



· 论 著 ·

# Sonazoid及SonoVue超声造影下肝局灶性病变的灌注模式探讨及与增强MRI的比较研究

韩 红<sup>1,2</sup>, 丁 红<sup>1</sup>, 黄备建<sup>1</sup>, 毛丽娟<sup>1</sup>, 方 超<sup>3</sup>, 王文平<sup>1</sup>

1. 复旦大学附属中山医院超声科, 上海 200032 ;

2. 上海市影像医学研究所, 上海 200032 ;

3. 上海市徐汇区中心医院超声科, 上海 200031

[摘要] 目的: 评价在示卓安 (Sonazoid) 及声诺维 (SonoVue) 两种不同超声造影剂下肝局灶性病变灌注模式异同, 并与增强磁共振成像 (magnetic resonance imaging, MRI) 进行比较。方法: 25例肝局灶性占位患者, 随机接受SonoVue或Sonazoid超声造影, 患者均进行增强MRI检查。观察肝内良恶性病灶在不同增强检查方式、不同超声造影剂下灌注模式的异同。结果: 25例肝局灶性占位中恶性肿瘤11例, 良性肿瘤14例。超声造影与增强MRI在评价肝局灶性占位的动脉期增强与延迟期廓清上差异无统计学意义 ( $P=1.00$ ,  $P=0.50$ )。2例恶性病灶, 超声造影显示延迟期廓清, 但增强MRI显示延迟期为等信号及环形增强。与SonoVue超声造影相比, Sonazoid超声造影时肝实质延迟期造影剂浓度高, 观察病灶廓清时间更充分。结论: 应用SonoVue或Sonazoid超声造影和增强MRI均可用于肝内局灶性占位的诊断与鉴别, 恶性病灶多表现为“动脉期增强、延迟期廓清”的血流动力学特点。在少部分患者中, 超声造影、增强MRI两种影像学检查方法在延迟期存在差异。两者互相补充, 可进一步提高肝内占位性病变的诊断准确性。

[关键词] 肝占位; 超声造影; 磁共振成像

DOI: 10.19732/j.cnki.2096-6210.2020.06.007

中图分类号: R735.7; R445.1; R445.2 文献标志码: A 文章编号: 2096-6210(2020)06-0559-06

**Contrast-enhanced ultrasound perfusion patterns of hepatic lesions using Sonazoid or SonoVue as contrast agents and comparative study with enhanced MRI** HAN Hong<sup>1,2</sup>, DING Hong<sup>1</sup>, HUANG Beijian<sup>1</sup>, MAO Lijuan<sup>1</sup>, FANG Chao<sup>3</sup>, WANG Wenping<sup>1</sup> (1. Department of Ultrasound, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China; 2. Institute of Medical Imaging, Shanghai 200032, China; 3. Department of Ultrasound, The Central Hospital of Xuhui District, Shanghai 200031, China)

Correspondence to: WANG Wenping E-mail: wang.wenping@zs-hospital.sh.cn

[Abstract] **Objective:** To evaluate the similarities and differences in perfusion patterns of focal liver lesions when Sonazoid or SonoVue was used as contrast agents during contrast-enhanced ultrasound, and to further compare the similarities and differences between contrast-enhanced ultrasound and enhanced magnetic resonance imaging (MRI). **Methods:** Twenty-five patients with hepatic tumors were all examined with contrast-enhanced ultrasound and enhanced MRI. The contrast agent was randomly used with SonoVue or Sonazoid. The difference of perfusion pattern between benign and malignant intrahepatic lesions in different enhanced examinations and different contrast agents were analyzed. **Results:** Among the 25 cases, there were 11 cases of malignant tumor and 14 cases of benign tumor. There was no significant difference between contrast-enhanced ultrasound and enhanced MRI in evaluating the arterial phase enhancement and contrast agent clearance in the delayed phase in hepatic tumors,  $P=1.00$  and  $P=0.50$  respectively. In 2 cases of malignant lesions, contrast-enhanced ultrasound showed contrast agent clearance in delayed phase, but enhanced MRI showed equal signal intensity and circular enhancement in the delayed phase. Compared with SonoVue, the use of Sonazoid as contrast agent showed a higher echogenicity of the liver parenchyma and more pronounced clearance of the liver lesions in the delayed phase. **Conclusion:** Both contrast-enhanced ultrasound applying SonoVue or Sonazoid as contrast agents and enhanced MRI

基金项目: 上海市自然科学基金 (19ZR1450700)

通信作者: 王文平 E-mail: wang.wenping@zs-hospital.sh.cn

can be used for the differential diagnosis of liver lesions, and malignant lesions mostly show hemodynamic characteristics of “arterial phase enhancement and delayed phase clearance”. In a few cases, there may be differences in the portal and delayed phases between the two imaging methods. Contrast-enhanced ultrasound and enhanced MRI can be used as complementary examinations, and their combined application can further improve the diagnostic accuracy of hepatic tumors.

