

经胸超声心动图声学造影与对比增强经颅多普勒对卵圆孔未闭右向左分流的筛查价值

田晓光¹ 陈武² 徐琨² 刘晓芳²

(1. 山西医科大学医学影像学院, 山西 太原 030001; 2. 山西医科大学第一医院超声科, 山西 太原 030001)

【摘要】目的 探讨经胸超声心动图声学造影(cTTE)与对比增强经颅多普勒(cTCD)对卵圆孔未闭右向左分流的筛查价值。**方法** 选取2019年10月—2021年6月因偏头痛、不明原因脑卒中、头晕和短暂性脑缺血发作就诊于山西医科大学第一医院神经内科,临床高度怀疑卵圆孔未闭(PFO)的92例患者,行经食管超声心动图声学造影(cTEE)、cTTE和cTCD检查。右心房造影剂充分显影后,cTTE检查在3或5个心动周期内左心观察到微泡分别命名为cTTE3和cTTE5;cTCD半定量分级 \geq Ⅱ级命名为cTCDⅡ,cTCD半定量分级为Ⅲ级命名为cTCDⅢ;cTTE3+cTCDⅢ、cTTE5+cTCDⅡ分别为上述两种方法均阳性的联合检查。以cTEE为金标准,比较上述各种方法检测PFO的敏感性、特异性、阴性似然比(-LR)及误诊率。**结果** 92例患者,cTEE检查有81例PFO阳性,11例PFO阴性。在充分的Valsalva动作下,cTTE3作为检测PFO阳性的截断值,敏感性、特异性、-LR和误诊率分别为52%、90%、59%和10%;同理,cTTE5的敏感性、特异性、-LR和误诊率分别为64%、80%、44%和20%。cTCDⅡ作为检测PFO阳性的截断值,敏感性、特异性、-LR和误诊率分别为76%、73%、36%和27%,同理;cTCDⅢ敏感性、特异性和-LR、误诊率分别为49%、90%、55%和9%。cTTE与cTCD联合诊断PFO,特异性提高,误诊率降低,尤其是cTTE3+cTCDⅢ联合,特异性达100%,误诊率为0。**结论** cTTE与cTCD单独应用对PFO的筛查具有较高的临床参考价值。二者联合应用均可以提高PFO诊断的特异性,尤其是以cTTE3+cTCDⅢ作为截断值。

【关键词】 卵圆孔未闭;经胸超声心动图声学造影;对比增强经颅多普勒;经食管超声心动图声学造影

【DOI】10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2022.04.020

Screening Value of Contrast Transthoracic Echocardiography and Contrast-Enhanced Transcranial Doppler in Right to Left Shunt of Patent Foramen Ovale

TIAN Xiaoguang¹, CHEN Wu², XU Kun², LIU Xiaofang²

(1. School of Medical Imaging, Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, Shanxi, China; 2. Department of Ultrasound, The First Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, Shanxi, China)

【Abstract】Objective To investigate the screening value of contrast transthoracic echocardiography (cTTE) and contrast-enhanced transcranial Doppler (cTCD) in the right to left shunt of patent foramen ovale. **Methods** A total of 92 patients with highly suspected patent foramen ovale (PFO) who were admitted to the Department of Neurology of The First Hospital of Shanxi Medical University from October 2019 to June 2021 due to migraine, unexplained stroke, dizziness, and transient ischemic attack were selected and examined for cTEE, cTTE and cTCD. After full development of right atrium contrast media by cTTE examination, microbubbles were observed in the left heart within 3 or 5 cardiac cycles, were named cTTE3 or cTTE5 respectively. cTCD semi-quantitative classification \geq II was named cTCD II, and cTCD semi-quantitative classification III was named cTCD III; cTTE3 + cTCD III and cTTE5 + cTCD II were combined positive tests of the above two methods respectively. Using cTEE as the gold standard, the sensitivity, specificity, negative likelihood ratio (-LR) and misdiagnosis rate of PFO were compared. **Results** Among 92 patients, 81 were PFO positive and 11 were PFO negative. Under sufficient Valsalva action, cTTE3 was used as the cutoff value for detecting positive PFO, and the sensitivity, specificity, -LR and misdiagnosis rate were 52%, 90%, 59% and 10%, respectively. Similarly, the sensitivity, specificity, -LR and misdiagnosis rate of cTTE5 were 64%, 80%, 44% and 20%, respectively. The sensitivity, specificity, -LR and misdiagnosis rate of cTCD II as the cutoff value of positive PFO were 76%, 73%, 36% and 27%, respectively. The sensitivity, specificity, -LR and misdiagnosis rate of cTCD III were 49%, 90%, 55% and 9%, respectively. Combined

