

· 临床研究 ·

SonoVue与Sonazoid在肝脏局灶性病变中的应用价值对比研究

张雨¹,袁琳¹,丁炎¹,汤群锋²,顾澄宇³,周锋盛^{1*}

¹南京医科大学附属无锡人民医院超声医学科,²影像科,³肝胆外科,江苏 无锡 214023

[摘要] 目的:探讨SonoVue和Sonazoid超声造影在肝脏局灶性病变中的应用价值。方法:回顾性分析肝脏局灶性病变患者的临床及超声造影影像学资料,分析肝脏局灶性病变的灌注模式、动脉期、门脉期、延迟期以及血管后期(Kupffer期)的超声造影增强特征。以病理检查结果为“金标准”,对两种检查方法的诊断效能进行对比分析。结果:以病理作为诊断“金标准”,SonoVue和Sonazoid超声造影诊断肝脏局灶性病变的准确率、敏感度、特异度、阳性预测值、阴性预测值分别为88.33%、90.48%、83.33%、92.68%、78.95%和93.33%、95.24%、88.89%、95.24%、88.89%。SonoVue和Sonazoid超声造影的诊断结果一致性检验Kappa值为0.73。两者诊断肝脏局灶性病变的一致性中等,其准确性无统计学意义($P=0.343$)。结论:Sonazoid和SonoVue超声造影对于肝脏局灶性病变的诊断准确性无明显统计学差异,但Sonazoid的图像质量更高,有更高的临床应用价值和广阔的应用前景。

[关键词] 超声造影;Sonazoid;SonoVue;肝脏局灶性病变

[中图分类号] R445.1

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2022)08-1159-06

doi:10.7655/NYDXBNS20220817

The comparative study on the application value of SonoVue and Sonazoid in focal liver lesions

ZHANG Yu¹, YUAN Lin¹, DING Yan¹, TANG Qunfeng², GU Chengyu³, ZHOU Fengsheng^{1*}

¹Department of Ultrasound Medicine, ²Medical Imaging Department, ³Department of Hepatobiliary Surgery, Wuxi People's Hospital Affiliated to Nanjing Medical University, Wuxi 214023, China

[Abstract] **Objective:** To explore the application value of SonoVue and Sonazoid contrast-enhanced ultrasonography in focal liver lesions. **Methods:** The clinical and contrast-enhanced ultrasound imaging data of the patients with focal liver lesions in our hospital from January 2020 to December 2021 were analyzed retrospectively. The perfusion pattern, enhancement characteristics of arterial phase, portal phase, delayed phase and late vascular phase (Kupffer phase) of the contrast medium were analysed. Taking the pathological examination results as the “gold standard”, the two examination methods were compared and analyzed. **Results:** Taking the pathological examination results as the “gold standard”, the accuracy, sensitivity, specificity, positive predictive value and negative predictive value of SonoVue and Sonazoid contrast-enhanced ultrasonography was 88.33%, 90.48%, 83.33%, 92.68%, 78.95% and 93.33%, 95.24%, 88.89%, 95.24%, 88.89% respectively. The kappa value of the consistency test between the two kinds of contrast-enhanced ultrasonography was 0.73. The consistency was at a medium level and the accuracy of SonoVue and Sonazoid contrast-enhanced ultrasonography in the diagnosis of focal liver lesions was not statistically significant ($P=0.373$). **Conclusion:** Sonazoid and SonoVue contrast-enhanced ultrasonography have no significant difference in the diagnostic accuracy of focal liver lesions, but compared with SonoVue, Sonozoid has a higher quality image, and has the ability to preliminarily judge the differentiation degree of liver tumors, and can also provide a sufficient time for the scanning of other space occupying lesions of the whole liver. Therefore, Sonazoid contrast-enhanced ultrasonography has higher clinical application value and broader application prospects.

