

- into diabetic wounds: pathogenesis, molecular targets and treatment strategies to pace wound healing [J]. Biomed Pharmacother, 2019, 112: 108615.
- [2] Yılmaz M, Kayaçık H. A new inflammatory marker: elevated monocyte to HDL cholesterol ratio associated with smoking [J]. J Clin Med, 2018, 7 (4): 76.
- [3] Groh L, Keating S T, Joosten L, et al. Monocyte and macrophage immunometabolism in atherosclerosis [J]. Semin Immunopathol, 2018, 40 (2): 203-214.
- [4] Chen J W, Li C, Liu Z H, et al. The role of monocyte to high-density lipoprotein cholesterol ratio in prediction of carotid intima-media thickness in patients with type 2 diabetes [J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2019, 10: 191.
- [5] Ganjali S, Gotto A J, Ruscica M, et al. Monocyte-to-HDL-cholesterol ratio as a prognostic marker in cardiovascular diseases [J]. J Cell Physiol, 2018, 233 (12): 9237-9246.
- [6] Lipsky B A, Aragón-Sánchez J, Diggle M, et al. IWGDF guidance on the diagnosis and management of foot infections in persons with diabetes [J]. Diabetes Metab Res Rev, 2016, 32 (Suppl 1): 45-74.
- [7] Armstrong D G, Boulton A J M, Bus S A. Diabetic foot ulcers and their recurrence [J]. N Engl J Med, 2017, 376 (24): 2367-2375.
- [8] 李骄阳, 王亚荻, 刘丽, 等. 单核细胞/高密度脂蛋白胆固醇比值与糖尿病足溃疡感染、病情严重程度及预后的关系 [J]. 中华内分泌代谢杂志, 2020, 36 (6): 474-478.
- [9] Ganjali S, Gotto A M Jr, Ruscica M, et al. Monocyte-to-HDL-cholesterol ratio as a prognostic marker in cardiovascular diseases [J]. J Cell Physiol, 2018, 233 (12): 9237-9246.
- [10] Kanbay M, Solak Y, Unal H U, et al. Monocyte count/HDL cholesterol ratio and cardiovascular events in patients with chronic kidney disease [J]. Int Urol Nephrol, 2014, 46 (8): 1619-1625.
- [11] Bolayir A, Gokce S F, Cigdem B, et al. Monocyte/high-density lipoprotein ratio predicts the mortality in ischemic stroke patients [J]. Neurol Neurochir Pol, 2018, 52 (2): 150-155.
- [12] Karatas A, Turkmen E, Erdem E D et al. Monocyte to high-density lipoprotein cholesterol ratio in patients with diabetes mellitus and diabetic nephropathy [J]. Biomark Med, 2018, 12 (9): 953-959.
- [13] Kolseth I B, Reine T M, Parker K, et al. Increased levels of inflammatory mediators and proinflammatory monocytes in patients with type I diabetes mellitus and nephropathy [J]. J Diabetes Complications, 2017, 31 (1): 245-252.

• 临床研究 •

经颅多普勒发泡试验及经胸右心造影筛查卵圆孔未闭的应用价值

福建中医药大学附属第二人民医院 (福州 350003) 苏林丘 黄丽蓉 刘磊磊 欧阳秋芳 郭敏慧 黄晓峰¹

【摘要】 目的 探讨经颅多普勒发泡试验 (cTCD) 及经胸右心造影 (cTTE) 筛查卵圆孔未闭 (PFO) 的应用价值。方法 回顾性分析我院神经内科不明原因脑卒中、黑朦、偏头痛 185 例患者, 所有患者均行普通经胸超声心动图 (TTE)、cTTE 及 cTCD, 其中 46 例并行经食道超声心动图 (TEE) 检查。以 TEE 为金标准, 比较 TTE、cTTE、cTCD 3 种方法检测 PFO 的效能。结果 cTCD 对 PFO 的检出率是 71.4%、敏感度是 94.1%、特异度是 75.0%; cTTE 对 PFO 的检出率是 57.3%、敏感度是 73.4%、特异度是 91.7%; TTE 对 PFO 的检出率是 21.6%, 敏感度是 26.5%、特异度是 41.7%。cTCD 及 cTTE 对 PFO 的检出率、敏感度及特异度均明显高于 TTE; cTCD 的敏感度高于 cTTE, 但特异度低于 cTTE。cTCD 检测少量右向左分流 (RLS) 的能力高于 cTTE; 但 cTCD 与 cTTE 诊断中大量 RLS 的能力差异无统计学意义。结论 cTCD 对 PFO 的检出率、敏感度较高, 但特异度较 cTTE 低, 无法判别 RLS 的位置, 有一定的假阳性; cTTE 诊断 PFO 的特异度极高, 但敏感度较 cTCD 低, 有一定的假阴性。

