

## • 综述 •

卵圆孔未闭的影像检查及与其相关的隐源性脑梗死  
影像学特征新进展

邹兴菊, 黄建 综述 刘之荣 审校

第四军医大学西京医院神经内科 陕西省西安市 710032

**摘要:** 随着现代影像技术的飞速发展, 卵圆孔未闭(PFO)及隐源性脑梗死(CS)的影像学检查手段越来越丰富, 越来越多的研究发现隐源性脑梗死与卵圆孔未闭之间存在着紧密的联系。新的影像学技术在卵圆孔未闭相关的隐源性脑梗死的诊断、治疗及预后判断等方面占有重要的地位。但是目前针对卵圆孔未闭的影像学诊断尚缺乏特异性, 且卵圆孔未闭相关的隐源性脑梗死灶的影像学特征还存在争议。

**关键词:** 卵圆孔未闭; 隐源性脑梗死; 影像学检查; 梗死灶特征

卵圆孔(foramen ovale, FO)是指胎儿时期的生理性血流通道, 它位于胚胎期原发间隔与继发间隔的交界处, 多于出生后因正常肺循环的建立而自然关闭, 若3岁以后仍然存在心房间通道, 则称为卵圆孔未闭(patent foramen ovale, PFO)。而隐源性脑梗死(cryptogenic stroke, CS)则是2007年Han等<sup>[1]</sup>在TOAST分型基础上提出的改良TOSAT分型中从其他不明原因型脑梗死中分出的一个亚型。隐源性脑梗死一直以来都是我们临床诊断中的一大难题, 它约占全部急性缺血性脑梗死患者的30%~40%<sup>[2]</sup>, 近年来的研究提出PFO可能是隐源性脑梗死的一大潜在病因, 并认为“反常栓塞”或“直接栓塞”是其可能的致病机制。一项流行病学研究显示PFO在正常成人中的发病率约为20%~30%<sup>[3]</sup>, 而在隐源性脑梗死患者中PFO的检出率却高达50%<sup>[4]</sup>, 这可以进一步推测PFO与CS可能有关。但这一话题至今仍然存在很大的争议。众所周知, 现代影像技术在指导脑血管疾病的诊断和治疗中的地位越来越高, 因此, 本文综述了近年来国内外关于PFO的影像学检查方法和PFO所致隐源性脑梗死患者梗死灶的影像学特征的研究进展, 为CS的病因诊断和治疗提供指导。

## 1 卵圆孔未闭的影像学检查方法

### 1.1 经食道超声心动图

经食道超声心动图(transesophageal echocardi-

graphy, TEE)是通过让患者做Valsalva动作, 或经静脉注射微泡造影剂并让患者做Valsalva动作或咳嗽以增加右心房压力, 经TEE测量未闭卵圆孔直径大小及心房水平微泡的数量来推测分流的严重程度。由于TEE具有较高的敏感性而被认为是检查房间隔形态特征及PFO所致的右向左分流的“金标准”<sup>[5-7]</sup>。但是该项检查属于半侵入性检查手段, 操作过程中需给予患者镇静剂, 因此对于心、肺等重要脏器严重疾患的患者及处于脑卒中急性期患者为禁忌症; 并且在TEE检查过程中要求患者于经静脉注射微泡造影剂的同时做Valsalva动作, 但患者正确完成Valsalva动作的难度较大<sup>[5]</sup>, 这对检查结果的准确性造成了一定的影响。在Gardin<sup>[8]</sup>的研究中发现由TEE获得的PFO的相关影像学特征如未闭卵圆孔直径的大小、右向左分流量、房间隔瘤等不足以证明PFO就是导致隐源性脑梗死(CS)的直接病因。

### 1.2 经胸超声心动图

经胸超声心动图(transthoracic echocardiography, TTE)是能够被患者普遍接受且依从性较好的无创性检查。早期的研究认为与TEE相比TTE的敏感性较低<sup>[9]</sup>, 但是近几年的研究发现TTE在识别伴有PFO的右向左分流的敏感性及其特异性越来越高。在Emiliano De Marchis等<sup>[10]</sup>的研究中共收集674例