[Key words] contrast-enhanced ultrasound; Sonazoid; SonoVue; liver focal lesions

[J Nanjing Med Univ, 2022, 42(08): 1159-1164]

[基金项目] 无锡市卫生健康委员会科研项目(Q202142)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: zhoufengsheng1978@163.com

肝脏局灶性病变(focal liver lesion, FLL)是一类包含多种肝脏良恶性占位性疾病的统称,发病隐匿,不同性质的FLL治疗方式及预后差别较大,对其进行早期诊断和定性鉴别意义重大^[1]。常规超声是临床中肝脏疾病初步诊断的重要手段之一,但对于一些局灶性病变的定性诊断价值仍有欠缺。超声造影(contrast enhanced ultrasound, CEUS)因可动态显示肝脏局灶性病变各个血管时相的强化模式,根据不同的强化特点对局灶性病变进行鉴别诊断,成为近年来定性诊断肝脏局灶性病变的主要方法之一。Sonazoid是一种新型超声微泡造影剂,与常规血池造影剂SonoVue相比,可以特异性地被肝脏网状内皮系统的Kupffer细胞吞噬,进行“Kupffer相”的特异性显像^[2],对于肝脏局灶性病变的定性诊断具有较大的价值,是当下研究的热点之一。本研究旨在对SonoVue和Sonazoid超声造影对肝脏局灶性病变中的应用进行对比研究,初步探索其在临床中的应用价值。

1 对象和方法

1.1 对象

回顾性分析2020年1月—2021年12月于南京医科大学附属无锡人民医院就诊的肝脏局灶性病变患者的临床及超声造影影像学资料。其中纳入标准为:①患者临床资料完整;②年龄为25~75岁;③常规超声检查显示至少1个直径<10 cm的未经治疗的肝脏局灶性病变(肝脏囊肿除外);④本研究经院伦理委员会批准(批准文号:KY21086),均签署知情同意书后进行SonoVue和Sonazoid超声造影检查;⑤有穿刺活检或者手术病理资料。最终纳入男33例,女12例,年龄35~59岁,平均年龄(42±8)岁,共60个肝脏局灶性病变。

1.2 方法

患者取仰卧位或左侧卧位,首先用常规超声模式对肝脏进行全面连续动态的扫查,明确肝脏局灶性病变的位置、形态、大小、边界、回声、血流信号等超声特征。仪器采用GE LOGIQ E8超声诊断仪,腹部凸阵探头C1-5,探头频率为3~5 MHz。然后选取清晰显示局灶性病变的最佳切面,调节图像深度和焦点位置,采用双幅对比模式开始超声造影检查。超声造影剂的配置严格按照说明进行配置。首先进行SonoVue超声造影检查,SonoVue超声造影检查机械指数为:0.07~0.13 MI。经肘正中静脉团注SonoVue超声造影剂2 mL,随后快速推注5 mL生理盐水进行冲管。同步启动计时器和录像功能,连续动态

对病灶进行动脉相、门脉相及延迟相的观察,观察病灶的增强模式及造影剂的强度变化,记录病灶开始增强及廓清的时间。SonoVue超声造影检查结束后,不要立即进行Sonazoid超声造影,等待30 min,期间不断进行微泡击破操作,30 min后在造影模式下观察实时图像,待图像中的SonoVue微泡完全消失后,再次进行Sonazoid超声造影检查。Sonazoid超声造影检查机械指数为:0.20~0.40 MI。经肘正中静脉团注Sonazoid超声造影剂2 mL,随后快速推注5 mL生理盐水进行冲管。同步启动计时器和录像功能,连续动态对病灶进行动脉期、门脉期、延迟期及血管后期(Kupffer期)的观察,观察病灶的增强模式及造影剂的强度变化,记录病灶开始增强及廓清的时间。

