

C-TCD与C-TTE诊断偏头痛合并心脏右向左分流疾病的价值比较

陈小玮 肖潇 黄远桃

410007 长沙,湖南省脑科医院神经电生理科(陈小玮、肖潇),神经内科(黄远桃)

通信作者:黄远桃, Email: hyt951232@163.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2018.05.011

【摘要】目的 比较增强经颅多普勒超声(c-TCD)和经胸超声心动图右心造影(c-TTE)在诊断偏头痛合并心脏右向左分流(RLS)疾病的应用价值。**方法** 以2017年6—12月就诊于湖南省脑科医院神经内科符合偏头痛入选标准的110例患者为研究对象,分别用c-TTE和c-TCD检查上述患者心脏RLS的阳性率,并以经食道超声心动图右心造影(c-TEE)为金标准,比较两项检查中心脏RLS的阳性率的不同。同时根据微气泡量,将c-TCD结果分为3级,比较不同级别微气泡量的c-TTE阳性率的差异,并将卵圆孔未闭(PFO)的直径与微气泡量进行相关性分析。**结果** c-TCD对诊断心脏RLS阳性率(75.45%)高于c-TTE(57.27%),差异有统计学意义($\chi^2=8.092, P=0.004$);与c-TEE相比, c-TTE检查PFO的敏感性69.66%、特异性100%、准确性75.45%。与c-TTE相比, c-TCD对小量微气泡的检出率高于中及大量微气泡两组($\chi^2=4.082, P=0.043$; $\chi^2=4.271, P=0.039$)。经Pearson相关分析, 62例c-TTE检查结果为阳性的患者,其PFO直径与微气泡量呈中度正相关($r=0.525$)。**结论** 微气泡量随着直径的增加而增加, c-TCD可作为偏头痛患者心脏有无RLS的首选筛查方法。

【关键词】 偏头痛; 卵圆孔未闭; 右向左分流; 多普勒超声

Comparison of the clinical value of C-TCD and C-TTE in the diagnosis of migraine with right to left shunt in heart

Chen Xiaowei, Xiao Xiao, Huang Yuantao

Department of Neuroelectric Philosophy, Hu'nan Brain Hospital, Changsha 410007, China (Chen XW, Xiao X);

Department of Neurology, Hu'nan Brain Hospital, Changsha 410007, China (Huang YT)

Corresponding author: Huang Yuantao, Email: hyt951232@163.com

【Abstract】Objective To make a comparison of the application value of c-TCD and c-TTE in the diagnosis of migraine with right to left shunt (RLS) in heart. **Methods** A total of 110 cases of patients with migraine cured in Neurology Department of Hu'nan Brain Hospital from June 2017 to December 2017 were selected. The positive rates of RLS in these selected patients were examined by c-TTE and c-TCD respectively, with transesophageal contrast echocardiography (CTEE) as the gold standard. The differences of positive rate of RLS in the two examinations were studied. According to the amount of microbubbles, the c-TCD was divided into 3 levels. The difference of the positive rate of c-TTE in different level of microbubbles were compared. At the same time, the correlation study was carried out between the diameter of Patent Foramen Ovale (PFO) and the amount of microbubbles. **Results** RLS detection was higher under c-TCD than that under c-TTE (75.45% vs 57.27%, $\chi^2=8.092, P=0.004$). The differences had statistical significance. The c-TTE compared with c-TEE showed: sensitivity 69.66%, specificity 100%, and accuracy 75.40%. The detection of c-TCD in small amounts of microbubbles was significantly higher than that of c-TTE ($\chi^2=4.082, P=0.043$; $\chi^2=4.271, P=0.039$). After Pearson correlation analysis, a moderately positive correlation was presented between the diameter of PFO and the amount of microbubbles ($r=0.525$) in 62 patients with positive c-TTE examination. **Conclusions** The amount of microbubbles increases with the diameter of PFO. C-TCD can be used as the preferred method of screening for migraine patients with or without RLS.

