

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.
A61B 8/00 (2006.01)



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 200510103582.7

[43] 公开日 2006 年 4 月 12 日

[11] 公开号 CN 1757381A

[22] 申请日 2005.9.21

[21] 申请号 200510103582.7

[71] 申请人 北京市肿瘤防治研究所

地址 100036 北京市海淀区阜成路 52 号

[72] 发明人 陈敏华 杨 薇

[74] 专利代理机构 北京三友知识产权代理有限公司
代理人 黄 健

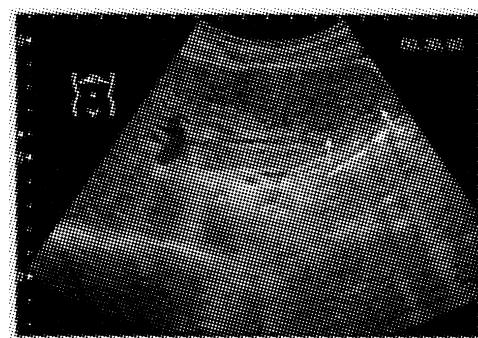
权利要求书 1 页 说明书 18 页 附图 9 页

[54] 发明名称

提高超声造影图像分辨力的方法和超声造影
成像仪

[57] 摘要

本发明提供一种提高超声造影图像分辨力的方法,该方法包括在超声造影低机械指数扫查成像结束后,将低机械指数调为高机械指数。本发明还提供一种超声造影成像方法,该方法在超声造影低机械指数扫查成像结束后,利用组织内残留的造影剂微泡,采用高机械指数即刻成像方法(AEUS)进行再次成像,从而获得清晰显示组织内部及周边结构的图像。本发明还提供一种肿瘤的超声造影诊断方法,该方法的诊断率比超声造影前常规机械指数扫查成像诊断方法(BEUS)提高 40.3%,比超声造影低机械指数扫查成像诊断方法(CEUS)提高了 7.0%。另外,本发明还提供一种超声造影成像仪,使用该仪器,可以方便、准确地获得清晰显示肿瘤内部结构及边界的图像。



1. 一种提高超声造影图像分辨力的方法，该方法包括在超声造影低机械指数成像结束后，将低机械指数调为高机械指数。

5 2. 如权利要求 1 所述的提高超声造影图像分辨力的方法，其中，所述的将低机械指数调为高机械指数是在超声造影低机械指数成像结束后 0 分钟~5 分钟内，优选 0 分钟~3 分钟内，更优选 0 分钟~1 分钟内进行的。

3. 如权利要求 1 或 2 所述的提高超声造影图像分辨力的方法，其中，
10 所述的成像是针对肿瘤，优选为实体瘤，更优选为肝肿瘤进行成像的。

4. 一种超声造影成像方法，该方法包括：注射造影剂；超声造影低机械指数成像；在超声造影低机械指数成像结束后，采用高机械指数即刻成像方法进行再次成像。

5. 如权利要求 4 所述的超声造影成像方法，该方法在注射造影剂前
15 先进行常规超声扫查成像，并在超声造影低机械指数成像结束后返回常规超声扫查状态，采用高机械指数即刻成像方法进行再次成像。

6. 如权利要求 4 或 5 所述的超声造影成像方法，其中，所述的再次成像是在超声造影低机械指数成像结束后 0 分钟~5 分钟内，优选 0 分钟~3 分钟内，更优选 0 分钟~1 分钟内进行的。

20 7. 如权利要求 4 或 5 所述的超声造影成像方法，其中，所述的成像是针对肿瘤，优选为实体瘤，更优选为肝肿瘤进行成像的。

8. 一种超声造影成像仪，该超声造影成像仪具有在超声造影低机械指数成像结束后启动计时的功能单元。

9. 如权利要求 8 所述的超声造影成像仪，其中所述启动计时的功能
25 单元为具有分秒计时功能的单元。

10. 如权利要求 8 或 9 所述的超声造影成像仪，其中所述的启动计时的功能单元通过硬件方法在常规超声造影成像仪上增加一个计时装置和/或对超声造影成像仪器的电路进行改动和/或通过软件方法对常规超声造影成像仪所使用的软件进行设置来实现。

提高超声造影图像分辨力的方法和超声造影成像仪

5 技术领域

本发明涉及一种提高超声造影图像分辨力的方法；同时，本发明还涉及一种超声造影成像方法和一种超声造影诊断方法；另外，本发明还涉及一种超声造影成像仪。

10 背景技术

超声造影成像是一种非常重要的技术手段，可以用来研究具有血管系统的组织，例如肝脏等实质性器官的肿瘤组织。超声造影是利用造影剂使后散射回声增强，明显提高超声敏感性和特异性的技术。依据微泡内包裹气体的种类来划分，造影剂可以分为两代。第一代造影剂微泡内
15 含空气，第二代造影剂微泡内含惰性气体。

第一代超声造影剂以德国生产的利声显 SHU 508 (Levovist SHU 508) 为代表，该造影剂采用半乳糖包裹空气微气泡。所述气泡大小不一、稳定性差。应用高机械指数 (1.0 ~ 1.7) 扫查使微泡破裂、解体，从而产生瞬间丰富的高强度二次谐波信号。由于此造影方法微气泡破坏较多、
20 显影时间短，而且为间歇成像，所以获得的这些图像具有明显的局限性，降低了这些图像的应用价值。

第二代微气泡造影剂以意大利声诺维 (Sonovue) 为代表，内含高密度的惰性气体六氟化铈，稳定性好，有薄而柔软的外膜。声压较小时微泡大小随入射声波呈现周期性振动变化，使回声信号增强，声压高于 30
25 KPa ~ 70 KPa 时，微泡呈非线性振动，产生多种谐波信号，采用低机械指数 (0.04 ~ 0.1) 扫查，微泡不易震碎，共振稳定并产生谐波信号，采用反相脉冲谐波法和非反相脉冲法删除组织的线性信号，提取微泡的非线性二次谐波信号，可获得 0 ~ 8 分钟的连续实时造影成像。此超声造影成像方法可获得显示微泡在动脉期、门脉期和实质期不同的增强和退出

表现及病灶血流灌注特征的图像。

尽管第二代微泡超声造影的出现使超声成像技术发生革命性的飞跃而得到广泛应用，但是目前利用第二代超声造影剂进行的超声造影成像方法获得的图像还存在局限性。例如对于肿瘤来说，所获得的图像空间
5 分辨力较低，对细微结构的分辨力不高，不能在显示造影特征的同时很好地显示组织的内部结构和边界。因此，非常需要提高超声造影图像分辨力的方法。

多年来，根据肿瘤的内部结构、形态及包膜等特征，超声检查可对肿瘤的良恶性进行判断，并作出一定程度的诊断，但由于恶性肿瘤早期
10 及某些良性肿瘤声像图不典型，故误诊率比较高。

近几年，随着新型微泡超声造影剂的开发应用，良恶性肿瘤的诊断率得以提高。注射造影剂后几秒到几分钟内肿瘤的灌注时相变化可较灵敏的反映良恶性肿瘤的特征。随着第二代微泡超声造影剂的出现，对肿瘤的诊断率得到进一步提高。但是，目前利用第二代超声造影剂对肿瘤
15 进行超声造影而获得的图像主要显示微泡在肿瘤组织微血管床的增强和退出特征，不能在显示微血管灌注特征的同时很好地显示肿瘤的内部结构和边界，当肿瘤内部血供有个体差异或畸形时，组织和肿瘤的定性诊断会产生困难。因此，非常需要空间分辨力较高的造影超声图像及其成像方法。

20

发明内容

针对上述超声造影图像空间分辨力低等问题，本发明提供了一种提高超声造影图像分辨力的方法。根据所述方法获得的图像可以反映目标组织的细微结构信号。

25

按照本发明的另一个方面，本发明提供一种超声造影成像方法。将该方法应用于肿瘤的超声造影，可获得清晰反映肿瘤内部结构及边界的图像。

按照本发明的另一个方面，本发明提供一种肿瘤超声造影诊断方法，该方法在获得反映微泡在肿瘤组织微血管床的增强和退出特征的图像同

时, 还获得清晰显示肿瘤内部结构及边界的图像, 根据这些图像进行综合分析判断, 可以提高肿瘤的诊断率。

按照本发明的另一个方面, 本发明提供一种超声造影成像仪。在肿瘤的超声造影中使用该超声造影成像仪, 可以方便、准确地获得显示肿瘤组织微血管床的增强和退出特征的图像, 同时还获得清晰显示肿瘤内部结构及边界、更客观反映肿瘤病理学特征的图像。综合分析这些图像, 可以提高对肿瘤的定性诊断率。

