微泡超声造影剂的研究与应用概况

闫 梦[1]，何朝星[1]，李 凤[2]，王岳恒[3]，向 柏[1*]，邵 娟[4*]

（1. 河北医科大学药学院药剂学教研室，河北石家庄 050017；2. 河北医科大学第二医院腹部超声科，河北石家庄 050017；3. 河北医科大学第二医院心脏超声科，河北石家庄 050017；4. 河北医科大学第三医院老年病科，河北石家庄 050017）

摘要：由于超声成像具有非侵入性、相对简便、无电离辐射等特点，已被广泛用于各个领域。超声造影剂在超声成像中发挥着重要作用，通常由软壳或硬壳材料组成，尺寸从纳米到微米不等，功能从最初的成像诊断发展成诊断、治疗一体化模式。部分上市的超声造影剂（例如 Levovist®、Optison®、Definity® 和 Sonovue®）已在欧洲、亚洲等地区用于临床超声检查。该综述重点介绍了微泡超声造影剂的研究进展及其临床应用，以期为新型超声造影剂的开发提供参考。

关键词：超声成像；超声造影剂；微泡；临床应用

中图分类号：R445.1；R981^{+}.9　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1001-8255(2024)05-0629-08

DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2024.05.005

Research and Application of Microbubble Ultrasound Contrast Agents

YAN Meng[1], HE Chaoxing[1], LI Feng[2], WANG Yueheng[3], XIANG Bai[1*], SHAO Juan[4*]

(*1. Dept. of Pharmaceutics, School of Pharmacy, Hebei Medical University, Shijiazhuang 050017; 2. Dept. of Abdominal Ultrasound, Second Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050017; 3. Dept. of Cardiac Ultrasound, Second Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050017; 4. Dept. of Senile Disease, The Third Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050017*)

ABSTRACT: Ultrasound imaging has been widely used in various fields due to its non-invasiveness, relative simplicity, and no ionizing radiation. Ultrasound contrast agents play an important role in ultrasound imaging, which are usually composed of soft or hard shell materials, with sizes ranging from nanometers to micrometers. And their functions have evolved from initial imaging diagnosis to the integrated mode of diagnosis and treatment. Some marketed ultrasound contrast agents, such as Levovist®, Optison®, Definity® and SonoVue® have been used in clinical ultrasound examinations in Europe, Asia and elsewhere. This review focuses on the research progress of microbubble ultrasound contrast agents and their clinical applications, in order to provide a reference for the development of new ultrasound contrast agents.

Key Words: ultrasound imaging; ultrasound contrast agent; microbubble; clinical application

超声成像作为一种无创、较为方便、无辐射伤害的诊疗方法，具有成像速度快、可实时成像等优点，已在妇产科、心血管、眼科、消化系统等领域中被广泛应用[1]。该技术通过传感器收集在组织中传播、反射、吸收后的超声波，并生成相应图像[2]。然而，在人体内环境中，病变部位与器官或组织之间的密度差并不足以产生清晰的超声图像，需要给患者静脉或局部注射高阻抗物质，即超声造影剂（ultrasound contrast agent，UCA），用于改善器官成像[3]。目前，超声造影剂通常是直径为 1 ～ 10 μm 的微气泡（microbubbles，MBs）[4]，由不同的外壳封装得到；

收稿日期：2023-12-26

基金项目：国家自然科学基金资助项目（81973251）、河北省自然科学基金资助项目（H2019206445）、河北省 2021 年度医学科学研究课题（20211108）

作者简介：闫 梦（1999—），女，硕士研究生，专业方向：新型纳米药物递送系统。

通信作者：向 柏（1978—），男，博士，教授，从事新型纳米载体在疾病诊疗中的应用研究。

E-mail：baixiang@hebmu.edu.cn

邵 娟（1981—），女，硕士，副主任医师，从事糖尿病、内分泌疾病等研究。

E-mail：sjyx1981@163.com

外壳可增加 MBs 的循环时间和耐久性，同时降低气核的释放速率。随着分子材料学的发展，近年来涌现了众多针对 MBs 外壳材料的研究[5]。本综述基于造影剂的发展，介绍微泡超声造影剂的研究进展以及临床应用。

1　超声造影剂的发展历程

超声造影剂的应用始于 20 世纪 60 年代，GRAMIAK 等[6]在进行 M 型超声心动图检查时，发现给患者注射吲哚菁绿的生理盐水溶液后，心室的瞬时信号会增加。1990 年，FEINSTEIN 等[7]报道经超声处理的白蛋白可产生更稳定并且尺寸可控的微泡。基于此发现，产生了首个被批准用于临床的超声造影剂——Albunex。

超声造影剂主要经历了以下 4 个发展阶段。

第 1 阶段属于有创检查。此阶段使用的超声造影剂主要是包裹空气或氧气的生理盐水，外层无覆盖，粒径较大且不稳定，不能通过肺部循环到达指定部位，因此只能采用有创的方式通过导管直接注射到心脏进行心室显影[8]。