【Key words】 Migraine; Aceleistocardia; Right to left shunt; Doppler ultrasound

近年来,随着对偏头痛病因研究的不断深入,右向左分流(right to left shunt, RLS)作为偏头痛的发病机制之一开始进入人们的视野之中,大量研究发现RLS可增加偏头痛发作的风险^[1]。目前诊断RLS主要是依靠经食管超声心动图造影(transesophageal echocardiography, TEE),但该检查会使患者不易耐受^[2]。因此寻找新的检查方法,迫在眉睫,国内相关研究比较少。故本研究通过经胸超声心动图右心造影(contrast transthoracic echocardiography, c-TTE)和对比增强经颅多普勒超声(contrast transcranial Doppler ultrasonography, c-TCD)的两种检查手段,明确它们在诊断RLS的优劣。

一、对象与方法

1. 研究对象:参照2013年国际头痛协会制定的偏头痛诊断标准^[3],收集2017年6—9月在湖南省脑科医院神经内科门诊就诊治疗的偏头痛患者110例,男47例,女63例;年龄6~76岁,平均(45.55±15.72)岁。入选标准:(1)不明病因偏头痛患者;(2)自愿接受c-TTE及c-TCD两项检查并签署知情同意书;(3)能够配合完成Valsalva动作;(4)无食盐过敏史。研究通过本院伦理委员会审批。

2. 方法:(1)c-TCD检查。经颅多普勒超声检查仪器采用国内德力凯厂家生产的EMS-9PB型的TCD检测仪,操作者为经过专门训练的TCD医生,在患者双侧颞窗40~65 mm的深度,用频率为2 MHz探头监测双侧大脑中动脉双深度。如患者颞窗穿透性差,可改为枕旁窗50~75 mm的深度监测一侧椎动脉。检查前令患者练习标准的Valsalva动作,并在患者的肘静脉留置静脉通路。造影剂选用1 ml洁净空气、9 ml生理盐水以及患者1滴自体新鲜静脉血。将2个10 ml注射器用一个三通管相连,来回推注20次以上,使造影剂形成微泡,在严格无菌条件下,将制作好的10 ml造影剂自肘静脉弹丸式注入。注射造影剂后20 s内TCD频谱上出现的一过性单向高信号为阳性。共推注3次,第1次平静呼吸下完成,后2次加做Valsalva动作,然后结束检查。每次注射造影剂时间要间隔2 min,取栓子信号数量出现最多的一次。RLS的分级诊断标准:无分流;0 MB;小量分流:1~10 MBs;中量分流:11~25 MBs和大量分流:>25 MBs^[4]。(2)c-TTE检查。采用MINDRAYDC-8型心脏超声仪,用频率为2~4 MHz探头,采取食管中段90~130°双房上下腔静脉切面结合大动脉短轴及四腔心切面。根据c-TTE的卵圆孔未闭(PFO)直径诊断标准:大PFO(≥4.0 mm),中PFO(2.0~3.9 mm),小

PFO(≤1.9 mm)来监测PFO开放直径大小^[5]。根据c-TTE诊断PFO-RLS的诊断标准^[5]:注射生理盐水使右心房充分显影后3个心动周期内,左心房内至少可见3个以上的微气泡。左心房内无微气泡则诊断为阴性结果,来观察彩色多普勒房水平分流情况。操作者为经过专门训练的心脏超声医生,检查前教患者做标准Valsalva动作。患者平躺,选肘静脉作留置通道,造影剂选用1 ml洁净空气、9 ml生理盐水以及患者1滴自体新鲜静脉血。将2个10 ml注射器与一个三通管相连,来回推注20次以上,使造影剂形成均匀的微泡,在严格无菌条件下,将制作好的10 ml造影剂快速注入,用TTE心脏超声仪观察左心系统微气泡信号。共推注造影剂3次,静息状态下做1次,Valsalva动作做2次。取栓子信号数量出现最多的一次。(3)经食道超声心动图右心造影(contrast transesophageal echocardiography, c-TEE)检查。患者左侧卧位。为了提高患者的耐受程度,我们在检查前10 min给予患者含服盐酸丁卡因胶浆。在操作过程中全程监测血压、心率和血氧饱和度。采用MINDRAYDC-8型心脏超声仪,将探头置于左心房后方位置,与房间隔垂直,可最清晰显示房间隔。诊断标准与TTE相同^[5]。

