

超声造影评估克罗恩病活动性价值的系统评价

汤雪瑶 宣吉晴 李璇 李明星

摘要 **目的** 系统评价超声造影对克罗恩病活动性的诊断价值。**方法** 计算机检索 PubMed、EMbase、Cochrane 图书馆、中国知网、万方、维普等数据库,收集有关超声造影诊断克罗恩病活动性的诊断性试验,检索时间为建库至2020年1月,由两名研究员筛选文献,提取数据,使用 QUADAS-2 工具评价纳入研究的偏倚风险,采用 Meta Disc 1.4 和 Stata 12.0 软件进行 Meta 分析。**结果** 共纳入 16 篇文献的 18 个研究结果,Meta 分析结果显示:超声造影诊断克罗恩病活动性的合并敏感性、特异性、阳性似然比、阴性似然比、诊断比值比及其对应的 95% 可信区间分别为 0.94(0.92~0.96)、0.76(0.71~0.81)、3.30(2.60~4.10)、0.07(0.03~0.18)、64.72(27.87~150.28),曲线下面积为 0.92。亚组分析显示:增强曲线的诊断价值最高(曲线下面积为 0.95),而存在增强、增强模式、相对增强的曲线下面积分别为 0.92、0.93、0.85。**结论** 超声造影可明确判断克罗恩病活动性,特别是在使用增强曲线参数作为阈值时,诊断效能较高。

关键词 超声检查;造影剂;克罗恩病;系统评价

[中图法分类号]R445.1;R516.1

[文献标识码]A

Diagnostic value of contrast-enhanced ultrasonography for active Crohn's disease: a systematic review and Meta-analysis

TANG Xueyao, XUAN Jiqing, LI Xuan, LI Mingxing

Department of Ultrasound, the Affiliated Hospital of Southwest Medical University, Sichuan 646000, China

ABSTRACT **Objective** To systematically review the value of contrast-enhanced ultrasound in the detection of active Crohn's disease. **Methods** Literatures that evaluated the diagnostic potency of contrast-enhanced ultrasound in Crohn's disease from establishment to January 2020 were searched in databases including PubMed, Embase, The Cochrane Library, CNKI, Wan Fang and VIP. Two researchers screened the literature, extracted the data, and evaluated the risk of bias of included studies based on the QUADAS-2 tool. The Meta-analysis was performed using Meta Disc 1.4 and Stata 12.0 software. **Results** A total of 16 articles were included, involving 18 studies. The results of Meta-analysis showed that the pooled sensitivity, specificity, positive likelihood ratio, negative likelihood ratio and diagnostic odds ratio of contrast-enhanced ultrasound in the diagnosis of active Crohn's disease were 0.94(0.92~0.96), 0.76(0.71~0.81), 3.30(2.60~4.10), 0.07(0.03~0.18), 64.72(27.87~150.28), respectively. The area under the curve was 0.92. Subgroup analysis showed that the enhanced curve had the highest diagnostic value (area under the curve was 0.95), while the presence enhancement, enhancement patterns, and relative enhancement were less useful (area under the curve were 0.92, 0.93, 0.85, respectively). **Conclusion** Contrast-enhanced ultrasound has definite diagnostic value in the detection of active Crohn's disease, especially under the condition of using the enhanced curve parameter as the threshold.

KEY WORDS Ultrasonography; Contrast agent; Crohn's disease; Systematic review

克罗恩病是一种累及肠壁全层的慢性非特异性炎症疾病,涉及胃肠道的各部位,但最常见于回肠和结肠^[1]。近年来发病率在我国逐渐增高。克罗恩病以炎症发作与缓解期交替为特征,临床症状和体征复杂多样。因此,对疾病活动状态定期准确诊断和评估,可以帮助选择适宜、有效的临床治疗方案。对克罗恩

病活动性的诊断通常需要临床、内镜、组织病理学、实验室检查及影像学资料的综合评估,目前尚无单一的金标准。超声造影将对增强造影剂与低机械指数实时谐波超声相结合,可提供肠壁微血管和肠周组织的血流灌注特征。欧洲联盟指导医学和生物学超声学会^[2]指出,在超声诊断方案中加入超声造影可提高