第 2 阶段使用的是外层包裹白蛋白、脂类、聚合物等物质，内层包含空气的超声造影剂；通过静脉注射后能经过肺循环到达心脏，达到一定的造影效果。但空气在血液中的扩散性很高，造影效果较差。该阶段，超声造影剂的发展已经实现临床转化，Albunex 和 Echovist 是此阶段超声造影剂的代表[9]。

第 3 阶段，超声造影剂的气体内核使用了更加稳定的惰性气体，包括全氟化碳、六氟化硫等，外层包膜材料为磷脂或白蛋白类。由于惰性气体相对分子质量较大，在血液中溶解度低、稳定性较好，可显著增强回声信号并延长造影时间[10]。这一阶段有多种产品用于临床，如 SonoVue（Lumason）和 Optison。

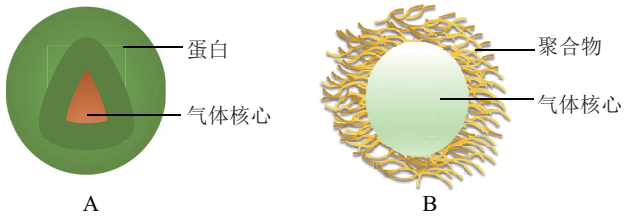
第 4 阶段，超声造影剂的尺寸更小（达到纳米级）、靶向能力更强、功能更多样。此类超声造影剂具有氟碳类气体或液体内核，并包裹了不同性质的外膜，可穿过组织渗透到病变部位，循环时间更长、稳定性更高[11]；但目前仍处于实验室研究阶段，尚未进入临床使用。

2　超声造影剂的研究进展

硬壳型超声造影剂（以下简称“MBs”）由不同的生物相容性外壳以及惰性气体核心组成[12]。一般而言，MBs 决定超声造影剂的声学性能，而外壳材料决定其硬度和黏弹性，影响体内行为。较硬的外壳结构可防止惰性气体泄漏，使 MBs 更加稳定，但外壳过于坚硬会降低回声效应；壳体较软又可能会使 MBs 因微小的压力变化而破裂，导致气体泄漏[13]。因此，应根据临床需求选择合适硬度的外壳。下面将分别介绍硬壳（hard-shelled）和软壳（soft-shelled）型超声造影剂的特点。

2.1　硬壳型超声造影剂

硬壳型超声造影剂由聚合物或蛋白质外壳与气体核心构成，结构如图 1 所示；通常硬度较大、黏弹性较低、能抵抗更强的机械应力变化、稳定性较高、体内循环时间较长，是高强度超声造影的优选类型。壳材主要通过共价键结合，在超声作用下破裂后，MBs 会立即碎裂成大小不一的碎片[14]。



A—蛋白质包裹 MBs；B—聚合物包裹 MBs。

图 1　硬壳型超声造影剂示意图

Fig.1　Schematic Diagrams of Hard-shelled Ultrasound Contrast Agents

2.1.1　蛋白质包裹 MBs

蛋白质的生物安全性较高、较易获取，是最早被用于超声造影的生物材料。常用的蛋白质是白蛋白，其半胱氨酸残基可相互结合，形成稳定的蛋白质壳结构，但具有免疫原性，可能会引起免疫反应，且有传播血液疾病的风险，临床应用时要密切关注应用后患者可能会产生的不良反应[15]。

Albunex 是 FDA 批准的首个白蛋白超声造影剂，但仅能提供不到 1 min 的稳定成像时间[16]。与 Albunex 相比，新一代白蛋白超声造影剂 Optison 具

有相对延长的循环时间和更好的成像效果[17]。近年来，研究人员通过将纳米粒或金属元素连接到微泡表面，开发了新型蛋白质外壳。如，YANG 等[18]合成了表面修饰了超顺磁性氧化铁纳米颗粒（SPIOs）的白蛋白包裹 MBs（SPIO-albumin MBs）。SPIO-albumin MBs 与高强度聚焦超声（high intensity focused ultrasound，HIFU）联用的结果显示，与普通白蛋白壳包裹 MBs 相比，SPIO-albumin MBs 具有更快的升温速度和更高的峰值温度，能进一步提高 HIFU 诱导的热效应效率，从而达到更好的疾病治疗效果。LIAO 等[19]将钆（Gd）连接到 MBs 表面制备了新型双模态超声造影剂 Gd-DTPA MBs，可同时用于超声成像和磁共振成像，能帮助打开血脑屏障，并检测药物递送过程中可能发生的脑出血事件。

MBs 不仅可以作为超声造影剂，也可作为载体，递送药物或生物活性物质。LIAO 等[20]在水溶液中使用溶菌酶（lysozyme，Lys）与阿达帕林（adapalene，Ada）自组装形成 Ada-Lys MBs，与超声联合应用后治疗动物组的皱纹显著减少，能够在一定程度上改善紫外线引起的皮肤衰老。DU 等[21]制备了一种载有 DNA 的交联牛血清白蛋白壳包裹 MBs。试验表明，超声处理有利于促进载 DNA 的 MBs 转运，增加进入细胞质的 DNA 量，提示 MBs 与超声联用可获得更高的细胞摄取效率和更好的转染效率。此外，国产白蛋白微泡如雪瑞欣和力达星已在临床成功应用。这充分体现了蛋白质包裹 MBs 的有效性以及安全性。研究者应继续深入研究，发掘白蛋白的更多功能，并实现白蛋白包裹 MBs 诊疗一体化的临床转化。

