

自制氟碳声学造影剂心肌造影安全性实验研究

朱贤胜¹, 吴晓岩¹, 高云华², 杨未晓²

(1. 广州军区广州总医院超声科, 广东 广州 510010; 2. 第三军医大学新桥医院超声科, 重庆 400037)

[摘要] **目的:** 研究自制的氟碳声学造影剂的安全性。**方法:** 采用谐波触发显像及心内插管对实验犬进行心肌声学造影, 观察血流动力学变化, 并进行多脏器病理检查。**结果:** 实验中, 犬生命征平稳。心肌回声增强, 血流动力学无变化, 病理检查未见异常改变。**结论:** 自制的氟碳声学造影剂安全、有效, 可用于动物实验研究。

[关键词] 造影剂; 心肌; 氟碳化合物

[中图分类号] R331.3⁺1; R814.43

[文献标识码] A

[文章编号] 1008-1062(2003)05-0328-03

The safety experimental study of self-made perfluorocarbon ultrasound contrast agent

ZHU Xian-sheng, WU Xiao-yan, GAO Yun-hua, YANG Wei-xiao

Department of Ultrasonic Diagnosis, Guangzhou General Hospital of Guangzhou Army, Guangzhou 510010, China

Abstract: Objective: To explore the safety of self-made perfluorocarbon ultrasound contrast agent. **Methods:** Transvenous myocardial contrast echocardiography were performed in 7 dogs. Transient second harmonic imaging, and intubation within heart were carried out. The changes of hemodynamic and multi-organic pathological examination were observed. **Results:** After transvenous MCE, no hemodynamic changes were found. The echo intensity was augmented, multi-organic pathologic examination was normal. **Conclusion:** The self-made perfluorocarbon ultrasound contrast agent is safe and efficient and could be used in animal experimentation.

Key words: contrast media; myocardium; Fluorocarbons

经静脉心肌声学造影 (MCE) 对评价心肌血流灌注等有重要意义^[1]。MCE 显像技术已渐成熟。声学造影剂其安全性能是另外一个影响心肌声学造影的关键因素。本实验利用谐波触发显像技术及心内插管, 对自制的氟碳声学造影剂进行安全性问题实验研究。

1 材料与方 法

实验对象: 7 只健康杂种犬, 雄性 3 只, 雌性 4 只, 体重 12.5~16.5kg, 平均 (13.1±1.8)kg。用戊巴比妥钠 30mg/kg 静脉麻醉, 建立股静脉通道, 气管插管, 接呼吸机人工呼吸。接联机心电图。行左侧开胸术, 剪开心包膜悬吊于胸壁, 形成心包吊篮。7F 导管经颈动脉分别插入主动脉根部及左心室内与四道电生理仪相连。

造影剂制作: 人血白蛋白、全氟丙烷 (C₃F₈) 及葡萄糖等按照一定比例, 采用国产新芝 JY92-II 型声振仪 (频率 25KHz, 功率 0~650W 可调) 声振, 即制成本实验用的声学造影剂。造影剂呈乳白色,

制成后即刻温度 34℃~36℃。以 XSP-2C 型光学显微镜及血球计数板测定微泡大小为 4.2~7.8μm, 浓度为 1.6×10⁹ 个/ml。pH 值 6.5。制备后半小时内使用。

仪器设备和研究方法: 采用 HP5500 型多功能彩色超声诊断仪, S₁ 探头, 仪器设置调至最佳后保持不变。探头通过水囊置于犬心脏前壁。启动声学密度定量、谐波触发状态, 采用 3 个心动周期 R 波触发, 使成像落在收缩末期^[2]。由股静脉通道按 0.05ml/kg 剂量团注自制的氟碳声学造影剂, 追推 4ml 生理盐水, 每次造影间隔 10 分钟以上。观察左室短轴乳头肌切面。造影前后观察记录左室、主动脉根部收缩压及心电图的变化。造影前后图像存储于 MO 磁光盘、录像带及图像工作站。10% KCl 静推处死实验犬, 取出心脏、肝脏、肾脏进行病理检查。