评估克罗恩病活动性的可靠性;另有研究^[3-6]报道,超声造影通过定性和定量方法确定肠壁的增强,其诊断性能可与MRI和CT媲美。超声造影诊断克罗恩病活动性具有较高的价值,但既往研究^[5-20]样本量少,研究人员、时间及地点不同,且各研究之间的敏感性和特异性存在较大差异,因此此类报告的统计效力有限。为此,本研究将对超声造影诊断克罗恩病活动性的研究进行Meta分析,以期今后开展超声造影诊断克罗恩病活动性提供合理的决策依据。

资料与方法

一、文献检索及资料提取

计算机检索PubMed、Embase、Cochrane图书馆、中国知网、万方数据库、维普数据库,收集超声造影诊断克罗恩病活动性的诊断性试验,检索时间为建库至2020年1月。英文检索词为Crohn disease、Crohn、CEUS、Contrast enhanced ultrasound、Contrast-enhanced ultrasonography;中文检索词为克罗恩病、克罗恩、超声造影、CEUS。采用主题词与自由词相结合的方式进行搜索,且对相关文献的参考文献进行了二次检索,以补充获取相关文献。

二、文献纳入标准及排除标准

纳入标准:①研究类型。国内外公开发表的超声造影诊断克罗恩病活动性的诊断性试验;②研究对象。怀疑有活动性克罗恩病的患者,患者年龄、种族、国别不限;③诊断方法。待评价试验为超声造影,采用适当的临床评分系统、组织病理学、影像学或非侵入性标志物作为参考标准;④结局指标。超声造影对克罗恩病活动性诊断的敏感性、特异性、阳性似然比、阴性似然比、诊断比值比及受试者工作特征(SROC)曲线下面积。排除标准:①非中、英文文献;②重复发表的文献(仅选样本量最大或质量最佳者);③会议摘要、评论、文摘、综述、信件及病例报告等;④样本量<10例的文献;⑤提取的数据不能制成四格表的文献。

三、文献筛选及资料提取

两名研究者根据已制定的纳入及排除标准独立进行文献筛选、资料提取,并交叉核对,当意见不一致时,通过讨论协商解决。提取内容包括:第一作者姓名、国家、发表年份、研究类型、样本量、平均年龄、克罗恩病诊断标准、克罗恩病活动性诊断标准、超声造影评价部位、超声造影阈值、仪器、探头、造影剂及剂量、机械指数、克罗恩病活动性诊断与超声造影平均间隔时间,以及真阳性、假阳性、假阴性、真阴性等诊断结果。

四、纳入研究的质量评价

纳入研究的质量评价由两名研究者采用Cochrane协作网推荐的QUADAS-2工具独立进行评估^[21]。该工具一共包括病例的选择、待评价试验、金标准、病例流程及进展情况4个板块,共13个条目。对每一项条目分别给出“高风险”、“低风险”、“不清楚”的选择。

五、统计学处理

应用Meta Disc 1.4软件,绘制SROC平面散点分布图,观察有无“肩臂形”标志,并计算Spearman相关系数,评估有无阈值效应引起的异质性。当无阈值效应存在时,采用 χ^2 检验计算各研究结果之间的统计学异质性,并结合 I^2 定量评估异质性的程度。若 $I^2 \leq 50\%$,采用固定效应模型进行合并;反之,则采用随机效应模型。按照可能产生异质性的因素进行亚组分析,并逐一剔除纳入文献行敏感性分析以评估研究结果的稳定性。计算合并敏感性、特异性、阳性似然比、阴性似然比、诊断比值比及其95%可信区间(CI),并计算SROC曲线下面积。采用Stata 12.0软件绘制漏斗图检验是否存在发表偏倚。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

一、文献检索结果

初步检索共纳入304篇文献,去重后逐步剔除文献(包括内容不相关的文献79篇,Meta分析3篇,综述22篇,病例报告4篇,会议摘要11篇,信件1篇,样本量不足和数据不全的文献6篇),最终纳入16篇文献^[5-20]。

