

常规超声、超声造影及肿瘤标志物联合评分在肺周围型病变良恶性诊断中的价值

郑小雪 唐敏 魏国李 唐燕 代佳霓 宋建琼

摘要 **目的** 探讨常规超声、超声造影及肿瘤标志物联合评分在肺周围型病变良恶性鉴别诊断中的应用价值。**方法** 选取我院经穿刺活检或术后病理检查确诊的肺周围型病变患者76例,其中良性30例,恶性46例,比较良、恶性病变常规超声、超声造影及肿瘤标志物单一检查方法评分及三种检查方法联合评分;绘制受试者工作特征(ROC)曲线,计算各评分对应的曲线下面积、截断值、诊断敏感性、特异性,并对其进行比较。**结果** 肺周围型良、恶性病变常规超声、超声造影及肿瘤标志物联合评分分别为(6.90±2.27)分、(11.93±2.29)分,二者比较差异有统计学意义($P<0.05$);ROC曲线显示常规超声、超声造影、肿瘤标志物单一检查方法评分及三种检查方法联合评分的截断值分别为1.5分、6.5分、1.5分及8.5分时,诊断肺周围型恶性病变的曲线下面积分别为0.801、0.887、0.754及0.921,对应的敏感性和特异性分别为89.1%、65.6%、71.7%、93.1%和76.1%、65.5%、95.7%、76.7%,其中三种检查方法联合评分的ROC曲线下面积、诊断敏感性均高于常规超声、超声造影、肿瘤标志物单一检查方法评分。**结论** 常规超声、超声造影及肿瘤标志物联合评分对肺周围型病变良恶性鉴别诊断有较高价值。

关键词 超声检查;造影剂;肿瘤标志物;肺周围型病变,良恶性
[中图分类号]R445.1;R734.2 [文献标识码]A

Value of combined conventional ultrasound, contrast-enhanced ultrasound and tumor markers in differential diagnosis of benign and malignant peripheral pulmonary lesions

ZHENG Xiaoxue, TANG Min, WEI Guoli, TANG Yan, DAI Jia'ni, SONG Jianqiong
Department of Function, Center Hospital of Dazhou, Sichuan 635000, China

ABSTRACT Objective To explore the application value of combined conventional ultrasound, contrast-enhanced ultrasound (CEUS) and tumor markers in the differential diagnosis of benign and malignant peripheral pulmonary lesions. **Methods** Seventy-six patients with histopathologically confirmed peripheral pulmonary lesions (30 benign and 46 malignant) were enrolled in this study. Conventional ultrasound, CEUS and tumor marker detection were performed on each patients. The scores of three methods and the combination of three methods were recorded and compared. Area under receiver operating characteristic (ROC) curve was drawn, the cutoff value of the score, the diagnostic sensitivity and specificity were calculated and compared. **Results** The combined score of malignant lesions was significantly higher than that of benign lesions (11.93±2.29 vs. 6.90±2.27, $P<0.05$). The ROC curve analysis showed that the cutoff value of conventional ultrasound score, CEUS score, tumor markers score and the combined score were 1.5, 6.5, 1.5 and 8.5, respectively. The sensitivity and specificity were 89.1%, 65.6%, 71.7%, 93.1% and 76.1%, 65.5%, 95.7%, 76.7%, respectively. The area under the curve and diagnostic sensitivity of the combined scores were significantly higher than those of any single method score. **Conclusion** The combined score of conventional ultrasound, CEUS and tumor marker are of high value in the differential diagnosis of benign and malignant peripheral pulmonary lesions.