收稿日期: 2014-12-23; 修回日期: 2015-02-10

作者简介: 邹兴菊(1989-), 女, 硕士, 主要从事脑血管疾病研究。

通讯作者: 刘之荣(1966-), 男, 教授, 主任医师, 主要从事脑血管疾病研究。E-mail: liuzhir@fmmu.edu.cn。

脑缺血患者,其中隐源性脑梗死患者共 154 例,由经颅多普勒超声(transcranial Doppler, TCD)结合发泡实验确诊心房水平存在右向左分流的患者共 76 例,其中 5 例拒绝进入研究,10 例拒绝做 TEE 检查,对剩下的 61 患者进行 TEE 检查有 80% 的 PFO 患者被检出,而同时行 TEE 和 TTE 检查时 PFO 的检出率为 86%。另外一项有 29 例样本的前瞻性研究发现在 TTE 探测 PFO 引起心房水平右向左分流时的检出率更高<sup>[11]</sup>,但是这些研究的样本量较小其结论还需要进一步证实。但比较明确的一点是,只有灵活地将超声检查应用于隐源性脑梗死患者才能够有效的提高 PFO 的诊断率,进而为该类患者的二级预防提供更好的选择。

### 1.3 经颅多普勒超声发泡试验

经颅多普勒(transcranial Doppler, TCD)作为一种非侵入性的检查巧妙地与声学造影剂检查即发泡实验相结合。TCD 检查时嘱患者在整个检查过程中做 Valsalva 动作,通过探测脑血管循环中是否有来自静脉的造影剂微泡来判断心脏水平是否存在右向左分流,并且可根据造影剂微泡的数量来判断未闭卵圆孔的大小及分流的严重程度,该项检查对患者无镇静等特殊要求,因此患者能正确的完成 Valsalva 动作,从而可以发现经 TEE 未能识别的微小分流。目前在临床中常常将“TCD 发泡试验”作为 PFO 的一个重要检查手段,虽然 TCD 发泡试验和 TEE 一样对心脏右向左分流具有高度的敏感性<sup>[12,13]</sup>,但是 TCD 发泡试验属于间接检查,不能直接观察卵圆孔的形态。

### 1.4 心脏磁共振检查

最近几年国内外借助心脏磁共振(cardiac magnetic resonance, CMR)检查来评价心脏的结构和功能越来越普遍,其中有文献报道 CMR 用于 PFO 的检查<sup>[14]</sup>;并且 2011 年 Hamilton-Craig 等<sup>[2]</sup>就 CMR 与 TEE 在 PFO 诊断方面进行比较,但是结果表明在 PFO 的诊断方面 TEE 比 CMR 具有更高的敏感性。Zahuranec 等<sup>[15]</sup>在用 CMR 来检测缺血性脑梗死患者栓子来源的研究中,也得出了相同的结论。但这两项研究均基于小样本量的诊断试验研究,需要更大样本量的研究来证实。

## 2 与卵圆孔未闭相关的隐源性脑梗死的影像学特征

越来越多的研究发现卵圆孔未闭(PFO)是隐源性脑梗死患者的一个重要因素,但是这一观点到

目前为止仍然存在很大的争议。部分学者认为 MRI 可能有助于区分归因于 PFO 的隐源性卒中与其他隐源性卒中的对应特征,从而间接论证卵圆孔未闭与隐源性卒中的关系。

