

Sonazoid 与 SonoVue 应用于超声引导下经皮微波消融治疗小肝癌的对比研究

刘德林 孔梓祥 梁 妃 郭 毅 洪 霞

摘要 **目的** 比较 Sonazoid 与 SonoVue 应用于超声引导下经皮微波消融治疗小肝癌的临床价值。**方法** 选取我院超声引导下经皮微波消融治疗小肝癌患者 67 例,均应用超声造影观察肿瘤显影情况并进行穿刺布针,根据术中使用的造影剂的不同分为 Sonazoid 组 25 例和 SonoVue 组 42 例,比较两组穿刺布针难度评分;消融后 3 个月内行增强影像学(增强 MRI、增强 CT 或超声造影)检查评估其近期疗效。**结果** Sonazoid 组穿刺布针难度评分 2.0~2.7 分,平均(2.28±0.29)分,SonoVue 组穿刺布针难度评分 2.0~4.7 分,平均(2.95±0.85)分,两组比较差异有统计学意义($P<0.05$)。消融后 3 个月内行增强影像学检查显示,Sonazoid 组完全消融率为 100%(25/25),SonoVue 组完全消融率为 95.2%(40/42),两组比较差异无统计学意义。**结论** Sonazoid 与 SonoVue 超声造影在常规超声显影不清晰的小肝癌消融术中均有较好的临床应用价值;相较于 SonoVue,Sonazoid 具有独特的后血管相,可使肿瘤长时间清晰显影,便于术者进行连续操作、精准穿刺布针,有助于提高消融疗效。

关键词 超声检查;造影剂;肝细胞癌;微波消融

[中图分类号]R445.1;R735.7

[文献标识码]A

Value of Sonazoid and SonoVue in percutaneous microwave ablation of small hepatocellular carcinoma under ultrasound guidance: a comparative study

LIU Delin, KONG Zixiang, LIANG Fei, GUO Yi, HONG Xia

Department of Ultrasound, Hangzhou Xixi Hospital Affiliated to Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310023, China

ABSTRACT **Objective** To compare the clinical value of Sonazoid and SonoVue in percutaneous microwave ablation of small hepatocellular carcinoma under ultrasound guidance.**Methods** Sixty-seven patients with small hepatocellular carcinoma treated underwent percutaneous microwave ablation therapy under ultrasound guidance in our hospital were selected. Contrast-enhanced ultrasound (CEUS) was used to visualize tumors, and puncture needles were arranged according to the visualization. The patients were divided into Sonazoid group (25 cases) and SonoVue group (42 cases) according to the different contrast agents used during the operation. The difficulty score of needle arrangement was compared between the two groups. The short-term efficacy was evaluated by performing contrast-enhanced imaging (CEMRI, CECT, or CEUS) within 3 months after ablation.**Results** The difficulty score of needle arrangement in the Sonazoid group were 2.0~2.7 points, with an average of (2.28±0.29) points, while those in the SonoVue group were 2.0~4.7 points, with an average of (2.95±0.85) points. The difference between the two groups was statistically significant ($P<0.05$). Within 3 months after ablation, contrast-enhanced imaging showed that the complete ablation rate in the Sonazoid group was 100% (25/25), while that in the SonoVue group was 95.2% (40/42). There was no significant difference between the two groups.**Conclusion** The clinical application value of CEUS based on Sonazoid and SonoVue are significant in providing guidance during the ablation of small hepatocellular carcinoma with unclear conventional grayscale ultrasound imaging. Compare with SonoVue, the Sonazoid exhibits a distinctive post-vascular phase that enables

prolonged and clear visualization of the tumor. This facilitates uninterrupted operation and precise needle arrangement by operators, thereby potentially enhancing ablation efficacy.

