

Sonazoid 超声造影在肾透明细胞癌诊断中的可行性研究

黄 浩 张少飞 梁 华 土继政 张 凯 王博娟 郝 磊 王兴华

摘 要 **目的** 对比分析肾透明细胞癌 Sonazoid 超声造影与 SonoVue 超声造影、增强 CT 增强特征,探讨 Sonazoid 超声造影在肾透明细胞癌诊断中的可行性。**方法** 选取我院经穿刺活检或手术病理证实的 47 例肾透明细胞癌患者(共 47 个病灶),均行超声造影和增强 CT 检查,其中采用 SonoVue 进行超声造影的患者 21 例(SonoVue-CEUS 组),采用 Sonazoid 进行超声造影的患者 26 例(Sonazoid-CEUS 组),比较两组病灶超声造影、增强 CT 增强特征。**结果** Sonazoid-CEUS 组与 SonoVue-CEUS 组在病灶增强方式、消退方式、峰值强度及达峰时增强均匀性方面比较差异均无统计学意义。Sonazoid-CEUS 组超声造影与增强 CT 峰值强度均以富血供表现为主(80.77%、84.62%),增强及消退方式均以快进快退表现为主(73.08%、69.23%),二者比较差异均无统计学意义;超声造影示病灶达峰时均匀增强占比显著高于增强 CT (26.92% vs. 3.85%),差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** Sonazoid 同样适用于肾脏超声造影,与 SonoVue 超声造影及增强 CT 一样均可较好地显示肾透明细胞癌的血流灌注特征。

关键词 超声检查;造影剂;Sonazoid;SonoVue;肾脏肿瘤;增强 CT

[中图法分类号]R445.1;R737.11

[文献标识码]A

The feasibility study of Sonazoid contrast-enhanced ultrasound in the diagnosis of renal clear cell carcinoma

HUANG Hao, ZHANG Shaofei, LIANG Hua, TU Jizheng, ZHANG Kai, WANG Bojuan, HAO Lei, WANG Xinghua
School of Medical Imaging, Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China

ABSTRACT **Objective** To compare and analyze the contrast-enhanced ultrasound (CEUS) features of Sonazoid, SonoVue and contrast-enhanced CT in renal clear cell carcinoma, and to explore the feasibility of Sonazoid CEUS in the diagnosis of renal clear cell carcinoma.**Methods** Forty-seven patients with renal clear cell carcinoma (47 lesions) confirmed by surgery or puncture pathology in our hospital were selected for CEUS and contrast-enhanced CT examination. According to the different types of ultrasound contrast agents, the patients were divided into SonoVue-CEUS group (21 cases) and Sonazoid-CEUS group (26 cases). The enhancement features of CEUS and contrast-enhanced CT were compared. **Results** There were no significant differences in lesion enhancement pattern, washout pattern, peak intensity and the homogeneity of enhancement at the peak between Sonazoid-CEUS group and SonoVue-CEUS group. In Sonazoid-CEUS group, both CEUS and contrast-enhanced CT primarily demonstrated a rich blood supply (80.77%, 84.62%), and a predominant fast-in and fast-out washout pattern (73.08%, 69.23%). The differences between the two groups were not statistically significant. Sonazoid-CEUS showed a significantly higher proportion of lesions with homogeneous enhancement at the peak compared with contrast-enhanced CT (26.92% vs. 3.85%), and the difference was statistically significant ($P<0.05$). **Conclusion** Sonazoid is equally suitable for kidney CEUS, and can better display the blood perfusion characteristics of renal clear cell carcinoma like SonoVue-CEUS and contrast-enhanced CT.

