

# 超声辅助溶栓治疗急性 ST 段抬高型心肌梗死的研究进展\*

梁凤楚<sup>1</sup> 钟龙和<sup>1</sup> 吴爵非<sup>1</sup>

**[摘要]** 急性 ST 段抬高型心肌梗死(STEMI)常用的血运重建方法有:经皮冠状动脉介入治疗、冠状动脉旁路移植术及药物溶栓治疗。声学溶栓作为一种新的血运重建方法,因其简便、安全、高效、价格低廉成为了当今的研究热点。近年来,超声微泡造影剂的应用显著增强了超声波的溶栓效果,超声辅助溶栓有望成为治疗 STEMI 新的治疗方法。

**[关键词]** 超声;溶栓治疗;STEMI;微泡;微循环

**DOI:**10.13201/j.issn.1001-1439.2021.07.002

**[中图分类号]** R542.2 **[文献标志码]** A

## Progress of acute ST-segment myocardial infarction with diagnostic ultrasound and intravenous microbubbles

LIANG Fengchu ZHONG Longhe WU Juefei

(Department of Cardiology, Nanfang Hospital, Southern Medical University, Guangzhou, 510515, China)

Corresponding author: WU Juefei, E-mail: juefeiwu82@smu.edu.cn

**Summary** At present, the common methods of revascularization in acute ST-segment myocardial infarction (STEMI) are percutaneous coronary intervention(PCI), coronary artery bypass grafting(CABG) and drug thrombolysis. Ultrasound-assisted thrombolysis, as a new method, improves microvascular recovery after acute coronary thrombotic occlusions. The application of ultrasound microbubble contrast agent has significantly enhanced the effectiveness of ultrasound thrombolysis, and so ultrasound-assisted thrombolysis is expected to become a novel treatment of STEMI.

**Key words** ultrasound; sonothrombolysis; acute ST-segment myocardial infarction; microbubbles; microcirculation

近年来,急性 ST 段抬高型心肌梗死(STEMI)引起的死亡人数及缺血性心力衰竭(心衰)患病率不断上升<sup>[1-2]</sup>,早期开通梗死的冠状动脉、恢复心肌灌注、挽救濒死心肌是治疗 STEMI 的关键。经皮冠状动脉介入(PCI)因具有开通率高,能有效降低病死率等优点,成为目前治疗 STEMI 的首选方案<sup>[3]</sup>。但是,在广大的基层医院,药物溶栓仍是治疗 STEMI 常用的方法。与 PCI 相比,现有的溶栓治疗存在再通率较低、出血风险及并发症较高等问题,因此,研究者一直在寻找一种易于操作的非侵入性治疗策略。

超声心动图作为一种广泛使用的诊断工具而被熟知,微泡的引入大大提升了它的诊断价值。国内外大量研究发现,超声波本身具有溶解血栓的能力<sup>[4]</sup>,协助溶栓药物的使用,不仅提高闭塞血管再通率,又可减少溶栓药物用量,联合微泡使用能显

著增强溶栓效果。随着靶向微泡、磁性微泡的研发应用,提高了血栓区域的微泡浓度,从而进一步增强溶栓效果,同时能降低超声的机械指数,提高了安全性<sup>[5-6]</sup>。最近关于超声辅助溶栓治疗 STEMI 的研究表明,这种治疗作用是建立在大血管和微血管水平的生化效应基础上的<sup>[7]</sup>,其确切的作用机制仍有待全面阐明,这意味着我们在这一研究领域进入了一个新的阶段。本文就超声辅助溶栓治疗 STEMI 的原理、疗效、潜在应用及未来发展作一综述。

### 1 超声溶栓治疗 STEMI 的机制

#### 1.1 超声波溶栓的机制

STEMI 严重威胁人类健康,其致病机制通常是冠状动脉斑块破裂并形成血栓导致心外膜循环障碍<sup>[7-8]</sup>。目前,有不少基础及临床研究证实,超声具有直接溶解血栓和间接增强药物溶栓效果的特殊生物学作用<sup>[9]</sup>。超声溶栓的原理有空化效应、机械效应、微流作用、声流效应、热效应等,其中最主要原理是空化效应。超声可使周围液体产生大量的微小空泡样结构,超声辐照下崩解,瞬间产生高

