

超声微泡造影剂的安全性研究

黄朝旭综述 施仲伟审校

【摘要】 超声造影能显著提高临床诊断能力,有广阔的应用前景。美国FDA在2007年对超声微泡造影剂提出黑框警告,促使人们深入探讨造影剂的安全问题。最新的大量临床研究显示,超声造影剂的严重不良事件发生率很低,总体上很安全,检查过程中发生死亡的个别病例均有严重基础心血管疾病,其死亡可能与超声造影无关。因此,超声图像质量低下的患者可考虑左心超声造影,获益远超过风险。

【关键词】 超声微泡造影剂;超声造影;超声心动图;安全性

DOI:10.3969/j.issn.1673-6583.2010.03.010

1984年Feinstein等^[1]应用声振法得到存留时间较长且能通过肺循环的微泡,开创了超声左心造影的新时代,新型造影剂如SonoVue、Definity和Optison等已获美国和欧洲批准在临床使用。超声造影剂的临床应用范围广泛,包括:显示左室腔边界、估测心肌缺血或梗死面积以及评价心肌存活性等,也用于腹部脏器、妇科及乳腺疾病的诊断;试用于治疗疾病例如增强溶栓作用、治疗肿瘤和作为携带药物或治疗基因的载体。

1 超声造影剂安全性的早年认识

超声造影的总体安全性良好,常见不良反应为头痛、注射部位不适感和恶心等。超声造影剂无肾毒性或心脏毒性,过敏反应的发生率远低于X线或磁共振所使用的造影剂^[2]。极个别患者在使用SonoVue时死亡,这些病例均有严重的基础心血管疾病,其发生猝死不一定是造影剂引起。

在理论上,存在着微泡造影剂与诊断性超声相互作用而产生不利生物学效应的可能性。采用全血和其他细胞悬浮液、单层细胞和吞噬细胞进行的体外实验显示,超声对细胞的空化(cavitation)和声孔(sonoporation)等效应可造成DNA损伤、溶血和细胞死亡等^[3]。但由于相关研究是在单个微气泡和单细胞水平进行,因此不能确定超声造影剂导致这些损伤的最低阈值,总体上细胞受损的程度与造影剂剂量成正比。

超声对活体组织的生物学影响可通过热量或非热量机制,不考虑热量机制时,常规超声检查通

常不会损伤正常组织。但在血管腔内导入超声微泡造影剂后,空化核增多,空化效应增强,显著增加了超声所致生物学效应的发生概率及严重程度^[4]。在动物实验中,造影剂能增强超声引起的溶血或血管损伤,并能增加组织和器官在碎石治疗时的易损性,但这些结果是否适用于临床实践还不确定。但有报道提示,在人体中造影剂会显著降低超声引起心脏早搏的阈值^[5]。

超声造影技术能显著提高超声心动图的诊断准确性又有良好的安全性^[6-7],因此,美国食品药品监督管理局(FDA)于1997年批准了超声造影剂的临床使用。

2 FDA提出黑框警告

2007年,FDA要求在超声心动图所用的微泡造影剂标签上加上黑框警告以强调其有引起严重心肺反应的危险^[8],规定所有患者在注射超声造影剂后都必须监测至少30 min,有各种心肺功能不稳定表现的患者均禁止使用超声微泡造影剂。FDA的依据是,收到了在注射超声微泡造影剂Definity或Optison后发生死亡的11例病例报告,其中4例在注射造影剂当时或之后30 min内死于心脏骤停,还有一些患者发生严重但非致死的心肺并发症。FDA的警告引起轰动,很多医院停止使用超声造影剂。

有专家认为,FDA作出这一决定欠慎重,因为超声造影剂能显著提高诊断效率而极具临床价值,安全性记录也呈良好。例如,已有至少2百万患者使用过超声造影剂,即使所有上述4例患者确实死于造影剂,其致死危险性也只有50万分之一,而冠状动脉造影的致死率为1%、平板运动试验的心肌

作者单位:200025 上海交通大学医学院附属瑞金医院心脏科
通讯作者:施仲伟,E-mail:shizhongwei1952@hotmail.com

梗死或死亡发生率为 1/2500^[9]。另外,4 例患者完全可能死于基础疾病,只是死亡时间碰巧与超声检查重叠^[10]。更多的专家们则开展临床研究,以进一步澄清超声造影剂的安全性问题。

3 大型临床研究证实超声微泡造影剂的安全性

新一轮临床研究的结果显示,患者使用超声造影剂后心脏事件或其他严重不良反应未见明显增加,生命体征和心电图图形等未见大的变化;常见不良反应有注射部位过敏反应、恶心呕吐和头痛等,但大多比较轻微,且多呈自限性,无需紧急处理。以下几项大型研究的结果较有说服力。

