

肝小血管瘤超声造影表现及其诊断

方 靓^{1,2} 王文平^{1,3△} 陈 悦² 黄备建^{1,3} 毛 枫^{1,3} 董 怡^{1,3} 朱 正⁴

(¹复旦大学附属中山医院超声科 上海 200032; ²复旦大学附属华东医院超声科 上海 200040;

³上海市影像医学研究所 上海 200032; ⁴江苏省太仓市第一人民医院超声科 太仓 215431)

【摘要】 目的 探讨实时超声造影技术诊断肝小血管瘤的价值。**方法** 于2015年6月至2019年7月对手术和病理证实的73例患者共81个肝小血管瘤先后进行常规超声和实时超声造影检查,观察并比较两种检查方法对肝小血管瘤的诊断符合率。**结果** 注射对比剂后,全部81个肝小血管瘤均出现不同程度的增强,其中60个表现为超声造影动脉期周边结节状增强,21个表现为动脉期周边环状增强;所有病灶门脉期及延迟期对比剂均呈现填充的增强过程。64个病灶(79.0%)在门脉期或延迟期呈完全填充,17个病灶(21.0%)呈不完全填充。门脉期及延迟期呈高回声改变者56个,等回声改变者20个,低回声改变者5个。常规超声和超声造影诊断肝小血管瘤的符合率分别为77.8%(63/81)和96.3%(78/81),差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 实时超声造影可以敏感地显示肝小血管瘤的动态增强特征,有助于提高超声诊断符合率。

【关键词】 常规超声; 超声造影; 肝小血管瘤; 增强模式

【中图分类号】 R445.1 **【文献标志码】** A **doi:** 10.3969/j.issn.1672-8467.2021.05.008

Diagnostic value and manifestations of contrast-enhanced ultrasound for small hepatic hemangionmas

FANG Liang^{1,2}, WANG Wen-ping^{1,3△}, CHEN Yue², HUANG Bei-jian^{1,3},
MAO Feng^{1,3}, DONG Yi^{1,3}, ZHU Zheng⁴

(¹Department of Ultrasound, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China; ²Department of Ultrasound, Huadong Hospital, Fudan University, Shanghai 200040, China; ³Shanghai Institute of Imaging Medicine, Shanghai 200032, China; ⁴Department of Ultrasound, The First People's Hospital, Taicang 215431, Jiangsu Province, China)

【Abstract】 Objective To explore the diagnostic value of real-time contrast-enhanced ultrasound (CEUS) for small hepatic hemangionmas. **Methods** An analysis was conducted of 81 surgically and pathologically confirmed small hepatic hemangiomas in 73 patients from Jun 2015 to Jul 2019. All the hemangiomas were examined by both conventional ultrasound (CU) and real-time contrast-enhanced ultrasound, and the two modalities were compared for diagnostic accuracy. **Results** After injection of contrast agent, enhancement was observed in all hemangiomas in the arterial phase, with 60 showing peripheral nodular enhancement and 21 peripheral ring enhancement. Whole-tumor enhancement in the portal phase or delayed phase occurred in 64(79.0%) lesions, and partial tumor enhancement in 17(21.0%) lesions. During portal phase and delayed phase, 56 lesions were hyperechoic, 20 isoechoic, and 5 hypoechoic. The accuracy rate was 77.8% (63/81) for conventional ultrasound and 96.3% (78/81) for contrast-enhanced ultrasound, the difference was statistically significant ($P<0.05$). **Conclusion** Real-time contrast-enhanced ultrasound is able to show the dynamic enhancement patterns of small hepatic

国家自然科学基金面上项目(82071942);上海市临床重点专科项目(shslczdk03501)

[△]Corresponding author E-mail: puguang61@126.com

网络首发时间:2021-09-08 10:25:28 网络首发地址: <https://kns.cnki.net/kcms/detail/31.1885.r.20210907.1553.014.html>

hemangionmas with high sensitivity, and its use enhances the diagnostic accuracy.

【Key words】 ultrasonography; contrast-enhanced ultrasound; small hepatic hemangionmas; enhancement pattern

* This work was supported by the General Program of National Natural Science Foundation of China (82071942) and the Key Clinical Specialty Project of Shanghai Municipality (shslczdk03501).

