

超声评价颈动脉易损斑块各病理特征的研究进展

张 蕴, 敖 梦*

重庆医科大学附属第二医院超声科, 重庆

收稿日期: 2023年1月21日; 录用日期: 2023年2月16日; 发布日期: 2023年2月23日

摘 要

颈动脉易损斑块与脑卒中联系密切, 是缺血性脑卒中发病机制中的一个重要部分, 因此, 颈动脉斑块易损性的评估, 对脑卒中患者的诊断、治疗和预后有重要意义。超声具有无创、便捷及准确等诸多优点, 并且随着相关技术的不断发展, 不仅可以评估颈动脉狭窄程度及斑块的基本特征, 而且能够识别易损斑块的不同病理特征。本文就超声对易损斑块各病理特征评估的最新进展进行综述。

关键词

颈动脉, 斑块, 动脉粥样硬化, 超声检查, 稳定性

Progress in Ultrasonic Evaluation of Pathological Features of Vulnerable Carotid Plaque

Yun Zhang, Meng Ao*

Department of Ultrasonography, The Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing

Received: Jan. 21st, 2023; accepted: Feb. 16th, 2023; published: Feb. 23rd, 2023

Abstract

Carotid vulnerable plaque is closely related to stroke and is an important part of the pathogenesis of ischemic stroke. The evaluation of carotid plaque vulnerability is of great significance for the diagnosis, treatment and prognosis of stroke patients. Ultrasound has many advantages, such as

*通讯作者。

non-invasive, convenient and accurate, and with the continuous development of related technology, it can not only evaluate the degree of carotid stenosis and the basic characteristics of plaque, but also find the early characteristics of vulnerable plaque. This article reviews the latest progress of ultrasound in the evaluation of pathological features of vulnerable plaques.

Keywords

Carotid Arteries, Plaque, Atherosclerosis, Ultrasonography, Vulnerability

Copyright © 2023 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

脑卒中是第三大致死原因,也是导致长期残疾的最常见原因[1]。颈动脉粥样硬化斑块在脑血管事件的发病机制中具有重要作用,并且随着研究的深入,发现颈动脉狭窄引起的缺血或低灌注所导致的脑卒中中只占临床事件的一小部分,更多的是易损斑块破裂、继发性血栓形成和栓塞,才导致卒中的发生[2]。因此提高对易损斑块的识别能力对预防缺血性脑血管病十分重要。尽管磁共振成像(MRI)是目前评估颈动脉斑块的金标准,但超声作为一种无创、便捷、无辐射的检查方式,具有优越性与时效性,并且已有多种技术方法可对颈动脉斑块进行评估。因此,本文就超声在易损斑块不同病理特征中的研究进展进行综述。

2. 动脉粥样硬化斑块的病理过程及易损斑块的病理特征

动脉粥样硬化(Atherosclerosis, AS)作为心血管疾病的病理基础,形成过程复杂,涉及许多细胞机制和途径,如炎症,脂质蓄积,氧化应激,自噬和凋亡等。在病变开始早期阶段,低密度脂蛋白颗粒在内膜中积聚,同时进行氧化和其他修饰,使它们具有促炎和免疫原性。单核细胞在血液中循环,与活化的内皮细胞表达的粘附分子结合,在趋化因子作用下进入内膜,单核细胞就可以成熟为巨噬细胞。这些细胞不断增值并吞噬大量的修饰型低密度脂蛋白颗粒成为泡沫细胞。泡沫细胞堆积形成脂质条纹,随着病变的进展,平滑肌细胞和泡沫细胞等发生凋亡、坏死,脂质释放、细胞碎片堆积形成动脉粥样硬化的坏死、脂质核心。动脉粥样硬化斑块发展缓慢,只要保持完好,大部分情况下无症状[3]。然而,一些斑块容易破裂形成动脉粥样硬化血栓引起并发症,也就是我们所说的易损斑块。易损斑块包括但不限于以下病理学特征:富含脂质的坏死核心、纤维帽变薄、斑块内新生血管、斑块内出血、斑块溃疡。本文将就易损斑块各病理特征的超声表现的研究进展进行综述。

