

Development of ultrasound in the thrombolysis

LI Ling, MU Yu-ming*

(Department of Echocardiography, the First Affiliated Hospital, Xinjiang Medical University, Urumqi 830054, China)

[Abstract] In recent years, a large number of experimental results have demonstrated that ultrasound and ultrasound microbubble contrast agents could resolve thrombus. With different methods and different mechanism, the effect of thrombolysis is different. In this article, current research status and problems of ultrasound and ultrasound microbubble contrast agents in the thrombolysis were reviewed.

[Key words] Ultrasound; Ultrasound microbubble contrast agents; Thrombolysis

超声溶栓的研究进展

李玲 综述,穆玉明* 审校

(新疆医科大学第一附属医院超声医学中心心脏超声诊断科,新疆 乌鲁木齐 830054)

[摘要] 近年来大量实验结果表明,超声波及超声造影剂均可应用于溶栓治疗。但由于使用方法不同,作用机制不同等,溶栓效果亦有所不同。本文针对超声波及超声微泡造影剂在溶栓治疗中的研究现状及存在的问题作一综述。

[关键词] 超声波;超声微泡造影剂;溶栓

[中图分类号] R445.1; R364.15 [文献标识码] A [文章编号] 1672-8475(2009)03-0279-04

大量体内外实验结果表明,超声波具有明确的溶栓和协助药物溶栓的效果,超声造影剂可与超声联合溶栓,并可介导靶向溶栓作用等,在溶栓治疗中具有广阔的应用前景。本文针对超声波与超声微泡造影剂介导溶栓治疗的研究现状及进展综述如下。

1 超声波的溶栓作用

1.1 超声波的直接溶栓作用及作用机制 1976 年 Trubestein 首次使用血管内高频超声照射直接溶解血栓取得成功,为血栓的溶栓治疗探索出一种新的方法。1997 年国内学者沈学东等从活体犬冠状动脉血栓栓塞模型上验证了经皮冠状动脉内超声消融血栓的有效性和安全性,此后通过临床实验评价了经皮冠状动脉内超声消融治疗急性心肌梗死的疗效。有关超声波直接溶栓的作用原理有:声空化效应、微粒子流效应、微蒸汽

效应及热效应等。但大多数研究者认为其可能机制与超声波空化效应和机械效应有关,而与其热效应无明显关联^[1]。超声空化效应是指液体中存在的微小气泡在超声波作用下产生振荡、膨胀、收缩以至内爆等一系列动力学过程,这种效应能把声场中低能量密度转换为气泡内部及其周围高能量密度。能量被聚焦到极小的体积内,在气泡爆裂和振动时产生强烈的作用,引起血栓的破坏和溶解。其机械效应主要表现为声场的声压和辐射力作用,超声波在纵向和横向两个方面相对血栓等产生强烈的振动作用。同时超声波在组织和细胞内可产生空化现象,可引发高达 1~3 个大气压的“内爆炸”效应,足以使血栓在极短的时间内碎解成细小的颗粒。此外,Porter 等的实验证明,超声波能使纤维蛋白分解产物 D-二聚体增加,推测其可增强纤维蛋白溶解作用。目前超声直接溶栓形式主要为利用导管小型探头腔内消融血栓,已应用于临床,取得了很好的溶栓效果,但因其有创和对操作要求较高而无法普及。

