

不明原因中青年脑梗死 RLS 诊断 cTCD 和 cTTE 对比研究

宋彬彬¹⁾ 段智慧¹⁾ 杜艳娇¹⁾ 王瑞琼²⁾ 商丹丹¹⁾ 李 丽¹⁾

1) 洛阳市中心医院神经内科, 河南 洛阳 471000 2) 河南省直第三人民医院, 河南 郑州 450000

【摘要】 目的 对比增强经颅多普勒(contrast-enhanced transcranial Doppler, cTCD)和经胸超声心动图声学造影(contrast enhanced transthoracic echocardiography, cTTE)对于不明原因中青年脑梗死患者右向左分流(right-to-left shunts, RLS)的诊断价值,探讨对于不明原因中青年脑梗死患者 RLS 的诊断方法。方法 选取 2015-01—2017-09 洛阳市中心医院收治的不明原因中青年脑梗死患者 166 例,以激活生理盐水作为造影剂,选取肘前静脉注射,并结合 Valsalva 动作,所有患者均同时进行 cTCD 和 cTTE,诊断是否存在 RLS,依据静息状态和 Valsalva 动作是否存在分流分为固有型分流和潜在型分流,如果固有型分流 Valsalva 动作后等级增高,则采用增高后的等级。结果 166 例患者中 cTCD 检测出 RLS 80 例(48.19%),cTTE 检测出 RLS 68 例(40.96%),差异有统计学意义($P < 0.005$)。cTCD 静息状态下检测出 RLS 27 例(16.27%),Valsalva 动作后检测出 RLS 80 例(48.19%)。Valsalva 动作后 RLS 检出率明显高于静息状态($P < 0.005$)。cTTE 静息状态下检测出 RLS 28 例(16.87%),Valsalva 动作后检测出 RLS 68 例(41.76%)。Valsalva 动作后 RLS 检出率明显高于静息状态($P < 0.005$)。cTCD 半定量分级结果:Ⅰ级少量分流 26 例(15.66%),Ⅱ级中量分流 26 例(15.66%),Ⅲ级大量分流 28 例(16.87%);cTTE 半定量分级结果:Ⅰ级少量分流 27 例(16.27%),Ⅱ级中量分流 19 例(11.45%),Ⅲ级大量分流 22 例(13.25%)。两种检查方法的分级结果差异有统计学意义(Bowker 检验值 14.818, $P = 0.011$),cTCD 较 cTTE 检出 RLS 级别高。结论 cTCD 和 cTTE 均可发现患者是否存在右向左分流,判断右向左分流的程度,但 cTCD 和 cTTE 相比阳性率更高,Valsalva 动作后 RLS 检出率明显高于静息状态,半定量分级结果有差异,cTCD 较 cTTE 检出 RLS 级别高。cTCD 更适合作为 RLS 的初筛手段。

【关键词】 增强 TCD;TTE 声学造影;右向左分流;隐性卒中;卵圆孔未闭

【中图分类号】 R743.33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1673-5110(2017)24-0025-07

Comparative study of cTCD and cTTE in the diagnosis of RLS in young and middle aged cerebral infarction patients unexplained

