

# 超声技术诊断转移淋巴结的研究进展

林 娴 综述 刘雪玲 审校

(广西中医药大学, 广西 南宁 530000)

**【摘要】** 淋巴结是否转移是一个评价恶性肿瘤患者分期及预后的最相关的指标,术前无创或微创准确预测淋巴结性质对恶性肿瘤患者非常重要。超声技术是临床目前最常用的术前淋巴结评判工具之一,转移淋巴结的二维灰阶超声诊断标准是淋巴结大小、皮质厚度、形状、边界、淋巴门及中心坏死区等评估,但淋巴结的血流分布及血管模式等对淋巴结疾病的鉴别有着重要的价值。本文综述了超声技术在转移淋巴结血流显像的研究进展。

**【关键词】** 超声;淋巴结;转移

**【中图分类号】** R730.231 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003-6350(2017)18-3024-04

**Research progress of ultrasound technology in the diagnosis of metastatic lymph nodes.** LIN Xian, LIU Xue-ling. Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530000, Guangxi, CHINA

**【Abstract】** Lymph node metastasis is the most relevant index to evaluate the stage and prognosis of patients with malignant tumor, and accurate prediction of lymph nodes with preoperative noninvasive or minimally invasive is very important for these patients. Ultrasound technique is one of the most commonly used preoperative lymph node evaluation tools. The criteria used for diagnosing lymph node metastasis with gray-scale sonography are lymph node size (short-axis diameter/long-axis diameter), cortical thickness, shape, nodal borders, central necrosis and absence of echo-rich hilar structures. Furthermore, the assessments of vascularity and blood flow distribution within lymph nodes on ultrasound have been reported to provide useful diagnostic information. In this paper, we review the research progress of ultrasound technology in metastatic lymph node blood flow imaging.

**【Key words】** Ultrasound; Lymph node; Metastasis

转移是大部分恶性肿瘤的特征性表现,估计约有 90%恶性肿瘤患者的死亡与之相关<sup>[1]</sup>。转移的早期发现主要是检测恶性肿瘤引流的区域淋巴结,即前哨淋巴结。前哨淋巴结是否转移不但是皮肤、乳腺、结肠、

头颈和其他恶性肿瘤选择治疗方案的最重要因素之一,也是分期及预后最相关的指标<sup>[2]</sup>。目前用于检测前哨淋巴结非侵入性成像方式有磁共振成像、电子发射断层扫描、计算机断层扫描、正单光子发射计算机

通讯作者:刘雪玲。E-mail:nnxl@sina.com

\*\*\*\*\*

default among tuberculosis patients in a high burden province of South Africa [J]. Int J Infect Dis, 2017, 54: 95-102.

[44] Avrillon V, Ny C, Chan S, et al. First epidemiologic data on pneumonia in Cambodia [J]. Rev Pneumol Clin, 2014, 70(3): 133-141.

[45] 王子晖. 柬埔寨肺结核死亡率居世界之首 [N]. 2014-03-21. Available from: [http://news.xinhuanet.com/world/2014-03/20/c\\_119871122.htm](http://news.xinhuanet.com/world/2014-03/20/c_119871122.htm).

[46] Kazemnejad A, Arsang Jang S, Amani F, et al. Global epidemic trend of tuberculosis during 1990-2010: using segmented regression model [J]. J Res Health Sci, 2014, 14(2): 115-121.

[47] Ahmed MM, Velayati AA, Mohammed SH. Epidemiology of multi-drug-resistant, extensively drug resistant, and totally drug resistant tuberculosis in Middle East countries [J]. Int J Mycobacteriol, 2016, 5 (3): 249-256.

[48] European Centre for Disease Prevention and Control/WHO Regional Office for Europe. Tuberculosis Surveillance and Monitoring in Eu-

rope [R]. European Centre for Disease Prevention and Control/WHO Regional Office for Europe: København, Denmark, 2013.

[49] Ködmön C, Zucs P, van der Werf MJ. Migration-related tuberculosis: epidemiology and characteristics of tuberculosis cases originating outside the European Union and European Economic Area, 2007 to 2013 [J]. Euro Surveill, 2016, 21(12).