KEY WORDS Ultrasonography; Contrast agent; Sonazoid; SonoVue; Renal neoplasms; Contrast-enhanced CT

基金项目:山西省科技厅重点研发计划项目(201703D421029)

作者单位:030001 太原市,山西医科大学医学影像学院(黄浩、张少飞、梁华);山西医科大学第二医院超声科(土继政、张凯、王博娟、郝磊、王兴华)

通讯作者:王兴华, Email: wangxhus@163.com

肾透明细胞癌是肾脏恶性肿瘤中最常见的病理类型,约占肾脏恶性肿瘤的 70%~80%^[1]。研究^[2]显示,近年来肾透明细胞癌发病率和死亡率呈逐年上升趋势,且起病隐匿,早期临床症状多不典型,部分患者确诊时已进展至中晚期,预后较差。因此,早期准确诊断对患者治疗方式的选择及预后至关重要。影像学检查是目前临床诊断肾脏肿瘤的重要手段,增强 CT 可通过特定预设的不同血管时相采集对比增强图像,对病灶进行系统全面的评估,尤其对于多发性和特殊位置病灶具有独特优势,是目前临床肾脏肿瘤定性、定位诊断重要的影像学方法^[3-4]。超声造影(contrast-enhanced ultrasound, CEUS)可实时、连续动态观察各个时相病灶内造影剂增强及消退过程,通过观察病灶与周围组织不同的增强特征进行鉴别诊断,从而提高病灶诊断的准确率。目前国内临床应用较为广泛的是第二代超声造影剂 SonoVue, Sonazoid 作为另一新型超声造影剂在日本、韩国等国家已进行了较长时间的临床应用,近年被正式批准进入我国,其稳定的性能及肝脏 CEUS 中特有的 Kupffer 期成像,使其在肝脏疾病诊断过程中展现出独特的优势^[5],目前 Sonazoid 应用于肾脏 CEUS 的研究报道较少。基于此,本研究通过对比分析肾透明细胞癌 Sonazoid-CEUS 与 SonoVue-CEUS、增强 CT 增强特征,探讨 Sonazoid-CEUS 在肾透明细胞癌诊断中的可行性,旨在为临床诊治提供重要依据。

资料与方法

一、研究对象

选取 2020 年 6 月至 2023 年 2 月我院经穿刺活检或手术病理证实的肾透明细胞癌患者 47 例,其中男 30 例,女 17 例,年龄 39~81 岁,平均(60.26±10.21)岁;有症状 12 例,包括肉眼血尿 7 例,腰痛及上腹部胀痛 5 例;均为单发病灶,其中位于左肾 19 例,右肾 28 例。47 例患者中采用 SonoVue-CEUS 21 例(SonoVue-CEUS 组),男 15 例,女 6 例,年龄 45~79 岁,平均(61.72±9.85)岁,病灶最大径 2.06~13.00 cm,平均(5.38±2.97)cm;采用 Sonazoid-CEUS 26 例(Sonazoid-CEUS 组),男 15 例,女 11 例,年龄 39~81 岁,平均(59.04±10.26)岁,病灶最大径 2.17~10.21 cm,平均(5.37±2.12)cm。两组一般资料比较差异均无统计学意义。纳入标准:①均经穿刺活检或手术病理明确诊断;②均行 CEUS 及增强 CT 检查,且留存有完整临床及影像学资料,两项检查间隔时间<1 个月。排除标准:①既往行全身性或局部性

化疗或放疗者;②CEUS 及增强 CT 图像质量不佳者。本研究经我院药物临床试验伦理委员会批准[批件编号:(2020)YX 第(108)号],所有患者检查前告知检查相关内容及风险,且均签署知情同意书。

二、仪器与方法

1. 造影剂:超声造影剂使用 SonoVue(意大利 Bracco 公司)和 Sonazoid(挪威 GE 公司),两种超声造影剂均按照产品说明书要求严格配置。SonoVue 使用前用 5.0 ml 生理盐水稀释冻干剂,充分振荡形成混悬液,经置入肘前臂静脉的 20 G 套管针以快速团注法注入 2.4 ml,随后用 5.0 ml 生理盐水冲管;Sonazoid 使用前用 2.0 ml 注射用水稀释冻干剂,充分振荡形成混悬液,每次注入剂量根据患者体质量计算(0.01 ml/kg),注射方法同 SonoVue。增强 CT 造影剂采用碘海醇[350 mgI/ml,通用电气药业(上海)有限公司],通过高压注射泵经患者外周静脉注入,剂量为 60~80 ml,流量为 2.0~3.5 ml/s。