所有超声造影检查均有同一名高年资超声医生完成,并由2名从事超声造影诊断工作10年以上的高年资医生进行图像分析诊断,当两者意见不统一时请第3名从事超声造影诊断工作10年以上的高年资医生进行会诊并确定诊断。在进行超声造影前,不参考其他任何临床影像学及病理学结果。根据2012版欧洲生物医学超声学会联盟(European Federation of Societies for Ultrasound in Medicine Biology, EFSUMB)《肝脏超声造影临床应用指南》^[3],动脉期为(10~30 s),门脉期为(31~120 s),延迟期为(120 s之后)。Sonazoid超过5 min后能继续显像并持续达数小时之久,这个时间称为血管后期(Kupffer期)^[4]。重点观察超声造影后局灶性病变的灌注模式、动脉期、门脉期、延迟期以及血管后期(Kupffer期)的增强特征及造影剂的增强特征,从而做出超声诊断。

1.3 统计学方法

应用SPSS 23.0软件进行统计学分析。两组间计量资料采用 t 检验,计数资料采用 χ^2 检验。分类资料采用例数和百分数表示。以最终病理检查结果为“金标准”,分别计算SonoVue和Sonazoid超声造影检查在局灶性病变诊断中的准确率、敏感度、特异度、阳性预测值以及阴性预测值。采用Kappa检验对其一致性进行检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。Kappa > 0.75代表两者一致性较好,0.4 ≤ Kappa ≤ 0.75为两者一致性中等,Kappa < 0.4为两者一致性较差。

2 结果

2.1 肝脏局灶性病变病理

本组45个病例共计60个肝脏局灶性病变,经病理证实其中恶性病变42个,良性病变18个。恶性

病变包括肝细胞肝癌26个(高分化4个,中分化9个,低分化13个),胆管细胞癌3个,转移性肝癌13个;良性病变包括肝血管瘤8个,肝脏局灶性结节性增生4个,肝硬化结节3个,炎性假瘤2个,坏死结节1个。

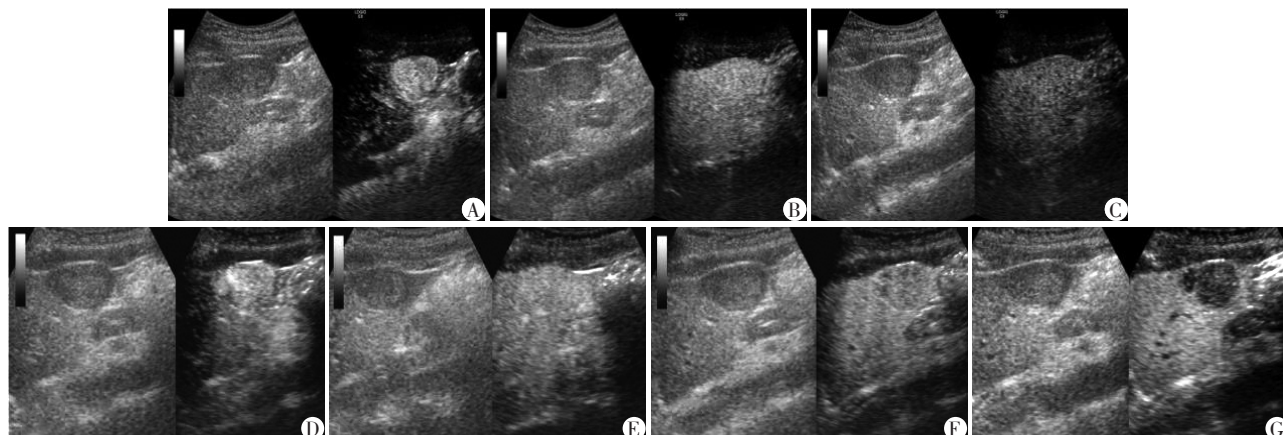
2.2 SonoVue 超声造影

SonoVue 超声造影诊断为恶性38个,均为动脉期高增强,延迟期无增强;4个误诊为良性病例造影表现为动脉期高增强,延迟期等或低增强。SonoVue 超声造影诊断为良性15个,9个表现为三期高增强,3个表现为三期等增强,3个表现为三期无增强;共3个误诊病例,其中2个误诊为恶性病例超声造影表现为动脉期高增强,门脉期高增强,延迟期等增强,1个误诊为恶性病例超声造影表现为动脉期高增强,门脉期等增强,延迟期等增强。典型病变的超声造

