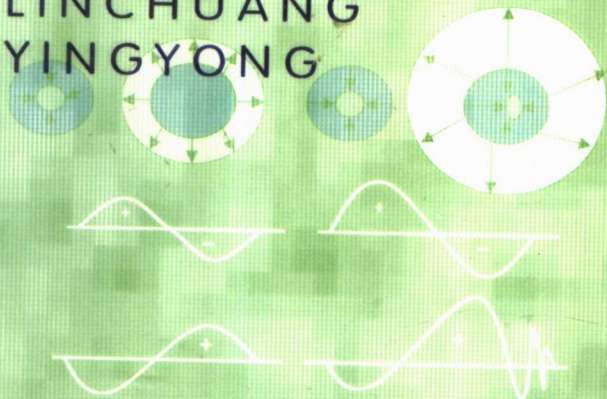


# 超声造影

## 基础与临床应用

王兴华 编著

CHAOSHENG  
ZAOYING  
JICHU YU  
LINCHUANG  
YINGYONG



CHAOSHENG ZAOYING



军事医学科学出版社

# 超声造影基础与临床应用

王兴华 编著

军事医学科学出版社

·北京·

---

**图书在版编目(CIP)数据**

超声造影基础与临床应用/王兴华编著.

- 北京:军事医学科学出版社,2005

ISBN 7-80121-690-3

I.超… II.王… III.超声波诊断

IV.R445.1

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2005)第 063454 号

---

**出 版:**军事医学科学出版社

**地 址:**北京市海淀区太平路 27 号

**邮 编:**100850

**联系电话:**发行部:(010)66931034

66931048

编辑部:(010)66931050

**传 真:**(010)68186077

**网 站:**<http://www.mmsp.cn>

**印 装:**京南印装厂

**发 行:**新华书店

---

**开 本:**787mm×1092mm -1/32

**印 张:**5.5

**字 数:**122千字

**版 次:**2004年6月第1版

**印 次:**2005年6月第1次

**定 价:**10.00元

---

本社图书凡缺、损、倒、脱页者,找本社发行部负责调换

## 内 容 提 要

新型超声造影剂及造影软件的不断研制、开发和应用,成为超声领域中最前沿的跨学科研究重点,并且随着分子影像学的迅速发展,靶向性微泡造影剂也将为影像诊断及治疗学带来革命性的突破,相信这些研究成果将成为 21 世纪超声领域研究的创新主流与发展方向。本书介绍了超声造影剂的分类、制备技术及理化特性,以及造影原理、分子影像学与靶向性微泡,重点介绍了超声造影成像在腹部器官的临床应用。

适于临床医师,尤其是进修医师和医学院校大中专医学生阅读参考。

<b>第一章 超声造影剂简介</b> .....	(1)
第一节 超声造影的发展背景.....	(1)
第二节 超声造影剂的分类.....	(6)
第三节 超声微泡造影剂应用相关的物理特性 .....	(11)
第四节 超声造影剂的制作技术 .....	(18)
第五节 超声微泡造影剂的理化特性 .....	(20)
第六节 各种超声造影剂的详细组成成分 .....	(21)
第七节 多聚体超声造影剂的研究进展 .....	(29)
第八节 被批准可临床应用的商业超声造影剂 .....	(34)
<b>第二章 超声造影原理</b> .....	(40)
第一节 微泡背向散射 .....	(41)
第二节 非线性成像 .....	(45)
第三节 超声造影成像的其他物理原理 .....	(52)
第四节 增强超声造影效果的技术——谐波非线性 成像 .....	(53)
第五节 增强超声造影效果的技术——基频波非线性 成像技术(Contrast Pulse Sequences, CPS) ...	(66)
第六节 增强超声造影效果的技术——实时低机械 指数造影成像 .....	(70)
第七节 超声造影剂的生物学作用 .....	(74)