KEY WORDS Ultrasonography; Contrast agent; Tumor markers; Peripheral pulmonary lesions, benign and malignant

既往肺周围型病变的筛查和诊断主要依靠X线、CT及支气管镜。肺周围型病变贴近胸壁,易于被超声

检出,可通过常规超声引导穿刺活检来确定其病理性质。随着超声技术的发展,超声造影因可评估病灶的

基金项目:四川达州市2016年市级医学科研立项课题(201603)

作者单位:635000 四川省达州市中心医院住院部功能科

通讯作者:宋建琼,Email:2695521198@qq.com

血流灌注状态,有效识别病灶内活性与坏死区域及大血管走行区域,并可对造影剂的灌注及廓清情况进行定量分析^[1],越来越被广泛应用于肺周围型病变鉴别诊断及引导穿刺活检中。肿瘤标志物作为早期筛查肿瘤的重要方法,有其敏感性与特异性成反比的特点^[2],多项肿瘤标志物联合检查可有效避免单一肿瘤标志物检测带来的假阳性与假阴性。本研究在对我院76例肺周围型病变患者进行常规超声、超声造影及多项肿瘤标志物测定等检查的基础上,分别进行单一检查方法评分及三种检查方法联合评分,旨在探讨常规超声、超声造影及多项肿瘤标志物联合评分在肺周围型病变良恶性鉴别诊断中的应用价值。

资料与方法

一、研究对象

选取2015年12月至2018年12月在我院经穿刺活检或术后病理检查确诊的肺周围型病变患者76例,男58例,女18例,年龄20~85岁,平均(62.1±10.6)岁。其中良性病变30例,均为炎性改变,包括非特异性肺炎23例,特异性肺炎7例(机化性肺炎4例,结核、肉芽肿性炎、肺脓肿各1例);恶性病变46例,其中腺癌22例,鳞癌20例,未分化型肺癌2例,腺鳞癌、B细胞源性非霍奇金氏淋巴瘤各1例。病灶最大径2.2~13.9 cm,平均(6.72±2.46)cm。

纳入标准:经超声造影检查患者病灶为显著增强的富血供肺周围型病变。排除标准:患者有出血倾向、严重心功能不全、肺动脉高压、主动脉瘤,以及其他原因所致肺功能不全者、对造影剂过敏者、精神障碍患者、检查不配合患者及患有其他部位肿瘤的肺周围型病变患者。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. 仪器及试剂:使用GE Logiq E 9彩色多普勒超声诊断仪,C1-5探头,频率3.5~5.0 MHz;配有超声造影软件及时间-强度曲线(TIC)分析软件。造影剂为SonoVue(意大利Bracco公司),使用前加入5.0 ml生理盐水摇匀后形成微泡混悬液。

2. 常规超声及超声造影检查:根据患者病灶部位选择合适的检查体位。先行常规超声检查观察病灶的形态、大小、内部回声及血流情况等,形状为楔形或三角形计1分,不规则形计2分,球形计3分。于病变的最大切面行超声造影检查,检查时启动双幅对比超声造影模式,经肘部静脉快速团注SonoVue混悬液2.4 ml,继之快速推注5.0 ml生理盐水,连续观察3 min,并存储图像。图像分析均由10年以上工作经验的两名

超声医师共同协商完成。①造影剂灌注模式:根据造影剂充填特征,将灌注模式分为树枝状灌注(灌注呈树枝状)、离心性灌注(病灶由中心向周边增强)、向心性灌注(病灶由周边向中心增强)及混合性灌注(兼具前三种增强模式中的两种或三种),分别计1分、2分、3分及4分;②超声造影实时动态对比观察病灶及邻近肺组织造影剂到达时间:病灶内微气泡出现时间早于或同步于邻近肺组织计1分,反之则计2分;③造影结束后,描记病灶的实性部分为感兴趣区,应用TIC分析病灶内造影剂到达时间,重复3次,取其均值。到达时间<6 s计1分,≥6 s计2分^[3]。

3. 多项肿瘤标志物测定:所有患者检测血清癌胚抗原(CEA)、糖类抗原125(CA125)、糖类抗原153(CA153)、糖类抗原199(CA199)、神经元特异性烯醇化酶(NSE)、糖类抗原724(CA724)及细胞角蛋白19片段(CYFRA21-1)共7项血清肿瘤标志物含量。一项超过正常参考值计1分,两项超过正常参考值计2分,以此类推。