SONG Binbin*, DUAN Zhihui, DU Yanjiao, WANG Ruiqiong, SHANG Dandan, LI Li

* Department of Neurology, Luoyang Central Hospital, Luoyang 471000, China

【Abstract】 Objective To investigate the diagnosis value of cTCD(contrast-enhanced transcranial Doppler) and cTTE(contrast-enhanced transthoracic echocardiography) for RLS(right-to-left shunts) in young and middle aged cerebral infarction patients unexplained. **Methods** A total of 166 young and middle aged cerebral infarction patients unexplained in our hospital from January 2015 to September 2017 were collected. By taking the physiological saline activating via elbow intravenous injection as a contrast agent, and combined with Valsalva maneuver, all patients were simultaneously performed the cTCD and cTTE examination to diagnose whether the RLS existed. RLS was divided into the inherent and potential shunt based on whether there was a shunt at resting state or after Valsalva maneuver. If the grade of the inherent shunt after Valsalva maneuver reached to a higher level, the higher level would be adopted. **Results** The RLS was detected by cTCD in the 80 (48.19%) of 166 patients and by cTTE in the 68 (40.96%) of 166 patients. The difference was statistically significant ($P < 0.005$). The RLS was detected by cTCD in the 27 (16.27%) of 166 patients at resting state and in the 80 (48.19%) of 166 patients after Valsalva maneuver. The detection rate of RLS after Valsalva maneuver was significantly higher than that at resting state ($P < 0.005$). The RLS was detected by cTTE in the 28 (16.87%) of 166 patients at resting state and in the 68 (41.76%) of 166 patients after Valsalva maneuver. The detection rate of RLS after Valsalva maneuver was significantly higher than that at resting state ($P < 0.005$). The results of the semi-quantitative classification of cTCD showed that 26 (15.66%) cases in the small shunt of level one, 26 (15.66%) cases in the medium shunt of level two and 28 (16.87%) cases in the large shunt of level three. The results of the semi-quantitative classification of cTTE showed that 27 (16.27%) cases in the small shunt of level one, 19 (11.45%) cases in the medium shunt of level two and 22 (13.25%) cases in the large shunt of level three. The results showed that the difference of the classification between the two methods was statistically significant (the value of the Bower test was 14.818, $P = 0.011$) and the detection level of RLS by cTCD was

基金项目:河南省科技攻关计划(1503006A-1)

作者简介:宋彬彬(1975—),男,本科,副主任医师。研究方向:脑血管病、神经血管超声、经颅多普勒。Email:15138772227@163.com

higher than that by cTTE. **Conclusion** Both cTCD and cTTE can diagnose whether the patient has the RLS and determine the grade of RLS. However, cTCD has higher positive rates than cTTE, the detection rate of RLS after Valsalva maneuver is significantly higher than that at resting state, the results of the semi-quantitative classification are different and the detection level of RLS by cTCD is higher than that by cTTE. Therefore, cTCD is more suitable as the initial screening method of RLS.

【Key words】 Contrast-enhanced transcranial Doppler; Contrast-enhanced transthoracic echocardiography; Right-to-left shunts; Cryptogenic stroke; Patent foramen ovale

脑卒中已成为导致国人死亡的首位病因,致残率、复发率高,是危害患者身体健康和社会发展的严重疾病。同时,脑卒中发病的平均年龄正逐年下降^[1-3],流行病学研究显示,20~60岁中青年缺血性脑梗死患者占全部脑卒中患者的43%。但有一部分患者,特别是中青年患者,脑梗死病因不明,即隐源性卒中(cryptogenic stroke, CS),导致治疗和预防均存在困难^[4-5]。国内外研究认为,RLS与CS、偏头痛、减压病等关系密切。较大的RLS有较高的脑梗死发生率和复发率,提示对中青年CS患者进行RLS筛查有非常重要的意义^[6-7]。RLS指左右心房之间存在异常通道,等容收缩期或心室舒张早期,任何使胸腔压力增加的动作(尤其Valsalva动作)均可使右心系统压力增高,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最常见的原因是卵圆孔未闭(patent foramen ovale, PFO)。目前认为经食管超声心动图(TEE)是诊断RLS的金标准^[8],但因其属于微创检查,存在相对痛苦、患者耐受性差、费用较高,尤其是Valsalva动作完成受限的缺点,因此,难以作为筛查手段。cTCD和cTTE因具有无创、易重复、耐受性好、安全、价格低廉,尤其是Valsalva动作依从性好的优势,在RLS诊断中备受关注^[9]。本研究同时进行cTCD和cTTE检查,诊断不明原因中青年脑梗死患者是否存在RLS,以评估两

者的敏感性和特异性,探讨其临床应用的有效性和安全性。

1 资料与方法

1.1 一般资料 纳入2015-01—2017-09洛阳市中心医院收治的不明原因中青年脑梗死患者,并同时完成cTCD及cTTE检查者。入选标准:(1)符合中华医学会第4届脑血管病学术研讨会通过的脑卒中诊断标准^[10],并经头颅MRI确诊;(2)据TOAST分型^[11-12]为隐源性卒中;(3)签署知情同意书。排除标准:(1)有严重心肺疾患或存在认知障碍不能完成Valsalva动作者;(2)有癫痫史者;(3)穿刺血管条件差,无法完成弹丸注射者;(4)对检查有疑虑,拒绝签署知情同意书者。

