

· 临床研究 ·

经颅多普勒超声发泡实验在卵圆孔未闭诊断及封堵疗效评价中的价值

周芳¹, 姜宇轩¹, 周滢¹, 田芸凡¹, 刘东², 张浩¹, 孙伟¹, 雍永宏¹, 史惊^{1*}, 盛燕辉¹, 杨荣¹, 孔祥清¹

¹南京医科大学第一附属医院心血管内科, ²神经内科, 江苏 南京 210029

[摘要] 目的:探究经颅多普勒超声发泡实验(contrast transcranial Doppler, c-TCD)在卵圆孔未闭(patent foramen ovale, PFO)诊断及封堵疗效评价中的价值。方法:选取经c-TCD筛查为Ⅳ级阳性的隐源性卒中/短暂性脑缺血发作或偏头痛患者145例,采用经食管超声心动图(transesophageal echocardiography, TEE)检查。对于有经导管介入封堵治疗适应证的患者实行介入手术,并对术后患者进行随访。结果:c-TCD筛查为Ⅳ级阳性的隐源性卒中/短暂性脑缺血发作或偏头痛患者中,144例经导管介入明确为PFO。在这144例确诊患者中,TEE可明确诊断的有115例(79.9%);其中对于右向左分流(right-to-left shunt, RLS)固有型的106例患者,同时可经TEE观察到PFO的有87例,诊断敏感性为82.1%,而对于RLS潜在型的38例患者,同时可经TEE观察到PFO的有28例,诊断敏感性为73.7%。统计学分析提示,这两组中TEE检查的阳性率差异无统计学意义($\chi^2=1.225, P=0.268$),表明存在RLS的PFO,无论其RLS发生在静息下还是Valsalva动作时,TEE的诊断敏感性没有差异。二元Logistic回归分析提示PFO封堵治疗后c-TCD检查为大量分流是患者术后症状不缓解的独立危险因素($P < 0.05$)。结论:c-TCD可用于隐源性卒中/短暂性脑缺血发作或偏头痛患者是否合并PFO的病因筛查,对于接受经导管介入封堵治疗的PFO患者,c-TCD则是较好的疗效评价手段。

[关键词] 卵圆孔未闭;经颅多普勒超声发泡实验;经食管超声心动图

[中图分类号] R540.4

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2021)11-1659-04

doi: 10.7655/NYDXBNS202111116

卵圆孔未闭(patent foramen ovale, PFO)是常见的先天性心脏异常,研究统计显示在约25%的成人中存在PFO^[1],而其中一部分可能与隐源性卒中(cryptogenic stroke, CS)、短暂性脑缺血发作(transient ischemic attack, TIA)及偏头痛的发生相关。经胸超声心动图(transthoracic echocardiography, TTE)是PFO传统的检查方法,但检出率很低。随着经食管超声心动图(transesophageal echocardiography, TEE)的普及,PFO的检出率越来越高,同时TEE可清楚观察房间隔解剖结构,被认为是诊断PFO的较可靠方法^[2],但由于未闭的卵圆孔并非持续开放,仍有TEE未见但经导管介入可见导丝通过房间隔卵圆孔的病例。此外,TEE检查的患者耐受度不高,且TEE下行Valsalva动作较困难,而单纯TEE检查也

无法检测出术后残余右向左分流(right-to-left shunt, RLS)从而难以对封堵疗效做出评估,因此该检查并非PFO的理想筛查手段及疗效评估工具。近年来,经颅多普勒超声发泡实验(contrast transcranial Doppler, c-TCD)由于检查流程简单、重复性佳、患者可耐受等优点,作为PFO的筛查手段越来越受到认可。本中心旨在评价c-TCD在PFO诊断及封堵疗效评价中的价值,现分析如下。

1 对象和方法

1.1 对象

选取2020年1月—2021年3月于南京医科大学第一附属医院经c-TCD筛查为Ⅳ级阳性的CS/TIA或偏头痛患者145例。本研究获医院临床伦理委员会批准,所有患者检查前均签署知情同意书。排除标准:①经查已明确病因的脑卒中(根据TOAST分型排除动脉粥样硬化、血管炎、心源性等原因引发的脑卒中^[3]);②排除脑出血、急性脑卒中2周内的患者;③排除患有严重肺动脉高压患者;④排除