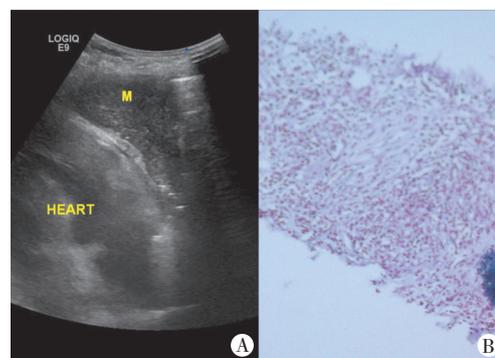
三、统计学处理

应用SPSS 17.0统计软件,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用方差分析;计数资料以例或率表示,两组比较行 χ^2 检验。绘制受试者特征工作(ROC)曲线,分析常规超声、超声造影及肿瘤标志物单一检查方法评分及三种检查方法联合评分对肺周围型恶性病变的诊断效能。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结果

一、肺周围型良、恶性病变常规超声评分比较

肺周围型良性病变以楔形(图1)或三角形为主,恶性病变中以球形(图2)及不规则形为主,良、恶性病变比较见表1,差异有统计学意义($\chi^2=23.011, P<0.05$);良、恶性病变常规超声评分分别为(1.50±0.67)分、(2.37±0.68)分,差异有统计学意义($F=15.85, P=0.00$)。



A: 左下肺病灶二维超声图像,病灶(M)呈楔形低回声(HEART:心脏);
B: 病理图(HE染色,×100)

图1 肺慢性炎症病灶常规超声图像及病理图

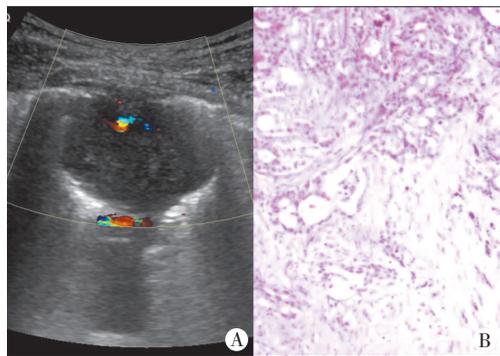


图2 右下肺病灶二维超声图像,病灶呈球形低回声;B:病理图(HE染色,×100)

图2 肺鳞癌病灶常规超声图像及病理图

表1 肺周围型良、恶性病变常规超声病灶形状 例

病理类型	楔形或三角形	不规则形	球形
良性(30)	18	9	3
恶性(46)	5	19	22

二、肺周围型良、恶性病变超声造影评分比较

肺周围型良、恶性病变超声造影特征见表2。其中良性病变以树枝状灌注模式及混合性灌注模式为主(86.7%,图3),恶性病变以向心性灌注模式及混合性灌注模式为主(82.6%,图4);良性病变内出现微气泡时间早于或同步于邻近肺组织者占86.7%,恶性病变内出现微气泡时间晚于邻近肺组织者占89.1%(图5);良性病变到达时间以<6 s为主(60.0%,图6),恶性病变到达时间以≥6 s为主(80.4%,图7)。良、恶性病变超声造影评分分别为(5.87±3.43)分、(8.79±3.83)分,差异有统

