

微栓子信号的发生率及其临床意义

李朝霞, 赵性泉

首都医科大学附属北京天坛医院, 北京 100050

摘 要: **目的** 探讨常规接受微栓子监测检查患者的微栓子信号发生率以及其相关临床特征。 **方法** 连续纳入自 2016 年 7 月至 2018 年 12 月接受常规 30 min 微栓子监测以及常规 TCD 检查中探及到微栓子信号的患者, 收集基线信息。 **结果** 共 5 886 例患者进行了 30 min 微栓子监测检查, 其中 50 例存在微栓子信号, 阳性率 0.85%。大脑中动脉微栓子信号的出现率最高, 达 84%。46% (23/50) 微栓子来源于动脉, 包括 8 例动脉粥样硬化性脑动脉或颈动脉狭窄、10 例颅内动脉、4 例烟雾病和 1 例 ANCA 相关性动脉炎; 30% (15/50) 提示心脏来源的微栓子, 包括 1 例心房颤动、4 例人造瓣膜和 10 例卵圆孔未闭; 其他原因微栓子来源占 24% (12/50), 包括 8 例从右到左分流和 4 例未知来源。微栓子阳性的患者脑白质病变及认知障碍发生率高, 分别为 72% 及 68%。 **结论** 微栓子信号较罕见, 不同的疾病微栓子信号的临床意义及机制可能不一样。

关键词: 脑卒中; 微栓子; 微栓子信号; 经颅多普勒超声

中图分类号: R743

DOI: 10.16636/j.cnki.jinn.2020.03.014

Incidence rate and clinical significance of intracranial microembolic signals

Li Zhao-Xia, ZHAO Xing-Quan. Department of Neurology, Beijing Tiantan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100050, China
Corresponding author: ZHAO Xing-Quan, Email: zxq@vip.163.com

Abstract: **Objective** To investigate the incidence rate and related clinical features of microembolic signals (MES) in patients receiving routine transcranial Doppler examinations for microembolus monitoring. **Methods** From July 2016 to December 2018, the patients who received routine 30-minute MES monitoring and were detected to have MES were enrolled consecutively, and their baseline data were collected. **Results** A total of 5 886 patients received routine 30-minute MES monitoring, and MES were detected in 50 patients, with a positive rate of 0.85%. MES of the middle cerebral artery had the highest detection rate of 84%. Among these 50 patients, 23 (46%) had microemboli originating from the artery, among whom 8 had atherosclerotic cerebral or carotid artery stenosis, 10 had the involvement of intracranial arteries, 4 had moyamoya disease, 1 had and ANCA-related arteritis; 15 (30%) had microemboli originating from the heart, among whom 1 had atrial fibrillation, 4 had artificial valves, and 10 had patent foramen ovale; 12 (24%) had microemboli from other sources, among whom 8 had right-to-left shunt and 4 had unknown origin. The patients with MES had high incidence rates of white matter lesions (72%) and cognitive impairment (68%). **Conclusions** MES is relatively uncommon and may have different clinical significance and mechanisms in different diseases.

Key words: stroke; microembolus; microembolic signals; transcranial Doppler

微栓子是血流中比正常血细胞体积大的异常成分, 如血凝块、血小板聚集颗粒、动脉粥样硬化

斑块颗粒(血小板、纤维蛋白原、胆固醇)、脂肪或气体等。这些异常物质在血流中流动时可以被经

基金项目: 由院苗圃计划(2017MP06)及院青年基金(2017-YQN-18)资助

收稿日期: 2020-01-10; 修回日期: 2020-04-08

作者简介: 李朝霞(1986-), 女, 医学博士, 长期从事脑血管病及 TCD 检查工作。

通信作者: 赵性泉(1967-), 男, 医学博士, 主任医师, 教授, 博士生导师, 北京天坛医院神经病学中心常务副主任、党支部书记, 致力于脑血管病、眩晕、脑血管病社区流行病学等领域研究。Email: zxq@vip.163.com。

颅多普勒超声 (transcranial Doppler, TCD) 监测到。1990 年, Spencer 等^[1] 利用 TCD 监测到血小板或血栓碎片等颗粒在血流中流过时会产生特殊的多普勒高信号。微栓子信号具有以下特点: 短时程 ($< 100\text{ ms}$)、相对强度增高 ($3 \sim 60\text{ dB}$)、单方向出现在频谱内。它们随机出现在心动周期的任何部位, 伴有尖锐的喇叭声或乐音样声音。既往认为微栓子常见于颅内外大动脉粥样硬化 (不稳定斑块)、心脏来源 (如房颤、心房黏液瘤、心肌梗死等)、深静脉血栓、脂肪及空气等。然而, 目前有一些研究发现微栓子也影响脑内小动脉^[2,4]。虽然有研究发现微栓子信号增加了缺血性脑卒中^[5,6]、短暂性脑缺血发作^[7,8] 以及认知功能下降^[9-10] 的风险, 但是, 微栓子信号的临床特点并不明确。同时, 目前国内有关微栓子信号及其与临床的相关研究也很少。基于此, 我们总结分析了北京天坛医院常规 TCD 操作检查中微栓子信号的发生率及其临床特点。

