



· 论 著 ·

Sonazoid超声造影全过程引导在肝脏占位性病变穿刺活检中的应用研究

缪伎玄¹, 邹大中¹, 赵 可², 茅卫东³, 张芳霞¹

1. 江阴市人民医院超声科, 江苏 江阴 214400 ;

2. 江阴市人民医院病理科, 江苏 江阴 214400 ;

3. 江阴市人民医院肿瘤科, 江苏 江阴 214400

[摘要] 目的: 通过比较常规超声引导和全氟丁烷微球超声造影 (Sonazoid-contrast-enhanced ultrasound, S-CEUS) 引导的肝脏占位性病变组织病理学诊断结果, 评估S-CEUS引导在肝脏占位性病变穿刺活检中的价值。方法: 选取2021年1—6月江阴市人民医院治疗的肝脏占位性病变患者65例, 病灶65个。其中35个病灶在超声引导下进行穿刺活检, 其余30个病灶在S-CEUS引导下进行穿刺活检, 通过两组患者的病理学检查结果比较取材成功率。采用独立样本 t 检验及 χ^2 检验, 分析组间分类变量的差异。结果: S-CEUS引导下的取材成功率明显高于超声引导 (93.3% vs 74.3%, $P < 0.05$)。当对直径 < 3.0 cm的病灶进行穿刺活检时, S-CEUS引导下的取材成功率也显著高于超声引导 (94.1% vs 61.1%, $P < 0.05$)。与超声引导相比, S-CEUS引导的单次取材成功率更高 (79.0% vs 56.0%, $P < 0.05$)。结论: 使用S-CEUS全过程引导, 能够提高经皮肝占位性病变穿刺活检的成功率, 特别在肝脏小病灶的活检中具有较高的应用价值。

[关键词] 全氟丁烷微球; 超声造影; 肝脏占位性病变; 实时活检

中图分类号: R735.7; R445.1 文献标志码: A DOI: 10.19732/j.cnki.2096-6210.2023.01.008

Application of Sonazoid contrast-enhanced ultrasound real-time guided biopsy in liver space-occupying lesions

MIAO Jixuan¹, ZOU Dazhong¹, ZHAO Ke², MAO Weidong³, ZHANG Fangxia¹ (1. Department of Ultrasound, Jiangyin People's Hospital, Jiangyin 214400, Jiangsu Province, China; 2. Department of Pathology, Jiangyin People's Hospital, Jiangyin 214400, Jiangsu Province, China; 3. Department of Oncology, Jiangyin People's Hospital, Jiangyin 214400, Jiangsu Province, China)

Correspondence to: ZOU Dazhong E-mail: 949928046@qq.com

[Abstract] **Objective:** To evaluate the value of Sonazoid-contrast-enhanced ultrasound (S-CEUS) guided needle biopsy in liver space-occupying lesions, by comparing the pathological diagnosis results of liver space-occupying lesions guided by conventional ultrasonography (US) and S-CEUS. **Methods:** Sixty-five patients with liver space-occupying lesions treated in Jiangyin People's Hospital from January to June 2021 were selected, with 65 lesions. 35 lesions were subjected to needle biopsy guided by US, and 30 lesions were subjected to needle biopsy guided by S-CEUS. The sampling success rate was compared by the pathological diagnosis results of the two groups of patients. Independent sample t test and χ^2 test were used to analyze the differences in categorical variables between groups. **Results:** The sampling success rate guided by S-CEUS was significantly higher than that guided by US (93.3% vs 74.3%, $P < 0.05$). When needle biopsy was performed on smaller lesions (maximum diameter < 3.0 cm), the sampling success rate under S-CEUS-guided biopsy was also significantly higher than that under US guidance (94.1% vs 61.1%, $P < 0.05$). Compared with US, S-CEUS-guided single sampling success rate was higher (79.0% vs 56.0%, $P < 0.05$). **Conclusions:** S-CEUS real-time guidance can improve the success rate of liver space-occupying lesions biopsy, especially in small liver lesions biopsy has high application value.

