

高分辨率超声及弹性成像在评价普萘洛尔治疗婴幼儿特殊部位血管瘤疗效中的价值

刘浩, 朱善良, 陈俊, 张倩, 叶新华

【摘要】 目的:探讨高分辨率超声及弹性成像在评价普萘洛尔治疗婴幼儿特殊部位血管瘤疗效中的临床应用价值。**方法:**50例婴幼儿特殊部位血管瘤患儿口服普萘洛尔进行治疗,分别于治疗前、治疗后1个月、3个月和6个月进行超声检查,采用相关指标监测瘤体的动态变化,监测项目包括二维灰阶超声测量血管瘤纵径、横径及深度;彩色多普勒测量血管瘤内较大血管以及周围正常血管(颈总动脉)的直径及收缩期动脉峰值血流速度(PASV)、阻力指数(RI);弹性成像分析血管瘤瘤体的弹性分级及应变率比值。采用配对t检验进行治疗前、后相关指标的比较。**结果:**50例患儿中,37例治愈,12例明显好转,1例复发。治疗后瘤体纵径、横径、深度及体积分别较治疗前缩小58%、60%、69%及93%;治疗后瘤体血管直径、PASV及RI较治疗前分别减小64%、74%和增高43%;治疗中瘤体弹性应变率较治疗前减小35%,治疗前与治疗后瘤体弹性分级及应变率差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论:**普萘洛尔治疗婴幼儿特殊部位血管瘤有效,而对周围正常血管无明显影响,高分辨率超声及弹性成像技术作为无创性检查可以较好地评价普萘洛尔治疗血管瘤的效果进行随访评估,值得临床推广应用。

【关键词】 超声检查; 弹性成像技术; 血管瘤; 普萘洛尔

【中图分类号】 R732.2; R445.1 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1000-0313(2018)05-0515-05

DOI:10.13609/j.cnki.1000-0313.2018.05.016

Value of high resolution ultrasound and ultrasound elastography in the evaluation of therapeutic effect of propranolol in infantile hemangioma of special location LIU Hao, ZHU Shan-liang, CHEN Jun, et al.

Department of Ultrasound, Nanjing Children's Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210008, China

【Abstract】 Objective: To investigate the clinical value of high resolution ultrasound (HRUS) in combination with ultrasound elastography (UE) in the evaluation of therapeutic effects of propranolol in infantile hemangioma of special location. **Methods:** 50 infants presented with infantile hemangiomas in special location were treated with propranolol. Ultrasonography was performed before and 1m, 3m, and 6m after treatment. Dynamic changes of tumor were monitored. Parameters included length, width and depth of hemangioma, which were measured by 2D gray scale US. Diameter of the big vessel within tumor, adjacent normal blood vessel (common carotid artery), peak arterial systolic flow velocity (PASV) resistant index (RI) were measured by color Doppler UL. Elastic grading and strain ratio were analyzed by UE. Paired test was used to compare the parameters before and after treatment. **Results:** Of the 50 infants, 37 were cured, 12 showed obvious improvement, and only one had tumor relapsed. After treatment, the length, width, depth and volume of tumor decreased by 58%, 60%, 69% and 93% respectively; the diameter of tumor vessel, PASV decreased by 64% and 74% respectively; RI increased by 43%; the elasticity strain ratio decreased by an average of 35%. The elasticity grading, strain ratio showed no significant difference before and after treatment ($P>0.05$). **Conclusions:** Propranolol showed effective in the treatment of infantile hemangioma in special location. No marked impact could be revealed in adjacent normal blood vessels. HRUS and UE is a non-invasive technique,

作者单位: 210008 南京, 南京医科大学附属儿童医院超声诊断科(刘浩、朱善良、陈俊、张倩); 210029 南京, 南京医科大学第一附属医院超声诊断科(叶新华)

作者简介: 刘浩(1986—), 男, 江苏仪征人, 住院医师, 主要从事儿童各系统疾病的超声诊断工作。

通讯作者: 叶新华, E-mail: yexh-0125@163.com

基金项目: 南京医科大学科技面上项目(2014NJMU161)

which is helpful in the follow-up evaluation for infantile hemangioma in special location treated by Propranolol and is worth promoting clinically.