### 2.1 梗死灶大小与 PFO 间的关系

“矛盾栓塞”学说提出后,大部分研究认为 PFO 导致的栓塞与未闭卵圆孔的大小和心房右向左分流的严重程度有关,未闭卵圆孔直径越大及分流量越大者、或伴有房间隔瘤者(atrial septal aneurysm, ASA)、或处于高凝状态的患者,静脉系统的血栓更容易通过未闭的卵圆孔进入动脉系统,栓塞的发生率也相应升高<sup>[16,17]</sup>。Akhondi 等<sup>[18]</sup>通过 TEE、TCD 和头颅 MRI 就 PFO 的形态与隐源性脑卒中患者梗死灶的大小间的关系进行了探讨,共收集 227 例隐源性脑卒中患者,对其中 72 例有完善的心脏检查(TEE)、头颅 MRI(主要包括 3 个序列:T<sub>2</sub> 加权成像、FLAIR 和 DWI)及 TCD 检查资料的患者进行研究,结果发现 PFO 的大小及分流程与梗死灶体积大小之间差异没有统计学意义,因此,作者认为仅凭 PFO 直径的大小还不能作为判断是否行封堵术的标准。此外,作者也分析了该项研究的不足之处,首先该研究属于小样本量的回顾性研究证据等级不高;其次该项研究病例的选择是依据有效的 TEE 和 MRI 而获得,导致该研究存在选择性偏倚。而另一项研究就来自“矛盾栓塞危险因素”数据库(RoPF)的 2680 名隐源性脑梗死患者的影像学特征进行分析,结果发现与之前的研究存在很大的差异。该研究中将患者分为伴有 PFO 与不伴有 PFO 的隐源性脑梗死患者两组,其中有关梗死灶指数大小的结果分析显示两组间差异有统计学意义(OR=1.36; P=0.0025),伴有 PFO 的患者组其梗死灶体积较大<sup>[19]</sup>。

### 2.2 梗死灶的分布与 PFO 间的关系

不同病因所致的脑梗死其病灶分布往往存在明显的差异,如心源性脑梗死发生部位多位于颈内动脉系统,椎基底动脉系统受累较少见<sup>[20]</sup>;大动脉粥样硬化所致脑梗死常为多发性梗死灶<sup>[21]</sup>。Thaler 等<sup>[19]</sup>的研究发现较大的且位置表浅的梗死灶可能与 PFO 有关。另一项研究就通过分析动脉夹层与 PFO 相关的中青年脑梗死患者的 DWI 特征,发现 PFO 组多为累及皮质或皮质下层的单一梗死灶,且伴动脉夹层者与伴 PFO 者梗死灶位于前循环的比例分别为 21%、7%,位于后循环的比例分别为

15%、41%<sup>[22]</sup>。Boutet 等<sup>[23]</sup>将心源性脑梗死患者与 PFO 所致隐源性脑梗死患者的 MRI 进行比较得出了相同的结论: PFO 组梗死灶多为位于皮质下大于 15 mm 部位,并多累及大脑后动脉分布区域。而另一项应用 T<sub>2</sub>WI 和 FLAIR 来研究 PFO 的隐源性脑梗死患者梗死灶的特征的研究报道与之前研究报道不同,这项研究认为 PFO 的隐源性脑梗患者梗死灶多为位于额叶和顶叶皮质下多发的小梗死灶,并且该项研究结果提示“矛盾栓塞”可能是 PFO 所致隐源性脑梗死的致病机制<sup>[24]</sup>。

综上所述,经胸超声心动图(TTE)在卵圆孔未闭的影像学检查手段中具有越来越高的优势,它有可能颠覆之前将 TEE 作为诊断 PFO 的“金标准”这一观念,并且 TTE 具有无创、特异性高且能被患者普遍接受等特点,具有很大的前景。此外我们从目前的影像学研究中看出 CS 梗死灶体积可能与 PFO 直径的大小有关,但 PFO 与梗死灶分布区域在影像学的表现之间尚未发现特殊。但目前的这些研究多数为小样本资料的回顾性研究,证据结构单一,价值等级不高。因此,需要更多多中心的大样本量的前瞻性研究进一步探讨 PFO 与隐源性卒中之间的关系,以指导这类患者的诊断及治疗。