影情况见图1~4。

2.3 Sonozoid 超声造影

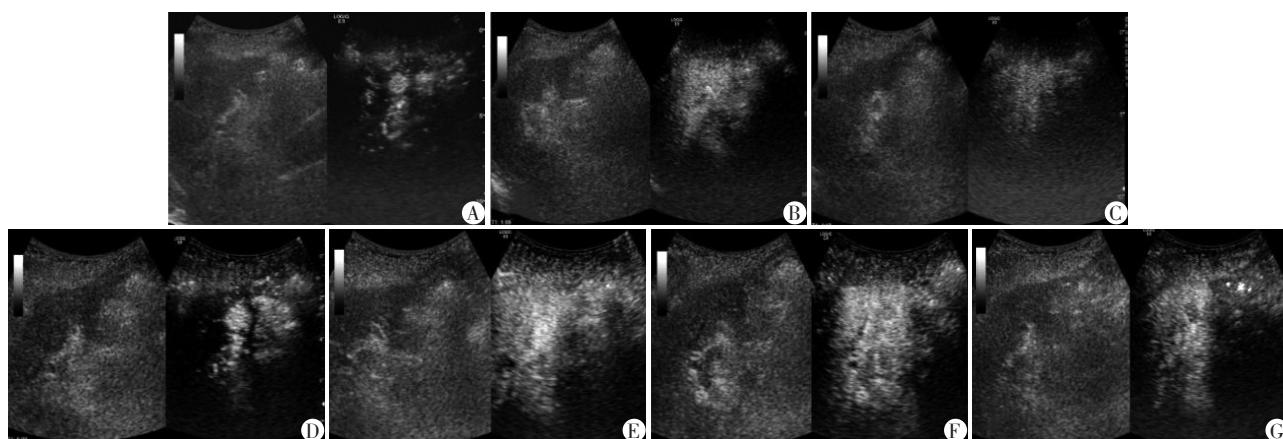
Sonozoid 超声造影诊断为恶性40个,其中38个表现为动脉期高增强,延迟期无增强,Kupffer期无增强;2个表现为动脉期高增强,延迟期稍低增强,Kupffer期稍低增强;2个误诊为良性病例造影表现为动脉期高增强,延迟期等增强,Kupffer期低增强。Sonozoid 超声造影诊断为良性16个,9个表现为四期高增强,3个表现为四期等增强,3个表现为四期无增强,1个表现为为动脉期高增强,门脉期、延迟期及Kupffer期等增强;共2个误诊为恶性病例超声造影表现为动脉期高增强,门脉期等增强,延迟期低增强,Kupffer期低增强。典型病变的超声造



A~C: SonoVue 超声造影表现为动脉期高增强,门脉期等增强,延迟期等增强;D~G: Sonazoid 超声造影表现为动脉期高增强,门脉期等增强,延迟期稍低增强,Kupffer期低增强。