2. CEUS 检查:使用 GE Logiq E 9 彩色多普勒超声诊断仪, C1-6 凸阵探头,频率 3~5 MHz;机械指数(MI)分别为 0.07~0.15(SonoVue-CEUS 检查)、0.18~0.22(Sonazoid-CEUS 检查)。患者取仰卧位或侧卧位,先行常规超声观察病灶位置、大小、形态、内部回声及血流信号等;随后选择能清晰显示病灶及周围正常肾实质切面进行 CEUS 检查。注入造影剂计时,对病灶进行皮质期(15~30 s)、实质期(25~240 s)扫查^[6],实时动态观察病灶各时相增强特征。Sonazoid 在注射后 480~720 s 后,即血管后期(Kupffer 期),对肾门、腹膜后淋巴结及肝脏进行扫查,观察有无转移病灶。

3. 增强 CT 检查:使用 GE 256 排 Revolution CT 仪或 Philips 124 排 IQon-Spectral CT 仪。患者取仰卧位,先行常规腹部平扫,检查过程中患者需配合屏气,扫描范围从膈顶直至耻骨联合。结束后行增强扫描,在注射造影剂后 30 s、60 s、180 s 分别行皮质期、实质期和排泄期不同时相增强扫描^[7],全方位多层面观察病灶所在位置、大小、形态、密度及各时相增强特征。

4. 观察内容:对比分析病灶 Sonazoid-CEUS 与 SonoVue-CEUS、增强 CT 增强特征;增强特征包括:①增强及消退方式,依据病灶中造影剂增强及消退时间,将病灶内造影剂出现时间早于或同步于周围正常肾实质定义为快进,反之为慢进;消退时间早于或同步于周围肾实质定义为快退,反之慢退;②峰值强度,依据达峰时病灶增强强度与邻近肾实质对比分为

高增强、等增强、低增强,将高增强及等增强归为富血供,低增强归为乏血供;③达峰时增强均匀性,依据达峰时病灶内是否出现始终未增强区分为均匀增强和不均匀增强。

三、统计学处理

应用 SPSS 26.0 统计软件,计数资料以频数或率表示,组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 精确检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

一、Sonazoid-CEUS 与 SonoVue-CEUS 增强特征比较

Sonazoid-CEUS 组与 SonoVue-CEUS 组在病灶增强方式、消退方式、峰值强度及达峰时增强均匀性方面比较差异均无统计学意义。见图 1,2 和表 1。

二、Sonazoid-CEUS 与增强 CT 增强特征比较

26 例 Sonazoid-CEUS 组中, Sonazoid-CEUS 与增强 CT 的增强及消退方式均以快进快退表现为主 (73.08%、69.23%), 峰值强度均以富血供表现为主 (80.77%、84.62%), 二者比较差异均无统计学意义 ($\chi^2 = 0.391, 0.134$, 均 $P > 0.05$); Sonazoid-CEUS 示病灶达峰时呈均匀增强占比显著高于增强 CT (26.92% vs. 3.85%), 差异有统计学意义 ($\chi^2 = 5.318, P < 0.05$)。见图 1,2 和表 2。

