

微泡造影剂在左心超声中的应用

孔凡峰 颜紫宁

【摘要】 左心超声造影在评估心功能,诊断心尖部血栓和心肌致密化不全,鉴别真假室壁瘤等方面可提供重要的信息,其准确性和可重复性好。心肌超声造影采用“微泡爆破技术”实时观测心肌区域内微泡的充填,可间接反映心肌灌注状态。微泡介导的靶向造影剂还可为基因或药物的靶向治疗提供重要载体。该文介绍微泡造影剂在左心超声显像中的应用进展。

【关键词】 微泡造影剂;左心腔显影;超声造影

doi:10.3969/j.issn.1673-6583.2017.03.004

1 微泡造影剂及超声造影成像技术

1.1 微泡的特性

微泡是由外壳及其包裹的核心气体构成,其完整的特性可以分为两类:(1)功能特性:微泡与红细胞相仿,具有可注射性、组织相容性和流变学特性,可通过超声实现微泡的造影功能,还具有超声散射效率。(2)结构特性:微泡的大小、密度、厚度、黏度、壳材料、应用的超声频率和能量均影响微泡的散射信号^[1]。

1.2 微泡的非线性散射及超声造影成像技术

散射信号强度除了与微泡的特性有关以外,还取决于声波强度,在超声仪器上以机械指数(mechanical index, MI)表示。在不同强度的入射声压下,造影微泡呈现出不同的反应和变化^[1-2]。

(1)在声压很小($MI < 0.2$)时,微泡表现为线性振动,不产生造影增强信号。(2)在声压逐渐增加($MI 0.2 \sim 0.4$)时,微泡进行膨胀与收缩振动,膨胀幅度大于收缩幅度,产生非线性振动,导致回波畸变,在原有频率 f 的基础上出现 $2f$ 、 $3f$ 、 $4f$ 等频率。其中二次谐波的声波能量相对较高,多被用于微泡的二次谐波成像。(3)当声压增加到一定程度($MI > 0.5$)时,微泡在强烈的声压下交替振动直至爆破,产生短暂而强烈的非线性散射信号^[2]。实时造影成像是利用高 MI 破坏微泡后,再使用低 MI 成像实时显示心肌超声造影增强效果,可用于定性及定量分析心肌血流灌注。

超声造影利用以上特性,尽可能地放大微泡的非线性散射,消除自身组织的线性散射,形成对比,提高图像质量。不同厂家的技术略有不同,但核心都是利用微泡的非线性散射信号原理^[3]。如通用医疗系统的脉冲反转多普勒技术、飞利浦医疗系统的功率调制技术、西门子医疗系统的对比脉冲序列技术。

1.3 常用左心超声微泡造影剂

包裹空气的第一代造影剂如 Levovist、Albunex,包裹氟碳类或氟硫类气体的第二代造影剂如 Optison、Definity、SonoVue 等,主要应用于左心腔显影(left ventricular opacification, LVO)和心内膜的界定(endocardial border definition, EBD)。Cardiosphere、Imagifyde 的心肌声学造影(myocardial contrast echocardiography, MCE)血流灌注的适应证尚处于临床三期研究阶段。第三代造影剂为靶向性微泡造影剂^[4]。常用左心超声微泡造影剂见表 1。

2 左心腔超声造影的应用

2.1 评价心功能

测量左室容积和射血分数的前提是准确勾画出舒张末期和收缩末期左心室心内膜边缘,由于肥胖、慢性肺病等原因,约 10%~15% 的常规超声无法清晰显示,而在重症监护室中受到机械通气所致的过度充气、胸腔引流管和绷带等的影响,无法清晰显示的比例上升到 25%^[5]。Tomaszuk-kazberuk 等^[6]对 30 例(共 510 个节段)心脏冠状动脉旁路移植术后患者检查发现,常规超声心动图检查有 272 个节段显示不清,但超声造影仅有 4 个节段无法清

晰显示。左心超声造影可为这类患者提供优化的心内膜边界分辨率,其效果接近心脏核磁共振成像^[7]。已经证实 LVO 能提高评估左室容量和左室射血分数的准确性和可重复性^[7]。Larsson 等^[8]对 192 例患者进行常规超声心动图和 LVO,测量左室容量和射血分数,结果显示不同超声医师之间的常

