

超声造影及声辐射力脉冲弹性成像技术在甲状腺结节诊断中的应用研究进展

陈雪雪(综述), 王小燕(审校)

基金项目: 广西科学研究与技术开发计划项目(编号: 桂科攻 14279012)

作者单位: 530021 南宁, 广西壮族自治区人民医院超声科

作者简介: 陈雪雪(1989-), 女, 在读硕士研究生, 研究方向: 浅表小器官及介入性超声。E-mail: cxx4869@163.com

通讯作者: 王小燕(1957-), 女, 医学硕士, 主任医师, 硕士研究生导师, 研究方向: 浅表小器官及介入性超声。E-mail: ultrasoundwang@sina.com

[摘要] 甲状腺结节是内分泌常见的疾病之一。超声造影(contrast-enhanced ultrasound, CEUS)能提供甲状腺结节内部的微血管灌注信息, 声辐射力脉冲弹性成像(acoustic radiation force impulse-imaging, ARFI)技术能反映组织内部的软硬度, 两者对甲状腺良恶性结节鉴别诊断有一定价值。该文对近年来 CEUS 及 ARFI 技术在诊断甲状腺结节良恶性方面的研究进展作一综述。

[关键词] 甲状腺结节; 超声造影; 声辐射力脉冲弹性成像

[中图分类号] R 445.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2015)12-1209-04

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2015.12.32

Advances in the differential diagnosis of thyroid nodules by contrast-enhanced ultrasound and acoustic radiation force impulse-imaging CHEN Xue-xue, WANG Xiao-yan. Department of Ultrasound, the People's Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region, Nanning 530021, China

[Abstract] Thyroid nodule is one of the common endocrine diseases. Contrast-enhanced Ultrasound(CEUS) provides some information on the microvessels of the lesion. Acoustic radiation force impulse-imaging(ARFI) provides some information on the hardness of the tissues, which is of certain value in the differentiation of thyroid benign and malignant nodules. The research progress of the differential diagnosis of benign and malignant thyroid nodules by CEUS and ARFI technology is reviewed in this paper.

[Key words] Thyroid nodule; Contrast-enhanced Ultrasound; Acoustic radiation force impulse-imaging

甲状腺癌是常见的内分泌恶性肿瘤, 约占全身恶性肿瘤的 1%, 多见于女性。常规超声已成为甲状腺结节首选的影像学检查方法, 但用于甲状腺良恶性结节的鉴别诊断仍存在较多的不足。超声造影(contrast-enhanced ultrasound, CEUS)及声辐射力脉冲弹性成像(acoustic radiation force impulse-imaging, ARFI)技术是近年来发展起来的新技术, 使超声对甲状腺结节良恶性诊断的准确率有一定的提高, 现对其研究进展作一综述。

1 CEUS 在甲状腺结节诊断中的应用

1.1 CEUS 的显像基础 肿瘤的生长及转移取决于肿瘤诱导血管生成的能力^[1-3], 肿瘤血管生成主要受血管生长内皮因子和血管生成抑制因子的调

节^[4], 当肿瘤细胞刺激内皮细胞合成并释放血管内皮生长因子、血管生成素等诱导新生血管生成时, 肿瘤由血管前期进入血管期, 血管生成因子和血管生成抑制因子的调节平衡被打破, 则发生血管生成过程^[5,6]。CEUS 利用与人体软组织回声特性明显不同, 或声特性阻抗显著差别的物质注入血管内, 增强对脏器或病变的血流灌注的显示。血细胞的散射回声比软组织低 1 000 ~ 10 000 倍, 当经静脉注入超声造影剂后, 血管内的微气泡作为“散射体”随血液流遍全身, 它们在血液中产生了大量声阻抗差异极大的液-气界面, 显著增强了后散射强度, 增加来自血管的多普勒信号, 新型的特殊微气泡可以显示毛细血管水平, 大大提高了对微血管的显示率, 成为 CEUS

显像的基础。

1.2 CEUS 在甲状腺结节中的应用

1.2.1 甲状腺癌 Appetecchia 等^[7]认为甲状腺癌 CEUS 后造影剂均表现为“快进”,大部分表现为“快出”,少部分表现为“慢出”。Bartolotta 等^[8]认为甲状腺结节造影后的增强形式与结节的大小密切相关,而非病理类型密切相关,<1 cm 的结节造影主要表现为乏血供,1~2 cm 的结节有少量点状强化,>2 cm 的结节则表现为弥漫性不均匀强化。史晓龙等^[9]对 9 例甲状腺乳头状癌进行造影,认为甲状腺乳头状癌表现为乏血供型,超声造影剂几乎不能进入病灶内,其灌注模式与结节大小、恶性结节早期动静脉瘘未形成及血供不丰富有关。曾敏霞等^[10]研究表明造影剂早期消退对于诊断 >1 cm 的甲状腺乳头状癌敏感度最高(82.6%),不均匀增强的特异度最高(89.5%),认为甲状腺乳头状癌可发生不同程度的间质纤维化和玻璃样变,并可伴有局部钙化,因此恶性结节常呈乏血供的强化模式^[11]。目前,大多数学者^[12,13]认为甲状腺癌主要为乏血供型,CEUS 表现为向心性、不均匀低增强。

