

经颅多普勒监测微栓子阳性的临床分析及思考

刘扬^{1,2}, 贾砚秋², 何莎莎², 陈伟红^{1,2}, 李睿^{1,2}, 吕佩源^{1,2}

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: **目的** 探讨微栓子(MES)阳性患者的临床、影像学特点及随访结果。**方法** 对10例微栓子阳性患者的临床资料、出院后随访结果进行回顾性分析。**结果** 患者的平均年龄为(58±14.09)岁,其中女性患者2例,男性8例;临床主诊断均为缺血性脑血管事件。8例MES阳性侧被检血管为中重度局限性狭窄;6例颈部血管彩超提示存在不均质回声斑块;1例患者为心脏瓣膜置换术后,多次监测提示双侧大脑中动脉(MCA)大量MES通过,同时合并右侧颈内动脉闭塞,但未发生脑卒中;3例经颅多普勒超声-发泡试验阳性,1例可见栓子雨,均不伴血管狭窄。3个月后随访,1例再发MES阳性一侧大面积脑梗死,致瘫痪、失语。3例发泡试验阳性患者MES仍阳性,相同时间内MES通过数量无明显改变。5例患者颈部血管超声呈高、等回声斑块,1例患者为低回声斑块,6例患者认知功能存在不同程度减退。**结论** MES阳性与颅内外动脉不稳定斑块或卵圆孔未闭相关,MES阳性患者需关注脑卒中复发及认知功能减退的问题。

关键词: 脑梗死;经颅多普勒;微栓子;认知功能

DOI:10.16636/j.cnki.jinn.2019.01.015

Positive microembolus monitored by transcranial Doppler: A clinical analysis of 10 cases

LIU Yang, JIA Yan-Qiu, HE Sha-Sha, CHEN Wei-Hong, LI Rui, Lü Pei-Yuan. Graduate School, Hebei Medical University, Shijiazhuang 050017, China

Corresponding author: Lü Pei-Yan, E-mail: peiyuanlu@163.com

Abstract: Objective To investigate the clinical and imaging features and follow-up results of patients with microembolus (MES). **Methods** A retrospective analysis was performed for the clinical and follow-up data of 10 patients with MES. **Results** The mean age of the 10 patients was 58±14.09 years. There were 2 female and 8 male patients, with ischemic cerebrovascular events as the main clinical diagnosis. Among these patients, 8 had moderate or severe localized stenosis of the vessels at the MES-positive side; 6 had heterogeneous plaques on neck color Doppler ultrasound; 1 had a medical history of cardiac valve replacement and multiple monitors showed that a large number of MES passed through the middle cerebral artery at both sides, with occlusion of the right internal carotid artery, but the patient did not experience stroke; 3 had positive results of transcranial Doppler ultrasound foaming test without vascular stenosis, among whom 1 had thrombus rain. The patients were followed up at 3 months after surgery, and 1 patient was found to have massive cerebral infarction at the MES-positive side, which caused paralysis and aphasia. The 3 patients with positive results of the foaming test still had positive MES, and there was no significant change in the number of MES passing through the artery during the same period of time. Neck vascular ultrasound showed hyperechoic or isoechoic plaques in cervical vessels in 5 patients and hypoechoic plaques in 1 patient; 6 patients were found to have varying degrees of reduction in cognitive function. **Conclusions** Positive MES is associated with unstable plaques of intracranial and extracranial arteries or patent foramen ovale. Recurrence of stroke and reduction in cognitive function should be monitored in MES-positive patients.

Key words: cerebral infarction; transcranial Doppler; microembolus; cognitive function

基金项目:河北省科技计划项目(14277787D)

收稿日期:2018-09-12;修回日期:2018-12-02

作者简介:刘扬(1991-),女,河北医科大学神经病学硕士研究生(“5+3”一体化),主要从事脑血管病及血管性认知障碍的研究。

通信作者:吕佩源(1962-),男,医学博士,博士生导师,主任医师,教授,主要从事神经内科基础、临床工作以及血管性认知障碍的研究。
E-mail:peiyuanlu@163.com.

