

· 综述 ·



杜联芳，教授。现任上海交通大学附属第一人民医院超声医学科主任，兼任中国医学影像技术研究会器官移植超声专业委员会副主任委员、上海医学会超声分会副主任委员、腹部学组组长。《中国医学影像技术》、《中国超声医学杂志》《中华超声医学杂志（电子版）》、《临床超声医学杂志》以及《中国医学影像学杂志》等杂志编委。曾获省部级进步奖9项，并取得全国巾帼建功标兵，上海市三八红旗手的荣誉称号。共承担国家自然科学基金八项及多项上海市科委和卫生局课题。对超声造影技术的应用及机制进行了深入研究，迄今共计发表学术论文203篇，其中SCI收录38篇，获国内发明专利1项；出版全国首部临床应用的造影专著《超声造影新技术的临床实践》，为超声造影在我国的开展和大力推广做出了重要贡献。

## 超声造影在卵巢肿瘤中的应用及价值

邵春娟 综述，杜联芳 审校

上海交通大学附属第一人民医院超声科，上海 200080

【摘要】 卵巢肿瘤为女性常见肿瘤之一，因不易早期发现，对女性健康威胁很大。超声造影作为一种新兴的影像学技术，在卵巢肿瘤术前诊断中发挥着重要作用，可提高早期诊断效率。本文就超声造影在卵巢肿瘤中应用价值进行综述。

【关键词】 超声造影；卵巢肿瘤；价值

中图分类号：R445.1 文献标志码：A 文章编号：1008-617X(2015)01-0088-05

**Application and value of contrast-enhanced ultrasound in ovarian masses** SHAO Chunjuan, DU Lianfang (Department of Ultrasound, Shanghai First People's Hospital, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200080, China)  
Correspondence to: DU Lianfang E-mail: du\_lf@163.com

【Abstract】 Ovarian mass is one type of the most common female tumors. Its early detection is not easy, with great threat to women's health. As a new imaging technique, contrast-enhanced ultrasound, plays an important role in the diagnosis of ovarian tumors before surgery. It can improve the diagnostic efficiency. In this paper, the value of contrast-enhanced ultrasound in the diagnosis of ovarian masses is reviewed.

【Key words】 Contrast-enhanced ultrasound; Ovarian mass; Value

卵巢肿瘤是一类常见的妇科肿瘤，发病隐匿，组织学种类复杂繁多，加上卵巢的解剖位置较深、位置容易变化，病灶往往难以早期发现，预后较差。卵巢恶性肿瘤的5年存活率只有40%左右<sup>[1]</sup>。在美国，超过2/3的卵巢肿瘤发现时已是中晚期，成为美国妇科肿瘤中的首位死亡原因<sup>[2]</sup>。因此，卵巢肿瘤的早期诊断非常重要。二维超声检查已成为体检、门急诊和住院患者的常规检查项目，但由于卵巢肿瘤声像图复杂多变，

常呈现一种疾病多种声像图或同种声像图不同疾病的情况，给诊断带来很大困扰，常规超声检查显然不能满足对卵巢肿瘤的定性诊断。超声造影时，卵巢良恶性肿瘤的增强模式表现有明显差异<sup>[3]</sup>，可借此对卵巢肿瘤进行定性诊断。最近一项meta分析显示，超声造影在鉴别卵巢肿瘤良恶性方面准确率很高，灵敏度为93%，特异度为95%<sup>[4]</sup>。本文就超声造影在卵巢肿瘤中的应用及价值进行综述。

## 1 超声造影简述

超声造影即声学造影,是继二维超声、多普勒超声和彩色多普勒血流成像之后的第3次超声革命。广义上的超声造影包括血流灌注成像、胃肠道造影成像、子宫宫腔及输卵管造影成像三大类别。血池超声造影出现最早,应用最广,卵巢肿瘤超声造影属于此类。血池超声造影技术是通过造影剂(微泡)的使用,应用血液中造影剂微泡在声场中的非线性效应和所产生的强烈背向散射信号的原理,对有效信号进行捕捉成像,从而显著提高超声诊断的分辨力、灵敏度和特异度,提高对肿瘤内细小血管和低速血流的显示能力,还能显示良恶性肿瘤灌注模式的不同特征。

