

超声造影延迟相廓清的肝炎性病灶与肝细胞癌的鉴别与分析

黄哲 周萍萍 吴晓贝 李珊珊 罗鸿昌 李开艳

摘要 **目的** 探讨超声造影及其定量分析对延迟相廓清的肝炎性病灶与肝细胞癌的鉴别诊断价值。**方法** 分析经手术或穿刺活检病理证实的38例肝炎性病灶患者(肝炎性病灶组,共38个病灶)和66例肝细胞癌患者(肝细胞癌组,66个病灶)的超声造影检查资料,分析并比较超声造影定量参数鉴别肝炎性病灶与肝细胞癌的截断值及其诊断效能。**结果** 肝炎性病灶组与肝细胞癌组在患者性别、临床症状、血清糖水平抗原125、甲胎蛋白(AFP)水平和乙型肝炎病毒感染史等方面比较,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$)。肝炎性病灶组超声造影提示形态不规则和边界不清晰比例(23/38、30/38)均高于肝细胞癌组(10/66、4/66),差异均有统计学意义(均 $P<0.01$);肝炎性病灶组表现为门脉相低增强30例、等增强8例,肝细胞癌组表现为门脉相低增强26例、等增强34例、高增强6例,两组比较差异有统计学意义($P<0.01$)。定量分析显示,肝炎性病灶组时间-强度曲线的曲线下面积(AUC)较肝细胞癌组增大,下降时间、平均通行时间均较肝细胞癌组缩短,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$)。单变量分析结果显示,AUC>365.281、平均通行时间<22 s、下降时间<35.5 s鉴别肝炎性病灶与肝细胞癌的敏感性和特异性分别为100%和68.2%、92.4%和73.7%、100%和60.5%;Logistic回归多变量分析结果显示,AUC>365.281诊断肝炎性病灶为良性病变的符合率为100%。**结论** 超声造影表现为延迟相廓清的肝炎性病灶与肝细胞癌的鉴别诊断提供了重要信息,定量分析可客观地显示病灶的血流灌注特征,具有较好的临床应用价值。

关键词 超声检查;造影剂;肝炎性病灶;肝细胞癌;鉴别诊断
[中图法分类号]R445.1;R735.7 [文献标识码]A

Differential diagnosis of contrast-enhanced ultrasound in delayed phase clearance of hepatitis lesions and hepatocellular carcinoma

HUANG Zhe, ZHOU Pingping, WU Xiaobei, LI Shanshan, LUO Hongchang, LI Kaiyan

Department of Ultrasound, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, China

ABSTRACT **Objective** To investigate the value of contrast-enhanced ultrasound and quantitative analysis in the differential diagnosis of delayed phase clearance of hepatitis lesions and hepatocellular carcinoma (HCC). **Methods** The contrast-enhanced ultrasound data of 38 patients (hepatitis lesion group, with a total of 38 lesions) who were confirmed by surgery or biopsy and 66 HCC patients (hepatocellular carcinoma group, with a total of 66 lesions) were analyzed. The cut-off values of quantitative parameters of contrast-enhanced ultrasound in distinguishing hepatitis lesions from hepatocellular carcinoma and their diagnostic efficacy were analyzed. **Results** There were statistically significant differences between the hepatitis lesions group and the hepatocellular carcinoma group in gender, symptoms, serum carbohydrate antigen 125, alpha-fetoprotein (AFP) and hepatitis B virus infection history (all $P<0.05$). The proportion of irregular morphology and unclear boundary by contrast-enhanced ultrasound in the hepatitis focus group (23/38, 30/38) were higher than those of the hepatocellular carcinoma group (10/66, 4/66), and the differences were statistically significant (both $P<0.01$). There were 30 cases of low enhancement and 8 cases of iso-enhancement in the hepatitis lesion group, 26 cases of low enhancement, 34 cases of iso-enhancement and 6 cases of high enhancement in the hepatocellular carcinoma group. The difference between the two groups was statistically significant (all $P<0.01$). Quantitative analysis showed that the area under the curve (AUC) of the time-intensity

curve of the hepatitis lesion group was larger than that of the HCC group, and the fall time (FT) and mean transit time (MTT) were shorter than those of the HCC group. The differences were statistically significant (all $P < 0.05$). The results of univariate analysis showed that taken $AUC > 365.281$, $MTT < 22$ s, $FT < 35.5$ s as cut-off value to distinguish hepatitis lesions from hepatocellular carcinoma, the sensitivity and specificity were 100% and 68.2%, 92.4% and 73.7%, 100% and 60.5%, respectively. Logistic regression multivariate analysis showed that the coincidence rate of $AUC > 365.281$ in diagnosing hepatitis lesions as benign lesions was 100%. **Conclusion** Contrast-enhanced ultrasound provides important information for the differential diagnosis of delayed phase clearance of hepatitis lesions and hepatocellular carcinoma, and quantitative analysis can objectively show the blood perfusion characteristics of the lesion, which has good clinical application value.