[50] Winston CA, Menzies HJ. Pediatric and Adolescent Tuberculosis in the United States, 2008-2010 [J]. Pediatrics, 2012, 130(6): e1425-e1432.

[51] 刘二勇, 马艳, 李涛, 等. 全国 14 岁以下儿童肺结核疫情特征分析 [J]. 中国防痨杂志, 2014, 36(12): 1015-1020.

[52] 吴莉, 乔方圆, 李源晖, 等. 2004-2012 年全国肺结核流行特征及时空聚集性分析 [J]. 江苏预防医学, 2014, 25(1): 19-22.

[53] 马彩艳. 新疆地区儿童结核病临床分析 [D]. 乌鲁木齐: 新疆医科大学, 2016.

(收稿日期: 2017-02-05)

断层摄影及超声<sup>[3-7]</sup>。其中超声因其经济、易重复、无辐射的优点成为临床目前最常用的淋巴结评判工具。研究表明新生血管与恶性肿瘤转移的发生及发展息息相关<sup>[8]</sup>,随着超声技术快速发展,对淋巴结疾病的血流显像研究也越来越深入,本文就超声诊断技术在转移淋巴结血流显像的研究现状进行综述。

### 1 彩色多普勒超声

彩色多普勒超声(CDFI)在20世纪90年代早期已经被应用于鉴别良恶性淋巴结<sup>[9]</sup>。虽然目前研究评估彩色多普勒超声在检测转移淋巴结的敏感性和特异性产生不一致的结果,但基本认定它是一种鉴别良恶性淋巴结病变的重要手段<sup>[10]</sup>。正常情况下,淋巴结的血液供应由淋巴门区的小动脉呈分支状供应。当淋巴结发生转移后,肿瘤细胞生成血管生长因子,诱导在癌巢间或巢周生成动脉和静脉,在超声下的血流信号为边缘血管<sup>[11]</sup>。另一方面,淋巴门血流供应系统随着肿瘤生长及浸润逐渐被破坏,导致原有的淋巴结邻近相连组织的血管或淋巴结边缘血管得到血液供应。转移性淋巴结的中央血流信号基本来源于肿瘤巢间的动静脉,因为淋巴结组织被肿瘤巢取代时,先前存在的淋巴结血管增生,形成与淋巴门并没有关联的中央血管。而CDFI无法显示淋巴门血管提示淋巴结血管系统已经被破坏<sup>[12]</sup>。

Tschammler等<sup>[13]</sup>研究发现转移淋巴结的血流分布可归类为:边缘血管、局灶性无灌注区、血管绕行、血管移位。具有其中任何一项或以上可诊断为转移淋巴结。并研究发现转移性淋巴结的阻力指数 $>0.8$ ,搏动指数 $>1.6$ ,阳性率为93%。我国学者周建桥等<sup>[14]</sup>认为淋巴结中央血管和(或)边缘血管出现是转移淋巴结的重要特征,但结核性淋巴结与转移性淋巴结血流分布存在交叉。而良性淋巴结的重要特征是淋巴门型血流分布,但淋巴瘤的血流分布与其存在交叉。Yang等<sup>[15]</sup>和Zaleska-Dorobisz等<sup>[16]</sup>研究认为鉴别淋巴结良恶性的可靠征象是淋巴结内血管分布模式,而阻力指数和搏动指数在鉴别淋巴结性质的差异无统计学意义。散射指数是淋巴结的实质中相隔离的血流信号单元的数目,指示在淋巴结内血流信号散射或不连续的程度。Kagawa等<sup>[17]</sup>报道,良性淋巴结散射指数没有变化,而转移性淋巴结的散射指数明显高于良性淋巴结,并且在转移性淋巴结中散射指数随着淋巴结大小增加而增加。

### 2 微血管的显像

病理组织学已证实在转移早期阶段转移淋巴结内显示丰富的血流及新生微血管<sup>[18-19]</sup>。但彩色多普勒受限于低信噪比和角度依赖性,对血流速度在壁滤波阈值以下的血管及恶性肿瘤新生的微血管(血流信号 $<1\text{ mm}$ ,流量很低 $3\sim 5\text{ cm/s}$ )无法完全准确地显示,进而