1.2 超声波的药物助溶作用及作用机制 研究^[2-4]表明,用尿激酶或 t-PA 溶栓时,同时在体外经皮给予频

[作者简介] 李玲(1972—),女,江苏泗洪人,在读硕士,主治医师。研究方向:心血管超声。E-mail: llzf1011@126.com

[通讯作者] 穆玉明,新疆医科大学第一附属医院超声医学中心心脏超声诊断科,830054。E-mail: mym1234@126.com

[收稿日期] 2008-09-10 [修回日期] 2008-12-01

率在 20 ~ 120 kHz 的超声照射,可使疗效显著提高,证明了体外低频超声能加速纤溶酶对凝血块的纤溶作用。有作者联合应用低频超声和浓度为 5000 U/ml 的尿激酶作用于离体血栓,发现尿激酶的溶栓作用随超声功率的增大而显著增强,在频率 2.2 MHz 时达到峰值。目前研究多为体外治疗性超声(external therapeutic ultrasound, ETUS),是将超声探头置于血栓形成处相对应的体表部位,经皮发射超声,聚焦于血管内血栓,同时联合应用溶栓药物,来促进药物的溶栓作用。经导管超声与溶栓药物联合治疗也有研究^[5],这种方法有定位准确、用药量少、不良反应小的特点,但超声波与药物不能同时进行溶栓,操作复杂,且所需人员素质和设施条件较高,无法得到有效推广,应用受到限制。

超声波助溶的原理主要包括:超声波空化效应产生的泵效应驱使溶栓药向血栓内转运;超声辐照能导致纤维蛋白基质的重构和开放,增强药物的弥散作用;超声能切断血栓纤维内的分子连接,增加药物和血栓的作用面积;此外,超声波还能增强药物与纤维蛋白之间的结合^[6]。

1.3 有关超声波溶栓参数的选择 通过改变超声的参数设置,可以得到不同的溶栓效果。有关研究所用的频率范围包括 20 kHz、40 kHz、48 kHz、170 kHz、225 kHz 及 1 MHz,强度为 0.25 ~ 10 W/cm² 不等^[7],但使溶栓效果达到最佳的超声频率与能量强度尚有争议。在多数实验中,使用低频超声可以获得确切的助溶效果,超声频率一般需在 20 kHz 左右^[8],而使用高频超声的动物实验易导致血管闭塞。在使用超声的功率方面,研究者发现在固定频率的低频超声作用下,使用 0.5 和 1.0 W/cm² 的超声功率可以获得最好的溶栓效果;而能量增加到 4 W/cm² 时未能观察到有增强溶栓的效果,反而发现对机体有伤害作用,其原因可能是高强度超声可以激活血小板^[9],引起血小板的聚集和纤维蛋白沉积,从而导致血管闭塞。照射模式可采用连续式或脉冲式。连续式和脉冲式超声辐照都能获得显著的溶栓效果,但脉冲式超声辐照在减小热效应和空化效应造成的组织损伤方面则更为有效,更利于减轻不良反应的发生^[10]。Suchkova 等^[11]报道,当频率为 27 ~ 100 kHz 时,占空比 1% ~ 10%,最为适当。

2 超声微泡造影剂的溶栓作用

2.1 超声微泡造影剂的助溶作用及作用机制 20 世纪 80 年代有人提出可使用微泡与超声联合溶栓,但直到 1995 年 Thomas 等才进行了真正有实际意义的微泡

联合超声助溶的实验。微泡配以超声照射可获得优于单纯超声辐照的溶栓效果。此后 Nishioka 等研究也表明,DDFP 微泡超声造影剂能够增强超声的空化效应,有明显的溶栓功效。研究发现,不仅可利用超声联合微泡造影剂进行溶栓治疗,超声微泡造影剂也可提高溶栓药物的作用。Luo 等研究表明,微泡超声造影剂能加速体内尿激酶等向血栓内渗透,而增强治疗性超声的溶栓作用。Porter 等利用超声与微泡和(或)尿激酶进行体外溶栓,超声联合微泡与超声联合尿激酶的溶栓效果相似,超声微泡联合尿激酶则使尿激酶的溶栓效果提高 1.5 ~ 3.0 倍。此后一系列的研究结果^[12-13]表明,微泡 + 超声 + 溶栓药联合应用可获得更好的溶栓效果,其在溶栓效果以及安全性方面,都是单用其中一种或联用任意两种手段所不能比拟的。

