

超声造影评价颈动脉斑块内新生血管的研究进展

陈娜燕 综述, 朱建平 审校

(南京军区福州总医院超声诊断科, 福建省福州市 350025)

[关键词] 超声造影; 动脉粥样硬化; 斑块; 新生血管

[摘要] 动脉粥样硬化斑块与心脑血管事件的发生密切相关, 早期评估动脉粥样硬化斑块的稳定性对于预防心脑血管事件发生及制定治疗方案十分重要。大量研究证实斑块内新生血管与斑块的稳定性有关, 超声造影可显示和评估颈动脉斑块内新生血管, 是近年来斑块稳定性研究的热点技术之一。

[中图分类号] R543.4

[文献标识码] A

Research Progress of Contrast-enhanced Ultrasound in Evaluation for Intraplaque Neovascularization in Carotid Artery

CHEN Na-Yan, and ZHU Jian-Ping

(Department of Ultrasound Diagnosis, Fuzhou General Hospital of Nanjing Military Command, Fuzhou, Fujian 350025, China)

[KEY WORDS] Contrast-enhanced Ultrasonography; Atherosclerosis; Plaque; Neovascularization

[ABSTRACT] Atherosclerotic plaque is closely related to occurrence of cardiovascular and cerebrovascular events. It is very important to access the atherosclerotic plaque stability in early phase for prevention of cardio-cerebral vascular events and treatment plan. Many studies have demonstrated that intraplaque neovascularization is associated with plaque stability. Intraplaque neovascularization in carotid artery can be detected and assessed by contrast-enhanced ultrasound, which is a hot research topic in plaque stability field over recent years.

大血管动脉粥样硬化, 尤其是颈动脉粥样硬化, 是缺血性脑卒中的常见病因^[1]。研究报道颈动脉斑块可增加突发心脑血管事件的危险性, 如中风、短暂性脑缺血发作、心肌梗死^[2]。颈动脉粥样硬化疾病引起的心脑血管事件被认为与斑块破裂引起的血管栓塞有关, 并发现斑块内新生血管 (intra-plaque neovascularization, IPN) 与动脉粥样硬化疾病的发生发展及斑块的稳定性有关^[3]。因此, 早期评估动脉粥样硬化斑块的稳定性, 预测斑块破裂的风险, 对于预防心脑血管事件发生及制定治疗方案具有十分重要的意义。超声造影可直视斑块内新生血管, 筛查有不稳定性斑块的高危病人, 预测斑块破裂的风险, 并对动脉粥样硬化的危险度进行分级^[4], 是近年来斑块稳定性研究的热点技术之一。

1 动脉粥样硬化斑块的病理学

1.1 动脉粥样硬化斑块的发生发展

动脉粥样硬化疾病是动脉管壁的系统性疾病, 被认为可能是心血管炎症性疾病的一种形式。其发病机制的研究形成了多种学说, 但目前主要学说是动脉壁对内皮细胞损伤的一种慢性反应, 通过氧化修饰的脂蛋白、巨噬细胞、T 细胞与动脉壁的正常细胞成分相互作用促进病变的进展^[5]。早期由于各种危险因素如高血压、吸烟、高脂血症、糖尿病、感染等导致内皮细胞受损, 通透性增加, 增强白细胞黏附和改变内皮细胞基因产物的表达, 单核细胞在内皮细胞表达的黏附分子如细胞间黏附分子 1 (intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1) 的作用下大量黏附于内皮细胞表面, 在趋化因子作用下迁入

[收稿日期] 2014-04-15

[基金项目] 福建省科技计划重点项目 (2012Y2008)

[作者简介] 陈娜燕, 硕士研究生, 研究方向为血管超声, E-mail 为 616914943@qq.com。通讯作者朱建平, 硕士, 教授, 硕士研究生导师, 研究方向为血管超声, E-mail 为 Jping.zhu@163.com。

内膜下成为巨噬细胞,吞噬氧化修饰的低密度脂蛋白形成泡沫细胞,脂质沉积成为早期动脉粥样硬化病变脂纹、脂斑的主要成分。脂纹进一步发展则演变为纤维斑块、粥样斑块,纤维帽下方可见不等量的炎症细胞、外膜新生毛细血管等。

