超声造影剂研究进展*

李 莉　万明习

（西安交通大学生物医学工程与仪器系　西安 710049）

1996年10月15日收到

摘要　本文综述超声造影剂的现状及新进展．在简要介绍造影剂物理原理的基础上，对超声造影剂在医学超声领域尤其是低速血流测量与组织灌注成像中的应用进行了总结与讨论．并介绍了用于实验研究和第二期临床试验的国际上最新的超声造影剂的特点、制备技术与评价方法．

关键词　超声造影剂，谐波成像，谐波多普勒，组织灌注

Progress in the study of ultrasound contrast agents

Lily　Wan Mingxi

(*Department of Biomedical Engineering*, *Xi'an Jiaotong university*, *Xi'an* 710049)

Abstract　We have reviewed the development of contrast aqents in diagnostic ultasound. Based on the physical principle of the Ultrasound Contrast Agent (UCA), the applications of UCA in medical ultrasound, particularly in low flow-velocity measurment and tissue perfusion imaging, are discussed. The properties, manufacture and evaluation of UCA for laboratory investigation or Phase Ⅱ trial are also presented.

Key words　Ultrasond contrast agents, Harmonic imaging, Harmonic Dopploe, Tissue perfusion

1　引言

超声造影剂(Ultrasound Contrast Agents，以下简称 UCA)的研究和应用可以追溯到1968年 Gramiak 等人描述的心脏内注入盐水后可在主动脉根部得到云状回声对比效果[1]．80年代后期，超声组织定征遇到了一定的困难，某些组织即使病理上有区别，它们的超声特性却很相似．为此能增强组织和血液超声回波能力的 UCA 受到极大关注．90年代初以来，UCA 的研究工作取得了很大进展．与自由气泡、悬浮颗粒胶状体、乳化液体和水溶液 UCA 相比，直径为几个 μm 的可通过肺循环的包膜 UCA 的应用效果最佳、应用范围更广、稳定性更好[2,3]．

UCA 注入血管后，可以改变组织的超声特性．它的最基本性质就是能增强组织的回波能力，可在 B 型超声成像中提高图像的清晰度和对比度．其非线性效应产生一定能量的谐波分量，利用谐波成像和谐波 Doppler 技术可测量体内微小血管血流与组织灌注，能抑制不含 UCA 的组织运动在基频上产生的杂波信号，大大提高信杂比．

*国家自然科学基金、国家教委跨世纪人才基金资助项目

?1994-2017 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.n

2 UCA 造影的物理原理

UCA 可通过改变组织超声特性(如背向散射系数、衰减系数、声速及非线性效应)产生造影效果，增强效果取决于 UCA 的浓度、尺寸以及超声发射频率[4]，下文将分别介绍其物理原理.

2.1 通过改变背向散射造影

UCA 气泡共振时的散射截面积高于其几何截面积 3 个数量级，使强散射信号大大增强. 2 μm 左右的包膜气泡的谐振频率约为 3.5 MHz，在临床超声频率范围之内. UCA 气泡有一定的尺寸分布，其合成共振曲线表现为有一定宽度的一个或多个共振峰.

2.2 通过改变衰减系数和声速造影

衰减系数的变化将使超声图像发生一定的改变. 这些图像已有最初的结果报导，但仍未被临床应用，且 UCA 的引人也未能使之成为一个有效的研究方向；它对声速的改变只有在低频时才明显，而低超声频率将导致空间分辨率的下降，因此利用造影剂改变声速造影受到限制.

2.3 非线性效应

气泡在其谐振频率附近作较大幅度振动，必然产生非线性频率成分[5]，如果散射体是运动的，谐波成分也伴随着 Doppler 频偏. 通过谐波或谐波 Doppler 的测量与成像可使含有 UCA 的目标更突出，有效地抑制不含 UCA 的组织运动引起的杂波[6].

2.4 通过声致声发射造影[7]

声影是超声造影的主要限制因素，Ulendorf 等利用声致声发射获得更强的非线性可以有效地消除声影. UCA 在声场中崩溃产生随机超声频率，初步的动物实验表明：本方法可对肿瘤进行准确的定位和面积测量.