实验检测指标: 前壁心肌平均 IBS; 左心室、主动脉收缩压; 心率、心电图等。

数据统计: 每一个参数指标取 3 次测量结果,

结果以均数±标准差表示, 采用配对 t 检验, $P < 0.05$ 为有统计学意义。

2 结果

7 只实验犬实验均获成功。整个实验中, 犬生命征平稳。造影后前壁心肌 IBS 较造影前明显增加 (39.6 ± 0.8 ; 23.4 ± 1.1 , $P < 0.01$, 见图 1, 2)。实验犬心率、心电图在造影前后无改变。左室、主动脉收缩压在造影前后亦无明显异常改变(表 1)。病

表 1 心肌声学造影前后血流动力学变化

参数	造影前	造影后	P 值
左室收缩压(mmHg)	136±11	140±15	>0.05
主动脉收缩压(mmHg)	142±9	145±13	>0.05
心率	147±21	153±30	>0.05
心电图 ST-T	正常	正常	

理检查, 心脏、肝脏、肾脏镜下均未见血栓及结构异常改变。



图 1 正常心肌造影前前壁心肌 IBS 值曲线图。图 2 正常心肌造影后前壁心肌回声增强, 心腔内出现声影, 前壁心肌 IBS 值增高。

3 讨论

声学造影剂已成为超声界研制的热点。由于国内目前尚无上市声学造影剂, 只有南方医院、阜外医院采用了自制的氟碳声学造影剂进行了相应的实验研究和局部临床应用研究^[2-3]。另外还有少数医院采用进口的 Levovist 进行了心肌造影的临床研究^[4]。目前声学造影剂的现状限制了我国在声学造影领域里的广泛深入研究。我们利用国产的超声振荡仪, 采用白蛋白包裹氟碳气体, 反复研究配方制成了白蛋白氟碳声学造影剂。虽然实验证明, 自制的造影剂能使心肌血流灌注显像增强, 达到心肌造影的目的。但是一个有效的声学造影剂在评价其增强靶器官组织显像的同时, 它的使用安全性也是不容忽视的。

本实验采用谐波触发显像技术, 降低了造影剂的注射剂量, 注射剂量为 0.05ml/kg 。心肌在左心腔出现造影剂数个心动周期后就出现明显的灌注回声增强, 且灌注持续时间较长。在充分观察心肌血流灌注情况的同时, 也可充分的观察左室、主动脉血流动力学及心电图等在造影前后是否存在变化。

实验结果显示, 正常心肌声学造影后, 心肌

回声强度无论是肉眼还是声学密度变化与造影前相比均有明显增加, 有显著的统计学意义。造影前后, 左室、主动脉收缩压均无异常改变, 心率及心电图也无异常。说明造影剂微泡能顺利通过肺毛细血管网。有研究表明, 在持续静脉滴注一般诊断剂量及数倍于该剂量的 Albutex 造影剂时, 肺动脉压力及动脉内的血氧分压未见明显异常改变^[5]。同时本实验由于造影剂注射剂量低, 平均每只实验犬仅注入 0.65ml 左右, 不但对心血管血流动力学及电生理未产生任何影响, 而且超微病理结果显示, 在主要脏器的显微结构中也未见异常改变, 说明实验剂量的微气泡代谢对组织结构无影响。

本造影剂成分中的微泡在体内具有与红细胞相似的血流动力学表现, 不会在微循环中形成血栓及气体栓塞。重要成分白蛋白主要经肝枯否细胞吞噬、代谢排出。对机体不会产生任何免疫反应^[6]。而核心部分全氟丙烷由于分子量大, 在微循环中, 不易弥散, 稳定性好。全氟丙烷主要由肺代谢, 半衰期仅为 $1\sim 2$ 分钟, 对实验对象也不产生任何副作用。

实验结果表明我们完全采用国产仪器及材料制作的氟碳声学造影剂, 安全有效, 可用于动物实验研究。
(下转 350 页)

与肋骨、锁骨、肩胛骨的共同显像，充分地表达出脊椎各个节段的连接部位、走势关系。值得强调的是，对于二维“串珠”样脊柱图像，则不能表达脊柱侧曲的变化，三维超声正是解决了这一问题。②通过同步显示与胸椎的连接，同时对称地表达出左右各个肋骨的数目、解剖形态、旋转曲率。通过与肩胛骨的关系显示，清晰地对某些病变进行解剖定位，尤其是左右关系，一目了然。③三维超声表达了二维超声难以显像的胎儿肩胛骨形态和结构，不但填补了二维的缺陷，也完整地表达和衬托了胸廓的整体结构外观。④胎儿锁骨的显像，也是在二维超声中难以表达的部分，既往三维显像的文献亦鲜见描述。本文图例中形象地展示了其解剖特点和意义，在其解剖水平，提示了颈椎与胸椎的分界点，同时通过与肩胛骨、脊柱的共同表达，突出了肩峰的外形，使胎儿躯干骨骼真正具有“人形”。