现已证实超声微泡溶栓、助溶作用主要是利用超声的空化效应^[14]。微泡造影剂作为声场中的空化核,能显著降低空化效应的阈值,增强其作用。在超声的空化作用下,使栓塞部位的局部微泡共振及破灭,大量微气泡瞬时破裂,血凝块表面变软,通过拉长、切断或损坏血栓中的纤维,有利于血栓崩解,增加纤溶酶与血栓的结合位点,加快其结合速度,进而加速纤溶。Everbach 等^[6]的研究结果支持了这一理论,当两者的频率相近时,可引起微泡的共振,从而导致微泡大量破裂,破坏血栓表面结构,达到助溶效果。微泡的大小、稳定性和超声的辐照频率、强度都能影响到微泡的空化效应。文献报道^[14-15]以脂质体为成膜材料的微泡较白蛋白微泡有更好的溶栓效果,其原因可能为脂质体微泡直径较小,大量直径低至微米的关系。

2.2 超声微泡造影剂的靶向溶栓作用 随着超声造影技术的发展,靶向超声微泡造影剂成为研究热点^[16]。血栓靶向超声造影剂的作用是通过靶向作用于血栓病变组成成分,使微泡富集于血栓部位,达到增强显影和助溶效果。目前较为理想的血栓靶向配体是血小板糖蛋白 II b/III a 受体,该受体在激活的血小板上表达的密度极高并与血小板聚集密切相关^[17-18]。MRX-408 即是针对该受体的造影剂。Unger 等^[19]在体外实验中观察到 MRX-408 可黏附于人血栓表面,即使有盐水不断冲刷的分离力量,微泡仍能连接到血栓表面,在显微镜下观察到血栓靶向微泡可特异性地结合到血凝块上,这些微泡不仅被血栓周边或表面摄取,而且吸收到血栓团块的深层,有助于溶栓治疗。国内杨钰楠等^[20]的体外试验研究结果表明,靶向超声造影剂较非靶向超声造影剂具有更强的溶栓作用。

2.3 超声微泡造影剂携带溶栓药物及靶向释放作用

超声造影剂微泡作为载体工具运送药物以及在微泡表面结合配体对靶组织进行靶向显影研究越来越引人注目^[21]。治疗性超声、超声造影剂、溶栓药物三者联合应用不仅更有效、更快速,且能减少所需的溶栓药剂量并可减轻或避免不良反应的发生^[22],其优越性在于:①以微泡为载体,于血栓部位靶向释放药物,可避免溶栓药物与体内其他组织作用,减少其出血性并发症;②以微泡携带溶栓药物,可避免溶栓药物在血液循环中被迅速降解,减少溶栓药物用量,从而降低治疗费用;③该方法将微泡载药技术、空化效应、超声溶栓作用及药物溶栓作用有机结合在一起,有利于提高溶栓效率。溶栓治疗已成为超声微泡药物运载系统中最有前景的应用方向,能够携带溶栓药物的靶向微泡正处于研制中。根据溶栓药物亲水性等不同,微泡可以多种方式携带药物。携带药物的靶向微泡造影剂溶栓作用为:当微泡复合物在血栓特异性聚集时,增强声压使微泡破裂,引发溶栓药物的定点定时释放,空化效应和超声辐照还可增宽血栓中纤维蛋白链的间距,增强血栓的“多孔性”,使药物和微泡更易于向血栓内渗透^[6]。Wu 等在体外实验中将尿激酶结合在 MRX-408 微泡的外壳上,当微泡与血栓结合后,用超声照射引起微泡破裂,释放出药物,从而使血栓软化、溶解。

3 目前存在的问题及研究方向

尽管超声波及超声微泡造影剂介导的血栓治疗已经取得了突破性进展,但仍存在以下几个方面问题:①超声直接血管内消融血栓治疗因热损伤及有创操作、所需人员设施条件较高等受到限制;②有关超声探头的研制以及能否使用日常工作所用仪器进行造影剂介导的溶栓治疗;③超声辐照参数的优化:寻找既能达到迅速溶栓又不至于损伤人体组织的超声辐照参数是有效发挥载药靶向微泡溶栓作用的关键问题,尽管有关参数优化的研究时有报道,但缺乏统一性;④载药靶向微泡制备技术的改进:缺乏统一的制备条件和标准试剂,微泡的稳定性及靶向性还有待于提高,并有效提高微泡造影剂对溶栓药物的包封率和载药量,减小对溶栓药物的活性损伤;⑤目前研究大多是在人体外或动物体内的新鲜血栓上进行的,在人体内以及在陈旧血栓方面的疗效还需证实。因此,超声及超声微泡造影剂在溶栓治疗中更广泛、安全的临床应用仍有待于进一步的努力。

