

❖ 综述

Research advances of molecular probes for early diagnosis of liver fibrosis

WANG Lu, XIN Jun*

(Department of Radiology, Shengjing Hospital of China Medical University, Shenyang 110004, China)

[Abstract] Early liver fibrosis is reversible and curable. Therefore, early diagnosis and staging of liver fibrosis are of great clinical significance. Targeting at the abnormal expression molecules in development of liver fibrosis, molecular probes are constructed as precise and non-invasive methods to integrate the information of human physiological and pathological metabolism, which is beneficial to early and specific diagnosis of fibrosis. The advances in molecular probes for early diagnosis and staging of liver fibrosis were reviewed in this article.

[Keywords] liver cirrhosis; diagnostic imaging; molecular imaging; molecular probe techniques

DOI:10.13929/j.issn.1003-3289.2020.09.030

分子影像探针早期诊断肝纤维化研究进展

王璐, 辛军*

(中国医科大学附属盛京医院放射科, 辽宁 沈阳 110004)

[摘要] 肝纤维化早期具有可逆性及可治愈性, 早期诊断肝纤维化及判断其程度具有重要意义。针对肝纤维化发生发展中异常表达分子构建的靶向探针能精准、无创地整合人体生理、病理代谢分子信息, 有利于早期及特异性诊断纤维化。本文针对分子探针早期诊断肝纤维化研究进展进行综述。

[关键词] 肝硬化; 诊断显像; 分子成像; 分子探针技术

[中图分类号] R575.2; R445 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1003-3289(2020)09-1400-05

肝纤维化是慢性肝病发展为肝硬化的必经过程^[1], 其发生发展与肝星形细胞激活及细胞外基质合成与降解失衡相关。早期肝纤维化具有可逆性及可治愈性^[2], 故早期诊断肝纤维化并判断其程度具有重要意义。穿刺活检为早期诊断肝纤维化的金标准, 但有创, 且无法反映肝脏整体改变。肝脏超声弹性成像及 MR 弹性成像诊断肝纤维化敏感度及特异度均较高^[3], 但均为间接诊断方式, 且易受感染、脂肪变性、胆汁淤积等多种外界因素干扰而影响准确性^[4-6]。目前有机结合 CT、MRI、PET 等多种成像模式, 形成兼具

双模态成像乃至三模态成像已成为医学领域研究前沿, 分子探针作为肝纤维化多模态成像核心技术受到广泛关注。

1 MRI 分子探针

相比传统 MRI, MRI 分子探针以无创、可视化方式反映肝纤维化过程中分子水平改变, 对肝纤维化进行精准定量评价, 有利于早期及特异性诊断肝纤维化。

1.1 EP-3533 作为细胞外基质主要组成部分, I 型胶原蛋白含量与肝纤维化程度呈正相关^[7]。EP-3533 是特异性 I 型胶原蛋白靶向钆基的探针, 由十六氨基

[基金项目] 辽宁省重点研发计划攻关项目(2017225030)、沈阳市科学技术计划项目(18014423)。

[第一作者] 王璐(1994—), 女, 辽宁沈阳人, 在读硕士。研究方向: PET/CT 及 PET/MRI 诊断肝纤维化。E-mail: 1923358741@qq.com

[通信作者] 辛军, 中国医科大学附属盛京医院放射科, 110004。E-mail: xinjun@sj-hospital.org

[收稿日期] 2019-06-18 **[修回日期]** 2020-03-03

酸肽经二硫键与十氨酸环肽结合而成,其中负责同 I 型胶原蛋白特异性结合的部分为十氨酸环肽^[8]。POLASEK 等^[9]利用二乙基亚硝酸胺(diethylnitrosamine, DEN)和 CCl₄ 诱导 2 种肝纤维化模型,行 EP-3533 PET 显像后发现处理组(0.55 ± 0.33)与对照组(0.39 ± 0.04) T1 信号强度差异显著($P < 0.05$);进一步分析 EP-3533 靶向探针的体循环清除率,与正常组或非特异性显像剂 Gd-DTPA 相比,EP-3533 在肝纤维化模型小鼠体内洗出时间显著延长。FUCHS 等^[10]以 CCl₄ 诱导不同阶段肝纤维化模型,以肝脏与相邻骨肌对比度噪声比(ΔCNR)为量化指标,与肝组织活检 Ishak 评分及羟脯氨酸含量进行分级比较,结果显示 ΔCNR 与 Ishak 分期及羟脯氨酸具有良好相关性($r=0.83$ 、 $r=0.89$),证实 EP-3533 分子成像有助于评估肝纤维化分期。