3. 统计学方法:采用SPSS 21.0统计学软件,计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,计数资料用百分比表示,组间资料比较采用 χ^2 检验,相关性分析用Pearson相关分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

二、结果

1. 偏头痛患者的c-TTE与c-TCD、c-TEE结果比较:110例偏头痛患者行c-TTE、c-TCD、c-TEE检查后,有88例(80.09%)患者行c-TEE明确为PFO-RLS。83例(75.45%)患者c-TCD检查阳性,62例(56.36%)患者c-TTE检查阳性,c-TEE与c-TCD在诊断PFO-RLS阳性率比较,差异无统计学意义($\chi^2=0.666$, $P=0.414$);c-TEE对PFO-RLS的诊断阳性率比c-TTE高,差异有统计学意义($\chi^2=14.274$, $P < 0.001$);c-TCD对PFO-RLS的诊断阳性率比c-TTE高,差异有统计学意义($\chi^2=8.092$, $P=0.004$)。与c-TEE相比,c-TCD检查PFO的敏感性93.25%、特异性100%,准确性94.54%。c-TTE检查PFO的敏感性69.66%、特异性100%,准确性75.45%。

2. 微气泡量与c-TTE阳性率的关系:见表1。结果显示,随着微气泡量的增多,c-TTE诊断的PFO阳性率增高。与c-TTE相比,c-TCD在小量微泡的检出上要高于中及大量微泡两组($\chi^2=4.082$, $P=0.043$;

$\chi^2=4.271, P=0.039$); 中量微泡和大量微泡在 PFO 的检出上差异无统计学意义($\chi^2=0.009, P=0.923$)。

表1 83例c-TCD阳性患者微气泡量与c-TTE的阳性率关系

微气泡量	c-TCD阳性(例)	c-TTE阳性(例)	c-TTE阳性率(%)
小量	34	14	41.18
中量	26	25	96.15
大量	23	23	100.00

3. 微气泡量与PFO直径的关系: 见表2。62例c-TTE结果为阳性病患者, 将PFO直径分为3级, 比较不同直径下的微气泡量差异具有统计学意义($\chi^2=19.883, P=0.001$)。在小量微泡中, PFO直径 < 1.9 mm的构成比显著高于中量微泡和大量微泡($\chi^2=12.875, P=0.002$; $\chi^2=15.275, P < 0.001$), 比较中量微泡和大量微泡在其余两组的PFO直径差异, 未达到统计学水平($\chi^2=1.338, P=0.512$)。经Pearson相关分析, PFO直径与微泡量呈中度相关。 $(r=0.525, \text{Kappa}=0.266)$ 。

表2 62例c-TTE阳性患者微气泡量与PFO的直径关系(例)

微气泡量	PFO直径(mm)		
	< 1.9	2.0 ~ 3.9	≥ 4.0
小量	10	3	1
中量	8	12	5
大量	1	12	10

讨论 偏头痛是一种慢性常见的临床多发性疾病, 多在青春期首次出现, 其表现为前额及一侧颞叶中到重度搏动性疼痛, 也可表现为双侧头痛, 或左右侧交替疼痛。常伴有恶心、呕吐等症状。有关偏头痛的发病机制除了常见的血管源、神经、三叉神经血管这几种经典学说外, 还有生化因素、氧化应激因素、基因因素使得对偏头痛的认识得到逐步细化^[6]。另外服用药物、遗传、饮食等^[7]这些诱因也会引起偏头痛, 但至今偏头痛的发病机制尚未完全明确。

心脏分流疾病是指心腔左右两侧存在异常通道, 血液经此异常通道相互流动。临床上分为两种, 分别为右向左和左向右分流。心脏RLS疾病分为心内型和心外型。其中PFO是心内型最常见的一种。而心外型常见的有肺动静脉通路和肺静脉瘘等。

