

超微血流成像联合超声造影评价颈动脉斑块新生血管的临床研究

王晓好, 王磊, 顾利刚, 朱新娟, 杨婷, 陈红, 盛桂梅*

新疆医科大学第一附属医院昌吉分院超声医学科, 新疆 昌吉

收稿日期: 2024年3月27日; 录用日期: 2024年4月21日; 发布日期: 2024年4月29日

摘要

目的: 探讨超微血流成像(SMI)与超声造影(CEUS)及其联合应用对颈动脉斑块内新生血管及斑块易损性的诊断效能。方法: 选取2021年8月至2024年1月在新疆医科大学第一附属医院昌吉分院神经科接受颈动脉内膜剥脱术(CEA)的患者共计24人, 术前行SMI及CEUS检查评分, 以术后组织学结果为金标准, 通过统计分析颈动脉斑块易损性与超声分级, 评价SMI联合CEUS对颈动脉斑块内新生血管及易损性的诊断效能。结果: 共获取较完整颈动脉斑块22枚, 组织学结果为易损斑块17枚, 稳定斑块4枚。CEUS与SMI诊断颈动脉斑块易损性的灵敏度、特异度及准确率分别为94.1%、60%、86.3%和82.4%、80%、81.8%。CEUS联合SMI诊断颈动脉斑块易损性的灵敏度、特异度及准确率分别为94.1%、80%、90.9%。CEUS、SMI及CEUS联合SMI诊断易损斑块的ROC曲线下面积分别为0.771, 0.812和0.871。CEUS联合SMI对颈动脉斑块易损性的诊断效能均高于单独使用CEUS或SMI, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论: CEUS联合SMI诊断颈动脉斑块易损性可明显提高诊断效能, 为临床提供更可靠的斑块易损性评价, 具有重要的应用价值。

关键词

超声造影, 超微血流成像, 颈动脉斑块, 新生血管

Clinical Study of the Evaluation of Neovascularization in Carotid Artery Plaques Using Superb Microvascular Imaging Combined with Contrast-Enhanced Ultrasound

Xiaoyu Wang, Lei Wang, Ligang Gu, Xinjuan Zhu, Ting Yang, Hong Chen, Guimei Sheng*

*通讯作者。

文章引用: 王晓好, 王磊, 顾利刚, 朱新娟, 杨婷, 陈红, 盛桂梅. 超微血流成像联合超声造影评价颈动脉斑块新生血管的临床研究[J]. 临床医学进展, 2024, 14(4): 2619-2625. DOI: 10.12677/acm.2024.1441337

Abstract

Objective: The study aims to explore the diagnostic efficiency of superb microvascular imaging (SMI) and contrast-enhanced ultrasound (CEUS), as well as their combined application, in assessing neovascularization and vulnerability of carotid artery plaques. **Methods:** Selecting 24 patients who underwent carotid endarterectomy (CEA) at the Neurology Department of Xinjiang Medical University First Affiliated Hospital Changji Branch from August 2021 to January 2024. SMI and CEUS examinations were performed before surgery, and the results were compared with histopathological findings to evaluate the diagnostic efficacy of SMI combined with CEUS in identifying neovascularization and vulnerability within carotid artery plaques. **Results:** A total of 22 complete carotid artery plaques were obtained, of which 17 were classified as vulnerable plaques and 4 as stable plaques based on histopathological evaluation. The sensitivity, specificity, and accuracy of CEUS in diagnosing plaque vulnerability were 94.1%, 60%, and 86.3%, respectively. For SMI, the corresponding values were 82.4%, 80%, and 81.8%. When combined, the sensitivity, specificity, and accuracy were 94.1%, 80%, and 90.9%, respectively. The area under the receiver operating characteristic (ROC) curve for CEUS, SMI, and the combination of CEUS and SMI were 0.771, 0.812, and 0.871, respectively. The diagnostic efficacy of CEUS combined with SMI was significantly higher than that of using CEUS or SMI alone, with statistical significance ($P < 0.05$). **Conclusion:** The combined use of CEUS and SMI significantly improves the diagnostic efficacy in assessing the vulnerability of carotid artery plaques, providing a more reliable evaluation and demonstrating significant clinical value.