1.2 外膜滋养血管网和斑块内新生血管的形成

随着动脉粥样硬化的发展,各种局部和系统性因素的影响,血液携氧量减少,氧扩散减少,从而减少动脉壁氧供应,导致局部组织缺血缺氧,刺激缺氧诱导因子 1 α (hypoxia-inducible factor-1 α , HIF-1 α) 表达,诱导活化下游基因 E26 转录因子 1 (E26 transformation-specific 1, Ets-1) 及血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 的表达,促进新生血管形成,亦可诱导血液中的内皮祖细胞 (endothelial progenitor cell, EPC) 进入缺血组织,促使新生血管生成^[6,7]。外膜滋养血管的增殖发生在早期的炎症反应或早期动脉粥样硬化过程中,后期新生血管扩展到内中膜,形成异位的新生血管。Moulton 等^[8]研究发现小鼠主动脉粥样硬化后期内膜新生血管的发生率增高了 9 倍,CT 薄层成像表明外膜滋养血管与斑块内新生血管相通,而且与动脉粥样硬化的发展有关。Beeuwkes 等^[9]运用尸体解剖切片技术证实动脉外膜滋养血管和斑块内新生血管与动脉粥样硬化斑块的不稳定性密切相关。

1.3 易损斑块与斑块内新生血管的关系

动脉粥样硬化斑块由致密的结缔组织纤维帽、脂质核、外膜和斑块内的新生血管构成,易损斑块容易发生破裂,导致局部血栓、动脉-动脉栓塞和脑缺血事件等不良后果的发生。易损斑块的组织学特征包括较大的脂质核 (>40% 的区域)、较薄的斑块纤维帽、大量的炎症细胞和新生血管^[10]。斑块内新生血管是易损斑块形成的重要特征之一,由于缺乏血管平滑肌细胞与内皮细胞的支撑,血管脆性大、通透性高,白细胞和红细胞渗出,导致斑块内出血。斑块内出血有助于游离胆固醇沉积,加重巨噬细胞浸润,导致脂质核扩大,促使斑块更不稳定^[11,12]。Fleiner 等^[13]对 22 个有症状的及 27 个无症状的颈动脉粥样硬化病人进行尸体解剖,发现有症状组[斑块内新生血管表面积 (intra-plaque neovascularization surface area, IPNSA) 为 $0.0033 \pm 0.0002/\text{m}^2$] 比无症状组 (IPNSA 为 $0.0025 \pm 0.0002/\text{m}^2$) 的斑块内新生血管密度更高 ($P = 0.008$),证实了易损斑块内新生血管的存在和程度与斑块破裂及临床发生的心脑血管事件有关。另

外,Sluimer 等^[14]发现斑块内细胞缺氧与血栓、新生血管、CD68、缺氧诱导因子和血管内皮生长因子有关,缺氧诱导因子的 mRNA 及其蛋白表达、靶基因和新生血管密度随病变的发展逐渐增加,进一步说明了细胞缺氧、动脉粥样硬化发展和斑块内新生血管之间的相关性。

2 超声造影成像对斑块内新生血管的定性定量分析

2.1 超声造影的原理

超声造影采用全氟氧化物微气泡(一类良好的血管示踪剂),通过肘静脉团注,辅以生理盐水,靶向及非靶向显影,运用 4 ~ 10 MHz 的线阵探头及造影软件谐波成像定性定量分析斑块内新生血管。造影剂在静脉注射几秒钟后,血管腔内可见动态强回声微泡造影剂流动,清楚显示斑块边缘与血管内壁的界限,提高动脉内中膜的可视化程度和更好的识别斑块表面的溃疡、血栓黏附及血管狭窄程度。斑块内出现移动的亮点被认为是新生血管的标志,而固定的明亮回声则认为是组织反射,因此若斑块内可见移动的亮点则认为斑块有增强,反之则为无增强。操作者对斑块内流动的微气泡进行实时扫描,可观察斑块内新生血管的生成情况。大量的研究^[15,16]证实,超声造影时管腔增强先于斑块,斑块的增强与新生血管程度有关,斑块增强越明显,组织学上斑块内新生血管越多。

