

# (12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织  
国际局

(43) 国际公布日  
2021年4月22日 (22.04.2021)



(10) 国际公布号  
**WO 2021/073003 A1**

- (51) 国际专利分类号:  
*A61B 5/00* (2006.01)
- (21) 国际申请号: PCT/CN2020/071294
- (22) 国际申请日: 2020年1月10日 (10.01.2020)
- (25) 申请语言: 中文
- (26) 公布语言: 中文
- (30) 优先权:  
201921756110.5 2019年10月18日 (18.10.2019) CN  
201910995355.1 2019年10月18日 (18.10.2019) CN  
201911338339.1 2019年12月23日 (23.12.2019) CN  
201922329244.5 2019年12月23日 (23.12.2019) CN
- (71) 申请人: 中国医学科学院北京协和医院  
(PEKING UNION MEDICAL COLLEGE HOSPITAL)  
[CN/CN]; 中国北京市东城区王府井帅府园  
1号东院, Beijing 100730 (CN).

- (72) 发明人: 杨萌(YANG, Meng); 中国北京市东城区王府井帅府园1号东院, Beijing 100730 (CN)。姜玉新(JIANG, Yuxin); 中国北京市东城区王府井帅府园1号东院, Beijing 100730 (CN)。李建初(LI, Jianchu); 中国北京市东城区王府井帅府园1号东院, Beijing 100730 (CN)。赵辰阳(ZHAO, Chenyang); 中国北京市东城区王府井帅府园1号东院, Beijing 100730 (CN)。王铭(WANG, Ming); 中国北京市东城区王府井帅府园1号东院, Beijing 100730 (CN)。王迁(WANG, Qian); 中国北京市东城区王府井帅府园1号东院, Beijing 100730 (CN)。齐振红(QI, Zhenhong); 中国北京市东城区王府井帅府园1号东院, Beijing 100730 (CN)。苏娜(SU, Na); 中国北京市东城区王府井帅府园1号东院, Beijing 100730 (CN)。陶茜蕙(TAO, Qianxi); 中国北京市东城区王府井帅府园1号东院, Beijing 100730 (CN)。

(54) Title: MULTIMODAL PHOTOACOUSTIC/ULTRASONIC IMAGING-BASED RHEUMATOID ARTHRITIS SCORING SYSTEM, DEVICE AND APPLICATION

(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、设备及应用

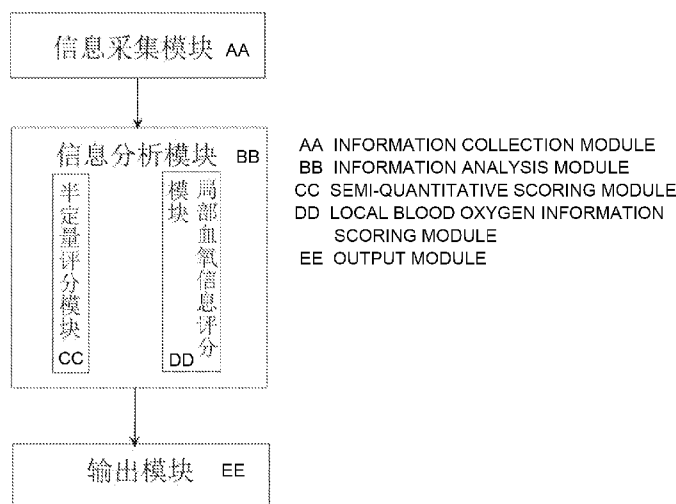


图 3

(57) Abstract: A multimodal photoacoustic/ultrasonic imaging-based rheumatoid arthritis scoring system, device and application. The application comprises the following steps: (1) collecting image information of joints by means of photoacoustic/ultrasonic bimodal imaging outside a body; (2) analyzing the collected image information and clinical data for multimodal photoacoustic/ultrasonic scoring; and (3) determining the disease activity of a rheumatoid arthritis patient on the basis of the multimodal photoacoustic/ultrasonic scoring in combination with local blood oxygen information. The multimodal system uses a handheld photoacoustic/ultrasonic probe, and is thus in line with the usage habits of clinicians; moreover, a multimodal photoacoustic/ultrasonic imaging system is used for the first time in the evaluation of rheumatoid arthritis. Typical joints are used for evaluation, and the selection thereof is consistent with the international joint selection approach for ultrasonic evaluation, and both the implementation process and calculation process are simple and feasible, thereby facilitating clinical implantation.



WO 2021/073003 A1

(CN)。刘思锐(LIU, Sirui); 中国北京市东城区王府井帅府园1号东院, Beijing 100730 (CN)。

张睿(ZHANG, Rui); 中国北京市东城区王府井帅府园1号东院, Beijing 100730 (CN)。

唐天虹(TANG, Tianhong); 中国北京市东城区王府井帅府园1号东院, Beijing 100730 (CN)。

(74) 代理人: 北京慧尚知识产权代理事务所(特殊普通合伙)(BEIJING HUI SHANG INTELLECTUAL PROPERTY LAW OFFICE, LLP); 中国北京市朝阳区路8号朗廷大厦A座12层1214吉海莲, Beijing 100024 (CN)。

(81) 指定国(除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW。

(84) 指定国(除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

本国际公布:

- 包括国际检索报告(条约第21条(3))。
- 包括经修改的权利要求(条约第19条(1))。

---

(57) 摘要: 多模态光声/超声成像的类风湿性关节炎评分系统、设备及应用, 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。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, 并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。采用典型关节进行评价, 与国际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。

## 多模态光声/超声成像的类风湿性关节炎评分系统、设备及应用

### 5 技术领域

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、设备及应用。

#### 背景技术

10 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。

15 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  
20 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。

25 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。

30 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带手持探头的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量化的影像学信息。

## 发明内容

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、设备及应用，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。

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，

- (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。

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 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。

5 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。

10 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症病灶区域 (包括滑膜炎、腱鞘炎或腱周炎) 光声信号 SO<sub>2</sub> 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:

$$SO_2 ( r ) = C_{Hb}(r)/( C_{Hb}(r)+ C_{deHb}(r))=(PA(\lambda_{1,r}) * \epsilon_{deHb}(\lambda_2)- PA(\lambda_{2,r}) * \epsilon_{deHb}(\lambda_1))/(PA(\lambda_{1,r}) * (\epsilon_{deHb}(\lambda_2)- \epsilon_{Hb}(\lambda_2))+ PA(\lambda_{2,r}) * (\epsilon_{Hb}(\lambda_1)- \epsilon_{deHb}(\lambda_1)))$$

其中, Hb 为内源性氧合血红蛋白, deHb 为脱氧血红蛋白,

20  $PA(\lambda_{1,r}) * = \mu_a(\lambda_{1,r}) = C_{Hb}(r)\epsilon_{Hb}(\lambda_1) + C_{deHb}(r)\epsilon_{deHb}(\lambda_1)$

$$PA(\lambda_{2,r}) * = \mu_a(\lambda_{2,r}) = C_{Hb}(r)\epsilon_{Hb}(\lambda_2) + C_{deHb}(r)\epsilon_{deHb}(\lambda_2)$$

$$\lambda_1=750nm, \lambda_2=830nm。$$

25 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。

30 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。

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。

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,

5 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性区域的图像信息;

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。

10 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。

15 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。

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。

20 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  $SO_2$  图像,所述光声信号  $SO_2$  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。

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。

25 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  $SO_2$  值。选择具有最高 PA 信号的关节来计算每位患者的  $SO_2$ 。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,  $SO_2$  值 > 90%,低氧状态,  $SO_2$  值 < 85%。PA 信号的高水平代表关节内的炎症活动。计算 PA +  $SO_2$  评分,综合判断患者的炎症程度。