【Key words】 Ultrasonography; Elasticity imaging techniques; Hemangioma; Propranolol

婴儿型血管瘤(infantile hemangiomas, IHs)是婴幼儿较常见的以血管内皮细胞增殖为主要病理变化的良性肿瘤,发病率为1.1%~2.5%,男女发病比率约为1:3~1:5。大多数IHs随着年龄增长可自行消退,但当IHs生长于重要的器官组织引起压迫、侵犯及生长于颜面部影响外观时需要积极干预治疗,以减轻并发症或瘤体增大带来的外观改变对患儿及家长生理、心理带来的困扰。IHs的治疗方法包括激光、冷冻、手术、药物等,但特殊部位(眶周、腮腺、鼻唇部、颜面部、乳腺区等)的IHs由于各种外科手术风险较大且不易彻底切除病灶,所以一般不采用,近期有文献报道普萘洛尔治疗IHs效果良好,但缺乏临床指标对治疗做出评估。本研究利用高分辨率超声及超声弹性成像对接普萘洛尔治疗后的血管瘤瘤体进行客观量化评估,旨在探讨利用浅表超声对普萘洛尔治疗后血管瘤进行随访观察的可行性。

材料与方 法

1. 病例资料

搜集我院2015年7月—2016年7月经临床诊断为特殊部位IHs的患儿50例,其中单发37例,多发13例,男17例,女33例,年龄1个月~12个月,平均年龄3.5个月。病例排除标准:①心血管疾病;②反复咳嗽或哮喘家族史;③肺炎及支气管炎;④低体重儿。

本研究采用自身对照,瘤体治疗后与治疗前进行对比,选取患儿的颈部血管与瘤体内血管进行对比分析。患儿均为住院治疗,服药后观察1周,无不良反应则出院带药,门诊复查,复查时间为服药后1个月、3个月及6个月。普萘洛尔用量:根据患儿体重,起始小剂量给药(0.5~2.0 mg/kg,体重≤2.5 kg者0.5~1.0 mg/kg,体重>2.5 kg者1.0~2.0 mg/kg),3次/日,均为餐后0.5 h服药,服药后1、2、3和6 h测心率,3、6 d后测空腹血糖,住院期间观察有无腹泻及睡眠改变。所有患儿接受规范化治疗前后均行高分辨率超声及超声弹性成像检查。

2. 检查方法

超声检查采用 Philips iu22 超声诊断仪, L12-5 MHz 线阵探头, 配备实时组织弹性成像技术, 机器内置实时组织弹性成像分析软件。采用软组织肌肉成像模式, 低通滤波, PRF1000 Hz。

检查前患儿均给予本院自制的水合氯醛镇静, 用量 1 mL/kg。待患儿充分镇静后取仰卧位进行检查,

充分暴露病灶及颈部, 选择最清晰的切面, 同时尽量显示完整病灶及周围正常组织。首先进行常规二维成像, 然后应用彩色多普勒观察瘤体内及周边正常血管的血流情况, 调整 PW 声束与血流方向夹角 < 60°, 测量血流频谱; 最后切换至 ELASTO 模式, 手持探头在瘤体部位做轻微振动, 以显示屏右侧压力条显示绿色为宜, 持续 3~4 s 取图。采用双幅实时显示, 获得图像后对病灶进行弹性分级及应变率计算。

3. 图像分析

二维灰阶图像测量瘤体的纵径、横径及深度, 体积 (mm³) = 纵径 (mm) × 横径 (mm) × 深度 × π/6^[1]; 采用彩色多普勒超声测量瘤体内较粗的血管直径 (由于血管较细无法分清血管壁层次, 因此本研究采用测量血管两外层间的距离来代表血管内径)、收缩期动脉峰值血流速度 (peak arterial systolic flow velocity, PASV) 及阻力指数 (resistive index, RI), 所有数据均为选取瘤体内感兴趣区 (region of interest, ROI) 内径较大的三根血管所测量项目的平均值, 以确保治疗后复查时所选取血管的可重复性; 选取颈总动脉进行对比分析, 分别测量治疗前后血管内径、PASV 及 RI; 采用 4 分法^[2]对瘤体进行弹性评分, 根据病灶区显示不同颜色 (不同硬度) 将弹性图像评为 0~4 分: 0 分, 病灶区绿红蓝相间或绿红相间; 1 分, 病灶区绿色均匀覆盖; 2 分, 病灶区蓝绿相间, 以绿色为主; 3 分, 病灶区蓝绿相间, 以蓝色为主; 4 分, 病灶区完全覆盖蓝色。病灶内 50% 以上显示为蓝色, 定义为以蓝色为主; 50% 以上显示为绿色, 定义为以绿色为主。应变率比值在勾勒出 ROI 后自动复制同等大小的 ROI, 移至同一深度周围正常组织后由机器自带软件分析后直接显示。