2.2 超声造影的定性及半定量分析

近年来,随着研究的深入,国内外学者对于超声造影评价斑块内新生血管的程度不再局限于定性分析,而是运用视觉评分法将显影程度分级与组织学对照进行半定量分析。但是对于视觉评分法的分级各不相同,目前临床上大致有 3 种分级法:(1)二分法:1 分:无增强;2 分:有增强。Coli 等^[15]与 Giannoni 等^[17]采用二分法评价超声造影时斑块内新生血管的增强程度,发现斑块的增强程度与其组织学、形态学一致,2 分有增强的斑块多存在于有症状者,且组织学上新生血管密度高,无回声斑块造影时增强程度高。(2)三分法:0 分:无增强;1 分:少量增强;2 分:弥漫增强。Muller 等^[16]采用三分法研究超声造影评价斑块内新生血管,发现视觉评分时观察者之间一致率达 94%,认为这与操作者的经验及时间强度曲线分析 (intensity-over-time curve analysis, ITC) 有关;组织学研究显示 1 分或 2 分的病人比 0 分的病人有更多的 CD34 染色,CD34

的高水平表达是新生血管生成的标志,说明视觉评分时分值越高,新生血管生成越多。因此,Muller 等人认为超声造影视觉分析斑块内新生血管具有较高的准确性和可重复性,与组织学密切相关。Akkus 等^[18]对 25 例颈动脉粥样硬化患者的 45 个斑块采用三分法行超声造影分析斑块内新生血管生成情况,发现 IPNSA、斑块内新生血管表面积比(intra-plaque neovascularization surface ratio, IPNSR)、微血管数量(number of micro-vessels, NMV)与视觉化评估 IPN 高度相关($P < 0.01$),它们的 Spearman 秩相关系数(Spearman rank correlation)分别为 $r = 0.719$ 、 $r = 0.538$ 、 $r = 0.484$,其中 IPNSA 与视觉得分最相符(0 分: $0.000049 \pm 0.000047/\text{m}^2$; 1 分: $0.000245 \pm 0.000205/\text{m}^2$; 2 分: $0.000762 \pm 0.000371/\text{m}^2$),表明这些定量参数有可能替代视觉评分及客观测量 IPN 程度。(3)四分法:0 分:无增强;1 分:点状增强;2 分:点状及少量短线样增强;3 分:弥漫增强或斑块内可见流动征。Shah 等^[19]采用该评分法对 17 例颈动脉内膜剥除术后斑块进行组织学对照,发现超声造影检查斑块内新生血管与组织学一致(Spearman 秩相关系数 $r = 0.68$)。目前国内外多采用三分法进行视觉评分。

而在动物实验方面,Sun 等^[20]对 25 只新西兰大白兔腹主动脉粥样硬化斑块进行术前造影,术后标本行 CD31 染色检测新生血管生成情况,结果显示无回声斑块比有回声斑块在超声造影时有更高的增强强度,组织学上 CD31 染色更多,新生血管密度更高,说明超声造影是评价斑块内新生血管的一种可靠方法。

2.3 超声造影对不同斑块回声类型之间的对比性定量研究进展

大量研究证实,斑块回声的高低与斑块内新生血管的程度及斑块的稳定性相关。目前,在国外的临床研究中,Staub 等^[21]收集了颈动脉粥样硬化患者的 293 个斑块,根据 Arnold 病理总结分类为:Ⅰ:均质低回声;Ⅱ:以低回声为主;Ⅲ:以高回声为主;Ⅳ:均质高回声或大量钙化。其研究发现,斑块回声越低,斑块内新生血管越多,稳定性越低。另外,狭窄程度和斑块内新生血管的分级显著相关(Spearman ρ 检验, $\rho = 0.157$, $P = 0.003$),造成越高狭窄程度的斑块及越厚的斑块其斑块内新生血管等级越高(Spearman ρ 检验, $\rho = 0.233$, $P < 0.001$),认为超声造影新生血管的视觉分级与病灶严重程度和斑块稳定性的形态特征相关,可用于易损斑块