2.1.2 聚合物包裹 MBs

聚合物包裹 MBs 是一类较为稳定的超声造影剂。与蛋白质 MBs 相比，聚合物外壳抵抗机械应力的能力更强、稳定性更高，通常需要在较高的机械指数下成像。但高压成像可能会损伤周围组织及毛细血管，产生不必要的生物效应，目前仍处于临床前研究阶段[22]。

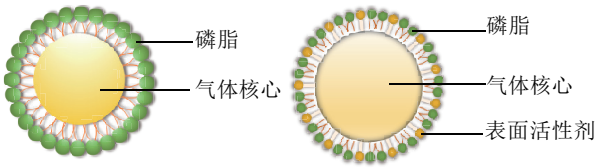
最早应用于聚合物包裹 MBs 的材料是明胶。但明胶制品的粒径较大，循环时间较短[23]。随着高分子材料科学的发展，各种聚合物包裹 MBs 应运而生。PLGA 是目前包裹 MBs 的常用材料[24]。1999 年，NARAYAN 等[25]首次报道了可由溶剂蒸发法或凝聚法制备 PLGA 包裹 MBs。该产品经静脉注射后，在兔肾脏内能表现出较好的成像效果。LIU 等[26]以多柔比星（doxorubicin，Dox）为模型药物，开发了偶联有 $CD20^+$ 抗体的靶向 PLGA 包裹 MBs；该制品与超声联合应用后，在荷瘤小鼠模型上观察到较低的毒性以及显著抑制肿瘤生长的效果。该研究表明，包载药物的靶向 MBs 可对疾病进行早期诊断并对肿瘤进行一定程度的治疗。聚氰基丙烯酸丁酯（poly *n*-butylcyanoacrylate，PBCA）是另一种包裹 MBs 的生物相容性聚合物材料[27]。WARZECHA 等[28]通过乳液聚合技术合成 PBCA 包裹 MBs，并分析其对小鼠肝脏免疫细胞和人原代白细胞的免疫学特性。结果显示，该 PBCA 包裹 MBs 不会引起明显的肝损伤，也不会改变免疫细胞的功能，适用于体内超声成像。虽然聚合物包裹 MBs 还未被应用于临床，但近年来的相关研究均显示其具有卓越的对比增强能力以及良好的生物安全性，提示聚合物包裹 MBs 可能是目前较具发展潜力的超声造影剂。

2.2 软壳微泡型超声造影剂

软壳 MBs 的外壳通常为磷脂或表面活性剂分子，其与气体核心构成的 MBs 如图 2 所示。软壳 MBs 敏感性较高，具有更薄、更灵活的壳，通常回声性能更好，但在超声压力下易破裂，稳定性比硬壳 MB 差。与硬壳不同，软壳材料之间通过疏水相互作用结合在一起，外壳轻微破裂后会自行密封，以最大限度地降低表面张力，如果由于较高的声压而无法密封，MBs 将分裂成几个较小的气泡[29]。

2.2.1 脂质包裹 MBs

脂质包裹 MBs 是应用较广泛的一种超声造影剂。磷脂分子是生物体细胞膜的重要组成成分，具有良好的生物相容性，安全性高[30]，将其应用于体内成像时较少出现不良反应。但在体内连续、长时间成像时，脂质包裹 MBs 可能会因为声压的影响，出现气体扩散和脂质脱落，导致成像效果不佳[31]。Definity/Luminity 是首个用于临床试验的脂质包裹



A—脂质包裹 MBs；B—表面活性剂与脂质包裹 MBs。

图 2　软壳型超声造影剂示意图

Fig.2　Schematic Diagram of Soft-shelled Ultrasound Contrast Agents

MBs，具有较好的生物相容性以及心脏超声成像能力[32]。SonoVue 是另一种代表性的磷脂类超声造影剂，通常用于左心室混浊和心内膜边界成像[33]。

有研究[34]通过在壳内包封亲脂性药物、在壳外侧偶联生物标志物等方式实现脂质包裹 MBs 的多功能化。LOGAN 等[35]等利用脂质材料 1,2- 二十二酰基 -*sn*- 甘油酰 -3- 磷脂酰胆碱（1,2-dibehenoyl-*sn*-glycero-3-phosphocholine，DBPC）、DSPE-PEG2000 合成了共载吉西他滨与紫杉醇的脂质包裹 MBs。3D 肿瘤球及小鼠体内研究表明，该制品可在小鼠体内成功递送药物，显著抑制肿瘤生长。ZHU 等[36]以 DSPC、DSPE-PEG2000 为外壳材料，通过链霉亲和素 - 生物素相互作用制备了外壳修饰有 glypican-3 靶向因子、负载姜黄素的靶向磷脂包裹 MBs（GPC3-CUR-MBs），结合声光动力疗法在肝癌模型小鼠体内进行超声成像，结果表明其治疗效果良好且无明显毒性。