二、纳入文献的基本特征及质量评价

纳入的16篇文献中,12篇为英文文献^[5-16],4篇为中文文献^[17-20],共913例克罗恩病(其中2篇文献^[14,16]的四格表数据为肠段数目)。4篇文献的纳入对象比较特殊,其中,Paredes等^[13]研究纳入的是肠吻合术后的对象,Serra等^[9]研究纳入了21例曾行肠道手术的对象,Ripollés等^[14]及陈瑜君等^[19]的研究对象均在超声造影后行选择性肠切除术;11篇文献选择了以内镜和组织病理结果作为克罗恩病的诊断依据,Robotti等^[7]仅使用了实验室/临床结果作为粗略的判断;所有文献均通过静脉注射造影剂,除1篇文献^[8]使用Levovist外,其余均使用的SonoVue;在超声造影阈值选择方面,3篇文献^[7-8,11]选择以存在增强来判定克罗恩病的活动性,6篇文献^[5,12-14,16-17]选择相对增强来判定,5篇文献^[9-10,18-20]选择以增强方式来判定;4篇文献^[6,10,12,15]选择以增强曲线来判定,其中Giangregorio等^[10]分别研

究了增强方式和增强曲线的诊断效能, Quaiia 等^[12]分别研究了相对增强和增强曲线的诊断效能, 因此, 这两个诊断标准的相关数据均被提取为一个独立的数据集, 在进行所有研究的 Meta 分析时, 从上述研究中选择诊断比值比最高的方法。见表 1。本研究所纳文献参差不齐, 质量偏低, 见图 1。

三、Meta 分析结果

ROC 平面散点分布未见明显“肩臂形”标志, Spearman

相关分析均提示无阈值效应($\gamma=0.250, P=0.351$); DOR 的同质性检验表明存在异质性($I^2=54.7%$), 且来自非阈值效应, 因此采用随机效应模型来合并分析。Meta 分析结果显示: 超声造影诊断克罗恩病的合并敏感性、特异性、阳性似然比、阴性似然比、诊断比值比及其对应的 95%CI 分别为 0.94 (0.92~0.96)、0.76 (0.71~0.81)、3.30 (2.60~4.10)、0.07 (0.03~0.18)、64.72 (27.87~150.28), 曲线下面积为 0.92。

表 1 纳入研究的基本特征

第一作者	国家	年份	研究类型	样本量(例)	平均年龄(岁)	克罗恩病诊断标准	克罗恩病活动性诊断标准	造影剂及剂量(ml)
Ripollés ^[5]	西班牙	2009	NR	61	39	内镜	SES-CD(得分3~4)	SonoVue(1.2)
De Franco ^[6]	意大利	2012	前瞻性	54	35	内镜	CICDA	SonoVue(4.8)
Robotti ^[7]	意大利	2004	回顾性	52	NR	实验室/临床	NR	SonoVue(4.8)
Rapaccini ^[8]	意大利	2004	NR	48	NR	NR	临床表现/实验室/钡剂灌肠/内镜	Levovist(8.0)
Serra ^[9]	意大利	2007	前瞻性	48	42.4	NR	CDAI	SonoVue(4.8)
Giangregorio ^[10]	意大利	2009	前瞻性	30	41.9	内镜	组织学	SonoVue(4.8)
Migaleddu ^[11]	意大利	2009	NR	47	38	内镜	组织学	SonoVue(2.4~5.0)
Quaia ^[12]	意大利	2012	前瞻性	28	48.5	内镜	组织学	SonoVue(2.4)
Paredes ^[13]	西班牙	2013	前瞻性	60	39	内镜	Rutgeerts scale(分级1~4)	SonoVue(1.2)
Ripollés ^[14]	西班牙	2013	NR	25	37.3	切除	组织学	SonoVue(1.2)
Horjus Talabur Horje ^[15]	荷兰	2015	NR	94	33	内镜	SES-CD得分>2	SonoVue(2.5)
Ripollés ^[16]	西班牙	2019	前瞻性	108	36	内镜	内镜	SonoVue(2.4/4.8)
陈成龙 ^[17]	中国	2011	前瞻性	59	NR	NR	内镜	SonoVue(1.2)
杨士彦 ^[18]	中国	2013	NR	31	39.2	NR	HBI>4, CRP>8.0 mg/L	SonoVue(2.4)
陈瑜君 ^[19]	中国	2016	NR	54	34.3	切除	CDAI	SonoVue(2.4)
徐大华 ^[20]	中国	2017	NR	39	NR	肠镜、病理组织学及MRI	CDAI	SonoVue(2.4)