[基金项目] 国家自然科学基金(81800313);江苏省人民医院临床能力提升工程(JSPH-MB-2020-7)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: shijing5499@jpsph.org.cn

患有自身免疫病,血液系统疾病,严重的心、肝、肾衰竭等无法完成TEE或c-TCD检查者。

1.2 方法

1.2.1 治疗方案

c-TCD:采用MVU-6300多普勒超声诊断仪,探头频率2 MHz,监测单通道双深度,对大脑中动脉进行探测。患者平卧位,肘正中静脉留置静脉通道并连接好三通管。使用2支10 mL注射器,1支抽8 mL生理盐水和1 mL空气,分别连接三通的两个接口,将三通接通为空注射器通道,抽取患者血液1 mL,然后快速往返推注,使血液、生理盐水和空气充分混匀,由肘静脉快速注入。RLS定量分级^[4]:0级,无微栓子信号;I级,微量,1个微栓子信号;II级,少量,2~5个微栓子信号;III级,中量,6~20个微栓子信号;IV级,大量,根据微栓子信号数量可进一步分为IVa级(>20个微栓子信号,非淋浴状或雨帘状)、IVb级(微栓子信号呈淋浴状)和IVc级(微栓子信号呈雨帘状)。RLS又可分为固有型分流和潜在型分流,前者为静息状态下存在RLS,后者为Valsalva动作下激发出RLS。

TEE:应用EPIQ7C超声诊断仪。患者禁食6 h以上,排除绝对禁忌证后,给予10 mL利多卡因胶浆行咽部局麻,将探头送入受检者口中,探头顶端到达咽部时令其做吞咽动作,在咽部扩展的瞬间,轻巧、迅速、柔和地将探头推进并送入食管,观察房间隔解剖结构,判断是否存在PFO,必要时可嘱患者同时行Valsalva动作。

经导管介入封堵治疗:符合《卵圆孔未闭处理策略中国专家建议》中的适应证的患者,按照操作标准进行。术中使用多功能导管引导导丝直接通过,或在房间隔中部滑动寻找PFO,如反复尝试无法通过,则考虑RLS不在心内,可能位于心外。

1.2.2 随访

术后3 d内、1个月、3个月、6个月随访。每次随访均需行TTE、c-TCD、动态心电图等检查,明确是否存在心房颤动等封堵器相关并发症。对CS/TIA患者复查头颅MRI,偏头痛患者完善头痛影响测试问卷(HIT-6评分),评估封堵疗效。

1.3 统计学方法

使用SPSS 24.0软件处理数据。计数资料表示为例数和百分比,符合正态分布的连续性变量结果表示为均数±标准差($\bar{x} \pm s$)。分类变量资料比较通过卡方检验,二元Logistic回归分析患者封堵治疗后c-TCD结果与封堵疗效的关系, $P < 0.05$ 为差异有统

计学意义。

2 结果

选取所有c-TCD筛查为IV级阳性患者共145例,行TEE检查,对于有适应证的患者实行经导管介入封堵治疗,导丝可通过房间隔卵圆孔到达左心房者证实存在PFO。其中1例患者经导管介入未发现PFO,144例证实存在PFO,包括合并偏头痛患者82例(56.9%),TIA患者8例(5.6%),CS患者54例(37.5%),患者基线特征见表1。

表1 患者的基线特征 (n=144)

变量	数值
性别[n(%)]	
女	60(41.7)
男	84(58.3)
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	42.16 ± 14.59
高血压[n(%)]	8(5.6)
糖尿病[n(%)]	4(2.8)
偏头痛[n(%)]	82(56.9)
先兆性偏头痛	65(45.1)
CS[n(%)]	54(37.5)
TIA[n(%)]	8(5.6)

明确为PFO的患者中,c-TCD诊断为RLS固有型106例,RLS潜在型38例。此144例PFO患者中,TEE可明确诊断的有115例(79.9%);其中对于RLS固有型的106例患者,同时可经TEE观察到PFO的有87例,诊断敏感性为82.1%,而对于RLS潜在型的38例患者,同时可经TEE观察到PFO的有28例,诊断敏感性为73.7%。统计学分析提示,在这两组中TEE检查的阳性率差异无统计学意义($\chi^2=1.225, P=0.268$,表2),表明存在RLS的PFO,无论其RLS发生在静息下还是Valsalva动作时,TEE的诊断敏感性没有差异。