1.2 方法

1.2.1 Valsalva动作训练: Valsalva动作是指先快速深吸气,然后紧闭声门屏气的同时做增大腹压动作,持续10~15s,若出现面色逐渐变红、腹壁肌肉紧张、颈静脉扩张等体征,同时TCD频谱发生血流速度减慢、波形变锐、D峰前切迹加深、搏动指数(PI)增高,则认为Valsalva动作已做完全(图1)。弹丸注射造影剂5s时,嘱患者快速深吸气后屏气,做增大腹压的动作,10s后快速呼气。

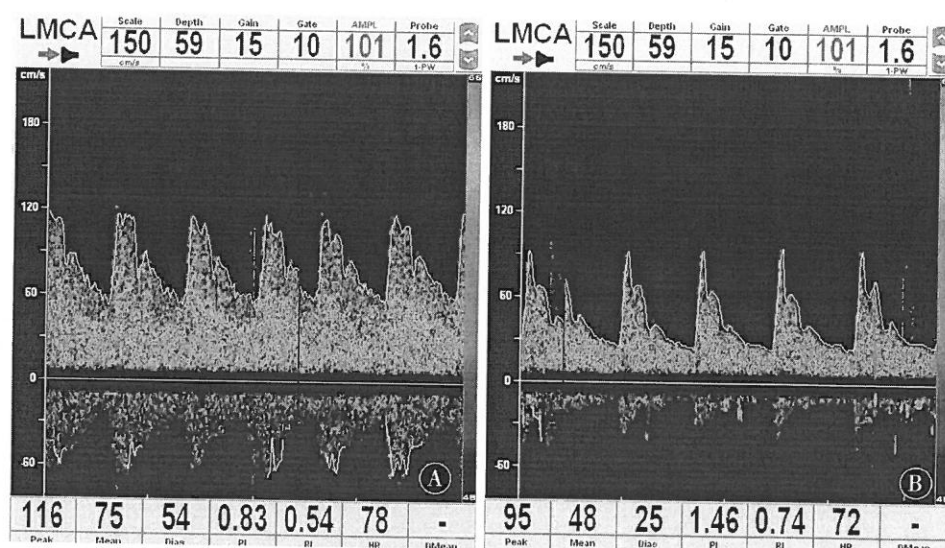


图1 A:静息状态下TCD频谱;B:瓦氏动作下,血流速度减慢、频谱波形变锐、D峰前切迹加深、PI增高,证明瓦氏动作有效

1.2.2 造影剂制作:患者稍左倾卧位,同时头为正位,在严格无菌条件下于肘前静脉置留 18G 留置针,通过三通管连接 2 支 10 mL 注射器,其中 1 支注射器抽装 9 mL 的生理盐水和 1 mL 空气以及 1 滴患者新鲜血液,来回抽吸 20~40 次,直至充分混匀呈均匀、细密泡沫状。

1.2.3 cTCD 检查方法:采用深圳德力凯 9A 型双通道 4 深度 M 模经颅多普勒仪。首先对患者的脑部血管进行预检^[13]:一名 TCD 检测人员应用 1.6 Hz 脉冲波探头在颞窗探查大脑中动脉(MCA)血流信号,调节深度 50~60 mm,取样容积 10 mm,通过颈总动脉(CCA)压迫试验证实为 MCA 血流信号。如果颞窗信号差,则选择眼窗检测对侧 MCA,调节深度 90~105 mm,取样容积为 10 mm,通过 CCA 压迫试验证实为对侧 MCA 血流信号。

发泡试验共检测 3 次:第 1 次平静呼吸;第 2 次 Valsalva 动作;在第 2 次检测完成后待患者休息 3 min 以上,进行第 3 次 Valsalva 动作。将充分混合的造影剂弹丸注射入肘前静脉,观察并应用专业栓子分

析软件记录团注造影剂后 MCA 15 s 内微泡信号数目。微泡信号的判断由有经验的 TCD 医生通过形态、尖锐的声音、短时程、高强度以及在频谱的分布区域结合栓子分析软件进行判断^[13],以排除伪差和干扰,同时应用单通道四深度及 M-模式观察微泡信号,以提高诊断准确性。

