

指南

开放获取

国际超声造影协会 (ICUS)对心脏CEUS检查方案推荐



Thomas R. Porter^{1*}、Steven B. Feinstein²、Roxy Senior³、Sharon L. Mulvagh⁴、Petros Nihoyannopoulos⁵、Jordan B. Strom⁶、Wilson Mathias Jr.⁷、Beverly Gorman⁸、Arnaldo Rabischoffsky⁹、Michael L. Main¹⁰ 和 Andrew Appis¹¹

摘要

此心脏CEUS检查方案是基于将对对比剂应用于心脏影像学检查二十多年的经验，为在心脏超声检查时最优应用对比剂而推出一套标准方案的首次尝试，反应了当今全球范围内的超声心动图实验室的现行CEUS临床实践。本方案重点关注已获得美国食品药品监督管理局 (FDA) 和欧洲、美洲和亚太地区其他监管机构批准的三种 UEA 的准备和应用方式。与专业协会指南 (J Am Soc Echocardiogr 31:241–274, 2018; J Am Soc Echocardiogr 27:797–810, 2014; Eur Heart J Cardiovasc Imaging 18:1205, 2017) 一样，该方案除获批适应证之外还涵盖了 UEA 未获批的“超说明书”用法，包括负荷超声心动图和心肌灌注成像。因此，该方案可能不同于产品说明书中的信息，但通常基于获批适应证前所进行的研究，可能不能完全反映最新临床实践或指南。

关键词：增强超声、增强超声心动图、对比增强超声、CEUS、方案、超声增强剂、UEA、超声对比剂

简介

对比增强超声 (Contrast-enhanced ultrasound, CEUS) 是一种安全、可靠且具有成本效益的非侵入性影像学检查工具，在全球范围内广泛用于通过增强左心室心腔显影、增强多普勒信号和评估心肌灌注来检测心脏病 [1-3]。CEUS 检查可通过静脉缓慢团注或连续输注给予超声增强剂 (ultrasound enhancing agent, UEA)¹。UEA 由含有

回声效应微球 (偶称为“微泡”) 的磷脂或白蛋白外壳的混悬液组成。这些微泡较红细胞小，可流经患者全身的微循环，从而有效地起到代表灌注信息标记物的作用。CEUS 检查通常可减少对后续更多更昂贵的检查的需要、能够提供实时结果且不会出现与其他相关可替代影像学检查的延迟、提高医院流程的效率，并改善患者结局和体验 [4, 5]。

¹ 超声增强剂有时也称为超声对比剂。

*通讯地址: trporter@unmc.edu

¹ 982265 Nebraska Medical Center, Omaha, NE 68198-2265, USA
作者信息的完整列表见文章结尾处



©作者 2022。开放获取 本文根据知识共享署名 4.0 国际许可证获得许可，允许在适当注明原作者和来源、提供知识共享署名许可证链接且注明是否进行变更的情况下以任何媒介或格式使用、共享、改编、分发和复制。除材料的署名信息中另有说明外，本文中的图像或其他第三方材料包含在本文的知识共享署名许可证中。如果材料未包含在本文的知识共享署名许可证中，且您的预期用途未经法律法规允许或超出允许使用范围，您将需要直接从版权持有人处获得许可。如需查看本许可证的副本，请访问 <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>。除数据的署名信息中另有说明外，知识共享署名公共领域专用豁免 (<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>) 适用于本文中提供的数据库

CEUS 不会使患者或工作人员暴露于电离辐射, 且 UEA 没有已知的肾毒性风险。此外, 由于其代谢迅速, UEA 通常不会在大脑等组织中沉积或蓄积。在重症患者中使用 UEA 可降低死亡率 [6-8]。基于这些原因, UEA 成为了全球范围内超声心动图实验室的重要组成部分。

增强超声心动图应用目的

UEA 可用来提供最高质量的关于心脏解剖结构和功能的超声图像。实时 CEUS 图像通过以下几点而有助于对心血管疾病进行检测和风险评估:

- 有助于心内膜边界的清楚显示和局部室壁运动分析, 以检出冠脉疾病和心肌病;
- 增强多普勒信号, 用于测定肺动脉压和跨瓣压差;
- 左心室心腔显影 (left ventricular opacification, LVO) 以量化左心室容积和射血分数;
- 心腔和大血管显影, 以确认或排除心内血栓和肺块; 并协助评估室壁瘤、动脉夹层和颈动脉疾病。
- 显示微血管灌注。

这些应用适用于静息和负荷超声心动图。

UEA 的使用方法和应用剂量将由监督操作的 cardiac 医生确定或根据科室方案确定。建议由医师、具备相关资质的超声医师或护士给予 UEA。

仪器和设置

大多数超声心动图仪器供应商预设了极低机械指数 (mechanical index, MI) 成像的对比度, 以确保使用最佳脉冲序列方案检测对比度。最佳 MI 是指可提供足够高的增强信号和充分穿透力 (无衰减) 但背景信号最弱的最低 MI。最佳 MI 因患者和超声仪而异。

非线性基波多脉冲成像优于谐波成像, 与谐波成像相比, 极低 (<0.2) 的机械指数 (very low mechanical Index, VLMI) 可减少微球的破坏并提高对比度。随着仪器的更新, 最佳 MI 甚至可低至 0.10-0.14。由于非线性基波成像采用多脉冲, 故帧率 (时间分辨率) 小于谐波成像。

可能还需要对聚焦进行调整。但在几乎所有情况下, 均应将其定位于二尖瓣环, 以减少远场衰减。同时显示瓣叶位置, 以便测量 LV 容积和 EF 时需要对心内膜进行描记。某些情况下, 聚焦可移至近场, 从而能更清晰地显示心尖部血栓、结构、室壁运动或灌注信息。

非线性基波成像的最佳发射频率应为 1.6-2.0 兆赫 (MHz), 而在谐波成像中, 1.3-1.5 MHz 的频率在大多数成人中成像效果良好 (2.6-3.0 MHz 接收频率)。一般而言, 较高频率提供的穿透度较小, 但图像分辨率较高, 所以体型偏大的患者可能需要相对较高的 MI 和/或较低的频率。

UEA 用法用量的一般原则

最佳剂量通常需在衰减 (提示剂量过高) 和持续时间 (如果剂量过低, 持续时间可能过短) 间寻找一个平衡。注射/冲洗的速度也可能会影响 CEUS 图像的质量: 较快的注射或输注速率可能在心尖部产生较高浓度的微泡, 导致基底部出现衰减伪影, 而较慢的注射速率则可能导致旋转伪影和 LV 显影不完全。

团注给药通常可减少准备时间, 但由于 UEA 浓度较高, 可能会观察到衰减伪影。建议使用极低剂量的 UEA, 并用生理盐水进行缓慢冲洗 (至少 5 s 内用 3-5 mL 生理盐水缓慢冲洗)。团注给药时, 可能需要重复注射以采集到所有切面的图像。另一方面, 连续输注可提供持续时间更长且稳定的增强, 衰减伪影更少, 且可通过在成像过程中调整输注速率实现个体对比增强优化。尽管团注和连续输注均可用于评估心肌灌注, 但连续输注可使用高 MI “爆破” 后再应用极低 MI 补偿的方法, 以更准确地量化心肌血流灌注异常。

建议使用 20 G 或更大的针头, 因为小口径管腔可能会破坏 UEA。同样, 应避免选择较细的静脉, 因为即使搭配使用大针头, 也可能会破坏微泡。首选肘前或中央静脉而非手静脉, 以确保 UEA 输送部位处于更靠近心脏的更大血管中。使用对比剂与直线管端口相连且生理盐水与 T 型端口相连的三通阀可以安全地更换注射器。

更多详细信息见药品说明书信息。

UEA 的准备和给药

现有三种市售 UEA 可用于增强超声心动图: Definity/Luminity (Lantheus Medical Imaging, 北比勒里卡, 马萨诸塞州); Lumason/Sonovue (Bracco Imaging, 米兰, 意大利); 和 Optison (GE Healthcare, 芝加哥, 伊利诺伊州)。这些药物可通过团注或连续输注给药。每种 UEA 的准备和给药方式不同, 药品说明书可于 ICUS 网站上获取: <http://icus-society.org/resources/product-labels/>。

