·临床研究·

超声造影早期评估结直肠癌肝转移患者抗血管生成靶向治疗效果的研究

刘代江　万晓强　刘　瑶　李　雯

摘　要　目的　应用超声造影早期定量评估结直肠癌肝转移患者抗血管生成靶向治疗的效果。**方法**　选取于我院就诊的54例结直肠癌肝转移患者，其中25例行贝伐单抗联合FOLFOX/FOLFIRI方案化疗治疗（研究组），29例仅行FOLFOX/FOLFIRI方案化疗（对照组），两组均行超声造影检查并获得达峰时间（TTP）、峰值强度（PI）、上升斜率（Pw）和曲线下面积（AUC），比较其治疗前后的差异。两组患者进一步根据治疗是否有效分别分为治疗有效者和无效者，比较治疗前后超声造影定量参数的差异。**结果**　研究组治疗前后PI、Pw和AUC比较差异均有统计学意义（均P<0.05），对照组治疗前后仅AUC比较差异有统计学意义（P<0.05）。研究组中18例有效，7例无效；有效者治疗前后PI和Pw均高于无效者，差异均有统计学意义（均P<0.05）；有效者治疗前后PI差值和Pw差值与无效者比较差异均有统计学意义（t=5.135、4.557，均P<0.05）。对照组中6例有效，23例无效；治疗有效者与无效者TTP、PI、Pw、AUC治疗前后及其差值比较差异均无统计学意义。**结论**　超声造影可早期定量评估结肠癌肝转移患者抗血管生成靶向治疗的效果。

关键词　超声检查；造影剂；靶向治疗；抗血管生成；结肠癌；肝转移

[中图法分类号]R445.1　　[文献标识码]A

Early evaluation of antivascular targeted therapy in patients with colorectal cancer liver metastasis by contrast-enhanced ultrasound

LIU Daijiang, WAN Xiaoqiang, LIU Yao, LI Wen

Department of Gastroenterology, Chongqing Emergency Medical Center, Chongqing 400010, China

ABSTRACT　Objective　To early and quantitatively evaluate the efficacy of antivascular targeted therapy in patients with colorectal cancer liver metastasis by contrast-enhanced ultrasound. **Methods**　A total of 54 patients with colorectal cancer liver metastasis treated in our hospital were selected. Among them, 25 patients were treated with bevacizumab combined with FOLFOX/FOLFIRI (study group), and 29 patients were treated with FOLFOX/FOLFIRI only (control group). The time to peak (TTP), peak intensity (PI), rising slope (Pw) and area under the curve (AUC) of contrast-enhanced ultrasound were obtained, and the differences of the above parameters before and after treatment were compared. The two groups were further divided into effective group and ineffective group according to whether the treatment was effective. The quantitative parameters of contrast-enhanced ultrasound before and after treatment were compared. **Results**　There were statistically significant differences in PI, Pw and AUC before and after treatment in the study group (all P<0.05), and only AUC before and after treatment in the control group was statistically significant (P<0.05). There were 18 cases were effective and 7 cases were ineffective in the study group, the PI and Pw of the effective patients before and after treatment were higher than those of ineffective patients, the difference were statistically significant (all P<0.05), the difference of PI and Pw before and after treatment in the effective patients were statistically significant compared with ineffective patients (t=5.135, 4.557, both P<0.05). There were 6 cases were effective and 23 cases were ineffective in the control group, TTP, PI, Pw and AUC before and after treatment and their differences were not statistically significant between effective patients and ineffective

作者单位：400010　重庆市急救医疗中心消化内科（刘代江、万晓强、李雯），超声科（刘瑶）

通讯作者：李雯，Email：Liwen800211@163.com

patients. **Conclusion** Contrast-enhanced ultrasound can early and quantitatively evaluate the efficacy of antivascular targeted therapy in patients with colorectal cancer liver metastasis.