规超声诊断结果差异显著,而 LVO 诊断结果差异性降低。LVO 还能够增强肺静脉多普勒信号,提高肺静脉频谱测量的准确性,对评估左室舒张功能有重要帮助。在临床上,这对心脏再同步化治疗、化疗患者的心脏毒性监测、中度瓣膜病患者手术治疗的决策及随访意义重大^[9]。

表 1 常用左心超声微泡造影剂

名称	外壳	气体	直径/ μm	应用
Optison	白蛋白	八氟化三碳	2~4	LVO、EBD、频谱多普勒
Definity	脂质	八氟化三碳	1~3	LVO、EBD、频谱多普勒
SonoVue	磷脂	六氟化硫	2~3	LVO、EBD、频谱多普勒
Cardiosphere	高分子聚合物	氮气	3~5	MCE
Imagify	高分子聚合物	十氟丁烷	2	LVO、MCE

2.2 诊断心尖部血栓

与常规经胸超声相比,心脏超声造影诊断左室血栓的敏感性和特异性均有所提高。Wada 等^[10]研究发现,对 393 例前壁心肌梗死患者行传统超声探测左室血栓,敏感性和特异性分别为 88% 和 96%,而超声造影敏感性和特异性均为 100%,而且发现透壁心肌梗死发生血栓的概率(78%)是心内膜下心肌梗死(22%)的 3 倍多($P<0.01$)。由于部分患者心尖近场伪像、假腱索和心内膜边缘显示不清,造成检测心尖部血栓的敏感性不高,容易漏诊或难以确诊。左心造影时心尖部的附壁血栓表现为无增强的充盈缺损区,与心腔内其他部位明显不同。此外,还可鉴别血栓与肿瘤,血栓内无造影剂回声,而肿瘤内可出现不同程度的造影剂回声。

2.3 评估节段性室壁运动异常

由于心尖振铃伪像等原因的影响,部分患者的左室心内膜显示不清,以左室前壁、侧壁和心尖部更为明显,造成左室节段性室壁运动评估困难^[2]。超声造影剂的应用极大地改善了左室内膜面的显示,增加探查室壁运动的异常节段数量和结构异常,提高评估室壁运动计分指数的可重复性^[8]。申斌等^[11]应用 LVO 对 48 例冠状动脉粥样硬化性心脏病(冠心病)患者的共计 816 个节段进行评估,显示率为 100%,明显高于二维常规超声心动图(90.56%)和实时三维超声心动图(91.05%)。两名医师对室壁节段运动诊断的准确率分别为 93.75% 和 95.83%,较二维常规超声心动图(89.58% 和 86.80%)和实时三维超声心动图(90.28% 和 90.97%)优势明显。

2.4 诊断心肌致密化不全和心尖肥厚型心肌病

心肌致密化不全是以肌小梁发育异常粗大和交错的深隐窝为特征的遗传性心肌病,可导致心力衰竭、心律失常、血栓形成^[12]。超声造影使纵横交错的纤维条索和肌束以及心内膜轮廓得以清晰地显示,采用 MI 0.3~0.5 谐波成像有助于清楚显示肌小梁隐窝。对于心尖肥厚型心肌病,心电图发现胸前导联 T 波深倒置而冠状动脉造影正常的患者,左心造影可见心肌壁明显增厚,左心腔内出现“铲样”特征性图像^[13]。

2.5 鉴别真、假室壁瘤

真性室壁瘤是心肌梗死后室壁扩张、变薄,坏死组织逐渐被纤维结缔组织所替代,病变区薄层心肌向外膨出而形成。它是心肌梗死常见的并发症,也是最常见的心尖部室壁运动异常^[14]。而假性室壁瘤多发生于心脏破裂后,破裂部位的心肌出血局限在心包腔之间而形成血肿,由血肿机化形成。超声造影能够清楚地显示真性室壁瘤的部位、大小以及与正常室壁的连接情况;对于假性室壁瘤,能够清晰显示其颈部和收缩期充盈的瘤体,从而达到诊断和鉴别的目的。

