

运用渗透性膨胀和超声显微成像弹性技术研究关节软骨的力学特性

Study on Elasticity of Articular Cartilage using Osmosis-Induced Swelling and Ultrasound Elastomicroscopy

王青^{1,2}, 郑永平¹

1.香港理工大学 医疗科技及资讯学系, 香港; 2.南方医科大学 生物医学工程学院, 广东 广州 510515

WANG Qing^{1,2}, ZHENG Yong-ping¹

1.Department of Health Technology and Informatics, The Hong Kong Polytechnic University, Hong Kong, China; 2.School of Biomedical Engineering, Southern Medical University, Guangzhou Guangdong 510515, China

[摘要] 关节软骨是覆盖在关节骨表面的重要承重组织, 其结构与成分的变化均会造成软骨的退化, 从而最终导致骨关节炎等疾病的发生, 因此研究关节软骨的力学性质具有重要意义。该研究通过改变关节软骨外溶液的离子浓度引起软骨的渗透性膨胀行为, 结合超声显微弹性成像技术, 依据超声回波计算得到软骨不同深度的位移变化量, 绘制软骨内部组织弹性成像并预测了随深度变化的软骨轴向模量。该研究表明利用超声显微弹性成像技术可以有效观测软骨内部由渗透压力引起的膨胀行为, 并可以描述关节软骨的力学性质, 为研究关节软骨早期病变提供一个有效可行的方法。

[关键词] 关节软骨; 渗透性膨胀; 弹性成像; 超声显微弹性成像

Abstract: Articular cartilage is important weight-bearing connective tissue covering the articulating bony ends in diarthrodial joints. The structural or component changes of articular cartilage induce degenerations of the tissue and consequently cause osteoarthritis (OA). In this study, we used osmosis loading to induce swelling behavior of articular cartilage and apply ultrasound elastomicroscopy to map the depth-dependent deformations in the tissue. The intrinsic layered material parameters of the articular cartilage were extracted using a triphasic model. Results showed that the ultrasound elastomicroscopy system could investigate the mechanical properties of articular cartilage associated with osmosis-induced swelling behavior of articular cartilage in a non-contact way. This method could be potential to assess the progressive degeneration of cartilage for the early diagnosis of OA.

Key words: articular cartilage; osmosis-induced swelling; elastography; ultrasound elastomicroscopy

[中图分类号] R445.1 [文献标志码] B

doi: 10.3969/j.issn.1674-1633.2011.01.004

[文章编号] 1674-1633(2011)01-0013-04

1 概论

关节软骨是一种十分特殊的结缔组织, 覆盖在活动关节骨组织上, 其表面光滑, 可减小关节运动时的摩擦力, 分散压力负荷。关节软骨的基质主要由水、胶原与蛋白多糖组成^[1-3]。胶原呈网架排列, 决定软骨的形状和张力剪力特性; 蛋白多糖多呈大分子聚合体状态; 蛋白多糖和水使得软骨富有弹性。研究发现蛋白多糖携带负电荷, 吸引阳离子来保持其电中性^[1-3]。因此, 组织间隙内产生膨胀压

力, 膨胀压力的大小主要由 Donnan 渗透压决定, 还受负电荷之间的静电排斥力的影响^[1-3]。同时膨胀压力受到胶原纤维网架结构的限制, 蛋白多糖的弹性和胶原纤维的张力之间保持着平衡, 这个平衡在维持关节软骨的正常生物力学特性方面起到重要作用^[3]。在骨关节炎等病变条件下, 软骨的结构与组成发生改变, 如水分的增加, 蛋白多糖的解体, 胶原网架结构的破坏等, 上述力平衡被打破, 软骨的生物力学特性亦随之变化。过去的研究显示, 对关节软骨膨胀效果的观察与测量可以预测关节软骨退化疾病^[4-5]。

