

超声造影引导肺周围性病变活检的价值

刘 群, 房秀霞*

(内蒙古医科大学附属医院 超声科, 内蒙古 呼和浩特 010050)

摘要:目的:评估超声造影在区分恶性和良性周围性肺部病变中的诊断价值,并评估超声造影引导下活检对周围性肺部病变的可行性、准确性和实用性。方法:研究纳入了76例经组织病理学证实为周围性肺部病变的患者,40例穿刺前进行超声造影,为造影组;36例穿刺前行常规超声检查,为对照组,比较超声造影和常规超声显示病灶内坏死区域的能力,评估两组穿刺活检的阳性率。结果:在造影组中,急性肺炎病变的始增时间明显早于其他类型的病变($P=0.03$),良性和恶性病变之间的其他指标无显著差异;造影组病变内坏死区域显示率(47.5%)明显高于对照组(5.6%),超声造影引导的活检阳性率(90%)高于常规超声(72.2%),差异有统计学意义($P<0.05$)。结论:超声造影可以更好地识别病变内的坏死区域,从而在提高活检阳性率中发挥有效作用。超声造影有助于从其他类型的肺部病变中识别出急性肺炎病变。超声造影是诊断肺部病变的有用附加技术。

关键词:超声造影;肺周围病变;经皮肺活检

中图分类号: R734.1

文献标识码: A

文章编号: 2095-512X(2021)01-0014-05

VALUE OF CONTRAST-ENHANCED ULTRASOUND GUIDED BIOPSY OF PERIPHERAL PULMONARY LESIONS

LIU Qun, FANG Xiu-xia

(Ultrasonography Department, The Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University, Hohhot 010050 China)

Abstract: Objective: To evaluate the diagnostic value of contrast-enhanced ultrasound in distinguishing malignant and benign peripheral lung lesions, and to evaluate the feasibility, accuracy and practicality of contrast-enhanced ultrasound-guided biopsy for peripheral lung lesions. **Methods:** This study included 76 patients with peripheral pulmonary disease confirmed by histopathology. 40 patients underwent contrast-enhanced ultrasound before puncture and were in the contrast group; 36 patients underwent routine ultrasound examination before puncture and were the control group. The ability of contrast-enhanced and conventional ultrasound to show the necrotic area within the lesion, and to evaluate the accuracy of the biopsy in the two groups. **Results:** In the contrast group, the initial increase time of acute pneumonia lesions was significantly earlier than that of other types of lesions ($P=0.03$). There was no significant difference in other indicators between benign and malignant lesions; the display rate of necrotic areas in the lesions in the contrast group (47.5%) was significantly higher than the control group (5.6%), and the positive rate of contrast-enhanced ultrasound-guided biopsy (90%) was higher than that of conventional ultrasound (72.2%), and the difference was statistically significant ($P<0.05$). **Conclusion:** Contrast-enhanced ultrasound can better identify the necrotic area in the lesion, thereby playing an effective role in increasing the positive rate of biopsy. Contrast ultrasound helps to identify acute pneumonia lesions from other types of lung lesions. Contrast-enhanced ultrasound is a useful additional technique for diagnosing lung lesions.

Key words: contrast-enhanced ultrasound; peripheral lung lesions; percutaneous biopsy

收稿日期: 2020-10-18; 修回日期: 2020-12-02

基金项目: 内蒙古自治区自然科学基金项目(2019LH08020)

作者简介: 刘群(1991-),女,蒙古族,内蒙古医科大学附属医院超声科医师。

通讯作者: 房秀霞,主任医师,硕士研究生导师, E-mail:fangxiuxia602@163.com 内蒙古医科大学附属医院超声科,010050

肺癌是最常见的恶性肿瘤,其发病率不断上升^[1]。常规超声可对肺部局灶性病变进行定位诊断,但难以确定其病理性质。超声引导经皮肺穿刺活检获取病理组织的方法越来越受临床欢迎及认可,特别是在危重病人中,超声检查可在急诊室或病人床旁进行^[2]。但是二维及彩色超声有时不能显示病变内的详细结构,易造成假阴性,而超声造影技术(contrast enhanced ultrasound, CEUS)可显示组织的微循环灌注,更清楚显示病灶内部回声及血流信息^[3],因此本文研究超声造影在肺周围病变活检的应用价值。

