

## 超声造影剂微泡次谐波辅助压力估测技术研究进展

吕道文, 张拥军, 赵挺, 代习习  
蚌埠医学院公共课程部, 安徽 蚌埠 233000

**【摘要】**超声造影剂微泡在超声激励下可以激发出次谐波,幅度随着环境压力的增加而线性降低,利用这一关系可以非侵入性地测量体内组织的压力水平。目前国内外的研究包括数值计算、体外模拟和体内测量等几个方面,均得到了比较好的结果,表明次谐波辅助压力估测技术是一种比较好的非侵入性测量体内局部压力的方式。通过参数优化、微泡选择、扫描方式改进、数据提取和处理等方面的研究为其临床应用奠定了基础。

**【关键词】**超声造影剂;次谐波;压力估测技术;血压测量;综述

**【中图分类号】**O426.9;R981.1

**【文献标志码】**A

**【文章编号】**1005-202X(2016)09-0959-04

### Advances in subharmonic aided pressure estimation with ultrasound contrast agent microbubble

LÜ Dao-wen, ZHANG Yong-jun, ZHAO Ting, DAI Xi-xi

Department of Public Course, Bengbu Medical College, Bengbu 233000, China

**Abstract:** With the aid of ultrasound, subharmonic is stimulated by using ultrasound contrast agent microbubble. The subharmonic amplitude line decreases with the increasing of ambient pressure, which can be utilized to noninvasively measure the pressure *in vivo*. The numerical simulation, experiment *in vitro* and *in vivo* are investigated in domestic and foreign researches, obtaining some achievements, which also demonstrate the subharmonic aided pressure estimation is useful in noninvasive measurement of local blood pressure. The parameter optimization, microbubble selection, scanning improvements, data extraction and processing have been researched, laying the foundation for the practical clinical application subharmonic aided pressure estimation.

**Key words:** ultrasound contrast agent; subharmonic; pressure estimation; blood pressure measurement; review

### 前言

局部血压测量可以提供人体组织健康状态的重要信息,也可以用来诊断严重的心、肺和肾脏等疾病。目前,对于体内组织内部的压力主要通过压力导管测量。但这是一种侵入性的方式,对患者来说很不方便,也存在感染的风险,同时导管的存在也将不可避免地引起压力的变化。目前已经发展出的非侵入性测量血压的方式如多普勒超声法<sup>[1]</sup>等,但得出的结果尚不具有可重复性。

超声造影剂(Ultrasound Contrast Agents, UCA)是充气的微泡(直径通常小于8  $\mu\text{m}$ ),通过增加造影剂和组织之间反射率的差异来提高超声成像的质

量<sup>[2]</sup>。1977年Fairbank等<sup>[3]</sup>首先提出使用UCA进行非侵入性的心脏压力测量。他们利用的是微泡的共振频率随环境压力变化所产生的偏移。其后还有一些其他方面的尝试,如测量微泡的消逝时间<sup>[4-5]</sup>、测量单个气泡的脉冲回波幅度<sup>[6]</sup>等。但是,由于这些方法精密度较差(误差>10 mmHg),尚不具备进行临床应用的价值。

在较高的声压(>200 kPa)激励下,超声造影剂微泡进行非线性振动,会产生出次谐波(脉冲发射频率为 $f_0$ ,接收频率为 $f_0/2$ )。Shi等<sup>[7]</sup>通过实验观察到,Levovist的次谐波成分相对于基波和二次谐波对环境压力的变化更加明显。他们报告了环境压力从0增加到24.8 kPa(186 mmHg)时,次谐波的峰值幅度会线性降低9.9 dB。随后,该小组又针对Sonazoid进行实验得到的结果大约降低13.3 dB<sup>[8]</sup>。目前已有团队开发出一种新技术,称为次谐波辅助压力估测技术(SubHarmonic Aided Pressure Estimation, SHAPE),利用从微泡散射信号中的次谐波幅度进行压力监测。

