

Research progresses of ultrasound super-resolution microcirculation imaging

ZHONG Chuanyu¹, ZHENG Yuanyi^{2*}

(1. School of Medicine, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200025, China; 2. Department of Ultrasound Medicine, the Sixth People's Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200233, China)

[Abstract] Microvascular network composed of capillaries less than 10 μm in diameter is the basis of tissue homeostasis, maintaining the normal operation of human physiological function, and relative architectural or functional alterations compromise organ function or lead to diseases. Ultrasound super-resolution microcirculation imaging (USRmi) can noninvasively identify microvasculature, produce vascular and velocity maps at the scale of the micrometer through localizing individual single microbubble and tracking of its displacement with a subwavelength resolution with unprecedented spatial resolution beyond the acoustic diffraction limit, hence being a promising approach for diagnosing and monitoring the development of diseases. The origin of USRmi, the general technical aspects of ultrasound localization microscopy and preclinical applications were reviewed in this article.

[Keywords] ultrasonography; microbubbles; super-resolution; microvascular imaging; ultrasound localization microscopy
DOI:10.13929/j.issn.1003-3289.2021.12.009

超声超分辨率微血流成像研究进展

钟传钰¹, 郑元义^{2*}

(1. 上海交通大学医学院, 上海 200025; 2. 上海交通大学附属第六人民医院超声医学科, 上海 200233)

[摘要] 由直径小于 10 μm 毛细血管组成的微血管网络是组织稳态的基础, 维持人体生理功能正常运行; 其结构或功能改变将损害正常器官功能或导致疾病发生。超声超分辨率微血流成像可无创识别微血管, 通过定位单个微泡并以亚波长分辨率跟踪其位移而生成微米尺度的血管和速度图, 对于诊断和监测疾病发展具有巨大潜力。本文就超声超分辨率微血流成像起源、超声定位显微镜具体操作步骤及其临床前应用进展进行综述。

[关键词] 超声检查; 微泡; 微血管成像; 超分辨率; 超声定位显微镜

[中图分类号] R445.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1003-3289(2021)12-1799-07

人体毛细血管直径小于 10 μm ^[1], 而数量极其庞大; 微血管改变可作为诊断疾病和评价预后的有效指标, 但目前肉眼无法识别小于 100 μm 血管所形成的微循环^[1]。MRI、CT、核素显像和超声的分辨率仅为亚毫米或毫米级。超声超分辨率微血流成像 (ultrasound super-resolution microcirculation imaging, USRmi) 为解

决相关问题带来了希望。本文就 USRmi 起源、超声定位显微镜具体操作步骤及其临床前应用进展进行综述。

1 USRmi 起源

超声超分辨率成像提出于 20 世纪 80 年代^[2], 以分离来自比经典衍射极限更接近源的回波。超声成像的分辨率极限与波长有关, 波长减小则超声波吸收显著增

[基金项目] NSFC 重点国际 (地区) 合作研究项目 (81720108023)、国家自然科学基金重点项目 (82030050)、科技部重点研发计划 (2018YFC0115200)、上海市市级科技重大专项 (2018SHZDZX05)。

[第一作者] 钟传钰 (1998—), 女, 上海人, 在读本科。研究方向: 超声超分辨率微血流成像。E-mail: 1004692994@qq.com

[通信作者] 郑元义, 上海交通大学附属第六人民医院超声医学科, 200233。E-mail: zhengyuanyi@163.com

[收稿日期] 2021-06-02 **[修回日期]** 2021-06-11

加,波长过短会对成像深度构成限制,故临床超声成像分辨率的极限为百微米^[3]。2006 年,荧光光激活定位显微镜(fluorescence photoactivated localization microscopy, FPALM)、光激活定位显微镜(photoactivated localization microscopy, PALM)和随机光学重建显微镜(stochastic optical reconstruction microscopy, STORM)等新技术的出现打破了光学衍射极限^[4-6];受其启发,超声超分辨率成像的基本思想是基于系统点扩散函数(point spread function, PSF)定位每个随机闪烁的荧光源的质心,其位置信息堆叠于快速相机捕获的实质性顺序数据集上,形成以亚波长分辨率实现空间分辨率的图像,由此实现数十纳米的空间分辨率。ZHENG 等^[7]于 2009 年提出以超声造影(contrast enhanced ultrasound, CEUS)测量小血管内流速,采用谐波超声成像技术跟踪超声微泡在高帧频下的运动,后经不断改进而形成超声定位显微镜(ultrasound localization microscopy, ULM)技术,通过顺序观察不同微泡,可避免微泡之间的干扰,于每帧图像中检出孤立的源;已知射频通道数据或波束形成图像的 PSF 时,可对微泡进行微测量精度定位,并通过积累亚波长定位而生成超分辨率血管图。

2012 年,ROY 等^[8]尝试针对超声微泡直接及以多普勒角度独立测量小血管内血流速度,利用谐波超声成像跟踪微泡运动,并计算在体兔耳中心动脉平均流速。SIEPMANN 等^[9]采用上述方法检测在体质心,以改善稀疏气泡最大强度投影技术。至 2013 年,ULM 已可区分体外两支相距小于半个波长的血管^[10]。之后出现了 1.5D 阵列^[11]和半球阵列^[12]两种三维超分辨率方法,成功将超分辨率成像应用于小鼠耳部模型^[13]和大鼠大脑模型^[3]。

