

超声增强剂在超声心动图中的临床应用现状及进展

许迪¹ 钱丽君¹

[摘要] 2018年3月美国超声心动图学会发布了超声增强剂(UEA)在超声心动图中的临床应用指南,对其应用范围进行了更新。UEA已广泛应用于左心室结构与功能评估、心内异常、负荷超声心动图、血管成像、重症及急诊监测以及部分儿科心脏成像等。其新型应用也在不断扩展中,包括超声溶栓、分子成像、靶向药物及基因传递等。UEA有益于心血管疾病的早期诊治与治疗,临床成本效益显著。

[关键词] 超声心动图;超声造影增强技术;超声增强剂

doi:10.13201/j.issn.1001-1439.2018.12.002

[中图分类号] R542.5 [文献标志码] C

Clinical and emerging applications and research progress of ultrasonic enhancing agents in echocardiography

XU Di QIAN Lijun

(Department of Geriatrics Cardiovascular, The first affiliated hospital of Nanjing medical university, Nanjing 210029, China)

Corresponding author: XU Di, E-mail: xudi@jsph.org.cn

Summary The 2018 American Society of Echocardiography (ASE) guidelines have updated on clinical applications of ultrasonic enhancing agents in echocardiography. UEA has been widely used in the assessment of left ventricular functions, intracardiac abnormalities, stress echocardiography, vascular imaging, critical and emergency care setting, and pediatric echocardiography. Its emerging applications covers sonothrombolysis, molecular imaging, targeted drugs and gene delivery (UTMD) and flow augmentation with diagnostic UTMD. UEA benefits the early diagnostic and clinical outcomes in cardiovascular diseases, and the cost-effectiveness is in a wide variety of clinical settings.

Key words echocardiography; contrast echocardiography; ultrasound enhancing agent

¹南京医科大学第一附属医院老年心血管科(南京,210029)
通信作者:许迪, E-mail: xudi@jsph.org.cn

- plantation[J]. PLoS One, 2018, 13(10): e0205190.
- [7] Grayburn PA, Oh JK, Reardon MJ, et al. Effect of baseline aortic regurgitation on mortality in patients treated with transcatheter or surgical aortic valve replacement (from the CoreValve US Pivotal Trial) [J]. Am J Cardiol, 2018, 122(9): 1527-1535.
- [8] Deng MD, Wei X, Zhang XL, et al. Changes in left ventricular function in patients with aortic regurgitation 12 months after transapical transcatheter aortic valve implantation[J]. Int J Cardiovasc Imaging, 2018 Sep 27. doi:10.1007/s10554-018-1445-7.
- [9] Utsunomiya H, Itabashi Y, Kobayashi S, et al. Comparison of mitral valve geometrical effect of percutaneous edge-to-edge repair between central and eccentric functional mitral regurgitation: clinical implications[J]. Eur Heart J Cardiovasc Imaging, 2018 Aug 9. doi:10.1093/ehjci/jey117.
- [10] Corrigan FE 3rd, Chen JH, Maini A. Pulmonary venous waveforms predict rehospitalization and mortality after percutaneous mitral valve repair[J]. JACC Cardiovasc Imaging, 2018 Sep 6. doi:10.1016/j.jcmg.2018.07.014.
- [11] Lavall D, Mehrer M, Schirmer SH, et al. Long-term hemodynamic improvement after transcatheter mitral valve repair[J]. J Am Soc Echocardiogr, 2018, 31(9): 1013-1020.
- [12] Faletra FF, Leo LA, Paiocchi VL. Imaging-based tricuspid valve anatomy by computed tomography, magnetic resonance imaging, two and three-dimensional echocardiography: correlation with anatomic specimen [J]. Eur Heart J Cardiovasc Imaging, 2018 Oct 15. doi:10.1093/ehjci/jey136.
- [13] Demir OM, Regazzoli D, Mangieri A, et al. Transcatheter tricuspid valve replacement: principles and design [J]. Front Cardiovasc Med, 2018 Sep 19. doi:10.3389/fcvm.2018.00129.
- [14] Praz F, Khaliq OK, Dos Reis Macedo LG. Comparison between three-dimensional echocardiography and computed tomography for comprehensive tricuspid annulus and valve assessment in severe tricuspid regurgitation: implications for tricuspid regurgitation grading and transcatheter therapies [J]. J Am Soc Echocardiogr, 2018, 31(11): 1190-1202.

