

· 论著 ·

基于决策曲线分析超声造影血流灌注参数评估PHC介入治疗后肿瘤活性的价值

于艳艳*

河南大学淮河医院超声医学科(河南 开封 471000)

【摘要】目的 探讨基于决策曲线分析超声造影(CEUS)血流灌注参数评估原发性肝癌(PHC)患者介入治疗后肿瘤活性的价值。**方法** 采取回顾性研究,选择2022年5月至2023年5月医院收治行经肝动脉插管化疗栓塞术(TACE)的86例PHC患者临床资料作为研究对象,采用数字减影血管造影(DSA)观察患者病灶染色情况并分组,将病灶仍存在肿瘤染色的PHC患者临床资料纳入残留组,将病灶完全灭活的PHC患者临床资料纳入灭活组。比较两组基线资料、CEUS血流灌注参数;采用受试者工作特征曲线(ROC)曲线评估CEUS血流灌注参数预测PHC患者介入治疗后肿瘤活性的价值;采用决策曲线分析CEUS血流灌注参数评估PHC患者肿瘤活性的价值。**结果** 介入治疗1个月时,PHC患者中肿瘤残留37例,肿瘤灭活49例,残留组病灶直径长于灭活组,残留组child-pugh分级为B级、病灶 ≥ 2 个、有饮酒习惯患者占比高于灭活组($P<0.05$);残留组达峰时间、增强时间、始退时间、廓清时间短于灭活组,MFD高于灭活组($P<0.05$);绘制ROC曲线显示,达峰时间、增强时间、始退时间、廓清时间及MFD预测PHC患者介入治疗后肿瘤活性的AUC均 >0.70 ,且相较于单独检测,联合检测价值更高($P<0.05$);绘制决策曲线,结果显示,在阈值0.004~1.000范围内,CEUS血流灌注参数联合评估PHC患者介入治疗后肿瘤活性的净收益率优于单独的净收益率。**结论** CEUS血流灌注参数中达峰时间、增强时间、始退时间、廓清时间及MFD可有效反映PHC患者的肿瘤活性,CEUS血流灌注参数对评估PHC患者介入治疗后肿瘤活性具有一定价值。

【关键词】 原发性肝癌;术后;超声造影;决策曲线;肿瘤活性

【中图分类号】 R735.7

【文献标识码】 A

DOI:10.3969/j.issn.1009-3257.2025.3.036

The Value of CEUS Perfusion Parameters Based on Decision Curve Analysis in Evaluating Tumor Activity in PHC Patients after Interventional Therapy

YU Yan-yan*

Department of Ultrasound Medicine, Huaihe Hospital of Henan University, Kaifeng 471000, Henan Province, China

Abstract: Objective To explore the value of contrast-enhanced ultrasound (CEUS) perfusion parameters based on decision curve analysis in evaluating tumor activity in patients with primary liver cancer (PHC) after interventional therapy. **Methods** A retrospective study was conducted to select the clinical data of 86 patients with PHC who underwent transcatheter arterial chemoembolization (TACE) in the hospital from May 2022 to May 2023 as the study subjects. Digital subtraction angiography (DSA) was used to observe the staining of the lesions and group them. The clinical data of PHC patients with tumor staining were included in the residual group, and the clinical data of PHC patients with completely inactivated lesions were included in the inactivated group. Baseline data and CEUS perfusion parameters were compared between the two groups. The receiver operating characteristic (ROC) curve was used to evaluate the value of CEUS perfusion parameters in predicting the tumor activity of PHC patients after interventional therapy. The decision curve was used to analyze the value of CEUS perfusion parameters in evaluating the tumor activity of PHC patients. **Results** At 1 month after interventional therapy, there were 37 cases of residual tumor and 49 cases of inactivated tumor in PHC patients. The diameter of the lesion in the residual group was longer than that of the inactivated group. The proportion of children-pugh grade B, lesions ≥ 2 and drinking habits in the residual group was higher than that in the inactivation group ($P<0.05$). The peak time, enhancement time, withdrawal time and clearance time of the residual group were shorter than those of the inactivated group, and the MFD was higher than that of the inactivated group ($P<0.05$); ROC curve showed that the AUC of peak time, enhancement time, withdrawal time, clearance time and MFD in predicting tumor activity after interventional therapy in PHC patients were all >0.70 , and the value of combined detection was higher than that of single detection ($P<0.05$); The decision curve was drawn. The results showed that in the range of threshold 0.004-1.000, the net rate of return of CEUS perfusion parameters to evaluate the tumor activity of PHC patients after interventional therapy was better than that of single net rate of return. **Conclusion** The peak time, enhancement time, initial retreat time, clearance time and MFD of CEUS perfusion parameters can effectively reflect the tumor activity of PHC patients. CEUS perfusion parameters have certain evaluation value for tumor activity of PHC patients after interventional therapy.