KEY WORDS Ultrasonography; Contrast agent; Hepatitis lesions; Hepatocellular carcinoma; Differential diagnosis

肝内局灶性病灶的良恶性直接影响临床医师对患者后期治疗方式的选择,故准确诊断其良恶性是临床影像学研究的重点。超声造影可动态显示病灶内部血管构筑情况,不同增强模式有助于肝内局灶性病变的诊断。但部分肝炎性病灶超声造影可表现为“动脉相增强、延迟相廓清”模式,易被误诊为肝细胞癌,导致不必要的手术和治疗。超声造影定量分析能够客观准确地评估肝内局灶性病变的血流灌注状态^[1]。本研究通过比较经手术或穿刺活检病理证实为肝炎性病灶与肝细胞癌患者的超声造影表现及定量分析结果,旨在探讨超声造影对两者的鉴别诊断价值。

资料与方法

一、研究对象

选取 2012 年 1 月至 2019 年 9 月我院经手术或穿刺活检病理证实的肝炎性病灶患者 38 例(共 38 个病灶)为肝炎性病灶组,男 28 例,女 10 例,年龄 21~67 岁,平均(47.2±11.4)岁,包括炎性假瘤 29 例、结核瘤 6 例、炎性肌纤维母细胞瘤 3 例。病灶直径 1.4~10.7 cm,中位数 4.8 cm。入选标准:①临床资料完整,术前均行超声造影检查且表现为“动脉相增强,延迟相廓清”;②超声造影后 1 周内接受穿刺活检或手术病理诊断为肝炎性病变;③接受超声造影前未接受任何治疗。

随机选取同期经病理确诊的 66 例肝细胞癌患者(共 66 个病灶)为肝细胞癌组,男 58 例,女 8 例,年龄 32~75 岁,平均(52.1±6.4)岁。病灶直径 0.9~7.2 cm,中位数 4.5 cm。入选标准:①临床资料完整,术前接受超声造影检查且表现为“动脉相增强,延迟相廓清”;②超声造影后 1 周内接受手术切除,经病理确诊为原发性肝癌;③接受超声造影前未接受任何治疗。排除标准:①临床诊断为肝细胞癌但无手术病理依据;②接受超声造影检查前接受过 TACE 等治疗;③临床或超声造影资

料不完整。本研究经我院医学伦理委员会批准,所有患者均知情同意。

二、仪器与方法

1. 一般资料获取:收集患者临床信息,包括年龄、性别、临床症状(肝区疼痛、腹胀、纳差、消瘦、黄疸、腹泻、上消化道出血、发热等)、乙肝病毒感染史,以及术前血清糖水平抗原(CA125)和甲胎蛋白(AFP)等一般资料和实验室检查结果。

2. 超声造影检查:使用 GE Logiq 9 彩色多普勒超声诊断仪,C1-5 凸阵探头,频率 2~5 MHz;机械指数 0.07~0.09。造影剂使用 SonoVue(意大利 Bracco 公司),使用前加入 5.0 ml 生理盐水,振荡配制成微泡混悬液。检查时先行常规二维超声检查,选择最佳观察切面,记录病灶位置、大小、形态、回声、内部血流等,切换至超声造影模式后嘱患者配合屏气或缓慢呼吸,以保持观察病灶处于观察切面中央。于肘前静脉注射 1.2 ml 配置好的微泡混悬液,随后用 5.0~10.0 ml 生理盐水冲洗,注射完毕立即实时观察病灶及周围肝组织在动脉相(10~30 s)、门脉相(31~120 s)及延迟相(121~360 s)的图像并储存。

