

Sonazoid 在超声造影中的研究进展

孙 玥 王志刚^{通讯作者}

重庆医科大学附属第二医院 重庆 401331

【摘要】：超声造影作为一项新型超声医学技术，近年来因其实时动态性、无创性、可重复性高、无辐射等优势已广泛应用于肝脏和其他器官的成像，如肾脏，胰腺，脾脏，前列腺，卵巢，子宫以及腹部创伤，在各种疾病的诊断和鉴别诊断中显示出很大的价值。而超声造影剂作为 CEUS 的基础，随着超声技术的发展同样也在更新换代。作为第二代超声造影剂 Sonazoid，因其有高度稳定性及 Kupffer 期成像等优点，已逐渐在临床诊断中展现其应用价值，特别是在肝脏造影的临床应用中体现出特有的优势及良好前景。本篇文章根据 Sonazoid 目前的研究进展进行综述。

【关键词】：Sonazoid；超声造影剂；超声造影；Kupffer 期

近十年来，超声造影(Contrast-enhanced ultrasonography, CEUS)作为超声技术领域的一项新技术，已在临床诊疗中大范围应用。作为超声造影的基础——超声造影剂，也经历了从为游离气体微泡为核心的第一代到由含脂外壳包裹氟碳类惰性气体的第二代造影剂的革新。而 Sonazoid 作为第二代超声造影剂，于日本（2006 年）、韩国（2012 年）、挪威（2014 年）、台湾（2017 年）和中国大陆（2018 年）获得批准用于局灶性肝脏病变的超声造影。于 2012 年在日本获得批准，用于乳腺局灶性病变的成像。因 Sonazoid 独有的 Kupffer 期成像和稳定性，使其在肝脏造影的诊断中展现出独特优势，已被日本肝病协会 JSH^[1]推荐为诊断肝脏占位性疾病的优选方法。本文就 Sonazoid 的性质及当前在临床中的研究进展进行综述。

1 超声造影剂的发展史

关于超声造影的最早的报告之一是 1969 年由 Gramiak 和 Shah 提出的，他们在将搅动的生理盐水注射到患者的血液中随后进行了超声心动图检查。从那时起到现在，已经开发了许多超声造影剂，包括 Alburnex、Echovist、Levovist、Definity、Sonovist、Echogen、Optison、SonoVue、Imagent、Quantison 和 Sonazoid。其中，在亚洲最受欢迎的肝脏成像的造影剂是 Levovist、SonoVue 和 Sonazoid。Levovist 是第一代超声造影剂，目前已基本不再使用。SonoVue 在欧洲和亚洲大范围销售，最近在北美以 Lumason 的商标销售。目前 Sonazoid 在日本、韩国、挪威、台湾、新加坡和中国大陆均有销售，预计不久将在欧洲其他地区上市。目前我们临床上可用的超声造影剂是由比空气分子量高的气体(如全氟丁烷、全氟己烷和六氟化硫等)组成的涂层微泡，由磷脂、白蛋白或聚合物组成的壳层性质稳定。

2 Sonazoid 的理化性质

Sonazoid 是一种冻干注射用粉末，是由全氟丁烷气体包被氢化卵磷脂酰丝氨酸钠(H-EPSNa)的微泡组成。微泡的直径约 1.0~5.0 μm ，平均粒径为 2.6 μm ，微泡数目约 (2.0~5.0) $\times 10^8 / \text{ml}$ 。相比于所含有六氟化硫的 Sonovue，Sonazoid 的全氟丁烷溶解度更低^[2]，氟碳类气体具有高密度，低扩散率及低饱和常数的特点，微泡可以持续更长时间，加上脂质外壳的包裹，使 Sonazoid 具有较好的稳定性，会有较长的时间存在于循环系统中。实验表明 Sonazoid 对超压有很强的抵抗力，无论是浓缩悬浮液还是稀释悬浮液都能很好地承受高达 300 mmHg 的压力^[3]。