\*基金项目:广东省自然科学基金项目(No:2016A030306028)

<sup>1</sup>南方医科大学南方医院心血管内科(广州,510515)

通信作者:吴爵非,E-mail:jaffi@qq.com

压剪切力对血栓产生物理剪切效果。超声波的溶栓效果与超声波的声压、频率、超声脉冲长度、机械指数、照射时间等因素有关,超声联合溶栓药物能增强溶栓效果,另外,微泡也能影响溶栓效果。

有报道称,使用链激酶和重组组织型纤溶酶原激活剂(tissue-type plasminogen activator, t-PA)时联合应用超声照射可以增强溶栓剂的溶栓效果<sup>[10]</sup>。超声波的应用通过诱导纤维蛋白的结构变化如:增加单位体积的纤维数量、伴随纤维直径的减小等来加速液体通过血栓的纤维蛋白网络的渗透或流动,这一效应增加了溶栓剂对血栓的渗透,从而加速血栓的溶解。在犬冠状动脉闭塞模型中进行的一项研究表明,t-PA 联合超声波治疗组比单独使用 t-PA 治疗组的心电图 ST 段回落更高、TIMI 血流分级水平更高,病理也证实了前者再通率更高,从而提示在不增加出血风险的情况下,超声的应用能增强药物的溶栓效果<sup>[11]</sup>。

微泡是一种含有气泡的、对超声波有强散射特性的液体,临床将超声造影剂注射到人体血管中,用以增强血流的超声多普勒信号和提高超声图像的清晰度和分辨率。较低的超声声压会导致微泡振荡(稳定空化),而较高的压力( $\geq 0.6$  MPa)会导致微泡破裂(惯性空化)<sup>[12]</sup>,稳态空化和惯性空化都有治疗应用,而稳定空化是超声增强纤溶作用的关键机制<sup>[13]</sup>。当稳定空化发生时,会产生一种脉冲作用,可能会产生液体射流,以增加药物对血块或组织的渗透性<sup>[14]</sup>,更强的空化会导致更强的声波喷射、液体和组织置换以及细胞死亡。大量研究表明,超声联合微泡能加强溶栓效果,微泡的存在主要通过机械作用、热效应、微流效应、声孔效应等途径降低了超声空化产生的阈值<sup>[15]</sup>。在 t-PA 存在的情况下,微泡产生的微流效应和空化效应能促进 t-PA 渗透至血栓内部,从而增强溶栓效果(如图 1)。

在大血管中,微泡在超声的照射下产生微流和空化效应,引起血栓破裂,同时导致血栓部位 t-PA 浓度升高。图 1a 示因血栓形成而导致冠状动脉完全闭塞;图 1b 示在超声波和空化微泡的影响下改善冠状动脉血流。

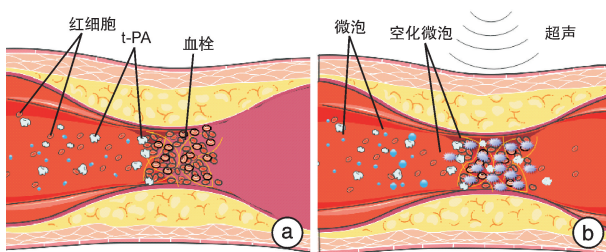


图 1 超声微泡改善冠状动脉血流

Figure 1 Ultrasound combination with contrast microbubbles causes thrombus rupture

## 2 微泡在超声溶栓领域的发展和应用

### 2.1 超声联合载药微泡溶栓

随着超声微泡造影剂的研发与应用,有研究<sup>[16]</sup>提出,超声微泡造影剂的存在能进一步加速超声能量对血栓的溶解,并通过体外人新鲜血栓模型证明了这一点。同时,溶栓药物可以与微泡共同给药或加载到微泡上,使用低强度超声波追踪到目标部位,然后用高强度爆破法破坏,使药物在局部释放,能更加有效地溶栓,同时能减少溶栓药物的用量,降低出血的风险。Nederhoed 等<sup>[17]</sup>利用微泡作为 t-PA 的载体,在急性髂外动脉阻塞的猪模型上证明,与单纯 t-PA 和超声治疗相比,静脉注射装载 t-PA 的微泡联合超声照射能加速溶栓。微泡的应用不仅降低了超声空化的阈值,也显著提高了 t-PA 的有效性,从而提高体内外的血栓溶解率,为 STEMI 的治疗提供了新思路。