1990年 Spencer等^[1]首次利用经颅多普勒超声(transcranial Doppler sonography, TCD)检测到大脑中动脉(middle cerebral artery, MCA)微栓子(micro-embolus, MES)信号。据研究报道,急性脑梗死患者相同时间通过微栓子的数目与被检血管狭窄程度正相关,与蒙特利尔认知评估量表(Montreal cognitive assessment, MoCA)评分负相关^[2]。脑梗死发病机制中,根据 TOAST 分型,大动脉粥样硬化型又可分为载血动脉斑块堵塞穿支、动脉-动脉栓塞、低灌注、微栓子清除率障碍、或混合机制等,因此及时行 MES 监测对个体化治疗具有指导性意义。而在实际临床工作中,微栓子阳性检出率并不高,受多种因素干扰,如药物使用、监测不及时、病人无法配合、颞窗穿透不佳等。既往大多数 MES 研究多局限于某一种疾病,本研究拟通过回顾性分析 10 例 MES 阳性患者的临床、影像、认知功能等资料,并分析随访结果,以期提高对 MES 阳性的认识水平。

1 对象与方法

1.1 研究对象

回顾性分析 10 例 2017 年 06 月至 2018 年 06 月于本院住院的经颅多普勒超声监测示 MES 阳性的患者。纳入标准:①TCD 监测 MES 阳性;②有完整的头颅磁共振、颈部血管彩超资料;③行基线 MoCA 评估并配合随访。排除标准:①TCD 监测 MES 阴性;②缺少头颅磁共振、颈部血管彩超等临床资料。

1.2 研究方法

回顾性分析 2017 年 6 月至 2018 年 6 月于河北省人民医院神经内科住院的 10 例 MES 阳性患者的临床、影像学、认知功能资料,及出院后随访的结果。随访方式采用召回随访,行 TCD-MES 监测并复测认知功能。将所有资料进行比较、总结。采用描述性方法进行统计学分析。

2 结果

患者平均年龄为(58±14.09)岁,其中男性 8 例,女性 2 例;10 例患者均为缺血性脑血管病事件,其中 8 例临床主诊断为急性脑梗死,1 例为短暂性脑缺血发作,1 例为慢性脑动脉供血不足。

8 例 MES 阳性侧被检血管中重度局限性狭窄,6 例颈部血管彩超提示存在不均质等回声斑块,1 例为二尖瓣心脏瓣膜置换术后,多次监测提示双侧 MCA 大量 MES 通过,同时合并右侧颈内动脉闭塞,

但未发生脑卒中;3 例 TCD-发泡试验阳性,其中 1 例行发泡试验前 TCD-MES 监测左侧大脑中动脉即可见栓子雨,结合 MRA 及 TCD 检查提示血管无狭窄;7 例有不同程度的认知下降,左侧额顶叶大面积梗死患者更严重。经抗血小板聚集、调脂稳斑、改善循环、营养神经等药物治疗平均 12 天病情平稳后出院。因患者基础疾病、口服药物种类或剂量不同,3 个月后随访结果不尽相同。1 例再发 MES 阳性一侧大面积脑梗死,致瘫痪及失语,无法配合随访,3 例发泡试验阳性患者 MES 仍阳性,相同时间内 MES 通过数量无明显改变,且颈部血管超声仍未见异常,5 例颈部血管超声呈高、等回声斑块,1 例为低回声斑块,6 例认知功能较前存在不同程度减退,详见表 1。