KEY WORDS Ultrasonography; Contrast agent; Targeted therapy; Antivascular; Colon cancer; Liver metastasis

目前结直肠癌转移患者中以肝脏最为常见，约20%在疾病早期或治疗过程中会出现肝转移[1]。对结肠癌肝转移患者行手术切除可提高其生存率，对于部分存在潜在转化手术治疗的患者可通过术前新辅助化疗对微小的潜在病灶进行杀灭，使肿瘤负荷减轻后再行手术切除。抗血管生成靶向治疗作为一种较新的治疗方法可有效治疗肿瘤，临床常见方案为贝伐单抗联合常用化疗方案（FOLFOX/FOLFIRI）[2-4]。近年来，超声造影已广泛用于肿瘤的分期、诊断、疗效评估，研究[5]发现，超声造影可在肿瘤治疗早期对血流灌注情况进行密切监测，从而评估患者治疗效果和预后情况。目前关于超声造影早期评估结直肠癌肝转移患者疗效的研究鲜见，本研究应用超声造影早期评估结直肠癌肝转移患者抗血管生成靶向治疗的效果，旨在为临床制定治疗方案提供依据。

资料与方法

一、研究对象

选取2018年1月至2021年5月于我院就诊的54例结直肠癌肝转移患者，25例原发灶位于直肠，29例位于结肠；12例肿瘤分化程度为低分化，30例为中分化，12例为高分化。其中25例行FOLFOX/FOLFIRI方案联合贝伐单抗化疗（研究组），男16例，女9例，年龄43~72岁，平均（59.24±11.37）岁，体质量指数（BMI）19.3~27.3 kg/m^2，平均（21.2±4.6）kg/m^2；单发5例，多发20例，共63个病灶；其中7例采用FOLFOX6方案联合贝伐单抗，18例采用FOLFIRI方案联合贝伐单抗。29例仅行FOLFOX/FOLFIRI方案化疗（对照组），男19例，女10例，年龄42~61岁，平均（46.13±11.29）岁；BMI 20.1~27.6 kg/m^2，平均（22.0±5.1）kg/m^2；单发3例，多发26例，共74个病灶；其中5例采用FOLFOX4方案，9例采用FOLFOX6方案，15例采用FOLFIRI方案。纳入标准：①经影像学检查及病理组织学确诊为结直肠癌肝转移；②近1个月内未行放疗、化疗、抗血管生成靶向治疗、免疫治疗及其他治疗等；③临床及超声造影检查资料完整。排除标准：①高血压且血压控制不佳者；②主要脏器（心、肺、脑等）功能不全者；③存在超声造影禁忌症者；④检查资料不完整者。本研究经我院医学伦理委员会批准，所有患者及家属均签署知情同意书。

二、仪器与方法

1. 超声检查：使用Philips iU 22彩色多普勒超声诊断仪，C5-1探头，频率3.5 MHz。造影剂使用SonoVue（意大利博莱科公司），使用前注入5.0 ml生理盐水将造影剂溶解为均匀混悬液备用。患者取仰卧位，于治疗前1周先对肝脏转移病灶行二维超声扫查，记录转移病灶数目，多发病灶患者选择适宜目标病灶（坏死率<50%）观察其大小、边界、回声、形态及位置；然后行超声造影检查，抽取2.4 ml造影剂混悬液以团注法注入PICC导管或外周静脉，随即注入5.0 ml生理盐水冲管，动态观察至少3 min动脉相、门脉相及延迟相肝脏正常组织和转移病灶的超声造影表现。使用Qlab 10.0超声造影定量分析软件获得病灶内血流灌注的多帧超声图像，选取显著的对比增强图像，划定目标病灶为感兴趣区，获取时间-强度曲线（TIC），计算超声造影定量参数，包括达峰时间（TTP）、峰值强度（PI）、上升斜率（Pw）和曲线下面积（AUC）。治疗后2周再次重复超声造影检查，获取TTP、PI、Pw和AUC，并计算其对应的治疗前后差值。以上参数均重复测量3次取平均值，所有操作均由同一具有10年以上工作经验的主治以上级别医师完成。