肝血管瘤是最常见的肝脏良性肿瘤^[1],大小从数毫米至20.0 cm不等。大部分肝血管瘤直径 ≤ 5.0 cm,直径 ≤ 3.0 cm的血管瘤被称为肝小血管瘤^[2]。肝小血管瘤容易与肝细胞肝癌混淆^[2],因此准确诊断肝小血管瘤并为临床医师选择正确的处理方案提供依据显得至关重要。目前,已有大量研究证实超声造影(contrast-enhanced ultrasound, CEUS)能够明显提高肝血管瘤的诊断准确率、敏感性及特异性^[3-6],但国内外鲜有对肝小血管瘤超声造影特征的研究报道。

资 料 和 方 法

研究对象 收集2015年6月至2019年7月复旦大学附属中山医院收治的已进行超声检查的73例患者共81个肝小血管瘤,均经手术及病理证实。纳入标准:肿瘤直径 ≤ 3.0 cm,病理证实为肝血管瘤。排除标准:肿瘤直径 > 3.0 cm;CEUS所采集的图像质量不能满足诊断要求。每个肝小血管瘤均行常规超声和CEUS检查,其中男性19例,女性54例;年龄33~69岁,平均 (49.46 ± 9.26) 岁;单发67例,多发6例;位于肝右叶53个,肝左叶28个。本研究经复旦大学附属中山医院伦理委员会批准(编号:B2019-211)。患者于术前完成常规超声及CEUS检查,并签署知情同意书。

仪器和方法 采用PHILIPS iU22(荷兰PHILIPS公司)、Esaote Technos DU8(意大利Esaote公司)、Esaote MyLab 90(意大利Esaote公司)和GE LOGIQ E9(美国GE公司)等型号彩色多普勒超声诊断仪。常规彩色多普勒检查时探头频率为3.5~7.0 MHz,造影时探头频率为2.0~5.0 MHz,机械指数(MI)为0.06~0.09。

超声对比剂 采用意大利Bracco公司的SonoVue超声对比剂,由六磷酸酯包裹六氟化硫组成,形成的微泡平均直径为2.5 μm ,90%以上微泡直径 < 8 μm 。使用时加生理盐水5 mL,配制成本

8 $\mu\text{L/mL}$ 的六氟化硫微泡悬浮液。造影时每次抽取1.5~2.0 mL溶液经肘部浅静脉快速注入,随即快速推入5 mL生理盐水冲管。

检查方法 患者取仰卧位,必要时左侧卧位或右侧卧位,充分暴露腹部。检查时先行常规超声确定病灶部位后选择最佳显示切面,固定探头,启动造影程序后嘱患者平静呼吸,随后注射对比剂。CEUS时仪器的增益、焦点位置、时间增益补偿(time gain compensation, TGC)等预设置均保持一致。造影过程中均用超声仪器同步全程DVD录像并存档,造影时间 ≥ 6 min。重复造影时,2次间隔时间 > 15 min。

图像分析 彩色多普勒显示血管瘤内血流信号程度分为3级。0级:肿瘤内及边缘无血流信号;Ⅰ级:仅肿瘤边缘有血流信号;Ⅱ级:肿瘤内部有彩色血流^[7]。常规超声声像图表现为内部回声均匀或中央回声不均匀的高回声,伴或不伴后方回声增强;彩色多普勒超声周边或内部见少量血流信号诊断为肝血管瘤^[8]。所有CEUS图像资料均由两位有经验的超声科医师脱机分析,在CEUS状态下观察肝小血管瘤的造影表现(灌注时相、灌注强度、均匀性、有无环状灌注及消退情况),独立完成诊断并得出结论;对意见不一致者经两人协商,达成一致意见作为最后结论。根据2012年EFSUMB指南^[9],CEUS的过程分为3个时相:动脉期(注射对比剂10~20 s至30~45 s)、门脉期(注射对比剂30~45 s至120 s)、延迟期(注射对比剂120 s至造影微泡消失,约4~6 min)。

本研究主要参考2012年EFSUMB指南^[9]对肝血管瘤CEUS增强模式进行分类。模式Ⅰ:周边结节状增强并向心性填充,具体表现为动脉期病灶周边结节状增强,门脉期对比剂逐渐向病灶中央填充;模式Ⅱ:周边环状增强并向心性填充,具体表现为动脉期病灶周边环状增强,门脉期对比剂逐渐向病灶中央填充。

