

· 综述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2019.16.032

网络首发 <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20190328.1318.005.html>(2019-03-29)

超声造影在克罗恩病中的研究进展*

马千清, 龚儒杰 综述, 江峰[△] 审校

(皖南医学院附属弋矶山医院超声科, 安徽芜湖 241000)

[摘要] 克罗恩病(CD)是一种终身疾病, 病因不明, 分缓解期及活动期, 不同时期的治疗方案不同。手术后再手术率很高, 需要长期反复监测。超声做为一项无创性检查在 CD 的检查和随访中有着很突出的优势, 造影剂的引入大大提高了超声诊断 CD 的准确性。本文探讨超声造影在 CD 中的应用研究进展。

[关键词] 超声检查, 多普勒, 彩色; Crohn 病; 综述

[中图分类号] R445.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2019)16-2830-04

The research process of contrast-enhanced ultrasound in Crohn's disease*

MA Qianqing, GONG Rujie, JIANG Feng[△]

(Department of Ultrasonography, Yanjishan Hospital Affiliated to Wannan Medical College, Wuhu, Anhui 241000, China)

[Abstract] Crohn's disease (CD) is a lifelong disease with unknown etiology, including remission and activity. To achieve the most optimized treatment effect, different therapeutic protocols should be applied at each stage. The rate of reoperation after surgery is high and requires long-term repeated monitoring. Ultrasound, Known as a noninvasive examination, has a prominent advantage in the examination and follow-up after operations. The introduction of contrast agent greatly improves the accuracy of ultrasound diagnosis. Thus, this work discussed the research process of contrast-enhanced ultrasound in diagnosing Crohn's disease.

[Key words] ultrasonography, doppler, color; Crohn disease; review

克罗恩病(Crohn's disease, CD)是一种慢性复发性透壁炎症, 涉及肠壁的所有层, 并可能影响从口腔到整个胃肠道、肛门^[1], 常见于远端小肠和近段结肠。可能会伴有广泛或多发性肠腔狭窄、穿孔、脓肿和瘘管等^[2]。所以对于 CD 的检查、活动性评估及随访显得尤为重要。CD 常见的检查方法有肠镜、X 射线钡餐、核磁共振(MRI)、X 射线计算机断层摄像(CT)及相关实验室检查。肠镜是 CD 最常用的检查方法, 但其具有侵袭性, 存在有穿孔风险, 且不能评估会阴区并发症, 如瘘管及脓肿, 而且肠镜只能探查 88% 的肠段^[3]。X 线片钡餐及 CT 具有放射性, 反复检查可能会有潜在的危害, 特别是儿童及育龄期妇女, MRI 耗时长且价格昂贵, 因此并没有被广泛应用。

超声造影是非侵入性的, 没有电离辐射, 更适合需要长期随访的患者。口服及静脉造影剂的引入提高了小肠病变的超声图像质量, 使得超声检测 CD 的整体敏感性和诊断准确性均有提高^[4]。本文复习相关文献, 旨在探讨超声造影在 CD 中的临床应用

价值。

1 患者准备及探头的选择

检查前患者应禁食 6 h。先使用凸阵探头(3~5 MHz)探查腹部整体情况, 对疾病进行初步评估, 再使用线阵探头(4~12 MHz)仔细观察病变部位, 观察增厚的肠壁及是否有并发症。

2 正常肠壁声像图

正常肠壁表现为多层区域, 中心处具有高回声肠内容物。超声造影可以观察到 5 个不同的层面, 由内向外分别为: 强回声的黏膜层、低回声的黏膜肌层、强回声的黏膜下层、低回声的固有肌层、强回声的浆膜层^[5-6]。

3 超声造影诊断 CD 的主要标准

(1) 肠壁增厚(≥ 3 mm, 取 3 次测量的平均值), 正常肠壁层次结构模糊或消失; (2) 小肠扩张(直径大于 25 mm); (3) 肠管狭窄(直径小于 10 mm); (4) 受累肠壁脂肪增生, 可见“爬行脂肪征”; (5) 蠕动减少; (6) 其他并发症: 如瘘管、脓肿、肠系膜淋巴结肿大等^[7]。