图1 肝脏恶性病变 SonoVue 及 Sonazoid 超声造影表现

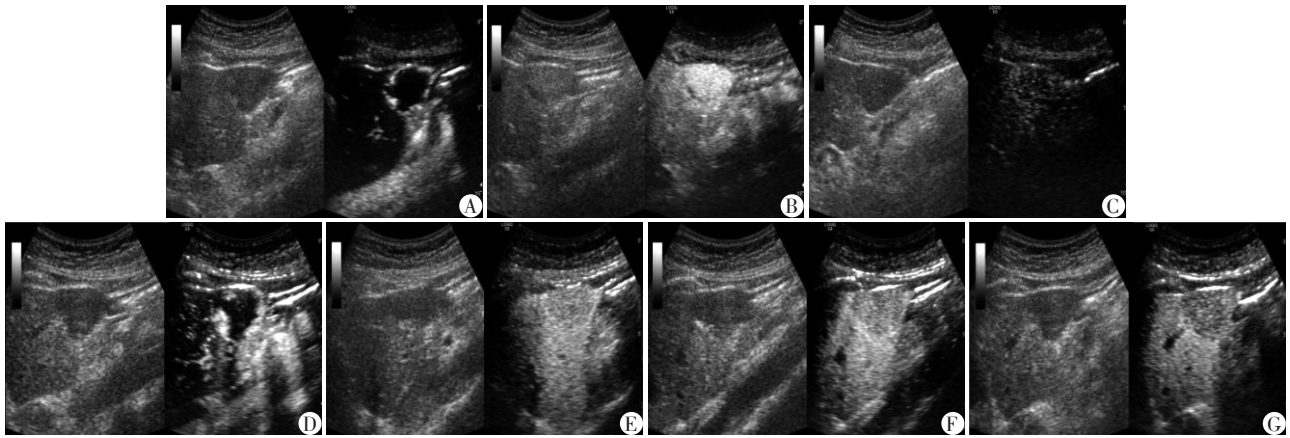
Figure 1 The contrast-enhanced ultrasonography in liver malignant lesions of SonoVue and Sonazoid



A~C: SonoVue 超声造影表现为动脉期高增强,门脉期等增强,延迟期等增强;D~G: Sonazoid 超声造影表现为动脉期高增强,门脉期等增强,延迟期等增强,Kupffer期低增强。

图2 高分化肝癌 SonoVue 及 Sonazoid 超声造影表现

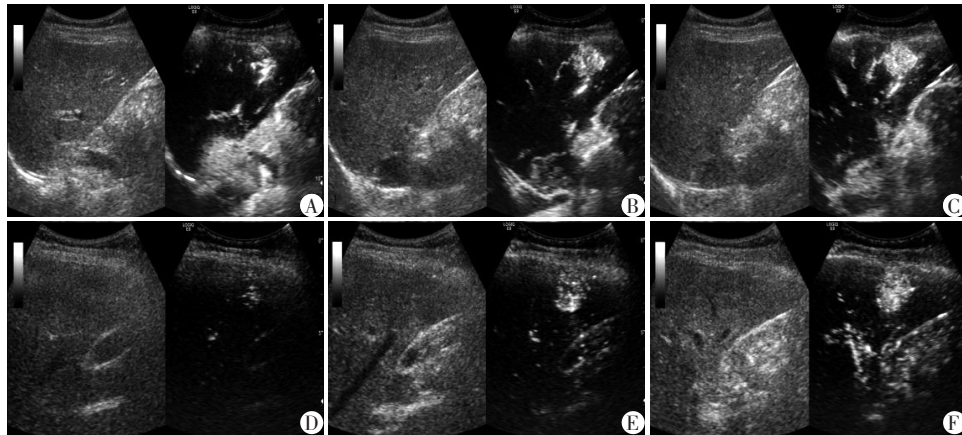
Figure 2 The contrast-enhanced ultrasonography in high differentiated liver lesions of SonoVue and Sonazoid



A~C: SonoVue 超声造影表现为动脉期周边高增强, 门脉期高增强, 延迟期等增强; D~G: Sonazoid 超声造影表现为动脉期周边高增强, 门脉期等增强, 延迟期低增强, Kupffer 低增强。

图3 肝脏血管瘤 SonoVue 及 Sonazoid 超声造影表现

Figure 3 The contrast-enhanced ultrasonography in liver hemangioma of SonoVue and Sonazoid



A~C: SonoVue 超声造影表现, 局灶性病变表现为高增强, 但是增强特点细节观察稍显欠缺; D~F: Sonazoid 超声造影表现, 可清晰观察到病变内部动脉期中心向四周轮辐状增强模式。

图4 肝脏局灶性结节性增生 SonoVue 及 Sonazoid 超声造影表现

Figure 4 The contrast-enhanced ultrasonography in liver focal nodular hyperplasia of SonoVue and Sonazoid