3 不同类别的 UCA

3.1 UCA 的几种物理形态

UCA 从物理形态上可分为以下几类：(1) 含有自由气泡的液体，如早期使用的 CO_2、H_2O_2 等；(2) 含有包膜气泡的液体；(3) 含悬浮颗粒的胶状体；(4) 乳剂；(5) 水溶液[3,4,8].

自由气泡是 UCA 的最简单形式，我国临床采用过 H_2O_2 作为 UCA，它进入血液后生成游离氧，多用于心动学中的造影. 由于自由气泡尺寸太大很不稳定，不能通过肺循环，不适于软组织造影.

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局限性. 直径在 3 μm 左右的包膜气泡可通过肺循环，用于软组织造影.

含悬浮颗粒的胶状体可用于增强软组织背向散射，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 UCA 是从脂肪肝的回波能力增强中得到的启示. 它的增强效率较低.

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变化，在脉管和非脉管组织间引起声阻抗差异，从而增强脉管系统的背向散射. 但其增强效率太低.

3.2 典型 UCA

90 年代初以来，UCA 的发展取得了很大的突破，世界上一些公司和研究机构研制了不同的 UCA，用于动物实验和临床研究的 UCA 已投放市场，临床使用的 UCA 则已进入第二期临床试验. 表 1 列出了国外最新的 UCA. 它们都能不同程度地增强组织(包括血管、实质器官、胃肠系统)的回波能力，并可用于谐波测量与成像. 包膜 UCA 是今后发展的主要方向.

4 UCA 的制备

包膜 UCA 必须满足以下条件：(1) 无毒性；(2) 可注入血管，且对循环系统没有生理上影响；(3) 尺寸规则，可通过肺循环、心脏循环和毛细循环；(4) 再循环时能保持稳定[4]. 包膜

?1994-2017 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.n

表 1　国外最新的 UCA 的主要特征

名　称	物理存在形态	反射子尺寸	适用器官或实验部位	注入部位及安全性	制造公司或初次实验者
Albunex	人体白蛋白包膜气泡液体	3.8±2.5 μm	小血管、深部血管的血流探测	静脉注射，安全	Molecular Biosystems Inc.（USA）
FS069	包膜气泡液体	3.6 μm	同 Albunex，具有更好的谐波特性	静脉注射，安全，存活时间比 Albunex 长	（同上）
SHU 454	半乳糖气泡液体	3.5 μm	右心造影，不育症的子宫、输卵管常规检查	静脉、宫颈注射，安全	Schering AG（Geman）
SHU 508	半乳糖气泡液体，含少量生理脂肪酸	2～8 μm	心脏、血管 Doppler 声像造影，乳房、前列腺癌，肝肾血流灌注	静脉注射、生物制剂、安全	（同上）
QW 3600	进入体内液体变为微泡	2～3 μm	心脏学、肝脏造影	静脉注射（心脏）、动脉注射（肝脏）	Sonus Pharmaceuticals，Cosla Mesa
MRX-115	脂类包膜气泡液体	小于 10μm	心血管系统、肝脏循环评价	周围静脉注射	ImaRx Pharmaceuticals，Tucson，AZ
SonoRx	纤维素悬浮液	—	上腹部器官（胃肠胰造影）	口服，无毒，不引起胆囊收缩	Bracco Diagonostics Inc.
Cavls-omes	氰基丙烯酸盐微粒	1 μm	诱发声发射对肝肾血管造影	静脉注射	Schering AG（Geman）
IDE	胶体悬浮液	0.1～2.0μm	肝脾回声增强，不增强肿瘤回声	静脉注射	Parker 等（1987）
PFOB	乳剂	1μm	肝脾回声增强，肿瘤呈相对低回声	静脉注射，所需剂量大，体内清除速度慢，不排除致癌可能性	Mattrey（1982）
Oralex	多糖溶液	—	胃肠等上腹部器官造影	口服，无毒	Molecular Biosystems Inc.（USA）
PFC	PFC 气泡或液体乳	—	注入后不久，血管 Doppler 信号显著增强，24～48 小时后，肿瘤更明显	静脉注射，安全	Alliance Pharmaceuticals. Corp.

