

高帧率超声造影在鉴别浅表淋巴结良恶性中的临床价值

韩 鹏 朱连华 费 翔 梁舒媛 罗渝昆

摘 要 **目的** 应用高帧率超声造影观察浅表淋巴结增强均匀性和灌注方向,探讨其鉴别良恶性淋巴结的临床价值。**方法** 选取我院经病理证实的浅表淋巴结异常患者 121 例(共 121 枚淋巴结),根据淋巴结大小分为 A 组 37 例(最大径 0.5~1.0 cm)、B 组 56 例(最大径>1.0~2.0 cm)、C 组 28 例(最大径>2.0 cm),均行常规帧率及高帧率超声造影并保留其对应的动脉期图像,然后启动微血流增强模式,以 1/3~1/2 倍速播放并留存动态图像,分析两种造影帧率下各组良恶性浅表淋巴结增强均匀性和灌注方向的差异。绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析常规帧率及高帧率超声造影鉴别不同大小良恶性浅表淋巴结的诊断效能。**结果** 常规帧率和高帧率超声造影显示 121 例良恶性浅表淋巴结增强均匀性比较差异均有统计学意义(均 $\chi^2=14.546$,均 $P<0.001$);常规帧率和高帧率超声造影显示良恶性浅表淋巴结灌注方向比较差异均有统计学意义($\chi^2=5.160$ 、 4.600 ,均 $P<0.05$)。C 组中良恶性浅表淋巴结增强均匀性比较差异有统计学意义($\chi^2=9.614$, $P=0.002$)。各组中良恶性浅表淋巴结灌注方向比较差异均有统计学意义(均 $P<0.05$)。ROC 曲线分析显示,高帧率超声造影及常规帧率超声造影鉴别良恶性浅表淋巴结的曲线下面积(AUC)均分别为 0.852、0.740,差异有统计学意义($Z=2.640$, $P=0.008$);其中 A、B、C 组高帧率超声造影与常规帧率超声造影鉴别良恶性浅表淋巴结的 AUC 分别为 0.817 和 0.669、0.864 和 0.732、0.827 和 0.772。A 组两种帧率超声造影的 AUC 比较差异有统计学意义($Z=2.101$, $P=0.036$),B、C 组两种帧率超声造影的 AUC 比较差异均无统计学意义($Z=1.509$ 、 0.797 , $P=0.131$ 、 0.425)。**结论** 高帧率超声造影可以清晰显示良恶性浅表淋巴结的增强均匀性和灌注方向,具有较好的鉴别诊断价值。

关键词 超声检查,高帧率;造影剂;微血流增强;浅表淋巴结,良恶性

[中图法分类号]R445.1

[文献标识码]A

Clinical value of high frame rate contrast-enhanced ultrasound in differentiating benign and malignant superficial lymph nodes

HAN Peng, ZHU Lianhua, FEI Xiang, LIANG Shuyuan, LUO Yukun

Department of Ultrasound Diagnosis, the First Medical Center, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China

ABSTRACT **Objective** To observe the enhanced uniformity and the perfusion direction of superficial lymph nodes by high frame rate contrast-enhanced ultrasound, and to explore its clinical value in distinguishing benign and malignant lymph nodes.**Methods** A total of 121 patients with superficial abnormal superficial lymph nodes were selected in our hospital (totally 121 lymph nodes), according to the lymph node size, they were divided into 37 cases in group A (maximum diameter 0.5~1.0 cm), 56 cases in group B (maximum diameter>1.0~2.0 cm) and 28 cases in group C (maximum diameter>2.0 cm). Conventional frame rate and high frame rate contrast-enhanced ultrasound were performed and the arterial phase images were obtained. Then the microflow enhancement mode was activated to play and save dynamic images at 1/3~1/2 speed. The difference of enhancement uniformity and perfusion direction of benign and malignant superficial lymph nodes in each group by two contrast frame rates was analyzed. Receiver operating characteristic (ROC) curve was drawn to analyze the diagnostic efficiency of conventional frame rate and high frame rate contrast-enhanced ultrasound in differentiating benign and malignant superficial lymph nodes with different sizes.**Results** There were significant differences in the enhancement uniformity between benign and malignant superficial lymph nodes in 121 patients (both $\chi^2=14.546$, both $P<0.001$). The perfusion direction of benign and malignant superficial lymph

