

· 超声造影专题 ·

经食管超声心动图联合右心声学造影评估偏头痛和 隐源性脑卒中患者右向左分流类型

兰亭玉 杜丽娟 张 萌 李永佳 张惠琴 黄文燕 何 文

摘 要 **目的** 应用经食管超声心动图(TEE)联合右心声学造影(c-TEE)评估偏头痛和隐源性脑卒中(CS)患者右向左分流(RLS)类型。**方法** 选取我院收治的疑诊 RLS 相关的偏头痛患者 146 例(偏头痛组)和 CS 患者 167 例(CS 组),入选患者均完成 TEE、c-TEE 检查,比较两组 TEE 及 c-TEE 所测 RLS 阳性结果,以及 c-TEE 获取的左房内微泡来源、分流程度等特征。**结果** TEE 检查显示,CS 组与偏头痛组发生 PFO 者分别为 82 例、32 例,两组均未发现肺静脉异常;c-TEE 检查显示,偏头痛组与 CS 组发生肺相关右向左分流(P-RLS)分别为 66 例、71 例,PFO 相关右向左分流(PFO-RLS)分别为 80 例、96 例,c-TEE 对偏头痛组中 PFO 的检出率高于 TEE(25.6% vs. 10.2%),差异有统计学意义($P<0.05$)。c-TEE 检查显示两组不同类型 RLS 占比比较差异无统计学意义,但偏头痛组 1 级 RLS 占比高于 CS 组(51.2% vs. 24.8%, $P<0.05$),其中偏头痛组 P-RLS 和 PFO-RLS 占比均高于 CS 组(50.0% vs. 31.0%, 52.5% vs. 19.5%),差异均有统计学意义(均 $P<0.05$);CS 组 3 级 RLS 占比高于偏头痛组(33.3% vs. 17.3%),其中 CS 组 PFO-RLS 占比高于偏头痛组(45.1% vs. 21.3%),差异均有统计学意义(均 $P<0.05$)。**结论** c-TEE 可明确偏头痛和 CS 患者 RLS 来源并对其进行半定量分析,为病因学诊断提供可靠的影像学依据。

关键词 超声心动描记术,经食管;右心声学造影;卵圆孔未闭;右向左分流

[中图法分类号]R540.45

[文献标识码]A

Contrast-enhanced transesophageal echocardiography in the evaluation of right-to-left shunt types in patients with migraine and cryptogenic stroke

LAN Tingyu, DU Lijuan, ZHANG Meng, LI Yongjia, ZHANG Huiqin, HUANG Wenyan, HE Wen

Department of Ultrasound, Beijing Tiantan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100070, China

ABSTRACT **Objective** To explore the value of contrast-enhanced transesophageal echocardiography (c-TEE) in the evaluation of right-to-left shunt (RLS) types in patients with migraine and cryptogenic stroke (CS). **Methods** One hundred and forty-six patients with migraine associated with suspected RLS (migraine group) and 167 patients with CS (CS group) admitted to our hospital were selected. All enrolled patients underwent transesophageal echocardiography (TEE) and c-TEE examination, and the positive results of TEE and c-TEE were compared, the characteristics of c-TEE left intra-atrial microbubble origin and shunt degree were compared between the two groups. **Results** TEE showed that 82 cases and 32 cases of PFO occurred in the CS group and migraine group, respectively, and no pulmonary vein abnormalities were found in both groups. c-TEE showed that 66 cases and 71 cases of pulmonary RLS (P-RLS), 80 and 96 cases of patent foramen ovale on RLS (PFO-RLS) occurred in the migraine group and CS group, respectively. c-TEE had a significantly higher detection rate of PFO than that of TEE (25.6% vs. 10.2%) in the migraine group, the difference was statistically significant ($P<0.05$). c-TEE showed no statistically significant difference in the proportion of different types of RLS between the two groups. The proportion of grade 1 RLS in the migraine group was significantly higher than that in the CS group (51.2% vs. 24.8%, $P<0.05$), in which both P-RLS and PFO-RLS in the migraine group were significantly higher than those in the CS group (50.0% vs. 31.0%, 52.5% vs. 19.5%), the differences were statistically significant (both $P<0.05$). The proportion of grade 3 RLS in the CS group was significantly higher than that in the

