

# c-TCD在肺动静脉畸形相关脑梗死中的诊断意义

雷洪松, 张医芝, 韩梦岩综述, 贾革审校

**摘要:** 右向左分流目前被认为与隐源性卒中密切相关,右向左分流分为心内分流及心外分流,在心内分流中卵圆孔未闭(patent foramen ovale, PFO)已经得到神经内科医生的广泛认识,但在心外分流中,由于肺动静脉畸形(pulmonary arteriovenous malformation, PAVM)发生率低,往往被忽视,但其卒中及复发的概率要远高于PFO。目前发泡试验已经广泛应用到右向左分流的筛查中,对于早期分流及三个心动周期内出现栓子的阳性患者,我们往往将其全部归为PFO,并且认为肺内右向左分流栓子出现的时间要长于在心内分流的时间。但事实上分流的时间并不存在某一绝对界值,单纯根据时间不能区分心内及心外分流,本文主要分析使用对比增强经颅多普勒超声(contrast-enhanced transcranial Doppler sonography, c-TCD)检测PAVM所致右向左分流及其分流特点。

**关键词:** 经颅多普勒超声; 肺动静脉畸形; 脑梗死; 卵圆孔未闭

**中图分类号:** R743.1 **文献标识码:** A

**Significance of contrast-enhanced transcranial Doppler in diagnosis of pulmonary arteriovenous malformation-associated cerebral infarction** LEI Qisong, ZHANG Yizhi, HAN Mengyan, et al. (Department of Neurology, Second Hospital, Jilin University, Changchun 130041, China)

**Abstract:** Currently it is believed that right-to-left shunt is closely associated with cryptogenic stroke. Right-to-left shunt is classified into intracardiac shunt and extracardiac shunt. As for intracardiac shunt, patent foramen ovale (PFO) has been widely recognized by neurologists, but as for extracardiac shunt, pulmonary arteriovenous malformation (PAVM) is often neglected due to its low incidence rate, but with significantly higher probabilities of stroke and recurrence than PFO. At present, the foaming test has been widely used in the screening for right-to-left shunt. The patients with positive emboli in early shunt and three cardiac cycles are often classified as PFO, and it is believed that the emboli caused by intrapulmonary right-to-left shunt tend to appear earlier than those caused by intracardiac shunt. In fact, there is no absolute limit for the time of shunt, and it is impossible to distinguish intracardiac shunt from extracardiac shunt based on such time alone. This article mainly analyzes the characteristics of right-to-left shunt caused by PAVM using contrast-enhanced transcranial Doppler (c-TCD).

**Key words:** Transcranial Doppler; Pulmonary arteriovenous malformation; Cerebral infarction; Patent foramen ovale

目前右向左分流与隐源性卒中的关系已逐渐得到重视,诊断右向左分流的意义在于寻找体内的分流通道,进而可以针对性地通过特殊的介入或手术治疗并预防卒中复发。在右向左分流中卵圆孔未闭(patent foramen ovale, PFO)已得到广泛认识,而以肺动静脉畸形(pulmonary arteriovenous malformation, PAVM)为主要代表的另一条重要的分流通道经常因未得到足够认识而被漏诊。对于青年不明原因的脑梗死,对比增强经颅多普勒超声(contrast-enhanced transcranial Doppler sonography, c-TCD)已经广泛应用到初步筛查中,本文总结PAVM患者c-TCD的分流特点,以期提高对其认识,避免漏诊误诊。