30 本发明的另一个方面,提供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、判断输出模块,

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性区域的图像信息；

所述信息分析模块对分析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；

5 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。

10 优选地，所述信息分析模块包括半定量评分模块，所述半定量评分模块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。能量多普勒超声成像 (PDUS) 评分及光声成像 (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

15 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。

20 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。

优选地，所述信息分析模块还包括局部血氧信息评分模块，所述局部血氧信息评分模块对局部血氧信息按照特定标准进行计算或软件运算处理。

25 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  $SO_2$  图像，每个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。

30 优选地，所述局部血氧信息还包括关节局部增厚炎性区域的氧饱和度值 ( $SO_2$  值) 与周边正常肌腱比较的判定结果。氧饱和度值  $SO_2$  通过以下公式计算：

$$SO_2 (r) = C_{Hb}(r) / (C_{Hb}(r) + C_{deHb}(r)) = (PA(\lambda_{1,r}) * \epsilon_{deHb}(\lambda_2) - PA(\lambda_{2,r}) * \epsilon_{Hb}(\lambda_2)) / (PA(\lambda_{1,r}) * \epsilon_{deHb}(\lambda_2) - PA(\lambda_{2,r}) * \epsilon_{Hb}(\lambda_2))$$

$$\varepsilon_{deHb}(\lambda_1))/(PA(\lambda_{1,r}) * (\varepsilon_{deHb}(\lambda_2) - \varepsilon_{Hb}(\lambda_2)) + PA(\lambda_{2,r}) * (\varepsilon_{Hb}(\lambda_1) - \varepsilon_{deHb}(\lambda_1)))$$

其中，Hb为内源性氧合血红蛋白，deHb为脱氧血红蛋白，

$$PA(\lambda_{1,r}) * = \mu_a(\lambda_{1,r}) = C_{Hb}(r)\varepsilon_{Hb}(\lambda_1) + C_{deHb}(r)\varepsilon_{deHb}(\lambda_1)$$

$$PA(\lambda_{2,r}) * = \mu_a(\lambda_{2,r}) = C_{Hb}(r)\varepsilon_{Hb}(\lambda_2) + C_{deHb}(r)\varepsilon_{deHb}(\lambda_2)$$

5  $\lambda_1=750\text{nm}$ ,  $\lambda_2=830\text{nm}$ 。

其中， $\mu_a(\lambda,r)$ 代表血液的光学吸收系数， $\varepsilon_{Hb}(\lambda)$ 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， $\varepsilon_{deHb}(\lambda)$ 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( $\lambda_{1,r}$ )<sup>\*</sup>为忽略 $\phi(\lambda_{1,r})$ 的PA，PA( $\lambda_{2,r}$ )<sup>\*</sup>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  
10 了SO<sub>2</sub>值为负的任何像素。

具体地，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 +  
15 SO<sub>2</sub>评分，综合判断患者的炎症程度。

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。

进一步地，本发明还提供了包括上述评分系统的设备，其包括采集声像信息的超声探头；主机，通过双芯电缆分别与光发射及透光模块和超声相控阵发射及接收模块连接，用以驱动发射激光和超声信号，并接收光声信号和反射回的超声信号成像；处理器，将成像信号特定参数转化成具体数值；输出装置，输出具体图像和数值。  
20

优选地，所述超声探头包括相控阵探头、凸阵探头及线阵探头。

优选地，所述处理器为任意市售能将光声学影像转化为数字信号的电荷耦合器件。

25 优选地，所述输出装置为打印机。

本发明的有益效果如下：

本发明首次将多模态光声/超声成像系统及设备用于类风湿性关节炎的评价，优势在于该多模态系统及设备采用手持光声/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局部炎性区域的血流进行半定量评价，判定其影像学炎症活动程度，  
30 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

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；

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

5 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；

图 4 为 26 位 RA 患者相对  $SO_2$  值的箱形图 (PA-sum> 0)；

图 5 为实施例 3 中的女性 RA 患者（第一位）腕关节图像；

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；

图 7 为实施例 3 中的男性患者（第二位）腕关节图像；

10 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；

图 9 为实施例 3 中的男性患者（第三位）PIP2 关节图像；

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；

图 11 为实施例 3 中的男性患者（第三位）腕关节图像；

图 12 本发明基于多模态光声超声成像的类风湿性关节炎评分设备的结构图。

15 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

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。

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，“ $SO_2$ ”指氧合饱和度，“Hb”指氧合血红蛋白，“deHb”指脱氧血红蛋白。

#### PA / US 双模态成像系统

25 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。临床线性探针（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

30 冲。在我们的研究中，750 nm（脱氧血红蛋白的峰值吸收）和 830 nm（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  $SO_2$  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。

5 红色 PA 信号代表局部组织的高氧，缺氧由蓝色 PA 信号反映。

### 患者

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。

## 10 实施例 1 多模态光声/超声成像系统的构建

### 1、数据分析和图像获取

#### (1) 检查程序

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。将探针置于手指、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。

#### (2) PDUS 和 PAI 评分

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。

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 3 bar 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。

## 2、统计分析

5 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。

## 3、结果

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。

10 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;

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  
15 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  
20 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  
25 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;63 Suppl 11:S14-36.)。PA  
30 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。

- 5 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
- 10 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。

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
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

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
SDAI	23.74	22.34
CDAI	22.01	22
PDUS score	2.87	2.00
PA score	4.43	3.00

表 3 多模态光声/超声评分及临床评分相关性

		PDUS score	PA score
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
PDUS score	Spearman correlation	-	0.816**
	Significance (bilateral)	-	<0.0001

#### 4.局部血氧信息

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%。

10 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)。

15 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。

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

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	
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

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
p value	DAS28CRP	0.475	0.028	0.050
	SDAI	0.391	0.044	0.040

CDAI	0.388	0.026	0.040
------	-------	-------	-------

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
SDAI	Spearman correlation	0.681**
	Significance (bilateral)	<0.001
CDAI	Spearman correlation	0.702**
	Significance (bilateral)	<0.001

\*\*即在 p = 0.01 的水平上显著相关 (双边)

**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**

如图 3 所示,

5 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,

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;

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;

10 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。

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。

15 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。

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。

20 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。

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，

5 综合判断患者的炎症程度。

### 实施例 3、基于多模态光声/超声成像的类风湿性关节炎评分系统及设备

如图 3 所示，

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，

10 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；

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；

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。

15 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。

20 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。

25 优选地，所述局部血氧信息包括关节的增厚炎症病灶区域光声信号 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。

30 如图 12 所示，本发明还提供了包括上述评分系统的设备，包括采集声像信息的超声探头 1；主机 2，通过双芯电缆分别与光发射及透光模块和超声相控阵发射及接收模块连接，用以驱动发射激光和超声信号，并接收光声信号和反射回的超声信号成像；处理器 3，将成像信号特定参数转化成具体数值；输出装置 4，输出具体图像和数值。

优选地，超声探头 1 包括相控阵探头、凸阵探头及线阵探头。

优选地，处理器 3 为任意市售能将光声学影像转化为数字信号的电荷耦合器件。

优选地，输出装置 4 为打印机。

5 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  $SO_2$  图像，所述光声信号  $SO_2$  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。

10 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病灶区域的  $SO_2$  值。选择具有最高 PA 信号的关节来计算每位患者的  $SO_2$ 。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， $SO_2$  值 > 90%，低氧状态， $SO_2$  值 < 85%。PA 信号的高水平代表关节内的炎症活动。计算 PA +  $SO_2$  评分，综合判断患者的炎症程度。

#### 15 实施例 4、评分应用例

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 20 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。

25 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， 30 且与临床评分一致。

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

5 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<sub>2</sub> 值:为 79.01 (低氧)，PA+SO<sub>2</sub> 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。

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。

10

### 工业实用性

本发明的多模态光声/超声成像的类风湿性关节炎评分系统、设备及应用可以在工业上使用，具备工业实用性。

## 权 利 要 求 书

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，其特征在于，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；