<b>第三章 超声造影成像在腹部器官的应用</b> .....	(77)
第一节 超声造影仪器设置及使用规范 .....	(77)
第二节 超声造影图像采集及分析方法 .....	(92)
第三节 超声造影成像在动物实验中的应用 .....	(98)
第四节 超声造影成像的临床应用领域 .....	(101)
第五节 二氧化碳超声造影在肝脏局灶性病变的 临床应用 .....	(103)
第六节 实时超声造影成像在肝脏局灶性病变鉴别 诊断中的临床应用 .....	(105)
第七节 局灶性肝脏病变的超声造影成像探测 .....	(116)
第八节 肝脏局部消融治疗的超声造影监测 .....	(120)
第九节 超声造影定量分析在肝脏及肾脏疾病中的 应用 .....	(125)
第十节 超声造影在脾脏的临床应用 .....	(128)
第十一节 超声造影的伪像 .....	(132)
第十二节 超声造影剂的不良反应 .....	(134)
<b>第四章 分子影像学与靶向性微泡</b> .....	(137)
第一节 简介 .....	(137)
第二节 靶向性微泡造影剂的制备 .....	(140)
第三节 被动靶向性成像 .....	(151)
第四节 主动靶向性成像 .....	(156)
第五节 超声微泡造影剂在治疗领域的应用 .....	(164)
<b>参考文献</b> .....	(169)

## 第一章

# 超声造影剂简介

## 第一节 超声造影的发展背景

### 一、超声造影的发展简史

1880年法国居里兄弟(Pierre and Jacques Curie)发现压电效应,1917年法国朗之万(Paul Langevin)应用压电原理进行超声探测,直到20世纪40~60年代,相继产生A型、M型、B型超声诊断仪,产生了影像学的新分支。但在当时A型、M型、B型超声的应用,尚无法了解血流动力学方面的信息,亦无法鉴别血管与非血管的结构,人们希望借助造影剂来增强不同结构的组织间差异。临床学家和物理学家们一直在寻求使用对比造影剂来增强超声诊断的能力。第一篇关于超声造影的文章由美国Rochester大学放射科的Raymond Gramiak为首的小组发表(1968年),他们在进行犬的心脏和大血管检查时,通过导管将手摇动过的生理盐水注入升主动脉及心腔,在M型超声心动图中见到明显的回声增高效应,他们亦利用这种效应并同时记录主动脉瓣开瓣的幅度和时间来估测每搏量,

继而用指示稀释技术估算心排出量。继之发现,向心内注射靛氰蓝绿、葡萄糖液,或患者自体血液时,均可产生造影效果。据此,可观察心腔内结构、心内分流、血流方式,分析和诊断心脏的复杂畸形等,受到超声界的高度重视。

20世纪70年代以来,超声声学造影从仅限于M型超声心动图到M型和二维相结合的方式,扩大了超声声学造影的应用范围。1970年也有研究者利用摇动过的生理盐水、葡萄糖产生类似微泡回声增高的效应来辨认胆管和腹部血管。1983年双氧化氢被应用于子宫和输卵管超声声学造影的研究,基本原理是利用双氧化氢在体腔内产生的气泡,并利用其声学特性与组织及器官形成的二维超声灰阶图上的对比界面。其主要目的是使子宫宫腔轮廓及输卵管的走行得到清晰显示,观察输卵管是否通畅,亦能协助临床作出肌瘤的确切定位和判断附件肿块的原发部位。1986年Matsuda等日本学者首次将二氧化碳微泡作为超声造影剂应用于肝肿瘤的诊断,发现其效果明显优于生理盐水、靛氰蓝绿或双氧化氢等,特别对于小肝癌的诊断更有优势。上述声学造影剂主要成分有空气、氧气、二氧化碳等,微气泡直径较大(10~100 $\mu\text{m}$ ),均一性不佳,稳定性不好,必须现用现配,不能贮存,而且气泡一浮到溶液顶部很快破裂;经过静脉注射后存活时间很短,亦难以通过肺毛细血管网,快速经过肺代谢,即使是体积较小的微泡能够通过肺屏障,也由于微泡表面张力过大、坚固性不够,在通过肺循环时已溶于血液,因此主要用于右心系统(右房、右室)显像。这类微气泡若想实现左心系统显像,需通过有创性插管,例如肝动脉插管注射二氧化碳微泡实现肝脏显影。为了使微泡直径小到足以通过肺循环,坚固性高到足以使微泡能够达到左心系统甚至全身的血管床压力,也就是说微泡要具