3. 图像及参数分析:将两组病灶的常规超声及超声造影图像随机排序。由两名具有两年以上超声诊断经验的医师在不知分组情况下共同读片,记录每个病灶的常规超声特征及造影各时相表现,并应用仪器自带的时间-强度(TIC)曲线分析软件进行定量分析。首先将感兴趣区放置在病灶的实性部位,软件自动描记出 TIC 曲线,移动伪像及较大血管排除在感兴趣区外,以避免测量误差。常规超声特征包括病灶的位置、分布、大小、形态、边界、内部回声及血流。超声造影特征包括动脉相病灶增强模式和峰值时增强形态、门脉相增强程度及病灶内有无坏死无增强区;TIC 曲线分析观察记录造影剂达到时间(RT)、增强上升斜

率、曲线下面积(AUC)、达峰时间(TTP)、平均通行时间(MTT)、峰值强度(PI)及下降时间(FT)。

三、统计学处理

应用SPSS 22.0统计软件,连续资料以中位数(最小值~最大值)表示,行Mann-Whitney U检验;计数资料以率、频数表示,行 χ^2 检验或Fisher精确检验。应用Mann-Whitney U检验对连续变量进行单变量分析, χ^2 检验或Fisher精确检验对分类变量进行单变量分析,Logistic回归分析对多分类变量进行分析。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

一、两组一般资料和实验室生化检查结果比较

两组在性别、症状、乙肝病毒感染史、CA125及AFP水平比较,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$)。见表1。

二、两组常规超声和超声造影表现比较

两组在血流信号、边界比较,差异均有统计学意义

(均 $P<0.05$),见表2。肝炎性病灶组超声造影提示形态不规则和边界不清晰的比例均高于肝细胞癌组,差异均有统计学意义(均 $P<0.01$);肝炎性病灶组表现为门脉相低增强30例、等增强8例,肝细胞癌组表现为门脉相低增强26例、等增强34例、高增强6例,两组在增强强度方面比较差异有统计学意义($P<0.01$)。见表3和图1,2。

三、超声造影定量分析

定量分析结果显示:肝炎性病灶组AUC大于肝细胞癌组,FT和MTT均小于肝细胞癌组,差异均有统计学意义(均 $P<0.01$),见表4。

单变量分析结果显示,AUC>365.281、MTT<22 s、FT<35.5 s鉴别肝炎性病灶与肝细胞癌的敏感性和特异性分别为100%和68.2%、92.4%和73.7%、100%和60.5%,见表5。Logistic回归多变量分析结果显示,AUC>365.281诊断肝炎性病灶为良性病变的符合率为100%。

表1 两组一般资料和实验室检查结果比较

| 组别 | 男/女(例) | 年龄(岁) | 有临床症状(例) | 乙肝病毒感染史(例) | CA125>5 U/ml(例) | AFP>7 mg/ml(例) |
|--------|--------|-----------|----------|------------|-----------------|----------------|
| 肝炎性病灶组 | 28/10 | 47.2±11.4 | 12 | 2 | 0 | 7 |
| 肝细胞癌组 | 58/8 | 52.1±6.4 | 44 | 20 | 55 | 52 |
| P值 | 0.033 | 0.129 | 0.000 | 0.001 | 0.000 | 0.000 |

CA125:血清糖水平抗原125;AFP:甲胎蛋白

表2 两组常规超声表现比较

| 组别 | 直径(cm) | 回声(例) | | | 血流信号(例) | | | 位置(例) | | | 形态(例) | | 边界(例) | |
|--------|---------------|-------|-----|-----|---------|----|----|-------|----|----|-------|-----|-------|-----|
| | | 低回声 | 等回声 | 高回声 | 多 | 少 | 无 | 左叶 | 右叶 | 尾叶 | 规则 | 不规则 | 清晰 | 不清晰 |
| 肝炎性病灶组 | 4.8(1.4~10.7) | 37 | 0 | 1 | 7 | 10 | 21 | 4 | 34 | 0 | 31 | 7 | 35 | 3 |
| 肝细胞癌组 | 4.4(0.9~7.2) | 61 | 0 | 5 | 6 | 37 | 23 | 13 | 51 | 2 | 50 | 16 | 48 | 18 |
| P值 | 0.376 | 0.298 | | | 0.012 | | | 0.243 | | | 0.491 | | 0.018 | |