### 2.2 超声联合靶向微泡溶栓

超声靶向造影剂是在普通微泡基础上发展起来的,具有识别能力,可以聚集在靶细胞、靶器官周围,实现靶向造影。当靶向微泡结合溶栓药物给药时,不仅能应用于造影成像,还能用于溶解血栓,可作为溶栓治疗的替代药物增强剂。靶向微泡表面的配体能与针对活化血小板或纤维蛋白上的受体识别,从而被导向凝块,在超声波辐射下,微泡产生的空化效应能更有效地溶解凝块。目前,研究较多的血栓靶向受体是人血小板糖蛋白 II b/III a 受体,该受体在血栓表面被激活的血小板上表达极明显。有研究显示,与非靶向微泡相比,使用靶向微泡的超声溶栓具有更好的溶栓效果<sup>[18]</sup>。Xie 等<sup>[19]</sup>用冠状动脉左前降支闭塞性血栓的猪模型证明了与非靶向微泡比,靶向微泡对于早期血管再通更有优势,有望应用于 STEMI 的临床治疗中。

### 2.3 超声联合载基因微泡溶栓

微泡能作为基因的载体,在超声靶向破坏微泡技术的作用下,能促使微泡破裂和细胞膜通透性增加,使基因局部释入细胞内高表达,从而靶向激活体内的溶栓系统<sup>[20]</sup>。组织因子途径抑制物基因和 t-PA 基因是体内高表达的溶栓基因,它们能与微泡表面的阳离子脂质结合,或者凝聚在纳米颗粒中固定在微泡表面,靶向配体也可以结合到纳米颗粒或微泡的表面上,将载基因微泡导向血栓部位,激活溶栓系统,从而促进血栓的溶解。

### 2.4 旋转磁场下超声联合磁性微泡溶栓

磁性微泡是一种对磁、声调制响应灵敏、超声可见的造影剂。血管中的血液流动会引起血栓周围的微泡浓度降低,导致先前使用超声和微泡超声溶栓方法的溶栓率降低,使用可以被外部磁场控制的磁性微泡来对抗血液流动,有助于提高血栓周围的微泡浓度,从而引起更多的空化效应和微流,大

大提高了溶栓率<sup>[21]</sup>。Zhang 等<sup>[22]</sup>在体外牛血栓模型上进行溶栓效果观察,结果显示包覆有超顺磁性氧化铁纳米颗粒的微泡在旋转磁场的作用下可增强溶栓效果,与无磁性微泡和无超声辐射对照组相比,其溶栓效果显著提高。由于微泡可能更有效地集中在凝块中,因此在溶栓过程中能适当降低超声波能量,避免产生惯性空化对血管壁造成损害,较低的超声波能量水平能将潜在的不利生物影响降至最低。

随着超声微泡的创新与应用,微泡不仅能增强超声成像,而且在治疗方面具有重要作用,特别是在超声溶栓方面,如何精准地应用微泡,提高微泡的稳定性、靶向性、有效性及安全性是未来研究的重点。超声微泡具有传递药物和基因的潜力,辅助超声波能产生特殊的生物学效应,未来可能成为治疗 STEMI 乃至更多临床疾病的重要方法。

### 3 超声辅助溶栓治疗 STEMI 的应用

#### 3.1 冠状动脉血栓

STEMI 最常见的原因是血栓栓塞心外膜冠状动脉,心电图 ST 段抬高被认为是心外膜损伤的一个标志<sup>[23]</sup>,尽早开通闭塞血管,增加缺血组织的心肌血流量能使 STEMI 患者的心肌损伤得到改善,可能会降低 ST 段的抬高程度,甚至消退。超声治疗通过选择性地破坏血栓中的纤维蛋白基质来达到超声溶栓的效果,Yu 等<sup>[24]</sup>研究诊断性超声和微泡造影剂联合尿激酶(UK)促进溶栓的疗效,结果提示,诊断性超声(1.82 MHz)和微泡造影剂可增强体外溶栓,且在固定超声频率下,血栓形成率随尿激酶浓度、溶解时间和微泡体积的增加而增加,随血栓形成时间的增加而减少。