气泡 UCA 的制备是一个复杂的、有相当难度的过程[9].

4.1　乳化技术（Emulsion）

Emulsion 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，将它们与原溶剂分离开. 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 Emulsion 技术的关键. 乳剂浓度越低、搅拌速度越快，制备的 UCA 的尺寸越小.

4.2　雾化技术（Atomization）

溶液通过喷头喷出时与压缩空气或其它压缩气体相混合，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 UCA 的尺寸最低可达到 5～6 μm.

4.3　声化技术（Sonication）

?1994-2017 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.n

1984 年，Feinstein 提出利用辐照超声能制造 UCA. 液体受到超声辐射声强超过一定域值时，就会发生空化，伴随产生微小气泡. Sonication 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膜成分的溶液，可以得到包膜气泡. 包膜将增强其稳定性并改变其声学特性，为使包膜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和粘度. 总的来说，由于包膜气泡是今后 UCA 发展的主要方向，所以 Sonication 技术也将在 UCA 的制备技术中占重要位置.

表 1 列举的各种包膜 UCA 的价格都过于昂贵了，一瓶约一百多美元的 UCA 只能用于一次超声造影. 在我国研究 UCA 的制备很有实用价值.

5 UCA 的应用

5.1 增强超声成像的背向散射信号

利用 UCA 可增强组织的回波能力，提高 B 超图象的清晰度与对比度. 在实质器官的诊断中，由于正常组织和肿瘤对某些 UCA 的吸收存在差异，UCA 注入后会在这些器官内呈现特定的生物分布，从而增强对肿瘤的检出率. UCA 通过增强血液的背散射信号，显示人体内中、小血管的血流，依此判定血管的阻塞情况.

UCA 一定程度增强了血液中的背向散射信号，但受噪声的影响仍然很大；并且，UCA 会带来的声影，限制了超声成像的最大探测深度. 对造影剂的超声特性的研究促使人们寻找 UCA 介入的更有效的成像方式.

5.2 谐波成像

包膜气泡 UCA 的非线性效应产生谐波分量，其幅度约为基波分量的 1/10，但谐波成像能抑制不含 UCA 的组织运动噪声，理论上信杂比可提高近 1000 倍. Newhouse[10]等人最先用 Levovist 的非线性特性进行谐波成像，实验表明信杂比可提高 40 倍.

目前医学超声采用宽带系统，发射信号中含有谐波成分，因而难以将发射谐波信号与 UCA 非线性产生的谐波分量分开，这是谐波成像的主要问题.

5.3 谐波 Doppler 测低速血流

普通 Doppler 方法由于受 Wall 滤波器的最低截止频率的限制无法测低速血流.

Schrope[6]等人利用 UCASHU 508 测量兔子耳朵及大腿部的血流，在基波上血流散射信号几乎被组织的慢运动信号淹没，信杂比很小有时甚至为负值. 在二次谐波中，虽然从时域上看，二次谐波的绝对幅度低于基波，信杂比却大为提高，其测量灵敏度等同于 Laser Doppler 血流测量法，又保持了超声无损检测的优点. 并且很容易在常规 Doppler 系统的基础上改变发射、解调频率关系实现[8].

5.4 功率模式下的谐波 Doppler 成像[11]

近年来，Doppler 能量信号成像受到广泛的关注，它可改善低速血流测量和成像的效果，达到对体内微小血管和组织灌注成像. 国外著名的医疗设备公司已在最先进的超声设备中实现了这一功能，使微小血管超声成像技术向前迈进了一步. 国内外学者也都注意到它的临床应用前景，但这一技术至少存在的缺点之一是低速血流多普勒信号受到幅度很高的组织运动信号的干扰，两者频谱混迭使可测低速血流信号的下限受到限制.

功率模式与谐波 Doppler 的结合和相互补充是目前深部小血管成像的最佳方式. Burn 等分别在 SHU 508 注入前用普通 Doppler、普通功率模式，以及 UCA 注入后功率模式下的谐波 Doppler 方法对兔子的肾血流灌注成像，发现用 UCA 时功率谐波 Doppler 成像的效果最好.

