

超声造影在胸膜下肺部病变的临床应用价值

常 艺*, 王胜利, 周晓莹, 白宝艳#

延安大学附属医院, 陕西 延安

收稿日期: 2021年12月18日; 录用日期: 2022年1月7日; 发布日期: 2022年1月24日

摘 要

胸膜下肺部病变一直以来主要依靠X线、CT、纤维支气管镜和PET-CT的诊断, 在超声方面的应用不多。一方面是因为不是所有的肺部病变超声都能显示, 超声只能观察到一些胸膜下的肺部病变; 另一方面是因为大部分肺部病变在常规超声上的表现都较为类似。但随着超声造影剂的出现, 其能够很好地显示实质脏器及其病变内的血管灌注情况, 已经广泛应用于各个脏器, 尤其是在肝脏及乳腺的使用, 但在胸膜下肺部病变的应用及研究还不是很多, 在此本文对目前国内外学者的研究成果作一整理, 着重阐述超声造影在胸膜下肺部病变的临床应用价值。

关键词

胸膜下肺部病变, 超声, 超声造影, 临床价值, 鉴定

Clinical Value of Contrast-Enhanced Ultrasonography in Subpleural Pulmonary Lesions

Yi Chang*, Shengli Wang, Xiaoying Zhou, Baoyan Bai#

Yan'an University Affiliated Hospital, Yan'an Shaanxi

Received: Dec. 18th, 2021; accepted: Jan. 7th, 2022; published: Jan. 24th, 2022

Abstract

Subpleural pulmonary lesions have always been diagnosed mainly by X-ray, CT, fiberoptic bronchoscope and PET-CT, but they are seldom used in ultrasound. On the one hand, not all lung le-

*第一作者。

#通讯作者。

sions can be displayed by ultrasound, and only some subpleural lung lesions can be observed by ultrasound; on the other hand, most lung lesions are similar in ultrasound performance, but with the emergence of ultrasound contrast agents, it can well display the vascular perfusion in parenchymal organs and their lesions, and has been widely used in various organs, especially in liver and breast, but there are not many applications and researches in lung lesions. Here, we will sort out the research results of scholars at home and abroad, and emphasize the clinical application value of enhanced ultrasound in subpleural pulmonary lesions.

Keywords

Subpleural Pulmonary Lesion, US, CEUS, Clinical Value, Identification

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

随着人类社会经济及医疗的高速发展,人类的平均寿命在不断地提高,但恶性肿瘤仍是危害国民身心健康的主要原因,特别是原发性肺癌,根据2014年恶性肿瘤的流行病学监测资料得出肺癌的发病率及死亡率均排名第一[1],其中周围型肺癌又占首位。由于周围型肺癌检查机制的不完善以及早期发现、早期治疗意识的缺乏,使得我国因周围型肺癌所致的死亡率居高不下。周围型肺癌多位于肺外周胸膜下,目前X线、CT、纤维支气管镜和PET-CT是胸膜下肺部病变的主要筛查方式和重要诊断技术。但是,还是有相当一部分病灶的性质难以确定,需要借助病理才能获得诊断,为临床诊疗带来了很大的困难。同时,上述检查方法多多少少都存在一定的局限性,例如:X线、CT具有放射性、非实时性和较差的重复性等缺陷;纤维支气管镜对于3~4级支气管以上的支气管病变有较高的阳性诊断率,但对于周围型病变和支气管腔外的病变,其敏感性和准确性均显著下降;PET-CT针对微小病变的诊断容易出现假阴性,且价格较高[2]。因此,如何对胸膜下肺部病变进行准确描述以及鉴别诊断成为肺部影像学 and 临床诊疗所面临的最重要任务。

几十年来,超声(Ultrasound, US)仅用于胸腔积液、肺部实变和肺不张的诊断,随着超声造影剂的出现,能够实时显示脏器组织及其病灶内的血流及微血管灌注情况,还用于指导经皮肺穿刺活检,以及为胸膜下肺部病变的鉴别诊断提供依据,但是目前还在进一步研究阶段。在此本文对目前国内学者的研究成果作一个整合,详细阐述超声造影在胸膜下肺部病变的临床应用价值。

2. 超声造影剂的安全性

目前使用的超声造影剂主要是意大利博莱科公司生产的声诺维(Sonovue),主要成份是六氟化硫气体的白色冻干粉,超声造影剂在体内多次循环后微泡破裂,微泡内的气体通过呼吸排出人体,壳膜也通过肝、肾组织完全代谢排出,没有任何放射性的污染,造影剂在血管内,也不会溢出到组织间隙,对肝、肾、脑组织没有特殊毒性作用,拥有良好的安全性,即使出现不良反应也只是瞬时的,多数为自限性[3] [4] [5]。

