

对比增强经颅多普勒超声诊断 右向左分流相关问题探讨

■ 郭雨竹, 邢英琦

【关键词】 经颅多普勒超声; 对比增强经颅多普勒超声; 右向左分流

【DOI】 10.3969/j.issn.1673-5765.2016.07.002

经颅多普勒超声 (transcranial Doppler, TCD) 以其对血流动力学评估的优势在众多辅助检查中脱颖而出, 成为研究缺血性脑血管病病因、发病机制、治疗和预后不可或缺的手段。随着TCD仪器功能的发展, 其应用领域也得以不断拓宽, TCD相关新的检查方法包括发泡试验即对比增强经颅多普勒超声 (contrast-enhanced transcranial Doppler, c-TCD)、微栓子监测、卧立位脑血流、脑血管反应性、脑血流自动调节、超声助溶、功能性TCD等。

近年, 随着对隐源性卒中、偏头痛发病机制研究的深入, 心脏右向左分流 (right-to-left shunt, RLS) 受到越来越多神经科及心脏科医师的关注, 国内许多医院都开展了c-TCD检查, 用来诊断RLS, 但检查方案存在很多差别。本文就RLS的诊断方法、c-TCD诊断RLS的原理及优势进行综述, 结合本团队应用c-TCD诊断RLS方法学的相关研究, 并参考国际上发表的文献, 提出c-TCD诊断RLS的标准化检查方案, 供国内学者及同仁进一步探讨。

1 右向左分流相关的解剖病理及临床意义

1.1 右向左分流相关解剖 RLS是指左右心房、心室或体循环与肺循环之间潜在的异常通道, 等容收缩期或心室舒张早期、Valsalva动作或任何使胸腔压力增加的动作均可使右心系统压力升高, 右心-左心系统之间的压力梯

度增大, 血液通过异常通道出现右向左的分流。RLS可分为固有型分流和潜在型分流: 前者为静息状态下就存在的RLS, 后者为Valsalva等使胸腔压力增加的动作下激发出的RLS。另外, RLS还可根据其出现的部位分为心内型分流和心外型分流: 前者包括卵圆孔未闭 (patent foramen ovale, PFO)、房间隔缺损、室间隔缺损等, 后者包括动脉导管未闭、肺动静脉畸形等。以上所有异常通道类型中, RLS最常见于PFO, 约95%的RLS由PFO提供通道, 但并非所有PFO都伴有RLS。卵圆孔作为心房间隔胚胎时期的生理通道, 供胎儿发育所需氧气和营养物质的母体脐静脉血由此进入胎儿左心。胎儿出生后氧气充满肺泡引发肺小动脉扩张, 继而导致肺循环阻力和右心房压力降低; 同时肺循环后回心血量增加导致左心房压力升高, 以上因素共同促成房间隔的左侧原发隔紧贴右侧继发隔, 达到功能上的卵圆孔闭合, 70%~75%儿童在2岁时卵圆孔在解剖上完全闭合。25%~30%的成人原发隔未完全覆盖继发隔卵圆窝部, 遗留裂缝样缺损即PFO。未闭的卵圆孔在功能上与瓣膜类似, 即“动态的通道”, 无法杜绝左右心房间的交通。RLS与房间隔缺损有所不同, 房间隔缺损是左右心房间双向分流的“孔洞”, PFO由于类瓣膜的特征, 通常介导单一方向的分流 (主要是RLS), 并且其大小可能随年龄增长而变化。左心房压力高于右心

作者单位

130021 长春
吉林大学白求恩第一医院 神经内科-头颈部血管超声中心

通信作者

邢英琦
xingyq@sina.com

房的正常情况下通道处于关闭状态,当右心房压力高于左心房时,通道开放可出现RLS^[1]。

1.2 右向左分流临床意义 PFO这一常见的先天性房间隔异常,被形象地称为“大脑的后门”^[2]。RLS可以通过左右心房间开放的通道,出现反常栓塞,静脉血栓或其他栓子,如空气、脂肪或传染物等直接进入动脉循环,避过肺部的滤过,进而引发颅内缺血性卒中事件。PFO为反常栓塞及神经递质提供静脉系统到动脉系统的“短路通道”,可能引发偏头痛及各系统的栓塞事件,如冠状动脉栓塞引发心肌梗死、颅内小动脉栓塞引发脑梗死、肾动脉栓塞引发肾梗死、肢体远端小动脉栓塞引发肢端缺血等^[3-6](图1,图2)。

正常人群约1/4存在RLS,传统医学认为

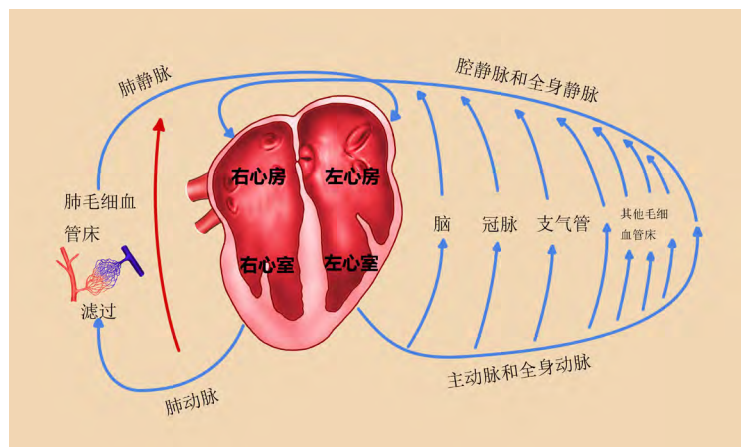


图1 右向左分流与肺部滤过模式图

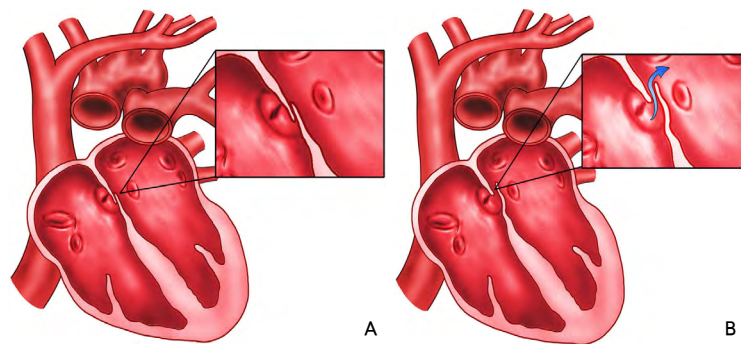


图2 卵圆孔未闭相关的右向左分流引发神经血管系统疾病图示

注: A: 显示原发隔与继发隔贴合在一起; B: 显示右心压力增加时, 原发隔与继发分离, 出现右向左分流

在合并重度肺动脉高压、心室流出或流入道梗阻等情况下RLS才值得被重视。近年来, RLS的检出率随着诊断技术的改善而大大提高, 有研究证实RLS是不明原因卒中患者的独立危险因素, 本团队前期研究也证实RLS与偏头痛, 尤其是先兆偏头痛密切相关, 分流量大时更为明显^[7]。还有研究表明RLS可能与减压病、斜卧呼吸-直立型低氧血症、外周动脉栓塞、阻塞性睡眠呼吸暂停综合征等疾病相关^[8-10]。其中, RLS引发的神经血管系统疾病对健康有重要影响。因此, 相关人群的诊断及高危风险鉴别对于RLS相关疾病的治疗及预防尤为重要。

2 右向左分流的检查方法

传统的PFO检查方法主要包括经胸壁超声心动图 (transthoracic echocardiography, TTE)、经食管超声心动图 (transesophageal echocardiography, TEE)、心腔内超声 (intracardiac echocardiography, ICE) 及动态增强磁共振成像 (dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging, DMRI)。其他方法还包括心导管和选择性血管造影、同位素扫描等。传统的PFO检查方法结合声学造影可进一步明确RLS情况。目前, 发泡试验即c-TCD以其灵敏度高、安全无创、易于重复操作的特点已被广泛应用于RLS筛查诊断。

