

· 临床研究 ·

应用Levovist的超声造影联合血清CA724测定在卵巢良恶性肿瘤诊断中的价值

郑浙悦 徐琦

[摘要] 目的 评价采用Levovist的超声造影联合血清糖蛋白抗原724(CA724)在卵巢良恶性肿瘤诊断中的价值。方法 选择82例卵巢肿瘤患者,术前均接受超声造影检查及血清CA724检测,比较卵巢良、恶性肿瘤患者声像图特征及血清CA724水平,以术后病理结果为金标准,评估超声造影检查血清CA724诊断效能,并对比造影剂Levovist注射前后卵巢良、恶性肿瘤患者血管显像情况变化。结果 术后病理诊断结果显示,82例卵巢肿瘤患者中良性31例、恶性51例;卵巢恶性肿瘤患者血清CA724水平比良性肿瘤患者高,差异有统计学意义($t=9.23, P<0.05$);卵巢良性肿瘤形态规则,质地多为囊性及囊性为主混合性肿块;卵巢恶性肿瘤形态不规则,质地多为囊性为主及实性为主肿块,差异有统计学意义(χ^2 分别=82.00、57.36, P 均 <0.05);Levovist的超声造影检查+血清CA724联合诊断对卵巢肿瘤良恶性诊断灵敏度、准确度及阴性预测值最高,差异有统计学意义(χ^2 分别=53.37、47.27、19.67, P 均 <0.05);超声造影后卵巢恶性肿瘤血管数目比彩超检查时增多,差异有统计学意义($Z=3.37, P<0.05$);与卵巢良性肿瘤相比,超声造影后卵巢恶性肿瘤多普勒信号到达高峰时间、信号增强开始时间较短,持续时间较长,差异有统计学意义(t 分别=18.94、14.94、-5.27, P 均 <0.05)。结论 超声造影Levovist利于准确评估卵巢肿瘤血供情况,联合血清CA724诊断的灵敏度及准确度更高,可为临床鉴别良恶性卵巢肿瘤及治疗处理提供依据。

[关键词] 卵巢良性肿瘤; 卵巢恶性肿瘤; 超声造影; Levovist; 血清CA724

Application value of contrast-enhanced ultrasound with Levovist and CA724 in diagnosis of benign or malignant ovarian tumor ZHENG Zheyue, XU Qi. Department of Ultrasound, Yongkang Traditional Chinese Medicine Hospital, Yongkang 321300, China.

[Abstract] **Objective** To evaluate the application value of contrast-enhanced ultrasound with contrast agent Levovist and serum carbohydrate antigen 724 (CA724) in diagnosis of benign or malignant ovarian tumor. **Methods** Totally 82 patients with ovarian tumor were selected and underwent contrast-enhanced ultrasound with contrast agent Levovist examination and serum CA724 detection. The sonographic features and serum CA724 levels in patients with benign and malignant ovarian tumors were compared. The postoperative pathological results were used as the gold standard. The diagnostic efficiency of contrast-enhanced ultrasound with contrast agent Levovist and serum CA724 was evaluated. The changes of vascular imaging in patients with benign and malignant ovarian tumors before and after contrast agent Levovist injection were compared. **Results** There were 31 benign cases and 51 malignant cases in 82 patients with ovarian tumor. The level of serum CA724 of patients with ovarian malignant tumor was higher than that of patients with benign tumor ($t=9.23, P<0.05$). The morphology of benign ovarian tumor was regular, the tumor was mostly cystic and cystic mixed mass. Malignant ovarian tumor was irregular in shape, and the tumor was mostly cystic and solid mass. The difference was statistically significant ($\chi^2=82.00, 57.36, P<0.05$). The sensitivity, accuracy and negative predictive value of contrast-enhanced ultrasound with Levovist and serum CA724 in diagnosis of benign or malignant ovarian tumor were highest ($\chi^2=53.37, 47.27, 19.67, P<0.05$). The number of blood vessels of malignant ovarian tumor after angiography was more than that before angiography ($Z=3.37, P<0.05$). Compared with benign ovarian tumor, the reaching the peak time, the signal enhancement start time of Doppler signal of malignant ovarian tumor after contrast-enhanced ultrasound were shorter, and the duration was longer, the differences were statistically significant ($t=18.94, 14.94, -5.27, P<$

