

· 临床研究 ·

超声组织弥散定量分析技术评估乳腺癌术前TAC化疗者肝脏损伤的价值研究

张晓彤 尹丽 郭丽苹

摘要 **目的** 应用超声组织弥散定量分析技术检测乳腺癌术前TAC化疗者的肝脏组织弹性特征,为早期评估其肝脏损伤提供一种有效的定量检测方法。**方法** 选取38例健康体检者(健康对照组)和35例经病理证实为乳腺癌需行6个周期TAC化疗的住院患者(化疗组),两组均行肝脏常规超声检查和超声组织弥散定量分析,测量肝纤维化指数(LFI)、蓝色区域面积百分比(%AREA)、应变均值(MEAN);并行肝功能实验室检查,比较化疗前两组间及化疗组不同化疗周期的检查结果。**结果** 化疗前两组间各项超声弹性参数及肝功能指标比较差异均无统计学意义。与化疗前比较,化疗组患者化疗第2周期后,%AREA和LFI均增高(均 $P<0.05$),血清谷氨酸转氨酶(ALT)和天冬氨酸转氨酶(AST)均呈上升趋势(均 $P<0.05$);化疗第4周期和第6周期后,MEAN均减低,%AREA和LFI均增高,ALT和AST均升高(均 $P<0.05$)。化疗组患者化疗第4周期与第2周期后比较,第6周期与第2周期后比较,第6周期与第4周期后比较,MEAN均减低,%AREA和LFI均增高(均 $P<0.05$)。**结论** 超声组织弥散定量分析技术能定量检测乳腺癌术前TAC化疗者肝组织的弹性特征;LFI%、AREA及MEAN有望成为定量检测TAC化疗乳腺癌患者早期肝脏损伤的有效指标。

关键词 超声弹性成像;组织弥散定量分析;乳腺肿瘤,恶性;TAC化疗;肝脏损伤
[中图分类号]R445.1;R737.9 [文献标识码]A

Evaluation on liver injury in breast cancer patients with pre-surgery TAC chemotherapy by ultrasonic elastography of tissue dispersion quantitative analysis

ZHANG Xiaotong, YIN Li, GUO Liping

Department of Ultrasound, Shandong Provincial Third Hospital, Ji'nan 250000, China

ABSTRACT **Objective** To probe an effective quantitative ultrasonic method for early assessment of liver injury for breast cancer patients treated with TAC before surgery by ultrasonic tissue dispersion quantitative analysis. **Methods** Thirty-eight healthy subjects were selected in the control group. Thirty-five hospitalized patients, pathologically proved to be breast cancer and required 6 cycles of TAC combined chemotherapy were enrolled in the chemotherapy group. Routine liver ultrasonography and tissue dispersion quantitative measurement were performed on both groups. Data of liver fibrosis index (LFI), the percentage of blue area (%AREA), the mean strain (MEAN) were measured and recorded. Liver function laboratory tests were performed, the results of tests between the two groups before chemotherapy and during different chemotherapy cycles in the chemotherapy group were compared. **Results** There was no significant difference in ultrasonic elastic parameters and liver function indexes between the two groups before chemotherapy. In the chemotherapy group, compared with the data before chemotherapy, LFI and %AREA were increased (both $P<0.05$), and ALT, AST had a tendency to increase, after the 2nd chemotherapy cycle. In the chemotherapy group, after the 4th cycle, MEAN was decreased, while %AREA and LFI were increased, and ALT, AST were increased (all $P<0.05$) compared with the data after the 2nd cycle. After the 6th cycle, MEAN was decreased, while %AREA and LFI were increased, and ALT, AST were increased (all $P<0.05$) compared with the data after the 2nd cycle and after the 4th cycle. **Conclusion** Ultrasonic elastography tissue dispersion quantitative analysis can be used to assess the elastic characteristics of liver tissue quantitatively. LFI, %AREA and MEAN are expected to be effective indexes to evaluate early liver damage in breast cancer patients with TAC chemotherapy.