4. 统计学处理

采用 SPSS 17.0 软件进行统计学分析。计量资料以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 各组数据间的比较采用配对 *t* 检验, 以 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

结 果

1. 高分辨率超声检查结果

治疗前大部分瘤体表现为低回声, 治疗后瘤体回声逐渐增强, 治疗 3 个月及 6 个月后复查瘤体回声无明显变化 (图 1); 瘤体纵径 ($t=21.77, P<0.05$)、横径 ($t=25.87, P<0.05$) 及深度 ($t=25.07, P<0.05$) 治疗后较治疗前明显减小, 其中以体积减小最为明显 ($t=9.82, P<0.05$); 瘤体内较大血管直径治疗后较

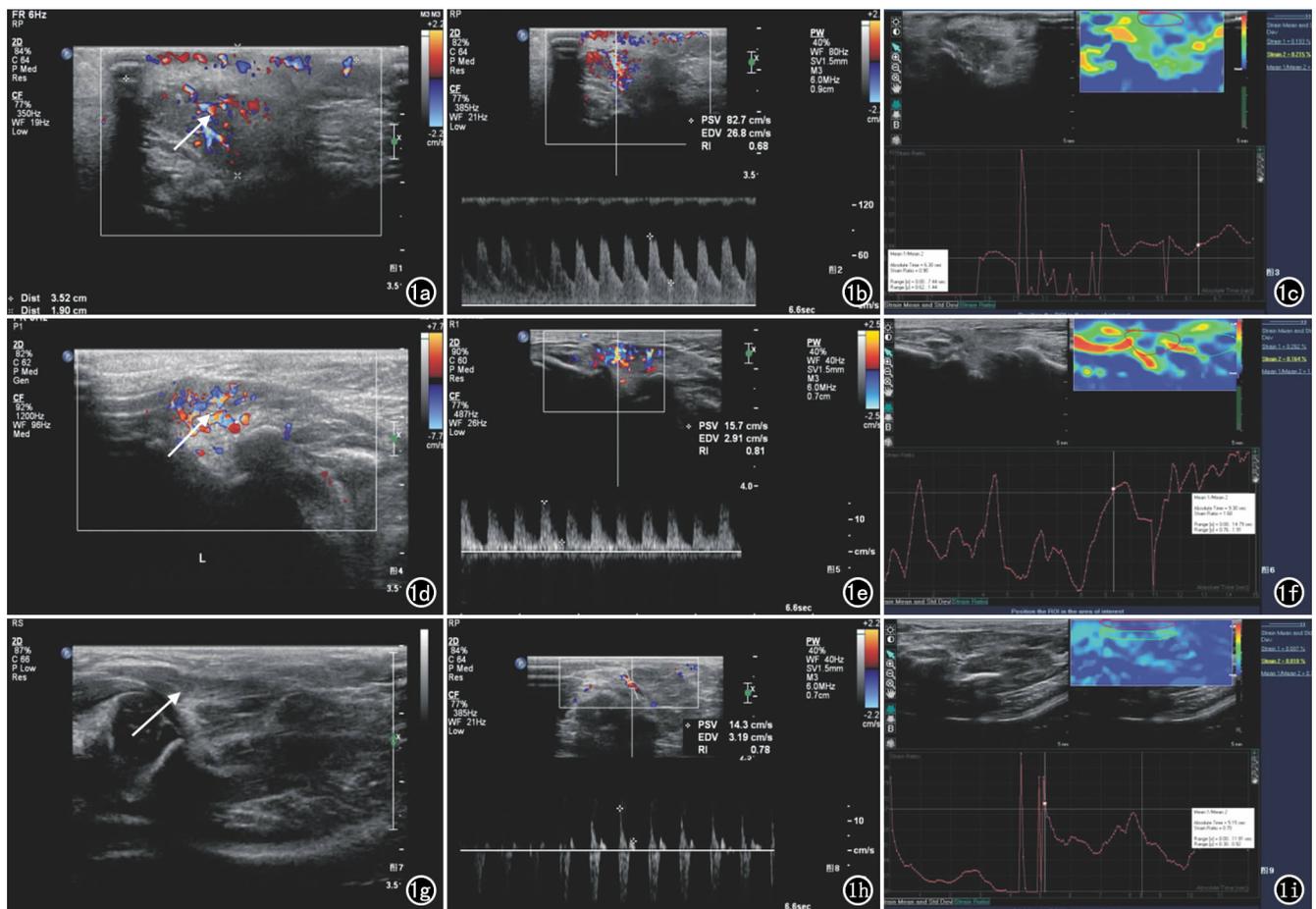


图1 患儿,女,年龄2个月。a) 彩色多普勒图像示腮腺区血管瘤(箭),瘤体呈细网格状低回声,超声初诊时瘤体纵径35 mm,横径23 mm,深度19 mm,瘤体血流显示丰富;b) 频谱多普勒选取血管瘤ROI内较粗血管进行测量,PASV为82.7 cm/s,RI为0.68;c) ROI弹性图像显示病灶区蓝绿相间,以蓝色为主,弹性评分为3分,应变率比值为3.09;d) 治疗3个月后彩色多普勒图像示瘤体回声增强(箭),瘤体纵径21 mm,横径11 mm,深度8 mm,瘤体血流显示稍丰富;e) 治疗3个月后,频谱多普勒选取血管瘤ROI内较粗血管进行测量,PASV为15.7 cm/s,RI为0.81;f) 治疗3个月后,ROI弹性图像显示病灶区蓝绿相间,以绿色为主,弹性评分为2分,应变率比值为1.60;g) 治疗6个月后,彩色多普勒图像示瘤体呈强回声(箭),瘤体纵径14 mm,横径8 mm,深度4 mm,瘤体几乎无血流显示;h) 治疗6个月后,频谱多普勒选取血管瘤ROI内血管进行测量,PASV为14.3 cm/s,RI为0.78;i) 治疗6个月后,ROI弹性图像显示病灶区几乎全部被蓝色覆盖,弹性评分为4分,应变率比值为3.21。

治疗前减小($t=42.0, P<0.05$),较大血管的PASV降低($t=47.18, P<0.05$),RI增高($t=24.76, P<0.05$);而选作自身对照的颈部大血管直径($t=0.53, P>0.05$)、PASV($t=0.60, P>0.05$)及RI($t=1.83, P>0.05$)治疗后与治疗前比较,差异均无统计学意义(表1)。

