

· 实验研究 ·

超声造影联合微血管成像诊断腹部实质脏器活动性出血的实验研究

韩 鹏 梁舒媛 朱连华 姜 波 费 翔

摘 要 **目的** 建立体外活动性出血模型,探讨超声造影联合微血管成像(以下简称联合成像)在腹部实质性脏器活动性出血诊断及定位中的应用价值。**方法** 采用硅胶管模拟人工血管(内径分别为 0.5 mm、1.0 mm)建立两种体外活动性出血模型:①水槽模型,将人工血管游离端置入水槽内,水槽内混有造影剂用于模拟增强后脏器实质;②组织损伤模型,使用自制小型撞击器在离体猪肝选定区域建立闭合型创伤灶,将人工血管游离端置入创伤灶内,用于模拟出血在创伤组织内的表现。造影剂通过与人工血管相连的注射泵注入,设定以 5 ml/h 为间隔,5~100 ml/h 范围内共 20 种流量。通过注射泵注入造影剂溶液,启动超声造影和联合成像技术观察其对两种模型活动性出血的诊断与定位情况。**结果** ①水槽模型中,超声造影未能诊断活动性出血;联合成像诊断和定位活动性出血的准确率均为 62.50%(25/40);联合成像在 0.5 mm 与 1.0 mm 内径间的诊断准确率分别为 85.00%(17/20)和 40.00%(8/20),差异有统计学意义($\chi^2=8.640$, $P=0.03$)。②组织损伤模型中,超声造影诊断和定位活动性出血的准确率分别为 77.50%(31/40)、62.50%(25/40),差异有统计学意义($\chi^2=19.355$, $P=0.000$);联合成像诊断和定位活动性出血的准确率均为 90.00%(36/40),均高于超声造影单独应用,差异均有统计学意义($\chi^2=15.309$ 、 7.407 , $P=0.000$ 、 0.006)。③联合成像定位水槽模型与组织损伤模型活动性出血的准确率分别为 62.50%(25/40)、90.00%(36/40),差异有统计学意义($\chi^2=7.407$, $P=0.006$)。**结论** 联合成像诊断活动性出血的准确率较超声造影更高,且对活动性出血定位的判断优于超声造影,为今后相关动物实验和临床研究提供了一定的理论依据。

关键词 超声检查;造影剂;微血管成像;活动性出血;创伤

[中图分类号]R445.1;R656

[文献标识码]A

Contrast-enhanced ultrasound combined with micro-flow imaging in the diagnosis of active bleeding from abdominal parenchymal organs: a experimental study

HAN Peng, LIANG Shuyuan, ZHU Lianhua, JIANG Bo, FEI Xiang

Department of Ultrasound, General Hospital of China, Beijing 100853, China

ABSTRACT **Objective** To explore the value of contrast-enhanced ultrasound combined with micro-flow imaging (referred to as joint imaging) in the diagnosis of active bleeding from abdominal parenchymal organs and the location of active bleeding by establishing an externally active bleeding model. **Methods** Artificial blood vessels were designed by silicone tubes (diameters of 0.5 mm and 1.0 mm) to establish two in vitro active bleeding models: ①The tank model, where the free end of the artificial blood vessel was placed into a water tank containing contrast agent to simulate the enhanced organ parenchyma. ②The tissue damage model, where a closed traumatic wound was established by a self-made small impactor in the selected area of the isolated pig liver, and the free end of the artificial blood vessel was placed into the traumatic lesion to simulate the performance of bleeding in the traumatic tissue. The contrast agent was injected using a syringe pump connected to the artificial blood vessel, and the flow rate was selected from a total of 20 flow rates within the range of 5~100 ml/h at an interval of 5 ml/h. The contrast agent solution was injected through the syringe pump, contrast-enhanced ultrasound and joint imaging technology were activated

基金项目:解放军总医院新技术新业务扶持项目(XYW-202105)