和不同程度颈动脉狭窄的危险度分级。Faggioli 等^[22]对 22 例颈动脉内膜剥除术病人行术前超声造影评估及术后组织学对比,采用分贝增强大小(decibel enhancement, dB-E)作为强度指标进行定量分析,发现有症状组的病人斑块增强强度(dB-E 为 7.4 ± 0.5)比无症状组(dB-E 为 3.5 ± 1.4)更高,认为超声造影的 dB-E 可提示斑块内新生血管的程度,但是作者并没有就 dB-E 值对斑块内新生血管的量进行阈值划分。Varetto 等^[23]对 51 名患者进行超声造影联合灰阶中位数(gray-scale median, GSM)及组织病理学分析显示,斑块回声越低,GSM 越低,斑块内新生血管越多,超声造影增强越明显。然而,Lisowsk 等^[24]认为超声造影强度指标与进入动脉粥样硬化斑块的造影量有关,与钙化程度没有显著关系。在国内的临床研究中,李超伦等^[25]在前期大量研究的基础上收集颈动脉粥样硬化患者的 167 个斑块,对不同回声类型颈动脉斑块超声造影增强强度进行分析,以增强强度及增强强度比值作为超声造影定量分析参数,其中低、中、混合、强回声颈动脉斑块的超声造影增强强度分别为 4.33 ± 3.34 、 3.71 ± 3.40 、 3.16 ± 2.56 、 0.96 ± 0.37 dB-E,增强强度比值分别为 0.24 ± 0.17 、 0.21 ± 0.17 、 0.19 ± 0.13 、 0.06 ± 0.02 ,认为斑块回声越低,超声造影定量分析增强越显著,呈线性相关,界定了不同回声类型斑块增强强度值。

2.4 超声造影在颈动脉斑块稳定性评估中的临床应用

研究证实,超声造影在检测斑块不稳定性方面比彩色多普勒有更高的诊断敏感性和准确性,超声造影敏感性达 88%,准确性达 72%,而彩色多普勒敏感性为 29%,准确性为 54%^[26]。超声造影能更好地辨别颈动脉内中膜边界,发现和识别斑块表面纤维帽完整性等,在临床应用中发挥重要作用。Ritter 等^[27]对 41 例症状性颈动脉粥样硬化病人行同侧颅内微栓子信号检测,30 min 后行超声造影评价斑块内新生血管生成情况,发现颅内微栓子与症状性颈动脉粥样硬化斑块内新生血管呈线性相关,进而认为超声造影检测斑块内新生血管可评估中风风险。Deyama 等^[28]研究发现越复杂和越大的冠状动脉病灶、越高的多血管冠心病流行率及慢性完全闭塞冠状动脉病变,超声造影评价颈动脉斑块内新生血管的评分越高;同时,他们还发现,服用他汀类药物后病人超声造影增强强度的视觉评分分值会降低,认为他汀类药物可治疗可减少斑块内新生血管,抑制外膜滋养血管和动脉粥样硬化的发展,由

此可见超声造影可用于评价临床药物疗效,监测滋养血管和斑块进展。颈动脉超声造影不仅可以为冠状动脉风险状况、治疗疗效提供有价值的信息,还可用于诊断和监测多发性大动脉炎的治疗效果^[29]。

3 超声造影评价颈动脉斑块内新生血管的局限与展望

然而,目前超声造影仍存在许多影响因素,以至于无法精确定量斑块内新生血管,各研究方法也不统一。在定性方面:(1)进行斑块内新生血管的视觉评分时,受主观因素和操作者经验影响大。(2)超声造影不能显示血管结构,只能显示通过血管内的血流,不能准确追踪滋养血管和新生血管三维过程;表面破裂的斑块可能使血液进入斑块内而误以为是斑块内新生血管,如果断裂受侵蚀的斑块存在血栓可能使斑块边界模糊,难以确定,因此,超声造影斑块的增强可能不总是反应滋养血管的存在^[30]。(3)斑块后方衰减声影影响斑块显示效果。在定量方面,采用的是时间强度曲线分析半自动定量法,此方法需要确定感兴趣区(region of interest, ROI)的大小,而目前的问题是:(1)感兴趣区的勾勒存在主观因素;(2)软件尚无法自动跟踪 ROI,斑块成像时随脉搏、呼吸、身体或探头的运动会使 ROI 发生偏移,导致所获得的数据真实性发生改变。大量研究发现不同斑块回声类型与超声造影评价颈动脉斑块内新生血管之间存在定量关系,但是忽略了二维条件下对不同回声类型的判断和归类时存在主观因素,无客观数据进行分类等。因此,在今后的研究中进一步完善与改进显得十分重要:(1)在仪器使用上,每个病人都应严格按照在同一仪器、低机械指数条件下,调整超声造影时的相应参数如增益、聚焦等,以获得最佳图像质量;(2)在方法学上,采用可跟踪 ROI 的定量分析软件,对不同回声类型斑块的归类采用灰阶中位数技术获得客观数据,操作时尽量保持斑块最大切面,以获取更多更完整的信息;(3)扩大样本量,优化科学实验设计,进一步证实超声造影成像与视觉分析在评价颈动脉斑块特征方面的作用;(4)应用三维超声造影显示和定量分析斑块内新生血管。