1 对象与方法

1.1 研究对象

本研究为前瞻性横断面研究, 我们连续纳入自 2017 年 7 月 1 日—2018 年 12 月 31 日在北京天坛医院血管神经病学辅助检查中心进行双侧大脑中动脉连续 30 min 微栓子监测以及常规 TCD 检查中发现微栓子信号的患者。

所有入组患者均获得知情同意。该研究获得北京天坛医院医学伦理委员会批准 (伦理批号: KYSQ 2016-125-01)。

1.2 临床资料收集

记录患者性别、年龄等一般资料, 记录血管危险因素如高血压、糖尿病、高脂血症、头痛家族史等; 记录本次就诊诊断及既往心脑血管相关病史。记录患者经颅多普勒增强实验、头颅核磁共振检查以及认知功能相关检查信息。

1.3 微栓子监测检查方法及微栓子信号定义

由专门进行 TCD 操作、对入组患者临床信息不知情的技术员采用经颅多普勒机器 (DWL-Doppler-

Box, 德国) 对患者进行检测。按照国际标准操作流程^[11], 患者在安静环境中, 全身放松、仰卧于检查床上, 用 2 个 2 MHz 脉冲波监测探头通过弹性头带放置在两侧颞窗, 获得大脑中动脉最佳血流信号后固定探头, 以尽可能低的增益显示清楚多普勒频谱图, 大脑中动脉取样深度为 $45 \sim 60\text{ mm}$, 双门深探头取样间距为 10.0 mm , 取样容积为 8.0 mm^3 。

DWL 机器软件包以包含无频谱区域的整个屏幕为背景, 自动计算微栓子信号相对强度, 设置微栓子信号相对强度阈值 $\geq 7\text{ dB}$, 每次观察记录 30 min, 同时监听多普勒音频信号的变化。

微栓子信号的判断标准: ①短时程 ($0.01 \sim 0.02\text{ s}$); ②高强度 (高于背景血流强度 3 dB 以上); ③单向性是栓子信号重要而必备的特征; ④随机出现在心动周期的任何一点; ⑤栓子在流经取样容积时可能改变血流速度; ⑥伴有和谐的哨声且随流速而变化, 流速增高成升调, 反之成降调。以在线状态下对微栓子信号进行识别、计数。

1.4 统计学分析

采用 SPSS 22.0 软件包进行统计分析。连续变量符合正态分布, 采用均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示。分类变量用频数和百分比表示, 两组间分类变量比较采用卡方检验或 Fisher 精确概率检验。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 基线资料

本研究共纳入 5886 例进行微栓子监测及常规 TCD 检查提示微栓子信号的患者。共 50 名患者提示存在微栓子信号, 阳性率为 0.85% 。其中 28 例男性 (56%), 年龄 $18 \sim 71$ 岁, 平均年龄 (49.8 ± 17.1) 岁。同时, 我们分析了微栓子阳性患者的既往病史及分析入院后磁共振特点及认知功能检查, 结果发现微栓子阳性的患者高血压、血管狭窄发病率高, 约 50% 左右; 而脑白质病变及认知障碍发生率更高, 分别为 72% 及 68% 。见表 1。

表 1 微栓子信号患者的基线资料 [n(%) ; $\bar{x} \pm s$]

指标	微栓子阳性(n=50)
年龄(岁)	49.8±17.1
性别(男)	28(56)
受教育水平(年)	11.74±3.88
吸烟	21(42)
饮酒	12(24)
糖尿病	13(26)
高血压	25(50)
高脂血症	10(20)
血管狭窄	24(48)
房颤或二尖瓣换瓣术后	5(10)
存在 WMLs	36(72)
存在 PWMLs	28(56)
存在 DWMLs	28(56)
存在认知障碍	34(68)
MoCA(分)	23.81±3.82
执行功能(分)	4.04±0.99
语言(分)	5.13±1.04
注意(分)	5.46±0.83
抽象(分)	1.58±0.58
延迟回忆(分)	1.54±1.38
定向(分)	5.48±0.13

