


王兴华◎著

FUBU CHAOSHENG ZAOYING
SHIYONG ZHINAN

腹部超声造影 实用指南

 军事医学科学出版社

FUBU



CHAOSHENG
ZAOYING
SHIYONG
ZHINAN

腹部超声造影

FUBU CHAOSHENG ZAOYING

实用指南

SHIYONG ZHINAN

王兴华 著

军事医学科学出版社

· 北 京 ·

图书在版编目(CIP)数据

腹部超声造影实用指南/王兴华著.
-北京:军事医学科学出版社,2010.1
ISBN 978-7-80245-429-3

I.腹… II.王… III.腹腔疾病-超声波诊断-指南
IV.R572.04-62

中国版本图书馆CIP数据核字(2010)第002827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)66931051,66931049,63827166
编辑部:(010)66931127,66931039,66931038
传真:(010)63801284
网址:<http://www.mmisp.cn>
印装:北京冶金大业印刷有限公司
发行:新华书店

开本:787mm×1092mm 1/16
印张:9.5(彩6)
字数:230千字
版次:2010年1月第1版
印次:2010年1月第1次
定价:40.00元

本社图书凡缺、损、倒、脱页者,本社发行部负责调换

内 容 提 要

本书从超声造影基础知识入手,介绍了腹部超声造影在肝脏、胆道系统、肾脏、膀胱、胰腺、脾脏、妇科和腹部包块的临床应用及各种病变的超声造影特征,并附有相关病变的超声造影各期的典型图片;还介绍了超声造影在动物实验如兔肝 VX₂ 肝癌、兔肝炎性假瘤、兔及大鼠肝纤维化、兔肾衰竭等的研究应用方法。适用于超声临床医师,尤其是腹部超声医师、医学院校影像本科及研究生阅读参考。

前 言

20 世纪 70 年代以来,超声造影从仅限于 M 型超声心动图到 M 型和二维相结合的方式,扩大了超声造影的临床应用范围。随着近代科学的发展,为了借助造影剂来增强不同结构组织间的差异,研究者们一直在寻求使用对比造影剂来增强超声诊断的能力。自 80 年代研制出第一代空气型微泡超声造影剂,90 年代以来,研究者们发现用低弥散性、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,达到更好的造影效果,于是第二代氟化气体型的微泡超声造影剂应运而生。随着相关新型造影软件的开发和应用,超声造影剂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十分令人鼓舞的应用前景。

近年来,实时低机械指数超声造影的不断发展,使超声从解剖性成像跨入功能性成像。随着分子生物学的发展,一种新型超声造影剂——靶向微泡造影剂问世,不仅超越了过去造影剂仅提供血流灌注学信息的局限性,而且突出显示病变组织的显微病理基础,使超声造影诊断更加特异准确。如今,超声造影在腹部脏器的应用十分活跃,如在肝、胆、肾、脾、膀胱及妇科等方面已获得较高的临床价值,虽然比起增强 CT 和 MRI,超声造影还略显年轻,但现在已经显现其旺盛的生命力,广大医务工作者对超声造影充满了美好的期望与憧憬,坚信超声造影能够为超声医学发展发挥应有的作用。

目 录

第一章 超声造影基础	(1)
第一节 超声造影概述	(1)
第二节 超声造影剂的制作方法	(5)
第三节 超声造影剂的物理和化学性质	(7)
第四节 超声造影剂的分类	(11)
第五节 靶向性微泡造影剂的制备	(13)
第六节 靶向性成像	(18)
第七节 各种超声造影剂的应用方法	(24)
第八节 超声造影的物理原理	(28)
第九节 谐波非线性成像	(35)
第十节 机械指数与实时超声造影	(42)
第十一节 超声造影剂的生物学作用及不良反应	(44)
第二章 实时低机械指数超声造影临床应用规范	(47)
第一节 超声造影仪器设置	(47)
第二节 超声造影图像采集及分析方法	(49)
第三节 超声造影检查步骤	(52)
第四节 超声造影的应用领域	(53)
第三章 超声造影在动物实验中的研究应用	(57)
第一节 超声造影在兔肝 VX ₂ 肝癌中的实验研究	(57)
第二节 超声造影在兔肝炎性假瘤中的实验研究	(62)
第三节 超声造影在大鼠肝癌中的实验研究	(65)
第四节 超声造影在兔肝纤维化分级中的实验研究	(66)
第五节 超声造影在兔急性肾衰竭的实验研究	(67)
第六节 超声造影在兔慢性肾衰竭的实验研究	(68)
第七节 超声造影在兔肾外伤性活动性出血的实验研究	(69)
第八节 超声造影剂 Optison, SonoVue, Levovist 介导质粒 GFP 转染小鼠 骨骼肌的实验研究	(70)
第九节 Optison 增强质粒 GFP 转染小鼠骨骼肌机制的实验研究	(78)