KEY WORDS Ultrasound elastography; Tissue dispersion quantitative analysis; Breast tumor, malignant; TAC chemotherapy; Liver damage

目前,全身化疗是乳腺癌临床治疗的重要手段,肝脏损伤是其常见的毒副反应。血清谷氨酸转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)和天冬氨酸转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)的活性是临床上应用最为广泛的反映肝细胞损伤及肝功能的指标,但由于肝脏巨大的代偿功能,早期损伤或慢性损伤时转氨酶的水平可无明显改变或仅轻度升高。本研究应用超声组织弥散定量分析技术检测乳腺癌TAC化疗患者的肝组织弹性特征,探讨该技术评价化疗药物所致肝脏损伤的应用价值,旨在为早期评估乳腺癌患者TAC化疗后肝脏损伤提供一种可靠的超声定量检测方法。

资料与方法

一、研究对象

选取2015年9月至2016年12月于大连大学附属中山医院就诊的经病理证实为乳腺癌的35例女性患者(化疗组),年龄33~59岁,平均(47.29±6.24)岁,体质指数(22.00±1.64)kg/m²;另选同期38例女性健康体检者(对照组),年龄30~58岁,平均(45.76±7.58)岁,体质指数(21.86±1.42)kg/m²;两组一般资料比较差异均无统计学意义。纳入标准:①未接受过化疗治疗;②化疗前肝功能、血脂均正常,肝炎系列标记物阴性,肝脏影像学检查正常;③体质指数正常。排除标准:①患有心脏病、甲状腺功能异常、糖尿病及其他代谢性疾病者;②化疗期间使用有明确致肝损伤的药物(除化疗药物)者;③化疗期间肝脏出现转移病灶者;④未顺利完成规定周期化疗者;⑤因肝功能损害明显需药物干预者。本研究经我院医学伦理委员会批准。

二、仪器与方法

化疗组患者根据美国国立综合癌症网络乳腺癌临床实践指南,连续化疗6个周期,21 d为1个周期,检查时间为每次化疗周期结束后的1~2 d。

1. 超声检查:使用日立 HI Vision Ascendus 彩色多

普勒超声诊断仪,C-715凸阵探头,频率2.0~5.0 MHz;L-52线阵探头,频率3.0~7.0 MHz;内置组织弥散定量分析功能。嘱受检者平卧,双臂上举,充分暴露肋间隙,使用C-715凸阵探头在二维模式下常规扫查肝脏;使用L-52线阵探头沿受检者右侧腋前线肋间扫查,探头置于肝脏右前叶7~8段处,声束朝向心脏方向,启动弹性成像模式。将大小为2.5 cm×2.5 cm的取样框置于肝被膜下约1.0 cm处,保持稳定,嘱受检者屏住呼吸,依靠其自身心脏搏动成像^[1]。曲线连续显示5个心动周期以上的稳定波形后,冻结图像,选择其中一个波谷处形成弹性图。启动数据处理系统,框定感兴趣区进行组织弥散定量分析,所测弹性参数包括:肝纤维化指数(LFI)、蓝色区域面积百分比(%AREA)、应变均值(MEAN),测量3次取其均值。

2. 肝功能检查:所有受检者于超声检查当日空腹抽取外周静脉血行肝功能实验室检查,检测指标包括ALT和AST。

三、统计学处理

应用SPSS 22.0统计软件,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两独立样本比较行*t*检验;多重比较采用重复测量资料的方差分析,进一步两两比较行*t*检验。*P*<0.05为差异有统计学意义。

结 果

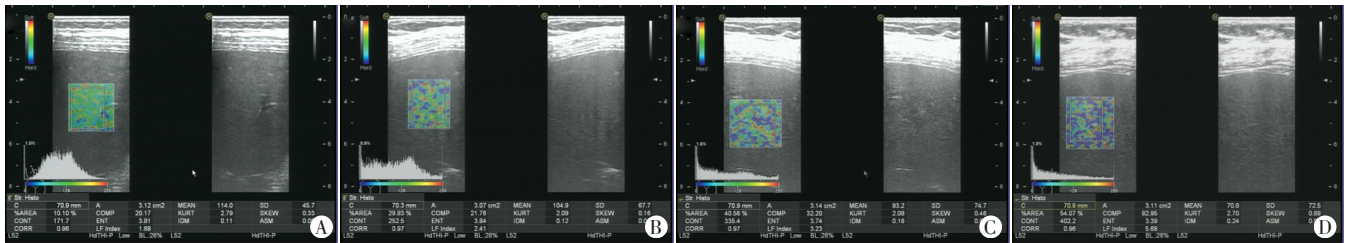
一、超声组织弥散定量分析

化疗组化疗前与对照组各肝脏弹性参数比较差异均无统计学意义。与化疗前比较,化疗组患者化疗第2周期后,%AREA和LFI均增高(均*P*<0.05);化疗第4周期及第6周期后,MEAN均减低,%AREA和LFI均增高(均*P*<0.05)。化疗组患者化疗第4周期与第2周期后比较,第6周期与第2周期后比较,第6周期与第4周期后比较,MEAN均减低,%AREA及LFI均增高(均*P*<0.05)。见表1和图1。