1.2 CM-101 CM-101 与 EP-3533 的胶原蛋白靶向结合机制相同,差异主要在于螯合剂,前者使用较稳定的环形钆螯合剂 Gd-DOTA,后者使用的线性钆螯合剂 Gd-DTPA 稳定性不高,易在肾脏、骨组织滞留,对肾功能不全患者潜在风险较高,致其临床应用受限。相比而言,CM-101 药代动力学更加稳定,其血液半衰期 $[(6.8 \pm 2.4) \text{ min}]$ 较 EP-3533 血液半衰期 $[(19 \pm 2) \text{ min}]$ 短,骨组织吸收沉积量较 EP-3533 低^[11]。肝纤维化进展中,CM-101 对 I 型胶原蛋白含量变化较敏感,其 ΔCNR 值与羟脯氨酸水平及 Ishak 评分呈高度正相关。FARRAR 等^[11]通过 ROC 曲线测定 CM-101 注射后最佳显像时间为 10~15 min,意味着单次检查即可同时完成 MR 基线扫描及强化扫描,初步解决了 MRI 分子成像的难题之一,即靶向药物分布及血浆清除时间较长,使基线扫描与强化扫描不得不分割开来,导致患者依从性及扫描单位漂移等问题。CM-101 用于诊断、评估肝纤维化优势明显,临床应用前景十分可观。

1.3 RGD-USPIO 肝星状细胞(hepatic stellate cell, HSC)是细胞外基质的主要来源^[12]。整合素 $\alpha_v\beta_3$ 于活化 HSC(aHSC)上表达,调控其凋亡和增殖^[13-14]。人工合成的 RGD 三肽序列(精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸)可与整合素 $\alpha_v\beta_3$ 靶向结合。ZHANG 等^[8]基于此受体-配体识别系统,以超小顺磁性氧化铁纳米颗粒修饰 RGD 序列(RGD-USPIO)合成分子探针作为 MR T2 对比剂,探索注射对比剂前后 MRI 数据与大鼠肝脏病理结果之间的相关性,发现 RGD-USPIO 在纤维化肝组织中与 aHSC 结合,使肝组织 MRI T2 信号强

度发生改变,以 T2 弛豫率变化($\Delta R2^*$)作为信号强度量化指标,其在不同肝纤维化分期之间差异具有统计学意义,证实 RGD-USPIO 可用于肝纤维化分期。但肝纤维化常与肝脏炎性反应伴行,导致肝实质中较多的巨噬细胞浸润,RGD-USPIO 被 aHSC 吞噬的同时也有机会被巨噬细胞非特异性吞噬,可能干扰成像结果。另外,整合素 $\alpha_v\beta_3$ 在肿瘤新生血管中也有所表达,部分原发性肝癌与进展期肝纤维化关系密切,故对该显像剂诊断肝纤维化的特异性仍需进一步评估。