3. 胸膜下肺部病变超声造影的病理生理基础

正常充气肺组织与肝脏血供相似,两者都具有双重血液供应,即肺动脉和支气管动脉。肺动脉发源

于右心室, 主要参与血液中的气体交换, 占整个肺循环的 95%。支气管动脉起源于胸主动脉, 属于肺的营养血管, 主要滋养气管、支气管、肺组织和脏层胸膜等结构[6] [7]。根据肺组织的血供特点, 肺部超声造影可将动脉期分为肺动脉期和支气管动脉期, 肺动脉期略早于支气管动脉期[8]。

4. 超声造影在胸膜下肺部病变的鉴别诊断

4.1. 胸膜下肺部良恶性病变的鉴别

胸膜下肺部病变主要包括有原发性肺癌、肺转移癌、肺良性肿瘤样变、肺炎、肺结核等病变。超声造影较常规超声能够显示胸膜下肺部病变的血流灌注特点, 区分病灶血供来源[8]。原发性肺部恶性肿瘤增强时相多始于支气管动脉期, 由于原发性肺癌的血供特点, 多由支气管动脉供血, 且癌组织破坏正常的肺组织, 供血肺动脉减少, 恶性肿瘤在肺动脉期无或少灌注, 表现为无增强, 在支气管动脉期表现为低增强或高增强, 实质期造影剂退出, 此增强表现是超声造影诊断原发性肺癌的重要依据[9]。恶性肿瘤内微血管多为不成熟毛细血管, 走行杂乱无序、超声造影表现为支气管动脉期肿瘤内可见走行杂乱、扭曲的微血管灌注模式[10]。

随着超声造影的发展, 人们不在局限在定性鉴别胸膜下肺部病变的良恶性, 更多的学者研究定量超声造影, 随之出现一些定量超声造影指标。由于恶性肿瘤与正常充气肺组织血供的不同, 使得超声造影剂在到达病变的时间与正常充气肺组织不同, 有学者研究认为当病变内造影剂到达时间 > 7.5 秒, 或 > 10 秒时, 病变提示为恶性[11]。但是根据肺组织的血流灌注特点, 造影剂在肺组织或病变中的到达时间受多种因素影响, 包括肺 - 支气管回路的生理吻合、心功能、造影剂注射速度等个体化因素, 因此很难确定肺病灶早期和晚期增强的具体时间[12]。因此, 不少学者提出病变造影剂到达时间差这一新的概念, 即病变造影剂到达时间与充气肺组织造影剂到达时间差; 白静等人研究提出病变与肺组织之间的造影剂到达时间差在超声造影检查中在胸膜下肺部病变鉴别诊断中有显著的作用[12]; 唐敏等人研究亦指出病变 - 肺组织造影剂到达时间差在鉴别恶性胸膜下肺部病变与良性炎症时有显著的敏感性与特异性[13]。欧洲生物医学超声协会联盟(EFSUMB)也提出当病变造影剂到达时间与充气肺组织造影剂到达时间差 > 2.5 秒诊断恶性敏感性为 97.5% [11], 上述两个研究就是利用病灶 - 肺组织造影剂到达时间差排除上述影响因素, 从而制定更有效的个体化诊断标准。但是 Bi K, Zhou RR 等研究者提出, 一种新的超声造影指标 AT 差值比[14], 即病变造影剂到达时间 - 充气肺组织造影剂到达时间/胸壁造影剂到达时间 - 充气肺组织造影剂到达时间, 其认为心功能、血管长度或 US 造影剂注射速率都只影响病变造影剂到达时间(AT), 不会影响其比值, AT 差值比不仅以肺动脉(含气肺组织 AT)为参照, 还以来自体循环支气管动脉的胸壁动脉为另一参照, 因此, AT 差值比进一步排除了个体差异和意外误差, 增加了重复性, 其研究还得出胸膜下肺部良恶性病变的最佳截断值为 43%, 为胸膜下肺部良恶性病变的鉴别提供可靠依据, 并且提出在绘制的时间强度曲线(Time intensity curve, TIC)图中, AT 为曲线拐点快速上升的时刻, AT 差比可以图形化表示为拐点之间的距离差比, 便于操作人员直接获得诊断结果, 无需繁琐的计算, 这一技术比较直观, 更加适用于临床。