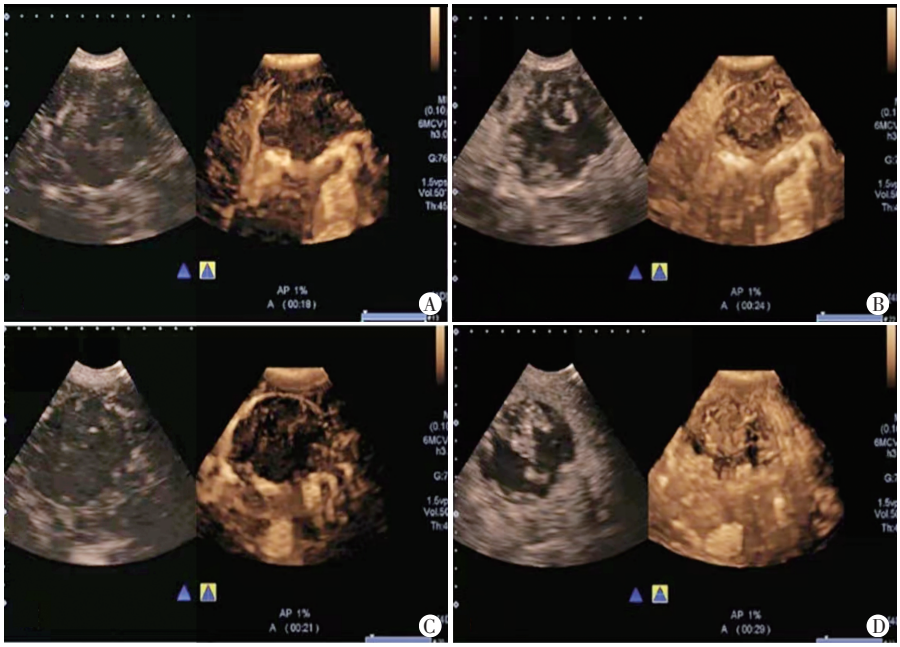
2. 化疗方案：根据美国国立综合癌症网络临床实践治疗指南[6]对结直肠癌肝转移缺乏手术指征者选用FOLFOX/FOLFIRI方案。对照组：采用FOLFOX/FOLFIRI方案，FOLFOX方案为第1天给予400 mg/m^{2}氟尿嘧啶（10 min静脉滴注），400 mg/m^{2}亚叶酸钙（2 h静脉滴注），85 mg/m^{2}奥沙利铂（4 h静脉滴注）；第2天给予1600 mg/m^{2}氟尿嘧啶（FOLFOX4方案）或2400 mg/m^{2}氟尿嘧啶（FOLFOX6方案），46 h内静脉泵入。每2周为1个治疗周期，共4个周期。FOLFIRI方案为第1天给予400 mg/m^{2}氟尿嘧啶（10 min静脉滴注），400 mg/m^{2}亚叶酸钙（2 h静脉滴注），180 mg/m^{2}伊立替康（1.5 h静脉滴注）；第2天给予2400 mg/m^{2}氟尿嘧啶（46 h内静脉泵入）。每2周为1个治疗周期，共4个周期。研究组：在对照组的基础上第1天加用5 mg/kg贝伐单抗，以常规速度静脉滴注。每2周为1个治疗

周期，共4个周期。

3.疗效评估：治疗后2~3个月行MRI或增强CT评估疗效。应用RECIST实体瘤评价标准[7]将疗效分为：①完全缓解，淋巴结短径<10 mm，病灶完全消失；②部分缓解，病灶径线较治疗前减小≥30%；③疾病稳定，病灶径线减小范围在部分缓解与疾病进展之间；④疾病进展，≥1个新发病灶出现，病灶径线较治疗前增加≥5 mm且增长率≥20%。本研究将完全缓解、部分缓解、疾病稳定均判为有效；疾病进展判为无效。