表1 化疗组与对照组肝脏弹性参数和肝功能指标比($\bar{x} \pm s$)

组别	肝脏弹性参数			肝功能指标(U/L)	
	LFI	%AREA(%)	MEAN	ALT	AST
对照组	1.88±0.20	18.70±3.56	111.32±3.49	24.08±7.33	23.58±5.58
化疗组					
化疗前	1.94±0.22	18.86±3.42	111.73±3.29	24.69±7.14	23.51±4.62
化疗第2周	2.06±0.16 [▲]	20.82±3.60 [▲]	110.34±2.92	38.11±9.76 [▲]	28.43±4.55 [▲]
化疗第4周	2.22±0.13 ^{▲△}	22.57±2.73 ^{▲△}	107.81±2.78 ^{▲△}	67.17±16.40 ^{▲△}	45.06±11.74 ^{▲△}
化疗第6周	2.36±0.14 ^{▲△#}	24.83±2.53 ^{▲△#}	104.39±4.36 ^{▲△#}	89.06±18.89 ^{▲△#}	60.57±12.25 ^{▲△#}

与化疗前比较,▲*P*<0.05;与化疗第2周期比较,△*P*<0.05;与化疗第4周期比较,#*P*<0.05。LFI:肝纤维化指数;%AREA:蓝色区域面积百分比;MEAN:应变均值;ALT:谷氨酸转氨酶;AST:天冬氨酸转氨酶



A: 化疗前, 肝脏感兴趣区内表现为均匀分布的绿色, 少量红色; B: 化疗第2周期后, 肝脏感兴趣区内表现为蓝绿相间, 以绿色为主; C: 化疗第4周期后, 肝脏感兴趣区内表现为蓝绿相间; D: 化疗第6周期后, 肝脏感兴趣区内表现为蓝绿相间, 以蓝色为主

图1 化疗组不同化疗周期肝脏弹性成像图

二、肝功能检查结果

化疗前, 对照组 ALT 和 AST 与化疗组比较差异均无统计学意义。与化疗前比较, 化疗组患者化疗第2周期后 ALT 和 AST 呈上升趋势 (均 $P < 0.05$), 但 AST 仍在正常范围, ALT 为临界值; 化疗第4周期及第6周期后, AST 和 AST 继续升高 (均 $P < 0.05$)。化疗组患者化疗第4周期与第2周期后, 第6周期与第2周期后, 第6周期与第4周期后比较, ALT 和 AST 均升高 (均 $P < 0.05$)。见表1。

讨 论

本研究采用前瞻性对照研究, 排除可能影响肝脏组织弹性特征的变量, 如年龄、体质量指数、饮酒、肝脏基础疾病等, 应用超声组织弥散定量分析技术检测乳腺癌 TAC 化疗患者化疗期间肝脏组织的弹性特征, 并对不同化疗周期的肝脏弹性参数进行对比分析, 进一步与肝功能检查指标对照研究, 结果表明超声组织弥散定量分析技术能够定量评估乳腺癌化疗患者肝脏组织的弹性特征。

本研究结果显示, 化疗第2周期后, 超声组织弥散定量分析测得的弹性参数 LFI 和 %AREA 均较化疗前升高 (均 $P < 0.05$), 提示肝脏组织硬度较化疗前增加。肝功能检查指标 ALT 和 AST 虽然呈上升趋势, 但其测值仍在正常范围或处于上限临界值, 说明超声组织弥散定量分析技术有望在早期发现化疗药物所致的肝脏损伤方面发挥一定的价值。为此, 本研究进一步对化疗组不同化疗周期肝脏的弹性测值进行了对照分析, 结果显示, 随着化疗周期的增加和化疗药物累积量的增多, 除早期的 LFI 和 %AREA 增高外, 还出现了 MEAN 减低, 说明肝脏组织应变率逐渐减低, 肝脏硬度逐渐增加, 肝功能检查指标亦逐渐变为明显异常甚至超出正常上限值的两倍以上。本研究结果显示, 超声组织弥散定量分析技术能够评估乳腺癌患者化疗所致的肝脏损伤, 较早发生改变的反映肝脏硬度的弹性参数为 LFI 和 %AREA。有研究^[2-3]表明, 肝脏组织硬度增加的原因可能是环磷酸胺、多西他赛和多柔比星致内

