

• 临床探讨 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2019.24.046

超声造影定量在宫颈癌诊断中的应用价值

李佳斐¹, 刘 瑞^{2△}

1. 长安大学医院超声室, 陕西西安 710064; 2. 西安城北医院妇产科, 陕西西安 710061

摘要:目的 探讨超声造影定量在宫颈癌诊断中的应用价值。方法 选择 2016 年 8 月至 2019 年 1 月在长安大学医院诊治的疑似宫颈癌患者 570 例作为研究对象, 所有患者都给予超声造影定量检查和阴道镜下宫颈活检, 判断超声造影定量的诊断价值。结果 超声造影定量诊断宫颈上皮内瘤变(CIN) I 级 260 例, CIN II 级 120 例, CIN III 级 97 例, 宫颈癌 70 例, 与阴道镜下宫颈活检诊断的符合率分别为 93.2%、98.4%、99.0% 与 98.6%; 将不同级别 CIN 的时间-强度曲线参数测值进行比较, 宫颈癌的峰值强度(PI)和达峰时间(TTP)明显高于 CIN I 级($P < 0.001$), CIN II 级和 CIN III 级的各参数两两比较差异无统计学意义($P > 0.05$); 单因素分析显示, 合并糖尿病、产次、初潮年龄、孕次与超声造影定量漏诊宫颈癌显著相关($P < 0.05$); 多因素 Logistic 回归分析结果显示, 合并糖尿病、产次、初潮年龄为影响超声造影定量漏诊宫颈癌的主要因素($P < 0.05$)。在诊断为宫颈癌的 71 例患者中, 超声造影定量诊断的灵敏度为 98.6%(70/71), 特异度为 100.0%(499/499)。结论 超声造影定量在宫颈癌诊断中的应用具有较高的准确性, 合并糖尿病、产次、初潮年龄为导致漏诊的影响因素。

关键词:超声造影定量; 宫颈癌; 产次; 初潮年龄; 诊断

中图分类号:R445.1

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2019)24-3691-04

宫颈癌是常见的妇科恶性肿瘤, 我国是宫颈癌发病人数最多的国家之一, 每年新发病例数在 10 万人以上^[1]。宫颈上皮内瘤变(CIN)是与宫颈癌紧密相关的癌前病变, CIN 发展为宫颈癌需要 10~15 年, 因此及时有效地治疗 CIN 可降低宫颈癌的发病率^[2]。巴氏涂片法为当前宫颈癌健康普查中的首选方法, 但是存在 50% 以上的假阴性率^[3]。液基细胞学检查可提高异常细胞的阳性检出率, 减少了漏诊, 但是对于标本的要求较高^[4]。阴道镜下宫颈活检是一种简单而有效的诊断宫颈癌的方法, 但属于有创检查^[5]。超声造影定量是将微泡造影剂经外周静脉注射后到达靶器官或靶组织, 通过增强后散射、改变声衰减等原理, 增加血流与周围组织间回声, 有利于鉴别病灶组织和周围正常组织, 从而具有较高的临床诊断价值^[6-7]。本研究探讨了超声造影定量在宫颈癌诊断中的应用价值, 现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2016 年 8 月至 2019 年 1 月在长安大学医院(以下简称“本院”)进行诊治的 570 例疑似宫颈癌患者作为研究对象。纳入标准: 患者知情同意本研究; 年龄 20~70 岁; 妇科检查见宫颈充血、水肿、糜烂、外阴瘙痒等, 符合 CIN 的诊断标准; 临床与影像学资料完整; 排除标准: 妊娠与哺乳期女性; 既往曾行全子宫切除术或宫颈切除手术者; 临床资料缺乏者。研究得到本院伦理委员会的批准。570 例患者中, 年龄 25~79 岁, 平均(56.22±3.21)岁; 平均孕次