## 1 右向左分流主要分流途径及常见检查手段

近年来,右向左分流引起的反常栓塞被认为是隐源性卒中的主要原因<sup>[1]</sup>,尤其是年轻患者,因此受到越来越多的关注。分流按照其发生部位可分为心

内型分流和心外型分流,前者以PFO为主(约占95%),而后者以PAVM为主。PAVM是一种罕见的血管畸形,通常与遗传性出血性毛细血管扩张症有关<sup>[2]</sup>,可引起从肺动脉到肺静脉的右向左分流,当分流大于总体循环的20.0%,可表现为全身性动脉血氧饱和度下降和栓塞,并且与短暂性脑缺血发作、卒中或脑脓肿有关<sup>[3]</sup>。PAVM以前被认为是一种罕见的疾病,估计发病率为每100 000人中有2~3例,最近的报告表明,该病发病率较高,约为每2 600人中就有1例<sup>[4]</sup>。文献报道PAVF患者发生卒中的发生率是10%~19%<sup>[5]</sup>,而PFO患者脑卒中的发生率是0.1%<sup>[6]</sup>,而且随着影像学技术的发展,发现该数据远被低估<sup>[7]</sup>。显然PAVF脑卒中及其复发概率要明显

收稿日期:2022-11-30;修订日期:2023-05-20

作者单位:(吉林大学第二医院神经内科,吉林 长春 130004)

通信作者:贾革, E-mail:460784693@qq.com

高PFO。并且最近的一项研究表明,PAVF引起的缺血性卒中患者比常规卒中患者年轻15岁<sup>[8]</sup>。因此临床医生应提高对该病的认识。

肺动脉数字血管造影目前在诊断肺动静脉畸形中被更多的指南共识所推荐,可提供病变部位的大小和数量等信息<sup>[9]</sup>。CT增强不仅可以揭示病变本身和相应的血管,还可以检测较小的病变,并且可以更准确地解释外周和复杂的PAFF。但这些方式均具有放射暴露和有创检查的局限性,并且可能无法显示微小PAVM<sup>[3,4]</sup>。经食道超声心动图(trans-esophageal echocardiography, TEE)作为一种半侵入性检测手段被更多的指南共识推荐,但其检测不到非常小的心内分流。此外,由于食管插管,Valsalva操作在TEE期间可能不如在TCD期间有效。而c-TCD又被称为发泡试验,其对分流入颅内动脉的微气泡高度敏感,被广泛应用于临床右向左分流的筛查诊断<sup>[10-12]</sup>。我们认为,应确保所有年轻隐源性急性缺血性脑卒中患者按照严格的标准化程序进行“发泡试验”检查,如果结果为阳性,必须进行经食道超声心动图及进一步的影像学检查以确认分流在心脏水平的定位(明确是否为肺动静脉畸形的罕见病例)。

## 2 PAVM的C-TCD分流特点

鉴于PAVM的发病率低,如何在隐源性卒中的情况下最好地排除这种可能性,而不会使大量患者接受与肺动脉数字血管造影相关的辐射。因此目前c-TCD已经广泛应用于右向左分流的筛查,但关于PAVM的c-TCD分流特点的研究很少,国内外均有少量报道。李婷婷等<sup>[13]</sup>发现有7例肺动脉畸形患者行c-TCD检查时5s即见雨帘状微栓子信号,Valsalva动作后较静息时无明显变化;王贤军等<sup>[14]</sup>报道的患者行c-TCD检查时,在注入激活的生理盐水12s后,静息状态下即可见雨帘状的栓子信号;孙葳等<sup>[15]</sup>报道的2例肺动静脉瘘的患者发泡实验均为阳性,平静呼吸时分别在8s和9s出现雨帘状栓子信号,行Valsalva动作后,栓子与出现的时间、强度较平静呼吸时无明显变化。在我中心发现的一例由肺动脉瘘引起的隐源性卒中的患者微栓子检测阳性,注入激活的生理盐水4s即可见雨帘状微栓子信号,Valsalva动作后较静息时无明显变化,胸部CT提示肺动脉畸形。总结上述几例PAVF患者发泡实验的特点,这与既往提出的c-TCD提示肺动静脉畸形的特点相符:(1)时间通常出现较早;(2)分流量大,上述几例患者都是雨帘状栓子信号;(3)Valsalva动作对分流的时间及强度无明显变化。

