

## Progresses of CEUS in carotid atherosclerotic plaques

WANG Qi, YAN Guozhen\*

(Department of Ultrasonography, the First Affiliated Hospital of  
Baotou Medical College, Baotou 014010, China)

**[Abstract]** CEUS is becoming more and more popular in the clinic. Observing the processes of contrast agent perfusion in various tissues, the lesions can be analyzed. CEUS has been widely used in the diagnosis of carotid atherosclerotic plaque stability and the evaluation of drug treatment effect. Recently, the studies of targeted imaging and treatment of carotid atherosclerotic plaque using CEUS were undergoing. The current status of CEUS in carotid atherosclerotic plaque and its new technologies and advances were reviewed in this article.

**[Keywords]** carotid arteries; plaque, atherosclerotic; stability; contrast media; ultrasonography

**DOI:**10.13929/j.1003-3289.201812086

## 颈动脉粥样硬化斑块 CEUS 研究进展

王 琦, 闫国珍\*

(包头医学院第一附属医院超声科, 内蒙古 包头 014010)

**[摘 要]** CEUS 在临床应用日益普及, 通过观察造影剂在组织内的灌注过程, 实现对病灶的分析, 在判断颈动脉粥样硬化斑块的稳定性和评估药物治疗效果方面的应用已较为成熟。目前, CEUS 用于颈动脉斑块的靶向显影和治疗方面研究也在逐步开展。本文对 CEUS 在颈动脉粥样硬化斑块诊疗领域的应用现状及新技术、新进展进行综述。

**[关键词]** 颈动脉; 斑块, 动脉粥样硬化; 稳定性; 造影剂; 超声检查

**[中图分类号]** R543.4; R445.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1003-3289(2019)04-0622-03

我国脑血管疾病发病率呈逐年增长趋势<sup>[1]</sup>, 脑卒中发病率、患病率、死亡率和伤残调整生命年均呈上升趋势。颈动脉粥样硬化是脑血管疾病众多致病因素中重要和常见的一环。研究<sup>[2-3]</sup>表明, 颈动脉粥样硬化斑块的稳定性与多种因素关系密切, 如斑块硬化程度、斑块内新生血管量、脂质核心的大小、炎性改变程度等, 而斑块稳定与否与斑块引发的继发改变(如斑块溃疡、内出血、破裂)以及心脑血管事件的发生存在明显正相关。CEUS 技术目前已广泛应用于多个领域, 其在颈动脉粥样硬化斑块研究领域亦取得了一定进展。本文对 CEUS 在颈动脉粥样硬化斑块的应用现状及进展进行综述。

### 1 二维超声评价颈动脉粥样硬化斑块

二维超声评价方法: 以二维声像图中的胸锁乳突肌回声为参照, 依据回声强弱将粥样斑块分为低回声斑、等回声斑、强回声斑和混合回声斑, 其中混合回声斑定义为低回声或等回声斑块内有不伴声影的强回声部分<sup>[4]</sup>; 并以斑块回声的强弱、斑块的二维形态、斑块表面纤维帽是否完整、是否菲薄等作为判定斑块稳定性的依据, 斑块回声低、形态不规则、有溃疡凹陷、纤维帽菲薄、纤维帽不完整、无纤维帽等提示斑块稳定性差, 即易损性强<sup>[5]</sup>。

### 2 CEUS 评估颈动脉硬化斑块稳定性

2.1 CEUS 的应用背景 血管新生是指原有毛细血

[第一作者] 王琦(1993—), 男(蒙古族), 内蒙古赤峰人, 在读硕士, 医师。研究方向: 颈部血管超声诊断。E-mail: 572174133@qq.com