1 对象与方法

1.1 研究对象

所有入选病人在进行CEUS和活检之前均已签署知情同意书。本研究共纳入76例病人,76例病人与胸膜相邻,均有明显的肺周围部病变。选自2018-01~2020-06在我院进行肺部病变活检的病人。所有病人在活检前均行常规超声检查,其中40例(男性22例、女性18例)活检前行造影检查为造影组,年龄在34~78岁之间;36例(男性20例、女性16例)作为对照组,年龄在36~80岁。如果病人患有严重心肺疾病,怀孕或哺乳,对造影剂过敏者或无法配合穿刺活检者,则排除。

1.2 研究方法

1.2.1 仪器与试剂 设备是LogiqE8(GE公司,美国),频率为3.5~5 MHz。造影剂是声诺维(由意大利Bracco公司生产),主要成分为六氟化硫。

1.2.2 常规超声与CEUS检查方法 二维超声显示病灶大小、回声和边界,彩色多普勒显示其血流分布,制定准确又安全的穿刺路线。造影组在常规超声检查后固定感兴趣区再切换至超声造影模式,用5 mL 0.9%氯化钠溶液溶解59mg声诺维充分摇匀剂成悬液备用。将1.2 mL的微泡混悬液团注入肘正中静脉,然后用5 mL 0.9%氯化钠溶液冲洗。连续至少3min观察病变和邻近组织(例如内脏胸膜或正常肺)的增强模式、扩清过程,记录动态图像资料并存储。

1.2.3 穿刺活检方法 对照组在低回声实性区且彩色多普勒显示有血流的部位取材2针,在怀疑有坏死区或无血流显示区1针。造影组应通过病灶内超声造影增强区域取材2针,非增强区域1针。CEUS和穿刺活检是由至少有14年经验的同一位超声科医生进行。常规消毒、铺巾及局麻后,在实时超声

引导下将穿刺针逐层刺入胸壁,接近胸膜时嘱病人屏气并快速取材,长度为15~22mm,每位病人取3条实性组织,分别将组织条均置于10%的福尔马林固定液中标记并送检。活检后0.5h对病人进行密切监测,无不适反应,安返病房。

1.2.4 图像分析 对每个病变区进行定量分析,并由两名超声科医师绘制时间-强度曲线(TIC),他们都拥有至少3年的CEUS经验。两位医生分析了所有CEUS图像,与邻近的肺组织或胸膜相比,病变的增强程度(EE)分为高增强、等增强、低增强、无增强。增强模式(PE)分为均质增强、不均质增强。当肿物表现不均质增强时,具有最高增强的区域用于确定EE。始增时间(TE)定义为:病变同时增强或在邻近肺、胸膜增强的2s内为早期,如果病变在邻近肺、胸膜增强的2s后观察到,则为延迟增强。记录了TIC的以下参数:TE、达峰时间(TP)、峰值强度(EP)、下降至峰值一半的时间(MMT)、曲线下面积(AUC)和斜率。观察病变之间增强模式的差异并分析每个参数鉴别良恶性病变的功效。

1.3 统计学方法

使用SPSS 13.0进行统计分析。计量资料 $\bar{x} \pm s$ 表示。使用卡方检验或Fisher精确检验来比较良性组和恶性组之间不同CEUS特征的患病率。应用独立样本t检验比较病变TIC参数的差异。 $P < 0.05$ 被认为具有统计学意义。

2 结果

造影组及对照组病灶平均直径分别是 (5.4 ± 1.9) cm和 (5.1 ± 1.9) cm,差异无统计学意义($P > 0.05$)。在直径 < 3 cm的病变中,造影组和对照组的活检阳性率差异无统计学意义($P > 0.05$);在直径3~5cm的病变中,造影组活检阳性率略高于对照组,但差异无统计学意义($P > 0.05$);在 > 5 cm的病变中,造影组活检阳性率显著高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。两组均未出现严重并发症,对照组有1例轻微咳血,未经特殊治疗而自行好转(见表1)。