Keywords: Primary Liver Cancer; Postoperative; Contrast-enhanced Ultrasound; Decision Curve; Tumor Activity

肝区疼痛是原发性肝癌(PHC)患者的初表现,同时伴随食欲减退、腹泻等消化道症状,由于PHC起病隐匿,当患者出现此类症状时,一般已处于PHC中晚期^[1]。目前,介入疗法是临床治疗PHC中晚期的主要手段,其中经肝动脉插管化疗栓塞术(TACE)是常见的介入方式,其通过导管注入抗癌药物进行化疗性栓塞,使靶动脉闭塞,减少肝肿瘤血供,致使肿瘤缺血坏死^[2]。由于TACE具有首过效应,病灶区域药物浓度可高于全身浓度的20~100倍,显著提高无法行切除手术的PHC患者生存率^[3]。但部分PHC患者经TACE治疗后肿瘤细胞活性仍较高,预后较差,影响患者生存质量。因此临床亟需寻找可有效评估PHC患者介入治疗后肿瘤活性的方法。数字减影血管造影(DSA)是肝癌诊断与TACE疗效评估的“金标准”,具有图像清晰、性能优越、准确率高的优点,临床研究显示,TACE配合DSA技术可有效控制肿瘤复发,延长PHC患者无瘤生存时间^[4]。但DSA是一种有创检查方式,临床患者接受程度较差,同时其检

测费用较高,增加患者经济负担。而超声造影(CEUS)具有操作简单、安全性高、无辐射等优点,其通过实时显示组织微循环灌注情况,动态观察病灶组织与正常组织的血供差异,对评估患者病情发展有积极作用^[5]。鉴于此,本研究以DSA肿瘤检查结果为标准,着重探讨基于决策曲线分析CEUS血流灌注参数评估PHC患者介入治疗后肿瘤活性的价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 采取回顾性研究,选择2022年5月至2023年5月医院收治行TACE的86例PHC患者临床资料作为研究对象。其中男55例,女31例;年龄31~62岁,平均年龄(45.28 $\pm$ 8.34)岁;体重指数23~27kg/m²,平均体重指数(24.46 $\pm$ 1.13)kg/m²;肝癌分型:肝细胞癌74例,胆管细胞癌12例;child-pugh分级:A级59例,B级27例;共119个病灶,单发67例,多发19例;病灶直径5cm~9cm,平

【第一作者】 于艳艳,女,主治医师,主要研究方向:超声诊断。E-mail: yycm1013@163.com

【通讯作者】 于艳艳

均直径(6.82±1.34)cm;基础疾病:合并高脂血症9例,合并高血压30例,合并糖尿病12例;生活习惯:吸烟30例;饮酒39例。

纳入标准:符合PHC相关诊断标准^[6];中国肝癌分期方案(CNLC)为II a、II b、IIIa、IIIb;PHC患者均为首次行TACE治疗;血液系统及免疫功能正常;临床资料完整。排除标准:除肝功能障碍外,其他重要脏器类病变;合并其他类型恶性肿瘤;肿瘤巨大、肝弥漫性改变等无法进行造影评估患者;认知及精神功能障碍;合并静脉血栓、肝外转移者。