4.2. 胸膜下肺部良性病变的鉴别

研究表明肺部炎性病变在动脉期呈快速均匀高增强或等增强, 部分病灶肺动脉期血管可见“树枝”样改变, 根部指向肺门的微血管增强模式, 实质期缓慢消退或未见消退, 部分病例可见空气支气管征。肺不张的增强模式与肺炎类似, 肺动脉期明显增强, 实质期造影剂不退出。肺栓塞可表现为肺梗死, 增强超声表现为病灶延迟强化, 肺动脉期无增强, 支气管动脉期表现为低增强, 实质期呈持续低增强[15]。特殊病变的增强特点: 如肺结核, 干酪样坏死期表现为肺动脉期环形增强, 中心为规则无增强坏死区;

肺炎性假瘤动脉期表现为均匀片状强化。

4.3. 胸膜下肺部恶性病变的鉴别

对于不同病理类型的肺癌，由于血管内皮生长因子的不同，超声造影增强程度有一定差异，多数腺癌微血管密度大于鳞癌微血管密度，故增强模式常表现为腺癌增强程度明显高于鳞癌[16]。Bi K, Zhou RR 等研究者提出，不同病理类型的肺癌，其超声造影指标 AT 差值比均无显著差异[14]。由于转移性肺癌病理类型的多样性，其生物学特征与原发肿瘤较为相关，目前超声造影对这方面的报道不多，尚需进一步研究。

5. 超声造影在经皮肺穿刺活检的指导意义

易东、冯茂等人在关于超声造影引导下胸膜下肺部病变穿刺活检方面的研究中指出活检前的超声造影可提供有关胸膜下肺部病变的有用诊断信息，通过描绘内部坏死区域和活动区域，可确保核心针穿刺活检的准确性，成功性和安全性[17]。Song Wang 等研究提出依据超声造影评估很容易检测到隐藏在肺组织内的病变和坏死病变，这为筛选穿刺指征和以正确的方式指导活检提供了有用的信息，避免不必要的穿刺[18]；其次在经皮肺穿刺时就可以避开坏死区域、肺不张区域，选择高增强区域进行穿刺，避免无效穿刺；同时可以避开较大的供血血管，减少穿刺出血的发生率，同时减少穿刺的针数；超声造影引导下的经皮肺穿刺活检较常规超声引导下的经皮肺穿刺活检有更高的成功率及更低的并发症发生率[19] [20] [21]。

6. 超声造影在胸膜下肺部病变的局限性

首先由于肺部病灶受细胞骨骼和气体遮挡，超声仅能显示贴近胸膜的病灶或者通过声窗可以显示的病灶；其次 Hajo Findeisen 等人研究提出周围型肺癌的血管形成是异质性的，并受组织学的影响，肺癌主要由支气管动脉提供，而一部分腺癌和非腺癌显示出肺动脉增强，肺部良恶性病变的供血特点存在交叉，部分良性病变也可由支气管动脉供血，肺动脉也参与部分恶性病变的供血[22] [23]。因此不能仅仅根据超声造影的增强时相来诊断胸膜下肺部病变的良恶性，诊断时还需要结合其他影像学检查结果、微生物学证据及临床资料。

7. 展望

随着超声技术的进一步发展，新型超声造影剂的研发已成为超声造影发展的新方向，新型的靶向超声造影剂一方面不仅能够提高病灶检测的准确性；另一方面还可以对肿瘤病灶直接给药，直接作用于病灶，避免对其他组织器官及正常细胞的损害，从而实现诊断与特异性治疗的同步化，实现精准诊疗[24]。目前已经应用于多种肿瘤的精准诊疗中，虽然已经取得了一些进展，但在肺癌中的应用很罕见，目前仍在探索之中[25]。超声引导下的三维可视化热消融治疗术(Thermal Ablation Therapy)也是目前超声发展的另一热点，目前只用于肝癌的治疗[26]，希望在不久的将来在胸膜下肺部病变得到应用。人工智能(Artificial intelligence, AI)是目前所有学科研究的热点，不少学者已经进行这方面的研究，例如基于超声造影的深度学习放射组学可能优化极早期或早期肝癌患者的治疗[27]，以及在鉴别肝脏良恶性病变的鉴别方面均有研究[28]等，预计在不远的将来也将会在胸膜下肺部病变开展。

