

超声造影定量评价体系及其影响因素分析

杨琛, 彭婵娟

(浙江省肿瘤医院, 浙江 杭州 310022)

摘要:作为一种无创、敏感、准确的功能成像手段, 超声造影的灌注模式能鉴别良恶性肿瘤, 其定量技术还能以量化的方式客观地反映组织中血流灌注的改变, 具有预测疗效的潜力。全文就超声造影各定量参数的意义及时间—强度曲线分析过程中的相关影响因素作一阐述与分析。

关键词:造影剂; 超声; 血流灌注; 时间强度曲线; 定量分析

中图分类号: R730.4 **文献标识码:** A **文章编号:** 1004-0242(2016)03-0212-07

doi: 10.11735/j.issn.1004-0242.2016.03.A012

Factors Influencing Perfusion Parameters of Contrast-Enhanced Ultrasound

YANG Chen, PENG Chan-juan

(Zhejiang Cancer Hospital, Hangzhou 310022, China)

Abstract: As a non-invasive imaging technique with high sensitivity and specificity for functional imaging, perfusion based contrast-enhanced ultrasound imaging can assess tumor malignancy, quantitatively evaluate perfusion change in the tissue, and has the potential to be a prognostic factor. In this paper, we discuss various quantification parameters in contrast-enhanced ultrasound imaging with their definition and related impact factors during the time intensity curve (TIC) analysis.

Key words: contrast agent; ultrasonography; blood perfusion; time-intensity curve; quantitative analysis

近年来随着超声造影 (contrast-enhanced ultrasound, CEUS) 及其定量分析技术在肿瘤血流灌注研究方面取得进展^[1,2], 且由于时间—强度曲线 (time-intensity curve, TIC) 结合了造影剂造影的动态过程和视频或视频密度变化的过程, 含有丰富的定量信息, 因此引起了学术界的重视^[3], 其定量技术的精准性也越来越引起业界的关注^[4]。为使造影增强具有可比性, 临床应用研究中的造影前后仪器设置条件应保持不变, 包括超声波发射的参数、深度及焦点的位置等。除此以外哪些因素最终将影响参数值? 本文拟对此作一综述, 探讨临床应用过程如何有效控制影响因素, 建立相对标准化的定量评价体系。

收稿日期: 2015-10-07; 修回日期: 2015-12-01

基金项目: 浙江省公益技术研究社会发展项目 (2013C33206)

E-mail: Carry918@sina.com

1 超声造影定量分析技术

超声造影就是通过外周静脉注入超声造影剂从而观察组织/脏器或病变的灌注来揭示组织/脏器的生理或病理情况。超声造影是目前最先进的超声技术, 造影时将基波抑制仅显示造影增强部分的灰阶图像, 提高了造影图像质量和造影效果。低机械指数状态下的实时造影成像对微泡的破坏小, 明显延长造影持续时间, 可实现实质脏器的持续增强, 增加病变与正常组织/脏器的回声对比, 得到有效增强显像^[5]。CEUS 现在已广泛应用于临床, 在血管、肝脏、肾脏等疾病诊断中起了非常显著的作用^[6-9], 超声实时造影检查甚至能显示毫米级的肝脏小肿瘤, 敏感度提高到 91%~97%^[10]。

作为一种半定量的研究方法, 超声造影定量软

件是依据示踪剂稀释原理^[11,12],以造影剂为示踪剂,根据感兴趣区域(region of interest,ROI)内视频信号强度随时间变化的关系,建立造影剂声学视频信号强度“稀释法”模型,用于测定局部组织的血流量。注射造影剂后绘制出的TIC曲线可以定量评价组织结构微循环血流灌注^[13,14]。在一定浓度内信号强度和造影剂微气泡浓度呈相关关系,而微气泡的浓度和组织灌注的血流量相关。大多分析软件可选用符合造影剂团注后的体内稀释规律的GAMMA拟合曲线模型^[15],也可选用符合造影剂滴注后的指数拟合曲线模型,对时间-强度曲线进行回归分析^[16]。