DOI:10.13558/j.cnki.issn1672-3686.2019.012.009

作者单位:321300 浙江永康,永康市中医院特检科(郑浙悦);温州市人民医院超声科(徐琦)

>0.05) were statistically significant ($t=18.94, 14.94, -5.27, P<$

0.05)。 **Conclusion** contrast-enhanced ultrasound with contrast agent Levovist can accurately assess the blood supply of ovarian tumors. The joint detection of color doppler ultrasound, Levovist and serum CA724 has higher diagnostic sensitivity and accuracy, it can provide basis for clinical identification and treatment of benign or malignant ovarian tumor.

[Key words] benign ovarian tumor; malignant ovarian tumor; contrast-enhanced ultrasound; Levovist; serum CA724

卵巢肿瘤是女性常见肿瘤,可发生于不同年龄段,种类较多,不同的肿瘤组织类型对患者的预后及生物学的影响存在差异^[1]。由于卵巢位于盆腔深部,早期肿瘤缺乏特异性体征及典型临床表现,加之早期诊断方案特异度较低,故超60%的卵巢癌患者确诊时已处于晚期,易造成盆腔、腹腔脏器出现广泛转移,致死率、复发率均较高^[2]。而早期发现病情并实施手术切除治疗,5年存活率可提高至70%以上^[3]。目前,临床针对卵巢肿瘤的常见诊断方式包括血清肿瘤标志物测定、妇科检查、彩色多普勒显像及超声扫描等。其中超声具有分辨能力良好、操作简便、患者无痛苦等优势^[4,5]。作为广谱肿瘤标志物之一,血清糖蛋白抗原724 (serum carbohydrate antigen 724, CA724) 在乳腺癌、胃肠道癌及卵巢癌患者的外周血中均呈高表达^[6]。基于此,本次研究以手术病理结果为金标准,评估采用Levovist的超声造影、CA724鉴别卵巢肿瘤性质的价值,旨在进一步指导临床诊治。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2017年3月至2019年3月就诊于永康市中医院及温州市人民医院的82例卵巢肿瘤患者,年龄31~62岁,平均 (42.75 ± 7.64) 岁;病程2~10年,平均 (4.25 ± 1.54) 年。包括:术前经盆腔CT检查明确卵巢有明显肿瘤灶者;择期行腹腔镜卵巢肿瘤切除术者;可耐受彩超、腹腔镜手术者;对本次研究知情同意者。排除:伴有严重盆腔粘连、生殖道炎症者;凝血功能异常者;伴有糖尿病、高血压等长期基础代谢疾病者;合并其他部位良、恶性肿瘤或肿瘤转移者;伴有其他脏器器质性病变者。本次研究上报本院医学伦理委员会并批准通过。

1.2 方法

1.2.1 超声造影检查 超声造影剂选择德国先灵公司生产的Levovist,于Levovist药瓶里注入5 ml注射用水,并振荡药瓶5~10 s,制备混悬液。使用前静置2 min,然后经肘正中静脉或手背静脉缓慢注射400 mg/ml的Levovist,给药后立即注入5~10 ml 0.9%氯化钠注射液。仪器选用彩色多普勒超声诊断仪

(由美国ATL公司生产),经阴道探头频率为9.5 MHz,腹部探头频率为3.5 MHz,壁波为100 Hz,彩色增益为80%,多普勒重复频率700 Hz。经阴道或经腹部对卵巢肿瘤进行探查,包括其大小、形态、内部回声特征、边界等,利用彩色多普勒血流显像对肿瘤表面及内部的血管分布、数量、形态及扭曲度等情况进行观察。

