

《超声增强剂在超声心动图中的临床应用： 2018 美国超声心动图指南更新》及 《心脏超声增强剂临床应用规范专家共识》解读

唐红

(四川大学华西医院心内科, 四川 成都 610041)

【摘要】 超声造影是超声医学发展最重要的技术之一, 超声增强剂和心血管超声造影技术的发展, 必将对心血管疾病精准诊断和治疗产生巨大影响。欧洲超声心动图协会和美国超声心动图协会相继在 2017 年和 2018 年发布了最新声学造影临床应用指南。2019 年,《中华医学超声杂志(电子版)》又刊载了“心脏超声增强剂临床应用规范专家共识”。鉴于国内尚未普及超声增强剂在超声心动图中的临床应用, 为促进和规范我国心血管超声增强剂的临床应用, 本文就“2018 美国超声心动图指南更新”和“临床应用规范专家共识”要点进行解读。

【关键词】 超声增强剂; 声学造影; 临床应用; 指南更新; 专家共识

【中图分类号】 R540.4⁺5; R543 **【文献标志码】** A **doi:**10.3969/j.issn.1672-3511.2020.04.007

Explanations of “Clinical Applications of Ultrasonic Enhancing Agents in Echocardiography 2018 Update” and “Expert consensus on clinical application of cardiac ultrasound contrast agents”

TANG Hong

(Department of Cardiology, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China)

【Abstract】 European Association of Echocardiography (EAE) and American Society of Echocardiography (ASE) released the latest clinical application of ultrasound contrast agents in 2017 and 2018. Chinese translation of "Clinical Applications of Ultrasonic Enhancing Agents (UEA) in Echocardiography 2018 Update" published in Chinese Journal of Ultrasonography, Volume 28, issue 7, July 2019. The introduction of Chinese version will greatly promote the clinical application of ultrasound enhancing agents in echocardiography. In addition, "Expert consensus on clinical application of cardiac ultrasound contrast agents" published in Chinese Journal of medical ultrasound (Electronic Edition), Volume 16, issue 10, October 2019. In consideration of the fact that the clinical application of ultrasound enhancing agents is not widespread in China, and in order to promote and standardize the clinical application of ultrasound enhancing agents, we write this paper. The main points of "2018 ASE guidelines update" and "Expert consensus on clinical application" are as follows.

【Key words】 Ultrasonic enhancing agents; Contrast echocardiography; Clinical practice; Guidelines update; Expert consensus

执行编委简介:唐红, 教授、主任医师、硕士生导师, 四川大学华西医院心内科科主任, 四川省学术和技术带头人, 四川省卫生计生领军人才。现任中国超声医学工程学会副会长、超声心动图专业委员会副主任委员, 中国医师协会超声医师分会委员、超声心动图专业委员会常委, 中国医促会超声医学分会委员, 四川省医师协会超声医师分会前任会长, 四川省医学会超声专业委员会名誉主任委员, 四川省超声医学工程学会名誉会长。擅长心血管疾病超声诊断, 主编、主译学术专著 6 部, 以第一作者及通信作者发表学术论文 200 余篇, 担任《西部医学》等多种杂志编委。

欧洲超声心动图协会(European Association of Echocardiography, EAE)和美国超声心动图协会(American Society of Echocardiography, ASE)相继在 2017 年和 2018 年发布了最新的声学造影临床应用指南^[1-2]。《中华超声影像学杂志》2019 年第 7 期全文刊载“超声增强剂在超声心动图中的临床应用: 2018 美国超声心动图指南更新”中文翻译^[3], 中文版的推出必将极大地推动超声增强剂在超声心动图中的临床

应用和广泛开展。《中华医学超声杂志(电子版)》2019 年第 10 期又刊载了“心脏超声增强剂临床应用规范专家共识”^[4]。指南更新将“超声造影剂”更名为“超声增强剂(ultrasonic enhancing agents, UEA)”。心脏超声造影已成为超声心动图检查不可或缺的重要组成部分,在常规超声心动图检查基础上应用 UEA,可清晰地显示左心室心内膜边界,提高左心室射血分数(left ventricular ejection, LVEF)测量的准确性,并在判断左心室室壁运动、心肌血流灌注以及心脏解剖结构等方面为临床提供重要的诊断信息。