国内外有研究^[17,18]显示利用CEUS定量分析可显示肿瘤血流灌注变化,与CT灌注成像^[19]、MR灌注成像和PET/CT^[20]等其他功能性成像方法相似,能早期发现肿瘤血流灌注改变,具有预测疗效的潜力。CEUS可以观察肿瘤组织内微循环情况^[21,22],而基于造影剂背向散射原理的TIC曲线可以定量评估肿瘤组织内随时间改变而变化的血流量。在一项乳腺癌超声造影定量分析研究^[23]显示病变增强强度反映肿瘤血管生成的密度,可以用来评估抗血管生成治疗疗效。Lassau等^[24]认为超声造影及其定量分析可以评估肝细胞肝癌患者贝伐单抗靶向药物治疗3天后肿瘤血流灌注情况,并可以预测2个月肿瘤的发展情况,成为肝细胞肝癌患者抗血管生成治疗的良好评估方法。Yang等^[25]研究显示脑胶质瘤放疗第4天CEUS定量参数曲线下面积(area under the curve, AUC)明显下降,AUC有评估治疗疗效的潜力。

2 超声造影定量分析各参数意义

目前许多超声设备提供造影定量分析随机软件,如Philips Q Lab、GE TIC、Toshiba CHI-Q、Esaote wash-in-wash-out 定量分析软件及Acuson Sequoia512的ACQ。也有脱机分析软件如SonoLiver、Qontrast等,所用的拟合公式通常为伽马拟合公式。如Philips Q Lab 定量分析软件其符合造影剂团注方式的拟合公式为:

$$y(t)=A*(t-t_0)*\exp(-\alpha*(t-t_0))+C$$

其中A为曲线上升支斜率,α为曲线下降支斜率,C为本底强度,t₀为曲线上升初始时间。

上海申维影像科技有限公司的SW-UCS-1型C

EUS脱机定量分析软件在国内也常用,其拟合公式为:

$$I(t)=a_0+a_1\frac{e^{-a_2t}}{1+e^{-a_3(t-t_0)}}$$

其中t₀为灌注时间,a₀为基础强度,a₁为强度增量,a₂代表峰值减半的快慢程度,a₃为上升斜率。

TIC曲线提取的相关参数中,达峰时间(time to peak,TTP)是指造影剂在ROI内从开始进入至增强到最大强度时的时间;A、α分别是拟合曲线上分支及下降支的斜率,反映了ROI内血管在超声造影时微泡流速及流量随时间的变化状况,其中下降支斜率代表造影剂在感兴趣区的稀释率,其最有价值的临床应用可能是用来判断动脉血流灌注的储备^[26];峰值强度(peak intensity,PI)是指造影剂在ROI内增强最显著的信号强度,可反映造影剂到达此区域的最大剂量,与ROI的平均血容量成正比,由于造影剂的信号强度与微泡的含量显著相关,PI则可较粗略地反映局部组织的血流量,与组织的灌注量相关性良好;AUC与造影剂的分布容积、血流速度和灌注时间相关,当超声仪器和造影剂剂量条件控制恒定时,AUC受血流速度及血液分布容积的影响,与组织/脏器的血流量成线性相关,正比于ROI的平均血流量,可反映血管内血流容积的变化^[27]。

各随机定量软件及脱机分析软件对超声造影定量参数的名称定义略有不同,但意义大致相同(Table 1),其中拟合度(quality of fit,QOF)的高低将影响全部参数的准确性,一般建议的拟合优度不应低于75%。

3 超声造影定量分析技术参数影响因素

3.1 造影剂剂量

Maruyama等^[28]观察12只正常兔肝超声造影,发现随剂量增加,回声强度增加,造影持续时间延长。随着剂量的增加,TIC曲线出现“平台期”,任何一部位的时间强度曲线均随剂量的增加而延长。但视频强度的峰值很快便达到饱和,而且并不随着剂量增加而增加^[3]。吴凤林等^[29]用全氟丙烷微气泡声学造影剂(全氟显)观察显示:随着剂量增大,TIC曲线高度增大,下降段回落速度减慢。从0.1~0.7ml,AUC、PHT、MTT及LT值均随剂量增大而增大;PI

