

· 综述 ·

经颅多普勒超声应用于脑小血管病的研究进展

黄蓉 刘巍松

150001 哈尔滨医科大学附属第一医院神经内科

通信作者: 刘巍松, Email: lwshyd_1@163.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2019.07.017

【摘要】 脑小血管疾病(cSVD)占卒中的20%~25%,它与卒中复发、癫痫、卒中后抑郁以及死亡率增加密切相关,现阶段被认为是卒中预后不良的标志,对cSVD的深入研究有利于卒中的预防和治疗。经颅多普勒超声(TCD)是一种无创的检测颅内血管病变的检查方法,因其操作简单、经济实用而受到临床医生的广泛青睐。它是早期诊断颅内血管病变的可靠方法,可为颅内血管病变的治疗方法选择提供客观的血流动力学基础。临床上,能够通过TCD检测到由于cSVD而引起的颅内血管血流动力学异常,并且其异常程度还可间接反映出cSVD的严重程度,为进一步了解cSVD提供了帮助。现就TCD在检测cSVD的相关进展作以下综述。

【关键词】 超声检查,多普勒,经颅; 卒中; 脑小血管疾病; 综述

基金项目: 黑龙江省自然科学基金(H201436)

Progress in the application of transcranial Doppler ultrasound in cerebral small vessel disease

Huang Rong, Liu Weisong

Department of Internal Neurology, the First Hospital Affiliated to Harbin Medical University, Harbin 150001, China

Corresponding author: Liu Weisong, Email: lwshyd_1@163.com

【Abstract】 Cerebral small vessel disease (cSVD), which accounts for 20%–25% of stroke, is closely related to stroke recurrence, apathy, epilepsy, post-stroke depression and increased mortality. It is considered to be a sign of poor prognosis of stroke, and further study of cSVD is beneficial to the prevention and treatment of stroke. Transcranial Doppler ultrasound (TCD) is a noninvasive method for detecting intracranial vascular lesions, which has been widely favored by clinical doctors due to its simple operation and economic application. It is a reliable method for early diagnosis of intracranial arterial lesions, and can provide an objective hemodynamic basis for the selection of treatment methods for intracranial lesions. Clinically, hemodynamic abnormalities caused by cSVD can be detected by TCD, and the degree of abnormalities can indirectly reflect the severity of cSVD, providing help for further understanding of cSVD. This article reviews the progress of TCD in the detection of small cerebral vascular disease.

【Key words】 Ultrasonography, doppler, transcranial; Stroke; Cerebral small vessel disease

Fund program: Natural Science Foundation of Heilongjiang Province of China (H201436)

脑小血管病(cerebral small vessel disease, cSVD)是颅内小血管病变所导致的临床、认知、影像学及病理表现的综合征,其主要临床表现包括卒中和血管性认知功能障碍等。经颅多普勒超声(transcranial Doppler ultrasound, TCD)是一种无创且经济的检测颅内血管病变的检查方法。TCD能检测到由于cSVD而引起的颅内血管血流动力学异常,及时地发现和治理cSVD,改善患者预后。

cSVD是一种广泛的脑血管疾病,其特征在于具有相似的临床表现和神经影像学标记。cSVD经

常与老年人群中的神经退行性疾病,特别是阿尔茨海默病和帕金森病共存。cSVD的症状可以从无症状的放射学标记物发展到各种神经心理症状,主要包括认知功能障碍、步态失衡、睡眠障碍和尿失禁。因此,提高对cSVD的认识,对疾病的预防和减缓疾病的发展具有深远意义。

通过磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)检查可以有助于cSVD的诊断,其常见特征包括腔隙性脑梗死(lacunar stroke, LS)、脑白质高信号(white matter hyperintensities, WMHs)、脑微出血

(cerebral microbleeds, CMBs)和扩大的血管周围间隙(perivascular spaces, EPVS)。然而, MRI筛查患者亚临床病变的费用很高, TCD是一种相对低成本、安全、非侵入性和具有出色时间分辨率的检查方法, 在临床上广泛应用于脑血管病的诊疗。与其他主要提供大脑动脉(狭窄或闭塞)信息的血管造影研究不同, TCD可以提供有关脑循环的结构、功能和血液动力学条件的各种参数的信息。本文旨在探讨有关TCD对cSVD的诊疗价值, 为临床工作提供新的方向。