* 基金项目: 2017 年皖南医学院重点科研项目(WK2017ZF01)。

作者简介: 马千清(1989—), 在读硕士, 主要从事超声诊断研究。

[△] 通信作者, E-mail: ahwhj@163.com。

4 口服超声造影(SICUS)及静脉超声造影(CEUS)在 CD 中的应用

4.1 SICUS SICUS 是在空腹状态下,摄入口服聚乙二醇(PEG)对比溶液,约 500 mL,进行检查。SICUS 检查可避免肠道气体的干扰,更加清晰地显示肠道内、外及肠管壁的情况。一项前瞻性研究表明,传统的经腹超声造影(TUS)可以诊断 CD,灵敏度为 67%~96%,特异度为 79%~100%,口服造影剂的使用显著地提高了超声造影在 CD 评估中的灵敏度^[8]。

KUMAR 等^[7]研究发现 SICUS 和核磁共振小肠造影(MRE)对 CD 的灵敏度分别为 87.5%和 100%,瘘管检出率分别为 87.7%和 66.7%,脓肿检出率均为 100%,狭窄检出率分别为 100%和 66.7%;肠壁增厚的检出率分别为 94.7%和 81.8%。SICUS 和 MRE 定位狭窄、瘘管和脓肿具有高度一致性。SICUS 和 MRE 在诊断疾病,及其数量位置、瘘管和黏膜增厚时也高度一致。ONALI 等^[9]比较了 SICUS 和 CT 灌肠(CTE)在 CD 并发症上的应用。SICUS 和 CTE 这两种技术在检测瘘管和脓肿方面表现出相同的灵敏度、特异度和准确性。在 CD 患者中,SICUS 和 CTE 在检测肠管狭窄(92% vs. 100%),瘘管(两者均为 77%)和小肠扩张(85% vs. 82%)的准确性较少一致,在检查小肠扩张方面 SICUS 较 CTE 稍有优势。CHATU 等^[10]研究发现 SICUS 检查结果与使用回肠结肠镜检查或手术时获得的组织对比,具有良好的一致性。以病理作为最终诊断,SICUS 的灵敏度、特异度、阳性预测值(PPV)、阴性预测值(NPV)分别为 93%、99%、98%、95%。SICUS 与小肠钡餐(SBFT)或 CT 在检测小肠 CD 的特征方面达成了很好的一致性。ALOI 等^[11]使用 SICUS 与 C 反应蛋白(CRP)联合检查了 34 例 CD 患儿,其灵敏度和阴性预测值均为 100%,他们认为这种安全、价格低廉的组合可以作为疑似 CD 患儿的一线诊断方法。

CD 患者回肠或结肠切除术后第 1 年有 10%~30%的症状复发率,5 年和 10 年的手术复发率分别为 20%~25%和 34%~49%^[12]。最近的一项研究发现 1 年时间里,SICUS 发现 40 例患者中 39 例患者(97.5%)的复发病灶与内镜检查结果一致^[13]。

尽管 SICUS 比 TUS 诊断 CD 病变的诊断准确率更高,但由于检查的时间较长使得 SICUS 的应用并不广泛。

4.2 CEUS CEUS 是一种分析组织血流灌注特征的超声检查方法。它利用由微小气泡组成的静脉造影剂,增强血细胞信号,从而增加血管对比度。与 CT 或 MRI 造影不同,它没有肾毒性,因为它仅在 15 min

后通过肺排出,且没有电离辐射,发生过敏反应的可能性也极低^[14]。该技术可用于评估肠壁和周围组织的实质血流灌注,从而促进炎症的检测和监测及其定性评估。基于 CEUS 的动态对比增强超声(DCE-US)成像是一种使用微泡造影剂与组织血流灌注的精确量化相结合的技术,它是实时测量实质器官血流灌注最灵敏的方法^[15]。CEUS 的破坏-再灌注方法可以避免与呼吸相关的运动伪影,而且可以对同一目标在多切面上进行快速连续地重复测量^[16]。

CD 的 CEUS 表现有 4 种特征:特征 1,透壁超增强;特征 2,高度增强的肠壁肠层;特征 3,仅增强黏膜下层;特征 4,无增强。CD 活动期患者常表现为特征 1,2,缓解期患者常表现为特征 3,4^[17]。