**【收稿日期】**2016-05-25

**【基金项目】**蚌埠医学院自然科学基金重点项目(BYKY201410ZD)

**【作者简介】**吕道文,硕士,讲师,研究方向:生物医学超声, E-mail:ld-aowen2063@163.com

## 1 SHAPE 研究

目前,利用UCA微泡激发的次谐波进行非侵入性局部血压估测的研究主要包括数值仿真计算、体外模拟实验和体内对比研究几个方面。

### 1.1 数值仿真计算

数值仿真计算主要是利用MATLAB求解造影剂微泡在超声激励下的动力学方程,模拟计算环境压力变化时次谐波信号幅度的改变,通过参数优化,提高利用次谐波幅度估测压力的灵敏度。

Andersen等<sup>[9]</sup>利用计算机仿真程序BUBBLESIM来计算微泡的响应与驱动脉冲和环境过压 $p_{ov}$ 之间的关系。他们选择两种造影剂微泡Levovist和Sonazoid。在实验中保持微泡的参数不变,比较使用不同激励脉冲时次谐波幅度变化与过压之间的关系。结果发现,随着激励脉冲的长度增加,测量的过压灵敏度也增加。Levovist造影剂在使用声压为775 kPa,256个cycles的激励脉冲时灵敏度最大。当过压从0增加到25 kPa,次谐波幅度减小22.0 dB,相关系数为 $r=0.99$ ,压力灵敏度为0.88 dB/kPa。对于Sonazoid造影剂的结果与此相似,最大的压力灵敏度为1.14 dB/kPa( $r=0.96$ )。

Katiyar等<sup>[10]</sup>也利用BUBBLESIM程序对单个微泡模型进行仿真计算。他们发现,决定次谐波幅度随环境压力变化的参数是激励频率 $f$ 与微泡共振频率 $f_0$ 的比值。对Levovist,随着环境压力升高,当 $f/f_0 < 1.6$ 时次谐波幅度降低, $f/f_0 > 1.7$ 时次谐波幅度升高;对于Sonazoid,下限和上限值分别为1.5和1.7,频率比值在1.5~1.7之间时,次谐波成分会出现非单调性的变化。对此他们的解释是,环境压力的增加会使造影剂微泡的半径减小,提高共振频率,从而降低这个比值。如果环境压力升高,导致 $f/f_0$ 向对应于最大次谐波的频率比值移动,次谐波响应会升高,反之次谐波会降低。

通过仿真计算的结果可以看出,选择较高的激励声压,较长的激励脉冲可以提高过压测量的灵敏度,这为实验测量提供了参考依据。

### 1.2 体外模拟实验

体外模拟实验研究装置包括一个密闭容器、超声扫描探头和压力计。密闭容器内部压力可以改变,超声造影剂微泡注入其中,利用超声进行激励。使用超声探头接收次谐波信号。压力计测得的压力作为参考标准衡量次谐波压力测量结果的有效性。

Andersen等<sup>[11-12]</sup>使用的造影剂为SonoVue,激励声压为485 kPa。他们将环境压力从0升高到25 kPa再降低到0,压力变化的间隔为5 kPa,共得到两个测

量序列。结果发现,环境压力灵敏度在两个测量序列中分别是0.42 dB/kPa和0.41 dB/kPa,相关系数分别为0.94和0.89,说明次谐波的幅度变化与环境压力变化之间是高度相关的,可以用次谐波的幅度变化来衡量环境压力的大小。

Halldorsdottir等<sup>[13]</sup>将超声探头改为临床使用的Sonix RP超声扫描仪,使得研究更接近于临床应用的实际。造影剂选用Definity。他们发现,当过压从0变化到50 mmHg时,使用6.7 MHz和10 MHz发射频率,以及不同的激励声压时,在次谐波的幅度和环境过压之间均可以得到一个逆线性关系( $r^2=0.63$ ,  $P<0.05$ )。次谐波幅度的最大降幅(对应于压力估测的最大灵敏度)在发射频率为10 MHz、激励声压为1.52 MPa时得到,当过压变化50 mmHg时次谐波降幅达11.4 dB( $r^2=0.95$ ,  $P<0.01$ )。这一结果与其他小组的结果相一致。