nodes was statistically significant between conventional frame rate and high frame rate contrast-enhanced ultrasound ($\chi^2=5.160$, 4.600, both $P<0.05$). In group C, there was a statistically significant difference in enhancement uniformity between benign and malignant superficial lymph nodes ($\chi^2=9.614$, $P=0.002$). There were significant differences in perfusion direction between benign and malignant superficial lymph nodes with different size (all $P<0.05$). ROC curve analysis showed that the area under the curve (AUC) of high frame rate contrast-enhanced ultrasound and conventional frame rate contrast-enhanced ultrasound in differentiating benign and malignant superficial lymph nodes were 0.852 and 0.740, respectively, with statistical significance ($Z=2.640$, $P=0.008$). The AUC of high frame rate contrast-enhanced ultrasound and conventional frame rate contrast-enhanced ultrasound in groups A, B and C for differentiating benign and malignant superficial lymph nodes were 0.817 and 0.669, 0.864 and 0.732, 0.827 and 0.772, respectively. The AUC of the two frequencies in group A was statistically significant ($Z=2.101$, $P=0.036$), while in group B and C had no statistically significant difference ($Z=1.509, 0.797$, $P=0.131, 0.425$). **Conclusion** The enhanced uniformity and perfusion direction of benign and malignant superficial lymph nodes can be clearly demonstrated by high frame rate contrast-enhanced ultrasound, which has a good value in differential diagnosis.

KEY WORDS Ultrasonography, high frame rate; Contrast agent; Microflow enhancement; Superficial lymph nodes, benign and malignant

淋巴结作为免疫系统的重要组成部分,也是恶性肿瘤的转移途径之一,准确鉴别其性质对于疾病的诊断、临床分期及预后评估均有重要意义^[1-2]。研究^[2-3]表明,超声是临床筛查浅表淋巴结的首选方法,其诊断灵敏度和特异度均优于CT,但常规超声无法在术前准确区分转移性与非转移性淋巴结。超声造影(contrast-enhanced ultrasound, CEUS)可清晰显示淋巴结的灌注方向及增强均匀性等微循环特征,有助于判断其性质^[4]。随着高帧率超声造影(high frame rate contrast-enhanced ultrasound, H-CEUS)技术的不断发展,其更高的时间分辨率可获取更多的动脉相灌注细节^[5-7]。微血流增强模式(microflow enhancement, MFE)则通过叠加显示造影剂微泡的运动轨迹,可更清晰地显示病灶内部血管结构,丰富诊断信息,从而提高诊断效能。基于此,本研究旨在探讨H-CEUS鉴别不同大小浅表淋巴结良恶性的临床价值。

资料与方法

一、研究对象

选取2020年5月至2022年9月我院第一医学中心经穿刺活检或手术病理证实的浅表淋巴结病变异常121例(共121枚淋巴结),男53例,女68例,年龄19~76岁,平均(47.6±11.3)岁;淋巴结最大径0.5~4.6 cm,平均(1.60±0.88)cm;其中良性57例,恶性64例。根据淋巴结大小分为3组:A组37例(最大径0.5~1.0 cm),其中良性23例,恶性14例;B组56例(最大径>1.0~2.0 cm),其中良性25例,恶性31例;C组28例(最大径>2.0 cm),其中良性9例,恶性19例。纳入标准:①年龄18~80岁;②淋巴结最大径≥0.5 cm,且具有以下其中一项特征:淋巴门结构消失、长短径之比>2、淋巴结内存在钙化或囊性变、淋巴结皮质不均

匀增厚;③术前均行常规帧率CEUS和H-CEUS。排除标准:①CEUS禁忌症者;②淋巴结曾行射频消融或放射性治疗;③因穿刺样本量不足或其他原因最终诊断不明确者。本研究经我院医学伦理委员会批准,所有患者均签署知情同意书。