[参考文献]

- [1] Rosenschein U, Furman V, Kerner E, et al. Ultrasound imaging-guided noninvasive ultrasound thrombolysis: preclinical results. *Circulation*, 2000, 102(2): 238-245.
- [2] Pieters M, Hekkenberg RT, Barrett BM, et al. The effect of 40 kHz ultrasound on tissue plasminogen activator-induced clot lysis in three in vitro models. *Ultrasound Med Biol*, 2004, 30(11): 1545-1552.
- [3] Holland CK, Vaidya SS, Datta S, et al. Ultrasound-enhanced tissue plasminogen activator thrombolysis in an in vitro porcine clot model. *Thromb Res*, 2008, 121(5): 663-673.
- [4] Cohen MG, Tuero E, Bluguermann J, et al. Transcutaneous ultrasound-facilitated coronary thrombolysis during acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*, 2003, 92(4): 454-457.
- [5] Hua Xin, Gao YH. The application of ultrasound and ultrasound contrast in the thrombolysis. *J Ultrasound in Clin Med*, 2006, 8(7): 425-427.
华兴, 高云华. 超声波与声学造影剂在溶栓中的作用. *临床超声医学杂志*, 2006, 8(7): 425-427.
- [6] Everbach EC, Francis CW. Cavitational mechanisms in ultrasound-accelerated thrombolysis at 1 MHz. *Ultrasound Med Biol*, 2000, 26(7): 1153-1160.
- [7] Xia HM, Gao YH. Effects of ultrasound and microbubbles in the diagnosis and therapy of thrombus. *Chin J Med Imaging Technol*, 2007, 23(2): 307-309.
夏红梅, 高云华. 超声与微泡在血栓性疾病诊断与治疗中的作用. *中国医学影像技术*, 2007, 23(2): 307-309.
- [8] Liu DH, Cheng Y. Experimental study of enhancing thrombolysis by low-frequency ultrasound through skull in vitro. *J Ultrasound in Clin Med*, 2003, 5(4): 229-231.
刘德华, 程远. 低频超声波穿颅助溶作用的体外实验性研究. *临床超声医学杂志*, 2003, 5(4): 229-231.
- [9] Daffertshofer M, Fatar M. Therapeutic ultrasound in ischemic stroke treatment: experimental evidence. *Euro J Ultrasound*, 2002, 16(1-2): 121-130.
- [10] Schäfer S, Kliner S, Klinghammer L, et al. Influence of ultrasound operating parameters on ultrasound-induced thrombolysis in vitro. *Ultrasound Med Biol*, 2005, 31(6): 841-847.
- [11] Suchkova V, Carstensen EL, Francis CW. Ultrasound enhancement of fibrinolysis at frequencies of 27 to 100 kHz. *Ultrasound Med Biol*, 2002, 28(3): 377-382.
- [12] Culp WC, Erdem E, Roberson PK, et al. Microbubbles potentiated ultrasound as a method of stroke therapy in a pig model: preliminary findings. *J Vasc Interv Radiol*, 2003, 14(11): 1433-1436.
- [13] Porter TR, Xie F. Ultrasound, microbubbles, and thrombolysis. *Prog Cardiovasc Dis*, 2001, 44(2): 101-110.
- [14] Unger EC, Porter T, Culp W, et al. Therapeutic applications of lipid-coated microbubbles. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 2004, 56(9): 1291-1314.
- [15] Chin CT, Burns PN. Predicting the acoustic response of a microbubbles population for contrast imaging in medical ultrasound. *Ultrasound Med Biol*, 2000, 26(8): 1293-1300.

[16] Wang ZX, Wang ZG. Treatment of ultrasound contrast agents for gene or drug delivery. *Chin J Interv Imaging and Ther*, 2006, 3(4): 306-308.
汪朝霞, 王志刚. 超声微泡造影剂携基因或药物治疗研究. *中国介入影像与治疗学*, 2006, 3(4): 306-308.