2.1 经胸壁超声心动图 TTE可观察解剖特征, 但PFO这一“动态的通道”不同于房间隔缺损的真正意义上的“孔洞”, TTE检查有时难以发现, 需结合过隔血流信号间接诊断, TTE结合声学造影剂可提高检出灵敏度。TTE检查无创快速, 可为大多数患者所接受, 但TTE阴性不能完全排除PFO。

2.2 经食管超声心动图 TEE是一种半侵入性检测手段, 与尸检相关性好, 是目前诊断PFO的“金标准”。TEE可以获得房间隔的细微结构

图像,准确测量卵圆孔的大小,彩色多普勒可显示经卵圆孔的异常血流,同时能够清楚地显示左心耳的情况,并明确有无房间隔瘤、Chiari网或Eustachian瓣等高风险的PFO解剖特征及血栓形成等。房间隔瘤,即部分房间隔松弛而过度延长的膨出部分,可随心脏跳动而来回摆动,通常房间隔活动度超过10~15 mm可定义为房间隔瘤。房间隔瘤存在,增加房间隔瘤血栓形成的风险,增加PFO相关的偏头痛等神经血管系统疾病的风险^[11]。Chiari网或Eustachian瓣(下腔静脉瓣)同样被报道可能增加原位血栓形成或RLS^[12-13]。TEE结合声学造影(目前多采用混有少量气体的生理盐水作为声学造影剂经静脉注射),让患者咳嗽或做Valsalva动作,以增加右心房压力,可进一步明确PFO是否伴有RLS。TEE无可取代的优势在于可以细致观察解剖特征,但部分患者不耐受,且咽喉部插管可能影响Valsalva动作的配合,导致假阴性。

2.3 心腔内超声心动图 ICE是一种采用导管术经静脉将超声换能器插入右心房以研究右房游离壁活动的检查方法。自20世纪90年代研究以来,已应用于临床。ICE可以发现或证实PFO的存在,以及定位PFO封堵的位置,相对更准确、更有效,在心脏介入治疗中起着越来越重要的作用。

2.4 动态增强磁共振成像 DMRI诊断PFO及房间隔膨出瘤与TEE有很好的一致性,但由于其价格昂贵,应用受到限制。

2.5 对比增强经颅多普勒超声 Teague和Sharma^[14]于1991年首次介绍了c-TCD诊断RLS这项技术。1994年,Klotzsch C等^[15]研究表明与TEE相比,c-TCD诊断RLS灵敏度更高。2009年,Mangiafico等^[16]提出c-TCD有望替代TEE成为诊断RLS新的“金标准”。目前,c-TCD以其灵敏度高、安全无创、易于重复操作的特点已被广泛应用于RLS探查。

3 对比增强经颅多普勒超声诊断右向左分流的原理及优势

3.1 对比增强经颅多普勒超声诊断右向左分流的原理 c-TCD诊断RLS的原理是在常规TCD检查的基础上,经肘静脉注射对比剂,通过TCD栓子监测软件监测并记录颅内血管中出现的微气泡数量及第一个微气泡出现的时间。可能出现如下情况:①如果不存在左右心房、心室或体循环与肺循环之间潜在的异常通道,在规定时间内探查不到栓子信号(微气泡),即无RLS;②如果存在上述异常通道,通过TCD栓子监测软件在规定的短时间内就监测到栓子信号(微气泡),即存在RLS;③静息状态探查后,间隔一段时间再进一步行Valsalva动作使胸腔压力升高,潜在异常通道在激发下暂时开放,可探查潜在型RLS情况。

3.2 对比增强经颅多普勒超声诊断右向左分流相对于传统检查方法的优势 RLS包括静息状态下即存在固有型分流,以及需在Valsalva等增加胸腔压力的动作激发下才出现的潜在型分流。传统的PFO检查方法即使结合声学造影,也难以配合标准有效的Valsalva动作,尤其是TEE探头经过咽喉部,患者无法闭合声门完成标准的Valsalva动作,这可能造成对潜在型RLS的低估甚至漏诊。Gonzalez-Alujas T等^[17]比较TTE、TEE和c-TCD诊断PFO时发现Valsalva动作可使每种诊断方法阳性率提高26%~28%。将其中两种方法一致诊断PFO作为相对金标准,Valsalva动作后TTE和c-TCD显示很高的灵敏度(100%和97%),TEE则灵敏度相对较低(86%),但相对金标准并不能完全代表PFO真实情况,可能对其结果产生影响。本团队Yan等^[18]研究对比了c-TCD、TTE和TEE对PFO的诊断效力,结果表明c-TCD对PFO诊断阳性率显著高于TTE,并高于TEE,但c-TCD与TEE的比较未获得统计学差异。Van等^[19]比较了不同检查方法在检测心脏RLS

方面灵敏度差异的原因,发现压力计控制的Valsalva动作下的c-TCD对RLS的检出灵敏度高于ICE,且在量化RLS程度方面也优于ICE。

c-TCD可在非监测记录间歇多次训练患者Valsalva动作,并通过压力计控制或血流趋势曲线变化情况快速评判Valsalva动作的执行效力,减少潜在型RLS的漏诊率。

c-TCD探查的是全部RLS,包括心内型和心外型RLS,而结合声学造影的TTE、TEE、ICE则针对性探查心内型RLS。此外,断层成像的单一受限成像平面特点,使得以上传统检查方法无法探查RLS的整体情况,可能出现该层面的漏诊。相比之下,c-TCD作为新型的RLS检查方法,对RLS诊断敏感性高,并更易实现对分流量的相对量化,其探查到的RLS可能与神经系统疾病相关性更为密切。

3.3 国际上对比增强经颅多普勒超声诊断右向左分流的早期共识 2000年Jauss和Zanette代表共识大会发表了以下c-TCD推荐流程^[20]: ①患者准备:患者取仰卧位,18G套管针于其(右侧)肘静脉留置通路;监测大脑中动脉(middle cerebral artery, MCA)(条件允许的情况下双侧MCA); ②对比剂制备及推注:一支注射器装9 ml生理盐水,另一支注射器装1 ml空气;两支注射器通过三通与18G套管针通路相连(要求连接到静脉的通路短且方便);在两支注射器间剧烈交换空气/生理盐水混合液,至少10次;“弹丸式”团注;若在静息状态下未探及或仅探及少量微气泡(microbubble, MB),需要行Valsalva动作下重复监测; ③Valsalva动作的应用:同样需注射对比剂;受检者在检查者指导下于注射对比剂5 s后行Valsalva动作;Valsalva动作的执行效力通过TCD血流趋势曲线收缩期流速降低评判;Valsalva动作需持续10 s; ④评估c-TCD结果:根据监测到MB数量分级(单侧MCA监测到的栓子计数):0 MB(阴性结果),1~10个MB, >10个MB但未形成雨帘,雨帘;分别对静息状态和Valsalva动作的

结果进行评估。

4 目前对比增强经颅多普勒超声诊断右向左分流中仍存在的问题探讨

尽管存在国际上的早期共识,但对于一些细节问题,该共识并未予以明确说明。c-TCD诊断RLS的研究在c-TCD监测血管的选择、对比剂、注射方法、Valsalva动作执行的方式、时间点及效力评判标准、不同体位影响、时间窗等方法学方面存在较大差异,采用的RLS分级诊断标准也不尽一致,各研究结果的可比性差。近年来,优化c-TCD的方法学探讨从未停歇,亟待相关共识指南的更新,统一规范c-TCD标准流程。本团队也对此进行了一系列研究,为更新c-TCD诊断RLS的标准化方案流程制订提供依据。