2. 超声弹性成像检查结果

治疗前及治疗后(6个月后复查)瘤体弹性评分多为2~3分,治疗中(治疗后1个月及3个月复查)瘤体弹性评分多为0~2分,弹性应变率治疗中较治疗前减小($t=19.46, P<0.05$),治疗后与治疗前比较差异无统计学意义($t=0.38, P>0.05$,表2),进一步说明普

萘洛尔治疗可使血管瘤瘤体软化,而退化期瘤体硬度增加,整个随访监测过程中瘤体的硬度呈动态变化。

讨论

1. IHs的病因及治疗现状

IHs属于良性肿瘤,是由于促血管因子和抗血管因子失衡产生的,低氧血症可导致血管内皮生长因子的表达增加^[3],因此围产期缺氧被认为是IHs的重要病因^[4]。目前国外有文献报道大多数IHs应置之不理,采用“良性忽略”的治疗策略,肿瘤生长经历增生期、稳定期及消退期后可自然治愈,但是到目前为止还没有一种检查方法或某种特征性表现能够预测IHs

表1 血管瘤治疗前、后高分辨率超声相关参数测量结果

超声参数	治疗前	治疗后1月	治疗后3个月	治疗后6个月
横径(mm)	14.84±3.12	12.08±2.64	8.5±2.21	5.88±2.04
长径(mm)	23.52±5.39	20.34±4.65	13.52±2.75	9.92±3.12
深度(mm)	11.76±2.34	9.44±1.85	6.66±1.48	3.7±1.52
体积(mm ³)	2392±1665	1339±899	443±305	157±302
PASV(cm/s)	78.37±9.00	46.13±7.84	22.78±4.16	20.08±5.14
RI	0.51±0.06	0.58±0.06	0.66±0.04	0.73±0.04
瘤体内血管直径(mm)	1.68±0.25	1.44±0.23	0.91±0.14	0.6±0.13
颈总动脉内径(mm)	3.69±0.42	3.59±0.36	3.67±0.34	3.86±0.31
颈总动脉 PASV(cm/s)	106.9±10.86	111.3±9.41	111.2±9.55	110.4±8.13
颈总动脉 RI	0.741±0.028	0.736±0.023	0.733±0.016	0.732±0.024