引起关节软骨膨胀的常用方法是通过改变软骨外溶液的离子浓度, 产生渗透压, 从而破坏膨胀压力与胶原纤维

收稿日期: 2010-11-01

基金项目: 香港研究资助局和香港理工大学(PolyU5199/02E, PolyU 5245/03E, J-BB69)基金项目支持。

通讯作者: 郑永平, 教授。

通讯作者邮箱: ypzhang@ieee.org

张力之间的力平衡。近来有研究者用光学方法描述关节软骨的膨胀行为^[5-8]，虽取得较好结果，但光学方法只能观察软骨样品的外横截面变化，却无法观察内部变化。郑永平等研发的超声显微成像系统可实时观测样本内部变化^[9-10]，不仅可以探测软骨蛋白多糖与胰蛋白酶之间的相互作用^[11-12]，而且在研究软骨随深度变化的膨胀行为方面，取得了良好进展^[13-14]。

目前，超声弹性成像成为临床研究的热点。超声弹性成像的基本原理是对组织施加一个内部（包括自身的）或外部的激励，组织内部将产生位移或应变分布方面的变化，利用超声成像方法，结合数字信号/图像处理技术，估计出组织内部的相应情况，从而间接或直接反映组织内部的弹性模量等力学属性的差异。由于肿块组织与正常软组织有明显的弹性系数（应力/应变）差异，它们对激励产生不同响应，产生不同的位移和形变，因而超声弹性成像技术在探测病变软组织，如肝脏、前列腺、乳房等，取得了良好的效果^[15-17]。结合轴向压力与超声显微成像，郑永平等人发展了二维高频超声显微弹性成像系统，成功获得了关节软骨的弹性图像^[18]。

本文通过调控软骨外溶液离子浓度，引入渗透压力，刺激软骨发生膨胀，利用高频超声显微弹性成像系统，实时观测软骨内部组织的变化，绘制弹性图像，建立四参数三相模型估计软骨不同深度的轴向模量。

2 方法

2.1 软骨渗透性膨胀实验

关节软骨样品取自新鲜成年牛的膝盖骨，放入-20℃冰箱待用。实验开始前，取出软骨样品，放在生理盐水（0.15 mol/L的氯化钠溶液）中解冻3 h。

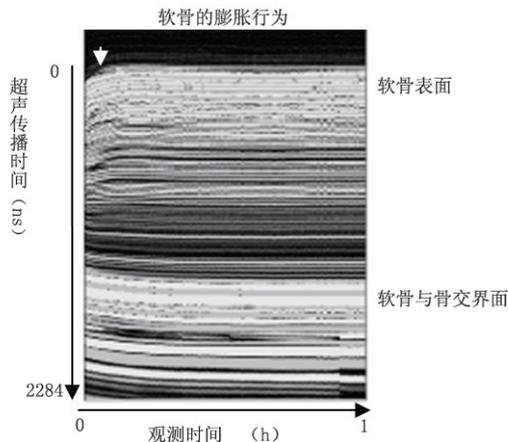


图1 渗透压引起的软骨膨胀行为的M模式超声图像

实验时，圆柱形样品的软骨表面向上，软骨下连接的骨组织向下，固定于容器底部的凹槽内。容器中注入2mol/L的氯化钠溶液（高渗盐水），液面漫过超声换能器。软骨表面与溶液接触，周围用橡皮泥胶黏住以防止溶液从侧面渗入，目的在于模拟软骨在体内的状态，同时认为软

骨只在一个方向（轴向）上膨胀，以便计算其单轴轴向弹性模量。观测1h后，达平衡状态。本实验选择该状态（软骨外溶液为2 mol/L氯化钠）为参考状态，在参考状态下离子被有效屏蔽，膨胀效果可忽略不计^[8,19]。平衡后，30 s之内迅速用0.15 mol/L氯化钠溶液代替2 mol/L氯化钠溶液。换液后，外溶液的离子浓度低于软骨内部的离子浓度，这种不平衡产生Donnan渗透压^[1]，在渗透压力的作用下，软骨内外离子流动，使得软骨膨胀，1h之后软骨接近一个新平衡状态。图1为软骨膨胀的M模式超声图像。