1.2 方法

1.2.1 肿瘤活性检测 PHC患者介入治疗后1个月,使用Seldinger穿刺法经右侧股动脉将导管送至肿瘤供血动脉近端进行数字减影血管造影(DSA)检查,明确肿瘤部位、大小、数量与肿瘤供血动脉,收集动脉期、静脉期及实质期图像,将造影剂注入,检查患者肿瘤染色及血管情况。

1.2.2 肿瘤活性判断及分组 PHC患者动脉相或门脉相中病灶区存在边缘残留,延迟相中造影剂消退,则判断为阳性;造影全程病灶出现“黑洞征”,不见造影剂填充,与周围组织边缘明显,表明病灶中肿瘤细菌完全灭活,将其判断为阴性。86例PHC患者在行TACE治疗后,其中37例患者56个病灶仍存在肿瘤染色,将其纳入残留组,49例患者69个病灶完全灭活,将其纳入灭活组。

1.2.3 基线资料收集 统计患者年龄、性别(男、女)、体重指数、肝癌分型(肝细胞、胆管细胞癌)、child-pugh分级(A级、B级)、病灶(单发、多发)、病灶直径、基础疾病(合并高脂血症、合并高血压、合并糖尿病)、生活习惯(吸烟、饮酒)。

1.2.4 CEUS血流灌注参数 于PHC患者介入治疗后1个月,空腹8h后行CEUS检查,使用2300多普勒超声(BK Medical ApS, 国械注进20203060196)确定患者病灶位置、大小、数量及内部回声等,同时检测患者瘤内血管动静脉瘘情况。完成超声检查后切至CEUS,

将探头固定于病灶10cm处,注入造影剂,记录动脉相、门脉相及延迟相三个阶段中始增时间、达峰时间、增强时间、始退时间、廓清时间、始增强度、峰值强度,使用Photoshop图像处理软件计算平均血流密度(MFD),随后进行全面肝脏扫查,持续10min。

1.3 统计学方法 采用SPSS 25.0软件进行数据处理,计量资料以“ $\bar{x} \pm s$ ”表示,两组间比较采用独立样本t检验;计数资料用n%表示,采用 χ^2 检验;采用受试者工作特征曲线(ROC)曲线评估CEUS血流灌注参数评估PHC患者介入治疗后肿瘤活性的价值;用R4.1统计学软件,以高风险阈值为横坐标,净收益率为纵坐标,绘制CEUS血流灌注参数评估PHC患者介入治疗后肿瘤活性的决策曲线;检验水平 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 两组基线资料比较 介入治疗1个月时,PHC患者中肿瘤残留37例,肿瘤灭活49例,残留组病灶直径长于灭活组,残留组child-pugh分级为B级、病灶 ≥ 2 个、有饮酒习惯患者占比高于灭活组($P<0.05$)。见表1。

2.2 两组CEUS血流灌注参数比较 残留组达峰时间、增强时间、始退时间、廓清时间短于灭活组,MFD高于灭活组($P<0.05$)。见表2。

2.3 CEUS血流灌注参数对PHC患者介入治疗后肿瘤活性的评估价值 绘制ROC曲线显示,达峰时间、增强时间、始退时间、廓清时间及MFD预测PHC患者介入治疗后肿瘤活性的AUC均 >0.70 ,且相较于单独检测,联合检测价值更高($P<0.05$)。见表3、ROC见图1。