一、TCD中搏动指数在cSVD诊断与治疗中的应用

TCD测量的搏动指数(pulsability index, PI)能够反映远端血管阻力的程度, PI升高与cSVD的各种影像学表现密切相关, 被认为是cSVD的独立预测因子^[1]。PI可由 $(V_s - V_d) / V_m (V_s: \text{收缩期峰值血流速度}; V_d: \text{舒张末期血流速度}; V_m: \text{平均血流速度})$ 计算得到。有血管危险因素或先前存在微血管病变, 包括高血压、糖尿病、视网膜病变、肾病、LS和脑白质病变的患者PI增加。Sanahuja等^[2]的研究评估了2型糖尿病伴有糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)患者与无DR患者相比, cSVD的存在和严重程度, 结果发现与没有DR的患者相比, 伴有DR患者的cSVD负担增加, 大脑中动脉PI更高, 且大脑中动脉PI与cSVD的存在和严重程度呈正相关。Lee等^[3]分析了169例大脑中动脉区域腔隙性梗死和纹状体梗死的患者, 使用TCD测量病灶同侧M1段PI值, 得出较高的搏动性与LS的进展有关, TCD测量的PI可以反映下游动脉阻力和血管的灌注状态, 并可能是卒中进展的指标。另外, Kim等^[4]的研究纳入64例急性LS患者, 均行TCD和MRI检查, 应用单变量和多变量线性回归评估了双侧大脑中动脉平均PI值与DWI梗死体积之间的关系, 结果表明急性LS患者的PI与梗死体积直接相关, TCD测量急性LS患者的PI值越高, 对应的梗死体积增大。因此, 在非侵入性TCD研究中, 较易获得的PI值可能是急性卒中梗死体积的替代指标。

颅内出血(intracranial hemorrhage, ICH)是cSVD的关键临床表型。CMBs基线水平病灶>10个, 可作为症状性ICH危险增加的放射学指标^[5]。Geurts等^[6]为了比较LS或深部ICH患者与健康对照组相比穿通动脉的血流速度及其搏动性的差异, 他们对受试者均行TCD检查, 并测量其基底节和半卵圆中心穿通动脉的PI, 结果发现与健康对照组相比, LS和深部ICH患者的穿通动脉数量较少, 且PI较高。

这为临床上使用TCD检测出因cSVD引起的卒中患者血管功能异常提供了依据。

WMHs与脑动脉搏动性关系密切^[7-8]。最近的研究引入了新的概念: 硬化和主动脉弓僵硬(由于高龄或慢性动脉高血压)作为PI增加的关键决定因素, 这种增加首先被提出作为cSVD的致病和初步形成机制, 其可以代表继发性微血管变性和后来的脑白质病变的形式。一旦保护性脑血管屏障被破坏或血管被与此相关的持续存在的血液动力学异常的机制阻塞, 这些将逐渐出现。在这种情况下, 在影像学上观察到的cSVD负担是结果, 而不是PI增加的原因^[7,9]。Webb等^[7]通过检测卒中患者大脑中动脉的PI值, 证实了其轻度卒中患者中WMHs的存在及严重程度存在显著关系。进一步分析PI的影响因素, 发现大脑中动脉的PI值与主动脉搏动性、主动脉僵硬度和大脑中动脉僵硬度具有很强的相关性, 动脉硬化会增加主动脉搏动向脑循环的传递, 同时改变舒张期灌注、增加内皮剪切应力和大脑血压自动调节功能受损, 最终导致WMHs。这些数据表明, 大脑中动脉的PI值在WMHs的进展中起着重要作用, 因此, 年龄、高血压和药物可能通过影响动脉顺应性与WMHs进展间接相关。Han等^[10]进行的药物研究是通过测量WMHs患者脑动脉PI值, 来判断西洛他唑对WMHs的疗效。结果表明, 西洛他唑能够减低WMHs患者的PI, 同时降低患者WMHs程度。这对于临床用药和治疗起到很大的指导作用。