4.1 监测血管的选择 常规c-TCD经颞窗监测双侧或单侧MCA,但10%~20%的卒中患者存在颞窗穿透不良的情况^[21],另外颈动脉严重狭窄或者闭塞也会影响常规RLS探查结果。针对颞窗穿透不良的患者探查RLS,有研究尝试应用颈动脉超声于颅外监测颈内动脉作为替代的方法,但这一方法并没有广泛应用于临床实践^[22-23]。Mitsumura等^[24]研究报告了应用经颅彩色多普勒超声对52例患者分别监测MCA和椎动脉(vertebral artery, VA)探查RLS的情况,研究表明监测颅内段VA探查RLS效力与MCA等同。Del Sette等^[25]对c-TCD颞窗途径与枕窗途径诊断RLS进行了对比研究。选取了右侧MCA(深度45~55 mm)和椎基底动脉(75~85 mm),研究提示枕窗途径监测椎基底动脉可作为替代的方法。然而,75~85 mm深度可能是VA也可能是基底动脉,基底动脉作为两条VA的汇合支,对其进行监测会探查到经由两条VA的所有微气泡,进而增加RLS诊断级别,单侧的MCA与椎基底动脉可比性有待商榷。近期,Perren等^[26]分别对比了监测颈部血管(下颌下颈内动脉和VA)与MCA探查RLS的情

况,选取仰卧位水平下监测MCA,并对51例颈内动脉(从下颌下窗)进行监测,然后头部转向侧面的姿势下监测了43例VA的颅外V3段(深度25~35 mm),研究支持颈部血管探查RLS的可行性。

本团队Guo等^[27]进一步以更为严谨的方法学对194例(排除颈部动脉与椎基底动脉病变及椎动脉先天发育不良的)患者行c-TCD同步监测左侧MCA(深度40~65 mm)和左侧颅内V4段VA(深度50~75 mm)对RLS检出率的差异,结果表明与左侧MCA监测相比,左侧VA监测静息状态和Valsalva动作下均高度灵敏并特异,可以作为一种替代方法,应用于颞窗穿透不良或颈内动脉严重狭窄或者闭塞患者的RLS探查(图3)。另外,颅内V4段VA监测相较于基底动脉及颅外V3段VA更易于操作,结果更可靠。

4.2 对比增强经颅多普勒超声的对比剂 自c-TCD开展以来,应用的对比剂主要有半乳糖空气微泡、六氟化硫微泡、生理盐水-气体混合液(agitated saline solution, AS)和混血-生理盐水-气体混合液(agitated saline solution with blood, ASb)。因价格及稳定性等问题,现已不再使用前两种对比剂。国际共识大会推荐的对比剂为AS。AS制备方法是9 ml生理盐水+1 ml空气,将其混匀后产生均匀一致的微气泡;ASb是在AS基础上的改良,多加入1滴患者血液。目前,国内大多数医院c-TCD探查RLS应用的对比剂也是AS。Lange等^[28]研究表明与AS相比,ASb作为对比剂应用于RLS探查的检出率更高。Shariat等^[29]研究也证实了ASb可以提高c-TCD探查RLS的灵敏度,尤其在大量分流情况下。

本团队Hao等^[30]对394例患者对比验证了应用两种对比剂(AS与ASb)在c-TCD探查RLS中的差异,结果证实应用ASb做对比剂时RLS阳性率及栓子数目明显高于AS。应用ASb作对比剂探查的微气泡增多的原因仍不明确,理论上血液可以增加微泡在血液中的悬浮时间,

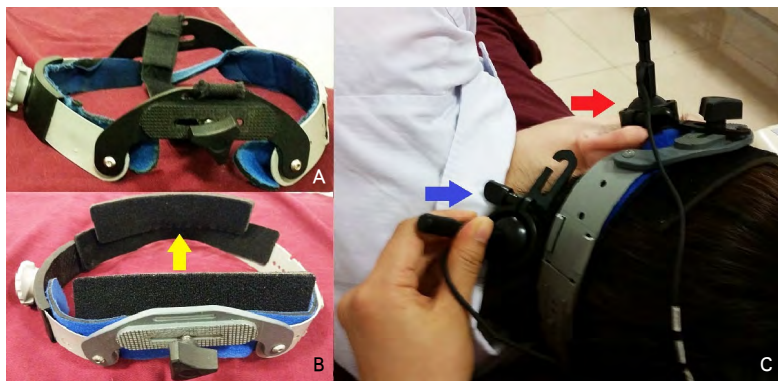


图3 改良的监护头架与同步监测左侧MCA和左侧VA示意图

注: A: 正常监护头架; B: 内侧缝有缓冲垫(黄色箭头所示)的改良监护头架,以使患者右侧卧位更舒适; C: 经颞窗监测左侧MCA(红色箭头所示)和经枕旁窗监测左侧VA(蓝色箭头所示)的同步示意图。MCA: 大脑中动脉; VA: 椎动脉

可以乳化微泡且阻止微泡在循环中溶解。也可能是混血后激活出的微气泡变小,或者与个体血流动力学的差异有关。

4.3 注射方法 Khan等^[31]对15例患者对比研究了18G和20G套管针下注射对比剂行c-TCD对RLS探查的影响,结果表明应用管径大的(18G)套管针注射,微气泡抵达MCA所需的时间更短。此外,应用管径大的(18G)套管针注射对比剂行c-TCD可以探查到更多数量的微气泡信号。

值得注意的是,18G套管针为管径大的非常规静脉输液所用型号,应用18G套管针可以更有效率地进行“弹丸式”团注,已开展或即将开展c-TCD的医院应注意准确采购,以免影响c-TCD探查RLS的灵敏度。

4.4 Valsalva动作执行的方式 c-TCD中Valsalva动作执行方式有传统Valsalva动作、“标准化”(改良)Valsalva动作、重复多次的Valsalva动作、咳嗽等,后两种稳定性和可控性差,目前基本不采用。Valsalva动作可增加RLS阳性检出率,因此其执行方式是否标准有效尤为重要,但关于c-TCD中Valsalva动作最佳的执行方式尚不明确。1704年, Antonio Maria Valsalva第一次描述了Valsalva动作:如果咽鼓管开放,紧闭口鼻用力吹气会增加鼓膜压力,并将这一现象原理应用于从耳朵排出异物(如脓)^[32]。随着人们对Valsalva动作认知的不断

完善,这一现象原理被广泛应用于临床实践,包括作为逆转室上性心动过速的一线处理手段、颈静脉超声检查的辅助手段、评估盆腔器官脱垂的检查方法等^[33-35]。然而,Valsalva动作作为c-TCD探查RLS过程中的辅助手段,仍需进一步细化研究,以明确其最佳的执行方式和有效性的评判指标。传统Valsalva动作指紧闭声门下的用力呼气,难以实施及控制。1979年,Agarwal描述了一种简易改良的标准化执行方式:患者处于仰卧或半卧位,向连通压力计的管子用力吹气,使压力计的水银达到40 mmHg维持10 s^[36]。Droste等^[37]在46例患者中对比了不同Valsalva动作执行方式及不同对比剂对RLS探查的影响,研究结果表明“标准”Valsalva动作(压力计控制40 mmHg持续5 s)并未优于传统Valsalva动作。这一小样本研究并未达到“国际共识”对Valsalva动作总体持续时间10 s的要求。然而,Devuyst等^[38]研究对比了不同压力控制(20 cmH₂O vs 40 cmH₂O)及不同持续时间(5 s vs 10 s)下c-TCD探查RLS,证实最为有效的Valsalva动作压力控制是40 cmH₂O,与持续时间长短无关。Van等^[19]对38例行PFO封堵治疗的患者,于围术期测量了传统Valsalva动作和改良Valsalva动作(压力计控制40 mmHg)下的右心房压力,研究发现改良Valsalva动作下右心房压力高于传统Valsalva动作,从机制支持了改良Valsalva动作在RLS探查上应优于传统Valsalva动作。Droste等的研究可能因样本量过小而无法确切反映真实的临床情况,这些患者很可能得到非常好的Valsalva动作训练,使得传统Valsalva动作执行情况好于平均水平,仍需大样本研究进一步验证改良Valsalva动作是否可以优化c-TCD诊断RLS。

本团队Guo等^[39]对298例患者分别在两种不同Valsalva动作执行方式(传统Valsalva动作与改良Valsalva动作)下行c-TCD,两种Valsalva动作均持续10 s。研究证实改良