(收稿日期:2018-11-09)

心脏超声造影增强技术的应用始于 20 世纪 60 年代^[1]。由微泡为主要成分的增强超声信号的制剂称为超声造影剂或声学造影剂,为减少误解,并与碘造影剂和钆基造影剂区别开来,2018 年美国超声心动图学会在超声心动图临床应用指南(更新版)中将其更名为超声增强剂(Ultrasound Enhancing Agents,UEA)^[2]。但在对比超声心动图和心肌声学造影检查时,超声造影剂和 UEA 这两个术语均可接受。该指南将 UEA 作为超声心动图临床应用的重要组成部分。美国 FDA 批准了新型 UEA 的使用。现结合更新版指南,对 UEA 在超声心动图中的临床应用的现状及进展做一简介。

1 UEA 的定义与分类

UEA 是由生物相容性外壳包封惰性气体构成直径 1~5 μm 的微泡或纳米颗粒,在体内具有可压

缩、可膨胀及稳定性高等特性。目前,全球主要有 3 种用于心脏成像的市售 UEA:①Optison 仅在美国和欧洲有售;②Definity 在美国、加拿大、欧洲、澳大利亚和亚洲部分地区销售,在我国也即将上市;③SonoVue(声诺维)(Lumason,Luminy)在北美、新西兰、欧洲、巴西和亚洲销售^[3],是目前在我国是唯一上市的产品。首先,Optison 和 Definity 在使用前需冷藏,而 SonoVue 为干粉不需冷藏。其次,Definity 需机械搅拌活化,Optison 需手动重悬气泡,Lumason 则需手动搅拌。此外,在使用过程中,Optison 和 Definity 通常以 3%、5% 或 10% 氯化钠溶液稀释输注,SonoVue 则以 0.5 ml 小剂量弹丸推注加 5~10 ml 0.9% 氯化钠溶液缓慢冲洗。见表 1。

表 1 3 种市售超声增强剂比较

Table 1 Three types of UEA

种类	制造商/容积	平均直径	外壳	气核	禁忌证
SonoVue	Bracco/5.0 ml	1.5~2.5 μm (最大 20 μm ,99%<10 μm)	磷脂	SF6	SF6 过敏
Definity	Lantheus/1.5 ml	1.1~3.3 μm (最大 20 μm ,98%<10 μm)	磷脂	C3F8	C3F8 过敏
Optison	GE/3.0 ml	3.0~4.5 μm (最大 32 μm ,95%<10 μm)	人白蛋白	C3F8	C3F8/血制品过敏

2 UEA 的临床应用

2.1 左心室结构与功能

左心室容积的测量在心脏疾病的诊断、治疗和预后评价中具有重要作用。UEA 有助于更准确地描绘心内膜边界,测定心室容积,避免常规超声心动图由于心内结构显影不清等对 LV 容积的低估。左心室射血分数(LVEF)在考虑安装除颤器或心脏再同步治疗、化疗后心脏毒性及瓣膜置换术后的左心室功能评估中尤为重要。以心脏磁共振成像(CMRI)作为金标准时,左室声学造影与常规超声心动图成像结果显示,UEA 可显著提高 LVEF 测定的准确度,降低观察者偏倚^[4]。虽然三维超声心动图检查提高了 LVEF 测量的重复性和可靠性,但极低机械指数(VLMI)-UEA 成像技术仍尚未用于三维图像数据的采集。节段性室壁运动(Regional wall motion,RWM)分析是依赖图像质量的主观评估,强调心脏收缩期准确检测心肌运动的重要性。心肌声学造影(MCE)结合负荷超声心动图可改善 RWM 主观评估的一致性,提高测量的准确性、敏感性和特异性^[5]。

2.2 心内血栓与肿块

心内血栓不仅导致严重的临床症状(全身性栓塞或潜在灾难性事件),而且抗血栓药物治疗也会产生重大风险,其早期的诊断与治疗至关重要。UEA 成像是心内血栓的初步诊断和危险分层的重要工具,通过“充盈缺损”的外观结合心肌灌注