此外，Sonazoid 与肝脏网状内皮系统中的 Kupffer 细胞具有高亲和力，它具有在网状内皮系统中蓄积的特性，被 Kupffer 细胞吞噬的气泡的寿命延长到 10 分钟或更长，使血管后相(Kupffer 相)成像成为可能，这就提示我们会有足够的时间扫描整个肝脏。根据体内实验的结果，Kupffer 期称为血管后阶段，在注射后 10 至 15 分钟开始此时，kupffer 细胞的恶性病变会呈现低增强或无增强的增强方式，而肝实质仍显示高增强。由于这种造影剂可以扫描整个肝脏，在整个过程中几乎没有微泡破碎，所以有很大几率可以检测出常规超声检查无法看到的小的恶性病变。Kupffer 细胞约占人体内巨噬细胞的 80%~90%，是处于肝窦内的一种巨噬细胞，研究表明 Sonazoid 的被吞噬率最高可达 99%。以上特性是形成 Sonazoid 肝脏超声造影所特有的 kupffer 期成像的理论基础。这点与其他第二代造影剂如 SonoVue 是完全截然不同的。

一般来说，微泡造影剂引起的副作用发生率非常低，严重过敏事件的发生率远低于碘化造影剂。在关于 Sonazoid 的安全性方面，许多临床试验的结果表明 Sonazoid 几乎没有副作用。Sonazoid 微泡破裂后，内部气体全氟丁烷经正常呼吸

由肺排出,外壳氯化卵磷脂酰丝氨酸钠则主要经肝脏由胆汁或经肾脏排出。在日本进行的一项关于 Sonazoid 临床试验显示,使用 Sonazoid 的不良反应发生率为 10.4%(20/193),所有病例的不良反应发生率均为轻度和非特异性事件。同时,根据日本 Sonazoid 的药品包装说明书,批准前的不良事件和发生率分别为腹泻 1.0%,头痛 1.0%,蛋白尿 0.8%,中性粒细胞减少 0.5%,皮疹 0.5%,口干 0.5%,注射部位疼痛 0.5%。在接受 Sonazoid 治疗的患者中,0.77%的受试者和 0.36%的检查中,肝实质异质染色是一种可能的事件。虽然确切的机制尚不清楚,但它似乎对个人无害。需要注意的是,由于氯化卵磷脂酰丝氨酸钠膜的存在,对有蛋类或蛋类制品过敏史的患者应谨慎使用。遗憾的是,关于 Sonazoid 在妊娠期、哺乳期及幼儿身上使用的临床数据十分缺乏。

3 Sonazoid 目前的临床研究

3.1 关于临床应用 Sonazoid 的剂量和机械指数 (mechanical index, MI)

超声造影剂的剂量及机械指数参数的设定是影响超声造影成像质量的重要因素,首先在剂量方面,在日本的药品包装说明书显示推荐剂量为 0.015ml/kg。但这个剂量是根据几年前上市前的临床试验数据确定的,在美国随后的研究之前的推荐剂量被认为是过高的,这表明使用微泡时灵敏度有所改善。因此,建议在日常临床使用中可使用推荐剂量的一半(0.0075ml/kg)或 0.2ml/人就已足够。

Sonazoid 可在相对较高的 MI 条件下成像,这是其另一主要优势,这个特点可能与其本身具备更高的微泡浓度和更稳定的外壳结构有关。郭辉等在高频条件不同机械指数下比较 Sonovue 和 Sonazoid 在兔肝超声造影的性能中发现,在相同发射频率条件下(7Mhz),Sonovue 组随着 MI 值逐渐升高,峰值强度(PI)呈上升趋势,于 MI=0.15 时达到最大值;而 Sonazoid 组随着 MI 值逐渐增高,峰值强度(PI)呈上升趋势,于 MI=0.40 时达到最大值。现在我们认为 MI<0.1 为低 MI,大于 1.0 为高 MI,由此可见, Sonazoid 为中机械指数造影剂。