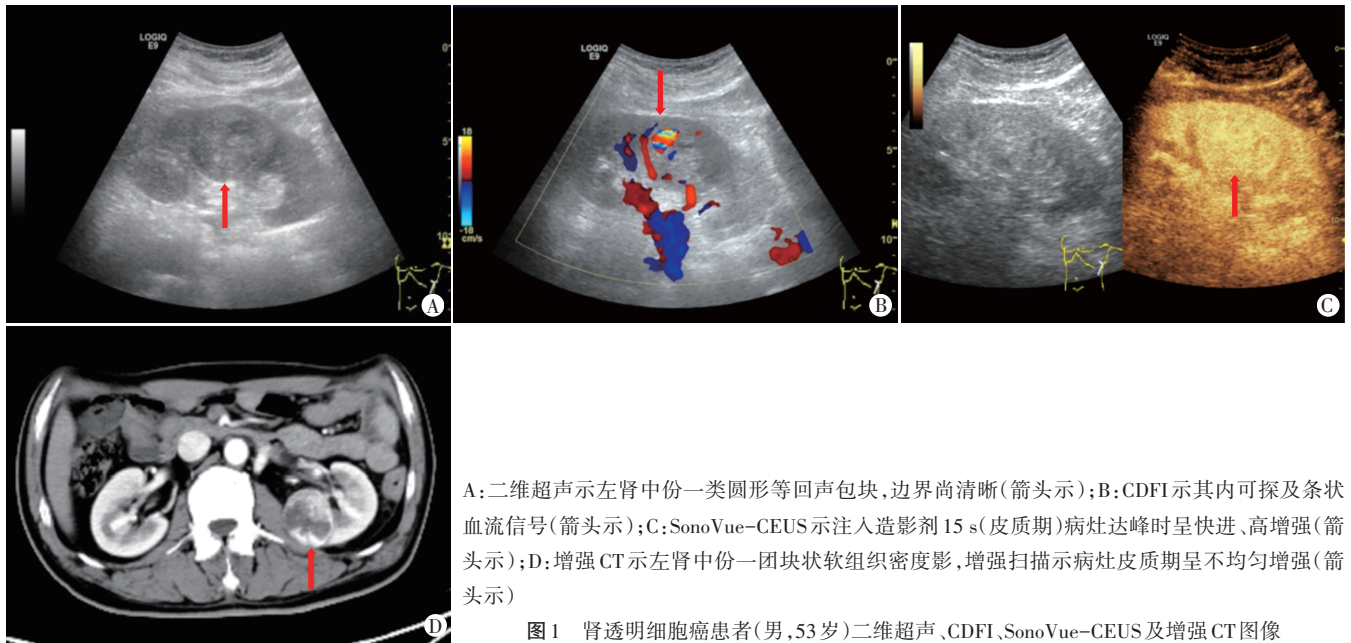


图 1 肾透明细胞癌患者(男, 53 岁)二维超声、CDFI、SonoVue-CEUS 及增强 CT 图像

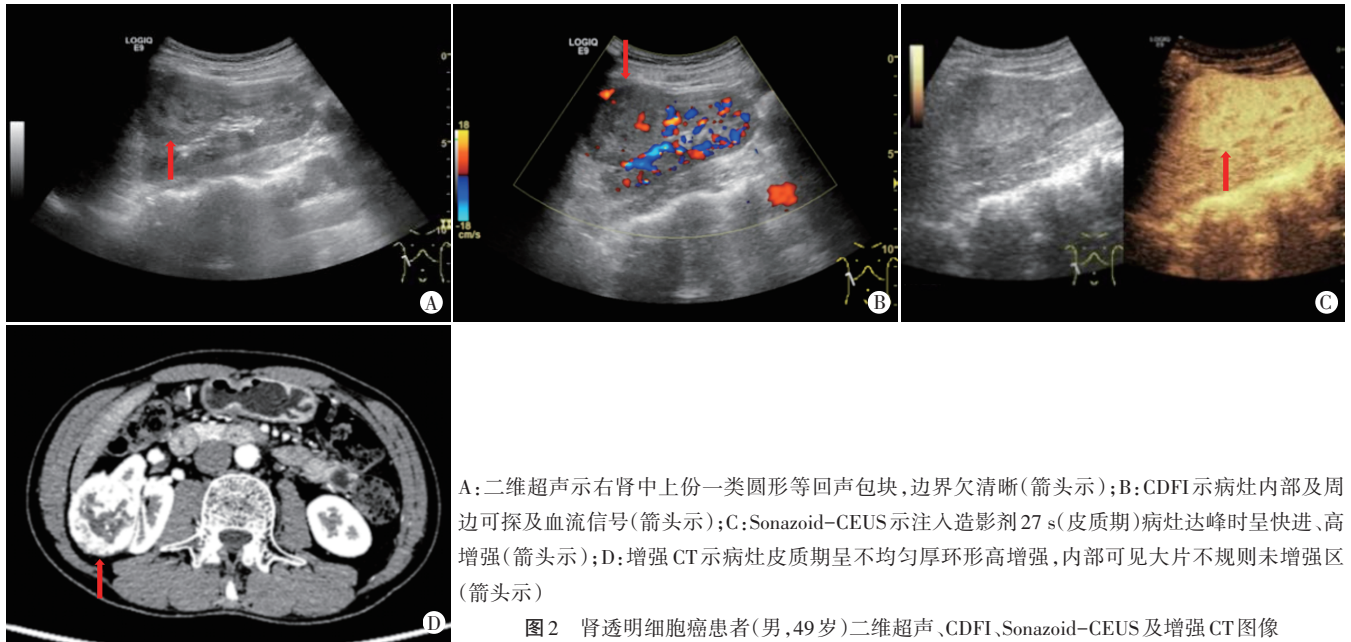


图 2 肾透明细胞癌患者(男, 49 岁)二维超声、CDFI、Sonazoid-CEUS 及增强 CT 图像

表 1 Sonazoid-CEUS 组与 SonoVue-CEUS 组增强特征比较

例

组别	增强方式		消退方式		峰值强度		达峰时增强均匀性	
	快进	慢进	快退	慢退	富血供	乏血供	不均匀	均匀
SonoVue-CEUS 组(21)	15	6	15	6	20	1	17	4
Sonazoid-CEUS 组(26)	20	6	19	7	21	5	19	7
χ^2 值	0.184		0.016		2.184		0.402	
P 值	0.668		0.900		0.139		0.526	

表 2 Sonazoid-CEUS 组中 Sonazoid-CEUS 与增强 CT 增强特征比较

例

检查方法	增强方式		消退方式		峰值强度		达峰时增强均匀性	
	快进	慢进	快退	慢退	富血供	乏血供	不均匀	均匀
Sonazoid-CEUS(26)	20	6	19	7	21	5	19	7
增强 CT(26)	18	8	20	6	22	4	25	1
χ^2 值	0.391		0.103		0.134		5.318	
P 值	0.532		0.749		0.714		0.021	

讨 论