[17] Xia HM, Gao YH, Bian AN, et al. Experimental study on thrombus-targeted ultrasound contrast agent enhancing acute thrombus imaging. *Chin J Ultrasound Med*, 2004, 20(11): 810-813.
夏红梅, 高云华, 卞爱娜, 等. 亲血栓性靶向超声造影剂增强兔腹主动脉新鲜血栓显像的实验研究. *中国超声医学杂志*, 2004, 20(11): 810-813.

[18] Xia HM, Gao YH, Liu Z, et al. Preparation of thrombus-targeted lipid-coated ultrasound contrast agent and initial assessment. *Chin J Med Imaging Technol*, 2008, 24(2): 176-179.
夏红梅, 高云华, 刘政, 等. 血栓靶向脂膜超声造影剂的制备与初步评价. *中国医学影像技术*, 2008, 24(2): 176-179.

[19] Unger EC, Matsunaga TO, McCreery T, et al. Therapeutic applications of microbubbles. *Eur J Radiol*, 2002, 42(2): 160-168.

[20] Yang YN, Gao YH, Tan KB, et al. Dissolution thrombus of RGDS conjugating targeted liposome microbubbles: in vitro study. *Chin J Ultrasonogr*, 2006, 15(8): 624-626.
杨钰楠, 高云华, 谭开彬, 等. 超声介导携 RGDS 靶向超声造影剂对体外血栓的助溶研究. *中华超声影像学杂志*, 2006, 15(8): 624-626.

[21] Mei J, Cheng Y. Application of ultrasound contrast agents in the blood-brain barrier disruption induced by focused ultrasound. *Chin J Interv Imaging and Ther*, 2008, 5(6): 476-479.
梅杰, 程远. 超声微泡造影剂在聚焦超声开放血脑屏障中的应用. *中国介入影像与治疗学*, 2008, 5(6): 476-479.

[22] Tsutsui JM, Grayburn PA, Xie F, et al. Drug and gene delivery and enhancement of thrombolysis using ultrasound and microbubbles. *Cardiol Clin*, 2004, 22(2): 299-312.

HRMRI in assessment of trabecular bone micro-architecture in osteoporosis

CHEN Dui-mei, WANG Jun*

(Department of Radiology, the Second Affiliated Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China)

[Abstract] Osteoporosis is a systematic disease of skeleton. Dual energy X-ray absorptiometry has significant limitations as it can not provide enough information on the structural manifestations of the disease. Recent advancements have showed that MRI with post-processing can provide detailing structural information. This article reviewed the assessment of HRMRI in trabecular bone micro-architecture in osteoporosis.

[Key words] Osteoporosis; Trabecular bone; Magnetic resonance imaging

高分辨率磁共振成像评价骨质疏松症骨微结构

陈对梅 综述, 王 峻* 审校

(山西医科大学第二医院影像科, 山西 太原 030001)

[摘要] 骨质疏松症是一种系统性骨骼疾病。目前诊断骨质疏松症的标准方法为双能 X 线检测, 难以评价骨微结构。高分辨率磁共振成像能提供骨小梁结构的详细信息。本文就高分辨率磁共振成像在骨质疏松症骨微结构评价中的应用予以综述。

[关键词] 骨质疏松症; 骨小梁; 磁共振成像

[中图分类号] R445. 2; R681 [文献标识码] A [文章编号] 1672-8475(2009)03-0282-04

骨质疏松症(osteoporosis, OP)是一种以低骨量和 骨组织微结构破坏为特征、导致骨脆性增加而易于发

[作者简介] 陈对梅(1980 -), 女, 江西抚州人, 在读硕士, 医师。研究方向: 骨关节影像诊断。E-mail: liangliang_0415@sina.com

[通讯作者] 王峻, 山西医科大学第二医院影像科, 030001。E-mail: cjr_wangjun@vip.163.com

[收稿日期] 2008-10-08 [修回日期] 2008-11-12