3 讨论

颅内 MES 多为动脉-动脉源性、心源性、脂肪源性及血管介入致内膜损伤等。但目前的 TCD 技术尚不能区分 MES 的具体成分(例如脂肪微粒、血小板聚集物或动脉粥样斑块聚集物等),多频 TCD(2.5 MHz + 2 MHz)也仅可鉴别出固态或气态。MES 多具有短时程 < 300 mm;单方向出现在频谱中;信号强度比背景信号 ≥ 3 dB;伴有尖锐哨音;信号在两个不同深度之间有时间差;随机出现在心动周期的任何时间等特点^[3]。MES 阳性的患者一般不会立即出现临床症状,但脑卒中潜在风险较高,因此 MES 可作为缺血性脑血管事件的预测因子之一^[4]。结合 10 例 MES 阳性患者临床特点,因主管医生对疾病的认识和判断层次不平行及患者个体差异,导致用药及临床效果亦不尽相同。近期发表在《Lancet》的研究^[5]指出,随着体重增加,低剂量的阿司匹林(75~100 mg)预防心脑血管事件的疗效会减弱,其可减少体重 50~69 kg 患者发生心脑血管事件的概率,但不能减少体重 ≥ 70 kg 患者发生心脑血管事件的概率。上述 10 例患者体重指数存在差异,但抗血小板聚集或调脂稳斑药物均为常规剂量,体现了临床一线医生用药相对保守。随着对基因组和药物基因组了解的深入,个体化用药已尤为重要。病例 5 在发现 MES 阳性后,将阿托伐他汀钙片加量至每日 40 mg,1 周后复查肝功能示,丙氨酸氨基转移酶:75.9 U/L、天冬氨酸氨基转移酶:52.3 U/L,故停用阿托伐他汀钙片,并辅以护肝片。在临床安全角度上,不应将转氨酶轻度升高作为拒绝使用他汀类药物的依据。GREACE

表 1 10 例微栓子阳性患者的临床及随访资料

项目	性别	年龄 (y)	临床主诊断	头颅磁共振	MES 阳性情况	发泡试验	颈部血管超声	心脏瓣膜病	BMI	基线 MoCA 评分	缓解期药物使用	复发	随访时 MES 监测	随访时颈部血管超声	随访时 MoCA 评分
例-1	M	65	陈旧性脑梗死	多发慢性缺血灶	LMCA 43 RMCA 21	—	R-SCA-He 3.1mm	Yes	28.16	19	Warfarin 6.25mg tid Atorvastatin 20mg qd	NO	LMCA 45 RMCA 20	R-SCA-Hy 3.3mm	17
例-2	M	79	AIS	R(F,P,O)	LMCA 0 RMCA 7	—	R-Bu-He 2.7mm	NO	24.61	13	Aspirin 0.1g qd Atorvastatin 20mg qd	Yes	—	—	—
例-3	F'	42	AIS	L(T,O) L(PLV,F,P) CWL	LMCA 栓子雨 RMCA 0	固有型, 小量分流	N	NO	21.48	24	Aspirin 0.1g qd Clopidogrel 75mg qd Atorvastatin 20mg qd	NO	LMCA 栓子雨 RMCA 0	N	18
例-4	M	55	AIS	R(BG)	LMCA 0 RMCA 1	—	L-ICA-He 1.8mm	NO	35.64	27	Aspirin 0.1g qd Clopidogrel 75mg qd Rosuvastatin 10mg qd	NO	LMCA 0 RMCA 0	L-ICA-lo 1.7mm	24
例-5	M	67	AIS	R(F)	LMCA 0 RMCA 1	—	B-CCA-He 1.6/1.8mm R-SCA-He 1.9mm	NO	28.37	26	Aspirin 0.1g qd Clopidogrel 75mg qd	NO	LMCA 0 RMCA 0	B-CCA-Hy 1.7/1.9mm R-SCA-ee 1.6mm	27
例-6	M	60	AIS	L(F,P, I,T,O, BG)	LMCA 20 RMCA 0	—	—	NO	27.55	12	Aspirin 0.1g qd Clopidogrel 75mg qd Atorvastatin 20mg qd	NO	LMCA 0 RMCA 0	Hy,ee	21
例-7	M	40	TIA	多发慢性缺血灶	LMCA 0 RMCA 4	潜在型, 小量分流	N	NO	27.68	25	Atorvastatin 20mg qd	NO	LMCA 0 RMCA 4	N	28
例-8	M	37	AIS	L(F,T, O,BG)	LMCA 4 RMCA 0	固有型, 大量分流	N	NO	29.7	24	Aspirin 0.1g qd Clopidogrel 75mg qd Rosuvastatin 10mg qd	Yes	LMCA 5 RMCA 0	N	23
例-9	M	67	AIS	L(F,O)	LMCA 4 RMCA 0	—	B-BU-He 3.4mm/3.4mm	NO	26.57	22	Aspirin 0.1g qd Atorvastatin 40mg qd	NO	LMCA 0 RMCA 0	B-BU-Hy 3.4mm/3.4mm	18
例-10	F'	68	AIS	CC,B(HC) R(O)	LPCA 0 RPCA 11	—	B-BU-He 2.1mm/1.7mm	NO	22.03	26	Aspirin 0.1g qd Atorvastatin 20mg qd	NO	LMCA 0 RMCA 4	B-BU-ee 2.1mm/1.7mm	26