值在剂量为 0.1~0.3ml 之间时,随剂量增大而增大,两组比较差异有统计学意义 ($P<0.001$);但在 0.3~0.7ml 之间时,PI 值虽然也随剂量增大而增大,但差异并无统计学意义($P>0.05$)。随着造影剂剂量增加, Δt 逐渐延长,在 4 cm、6 cm 深度时 R^2 值分别为 0.78、0.93,这与微泡浓度增大后在血管床中的排空时间延长有关^[30]。

李杰等^[31]用 Bracco 公司造影剂 SonoVue 研究显示:门静脉和肝实质开始增强时间(AT)随造影剂剂量的增加而缩短,呈指数递减形式;其 R^2 值分别为 0.96 和 0.90;造影剂剂量与门静脉、肝实质到达峰值增强时间(TTP)无明确相关性, r 值分别为 -0.35 和 0.22;在 0.02~0.10ml/kg 范围内,造影剂剂量与峰值信号强度(PI)呈直线相关,其 r 值分别为 0.89 和 0.92,进一步增加剂量峰值强度不升反降;门静脉和肝实质的平均渡越时间(MTT)和曲线下面积(AUC)均随造影剂剂量的递增而增加,呈指数递增形式,其 R^2 值分别为 0.95、0.95 和 0.98、0.96。

综上所述,当恒定使用统一造影剂,其剂量控制在一定范围内,剂量与 AUC、MTT、PI 呈指数递增关系,但当视频信号强度达到饱和,则上述参数值不再随着剂量增加而增加。

3.2 造影剂推注速度

Veltmann 等^[32]的体外模型实验表明,指数拟合是利用指数方程 $f(t) = A(1 - e(-\beta t))$ 自动生成背向散射积分随时间变化的曲线,即 TIC 曲线进行,其中 A 代表血容量而 β 代表微泡速度。反向脉冲多普勒显像信号与对比剂之间有强大的线性相关性($r=0.998$)。在一定的流量观察范围, β 和流量以及 $A \cdot \beta$ 和流量之间呈线性相关,相关系数 r 依次为 0.994、0.984。路晶等^[26]研究也表明:微循环流速为 2~8mm/s 时,随着流速增加,再灌注曲线的上升速度随之增快,斜率 β 值与实际流速相关性良好, $r=0.97$;流速越高,则再灌注过程中周围组织内造影剂进入超声切面的速度越快,TIC 曲线上升至平台期的速度越快,即 β 值越大。尹姗姗等^[33]对肝硬化患者行团注法和慢注法造影检查,肝动脉、门静脉平均显影时间,达峰值时间以及肝实质增强峰值时间团注法均较慢注法提前,除肝动脉时相外,门静脉时相以及肝实质增强时相均有显著性差异 ($P<0.05$),故得出结论认为各定量参数与造影剂推注方式及速度

有关。

综上所述,使用 TIC 曲线分析研究中,无论团注法还是滴注法造影剂注射速度都对时间参数有直接影响,最佳研究方法是采用注射泵恒速输注造影剂^[34],有助于提高定量研究的精准性。

3.3 ROI 区域的选取

3.3.1 ROI 位置选择

肝脏定量研究^[35]显示,与后场肝实质比较,肝脏前场,中场造影剂开始增强时间和达峰时间较早,峰值强度较强、渡越时间较长,曲线下面积较大 ($P<0.05$)。李杰等^[36,37]应用 SonoVue 对正常兔(麻醉状态下)边缘部位及中心部位肝实质进行比较,发现除左肝渡越时间外,与边缘部位比较,中心部位肝实质开始增强时间和达峰时间较早,峰值强度较强,渡越时间较长,曲线下面积较大;与左半肝相比,右半肝中心部位及边缘部位肝实质造影剂开始增强时间和达到峰值时间均较早,峰值强度较强,渡越时间较长。除边缘部位的造影剂开始增强时间外,左、右半肝肝实质造影定量参数间差异具有显著性意义 ($P<0.05$)。林希元等^[38]使用造影剂 SonoVue 研究 35 例原发性肝癌患者,采用的 GAMMA 拟和曲线分析显示浅部肝实质的强度始终大于深部肝实质的强度,峰值强度稍高,达峰时间稍早。经统计学分析 a_1 (强度增量)、 a_3 (上升支斜率)、TTP、PI、AT 等参数间存在差异($P<0.05$)。