根据微泡信号是在静息状态下出现还是 Valsalva 动作后出现分为固有型分流和潜在型分流,固有型分流定义为静息状态就出现分流,潜在型分流定义为静息状态不出现分流,而 Valsalva 动作后出现分流。如果固有型分流在 Valsalva 动作后等级增高,则采用增高后的等级,但仍统计为固有型分流。根据微泡数量进行量化分级的单侧分级标准:0 级:0 个微泡信号;I 级:单侧 1~10 个微泡信号,少量型;II 级:单侧 11~25 个微泡信号,中量型;III 级:单侧 >25 个微泡信号,大量型。微泡密布屏幕称为“雨帘”,仍记为 III 级大量型(图 2~3)。选取 3 次试验的最高等级作为患者的分流等级^[14]。

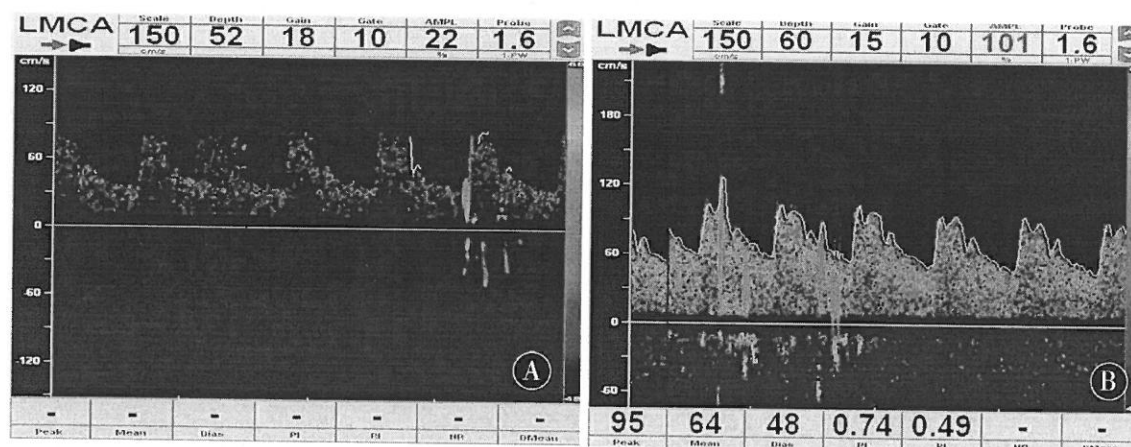


图 2 A:cTCD I 级;B:cTCD II 级

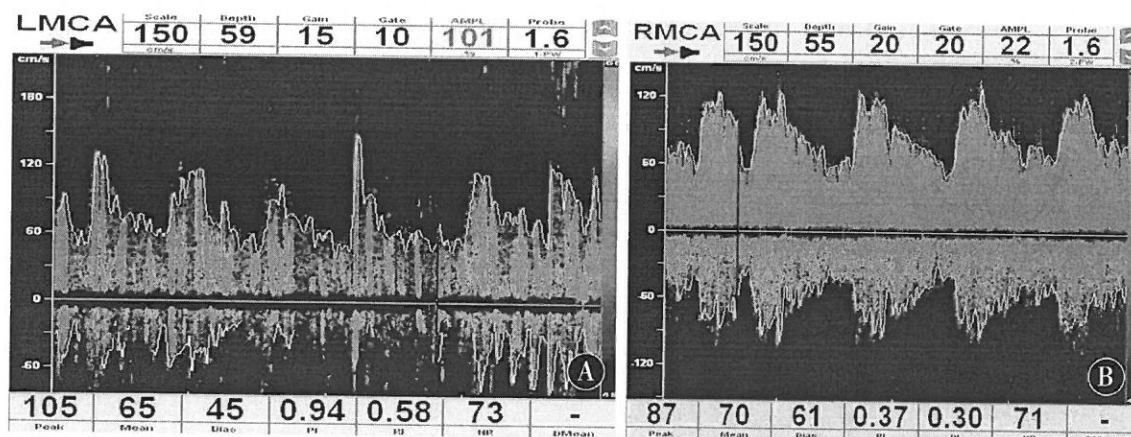


图 3 A:cTCD III 级;B:cTCD 雨帘

1.2.4 TTE 常规及发泡试验^[15]:采用 Philips IE 33 彩色多普勒超声诊断仪, S5.1 心脏探头,常规扫查心

脏,重点观察大动脉短轴、胸骨旁四腔心及剑下两房心切面的房间隔形态、回声及结合彩色多普勒观察有

无穿隔分流信号,观察有无房间隔瘤、肺动脉高压等。取心尖四腔心切面观察静息状态及 Valsalva 动作右心显影后左心腔内是否有微气泡的显影及其量化程度。发泡试验的方式和计算与 cTCD 相同。