2 ULM 技术步骤

图 1 所示为不同 ULM 技术的共同基础^[1]。

2.1 导入微泡 目前超分辨率定位单个微泡均涉及造影剂导入途径^[1]。基本定位方法要求微泡浓度足够低,以便在处理滤波后利用图像系统衍射的有限 PSF 实现气泡空间分离;基于稀疏的方法^[14]和基于深度学习(deep learning, DL)方法^[15-16]可满足上述要求,并允许较高浓度。

2.2 采集录像 将 B 模式超声脉冲发射到含有微泡的介质中后,以常规或超快帧速率获取微泡流录像,并收集基于每个通道射频数据的矩阵或波束形成的图像数据^[1]。

2.3 运动校正 通常针对最小

血管采集长录像。超分辨率图像由叠加局部变化而产生,帧的运动显著影响其可视化,且临床面对的运动尺度常常较大,故运动校正至关重要。

2.4 检测微泡 区分微泡与周围组织为关键步骤之一,为后续定位提供候选区域,以便最终绘制图像;检测不足意味着定位困难^[1]。错误信号过多给后续滤波过程带来挑战,为图像噪声来源。一般根据所用频率选择提取微泡信号技术,而频率则取决于成像深度。较高频率下微泡谐振性差、散射谐波小,故基于微泡运动或破坏的技术更为可取。DL 技术亦可用于分离微泡与组织^[17]。非线性技术有利于接近共振,可采用脉冲反演和振幅调制方法提取微泡信号。

2.5 微泡分离 滤波步骤可用于识别每帧图像中的孤立微泡^[2]。图像中来自不同微泡的回声相互干扰,可致定位不准确,在当前阶段或跟踪阶段应予排斥,且每帧图像仅能检出有限数量的微泡,以免重叠。血液中微泡浓度相对较高时,可通过限制每帧检出微泡数量而实现信号分离。DESAILLY 等^[11]以成对帧减实现超快成像帧速率,通过检测微泡快速运动或破坏引起的连续超声回波之间的去相关而隔离微泡。破坏微泡不仅限制微泡跟踪能力,更不利于对微血管中流动微泡的可视化,故不可取。降低血液微泡浓度是实现孤立信号的最直接方法;通过输注可保持微泡浓度恒定,以尽可能降低信号重叠。检测和分离技术往往相互交织,以减少每帧可见微泡量。

2.6 定位 定位孤立信号是 ULM 技术的另一关键。超声波在组织中传播时具有相干性,一般由成像系统的 PSF 定义单个孤立的点散射体的响应。微泡衍射受限图像来源于单一的源,估计其位置时,允许精度远远超过衍射极限。实际工作中,定位精度决定图像分辨率的极限。定位显微镜技术通过限制每帧图像中检出的源的数量而避免其响应相互干扰,以获得远高于系统衍射极限分辨率的精度,于数千帧图像上积累定位流动微泡,最终生成超分辨率血管结构图像。提取和分离组织中单个微泡时,微泡信号的信噪比对于定位算法的性能至关重要。选择较大的微泡群有助于提

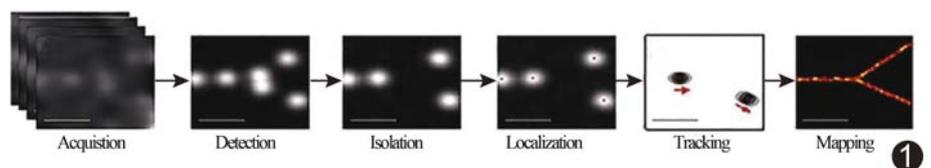


图 1^[1] USRmi 处理步骤 (Acquisition: 获取; Detection: 检测; Isolation: 分离; Localization: 定位; Tracking: 追踪; Mapping: 映射)

高单个微泡的信噪比^[18-19]。SONG 等^[20]以超快平面波成像解决人体超分辨率成像的潜在噪声问题,丰富的时间和空间信息有利于分离微泡信号与背景噪声。

2.7 跟踪 通过微泡在两帧图像之间的位移可创建速度矢量,详细的速度图可显示局部血管速度特征。跟踪局部点可确定微血管中微泡的路径和速度,极大提高图像和信息质量,并修改其解释,其空间分辨率比多普勒更具优势,且在很大程度上与流动位移方向无关;其重要优点之一是排除了人工微泡,仅保留具有相干路径的微泡而形成噪声较低的图像。目前 ULM 技术创建图像多已不再是简单积累微泡的亚波长位置,可沿轨道各种定位其位移而实现插值。一些学者^[3,13]尝试以此建立每个微泡在微米尺度上的方向和速度。

基于卡尔曼(Kalman)滤波器跟踪微泡能显著提高跟踪精度^[21]。

2.8 可视化 运动校正后于微泡位置创建地图能可视化定位、密度或计算速度,揭示血管网络细节,可通过检测反映超分辨率细节尺度的像素大小的细网格中积累的微泡或将每次定位绘制为高斯分布而实现,其值反映定位的不确定性。

