

· 论 著 ·

中青年隐源性缺血性脑卒中患者 卵圆孔未闭的超声检测及机制

王 欣, 马东梅, 孟 璇

(兰州大学第二医院 脑超声科, 甘肃 兰州 730030)

摘 要: **目的** 探讨经颅多普勒超声(transcranial Doppler, TCD)对中青年隐源性缺血性脑卒中(cryptogenic ischemic stroke, CS)患者卵圆孔未闭(patent foramen ovale, PFO)的诊断价值及卒中机制。**方法** 70 例中青年 CS 患者为 CS 组, 70 例年龄、性别相匹配的健康者为正常对照组。采用 TCD 并进行发泡实验, 配合 Valsava 动作检测 PFO 及右向左分流(right-to-left shunt, RLS)程度; 超声心动图检测房间隔瘤(atrial septal aneurysm, ASA); 彩色多普勒超声检测下肢深静脉血栓(deep venous thrombosis, DVT)。血纤维蛋白原含量采用免疫比浊法、血小板聚集率采用比浊法测定。**结果** 对照组和 CS 组 PFO 检出率分别为 5.71%、92.86%, RLS 轻、中、重度发生率分别为 5.71%、0.00%、0.00% 及 11.42%、41.42%、40.00%, PFO 合并 ASA 发生率分别为 1.43%、18.57%, PFO 合并 DVT 发生率分别为 2.86%、21.43%, 差异均有统计学意义($P < 0.01$)。与对照组比较 CS 组纤维蛋白原含量及血小板聚集率明显升高($P < 0.01$)。**结论** TCD 发泡实验, 配合 Valsava 动作诊断中青年 CS 的 PFO 具有较高敏感性, 适用于 PFO 的筛查和诊断。PFO 致 CS 的机制可能与反常栓塞的形成有关。

关键词: 超声检查, 多普勒, 经颅; 卵圆孔, 未闭; 卒中; 栓塞

中图分类号: R743.3 **文献标志码:** A **文章编号:** 1004-583X(2017)07-0599-04

doi:10.3969/j.issn.1004-583X.2017.07.012

Ultrasound detection of patent foramen ovale in young and middle-aged patients with cryptogenic stroke and mechanism

Wang Xin, Ma Dongmei, Meng Xuan

Department of Cerebral Ultrasound, Lanzhou University Second Hospital, Lanzhou 730030, China

Corresponding author: Wang Xin, Email: 372802125@qq.com

ABSTRACT: **Objective** To investigate the transcranial Doppler (TCD) for detection of patent foramen ovale (PFO) in young and middle-aged patients with cryptogenic ischemic stroke (CS) and the mechanism of stroke. **Methods** The subjects were divided into two groups: CS patient group 70 young and middle-aged patients with CS; normol control group 70 healthy persons with matched age and sex for CS group. PFO and the extent of right-to-left shunt (RLS) were detected by TCD with bubble study and under Valsava maneuver (VM). The atrial septal aneurysm (ASA) was detected by transthoracic echocardiography (TTE) and the deep venous thrombosis (DVT) was detected by color Doppler flow imaging (CDFI). The fibrinogen and platelet aggregation were tested by cluse assay and turbidimetry assay. **Results** The prevalence of PFO. PFO with ASA, PFO with DVT and the extent of RLS were significantly higher in CS group than those in normal control group ($P < 0.01$). Compared with normal control group, the fibrinogen and the frequencies of platelet aggregation in CS group significantly increased ($P < 0.01$). **Conclusion** TCD is an excellent method for PFO identification with high sensibility with contrast-enhanced and under VM in young and middle-aged patients with CS. The mechanism of PFO induce ischemic stroke may relate to formed of paradoxical embolism.

KEY WORDS: ultrasonography, doppler, transcranial; foramon ovale, patent; stroke; embolism

近年来缺血性脑卒中的发病率不断攀升, 具有较高的致残率、致死率, 且有年轻化趋势, 已成为威胁人类健康的最主要疾病之一。根据临床表现和相应的检查将缺血性脑卒中的病因分为 5 类: 大动脉粥样硬化、心源性栓塞、小动脉闭塞, 其他原因及原因不明的脑卒中。未发现常见致病因素的脑卒中的