2 PET/SPECT 分子探针

核医学成像可自分子水平获取探针同靶点结合后的代谢变化等信息,成为肝纤维化诊断及预后评价的重要工具;特异性分子探针作为该技术的核心受到广泛关注。

2.1 ¹⁸F-FPP-RGD₂ 以放射性标记环状 RGD 肽(cRGD)对 $\alpha_v\beta_3$ 进行成像已得到广泛认可,并正在向临床应用转化^[15-18]。LI 等^[15]利用放射性核素^{99m}Tc 标记 cRGD 观察小鼠模型生物学分布及活体 SPECT 显像,以肝脏摄取量/心脏摄取量作为参数定量评估肝纤维化程度,由于该探针主要通过肾脏及肝胆途径排泄,尤其右肾与肝脏在成像层面中存在部分重叠,使肾内浓聚放射性药物易干扰肝脏显像。相比 SPECT 成像,PET 成像的灵敏度、分辨率更高。ROKUGAWA 等^[16]以 RDG 小分子量三肽作为靶向分子,以 F-4-硝基苯基-2-氟代(¹⁸F-FPP-RGD₂)作为显像组件构建整合素 $\alpha_v\beta_3$ 特异性分子探针,以第 80~90 min 肝脏摄取值($\text{SUV}_{80 \sim 90 \text{ min}}$)作为肝脏摄取¹⁸F-FPP-RGD₂ 半定量评价指标,发现肝脏¹⁸F-FPP-RGD₂ 摄取值与胶原蛋白比例面积成正相关,与 α_v 蛋白和 β_3 蛋白表达量的相关性良好,尤以 β_3 蛋白为著($r_{\alpha_v}=0.593$, $r_{\beta_3}=0.835$),证实以 RGD 分子探针诊断肝纤维化有一定可行性。

2.2 ¹⁸F-BCPP-BF 非酒精性脂肪性肝病(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)现已成为经济发达地区慢性肝病主要病因之一,目前其发病机制尚不清楚,但已知线粒体损伤是 NAFLD 从单纯性脂肪肝向肝炎甚至肝纤维化发展的重要分子机制^[19]。

HARADA 等^[20]设计并合成对线粒体复合物(MC-1)具有高亲和力的新型探针,即¹⁸F-BCPP-BF。SAKAI 等^[21]利用¹⁸F-BCPP-BF 显像首次实现肝脏组织从脂肪变性到肝脏脂肪变性伴炎症性病变(nonalcoholic steatohepatitis, NASH)过程中线粒体功能减退的可视化,以平均标准摄取值(mean standardized uptake value, SUV_{mean})作为观测指标,

量化胆碱缺乏性左旋氨基酸高脂饮食 (choline deficient L-amino acid high-fat diet, CDAHFD) 诱导的 NAFLD 小鼠与健康小鼠 PET 显像差异, 发现经 CDAHFD 处理 1 周后肝组织对 ^{18}F -BCPP-BF 的摄取量下降到对照组摄取量的 70%, 6~12 周后处理组摄取量基本稳定在对照组摄取量的 50%; ^{18}F -BCPP-BF 在 NAFLD 模型小鼠肝脏内 SUV_{mean} 下降程度与 NAFLD 评分呈正相关 ($R^2 = 0.6747$), 提示 ^{18}F -BCPP-BF PET 成像有望用于早期诊断 NAFLD、疾病分期及进展随访。

2.3 ^{18}F -FEDAC 线粒体外膜 18 kDa 转运蛋白 (transport protein, TSPO) 是多种炎症疾病标志物^[22]。作为 TSPO 的靶向分子探针, ^{18}F -FEDAC 在肺炎、酒精性脂肪肝等疾病中的应用研究业已开展^[23-25]。HATORI 等^[26]证实 TSPO 在 aHSC 及巨噬细胞中均有表达, 该研究结合 PET 扫描、免疫组织化学染色及离体放射自显影技术, 追踪肝纤维化进程中 ^{18}F -FEDAC 的放射性分布与 TSPO 荧光分布范围的关系, 发现 ^{18}F -FEDAC 摄取值与肝脏损伤程度呈正比。另一方面, 肝纤维化常在肝炎基础上发生, 炎症细胞表面 TSPO 高表达, 仅以 PET 显像难以区分放射性信号来源, 用于临床诊断肝纤维化受限。

3 双模态分子成像

多模态成像集解剖显像、分子代谢及功能信息于一身, 实现各成像技术的优势互补, 将影像学诊断提高到细胞特异表达的分子水平, 有望为诊断、治疗肝纤维化及预后随访提供新策略。