#### 参 考 文 献

- [1] Han SW, Kim SH, Lee JY, et al. A New subtype classification of ischemic stroke based on treatment and etiologic mechanism. *Eur Neurol*, 2007, 57(2): 96-102.
- [2] Hamilton-Craig C, Sestito A, Natale L, et al. Contrast echocardiography remains superior to contrast-enhanced cardiac magnetic resonance imaging for the diagnosis of patent foramen ovale. *Eur J Echocardiogr*, 2011, 12(3): 222-227.
- [3] Hara H, Vimani R, Ladich E, et al. Patent foramen ovale: current pathology Pat-hophysiology and clinical status. *J Am Coil Cardio*, 2005, 46(9): 1768-1776.
- [4] Gupta V, Yesilbursa D, Huang WY, et al. Patent foramen ovale in a large population of ischemic stroke patients: diagnosis, age distribution, gender, and race. *Echocardiography*, 2008, 25(2): 217-227.
- [5] Lefèvre J, Lafitte S, Reant P, et al. Optimization of patent foramen ovale detection by contrast transthoracic echocardiography using second harmonic imaging. *Arch Cardiovasc Dis*, 2008, 101: 213-219.
- [6] Homma S, Di Tullio MR, Sacco RL, et al. Characteristics of patent foramen ovale associated with cryptogenic stroke. A biplane transesophageal echocardiographic study. *Stroke*, 1994, 25: 582-586.
- [7] Homma S, Sacco RL. Patent foramen ovale and stroke. *Circulation*, 2005, 112: 1063-1072.
- [8] Gardin JM. How Good Is Transesophageal Echocardiography in Identifying Patent Foramen Ovale as the Cause of a Cryptogenic Stroke? *Circ Cardiovasc Imaging*, 2014, 7: 5-7.
- [9] Soliman OI, Geleijnse ML, Meijboom FJ, et al. The use of contrast echocardiography for the detection of cardiac shunts. *Eur J Echocardiogr*, 2007, 8: 2-12.
- [10] De Marchis E, Di Legge S, Sallustio F, et al. Cryptogenic cerebral ischemia: clinical usefulness of a flexible ultrasound diagnostic algorithm for detection of patent foramen ovale. *J Cardiovasc Med*, 2011, 12: 530-537.
- [11] Yue L, Zhai YN, Wei LQ. Which Technique Is Better for Detection of Right-to-Left Shunt in Patients with Patent Foramen Ovale: Comparing Contrast Transthoracic Echocardiograph with Contrast Transesophageal Echocardiography. *Echocardiography*, 2014, 31: 1050-1055.
- [12] Mangiafico S, Scandura S, Ussia GP, et al. Transesophageal echocardiography and transcranial color Doppler: independent or complementary diagnostic tests for cardiologists in the detection of patent foramen ovale? *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*, 2009, 10: 143-148.
- [13] Job FP, Ringeinstein EB, Grafen Y, et al. Comparison of transcranial contrast Doppler sonography and transesophageal contrast echocardiography for the detection of patent foramen ovale in young stroke patients. *Am J Cardiol*, 1994, 74: 381-384.
- [14] Rustemli A, Bhatti TK, Wolff SD. Evaluating cardiac sources of embolic stroke with MRI. *Echocardiography*, 2007, 24: 301-308; discussion 8.
- [15] Zahuranec DB, Mueller GC, Bach DS, et al. Pilot Study of Cardiac Magnetic Resonance Imaging for Detection of Embolic Source After Ischemic Stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2012, 21(8): 794-800.
- [16] Del Sette M, Rizzi D, Pretta S, et al. Magnitude of right to left shunt as the only determinant of stroke in a pair of identical twins. *Neurol Sci*, 2004, 25(3): 148-150.
- [17] Mas JL, Arquizan C, Lamy C, et al. Recurrent cerebrovascular events in young adults with patent foramen ovale, atrial septal aneurysm, or both. *N Engl J Med*, 2001, 345: 1740-1746.
- [18] Akhondi A, Gevorgyan R, Tseng CH, et al. The Association of Patent Foramen Ovale Morphology and Stroke Size in Patients With Paradoxical Embolism. *Circ Cardiovasc Interv*, 2010, 3: 506-510.
- [19] Thaler DE, Ruthazer R, Di Angelantonio E, et al. Neuroimaging Findings in Cryptogenic Stroke Patients With and Without Patent Foramen Ovale. *Stroke*, 2013, 44: 675-680.
- [20] Shimada JI, Yasaka M, Wakugawa Y, et al. Features of