KEY WORDS Ultrasonography; Contrast agent; Hepatocellular carcinoma; Microwave ablation

微波消融治疗肝癌在临床应用已久,其具有微创安全、可多次治疗等优势,特别是对最大径 ≤ 3 cm 肝细胞癌(又称小肝癌)的疗效可与外科手术切除相媲美^[1-2]。超声引导下穿刺及消融具有实时监控、操作灵活等优势,但很多小肝癌在常规超声上往往显影不清晰,临床需通过超声造影将小肝癌显影清晰后再进行穿刺,以提高穿刺布针的精准性^[3-4]。目前国内临床常用的超声造影剂主要有 Sonazoid(注射用全氟丁烷微球)和 SonoVue(注射用六氟化硫微泡),本研究旨在比较两种不同特性超声造影剂应用于超声引导下微波消融治疗小肝癌的临床价值。

资料与方法

一、研究对象

选取 2021 年 1 月至 2022 年 12 月我院经皮微波消融治疗原发性肝癌患者 67 例,男 54 例,女 13 例,年龄 38~82 岁,平均(61.66 \pm 9.30)岁,肿瘤最大径 1.1~3.0 cm,平均(1.85 \pm 0.47)cm;其中 26 例为复发患者(12 例有手术切除史,14 例有消融治疗史)。术中使用 Sonazoid 者 25 例(Sonazoid 组),男 20 例,女 5 例,年龄 41~82 岁,平均(60.64 \pm 9.46)岁,肿瘤最大径 1.1~2.8 cm,平均(1.78 \pm 0.45)cm;术中使用 SonoVue 者 42 例(SonoVue 组),男 34 例,女 8 例,年龄 38~78 岁,平均(62.26 \pm 9.27)岁,肿瘤最大径 1.1~3.0 cm,平均(1.89 \pm 0.49)cm。两组患者年龄、性别、肿瘤最大径比较差异均无统计学意义。纳入标准:①符合《原发性肝癌诊疗规范(2019 年版)》^[5]中肝癌的临床诊断标准或术前穿刺活检病理确诊;②常规超声显影不清晰的单发小肝癌;③消融术中使用 Sonazoid 或 SonoVue 超声造影将肿瘤显示清晰后再穿刺布针。排除标准:消融后未遵循规律随访或失访的患者。本研究经我院医学伦理委员会批准[2020 年(科)伦审第 40 号],所有患者均签署知情同意书。

二、仪器与方法

1. 仪器及试剂:微波消融使用 KY-2000 型微波治疗仪(南京康友公司),配备 KY-2450B-1 无菌一次性消融针,单次消融功率 60 W、消融时间 6 min。使用百胜 MyLab Twice 彩色多普勒超声诊断仪,CA541 探头,频率 1~8 MHz;配备超声造影功能。超声造影剂使用 Sonazoid(通用电气医疗保健公司)和 SonoVue(意大

利博莱科公司),两种超声造影剂均严格按照产品说明书要求配置。其中 Sonazoid 使用前抽取其自带的无菌注射用水 2.0 ml 加入白色块状制剂,充分振荡形成混悬液,每次注射剂量依据患者体质量计算(0.015 ml/kg),经肘静脉快速团注,再用 5.0 ml 生理盐水冲管;SonoVue 使用前抽取生理盐水 5.0 ml 加入白色粉状制剂,充分振荡形成混悬液,每次注射剂量为 2.4 ml,注射方法同 Sonazoid。

2. 微波消融方法:患者均采用全身麻醉,依据肿瘤位置,必要时使用人工腹水、人工胸腔积液等辅助技术。微波消融术中先行常规超声观察病灶回声情况,然后使用 Sonazoid 或 SonoVue 超声造影观察肿瘤显影清晰后再穿刺布针,打开计时器,记录开始造影到完成布针所用时间。采用单针单点位或双针多点位穿刺,消融肿瘤及其周边 ≥ 0.5 cm 的正常肝实质以达到安全边界^[6],术中即刻超声造影评估效果,未达安全边界者须补充消融。

3. 穿刺布针难度评分:参考文献[7]制订穿刺布针过程 5 分难度表,包括超声造影后肿瘤显影清晰度分值(1~3 分)和造影剂注射次数分值(1~2 分)。①由 3 位具有 10 年以上工作经验的超声医师对超声造影后肿瘤显像清晰度进行评分,并计算平均值,显影非常清晰者 1 分、良好 2 分、一般 3 分;②穿刺布针过程中造影剂注射 1 次者 1 分,注射 ≥ 2 次者 2 分。两项相加为最后得分。