表2 RLS分型结果与TEE检查结果比较 (n)

RLS分型	TEE检查	
	阳性	阴性
潜在型(n=38)	28	10
固有型(n=106)	87	19

$\chi^2=1.225, P=0.268$ 。

所有患者均随访至2021年6月,随访时间3~9个月(随访中位数为6个月),所有患者封堵器位置良好,未见新发房性心律失常、封堵器移位、血行感染、原位血栓形成、心包积液等并发症。其中42例

CS/TIA患者头颅MRI检查未见新发卒中,同时神经系统查体或症状较前好转;66例偏头痛患者HIT-6评分降低,头痛频率及次数明显减少,共计108例患者症状缓解或好转。应用二元Logistic回归分析术后c-TCD试验结果与封堵疗效的关系,术后c-TCD结果为自变量(大量分流为0,非大量分流为1),患者术后是否有疗效为因变量(未缓解为0,缓解或好转为1),结果显示回归系数为3.616,标准误为0.557,OR值37.2(95%CI: 12.475~110.929),差异有统计学意义($P < 0.001$)。结果表明PFO封堵治疗后c-TCD检查为大量分流是术后症状不缓解的独立危险因素,封堵治疗后复查c-TCD提示RLS明显减少的患者术后症状更易缓解或好转。

3 讨论

卵圆孔是胚胎时期心脏房间隔水平的一个生理性通道,出生后婴儿的第一声啼哭使得左房压力迅速超过右房压力,卵圆孔会发生功能性关闭,若成年时卵圆孔仍未自行闭合则称为PFO。研究显示CS、TIA或偏头痛的发生与PFO有一定相关性,经导管介入封堵治疗PFO可有效降低部分CS、TIA或偏头痛的再发生^[5-6]。2021年美国心脏协会和美国卒中协会(AHA/ANA)《卒中与TIA患者再发预防指南》已将伴有高风险解剖特征的PFO行经导管介入封堵预防卒中的推荐等级提高至II A级^[7],而目前诊断此类患者是否存在PFO的主要方法仍是心脏超声^[8],尤其是TEE,在某些情况下被认为是诊断PFO的“金标准”。

TEE将超声探头从食道通过近距离探查心房间隔结构,可以清晰地观察未闭卵圆孔的大小甚至间断开放时的形态^[9],其明显的缺点是超声探头需要插入食管内,受检者耐受性差。此外,由于PFO为卵圆孔瓣与继发隔之间的裂隙,房间隔本身并无组织缺失,故未闭的卵圆孔可能为间断开放或仅在右心压力增高时开放,TEE检查时限中并不一定能观察到其开放;同时可增加PFO开放几率的Valsalva动作在探头插入食道时较难完成,这都影响了TEE检查诊断PFO的敏感性。而c-TCD具有检查流程简单、重复性佳、患者可耐受等优势,在筛选及术后多次随访的重复检查时有相对优势。此外c-TCD在Valsalva动作下进行可区分RLS潜在型或者固有型。当然,c-TCD只能检测RLS的存在,并不能明确分流来源。本研究中c-TCD阳性而未发现PFO者其分流可能来自于肺^[10],故可能造成c-TCD假阳性。

c-TCD检查也存在一定不足,因其采用的是混合空气的生理盐水,要求静脉快速推注,存在空气栓塞的风险,目前临床上已经有商品供应的微泡超声造影剂,其原理为在微泡表面结合特异性配体,所得靶向微泡可随血液循环选择性地抵达部位,使超声诊断的灵敏度和特异度进一步提高,同时具有安全无创、穿透能力强、可控性强以及高效等优点^[11],未来可尝试应用于c-TCD检查中。

Maffè等^[12]认为c-TCD的敏感性与TEE相似,以TEE为参考标准,c-TCD敏感性为85%。迟蕊等^[13]通过对105例PFO合并CS患者行c-TCD与TEE检查,结果显示,平静呼吸时两组检查结果差异无统计学意义($P > 0.05$);而行Valsalva动作后,c-TCD的PFO检出率要高于TEE检查($P < 0.05$)。本研究结果显示c-TCD检查阳性患者中,有79.9%患者TEE阳性,略低于以上研究结果,可能是由于行TEE检查时患者配合Valsalva动作较困难,以及受未闭的卵圆孔开放时机的影响,降低了TEE阳性率。此外,对c-TCD检查阳性的RLS固有型与潜在型患者行TEE检查,两组阳性率差异无统计学意义($\chi^2=1.225$, $P=0.268$),说明即便是静息状态下存在RLS的PFO,TEE检查也并非更容易检出。