- Brain Magnetic Resonance Imaging Diffusion-Weighted Images of Aortogenic Embolic Stroke Comparison With Cardioembolic Stroke. *Circul J*, 2014, 78: 738-742.
- [21] Bonati LH, Lyrer PA, Wetzel SG, et al. Diffusion weighted imaging, apparent diffusion coefficient maps and stroke etiology. *J Neurol*, 2005, 252: 1387-1393.
- [22] Bonati LH, Wetzel SG, Kessel-Schaefer A, et al. Diffusion-weighted imaging findings differ between stroke attributable to spontaneous cervical artery dissection and patent foramen ovale. *Eur J Neurol*, 2010, 17: 307-313.
- [23] Boutet C, Rouffange-Leclair L, Garnier P, et al. Brain magnetic resonance imaging findings in cryptogenic stroke patients under 60 years with patent foramen ovale. *Eur J Radiol*, 2014, 83: 824-828.
- [24] Huang YY, Shao B, Ni XD, et al. Differential Lesion Patterns on T2-weighted Magnetic Resonance Imaging and Fluid-attenuated Inversion Recovery Sequences in Cryptogenic Stroke Patients with Patent Foramen Ovale. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2014, 23(6): 1690-1695.

## 核转录相关因子 2—抗氧化反应元件信号通路 在认知障碍相关疾病中的作用

齐倩倩<sup>1</sup> 综述 吕佩源<sup>1,2</sup> 审校

1. 河北医科大学研究生学院 河北省石家庄市 050017

2. 河北省人民医院神经内科 河北省石家庄市 050051

**摘要:** 核转录相关因子 2-抗氧化反应元件(Nrf2-ARE) 信号通路是机体内最重要的抗氧化应激通路之一。近年来研究发现,在血管性痴呆、阿尔兹海默病、帕金森病等认知障碍相关的疾病中,机体可以通过激活 Nrf2-ARE 信号通路来增加内源性的抗氧化能力,最终使认知功能得到改善。因此,本文旨在对 Nrf2-ARE 信号通路的组成、调节及其与认知障碍相关疾病的关系作一综述。

**关键词:** 核转录相关因子 2-抗氧化反应元件信号通路; 氧化应激; 认知障碍

在许多神经系统疾病中,氧化应激都起了关键性的作用,如阿尔兹海默病(Alzheimer's disease, AD)、帕金森病(Parkinson's disease, PD)、亨廷顿病(Huntington's disease, HD)、脑血管疾病等<sup>[1]</sup>。大脑组织含有大量的磷脂和多链不饱和脂肪酸,这些组织都易受活性氧自由基的损伤。氧化损伤后,细胞内蛋白质和脂质双分子层结构发生改变,影响神经元正常的生理过程及功能<sup>[2]</sup>,最终可导致认知功能下降。核转录相关因子 2—抗氧化反应元件(Nrf2-ARE) 信号通路在机体对抗氧化应激的过程中起了重要的作用。当细胞处于氧化应激状态时, Nrf2 可以从 Keap1 解离,转移至细胞核,与它专一性配体 Maf 蛋白形成一个异源二聚体,最终激活了

ARE 依赖的基因表达,提高细胞应对氧化应激的能力,从而产生细胞保护作用。研究表明,调控 Nrf2-ARE 信号通路,可能成为预防和治疗认知障碍相关疾病的一个重要靶点。

### 1 Nrf2-ARE 信号通路概述

#### 1.1 核转录相关因子 2

核转录相关因子 2(nuclear factor erythroid 2-related factor 2, Nrf2) 的蛋白分子量为 66 KD,它属于 cap 'n' collar 转录因子家族,其内包含有高度保守的亮氨酸拉链结构,它于 1994 年被 Moi 等<sup>[3]</sup>发现并命名。在正常生理情况下, Nrf2 被泛素-蛋白酶系统泛素化,快速降解<sup>[4]</sup>。Nrf2 由六大功能区组成,分别为 Neh1 ~ 6<sup>[5]</sup>。Neh1 结构域含有 CNC 型

基金项目: 河北省自然科学基金(H2013307046); 河北省重大医学科研课题项目(zd2013005)

收稿日期: 2014-12-29; 修回日期: 2015-04-08

作者简介: 齐倩倩(1989-),女,在读硕士生,主要从事认知障碍相关研究。

通讯作者: 吕佩源(1962-),男,医学博士,博士生导师,主任医师,教授,主要从事神经内科临床及血管性认知障碍研究工作。E-mail: peiyuanlu@163.com。