5.5 利用 UCA 评价组织的血流灌注

体内深部小血管与组织灌注的检测和成像对各有关医学领域均有重大的价值，是当前医学界、生物医学工程和医疗设备等领域所感兴趣的. 血流灌注是指组织某体积内的供血情况，因此包括毛细血管中的血流. 毛细血管内的血流非常慢，约 0.1～2.0 mm/s，它产生的

?1994-2017 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.n

Doppler 频偏和谱展宽只有几十 Hz，最低只有 10 Hz(若发射超声频率为 5 MHz). 而在常规 Dppler 系统中，为消除组织或器官的运动，选用的 Wall 滤波器的最低截止频率一般为 100 Hz，在这种条件下显然无法测得毛细血管的血流速度.

利用 UCA 注入后增强的组织的回波强度随时间的变化，根据指示剂-稀释原理反映组织的局部血流灌注. 利用 UCA 注入后产生的谐波 Doppler 信号可以评价组织的血流灌注，其灵敏度等同于 Laser Doppler 法. 功率模式下的谐波 Doppler 精度更高，可得到肾皮质层中直径小于 45 μm 的小动脉的在体成像[11].

5.6 利用 UCA 进行相关流量测量

Shung 等人在离体流动模型中注入 Albunex，用时域方法检测平均流速、流速剖面，获得了良好的精度. 只要运用合适的造影剂，本方法同样可用于工业中的流速测量.

Trahey 将时域方法用于超声流速提取，通过帧一帧间的散斑跟踪方法获取与夹角无关的血流速度，其精度受到图像低信噪比的严重影响. 为解决上述问题，可以往血液中加入 UCA 增强其背向散射信号. 另外，通过对注入 UCA 的 B 超图象进行二维时域相关处理，可得到在临床医学中具有重要价值的心腔内消除夹角影响的血流速度分布图.

5.7 利用 UCA 注入后的幅度一时间曲线提取生理参数

UCA 进入血液后，其浓度、尺寸都会随时间发生变化，从而引起超声回波强度的变化，利用强度一时间曲线下面的面积可以计算 UCA 的注入量以及心输出量，并可通过在左心房、主动脉根部注入 UCA 后颈动脉处测得的强度一时间曲线计算对应的冠状输入函数；通过在左房或左室注入 UCA，可利用此曲线的冲洗期计算射血分数.

6 UCA 的评价

6.1 评价方法

在研究、制造和使用 UCA 的过程中，必须了解其超声特性(背向散射系数、衰减系数、超声声速)以及它们与其物理性质(浓度、尺寸等)的相互关系. Shung 等人通过在流动模型中注入 UCA 后测量不同浓度、尺寸的 UCA 引起的超声参数的变化[12]. 测量方法与小容量、稀有物质的超声参数测量方法相似.

UCA 用于评价器官的血流灌注是 UCA 应用的主要方向之一，这种情况下，普通流动模型有一定的局限性. Hindle 用一个肾透析筒作为研究 UCA 的灌注模型，定量评价 UCA 对超声参数影响，有助于 UCA 介入的超声系统的改善以及超声图象的定量化的软硬件的开发，同时还可以确定 UCA 的最佳使用剂量.

6.2 存活时间

自由气泡的存活时间与气泡尺寸、气体密度成正比，而与气体在血液中的扩散、气体饱和常数成反比. 为延长存活时间而给气泡加上包膜，内含氟碳化合物气体的包膜气泡可以存活足够长的时间进行心室、心肌造影.

超声声场和气泡的相互作用会加快 UCA 气泡的声学消失，Scholle 等人曾经做过一个实验：先用超声探头对一个含有 UCA 的水槽照射一秒钟左右，立即将探头旋转 90 度，使此时的扫描平面与先前照射平面垂直，结果在扇扫图象中看到一道明显的黑线，这标志原照射平面内的 UCA 气泡出现了声学消失. 由此可见，UCA 气泡的声学消失会引起对比造影的不均匀，因此研究超声声场和气泡的相互作用有重要的价值.