(2.87±0.67)次; 平均产次(1.82±0.88)次; 病程 7 d 至 7 年, 平均(3.14±0.67)年; 平均受教育年限为(14.56±2.56)年。

1.2 方法 所有患者均由同一组超声医师团队完成检查, 使用的 Phillip iU 22 超声诊断仪配有高频线阵探头, 探头频率 4~9 MHz; 造影剂为含有 SF6 活性成分的 SonoVue。患者取仰卧位, 适度充盈膀胱, 检查前患者禁食 8 h, 选择直径最大、血流量最丰富的病灶处进行检查, 转换至造影模式。建立肘静脉通道, 将 SonoVue 粉剂 2 mL 与 5 mL 生理盐水混合, 震荡混匀后采用 18 G 套管针刺刺正中静脉注入 1.2 mL, 时间为 3~6 min, 持续观察病灶和周围组织的造影过程, 并动态储存造影图像。然后使用 Phillip 自配造影分析软件, 对病灶进行时间-强度曲线分析, 量化指标主要包括达峰时间(TTP)、峰值强度(PI)和曲线下面积(AUC), 所有指标取 3 次计算平均值。

1.3 阴道镜下宫颈活检 所有患者均给予阴道镜下宫颈活检, 在月经结束后 3~7 d 进行。使用窥阴器充分暴露宫颈, 肉眼观察, 然后涂以 5% 冰醋酸观察阴道宫颈上皮及血管变化, 主要观察病灶的血管结构、边界、形态、颜色等。对可疑病变区作定位多点活检, 取转化区 3、6、9、12 共 4 点活检, 取得的活检标本以甲醛溶液固定后进行病理检查。

1.4 判断标准 所有患者的诊断以阴道镜下宫颈活检诊断为“金标准”, 所有病理结果均由本院病理科医师做出报告。

△ 通信作者, E-mail: 876567610@qq.com.

组织病理学分级诊断标准: CIN I 级, 轻度宫颈不典型增生, 病变局限于鳞状上皮的下 1/3, 存在细胞核异型性和轻度核分裂现象; CIN II 级, 中度宫颈不典型增生, 细胞核异型性和轻度核分裂象位于鳞状上皮层的下 1/3~2/3; CIN III 级, 重度宫颈不典型增生, 病变范围累及鳞状上皮的上 1/3, 存在明显的细胞核异型性和显著增多的核分裂象, 可见不典型核分裂现象^[8]。

所有超声造影分级结果均由两名副主任医师及以上职称的医生进行判定, 结果不一致时由主任医师进行最终判定。超声造影诊断宫颈病变的标准: 宫颈癌, 增强早期, 宫颈病变区域增强发生早于子宫体肌层, 表现出均匀和非均匀性高增强; 增强晚期, 病变区域中心呈低增强, 造影剂消退时间早于子宫体肌层, 病变周围区域呈环状稍高增强区, 消退时间稍微较晚, 与子宫体形成明显分界线。CIN I 级: 注入造影剂后宫颈组织强化欠均匀。CIN II 级: 注入造影剂后宫颈局部灰度增强。CIN III 级: 注入造影剂后宫颈局部灰度明显增强, 出现异常强化区域^[9]。

1.5 临床资料调查 记录所有患者的一般资料, 包括姓名、年龄、临床症状、孕产史、体质量指数、既往史、家族史、受教育年限、病程、初潮年龄、合并症、检查结果等。

1.6 统计学处理 选择 SPSS21.0 软件进行分析, 计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 多组间比较采用单因素方差分析, 两组间比较采用独立样本 *t* 检验; 计数资料采用百分数表示, 组间比较采用 χ^2 检验; 影响因素采用多因素 Logistic 回归分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 超声造影定量诊断结果 在 570 例患者中, 超声造影定量判断为 CIN I 级 260 例, CIN II 级 120 例, CIN III 级 97 例, 宫颈癌 70 例。将不同级别 CIN 的时间-强度曲线参数测值进行比较, 宫颈癌的 PI 和 TTP 明显高于 CIN I 级 ($P < 0.001$), CIN II 级和 CIN III 级的各参数两两比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 1。