第四章 超声造影在腹部脏器的临床应用	(85)
第一节 二氧化碳超声造影在肝局灶性病变的临床应用	(85)
第二节 实时低机械指数超声造影成像在肝局灶性病变鉴别诊断中的临床应用	(86)
第三节 超声造影在肝良性局灶性病变中的临床应用	(87)
第四节 超声造影在肝恶性病变中的临床应用	(103)
第五节 超声造影在移植肝中的临床应用	(108)
第六节 超声造影对肝脏局部消融疗效评价	(109)
第七节 超声造影定量分析在肝脏疾病中的临床应用	(113)
第八节 超声造影在肾脏局灶性病变的临床应用	(116)
第九节 超声造影在移植肾中的临床应用	(120)
第十节 超声造影在膀胱病变的临床应用	(121)
第十一节 超声造影在胆道系统的临床应用	(122)
第十二节 超声造影在脾脏的临床应用	(124)
第十三节 超声造影在胰腺的临床应用	(126)
第十四节 超声造影在胃癌的临床应用	(128)
第十五节 超声造影在妇科的临床应用	(128)
第十六节 超声造影在腹部包块及腹膜后包块的临床应用	(131)
参考文献	(133)
附表 1 国内外研制的主要超声造影剂简介	(135)
附表 2 不同超声设备所配套的造影成像软件	(137)
附表 3 肝局灶性病变的超声造影增强模式	(143)



第一章 超声造影基础

第一节 超声造影概述

一、超声造影的发展简史

20世纪40年代至60年代,随着近代科学的迅速发展,相继产生A型、M型、B型超声诊断仪,产生了影像学里新的分支。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的差异。临床医师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输出量,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。

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年双氧水被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水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、靛青蓝绿或双氧水等,特别对于小肝癌的诊断更有优势。上面所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 μm),均一性不佳,

稳定性不好,必须现用现配,不能贮存,而且气泡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中,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,在微泡产生的过程中,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,也就是制成可供贮存的超声造影剂。研究者们所追求的目标是:理想的微泡应是内径在 $2 \sim 10 \mu\text{m}$,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:辐照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,可以得到包膜类气泡或包裹型微泡,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心内膜边界和(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 分钟或之内,微泡内的空气很快自微泡内扩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,研究者们用低弥散性、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白蛋白、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,相比于空气型微泡造影剂,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十分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。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(碘必乐)等;MRI 增强使用的造影剂种类较多,现临床上常用的为 Gd-DTPA(磁显葡胺)。碘造影剂与磁显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枯否细胞吞噬,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 SonoVue, 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,不经肾脏排出,相比 CT 造影剂不具有肾毒性。

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查模式,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期、门脉期及延迟期),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使用的 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

造影增强超声一个自身的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极佳的耐受性,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 SonoVue 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 80~100 ml。

三、被批准可临床应用的商业超声造影剂

目前有 3 种可经外周静脉注射的超声微泡造影剂被批准可应用于临床患者:①Levovist(有半乳糖/棕榈酸表面活性剂的空气)(Schering,德国,1996 年上市)。主要适应证包括心脏、腹部和经颅检查。被批准临床应用于欧洲、加拿大及日本。②Optison(有白蛋白外壳的八氟丙烷)(Molecular Biosystems, And Mallinckrodt,美国,1998 年上市)。唯一的适应证是心脏。被批准临床应用于美国及欧洲。③SonoVue(有着磷脂外壳的六氟化硫)(Bracco,意大利,2001

年上市)。主要适应证有心脏、大血管、肝脏及乳腺病变。被批准临床应用于欧洲、中国。

这3种造影剂各自的成分、包装、储存条件、禁忌证和适应证的细节如下:

1. Levovist

(1) 组成成分:①外壳:半乳糖/棕榈酸;②气体:空气;③赋形剂:无。

(2) 包装:①Levovist 密闭小瓶装(内装 2.5 g 或 4 g 白色小颗粒);②装有注射用水的小管;③小注射针。

重新配制后的微泡溶液稳定性:根据所配制的悬浮液的浓度不同,可保持 10~40 分钟:200 mg/ml,需在 10 分钟内使用;300 mg/ml,需在 25 分钟内使用;400 mg/ml,需在 40 分钟内使用。

将已配制好的均匀的牛奶状的 Levovist 溶液由包装内的注射小针头抽取至注射器中,然后经外周静脉注射入体内。

(3) 储存条件:室温下保存。

(4) 适应证:①多普勒血流信号强度不足时;②B 模式下的超声心动图,包括谐波成像的应用;③B 模式下的膀胱-输尿管(VUR)反流的儿童患者。

(5) 建议使用的剂量:①成人使用剂量为:300 mg/ml:5~10 ml;400 mg/ml:5~8 ml;②静脉注射 Levovist 溶液的速度应为持续缓慢(1~2 ml/s),以保证均一的造影增强效果;③注射完 Levovist 溶液后,应尾随注射 5~10 ml 生理盐水,以保证全部的 Levovist 溶液进入体内。

(6) 禁忌证:半乳糖血症。

2. Optison

(1) 组成成分:以热处理过的人白蛋白为外壳的八氟丙烷微粒,悬浮于 1% 的人白蛋白溶液中。①外壳:白蛋白;②气体:八氟丙烷;③赋形剂:氯化钠注射液及人白蛋白溶液,内含人白蛋白、N-乙酰色氨酸、辛酸、氯化钠、氢氧化钠及注射用水。

(2) 包装:①3 ml 密闭小瓶;②稳定性:小瓶内抽出液可保持 30 分钟。

(3) 储存条件:2~8℃下直立保存。室温下保存期为 1 天。

(4) 适应证:①疑有或已确定的心脏病患者,从而实现心腔显影;②左室心内膜的勾画,从而提高心室壁活动情况的显示;③Optison 仅能用于非增强超声心动图不能确定的患者中。

(5) 建议用剂量:建议用剂量范围为每人每次经外周静脉注射 0.5~3.0 ml。一般来说,3.0 ml 已足够产生明显的增强显影,但有的患者可能需更高的剂量。一般每人每次不应超过 8.7 ml。注射 0.5~3.0 ml 剂量时,造影持续时间为 2.5~4.5 分钟。Optison 可重复注射。

注射用针头不应小 20 G,注射速度不应超过 1.0 ml/s。注意:不要使用开放的注射通路,否则微泡将会被破坏。

注射完应立即尾随注射 10 ml 生理盐水或 5% 葡萄糖溶液,注射速度应为 1 ml/s。

也可采用静脉滴注方式来将 Optison 注入体内。应使用三通管,造影剂输注速度为“to keep open(TKO)”,当 Optison 全部进入体内后,立即将输液管放开以最快速度滴注,直至左心室的造影显像衰弱,再将输注速度调成 TKO 速度。

(6) 禁忌证:①已知对 Optison 内任何成分过敏的患者;②肺高压患者(肺动脉压 >90 mmHg)。

3. SonoVue

(1) 组成成分:六氟化硫微泡,浓度为 8 mg/ml。①外壳:磷脂;②气体:六氟化硫(SF₆);③赋形剂:聚乙烯二醇 4 000,二硬脂酸卵磷脂、二棕榈酸磷脂酰甘油钠、棕榈酸;④溶剂:0.9%

的生理盐水注射液。

(2)包装:①SonoVue 小瓶;②内含 5 ml 0.9% 的生理盐水注射器;③专用微小注射针头 (Braun Mini Spike Plus 6/8 R);④稳定性:配制后可保持稳定 6 小时。

(3)储存条件:无需特殊注意。

(4)适应证:①超声心动图:用于怀疑或确定的心脏病患者的心腔显影及左心室心内膜的勾画。②大血管多普勒检查:颅内动脉、颅外动脉及外周动脉的扫查,提高多普勒信号的信噪比,以提高图像显示的准确性,从而确定或除外异常血管病变;可用于门静脉的评估中,以提高多普勒血流成像的质量及有临床应用价值的造影增强信号。③小血管的多普勒检查:肝脏及乳腺病变的血管网的显示,以提高病变特征显示的特异性。见图 1-1-1。