5 (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，其特征在于，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 10 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。

15 4、如权利要求 1 所述的应用，其特征在于，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，其特征在于，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 20 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，

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

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

$$\lambda_1 = 750\text{nm}, \lambda_2 = 830\text{nm}.$$

6、如权利要求 1 所述的应用，其特征在于，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。

30 7、基于多模态光声超声成像的类风湿性关节炎评分系统，其特征在于，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。

5 8、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。

10 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。

15 11、基于多模态光声超声成像的类风湿性关节炎评分系统，其特征在于，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性区域的图像信息；

20 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。

25 12、如权利要求11所述的评分系统，其特征在于，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。

30 13、如权利要求12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。

14、如权利要求11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。

15、如权利要求14所述的评分系统，其特征在于，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  $SO_2$  图像, 所述光声信号  $SO_2$  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。

5 16、如权利要求 14 所述的评分系统, 其特征在于, 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。

17、包括权利要求 11~16 任意一项所述评分系统的设备, 其特征在于, 包括采集声像信息的超声探头; 主机, 通过双芯电缆分别与光发射及透光模块和超声相控阵发射及接收模块连接, 用以驱动发射激光和超声信号, 并接收光声信号和反射回的超声信号成像; 处理器, 将成像信号特定参数转化成具体数值; 输出装置, 输出具体图像和数值。

10 18、如权利要求 17 所述的设备, 其特征在于, 所述超声探头包括相控阵探头、凸阵探头及线阵探头。

19、如权利要求 17 所述的设备, 其特征在于, 所述处理器为任意市售能将光声学影像转化为数字信号的电荷耦合器件。

20、如权利要求 17 所述的设备, 其特征在于, 所述输出装置为打印机。

## 经修改的权利要求

国际局收到日：2020年10月20日（20/10/2020）

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，其特征在于，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；

5 (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，其特征在于，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  
10 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。

15 4、如权利要求1所述的应用，其特征在于，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，其特征在于，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  
20 计算：

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

其中，Hb 为内源性氧合血红蛋白，deHb 为脱氧血红蛋白，

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

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

$$\lambda_1 = 750\text{nm}, \lambda_2 = 830\text{nm}。$$

6、如权利要求1所述的应用，其特征在于，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。

30 7、基于多模态光声超声成像的类风湿性关节炎评分系统，其特征在于，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。

5 8、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。

10 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。

15 11、如权利要求10所述的评分系统，其特征在于，所述局部血氧信息包括关节的增厚炎症病灶区域光声信号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。

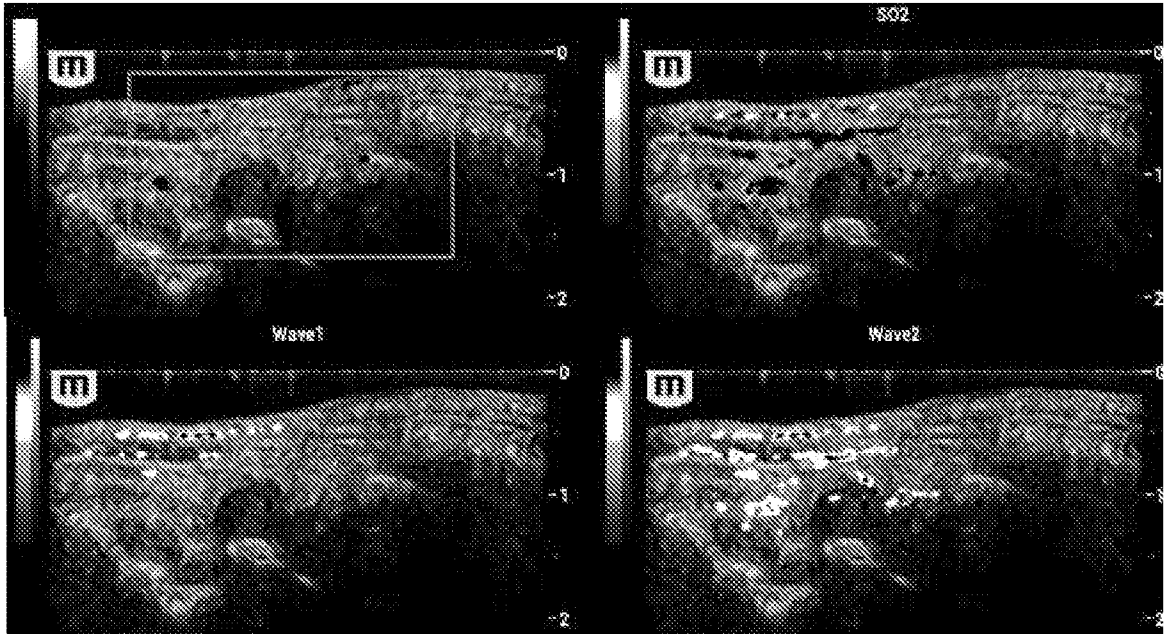
20 12、如权利要求10所述的评分系统，其特征在于，所述局部血氧信息还包括关节局部增厚区域的氧饱和度值与周边正常肌腱比较的判定结果。

13、包括权利要求7~12任意一项所述评分系统的设备，其特征在于，包括采集声像信息的超声探头；主机，通过双芯电缆分别与光发射及透光模块和超声相控阵发射及接收模块连接，用以驱动发射激光和超声信号，并接收光声信号和反射回的超声信号成像；处理器，将成像信号特定参数转化成具体数值；输出装置，输出具体图像和数值。

25 14、如权利要求13所述的设备，其特征在于，所述超声探头包括相控阵探头、凸阵探头及线阵探头。

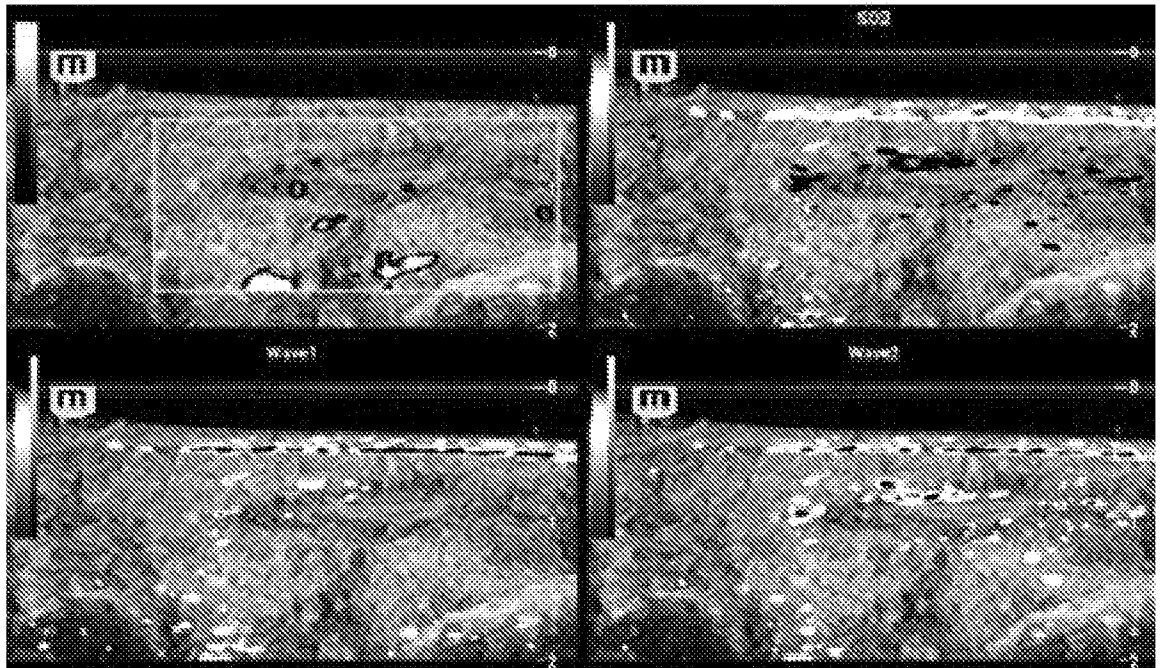
15、如权利要求13所述的设备，其特征在于，所述处理器为任意市售能将光声学影像转化为数字信号的电荷耦合器件。