作者单位:100853 北京市,解放军总医院第一医学中心超声科

通讯作者:费翔, Email: george301feixiang@163.com

for observation of diagnosis and location of active bleeding. **Results** ① In the tank model, the contrast-enhanced ultrasound failed to diagnose active bleeding (0/40), and the accuracy of joint imaging in diagnosing and locating active bleeding were both 62.50% (25/40). The diagnostic accuracy of joint imaging between the 0.5 mm and 1.0 mm diameter were 85.00% (17/20) and 40.00% (8/20), respectively, and the difference was statistically significant ($\chi^2=8.640, P=0.03$). ② In the tissue damage model, the accuracy of contrast-enhanced ultrasound in diagnosing and locating active bleeding were 77.50% (31/40) and 62.50% (25/40), respectively, and the difference was statistically significant ($\chi^2=19.355, P=0.000$). The accuracy of joint imaging in the diagnosis and location of active bleeding were both 90.00% (36/40), which were higher than those of contrast-enhanced ultrasound alone, and the differences were statistically significant ($\chi^2=15.309, 7.407, P=0.000, 0.006$). ③ In the tank and the tissue damage models, the accuracy of joint imaging in locating active bleeding were 62.50% (25/40) and 90.00% (36/40), respectively, and the difference was statistically significant ($\chi^2=7.407, P=0.006$). **Conclusion** The accuracy of the joint imaging in the diagnosis of active bleeding is higher than that of contrast-enhanced ultrasound, and the judgment for the location of active bleeding is better than contrast-enhanced ultrasound, which provides a certain theoretical basis for related animal experiments and clinical research in the future.

KEY WORDS Ultrasonography; Contrast agent; Micro-flow imaging; Active bleeding, trauma

创伤是致人类死亡的第三大原因,其发病率逐年增加^[1]。致伤因素以交通事故和暴力事件为主^[2],此外,战伤所致的闭合性损伤伴活动性出血则为战场死亡的首要因素^[3]。当腹部实质脏器创伤伴活动性出血时,不仅会影响创伤分级和非手术治疗的成功率,还会引起患者出现各种并发症^[4]。因此,准确、快速诊断腹部实质脏器损伤有无活动性出血并明确其位置,对指导实质脏器创伤的治疗和降低腹部外伤的死亡率具有重要意义。超声造影(contrast-enhanced ultrasound, CEUS)诊断腹腔实质脏器创伤的准确率较高,但其对于明确活动性出血的具体部位、出血灶数量、破损血管的位置仍存在不足^[5]。微血管成像(micro-flow imaging, MFI)是近年新兴的一种多普勒超声成像技术,其对低速血流更敏感且不会对造影剂微泡造成破坏,故将其与对血流灌注敏感的CEUS联合应用(以下简称联合成像),可提高显示更微小、更低速血管的能力^[6]。目前,该技术已被应用于评价肝脏肿瘤内血管分布特征,但未见实质脏器活动性出血方面的报道。本实验通过建立体外活动性出血模型,探讨联合成像在诊断活动性出血及判断其位置中的应用价值。

材料与方 法

一、主要实验试剂与仪器

1. 试剂:造影剂使用意大利 Bracco 公司生产的声诺维(SonoVue),主要成分为六氟化硫微泡,加入 5.0 ml 生理盐水振荡均匀配制成悬浊液备用。

2. 仪器:使用 Philips EPIQ 7 彩色多普勒超声诊断仪, C5-1 凸阵探头,频率 1~5 MHz;超声造影采用对比

脉冲序列成像技术,机械指数 0.05~0.07。注射泵使用迈瑞公司生产的 BeneFusion SP5 的注射泵。

二、实验方法

1. 水槽配置:按照成人推荐剂量 0.03 ml/kg,将 0.4 ml SonoVue 悬浊液加入盛有 1050 ml 生理盐水的水槽内,从水槽内抽取 50 ml 溶液至注射泵内,以确保水槽和注射泵内造影剂浓度相同。

2. 体外活动性出血水槽模型的建立:使用硅胶管(内径分别为 0.5 mm、1.0 mm)模拟人工血管,将其固定于盛有生理盐水的水槽内,生理盐水深度 10 cm,人工血管距水槽底部 5 cm。向水槽内注入造影剂以模拟实质脏器造影剂灌注增强后的声像图。于血管游离端正上方 3 cm 处固定超声探头,探头长轴与血管平行。经注射泵注入造影剂并控制流量,注射器内置与水槽内等浓度的造影剂。为确保水槽内造影剂浓度在实验过程中保持相对稳定,每次更换人工血管前需更换水槽内液体。见图 1。