二、仪器与方法

1. 仪器与试剂:使用迈瑞Resona 7彩色多普勒超声诊断仪, L11-3U探头,频率3~11 MHz;机械指数0.06~0.08。造影剂使用SonoVue(意大利Bracco公司),与5 ml生理盐水混匀后备用。

2. 超声检查:患者取仰卧位,于淋巴结特征性切面或经淋巴门最大切面行常规超声检查,记录淋巴结最大径,然后分别行常规帧率CEUS及H-CEUS,采用团注法经肘静脉推注造影剂2 ml后尾随5 ml生理盐水冲管;2次造影间隔10 min以上,且造影过程中保持图像深度一致。启动计时器并留存动态图像,时间不少于90 s。造影结束后调取常规帧率CEUS及H-CEUS动脉期图像,启动MFE,以1/3~1/2倍速播放并留存动态图像,记录淋巴结增强均匀性(均匀、不均匀)和灌注方向(向心性增强、离心性增强、混合性增强)。由2名具有5年以上浅表CEUS检查经验的超声医师在不知晓患者临床数据、最终诊断和其他影像学检查结果的情况下,独立完成图像判读及分析,如有分歧则由另一具有10年以上CEUS检查经验的上级超声医师读图并分析得出最终结果。

3. 淋巴结检查:对于超声引导下穿刺活检的淋巴结,穿刺活检前行CEUS,并由CEUS医师与穿刺活检医师共同核对淋巴结位置及大小,确认穿刺与造影为同一目标结节;对于手术切除的淋巴结,术前定位颈部分区及周围解剖关系,同时核对手术记录中切除部位及大小;对于部分依靠上述方法定位困难的患者,

术前对目标结节行超声引导下亚甲蓝染色定位。

三、统计学处理

应用 SPSS 24.0 统计软件, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 计数资料以频数或率表示, 采用 χ^2 检验或 Fisher 精确检验。绘制受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC) 曲线分析常规帧率 CEUS 和 H-CEUS 鉴别不同大小良恶性浅表淋巴结的诊断效能; 曲线下面积(area under the curve, AUC) 比较采用 Delong 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

一、121 例良恶性浅表淋巴结增强均匀性和灌注方向比较

常规帧率 CEUS 和 H-CEUS 显示, 良恶性浅表淋巴结增强均匀性比较差异均有统计学意义(均 $\chi^2 = 14.546$, 均 $P < 0.001$)。良性淋巴结中, 常规帧率 CEUS 显示离心性增强 35 例, 混合性增强 20 例, 向心性增强 2 例; H-CEUS 显示离心性增强 46 例, 混合性增强 9 例, 向心性增强 2 例; 两种帧率 CEUS 灌注方向比较差异有统计学意义($\chi^2 = 5.160$, $P = 0.023$)。恶性淋巴结中, 常规帧率 CEUS 显示向心性增强 40 例, 混合性增强 16 例, 离心性增强 8 例; H-CEUS 显示向心性增强 51 例, 混合性增强 6 例, 离心性增强 7 例; 两种帧率 CEUS 灌注方向比较差异有统计学意义($\chi^2 = 4.600$, $P = 0.032$)。见图 1, 2 和表 1。