migraine group (33.3% vs. 17.3%, $P < 0.05$), in which the PFO-RLS in the CS group was significantly higher than that in the migraine group (45.1% vs. 21.3%), the difference were statistically significant (both $P < 0.05$). **Conclusion** c-TEE could clarify the source of RLS in migraine and CS patients and perform semi-quantitative analysis to provide a imaging basis for possible etiologic diagnosis.

KEY WORDS Echocardiography, transesophageal; Contrast-enhanced echocardiography; Patent foramen ovale; Right-to-left shunt

偏头痛和隐源性脑卒中(cryptogenic stroke, CS)均为临床常见疾病,其中偏头痛是一种慢性神经系统疾病,在 20~64 岁的人群中约占 13%;CS 是指经现有的各种检查手段广泛评估仍未找到病因的脑卒中,约占缺血性脑卒中的 25%^[1]。研究^[2]认为这两种疾病均与右向左分流(right-to-left shunt, RLS)密切相关,尤其是卵圆孔未闭(patent foramen ovale, PFO)相关的 RLS (PFO-RLS)。但近期研究^[3]发现,除了 PFO-RLS 外,肺相关的 RLS (pulmonary right-to-left shunt, P-RLS)也较为常见,在健康人中普遍存在 20~50 μm 生理性肺动静脉吻合支或吻合通道^[4],提示 P-RLS 不仅来源于肺动静脉瘘,可能在偏头痛和 CS 发病中也存在一定作用。目前评估 RLS 的方法主要有经食管超声心动图(TEE)联合右心声学造影(contrast-enhanced transesophageal echocardiography, c-TEE)、经颅多普勒发泡试验(contrast-enhanced transcranial Doppler, c-TCD)及经胸超声心动图联合右心声学造影,其中 c-TEE 被认为是 PFO 及心内 RLS 诊断的“金标准”^[5]。本研究拟采用 c-TEE 评估偏头痛和 CS 患者中 RLS 类型并进行半定量分析,旨在为进一步病因学诊断提供影像学依据。

资料与方法

一、研究对象

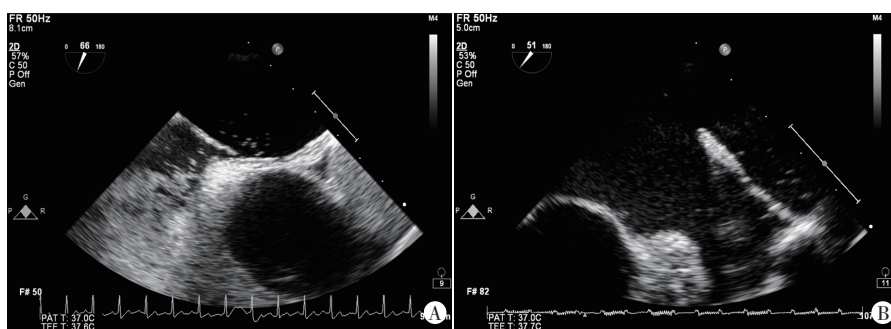
选取 2018 年 1~10 月我院经 c-TCD 筛查阳性怀疑 RLS 引起的偏头痛和 CS 患者 313 例,其中偏头痛患者 146 例(偏头痛组),男 41 例,女 105 例,年龄 19~68 岁,平均(38.8 ± 12.3)岁;CS 患者 167 例(CS 组),男 114 例,女 53 例,年龄 21~75 岁,平均(46.1 ± 13.1)岁。纳入标准:①年龄 > 18 岁;②偏头痛均由神经内科医师根据国际头痛指南^[6]确诊;CS 患者均由神经内科医师根据缺血性卒中的病因分型(TOAST)标准^[7]确诊;③均完成 c-TCD 检查并提示存在 RLS 者;