说明: F': 女性; M: 男性; AIS: 急性缺血性脑卒中; TIA: 短暂性脑缺血发作; L: 左侧; R: 右侧; B: 双侧; F: 额叶; T: 颞叶; P: 顶叶; O: 枕叶; I: 岛叶; BG: 基底节; PLV: 侧脑室旁; CC: 小脑蚓部; CWI: 分水岭脑梗死; MCA: 大脑中动脉; PCA: 大脑后动脉; —: 未做该项检查; N: 正常; SCA: 锁骨下动脉; He: 不均质回声斑块; Hy: 高回声斑块; ee: 等回声斑块; lo: 低回声斑块; ICA: 颈内动脉; CCA: 颈总动脉; BU: 颈动脉球部; Yes: 有; NO: 没有; tid: 一日 3 次; qd: 一日 1 次; Warfarin: 华法林; Aspirin: 阿司匹林; Clopidogrel: 氯吡格雷; Atorvastatin: 阿托伐他汀; Rosuvastatin: 瑞舒伐他汀。

研究的 post-hoc 分析^[6]中, 1 600 例年龄小于 75 岁, 且低密度脂蛋白胆固醇 > 2.6 mmol/L 的冠心病患者, 其中 437 例存在基线水平重度肝功能异常 (非酒精性脂肪肝所致), 未口服他汀类药物的 210 例患者肝酶则进一步升高, 而接受他汀类药物治疗的 227 例患者肝功能明显改善, 与前者相比,

不良的心血管事件相对风险降低 68%。因此, 有他汀类药物用药适应症患者, 除外器质性肝损害, 可完善他汀类药物基因检测, 积极充分使用他汀, 并加强肝功能监测。研究^[7]表明, 老年脑梗死患者急性期 MES 阳性率、载脂蛋白 A1、脂蛋白磷脂酶 A2 水平升高, 调节性 T 细胞水平降低, 以不稳定

斑块患者显著。提示MES阳性患者体内存在明显的炎性免疫反应,因此他汀类药物的抗炎作用亦不容小觑。

病例3、7、8年龄均小于45岁,颅内及颈部血管未见异常,发泡试验阳性,提示存在右向左分流,根据脑梗死发病机制TOAST分型,考虑为隐源性脑卒中。当然,如果在颈动脉、颅内动脉未发现栓子来源还需向下寻找如心脏和主动脉弓甚至下肢动脉病变。其中病例3在静息状态下即可监测到栓子雨,其脑梗死病灶数目及面积均最大。但此类患者的治疗仍比较棘手。该3例患者,至随访结束时,除口服常规剂量药物外,未同意采取其他治疗方案,其中1例存在显著认知功能减退,但样本量偏小,不足以认为慢性卵圆孔未闭(patent foramen ovale, PFO)相关反常性栓塞与认知功能障碍相关。笔者认为,对于大量分流阳性的青年卒中患者,仅靠药物抗血小板聚集、避免Valsalva动作等,不能降低卒中复发风险,需多学科会诊积极进一步诊治。Mas等^[8]研究中将PFO相关性隐源性卒中患者按1:1:1的比例随机分为3组:单纯抗血小板聚集药物治疗组、口服抗凝药物治疗组、PFO封堵术+抗血小板聚集药物治疗组,随访结果发现PFO封堵术+抗血小板聚集治疗组卒中中复发率显著降低,而另两组卒中中复发率无统计学差异。目前不同封堵术的应用以及如何权衡手术和药物的优缺点,仍存在争议,有待进一步研究。