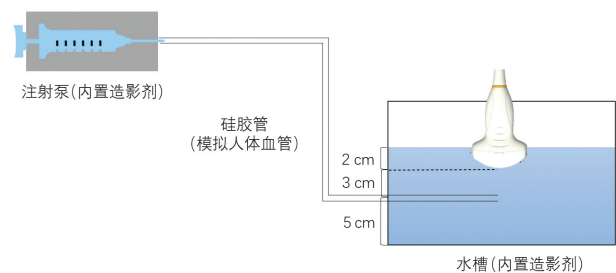


图 1 体外活动性出血水槽模型建立示意图

3. 体外活动性出血组织损伤模型的建立:选取重量 400~800 g 新鲜离体猪肝,将其固定于实验平台,使用小型撞击器于肝脏右叶厚度>2 cm 的区域建立一处闭合型创伤。使用硅胶管模拟血管(内径分别为

0.5 mm、1.0 mm),经超声引导下将血管游离端置入肝脏创伤区,经注射泵注入造影剂并控制流量。为确保肝脏内创伤灶在实验过程中无明显差异,每次更换人工血管前需更换肝脏模型。见图2。

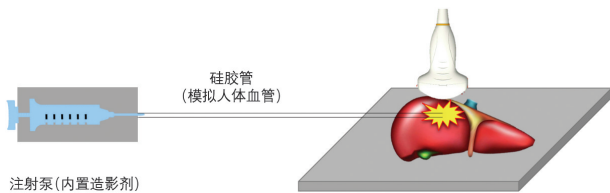


图2 体外活动性出血组织损伤模型建立示意图

4. 图像采集与分析:两种活动性出血模型中,每根人工血管的流量均为5~100 ml/h,每次增加5 ml/h,共20种流量。开启注射泵,分别启动超声造影与联合成像观察并存储动态图像(时间≥30 s),同时记录人工血管管径、推注流量。由两名具有8年以上腹部超声造影工作经验的医师采用盲法独立完成图像分析,当判读结果不一致时共同协商。

5. 两种方法诊断与定位活动性出血的标准^[7]:①水槽模型中超声造影显示血管周边造影剂异常流动诊断为活动性出血,可见血管游离端并于其周围见造影剂异常流动定位为活动性出血;联合成像显示血管周边异常血流信号诊断为活动性出血,可见血管游离端并于其周围见异常血流信号定位为活动性出血。②组织损伤模型中超声造影于创伤灶内显示造影剂聚集诊断为活动性出血,于创伤灶内见血管游离端并于其周围见造影剂聚集定位为活动性出血;联合成像于创伤灶内见异常血流信号诊断为活动性出血,于创伤灶内见血管游离端并于其周围见异常血流信号定位为活动性出血。

三、统计学处理

应用SPSS 24.0统计软件,计数资料以例或率表示,行 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

一、CEUS与联合成像对水槽模型活动性出血的诊断及定位

水槽模型中,CEUS未能诊断活动性出血;联合成像诊断和定位活动性出血的准确率均为62.50%(25/40)。联合成像模式下,0.5 mm与1.0 mm内径间的诊断准确率分别为85.00%(17/20)和40.00%(8/20),差异有统计学意义($\chi^2=8.640, P=0.03$)。见表1。

二、CEUS与联合成像对组织损伤模型活动性出血的诊断及定位

组织损伤模型中,CEUS诊断和定位活动性出血

表1 CEUS与联合成像对水槽模型中内径0.5 mm、1.0 mm 活动性出血的诊断及定位情况

流量(ml/h)	内径0.5 mm		内径1.0 mm	
	CEUS	联合成像	CEUS	联合成像
5	-	-	-	-
10	-	-	-	-
15	-	-	-	-
20	-	++	-	-
25	-	++	-	-
30	-	++	-	-
35	-	++	-	-
40	-	++	-	-
45	-	++	-	-
50	-	++	-	-
55	-	++	-	-
60	-	++	-	-
65	-	++	-	++
70	-	++	-	++
75	-	++	-	++
80	-	++	-	++
85	-	++	-	++
90	-	++	-	++
95	-	++	-	++
100	-	++	-	++