[Key words] Sonazoid; Contrast-enhanced ultrasound; Liver space-occupying; Real-time biopsy

基金项目: 无锡市科技发展医疗卫生指导性计划 (锡科社2020-259-50)

通信作者: 邹大中 E-mail: 949928046@qq.com

随着影像学引导技术在肝脏占位性病变穿刺活检中的应用, 超声因其无辐射、实时、便捷等优势备受青睐。然而, 二维超声时常难以发现计算机断层成像 (computed tomography, CT) 或磁共振成像 (magnetic resonance imaging, MRI) 增强时显影的肝脏病灶, 无法准确引导穿刺。超声造影 (contrast-enhanced ultrasound, CEUS) 通过显示病灶内微血管的灌注^[1], 有效提高了穿刺靶目标的检出率。目前使用较为广泛的造影剂是六氟化硫 (SonoVue, 声诺维)。SonoVue微气泡随呼吸排出体外, 半衰期较短^[2], 注射后2 min后有80%的排出, 使用SonoVue引导穿刺全过程, 时长不够, 更难以进行第2次以及更多次数的取材。

二代造影剂全氟丁烷微球 (Sonazoid, 示卓安) 是氟碳类惰性气体微泡造影剂, 外包裹氢化卵磷脂酰丝氨酸钠, 具有溶解度低和稳定性高的特点^[3]。此外, 其能够被肝脏Kupffer细胞吞噬吸收形成特有的Kupffer期相^[4]。Sonazoid造影增强有3个期相: 注射后的1 min内为血管期, 根据血供的不同, 进一步分为动脉期、门脉期和延迟期, 与SonoVue等其他造影剂一致; 而后的1~10 min为血管-Kupffer期, 此期相Sonazoid从血管中逐渐廓清, 被Kupffer细胞摄取进入正常肝组织; 在10 min以后形成Kupffer期, 此期Kupffer细胞吞噬完全, 正常肝组织均匀增强, 稳定的图像能够维持长达数小时。特有的Kupffer期图像为全过程引导肝脏病灶穿刺带来可能。

此前, 造影剂Sonazoid在日本应用较为广泛, 2019年于国内获批上市后投入临床。国内外文献均将Sonazoid应用于肝脏疾病的诊断研究, 但其作为长程造影剂全过程引导肝脏穿刺活检的研究鲜有报道, 本研究旨在对比常规超声引导和Sonazoid CEUS (S-CEUS) 引导之间的穿刺结果差异来探索S-CEUS引导在肝脏占位性病变穿刺活检中的应用价值。

1 资料和方法

1.1 一般资料

收集2021年1—6月于江阴市人民医院治疗的

肝脏占位性病变患者65例, 病灶65个 (多病灶患者选择其中一个活检)。其中, 男性39例, 女性26例, 年龄37~81岁, 平均 (57 ± 13) 岁。肝脏病变的直径为0.8~10.1 cm, 平均 (3.6 ± 2.3) cm。按照患者是否使用S-CEUS引导将所有患者分为超声引导组与S-CEUS引导组。

纳入标准: ① 经影像学检查 (超声、CT、MRI) 检出的肝脏占位性病变需要明确病理学诊断; ② 其他器官已知的恶性肿瘤怀疑有肝脏转移病灶; ③ 预期生存期大于6个月并能遵照医嘱定期复查随访。排除标准: ① 肝占位性病变有明确手术指征且患者同意手术切除者; ② 心功能不全等循环不稳定状态、凝血功能异常的患者; ③ 依从性较差, 不遵医嘱定期复查或失访的患者。

本研究经医院医学伦理委员会批准 [2021伦审研第(006)号], 患者及家属均知情同意。

1. 仪器与方法

1.2.1 器材准备

采用意大利Esaote公司的MyLab Twice彩色超声诊断仪, 探头频率为2~5 MHz。准备注射用Sonazoid (16 μ L), 一次性使用18 G穿刺活检针。