对血流分布类型的判断造成影响<sup>[20-21]</sup>。

能量多普勒超声检查(PDI)自从引入以来已经常用于评估淋巴结病变,它不受探测角度的影响,灵敏度高,不受尼奎斯特极限频率的影响,能显示低流量、低流速的血流不出现混迭现象<sup>[22-23]</sup>。与频谱多普勒分析的搏动指数和阻力指数区分转移性和良性淋巴结性质有所不同,能量多普勒超声提供了关于淋巴结内血管的模式。许多以前的研究报告了能量多普勒超声的血管模式分析对于恶性和良性淋巴结分化的有效性,其可清晰显示淋巴结内及边缘大小不均、弯曲走行的微小血管,显像低速度血流的敏感性和连续性方面明显优于彩色多普勒超声。但研究报告还指出PDI在分辨结核性淋巴结炎及转移性淋巴结中的局限性,因为这两种疾病的血管模式有着部分重叠<sup>[24-25]</sup>。近年来三维能量多普勒超声广泛应用于临床,三维能量多普勒超声与二维图像相比可以更全面的显示转移淋巴结的血管异常如非淋巴门血流分布特征或血流增多<sup>[25]</sup>。

E-FLOW成像及ADF分别是ALOKA公司及东芝公司近年开发新的血流成像模式,它们避免了传统CDFI造成的伪像,控制了灵敏度高的同时血流的溢出情况,提高了血流的空间及时间分辨率,因此可以更加细微地动态显示微小低速血流的情况。它们的原理应用复合脉冲波发射技术(短脉冲、宽频带)的同时宽带接收,并抑制自相干成像中的运动伪差,使彩色血流信号与二维灰阶信号形成更显著的差异<sup>[26-27]</sup>。李涛等<sup>[28]</sup>认为E-FLOW完全可以取代PDI,因为采用多普勒成像原理的E-FLOW,改善了PDI因采用具有较大动态范围及能量成像所造成的空间分辨率相对较差,易出现闪烁伪像和血流溢出等问题。刘海峰等<sup>[29]</sup>研究提示E-FLOW能更细微的显示肿瘤及转移灶中的末梢血流,显示淋巴结灌注情况。

超微血管显像(SMI)技术是目前全新的血流成像技术,能够识别血流及组织运动产生的噪声及与其重叠的低速、极低速血流信号,通过智能化测量及自适应的信号处理技术去除噪声,显像极低速血流信号,并拥有较常规超声检查更少的运动伪影及更高的空间分辨率,从而应用于颈动脉斑块内新生血管<sup>[30]</sup>,逐渐在检测恶性肿瘤新生血管,鉴定淋巴结性质方面得到关注,并延伸至小儿隐睾研究<sup>[31]</sup>。

Yanma等<sup>[32]</sup>研究表明CDFI表现为血供较少的恶性肿瘤并非真正的缺乏微小血管血流,而SMI在检测较高级别的血流量(3级)更敏感,所以更敏感地检测到肿瘤新生的微小血管。Priscilla Machado等<sup>[33]</sup>研究表明与标准的CDI和PDI相比,SMI模式能更详细的可视化甲状腺的微血管血流量,更好的描述血管分支。而国内研究,詹嘉等<sup>[34]</sup>证实SMI对极低速血管的显像优于能量多普勒及高级动态血流成像(ADF)。Ryoo等<sup>[35]</sup>

研究指出常规的功率多普勒超声检查不能在转移性淋巴结中看到微小的慢流正弦血管,而通过 SMI 检查可以使转移性淋巴结中具有低流速的异常窦状新生血管结构的可视化,有利于鉴别转移性淋巴结疾病和结核性淋巴结炎。金佳美等<sup>[36]</sup>发现虽然 SMI 及 CDFI 与 CEUS 对微血管分布类型的一致性均较高(Kappa=0.672、0.793),但 SMI 具有更高的 Kappa 值,提示 SMI 对于淋巴结内微血管分布类型的判断更为可靠。

### 3 超声造影

超声造影(CEUS)是继二维超声、彩色多普勒之后超声技术的再一次跳跃性发展。超声造影是通过静脉注射微泡造影剂,让造影剂随着血液循环到达靶器官,再利用微泡造影剂的声散射性能,与周围组织形成声阻抗差,增加血液共振和血管化可视化<sup>[37]</sup>。因此,CEUS 可以达到类似于增强 CT 或 MRI 上组织血管的显像。而且超声造影剂直径小于 8  $\mu\text{m}$ ,可经呼吸排出体外,且不漏出于血管之外,属于纯血池造影剂,不良反应发生率极低,具有实时、无污染、无辐射等特点<sup>[38]</sup>。