脂质包裹 MBs 是临床上使用较多的一类超声造影剂。意大利 Bracco 公司生产的 SonoVue 在全球范围内被应用于临床诊断。目前，国内尚无自主研发的脂质 MBs 应用于临床，研究人员应在此方面深入研究，以打破国外脂质包裹 MBs 的垄断局面。

2.2.2　表面活性剂包裹 MBs

表面活性剂分子能够降低液体之间的表面张力，形成更稳定、粒径更均一的壳膜结构。该类产品应用于体内时能通过毛细血管，并可显著延长对比增强的时间；但在包裹相对分子质量较小的气体时成像效果不佳，通常要与其他材料联合应用以增强成像效果[37]。1993 年，SINGHAL 等[38]首次报道通过超声处理不同物质的量比例的 2 种非离子表面活性剂 Span-60 和 Tween-80 的混合物，可产生稳定的表面活性剂包裹 MBs，所得制品中约 80％的颗粒粒径小于 8 μm，并且 76％分布在 4 ～ 10 μm。Levovist（SHU-508）是 1995 年上市的一种表面活性剂包裹 MBs，由半乳糖和棕榈酸混合的外壳以及空气组成，临床上的成像效果良好[14]。

表面活性剂作为辅助材料与其他材料混合使用时，也可增加 MBs 的稳定性[39]。LIU 等[40]在二棕榈酰磷脂酰胆碱（1,2-dihexadecanoyl-rac-glycero-3-phosphocholine，DPPC）、1- 棕榈酰 -2- 油酰 -sn- 甘油 -3- 磷酸甘油钠盐［1-palmitoyl-2-oleoyl-sn-glycero-3-phosphoglycerol, sodium salt（POPG-Na）］中加入西那普肽（sinapultide），制备了新型 MBs。分子动力学模拟结果表明，适量的表面活性剂可有效提高 MBs 的稳定性、散射强度，产生更好的回声效果。该 MBs 有望被设计成一种新型超声造影剂，并在未来用于临床。

3　超声造影剂的临床应用

超声造影剂已在全世界数百万患者中使用，能安全、有效地用于疾病的诊断、治疗和监测。近年来有关超声造影剂的研究众多，但目前上市的超声造影剂大多是 20 年前开发的，主要有 Optison、Definity、Sonovue 和 Sonazoid。此外，个别新兴的靶向分子造影剂正处于临床研究阶段，如 BR55（以血管内皮生长因子受体 2 为靶点的靶向微泡造影剂）。迄今为止，已有 10 种超声造影剂被批准用于临床，如表 1 所示。

3.1　Optison

Optison 由 C_3F_8（全氧丙烷）和变性的人白蛋白壳组成；C_3F_8 是一种难溶性、化学惰性且生物无毒的气体。在临床试验中，健康受试者静脉注射单次剂量的 Optison 后，C_3F_8 可在 10 min 内通过肺部快速消除。FDA 批准其用于左心室浑浊以及改善左心室 - 心内膜边界成像[41]。Optison 可用于监测肝脏肿瘤热消融过程中的实时成像，以评估肿瘤的血管生成[4]。NTOULIA 等[42]证明以静脉输注方式将低剂量 Optison 用于儿童膀胱内输尿管反流显影，安全性和可行性良好。

3.2　Definity/Luminity

Definity/Luminity 是首个被批准用于人类的

表 1 用于临床的超声造影剂

Tab 1 Ultrasound Contrast Agents Used in Clinical Use

名称	外壳成分	内核气体	上市年份	生产厂家	是否被 FDA 批准	上市国家或地区
Echovist	半乳糖	—	1991	德国 Schering 公司	—	欧盟、日本、加拿大
Albunex	白蛋白	—	1995	美国 CA 公司	是	欧盟、美国、加拿大
Levovist	半乳糖、棕榈酸	—	1995	德国 Schering 公司	是	世界范围
Optison	白蛋白	C_3F_8	1997	美国 GE 公司	是	欧盟、美国
Definity	磷脂	C_3F_8	2001	美国 Lantheus 公司	是	世界范围
Lumason (SonoVue)	磷脂	SF_6	2001/2014	意大利 Bracco 公司	是	中国、欧盟、韩国、印度、美国、新加坡
Imagent	磷脂	C_6F_{14}	2002	美国 Alliance 公司	是	美国
Sonazoid	磷脂	C_4F_{10}	2006	美国 GE 公司	—	挪威、日本
雪瑞欣	白蛋白	C_3F_8	2009	湖南康润药业	—	中国
力达星	白蛋白	C_3F_8	2019	厦门力卓药业	—	中国