目前研究表明,经导管介入封堵治疗后残余RLS与卒中预防及偏头痛缓解的效果相关。Bruch等^[14]认为术后大量的残余RLS可将卒中再发率提高4倍;另一项研究也提示术后是否有残余RLS可作为偏头痛是否缓解的独立预测因素^[15],因此对术后残余RLS的监测可帮助评估封堵治疗术的疗效。目前PFO封堵治疗后残余RLS多采用TEE或TTE进行评估。赵红岭等^[16]采用c-TCD对12例接受封堵治疗PFO合并偏头痛患者进行随访,结果提示c-TCD对PFO封堵治疗后的随访评价较TEE检查更为客观及准确。本研究应用二元Logistic回归分析144例确诊患者术后c-TCD试验结果与术后疗效的关系,结果提示c-TCD检查为大量分流是术后症状不缓解的独立危险因素($P < 0.001$),同时也提示了c-TCD可用于PFO封堵术后的疗效评价。

以上结果提示,c-TCD可用于CS/TIA或偏头痛患者是否合并PFO的病因筛查,对于接受经导管介入封堵治疗的PFO患者则是较好的术后疗效评价手段。c-TCD实际操作较TEE简单,患者更能耐受,不受体型、体位及一般状况等限制,且在随访期可重复检查。本研究也存在局限性,样本量较少,未来须扩大样本范围进一步研究。

[参考文献]

- [1] HOMMA S, MESSÉ S R, RUNDEK T, et al. Patent foramen ovale[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2016, 2: 15086
- [2] VITARELLI A. Patent foramen ovale: pivotal role of transesophageal echocardiography in the indications for closure, assessment of varying anatomies and post-procedure follow-up[J]. *Ultrasound Med Biol*, 2019, 45(8): 1882-1895
- [3] ADAMS HP JR, BENDIXEN BH, KAPPELLE LJ, 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
- [4] 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
- [5] 中华医学会心血管内科分会与中国医师协会心血管内科分会, 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
- [6] 华 杨, 娄宇轩, 杨丰泽, 等. 116例卵圆孔未闭伴神经系统症状患者行介入封堵治疗的近期疗效观察[J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2021, 41(9): 1361-1363
- [7] KLEINDORFER D O, TOWFIGHI A, CHATURVEDI S, et al. 2021 guideline for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline from the American heart association/American stroke association[J]. *Stroke*, 2021, 52(7): e364-e467
- [8] 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
- [9] 李 艳, 段智慧, 杨致远, 等. 卵圆孔未闭并隐源性卒中的临床及影像学分析[J]. *中风与神经疾病杂志*, 2016, 33(9): 808-811
- [10] MAHMOUD A N, ELGENDY I Y, AGARWAL N, et al. Identification and quantification of patent foramen ovale-mediated shunts: echocardiography and transcranial Doppler[J]. *Interv Cardiol Clin*, 2017, 6(4): 495-504
- [11] 张苗苗, 戴志飞. 微泡超声造影剂的发展现状与未来展望[J]. *中华医学超声杂志(电子版)*, 2020, 17(8): 707-709
- [12] 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
- [13] 迟 蕊, 张美艳, 潘 心, 等. C-TCD与TEE在筛选卵圆孔未闭相关性隐源性卒中中的诊断价值[J]. *临床医学研究与实践*, 2020, 5(11): 127-128
- [14] BRUCH L, PARSI A, GRAD M O, et al. Transcatheter closure of interatrial communications for secondary prevention of paradoxical embolism: single-center experience[J]. *Circulation*, 2002, 105(24): 2845-2848
- [15] BEN-ASSA E, RENGIFO-MORENO P, AL-BAWARDY R, et al. Effect of residual interatrial shunt on migraine burden after transcatheter closure of patent foramen ovale [J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2020, 13(3): 293-302
- [16] 赵红玲, 李世军, 王苏平, 等. TCD发泡试验对偏头痛合并卵圆孔未闭患者的筛查及封堵治疗后评价的意义[J]. *中风与神经疾病杂志*, 2013, 30(3): 234-237

[收稿日期] 2021-07-27