为了进一步研究超声溶栓的可行性,Mott 等<sup>[25]</sup>在做治疗性超声(1.05 MHz)改善小狗急性心肌梗死模型心肌血流量(MBF)的研究后认为,冠状动脉闭塞期间使用超声能改善心外膜血流量,从而改善心肌缺血情况。Siegel 等<sup>[26]</sup>在 24 只左前降支血栓闭塞的狗模型中发现,低频超声的无创经胸应用能改善冠状动脉的 TIMI 血流分级平均水平,病理检查证实血管造影的通畅率增加,且没有发现继发于皮肤、软组织、心脏或肺部的超声损伤。Wu 等<sup>[27]</sup>把急性左前降支血栓闭塞的猪模型分为低剂量 t-PA(0.5 mg/kg)组、全剂量 t-PA(1.0 mg/kg)组、实验组低剂量 t-PA+高机械指数(HMI)超声治疗,结果显示实验组血管造影再通率最高,其中 6 只猪中有 5 只出现了室壁增厚率和 ST 段回落的改善,其中使用全剂量 t-PA 治疗的血管再通率 50%,而在低剂量 t-PA 的基础上加入微泡(Definity)联合 HMI 脉冲照射后,血管再通率从 36% 提高到 83%。以上实验证明了超声能增加 t-PA 介导的溶栓效果,在不增加出血风险的情况下,作为

一种无创辅助手段来改善冠状动脉血供有很大的潜力。以上实验研究表明,微泡的使用能增强超声的溶栓效果,减少溶栓药物的用量<sup>[28-30]</sup>。

#### 3.2 微循环栓塞

目前 STEMI 治疗的一个更大的问题是持续性微血管阻塞(MVO),即使及时进行心外膜血管重建术,很多患者仍可能存在显著的 MVO,导致较大的坏死面积、不良的左心室(LV)重塑,从而导致更差的预后<sup>[31]</sup>。这一现象的发病机制是多因素的,包括:远端栓塞、缺血再灌注损伤和冠状动脉微循环损伤,容易产生 PCI 术后慢血流、无复流等现象<sup>[31]</sup>。改善微循环栓塞成为保护 STEMI 患者心肌细胞、提高新功能、改善患者预后的一个重要靶点。

研究提出超声辅助溶栓能改善无复流现象,并通过 26 只左前降支急性血栓闭塞的猪证明了,使用间歇性高机械指数脉冲和低机械指数成像引导的超声溶栓,能改善心肌血流量和缩小梗死范围<sup>[7]</sup>。同时,他们通过体内及体外实验证明,治疗性超声能使血管内皮细胞 eNOS 磷酸化增加,腺苷释放增加,以前的研究也报道了低强度、低频率超声波可以使血管内皮细胞释放一氧化氮(NO)和激活一氧化氮合酶<sup>[32-35]</sup>,HMI 脉冲的超声也会诱导血管内 NO 释放,从而进一步增加微血管流量<sup>[35]</sup>。研究发现超声波能改善冠状动脉闭塞时的心肌灌注,并且超声照射前给予一氧化氮合酶抑制剂可阻断超声对心肌组织灌注和 pH 的改善<sup>[36]</sup>。以上研究提示,超声治疗可能是通过释放过多的冠状动脉血管扩张剂来增加心肌血流量的,这些扩张剂也具有直接的组织挽救作用。Wu 等<sup>[27]</sup>予急性左前降支血栓闭塞的猪模型 HMI 脉冲、微泡(Definity)和低剂量 t-PA(0.5 mg/kg)治疗,结果提示,超声联合低剂量 t-PA 能减少心肌梗死范围,并且比足量 tPA(1.0 mg/kg)更有效,而且即使在没有发生心外膜再通的情况下,这些 HMI 脉冲也能改善风险区域的局部功能。超声波具有治疗急性和慢性心肌缺血的潜力,而不依赖于它对溶栓的影响,临床研究不仅要测试治疗性超声对 STEMI 患者的溶栓作用,还应该检测其直接的心肌保护作用。