3 USRmi 用于医学领域

3.1 癌症 超声成像成本低且安全^[22],可作为癌症的首选影像学检查方式。乳腺癌现已成为最常见的癌症^[23]。GHOSH 等^[24]以 USRmi 纵向监测小鼠三阴性乳腺癌微血管网络变化,发现靶向治疗后肿瘤组织的血管组织比逐渐下降,表明 USRmi 具有在体监测早期肿瘤对药物治疗的反应的潜力。

传统灰阶或多普勒超声技术难以可视化早期肿瘤微血管结构,而高分辨率对比超声能检出血管生成的生物标志物^[25-27]。2012 年, GESSNER 等^[25]提出一种高分辨率超谐波成像技术,即声学血管造影,能可视化肿瘤相关微血管异常,并检测肿瘤引起的体内血管生成相关形态异常,但其分辨率受限于成像系统频

率。ULM 技术使 USRmi 成为潜在的强大工具,可通过血管生成标记识别恶性肿瘤。LIN 等^[26]以 USRmi 观察大鼠纤维肉瘤的三维微血管模式(图 2),并与健康组织相对照,显示肿瘤血管生成特征,如高度弯曲等,图像空间分辨率相比传统声学血管造影大幅提升。

ULM 用于临床应超越简单描述微血管形态而允许提取相关生物标志物。2018 年, OPACIC 等^[27]提出运动模型超声定位显微镜(motion model ultrasound localization microscopy, mULM)作为先进跟踪技术用于临床,采用标准帧速率常规超声设备可于不足 1 分钟内提取超分辨率图像和新的参数,准确识别不同血管表型肿瘤(图 3);通过 USRmi 可导出其功能参数,包括相对血容量、血流方向、血流速度、血

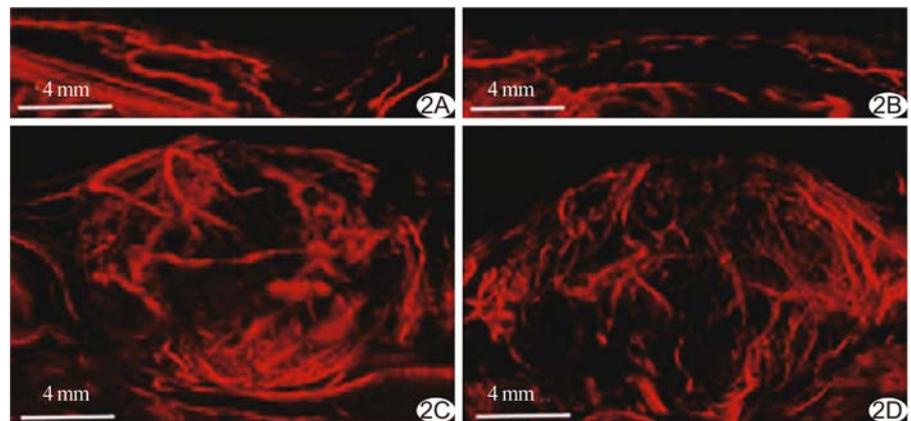


图 2^[26] 应用超分辨率成像三维微血管模式可视化大鼠纤维肉瘤的最大强度投影图像,显示健康微血管结构(A、B)和肿瘤相关微血管(C、D)3D 结构

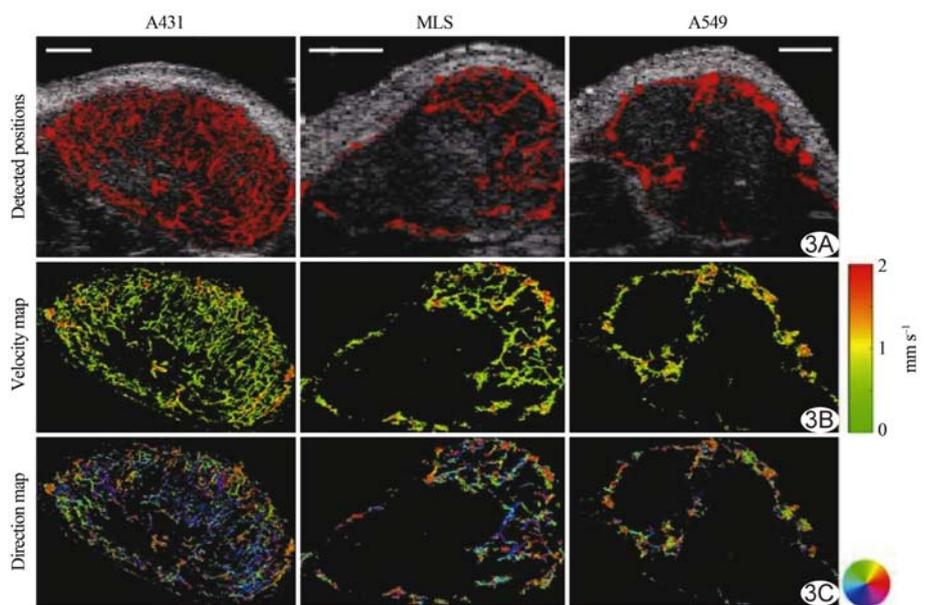


图 3^[27] 基于 mULM 的不同血管表型肿瘤参数图 彩色编码地图显示微泡覆盖检测位置,示相对血容量(A)、单个微泡速度(B)和微泡血流方向(C)

