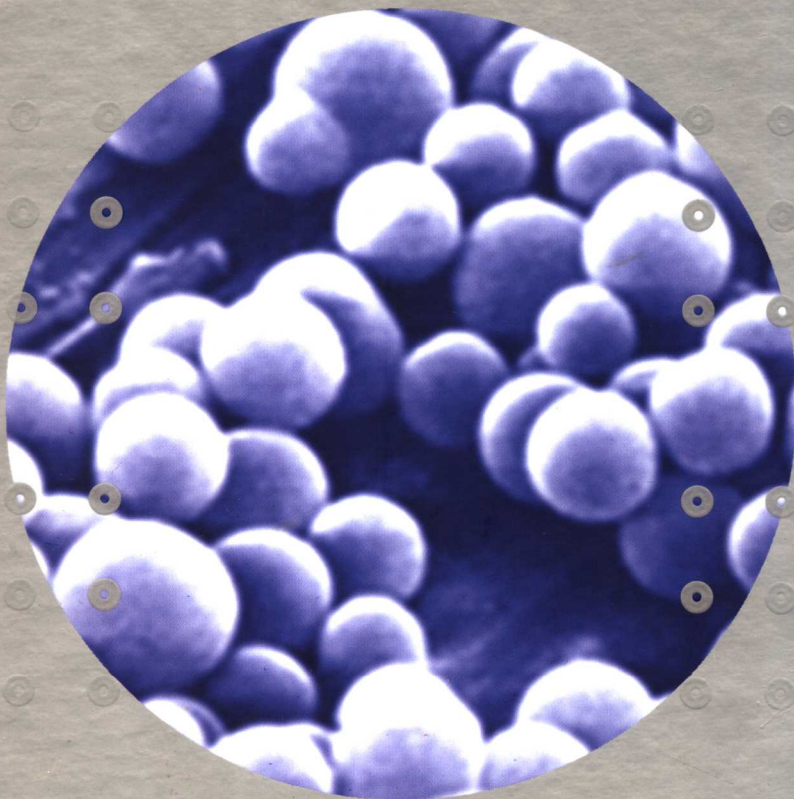


对比超声学

Contrast Enhanced Ultrasound

刘伊丽 主编



人民卫生出版社

PEOPLE'S MEDICAL PUBLISHING HOUSE

对比超声学

Contrast Enhanced Ultrasound

主 编 刘伊丽

副主编 查道刚 宾建平 陆兆龄

编 者 (以姓氏拼音为序)

宾建平 (南方医科大学南方医院)

龚渭冰 (南方医科大学南方医院)

何怡华 (首都医科大学附属北京安贞医院)

李小卫 (南方医科大学南方医院)

李治安 (首都医科大学附属北京安贞医院)

刘伊丽 (南方医科大学南方医院)

陆兆龄 (北京和睦家医院)

区文超 (南方医科大学南方医院)

吴凤林 (南方医科大学南方医院)

肖文星 (南方医科大学南方医院)

谢晋国 (南方医科大学南方医院)

修建成 (南方医科大学南方医院)

曾 平 (南方医科大学南方医院)

查道刚 (南方医科大学南方医院)

周忠江 (南方医科大学南方医院)

人 民 卫 生 出 版 社

图书在版编目(CIP)数据

对比超声学/刘伊丽主编. —北京:
人民卫生出版社, 2006. 9

ISBN 7 - 117 - 07592 - 9

I. 对… II. 刘… III. 超声波诊断 IV. R445. 1

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2006)第 040987 号

对 比 超 声 学

主 编: 刘伊丽

出版发行: 人民卫生出版社(中继线 010 - 67616688)

地 址: 北京市丰台区方庄芳群园 3 区 3 号楼

邮 编: 100078

网 址: <http://www.pmph.com>

E - mail: pmph@pmph.com

购书热线: 010 - 67605754 010 - 65264830

印 刷: 北京人卫印刷厂

经 销: 新华书店

开 本: 889 × 1194 1/16 印张: 18

字 数: 553 千字

版 次: 2006 年 9 月第 1 版 2006 年 9 月第 1 版第 1 次印刷

标准书号: ISBN 7 - 117 - 07592 - 9/R · 7593

定 价: 136.00 元

版权所有, 侵权必究, 打击盗版举报电话: 010 - 87613394

(凡属印装质量问题请与本社销售部联系退换)

前 言

医学影像技术（如 CT、磁共振、核素、PET 和超声等）的发展是 20 世纪医学研究取得重大成就的领域之一，其中应用各种造影剂对比显像又是这些影像技术发展的核心内容。与各种影像技术相比，超声是应用范围最广泛但惟一未能常规应用造影剂的影像技术，主要的原因是超声造影剂的特殊性和研制难度。

超声造影剂和其他造影剂不同，是一种含气体的微泡，以白蛋白、脂质、多聚体等为外壳，其大小和变形性应与红细胞相似，要求无生物活性，不影响微循环血流，经周围静脉注射后能稳定通过肺循环到达左心系统，进而抵达全身各器官，同时在器官应有足够长的停留时间（30 秒至数分钟）；含有气体微泡的超声造影剂到达各器官微循环后，作为强烈的声学反射体和散射体，在超声仪器上可产生多种成分的回波信号，利用这种信号可以产生许多新的成像方法，从而在灌注血管床的水平上使组织和器官影像增强，并呈现时间及强度上的差异，故称“对比超声”，它突破了常规超声发展的瓶颈，由此产生了最前沿的跨学科的对比超声学。