病因归类为不明原因, 又称为隐源性缺血性脑卒中(cryptogenic ischemic stroke, CS)。中青年(≤ 55 岁)缺血性脑卒中相当大一部分难以发现大动脉粥样硬化、心源性栓塞等明确的致病原因, 因此归为 CS^[1]。国内外研究发现^[2-3], 卵圆孔未闭(patent foramen ovale, PFO)在 CS 的发病中可能起到非常重要作用。本文采用经颅多普勒超声(transcranial Doppler, TCD)检测方法对中青年 CS 患者 PFO 进行诊断, 进一步证实该方法的可靠性、优越性; 并探

通信作者: 王欣, Email: 372802125@qq.com

讨CS的发病机制,为临床治疗提供参考依据。

1 对象与方法

1.1 研究对象 2015年7月至2016年9月兰州大学第二医院确诊的中青年急性缺血性脑卒中患者,脑缺血发作并引起神经系统症状均持续超过24小时,经心脏、血管超声,头颅磁共振成像(MRI)、磁共振血管成像(MRA)等多项标准的系统检查未发现明确原因的CS患者70例,男38例,女32例,年龄19~54岁,平均 (44.83 ± 5.42) 岁。排除标准:出血性脑卒中、脑外伤、严重肝、肾功能不全,近期严重感染、妊娠、恶性肿瘤、甲状腺功能障碍,营养不良性疾病。对照组为与CS组性别、年龄相匹配的健康志愿者70例,男38例,女32例,年龄19~54岁,平均 (44.78 ± 5.39) 岁。经相关检查,心、脑、血管、肝、肾功等均正常,无缺血性脑卒中史。入组者均知情。CS组与对照组性别、年龄等差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 方法

1.2.1 TCD检测PFO及RLS 采用深圳德力凯公司EMS-9A型经颅多普勒超声诊断仪,频率1.6 MHz。患者取平卧位,于右肘正中静脉快速静注发泡剂,同时让患者作Valsalva动作,记录到注射发泡剂10秒内双侧大脑中动脉典型的微气泡栓子信号,则判断为发泡实验阳性。即诊断为PFO^[1,4]。根据检测到微气泡栓子的数量评价房水平右向左分流(right-to-left shunt, RLS)的程度^[5]:①无分流:0个;②轻度:1~10个;③中度:11~25个;④重度:25个以上(轻度和中度分流统称为小量分流,重度分流称为大量分流)。

发泡剂的制备^[1]:取两只10 ml注射器,用一只抽取8 ml生理盐水,另一只抽取1 ml空气,分别与一个医用三通阀的两端口相连,另一端口连接一只9号留置针进行肘静脉穿刺成功后,抽取受检者静脉血1 ml至内有8 ml生理盐水的注射器中,调节三通旋钮后全部注入有1 ml空气的注射器中混合,然后快速往返注射15次左右,使血液、生理盐水、空气充分混合后快速由肘静脉推入。上述TCD检查均由经过正规训练的医师操作,检查前待入组者练习并

掌握Valsalva动作后完成以上检查。

1.2.2 房间隔瘤(atrial septal aneurysm, ASA)

采用Philips公司生产的IE 33型彩色多普勒超声(color duplex flow imaging, CDFI)诊断仪, S5-1探头。记录心脏功能,有无心房颤动、血栓;重点观察房间隔,有无回声缺失及大小,有无ASA。

1.2.3 下肢深静脉血栓(deep venous thrombosis, DVT)的超声检测 采用Philips公司生产的IU 22型CDFI诊断仪, L12-5线阵探头,部分肢体肿胀及肥胖者使用C5-2凸阵探头。入组者取仰卧位,暴露腹股沟区和下肢,采取两侧对照,由近及远,横切、纵切等多切面扫查,依次检查髂静脉、股总静脉、股浅静脉、股深静脉、大隐静脉、腓静脉、小隐静脉、胫前静脉、胫后静脉、腓静脉和小腿肌间静脉。诊断标准^[6]:管腔内有实质性回声,静脉血管不能被压闭,血栓处彩色多普勒血流成像和脉冲多普勒缺乏自主或激惹性血流。当血栓回声过低时,可依据次要标准提示血栓的存在:即管径增宽,管壁僵硬,血栓上下游可显示血流,侧枝静脉增宽。