蒋洁等^[30]对 7 名健康志愿者肝脏造影研究结果显示,随着 ROI 位置深度增加, ΔI 显著减低。这可能与声能随距离增加逐渐衰减有关,而近场组织内的造影剂信号对远场组织信号亦有衰减作用^[28,29]。散射声强(I_s)是入射声强(I)和散射的散射截面积(δ)二者的函数:

$$I_s = \frac{I\delta}{4\pi z^2}$$

式中 Z 是散射声强的测量点离开散射体的距离,可见散射声强随着距离增加而下降。Ignee 等^[39]也认为定量分析时 ROI 深度不宜大于 6cm。

除了对组织的定量研究外,在肿瘤区超声造影定量分析时 ROI 位置也将影响各参数值,一项肝癌研究证实^[40]无论 ROI 取样于肿瘤中心还是边缘,PI、TTP、RBV 均与 ROI 包罗整个肿瘤时的测值密切相关(相关系数 r 均 >0.90 , P 均小于 0.01),但肿瘤边缘的 PI、RBV 大于肿瘤中心,其 TTP 小于肿瘤中心。

3.3.2 ROI 区域形状选取

董怡等^[17]用 Philips QLAB 定量分析软件观察 28 例健康实验兔肾,结果显示,对于不同形状的 ROI 而言,除了肾血流灌注参数 TTP 的差异有统计学意义($P<0.05$)外,其他参数 A、 α 、DPI 及 AUC 的差异无统计学意义。在对肝脏的研究中,保持 ROI 位置和面积不变,改变 ROI 形状对造影参数亦无影响^[18,30]。

一项裸鼠皮下移植瘤研究显示^[41]选择整个肿瘤区域作为 ROI 时,治疗前后各造影灌注参数无显著性差异,而选取肿瘤中造影剂增强最强的部分作为 ROI,造影参数超声造影参数 TTP、AUC 等在各组间差异有统计学意义,可能原因之一是肿瘤内部造影剂无充填的坏死区影响了超声造影定量指标的敏感度;另一可能的原因是以整个肿瘤为感兴趣区时,由于超声无法辨别肿瘤血管及与其临近的皮下血管,所以选择整个肿瘤区域作为 ROI 时,各参数不能敏感地反映出肿瘤内血供变化。

对病灶进行肿瘤治疗前后疗效评估时,保持前后 ROI 面积不变,选择肿瘤病灶区(避开或不避开明显坏死无增强区),选取的 ROI 形状不影响造影参数变化,但影响治疗评估的敏感度。

3.3.3 ROI 面积大小选择

多项实验结果表明^[30,39],ROI 面积对 Δt 的影响不大;而有研究显示设置不同大小的 ROI 得到的定量参数大多具有显著性差异^[42]。由此可见,ROI 不同位置选择影响各参数,ROI 面积对时间参数影响不大,但对其它灌注参数影响明显。当 ROI 位置及面积不变情况下,选取的 ROI 形状不影响造影参数变化。

3.4 机体因素

(1) 机体血流动力学影响

该影响因素属于较难控制因素,众所周知由于不同组织器官的组织学和解剖结构的不同,机体各脏器的血流灌注量不同,且机体各个生理状态血流灌注也不同(诸如出现心率改变、血压变化),都将或多或少影响靶器官的血流灌注。所以在进行组织灌注功能形态学及定量学评价,特别是定量评价时需首先确认组织结构特殊性,才能作出正确的判断和解释。影响因素主要包括:①有无丰富的侧枝循环;②有无双重血供;③有无动静脉瘘;④有无灌注压力的变化^[43]。

超声造影过程中其时间参数 RT、TTP 相对稳定^[39],并且对于肝脏病灶病变性质的评定有很大意义,其

Table 1 Quantitative parameters of contrast enhanced ultrasound ^[1,2,23,25,40]