有体积小、坚固、稳定性好的特点。研究者开始研究包膜微泡,即给微泡的表面加上一层保护膜。具体的制作方法是:在溶液中预先放置一定数量的表面保护剂,例如白蛋白、糖类、明胶、脂类、多聚体等,在微泡产生过程中,这些表面保护剂就在微泡表面形成保护膜,起到稳定的作用。这种包膜厚度可介于几个到几百纳米左右,因为有了这层包膜的保护作用,微气泡的稳定性得到提高,而且检查者不必在造影剂注射之前将空气注入到液体中,就可制成可供贮存的超声造影剂。研究者们所追求的目标是:理想的微泡应该是内径为 $2 \sim 10 \mu\text{m}$ ,有足够的稳定性和坚固性,其载体溶液要有很好的渗透性、黏液性和适当的表面张力,并与人体渗透压相似,使微泡在人体中能够维持足够长的时间。

Feinstein 于 1984 年首次报道了采用超声振动法制备的白蛋白微泡造影剂。他提出利用的理论是:辐射超声能制造声学造影剂,液体受到超声辐射声强超过一定阈值时,就会发生空泡化,伴随产生微小气泡,也就是声化或声振(Sonication)技术。声振法得到的气泡非常小,直径分布相对集中,采用功率超声声化含有微泡外膜成分的溶液,可以得到包膜类微泡或包裹型微泡,包膜将增强微泡稳定性并改变其声学特性。为使包膜微气泡在医学超声频率范围内谐振并达到最大的散射截面积,需要合理地控制包膜的硬度与黏度。他将人血白蛋白置于超声振荡器的高能声场中进行振荡,使其产生小而稳定的气体微泡,所得造影剂微泡直径小于红细胞。微泡直径为 $4 \sim 6 \mu\text{m}$ ,且浓度明显高于手振法,经静脉注射后可以顺利通过肺循环实现左心系统声学显像,能有效地增强左心室内膜边界和(或)评价左室血流灌注情况,从而进入左心声学造影时代,开创了无创性包膜型声学造影剂的研究,自此包膜

类微泡造影剂成为超声声学造影剂发展的主要方向。1989年美国 Molecular Biosystems 公司以此原理生产出首个商品化包膜造影剂——Albunex, 开创了经外周静脉注入微泡造影剂并到达左心及腹部、盆腔器官、外周血管等造影新途径。相应的商品化的空气型的包膜造影剂还有德国先灵公司研发的 Levovist, 这种空气型的微泡造影剂被称为第一代微泡超声造影剂。尽管这种空气型的包膜微泡造影剂可通过肺循环, 但是在体内还是不够稳定, 血液循环中的存活时间不够长, 造成这种情况的主要原因是由于在注射造影剂 1 min 或以内, 微泡内的空气很快自微泡内弥散到包膜外溶于周围血液中; 血压及血氧饱和度也进一步缩短了空气型微泡造影剂在体内的寿命。20 世纪 90 年代以来, 研究者们发现低弥散性、低饱和度的氟化气体代替微泡内的空气, 可明显延长微泡的体内存活时间, 而且氟化气体很难溶于血液中, 也就是具有低溶解性, 于是第二代的氟化气体型的微泡超声造影剂应运而生。此类造影剂主要成分为清蛋白、脂类或多聚体等包裹的氟化气体(例如氟碳气体和氟硫气体)的微泡, 由于氟化气体的分子量较大且属于惰性气体, 在血液中的溶解度和弥散性均很低, 因而在体内更稳定, 持续时间更长, 与空气型微泡造影剂相比, 能达到更好的造影效果。由于相关新型造影应用软件的成功开发及应用, 超声造影的研究内容已由心肌造影扩展至腹部实质脏器、外周血管等部位, 其良好的造影效果展示出令人鼓舞的应用前景。近年来低机械指数实时超声造影亦可得到丰富的血流供血及灌注信息, 结合时间-强度曲线, 可以定量评价脏器及病变的血流动力学, 使超声从解剖性成像跨入功能性成像(function imaging)。随着分子生物学的快速发展, 微泡造影剂与分子生物学技术结合, 使得一种新型的超声