3. 超声对易损斑块各特征的评价

3.1. 超声评价斑块内坏死核心

坏死核大小对斑块稳定性的重要性是极易理解的,因为核的膨胀可能会从下方侵蚀纤维帽,而且富含脂质的核中完全缺乏支持胶原,会给覆盖的纤维帽带来更大的拉应力。以超声回声特性为基础的颈动脉粥样硬化斑块的分类称为 Gray-Weale-Nicolaidis (GWN)分类,分为五种类型:均匀低回声斑块、以低回声为主的斑块、以高回声为主的斑块、均匀高回声斑块、重度钙化斑块。Doonan R J 等研究发现回声

透明和均匀的斑块与更大的脂核、更多的炎症和更少的纤维组织相关[4]。计算机软件能够通过计算与包含更多纤维或钙化结构的斑块相对应的回声区大小的平均百分比值来评估和测量斑块。因此除主观评估外, 应补充灰度中值(greyscale medium, GSM)评估, 在超声上, 液体(血液)对应于最低值, 在 GSM 中从 0 到 5, 而最高值, 在 GSM 中从 180 到 200, 代表固体组织(外膜) [5]。Doonan R J 等证实了具有较大脂质核心的斑块具有更低 GSM 值[4]。Spanos K 等认为具有较大脂质核的斑块表现为低回声及更低 GSM 值, 这可能与脂质和出血在超声上不反射有关[6]。CEA 后新的 DWI 病变被认为是急性脑缺血的早期病理改变, 可作为复发卒中、短暂性脑缺血发作和脑梗死的预测指标。Zhou F 通过 ROC 曲线分析确定了预测 DWI 病变的最佳 GSM 值为 30.5, ROC 曲线下面积为 0.837 [7]。Huang X 提出了另一种计算机辅助评价斑块回声能力的方法, 通过对斑块灰度图像中像素的统计, 得到斑块的累积概率分布曲线。计算累积概率分布曲线下面积(AUCPDC)作为积分值, 评价斑块回声。结果表明与 GSM 相比, 累积概率分布曲线下面积在识别斑块回声方面显示出更高的潜在可行性[8]。弹性成像是评估组织硬度的超声技术, 包含应变弹性成像、声辐射力脉冲成像(Acoustic radiation force impulse, ARFI)和剪切波弹性成像(Shear wave elastography, SWE)。Roy-Cardinal M H 将应变弹性成像、零差 K 参数图和 B 型灰度图联合检测颈动脉斑块患者的小的脂区和大钙化, 取得了良好的结果[9]。Školoudík D 研究发现较低的平均杨氏模量表示较大比例的脂核或坏死[10]。

由于严重钙化的斑块引起的伪影、操作员的能力、观察者间的可变性、以及图像采集过程中的动脉壁或探针振荡, 使二维超声对斑块的检测具有一定局限性[11]。GSM 虽然由计算机辅助量化, 却由于费时费力的后处理分析, 没有被广泛使用, 但其在监测斑块成分、给出可靠的斑块风险分层以及评估和定制药物治疗方面有潜在的作用。累积概率分布曲线可行性虽优于 GSM, 但研究受到斑块数量相对较少的限制, 还需要进一步的研究来进一步验证其结果。弹性成像在评价易损斑块坏死核心的相关研究较少, 仍需进一步研究及验证其临床价值。

3.2. 超声评价纤维帽厚度

薄的纤维帽会直接提高斑块破裂的风险。常规二维超声可以直接测量颈动脉斑块纤维帽的厚度。Czernuszewicz 等将 ARFI 测得的斑块数据与病理结果比较分析后, 发现 ARFI 诱导的峰值位移(PD)能够用于较精确地测量出纤维帽的厚度[12]。但该研究可测量的纤维帽厚度的最小值为 0.2 mm, 这表明研究很可能高估了小于这个水平的纤维帽厚度。ARFI PD 结果高估纤维帽厚度的一个原因可能是管腔和纤维帽之间、纤维帽和潜在的富脂坏死核心或斑块内出血之间的边界界定不当。加速度变异性(VOA)可以用于区分皮下出血和周围软组织, 并用于识别颈动脉斑块的成分和结构, 其计算方法是 ARFI 诱导的组织位移的二阶时间导数的方差。Gabriela Torres 等的研究数据表明, 用对数(VOA)测量的中位纤维帽厚度比用 PD 测量的中位纤维帽厚度更符合组织学验证标准[13]。