[通信作者] 闫国珍, 包头医学院第一附属医院超声科, 014010。E-mail: ygz670708@163.com

[收稿日期] 2018-12-14 [修回日期] 2019-01-19

管经内皮细胞激活而发生增殖、迁移,自现存血管基础上以芽生或非芽生形式构成新毛细血管或新毛细血管网的过程。Banger 等<sup>[6]</sup>研究证实粥样硬化斑块内存在新生血管,Celletti 等<sup>[7]</sup>进一步证实新生血管是不稳定斑块形成及继发改变的关键。因此,评估斑块内新生血管及斑块的稳定性,对于指导治疗、监测疗效和减少心脑血管不良事件的发生至关重要。超声造影剂采用六氟化硫微气泡,其直径为 2~6  $\mu\text{m}$ ,小于血液中的红细胞,能自由通过毛细血管,到达有血液供应的器官和组织,是一种有效的血管示踪剂,使显示斑块内新生血管成为可能。魏立亚等<sup>[8]</sup>对比分析 CEUS 结果与颈动脉内膜剥脱术后硬化斑块的病理组织学结果,发现斑块内增强区域所占比例高的斑块在组织学上新生血管数量多,二者呈正相关,提示 CEUS 可反映斑块内新生血管情况,进而反映斑块稳定性。

**2.2 CEUS 半定量分析** 目前多根据 CEUS 后斑块内部信号增强的程度将颈动脉斑块分为 4 个等级<sup>[4-5,9]</sup>: I 级,斑块无增强; II 级,斑块仅外膜增强,内部或少数星点状增强或少数线状增强; III 级,斑块内部及周边散在点状、线样、短条状增强,线状增强可贯穿大部分斑块,或有血液流动征(即造影动态图像中斑块内增强区域内可见流动的造影剂微泡); IV 级,斑块内部呈大片样增强、网格样增强或弥漫增强。斑块造影增强等级越高,斑块内增强信号越丰富,提示斑块稳定性越差。

Vicenzini 等<sup>[10]</sup>发现低回声斑块内新生血管的增强程度比强回声斑块内的增强程度高,原因在于低回声斑块内部炎症反应比较活跃,斑块内新生血管数量多;而强回声斑块钙化较明显,其内部炎症细胞和新生血管数量少。孙海燕等<sup>[11]</sup>研究结果表明,CEUS 对低回声斑块内部新生血管的检出率明显高于强回声斑块,形态不规则或者伴有火山口样溃疡的斑块较扁平斑块内部增强更显著。王慧梅等<sup>[12]</sup>研究表明 CEUS 为 III、IV 级的颈动脉斑块的稳定性差,与前循环同侧脑梗死的发生率密切相关,提示判断颈动脉斑块 CEUS 增强程度可以在一定程度上有助于预测急性前循环脑梗死的发生。

**2.3 CEUS 定量分析** 采用 CEUS 定量分析软件对数据进行分析时,首先选择 2 个 ROI,分别位于斑块和对应的参考区(动脉管腔内),斑块内 ROI 应适应斑块的大小和形状,如斑块内有二维图像显示的强回声区,在描记 ROI 时应避免覆盖,以排除异常数据造成的误差。启动分析软件,自动获得斑块和参考区(管腔)的

时间-强度曲线,并可测量斑块和参考区的基础强度(basic intensity, BI)、增强后峰值强度(peak intensity, PI)、到达时间(arrival time, AT)、达峰时间(time to peak, TTP)、平均渡越时间(mean transit time, MTT)和 AUC 等指标<sup>[4]</sup>。

有研究者<sup>[4]</sup>利用 CEUS 数据,分别计算斑块及参考区的增强强度(enhanced intensity, EI;  $EI = PI - BI$ ),并进一步计算斑块与参考区 EI 的比率(Ratio 值),发现 CEUS 半定量法增强分级与定量参数 Ratio 值在评价颈动脉硬化斑块的增强程度方面的结果具有一致性。苏楠等<sup>[13]</sup>研究表明 EI 与斑块内新生微血管密度(microvascular density, MVD)具有相关性,可准确反映斑块内新生血管的情况,能评价斑块的稳定性。陈建梅等<sup>[14]</sup>研究证实软斑块组 TTP 和 MTT 低于、PI 高于混合斑块组和硬斑块组,混合斑块组均低于硬斑块组,差异均有统计学意义( $P$  均  $< 0.05$ ),提示 CEUS 技术可无创提供参数成像与定量分析,有效评估斑块的稳定性。