造影剂——靶向性微泡造影剂迅速发展,超越了超声造影剂仅提供血流灌注学信息的局限。靶向性微泡主要通过靶向作用于生物分子组成成分或其变化过程来突出显示病变组织的显微病理基础,从而反映真正的发病机制,使得微泡造影剂的诊断更加特异、准确,由此靶向性微泡所代表的超声造影靶向性成像成为分子影像学的一个重要分支。

## 二、超声造影剂与 CT、MRI 造影剂的比较

### 1. 组成成分及体内代谢方式

血管造影与 CT 增强使用的造影剂均为经肾脏排泄的有机碘化合物,如复方泛影葡胺、Ultravist(优维显)、Iopamidol(碘帕醇)等;MRI 增强使用的造影剂种类较多,现临床上常用的为 Gd-DTPA(钆喷酸葡胺)。碘造影剂与钆喷酸葡胺均为小分子物质,进入血管后可迅速从血管内间隙进入到血管外间隙,在血管内外的细胞间隙达到平衡,进入血管间隙的造影剂可被肝 Kupffer 细胞吞噬,造成延迟期造影增强,最后由肾脏排泄。

而现在临床应用的超声微泡造影剂(如 Sono Vue, Optison)是血管型超声造影剂,由微小的气泡组成,不能扩散到血管外区域,而是留存在血液中,直至气体溶解,并经呼气消除。因此,超声微泡造影剂也可看做是一种血池示踪剂。

### 2. 造影增强时相的动态显示

作为一种血池示踪剂,超声造影剂的发展已经克服了传统 B 型和彩色或能量多普勒超声的局限性,并且能够显示实质组织的微血管结构。依靠造影剂和各种超声扫描模式,在间歇或连续的声波扫查时,可显示动态的病变增强类型。在随之产生的血管相中各种增强类型进行描述(例如在肝脏病

变中的动脉相、门静脉相及延迟相),这些时相和增强 CT (CECT)和(或)增强核磁共振成像(CEMRI)的时相类似。造影增强超声(CEUS)和增强 CT 和(或)增强核磁共振成像的时相不是完全重叠的,因为超声造影剂停留在血管内,而目前大多数经批准的 CT 和(或)MRI 造影剂会从血池中快速清除,并进入到细胞外间隙。

### 3. 临床应用方法

造影增强超声的一个自身优势是可以得到实时的造影增强类型,不必预先定义扫描时点(scan - timepoints)或者进行团注跟踪(bolus - tracking)。另外,由于患者对超声造影剂的最佳的耐受性,可以进行重复检查。

造影超声注射造影剂的剂量也极低,仅需几毫升(例如 Sono Vue 一次造影的注射剂量为 2.4 ml);而 CT 增强团注需使用高压泵将造影剂快速注入静脉内,注射剂量较大,一次注射量为 80 ~ 100 ml。