皮细胞损伤, 联合化疗早期即可损伤肝小叶中央静脉的血管内皮细胞, 产生血管炎, 致使血管壁弹性下降, 进而使肝脏组织顺应性减低、硬度增加, 故超声组织弥散定量分析技术能够检测肝脏组织弹性特征的改变。

本研究结果显示, 随着化疗周期的增加, 特别是在化疗第4周期后, 超声组织弥散定量分析测得的肝脏硬度不断增加, 肝功能检查指标明显异常, 与多数学者^[4-5]的研究结果一致。其原因可能是由于更多化疗药物及其毒性产物在肝细胞内产生氧化应激反应, 使肝细胞肿胀变性, 出现气球样变和嗜酸样变, 进一步与细胞内蛋白质、核酸和脂质等生物大分子结合, 使具有重要代谢功能的酶活性改变, 干扰细胞代谢, 破坏细胞内外环境的稳态, 以致肝细胞脂肪变性, 出现点灶状或片状坏死^[6-7]。在这种损伤机制长期、反复的作用下, 耗竭肝内谷胱甘肽储备, 肝脏代谢功能紊乱, 肝内脂质沉积, 肝脏组织不断损伤修复, 最终形成不同程度的肝纤维化, 从而使得肝脏硬度逐渐增加, 肝功能损伤逐渐明显。

本研究乳腺癌患者均行6个周期 TAC 化疗, 化疗药物进入肝脏后激活细胞色素 P-450 酶系, 经代谢反应产生一系列毒性产物, 这些产物对肝细胞毒性作用最敏感的靶部位在线粒体和内质网^[8], 毒性作用早期仅造成内质网系统和线粒体膜脂质过氧化等细胞内部亚结构的损伤, 并未直接损伤细胞膜, 而 ALT 和 AST 主要存在于肝细胞浆和线粒体中, 因此溢出较少, 血清转氨酶活性尚可处于正常范围。Ok 等^[9]应用瞬时弹性成像技术检测结肠癌奥沙利铂化疗后肝脏损伤, 发现虽患者肝脏硬度值随化疗周期的增加而持续升高, 肝脏组织病理检查示肝血窦扩张充血、部分肝小静脉闭塞, 但 ALT 和 AST 值均处于正常范围。

由于本研究仅选取 TAC 化疗患者作为研究对象, 样本量有限, 且因乳腺癌化疗患者肝脏组织穿刺活检的依从性较差, 未能进行肝脏组织病理活检对照。针对上述局限性和不足, 今后还需扩大样本量, 纳入更多化疗方案, 以丰富研究内容, 使结果更加准确、可

靠,从而具有更好的临床应用价值。

综上所述,超声组织弥散定量分析技术作为一种实时无创、重复性好的检查方法,能够定量评估乳腺癌TAC化疗患者的肝脏损伤;弹性参数LFI、%AREA及MEAN有望成为超声定量评估早期化疗药物性肝脏损伤的有效指标,从而为临床化疗药物性肝脏损伤的早期评估、适时干预及合理治疗提供更多有价值的信息。

参考文献

[1] 杨娜,冯蕾,孙琰,等.超声弹性成像组织弥散定量分析技术在评估慢性肝病严重程度的临床应用研究[J].临床超声医学杂志,2014,16(9):585-589.

[2] 于世英,姚阳.肿瘤药物相关性肝损伤防治专家共识(2014年版)[M].北京:中国协和医科大学出版社,2014.

[3] Hung CH, Chan SH, Chu PM, et al.Docetaxel facilitates endothelial dysfunction through oxidative stress via modulation of protein kinase C beta: the protective effects of sotrastaurin [J].Toxicol Sci, 2015,

145(1):59-67.

[4] Barbero-Villares A, Mendoza J, Trapero-Marugan M, et al.Evaluation of liver fibrosis by transient elastography in methotrexate treated patients[J].Med Clin(Barc),2011,137(14):637-639.

