



## · 专家述评 ·



周建华，教授，主任医师，中山大学博士研究生导师，中山大学肿瘤防治中心超声科主任。亚洲肿瘤消融学术会议（Asian Conference on Tumor Ablation, ACTA）甲状腺良性结节消融指南专家组成员，中国抗癌协会青年理事，中华医学会超声医学分会腹部学组委员，中国医师协会超声医师分会分子影像与人工智能专委会委员，中国医师协会超声医师分会腹部专委会委员，广东省医学会超声医学分会副主任委员。教育部新世纪优秀人才，广东省杰出青年医学人才，广州市珠江科技新星，美国杰弗逊大学医学院和斯坦福大学医学院访问学者，从事超声造影与介入治疗、人工智能和影像组学辅助肿瘤诊疗研究工作。研究获国家自然科学基金青年、面上、国际合作重点项目，国家重点研发计划，广东省自然科学基金面上

项目以及广东省基础与应用基础研究基金企业联合基金等多项国家级和省级基金资助，多项研究成果被国际指南采纳，以第一或者通信作者在*Radiology*（5篇）、*Nature Communications*、*EBioMedicine*、*Cancer Research*等SCI收录期刊上发表论文50余篇。

## 肝内胆管细胞癌的超声造影诊断进展

李 昱，周建华

中山大学肿瘤防治中心超声科，华南恶性肿瘤防治全国重点实验室，肿瘤医学省部共建协同创新中心，广东广州 510060

**[摘要]** 肝内胆管细胞癌（intrahepatic cholangiocarcinoma, ICC）是肝脏第二大原发性恶性肿瘤，占10%~20%，其早期诊断困难，预后较差。ICC的隐匿性临床表现和影像学异质性导致多数患者确诊时已进展至晚期，错失手术根治机会。传统影像学如计算机断层成像（computed tomography, CT）和磁共振成像（magnetic resonance imaging, MRI）虽在检出病灶和评估转移方面具有优势，但仍存在局限性。超声造影（contrast-enhanced ultrasound, CEUS）凭借实时动态观察、无辐射、高时空分辨率和可重复性等特性，成为ICC诊断的有效影像学方法。ICC在CEUS中典型表现为动脉相环状高增强（arterial phase hyperenhancement, APHE）或非环状APHE，随后门脉相早期消退（60 s内）及延迟相显著低增强（“黑洞征”）。相比之下，HCC多表现为非环状APHE伴门脉相等增强和延迟相轻度消退，两者消退时间与程度的差异成为鉴别关键。2017版CEUS肝脏影像报告和数据系统（Liver Imaging Reporting and Data System, LI-RADS）将具备环状APHE、早期消退或显著消退特征的病灶归类为LR-M（提示非HCC恶性肿瘤），有效降低了ICC误诊为HCC的风险。此外，新型库普弗细胞特异性造影剂全氟丁烷（Perfluorobutane）的应用显著延长了造影时间，其库普弗相低增强特征对ICC的灵敏度高达100.0%，为肝硬化背景下的病灶检出提供了新的手段。CEUS与CT/MRI在ICC诊断中呈现互补性，多模态联合可提升诊断准确度，为疑难患者提供可靠方案。当前CEUS LI-RADS标准仍需解决LR-M分类中HCC与ICC的精准区分问题，尤其是在不同肝病背景（如肝硬化与非肝硬化）和肿瘤大小下的诊断阈值调整。全氟丁烷库普弗相的临床应用潜力需更大样本验证，其消退时间与肝背景的相关性亦待探索。

基金项目：无。

利益冲突：作者声明无利益冲突。

伦理批件：不需要。

知情同意：不需要。

引用本文：李 昱，周建华. 肝内胆管细胞癌的超声造影诊断进展 [J]. 肿瘤影像学, 34(2): 110-117.

Funding: no.

Conflicts of interest: authors declare no conflicts of interest.

Ethical approval: not required.

Informed consent: not required.

Cite this article: LI Y, ZHOU J H. Advances in the diagnosis of intrahepatic cholangiocarcinoma using contrast-enhanced ultrasound [J]. *Oncoradiology*, 34(2): 110-117.

[关键词] 肝内胆管细胞癌; 超声造影; 全氟丁烷; 肝脏影像报告和数据系统

中图分类号: R735.7; R445.1 文献标志码: A

DOI: 10.19732/j.cnki.2096-6210.2025.02.002

**Advances in the diagnosis of intrahepatic cholangiocarcinoma using contrast-enhanced ultrasound** LI Yu, ZHOU Jianhua (Department of Ultrasound, Sun Yat-sen University Cancer Center, State Key Laboratory of Oncology in South China, Collaborative Innovation Center for Cancer Medicine, Guangzhou 510060, Guangdong Province, China)