④均完成 TEE 及 c-TEE 检查,且图像质量清晰。排除标准:①TEE 检查发现降主动脉和/或主动脉弓斑块;②严重心律失常、心力衰竭及急性心肌梗死等严重心脏疾病;③颈部动脉及颅内动脉病变患者,如颈动脉和颅内动脉狭窄、易损斑块等;④其他原因引起的卒中及偏头痛。本研究经我院医学伦理委员会批准(批准号:KY2018-094-01),所有患者均签署知情同意书。

二、仪器与方法

1.c-TEE 检查:使用 Philips iE 33 彩色多普勒超声诊断仪, X7-2t 探头,频率 1~15 MHz。患者空腹 8 h,含服丁卡因胶浆行局部麻醉 10~15 min,取左侧卧位,左肘正中静脉留置静脉通道,与三通管相连接。将探头插入至食管中下段,探头旋转 45°~110°清晰显示原发隔与继发隔,观察二者间是否存在裂隙,CDFI 观察该裂隙是否存在左向右分流或 RLS 血流信号。取 2 个 20 ml 注射器,其中一个注射器抽取生理盐水 8 ml + 空气 1 ml + 待检者静脉血 1 ml, 2 个注射器以三通开关相连,在 5 s 内迅速来回推动 15~20 次,产生大量微泡,结合 Valsalva 动作或恶心、咳嗽等,观察右心充分显影后左房内是否有微泡,观察微泡进入左房的模式,其中微泡从原发隔与继发隔裂隙处进入左房为 PFO-RLS;微泡自肺静脉持续进入左房则为 P-RLS。见图 1。选取左房内微泡数量最多的图像计数左房内微泡的数量。

2.RLS 半定量分析^[8]:1 级,每帧图像上左房内可见 1~10 个微泡;2 级,每帧图像上左房内可见 11~30 个微



A: PFO-RLS; B: P-RLS

图 1 c-TEE 图

泡;3级,每帧图像上左房内可观察到30个以上微泡。

三、统计学处理

应用SPSS 26.0统计软件,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组比较采用独立样本 t 检验;计数资料以频数或率表示,两组比较采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

一、两组一般资料比较

偏头痛组年龄小于CS组,且以女性居多,与CS组比较差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。

二、TEE与c-TEE对两组患者RLS类型分析

313例患者中,TEE观察到PFO-RLS 114例(36.4%),c-TEE观察到PFO-RLS 176例(56.2%),c-TEE对PFO-RLS的检出率高于TEE,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见图2。TEE检查显示,CS组与偏头痛组发生PFO者分别为82例、32例,两组均未发现肺静脉异常;c-TEE检查显示,偏头痛组与CS组发生P-RLS者分别为66例、71例,PFO-RLS者分别为61例、82例。见表1。c-TEE对偏头痛组中PFO的检出率为25.6%(80/313),高于TEE的检出率(10.2%,32/313),差异有统计学意义($P < 0.05$);CS组中二者比较差异无统计学意义(26.2% vs. 30.7%)。

三、两组RLS类型及半定量分析比较

c-TEE检查显示两组不同类型RLS占比比较差异无统计学意义,但偏头痛组1级RLS占比(51.2%,

65/127)高于CS组(24.8%,38/153),差异有统计学意义($P < 0.05$);其中P-RLS(50.0%,33/66)和PFO-RLS(52.5%,32/61)占比均高于CS组的P-RLS占比(31.0%,22/71)和PFO-RLS占比(19.5%,16/82),差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。CS组3级RLS占比(33.3%,51/153)高于偏头痛组(17.3%,22/127),差异有统计学意义($P < 0.05$),其中CS组PFO-RLS占比(45.1%,37/82)高于偏头痛组(21.3%,13/61),差异有统计学意义($P = 0.003$),两组P-RLS占比比较差异无统计学意义(45.2% vs. 42.5%)。两组2级RLS类型占比比较差异均无统计学意义。见表2。