1.2.2 超声引导下穿刺活检术

超声探头选取腹部探查条件, 术前选取合理穿刺路径, 路径上尽量避开肝内血管及胆管系统, 于体表初定位。严格外科消毒局部皮肤, 铺巾后予2%利多卡因2 mL局部浸润麻醉术区皮肤。超声引导下按照既定路径将一次性活检针穿刺达病灶边缘, 激发活检针, 常规取材两次, 取病灶内部及边缘组织, 分瓶固定于10%甲醛溶液中送检。

1.2.3 S-CEUS引导下穿刺活检

S-CEUS选用与超声相同的扫查条件。使用超声系统上的双屏显示功能, 同时显示二维模式和S-CEUS模式。将一瓶16 μ L Sonazoid加2 mL生理盐水复溶。Sonazoid静脉推注溶液以0.015 mL/kg的剂量给药^[5]。根据病灶造影特征, 选取穿刺靶点。常规取材两次, 分瓶固定于10%甲醛溶液中送检。

若取材组织出现不成形、不完整等量少情况, 预估无法达到病理学检查检出所需组织量, 则予以

第3次取材。穿刺完毕超声观察穿刺点状况，排除需要干预的出血状况，予以局部无菌纱布覆盖固定。观察30 min，患者无不适后送回病房。嘱卧床24 h，监测患者生命体征。所有患者的穿刺活检均由固定的2名超声介入科医师配合完成。

1.2.4 病理学检查

送检标本不注明是否为S-CEUS引导取材，均以10%福尔马林液固定>4 h、石蜡包埋、连续切片、H-E染色及免疫组织化学法检查。对送检的所有标本分别作出诊断，所有诊断由同一名病理科医师完成。

1.3 穿刺结果判定

单次穿刺结果判定：① 活检标本的病理学检查结果明确为恶性肿瘤，则认为该次穿刺成功。② 病理学检查结果为良性，与CT或MRI诊断一致，并且在6个月的随访中靶病灶大小没有增加，则认为该次穿刺成功。③ 因材料不足，病理学检查结果不能明确最终诊断的患者，则认为该次穿刺失败。④ 两次活检标本病理学检查结果不一致，判定病理学检查结果为良性的穿刺失败。最终穿刺结果判定：各病灶（2~3次）单次穿刺结果有1次以上判定成功，就认定为最终穿刺成功。

1.4 统计学处理

采用SPSS 23.0统计学分析软件，计量资料服从正态分布且方差齐，以 $\bar{x} \pm s$ 表示，计数资料以 $n(\%)$ 表示。计量资料采用独立样本 t 检验，计数资料采用 χ^2 检验，分析组间分类变量的差异。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

在本研究65个肝脏占位性病灶中，共有35个病灶在超声引导下进行了活检，30个在S-CEUS引导下进行了活检（图1）。超声引导组肝脏病变的平均最大直径为 (3.3 ± 1.7) cm（范围1.0~8.5 cm），S-CEUS引导组肝脏病变的平均最大直径为 (3.5 ± 2.2) cm（范围0.8~10.1 cm），两组性别、年龄、病变位置和直径以及穿刺原因等差异无统计学意义（ $P > 0.05$ ，表1）。

超声引导组病理学检查结果中18个病灶为恶性，8个病灶为良性，7个病灶因材料不足无法准确诊断，2个病灶再次活检后诊断由良性转为恶性。超声引导组的最终取材成功率为74.3%（26/35）。S-CEUS引导组，21个病灶病理学检查诊断为恶性，7个病灶为良性，2个病灶因材料不足无法准确诊断。最终，S-CEUS引导组的最终取材成功率为93.3%（28/30），显著高于超声引导组（ $P < 0.05$ ）。

此外，在穿刺成功的患者中，超声引导组和S-CEUS引导组在肝脏病变直径上差异无统计学意义 [(3.6 ± 1.4) cm vs (3.1 ± 1.8) cm, $P > 0.05$]。但当肝脏病灶直径 < 3.0 cm时，S-CEUS引导组的最终取材成功率为94.1%（16/17），显著高于超声引导组的61.1%（11/18）（ $P < 0.05$ ）；而病灶直径 ≥ 3.0 cm时，两组最终取材成功率差异无统计学意义（ $P > 0.05$ ，表2）。