在Wu等<sup>[14]</sup>的测量中,选用的造影剂为SonoVue,使用频率为4 MHz、不同强度和不同脉冲长度的超声进行激励。当脉冲长度固定在64 cycles,使用0.24 MPa的激励声压,次谐波幅度会随着过压的增加而降低大约11.6 dB;使用0.36 MPa和0.48 MPa的激励声压则会出现非单调性的变化。在过压升高时,次谐波的幅度先增加,在达到峰值后又会下降。另一方面,当激励声压保持0.36 MPa时,当脉冲长度增加时,次谐波的幅度也会升高,同时对环境压力的灵敏度也增加。他们同时也根据微泡振动的Marmottant模型<sup>[15]</sup>进行了模拟计算,得到的结论与实验结果一致,验证了实验结果的可靠性。对于不同激励声压时得到的次谐波幅度与过压之间的非单调性关系,他们也利用激励频率与共振频率的比值关系进行了解释,并且与Katiyar<sup>[10]</sup>的解释相吻合。因此,他们认为可以通过调节激励脉冲和微泡参数来提高压力测量的灵敏度,尤其是可以根据压力测量的需要,设计出具有最优参数的造影剂微泡,以增强测量压力的效果。

### 1.3 体内对比研究

目前利用SHAPE进行体内组织局部压力估测已经开展了一些初步的实验研究,并且取得了比较好的结果。实验一般是在实验动物体内选定目标区域,进行UCA微泡的灌注,利用超声扫描仪进行扫描,采集RF信号并进行处理,根据次谐波信号的幅度变化进行压力的估测。同时利用压力监测装置测量目标区域内实际压力作为参考标准,以验证实验结果的有效性。

Dave<sup>[16]</sup>等研究了利用SHAPE对左心室(Left Ventricular, LV)压力的非侵入性测量。他们选用造影剂Sonazoid对四条狗[体质量:(22.50±1.00) kg]进行前肢静脉灌注(0.015 μL/kg<sup>-1</sup>·min)。测量其左心室



平均舒张压、左心室最小舒张压、左心室舒张压以及左心室峰值收缩压。对前两只狗,分别测量其主动脉和左心室的次谐波数据,采用最小二乘回归分析计算其主动脉压力校准因子(mmHg/dB),将这个校准因子用于估测其LV压力,SHAPE测量的压力误差范围为0.19~2.50 mmHg。另外两只狗,仅测量其LV的次谐波数据,采用前两只狗的平均校准因子计算LV压力,SHAPE测量得到压力误差稍高(0.64~8.98 mmHg)。这说明在主动脉压力已知的情况下,SHAPE可以做为非侵入性LV压力估测的很好方式。

Dave等<sup>[17-18]</sup>利用SHAPE探测门静脉(Portal Vein, PV)压力并研究门静脉高压(Portal Hypertension, PH)的变化。他们选用14只狗[体质量:(22.5±1.45) kg],Sonazoid微泡的灌注剂量为0.015 μL/kg<sup>-1</sup>·min。其中8只狗通过注射明胶引起肺部微循环栓塞产生PH,另外6只狗通过手术将股动脉与PV连接产生PH。在两种方式中都可以看到次谐波幅度随着PV压力的升高而明显降低( $P<0.001$ )。通过注射明胶产生PH的狗,其PH平均压力升高(15.3±0.8)mmHg,次谐波幅度从(109.9±0.73) dB降低到(104.7±0.9) dB ( $r^2=0.92$ );而通过动脉静脉分流产生PH的几只狗,其平均压力升高(8.9±0.7) mmHg,次谐波幅度从(110.7±0.4) dB降低到(105.4±2.0) dB ( $r^2=0.90$ )。通过与压力计得到的结果比较,使用SHAPE方式估测的平均压力误差不超过4 mmHg。因此,使用SHAPE进行PV压力监测、探测PH对于临床应用是可行的。