附图说明

10 图 1: 超声体检可疑肝占位患者的图像和诊断结果。图 1A, BEUS 图像; 图 1B, CEUS 图像; 图 1C, AEUS 图像。

图 2: 超声体检发现肝占位的患者的图像和诊断结果。图 2A, BEUS 图像; 图 2B, CEUS 图像; 图 2C 图像, AEUS; 图 2D, 手术标本照片。

图 3: 二十年乙肝近日发现 AFP 升高患者的图像和诊断结果
15 (AFP>400 ng/ml)。图 3A, BEUS 图像; 图 3B 和图 3C, CEUS 图像; 图 3D, AEUS 图像。

图 4: 两年前肝内结节病灶、CT 及穿刺活检未见恶性、复查发现肿瘤增大的患者的图像和诊断结果。图 4A, BEUS 图像; 图 4B, CEUS 图像; 图 4C, AEUS 图像。

20 图 5: 十年乙肝患者的图像和诊断结果。图 5A, BEUS 图像; 图 5B, CEUS 图像; 图 5C, AEUS 图像。

图 6: 胃癌切除后一年肝转移瘤患者的图像和诊断结果。图 6A, BEUS 图像; 图 6B, CEUS 图像; 图 6C, AEUS 图像。

图 7: 乳腺癌肝转移患者的图像和诊断结果。图 7A, BEUS 图像;
25 图 7B, CEUS 图像; 图 7C, AEUS 图像。

图 8: 超声普查发现肝占位患者的图像和诊断结果。图 8A, BEUS 图像; 图 8B, CEUS 图像; 图 8C, AEUS 图像。

图 9: 肝多发血管瘤患者的图像和诊断结果。图 9A, BEUS 图像; 图 9B, CEUS 图像; 图 9C, AEUS 图像。

图 10: 乙肝病史、超声及 CT 均不能排除恶性的患者的图像和诊断结果。图 10A, BEUS 图像; 图 10B 和图 10C, CEUS 图像; 图 10D, AEUS 图像。

图 11: 乙肝 5 年、超声发现肝肾间肿瘤患者的图像和诊断结果。图 11A, BEUS 图像; 图 11B, CEUS 图像; 图 11C, AEUS。

图 12: 乙肝 15 年且 CT 诊断为肝癌的患者的图像和诊断结果。图 12A, BEUS 图像; 图 12B 和 12C, CEUS 图像; 图 12D, AEUS 图像; 图 12E, 手术标本照片。

10 具体实施方式

本发明的原理大致如下: 常用的第二代微泡造影剂和低机械指数扫查成像可保证微泡在实质性器官如心、肝、脾、肺、肾, 尤其是肝脏的组织中滞留 6~8 分钟, 在这段时间内可以进行持续实时灰阶成像。在超声造影低机械指数扫查成像获得动脉期、门脉期、实质期的信息后即刻, 利用目标组织内残留的造影剂微泡, 采用高机械指数即刻成像方法进行再次成像, 由于应用的声场强度较高, 微泡受到冲击, 大量微泡在瞬间产生爆破, 形成多倍的二次谐波, 从而明显增强了微泡回声与组织回声强度的比例, 提高组织的细微结构差异。丰富的高强度二次谐波信号, 大大增加了周围组织与肿瘤组织之间的对比分辨力。

按照本发明的一个方面, 本发明提供了一种提高超声造影图像分辨力的方法, 该方法包括在超声造影低机械指数扫查成像结束后, 将低机械指数调为高机械指数。利用目标组织内残留的造影剂微泡破裂时产生的高强度信号, 提高了组织形态结构的分辨力, 大大改善了图像质量。

机械指数 (MI) 反映声场强度, 是在超声造影成像中的参数之一。当机械指数低于 0.15 时, 称为低机械指数, 在本发明中优选低于 0.08 的机械指数, 例如低于 0.07、低于 0.06 或低于 0.05 等, 更优选为 0.02~0.08, 例如 0.03、0.04、0.05、0.06 和 0.07。当机械指数高于 0.15 时, 称为高机械指数, 在本发明中, 优选 0.4~1.6, 例如 0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1.0、1.1、1.2、1.3、1.4 或 1.5。由于采用高机械指数, 声场强度较高, 微泡受

到冲击，大量微泡在瞬间产生爆破，形成多倍的二次谐波，从而明显增强了微泡回声与组织回声强度的比例，提高组织的细微结构差异。丰富的高强度二次谐波信号，大大增加了周围组织与肿瘤组织之间的对比分辨力。

- 5 为了实现本发明，可以使用目前常用的第二代微泡造影剂，例如包括但不限于：

①Levovist (SHU 508A; Schering, Berlin,德国)，研究报导可明显增强多普勒超声信号，并发现 Levovist 具有一种特殊的肝相 (liver-specific phase) 作用，即将其注入体内后可产生延迟的肝脏增强效果。

- 10 ②SonoVue (BR-1,BRACCO,Milan,Italy) 是一种六氟化硫(SF₆)微泡造影剂，平均直径 2.5 μm，不含防腐剂。在安全性研究方面，认为与生理盐水没有什么区别。

- ③Optison (FS069, Mallinckralt Medical,St Louis,MO) 是一种人血白蛋白八氟化丙烷 (octafluoropropane) 有壳微泡造影剂。微泡直径大约为
15 3.5 μm，已获美国 FDA 批准用于心肌超声造影术。目前，有正式文献报告应用这种造影剂做肝脏实质增强造影。

- ④其他如 Sonazoid (内含氟碳气体的微泡, NC100100 Nycomed, Oslo, Norway)、Definity(内含全氟化丙烷的脂质体微泡, DuPont, Boston, MA)、Imavist (全氟化己烷气体的微泡, AF0150, Alliance Pharmac. corp. & Schering AG)、Albunex(声波释解白蛋白包裹的微泡, Molecular Biosystems & Mallinckrodt)、A1700 (Acusphere University Park at M.I.T Cambridge, MA 02139)、Bisphere(Point Biomedical)、Imagent(Alliance)、Research Agents (ImaRx) 和 Sonovist (SHU 563A Schering, Berlin, Germany) 等。

- 25 此外，本发明所述的“超声造影低机械指数成像结束”是指应用低机械指数实时观察病灶 (一般 4~5 分钟)，从而获得了足够的血流灌注信息，此时可认为超声造影低机械指数成像结束。

为了更好地提高组织形态结构的分辨力，可以在造影剂微泡仍残留在目标组织内的这段时间内，将低机械指数调为高机械指数。优选

在超声造影低机械指数成像结束后0分钟~5分钟,例如在超声造影低机械指数成像结束后1分钟、2分钟、3分钟或4分钟内,将低机械指数调为高机械指数;更优选超声造影低机械指数成像结束后0分钟~3分钟,例如在超声造影低机械指数成像结束后30秒、1.5分钟或2.5分钟内,将低机械指数调为高机械指数;进一步优选在超声造影低机械指数成像结束后0分钟~1分钟,例如在超声造影低机械指数成像结束后5秒、10秒、15秒、20秒、25秒、30秒、35秒、40秒、50秒或60秒内,将低机械指数调为高机械指数。对于高机械指数的具体数字,并没有特别的限制,只要在本领域常用的高机械指数范围内即可,在本发明中优选为0.4~1.6。

在根据本发明的提高超声造影图像分辨力的方法中,所述的成像是优选针对肿瘤,更优选为实体瘤,包括肝肿瘤、脾肿瘤、胰腺肿瘤、肾肿瘤和卵巢肿瘤等。其中最优选为肝肿瘤进行成像的。其中涉及肝的病变包括原发肝癌、肝转移癌、肝血管瘤、肝其它良恶性占位。

按照本发明的另一个方面,提供了一种超声造影成像方法,该方法主要包括:注射造影剂;超声造影低机械指数成像;在超声造影低机械指数成像结束后,利用目标组织内还残留的造影剂微泡,采用高机械指数即刻成像方法进行再次成像。所述超声造影成像方法优选在注射造影剂前先进行常规超声扫查成像,并在超声造影低机械指数成像结束后返回常规超声扫查状态,采用高机械指数即刻成像方法进行再次成像。

在低机械指数成像中,声场能量较低,微泡不易被破坏,可持续发出谐波信号;在高机械指数成像中,声场能量较高,利用高于微泡被击破时能量的超声波进行造影并进行成像。所述的注射造影剂及超声造影低机械指数成像均为现有技术中的常规方法。为了更好地提高组织形态结构的分辨力,应在目标组织内仍有造影剂微泡残留的这段时间内,将低机械指数调为高机械指数。