以前认为PFO对心脏的血流动力学无明显影响, 一般认为卵圆窝膜会挡住血液左向右流。但是

若存在右心系统压力升高的疾病时, 会迫使卵圆孔开放, 导致血液右向左流, 由于左右两房间的压力差减小, 会导致血流速度减慢, 易形成栓塞^[8]。而临床上有不少研究发现PFO在偏头痛人群发病率较高^[9], 其发病机制可能与活性血管物质如五羟色胺(5-HT)、微栓子等, 不经过肺循环滤过直接进入循环而到颅内^[10], 或者与RLS引起皮层扩散性抑制, 导致局部供血区域暂时性的低灌注有关^[11]。

目前诊断PFO所致RLS的方法主要有c-TTE、c-TEE、c-TCD等^[12]。TEE作为侵入性检查, 常使患者完成Valsalva动作不到位, 同时患者较为痛苦, 因此临床推广受限^[13]。c-TTE与c-TCD作为临床上诊断的常规检查, 其中c-TTE是通过观察心腔内的微气泡分布来判断是否为心内RLS分流; 与c-TTE相比, c-TCD虽然不能从解剖角度来下诊断, 但是由于患者完成Valsalva动作比较到位、而Valsalva动作很大程度影响PFO-RLS的检出^[14], 还有价格便宜, 操作简单也是c-TCD优点。本研究中将110例偏头痛患者分别行c-TTE、c-TCD、c-TEE检查后, 有88例(80.09%)患者行c-TEE明确为PFO-RLS。83例(75.45%)患者c-TCD检查阳性, 62例(56.36%)患者c-TTE检查阳性, 其中c-TTE阳性率明显低于c-TCD, 分析其中原因, 与c-TTE易受到Valsalva动作完成质量的好坏、造影剂的组成及用量、心外RLS^[15]等这些原因有关。

本研究将TCD发泡试验阳性患者的微气泡量并与c-TTE阳性率进行比较, 发现c-TTE阳性率为41.18%、96.15%、100%, 随微气泡量的增多而逐渐增高, 但是本研究又将微气泡量分别与PFO直径大小进行比较, 发现微气泡量与PFO直径大小呈中度相关, 这与其他学者发现略不同^[16], 与统计方法不一样有关。我们还发现c-TCD在小量微泡的检出率明显高于c-TTE; 中量及大量微泡检出率上c-TTE与c-TCD无明显差别, 可能与c-TTE易受到患者肥胖、肺组织气体等因素干扰有关。但同时也说明c-TTE在诊断RLS量大(微气泡量多)的PFO敏感性较高, c-TCD对RLS量小(微气泡量少)的PFO的敏感性较高, 但是PFO直径较小者在临床中占较大比例^[17], 因此c-TCD可以成为PFO筛查的首选工具^[18]。

总之, 本研究发现微泡量随着直径的增加而增加, c-TCD对RLS量小的PFO敏感, c-TTE对RLS量大的PFO敏感。c-TCD可作为偏头痛患者心脏有无RLS的初步筛查的首选办法。