Correspondence to: ZHOU Jianhua E-mail: zhoujh@sysucc.org.cn

[Abstract] Intrahepatic cholangiocarcinoma (ICC), the second most common primary malignant liver tumor accounting for 10%~20% of cases, presents significant diagnostic challenges and poor prognosis. The insidious clinical presentation and imaging heterogeneity of ICC often lead to late-stage diagnosis, resulting in missed opportunities for curative surgery. While conventional imaging modalities like computed tomography (CT) and magnetic resonance imaging (MRI) excel in lesion detection and metastasis evaluation, they also demonstrate some limitations. Contrast-enhanced ultrasound (CEUS) has become an effective imaging method for the diagnosis of ICC due to its characteristics of real-time dynamic observation, radiation-free nature, high spatiotemporal resolution, and repeatability. Typical CEUS features of ICC include rim arterial phase hyperenhancement (APHE) or non-rim APHE followed by early washout (within 60 s) in the portal phase and marked washout (“black hole sign”) in the delayed phase. In contrast, hepatocellular carcinoma (HCC) typically demonstrates non-rim APHE with iso-enhancement in the portal phase and mild delayed phase washout, where differences in washout timing and degree serve as key discriminators. The CEUS Liver Imaging Reporting and Data System (LI-RADS) version 2017 categorizes lesions with rim APHE, early washout, or marked washout as LR-M (indicative of non-HCC malignancies), effectively reducing ICC misdiagnosis as HCC. The novel Kupffer cell-specific contrast agent perfluorobutane extends imaging duration significantly. Its Kupffer-phase defect demonstrates 100% sensitivity for ICC, offering new perspectives for lesion detection in cirrhotic livers. CEUS and CT/MRI exhibit complementary diagnostic value for ICC, with multimodal integration improving diagnostic accuracy and providing reliable solutions for complex cases. Current challenges for CEUS LI-RADS include refining LR-M classification to better distinguish HCC from ICC, particularly through adjustments in diagnostic thresholds for different hepatic backgrounds (cirrhotic vs non-cirrhotic) and tumor sizes. The clinical potential of Kupffer phase in perfluorobutane CEUS requires larger validation studies, along with investigations into the correlation between washout timing and hepatic background characteristics.

[Key words] Intrahepatic cholangiocarcinoma; Contrast-enhanced ultrasound; Perfluorobutane; Liver Imaging Reporting and Data System

肝内胆管细胞癌 (intrahepatic cholangiocarcinoma, ICC) 作为一种临床表现相对隐匿的恶性肿瘤, 其影像学特征呈现出极高的异质性, 这无疑给早期诊断带来了极大挑战。由于诊断的延误, ICC患者的预后往往不佳, 死亡率居高不下, 成为临床治疗的难题之一。超声造影 (contrast-enhanced ultrasound, CEUS), 凭借其能对肝脏病灶进行实时、动态观测的独特优势, 在ICC的早期诊断中展现出了广阔的应用前景。本文系统回顾近年来CEUS在ICC诊断标准方面的演变与进步, 同时基于对现有诊断标准的深入分析, 提出进一步的改进建议, 以期提升ICC诊断的准确度, 为患者的早期治疗和预后改善提供有力支持。

## 1 本领域发展史

### 1.1 ICC的流行病学特征

ICC占有肝脏恶性肿瘤患者的10%~20%, 是第二大常见的病理学类型<sup>[1]</sup>。在过去的数十年间, ICC的发病率持续上升, 有研究<sup>[2-3]</sup>估算表明, 在未来几年里, 其发病率将增长至目前的10倍之多。ICC的发病通常与慢性炎症导致的胆汁淤积和胆管细胞损伤有关<sup>[2]</sup>, 然而, 也有研究<sup>[4-5]</sup>表明, 对于ICC而言, 肝硬化以及慢性乙型或丙型肝炎病毒感染是其重要的高危因素, ICC占肝硬化患者所有新发结节的2%~5%。

ICC的临床表现往往较为隐匿, 多数患者在疾病早期无症状, 因此确诊时多已处于晚期阶段<sup>[6]</sup>。这种晚期诊断的现状使得ICC的预后相

对较差, 大多数地区的患者5年总生存率仅约9%<sup>[7]</sup>。目前, 根治性肝切除术是主要的治疗手段, 但仅适用于少数早期患者, 对于无法手术切除的患者, 包括新辅助治疗等系统治疗成为重要选择<sup>[8]</sup>。这使得ICC的早期诊断和鉴别诊断成为临床研究的重点。

### 1.2 传统影像学诊断ICC的局限性

尽管ICC与肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 有相似的危险因素, 但ICC患者的预后往往比HCC更差, 更容易发生肝门淋巴结转移, 对于HCC患者推荐的局部消融、肝移植等治疗方案并不适用于ICC患者<sup>[9-10]</sup>。因此, 临床上急需术前准确鉴别ICC与HCC, 以制订最优的治疗方案并预测患者预后。

25%~30%的ICC患者, 可能因偶然发现被检出, 通常会在对肝硬化患者进行HCC的传统B型超声监测过程中意外发现<sup>[11]</sup>。然而, 在B型超声检查中, ICC的超声表现具有多样性, 往往缺乏特异性的超声特征, 其表现可能与HCC、肝血管瘤等其他肝脏病变相似, 导致鉴别诊断存在困难。

计算机体层成像 (computed tomography, CT) 和磁共振成像 (magnetic resonance imaging, MRI) 对ICC原发灶及卫星灶的检出与诊断具有相当大的优势<sup>[11]</sup>。然而, CT和MRI的临床应用中也有局限性: CT具有电离辐射暴露的风险、对比剂过敏反应发生率较高, MRI检查流程耗时较长, 短期内重复检查可行性受限; 再者, 在MRI检查中, 对比剂外渗现象可能引发ICC的一过性高强度假象, 导致错误的影像学诊断<sup>[12-13]</sup>。尽管针对肝硬化患者实施对HCC的定期CT/MRI监测可能为ICC的早期诊断提供契机, 但需特别注意的是, 在肝硬化背景下HCC与ICC的鉴别诊断往往面临较大挑战<sup>[14]</sup>。