3.1 PET/CT PET/CT 是临床医学影像学中较为成熟的分子影像技术。NAMAVARI 等^[27]以 ^{18}F -FDG 作为辅基, 利用开环 ^{18}F -FDG 上的醛基与氨基基化多肽分子偶联, 实现一步反应合成 ^{18}F -FDG-RGD, 该探针诊断肝纤维化特异性高, 同时可评估肝纤维化进程^[18]。 ^{13}N - $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ PET/CT 通过评估肝组织细胞的血流扩散、灌注以及细胞膜水通道蛋白转运的动态分布, 可特异性反映肝脏生理、病理状态, 但仅以 ^{13}N - $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ PET/CT 显像的 SUV 无法实现肝纤维化精准分期^[28]。水通道蛋白 (aquaporin, AQP) 是介导水分子的跨膜转运的通道蛋白, 其中 AQP_1 主要表达于血管内皮细胞, 参与肝纤维化新生血管形成, 随着肝纤维化程度加重, 其表达量增加。作为 AQP_1 的分子探针, ^{11}C -AQP 在纤维化模型鼠与健康对照组鼠肝内浓聚差异显著, 但不同肝纤维化分期组间摄取值差异无统计学意义^[29-30]。PET/CT 作为多模态成像

的代表, 利用医学图像融合技术对病灶信息进行充分处理, 可为诊断疾病提供更有力的证据。

3.2 PET/MRI 相比 PET/CT, PET/MRI 的辐射剂量大大降低, 且可多序列、多角度对肝脏及其深部组织进行定量分析及精准定位, 在肝脏肿瘤诊断、治疗及预后方面取得进展, 但针对肝纤维化的研究尚未广泛开展。PET/MRI 对诊断肝脏恶性肿瘤及评估肿瘤转移的准确率及敏感度均高于 PET/CT^[31], 结合 DWI 序列成像能够获取更多信息, KONG 等^[32]发现 PET/MRI 的 SUV_{mean} 与表观扩散系数 (apparent diffusion coefficient, ADC) 呈负相关; STEIN 等^[33]发现峰值标准摄取值 (peak standardized uptake value, SUV_{peak}) 与 ADC 的变异系数 (ADC_{CV}) 呈负相关; 二者结合能更深入了解肿瘤的异质性。目前 PET/MRI 研究尚处于初级阶段, 显像剂多以 ^{18}F -FDG 为主, 研发双功能、高靶向性分子探针必将成为未来显像剂发展方向。

4 小结与展望

探索肝纤维化中心环节的生物分子, 设计、合成及修饰相应的分子探针是目前研究的主要方向。目前肝纤维化分子探针的靶点主要聚焦于活化 HSC 上的整合素 $\alpha_v\beta_3$ 、I 型胶原蛋白等细胞外基质及肝细胞内水通道蛋白、线粒体等。相比细胞内靶点, $\alpha_v\beta_3$ 、I 型胶原蛋白位于细胞外基质, 该靶点的分子探针 RGD-USPIO、 ^{18}F -FPP-RGD₂ 及 EP-3533、CM101 更易进入靶分子分布空间, 更便于识别靶点并与之结合, 在早期诊断肝纤维化方面较其他类型探针更具优势。

目前对于肝纤维化分子探针研发、新探针使用剂量及安全性等诸多问题仍需更多探索, 未来十年将有更多适用于肝纤维化成像的探针陆续面世。分子探针技术的不断成熟将推进双模态乃至多模态影像技术在肝纤维化的诊断、分级、定量及治疗监测等方面的发展, 有望解决各设备单独成像后图像配准及患者依从性等问题, 为筛查、纵向监测肝纤维化及评估疗效等提供更精准的信息。

[参考文献]

- [1] 汪苍, 张香梅, 王俊萍. 磁共振 T1 mapping、T2 mapping 评估大鼠肝纤维化和脂肪肝变性[J]. 中国医学影像技术, 2020, 36(2): 210-214.
- [2] CARAVAN P, DAS B, DUMAS S, et al. Collagen-targeted MRI contrast agent for molecular imaging of fibrosis[J]. Angewandte Chemie, 2010, 46(43): 8171-8173.
- [3] DYVORNE H A, JAJAMOVICH G H, BANE O, et al.