【关键词】 经颅多普勒发泡; 经胸右心造影; 卵圆孔未闭

【中图分类号】 R540.45; R445.1; R741 **【文献标识码】** B **【文章编号】** 1002-2600(2022)06-0012-05

Application value of contrast transcranial Doppler and contrast transthoracic echocardiography in screening-patent foramen ovale SU Linqiu, HUANG Lirong, LIU Leilei, OUYANG Qiufang, GUO Minhui, HUANG Xiaofeng. The Second People's Hospital Affiliated to Fujian University of Traditional Chinese Medicine, Fuzhou, Fujian

基金项目: 福建省卫健委科技计划项目青年科研课题 (2020QNA064)

¹ 通信作者, Email: 147401647@qq.com

350003, China

【Abstract】 Objective To explore the application value of contrast transcranial Doppler and contrast transthoracic echocardiography in screening patent foramen ovale (PFO). **Methods** A total of 185 patients with stroke of unknown cause, amaurosis, migraine in the department of neurology of our hospital were analyzed retrospectively. All the patients were given transthoracic echocardiograph (TTE), contrast transthoracic echocardiography (cTTE) and contrast transcranial doppler (cTCD). Forty-six patients were also given transesophageal echocardiography (TEE) examination. Taken TEE outcomes as golden standards, the efficacies of TTE, cTTE and cTCD for diagnosing PFO were compared. **Results** The detection rate, sensitivity and specificity of cTCD were 71.4%, 94.1% and 75.0% respectively; the detection rate, sensitivity and specificity of cTTE were 57.3%, 73.4% and 91.7% respectively; the detection rate, sensitivity and specificity of TTE were 21.6%, 26.5% and 41.7% respectively. The detection rate, sensitivity and specificity of cTCD and cTTE were significantly higher than those of TTE. cTCD were more sensitive than cTTE, but less specific than cTTE. The ability of cTCD for detecting small amount of right-to-left shunt (RLS) were higher than that of cTTE. However, there were no difference between cTCD and cTTE in the ability for detecting medium and large number of RLS. **Conclusion** cTCD has higher detection rate and sensitivity for diagnosing PFO, but its specificity is lower than that of cTTE, and it is difficult to detect the location of RLS and has certain false positive. The specificity of cTTE for diagnosing PFO is very high, but its sensitivity is lower than that of cTCD, with certain false negative.

【Key words】 contrast transcranial Doppler; contrast transthoracic echocardiography; patent foramen ovale

卵圆孔是胎儿期正常的一个生理通道，出生后绝大部分婴儿卵圆孔自然闭合，出生 1 年后未闭者称为卵圆孔未闭 (patent foramen ovale, PFO)。有研究表明，成年人中约 10%~35% 心脏存在 PFO^[1]。近年来研究表明，PFO 可能与不明原因的脑卒中、黑朦、偏头痛等脑血管疾病有关^[2]。“反常栓塞”^[3]指的是右心或静脉系统的微栓子在某些右房压升高的情况下（如咳嗽、剧烈运动、搬重物、瓦氏动作等），微栓子通过未闭的卵圆孔，从右房进入左房，进而随体循环进入脑血管造成栓塞，从而引起脑卒中、黑朦、偏头痛等神经症状。常见的无创诊断 PFO 的方法有普通经胸超声心动图 (transthoracic echocardiography, TTE)、经胸右心造影 (contrast transthoracic echocardiography, cTTE)、经颅多普勒发泡试验 (contrast transcranial doppler, cTCD) 3 种，本文旨在比较 TTE、cTTE、cTCD 诊断 PFO 的效能。