Definity/Luminity是在 VIALMIX 或 VIALMIX RFID 装置中振摇小瓶 45 s, 然后从通气小瓶中取出进行活化的。活化 Definity/Luminity 之前, 应先将冷藏小瓶回温至室温。活化后, 产品可在室温下保存最长12 h内使用。但如未在 5 min 内使用, 则应在使用前轻轻手动振摇 10 s 以重新混悬活化小瓶。建议间歇性缓慢振摇以使微泡保持混悬。推荐团注剂量为 0.1 mL, 期间用生理盐水进行缓慢 (10 s) 冲洗。如需达到足够均匀的左心室心腔显影, 可给予更高剂量。Definity/ Luminity 也可用 10-60 mL 生理盐水稀释, 然后按比例进行更大容积 (更易递送) 的注射 (0.5-1.0 mL), 然后采用相同的冲洗方法。Definity/Luminity 也可采用约 3%-5% 的生理盐水输注液形式给药, 以提供更稳定的显影。

Lumason/ Sonovue是通过组装药瓶和预抽取了 0.9% 盐水注射器针筒, 并将注射器连接到提供的插入了药瓶的橡胶塞的小型穿刺器上进行活化的。小型穿刺器包含一个无菌过滤器, 可确保药瓶的通气。然后推动活塞杆将生理盐水全部注入瓶中, 并剧烈振摇 20 s, 得到均匀的乳白色液体。在欧洲, 可使用 VUEJECT (一种定制设计的输注泵, 可持续振摇药物) 于输注后使混悬液保持均匀状态 (VUEJECT 泵目前在北美不可用)。初始混合完成后, VUEJECT 泵继续振荡, 可通过触控板控制输注速率, 必要时可酌情增减速率。Lumason/Sonovue 可于混悬后3 h内使用; 超过这个时间, 应手动振摇微球使其重新混悬后再将混悬液吸入注射器。如果团注给药, 成人的建议初始剂量为 0.5 mL, 然后在 10 s 内用 5 mL 生理盐水进行缓慢冲洗。若要实现均匀的左心室显影, 剂量可增加至 1.0 mL。应每 30 s 重复给予最佳剂量, 以保持显影。儿童患者的建议初始剂量为 0.03 mL/kg。

Optison的使用应倒置小瓶并轻轻旋转以混悬微球; 此过程将使产品在使用前回温至室温。Optison为均匀、不透明、乳白色的混悬液。将混悬液抽入注射器之前, 应使用无菌通气穿刺器或无菌 18 G针头对混悬 Optison 小瓶进行通气。产品应在混悬后 1 min 内使用, 超过这个时间, 应通过倒置并轻轻旋转注射器中的微球重新混悬产品。(一些临床医生已成功使用输注泵或 Dial-A-Flow 给予 Optison, 通常为 1.5 mL 搭配不超过 20 mL 生理盐水)。应轻轻振摇并轻拍 IV 管路, 以防止 Optison 微球粘附在管侧或分离。Optison 建议的初始团注剂量为 0.3-0.5 mL, 然后用 5 mL 生理盐水缓慢冲洗 10 s。

静息或负荷超声心动图团注给药方案

1. 上文提供了每种药物的建议初始剂量。推荐静息或负荷超声心动图检查使用小剂量。

当使用 VLMI 非线性基波成像时, 很少情况下需要使用高剂量。应始终从较低剂量开始, 以避免阴影/衰减和 UEA 的浪费。可根据心腔内的 UEA 可视化的充分情况调整剂量。