[ **Key words** ] Liver lesion; Contrast-enhanced ultrasound; Magnetic resonance imaging

早期发现、准确诊断肝内局灶性病变,尤其是恶性病变,对临床选择合适的治疗措施及判断预后具有重要的临床意义<sup>[1]</sup>。常规超声检查是初步诊断肝局灶性病变的重要手段,但由于不能显示病变的血流灌注特征,定性诊断往往需要进一步的影像学检查<sup>[2]</sup>。

超声造影可动态显示肝内占位性病变各血管时相病灶的强化模式,根据各个时相病灶的增强特点可进行肝脏局灶性占位的鉴别诊断,提高诊断的灵敏度和特异度<sup>[3]</sup>。目前临床广泛应用的是第二代超声造影剂声诺维(SonoVue),它能明显增强超声背向散射,增强血液的回声信号。2019年,新型超声造影剂示卓安(Sonazoid)在中国已上市并应用。与SonoVue比较,Sonazoid微泡的特点是可被肝脏单核巨噬细胞系统Kupffer细胞所摄取,超声造影时在延迟相后有一个血管后阶段,即Kupper期<sup>[4]</sup>。

增强磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)在肝局灶性占位的诊断上被认为是影像学的“金标准”,其在预定的不同血管时相采集对比增强图像对肝内占位性病变进行鉴别诊断,已成为比较完善的检查方法<sup>[5]</sup>。增强MRI多以钆喷替酸葡甲胺(Gd-DTPA)为造影剂,造影剂可从血池中进入细胞外间隙,而超声造影剂是只停留血管内的含气微泡,这使超声造影的增强模式与增强MRI既有类似之处,又不完全相同。

目前对超声造影及增强MRI诊断肝局灶性占位的研究较多集中在评价其诊断价值及可靠性方面,对不同造影剂及不同影像学检查方式方面少见探讨<sup>[6-7]</sup>。本研究旨在通过一组随机对照的前瞻性临床研究,对应用Sonazoid或SonoVue不同造影剂下超声造影与增强MRI鉴别诊断肝局灶性占位的异同进行初步探讨。

## 1 资料和方法

### 1.1 研究对象

选择2014年9—12月于复旦大学附属中山医院行肝脏肿瘤超声检查并同意进一步行超声造影检查的患者入组。纳入标准:①年龄为20~80岁;②常规超声检查显示有至少1个直径<10 cm的未经治疗的肝局灶性占位(排除囊肿)。③在过去1个月内已行增强MRI检查或计划在入组研究当月内进行增强MRI检查的患者。排除标准:①患者存在严重心肺疾病或急性致死性临床疾病(即预期生存期不超过6个月)。②既往接受过Sonazoid或过去30 d接受过SonoVue超声造影。③受试者已接受或即将接受全身性或局部性化疗或放疗。④有蛋类或蛋制品过敏史(表现为全身皮疹、呼吸困难、口腔或喉部肿胀、低血压或休克等)。本研究经复旦大学附属中山医院伦理委员会审核同意,受试者均签署知情同意书。最终入组患者25例,其中男性17例,女性8例,平均年龄(49.3±12.5)岁。

### 1.2 仪器与方法

(1)超声造影:超声诊断仪器为荷兰Philips公司的iU 22超声诊断仪(C5-1凸阵探头),配备实时超声造影成像软件。患者检查前空腹,通过刮随机卡受试者被随机分配接受Sonazoid或SonoVue给药。Sonazoid推注剂量为0.12 μL/kg; SonoVue的给药剂量为2.4 mL。均经肘部浅静脉团注,随后迅速推注5 mL 0.9% NaCl溶液冲管。取仰卧位或左侧卧位,先行常规超声观察肝内病灶,肝内病灶如为多发,选直径最大的病灶进行观察。选取病灶显示最佳的切面,切换至超声造影双幅对比模式,静脉团注造影剂,同时启动计时器和录像功能,连续动态观察病灶的增强模式及造影剂强度变化,记录病灶开始增强及廓