1 资料与方法

1.1 一般资料：回顾性收集 2020 年 9 月至 2021 年 12 月我院神经内科诊断为不明原因脑卒中、黑朦、偏头痛的病人 185 例，其中女性 98 例，平均年龄 (41.48 ± 12.65) 岁；男性 87 例，平均年龄 (43.23 ± 11.79) 岁。纳入标准：1) 均行 TTE、cTTE、cTCD 的患者；2) 能够配合及有效完成改良 Valsalva 动作者；3) 均行下肢深静脉彩超、颈部血管彩超检查，明确无明显深静脉血栓、无颈动脉斑块者；4) 心电图诊断无房颤、心律失常等；5) TTE 无左心血栓、风湿性瓣膜病、赘生物等。排除标准：1) 严重心肌梗死、主动脉夹层等患者；

2) 先天性心脏病者（如房间隔缺损、动脉导管未闭、室间隔缺损等）；3) 严重心肝肾功能不全者；4) 严重凝血功能障碍者；5) 神志不清无法配合者。本研究已通过我院医学伦理委员会审核，所有患者在检查前均签署知情同意书。

1.2 仪器与方法：

1.2.1 TTE：仪器采用飞利浦 EPIQ5、Q7c 彩色多普勒超声诊断仪，探头选择 S5-1，探头频率为 1~5 MHz。患者取左侧卧位，常规扫查左室长轴切面、大动脉短轴切面、左室短轴切面、心尖四腔心切面、心尖两腔心切面、心尖三腔心切面等，观察左右房室、瓣膜、室壁运动等情况；然后嘱患者平卧位，屈膝放松肚子，扫查剑下四腔心切面及剑下双房心切面，用彩色多普勒观察房间隔中部卵圆窝处是否有过隔血流信号，当彩色多普勒出现左向右过隔血流信号即怀疑卵圆孔未闭（图 1）。将彩色多普勒血流信号分成 3 类：未见分流，可疑分流，明显分流。



图 1 TTE 诊断 PFO

1.2.2 cTTE: 仪器采用飞利浦 EPIQ5、Q7c 彩色多普勒超声诊断仪, 探头选择 S5-1, 探头频率为 1~5 MHz, 加上伪彩。检查前指导病人多次练习改良 Valsalva 动作 (将压力表连接橡胶管, 检查橡胶管无漏气, 将橡胶管另一端放入病人口中, 嘱病人深吸一口气后往橡胶管用力吹气, 使压力表达到 40 mm Hg 并持续 10 s)。嘱患者取左侧卧位, 将探头置于其心尖部, 扫查心尖四腔心切面。同时在患者左肘正中静脉穿刺并留置静脉留置针, 连接三通管, 使用 2 支 10 mL 注射器, 其中一支注射器抽取 0.9% 氯化钠溶液 8 mL + 1 mL 空气 + 回抽 1 mL 患者自体静脉血, 另一支留置空针管, 两支注射器经三通管相连, 来回快速推送 30 次左右, 充分混合后置入 1 支注射器内。于静息状态下及改良 Valsalva 动作时分别快速团注 2 次, 待右房右室出现微气泡后, 观察 5 个心动周期内左房左室内是否出现微气泡及气泡出现的时间、数量。5 个心动周期内左房左室内出现微气泡影考虑卵圆孔未闭 (图 2); 如果是在 5 个心动周期后左房左室内出现微气泡则考虑为肺动静脉瘘 (pulmonary arteriovenous fistula, PAVF)。根据单帧图像左房左室内微气泡的数量将右向左分流 (right to left shunt, RLS) 分为 4 级^[4]: 0 级, 左房左室内未见微气泡 (无 RLS); 1 级, 左房左室内微气泡 1~10 个 (少量 RLS); 2 级, 左房左室内微气泡 11~30 个 (中量 RLS); 3 级: 左房左室内微气泡 >30 个或微气泡几乎充满左房左室 (大量 RLS)。



图 2 cTTE 诊断 PFO

1.2.3 cTCD: 采用德力凯 EMS-9UB 型经颅多普勒检测仪, 探头频率 2.0 MHz, 用头架固定, 用双通道双深度模式探查双侧大脑中动脉频谱。检查前指导病人多次练习改良 Valsalva 动作 (同上)。患者平躺, 左肘正中静脉建立静脉通路, 连接三通管