1 检查技术和检查方法

1.1 常用声学增强剂

1.1.1 右心声学增强剂 右心声学增强剂主要是由 0.9% 无菌氯化钠溶液经振荡制备而成,取 0.9% 氯化钠溶液 9 mL、空气 1 mL(抽取 0.9% 氯化钠溶液 8 mL、空气 1 mL 和回抽血液 1 mL 效果更佳)。也可采用 VitB6 300 mg(6 mL)+5%NaHCO₃ 6 mL。

1.1.2 左心声学增强剂 中国国家食品药品监督管理总局(China National Food and Drug Administration, CFDA) 批准临床使用的声学增强剂为 SonoVue,国产的声学增强剂全氟丙烷人血白蛋白微泡注射液也已应用于临床多年。SonoVue 粉剂使用前需注入 0.9% 氯化钠溶液 5 mL 配制成悬浮液。

1.2 左心声学造影技术 左心声学造影技术包括低机械指数(MI<0.3)和极低机械指数(MI<0.2)两种模式,分别用于左心室心腔造影(left ventricular opacification, LVO)和心肌造影(myocardial contrast echocardiography, MCE)。声学造影前,需提前将超声造影所需仪器的参数设置好。SonoVue 静脉推注前需要不停地手摇振荡,使用时抽取 1~2 mL 悬浮液,以 1 mL/min 的速度静脉缓慢推注。根据需求及时采集造影图像。

不同模式图像采集方法:①LVO 模式:一般用于左心室心腔造影,连续采集 3 个心动周期的心尖四腔心、两腔心和三腔心切面。②MCE 模式:在完成 LVO 图像采集后,将仪器设置调整到 MCE 模式,观察声学增强剂在左心室和心肌内完全充填后,在持续输注声学增强剂的同时,选择左心室收缩末期触发“Flash”,采集“Flash”之前至少一个心动周期和“Flash”之后连续 15 个心动周期的心尖四腔心、两腔心和三腔心切面再灌注图像。③负荷+LVO/MCE 模式:可以选择踏车/平板运动试验,多巴酚丁胺/腺苷负荷试验,具体实施请参见相应的操作流程。

1.3 抢救设备和药品准备 声学增强剂的使用相对安全,但也需要备好抢救设施,包括 0.9% 氯化钠溶

液、0.1% 肾上腺素、治疗过敏反应的药品以及心肺复苏抢救设备。

2 图像分析方法和要点

2.1 右心超声增强剂图像分析

观察右心超声增强剂在右心房、左心房以及右心室、左心室先后显影的时间,诊断心内和心外右向左分流。

2.2 左心超声增强剂图像分析

2.2.1 左心室心腔造影 观察心内膜边界,评估每一个切面顺时针方向各节段室壁运动,按照 ASE 推荐的 16 或 17 节段室壁运动计分方法,计算室壁运动计分指数(wall motion score index, WMSI)。

2.2.2 心肌造影 观察“Flash”之后,评估每一个切面顺时针方向各节段心肌内超声增强效果,心肌造影评分按 17 节段划分,运用半定量法计算灌注缺损节段及评分:造影剂恢复充盈时间≤4 s 为灌注正常,记 1 分;4~10 s 为灌注延迟,记 2 分;≥10 s 为灌注缺损,记 3 分,并计算心肌灌注指数(17 节段评分总和除以 17)。

3 超声增强剂的临床应用

3.1 超声增强剂的作用

3.1.1 右心超声增强剂 右心超声增强剂主要用于诊断或排除肺内或心内右向左分流相关疾病,如卵圆孔未闭、肺动静脉瘘、肝肺综合征、术后残余分流或侧支等。

3.1.2 左心超声增强剂 声学增强剂用于左心腔造影可提高静息、运动或负荷状态下超声心动图定性和定量评价左心室结构和功能的可行性、准确性和重复性^[1-6];超声造影有助于诊断和鉴别心腔内占位病变如肿瘤和血栓等^[7],并可用于评估瓣膜功能时增强多普勒信号^[1-2]。合理有效使用超声增强剂,将有助于优化疾病的诊治流程、提高临床诊断率和降低治疗费用,还可能为改善心血管病患者的治疗效果提供帮助。