1.2.2 血清CA724检测 于入诊当天清晨抽取患者空腹外周静脉血3 ml,以转速3 000 r/min、离心半径10 cm离心10 min,取血清样本,通过化学发光法测定血清CA724水平。血清CA724 ≥ 8.2 U/ml为阳性。

1.3 评价指标 记录82例卵巢肿瘤患者术后病理诊断结果,比较卵巢良、恶性肿瘤患者声像图特征及血清CA724水平,以术后病理结果为金标准,评估超声造影Levovist、血清CA724诊断效能,并比较彩超检查时和超声造影后的卵巢良、恶性肿瘤患者血管显像情况变化。并记录Levovist造影后卵巢良、恶性肿瘤多普勒信号到达高峰时间、造影后多普勒信号增强开始时间以及造影后多普勒信号增强持续时间。其中血管半定量分析标准为出现长条、短条及点状血流信号均以1条计算,无血流信号记为0级,<3条记为1级,3~5条记为2级,>5条记为3级。参考Finkier scoring system标准,卵巢肿瘤良、恶性的临界值为超声评分7分。

1.4 统计学方法 采用SPSS 23.0软件进行数据处理,计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用 t 检验;计数资料用百分比表示,采用 χ^2 检验;等级资料采用秩和检验。设 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 术后病理诊断结果 82例卵巢肿瘤患者中良性31例(36.25%),其中卵巢黏液性囊腺瘤4例、卵巢囊性成熟性畸胎瘤9例、卵巢内膜样囊肿18例;恶性51例(63.75%),其中卵巢浆液性腺癌4例、卵巢移行细胞癌5例、卵巢角化腺癌4例、卵巢内膜样腺癌10例、卵巢转移性黏液性腺癌28例。

2.2 两组血清CA724水平比较 31例卵巢良性肿瘤患者平均血清CA724水平为 (81.56 ± 21.24) U/ml,

51例卵巢恶性肿瘤患者平均血清CA724水平为 ($t=9.23, P<0.05$)。

(221.26 ± 82.43)U/ml, 两组比较, 差异有统计学意义 2.3 两组卵巢肿瘤声像图特征比较见表1

表1 卵巢良、恶性肿瘤声像图特征比较/例

病理类型	n	形态		质地				腹水		直径	
		规则	不规则	囊性	囊性为主	实性为主	实性	有	无	<5 cm	≥5 cm
卵巢良性肿瘤	31	31	0	13	17	1	0	27	4	13	18
卵巢恶性肿瘤	51	0	51	0	14	28	9	41	10	22	29

由表1可见, 卵巢良性肿瘤形态规则, 质地多为囊性及囊性为主混合性肿块; 卵巢恶性肿瘤形态不规则, 质地多为囊性为主及实性为主肿块, 差异有统计学意义 (χ^2 分别=82.00、57.36, P 均 < 0.05)。

2.4 诊断效能比较见表2

表2 超声造影检查、血清CA724及两者联合诊断效能比较/%

方法	灵敏度	特异度	准确度	阳性预测值	阴性预测值
超声造影检查	70.59(36/51)	80.65(25/31)	74.39(61/82)	85.71(36/42)	62.50(25/40)
血清CA724	23.53(12/51)	87.10(27/31)	47.56(39/82)	75.00(12/16)	40.91(27/66)
两者联合	92.16(47/51)	90.32(28/31)	91.46(75/82)	94.00(47/50)	87.50(28/32)

由表2可见, 超声造影检查联合血清CA724诊断卵巢良恶性肿瘤的灵敏度、准确度及阴性预测值最高, 差异有统计学意义 (χ^2 分别=53.37、47.27、19.67, P 均 < 0.05), 但三种方法特异度和阳性预测值比较, 差异无统计学意义 (χ^2 分别=1.24、4.27, P 均 > 0.05)。