肿块与肝实质回声之间的对比变化按照肿块

的回声与周边肝实质回声的比较分为:高回声增强,病灶增强程度高于周边肝实质;等回声增强,病灶与其旁肝实质增强程度相近;低回声增强,病灶增强程度低于周边肝实质。灌注均匀性主要观察病灶灌注区域的回声是否均匀。

CEUS声像图表现为动脉期对比剂周边结节状或环状增强,门脉期及延迟期逐渐向中央填充诊断为肝小血管瘤^[9]。

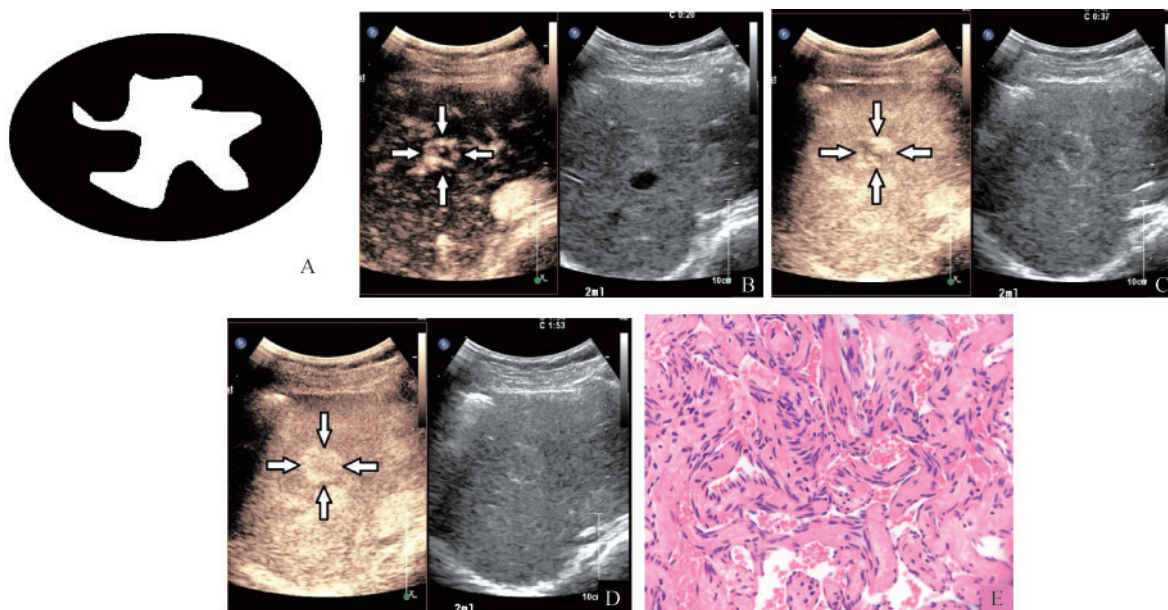
统计学方法 统计软件使用Stata 10.0,对组间超声指标的差异进行Pearson χ^2 检验,当表格中有理论频数 <1 时采用确切概率法, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

肝小血管瘤的常规超声表现 常规超声显示肿瘤大小0.7~3.0 cm,平均 (2.16 ± 0.69) cm,其中 <1.0 cm者17个,1.0~2.0 cm者29个,2.1~3.0 cm者35个。高回声51个,等回声7个,低回声23个。

彩色多普勒超声显示81个肝小血管瘤中,2个因肿瘤位于肝左叶受心搏干扰而不能检测血流,36个显示血流信号,其中23个有Ⅰ级血流信号,13个有Ⅱ级血流信号。

肝小血管瘤的超声造影表现 注射对比剂后,81个肝小血管瘤均出现不同程度的增强:周边结节状增强并向心性填充,CEUS具体表现为动脉期病灶周边结节状增强,门脉期对比剂逐渐向病灶中央填充(模式Ⅰ)(74.1%,60/81,图1);周边环状增强并向心性填充,具体表现为动脉期病灶周边环状增强,门脉期对比剂逐渐向病灶中央填充(模式Ⅱ)(25.9%,21/81,图2)。64个病灶(79.0%)门脉期或延迟期呈完全填充,其中Ⅱ级血流信号者13个,Ⅰ级血流信号者21个;17个病灶呈不完全填充(17/81,21.0%),延迟期病灶内部仍存在充盈缺损,包括13个0级血流信号,2个Ⅰ级血流信号的肝小血管瘤以及2个肿瘤位于肝左叶受心搏干扰而不能显示血流的病灶。81个肝小血管瘤灌注模式分布特点见表1。