肾透明细胞癌多起病隐匿,且恶性程度高,早期准确诊断需依赖可靠的影像学检查方法^[8]。目前,增强 CT 在肾脏肿瘤诊断中应用较为成熟,是其定性诊断常用的影像学方法之一^[9]。CEUS 可实时、动态观察病灶各时相微血流灌注且具有可重复操作、无辐射等优势,近年已广泛应用于临床,在肾脏肿瘤的检出及鉴别诊断中发挥着重要作用^[8]。超声造影剂是 CEUS 的基础和关键,本研究中所使用的超声造影剂 SonoVue 和 Sonazoid,微泡构成不同,其中 SonoVue 是一种由单层脂质膜包裹六氟化硫气体的微气泡造影剂,平均直径约 2.5 μm ;Sonazoid 是由氢化卵磷脂酰丝氨酸钠膜外壳包裹全氟丁烷而构成,平均直径约 2.6 μm ^[10-11];相较于 SonoVue, Sonazoid 具有稳定的外壳结构,因此可在相对较高 MI 条件下成像^[12]。基于两种超声造影剂不同特性,本研究对比分析了肾透明细胞癌在两种超声造影剂下的增强特征,结果显示,无论 Sonazoid 还是 SonoVue,在评价病灶血流动力学表现中均具有相似特征,均多呈快进快退、达峰时呈不均匀、富血供表现,且两组在评估病灶增强方式、消退方式、峰值强度及达峰时增强均匀性方面比较差异均无统计学意义。然而,与 SonoVue 相比, Sonazoid 可被肝脏及淋巴结中的网状内皮细胞摄取,产生持续时间 >10 min 的 Kupffer 期,因而增强了正常组织与无网状内皮系统的恶性病灶之间的对比^[12-14],故扫查完肾脏病灶之后,可有足够时间继续扫查肝脏及周围淋巴结有无转移灶,为病灶定性诊断提供额外信息^[15]。本研究所有病灶均无转移灶,表现为 Kupffer 期肝内及周围淋巴结均

