

· 论著 ·

对比增强经颅多普勒与经胸超声心动图右心造影对卵圆孔未闭引起右向左分流的诊断价值的比较

王惠媚 陈莞春* 刘国珍 郑汉能 梁显东

广东省东莞市厚街医院超声科 (广东 东莞 523059)

【摘要】目的 探讨对比增强经颅多普勒超声(cTCD)、经胸超声心动图右心造影(cTTE)对卵圆孔未闭所致右向左分流(PFO-RLS)的诊断价值。**方法** 收集我院神经内科收治的首次脑缺血事件(急性脑梗死或短暂性脑缺血发作)的患者133例,所有患者同时行cTCD、cTTE和以经食管超声心动图右心造影(cTEE)检查,cTEE为“金标准”,比较cTCD与cTTE敏感度、特异度。**结果** cTCD对RLS诊断敏感度、特异度、准确度为98.2%、85.7%、91.0%,cTTE对RLS诊断敏感度、特异度、准确度为91.1%、97.4%、94.7%,cTCD对RLS诊断敏感度高于cTTE。cTCD、cTTE与cTEE检查结果均有极好一致性,Kappa值分别为0.819、0.891。cTCD、cTTE分别与cTEE诊断RLS阳性率相当,两者之间差异无统计学意义($P>0.05$)。对cTCD诊断1-3级RLS,cTTE的阳性率分别为64.9%(24/37例),100%(9/9例),100%(20/20例),并对1与2级、1与3级之间进行比较,差异具有统计学意义($\chi^2=4.408$ 、9.103, P 均 <0.05)。**结论** cTCD敏感度高于cTTE,应作为首选的PFO-RLS筛查方法;联合应用cTCD、cTTE和cTEE是诊断PFO-RLS最佳方法。

【关键词】 经颅多普勒超声; 经胸超声心动图; 经食管超声心动图; 卵圆孔未闭; 右向左分流

【中图分类号】 R3733+3; R542.2+1

【文献标识码】 A

DOI:10.3969/j.issn.1009-3257.2022.07.019

Comparison of Contrast-Enhanced Transcranial Doppler and Transthoracic Echocardiography in the Diagnosis of Right-to-Left Shunt Caused by Patent Foramen Ovale

WANG Hui-mei, CHEN Guan-chun*, LIU Guo-zhen, ZHENG Han-neng, LIANG Xian-dong.

Department of Ultrasonography, Hou Jie Hospital of Dongguan City, Dongguan 523059, Guangdong Province, China

Abstract: Objective To access the distinct values of contrast transcranial Doppler (cTCD) and contrast transthoracic echocardiography (cTTE) in the diagnosis of right-to-left shunt (RLS) due to patent foramen ovale (PFO). **Methods** 133 patients with first cerebral ischemic event, acute cerebral infarction or transient ischemic attack admitted to the Department of Neurology of our hospital, all patients underwent cTCD, cTTE and cTEE examinations at the same time. Using cTEE as the "gold standard", compare the sensitivity and specificity of cTCD and cTTE. **Results** The sensitivity, specificity and accuracy of cTCD in the diagnosis of RLS were 98.2%, 85.7% and 91.0% respectively. The sensitivity, specificity and accuracy of cTTE in the diagnosis of RLS were 91.1%, 97.4% and 94.7% respectively. The sensitivity of cTCD in the diagnosis of PFO-RLS was higher than that of cTTE. The results of cTCD, cTTE and cTEE examinations all had excellent consistency, and the Kappa values were 0.819 and 0.891 respectively. The positive rates of cTCD and cTTE were similar to those of cTEE in diagnosing RLS, and there was no statistically significant difference between the two ($P>0.05$). For cTCD diagnosis of grade 1-3 RLS, the positive rates of cTTE were 64.9% (24/37 cases), 100% (9/9 cases), 100% (20/20 cases), and for grades 1 and 2, and 1 Compared with grade 3, the difference was statistically significant ($\chi^2=4.408$, 9.103, both $P<0.05$). **Conclusion** cTCD is more sensitive than cTTE, and should be used as the preferred screening method for PFO-RLS; the combined application of cTCD, cTTE and cTEE is the best method for diagnosing PFO-RLS.