因此,本发明的一个优选实施方案是在超声造影低机械指数成像结束后0分钟~5分钟,例如在超声造影低机械指数成像结束后1分钟、2分钟、3分钟或4分钟内,利用目标组织内残留的造影剂微泡,采用高机

械指数即刻成像方法进行再次成像。

本发明的另一个优选实施方案是在超声造影低机械指数成像结束后0分钟~3分钟,例如在超声造影低机械指数成像结束后30秒、1.5分钟或2.5分钟内,利用目标组织内残留的造影剂微泡,采用高机械指数即刻
5 成像方法进行再次成像。

本发明的另一个优选实施方案是在超声造影低机械指数成像结束后0分钟~1分钟,例如在超声造影低机械指数成像结束后5秒、10秒、15秒、20秒、25秒、30秒、35秒、40秒、50秒或60秒内,利用目标组织内残留的造影剂微泡,采用高机械指数即刻成像方法进行再次成像。

10 在根据本发明的超声造影成像方法中,所述的成像是优选针对肿瘤,更优选为实体瘤,包括肝肿瘤、脾肿瘤、胰腺肿瘤、肾肿瘤和卵巢肿瘤等。其中最优选为肝肿瘤进行成像的。其中涉及肝的病变包括原发肝癌、肝转移癌、肝血管瘤、肝其它良恶性占位。

按照本发明的另一个方面,还提供一种超声造影诊断方法,该方法
15 包括:注射造影剂;超声造影低机械指数成像;在超声造影低机械指数成像结束后采用高机械指数即刻成像方法进行再次成像;根据所获得的图像进行诊断。所述超声诊断方法优选在注射造影剂前先进行常规超声扫查成像,并在超声造影低机械指数成像结束后返回常规超声扫查状态,采用高机械指数即刻成像方法进行再次成像。由于应用的声场强度较高,
20 微泡受到冲击,大量微泡在瞬间产生爆破,形成多倍的二次谐波,从而明显增强了微泡回声与组织回声强度的比例,提高组织的细微结构差异。丰富的高强度二次谐频信号,大大增加了周围组织与肿瘤组织之间的对比分辨力。所以所获得的图像不仅包括显示病变微血管床造影增强和退出特征的图像,还包括清晰显示病变位置内部结构及边界特点的图像,
25 根据这些图像进行综合分析判断,可以提高病变的诊断率。

因此,本发明的一个优选实施方案是在超声造影低机械指数成像结束后0分钟~5分钟,例如在超声造影低机械指数成像结束后1分钟、2分钟、3分钟或4分钟时间内,利用目标组织内残留的造影剂微泡,采用高机械指数即刻成像方法进行再次成像。

本发明的另一个优选实施方案是在超声造影低机械指数成像结束后0分钟~3分钟,例如在超声造影低机械指数成像结束后30秒、1.5分钟或2.5分钟时间内,利用目标组织内残留的造影剂微泡,采用高机械指数即刻成像方法进行再次成像。

5 本发明的另一个优选实施方案是在超声造影低机械指数成像结束后0分钟~1分钟,例如在超声造影低机械指数成像结束后5秒、10秒、15秒、20秒、25秒、30秒、35秒、40秒、50秒或60秒时间内,利用目标组织内残留的造影剂微泡,采用高机械指数即刻成像方法进行再次成像。

10 本发明所述的病变优选为肿瘤,更优选为实体瘤,包括肝肿瘤、脾肿瘤、胰腺肿瘤、肾肿瘤和卵巢肿瘤等。其中最优选肝肿瘤。其中涉及肝的病变包括原发肝癌、肝转移癌、肝血管瘤、肝其它良恶性占位。

本发明还提供一种超声造影成像仪,该超声造影成像仪通过在常规超声造影成像仪器上增加具有计时功能的单元,使得该超声造影成像仪
15 可以在低机械指数造影结束后通过自动启动计时或通过设置按钮手动启动计时,从而保证在超声造影低机械指数扫查成像结束后的确切时间采用高机械指数成像方法进行再次成像,并确保此时探头接收包括谐波信号和基波信号在内的信号,从而获得分辨力提高的成像效果。常规超声造影成像仪是指现有技术中可以用于造影成像的设备,其能够完整地提
20 供各种参数,如造影时间,机械指数和超声波声强等,使科研和临床应用数据完备,并能够实时、完整地记录和存储超声造影的动态过程。常规超声造影成像仪一般包括高性能的常规超声成像仪、造影软件及造影附加装置。所述超声造影成像仪可以采用不同超声造影成像技术,例如脉冲反相谐波、微血管造影、造影剂检测技术和触发成像等。

25 在本发明的超声造影成像仪中,所述的启动计时功能的单元优选为具有分秒计时功能的单元。

上述的计时功能可以通过硬件方法在超声造影成像仪上增加一个计时装置和/或对超声造影成像仪器的电路进行改动和/或通过软件方法对超声造影成像仪器所使用的软件进行设置来实现。

使用本发明的超声造影成像仪，可以方便、准确地在超声造影低机械指数扫查成像结束后的确切时间采用高机械指数成像方法进行再次成像，从而获得显示肿瘤内部结构及边界信息并客观反映肿瘤病理学特征的图像，综合这些图像可以提高对肿瘤的定性诊断率。

5 以下是对本发明中出现的术语所进行的描述和解释：

BEUS (Before Contrast Enhanced Ultrasound)，是指超声造影前常规的高机械指数扫查成像（即常规超声扫查成像）方法。

CEUS (Contrast Enhanced Ultrasound)，是指超声造影低机械指数扫查成像方法。

10 AEUS (After Contrast Enhanced Ultrasound)，是指超声造影结束后即刻高机械指数成像方法。

CEUS+AEUS，是指结合 CEUS 和 AEUS 成像方法获得的信息进行综合判断。

AFP (α -fetoprotein)，是指甲胎蛋白或其含量。

15 术语“诊断率”，是指诊断正确的病例数占全部诊断病例数的百分比。

术语“占位”，是指局灶性病变。

术语“晕征”，是指声像图所示肿瘤周围的低回声环，为恶性肿瘤的征象。

术语“结中结征”，是指在较大的肿瘤图像中出现具有一定边界的小
20 结节图像，构成大结节中的小结节征象。

术语“镶嵌征”，是指肿瘤内可见分隔结构。

术语“廓清”，是指造影剂从肿瘤病灶内退出。

以下实施例中所使用的造影剂均为意大利 Bracco 公司生产的第二代
25 超声造影剂 SonoVue；超声造影成像仪器包括意大利百胜公司生产的 Technos MPX（型号 DU8）和日本东芝公司生产的 Aplio 等，探头频率 2.5 MHz ~ 5.0 MHz；其中，实施例 2 使用本发明的增加了计时功能的超声造影成像仪。对于造影剂，具体实施例中不再重述，而对于仪器和探头频率，则需详见具体实施例。另外，具体实施例涉及的所有患者均签

署知情同意书，并经伦理委员会同意。

实施例 1：超声体检可疑占位患者的成像和诊断结果

使用仪器为东芝公司 Aplio 超声诊断仪。方法 1 (BEUS)：本方法为
5 超声造影前常规高机械指数扫查成像，即在施用造影剂前，以主频率为
4.0 MHz 探头扫查肝内占位，在所述超声仪器上选择腹部扫查的默认条件
(详见所述超声仪器的说明书)，机械指数为 1.4 的参数进行成像。方法
2 (CEUS)：本方法为超声造影低机械指数扫查成像方法，即在所述超声
10 仪器上选择超声造影扫查的默认条件(详见所述超声仪器的说明书)，人
体静脉内注入造影剂后，以主频率为 4.0 MHz 探头，机械指数为 0.06 的
参数进行造影成像。方法 3 (AEUS)：本方法为超声造影后高机械指数即
刻成像方法，即以上述方法 2 进行低机械指数扫查成像结束后，退出造
影条件同时返回方法 1 的常规超声扫查条件 2 分钟时，以机械指数为 1.4
的参数进行再次成像。

15 方法 1 (BEUS) 的结果与分析：图像空间分辨力高，但对比分辨力
低，右叶 1.4cm 等回声占位 (↑)，边界似有强回声包膜，诊断不明 (参
见图 1A)。

方法 2 (CEUS) 的结果与分析：图像对比分辨力高，但空间分辨力
相对低，动脉期右叶占位呈团状强化，其后退出，符合肝癌血流灌注特
20 点 (参见图 1B)。

方法 3 (AEUS) 的结果与分析：图像空间分辨力高，对比分辨力也
较高，与 BEUS 相比较，肿物范围更清晰，可显示晕征 (↑)，符合肝癌
声像图特征 (参见图 1C)。