对比超声主要用于了解各实质脏器（如心肌、肝脏、肾脏、脑等）的组织血流灌注，通过对血流的定性和定量分析，了解脏器的生理和病理生理改变，从而对其功能及病变性质进行判断。如对急性心肌梗死可进行危险程度分层、治疗方法选择和治疗效果的评估；对肾移植的病人，可应用对比超声对移植肾血流量的测定，评价是否有排斥反应；可以利用肝动脉相和门静脉相灌注差异的特点对肝脏肿瘤做出早期的鉴别诊断。因此，对比超声技术的开发使超声检查能同时观察到器官的形态、结构、功能和血流灌注，集合了所有无创性影像诊断的功能，而且这种方法可在床边反复进行，是超声诊断史上的一次革命。

近年的研究还证明，发射相应功率的超声波可使微气泡破坏并产生空化效应，利用这种特性，有可能研制一种携带特殊基因或药物的微泡，经静脉注射这种微泡后，在超声介导下达到靶向治疗的目的，从而使治疗性微泡成为靶向治疗载体的一种平台技术，开拓基因工程的新领域。

对比超声的核心是声学造影剂，从 20 世纪 80 年代开始，国外即从事了声学造影剂的开发研究，先后问世了两代制剂，目前上市的第二代造影剂有 4 种（美国的 Optison、Definity、Imagine 和意大利的 SonoVue），国内市场到目前为止还是空白。由于缺乏造影剂，使我国在对比超声领域的研究水平大大落后于国外。南方医科大学南方医院（第一军医大学南方医院）从 1990 年开始在国内最早从事系列左心声学造影剂研究，所研制的第一代声学造影剂“东冠”已于 1999 年获国家二类新药证书，所研制的第二代声学造影剂“全氟显”目前已批准作为国家生物制剂一类新药进行临床试验。十余年来，应用我们自制的声学造影剂从事了有关对比超声的研究，在国内外发表了系列论文，举办了数次有关对比超声的国家级研讨会，邀请了国内外知名的专家参加了这些会议，使我们在这个领域的认识能力和研究水平有了一定深度，并推动了对比超声学在中国的发展。

对比超声技术另一个重要的内容是对比超声的方法学，我们多年来与 Siemens/Acuson 公司及美中互利公司合作。该公司有一个对比超声方法学的研究组，不断开发新的成像技术，南方医科大学南方医院是该研究组在亚洲惟一的基地，最先应用其开发的新的成像技术；同时我们和美国 Virginia 大学 Sanjiv Kaul 的实验室有密切联系，为我们提供了最好的图像分析软件，该实验室是国际著名的对比超声的研究基地。

国外已有多部关于对比超声学的专著，而国内尚属空白。为了更好地推动对比超声学在中国的发展，我们编写了本书，从声学造影剂、心肌超声造影成像技术、仪器设置和应用方法、临床应用进展以

及我们自己的研究成果等方面逐项介绍，希望能把十余年来在对比超声领域的认识和经验总结出来，并将国外最新进展介绍给我国的学术界，相信对超声工作者、临床医生、微循环研究人员、基因工程人员和药剂工作者均有所借鉴。

这本书中的主要内容是我和我的学生们十余年来精诚合作的结果，除本书的参编者外，还有罗支农、唐志宏、郭徐林等医师为本课题的研究付出了辛勤劳动，仅以此书作为师生合作的纪念。南方医院药剂科陈志良主任及陈树元、金伟军、杨莉、王新亚等药师为造影剂的研制和开发作出了较大的贡献，也以此书作为我们多年合作的纪念。吴平生主任和心内科全体成员，以及谢志斌、刘俭和王鹏等为本课题研究付出了辛勤的劳动，谢峰博士、美国 Virginia 大学 Sanjiv Kaul 教授、美中互利公司的陆兆龄教授在本课题的研究中始终和我们战斗在一起，在此一并予以感谢。

最后，我们衷心感谢南方医科大学（原第一军医大学）和南方医院的各级领导以及国内外所有关心我们课题的人们，在你们长期的支持、鼓励和帮助下，我们才可能将研究工作一直坚持下来并完成本书的编写。

仅以此书献给所有参与和帮助过我们的人！

刘伊丽

2006 年 8 月

目 录

绪论	1
----	---

第一篇 对比超声的基本原理

第一章 声学造影剂	9
第一节 声学造影剂微泡的特性	9
第二节 声学造影剂微泡的研究进展	12
第二章 对比超声诊断学	19
第一节 对比超声成像原理	19
第二节 对比超声成像技术	20
第三节 对比超声成像技术的方法学	26
第四节 对比超声成像的生物学效应与安全性	30

第二篇 对比超声在心血管疾病中的应用

第三章 左心声学造影的临床应用	37
第一节 静息状态下的左心声学造影	37
第二节 左心造影在负荷试验中的应用	41
第四章 心肌声学造影在急性心肌梗死诊断和治疗中的应用	45
第一节 正常冠状动脉循环的生理基础	45
第二节 心肌声学造影在急性心肌梗死诊断和治疗中的应用	47
第五章 心肌声学造影在慢性冠心病中的应用	68
第一节 慢性冠状动脉狭窄时的病理生理改变	68
第二节 心肌声学造影评价慢性冠心病的心肌血流灌注	70
第三节 心肌声学造影在慢性冠状动脉狭窄评价中的应用	72
第四节 心肌声学造影诊断冠状动脉狭窄的实验研究	80
第六章 心肌声学造影在肥厚型梗阻性心肌病消融治疗中的应用	85
第七章 对比超声在血管疾病中的应用	94
第一节 对比超声在颈外段颈动脉检查中的应用	94
第二节 对比超声在肾动脉狭窄诊断中的应用	100
第三节 对比超声在下肢血管疾病中的应用	105