常规二维超声受分辨率的影响, 对纤维帽厚度的评估存在较大的局限性。弹性成像评估纤维帽厚度具有可行性, 但由于成像期间斑块的拉伸和压缩, 或者由于组织学处理过程中的样本收缩, 组织学和 ARFI 图像中的纤维帽厚度之间可能会出现不一致。未来的研究需要更全面地评估弹性成像相关参数在不同血流量和更加杂乱条件下区分斑块和血液的潜力。

3.3. 超声评价斑块内新生血管

斑块内新生血管(Intraplaque neovascularization, IPN)可促进斑块快速进展, 引发出血, 导致斑块破裂, IPN 是斑块相关血管事件的主要风险因素。弥散的白色区域(DWA)定义为斑块中没有声学阴影的白色区域, 研究表明弥散的白色区域代表炎症和血管生成增加的区域[14]。超声造影(CEUS)是近年来发展起来

的一种无创、高灵敏度、高特异度、高准确度的评价 IPN 的成像工具[15]。李海欣等将斑块的 CEUS 结果分为 3 级, 并与病理结果进行对比, 结果显示斑块 CEUS 增强与其内新生血管密度呈正相关, CEUS 增强程度越高, 代表新生血管越多, 提示斑块易损性越高[16]。P. Camps-Renom 等用 CEUS 检测 IPN, 发现 CEUS 测量的新生血管是中风复发的独立预测因子[17]。为了提高超声造影的可靠性, Cheung W K 等开发了一种新的图像处理方法——差分强度投影(DIP), 用于可视化和量化颈动脉造影后的非线性超声图像序列中的 IPN。结果证实该方法在颈动脉超声造影图像的 IPN 定量方面有巨大的潜力[18]。超微血流成像(SMI)使用一种算法来去除杂波和运动壁伪影, 同时保留低速血流信号, 从而实现 IPN 的可视化, 有效避免了 CEUS 需要对比剂的缺点。Mahtab Zamani, MD 等使用 IPN 的 5 级视觉分类, 比较 SMI 和 CEUS 评估斑块 IPN 的一致性水平, 并将结果与组织学分析相关联, 发现 SMI 检测新生血管的准确性可与 CEUS 相媲美, 提示 SMI 在评价颈动脉斑块稳定性方面有望成为 CEUS 的无创性替代方法[19]。Xuanjia Chen 等运用 SMI 视觉 4 级分级法, 比较其与病理组织学染色测定的微血管密度(MVD)的相关性, 发现 SMI 分级与 MVD 呈正相关, 并且与斑块厚度也呈正相关[20]。李海欣将斑块同时行超声造影剂和剪切波弹性成像, 比较超声造影增强情况及斑块最厚处杨氏模量, 发现颈动脉斑块内新生血管越多, 斑块硬度越小, 质地越软[21]。Zhang Y 在组织学结果的证实下, 同样发现斑块内新生血管与弹性之间的负相关, 提示新生血管越丰富, 弹性越低[22]。

CEUS 可以直观地显示 IPN, 但由于需要静脉注射造影剂, 并可能引发急性呼吸窘迫综合征等并发症, 在临床上的应用受到限制。SMI 技术无需对比剂, 且有与 CEUS 相当的诊断效能, 但 SMI 中微血流信号的定量评估尚未建立, SMI 结果与 CESU 增强程度之间的关系尚不清楚。有必要进行进一步的纵向研究, 以探索 SMI 在颈动脉斑块危险分层中的作用。而弹性成像对斑块内新生血管的研究较少, 其作用有待于进一步的研究与发现。