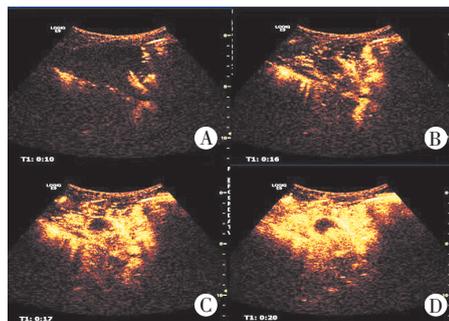


图3 肺慢性化脓性炎性病灶超声造影呈树枝状灌注

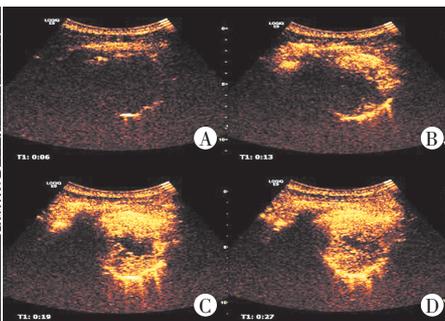


图4 肺鳞癌病灶超声造影呈向心性灌注

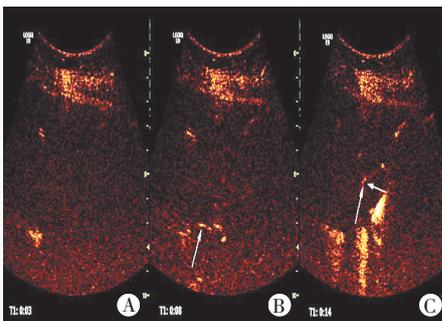


图5 肺鳞癌患者病灶及邻近肺组织超声造影图

表2 肺周围型良、恶性病变超声造影特征表现 例

病理类型	灌注模式				病灶及邻近肺组织造影剂到达时间		到达时间	
	向心性	离心性	树枝状	混合性	早于或同步于邻近肺组织	晚于邻近肺组织	<6 s	≥6 s
良性(30)	3	1	20	6	26	4	18	12
恶性(46)	25	3	5	13	5	41	9	37

计学意义($F=11.44, P=0.001$)。

三、肺周围型良、恶性病变肿瘤标记物评分比较

肺周围良、恶性病变肿瘤标记物评分为(1.40±1.40)分、(2.65±1.59)分,差异有统计学意义($F=11.73, P=0.01$)。

四、肺周围型良、恶性病变三种检查方法联合评分比较

肺周围良、恶性病变三种检查方法联合评分分别为(6.90±2.27)分、(11.93±2.29)分,差异有统计学意义($F=86.92, P=0.000$)。

五、ROC曲线分析常规超声、超声造影、肿瘤标记物单一检查方法评分与三种检查方法联合评分的诊断效能

ROC曲线显示,常规超声、超声造影、肿瘤标记物单一检查方法评分及三种检查方法联合评分的截断值分别为1.5分、6.5分、1.5分及8.5分,诊断肺周围型恶性病变的曲线下面积、对应的敏感性和特异性见表3和图8。其中三种检查方法联合评分的ROC曲线下面积、诊断敏感性均高于常规超声、超声造影、肿瘤标记物单一检查方法评分;超声造影评分的诊断特异性最高。

表3 常规超声、超声造影及肿瘤标记物单一检查方法评分及三种检查方法联合评分对肺周围恶性病变诊断效能比较

诊断方法	截断值(分)	敏感性(%)	特异性(%)	曲线下面积
常规超声评分	1.5	89.1	65.6	0.801
超声造影评分	6.5	71.7	93.1	0.887
肿瘤标记物评分	1.5	76.1	65.5	0.754
三种检查方法联合评分	8.5	95.7	76.7	0.921

讨 论

随着多种超声技术的不断发展,超声诊断肺周围型病变应用也越来越广泛;肿瘤标志物测定在肺部良恶性病变诊断中也起着重要的提示作用。Sartori等^[4]研究显示,各项单个参数的研究价值低于根据各项有意义参数综合设计的评分方法。本研究旨在探讨常规超声、超声造影及多项肿瘤标记物联合评分在肺周