第三篇 对比超声在心外器官疾病中的应用

第八章 对比超声技术在心外疾病中的应用概况	117
-----------------------	-----

第九章 对比超声在肝脏局灶性病变诊断中的应用	123
第一节 肝脏解剖结构及循环特征.....	123
第二节 超声造影剂在肝内增强显示的时相特征.....	124
第三节 对比超声在肝脏良性及恶性肿瘤诊断及鉴别诊断中的应用.....	125
第四节 对比超声在肝脏疾病诊断中的要点和分析思维方法.....	140
第五节 对比超声学在肝脏术中及介入治疗中的应用.....	143
第十章 对比超声在肾脏疾病诊断中的应用	164
第一节 肾脏血管的解剖和功能调节.....	164
第二节 对比超声评估肾脏微血管床血流灌注的实验研究.....	168
第三节 对比超声在肾移植治疗中的应用.....	189
第十一章 对比超声在脑组织血流灌注评价中的应用	200
第一节 脑血管解剖结构及其供血特点.....	200
第二节 脑血液循环特点及其调节机制.....	203
第三节 脑组织血流灌注方法学评价.....	207
第四节 对比超声在脑组织血流灌注评价中的应用与展望.....	210
第十二章 对比超声学在腹部实质性器官损伤中的应用	225

第四篇 靶向超声微泡在分子影像学和治疗中的应用

第十三章 靶向超声微泡技术概论	233
第十四章 超声微泡与基因治疗	247
第十五章 微泡用于靶向治疗及诊断的实验研究	265
第一节 微泡靶向传输促心肌血管新生的实验研究.....	265
第二节 血小板受体靶向性微泡的制备和应用.....	279

绪 论

对比超声的发展历史和未来

应用声学造影剂,在灌注微血管床的基础上使组织和器官影像增强,称为“对比超声”。它主要用于了解各实质脏器(如心肌、肝脏、肾脏和脑等)的组织血流灌注,通过对血流的定性和定量分析,了解脏器的生理和病理生理改变,从而对其功能及病变性质进行判断。

对比超声的研究是从心脏开始的。在过去,超声心动图不能直接评价心肌灌注,它主要用于测定心腔大小和功能、瓣膜形态和动力改变、心包腔、大血管和腔内血流速度。然而,超声心动图特别适合评估心肌灌注,因为:①具有非常好的空间分辨率,轴向分辨率 $<1\text{mm}$,虽然不及MRI(磁共振成像)和UFCT(超高速CT)的电影成像,但明显优于SPECT(单光子发射成像)和PET(正电子发射成像);②具有非常好的时间分辨率($30\sim120\text{Hz}$),优于常用的各种影像技术;③与其他影像技术相比,价格较低廉;④超声心动图是临床心血管医生日常工作中不可缺少的工具,只要对对比超声学的方法进行训练,不需要学习一门完全新的技术。

一、对比超声造影剂的发展历史

应用超声心动图评估心肌灌注要从血管内注入一种能对超声波发生散射(scatter)的示踪剂^[1],由于颗粒的压缩性是其散射截面积最重要的因素^[2],故微泡是最理想的示踪剂。Kaul等应用微泡评估心肌灌注的空域和时域(spatial and the temporal domain)表明,心肌不同部位微泡的相对浓度反映这些区域心肌的相对血液容积(MBV),即心肌微血管床内的血液容积^[3]。由于心肌的微血管床大部为毛细血管,故心肌声学造影(myocardial contrast echocardiography, MCE)实际上具有评估心肌细胞氧供水平的组织灌注能力,从而能对心肌微血管床的功能状态进行观察^[4,5]。超声心动图特有的空间分辨率还使其能对心肌异常灌注的跨膜分布进行评估。

Kaul等最初在犬模型上应用手振泛影葡胺-76(Renografin-76)和生理盐水的混合液经冠状动脉行MCE^[6-8],这些微泡能提供心肌灌注空间分布的足够信息,但由于微泡体积太大($>10\mu\text{m}$),限制了其在临床的应用。随着声振仪的出现,将混入空气的液体溶媒暴露在高能量超声中,可形成小的微泡,如此形成的声振Renografin-76微泡溶液可安全地在人体直接经冠脉注射^[9]。但由于声振液体溶媒形成微泡的半衰期很短,经静脉注射后不能使左室腔充填显影。直至声振5%人体白蛋白微泡的出现,由于变性白蛋白构成的薄壁(15nm)、半衰期长、微泡直径小(平均 $4.3\mu\text{m}$)和相对稳定,使之能经静脉注射后顺利通过肺循环使左室腔充填显影。这就是被美国食品药品监督管理局(FDA)批准的第一个上市的声学造影剂Albunex。

与碘化的造影剂不同,白蛋白溶液是等渗的,不具有钙螯合的特性,同时由于其在血管内有与红细胞相同的流变学特点^[10],故经冠脉或静脉注射后,不产生微血管床的阻塞,因而也无血流动力学的影响。然而,与其他第一代声学造影剂(如Levovist)一样,Albunex包含的是空气,进入血液循环后,微泡内空气易通过白蛋白外壳弥散出去^[11]。由于微泡的散射截面积与微泡的直径的6次方相关,轻微的直径减少即可引起散射截面积的明显减少,故此类造影剂静脉注射后不能经常出现左室的良好显影,特别当心输出量下降,微泡在血中停留时间较长时,这种现象更为常见。