脂质包裹 MBs。由 C_3F_8 气体和 3 种磷脂混合物[DPPC、二棕榈酰基磷脂酸 (dipalmitoyl phosphate，DPPA) 和二棕榈酰磷脂酰乙醇胺 - 甲氧基聚乙二醇 5000[1,2-dipalmitoyl-sn-glycero-3-phosphoethanolamine-*N*-[methoxy(polyethylene glycol)$_{5000}$]，DPPE-MPEG$_{5000}$] 组成。临床试验 [43] 显示，该 MBs 与 Optison 具有相似的行为；静脉注射 10 min 后，大多数受试者的血液或呼气中均未检测到 C_3F_8。Definity 于 2001 年 7 月在美国获得 FDA 批准上市，用于左心室混浊和左心室内膜边界检测 [44]；于 2006 年又以 Luminity 为商品名在欧洲获批上市。除可使心内膜可视化之外，PORTER 等 [45] 还提出将其用于左心室心 尖病变、心肌梗死并发症和心内肿块的诊断。此外，Definity 在加拿大和澳大利亚还被批准用于肝脏和肾脏成像 [46]。

3.3 SonoVue/Lumason

SonoVue/Lumason 由六氟化硫 (SF_6) 和磷脂壳[DSPC、二棕榈酰磷脂酰甘油钠盐 1,2-dipalmitoyl-sn-glycero-3-phospho-(1'-rac-glycerol)(sodium salt)，DPPG-Na] 组成，含有少量棕榈酸作为稳定剂。SF_6 是一种无害的气体，几乎没有生物转化，静脉注射后能通过肺部迅速消除。SonoVue 于 2001 年在欧洲获批上市，2004 年在中国获批上市，2014 年以 Lumason 为商品名在美国获批上市 [47]。目前，FDA 批准将其用于成人和儿科超声心动成像、成人和儿科肝脏局灶性病变的诊断以及儿科膀胱内给药评估膀胱输尿管反流 [48]。另外，该造影剂还广泛应用于肾脏、甲状腺、乳腺等组织和器官的成像 [49]。

3.4 Sonazoid

Sonazoid 由全氟丁烷 (C_4F_{10}) 以及氢化卵磷脂酰丝氨酸钠 (H-EPSNa) 组成。该造影剂静脉注射后，能够通过肺部迅速排出。体外研究 [50] 表明，库普弗细胞 (Kupffer 细胞) 可吞噬高达 99% 的 Sonazoid，意味着 Sonazoid 除了在血管内成像外，还具有血管后阶段 (Kupffer 阶段)，可在肝脏保持更长时间，为肝脏显影提供了可能。Sonazoid 在挪威和日本被批准用于肝脏以及乳腺成像 [51]。

3.5 BR55

BR55 由磷脂壳以及全氟丁烷和氮气组成，平均直径 1.5 μm，是目前唯一进入临床试验的靶向分子造影剂，其靶点是激酶插入域受体 (kinase insert domain receptor，KDR)。KDR 是人血管内皮生长因子受体 2 型 (vascular endothelial growth factor receptor 2，VEGFR2) 的类似物，而 VEGFR2 在许多人恶性肿瘤中过度表达 [52]。已有研究 [53—54] 证实，BR55 在小鼠结肠癌以及大鼠乳腺癌模型中具有良好的靶向成像能力。目前 BR55 的临床研究数据较少，其安全性和有效性的评价还需要大量临床数据来证明。

3.6 其他造影剂

Echovist 是首个在欧洲获批上市的商用超声造影剂，由半乳糖悬浮液包裹空气组成；其平均直径约为 15 μm，与血液混合后稳定性较差，这使得 Echovist 无法通过肺屏障，其对比增强效果限制在静脉系统和右心腔 [55]。有研究 [56] 显示，在心血管系统之外，Echovist 还可被用作腔内造影剂，用于

子宫腔的超声显像和评估输卵管的通畅性。

Levovist 是 Echovist 的衍生物，由半乳糖微晶悬浮液以及微量的棕榈酸包裹空气组成，其微泡更小、更稳定。与 Echovist 不同，Levovis 能在静脉注射后通过肺毛细血管，并延长对比效果（持续 1 ～ 4 min），可在 B 型超声成像中对心脏和主要血管进行成像[14]。

Albunex 是首个 FDA 批准上市的人白蛋白造影剂，由充满空气的热聚集人白蛋白微球组成，用于超声心动图的临床应用，也可用于输卵管造影[57]。Albunex 微泡的平均直径约为 3.8 μm，能通过肺毛细血管，但仅能在非常有限的时间内提供稳定的增强效果，通常不到 1 min[16]。

Imagent 是 2002 年上市的一种由磷脂和表面活性剂混合包裹全氟己烷超声造影剂，被用于评估心脏和心肌灌注功能，以及检测由血管疾病和恶性肿瘤引起的实体器官病变和血流异常。兔肾脏和肝脏灌注的研究[14]结果显示，Imagent 具有良好的成像效果和生物相容性，临床试验中几乎没有不良反应。