综上所述,颈动脉粥样硬化斑块的稳定性与斑块内新生血管的生成程度有关,新生血管越多,斑块的稳定性越差,越容易导致斑块破裂,增加心脑血管事件的发生率。如何利用超声造影成像技术

更加精确的定性定量分析动脉粥样硬化斑块内新生血管程度,早期鉴别斑块稳定性,预防心脑血管事件发生,成为以后人们研究的重点。目前关于超声造影评价斑块内新生血管的研究方法很多,但是仍然存在一些不足,以致于无法精确量化斑块内新生血管。我们相信,随着科学技术的发展和深入研究,超声造影成像技术将在动脉粥样硬化斑块的评价方面发挥更多更大的作用,做到精确量化斑块内新生血管,精确评估斑块的稳定性。

[参考文献]

- [1] Starby H, Delavaran H, Andsberg G, et al. Multiplicity of risk factors in ischemic stroke patients: relations to age, sex, and subtype—a study of 2505 patients from the lund stroke register[J]. *Neuroepidemiology*, 2014, 42(3): 161-168.
- [2] Naghavi M, Libby P, Falk E, et al. From vulnerable plaque to vulnerable patient—A call for new definitions and risk assessment strategies: Part I [J]. *Circulation*, 2003, 108(14): 1 664-672.
- [3] Hellings WE, Peeters W, Moll FL, et al. Composition of carotid atherosclerotic plaque is associated with cardiovascular outcome: A prognostic study[J]. *Circulation*, 2010, 121(17): 1 941-950.
- [4] Feinstein SB, Coll B, Staub D, et al. Contrast enhanced ultrasound imaging[J]. *J Nucl Cardiol*, 2010, 17(1): 106-115.
- [5] 陈杰, 李甘地, 文继舫, 等. 病理学[M]. 第2版. 北京: 人民卫生出版社, 2005; 180-182.
- [6] Higashida T, Kanno H, Nakano M, et al. Expression of hypoxia-inducible angiogenic proteins (hypoxia-inducible factor-1 α , vascular endothelial growth factor, and E26 transformation-specific-1) and plaque hemorrhage in human carotid atherosclerosis[J]. *J Neurosurg*, 2008, 109(1): 83-91.
- [7] Lee SH, Lee JH, Yoo SY, et al. Hypoxia inhibits cellular senescence to restore the therapeutic potential of old human endothelial progenitor cells via the hypoxia-inducible factor-1 α -TWIST-p21 axis[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2013, 33(10): 2 407-414.
- [8] Moulton KS. Angiogenesis in atherosclerosis: gathering evidence beyond speculation[J]. *Curr Opin Lipidol*, 2006, 17(5): 548-555.
- [9] Beeuwkes R, Barger C, Silverman K, et al. Cinemicrographic studies of the vasa vasorum of the human coronary arteries[P]. In: Glagov S, Newman WP, Schaffer S. *Pathobiology of the Human Atherosclerotic Plaque*. New York: Springer-Verlag, 1990; 425-432.