管距离和速度,并可区分不同类型肿瘤,有望成为诊断肿瘤和监测治疗不可或缺的工具。USRmi 重建微血管网络精细结构可帮助诊断恶性肿瘤或区分不同类型肿瘤。

3.2 神经病学 CT 血管造影 (CT angiography, CTA) 和 MR 血管成像 (MR angiography, MRA) 为临床常用脑血管成像方法,其血管解剖成像分辨率为毫米级,且对血流动力学不敏感。由于颅骨可致声束明显衰减和失真,超声脑血管成像主要用于新生儿和开放颅骨脑手术^[28]。超快超声成像极大地提高了对脑血流的敏感性。基于超声波的脑功能成像以检测脑血管容量变化替代脑活动,其诞生标志着超声医学已进入神经成像领域。ERRICO 等^[3]于 2015 年以 15 MHz 超声波探针穿过大鼠头骨,采用超快超声定位显微镜 (ultrafast ultrasound localization microscopy, uULM) 行大脑微血管成像 (图 4),其分辨率可用于 $9 \mu\text{m}$ ($1/10\lambda$) 的血管,并以 150 s 扫描时长实现了平面内血流剖面。2018 年 COUTURE 等^[29]通过定位孤立的小于 $20 \mu\text{m}$ 微泡,跟踪并积累微泡移动位置而生成超分辨率图像,克服了空间分辨率的衍射极限。

迄今为止尚无任何在体、非侵入性成像技术可捕获人脑毫米分辨率以下解剖和功能特征。相比之下,将 USRmi 动物模型成果向临床转化是更为紧迫的现实问题。2021 年 DEMENÉ 等^[30]静脉注入微泡,以超快 ULM 行微米级分辨率经颅深层成像,获得人脑血管及相应量化血流动力学参数,解决了经颅 ULM (transcranial ULM, t-ULM) 空间分辨率低、颅骨畸变和运动伪影等主要问题,表明这种低超声波频率、预期低信噪比的