Halldorsdottir等<sup>[13]</sup>选择五只带有黑色素瘤的猪(体质量:(9.5±4.1) kg)进行Definity灌注,研究使用SHAPE进行非侵入性组织间液压力(Interstitial Fluid Pressure, IFP)估测的可行性。他们分别选择肿瘤内部和距肿瘤边缘3~5 cm的周围正常组织作为目标区域,因为猪的正常组织IFP总是低于11 mmHg,而黑色素瘤IFP则高于16 mmHg<sup>[19-20]</sup>。使用SHAPE与压力计测量得到的正常组织和肿瘤组织的IFP值均有相当好的相关性( $r^2=0.67\sim0.96$ ,  $P<0.01$ )。这表明,SHAPE可以用于肿瘤内IFP的非侵入性压力监测。这种方式还可以用于监测新辅助化疗的响应。由于在肿瘤边缘的IFP会明显下降,它还可以用于对肿瘤进行定位<sup>[21]</sup>。

此外,也有一些类似的实验进行了其他部位压力的体内测量,例如利用SHAPE非侵入性测量右心室压力,其误差低于4 mmHg<sup>[22]</sup>。

值得注意的是,Eisenbrey等<sup>[23]</sup>首次将SHAPE技术应用于人体PV压力的测量。他们选择45例患有慢性肝病的患者。在他们完成经颈静脉肝活组织检查后采用压力导管测量压力数据,并与采集到的SHAPE结果

进行比较,然后进行相关性分析。他们发现使用SHAPE得到的PV与肝静脉压力梯度与使用压力导管测量得到的肝静脉压力梯度(Hepatic Venous Pressure Gradient, HVPVG)数据相一致( $r=0.82$ ),从有静脉曲张出血的患者(HVPVG>12 mmHg)得到的次谐波梯度明显高于HVPVG较低的患者[(1.93±0.61) dB vs (-1.47±0.29) dB,  $P<0.001$ ]。这表明SHAPE也可以作为一个临床诊断PH的有用工具。但是这一研究的不足之处在于样本的数量较小,而对于HPVG小于12 mmHg的病例测量结果具有不确定性;另外次谐波数据采集的困难也是一个很大的限制,没有足够强度的次谐波信号,可能会造成诊断失败。因此,提高这种测量方法的确定性和精密度是下一步研究的重点。

## 2 总结与展望

UCA微泡在超声激励下可以激发出次谐波,其幅度随着环境压力的增加而线性降低,利用这一关系可以非侵入性地测量体内组织水平的压力。目前针对这种技术的研究已经经历数值模拟计算、体外模拟实验和体内对比研究等几个阶段,均得到了比较好的结果,表明SHAPE是一种比较好的非侵入性测量体内局部压力的方式。通过参数优化、微泡选择、扫描方式改进、数据提取和处理等方面的研究为其临床的实际应用奠定了基础。

但是目前的研究中也存在着一些不足:比如多数的体外模拟实验中仍采用静态模型,未考虑血液动力学模型的压力测量;实验样本数量较小,没有考虑生物组织之间的差异;实验的精确度也需要进一步提高;实验数据的提取和处理多采用离线的方式,无法进行血压的实时监控和测量。尽管对此已开展初步的研究<sup>[24]</sup>,但对于实际的临床应用仍有很大差距。在今后的研究中,应该考虑研制专门用于临床压力测量、具有最优灵敏度参数的超声微泡,开发出可以进行体内压力实时测量显示的超声扫描仪和专用程序。另外应该针对人体血液循环系统的动力学模型开展体内实验,以提高这一测量技术的确定性、精密度和便捷性,争取早日将其应用于临床实践当中。

## 【参考文献】

- [1] STRAUSS A L, ROTH F J, RIEGER H, et al. Noninvasive assessment of pressure gradients across iliac artery stenoses: duplex and catheter correlative study[J]. J Ultrasound Med, 1993, 12(1): 17-22.
- [2] GOLDBERG B B, RAICHLEN J S, FORSBERG F, et al. Ultrasound contrast agents: basic principles and clinical applications[M]. London: Martin Dunitz, 2001: 1-440.
- [3] FAIRBANK W M, SCULLY M O. A new noninvasive technique for cardiac pressure measurement: resonant scattering of ultrasound from bubbles[J]. IEEE Trans Biol Med Eng, 1977, 24: 107-110.