根据病理结果,造影组恶性病灶30例,良性10例;对照组恶性病灶25例,良性11例;造影组活检阳性率为90%(36/40),对照组活检阳性率为72.2%(26/36),差异有统计学意义($P < 0.05$)。造影组病灶坏死显示率为47.5%(19/40),高于对照组5.6%(2/36),差异有统计学意义($P < 0.05$)(见表2)。

表1 对照组及造影组患者病理结果构成

Tab.1 The constitution of pathological results in the control group and the contrast group

		良性(n=21例)		恶性(n=55例)	
造影组	急性肺炎	5		鳞状细胞癌	12
	肺结核	3		腺癌	11
	炎性假瘤	1		肺小细胞癌	3
	肺脓肿	1		转移性肿瘤	4
对照组	急性肺炎	4		鳞状细胞癌	10
	肺结核	4		腺癌	9
	炎性假瘤	2		肺小细胞癌	2
	肺脓肿	1		转移性肿瘤	

表2 造影组与对照组活检阳性率比较

Tab.2 The positive rate of biopsy was compared between contrast group and control group

组别	n	各病灶直径活检阳性率			活检阳性率 (n,%)	坏死显示率 (n,%)
		< 3cm	3 ~ 5cm	> 5cm		
对照组	36	100.0% (5 /5)	70% (7 /10)	66.7% (14 /21)	26(72.2)	2(5.6)
造影组	40	100.0% (6 /6)	81.2% (13 /16)	94.4% (17 /18)	36(90.0)	19(47.5)
χ^2		-	0.44	4.59	3.99	16.67
P		1.00	0.508	0.032	0.046	<0.001

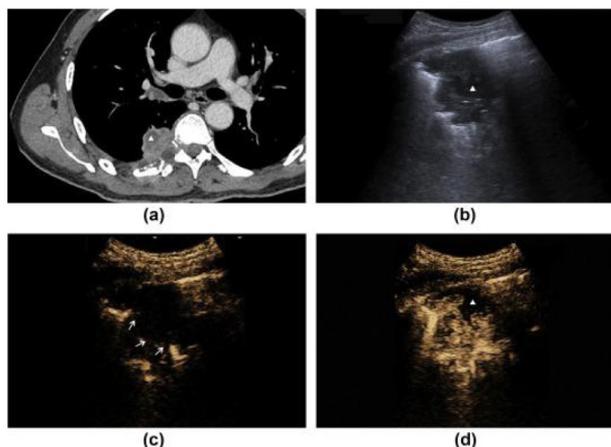
造影组病灶的 CEUS 特点: TIC 参数中急性肺炎的 TE 为 9.6s, 而其他类型病变(包括恶性和慢性炎性病变)为 14.5s, 两者差异显著(P= 0.03)(见表 3),

但恶性病变和慢性炎性病变之间的差异不显著(P= 0.37), 余下参数之间都没有显著差异。

表3 造影组 TIC 曲线中的参数对比

Tab.3 Comparison of parameters in tic curve of contrast group

	TE (s)	TP (s)	MMT (s)	EP (AU)	AUC (AU)	Slope
肺炎	9.6	18.2	94.3	16.7	1298.4	4.31
其他类型病变	14.5	19.9	68.1	12.9	1506.5	3.46
P	0.03*	0.81	0.33	0.80	0.93	0.78



(a)增强CT显示右肺下叶不均匀低密度病变,该图像中可以看到未增强的区域(三角形);(b)在常规超声上可以看到楔形的不均匀低回声病变和一些可疑的坏死区域(三角形);(c)注射造影剂后 13s,在实心部分(箭头)可见血管增强;(d)注射造影剂后 22s,病变内出现不均匀的高增强,在病变内清晰可见未增强的坏死区域(三角形)。后经病理结果证实为肺腺癌。