2.4 CEUS血流灌注参数评估PHC患者介入治疗后肿瘤活性的决策曲线 绘制决策曲线,结果显示,在阈值0.004~1.000范围内,CEUS血流灌注参数联合评估PHC患者介入治疗后肿瘤活性的净收益率优于单独的净收益率。决策曲线见图2。

表1 两组基线资料比较

资料		残留组(n=37)	灭活组(n=49)	统计值	P
性别[例(%)]	男	23(62.16)	32(65.31)	0.090	0.764
	女	14(37.84)	17(34.69)		
年龄[例(%)]	≥ 60 岁	28(75.68)	37(75.51)	0.000	0.986
	<60 岁	9(24.32)	12(24.49)		
体重指数(kg/m ²)		21.98±1.42	21.45±1.08	1.967	0.053
病灶直径(cm)		7.26±1.05	5.67±1.12	6.694	<0.001
child-pugh分级[例(%)]	A级	16(73.24)	43(87.76)	19.392	<0.001
	B级	21(56.76)	6(12.24)		
肝癌分型[例(%)]	肝细胞癌	32(86.49)	42(85.71)	0.011	0.918
	胆管细胞癌	5(13.51)	7(14.29)		
病灶[例(%)]	≥ 2 个	15(40.54)	4(8.16)	20.070	<0.001
	<2	22(59.46)	45(91.84)		
合并高脂血症[例(%)]	是	3(8.11)	6(12.24)	0.070	0.791
	否	34(91.89)	43(87.76)		
合并高血压[例(%)]	是	11(29.73)	19(38.78)	0.759	0.384
	否	26(70.27)	30(61.22)		
合并糖尿病[例(%)]	是	4(10.81)	8(16.33)	0.534	0.465
	否	33(89.19)	41(83.67)		
吸烟[例(%)]	是	13(35.14)	17(34.69)	0.002	0.966
	否	24(64.76)	32(65.31)		
饮酒[例(%)]	是	21(56.76)	18(36.73)	4.376	0.036
	否	16(43.24)	31(63.27)		

表2 两组CEUS血流灌注参数比较

组别	残留组(n=37)	灭活组(n=49)	统计值	P
始增时间/s	13.11±1.26	13.54±1.35	1.505	0.136
达峰时间/s	35.57±8.42	43.21±8.97	4.014	<0.001
增强时间/s	22.26±4.28	25.64±4.15	3.690	<0.001
始退时间/s	101.63±18.72	119.72±20.73	4.175	<0.001
廓清时间/s	72.47±10.61	81.58±10.16	4.039	<0.001
始增强度/dB	9.42±1.53	8.84±1.48	1.773	0.080
峰值强度/dB	40.16±3.28	41.32±3.42	1.585	0.117
MFD	0.42±0.11	0.35±0.08	3.418	<0.001

表3 CEUS血流灌注参数对PHC患者介入治疗后肿瘤活性的评估价值

项目	AUC	cut-off值	AUC的95%CI	P值	特异度	敏感度	约登指数
达峰时间	0.729	41.5s	0.622-0.836	<0.001	0.592	0.811	0.403
增强时间	0.726	24.5s	0.620-0.833	<0.001	0.633	0.784	0.417
始退时间	0.749	110.5s	0.644-0.853	<0.001	0.633	0.784	0.417
廓清时间	0.722	81.5s	0.615-0.830	<0.001	0.551	0.811	0.362
MFD	0.721	0.385	0.610-0.833	<0.001	0.776	0.622	0.398
联合检测	0.893	0.652	0.828-0.958	<0.001	0.776	0.892	0.668