清时间。在注射造影剂5~10 min后,即血管后阶段(Kupffer相期)再次对肝脏及病灶进行扫查录像。

(2)增强MRI:检查仪器为美国GE公司的1.5 T Singa Excite超导型MRI扫描仪,体部相控阵线圈。常规行MRI平扫,包括T1WI、脂肪抑制T2WI序列。平扫结束后行动态增强扫描,经以团注方式经肘静脉注射造影剂Gd-DTPA 0.2 mmol/kg,注射速率为3 mL/s,以注射20~25 s作为动脉期、70~90 s为门脉期、120~180 s为延迟期。

### 1.3 图像分析

常规超声主要观察病灶的位置、大小、形态、边界、回声水平及均匀性等一般情况。超声造影图像由2名具有10年以上肝脏超声造影诊断经验的医师在双盲情况下进行分析。根据2012版欧洲生物医学超声学会联盟(European Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biology, EFSUMB)《肝脏超声造影临床应用指南》分为动脉期(10~30 s)、门脉期(31~120 s)和延迟期(121 s至微泡消失)<sup>[8]</sup>。重点观察病灶的灌注模式、动脉期及门脉期增强特征、延迟期是否廓清,从而作出超声诊断。MRI图像由2名高年资放射科医师采用双盲法观察,观察病灶的位置、信号特点、内部血流、血管受累情况、各期病灶灌注模式。医师意见不一致时经讨论达成统一意见。

### 1.4 统计学处理

采用SPSS 20.0软件进行统计学分析,本研究为自身配对设计的前瞻性研究,率的比较用 $\chi^2$ 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 患者一般情况

共25例患者入组(25个肝局灶性病灶),病灶大小11~73 mm,其中左叶病灶8个,右叶病灶16个,尾状叶病灶1个。25例病灶中肝恶性肿瘤11例,包括肝细胞肝癌10例,转移性肝癌1例;肝良性肿瘤14例,包括肝血管瘤6例,肝局灶结

节增生5例,炎性假瘤2例,硬化结节1例。10例肝细胞肝癌患者乙肝检测均为阳性;14例肝良性肿瘤中除1例硬化结节为乙肝病毒阳性外,其他实验室检查均正常;1例转移性肝癌患者后证实为结肠癌患者。全部患者中恶性病灶均有手术或穿刺标本病理学检查结果,良性患者包括增强MRI检查及12个月以上的随访结果证实为良性。

### 2.2 超声造影与增强MRI灌注模式比较

25例肝局灶性占位均行增强MRI检查,超声造影与增强MRI动脉期增强一致的患者有24例,占比96%(24/25);延迟期廓清一致的患者23例,占比92%(23/25),超声造影与增强MRI在评价肝局灶性占位的动脉期增强与延迟期廓清上差异无统计学意义( $P=1.00$ ,  $P=0.50$ ,表1、2)。

表1 超声造影及增强MRI评价肝局灶性占位动脉期病灶增强情况 (n)

项目	超声造影	
	增强	不增强
MRI		
增强	22	0
不增强	1	2

注: $\chi^2$ 检验,  $P=1.00$ 。

表2 超声造影及增强MRI评价肝局灶性占位延迟期病灶造影剂廓清情况 (n)

项目	超声造影	
	廓清	不廓清
MRI		
廓清	9	0
不廓清	2	14

注: $\chi^2$ 检验,  $P=0.50$ 。

11例肝恶性肿瘤中,9例病灶超声造影及MRI均显示造影剂延迟期廓清;另2例恶性肿瘤超声造影显示延迟期廓清,但增强MRI显示延迟期为等信号及延迟期环形增强,病灶大小分别为12、23 mm,使用的超声造影剂分别是1例SonoVue及1例Sonazoid(图1)。