表 1 超声造影定量诊断结果 ($\bar{x} \pm s$)

分级	n	TTP(s)	PI(dB)
CIN I 级	260	20.16 ± 2.09	100.26 ± 12.31
CIN II 级	120	33.65 ± 2.13	173.23 ± 12.52
CIN III 级	97	34.26 ± 2.06	199.55 ± 12.43
宫颈癌	70	39.65 ± 2.33*	230.98 ± 12.56*

注: 与 CIN I 级比较, * $P < 0.001$ 。

2.2 超声造影定量诊断和病理诊断对宫颈癌的诊断

价值比较 在 570 例患者中, 病理诊断为 CIN I 级 279 例, CIN II 级 122 例, CIN III 级 98 例, 宫颈癌 71 例。以病理检查结果作为“金标准”, 超声造影定量判断 CIN I 级、CIN II 级、CIN III 级、宫颈癌与病理诊断的符合率分别为 93.2% (260/279)、98.4% (120/122)、99.0% (97/98) 与 98.6% (70/71), 其中 CIN I 级漏诊 19 例, CIN II 级漏诊 2 例, CIN III 级、宫颈癌各漏诊 1 例。

2.3 影响超声造影定量漏诊的单因素分析 单因素分析显示, 合并糖尿病、产次、初潮年龄、孕次与超声造影定量漏诊宫颈癌显著相关 ($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 超声造影定量漏诊宫颈癌的单因素分析 ($n = 570$)

指标	分组	n	漏诊 [$n = 23, n(\%)$]	χ^2	P
糖尿病	有	70	17(24.3)	84.511	<0.001
	无	500	6(1.2)		
孕次	<3 次	400	5(1.3)	26.866	<0.001
	≥3 次	170	18(10.6)		
产次	<2 次	450	3(0.7)	62.632	<0.001
	≥2 次	120	20(16.7)		
初潮年龄	≥14 岁	50	14(28.0)	81.288	<0.001
	<14 岁	520	9(1.7)		

2.4 影响超声造影定量漏诊的多因素分析 将单因素分析中, 有统计学意义的 4 个指标作为自变量进行多因素 Logistic 回归分析, 结果显示, 合并糖尿病、产次、初潮年龄为影响超声造影定量漏诊宫颈癌的主要因素 ($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 超声造影定量漏诊宫颈癌的多因素分析 ($n = 570$)

指标	β	标准误	Wald χ^2	P	OR	95%CI
糖尿病	2.241	0.719	9.721	0.002	5.399	1.666~8.292
产次	4.484	0.962	21.712	<0.001	6.625	2.472~9.014
初潮年龄	3.672	0.842	19.011	<0.001	8.315	1.982~11.842

注: 变量赋值中, 合并糖尿病: 是=0, 否=1; 初潮年龄: ≥14 岁=0, <14 岁=1; 产次: ≥2 次=0, <2 次=1

2.5 诊断效能分析 在诊断为宫颈癌的 71 例患者中, 超声造影定量诊断的灵敏度为 98.6% (70/71), 特异度为 100.0% (499/499)。

3 讨 论

在女性恶性肿瘤中, 宫颈癌的发病率仅次于乳腺癌。我国每年新发宫颈癌病例占全球的 1/5, 且年轻宫颈癌患者的发病率以每年 2.5% 的速度增长, 直接威胁到女性的健康^[8]。CIN I 级为低级别上皮内瘤变, CIN II、III 级为高级别上皮内瘤变。有研究报道显示, CIN I 级患者中约有 15% 会发展为宫颈癌, CIN II、III 级进展的风险分别为 30% 及 45%^[9]。因此, 早