表3 两组超声造影表现比较

| 组别 | 增强模式 | | | | 增强形态 | | 边界 | | 动脉相 | | | 门脉相 | | | 延迟相 | | | 中央坏死区 | |
|--------|-------|-----|----|----|-------|-----|-------|-----|-----|-----|-----|-------|-----|-----|-----|-----|-----|-------|----|
| | 均匀 | 不均匀 | 向心 | 团状 | 规则 | 不规则 | 清晰 | 不清晰 | 低增强 | 等增强 | 高增强 | 低增强 | 等增强 | 高增强 | 低增强 | 等增强 | 高增强 | 有 | 无 |
| 肝炎性病灶组 | 20 | 9 | 6 | 3 | 15 | 23 | 8 | 30 | 0 | 0 | 38 | 30 | 8 | 0 | 38 | 0 | 0 | 0 | 38 |
| 肝细胞癌组 | 35 | 17 | 2 | 12 | 56 | 10 | 62 | 4 | 0 | 0 | 66 | 26 | 34 | 6 | 66 | 0 | 0 | 4 | 62 |
| P值 | 0.075 | | | | 0.000 | | 0.000 | | - | | | 0.000 | | | - | | | 0.122 | |

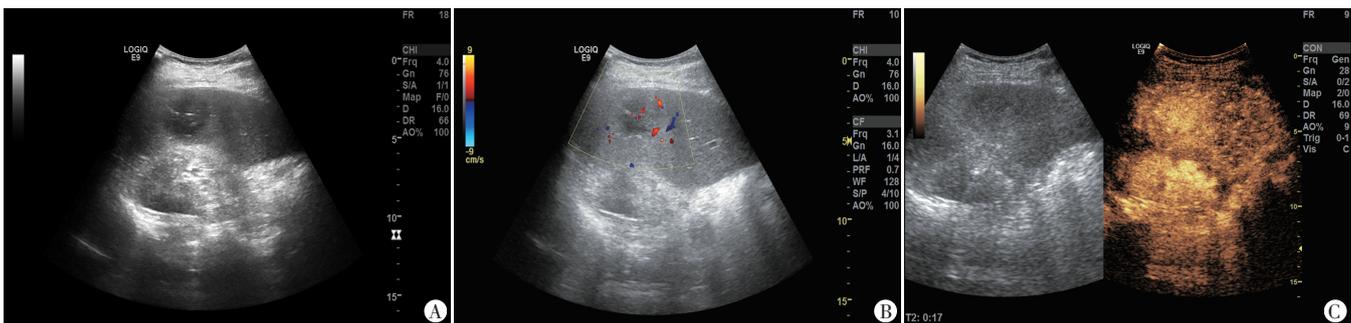
表4 两组超声造影TIC曲线定量分析结果比较[中位数(最小值~最大值)]

| 组别 | RT(s) | 上升斜率 | AUC | TTP(s) | PI(dB ⁻¹) | FT(s) | MTT(s) |
|--------|------------|-----------------|-----------------------|-----------|-----------------------|------------|--------------|
| 肝炎性病灶组 | 11.5(9~16) | 0.08(0.04~0.15) | 560.673(379.44~06.66) | 18(15~21) | 37.5(32~43) | 30(21~70) | 19.5(6~60) |
| 肝细胞癌组 | 12(6~16) | 0.07(0.01~2.37) | 351.18(170.51~547.30) | 20(9~27) | 34.0(29~44) | 46(35~128) | 34.0(20~106) |
| P值 | 0.704 | 0.362 | 0.002 | 0.744 | 0.210 | 0.029 | 0.047 |