及 2 支注射器, 其中一支注射器抽取 0.9% 氯化钠溶液 8 mL + 1 mL 空气 + 回抽 1 mL 患者自体静脉血, 另一支留置空针管, 来回快速推送 30 次左右, 分别于静息状态下及改良 Valsalva 动作时团注 2 次, 观察 25 s 内大脑中动脉血流频谱是否出现微栓子信号及微栓子出现的时间、数量。25 s 内大脑中动脉出现微栓子信号即为 RLS 阳性 (图 3)。根据单侧大脑中动脉微栓子的数量亦可将 RLS 分为 4 级^[5]: 0 级, 未见微栓子信号 (无 RLS); 1 级, 单侧微栓子数量 1~10 个 (少量 RLS); 2 级, 单侧微栓子 >10 个、非雨帘状 (中量 RLS); 3 级, 单侧微栓子呈雨帘状 (大量 RLS)。

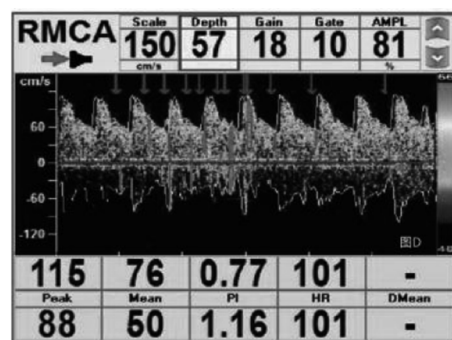


图 3 cTCD 诊断 PFO

1.3 观察指标: 比较 TTE、cTTE、cTCD 3 种方法对 185 例患者分流的检出率, 同时观察 cTTE、cTCD 诊断 RLS 等级的效能是否有差别。此外 185 例患者中有 46 例进一步做了经食道超声心动图 (transesophageal echocardiography, TEE), 46 例中 12 例未发现 PFO, 34 例诊断为 PFO (图 4)。以 TEE 作为诊断金标准, 计算出 TTE、cTTE、cTCD 诊断 PFO 的敏感度和特异度。

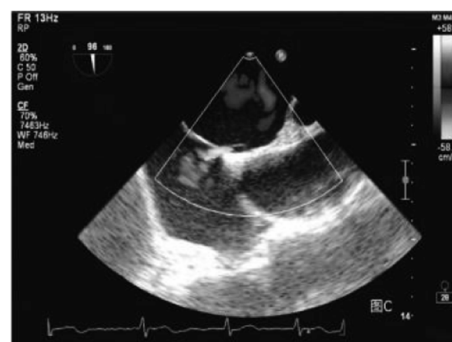


图 4 TEE 诊断 PFO

1.4 统计学方法: 使用 SPSS 22.0 统计分析软件。

符合正态分布的计量资料以均值±标准差表示, 组间比较行 t 检验; 计数资料以例或率表示, 组间比较行 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 TTE、cTTE、cTCD 3 种方法对分流的检出率比较: TTE 对分流的检出率是 21.6% (40/185), cTTE 对分流的检出率是 57.3% (106/185), cTCD 对分流的检出率是 71.4% (132/185)。cTTE、cTCD 对分流的检出率均明显高于 TTE, 差异具有统计学意义 (cTTE 与 TTE 比较: $\chi^2 = 15.89$, $P = 0.005$; cTCD 与 TTE 比较: $\chi^2 = 17.21$, $P < 0.001$); 同时 cTCD 的检出率亦高于 cTTE, 差异具有统计学意义 ($\chi^2 = 7.61$, $P = 0.02$)。见表 1。

表 1 TTE、cTTE、cTCD 对分流检出率的比较 (n=185, 例)

方法	无分流	可疑分流	明显分流
TTE	145	26	14
cTTE	79	0	106
cTCD	50	0	132

2.2 cTTE、cTCD 两种方法诊断 RLS 等级的效能比较: cTCD 诊断少量 RLS 的效能明显高于 cTTE, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 但 cTCD、cTTE 诊断中、大量 RLS 的效能差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 2。

表 2 cTTE、cTCD 诊断 RLS 等级的效能比较 (例)

方法	无 RLS (0 级)	少量 RLS (1 级)	中量 RLS (2 级)	大量 RLS (3 级)
cTTE	79	15	36	55
cTCD	53	39	40	53
χ^2 值	7.96	7.57	1.03	0.07
P 值	0.01	0.02	0.53	0.80