注:WMLs:白质病变;PWMLs:脑室周围白质病变;DWLS:脑深部白质病变;MoCA:蒙特利尔认知评估

2.2 微栓子基本特点

微栓子信号在大脑中动脉中出现率最高,达 84%(42/50);颈内动脉虹吸段 4%(2/50);基底动脉 4%(2/50);椎动脉 4%(2/50);大脑前动脉 2%(1/50);颈内动脉颅内段 2%(1/50)。

46%(23/50)微栓子来源于动脉,包括 8 例动脉粥样硬化性脑动脉或颈动脉狭窄、10 例颅内动脉、4 例烟雾病和 1 例 ANCA 相关性动脉炎;30%(15/50)提示心脏来源的微栓子,包括 1 例心房颤动、4 例人造瓣膜和 10 例卵圆孔未闭;其他原因微栓子来源占 24%(12/50),包括 8 例从右到左分流和 4 例未知来源。

2.3 症状性和无症状性微栓子来源比较

因微栓子主要造成缺血性卒中事件,因此我们根据是否发生缺血性卒中事件对微栓子进行分组。发生缺血性卒中事件的定义为症状性微栓子,无缺血性卒中事件发生的定义为无症状性微栓子。比较两组间微栓子来源的差异,结果发现动脉来源及其他来源在两组间差异具有统计学意义($P < 0.05$)。动脉来源的微栓子常表现为症状性,而其它来源的微栓子则常见为无症状性。心脏来源的微栓子信号两组间没有统计学差异($P > 0.05$)。见表 2。

表 2 微栓子信号来源分析 [n(%)]

微栓子来源	症状性(n=20)	无症状性(n=30)	F 值	P 值
动脉来源	15(30)	8(16)	11.273	0.000
颅内颈动脉狭窄	6(12)	2(4)	9.843	0.028
颅内动脉狭窄	6(12)	4(8)	1.794	0.155
烟雾病	2(4)	2(4)	0.138	0.678
ANCA 相关血管炎	1(2)	0(0)	1.803	0.224
心脏来源	3(6)	12(24)	5.392	0.061
房颤	1(2)	0(0)	1.803	0.224
机械瓣膜换瓣术后	0(0)	4(8)	2.474	0.092
卵圆孔未闭	2(4)	8(16)	1.162	0.339
其他来源	2(4)	10(20)	11.307	0.010
右向左分流	2(4)	6(12)	9.843	0.028
不明原因	0(0)	4(8)	2.474	0.092

2.4 疾病分布特点

我们对所有入组分析患者的疾病进行统计分布调查,发现缺血性脑血管病、无症状性颅内颈动脉狭窄占比最高为 46%,偏头痛占 20%,头晕占 12%,其他疾病占 22%。见表 3。

表 3 微栓子患者临床疾病诊断 [n(%)]

疾病诊断	微栓子阳性(n=50)
脑梗死	16(32)
短暂性脑缺血发作	1(2)
无症状颈动脉狭窄	2(4)
无症状大脑中动脉狭窄	4(8)
ANCA 相关血管炎	1(2)
机械瓣膜换瓣术后	4(8)
帕金森综合征	2(4)
癫痫	2(4)
认知障碍	2(4)
偏头痛	10(20)
头晕	6(12)

3 讨论

本研究发现,微栓子信号出现率低,比较罕见,在常规的微栓子监测中约为 0.85%。微栓子信号出现在大脑中动脉的比例最高,约 84%。可能的原因是大脑中动脉是我们常规检查选择的血管,监测时间长,大脑中动脉不同深度均可检测。而其他出现微栓子信号的血管均为常规操作过程中偶尔发现的栓子信号,随机性大,监测时间短。

本研究还发现,微栓子信号不仅出现于常见的症状性及无症状性动脉粥样硬化性疾病,同时也可出现左心脏结构及功能性疾病中。更让人惊讶的是,一部分偏头痛、临床无症状的头晕患者在常规检查中也发现了微栓子信号,并且这些微栓子信号更常表现为无症状性。我们重点分析了这部分患者的栓子来源,这些患者没有动脉粥样硬化危险因

素, 颅脑 MRA 及 TCD 血管检查均正常, 因此动脉粥样硬化性斑块形成所致微栓子的证据不充分; 心脏超声心动图及主动脉弓检查也未见异常, 因此不支持心脏来源的微栓子; 此外, 他们也没有发烧或感染的证据, 凝血象也正常, 更没有血管炎的证据。唯一有提示意义的证据是, 这些患者里面 75% 的患者 TCD 发泡实验阳性, 提示存在右向左分流。其中, 4 个患者存在明确的经食道超声诊断的卵圆孔未闭; 8 个患者 TCD 增强试验提示存在右向左分流, 但经食道超声未发现卵圆孔未闭及房间隔瘤等心脏结构的异常; 4 个患者 TCD 增强试验未见异常, 其他的大血管检查及心脏检查也未发现异常, 为不明原因。Dalkara 等^[12]的研究发现, 心内或心外的右向左分流易于产生富含纤维的、柔软的、红色血栓, 这些栓子易于降解。这个研究结果支持了我们研究中发现的右向左分流来源的微栓子信号。