MES常导致静默脑卒中,也是大脑动脉粥样硬化型急性脑梗死短期预后不良的预测指标。脑组织受损,特别是颞叶、海马和边缘叶等结构和功能破坏,可加速认知障碍的进展^[9]。MES阳性患者通常无明显临床症状,但可能已伴有轻度认知功能减退,这被认为是MES慢性蓄积的结果。症状性颈动脉狭窄伴不稳定性斑块可致MES慢性蓄积,当侧支循环不充分时,引起脑血流动力学紊乱,可引起认知障碍^[10]。反复MES刺激可引起脑组织炎症反应:血脑屏障受损,白蛋白渗出,小胶质细胞、星型胶质细胞活化,IL-1 β 及其他细胞因子释放,加重脑损伤,加速认知功能恶化^[11]。目前关于MES与具体认知功能领域的研究尚缺乏,笔者认为,或与最终脑组织受损部位密切相关。

综上所述,TCD监测MES具有实际临床意义,MES作为缺血性脑血管事件的预测之一,对个体化抗血小板聚集、调脂稳斑块治疗及评估预后具有指导性

意义。本研究样本量虽偏小,但从不同角度体现了临床诊疗过程的实际问题。通过分析比较,以期提高临床医师对MES的认识,并引起重视。此外,尚需大样本研究求证MES与认知功能减退的关系。

参 考 文 献

- [1] Spencer MP, Thomas GI, Nicholls SC, et al. Detection of middle cerebral artery emboli during carotid endarterectomy using transcranial Doppler ultrasonography [J]. *Stroke*, 1990, 21(3): 415-423.
- [2] 沈小平. 大脑中动脉微栓子与血管性认知障碍的相关性研究[D]. 南昌大学, 2013.
- [3] Sun DJ, Zhuang AX, Zeng QH, et al. A study of microemboli monitoring of atherosclerotic thrombotic cerebral infarction and artery stenosis [J]. *Genet Mol Res*, 2014, 13(3): 6734-6745.
- [4] 李小旋, 安金, 任艳艳. 血管性认知障碍的早期预警因子[J]. *国际神经病学神经外科学杂志*, 2017, 44(4): 423-427.
- [5] Rothwell PM, Cook NR, Gaziano JM, et al. Effects of aspirin on risks of vascular events and cancer according to bodyweight and dose: analysis of individual patient data from randomised trials [J]. *Lancet*, 2018, 392(10145): 387-399.
- [6] Athyros VG, Tziomalos K, Gossios TD, et al. Safety and efficacy of long-term statin treatment for cardiovascular events in patients with coronary heart disease and abnormal liver tests in the Greek Atorvastatin and Coronary Heart Disease Evaluation (GREACE) Study: a post-hoc analysis [J]. *Lancet*, 2010, 376(9756): 1916-1922.
- [7] 董礼全, 孙海荣, 王鹏飞, 等. 老年脑梗死患者微栓子信号、调节性T细胞、载脂蛋白A1、脂蛋白磷脂酶A2水平[J]. *中国老年学杂志*, 2018, 38(3): 677-680.
- [8] 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.
- [9] Goldberg I, Auriel E, Russell D, et al. Microembolism, silent brain infarcts and dementia [J]. *J Neuro Sci*, 2012, 322(1-2): 250-253.
- [10] Sun DJ, Zhuang AX, Zeng QH, et al. A study of microemboli monitoring of atherosclerotic thrombotic cerebral infarction and artery stenosis [J]. *Genet Mol Res*, 2014, 13(3): 6734-6745.
- [11] Rapp JH, Pan XM, Neumann M, et al. Microemboli composed of cholesterol crystals disrupt the blood-brain barrier and reduce cognition [J]. *Stroke*, 2008, 39(8): 2354-2361.