2.3 TTE、cTTE、cTCD 诊断 PFO 的敏感度、特异度比较: 共有 46 例患者同时完成 TTE、cTTE、cTCD、TEE 检查, 诊断 PFO 的结果见表 3。以 TEE 为诊断 PFO 的金标准, TTE 的敏感度是 26.5% (9/34), 特异度是 41.7% (5/12); cTTE 的敏感度是 73.4% (25/34), 特异度是 91.7% (11/12); cTCD 的敏感度是 94.1% (32/34), 特异度是 75.0% (9/12)。cTTE、cTCD 的敏感度、特异度均明显高于 TTE, 差异具有统计学意义 (cTTE 与 TTE 敏感度比较: $\chi^2 = 16.09$, $P = 0.004$; cTCD 与 TTE 敏感度比较: $\chi^2 = 17.52$, P

< 0.001 ; cTTE 与 TTE 特异度比较: $\chi^2 = 17.02$, $P = 0.002$; cTCD 与 TTE 特异度比较: $\chi^2 = 7.59$, $P = 0.02$); cTCD 的敏感度明显高于 cTTE, 差异具有统计学意义 ($\chi^2 = 6.25$, $P = 0.03$); 但 cTTE 的特异度明显高于 cTCD, 差异具有统计学意义 ($\chi^2 = 5.69$, $P = 0.04$)。

表 3 TTE、cTTE、cTCD 与 TEE 诊断 PFO 的结果对照 (n=46, 例)

TEE	例数	TTE		cTTE		cTCD	
		阳性	阴性	阳性	阴性	阳性	阴性
阳性	34	9	25	25	9	32	2
阴性	12	7	5	1	11	3	9
合计	46	16	30	26	20	35	11

3 讨论

卵圆孔位于房间隔中部, 是原发隔与继发隔之间的一个裂隙, 胎儿期右心房一部分的血流通过卵圆孔进入左心房, 进而进入体循环, 对正常胎儿的血流循环起到重要的维持作用, 是胎儿的一个重要生理通道。出生后绝大多数婴儿由于右房压力逐渐减低, 左房压力增高, 在压力差的作用下卵圆孔生理性闭合, 若超过 1 岁未能闭合者称为 PFO。成人中的 PFO 在一般情况下是左向右分流, 但当咳嗽、搬重物、体力劳动、潜水等情况下, 右心房压力可一过性高于左心房, 造成卵圆孔右向左分流, 此时右心或静脉系统的微栓子可通过开放的卵圆孔进入左心, 从而随体循环进入颅内, 造成一系列的神经相关症状, 如脑卒中、黑朦、偏头痛等等^[6], 这类患者可以通过药物治疗或卵圆孔封堵术来治疗^[7]。因此, 提高 PFO 的检出率对 PFO 引起的脑卒中、黑朦、偏头痛患者来说显得尤为重要。

既往诊断 PFO 的金标准是 TEE, 但是 TEE 是一种半有创侵入性检查方法, 对于病人来说痛苦较大, 耐受性差, 而且有一定的并发症 (如食道黏膜损伤、出血等等)^[8], 因此寻找一种无创、安全、有效、可重复诊断 PFO 的检查方法显得尤为重要。TTE 诊断 PFO 主要通过剑下四腔心及剑下双房心切面对房间隔进行扫查, 用彩色多普勒超声观察房间隔处是否有分流, 但因患者腹部及胸腔气体干扰或肥胖等原因影响, 房间隔常无法清晰显示, 或因房间隔分流量较小, 分流速较低, 彩色多普勒常无法检出, 故存在假阴性^[9]。本研究中, cTTE 及 cTCD 对 PFO 的检出率、敏感度、特异度均明显高于 TTE, cTCD 对 PFO 的敏感度高于 cTTE, 但特

异度低于 cTTE, 差异均有统计学意义, 这与张辉等^[10]的研究结果相符, 分析其原因可能是 cTCD 虽然对 RLS 敏感度较高, 但它不能区分 RLS 的位置来源, 既包含了 PFO, 又包含了 PAVF, 故其特异度较低; 而 cTCD 可以区分 PFO 和 PAVF, 通常认为, 在右心出现微气泡后 5 个心动周期之内左心出现微气泡考虑 PFO, 而在 5 个心动周期之后左心才出现微气泡考虑为 PAVF; 而且 PAVF 常常在静息状态下即可出现, 不受 Valsalva 动作的影响; 而 PFO 常常在静息状态下未见 RLS 或仅为少量 RLS, 当 Valsalva 动作后出现明显 RLS 或原有 RLS 程度加重。