3.4. 超声评价斑块内出血

斑块内出血通常是由新生血管破裂引起, 这可能是由高水平的局部炎症等因素引起的。斑块内出血会进一步破坏颈动脉斑块的稳定性。Mitchell C C 的研究表明超声检查发现的 DWA 与组织病理学含铁血黄素(一种基于淋巴细胞存在的陈旧性出血和炎症的标志)之间存在联系[23]。Charlotte Schmidt 等人发现斑块内强化较强且持续时间较长的区域的组织学评估通常显示斑块内新生血管较强, 并伴有急性斑块内出血[24]。高铁血红蛋白诱导的 T1 缩短的血流抑制 T1 加权研究诊断斑块内出血已被广泛研究, 并与组织病理学相关。Hoshino M 通过研究发现 SMI 中 IMVF 信号的存在与 MRI T1-FFE 图像上以高信号病变为特征的斑块内出血显著相关, 表明 SMI 的 IMVF 信号与斑块内出血显著相关[25]。Goudot G 的研究在 30.6 kPa 确定了一个硬化区 s2, 对应于组织病理学上的斑块内出血[26]。Marlevi D 的研究将时空和频率相关的超声剪切波弹性成像技术(SWE)应用于体内动脉粥样硬化斑块特征的无创性评估, 并对照参考 MRI 对结果进行了评估和验证, 发现群速度和相速度与 IPH 体积相关[27]。Czernuszewicz T J 通过研究证明通过 ARFI 成像可以描绘出人类颈动脉斑块的成分, 定性的 ARFI 硬度图与组织学确定的病变形态相对应, 能够区分软性富脂斑块或出血性斑块与硬质纤维斑块或钙化斑块, 有很高的成功率[12]。虽然 ARFI 诱导的峰值位移(PD)被证明对区分颈动脉斑块患者的软斑块和硬斑块成分具有很高的敏感性和特异性, 但该参数在区分类似硬度的斑块特征方面表现出较差的性能。为了提高对颈动脉斑块特征相对于 PD 的识别率, Torres G 的研究团队对数(VOA)与 ARFI 诱导的 PD 结果度量实现的结果进行比较, 并由空间匹配的组织学证实, 发现对数(VOA)在体内促进了颈动脉斑块中富含脂质的坏死核心区、斑块内出血区、胶原区和钙化区的辨别[28]。

二维超声对斑块内出血的发现具有一定价值, 但仍受限于其分辨率。CEUS 和 SMI 对斑块内出血有

很高的敏感性和特异性,但也需要未来更大的样本量取得验证。与观察者间的可靠性相比,剪切波弹性成像的观察者内的可靠性要高得多,这表明其可能高度依赖超声技师的技能和检查技术。ARFI 通过发射声波脉冲进行成像,可避免人为偏倚,潜力较大,但目前评估斑块内出血的临床研究较少。

3.5. 超声评价斑块溃疡

斑块表面的超声表现,即不规则或者溃疡,有助临床医师识别其不稳定性,它补充了 Gray-Weale-Nicolaides 分类中对斑块回声描述,将斑块分为光滑斑块、不规则斑块、溃疡斑块。有人指出,斑块表面的溃疡与斑块脂质核心的坏死性改变有关,这些坏死性改变导致纤维帽的畸形和破坏,进而导致稳定斑块转变为易损斑块[5]。溃疡内形成并进入颅内循环的血栓物质是颈动脉斑块溃疡患者发生中风的重要机制[29]。黑色区域为管腔附近灰度值小于 25 的区域,分为腔旁黑色区域和有边界的黑色区域, Mitchell C C 发现任何一种斑块黑色区域的百分比都与宏观溃疡的高分有关[23]。超声造影是最近建立的一种有价值的辅助超声检查技术,可以改善斑块表面的勾画。最近的一项研究比较了 CEUS 和组织学对斑块的检测结果,以确定检测溃疡的准确性,发现有破裂、血栓形成和纤维帽破裂的斑块在 CEUS 上比彩色多普勒超声更容易发现溃疡[30]。Rafailidis V 以多层螺旋 CT 血管造影(MDCTA)为参照物,验证了 CEUS 在符合性和诊断颈动脉溃疡斑块的准确性方面,优于彩色多普勒[31]。增强 CT 血管造影技术在诊断颈动脉溃疡斑块具有较高的敏感性和特异性,是目前探测和诊断颈动脉溃疡斑块的金标准。姜璐璐的研究证实 CEUS 技术具有与增强 CT 血管造影类似的诊断斑块溃疡的能力,说明 CEUS 技术可作为增强 CT 血管造影的替代技术而广泛应用于临床[32]。通过比较 3D 和 2D 超声, Heliopoulos 等人发现 3D 方法比 2D 方法显示更多的溃疡(15%对 8%),也有更高的观察者间重复性[33]。Artas H 的研究结果同样显示 3D 检查比 2D US 检查的不规则性的检出率更高[34]。

