

c-TCD 联合 c-TTE 在卵圆孔未闭右向左分流诊断中的应用

段智慧 杨致远 宋彬彬 王裕鹏 商丹丹 杜艳姣

郑州大学附属洛阳中心医院神经内科,河南 洛阳 471000

【摘要】 目的 探讨联合应用经颅多普勒超声声学造影(c-TCD)和经胸超声心动图声学造影(c-TTE),对诊断卵圆孔未闭(PFO)相关的右向左分流(RLS)的临床价值。方法 纳入 2016-01—2018-10,至郑州大学附属洛阳中心医院神经内科就诊的隐源性卒中患者及偏头痛患者 413 例,同时行 c-TCD 联合 c-TTE 检查,对两者方法的检出差异和分流等级差异进行比较。进一步选取两种检查方法均阳性且 c-TCD 分级为 2~3 级,并拟进一步治疗的 40 例患者行 TEE 检查。结果 413 例入组者中 c-TCD 和 c-TTE 检查 RLS 阳性率分别为 44.07%、41.67%,差异有统计学意义($P<0.01$)。c-TCD 和 c-TTE 方法检查 RLS 分级结果有统计学差异(Bowker 值 14.106, $P=0.028$),c-TCD 检出级别高。40 例行 TEE 检查的患者,均发现存在卵圆孔未闭。结论 c-TCD 方法检查 RLS 敏感性高。c-TCD 和 c-TTE 联合检查方法可提高 PFO-RLS 诊断的准确性。

【关键词】 经颅多普勒超声声学造影;经胸超声心动图声学造影;右向左分流;卵圆孔未闭

【中图分类号】 R743 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1673-5110(2019)02-0183-04

Combined application of c-TTE and c-TCD in detecting PFO-RLS

DUAN Zhihui, YANG Zhiyuan, SONG Binbin, WANG Yupeng, SHANG Dandan, DU Yanjiao

Department of Neurology, Luoyang Central Hospital Affiliated to Zhengzhou University, Luoyang 471000, China

【Abstract】 Objective Comparison of c-TTE and c-TCD and the combined application of the two methods in detecting PFO-RLS. **Methods** 413 volunteers were participated in the project research when they were diagnosed as CS and migraine at the Department of Neurology, Luoyang Center Hospital Affiliated to Zhengzhou University during the period from January 2016 to October 2018. Combined application of c-TCD and c-TTE detections were conducted to all the volunteers to compare the differences in detection rates and grades of RLS. 40 cases with positive c-TCD and c-TTE results, 2~3 level of c-TCD grade and willingness to receive further treatment were examined by TEE. **Results** RLS positive results by c-TCD and c-TTE were respectively 44.07% and 41.67%, and hence the difference had statistical significance ($P<0.01$). The results of RLS grades between c-TCD and c-TTE were statistically significant (Bowker test value is 14.106, $P=0.028$), with the grades of the former method higher than the latter. A TEE test found out PFO in all of 40 participants. **Conclusion** Compared with c-TTE method, c-TCD method is more sensitive to finding RLS. The combined application of c-TCD and c-TTE improves the accuracy in diagnosing RLS and hence can serve as an efficient screening tool for PFO-RLS. At the same time, it is safe and non-invasive.

【Key words】 Contrast-transcranial Doppler; Contrast enhanced transthoracic echocardiography; Right-to-Left shunt; Patent foramen ovale

卵圆孔是胎儿时期心血管系统在发育过程中的残腔,3 岁以后卵圆孔仍未达到解剖上闭合称为 PFO^[1-4],关于其潜在的 RLS 通路被重视和研究,发现隐源性卒中^[5]、偏头痛^[6-7]等疾患与 PFO 相关。目前诊断 PFO-RLS 的常用方法包括^[8-9]经食道超声心动图(TEE)、经颅多普勒超声声学造影(c-TCD)、经胸超声心动图声学造影(c-TTE),各有优缺点。c-TTE 与 c-TCD 两者检查方法均具备安全无创的特点,更适宜在临床推广,联合检查对提高 PFO-RLS