25 实施例 2：超声体检发现肝占位的患者的成像和诊断结果

使用仪器为东芝公司 Aplio 超声诊断仪。具体操作同实施例 1 的方
法，只是做了如下调整：方法 1 (BEUS)：探头频率为 4.0 MHz，机械指
数为 1.4。方法 2 (CEUS)：探头频率为 4.0 MHz，机械指数为 0.08。方
法 3 (AEUS)：在超声造影低机械指数扫查成像结束后 30 秒时，探头频

率为 4.0 MHz，机械指数为 1.4 进行再次成像。方法 4：对此病灶进行手术，并照相手术标本。

方法 1（BEUS）的结果与分析：图像空间分辨力高，但对比分辨力低，左叶棒状肿瘤，回声不均，前壁的显示受近场噪声干扰，边界欠清晰（参见图 2A）。

方法 2（CEUS）的结果与分析：图像对比分辨力高，但空间分辨力相对低，动脉期左叶占位周边强化，内部回声未显示，诊断仍不明确（参见图 2B）。

方法 3（AEUS）的结果与分析：图像空间分辨力高，对比分辨力也较高，左叶肿瘤边界清晰，下缘似可见周边晕征（↑）显示有包膜，内部呈均匀等回声的实性结构（参见图 2C）。

方法 4）的结果与分析：手术证实为肝腺癌，周边有纤维包膜（↑）。病理证实 AEUS 更能客观反映肿瘤的病理特征（参见图 2D）。

15 实施例 3：二十年乙肝近日发现 AFP 升高患者的成像和诊断结果（AFP>400 ng/ml）

使用仪器为百胜公司 Technos MPX 超声诊断仪。具体操作同实施例 1 的方法，只是做了如下调整：方法 1（BEUS）：探头频率为 3.5 MHz，机械指数为 0.4。方法 2（CEUS）：探头频率为 2.5 MHz，机械指数为 0.053。
20 方法 3（AEUS）：在超声造影低机械指数扫查成像结束后 1 分钟时，采用探头频率为 3.5 MHz，机械指数为 0.4 进行再次成像。

方法 1（BEUS）的结果与分析：图像空间分辨力高，但对比分辨力低，肝右叶回声不均，未见明显肿瘤（参见图 3A）。

方法 2（CEUS）的结果与分析：图像对比分辨力高，但空间分辨力相对低，动脉期见被膜下团状强化灶（↑）（参见图 3B）；38 秒此病灶内造影剂退出呈低回声（↑），为典型肝癌造影表现（参见图 3C）。

方法 3（AEUS）的结果与分析：图像空间分辨力高，对比分辨力也较高，右叶被膜下清晰显示肿瘤，回声不均匀，周围可见晕征（↑），符合肝癌声像图（参见图 3D）。

实施例 4: 两年前肝内结节病灶、CT 及穿刺活检未见恶性、复查发现肿瘤增大的患者的成像和诊断结果

使用仪器为百胜公司 Technos MPX 超声诊断仪。具体操作同实施例 1 的方法, 只是做了如下调整: 方法 1 (BEUS): 探头频率为 3.5 MHz, 机械指数为 1.0。方法 2 (CEUS): 探头频率为 2.5 MHz, 机械指数为 0.053。方法 3 (AEUS): 在超声造影低机械指数扫查成像结束后 1 分钟时, 采用探头频率为 3.5 MHz, 机械指数为 1.0 进行再次成像。

方法 1 (BEUS) 的结果与分析: 图像空间分辨力高, 但对比分辨力低, 右叶占位边界尚清晰, 内部回声欠均, 似有结中结征象, 倾向肝癌 (参见图 4A)。

方法 2 (CEUS) 的结果与分析: 图像对比分辨力高, 但空间分辨力相对低, 注入造影剂 13 秒动脉期右叶肿瘤整体强化, 造影符合肝癌征象 (参见图 4B)。

方法 3 (AEUS) 的结果与分析: 图像空间分辨力高, 对比分辨力也较高, 肿瘤边界清晰、有晕征, 内部清晰显示肝癌特有的结中结征及镶嵌征, 后方回声稍增强, 具典型肝癌特征 (参见图 4C)。

实施例 5: 十年乙肝患者体检发现肝占位的成像和诊断结果

使用仪器为百胜公司 Technos MPX 超声扫查仪。具体操作同实施例 1 的方法, 只是做了如下调整: 方法 1 (BEUS): 探头频率为 3.5 MHz, 机械指数为 0.4。方法 2 (CEUS): 探头频率为 2.5 MHz, 机械指数为 0.059。方法 3 (AEUS): 在超声造影低机械指数扫查成像结束后 40 秒时, 采用探头频率为 3.5 MHz, 机械指数为 0.4 进行再次成像。

方法 1 (BEUS) 的结果与分析: 图像空间分辨力高, 但对比分辨力低, 右叶小肿瘤, 边界清晰、有晕征, 内部回声欠均匀, 侧方有声影, 后方回声增强, 符合肝癌特征 (参见图 5A)。

方法 2 (CEUS) 的结果与分析: 图像对比分辨力高, 但空间分辨力相对低, 动脉期右叶病灶团状强化 (↑) (参见图 5B)。

方法3 (AEUS) 的结果与分析: 图像空间分辨力高, 对比分辨力也较高, 肿瘤内显示 3mm 无回声微小液化坏死灶 (↑) (参见图 5C)。最后经过穿刺证实。

5 实施例 6: 胃癌切除后一年肝转移瘤患者的成像和诊断结果

使用仪器为百胜公司 Technos MPX 超声诊断仪。具体操作同实施例 1 的方法, 只是做了如下调整: 方法 1 (BEUS): 探头频率为 3.5 MHz, 机械指数为 0.4。方法 2 (CEUS): 探头频率为 2.5 MHz, 机械指数为 0.055。方法 3 (AEUS): 在超声造影低机械指数扫查成像结束后 10 秒时, 采用
10 探头频率为 3.5 MHz, 机械指数为 0.4 进行再次成像。

方法 1 (BEUS) 的结果与分析: 图像空间分辨力高, 但对比分辨力低, 肝 S8 区 (右后叶上段) 可见数个肝转移癌灶, 较大的一个肿瘤边界不规整, 周围可见微小灶 (↑) (参见图 6A)。

方法 2 (CEUS) 的结果与分析: 图像对比分辨力高, 但空间分辨力
15 相对低, 注入造影剂 21 秒呈团状强化, 23 秒周边增强显著, 但肿瘤周围小结节未见增强 (参见图 6B)。

方法 3 (AEUS) 的结果与分析: 图像空间分辨力高, 对比分辨力也较高, 肿瘤周边及内部回声得以明显改善, 造影增强的边缘呈弱回声细晕征结构, 周围小灶显示清晰 (↑) (参见图 6C)。

20

实施例 7: 乳腺癌肝转移患者的成像和诊断结果

使用仪器为 Technos MPX。具体操作同实施例 1 的方法, 只是做了如下调整: 方法 1 (BEUS): 探头频率为 3.5 MHz, 机械指数为 0.4。方法 2 (CEUS): 探头频率为 2.5 MHz, 机械指数为 0.059。方法 3 (AEUS):
25 在超声造影低机械指数扫查成像结束后 1 分钟时, 采用探头频率为 3.5 MHz, 机械指数为 0.4 进行再次成像。

方法 1 (BEUS) 的结果与分析: 图像空间分辨力高, 但对比分辨力低, 显示胆囊旁多发肿瘤结节 (↑), 边界范围欠清晰 (参见图 7A)。

方法 2 (CEUS) 的结果与分析: 图像对比分辨力高, 但空间分辨力

相对低，清晰显示肿瘤范围，周边环状强化（参见图 7B）。

方法 3（AEUS）的结果与分析：图像空间分辨力高，对比分辨力也较高，肿瘤边界范围清晰，呈多结节融合状，S8 区（右后叶上段）另可见 1cm 新灶（↑）（参见图 7C）。

5

实施例 8：超声普查发现肝占位患者的成像和诊断结果

使用仪器为百胜公司 Technos MPX 超声诊断仪。具体操作同实施例 1 的方法，只是做了如下调整：方法 1（BEUS）：探头频率为 3.5 MHz，机械指数为 0.4。方法 2（CEUS）：探头频率为 2.5 MHz，机械指数为 0.053。