由于某些斑块的可变性和图像对比度不足,使用常规 2D-US 很难准确评估斑块的形态变化,使用常规超声监测斑块随时间的变化也是具有挑战性的,因为很难将 2D 图像重新定位到与斑块相同的区域。超声造影是一种侵入性的方法,有 1% 的风险发生介入性心血管疾病。3D 超声能比二维超声显示更多的溃疡,但其以二维图像为基础成像,同样受限于二维超声的分辨率。

4. 总结

随着超声新技术的应用,超声开始能从各个方面对易损斑块进行定性分析与定量分析,然而这些技术各有优势及局限性。相信随着研究不断深入,将多种超声成像技术联合,实现取长补短,能更加全面地评估颈动脉斑块的稳定性。虽然有病理组织学及其他作为金标准影像学方法的验证,但这些超声新技术仍缺乏较大的样本和流行病学的数据,未来还需更多的研究。

参考文献

- [1] Rerkasem, A., Orrapin, S., Howard, D.P.J., *et al.* (2020) Carotid Endarterectomy for Symptomatic Carotid Stenosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, No. 9, CD001081. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001081.pub4>
- [2] Xu, X., Hua, Y., Liu, B., *et al.* (2021) Correlation between Calcification Characteristics of Carotid Atherosclerotic Plaque and Plaque Vulnerability. *Therapeutics and Clinical Risk Management*, **17**, 679. <https://doi.org/10.2147/TCRM.S303485>
- [3] Ouweneel, A.B., Verwilligen, R.A.F. and Van Eck, M. (2019) Vulnerable Plaque and Vulnerable Blood: Two Critical Factors for Spontaneous Atherothrombosis in Mouse Models. *Atherosclerosis*, **284**, 160-164. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2019.03.006>
- [4] Doonan, R.J., Gorgui, J., Veinot, J.P., *et al.* (2016) Plaque Echodensity and Textural Features Are Associated with Histologic Carotid Plaque Instability. *Journal of Vascular Surgery*, **64**, 671-677.e8. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2016.03.423>