然而, 我们研究还发现一些其他不明原因的微栓子信号, 这可能说明目前还存在一些通过常规检查不能发现的其他原因栓子。同时, 我们对这部分微栓子阳性的患者进行临床特征学分析, 结果发现, 微栓子信号阳性的患者高血压及血管狭窄的发生率高达 50%, 同时颅脑磁共振支持的脑白质病变及 MoCA 认知量表诊断的认知障碍发生率高, 约 70%。这一结果让我们有理由推测微栓子信号除了对大血管产生影响外(症状性缺血性脑卒中), 更有可能长期以无症状病变的表现形式影响小血管(主要表现为脑白质病变及对认知的改变)。这个发现与目前有关的研究结果一致, 即微栓子信号影响远期认知功能^[13-15]。

本研究存在一定的局限性, 因微栓子阴性患者颅脑磁共振及认知量表的脱落率高, 不能明确微栓子信号是否是脑白质病变及认知下降的独立危险因素。这也是我们下一步的课题方向。

综上所述, 我们的研究发现, 在常规 TCD 检查中, 微栓子信号较罕见。不同的疾病微栓子信号的临床意义及机制可能不一样, 但它可能对认知功能有一定影响, 但仍需进一步的研究来探索其病理机制。

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] Baizabal-Carvallo JF, Samson Y. Microembolic signals in systemic lupus erythematosus and other cerebral small vessel diseases [J]. *J Neurol*, 2010, 257(4): 503-508.
- [3] Ritter M, Dittrich R, Droste DW. Microembolus detection in four patients with fabry's disease: Further support for a primarily microangiopathic origin of early cerebrovascular symptoms [J]. *Euro Neurol*, 2003, 50(3): 141-145.
- [4] Dahl A, Omdal R, Waterloo K, et al. Detection of cerebral embolic signals in patients with systemic lupus erythematosus [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2006, 77(6): 774-779.
- [5] Jeon C, Yeon JY, Jo KI, et al. Clinical role of microembolic signals in adult moyamoya disease with ischemic stroke [J]. *Stroke*, 2019, 50(5): 1130-1135.
- [6] Chen X, Liu K, Wu X, et al. Microembolic signals predict recurrence of ischemic events in symptomatic patients with middle cerebral artery stenosis [J]. *Ultras Med Biol*, 2018, 44(4): 747-755.
- [7] Lau AY, Zhao Y, Chen C, et al. Dual antiplatelets reduce microembolic signals in patients with transient ischemic attack and minor stroke: Subgroup analysis of clair study [J]. *Int J Stroke*, 2014, 9(Suppl A100): 127-132.
- [8] Valton L, Larrue V, le Traon AP, et al. Microembolic signals and risk of early recurrence in patients with stroke or transient ischemic attack [J]. *Stroke*, 1998, 29(10): 2125-2128.
- [9] Hitchner E, Baughman BD, Soman S, et al. Microembolization is associated with transient cognitive decline in patients undergoing carotid interventions [J]. *J Vasc Med Biol*, 2016, 28(6): 1719-1725.
- [10] Cantu-Brito C, Baizabal-Carvallo JF, Alonso-Juarez M, et al. The clinical significance of microembolic signals in patients with systemic lupus erythematosus [J]. *Neurol Res*, 2010, 32(2): 134-138.
- [11] Jauss M, Zanette E. Detection of right-to-left shunt with ultrasound contrast agent and transcranial doppler sonography [J]. *Cerebrovasc Dis*, 2000, 10(6): 490-496.
- [12] Dalkara T, Nozari A, Moskowitz MA. Migraine aura pathophysiology: The role of blood vessels and microembolisation [J]. *Lancet Neurol*, 2010, 9(3): 309-317.
- [13] Rivard L, Khairy P. Mechanisms, clinical significance, and prevention of cognitive impairment in patients with atrial fibrillation [J]. *Can J Cardiol*, 2017, 33(12): 1556-1564.
- [14] Kochhauser S, Lohmann HH, Ritter MA, et al. Neuropsychological impact of cerebral microemboli in ablation of atrial fibrillation [J]. *Clin Res Cardiol*, 2015, 104(3): 234-240.
- [15] Tsiygoulis G, Katsanos AH, Papageorgiou SG, et al. The role of neurosonology in the diagnosis of vascular dementia [J]. *J Alzheimer's Dis*, 2014, 42(Suppl 3): S251-S257.