二、TCD中阻力指数及缺血性脑白质疏松新指标在cSVD中的应用

利用TCD还可获得大脑动脉的其他血流动力学指标。阻力指数(resistance index, RI)与cSVD负担密切相关, 它可由 $(V_s - V_d) / V_s$ 计算得到, 一旦排除干扰因素并确认临床一致性(成年患者, 一般为>65岁, 有血管危险因素), 理论上, 阻力指数的增加即可以诊断cSVD。这与影像学上cSVD负担是否可见无关, 因为这种变化可以提前于影像学出现。Carlos等^[11]研究发现在急性缺血性卒中患者中, 腔隙起源(lacunar origin, LO)组较其他起源(other origin, OO)组PI和RI的均值(标准差)均显著增高。由此得出, TCD对LS的病因诊断具有重要价值, 使得急性缺血性卒中患者在行MRI之前, 即可得出LS起源的早期病因诊断。

先前有研究表明, RI减少与远端动脉阻力减少的比率代表实际的血管顺应性。最新研究发现大脑中动脉M1段的RI可用来评估穿通动脉搏动

与WMHs进展之间的关系,大脑中动脉远端RI/近端RI(distal RI-to-proximal RI ratio, MRIR)具有直接反映脑穿通动脉顺应性的优点。Lee等^[12]研究了450例首次行TCD和MRI检查的患者,在34~45个月内进行了随访并再次行影像学检查,结果显示MRIR与WMHs进展独立相关,且WMHs体积的变化与MRIR、基线水平WMHs负荷及平均大脑中动脉PI呈线性相关。

缺血性脑白质疏松指数(ischemic leukoariosis indices, ILAi)作为新的超声指标能让人们更好地了解缺血性脑白质疏松症(ischemic leukoariosis, ILA)。Turk等^[13]使用TCD分析了53例ILA患者不同的大脑中动脉血流动力学指标和颈部动脉僵硬度指标(PWV β 、Ep、 β),结果发现ILA组较对照组来说颈部动脉僵硬度增加,大脑中动脉平均血流速度(average mean velocity in middle cerebral arteries, vMCAm)显著降低。Logistic回归分析表明,相对于单独的颈动脉硬化和大脑中动脉血流速度,颈部动脉僵硬度指标/大脑中动脉平均血流速度(β /vMCAm, Ep/vMCAm, PWV β /vMCAm)作为ILAi具有更高敏感性和特异性,能够更好地独立预测ILA,其中PWV β /vACMm诊断价值最高。ILAi在ILA组均显著升高($P < 0.01$),且与ILA组显著相关($P < 0.05$)。

三、TCD对脑血流自动调节能力评估的临床应用

脑血流自动调节能力(cerebral autoregulation, CA)是指脑血管系统在脑灌注压变化期间调节其抵抗力以保护脑灌注的内在能力,其等于平均动脉压和颅内压之间的差异。在动脉压动态变化期间CA的评估被称为动态CA(dynamic cerebral autoregulation, dCA)。Guo等^[14]研究发现仅有单侧大脑中动脉/大脑后动脉区域LS的患者,dCA的损伤却是双侧且持续存在的。而LS的体积很小,不太可能对dCA造成如此广泛和永久的影响。因此,dCA损伤更可能是导致急性LS的重要危险因素,而不是由急性LS引起。同时,Purkayastha等^[1]研究发现在有血管危险因素的老年人中,脑血管血流动力学受损(PI和dCA)与脑白质损伤有关,dCA与脑白质结构完整性丧失密切相关。有动物模型显示,大脑自动调节功能在第一个脑白质损伤的组织学证据出现前的几个月就已经明显受损,因此dCA可以帮助识别尚未发生WMHs但风险较高的个体及其运动和认知能力下降的临床后果。