雪瑞欣和力达星是国产的全氟丙烷人血白蛋白微球造影剂，由白蛋白包裹全氟丙烷制成。雪瑞欣用于心脏造影时具有较好的显影效果，其上市打破了国外企业对气体微球技术的垄断。另有研究[58—59]表明，将雪瑞欣用于实时三维子宫输卵管超声造影具有很大的临床价值。

4　总结和展望

过去 30 年间，微泡超声造影剂取得了巨大的进步，各种材料和尺寸的微泡造影剂为疾病的诊断和治疗带来了新希望。目前，已商业化的微泡造影剂被用于心脏、肝脏等部位疾病的早期诊断，大量临床数据证实其具有良好的安全性和有效性。

但微泡造影剂还面临一些挑战。首先，微泡超声造影剂不能穿过孔径小于 700 nm 的血管内皮细胞间隙，限制了其在血管外的应用。而业界目前对纳米造影剂的生物相容性和安全性还有较大争议，此类产品还需要进行更多的长期安全性评价研究。此外，有必要尝试开展基于大型模型动物（如猪和灵长类动物）的评价研究，加速纳米造影剂的临床转化；也需关注具有靶向功能的功能化微气泡的安全性、靶向性、显影效果以及稳定性。随着材料化学、实验动物学等学科的发展，将会有更多的超声造影剂被开发用于疾病诊断和精准治疗。

参考文献：

[1] SABUNCU S, YILDIRIM A. Gas-stabilizing nanoparticles for ultrasound imaging and therapy of cancer [J]. *Nano Converg*, 2021, **8**(1): 39.

[2] ALPHANDÉRY E. Ultrasound and nanomaterial: an efficient pair to fight cancer [J]. *J Nanobiotechnology*, 2022, **20**(1): 139.

[3] WIJAYA A, MARUF A, WU W, *et al*. Recent advances in micro- and nano-bubbles for atherosclerosis applications [J]. *Biomater Sci*, 2020, **8**(18): 4920-4939.

[4] FRINKING P, SEGERS T, LUAN Y, *et al*. Three decades of ultrasound contrast agents: a review of the past, present and future improvements [J]. *Ultrasound Med Biol*, 2020, **46**(4): 892-908.

[5] ZHOU L Q, LI P, CUI X W, *et al*. Ultrasound nanotheranostics in fighting cancer: advances and prospects [J]. *Cancer Lett*, 2020, **470**: 204-219.

[6] GRAMIAK R, SHAH P M. Echocardiography of the aortic root [J]. *Invest Radiol*, 1968, **3**(5): 356-366.

[7] FEINSTEIN S B, CHEIRIF J, TEN CATE F J, *et al*. Safety and efficacy of a new transpulmonary ultrasound contrast agent: initial multicenter clinical results [J]. *J Am Coll Cardiol*, 1990, **16**(2): 316-324.

[8] UPADHYAY A, DALVI S V. Microbubble formulations: synthesis, stability, modeling and biomedical applications [J]. *Ultrasound Med Biol*, 2019, **45**(2): 301-343.

[9] STRIDE E, SEGERS T, LAJOINIE G, *et al*. Microbubble agents: new directions [J]. *Ultrasound Med Biol*, 2020, **46**(6): 1326-1343.

[10] VERSLUIS M, STRIDE E, LAJOINIE G, *et al*. Ultrasound contrast agent modeling: a review [J]. *Ultrasound Med Biol*, 2020, **46**(9): 2117-2144.

[11] ZAHIRI M, TAGHAVI S, ABNOUS K, *et al*. Theranostic nanobubbles towards smart nanomedicines [J]. *J Control Release*, 2021, **339**: 164-194.

[12] PENG C, CHEN M Y, SPICER J B, *et al*. Acoustics at the nanoscale (nanoacoustics): a comprehensive literature review. Part Ⅱ: nanoacoustics for biomedical imaging and therapy [J].

Sens Actuators A Phys, 2021, **332**(Pt 2): 112925.

[13] KOOIMAN K, VOS H J, VERSLUIS M, *et al*. Acoustic behavior of microbubbles and implications for drug delivery [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2014, **72**: 28-48.

[14] ZHANG C, LI Y H, MA X Y, *et al*. Functional micro/nanobubbles for ultrasound medicine and visualizable guidance [J]. *Sci China Chem*, 2021, **64**(6): 899-914.

[15] RUDAKOVSKAYA P G, BARMIN R A, KUZMIN P S, *et al*. Microbubbles stabilized by protein shell: from pioneering ultrasound contrast agents to advanced theranostic systems [J]. *Pharmaceutics*, 2022, **14**(6): 1236.

[16] KLIBANOV A L. Ultrasound contrast: gas microbubbles in the vasculature [J]. *Invest Radiol*, 2021, **56**(1): 50-61.

[17] BORDEN M A, SONG K H. Reverse engineering the ultrasound contrast agent [J]. *Adv Colloid Interface Sci*, 2018, **262**: 39-49.

[18] YANG D X, NI Z Y, YANG Y Y, *et al*. The enhanced HIFU-induced thermal effect via magnetic ultrasound contrast agent microbubbles [J]. *Ultrason Sonochem*, 2018, **49**: 111-117.