第一作者	克罗恩病活动性诊断与超声造影平均间隔时间(d)	超声造影评价部位	超声造影阈值	诊断结果(例/段)			
				TP	FP	FN	TN
Ripollés ^[5]	11	回肠/结肠	相对增强>46%	44	4	2	11
De Franco ^[6]	NR(0~14)	回肠末端	最大峰值强度(>24 VI), 斜坡β系数(>4.5 VI/s)	35	3	1	15
Robotti ^[7]	NR	小肠	存在增强	11	4	15	22
Rapaccini ^[8]	NR	回肠末端/右结肠	存在增强	22	8	0	18
Serra ^[9]	(0~14)	回肠末端	全层强化或仅在固有肌层的外边界无增强, E/W 比率(0.43~0.47)	17	10	4	17
Giangregorio ^[10]	NR(0~31)	回肠/结肠	全层或者双层增强 AUC>15 al, IMA>10 db	8	7	0	15
Migaleddu ^[11]	NR(0~5)	肠道	存在增强	29	1	2	15
Quaia ^[12]	0~30	回肠末端	相对增强(>40.5%) TTP<9.44 s, AUC>1024.82 db·s	11	6	1	10
Paredes ^[13]	3	回肠	相对增强>34.5%	48	2	1	9
Ripollés ^[14]	35(10~59)	回肠/结肠	相对增强>65%	14	4	1	9
Horjus Talabur Horje ^[15]	NR	回肠/结肠	PI>10%, RBV>200 cm ³	82	1	0	11
Ripollés ^[16]	10(1~30)	回肠/结肠	相对增强>47%	141	15	1	23
陈成龙 ^[17]	NR	回肠/结肠	相对增强>45%	43	4	1	11
杨士彦 ^[18]	NR	肠道	全层强化	15	0	2	14
陈瑜君 ^[19]	NR	肠道	黏膜下层增强、由内向外全层增强及全层迅速增强	43	3	2	6
徐大华 ^[20]	NR	回肠/结肠	肠壁全层同步增强及以内侧肠壁(黏膜层、黏膜下层、黏膜下肌层)为主	21	4	0	14

文献[10]和[12]有两种诊断标准, 对应两组数据; 文献[14]和[16]四格表数据为肠段数目, 非病例数。NR: 未报道; CDAI: 临床疾病活动指数; Rutgeerts scale: 镜下复发分级; SES-CD: 简单内镜下克罗恩病评分; HBI: Harvey-Bradshaw 评分; CICDA: 克罗恩病活动的综合指数; CRP: C 反应蛋白; E/W: 增强层厚度与整个肠壁厚度的比值; AUC: 曲线下面积; IMA: 曲线下面积平均强度; PI: 峰值强度; RBV: 区域血容量; TTP: 达峰时间; TP: 真阳性; FP: 假阳性; FN: 假阴性; TN: 真阴性

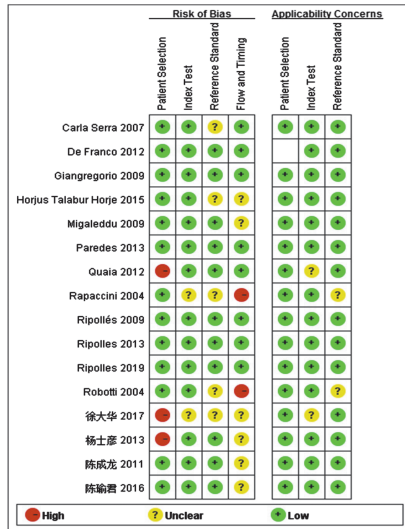


图1 纳入文献的质量评价

表2 超声造影诊断克罗恩病活动性及亚组分析结果

亚组	文献数目(篇)	敏感性	特异性	阳性似然比	阴性似然比	诊断比值比	曲线下面积	I^2
存在增强	3	0.79(0.68~0.87)	0.81(0.70~0.89)	3.49(1.71~7.91)	0.13(0.01~2.14)	36.72(2.14~629.56)	0.92	80.2%
相对增强	6	0.98(0.95~0.99)	0.68(0.58~0.76)	2.85(2.18~3.74)	0.05(0.02~0.10)	75.58(30.99~184.33)	0.85	0
增强模式	5	0.93(0.86~0.97)	0.73(0.63~0.82)	2.96(1.96~4.47)	0.14(0.07~0.30)	32.17(8.72~118.61)	0.93	37.9%
增强曲线	4	0.96(0.91~0.98)	0.88(0.78~0.95)	5.83(3.12~10.88)	0.10(0.02~0.43)	99.37(15.05~655.91)	0.95	53.3%