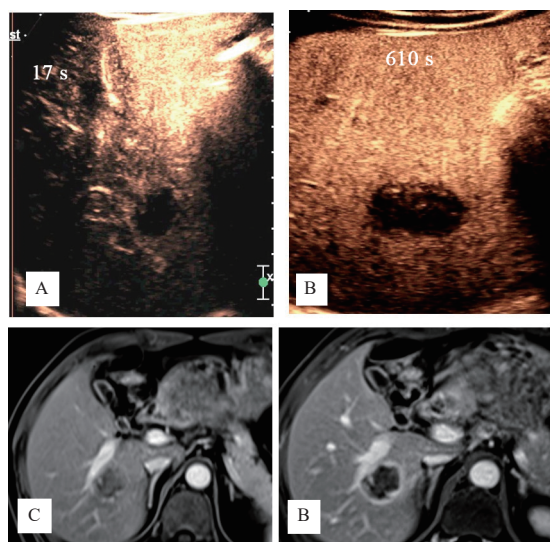


图1 肝细胞肝癌Sonazoid超声造影及增强MRI图像

A: 注入造影剂17 s (动脉期) 病灶周边轻微增强 (短箭头所示); B: 延迟期 (610 s) 显示肝内实质造影剂回声强度仍较高, 肝内病灶呈低回声, 表现为造影剂廓清 (短箭头所示); C: 同一患者, 增强MRI上动脉期显示肝内病灶周边轻微增强 (长箭头所示); D: 增强MRI延迟期显示该病灶周边持续环状增强 (长箭头所示)。

14例良性病灶中, 除1例肝炎性假瘤病灶超声造影为始终不增强外, 其余病灶超声造影及MRI增强均表现延迟期等回声或高回声, 未见廓清, 该例炎性假瘤病灶MRI增强图像上还可见病灶延迟期分隔强化。

### 2.3 Sonazoid超声造影与SonoVue超声造影灌注模式比较

25例肝局灶性病变, 进行SonoVue超声造影14例, Sonazoid超声造影11例。肝良恶性肿瘤Sonazoid超声造影与SonoVue超声造影灌注模式基本一致。Sonazoid超声造影11例病灶中, 恶性5例, 均为动脉期增强及延迟期廓清; 良性6例, 均为动脉期增强, 延迟期不廓清。SonoVue超声造影14例病灶, 恶性6例, 均为延迟期廓清, 1例病灶动脉期为同步增强; 良性病灶8例, 延迟期均未见廓清, 但1例肝炎性假瘤病灶动脉期亦未见明显增强。

应用两种不同超声造影剂研究发现, 与SonoVue超声造影比较, Sonazoid超声造影时延迟期肝实质造影剂浓度高, 可持续10 min以上, 观察肝内病灶时间更充分, 特别有利于良性病灶和转移性病灶的观察; 对延迟期廓清病灶, 也可

以增加病灶显示的显著性 (图2)。

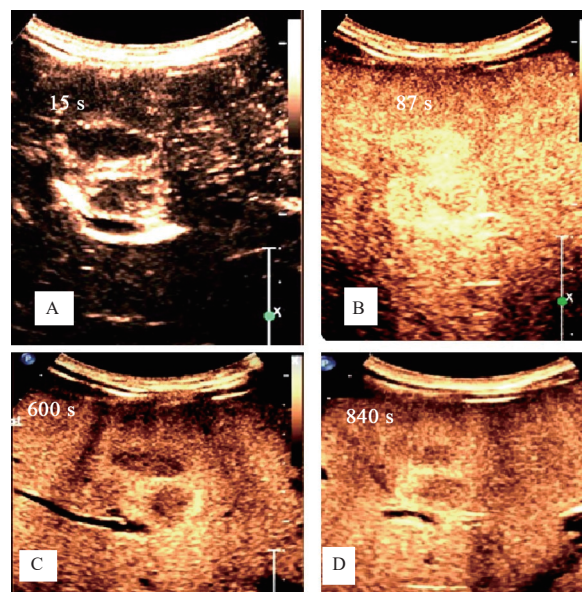


图2 肝血管瘤Sonazoid超声造影图像

A: 注入造影剂15 s (动脉期) 肝左内叶病灶周边开始增强, 渐渐向内填充 (短箭头所示); B: 注入造影剂87 s (门脉期), 病灶内造影剂基本填充完全, 呈高回声 (短箭头所示); C、D: 注入造影剂600及840 s时 (延迟期) 肝实质内仍见造影剂, 呈均匀高回声, 肝内病灶仍可见, 为稍高回声 (长箭头所示)。