CD 活动期及缓解期的治疗原则不同,因此判断 CD 的分期很重要。临床上以 CD 活动指数(CDAI)评价 CD 活动性及评估临床缓解情况。CDAI 是根据患者的稀便次数、一般情况、腹痛程度、肠外症状与并发症、是否服用止泻药、腹部包块、血细胞比容、体质量作为判断指标,通过 1 周的观察进行计分。由于该方法大部分使用主观变量,使得不同观察者之间评价可能有所差异,因此需要更客观的方法来评估肠道炎症的存在和严重程度^[18]。LIU 等^[6]使用 CEUS 对 CD 活动性行定性分析的灵敏度、特异度、阳性预测值、阴性预测值、准确性和 Youden 指数分别为 100%、57.9%、64.3%、100%、78.4%和 0.579。

CEUS 检查后获取的时间-强度曲线,通过造影剂达峰时间(TTP)、峰值强度(PI)、时间-强度曲线下面积(AUC)、上升时间(RT)、平均通过时间(MTT)等参数可以对 CD 进行定量分析。魏淑萍等^[17]研究发现处于缓解期的 CD 患者肠壁 TTP 明显推迟并且 PI 低于活动期患者,这是由于 CD 处于活动期时肠壁新生血管形成使得血流量及组织灌注增加。

炎症性狭窄和纤维化狭窄之间的差异是 CD 患者管理的一个关键点,因为它们涉及不同的治疗方法。炎症性狭窄可以抗炎治疗以减少炎症介导的水肿,纤维化狭窄药物治疗通常无效,必须使用内镜或手术干预进行治疗。QUAIA 等^[19]通过定量分析研究发现增强峰值(PE)、时间-强度 AUC、上升段 AUC(AUC-WD)和下降段 AUC(AUCWO)区分 CD 患者中的炎症性狭窄或纤维化狭窄具有高灵敏度(77.8%~86.1%)和高特异度(85.7%~100%)。NYLUND 等^[20]也有相同发现。

在最近的一项前瞻性研究发现在开始药物治疗后 6 周使用 CEUS 获得的时间-强度曲线分析可用于区分临床活动期 CD 患者的应答者与无应答者。PE、

时间-强度 AUC、AUCWI 和 AUCWO 在区分 CD 患者中的应答者与无应答者具有高灵敏度(77.8%~86.1%)和高特异度(85.7%~100%)^[21],这些指标也可以预测 CD 药物治疗的远期疗效。SAEVIK 等^[22]用 DCE-US 测量肠灌注发现具有早期(开始治疗 1 个月)后药物治疗效果的患者局部灌注较低。破坏-再灌注方法也可以有效地检测药物治疗的反应性^[16]。这些研究可用于评估接受特定药物治疗患者的 CD 病情,以确定哪些患者可继续正在进行的药物治疗,在无应答者中尽早改变药物治疗,并避免不适当的药物延长治疗,因为这些药物治疗昂贵且可能有毒。

在 CD 治疗中最显著的变化是诱导肠黏膜病变的消失。这种黏膜愈合通常意味着肠溃疡的消退,需要通过肠镜检查来评估^[11]。MORENO 等^[3]通过以下 3 个方面来评估 CD 的肠黏膜愈合情况:(1)肠壁厚度小于或等于 3 mm;(2)肠壁中彩色多普勒血流量缺失或几乎看不见;(3)后壁强化增加的比例小于 46%。研究中使用超声和肠镜评估了 59 个具有溃疡的节段,在其中肠镜观察到黏膜愈合的 42 个节段中,37 个超声检查也表现出良好的一致性,两种技术之间的有着良好相关性($P < 0.01$)。超声预测肠镜检查黏膜愈合情况的灵敏度、特异度、阳性预测值和阴性预测值分别为 83.0%、94.1%、97.2% 和 69.6%,超声预测肠镜检查黏膜愈合情况准确率为 89.8%(95% CI: 79.5~95.3),与黏膜愈合评估肠镜检查相关性最好的声像图变量为肠壁彩色多普勒评分($P < 0.01$)。最近有研究表明弹性成像技术的引入,大大提高了超声诊断 CD 肠壁纤维化程度的潜力^[19,23-25]。

5 小 结

综上所述,SICUS 或 CEUS 检查是诊断及随访 CD 的有效方法,价格低廉且无创。SICUS 可以有效检查 CD 的病灶及并发症。CEUS 可以评估 CD 的活动性、区分炎症及纤维化狭窄,而且可以预测药物治疗的效果,评估黏膜愈合的情况。CEUS 的定量分析可以有效避免主观评估误差。

参考文献

[1] KIM D H, CARUCCI L R, BAKER M E, et al. ACR appropriateness criteria crohn disease[J]. J Am Coll Radiol, 2015, 12(10): 1048-1057.