(Myocardial perfusion,MP)成像,可识别组织学特征,区分血栓和肿瘤。UEA 成像是心内血栓临床诊断的初筛方法,但极低机械指数(VLMI)-UEA 成像未测及但高度怀疑心脏血栓时,应考虑 CMRI 检查。心内肿块包括生理性改变(纤维错构、乳头肌或肌小梁增多)或病理性改变(血栓、赘生物或肿瘤),UEA 成像有助于识别肿块和血管分布,结合病史,发现病因,避免误诊而导致不必要的手术或抗凝治疗^[6]。左心室室壁瘤是心肌梗死的无症状并发症,多发生于心尖部,其影像学表现为心尖局部膨大,室壁变薄,及运动受限,而心尖部超声显像不佳容易导致常规超声心动图对该疾病的漏诊。UEA 成像可以避免解剖学结构,患者体位以及临床条件限制,协助诊断左心室室壁瘤及其他如左心室游离壁破裂及室间隔穿孔等严重威胁患者生命的心肌梗死后并发症^[7]。

2.3 心肌病

心尖肥厚型心肌病是肥厚型心肌病的一种特殊类型,日本学者 Yamaguchi 等^[8]首先报道该型疾病,其发病率未明,各国间差异很大,日本较为常见,占肥厚型心肌病的 1/3~1/4,欧美仅占肥厚型心肌病总数的 2%~3%。由于常规经胸超声心动图对心尖部的不完全显像,通常易漏诊。当怀疑心尖肥厚型心肌病但未明确或排除诊断时,采用 UEA 成像显示左心室舒张期呈现特征性锹样外观,心尖部室壁增厚,操作时可将焦点调至心尖部,

降低扫描密度和微泡破坏,改善图像分辨率。心肌致密化不全(noncompaction of ventricular myocardium, NVM)是一种少见的先天性心肌疾病,系心肌在胚胎发育早期网织状肌小梁致密化过程失败,导致小梁化的心肌持续存在,心室内有许多突起的肌小梁、小梁间深陷的隐窝,以薄而实的心外膜下致密心肌层和厚而疏松的心内膜下非致密心肌层为特征,主要临床表现有心力衰竭、心律失常与血栓形成。常规超声心动图检查高度怀疑NVM时,采用UEA结合略高于VLMI的机械指数(0.3~0.4)成像,过度增生的肌小梁呈放射状显影,且窦状窝间有超声增强剂充填,心内膜下心肌呈海绵样稀疏显影,有助于识别NVM^[2]。

2.4 右心室及心房结构与功能

持续输注UEA可使右心室心腔持续显影,心内膜边界清晰显示,发现局灶性RWM异常,肿瘤和血栓形成,区分右心室异常与正常的结构(小梁,调节束等),动态评估右心室结构及功能。UEA也可用于评估心房结构(特别是左心房),有助于区分血栓、伪影、自发增强信号或正常解剖结构。其中,血栓与伪影的鉴别在心脏复律患者术前经食管超声心动图(TEE)中检查尤为重要。一项心房颤动(房颤)患者复律术前心脏超声造影检查结果显示,使用UEA能够更好地识别左心耳的血栓,提高术前排除血栓的可信度^[9]。另一项前瞻性病例对照研究发现,术前使用UEA检查组没有发生栓塞,而对照组出现了3例栓塞^[10]。由此可见,UEA有助于房颤患者复律术前获得高质量图像,排除左心房血栓,降低栓塞等不良事件的发生率。

2.5 负荷超声心动图

采用运动或多巴酚丁胺负荷超声心动图(Dobutamine Stress echocardiography, DSE)结合VLMI-UEA成像,可显著提高左心室心内膜边界的识别。一项839例接受SE结合VLMI-UEA成像患者的研究发现,静息和峰值负荷下心内膜边界清晰度显著改善,诊断有效性高达99.3%^[11]。负荷心肌灌注成像已广泛应用于心肌缺血和活力的评估。采用静脉滴注或小剂量弹丸注射UEA(VLMI, 20~30 Hz)进行实时心肌超声增强造影(Real-time myocardial contrast echocardiography, RT心脏声学造影),可动态监测心肌血流量和心室容积;采用间歇性高MI(0.8~1.0 MI, 5~10 Hz)的Flash脉冲清除心肌中残余微泡的对比效应,可补充分析心脏收缩末期图像。由于心肌运动异常与心肌灌注异常的发生有关,与单纯RWM分析相比,RT心脏声学造影结合负荷MP成像可显著改善冠状动脉检测的灵敏度、准确性及安全性,但应注意心内膜下心肌增厚被局部灌注缺损所掩盖。此外,血管扩张剂负荷MP成像能够以较低的心率

