

超声微泡造影剂在糖尿病心肌病中的研究进展

茹 翱 田新桥

自 Rubler S 等于 1972 年提出糖尿病 (diabetes milletus, DM) 导致的心肌病变为糖尿病的严重慢性并发症之一, Hamby 等^[1]于 1974 年提出糖尿病心肌病 (diabetic cardiomyopathy, DCM) 这一概念后, 随着人民生活水平提高、生活模式的改变及人口老龄化加剧, 近年来 DCM 已成为糖尿病患者易发心衰和死亡的主要原因之一。然而, DCM 的发病机制复杂, 目前尚不十分清楚, 而且由于早期常无任何特殊症状及体征, 使得临床上难以进行早期诊断和有效治疗。20 世纪 60 年代 Joiner 通过左心导管注射靛青绿后发现超声回声信号增强, 1968 年 Gramiak 等^[2]首次将自制的微泡进行超声心动图检查以来, 超声微泡造影剂 (ultrasound microbubble contrast agent) 的研究和应用得到了很大发展, 为 DCM 的探索、诊断或治疗提供了一种新型、无创、前景广阔的方法。

一、超声微泡造影剂及其生物学效应

1. 超声微泡造影剂的定义、原理及发展历程: 超声微泡造影剂一般是由具有一定生物兼容性的高分子材料包裹的微气泡, 其直径通常在 $1 \sim 8 \mu\text{m}$ 之间。这类微泡造影剂注入血液后, 在超声波作用下会产生震动爆破, 可增强血液的背向散射信号, 从而使血流清楚显示, 用以评估脏器及外周血管血流灌注情况, 达到对某些疾病进行诊断与鉴别诊断的目的。超声微泡造影剂经历了 3 个发展阶段: 第 1 代超声微泡造影剂微泡内为自由气体, 外无膜包被且极不稳定, 由于微泡直径大, 不能通过肺毛细血管, 故只能进行右心显影, 代表类型为 Echovis; 第 2 代超声微泡造影剂在微泡外包裹一层以白蛋白、脂类等为主要成分的膜壳, 其稳定性较第一代增强, 且可以通过肺毛细血管, 实现左心腔显影, 代表类型为 Albunex 和 Levovist; 第 3 代超声微泡造影剂微泡内含氟碳类气体, 稳定性进一步提高, 并可以实现全身多器官显影, 代表类型为

Optison 和 Sonovue。目前被广泛用作超声造影的微泡造影剂属于第 3 代超声微泡造影剂。

2. 超声辐射微泡产生的主要生物学效应: 超声微泡进入血液后, 在具有一定频率的超声波作用下, 会发生空化效应、热效应与机械效应 3 种主要的生物学效应。空化效应指液体中存在的微小含气空化核 (微泡) 在声波作用下发生共振, 产生“先扩大 - 后收缩 - 最后内爆”的一系列动力学过程。由于微泡在此过程中吸收了大量的声能, 故在内爆瞬间, 微泡内聚集的能量迅速释放, 在其周围形成高能环境^[3], 引起周围组织结构的改变, 如毛细血管损坏、微血管畸形、血管中血液渗漏等生物效应^[3-5]。但是微泡在空化内爆后释放的能量一部分会转化为热能, 引起血液温度小幅升高, 此即为超声微泡的热效应^[6]。而另一部分能量产生的高压, 会引发周围力学环境的剧烈变化, 这种变化亦会作用于周围组织, 引起后者一定的功能改变, 如细胞变形、死亡等, 此即机械效应^[7,8]。

二、超声微泡造影剂在 DCM 中的应用

1. DCM 发病机制及病理改变: DCM 的产生是一个复杂的过程, 以往研究认为, DCM 的发生主要与心肌细胞代谢紊乱、心肌纤维化、心脏自主神经病变及心肌祖细胞功能改变有关。DCM 由代谢紊乱触发, 引起心肌细胞学改变, 从而出现亚临床的心功能异常, 以后进展为心肌小血管病变、微循环障碍及心自主神经病变, 最终导致心功能不全。病理研究亦发现, 糖尿病会导致心肌细胞肥大、心肌内胆固醇及糖原含量沉积、心脏内毛细血管基膜增厚、毛细血管管腔横截面积减少、大量肌原纤维蛋白丧失、冠脉和血管周围呈心肌间质纤维化。但 DCM 的具体产生过程至今尚未完全明了, 仍然有待于进一步研究。