1.2.4 血纤维蛋白原和血小板聚集功能测定 按文献^[7-8]法,清晨取入组者空腹静脉血7.7 ml,其中2.7 ml加入109 mmol/L枸橼酸钠0.3 ml充分混匀,3 000 r/min离心10分钟取血浆备用。采用免疫比浊法(cluse法)用Sysmex公司生产的CS-5100全自动血凝仪测定纤维蛋白原含量。5 ml血依上法制备血浆,采用比浊法用北京世帝科学仪器公司生产的LG-PABER-1型血小板聚集仪测定血小板聚集率。

1.2.5 统计学方法 数据采用SPSS 16.0 for windows统计软件处理,计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用 t 检验,计数资料以%表示,采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 PFO、RLS、ASA、DVT检测结果 TCD检出CS组PFO阳性率为92.86%,其中合并ASA为18.57%,合并DVT为21.43%,RLS中度和重度比率较高,分别为41.42%和40.00%。两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$, $P < 0.01$)。见表1。

表1 两组PFO、RLS、ASA、DVT检测结果比较[例(%)]

组别	例数	PFO	RLS				PFO合并ASA	PFO合并DVT
			无分流	轻度	中度	重度		
对照组	70	4(5.71)	66	4(5.71)	0(0.00)	0(0.00)	1(1.43)	2(2.86)
CS组	70	65(92.86)	5	8(11.42)	29(41.42)	28(40.00)	13(18.57)	15(21.43)
χ^2 值	52.300	52.300	0.560	17.660	16.670	4.240	5.230	
P 值	<0.01	<0.01	>0.05	<0.01	<0.01	<0.05	<0.05	

2.2 纤维蛋白原、血小板聚集功能测定结果 CS 组纤维蛋白原含量、血小板聚集率高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.01$),见表 2。

表 2 两组纤维蛋白原含量及血小板聚集率比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	纤维蛋白原含量(g/L)	血小板聚集率(%)
对照组	70	2.68±0.79	30.75±14.28
CS 组	70	3.14±0.88	41.52±21.33
<i>t</i> 值		3.310	3.510
<i>P</i> 值		<0.01	<0.01

3 讨论

PFO 是房间隔的一种先天发育缺损,目前 PFO 的检查方法主要有经食管超声心动(transesophageal echocardiography, TEE),经胸超声心动图及 TCD 发泡实验 3 种方法。TEE 诊断 PFO 的敏感度和特异度均可达 100%,但 TEE 为侵入性操作,患者有不适感,可能引起呛咳、咽喉黏膜损伤、心律失常、上消化道出血等并发症,且需用镇静剂、不能做 Valsalva 动作,易出假阳性,限制了其临床应用^[9-10]。TCD 发泡实验检查 PFO 是在常规颅内血管检查基础上,经静脉注射发泡剂,配合 Valsalva 动作,在大脑中动脉内测出微泡信号,说明在注射部位的静脉和脑部动脉之间存在分流;同时配合 Valsalva 动作,使右房压力升高,更准确的检测右向左分流的大小,此方面 TCD 比经胸超声心动图成像更为敏感^[9]。本研究结果表明,TCD 对中青年隐源性缺血性脑卒中患者 PFO 阳性检出率为 92.86%。与国外研究敏感性在 66%~100%是一致的^[11-12]。

PFO 导致 CS 的发病机制目前尚不十分清楚,一般认为可能机制有 3 种:①反常栓塞;②PFO 相关的房性心律失常导致心房内血栓形成;③PFO 相关的血液高凝状态^[13]。其中反常血栓认可度最高,比较完善的临床诊断标准^[14]:①无左侧心脏、动脉栓子源的全身性或脑动脉栓塞;②有深静脉血栓形成和(或)肺动脉栓塞;③心脏存在 RLS;④有持续性(如原发性或继发性肺动脉高压)或短暂性(如 Valsalva 动作或咳嗽)右心系统压力升高。反常栓塞发生的原因是:右心压力高于左心时,通过未闭的卵圆孔形成右向左分流,静脉系统及右心栓子进入左心、体循环,从而引起脑血管栓塞^[15-16]。从本研究结果发现,CS 患者 PFO 中 RLS 以中度和重度居多,而对照组以无分流居多,仅有 4 例是轻度分流,提示 CS 患者 RLS 量较大,血栓易从右心进入左心、体循环致缺血性脑卒中。

房间隔瘤是导致缺血性脑卒中的合并因素,房间

隔瘤是指房间隔局限性向一侧膨隆超过参与房间隔平面 10 mm 以上,且膨出部分的基底部直径 ≥ 15 mm。有研究发现,PFO 伴有房间隔瘤者卒中风险升高^[17]。