16、如权利要求13所述的设备，其特征在于，所述输出装置为打印机。



5

图 1



10

图 2

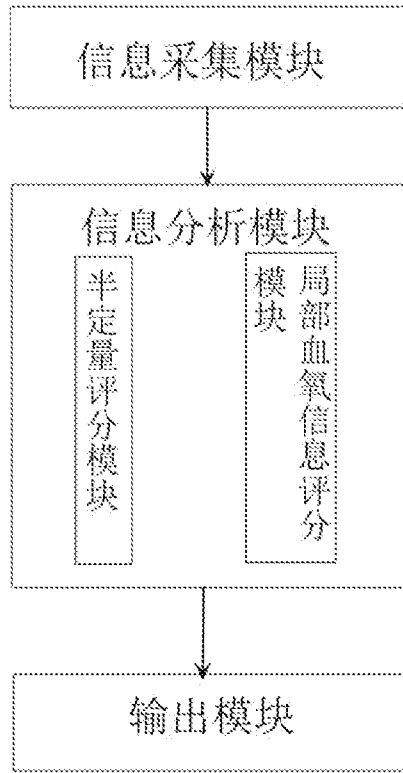


图 3

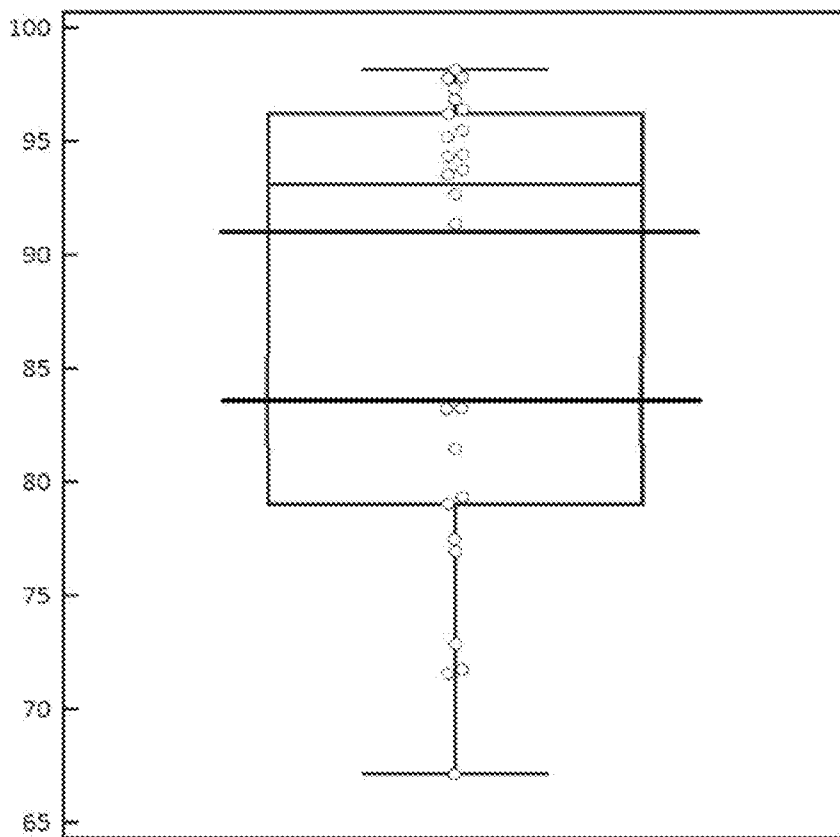


图 4

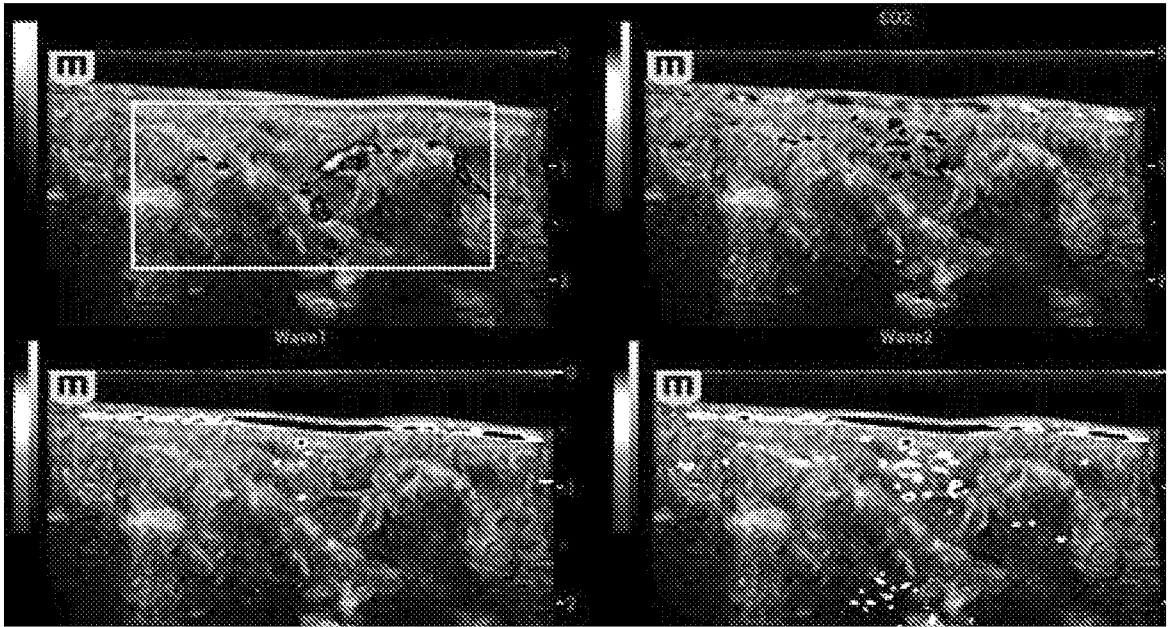


图 5

5

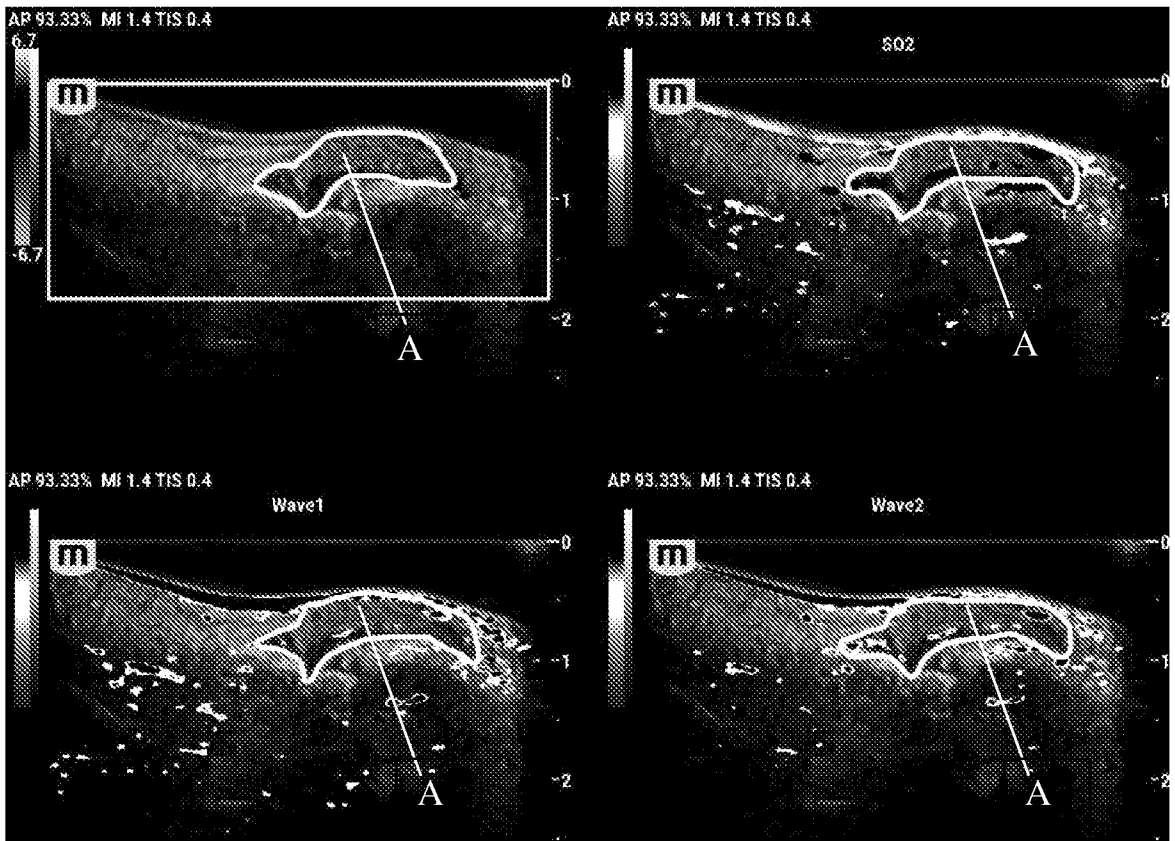


图 6

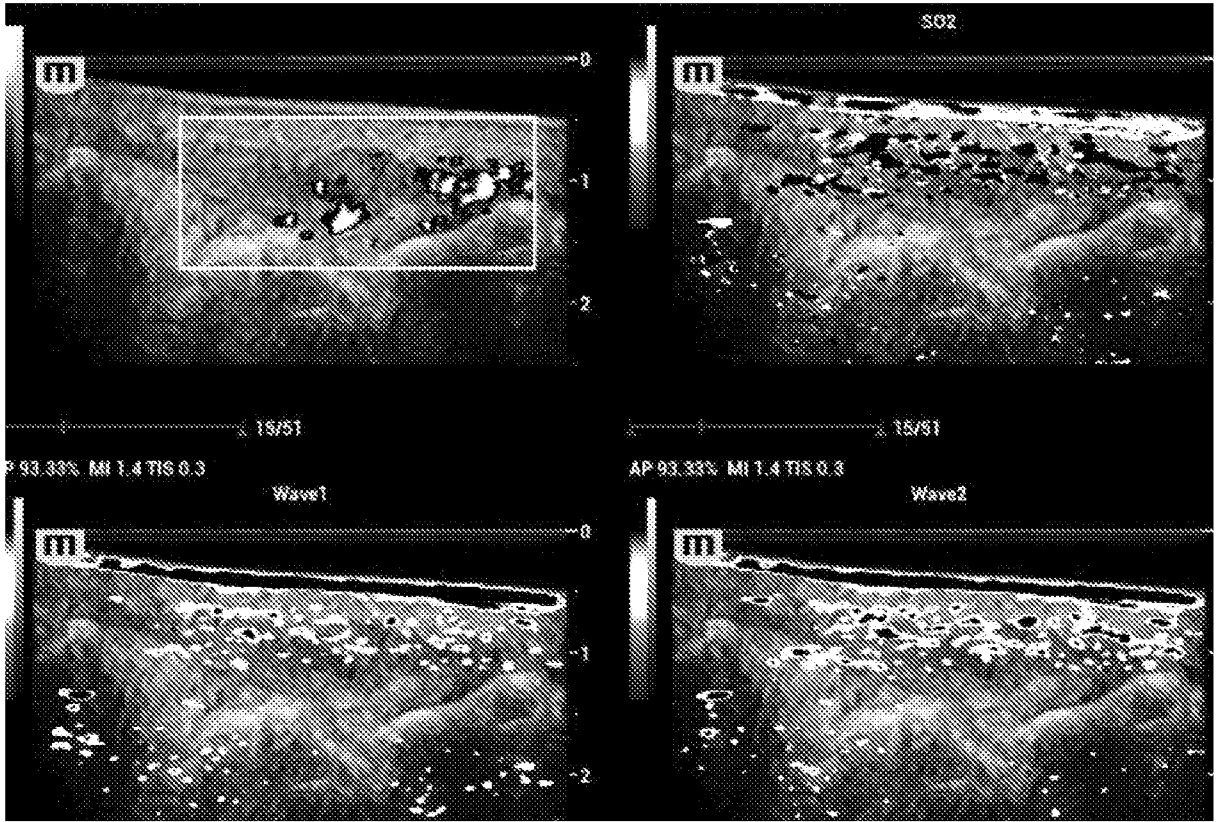


图 7

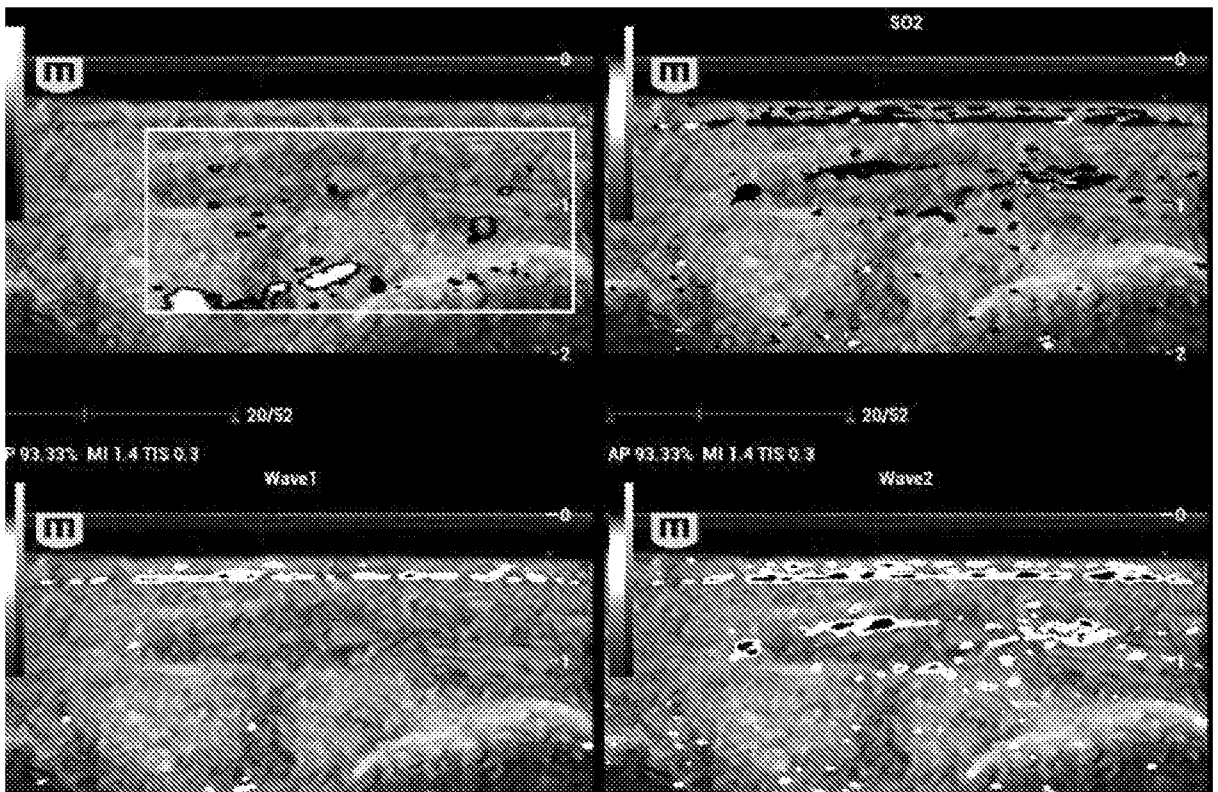


图 8

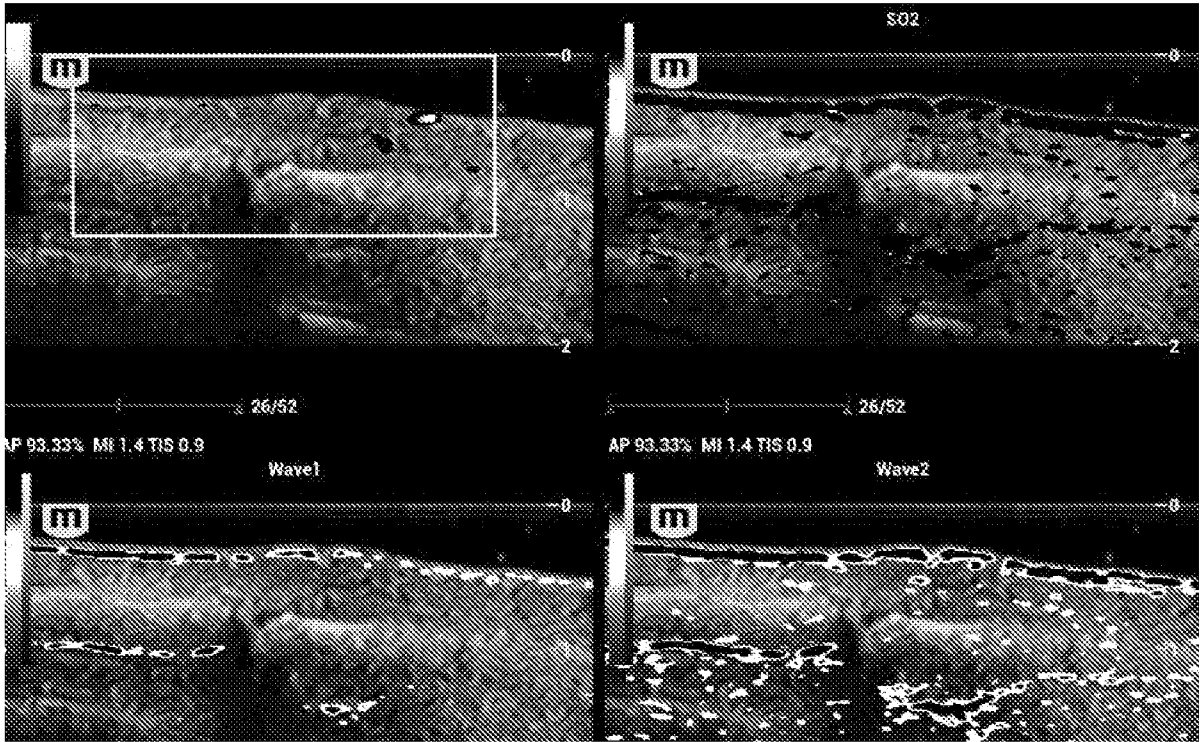


图 9

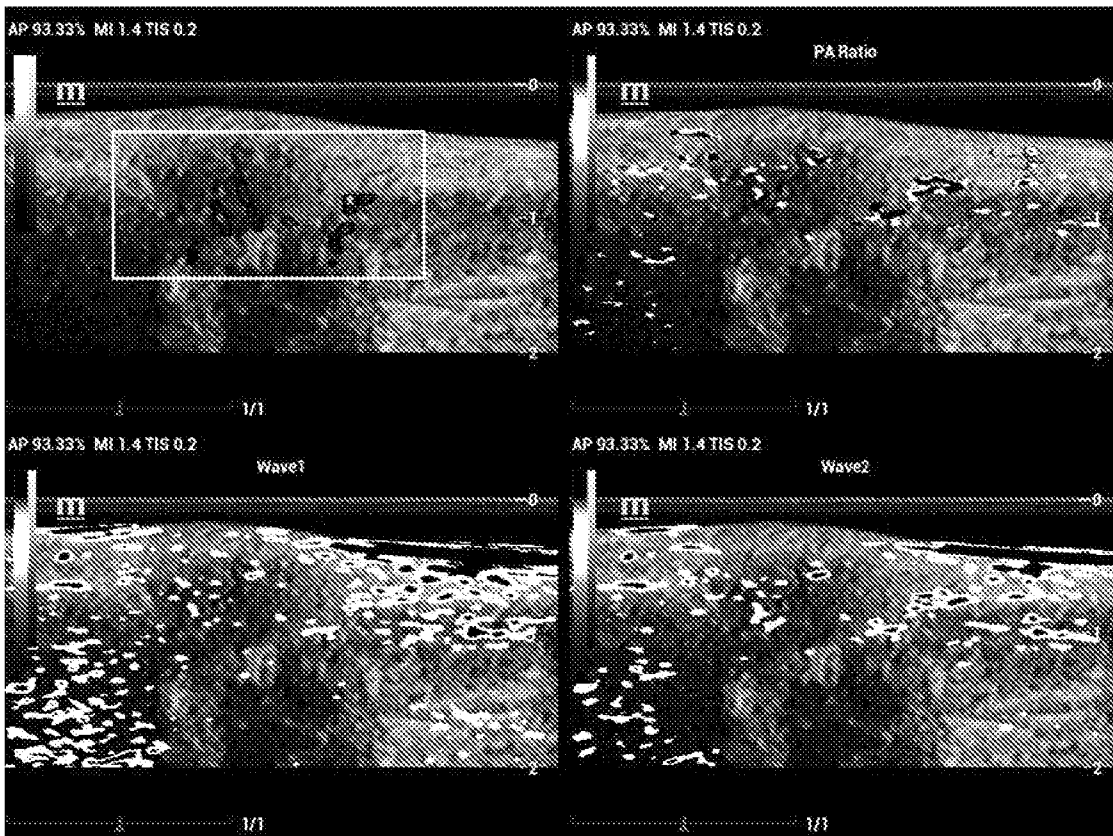


图 10

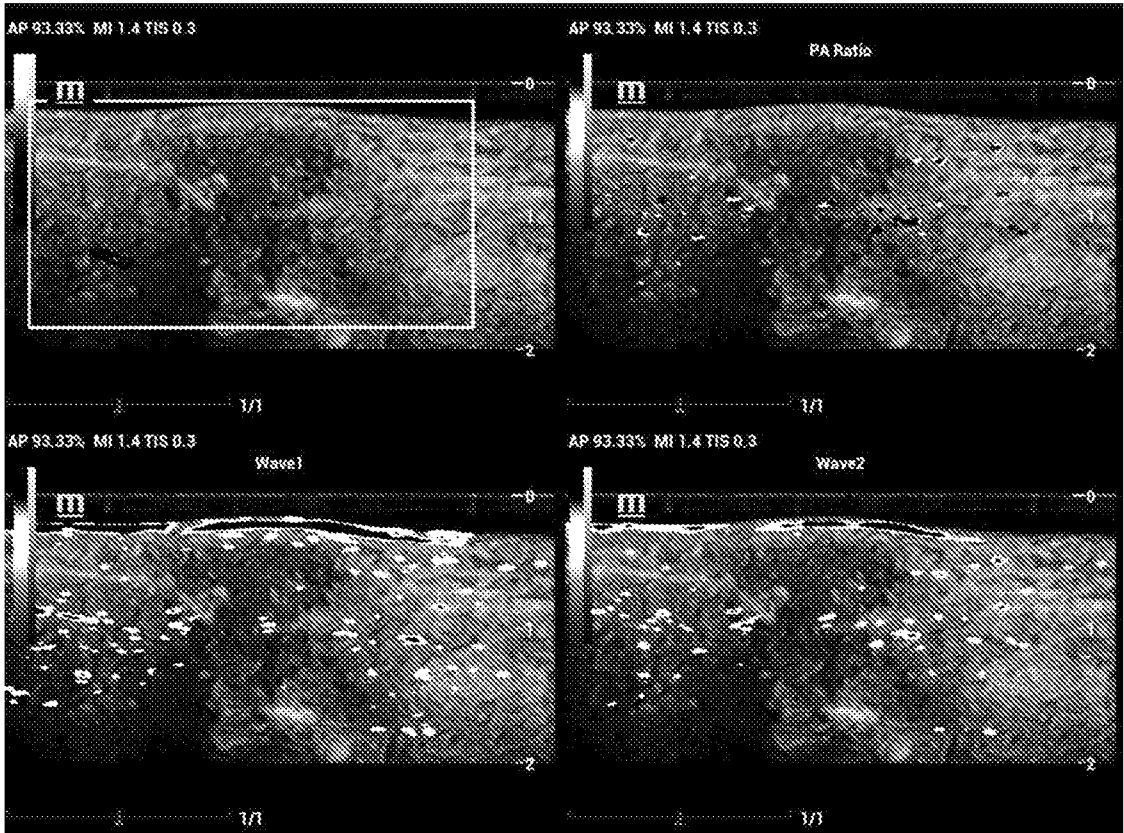


图 11

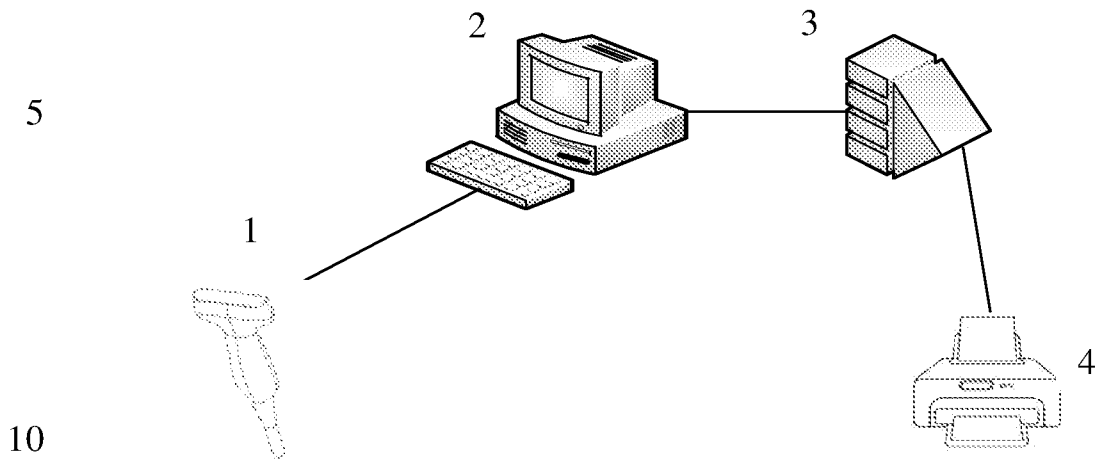


图 12

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2020/071294

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b>		
A61B 5/00(2006.01)i		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b>		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61B 5, A61B 8		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) VEN; CNABS; CNTXT: 光声, 风湿, arthritis, 关节, ultrasound, photo, 关节炎, rheumatoid, 评分, 血氧, 超声, acoustic, photoacoustic		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CN 109998484 A (GUANGDONG UNIVERSITY OF TECHNOLOGY) 12 July 2019 (2019-07-12) description paragraphs 7-77, figures 1-3	7