2. 超声微泡造影检测心肌微循环改变的优势: 以往由于缺乏能够对心肌微循环功能状态进行活体研究的方法, 故只能通过离体或尸检的方式对微循环进行某个时间点孤立的研究。而心肌声学造影 (myocardial contrast echocardiography, MCE) 成像可以解决心肌微循环功能动态、活体研究的问题。MCE 成像

基金项目: 浙江省教育厅高校科研计划资助项目 (Y2010173072006); 温州市科技局科技计划资助项目 (H20100017)

作者单位: 325000 温州医学院附属第二医院超声科

通讯作者: 田新桥, 电子信箱: tianxq2005@163.com

中使用的超声微泡在心肌内集中的区域可以反映心肌微循环系统的血容量相应集中的区域。因此 MCE 既能够提供心肌微循环系统整体的功能状态,也能够评价局部心肌的血流灌注状况,具有极好的时间、空间分辨率,且价格便宜,操作简单,日常仪器维护费用低,优于正电子发射断层扫描术(PET)和单光子发射计算机体层摄影术(SPECT)。国内外大量的实验已证明 MCE 是一种行之有效的检测心肌血流灌注的诊断方法。

3. 超声微泡造影对 DCM 的实验研究:分子生物学及病理解剖研究均发现,在糖尿病发病早期,继能量代谢改变发生后心肌微循环会出现功能障碍和(或)解剖改变,并伴有心肌功能障碍,因此当前超声微泡造影对 DCM 的实验研究主要是用于检测心肌微循环异常。心肌微循环的改变对 DCM 心肌功能障碍有着重要影响,而高血糖状态则是引发微循环改变的一个关键始动因素。刘诗珍等^[9]采用氟碳类造影剂 PESDA 造影剂对开胸犬进行心肌造影,观察急性高血糖(hyperglycemia, HG)对正常和缺血心肌心肌血流(myocardial blood flow, MBF)的影响,发现急性 HG 会使正常心肌的 MBF 及心肌血流储备(myocardial blood reserves, MFR)下降,但对已经缺血的心肌的 MBF 及 MFR 无明显影响。迟东升等^[10]人对高血糖模型犬用全氟显微泡造影剂分别进行了基础状态与药物负荷状态下 MCE 实验,结果发现:与基础状态相比,药物负荷状态下, HG 会导致 MBF、MFR 显著下降。上述研究结果证实 HG 确会导致心肌微循环的改变。Cosyns 等^[11]则对 DM Wistar 大鼠用 Sonovue 进行 MCE 实验,并与组织病理对照研究,发现 DM 大鼠心肌毛细血管管腔横截面积、血管密度较对照组显著下降,作者推测心肌毛细血管的这些病理改变是 MFR 异常的主要决定因素。既往研究表明,在糖尿病早期阶段已经出现心肌功能障碍,但对于心肌功能障碍与心肌微循环之间的关系尚缺乏深入研究。卫张蕊^[12]对静息状态和潘生丁负荷状态下 DM 大鼠的心肌功能与血流灌注的相关性进行实验研究,发现静息状态下 DM 组大鼠的心肌运动速度、切向应变、切向应变率与 MBF 虽然较正常对照组减低,但是心肌功能指标与 MBF 之间并没有显著的相关性,而在潘生丁负荷后 DM 组大鼠的心肌运动速度储备、应变储备及应变率储备均较正常对照组显著减低,心肌血流储备也显著减低,各项心肌功能指标减低均与 MFR 的减低呈显著正相关,表明静息状态下心肌血流量的

变化并非心肌功能指标降低的主要决定因素,而潘生丁负荷后心肌血流储备的减低可能是心肌功能储备降低的主要决定因素之一。继而段云燕等^[13]对早期 DM 大鼠心肌功能和血流灌注障碍的发生、发展过程和演变规律进行了系统性研究,证实静息及潘生丁负荷状态下 DM 大鼠早期即可检出心肌功能和血流灌注障碍,且心肌功能障碍的发生时间早于血流灌注异常,说明心肌自身损伤在 DCM 的发生和早期发展阶段占据主要地位,而微血管损伤造成的灌注障碍发生较晚,可能对 DCM 后期的发展起到协同作用。上述实验均为 DCM 的具体发病机制提供了新的见解。

