

经颅彩色多普勒发泡试验联合经胸超声心动图 声学造影在卵圆孔未闭相关神经症状病因 筛查中的应用价值

王艺晓 刘 禧 侯 颖 梁 媛 程洪瑜 王 佳

摘要 目的 探讨经颅彩色多普勒(cTCCD)发泡试验联合经胸超声心动图声学造影(cTTE)同步化检查在卵圆孔未闭相关神经症状病因筛查中的应用价值。**方法** 选择我院神经内科主因偏头痛、不明原因脑梗死、突发晕厥、眩晕 4 种常见临床症状就诊的患者 182 例,应用 cTCCD 联合 cTTE 同步化检查观察是否存在卵圆孔未闭所致的右向左分流(PFO-RLS)及其分级,分析心内型右向左分流程度、房间隔形态与患者临床症状间的相关性。**结果** 182 例患者中,PFO-RLS 阳性者 109 例,PFO-RLS 阴性者 73 例,其中 PFO-RLS 阳性者中女性、存在房间隔摆动和具有长期吸烟史者比例均高于 PFO-RLS 阴性者(45.87% vs. 30.13%, 25.69% vs. 6.84%, 23.85% vs. 10.69%),差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$);但分别出现这三种相关因素的患者在 PFO-RLS 不同分级分布比较差异均无统计学意义;具有偏头痛、不明原因脑梗死、突发晕厥、眩晕患者在 PFO-RLS 不同分级的总体分布比较差异有统计学意义($HC=13.045, P=0.005$),其中突发晕厥者存在大量 PFO-RLS 的比例高于不明原因脑梗死者(80.00% vs. 20.25%),差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** cTCCD 联合 cTTE 同步化检查不仅可以提高卵圆孔未闭的检出率和诊断准确率,而且可以同时观察房间隔的形态及颅脑大脑中动脉结构,对神经内科常见 4 种不明原因临床症状的病因筛查具有较高临床参考价值。

关键词 超声心动描记术;发泡试验;声学造影;超声检查,多普勒,经颅;偏头痛;脑梗死;晕厥;眩晕
[中图分类号]R540.45;R742 [文献标识码]A

Value of contrast transcranial color Doppler foaming test combined with contrast transthoracic echocardiography in screening the etiology of patent foramen ovale related neurological symptoms

WANG Yixiao, LIU Xi, HOU Ying, LIANG Yuan, CHENG Hongyu, WANG Jia

Department of Ultrasonic Medicine, Tangdu Hospital, Air Force Medical University, Xi'an 710038, China

ABSTRACT Objective To explore the application value of contrast transcranial color Doppler (cTCCD) foaming test combined with contrast transthoracic echocardiography (cTTE) synchronization examination in the etiological screening of patent foramen ovale (PFO) related neurological symptoms. **Methods** A total of 182 patients with four common clinical symptoms (migraine, unexplained cerebral infarction, sudden syncope and vertigo) in the department of neurology of our hospital were selected. cTCCD combined with cTTE synchronization was used to observe the degree of right-to-left shunt caused by PFO (PFO-RLS), and the correlation between the degree of intracardiac right-to-left shunt, the shape of atrial septum and the clinical symptoms were analyzed. **Results** Among the 182 patients, 109 cases were PFO-RLS positive and 73 cases were PFO-RLS negative. The proportion of women, patients with atrial septal swing and patients with long-term smoking history in PFO-RLS positive patients were higher than those in PFO-RLS negative patients (45.87% vs. 30.13%, 25.69% vs. 6.84%, 23.85% vs. 10.69%), and there were statistically significant (all $P < 0.05$). However, there were no significant difference in the proportion of patients with these three related factors in the distribution of PFO-RLS severity. There were significant differences in the overall distribution of PFO-RLS in patients with migraine, unexplained cerebral infarction, sudden syncope and vertigo ($HC=13.045$,

$P=0.005$). The proportion of massive PFO-RLS shunt in patients with sudden syncope was significantly higher than that in patients with unexplained cerebral infarction (80.00% vs. 20.25%, $P<0.05$). **Conclusion** cTCCD combined with cTTE synchronization examination can not only improve the detection rate and diagnostic accuracy of PFO, but also observe the shape of atrial septum and the structure of middle cerebral artery at the same time. The results are of high clinical reference value in the etiological screening of the etiology of PFO related neurological symptoms