2. 使用注射器以缓慢的速率进行生理盐水冲洗 (10 s 内约 5 mL)。当 UEA 出现于右心室时, 停止冲洗。也可使用生理盐水滴注, 并根据需要调整速率以获得良好的图像。
3. 为延长对比剂显影, 可进行二次给药, 然后用生理盐水进行二次冲洗。大多数情况下, 二次给药通常在首次给药后 30 s 进行, 但可因患者而异。
4. 对于药物负荷实验, 应在负荷前、低剂量和峰值负荷强度时采集室壁运动图像; 可于峰值负荷强度前和恢复后进行额外成像。
5. 对于运动负荷实验, UEA 团注和生理盐水冲洗应于静息状态进行, 然后在运动终止前约 15-30 s 再次进行, 具体时间在一定程度上取决于给予的 UEA。对于药物负荷实验, UEA 团注和冲洗可于静息状态下进行, 也可在输注期间通过与负荷药物通过相同的 IV 通路进行; 通常情况下, 当通过与负荷药物输注相同的通路给药时无需冲洗。

6. 避免剧烈冲洗或对输注或注射施加强烈推注压力, 这可能会破坏 UEA 微球。
7. 设置超声系统, 以便使用预设对比度。

- VLMI (< 0.2) 非线性基波多脉冲成像 (如振幅调节或振幅/相位共同调节) 为优化 LVO 和心肌灌注成像的首选。
- 也可使用二次谐波低机械指数 (0.2-0.3) 成像, 但其成像效果略低于最佳效果, 仅能应用于 LVO 成像。

注意: 在 LVO 模式下降低 MI 可能无法达到 VLMI 对比度设置下的图像质量, 因为当 $MI < 0.25$ 时, 信噪比显著降低。然而, 最近的仪器更新将非线性基波成像作为 LVO 模式的可选项, 其使用与灌注成像相同的多脉冲序列, 但动态范围和滤波略有不同。这样可利用 VLMI 设置改善 $MI < 0.20$ 时 LVO 和描绘各个节段的心内膜边界时信噪比。

8. 采集图像的时间点:

- LVO: 左心室腔内对比增强信号均匀, 心尖部无漩涡或光晕, 且基底段无阴影/衰减。对比剂应于二尖瓣后约 1-2 cm 的左心房内可见。

如前所述, 该成像最好采用非线性基波多脉冲成像技术, 例如振幅调节或振幅/相位共同调节。可能需要调节近场和远场时间增益补偿, 且可能需调整聚焦位置。按需重复 UEA 团注和冲洗, 以保持最佳可视化效果。

- 心肌灌注成像: 程序如前所述, 额外步骤是使用高 MI “爆破” 脉冲, 该步骤会破坏心肌内的 UEA, 而不会减少 LV 显影。可调整高 MI 爆破帧数和/或爆破机械指数, 以破坏心肌内的 UEA, 同时避免 LV 腔内微球信号的丢失。使用二维探头时, 正常的心肌灌注可通过静息状态下高机械指数 (MI) 脉冲后 5 s 内和负荷状态下 2 s 内的心肌对比剂完全补偿来确定。心肌灌注异常表现为爆破高 MI 脉冲后补偿延迟或缺失, 可能位于心内膜下或为透壁性心肌损伤。

心肌灌注主要观察血容量和血流速度两个方面。峰值强度时缺乏血容量可能提示存在心肌梗死或微血管灌注严重减少。此外, 心肌血流量减少会导致微球破坏后血流补偿延迟, 这表明可能存在具有血流动力学意义的心外膜冠脉狭窄和/或微循环受损。应将心肌灌注成像与室壁运动分析相结合。负荷试验过程中, 心肌灌注成像敏感度更高, 可识别出高风险患者, 而室壁运动分析特异度更高, 可排除低风险患者。

静息或负荷超声心动图连续输注给药方案

连续输注 UEA 应采用下列方案:

1. 准备 2 个注射器: 1 个用于静息状态, 1 个用于负荷状态 (如进行负荷试验)。每种方式使用半瓶对比剂, 如果采用连续输注, 则用 20-30 mL 生理盐水稀释。
2. 调整剂量, 以便从心尖切面获得左心室的下列图像:

- LVO: 左心室腔对比显影均匀, 心尖部无漩涡, 且基底部无阴影。该成像最好采用非线性基波多脉冲成像技术, 例如振幅调节或振幅/相位共同调节。对于非线性基波成像, 机械指数应小于 0.2, 对于谐波成像, 机械指数应介于 0.25 与 0.30 之间。

- **LVO联合心肌灌注成像:** 室壁厚度正常的所有节段心肌对比显影均匀 (调节使用近场和远场时间增益补偿), 并调整聚焦位置。
 - **高机械指数“爆破”脉冲 (0.8-1.2, 5-20 帧) 后** 心肌内对比剂完全消失, 但要最小的减少 LV 显影的减低[通过调整爆破帧数和/或爆破机械指数实现]
 - **正常心肌灌注:** 高机械指数脉冲时静息状态下5 s 内、任何类型负荷 (运动、多巴酚丁胺或血管扩张剂) 下 2 s 内心肌内对比剂几乎完全补偿, 与正常灌注一致。
 - **异常心肌灌注:** 除此之外的结果视为异常灌注。如果任何延迟仅限于心尖切面的基底段, 则必须排除衰减。如果怀疑是衰减, 可有目的地缩短心尖切面, 让基底段进入近场, 以便评估。此外, 还可调整图像平面, 使感兴趣的心肌节段位于近图像中心而非对比敏感度较低的图像两侧。对于大多数系统, 应将近场时间增益补偿调高, 以避免出现心尖段对比增强下降。最新的仪器已在近场内置有此类调整机制, 无需上调近场时间增益补偿。图像优化应在静息状态下进行。
3. **成像模式。** 建议为 LVO 和心肌灌注成像采用非线性基波设置 (如可用)。对于基波和谐波成像, 应调整增益设置, 确保以最均匀地显示左心室腔与心肌的心内膜边界之间的信号差异。具体设置因系统而异, 但应进行调节, 以使高 MI 可减低所有节段心肌的显像。

通过使用增益设置和对远近场时间增益补偿轻微的位置调整来实现。

储存

UEA 应储存在超声心动图实验室或重症监护室内或附近的方便位置, 以便即时取用。对于需要冷藏的药物, 应提供专门的医用级冰箱。

注意事项

UEA 的严重不良反应罕见, 发生率约为 1/10,000 [9, 10]。给予 UEA 之前, 应确定患者对特定 UEA 的组分无已知或疑似过敏反应。此外, 应准备肾上腺素、苯海拉明和/或类固醇, 以应对与 UEA 过敏反应相关的罕见不良事件, 还应对工作人员开展培训, 以及时识别和处理任何不良反应。

全球范围内UEA 产品说明书:

关于全球各辖区内获批的现行产品说明书, 请访问 ICUS 网站: <http://icus-society.org/resources/product-labels/>。

免责声明

本文件中包含的信息和方案不构成医疗建议, 也不在国际对比超声协会 (ICUS) 或其董事或成员与任何其他方之间建立医患关系。ICUS 不对本文件所含信息和方案的准确性或完整性做出任何明示或暗示保证, ICUS 不对任何一方直接或间接依赖本文件所含信息和方案做出的任何医疗决策或采取或未采取的任何措施负责。

致谢

不适用。

作者贡献

每位作者均已撰写、审查和/或编辑本原稿。所有作者均已阅读并批准最终稿件。

经费

本原稿未受任何政府机构或公共、商业或非营利部门的任何组织资助。

数据和材料的可用性

不适用。

声明**伦理批准和参与同意**

不适用。

发表同意

不适用。

利益声明

下列共同作者是 *Echo Research and Practice* 编辑委员会的成员: Petros Nihoyannopoulos; Thomas R. Porter; Roxy Senior; Steven Feinstein; Michael Main; Sharon Mulvagh。