二、不同大小良恶性浅表淋巴结增强均匀性及灌注方向比较

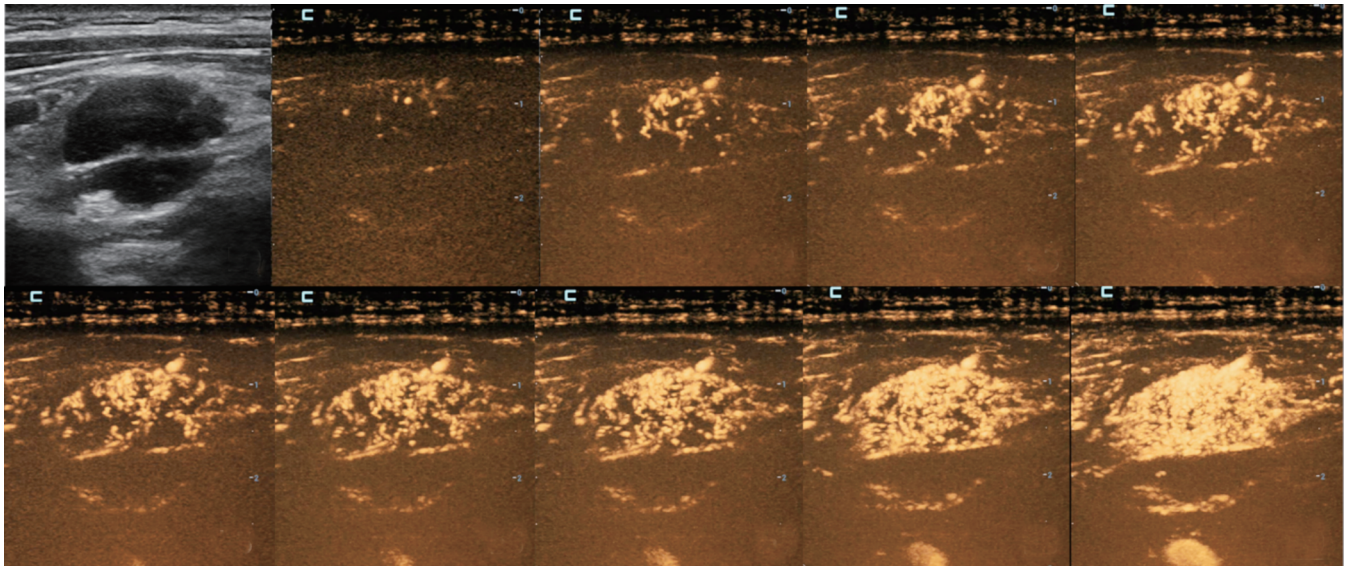


图1 恶性浅表淋巴结患者(男, 46岁, 淋巴结最大径 1.7 cm), H-CEUS 联合 MFE 显示造影剂自周边向中心灌注, 血管形态、分布及路径显示更为直观清晰