cTTE 阳性量化标准按静止的单帧图像上左心内出现的数量将 RLS 分为 4 个级别:0 级:0 个微泡信号;I 级:<5 个微泡信号,少量型;II 级:5~25 个微泡信号,中量型;III 级:>25 个微泡信号,大量型^[15]。

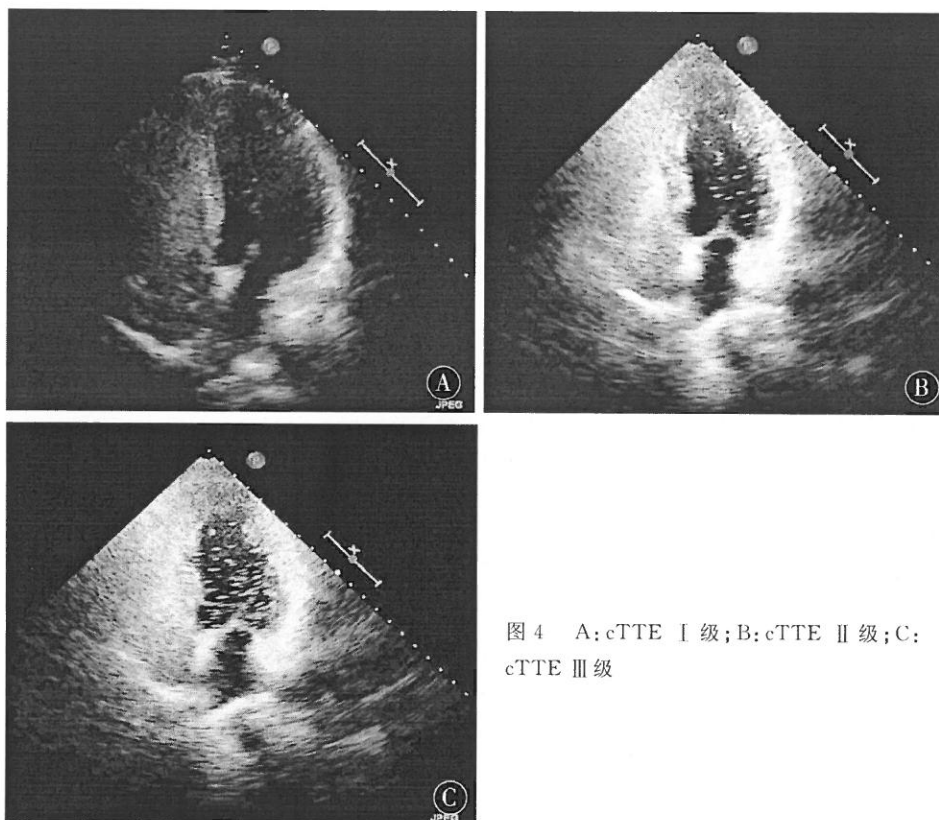


图 4 A:cTTE I 级;B:cTTE II 级;C:cTTE III 级

1.3 统计学分析 统计分析使用 SPSS 19.0 统计软件(SPSS,Chicago,IL,USA)。定性资料采用卡方检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。本研究中数据为配对资料,2×2 列联表配对资料采用 McNemar 检验, $R\times R$ 列联表配对资料采用 Bowker 检验($R\geq 3$), $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

共纳入 166 例患者,其中男 91 例,女 79 例,年龄 20~60 (45 ± 4.47) 岁。cTCD 检测出 RLS 80 例 (48.19%),cTTE 检测出 RLS 68 例 (40.96%),cTCD 检测出 RLS 阳性率高于 cTTE ($P<0.005$)。见表 1。