RT:达到时间;AUC:曲线下面积;TTP:达峰时间;PI:峰值强度;FT:下降时间;MTT:平均通行时间

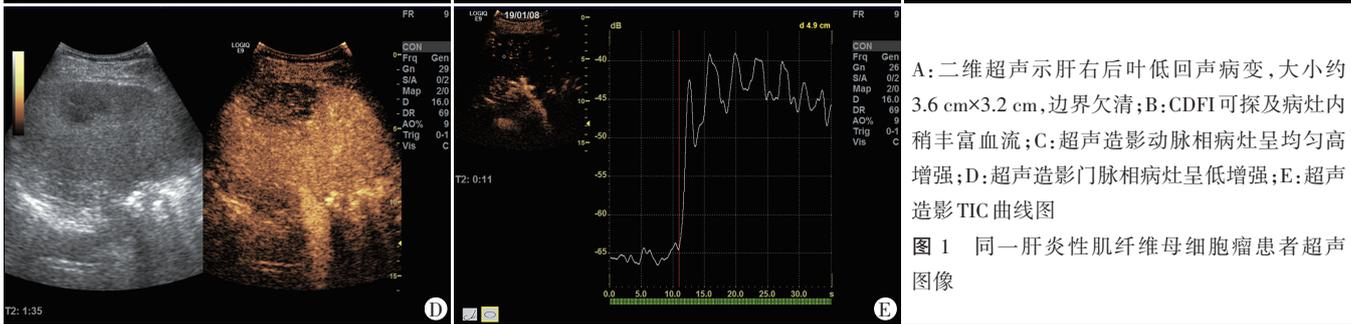
表5 超声造影定量参数鉴别肝炎性病灶与肝细胞癌的诊断效能

| 参数 | 截断值 | 敏感性(%) | 特异性(%) | 阳性预测值(%) | 阴性预测值(%) | 准确率(%) |
|-----|---------|--------|--------|----------|----------|--------|
| AUC | 365.281 | 100 | 68.2 | 64.4 | 100 | 81.4 |
| FT | 35.5 s | 92.4 | 73.7 | 85.9 | 87.5 | 87.3 |
| MTT | 22 s | 100 | 60.5 | 81.5 | 100 | 87.3 |



A: 二维超声示肝右后叶低回声病变,大小约3.6 cm×3.2 cm,边界欠清;B: CDFI可探及病灶内稍丰富血流;C: 超声造影动脉相病灶呈均匀高增强;D: 超声造影门脉相病灶呈低增强;E: 超声造影TIC曲线图

图1 同一肝炎性肝纤维母细胞瘤患者超声图像



A: 二维超声示肝左右叶交界处低回声病变,大小约7.2 cm×6.1 cm,边界尚清;B: CDFI可探及病灶周边丰富血流;C: 超声造影动脉相病灶呈均匀高增强;D: 超声造影延迟相病灶呈低增强;E: 超声造影TIC曲线图

图2 同一肝细胞癌患者超声图像

讨论

肝炎性病灶以增生变性的纤维组织伴浆细胞、淋巴细胞浸润为特点,是一种罕见的肝内局灶性良性病变^[2]。根据欧洲超声造影指南^[3]标准,典型的肝脏良性病变超声造影表现为门脉相和延迟相持续增强,肝脏恶性病变表现为门脉相和/或延迟相造影剂廓清。由于部分肝炎性病灶可表现为“动脉相增强,延迟相

廓清”模式,易被误诊为肝细胞癌,导致不必要的手术及治疗。因此,探讨延迟相廓清的肝炎性病灶的影像学特点及其与肝细胞癌的鉴别诊断要点具有重要的临床价值。

本研究纳入的肝炎性病灶患者中,26.3%为女性,31.58%出现上腹间歇性疼痛、发热、消化不良等一般症状,而肝细胞癌患者多发于男性,且由于肿瘤的恶性生物学行为出现严重不适,如肝区疼痛、纳差、消

瘦,黄疸、上消化道出血等^[4]。本研究中7例肝炎性病灶患者伴有乙肝病毒感染史,但研究^[5]认为乙肝病毒感染可能并非肝炎性病灶的相关致病因素,而肝细胞癌与乙肝病毒感染和肝硬化明显相关。目前对于肝炎性病灶的诊断尚无有效的实验室检查指标,患者肝功能正常,肿瘤标志物多呈阴性,本研究中仅7例患者AFP出现轻度增高,而CA125异常升高仅见于肝细胞癌患者。

本研究中肝炎性病灶常规超声多表现为低回声,与既往研究^[6]结果相符。彩色多普勒可显示病灶内部血流情况,邱丽娜等^[7]研究表明小肝癌病灶内部及周边的血流显示率高于肝炎性病灶,本研究结果与其相似。但仍有较多病灶CDFI无法显示其血流情况,尤其当病灶受心脏及周围大血管衰减干扰较大时,由于CDFI对低速血流检测不敏感,难以提供稳定可靠的血流灌注信息。