### 1.3 CEUS技术的进展

CEUS的出现为ICC的诊断带来了新的突破。国内超声设备广泛可及, 且大多数超声设备已经成功搭载CEUS技术。CEUS在传统超声的基础上, 通过静脉注射微泡造影剂以增强血流散射信号, 从而实现实时、动态地连续观察组织

或病灶的微血管灌注情况<sup>[15]</sup>。纯血池的CEUS微泡造影剂与MRI的对比剂不同, 不会向肝脏间质扩散, 因此能更真实地反映肿瘤的血管灌注特征<sup>[16]</sup>。另外, 相较于CT/MRI, CEUS具有更高的时空分辨率, 并且无肾毒性风险, 允许短期内重复检查<sup>[17-18]</sup>。多项研究<sup>[8]</sup>证实, CEUS对肝脏局灶性病变展现出较高的诊断准确度。

## 2 国内外研究现状

### 2.1 ICC的CEUS特征和鉴别诊断要点

在动脉相, ICC可表现为环状动脉相高增强 (arterial phase hyperenhancement, APHE) 或均匀/不均匀的非环状APHE<sup>[19]</sup>。在伴有肝硬化或慢性肝炎的ICC中, 非环状APHE更为常见, 而在无慢性肝病中环状APHE更为常见; 同时, 非环状APHE还受到肿瘤大小的影响, 在小肿瘤中更为常见<sup>[20-23]</sup>。在门脉相, ICC一般表现为早期消退, 即在APHE达峰后, 病灶的强化程度迅速减弱, 进入门脉相时肿瘤明显低于周围正常肝组织<sup>[14, 24-25]</sup>。在延迟相, ICC多表现为显著消退<sup>[26]</sup>。ICC在CEUS中的表现与HCC存在一定的差异, 这些差异可以作为鉴别诊断的要点。与ICC相比, HCC在动脉相通常表现为均匀/不均匀的非环状APHE; 在门脉相通常表现为等增强的无消退; 在延迟相通常表现为晚期且轻度消退<sup>[26-27]</sup>。

### 2.2 CEUS在ICC诊断中的误诊情况分析

2010年, 代表巴塞罗那临床肝癌小组的Vilana等<sup>[28]</sup>分析了2003—2009年21例ICC患者的CEUS图像, 并得出结论, 由于47.6% (10/21) 患者的增强模式与HCC相似, 即表现为非环状APHE后出现消退, 因此CEUS不能用于区分ICC和HCC。得出这一结论的原因是以往大多数研究<sup>[29]</sup>发现ICC和HCC均在门静脉相或延迟相表现为低增强的消退特征, 因此仅利用动脉相增强模式中ICC的环状APHE与HCC的非环状APHE来进行区分。然而, 仅38%~69%的ICC患者能观察到环状APHE<sup>[30]</sup>, 并且在伴有肝硬化或慢性肝炎的患者, 以及病灶较小的患者中, ICC通常表现为非环状APHE<sup>[20-23]</sup>。同时, 有研究<sup>[22]</sup>表明, ICC在CEUS动脉相的增强模式具有显著的

预后提示价值：相较于呈现环状APHE的病灶，表现为非环状APHE特征的病灶会表现出更大的微血管密度和更少的纤维间质或坏死，对治疗更敏感，使得总生存期显著延长，提示该影像学特征可作为预后预测的指标。此外，环状APHE可能是ICC患者术后发生肝外转移的独立预测因素，这为术后随访策略制订提供了重要影像学依据<sup>[31]</sup>。因此，保留诊断ICC在CEUS动脉相中的异质性特征十分重要。但是考虑到CEUS中通过非环状APHE后出现消退特征诊断HCC时，增加了ICC误诊为HCC的风险，导致特异度的降低，并且通过环状APHE后出现消退特征诊断ICC的灵敏度较低，美国肝病研究协会在2011版指南中删除了CEUS诊断HCC的推荐<sup>[32]</sup>。

然而，这一举动引起了广泛的争议。不考虑ICC在动脉相具有的不同增强模式，Shin等<sup>[33]</sup>的研究重点关注了ICC和HCC出现APHE和消退特征的具体时间，并计算了两者高增强特征持续的时间，这些特征均可以有效地鉴别ICC和HCC，其中高增强特征持续时间是最敏感的指标。但是在临床实践中，获取高增强特征的持续时间往往较难实施，许多研究<sup>[24-25, 34-35]</sup>发现，ICC出现消退的时间明显早于HCC，87.9%~100.0%的ICC在注射造影剂后60 s内出现早期消退，而仅约10%的HCC表现为早期消退的特征。同时，一项多变量logistic回归分析<sup>[36]</sup>显示，大于60 s的晚期消退是最能预测HCC诊断的CEUS特征，而早期消退是最能预测非HCC恶性肿瘤的特征。此外，78.8%~100%的ICC表现出如“黑洞”般的显著消退，而仅约12%的HCC表现为该特征<sup>[26, 34]</sup>。ICC特征性的消退模式可能是由于ICC起源于肝内胆管的上皮细胞，主要由肝动脉供血，而HCC起源于肝细胞，除了肝动脉供血增加外，门静脉在逐渐减少的过程中，仍可能为HCC供血，导致了ICC中的造影剂清除比HCC更早也更彻底<sup>[26]</sup>。因此，人们日益认识到CEUS不仅可以实时评估特定的APHE模式以及APHE后的病灶消退，还可以评估病灶开始消退的具体时间以及消退的程度，从而能够准确地鉴别HCC和ICC<sup>[14]</sup>。