2.4 SonoVue 与 Sonazoid 超声造影结果比较

以病理作为诊断“金标准”, SonoVue 和 Sonazoid 超声造影诊断肝脏局灶性病变的准确率、敏感度、特异度、阳性预测值、阴性预测值分别为 88.33%、90.48%、83.33%、92.68%、78.95% 和 93.33%、95.24%、88.89%、95.24%、88.89%。SonoVue 和 Sonazoid 超声造影的一致性检验 Kappa 值为 0.73, 一致性中等。SonoVue 和 Sonazoid 超声造影诊断肝脏局灶性病变的准确性无统计学意义 ($P=0.343$)。从图像质量来看, Sonazoid 的清晰度优于 SonoVue。

3 讨论

近年来, CEUS 技术不断发展, 在肝脏局灶性病变中的诊断优势逐渐突显。CEUS 成像技术利用造

影剂产生的高强度非线性谐波信号, 极大程度地提高了病灶内部的微血管的显示率, 从而在动态显示病灶微血管灌注及增强方式的基础上对病灶的良恶性进行定性诊断^[5-8]。目前临床上最常见的超声造影剂 SonoVue (Bracco 公司, 意大利) 是一种由磷脂膜包裹 SF₆ 气体形成的血池造影剂, 平均直径为 2.5 mm, 已广泛应用于中国和欧洲。而目前在国外已广泛应用, 国内刚刚开始起步的新型微泡造影剂 Sonazoid (GE 公司, 挪威) 由全氟丁烷 (PFB) 微球组成, 并由氢化卵磷脂酰丝氨酸 (HEPS) 的单分子膜稳定, 包埋在无定形的大孔蔗糖结构中, 平均直径为 2.6 mm。不同于 SonoVue 及其他二代超声造影剂, 它除了具备 SonoVue 造影剂的血池显像特点外, 还具备“Kupffer 相”, 这与 Kupffer 细胞的吞噬作用有

关^[9]。“Kupffer相”出现于注射造影剂后的5~10 min,并持续达1~2 h,此期的增强来源于大量微泡被Kupffer细胞吞噬和/或吸附,并长时间稳定存在于Kupffer细胞内。Kupffer细胞吞噬Sonazoid已被许多研究所证实^[4,9]。注射Sonazoid微泡造影剂后,当微泡停留在肝窦内时,即可被位于肝窦壁的Kupffer细胞主动吞噬。Kupffer细胞首先伸出伪足将微泡附于其细胞表面,再逐渐将完整的微泡通过胞饮的方式吞入Kupffer细胞内,并停留30 min以上,之后逐渐的萎缩、破裂和消失。已有相关研究证明^[10],Sonazoid在肝脏病变诊断中占有一定优势。

本研究中经病理证实的恶性病变42个,SonoVue超声造影诊断为恶性38个,均为动脉期高增强,延迟期无增强;4个误诊为良性病例造影表现为动脉期高增强,延迟期低增强。Sonazoid超声造影诊断为恶性40个,其中38个表现为动脉期高增强,延迟期无增强,Kupffer期无增强,2个表现为动脉期高增强,延迟期稍低增强,Kupffer期低增强(图1);2个误诊病例为动脉期高增强,延迟期等增强,Kupffer期低增强。典型的恶性病变超声造影表现为动脉期快速高增强、早期消退及Kupffer期持续低或无增强。造影剂廓清的原因一方面是恶性病变内部有流速较高的肿瘤新生血管及动静脉瘘,一方面是恶性病变缺乏Kupffer细胞,不能摄取Sonazoid造影剂。当没有参考Kupffer期增强特点时,SonoVue诊断出恶性病变38个。余4个误诊病例因在延迟期没有明显廓清,可初步排除病灶内部存在动静脉瘘等情况,因此再结合恶性病变可在Kupffer期廓清的特点后,Sonazoid诊断为恶性病变40个。而另外2个误诊病例,因超声造影表现为Kupffer期低增强,医生诊断其为肝脏血管瘤可能大(图2)。分析其误诊原因在于,没有充分考虑Kupffer细胞在不同分化程度的原发性肝癌中分布不同这一特点。原发性肝癌分化程度越低,Kupffer细胞的分布数目越少甚至不存在,但是对于高分化肝癌,可以分布有一定数量的Kupffer细胞。因此Sonazoid超声造影的Kupffer期还可以作为判断原发性肝癌分化程度的重要参考:中低分化多表现为Kupffer灌注缺损,高分化多表现为无灌注缺损。