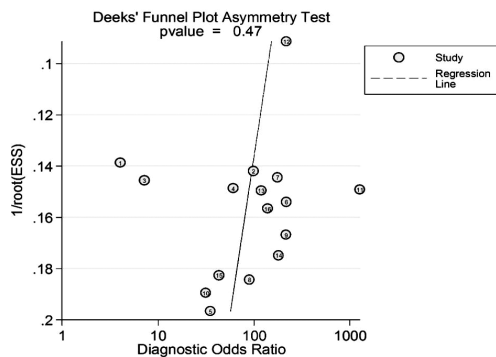


图2 超声造影诊断克罗恩病活动性发表偏倚漏斗图

讨论

组织病理学和高水平的血清血管生成因子表明, 克罗恩病的活跃状态与新血管化和肠壁血流增加有关^[22], 故壁内血流信号的存在被认为是活动性克罗恩病的潜在标志。血管生成是影像学检查可视化炎症肠壁的基础。欧洲克罗恩病和结肠炎组织和美国胃肠病学学会指南^[2]认为CT或MRI是诊断克罗恩病肠病变(包括肠外并发症)准确性最高的影像学技术, 但高成本和辐射使其不适合反复随访检查。彩色多普勒超声主要检测来自供应肠壁的大血管的血流信号, 而非来自触发新生血管形成的炎症小血管^[23]。超声造影对比增强剂的使用可以有效提高彩色多普勒超声的检测灵敏度, 更好地显示微脉管系统的血流灌

四、亚组分析结果

由于无明显阈值效应存在, 考虑到造影结果判定时所用的不同阈值可能是不同研究之间异质性的来源, 因此将纳入研究根据存在增强、相对增强、增强方式、增强曲线分组进行了分析, 亚组分析结果见表2, 提示以增强曲线参数作为阈值的研究对克罗恩病的活动性具有最高的诊断价值, 以存在增强、相对增强、增强方式作为阈值的研究诊断价值相对较低。

五、敏感性分析和发表偏倚分析

逐一排除纳入文献, 对剩余的研究重新进行Meta分析, 总体敏感性、特异性改变不明显, 提示本Meta分析的合并效应量较稳定, 未对某一个研究的过度依赖。Deeks漏斗图总体对称($t=-0.75, P=0.47$), 表明无明显发表偏倚。见图2。

注。Ma等^[24]最早使用Meta分析结果显示, 超声造影诊断克罗恩病活动性的合并敏感性和特异性分别为0.93和0.87, 但该研究包括了口服的造影剂PEG-3350, 导致了实用价值的降低。Serafin等^[25]进一步针对静脉超声造影剂进行了Meta分析, 结果发现超声造影诊断的合并敏感性和特异性分别为0.94和0.79。

本研究共纳入16篇关于超声造影诊断克罗恩病活动性的文献, Meta分析后得出的合并敏感性和特异性分别为0.94和0.76, 曲线下面积为0.92, 综合考虑超声造影对克罗恩病活动性的诊断价值较高。本研究中超声造影诊断的敏感性与Serafin等^[25]报道结果相当, 而特异性较低, 推测与纳入文献的数量、语言及年限等有关。值得注意的是, 本次纳入的文献中, Rapaccini等^[8]使用的造影剂是二代超声造影剂Levovist, 这种微气泡稳定性差、容易破裂、对低速血流时显示时不易消除多种伪像, 因此在实时超声造影时性能欠佳, 但逐一排除文献时敏感性结果无明显变化, 漏斗图结果提示无明显发表偏倚。因此本研究的Meta分析结果稳定可信, 通过超声造影诊断活动性克罗恩病具有临床推广的价值。

目前, 通过超声造影表现区分克罗恩病活动性虽尚缺乏统一的标准, 但超声造影可观察炎症肠壁内激活的小血管, 而血管化的存在可能暗示着活跃期, 故有研究^[7-8, 11]通过肠壁的增强来粗略判定。在强化方式方