诊断的特异性和敏感性有较大价值,本研究探讨联合应用 c-TCD 与 c-TTE 诊断 PFO-RLS 的价值。

1 对象和方法

1.1 对象 连续性纳入 2016-01—2018-10 至我院神经内科就诊,依据 TOAST 分型^[10]诊断为隐源性卒中及根据国际头痛协会国际偏头痛分类第 3 版试行版(ICH-III)进行诊断确诊为偏头痛患者^[11],并同意行 c-TCD、c-TTE、TEE 检查者。排除标准:(1)经胸超声心动图确诊房间隔缺损、室间隔缺损患者;(2)妊娠、凝血功能障碍者;(3)患心肺疾患、协调认知障碍疾病、癫痫等疾病而无法完成 Valsalva 动作患

基金项目:洛阳市科技发展计划项目(编号:1503006A-1)

作者简介:段智慧,Email:duanzhihui76@126.com

者;(4)因穿刺血管原因无法完成造影剂注射者;(5)拒绝签署知情同意书者。

1.2 方法

1.2.1 标准的 Valsalva 动作的练习:Valsalva 动作可增加胸腔内压力,减少右心回心血量,诱导 PFO 打开。练习时可采用方法为深吸气后紧闭声门,再用力对压力表呼气,使刻度达 40 mmHg,并坚持 10 s。选择 TCD 血流监护曲线可帮助判断 Valsalva 动作效力,有效的动作会引起流速降低、波形变锐、搏动指数(PI)值增高及 D 峰前切迹加深。

1.2.2 造影剂的配制:在患者肘静脉留置静脉通路,连接三通管;通过三通管将两支 10 mL 注射器相连;其中一支装有 9 mL 生理盐水、1 mL 洁净的空气和 1 滴病患血液,将三者在这两支注射器间推注大于 20 次,存在一支注射器中,制成激活造影剂(agitated saline solution with blood, ASb)。

1.2.3 c-TCD 和 c-TTE 联合操作:c-TCD 检查应用深圳德利凯公司经颅多普勒仪(双通道具备 M 模式),探头使用 1.6 MHz。TTE 检查使用的心脏彩超型号为 PHILIPS-iE33,探头为 2.5 MHz。①行常规经胸心脏彩超检查,观察心脏充分显示房间隔。②TCD 检查:探头置于右侧颞窗,监测右侧 MCA;若颞窗开放不良选取眼眶^[12]监测右侧颈内动脉虹吸段(S-ICA)。③患者取左侧卧位、头略向右偏位。配制造影剂并行弹丸式注射,注射后 TCD 医生打开栓子监测软件,记录 25 s 之内 M 模上显示的高信号微气泡;超声医师同一时间内监测微气泡从右心房进入到左房左室情况,观察 3 个心动周期。5 min 后第二次推注配制好的造影剂,推注后 5 s 患者行 Valsalva 动作,TCD 及超声医生行以上检查。5 min 后患者 Valsalva 动作后再行检查,计数较多的次数结果为准。互盲下由 TCD 及超声医师各 2 名回放记录并统计结果。

c-TCD 监测分级标准采用 2000 年 c-TCD 操作共识中 4 分类法^[13]:监测(单侧)标准:0 级为阴性;1 级为 1~10 个微气泡;2 级为大于 10 个微气泡未形成雨帘;3 级:无法计数呈雨帘状。c-TTE 分级的标准依据《卵圆孔未闭处理策略中国专家建议》^[9]:根据左心内每帧图像的微泡数确定分级:0 级为阴性;1 级为 1~10 个微气泡;2 级为大于 10 个微气泡;3 级为大于 30 个微气泡。

1.2.4 TEE 检查:检查设备为 GE-vivid 彩超,应用频率为 5 MHz 的食道探头。患者检查前 10 min 含服丁卡因,检查体位为左侧卧位,全程监测心电、血氧饱和度、血压、心率。从食管开始缓慢向下扫描,左房

水平可观察到卵圆孔未闭,纵切面可看到其形态和位置。

1.3 统计学分析 应用 SPSS 21.0 统计软件。配对 2×2 列联表的资料应用 McNemar 检验,配对 R×R 列联表的资料应用 Bowker 检验($R \geq 3$)。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