超声造影技术的发展,包括超声造影成像技术发展和造影剂发展两个方面。目前超声造影成像技术主要包括二次谐波成像技术、脉冲反相成像技术、间歇性触发成像技术、能量多普勒成像技术、实时超声造影成像技术及分子成像技术等。超声造影剂的发展主要经历了3个阶段:第1代造影剂以德国的利声显(Levovist)为代表,其外壳较厚,内包空气、二氧化碳等;第2代以意大利的声诺维(SonoVue)为代表,内含惰性气体,更稳定;第3代造影剂尚处于研发阶段,将可携带靶向药物对疾病进行精确诊断和治疗。

超声造影剂能很好地显示肿瘤内微循环的分布情况,反映肿瘤内部新生血管的丰富程度,这是超声造影评价肿瘤内血流灌注的病理基础<sup>[5]</sup>。本文要讨论的超声造影属于血池造影,目前已在肝脏、肾脏、乳腺、甲状腺、前列腺等器官中成熟应用。超声造影技术可使常规超声中所见彩色血流信号更加突出,对肿瘤内部微血管和低速血流的显示也有独特优势,在肿瘤诊断方面逐渐受到更多的关注。

## 2 超声造影在卵巢肿瘤中的应用价值

目前学者对肿瘤内血管生成基本达成如下共识:肿瘤血管生成的特点是血管密度大,但壁薄、结构不完整,故而通透性高;血管之间往往有动静脉瘘等异常通道;血管往往走行扭曲,分支杂乱。这些特点奠定了肿瘤内血流灌注的病理基础。卵巢恶性肿瘤的进行性增殖有赖于其血供网络的建立,瘤体内的微血管数目增多、形态不

规则、血流丰富且分布不均,与良性肿瘤和正常组织的血流供应差异较大,超声影像技术可据此对卵巢的良恶性肿瘤进行鉴别<sup>[6]</sup>。

### 2.1 卵巢肿瘤超声造影的声像图特征

卵巢肿瘤超声造影的声像图表现是以二维超声为基础,重点观察造影剂注入后卵巢肿瘤内部及周边血管分布情况,在声像图上主要表现为造影剂到达肿块内部及周边的多少(亮度)、分布的均匀程度、出现和消失的时机、在肿瘤内的停留时间等。

Kupesie等<sup>[7]</sup>术前对卵巢肿瘤应用超声造影,将血管形态分为4级。0级(无血管型):肿瘤周边及内部均无血流信号;1级(周围型):肿瘤周边或稍远处有血流信号;2级(穿入型):有血流信号自外向内穿入肿块;3级(混合型):周围型+穿入型。结果发现,卵巢恶性肿瘤的血管形态学分级均为2或3级,术后病理证实超声造影的诊断率为95.6%。顾蔚蓉等<sup>[8]</sup>通过从卵巢肿瘤感兴趣区(region of interest, ROI)内的血管扭曲度分级、血管数目的半定量分级、多普勒血流信号增强效果分级3个方面进行评分,发现造影后良性肿瘤内部血管呈“星点状”或短条状,血管多较光滑,血管数目无明显增多,部分轻度扭曲;恶性肿瘤及恶性肿瘤复发灶内血管呈“繁星状”“团簇状”,肿瘤周围血管呈“树枝状”“蟹足状”深入瘤内,血管走行不规则,数目明显增多,迂曲明显。国内有研究<sup>[9-10]</sup>发现卵巢良性病变的超声造影增强模式多呈较缓慢的均匀低增强,而恶性病变则多为快速的不均匀高增强。良性肿瘤大多表现为血管稀疏、分支简单、走行规则,血管分布以囊壁为主,造影剂呈环状增强,边界清楚,囊性病灶内呈灌注缺失,囊实性或实性病灶内则呈低灌注,增强多较均匀。而卵巢恶性肿瘤绝大多数呈现出以下特征:瘤体内新生血管丰富,分支紊乱,走行不规则,不仅可观察到病灶周边有丰富的血流,实性病灶还可观察到大量粗大供养血管呈“树枝状”直接穿入瘤体内部,使瘤体内造影剂增强强度高而不均匀,呈团块状,其内可见造影剂充盈缺损的液化坏死灶。国外Orden等<sup>[11]</sup>认为,造影剂微泡停留在恶性肿瘤迂曲血管网内,导致造影剂在恶性肿瘤内停留时间明显长于