表1 C-TEE检查两组RLS类型情况 例

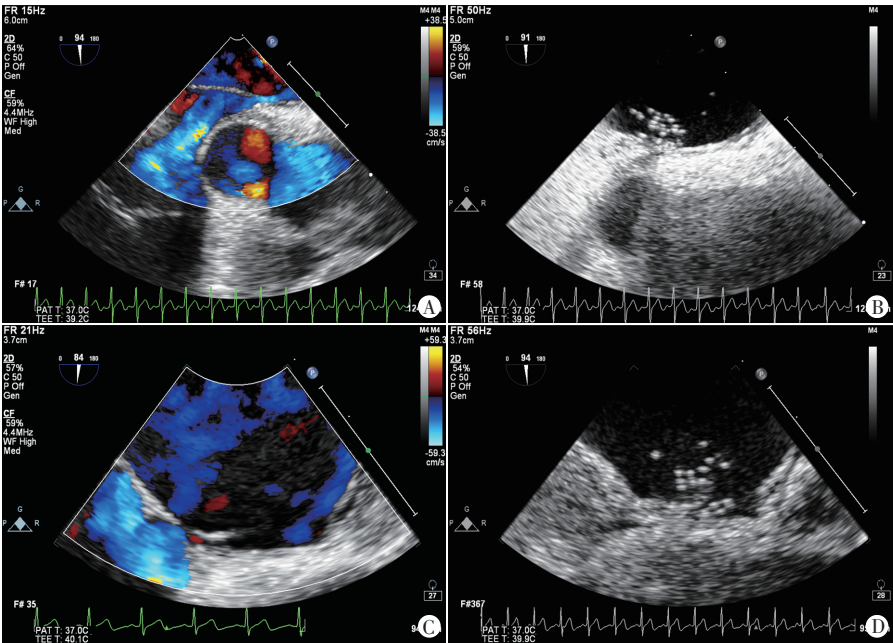
组别	PFO-RLS	P-RLS	PFO-RLS+P-RLS
偏头痛组(146)	61	66	19
CS组(167)	82	71	14

PFO-RLS:卵圆孔未闭相关的右向左分流;P-RLS:肺相关的右向左分流

表2 C-TEE检查两组RLS类型半定量分析比较 例

组别	1级	2级	3级
CS组			
PFO-RLS(82)	16	29	37
P-RLS(71)	22	35	14
偏头痛组			
PFO-RLS(61)	32*	16	13*
P-RLS(66)	33*	24	9

与CS组比较,* $P < 0.05$



A、B:CS组患者(男,56岁),TEE示房间隔裂隙处可见左向右分流信号;c-TEE示微泡经裂隙处进入左房;C、D:偏头痛组患者(女,28岁),TEE示房间隔裂隙处未见左向右分流信号;c-TEE示微泡自裂隙处进入左房

图2 两组TEE及c-TEE图

讨 论

TEE是将探头置于食管内,声束不受胸骨等影响,可在心脏后方近距离观测内部结构,能够直观、准确地显示原发隔与继发隔间的融合情况及细小分流,但是部分卵圆孔可能因为卵圆瓣过长、卵圆孔过小或仪器血流速度标尺调节不当导致出现假阴性。而c-TEE能直观显示微泡来源于卵圆孔还是肺静脉,对PFO筛查的敏感性和特异性均更高,因此本研究应用c-TEE观察CS和偏头痛患者RLS类型,研究证实c-TEE诊断PFO-RLS高于TEE(56.2% vs. 36.4%, $P < 0.05$),并能显示P-RLS。本研究发现,c-TEE对于偏头痛组PFO-RLS检出率高于TEE

(25.6% vs. 10.2%, $P<0.05$), c-TEE 与 TEE 对 CS 组 PFO-RLS 检出率比较差异无统计学意义 (26.2% vs. 30.7%), 分析原因为偏头痛患者 PFO 内径相对较小^[9], 所以 TEE 检出率低; c-TEE 结合 Valsalva 动作或恶心、咳嗽等可观察右心充分显影后左房内是否有微泡, 更容易检出是否存在 RLS。