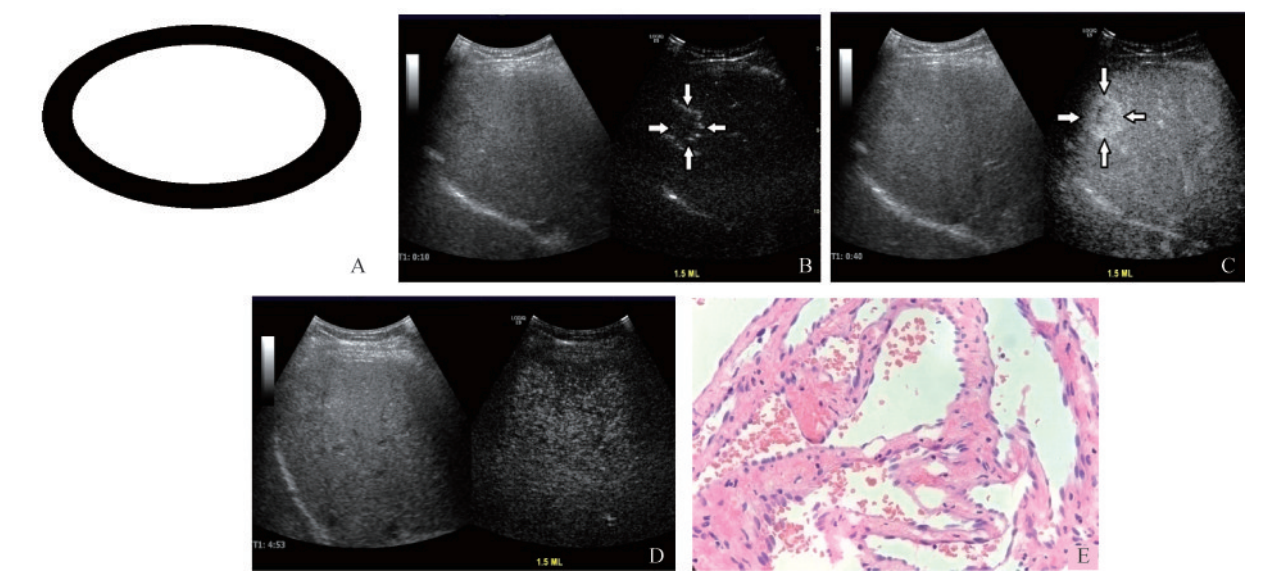
A: A diagrammatic sketch of peripheral nodular enhancement; B: Peripheral nodular enhancement in the arterial phase at 20 s; C: Centripetal filling in the portal vein phase at 37 s; D: Complete filling in the delayed phase at 1 min 53 s; E: The pathological images showed blood sinus cavities of different sizes, which were surrounded by septa of connective tissue. A large amount of collagen fibers in the sinus wall weaved into each other to form a homogeneous beam (HE staining, $\times 400$).

图1 周边环状增强型肝小血管瘤示意图、超声造影图及病理图

Fig 1 Schematic diagram, contrast-enhanced ultrasound and pathology of peripheral enhanced small hepatic hemangioma