3.2 超声增强剂的应用

2018 年 ASE 超声增强剂指南更新在第四板块(IV 临床应用)用了大量的篇幅介绍最新信息和使用建议,涉及 6 个方面的更新和应用。IV-A. 左室容量、左室射血分数和节段室壁运动定量测定的更新;IV-B. 心腔内异常的更新;IV-C. 负荷超声心动图;IV-D. 血管显像;IV-E. 增强超声心动图在重症和急诊中的应用;IV-F. 增强超声心动图在先天性心脏病和儿科超声中的应用。

3.2.1 心脏结构和功能的评估 输注 UEA 后,左心室含有造影剂的血流充盈在左室肌小梁与致密心肌

之间的腔隙,使左室容量测量更精确,重复性也更好。这明显改善了左心室心内膜边界的显像效果,可准确评估心室容量和 LVEF,清晰辨别室壁运动异常,提高操作的可重复性。使用 UEA 所测得的舒张末期容量明显大于未用 UEA 组,使用 UEA 测量的 LVEF 亦更为准确,使用 UEA 评估节段室壁运动的观察者之间的一致性最高。其用于在临床需要精确定量评估左心室容积(left ventricular volume, LVV)和 LVEF 时,及需要进行动态左心室功能评估者(心力衰竭患者,尤其是心脏同步治疗和肿瘤放疗导致心脏功能减低的患者)。

3.2.2 精确观测心脏病理解剖结构和功能

3.2.2.1 左心室心尖部结构异常如左心室心尖肥厚型心肌病、心尖部血栓、心尖部室壁瘤、心尖部憩室等。当怀疑心尖肥厚型心肌病但图像不能清晰显示或无法排除时,应进行超声造影检查。如果存在心尖肥厚型心肌病,增强图像上可见左室腔舒张期呈特征性锹样改变,伴有明显心尖心肌室壁增厚。心尖肥厚相关的并发症也易于发现,如心尖室壁瘤和血栓形成。

3.2.2.2 判断左心室心肌致密化不全:当怀疑左室致密化不全但二维成像无法充分显现时,非致密层特征性的深小梁间隐窝可通过左室小梁之间对比剂填充进行判断。

3.2.2.3 发现心内血栓:UEA 有助于发现左室血栓,其表现为心腔内的“充盈缺损”。

3.2.2.4 鉴别心腔内占位病变:心腔内占位可以是心脏结构的正常变异,如粗大肌小梁等,也可以是病理性的,如血栓、赘生物、肿瘤等。任何疑有心腔内占位的情况,如二维图像显示不清,可使用 UEA 改善结构的显示,以证实或排除心腔内占位的存在。超声血流灌注显像可评估左室占位的组织特性,帮助鉴别其为血流丰富的恶性肿瘤还是良性肿瘤,或血栓。肿瘤的完全增强或过度增强提示多血管肿瘤的存在,而多血管肿瘤通常是恶性的;间质肿瘤的血液供应不足,呈部分增强(如黏液瘤);血栓则无增强。

3.2.2.5 有助于确定或排除心肌梗死后并发症如左心室假性室壁瘤、游离壁破裂以及心肌梗死后室间隔缺损等。UEA 的使用对于其鉴别诊断以及进一步检测相关并发症(如左室血栓)至关重要。

3.2.2.6 评估右心室形态和结构异常,包括局部 RWM 异常、肿瘤和血栓。

3.2.3 负荷超声心动图状态下的超声造影 指南更新明确了静态心肌声学造影在急性心肌缺血和 ST 段抬高型心肌梗死患者的使用范围和适应症。负荷超

声心动图结合 MCE 可同时评价室壁运动和心肌灌注,使用 UEA 可以改善左室节段的显像、增加阅图的信心、提高敏感性和特异性,提高了负荷超声心动图在室壁厚度异常及灌注缺损方面的诊断能力。尽管 2018 年 ASE 对超声增强剂指南进行了更新,增加了 MCE 在急性冠脉综合征和 ST 段抬高型心肌梗死疾病中的应用,但其临床应用仍需积累更多的循证医学证据才能逐步走向成熟和完善^[4,6]。