前文中提到的 Mathias 等研究也证明了,HMI 超声联合微泡治疗可以预防微血管阻塞,改善 STEMI 患者血管再通后的心功能。也有其他临床研究表明,急诊 PCI 术后立即应用 HMI 超声治疗可能对减小前壁 STEMI 后瘢痕大小、改善左室舒张功能和左室射血分数有利<sup>[37-38]</sup>。为了进一步证明超声溶栓能改善心外膜和微循环灌注,以 100 例 STEMI 患者为研究对象,根据经皮冠状动脉介入术(PCI)前在微泡输注过程中有无超声辐射及 MI 的不同随机分为 HMI 组(PCI+HMI,1.8 MHz、

1.1~1.3 MI、 $<5 \mu\text{s}$ )、LMI 组 (PCI+LMI,  $<0.2$  MI) 和仅 PCI 组, 结果显示 HMI 超声溶栓可以提高血管造影再通率, 减少梗死面积, 减少微血管阻塞, 从而使 STEMI 术后的收缩功能持续改善, 并且随访 6 个月时 HMI 组有 30% 的患者观察到左心室重构, 仅 PCI 组有 55% 的患者观察到左心室重构, 提示超声溶栓可能有预防左心室重构的效果<sup>[39]</sup>。这些结果表明, 超声溶栓有可能成为一种安全有效的治疗方式, 用于急性心肌梗死患者的再灌注治疗。

### 3.3 超声溶栓治疗 STEMI 的安全性

目前有大量研究证明了经导管<sup>[28-29]</sup>及经胸<sup>[40]</sup>超声 (HMI、短脉冲持续时间) 溶栓的安全性, 对 25 例院前溶栓治疗后的心肌梗死患者进行低频超声辅助治疗, 并未观察到意想不到的重大不良事件, 同时对 10 例首发 STEMI 患者院前进行 HMI 超声+微泡治疗 15 min, 随后行 PCI 治疗, 结果显示治疗组与对照组在安全性 (轻微不良事件) 方面无显著差异<sup>[29]</sup>。为了进一步提高血管再通率, 对 STEMI 患者急诊 PCI 术前 15 min 及术后 30 min 行长脉冲持续时间超声 ( $20 \mu\text{s}$ ) 联合微泡治疗, 由于有患者发生了冠状动脉痉挛导致实验停止了。也有研究证明高强度的超声能穿透血管壁, 损伤血管内皮细胞, 超声强度和脉冲持续时间在增强微血管灌注方面起着重要作用, 同时也会导致局部血管收缩等不良反应。

### 4 小结与展望

随着越来越多超声治疗 STEMI 的临床试验的开展, 更多证据表明高机械指数和较短脉冲持续时间的超声联合微泡使用, 对血栓溶解是安全有效的。一开始的超声治疗, 高能量经导管进行溶栓, 能量过大时容易心肌损伤, 而且是有创操作。随着技术的发展, 商用诊断超声逐渐应用于溶栓, 可以实时成像同时结合超声造影根据灌注特征进一步指导治疗区域。微泡的使用, 其空化效应降低了能量要求, 使诊断超声溶栓成为可能。在提高早期心外膜血管再通率和微循环功能恢复的情况下, 未见大出血、冠状动脉痉挛等事件的发生, 能缩小 STEMI 患者的心梗死范围, 预防左室重构, 极大地改善了 STEMI 患者的预后, 给 STEMI 患者的治疗提供了新思路。但目前只是小样本的临床研究和动物实验, 且超声的频率、脉冲长度、持续时间及微泡的种类、剂量等有差别, 需要启动更多基础实验研究和规模更庞大的临床研究以进一步证实超声溶栓的安全性及有效性。

### 参考文献

- [1] Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980-2017: a systematic analysis for the Global

Burden of Disease Study 2017 [J]. *Lancet*, 2018, 392 (10159):1736-1788.