3.2 Sonazoid 在肝脏疾病中的应用

3.2.1 Sonazoid 在肝脏造影中的时相界定

血管相是多种造影剂所共有的时相,一般为注射后数秒至 10min 左右,分为动脉期、门脉期和延迟期。而属于 Sonazoid 所特有的 Kupffer 期,一般从注射后 10min 开始,可持续 1 至数小时。Sonazoid 被肝脏中的 kupffer 细胞吞噬, kupffer 细胞负责血管后相图像。在一项健康的志愿者研究中, Sonazoid 在注射后到达肝动脉、门静脉和肝静脉的平均时间分别为 19.2 秒、24.3 秒和 32.2 秒,注射后 5 分钟内,

肝脏实质强化达到平台期,并持续至少 2 小时,注射后肝实质达到最大强度的平均时间约为 40 分钟。这种血管后相(Kupffer 期)增强提供了>60 分钟的稳定时间窗口,这为整个肝脏的检查提供了足够的时间。

3.2.2 Sonazoid 在肝脏局灶性病变(focal liver lesion, FLL)中的临床应用

首先所有的肝脏局灶性病变可分为 6 类:肝细胞癌(HCC)、肝转移瘤、其他恶性病变、血管瘤、局灶性结节增生(FNH)和其他良性病变。我们通用的肝脏超声造影的诊断标准为:典型的肝癌增强模式为动脉期血供丰富,晚期血供消失;对于转移性病变,典型的表现为肿瘤周边的边缘强化,延迟期有一个黑洞;对于血管瘤,其诊断增强模式为周边球状聚集,肿瘤内低灌注,一直持续到晚期。对于 FNH,最典型的模式是血管早期呈轮辐状,晚期呈高强化。

Sonazoid 在一些良性肝脏病变中 CEUS 表现如下:在肝细胞腺瘤中表现为动脉期肿瘤周边有微泡流入的轻度高增强,门静脉期持续强化,血管后期轻度不均匀低强化;在局灶性脂肪病变中, Sonazoid 在 CEUS 中所有阶段都显示等增强;大多数肝脓肿在血管期表现为周边强化,而在血管后期表现为中心区域无强化。Sonazoid CEUS 上肝脓肿的表现更为清晰。

在一些肝脏恶性病变 Sonazoid CEUS 的增强模式如下:肝细胞癌的典型动态增强模式是动脉期的高强化,然后是门静脉期的等或低强化,以及血管后期(Kupffer 期)的灌注缺陷期。肝内胆管细胞癌(Intrahepatic cholangiocarcinoma, ICC)的强化模式是动脉早期环状强化,血管后阶段完全缺损。ICC 在动脉期可表现为不均匀强化,如环状强化(44.4%)、不均匀强化(11.1%)或不均匀低强化(44.4%)。这些动态表现大多与肝转移瘤重叠。对比大多数转移性肝癌,由于大多数不含 Kupffer 细胞的病变表现为明显的病变缺损,与血管后阶段显示强化的正常实质背景不同,检查肝转移是 Sonazoid CEUS 的合理适应症。

Sonazoid 超声诊断肝脏恶性肿瘤的灵敏度和特异度分别为 95%(208/219)和 93.3%(28/30)。Sonazoid 的 Kupffer 期可提高对肝脏恶性肿瘤的诊断准确性,大多数肝恶性肿瘤,在超声造影成像中多表现为 Kupffer 期低或无增强,而正常肝实质呈现高增强,这时会形成明显的差异对比,而在肝脏良性病变行超声造影时,病灶内 Kupffer 细胞含量及功能相对正常, Kupffer 期没有明显的灌注缺损的表现。据报道使用 Sonazoid 行 CEUS 时,与 CE-MRI 检出的病灶数目无明显差异,而使用 SonoVue 行 CEUS 时,CE-MRI 检出的病灶数目明显多于 CEUS。

这一结果证明了 Sonazoid 对全肝成像的质量。但仍需我们注意的是,即使 Kupffe 期在全肝扫查中会提高检出率,但如今还并不推荐将 Sonazoid 作为全肝筛查结节的主要手段。

