

经胸超声心动图造影在评估偏头痛患者 右向左分流中的应用价值

刘素君,洪 灿*,刘红雨,周 佳,王 巧,刘珍玉,常 帅
(南华大学附属第一医院超声科,湖南 衡阳 421001)

摘要: **目的** 应用经胸超声心动图造影(c-TTE)评估偏头痛患者右向左分流(RLS)的发生率、来源及半定量分级,初步探讨其与偏头痛的关系。**方法** 186例偏头痛患者和120例健康志愿者均接受c-TTE检查。观察左心腔内是否出现造影微泡来判断有无RLS;根据微泡出现的时间将RLS分为来源于卵圆孔未闭(PFO)的分流(PFO-RLS)和肺动静脉畸形(PAVMs)的分流(P-RLS);再依据每帧图像的微泡数量对RLS的分流量进行半定量分级。比较两组人群RLS发生率、来源及分流量之间的差异。**结果** 偏头痛组的RLS总发生率(56.4%,105/186)、PFO-RLS发生率(40.3%,75/186)及大量分流率(18.8%,35/186)均高于健康组(均 $P<0.05$),PFO-RLS中量分流率虽高于健康组,但两组差异无统计学意义($P>0.05$);两组间的PFO-RLS少量分流率、P-RLS发生率及各半定量分流率差异无统计学意义(均 $P>0.05$)。**结论** 偏头痛与PFO-RLS尤其伴大量分流者存在密切联系。以少、中量分流为主的P-RLS在偏头痛和健康人群亦不少见,其临床意义有待进一步研究。

关键词: 超声心动描计术; 经胸; 造影; 偏头痛; 右向左分流

中图分类号:R445.1 文献标识码:A

The value of contrast transthoracic echocardiography in evaluating right-to-left shunt in patients with migraine

LIU Sujun, HONG Can, LIU Hongyu, et al

(Department Of Ultrasound, the First Affiliated Hospital, University of South China,
Hengyang 421001, Hunan, China)

Abstract: **Objective** To evaluate the incidence, source and semi-quantitative grading of right-to-left shunt(RLS) in patients with migraine by contrast transthoracic echocardiography(c-TTE), and to explore the relationship between RLS and migraine. **Methods** 186 patients with migraine and 120 healthy volunteers underwent c-TTE. Subjects were diagnosed with RLS if there were microbubbles in the left heart. Further more, RLS was divided into RLS originated from patent foramen ovale(PFO-RLS) and pulmonary arteriovenous malformations (P-RLS), according to the time of emergence of microbubbles. And RLS was semiquantitatively graded according to the amount of microbubbles. Finally, the incidence, source and semiquantitative grading of RLS were compared between the two groups to see if there was any difference. **Results** The incidence of total RLS (56.4%, 105/186), PFO-RLS (40.3%, 75/186) and severe PFO-RLS (18.8%, 35/186) in the migraine group were higher than those in the healthy group (all $P<0.05$). Although the incidence of moderate PFO-RLS in the migraine group was higher, there was no significant difference between the two groups ($P>0.05$). There was no significant difference for the incidence of mild PFO-RLS, total P-RLS and semi-quantitative grading of P-RLS between the two groups (all $P>0.05$). **Conclusions** There is close relationship between migraine and PFO-RLS, especially the severe type. The mild and moderate P-RLS are also common in both groups, and their clinical significance needs further research.

Key words: echocardiography; transthoracic; contrast; migraine; right-to-left shunt

收稿日期:2016-10-07;修回日期:2016-12-28

基金项目:湖南省卫生计生委项目(编号 B2015-53).

* 通讯作者, E-mail: hongcan1984@163.com.

偏头痛是一种临床常见的神经血管性疾病,严重影响患者的生活质量,其具体发病机制至今尚未完全明确。文献^[1-2]报道偏头痛可能与右向左分流(right-to-left shunt, RLS)有关;右心系统中的微小栓子、5-羟色胺等未经肺循环过滤或灭活,通过心脏或肺部的异常通道进入左心系统到达颅内循环,引起偏头痛的发作或降低偏头痛出现的阈值。目前,国内外大部分研究都只关注卵圆孔未闭(patent foramen ovale, PFO)导致的心内型 RLS(PFO-RLS)而忽略了来自肺动静脉畸形(pulmonary arteriovenous malformations, PAVMs)的心外型 RLS(P-RLS)。针对国内尚缺乏这方面文献资料的实际情况,本文旨在应用经胸超声心动图造影(contrast transthoracic echocardiography, c-TTE)对偏头痛患者两种来源的 RLS 均进行观察分析,并与健康志愿人群对比,以初步探讨其与偏头痛的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料 随机选取 2015 年 8 月~2016 年 5 月来自本院神经内科门诊或住院的偏头痛患者共 186 例,其中男性 68 例,女性 118 例,平均年龄(31.6±9.2)岁,均符合 2004 年国际头痛协会提出的偏头痛诊断标准;健康志愿者共 120 例,来自本院职工或进修学习人员,其中男性 48 例,女性 72 例,平均年龄(28.5±7.3)岁。所有人均经胸超声心动图(transthoracic echocardiography, TTE)检查心脏大小、结构及功能基本正常,排除各类先天性心脏病、心脏瓣膜病、心功能不全、心包积液、心律失常等;头部 MRI、颈动脉超声及经颅多普勒超声排除各种脑实质及颅内外血管病变。