图1 S-CEUS引导下肝脏占位性病变穿刺活检

A: S-CEUS显示血管期（26 s）肝脏占位不均匀增强，中央不规则坏死区无增强，周边区域高增强；B: 血管-Kupffer期（264 s）取材选择血管期增强区域组织；C: 送检肝穿刺组织1条，H-E染色均见上皮样细胞增生性病变，呈巢团状排列，细胞异型性明显，核分裂象可见，病理学检查诊断为肝细胞癌。

表1 两组患者基本特征对照表

特征	超声引导组 (n=35)	S-CEUS引导组 (n=30)	P值
性别			0.317
男性	23 (65.7%)	16 (53.3%)	
女性	12 (34.3%)	14 (46.7%)	
年龄/岁 $\bar{x} \pm s$	58 \pm 13	55 \pm 11	0.392
肝脏占位位置			0.537
S1	1 (2.9%)	0 (0.0%)	
S2	2 (5.7%)	1 (3.3%)	
S3	3 (8.6%)	2 (6.7%)	
S4	4 (11.4%)	4 (13.3%)	
S5	7 (20.0%)	6 (20.0%)	
S6	5 (14.3%)	4 (13.3%)	
S7	4 (11.4%)	6 (20.0%)	
S8	9 (25.7%)	7 (23.3%)	
肝脏占位最大直径/cm	3.3 \pm 1.7	3.5 \pm 2.0	0.642
穿刺原因			0.662
肝占位性病变需要明确诊断	11 (31.4%)	11 (36.7%)	
其他器官已知恶性肿瘤的肝转移用以进一步治疗	24 (68.6%)	19 (63.3%)	

表2 两组穿刺结果对照表

项目	超声引导组	S-CEUS引导组	P值
最终取材成功率	74.3% (26/35)	93.3% (28/30)	0.041
成功患者的直径平均数/cm	3.6 \pm 1.4	3.1 \pm 1.8	0.409
直径<3 cm的取材成功率	61.1% (11/18)	94.1% (16/17)	0.020
直径 \geq 3 cm的取材成功率	88.2% (15/17)	92.3% (12/13)	0.713

活检过程中每个病灶的穿刺次数如表3所示。S-CEUS引导组的平均穿刺次数与超声引导组差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 但是单次穿刺的成功率明显高于超声引导组 ($P < 0.05$)。

所有患者穿刺后卧床观察, 均未出现严重出

血、胆漏等并发症。S-CEUS引导组有1例患者穿刺完成约30 min后出现胸闷气急、大汗淋漓、血压下降的休克症状, 给予地塞米松、肾上腺素、吸氧补液后休克得以纠正; 另有1例患者出现腹痛及腹泻, 症状轻微于次日缓解消失。穿刺点疼痛在两组患者中均有出现, S-CEUS引导组3例, 与超声引导组5例, 均可以忍受, 次日消失。

表3 两组穿刺次数对照表

项目	超声引导组	S-CEUS引导组	P值
穿刺次数			
2次	30	29	
仅有1次成功	9	7	
2次均成功	14	20	
2次均失败	7	2	
3次	5	1	
仅有1次成功	1	0	
2次成功	2	1	
3次成功	0	0	
3次均失败	2	0	
平均穿刺次数 $\bar{x} \pm s$	2.1 \pm 0.4	2.1 \pm 0.3	0.331
单次取材成功率	56.0% (42/75)	79.0% (49/62)	0.008*

3 讨论

随着影像学技术的快速发展, 肝脏占位性病变的检出率不断提高。安全有效的肝脏病变组织活检, 不仅能够区分病变的良恶性, 更是后续精准治疗的重要依据。超声引导下的经皮肝脏穿刺活检术具有较高的灵敏度和特异度^[6], 是目前应用最为广泛的诊断方式之一。然而实际操作中, 一些CT或MRI增强条件下显影的病灶在超声引导时与正常肝脏组织难以辨别, 穿刺活检常因取材不当而失败。

