

Application of ultrasound-targeted microbubble disruption technology in the treatment of cardiovascular diseases

Shengli Liu

The Fourth Affiliated Hospital of China Medical University, Shenyang, Liaoning, 110000, China

Abstract

From a global point of view, the unified characteristics of cardiovascular disease are high morbidity and mortality rate, which pose a great threat to people's life safety. Ultrasound targeted microbubble destruction technology is a new type of rapid development technology in modern medicine, which has gradually become an important technology in the treatment of patients with refractory cardiovascular related diseases. In this paper, it introduces the principle of ultrasound targeted microbubble destruction technology, and analyzes the research progress of heart disease treatment and the application effect of the technology.

Keywords

ultrasound targeted microbubble destruction technology; cardiovascular disease; principle of action

超声靶向微泡破坏技术在心血管疾病治疗中应用的研究

刘盛力

中国医科大学附属第四医院, 中国·辽宁 沈阳 110000

摘要

从全球角度来看, 心血管疾病的统一特点就是发病率高、死亡率高, 对人们的生命安全造成极大程度的威胁。超声靶向微泡破坏技术是一种现代医学领域中发展速度较快的新型技术, 该技术逐渐成为对难治性心血管相关疾病患者进行治疗的重要技术。本文通过介绍超声靶向微泡破坏技术的作用原理, 分析心脏疾病通过该技术进行治疗的研究进展及该技术的应用效果。

关键词

超声靶向微泡破坏技术; 心血管疾病; 作用原理

1 引言

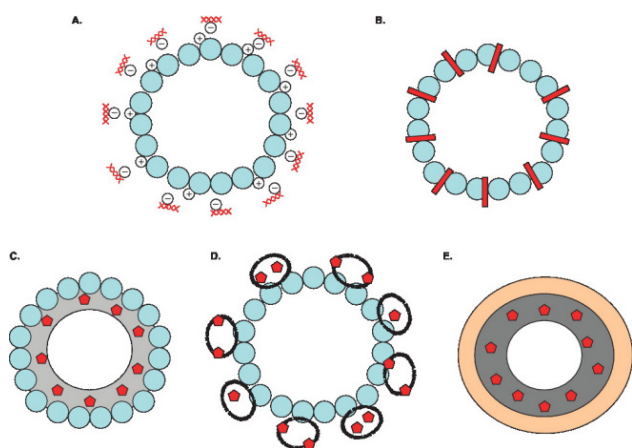
心血管相关疾病具有较高的发病率以及死亡率。关于心血管疾病的治疗, 超声靶向微泡破坏技术的优势逐渐凸显出来, 比如: 微创性、简单性、靶向性以及安全性, 故该技术逐渐广泛应用于现代临床中对心血管疾病患者的治疗中。有研究发现: 超声靶向微泡破坏技术联合基因技术对心血管疾病进行治疗, 可使其基因转染率增加, 加快血管再生效率, 同时, 又能够恢复患者心功能以及心室重构, 对心脏相关疾病患者的治疗中前景广阔, 本文就超声靶向微泡破坏技术于心血管疾病治疗中的原理以及效果进行阐述。

2 超声靶向微泡破坏技术的作用原理

微泡中气体在强反射超声的影响下, 其通常会在超声造影剂检查中进行应用, 超声具有可视化的作用, 超声的联合应用下, 可辐照微泡, 提升精准靶向性。除此之外, 靶向