目前国内临床上最常用的是第 2 代低机械指数型 SonoVue 超声造影剂,它的应用可以使淋巴结中更多和更微小的血管被识别,使精确的描述内部血管结构以及淋巴结血管分布模式变得可能,特别是在边界大小的淋巴结比较有价值<sup>[39]</sup>。De 等<sup>[40]</sup>共收集 111 例患者的肿大淋巴结,将其超声造影图像分为 4 种类型:高强度均匀灌注、中等强度均匀灌注、不均匀灌注、4.无灌注。良性主要表现为 1 型及 2 型灌注类型,恶性主要表现为 3 型及 4 型灌注类型。研究结果表明,CEUS 的诊断准确性、敏感性和特异性(80%、72%和 85.2%)高于彩色多普勒检查(63.0%、46.0%和 78.6%),且它们 ROC 曲线的曲线下面积(AUC)差异有统计学意义。Ohta 等<sup>[41]</sup>研究发现实时动态超声造影延迟期的灌注缺损以及快进快退的灌注模式对于乳腺癌腋窝淋巴结转移有很强的提示作用,这种技术对于确定淋巴结转移灶特别是在早期阶段的转移灶更有价值。

超声造影的相应时间信号强度曲线对转移性淋巴结的鉴别也是一种非常重要的方法。Sharma 等<sup>[42]</sup>的一项前瞻性研究发现,转移性淋巴结的衍生峰强度(DPI%)较低,区域血容量(RBV)也低。在良性和转移淋巴结中,峰值时间(TTP, s)和曲线下面积(AUC,  $\text{cm}^2$ )是相似的。增强模式可以最准确地区分良恶性淋巴结性质,并认为 CEUS 最适用于评估在灰度和多普勒评估性质不确定方面的淋巴结。Ouyang 等<sup>[43]</sup>用 Qontrax 软件分析 51 名腋窝淋巴结 CEUS 的时间-强度曲线,参数发现转移性淋巴结以向心性增强为主(66.7%)及非均质增强为主(55.6%),其中少部分可见充盈缺损(25.9%);而良性淋巴结以均匀增强为主(80%)及离心性增强为主(56.0%)。两者淋巴结实质内

高灌注区(SI<sub>max</sub>)与低灌注区的差值(SI<sub>min</sub>)有统计学意义,而始增时间、达峰时间、峰值强度两者差异无统计学意义。

### 4 展望

各种超声血流显像技术各有优缺点,CEUS 在淋巴结鉴别应用上得研究尚少,并且鲜有大样本的对比研究,目前尚未成为常规鉴别手段。SMI 相比于 CEUS 其操作简单,无创,并且经济及可重复性高,临床上显像小型或微型的血流状态,而无需造影剂存在。超声造影技术与 SMI 结合,不但能通过 MFI 微血管造影成像更好地显示异常病变的架构血管,还能对有临床价值的微小血管的显示达到极致,也许会使下一步淋巴结血流显像研究更进一步,为临床早期淋巴结性质鉴别提供更确切的诊断依据。