Keywords

Contrast-Enhanced Ultrasound, Superb Microvascular Imaging, Carotid Plaque, Neovascularization

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

缺血性脑卒中事件发生的主要原因之一是颈动脉粥样硬化易损斑块的形成[1]。动脉粥样硬化斑块内新生血管(intraplaque neovascularization, IPN)的形成被证明在斑块的易损中起重要作用,是导致斑块内出血的主要因素[2]。因此,准确评价颈动脉粥样硬化斑块内新生血管对脑卒中的临床防治具有重要意义。超声造影(contrast-enhanced ultrasound, CEUS)能够实时动态显示颈动脉斑块内微泡分布情况,从而定量或半定量评价斑块内的新生血管[3]。但CEUS属于有创检查,存在一定的禁忌症,这就限制了CEUS的使用范围。超微血流成像技术(superb microvascular imaging, SMI)是一种基于特殊算法的新型超声成像技术,可以灵敏的探测到低速血流信号,从而有效地评价IPN的形成[4]。然而,与CEUS和组织学相比,SMI评估颈动脉斑块内新生血管的诊断效能尚缺乏更多的临床验证。因此,本研究旨在通过SMI联合CEUS评估颈动脉斑块

内 IPN, 并与组织学结果相比较, 探讨 SMI、CEUS 及二者联合使用对颈动脉斑块易损性的评价效果。

2. 资料与方法

2.1. 研究对象

选取 2021 年 8 月至 2024 年 1 月在新疆医科大学第一附属医院昌吉分院神经科接受颈动脉内膜剥脱术(carotid endarterectomy, CEA)的患者。手术适应症为狭窄程度 > 70%无症状或有症状的颈动脉粥样硬化。既往出现过缺血性中风或短暂脑缺血发作亦被定义为有症状的颈动脉粥样硬化[5]。排除标准: 斑块内部回声不均匀且钙化明显伴声影, 影响颈动脉超声检查及造影结果; 有重大心肺病变史、严重创伤或严重感染; 合并充血性心力衰竭、严重肝肾功能障碍等不能耐受手术者; 对造影剂六氟化硫微泡混悬液过敏者。本研究共入组 24 名患者, 其中有症状患者 20 人, 无症状患者 4 人。本研究经新疆医科大学第一附属医院昌吉分院伦理委员会批准, 所有患者均取得知情同意。

2.2. 仪器与方法

2.2.1. 仪器与参数

使用 Philips Epiq 7 彩色多普勒超声诊断仪, EL18-4 线阵探头, 频率 4~18 MHz; 配备低机械指数实时谐波造影功能(CEUS)及超微血流成像技术(SMI)。CEUS 参数: 机械指数 0.79, 帧速率 10~15 fps, 动态范围 50~60 dB。SMI 参数: 机械指数 0.7, 帧速率 25~30 fps, 速度范围 1.0~1.5 cm/s, 动态范围 55~65 dB。

2.2.2. 常规颈动脉彩色多普勒超声检查

根据头颈部血管超声的专家共识使用标准方法进行完整扫查[6]。患者取仰卧位, 头略偏向对侧, 充分暴露颈部。通过横切与纵切对患者颈动脉进行连续扫查, 明确粥样硬化斑块位置、数量、大小、回声类型及内部特征并存储静态图像。

2.2.3. CEUS 检查方法

患者签署知情同意书后方可进行超声造影检查。启动 CEUS 软件, 双幅对照显示图像, 调整增益致斑块显示清晰。造影剂选用声诺维(Sonovue, Bracco 公司, 意大利), 使用 0.9% 无菌氯化钠注射液 5 mL 注入六氟化硫冻干粉瓶中, 摇匀配成混悬液, 经肘正中静脉团注 1.2 ml 造影剂后立即注入 5 mL 生理盐水冲管。开始注释时启动计时器, 探头固定于最佳位置实时动态观察目标斑块内造影剂分布情况, 存储动态图像。根据目标斑块内微泡增强情况给予分级。CEUS 评分参考标准[7]: 斑块内部无增强评 0 分; 点状增强评 1 分; 多个点状或 1~2 条线样增强评 2 分; 大面积线状增强, 贯穿或大部贯穿斑块评 3 分。评分 2~3 分提示不稳定斑块。