本研究共纳入 413 例入组者。隐源性卒中 261 例,其中男 146 例(55.94%),女 115 例(44.06%),年龄 24~68(52.13±9.61)岁;偏头痛 152 例,男 73 例(48.03%),女 79 例(51.97%),年龄 20~60(51.89±7.05)岁。

2.1 c-TCD 和 c-TTE 两种检查方法检出 RLS 结果的比较 c-TCD 检查阳性率(44.07%)高于 c-TTE(41.67%),且差异有统计学意义($P < 0.01$),见表 1。

2.2 c-TCD 及 c-TTE 两种方法的 RLS 半定量分级比较 结果差异有统计学意义(Bowker 值为 14.106, $p = 0.028$)。c-TCD 方法 2 级阳性率为 9.20%,3 级阳性率为 15.01%,高于 c-TTE 方法的阳性率(8.96%,12.11%),认为 c-TCD 较 c-TTE 检出 RLS 级别高,见表 2。

2.3 经食道超声心动图检查结果 (1)c-TCD 和 c-TTE 均阳性、c-TCD 分级 2~3 级的患者中选取有进一步封堵治疗意愿的患者 40 例行 TEE 检查,均发现为 PFO,并发现 1 例合并左心耳血栓。(2)c-TCD(+),c-TTE(-)的 11 例入组者,行 TEE 检查,显示 9 例患者为 PFO,2 例患者未发现 PFO,再行肺血管造影,1 例确诊为肺动静脉畸形,另 1 例未能明确病因。(3)c-TCD(-),c-TTE(+)的 1 例入组者,行 TEE 检查,未发现卵圆孔未闭。

3 讨论

成年人群中可检查到卵圆孔未闭合的占 20%~25%,研究发现越来越多的疾病与 PFO 相关。存在于静脉系统中的某些物质,经过未闭合的卵圆孔从右心系统到左心系统,导致临床综合征。国内近年来研究团队致力于隐源性脑卒中^[14]及偏头痛与 PFO 的相关性研究。目前诊断 PFO-RLS 的常用方法包括 TEE、c-TCD、c-TTE 和血管造影、同位素扫描等^[4]。TEE 与尸检结果相关性最高,是诊断 PFO 的金标准 TEE,结合声学造影可进一步明确 PFO 是否伴有 RLS,但因为属于半侵入性检查,患者的耐受性及依从性较差,且镇静及插管会导致 Valsalva 动作较难完成,故此种检查方法不适合常规筛查。而 c-TTE 特

表 1 c-TCD 和 c-TTE 检出 RLS 结果比较

Table 1 Comparison of two R-CCD and c-TTE inspection methods for checking RLS results

c-TTE	c-TCD		合计
	+	-	
+	171	1	172
-	11	230	241
合计	182	231	413

表 2 c-TCD 和 c-TTE 检出 RLS 分级对比

Table 2 Comparison of RLS classification between c-TCD and c-TTE

c-TTE	c-TCD				合计
	0 级	1 级	2 级	3 级	
0 级	230	6	3	2	241
1 级	1	72	5	7	85
2 级	0	2	24	11	37
3 级	0	2	6	42	50
合计	231	82	38	62	413