本研究 TTE 检测结果表明,CS 组中 PFO 合并 ASA 检出率明显高于对照组(18.57%,1.43%);提示 PFO 合并 ASA 可能会发生一过性房性心律失常及阵发性房颤,使栓子进入脑血管从而导致缺血性脑卒中。

有资料显示,伴 PFO 的 CS 患者下肢 DVT 发生率更高,采用核磁共振血管造影对骨盆静脉进行检查,发现隐源性脑卒中患者骨盆深静脉血栓形成发生率明显高于已知原因卒中组(20.0%与 4.0%, $P = 0.025$)^[6]。本研究 CDFI 检测结果表明,CS 患者组中 PFO 合并 DVT 检出率为 21.43%,对照组为 2.86%,CS 组 PFO 合并 DVT 明显高于对照组,DVT 多以小腿肌间静脉血栓为主,与文献^[18-20]报道一致,提示下肢深静脉血栓可能通过未闭的卵圆孔从右心进入左心、体循环,至脑血管引起缺血性脑卒中。综上所述,本研究结果基本符合反常栓塞的临床诊断标准,支持 PFO 致 CS 反常栓塞发病机制。

纤维蛋白原是一种急性时相反应蛋白,纤维蛋白原是由肝脏实质细胞合成的,是所有凝血因子中含量最高的一种凝血蛋白。近年来流行病学研究发现,血浆纤维蛋白原含量的变化不仅与凝血障碍有关,而且与脑梗死、冠心病、糖尿病、肝脏疾病等密切相关^[7]。血小板聚集是血小板的主要功能之一,血小板在执行生理性止血作用的同时,也在病理性血栓形成过程中起着先导而关键的作用^[8]。因此,检测血纤维蛋白原含量及血小板聚集功能对及早发现是否有血栓形成及阐明相关机制、疾病的治疗等具有重要意义。从本研究中发现,患者 CS 血纤维蛋白原含量和血小板聚集率均明显高于对照组,提示 CS 患者血液可能处于高凝状态,易形成血栓,这可能是 PFO 导致 CS 发病的又一机制。建议中青年 CS PFO 患者除进行 PFO 封堵手术外,尚需采取抗血栓、抗凝治疗措施。

参考文献:

- [1] 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):568-572.
- [2] 蔡高昂,张爱梅,李宪章,等.心脏卵圆孔未闭对不同年龄人群隐源性脑卒中的影响[J].中风与神经疾病杂志,2013,30(2):144-147.
- [3] 郑光华,王伊龙,陈启东,等.反常性栓塞风险量表在合并卵圆孔未闭的隐源性卒中或短暂性脑缺血发作患者中的应用[J].中国卒中杂志,2014,9(8):654-662.

(下转第 605 页)

- [6] Singhi P. Infectious causes of seizures and epilepsy in the developing world[J]. *Dev Med Child Neurol*, 2011, 53(53): 600-609.
- [7] 江载芳, 申昆玲, 沈颖. 诸福棠实用儿科学[M]. 8 版. 北京: 人民卫生出版社, 2015: 981-1003.
- [8] Corrêalima AR, Mirandafilho DD, Valença MM, et al. Risk factors for acute symptomatic seizure in bacterial meningitis in children[J]. *J Child Neurol*, 2015, 30(9): 1182-1185.
- [9] Roine I, Peltola H, Fernández J, et al. Influence of admission findings on death and neurological outcome from childhood bacterial meningitis[J]. *Clin Infect Dis*, 2008, 46(8): 1248-1252.
- [10] 张金晶, 王亚娟. 儿童细菌性脑膜炎的后遗症及其危险因素研究进展[J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2013, 28(12): 939-942.
- [11] 刘钢, 张二清, 陈荷英, 等. 儿童化脓性脑膜炎不良预后危险因素探讨[J]. *临床儿科杂志*, 2011, 29(2): 148-152.
- [12] 彭海伦, 胡越. 儿童化脓性脑膜炎预后不良危险因素的 QUIPS 分析[J]. *中国医药科学*, 2015, 5(9): 23-31.
- [13] Dash N, Al KS, Behlim T, et al. Epidemiology of meningitis in Oman, 2000-2005[J]. *East Mediterr Health J*, 2009, 15(6): 1358-1364.
- [14] Sadek AA, Mohamad MA, Ali SH, et al. Diagnostic value of lumbar puncture among infants and children presenting with fever and convulsions[J]. *Electron Physician*, 2016, 8(4): 2255-2262.
- [15] 李亚锋. 80 例小儿化脓性脑膜炎临床特点分析[J]. *临床研究*, 2015, (11): 185.
- [16] Chao YN, Chiu NC, Huang FY. Clinical features and prognostic factors in childhood pneumococcal meningitis[J]. *J Microbiol Immunol Infect*, 2008, 41(1): 48-53.
- [17] Chang CJ, Chang HW, Chang WN, et al. Seizures complicating infantile and childhood bacterial meningitis[J]. *Pediatr Neurol*, 2004, 31(3): 165-171.
- [18] 杨峻, 廖伟强, 邓慧延, 等. 儿童化脓性脑膜炎的病原菌分布及其耐药情况分析[J]. *实用心脑血管病杂志*, 2015, 23(12): 36-38.
- [19] Kim KS. Acute bacterial meningitis in infants and children[J]. *Lancet Infect Dis*, 2010, 10(1): 32-42.