表 1 cTCD 和 cTTE 检查 RLS 结果比较

cTTE	cTCD		合计
	+	-	
+	64	4	68
-	16	82	98
合计	80	86	166

cTCD 静息状态下检测出 RLS 27 例 (16.27%),Valsalva 动作后检测出 RLS 80 例 (48.19%)。Val-

salva 动作后 RLS 检出率明显高于静息状态 ($P<0.005$)。见表 2、图 5。

表 2 cTCD 检查 RLS 静息状态与 Valsalva 动作下结果对比

静息状态	Valsalva 动作		合计
	阳性	阴性	
阳性	27	3	30
阴性	53	83	136
合计	80	86	166

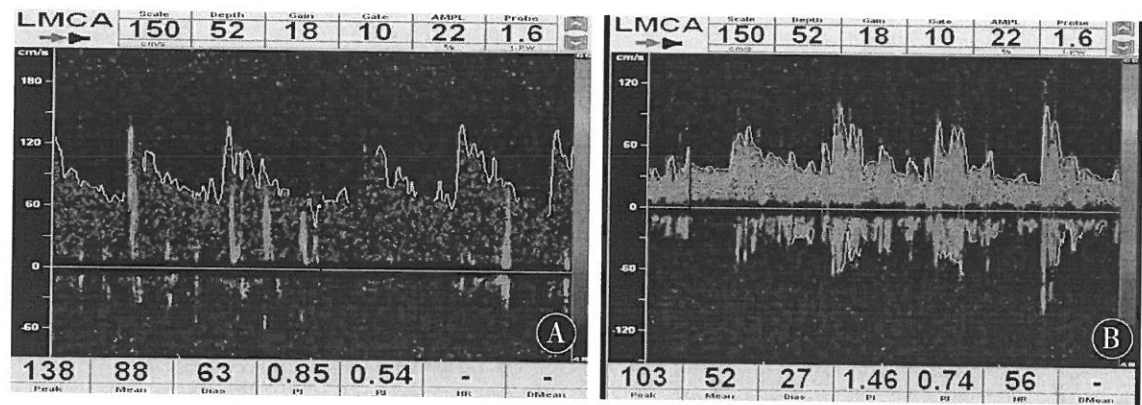


图 5 A:同一患者静息状态下;B:同一患者瓦氏动作下

cTTE 静息状态下检测出 RLS 28 例(16.87%), Valsalva 动作后检测出 RLS 68 例(41.76%)。Valsalva 动作后 RLS 检出率明显高于静息状态($P < 0.005$,表 3)。

cTCD 半定量分级结果:0 级无分流 86 例(51.81%), I 级少量分流 26 例(15.66%), II 级中量分流 26 例(15.66%), III 级大量分流 28 例(16.87%);cTTE 半定量分级结果:0 级无分流 98 例

(59.04%), I 级少量分流 27 例(16.27%), II 级中量分流 19 例(11.45%), III 级大量分流 22 例(13.25%)。2 种检查方法的分级结果差异有统计学意义(Bowker 检验值 14.818, $P = 0.011$),由于 cTCD 检查 RLS 分级 2 级和 3 级阳性率分别为 15.66%和 16.87%,均高于 cTTE 检查(11.45%、13.25%),cTCD 较 cTTE 检出 RLS 级别高(表 4)。

表 3 cTTE 检查 RLS 静息状态与 Valsalva 动作下结果对比

静息状态	Valsalva 动作		合计
	阳性	阴性	
阳性	28	3	31
阴性	40	95	135
合计	68	98	166

表 4 2 种检查检出 PFO-RLS 分级对比

cTTE	cTCD				合计
	0 级	1 级	2 级	3 级	
0 级	82	8	8	0	98
1 级	4	14	7	2	27
2 级	0	4	10	5	19
3 级	0	0	1	21	22
合计	86	26	26	28	166

3 讨论

已公认卵圆孔未闭与不明原因的脑梗死,尤其是中青年人群关系密切^[16],其机制为反常栓塞,即静脉源性栓子通过动-静脉系统之间的异常交通进入动脉系统。正常情况下,左心房压略高于右心房压,房水平不能出现右向左的分流,只有当某些情况下右心房压高于左心房压时,出现右向左分流,才可能引起反常栓塞。因此,如果患者仅有异常通道,而不存在右向左分流,则不会引起反常栓塞。可见,检出 RLS 并判断其分流量是不明原因中青年脑梗死患者诊断的关键。