- [5] Fedak, A., Ciuk, K. and Urbanik, A. (2020) Ultrasonography of Vulnerable Atherosclerotic Plaque in the Carotid Arteries: B-Mode Imaging. *Journal of Ultrasonography*, **20**, e135. <https://doi.org/10.15557/JoU.2020.0022>
- [6] Spanos, K., Tzorbatzoglou, I., Lazari, P., et al. (2018) Carotid Artery Plaque Echomorphology and Its Association with Histopathologic Characteristics. *Journal of Vascular Surgery*, **68**, 1772-1780. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2018.01.068>
- [7] Zhou, F., Hua, Y., Ji, X., et al. (2021) Ultrasound-Based Carotid Plaque Characteristics Help Predict New Cerebral Ischemic Lesions after Endarterectomy. *Ultrasound in Medicine & Biology*, **47**, 244-251. <https://doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2020.09.025>
- [8] Huang, X., Zhang, Y., Meng, L., et al. (2017) Evaluation of Carotid Plaque Echogenicity Based on the Integral of the Cumulative Probability Distribution Using Gray-Scale Ultrasound Images. *PLOS ONE*, **12**, e0185261. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0185261>
- [9] Roy-Cardinal, M.H., Destrepes, F., Soulez, G., et al. (2018) Assessment of Carotid Artery Plaque Components with Machine Learning Classification Using Homodyned-K Parametric Maps and Elastograms. *IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics, and Frequency Control*, **66**, 493-504. <https://doi.org/10.1109/TUFFC.2018.2851846>
- [10] Školoudík, D., Kešnerová, P., Vomáčka, J., et al. (2021) Shear-Wave Elastography Enables Identification of Unstable Carotid Plaque. *Ultrasound in Medicine & Biology*, **47**, 1704-1710. <https://doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2021.03.026>
- [11] Stenudd, I., Sjödin, E., Nyman, E., et al. (2020) Ultrasound Risk Marker Variability in Symptomatic Carotid Plaque: Impact on Risk Reclassification and Association with Temporal Variation Pattern. *The International Journal of Cardiovascular Imaging*, **36**, 1061-1068. <https://doi.org/10.1007/s10554-020-01801-z>
- [12] Czernuszewicz, T.J., Homeister, J.W., Caughey, M.C., et al. (2017) Performance of Acoustic Radiation Force Impulse Ultrasound Imaging for Carotid Plaque Characterization with Histologic Validation. *Journal of Vascular Surgery*, **66**, 1749-1757.e3. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2017.04.043>
- [13] Torres, G., Czernuszewicz, T.J., Homeister, J.W., et al. (2020) Carotid Plaque Fibrous Cap Thickness Measurement by ARFI Variance of Acceleration: In Vivo Human Results. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, **39**, 4383-4390. <https://doi.org/10.1109/TMI.2020.3019184>
- [14] Mitchell, C. (2019) Grayscale Analysis of Carotid Plaque: An Overview. *Journal of the American Society of Echocardiography*, **32**, A21-A22. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2019.06.007>
- [15] Wang, Y., Jiang, C., Huang, H., et al. (2020) Correlation of Cerebral White Matter Lesions with Carotid Intraplaque Neovascularization Assessed by Contrast-Enhanced Ultrasound. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, **29**, Article ID: 104928. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.104928>
- [16] 李海欣, 阚艳敏, 宁彬, 余海歌, 何文. 颈动脉斑块超声造影增强特征与其病理特征及易损性的相关性[J]. 中国医学影像技术, 2021, 37(6): 857-861. <https://doi.org/10.13929/j.issn.1003-3289.2021.06.013>
- [17] Camps-Renom, P., Prats-Sánchez, L., Casoni, F., et al. (2020) Plaque Neovascularization Detected with Contrast-Enhanced Ultrasound Predicts Ischaemic Stroke Recurrence in Patients with Carotid Atherosclerosis. *European Journal of Neurology*, **27**, 809-816. <https://doi.org/10.1111/ene.14157>
- [18] Cheung, W.K., Shah, B.N., Stanziola, A., et al. (2017) Differential Intensity Projection for Visualisation and Quantification of Plaque Neovascularisation in Contrast-Enhanced Ultrasound Images of Carotid Arteries. *Ultrasound in Medicine & Biology*, **43**, 831-837. <https://doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2016.11.018>
- [19] Zamani, M., Skagen, K., Scott, H., et al. (2019) Carotid Plaque Neovascularization Detected with Superb Microvascular Imaging Ultrasound without Using Contrast Media. *Stroke*, **50**, 3121-3127. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.119.025496>
- [20] Chen, X., Wang, H., Jiang, Y., 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>
- [21] 李海欣, 何文, 张晓蓉, 宁彬, 阚艳敏, 余海歌, 魏世纪. 颈动脉斑块内新生血管与颈动脉斑块硬度相关性的研究[J]. 医学影像学杂志, 2018, 28(5): 714-717.
- [22] Zhang, Y., Cao, J., Zhou, J., et al. (2021) Plaque Elasticity and Intraplaque Neovascularisation on Carotid Artery Ultrasound: A Comparative Histological Study. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*, **62**, 358-366. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2021.05.026>
- [23] Mitchell, C.C., Stein, J.H., Cook, T.D., et al. (2017) Histopathologic Validation of Grayscale Carotid Plaque Characteristics Related To Plaque Vulnerability. *Ultrasound in Medicine & Biology*, **43**, 129-137. <https://doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2016.08.011>
- [24] Schmidt, C., Fischer, T., Rückert, R.I., et al. (2017) Identification of Neovascularization by Contrast-Enhanced Ultrasound to Detect Unstable Carotid Stenosis. *PLOS ONE*, **12**, e0175331. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0175331>
- [25] Hoshino, M., Shimizu, T., Ogura, H., et al. (2018) Intraplaque Microvascular Flow Signal in Superb Microvascular