基金项目:山西省卫生健康委科研课题(2019037)

通信作者:陈武, E-mail:136334111868@163.com

diagnosis of PFO by cTTE and cTCD showed higher specificity and lower misdiagnosis rate, especially the combination of cTTE3 + cTCD III showed 100% specificity and 0 misdiagnosis rate. **Conclusion** The application of cTTE and cTCD alone has high clinical reference value for the screening of PFO. Combined application of the two methods can improve the specificity of PFO diagnosis, especially when cTTE3 + cTCD III is used as the cutoff value.

【Key words】 Patent foramen ovale; Contrast transthoracic echocardiography; Contrast-enhanced transcranial Doppler; Contrast transesophageal echocardiography

卵圆孔是胎儿发育所必需的一个生命通道,出生后发生闭合,若 3 岁以上未完全融合,则将遗留的裂隙样通道称为卵圆孔未闭(patent foramen ovale, PFO),一般认为成年人 PFO 的发生率为 25%^[1]。近年来越来越多的研究^[2-3]发现,PFO 伴发的右向左分流(right to left shunt, RLS)可能与不明原因脑卒中、短暂性脑缺血发作、偏头痛以及头晕等病变有关。经食管超声心动图声学造影(contrast transesophageal echocardiography, cTEE)被认为是检测 PFO-RLS 的金标准^[4],但由于是半侵入性检查且患者痛苦,不适用于 PFO 的筛查。作为非侵入性检查,经胸超声心动图声学造影(contrast transthoracic echocardiography, cTTE)及对比增强经颅多普勒(contrast-enhanced transcranial Doppler, cTCD)可作为 PFO 的筛查方法,但对诊断 PFO 的可靠性仍然存在争议^[5-6]。本研究旨在比较 cTTE、cTCD 检测 PFO 的效果,从而探索一种更经济、更可靠的筛查方法。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取 2019 年 10 月—2021 年 6 月因偏头痛、不明原因脑卒中、头晕和短暂性脑缺血发作就诊于山西医科大学第一医院神经内科,临床高度怀疑 PFO 的 92 例患者为研究对象,其中,男性 48 例,女性 44 例,年龄 18~65 岁,平均年龄(42.1 ± 14.7)岁。纳入标准:(1)均接受 cTTE、cTCD 和 cTEE 三项检查;(2)均签署知情同意书。排除标准:(1)颞窗闭合;(2)cTCD、cTTE 图像质量不清晰;(3)无法配合标准 Valsalva 动作;(4)穿刺血管条件差,无法完成弹丸注射。本研究通过本院医学伦理委员会审批。

1.2 仪器与方法

1.2.1 cTEE

使用 PHILIPS EPIQ 7C 或 CVx 彩色多普勒超声诊断仪,X7-2t 或 X8-2t 探头,频率为 2~7 MHz。所有患者均接受咽部局部麻醉(盐酸达克罗宁胶浆)10 min。探头进入后,在患者作呕反应缓解、平静之后,指导其练习 Valsalva 动作。经食管超声心动图(transesophageal echocardiography, TEE)取 90°双心房水平切面,彩色多普勒观察房间隔卵圆窝处有无分流信号。随后,采用改良激活生理盐水微泡造影剂

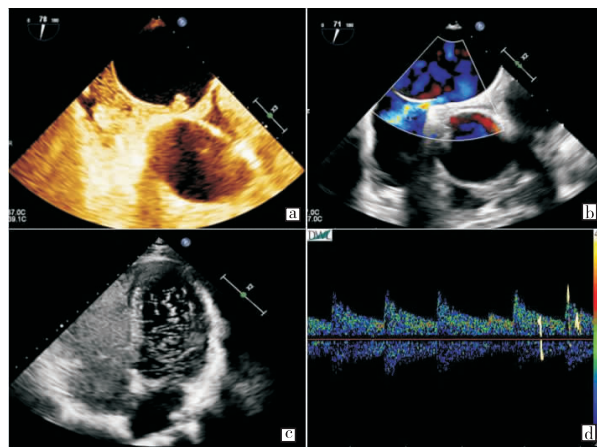
(8 mL 生理盐水 + 1 mL 自体血 + 1 mL 空气),用三通开关连接后,来回快速推注 >20 次,使三者充分混合,观察 Valsalva 动作后左心腔内微泡显影情况。当彩色多普勒信号或造影剂微泡从卵圆孔穿过时,可证实 PFO 的存在(图 1a,1b)。