期发现、早期诊断具有重要的临床意义。

阴道镜宫颈活检是一种简单且能有效诊断宫颈癌的方法,但是作为有创性检查,较难普及^[10]。超声造影定量是一种重要的检查方法,可反映组织的血流灌注信息,可动态观察病灶内造影剂的灌注全过程。对于恶性肿瘤而言,其新生血管丰富,存在着大量的动静脉瘘,管壁缺乏肌层,血流流速较快,为临床鉴别诊断提供了基础^[11]。

本研究显示,超声造影定量判断为 CIN I 级 260 例, CIN II 级 120 例, CIN III 级 97 例, 宫颈癌 70 例, 与病理诊断的符合率分别为 93.2%、98.4%、99.0% 与 98.6%, 其中 CIN I 级漏诊 19 例, CIN II 级漏诊 2 例, CIN III 级、宫颈癌各漏诊 1 例, 表明超声造影定量诊断宫颈癌的效果较好, 这是由于超声造影的造影微泡能进入靶器官毛细血管, 有利于显示脏器血流信息, 可以反映病灶和周边正常组织之间的不同, 从而提高诊断效果。将不同级别 CIN 的时间-强度曲线参数测值进行比较, 宫颈癌的 PI 和 TTP 明显高于 CIN I 级, CIN II 级和 CIN III 级的各参数两两比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。这可能是由于恶性肿瘤的生长与新生血管的关系密切, 而新生血管缺乏肌层且子宫壁层走形弯曲^[12], 容易形成动静脉瘘, 从而使造影剂在短时间内大量进入病灶范围内, 提示了肿瘤组织的血流灌注量较正常组织大。CIN 患者通常无典型的临床表现和体征, 主要表现为接触性出血或阴道不规则流血及白带异常, 但是较多宫颈病变患者因无特征性临床表现而延误诊断及治疗^[13]。超声造影定量中的微气泡是一种血管示踪剂, 具有时间和空间分辨力高的优势, 且超声造影剂能够实时观测斑块灌注情况, 有利于实时了解病灶情况^[14-15]。本研究单因素分析显示, 合并糖尿病、产次、初潮年龄、孕次与超声造影定量漏诊宫颈癌相关 ($P < 0.05$); 多因素 Logistic 回归分析结果显示, 合并糖尿病、产次、初潮年龄为影响超声造影定量漏诊宫颈癌的主要因素。合并糖尿病、产次过多、初潮年龄较早的女性, 因宫颈病变情况较复杂, 早期宫颈病变不典型, 在临床上容易出现漏诊^[16], 并且超声造影定量对于操作人员的技术要求比较高^[17]。本研究也有一定的不足, 纳入的样本数量较少, 将在后续研究中加大样本量进一步研究分析。

综上所述, 超声造影定量在子宫颈癌诊断中的应用具有较高的准确性, 合并糖尿病、产次、初潮年龄为导致漏诊的主要因素。

参考文献

[1] 周海萍, 谢丽丹, 涂晓波. 宫颈癌患者超声造影特征与患者临床预后因素关系的分析[J]. 中国妇幼保健, 2018, 33

(3):694-697.

[2] ARUL PONNI T R, AVINASH H U, NIRMALA S, et al. Optimal technique of radiotherapy for carcinoma cervix in developing countries: dosimetric and logistic comparison[J]. J Cancer Res Ther, 2018, 14(6):1207-1213.

[3] 施龙, 周妮, 倪倩倩, 等. CEUS 与常规超声对宫颈癌的早期诊断及临床分期比较[J]. 西南国防医药, 2018, 28(12):1250-1253.

[4] SKINNER O T, BOSTON S E, GIGLIO R F, et al. Diagnostic accuracy of contrast-enhanced computed tomography for assessment of mandibular and medial retropharyngeal lymph node metastasis in dogs with oral and nasal cancer[J]. Vet Comp Oncol, 2018, 16(4):562-570.