Porter和Xie等首先证明^[12],若将微泡中的空气改为高分子量气体可减少气体的溶解和弥散,从而

使左室心肌对比显影明显增强。他们用声波振动仪,将葡萄糖白蛋白溶液分别与空气、100%氮气(Nitrogen)、100%氦气(Helium)、100%六氟化硫(Sulfur Hexafluoride)等进行混合振动,制成含有不同气体的微泡。结果表明,氮气较空气溶解少,氦气和六氟化硫溶解程度最低。氮气、氦气和六氟化硫的血溶性(blood solubility)分别为0.013、0.007和0.006,三种气体的弥散系数分别为0.250、0.725和0.101,其中六氟化硫具有最小的弥散率,且在左室声学造影时显示最高的左室峰值声强(peak intensity)。在此基础上逐渐发展了第二代的声学造影剂,第二代微泡造影剂包含高分子量的气体,这些气体不易弥散,能使左室良好显影,对全身血流动力学、静息心肌血流(MBF)或肺气体交换均无不良影响^[13]。

二、对比超声成像技术的发展历史

在超声仪器的成像技术方面,最早应用常规超声仪的高频探头进行动物实验,通过冠状动脉、主动脉根部或左房注射均可获得心肌显影;进一步应用高度浓缩的Albunex从动物右心注入,也能获得满意的心肌显影。然而,应用推荐剂量的第二代造影剂经静脉注射后,虽然心肌视频强度(video intensity)的定量分析有所增加,却不能获得肉眼满意的心肌显像,可能的原因是由于进入冠脉循环的血流量在静息时只占心脏每搏量的5%,导致造影剂的信-噪比过低所致。针对此问题,Kaul实验室建立了影像处理系统(image-processing algorithm)来显示和测量经静脉声学造影产生的图像。这种处理流程特别有用,因为人的眼睛区分灰阶的能力很差,但对颜色色调的鉴别能力却很强。处理流程为:选择造影前和造影后的图像各3~6幅,将各自图像对准和平均,再将平均后的造影前图像和造影后图像对准,进行数字减影,共有256个灰阶值。心肌内最高的灰阶值指示为白色,随灰阶逐渐降低的颜色依次示为黄、橙和红。当灰阶值 ≤ 10 时代表噪音,不指派颜色。这样一来,相对视频强度的测量就直接由颜色来表示了^[14]。

在同一时期,新的造影剂问世,有关微泡的非线性散射特性(nonlinear scattering properties)开始报道。因为超声束使其运行通过的介质发生压缩-放松现象,暴露在超声束中的微泡同样发生一致性的收缩-膨胀动作(即线性活动)。当声能进一步加大时,微泡的振动可变为非线性,结果使产生的回波信号不仅包含微泡最初暴露于超声中的频率(基波频率),还包含这些频率中的谐波频率。由于谐波信号主要发自微泡,故使信-噪比大大提高。为发挥这种信-噪比的优势,进一步将超声探头进行了新的设计,即按一种特殊的频率输出(如为1.67MHz),而2倍于这种频率的接收(此种情况为3.3MHz)。

然而,尽管应用了谐波成像技术,静脉注射微泡造影剂后心肌的增强效果依然很差。之后,Porter等^[15]在实验过程中偶然发现,当超声波于短期中断后再发射(transient-response imaging, TRI),则心肌显影明显增强。从此以后,谐波成像的真正价值才被认识。Wei等^[16]证明,连续实时成像缺乏对比效果与超声波使微泡破坏有关。我们在实验中也证明,超声可破坏心肌中的微泡。

间歇超声发射的意义在于,当超声发射间歇期,肺循环和左室中未被破坏的微泡能进入冠状动脉微循环,同时使超声束(厚度接近0.5cm)照射内的心肌样本中出现新的微泡再充填,从而使心肌显影明显增强。当血流速度很快时($\text{cm} \cdot \text{s}^{-1}$),实时成像也可有再充填,如心肌内较大的室间隔穿支血管在连续谐波成像时也可显影,而此时心肌的其他部分却无影增强。当血流速度很慢时($\text{mm} \cdot \text{s}^{-1}$),如毛细血管平均静息血流 $< 0.1 \text{ cm} \cdot \text{s}^{-1}$,超声束内心肌的再充填需要几个心动周期才能完成,故实时成像不能使影像增强,因为心肌中的微泡一进入超声束内即被破坏。因此,在正常休息血流状态下,最佳心肌显影方案是每间隔5~8个心动周期完成一次成像,在此期间,整个超声束内的心肌能完成微泡再充填过程。

从此,间歇谐波成像是经静脉心肌声学造影的常规方法,临床上应用间歇谐波成像和连续静脉滴注微泡结合能取得MCE心肌灌注的良好效果。在此基础上,一系列新的成像技术陆续问世,我们将在第一篇中详细介绍。

三、对比超声的未来发展

Blomley 等^[17]预测,对比超声的未来方向为:①准确测量微循环血流,定量局部缺血;②常规将微泡应用于肝实质影像的增强,改善超声对肿瘤评估的准确性;③将微泡作为一种工具,将基因或其他治疗因子发送到特殊部位;④用微泡进行无创溶栓。