综上所述，超声造影引导下对胸膜下肺部病变进行穿刺活检，不仅可以大大提高穿刺活检的阳性率及诊断率，还可以降低其穿刺并发症。超声造影还可以直接评价胸膜下肺部病变的血流灌注情况，适用于胸膜下肺部良恶性病变的鉴别诊断，在定性诊断方面恶性病变主要呈低增强、血管征象表现为杂乱多样；定量诊断方面在具体的参考指标上目前尚有分歧，主要集中在 AT、AT 差值以及 AT 差值比，造成

这一现象的主要原因是缺乏多中心的研究, 每一项研究都存在一定的病种选择偏倚。随着超声技术的不断发展, 超声造影剂的不断改进, 相信超声造影在胸膜下肺部病变的应用会越来越广, 展现出更好的远景。

参考文献

- [1] 陈万青, 李贺, 孙可欣, 等. 2014 年中国恶性肿瘤发病和死亡分析[J]. 中华肿瘤杂志, 2018, 40(1): 5-13.
- [2] 刘亚芳, 邢旸, 宋勇. 不同途径获取肺癌组织对病理类型诊断的差异性分析[J]. 医学研究生学报, 2016, 29(5): 500-503.
- [3] Correas, J.M., Birdal, L., Lesavre, A., et al. (2001) Ultrasound Contrast Agents; Properties, Principles of Action, Tolerance, and Artifacts. *European Radiology*, **11**, 1316-1328. <https://doi.org/10.1007/s003300100940>
- [4] 黄朝旭, 施仲伟. 超声微泡造影剂的安全性研究[J]. 国际心血管病杂志, 2010, 37(3): 155-157.
- [5] Chong, W.K., Papadopoulou, V. and Dayton, P.A. (2018) Imaging with Ultrasound Contrast Agents: Current Status and Future. *Abdominal Radiology (NY)*, **43**, 762-772. <https://doi.org/10.1007/s00261-018-1516-1>
- [6] Gorg, C., Bert, T. and Kring, R. (2006) Contrast-Enhanced Sonography of the Lung for Differential Diagnosis of Atelectasis. *Journal of Ultrasound in Medicine*, **25**, 35-39. <https://doi.org/10.7863/jum.2006.25.1.35>
- [7] Eldridge, L. and Wagner, E.M. (2019) Angiogenesis in the Lung. *The Journal of Physiology*, **597**, 1023-1032. <https://doi.org/10.1113/JP275860>
- [8] Zhang, H.-X., et al. (2016) A New Method for Discriminating between Bronchial and Pulmonary Arterial Phases Using Contrast-Enhanced Ultrasound. *Ultrasound in Medicine & Biology*, **42**, 1441-1449. <https://doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2016.01.029>
- [9] Shen, M., Bi, K., Cong, Y., et al. (2021) Application of Contrast-Enhanced Ultrasound in the Differential Diagnosis of Benign and Malignant Subpleural Pulmonary Lesions. *Journal of Ultrasound in Medicine*. <https://doi.org/10.1002/jum.15804>
- [10] Wang, S., Yang, W., Fu, J.J., et al. (2016) Microflow Imaging of Contrast-Enhanced Ultrasound for Evaluation of Neovascularization in Peripheral Lung Cancer. *Medicine (Baltimore)*, **95**, e4361. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000004361>
- [11] Sidhu, P.S., Cantisani, V., Dietrich, C.F., et al. (2018) The EFSUMB Guidelines and Recommendations for the Clinical Practice of Contrast-Enhanced Ultra-Sound (CEUS) in Non-Hepatic Applications: Update 2017 (Long Version). *Ultraschall in der Medizin*, **39**, e2-e44.
- [12] Bai, J., Yang, W., Wang, S., Guan, R.H., Zhang, H., Fu, J.J., Wu, W. and Yan, K. (2016) Role of Arrival Time Difference between Lesions and Lung Tissue on Contrast-Enhanced Sonography in the Differential Diagnosis of Subpleural Pulmonary Lesions. *Journal of Ultrasound in Medicine*, **35**, 1523-1532. <https://doi.org/10.7863/ultra.15.08022>
- [13] Tang, M., Xie, Q., Wang, J., et al. (2020) Time Difference of Arrival on Contrast-Enhanced Ultrasound in Distinguishing Benign Inflammation from Malignant Peripheral Pulmonary Lesions. *Frontiers in Oncology*, **12**, Article ID: 578884. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.578884>
- [14] Bi, K., Zhou, R.R., Zhang, Y., et al. (2021) US Contrast Agent Arrival Time Difference Ratio for Benign versus Malignant Subpleural Pulmonary Lesions. *Radiology*, **301**, 200-210. <https://doi.org/10.1148/radiol.2021204642>
- [15] Görg, C. (2007) Transcutaneous Contrast-Enhanced Sonography of Pleural-Based Pulmonary Lesions. *European Journal of Radiology*, **64**, 213-221. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2007.06.037>
- [16] 唐敏, 宋建琼, 郑小雪, 等. 富血供肺周围型病变的超声造影实时分析[J]. 中国超声医学杂志, 2019, 35(9): 776-779.
- [17] Dong, Y., Mao, F., Wang, W.P., et al. (2015) Value of Contrast-Enhanced Ultrasound in Guidance of Percutaneous Biopsy in Peripheral Pulmonary Lesions. *BioMed Research International*, **2015**, Article ID: 531507. <https://doi.org/10.1155/2015/531507>
- [18] Wang, S., Yang, W., Zhang, H., et al. (2015) The Role of Contrast-Enhanced Ultrasound in Selection Indication and Improving Diagnosis for Transthoracic Biopsy in Peripheral Pulmonary and Mediastinal Lesions. *BioMed Research International*, **2015**, Article ID: 231782. <https://doi.org/10.1155/2015/231782>
- [19] Wang, Y., Xu, Z., Huang, H., et al. (2020) Application of Quantitative Contrast-Enhanced Ultrasound for Evaluation and Guiding Biopsy of Peripheral Pulmonary Lesions: A Preliminary Study. *Clinical Radiology*, **5**, 79.e19-79. <https://doi.org/10.1016/j.crad.2019.10.003>
- [20] Zhang, H., Guang, Y., He, W., et al. (2020) Ultrasound-Guided Percutaneous Needle Biopsy Skill for Peripheral Lung