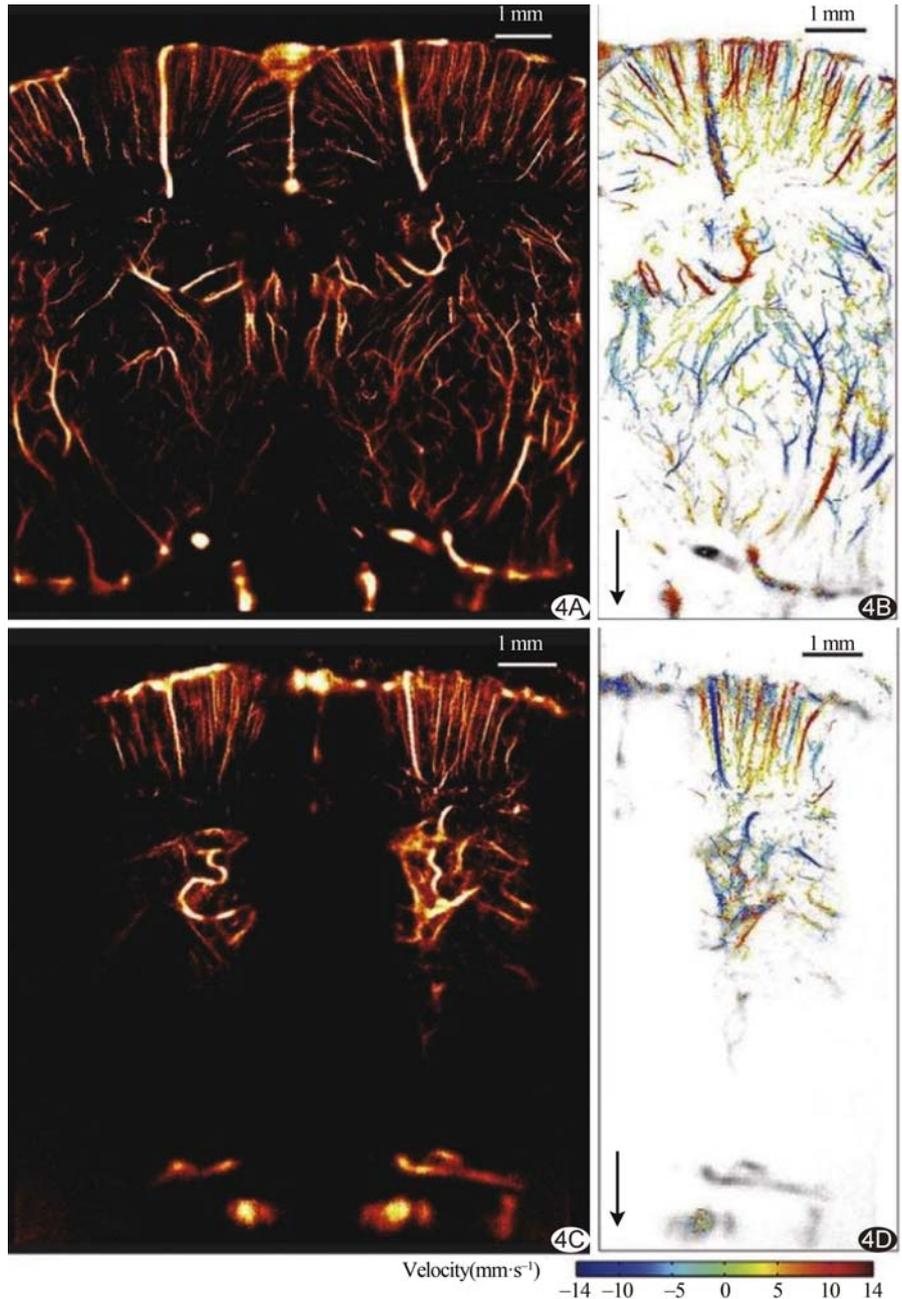


图 4^[3] 采用超快扫描仪通过头骨骨质稀疏部位行大鼠脑血管超分辨率图像 (15 MHz) A. 于头骨较薄处行冠状位 uULM, 得到 $10 \mu\text{m} \times 8 \mu\text{m}$ 的深度和横向分辨率; B. 来自 A 的部分血管的平面内速度图; C. 经完整头骨行 uULM, 获得 $12.5 \mu\text{m} \times 1 \mu\text{m}$ 的深度和横向分辨率, 可检出最小血管宽度为 $20 \mu\text{m}$; D. 来自 C 的部分血管的平面内速度图 (箭示血流方向)

技术不仅可在存在运动的情况下用于成人脑,且分辨力可达 $25 \mu\text{m}$,远远超过了功能超声成像的 1 mm 分辨力;除显示解剖结构之外,还可表征动脉瘤的血流动力学 (图 5)。USRmi 在神经病学领域具有巨大潜力,可极大提高对大脑的理解及对神经疾病的监测能力。

3.3 肾脏病学 2017 年 FOIRET 等^[31]将 USRmi 用

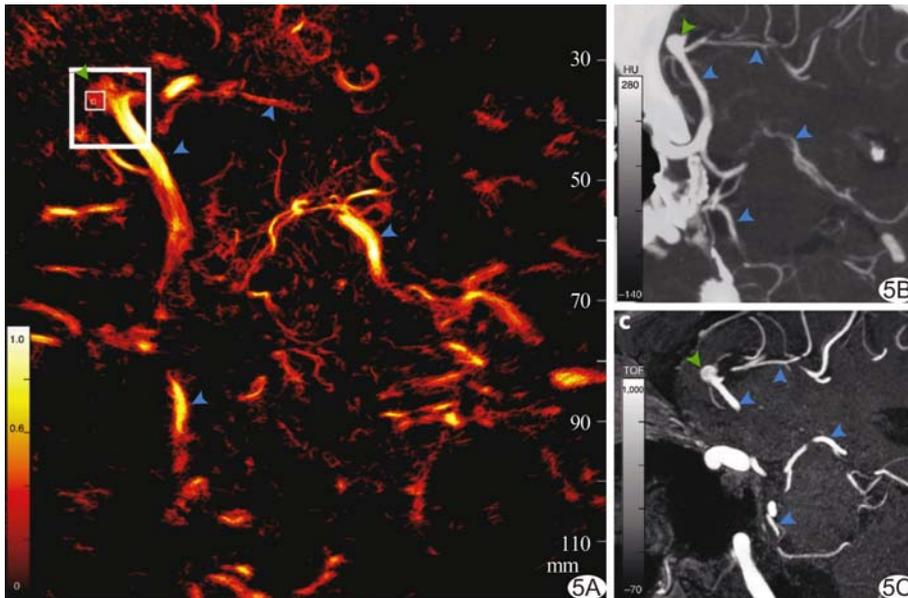


图 5^[30] t-ULM 显示深部动脉瘤 A. 右大脑中动脉瘤患者倾斜轴向脑切片 ULM(获得 24 s); B、C. 与之对应的 6 mm(B)、7 mm 层厚(C)CTA 最大强度投影图 (绿箭头示右大脑中动脉瘤, 蓝箭头示血管, 白框示载瘤区)