2.2 超声显微弹性成像系统

超声显微弹性成像系统如图2所示，包括、一个50MHz聚焦超声换能器（Panametrics, Waltham, MA, USA，聚焦长度12.7 mm，超声波束直径为0.1 mm）、一台宽带超声脉冲发射接收器（5601A型，Panametrics, Waltham, MA, USA）、一块由超声脉冲发射接收器触发的500 MHz八位数据采集卡（CompuScope 8500PCI型，Gage, Canada）、一套电机驱动的三维支架系统（Parker Hannifin Corporation, Irvine, CA, USA）、一个实验平台、一台计算机和自行开发的信号采集与处理软件。盛放样品的容器固定在实验平台上，超声换能器固定于三维支架系统的机械臂上。计算机控制机械臂三维运动，可将换能器调整到软骨样品上方合适的位置，在膨胀实验中驱动机械臂完成对样品的扫描。

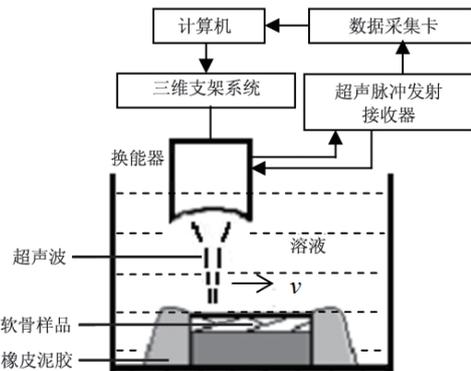


图2 超声显微弹性成像系统组成框图

注：计算机控制三维支架系统的机械臂，驱动超声换能器以速度 v 扫描样品。

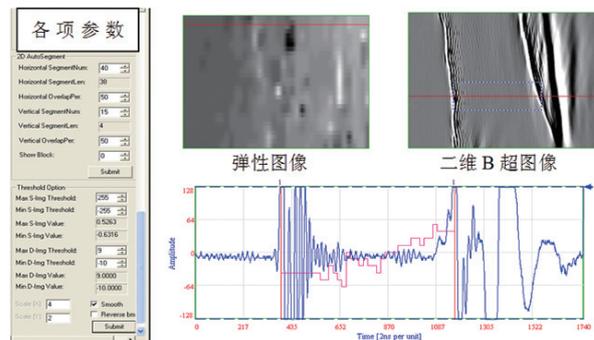


图3 超声显微弹性成像系统的信号采集与处理软件界面
二维B超图像中的虚线框为感兴趣区域。

软骨表面、组织内部、及软骨与骨的界面产生的超声回波由超声脉冲发射接收器接收放大后,经数据采集板采集再存入计算机。通过信号采集与处理软件,以一维超声信号和二维超声图像实时观测渗透压引起的软骨膨胀行为。计算软骨内部位移分布时,在超声图像内选择感兴趣区域,该区域又被划分为 40×15 个子区域,两帧图像的时间间隔 Δt 为 1.6 min,由信号采集与处理软件自动计算每块子区域的位移值并绘制膨胀过程中软骨内部组织位移变化的分布图。信号采集与处理软件界面如图 3 所示。

2.3 软骨三相模型

1991 年 Lai WM 等人提出软骨三相理论^[20],三相理论认为关节软骨由胶原-蛋白多糖构成的基质固相、组织间液的液相、以及 Na^+ 和 Ca^{2+} 等离子作为第三相组成。比较两相理论(软骨仅由固相和液相组成)^[21],三相理论更全面地描述了软骨的力学特性^[19-20]。膨胀过程,渗透性负载与力学负载类似,可导致软骨组织形变。基于三相理论,三相模型可以描述关节软骨的材料属性,提取软骨的弹性模量^[19,22]。