Valsalva动作(压力计控制40 mmHg持续10 s)优于传统Valsalva动作,尤其是对无法配合正确执行传统Valsalva动作,却高度怀疑存在RLS的患者。改良Valsalva动作具有重要的临床意义,对于很多对传统Valsalva动作理解执行困难的患者来说,向压力计吹气可以提供客观可见的及时反馈,更容易掌握和执行,进而使RLS的探查灵敏度更高(图4)。

另外,简单介绍下压力计,压力计包括弹性式盘状压力计(图5A)、U型压力计(图5B)及自制简易压力计(图5C)。弹性式盘状压力计性能最好;U型压力计体积过大且吹气力气过大可能使水柱从另一头喷出、Valsalva动作放松后还有回吸到患者口腔的可能;自制简易压力计即将普通的水银血压计剪掉加压手捏球部分,留下胶皮管与一次性吹嘴连接制作而成的压力计,不存在U型压力计的以上缺点,不过使用前要注意关闭阀门以防汞外泄。购买不到弹性式盘状压力计的医院可以自制简易压力计(图5)。

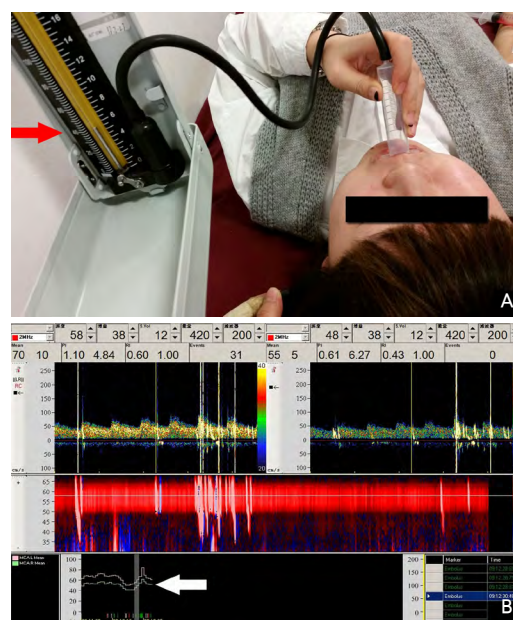


图4 改良Valsalva动作与传统Valsalva动作效力评判

注:A:改良Valsalva动作向连通压力计的管子用力吹气,使压力计达到40 mmHg维持10 s(红色箭头示40 mmHg);B:传统Valsalva动作关注血流趋势曲线上流速的变化(白色箭头示流速下降后回升)

4.5 Valsalva动作执行的时间点 Valsalva动作开始的时间点各不统一,有的研究以开始注射对比剂为参照标准,也有研究以注入对比剂结束时间点作参照标准的;大多数研究要求从开始向肘静脉注射开始计时,5 s后做Valsalva动作。Schwarze等^[40]研究发现开始注射对比剂5 s后行Valsalva动作探查的中位微气泡数明显多于两者同时进行(58.5 vs 48.0, $P<0.001$)。Droste等^[41]进一步研究了要求患者分别在开始注射对比剂2 s、5 s、8 s后配合Valsalva动作(均持续5 s)及开始注射对比剂2~13 s间配合反复的短快Valsalva动作,结果表明患者在开始注射对比剂5 s后配合Valsalva动作5 s, c-TCD探查RLS的检出率最高。Lange等^[42]研究认为在Valsalva动作开始5 s后注入(Valsalva动作持续10 s)与在Valsalva动作之前5 s注入对比剂(Valsalva动作持续5 s)对c-TCD探查RLS的检出率没有统计学差异。但方法学中两种方式下Valsalva动作持续时间不一致,可能影响检查结果。早期国际共识推荐于注射对比剂5 s后行Valsalva动作,是开始注射还是注射结束的参照标准有待进一步明确规范统一。

总结操作时间点如图6所示,开始注射就开始计时,在注射后5 s充分的Valsalva动作,持续10 s,计数20 s之内全部栓子总数。

4.6 Valsalva动作效力的评判标准 Valsalva动作可增加RLS阳性检出率,有研究表明潜在型约占RLS的40%^[3],意味着无效的Valsalva动作可能使这部分患者RLS漏诊,因此明确评判Valsalva动作是否充分尤为重要。通常认为控制压力达40 mmHg的Valsalva动作为“标准”的Valsalva动作^[37]。压力计可以定量评估Valsalva动作的执行力度,同时可以给患者本人及超声医生提供及时可见的反馈,但很多超声中心并未配置压力计,在没有压力计的情况下,如何在c-TCD操作过程中快速评判Valsalva动作是否标准?目前, c-TCD探查RLS研究多沿用传统Valsalva动作,含糊地设定为MCA流速



图5 压力计

下降20%~25%,然而百分比并不适用于操作过程中的快速评判。因此,作为c-TCD探查RLS过程中重要的辅助手段,无压力计控制情况下Valsalva动作有效性的血流评判指标有待进一步明确。

Valsalva动作可具体分为以下4期^[43]。1期: Valsalva动作初始,升高的胸腔内压力传入动脉系统,平均动脉压随之升高;2期a: 心房压力减少,心搏量随之减少;2期b: 为抵消心搏量减少的影响,动脉压力感受器反射性调节使心率升高;3期: Valsalva动作释放,平均动脉压迅速降低;4期: 恢复的心输出量射入收缩的动脉系统,使得平均动脉压迅速恢复并反弹。MCA血流速度变化特点与系统血压相一致,分别代表了脑血流自动调节和交感神经应答。

为建立Valsalva动作效力的血流评判标准,本团队在前期研究的基础上,进一步回顾性测量了114例通过压力计测量达到40 mmHg压力

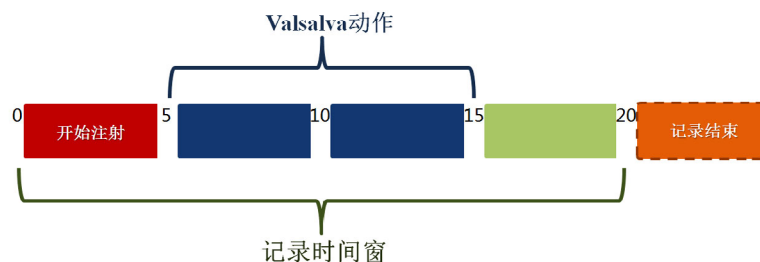


图6 注射对比剂及Valsalva动作执行时间点图示

的Valsalva动作下血流趋势曲线上流速最高点 (Valsalva动作1期末) 和最低点 (Valsalva动作3期末) 对应的收缩期流速与平均流速 (图7), 并分别计算了两点的收缩期流速与平均流速变化差值, 发现收缩期流速降低30 cm/s或平均流速降低25 cm/s, 可作为c-TCD操作过程中快速评判Valsalva动作效力的血流指标, 为c-TCD探查RLS的标准化流程方案制订提供了新的依据, 值得进一步研究验证。

4.7 不同体位的影响 大量研究发现体位变化会对c-TCD探查RLS产生影响。Schwarze等^[40]研究表明c-TCD仰卧位探查的RLS微气泡数量明显多于坐位。Telman等^[44]对TEE确诊的PFO患者随机的仰卧位和坐位下行c-TCD探查RLS, 发现体位及检测顺序对RLS检出无影响。研究结果可靠性可能受研究样本量限制。Lao等^[45]研究发现体位变化对c-TCD探查的RLS微气泡数量由高到低为直立坐姿、右侧坐位、仰卧位和右侧卧位。该研究样本量相对较小且体位未随机。Caputi等^[46]对109例随机的站立和卧位下c-TCD探查RLS研究表明42%患者在站立下探查的RLS微气泡数量更高。Agustin等^[47]对240例随机的仰卧位、右侧卧位、右侧斜靠位和直立坐位下行c-TCD探查RLS研究表明