### 2.3 CEUS肝脏影像报告和数据库系统（Liver Imaging Reporting and Data System, LI-RADS）LR-M标准用于ICC的诊断

为了规范肝脏病灶的图像采集和报告，美国放射学会发布了LI-RADS。鉴于ICC在CEUS中通常未能同时表现出环状APHE、早期消退和显著消退，2017版CEUS LI-RADS标准中规定，当具有HCC高危因素的患者肝脏病灶表现出以下3个特征中的任意一种即可被分类为LR-M：动脉相环状高增强、早期消退（注射造影剂后60 s内）、显著消退（注射造影剂后2 min内）<sup>[37]</sup>。2017版CEUS LI-RADS标准巧妙地将ICC等非HCC恶性肿瘤归入LR-M分类中，既有效地维护了其在诊断HCC方面的高特异度，还能实现对ICC病灶的初步诊断。由于有近一半的ICC和15%的HCC发生在没有HCC高危因素的患者中<sup>[38]</sup>，并且前文提到这些患者中ICC病灶的CEUS特征有所不同，因此有研究<sup>[35]</sup>对比了在不同人群中，2017版CEUS LI-RADS的LR-M标准的适用性，发现其不仅可以用于具有HCC高危因素的患者，也可用于无HCC高危因素鉴别诊断ICC与HCC。因此，通过注射造影剂后1 min的节点判断病灶有无消退时，HCC通常表现为高增强或等增强，而ICC则表现为低增强，几乎可以将所有LR-5病灶与所有LR-M病灶区分开来<sup>[39]</sup>。

然而，随着恶性程度的增加，异常的新生动脉会增多，而正常的动脉和门静脉血供会减少，从分化良好的HCC至分化差的HCC，早期消退和显著消退特征出现的比例增加<sup>[26]</sup>，因此分化差的HCC可能表现出LR-M的特征。使用2017版CEUS LI-RADS诊断标准，LR-M中HCC的比例为48%~57%<sup>[39-40]</sup>。尽管分化差的HCC平均消退时间早于分化良好的HCC<sup>[41]</sup>，其平均消退时间仍晚于ICC<sup>[40]</sup>。如果将LR-M标准中早期消退的节点时间调整为45 s，ICC诊断的特异度从87.7%显著提高至95.6%（ $P=0.004$ ），仅额外增加了1例ICC误诊为HCC，而HCC误诊为ICC的比例从12.3%下降到4.4%<sup>[35]</sup>。为了进一步区分LR-M中的HCC与ICC，近期有研究<sup>[42]</sup>表明，约80%的HCC在CEUS上表现出瘤周强化的特征，仅10%

的ICC出现该特征, 其与病灶周围肝窦血管相关, 为HCC和ICC的鉴别诊断提供了新的思路。

#### 2.4 库普弗细胞特异性造影剂的应用

目前, 除了临床最常用的六氟化硫纯血池造影剂外, 库普弗细胞特异性造影剂全氟丁烷于2019年在中国被批准使用。相较于六氟化硫, 全氟丁烷在电子显微镜下表现出的微粒尺寸更小, 且具备更优的稳定性, 不易受超声机械波的影响而破裂<sup>[43]</sup>。这一特性使得全氟丁烷CEUS能够使用中等的机械指数以同时达到高穿透力和高分辨率的成像效果, 从而有效地解决了六氟化硫CEUS在诸如肝硬化或脂肪肝等复杂肝组织背景下, 以及对深部病灶成像时的局限性。目前, 根据世界超声医学与生物学联合会的指南, 六氟化硫和全氟丁烷是两种获批用于临床肝脏成像的第二代造影剂<sup>[19]</sup>。与以往纯血池造影剂的CEUS造影时间仅有4~6 min不同, 全氟丁烷能够特异性地被肝脏库普弗细胞摄取吞噬, 进而形成独特的库普弗相, 这一特性延长了CEUS的造影持续时间, 甚至可超过1 h<sup>[43]</sup>。由于肝脏恶性肿瘤在肿瘤发生的过程中, 会出现正常肝细胞的比例逐渐减少而肿瘤细胞的比例逐渐增多的变化过程, 因此肝脏恶性肿瘤病灶中正常库普弗细胞的数量通常减少或缺如, 导致其在库普弗相时往往呈现为低增强或无增强的特征性表现, 这一特性有助于提高CEUS对肝内潜在病灶检出的灵敏度<sup>[19]</sup>。