## 3 讨论

本研究中, 超声造影与增强MRI在评价肝局灶性占位时, 病灶动脉期增强与延迟期廓清的灌注模式基本一致。但2例恶性病灶, 超声造影显示延迟期造影剂廓清, 增强MRI显示延迟期为等信号及延迟期环形增强。对于肝恶性病灶而言, 增强检查时造影剂早期廓清的原因一方面是恶性肿瘤内有流速较高的肿瘤新生血管及动静脉瘘, 另一方面是恶性肿瘤缺乏Kupffer细胞, 不能摄取造影剂。超声造影与增强MRI两种检查方式下, 廓清表现不一致的原因主要是超声造影剂为血池性造影剂, 微气泡直径大, 不能扩散到细胞间隙。增强MRI所用造影剂均为原子或小分子微粒, 直径相对较小, 能透过血管内皮渗入细胞间隙, 从而使病灶的廓清表现变得不明确或表现为延迟增强<sup>[9]</sup>。既往研究<sup>[10-11]</sup>观察到, 在肝恶性肿瘤诊断中, 增强MRI延迟期病灶增强范围扩大的现象主要发生在胆管细胞癌, 这是因为胆管细胞癌中纤维基质丰富, MRI造影剂在瘤体内弥

散和廓清速度较缓慢，导致超声造影与增强MRI出现延迟期增强差异。但本研究中2例肝细胞肝癌及1例肝炎性假瘤患者，也观察到增强MRI延迟期周边或分隔增强，与超声造影延迟期病灶不增强表现不一致，考虑还是与超声及MRI造影剂在组织内的分布特征不同及肿瘤自身结构特点有关。1例肝细胞肝癌患者增强MRI动脉期未见增强，超声造影观察到病灶动脉期增强，分析原因可能为超声造影是全程动态观察病灶，对捕捉恶性病变动脉期高增强更具优势，而增强MRI动脉扫描期可能并未与病灶动脉期重叠，或肿瘤内部血管狭窄栓塞，影响MRI造影剂的渗透速度。

本研究中，超声造影时通过刮随机卡的方式随机应用SonoVue及Sonazoid，两种造影剂下，肝内病灶表现的灌注模式类型均符合肝良恶性肿瘤的灌注模式特征，表现为恶性病灶延迟期造影剂廓清，而良性病灶造影剂不廓清。研究发现，与SonoVue相比，Sonazoid优势在于具有Kupffer相（即血管后期影像），起始于注射造影剂后5~10 min，显影时间可持续1~2 h。因此，相对而言，Sonazoid造影时延迟期肝实质内造影剂廓清非常缓慢，对于廓清的病灶可以增加其显示的显著性，增加医师的诊断信心；此外，对于1例肝内多发转移病灶，充足时间的血管后期相更有利于计算病灶数目。Sonazoid超声造影延迟期肝实质廓清慢其原理与超顺磁性氧化铁（superparamagnetic iron oxid, SPIO）MRI造影剂相似，Sonazoid微泡可被肝脏单核巨噬细胞系统Kupffer细胞所摄取<sup>[12]</sup>。国外有研究<sup>[13]</sup>比较了Sonazoid超声造影的血管后期相与增强MRI的肝胆特异期，认为增强MRI对肝内局灶性占位的显示清楚程度优于Sonazoid超声造影。但在本研究中，无论是SonoVue超声造影或Sonazoid超声造影，均清晰显示肝内病灶，与增强MRI无明显差别，分析原因是与MRI检查相比，超声检查的不利之处是受肥胖、胃肠道气体干扰明显，而本研究组中肝内病灶均大于10 mm，病灶位置适宜，检查前患者空腹，超声透声窗较好。

综上所述，SonoVue或Sonazoid超声造影以及增强MRI均可用于肝内局灶性占位的诊断与鉴

别，恶性病灶多表现为“动脉期增强、延迟期廓清”的血流动力学特点。部分患者超声造影与增强MRI这两种影像学检查方法延迟期存在差异，两种检查方法互相补充，可进一步提高肝内占位性病变的诊断准确率。

本研究的局限之处在于，作为多中心研究之一，采用随机卡随机进行SonoVue或Sonazoid超声造影，患者数仍较少；另外，在病理学上未进行关于纤维组织成分占比等更精细的分析。在今后需要进一步补充患者，进行更加细致的分类，对肝内占位性病变在不同造影剂、不同检查方法下如廓清时间等差别进行更具体、深入的研究。