Keywords: Transcranial Doppler; Transthoracic Echocardiography; Transesophageal Echocardiography; Patent Foramen Ovale; Right-to-Left Shunt

卵圆孔是胎儿期左右心房间的一个必需的生命通道,出生后随着肺循环建立,而使卵圆孔闭合。卵圆孔未闭(patent foramen ovale, PFO)存在约10%~35%成年人中^[1-2],尤其在年轻隐源性脑卒中(cryptogenic stroke, cs)患者中发病率更高^[3],近年来研究发现卵圆孔未闭引起右向左分流(Right to left shunt, RLS)与隐源性缺血性脑卒中、偏头痛、晕厥和其他相关疾病的发病率密切相关^[4-5]。目前诊断PFO-RLS超声检查方法主要是经胸超声心动图右心声学造影(Contrast transthoracic echocardiography, cTTE)、经食管超声心动图右心声学造影(Contrast transesophageal echocardiography, cTEE)和对比增强经颅多普勒超声(Contrast transcranial Doppler, cTCD)^[6],这3种检查方法检测PFO-RLS方面存在差异,cTEE被认为诊断PFO的“金标准”,但TEE是一种半侵入性检查,患者较为痛苦,且费用

较高,因此不适用于PFO-RLS的筛查,国内外学者一直致力于研究这3种检查手段的敏感性与特异性,寻找哪种方法更适宜作为PFO检查的有效方式。本研究通过对cTCD、cTTE与cTEE的比较,探讨其检测PFO-RLS的有效性、准确性。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集2019年10月至2021年2月我院神经内科收治的首次脑缺血事件(急性脑梗死或短暂性脑缺血发作)的患者133例,其中男93例,女40例,年龄14~80岁,平均年龄 49.7 ± 11 岁,年龄中位数50岁。所有患者同时行经胸和经食管超声心动图右心声学造影检查后,均行对比增强经颅多普勒超声检查,具有完整病历资料。

纳入标准:能配合完成Valsalva动作,即深吸气后,关闭声门,再用力做呼气动作,以增加胸腔压力;能同时完成3

【第一作者】 王惠媚,女,主治医师,主要研究方向:心脏血管超声。E-mail: 42331017@qq.com

【通讯作者】 陈莞春,女,主任医师,主要研究方向:心脏血管超声。E-mail: doctorcgc@163.com

项检查,配合完成本研究各项相关检查。排除标准:不能耐受TEE患者,经颅多普勒无颞叶窗的患者;发现心房颤动或瓣膜性心脏病患者;患者具有小动脉粥样硬化高危因素,如糖尿病、高血压等;颈动脉、脑动脉粥样硬化患者其斑块的位置与MRI脑梗死位置、范围一致。心内膜炎、心房粘液瘤、心内血栓或房间隔缺损患者。本研究通过我院伦理委员会的审核批准,检查前均获得患者及其家属同意,并签署知情同意书。

1.2 设备和检查方法

1.2.1 cTTE检查 (1)仪器:应用PHILIPS EPIQ 7C彩色超声诊断仪,探头S5-1,频率1.0MHZ-5.0MHZ。(2)操作方法:患者取左侧卧位,进行常规经胸超声心动图,观察左心室长轴切面,四腔心切面,大动脉短轴切面,剑突下双心房切面,观察心脏的形态结构与心功能,最后特别注意观察左右心间有没有过隔血流信号,房间隔有没有裂隙,有没有异常分流。然后重点观察四腔心切面,将激活的生理盐水造影剂快速推注入患者肘静脉,存储动态图像,分别在静息状态下和在Valsalva动作下进行观察。(3)RLS阳性结果的判断与分级量化:如果在右心房完全混浊后3~5个心动周期内,左心房或左心室内可见强反射微气泡信号,则认为该试验阳性,存在RLS。间隔5min可重复上述操作直至满意为止,至少操作2次,最终结果以半定量划分等级最高的一次为准。根据微气泡数量将PFO-RLS半定量划分为4个等级:0级(没有),1级(1~10个MB),2级(11~30个MB),3级(>30个MB;MB窗帘外观)^[7]。