物质可连接微泡, 靶组织中会聚集大量的微泡, 辐照作用下, 可爆破微泡, 于组织局部处会逐渐产生生物学效应。在空化效应的影响下, 能量聚集融合效应会出现在微泡中, 从而使微泡中的温度、压力得以有效升高, 同时, 微泡不断诊断, 出现膨胀、缩小反应, 当其达到膨胀或者缩小的临界值后, 发生爆裂, 然后能量会逐渐释放, 并使患者的血管内皮细胞结构、形态出现变化, 同时, 又能够使患者的细胞膜、血管的通透程度进一步升高, 对于在血管中形成的血栓可起到破坏作用。如果微泡中进入了其他成分, 在空化效应的影响下, 能够对患者做可视性靶向治疗, 如图一所示。因微泡可吸收周围相关组织的超声信号, 并将其散射, 故此类微泡可以使超声信号的压力发生改变, 并能够将图像的对比度以及质量有效提升。使用超声靶向微泡破坏技术实施治疗, 能够将超声空化阈值发生一定程度的减少, 形成多元化反应, 对于患者心肌细胞膜来说, 其通透程度以及钙离子水平会出现明显改变, 同时, 又能够将机体血流量提升, 形成心肌正性肌力反应。通过对该技术的实施原理进行分析, 然后应用该项技术, 特别是可适用于治疗心血管疾病患者中^[1]。

【作者简介】刘盛力(1988-), 男, 中国山东招远人, 硕士, 主治医师, 从事心血管流体力学研究。

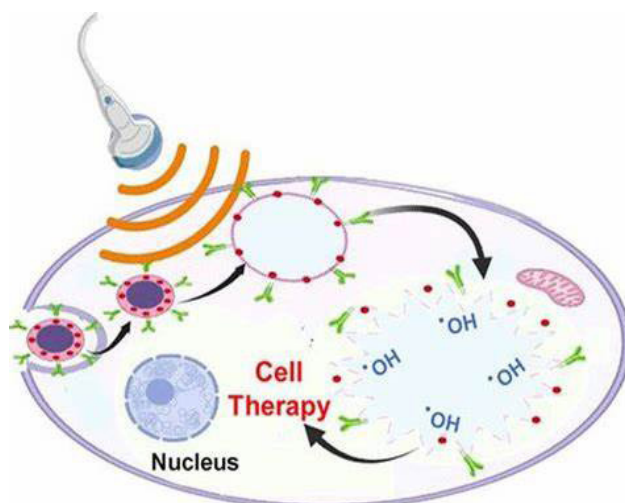


图一：超声靶向微泡破坏技术原理

3 心脏疾病靶向微泡研究进展

靶向微泡材料并不只有一种类型，根据其组成成分可分为不同类型，常见的微泡组成成分有蛋白质、糖类以及脂类，微泡组成不同，效果及其特点也各不相同。目前，微泡的常见组成为氟化气体。研究发现：蔗糖加入至血清清蛋白中，然后注入惰性气体，惰性气体不具有良好的溶解效果，会进一步提升其清蛋白微泡的稳定性，则会对心肌组织起到良好的显影反应，故其一般会应用于分子成像造影检查中。因为清蛋白中存在的氨基所携带的电荷为正，羧基所携带的电荷为负，如果心肌组织受到炎症因子的影响，该位置的酸碱程度以及电荷会出现变化，而清蛋白微泡电荷可以吸引其他电荷，会使微泡的清除效率降低，且显影效果具有靶向性的特点。相比于可溶性气体，微泡中的惰性气体不具有相对良好的溶解性，进一步提升气体于血液中的稳定程度，进而使其成功存留时间发生延长。脂类微泡相比于蛋白质微泡，其稳定程度均相对较高，且具有高度选择性和靶向性，因为当其存在于水中后，可以形成脂质体，能够在特定的区域发挥快速聚集，进而使回声信号进一步增强，最终能够将造影效果有效提升，脂类微泡通常会应用于多种情况的评估过程中。研究表明：血管细胞黏附分子存在于微泡中，可进一步提升图像质量，当患者的动脉发生粥样硬化之后，能够通过观察清晰图像实现疾病的早期检出。还有研究发现：在制备微泡过程中，可使用磷脂杂化法进行制备，该方法应用下，能够将其微泡的稳定性、显影作用进一步提升。通过该方法制作而成的微泡中含有阳离子脂质，其基因携带能力相对良好。其他研究发现：微泡的组成部分为阳离子，其阳性电位相对较高，可进一步提升其和 DNA 的结合效果。如果微泡中主要组成部分为糖类物质，安全性以及生物相容性均相对较高。如果微泡中的主要组成部分为高分子聚合物，其膜成分的稳定程度较高，对于巨噬细胞的吞噬能力产生良好的抵抗效果。若微泡中的主要组成成分包括淋巴细胞，其能够评估患者在实施心脏移植手术后早期是否出现急性淋巴细胞排斥情况。因重组人尿激酶原对血栓能够起到靶向溶解作