3 心肌声学造影

MCE 是利用微泡的红细胞示踪剂功能,采用微泡爆破技术实时观测心肌区域内微泡的充填,间接反映心肌灌注状态。

3.1 冠状动脉的检查

MCE 可以探测异常的冠状动脉微循环,对冠状动脉疾病早期临床分析、风险评估和治疗有重要作用。连续成像时间、峰值时间、峰值强度是评估心

肌微循环失调的合适指数,且相对客观,可重复性好^[15]。MCE 具有相对简单、无放射性、价廉可靠的优点。Senior 等^[16]比较 516 例冠心病患者的实时 MCE 与单光子发射断层显像,结果显示实时 MCE 敏感性更高(75.2% 对 49.1%, $P \leq 0.0001$)。Gaibazzi 等^[17]对 400 例患者进行双密达莫负荷超声心动图,MCE 对冠状动脉狭窄程度 $>50\%$ 的敏感性(96%)和准确性(86%)较高。

3.2 急诊胸痛评估

对早期急性心肌梗死的诊断,病史、心电图、胸片的敏感性差,心脏标志物要在出现症状的几个小时后才能检测出来^[3]。MCE 是评估心源性胸痛的良好工具,可直接评估心肌灌注程度和室壁运动异常,具有快速准确、安全方便、非侵入性等优点。更重要的是,它可以准确排除心源性胸痛和减少不必要的住院或心脏检查^[18]。此外,MCE 减少了重症患者进行血管造影检查的急性肾功能损伤或出血的风险,还可以进行床旁实时同步观测。

3.3 MCE 与负荷超声心动图的联合应用

美国超声心动图协会指南中提出,对于负荷超声心电图有 2 个以上连续节段显示不清的患者,可采用超声造影分析节段性室壁运动,从而提高诊断效率^[14]。相较于血管造影术探测冠状动脉疾病,腺苷负荷 MCE 具有更高的敏感性(80% 对 60%)和特异性(74% 对 72%)^[19]。在负荷超声心动图下,MCE 的血流灌注情况可以预测急性冠脉综合征患者随访中的联合事件,如猝死、心绞痛等^[20]。

微泡造影剂除了以上应用外,还可以联合食管超声心动图探测左心耳血栓^[21]、联合三维超声心动图测量射血分数、探测心脏同种异体移植血管病变^[22]等。

随着分子影像学的发展,微泡造影剂还具有靶向药物或基因递送方面的应用空间^[23]。靶向微泡携带药物到达特定定位点,在高 MI 下爆破释放药物,可优化疗效,减少不良反应。已有实验表明,用微泡质粒转染外源性基因进入小鼠心脏是安全的,与病毒载体相比,输送 cDNA 更具特异性^[24]。

参 考 文 献

[1] Palekar-Shanbhag P, Chogale MM, Jog SV, et al. Microbubbles and their applications in pharmaceutical targeting[J]. Curr Drug Deliv, 2013, 10(4):363-373.

[2] Pathan F, Marwick TH. Myocardial perfusion imaging using contrast echocardiography[J]. Prog Cardiovasc Dis, 2015,

57(6):632-643.

[3] Porter TR, Abdelmoneim S, Belcik JT, et al. Guidelines for the cardiac sonographer in the performance of contrast echocardiography: a focused update from the american society of echocardiography. [J]. J Am Soc Echocardiogr, 2014, 27(8):797-810.

[4] Davidson BP, Lindner JR. Future applications of contrast echocardiography[J]. Heart, 2012, 98(3):246-253.

[5] Platts DG, Luis SA, Roper D, et al. The safety profile of perflutren microsphere contrast echocardiography during rest and stress imaging: results from an Australian multicentre cohort. [J]. Heart Lung Circ, 2013, 22(12):996-1002.

[6] Tomaszuk-kazberuk A, Lewczuk A, Sobkowicz B, et al. Is contrast echocardiography safe and useful for the assessment of left ventricular function in the perioperative period after cardiac surgery A pilot study [J]. Kardiologia, 2011, 69(7):680-686.

[7] Hoffmann R, von Bardeleben SV, ten Cate FT, et al. Assessment of systolic left ventricular function: a multi-centre comparison of cineventriculography, cardiac magnetic resonance imaging, unenhanced and contrast-enhanced echocardiography [J]. Eur Heart J, 2005, 26(6):607-616.