本研究显示, 与超声引导相比较, S-CEUS引导下的肝脏占位性病变的取材成功率显著提高 (74.3% vs 93.3%), 与林元强等^[7]的研究结

果相似。分析其原因是经过Sonazoid超声增强，血管期肝脏病变部分与正常肝组织微血管灌注不同；Kupffer期病变组织缺少Kupffer细胞而呈低增强或无增强，与周边正常组织的区分更为突出并持续较长时间，使得S-CEUS引导穿刺定位准确，取材更有目的性^[8]。临床上将直径 <3.0 cm的肝脏恶性肿瘤称为小肝癌，此类患者通常没有明显的临床症状，明确病理学诊断后的早期干预措施是提高生存率的重要手段，因此正确区分 3.0 cm以内肝脏病灶的良恶性显得尤为重要。在本研究中，不论是超声引导组还是S-CEUS引导组，直径 <3.0 cm的病灶均超过总患者数量的 $1/2$ 。对于此类病灶行穿刺活检，穿刺难度更大、技术要求更高，结果显示，S-CEUS引导组取材成功率显著高于超声引导组（ 94.1% vs 61.2% ）。主要是因为超声难以分辨较小的病灶特别是等回声病灶，而在造影增强模式下特别是Kupffer期病灶清晰显影，可使S-CEUS引导下的穿刺成功率大大提高。

当肝脏内病灶直径 ≥ 3.0 cm时，肿瘤内部回声不均一，加之周围“晕环”等特征性表现使得超声检出率明显提高。即便在非造影模式下，超声引导同样能够识别靶目标，因此本研究中此类患者超声引导和S-CEUS引导的取材成功率差异较小（ 88.2% vs 92.3% ）。值得注意的是，病灶在持续生长变大的过程中，会发生坏死或者变性，并且坏死的区域并不一定是肿瘤中心，这是超声难以辨别的。就本研究两组中的最大病灶而言，S-CEUS引导组中病灶最大直径 10.1 cm，S-CEUS显示了血管期病灶内的活性区域^[5]，穿刺时以活性区域为靶点，最终获得了明确的病理学诊断（图1）。而超声引导组中，最大肝脏病灶直径为 8.5 cm，因无法辨识活性区域，最终取材不当，穿刺失败。

本研究过程中，每次穿刺所取标本均分瓶固定标注，对每条组织均作出病理学诊断。结果显示，S-CEUS引导组病灶的穿刺取材成功率（ 79.0% ）明显高于超声引导组（ 56.0% ）。由

于设定每个病灶予以两次穿刺，标本不满意时才加做1次穿刺，两组平均穿刺次数差异无统计学意义。实际上，本研究中运用S-CEUS引导的穿刺取材成功率（ 79.0% ）已经高于超声引导组的最终穿刺（ $2\sim 3$ 次穿刺）成功率（ 74.3% ）。由此可见，运用S-CEUS精准引导，对靶目标取材有望单次完成，不仅能够减少穿刺耗材费用，更可以减少患者多次活检的痛苦以及可能造成的并发症。

超声引导下肝脏占位性病变穿刺活检是否使用Sonazoid和使用的时机选择是实际操作过程中最值得关注的两个方面。本研究显示，在肝脏病灶较小超声不易显示靶点或者病灶较大存在可能坏死区域时，应用Sonazoid识别病灶内的活性区域，引导穿刺选择最佳取材部位的优势明显。就穿刺时机而言，Sonazoid的长程显相为引导穿刺提供了充足准备时间，然而值得注意的是，想要在Kupffer期有效识别病灶内的坏死区域存在困难。因为坏死区域与病变组织同样缺乏Kupffer细胞，无法吞噬Sonazoid而使造影模式均表现为低增强。对于此类患者，可以通过在造影血管期辨识活性区域，将穿刺选择在血管-Kupffer期完成（图1）；亦可在Kupffer期再次注入Sonazoid对病灶进行缺损再灌注引导穿刺。