无异常显影区。

另外,本研究对比分析了肾透明细胞癌 Sonazoid-CEUS 与增强 CT 图像的增强特征,结果显示二者评价病灶增强特征表现基本相似,主要表现为快进快退、富血供、达峰时不均匀增强,与 Liang 等^[16]研究结果相似。分析原因可能为肿瘤细胞恶性程度高,生长过程中释放大量血管内皮因子,促使大量新生血管及动脉瘘生成,致使病灶内血流动力学发生变化,从而呈现快进快退、富血供表现^[17]。但在部分病灶中, Sonazoid-CEUS 和增强 CT 也呈现出不同增强特征,本研究中 Sonazoid-CEUS 达峰时均匀增强占比为 26.92% (7/26),显著高于增强 CT (3.85%, 1/26),二者比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$),分析原因可能为:①与增强 CT 相比,CEUS 可从 0 s 开始实时、动态观察病灶完整增强及消退过程,对病灶增强早期微血流灌注特征的显示更敏感,而增强 CT 是从特定预设时间点(30 s)开始扫描,无法完整评估病灶增强实时动态过程,故在部分病灶中可能遗漏增强早期(前 30 s)的一些重要信息,从而导致病灶呈现出不同的增强特征;②超声造影剂与碘造影剂两者性质不同,增强 CT 所使用的造影剂为水溶性碘剂,属于细胞外造影剂,直径相对较小,能透过血管内皮渗入细胞间隙;而超声造影剂为纯血池造影剂,微气泡直径与红细胞相近,经外周静脉注入后呈血管内分布,不能穿过血管内皮间隙扩散到细胞间隙^[18],可较长时间地停留在毛细血管内,明显增加组织与血管之间声阻抗差,因此可有效显示病灶内血流灌注特征。本研究中有 2 例患者增强 CT 表现为排泄期延迟增强,而 Sonazoid-CEUS 显示无此特征,呈现不一样的消退方式,分析原因可能为病灶体积较

大,周围肾实质受压,造成碘剂进入病灶内速度变缓,影响碘造影剂的渗透速度,直至排泄期才达最大增强程度,而超声造影剂对病灶及正常肾脏组织的血流灌注更敏感,不易受周围被压迫供血动脉影响^[7],因此呈现不一样的增强特征。

综上所述, Sonazoid 同样适用于肾脏 CEUS, 与 SonoVue-CEUS 及增强 CT 一样均可较好地显示肾透明细胞癌的血流灌注特征,其增强特征主要表现为快进快退、不均匀增强及富血供。对于 CEUS 与增强 CT 两种影像学检查方法,因其成像原理不同,部分病灶增强特征可能存在一定差异,两者相互补充,熟练掌握其增强特征,可进一步提高肾透明细胞癌的诊断准确率。但本研究纳入病例数较少,且仅对肾透明细胞癌进行分析,未对其他类型肾脏肿瘤进行研究,研究结果可能存在一定偏倚,待今后扩大样本量进行更细致分类,对肾脏不同病理类型肿瘤在不同造影剂、不同检查方法下的增强特征进行深入研究。