## 第二节 超声造影剂的分类

### 一、根据物理形态分类

(1)含有自由气泡的液体,如早期使用的二氧化碳、双氧化氢等。

(2)含有包膜气泡的液体,如 Alburnex, Sono Vue, Levovist 等。

(3)含悬浮颗粒的胶状体,如 IDE。

(4)乳剂,如 PFOB。

(5)水溶液,如 Oralex,此类多用于口服造影剂。

自由气泡是超声造影的最简单形式,例如双氧化氢、二氧化碳等。自由气泡直径太大,很不稳定,不能通过肺循环,不适于左心造影及外周器官造影。

在气泡外加一层薄膜保证气体不弥散溶入血液,克服了自由气泡存活时间过短的限制性,直径小于  $10\ \mu\text{m}$  的包膜气泡可通过肺循环,用于左心及外周器官造影。此类包膜微泡造影剂是目前应用与发展的主要方向。下节将重点介绍包膜类超声微泡造影剂。

含悬浮颗粒的胶状体可用于增强组织器官的背向散射,且有较好的造影效果,它的存活时间长,但考虑到毒性的影响,只能小剂量使用,限制了其应用范围。

脂类化合物作为超声造影剂是从脂肪肝的回波能力增强中得到的启示。但它的造影增强效率较低。

由许多化合物组成的水溶液进入人体后,使循环系统的声速和密度随造影剂的浓度发生改变,在血管和非血管组织间引起声阻抗差异,从而增强血管系统的背向散射,但其增强效率太低,影响其临床应用。

## 二、根据造影剂所能达到的靶目标分类

可分为两大类,即右心造影剂与左心造影剂。右心造影剂即早期使用的自由微泡的造影剂,微泡直径较大,不能通过肺循环,此类造影剂临床已不使用。左心造影剂即指可通过肺循环的超声造影剂,此类造影剂经外周静脉注射后可实现左心及外周器官显影成像,如目前临床所使用的 Levovist、Optison、Sono Vue 等均属左心造影剂。

### 三、根据造影剂所含气体成分的不同分类

新型的包膜类造影剂是目前超声造影剂发展的主流,已成功应用于临床中。

包膜类超声造影剂可分两代:

第一代造影剂,即空气型微泡造影剂,以 Albunex、Levovist 为代表,Albunex 系一种以清蛋白为包膜的微泡,其微泡内气体为空气,Levovist 系一种以半乳糖为包膜的空气型微泡造影剂。

第二代造影剂,即氟化气体型微泡造影剂,以 Sono Vue、Optison 等为代表,与第一代造影剂相比,最显著的变化就是微泡内气体变为高分子的氟化气体。另外,其微泡包膜由脂类物质和(或)表面活性剂代替了蛋白类,使微泡稳定性更佳。这些变化使得第二代造影剂具有更优的稳定性与持久性,是目前应用于临床的主要超声造影剂,主要表现为非特异性的组织造影增强。

目前,一种新型超声造影剂——靶向性超声造影剂的出现,将超越超声造影剂仅提供血流与组织灌注学信息的局限。Klibanov 等在这个领域做了大量的研究工作,并预测靶向性微泡造影剂将成为第三代超声造影剂的主流(见后)。

### 四、根据造影剂微泡的粒子大小及其变形性分类

可分为自由流体示踪剂(free-flowing tracer)与沉积示踪剂(deposit tracer)。沉积示踪剂(如 Echogen)微泡体积较大,在通过肺循环时被嵌在微小动脉上,局部微泡嵌顿数量与局部血流量呈直线相关,因此微泡数量(图像上表现为视频强度)可反映局部血流量,但这类造影剂不能通过肺循环,故经静脉

注射不能产生左室或心肌显影；而经左房、左室、主动脉根部或冠状动脉内注射则可产生极好的心肌显像。但是如果剂量选择不当(偏大时)则会产生明显的血流动力学异常，因此这类声学造影剂目前已较少使用。自由流体示踪剂(如 Sono Vue、Levovist 等)则不同，其微粒直径小于红细胞，可自由通过微循环，已有实验证明其血流动力学特点与红细胞相似，因此可通过这些自由流动于血管内微泡回声信号的检测，得到血流灌注信息。