本研究中经病理证实的良性病变18个,SonoVue超声造影诊断为良性15个,9个表现为三期高增强,3个表现为三期等增强,3个表现为三期无增强。2个误诊病例超声造影表现为动脉期高增强,门脉期高增强,延迟期等增强。1个误诊病例超声造影

表现为动脉期高增强,门脉期等增强,延迟期等增强。Sonazoid超声造影诊断为良性16个,9个表现为四期高增强,3个表现为四期等增强,3个表现为四期无增强,1个表现为为动脉期高增强,门脉期、延迟期及Kupffer期等增强。2个误诊病例超声造影表现为动脉期高增强,门脉期等增强,延迟期稍低增强,Kupffer低增强。SonoVue 2个误诊病例经病理证实为肝脏血管瘤,1个为肝脏局灶性结节性增生。Sonazoid 2个误诊病例经病理证实为肝脏血管瘤。肝脏血管瘤典型的超声造影表现为动脉期由周边结节状增强,后逐渐向中心填充表现为高增强。但是常有一些不典型的血管瘤,在动脉期的增强后,于延迟期甚至门脉期即开始消退,较难与肝细胞肝癌相鉴别。本研究结果中,分析其误诊原因在于病灶延迟期消退较快,且Kupffer期表现为低增强(图3)。肝血管瘤Kupffer期表现为等增强、低增强或无增强均有报道^[11]。Sugimoto等^[12]的研究中,73.9%的肝血管瘤在Kupffer期无明显灌注缺损,少数病灶表现为动脉期快速整体高增强或Kupffer期出现灌注缺损。分析其原因,可能与瘤内血管丰富粗大或动静脉瘘形成有关。因此总结本研究经验,Kupffer相对于肝脏血管瘤的诊断存在不确定性,肝脏血管瘤的超声造影表现仍然要以动脉期的增强特征为主要参考,动脉期周边结节状增强并逐渐向心性填充为诊断肝脏血管瘤的重要依据。

除此之外,虽然两种超声造影剂的平均直径相差不多,但是由于其构成的不同,导致其各自在声场中的表现也不同。Sonazoid由于其小而均匀的直径尺寸,高浓度体积的密集分布,及其高柔韧稳定抗压性能,其稳定显著优于SonoVue。更适用于相对“高”机械指数条件下的造影模式。增加机械指数可以提高声束的强度,有利于充分消除背景噪声,提高成像的信噪比,可以更清晰地显示深部病灶。本研究中SonoVue的机械指数为0.07~0.13 MI,Sonazoid的机械指数为0.20~0.40 MI,在这个条件背景下,Sonazoid的图像质量和清晰度远远优于SonoVue(图4),为本研究的SonoVue误诊病例,经过Sonazoid的补充检查,由于高质量的超声图像,捕捉到了动脉期由结节中心向四周轮辐状的增强模式,诊断为肝脏局灶性结节性增生。可见Sonazoid对于图像中细微变化和特征的体现明显优于SonoVue,特别是对于动脉期增强特征的观察中,可以明显增加医生的诊断自信心,得到了诊断医生的一致好评。