4. 消融后疗效评估:消融后 3 个月内行增强影像学(增强 MRI、增强 CT 或超声造影)检查以评估近期疗效,评估标准^[6]:消融灶内部及边缘无异常增强为完全消融;消融灶内部或边缘有异常增强为不完全消融;同时检测甲胎蛋白(AFP),观察两组患者消融前、后 AFP 变化。

三、统计学处理

应用 SPSS 19.0 统计软件,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组比较采用 *t* 检验;计数资料以例或率表示,两组比较采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

一、两组常规超声检查情况

Sonazoid 组 25 例患者常规超声表现为病灶呈偏

低回声15例,等回声8例,偏高回声2例;分别位于S2 2例、S4 3例、S5 3例、S6 3例、S7 6例及S8 8例。SonoVue组42例患者常规超声表现为病灶呈偏低回声21例,等回声15例,偏高回声6例;分别位于S2 3例、S3 2例、S4 3例、S5 4例、S6 6例、S7 12例及S8 12例。

二、两组超声造影引导下穿刺布针情况

Sonazoid组25例患者均于后血管相实施穿刺布针(图1),造影剂注射次数均为1次,布针用时10.5~15.0 min,中位数11.5 min。SonoVue组42例中,36例患者于动脉期实施穿刺布针(图2),其余6例于门脉期及延迟期实施,造影剂注射次数1~4次,布针用时1.0~20.0 min,中位数4.0 min。Sonazoid组穿刺布针难度评分2.0~2.7分,平均(2.28±0.29)分,SonoVue组穿刺布针难度评分2.0~4.7分,平均(2.95±0.85)分,两组比较差异有统计学意义($P<0.05$)。

三、两组疗效比较

消融后3个月内行增强影像检查显示,Sonazoid组完全消融率为100%(25/25),SonoVue组完全消融率为95.2%(40/42),两组比较差异无统计学意义。消融前Sonazoid组有11例、SonoVue组有18例AFP增高,消融后3个月内复查均明显下降或恢复正常。

讨 论

微波消融治疗小肝癌的疗效较好,可以作为根治性治疗手段^[1-2],超声是临床最常用的肝癌热消融引导方式,但小肝癌在常规超声上容易漏诊^[8]。Kim等^[9]研究报道,常规超声对最大径≤1 cm肝癌的漏诊率高达47.8%。本研究结果显示,Sonazoid组25例患者常规超声表现为病灶呈偏低回声15例,等回声8例,