Parameter abbreviation	Parameter name	Unit	Description
AT	Arrival time	(sec)	The time after injection when the ROI signal intensity is greater than the 10% of base intensity.
TTP	Time to peak	(sec)	The time after injection when the ROI signal intensity reaches its maximum.
MTT(LT)	Mean transit time(lasting time)	(sec)	The contrast agent circulation time in ROI tissue
RT(ΔT)	Rising Time	(sec)	Contrast agent perfusion time in ROI, from 5% to 95% of an increasing curve
PE(PI)(IMAX)(DPI)	Peak Intensity	(dB)	The peak intensity of the contrast agent signal
Ib(β I)	Basic intensity	(dB)	The background video intensity before injection
ΔI	Increased signal intensity	(dB)	The increase of intensity in the perfusion. $\Delta I=PI-Ib$
AUC	Area under the curve	(dBsec)	The area under the TIC curve
RBV	Regional blood volume	(dBsec)	=AUC
TPH	Time from peak to one half(half time of descending)	(sec)	Time needed after injection when the intensity decreases to half PI
A or WIS	Wash in slope (slope of ascending curve)	(dB /sec)	The slope of the ascending part of the TIC, representing the perfusion speed of the ROI
WiAUC	Wash-in Area Under Curve	(dBsec)	Area Under the Curve (Wash-in)
$\beta(a)(WoR)$	Slope of descending curve(wash out rate)	(dB /sec)	The slope of the descending part of the TIC, representing the dilution speed of the ROI
ROI area	Region of interest's area	(mm ²)	The 2D area of the region of interest
PI	Perfusion Index	(dB)	Corresponding to blood flow and is the ratio of AUC to MTT
QOF	Quality of fit	(%)	Goodness of fit

主要影响因素是体内循环的血流动力学状态^[44]。

(2)呼吸位移影响

由于腹部脏器受呼吸的影响,随之做周期性往复运动,往往会影响定量研究结果。许多基础数理研究^[45]显示可以通过图像后期处理完成呼吸门控,完成对局部肿块的血流灌注状态的定量研究,现大多数造影分析软件提供运动补偿模式^[46],具备了对腹部脏器进行定量分析研究的条件。由于软件无法对与探头切面垂直方向上的运动进行补偿,因此在选取造影超声切面时应尽量选择与呼吸运动平行的方向,在临床研究过程中手动选择摒弃因呼吸或其它原因导致的较大位移的数帧图像也是保证定量准确性的有效方法。

4 结 语

在进行超声造影定量分析研究时,在恒定仪器设置条件如统一超声发射参数、深度及焦点的位置,统一造影剂及其浓度的前提下,临床实际应用中还应充分考虑以上因素设置实验条件,才能更客观地开展研究,相信随着造影技术的改进以及对参数影响因素的不断探索和修正,定量分析手段有望逐步系统化、规范化,将更好地应用于临床。

参考文献:

- [1] Cosgrove d, Lassau N. Imaging of perfusion using ultrasound[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2010, 37(Suppl 1): s65-s85.
- [2] Lassau N, Chami L, Chebil M, et al. Dynamic contrast-enhanced ultrasonography(DCE-US)and anti-angiogenic treatment[J]. Discov Med, 2011, 11(56): 18-24.
- [3] Zhou X, Zhang QP, Liu JH. Primary study of time-intensity curves with contrast-enhanced power doppler sonography by intravenous administration of us contrast as bolus [J]. Chinese Journal of Medical Imaging Technology, 1999, 15(4): 249-252.[周翔,张青萍,柳建华.经外周静脉团注声学造影剂时间-强度曲线的实验研究[J]. 中国医学影像技术, 1999, 15(4): 249-252.]
- [4] Gauthier TP, Averkiou MA, Leen EL. Perfusion quantification using dynamic contrast-enhanced ultrasound: the impact of dynamic range and gain on time-intensity curves [J]. Ultrasonics, 2011, 51(1): 102-106.
- [5] Claudon M, Cosgrove D, Albrecht T, et al. Guidelines and good clinical Practice recommendations for contrast enhanced ultrasound (CEUS)-update 2008 [J]. Ultraschall Med, 2008, 29(1): 28-44.
- [6] Van den Oord SC, Ten Kate GL, Sijbrands EJ, et al. Effect of carotid plaque screening using contrast-enhanced ultrasound on cardiovascular risk stratification[J]. Am J Cardiol, 2013, 111(5): 754-759.
- [7] Shiraishi J, Sugimoto K, Moriyasu F, et al. Computer-aided diagnosis for the classification of focal liver lesions by use of contrast-enhanced ultrasonography [J]. Med Phys, 2008, 35(5): 1734-1746.
- [8] Malhi H, Grant EG, Duddalwar V. Contrast-enhanced ultrasound of the liver and kidney [J]. Radiol Clin North Am, 2014, 52(6): 1177-1190.
- [9] Hu Q, Wang XY, Zhu SY, et al. Meta-analysis of contrast-enhanced ultrasound for the differentiation of benign and malignant breast lesions[J]. Acta Radiol, 2015, 56(1), 25-33.
- [10] Albrecht T, Hoffman CW, Schmitz SA, et al. Phase-inversion sonography during the liver-specific late phase of contrast enhancement: improved detection of liver metastases[J]. Am J Roentgenol, 2001, 176(5): 1191-1198.
- [11] Lassau N, Chami L, Benatsou B, et al. Dynamic contrast-enhanced ultrasonography (DCE-US) with quantification of tumor perfusion: a new diagnostic tool to evaluate the early effects of anti-angiogenic treatment[J]. Eur Radiol, 2007, 17 (Suppl 6): F89-F98.
- [12] Misch M, den Boer JA, Korsten HH. On the physical and stochastic representation of an indicator dilution curve as a gamma variate[J]. Physiol Meas, 2008, 29(3): 281-294.
- [13] Orden MR, Jurvelin JS, Kirkinen PP. Kinetics of a US contrast agent in benign and malignant adnexal tumors[J]. Radiology, 2003, 226(2): 405-410.
- [14] Wakasa T, Higuchi Y, Hisatomi M, et al. Application of dynamic CT for various diseases in the oral and maxillofacial region [J]. Eur J Radiol, 2002, 44(1): 10-15.
- [15] Wang BG, Xu ZZ, Ding H, et al. Contrast ultrasound analysis system based on digital imaging and communication in medicine (DICOM) standard[J]. Shanghai Medical Imaging, 2007, 16(2): 169-171.[王本刚,徐智章,丁红,等.基于 DICOM 标准的超声造影分析系统[J]. 上海医学影像, 2007, 16(2): 169-171.]
- [16] Wilkening W, Lazenby JC, Ermert H. Technique for ultrasound imaging with contrast media using nonlinearity and time variance[J]. Biomed Tech (Berl), 1998, 43(Suppl): 18-19.
- [17] Dong Y, Wang WP, Huang YH, et al. Quantitative evaluation