[2] FEUERSTEIN J D, CHEIFETZ A S. Crohn disease: epidemiology, diagnosis, and management [J]. Mayo Clin Proc, 2017, 92(7): 1088-1103.

[3] MORENO N, RIPOLLÉS T, PAREDES J M, et al. Usefulness of abdominal ultrasonography in the analysis of endoscopic activity in patients with Crohn's disease;

Changes following treatment with immunomodulators and/or anti-TNF antibodies[J]. J Crohns Colitis, 2014, 8(9): 1079-1087.

[4] PITA I, MAGRO F. Advanced imaging techniques for small bowel Crohn's disease: what does the future hold? [J]. Therap Adv Gastroenterol, 2018, 11: 1756283X18757185.

[5] WALE A, PILCHER J. Current role of ultrasound in small bowel imaging[J]. Semin Ultrasound CT MR, 2016, 37(4): 301-312.

[6] LIU C, XU X R, XU H X, et al. Conventional ultrasound and contrast-enhanced ultrasound in evaluating the severity of Crohn's disease[J]. Int J Clin Exp Med, 2015, 8(1): 123-134.

[7] KUMAR S, HAKIM A, ALEXAKIS C, et al. Small intestinal contrast ultrasonography for the detection of small bowel complications in Crohn's disease: Correlation with intraoperative findings and magnetic resonance enterography[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2015, 30(1): 86-91.

[8] ASTHANA A K, FRIEDMAN A B, MACONI G, et al. The failure of gastroenterologists to apply intestinal ultrasound in inflammatory bowel disease in the Asia-Pacific: a need for action[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2015, 30(3): 446-452.

[9] ONALI S, CALABRESE E, PETRUZZIELLO C, et al. Small intestine contrast ultrasonography vs computed tomography enteroclysis for assessing ileal Crohn's disease[J]. World J Gastroenterol, 2012, 18(42): 6088-6095.

[10] CHATU S, PILCHER J, SAXENA S K, et al. Diagnostic accuracy of small intestine ultrasonography using an oral contrast agent in Crohn's disease: Comparative study from the UK[J]. Clin Radiol, 2012, 67(6): 553-559.

[11] ALOI M, DI N G, ROMANO G, et al. Magnetic resonance enterography, small-intestine contrast US, and capsule endoscopy to evaluate the small bowel in pediatric Crohn's disease: a prospective, blinded, comparison study[J]. Gastrointest Endosc, 2015, 81(2): 420-427.

[12] YANG K M, YU C S, LEE J L, et al. Risk factors for postoperative recurrence after primary bowel resection in patients with Crohn's disease[J]. World J Gastroenterol, 2017, 23(38): 7016-7024.

[13] ONALI S, CALABRESE E, PETRUZZIELLO C, et al. Post-operative recurrence of Crohn's disease: a prospective study at 5 years[J]. Dig Liver Dis, 2016, 48(5): 489-494.

[14] TORRES A, KOSKINEN S K, GJERTSEN H, et al. Contrast-enhanced ultrasound using sulfur hexafluoride is safe in the pediatric setting [J]. Acta Radiol, 2017, 58(11): 1395-1399.

[15] FRÖHLICH E, MULLER R, CUI X W, et al. Dynamic contrast-enhanced ultrasound for quantification of tissue