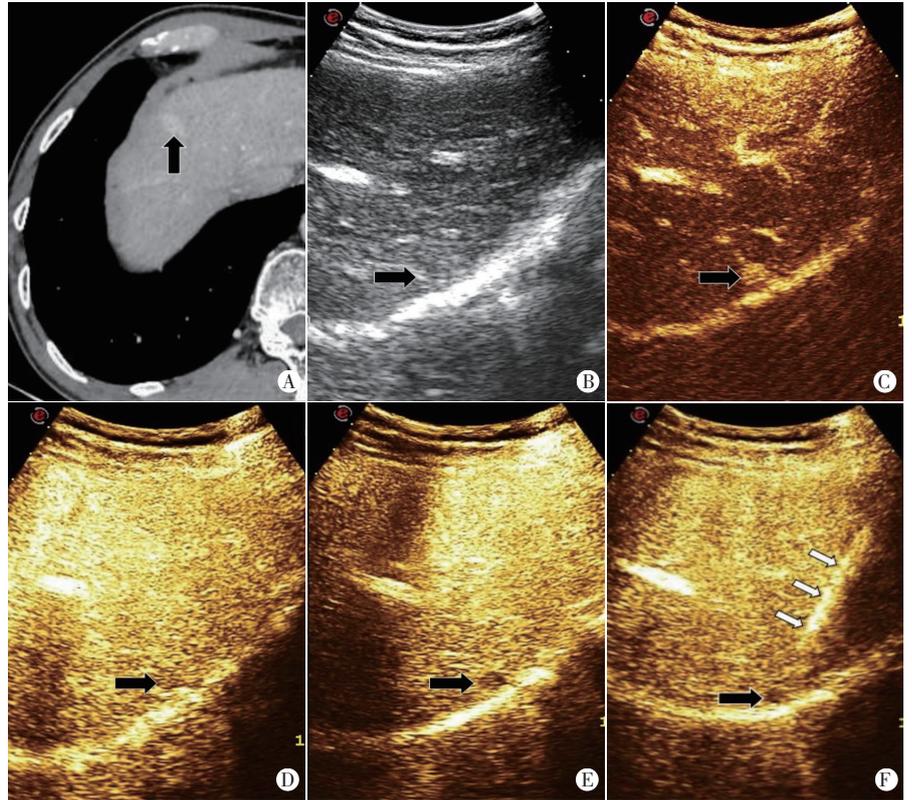


图1 Sonazoid组一患者(男,65岁,右肝肝癌术后2年)增强CT、常规超声及超声造影图
A:增强CT示肝脏近膈顶新发癌灶(黑色箭头示),最大径约1.1 cm;B:常规超声示肿瘤难以与周边正常肝实质分辨;C:超声造影示动脉期肿瘤呈高增强,与周边正常肝实质对比明显,但持续时间仅6 s;D:延迟期肿瘤呈稍低增强,与周边正常肝实质对比不明显;E:后血管相肿瘤呈低增强,周边正常肝实质呈高增强,形成鲜明对比,持续时间达1 h;F:于后血管相实施穿刺布针并消融(白色箭头示微波消融针进针;黑色箭头示肿瘤)

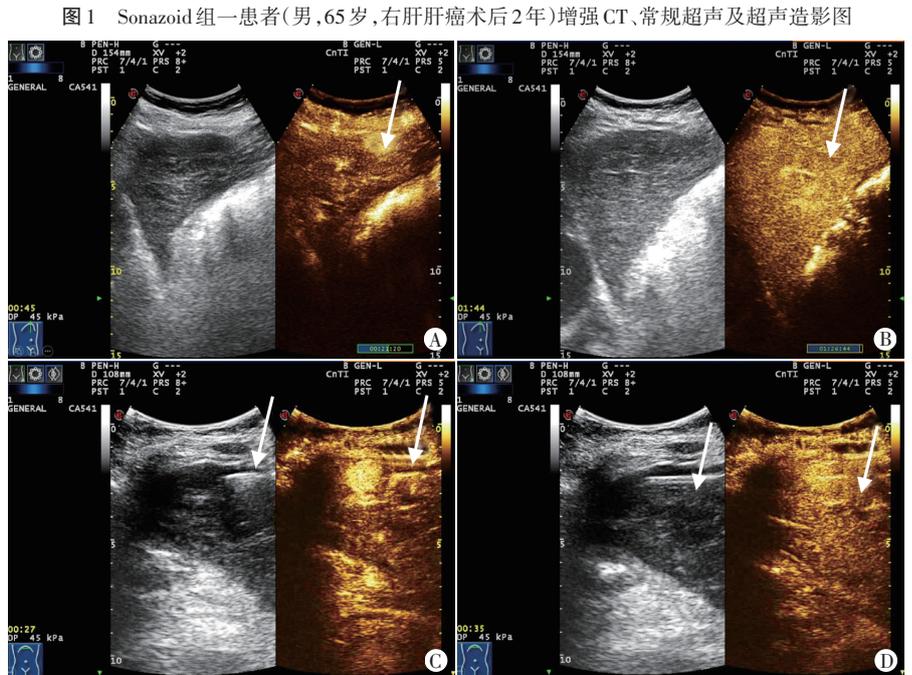


图2 SonoVue组一患者(女,60岁,肝硬化10年,增强MRI发现左肝肝癌)超声造影图
A、B:常规超声示肿瘤显示不清晰,超声造影动脉期肿瘤呈高增强,门脉期及延迟期呈稍低增强,最大径约1.6 cm(箭头示);C:于动脉期肿瘤呈高增强时实施穿刺布针(箭头示微波消融针进针);D:肿瘤动脉期高增强持续时间仅9 s,穿刺布针完成时肿瘤与周边正常肝实质增强强度相近