10 方法 3（AEUS）：在超声造影低机械指数扫查成像结束后 30 秒时，采用探头频率为 3.5 MHz，机械指数为 0.4 进行再次成像。

方法 1（BEUS）的结果与分析：图像空间分辨力高，但对比分辨力低，脂肪肝背景下低回声灶，后方回声稍增强，诊断不明（参见图 8A）。

方法 2（CEUS）的结果与分析：图像对比分辨力高，但空间分辨力
15 相对低，动脉期病灶周边开始强化，并向心性填充，呈典型血管瘤表现（参见图 8B）。

方法 3（AEUS）的结果与分析：图像空间分辨力高，对比分辨力也较高，病灶呈不规则状，边界较 BEUS 清晰，可见强回声包膜（↑）（参见图 8C）。

20

实施例 9：肝多发血管瘤患者的成像和诊断结果

使用仪器为东芝公司 Aplio 超声诊断仪。具体操作同实施例 1 的方法，只是做了如下调整：方法 1（BEUS）：探头频率为 4.0 MHz，机械指数为 1.4~1.6。方法 2（CEUS）：探头频率为 4.0 MHz，机械指数为 0.08；

25 方法 3（AEUS）：在超声造影低机械指数扫查成像结束后 1 分钟时，采用探头频率为 4.0 MHz，机械指数为 1.4~1.6 进行再次成像。

方法 1（BEUS）的结果与分析：图像空间分辨力高，但对比分辨力低，肝被膜下强回声结节（↑）及胆囊旁低回声结节（△）（参见图 9A）。

方法 2（CEUS）的结果与分析：图像对比分辨力高，但空间分辨力

相对低,动脉期被膜下结节未强化(↑),胆囊旁结节团状强化(Δ)(参见图 9B)。

方法 3 (AEUS) 的结果与分析: 图像空间分辨力高,对比分辨力也较高,被膜下结节回声略低,周边呈强回声(↑),胆囊旁结节回声较 BEUS 5 增强(Δ)(参见图 9C)。

实施例 10: 乙肝病史、超声及 CT 均不能排除肝恶性肿瘤患者的成像和诊断结果

使用仪器为百胜公司 Technos MPX 超声诊断仪。具体操作同实施例 10 1 的方法,只是做了如下调整: 方法 1 (BEUS): 探头频率为 3.5 MHz,机械指数为 0.9。方法 2 (CEUS): 探头频率为 2.5 MHz,机械指数为 0.057。方法 3: 在超声造影低机械指数扫查成像结束后 1 分钟内,采用探头频率为 3.5 MHz,机械指数为 0.9 进行再次成像。

方法 1 (BEUS) 的结果与分析: 图像空间分辨力高,但对比分辨力 15 低,S7 强回声不均质病灶,彩超见血供丰富,诊断不明(参见图 10A)。

方法 2 (CEUS) 的结果与分析: 图像对比分辨力高,但空间分辨力相对低,动脉期病灶均匀强化(参见图 10B); 实质期病灶内部分区域退出呈低回声,仍不能排除恶性(参见图 10C)。

方法 3 (AEUS) 的结果与分析: 图像空间分辨力高,对比分辨力也 20 较高,病灶呈等回声,内可见细强回声结构考虑瘢痕组织,未见明显恶性征象(参见图 10D)。

穿刺活检证实为 FNH (局灶性结节增生, focal nodular hyperplasia),进一步证实了本发明的 AEUS 方法诊断的正确性。其中, FNH 是指肝局限性结节性肥大或灶性结节性增生,易发生在肝被膜下的一种似肿瘤样 25 良性病变。

实施例 11: 乙肝 5 年、超声发现肝肾间肿瘤 CT 误诊右肾上腺肿瘤患者的成像和诊断结果

使用仪器为百胜公司 Technos MPX 超声诊断仪。具体操作同实施例

1 的方法,只是做了如下调整:方法1(BEUS):探头频率为4.5 MHz,机械指数为0.8。方法2(CEUS):探头频率为2.5 MHz,机械指数为0.059。方法3(AEUS):在超声造影低机械指数扫查成像结束后1分钟内,采用探头频率为4.5MHz,机械指数为0.8进行再次成像。

5 方法1(BEUS)的结果与分析:图像空间分辨力高,但对比分辨力低,肾上方与肝右下叶之间等回声不均匀肿瘤,似有包膜(↑),与肝脏有分界,性质待定(参见图11A)。

方法2(CEUS)的结果与分析:图像对比分辨力高,但空间分辨力相对低,(左)占位动脉期呈轻度强化。(右)2分钟后实质期见轻度廓清,
10 考虑为恶性,但仍难以确定来源(参见图11B)。

方法3(AEUS)的结果与分析:图像空间分辨力高,对比分辨力也较高,清晰显示肿瘤内部结构为典型的结中结征,周边似可见晕征,考虑为肝癌(参见图11C)。

经穿刺活检证实为肝癌,进一步证实了本发明的AEUS检测方法的
15 正确性。

实施例12:乙肝15年且CT诊断为肝癌的患者的成像和诊断结果
使用仪器为东芝公司 Aplio 超声诊断仪。具体操作同实施例1的方法,只是做了如下调整:方法1(BEUS):探头频率为4.0 MHz,机械指数为1.4~1.6。方法2(CEUS):探头频率为4.0 MHz,机械指数为0.08。
20 方法3(AEUS):在超声造影低机械指数扫查成像结束后50秒时,采用探头频率为4.0 MHz,机械指数为1.4~1.6进行再次成像。方法4:对此病灶进行手术,并照相手术标本。

方法1(BEUS)的结果与分析:图像空间分辨力高,但对比分辨力
25 低,右后叶单发较大肿瘤,边界欠清晰(参见图12A)。

方法2(CEUS)的结果与分析:图像对比分辨力高,但空间分辨力相对低,动脉期右后叶肿瘤范围明显增大,呈不均匀强化(参见图12B);右后叶肿瘤实质期廓清(参见图12C)。

方法3(AEUS)的结果与分析:图像空间分辨力高,对比分辨力也

较高,肿瘤呈多结节融合状,其周围显示多个小卫星灶(↑)(参见图 12D)。

方法 4: 手术病理证实主瘤灶周围多数小卫星灶与 AEUS 所见相符 (参见图 12E)。

5 实施例 13: 比较不同成像方法在肝占位病灶诊断中的应用

通过对 105 例 129 个肝占位病灶进行检测,并经过 BEUS、CEUS 和 AEUS 三种方法的前瞻性研究。其中,可能为原发性肝癌的诊断方法可参照实施例 1-5, 11 或 12 所使用的方法;可能为肝转移癌的诊断方法可参照实施例 6 或 7 所使用的方法;可能为肝血管瘤的诊断方法可参照实施例 8 或 9 所使用的方法;可能为肝其它占位的诊断方法可参照实施例 10 所使用的方法。结果显示本发明方法的诊断率(CEUS+AEUS)比单独超声造影低机械指数扫查(CEUS)增加 7%;比单纯超声造影前常规高机械指数扫查(BEUS)的诊断率提高了 40.3% (表 1)。

15 表 1 105 例 129 个肝占位病灶即刻成像诊断结果 (%)

疾病	灶数	BEUS 诊断率 (确诊灶数)	CEUS 诊断率 (确诊灶数)	CEUS+AEUS 诊断率 (确诊灶数)
原发性肝癌	62	51.6 (32 灶)	88.7 (55 灶)	93.5 (58 灶)
肝转移癌	29	62.1 (18 灶)	86.0 (25 灶)	93.1 (26 灶)
肝血管瘤	32	53.1 (17 灶)	90.6 (29 灶)	96.9 (31 灶)
肝其它良性占位	6	16.7 (1 灶)	33.3 (2 灶)	83.3 (5 灶)
共计	129	52.7 (68 灶)	86.0 (111 灶)	93.0 (120 灶)

本发明并不限于上述具体的实施例,实施例仅用于说明本发明的某些方面。功能上等同的方法或仪器已包括在本发明的范围内。事实上,根据本文的描述和附图,基于本发明的各种改变对本领域的技术人员而言是显而易见的,这样的改变也包括在本发明权利要求的范围内。

工业实用性

本发明的提高超声图像分辨力的方法大大改善了常规超声图像质量，可获得清晰显示肿瘤内部结构及边界的图像。本发明的超声造影后即刻高机械指数成像方法和超声诊断方法所获得的信息增加了医生对超声造影的诊断信心，并提高超声造影的诊断率。经对 129 个良恶性肿瘤超声造影应用，证实通过本发明方法，与超声造影低机械指数扫查成像诊断方法比较，诊断效果明显改善，与超声造影前常规高机械指数扫查成像诊断方法比较，诊断率显著提高。本发明的超声造影成像仪操作简单，在获得肿瘤微血管床的增强和退出特征后，可以方便、准确地在超声造影低机械指数扫查成像结束后的确切时间采用高机械指数成像方法进行再次成像，从而获得清晰显示肿瘤内部结构及边界的图像。综上所述，说明本发明具有重要实用性。