(<100次/min)提供最佳的图像质量,快速有效地评估冠状动脉血流状况。常用的血管扩张剂有腺苷、双嘧达莫及瑞加德松^[12]。负荷MP成像有助于评价心肌再灌注治疗对心肌梗死的疗效及心肌存活率,其中包括两个基本参数:任意时间微血管容量(MBV)和微血管持续度(β)。操作中建议采用连续输注UEA(3~5 ml/min),间歇性高MI的Flash脉冲,分析收缩末期MP图像及小剂量弹丸式缓慢注射生理盐水(5~10 ml, >10 s)可以减少声影,同时可以使左室显影处于稳定状态。

2.6 血管超声

血管超声结合UEA成像可评估血管结构和功能,发现动脉粥样硬化,血管新生斑块及外周肌肉灌注异常。使用UEA有助于协助常规颈动脉超声检查,改善血管斑块和溃疡的显影,区分严重狭窄病变和完全颈动脉闭塞。在股动脉和外周动脉疾病(PAD)的超声检查中,UEA可帮助了解医源性动脉假性动脉瘤的血流分布,引导经皮凝血酶栓塞术,可评估慢性PAD患者的骨骼肌灌注和血流储备^[13]。腹主动脉瘤患者介入治疗的常见并发症为管腔内漏,由于动脉瘤囊内压增高易造成管腔的扩张、破裂,需要实时监测。UEA成像可避免患者接触肾毒性物质和电离辐射,在介入治疗中无创实时监测内漏,具有高灵敏度和特异性,将成为CT的替代检查手段。此外,UEA还有助于诊断主动脉夹层,通过对比增强辨别真性内膜与线性伪影,明确真假管腔的血流量差异,进一步区分真假管腔。在此过程中应避免过量或过快注射造影剂造成的声学衰减。

2.7 重症及急诊监护

2008年共识声明UEA的禁忌证包括急性心肌梗死、急性冠状动脉综合征、心力衰竭恶化或失代偿、严重室性心律失常、QT间期延长的心律失常,以及呼吸衰竭、严重肺气肿、肺栓塞或其他可能导致肺动脉高压的疾病等,故绝大多数重症监护病房(ICU)患者均不适用UEA。然而,大样本回顾性研究发现,67%使用UEA成像的ICU患者患有一项或多项这类疾病^[14]。由于常规超声心动图检查受ICU患者机械通气、伤口敷料和检查体位等限制,心脏声学造影检查在ICU患者群体中存在特殊应用价值。UEA显著降低了常规超声心动图检查的难度,提高了ICU(特别是外科)患者的早期诊断和及时合理的用药。常规超声心动图是急诊疑似心肌缺血患者评估RWM的主要诊断依据,但心脏声学造影检查可提高短期、中期和长期预后价值。一项1166例急诊胸痛患者长期随访研究发现,通过常规超声心动图、心电图,并结合心脏声学造影检查评估患者的RWM和MP,可建立完善的诊断风险模型,改善对非致死性心肌梗死或心源性

死亡的预测效率^[15]。成本效益分析发现,心脏声学造影明显降低了急诊患者住院费用及急性心血管事件发生率^[16]。此外,通过 MCE 检查评估 ST 段抬高心肌梗死(STEMI)患者 PCI 术后的静息微循环血流,能够预防心室重塑、心肌梗死复发及死亡等不良事件^[17-18]。

2.8 儿科心脏成像

目前,FDA 尚未批准 UEA 应用于儿科心脏成像(除 SonoVue 可用于儿科肝脏成像)。研究发现,心脏声学造影检查有助于先天性心脏病患者静息和负荷超声对心功能的定量评估,避免早年心脏手术,胸壁病变(肥胖)及心脏几何变形等可造成各种透声差的限制,随访评估获得性心脏病(如川崎病)疗效^[19]。UEA 可应用于先天性心脏病患者的某些严重类型的右向左分流的诊断,但其安全性有待进一步验证^[20]。目前,UEA 儿科使用年龄均大于 5 岁,多中心临床 III 期研究评估 SonoVue 在儿科心脏成像中安全性和有效性正在进行中。

3 UEA 的研究进展

3.1 超声溶栓

体外研究发现,在没有任何辅助纤维蛋白溶解,抗血栓形成或抗血小板药物的情况下,高 MI 脉冲(<1.9)的惯性空化和机械腐蚀作用足以溶解血栓,再通血管,并先后应用于犬动静脉血栓^[21]和猪急性 STEMI^[22]等模型中。动物研究发现,超声溶栓可显著提高溶栓药物(半剂量组织纤溶酶原激活剂)的心外膜血管再通率,促进血管活性递质(NO)释放,有助于溶解心外膜血管血栓,促进微循环血流^[23]。目前,超声靶向溶栓技术对急性冠状动脉综合征和缺血性脑卒中治疗的安全性和有效性评估仍在进行临床试验。