[19] LIAO A H, LIU H L, SU C H, *et al*. Paramagnetic perfluorocarbon-filled albumin-(Gd-DTPA) microbubbles for the induction of focused-ultrasound-induced blood-brain barrier opening and concurrent MR and ultrasound imaging [J]. *Phys Med Biol*, 2012, **57**(9): 2787-2802.

[20] LIAO A H, CAI Y L, CHUANG H C, *et al*. Application of ultrasound-mediated adapalene-coated lysozyme-shelled microbubbles in UVA-induced skin photoaging [J]. *PLoS One*, 2020, **15**(5): e0232617.

[21] DU J W, ZHAO X, LI B B, *et al*. DNA-loaded microbubbles with crosslinked bovine serum albumin shells for ultrasound-promoted gene delivery and transfection [J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2018, **161**: 279-287.

[22] WANG S Y, HOSSACK J A, KLIBANOV A L. Targeting of microbubbles: contrast agents for ultrasound molecular imaging [J]. *J Drug Target*, 2018, **26**(5/6): 420-434.

[23] HUNT D, ROMERO J. Contrast-enhanced ultrasound [J]. *Magn Reson Imaging Clin N Am*, 2017, **25**(4): 725-736.

[24] TSIRKIN S, GOLDBART R, TRAITEL T, *et al*. Tailor-made single-core PLGA microbubbles as acoustic cavitation enhancers for therapeutic applications [J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2021, **13**(22): 25748-25758.

[25] NARAYAN P, MARCHANT D, WHEATLEY M A. Optimization of spray drying by factorial design for production of hollow microspheres for ultrasound imaging [J]. *J Biomed Mater Res*, 2001, **56**(3): 333-341.

[26] LIU H L, LI X, CHEN Z H, *et al*. Synergic fabrication of pembrolizumab loaded doxorubicin incorporating microbubbles delivery for ultrasound contrast agents mediated anti-proliferation and apoptosis [J]. *Drug Deliv*, 2021, **28**(1): 1466-1477.

[27] LIU M J, DASGUPTA A, KOCZERA P, *et al*. Drug loading in poly(butyl cyanoacrylate)-based polymeric microbubbles [J]. *Mol Pharm*, 2020, **17**(8): 2840-2848.

[28] WARZECHA K T, BARTNECK M, MÖCKEL D, *et al*. Targeting and modulation of liver myeloid immune cells by hard-shell microbubbles [J]. *Adv Biosyst*, 2018, **2**(5): 1800002.

[29] JANJIC J, LARSSON M K, BJÄLLMARK A. *In-vitro* sonothrombolysis using thick-shelled polymer microbubbles — a comparison with thin-shelled microbubbles [J]. *Cardiovasc Ultrasound*, 2020, **18**(1): 12.

[30] WANG Y, CONG H L, WANG S, *et al*. Development and application of ultrasound contrast agents in biomedicine [J]. *J Mater Chem B*, 2021, **9**(37): 7633-7661.

[31] HYVELIN J M, TARDY I, ARBOGAST C, *et al*. Use of ultrasound contrast agent microbubbles in preclinical research recommendations for small animal imaging [J]. *Invest Radiol*, 2013, **48**(8): 570-583.

[32] UNGER E C, PORTER T, CULP W, *et al*. Therapeutic applications of lipid-coated microbubbles [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2004, **56**(9): 1291-1314.

[33] APPIS A W, TRACY M J, FEINSTEIN S B. Update on the safety and efficacy of commercial ultrasound contrast agents in cardiac applications [J]. *Echo Res Pract*, 2015, **2**(2): R55-R62.

[34] LANGEVELD S A G, MEIJLINK B, KOOIMAN K. Phospholipid-coated targeted microbubbles for ultrasound molecular imaging and therapy [J]. *Curr Opin Chem Biol*, 2021, **63**: 171-179.

[35] LOGAN K A, NESBITT H, CALLAN B, *et al*. Synthesis of a gemcitabine-modified phospholipid and its subsequent incorporation into a single microbubble formulation loaded with paclitaxel for the treatment of pancreatic cancer using ultrasound-targeted microbubble destruction [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2021, **165**: 374-382.

[36] ZHU J X, WANG Y F, YANG P P, *et al*. GPC3-targeted and curcumin-loaded phospholipid microbubbles for sono-photodynamic therapy in liver cancer cells [J]. *Colloids*

Surf B Biointerfaces, 2021, **197**: 111358.

[37] SRIDHARAN A, EISENBREY J R, FORSBERG F, *et al*. Ultrasound contrast agents: microbubbles made simple for the pediatric radiologist [J]. *Pediatr Radiol*, 2021, **51**(12): 2117-2127.

[38] SINGHAL S, MOSER C C, WHEATLEY M A. Surfactant-stabilized microbubbles as ultrasound contrast agents: stability study of span 60 and tween 80 mixtures using a Langmuir trough [J]. *Langmuir*, 2002, **9**(9): 2426-2429.