图 1A



图 1B



图 1C

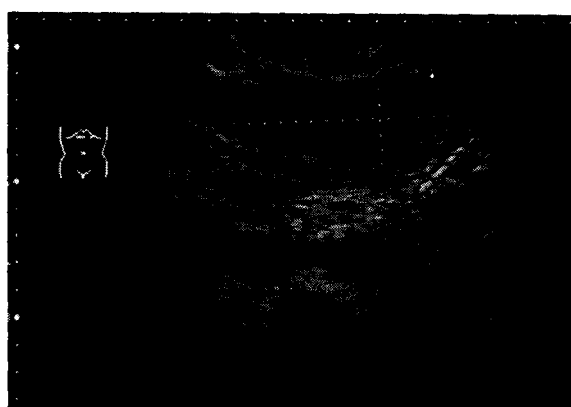


图 2A

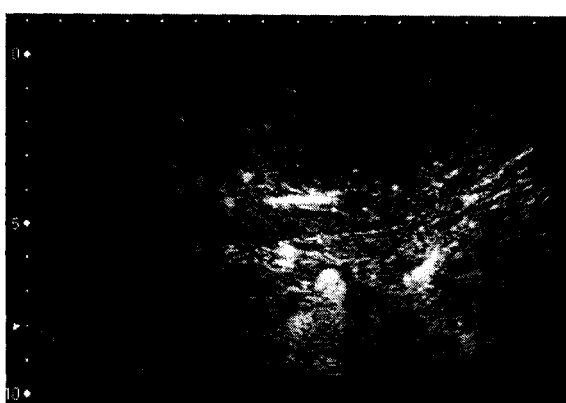


图 2B

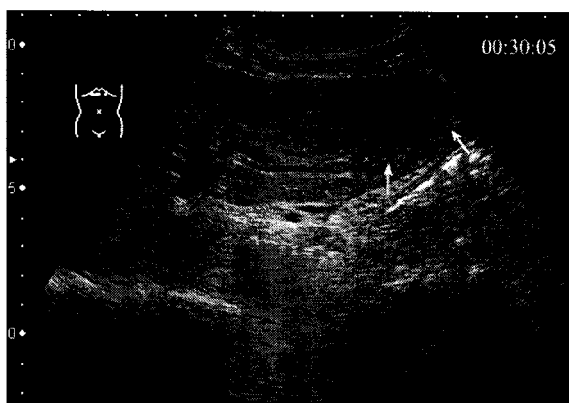


图 2C



图 2D

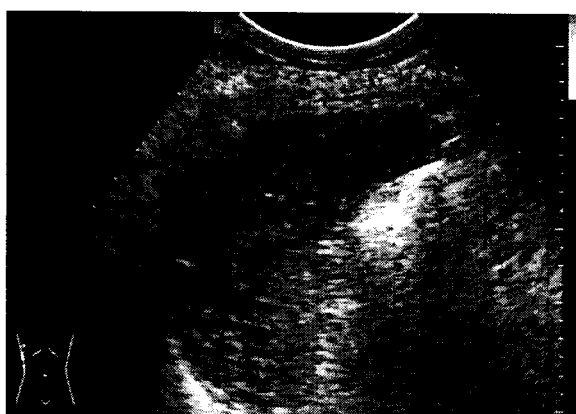


图 3A

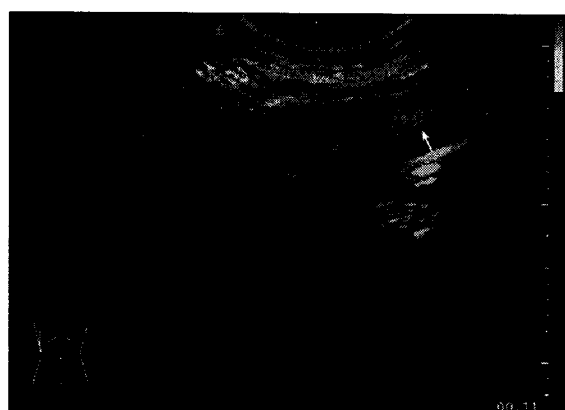


图 3B

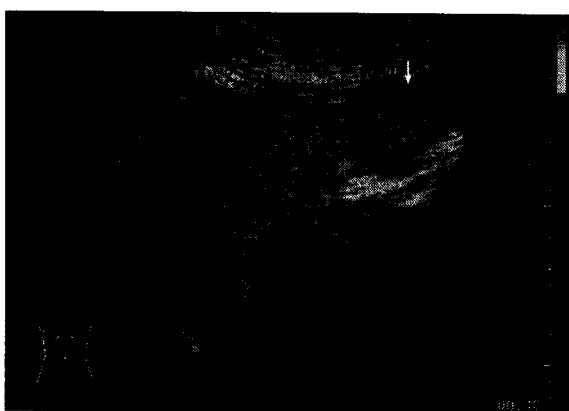


图 3C

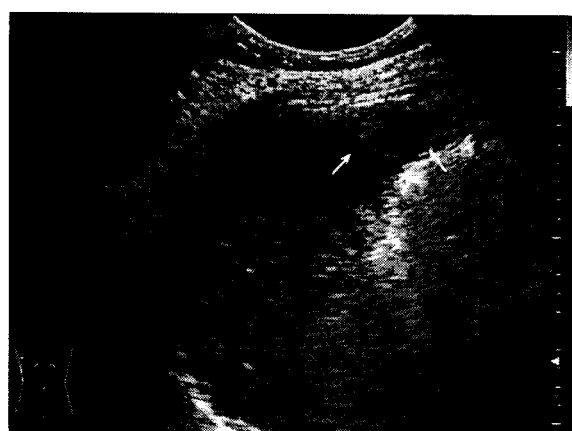


图 3D

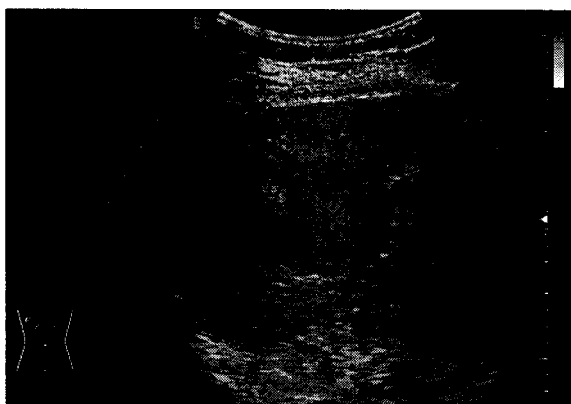


图 4A

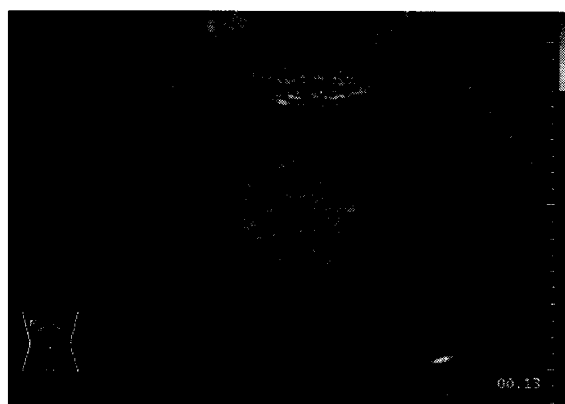


图 4B

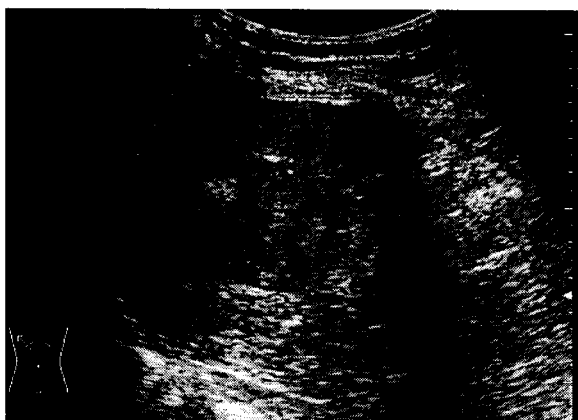


图 4C

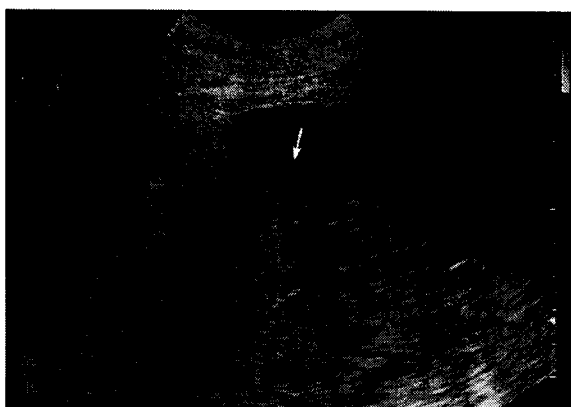


图 5A



图 5B

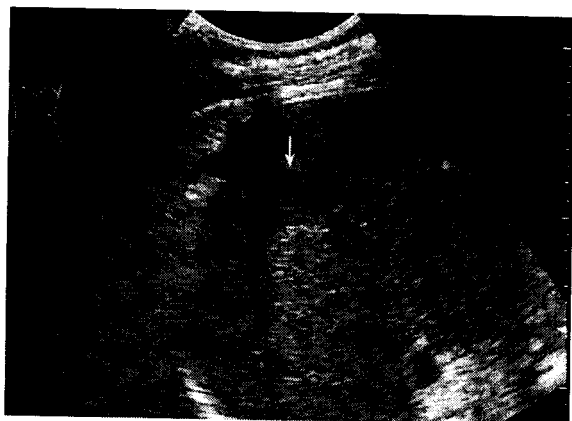


图 5C

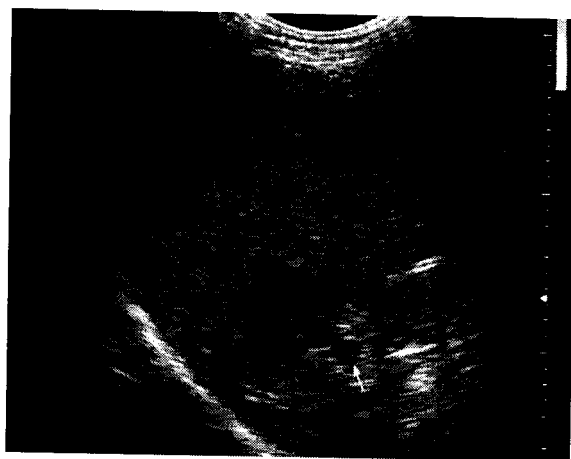


图 6A

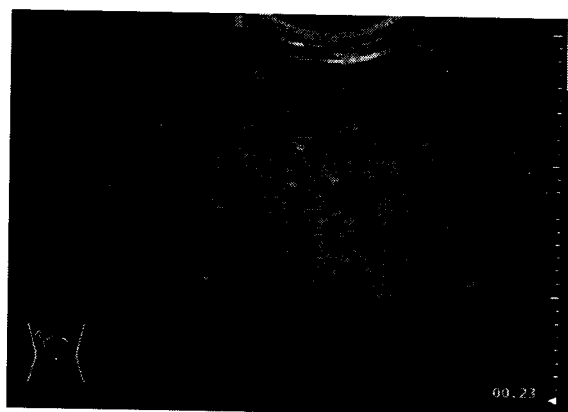


图 6B