目前认为 CS 和偏头痛均与 RLS 有关, 以往关于 RLS 研究^[10]多集中在 PFO, 且认为其他类型的 RLS 少见。但 Rogers 和 Smith^[11]研究发现其他类型的 RLS 与 PFO 相比并不少见, 主要为 P-RLS, 在人群的发病率为 20%~41%, 本研究中 P-RLS 137 例 (43.8%), 与之报道一致。有研究^[4]显示健康人群中普遍存在 20~50 μm 的生理性肺动静脉吻合支或吻合通道, 其在正常情况下不开放或很少开放, 在一定的生理或病理状态下如缺氧、炎症等才会开放^[12], 从而导致 P-RLS。因此有研究^[13]认为 CS 的发病机制为矛盾微栓子经 PFO 或 >20~50 μm 的肺动静脉异常通路进入左心系统, 而偏头痛发病机制为矛盾微栓子或化学物质经 PFO 或 <20~50 μm 的肺动静脉异常通路进入左心系统^[14]。本研究显示偏头痛组 1 级 RLS 占比 (51.2%, 65/127) 高于 CS 组 (24.8%, 38/153), 其中 P-RLS、PFO-RLS 占比均高于 CS 组, 差异均有统计学意义 (均 $P<0.05$), 提示除 PFO 外, 普遍存在的生理性肺动静脉吻合支也可能使一些化学物质绕过肺毛细血管上皮细胞的过滤, 进入全身循环而引起偏头痛。但由于仪器分辨率问题, 临床影像学方法确诊肺动静脉瘘相对少见^[15], 且 1~2 级 RLS 多被认为生理性居多, 进一步进行 CTA 检查的患者偏少。本研究仅针对 3 级 P-RLS 患者进一步追踪 CTA 检查, 结果发现仅 1 例临床诊断为肺动静脉瘘, 提示临床对于偏头痛患者不能仅考虑是否存在肺动静脉瘘, “生理性”的 P-RLS 更不容忽视。

RLS 半定量分析是目前的研究重点, 尤其是 c-TEE 作为无创性检查, 可通过静息状态及 Valsalva 动作后左房内出现微泡的数量, 初步分析与临床症状的相关性。本研究中 CS 组 PFO-RLS 占比高于偏头痛组 ($P=0.003$), 但偏头痛患者 1 级 RLS 占比 (51.2%, 65/127) 高于 CS 组 (24.8%, 38/153), 3 级 RLS 占比 (17.3%, 22/127) 低于 CS 组 (33.3%, 51/153), 差异均有统计学意义 (均 $P<0.05$)。CS 多认为 PFO 相关微栓子的反常栓塞为主要致病机制, 而偏头痛的病因除反常栓塞外, 右心化学物质经 PFO 进入左心可能在病因学机制中发挥更大作用, 因此偏头痛患者 PFO 平均内径可能略小于脑卒中患者^[9], RLS 程度更低。与 Chen 等^[16]研究认为半

定量分级与卵圆孔大小相关的结论基本一致。但是关于 P-RLS 半定量分级与肺动静脉异常通路大小的关系目前尚无相关报道, 还需进一步研究。

本研究中有 33 例患者同时合并 PFO-RLS 和 P-RLS, 虽然 Saver 等^[17]经长期随访发现 PFO 封堵术较药物治疗可显著降低缺血性脑卒中患者复发率, 但对于 PFO 患者而言确实关闭了 RLS 通路, 如果合并 P-RLS 会使一些矛盾微栓子或化学物质未经 PFO 而是通过肺动静脉吻合支进入体循环, 可能会影响 PFO 封堵术的效果, 尤其是偏头痛患者, 目前本课题组相关研究^[19]也发现这一问题, 仍有待进一步随访证实。因此不管是偏头痛还是 CS 患者, PFO 封堵术前评估 RLS 类型并对其进行半定量分析均具有重要意义。