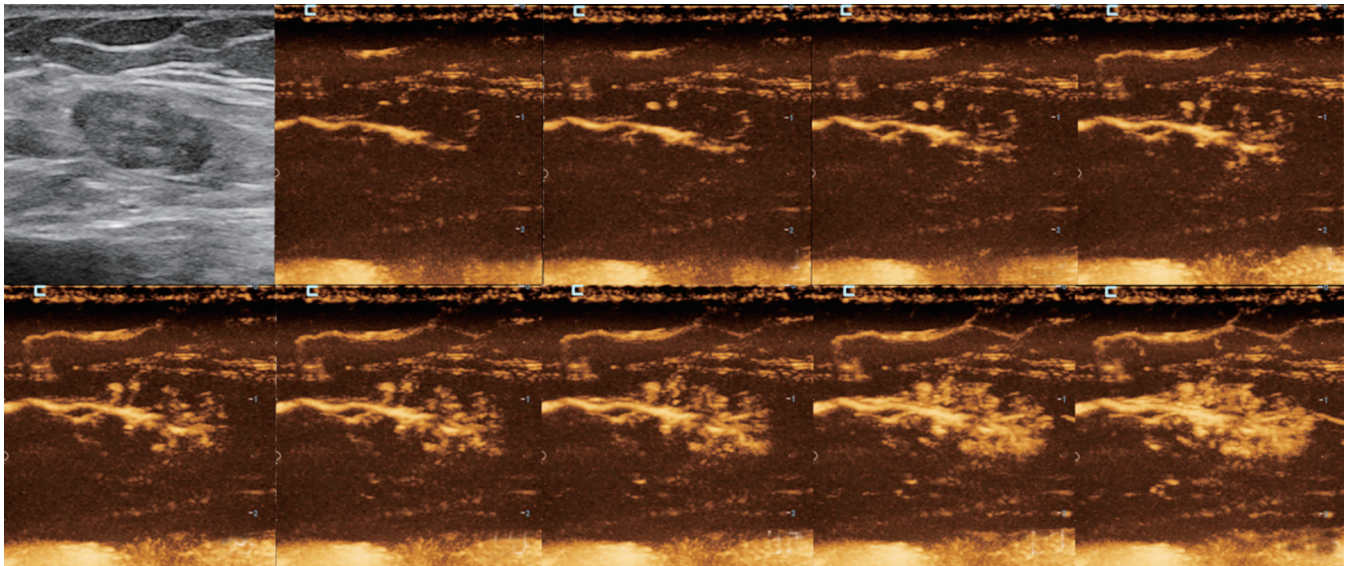


图2 良性浅表淋巴结患者(男, 56岁, 淋巴结最大径 1.3 cm), H-CEUS 联合 MFE 显示造影剂自中心向周边灌注, 可清晰显示自淋巴门向周边分布的树枝样血管结构

表1 良恶性浅表淋巴结增强均匀性和灌注方向比较

例

病理结果	增强均匀性		常规帧率CEUS观察灌注方向			H-CEUS观察灌注方向		
	均匀	不均匀	向心性增强	离心性增强	混合性增强	向心性增强	离心性增强	混合性增强
良性(57)	53	4	2	35	20	2	46	9
恶性(64)	41	23	40	8	16	51	7	6
χ^2 值	14.546		51.546			74.444		
P值	<0.001		<0.001			<0.001		

CEUS:超声造影;H-CEUS:高帧率超声造影

1.增强均匀性:A、B组中良恶性浅表淋巴结增强均匀性比较差异均无统计学意义($\chi^2=1.207、2.983$, $P=0.272、0.084$),C组中良恶性浅表淋巴结比较差异有统计学意义($\chi^2=9.614$, $P=0.002$)。见表2。

表2 各组中良恶性浅表淋巴结增强均匀性比较

组别	均匀增强(例)	不均匀增强(例)	χ^2 值	P 值
A组(37)				
良性	21	2	1.207	0.272
恶性	11	3		
B组(56)				
良性	24	1	2.983	0.084
恶性	25	6		
C组(28)				
良性	8	1	9.614	0.002
恶性	5	14		

表3 各组中良恶性浅表淋巴结灌注方向比较

例

组别	常规帧率CEUS			H-CEUS		
	向心性增强	离心性增强	混合性增强	向心性增强	离心性增强	混合性增强
A组(37)						
良性	0	14	9	0	18	5
恶性	7	2	5	10	2	2
B组(56)						
良性	1	15	9	1	21	3
恶性	19	4	8	25	4	2
C组(28)						
良性	1	6	2	1	7	1
恶性	14	2	3	16	1	2

CEUS:超声造影;H-CEUS:高帧率超声造影

0.833),差异有统计学意义($Z=2.640$, $P=0.008$)。其中A、B、C组H-CEUS与常规帧率CEUS鉴别良恶性浅表淋巴结的AUC分别为0.817(95%可信区间:0.640~0.994)和0.669(95%可信区间:0.461~0.878)、0.864(95%可信区间:0.757~0.970)和0.732(95%可信区间:0.596~0.869)、0.827(95%可信区间:0.655~0.999)和0.772(95%可信区间:0.588~0.956);A组两种帧率CEUS的AUC比较差异有统计学意义($Z=2.101$, $P=0.036$),B、C组两种帧率CEUS的AUC比较差异均无统计学意义($Z=1.509、0.797$, $P=0.131、0.425$)。见图3。