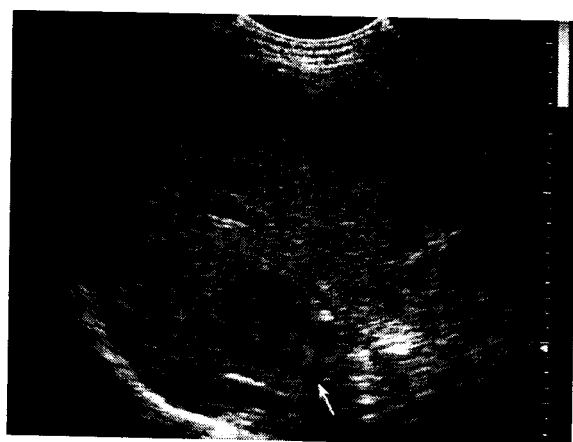


图 6C

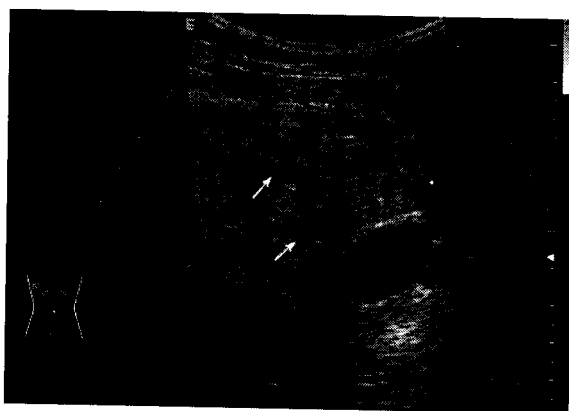


图 7A

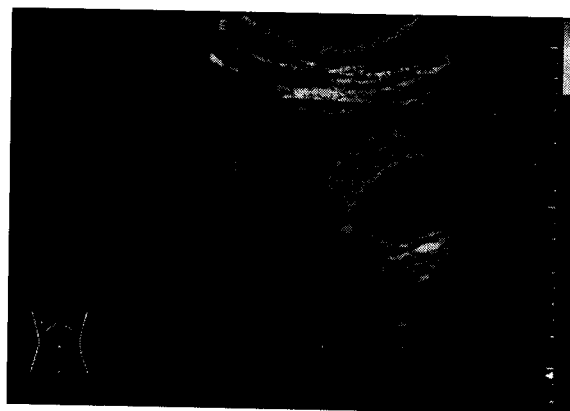


图 7B

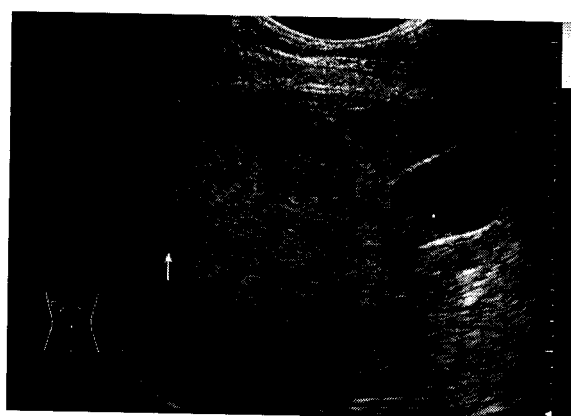


图 7C

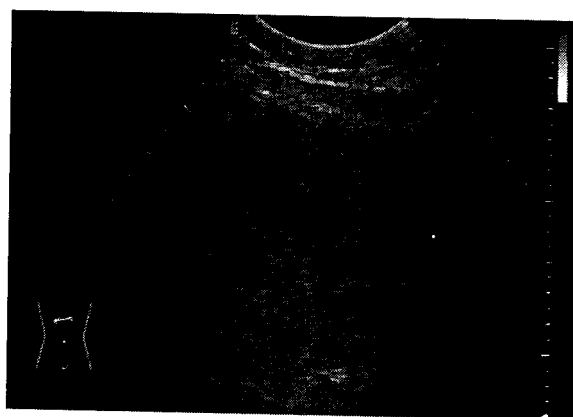


图 8A

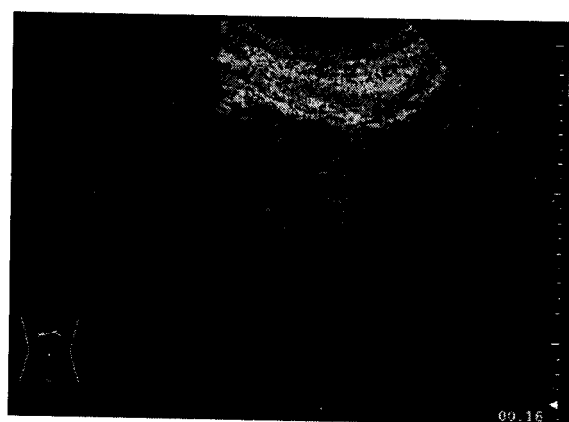


图 8B

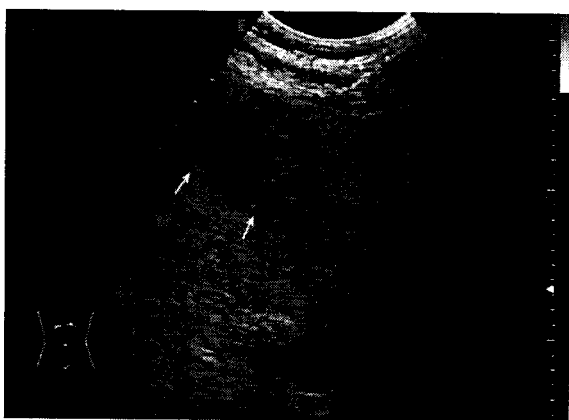


图 8C

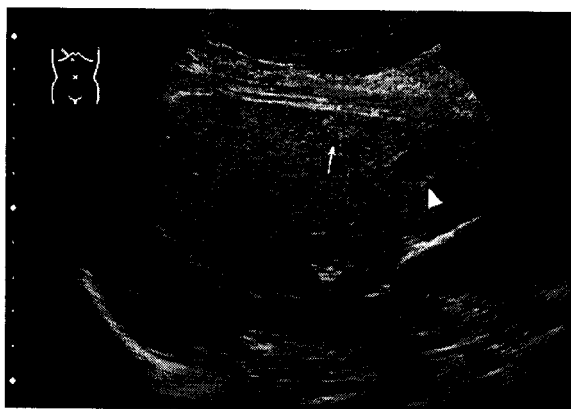


图 9A

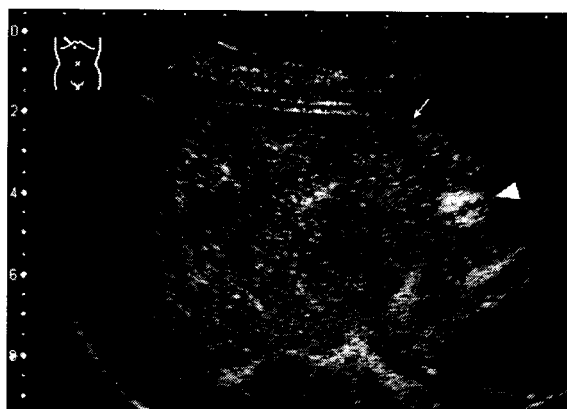


图 9B

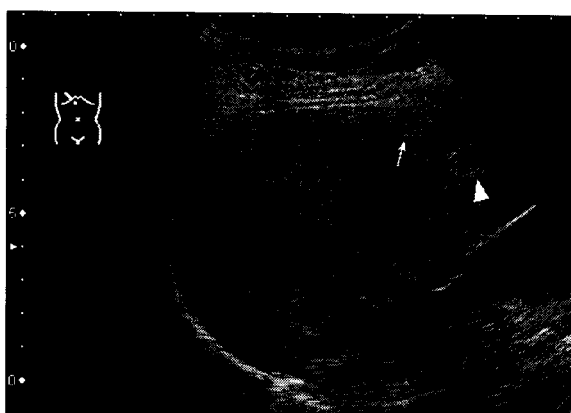


图 9C



图 10A



图 10B



图 10C



图 10D



图 11A

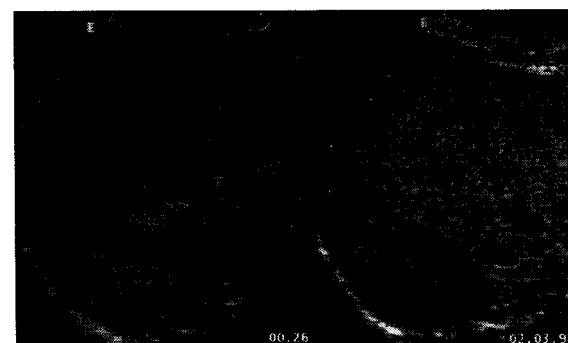


图 11B

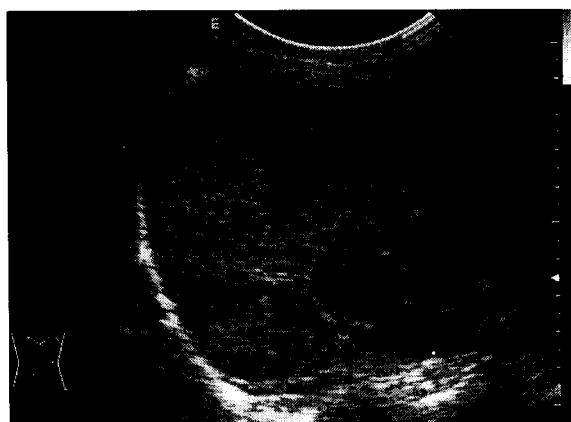


图 11C

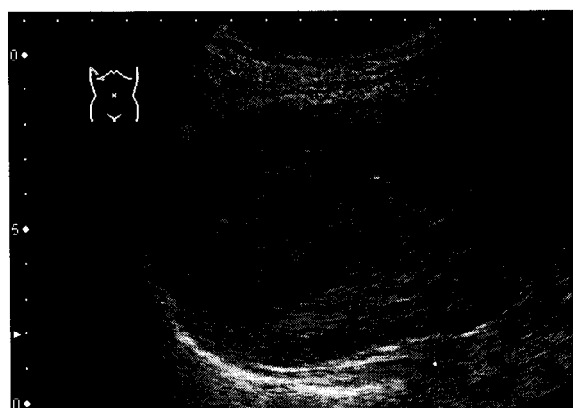


图 12A

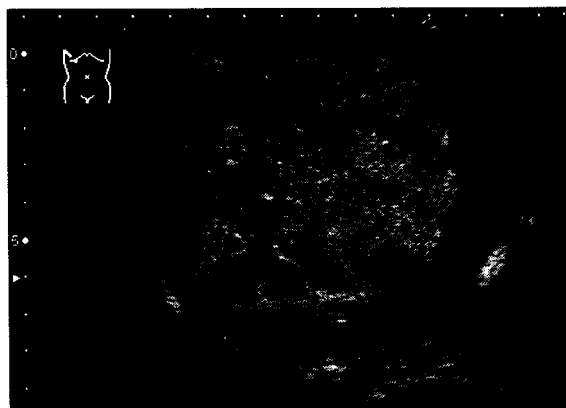