静息状态下仰卧位检出率最低、右侧卧位最高, Valsalva动作下直立坐姿检出率最高。

虽然国际共识推荐的体位为仰卧位, 但c-TCD探查RLS的最佳体位仍存在争议, 本团队进一步将左侧卧位 (TTE、TEE采用的体位, 可能更具临床意义) 加入了对比研究, Han等^[48]研究证实c-TCD探查RLS阳性率左侧卧位高于右侧卧位和仰卧位; Wu等^[49]研究支持RLS阳性率左侧卧位、直立坐位均高于仰卧位, 左侧卧位与直立坐位无明显差异。当高度怀疑存在RLS的患者仰卧位行c-TCD结果与预期不符时, 可采取左侧卧位与直立坐位。体位变化对RLS探查影响的具体机制尚不明确, 可能与重力及膈肌位置变化介导的PFO解剖关系变化有关: 左侧卧位时, 与右心室相比, 右心房相对处于较高水平, 因此微气泡更易抵达与通过卵圆孔; 直立坐位时, 重力牵拉PFO使其进一步增加开放, 加大分流。此外, Valsalva动作可能在不同体位下配合情况及效力也可能不同。

4.8 监测的时间窗 目前, 尚未对c-TCD探查RLS的时间窗达成共识, 从6个心动周期到25 s不等, 且注射对比剂时, 在注射开始计算, 还是注射结束时计算时间也不尽明确与统一。心动周期与心搏量在不同循环情况下也可能存在差异, 尤其是在Valsalva动作下, 为达到静息状态和Valsalva动作下的相对统一, 心动周期基本不再采用。Jauss等^[50]研究指出在5 s内快速注入对比剂, 静息状态下微气泡随RLS通过“短路”到达右心房需 (5.1 ± 1.4) s, Valsalva动作下 (5.2 ± 1.2) s, 仅1例PFO患者在c-TCD探查中未在25 s的时间窗内出现RLS, 而该患者本身存在慢性心力衰竭情况。Droste等^[37]研究发现与TEE相比, 随着监测时间窗 (注射对比剂后6~40 s) 的延长, c-TCD探查RLS的灵敏度增加, 特异性降低, 因此推荐20~25 s的时间窗可同时获得较高的灵敏度和特异性。Mangiafico等^[16]比较c-TCD与结合声学造影的TEE诊断PFO的灵敏度和特异性, 注入对比剂同时开始

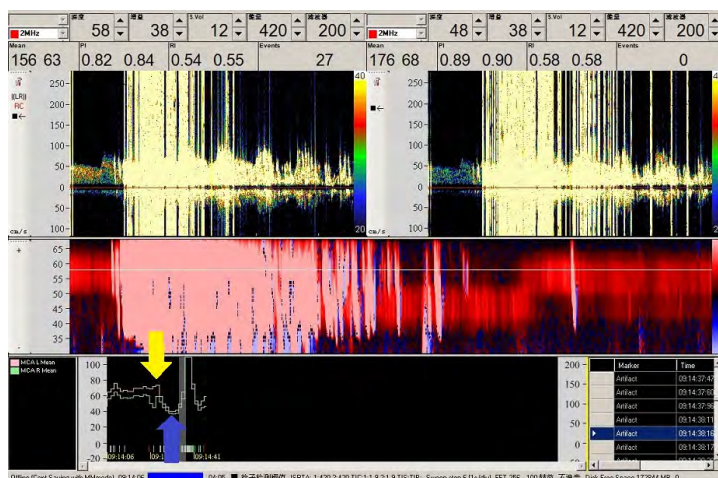


图7 压力计控制的Valsalva动作下MCA血流趋势曲线变化

注: 黄色箭头示流速最高点; 蓝色箭头示流速最低点。MCA: 大脑中动脉

Valsalva动作,持续5 s,在Valsalva动作结束后c-TCD记录25 s;c-TEE记录3个心动周期,发现c-TCD灵敏度为94%,特异性为97%。c-TCD监测的时间窗目前较为多用的是25 s,然而开始记录的时间是开始注射还是注入后,或是开始Valsalva动作甚至结束,细节问题仍有待共识指南的更新,以便规范化c-TCD操作流程。

本团队目前采用的是注射开始就计时,时间窗20 s,对高度怀疑存在RLS而20 s时间窗内阴性的患者适当延长时间窗到25 s并进一步结合TTE及TEE检查明确是否为心内型RLS。

4.9 对比增强经颅多普勒超声诊断右向左分流的分级标准 在RLS分级诊断标准方面,尽管1999年关于c-TCD标准化的国际共识大会推荐了RLS分级诊断的4分法^[20](监测单侧MCA:0 MB,1~10个MB,>10个MB但未形成雨帘,雨帘)。鉴于c-TCD探查RLS操作流程的不统一对阳性检出情况带来的影响不一,各研究采用的分级标准也未统一。有的地方分别报告潜在型与固有型级别的,也有按栓子最多情况合并报告级别的。其他主要的分级标准还有6分法^[51](监测单侧MCA:0 MB,1~10个MB,11~30个MB,31~100个MB,101~300个MB,

>300个MB);不同的4分法^[52](0 MB,1~10个MB,10~30个MB但未形成雨帘,雨帘);3分法^[53](0 MB,1~10个MB,>10个MB)等。

本团队Yang等^[3]在临床实践的基础上也发表c-TCD探查RLS的新分级诊断4分法(监测单侧MCA:无分流:0 MB;小量分流:1~10个MB;中量分流:11~25个MB;大量分流:>25个MB)(图8)。目前,国内c-TCD的栓子监测软件可以相对智能且准确地统计计算出排除伪差后的微气泡数量,“雨帘”这一相对主观化的标准难以界定衡量。因此,我们推荐在我国临床实践操作中采用本团队提出的新分级诊断4分法,如果分流量大,而且栓子连接成片无法计数,可在报告中写明“大量分流,呈雨帘状”。

5 对比增强经颅多普勒超声诊断右向左分流的标准化检查方案探讨

统一标准下的规范化c-TCD操作及诊断标准可以为患者提供更为精准通用的报告结果,也可使各研究结果更具可比性。另外,c-TCD探查RLS标准化方案流程的制订与推广普及是开展相关多中心临床研究的前提。基于对以上相关c-TCD探查RLS中存在的问题,结合较新

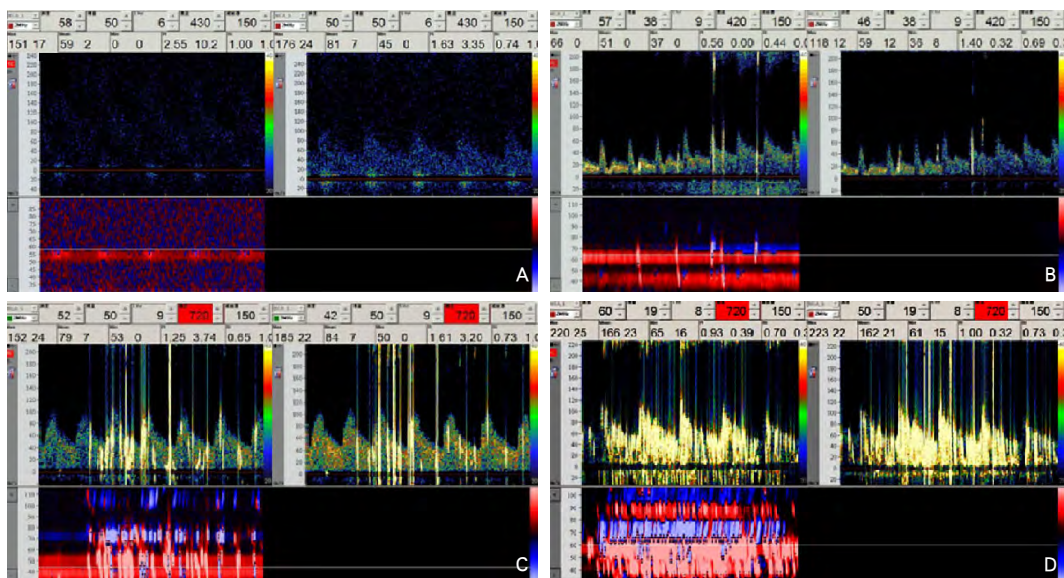


图8 右向左分流分级诊断4分法(单侧MCA监测)