1.2.2 cTTE

使用 PHILIPS EPIQ 7C 或 CVx 彩色多普勒超声诊断仪,S5-1 探头,频率为 1~5 MHz。造影操作同 cTEE,优化图像,选取四腔心切面,观察 Valsalva 动作后左心腔内微泡显影情况(图 1c)。右心房内造影剂充分显影后,在 3 个心动周期内左心观察到微泡称为 cTTE3,若在 5 个心动周期内左心观察到微泡称为 cTTE5,分别观察二者相对于 cTEE 的敏感性、特异性、阴性似然比(negative likelihood ratio, -LR)和误诊率。

1.2.3 cTCD

使用 DOPPLER BOX 经颅多普勒超声诊断仪(德国 DWL 公司),探头频率为 2.0 MHz,监测大脑中动脉,监测深度为 45~55 mm。患者取仰卧位,于 Valsalva 动作下,将激活生理盐水弹丸式迅速注入左肘静脉(3 s 内),观察并记录大脑中动脉的频谱,监测 1 min 结束操作(图 1d)。微泡数量分级双侧标准为^[7]:0 级,0 个微栓子,无分流;Ⅰ级,1~10 个微栓子,少量分流;Ⅱ级,11~25 个微栓子,中量分流;Ⅲ级,>25 个微栓子,大量分流。比较 cTCD 检测 PFO



注:a,cTEE 显示造影剂微泡从卵圆孔穿过;b,TEE 显示彩色多普勒信号从卵圆孔穿过;c,cTTE 显示左心腔内大量造影剂微泡;d,cTCD 显示大脑中动脉内造影剂微泡信号。

图1 cTEE、TEE、cTTE 及 cTCD 检查 PFO 声像图

阳性与阴性组的半定量分级结果,根据半定量分级结果确定 cTCD 检测 PFO 的截断值,分别观察各截断值相对于 cTEE 的敏感性、特异性、-LR 和误诊率。

以上所有操作均由 2 名高年资超声医师及 1 名护士配合完成。

1.3 统计学处理

应用 SPSS 21.0 统计软件,连续变量以 $\bar{x} \pm s$ 表示,分类变量以百分比表示。变量之间的比较采用 McNemar 检验、秩和检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 本研究 cTEE 检查结果

cTEE 作为诊断 PFO 的金标准,本研究 92 例疑似 PFO 的患者中,81 例 PFO 为阳性(偏头痛 40 例、不明原因脑卒中 25 例、头晕 13 例和短暂性脑缺血发作 3 例);11 例患者 PFO 为阴性(偏头痛 5 例、不明原因脑卒中 3 例、头晕 2 例和短暂性脑缺血发作 1 例)。

2.2 cTTE 检测 PFO 的效果

cTTE3、cTTE5 相对于 cTEE 的敏感性、特异性、-LR 和误诊率见表 1。以 cTTE3 作为检测 PFO 阳性的截断值时,敏感性为 52%,特异性为 90%, -LR 为 59%,误诊率为 10%。以 cTTE5 为检测 PFO 阳性的截断值时,敏感性为 64%,特异性为 80%, -LR 为 44%,误诊率为 20%。

表 1 cTTE 检测 PFO 的有效性

	敏感性/%	特异性/%	-LR/%	误诊率/%
cTTE3	52	90	59	10
cTTE5	64	80	44	20

2.3 cTCD 检测 PFO 的效果

92 例患者中 PFO 阳性与阴性组 cTCD 检查的半定量分析结果见表 2。这两组的半定量分级结果显示差异有统计学意义($P < 0.05$),且在 II 级和 III 级之间差异较大。当以半定量分级 \geq II 级作为截断值时,其检测 PFO 的敏感性为 76%,特异性为 73%, -LR 为 36%,误诊率为 27%;以半定量分级为 III 级作为截断值,以上各值分别为 49%、90%、55% 和 9%,见表 3。