表2 血管瘤治疗前、后弹性成像相关参数测量结果

弹性参数	治疗前	治疗后1个月	治疗后3个月	治疗后6个月
弹性评分(分)	2.82±0.56	1.22±0.46	1.28±0.45	2.96±0.57
应变率比值	3.15±0.62	1.71±0.41	1.73±0.39	2.99±0.50

瘤体的消退速度及完全消退时间^[5],加之若 IHs 生长于重要器官组织或颜面部影响外观时,则需要积极的干预治疗以减少 IHs 并发症及对患儿及家长心理带来的困扰。自 2008 年 Léauté-Labrèze 等^[6]偶然发现普萘洛尔对 IHs 有治疗作用后,后续相关报道其治愈率高,复发率低^[7]。

2. 普萘洛尔治疗血管瘤的机制

目前为止血管瘤的诊断主要依靠临床判断,缺乏客观的影像学依据。彩色多普勒超声对血管瘤的诊断具有极为重要的价值,近年来随着高频超声的发展,高频探头应用于小器官的诊断价值明显提高,据文献报道,超声诊断软组织血管瘤的检出率达 100%^[8],准确率为 90.5%^[9],具有比数字减影血管造影、MRI、MSCT 血管造影等更廉价、简便、重复性好等特点。本研究利用高分辨率超声和超声弹性成像,同时结合普萘洛尔作为 β 受体抑制剂的作用机制,深入研究普萘洛尔治疗婴幼儿血管瘤时其瘤体及周围正常大血管的变化。普萘洛尔作为 β 受体抑制剂作用于血管瘤的机制大致如下:①收缩血管的作用。普萘洛尔可抑制儿茶酚胺诱导的血管舒张,产生血管收缩, IHs 内毛细血管及瘤体内较粗的血管收缩导致瘤体血供减少,这种现象可以很好地解释血管瘤颜色由初期的鲜红色逐渐变暗至变淡、消退,超声检查表现为瘤体内血管直径的减小,血管收缩导致血流由增殖期的高速低阻变为消退期的低速高阻,具体血流动力学参数表现为 PASV 的下降及 RI 的上升^[10,11],本研究结果显示治疗后瘤体内血管直径较治疗前缩小 64%,PASV 减小 74%,RI 增加 43%;②抑制血管生成。有文献报道,普萘洛尔作为 β 受体抑制剂可导致血管内皮因子表达下降,抑制血管生成,促进 IHs 由增殖期向稳定期转变,加上收缩血管的作用,导致瘤体萎缩变小,超声表现为瘤体各径线的缩小,瘤体不再增生变大,本研究结

果显示治疗后瘤体长径、横径及深度分别较治疗前减小 58%、60%及 69%;③诱导血管内皮细胞凋亡。普萘洛尔能够脱离 β 受体激动剂引起的细胞凋亡的抑制,导致凋亡增加^[7],增殖期 IHs 表现为低凋亡率,消退期表现为高凋亡率,这个能够解释普萘洛尔治疗后瘤体的硬度变软及体积缩小。

3. 超声弹性成像在 IHs 分期中的应用价值

IHs 处在不同的分期时其治疗方案是不同的,因此 IHs 的分期在指导普萘洛尔的治疗方案的制定中尤为重要。目前除了通过瘤体的回声及其大小的变化对分期作出大概的主观判断外,缺乏客观的数据支持,本研究通过弹性成像进一步探讨其在 IHs 分期中的应用价值。弹性成像原理是利用外力作用后瘤体产生形变,外力撤销后瘤体恢复原来的状态时产生的变化利用超声原理客观反映瘤体的软硬度,瘤体较硬时产生的形变小,瘤体较软时产生的形变大^[12]。增殖期时虽然瘤体内组织大部分为肥大细胞等疏松组织,但瘤体弹性分级并不低,表现为硬度较高,分析原因可能是由于瘤体的血管密度及血管张力较大,导致瘤体弹性分级较高;当瘤体从增殖期向消退期转变时,血管张力及血管密度逐渐减低,内皮细胞凋亡率逐渐增加,而瘤体内组织大部分仍较疏松,因此瘤体逐渐变软,弹性分级降低;而进入消退期后随着瘤体内疏松组织成分逐渐被纤维组织及脂肪组织取代,瘤体最终缩小变硬甚至几乎消失,这种变化在弹性成像中表现为瘤体的变硬,分级的增高, IHs 不同分期的动态变化过程,弹性成像通过瘤体硬度的变化以及瘤体在高频超声中回声强弱的变化可指导 IHs 的分期,从而更好地指导治疗及随访复查。一般而言,若 IHs 患者不做任何治疗,理论上在 8 月龄后开始进入消退期,而本研究组中患儿开始治疗的月龄大部分集中在 3 个月以内,使用普萘洛尔治疗后复查超声,于治疗后 3 个月开始逐渐进