参考文献

- [1] Ljungberg B, Albiges L, Abu-Ghanem Y, et al. European Association of Urology Guidelines on Renal Cell Carcinoma: the 2019 Update[J]. Eur Urol, 2019, 75(5): 799-810.
- [2] Chen W, Zheng R, Baade PD, et al. Cancer statistics in China, 2015 [J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(2): 115-132.
- [3] Ljungberg B, Albiges L, Abu-Ghanem Y, et al. European Association of Urology Guidelines on Renal Cell Carcinoma: the 2022 Update[J]. Eur Urol, 2022, 82(4): 399-410.
- [4] 陈凯玲, 罗荣奎, 朱宇莉, 等. 肝细胞腺瘤超声造影与增强 CT 表现对比分析[J]. 中国临床医学, 2022, 29(2): 247-254.
- [5] 陈烁淳, 许敏, 顾炯辉, 等. 超声造影剂 Sonazoid 的研究进展[J]. 中华超声影像学杂志, 2020, 29(7): 636-641.
- [6] Sidhu PS, Cantisani V, Dietrich CF, et al. The EFSUMB Guidelines and Recommendations for the Clinical Practice of Contrast-Enhanced Ultrasound (CEUS) in Non-Hepatic Applications: Update 2017 (Long Version)[J]. Ultraschall Med, 2018, 39(2): 2-44.
- [7] 土继滨, 张少飞, 梁华, 等. 肾恶性占位性病变的 Sonazoid 超声造影和增强 CT 增强特征的对比研究[J]. 中国临床医学影像杂志, 2022, 33(11): 788-793.
- [8] 匡秀峰, 王辉阳, 项尖尖, 等. 超声造影融合微血流成像在肾良恶性肿瘤鉴别诊断中的应用[J]. 中华超声影像学杂志, 2022, 31(8): 665-670.
- [9] 朱海滨, 杜媚君, 范义, 等. 超声造影联合多层螺旋 CT 鉴别诊断肾嫌色细胞癌与肾嗜酸细胞腺瘤的价值[J]. 临床超声医学杂志, 2022, 24(3): 206-210.
- [10] Barr RG, Huang P, Luo Y, et al. Contrast-enhanced ultrasound imaging of the liver: a review of the clinical evidence for SonoVue and Sonazoid[J]. Abdom Radiol (NY), 2020, 45(11): 3779-3788.
- [11] 何蒙娜, 姜玉新, 吕珂. 超声造影剂 Sonazoid 与 SonoVue 的物理特征及临床特点比较[J]. 中国医学影像技术, 2015, 31(2): 306-309.
- [12] 郭辉, 刘隆忠, 郑玮, 等. 高频条件不同机械指数下 SonoVue 与 Sonazoid 对兔肝超声造影效能的比较[J]. 中华医学超声杂志(电子版), 2011, 8(5): 958-967.
- [13] 孙彦, 雷玉涛, 郝云霞, 等. SonoVue 及 Sonazoid 在早期乳腺癌患者前哨淋巴结定位中的初步研究[J]. 中华医学超声杂志(电子版), 2021, 18(2): 159-163.
- [14] Atri M, Jang HJ, Kim TK, et al. Contrast-enhanced US of the liver and kidney: a problem-solving modality[J]. Radiology, 2022, 303(1): 11-25.
- [15] Zhai HY, Liang P, Yu J, et al. Comparison of Sonazoid and SonoVue in the diagnosis of focal liver lesions: a preliminary study[J]. Ultrasound Med, 2019, 38(9): 2417-2425.
- [16] Liang RX, Wang H, Zhang HP, et al. The value of real-time contrast-enhanced ultrasound combined with CT enhancement in the differentiation of subtypes of renal cell carcinoma [J]. Urol Oncol, 2021, 39(12): 837.
- [17] 刘龙, 杜联芳, 史秋生, 等. 超声造影定性及定量评价不同大小肾透明细胞癌[J]. 临床超声医学杂志, 2019, 21(8): 570-573.
- [18] 张文君, 郭少文, 刘建新, 等. 超声造影对直径 <4 cm 肾脏占位性病变的诊断价值[J]. 临床超声医学杂志, 2016, 18(9): 630-632.

(收稿日期: 2023-03-07)