(一) 一般成像应用

1. 增强多普勒 (Doppler) 信号 将微泡注入血中后, Doppler 信号可增强数分钟,如采用静脉滴注法,这种效应持续的时间可延长。通过将弱信号提高到可检测的信号水平,可使一些质量不好的图像得到改善。如成人经颅 Doppler 检查,由于颅骨使信号衰减,致颅内动脉的信号低;此外,恶性肿瘤的较小血管的信号也低,微泡可改善这些血流信号^[18,19]。

2. 功能检测 微泡可注入体腔作为简单的功能检测。如注入儿童膀胱腔内,通过肾和输尿管扫描可发现膀胱输尿管反流。子宫内缓慢注入微泡可检测输卵管是否通畅。研究表明,这种检查的敏感性和特异性较已有的膀胱尿道 X 线照相术和输卵管造影术为高,且无离子辐射,在一定程度上可取代传统方法^[20,21]。

(二) 特殊成像应用

1. 肝脏成像 可能是微泡最有希望的临床应用领域。临床试验中,应用 Levovist 肝显影可达 30 分钟^[22],应用一些新的造影剂肝显影可持续数小时^[23]。使用微泡特异的谐波成像技术后,肝脏显影效果更为明显。主要的实践意义在于许多局灶性肝脏病变,如肝细胞癌和转移癌,一般表现为影像缺损,应用微泡后使局部影像增强^[24]。近期完成的多中心临床试验表明,诊断肝转移癌的敏感性由 71% 提高到 88%,可发现 1cm 以下的病灶,这样小的病灶其他影像技术都不敏感^[25]。此外,分析由微泡引起的最开始的血管增强,如在弹丸注射微泡后,分析不同时间肝静脉 Doppler 信号的改变也可提供有用的信息。由于分流和肝血供的动脉化,使肝硬化和肝恶性病变处早期影像增强。目前的研究正在探讨这种超声信号的早期增强是否能早期发现结肠癌的肝脏微转移灶^[26,27]。

2. 心脏成像 微泡在临床上可用于以下心脏病领域:①增强心脏的 Doppler 信号,因而可用于多种情况,如诊断瓣膜狭窄;②明辨左室内膜边界(血流组织边界),有利于评价局部室壁运动异常、射血分数和发现血栓。应用此技术可使 10%~20% 常规超声诊断有困难的病例得到诊断^[28],某些研究报告可使 74% 非诊断的影像转为可诊断的影像^[29];③心肌声学造影 (MCE),即心肌血流灌注成像是另一项重要的应用领域。目前多应用间歇成像技术评价心肌血流灌注,近期发展的实时灌注成像技术 (real time perfusion imaging),应用低声能 (low acoustic power),使微泡破坏少,可同时获得室壁运动和心肌灌注的信息,为急性心肌梗死 (AMI) 的诊断、确定心肌缺血的危险面积和评价溶栓效果提供非常有用的手段。此外,微血管的完整性是梗死区心肌存活的基础,MCE 可预测心肌的存活;④超声负荷试验中大约 35% 的病例左室某些节段看不清楚,应用对比超声可解决大多数的节段评价,因而增加了诊断的可靠性和减少评价者之间的变异。将实时成像技术应用于负荷超声试验,可提供静息和负荷后的心肌缺血。如在一个扫描面应用间歇的高能量脉冲将大多数微泡破坏,然后观察微泡再充填情况可测定微循环的血流速度^[30]。

3. 微泡用于治疗 微泡用于治疗可能比其在诊断上的应用更为重要,是令人激动的研究领域。微泡可作为一种空化核 (cavitation nuclei) 将携带的药物或基因发送到特异的部位。超声通过形成一个暂时的非致命的细胞膜穿孔 (sonoporation) 帮助大分子和颗粒进入细胞。一般来说,这种情况需要应用大大超过成像所需的高声能,但在存在微泡时,所需的声能会明显减少,因为微泡降低空化所需的能量,由超声脉冲引起的振荡使微泡崩溃 (collapse)^[31~33]。此外,毛细血管床中微泡的空化还增加毛细血管的渗透性,可改善治疗药物释放的通道^[34]。由于微泡可携带基因和药物,故可作为基因或药物释放的工具 (vehicles)。某些白蛋白微泡和带电荷的脂质体微泡可直接吸收基因物质^[32],或将基因物质包埋在脂质体膜或多聚体膜中,故可构建成特异的靶向微泡 (bespoke microbubbles)。循环中负载药物

的微泡可由超声跟踪,当达到靶区后可被超声破坏,将负载的药物释放到周围组织。近期研究表明,带有腺病毒基因载体的微泡可使鼠心肌报告基因的转染率增加10倍^[33]。此外,通过将细胞膜受体靶向结合的配体结合到微泡的膜可达到特异部位释放的作用。例如,将微泡与血小板膜GPⅡb/Ⅲa受体特异结合的配体结合,可使微泡靶向到血栓部位释放溶栓药物^[34]。

(刘伊丽)