异性较高但敏感性较低, c-TCD 敏感性较高但特异性不强^[15-19]。

本研究对入组人群同时行 c-TCD 联合 c-TTE 检查, 观察 RLS 的检出率及分级比较。本研究共纳入 413 例, 结果表明 c-TCD 检测 RLS 阳性率为 44.07% 高于 c-TTE 阳性率 41.67%, 差异有统计学意义且 c-TCD 检测 RLS 分级 2 级和 3 级阳性率分别为 9.20% 和 15.01%, 均高于 c-TTE 2 级和 3 级阳性率(8.96%, 12.11%), 认为 c-TCD 较 c-TTE 检出 RLS 级别更高。本研究中有 11 例受试者检查显示 c-TCD(+), c-TTE(-), 行 TEE 检查显示 9 例为 PFO。以上结果提示 c-TCD 对 RLS 检出敏感性更高, 与既往国内外研究结果相一致^[20-22]。c-TCD 检查方法敏感性较高的原因, 我们研究团队有以下分析。第一, 患者行 Valsalva 动作时无法呈静止状态, 会影响 TTE 图像质量, 使 c-TTE 检查阳性率低。第二, c-TTE 检查是静态记录某截面微泡数量, 与之相比, c-TCD 的检查过程中有监测软件的辅助, 故更客观和准确。第三, TCD 监测到的 RLS 不仅包括心内型 RLS, 还包括心外型 RLS。对于 PFO-RLS 检测, c-TTE 检查特异性较 c-TCD 更强, 原因是有 TTE 对心脏结构的检查基础, 故能区分心内和心外水平右向左分流, 本研究 c-TCD 阳性而 c-TTE 阴性的 11 例患者, 再行 TEE 检查有 2 例未发现未闭卵圆孔, 可能有心外因素右向左分流通道存在, 如肺动脉畸形、肝-肺综合征、遗传性出血性毛细血管扩张等病因, 研究中 1 例患者经肺 CTA 检查证实存在肺动静脉畸形。在

本研究中, c-TCD 和 c-TTE 均阳性、c-TCD 分级 2~3 级的患者中选取有进一步封堵治疗意愿的患者 40 例行 TEE 检查, 均发现为 PFO, 证实 c-TCD 联合 c-TTE 检查在诊断 PFO-RLS 中具有较高的特异性和敏感性。

本研究发现, c-TCD 和 c-TTE 联合检查的方法, 具有无创、安全及临床可操作性强等优势, 提高了对诊断 PFO-RLS 诊断方面的敏感性和特异性, 在一定程度上可取代 TEE, 作为 PFO-RLS 筛查的有效手段。对于 c-TCD 阳性、c-TTE 阴性或 c-TCD 阴性、c-TTE 阳性的隐源性脑卒中、偏头痛患者可进一步行 TEE、肺 CTA 等检查明确病因。

4 参考文献

- [1] CALVERT P A, RANA B S, KYDD A C, et al. Patent foramen ovale: anatomy, outcomes, and closure[J]. Nat Rev Cardiol, 2011, 8(3): 148-160.
- [2] SUSURI N, OBEID S, ULMI M, et al. Second transcatheter closure for residual shunt following percutaneous closure of patent foramen ovale[J]. EuroIntervention, 2017, 13(7): 858-866.
- [3] ARAL M, MULLEN M. The Flatstent versus the conventional umbrella devices in the percutaneous closure of patent foramen ovale[J]. Catheter Cardiovasc Interv, 2015, 85(6): 1058-1065.
- [4] RIGATELLI G, DELL'AVVOCATA F, DAGGUBATI R, et al. Impact of interatrial septum anatomic features on short- and long-term outcomes after transcatheter