1.2 仪器与方法 采用 Philips iE Elite 型彩色多普勒超声诊断仪,配备经胸心脏探头 S5-2,探头频率 2~5 MHz,二次谐波 1.7~3.4 MHz。

c-TTE 检查:(1)右心声学造影剂制备:检查前,在患者右侧肘正中静脉穿刺建立静脉通路,一端与三通管连接。取 2 只 10 mL 医用注射器,1 只抽 8 mL 生理盐水、1 只抽 1 mL 空气,分别与三通管连接,再回抽 1 mL 患者静脉血液于 2 只注射器内反复来回推注振荡二十余次使三者充分混匀,制成混血—生理盐水—空气混合液,即混血激活生理盐水(agitated saline solution with blood, ASb)作为造影剂。(2)造影操作流程及结果判定:患者取左侧卧

位,探头置于心尖部取得清晰四腔心切面后,嘱患者行 Valsalva 动作 5 s 后快速推注完 10 mL ASb,再嘱患者快速呼气,观察以下内容:左心腔内是否出现造影微泡来判断有无 RLS;以 Valsalva 动作结束后 3 个心动周期为界限,根据左心腔微泡出现的时间将 RLS 分为来源于卵圆孔未闭的分流(PFO-RLS)和肺部的分流(P-RLS);再依据每帧图像的微泡数量将 RLS 半定量分级:少量(1~10 个微泡);中量(11~30 个微泡);大量(>30 个微泡或左心腔充满微泡)。右心造影全程录制成动态视频储存于诊断仪,检查结束后逐帧回放图像分析结果。

1.3 统计学方法 采用 SPSS17.0 软件统计数据进行分析,所有计量资料用均数±标准差表示,计数资料用数量(*n*)和百分比(%)表示。组间比较采用 χ^2 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

所有偏头痛患者及健康志愿者均顺利完成 c-TTE 检查,无不良反应发生。偏头痛组中 RLS 总发生率约 56.4%(105/186),PFO-RLS、P-RLS 发生率分别为 40.3%(75/186)、16.1%(30/186);健康组中 RLS 总发生率约 39.1%(47/120),PFO-RLS、P-RLS 发生率分别为 18.3%(22/120)、20.8%(25/120)。

进一步半定量分级结果显示(图 1),偏头痛组的 PFO-RLS 大量分流率高达 18.8%(35/186),例数接近全部 PFO-RLS 的一半,而健康组大量分流率仅为 4.2%(5/120),偏头痛组的中量分流率为 11.8%(22/186),亦高于健康组;偏头痛组和健康组的 P-RLS 大量分流率均较低,分别为 2.7%(5/186)、3.3%(4/120),两组的 P-RLS 以中、少量者为主。

偏头痛组的 RLS 总发生率、PFO-RLS 发生率及大量分流率均高于健康组(均 $P<0.05$),PFO-RLS 中量分流率虽高于健康组,但差异无统计学意义($P>0.05$);两组间的 PFO-RLS 少量分流率、P-RLS 发生率及各半定量分流率差异无统计学意义(均 $P>0.05$)。见表 1。

3 讨论

偏头痛是临床最常见的原发性头痛之一,我国普通人群中偏头痛的发病率为 9.3%^[3],其发病的具体病理生理机制十分复杂,目前尚未完全阐明,存在

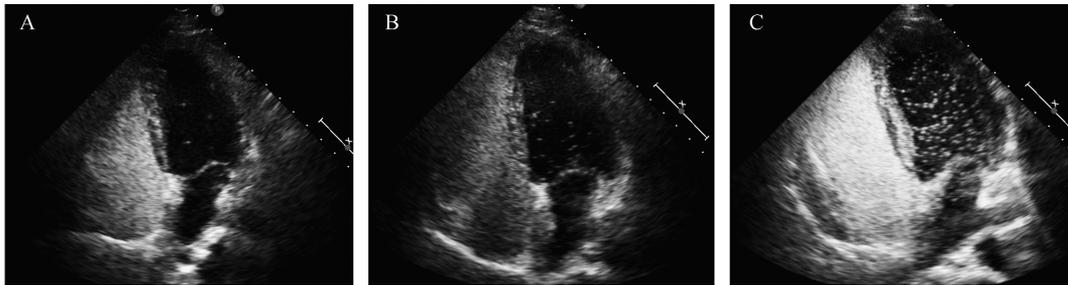


图1 RLS半定量分级法 注:心尖四腔心切面显示右心完全显影后左心腔内的微泡数目(A:少量RLS;B:中量RLS;C:大量RLS)