- Prospective comparison of magnetic resonance imaging to transient elastography and serum markers for liver fibrosis detection[J]. *Liver Int*, 2016, 36(5):659-666.
- [4] COSTA-SILVA L, FEROLLA S M, LIMA A S, et al. MR elastography is effective for the non-invasive evaluation of fibrosis and necroinflammatory activity in patients with nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Eur J Radiol*, 2018, 98:82-89.
- [5] YIN M, GLASER K J, TALWALKAR J A, et al. Hepatic MR elastography: Clinical performance in a series of 1377 consecutive examinations[J]. *Radiology*, 2016, 278(1):114-124.
- [6] ZHANG G L, ZHAO Q Y, LIN C S, et al. Transient elastography and ultrasonography: Optimal evaluation of liver fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis b concurrent with nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Biomed Res Int*, 2019, 2019:3951574.
- [7] MAK K M, CHU E, LAU K H, et al. Liver fibrosis in elderly cadavers: Localization of collagen types I, III, and IV, α -smooth muscle actin, and elastic fibers [J]. *Anat Rec (Hoboken)*, 2012, 295(7):1159-1167.
- [8] ZHANG C, LIU H, CUI Y, et al. Molecular magnetic resonance imaging of activated hepatic stellate cells with ultrasmall superparamagnetic iron oxide targeting integrin $\alpha_v\beta_3$ for staging liver fibrosis in rat model[J]. *Int J Nanomedicine*, 2016, 11:1097-1108.
- [9] POLASEK M, FUCHS B C, UPPAL R, et al. Molecular MR imaging of liver fibrosis: A feasibility study using rat and mouse models[J]. *J Hepatol*, 2012, 57(3):549-555.
- [10] FUCHS B C, WANG H, YANG Y, et al. Molecular MRI of collagen to diagnose and stage liver fibrosis [J]. *J Hepatol*, 2013, 59(5):992-998.
- [11] FARRAR C T, GALE E M, KENNAN R, et al. CM-101: Type I collagen-targeted MR imaging probe for detection of liver fibrosis[J]. *Radiology*, 2018, 287(2):581-589.
- [12] IREDALE J P. Hepatic stellate cell behavior during resolution of liver injury[J]. *Semin Liver Dis*, 2001, 21(3):427-436.
- [13] 宋正己, 王吉耀, 涂传涛, 等. 整合素 $\alpha_v\beta_3$ 在肝星状细胞和肝纤维化组织中的表达[J]. *中华消化杂志*, 2008, 28:385-387.
- [14] ZHOU X, MURPHY F R, GEHDU N, et al. Engagement of $\alpha_v\beta_3$ integrin regulates proliferation and apoptosis of hepatic stellate cells [J]. *J Biol Chem*, 2004, 279 (23): 23996-24006.
- [15] LI F, SONG Z, LI Q, et al. Molecular imaging of hepatic stellate cell activity by visualization of hepatic integrin $\alpha_v\beta_3$ expression with SPECT in rat[J]. *Hepatology*, 2011, 54(3): 1020-1030.
- [16] ROKUGAWA T, KONISHI H, ITO M, et al. Evaluation of hepatic integrin $\alpha_v\beta_3$ expression in non-alcoholic steatohepatitis (NASH) model mouse by ^{18}F -FPP-RGD₂ PET [J]. *EJNMMI Research*, 2018, 8(1):40.