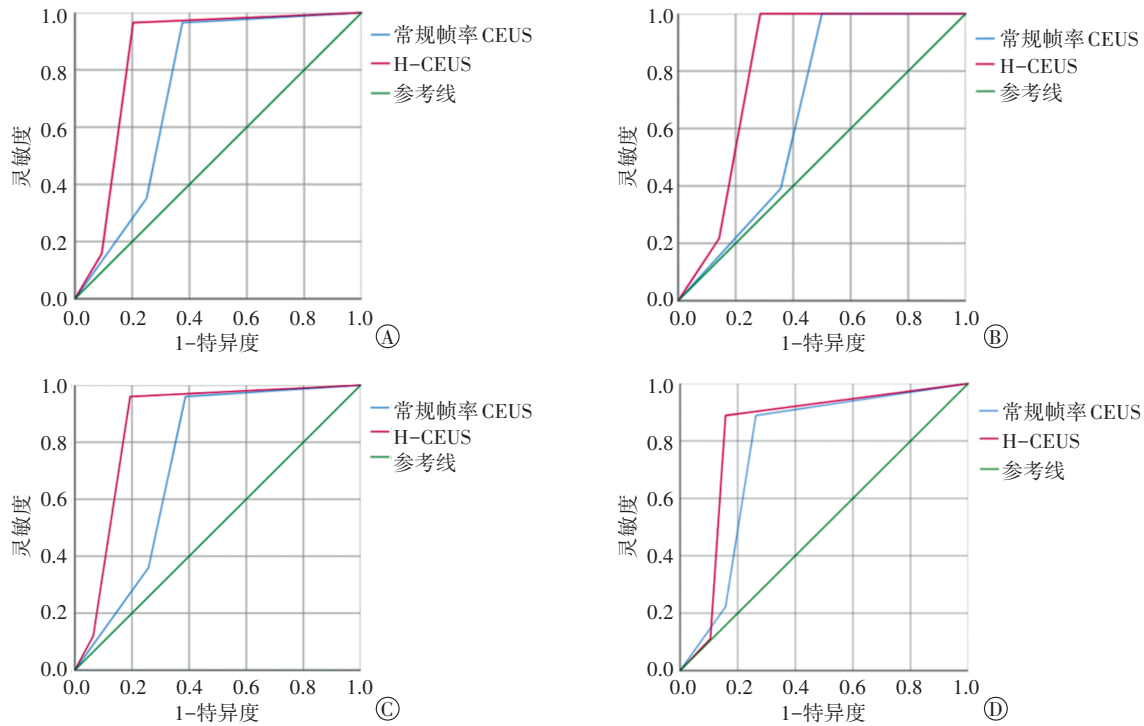
2.灌注方向:常规帧率CEUS和H-CEUS显示,A、B、C组良性浅表淋巴结均以离心性增强为主,占比分别为60.9%、60.0%、66.7%和78.3%、84.0%、77.8%;B、C组恶性浅表淋巴结均以向心性增强为主,占比分别为61.3%、73.7%和80.6%、84.2%;常规帧率超声造影显示A组恶性浅表淋巴结向心性增强与混合性增强占比分别为50.0%和35.7%,而H-CEUS则以向心性增强为主,占比为71.4%。各组中良恶性浅表淋巴结灌注方向比较差异均有统计学意义(均 $P<0.05$)。见表3。

三、ROC曲线分析

ROC曲线分析显示,H-CEUS及常规帧率CEUS鉴别良恶性浅表淋巴结的AUC分别为0.852(95%可信区间:0.775~0.929)、0.740(95%可信区间:0.647~

讨 论

淋巴结作为恶性肿瘤重要转移途径之一,准确判断其良恶性至关重要。文献^[2,8]表明,淋巴结转移不仅影响老年患者的生存时间,还影响45岁以下患者的生存时间,因此准确识别受累淋巴结可以为手术决策提供客观依据。目前针对肿瘤患者术前可疑淋巴结多行穿刺活检明确诊断,但对于体积较小的淋巴结存在取材样本量偏少、诊断准确率低等不足。另外,对于颈部Ⅳ区下缘及锁骨上窝部分淋巴结,由于其周围常