彩色多普勒超声与CEUS诊断肝小血管瘤的符合率比较 81个肝小血管瘤中:常规超声诊断准确63例,误诊18例,诊断准确率为77.8%,其中误诊为肝细胞

肝癌11个,胆管细胞癌2个,肝错构瘤2个,血管平滑肌脂肪瘤3个;CEUS诊断准确78例,误诊3例,准确率96.3%,3例均误诊为肝细胞肝癌(图3)。



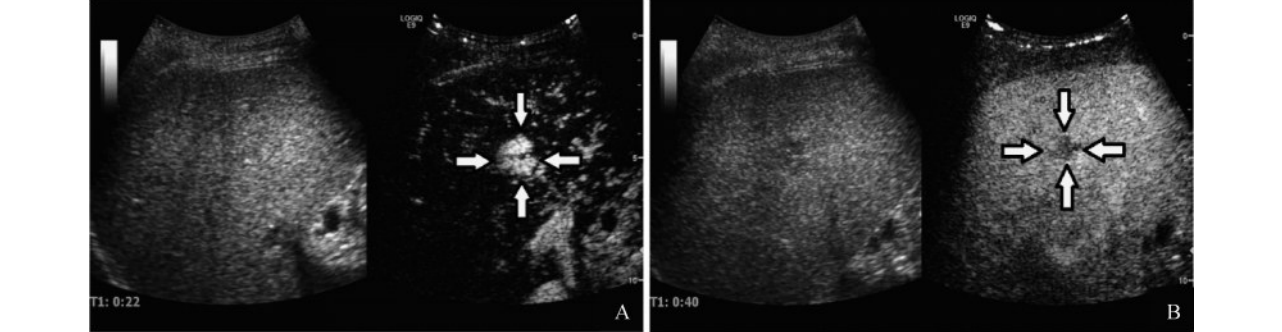
A: A diagrammatic sketch of peripheral ring enhancement; B: Peripheral ring enhancement in the arterial phase at 10 s; C: Centripetal filling in portal vein phase at 40 s; D: The contrast agent was washed out in the delayed phase at 4 min 53 s; E: The pathological images showed blood sinus cavities of different sizes, which were surrounded by septa of connective tissue. A large amount of collagen fibers in the sinus wall weaved into each other to form a homogeneous beam (HE staining, ×400).

图2 周边结节状增强型肝小血管瘤示意图、超声造影图及病理图

Fig 2 Schematic diagram, contrast-enhanced ultrasound and pathology of peripheral nodular enhanced small hepatic hemangioma

表1 81个肝小血管瘤CEUS不同增强模式下消退期的特征表现

CEUS enhancement pattern	[n(%)]		
	Hyperenhancement	Isoenhancement	Hypoenhancement
Pattern I (n=60)	43 (71.7)	17 (28.3)	0 (0)
Pattern II (n=21)	13 (61.9)	3 (14.3)	5 (23.8)



A: Diffuse enhancement in the arterial phase with fast filling at 22s; B: Hypoechoic change in the arterial phase at 40s.

图3 弥漫性增强型肝小血管瘤超声造影图

Fig 3 Contrast enhanced ultrasound of diffuse enhanced small hepatic hemangioma

讨 论

肝血管瘤是临床最常见的肝脏良性肿瘤,准确诊断肝血管瘤并为临床医师选择正确的处理方案提供依据有重要的意义。CEUS是近20年来发展

起来的一项检测组织和病灶血流信息更为敏感的超声技术,目前国内外学者对肝血管瘤的CEUS典型特征有了较深的认识,但对肝小血管瘤的CEUS表现研究较少。动脉期肿块周边对比剂呈结节状增强,并由周边向中心逐渐填充,是肝血管瘤CEUS的典型表

现^[9-10]。填充过程从几秒到几分钟不等,在较小的肿块中填充更为迅速。增强过程通常持续至门脉后期或延迟期^[9]。其他不典型表现包括动脉期均匀快速增强^[9]。Quaia等^[11]、黄哲等^[12]对肝血管瘤进行了CEUS研究,认为除了上述两种增强模式外,肝血管瘤还存在动脉期肿块周边对比剂呈环状增强,并由周边向中心逐渐填充以及对对比剂由内而外离心性增强等其他类型的增强模式。本研究中有60个(74.1%)肝小血管瘤CEUS表现为动脉期周边部结节状增强,门脉期及延迟期对比剂均呈现周边向内逐渐持续填充的增强过程,即向心性增强,与指南一致。本组另有21个肝小血管瘤(25.9%)表现为动脉期周边环状增强,门脉期及延迟期对比剂持续向病灶中央填充。Yamashita等^[13]认为肝血管瘤的增强模式与瘤内的组织学结构有关,多数肝血管瘤内部可分为3种区域,分别是周边结节状增强的区域,逐渐向内填充的区域以及内部无或低增强区域;病理学检查可见结节状增强区域内的血管腔隙明显小于逐渐向内填充区域,而无或低增强区域内多为大量瘢痕组织或囊腔结构。42例彩色多普勒超声未显示血流信号和21例多普勒超声显示为Ⅰ级血流信号的肝小血管瘤造影时呈周边结节状增强或周边环状增强,该结果提示,肝小血管瘤瘤体内存在血供,但彩色多普勒超声却表现为无血流或少血流,可能因为瘤体内血流速度较低以至于彩色多普勒超声无法检出。本组病例并未发现离心性增强及整体均匀快速增强等其他不典型增强类型,可能因为本研究纳入的病例数较少。本研究第一次图像分析时表现为整体均匀快速增强的5例肝小血管瘤的填充方式实际为对比剂快速地由周边向内填充,整个充填过程仅持续数秒。该5例肝小血管瘤的彩色多普勒超声均显示为Ⅱ级血流信号,可能因为肿瘤本身的高灌注性或肿瘤内部存在大量动静脉瘘^[9]。