### 参考文献

- [1] Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer [J]. Cell, 2000, 100(1): 57-70.
- [2] 王旺, 波拉提, 马楠. 乳腺浸润性导管癌超声表现和腋窝淋巴结转移与 c-erbB-2 基因表达相关性分析[J]. 海南医学, 2014, 25(1): 12-14.
- [3] Jain R, Dandekar P, Patravale V. Diagnostic nanocarriers for sentinel lymph node imaging [J]. J Control Release, 2009, 138(2): 90-102.
- [4] 王朋会, 林纪光, 陈激. 甲状腺癌改良根治术及颈廓清术后甲状腺癌伴淋巴结转移的超声诊断[J]. 中华全科医学, 2015, 13(5): 804-806.
- [5] Sever AR, Mills P, Jones SE, et al. Preoperative sentinel node identification with ultrasound using microbubbles in patients with breast cancer [J]. AJR Am J Roentgenol, 2011, 196(2): 251-256.
- [6] 王成师, 钱普东, 濮娟, 等. CT 在食管癌淋巴结转移放疗靶区勾画中的价值探讨[J]. 海南医学, 2014, 25(6): 834-836.
- [7] 邢增宝, 李建军, 陈旺生, 等. 磁共振全身弥散成像在良恶性淋巴结鉴别中的应用价值[J]. 海南医学, 2014, 25(22): 3330-3332.
- [8] 罗琼, 刘雪玲, 李鸣凤. 乳腺癌的彩色多普勒超声征象与 VEGF、CerbB-2 表达的关系及其临床意义[J]. 海南医学, 2016, 27(17): 2815-2817.
- [9] Tschammler A, Gunzer U, Reinhart E, et al. The diagnostic assessment of enlarged lymph nodes by the qualitative and semiquantitative evaluation of lymph node perfusion with color-coded duplex sonography [J]. Rofo, 1991, 154(4): 414-418.
- [10] Farrell TP, Adams NC, Stenson M, et al. The Z0011 Trial: is this the end of axillary ultrasound in the pre-operative assessment of breast cancer patients? [J]. Eur Radiol, 2015, 25(9): 2682-2687.
- [11] Na DG, Lim HK, Byun HS, et al. Differential diagnosis of cervical lymphadenopathy: usefulness of color Doppler sonography [J]. AJR Am J Roentgenol, 1997, 168(5): 1311-1316.
- [12] Steinkamp HJ, Wissgott C, Rademaker J, et al. Current status of power Doppler and color Doppler sonography in the differential diagnosis of lymph node lesions [J]. Eur Radiol, 2002, 12(7): 1785-1793.
- [13] Tschammler A, Wirkner H, Ott G, et al. Vascular patterns in reactive and malignant lymphadenopathy [J]. Eur Radiol, 1996, 6(4): 473-480.
- [14] 周建桥, 詹维伟. 彩色多普勒超声在颈部淋巴结疾病诊断中的应用[J]. 中华超声影像学杂志, 2005, 14(7): 529-532.
- [15] Yang WT, Chang J, Metreweli C. Patients with breast cancer: differ-