-:不可诊断;+:可诊断可定位。CEUS:超声造影

的准确率分别为77.50%(31/40)和62.50%(25/40),差异有统计学意义($\chi^2=19.355, P=0.000$);联合成像诊断和定位活动性出血的准确率均为90.00%(36/40),均高于CEUS,差异均有统计学意义($\chi^2=15.309, 7.407, P=0.000, 0.006$)。联合成像模式下,0.5 mm与1.0 mm内径间的诊断准确率均为90.00%(18/20),差异无统计学意义。见表2,3。

三、联合成像对水槽模型与组织损伤模型活动性出血定位的准确率

联合成像在水槽模型与组织损伤模型中定位活动性出血的准确率分别为62.50%(25/40)、90.00%(36/40),差异有统计学意义($\chi^2=7.407, P=0.006$)。见图3,4。

表2 CEUS与联合成像对组织损伤模型活动性出血诊断及定位情况

内径	CEUS		联合成像可 诊断可定位
	可诊断	可诊断可定位	
0.5 mm	17	13	18
1.0 mm	14	12	18

CEUS:超声造影

表 3 CEUS 与联合成像对组织损伤模型中内径 0.5 mm、1.0 mm 活动性出血的诊断及定位情况

流量(ml/h)	内径 0.5 mm		内径 1.0 mm	
	CEUS	联合成像	CEUS	联合成像
5	-	-	-	-
10	-	-	-	-
15	-	++	-	++
20	+	++	-	++
25	+	++	-	++
30	+	++	-	++
35	+	++	+	++
40	++	++	+	++
45	++	++	++	++
50	++	++	++	++
55	++	++	++	++
60	++	++	++	++
65	++	++	++	++
70	++	++	++	++
75	++	++	++	++
80	++	++	++	++
85	++	++	++	++
90	++	++	++	++
95	++	++	++	++
100	++	++	++	++

-:不可诊断;+:可诊断不可定位;+:可诊断可定位。CEUS:超声造影

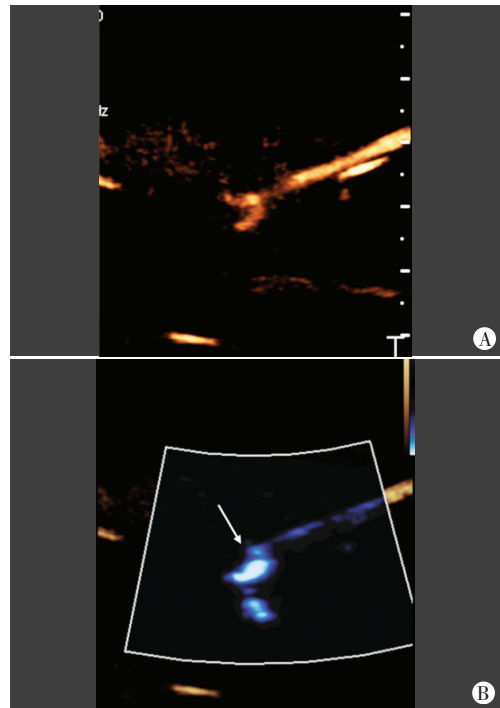


图 4 CEUS 与联合成像观察组织损伤模型活动性出血的位置 (箭头示)

图 4 CEUS 与联合成像观察组织损伤模型活动性出血的位置

讨 论

腹部实质脏器外伤后准确发现活动性出血并明确其位置是选择治疗方式和评估疗效的关键。CEUS 虽对创伤有较好的诊断价值,但对活动性出血的诊断能力有限^[8]。近年来,随着微创外科和医学影像技术的发展,腹部实质脏器创伤的治疗方法逐渐向非手术微创治疗方向转变。目前,腹部实质脏器创伤的非手术治疗率已达 65%~90%^[9],但 CEUS 诊断活动性出血时主要通过造影剂浓聚或喷射等间接征象推测出血部位,并以上述间接征象消失作为初步判断治疗是否成功的标准,诊断及治疗过程中均缺乏对血管破损位置的直观信息,以及破损血管止血凝血的直接证据。Menichini 等^[10]研究表明,CEUS 在钝性腹部创伤中最大的局限是对活动性出血的检测准确性低,对破损血管的定位能力差。若未及时、准确判断有无活动性出血可能会低估美国创伤外科协会创伤分级,同时无法准确定位破损血管也将加大微创手术治疗难度^[11]。因此,准确定位活动性出血对临床治疗具有重要意义。