3.2 分子成像

利用新型分子探针结合于 UEA 表面,使其附着于功能失调的血管内皮,可以有助于疾病早期诊断和治疗。通过选择新型分析探针,改良微泡外壳,简化 UEA 制备,快速清除残余微泡,识别保留的探针信号是实现分子成像最常用的方法。新型微泡和分子探针还在研制中:Sonazoid 可显著结合白细胞,活化内皮细胞,在日本已用于非心脏疾病的分子成像^[24];靶向结合内皮细胞黏附分子和其他活化的内皮细胞标记物(血管细胞黏附分子-1、细胞间黏附分子-1、选择素、整合素等)等的分子成像有助于预测动脉粥样硬化或炎症斑块的形成,增强干细胞或基因转染效率或协助超声溶栓^[25]。

3.3 靶向药物/基因传递

超声靶向微泡破坏(Ultrasound targeted microbubble destruction,UTMD)是一种将目的基因(或药物)通过电荷耦合于微泡表面,利用超声产生的声孔效应,无创地提高转染效率的技术。声孔效

应导致瞬时孔形成,内皮渗透性增加,可能与空化相关的剪切力、冲击力与压力相关性细胞形变等物理机制相关^[26]。通过优化声学环境(高声压、高 MI 或低发射频率),避免不良生物效应,UTMD 可以在超声作用区域产生高水平的基因转染作用。目前,UTMD 在心血管疾病的临床前期研究包括急性慢性心肌梗死、缺血性心肌病、扩张型心肌病、外周血管疾病及 1 型糖尿病等,针对新型载体以延长转染基因片段的长度,促进染色体插入仍在研究中。诊断性 UTMD 可以通过高 MI 脉冲在体内诱导 UEA 的惯性空化,促进 NO 生成和 ATP 的大量释放(>40 倍),扩张血管,促进血液循环,改善镰状细胞贫血患者的骨骼肌灌注^[2]。

4 展望

随着 UEA 临床应用的不断更新,预计其在儿科、负荷 MP 成像及超声溶栓等领域将会有进一步发展。目前,欧洲指南推荐 UEA 应可用于稳定胸痛患者的负荷 MP 成像。一项 Meta 分析研究表明,负荷 MP 成像(多巴酚丁胺或血管扩张剂)可显著提高心血管事件检出率(5 倍),协助心血管疾病的早期诊断及治疗。成本效益分析研究显示,UEA 可降低人均诊疗费用,改善疾病预测价值,优化急诊患者评估。通过研制便携式超声设备,优化超声参数及微泡制备,将不断扩展 UEA 在超声心动图诊断及治疗方面的临床应用。

参考文献

- [1] Gramiak R, Shah PM. Echocardiography of the aortic root[J]. Invest Radiol, 1968, 3: 356-366.
- [2] Porter TR, Mulvagh SL, Abdelmoneim SS, et al. Clinical applications of ultrasonic enhancing agents in echocardiography: 2018 American Society of Echocardiography Guidelines Update[J]. J Am Soc Echocardiogr, 2018, 31(3): 241-274.
- [3] Appis AW, Tracy MJ, Feinstein SB. Update on the safety and efficacy of commercial ultrasound contrast agents in cardiac applications[J]. Echo Res Pract, 2015, 2(2): R55-62.
- [4] Paakkanen R, He W, Savu A, et al. Proposal for contrast-enhanced 2D echocardiography reference values in females [abstract]. J Am Soc Echocardiogr, 2016, B68.
- [5] Hoffmann R, von Bardeleben S, Kasprzak JD, et al. Analysis of regional left ventricular function by cineventriculography, cardiac magnetic resonance imaging, and unenhanced and contrast-enhanced echocardiography: a multicenter comparison of methods[J]. J Am Coll Cardiol, 2006, 47(1): 121-128.
- [6] Weinsaft JW, Kim J, Medicheria CB, et al. Echocardiographic algorithm for post myocardial infarction LV thrombus: a gatekeeper for thrombus evaluation by delayed enhancement CMR[J]. JACC Cardiovasc Im-