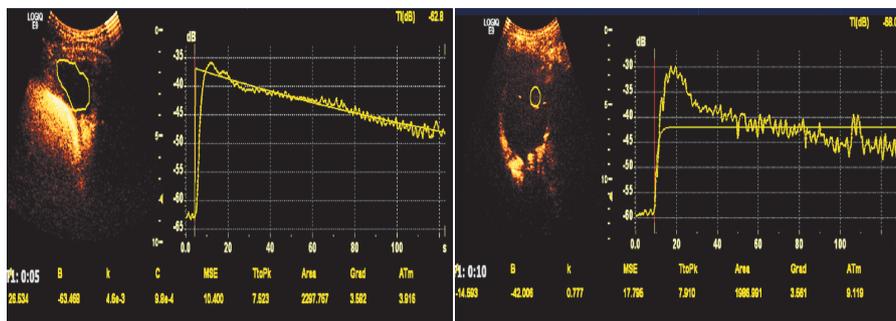


图6 肺慢性炎症病灶TIC分析图像,到达时间为3.9 s

图7 肺腺癌病灶TIC分析图像,到达时间为9.1 s

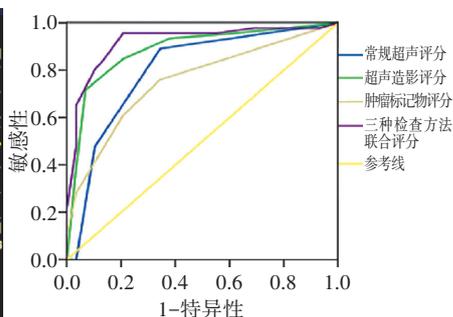


图8 常规超声、超声造影及肿瘤标志物单一检查方法评分及三种检查方法联合评分诊断肺周围恶性病变的ROC曲线图

围型病变良恶性鉴别诊断中的应用价值。

在常规超声检查中,查俪晶等^[5]研究发现,男女比例及病灶大小在病灶良恶性鉴别方面差异无统计学意义,故本研究未将病灶大小纳入常规超声评分。本研究结果显示,良性肺病变形态以楔形为主,恶性病变形态以球形及不规则形为主,差异有统计学意义($P<0.05$),与胡美娟等^[3]研究一致,这与病变组织学特点密切相关。肺组织发生慢性炎症时,其细胞及结构未发生明显改变,病变常累及肺段或肺叶,在声像图上多呈三角形;恶性病灶因细胞异常增生,呈巢片状生长方式^[6],超声多表现球形及不规则形^[7]。

在超声造影评分中,本研究主要纳入了病灶内造影剂灌注模式、实时对比观察病灶与邻近肺组织造影剂进入时间先后情况及病灶内造影剂到达时间三项指标来进行评分。由于肺具有肺动脉及支气管动脉的双重供血,肺动脉相、支气管动脉相时间窗口范围通常是1~5 s、8~11 s^[4]。肺部良性病变血供通常来源于肺动脉和支气管动脉两个动脉系统,而恶性病变血管生成通常来自支气管动脉^[8]。患者不同生理和病理状态(如年龄、坐或仰卧位姿势、慢性肺疾病、抗心律失常的药物、心脏及甲状腺功能状态^[4]),以及造影剂注射速度均对到达时间有影响,因此仅根据到达时间来判断肺周围型病变灌注动脉时相及良、恶性存在一定的局限性。由于肺动脉相早于支气管动脉相,因此可通过实时对比分析邻近肺组织与病灶内造影剂到达时间先后情况^[9],间接判断病灶的主要供血动脉,可避免不同生理、病理状态及人为因素的干扰。富血供肺周围型病变超声造影可以清晰地显示病灶及其邻近肺组织内微循环灌注情况,从而更好地判断病变情况,良性病变主要由肺动脉供血,微血管主要为正常的毛细血管,血管走行多呈“树枝状”^[10];而恶性病变癌细胞异常增生,细胞相互堆积、聚集成群,破坏了正常肺组织,且病灶周围有较多迂曲扩张的新生血管向病灶内延伸,故恶性病灶以向心性灌注模式为主^[9]。

李琪等^[11]检测肺周围型病变患者血清肺癌肿瘤标志物CEA、NSE、CYFRA21-1含量,结果显示恶性组均高于良性组(均 $P<0.05$),认为上述任一项肿瘤标志物对肺癌的诊断均有一定的提示价值。本研究共测定CA125、CA153、CA199、CA724、CEA、CYFRA21-1及NSE 7项肿瘤标志物,依据检测结果进行评分。结果显示恶性病变评分值高于良性病变,差异有统计学意义($P<0.05$),表明肿瘤标志物对肺周围型病变良恶性的鉴别诊断有一定的参考价值。