KEY WORDS Echocardiography; Foaming test; Contrast transthoracic; Ultrasonography; Doppler, transcranial; Migraine; Cerebral infarction; Syncope; Vertigo

随着人们健康意识和检查手段的不断提高,近年来因出现不明原因脑梗死、偏头痛等症状就诊的患者越来越多,其病因学的诊断也愈来愈引起临床医师的关注。研究^[1]发现卵圆孔未闭(patent foramen ovale, PFO)与不明原因脑梗死、偏头痛、短暂性脑缺血发作、眩晕等脑血管病高度相关,可能由于PFO患者在咳嗽、体力劳动、Valsalva动作时静脉系统的微栓子可通过未闭合的卵圆孔直接到达颅内从而引起一系列神经系统症状,因此明确PFO与上述症状之间的相关性对于患者是否能得到有效的治疗显得尤为重要。单纯的经颅彩色多普勒(contrast transcranial color Doppler, cTCCD)发泡试验、经胸超声心动图声学造影(contrast transthoracic echocardiography, cTTE)在检查PFO各有优势及不足,前者无法探及心腔内结构,对于右向左分流(right-to-left shunt, RLS)类型无法鉴别;后者易被受检者体型、肺内气体等因素干扰。目前,判断PFO的方法联合应用的研究较少,且鲜有进行临床症状与PFO所致RLS(PFO-RLS)右向左分流严重程度相关性的研究。结合目前研究现状,本研究旨在探讨cTCCD联合cTTE同步化检查在神经内科4种常见不明原因临床症状病因筛查中的指导价值。

资料与方法

一、研究对象

回顾性收集2019年6月至2020年1月我院神经内科确诊为偏头痛(诊断符合国际头痛疾病分类第3版试行版^[2])、不明原因脑梗死、突发晕厥(诊断符合欧洲心脏病学会晕厥诊断标准^[3])和眩晕的患者182例,男110例,女72例,年龄18~74岁,平均(42.59±11.87)岁;其中偏头痛者89例,不明原因脑梗死者79例,突发晕厥者5例,眩晕待查者9例(伴有恶心呕吐、眼球震颤、行走不稳等症状)。纳入标准:①均行cTCCD及cTTE检查;②能够配合及独立完成标准改良Valsalva动作;③均行颈动脉超声、肺CTA及双下肢静脉超声检查,无明确静脉血栓、动脉狭窄及肺动静脉畸形、肝肺综合

征、遗传性出血性毛细血管扩张等疾病;④心电图、经胸超声心动图证实无心房颤动、心律失常、风湿性心脏瓣膜病、心房黏液瘤等心脏器质性疾病。排除标准:①房间隔缺损、室间隔缺损等先天性心脏病者;②心肺功能不全、凝血功能障碍、有食盐过敏史者;③因严重认知障碍导致无法配合者;④未成年患者。本研究经我院医学伦理委员会批准,所有患者均签署知情同意书。

二、仪器与方法

1. 仪器:cTCCD检查使用Philips CX 50便携式彩色多普勒超声诊断仪,S5-1相控阵探头,频率2.0~5.0 MHz。cTTE检查使用GE Vivid E 9彩色多普勒超声诊断仪,M5S相控阵探头,频率3.0~5.0 MHz。Valsalva动作压力监测装置使用空军军医大学唐都医院超声科自制第一代医用高精度压力测量仪。

2. cTTE检查:将心脏探头置于患者心尖部,于标准心尖四腔心切面观察房室腔大小和房间隔连续性,明确房间隔是否随心动周期左右摆动。经左侧肘静脉置静脉留置针,连接三通管和两支10 ml注射器。一支注射器内置8 ml生理盐水+1 ml患者自体血液+1 ml空气,两支注射器间快速相互推注振荡20次以上,形成空气生理盐水造影剂;于静息状态下和标准Valsalva动作后快速团注造影剂各一次。记录左房、左室微栓子信号。cTTE诊断PFO-RLS阳性标准^[4]:平静呼吸时,右心微气泡充盈后5个心动周期内,在左心系统观察到微气泡显影,判断RLS多来源于PFO;超过5个心动周期多考虑为肺动静脉畸形通道。Valsalva动作后,右心微气泡充盈后3个心动周期内,在左心系统观察到微气泡显影,判断RLS多来源于PFO;超过5个心动周期多考虑为肺动静脉畸形通道。根据单帧图像上左心腔内出现的微栓子信号数量将PFO-RLS分级:0级(无RLS),左心腔内无微泡;I级(少量),每帧1~10个;II级(中量),每帧11~30个;III级(大量),>每帧30个或左心腔几乎充满微泡。