- ging, 2016, 9(5):505-515.
- [7] Rowin EJ, Maron BJ, Hans TTS, et al. Hypertrophic cardiomyopathy with left ventricular apical aneurysm: Implications for risk stratification and management [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2017, 69(7):761-773.
- [8] Yamaguchi H, Ishimura T, Nishiyama S, et al. Hypertrophic nonobstructive cardiomyopathy with giant negative T waves (apical hypertrophy): ventriculographic and echocardiographic features in 30 patients [J]. *Am J Cardiol*, 1979, 44(3):401-412.
- [9] 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 thromboembolic events [J]. *Cardiovasc Ultrasound*, 2013, 11(1):1.
- [10] Shah BN, Balaji G, Alhajiri A, et al. Incremental diagnostic and prognostic value of contemporary stress echocardiography in a chest pain unit: mortality and morbidity outcomes from a real-world setting [J]. *Circ Cardiovasc Imaging*, 2013, 6(2):202-209.
- [11] Leong-Poi H, Rim SJ, Le DE, et al. Perfusion versus function: the ischemic cascade in demand ischemia: implications of single-vessel versus multivessel stenosis [J]. *Circulation*, 2002, 105(8):987-992.
- [12] Abdelmoneim SS, Mulvagh SL, Xie F, et al. Regadenoson stress real time myocardial perfusion echocardiography for detection of coronary artery disease: feasibility and accuracy of two different ultrasound contrast agents [J]. *J Am Soc Echocardiograph*, 2015, 28(12):1393-1400.
- [13] Bredahl KK, Taudorf M, Lonn L, et al. Contrast enhanced ultrasound can replace computed tomography angiography for surveillance after endovascular aortic aneurysm repair [J]. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 2016, 52(6):729-734.
- [14] Main ML, Ryan AC, Davis TE, et al. Acute mortality in hospitalized patients undergoing echocardiography with and without an ultrasound contrast agent (multi-center registry results in 4,300,966 consecutive patients) [J]. *Am J Cardiol*, 2008, 102(12):1742-1746.
- [15] Wei K, Peters D, Belcik T, et al. Predictive instrument using contrast echocardiography in patients presenting to the emergency department with chest pain and without ST segment elevation [J]. *J Am Soc Echocardiogr*, 2010, 23(6):636-642.
- [16] Wyrick JJ, Kalvaitis S, McConnell J, et al. Cost efficiency of myocardial contrast echocardiography in patients presenting to the emergency department with chest pain of suspected cardiac origin and a nondiagnostic electrocardiogram [J]. *Am J Cardiol*, 2008, 102(6):649-652.
- [17] Kutty S, Bisselou Moukagna KS, Craft M, et al. Clinical outcome of patients with inducible capillary blood flow abnormalities during demand stress in the presence or absence of angiographic coronary disease [J]. *Circ Cardiovasc imaging*, 2018, 11(10):e007483.
- [18] Lindner JR. Microvascular dysfunction and clinical outcomes [J]. *Circ Cardiovasc imaging*, 2018, 11(10):e008381.
- [19] Kutty S, Xiao Y, Olson J, et al. Safety and efficacy of cardiac ultrasound contrast in children and adolescents for resting and stress echocardiography [J]. *J Am Soc Echocardiogr*, 2016, 29(7):655-662.
- [20] Porter TR, Abdelmoneim S, Belchik 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.
- [21] Xie F, Lof J, Everbach C, et al. Treatment of acute intravascular thrombi with diagnostic ultrasound and intravenous microbubbles [J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2009, 2(2):511-581.
- [22] Chen X, Leeman JE, Wang J, et al. New insights into mechanisms of sonothrombolysis using ultra-high-speed imaging [J]. *Ultrasound Med Biol*, 2014, 40(1):258-262.
- [23] Xie F, Slikkerverr J, Gao S, et al. Coronary and microvascular thrombolysis with guided diagnostic ultrasound and microbubbles in acute ST segment elevation myocardial infarction [J]. *J Am Soc Echocardiogr*, 2011, 24(12):1400-1408.
- [24] Belcik JT, Mott BH, Xie A, et al. Augmentation of limb perfusion and reversal of tissue ischemia produced by ultrasound-mediated microbubble cavitation [J]. *Circ Cardiovasc Imaging*, 2015, 8(4):e002979.
- [25] Nahrendorf M, Sosnovik DE, French BA, et al. Multimodality cardiovascular molecular imaging, part II [J]. *Circ Cardiovasc Imaging*, 2009, 2(1):56-70.
- [26] Wang J, Qin B, Chen X, et al. Ultrasound molecular imaging of angiogenesis using vascular endothelial growth factor conjugated microbubbles [J]. *Mol Pharm*, 2017, 14(3):781-790.

(收稿日期:2018-11-23)