表1 偏头痛与健康人群的c-TTE阳性结果比较(例,%)

组别	n	PFO-RLS 阳性			P-RLS 阳性		
		少量	中量	大量	少量	中量	大量
偏头痛组	186	18(9.7)	22(11.8)	35(18.8)	15(8.1)	10(5.4)	5(2.7)
健康组	120	10(8.3)	7(5.8)	5(4.2)	13(10.8)	8(6.7)	4(3.3)
χ^2 值		0.159	3.055	13.778	0.673	0.219	0.106
P 值		>0.05	>0.05	<0.05	>0.05	>0.05	>0.05

多种理论学说或假说,包括三叉神经血管系统、皮质扩散性抑制、五-羟色胺、敏化、降钙素基因相关肽作用及右向左分流(RLS)^[4]。Del Sette等^[5]应用对比增强经颅多普勒超声(c-TCD)发现先兆性偏头痛患者RLS发生率显著高于健康对照人群,首次提出了RLS与偏头痛有关的观点。近年来,RLS和偏头痛之间的关系逐渐引起国内外学者的重视,但相关文献报道较少且多数研究采用c-TCD来检测RLS,该检查方法敏感性虽高但特异性较低,对于产生分流的具体来源无法辨别。本文采用了经胸超声心动图造影(c-TTE)检查方法,入组人员先经TTE排除了房间隔缺损、室间隔缺损、动脉导管未闭等可能引起RLS的先天性心脏病,再配合Valsalva动作静脉推注右心声学造影剂,依据右心显影后左心腔内造影微泡出现的时间来确定分流来源是心内型的PFO或心外型的PAVMs。故较以往报道而言,本文中的RLS情况更加细化和明确。

Yang等^[6]研究发现偏头痛组和健康组人群中的RLS发生率分别为44.2%、28.0%,采用了c-TCD作为检测方法,故无法辨别RLS的来源;赵静等^[7]利用c-TTE也发现偏头痛患者的RLS发生率显著高于健康人群,但未对RLS的来源进行区分。本文中偏头痛组的RLS发生率亦高于健康组,差异具有显著性,与上述报道相同,说明RLS与偏头痛存在联系;且两组人群的RLS发生率均较上述研究结果更高,尤其在健康人群中达39.1%。各项研究报道的RLS发生率差异较大,可能与仪器条件、检查方

法、样本数量及地域人群等不同有关。

笔者进一步对RLS的来源及半定量分级进行了分析。两种不同来源的RLS右心声学造影有各自的特点;PFO引起的心内型RLS通常出现在右心显影后3个心动周期内,造影微泡持续数个心动周期就逐渐消失;PAVMs产生的心外型RLS一般在3个心动周期后才出现,微泡持续时间较长直至右心造影剂消退。本文中偏头痛组的RLS多数来源于PFO,其中有接近一半的病例(46.7%,35/75)为大量分流,而健康组中PFO-RLS发生率及大量分流率均明显低于偏头痛组;偏头痛组的中量PFO-RLS患者比例亦比健康组高,但差异无显著性。这些结果说明PFO是偏头痛患者RLS的主要来源,其总体的分流半定量分级高于健康人群。PFO是房间隔卵圆窝附近一个细窄、类似隧道样的裂隙,是出生后原发隔与继发隔未完全融合所致,尸检发现有25%的健康成人存在PFO^[8],本研究健康志愿者中PFO的发生率略低。有报道^[9]偏头痛患者中PFO的发生率为14.6%~66.5%,显著高于普通人群,本研究结果与之类似,伴大量RLS的PFO与偏头痛关系尤为密切。国内外有学者开始尝试用经皮介入封堵PFO的方法来治疗偏头痛,有研究^[4,10-12]发现关闭PFO后头痛症状改善;亦有报道^[13-14]称介入封堵术后偏头痛患者无明显受益。这提示PFO与偏头痛是否为因果关系尚无定论,偏头痛的病理生理机制复杂且存在交叉,如何筛选出一定能从封堵术中受益的患者,需更广泛、更深入的临床研究。