- ences in color doppler flow and gray-scale US features of benign and malignant axillary lymph nodes 1 [J]. *Radiology*, 2000, 215(2): 568-573.
- [16] Zaleska-Dorobisz U, Kaczorowski K, Pawluś A, et al. Ultrasound elastography-review of techniques and its clinical applications [J]. *Adv Clin Exp Med*, 2014, 23(4): 645-655.
- [17] Kagawa T, Yuasa K, Fukunari F, et al. Quantitative evaluation of vascularity within cervical lymph nodes using Doppler ultrasound in patients with oral cancer: relation to lymph node size [J]. *Dentomaxillofac Radiol*, 2011, 40(7): 415-421.
- [18] Herman PG, Kim CS, de Sousa MA. Microcirculation of the lymph node with metastases [J]. *Am J Pathol*, 1976, 85(2): 333-348.
- [19] Giovagnorio F, Galluzzo M, Andreoli C, et al. Color Doppler sonography in the evaluation of superficial lymphomatous lymph nodes [J]. *J Ultrasound Med*, 2002, 21(4): 403-408.
- [20] Foster FS, Burns PN, Simpson DH, et al. Ultrasound for the visualization and quantification of tumor microcirculation [J]. *Cancer Metastasis Rev*, 2000, 19(1-2): 131-138.
- [21] Wan C, Du J, Fang H, et al. Evaluation of breast lesions by contrast enhanced ultrasound: qualitative and quantitative analysis [J]. *Eur J Radiol*, 2012, 81(4): e444-e450.
- [22] Ahuja A, Ying M. An overview of neck node sonography [J]. *Invest Radiol*, 2002, 37(6): 333-342.
- [23] Kwak JY, Kim EK, Kim MJ, et al. Power Doppler sonography: evaluation of solid breast lesions and correlation with lymph node metastasis [J]. *Clin Imaging*, 2008, 32(3): 167-171.
- [24] Ahuja AT, Ying M. Evaluation of cervical lymph node vascularity: a comparison of colour Doppler, power Doppler and 3-D power Doppler sonography [J]. *Ultrasound Med Biol*, 2004, 30(12): 1557-1564.
- [25] Koenigsberg TC, Reig B, Frank S. Three-dimensional sonography of axillary lymph nodes in patients with breast cancer [J]. *J Ultrasound Med*, 2016, 35(3): 617-625.
- [26] Dong FQ, Zhang YH, Li ZA, et al. Evaluation of normal fetal pulmonary veins from the early second trimester by enhanced-flow (e-flow) echocardiography [J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2011, 38(6): 652-657.
- [27] 马方, 赵宝珍, 张会萍, 等. 高级动态血流成像探测糖尿病患者胰十二指肠上前动脉[J]. *中国医学影像学杂志*, 2008, 16(6): 425-428.
- [28] 李涛, 林剑英, 陈茹, 等. 超声增强型血流成像技术在乳腺癌腋窝转移性淋巴结诊断中的应用[J]. *广东医学*, 2014, 35(8): 1227-1229.
- [29] 刘海峰, 肖际东. 鼻咽癌颈转移淋巴结E-FLOW成像与分化的关系[J]. *中国现代医学杂志*, 2010, 20(8): 1186-1188.
- [30] 程令刚, 何文, 张红霞, 等. 超微血管成像评价颈动脉斑块内新生血管[J]. *中国医学影像技术*, 2015, 31(5): 647-650.
- [31] Lee YS, Kim MJ, Han SW, et al. Superb microvascular imaging for the detection of parenchymal perfusion in normal and undescended testes in young children [J]. *Eur J Radiol*, 2016, 85(3): 649-656.
- [32] Ma Y, Li G, Li J, et al. The diagnostic value of superb microvascular imaging (SMI) in detecting blood flow signals of breast lesions: a preliminary study comparing SMI to color doppler flow imaging [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2015, 94(36): e1502.
- [33] Machado P, Segal S, Lyschchik A, et al. A novel microvascular flow technique: initial results in thyroids [J]. *Ultrasound Q*, 2015, 32(1): 67-74.
- [34] 詹嘉, 陈璐, 万敏, 等. 微血管成像技术探查 BI-RADS 4 类乳腺肿块内穿支血管的价值[J]. *中国超声医学杂志*, 2014, 30(11): 977-980.
- [35] Ryoo I, Suh S, You SH, et al. Usefulness of microvascular ultrasonography in differentiating metastatic lymphadenopathy from tuberculous lymphadenitis [J]. *Ultrasound Med Biol*, 2016, 42(9): 2189-2195.
- [36] 金佳美, 詹嘉, 刁雪红, 等. 超微血管显像技术在鉴别诊断淋巴结良恶性中的应用[J]. *中国医学影像技术*, 2015, 31(12): 1825-1829.
- [37] Dindyal S, Kyriakides C. Ultrasound microbubble contrast and current clinical applications [J]. *Recent Pat Cardiovasc Drug Discov*, 2011, 6(1): 27-41.
- [38] Eisenbrey JR, Dave JK, Forsberg F. Recent technological advancements in breast ultrasound [J]. *Ultrasonics*, 2016, 70: 183-190.
- [39] 陈兴美. 超声造影在颈部肿大淋巴结良恶性鉴别诊断中的应用[J]. *中华全科医学*, 2015, 13(5): 814-815.
- [40] de Stefano G, Scognamiglio U, Di Martino F, et al. The role of ceus in characterization of superficial lymph nodes: a single center prospective study [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(32): 52416-52422.
- [41] Ohta T, Nishioka M, Nakata N, et al. Five cases of axillary lymph node metastatic breast cancer on contrast-enhanced sonography [J]. *J Ultrasound Med*, 2015, 34(6): 1131-1137.
- [42] Poanta L, Serban O, Pascu I, et al. The place of CEUS in distinguishing benign from malignant cervical lymph nodes: a prospective study [J]. *Med Ultrason*, 2014, 16(1): 7-14.
- [43] Ouyang Q, Chen L, Zhao H, et al. Detecting metastasis of lymph nodes and predicting aggressiveness in patients with breast carcinomas [J]. *J Ultrasound Med*, 2010, 29(3): 343-352.

(收稿日期:2016-11-25)