注:A:无分流:0 MB;B:小量分流:1~10 MB;C:中量分流:11~25 MB;D:大量分流:>25 MB。MCA:大脑中动脉

的研究结果, 本团队制订并推荐以下的规范化c-TCD操作方案、诊断标准及报告模板。

5.1 推荐操作流程

5.1.1 对比增强经颅多普勒超声仪器及所需工具 TCD设备需要带有栓子监测软件、实时的秒表、血流监护曲线, 最好还有M模。配备常规的2 MHz探头、1.6 MHz探头或者监测所用的2 MHz探头均可。头架用或不用均可。使用头架, 防止患者Valsalva动作幅度过大, 血流信号丢失。如果不用头架, 医生的手一定要扶稳探头, 防止监测信号丢失。其他所需工具包括2支10 ml注射器、1个三通、1个18G套管针、1瓶0.9%生理盐水(图9)。

5.1.2 操作步骤(图10~11)

(1) 戴监护头架(也可以不佩戴), 固定好探头, 采用单通道双深度模式, 监测单侧MCA, 两个深度分别为60~64 mm/48~52 mm, 取样容积10 mm, 双深度差12 mm。双侧颞窗穿透不良或颈动脉存在严重狭窄影响MCA监测的患者, 可监测左侧VA, 深度50~75 mm。

(2) 选择血流监护趋势曲线, 可以帮助在操作过程中快速判断Valsalva动作执行的效力, 有效的Valsalva动作会引起血流先下降(MCA收缩期流速下降约30 cm/s、平均流速下降约25 cm/s), 然后升高。调整增益, 如果背景信号

较强, 就减小增益, 到背景信号变淡。

(3) 在患者的肘静脉用18G针头留置通路, 然后接三通, 三通分别接两支注射器。两支10 ml注射器, 第一支装有9 ml生理盐水, 吸1 ml空气(从生理盐水瓶内直接抽取洁净的空气), 并回吸一滴患者的血液, 在两个注射器间来回推注20次, 使盐水、空气、血液混合均匀, 成为激活的生理盐水(图12)。

(4) 打开栓子监测软件, 护士快速注射10 ml混血激活盐水(“弹丸式”团注), 从开始推注, 医生就启动TCD设备上的秒表计时, 监测并记录TCD之后20 s内的栓子检出情况。此时需注意, 如果患者静息状态下就出现大量分流, 则不需要再加做Valsalva动作下的c-TCD。

(5) 间隔2 min。此时可让患者多次练习Valsalva动作(深吸气后屏气, 并做呼气动作,



图10 对比增强经颅多普勒超声操作



图9 对比增强经颅多普勒超声检查所需器材与准备

c-TCD操作流程简化示意图



图11 对比增强经颅多普勒超声分工操作流程对比

注: c-TCD: 对比增强经颅多普勒超声; CA: 对比剂, 即激活的生理盐水; LMCA: 左侧大脑中动脉; episode: 事件

以增加胸腔压力,有条件可使用压力计控制40 mmHg)。

(6) 再次打开栓子监测软件,开始注射对比剂,就启动秒表,在注射后5 s患者做充分的Valsalva动作,监测并记录20 s内的栓子检出情况(图13)。

(7) 间隔2 min,重复步骤6一次。

(8) 如果结果为阴性,则拆卸通路和注射器,完成检查;如果结果为阳性,则保留通路,进一步行结合声学造影的TTE或者TEE检查明确是否为心内型RLS。

5.2 对比增强经颅多普勒超声诊断右向左分流分类分级标准 c-TCD诊断应明确RLS分类:固有型为静息状态下就存在的RLS;潜在型为Valsalva动作下激发出的RLS。推荐在我国临床实践操作中采用本团队提出的新分级诊断4分法(监测单侧MCA)^[3]:

无分流:0 MB;

小量分流:1~10个MB;

中量分流:11~25个MB;

大量分流:>25个MB。

5.3 对比增强经颅多普勒超声诊断右向左分流报告模板 报告应包括超声所见和超声提示两部分,在超声所见中需要写明监测的TCD仪器型号、监测的血管、静息状态下是否见到栓子信号、Valsalva动作后是否见到栓子信号,如果有栓子信号,还需要描述多少秒钟出现第一个栓子信号,20 s内共计多少个微栓子信号。在超声提示中需要写明是否存在有右向左分流(类型、分流量)、建议避免哪些动作、是否进一步检查经胸心脏超声或经食管心脏超声。各种类型模板如下:

5.3.1 未见到分流的模板(注:[]内用“;”表示前后的项目是可任选其一。“{ }”表示其内需要填入数字或文字)

【超声所见】

监测机器型号{ }

监测[单;双]通道[双;单]深度

监测血管:[双;左;右]侧大脑中动脉

静息状态下未见微栓子信号出现

Valsalva动作后未见微栓子信号出现

【超声提示】

发泡试验阴性-不支持右向左分流(图14)

5.3.2 静息状态下见到栓子的报告模板

【超声所见】

监测所用设备、血管、深度(略)

静息状态下,{ }秒后可见微栓子信号

出现:[<10个;10~25个;>25个;

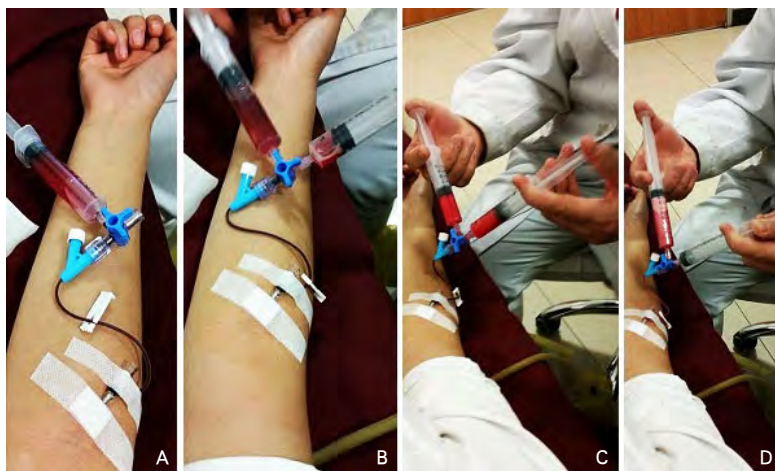


图12 发泡护士准备对比剂

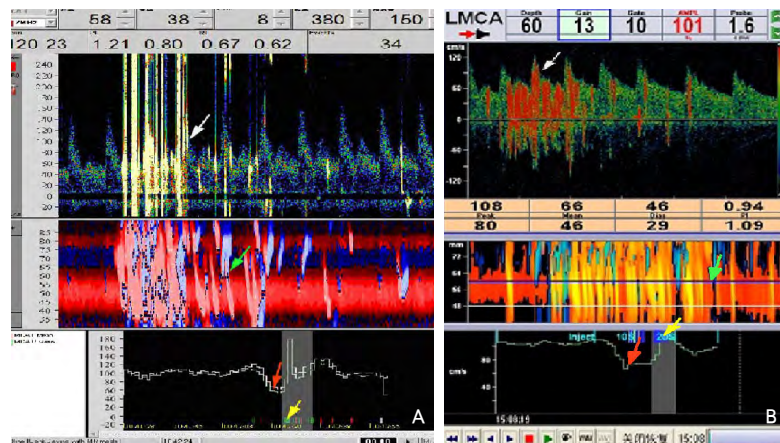


图13 c-TCD阳性示意图

注:A与B分别是两个品牌的TCD设备采集图像(白色箭头所指为高强度的气体栓子信号;绿色箭头所指为这些信号在M膜上表现为高能量;红色箭头所指为做Valsalva动作时,脑血流速度下降,然后逐渐增高,黄色箭头所指为栓子检测软件识别的栓子信号,标识为绿色或蓝色短线,可见这些栓子信号主要集中在Valsalva动作后短时间内)。c-TCD:对比增强经颅多普勒超声