用，且具有特异性特点，其和微泡形成复合物，能够有助于溶解血栓，使血管再次畅通^[2]。



图二：超声靶向微泡破坏技术示例图

4 超声靶向微泡破坏技术应用于 PCI 术后并发症的治疗

经皮冠状动脉介入术 (PCI) 一般会对冠状动脉狭窄进行治疗，该技术在应用过程中，可将支架经皮置入其中，或者通过扩张球囊，建立血管再通。对于心肌梗死患者来说，在实施 PCI 手术前、手术后，能够将微泡注入微血管中，超声换能器在应用过程中，其机械指数脉冲并不相同，由此可以对患者进门到扩张间所能够维持的时间进行确认，相比于冠状动脉介入手术效果，前者能够将患者的左室射血分数有效升高，并且在 30d 内会在一定程度上减轻了患者的微血管阻塞严重程度以及该事件发生率，从而提升患者的心外膜的早期通畅程度，并改善微血管的整体流量。在实施 PCI 手术以后，患者具有一定的概率产生较多的并发症，常见的包括：无复流、二次狭窄，当患者发生上述并发症以后，对于患者的远端心肌细胞来说，其无法恢复至正常的血流灌注，会极大程度上影响患者的整体预后效果。近些年来，有研究发现：当患者在实施手术后出现急性损伤，从而导致患者的产生炎症性的血管平滑肌细胞，其能够结合 VCAM-1 靶向微泡，且具有特异性特点，能够将基因、药物进行传递，在置入支架以后，发生二次狭窄的患者，提供新型检测和治疗方向。还有学者表示：通过损伤大鼠颈动脉球囊构建大鼠模型，给予该大鼠 Pik3cb shRNA 的纳米微泡，在持续给予两周以后，会进一步减少内膜与中膜之间的面积对比量，说明通过该纳米微泡进行治疗，能够使其磷酸化蛋白激酶 B 表达量降低，并会对患者的新生内膜增生反应起到抑制作用。

5 超声靶向微泡破坏技术作为基因载体纠正患者心功能

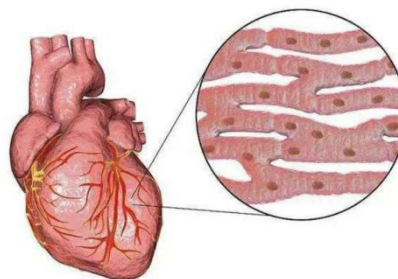
临床中的基因载体通常会应用于病毒疾病治疗中。病

毒载体的高转染性相对较高,在机体中的表达具有高效性、持久性以及稳定性,临床科研结果发现:在基因转染过程中,运用病毒载体,免疫系统则会快速识别病毒载体,然后能够使其得以及时清理,并且机体中溶酶体还会降解病毒载体,导致其与细胞表面无法结合,会进一步降低了成功穿透细胞或组织的概率,因此,会增加其应用于临床中的局限性。近年来,在人工下制作而成的微泡,可避免出现关于病毒载体应用中的缺陷,微泡与介导基因转染之间的联系十分密切,会提升基因的表达水平,对于心力衰竭患者来说,可起到良好的治疗效果,从而改善患者的心功能,且其还可以结合靶细胞,且结合具有特异性和靶向性特点,进而使患者受到的毒副作用程度降低,免疫系统无法识别,可应用于血管注射治疗以及基因治疗中。目前,超声靶向微泡破坏技术能够对心力衰竭做基因治疗,有学者研究发现:应用超声靶向微泡破坏技术后,可以对心室不良重构起到抑制作用。炎症小体属于导致糖尿病患者发生心肌病的一项重要诱发因素。有研究表示:通过建立大鼠模型,通过制定纳米微泡,并且和超声靶向微泡破坏技术相结合,可将心肌组织的保护能力增强。还有研究表示:当动物模型发生心肌梗死 24h 后,向动物模型中,注入微泡,此微泡中存在血管生成素,之后需要使用 1cm 换能器实施连续波照射治疗,每次照射需要间隔十秒,共持续 20min,其结果表示,动物模型中的血浆去甲肾上腺素以及 N 端 B 型利钠肽水平则会发生明显降低。