3.2.4 增强超声心动图在重症和急诊中的应用 无论是心内科,还是 ICU 和急诊科,对重症并有成像困难的患者均推荐使用 UEA,以更快、更准确地诊断可能危及生命的疾病,并减少下游诊断检查的需求。在怀疑有心肌缺血(并缺乏心电图证据)的急诊患者中,使用 MCE 进行节段功能评估和心肌灌注评估会增加诊断和预后价值并可能降低医疗费用。急性 ST 段抬高型心肌梗死患者行经皮冠状动脉介入治疗(percutaneous coronary intervention, PCI)术后,可以应用极低机械指数的心肌声学造影成像评估左心室收缩功能、心腔内血栓和梗死区域的微循环血流^[2,8]。

3.2.5 增强超声心动图在先天性心脏病和儿科超声中的应用 目前儿科使用 UAE 研究的年龄下限为 5 岁,对儿童和青少年应用 UAE 是超适应症的。但对于 5 岁以上的儿童应用 UAE 是安全的,在多普勒信号不足以及采用组织谐波成像无法对左心室或右心室进行节段性室壁运动分析时,可考虑应用 UEA。对于卵圆孔未闭和小的右向左分流的儿科和成人患者,应用 UEA 是安全的。而对于儿童和成年人的右到左分流应用的安全性还需要进一步研究。

4 超声增强剂安全性的建议

对磷脂或白蛋白过敏以及过敏体质者禁用。在妊娠期或 5 岁以下的儿童中没有使用 UEA 的安全数据。因此,目前不推荐在这些人群中使用 UEA。UEA 可以安全地用于肺动脉高压和右向左分流患者。

5 超声增强剂的新兴应用

2018 年 ASE 超声增强剂指南更新在第七板块(VII. 新兴应用)介绍了超声增强剂的新兴应用,包括声学溶栓、分子显像、靶向药物和基因递送、诊断性 UTMD 改善血流灌注。

6 小结与展望

超声增强剂在欧美国家应用已非常普遍,而国内对超声增强剂的认识和适用范围仍有待临床进一步普及和推广,超声工作者任重而道远。随着越来越多的心脏内科、重症和急诊监护室医师使用 UEA 提高诊断能力以及超声仪器造影功能的日臻完善,心脏超

声造影的临床应用领域必将更加拓宽,定会对心血管疾病精准诊断和治疗产生巨大影响。

【参考文献】

[1] SENIOR R, BECHER H, MONAGHAN M, *et al.* Clinical practice of contrast echocardiography: recommendation by the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) 2017 [J]. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2017, 18(11): 1205.

[2] PORTER TR, MULVAGH SL, ABDELMONEIM SS, *et al.* Clinical application of ultrasonic enhancing agents in echocardiography: 2018 American Society of Echocardiography guidelines update [J]. *J Am Soc Echocardiogr*, 2018, 31(3): 241-274.

[3] 中文翻译:谢峰,吴爵非,钱丽君.中文校对:叶清,张鹏飞,张运.超声增强剂在超声心动图中的临床应用:2018 美国超声心动图指南更新[J].中华超声影像学杂志,2019,28(7):553-580.

[4] 朱天刚,靳文英,张梅,等.心脏超声增强剂临床应用规范专家共识[J].中华医学超声杂志(电子版),2019,16(10):731-734.

[5] HOFFMANN R, BARLETTA G, VON BARDELEBEN S, *et al.* Analysis of left ventricular volumes and function—a multi-

center comparison of cine ventriculography, cardiac magnetic resonance imaging, unenhanced and contrast enhanced 2D and 3D echocardiography [J]. *J Am Soc Echocardiogr*, 2014, 27(3): 292-301.

[6] HOFFMANN R, VON BARDELEBEN S, BARLETTA G, *et al.* Analysis of regional left ventricular function using 2D and 3D unenhanced and contrast enhanced echocardiography in comparison to cine ventriculography and cardiac magnetic resonance. A multicenter comparison of methods [J]. *Am J Cardiol*, 2014, 113: 395-401.

[7] UENISHI EK, CALDAS MA, TSUTSUI JM, *et al.* Evaluation of cardiac masses by real-time perfusion imaging echocardiography [J]. *Cardiovasc Ultrasound*, 2015, 13: 23.

[8] WEI K, PETERS D, BELCIK T, *et al.* A 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.