3. cTCCD检查:患者取左侧卧位,专用监护头架固定于患者头部,探头置于右侧颞窗,调至单通道双深

度模式,监测深度 50~60 mm,轻微调整探头方向,出现清晰右侧大脑中动脉频谱后固定探头,嘱患者保持体位,不活动,记录右侧大脑中动脉微栓子信号。cTCCD 诊断 PFO-RLS 阳性标准^[4]:平静呼吸时和 Valsalva 动作后,10 s 内 TCCD 频谱上出现单向微栓子高信号为阳性诊断标准;根据微栓子信号数量进行分级:0 级(无 RLS),无微栓子信号;I 级(少量),单侧 1~10 个;II 级(中量),单侧>10 个、非帘状;III 级(大量),微栓子信号呈帘状。

4. 患者平静呼吸时和 Valsalva 动作后均重复行 2 次以上 cTCCD 联合 cTTE 同步化检查,观察 5 个心动周期内左心系统及 10 s 内大脑中动脉出现微栓子信号为 PFO-RLS 阳性,未出现微栓子信号为 PFO-RLS 阴性。因本研究为 cTCCD 联合 cTTE 的同步化检查,患者需保持左侧卧位,故 cTCCD 仅能观察到单右侧大脑中动脉的微栓子信号,易造成 cTCCD 检查结果出现假阴性或分级不准确的可能(栓子信号可能出现在左侧大脑中动脉),因此若 cTCCD 与 cTTE PFO-RLS 阳性结果有冲突,以 cTTE 在 3~5 个心动周期内观察到的心腔内微栓子信号数量为准,并重复行 2 次以上确保其结果准确性。

以上所有操作均由两名高年资医师和一名护士配合完成;全程连接心电图监测心率。

三、统计学处理

应用 SPSS 23.0 统计软件, Kolmogorov-Smirnov 正态性检验数据符合正态分布,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较行 *t* 检验;计数资料以例或率表示,单因素分析行 χ^2 检验,当理论频数 $T < 5$ 或 $n \geq 40$ 时,行连续校正的 χ^2 检验;当理论频数 $T < 1$ 或 $n < 40$ 时,采用 Fisher 精确概率法;非正态分布的多个独立样本比较行 Kruskal-Wallis *H* 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

一、PFO-RLS 阳性者与 PFO-RLS 阴性者一般资

料比较

182 例患者中,通过 cTCCD 联合 cTTE 同步化检查提示 PFO-RLS 阳性 109 例(59.9%),阴性 73 例(40.1%)。PFO-RLS 阳性者中女性、存在房间隔摆动和具有长期吸烟史者比例均高于 PFO-RLS 阴性者,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$);二者年龄及糖尿病、高脂血症、冠心病比例比较差异均无统计学意义。见表 1。PFO-RLS 不同分级患者在女性、长期吸烟史和房间隔摆动方面比较差异均无统计学意义,见表 2。

表 1 PFO-RLS 阳性者与 PFO-RLS 阴性者一般资料比较

分类	年龄(岁)	男女(例)	房间隔摆动(例)	吸烟史(例)	高脂血症(例)	糖尿病(例)	冠心病史(例)
PFO-RLS 阳性者	41.47±8.38	59/50	28	26	13	4	3
PFO-RLS 阴性者	44.27±8.04	51/22	5	8	9	4	2
<i>P</i> 值	0.118	0.033	0.001	0.033	0.555	0.407	0.683