正常肝背景下的ICC患者约占全部患者的一半, 这些患者通常缺乏定期的监测, 且由于ICC在早期几乎无症状, 这导致了与HCC相比, ICC患者确诊时表现为肿瘤分期更晚、肿瘤体积更大的临床特点<sup>[44]</sup>。因此提高ICC的早期诊断率意义重大。与六氟化硫CEUS类似, 在全氟丁烷CEUS上, 无慢性肝病患者中环状APHE更为常见<sup>[45]</sup>。而与传统超声相比, ICC在全氟丁烷CEUS的库普弗相通常表现为显著低增强特征, 与周围肝组织的对比度明显, 因此认为全氟丁烷CEUS的库普弗相对ICC的检出具有高度灵敏度<sup>[46]</sup>。一项日本的研究<sup>[47]</sup>结果显示, 所有ICC(6/6)和转移瘤(9/9)均有显著的库普

弗相低增强, 而在HCC中这一比例仅为25.0%(16/64)。在基于库普弗相特征对2017版CEUS LI-RADS诊断标准进行修订的系列研究中, Li等<sup>[48-49]</sup>发现, HCC在库普弗相一般表现为轻度低增强, 而更多的非HCC恶性肿瘤表现为显著低增强, 因此将部分LR-M中表现为库普弗相轻度低增强的病灶重新分类为LR-5, 能显著提高HCC诊断的灵敏度且特异度无显著降低。在一项使用库普弗相显著低增强特征代替注射造影剂2 min内显著消退特征的研究<sup>[45]</sup>中, 发现无论肝脏背景和肿瘤大小如何, 所有ICC均在全氟丁烷CEUS的库普弗相中表现为边界清晰的显著低增强, 且运用2017版CEUS LI-RADS中的LR-M诊断标准时, 没有ICC被分类至LR-5。然而该作者进一步提出, 尽管97.6%的ICC在60 s之前出现消退, 在有无肝硬化背景下没有差异, 但在没有肝硬化背景下的ICC比肝硬化中的ICC表现出更快的消退<sup>[45]</sup>。因此, 根据有无肝硬化背景修订CEUS LR-M中早期消退的标准, 例如对于非肝硬化患者, 早期消退定义为注射造影剂后45 s内消退, 而对于肝硬化患者, 早期消退的定义保持2017版诊断标准中的注射造影剂后60 s内消退不变, 有望进一步提高CEUS对HCC诊断的灵敏度。

#### 2.5 与增强CT/MRI的诊断效能对比

增强CT和MRI是ICC诊断中常用的影像学检查方法。然而, 与CEUS相比, 它们在诊断效能方面存在一定的差异。在动脉相, ICC在CEUS上的增强模式与CT一致; 而在门脉相和延迟相, CEUS对ICC病灶消退的检出率明显高于CT; CEUS诊断ICC的准确度与CT相同, 研究<sup>[50-51]</sup>首次提出CEUS可作为ICC诊断的一种新方法。随后, 有研究<sup>[52]</sup>通过非环状APHE与门静脉或延迟相消退诊断HCC, 对比ICC在CEUS和CT/MRI上的图像特征, 发现CEUS对ICC误诊为HCC的比例显著高于CT和MRI。尽管后续的研究<sup>[26]</sup>证实, ICC和HCC可以通过消退时间的早晚以及消退程度的高低进行鉴别, 目前临床指南<sup>[12, 53-54]</sup>普遍认为CEUS作为唯一的成像技术来区分ICC和HCC是不可靠的, 但可以用于在CT或MRI无法得出结论的情况下进行补充诊断。总结

近年来CEUS和MRI在鉴别ICC和HCC方面相关的研究<sup>[55]</sup>，发现CEUS和MRI均表现出优异的诊断效能，CEUS显示出更高的灵敏度（88% vs 81%），而MRI显示出更高的特异度（90% vs 80%）。另一方面，ICC在CEUS和MRI上都被分类为LR-M，但由于CEUS的造影剂和MRI的对比剂在胆管癌的纤维间质中表现不同，因此延迟相增强特征表现不一致：CEUS使用的造影剂为血管内造影剂，通常表现为注射造影剂后1 min内早期消退，而MRI则不同，因为病灶出现APHE后，随着对比剂进入肿瘤间质，会出现渐进性或持续性增强，这种门静脉相的不一致成像特点，对于ICC的检出是一个有价值的线索<sup>[56]</sup>。

### 3 总结与展望

目前2017版CEUS LI-RADS标准已经完美地解决了CEUS会提高ICC误诊为HCC的风险这一问题，然而，CEUS LR-M中HCC的比例仍然很高。如何正确对LR-M中HCC和ICC进行鉴别诊断，是未来需要进一步研究。此外，在不同肝背景下以及不同肿瘤大小中，ICC的诊断标准是否需分类讨论以更好地服务于临床也需要进一步探索。同时，新型造影剂全氟丁烷的库普弗相特征在鉴别HCC与ICC上表现出了一定的优势，但目前的证据仍不充分，需要进一步研究来评估其诊断价值。

CEUS的动脉相环状高增强、早期消退和显著消退特征有利于ICC和HCC的鉴别诊断，但仍需进一步的研究来区分LR-M中的ICC和HCC。

#### 第一作者：

李 昱（ORCID: 0000-0001-6935-6353），博士研究生。

#### 通信作者：

周建华（ORCID: 0000-0003-2096-8126），博士，教授、主任医师、中山大学博士研究生导师、中山大学肿瘤防治中心超声科主任，E-mail: zhoujh@sysucc.org.cn。

#### 作者贡献声明：

李 昱：文献调研与整理、设计论文框架、起草论文；周建华：提出研究方向、设计论文框架、起草论文、论文最终版本修订。

### [参 考 文 献]

[1] LLOVET J M, ZUCMAN-ROSSI J, PIKARSKY E, et al. Hepatocellular carcinoma [J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2016, 2:

16018.