三、统计学处理

应用SPSS 21.0统计软件，符合正态分布的计量资料以$\bar{x}\pm s$表示，采用t检验。P<0.05为差异有统计学意义。



A、B：对照组治疗前后二维超声及超声造影图；C、D：研究组治疗前后二维超声及超声造影图

图1　两组治疗前后二维超声及超声造影图

结　果

一、两组治疗前后超声检查结果比较

二维超声检查显示，治疗前对照组和研究组病灶最大径分别为(3.09±0.92)cm、(3.24±0.94)cm，治疗后分别为(2.95±0.89)cm、(3.08±0.95)cm，两组治疗前后比较差异均无统计学意义。超声造影检查显示，研究组治疗前后PI、Pw和AUC比较差异均有统计学意义(均P<0.05)。对照组治疗前后仅AUC比较差异有统计学意义(P<0.05)。见表1和图1。

表1　两组治疗前后超声造影定量参数比较($\bar{x}\pm s$)

组别	TTP(s)	PI(dB)	Pw(dB/s)	AUC(dB·s)
对照组				
治疗前	28.79±6.13	9.25±2.79	0.42±0.18	769.13±76.55
治疗后	27.87±6.23	9.31±2.85	0.45±0.17	713.96±62.88*
研究组				
治疗前	22.73±6.01	13.52±4.88	1.03±0.61	801.54±58.85
治疗后	23.34±5.91	10.68±3.73*	0.79±0.49*	761.37±69.96*

与同组治疗前比较，*P<0.05。TTP：达峰时间；PI：峰值强度；Pw：上升斜率；AUC：曲线下面积

二、两组不同疗效患者治疗前后超声造影检查结果比较

1.研究组中18例有效，7例无效。有效者治疗前后PI和Pw均高于无效者，差异均有统计学意义(均P<0.05)；有效者治疗前后PI差值和Pw差值与无效者比较差异均有统计学意义(t=5.135、4.557，均P<0.05)。有效者治疗前TTP高于无效者，治疗后及其差值均低于无效者，差异均无统计学意义；有效者治疗前后AUC及差值均低于无效者，差异均无统计学意义。见表2。

2.对照组中6例有效，23例无效。治疗有效者与无效者TTP、PI、Pw、AUC治疗前后及其差值比较差异均无统计学意义。见表2。

表2　两组不同疗效患者治疗前后超声造影定量参数比较($\bar{x}\pm s$)

组别	TTP(s)	PI(dB)	Pw(dB/s)	AUC(dB·s)
对照组				
有效者治疗前	28.61±5.98	9.29±2.73	0.37±0.05	763.17±75.59
有效者治疗后	27.76±6.12	9.21±2.67	0.35±0.11	749.36±69.84
有效者差值	1.37±2.55	0.18±0.04	0.26±0.08	17.33±6.29
无效者治疗前	21.35±5.97	11.68±3.12	0.43±0.23	795.47±57.92
无效者治疗后	23.26±5.88	12.25±3.68	0.44±0.20	764.23±81.12
无效者差值	4.34±6.01	1.94±0.89	0.09±0.04	26.30±9.83
研究组				
有效者治疗前	27.91±5.96	14.92±5.06*	1.23±0.59*	761.92±69.45
有效者治疗后	26.73±6.02	13.43±5.18*	0.96±0.58*	747.23±68.25
有效者差值	2.09±3.91	0.96±0.45#	0.38±0.04#	18.28±6.52
无效者治疗前	27.73±5.49	10.00±1.82	0.53±0.27	792.53±56.90
无效者治疗后	26.92±6.33	12.80±2.73	0.67±0.23	770.98±79.14
无效者差值	2.14±4.08	1.76±0.98	0.14±0.05	27.24±8.91