CEUS 后由于活动性出血的造影剂外溢及正常脏器实质的灌注均可出现造影剂增强,当增强程度相似且创伤实质脏器周围无积液时,出血与实质二者间难以鉴别,易发生漏诊^[12]。本实验考虑到这一情况,在水槽内盛有与注射泵中相同浓度的造影剂模拟脏器

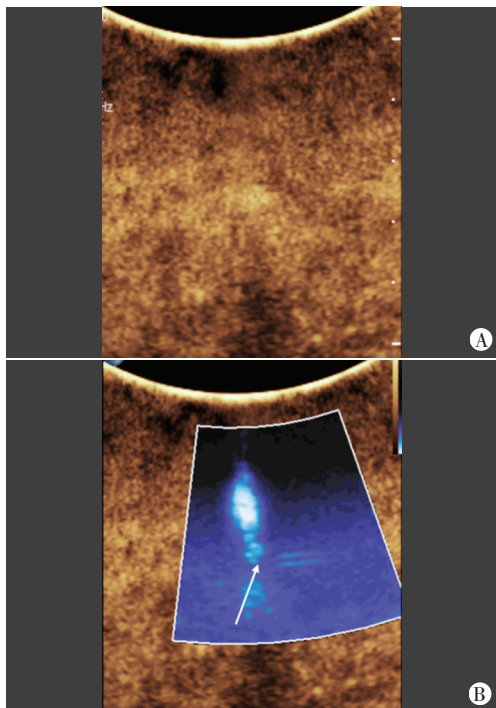


图 3 CEUS 与联合成像观察水槽模型活动性出血的位置 (箭头示)

图 3 CEUS 与联合成像观察水槽模型活动性出血的位置

实质的增强,这与以往研究^[7]有所不同。此时,CEUS下活动性出血的造影剂溢出与水槽内液体背景增强程度一致,无法显示破损血管及出血部位。本实验结果也表明,CEUS在水槽模型中未能诊断活动性出血。在临床实际情况下,行CEUS检查前通常不了解脏器损伤的具体部位,因此多采用CEUS对创伤区域进行定位,而此时脏器已有均匀强化,与本实验水槽模型模拟的情况更为接近。本实验组织损伤模型通过建立肝脏损伤模型来模拟受损组织对于出血的压迫、包裹和出血形态的改变,在一定程度上会干扰活动性出血的定位。实验结果也表明CEUS对活动性出血的定位能力(62.50%)低于诊断能力(77.50%),原因可能是创伤灶内的造影剂溢出后,沿受损的组织间隙流失或在创伤灶内聚集。当造影剂流失时无法发现活动性出血,当造影剂聚集呈高增强时,虽可诊断活动性出血,但无法明确具体的破损血管及出血部位;仅当出血速度较快,造影剂呈喷射样溢出时,才能在诊断活动性出血的同时定位破损血管的出血部位。

MFI可以抑制组织运动引起的低速杂波,提高空间分辨率,增强血管的可视化,减低信噪比,更好地检出低速血流和低速小血管的走行^[6]。另外,该技术在使用过程中机械指数较低(0.07~0.08),避免了对造影剂微泡造成破坏,将其与CEUS联合使用能进一步提高检测微小血管走行及低速血流的能力。本实验结果发现,联合成像对水槽与组织损伤模型诊断和定位活动性出血的能力相同,其准确率分别为62.50%、90.00%,均高于CEUS单独应用,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$),证实联合成像较CEUS能更敏感地判断有无活动性出血,且明确出血位置的能力优于CEUS。