由此可见 Sonazoid 与 SonoVue 行 CEUS 的增强模式及在各类 FLL 中血管相的典型表现基本相同。主要不同之处在于 Sonazoid 独特的 Kupffer 期图像以及二者对部分病灶在造影晚期的显像存在差异。

3.2.3 Sonazoid 对于肝脏疾病的指导性干预

在对 FLL 进行经皮穿刺活检时,超声相比 CT 和 MRI 有实时成像、多平面成像、无电离辐射、便携性、快速且廉价等优点,以及对大血管等关键结构进行可视化的能力。超声引导活检过程中的主要挑战之一是与传统 B 型超声相比,病变的显著性较差。当活检靶点在常规 B 型超声上显示不清楚或不能显示时,使用 Sonazoid 有助于增强靶点的可视性。血管期检出率(84.0%)和血管后期(Kupffer 期)的病变检出率(92.3%)明显高于常规 B 型超声(77.3%)。

目前超声造影已被广泛用于精确定位小靶点病变和指导肿瘤行射频消融手术。许多研究报道, Sonazoid CEUS 引导下的肿瘤射频消融(radiofrequency ablation, RFA)比传统的 B 型超声引导下的 RFA 有几个优点。首先, Sonazoid 行 CEUS 提高了对小肝癌的检测能力。其次, Sonazoid 行 CEUS 有助

于在局部消融治疗期间准确地将敷贴器放置在肿瘤中。第三, Sonazoid CEUS 可以减少 HCCs RFA 所需的次数。最终,与 B 型超声引导相比, Sonazoid CEUS 引导可以持续局部肿瘤的控制。

4 Sonazoid 在其他器官中的临床应用

目前少数回顾性研究报告了 Sonazoid 超声造影在胰胆管疾病诊断中的应用。对于胆囊, Sonazoid CEUS 对良恶性息肉病变的鉴别诊断有 94%的敏感度、89%的特异度和 92%的准确率,对坏疽胆囊炎的诊断准确率为 85.2%。有研究表明针对乳腺肿瘤患者, Sonazoid 的诊断特异性优于增强 MRI,敏感性方面二者相似,故有望在乳腺局灶性病良恶性鉴别方面发挥重要作用。有文献证实 Sonazoid 可被淋巴结的内皮网状细胞摄取,并在活体组织中可持续存留 24h,可已推测 Sonazoid 在定位早期恶性肿瘤患者前哨淋巴结中的有很大应用价值, Sonazoid 在前哨淋巴结中持续较长时间的成像显影的特点,对于后续患者的手术治疗,也有望提高准确性及完整性。

当然, Sonazoid 在全身其他部位的疾病的诊断中同样具有潜在价值,但由于目前相关临床研究比较缺乏,仍需更多数据的进一步支持。随着 Sonazoid 在国内外的大范围推广及临床经验的积累,相信 Sonazoid 将会在临床应用发挥更高的价值。

参考文献:

- [1] Kudo M, Izumi N, Kokudo N, Matsui O, Sakamoto M, Nakashima O, Kojiro M, Makuuchi M; HCC Expert Panel of Japan Society of Hepatology. Management of hepatocellular carcinoma in Japan: Consensus-Based Clinical Practice Guidelines proposed by the Japan Society of Hepatology (JSH) 2010 updated version. Dig Dis. 2011;29(3):339-364.
- [2] 何蒙娜,姜玉新,吕珂.超声造影剂 Sonazoid 与 SonoVue 的物理特征及临床特点比较.[J].中国医学影像技术.2015 31 2 306-309.
- [3] Per Christian Sontum, Physicochemical Characteristics of Sonazoid™, A New Contrast Agent for Ultrasound Imaging, Ultrasound in Medicine & Biology, Volume 34, Issue 5, 2008, Pages 824-833.

作者简介:孙玥(1995.12-)女,汉族,陕西西安人,重庆医科大学硕士在读,现于重庆医科大学附属第二医院超声科规培学习,研究方向: Sonazoid 造影剂的相关临床应用。