(5)建议用剂量:①B 模式下的心腔显影:2.0 ml;②血管多普勒显影:2.4 ml;③如果确实需要,可按推荐用剂量重复第二次。每次注射完毕后,应尾随 5 ml 生理盐水的快速推注。

(6)禁忌证:①对六氟化硫或 SonoVue 内任何成分过敏者禁止使用。②近期有急性冠心病症状或临床确定的不稳定性缺血性心脏病患者禁止使用,这些疾病包括有:进展中或正在发作的心肌梗死、7 天内有典型心绞痛发作者、在造影前 7 天有明显加重的心脏病症状、最近行冠脉介入治疗者、不稳定的因素存在者(例如最近心电图显示有加重倾向、实验室结果不正常)、急性心衰、Ⅲ或Ⅳ级心衰、严重心律失常者。③下列情况禁忌使用 SonoVue:右向左分流者、严重肺高压患者(肺动脉压高于 90 mmHg)、不能控制的高血压患者、急性呼吸窘迫症患者。对于怀孕及哺乳期妇女的安全性尚未确立,因而怀孕及哺乳期妇女禁忌使用。

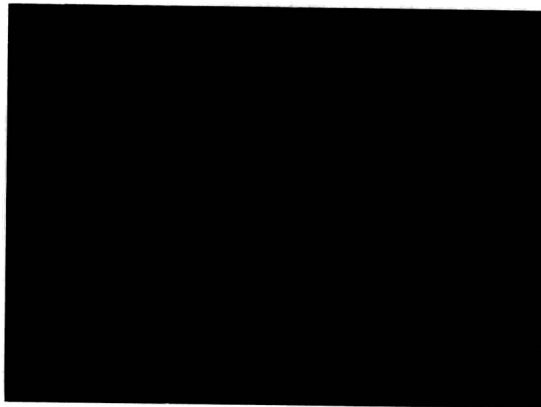


图 1-1-1 显微镜下 SonoVue 微泡(放大 60 倍)

第二节 超声造影剂的制作方法

一、超声造影剂的制作技术

理想的超声造影剂应具备的条件为:微泡中含有气体或其他物质保证较高的背向散射系数;不具有生物学活性,不对人体产生毒、副作用;造影剂微气泡在人体血液中不融合成大气泡导致气栓;不干扰人体的血液动力学;95% 以上的微气泡的直径小于红细胞直径($< 8 \mu\text{m}$),

从外周静脉注入能通过肺循环到达左心系统及外周器官;微气泡浓度足够高,有利于产生明显的散射回声和在血液循环保持足够长的时间;造影剂在人体内易于降解,不储积和因储积导致对人体产生副作用;便于保存,例如在室温或低温下(2~8℃)保存半年以上;价格适中。因此为满足上述条件,超声造影剂的制备是一个复杂的、有相当难度的过程。相关的技术主要有:

1. 乳化技术(emulsion)

乳化技术利用机械搅拌原理,产生气泡或固体微粒,并通过专门的分离通道,将它们与溶剂分离开。其中,乳剂的配制、各种成分的比例和加入顺序及最后的分离方法是乳化技术的关键,乳剂浓度越低、搅拌速度越快,制备的微泡造影剂的尺寸越小。

2. 雾化技术(atomization)

溶液通过喷头喷出时与压缩空气或其他压缩气体相混合,从而雾化溶液产生微滴气泡,其尺寸受压缩气体压力、喷射速度、溶液浓度的影响与控制,通过此方法制备的微泡造影剂的尺寸最低可达到5~6 μm。

3. 声化技术(sonication)

1984年,Feinstein提出利用超声能制造微泡造影剂。当液体受超声辐射时,声强超过一定阈值,就会发生空化,伴随着产生微小气泡。声化技术得到的气泡非常小,直径分布相对集中。采用功率超声声化含有外膜成分的溶液,可以得到包膜微泡,包膜将增强其稳定性并改变其声学特性,为使包膜微泡在医学超声频率范围内谐振达到最大的散射截面积,需要合理地控制包膜的硬度和黏度。总的来说,由于包膜微泡是今后超声造影剂发展的主要方向,所以声化技术也将在超声造影剂的制备技术中占有重要位置。

二、超声造影剂的组成成分

构成超声造影剂的物质:超声造影剂主要成分除了微气泡的气体成分外,还需要有包裹微气泡的构成膜物质或吸附微气泡的微颗粒物质,以及作为溶液介质的溶剂如注射用水、生理盐水、磷酸缓冲液等,改进造影剂物理化学性能的增稠剂、稳泡剂、抗氧化剂等辅助成分。