1.2.2 cTEE检查 (1)仪器:应用PHILIPS EPIQ 7C彩色超声诊断仪,探头X7-2t探头,频率2~7MHZ。(2)操作方法:患者检查前空腹,使用利多卡因口腔粘膜麻醉剂进行咽喉表面麻醉,患者左侧卧位,连接心电图,放置牙垫,把食管探头放置于患者食管中段,距门齿约30~40cm,向右偏转探头,使房间隔平面放置在显示屏的中央,探头扫描角度为0~180度,减低量程,局部放大房间隔,每隔15度角采集二维及彩色多普勒动图图像,测量卵圆孔未闭的入口宽度,出口宽度,隧道的长度、继发隔的厚度,是否合并房间隔膨出瘤,特别注意观察是否存在左心耳的血栓。该操作由两名经验丰富的高年资医师共同操作完成并逐帧回放读取数据。(3)RLS阳性结果的判断与分级标准同cTTE。

1.2.3 cTCD检查 (1)仪器:应用深圳德力凯MVU-6203经颅多普勒超声诊断仪,探头频率2.0MHZ。(2)操作方法:患者仰卧在床上,枕肩部垫枕头,头稍后仰,采用单通道双深度模式,监测单侧大脑中动脉,两个取样深度分别为48~52mm/60~64mm,两个深度之差为12mm,取样容积调至10mm,在操作前指导训练患者进行Valsalva动作练习,观察血流速度下降的程度(MCA收缩期流速下降30cm/s,平均流速下降约25cm/s),判断Valsalva动作的效力^[8]。操作由固定的经验丰富的医师及一名护士进行。打开栓子监测软件,由护士快速向肘静脉注射10mL混血激活的生理盐水(“弹丸

式”团注),从开始推注,医生就启动TCD设备上的秒表计时,监测并记录20s内栓子的检出情况。2min后再次打开栓子监测软件,开始注射激活生理盐水,就启动秒表,在注射后5s患者做充分的Valsalva动作,监测并记录20s内栓子检出情况。上述检测时如果TCD频谱出现的异常高信号微栓子信号,则认为该试验阳性,存在RLS。cTCD一般共检测3次,第一次是在静息状态下检测,第二、三次是在Valsalva动作下检测,每次检测间隔2min。(3)RLS阳性结果判断与分级量化:根据微气泡计数采用四级分类:①无分流:0MB(阴性结果);②小量分流:1~10个MBs;③中量分流:11~25个MBs;④大量分流:大于25个MBs或帘幕^[9]。其中:0级为无分流,1级为小量分流,2级为中量分流,3级为大量分流。

1.2.4 静脉通路的建立及超声造影剂的配备 在患者的肘静脉用18G针头留置通路,然后连接医用三通阀,三通阀分别连接两支10mL的注射器,其中一支抽取9mL生理盐水,另一支抽取1mL空气,并用内有生理盐水的注射器回抽一滴患者的血液,然后调节三通调钮后,全部推入内有1mL空气的注射器中,然后快速来回推注20次左右,使血液、生理盐水和空气充分混合均匀,成为激活的生理盐水。

1.3 统计学方法 采用SPSS 22.0统计软件进行数据分析,采用pearson χ^2 检验比较不同方法检测的PFO-RLS检出率。Kappa值作为分类变量结果一致性和可信度的指标, $\kappa \leq 0.40$ 时,表示一致性较差; $0.40 \leq \kappa \leq 0.60$ 时,表示中度一致; $0.60 \leq \kappa \leq 0.80$ 时,表示有较高一致性; $\kappa \geq 0.80$,表示有极好一致性。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 cTCD、cTTE诊断RLS结果 cTEE作为RLS诊断“金标准”,纳入本研究133例患者中,cTEE检查结果显示RLS阳性56例,阳性率42.1%;cTTE阳性53例,阳性率39.8%;cTCD阳性66例,阳性率49.6%图1,cTCD对1级RLS检出率最高见图2,对cTCD诊断1~3级RLS,cTTE的阳性率分别为64.9%(24/37例),100%(9/9例),100%(20/20例)表1,并对1与2级、1与3级之间进行比较,差异具有统计学意义($\chi^2=4.408$ 、9.103, P 均<0.05)。77例cTEE检查结果阴性患者中,2例TTE检查结果阳性,11例cTCD检查结果阳性。1例cTTE、cTCD检查结果阴性,cTEE检查结果阳性。13例cTTE检查结果阴性,cTCD检查结果阳性,5例cTEE检查结果阳性。