- closure of patent foramen ovale: single device type versus anatomic-driven device selection strategy[J]. *J Interv Cardiol*, 2013, 26(4): 392-398.
- [5] NING M, LO E H, NING P C, et al. The brain's heart - therapeutic opportunities for patent foramen ovale (PFO) and neurovascular disease[J]. *Pharmacol ther*, 2013, 139(2): 111-123.
- [6] SNIJDER R J, LUERMANS J G, DE HEIJ A H, et al. Patent Foramen Ovale With Atrial Septal Aneurysm Is Strongly Associated With Migraine With Aura: A Large Observational Study[J]. *J Am Heart Assoc*, 2016, 5(12): pii: e003771.
- [7] JIANG X H, WANG S B, TIAN Q, et al. Right-to-left shunt and subclinical ischemic brain lesions in Chinese migraineurs: a multicentre MRI study[J]. *BMC Neurol*, 2018, 18(1): 18.
- [8] MOJADIDI M K, ROBERTS S C, WINOKER J S, et al. Accuracy of transcranial Doppler for the diagnosis of intracardiac right-to-left shunt: a bivariate meta-analysis of prospective studies[J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2014, 7(3): 236-250.
- [9] KATSANOS A H, PSALTOPOULOU T, SERGENTANIS T N, et al. Transcranial Doppler versus transthoracic echocardiography for the detection of patent foramen ovale in patients with cryptogenic cerebral ischemia: A systematic review and diagnostic test accuracy meta-analysis[J]. *Ann Neurol*, 2016, 79(4): 625-635.
- [10] ADAMS H P Jr, BENDIXEN B H, KAPPELLE L J, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment [J]. *Stroke*, 1993, 24(1): 35-41.
- [11] Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version) [J]. *Cephalalgia*, 2013, 33: 629-808.
- [12] DUAN Z H, YANG Z Y, SONG B B, et al. Transorbital Doppler with carotid siphon monitoring detects right-to-left shunt effectively [J]. *Neurol Res*, 2018, 40(3): 197-203.
- [13] JAUSS M, ZANETTE E. Detection of right-to-left shunt with ultrasound contrast agent and transcranial Doppler sonography [J]. *Cerebrovasc Dis*, 2000, 10(6): 490-496.
- [14] LI L, YIIN G S, GERAGHTY O C, et al. Incidence, outcome, risk factors, and long-term prognosis of cryptogenic transient ischaemic attack and ischaemic stroke: a population-based study [J]. *Lancet Neurol*, 2015, 14(9): 903-913.
- [15] MOJADIDI M K, WINOKER J S, ROBERTS S C, et al. Accuracy of conventional transthoracic echocardiography for the diagnosis of intracardiac right-to-left shunt: a meta-analysis of prospective studies [J]. *Echocardiography*, 2014, 31(9): 1 036-1 048.
- [16] BAHAR A, MOWLA A, KODALI S, et al. Cardiac MRI improves identification of etiology of acute ischemic stroke [J]. *Cerebrovasc Dis*, 2014, 37(4): 277-284.
- [17] PAGÁN R J, PARIKH P P, MERGO P J, et al. Emerging role of cardiovascular CT and MRI in the evaluation of stroke [J]. *AJR Am J Roentgenol*, 2015, 204(2): 269-280.
- [18] TOBE J, BOGIATZI C, MUNOZ C, et al. Transcranial Doppler is Complementary to Echocardiography for Detection and Risk Stratification of Patent Foramen Ovale [J]. *Can J Cardiol*, 2016, 32(8): 986.e9-986.e16.
- [19] MAFFÈ S, DELLAVESA P, ZENONE F, et al. Transthoracic second harmonic two- and three-dimensional echocardiography for detection of patent foramen ovale [J]. *Eur J Echocardiogr*, 2010, 11(1): 57-63.
- [20] 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(43): e1937.
- [21] 宋彬彬, 段智慧, 杜艳姣, 等. 不明原因中青年脑梗死 RLS 诊断 cTCD 和 cTTE 对比研究 [J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2017, 20(24): 25-31.
- [22] ZAHURANEC D B, MUELLER G C, BACH D S, et al. Pilot study of cardiac magnetic resonance imaging for detection of embolic source after ischemic stroke [J]. *J Stroke cerebrovasc Dis*, 2012, 21(8): 794-800.

(收稿 2018-11-16)

本文责编: 关慧

本文引用信息: 段智慧, 杨致远, 宋彬彬, 王裕鹏, 商丹丹, 杜艳姣. c-TCD 联合 c-TTE 在卵圆孔未闭右向左分流诊断中的应用 [J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2019, 22(2): 183-186. DOI: 10.12083/SYSJ.2019.02.035

Reference information: DUAN Zhihui, YANG Zhiyuan, SONG Binbin, WANG Yupeng, SHANG Dandan, DU Yanjiao. Combined application of c-TTE and c-TCD in detecting PFO-RLS [J]. *Chinese Journal of Practical Nervous Diseases*, 2019, 22(2): 183-186. DOI: 10.12083/SYSJ.2019.02.035