与研究组同一时间无效者比较，*P<0.05；与研究组无效者差值比较，#P<0.05。TTP：达峰时间；PI：峰值强度；Pw：上升斜率；AUC：曲线下面积

讨　论

结直肠癌的治疗方法多样，准确评价其治疗效果

对患者预后随访及后续治疗方案的制定十分重要[8-9]。目前研究[10-12]多以RECIST为治疗方案的评价标准，该标准主要采用PET、MRI和增强CT等影像学方法监测肿瘤的解剖学结构变化[13]，但短期内肿瘤大小尚未发生显著改变，且部分治疗方法如抗血管生成靶向治疗对肿瘤解剖学结构影响较小，仅造成内部坏死，因此，其评估肿瘤结构变化有一定局限[14]。研究[15]发现，在肝脏肿瘤解剖学结构出现变化前可应用超声造影检测肿瘤血流灌注变化，提示超声造影可能是一种有效的监测方法[16]，但目前尚无统一标准。本研究应用超声造影TIC获得相关定量参数，评估结直肠癌肝转移患者抗血管生成靶向治疗的效果，旨在为临床治疗提供依据。

本研究二维超声检查结果显示，治疗后所有患者肿瘤大小均无明显改变，但部分反映肿瘤血流灌注情况的超声造影定量参数已出现明显改变，研究组治疗前后PI、Pw、AUC及对照组治疗前后AUC比较差异均有统计学意义（均$P<0.05$），说明治疗早期肿瘤大小虽无明显变化，但病灶血流灌注已发生显著改变，这可能与抗血管生成靶向治疗药物的作用机制有关，药物在治疗早期可减少肿瘤血流灌注，使内部出现坏死，但不会明显改变肿瘤大小，与以往研究[17]结果一致。本研究进一步根据疗效将两组分别分为有效者和无效者，结果显示研究组有效者治疗后PI和Pw均较治疗前下降，而无效者均升高，提示抗血管生成靶向治疗联合化疗可降低PI和Pw，减少肿瘤血液灌注。肿瘤血流速度和血容量均与Pw有关，研究组有效者治疗前Pw较高，说明与临床疗效关系较为密切，可以推测抗血管生成靶向治疗联合化疗对于血流速度较快、血容量较大的肿瘤效果更佳。血流速度与TTP也有关，但本研究结果未见明显差异；另外本研究结果显示对照组中有效者与无效者的超声造影定量参数比较差异均无统计学意义，可能与纳入样本量较小有关，今后需进一步扩大样本量深入分析。此外，未来的研究应延长观察时间，比较治疗后不同时间点各参数的差异，以获得更准确的结论。

综上所述，超声造影可早期定量评估结肠癌肝转移患者抗血管生成靶向治疗的效果，具有较好的临床应用价值。

参考文献

[1] 刁竞芳，莫嘉强，叶青，等.经腹腔镜超声引导下微波消融同期治疗结直肠癌肝转移疗效[J].中华肝脏外科手术学电子杂志，2017，6(4)：312-315.

[2] Ellebaek SB, Fristrup CW, Mortensen MB. Intraoperative ultrasound as a screening modality for the detection of liver metastases during resection of primary colorectal cancer—a systematic review[J]. Ultrasound Int Open, 2017, 3(2): 60-68.

[3] Wenshuo T, Manxia L, Luyao Z, et al. Maximum value measured by 2D shear wave elastography helps in differentiating malignancy from benign focal liver lesions[J]. Ultrasound Med Biol, 2016, 42(9): 2156-2166.

[4] Piscaglia F, Salvatore V, Mulazzani L, et al. Ultrasound shear wave elastography for liver disease. A critical appraisal of the many actors on the stage[J]. Ultraschall Med, 2016, 37(1): 1-5.

[5] El Kaffas A, Sigrist RMS, Fisher G, et al. Quantitative three-dimensional dynamic contrast-enhanced ultrasound imaging: first-in-human pilot study in patients with liver metastases[J]. Theranostics, 2017, 7(15): 3745-3758.

[6] 蔡秀军，陈鸣宇，曹佳胜，等.美国国立综合癌症网络临床实践指南：肝胆癌(2022.V2)更新解读[J].临床外科杂志，2023，31(1)：11-13.

[7] Wu Z, Yang X, Chen L, et al. Anti-angiogenic therapy with contrast-enhanced ultrasound in colorectal cancer patients with liver metastasis[J]. Medicine(Baltimore), 2017, 96(20): e6731.