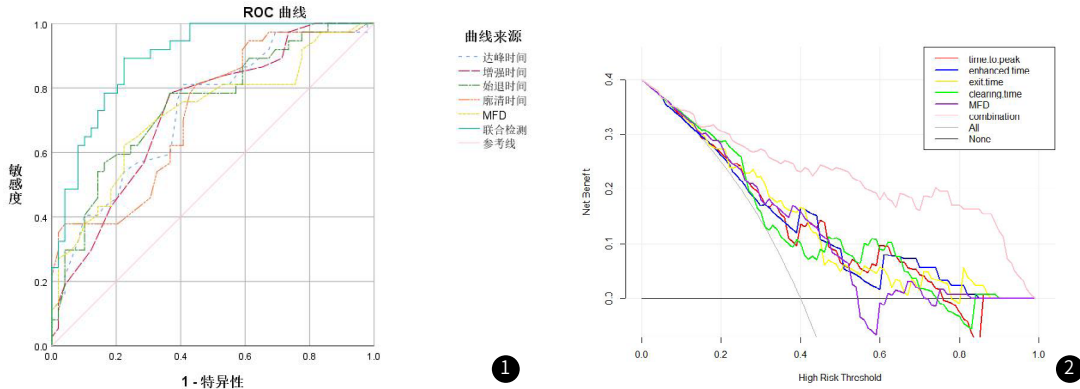


图1 CEUS血流灌注参数评估PHC患者介入治疗后肿瘤活性的ROC曲线。图2 CEUS血流灌注参数评估PHC患者介入治疗后肿瘤活性的决策曲线。

3 讨论

病灶血流情况是影像学技术判断PHC肿瘤活性的理论基础，由于肿瘤内血管丰富，造影剂在瘤体快速积聚，使病灶信号强度在动脉期迅速高于肝周组织，并在门脉期快速廓清，此时病灶信号强度低于肝周组织，使PHC病灶影像呈现“快进快出”^[7]。因此，临床选择可快速检查出血流信号的影像学技术，对准确评估PHC患者肿瘤活性有重要意义。

本次研究结果显示，介入治疗1个月时，PHC患者中肿瘤残留37例，肿瘤灭活49例，残留组病灶直径长于灭活组，残留组child-pugh分级为B级、病灶 ≥ 2 个、有饮酒习惯占比高于灭活组，分析原因，child-pugh分级是对患者肝脏功能的综合评估，当PHC患者child-pugh分级判定为B级时，说明其肝功能储备较差，患者门静脉血流量减少，进而造成肝功能损伤^[8]。随着肿瘤直径增长，患者病灶内部血供分布不均匀，部分病灶发生坏死，导致瘤体内部血流灌注模式不均，从而影响TACE的治疗效果，降低PHC患者肿瘤灭活率。

本次研究结果显示，残留组达峰时间、增强时间、始退时间及廓清时间高于灭活组，表明CEUS血流灌注参数可有效评估PHC患者介入治疗后肿瘤活性，分析原因，肿瘤内部新生血管丰富，可快速在瘤体内形成微血管网，造成PHC患者肝脏血流动力学改变^[9]。PHC血供主要来源于肝动脉，残留肿瘤可通过侵袭血管组织，造成血管壁破损，从而形成静脉瘘，导致血液流速增加，缩短廓清时间。同时残留组患者肿瘤直径较长，而其瘤体大多由肝动脉与门静脉双供血，造影剂微泡自门静脉进入肿瘤内部后，病灶部位大量库普弗(Kupffer)细胞通过吞噬微泡，导致微泡滞留肿瘤内部时间延长^[10]。病灶组织单位体积内微血管数目多于肝周组织，同时瘤内血管管径较粗，导致单位时间内进入病灶组织内的造影剂增多，从而加快肿瘤增强速率，缩短CEUS达峰时间和增强时间，而残留组由于病灶杀灭不彻底，病灶内血管数目多于灭活组，因此，CEUS达峰时间和增强时间相较灭活组较短。

本研究中发现残留组MFD高于灭活组，分析原因，CEUS使用的造影剂为第二代六氟化硫造影剂，其微泡平均直径为2.5 μm ，在CEUS检测过程中，六氟化硫微泡组织几乎不被破坏，其血流动力学效应与红细胞相似，可避免CEUS微血管图像受肿瘤直径及部位影响，使血管显像上升至毛细血管水平^[11]。MFD是CEUS监测微血管的重要指标，其流量可反映直接病灶对血供的需求。通常PHC患者肿瘤恶性程度越高，肿瘤生长所需的血供越