2.2 3种检查方法的检测结果比较 cTCD对RLS诊断敏感度、特异度、准确度为98.2%、85.7%、91.0%表2,cTTE对RLS诊断敏感度、特异度、准确度为91.1%、97.4%、94.7%表3,cTCD对RLS诊断敏感度高于cTTE。cTCD、cTTE与cTEE检查结果均有极好一致性,Kappa值分别为0.819、0.891。cTCD、cTTE分别与cTEE诊断RLS阳性率相当,两者之间差异无统计学意义($P > 0.05$)见表4、表5。

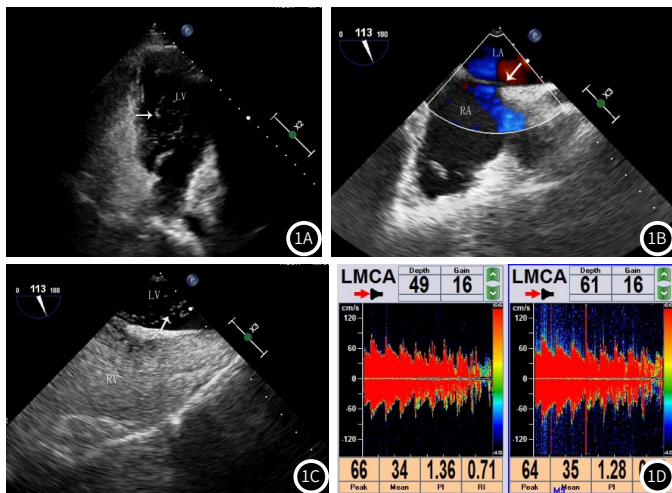


图1 男, 34岁, 反复头晕头痛。图1A: cTTE四腔心切面右心声学造影显示右向左分流, 左心房内出现大量的微气泡(箭); 图1B: TEE 双心房切面显示房间隔有裂隙状分离, 静息状态下见左向右分流的过隔血流信号(箭)。图1C: cTEE双心房切面右心声学造影显示右向左分流, 左心房内出现大量的微气泡(箭); 图1D: cTCD 右侧大脑中动脉血流频谱显示大量微栓子信号, 呈雨帘状。

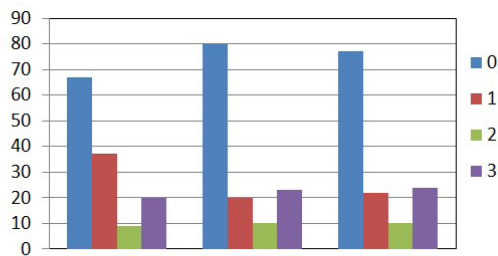


图2 TTE、cTEE和cTCD 3种检查方法对PFO检测结果

表1 cTCD、cTTE诊断RLS

cTTE	cTCD				合计
	0	1	2	3	
0	67	13	0	0	80
1	0	20	0	0	20
2	0	2	5	3	10
3	0	2	4	17	23
合计	67	37	9	20	133

注: cTCD为增强经颅多普勒超声; cTTE为经胸右心超声造影; RLS为右向左分流。

表2 cTCD与cTEE检查对右向左分流诊断结果评价

cTCD	cTEE		合计
	阳性	阴性	
阳性	55	11	66
阴性	1	66	67
合计	56	77	133

注: 敏感度98.2%, 特异度85.7%, 准确度为91.0%。

表3 cTTE与cTEE检查对右向左分流诊断结果评价

cTTE	cTEE		合计
	阳性	阴性	
阳性	51	2	53
阴性	5	75	80
合计	56	77	133

注: 敏感度91.1%, 特异度97.4%, 准确度为94.7%。

表4 cTCD与cTTE诊断RLS阳性率比较

检查方法	例数(n)	检查结果		阳性率(%)
		阳性	阴性	
cTCD	133	66	67	49.6
cTTE	133	53	80	39.8
χ^2 值		2.570		
P值		0.109		

注: cTCD为增强经颅多普勒超声; cTTE为经胸右心超声造影; RLS为右向左分流。

表5 cTCD与cTEE诊断RLS阳性率比较

检查方法	例数(n)	检查结果		阳性率(%)
		阳性	阴性	
cTCD	133	66	67	49.6
cTEE	133	56	77	57.1
χ^2 值		1.514		
P值		0.219		