图2 SonoVue组一患者(女,60岁,肝硬化10年,增强MRI发现左肝肝癌)超声造影图

偏高回声2例;分别位于S2 2例、S4 3例、S5 3例、S6 3例、S7 6例及S8 8例;SonoVue组42例患者常规超声表现为病灶呈偏低回声21例,等回声15例,偏高回声6例;分别位于S2 3例、S3 2例、S4 3例、S5 4例、S6 6例、S7 12例及S8 12例。本研究两组病灶常规超声均表现为显影不清晰,分析原因为:①肝硬化背景的影响。90%的原发性肝癌患者合并病毒性肝炎、肝硬化^[10],肝硬化患者肝内常伴有多发再生结节,如有小肝癌混杂其中,则有时难以辨别,易被误诊为普通再生结节;②如小肝癌与周边正常肝实质回声相近、分界不清晰,难以被发现;③如肝癌位置较深,超声扫查时由于声衰减等原因可能造成肿瘤显影不清晰而被遗漏;④小肝癌位于包膜下,且紧贴肋骨,超声扫查受到肋骨遮挡的影响,则易被遗漏;⑤当超声扫查受肺内或肠道气体影响时,一些病灶也不容易清晰显示。

超声引导下经皮微波消融治疗小肝癌时,如小肝癌显影不清晰则增加了穿刺布针及消融的难度,可能导致不完全消融^[9],为了能达到更好的消融效果,本研究通过注射超声造影剂以提高肿瘤与周边正常肝实质的对比度,待肿瘤显影清晰后再实施穿刺布针及消融。目前国内常见超声造影剂主要有Sonazoid和SonoVue, SonoVue在临床应用已久,以往肝癌热消融术中超声造影的应用研究多基于此, Sonazoid于2019年4月在国内批准上市。两种造影剂协助成像原理有所不同, SonoVue超声造影时相包括动脉期、门脉期和延迟期3阶段(血管相),共计5 min左右显影时间;而Sonazoid在血管相基础上多了后血管相,显影时间可持续1 h以上^[11-13]。后血管相是Sonazoid所特有的造影时相,此阶段正常肝实质内的Kupffer细胞因吞噬全氟丁烷微球呈高增强,而肝癌等占位病变由于缺乏Kupffer细胞常呈低增强或无增强,与周边正常肝实质形成鲜明对比。

采用SonoVue超声造影下穿刺布针,多利用其动脉早期,此时肿瘤与周边正常肝实质可形成鲜明对比,但清晰显影时间仅数秒至十几秒不等,时间短,难以满足精准穿刺布针的要求,有时需多次重复注射,本研究SonoVue组42例患者中36例于动脉期实施穿刺布针,其中2例患者造影剂注射次数多达4次;而门脉期及延迟期肿瘤与周边正常肝实质对比度往往不够显著,其应用价值有限,仅6例于此期实施穿刺布针。Sonazoid组25例患者均于后血管相实施穿刺布针,造影剂注射次数均仅为1次,研究^[14-15]表明,相对于Sonazoid的动脉期,后血管相时肝肿瘤与周边正常肝

实质对比更为显著,更有利于穿刺布针,且后血管相显影时间非常长,使术者有充足的时间进行细致操作,以达到精准穿刺布针的目的。本研究SonoVue组42例患者布针用时1.0~20.0 min,中位数4.0 min;Sonazoid组25例患者布针用时10.5~15.0 min,中位数11.5 min,分析原因为布针用时是从注射造影剂开始到完成布针所用时间,由于Sonazoid后血管相在注射10 min后出现^[16],故Sonazoid组布针用时较SonoVue组长。