[39] AL-JAWADI S, THAKUR S S. Ultrasound-responsive lipid microbubbles for drug delivery: a review of preparation techniques to optimise formulation size, stability and drug loading [J]. *Int J Pharm*, 2020, **585**: 119559.

[40] LIU D, ZHANG Z H, QIN Z G, *et al*. Sinapultide-loaded lipid microbubbles and the stabilization effect of sinapultide on the shells of lipid microbubbles [J]. *J Mater Chem B*, 2018, **6**(9): 1335-1341.

[41] Healthcare G. Optison: highlights of prescribing information [EB/OL]. [2023-03-01]. https://www.gehealthcare.com/products/contrast-media/optison.html.

[42] NTOULIA A, BACK S J, SHELLIKERI S, *et al*. Contrast-enhanced voiding urosonography (ceVUS) with the intravesical administration of the ultrasound contrast agent Optison for vesicoureteral reflux detection in children: a prospective clinical trial [J]. *Pediatr Radiol*, 2018, **48**(2): 216-226.

[43] FDA. Definity: highlights of prescribing information [EB/OL]. [2023-03-01]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/021064s011lbl.pdf.html.

[44] CHANG E H. An introduction to contrast-enhanced ultrasound for nephrologists [J]. *Nephron*, 2018, **138**(3): 176-185.

[45] PORTER T R, ABDELMONEIM S, BELCIK J T, *et al*. Guidelines for the cardiac sonographer in the performance of contrast echocardiography: a focused update from the American Society of Echocardiography [J]. *J Am Soc Echocardiogr*, 2014, **27**(8): 797-810.

[46] CLAUDON M, DIETRICH C F, CHOI B I, *et al*. Guidelines and good clinical practice recommendations for contrast enhanced ultrasound (CEUS) in the liver—update 2012: a WFUMB-EFSUMB initiative in cooperation with representatives of AFSUMB, AIUM, ASUM, FLAUS and ICUS [J]. *Ultraschall Med*, 2013, **34**(1): 11-29.

[47] FDA. Lumason: highlights of prescribing information [EB/OL]. [2023-03-01]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/203684s009lbl.pdf.html.

[48] DARGE K, BACK S J, BARTH R A, *et al*. Starting a pediatric contrast ultrasound service: made simple! [J]. *Pediatr Radiol*, 2021, **51**(12): 2139-2146.

[49] PFISTER K, KASPRZAK P M, APFELBECK H, *et al*. The significance of contrast-enhanced ultrasound in vascular surgery [J]. *Zentralbl Chir*, 2014, **139**(5): 518-524.

[50] Healthcare G. Sonazoid Highlights of prescribing information [EB/OL]. [2023-03-01]. https://www.gehealthcare.cn/products/contrast-media.html.

[51] LEE J Y, MINAMI Y, CHOI B I, *et al*. The AFSUMB consensus statements and recommendations for the clinical practice of contrast-enhanced ultrasound using sonazoid [J]. *J Med Ultrasound*, 2020, **28**(2): 59-82.

[52] POCHON S, TARDY I, BUSSAT P, *et al*. BR55: a lipopeptide-based VEGFR2-targeted ultrasound contrast agent for molecular imaging of angiogenesis [J]. *Invest Radiol*, 2010, **45**(2): 89-95.

[53] HELBERT A, VON WRONSKI M, COLEVRET D, *et al*. Ultrasound molecular imaging with BR55, a predictive tool of antiangiogenic treatment efficacy in a chemo-induced mammary tumor model [J]. *Invest Radiol*, 2020, **55**(10): 657-665.

[54] PAYEN T, DIZEUX A, BALDINI C, *et al*. VEGFR2-targeted contrast-enhanced ultrasound to distinguish between two anti-angiogenic treatments [J]. *Ultrasound Med Biol*, 2015, **41**(8): 2202-2211.

[55] SCHÜRMANN R, SCHLIEF R. Saccharide-based contrast agents. Characteristics and diagnostic potential [J]. *Radiol Med*, 1994, **87**(5 Suppl 1): 15-23.

[56] NIRMAL D, GRIFFITHS A N, JOSE G, *et al*. Warming Echovist contrast medium for hysterocontrastsonography and the effect on the incidence of pelvic pain. A randomized controlled study [J]. *Hum Reprod*, 2006, **21**(4): 1052-1054.

[57] HOLTE J, RASMUSSEN C, MORRIS H. First clinical experience with sonicated human serum albumin (Albunex) as an intrafallopian ultrasound contrast medium [J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 1995, **6**(1): 62-65.

[58] 樊秋兰, 陈　霰, 于春洋, 等. 雪瑞欣及声诺维经阴道动态三维子宫输卵管超声造影评价输卵管通畅性的对比研究 [J]. 中国超声医学杂志, 2022, **38**(1): 91-94.

[59] 张　玉, 魏学聪, 葛丽娜, 等. 全氟丙烷人血白蛋白微球注射液在实时三维子宫输卵管超声造影评价输卵管通畅性中的应用 [J]. 中国超声医学杂志, 2019, **35**(10): 932-935.