- [2] KHAN S A, TAVOLARI S, BRANDI G. Cholangiocarcinoma: epidemiology and risk factors [J]. *Liver Int*, 2019, 39(Suppl 1): 19–31.
- [3] ILYAS S I, KHAN S A, HALLEMEIER C L, et al. Cholangiocarcinoma – evolving concepts and therapeutic strategies [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2018, 15(2): 95–111.
- [4] CLEMENTS O, ELIAHOO J, KIM J U, et al. Risk factors for intrahepatic and extrahepatic cholangiocarcinoma: a systematic review and meta-analysis [J]. *J Hepatol*, 2020, 72(1): 95–103.
- [5] TERZI E, IAVARONE M, POMPILI M, et al. Contrast ultrasound LI-RADS LR-5 identifies hepatocellular carcinoma in cirrhosis in a multicenter retrospective study of 1, 006 nodules [J]. *J Hepatol*, 2018, 68(3): 485–492.
- [6] MORIS D, PALTA M, KIM C, et al. Advances in the treatment of intrahepatic cholangiocarcinoma: an overview of the current and future therapeutic landscape for clinicians [J]. *CA Cancer J Clin*, 2023, 73(2): 198–222.
- [7] BERTUCCIO P, MALVEZZI M, CARIOLI G, et al. Global trends in mortality from intrahepatic and extrahepatic cholangiocarcinoma [J]. *J Hepatol*, 2019, 71(1): 104–114.
- [8] DONG Y, CHEN S, MÖLLER K, et al. Applications of dynamic contrast-enhanced ultrasound in differential diagnosis of hepatocellular carcinoma and intrahepatic cholangiocarcinoma in non-cirrhotic liver [J]. *Ultrasound Med Biol*, 2023, 49(8): 1780–1788.
- [9] ZHANG H, YANG T, WU M C, et al. Intrahepatic cholangiocarcinoma: epidemiology, risk factors, diagnosis and surgical management [J]. *Cancer Lett*, 2016, 379(2): 198–205.
- [10] MAVROS M N, ECONOMOPOULOS K P, ALEXIOU V G, et al. Treatment and prognosis for patients with intrahepatic cholangiocarcinoma: systematic review and meta-analysis [J]. *JAMA Surg*, 2014, 149(6): 565–574.
- [11] ALVARO D, BRAGAZZI M C, BENEDETTI A, et al. Cholangiocarcinoma in Italy: a national survey on clinical characteristics, diagnostic modalities and treatment. Results from the “Cholangiocarcinoma” committee of the Italian Association for the Study of Liver disease [J]. *Dig Liver Dis*, 2011, 43(1): 60–65.
- [12] BRINDLEY P J, BACHINI M, ILYAS S I, et al. Cholangiocarcinoma [J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2021, 7(1): 65.
- [13] JOO I, LEE J M, YOON J H. Imaging diagnosis of intrahepatic and perihilar cholangiocarcinoma: recent advances and challenges [J]. *Radiology*, 2018, 288(1): 7–13.
- [14] WILDNER D, BERNATIK T, GREIS C, et al. CEUS in hepatocellular carcinoma and intrahepatic cholangiocellular carcinoma in 320 patients – early or late washout matters: a subanalysis of the DEGUM multicenter trial [J]. *Ultraschall Med*, 2015, 36(2): 132–139.
- [15] CHAMMAS M C, BORDINI A L. Contrast-enhanced