图 12B



图 12C

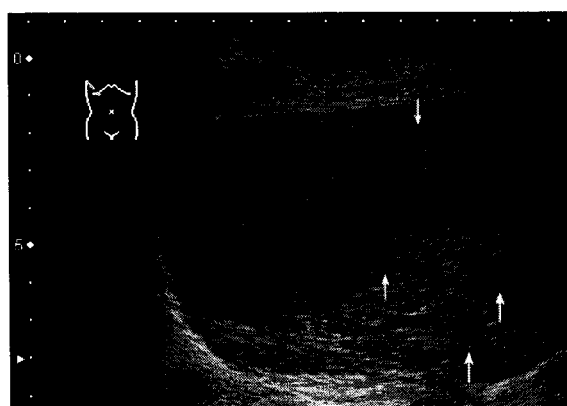


图 12D

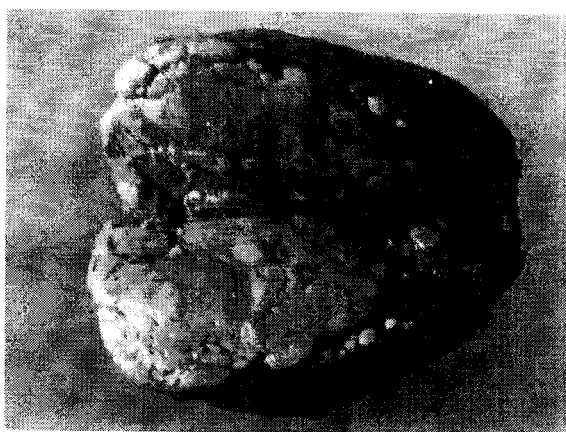


图 12E

专利名称(译)	提高超声造影图像分辨力的方法和超声造影成像仪		
公开(公告)号	CN1757381A	公开(公告)日	2006-04-12
申请号	CN200510103582.7	申请日	2005-09-21
[标]申请(专利权)人(译)	北京市肿瘤防治研究所		
申请(专利权)人(译)	北京市肿瘤防治研究所		
当前申请(专利权)人(译)	北京市肿瘤防治研究所		
[标]发明人	陈敏华 杨薇		
发明人	陈敏华 杨薇		
IPC分类号	A61B8/00		
代理人(译)	黄健		
其他公开文献	CN100453050C		
外部链接	Espacenet SIPO		

摘要(译)

本发明提供一种提高超声造影图像分辨力的方法，该方法包括在超声造影低机械指数扫查成像结束后，将低机械指数调为高机械指数。本发明还提供一种超声造影成像方法，该方法在超声造影低机械指数扫查成像结束后，利用组织内残留的造影剂微泡，采用高机械指数即刻成像方法(AEUS)进行再次成像，从而获得清晰显示组织内部及周边结构的图像。本发明还提供一种肿瘤的超声造影诊断方法，该方法的诊断率比超声造影前常规机械指数扫查成像诊断方法(BEUS)提高40.3%，比超声造影低机械指数扫查成像诊断方法(CEUS)提高了7.0%。另外，本发明还提供一种超声造影成像仪，使用该仪器，可以方便、准确地获得清晰显示肿瘤内部结构及边界的图像。