无论是周边结节状增强还是周边环状增强,它们的填充方式相似,都是门脉期及延迟期对比剂由周边向内部逐渐填充。Ding等^[14]认为仅肝血管瘤表现为从周边向内部填充的增强方式。但Strobel等^[4]研究发现,转移性肝癌中有1.4%的病例呈周边结节状增强,24.7%的病例造影时呈环状增强,0.2%的病例出现门脉期向内填充的增强方式,与部分肝血管瘤的表现类似,此时往往需要延长观察时

间。转移性肝癌的环状增强多会在门静脉相或延迟相消退后病灶回声增强明显低于肝实质,甚至近似无回声增强或与肝囊肿相近,而肝血管瘤则多呈高或等回声增强,有助于鉴别。

Tanaka等^[15]以向心性增强作为诊断肝血管瘤的指标,其特异性和阳性预期值均较高。但该研究的不足之处在于并非所有的病例均有病理证实,而且肝血管瘤的病例数较少,仅10例。Ding等^[14]研究发现以周边结节状增强并向心性增强作为诊断肝血管瘤的标准,其敏感性、特异性和阳性预期值分别为96.3%、97.5%和89.7%;但也有研究证实转移性肝癌也存在从周边向内部填充的增强方式^[4]。我们的研究中共有81个肝小血管瘤CEUS表现为周边部结节状或环状增强并向心性填充,占100%。由此可见,动脉期周边结节状或环状增强,门脉期及延迟期向心性填充在诊断肝小血管瘤时有很大价值,并且我们体会到无论是周边结节状增强还是环状增强,只要存在门脉期以及延迟期有对比剂持续向肿瘤中央填充的现象,即有比较大的把握诊断为肝小血管瘤,能够极大的提高医师诊断信心。

本研究中,注射对比剂后,全部81个肝小血管瘤均出现不同程度的增强,其中21.0%的病灶(17/81)呈不完全填充,79.0%的病灶(64/81)呈完全填充,病灶内部无明显充盈缺损。丁红等^[7]研究发现是否存在充盈缺损与肿瘤的大小有关,>3.0 cm的肝血管瘤出现充盈缺损的百分率明显高于≤3.0 cm者($P<0.01$),与我们的研究一致。原因在于大尺寸的肝血管瘤更容易出现瘤内出血、血栓形成、囊性变、纤维化、透明样变以及钙化等情况。

81个肝小血管瘤灌注消退阶段以高/等增强改变为主76个,仅5个病灶灌注消退阶段表现为低增强。Quaia等^[11]认为与周边肝实质相比,肝血管瘤在延迟期仍然持续摄取对比剂,原因在于肝血管瘤内部主要由大量血窦构成,血流缓慢,使对比剂不易消退。但也有研究发现部分肝血管瘤CEUS门脉期和延迟期呈低增强改变^[11,16-17],与我们的研究一致。门脉期呈低增强改变的原因可能在于瘤体内存在大量的动静脉瘘和动脉窦状分流,造成对比剂的快速消退^[17]。延迟期呈低增强改变的原因可能是Sonovue是真正的血池对比剂,随着时间的延长、血液中微气泡浓度的降低,进入肝血管瘤内的微气泡越来越少,而瘤内相对静止的微泡在持续扫查的

声场中被不断破坏所致^[16-17]。我们发现门脉期或延迟期呈低回声改变的肝小血管瘤在对比剂尚未完全消退时再次注射大剂量对比剂(通常是4.8 mL),可观察到病灶动脉期呈周边结节状或环状增强,门脉期及延迟期持续向内填充,延迟期呈高增强或等增强改变,可有效减少误诊为肝癌的可能性。