3 讨论

目前,增强 CT 被认为是诊断肺胸膜疾病的有效方法^[4]。然而,增强 CT 会导致高辐射暴露,且所使用的碘油造影剂与肝、肾毒性有关^[5]。与增强 CT 相比,超声不仅被证明对引导经皮肺穿刺活检具有很高的准确性,还具有其他许多优势:首先,增强 CT 只能在动脉期的某个时刻评估肺部病变的良恶性;但是,实时 CEUS 可以在注射造影剂后的一段时间内提供肺部病变的信息^[6]。其次,超声方便快捷、价格低廉、可重复性高,它可用于监测疾病的进展,并可用于检测肺部疾病的并发症,例如肺脓肿,肺炎旁积液,脓胸和胸膜纤维化^[7,8]。另一个优点是造影剂没有与碘油造影剂相似的副作用,超声造影剂是血池试剂,微泡不会通过血管内皮扩散到间质中,因此,可以更可靠地描述肿瘤血管的形成^[9]。

与肝脏类似,肺具有双重血液供应:支气管动脉系统(为支气管、肺血管、肺泡、间质组织和胸膜提供营养)以及肺动脉系统(负责气体交换)^[10]。先前的研究表明,在健康个体中,注射造影剂后1~5s之间(表明肺动脉血管的时间窗口)在右心出现增强,而左心在8~11s之间出现增强^[11]。因此,病变中<6s的早期始增时间提示肺动脉供血,而>6s的延迟始增时间则提示支气管动脉供血。可以利用这种差异来区分邻近胸膜的良恶性肺病变^[12]。前者由肺动脉系统供血,因此会显示出早期增强。相反,恶性病变从支气管动脉获取血供,因此显示晚期增强^[13]。在本研究中使用了TIC曲线分析,这种方法最大程度地减少了观察者之间差异的风险,并且由两名超声科医师对每个病变进行分析。结果表明,良性和恶性病变之间的对比增强模式(即TE,EE和PE)没有显著差异。这些可能会受到各种类型肺部肿瘤的新血管形成以及其他肺部疾病(例如慢性阻塞性肺疾病,肺纤维化,尘肺病等)的共存影响。本研究中,良性和恶性病变的TE平均值无显著差异。然而,肺炎病变中的始增时间明显短于其他类型的病变(例如恶性肿瘤或慢性炎症性病变)。恶性病变与慢性炎症性病变之间无显著差异。如上所述,肺具有双重血液供应;在CEUS期间,肺动脉系统首先增强,然后是支气管动脉系统。在肺炎病变中,肺动脉血供和对感染的充血反应会导致短暂的始增时间。相反,恶性病变是从支气管循环中获取血供,因此出现延迟增强^[14]。慢性炎症的病理过程包括坏死区的形成和慢性进行性病变中的吞噬作用,在这些情况下,源自肺动脉的血管大多受到破坏和阻塞,而血液供应仅来自支气管动脉^[15],因此,曲线类似于恶性病变。

CEUS可显示肺部病变内的坏死部位并引导经皮肺穿刺活检。在这项研究中,造影组病灶>5cm者行CEUS检查时可以明显观察到非增强区域,随后避开此区域,而对增强区域进行穿刺活检,活检阳性率明显提高($P<0.05$)。直径<3cm的小病灶,造影组和对照组均未出现假阴性,与小病灶出现坏死情况少有关。直径为3~5cm的病灶,两组间的差异没有统计学意义,但造影组活检阳性率较高。本研究中大多数肺部周围的病变较小,并且随着呼吸和心脏搏动而移动,这使得彩色多普勒超声检查很难获得血流信号,在CEUS上,病变内的坏死区域显示为非增强区域;这在引导活检时很有用,可以避免从这些区域取样。在这项研究中,CEUS对坏