- [4] BOUAKAZ A, FRINKING P J, DE JONG N, et al. Noninvasive measurement of the hydrostatic pressure in a fluid-filled cavity based on the disappearance time of micrometer-sized free gas bubbles[J]. *Ultrasound Med Biol*, 1999, 25: 1407-1415.
- [5] POSTEMA M, BOUAKAZA, DE JONGN, et al. Noninvasive microbubble-based pressure measurements: a simulation study[J]. *Ultrasonics*, 2004, 42: 759-762.
- [6] HÖK B. A new approach to noninvasive manometry: interaction between ultrasound and bubbles[J]. *Med Biol Eng Comput*, 1981, 19: 35-39.
- [7] SHI W T, FORSBERG F, RAICHLEN J S, et al. Pressure dependence of subharmonic signals from contrast microbubbles[J]. *Ultrasound Med Biol*, 1999, 25: 275-283.
- [8] LEODORE L M, FORSBERG F, SHI W T, et al. *In vitro* pressure estimation obtained from subharmonic contrast microbubble signals[C]. *Proc IEEE Ultrason Symp*, 2007: 2207-2210.
- [9] ANDERSEN K S, JENSEN J A. Ambient pressure sensitivity of microbubbles investigated through a parameter study[J]. *J Acoust Soc Am*, 2009, 126(6): 2250-2258.
- [10] KATIYAR A, SARKAR K. Modeling subharmonic response from contrast microbubbles as a function of ambient static pressure[J]. *J Acoust Soc Am*, 2011, 129(4): 2325-2335.
- [11] ANDERSEN K S, JENSEN J A. Impact of acoustic pressure on ambient pressure estimation using ultrasound contrast agent[J]. *Ultrasonics*, 2010, 50: 294-299.
- [12] ANDERSEN K S, JENSEN J A. Non-invasive estimation of blood pressure using ultrasound contrast agents[C]. *Physics Procedia* 3, 2010: 245-253.
- [13] HALLDORSDDOTTIR V G, DAVE J K, EISENBREY J R, et al. Subharmonic aided pressure estimation for monitoring interstitial fluid pressure in tumours- *in vitro* and *in vivo* proof of concept[J]. *Ultrasonics*, 2014, 54: 1938-1944.
- [14] WU J, FAN T B, XU D I, et al. Investigation on the relationship between overpressure and subharmonic response from encapsulated microbubbles[J]. *Chin Phys B*, 2014, 23(10): 1-7.
- [15] MARMOTTANT P, VAN DER MEER S, EMMER M, et al. A model for large amplitude oscillations of coated bubbles accounting for buckling and rupture[J]. *J Acoust Soc Am*, 2005, 118(6): 3499-3505.
- [16] DAVE J K, HALLDORSDDOTTIR V G, EISENBREY J R, et al. Noninvasive LV pressure estimation using subharmonic emissions from microbubbles[J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2012, 5(1): 87-92.
- [17] DAVE J K, HALLDORSDDOTTIR V G, EISENBREY J R, et al. *In vivo* subharmonic pressure estimation of portal hypertension in canines[C]. *IEEE International Ultrasonics Symposium Proceeding*, 2010: 778-781.
- [18] DAVE J K, HALLDORSDDOTTIR V G, EISENBREY J R, et al. On the utility of subharmonic microbubble signals to detect portal hypertension[C]. *Proc IEEE Ultrason Symp*, 2012: 655-658.
- [19] MILOSEVIC M, FYLES A, HEDLEY D, et al. Interstitial fluid pressure predicts survival in patients with cervix cancer independent of clinical prognostic factors and tumor oxygen measurements[J]. *Cancer Res*, 2001, 61: 6400-6405.
- [20] JAIN R K, TONG R T, MUNN L L, et al. Effect of vascular normalization by antiangiogenic therapy on interstitial hypertension, peritumor edema, and lymphatic metastasis: insights from a mathematical model[J]. *Cancer Res*, 2007, 67: 2729.
- [21] LESS J R, POSNER M C, BOUCHER Y, et al. Interstitial hypertension in human breast and colorectal tumors[J]. *Cancer Res*, 1992, 52: 6371-6374.
- [22] DAVE J K, HALLDORSDDOTTIR V G, EISENBREY J R, et al. Subharmonic microbubble emissions for noninvasively tracking right ventricular pressures[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2012, 303: 126-132.
- [23] EISENBREY J R, DAVE J K. Chronic liver disease: noninvasive subharmonic aided pressure estimation of hepatic venous pressure gradient[J]. *Radiology*, 2013(268): 581-588.
- [24] DAVE J K, HALLDORSDDOTTIR V G, EISENBREY J R, et al. On the implementation of an automated acoustic output optimization algorithm for subharmonic aided pressure estimation[J]. *Ultrasonics*, 2013, 53: 880-888.