- tion of contrast-enhanced ultrasound in healthy rabbits[J/CD]. Chinese Journal of Medical Ultrasound (Electronic Version), 2010, 7(7): 1127-1133.[董怡, 王文平, 黄咏红, 等. 健康实验兔肾血流灌注超声造影定量分析方法学研究[J/CD]. 医学超声杂志: 电子版, 2010, 7(7): 1127-1133.]
- [18] Wang YH, Qian LX, Wang JR, et al. Quantitative evaluation of real time contrast-enhanced ultrasonography in examination of normal liver perfusion[J]. Journal Of Clinical And Experimental Medicine, 2010, 9(19): 1441-1443. [王艳红, 钱林学, 王金锐, 等. 超声造影技术定量评价正常人肝脏血流灌注及方法学研究 [J]. 临床和实验医学杂志, 2010, 9(19): 1441-1443.]
- [19] Leinonen MR, Raekallio MR, Vainio OM, et al. The effect of the sample size and location on contrast ultrasound measurement of perfusion parameters[J]. Vet Radiol Ultrasound, 2011, 52(1): 82-87.
- [20] waller KR, O'Brien RT, Zagzebski JA. Quantitative contrast ultrasound analysis of renal perfusion in normal dogs [J]. Vet Radiol Ultrasound, 2007, 48(4): 373-377.
- [21] Amarteifio E, Krix M, Wormsbecher S, et al. Dynamic contrast-enhanced ultrasound for assessment of therapy effects on skeletal muscle microcirculation in peripheral arterial disease: pilot study [J]. Eur J Radiol, 2013, 82(4): 640-646.
- [22] Clevert DA, D'Anastasi M, Jung EM. Contrast-enhanced ultrasound and microcirculation: efficiency through dynamics-current developments [J]. Clin Hemorheol Microcirc, 2013, 53(1-2): 171-186.
- [23] Wan CF, Du J, Fang H, et al. Enhancement patterns and parameters of breast cancers at contrast-enhanced US: correlation with prognostic factors [J]. Radiology, 2012, 262(2): 450-459.
- [24] Lassau N, Koscielny S, Chami L, et al. Advanced hepatocellular carcinoma; early evaluation of response to bevacizumab therapy at dynamic contrast-enhanced US with quantification—preliminary results [J]. Radiology, 2011, 258(1): 291-300.
- [25] Yang C, Lee DH, Mangraviti A, et al. Quantitative correlational study of microbubble-enhanced ultrasound imaging and magnetic resonance imaging of glioma and response to radiotherapy in a rat model[J]. Med Phys, 2015, 42(8): 4762.
- [26] Lu J, Zhou X, Xie MX, et al. Correlation between slope rate of flash-replenishment curve of ultrasonic contrast imaging and the flow velocity in the model of microcirculatory dynamics; initial exploration [J]. Chinese Journal Of Medical Imaging Technology, 2007, 23 (11): 1717-1720.
- [路晶, 周翔, 谢明星, 等. 超声造影剂灌注曲线斜率与流速相关性的初步研究 [J]. 中国医学影像技术, 2007, 23 (11): 1717-1720.]
- [27] Zhao LZ. Quantitative evaluation of contrast-enhanced ultrasonography in patients of Chronic renal insufficiency[J]. Contemporary Medicine, 2011, 17 (27): 91-93.[赵灵芝. 超声造影对慢性肾功能不全患者肾血流灌注的评价[J]. 当代医学, 2011, 17(27): 91-93.]
- [28] Maruyama H, Matsutani S, Saisho H, et al. Gray-scale contrast enhancement in rabbit liver with DMP115 at different acoustic power levels [J]. Ultrasound Med Biol, 2000, 26(9): 1429-1438.
- [29] Wu FL, Li YJ, Li CG. Acoustic quantitative research of contrast gray-scale imaging-doses and effects of normal liver tissue[J]. Chin J Ultrasonography, 2006, 15(5): 398-399.[吴凤林, 李颖嘉, 李传刚. 正常肝超声造影剂量与效应关系的声学定量研究 [J]. 中华超声影像学杂志, 2006, 15(5): 398-399.]
- [30] Jiang J, Wang JR, Qu EZ, et al. Impact factors in the quantitative analysis of liver contrast-enhanced ultrasonography[J]. Chinese Journal of Medical Imaging Technology, 2011, 27(8): 1621-1625.[蒋洁, 王金锐, 曲恩泽, 等. 肝脏超声造影定量分析中的影响因素 [J]. 中国医学影像技术, 2011, 27(8): 1621-1625.]
- [31] Li J, Dong BW, Yu XL, et al. Experimental study of rabbit liver with contrast gray-scale imaging-doses and effects[J]. Chin J Ultrasonography, 2004, 13(7): 547-550.[李杰, 董宝玮, 于晓玲, 等. 肝灰阶超声造影剂量与效果关系的实验研究[J]. 中华超声影像学杂志, 2004, 13(7): 547-550.]
- [32] Veltmann C, Lohmaier S, Schlosser T, et al. On the design of a capillary flow phantom for the evaluation of ultrasound contrast agents at very low flow velocities[J]. Ultrasound Med Biol, 2002, 28(5): 625-634.
- [33] Yin SS, Yan K, Dai Y, et al. Real time gray-scale ultrasound contrast imaging in quantitative diagnosis of liver cirrhosis[J]. Chinese Journal of Medical Imaging Technology, 2004, 20(3): 731-733.[尹姗姗, 严昆, 戴莹, 等. 实时灰阶超声造影对肝硬化定量诊断的初步探讨[J]. 中国医学影像技术, 2004, 20(3): 731-733.]
- [34] Zhuang H, Yang Z. Progress in development and application of the contrast-enhanced ultrasound quantitative analysis in perfusion imaging of the abdominal organs[J]. Journal of Biomedical Engineering, 2011, 28 (3): 640-644.[庄华, 杨志. 超声造影时间强度曲线在腹腔脏器功能及肿瘤灌注成像定量研究中的应用进展[J]. 生物医学工程杂志, 2011, 28(3): 640-644.]