6.3 安全性

在利用 UCA 提高图象对比度的同时必须考虑其长期或短期的毒性效应，早期使用的脂类化合物或某些水溶液是有毒的. 包膜气泡在人体内存活一段时间就会消失，它的包膜应是生物可降解的，其毒性可降至最低或完全消失.

7 结束语

90 年代初以来，以包膜气泡为代表的 UCA 的研究和制造都取得了很大的突破，直

?1994-2017 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.n

径为几个 μm 的包膜气泡可通过肺循环，用于全身各组织器官的造影. UCA 能增强组织回波能力，一定程度弥补了 B 超以某些部位成像灵敏度较低的不足，而基于 UCA 的非线性的谐波成像与谐波 Doppler 技术以及它们与功率模式的结合则延伸了 B 超血流成像的功能，使体内深部小血管和组织灌注的测量与成像成为可能. UCA 应用技术的发展对 UCA 的制造提出了更高的要求，仍需优化尺寸分布、降低成本、提高成品率、增强二次谐波、延长气泡的存活时间等. 目前的超声设备在利用 UCA 测量与成像时，也需要进一步加大动态范围. 所有的动物实验和临床研究表明：UCA 可以有效地提高超声图象的清晰度和对比度，而超声谐波 Doppler 和谐波技术则有可能在 UCA 的应用领域取得重大实质性进展，有科学家预计这一技术在 2000 年左右，会被临床广泛应用. 在我国的国情下，以研究 UCA 的制造为基础，推动谐波技术的发展与超声设备相应的改进更具有重要的实际意义.

参 考 文 献

[1] Gramiak R, Shah P M. Invest. Radiol., 1968, **3**: 356—366.

[2] Goldberg B B, Liu J B. Ultrasound in Med & Biol., 1994, **20**(4): 319—333.

[3] Ophir J, Parker J P. Ultrasound in Med & Biol., 1989, **15**(4): 319—333.

[4] Jong N D. Acoustic properties of ultrasound contrast agents, thesis, Erasmus University, Rotterdam, the Netherlands, 1993.

[5] Chang P H, Shung K K. IEEE Trans. Ultrason, Ferroelect. Freq. Contr., 1995, **42**(6): 1020—1027.

[6] Schrope B, Newhouse V L. Ultrasonic Imaging., 1992, 14: 134—157.

[7] Ulendorf V, Hoffman C. Proceedings of IEEE 1994 Ultrasonic Symposium: 1559.

[8] Proceeding of symposium on ultrasound contrast agent, New Jersey, USA, 1995.

[9] Rong D. Development and characterization of a contrast agent for diagnostic ultrasound: polymer-coated microcapsules, thesis, Drexel University, Philadephia, USA, 1995.

[10] Schrope B, Newhouse V L. Ultrasound in Med & Biol., 1993, **19**(7): 567—579.

[11] Buns P N, Simpson D H. Proceedings of IEEE 1994 Ultrasonics Symposium: 1547.

[12] Bleeker H J, Shung K K. J. Acoust. Soc. Am., 1990, **87**(4): 1792—1797.

噪声与振动控制研讨班在昆明举办

由中国环境保护产业协会噪声与振动控制委员会主办的噪声与振动控制研讨班于 1997 年 3 月 25 日至 28 日在昆明举办. 来自北京、天津、上海、浙江、福建、广东、陕西、云南等省市的 30 名代表参加了研讨班. 研讨班以中华人民共和国环境噪声污染防治法为重点，结合噪声与振动控制新技术、新材料、新结构、新产品进行了广泛的交流、研讨，尤其是对各地近年来研究成功的低噪声产品，例如低噪声风机、低噪声冷却塔、低噪声空压机、低噪声家用电器等，与会代表很感兴趣. 在研讨班上 BAK 公司的代表，演示了他们最新应市的声学和振动测量仪器. 与会代表认为，这样的研讨班有收获、有启发，建议继续举办.

（中船总第九设计研究院　　吕玉恒）

?1994-2017 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.n