膨胀压是关节软骨总应力的主要部分,与软骨的成分、电荷及水的分布相关。研究显示,蛋白多糖、胶原纤维、电荷密度和水分随软骨深度不均匀地分布^[23]。因而,膨胀引起的应变亦随软骨深度的变化而变化,建立软骨三相模型时必须考虑这个不均匀性,才能准确描述膨胀引起的应变。我们建立了四参数三相模型^[22],如图 4 所示。

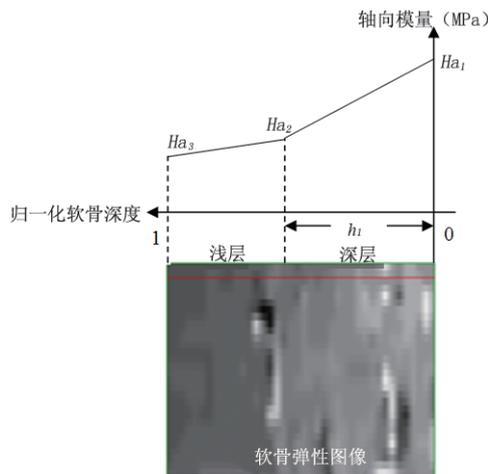


图 4 软骨四参数三相模型

在模型中,软骨分为两层:第一层为软骨深层,厚度(即分层位置)为 h_1 ,底部与骨组织相连,材料属性主要由轴向模量 Ha_1, Ha_2 和泊松比 ν_s 三个参数确定,并假设从软骨-骨界面开始到第一层和第二层的分界面之间,轴向模量从 Ha_1 到 Ha_2 线性变化;第二层为软骨浅层,材料属性由轴向模量 Ha_2, Ha_3 和泊松比 ν_s 三个参数确定,同样假设从第一层和第二层的分界面开始到软骨表面之间,轴向模量也是线性变化。由于考虑了中间分界面的轴向模量,从理论

上说该模型比单层模型更准确描述软骨。四个参数 Ha_1, Ha_2, Ha_3 和 h_1 结合软骨的生化参数(固定电荷密度 C_0^F 和水体积分数 ϕ_0^W),根据因离子浓度变化而引起的软骨膨胀状况,就可以描述软骨的生物力学特性。

软骨组织不同深度的膨胀位移量根据实时超声回波信号运用互相关跟踪算法计算^[13,22],得到应变场。由于软骨组织成分分布的不均匀性和软骨的膨胀,超声在关节软骨中传播速度的变化必须考虑。我们测定了始末时刻超声在软骨组织中的传播速度,实验测量数据按照始末时刻差值的深度比例进行了线性补偿^[22]。把实验计算的应变数据作为模型的输入数据,预测得到关节软骨样品的轴向模量。

3 结果

根据超声回波信号,利用二维互相关跟踪算法^[18],计算出不同时刻的组织内部因膨胀而引起的位移分布图像,如图 5 所示。当氯化钠溶液的离子浓度从 2 mol/L 突然减少到 0.15 mol/L 时,渗透压使得组织产生较大变形,但随着时间的延长至约 10 min,可以看到内部的形变减小,趋于平衡。

根据膨胀引起的位移分布,计算得到的软骨样品在不同深度的应变量。根据四参数三相模型,预算得到由深到浅的三个轴向弹性模量参数 Ha_1, Ha_2 和 Ha_3 , 软骨样品的分层位置 $h_1=0.7 \pm 0.2$ (软骨厚度归一化后的位置)。表 1 列出软骨样品在不同深度的力学属性参数。