表 2 PFO-RLS 不同分级患者 3 种相关因素的分布比较

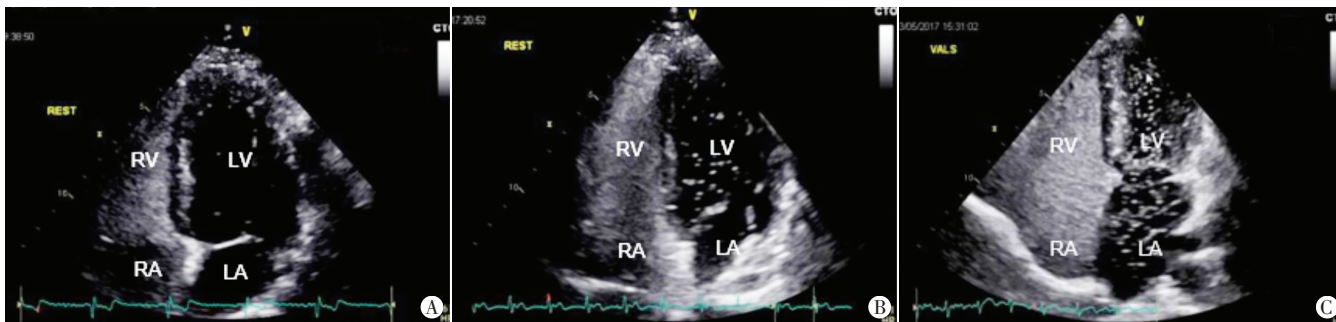
PFO-RLS 分级	房间隔摆动	吸烟史	女性	合计
少量	6	10	15	31
中量	3	6	9	18
大量	19	10	26	55
合计	28	26	50	104
平均秩	60.02	45.12	52.13	
<i>P</i> 值		0.133		

二、4 种临床症状在 PFO-RLS 不同分级中的分布比较

4 种患者在 PFO-RLS 不同分级的总体分布比较差异有统计学意义($HC=13.045, P=0.005$);仅不明原因脑梗死、突发晕厥者在 PFO-RLS 不同分级分布比较差异有统计学意义($P=0.015$),其中突发晕厥者存在大量 PFO-RLS 比例显著不明原因脑梗死,差异有统计学意义(80.00% vs. 20.25%, $P < 0.05$)。见表 3 和图 1, 2。

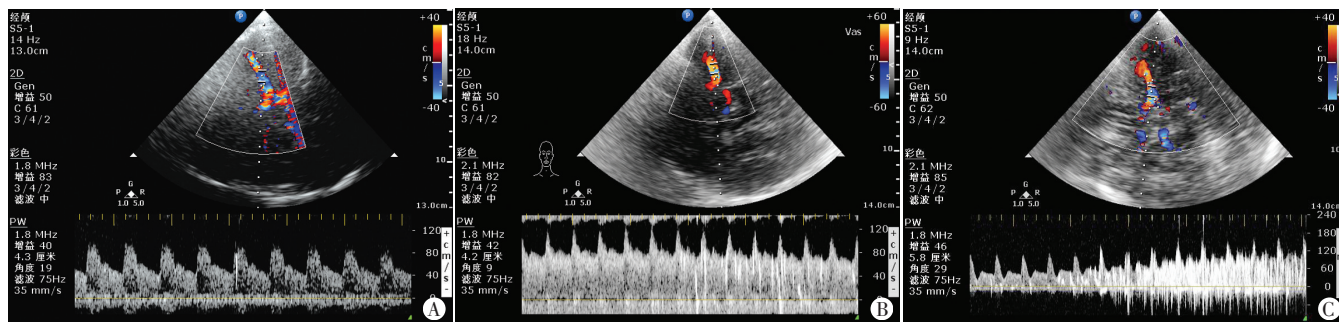
表 3 4 种临床症状在 PFO-RLS 不同分级中的分布

临床症状	PFO-RLS 分级(例)				合计	平均秩	<i>HC</i> 值	<i>P</i> 值	组间两两比较校正后的 <i>P</i> 值
	正常	少量	中量	大量					
不明原因脑梗死	39	17	7	16	79	81.03			
偏头痛	32	20	12	25	89	94.99	13.045	0.005	0.015
突发晕厥	0	0	1	4	5	150.90			
眩晕	2	1	2	4	9	115.94			
合计	73	38	22	49	182				



A:少量RLS,左心腔内可见微气泡数量<10个;B:中量RLS,左心腔内可见微气泡11~30个;C:大量RLS,左心腔内几乎充满微气泡。RV:右室;RA:右房;LV:左室;LA:左房