[8] 张小龙，王文平，黄备建，等.结直肠癌肝转移灶超声造影与CT影像表现的比较[J].中国临床医学，2016，23(1)：77-80.

[9] 邱大胜.结直肠癌肝转移影像诊断策略[J].中华结直肠疾病电子杂志，2016，5(5)：386-389.

[10] Qin S, Chen Y, Liu XY, et al. Clinical application of contrast-enhanced ultrasound using high-frequency linear probe in the detection of small colorectal liver metastases[J]. Ultrasound Med Biol, 2017, 43(12): 2765-2773.

[11] Yin S, Cui Q, Yan K. Effect of contrast-enhanced ultrasound on differential diagnosis of intrahepatic cholangiocarcinoma and arterial phase enhanced hepatic inflammatory lesions[J]. Chin J Cancer Res, 2017, 29(3): 272-280.

[12] Schaible J, Stroszczynski C, Beyer LP. Quantitative perfusion analysis of hepatocellular carcinoma using dynamic contrast enhanced ultrasound(CEUS) to determine tumor microvascularization[J]. Clin Hemorheol Microcirc, 2019, 73(1): 95-104.

[13] Kobayashi K, Maruyama H, Kiyono S, et al. Histology-based assessment of sonazoid-enhanced ultrasonography for the diagnosis of liver metastases[J]. Ultrasound Med Biol, 2017, 43(4): 2151-2158.

[14] Sawatzki M, Meyenberger C, Brand S, et al. Contrast-enhanced ultrasound(CEUS) has excellent diagnostic accuracy in differentiating focal liver lesions: results from a Swiss tertiary gastroenterological centre[J]. Swiss Med Wkly, 2019, 149(1): w20087.

[15] Lee J, Jeong WK, Lim HK, et al. Focal nodular hyperplasia of the liver: contrast-enhanced ultrasonographic features with Sonazoid[J]. J Ultrasound Med, 2018, 37(6): 1473-1480.

[16] Chong WK, Papadopoulou V, Dayton PA, et al. Imaging with ultrasound contrast agents: current status and future[J]. Abdom Radiol(NY), 2018, 43(4): 762-772.
[17] Beyer LP, Wassermann F, Pregler B, et al. Characterization of focal liver lesions using CEUS and MRI with liver-specific contrast media: experience of a single radiologic center[J]. Ultraschall Med, 2017, 38(6): 619-625.

（收稿日期：2022-09-06）

·病例报道·

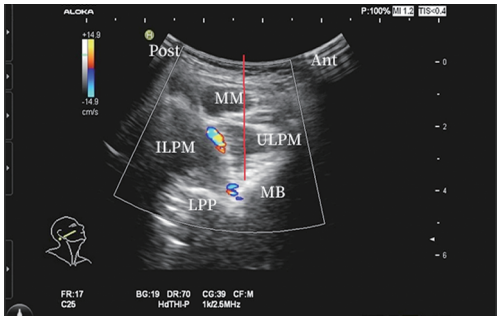
Ultrasound-guided nerve block for treatment of trigeminal nerve ophthalmoalgia in herpes zoster: a case report

超声引导下神经阻滞治疗带状疱疹三叉神经眼支痛1例

夏秦仲　赵月雷　秦晓明　杨孔超　胡爱丽

[中图法分类号]R445.1　　[文献标识码]B

患者女，68岁，不明原因出现右侧额颞顶部及眶周疼痛3 d，外院给予口服卡马西平治疗，疼痛未缓解，遂来我院就诊。我院临床诊断为三叉神经痛，拟行超声引导下冠突法三叉神经阻滞术及星状神经节阻滞（SGB）术，患者取左侧卧位，患侧朝上，保持张口姿势，将超声探头置于颧弓下缘、下颌骨上方，以桥接冠状突和髁突，清晰显示翼外肌起源于髁突并附着于翼外板。采用平面外技术将22 G穿刺针穿过咬肌和脂肪垫，经翼外肌进入翼腭窝、上颌动脉前方（图1），穿刺时注意避让上颌动脉，注射倍他米松5 mg+0.25%罗哌卡因+维生素B_{12}混合液10 ml。5 min后患者自觉疼痛完全缓解，后经颈7平面SGB术给予2 ml 0.5%罗哌卡因。次日患者右侧额颞顶部及眶周疼痛缓解，右侧眶周偶有针刺样疼痛，无其余不适，继续行三叉神经阻滞术及SGB术，患者自觉疼痛完全缓解。第3 d患者额顶部出现水疱，临床诊断为带状疱疹三叉神经痛，给予抗病毒及SGB术治疗，患者自觉疼痛及频率较前下降。第10 d患者自觉右侧眶周疼痛加重，持续时间约5 min，继续给予三叉神经阻滞术2次，疼痛完全缓解。