面,克罗恩病的超声造影表现常被分为4种:①整个肠壁强化;②黏膜及黏膜下层强化;③仅黏膜下层强化;④无任何壁层增强,故不同强化方式也能对克罗恩病活动性行半定量分析。但这两种诊断方式均主观性强。定量技术的引入使对比增强造影剂注射后小肠壁血管分布的客观测量成为可能。通过定量分析感兴趣区域的灰度或者通过获取推注造影剂后的时间-强度曲线,峰值强度、时间-强度曲线下面积、上升时间、通过造影剂达峰时间、平均通过时间等参数可以获得更精准的结果^[1,12]。以往研究^[25]报道,使用相对增强作为评价克罗恩病活动性的阈值时诊断价值最高,利用专用软件进行增强曲线分析的诊断价值有限。然而,本研究亚组分析结果显示,增强曲线对克罗恩病的活动性具有最高的诊断价值,推测这种差异可能由发表研究的偏倚引起,因为不同亚组的纳入文献数目不尽相同,甚至采用相对增强的文献数是肠壁存在强化的2倍,容易导致选择偏倚;同时,在相对增强的亚组中,各原始研究使用的特定百分比有显著差异(34.5%~65.0%),并且是基于原始数据建立的回溯性阈值,因此也可能存在偏倚,所以在对本亚组分析结果进行解读时应慎重。

本研究的局限性:①仅纳入了中、英文文献,这可能会引入语种发表偏倚风险;②各研究使用的造影剂种类及剂量、仪器设备和探头、诊断实验与金标准检查之间存在差异,这也可能会影响本研究的结果;③纳入了范围广泛的参考标准研究,包括组织病理学标本评价、内镜及临床疾病活动指数等,因此对克罗恩病活动性的准确分类可能存在偏倚;④本研究纳入的文献在病例选择、待评价试验、金标准合理性、病例流程及进展情况方面的报告质量均参差不齐,提示研究质量较低,这可能与纳入的研究中含有病例对照研究、盲法的实施,以及超声造影与金标准检查间隔时间不明确有关。建议今后研究尽量采用诊断性试验报告标准,以提高诊断试验的报告质量;⑤由于超声造影在克罗恩病领域的应用缺乏广泛接受的共识,因此纳入文献判定克罗恩病活动性时使用阈值存在较大差异,希望今后能找到一种工具实现对造影结果更为准确、客观的判读。

综上所述,超声造影在诊断克罗恩病活动性方面具有较高诊断价值,尤其应用增强曲线进行判定时具备更高的诊断效能。但该结论仍需要更多高质量、大规模前瞻性多中心研究进一步证实。

参考文献

[1] 马千清,龚儒杰,江峰. 超声造影在克罗恩病中的研究进展[J].

