,为患者及其家庭造成严重疾病负担。近年来许多国内外学者致力于探索 m. 1555 A > G 突变的治病机制和临床特征,并着力于预防此类线粒体遗传病在家系中的垂直传递,产前诊断、胚胎植入前遗传学诊断 (preimplantation genetic diagnosis, PGD) 及线粒体置换技术 (mitochondrial replacement techniques, MRT) 对阻断突变 mtDNA 遗传有一定的作用,但是对预防 m. 1555 A > G 突变传递的价值尚不明确。本文通过分析 m. 1555 A > G 突变的临床特征和生殖遗传干预技术新进展,旨在为携带该突变的女性提供孕前咨询与生育指导,降低耳聋患儿出生率。

1 遗传性非综合征性耳聋

耳聋是最常见的感官缺陷疾病之一,在新生儿中的发病率约为 1‰~3‰,根据不同的病变部位耳聋可分为传导性聋、感音神经性聋和混合性聋,根据不同的发病时间可分为语前聋和语后聋。据统计约 50% 的患者其耳聋症状由遗传因素所导致,这其中约 70% 的患者为非综合征性耳聋 (non-syndromic hearing impairment, NSHI)^[1-2],即听力损失不伴随其它临床症状。由于听力机制的复杂性,截至 2021 年 8 月,已确定了 124 个导致非综合征性耳聋的核基因,这其中包括 51 个导致常染色体显

性遗传的基因,78 个导致常染色体隐性遗传的基因和 5 个 X-连锁非综合征性耳聋基因 (<https://hereditaryhearingloss.org/>),另外还有两个线粒体基因与 NSHL 有关^[3]。在我国,常见的耳聋突变热点有 GJB2 基因 235 delC 和 299-300 delAT, SLC 26 A4 基因 IVS 7-2 A > G 和 2168 A > G,以及 mtDNA 上的 1555 A > G、1449 C > T^[4]。

2 线粒体基因组遗传特点

线粒体是存在于大多数真核细胞中的一类具有双层膜结构的半自主细胞器,拥有独立的遗传物质即 mtDNA。人类线粒体遗传物质 mtDNA 是一个含有 16 569 个碱基对的双链环状分子,编码 2 种 rRNA、22 种 tRNA 以及 13 种多肽,由于氧化损伤和缺乏保护性组蛋白,线粒体基因组的突变率远高于核 DNA^[5]。mtDNA 突变与多种人类疾病相关,了解其遗传特点,对监测和预防相关遗传病的发生有重要意义。

与核基因组遵循孟德尔遗传规律不同,mtDNA 有自身独特的遗传特点:①母系遗传。受精卵形成过程中,由于精子中几乎不含 mtDNA,来自卵母细胞胞质的 mtDNA 在遗传中占有绝对优势,所以只有母亲的线粒体疾病可遗传给子女;②异质性。野生型和突变型 mtDNA 可共存于同一个体的细胞、组织中,共同影响表型,即一种性状可以由多个不同的基因控制。通常所有的 mtDNA 分子都是相同的,即为同质性,当遇到野生型和突变型 mtDNA 的混合物时,才会导致异质性;③遗传瓶颈。人

基金项目:国家自然科学基金面上项目(项目编号:81971455),国家自然科学基金联合基金项目(项目编号:U20A20350)

作者单位:230022 安徽合肥 安徽医科大学第一临床医学院,安徽医科大学第一附属医院妇产科生殖医学中心

通信作者:纪冬梅,cahsxjdm@aliyun.com

research[J]. Bull Group Int Rech Sci Stomatol Odontol, 1999, 41(1): 14-25.

[28] TAKASHIMA M, ARAI Y, KAWAMURA A, et al. Quantitative evaluation of masseter muscle stiffness in patients with temporomandibular disorders using shear wave elastography [J]. J Prosthodont Res, 2017, 61(4): 432-438.

[29] PALUCH Ł, MAJ P, PIETRUSKI P, et al. Shear wave elastography in the evaluation of temporomandibular joint disorder

ers[J]. Ultrasound Med Biol, 2020, 46(1): 46-54.

[30] ÖZTÜRK M, ÇALIŞKAN E, HABIBI H A. Shear wave elastography of temporomandibular joint disc and masseter muscle stiffness in healthy children and adolescents: a preliminary study[J]. Oral Radiol, 2021, 37(4): 618-624.

(2021-10-12 收稿)

(本文编校:彭松,周雪春)