三、超声造影剂气体存在形式

1. 液化气体

在常温时(29℃)是液体,呈混浊液或乳浊液,注入血液后,立即气化成微气泡,例如Echogen(QW 3600)。

2. 薄膜包裹微气泡

微气泡为核心,被1~2层的薄膜包裹。例如Optison为白蛋白膜包裹C₃F₈气体的微气泡。

3. 微颗粒吸附气体

固体成分构成微颗粒,微颗粒表面吸附微气泡,微气泡外有一层防止弥散的物质。例如Levovist为半乳糖颗粒上吸附空气颗粒,微气泡外有棕榈酸层,以减慢微气泡弥散在血液中。

四、超声造影剂的存在形式

1. 氟碳化合物乳浊液,在人体气化为微气泡。

2. 声振人体白蛋白,空气为微气泡。

3. 糖类制剂吸附空气微气泡。
4. 脂类包裹氟碳微气泡。
5. 人体白蛋白包裹氟碳微气泡。
6. 聚合物 (polymer) 包裹微气泡 (空气、氟碳气体)。

第三节 超声造影剂的物理和化学性质

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、靛青蓝绿溶液、放射性造影剂甚至患者本身的血液而获得空气类的较大的微泡,尽管这种造影剂可实现右心显影,但人们很快就意识到这种非包裹型的空气型的气泡不能通过肺循环,并且这种气泡很快就遭到破坏。

新型的包膜型的微泡造影剂可获得较长的血液循环存活时间。造影剂从未梢静脉注入到达右心的时间需 2 秒,从右心到左心房的时间需 4 ~ 10 秒,从左心房到末端器官需 8 ~ 15 秒,总计需 12 ~ 27 秒,即从未梢静脉注入后,需 12 ~ 27 秒,造影剂才能到达远端部位的器官,造影剂在血液循环中至少需持续 27 秒以上。超声微泡造影剂存活时间可用下列公式来计算:

$$T = (R \times \rho) / (2D \times C_s) \quad \text{——公式 1}$$

式中: T——超声造影剂微泡存活时间

R——微泡半径

ρ ——微泡内含气体密度

D——微泡内含气体的弥散度

C_s ——微泡内含气体的血液饱和度常数

由上式可见,造影剂微气泡的半径和内含气体密度越大,在血液循环中持续的时间越长,微气泡内含气体的弥散度、饱和度越大,持续时间越短。

延长微泡的血液持续时间可通过 2 种方法来获得:

1. 通过微泡外膜或修饰微泡表面物质来实现。使用外膜或可以改变微泡表面张力的物质不仅可防止微泡内气体弥散入血液中,而且可增加微泡内压力,从而增强微泡的耐受力。目前已有各种各样的外膜物质及表面修饰物质用于制造微泡工艺中。

表 1-3-1 中列出目前常用的物质。棕榈酸是一种表面活性剂,被用来提高 Levovist 微泡室温下的表面张力。磷脂被许多造影剂用作微泡外膜构成物质,是因为磷脂可在微泡表面形成强有力的单层表面活性层。白蛋白是最早用来构成微泡外膜的物质,它可形成形似皮肤的较柔韧的微泡外膜。最近,多聚体被用于微泡造影剂中。多聚体可根据需要形成不同厚度的微泡外膜,但却较坚硬。过去丙烯酸酯(多聚体类物质)曾被用来构成超声造影剂微泡外壳,但这种微泡柔韧性不佳并需要微泡破坏来产生 SAE (stimulated acoustic emissions) 超声信号。最近,有几个新型的多聚体类微泡造影剂正在发展之中,这种多聚体微泡的外壳厚度和柔韧性可精确控制,因此,这种多聚体技术可能使得微泡的刚度及共振特性与上述的微泡特性不同, PB 127 (POINT Biomedical, San Carlos, CA) 及 AI700 (Acusphere, Inc., Watertown, MA) 就是正在研制或试验中的多聚体微泡造影剂。