- 重庆医学,2019,48(16):2830-2833.
- [2] Van Assche G, Dignass A, Panes J, et al. European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO). The second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: definitions and diagnosis [J]. *J Crohns Coliti*, 2010, 4(1): 7-27.
- [3] Pauls S, Gabelmann A, Schmidt SA, et al. Evaluating bowel wall vascularity in Crohn's disease: a comparison of dynamic MRI and wideband harmonic imaging contrast-enhanced low MI ultrasound [J]. *Eur Radiol*, 2006, 16(11): 2410-2417.
- [4] Guidi L, De Franco A, De Vitis I, et al. Contrast-enhanced ultrasonography with SonoVue after infliximab therapy in Crohn's disease [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2006, 10(1): 23-26.
- [5] Ripollés T, Martínez MJ, Paredes JM, et al. Crohn disease: correlation of findings at contrast-enhanced US with severity at endoscopy [J]. *Radiology*, 2009, 253(1): 241-248.
- [6] De Franco A, Di Veronica A, Armuzzi A, et al. Ileal Crohn disease: mural microvasculature quantified with contrast-enhanced US correlates with disease activity [J]. *Radiology*, 2012, 262(2): 680-688.
- [7] Robotti D, Cammarota T, Dehani P, et al. Activity of Crohn disease: value of color-power-Doppler and contrast-enhanced ultrasonography [J]. *Abdom Imaging*, 2004, 29(6): 648-652.
- [8] Rapaccini GL, Pompili M, Orefice R, et al. Contrast-enhanced power Doppler of the intestinal wall in the evaluation of patients with Crohn disease [J]. *Scand J Gastroenterol*, 2004, 39(2): 188-194.
- [9] Serra C, Menozzi G, Labate AM, et al. Ultrasound assessment of vascularization of the thickened terminal ileum wall in Crohn's disease patients using a low-mechanical index real-time scanning technique with a second generation ultrasound contrast agent [J]. *Eur J Radiol*, 2007, 62(1): 114-121.
- [10] Giangregorio F, Bertone A, Fanigliulo L, et al. Predictive value of time-intensity curves obtained with contrast-enhanced ultrasonography (CEUS) in the follow-up of 30 patients with Crohn's disease [J]. *J Ultrasound*, 2009, 12(4): 151-159.
- [11] Migaletto V, Scanu AM, Quaià E, et al. Contrast-enhanced ultrasonographic evaluation of inflammatory activity in Crohn's disease [J]. *Gastroenterology*, 2009, 137(1): 43-52.
- [12] Quaià E, De Paoli L, Stocca T, et al. The value of small bowel wall contrast enhancement after sulfur hexafluoride-filled microbubble injection to differentiate inflammatory from fibrotic strictures in patients with Crohn's disease [J]. *Ultrasound Med Biol*, 2012, 38(8): 1324-1332.
- [13] Paredes JM, Ripollés T, Cortés X, et al. Contrast-enhanced ultrasonography: usefulness in the assessment of postoperative recurrence of Crohn's disease [J]. *J Crohns Colitis*, 2013, 7(3): 192-201.
- [14] Ripollés T, Rausell N, Paredes JM, et al. Effectiveness of contrast-enhanced ultrasound for characterisation of intestinal inflammation in Crohn's disease: a comparison with surgical histopathology analysis [J]. *J Crohns Colitis*, 2013, 7(2): 120-128.
- [15] Horjus Talabur Horje CS, Bruijnen R, Roover L, et al. Contrast enhanced abdominal ultrasound in the assessment of ileal inflammation in Crohn's disease: a comparison with MR enterography [J]. *PLoS One*, 2015, 10(8): e0136105.

- [16] Ripollés T, Martínez-Pérez MJ, Paredes JM, et al. The role of intravenous contrast agent in the sonographic assessment of Crohn's disease activity: is contrast agent injection necessary? [J]. *J Crohns Colitis*, 2019, 13(5):585-592.
- [17] 陈成龙, 汪望月, 陈光兰, 等. 对比增强超声定量检测对克罗恩病患者内镜下疾病活动度的评估价值[J]. *中华胃肠外科杂志*, 2011, 14(11):864-867.
- [18] 杨士彦, 韦萍. 常规超声联合超声造影评估克罗恩病活动性的应用价值[J]. *胃肠病学和肝病学杂志*, 2013, 22(11):1125-1127.
- [19] 陈瑜君, 毛仁, 谢晓华, 等. CEUS评估克罗恩病的活动性[J]. *中国医学影像技术*, 2016, 32(2):262-265.
- [20] 徐大华, 殷立平, 吴意赟, 等. CEUS评估克罗恩病活动度的可行性[J]. *中国医学影像技术*, 2017, 33(5):718-721.
- [21] Whiting PF, Rutjes AW, Westwood ME, et al. QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies [J]. *Ann Intern Med*, 2011, 155(8):529-536.
- [22] Thornton M, Solomon MJ. Crohn's disease: in defense of a microvascular aetiology[J]. *Int J Colorectal Dis*, 2002, 17(5):287-297.
- [23] Lu C, Merrill C, Medellin A, et al. Bowel ultrasound state of the art: grayscale and Doppler ultrasound, contrast enhancement, and elastography in Crohn disease [J]. *J Ultrasound Med*, 2019, 38(2):271-288.
- [24] Ma X, Li Y, Jia H, et al. Contrast-enhanced ultrasound in the diagnosis of patients suspected of having active Crohn's disease: meta-analysis [J]. *Ultrasound Med Biol*, 2015, 41(3):659-668.
- [25] Serafin Z, Białecki M, Białecka A, et al. Contrast-enhanced ultrasound for detection of Crohn's disease activity: systematic review and Meta-analysis [J]. *J Crohns Colitis*, 2016, 10(3):354-362.