(收稿日期:2019-12-05;编辑:郭翠)

(上接第 491 页)

[17] GERALDINE H K, IRENE C, MASOUD S, *et al.* Reproducibility of MRI-determined proton density fat fraction across two different MR scanner platforms[J]. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 2011, 34(4): 928-934.

[18] SERAI S D, DILLMAN J R, TROUT A T. Proton Density Fat Fraction Measurements at 1.5- and 3-T Hepatic MR Imaging: Same-Day Agreement among Readers and across Two Imager Manufacturers[J]. *Radiology*, 2017, 284(1): 244-254.

[19] QU YALI, LI MOU, HAMILTON, *et al.* Diagnostic accuracy of hepatic proton density fat fraction measured by magnetic resonance imaging for the evaluation of liver steatosis with histology as reference standard: a meta-analysis[J]. *European radiology*, 2019, 29(10): 5180-5189.

[20] SCHWIMMER J B, MIDDLETON M S, BEHLING, *et al.* Magnetic resonance imaging and liver histology as biomarkers of hepatic steatosis in children with nonalcoholic fatty liver disease [J]. *Hepatology*, 2015, 61(6): 1887-1895.

[21] MIDDLETON M S, MARK L VAN NATTA, HEBA E R, *et al.* Diagnostic accuracy of magnetic resonance imaging hepatic proton density fat fraction in pediatric nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Hepatology*, 2018, 67(3):858-872.

[22] RUNGE J H, SMITS L P, VERHEIJ J, *et al.* MR spectroscopy-derived proton density fat fraction is superior to controlled attenuation parameter for detecting and grading hepatic steatosis [J]. *Radiology*, 2018, 286(2):547-556.

[23] CHARLIE C, PARK P N, CAROLYN H, *et al.* Magnetic resonance elastography vs transient elastography in detection of fibrosis and noninvasive measurement of steatosis in patients with biopsy-proven nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Gastroenterology*, 2017, 152(3): 598-607.

[24] SZCZEPANIAK LS, LEONARD D, BROWNING JD, *et al.* Magnetic resonance spectroscopy to measure hepatic triglyceride content: prevalence of hepatic steatosis in the general population

[J]. *American Journal of Physiology Endocrinology & Metabolism*, 2005, 288(2): e462-468.

[25] TANG AN, TAN JUSTIN, SUN MARK, *et al.* Nonalcoholic fatty liver disease: MR imaging of liver proton density fat fraction to assess hepatic steatosis[J]. *Radiology*, 2013, 267(2): 422-431.

[26] CYRIELLE C, MOSAB H A, PHIRUM N, *et al.* Optimal threshold of controlled attenuation parameter with MRI-PDFF as the gold standard for the detection of hepatic steatosis[J]. *Hepatology*, 2017, 152(3): 598-607.

[27] JAYAKUMAR, MIDDLETON M S, LAWITZ E J, *et al.* Longitudinal Correlations Between MRE, MRI-PDFF, and Liver Histology in Patients with Nonalcoholic Steatohepatitis: Analysis of Data from a Phase 2 Trial of Selonsertib[J]. *Journal of Hepatology*, 2019, 70(1):133-141.

[28] ROHIT L, CLAUDE B S, BRANDON A, *et al.* Ezetimibe for the treatment of nonalcoholic steatohepatitis: assessment by novel magnetic resonance imaging and magnetic resonance elastography in a randomized trial (MOZART trial)[J]. *Hepatology*, 2015, 61(4):1239-1250.

[29] LE T, CHEN J, CHANGCHIEN C, *et al.* Effect of colesvelam on liver fat quantified by magnetic resonance in nonalcoholic steatohepatitis: a randomized controlled trial[J]. *Hepatology*, 2012, 56(3): 922-932.

[30] AJMERA, VEERAL, PARK, *et al.* Magnetic Resonance Imaging Proton Density Fat Fraction Associates With Progression of Fibrosis in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease[J]. *Gastroenterology*, 2018, 155(2): S0016508518304475.

[31] BROUHA, SHARON S, NGUYEN, *et al.* Increased severity of liver fat content and liver fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease correlate with epicardial fat volume in type 2 diabetes: A prospective study [J]. *European Radiology*, 2017 (285-290): 1-11.

(收稿日期:2020-02-10;编辑:郭翠)