#### [参 考 文 献]

- [1] ICHIKAWA T, SANO K, MORISAKA H. Diagnosis of pathologically early HCC with EOB-MRI: experiences and current consensus [J]. *Liver Cancer*, 2014, 3(2): 97-107.
- [2] 徐亚丹, 沈海云, 毛 枫, 等. 超声造影在肝上皮样血管内皮瘤与原发肝癌鉴别诊断中的研究 [J]. *肿瘤影像学*, 2018, 27(4): 274-278.
- [3] 彭诗云, 丁 红, 付甜甜, 等. 基于S-G滤波理论的超声造影定量分析技术评估肝肿瘤血流动力学的方法学研究 [J]. *中国超声医学杂志*, 2017, 33(10): 904-906.
- [4] CHOU Y H, LIANG J D, WANG S Y, et al. Safety of perfluorobutane (sonazoid) in characterizing focal liver lesions [J]. *J Med Ultrasound*, 2019, 27(2): 81-85.
- [5] RYBCZYNSKA D, PIENKOWSKA J, FRYDRYCHOWSKI A, et al. Understanding the role of gadoteric acid in MRI [J]. *Curr Med Imaging*, 2020, 16(5): 572-577.
- [6] 刘 佳, 李毓红, 尹庭辉, 等. 肝脏超声造影、增强CT及增强MRI检查肝脏局灶性病变的安全性及耐受性比较 [J]. *器官移植*, 2016, 7(3): 219-221.
- [7] YIM J H, KIM Y K, MIN J H, et al. Diagnosis of recurrent HCC: intraindividual comparison of gadoteric acid MRI and extracellular contrast-enhanced MRI [J]. *Abdom Radiol (NY)*, 2019, 44(7): 2366-2376.
- [8] 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.
- [9] KIM T K, NOH S Y, WILSON S R, et al. Contrast-enhanced ultrasound (CEUS) liver imaging reporting and data system (LI-RADS) 2017 - a review of important differences compared to the CT/MRI system [J]. *Clin Mol Hepatol*, 2017, 23(4): 280-289.
- [10] YOU M W, YUN S J. Differentiating between hepatocellular carcinoma and intrahepatic cholangiocarcinoma using contrast-

- enhanced MRI features: a systematic review and Meta-analysis [J]. Clin Radiol, 2019, 74(5): 406.e9-406.e18.
- [11] 解丽梅, 广 畅, 唐少珊, 等. 肝内胆管细胞癌超声造影与增强MRI表现对比分析 [J]. 临床超声医学杂志, 2010, 12(10): 673-675.
- [12] MARUYAMA H, SEKIMOTO T, YOKOSUKA O. Role of contrast-enhanced ultrasonography with Sonazoid for hepatocellular carcinoma: evidence from a 10-year experience [J]. J Gastroenterol, 2016, 51(5): 421-433.
- [13] YANG W Y, PARK H S, KIM Y J, et al. Visibility of focal liver lesions: Comparison between kupffer phase of CEUS with sonazoid and hepatobiliary phase of gadoteric acid-enhanced MRI [J]. J Clin Ultrasound, 2017, 45(9): 542-550.
- (收稿日期: 2020-08-31 修回日期: 2020-10-28)

## 《中国癌症杂志》2021年征订启事

《中国癌症杂志》是由中华人民共和国国家教育部主管、复旦大学附属肿瘤医院主办的全国性肿瘤学术期刊, 读者对象为从事肿瘤基础、临床防治研究的中高级工作者。主要报道内容: 国内外研究前沿的快速报道、专家述评、肿瘤临床研究、基础研究、文献综述、学术讨论、临床病理讨论、病例报道、讲座和简讯等。《中国癌症杂志》已入选中文核心期刊、中国科技核心期刊及全国肿瘤类核心期刊, 并为中国科技论文统计源期刊, 先后被“中国期刊网”、“万方数据——数字化期刊群”和“解放军医学图书馆数据库(CMCC)”等收录。

《中国癌症杂志》为月刊, A4开本, 80页, 铜版纸(随文彩图)印刷, 每月30日出版, 单价15元, 全年180元。国际标准连续出版物号1007-3639, 国内统一连续出版物号CN 31-1727/R, 邮发代号4-575, 读者可在当地邮政局订阅。

主 编: 沈镇宙

联系地址: 上海市东安路270号复旦大学附属肿瘤医院内

《中国癌症杂志》编辑部

邮 编: 200032

电 话: (021)64188274; (021)64175590转83574

网 址: www.china-oncology.com

电子邮件: zgazzz@china-oncology.com

《中国癌症杂志》编辑部