- ultrasonography for the evaluation of malignant focal liver lesions [ J ] . *Ultrasonography*, 2022, 41(1): 4–24.
- [ 16 ] WILSON S R, KIM T K, JANG H J, et al. Enhancement patterns of focal liver masses: discordance between contrast-enhanced sonography and contrast-enhanced CT and MRI [ J ] . *AJR Am J Roentgenol*, 2007, 189(1): W7–W12.
- [ 17 ] WILSON S R, BURNS P N, KONO Y. Contrast-enhanced ultrasound of focal liver masses: a success story [ J ] . *Ultrasound Med Biol*, 2020, 46(5): 1059–1070.
- [ 18 ] FACCIOLI N, D'ONOFRIO M, COMAI A, et al. Contrast-enhanced ultrasonography in the characterization of benign focal liver lesions: activity-based cost analysis [ J ] . *Radiol Med*, 2007, 112(6): 810–820.
- [ 19 ] DIETRICH C F, NOLSØE C P, BARR R G, et al. Guidelines and good clinical practice recommendations for contrast enhanced ultrasound (CEUS) in the liver – update 2020 – WFUMB in cooperation with EFSUMB, AFSUMB, AIUM, and FLAUS [ J ] . *Ultraschall Med*, 2020, 41(5): 562–585.
- [ 20 ] LU Q, XUE L Y, WANG W P, et al. Dynamic enhancement pattern of intrahepatic cholangiocarcinoma on contrast-enhanced ultrasound: the correlation with cirrhosis and tumor size [ J ] . *Abdom Imaging*, 2015, 40(6): 1558–1566.
- [ 21 ] YUAN M X, LI R, ZHANG X H, et al. Factors affecting the enhancement patterns of intrahepatic cholangiocarcinoma (ICC) on contrast-enhanced ultrasound (CEUS) and their pathological correlations in patients with a single lesion [ J ] . *Ultraschall Med*, 2016, 37(6): 609–618.
- [ 22 ] YUAN M X, LI R, ZHANG Y J, et al. Enhancement patterns of intrahepatic cholangiocarcinoma on contrast-enhanced ultrasound: correlation with clinicopathologic findings and prognosis [ J ] . *Ultrasound Med Biol*, 2019, 45(1): 26–34.
- [ 23 ] LI R, ZHANG X H, MA K S, et al. Dynamic enhancing vascular pattern of intrahepatic peripheral cholangiocarcinoma on contrast-enhanced ultrasound: the influence of chronic hepatitis and cirrhosis [ J ] . *Abdom Imaging*, 2013, 38(1): 112–119.
- [ 24 ] KONG W T, WANG W P, HUANG B J, et al. Value of wash-in and wash-out time in the diagnosis between hepatocellular carcinoma and other hepatic nodules with similar vascular pattern on contrast-enhanced ultrasound [ J ] . *J Gastroenterol Hepatol*, 2014, 29(3): 576–580.
- [ 25 ] LIU G J, WANG W, LU M D, et al. Contrast-enhanced ultrasound for the characterization of hepatocellular carcinoma and intrahepatic cholangiocarcinoma [ J ] . *Liver Cancer*, 2015, 4(4): 241–252.
- [ 26 ] HAN J, LIU Y B, HAN F, et al. The degree of contrast washout on contrast-enhanced ultrasound in distinguishing intrahepatic cholangiocarcinoma from hepatocellular carcinoma [ J ] . *Ultrasound Med Biol*, 2015, 41(12): 3088–3095.
- [ 27 ] CHEN Y L, ZHU Y L, CHEN K L, et al. Differentiation between hepatocellular carcinoma and intrahepatic cholangiocarcinoma using contrast-enhanced ultrasound: a systematic review and meta-analysis [ J ] . *Clin Hemorheol Microcirc*, 2021, 79(2): 293–309.
- [ 28 ] VILANA R, FORNER A, BIANCHI L, et al. Intrahepatic peripheral cholangiocarcinoma in cirrhosis patients may display a vascular pattern similar to hepatocellular carcinoma on contrast-enhanced ultrasound [ J ] . *Hepatology*, 2010, 51(6): 2020–2029.
- [ 29 ] CHEN L D, XU H X, XIE X Y, et al. Intrahepatic cholangiocarcinoma and hepatocellular carcinoma: differential diagnosis with contrast-enhanced ultrasound [ J ] . *Eur Radiol*, 2010, 20(3): 743–753.
- [ 30 ] BOHLE W, CLEMENS P U, HEUBACH T, et al. Contrast-enhanced ultrasound (CEUS) for differentiating between hepatocellular and cholangiocellular carcinoma [ J ] . *Ultraschall Med*, 2012, 33(7): E191–E195.
- [ 31 ] WANG X H, LIANG P, YU J, et al. Contrast-enhanced ultrasound features predict the prognosis of percutaneous microwave ablation of intrahepatic cholangiocarcinoma [ J ] . *Br J Radiol*, 2022, 95(1133): 20211379.
- [ 32 ] BRUIX J, SHERMAN M. Management of hepatocellular carcinoma: an update [ J ] . *Hepatology*, 2011, 53(3): 1020–1022.
- [ 33 ] SHIN S K, CHOI D J, KIM J H, et al. Characteristics of contrast-enhanced ultrasound in distinguishing small ( $\leq 3$  cm) hepatocellular carcinoma from intrahepatic cholangiocarcinoma [ J ] . *Medicine (Baltimore)*, 2018, 97(41): e12781.
- [ 34 ] LI R, YUAN M X, MA K S, et al. Detailed analysis of temporal features on contrast enhanced ultrasound may help differentiate intrahepatic cholangiocarcinoma from hepatocellular carcinoma in cirrhosis [ J ] . *PLoS One*, 2014, 9(5): e98612.
- [ 35 ] LI F, LI Q, LIU Y B, et al. Distinguishing intrahepatic cholangiocarcinoma from hepatocellular carcinoma in patients with and without risks: the evaluation of the LR-M criteria of contrast-enhanced ultrasound liver imaging reporting and data system version 2017 [ J ] . *Eur Radiol*, 2020, 30(1): 461–470.
- [ 36 ] MAKOEVA A, KIM T K, JANG H J, et al. Use of CEUS LI-RADS for the accurate diagnosis of nodules in patients at risk for hepatocellular carcinoma: a validation study [ J ] . *Radiol Imaging Cancer*, 2020, 2(2): e190014.
- [ 37 ] KONO Y, LYSCHNIK A, COSGROVE D, et al. Contrast enhanced ultrasound (CEUS) liver imaging reporting and data system (LI-RADS®): the official version by the American College of Radiology (ACR) [ J ] . *Ultraschall Med*, 2017, 38(1): 85–86.
- [ 38 ] MASSARWEH N N, EL-SERAG H B. Epidemiology of hepatocellular carcinoma and intrahepatic cholangiocarcinoma [ J ] . *Cancer Control*, 2017, 24(3): 1073274817729245.
- [ 39 ] SHIN J, LEE S, BAE H, et al. Contrast-enhanced ultrasound liver imaging reporting and data system for diagnosing hepatocellular carcinoma: a meta-analysis [ J ] . *Liver Int*, 2020, 40(10): 2345–2352.
- [ 40 ] GUO H L, ZHENG X, CHENG M Q, et al. Contrast-enhanced ultrasound for differentiation between poorly differentiated