2.5 彩超检查时和超声造影后的血管显像情况比较

2.5.1 卵巢肿瘤血管数目分级比较 卵巢良性肿瘤彩超检查时共检出血管数目31条, 其中0级7条、1级4条、2级20条; 超声造影后共检出血管数目31条, 其中0级6条、1级3条、2级22条; 二者血管数目分级例数比较, 差异无统计学意义 ($Z=1.98, P>0.05$)。卵巢恶性肿瘤彩超检查时共检出血管数目51条, 其中1级25条、2级26条; 超声造影后共检出血管数目51条, 其中1级4条、2级12条、3级35条; 超声造影后血管数目分级明显高于彩超检查时, 差异有统计学意义 ($Z=3.37, P<0.05$)。

2.5.2 卵巢良恶性肿瘤多普勒信号增强时间比较见表3

表3 超声造影时卵巢良恶性肿瘤多普勒信号

增强时间比较/s

病理类型	到达高峰时间	信号增强开始时间	信号增强持续时间
卵巢良性肿瘤	203.76 ± 49.17	110.43 ± 38.42	437.42 ± 89.46
卵巢恶性肿瘤	$67.23 \pm 12.38^*$	$28.65 \pm 6.25^*$	$614.84 \pm 173.57^*$

注: *: 与卵巢良性肿瘤比较, $P<0.05$ 。

由表3可见, 与卵巢良性肿瘤比较, 超声造影时卵巢恶性肿瘤多普勒信号到达高峰时间、信号增强开始时间较短, 持续时间较长, 差异有统计学意义 (t 分别=18.94、14.94、-5.27, P 均 < 0.05)。

3 讨论

正常卵巢的血管多呈静、动脉平行的蔓状分布特点, 而良性肿瘤血管形成速度较慢, 恶性肿瘤由于具有较高的代谢特点, 故血管形成相对较多, 且肿瘤组织生长快速, 动-静脉短路较多^[7], 血管平滑肌含量较低, 新生血管管壁较薄。故全面评估肿瘤组织的新生血管情况在准确鉴别肿瘤性质中具有重要意义。

Levovist属于一种新型糖类多普勒信号增强剂, 可改善彩色多普勒超声对肿瘤血管的评价, 近年来广泛用于乳房、肝脏、胰腺等多种脏器肿瘤的鉴别、诊断中^[8]。相对于早期血管增强气泡造影剂而言, Levovist产生的微气泡更小、更均一, 可经周围静脉注射, 且稳定性更强, 其可经肺毛细血管进入左心再循环而至全身血管, 可维持数分钟的增强效应。此外, Levovist通过提高小血管的信号强度, 达到完全显示肿瘤新生血管的效果^[9,10]。本研究结果发现, 卵巢良性肿瘤形态规则, 质地多为囊性及囊性为主混合性肿块; 卵巢恶性肿瘤形态不规则, 质地多为囊性为主及实性为主肿块, 可见彩色多普勒超声可通过肿瘤形态、质地等对卵巢肿瘤性质进行鉴别。此外, 造影后卵巢恶性肿瘤血管数目分级比造影前

增多,且与卵巢良性肿瘤相比,Levovist 超声造影后卵巢恶性肿瘤多普勒信号到达高峰时间、信号增强开始时间较短,持续时间较长,表明卵巢良、恶性肿瘤在 Levovist 超声造影后,在血管分布、形态及数目分级上均存在明显差异,其中良性肿瘤血管光滑,直或轻度扭曲,多发于肿瘤,血管间无分流;而恶性肿瘤血管形成数目较多,扭曲度明显增加,肿瘤周围血管走行不规则。