TEE 是目前诊断卵圆孔未闭和其他右向左分流公认的“金标准”。然而 TEE 是半创伤性检查,要求患者处于镇静状态,且患者较为痛苦,由于有食道探头的影响患者难以完成 Valsalva 动作。而 cTCD 和 cTTE 因具有无创、易重复、耐受性好、安全、价格低廉,尤其是 Valsalva 动作依从性好的优势,而在 RLS 诊断中备受关注^[17]。本研究同时应用 cTCD 和 cTTE 2 种检查手段,诊断不明原因中青年脑梗死患者是否存在 RLS,以评估两者的敏感性和特异性,探讨其临床应用的有效性和安全性。

cTCD 和 cTTE 诊断 RLS 准确性高的根本原因是患者完成 Valsalva 动作的能力强,Valsalva 动作时胸腔压力的增加使右房压力升高,右心与左心系统的压力梯度增大,未闭的卵圆孔等潜在异常通道也随之扩张达到最大,可诱发静息状态下常常不会出现的右向左分流,对于提高 RLS 检出率,尤其是潜在型 RLS,具有决定性的意义^[18],如果动作不规范,将造成结果误判。因此,Valsalva 动作是否规范、标准,以达到增加右向左压力的目的对于 RLS 的检出率至关重要。仅仅依据患者的体征难以确认,本研究通过观察患者 TCD 血流频谱改变,可以直观准确地判断 Valsalva 动作是否达到增加右心与左心系统的压力梯度,避免患者由于 Valsalva 动作不规范造成的漏诊。

患者颞窗信号差时,选取眼窗作为替代窗口检测对侧 MCA。既往的研究大多采用椎动脉作为替代血管,本研究不选取椎动脉的原因在于,椎动脉变异较大,尤其是双侧椎动脉常常存在发育不对称的情况,此时选取优势侧椎动脉和发育不良侧椎动脉可能对于检查结果有一定的影响。由于我们在注入造影剂时同时进行 cTCD 和 cTTE 两项检查,因此,对于患者的体位有一定要求,必须同时满足两项检查需求,检查椎动脉难以同时完成。不选择颈内动脉虹吸段作为替代血管的原因在于颈内动脉延续为 MCA 和

大脑前动脉(ACA),栓子分流至 MCA 和 ACA,以颈内动脉的分流量代替 MCA 的分流量对于分级诊断评估不够准确。

在既往的 cTCD 和 cTTE 对比研究中,两项检查大多数是分开进行的。发泡次数增多,增加了患者的痛苦和风险,尤其是在分开进行时,Valsalva 动作对于右房压力升高的程度难以保持一致,影响了研究的准确性。而本研究两项检查是在同一实验条件下进行,Valsalva 动作对于右房压力升高的程度是一样的,尤其是可以通过观察 TCD 频谱改变,判断 Valsalva 动作的有效性,避免了单独进行 cTTE 检查时 Valsalva 动作不准确造成的结果误判,使得研究更为准确客观。

cTCD 和 cTTE 检查 Valsalva 动作后 RLS 检出率均明显高于静息状态($P < 0.005$),提示右心与左心系统的压力梯度增大对于 RLS 的意义,PFO 在无分流时无临床意义,但出现明显分流时会引起血流动力学的改变,可能导致反常栓塞进而引起梗死。因此,检测 RLS 并评估分流量比判断患者是否具有异常通道更具临床意义。cTCD 和 cTTE 相比,阳性率更高:首先,在 cTTE 的实验中执行 Valsalva 动作时,特别是在呼气时,患者不能保持绝对静止,导致 TTE 图像质量较差,从而使 cTTE 检查阳性率低;其次,由于 cTCD 使用微栓子监测软件,与 cTTE 检查相比对微栓子的判断及记录更为准确、客观;同时,cTTE 由于是静态记录某截面微泡数量,患者的微泡真实数量难以准确记录。