红线显示穿刺针方向；Ant：前；Post：后；LPP：翼突外侧板；ILPM：翼外肌下头；ULPM：翼外肌上头；MM：咬肌；MB：上颌骨体

图1　超声引导下翼腭窝神经阻滞示意图

讨论：三叉神经阻滞术是临床治疗三叉神经痛的常用方法，SGB术可延缓三叉神经病变进程[1]，两种阻滞方法联合治疗带状疱疹三叉神经痛的临床相关研究较少。有研究[2-3]报道行翼腭窝三叉神经阻滞术以上颌动脉和翼外肌为解剖标志，可成功阻滞三叉神经的3个分支。Wang等[3]研究报道超声引导下三叉神经阻滞术在正颌手术术后镇痛中的应用，证实翼腭窝内注射麻醉药物可有效阻滞三叉神经的3个分支。带状疱疹可引起急性炎症反应，刺激交感神经，引起血管收缩导致神经血流量减少及神经缺血和水肿，可能造成不可逆的神经损伤。研究[4]证实SGB术对带状疱疹三叉神经痛治疗有一定价值，其通过干预交感神经系统以增加血流和组织氧张力，消除神经水肿，防止沃勒变性，促进神经纤维再生，并恢复神经功能。本例患者行超声引导下冠突法翼腭窝三叉神经阻滞术，超声可清晰显示骨性翼突外侧板和上颌动脉，上颌动脉由颞下窝穿入翼腭窝，并能实时监视三叉神经上颌支的深面，降低误伤风险，取得满意疗效。神经阻滞药物注入翼腭窝可以扩散至圆孔附近，进而通过圆孔扩散至中颅窝三叉神经半月节的部位，阻滞上颌神经、下颌神经、翼腭神经节和三叉神经节，通过注射液扩散到颞下窝和Meckel腔。总之，超声可清晰显示血管、骨质、肌肉等结构，有利于观察神经的解剖定位，设计安全的进针路径，实时、动态、可视化引导穿刺，减少不良反应。

参考文献

[1] Kawabata K, Sago T, Oowatari T, et al. Prolonged blockade of the cervical sympathetic nerve by stellate ganglion block accelerates therapeutic efficacy in trigeminal neuropathy[J]. J Oral Sci, 2022, 64(1): 6-10.
[2] 曹雪芹，梅伟. 超声引导三叉神经阻滞用于带状疱疹痛治疗一例[J]. 临床外科杂志，2019，27(6)：468-469.
[3] Wang X, Feng Y, Yang X, et al. Preoperative ultrasound-guided trigeminal nerve block in orthognathic surgery: a prospective study about its efficacy of intraoperative anesthetic dosage and postoperative analgesia[J]. J Oral Maxillofac Surg, 2021, 79(10): 2042-2050.
[4] Sinofsky A, Sharma T, Wright T. Stellate ganglion block for debilitating photophobia secondary to trigeminal, postherpetic neuralgia[J]. Pain Pract, 2016, 16(7): 99-102.

（收稿日期：2022-07-30）

作者单位：241000　安徽省芜湖市，皖南医学院第二附属医院介入科（夏秦仲、赵月雷），皮肤科（秦晓明、杨孔超）；华东师范大学附属芜湖医院超声科（胡爱丽）
通讯作者：胡爱丽，Email：574121325@qq.com