### 3 CEUS 评估颈动脉粥样硬化斑块稳定药物的疗效

他汀类降脂药可在降血脂作用的同时有效改善血管内皮功能,阻止血栓形成,抑制新生血管形成及抗氧化,并能稳定斑块,预防斑块继发改变的发生,降低脑血管事件的发生率。阿托伐他汀是临床常用的他汀类药物之一<sup>[15]</sup>。研究<sup>[16]</sup>表明应用 CEUS 评价降血脂类药物抑制斑块内新生血管生成效果具有可行性。而韩燕妮等<sup>[17]</sup>发现部分颈动脉斑块内新生血管治疗后改变与血脂下降水平并不同步,故认为不宜用血脂参数来推测斑块的稳定性变化和指导临床治疗。CEUS 可通过显示斑块内新生血管的变化间接评估他汀类药物治疗前后斑块稳定性的变化情况。韩燕妮等<sup>[18]</sup>比较了他汀类药物治疗前后 CEUS 定量参数,发现其治疗颈动脉斑块有效,而在不同他汀类药物对比实验中,瑞舒伐他汀组的斑块积分、EI 及 AUC 等定量参数均低于阿托伐他汀组( $P < 0.05$ ),提示瑞舒伐他汀疗效优于阿托伐他汀。

### 4 靶向微泡造影与超声介导的靶向治疗

**4.1 靶向 CEUS** 超声分子成像的重点是帮助微泡找到“靶点”,并与之结合,发挥诊断或治疗作用。有学者<sup>[19]</sup>选取对动脉粥样硬化具有独立预测作用的靶向蛋白 IL-18 作为靶向目标进行研究,结果表明应用靶向微泡的实验组的 CEUS 增强强度高于应用裸微泡的对照组,且靶向微泡造影强度与斑块内 IL-18 蛋白表达相对量呈线性正相关。靶向微泡对颈动脉硬化斑

块的显影能力优于传统裸微泡,早期诊断动脉硬化斑块的特异度及敏感度均较高,相信这项技术的深入研究及推广有利于降低患者病死率及并发症发生率。

4.2 超声介导靶向治疗 超声介导的靶向治疗将成为越来越多临床医师和研究者关注的焦点。已有研究者<sup>[20]</sup>在超声导向和位点特异性的药物递送系统方面进行深入研究。超声波是一种高能量机械波,而低频高强度超声波携带的能量最多,低频高强度超声对组织产生多种效应,如机械效应、空化作用及热效应等。利用超声波空化效应所产生的机械性损伤作用于血管管壁,可激活凝血机制,诱发斑块内新生毛细血管的损伤、破坏,达到减少斑块内血管的目的,从而改善斑块的稳定性,且加入超声造影剂微泡可以增强空化效应,从而进一步加强治疗效果<sup>[21]</sup>。因此,正确的超声治疗可以有效减小或控制斑块体积,同时改善易损斑块的稳定性,减少斑块相关脑血管事件的发生。

综上所述,随着各种超声新技术的涌现、超声造影剂微泡制备技术的不断进步以及 CEUS 技术的逐步完善,CEUS 已成为筛查动脉硬化相关疾病的重要检查方法,在临床应用中发挥愈加重要的作用<sup>[22]</sup>。CEUS 相关靶向治疗研究还刚刚起步,样本数据有待完善,将该项技术与其他检测技术有机结合,有望使其在临床上发挥越来越重要的作用。