在一定条件下,检测血清中肿瘤标志物水平可了解肿瘤的细胞分化、组织发生及细胞功能^[11]。CA724 属于糖类抗原,由结肠癌细胞株产生,分子量约为 220~400 KD。经免疫组织化学技术表明,在大部分正常成人组织中,CA724 几乎无表达,而在成人乳腺、胰腺、结直肠、胃等腺癌组织中有较高的水平^[12]。目前认为 CA724 是用于黏液性卵巢癌、上皮性卵巢癌诊断中较好的肿瘤标志物。本研究结果显示,卵巢恶性肿瘤血清 CA724 水平比良性肿瘤高。李载红等^[13]在 2016 年的研究中发现,超声+CA125+CA724 诊断卵巢良恶性肿瘤的敏感度、特异度、准确度均比各单项检测高。本次研究结果亦显示采用超声造影联合血清 CA724 诊断卵巢良恶性肿瘤的灵敏度、准确度及阳性预测值最高,可见两者联合检测更利于鉴别诊断卵巢肿瘤的性质,具有更高的诊断效能。超声造影时患者病灶处的彩色多普勒血流信号增强,且血管扭曲度增加,利于发现更多的新生血管,且多数病灶中均有血管间分流,鉴别良性肿块及病灶的特异度及灵敏度均有所上升;此外,Levovist 可促进肿瘤血流信号及多普勒频谱信号的增强,而增强后的血流信号色泽鲜亮,可清晰观察血管分支、走行,进而有助于分析肿瘤病理性质及判断肿瘤血供情况。

综上所述,采用 Levovist 的超声造影更利于准确评估卵巢肿瘤血供情况,结合血清 CA724 诊断肿瘤性质的灵敏度及准确度更高,可为临床鉴别卵巢肿瘤良恶性、治疗处理提供依据。

参考文献

- 1 Barnard ME, Alexander P, Rice MS, et al. Inter-pathologist and pathology report agreement for ovarian tumor characteristics in the nurses' health studies[J]. Gynecologic Oncology, 2018, 150(3): 521-526.
- 2 张爱宁, 陈婷, 王小宁, 等. 良性卵巢肿瘤合并腹水的影像分析[J]. 实用放射学杂志, 2019, 35(2): 239-241, 262.
- 3 陈藕景, 祝莹. 血清肿瘤标志物在卵巢癌早期诊断中的临床价值[J]. 中国性科学, 2016, 25(3): 48-50.
- 4 杨林华, 冯丹, 程桂静, 等. 阴道彩色多普勒血流显像血流参数对卵巢肿瘤良恶性鉴别诊断价值研究[J]. 临床军医杂志, 2019, 47(2): 22-25.
- 5 胡华全, 段金兰, 王先苹, 等. MRI 与超声诊断及鉴别卵巢肿瘤良恶性病变的对比分析[J]. 影像研究与医学应用, 2019, 3(4): 58-59.
- 6 雷放, 赵娅丽. 血清癌胚抗原 125 和血浆纤维蛋白原在卵巢良、恶性肿瘤鉴别诊断中的意义[J]. 中华妇幼临床医学杂志(电子版), 2018, 14(3): 337-342.
- 7 戴晴. 卵巢恶性肿瘤的超声评价及研究进展[J]. 肿瘤影像学, 2016, 25(1): 1-5.
- 8 Aimoto T, Uehida E, Kawahigashi 等. Levovist 注入胆管联合彩色多普勒超声成像可提高胆道狭窄病人术中冰冻切片的诊断率[J]. 中华肝胆外科杂志, 2009, 15(6): 474.
- 9 郭婧, 赵会海, 苗蕊, 等. 彩超联合不同种类肿瘤标志物检测在卵巢癌早期诊断中的临床应用[J]. 河北医药, 2018, 40(8): 25-28.
- 10 潘涛. 彩色多普勒超声对良性和恶性卵巢肿瘤的临床辨别价值分析[J]. 中南医学科学杂志, 2016, 44(5): 557-560.
- 11 王素萍, 郑平燕. 肿瘤标志物联合检测对早期卵巢癌的诊断价值研究[J]. 中国妇幼保健, 2016, 31(21): 4427-4429.
- 12 蒋维, 余清, 罗君. 人附睾蛋白 4 联合糖类抗原 125 在卵巢恶性肿瘤中的诊断价值[J]. 国际检验医学杂志, 2016, 37(19): 2748-2749.
- 13 李载红, 景香香, 陈银, 等. 彩超联合血清 CA125、CA724 对卵巢良恶性肿瘤鉴别诊断的意义[J]. 中国临床医学影像杂志, 2016, 27(6): 416-418.

(收稿日期 2019-06-12)

(本文编辑 蔡华波)