1.2.2 甲状腺良性结节 Zhang 等^[14]认为良性结节主要表现为环状增强,这可能与结节周边的血管环、富含血管的包膜以及局部受压的甲状腺实质内血管较丰富有关。有研究^[15]表明甲状腺腺瘤结节显影时间明显早于周围甲状腺组织并快速达到高峰,达峰时主要为高增强,消退晚于周围组织,呈现明显“快进慢退高增强”的特点。而处于病变不同时期的结节性甲状腺肿,由于具有不同的血供特点,CEUS 模式呈多样性,主要表现为与周边组织同进同退,任何 CEUS 表现形式均以病理生理变化为基础,增强程度反映的是血容量的多少,当结节周围的结缔组织增生包绕形成包膜时,CEUS 表现为环状增强^[16]。

1.3 甲状腺结节的时间-强度曲线(TIC)分析 时间-强度曲线可以定量反应感兴趣区内的血流灌注信息。Hornung 等^[17]对 22 例甲状腺乳头状癌进行 CEUS,发现造影剂在结节边缘区的 TIC 曲线下面积的数值比结节中央区的 TIC 曲线下面积高。这与国内学者^[18]认为恶性病灶边缘区的新生血管比较密集,中央区的新生血管比较稀疏的结果相一致。姜珏等^[19]对 31 例甲状腺微小乳头状癌进行 CEUS, TIC 表现为开始增强时晚于周边组织,缓慢到达增强高峰,达峰时为低增强,表现为乏血供的特点。董海英等^[20]亦得出相似结论,认为甲状腺恶性结节

TIC 多数呈缓升缓降型,即上升段迟缓,下降段平缓,曲线低平,峰值后移;甲状腺良性结节 TIC 多与周围正常甲状腺组织相似。

2 ARFI 技术在甲状腺结节诊断中的应用

2.1 ARFI 技术的基本原理 Ophir 等^[21]于 1991 年首次提出使用弹性成像这一概念,主要是通过组织施加外力并且应用超声测量组织形变的程度,反应组织弹性成像特征。由于传统的超声弹性成像技术多是通过手持探头向组织施加恒定频率的压力使组织发生形变,根据相应的变形程度,以灰阶或彩色编码成像,得到组织的相对硬度,不能获得量化指标,存在重复性较差、个体差异较大的缺点,易受操作者施压方式、强度及周边组织的影响,并且仅能定性或半定量分析^[22~25]。ARFI 是以传统压迫性弹性成像技术为基础发展起来的一种新型的可定性及定量评判组织硬度的弹性成像技术。ARFI 包括声触诊组织成像(virtual touch tissue imaging, VTI)和声触诊组织定量技术(virtual touch tissue quantification, VTQ)。ARFI 技术是利用医学超声发射的脉冲辐射力,冲击生物黏弹性组织产生微小变形,组织在纵向上产生瞬时位移,横向上产生剪切波(shear wave velocity, SWV);组织的弹性与纵向的位移成反比,与 SWV 速度的平方成正比^[26~29]。组织纵向上的形变与超声波传播方向一致,用于组织的 VTI;VTI 通过局部组织纵向的位移大小,获得感兴趣区的组织硬度灰阶图,灰度越大,组织越硬,弹性越差;反之弹性越好。而横向上的形变与超声波传播方向垂直,产生 SWV,是一种横波,波速远小于超声波声速,用于 VTQ;VTQ 通过感兴趣区组织受到探头发射的推力脉冲作用后产生横向振动,进而获得 SWV 信息,由于 SWV 是一种机械波,在不同组织里面的传播速度差别明显,在实质组织中,组织硬度越硬,弹性越小,SWV 速度越快。ARFI 技术在成像过程中无需施加外力,而是主动发射脉冲波,可避免操作者的主观因素和周边组织的影响,并获得组织弹性的客观量化指标。