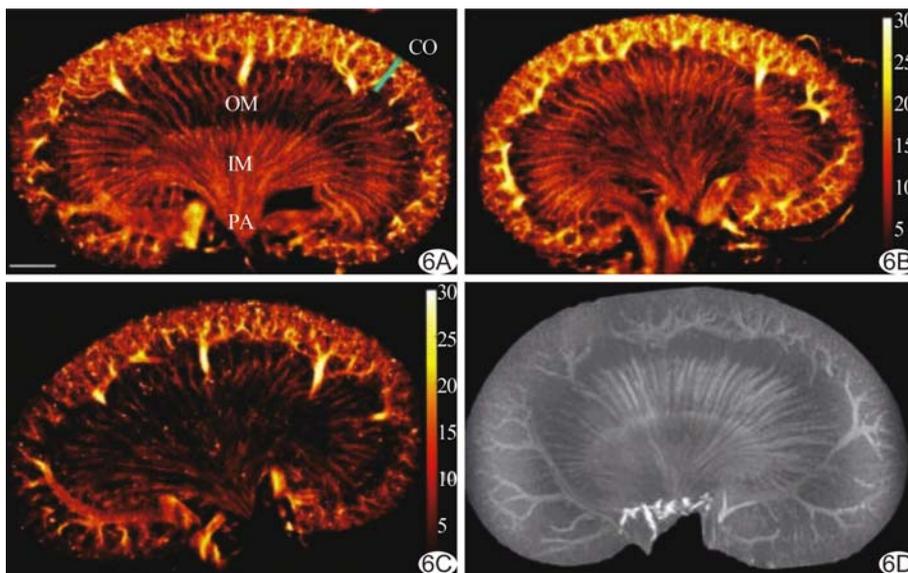


图 6^[33] 健康大鼠肾微血管的超分辨率图像 A. 致密皮层(CO)微血管网与外髓质(OM)和内髓质(IM)的直小血管之间有明显的区别,其向下延伸至乳头(PA); B. 平均每帧检测到 117 个微泡的图像; C. 平均每帧检测到 70 个微泡的图像; D. MR T1 增强图像

于肾脏微血管,以专用高帧率成像序列定位大鼠肾脏内单个微泡,通过假设刚性运动(翻译和旋转)跟踪器官运动并加以校正,同时跟踪微泡以评估小血管血流速度,结果表明该技术具有改善血管表征的潜力。SONG 等^[20]在 USRmi 噪声方面取得突破,超快成像的丰富时空信息支持分离微泡信号与背景噪声,将非局部手段去噪滤波器用于微泡数据时空域,以保存微泡运动轨迹,并抑制随机背景噪声。CHEN 等^[32]应用 USRmi

技术,以降至 32 μm 分辨力的成像模式成功识别肾脏微血管,于缺血-再灌注损伤肾脏观察到肾纤维化,并发现肾脏大小、皮层厚度及相对血容量均与微血管密度显著下降有关,提示这项技术可作为监测进行性肾病的有前途的诊断工具。ANDERSEN 等^[33]以改进的临床超声仪获得大鼠肾脏健康血管的高度详细的超声超分辨率图像(图 6),显示不同大鼠微泡数量的变化,结果显示该法可广泛用于研究肾脏疾病。

此外,USRmi 已用于观察 2 型糖尿病小鼠骨骼肌微血管^[34]、兔淋巴结微血管^[35]及兔眼部微血管^[36]等,未来将用于动物所有器官,最后应用于人体。不久的将来 ULM 会成为一种诊断模式,提供深部组织的微观层面生物信息。

4 总结

过去 10 年中,USRmi 主要通过 ULM 技术克服了超声成像的衍射极限,并用于癌症、脑及肾脏等领域研究,但其临床转化仍存在诸多障碍^[1],主要体现在血管流量、时间分辨率、信噪比及运动等方面的限制,以及缺乏金标准、探针几何形状、后处理算法、血管网络及缺乏三维重建等。显示血管结构需要较长时间为其主要缺陷之一,且长时间扫描不可避免会因生理或外部运动导致图像质量显著下降;注入微泡浓度是另一主要问题,系统地经血管

给药使临床很难真正控制靶区微泡浓度。DL 或将有助于克服上述挑战,但尚需进一步评估。相信不久新型超声扫描仪将可映射整个器官的三维微血管,使诊断更加精确,并减轻操作者依赖性。

[参考文献]