表 1-3-1 微泡外壳

微泡外壳主要成分	相应超声造影剂	相应微泡表面活性
棕榈酸(饱和脂肪酸)(palmitic acid)	Levovist	较差的表面活性作用
磷脂(phospholipids)	Definity Imagent SonoVue	较佳的表面活性作用
白蛋白(Albumin)	Optison	具有一定的柔韧性
多聚体(Polymers)(较硬外壳)	PB127, AI700	柔韧性较差
丙烯酸酯(Acrylate)(类似乒乓球结构)	Cavisome	柔韧性不佳,需要微泡破坏产生 SAE 信号

由表 1-3-1 可见根据所用超声造影剂外壳的材料不同,造影剂微泡的理化性质、生物特性、声学特性将有所不同。目前所用的材料大致如下:

(1) 聚合物(polymeric): 高分子材料(biopolymers), 如医用明胶; 蛋白质(protein); 生物降解性聚酯材料(bioerodible polyesters); 多聚氰基丙烯酸酯(polycyanoacrylate)等。

(2) 磷脂及表面活性剂(phospholipid and surfactant-stabilized): 脂质体(liposomes); 磷脂(phospholipid); 聚乙二醇/磷脂复合物(polyethylene glycol/phospholipid); 非离子类表面活性剂(non-ionic surfactants)等。

(3) 其他: 半乳糖颗粒(galactose particles); 氟碳乳剂(perfluorocarbon emulsions)等。

2. 用高密度、高分子量、低弥散性及低饱和度的气体。很明显, 使用低弥散度及低血液饱和度的气体可使得微泡存活时间明显延长。低弥散性可使得气体保留于微泡内, 低血液饱和度可使得气体血液浓度很快达到饱和, 从而也达到微泡内气体不弥散入血液中的目的。

(1) 气体分子量: 高分子量的气体具有更低的溶解性与弥散性, 这是由于气体的弥散性与其分子量的平方根成反比。气体的分子量越高, 其弥散性越低(表 1-3-2)。

表 1-3-2 不同气体的分子量

气 体	分子量	气 体	分子量
Air	29.00	C ₄ F ₈ (perfluorobutane)	200.04
CO ₂	44.01	C ₅ F ₈ (perfluoropentane)	212.05
O ₂	32.00	C ₆ F ₈ (perfluorohexane)	224.06
SF ₆ (sulphur hexafluoride)	140.1	C ₄ F ₁₀ (decafluorobutane)	276.04
C ₃ F ₈ (octafluoropropane)	188.03	C ₅ F ₁₂ (dodecafluoropentane)	228.05

(2) Ostward 系数: 可描述某一气体离开或进入微泡或溶液中的速度。这个系数综合考虑了气体的弥散性(与分子量相关)及溶解性。当 Ostward 系数增加时, 气体的弥散性也会增高。表 1-3-3、表 1-3-4 显示出目前常用于微泡内气体的相关 Ostward 系数及弥散性。六氟化硫不是氟碳类气体, 但却具有最高的 Ostward 系数及弥散性。其他气体除空气外, 均为氟碳类气体。随着氟碳气体中的由氟化丙烷中的 3 个碳原子增加至氟化庚烷的 7 个碳原子, Ostward 系数及弥散性逐渐下降, 而气体的密度却增加了。实际上, 氟化庚烷在体温下是一种液体。Ostward 系数越高, 则气体的弥散性越高, 也就是微泡也越容易破裂。

另外,微泡内气体在体温时的蒸汽压对于微泡的稳定性也很关键。如果微泡内的体内温度下的蒸汽压较低,进入体内容易凝结为液体,这样造影回声就会消失。

表 1-3-3 不同气体的 Ostward 系数及蒸汽压 (25℃)

	Ostwald 系数 (L, $\times 10^6$)	蒸汽压 (Pa)
氮气(N ₂)	15 880	
氧气(O ₂)	31 110	
十氟丁烷(C ₄ F ₁₀)	212	2.20
八氟丙烷(C ₃ F ₈)	583	6.80
十二氟戊烷(C ₅ F ₁₂)	66	0.84
十四氟己烷(C ₆ F ₁₄)	24	0.27
六氟化硫(SF ₆)	5 950	23.50

表 1-3-4 氟化气体弥散性比较

弥散性	氟化气体成分	相应超声造影剂
高 ↑	六氟化硫(sulfur hexafluoride)	SonoVue
	氟化丙烷(perfluoropropane)(3C)	Optison, Definity
	氟化丁烷(perfluorobutane)(4C)	
	氟化戊烷(perfluoropentane)(5C)	EchoGen, 乳剂
	氟化己烷(perfluorohexane)(6C)	Imagent
低 ↓	氟化庚烷(perfluoroheptane)(7C)	体温下为液体