[5] 王维民.乳腺癌化疗致脂肪肝临床研究(附187例病例分析)[J].中国现代医学杂志,2013,13(3):1-3.

[6] Mete R, Oran M, Topcu B, et al.Protective effects of onion (Allium cepa) extract against doxorubicin-induced hepatotoxicity in rats [J].Toxicol Ind Health,2016,32(3):551-557.

[7] Nagai K, Fukuno S, Oda A, et al.Protective effects of taurine on doxorubicin-induced acute hepatotoxicity through suppression of oxidative stress and apoptotic responses [J].Anticancer Drugs, 2016, 27(1):17-23.

[8] 姚光弼.药物性肝病[J].中华消化杂志,1999,19(5):339-342.

[9] Oki E, Kakeji Y, Taketomi A, et al.Transient elastography for the prediction of oxaliplatin-associated liver injury in colon cancer patients:a preliminary analysis[J].J Gastrointest Cancer,2008,39(1-4):82-85.

(收稿日期:2018-03-13)

· 病例报道 ·

Ultrasonic diagnosis of sacral - caudal pilonidal sinus : a case report 超声诊断骶尾部表皮样囊肿感染术后藏毛窦1例

单妍 夏冰 韩力群

[中图法分类号]R445.1;R739.33

[文献标识码]B

患者男,25岁,发现骶尾部一肿块数月,伴疼痛,且有压痛,活动度可,表面皮肤红肿,无破溃、流脓、无畏寒等不适。患者2年前于我院行手术治疗,术后病理诊断为骶尾部表皮样囊肿破裂伴感染,1年后因骶尾部不适来我院检查:骶尾部见一长约50 mm的陈旧性疤痕,局部皮肤红肿,有压痛,自行服用头孢克洛后缓解。超声检查:骶尾部皮下软组织内可见一范围约23 mm×7 mm×18 mm的低回声区,形态不规则,内部回声不均匀,其内可见一长约15 mm的线样强回声,低回声区周边软组织层增厚(图1);CDFI示低回声区内可探及少许血流信号。超声提示:骶尾部皮下软组织层内异常低回声区,异物伴感染?骶尾部囊肿感染?后行手术治疗,病理结果为骶尾部藏毛窦慢性化脓性炎症(图2)。

讨论:骶尾部藏毛窦好发于青年男性,以慢性发病多见。该病的发病机制有先天致病学说和后天致病学说,目前学者们更倾向于后天致病学说。藏毛窦患者经手术治疗后易复发,这也一定程度上支持了后天致病学说。本例患者超声表现为骶尾部皮下软组织层内不规则低回声区,首先考虑炎性病变,

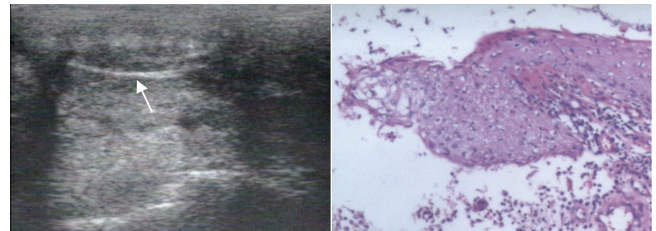


图1 骶尾部藏毛窦(箭头示)超声图像

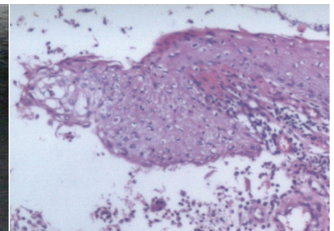


图2 骶尾部藏毛窦病理图(HE染色,x400)

因其1年前行骶尾部表皮样囊肿手术,可能会引起毛发倒长入皮下,超声于低回声区内可见线状强回声,但本例患者有骶尾部手术史,是否为旧病复发或手术缝线遗留也应考虑,故了解藏毛窦的病因对该病的诊断具有重要意义。藏毛窦需与肛周脓肿、肛瘘和骶尾部畸胎瘤鉴别诊断,肛周脓肿、肛瘘与藏毛窦的声像图十分相似,但最主要的鉴别点是藏毛窦内部可显示线状强回声,超声医师应仔细扫查,提高诊断准确率,避免漏、误诊。

(收稿日期:2018-02-24)