另外,本文偏头痛组和健康组中均存在一定比例的 P-RLS,两组间的发生率及各级半定量分流率无明显统计学差异。李越等^[15]对 42 例健康志愿者进行 c-TTE 检查,结果发现 22 例(52%)存在 P-RLS。本文两组人群 P-RLS 发生率与之比较相对较低,但半定量分级结果都是以少、中量分流为主;有 3 例大量 P-RLS 的人员进行 X 线胸片或 CT 检查均未发现疑似 PAVMs 的占位病变。传统观点认为 PAVMs 是一种罕见的先天性肺部血管畸形,发生率为 2/10 万~3/10 万,但 PAVMs 畸形血管的变异程度很大,微小型仅显微镜下才可辨认,而大型一般肉眼就可识别^[16]。故笔者推测通常意义上的 PAVMs (即大型)是少见的,但是微小型 PAVMs 却并非少见,只有采用具备极高敏感性的右心声学造影才能检查出来。Woods 等^[17]认为随着现代超声心动图造影技术的应用,RLS 的检出率较以往更高,一般人群中存在少、中量 RLS 的 PAVMs 是一种普遍现象。

总之,本文对偏头痛人群中 RLS 的发生率、来源及半定量分级作了初步的分析和阐述。结果发现 PFO 是偏头痛患者 RLS 的主要来源,大量分流者所占比例较高,与偏头痛关系密切;来自 PAVMs 的 RLS 在偏头痛及健康人群中亦不少见,以少、中量分流为主,其临床意义有待进一步研究。

参考文献:

[1] Wilmschurst P, Nightingale S. The role of cardiac and pulmonary pathology in migraine: a hypothesis [J]. *Headache*, 2006, 46(3): 429-434.

[2] Pierangeli G, Giannini G, Favoni V, et al. Migraine and cardiovascular diseases [J]. *Neurol Sci*, 2012, 33 (Suppl 1): S47-50.

[3] Yu S, Liu R, Zhao G, et al. The prevalence and burden of primary headaches in China: a population-based door-to-door survey [J]. *Headache*, 2012, 52(4): 582-591.

[4] 郭雨竹. 对比增强 TCD 方法优化及在 PFO 封堵治疗右向左分流相关偏头痛中的应用 [D]. 吉林: 吉林大学, 2016: 1-100.

[5] Del Sette M, Angeli S, Leandri M, et al. Migraine with aura and right-to-left shunt on transcranial Doppler: a case-control study [J]. *Cerebrovasc Dis*, 1998, 8(6): 327-330.

[6] 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.

[7] 赵静, 郭淮莲, 于超, 等. 偏头痛和心脏右向左分流关系的研究 [J]. *中国神经精神疾病杂志*, 2014, 40(9): 532-535.

[8] Hagen PT, Scholz DG, Edwards WD. Incidence and size of patent foramen ovale during the first 10 decades of life: an autopsy study of 965 normal hearts [J]. *Mayo Clin Proc*, 1984, 59(1): 17-20.

[9] Lip PZ, Lip GY. Patent foramen ovale and migraine attacks: a systematic review [J]. *Am J Med*, 2014, 127(5): 411-420.

[10] 李世军, 岳庆雄, 王苏平, 等. 卵圆孔未闭介入封堵治疗及近期随访研究 [J]. *中国循环杂志*, 2014, 29(6): 448-452.

[11] 张宏伟, 李丁扬, 尚小珂, 等. 多中心卵圆孔未闭合并反常栓塞介入封堵近期随访观察 [J]. *中国介入心脏病学杂志*, 2015, 23(10): 555-558.

[12] Biasco L, Infantino V, Orzan F, et al. Impact of transcatheter closure of patent foramen ovale in the evolution of migraine and role of residual shunt [J]. *J Cardiol*, 2014, 64(5): 390-394.

[13] Mattle HP, Evers S, Hildick-Smith D, et al. Percutaneous closure of patent foramen ovale in migraine with aura, a randomized controlled trial [J]. *Eur Heart J*, 2016, 37(26): 2029-2036.

[14] Dowson A, Mullen MJ, Peatfield R, et al. Migraine Intervention With STARFlex Technology (MIST) trial: a prospective, multicenter, double-blind, sham-controlled trial to evaluate the effectiveness of patent foramen ovale closure with STARFlex septal repair implant to resolve refractory migraine headache [J]. *Circulation*, 2008, 117(11): 1397-1404.

[15] 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/CD]. *中华医学超声杂志: 电子版*, 2014, 11(2): 135-141.

[16] 李磊, 韩新巍, 李臻, 等. 肺动静脉畸形介入治疗现状与研究进展 [J]. *中国医学影像技术*, 2015, 31(9): 1438-1441.

[17] Woods TD, Harmann L, Purath T, et al. Small- and moderate-size right-to-left shunts identified by saline contrast echocardiography are normal and unrelated to migraine headache [J]. *Chest*, 2010, 138(2): 264-269.

(本文编辑: 蒋湘莲)