本研究中将三种检查方法单一及联合评分进行ROC分析,研究显示联合评分的曲线下面积、敏感性(0.921、95.7%)均高于常规超声评分(0.801、89.1%)、超声造影评分(0.887、71.7%)及肿瘤标志物评分(0.754、76.1%),表明三种检查方法联合评分避免了单一检查方法存在的局限性,更能客观、整体判断肺周围型病变,较常规超声、超声造影、肿瘤标志物单一检查方法评分应用价值更高;三种检查方法联合评分的特异性高于常规超声及肿瘤标志物评分,但低于超声造影评分,可能与常规超声及肿瘤标志物评分特异性较低有关,因此需注意三种检查方法联合评分在提高诊断敏感性的同时伴有特异性的改变。耿祥亮等^[10]研究显示,常规超声评分诊断肺周围型恶性病变的曲线下面积为0.878,对应的敏感性、特异性分别为63.0%、95.7%;超声造影评分诊断肺周围型恶性病变的曲线下面积为0.894,对应的敏感性、特异性分别为70.4%、82.6%;本研究结果均较其低,可能与纳入研究对象、选择评分参数及评分标准不一致有关。

本研究不足之处在于样本量偏少,且仅选取了富血供的病例,未将乏血供病例纳入其中,选取指标存在一定局限性,需扩大样本量、增加乏血供病例,以及增加更多超声相关指标进一步全面深入研究。

综上所述,常规超声、超声造影及肿瘤标志物联合评分诊断肺周围型恶性病变的ROC曲线下面积和敏感性均高于常规超声、超声造影评分、肿瘤标志物

单一检查方法评分,在肺周围型病变良恶性鉴别诊断中有较高价值。

参考文献

[1] Zheng YL, Yin XY, Xie XY, et al. Value of contrast-enhanced ultrasonography in assessing the vascularity of liver metastases: comparison with contrast-enhanced computed tomography [J]. J Ultrasound Med, 2010, 29(10): 1403-1410.
 [2] 赵肖,王孟昭.肺癌血清肿瘤标志物的临床意义[J].中国肺癌杂志, 2011, 14(3): 286-291.
 [3] 胡美娟,张诚,周爱云,等.常规超声及CEUS诊断肺周围性病变[J].中国介入影像与治疗学, 2018, 15(4): 234-237.
 [4] Sartori S, Postorivo S, Vece FD, et al. Contrast-enhanced ultrasonography in peripheral lung consolidations: what's its actual role? [J]. World J Radiol, 2013, 5(10): 372-380.

[5] 查俪晶,闻卿,徐雯,等.超声造影在局灶性机化性肺炎与原发肺癌鉴别诊断中的价值[J].中华超声影像学杂志, 2018, 27(8): 688-691.
 [6] 何瑶,黄晓玲.常规超声及超声新技术在周围型肺癌中的应用进展[J].临床超声医学杂志, 2018, 20(3): 185-187.
 [7] 开培君,鹿皎,陈焯,等.周围型肺鳞癌及肺腺癌超声造影初步研究[J].临床超声医学杂志, 2017, 19(6): 375-378.
 [8] Eldridge L, Moldobaeva A, Zhong Q, et al. Bronchial artery angiogenesis drives lung tumor growth [J]. Cancer Res, 2016, 76(20): 5962-5969.
 [9] 唐敏,宋建琼,郑小雪,等.富血供肺周围型病变的超声造影实时分析[J].中国超声医学杂志, 2019, 35(9): 776-779.
 [10] 耿祥亮,聂芳,贾英英,等.超声造影在肺周围型局灶病变中的应用价值[J].中国超声医学杂志, 2015, 31(8): 687-689.
 [11] 李琪,聂芳,杨丹,等.超声造影定量分析联合肿瘤标记物在肺周围型病灶良恶性诊断中的价值[J].中国超声影像学杂志, 2017, 26(8): 682-686.