[1] CHRISTENSEN-JEFFRIES K, COUTURE O, DAYTON P A,

- et al. Super-resolution ultrasound imaging [J]. *Ultrasound Med Biol*, 2020, 46(4):865-891.
- [2] IKEDA O, SATO T, SUZUKI K. Super-resolution imaging system using waves with a limited frequency bandwidth [J]. *J Acoust Soc Am*, 1979, 65(1):75-81.
- [3] ERRICO C, PIERRE J, PEZET S, et al. Ultrafast ultrasound localization microscopy for deep super-resolution vascular imaging [J]. *Nature*, 2015, 527(7579):499-502.
- [4] BETZIG E, PATTERSON G H, SOUGRAT R, et al. Imaging intracellular fluorescent proteins at nanometer resolution [J]. *Science*, 2006, 313(5793):1642-1645.
- [5] HESS S T, GIRIRAJAN T P, MASON M D. Ultra-high resolution imaging by fluorescence photoactivation localization microscopy [J]. *Biophys J*, 2006, 91(11):4258-4272.
- [6] RUST M J, BATES M, ZHUANG X. Sub-diffraction-limit imaging by stochastic optical reconstruction microscopy (STORM) [J]. *Nat Methods*, 2006, 3(10):793-795.
- [7] ZHENG Y, KRUPKA T, WU H, et al. Direct measurement of blood flow velocity in small diameter vessels using contrast-enhanced ultrasound [J]. *Ultrasound Med Biol*, 2009, 35(8S):16.
- [8] ROY H S, ZUO G, LUO Z, et al. Direct and Doppler angle-independent measurement of blood flow velocity in small-diameter vessels using ultrasound microbubbles [J]. *Clin Imaging*, 2012, 36(5):577-583.
- [9] SIEPMANN M, SCHMITZ G, BZYL J, et al. Imaging tumor vascularity by tracing single microbubbles [C/OL]. (2012-09-05) [2021-05-31]. <https://ieeexplore.ieee.org/stamp/stamp.jsp?tp=&arnumber=6293297.pdf>.
- [10] VIESSMANN O M, ECKERSLEY R J, CHRISTENSEN-JEFFRIES K, et al. Acoustic super-resolution with ultrasound and microbubbles [J]. *Phys Med Biol*, 2013, 58(18):6447-6458.
- [11] DESAILLY Y, COUTURE O, FINK M, et al. Sono-activated ultrasound localization microscopy [J]. *Appl Phys Lett*, 2013, 103(17):174107.
- [12] OREILLY M A, HYNYNEN K. A super-resolution ultrasound method for brain vascular mapping [J]. *Med Phys*, 2013, 40(11):110701.
- [13] CHRISTENSEN-JEFFRIES K, BROWNING R J, TANG M X, et al. In vivo acoustic super-resolution and super-resolved velocity mapping using microbubbles [J]. *IEEE Trans Med Imaging*, 2014, 34(2):433-440.
- [14] BAR-ZION A, SOLOMON O, TREMBLAY-DARVEAU C, et al. SUSHI: Sparsity-based super-resolution ultrasound hemodynamic imaging [J]. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control*, 2018, 65(12):2365-2380.
- [15] van SLOUN R J G, SOLOMON O, BRUCE M, et al. Super-resolution ultrasound localization microscopy through deep learning [J]. *IEEE Trans Med Imaging*, 2021, 40(3):829-839.
- [16] van SLOUN R J G, DEMI L, SCHALK S G, et al. Contrast-enhanced ultrasound tractography for 3D vascular imaging of the prostate [J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1):14640.
- [17] COHEN R, ZHANG Y, SOLOMON O, et al. Deep convolutional robust PCA with application to ultrasound imaging [C/OL]. (2019-04-16) [2021-05-31]. <https://ieeexplore.ieee.org/stamp/stamp.jsp?tp=&arnumber=8683030.pdf>.
- [18] GHOSH D, XIONG F, SIRSI S R, et al. Toward optimization of in vivo super-resolution ultrasound imaging using size-selected microbubble contrast agents [J]. *Med Phys*, 2017, 44(12):6304-6313.
- [19] LIN F, TSURUTA J K, ROJAS J D, et al. Optimizing sensitivity of ultrasound contrast-enhanced super-resolution imaging by tailoring size distribution of microbubble contrast agent [J]. *Ultrasound Med Biol*, 2017, 43(10):2488-2493.
- [20] SONG P, TRZASKO J D, MANDUCA A, et al. Improved super-resolution ultrasound microvessel imaging with spatiotemporal nonlocal means filtering and bipartite graph-based microbubble tracking [J]. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control*, 2018, 65(2):149-167.
- [21] TANG S, SONG P, TRZASKO J D, et al. Kalman filter-based microbubble tracking for robust super-resolution ultrasound microvessel imaging [J]. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control*, 2020, 67(9):1738-1751.
- [22] KIESSLING F, FOKONG S, BZYL J, et al. Recent advances in molecular, multimodal and theranostic ultrasound imaging [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2014, 72:15-27.
- [23] SIEGEL R, MILLER K, FUCHS H, et al. Cancer statistics, 2021 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(1):7-33.
- [24] GHOSH D, XIONG F, SIRSI S R, et al. Monitoring early tumor response to vascular targeted therapy using super-resolution ultrasound imaging [C/OL]. (2017-09-02) [2021-05-31]. <https://ieeexplore.ieee.org/stamp/stamp.jsp?tp=&arnumber=8092246.pdf>.
- [25] GESSNER R, AYLWARD S, DAYTON P. Mapping microvasculature with acoustic angiography yields quantifiable differences between healthy and tumor-bearing tissue volumes in a rodent model [J]. *Radiology*, 2012, 264(3):733-740.
- [26] LIN F, SHELTON S E, ESPINDOLA D, et al. 3-D Ultrasound localization microscopy for identifying microvascular morphology features of tumor angiogenesis at a resolution beyond the diffraction limit of conventional ultrasound [J]. *Theranostics*, 2017, 7(1):196-204.
- [27] OPACIC T, DENCKS S, THEEK B, et al. Motion model ultrasound localization microscopy for preclinical and clinical multiparametric tumor characterization [J]. *Nat Commun*, 2018, 9(1):1527.
- [28] SOLOUKEY S, VINCENT A J P E, SATOER D D, et al. Functional ultrasound (fUS) during awake brain surgery: The clinical potential of intra-operative functional and vascular brain mapping [J]. *Front Neurosci*, 2020, 13:1384.
- [29] COUTURE O, HINGOT V, HEILES B, et al. Ultrasound localization microscopy and super-resolution: A state of the art [J]. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control*, 2018, 65(8):1304-1320.
- [30] DEMENÉ C, ROBIN J, DIZEUX A, et al. Transcranial ultrafast ultrasound localization microscopy of brain vasculature in patients [J]. *Nat Biomed Eng*, 2021, 5(3):219-228.
- [31] FOIRET J, ZHANG H, ILOVITSH T, et al. Ultrasound localization microscopy to image and assess microvasculature in a rat kidney [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1):13662.
- [32] CHEN Q, YU J, RUSH B M, et al. Ultrasound super-resolution imaging provides a noninvasive assessment of renal microvasculature changes during mouse acute kidney injury [J].