[5] PALSDOTTIR K, EPSTEIN E. A Pilot Study on Diagnostic Performance of Contrast-Enhanced Ultrasonography for Detection of Early Cervical Cancer[J]. Ultrasound Med Biol, 2018, 44(8):1664-1671.

[6] 吕涛, 李平新, 吕晓玉, 等. 超声造影对宫颈癌诊断价值的应用研究[J]. 贵州医药, 2016, 40(7):765-766.

[7] 黄秀娟, 杨顺实, 李珏颖. 宫颈癌经阴道超声造影表现及其临床意义[J]. 武汉大学学报(医学版), 2016, 37(6):934-937.

[8] YTRE-HAUGE S, DYBVIK J A, LUNDERVOLD A, et al. Preoperative tumor texture analysis on MRI predicts high-risk disease and reduced survival in endometrial cancer[J]. J Magn Reson Imaging, 2018, 48(6):1637-1647.

[9] JIANG W, WEI H Y, ZHANG H Y, et al. Value of contrast-enhanced ultrasound combined with elastography in evaluating cervical lymph node metastasis in papillary thyroid carcinoma[J]. World J Clin Cases, 2019, 7(1):49-57.

[10] 余秀华, 李彩云, 施红, 等. 常规超声联合超声造影成像对宫颈癌诊断及分期初步研究[J]. 临床军医杂志, 2017, 45(1):60-63.

[11] SIMONSEN T G, LUND K V, HOMPLAND T, et al. DCE-MRI-Derived Measures of Tumor Hypoxia and Interstitial Fluid Pressure Predict Outcomes in Cervical Carcinoma[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2018, 102(4):1193-1201.

[12] 李付连, 索玉平, 王谋香, 等. G 蛋白偶联受体 4 对人乳头瘤病毒感染宫颈癌组织新生血管建立的影响和诊断价值[J]. 中国综合临床, 2018, 34(3):214-217.

[13] ZHANG Q, LIU A, WU J J, et al. Primary malignant mixed Mullerian tumors of the fallopian tube with cervix metastasis: a rare case report and literature review[J]. Medicine (Baltimore), 2018, 97(28):e11311.

[14] 张瑶, 韩冰, 王连双, 等. 艾滋病合并特殊感染及肿瘤的超声声像图与超声造影表现[J]. 河北医药, 2017, 39(10):1514-1517.

[15] ZHANG Z, WANG Z, ZHAO R. Dynamic Contrast-En-

hanced Magnetic Resonance Imaging of Advanced Cervical Carcinoma: The Advantage of Perfusion Parameters From the Peripheral Region in Predicting the Early Response to Radiotherapy[J]. Int J Gynecol Cancer, 2018, 28(7):1342-1349.

- [16] 黎婧. 超声造影与彩色多普勒联合评估宫颈癌术前分期的临床应用价值[J]. 检验医学与临床, 2017, 14(4):522-523.

[17] ARIJI Y, FUKUDA M, KISE Y, et al. Contrast-enhanced computed tomography image assessment of cervical lymph node metastasis in patients with oral cancer by using a deep learning system of artificial intelligence[J]. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol, 2019, 127(5):458-463.

(收稿日期:2019-06-17 修回日期:2019-10-08)