参考文献

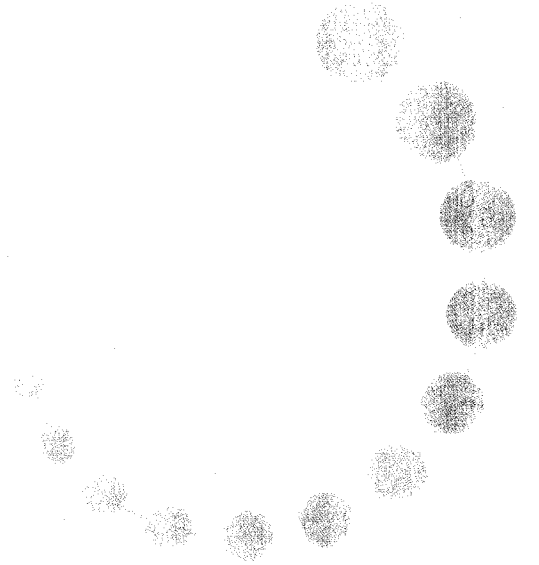
- [1] Tei C, Sakamaki T, Shah PM, et al. Myocardial contrast echocardiography: a reproducible technique of myocardial opacification for identifying regional perfusion deficits. *Circulation*, 1983, 67(3):585-593
- [2] de Jong N. Basic principles of ultrasound contrast agents. In: *Acoustic properties of ultrasound contrast agents*. N De Jong, 1993. 17-36
- [3] Skyba DM, Jayaweera AR, Goodman NC, et al. Quantification of myocardial perfusion with myocardial contrast echocardiography during left atrial injection of contrast. Implications for venous injection. *Circulation*, 1994, 90(3):1513-1521
- [4] Kassab GS, Lin DH, Fung YC. Morphometry of pig coronary venous system. *Am J Physiol*, 1994, 267(6 Pt 2): H2100-2113
- [5] Kaul S, Jayaweera AR. Coronary and myocardial blood volumes: noninvasive tools to assess the coronary microcirculation? *Circulation*, 1997, 96(3):719-724
- [6] Kaul S, Pandian NG, Okada RD, et al. Contrast echocardiography in acute myocardial ischemia: I. In vivo determination of total left ventricular "area at risk". *J Am Coll Cardiol*, 1984, 4(6):1272-1282
- [7] Kaul S, Gillam LD, Weyman AE. Contrast echocardiography in acute myocardial ischemia. II. The effect of site of injection of contrast agent on the estimation of area at risk for necrosis after coronary occlusion. *J Am Coll Cardiol*, 1985, 6(4):825-830
- [8] Kaul S, Pandian NG, Gillam LD, et al. Contrast echocardiography in acute myocardial ischemia. III. An in vivo comparison of the extent of abnormal wall motion with the area at risk for necrosis. *J Am Coll Cardiol*, 1986, 7(2):383-392
- [9] Moore CA, Smucker ML, Kaul S. Myocardial contrast echocardiography in humans: I. Safety-a comparison with routine coronary arteriography. *J Am Coll Cardiol*, 1986, 8(5):1066-1072
- [10] Keller MW, Segal SS, Kaul S, et al. The behavior of sonicated albumin microbubbles within the microcirculation: a basis for their use during myocardial contrast echocardiography. *Circ Res*, 1989, 65(2):458-467
- [11] Porter TR, Xie F, Kricsfeld A, et al. Noninvasive identification of acute myocardial ischemia and reperfusion with contrast ultrasound using intravenous perfluoropropane-exposed sonicated dextrose albumin. *J Am Coll Cardiol*, 1995, 26(1):33-40
- [12] Porter TR, Xie F. Visually discernible myocardial echocardiographic contrast after intravenous injection of sonicated dextrose albumin microbubbles containing high molecular weight, less soluble gases. *J Am Coll Cardiol*, 1995, 25(2):509-515
- [13] Skyba DM, Camarano G, Goodman NC, et al. Hemodynamic characteristics, myocardial kinetics and microvascular rheology of FS-069, a second-generation echocardiographic contrast agent capable of producing myocardial opacification from a venous injection. *J Am Coll Cardiol*, 1996, 28(5):1292-1300
- [14] Jayaweera AR, Sklenar J, Kaul S. Quantification of images obtained during myocardial contrast echocardiography. *Echocardiography*, 1994, 11(4):385-396
- [15] Porter TR, Xie F. Transient myocardial contrast after initial exposure to diagnostic ultrasound pressures with minute doses of intravenously injected microbubbles. Demonstration and potential mechanisms. *Circulation*, 1995, 92(9):2391-2395
- [16] Wei K, Skyba DM, Firsche C, et al. Interactions between microbubbles and ultrasound: in vitro and in vivo observations. *J Am Coll Cardiol*, 1997, 29(5):1081-1088
- [17] Blomley MJ, Cooke JC, Unger EC, et al. Microbubble contrast agents: a new era in ultrasound. *BMJ*, 2001, 322 (7296): 1222-1225
- [18] Ries F, Honisch C, Lambertz M, et al. A transpulmonary contrast medium enhances the transcranial Doppler signal in hu-