- [2] 柯樊, 廖梦阳, 邱志华, 等.  $\beta$  肾上腺素能受体在梗死后心脏重构中作用的研究进展 [J]. *临床心血管病杂志*, 2021, 37(4):298-303.
- [3] Ibanez B, James S, Agewall S, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation [J]. *Eur Heart J*, 2018, 39(2):119-177.
- [4] Pfaffenberger S, Devic-Kuhar B, Kastl SP, et al. Ultrasound thrombolysis [J]. *Thromb Haemost*, 2005, 94(1):26-36.
- [5] de Saint Victor M, Crake C, Coussios CC, et al. Properties, characteristics and applications of microbubbles for sonothrombolysis [J]. *Expert Opin Drug Deliv*, 2014, 11(2):187-209.
- [6] Zhang B, Kim H, Wu H, et al. Sonothrombolysis with magnetic microbubbles under a rotational magnetic field [J]. *Ultrasonics*, 2019, 98:62-71.
- [7] Xie F, Slikkerveer 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.
- [8] Davies MJ. The pathology of myocardial ischaemia [J]. *J Clin Pathol Suppl (R Coll Pathol)*, 1977, 11:45-52.
- [9] Porter TR, Mathias W Jr. Cardiovascular sonothrombolysis [J]. *Curr Cardiol Rep*, 2019, 21(8):86.
- [10] Papadopoulos N, Yiallouras C, Damianou C. The enhancing effect of focused ultrasound on TNK-tissue plasminogen activator-induced thrombolysis using an in vitro circulating flow model [J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2016, 25(12):2891-2899.
- [11] Siegel RJ, Atar S, Fishbein MC, et al. Noninvasive, transthoracic, low-frequency ultrasound augments thrombolysis in a canine model of acute myocardial infarction [J]. *Circulation*, 2000, 101(17):2026-2029.
- [12] Leeman JE, Kim JS, Yu FT, et al. Effect of acoustic conditions on microbubble-mediated microvascular sonothrombolysis [J]. *Ultrasound Med Biol*, 2012, 38(9):1589-1598.
- [13] Prokop AF, Soltani A, Roy RA. Cavitation mechanisms in ultrasound-accelerated fibrinolysis [J]. *Ultrasound Med Biol*, 2007, 33(6):924-933.
- [14] Ohl CD, Arora M, Ikink R, et al. Sonoporation from jetting cavitation bubbles [J]. *Biophys J*, 2006, 91(11):4285-4295.
- [15] Stride E. Physical principles of microbubbles for ultrasound imaging and therapy [J]. *Front Neurol Neurosci*, 2015, 36:11-22.
- [16] Tachibana K, Tachibana S. Albumin microbubble echo-contrast material as an enhancer for ultrasound accelerated thrombolysis [J]. *Circulation*, 1995, 92(5):