超声造影可以动态观察病灶的微循环灌注,提高诊断符合率。肝细胞癌以肝动脉供血为主,超声造影动脉相常表现为高增强;而肝炎性病灶内部为炎细胞浸润,炎性肉芽肿伴新生血管形成,导致肝动脉代偿性灌注,也呈动脉相高增强。肝炎性病灶超声造影动脉相增强表现多样^[8],本研究中肝炎性病灶在动脉相呈均匀或不均匀、向心、团状增强,这可能与病灶内炎性细胞成分构成、坏死和纤维化程度及新生血管分布不同有关,由于肝炎性病灶的炎性细胞向周围正常肝组织蔓延,无明确界限,导致病灶增强的形态不规则、边界不清;而病灶延迟相出现廓清,分析与伴发闭塞性静脉炎而导致门静脉供血不足有关^[9]。本研究中肝细胞癌超声造影表现为增强峰值时,形态较规则,边缘清晰,原因是肝细胞癌多呈膨胀性生长,可向四周压迫正常肝组织。

超声造影定量参数能客观反映病灶内部血流灌注情况。董彩虹等^[10]研究通过肉眼观察肝炎性假瘤病灶超声造影表现,发现肝炎性假瘤增强持续时间短,动脉相增强程度较肝脏恶性肿瘤低,且病灶内造影剂减退较肝脏恶性肿瘤的程度低、速度慢。本研究超声造影定量分析发现肝炎性病灶组造影剂MTT较肝细胞癌组缩短,动脉相增强程度与肝细胞癌相似,与上述研究结果部分相似。究其原因,肝炎性病灶内部为炎细胞浸润伴新生血管形成,肝动脉代偿性灌注,致动脉相增强程度与肝细胞癌相似,尤其当病灶

内或病灶周边出现胆管扩张时更难以鉴别。本研究肝炎性病灶内造影剂减退较肝细胞癌组快,增强持续时间缩短。原因为肝炎性病灶伴发闭塞性静脉炎而导致门静脉血供不足造影剂减退,其中肝细胞癌静脉回流系统主要以肝静脉为主^[11],故肝炎性病灶内造影剂减退较肝细胞癌快。本研究通过超声造影定量参数定量分析更客观地反映病灶内部灌注情况。

综上所述,超声造影通过动态观察肝炎性病灶与肝细胞癌的微循环血流灌注情况,可为其鉴别诊断提供更多信息,超声造影定量分析可更客观地显示肝脏炎性病灶的血流灌注特征,具有较好的临床应用价值。

参考文献

- [1] Gauthier TP, Wasan HS, Muhammad A, et al. Assessment of global liver blood flow with quantitative dynamic contrast-enhanced ultrasound[J]. J Ultrasound Med, 2011, 30(3): 379-385.
- [2] Guarino B, Catalano O, Corvino A, et al. Hepatic inflammatory pseudotumor: educational value of an incorrect diagnosis at contrast-enhanced ultrasound[J]. J Med Ultrason, 2015, 42(4): 547-552.
- [3] Claudon M, Dietrich CF, Choi BI, 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.
- [4] Elpek GO. Inflammatory myofibroblastic tumor of the liver: a diagnostic challenge[J]. J Clin Transl Hepatol, 2014, 2(1): 53-57.
- [5] Wang FS, Fan JG, Zhang Z, et al. The global burden of liver disease: the major impact of China[J]. Hepatology, 2014, 60(6): 2099-2108.
- [6] Yang X, Miao R, Yang H, et al. Retrospective and comparative study of inflammatory myofibroblastic tumor of the liver[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2015, 30(5): 885-890.
- [7] 邱丽娜, 肖秋金. 超声检查对肝炎性假瘤与小肝癌的鉴别价值分析[J]. 实用癌症杂志, 2017(11): 124-126.
- [8] Kong WT, Wang WP, Cai H, et al. The analysis of enhancement pattern of hepatic inflammatory pseudotumor on contrast-enhanced ultrasound[J]. Abdom Imaging, 2014, 39(1): 168-174.
- [9] Fernandes T, Viamonte B, Cunha R, et al. Peripheral inflammatory pseudotumor of the liver and extensive thrombosis of the portal venous system in a child[J]. Pediatr Radiol, 2013, 43(8): 1041-1044.
- [10] 董彩虹, 王文平, 毛枫, 等. 肝炎性假瘤超声造影诊断研究[J]. 中华超声影像学杂志, 2017, 26(1): 48-52.
- [11] 孙婷婷. 超声造影强化模式量化评价在肝细胞癌复发中的应用价值[J]. 肝脏, 2019, 24(10): 1154-1157.

(收稿日期: 2020-03-31)