本实验结果显示,水槽模型中,联合成像诊断0.5 mm内径活动性出血的准确率高于1.0 mm内径的准确率,差异有统计学意义($P<0.05$)。分析原因可能为MFI技术是通过检测多普勒频移的变化进行成像,当人工血管的流量在相同范围内时,较粗的血管内流速相对较慢,导致血流频移信号的减弱,故MFI的诊断准确率有所降低。另外,在相同内径条件下,CEUS和联合成像在组织损伤模型中诊断和定位活动性出血的诊断准确率均高于水槽模型,表明MFI虽能避免背景中造影剂增强对出血部位的掩盖,但仍会受到一定程度的影响,导致诊断准确率下降。

本实验局限性:①本实验为体外实验,无法模拟人体存在活动性出血后继发的血压、呼吸、心率等因素的影响,其诊断能力有待进一步动物实验和临床验证;②体内情况下,血管断端通常不可见,故本实验方

法并不能完全反映临床真实情况,有待今后进一步分析;③水槽模型尚不能模拟动脉相造影剂的灌注及延迟相造影剂的廓清过程,仅模拟了实质均匀灌注后的增强晚期图像,即血管和背景均呈等增强,可能会低估CEUS对活动性出血的诊断能力。

综上所述,相较于CEUS,联合成像不仅提高了诊断活动性出血的准确率,其对活动性出血位置的判断能力亦更佳,为今后相关动物实验和临床研究提供了一定的理论依据。

参考文献

- [1] Dziubiński D, Abramczyk U, Ciechanowicz D, et al. An analysis of causes of trauma, spectrum of injuries and treatment outcomes in patients treated at Multitrauma Centre of the University Teaching Hospital No.1 in Szczecin in 2015. Comparison of results from years 2015 and 2007[J]. Pol Przegl Chir, 2019, 91(4): 29-35.
- [2] Green CS, Bulger EM, Kwan SW. Outcomes and complications of angioembolization for hepatic trauma: a systematic review of the literature[J]. J Trauma Acute Care Surg, 2016, 80(3): 529-537.
- [3] Kotwal RS, Howard JT, Orman JA, et al. The effect of a golden hour policy on the morbidity and mortality of combat casualties[J]. JAMA Surgery, 2016, 151(1): 15-24.
- [4] Kozar RA, Crandall M, Shanmuganathan K, et al. Organ injury scaling 2018 update: spleen, liver, and kidney[J]. J Trauma Acute Care Surg, 2018, 85(6): 1119-1122.
- [5] Piccolo CL, Trinci M, Pinto A, et al. Role of contrast-enhanced ultrasound (CEUS) in the diagnosis and management of traumatic splenic injuries[J]. J Ultrasound, 2018, 21(4): 315-327.
- [6] Han H, Ding H, Ji Z, et al. Primary application of micro-flow imaging technology in the diagnosis of hepatic tumors[J]. Ultrasound Med Biol, 2019, 45(2): 395-401.
- [7] 宋青, 罗渝昆, 吕发勤, 等. 超声造影诊断微小血管活动性出血的体外实验研究[J]. 中国医学影像学杂志, 2010, 18(3): 197-200.
- [8] Uyeda JW, Lebedis CA, Penn DR, et al. Active hemorrhage and vascular injuries in splenic trauma: utility of the arterial phase in multidetector CT[J]. Radiology, 2014, 270(1): 99-106.
- [9] Bhullar IS, Tepas JJ 3rd, Siragusa D, et al. To nearly come full circle: nonoperative management of high-grade IV-V blunt splenic trauma is safe using a protocol with routine angioembolization[J]. J Trauma Acute Care Surg, 2017, 82(4): 657-664.
- [10] Menichini G, Sessa B, Trinci M, et al. Accuracy of contrast-enhanced ultrasound (CEUS) in the identification and characterization of traumatic solid organ lesions in children: a retrospective comparison with baseline US and CE-MDCT[J]. Radiol Med, 2015, 120(11): 989-1001.
- [11] 唐杰, 张惠琴, 吕发勤, 等. 超声造影在腹部实质脏器外伤治疗中的作用[J]. 中华超声影像学杂志, 2007, 16(11): 966-969.
- [12] Li W, Tang J, Lv F, et al. Effectiveness and safety of CEUS-guided haemostatic injection for blunt splenic trauma: an animal experiment[J]. Radiol Med, 2010, 115(7): 1080-1086.