死区域的显示率为47.5%,显著高于常规超声(5.6%);CEUS引导活检的成功率为90%(36/40),高于常规超声引导活检的成功率(72.2%,26/36)。CEUS可以清楚地显示坏死区域,因此可以提高活检的准确性。CEUS还可以帮助显示较大的血管,并且可以避免穿刺较大的血管,从而降低出血率。本研究中只有一名病人在活检后出现了轻微咯血,这种症状无需临床干预即可消退,且没有严重并发症,证明CEUS引导的活检是一种较为安全的方法。

这项研究有几个局限性。(1)样本量相对较小,特别是只有11.8%的病变是急性病变(9/76);(2)病变的新血管形成可能导致不同的增强模式,这在合并其他肺部疾病(例如慢性阻塞性肺病或肺纤维化)的情况下会发生。分析期间未考虑到这一点,在未来的研究中须纳入具有不同病理类型病变和不同肺合并疾病的病人,以阐明这些因素的作用;(3)心脏因素也可能影响增强模式。

总之,本研究的结果表明CEUS上的始增时间可用于区分急性肺炎病变和其他类型的肺病变。CEUS可以识别病变内的坏死区域,从而在引导活检穿刺中发挥有效的作用。CEUS可能是诊断肺部病变的有用附加技术,可用于肺肿瘤的治疗后随访。

参考文献

- [1]Chen W, Zheng R, Baade PD, et al. Cancer statistics in China, 2015 [J]. CA Cancer J Clin, 2016;66(2):115-132
- [2]唐师,李智贤.超声引导下经皮肺外周病变穿刺活检病理假阴性的影响因素分析[J].广西医科大学学报,2015;32(6):928-931
- [3]Greis C. Quantitative evaluation of microvascular blood flow by contrast enhanced ultrasound(CEUS)[J]. Clin Hemorheol Microcirc, 2011;49(1-4):137-149
- [4]朱玉秋,许晶晶.超声(CT)引导下经皮肺穿刺细胞学检查在肺肿瘤定性诊断中的应用价值[J].齐齐哈尔医学院学报,2017;38(02):197-198
- [5]陈霏,徐丽伟,邢恩芳,等.超声造影及介入在周围型肺部病变诊断中的价值[J].中国超声医学杂志,2015;31(12):1080-1082
- [6]Wang S, Yang W, Zhang H, et al. The Role of Contrast-Enhanced Ultrasound in Selection Indication and Improving Diagnosis for Transthoracic Biopsy in Peripheral Pulmonary and Mediastinal Lesions. BioMed research international 2015; 2015:231782

(下转第26页)

- [6]胡敏,洪威阳.中药分期与单纯西药治疗子宫内膜异位症痛经的效果比较[J].中华中医药学刊,2014;32(4):942-944
- [7]刘敏如,谭万信.中医妇产科学[M].2版.北京:人民卫生出版社,2011
- [8]赵永娇,马红英,蔡德光.穴位埋线及穴位注射的临床和机制研究进展[J].现代中西医结合杂志,2013;22(7):784-787
- [9]侯华伟,王进,郭华丽,等.穴位埋线疗法临床应用及机理研究[J].光明中医,2012;27(1):207-209
- [10]成臣,万贵平.血清免疫相关性炎性因子在子宫内膜异位症中表达的研究进展[J].医学综述,2014;20(5):797-799
- [11]齐之迎,尹利荣.子宫内膜异位症盆腔痛患者血清雌二醇与TNF- α 变化的研究[J].天津医药,2013;42(2):138-140
- [12]焦路阳,郭庆合,鲁广建.血清TNF- α 、IL-6与IL-8在子宫内膜异位症中的检测及意义[J].现代预防医学,2012;39(17):196-197
- [13]蒲宝婵,姜国云,方玲.原发性痛经疼痛因子及其关联性研究[J].中华中医药学刊,2014;32(6):1368-1370
- [14]王菲,宋静慧.卵巢子宫内膜异位症与子宫腺肌病中促性腺激素释放激素及其受体的表达及临床意义[J].中华临床医师杂志(电子版),2013;7(4):1431-1435

(上接第8页)