• 临床探讨 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2019.24.047

右佐匹克隆与佐匹克隆对失眠症患者血清 5-HT、BDNF 及 SAS 评分的影响分析

雷 蕾¹, 李 直¹, 王文哲¹, 王合作¹, 宋 波^{2△}

延安大学咸阳医院:1. 神经内科;2. 神经外科, 陕西咸阳 712000

摘要:目的 探讨右佐匹克隆与佐匹克隆对失眠症患者血清 5-羟色胺(5-HT)、脑源性神经营养因子(BDNF)及焦虑自评量表(SAS)评分的影响。方法 选取该院 2017 年 10 月至 2018 年 10 月收治的失眠症患者 94 例为研究对象,采用随机数字表法将患者分为观察组与对照组,每组 47 例。对照组患者服用佐匹克隆治疗,观察组患者采用右佐匹克隆治疗,连续治疗 4 周。观察两组患者治疗疗效及不良反应,分别采用匹兹堡睡眠质量指数量表(PSQI)、SAS 评价两组患者治疗前后睡眠质量以及焦虑状态;采用 ELISA 法检测患者治疗前后血清 5-HT 与 BDNF 水平。结果 两组患者的临床治疗有效率差异无统计学意义($P > 0.05$);与治疗前相比,两组患者治疗后的 PSQI 评分、SAS 评分均降低,血清 5-HT、BDNF 水平均升高,差异有统计学意义($P < 0.05$);观察组患者的 PSQI 评分、SAS 评分低于对照组,血清 5-HT、BDNF 水平高于对照组,但差异无统计学意义($P > 0.05$);两组不良反应发生率差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论 右佐匹克隆与佐匹克隆对失眠症的治疗效果相当,可升高血清 5-HT、BDNF 水平,提高患者睡眠质量,减低患者焦虑情绪。

关键词:失眠症; 右佐匹克隆; 佐匹克隆; 5-羟色胺; 脑源性神经营养因子; 焦虑自评量表

中图分类号:R741.05

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2019)24-3694-03

失眠症是临床中常见疾病,严重影响患者正常生活、工作,同时增加头痛、眩晕、中风等疾病发生率。研究显示,我国失眠症发病率为 20%,其中老年患者约占 30%,失眠症发病率呈现逐年增加的趋势^[1]。长时间睡眠不足会导致患者精神萎靡、注意力不集中、记忆力差以及焦虑、抑郁等症状,影响患者社会功能及生活质量^[2-3]。目前治疗失眠症常用的药物为镇静催眠药物,佐匹克隆为环吡咯酮类的第三代催眠药,具有催眠、镇静及抗焦虑的作用,以及不良反应少、疗效确切的特点。右佐匹克隆是佐匹克隆右旋体,属于非苯二氮卓类催眠药,右佐匹克隆对非苯二氮卓受体的亲和能力远强于佐匹克隆左旋体。本研究旨在比较右佐匹克隆、佐匹克隆对失眠症患者的治疗疗效、对患者血清因子水平及抗焦虑效果进行分析,为临床治疗失眠症提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取本院 2017 年 10 月至 2018 年 10 月收治的 94 例失眠症患者作为研究对象。纳入标准:符合《中国精神障碍分类和诊断标准第三版(精神

障碍分类)》^[4]中失眠症诊断标准的患者;年龄 25~60 岁;匹兹堡睡眠质量指数量表(PSQI)评分 > 8 分。排除标准:对所用药物过敏者;伴有失代偿的呼吸功能不全、重症肌无力、重症睡眠呼吸暂停综合征者;严重肝功能损伤者;治疗前 1 周内或治疗过程中服用抗焦虑、抗抑郁药物的患者;孕妇、哺乳期女性;伴有酒精、药物依赖性患者;患有精神疾病、认知功能障碍患者;不接受随访及失访患者。通过随机数字表法将 94 例失眠症患者均分为观察组与对照组,每组 47 例。对照组中男 25 例,女 22 例;年龄 25~60 岁,平均(42.41±8.69)岁;病程 8~30 个月,平均(18.32±7.18)个月。观察组中男 23 例,女 24 例;年龄 25~60 岁,平均(43.15±8.76)岁;病程 8~30 个月,平均(19.40±7.09)个月。两组患者性别、年龄以及病程比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。所有患者自愿签署知情同意书,经本院伦理委员会通过并批准。

1.2 方法 对照组采用佐匹克隆(齐鲁制药有限公司,批准文号:国药准字 H10980163)治疗,7.5 mg/d,

△ 通信作者, E-mail:2298793130@qq.com.