2.2.4. SMI 检查方法

启动 SMI 模式对斑块进行扫查, 适当调整增益及深度使目标斑块清晰显示, 注意多角度多切面观察颈动脉斑块内线状及点状增强回声区域, 对重点区域至少连续观察 1 min, 存储动态图像, 根据图像情况进行分级。SMI 评分参考标准[8]: 斑块内无可见血流信号评 0 级; 局限于斑块的肩部和/或外膜区域的中度血流信号评 1 级; 斑块内广泛分布的血流信号评 2 级。1~2 级提示不稳定斑块。

所有超声图像及定量分析均由两名具有 5 年以上血管超声诊断经验的超声医师独立评估, 评估时并对组织学结果不知情。

2.2.5. 斑块的组织学检查

CEA 术后对目标斑块进行大体观察及 HE 染色, 结合术中具体情况评估斑块稳定性。将病理结果作

为评价斑块稳定性的“金标准”。对目标斑块行抗 CD31 单克隆抗体标记。MVD 的测定参照 Weidner 等 [9] 的方法: CD31 阳性标准为血管内皮细胞呈棕褐色或棕黄色染色, 被染成棕褐色的单个内皮细胞或内皮细胞簇作为 1 个血管计数, 只要结构不相连, 其分支结构也计作为 1 条血管。

2.3. 统计学方法

采用 SPSS 25.0 统计软件进行数据分析。计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示, 采用 t 检验; 计数资料以频数(n)、百分率(%)表示, 采用 χ^2 检验; 等级资料比较采用秩和检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3. 结果

3.1. 病理结果

本研究中共 24 名患者行颈动脉内膜剥脱术, 获得较完整斑块 22 枚, 另有 2 枚斑块因破损严重被排除。结合术中表现及 HE 染色判定易损斑块 17 枚, 稳定斑块 5 枚, HE 染色后易损斑块内可见新生血管形成, 大量泡沫组织细胞聚集及脂质胆固醇结晶, 见图 1。

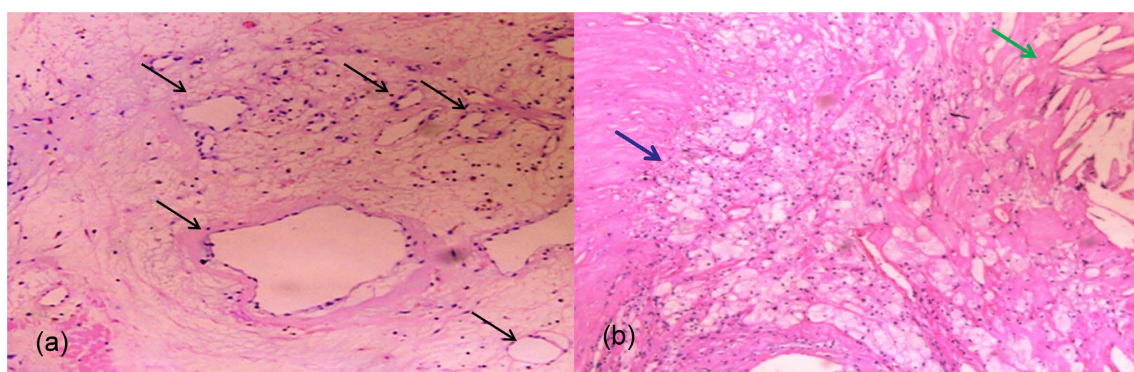


Figure 1. Atherosclerosis of the carotid artery on Hematoxylin and Eosin stain (200×). (a) Intraplaque neovascularization within the plaque (indicated by black arrows); (b) Abundant accumulation of foam cells (indicated by blue arrows) and cholesterol crystals (indicated by green arrows) within the plaque

图 1. 颈动脉粥样硬化 HE 染色(200 倍)。(a) 斑块内新生血管(黑色箭头所示); (b) 斑块内大量泡沫组织细胞聚集(蓝色箭头所示)及脂质胆固醇结晶(绿色箭头所示)

3.2. CEUS、SMI 及 CEUS 联合 SMI 对斑块易损性的诊断效能

以 CEA 术后取得的斑块组织学检查为金标准, CEUS、SMI 及 CEUS 联合 SMI 诊断颈动脉斑块易损性的结果见表 1。CEUS 与 SMI 诊断颈动脉斑块易损性的灵敏度、特异度及准确率分别为 94.1%、60%、86.3% 和 82.4%、80%、81.8%。CEUS 联合 SMI 诊断颈动脉斑块易损性的灵敏度、特异度及准确率分别为 94.1%、80%、90.9%。CEUS 联合 SMI 对颈动脉斑块易损性的诊断效能均高于单独使用 CEUS 或 SMI, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 详见表 2。