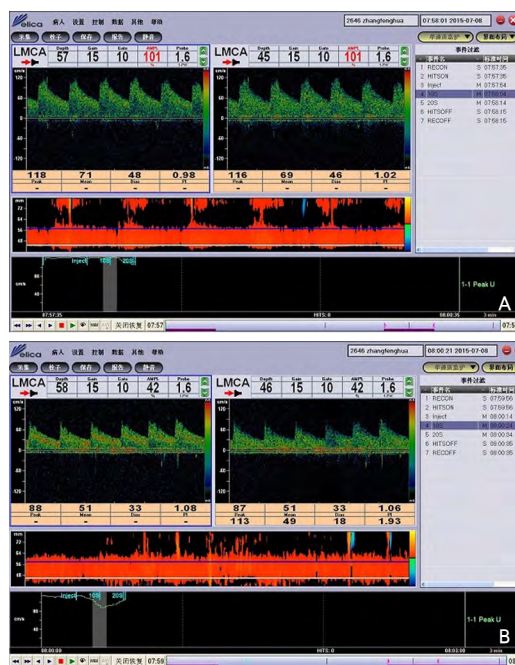


图14 c-TCD阴性报告图示

注: A: 静息状态; B: Valsalva动作。c-TCD: 对比增强经颅多普勒超声

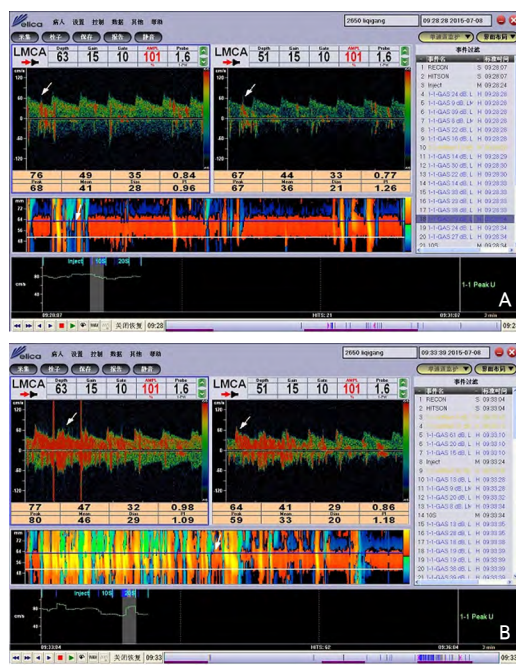


图15 c-TCD阳性-右向左分流固有型报告图示

注: A: 静息状态; B: Valsalva动作; 箭头所指为栓子信号。c-TCD: 对比增强经颅多普勒超声

>25个且呈雨帘状

Valsalva动作后, { }秒可见微栓子信号

出现: [<10个; 10~25个; >25个;

>25个且呈雨帘状]

【超声提示】

发泡试验阳性-支持右向左分流(固有型)

[小量分流; 中量分流; 大量分流]

建议避免增加胸腔压力的动作

(如潜水、剧烈咳嗽、剧烈运动)

建议进一步行心脏超声或经食管心脏

超声检查(图15)

5.3.3 Valsalva动作后见到栓子的报告模板

【超声所见】

监测所用设备、血管、深度(略)

静息状态下发泡试验未见微栓子信号

出现

Valsalva动作后{ }秒可见微栓子信号

出现: [<10个; 10~25个; >25个;

>25个且呈雨帘状]

【超声提示】

发泡试验阳性-支持右向左分流(潜在型)

[小量分流; 中量分流; 大量分流]

建议避免增加胸腔压力的动作

(如潜水、剧烈咳嗽、剧烈运动)

建议进一步行心脏彩超或经食管心脏

超声检查(图16)

6 展望

目前, RLS与隐源性卒中、偏头痛发病机制等仍有待进一步深入研究, 其筛查诊断方法c-TCD的统一标准化可以为各研究间的结果比较提供支持, 并将为相关多中心研究奠定基础。国内关于RLS与卒中及偏头痛的前瞻性大样本研究较少, 在规范c-TCD的基础上, 应积极开展多中心研究探讨RLS与偏头痛、卒中发病或卒中复发的关系, 影像学特点, 封堵手术及内科治疗的适合人群, 为个体化诊治及随访提供依据。



图16 c-TCD阳性-右向左分流潜在型报告图示

注: A: 静息状态; B: Valsalva动作; 箭头所指为栓子信号。
c-TCD: 对比增强经颅多普勒超声

参考文献

- Ning M, Lo EH, Ning PC, et al. The brain's heart-therapeutic opportunities for patent foramen ovale (pfo) and neurovascular disease[J]. Pharmacol Ther, 2013, 139: 111-123.
- Latson LA. Patent foramen ovale-"back door" to the brain, even in kids[J]. Catheter Cardiovasc Interv, 2007, 70: 1008-1009.
- Yang Y, Guo ZN, Wu J, et al. Prevalence and extent of right-to-left shunt in migraine; A survey of 217 Chinese patients[J]. Eur J Neurol, 2012, 19: 1367-1372.
- Hayiroglu MI, Bozbeyoglu E, Akyuz S, et al. Acute myocardial infarction with concomitant pulmonary embolism as a result of patent foramen ovale[J]. Am J Emerg Med, 2015, 33: 984, e985-e987.
- Agarwal SK, Binbrek AS, Thompson JA, et al. Massive pulmonary embolism and acute limb ischaemia in a patient of hereditary spherocytosis and patent foramen ovale[J]. Heart Lung Circ, 2010, 19: 742-744.
- Jeong H, Woo Lee H, Young Joung J, et al. Renal infarction caused by paradoxical embolism through a patent foramen ovale[J]. Kidney Res Clin Pract, 2012, 31: 196-199.
- Pérez-Gómez F. Summary of evidence-based guideline update: Prevention of stroke in nonvalvular atrial fibrillation: Report of the guideline development subcommittee of the american academy of neurology[J]. Neurology, 2014, 82: 1481.
- Bellato V, Brusa S, Balazova J, et al. Platypnea-orthodeoxia syndrome in interatrial right to left shunt postpneumectomy[J]. Minerva Anestesiol, 2008, 74: 271-275.
- Ali Kausar Rushdi Y, Hina H, Patel B, et al. The incidence of peripheral arterial embolism in association with a patent foramen ovale (right-to-left shunt)[J]. J R Soc Med Sh Rep, 2011, 2: 35.
- Gempp E, Blatteau JE. Decompression sickness with a right-to-left shunt[J]. Clin J Sport Med; official journal of the Canadian Academy of Sport Medicine, 2009, 19: 512-513.
- Ueno Y, Shimada Y, Tanaka R, et al. Patent foramen ovale with atrial septal aneurysm may contribute to white matter lesions in stroke patients[J]. Cerebrovasc Dis, 2010, 30: 15-22.
- Laguna G, Arce N, Blanco M. Giant Chiari network, foramen ovale, and paradoxical embolism[J]. Rev Esp Cardiol (Engl Ed), 2015, 68: 250.
- ElRefai M, Thananayagam K, Bathula R, et al. An unusual cause of cardioembolic stroke: Paradoxical embolism due to thrombus formation on the Eustachian valve[J]. Echocardiography, 2015, 32: 1588-1591.
- Teague SM, Sharma MK. Detection of paradoxical cerebral echo contrast embolization by transcranial Doppler ultrasound[J]. Stroke, 1991, 22: 740-745.
- Klotzsch C, Janssen G, Berlit P. Transesophageal echocardiography and contrast-TCD in the detection of a patent foramen ovale; Experiences with 111 patients[J]. Neurology, 1994, 44: 1603-1606.
- Mangiafico S, Scandura S, Ussia GP, et al. Transesophageal echocardiography and transcranial color Doppler: Independent or complementary diagnostic tests for cardiologists in the detection of patent foramen ovale?[J]. J Cardiovasc Med (Hagerstown), 2009, 10: 143-148.
- Gonzalez-Alujas T, Evangelista A, Santamarina E, et al. Diagnosis and quantification of patent foramen ovale. Which is the reference technique? Simultaneous study with transcranial Doppler, transthoracic and transesophageal echocardiography[J]. Rev Esp Cardiol, 2011, 64: 133-139.
- Zi-Ming Yan, Y-QX, Xiu-Juan Wu, et al. A comparison of transcranial Doppler, transthoracic echocardiography, and transesophageal echocardiography in the diagnosis of patent foramen