本研究 CEUS 诊断肝小血管瘤的符合率为 96.3%(78/81),有 3 个病灶表现为动脉期周边环状增强,门脉期及延迟期向心性填充(模式 II),门脉期($n=1$)或延迟期($n=2$)病灶内对比剂轻度退出呈低回声,CEUS 均误诊为肝恶性肿瘤。Giannetti 等^[18]提出延迟期呈低回声改变的病灶中,使用大剂量的对比剂可能会减轻延迟期低增强的现象。门脉期呈低回声改变的病灶易与原发性肝细胞癌或富血供肝转移癌等恶性病灶相混淆,鉴别诊断最为困难,此时仍须结合增强 CT、MRI 或进行手术、穿刺活检等检查进一步明确诊断。

本研究的不足之处在于,取得病理结果的肝小血管瘤的样本量较小,有待于在后续研究扩大样本量;缺少不同大小肝血管瘤的 CEUS 特征表现的对比研究,有待于进一步对比分析,找出不同大小肝血管瘤 CEUS 的表现。我们将在后续研究中对肝小血管瘤和小肝癌进行 CEUS 的对比研究。

综上所述,肝小血管瘤的实时 CEUS 特征表现为自周边向内逐渐填充增强,并且以完全填充为主。CEUS 可实时无创伤地揭示肝小血管瘤的造影特征,明显提高肝小血管瘤的诊断符合率。

作者贡献声明 方靓 试验设计和实施,数据采集、解释和分析,论文撰写。王文平 试验设计,论文审阅和指导。陈悦 文章构思与设计。黄备建,朱正 病例采集。毛枫 论文审阅。董怡 论文修改。

利益冲突声明 所有作者均声明不存在利益冲突。

参 考 文 献

- [1] FELDMAN M. Hemangioma of the liver; special reference to its association with cysts of the liver and pancreas [J]. *Am J Clin Pathol*, 1958, 29(2): 160-162.
- [2] KIM T, FEDERLE MP, BARON RL, et al. Discrimination of small hepatic hemangiomas from hypervascular malignant tumors smaller than 3cm with three-phase helical CT [J]. *Radiology*, 2001, 219(3): 699-706.
- [3] SIRLI R, SPOREA I, POPESCU A, et al. Contrast enhanced ultrasound for the diagnosis of liver hemangiomas in clinical practice [J]. *Med Ultrason*, 2011, 13(2): 95-101.
- [4] STROBEL D, SRITZ K, BLANK W, et al. Contrast-enhanced ultrasound for the characterization of focal liver lesions-diagnostic accuracy in clinical practice (DEGUM multicenter trial) [J]. *Ultraschall Med*, 2008, 29(5): 499-505.
- [5] FANG L, ZHU Z, HUANG BJ, et al. A comparative study of contrast enhanced ultrasound and contrast enhanced magnetic resonance imaging for the detection and characterization of hepatic hemangiomas [J]. *Biosci Trends*, 2015, 9(2): 104-110.
- [6] FANG L, HUANG BJ, DING H, et al. Contrast-enhanced ultrasound (CEUS) for the diagnosis of hypoechoic hepatic hemangioma in clinical practice [J]. *Clin Hemorheol Microcirc*, 2019, 72(4): 395-405.
- [7] 丁红, 王文平, 黄备建, 等. 实时超声造影对肝血管瘤血流动力学的检测 [J]. *中华超声影像学杂志*, 2005, 14(7): 517-520.
- [8] VILGRAIN V, BOULOS L, VULLIERME MP, et al. Imaging of atypical hemangiomas of the liver with pathologic correlation [J]. *Radiographics*, 2000, 20(2): 379-397.
- [9] CLAUDON M, DIETRICH CF, CHOI BI, et al. Guidelines and good clinical practice recommendations for contrast enhanced ultrasound (CEUS) in the liver -update 2012: A WFUMB-EFSUMB initiative in cooperation with representatives of AFSUMB, AIUM, ASUM, FLAUS and ICUS [J]. *Ultrasound Med Biol*, 2013, 39(2): 187-210.
- [10] 方靓, 王文平, 陈悦, 等. 肝巨大血管瘤超声造影表现及其诊断 [J]. *中华超声影像学杂志*, 2015, 24(3): 232-236.
- [11] QUAIA E, BARTOLOTTA TV, MIDIRI M, et al. Analysis of different contrast enhancement patterns after microbubble-based contrast agent injection in liver hemangiomas with atypical appearance on baseline scan [J]. *Abdom Imaging*, 2006, 31(1): 59-64.
- [12] 黄哲, 吴晓贝, 李姗姗, 等. 超声造影对不典型肝海绵状血管瘤的诊断价值 [J]. *临床超声医学杂志*, 2019, 21(10): 751-755.
- [13] YAMASHITA Y, OGATA I, URATA J, et al. Cavernous hemangioma of the liver: pathologic correlation with dynamic CT findings [J]. *Radiology*, 1997, 203(1): 121-125.