2.2 ARFI 技术诊断甲状腺结节的病理基础

ARFI 技术可以通过 VTI 成像将组织的相对硬度以灰阶图像表现,通过 VTQ 将组织的绝对硬度以具体数值的形式体现,结节的弹性变化与其病理状态密切相关。大多数恶性结节的硬度大于良性结节。在病理组织学上,甲状腺良性结节主要由大小不等的滤泡组成,滤泡内充满胶质,故结节质地较软;而恶性结节最常见的病理类型为乳头状癌,其乳头分支

多,乳头中心有纤维血管间质,间质内常见呈同心圆状的砂粒体,结节的质地较硬^[30],这成为弹性成像的病理理论基础。

2.3 ARFI 技术在甲状腺结节良恶性鉴别方面的应用

2.3.1 VTI 的应用 对于 VTI 等级评分法国内有相关报道,何勇等^[31]根据病灶区显示黑白颜色所占比例,将 VTI 弹性图像分为 6 级。I 级:病灶区全白或见少许点状黑色;II 级:病灶区大部分为白色,少部分为黑色;III 级:病灶区黑白比例相当;IV 级:病灶区大部分为黑色,少部分为白色;V 级:病灶区几乎全为黑色并见少量点状白色;VI 级:病灶区全为黑色。将 VTI 弹性分级最佳诊断点为 IV 级,以 VTI 弹性分级 $\geq$ IV 级判断为恶性结节,VTI 技术对甲状腺恶性结节的敏感度、特异度及准确率分别为 87.5%、91.8%、90.9%。对于 VTI 面积比值法,王兴田等^[32]提出甲状腺癌的 VTI 图像与灰阶图像面积比高于良性结节 $[(1.67 \pm 0.16) \text{ vs } (1.23 \pm 0.12), P < 0.01]$ 。以面积比 1.46 为截点诊断甲状腺恶性结节的敏感度为 88.9%,特异度为 95.7%。由于恶性肿瘤多呈浸润性生长,常规超声无法在二维声像图上显示的肿瘤向周边组织浸润的部分与正常组织的差异,而 VTI 可显示出肿瘤 VTI 图像与灰阶图像面积比较良性肿瘤大,能很好地反映甲状腺恶性病变累及周围组织的程度和范围。而良性肿瘤常呈膨胀性生长,有完整的包膜,与周围组织分界清楚,故肿瘤的实际大小与灰阶所见范围相似。

2.3.2 声触诊组织量化 SWV 值的应用 Zhang 等^[33]记录 173 个结节的 SWV 与其周围相同深度甲状腺组织的 SWV 比值,良、恶性结节的 SWV 平均值分别为 $(2.37 \pm 1.17) \text{ m/s}$ 、 $(4.82 \pm 2.53) \text{ m/s}$,良、恶性结节与其周围甲状腺组织 SWV 比值分别为 (1.19 ± 0.67) 、 (2.50 ± 1.54) ,两者比较差异有统计学意义($P < 0.01$)。以 SWV 2.87 m/s 及 SWV 比值 1.59 为截断点诊断甲状腺良恶性结节的 ROC 曲线下面积分别为 0.861 及 0.831。Hamidi 等^[34]记录了 95 个结节的 SWV 值,其中,恶性结节的 SWV 平均值为 $(3.18 \pm 0.39) \text{ m/s}$,高于良性结节的 SWV 平均值 $[(2.11 \pm 0.53) \text{ m/s}]$,两者比较差异有统计学意义($P < 0.01$)。上述研究均提示恶性结节平均 SWV 高于良性结节及周边正常甲状腺组织,即恶性结节内部质地较周边正常组织及良性结节硬。由于研究样本的个体差异,SWV 值及结节内部与周边正常组织的 SWV 比值诊断甲状腺良恶性结节的截断点仍有待进一步研究。SWV 值仅能显示 0.00 ~ 9.00 m/s

范围内的数值,超过此范围则出现“X. XX m/s”,Tozaki^[35]提出当由 VTI 证实非囊性结节,则考虑是由于病灶硬度较大,超出最大测值,若实性结节测量 SWV 中出现“X. XX m/s”时则高度提示恶性。但并非所有出现“X. XX m/s”的结节均为恶性,当结节处于结节性甲状腺肿的疾病晚期时,结节内发生纤维化等退行性变或大量钙盐沉积时亦可出现因质地过硬导致测量时出现“X. XX m/s”的现象。且并非所有恶性结节 SWV 值都高于周边正常组织,如分化良好的甲状腺乳头状癌或甲状腺滤泡癌。甲状腺滤泡癌唯一的病理诊断标准是肿瘤侵犯包膜或血管,从生长方式、包膜厚薄及细胞学特征无法准确区分甲状腺滤泡癌与甲状腺滤泡性腺瘤。除了血管及包膜受侵犯的特征外,甲状腺滤泡癌由大小不同的滤泡组成,与良性甲状腺滤泡性肿瘤从质地上无明显差异,故甲状腺滤泡癌的 SWV 值未必高于良性结节或周边正常组织。VTQ 技术不同于传统的弹性成像技术,它可将病灶内部的硬度以具体数值的形式体现,是定量弹性成像。但 SWV 值能显示病灶的数值有限,若超过 0.00 ~ 9.00 m/s 范围则需借助 VIT 技术来判断病灶为过软或过硬而导致病灶硬度不在可显示范围内。且在 VTQ 技术中,由于取样框大小固定,对于一些小于取样框的病灶,感兴趣区则包括病灶周边部分正常组织,从而低估某些恶性结节的 SWV 值,影响结果的准确性。