(编辑:薛泽玲)

## (上接954页)

- CHANG X F, HU N, LI D X, et al. Clinical application and aesthetic assessment of immediate implant[J]. *Chinese Journal of Aesthetic Medicine*, 2011, 20(5): 817-820.
- [23] 王成康. 医学的3D打印革命[J]. *中国经济和信息化*, 2013(13): 48-49.
- WANG C T. Revolution of three-dimensional printing in medical[J]. *China Economy & Information*, 2013(13): 48-49.
- [24] 刘海涛. 光固化三维打印成形材料的研究与应用[D]. 武汉: 华中科技大学, 2009: 1-158.
- LIU H T. Research status and application of UV-curing three-dimensional printing material[D]. Wuhan: Huazhong University of Science and Technology, 2009: 1-158.
- [25] 王凤, 赖红昌, 张志勇. 种植体即刻负载成功的影响因素[J]. *国际口腔医学杂志*, 2006, 33(6): 469-471.
- WANG F, LAI H C, ZHANG Z Y. Influencing factors of success in implant immediately load[J]. *Journal of International Stomatology*, 2006, 33(6): 469-471.
- [26] 赵一姣, 原福松, 谢晓艳, 等. 牙颌模型激光扫描数据与锥形束CT数据配准方法的精度比较[J]. *中华口腔医学杂志*, 2013, 48(3): 173-176.
- ZHAO Y J, YUAN F S, XIE X Y, et al. Accuracy of different registration methods for laser scanned dental cast data and maxillofacial cone-beam CT data[J]. *Chinese Journal of Stomatology*, 2013, 48(3): 173-176.
- [27] 王宁, 李杰, 王晓龙, 等. 应用3D打印熔融沉积技术制作个性化种植修复体的精确度研究[J]. *华西口腔医学杂志*, 2015, 33(5): 509-512.
- WANG N, LI J, WANG X L, et al. 3D printing personalized implant manufactured via fused deposition modeling: an accuracy research[J]. *West China Journal of Stomatology*, 2015, 33(5): 509-512.
- [28] 董聪. 激光快速成形钛种植体的研究进展[J]. *实用口腔医学杂志*, 2013, 29(6): 878-880.
- DONG C. Research status and application of laser rapid prototyping titanium implants[J]. *Journal of Practical Stomatology*, 2013, 29(6): 878-880.
- [29] 高亦林, 游嘉, 彭伟, 等. 个性化拟自然牙种植体的设计及有限元分析[J]. *中国口腔种植学杂志*, 2015, 20(2): 62-65.
- GAO Y L, YOU J, PENG W, et al. Design and finite element analysis of custom-made root-analogue implant[J]. *Chinese Journal of Oral Implantology*, 2015, 20(2): 62-65.
- [30] 黄宝春. 浅谈医院植入性医疗器械的规范管理[J]. *中国中医药咨讯*, 2010, 2(30): 276.
- HUANG M C. Introduction to hospital standardize management of medical planted instruments[J]. *Journal of China Traditional Chinese Medicine Information*, 2010, 2(30): 276.

(编辑:黄开颜)