良性肿瘤；而恶性肿瘤组织形成的动静脉瘘及旁路血管床可导致恶性肿瘤内造影剂灌注强于良性肿瘤。还有学者将超声造影与其他超声新技术联合用于卵巢肿瘤诊断中。胡鸣等<sup>[12]</sup>用SonoLiver 1.0造影分析软件，经过动态血管模式处理，可将病灶组织与正常组织之间的差异用不同彩色深浅显示出来，良性肿瘤主要表现为以蓝色低增强为主，恶性肿瘤表现为以红色高增强为主。还有学者用三维超声造影对卵巢肿瘤进行诊断，发现良性肿瘤多表现为圆形结构，肿瘤血管稀疏较笔直；恶性肿瘤则显示为不规则的立体结构，血管分布密集扭曲<sup>[13]</sup>。

由此可见，超声造影时卵巢良性肿瘤内造影剂分布量较少、停留时间较短，恶性肿瘤则相反。这可能与不同肿瘤内的血管分布不同有关。

## 2.2 卵巢肿瘤的时间-强度曲线分布特征

超声造影的时间-强度曲线(time-intensity curve, TIC)是利用仪器上自带软件或专门的定量工具对病变的超声造影参数进行分析而形成的，包括始增时间、达峰时间、廓清时间、增强速率、曲线下面积等参数。目前，国内外研究对卵巢良恶性肿瘤的TIC形态特征的描述尚未达成统一意见。很多学者认为卵巢良恶性肿瘤的TIC差异显著，表现为各自不同的TIC形态特点和参数差异。但也有学者持相反意见。

TIC形态方面：Testa等<sup>[14]</sup>研究认为卵巢良性肿瘤的TIC上升支陡直，下降支早快晚慢；恶性肿瘤的TIC上升支陡直，下降支慢。但王静欣等<sup>[9]</sup>对196例卵巢良恶性肿瘤进行超声造影发现，良性组TIC形态特征总体表现为“缓升缓降”型，而恶性组总体表现为“速升缓降”型。分析原因，前者可能是因为卵巢良性肿瘤血管稀疏、管腔狭窄，造影剂微泡进入缓慢，流量小，波峰平滑，同样流出速率也较缓慢；而后者则可能是由于恶性肿瘤内有丰富的新生血管，造影剂微泡能快速在病灶内高度聚集，TIC表现为上升支陡直，迅速达峰。顾蔚蓉等的研究也有相似结果<sup>[8]</sup>。还有研究认为，恶性肿瘤的超声造影TIC总体上呈现为“快进缓退”模式，而良性肿瘤则多表现为“缓进快退”模式<sup>[10]</sup>。

TIC参数方面：有学者认为，与良性病变比

较，恶性病变的始增时间、达峰时间、始增强度及峰值强度差异无统计学意义，但增强时间、增强强度及增强速率比较差异有统计学意义<sup>[15]</sup>。还有研究发现，恶性肿瘤超声造影始增时间、达峰时间、峰值强度这3个参数与良性肿块比较差异有统计学意义<sup>[16]</sup>。胡鸣等<sup>[12]</sup>和廖建梅等<sup>[17]</sup>的研究结果显示，恶性肿瘤的造影剂达峰强度显著高于良性肿瘤，而达峰时间和平均渡越时间则明显短于良性肿瘤，表明恶性肿瘤中新生血管数量多，且有大量动静脉短路，血管之间有明显分流。但也有学者得出不同结果，如刘勤等<sup>[18]</sup>认为良恶性肿瘤在始增时间、始增强度、峰值时间、峰值强度指标上差异无统计学意义。两者差异表现在以下方面：良性肿块以周边先增强为主，恶性肿块以中央先增强为主；造影后恶性肿块内造影剂信号上升斜率高、增强时间短，造影剂信号绝对强度和相对强度增加值均高于良性肿块。Marret等<sup>[19]</sup>对101例附件肿瘤术前行Levovist造影，分析TIC发现达峰时间和达峰强度在良恶性肿瘤中无统计学差异，而廓清时间和曲线下面积有较高的灵敏度和特异度。