3 结语

CEUS 弥补了二维超声及彩色多普勒对微血管及低速血流不敏感的不足,TIC 能定量反映结节内造影剂灌注的情况与时间的关系,避免了肉眼观察受主观因素的影响。弹性技术成像由最初的传统压迫的灰阶直观图像发展到如今的定量 SWV,ARFI 技术可以定性及定量反映病灶内部的弹性特征。VTI 技术弥补了 VIQ 技术仅能单纯定量反映病灶局部弹性特征的不足,能比较直观地体现病灶整体的硬度信息。VIQ 技术则可定量反映病灶的硬度信息,更具客观性。将常规超声、CEUS 及 ARFI 技术相结合,就能多方位、多角度地观察病灶内部的属性变化,获取更多病灶内的参数信息,提高对甲状腺结节的诊断率。

参考文献

- 1 Okoń K, Kawa R. Microvascular network in renal carcinomas. Quantitative and tissue microarray immunohistochemical study [J]. Pol J Pathol, 2008, 59(2): 107-115.
- 2 Mitchell JC, Parangi S. Angiogenesis in benign and malignant thyroid

- disease[J]. *Thyroid*, 2005, 15(6):494-510.
- 3 Zhou Q, Jiang J, Shang X, et al. Correlation of contrast-enhanced ultrasonographic features with microvessel density in papillary thyroid carcinomas[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2014, 15(17):7449-7452.
- 4 顾继英, 白敏, 张学梅, 等. 甲状腺单发结节超声造影与微血管密度的相关性[J]. *中国医学影像技术*, 2011, 27(10):2006-2009.
- 5 Hanahan D, Folkman J. Patterns and emerging mechanisms of the angiogenic switch during tumorigenesis[J]. *Cell*, 1996, 86(3):353-364.
- 6 Irani S, Salajegheh A, Gopalan V, et al. Expression profile of endothelin 1 and its receptor endothelin receptor A in papillary thyroid carcinoma and their correlations with clinicopathologic characteristics[J]. *Ann Diagn Pathol*, 2014, 18(2):43-48.
- 7 Appetecchia M, Bacaro D, Brigida R, et al. Second generation ultrasonographic contrast agents in the diagnosis of neoplastic thyroid nodules[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2006, 25(3):325-330.
- 8 Bartolotta TV, Midiri M, Galia M, et al. Qualitative and quantitative evaluation of solitary thyroid nodules with contrast-enhanced ultrasound: initial results[J]. *Eur Radiol*, 2006, 16(10):2234-2341.
- 9 史晓龙, 郑笑娟, 郭新海, 等. 甲状腺肿块的超声造影与病理对照分析[J]. *浙江实用医学*, 2007, 12(2):87-88.
- 10 曾敏霞, 王燕, 栾艳艳, 等. 超声造影对甲状腺实质性结节良恶性诊断价值的研究[J]. *中国超声医学杂志*, 2012, 28(6):497-500.
- 11 Foschini MP, Ragazzi M, Parmeggiani AL, et al. Comparison between echo-color Doppler sonography features and angioarchitecture of thyroid nodules[J]. *Int J Surg Pathol*, 2007, 15(2):135-142.
- 12 李逢生, 韩琴芳, 徐荣, 等. 超声造影在甲状腺乳头状癌诊断中的初步研究[J]. *中国超声医学杂志*, 2013, 29(1):1-3.
- 13 周琦, 姜珏, 杜晓鹏, 等. 超声造影在甲状腺乳头状癌中的诊断价值[J]. *中国超声医学杂志*, 2011, 27(7):595-597.
- 14 Zhang B, Jiang YX, Liu JB, et al. Utility of contrast-enhanced ultrasound for evaluation of thyroid nodules[J]. *Thyroid*, 2010, 20(1):51-57.
- 15 顾继英, 陈惠莉, 许小云, 等. 超声造影对甲状腺肿块诊断价值的初步探讨[J]. *中国医学影像技术*, 2008, 24(7):1018-1020.
- 16 张红丽, 王华, 姜珏, 等. 结节性甲状腺肿的超声造影表现[J]. *中国超声医学杂志*, 2013, 29(6):481-484.