综上所述, c-TEE 可用于偏头痛和 CS 患者 RLS 类型的评估, 并进行半定量分析, 为病因学诊断提供可靠的影像学依据。

参考文献

- [1] 张玉顺, 蒋世良, 朱鲜阳. 卵圆孔未闭相关卒中预防中国专家指南[J]. 心脏杂志, 2021, 33(1): 1-10.
- [2] Zhang H, Huang W, Lan T, et al. The value of contrast-enhanced transesophageal echocardiography in the detection of cardiac right-to-left shunt related with cryptogenic stroke and migraine[J]. Biomed Res Int, 2020, 2020(1): 8845652.
- [3] Vorselaars VMM, Velthuis S, Huitema MP, et al. Reproducibility of right-to-left shunt quantification using transthoracic contrast echocardiography in hereditary haemorrhagic telangiectasia[J]. Neth Heart J, 2018, 26(4): 203-209.
- [4] Cheng F, Luo T, Luo Y, et al. Contrast-enhanced transthoracic echocardiography applied in evaluation of pulmonary right-to-left shunt: a preliminary study[J]. Comput Med Imaging Graph, 2018, 68(1): 55-60.
- [5] Meissner I, Khandheria BK, Heit JA, et al. Patent foramen ovale: innocent or guilty? Evidence from a prospective population-based study[J]. J Am Coll Cardiol, 2006, 47(2): 440-445.
- [6] 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.
- [7] Chung JW, Park SH, Kim N, et al. Trial of ORG 10172 in acute stroke treatment (TOAST) classification and vascular territory of ischemic stroke lesions diagnosed by diffusion-weighted imaging[J]. J Am Heart Assoc, 2014, 3(4): e001119.
- [8] 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.
- [9] 黄文燕, 何文, 杜丽娟, 等. 偏头痛与隐源性脑卒中患者卵圆孔未闭的声像图特征分析[J]. 中国医学影像技术, 2018, 34(12):

1805-1808.

[10] Vizzari G, Pizzino F, Zwicke D, et al. Patent foramen ovale; anatomical complexity and long-tunnel morphology related issues [J]. Am J Cardiovasc Dis, 2021, 11(3):316-329.

[11] Rogers JH, Smith TW. Eliminating right-to-left shunt with patent foramen ovale closure-not as simple as it seems [J]. JACC Cardiovasc Interv, 2009, 2(6):568-569.

[12] Nitsure M, Sarangi B, Shankar GH, et al. Mechanisms of hypoxia in COVID-19 patients: a pathophysiologic reflection [J]. Indian J Crit Care Med, 2020, 24(10):967-970.

[13] Ioannidis SG, Mitsias PD. Patent foramen ovale in cryptogenic ischemic stroke: direct cause, risk factor, or incidental finding? [J]. Front Neurol, 2020, 11(1):567.

[14] Zhao Q, Liu R, Zhou J, et al. Prevalence and grade of RLS in migraine: a prospective study of 251 migraineurs by synchronous test of c-TTE and c-TCD [J]. Medicine (Baltimore), 2021, 100(4):e24175.

[15] Jha AK, Sunder A. An unusual case of pulmonary arterio-venous fistula (PAVF) [J]. J Family Med Prim Care, 2019, 8(10):3408-3411.

[16] Chen J, Chen L, Hu W, et al. A comparison of contrast transthoracic echocardiography and contrast transcranial Doppler in cryptogenic stroke patients with patent foramen ovale [J]. Brain Behav, 2019, 9(5):e01283.

[17] Saver JL, Carroll JD, Thaler DE, et al. Long-term outcomes of patent foramen ovale closure or medical therapy after stroke [J]. N Engl J Med, 2017, 377(11):1022-1032.