尽管学者们对超声造影在卵巢肿瘤诊断中的作用观点不尽完全一致，但不可否认的是超声造影作为一种重要的影像学技术，已成为临床诊治的重要辅助手段，为手术方案的确定提供不可缺少的信息。

## 3 超声造影技术与其他技术在卵巢肿瘤中的联合应用

在临床和基础研究中，超声造影技术不仅可单独使用，还可与其他技术联合应用，在卵巢肿瘤诊断中发挥着更大的作用。

### 3.1 超声造影与肿瘤血清标记的联合应用

众所周知，许多血清标记与卵巢恶性肿瘤有一定的相关性，如糖类抗原125(carbohydrate antigen 125, CA125)、CA199等。CA125是常见的肿瘤标记，目前已广泛用于卵巢癌的诊断及病情监测中。有研究表明，90%以上的晚期卵巢癌CA125升高，而早期卵巢癌CA125升高<50%<sup>[20]</sup>。人附睾蛋白4(human epididymis protein 4, HE4)是1991年由Kirchhoff等在人附睾远端上皮细胞发现的一种小分子分泌性糖蛋白<sup>[21]</sup>。HE4

在卵巢癌组织中高表达,是卵巢恶性肿瘤诊断及鉴别诊断的重要指标<sup>[22]</sup>。有研究证实,HE4诊断卵巢癌准确率高<sup>[23]</sup>。不少研究资料表明<sup>[24-25]</sup>,血清CA125与HE4联合检测对卵巢恶性肿瘤的早期诊断、病情预测及提高患者5年生存率与预后具有重要意义。超声检查作为宏观技术,血清学指标属于微观指标,两者结合可提高对卵巢肿瘤的定性诊断效能<sup>[26]</sup>。但目前超声造影与卵巢肿瘤血清学指标联合应用的研究还很少,有待于进一步探讨。

### 3.2 超声造影与引导穿刺的联合应用

超声引导下穿刺活检是明确卵巢肿瘤术前诊断的一种重要方法,有创伤小、方便灵活、成本低等特点。但如果肿瘤内部有低速血流,或者有肠道内容物干扰和位置较深的情况,常规超声引导穿刺受到限制。而超声造影的优势恰恰可弥补这些不足,大大提高了穿刺活检的效率,可提高病灶穿刺的取材满意率,减少穿刺次数,从而减少术后并发症及减轻患者痛苦<sup>[27-28]</sup>。有研究者用超声造影联合穿刺活检技术,对卵巢肿瘤进行诊断,发现超声造影引导下穿刺诊断效果明显优于彩超引导下穿刺活检<sup>[29]</sup>。彩超引导下活检结合造影,有助于提高超声对卵巢良恶性肿瘤的诊断及鉴别诊断能力<sup>[30]</sup>。

### 3.3 超声造影与微血管密度的联合应用

微血管密度(microvessel density, MVD)是评价肿瘤血管生成金标准<sup>[31]</sup>。Palmer等<sup>[32]</sup>的研究显示MVD可反映肿瘤内血管生成活性,与患者生存率显著相关,认为MVD是影响卵巢癌患者预后的独立因素,血管生成程度与卵巢癌浸润及预后密切相关。牛建梅等<sup>[33]</sup>的研究显示,卵巢肿瘤超声造影的达峰强度、曲线下面积与肿瘤MVD呈正相关,认为恶性肿瘤血管生成活性增高,致MVD增高,单位时间内进入恶性肿瘤内的血流量增加,进入肿瘤血管床的总微泡数增加,因而达峰强度、曲线下面积测值大;而卵巢良性肿瘤内微血管生成量少,血流量小,表现为TIC参数测值低。由此可见,如果超声造影与MVD能很好地联合应用,将在卵巢肿瘤的术前诊断和术后评估中发挥重要作用。