### [参考文献]

- [1] 甘勇,杨婷婷,刘建新,等. 国内外脑卒中流行趋势及影响因素研究进展. 中国预防医学杂志, 2018, 11(19): 24-30.
- [2] 陈润泰,傅玉才,王伟. 血管新生对动脉粥样硬化斑块稳定性影响的研究进展. 中国动脉硬化杂志, 2016, 24(3): 311-315.
- [3] Chistiakov DA, Orekhov AN, Bobryshev YV. Contribution of neovascularization and intraplaque haemorrhage to atherosclerotic plaque progression and instability. *Acta Physiologica*, 2015, 213(3): 539-553.
- [4] 李超伦,王文平,何婉媛,等. 超声造影定量分析颈动脉斑块内增强强度对照研究. 中华医学超声杂志(电子版), 2013, 10(2): 139-142.
- [5] 薛红元,叶玉泉,高丽,等. 应用超声造影技术对不同厚度颈动脉斑块内新生血管的评价. 中国超声医学杂志, 2016, 32(6): 491-493.
- [6] Banger AC, Beeuwkes R, Lainey LL, et al. Hypothesis: Vasa vasorum and neovascularization of human coronary arteries. A possible role in the pathophysiology of atherosclerosis. *N Engl J Med*, 1984, 310(3): 175-177.
- [7] Celletti FL, Hilfiker PR, Ghafouri P, et al. Effect of human recombinant vascular endothelial growth factor 165 on progression of atherosclerotic plaque. *J Am Coll Cardiol*, 2001, 37(8): 2126-2130.
- [8] 魏立亚,何文,张红霞,等. 颈动脉硬化斑块内新生血管的超声造影研究. 中华医学超声杂志(电子版), 2009, 6(6): 1095-1102.
- [9] 宋则周,张艳明,傅燕飞,等. 超声造影评估腔隙性脑梗死患者颈动脉斑块的新生血管特点. 医学影像学杂志, 2015, 25(10): 1731-1734.
- [10] Vicenzini E, Giannoni MF, Puccinelli F, et al. Detection of carotid adventitial vasa vasorum and plaque vascularization with ultrasound cadence contrast pulse sequencing technique and echocontrast agent. *Stroke*, 2007, 38(10): 2841-2843.
- [11] 孙海燕,黄品同,黄福光,等. 超声造影评价颈动脉粥样硬化斑块的初步研究. 中华超声影像学杂志, 2007, 16(3): 219-221.
- [12] 王慧梅,鲁德甫,王智明,等. 对比超声增强评估颈动脉低回声斑块增强强度与前循环脑梗死的关系. 安徽医药, 2018, 22(10): 1953-1956.
- [13] 苏楠,黄品同,张盛敏,等. 颈动脉粥样硬化斑块的超声造影表现与微血管密度的相关性研究. 中国超声医学杂志, 2018, 34(3): 204-206.
- [14] 陈建梅,王秋霜,黄党生,等. 超声造影技术评价颈动脉粥样硬化斑块稳定性的临床研究. 现代生物医学进展, 2017, 17(2): 280-282.
- [15] 王德河,王斯. 他汀类药物治疗高脂血症的研究进展. 临床荟萃, 2012, 27(17): 1562-1564.
- [16] Giurgea AG, Mageta C, Maca T, et al. Simvastatin reduces serum level of vascular endothelial growth factor in hypercholesterolemic patients. *J Cardiovas Pharmacol*, 2006, 47(1): 30-36.
- [17] 韩燕妮,钟洁瑜,董理聪,等. 超声造影与 CTA 评估阿托伐他汀对颈动脉斑块新生血管的治疗效果. 中国 CT 和 MRI 杂志, 2017, 15(2): 31-33.
- [18] 韩燕妮,钟洁瑜,董理聪,等. 超声造影评价瑞舒伐他汀与阿托伐他汀对颈动脉斑块新生血管的影响. 临床超声医学杂志, 2017, 19(6): 395-398.
- [19] 江珍珍,刘夏天,马彩叶,等. 白细胞介素 18 靶向超声微泡对动脉斑块分子成像的实验研究. 中华危重症医学杂志(电子版), 2018, 11(2): 100-103.
- [20] Castle J, Butts M, Healey A, et al. Ultrasound-mediated targeted drug delivery: Recent success and remaining challenges. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2013, 304(3): H350-H357.
- [21] 高雪. 血管毁损术对动脉粥样硬化斑块内新生血管及斑块稳定性影响的研究. 重庆: 第四军医大学, 2012: 42-44.
- [22] 李振洲,任力杰,邵玉凤,等. CEUS 颈动脉斑块灌注模式与短暂性脑缺血发作患者脑卒中发病的关系. 中国医学影像技术, 2017, 33(4): 534-538.