- hepatocellular carcinoma and intrahepatic cholangiocarcinoma [ J ] . J Ultrasound Med, 2022, 41(5): 1213-1225.
- [ 41 ] YANG D, LI R, ZHANG X H, et al. Perfusion characteristics of hepatocellular carcinoma at contrast-enhanced ultrasound: Influence of the cellular differentiation, the tumor size and the underlying hepatic condition [ J ] . Sci Rep, 2018, 8(1): 4713.
- [ 42 ] MENG X, YUN Y, JIANG W, et al. Perilesional enhancement: a valuable feature for differentiation of hepatocellular carcinoma and intrahepatic cholangiocarcinoma in CEUS LI-RADS M [ J ] . Acad Radiol, 2025: S1076-6332(24)01059-6.
- [ 43 ] SONTUM P C. Physicochemical characteristics of Sonazoid, a new contrast agent for ultrasound imaging [ J ] . Ultrasound Med Biol, 2008, 34(5): 824-833.
- [ 44 ] XU H X, CHEN L D, LIU L N, et al. Contrast-enhanced ultrasound of intrahepatic cholangiocarcinoma: correlation with pathological examination [ J ] . Br J Radiol, 2012, 85(1016): 1029-1037.
- [ 45 ] WEI L, KANG H J, HUANG Y L, et al. Perfluorobutane-enhanced CEUS in intrahepatic cholangiocarcinoma: correlating imaging features with liver backgrounds and tumor sizes [ J ] . Ultrasound Med Biol, 2025, 51(1): 70-76.
- [ 46 ] SUGIMOTO K, SHIRAIISHI J, MORIYASU F, et al. Improved detection of hepatic metastases with contrast-enhanced low mechanical-index pulse inversion ultrasonography during the liver-specific phase of sonazoid: observer performance study with JAFROC analysis [ J ] . Acad Radiol, 2009, 16(7): 798-809.
- [ 47 ] SUGIMOTO K, KAKEGAWA T, TAKAHASHI H, et al. Usefulness of modified CEUS LI-RADS for the diagnosis of hepatocellular carcinoma using sonazoid [ J ] . Diagnostics (Basel), 2020, 10(10): 828.
- [ 48 ] LI L L, ZOU X B, ZHENG W, et al. Contrast-enhanced US with sulfur hexafluoride and perfluorobutane: LI-RADS for diagnosing hepatocellular carcinoma [ J ] . Radiology, 2023, 308(2): e230150.
- [ 49 ] LI L L, MAO S Y, WANG J W, et al. Intraindividual comparison of contrast-enhanced ultrasound using perfluorobutane with modified criteria versus CT/MRI LI-RADS version 2018 for diagnosing HCC in high-risk patients [ J ] . AJR Am J Roentgenol, 2023, 220(5): 682-691.
- [ 50 ] CHEN L D, XU H X, XIE X Y, et al. Enhancement patterns of intrahepatic cholangiocarcinoma: comparison between contrast-enhanced ultrasound and contrast-enhanced CT [ J ] . Br J Radiol, 2008, 81(971): 881-889.
- [ 51 ] D'ONOFRIO M, VECCHIATO F, CANTISANI V, et al. Intrahepatic peripheral cholangiocarcinoma (IPCC): comparison between perfusion ultrasound and CT imaging [ J ] . La Radiol Med, 2008, 113(1): 76-86.
- [ 52 ] GALASSI M, IAVARONE M, ROSSI S, et al. Patterns of appearance and risk of misdiagnosis of intrahepatic cholangiocarcinoma in cirrhosis at contrast enhanced ultrasound [ J ] . Liver Int, 2013, 33(5): 771-779.
- [ 53 ] KUBO S, SHINKAWA H, ASAOKA Y, et al. Liver cancer study group of Japan clinical practice guidelines for intrahepatic cholangiocarcinoma [ J ] . Liver Cancer, 2022, 11(4): 290-314.
- [ 54 ] RUSHBROOK S M, KENDALL T J, ZEN Y, et al. British Society of Gastroenterology guidelines for the diagnosis and management of cholangiocarcinoma [ J ] . Gut, 2023, 73(1): 16-46.
- [ 55 ] WU Y Y, XIA C C, CHEN J, et al. Diagnostic performance of magnetic resonance imaging and contrast-enhanced ultrasound in differentiating intrahepatic cholangiocarcinoma from hepatocellular carcinoma: a meta-analysis [ J ] . Abdom Radiol (NY), 2024, 49(1): 34-48.
- [ 56 ] WILSON S R, BURROWES D P, MERRILL C, et al. Unique portal venous phase imaging discordance between CEUS and MRI: a valuable predictor of intrahepatic cholangiocarcinoma? [ J ] . Abdom Radiol (NY), 2024, 49(1): 11-20.

(收稿日期: 2025-03-14 修回日期: 2025-04-14)