A~D 分别为 H-CEUS 及常规帧率 CEUS 鉴别所有患者、A 组、B 组、C 组中良恶性浅表淋巴结的 ROC 曲线图

图 3 H-CEUS 及常规帧率 CEUS 鉴别良恶性浅表淋巴结的 ROC 曲线图

被颈总动脉、锁骨下动脉及颈内静脉包绕,穿刺风险高、难度大,并发症发生风险较高^[9]。超声作为浅表淋巴结临床首选的检查方法,可通过观察是否存在淋巴门、长短径之比等形态学参数在一定程度上提示其性质。CEUS 可在形态学基础上进一步观察病灶内部微循环情况,因此其鉴别良恶性浅表淋巴结较常规超声更加准确,但对于体积较小且灌注迅速的淋巴结,由于 CEUS 时间分辨率有限,有时难以准确判断其灌注方向。MFE 通过前后帧图像叠加显示造影剂微泡的运动轨迹,从而描绘病灶内部血管结构,对于灌注方向的判断更加准确。相较于 CEUS 约 10 帧/s 的图像, H-CEUS 最高可达近 100 帧/s,因此可更准确地描绘病灶内部血管路径及判断灌注方向。本研究旨在探讨 H-CEUS 鉴别不同大小良恶性浅表淋巴结的临床价值。

文献^[4,10-11]表明,CEUS 呈不均匀增强及向心性增强均为诊断恶性淋巴结的重要征象。本研究结果显示, A、B 组中良恶性浅表淋巴结增强均匀性比较差异均无统计学意义, C 组中良恶性浅表淋巴结增强均匀性比较差异有统计学意义 ($\chi^2=9.614, P=0.002$), 分析原因为恶性淋巴结通常呈快速生长,其内部多见未成熟的新生血管及坏死区域,阻碍了造影剂向该区域分布,从而导致灌注不均匀^[12]。但对于体积较小的淋巴结,其内部尚未发生明显坏死时,也可表现为均匀增

强,因此对于体积较小的淋巴结,灌注均匀性并不能很好地鉴别其良恶性。CEUS 鉴别淋巴结良恶性的另一重要征象为灌注方向,由于输入淋巴管分布于淋巴结包膜周边,因此恶性淋巴结首先为包膜内的输入淋巴管和包膜下窦受累,随后延伸至小梁旁窦和髓窦^[13-14],CEUS 表现为造影剂首先聚集在皮质区被膜下血管,随后自周边向内显示扭曲变形的血管。由于此过程短暂且迅速,对于体积较小的淋巴结而言,常规帧率 CEUS 因其时间分辨率不足,难以清晰显示血管形态和灌注方向,而 H-CEUS 具有较高的时间分辨率^[5],更加准确地描绘动脉期的血管分布情况及灌注方向。本研究结果显示,淋巴结体积越大,向心性灌注占比越高,分析原因主要有两方面:①早期恶性淋巴结转移灶可能仅侵犯淋巴结的一部分,此时淋巴结体积往往较小,且存在正常门样血管结构,因此仍表现为离心性增强;随着病情进展,转移灶完全侵犯淋巴结,此时表现为淋巴结体积增大,呈向心性灌注;②淋巴结体积较小时,由于其内部空间小、灌注速度快,CEUS 判断其灌注方向较困难。

本研究 ROC 曲线分析显示, H-CEUS 及常规帧率 CEUS 鉴别良恶性浅表淋巴结的 AUC 分别为 0.852、0.740,差异有统计学意义 ($Z=2.640, P=0.008$),表明 H-CEUS 在鉴别良恶性浅表淋巴结方面优于常规帧率 CEUS。对于 A 组淋巴结,由于常规帧率 CEUS 时间分

分辨率有限,无法准确判断部分淋巴结的灌注方向,且该组淋巴结体积小,多数尚未发生坏死,因此诊断相对困难,而H-CEUS对该组淋巴结的诊断效能更高。与以往研究^[15]结果一致。对于C组淋巴结,常规帧率CEUS与H-CEUS的AUC比较差异无统计学意义,分析原因为该组淋巴结体积较大,H-CEUS与常规帧率CEUS均可准确判断大部分淋巴结的灌注方向。

本研究的局限性:①虽然H-CEUS在一定程度上提高了时间分辨率,但其空间分辨率并无提高,因此对于最大径<1.0 cm的恶性淋巴结,仍存在低估向心性灌注的可能;②仅分析了CEUS后良恶性浅表淋巴结增强均匀性和灌注方向的差异,但临床工作中无法仅凭此两方面进行诊断,仍需结合患者病史及常规超声征象进行综合分析。今后需纳入更多观察指标深入分析,评估不同CEUS征象鉴别良恶性浅表淋巴结的权重。