- [17] ZHANG X, XIN J, SHI Y, et al. Assessing activation of hepatic stellate cells by $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -3PRGD₂ scintigraphy targeting integrin $\alpha_v\beta_3$: A feasibility study[J]. *Nucl Med Biol*, 2015, 42(3):250-255.
- [18] 辛军, 张新, 曹礼, 等. ^{18}F -FDG-RGD 多肽在肝纤维化诊断中的应用价值[J]. *解剖科学进展*, 2015, 21(3):245-248.
- [19] BELLANTI F, VILLANI R, TAMBORRA R, et al. Synergistic interaction of fatty acids and oxysterols impairs mitochondrial function and limits liver adaptation during nafld progression[J]. *Redox Biol*, 2018, 15:86-96.
- [20] HARADA N, NISHIYAMA S, KANAZAWA M, et al. Development of novel PET probes, ^{18}F -BCPP-EF, ^{18}F -BCPP-BF, and ^{11}C -BCPP-EM for mitochondrial complex 1 imaging in the living brain[J]. *J Labelled Comp Radiopharm*, 2013, 56(11):553-561.
- [21] SAKAI T, OHBA H, NISHIYAMA S, et al. Sensitive and early detection of mitochondrial dysfunction in the liver of NASH model mice by PET imaging with ^{18}F -BCPP-BF [J]. *EJNMMI Res*, 2018, 8(1):61.
- [22] ZHENG J, BOISGARD R, SIQUIER-PERNET K, et al. Differential Expression of the 18 kDa Translocator Protein (TSPO) by Neoplastic and Inflammatory Cells in Mouse Tumors of Breast Cancer[J]. *Mol Pharm*, 2011, 8(3):823-832.
- [23] HATORI A, YUI J, XIE L, et al. Visualization of acute liver damage induced by cycloheximide in rats using PET with ^{18}F -FEDAC, a radiotracer for translocator protein (18 kDa) [J]. *PLoS One*, 2014, 9(1):e86625.
- [24] HATORI A, YUI J, YAMASAKI T, et al. PET imaging of lung inflammation with ^{18}F -FEDAC, a radioligand for translocator protein (18 kDa) [J]. *PLoS One*, 2012, 7(9):e45065.
- [25] XIE L, YUI J, HATORI A, et al. Translocator protein (18 kDa), a potential molecular imaging biomarker for non-invasively distinguishing non-alcoholic fatty liver disease[J]. *J Hepatol*, 2012, 57(5):1076-1082.
- [26] HATORI A, YUI J, XIE L, et al. Utility of translocator protein (18 kDa) as a molecular imaging biomarker to monitor the progression of liver fibrosis[J]. *Sci Rep*, 2015, 5:17327.
- [27] NAMAVARI M, CHENG Z, ZHANG R, et al. A novel method for direct site-specific radiolabeling of peptides using ^{18}F -FDG[J]. *Bioconjug Chem*, 2009, 20(3):432-436.
- [28] 杨帆, 韩婷婷, 李秋菊, 等. 大鼠肝脏纤维化模型 ^{13}N - $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ PET/CT 与多 b 值 DWI 对比研究[J]. *功能与分子医学影像学*, 2014, 3:28-32.
- [29] 韩婷婷, 杜名, 张新, 等. ^{13}N - $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ PET/CT 在大鼠肝纤维化模型成像的定量研究[J]. *中国临床医学影像杂志*, 2014, 25(4):243-247, 255.
- [30] 杜名, 韩婷婷, 张新, 等. ^{11}C -N-甲基乙酰唑胺 PET/CT 评价肝脏纤维化早期诊断的价值[J]. *中国临床医学影像杂志*, 2015, 26(3):183-187.
- [31] BEIDERWELLEN K, GERALDO L, RUHLMANN V, et al. Accuracy of ^{18}F -FDG PET/MRI for the detection of liver metastases[J]. *PLoS One*, 2015, 10(9):e0137285.