- perfusion[J]. *J Ultrasound Med*, 2015, 34(2):179-196.
- [16] GIANNETTI A, MATERGI M, BISCONTRI M, et al. Contrast-enhanced ultrasonography in clinical practice in Crohn's disease; feasibility of destruction/replenishment method and software analysis[J]. *J Ultrasound*, 2017, 20(4):309-319.
- [17] 魏淑萍, 杨斌, 徐超丽, 等. 常规超声检查及超声造影在克罗恩病诊断中的应用价值[J/CD]. *中华医学超声杂志(电子版)*, 2016, 13(6):406-410.
- [18] CHIBA T, SUZUKI K, MATSUMOTO T. Plasma-free amino acid profiles in Crohn's disease; relationship with the Crohn's disease activity index[J]. *Clin Med Insights Gastroenterol*, 2018, 11:1179552218791173.
- [19] QUAIA E, GENNARI A G, COVA M A, et al. Differentiation of inflammatory from fibrotic ileal strictures among patients with Crohn's disease based on visual analysis; feasibility study combining conventional B-mode ultrasound, contrast-enhanced ultrasound and strain elastography[J]. *Ultrasound Med Biol*, 2018, 44(4):762-770.
- [20] NYLUND K, SÆVIK F, LEH S, et al. Interobserver analysis of CEUS-derived perfusion in fibrotic and inflammatory Crohn's disease[J]. *Ultraschall Med*, 2019, 40(1):76-84.
- [21] QUAIA E, SOZZI M, ANGILERI R, et al. Time-intensity curves obtained after microbubble injection can be used to differentiate responders from nonresponders among patients with clinically active Crohn's disease after 6 weeks of pharmacologic treatment[J]. *Radiology*, 2016, 281(2):606-616.
- [22] SAEVIK F, NYLUND K, HAUSKEN T, et al. Bowel perfusion measured with dynamic contrast-enhanced ultrasound predicts treatment outcome in patients with Crohn's disease[J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2014, 20(11):2029-2037.
- [23] LU C, GUI X, CHEN W, et al. Ultrasound shear wave elastography and contrast enhancement: effective biomarkers in Crohn's disease strictures[J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2017, 23(3):421-430.
- [24] GOERTZ R S, LUEKE C, WILDNER D, et al. Acoustic radiation force impulse (ARFI) elastography of the bowel wall as a possible marker of inflammatory activity in patients with Crohn's disease[J]. *Clin Radiol*, 2018, 73(7):678.
- [25] SERRA C, RIZZELLO F, PRATICO C, et al. Real-time elastography for the detection of fibrotic and inflammatory tissue in patients with stricturing Crohn's disease[J]. *J Ultrasound*, 2017, 20(1):273-284.

(收稿日期:2019-02-05 修回日期:2019-03-20)

(上接第 2825 页)

- [6] LANDRAY M, BAIGENT C, LEAPER C, et al. The second United Kingdom Heart and Renal Protection (UKHARP-II) Study; a randomized controlled study of the biochemical safety and efficacy of adding ezetimibe to simvastatin as initial therapy among patients with CKD[J]. *Am J Kidney Dis*, 2006, 47(3):385-395.
- [7] KASTELEIN J J, AKDIM F, STROES E S, et al. Simvastatin with or without ezetimibe in familial hypercholesterolemia[J]. *N Engl J Med*, 2008, 358(14):1431-1443.
- [8] ROSSEBO A B, PEDERSEN T R, BOMAN K, et al. Intensive lipid lowering with simvastatin and ezetimibe in aortic stenosis[J]. *N Engl J Med*, 2008, 359(13):1343-1356.
- [9] BAIGENT C, LANDRAY M J, REITH C, et al. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial[J]. *Lancet*, 2011, 377(9784):2181-2192.
- [10] KOUVELOU G N, ARNAOUTOGLU E M, MATSAGKAS M I, et al. Effects of rosuvastatin with or without ezetimibe on clinical outcomes in patients undergoing elective vascular surgery; results of a pilot study[J]. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*, 2013, 18(1):5-12.
- [11] CANNON C P, BLAZING M A, GIUGLIANO R P, et al. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes[J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(25):2387-2397.
- [12] HAGIWARA N, KAWADA-WATANABE E, KOYANAGI R, et al. Low-density lipoprotein cholesterol targeting with pitavastatin + ezetimibe for patients with acute coronary syndrome and dyslipidaemia: the HIJ-PROPER study, a prospective, open-label, randomized trial[J]. *Eur Heart J*, 2017, 38(29):2264-2276.
- [13] PREISS D, SESHASAI S R, WELSH P, et al. Risk of incident diabetes with intensive-dose compared with moderate-dose statin therapy: a meta-analysis[J]. *JAMA*, 2011, 305(24):2556-2564.
- [14] BATTAGLIA A, DONZELLI A, FONT M, et al. Clinical efficacy and safety of ezetimibe on major cardiovascular endpoints: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *PLoS One*, 2015, 10(4):e0124587.

(收稿日期:2019-03-15 修回日期:2019-04-29)