根据以上数据绘制受试者工作特征曲线(receiver operator characteristic curve, ROC), CEUS、SMI 及 CEUS 联合 SMI 诊断易损斑块的 ROC 曲线下面积分别为 0.771, 0.812 和 0.871, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 其中 CEUS 及 SMI 诊断效果较好, CEUS 联合 SMI 诊断斑块易损性效果最佳, 优于单独应用 CEUS 和 SMI, 见图 2。

3.3. CEUS 与 SMI 的诊断一致性

加权 kappa 分析显示, 在以组织学结果为金标准时, CEUS 和 SMI 在诊断颈动脉斑块易损性时具有

Table 1. Histological comparison results of CEUS、SMI and combined CEUS with SMI in diagnosing vulnerability of carotid artery plaques (Unit: piece)

表 1. CEUS、SMI 及 CEUS 联合 SMI 诊断颈动脉斑块易损性的组织学对照结果(单位: 个)

诊断方法	类别	病理结果		合计
		易损斑块	稳定斑块	
CEUS	易损斑块	16	2	18
	稳定斑块	1	3	4
	合计	17	5	22
SMI	易损斑块	14	1	15
	稳定斑块	3	4	7
	合计	17	5	22
CEUS + SMI	易损斑块	16	1	17
	稳定斑块	1	4	5
	合计	17	5	22

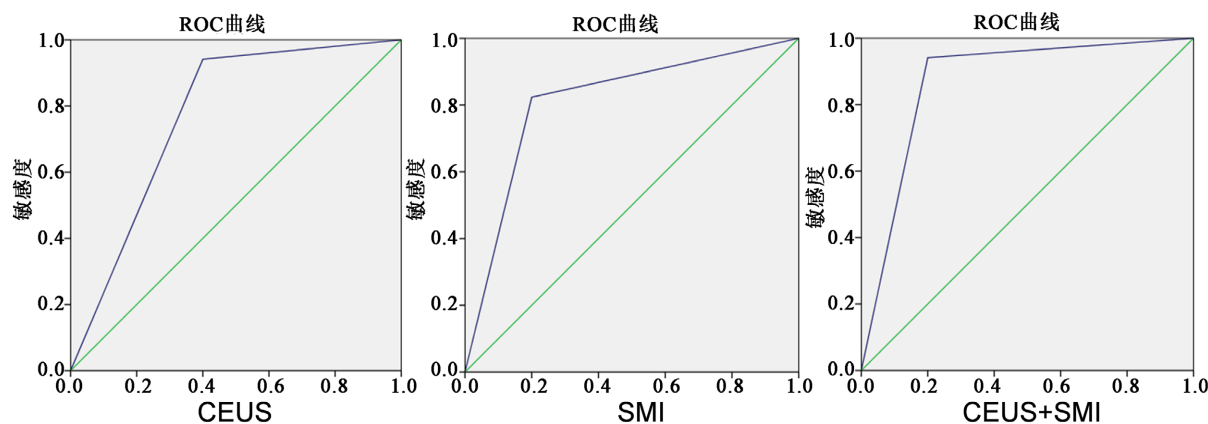


Figure 2. ROC curves for the diagnosis of vulnerable plaques using CEUS, SMI, and combined CEUS-SMI methods

图 2. CEUS、SMI 及 CEUS 联合 SMI 诊断易损斑块的 ROC 曲线

Table 2. Comparison of the diagnostic efficacy of CEUS、SMI and the combination of CEUS and SMI in assessing the vulnerability of carotid artery plaques

表 2. CEUS、SMI 及 CEUS 联合 SMI 诊断颈动脉斑块易损性的效能比较

方式	灵敏度/%	特异度/%	准确率/%	约登指数	AUC	P
SMI	94.1	60	86.3	0.541	0.771	<0.05
CEUS	82.4	80	81.8	0.624	0.812	<0.05
CEUS + SMI	94.1	80	90.9	0.741	0.871	<0.05

较好的一致性($\kappa = 0.645, P < 0.01$)。经组织学检查认为有易损性的斑块经 CEUS 及 SMI 检查,大部分可检出斑块内部的强化及血流信号,见图 3。值得注意的是有 3 枚斑块被 CEUS 诊断为易损斑块,而 SMI 上未观察到明显的血流信号。