- [32] KONG E, CHUN K A, CHO I H. Quantitative assessment of simultaneous F-18 FDG PET/MRI in patients with various types of hepatic tumors: Correlation between glucose metabolism and apparent diffusion coefficient [J]. PLoS One, 2017, 12 (7):e0180184.

- [33] STEIN D, GOLDBERG N, DOMACHEVSKY L, et al. Quantitative biomarkers for liver metastases: Comparison of MRI diffusion-weighted imaging heterogeneity index and fluorine-18-fluoro-deoxyglucose standardised uptake value in hybrid PET/MR[J]. Clin Radiol, 2018, 73(9):832. e817-e832.

High-frequency ultrasound combined with contrast-enhanced ultrasound in diagnosis of pseudoaneurysm with thrombus after tooth extraction: Case report

高频超声联合超声造影诊断拔牙后假性动脉瘤伴血栓 1 例

冷钱英, 贾滢苹, 王占文

(四川大学华西公共卫生学院 四川大学华西第四医院超声科, 四川 成都 610041)

[Keywords] aneurysm, false; tooth extraction; thrombosis; ultrasonography

[关键词] 动脉瘤, 假性; 拔牙; 血栓形成; 超声检查

DOI: 10.13929/j.issn.1003-3289.2020.09.031

[中图分类号] R782.11; R445.1 [文献标识码] B [文章编号] 1003-3289(2020)09-1404-01

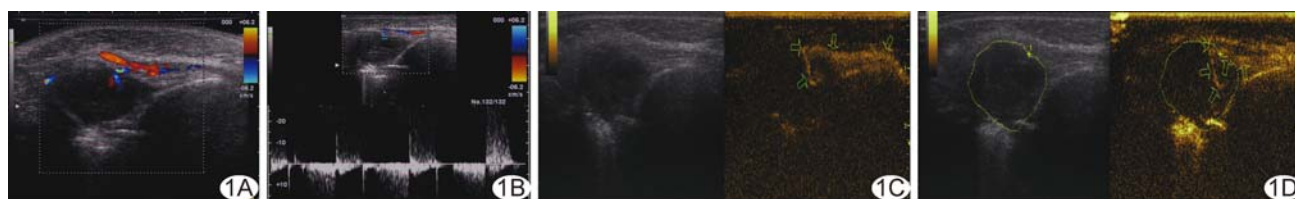


图 1 左侧面动脉假性动脉瘤伴血栓形成 A. CDFI; B. 脉冲多普勒图像; C. 超声造影示团块与左侧面动脉显影一致; D. 超声造影示血栓形成

患者女, 25 岁, 因“口腔内反复自发性出血 2 周”就诊; 2 周前于外院接受左下颌阻生智齿拔除术。查体: 左颊表面皮肤红肿, 于局部口腔黏膜触及 2.5 cm×1.0 cm 肿物, 边界清楚, 质地较软, 无压痛。实验室检查未见异常。口腔全景片: 左下第二磨牙远中牙槽骨内无残余牙根。高频超声: 左颊部黏膜下 2.1 cm×1.0 cm×2.0 cm 低回声团, 形态规则, 边界清晰, 内见小片状较均匀无回声区; CDFI 于无回声区内见短线状彩色血流信号(图 1A); 脉冲多普勒示双期双向动脉血流频谱(图 1B), 向上追溯可见其与左侧面动脉之间存在管状血流信号; 考虑假性动脉瘤伴血栓? 行超声造影检查, 经肘静脉快速足量注射造影剂, 团块内部见 0.7 cm×1.0 cm×0.8 cm 片状造影剂充填, 与左侧面动脉相通处见线状造影剂(图 1C), 团块内无回声区域与左侧面动脉显影一致, 其余区域未见造影剂填充影(图 1D), 提示血栓形成; 诊断: 左侧面动脉假性动脉瘤(pseudoaneurysm,

PA) 伴血栓形成。行超声引导下局部清创及结扎动脉分支治疗后肿块消失, 随访 3 个月未再发出血。

讨论 拔牙后 PA 导致反复出血临床不多见。PA 形成多与外伤、介入操作等有关, 其中医源性约占 50%。超声可用于检查 PA, CDFI 可见病灶内彩色血流信号, 但由于颌面部血管细小, 导致假性动脉瘤形成的破口通常更小, 常规高频超声往往难以定性诊断。超声造影对细小动脉瘤、瘤颈及小血栓形成较为敏感, 可弥补高频超声低速血流敏感度差的缺点, 且不受血流速度与方向的影响, 造影剂进入动脉后可见瘤体均匀显影, 与周围邻近血管显影模式一致, 血栓形成处则不显影。本例超声造影示团块内部与左侧面动脉显影一致, 提示 PA 来源于面动脉可能性大; 其内存在未显影区域, 提示血栓形成。本病需与以下疾病相鉴别: ①血管畸形, 超声造影后病灶区呈团状增强; ②颌面部肿瘤, 肿瘤增强模式与滋养血管有关。

[第一作者] 冷钱英(1988—), 女, 四川达州人, 硕士, 医师。E-mail: lengqy2013@126.com

[收稿日期] 2020-01-16 [修回日期] 2020-08-11