4. 超声微泡造影对 DCM 的临床研究:超声微泡造影作为一种定量评价心肌微循环灌注改变的无创性技术手段,除了用于实验研究外,目前已经应用于临床研究。李薇玢等^[14]与王洲等^[15]分别各自应用 SonoVue 观察了静息状态下 2 型糖尿病患者心肌微循环灌注情况,结果均显示:静息状态下 2 型糖尿病患者的心肌局部血容量值(A)、心肌血流速度(k)及心肌血流量(A·k)均较对照组明显减低。临床研究中还有一些学者将 MCE 与其他技术(如速度向量成像、应变率成像等)结合,对糖尿病患者心肌微循环及舒缩功能进行研究。Elhendy^[16]等对怀疑合并冠脉疾病(CAD)的糖尿病患者,在多巴酚丁胺负荷状态下用 Optison 或 Definity 微泡造影剂进行 MCE 研究,并与冠脉血管造影结果对照,发现 MCE 可用于诊断与确认 DM 患者合并 CAD 的病变范围,且具有较高的准确性与敏感性。Moir 等^[17]将 MCE 与应变率成像(SRI)相结合,对无冠心病的亚临床糖尿病心脏病患者进行观察研究,探讨心肌血流灌注与亚临床心脏病患者之间的关系,结果发现:无冠心病的亚临床糖尿病心脏病患者的收缩期平均峰值应变率、平均峰值应变、心肌血流量储备均较对照组明显减低,但心肌血流参数与心功能参数间无显著相关性。Mizuno 等^[18]用 SRI 对静息状态与运动负荷后的 DM 患者的左室舒张开始时间(Tr)进行分析,用 MCE 检测心肌血流量,发现 DM 患者左室舒张开始时间延迟,心肌血流显著下降,两者呈负相关,提示运动负荷下无其他心脏疾病的 DM 患者左室舒张时间延迟与冠脉微循环功能障碍有关。Dounis 等^[19]应用 Levovist 微泡造影剂与组织多普勒对 DM 病人组、CAD 患者组、DM 合并 CAD 患者组(DCAD)及对照组进行检查,发现 DM 患者与 CAD 患者均出现相似的心肌整体舒张速度、心肌毛细血管血容量及血流速度异常,

但通过预防性应用心血管药物、控制血糖及改善血管内皮功能等治疗可以使之明显好转,这为 DCM 新的治疗理念提供了基础。

三、未来与展望

1. 超声靶向微泡实现靶向显影与治疗:(1) 超声靶向微泡 (ultrasound targeted microbubble): 随着对微泡及微泡制备技术的深入研究,许多学者发现不同微泡外壳膜表面的理化性质各有不同,这为微泡的靶向运载作用提供了理论基础。利用微泡的理化性质或对微泡进行不同的处理修饰,可以使微泡造影剂选择性地识别、聚集于靶组织,从而达到靶向显影、靶向治疗的目的,这一技术在近几年得到了迅速发展。(2) 靶向微泡介导实现靶向显影与治疗的机制:目前普遍认为声孔效应为超声辐射破坏靶向微泡实现靶向药物释放与基因转染的主要机制。所谓声孔效应,是指微泡空化时产生的能量释放可以形成冲击波,冲击波作用于内皮细胞膜上,形成切应力,使膜上出现了暂时性开放小孔^[20]。如果这种小孔属于非致死性声孔,则在其开放的瞬间可以将细胞外药物及基因送入细胞内,实现靶向基因和药物的传输,达到靶向显影与治疗疾病的目的。

2. 超声破坏靶向微泡在 DCM 中的应用展望:由于 DCM 导致心脏损伤的主要组织是心肌、血管等,因而心肌细胞、血管内皮细胞等就可以作为靶向微泡携带基因或药物进行显影或治疗的靶细胞。超声破坏靶向微泡对 DCM 的靶向显影或治疗前景十分广阔,是一种新型、高效的医疗技术。虽然其仍然存在相应问题,如此项技术会引发血管内外溶血、毛细血管破裂、炎症等并发症,但我们相信随着医疗科学技术的发展,上述问题会被克服,超声靶向微泡对 DCM 的靶向显影与治疗必将得到新的发展。