## 4 展望

超声诊断是集二维超声、彩色多普勒超声、三维超声、超声造影等技术在内的综合诊断,超声造影只有密切结合其他超声技术才能发挥更大的作用,在卵巢肿瘤诊断方面也不例外。结合超声评分系统,可减少操作者的主观性,带来更客观的诊断。同时,超声造影检查可密切结合其他临床指标,如结合肿瘤标记CA125、CA199、甲胎蛋白( $\alpha$  fetoprotein, AFP)等,对发现的卵巢肿瘤进一步给予更明确的诊断。随着超声造影技术的迅速发展,又出现了很多新技术,如造影剂携带药物靶向治疗肿瘤、造影剂携带药物对疾病进行基因治疗等。这些技术一旦用于临床,必将为卵巢肿瘤患者带来福音。相信在不久的将来,超声造影不仅能在卵巢肿瘤诊断方面发挥独特优势,在治疗和预后评估方面也会占据一席之地。

## 参考文献

- [1] ARIKAN S K, KASAP B, YETIMALAR H, et al. Impact of prognostic factors on survival rates in patients with ovarian carcinoma [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2014, 15(15): 6087-6094.
- [2] SIEGEL R, MA J, ZOU Z, et al. Cancer statistics, 2014 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2014, 64(1): 9-29.
- [3] MOLINS I G, FONT J M, ALVARO J C, et al. Contrast-enhanced ultrasound in diagnosis and characterization of focal hepatic lesions [J]. *World J Radiol*, 2010, 2(12): 455-462.
- [4] MA X, ZHAO Y, ZHANG B, et al. Contrast-enhanced ultrasound for differential diagnosis of malignant and benign ovarian tumors: systematic review and meta-analysis [J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2015, 46(3): 277-283.
- [5] 杜联芳, 周洋, 李凡, 等. 超声造影判断膀胱癌浸润程度及分期 [J]. *中国医学影像技术*, 2007, 23(12): 1853-1855.
- [6] TOH C H, WU C H, TSAY P K, et al. Uterine artery embolization for symptomatic uterine leiomyoma and adenomyosis [J]. *J Formos Med Assoc*, 2003, 102(10): 701-706.
- [7] KUPESIC S, KURJAK A. Contrast-enhanced three-dimensional power Doppler sonography for differentiation of adnexal masses [J]. *Obstet Gynecol*, 2000, 96(3): 452-458.
- [8] 顾蔚蓉, 丰有吉, 张珏华. Levovist在超声鉴别诊断卵巢