PFO 在无分流时无临床意义,cTCD 和 cTTE 具有价格低、无创、无痛苦、患者容易合作、可操作性等优点,可发现不明原因中青年脑梗死患者是否存在右向左分流,且判断右向左分流的程度,应该得到临床的广泛认同并加以实践应用。筛查出中量至大量右向左分流时,应引起临床医师的充分关注,评估其与脑梗死的相关度。既往金标准 TEE 虽然可以直接看到分流,但由于 Valsalva 动作患者难以配合,因此,对于潜在型分流存在漏诊的可能性。Valsalva 动作增加了左右心房间的压力差,可以明显增加 RLS 的检出率和分流量。cTCD 和 cTTE 相比阳性率更高,Valsalva 动作后 RLS 检出率明显高于静息状态,半定量分级结果有差异且 cTCD 较 cTTE 检出 RLS 级别高。cTTE 还存在微泡真实数量难以准确记录的劣势。因此,cTCD 更适合作为 RLS 的初筛手段。

4 参考文献

- [1] Feigin VL, Forouzanfar MH, Krishnamurthi R, et al.

- Global and regional burden of stroke during 1990-2010: findings from the Global Burden of Disease Study 2010 [J]. *Lancet*, 2014, 383(9 913): 245-255.
- [2] 高一鹭,王文志.脑血管病流行病学研究进展[J].中华神经科杂志, 2015, 48(4): 337-340.
- [3] 高峰,徐安定.急性缺血性卒中血管内治疗中国指南 2015[J].中国卒中杂志, 2015, 10(7): 590-606.
- [4] 中华医学会神经病学分会,中华医学会神经病学分会神经血管介入协作组.急性缺血性脑卒中介入诊疗指南撰写组.中国急性缺血性脑卒中早期血管内介入诊疗指南[J].中华神经科杂志, 2015, 48(5): 356-361.
- [5] 中华医学会神经病学分会,中华医学会神经病学分会脑血管病学组.中国缺血性脑卒中和短暂性脑缺血发作二级预防指南 2014[J].中华神经科杂志, 2015, 48(4): 258-273.
- [6] 中华医学会神经病学分会,中华医学会神经病学分会脑血管病学组.中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2014[J].中华神经科杂志, 2015, 48(5): 246-257.
- [7] 中华医学会神经病学分会,中华医学会神经病学分会脑血管病学组.中国脑血管疾病分类 2015[J].中华神经科杂志, 2017, 50(3): 168-171.
- [8] Kim BJ, Kim NY, Kang DW, et al. Provoked right-to-left shunt in patent foramen ovale associated with ischemic stroke in posterior circulation[J]. *Stroke*, 2014, 45(12): 3707-3710.
- [9] 朱永胜,孟欣,江文,等.中青年隐源性缺血性脑卒中与卵圆孔未闭的关系[J].中华超声影像学杂志, 2014, 23(7): 568-571.
- [10] 中华医学会第四届全国脑血管病学术会议.各项脑血管病诊断要点[J].中华神经内科学杂志, 1996, 26(6): 379.
- [11] Han SW, Kim SH, Lee JY, et al. A new subtype classification of ischemic stroke based on treatment and etiologic mechanism[J]. *Eur Neurol*, 2007, 57(2): 96-102.
- [12] 王韵,郝咏刚,董谦,等.青年缺血性卒中的中国缺血性卒中亚型及危险因素分析[J].中国卒中杂志, 2014, 8(5): 376-382.
- [13] Wang W, Zhang H, Lee DH, et al. Using functional and molecular MRI techniques to detect neuroinflammation and neuroprotection after traumatic brain injury[J]. *Brain Behav Immun*, 2017, 64: 344-353.
- [14] 王慧,刘晋溪,李春阳,等.经颅超声多普勒在缺血性脑血管病患者侧支循环评价中的应用[J].疑难病杂志, 2016, 15(2): 213-215.
- [15] 中国医师协会超声医师分会.血管和浅表器官超声检查指南[M].北京:人民军医出版社, 2011: 26-28.
- [16] 朱永胜,孟欣,江文,等.中青年隐源性缺血性脑卒中与卵圆孔未闭的关系[J].中华超声影像学杂志, 2014, 23(7): 568-571.
- [17] 张琪,刘丽霞.生理盐水微气泡造影实验在低氧血症患者右向左分流评估中的作用[J].中华医学杂志, 2017, 97(31): 2476-2480.
- [18] 王心宇,金红,王磊,等.右心声学造影在不明原因短暂性脑缺血发作中的应用[J].中国医学影像技术, 2017, 33(4): 487-489.

(收稿 2017-07-02)

本文编辑:夏保军

引用信息:宋彬彬,段智慧,杜艳娇,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.