参考文献

- Hamby RI, Zoneraich S, Sherman L. Diabetic cardiomyopathy [J]. The Journal of the American Medical Association, 1974, 229(13): 1749 - 1754
- Gramiak R, Shah PM. Echocardiography of the aortic root [J]. Invest Radiol, 1968, 3(6): 356 - 366
- Ashokkumar M. The characterization of acoustic cavitation bubbles - An overview [J]. Ultrasonics sonochemistry, 2011, 18(4): 864 - 872
- Hernot S, Cosyns B, Droogmans S, et al. Effect of high - intensity ultrasound - targeted microbubble destruction on perfusion and function of the rat heart assessed by pinhole - gated SPECT [J]. Ultrasound in Medicine & Biology, 2010, 36(1): 158 - 165
- Chen H, Kreider W, Brayman AA, et al. Blood vessel deformations on microsecond time scales by ultrasonic cavitation [J]. Physical Review Letters, 2011, 106(3): 034301

- Takegami K, Kaneko Y, Watanabe T, et al. Erythrocytes, as well as microbubble contrast agents, are important factors in improving thermal and therapeutic effects of high - intensity focused ultrasound [J]. Ultrasound in Medicine & Biology, 2005, 31(3): 385 - 390
- Ter Haar G. Ultrasound bioeffects and safety [J]. Proc Inst Mech Eng H, 2010, 224(2): 363 - 373
- Kobayashi S, Crooks SD, Eckmann DM. In vitro surfactant mitigation of gas bubble contact - induced endothelial cell death [J]. Undersea Hyperb Med, 2011, 38(1): 27 - 39
- 刘诗珍, 沈学东, 姜楞, 等. 能量反向脉冲多普勒技术心肌造影评价急性高血糖对心肌血流的影响 [J]. 中国超声医学杂志, 2002, 18(1): 721 - 724
- 迟东升, 刘伊丽, 刘俭, 等. 心肌造影超声心动图诊断犬急性高血糖心肌微血管功能损害的实验研究 [J]. 中华超声影像学杂志, 2004, 13(4): 284 - 287
- Cosyns B, Droogmans S, Hernot S, et al. Effect of streptozotocin - induced diabetes on myocardial blood flow reserve assessed by myocardial contrast echocardiography in rats [J]. Cardiovasc Diabetol, 2008, 7(1): 26
- 卫张蕊. MCE 和 VVI 评价糖尿病大鼠心肌血流灌注异常和心肌功能障碍的相关性研究 [D]. 西安: 第四军医大学附属西京医院, 2008: 56 - 61
- 段云燕. 速度向量成像和实时心肌声学造影评价糖尿病大鼠早期心肌功能和血流灌注演变规律 [D]. 西安: 第四军医大学附属西京医院, 2009: 28 - 48
- 李薇玢, 吕清, 谢明星, 等. 实时心肌超声造影评价 2 型糖尿病患者静息状态下心肌灌注特点的初步研究 [J]. 中华超声影像学杂志, 2010, 19(8): 655 - 658
- 王洲, 任永凤, 李建, 等. 实时心肌声学造影评价 2 型糖尿病患者心肌微循环的研究 [J]. 中国现代医生, 2008, 46(32): 7 - 8
- Elhendy A, Tsutsui JM, O'Leary EL, et al. Noninvasive diagnosis of coronary artery disease in patients with diabetes by dobutamine stress real - time myocardial contrast perfusion imaging [J]. Diabetes Care, 2005, 28(7): 1662 - 1667
- Moir S, Hanekom L, Fang Z - Y, et al. Relationship between myocardial perfusion and dysfunction in diabetic cardiomyopathy: a study of quantitative contrast echocardiography and strain rate imaging [J]. Cardiovascular Medicine, 2006, 92(10): 1414 - 1419
- Mizuno R, Fujimoto S, Saito Y, et al. Exercise - induced delayed onset of left ventricular early relaxation in association with coronary microcirculatory dysfunction in patients with diabetes mellitus [J]. Journal of Cardiac Failure, 2010, 16(3): 211 - 217
- Dounis V, Siegmund T, Hansen A, et al. Global myocardial perfusion and diastolic function are impaired to a similar extent in patients with type 2 diabetes mellitus and in patients with coronary artery disease - evaluation by contrast echocardiography and pulsed tissue Doppler [J]. Diabetologia, 2006, 49(11): 2729 - 2740
- Frenkel V. Ultrasound mediated delivery of drugs and genes to solid tumors [J]. Adv Drug Deliv Rev, 2008, 60(10): 1193 - 1208

(收稿: 2011 - 06 - 20)

(修回: 2011 - 07 - 04)