入消退期,超声表现为治疗3个月后瘤体回声变强、体积缩小、血流由高速低阻变成低速高阻,弹性分级及应变率比值的动态变化等客观证据证实普萘洛尔加速了IHs由增殖期向消退期的转变。

4. 自身大血管对照研究

本组自身对照研究中周围大血管(颈动脉)的平均变化率 $<15\%$,可以认为这种变化是正常生理顺应性的一部分,有研究表明这种变化是对内源性及环境刺激的反应^[13],表明使用普萘洛尔时外周血管的变化无明显统计学意义。家长在患儿服药后对心率、血压、血糖、睡眠及腹泻情况的观测说明了普萘洛尔基本无副作用,可认为用药安全。

普萘洛尔对特殊部位血管瘤的治疗有效率达98%,很好地解决了特殊部位血管瘤外科治疗困难的难题,根据其作用原理及超声的无创、便捷及经济等特点对其进行治疗后随访监测,检测数据可以很好地反映瘤体的动态变化,从而进一步证实普萘洛尔的治疗效果。

参考文献:

- [1] Kutz AM, Aranibar L, Lobos N, et al. Color Doppler ultrasound follow-up of infantile hemangiomas and peripheral vascularity in patients treated with propranolol[J]. *Pediatr Dermatol*, 2015, 32(4):468-475.
- [2] 智慧,杨海云,文艳玲,等. 超声弹性成像半定量测量乳腺实性病灶硬度的方法学探讨[J]. *中国临床实用医学*, 2008, 2(8):6-7.
- [3] Kleinman ME, Greives MR, Churgin SS, et al. Hypoxia-induced mediators of stem/progenitor cell trafficking are increased in children with hemangioma[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2007,

27(12):2664-2670.

- [4] Colonna V, Resta L, Napoli A, et al. Placental hypoxia and neonatal haemangioma: clinical and histological observations[J]. *Br J Dermatol*, 2010, 162(1):208-209.
- [5] MacFie CC, Jeffery SL. Diagnosis of vascular skin lesions in children: an audit and review[J]. *Pediatr Dermatol*, 2008, 25(1):7-12.
- [6] Léauté-Labrèze C, Dumas de la Roque E, Hubiche T, et al. Propranolol for severe hemangiomas of infancy[J]. *N Engl J Med*, 2008, 358(24):2649-2651.
- [7] Storch CH, Hoeger PH. Propranolol for infantile haemangiomas: insights into the molecular mechanisms of action[J]. *Br J Dermatol*, 2010, 163(2):269-274.
- [8] 杨金权, 冷应书. 彩色多普勒超声在周围浅表血管瘤诊断中的应用[J]. *医学影像学杂志*, 2013, 23(11):1859-1861.
- [9] 方北, 何昌颖, 李开林, 等. 高频超声及彩色多普勒显像诊断软组织血管瘤的应用价值[J]. *医学临床研究*, 2013, 30(5):869-871.
- [10] Bingham MM, Saltzman B, Vo NJ, et al. Propranolol reduces infantile hemangioma volume and vessel density[J]. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2012, 147(2):338-344.
- [11] Talaat AA, Elbasiouny MS, Elgendy DS, et al. Propranolol treatment of infantile hemangioma: clinical and radiologic evaluations[J]. *J Pediatr Surg*, 2012, 47(4):707-714.
- [12] 甘曼, 位红芹, 柳建华. 常规超声及超声弹性成像对乳腺肿块的定性诊断价值[J]. *放射学实践*, 2015, 30(3):286-289.
- [13] Kutz AM, Aranibar L, Lobos N, et al. Color Doppler ultrasound follow-up of infantile hemangiomas and peripheral vascularity in patients treated with propranolol[J]. *Pediatr Dermatol*, 2015, 32(4):468-475.

(收稿日期:2017-02-14 修回日期:2017-05-17)