收稿日期: 2017-01-23 编辑: 王秋红

(上接第 601 页)

- [4] 李伟. 经颅多普勒发泡实验对卵圆孔未闭的诊断价值[J]. *医学信息*, 2015, 28(10): 341-342.
- [5] 杨弋, 郭珍妮, 吴江, 等. 偏头痛患者右向左分流发生率及分流量的研究——一项基于 217 例中国偏头痛患者的影响[J]. *中国卒中杂志*, 2014, 9(3): 235-239.
- [6] 金云芳, 俞扬, 何其芳, 等. 彩色多普勒超声诊断下肢静脉血栓形成与相关危险因素分析[J]. *医学影像学杂志*, 2015, 25(8): 1506-1509.
- [7] 肖莉, 肖体梅. 血浆纤维蛋白原测定与冠状动脉病变危险因素的关系[J]. *中国社区医师*, 2015, 31(19): 95-96.
- [8] 张庆. 血小板数量对血浆比浊法测定血小板聚集率的影响[J]. *四川医学*, 2015, 12(36): 1721-1724.
- [9] 黄旭中. 卵圆孔未闭与反常栓塞[J]. *中国胸心血管外科临床杂志*, 2015, 12(1): 42-44.
- [10] 张恒, 周盼妍, 谢培凯, 等. 经颅多普勒对成人卵圆孔未闭的诊断价值[J]. *医学影像学杂志*, 2016, 26(6): 1143-1145.
- [11] Zito C, Dattilo G, Oreto G, et al. Patent foramen ovale: comparison among diagnostic strategies in cryptogenic stroke and migraine [J]. *Echocardiograph*, 2009, 26(5): 495-503.
- [12] González-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(2): 133-139.
- [13] 郭淮莲, 杨团峰. 卵圆孔未闭与缺血性脑血管病[J]. *内科理论与实践*, 2013, 8(5): 313-316.
- [14] Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, et al. Guidelines for the Prevention of Stroke in Patient With Stroke and Transient Ischemic Attack: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association American Stroke Association [J]. *Stroke*, 2014, 45(7): 2160-2236.
- [15] 董银华, 王洪新, 陈泽峰. 经颅多普勒微栓子监测及临床应用[J]. *临床荟萃*, 2012, 27(2): 170-174.
- [16] 韩艺华, 邢英琦, 陈嘉峰. 隐源性卒中病因学最新研究进展[J]. *中国卒中杂志*, 2015, 10(8): 691-696.
- [17] Lotze U, Kirsch U, Ohlow MA, et al. Cryptogenic transient ischemic attack after nose blowing: association of huge atrial septal aneurysm with patent ovale as potential cause[J]. *Int J Gen Med*, 2013, 6(3): 545-548.
- [18] Meier B, Kalesan B, Mattle HP, et al. Percutaneous closure of patent foramen ovale in cryptogenic embolism[J]. *N Engl J Med*, 2013, 368(12): 1083-1091.
- [19] 黄岳, 马欣, 郭鸣, 等. 隐源性缺血性脑血管病复发与卵圆孔未闭的相关性[J]. *中华神经科杂志*, 2013, 46(2): 117-121.
- [20] 高强, 陈伟. 78 例急性脑卒中合并下肢静脉血栓回顾性研究[J]. *临床荟萃*, 2015, 30(2): 216-218.

收稿日期: 2017-03-27 编辑: 武峪峰