表 2 cTCD 检测 PFO(+)与 PFO(-)两组患者半定量分级比较

	0/例	I/例	II/例	III/例	合计/例
PFO(+)	6	15	20	40	81
PFO(-)	2	8	1	0	11

表 3 cTCD 检测 PFO 的有效性

	敏感性/%	特异性/%	-LR/%	误诊率/%
cTCD II	76	73	36	27
cTCD III	49	90	55	9

注:cTCD II,半定量分级 \geq II 级作为检测 PFO 阳性截断值;cTCD III,半定量分级 III 级作为检测 PFO 阳性截断值。

2.4 cTTE 与 cTCD 联合应用诊断 PFO 的效果

cTTE 与 cTCD 作为筛查手段,cTTE5 和 cTCD II 敏感性分别高于 cTTE3、cTCD III,cTTE3、cTCD III 特异性分别高于 cTTE5、cTCD II。以 cTTE5 + cTCD II 作为检测 PFO 阳性的截断值,其敏感性、特异性、-LR 和误诊率分别为 69%、91%、34% 和 9%;以 cTTE3 + cTCD III 作为检测 PFO 阳性的截断值,其敏感性、特异性、-LR 和误诊率分别为 32%、100%、68% 和 0,见表 4。cTTE 与 cTCD 联合应用特异性均得到提高,其中 cTTE3 + cTCD III 有着更高的特异性及低误诊率,而 cTTE5 + cTCD II 相比其来说,敏感性更高。

表 4 cTTE 联合 cTCD 检测 PFO 的有效性

	敏感性/%	特异性/%	-LR/%	误诊率/%
cTTE5 + cTCD II	69	91	34	9
cTTE3 + cTCD III	32	100	68	0

3 讨论

PFO 与多数脑血管疾病的发生具有较为密切的联系^[2-3]。原因可能是深呼吸、剧烈咳嗽或做 Valsalva 动作时,右房舒张末压短暂性增高,使血栓、空气、脂肪及血管活性物质等从静脉循环通过未闭卵圆孔 RLS 进入动脉循环。据统计,不明原因脑卒中患者中 PFO 的患病率远高于正常健康人群^[8]。PFO 的检出问题日益成为临床研究的热点,cTEE 作为诊断 PFO-RLS 的金标准,可从解剖形态结构方面为经导管 PFO 封堵术保驾护航,但在其检查过程中,患者普遍会觉得不舒服,甚至可能会引起食管穿孔、声音麻痹等严重并发症^[9]。对于食管静脉曲张、Barrett 食管、咽喉癌、阻塞性呼吸睡眠暂停综合征或有严重出血风险的患者,在临床工作中,寻找一个可靠的替代方案是很重要的。

cTTE 和 cTCD 具有简单、无创和低成本等优点,目前大多数医院开展了这两项检查,但检查的可靠性仍然存在争议。有研究^[10-11]发现,右心房造影剂充分显影后,cTTE 检查在 3 或 5 个心动周期内左心系统观察到微泡与 PFO 密切相关。因此,本研究在 3 个心动周期内左心观察到微泡称为 cTTE3,在 5 个心动周期内左心观察到微泡称为 cTTE5,比较二者检测 PFO 的有效性。本研究显示,5 个心动周期内左心观察到微泡用来检测 PFO 阳性的敏感性为 64%,高于 3 个心动周期内,左心系统微泡的出现可能会受到 Valsalva 动作后左右心房之间的压力差及未闭卵圆孔的隧道长度的影响,因此,微泡通过 PFO 的时间可能不同,3 或 5 个心动周期内左心是否出现微泡也有不同,可能较长的心动周期可以获得更多的信息。而 3 个心动周期

内左心出现微泡用来检测 PFO 阳性的特异性高于 5 个心动周期,原因可能是 PFO 多发生在 Valsalva 动作结束的瞬间^[12],张力期体循环增加的血容量在释放期瞬间回流入右心房,右房舒张末压一过性增高,3 个心动周期内左心若无微泡出现,则阴性的可能性更大。