4. 讨论

本研究应用 CEUS、SMI 及 CEUS 联合 SMI 评价颈动脉斑块内新生血管及斑块易损性,并经 CEA 术

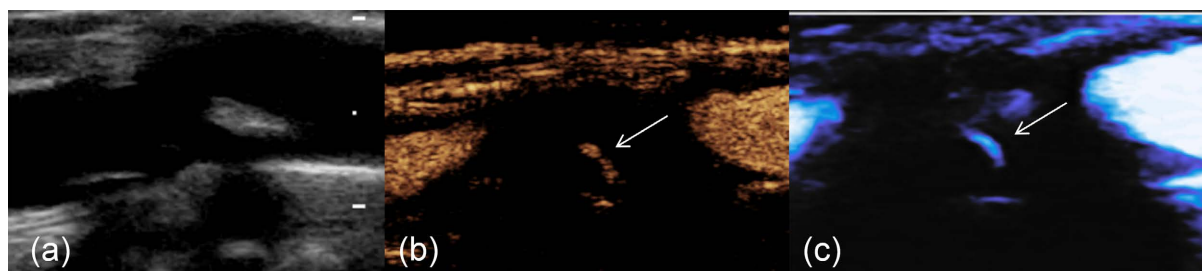


Figure 3. Ultrasonographic images of carotid artery plaque. (a) Conventional ultrasound; (b) Contrast-enhanced ultrasound (CEUS) showing prominent neovascularization within the plaque (indicated by white arrows); (c) Superb microvascular imaging (SMI) revealing significant neovascularization within the plaque (indicated by white arrows)

图 3. 颈动脉斑块的超声检查图像。(a) 常规超声；(b) CEUS 示斑块内部粗大的新生血管(白色箭头所示)；(c) SMI 示斑块内部粗大的新生血管(白色箭头所示)

后取得的斑块标本进行组织学验证。研究显示 SMI 与 CEUS 在评价斑块的易损性时具有较好的一致性，SMI 对颈动脉斑块易损性的诊断效能也获得了组织学证实。

在本研究中我们观察到，与 SMI 相比，CEUS 可以检测到更多的新生血管，尤其是较细小的少量新生血管。这可能是由于 SMI 对低速血流的探测存在一定的限制，从 SMI 技术层面来说，只有当血流速度 ≥ 0.4 cm/s 时才可以被 SMI 信号捕捉，但 CEUS 作为一个血池显像技术，在血管内通过的微泡均可以被 CEUS 显示而不受流速的限制，因此 CEUS 对于超低速血流就能更好的探测及显示[10]。在研究中我们还观察到有组织学诊断的易损斑块未被 CEUS 和 SMI 识别，通过对该病例的复习我们发现该斑块内有大量钙化形成，影响了我们对 CEUS 及 SMI 的判断，这也说明当斑块内部存在大量钙化而导致斑块显示质量不佳时，CEUS 和 SMI 对斑块内部的新生血管显示效果差，可能会导致明显的低估，应在临床应用时加以注意。

有研究显示，SMI 在评估颈动脉斑块易损性时在不同观察者间及不同仪器间均具有良好的重复性[11]。该技术不需要使用造影剂，可以从多切面、多角度连续动态的反复扫查，对颈动脉斑块内新生血管进行全面细致评估，因其出色的重复性且无需使用造影剂，SMI 可以成为临床筛查和随访颈动脉不稳定斑块的一种简单而有效的检查措施。超声医师可以通过应用 SMI 对颈动脉斑块进行快速扫查，从而获得关于颈动脉斑块易损性的更多信息提供给临床医生，从而帮助临床对患者的后续管理及治疗。但该技术尚缺乏定量指标，这也是该技术未来的研究方向之一[12]。

在我们的研究中，CEUS 联合 SMI 诊断斑块易损性时，在敏感度、特异度、准确率、约登指数和 ROC 曲线下面积参数方面均优于 CEUS 和 SMI 的单独应用。这说明 CEUS 和 SMI 在诊断斑块易损性时各有优势，因此二者结合可更全面可靠的颈动脉诊断斑块易损性。SMI 可多角度多切面的灵活观察颈动脉斑块，对新生血管的探查范围更全面，CEUS 虽然需要固定切面观察斑块内增强情况，但对超低速血流能更好的显示，因此在 CEUS 前通过 SMI 确定斑块内新生血管聚集部位或确定最优扫查切面，或可进一步提高二者联合评价颈动脉斑块易损性的诊断效能。