### 五、根据超声造影剂在体内代谢方式不同分类

分为血管造影剂(vascular agents)，组织特异性造影剂(tissue-specific agents)及口服造影剂(oral agents)。

血管造影剂经外周静脉注入后经肺循环进入左心系统，其微泡始终在血液循环系统中流动，不渗入血管外，最后微泡破裂后，其内气体经肺排出，Sono Vue、Levovist 等均属此类。

组织特异性造影剂微泡直径一般小于血管造影剂，使用方法与血管造影剂相同，所不同的是其在组织中代谢与分布不同，能被机体特定的组织和器官摄取，从而改变器官或组织的声学特性，显示病灶。PFOB、Sonovist 均属此类，这两种造影剂经实验证明均可被肝脾网状内皮系统的 Kupffer 细胞摄取，使正常肝组织造影增强，而肿瘤组织由于缺乏 Kupffer 细胞，造影显示为空白区。

口服造影剂主要用于上腹部胃肠造影，意大利 Brocca 公司生产的 SonoRx 即属此类。

现将国内外研制的主要造影剂列一简表，见表 1-1。

表 1-1 国内外研制的主要超声造影剂简表

商用名称	研发代号	物理存在形态	微粒大小	注入部位及安全性	制造公司及初次实验者
Albunex		人体白蛋白包膜空气微气泡	3.8 ± 2.5 μm	静脉注射, 安全	Molecular Biosystems Inc. (USA)
Optison	FS069	人体白蛋白包膜氟碳气体微气泡	3.6 μm	静脉注射, 安全, 存活时间比 Albunex 长	Molecular Biosystems Inc. (USA)
Oralex		多糖溶液		口服, 无毒, 胃肠等上腹部器官造影	Molecular Biosystems
Echovist	SHU454	半乳糖空气类微气泡	3.5 μm	静脉、宫颈注射, 安全	Schering AG (Germany)
Levovist	SHU508A	半乳糖空气类微气泡, 含少量棕榈酸	2~8 μm	静脉注射, 安全	Schering AG (Germany)
Sonovist	SHU563A	多聚氨基丙烯酸酯空气微气泡			Schering AG (Germany)
Imavist	AFO-150	表面活性剂氟碳气体微气泡			Schering AG (Germany)
EchoGen	QW3600	2%全氟戊烷乳剂, 进入体内液体变为微泡	2~3 μm	静脉注射(心脏), 动脉注射(肝脏)	Sonus Pharmaceuticals Coala Mesa
SonoGen	QW7437	表面活性剂/全氟戊烷			Sonus Pharmaceuticals Coala Mesa
Definity	MRX115	脂类包膜氟碳气体微气泡	小于 10 μm	静脉注射	ImaRx Pharmaceuticals Tucson, AZ
	SonoRx	纤维素悬浮液		口服, 无毒, 不引起胆囊收缩, 用于上腹部胃肠胰造影	Bracco Diagnostic Inc. (Italy)



(续表)

商用名称	研发代号	物理存在形态	微粒大小	注入部位及安全性	制造公司及初次实验者
SonoVue	BR1	磷脂六氟化硫微气泡		静脉注射,安全	Bracco Diagonostic Inc. (Italy)
Bracco Diagonostic Inc. (Italy)	BR14	磷脂氟碳气体微气泡		静脉注射,实验中	
Sonazoid	NC100100	脂质体/氟碳气体			Nycomed
	PESDA	糖、清蛋白/氟碳气体			Porter 实验室
	IDE	胶体悬浮液	0.1 ~ 2.0 $\mu\text{m}$	静脉注射	Parker 等 (1987年)
PFOB		乳剂	1 $\mu\text{m}$	静脉注射,所需剂量大,体内消除速度慢,不排除致癌可能性	Marrrey 等 (1982年)
	PFC	PFC 气泡或液体乳		静脉注射,安全	Alliance Pharmaceuticals Inc. (USA)
全氟显		人血清蛋白/氟碳气体			广州南方医院

### 第三节 超声微泡造影剂应用 相关的物理特性

#### 一、微泡存活时间

早期的超声造影剂通过手摇后的生理盐水、靛氰蓝绿溶