四、TCD对脑血管储备的检测与评估

脑血管储备(cerebrovascular reserve, CVR)又称

为脑血管反应性,它是描述脑血管在各种氧水平变化刺激下收缩或扩张时调节脑灌注能力的参数。它的降低表明微血管损伤或储备耗尽。吸入CO₂和屏气试验是TCD测量CVR最常见的两种方法。其中,屏气试验是检测CVR的一种非常方便的方法,其测得的屏气指数(breath-holding index, BHI)是反映CVR的指标,由脑血流速度增加的最大百分比/屏气时间所得。因此,BHI的降低可以表明患者的脑血流量改变和脑储备功能障碍。

有研究表明,BHI可作为认知功能障碍早期cSVD脑血管反应活性受损的一个指标^[15]。Bian等^[16]利用TCD行屏气试验评估了203例有症状的WMHs患者的CVR,结果表明WMHs患者的CVR受损,且BHI是评估WMH患者CVR损伤的重要指标,与WMHs的严重程度呈负相关。还有研究发现,脑血管反应性是偏头痛患者深部白质高信号的决定因素, Lee等^[17]对接受了3T MRI的86例无血管危险因素的偶发性偏头痛的非老年患者,采用经TCD和屏气试验测量发作间期脑血管对CO₂的反应性(cerebrovascular reactivity to carbon dioxide, CO₂-CVR),发现在健康的非老年偏头痛患者中,CVR降低和呼吸暂停与深部WMHs增加之间存在偏头痛特异性的关联,呼吸暂停导致的血管功能障碍可能使偏头痛患者更易患WMHs。

五、小结

cSVD是颅内小血管病变所导致的临床、认知、影像学及病理表现的综合征,其主要临床表现包括卒中和血管性认知功能障碍等。早期诊断和治疗cSVD有利于改善患者的生活质量,提高治疗效果。但早期发现具有临床意义的cSVD较为困难。一方面,临床上cSVD的临床表现与其他神经性疾病,如认知能力下降、步态障碍、精神症状等有相当多的重叠。另一方面,由于在计算机断层血管成像和磁共振血管成像上通常观察不到小血管,难以评估小血管病变。因此,在临床上对cSVD的早期识别缺乏足够的重视和手段。实际上,在老龄化人口中,cSVD对全球公共卫生的负担越来越大。TCD是一种可以无创检测颅内动脉病变的技术。它操作简单、重复性强和经济实用,是临床上常用的检测手段。临床上,可以通过使用TCD检测卒中患者血管功能和血流动力学状态,从而在一定程度上预防和减少患者出血和梗死风险。TCD应用于cSVD有着其独特的优势,它不仅能通过检测血管功能和血流动力学状态反映cSVD的情况,还能在早期尚未出现cSVD影