- [7]宋莉,吴超然,刘慧,等.关于华西医院肿瘤中心住院患者癌痛情况的调查分析[J].中国疼痛医学杂志,2014(9):630-634
- [8]苏宁,梁继珍,许育花,等.PD-L1蛋白在晚期肺腺癌中的表达及其与EGFR基因状态的关系[J].临床肺科杂志,2018;23(11):1985-1990
- [9]辛涛,金发光,刘伟,等.盐酸安罗替尼胶囊治疗晚期非小细胞肺癌的临床研究[J].中华肺部疾病杂志(电子版),2018;11(5):559-562
- [10] Beedie SI, Mahony C, Walker Hm, et al. Shared mechanism of teratogenicity of anti-angiogenic drug identified in the chicken embryo model[J]. SciRep 2016;6(01):30038
- [11] Xie C, Wan X, Quan H, et al. Preclinical characterization of anlotinib, a highly potent and selective vascular endothelial growth factor receptor-2 inhibitor [J].Cancer Sci, 2018;109(4):1207-1219
- [12]范丽敬,陈学军,云游,等.黎海亮.低剂量CT灌注成像对盐酸安罗替尼治疗肺癌疗效的早期评估[J].实用放射学杂志,2019;35(6):977-980
- [13]孟令新,曾琴琴,孟芹,等.安罗替尼与贝伐珠单抗分别联合紫杉醇加卡铂治疗晚期肺腺癌的临床效果[J].中国医药,2019;14(8):1164-1168
- [14] Ye W, Li Z, Tang T, et al. ERp29 downregulation enhances lung adenocarcinoma cell chemosensitivity to gemcitabine by upregulating HSP27 phosphorylation[J]. Exp Ther Med, 2019;17(1):817-823
- [15]徐伟佳,高勇,吴雪.临床药师对3例安罗替尼治疗晚期肺癌致不良反应的药学监护[J].中国药房,2019;30(19):2727-2731

(上接第17页)

- [7]黄伟俊,邱懿德,黄婷,等.超声造影在经皮肺穿刺活检肺周围型病变中的临床研究[J].中华肺部疾病杂志,2014;7(1):43-47
- [8]Averkiou M, Lampaskis M, Kyriakopoulou K, et al. Quantification of tumor microvasculature with respiratory gated contrast enhanced ultrasound for monitoring therapy[J]. Ultrasound Med Biol, 2010;36(1):68-77
- [9]YAMAMOTO N, WATANABE T, YAMADA K, et al. Efficacy and safety of ultrasound (US) guided percutaneous needle biopsy for peripheral lung or pleural lesion: Comparison with computed tomography (CT) guided needle biopsy [J]. J Thorac Dis, 2019;11(3):936-943
- [10]黄乐文,周爱云,张诚.超声造影在肺周围型病变中的应用进展[J].中华医学超声杂志(电子版),2018;03:166-169
- [11]Jung EM, Schreyer AG, Schacherer D, et al. New real-time image fusion technique for characterization of tumor vasculature and tumor perfusion of liver tumors with contrast-enhanced ultrasound, spiral CT or MRI: first results. Clin Hemorheol Microcirc, 2009;43(1-2):57-69
- [12]K. N. Jeon, K. Bae, M. J. Park, et al. "US-guided transthoracic biopsy of peripheral lung lesions: pleural contact length influences diagnostic yield," Acta Radiologica, 2014; 55(3):295-301
- [13]臧铁柱,江艳丽,付伟娟.超声造影对肺周穿刺活检诊断准确率的影响[J].深圳中西医结合杂志,2019;29(09):72-73
- [14]Gao Y, Hernandez C, Yuan HX, et al. Ultrasound molecular imaging of ovarian cancer with CA-125 targeted nanobubble contrast agents [J]. Nanomedicine, 2017;13(7):2159-2168
- [15]王雪,刘月洁,暴婧,等.超声造影对肺周非肿瘤性病变的诊断应用价值[J].中国超声医学杂志,2020;36(04):328-331