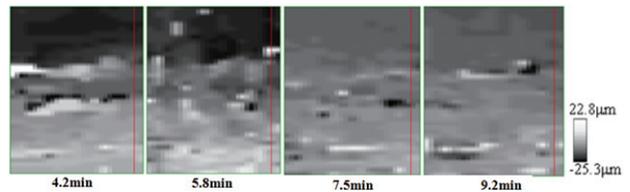


图 5 软骨样品的外溶液浓度从 2 mol/L 减少到 0.15 mol/L 后,不同时刻的组织内部因膨胀而引起的位移分布图像

表 1 四参数三相模型的预测结果: 软骨组织不同深度的应变变量 ϵ 与轴向模量 Ha

力学参数	深层	中层	浅层
ϵ	-0.0076 ± 0.0065	0.0103 ± 0.0045	0.0017 ± 0.0013
$Ha(\text{MPa})$	27.7 ± 23.3	11.1 ± 17.4	4.6 ± 3.3

4 讨论

关节软骨的膨胀行为及力学特性的改变是关节炎初期的重要指征^[2,5,24]。本研究通过渗透压力引入软骨的膨胀行为,运用超声显微成像技术,绘制出软骨膨胀时内部组织的动态变化,建立四参数三相模型,研究关节软骨的随深度变化的弹性模量,更准确地描述软骨的力学特征。

与光学等其他方法^[4-8]相比,超声技术可以对组织内部的变化进行无损观测,使用实时二维超声弹性成像技术成功地绘制出软骨组织内部变化情况^[18]。而利用软骨外溶液的离子浓度的变化引起渗透压力,无需在样品上施加额

外压力,因此该方法很适合小样品的检测,而且将小型超声转换器装在内窥镜上,则更有希望成为临床软骨病变检测技术^[13,25-26]。

Narmoneva 等人^[5,6,8]认为软骨组织的材料属性是随深度变化而变化的,建立了三个参数的模型,虽然把浅层软骨组织的轴向模量看作是线性变化的,但是却把深层软骨组织的模量看作是不变的。而过去的研究表明,软骨的组织成分包括蛋白多糖、胶原纤维、电荷密度和水分均随深度不均匀地分布^[23]。本研究建立了四参数三相模型,假设深层软骨组织的轴向模量亦为线性变化,由于增加了对中间分界面的轴向模量的估计,因而从理论上讲,与单相模型和三参数三相模型相比,该模型能更准确地描述随深度变化的软骨组织的力学特征。这也说明,运用超声显微弹性成像技术,基于渗透性膨胀建立关节软骨的四参数三相模型,可以有效地以无损方式测量关节软骨的材料属性。

总之,超声显微弹性成像技术对关节软骨膨胀行为、力学特征和材料属性的估计,对软骨组织进行性病变的研究,以及人工关节软骨材料的研制都有重要意义。除此之外,该研究对于临床骨关节炎的早期诊断具有潜在的应用价值,对材料的多孔介质力学研究以及其他相关领域的研究也具有借鉴意义。

[参考文献]