作者详情

¹982265 Nebraska Medical Center, Omaha, NE 68198-2265, USA. ²1653 W. Congress Pkwy, Chicago, IL 60612, USA. ³Royal Brompton Hospital and Imperial College, London, UK. ⁴Queen Elizabeth II Health Sciences Center, Halifax Infirmary Site, 1796 Summer Street, Room 2148.5, Halifax, NS B3H 3A7, Canada. ⁵Imperial College London, Hammersmith Campus, 72 Du Cane Rd, London W12 0HS, UK. ⁶Harvard Richard A. and Susan F. Smith Center for Out-comes Research in Cardiology, 375 Longwood Avenue, 4th floor, Boston, MA 02215, USA. ⁷Echocardiography Lab, Heart Institute (InCor) Clinic Hospital, The University of São Paulo, Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 44 - Cerqueira Cesar, São Paulo, SP 05403-000, Brazil. ⁸Southport, USA. ⁹Pro Cardiaco and America Medical City Rj, Rua General Polidoro 192, Botafogo, Rio de Janeiro CEP 22640-150, Brazil. ¹⁰Saint Luke's Mid America Heart Institute, 901 E. 104th Street, Kansas City, MO 64131, USA. ¹¹Kaiser Permanente Medical Center, 4647 Zion Ave, San Diego, CA 92120, USA.

收稿日期: 2022 年 6 月 14 日 通过日期: 2022 年 8 月 10 日

在线发布日期: 2022 年 8 月 23 日

参考文献

1. Porter TR, Mulvagh SL, Abdelmoneim SS, Becher H, Belcik JT, Bierig M, et al. Clinical applications of ultrasonic enhancing agents in echocardiography: 2018 American society of echocardiography guidelines update. *J Am Soc Echocardiogr.* 2018;31:241–74.
2. Porter TR, Abdelmoneim S, Belcik JT, McCulloch ML, Mulvagh SL, Olson JJ, et al. Guidelines for the cardiac sonographer in the performance of contrast echocardiography: a focused update from the American society of echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2014;27:797–810.
3. Senior R, Becher H, Monaghan M, Agati L, Zamorano J, Vanoverschelde J, Nihoyannopoulos P, Edvardsen T, Lancellotti P. Clinical practice of contrast echocardiography: recommendation by the European association of cardiovascular imaging (EACVI). *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2017;18(11):1205.
4. Kurt M, et al. Impact of contrast echocardiography on evaluation of ventricular function and clinical management in a large prospective cohort. *J Am Coll Cardiol.* 2009;53(9):802–10.
5. Streb JW, et al. Retrospective analysis of contrast-enhanced ultrasonography effectiveness in reducing time to diagnosis and imaging-related expenditures at a single large United States County Hospital. *Ultrasound Q.* 2019;35(2):99–102.
6. Main ML, Ryan AC, Davis TE, et al. Acute mortality in hospitalized patients undergoing echocardiography with and without an ultrasound contrast agent (multicenter registry results in 4,300,966 consecutive patients). *Am J Cardiol.* 2008;102:1742–6.
7. Kusnetzky LL, Khalid A, Khumri TM, et al. Acute mortality in hospitalized patients undergoing echocardiography with and without an ultrasound contrast agent: results in 18,671 consecutive studies. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51:1704–6.
8. Main ML, Hibberd MG, Ryan A, et al. Acute mortality in critically ill patients undergoing echocardiography with or without an ultrasound contrast agent. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2014;7:40–8.

9. Wei K, Mulvagh SL, Carson L, Davidoff R, Gabriel R, Grimm RA, et al. The safety of Definity and Optison for ultrasound image enhancement: a retrospective analysis of 78,383 administered contrast doses. *J Am Soc Echocardiogr.* 2008;21:1202–6.
10. Muskula PR, Main ML. Safety with echocardiographic contrast agents. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2017;10: e005459.

出版说明

Springer Nature 在已发表的范围和机构隶属关系的管辖主张方面保持中立。

准备好提交您的研究? 选择 BMC 并享受下列福利:

- 快速便捷的在线投稿
- 由您所在领域经验丰富的研究人员进行全面的同行评审
- 通过后快速发表
- 支持研究数据, 包括大型和复杂的数据类型
- 黄金“开放获取”, 促进更广泛的合作并增加引用量
- 最大化增加您研究的浏览量: 每年超过 1 亿次网站查看

在 BMC, 研究始终在进行中。

了解更多信息: biomedcentral.com/submissions