本研究消融后3个月内行增强影像学检查显示, Sonazoid组完全消融率为100%(25/25), SonoVue组完全消融率为95.2%(40/42),两组患者近期疗效比较差异无统计学意义; Sonazoid组穿刺布针难度评分2.0~2.7分,平均(2.28±0.29)分, SonoVue组穿刺布针难度评分2.0~4.7分,平均(2.95±0.85)分,两组比较差异有统计学意义($P<0.05$)。表明于Sonazoid超声造影的后血管相实施穿刺布针,更易操作且方便快捷^[16]。此外,由于两种造影剂微泡外壳成分不同, SonoVue六氟化硫微泡更易破裂,需在较低的机械指数(<0.1)下成像, Sonazoid可以在较高的机械指数(>0.2)下成像,而机械指数越高,背景回声信号抑制越弱,因此穿刺至肝内的消融针能更清晰显示,有利于穿刺操作,且保障穿刺安全^[17-18]。

综上所述, Sonazoid与SonoVue超声造影在常规超声显影不清晰的小肝癌消融术中均具有较好的临床应用价值;相较于SonoVue, Sonazoid具有独特的后血管相,可使肿瘤长时间清晰显影,便于术者有足够的信心和信心进行连续操作、精准穿刺布针,有助于提高消融疗效。但本研究中采用的穿刺布针难度评分具有较大的主观性,不同经验的医师判断会有一些的差异,且为回顾性研究,样本量偏小,两组样本量分布不均,待今后扩大样本量进行前瞻性研究进一步验证。

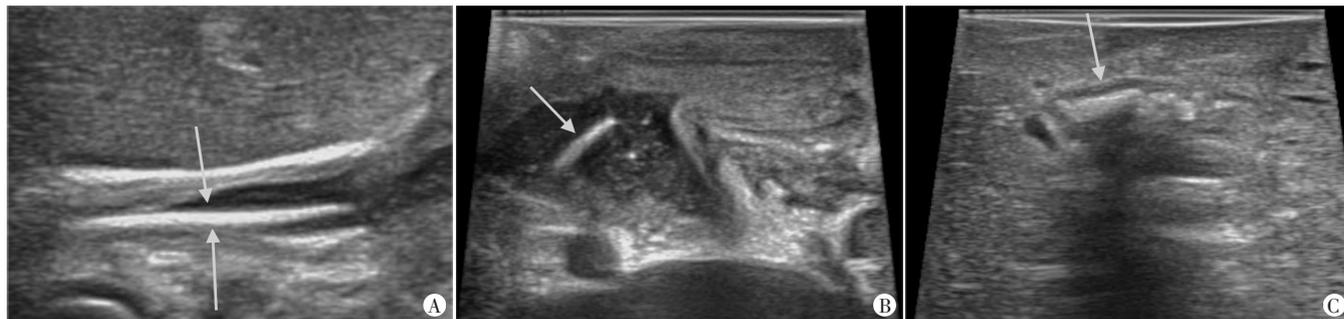
参考文献

- [1] Ng KKC, Chok KSH, Chan ACY, et al. Randomized clinical trial of hepatic resection versus radiofrequency ablation for early-stage hepatocellular carcinoma[J]. Br J Surg, 2017, 104(13): 1775-1784.
- [2] Liang P, Yu J, Yu XL, et al. Percutaneous cooled-tip microwave ablation under ultrasound guidance for primary liver cancer: a multicenter analysis of 1363 treatment-naïve lesions in 1007 patients in China[J]. Gut, 2012, 61(7): 1100-1101.
- [3] Kim AY, Lee MW, Rhim H, et al. Pretreatment evaluation with contrast-enhanced ultrasonography for percutaneous radiofrequency ablation of hepatocellular carcinomas with poor conspicuity on conventional ultrasonography[J]. Korean J Radiol, 2013, 14(5): 754-763.
- [4] 高军喜, 谷昊, 王雅婷, 等. 经皮局麻联合超声造影对困难肝癌射