- Imaging and Magnetic Resonance Imaging Carotid Plaque Imaging in Patients with Atheromatous Carotid Artery Stenosis. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, **27**, 3529-3534. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2018.08.017>
- [26] Goudot, G., Sitruk, J., Jimenez, A., *et al.* (2021) Carotid Plaque Vulnerability Assessed by Combined Shear Wave Elastography and Ultrafast Doppler Compared to Histology. *Translational Stroke Research*, **13**, 100-111. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab724.1995>
- [27] Marlevi, D., Mulvagh, S.L., Huang, R., *et al.* (2020) Combined Spatiotemporal and Frequency-Dependent Shear Wave Elastography Enables Detection of Vulnerable Carotid Plaques as Validated by MRI. *Scientific Reports*, **10**, Article No. 403. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-57317-7>
- [28] Torres, G., Czernuszewicz, T.J., Homeister, J.W., *et al.* (2019) Delineation of Human Carotid Plaque Features *in Vivo* by Exploiting Displacement Variance. *IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics, and Frequency Control*, **66**, 481-492. <https://doi.org/10.1109/TUFFC.2019.2898628>
- [29] Rafailidis, V., Chryssogonidis, I., Grisan, E., *et al.* (2019) Does Quantification of Carotid Plaque Surface Irregularities Better Detect Symptomatic Plaques Compared to the Subjective Classification? *Journal of Ultrasound in Medicine*, **38**, 3163-3171. <https://doi.org/10.1002/jum.15017>
- [30] Hamada, O., Sakata, N., Ogata, T., *et al.* (2016) Contrast-Enhanced Ultrasonography for Detecting Histological Carotid Plaque Rupture: Quantitative Analysis of Ulcer. *International Journal of Stroke*, **11**, 791-798. <https://doi.org/10.1177/1747493016641964>
- [31] Rafailidis, V., Chryssogonidis, I., Xerras, C., *et al.* (2019) A Comparative Study of Color Doppler Imaging and Contrast-Enhanced Ultrasound for the Detection of Ulceration in Patients with Carotid Atherosclerotic Disease. *European Radiology*, **29**, 2137-2145. <https://doi.org/10.1007/s00330-018-5773-8>
- [32] 姜璐璐, 宋则周, 张艳明, 傅燕飞, 耿昱, 汤靖岚, 张健. 超声造影对颈动脉溃疡斑块的诊断效能和一致性研究 [J]. *医学影像学杂志*, 2017, 27(3): 432-435.
- [33] Heliopoulos, J., Vadikolias, K., Piperidou, C., *et al.* (2011) Detection of Carotid Artery Plaque Ulceration Using 3-Dimensional Ultrasound. *Journal of Neuroimaging*, **21**, 126-131. <https://doi.org/10.1111/j.1552-6569.2009.00450.x>
- [34] Artas, H. and Okcesiz, I. (2020) Three-Dimensional Ultrasonographic Evaluation of Carotid Artery Plaque Surface Irregularity. *Archives of Medical Science: AMS*, **16**, 58. <https://doi.org/10.5114/aoms.2018.81135>