Y	CN 109998484 A (GUANGDONG UNIVERSITY OF TECHNOLOGY) 12 July 2019 (2019-07-12) description paragraphs 7-77, figures 1-3	8-20
Y	温朝美 (WEN, Chaomei). "超声在类风湿关节炎手足小关节病变中的应用价值 (Application of Ultrasound in the Evaluation of Finger, Toe and Wrist Joints Involvement in Patients with Rheumatoid Arthritis)" 重庆医科大学硕士学位论文 (Chongqing Medical University Master's Theses), 01 September 2017 (2017-09-01), page 9- page 10	8-9, 12-13, 17-20
Y	肖嘉莹 (XIAO, Jiaying). "定量光声成像技术及在骨关节炎针对的研究 (Quantitative Photoacoustic Tomography and Its Application to the Diagnosis of Osteoarthritis)" 中南大学博士学位论文 (Central South University Doctoral Dissertations), 31 December 2011 (2011-12-31), pages 92-93, and figures 6-14	10, 14-16
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search <b>15 July 2020</b>		Date of mailing of the international search report <b>08 September 2020</b>
Name and mailing address of the ISA/CN <b>China National Intellectual Property Administration (ISA/CN) No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao Haidian District, Beijing 100088 China</b> Facsimile No. (86-10)62019451		Authorized officer   Telephone No.

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	黄豆豆 等 (HUANG, Doudou et al.). "光声/超声双模态成像技术在生物医学中的新进展 (Recent Advances in Biomedical Applications of Dual-Modality Photoacoustic/Ultrasound Imaging Technology)" <i>The Journal of Light Scattering</i> , Vol. 31, No. 1., 31 March 2019 (2019-03-31), pp. 1-10	7-20
A	JP 2018015262 A (UNIVERSITY KYOTO) 01 February 2018 (2018-02-01) entire document	7-20
PX	CN 110613430 A (PEKING UNION MEDICAL COLLEGE HOSPITAL) 27 December 2019 (2019-12-27) entire document	7-20
A	US 2016135782 A1 (GEN ELECTRIC) 19 May 2016 (2016-05-19) entire document	1-20
A	US 2008173093 A1 (THE REGENTS OF THE UNIVERSITY OF MICHIGAN) 24 July 2008 (2008-07-24) entire document	1-20
A	CN 104023635 A (KONINKL PHILIPS ELECTRONICS NV) 03 September 2014 (2014-09-03) entire document	1-20
A	CN 209285474 U (SHENZHEN INSTITUTES OF ADVANCED TECHNOLOGY, CHINESE ACADEMY OF SCIENCES) 23 August 2019 (2019-08-23) entire document	7-20
A	EP 2749209 A1 (CANON K. K.) 02 July 2014 (2014-07-02) entire document	7-20
A	US 2016220710 A1 (UNIV MICHIGAN REGENTS) 04 August 2016 (2016-08-04) entire document	7-20

**Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1.  Claims Nos.: **1-6**  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
  - [1] Claims 1-6 set forth an application of a multimodal photoacoustic/ultrasound imaging rheumatoid arthritis grading system, which is actually a method for grading the activity of rheumatoid arthritis in a human body, and is a disease diagnosis method performed on a living human body, which belongs to excluded subject matter.
2.  Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3.  Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
**Information on patent family members**

International application No.