多，导致CEUS增强明显。同时残留组病灶 ≥ 2 患者占比较高，表明其体内癌细胞侵袭性较高，增殖较为活跃，进而导致瘤体单位面积内微血管数量增加，加之恶性结节新生血管，大量血流在病灶区域集聚，促使MFD呈高表达^[12]。本研究通过进一步绘制ROC曲线显示，达峰时间、增强时间、始退时间、廓清时间及MFD预测PHC患者介入治疗后肿瘤活性的AUC>0.70，具有一定的预测价值，且两项联合评估价值最高，绘制决策曲线，结果显示，在阈值0.004~1.000范围内，CEUS血流灌注参数联合评估PHC患者介入治疗后肿瘤活性的净收益率优于单独的净收益率，说明CEUS血流灌注参数可有效评估PHC患者介入治疗后肿瘤活性。未来临床可优先使用CEUS血流灌注参数，对PHC患者介入治疗后肿瘤活性进行评估，对于肿瘤残留风险较高患者可依据CEUS血流灌注参数进行针对性治疗，以提升介入治疗的临床疗效。

综上所述，CEUS血流灌注参数达峰时间、增强时间、始退时间、廓清时间及MFD可有效反映PHC患者的肿瘤活性，CEUS血流灌注参数对PHC患者介入治疗后肿瘤活性具有一定评估价值。

参考文献

- [1] 杜爽媚, 王欧成, 刘迎春, 等. 影像组学对原发性肝癌临床治疗预后评估的研究进展[J]. 中国CT和MRI杂志, 2023, 21(4): 178-180.
- [2] 申明, 张铭光, 王瑞, 等. TACE治疗老年原发性肝癌的近远期疗效及血清bFGF、CTC水平变化分析[J]. 标记免疫分析与临床, 2020, 27(4): 563-566.
- [3] 杨怀龙, 钟唐力. DynaCT在原发性肝癌患者经肝动脉化疗栓塞术中的指导作用及对疗效的评估价值[J]. 临床肝胆病杂志, 2022, 38(4): 851-856.
- [4] 张巍, 刘春祥, 戚汝平, 等. 数字减影血管造影引导下肝动脉化疗栓塞对肝癌患者肝功能、细胞免疫功能及肿瘤标志物的影响[J]. 现代生物医学进展, 2023, 23(5): 887-891.
- [5] 任新平, 李军建, 张杰, 等. 超声造影在肝局灶性病变诊疗中的应用进展[J]. 诊断学理论与实践, 2022, 21(6): 684-690.
- [6] 中华人民共和国国家卫生健康委员会医政医管局. 原发性肝癌诊疗指南(2022年版)[J]. 中国实用外科杂志, 2022, 42(3): 241-273, 20-21.
- [7] 马小琳, 谭翔文, 蔡浦玉, 等. 原发性肝癌超声造影表现及其分化程度的关系[J]. 中西医结合肝病杂志, 2021, 31(2): 169-171.
- [8] 陆华泽, 王小波, 黎乐群. 原发性肝癌术前肝储备功能评估方法的研究进展[J]. 中国普通外科杂志, 2020, 29(1): 85-96.
- [9] 刘鹏, 解宇威, 张露旬, 等. 预防性肝动脉化疗栓塞联合抗肿瘤药物对合并微血管侵犯肝癌术后近期复发的影响[J]. 中华肝胆外科杂志, 2021, 27(9): 652-657.
- [10] 熊平福, 陈浩, 付文广, 等. Kupffer细胞在肝细胞癌中的调控机制[J]. 临床肝胆病杂志, 2021, 37(10): 2448-2451.
- [11] 付小兵, 袁建军, 杨龙, 等. 超声造影对小肝癌微血管侵犯的预测价值[J]. 广东医学, 2023, 44(3): 320-324.
- [12] 卢先辉, 刘宇杰, 黄泽健, 等. CEUS联合血清3项肿瘤标志物诊断原发性肝癌的价值[J]. 中国超声医学杂志, 2022, 38(10): 1124-1127.

(收稿日期: 2024-09-25)

(校对编辑: 姚丽娜)