- [3] SIMNER PJ, MILLER S, CARROLL KC. Understanding the promises and hurdles of metagenomic next-generation sequencing as a diagnostic tool for infectious diseases[J]. *Clin Infect Dis*, 2018, 66(5): 778-788.
- [4] 《中华传染病杂志》编辑委员会. 中国宏基因组学第二代测序技术检测感染病原体的临床应用专家共识[J]. 中华传染病杂志, 2020, 38(11): 681-689.
- [5] 宏基因组分析和诊断技术在急危重症感染应用专家共识组. 宏基因组分析和诊断技术在急危重症感染应用的专家共识[J]. 中华急诊医学杂志, 2019, 28(2): 151-155.
- [6] 赵建玉, 周倩倩, 鲁辛辛, 等. 高通量测序技术在确认病原微生物中存在的问题与挑战[J]. 临床检验杂志, 2021, 39(1): 6-11.
- [7] LANGMEAD B, SALZBERG SL. Fast gapped-read alignment with Bowtie 2[J]. *Nature Methods*, 2012, 9(4): 357-359.
- [8] TRUONG DT, FRANZOSA EA, TICKLE TL, *et al.* MetaPhlAn2 for enhanced metagenomic taxonomic profiling[J]. *Nat Methods*, 2015, 12(10): 902-903.
- [9] WU F, ZHAO S, YU B, *et al.* A new coronavirus associated with human respiratory disease in China [J]. *Nature*, 2020, 579(7798): 1-8.
- [10] ZHOU P, YANG XL, WANG XG, *et al.* A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin [J]. *Nature*, 2020, 579(7798): 270-273.
- [11] 戴媛媛, 马筱玲. 宏基因组二代测序技术在临床病原学诊断中的应用[J]. 临床检验杂志, 2021, 39(1): 1-5.
- [12] HUMAN MICROBIOME PROJECT CONSORTIUM. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome[J]. *Nature*, 2012, 486(7402): 207-214.
- [13] LI N, CAI Q, MIAO Q, *et al.* High-throughput metagenomics for identification of pathogens in the clinical settings[J]. *Small Methods*, 2020, 5(1): 2000792.
- [14] WILSON MR, O'DONOVAN BD, GELFAND JM, *et al.* Chronic meningitis investigated via metagenomic next-generation sequencing [J]. *JAMA Neurol*, 2018, 75(8): 947-955.
- [15] 中华医学会检验医学分会. 高通量宏基因组测序技术检测病原微生物的临床应用规范化专家共识[J]. 中华检验医学杂志, 2020, 43(12): 1181-1195.
- (收稿日期: 2021-01-13; 编辑: 张秀峰)

(上接第 623 页)

- [14] DING H, WANG WP, HUANG BJ, *et al.* Imaging of focal liver lesions: low mechanical index real-time ultrasonography with SonoVue [J]. *J Ultrasound Med*, 2005, 24(3): 285-297.
- [15] TANAKA S, HAMADA Y, IOKA T, *et al.* Contrast-enhanced multiphase dynamic ultrasonography for the characterization of liver tumors[J]. *J Med Ultrason* (2001), 2005, 32(2): 57-63.
- [16] BERNATIK T, SEITZ K, BLANK W, *et al.* Unclear focal liver lesions in contrast-enhanced ultrasonography-lessons to be learned from the DEGUM multicenter study for the characterization of liver tumors[J]. *Ultraschall Med*, 2010, 31(6): 577-581.
- [17] BHAYANA D, KIM TK, JANG HJ, *et al.* Hypervascular liver masses on contrast-enhanced ultrasound: the importance of wash out [J]. *AJR Am J Roentgenol*, 2010, 194(4): 977-983.
- [18] GIANNETTI A, FRANCI L, GRECHI C, *et al.* Contrast-enhanced sonography in the diagnosis of hepatic hemangiomas: atypical appearance due to the washout of microbubbles[J]. *J Clin Ultrasound*, 2013, 41(6): 361-365.
- (收稿日期: 2020-06-12; 编辑: 王蔚)