- 良恶性肿瘤中的应用研究 [J]. 中华超声影像学杂志, 2003, 12(9): 534-537.
- [9] 王静欣, 杨太珠, 杨帆, 等. Sonovue超声造影诊断卵巢占位性病变的临床应用价值 [J]. 中国临床医学影像杂志, 2012, 23(9): 668-671.
- [10] 严富天, 胡辉明, 李晓莉, 等. 经阴道超声造影对卵巢肿瘤鉴别诊断的应用研究 [J]. 重庆医学, 2014, 43(33): 4481-4484.
- [11] ORDEN M R, JUKKA S J, PERTTI P K, et al. Kinetics of a US contrast agent in benign and malignant adnexal tumors [J]. Radiology, 2003, 226(2): 405-410.
- [12] 胡鸣, 洪莉, 陈璐, 等. 超声造影结合参数图像处理在诊断卵巢恶性肿瘤中的应用价值 [J]. 临床超声医学杂志, 2014, 16(12): 800-802.
- [13] XIANG H, HUANG R, CHENG J, et al. Value of three-dimensional contrast-enhanced ultrasound in the diagnosis of small adnexal masses [J]. Ultrasound Med Biol, 2013, 39 (5): 761-768.
- [14] TESTA A C, FERRANDINA G, FMSCCELLA E, et al. The use of contrasted trans-vaginal sonography in the diagnosis of gynecologic diseases: a preliminary study [J]. Ultrasound Med, 2005, 24(9): 1267-1278.
- [15] 郑齐超, 黎萍, 汪迎晖, 等. 超声造影在卵巢肿瘤良恶性鉴别诊断中的意义 [J]. 临床超声医学杂志, 2011, 13(5): 301-303.
- [16] 王军燕, 崔秋丽, 汪龙霞, 等. 超声造影在卵巢良恶性肿瘤鉴别诊断中的应用 [J]. 中华医学超声杂志(电子版), 2010, 11(7): 31-36.
- [17] 廖建梅, 杨舒萍, 陈顺姬, 等. 彩色多普勒超声引导下活检结合造影在卵巢肿瘤诊断中的应用 [J]. 辽宁医学院学报, 2014, 35(4): 57-59.
- [18] 刘勤, 陈文卫, 张玉国, 等. 应用超声造影时强曲线诊断盆腔肿块 [J]. 中国医学影像技术, 2009, 25(1): 114-117.
- [19] MARRET H, SAUGET S, GIRAUDEAU B, et al. Contrast-enhanced sonography helps in discrimination of benign from malignant adnexal masses [J]. J Ultrasound Med, 2004, 3(12): 1629-1639.
- [20] 武春梅, 李霞莲, 李玲, 等. 联合检测肿瘤标志物在卵巢肿瘤诊断中的应用 [J]. 国际检验医学杂志, 2014, 35(6): 72.
- [21] KIRCHHOFF C, HABBEN I, IVELL R, et al. A major human epididymis-specific cDNA encodes a protein with sequence homology to extracellular proteinase inhibitors [J]. Biol Reprod, 1991, 45(2): 350.
- [22] 杜春芳, 赵霞, 贾薇, 等. 卵巢癌早期诊断血清学标记物研究新进展 [J]. 现代肿瘤医学, 2013, 21(12): 2866.
- [23] 张月萍. 人附睾蛋白4诊断卵巢癌的临床应用 [J]. 中国实验诊断学, 2013, 17(1): 115.
- [24] MOORE R G, MCMEEKIN D S, BROWN A K, et al. A novel multiple marker bioassay utilizing HE4 and CA125 for the prediction of ovarian cancer in patients with a pelvic mass [J]. Gynecol Oncol, 2009, 112(1): 40.
- [25] MACUKS R, BAIDEKALNA I, DONINA S. An ovarian cancer malignancy risk index composed of HE4, CA125, ultrasonographic score and menopausal status: use in differentiation of ovarian cancers and benign lesions [J]. Tumour Biol, 2012, 33(5): 1811.
- [26] 高曦, 农柄香. 超声联合血清CA125检测在卵巢恶性肿瘤诊断中的价值 [J]. 功能与分子医学影像学(电子版), 2013, 10(3): 14-16.
- [27] 陈海涛, 杨森, 罗晓茂, 等. 超声造影引导下穿刺活检在卵巢肿瘤诊断中的应用 [J]. 昆明医科大学学报, 2012, 33(12): 138-141.
- [28] 张吉臻, 申锴, 胡兵. 超声联合微泡造影剂辅助分子胞内输送的生物学及物理学机制研究进展 [J]. 中华医学超声杂志(电子版), 2011, 8(3): 85-87.
- [29] 冯洁, 王艳丽, 杨桃云, 等. 超声造影与阴道彩色超声引导下穿刺活检诊断卵巢肿瘤的价值 [J]. 临床合理用药杂志, 2014, 7(28): 17-18.
- [30] 李斯琴. 彩色多普勒超声引导下活检结合造影在卵巢肿瘤诊断中的应用价值 [J]. 临床和实验医学杂志, 2014, 13(5): 389-392.
- [31] KRUSKAL J B. Can optical imaging assist in characterization of the onset of angiogenesis in developing hepatic metastases in mice livers? [J]. Radiology, 243(2): 307-308.
- [32] PALMER J E, SANT CASSIA L J, IRWIN C J, et al. Prognostic value of measurements of angiogenesis in serous carcinoma of the ovary [J]. Int J Gynecol Pathol, 2007, 26(4): 395-403.
- [33] 牛建梅, 张娟, 孙立群, 等. 卵巢肿瘤超声造影定量参数与微血管密度的相关性研究 [J]. 临床超声医学杂志, 2013, 15(6): 384-387.

(收稿日期: 2016-02-15)