综上所述，根据本研究的现有数据分析，S-CEUS引导与超声引导相比，更为契合肝脏占位性病变活检的需要，通过全过程引导，能有效提高穿刺活检的成功率。考虑到这是一项样本量较小的单中心研究，仍然需要进一步研究来验证结果的普遍性。

[参 考 文 献]

- [1] LIU W, ZHANG Z Y, YIN S S, et al. Contrast-enhanced intraoperative ultrasound improved sensitivity and positive predictive value in colorectal liver metastasis: a systematic review and meta-analysis [J]. *Ann Surg Oncol*, 2021, 28(7): 3763-3773.
- [2] 黄仪妮, 周建华. 超声造影定量分析在肿瘤诊疗中的应用 [J]. *肿瘤影像学*, 2022, 31(1): 6-10.
- [3] SAITO A, YAMAMOTO M, KATAGIRI S, et al. Early

- hemodynamics of hepatocellular carcinoma using contrast-enhanced ultrasound with Sonazoid: focus on the pure arterial and early portal phases [J]. *Glob Health Med*, 2020, 2(5): 319-327.
- [4] LI P F, HOPPMANN S, DU P, et al. Pharmacokinetics of perfluorobutane after intra-venous bolus injection of sonazoid in healthy Chinese volunteers [J]. *Ultrasound Med Biol*, 2017, 43(5): 1031-1039.
- [5] LEE J Y, MINAMI Y, CHOI B I, et al. The AFSUMB consensus statements and recommendations for the clinical practice of contrast-enhanced ultrasound using sonazoid [J]. *J Med Ultrasound*, 2020, 28(2): 59-82.
- [6] ESO Y, TAKAI A, TAKEDA H, et al. Sonazoid-enhanced ultrasonography guidance improves the quality of pathological diagnosis in the biopsy of focal hepatic lesions [J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2016, 28(12): 1462-1467.
- [7] 林元强, 张根茂, 隋国庆, 等. 超声造影与常规超声引导在肝脏肿物穿刺活检中应用效果的比较 [J]. *吉林大学学报(医学版)*, 2017, 43(1): 164-169.
- [8] WU M L, LI L, WANG J H, et al. Contrast-enhanced US for characterization of focal liver lesions: a comprehensive meta-analysis [J]. *Eur Radiol*, 2018, 28(5): 2077-2088.
- (收稿日期: 2022-09-16 修回日期: 2022-12-27)

《肿瘤影像学》2023年征订启事

《肿瘤影像学》自1992年创刊以来深受医学界欢迎, 1998年经中华人民共和国科学技术部、国家新闻出版署批准为国内外公开正式发行的期刊。杂志刊号: ISSN 2096-6210, CN 31-2087/R。采用优质铜版纸印制, A4开本, 64页/期, 双月刊。被中国学术期刊综合评价数据库、中国核心期刊(遴选)数据库、中国期刊全文数据库等收录, 是中国科技核心期刊。主要报道医学影像领域科研成果、临床应用、综述、病例报告、讲座及与理工结合的有关论文等。

《肿瘤影像学》坚持学术性与科学性, 信息量大, 具有临床实用价值。是医院图书馆、影像科室及高等医药院校收存和使用的学术刊物, 是临床医学影像专业医务人员晋升中、高级职称的重要论文发表园地。欢迎各医学院校、医学图书馆、影像科室及个人向当地邮政局订阅。

本刊双月月末出版, 邮发代号4-653, 定价每期30元, 每年共180元整。

单位全称: 《肿瘤影像学》编辑部

通信地址: 上海市东安路270号复旦大学附属肿瘤医院10号楼415室

邮 编: 200032

电 话: (021)64188274

E - m a i l : zlyxx@zhongliuyingxiangxue.com

网 址 : www.zhongliuyingxiangxue.com

《肿瘤影像学》编辑部