- 1148-1150.
- [17] Nederhoed JH, Ebben HP, Slikkerveer J, et al. Intravenous targeted microbubbles carrying urokinase versus urokinase alone in acute peripheral arterial thrombosis in a porcine model[J]. *Ann Vasc Surg*, 2017, 44: 400-407.
- [18] Hagisawa K, Nishioka T, Suzuki R, et al. Thrombus-targeted perfluorocarbon-containing liposomal bubbles for enhancement of ultrasonic thrombolysis: in vitro and in vivo study[J]. *J Thromb Haemost*, 2013, 11(8):1565-1573.
- [19] Xie F, Lof J, Matsunaga T, et al. Diagnostic ultrasound combined with glycoprotein IIb/IIIa-targeted microbubbles improves microvascular recovery after acute coronary thrombotic occlusions[J]. *Circulation*, 2009, 119(10):1378-1385.
- [20] Cao S, Zhou Q, Chen JL, et al. Enhanced effect of nuclear localization signal peptide during ultrasound targeted microbubble destruction mediated gene transfection[J]. *Mol Med Rep*, 2017, 16(1):565-572.
- [21] Chertok B, Langer R. Circulating magnetic microbubbles for localized real-time control of drug delivery by ultrasonography-guided magnetic targeting and ultrasound[J]. *Theranostics*, 2018, 8(2):341-357.
- [22] Zhang B, Kim H, Wu H, et al. Sonothrombolysis with magnetic microbubbles under a rotational magnetic field[J]. *Ultrasonics*, 2019, 98:62-71.
- [23] Kléber AG. ST-segment elevation in the electrocardiogram: a sign of myocardial ischemia[J]. *Cardiovasc Res*, 2000, 45(1):111-118.
- [24] Yu QM, Wang H, Meng WT, et al. Effect of diagnostic ultrasound-mediated microbubble contrast and urokinase on augmentation thrombolysis and optimization of the major parameters: an in vitro study[J]. *Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*, 2012, 43(3):451-457.
- [25] Mott B, Ammi AY, Le DE, et al. Therapeutic ultrasound increases myocardial blood flow in ischemic myocardium and cardiac endothelial cells: results of in vivo and in vitro experiments[J]. *J Am Soc Echocardiogr*, 2019, 32(9):1151-1160.
- [26] Siegel RJ, Atar S, Fishbein MC, et al. Noninvasive, transthoracic, low-frequency ultrasound augments thrombolysis in a canine model of acute myocardial infarction[J]. *Circulation*, 2000, 101(17):2026-2029.
- [27] Wu J, Xie F, Lof J, et al. Utilization of modified diagnostic ultrasound and microbubbles to reduce myocardial infarct size[J]. *Heart*, 2015, 101(18):1468-1474.
- [28] Xie F, Lof J, Matsunaga T, et al. Diagnostic ultrasound combined with glycoprotein IIb/IIIa-targeted microbubbles improves microvascular recovery after acute coronary thrombotic occlusions[J]. *Circulation*, 2009, 119(10):1378-1385.
- [29] Niccoli G, Burzotta F, Galiuto L, et al. Myocardial no-reflow in humans[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2009, 54(4): 281-292.
- [30] Altland OD, Dalecki D, Suchkova VN, et al. Low-intensity ultrasound increases endothelial cell nitric oxide synthase activity and nitric oxide synthesis[J]. *J Thromb Haemost*, 2004, 2(4):637-643.
- [31] Suchkova VN, Baggs RB, Sahni SK, et al. Ultrasound improves tissue perfusion in ischemic tissue through a nitric oxide dependent mechanism[J]. *Thromb Haemost*, 2002, 88(5):865-870.
- [32] Siegel RJ, Suchkova VN, Miyamoto T, et al. Ultrasound energy improves myocardial perfusion in the presence of coronary occlusion[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2004, 44(7):1454-1458.
- [33] Albulushi A, Sadiq A, Saidi KA, et al. The effect of diagnostic ultrasound mediated sonothrombolysis applied immediately after emergent percutaneous coronary artery intervention in acute left anterior descending st segment elevation myocardial infarction [J]. *JACC*, 2020, 75(11):120.
- [34] Chiang H, Aguiar MO, Tavares BG, et al. The impact of sonothrombolysis on left ventricular diastolic function and left atrial mechanics in patients with st elevation myocardial infarction[J]. *JACC*, 2020, 75(11):130.
- [35] Aguiar M, Tavares BG, Tsutsui JM, et al. Sonothrombolysis improves myocardial dynamics and microvascular obstruction preventing left ventricular remodeling in patients with ST elevation myocardial infarction [J]. *Circ Cardiovasc Imaging*, 2020, 13(4): e009536.
- [36] Slikkerveer J, Juffermans LJ, van Royen N, et al. Therapeutic application of contrast ultrasound in ST elevation myocardial infarction: Role in coronary thrombosis and microvascular obstruction [J]. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*, 2019, 8(1):45-53.
- [37] D'Amario D, Leone AM, Galiuto L, et al. Diagnostic ultrasound impulses improve microvascular flow in patients with STEMI receiving intravenous microbubbles[J]. *JACC*, 2016, 68(18):2030-2031.
- [38] Roos ST, Juffermans LJ, van Royen N, et al. Unexpected high incidence of coronary vasoconstriction in the reduction of microvascular injury using sonolysis (ROMIUS) Trial[J]. *Ultrasound Med Biol*, 2016, 42(8):1919-1928.
- [39] Ernst A, Schenk EA, Gracewski SM, et al. Ability of high-intensity ultrasound to ablate human atherosclerotic plaques and minimize debris size[J]. *Am J Cardiol*, 1991, 68(2):242-246.
- [40] Aguiar M, Tavares BG, Tsutsui JM, et al. Sonothrombolysis improves myocardial dynamics and microvascular obstruction preventing left ventricular remodeling in patients with ST elevation myocardial infarction [J]. *Circ Cardiovasc Imaging*, 2020, 13(4): e009536.