注: cTCD为增强经颅多普勒超声; cTEE为经食道右心超声造影; RLS为右向左分流。

3 讨论

近年来大量研究结果表明PFO-RLS与缺血性脑卒中有关, Palazzo等^[10]研究发现隐性卒中患者的PFO患病率为44%~66%, 而普通病因的卒中患者中PFO的患病率只有10%~27%。因此早期发现PFO-RLS有非常重要临床意义。TEE检查被认为是检测PFO的最灵敏的检测技术^[11], 可以观察到房间隔及其相关解剖结构, 在大多数PFO患者, 因为卵圆孔生理性闭合, TEE只能看到房间隔间隙但不能观察到分流, 部分患者心房舒张期出现LRS或RLS而被观察到。当患者咳嗽或做Valsalva动作时, 右心房压力突然升高, 左右心房压力梯度差导致右向左分流, Takaya等^[12]研究结果显示TEE联合Valsalva动作提高了对PFO-RLS检测敏感度, 较静息状态下进行检测更容易发现RLS。然而, TEE是一种半侵入性检查技术, 检查过程中患者由于部分患者配合不佳或难以执行有效的Valsalva动作, cTEE仅能发现微小的PFO而观察不到瞬间RLS^[13]。cTTE易于操作, 更经济, 检查时间短, 没有不适和禁忌证, 可以很直观地发现房间隔的不连续信号和穿隔血流, 是临床上的常规心脏超声, 但由于存在胸壁、肺气体的干扰, 敏感度不高。cTCD被认为是最敏感的RLS检测方法, 但不能揭示RLS来源^[14], 对心脏结构缺乏直观显示, cTTE通过左心出现微气泡时, 可以排除一些心外分流, cTTE和cTEE仍然是检测PFO-RLS不可缺少检查手段。

本研究发现, 3种超声检测方法中, cTCD诊断RLS具有较高敏感度, 敏感度为98.2%、特异度为85.7%, 与文献报道基

本一致^[15]，Nemec等^[16]研究结果显示cTCD对PFO-RLS检测敏感度为100%，但对肺循环内分流敏感度只有50%。cTTE敏感度不如cTCD，本研究中80例cTTE检查结果为阴性患者中，13例cTCD检查结果为阳性，笔者认为TTE声窗条件差，导致出现假阴性结果。近年来由于谐波成像技术应用，使图像质量得到了明显提高，且图像质量改善微气泡的可视化，提高TTE敏感度。与cTCD和cTTE相比，cTEE敏感度最低。笔者发现本研究中11例患者cTEE检查结果为阴性，cTCD可发现少量微气泡，分析其原因可能是：(1)cTEE检查时由于Valsalva操作无效或不充分，假阴性率较高；(2)检查前患者禁食状态、镇静、咽反射和检查中插管引起的低血压，可导致右房压降低，左心房和右心房之间的反向压力梯度较低^[17]。Van等^[18]研究发现cTEE假阴性率为7.9%，并证实假阴性的出现与Valsalva操作过程中产生的压力不足有关。Johansson等^[19]认为增加对比剂注射剂量，可提高cTEE检测PFO-RLS的灵敏度。cTEE检测PFO-RLS会出现假阴性结果，单纯采用cTEE检测心脏RLS可能会在某些患者中遗漏PFO，但TEE是将探头放置在食管内，在心脏后方近距离观察到PFO的解剖结构特点及周围结构，无干扰，图像更加清晰，对PFO筛查更敏感和更可靠，一致被认为诊断PFO的“金标准”。cTTE检出率随RLS分流量不同有明显区别，对于cTCD评估小量RLS，cTTE阳性率为64.9%，而对中量、大量RLS，cTTE检出率达100%。因此，我们认为联合cTCD、cTTE和cTEE诊断PFO优于单纯cTTE或cTEE，以减少假阴性。

本研究存在一些不足之处：1.本研究为回顾性研究；2.纳入本研究病例数较少，今后需要进一步扩大样本量研究；3.超声心动图检查都是由不同检查者进行的，而且在技术上可能存在差异，导致结果会存在误差；4.在我们的研究中，cTCD检测只监测到一侧大脑中动脉，如果我们在双侧大脑中动脉的监测下，将会提高cTCD检测结果阳性率。