图1 判断PFO-RLS分级cTTE图



A:少量RLS,右侧大脑中动脉可见微栓子信号1~10个;B:中量RLS,右侧大脑中动脉可见微栓子信号>10个;C:大量RLS,右侧大脑中动脉微栓子信号呈冠状

图2 判断RLS分级右侧大脑中动脉cTCCD图

讨论

卵圆孔是胎儿心脏发育过程中房间隔的一个重要生理性通道,一般情况下,卵圆孔瓣保持贴闭状态,但当右房压力一过性大于左房时(如咳嗽、Valsalva动作),左侧薄弱的原发隔被推开,导致PFO-RLS的发生^[5]。研究^[6-7]证实PFO与偏头痛、短暂性脑缺血发作、隐源性脑梗死等神经内科常见疾病密切相关。PFO引起的上述疾病的发病机制被称为“反常栓塞”^[8],即空气栓子或源于下肢深静脉的栓子通过PFO进入左心系统,造成脑梗死从而引发神经系统症状。PFO封堵术可有效预防“反常栓塞”及上述疾病复发^[9]。因此,提高PFO-RLS检出率对于患者是否能得到有效的治疗尤为重要。

目前,PFO主要通过经食管超声心动图诊断,但其属于半有创检查,患者耐受性差,常无法完成Valsalva动作,限制了其广泛使用。cTCCD不仅对RLS检测具有高敏感性,还可以根据分级对RLS进行半定量分析,但因其难以观察房间隔结构,不能判断微栓子信号来源,故无法区别PFO-RLS与肺动静脉瘘导致的右向左分流(P-RLS),诊断存在一定的假阳性率。cTTE通过心尖四腔切面观察房间隔结构,可以更准确地鉴

别PFO-RLS与P-RLS。本研究应用cTCCD联合cTTE同步化检查对神经内科4种常见临床症状的病因诊断进行全面分析,旨在深入探讨PFO-RLS出现及其严重程度在这4种临床症状发生和发展中的作用。

本研究对109例PFO-RLS阳性患者与73例阴性患者的一般资料比较发现,PFO-RLS阳性者中女性比例(45.87%)显著高于PFO-RLS阴性者(30.13%),提示性别(女性)可以作为PFO所致的常见神经内科症状的诱因之一,分析其原因可能与女性患者雌激素周期性变化可影响5-羟色胺对脑血管平滑肌的作用进而导致颅内灌注量下降有关,而偏头痛又可使血小板-白细胞聚集增多,微栓子形成通过卵圆孔而致小动脉栓塞,与脑梗死之间又形成关联性^[10]。同时,本研究结果发现PFO-RLS阳性患者多具有吸烟史及存在房间隔摆动现象(均 $P < 0.05$),研究^[11]也证实吸烟为PFO所致的中青年隐源性脑梗死发病因素之一;另外,韩菲等^[12]通过流行病学调查发现,吸烟是无症状性缺血性脑梗死的独立危险因素($OR = 1.980, P = 0.028$),本研究结果与之一致。房间隔摆动是指在TTE检查中观察到房间隔中部菲薄,随心动周期左右摆动幅度 ≥ 5 mm的现象,文献^[13]报道,房间隔过度活动是PFO所致的隐源性脑梗死的独立危险因素,本研究与之一致。本

研究结果还发现单独存在吸烟史、房间隔摆动、女性患者 PFO-RLS 的发生率高于其他患者,但这 3 个相关因素并不能预测 PFO-RLS 的严重程度。

Tanzi 等^[14]研究发现,先兆偏头痛和不明原因脑梗死患者 PFO-RLS 的检出率较正常成人显著增高(39.70% vs. 25.50%, $P < 0.05$),认为 PFO 可能与上述两种疾病相关。本研究对出现偏头痛和不明原因脑梗死患者行 cTCCD 联合 cTTE 检查发现,偏头痛、不明原因脑梗死患者 PFO-RLS 阳性率达 64.05%、50.64%,进一步证实 PFO 与偏头痛和不明原因脑梗死的密切关系。多数眩晕被认为与前庭功能紊乱有关,但少有报道 PFO 与眩晕症状的相关性,本研究收集 9 例眩晕待查患者,占总例数的 4.95%,但 PFO-RLS 阳性结果高达 77.78%,PFO 可能是导致眩晕主要病因之一。晕厥是指一过性的意识丧失,若晕厥反复发作,有猝死可能,故寻找病因并采取措施,具有重大意义。本研究发现突发晕厥患者 PFO-RLS 阳性率达 100%,且大量 PFO-RLS 的患者高达 80.00%,与李莱等^[15]研究结果一致,提示突发晕厥与 PFO-RLS 高度相关。当 PFO 患者存在大量 RLS 时,更易出现突发晕厥。