(收稿日期:2022-08-09)

(上接第 804 页)

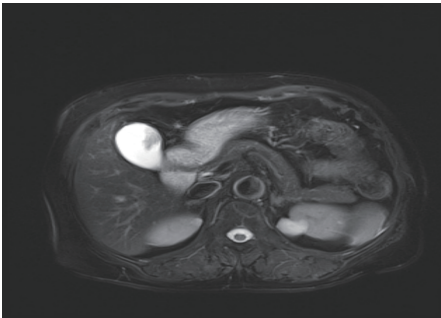


图1 胆囊壁内血肿MRI图

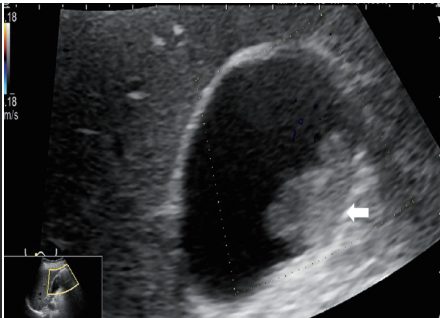


图2 胆囊壁内血肿(箭头示)CDFI图

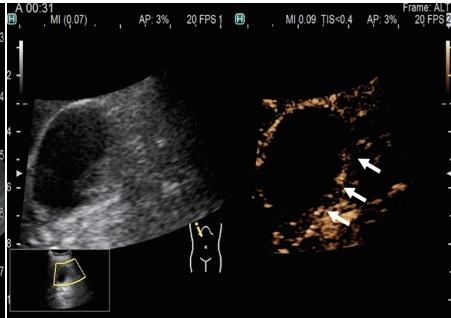


图3 胆囊壁内血肿(箭头示)超声造影图,造影剂注入 31 s 时附壁基底部开始缓慢增强

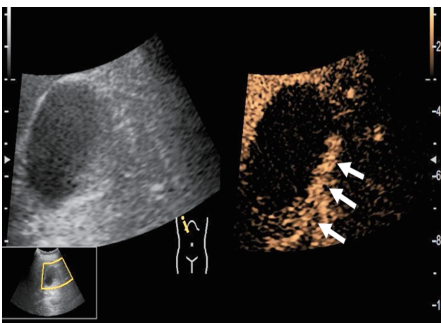


图4 胆囊壁内血肿(箭头示)超声造影图,造影剂注入 49 s 时达峰,病灶区未完全充填,基底处呈不规则窄带状充填



图5 胆囊壁内血肿(箭头示)术后大体图

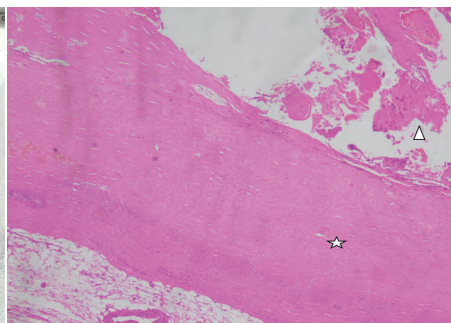


图6 胆囊壁内血肿病理图(HE染色,×40)。☆示胆囊壁;△示血肿处

性^[2]。本例患者超声造影表现为典型“慢进慢退”增强模式,符合良性肿瘤造影特点。此外,超声造影可根据血管结构来鉴别胆囊病变的价值。费翔和罗渝昆^[3]根据增强早期动脉血管灌注过程中的形态将血管结构分为点状型、单支型、分支型和不规则型。本例患者超声造影表现为不规则窄带状充填造影方式。分析原因为患者多年胆囊炎病史,经反复治疗、炎症刺激导致胆囊壁组织弹性下降,局部微血管壁破损,形成小血肿,与微血供修复相关。目前胆囊壁内血肿的治疗方式以手术为主,最终诊断仍需依靠病理检查。总之,超声造影对胆囊壁内血肿评估有一定价值,特殊造影征象可为临床诊断提供参考。

参考文献

[1] Tan SW, Lai SK, Ng KW, et al. Intramural gallbladder hematoma mimicking gallbladder neoplasm in a 33-year-old male [J]. J Chinese Med Assoc, 2005, 68(1):146-149.

[2] 何晖,任叶青,黎昕.不同胆囊良恶性病变超声造影征象及鉴别诊断分析[J].中国超声医学杂志,2020,36(5):440-444.

[3] 费翔,罗渝昆.胆囊超声造影指南解读与图像分析[J/CD].中华医学超声杂志(电子版),2018,15(1):5-9.

(收稿日期:2022-05-06)