- Lesions and Complications Prevention. *The Journal of Thoracic Disease*, **12**, 3697-3705. <https://doi.org/10.21037/jtd-2019-abc-03>
- [21] Lei, Z., Lou, J., Bao, L. and Lv, Z. (2018) Contrast-Enhanced Ultrasound for Needle Biopsy of Central Lung Cancer with Atelectasis. *Journal of Medical Ultrasonics*, **45**, 461-467. <https://doi.org/10.1007/s10396-017-0851-0>
- [22] Yuan, X., Zhang, J., Ao, G., *et al.* (2012) Lung Cancer Perfusion: Can We Measure Pulmonary and Bronchial Circulation Simultaneously? *European Radiology*, **22**, 1665-1671. <https://doi.org/10.1007/s00330-012-2414-5>
- [23] Findeisen, H., Trenker, C., Figiel, J., *et al.* (2019) Vascularization of Primary, Peripheral Lung Carcinoma in CEUS—A Retrospective Study (n = 89 Patients). *Ultraschall in der Medizin*, **40**, 603-608. <https://doi.org/10.1055/a-0725-7865>
- [24] Tian, Y., Liu, Z., Tan, H., *et al.* (2020) New Aspects of Ultrasound-Mediated Targeted Delivery and Therapy for Cancer. *International Journal of Nanomedicine*, **15**, 401-418. <https://doi.org/10.2147/IJN.S201208>
- [25] Meng, L., Yuan, S., Zhu, L., *et al.* (2019) Ultrasound-Microbubbles-Mediated microRNA-449a Inhibits Lung Cancer Cell Growth via the Regulation of Notch1. *Oncotargets and Therapy*, **12**, 7437-7450. <https://doi.org/10.2147/OTT.S217021>
- [26] Ren, H., An, C., Liang, P., *et al.* (2019) Ultrasound-Guided Percutaneous Microwave Ablation Assisted by Athree-Dimensional Visualization Treatment Platform Combined with Transcatheter Arterial Chemoembolization for a Single Large Hepatocellular Carcinoma 5 cm or Larger: A Preliminary Clinical Application. *International Journal of Hyperthermia*, **36**, 44-54. <https://doi.org/10.1080/02656736.2018.1530459>
- [27] Liu, F., Liu, D., Wang, K., *et al.* (2020) Deep Learning Radiomics Based on Contrast-Enhanced Ultrasound Might Optimize Curative Treatments for Very-Early or Early-Stage Hepatocellular Carcinoma Patients. *Liver Cancer*, **9**, 397-413. <https://doi.org/10.1159/000505694>
- [28] Hu, H.T., Wang, W., Chen, L.D., *et al.* (2021) Artificial Intelligence Assists Identifying Malignant versus Benign Liver Lesions Using Contrast-Enhanced Ultrasound. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, **36**, 2875-2883. <https://doi.org/10.1111/jgh.15522>