- mans. *Stroke*, 1993, 24(12):1903-1909
- [19] Cosgrove D. Why do we need contrast agents for ultrasound? *Clin Radiol*, 1996, 51(Suppl 1):1-4
- [20] Darge K, Troeger J, Duetting T, et al. Reflux in young patients: comparison of voiding US of the bladder and retrovesical space with echo enhancement versus voiding cystourethrography for diagnosis. *Radiology*, 1999, 210(1):201-207
- [21] Strandell A, Bourne T, Bergh C, et al. The assessment of endometrial pathology and tubal patency: a comparison between the use of ultrasonography and X-ray hysterosalpingography for the investigation of infertility patients. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 1999, 14(3):200-204
- [22] Blomley MJ, Albrecht T, Cosgrove DO, et al. Stimulated acoustic emission to image a late liver and spleen-specific phase of Levovist in normal volunteers and patients with and without liver disease. *Ultrasound Med Biol*, 1999, 25(9):1341-1352
- [23] Forsberg F, Goldberg BB, Liu JB, et al. Tissue-specific US contrast agent for evaluation of hepatic and splenic parenchyma. *Radiology*, 1999, 210(1):125-132
- [24] Harvey CJ, Blomley MJ, Eckersley RJ, et al. Pulse-inversion mode imaging of liver specific microbubbles: improved detection of subcentimetre metastases. *Lancet*, 2000, 355(9206):807-808
- [25] Blomley MJ, Albrecht T, Cosgrove DO, et al. Improved imaging of liver metastases with stimulated acoustic emission in the late phase of enhancement with the US contrast agent SHU508A: early experience. *Radiology*, 1999, 210(2):409-416
- [26] Albrecht T, Blomley MJ, Cosgrove DO, et al. Non-invasive diagnosis of hepatic cirrhosis by transit-time analysis of an ultrasound contrast agent. *Lancet*, 1999, 353(9164):1579-1583
- [27] Blomley MJ, Albrecht T, Cosgrove DO, et al. Liver vascular transit time analyzed with dynamic hepatic venography with bolus injections of an US contrast agent: early experience in seven patients with metastases. *Radiology*, 1998, 209(3):862-866
- [28] Cohen JL, Cheirif J, Segar DS, et al. Improved left ventricular endocardial border delineation and opacification with OPTISON (FS069), a new echocardiographic contrast agent. Results of a phase III Multicenter Trial. *J Am Coll Cardiol*, 1998, 32(3):746-752
- [29] Cheng SC, Dy TC, Feinstein SB. Contrast echocardiography: review and future directions. *Am J Cardiol*, 1998, 81(12A):41G-48G
- [30] Czitrom D, Karila-Cohen D, Brochet E, et al. Acute assessment of microvascular perfusion patterns by myocardial contrast echocardiography during myocardial infarction: relation to timing and extent of functional recovery. *Heart*, 1999, 81(1):12-16
- [31] Apfel RE, Holland CK. Gauging the likelihood of cavitation from short-pulse, low-duty cycle diagnostic ultrasound. *Ultrasound Med Biol*, 1991, 17(2):179-185
- [32] Porter TR, Iversen PL, Li S, et al. Interaction of diagnostic ultrasound with synthetic oligonucleotide-labeled perfluorocarbon-exposed sonicated dextrose albumin microbubbles. *J Ultrasound Med*, 1996, 15(8):577-584
- [33] Shohet RV, Chen S, Zhou YT, et al. Echocardiographic destruction of albumin microbubbles directs gene delivery to the myocardium. *Circulation*, 2000, 101(22):2554-2556
- [34] Wu Y, Unger EC, McCreery TP, et al. Binding and lysing of blood clots using MRX-408. *Invest Radiol*, 1998, 33(12):880-885



第一篇

对比超声的基本原理



第一章

声学造影剂

第一节 声学造影剂微泡的特性

一、声学造影剂微泡的结构特点

目前各种放射学影像技术均常规应用造影剂。因为气体对超声波具有极强的反射和散射能力，所以微气泡造影剂成为对比超声成像技术的天然选择。1968年，Gramiak 等^[1]首次观察到经导管注射含气盐水可使右室显影增强，由此揭开了心脏声学造影的序幕。在这一阶段，人们主要利用通过手振生理盐水或 CO₂ 发泡剂等方法制作的声学造影剂；其微泡直径较大、均一性不佳，难以通过肺循环。另外，因无外壳保护，微泡气体在血液中迅速弥散导致对比增强时间短暂，故仅能用于右心系统（右房、右室）显像。有学者将这一时期的造影剂称为第 0 代声学造影剂。1984 年 Feinstein 等^[2]采用声振法制备得到稳定的微气泡才真正进入左心声学造影时代。目前常用的超声造影剂微泡外壳有：变性的白蛋白、脂质体、多聚体以及各种表面活性剂等。根据声学造影剂的结构特点（图 1.1），我们将左心造影剂分为以下三个类型（表 1.1）。

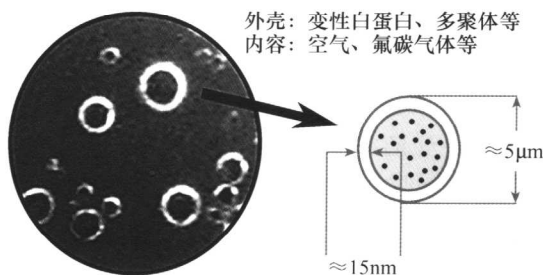


图 1.1 声学造影剂微泡结构示意图

表 1.1 声学造影剂发展史

类 型	气体成分	特 性
I（第一代）	多为空气	可穿越肺循环，是真正的左心声学造影剂。如 Levovist、Albunex
II（第二代）	多为低溶解性气体，如氟碳、氟硫气体	微泡稳定性得以提高，是实现经静脉心肌声学造影的重要基础。如 Optison、Definity、Sonovue、PESDA 及“氟必显”等
III（第三代）	与第二代声学造影剂相似	通过对外壳的改建，使造影剂微泡声学特性可控，为靶向诊断与靶向治疗提供新依据

类型 I（第一代造影剂）：包裹空气的微泡。包裹造影微泡气体的材料种类繁多，大致可分为：蛋白质外壳、脂质体外壳、多聚体外壳、表面活性剂等。例如，Albunex 以及国产的东冠注射液（广州南方医院研制）^[3~5]均是由 5% 声振白蛋白溶液在高能量声波作用下形成的含空气微泡溶液。微泡外壳为受热变性的白蛋白分子通过二硫键交联而成，厚度约 15~40nm，低温下可稳定保存 1 年以上^[6,7]。白蛋白外壳类造影剂经静脉注射后，其主要代谢途径是在通过肝脏时被网状内皮系统吞噬而清除^[8]。Levovist 是以半乳糖为基质的造影剂。通过棕榈酸盐降低微气泡表面张力获得其稳定性，使微气泡能够通过肺、心及其后的微循环，在血液中可以保持数分钟后溶解消失^[9]。