- [1] Mow VC, Gu WY, Chen FH. Structure and function of articular cartilage and meniscus [M]. Basic Orthopaedic Biomechanics and Mechano-Biology, 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005:181-258.
- [2] Mow VC, Hung CT. Biomechanics of articular cartilage [M]. editors. Basic biomechanics of the musculoskeletal system [M]. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001: 67-107.
- [3] 王青,郑永平. 关节软骨的生物力学特性[M]. 肌肉骨骼系统基础生物力学. 第3版. 北京:人民卫生出版社, 2008:41-67.
- [4] Maroudas A. Balance between swelling pressure and collagen tension in normal and abnormal cartilage[J]. Nature, 1976, 260(5554):808-809.
- [5] Narmoneva DA, Cheung HS, Wang JY, et al. Altered swelling behavior of femoral cartilage following joint immobilization in a canine model [J]. Journal of Orthopaedic Research, 2002, 20: 83-91.
- [6] Flahiff CM, Narmoneva DA, Huebner JL, et al. Osmotic loading to determine the intrinsic material properties of guinea pig knee cartilage [J]. Journal of Biomechanics, 2002, 35:1285-1290.
- [7] Setton LA, Tohyama H, Mow VC. Swelling and curling behaviors of articular cartilage [J]. Journal of Biomechanical Engineering, 1998, 120:355-361.
- [8] Narmoneva DA, Wang JY, Setton LA. Nonuniform swelling-induced residual strains in articular cartilage [J]. Journal of Biomechanics, 1999, 32:401-408.
- [9] Zheng YP, Ding CX, Bai J, et al. Measurement of the layered compressive properties of trypsin-treated articular cartilage: an ultrasound investigation [J]. Med Biol Eng Comput, 2001, 39: 534-541.
- [10] Wang Q, Zheng YP. Non-contact evaluation of osmosis-induced shrinkage and swelling behavior of articular cartilage in situ using high-frequency ultrasound [J]. Instrumentation Science & Technology, 2006, 34(3):317-334.
- [11] Wang Q, Zheng YP, Qin L, et al. Real-time ultrasonic assessment of progressive proteoglycan depletion in articular cartilage [J]. Ultrasound in Medicine and Biology, 2008, 34(7): 1085-1092.
- [12] Wang Q, Zheng YP. Ultrasound Biomicroscopy Imaging for Monitoring Progressive Trypsin Digestion and Inhibition in Articular Cartilage [J]. Ultrasound in Medicine and Biology, 2009, 35(9):1535-1545.
- [13] Zheng YP, Shi J, Qin L, et al. Dynamic depth-dependent osmotic swelling and solute diffusion in articular cartilage monitored using real-time ultrasound [J]. Ultrasound in Medicine and Biology, 2004, 30(6):841-849.
- [14] Wang Q, Zheng YP. Ultrasound measurement of swelling behaviors of articular cartilage in situ [M]. Biomechanical Systems Technology-Volume 1: Computational Methods. Singapore: World Scientific, 2007:271-296.
- [15] Chenot J, Melodelima D, N'djin WA, et al. Intra-operative ultrasound hand-held strain imaging for the visualization of ablations produced in the liver with a toroidal HIFU transducer: first in vivo results [J]. Physics in Medicine and Biology, 2010, 55(11):3131-3144.
- [16] Tsutsumi M, Miyagawa T, Matsumura T, et al. Real-time balloon inflation elastography for prostate cancer detection and initial evaluation of clinicopathologic analysis [J]. AJR Am J Roentgenol, 2010, 194(6):W471-W476.
- [17] Zhi H, Xiao XY, Yang HY, et al. Ultrasonic elastography in breast cancer diagnosis: strain ratio vs 5-point scale [J]. Acad Radiol, 2010, 17(10):1227-1233.
- [18] Zheng YP, Bridal SL, Shi J, et al. High resolution ultrasound elastomicroscopy imaging of soft tissues: System development and feasibility [J]. Phys Med Biol, 2004, 49: 3925-3938.
- [19] Narmoneva DA, Wang JY, Setton LA. A noncontacting method for material property determination for articular cartilage from

下转第137页

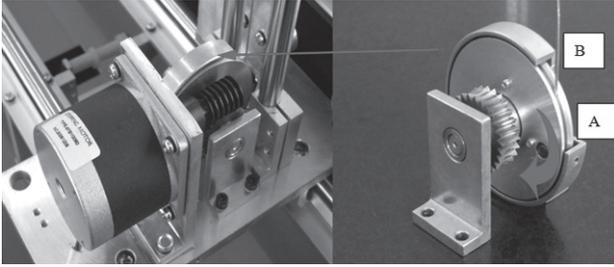


图1 吊篮上下运行驱动机构与钢丝绳轮槽组件

继续观察脱水机运行情况。有一次当运行在第四缸时听到电机正/反向旋转时间有时略有差异,发现抖缸过程中有时吊篮下降时间(距离)比上升时间(距离)要长。找来一支红色油性笔,当吊篮上升到最高位时在轮槽上划一记号后继续留意抖缸运行情况,20min内吊篮经数次上下抖缸运行吊篮上升的最高点也逐渐降低,查看轮槽上红色标记也朝逆时针方向明显挪位。再过20min钢丝绳已明显弯曲,在轮槽罩口钢丝绳因松弛有外逸趋势(实际上因