- 17 Hornung M, Jung EM, Georgieva M, et al. Detection of microvascularization of thyroid carcinomas using linear high resolution contrast-enhanced ultrasonography(CEUS)[J]. *Clin Hemorheol Microcirc*, 2012, 52(2-4):197-203.
- 18 张渊, 江泉, 赵玉华, 等. 超声造影增强模式诊断甲状腺单发结节[J]. *中国医学影像技术*, 2010, 26(11):2057-2059.
- 19 姜珏, 刘娜, 周琦, 等. 超声造影对甲状腺乳头状微小癌的诊断价值[J]. *中华超声影像学杂志*, 2012, 21(7):595-597.
- 20 董海英, 李萍, 宁春平, 等. 超声造影定量分析在甲状腺良恶性结节鉴别诊断中的应用价值[J]. *中华医学超声杂志(电子版)*, 2013, 10(2):110-114.
- 21 Ophir J, Céspedes I, Ponnekanti H, et al. Elastography: a quantitative method for imaging the elasticity of biological tissues[J]. *Ultrason Imaging*, 1991, 13(2):111-134.
- 22 罗葆明, 欧冰, 智慧, 等. 乳腺肿块超声弹性成像误诊原因分析及对策[J]. *中国超声医学杂志*, 2007, 23(4):259-261.
- 23 罗葆明, 曾婕, 欧冰, 等. 乳腺超声弹性成像检查压力与压放频率对诊断结果影响[J]. *中国医学影像技术*, 2007, 23(8):1152-1154.
- 24 罗葆明, 曾婕, 欧冰, 等. 乳腺超声弹性成像检查感兴趣区域大小对诊断结果影响[J]. *中国医学影像技术*, 2007, 23(9):1330-1332.
- 25 Zhan J, Diao XH, Chai QL, et al. Comparative study of acoustic radiation force impulse imaging with real-time elastography in differential diagnosis of thyroid nodules[J]. *Ultrasound Med Biol*, 2013, 39(12):2217-2225.
- 26 Nightingale K, Soo MS, Nightingale R, et al. Acoustic radiation force impulse imaging: in vivo demonstration of clinical feasibility[J]. *Ultrasound Med Biol*, 2002, 28(2):227-235.
- 27 Nightingale K, Bentley R, Trahey G. Observations of tissue response to acoustic radiation force: opportunities for imaging[J]. *Ultrason Imaging*, 2002, 24(3):129-138.
- 28 Nightingale K, McAleavy S, Trahey G. Shear-wave generation using acoustic radiation force: in vivo and ex vivo results[J]. *Ultrasound Med Biol*, 2003, 29(12):1715-1723.
- 29 Melodelima D, Bamber JC, Duck FA, et al. Transient elastography using impulsive ultrasound radiation force: a preliminary comparison with surface palpation elastography[J]. *Ultrasound Med Biol*, 2007, 33(6):959-969.
- 30 陈杰, 李甘地. 病理学[M]. 北京:人民卫生出版社, 2005:397-400.
- 31 何勇, 徐辉雄, 张一峰, 等. 声触诊组织弹性成像鉴别诊断甲状腺结节良恶性的价值[J]. *中华超声影像学杂志*, 2012, 21(4):320-323.
- 32 王兴田, 王荣, 张星荣, 等. 声触诊组织弹性成像鉴别甲状腺实性小结节的应用价值[J]. *中华超声影像学杂志*, 2013, 22(2):133-136.
- 33 Zhang YF, Xu HX, He Y, et al. Virtual touch tissue quantification of acoustic radiation force impulse: a new ultrasound elastic imaging in the diagnosis of thyroid nodules[J]. *PloS One*, 2012, 7(11):e49094.
- 34 Hamidi C, Göya C, Hattapoğlu S, et al. Acoustic Radiation Force Impulse(ARFI) imaging for the distinction between benign and malignant thyroid nodules[J]. *Radiol Med*, 2015, 120(6):579-583.
- 35 Tozaki M, Isobe S, Fukuma E. Preliminary study of ultrasonographic tissue quantification of the breast using the acoustic radiation force impulse(ARFI) technology[J]. *Eur J Radiol*, 2011, 80(2):e182-e187.

[收稿日期 2015-05-25][本文编辑 谭毅 吕文娟]