类型 II（第二代造影剂）：微气泡的外壳构成与第一代声学造影剂相似，但其内包裹的气体与第一

代声学造影剂不同,主要为高分子量、低血液溶解度的氟碳类或氟硫类气体。Porter 等的研究表明造影剂微泡在血液中的稳定性与微泡内所含气体种类有关^[10,11]。因为空气在血液中的溶解性能较高,造影剂微泡内的空气易于通过蛋白外壳弥散入血,使得造影剂微泡变小或消失。另一方面,微泡的超声散射信号与其直径的6次幂成正比,故即使只有少量的空气外溢入血、微泡直径轻度变小,也会使微泡回声信号明显减弱。第二代声学造影剂微泡内的气体多为高分子量、低血液溶解度的含氟类气体,因此该类微泡造影剂在血液中的稳定性明显高于含空气微泡造影剂,其声学造影效果明显优于第一代声学造影剂^[12~14],也就更易于实现经静脉心肌显像^[13,15,16]。

类型Ⅲ(第三代造影剂):特殊用途的微泡造影剂。

1. 用于靶向诊断的微泡 Unger 等^[17]利用带有血小板糖蛋白Ⅱb/Ⅲa受体的造影剂微泡较对照组更为清晰地显示了在体血栓,提高了血栓的诊断效率。Klibanov 等^[18]证实外壳连接有生物素的造影剂微泡,将选择性地沉积于抗生物素蛋白所附着的部位。本课题组研究显示^[19],全氟丙烷白蛋白微泡在与佛波醇乙酯激活的白细胞接触后,可经 β_2 整合素 Mac-1 和 VLA-4 介导并进入白细胞内,全氟丙烷白蛋白微泡在白细胞内保持形态完整约15分钟,仍不失声学活性。Lindner 等^[20]研究发现脂质微泡外壳掺入磷脂酰丝氨酸后可增强补体作用,使炎症组织对脂质微泡的摄取能力增强2倍以上,从而实现声学造影诊断炎症。新生血管大量表达 $\alpha(v)$ -整合素,通过蝮蛇血抑肽(echistatin)的介导,声学造影剂微泡可用于新生血管的检测,从而使声学造影更好地应用于肿瘤诊断^[21]以及血管新生治疗效果的评价^[22]。以上实验证明通过改变造影剂微泡外壳所携带的药物将可以选择性地用于靶向特异性诊断。

2. 用于靶向治疗的微泡 此外, Skyba 等^[23]研究表明,超声波的空化(cavitation)作用使造影剂微泡破坏的同时使心肌微循环血管的完整性受到破坏,血管通透性增加,空化效应使一些原来不能通透的物质经声波照射后能透过微循环进入组织间隙。这一现象的发现促使人们开始研制一种新的微气泡造影剂,它在显示心肌缺血部位的同时,能将治疗药物通过超声介导释放到靶组织内。系列研究表明^[24~28]超声介导的微气泡破坏作用可明显增加基因靶向转染效率,是一种良好的基因传送系统,能经静脉注射达到靶向治疗的目的,将为临床基因治疗提供一个新的途径。

二、声学造影剂微泡的声学特性

超声探头发出的是一组连续的超声波脉冲,造影剂微泡弹性外壳在超声波的连续推动下不断发生变形。在超声波正压(正弦波)的作用下,微泡被压缩;而在随后到来超声波负压(负弦波)的作用下,微泡又迅速膨胀(图1.2)。如果超声探头发射的声波频率为3.5MHz,则微泡压缩-膨胀交替发生频率变为每秒三百五十万次,同时发出反射声波。一般而言,在低能量的超声波的作用下,微泡的压缩-膨胀是对称的,产生大量的基波信号。当超声波能量(常以机械指数表示,mechanical index, MI)增强时,微泡的压缩-膨胀呈非对称性,导致回波信号波形畸变(图1.3)。造影剂微泡回波信号的波形畸变即意味着产生谐波(数倍于发射波频率的回波信号)。因此,在造影剂微泡反射的超声波回声信号中,除包含大量的基波信号(与发射波频率一致的回波信号)外,尚包含有微泡谐波信号(图1.4)。人体组织(线性散射体)在超声波的推拉振荡下也会产生少量谐波信号。因为造影剂微泡的非线性参数约为人体组织的几十倍甚至上百倍,这一比例意味着造影剂微泡所产生的谐波要比周围组织所产生的谐波信号强几十倍甚至上百倍^[29]。因此,选择性接收谐波信号将有助于提高超声图像的信噪比,使得到的造影超声图像更为清晰(称之为谐波成像技术,详见对比超声成像方法)。超声波能量继续增强,微泡破裂(图1.5)。因此,在连续超声波的作用下,将难以见到满意的对比超声图像(图1.6)。

三、造影剂微泡的血流动力学特性

对比超声成像是利用血管内的微气泡充当血流示踪剂来判定心肌等组织血流灌注强度和范围的。根据所用的造影微泡的粒子大小及其变形性,造影剂分为自由流体示踪剂(free-flowing tracers)和沉积示踪剂(deposit tracers)两类。