6 超声靶向微泡破坏技术可降低心肌细胞损伤率和凋亡率

有学者研究发现:在年龄的不断加下,心肌损伤率越来越高,生长分化因子 11 的表达量会明显降低。还有研究发现:通过超声靶向微泡破坏技术介导作用下形成的生长分化因子 11 转染作用下,可以对大龄小鼠的心脏起到保护作用,可防止其出现缺血-再灌注损伤反应,进而使其衰老的心脏活力得以有效改善。还有关于动物的相关研究发现:超声靶向微泡破坏技术结合 miR-21,然后向存在心脏毒性反应的小鼠机体中注入该物质,可逐渐恢复患者的心功能,使患者的细胞凋亡速度降低,对其预防以及治疗后的心脏毒性起到良好的效果。研究表明:超声靶向微泡破坏技术结合 miR-150-5p 注射治疗心肌细胞损伤患者,对于四肽重复结构域 5 的表达量以及表达效率产生明显的抑制作用,患者的心肌细胞组织会因为受到糖氧剥夺作用下,进一步减少患者的细胞组织的原发性损伤严重程度,与此同时,在该措施的实施下,对于细胞因子水平起到良好的调节作用,进而使糖

氧剥夺治疗对于炎症反应的影响效果得以抵消^[3]。



图三:心肌细胞损伤

7 超声靶向微泡破坏技术可促进心肌血管再生并对其心肌纤维化起到抑制作用

当冠状动脉发生急性收缩后,使其心肌组织的供血以及供氧量降低,导致患者心功能发生快速降低,若情况严重,则会导致患者出现心肌梗死。应用该技术,能够向发生梗死的组织区域不断注入能够促使血管再生的细胞、药物等相关物质,使血管再生效率加快,恢复患者的局部血液供应效率,同时,还能够准确的转运骨髓干细胞。研究表明:超声靶向微泡破坏技术联合骨髓间充质干细胞对患者进行输注治疗过程中,会进一步提升血管内皮生长因子的形成水平,从而使出现梗死的心肌相关组织中的血管再次形成率得以增加,将患者的病灶范围内的血流灌注量逐渐恢复,从而降低其心肌组织的纤维化程度。

8 结语

心脏疾病患者的药物治疗效果差,导致难治性心脏疾病患者数量不断增多,超声靶向微泡破坏技术作为新型治疗措施,旨在向活体动物器官注入目标基因,在心血管相关疾病中的治疗潜力相对良好,为难治性心脏相关疾病的治疗打开新大门。虽然超声靶向微泡破坏技术的应用前景相对广阔,但该技术应用期间,基因的选择、微泡的靶向能力、靶向显影效果,仍需要进一步深入研究。

参考文献

- [1] 吕霖漪,刘学兵. 超声靶向微泡破坏技术在心血管疾病治疗中应用的研究进展 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2023, 21 (20): 3761-3764.
- [2] 李慧. 载siRNA纳米泡联合超声靶向微泡破坏技术改善NSCLC吉非替尼耐药的研究[D]. 兰州大学, 2024.
- [3] 贺春伟,彭洁,沈琳. 低强度脉冲式超声波治疗心血管疾病的研究进展 [J]. 中国心血管杂志, 2024, 29 (06): 529-534.