[8] Larsson MK, Silva CD, Gunyeli E, et al. The potential clinical value of contrast-enhanced echocardiography beyond current recommendations[J]. Cardiovasc Ultrasound, 2016, 14:2.

[9] Olszewski R, Timperley J, Szmigielski C, et al. The clinical applications of contrast echocardiography [J]. Eur J Echocardiogr, 2007, 8(3):S13-S23.

[10] Wada H, Yasu T, Sakakura K, et al. Contrast echocardiography for the diagnosis of left ventricular thrombus in anterior myocardial infarction [J]. Heart Vessels, 2014, 29(3):308-312.

[11] 申 斌, 郭燕丽, 朱 平, 等. 左心腔声学造影在评估冠心病患者室壁节段运动异常中的应用价值[J]. 第三军医大学学报, 2015, 37(24):2459-2463.

[12] Engberding R, Stöllberger C, Ong P, et al. Isolated non-compaction cardiomyopathy [J]. Dtsch Arztebl Int, 2010, 107(12):206-213.

[13] Thanigaraj S, Pérez JE. Apical hypertrophic cardiomyopathy: echocardiographic diagnosis with the use of intravenous contrast image enhancement [J]. J Am Soc Echocardiogr, 2000, 13(2):146-149.

[14] Mulvagh SL, Rakowski H, Vannan MA, et al. American Society of Echocardiography Consensus Statement on the Clinical Applications of Ultrasonic Contrast Agents in Echocardiography[J]. J Am Soc Echocardiogr, 2008, 21(11):1179-1201.

[15] Li X, He S, Zhang YS, et al. Resting myocardial contrast echocardiography for the evaluation of coronary microcirculation dysfunction in patients with early coronary

- artery disease[J]. Clin Cardiol, 2016, 39(8):453-458.
- [16] Senior R, Moreo A, Gaibazzi N, et al. Comparison of sulfur hexafluoride microbubble (SonoVue)-enhanced myocardial contrast echocardiography with gated single-photon emission computed tomography for detection of significant coronary artery disease; a large European multicenter study[J]. J Am Coll Cardiol, 2013, 62(15):1353-1361.
- [17] Gaibazzi N, Rigo F, Reverberi C. Detection of coronary artery disease by combined assessment of wall motion, myocardial perfusion and coronary flow reserve: A multiparametric contrast stress-echocardiography study[J]. J Am Soc Echocardiogr, 2010, 23(12):1242-1250.
- [18] Wei K. Utility contrast echocardiography in the emergency department[J]. JACC Cardiovasc Imaging, 2010, 3(2): 197-203.
- [19] Porter TR, Adolphson M, High RR, et al. Rapid detection of coronary artery stenoses with real-time perfusion echocardiography during regadenoson stress. [J]. Circ Cardiovasc Imaging, 2011, 4(6):628-635.
- [20] Gaibazzi N, Squeri A, Reverberi C, et al. Contrast stress-echocardiography predicts cardiac events in patients with suspected acute coronary syndrome but nondiagnostic electrocardiogram and normal 12-hour troponin[J]. J Am Soc Echocardiogr, 2011, 24(12):1333-1341.
- [21] Jung PH, Mueller M, Schuhmann C, et al. Contrast enhanced transesophageal echocardiography in patients with atrial fibrillation referred to electrical cardioversion improves atrial thrombus detection and may reduce associated thromboembolic events[J]. Cardiovasc Ultrasound, 2013, 11(1):1.
- [22] Rutz T, de Marchi SF, Roelli P, et al. Quantitative myocardial contrast echocardiography: a new method for the non-invasive detection of chronic heart transplant rejection [J]. Eur Heart J Cardiovasc Imaging, 2013, 14(12): 1187-1194.
- [23] Unger E, Porter T, Lindner J, et al. Cardiovascular drug delivery with ultrasound and microbubbles. [J]. Adv Drug Deliv Rev, 2014, 72:110-126.
- [24] Bhattacharyya S, Senior R. The current state of myocardial contrast echocardiography; what can we read between the lines Reply[J]. Eur Heart J Cardiovasc Imaging, 2014, 15(3):351-352.

(收稿:2017-02-08 修回:2017-04-09)

(本文编辑:丁媛媛)

节能减排 低碳出行