5. 结论

CEUS 联合 SMI 诊断颈动脉斑块易损性时可优势互补，明显提高诊断效能，为临床提供更可靠的斑块易损性评价，指导临床对颈动脉斑块的后续管理及治疗，具有重要的推广应用价值。

基金项目

新疆维吾尔自治区自然科学基金地州科学基金。项目名称：超微血流成像联合超声造影评价颈动脉斑块内新生血管的临床应用，项目编号：2021D01F58。

参考文献

- [1] Chaturvedi, S., Bruno, A., Feasby, T., *et al.* (2006) Carotid Endarterectomy—An Evidence-Based Review: Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *American Journal of Ophthalmology*, **141**, 238-239. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2005.11.031>
- [2] Moreno, P.R., Purushothaman, K.R., *et al.* (2006) Neovascularization in Human Atherosclerosis. *Current Molecular Medicine*, **6**, 457-477. <https://doi.org/10.2174/156652406778018635>
- [3] Cismaru, G., Serban, T. and Tirpe, A. (2021) Ultrasound Methods in the Evaluation of Atherosclerosis: From Pathophysiology to Clinic. *Biomedicines*, **9**, 418. <https://doi.org/10.3390/biomedicines9040418>
- [4] Chen, X.J., Wang, H.Y., Jiang, Y.X., *et al.* (2020) Neovascularization in Carotid Atherosclerotic Plaques Can Be Effectively Evaluated by Superb Microvascular Imaging (SMI): Initial Experience. *Vascular Medicine*, **25**, 328-333. <https://doi.org/10.1177/1358863X20909992>
- [5] 赵志青, 韩同磊. 颈动脉内膜剥脱术治疗颈动脉狭窄的长海经验[J]. 中华医学杂志, 2019, 99(15): 1189-1193.
- [6] 国家卫生健康委员会脑卒中防治专家委员会血管超声专业委员会, 中国超声医学工程学会浅表器官及外周血管超声专业委员会, 中国超声医学工程学会颅脑及颈部血管超声专业委员会. 头颈部血管超声若干问题的专家共识(颈动脉部分) [J]. 中国脑血管病杂志, 2020, 17(6): 346-353.
- [7] Shah, F., Balan, P., Weinberg, M., *et al.* (2007) Contrast-Enhanced Ultrasound Imaging of Atherosclerotic Carotid Plaque Neovascularization: A New Surrogate Marker of Atherosclerosis? *Vascular Medicine*, **12**, 291-297. <https://doi.org/10.1177/1358863X07083363>
- [8] 王骥, 赖志昆, 冯其茂. 颈动脉粥样硬化斑块超微血管成像技术研究进展[J]. 血管与腔内血管外科杂志, 2021, 7(3): 332-335.
- [9] Weidner, N., Semple, J.P., Welch, W.R., *et al.* (1991) Tumor Angiogenesis and Metastasis—Correlation in Invasive Breast Carcinoma. *The New England Journal of Medicine*, **324**, 1-8. <https://doi.org/10.1056/NEJM199101033240101>
- [10] Zhao, C., Wang, Q., Wang, M., *et al.* (2021) Ultra-Microangiography in Evaluating the Disease Activity of Rheumatoid Arthritis and Enhancing the Efficacy of Ultrasonography: A Preliminary Study. *European Journal of Radiology*, **137**, Article ID: 109567. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2021.109567>
- [11] Meng, Q., Xie, X., Li, L., *et al.* (2021) Assessment of Neovascularization of Carotid Artery Atherosclerotic Plaques Using Superb Microvascular Imaging: A Comparison with Contrast-Enhanced Ultrasound Imaging and Histology. *QIMS*, **11**. <https://doi.org/10.21037/qims-20-933>
- [12] Oura, K., Kato, T., Ohba, H., *et al.* (2018) Evaluation of Intraplaque Neovascularization Using Superb Microvascular Imaging and Contrast-Enhanced Ultrasonography. *Journal of Stroke & Cerebrovascular Diseases*, **27**, 2348-2353. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2018.04.023>