综上,本研究中SonoVue和Sonazoid超声造影

诊断准确性一致性检验一致性中等,二者对于肝脏局灶性病变的诊断准确性无明显统计学差异,可能为本研究样本量尚不足,两者之间的诊断差异仍然需要进一步扩大样本量进行深入研究。综合分析比较而言,Sonazoid 超声造影具有更高质量的图像,可以增加超声医生对病灶诊断的自信心;还可以根据 Kupffer 期的增强程度,对肝脏肿瘤的分化程度进行初判,给予临床充分的诊疗提示;同时因其在肝内持续时间长的特点,还可为全肝其他占位性以及转移性病变的探查提供充足时间,为临床诊疗提供更多信息,因此笔者认为 Sonazoid 超声造影相比于 SonoVue 超声造影,具有更高的临床应用价值和更广阔的临床应用前景。

[参考文献]

- [1] CHEDID M F, KRUEL C R P, PINTO M A, et al. Hepatocellular carcinoma: Diagnosis and operative management [J]. *Arq Bras Cir Dig*, 2017, 30(4): 272-278
- [2] BARTOLOTTA T V, TAIBBI A, MIDIRI M, LAGALLA R. Contrast-enhanced ultrasound of hepatocellular carcinoma: where do we stand? [J]. *Ultrasonography* 2019, 38: 200-214
- [3] CLAUDON M, DIETRICH C F, CHOI B I, et al. Guidelines and good clinical practice recommendations for contrast-enhanced ultrasound (CEUS) in the update 2012: a WFUMB-EFSUMB initiative in cooperation with representatives of AFSUMB, AIUM, ASUM, FLAUS and ICUS [J]. *Ultrasound Med Biol*, 2013, 39(2): 187-210
- [4] KOBAYASHI K, MARUYAMA H, KIYONO S, et al. Histology-based assessment of sonazoid-enhanced ultrasonography for the diagnosis of liver metastasis [J]. *Ultrasound Med Biol*, 2017, 43(10): 2151-2158
- [5] 谭伟, 丁艳, 李霞, 等. 超声造影剂微血管灌注和 MRI 联合应用在前列腺癌 (PSA 灰区) 诊断中的价值 [J]. *现代肿瘤医学*, 2017, 25(20): 3316-3319
- [6] 栗翠英, 巩海燕, 凌立君, 等. 超声造影联合常规超声检查在乳腺病变中的诊断价值 [J]. *南京医科大学学报 (自然科学版)*, 2018, 38(12): 1797-1802
- [7] 刘薇, 巩海燕, 查海玲, 等. 超声造影与动态增强 MRI 在乳腺病灶诊断中的对比研究 [J]. *南京医科大学学报 (自然科学版)*, 2019, 39(10): 1533-1536
- [8] 丁炎, 周锋盛, 朱巧英, 等. 超声造影与 MRI 鉴别诊断乳腺钙化性病变良恶性的对比研究 [J]. *南京医科大学学报 (自然科学版)*, 2022, 42(1): 103-107
- [9] OMATA M, CHENG A L, KOKUDO N, et al. Asia-pacific clinical practice guidelines on the management of hepatocellular carcinoma: a 2019 update [J]. *Hepatol Int*, 2017, 11(4): 317-370
- [10] MASATOSHI K, KAZUOMI U, YUKIO O, et al. B-mode ultrasonography versus contrast-enhanced ultrasonography for surveillance of hepatocellular carcinoma: a prospective multicenter randomized controlled trial [J]. *Liver Cancer*, 2019(8): 271-280
- [11] CLAUDON M, DIETRICH C F, CHOI B I, et al. Guidelines and good clinical practice recommendations for contrast-enhanced ultrasound (CEUS) in the liver - update 2012: A WFUMB-EFSUMB initiative in cooperation with representatives of AFSUMB, AIUM, ASUM, FLAUS and ICUS [J]. *Ultrasound Med Biol*, 2013, 39(2): 187-210
- [12] SUGIMOTO K, MORIYASU F, SAITO K, et al. Kupffer-phase findings of hepatic hemangiomas in contrast-enhanced ultrasound with Sonazoid [J]. *Ultrasound Med Biol*, 2014, 40(6): 1089-1095

[收稿日期] 2022-04-09

(本文编辑:唐震)