- ovale[J]. WIT Transactions on Biomedicine and Health, 2014, 18: 97-104.
- 19 Van H, Poommipanit P, Shalaby M, et al. Sensitivity of transcranial Doppler versus intracardiac echocardiography in the detection of right-to-left shunt[J]. JACC Cardiovasc Imaging, 2010, 3: 343-348.
- 20 Jauss M, Zanette E. Detection of right-to-left shunt with ultrasound contrast agent and transcranial Doppler sonography[J]. Cerebrovasc Dis, 2000, 10: 490-496.
- 21 Seidel G, Kaps M, Gerriets T. Potential and limitations of transcranial color-coded sonography in stroke patients[J]. Stroke, 1995, 26: 2061-2066.
- 22 Draganski B, Blersch W, Holmer S, et al. Detection of cardiac right-to-left shunts by contrast-enhanced harmonic carotid duplex sonography[J]. J Ultrasound Med, 2005, 24: 1071-1076.
- 23 Topcuoglu MA, Palacios IF, Buonanno FS. Contrast M-mode power Doppler ultrasound in the detection of right-to-left shunts: Utility of submandibular internal carotid artery recording[J]. J Neuroimaging, 2003, 13: 315-323.
- 24 Mitsumura H, Sakuta K, Furuhashi H, et al. Abstract 2959: Diagnosis of right-to-left shunt in intracranial vertebral artery by transcranial color flow imaging[J]. Stroke, 2012, 43: 2959
- 25 Del Sette M, Dinia L, Rizzi D et al. Diagnosis of right-to-left shunt with transcranial Doppler and vertebrobasilar recording[J]. Stroke, 2007, 38: 2254-2256.
- 26 Perren F, Kremer C, Iwanowski P, et al. Detection of right-to-left cardiac shunt in the absence of transcranial acoustic bone[J]. J Neuroimaging, 2016, 26: 269-272.
- 27 Guo YZ, Gao YS, Guo ZN, et al. Comparison of vertebral artery and middle cerebral artery monitoring for right-to-left shunt detection by contrast-enhanced transcranial Doppler[J]. Sci Rep, 2016, 6: 24932.
- 28 Lange MC, Zetola VF, Piovesan EJ, et al. Saline versus saline with blood as a contrast agent for right-to-left shunt diagnosis by transcranial Doppler: Is there a significant difference?[J]. J Neuroimaging, 2012, 22: 17-20.
- 29 Shariat A, Yaghoubi E, Nemati R, et al. Comparison of agitated saline mixed with blood to agitated saline alone in detecting right-to-left shunt during contrast-transcranial Doppler sonography examination[J]. Acta Neurol Taiwan, 2011, 20: 182-187.
- 30 Hao N, Liu K, Guo ZN, et al. Comparison of two contrast agents for right-to-left shunt diagnosis with contrast-enhanced transcranial Doppler[J]. Ultrasound Med Biol, 2014, 40: 2317-2320.
- 31 Khan KA, Yeung M, Shuaib A. Comparative study of 18 gauge and 20 gauge intravenous catheters during transcranial Doppler ultrasonography with saline solution contrast[J]. J Ultrasound Med, 1997, 16: 341-344.
- 32 Valsalva AM. Valsalva maneuver[J]. JAMA, 1970, 211: 655.
- 33 Smith G. Management of supraventricular tachycardia using the Valsalva manoeuvre: A historical review and summary of published evidence[J]. Eur J Emerg Med, 2012, 19: 346-352.
- 34 Lewin MR, Stein J, Wang R, et al. Humming is as effective as Valsalva's maneuver and Trendelenburg's position for ultrasonographic visualization of the jugular venous system and common femoral veins[J]. Ann Emerg Med, 2007, 50: 73-77.
- 35 Mulder FE, Shek KL, Dietz HP. What's a proper push? The Valsalva manoeuvre revisited[J]. Aust N Z J Obstet Gynaecol, 2012, 52: 282-285.
- 36 Agarwal SK. A new device to perform a standardized Valsalva's maneuver[J]. Chest, 1979, 75: 208-209.
- 37 Droste DW, Kriete JU, Stypmann J, et al. Contrast transcranial Doppler ultrasound in the detection of right-to-left shunts: Comparison of different procedures and different contrast agents[J]. Stroke, 1999, 30: 1827-1832.
- 38 Devuyst G, Piechowski-Jozwiak B, Karapanayiotides T, et al. Controlled contrast transcranial Doppler and arterial blood gas analysis to quantify shunt through patent foramen ovale[J]. Stroke, 2004, 35: 859-863.
- 39 Guo YZ, Gao YS, Guo ZN, et al. Comparison of different methods of Valsalva maneuver for right-to-left shunt detection by contrast-enhanced transcranial Doppler[J]. Ultrasound Med Biol, 2016, 42: 1124-1129.
- 40 Schwarze JJ, Sander D, Kukla C, et al. Methodological parameters influence the detection of right-to-left shunts by contrast transcranial Doppler ultrasonography[J]. Stroke, 1999, 30: 1234-1239.
- 41 Droste DW, Silling K, Stypmann J, et al. Contrast transcranial Doppler ultrasound in the detection of right-to-left shunts: Time window and threshold in microbubble numbers[J]. Stroke, 2000, 31: 1640-1645.
- 42 Lange MC, Zetola VF, Piovesan EJ, et al. Valsalva maneuver procedures in the diagnosis of right-to-left shunt by contrast-enhanced transcranial Doppler using agitated saline solution with blood as a contrast agent[J]. Arq Neuropsiquiatr, 2010, 68: 410-413.

-
- 43 Perry BG, Cotter JD, Mejuto G, et al. Cerebral hemodynamics during graded Valsalva maneuvers[J]. *Frontiers Physiol*, 2014, 5: 349.
- 44 Telman G, Kouperberg E, Sprecher E, et al. The positions of the patients in the diagnosis of patent foramen ovale by transcranial Doppler[J]. *J Neuroimaging*, 2003, 13: 356-358.
- 45 Lao AY, Sharma VK, Tsivgoulis G, et al. Effect of body positioning during transcranial Doppler detection of right-to-left shunts[J]. *Eur J Neurol*, 2007, 14: 1035-1039.
- 46 Caputi L, Carriero MR, Parati EA, et al. Postural dependency of right to left shunt: Role of contrast-enhanced transcranial Doppler and its potential clinical implications[J]. *Stroke*, 2008, 39: 2380-2381.
- 47 Agustin SJ, Yumul MP, Kalaw AJ, et al. Effects of posture on right-to-left shunt detection by contrast transcranial Doppler[J]. *Stroke*, 2011, 42: 2201-2205.
- 48 Han K, Xing Y, Yang Y, et al. Body positions in the diagnosis of right-to-left shunt by contrast transcranial Doppler[J]. *Ultrasound Med Biol*, 2015, 41: 2376-2381.
- 49 Wu CT, Han K, Guo ZN, et al. Effects of patient position on right-to-left shunt detection by contrast transcranial Doppler[J]. *Ultrasound Med Biol*, 2015, 41: 654-658.
- 50 Jaus M, Kaps M, Keberle M, et al. A comparison of transesophageal echocardiography and transcranial Doppler sonography with contrast medium for detection of patent foramen ovale[J]. *Stroke*, 1994, 25: 1265-1267.
- 51 Lao AY, Sharma VK, Tsivgoulis G, et al. Detection of right-to-left shunts: Comparison between the international consensus and Spencer logarithmic scale criteria[J]. *J Neuroimaging*, 2008, 18: 402-406.
- 52 Zhao E, Wei Y, Zhang Y, et al. A comparison of transthoracic echocardiography and transcranial Doppler with contrast agent for detection of patent foramen ovale with or without the Valsalva maneuver[J]. *Medicine*, 2015, 94: e1937.
- 53 Koppen H, Palm-Meinders IH, Mess WH, et al. Systemic right-to-left shunts, ischemic brain lesions, and persistent migraine activity[J]. *Neurology*, 2016, 86: 1668-1675.

(收稿日期: 2016-04-28)