3.1 大规模回顾性分析

3.1.1 美国圣路加医学中心的回顾性分析 Kusnetzky 等^[11]分析 18 671 例接受超声心动图检查的患者,其中 6 196 例使用造影剂 Definity。与未用造影剂组相比,用造影剂组的患者病情更重,合并症更多,但超声检查后 24 h 内两组的死亡率相同(0.37%对 0.42%, $P=0.60$),且没有 1 例在检查后 1 h 内死亡,也没有 1 例发生急性过敏反应。造影剂组患者造影后可适当观察的左室壁节段平均数目分别为 10.1 和 14.4 个($P<0.0001$),造影后还查出了左室心尖部附壁血栓、室壁瘤和左室心尖部球囊样改变的病例。结论是,超声造影检查能显著提高诊断准确性,且不增加短期死亡率。抽样分析还显示,如果按照 FDA 的黑框警告,该组患者中 56%有超声造影剂的禁忌证。

3.1.2 全美医院数据库超声资料的回顾性分析 Main 等^[12]分析了 4 300 966 例患者的资料,其中 58 254 例使用造影剂 Definity。多元回归分析提示,使用超声造影剂可使 24 h 内的死亡率降低 24%。这一超大样本的观察性研究再度证实了超声微泡造影剂的安全性。另外,如果按照 FDA 的黑框警告,该组患者中 67%有至少一项超声造影剂的禁忌证。

3.1.3 美国多中心回顾性分析 Dolan 等^[13]分析了美国 3 所医学中心 42 408 例接受静息或负荷超声心动图的患者资料。结果显示,静息组患者造影后 30 min 内无 1 例发生死亡或心肌梗死;24 h 内有 1 例死亡和 5 例非致死性心肌梗死,发生率与未造影的对照组相同。负荷超声组患者造影后 1 h 及 30 d 后的死亡或心肌梗死发生率也与未造影的对照组相同。与超声图像质量上乘而无须造影的患者相比,图像差的患者在超声造影后取得相同的室壁

运动评估的准确性。长期随访结果表明,超声检出室壁运动或心肌灌注异常的患者预后较差,其心血管病事件发生率高于室壁运动正常者。该研究结果综合了多个医学中心的资料,观察了近期及远期并发症,且包括了静息和负荷超声心动图,具有说服力。

3.1.4 Mayo 负荷超声心动图造影安全性研究

该单中心研究^[14]分析 26 774 例接受负荷超声心动图试验的患者,其中 10 792 例试验过程中使用造影剂。与未使用造影剂组相比,用造影剂组的患者在超声检查后 72 h 内、30 d 内及长期随访(最长 4.5 年)时的死亡率或心肌梗死发生率均无差别。

Shaikh 等^[15]和 Gabriel 等^[16]所进行的回顾性研究同样证实,在负荷超声心动图试验中使用微泡造影剂不会增加严重不良事件的发生率,但能显著提高诊断准确性,减少有创性医学影像检查。

3.2 前瞻性研究

如上所述,超声造影过程中发生死亡或心肌梗死的概率极低,而且两者之间不一定有因果关系。对于这种小概率事件,前瞻性随机临床研究由于需要极大的样本数量和投资成本而缺乏可行性。尽管如此,已有两项研究前瞻性地观察了负荷造影超声心动图研究时的不良事件发生率。

3.2.1 雅典负荷造影超声心动图研究

研究纳入 5 250 例行多巴酚丁胺-阿托品负荷超声心动图检查以评估心肌缺血的成年患者,造影剂采用 SonoVue,记录负荷超声检查过程中及随后 24 h 内的不良事件^[17]。结果显示,5 250 例患者中无 1 例死亡或发生心肌梗死,2 例(0.04%)发生持续性室性心动过速/心室颤动,需要复苏治疗。其他比较严重的不良事件如室性及房性心动过速、头痛和背痛等,发生率均<1%,且无需住院。值得一提的是,这项研究采用癌症治疗中的不良事件评估标准,因此能更准确地界定不良事件和判断严重程度。研究者还通过与文献中单纯负荷超声心动图研究相比较,认为严重室性心律失常事件很可能是由于多巴酚丁胺和阿托品所引起^[18]。

3.2.2 意大利巴马前瞻性负荷造影超声心动图研究

该研究采用与上述雅典研究相似的方案和技术路线,纳入 500 例心电图和肌钙蛋白浓度正常的急性胸痛患者。结论同样是,在负荷超声心动图基础上进行超声造影心肌显像极为安全,可常规地用于那些在 5 d 内发生急性胸痛的患者^[18]。

随着证据的积累和临床医师们的一再呼吁, FDA 于 2008 年 7 月调整了黑框警告的内容^[8], 原来规定的禁忌证绝大多数被删去, 仅保留以下两项: (1) 对造影剂过敏的患者; (2) 有右向左分流或双向分流的心脏病患者。但 FDA 坚持认为, 注射超声造影剂过程中及随后 30 min 内有可能发生严重心肺反应, 有肺高压或不稳定心肺疾病的患者必须严密监测生命体征、心电图和经皮血氧饱和度, 其他患者也应注意观察。