综上所述，联合应用cTCD、cTTE和cTEE是诊断PFO-RLS最佳方法，cTCD操作简单，成本低廉，可重复性好，而且敏感度比cTTE、cTEE更高，应作为首选的间接筛查PFO方法，特别是青壮年原因不明急性脑缺血患者PFO的最佳筛查方法，cTEE更适合于中-大量分流患者确诊后选择闭合手术术前检查。

参考文献

- [1] Katsanos A H, Spence J D, Bogiatzi C D, et al. Recurrent stroke and patent foramen ovale: a systematic review and meta-analysis[J]. *Stroke*, 2014, 45 (11): 3352-3359.
- [2] Lechat P, Mas J L, Lascault G, et al. Prevalence of patent foramen ovale in patients with stroke[J]. *N Engl J Med*, 1988, 318 (18): 1148-1152.
- [3] Di Tullio M, Sacco R L, Gopal A, et al. Patent foramen ovale as a risk factor for cryptogenic stroke[J]. *Ann Intern Med*, 1992, 117 (6): 461-465.

- [4] Thaler D E, Wahl A. Critique of closure or medical therapy for cryptogenic stroke with patent foramen ovale: The hole truth? [J]. *Stroke*, 2012, 43 (11): 3147-3149.
- [5] 李某, 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.
- [6] Silvestry F E, Cohen M S, Armsby L B, 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.
- [7] Cabanes L, Coste J, Derumeaux G, et al. Interobserver and intraobserver variability in detection of patent foramen ovale and atrial septal aneurysm with transesophageal echocardiography[J]. *J Am Soc Echocardiogr*, 2002, 15 (5): 441-446.
- [8] 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.
- [9] Yang Y, Guo Z N, Wu J, et al. Prevalence and extent of right-to-left shunt in migraine: A survey of 217 Chinese patients[J]. *European Journal of Neurology*, 2012, 19 (10): 1367-1372.
- [10] Palazzo P, Ingrand P, Agius P, et al. Transcranial Doppler to detect right-to-left shunt in cryptogenic acute ischemic stroke[J]. *Brain Behav*, 2019, 9 (1): e01091.
- [11] Pearson A C, Labovitz A J, Tatineni S, et al. Superiority of transesophageal echocardiography in detecting cardiac source of embolism in patients with cerebral ischemia of uncertain etiology[J]. *J Am Coll Cardiol*, 1991, 17 (1): 66-72.
- [12] Takaya Y, Watanabe N, Ikeda M, et al. Importance of abdominal compression Valsalva maneuver and microbubble grading in contrast transthoracic echocardiography for detecting patent foramen ovale[J]. *J Am Soc Echocardiogr*, 2020, 33 (2): 201-206.
- [13] Soliman O I, Geleijnse M L, Meijboom F J, et al. The use of contrast echocardiography for the detection of cardiac shunts[J]. *Eur J Echocardiogr*, 2007, 8 (3): S2-12.
- [14] Jesurum J T, Fuller C J, Renz J, et al. Diagnosis of secondary source of right-to-left shunt with balloon occlusion of patent foramen ovale and power M-mode transcranial Doppler[J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2009, 2 (6): 561-567.
- [15] Mojadidi M K, Roberts S C, Winoker J S, et al. Accuracy of transcranial Doppler for the diagnosis of intracardiac right-to-left shunt: A bivariate meta-analysis of prospective studies[J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2014, 7 (3): 236-250.
- [16] Nemec J J, Marwick T H, Lorig R J, et al. Comparison of Transcranial Doppler Ultrasound and Transesophageal Contrast Echocardiography in the Detection of Interatrial Right-to-Left Shunts[J]. *Am J Cardiol*, 1991, 68 (15): 1498-1502.
- [17] Yue L, Zhai Y N, Wei L Q. Which technique is better for detection of right-to-left shunt in patients with patent foramen ovale: Comparing contrast transthoracic echocardiography with contrast transesophageal echocardiography[J]. *Echocardiography*, 2014, 31 (9): 1050-1055.
- [18] 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.
- [19] Johansson M C, Helgason H, Dellborg M, et al. Sensitivity for detection of patent foramen ovale increased with increasing number of contrast injections: A descriptive study with contrast transesophageal echocardiography[J]. *J Am Soc Echocardiogr*, 2008, 21 (5): 419-424.

(收稿日期: 2021-07-05)