(收稿日期:2019-07-29)

· 病例报道 ·

Prenatal ultrasound in diagnosis of fetal intrauterine caput succedaneum : a case report

产前超声诊断胎儿宫内产瘤 1 例

周 华

[中图法分类号] R445.1; R714.51

[文献标识码] B

患者女,已婚,31岁,孕2产1。孕37周产前超声检查胎儿未见异常,孕妇无不适反应;孕37周至本次检查期间偶有下腹痛,无明显阴道流血流液等不适。孕39⁺周行常规超声检查:宫内单活胎,晚孕,头位,胎儿头顶部偏左侧可见一大约6.8 cm×6.4 cm混合型包块,边界尚清,形态规则(图1);CDFI示包块周边未见血流信号。超声提示:不排除血肿或产瘤可能。当晚行急诊剖宫产终止妊娠,新生儿Apgar评分正常,头部可见一约6.0 cm×7.0 cm组织突起(图2),突起组织边界不明,按压有凹陷,无明显波动感,考虑新生儿宫内产瘤,转至新生儿科观察,预防性使用维生素K1一次。第2天体格检查示新生儿头部突起明显缩小,后严密观察头部突起变化、生命体征及黄疸情况。3 d后新生儿头部产瘤消失。

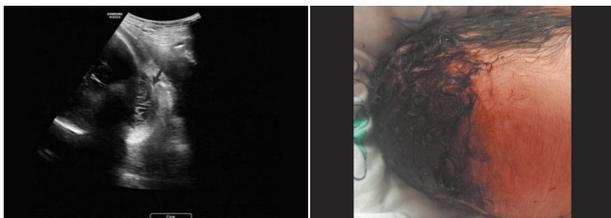


图1 孕39周胎儿头部声像图 图2 产后当天新生儿头部产瘤大体图

讨论:新生儿产瘤是由于羊膜破裂,羊水外流后胎儿受子宫的收缩压力,先露部下降到子宫颈口,局部软组织被压到宫颈口外,为狭小的宫颈圈压迫,致使先露部软组织内的淋巴及

静脉回流障碍,液体外渗而形成。产妇分娩时,子宫收缩和产道挤压,胎头皮肤、皮下组织血液循环受阻,局部出现充血、水肿及淤血,甚至颅骨也会部分重叠使胎头暂时拉长变形,出现皮下血肿,即为产瘤。该病应与新生儿头颅血肿相鉴别,后者发生部位是顶骨骨膜下,范围不越过骨缝,血肿在产后2~3 d时最大,3~8周可自行消失,按之局部有波动感;而新生儿产瘤又叫胎头水肿,是先露部皮下组织水肿,不受骨缝限制,娩出时就存在,产后2~3 d消失,呈凹陷性水肿^[1]。产瘤一般不会影响婴儿智力,可不处理或局部进行冰敷;但新生儿血肿若治疗不当,血肿机化、钙化后可引起颅骨隆起变形,严重影响外观,需予以维生素K1、局部治疗,较大新生儿血肿可穿刺抽吸手术或超声波理疗^[2]。本例通过产前超声诊断,及时发现包块及时终止妊娠,避免了继续妊娠可能导致的胎儿宫内产瘤持续增大,甚至诱发头皮出血等风险,同时根据超声结果结合患者未临产特点,及时选择剖宫产方式终止妊娠,避免了经阴道试产过程中可能导致的产瘤持续增大及不可预知风险。本例新生儿结局良好,产前超声诊断起到了积极的指导性作用。

参考文献

[1] 贺巧玲.新生儿颅内血肿与产瘤的鉴别诊断[J].世界最新医学信息文摘, 2016, 16(16): 165, 168.
 [2] 齐静.产伤性新生儿头皮血肿治疗的观察护理[J].世界最新医学信息文摘, 2016, 16(53): 226, 230.

(收稿日期:2019-05-25)