(收稿日期:2020-02-07)

· 病例报道 ·

Prenatal ultrasound diagnosis of fetal male hypospadias: a case report

产前超声诊断胎儿男性尿道上裂1例

戴渝萍 邓凤莲

[中图分类号]R445.1;R714.53

[文献标识码]B

孕妇, 31岁, 孕2产1, 无家族遗传疾病史, 孕前数月及孕期均无药物服用史。头胎男孩, 健康。此为第二胎, 孕24周首次来我院行胎儿系统超声检查: 双顶径5.91 cm, 头围21.16 cm, 腹围19.48 cm, 股骨4.16 cm; 颜面部、颅脑、心肺、双肾、膀胱、肛门、脊柱、肢体及附属结构等均未见明显异常, 脐血流测值、羊水指数正常。超声提示: 单活胎, 孕23⁺6周。该次检查及2周后复检外生殖器均因胎位不佳及脐带遮挡显示不满意。孕30周行Ⅱ级常规超声复查: 各测量参数正常, 颅脑、胸腹腔脏器均未见明显异常; 阴囊冠状切面其下端前方未见阴茎声像(图1A), 双侧睾丸可见, 大小正常; 斜切面于阴囊根部近下腹壁处见一阴茎样回声(图1B), 较短, 长约0.7 cm, 基底部较宽, 头端较圆钝, 指向胎儿头侧, 尿道口显示不清; 整个检查过程中未见射尿声像, 未能获取矢状切面。超声提示: 单活胎, 孕30⁺2周, 外生殖器发育异常可能(阴茎短小? 隐匿性阴茎? 包皮过长伴阴茎弯曲? 不排除其他阴茎异常可能)。建议上级医院超声及相关科室会诊、染色体、MRI检查。上级医院会诊后提示“外生殖器异常可能”, 夫妻及胎儿脐血穿刺检查提示: 染色体均正常, 胎儿核型为46, XY”。未行MRI检查, 选择继续妊娠。其后孕妇在其他医院产检, 孕37⁺0周来我科复查, 阴茎形态与孕30⁺2周相似, 长约1.2 cm, 余检查项目未见异常。

1周后足月顺产一男婴, 体质量3120 g, Apgar评分满分, 头面部、肢体等均正常, 于阴囊根部见形态失常的阴茎, 呈扁圆形, 长约1.3 cm, 宽约1.4 cm, 头端圆钝, 背屈紧靠腹壁, 腹侧皮肤完整, 前端呈三角形包绕部分阴茎头, 背侧皮肤及包皮缺如。向下牵拉阴囊, 阴茎背侧及根部得以充分暴露, 见阴茎根部较细小, 紧贴腹壁“插入”盆腔内, 背侧黏膜与腹壁皮肤不相连, 阴茎体中间闭合的尿道口缝隙被牵拉后显示为较宽大的沟槽状, 长约1.2 cm, 可见尿液溢出(图2)。产后确诊为尿道上裂畸形。

患儿出生后生长发育尚可, 但一直尿失禁, 尿液从阴茎背侧溢出, 长期依赖尿不湿。2岁时住院治疗, 排泄性尿路X线造影显示尿道形态明显失常, CT平扫显示耻骨联合间距增宽; 行“尿道上裂修复术+膀胱颈成形术+尿道成形术”, 术中见“完全性尿道上裂, 膀胱颈宽大”。8个月后再行“膀胱颈重建+膀胱镜检查术”。经数次手术, 3岁时其阴茎外观已有改善, 但仍短小、上弯回缩(图3), 仍不能自控排尿。

讨论: 胎儿泌尿生殖系畸形约占所有胎儿畸形的20%, 外生殖器异常发病率约为0.26%, 以男性尿道下裂最多见, 而单纯尿道上裂极少见, 约万分之0.20~0.33, 男女之比3~5:1^[1-2]。男性尿道上裂表现为尿道背侧部分或完全缺如, 尿道开口于阴茎背侧, 是胚胎发育异常所致, 常与膀胱外翻或泄殖腔外翻合并

(下转第439页)

作者单位: 400020 重庆市人口和计划生育科学技术研究院附属医院超声科(戴渝萍); 重庆市中医院超声科(邓凤莲)

通讯作者: 邓凤莲, Email: dengf78@qq.com