cTCD 也是检测 PFO-RLS 的良好替代方案,特别是本研究中 cTCD 半定量分级 \geq II 级具有较高的敏感性。本研究中, cTTE5 与 cTCD II 单独检测 PFO 具有高敏感性,二者相比敏感性、特异性均无统计学意义, cTTE3 与 cTCD II 单独检测 PFO 具有高特异性,但二者相比敏感性、特异性均无统计学意义。这个结果表明 cTTE 和 cTCD 检测 PFO 可能具有相同的价值。这可能与本研究中两项检查的截断值划分有关。为此,将两种检查进一步联合应用,发现特异性得到明显提高,尤其将 cTTE 检查 3 个心动周期内与 cTCD 半定量分级 III 级作为 PFO 阳性的截断值联合应用,即 cTTE3 + cTCD III,其特异性为 100%,误诊率为 0,同 Yang 等^[13]的研究结果基本一致。然而,就敏感性而言,联合应用后敏感性反而相比单独检查时有所下降,分析其原因主要为 cTTE 与 cTCD 二者联合应用同时阳性才认为检测 PFO 阳性,即为串联试验,彼此之间为“和”的关系,降低敏感性的同时提高了特异性。联合应用作为金标准 cTEE 的一种良好替代方案,特异性的明显提高表明联合应用两项检查对怀疑 PFO 的脑血管事件患者具有关键的滤过功能。因此,单就敏感性而言,单独检查更为重要,敏感性高意味着检出阳性患者的能力高,有助于排除相应的疾病。因此,对于不明原因脑卒中、偏头痛、头晕及短暂性脑缺血发作等高度怀疑 PFO 的患者,更需要倾向考虑特异性,而如果只是临床筛查,则倾向考虑敏感性。在实际临床工作中,必须全面考虑上述各项方法,使患者得到更“个体化”的诊疗。

本研究的局限性:(1)在 cTTE 检查中,只考虑了右心房造影剂充分显影后 3 或 5 个心动周期之内的患者,但也有极少数 PFO 患者造影剂微泡可能出现在 5 个心动周期之后;(2)超声医师在评估 PFO-RLS 中,检查图像由肉眼识别,可能会出现遗漏;(3)各项检查中 Valsalva 动作对于右房舒张末压升高的程度可能难

以保持完全一致,可能会造成结果的偏倚。

综上, cTTE 与 cTCD 单独应用对 PFO 的筛查具有较高的临床参考价值。两种方法联合应用均可以提高 PFO 诊断的特异性,尤其是 cTTE3 + cTCD III 联合应用。

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] Buchholz S, Shakil A, Figtree GA, et al. Diagnosis and management of patent foramen ovale[J]. Postgrad Med J, 2012, 88(1038):217-225.
- [3] 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.
- [4] Komar M, Podolec P, Przewłocki T, et al. Transoesophageal echocardiography can help distinguish between patients with "symptomatic" and "asymptomatic" patent foramen ovale[J]. Kardiol Pol, 2012, 70(12):1258-1263.
- [5] Kumar P, Rusheen J, Tobis JM. A comparison of methods to determine patent foramen ovale size[J]. Catheter Cardiovasc Interv, 2020, 96(6):E621-E629.
- [6] 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.
- [7] 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]. Eur J Neurol, 2012, 19(10):1367-1372.
- [8] He D, Shi Q, Xu G, et al. Clinical and infarction patterns of PFO-related cryptogenic strokes and a prediction model[J]. Ann Clin Transl Neurol, 2018, 5(11):1323-1337.
- [9] 谢坚,王玉凯,彭伟英,等.经食管超声心动图右心声学造影与对比增强 TCD 检查在检测隐源性卒中患者右向左分流的效果比较[J].临床神经病学杂志,2018,31(5):341-343.
- [10] Woods TD, Patel A. A critical review of patent foramen ovale detection using saline contrast echocardiography: when bubbles lie[J]. J Am Soc Echocardiogr, 2006, 19(2):215-222.
- [11] Mitchell C, Rahko PS, Blauwet LA, et al. Guidelines for performing a comprehensive transthoracic echocardiographic examination in adults: recommendations from the American Society of Echocardiography[J]. J Am Soc Echocardiogr, 2019, 32(1):1-64.
- [12] 李越,刘若卓,翟亚楠,等.健康志愿者右心声学造影结果的初步分析[J].中华医学超声杂志(电子版),2014,11(2):135-141.
- [13] Yang J, Zhang H, Wang Y, et al. The efficacy of contrast transthoracic echocardiography and contrast transcranial Doppler for the detection of patent foramen ovale related to cryptogenic stroke[J]. Biomed Res Int, 2020, 2020:1513409.

收稿日期:2021-09-03