本研究中 cTCD 诊断少量 RLS 的效能明显高于 cTTE, 差异具有统计学意义; 但 cTCD、cTTE 诊断中、大量 RLS 的效能差异无统计学意义。这可能是因为 cTTE 的微气泡较小, 当患者因肥胖、肺气肿等影响使得心脏切面不够清晰, 微小气泡不易辨别; 或者因为做 Valsalva 动作时, 心脏移动及胸腔气体遮挡, 少量的 RLS 不易发现, 存在一定的假阴性^[11]; 而中、大量的 RLS 受以上原因影响较小。

综上所述, cTCD、cTTE 对 PFO 的检出率、敏感度、特异度均高于 TTE; cTCD 诊断 RLS 的敏感度是最高的, 但是它不能区分 RLS 的位置; cTTE 诊断 PFO 的特异度极高, 但其敏感度又低于 cTCD, 特别是对少量 RLS 的检出能力欠佳。因此, 临床上若把 cTCD 和 cTTE 联合起来检查, 势必会提高 PFO 的诊断准确性, 这将对患者的诊断及治疗起到重要的作用。

参考文献

- [1] Abdelghani M, El-Shedoudy S, Nassif M, et al. Management of patients with patent foramen ovale and cryptogenic stroke: An update [J]. *Cardiology*, 2019, 143 (1): 62-72.
- [2] Topcuoglu M A, Liu L, Kim D E, et al. Updates on prevention of cardioembolic strokes [J]. *J Stroke*, 2018, 20 (2): 180-196.
- [3] 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.
- [4] 席芬, 杨毓雯, 杜微云. 经胸超声心动图及右心声学造影对成人卵圆孔未闭诊断效能的比较 [J]. *中国超声医学杂志*, 2020, 36 (7): 617-620.
- [5] 王艺晓, 刘禧, 侯颖, 等. 经颅彩色多普勒发泡试验联合经胸超声心动图声学造影在卵圆孔未闭相关神经症状病因筛查中的应用价值 [J]. *临床超声医学杂志*, 2021, 23 (8): 576-580.
- [6] Qi Y, Zhang Y, Luo X, et al. Efficacy of patent foramen ovale closure for treating migraine: a prospective follow-up study [J]. *J Investig Med*, 2021, 69 (1): 7-12.
- [7] 王泽伟, 杨亭亭, 刘广志. 卵圆孔未闭相关性卒中的诊治研究进展 [J]. *中国卒中杂志*, 2021, 16 (9): 960-966.
- [8] 徐珍望, 刘佳. 经食道超声心动图在卵圆孔未闭患者介入封堵术中的应用 [J]. *现代仪器与医疗*, 2018, 24 (2): 3-4.
- [9] 张春丽, 高红红, 李科信, 等. TCD 发泡试验对青年隐性卒中病因诊断的临床意义 [J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2018, 16 (18): 2731-2732.
- [10] 张辉, 曾令均, 钟钧琳, 等. 经颅多普勒发泡试验、经胸超声心动图右心造影及颈胸联合超声造影诊断卵圆孔未闭右向左分流 [J]. *中国医学影像技术*, 2021, 37 (10): 1471-1476.
- [11] Daher G, Hassanieh I, Malhotra N, et al. Patent foramen ovale prevalence in atrial fibrillation patients and its clinical significance: a single center experience [J]. *Int J Cardiol*, 2020, 300: 165-167.

• 临床研究 •

超声两切面法在早孕期胎儿复杂先天性心脏病中的应用价值

福建省妇幼保健院 福建医科大学妇产临床医学院超声科 (福州 350001) 郭 珊 李尚青 吴秋梅 刘 敏 翁宗杰¹

【摘 要】 目的 探讨胎儿心脏四腔心切面加三血管一气管切面 (超声两切面法) 在早孕期复杂先天性心脏病 (CHD) 检查中的应用价值。**方法** 对 2021 年 1 月 1 日至 2021 年 12 月 31 日在我院就诊的 6 348 例孕妇行超声两切面法检查, 超声结果与引产后尸解或产后新生儿超声心动图检查及心脏手术结果比较。评估超声两切面法对胎儿复杂 CHD 的诊断效能, 并分析超声漏诊原因。**结果** 6 348 例孕妇经经验证共检出 13 种、36 例复杂 CHD, 其中早孕期诊断 30 例、中孕期诊

基金项目: 福建省自然科学基金项目 (2021J01420)

1 通信作者, Email: wengzongjie1984@fjmu.edu.cn