- 频消融治疗的可行性及安全性分析[J].中华普通外科杂志, 2019,34(7):572-575.
- [5] 《原发性肝癌诊疗规范(2019年版)》编写专家委员会.原发性肝癌诊疗规范(2019年版)[J].中国临床医学,2020,27(1):140-156.
- [6] 罗丽萍,颜荣华,李凯,等.超声融合成像技术辅助3~5 cm肝癌热消融治疗的价值[J].中华超声影像学杂志,2019,28(4):318-322.
- [7] 段文斌,薛蓉,王子承,等.术中Sonazoid超声造影在特殊部位肝细胞癌经腹腔镜微波消融中的应用价值[J].中国普通外科杂志,2022,31(7):880-889.
- [8] Zhai HY, Liang P, Yu J, et al. Comparison of Sonazoid and SonoVue in the diagnosis of focal liver lesions: a preliminary study[J]. J Ultrasound Med, 2019, 38(9): 2417-2425.
- [9] Kim PN, Choi D, Rhim H, et al. Planning ultrasound for percutaneous radiofrequency ablation to treat small(≤ 3 cm) hepatocellular carcinomas detected on computed tomography or magnetic resonance imaging: a multicenter prospective study to assess factors affecting ultrasound visibility[J]. J Vasc Interv Radiol, 2012, 23(5): 627-634.
- [10] 黄斌,荀运浩,刘德林,等.特殊部位原发性肝癌经皮微波消融临床观察[J].浙江临床医学,2017,19(6):1019-1020,1023.
- [11] Lee JY, Minami Y, Choi BI, et al. The AFSUMB Consensus Statements and Recommendations for the Clinical Practice of Contrast-enhanced Ultrasound using Sonazoid [J]. Ultrasonography, 2020, 39(3): 191-220.
- [12] 蔺雨萱,崔立刚.经静脉Sonazoid超声造影临床应用进展[J].中华医学超声杂志(电子版),2022,19(8):847-850.
- [13] Kudo M. Defect reperfusion imaging with Sonazoid: a breakthrough in hepatocellular carcinoma[J]. Liver Cancer, 2016, 5(11): 1-7.
- [14] Dohmen T, Kataoka E, Yamada I, et al. Efficacy of contrast-enhanced ultrasonography in radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma[J]. Intern Med, 2012, 51(1): 1-7.
- [15] Park HS, Kim YJ, Yu MH, et al. Real-time contrast-enhanced sonographically guided biopsy or radiofrequency ablation of focal liver lesions using perflubrotane microbubbles (Sonazoid): value of Kupffer-phase imaging [J]. J Ultrasound Med, 2015, 34(3): 411-421.
- [16] Zheng Z, Xie W, Tian J, et al. Utility of Sonazoid-enhanced ultrasound for the macroscopic classification of hepatocellular carcinoma: a Meta-analysis [J]. Ultrasound Med Biol, 2022, 48(11): 2165-2173.
- [17] Maruyama H, Sekimoto T, Yokosuka O. Role of contrast-enhanced ultrasonography with Sonazoid for hepatocellular carcinoma: evidence from a 10-year experience [J]. J Gastroenterol, 2016, 51(5): 421-433.
- [18] 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.

(收稿日期:2023-04-13)

(上接第104页)



A、B:于胆肠吻合口处见一长约2.0 cm线状强回声(箭头示),表面光滑,无明显声影;C:箭头示左肝内胆管结石

图1 术中超声图像



图2 术后于胆肠吻合口处取出长约2.0 cm黑褐色异物(箭头示),质硬有韧性

祥和肥胖等因素的干扰,图像分辨率较高,更易发现异常的强回声病变,本例患者术中超声表现为线状强回声,表面光滑,无

明显声影,超声提示异物,分析原因可能为既往胆肠吻合术残留所致。有文献^[2]报道胃肠道内尖锐的异物会刺破肠壁形成肉芽肿、脓肿或损伤周围脏器。本例患者于术中超声常规检查偶然发现胆肠吻合口残留金属异物,并协助外科医师及时取出,避免患者因异物长期存留术区引发的不良反应。可见,术中超声是一种较好的床旁影像学检查方法,能提供较小异物的影像学信息,有助于外科手术进程。

参考文献

- [1] 金美英,袁彩娣,章萍.超声联合CT在成人消化道异物及其并发症诊断中的应用价值[J].现代实用医学,2019,31(6):806-807,850.
- [2] 冯慧俊,魏伟,朱慧玲.超声诊断铅笔异物致乙状结肠穿孔1例[J].临床超声医学杂志,2022,24(5):381.

(收稿日期:2023-02-15)