综上所述,H-CEUS可以清晰显示浅表淋巴结的增强均匀性和灌注方向,从而准确反映良恶性浅表淋巴结间微循环的差异,可为临床制定治疗方案提供影像学依据。

参考文献

- [1] Van den Bergh L, Joniau S, Haustermans K, et al. Reliability of sentinel node procedure for lymph node staging in prostate cancer patients at high risk for lymph node involvement [J]. *Acta Oncol*, 2015, 54(6): 896-902.
- [2] Liu Z, Wang R, Zhou J, et al. Ultrasound lymphatic imaging for the diagnosis of metastatic central lymph nodes in papillary thyroid cancer [J]. *Eur Radiol*, 2021, 31(11): 8458-8467.
- [3] Yeh MW, Bauer AJ, Bernet VA, et al. American Thyroid Association Statement on preoperative imaging for thyroid cancer surgery [J]. *Thyroid*, 2015, 25(1): 3-14.
- [4] Spieseecke P, Neumann K, Wakonig K, et al. Contrast-enhanced ultrasound(CEUS) in characterization of inconclusive cervical lymph nodes: a Meta-analysis and systematic review [J]. *Sci Rep*, 2022, 12(1): 7804.
- [5] 梁舒媛,罗渝昆,费翔,等.高帧频超声造影在鉴别浅表淋巴结性质中的应用[J]. *中华医学超声杂志(电子版)*, 2020, 17(9): 841-847.
- [6] 韩鹏,费翔,罗渝昆,等.高帧频超声造影在鉴别诊断胆囊腺瘤性息肉与胆固醇性息肉中的临床应用[J]. *中华医学超声杂志(电子版)*, 2020, 17(9): 815-820.
- [7] 费翔,罗渝昆,李楠,等.高帧频超声造影在肝富血供占位性病变动脉期中的成像优势与临床价值[J]. *中华医学超声杂志(电子版)*, 2020, 17(9): 827-833.
- [8] Adam MA, Pura J, Goffredo P, et al. Presence and number of lymph node metastases are associated with compromised survival for patients younger than age 45 years with papillary thyroid cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(21): 2370-2375.
- [9] 范潇,聂芳,王国娟,等.不同病理类型肺癌锁骨上转移淋巴结的超声造影特征及TIC参数分析[J]. *中国超声医学杂志*, 2022, 38(4): 390-394.
- [10] Hong YR, Luo ZY, Mo GQ, et al. Role of contrast-enhanced ultrasound in the pre-operative diagnosis of cervical lymph node metastasis in patients with papillary thyroid carcinoma [J]. *Ultrasound Med Biol*, 2017, 43(11): 2567-2575.
- [11] Xiang D, Hong Y, Zhang B, et al. Contrast-enhanced ultrasound (CEUS) facilitated US in detecting lateral neck lymph node metastasis of thyroid cancer patients: diagnosis value and enhancement patterns of malignant lymph nodes [J]. *Eur Radiol*, 2014, 24(10): 2513-2519.
- [12] Nie J, Ling W, Yang Q, et al. The value of CEUS in distinguishing cancerous lymph nodes from the primary lymphoma of the head and neck [J]. *Front Oncol*, 2020, 21(4): 473.
- [13] Giovagnorio F, Galluzzo M, Andreoli C, et al. Color Doppler sonography in the evaluation of superficial lymphomatous lymph nodes [J]. *J Ultrasound Med*, 2002, 21(4): 403-408.
- [14] Mei M, Ye L, Quan J, et al. Contrast-enhanced ultrasound for the differential diagnosis between benign and metastatic superficial lymph nodes: a Meta-analysis [J]. *Cancer Manag Res*, 2018, 26(10): 4987-4997.
- [15] Fei X, Han P, Jiang B, et al. High frame rate contrast-enhanced ultrasound helps differentiate malignant and benign focal liver lesions [J]. *J Clin Transl Hepatol*, 2022, 10(1): 26-33.

(收稿日期:2023-01-19)