4 结论

超声造影能显著提高临床诊断能力, 但所用微泡造影剂有可能增加不良事件。因此, 采用超声造影技术须考虑获益与风险。2007 年美国 FDA 提出的黑框警告虽然有失偏颇, 但促使人们进一步探讨超声造影剂的安全性问题。最新的大样本回顾性和前瞻性研究显示, 超声造影剂的严重不良事件发生率很低, 总体上非常安全, 采用左心室超声造影的获益远超过其风险。超声造影在抗栓及靶向治疗等新领域的应用前景和安全性还有待评价。

参 考 文 献

- [1] Feinstein SB, Ten Cate FJ, Zwehl W, et al. Two-dimensional contrast echocardiography. I. in vitro development and quantitative analysis of echo contrast agents [J]. J Am Coll Cardiol, 1984, 3(1):14-20.
- [2] Blomley M, Claudon M, Cosgrove D. WFUMB safety symposium on ultrasound contrast agents; clinical applications and safety concerns [J]. Ultrasound Med Biol, 2007, 33(2): 180-186.
- [3] Miller DL. WFUMB safety symposium on echo-contrast agents; in vitro effects [J]. Ultrasound Med Biol, 2007, 33(2): 197-204.
- [4] Dalecki D. WFUMB safety symposium on echo-contrast agents; bioeffects of ultrasound contrast agents in vivo [J]. Ultrasound Med Biol, 2007, 33(2):205-213.
- [5] van der Wouf PA, Brauns AC, Bailey SE, et al. Premature ventricular contractions during triggered imaging with ultrasound contrast [J]. J Am Soc Echocardiogr, 2000, 13(4): 288-294.
- [6] Kitzman DW, Goldman ME, Gillam LD, et al. Efficacy and safety of the novel ultrasound contrast agent perflutren (definity) in patients with suboptimal baseline left ventricular echocardiographic images [J]. Am J Cardiol, 2000, 86(6): 669-674.
- [7] Nanda NC, Wistran DC, Karlsberg RP, et al. Multicenter evaluation of SonoVue for improved endocardial border delineation [J]. Echocardiography, 2002, 19(1):27-36.
- [8] FDA. Information for healthcare professionals; micro-bubble contrast agents (marketed as Definity (Perflutren Lipid Microsphere) Injectable Suspension and Optison (Perflutren Protein-Type A Microspheres for Injection). Available at: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm125574.htm>
- [9] ter Haar G. Bubble trouble? [J]. Ultraschall in Med, 2008, 29(5):550-551.
- [10] Main ML, Goldman JH, Grayburn PA. Thinking outside the "box"- the ultrasound contrast controversy [J]. J Am Coll Cardiol, 2007, 50(25):2434-2437.
- [11] Kusnetzky LL, Khalid A, Khumri TM, et al. Acute mortality in hospitalized patients undergoing echocardiography with and without an ultrasound contrast agent; results in 18,671 consecutive studies [J]. J Am Coll Cardiol, 2008, 51(17): 1704-1706.
- [12] Main ML, Ryan AC, Davis TE, et al. Acute mortality in hospitalized patients undergoing echocardiography with and without an ultrasound contrast agent (multicenter registry results in 4,300,966 consecutive patients) [J]. Am J Cardiol, 2008, 102(12):1742-1746.
- [13] Dolan MS, Gala SS, Dodla S, et al. Safety and efficacy of commercially available ultrasound contrast agents for rest and stress echocardiography a multicenter experience [J]. J Am Coll Cardiol, 2009, 53(1):32-38.
- [14] Abdelmoneim SS, Bernier M, Scott CG, et al. Safety of contrast agent use during stress echocardiography: a 4-year experience from a single-center cohort study of 26,774 patients [J]. JACC Cardiovasc Imaging, 2009, 2(9):1048-1056.
- [15] Shaikh K, Chang SM, Peterson L, et al. Safety of contrast administration for endocardial enhancement during stress echocardiography compared with noncontrast stress [J]. Am J Cardiol, 2008, 102(11):1444-1450.
- [16] Gabriel RS, Smyth YM, Menon V, et al. Safety of ultrasound contrast agents in stress echocardiography [J]. Am J Cardiol, 2008, 102(9):1269-1272.
- [17] Aggeli C, Giannopoulos G, Roussakis G, et al. Safety of myocardial flash-contrast echocardiography in combination with dobutamine stress testing for the detection of ischaemia in 5250 studies [J]. Heart, 2008, 94(12):1571-1577.
- [18] Gaibazzi N, Squeri A, Ardissino D, et al. Safety of contrast flash-replenishment stress echocardiography in 500 patients with a chest pain episode of undetermined origin within the last 5 days [J]. Eur J Echocardiogr, 2009, 10(6):726-732.

(收稿:2010-03-12 修回:2010-04-15)

(本文编辑:金谷英)