- [35] Liu LP, Yu XL, Li H, et al. Quantification evaluation with contrast gray-scale imaging in normal human liver[J]. Chinese J Ultrasound Med, 2006, 22(4): 305–307. [刘利平, 于晓玲, 李华, 等. 正常人肝脏灰阶超声造影定量研究[J]. 中国超声医学杂志, 2006, 22(4): 305–307.]
- [36] Li J, Dong BW, Yu XL, et al. Quantification evaluation with contrast gray-scale imaging in different parts of normal human liver [J]. Chin J Ultrasonography, 2004, 13(2): 460–462. [李杰, 董宝玮, 于晓玲, 等. 肝不同部位灰阶超声造影定量分析的实验研究 [J]. 中华超声影像学杂志, 2004, 13(2): 460–462.]
- [37] Li J, Dong BW, Yu XL, et al. Flow quantification with contrast grey-scale imaging in left and right lobe of hepatic parenchyma [J]. Chinese Journal of Ultrasound in Medicine, 2006, 22(2): 90–92. [李杰, 董宝玮, 于晓玲, 等. 左、右半肝不同部位灰阶超声造影的定量研究[J]. 中国超声医学杂志, 2006, 22(2): 90–92.]
- [38] Lin XY, Ding H, Wang BG, et al. Quantitative assessment of intratumoral perfusion in hepatocellular carcinomas by contrast-enhanced ultrasonography with GAMMA curve fitting technique [J]. Chin J Med Imaging Technol, 2008, 24(2): 251–253. [林希元, 丁红, 王本刚, 等. 超声造影伽马拟合分析技术对肝癌微循环血流灌注的定量研究[J]. 中国医学影像技术, 2008, 24(2): 251–253.]
- [39] Ignee A, Jedrejczyk M, Schuessler G, et al. Quantitative contrast enhanced ultrasound of the liver for time intensity curves—Reliability and potential sources of errors[J]. European Journal of Radiology, 2010, 73(1): 153–158.
- [40] Schacherer D, Girlich C, Wiest R, et al. Semiquantitative characterization of hepatocellular carcinoma (HCC)—perfusion with contrast-enhanced ultrasound and perfusion analysis[J]. Clin Hemorheol Microcirculation, 2010, 44(2): 97–105.
- [41] Zhang HP, Shi QS, Li F, et al. Regions of interest and parameters for the quantitative analysis of contrast-enhanced ultrasound to evaluate the anti-angiogenic effects of bevacizumab[J]. Mol Med Rep, 2013, 8(1): 154–160.
- [42] Leinonen MR, Raekallio MR, Vainio OM, et al. The effect of the sample size and location on contrast ultrasound measurement of perfusion parameters[J]. Vet Radiol Ultrasound, 2011, 52(1): 82–87.
- [43] Zhang QP, Zhou X, Liu JH. Novel ultrasound contrast agent for organ tissue blood perfusion [J]. Radiol Practice, 2000, 15(3): 170–172. [张青萍, 周翔, 柳建华. 新型超声造影剂对组织器官血流灌注的研究 [J]. 放射学实践, 2000, 15(3): 170–172.]
- [44] Guo H, Liu LZ, Zheng W, et al. Compare the qualification of contrast enhancement with sonovue and sonazoid changed on mechanical index & dose [J]. Chinese Journal of Ultrasound in Medicine, 2011, 27(5): 388–391. [郭辉, 刘隆忠, 郑玮, 等. SonoVue 与 Sonazoid: 机械指数及剂量变化与造影过程的定量分析 [J]. 中国超声医学杂志, 2011, 27(5): 388–391.]
- [45] Renault G, Tranquart F, Perlberg V, et al. A posteriori respiratory gating in contrast ultrasound for assessment of hepatic perfusion[J]. Phys Med Biol, 2005, 50(19): 4465–4480.
- [46] Averkiou M, Lampaskis M, Kyriakopoulou K, et al. Quantification of tumor microvascularity with respiratory gated contrast enhanced ultrasound for monitoring therapy [J]. Ultrasound Med Biol, 2010, 36(1): 68–77.