**PCT/CN2020/071294**

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
CN	109998484	A	12 July 2019	None	
JP	2018015262	A	01 February 2018	None	
CN	110613430	A	27 December 2019	CN 111134619	A 12 May 2020
US	2016135782	A1	19 May 2016	JP 2017534397	A 24 November 2017
				WO 2016077148	A1 19 May 2016
US	2008173093	A1	24 July 2008	None	
CN	104023635	A	03 September 2014	None	
CN	209285474	U	23 August 2019	None	
EP	2749209	A1	02 July 2014	CN 107049244	A 18 August 2017
				CN 103908226	A 09 July 2014
				JP 2014140718	A 07 August 2014
				JP 6399753	B2 03 October 2018
				US 2014182384	A1 03 July 2014
US	2016220710	A1	04 August 2016	WO 2016123530	A1 04 August 2016

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2020/071294

<p><b>A. 主题的分类</b></p> <p>A61B 5/00(2006.01) i</p> <p>按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类</p>																							
<p><b>B. 检索领域</b></p> <p>检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)</p> <p>A61B 5, A61B 8</p> <p>包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献</p> <p>在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用))</p> <p>VEN;CNABS;CNTXT:光声, 风湿, arthritis, 关节, ultrasound, photo, 关节炎, rheumatoid, 评分, 血氧, 超声, acoustic, photoacoustic</p>																							
<p><b>C. 相关文件</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>类型*</th> <th>引用文件, 必要时, 指明相关段落</th> <th>相关的权利要求</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>X</td> <td>CN 109998484 A (广东工业大学) 2019年 7月 12日 (2019 - 07 - 12) 说明书第7-77段, 附图1-3</td> <td>7</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>CN 109998484 A (广东工业大学) 2019年 7月 12日 (2019 - 07 - 12) 说明书第7-77段, 附图1-3</td> <td>8-20</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>温朝美. “超声在类风湿关节炎手足小关节病变中的应用价值” 重庆医科大学硕士学位论文, 2017年 9月 1日 (2017 - 09 - 01), 第9-第10页</td> <td>8-9, 12-13, 17-20</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>肖嘉莹. “定量光声成像技术及在骨关节炎针对的研究” 中南大学博士论文, 2011年 12月 31日 (2011 - 12 - 31), 第92-93页, 图6-14</td> <td>10, 14-16</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>黄豆豆等. “光声/超声双模态成像技术在生物医学中的新进展” 光散射学报, 第31卷, 第1期, 2019年 3月 31日 (2019 - 03 - 31), 第1-10页</td> <td>7-20</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>JP 2018015262 A (UNIV KYOTO) 2018年 2月 1日 (2018 - 02 - 01) 全文</td> <td>7-20</td> </tr> </tbody> </table>			类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求	X	CN 109998484 A (广东工业大学) 2019年 7月 12日 (2019 - 07 - 12) 说明书第7-77段, 附图1-3	7	Y	CN 109998484 A (广东工业大学) 2019年 7月 12日 (2019 - 07 - 12) 说明书第7-77段, 附图1-3	8-20	Y	温朝美. “超声在类风湿关节炎手足小关节病变中的应用价值” 重庆医科大学硕士学位论文, 2017年 9月 1日 (2017 - 09 - 01), 第9-第10页	8-9, 12-13, 17-20	Y	肖嘉莹. “定量光声成像技术及在骨关节炎针对的研究” 中南大学博士论文, 2011年 12月 31日 (2011 - 12 - 31), 第92-93页, 图6-14	10, 14-16	A	黄豆豆等. “光声/超声双模态成像技术在生物医学中的新进展” 光散射学报, 第31卷, 第1期, 2019年 3月 31日 (2019 - 03 - 31), 第1-10页	7-20	A	JP 2018015262 A (UNIV KYOTO) 2018年 2月 1日 (2018 - 02 - 01) 全文	7-20
类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求																					
X	CN 109998484 A (广东工业大学) 2019年 7月 12日 (2019 - 07 - 12) 说明书第7-77段, 附图1-3	7																					
Y	CN 109998484 A (广东工业大学) 2019年 7月 12日 (2019 - 07 - 12) 说明书第7-77段, 附图1-3	8-20																					
Y	温朝美. “超声在类风湿关节炎手足小关节病变中的应用价值” 重庆医科大学硕士学位论文, 2017年 9月 1日 (2017 - 09 - 01), 第9-第10页	8-9, 12-13, 17-20																					
Y	肖嘉莹. “定量光声成像技术及在骨关节炎针对的研究” 中南大学博士论文, 2011年 12月 31日 (2011 - 12 - 31), 第92-93页, 图6-14	10, 14-16																					
A	黄豆豆等. “光声/超声双模态成像技术在生物医学中的新进展” 光散射学报, 第31卷, 第1期, 2019年 3月 31日 (2019 - 03 - 31), 第1-10页	7-20																					
A	JP 2018015262 A (UNIV KYOTO) 2018年 2月 1日 (2018 - 02 - 01) 全文	7-20																					
<p><input checked="" type="checkbox"/> 其余文件在C栏的续页中列出。 <input checked="" type="checkbox"/> 见同族专利附件。</p> <p>* 引用文件的具体类型:                  “A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件                  “E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利                  “L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的)                  “O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件                  “P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件                  “T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件                  “X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性                  “Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性                  “&amp;” 同族专利的文件</p>																							
<p>国际检索实际完成的日期</p> <p>2020年 7月 15日</p>		<p>国际检索报告邮寄日期</p> <p>2020年 9月 8日</p>																					
<p>ISA/CN的名称和邮寄地址</p> <p>中国国家知识产权局(ISA/CN) 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088</p> <p>传真号 (86-10)62019451</p>		<p>受权官员</p> <p>杨静萱</p> <p>电话号码</p>																					

C. 相关文件		
类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
PX	CN 110613430 A (中国医学科学院北京协和医院) 2019年 12月 27日 (2019 - 12 - 27) 全文	7-20
A	US 2016135782 A1 (GEN ELECTRIC) 2016年 5月 19日 (2016 - 05 - 19) 全文	1-20
A	US 2008173093 A1 (UNIV MICHIGAN) 2008年 7月 24日 (2008 - 07 - 24) 全文	1-20
A	CN 104023635 A (皇家飞利浦有限公司) 2014年 9月 3日 (2014 - 09 - 03) 全文	1-20
A	CN 209285474 U (深圳先进技术研究院) 2019年 8月 23日 (2019 - 08 - 23) 全文	7-20
A	EP 2749209 A1 (CANON KK) 2014年 7月 2日 (2014 - 07 - 02) 全文	7-20
A	US 2016220710 A1 (UNIV MICHIGAN REGENTS) 2016年 8月 4日 (2016 - 08 - 04) 全文	7-20

## 第II栏 某些权利要求被认为是不能检索的意见(续第1页第2项)

根据条约第17条(2)(a)，对某些权利要求未做国际检索报告的理由如下：

1.  权利要求： 1-6  
因为它们涉及不要求本单位进行检索的主题，即：  
[1] 权利要求1-6请求保护的多模态光声/超声成像的类风湿性关节炎评分系统的应用，其实际是一种对人体所患有的类风湿性关节炎的活动性进行评估的方法，是以有生命的人体为实施对象的疾病诊断方法，属于被排除的主题。
2.  权利要求：  
因为它们涉及国际申请中不符合规定的要求的部分，以致不能进行任何有意义的国际检索，具体地说：
3.  权利要求：  
因为它们是从属权利要求，并且没有按照细则6.4(a)第2句和第3句的要求撰写。

国际检索报告  
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2020/071294

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
CN	109998484	A	2019年 7月 12日	无			
JP	2018015262	A	2018年 2月 1日	无			
CN	110613430	A	2019年 12月 27日	CN	111134619	A	2020年 5月 12日
US	2016135782	A1	2016年 5月 19日	JP	2017534397	A	2017年 11月 24日
				WO	2016077148	A1	2016年 5月 19日
US	2008173093	A1	2008年 7月 24日	无			
CN	104023635	A	2014年 9月 3日	无			
CN	209285474	U	2019年 8月 23日	无			
EP	2749209	A1	2014年 7月 2日	CN	107049244	A	2017年 8月 18日
				CN	103908226	A	2014年 7月 9日
				JP	2014140718	A	2014年 8月 7日
				JP	6399753	B2	2018年 10月 3日
				US	2014182384	A1	2014年 7月 3日
US	2016220710	A1	2016年 8月 4日	WO	2016123530	A1	2016年 8月 4日