利益冲突 文章所有作者共同认可文章无任何冲突

作者贡献声明 研究实施、资料收集为肖潇, 试验设计、论文撰写为陈小玮, 论文修订、审校为黄远桃

参 考 文 献

- [1] 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研究[J]. 中国卒中杂志, 2014, 9(3): 235-240. DOI: 10.3969/j.issn.1673-5765.2014.03.012.
Yang Y, Guo ZN, Wu J, et al. Prevalence and extent of right-to-left shunt in migraine: a survey of 217 Chinese patients[J]. Chinese Journal of Stroke, 2014, 9(3): 235-240.
- [2] 苻晓慧, 孙凌瑜, 刘琳, 等. 经颅多普勒超声在不明原因偏头痛及脑梗塞卵圆孔未闭诊断中的价值[J]. 现代诊断与治疗, 2017(2): 284-285. DOI: 10.3969/j.issn.1001-8174.2017.02.055.
- [3] 冯智英, 邹静, 华驾略, 等. 国际头痛疾患分类第 3 版(试用版)--原发性头痛部分解读[J]. 神经病学与神经康复学杂志, 2013, 9(2): 121-140. DOI: 10.3969/j.issn.1672-7061.2013.02.010.
- [4] 郭雨竹, 邢英琦. 对比增强经颅多普勒超声诊断右向左分流相关问题探讨[J]. 中国卒中杂志, 2016, 11(7): 515-529. DOI: 10.3969/j.issn.1673-5765.2016.07.002.
- [5] 张玉顺, 朱鲜阳, 蒋世良, 等. 卵圆孔未闭处理策略中国专家建议[J]. 心脏杂志, 2015, 27(4): 373-379. DOI: 10.13191/j.chj.2015.0106.
- [6] 赵维民, 张波. 偏头痛发病机制的研究进展[J]. 中医药临床杂志, 2015, 27(1): 125-127. DOI: 10.16448/j.cjtc.2015.0048.
- [7] 张颖博, 陈春富. 偏头痛患者的饮食诱发因素[J]. 国际神经病学神经外科学杂志, 2015, 42(6): 544-548. DOI: 10.16636/j.cnki.jinn.2015.06.015.
- [8] 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, 2005, 12(1): 42-45. DOI: 10.3969/j.issn.1007-4848.2005.01.016.
Huang XZ. Patent Foramen Ovale and Paradoxical Embolism[J]. Chinese Journal of Clinical Thoracic & Cardiovascular Surgery, 2005, 12(1): 42-45.
- [9] Morandi E, Anzola GP, Angeli S, et al. Transcatheter closure of patent foramen ovale: a new migraine treatment?[J]. J Interv Cardiol, 2003, 16(1): 39-42.
- [10] Amaral V, Freitas GR, Rodrigues BC, et al. Patent foramen ovale in trigeminal autonomic cephalalgias and hemicrania continua: a non-specific pathophysiological occurrence?[J]. Arq Neuropsiquiatr, 2010, 68(4): 627-631.
- [11] Rohrhoff N, Vavalle JP, Halim S, et al. Current status of percutaneous PFO closure[J]. Curr Cardiol Rep, 2014, 16(5): 477. DOI: 10.1007/s11886-014-0477-4.
- [12] Seiler C. Patent foramen ovale (PFO): is there life before death in the presence of PFO?[J]. Eur J Clin Invest, 2015, 45(8): 875-882. DOI: 10.1111/eci.12469.
- [13] Van H, Poommipanit P, Shalaby M, et al. Sensitivity of transcranial Doppler versus intracardiac echocardiography in the detection of right-to-left shunt[J]. JACC Cardiovasc Imaging, 2010, 3(4): 343-348. DOI: 10.1016/j.jcmg.2009.12.012.
- [14] 王英莉, 张娜, 郭朋悦, 等. 右心声学造影对卵圆孔未闭右向左分流的检出情况[J]. 心脏杂志, 2016, 28(3): 323-325. DOI: 10.13191/j.chj.2016.0087.
- [15] 赵艺娜, 赵恩法, 亢春苗, 等. Valsalva 动作对卵圆孔未闭患者心脏血流动力学及右向左分流的影响[J/OL]. 中华医学超声杂志(电子版), 2016, 13(9): 661-666. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1672-6448.2016.09.005
Zhao YN, Zhang EF, Kang CM, et al. Influence of the Valsalva maneuver on cardiac hemodynamics and right to left shunt in patients with patent foramen ovale[J]. Chinese Journal of Medical Ultrasound(Electronic Edition), 2016, 13(9): 661-666.
- [16] 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. DOI: 10.1016/j.rec.2010.10.014.
- [17] 王婧, 张小杉, 雪梅, 等. cTTE 联合 TEE 诊断卵圆孔未闭右向左分流的临床价值[J]. 心脏杂志, 2017, 29(4): 455-459. DOI: 10.13191/j.chj.2017.0115.
- [18] 李瑶宣, 董艳玲. 对比经颅多普勒超声检测卵圆孔未闭右向左分流的研究进展[J]. 中国临床新医学, 2015, 8(9): 890-894. DOI: 10.3969/j.issn.1674-3806.2015.09.31.
Li YX, Dong YL. Progress on contrast transcranial Doppler ultrasonography in the diagnosis of right-to-left shunt of patent fo-ramen oval[J]. Chinese Journal of New Clinical Medicine, 2015, 8(9): 890-894.

(收稿日期: 2018-03-02)

(本文编辑: 赵静姝)