Kidney Int, 2020, 98(2):355-365.

- [33] ANDERSEN S B, TAGHAVI I, HOYOS C A V, et al. Super-resolution imaging with ultrasound for visualization of the renal microvasculature in rats before and after renal ischemia: A pilot study[J]. Diagnostics (Basel), 2020, 10(11):862.
- [34] GHOSH D, PENG J, BROWN K, et al. Super-resolution ultrasound imaging of skeletal muscle microvascular dysfunction in an animal model of type 2 diabetes[J]. J Ultrasound Med,

2019, 38(10):2589-2599.

- [35] ZHU J, ROWLAND E M, HARPUR S, et al. 3D super-resolution US Imaging of rabbit lymph node vasculature in vivo by using microbubbles[J]. Radiology, 2019, 291(3):642-650.
- [36] QIAN X, KANG H, LI R, et al. In vivo visualization of eye vasculature using super-resolution ultrasound microvessel imaging [J]. IEEE Trans Biomed Eng, 2020, 67 (10): 2870-2880.

Adult clavicle chondromesenchymal hamartoma: Case report 成人锁骨软骨间叶性错构瘤 1 例

付红江^{1,2}, 梁智博², 李振山^{1,2}, 张 岗², 杨世杰², 陈 苗², 武继业^{1,2}

(1. 内蒙古民族大学呼伦贝尔临床医学院, 内蒙古 呼伦贝尔 021000;

2. 呼伦贝尔市人民医院影像科, 内蒙古 呼伦贝尔 021000)

[**Keywords**] clavicle; chondromesenchymal hamartoma; tomography, X-ray computed

[**关键词**] 锁骨; 软骨间叶性错构瘤; 体层摄影术, X 线计算机

DOI: 10.13929/j.issn.1003-3289.2021.12.010

[**中图分类号**] R738.3; R814.42 [**文献标识码**] B [**文章编号**] 1003-3289(2021)12-1805-01



图 1 锁骨软骨间叶性错构瘤 A. 轴位 CT 平扫图像; B. 轴位增强 CT 图像; C. 轴位 CT 骨窗图像(箭头病灶); D. 病理图(HE, ×200)

患者男, 62 岁, 胸痛 1 个月, 活动后加重, 以左锁骨胸骨端疼痛明显; 肝右叶肝癌切除术后 3 年。查体: 左锁骨胸骨端隆起, 触痛明显, 皮肤无瘀斑及红肿; 右上腹见长 30 cm“L”型手术瘢痕, 愈合良好。实验室检查未见明显异常。胸部 CT: 左锁骨胸骨端骨质破坏, 骨皮质毛糙、不光整, 局部可见 6.1 cm × 4.3 cm × 3.8 cm 软组织密度影, 边界不清, CT 值 42 HU(图 1A), 增强扫描中未见明显强化(图 1B); 骨窗可于病灶内见小斑片状钙化影(图 1C)。影像学考虑为左锁骨良性占位性病变。行 CT 引导下左锁骨肿物穿刺活检术。病理: 肉眼见灰白色穿刺组织 3 条, 直径 0.05~0.10 cm, 长 0.2~0.6 cm, 质地软; 光镜下见大量软骨细胞及少量胶原样骨小梁, 易见软骨内成骨, 间质内部分区域可见血管及纤维组织(图 1D)。免疫组织化学: Vim(+), S100(-), ERG(-), D2-40 均(-)。病理诊断: (锁骨) 软骨间叶性错构瘤(chondromesenchymal hamartoma, CMH)。

讨论 CMH 是罕见的良性肿瘤, 仅占原发性骨肿瘤的 0.03%, 多见于成人肋骨和婴幼儿鼻腔, 发生于成人锁骨者少见报道。CMH 临床表现与发病部位密切相关, 患者多因疼痛、局部隆起或触及包块就诊。锁骨 CMH CT 表现为锁骨骨质破坏, 骨皮质毛糙、不光整, 并可见密度不均的软组织肿物, 常伴钙化, 部分含囊性成分的病灶内可见液-液平面, 极少数具有侵袭性生长特点; 增强扫描肿物实质性成分强化不明显, 囊性成分无强化。鉴别诊断: ①软骨肉瘤, 好发于股骨、胫骨, CT 可见髓腔、骨质破坏区及周围软组织肿物, 内见残留骨及钙化影, 增强后呈不均匀强化; ②软骨母细胞瘤, 好发于长骨骺端, 多为偏心性或偏心性的溶骨性病变, 内伴有钙化, 可见硬化边; ③动脉瘤样骨囊肿, 好发于长管状骨, 多为膨胀性骨质破坏, 骨皮质菲薄, 内见分房状压迹及纤细骨嵴, 部分病变内见液-液平面。本病最终确诊需依靠病理学检查。

[**第一作者**] 付红江(1995—), 男(仡佬族), 贵州遵义人, 在读硕士, 医师。E-mail: fhj1261995@126.com

[**收稿日期**] 2021-07-26 [**修回日期**] 2021-10-18