像学改变或尚未出现临床症状时,发现血流动力学的改变。因此,应用TCD诊断亚临床cSVD是一个重要的研究方向。

利益冲突 文章所有作者共同认可文章无相关利益冲突

作者贡献声明 文献检索、论文撰写为黄蓉,修订为刘巍松

参 考 文 献

- [1] Purkayastha S, Fadar O, Mehregan A, et al. Impaired cerebrovascular hemodynamics are associated with cerebral white matter damage[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2014, 34(2): 228-234. DOI: 10.1038/jcbfm.2013.180.
- [2] Sanahuja J, Alonso N, Diez J, et al. Increased Burden of Cerebral Small Vessel Disease in Patients With Type 2 Diabetes and Retinopathy[J]. *Diabetes Care*, 2016, 39(9): 1614-1620. DOI: 10.2337/dc15-2671.
- [3] Lee KJ, Jung KH, Park CY, et al. Increased arterial pulsatility and progression of single subcortical infarction[J]. *Eur Radiol*, 2017, 27(3): 899-906. DOI: 10.1007/s00330-016-4486-0.
- [4] Kim Y, Lee H, An SA, et al. The Effect of Pulsatility Index on Infarct Volume in Acute Lacunar Stroke[J]. *Yonsei Med J*, 2016, 57(4): 950-955. DOI: 10.3349/ymj.2016.57.4.950.
- [5] Tsvigoulis G, Zand R, Katsanos AH, et al. Risk of Symptomatic Intracerebral Hemorrhage After Intravenous Thrombolysis in Patients With Acute Ischemic Stroke and High Cerebral Microbleed Burden: A Meta-analysis[J]. *JAMA Neurol*, 2016, 73(6): 675-683. DOI: 10.1001/jamaneurol.2016.0292.
- [6] Geurts LJ, Zwanenburg JJM, Klijn CJM, et al. Higher Pulsatility in Cerebral Perforating Arteries in Patients With Small Vessel Disease Related Stroke, a 7T MRI Study[J]. *Stroke*, 2018. DOI: 10.1161/STROKEAHA.118.022516.
- [7] Webb AJ, Simoni M, Mazzucco S, et al. Increased cerebral arterial pulsatility in patients with leukoaraiosis: arterial stiffness enhances transmission of aortic pulsatility[J]. *Stroke*, 2012, 43(10): 2631-2636. DOI: 10.1161/STROKEAHA.112.655837.
- [8] Mok V, Ding D, Fu J, et al. Transcranial Doppler ultrasound for screening cerebral small vessel disease: a community study[J]. *Stroke*, 2012, 43(10): 2791-2793. DOI: 10.1161/STROKEAHA.112.665711.
- [9] Mitchell GF, van Buchem MA, Sigurdsson S, et al. Arterial stiffness, pressure and flow pulsatility and brain structure and function: the Age, Gene/Environment Susceptibility--Reykjavik study[J]. *Brain*, 2011, 134(Pt 11): 3398-3407. DOI: 10.1093/brain/awr253.
- [10] Han SW, Song TJ, Bushnell CD, et al. Cilostazol decreases cerebral arterial pulsatility in patients with mild white matter hyperintensities: subgroup analysis from the Effect of Cilostazol in Acute Lacunar Infarction Based on Pulsatility Index of Transcranial Doppler (ECLIPse) study[J]. *Cerebrovasc Dis*, 2014, 38(3): 197-203. DOI: 10.1159/000365840.
- [11] Carlos CC, Stefan DMM, Guillermo OB, et al. Doppler Resistivity and Cerebral Small Vessel Disease: Hemodynamic Structural Correlation and Usefulness for the Etiological Classification of Acute Ischemic Stroke[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2018, 27(12): 3425-3435. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2018.08.001.
- [12] Lee WJ, Jung KH, Ryu YJ, et al. Progression of Cerebral White Matter Hyperintensities and the Associated Sonographic Index[J]. *Radiology*, 2017, 284(3): 824-833. DOI: 10.1148/radiol.2017162064.
- [13] Turk M, Zaletel M, Pretnar Oblak J. Characteristics of Cerebral Hemodynamics in Patients with Ischemic Leukoaraiosis and New Ultrasound Indices of Ischemic Leukoaraiosis[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2016, 25(4): 977-984. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2015.12.045.
- [14] Guo ZN, Xing Y, Wang S, et al. Characteristics of dynamic cerebral autoregulation in cerebral small vessel disease: Diffuse and sustained[J]. *Sci Rep*, 2015, 5: 15269. DOI: 10.1038/srep15269.
- [15] Zavoreo I, Kes VB, Morović S, et al. Breath holding index in detection of early cognitive decline[J]. *J Neurol Sci*, 2010, 299(1-2): 116-119. DOI: 10.1016/j.jns.2010.08.062.
- [16] Bian Y, Wang JC, Sun F, et al. Assessment of cerebrovascular reserve impairment using the breath-holding index in patients with leukoaraiosis[J]. *Neural Regen Res*, 2019, 14(8): 1412-1418. DOI: 10.4103/1673-5374.251332.
- [17] Lee MJ, Park BY, Cho S, et al. Cerebrovascular reactivity as a determinant of deep white matter hyperintensities in migraine[J]. *Neurology*, 2019, 92(4): e342-e350. DOI: 10.1212/WNL.0000000000006822.

(收稿日期: 2019-05-22)

(本文编辑: 戚红丹)