综上所述，三维超声提供了评估人类胎儿躯干骨骼发育的详细数据，不仅为优生优育提供了相关参数，亦为胎儿出生后的相关疾患的发病时间、类型和部位等方面提供了自身对照数据，为出生以后相应疾患的功能康复评估建立了更早期的数据库。

3.3 胎儿躯干骨骼的三维超声显像的发展趋势

1995 年，Horst 等^[1]描述了三维超声透明成像模式检测胎儿脊柱异常的优势，此后，三维超声检测胎儿脊柱病变的文章逐渐增多，但三维超声仍然存在一些不足之处而不能在短期内取代二维

超声的地位。如胎动时，对影像的清晰度则有明显影响；在显示肋骨时，如二维灰阶阈值调节不当，加上声波的衰减、声影的干扰，对完整表达肋骨的立体结构影响较大，尤其是第 11、12 根浮肋。此外，胸骨的显像需在 38 周以后方可出现其雏形，显然晚于其它躯干骨骼的显像时间，并且由于已近分娩期，失去早期诊断的意义，影响了早期整体构象的重建效果^[7]。上述存在的问题，即是今后的研究方向之一。

[参考文献]

[1] 许建平, 乔福元, 蔡敏, 等. 三维超声静态表面成像技术检测胎儿体表形态. 华中科技大学学报医学版, 2002, 31 (5): 579-582.

[2] Frank A, Chervena K. Current perspectives on fetus as a patient. The Parthenon Publishing Group. London UK, 2002: 75-87.

[3] Steiner H, Staudach A, Spitzer D, et al. Three-dimensional ultrasound in obstetrics and gynecology: technique, possibilities and limitations. Hum Reproduc, 1994, 9 (9): 1773-1778.

[4] 陈咨夔. 解剖学及组织胚胎学. 北京: 人民卫生出版社, 1985: 49-53.

[5] 姜传禹. 胎儿骨骼骨化 X 线研究 (附 36 例). 实用放射学杂志, 1995, 11 (7): 411.

[6] 吴钟瑜. 实用妇产科超声诊断学. 天津: 天津科技翻译出版公司, 1999: 50-58.

[7] Steiner H, Spitzer D, Peter H, et al. Three-dimensional ultrasound in prenatal diagnosis of skeletal dysplasia. Prenatal Diagnosis, 1995, 15: 373-377.

(2003-05-14 收稿)

(上接 329 页)

[参考文献]

[1] Kuvin JT, Yao J, Blomberg PJ, et al. Identification of viable myocardium by perfusion imaging with intravenous contrast echocardiography after acute myocardial infarction. Echocardiography, 2000, 17 (3): 255-258.

[2] 勒斌, 谢峰, 李澎, 等. 利用最佳间歇式二次谐波显像非损伤性评价心肌血流灌注. 中国超声医学杂志, 1998, 1: 3-7.

[3] 谢志泉, 刘伊丽, 查道刚, 等. 间歇二次谐波全氟显超声造影评价心肌缺血与坏死的价值. 中华超声影像学杂志, 2000, 1: 58-60.

[4] 赵静, 张运, 张薇, 等. 利声显心肌声学造影在急性心肌梗死中的临床应用. 中国超声医学杂志, 2000, 12: 891-893.

[5] Walker R, Wienczek JG, Aronson S, et al. The influence of intravenous Alunex injections on pulmonary arterial pressure, gas exchange, and left ventricular peak intensity. J Am Soc Echocardiogr, 1992, 5 (5): 463-470.

[6] Christiansen C, Vebner AJ, Muan B, et al. Lack of an immune response to Alunex, a new ultrasound contrast agent based on air-filled albumin microspheres. Int Arch Allergy Immunol, 1994, 104 (4): 372-378.

(2003-04-22 收稿, 2003-07-01 修回)