- [10] Hingwala D, Kesavadas C, Sylaja PN, et al. Multimodality imaging of carotid atherosclerotic plaque: Going beyond stenosis[J]. *Indian J Radiol Imaging*, 2013, 23(1): 26-34.
- [11] Michel JB, Virmani R, Arbustini E, et al. Intraplaque haemorrhages as the trigger of plaque vulnerability[J]. *Eur Heart J*, 2011, 32(16): 1 977-985, 1 985a, 1 985b, 1 985c.
- [12] Sluimer JC, Kolodgie FD, Bijnens AP, et al. Thin-walled microvessels in human coronary atherosclerotic plaques show incomplete endothelial junctions relevance of compromised structural integrity for intraplaque microvascular leakage[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2009, 53(17): 1 517-527.
- [13] Fleiner M, Kummer M, Mirlacher M, et al. Arterial neovascularization and inflammation in vulnerable patients: early and late signs of symptomatic atherosclerosis[J]. *Circulation*, 2004, 110(18): 2 843-850.
- [14] Sluimer JC, Gasc JM, van Wanroij JL, et al. Hypoxia, hypoxia-inducible transcription factor, and macrophages in human atherosclerotic plaques are correlated with intraplaque angiogenesis[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2008, 51(13): 1 258-265.
- [15] Coli S, Magnoni M, Sangiorgi G, et al. Contrast-enhanced ultrasound imaging of intraplaque neovascularization in carotid arteries correlation with histology and plaque echogenicity[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2008, 52(3): 223-230.
- [16] Muller HF, Viacoz A, Kuzmanovic I, et al. Contrast-enhanced ultrasound imaging of carotid plaque neovascularization: Accuracy of visual analysis[J]. *Ultrasound Med Biol*, 2014, 40(1): 18-24.
- [17] Giannoni MF, Vicenzini E, Citone M, et al. Contrast carotid ultrasound for the detection of unstable plaques with neoangiogenesis: a pilot study[J]. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 2009, 37(6): 722-727.
- [18] Akkus Z, Hoogi A, Renaud G, et al. New quantification methods for carotid intra-plaque neovascularization using contrast-enhanced ultrasound[J]. *Ultrasound Med Biol*, 2014, 40(1): 25-36.
- [19] Shah F, Balan P, Weinberg M, et al. Contrast-enhanced ultrasound imaging of atherosclerotic carotid plaque neovascularization: a new surrogate marker of atherosclerosis[J]. *Vasc Med*, 2007, 12(4): 291-297.
- [20] Sun J, Liu K, Tang QY, et al. Correlation between enhanced intensity of atherosclerotic plaque at contrast-enhanced ultrasonography and density of histological neovascularization[J]. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci*, 2013, 33(3): 443-446.
- [21] Staub D, Partovi S, Schinkel AFL, et al. Correlation of carotid artery atherosclerotic lesion echogenicity and severity at standard US with intraplaque neovascularization detected at contrast-enhanced US[J]. *Radiology*, 2011, 258(2): 618-626.
- [22] Faggioli GL, Pini R, Mauro R, et al. Identification of carotid vulnerable plaque by contrast-enhanced ultrasonography: correlation with plaque histology, symptoms and cerebral computed tomography[J]. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 2011, 41(2): 238-248.
- [23] Varetto G, Gibello L, Bergamasco L, et al. Contrast enhanced ultrasound in atherosclerotic carotid artery disease[J]. *Int Angiol*, 2012, 31(6): 565-571.
- [24] Lisowska A, Knapp M, Tycinska A, et al. Usefulness of automatic measurement of contrast flow intensity: an innovative tool in contrast-enhanced ultrasound imaging of atherosclerotic carotid plaque neovascularization--A pilot study[J]. *Int Angiol*, 2014, 33(1): 50-57.
- [25] 李超伦, 王文平, 何婉媛, 等. 不同回声类型颈动脉斑块超声造影增强强度的分析[J]. *中华医学超声杂志*, 2012, 9(12): 1 052-056.
- [26] ten Kate GL, van Dijk AC, van den Oord SC, et al. Usefulness of contrast-enhanced ultrasound for detection of carotid plaque ulceration in patients with symptomatic carotid atherosclerosis[J]. *Am J Cardiol*, 2013, 112(2): 292-298.
- [27] Ritter MA, Theismann K, Schmiedel M, et al. Vascularization of carotid plaque in recently symptomatic patients is associated with the occurrence of transcranial microembolic signals[J]. *Eur J Neurol*, 2013, 20(8): 1 218-221.
- [28] Deyama J, Nakamura T, Takishima I, et al. Contrast-enhanced ultrasound imaging of carotid plaque neovascularization is useful for identifying high-risk patients with coronary artery disease[J]. *Circ J*, 2013, 77(6): 1 499-507.
- [29] Giordana P, Baque-Juston MC, Jeandel PY, et al. Contrast-enhanced ultrasound of carotid artery wall in Takayasu disease: first evidence of application in diagnosis and monitoring of response to treatment[J]. *Circulation*, 2011, 124(2): 245-247.
- [30] Vavuranakis M, Sigala F, Vrachatis DA, et al. Quantitative analysis of carotid plaque vasa vasorum by CEUS and correlation with histology after endarterectomy[J]. *Vasa*, 2013, 42(3): 184-195.

(此文编辑 曾学清)