缝隙小无法脱离槽口),数分钟后轮槽上钢丝绳绕向已与正常时相反(从B处向外引出),换缸时出现“卡缸”。

电机正/反旋转时间长短有差异,说明问题从控制部分至电机之间均有可能,但换缸时水平运行正常,控制吊篮水平移动与上下运行的两驱动器前端的公共CPU应该没问题,电机自身也不会出现此类问题,电机前的联接导线经检测属正常,由此判定电机驱动器异常所致。咨询厂家,回复说尚未碰到此类问题,但答应提供驱动器,经更换并调试后故障排除。

[参考文献]

- [1] 牟强善,牟宗峰.美康STP-120自动脱水机传感器故障维修及常见保险管熔断原因[J].中国医疗设备,2009,(10):117.
- [2] 彭文化,翟丽芳,程兴冉,等.TS-12H生物组织自动脱水机故障2例[J].医疗卫生装备,2007,(7):95.
- [3] 张竞时,蔡晓雯,沈武成.病理质控中全封闭自动脱水机的应用[J].实用肿瘤学杂志,2005,(12):20. 

上接第16页

- osmotic loading [J].Biophysical Journal,2001,81(6): 3066-3076.
- [20] Lai WM, Hou JS, Mow VC. A triphasic theory for the swelling and deformation behaviors of articular cartilage [J].Journal of Biomechanical Engineering, 1991,113(3): 245-258.
- [21] Mow VC, Kuer SC, Lai WM,Armstrong CG. Biphasic creep and stress relaxation of articular cartilage in compression: Theory and experiments[J].Journal of Biomechanical Engineering,1980,102: 73-84.
- [22]Wang Q, Zheng YP, Niu HJ,et al.Extraction of mechanical properties of articular cartilage from osmotic swelling behavior monitored using high-frequency ultrasound[J].Journal of Biomechanical Engineering,2007,129(3): 413-422.
- [23] Mow VC,Guo XE.Mechano-electrochemical properties of articular cartilage: their inhomogeneities and anisotropies [J].

- Annual Review on Biomedical Engineering,2002,4:175-209.
- [24] Wang Q, Zheng YP, Niu HJ. Changes in triphasic mechanical properties of proteoglycan-depleted articular cartilage extracted from osmotic swelling behavior monitored using high-frequency ultrasound[J]. Molecular and Cellular Biomechanics,2010,7(1):45-58.
- [25] Huang YP, Zheng YP. Intravascular ultrasound (IVUS): a potential arthroscopic tool for quantitative assessment of articular cartilage[J]. The Open Biomedical Engineering Journal,2009,3:13-20.
- [26] Hattori K, Takakura Y, Ishimura M,et al.Differential acoustic properties of early cartilage lesions in living human knee and ankle joints [J]. Arthritis & Rheumatism,2005,52(10): 3125-3131. 

中华医学会医学工程学会第五届青年委员会第二次年会暨2011年《中国医疗设备》杂志社年会通知

在新医改方案中,信息化作为其中一大支柱,史无前例地占据了一个专门章节,预示着我国的医疗信息化建设将进入快速发展的时期。医疗器械信息化管理作为医疗信息化建设的重要组成部分,引起了各方广泛的关注。

为了深入探讨我国医疗器械信息化管理的现状、发展趋势以及所面临的困难,学习国外先进经验,促进我国医疗器械信息化管理进程,中华医学会医学工程学会将联合《中国医疗设备》杂志社于3月25日在重庆召开“中华医学会医学工程学会第五届青年委员会第二次年会暨2011年《中国医疗设备》杂志社年会”,并开展“医疗器械信息化管理”主题征文活动,欢迎各有关单位积极参加。

会务组联系方式:

杨小天: 13911485930 E-mail: hmhmq707@126.com 传真: 010-58691267

王永祥: 13911485927 E-mail: hmzq707@126.com 传真: 010-58691267