(3) 氟碳化合物气体的理化性质:第二代超声造影剂大部分使用氟碳化合物气体,这是因为氟碳化合物具有上述的理想微气泡的良好理化特性:①不溶于液体或溶解度低;②分子量大,密度高;③惰性大;④稳定性强。

二、微泡可自由通过微循环并具有似红细胞的血液示踪剂的特性

已有许多研究证明微泡具有这种特性。然而,却有几个研究表明,几种新型的微泡造影剂可滞留于微循环中并由此形成相应延长的造影回声。因此,尽管微泡通过微循环时不被血管内皮细胞或白细胞吞噬而滞留于微循环的能力是微泡的重要特性,但是需要指明的,微泡能滞留于局部组织的特性在某些方面也有很大的应用价值,比如炎症、血栓等病变的被动靶向性成像。

三、微泡粒子的直径

理想微泡直径的大小是由两个因素相互制约决定的。一方面,微泡直径需要足够小,使其能顺利通过肺循环,肺毛细血管的直径约 $5 \sim 8 \mu\text{m}$,因此大于 $8 \mu\text{m}$ 的微泡将被肺毛细血管网滤掉。另一方面,微泡尺寸越大,则其产生的背向散射信号越大,造影效果也越强。例如: $5 \mu\text{m}$ 的微泡的背向散射信号是 $2 \mu\text{m}$ 的微泡的244倍。微泡大小受周围环境的影响也可产生变化。微泡的合并性、微泡内气体随温度变化的膨胀性、微泡内气体的弥散性增高,均可使微泡的大小增加。流体静压与声场压力的增高可减小微泡的大小。综上所述,理想的微泡直径大约为 $4 \mu\text{m}$ 。

四、超声造影剂应用相关的其他特性

1. 微泡的脆性(易碎性)

在超声能量的作用下,微泡会发生共振,主要表现为微泡的膨胀与收缩交替进行,这种共振的结果会导致微泡过度膨胀而破裂而不会被压缩消失(因为微泡有一个被压缩的限度)。因而使用较适用的微泡外膜结构、高密度的、低弥散性气体作为微泡构成因素,会大大降低微泡的脆性(易碎性)。但是鉴于需要微泡破坏后再灌注曲线(可评价血流速度、血流量等)的临床应用,因此微泡也需要有一定的脆性。而且,微泡具有一定的脆性也是潜在发展中的靶向性微泡的所需特性,因为携带有基因或治疗性药物的靶向性微泡与靶组织黏附后,微泡需要破裂后才能将药物释放到局部组织。

另外,微泡过强的反射回声可能会引起声衰减,也是微泡制造工艺中面临的一个挑战。因为明显的声衰减可引起声影,从而使得深处的组织不能显影。而超声造影回声信号的强度与声衰减肯定有关,在信号强度与声衰减需要平衡折衷。声衰减程度较小的微泡在诊断应用中更有优势。

2. 安全性

涉及到微泡应用时,微泡的另外一些特性也很重要。第一个便是微泡的安全性。有几个研究已证实,在高能量超声作用下的微泡破裂可引发小毛细血管的破裂。另外,也有报道在心肌造影过程中有室性早搏的发生,特别是高能量的间歇超声成像时更易发生。但是,难以解释的是这种微血管的破裂却发生于胸壁较厚的患者。还有研究应用详尽的统计学分析发现,在心脏超声造影中心脏的异位起搏发生率并无显著性意义。更多的多中心的临床试验证明,造影超声心动图发生明显副作用的几率很少。另外,由于某些微泡造影剂中所含的蛋白成分而引起的过敏反应也使得这类微泡的安全性受到关注。

3. 超声造影剂使用前的配制过程

超声造影剂注射前的配制过程也是需要引起注意的一个问题。目前临床应用的所有超声造影剂均需由其专用的小瓶中抽出并小心地缓慢(或团注)注入体内。有的微泡,例如Definity,在使用前需用力摇动。不过,目前应用于临床的超声微泡造影剂使用前的配制过程均较简单。

4. 超声造影剂的成本费用

超声造影剂的成本费用也是临床应用中需考虑的一个因素。目前被批准可用于临床的商用造影剂(Levovist, Optiosn, SonoVue)相比较CT或MRI造影剂,价格较便宜,每支造影剂均折