通过对 cTCCD 联合 cTTE 同步化应用,本研究总结以下经验:①在 cTCCD 联合 cTTE 检查前,一定要让患者熟悉 Valsalva 动作要领,最好有压力计数器来准确量化压力参数,使 Valsalva 动作标准有效;②患者在做 Valsalva 动作时,造影剂推注时机选择非常重要,一定要在吹气结束的瞬间使造影剂到达右房,这样可以准确判定 Valsalva 动作后 PFO-RLS 分级。

综上所述,本研究将 cTCCD 发泡试验联合 cTTE 应用于神经内科不明原因临床症状性脑缺血患者 PFO 病因的间接筛查,认为不明原因晕厥与心脏 PFO 所致的大量 RLS 高度相关,建议出现不明原因晕厥患者可行 cTCCD 联合 cTTE 检查筛查诱因;对于常规超声心动图检出具有房间隔摆动患者均建议行 cTCCD 联合 cTTE 检查,确定是否存在 PFO-RLS;对于伴有长期吸烟史或女性患者,出现偏头痛、不明原因脑梗死、眩晕症状时,若未找到明确的病因且无声学造影禁忌时,建议行 cTCCD 联合 cTTE 检查,有利于临床进一步诊治。

参考文献

[1] Topcuoglu MA, Liu L, Kim DE, et al. Updates on prevention of

- cardioembolic strokes[J]. J Stroke, 2018, 20(2): 180-196.
- [2] Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version) [J]. Cephalalgia, 2013, 33(9): 629-808.
- [3] A Moya, Sutton R, Ammirati F, et al. Guidelines for the diagnosis and management of syncope (Version 2009) [J]. Eur Heart J, 2009, 30(21): 2631-2671.
- [4] 张玉顺, 朱鲜阳, 孔祥清, 等. 卵圆孔未闭预防性封堵术中国专家共识 [J]. 中国循环杂志, 2017, 32(3): 209-214.
- [5] Silvestry FE, Cohen MS, Armsby LB, et al. Guidelines for the Echocardiographic Assessment of Atrial Septal Defect and Patent Foramen Ovale: from the American Society of Echocardiography and Society for Cardiac Angiography and Interventions [J]. J Am Soc Echocardiogr, 2015, 28(8): 910-958.
- [6] Lee PH, Song JK, Kim JS, et al. Cryptogenic stroke and high-risk patent foramen ovale: the DEFENSE-PFO trial [J]. J Am Coll Cardiol, 2018, 71(20): 2335-2342.
- [7] Martinez-Majander N, Arto V, Ylikotila P, et al. (2020) Association between migraine and cryptogenic ischemic stroke in young adults [J]. Ann Neurol, 2021, 89(2): 242-253.
- [8] 刘浩浩, 刘永宏, 马文洁. 卵圆孔未闭与反常栓塞的相关性及其研究进展 [J]. 华西医学, 2016, 31(4): 780-783.
- [9] Agarwal S, Bajaj NS, Kumbhani DJ, et al. Meta-analysis of transcatheter closure versus medical therapy for patent foramen ovale in prevention of recurrent neurological events after presumed paradoxical embolism [J]. JACC Cardiovasc Interv, 2012, 5(7): 777-789.
- [10] Meschia JF, Bushnell C, Boden-Albala B, et al. Guidelines for the primary prevention of stroke: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association [J]. Stroke, 2014, 45(12): 3754-3832.
- [11] 谭彧, 张小伟, 范小东, 等. 经颅多普勒同步经胸壁心脏超声发泡试验诊断偏头痛并卵圆孔未闭及封堵治疗分析 [J]. 江西医药, 2019, 54(11): 1309-1311.
- [12] 韩菲, 翟菲菲, 周立新, 等. 顺义社区人群无症状性脑梗死的患病率及危险因素 [J]. 中华神经科杂志, 2017, 50(7): 515-519.
- [13] Nakayama R, Takaya Y, Akagi T, et al. Identification of high-risk patent foramen ovale associated with cryptogenic stroke: development of a scoring system [J]. J Am Soc Echocardiogr, 2019, 32(7): 811-816.
- [14] Tanzi A, Onorato E, Casilli F, et al. Is the search for right-to-left shunt still worthwhile? [J]. Acta Neurol Scand, 2016, 133(4): 281-288.
- [15] 李莱, 贾蕊, 石玉杰, 等. 不明原因晕厥与心脏卵圆孔未闭高度相关 [J]. 中国临床神经科学, 2016, 24(3): 328-331.

(收稿日期: 2020-12-15)