显变化。

上述所提及c-TCD提示肺动静脉畸形相关三个特点单独每点并不能鉴别PAVM与PFO,综合考虑会有助于两者之间的鉴别,下面我们会单独对其每个特点进行简单分析。

2.1 c-TCD栓子出现的时间能否提示肺动脉畸形 Horner<sup>[16]</sup>曾经报道,从肘静脉注射部位通过心内分流器从前静脉注射部位到大脑中动脉(MCA)的通过时间约为11s,在肺通过的情况下约为14s。Jauss等<sup>[17]</sup>研究指出在5s内快速注入对比剂,静息状态下微气泡随RLS通过“短路”到达右心房需(5.1±1.4)s;Valsalva动作下(5.2±1.2)s,但在存在慢性心力衰竭等情况下,可出现时间的延迟。既往研究<sup>[18]</sup>右向左分流延迟(也称为“晚期气泡”)的存在,提示心外分流尽管在理论上我们也认为栓子经肺内分流的时间要长于心内分流,但事实并非如此。该理论差异可能会被其他因素减弱,如PAVM中分流经过肺循环的时间非常短暂,不同患者之间基础心率的快慢也会导致循环时间出现差异,PFO中微气泡到达右心房后可能会旋转停留,不一定直接过隔分流至左心房<sup>[19,20]</sup>。在1976年的1份梅奥诊所病例报告里报道3个心动周期可以鉴别心内及心外水平的分流,即第4个心脏周期的左心室出现造影剂可区分PAVM的存在与心内分流<sup>[21]</sup>。诸多后续研究显示该3个心动周期并不能完全区别分流水平,Attaran等<sup>[22]</sup>之前已经描述了晚期出现的左心造影剂(在3~5个心脏周期后)可能仍由PFO引起的机制。并指出“相当大的肺分流”可能导致早期出现的左心房造影剂(右心混浊的3~5个心脏周期之间)。目前的病例表明,即使在3个心脏周期之前,盐水造影剂就有可能通过PAVM到达LA。因此我们分析栓子出现的时间取决于PFO或PAVM的数量、解剖位置和大小。时间不能成为区分心内及心外分流的依据,可能对其有提示作用,特别是静息期栓子大量出现的时间。而对于上述文献报道的患者栓子出现时间较早,我们将其归因为与PAVM相关脑梗死均为中-大量分流。

2.2 分流量大尤其是雨帘状栓子能否提示肺动静脉畸形 既往的研究TCD-b上的帘状征通常提示较大的PFO<sup>[23-25]</sup>,Droste<sup>[26]</sup>在2011—2013年期间,对RLS的TCD阳性但超声心动图阴性的患者中,且表现为“雨帘状”患者进行进一步检查,通过血管造影证实为PAVM,这表明雨帘状并不总是等同于

PFO。既往认为<sup>[27]</sup>PFO的大小或RLS的分流量与反常性栓塞的发病风险和脑梗死体积的大小呈正相关,中等以上大小(直径2.0~3.0 mm以上)和中度以上分流量(左心房出现10~20个以上微泡)的PFO发生反常性栓塞的风险明显较高,Gazzaniga等<sup>[28]</sup>描述了肺右向左分流分级与脑卒中发生之间的关联。这在一项包含1 000多例患者的大型多中心研究中得到了证实,并将肺右向左分流2级和3级描述为脑缺血事件患病率的独立预测因素。小肺分流缺乏临床意义,且微小PAVM难以被肺部影像学证实,潜在栓塞风险低,进行临床干预如介入栓塞或手术治疗的可能性不大,因此,对微小分流没有必要进行肺CT检查而增加放射暴露<sup>[29]</sup>。因为这些分流与矛盾栓塞引起的神经系统并发症风险增加无关,这表明只有中度和大型右向左分流才有临床意义。这也与国内外报道的相符,引起脑卒中相关的肺动静脉畸形c-TCD检查均为中-大量的分流。

**2.3 Valsalva动作对分流的时间及强度变化能否提示肺动静脉畸形** 右向左分流特点取决于其解剖特点和左右心的压力梯度<sup>[30]</sup>,正常情况下左心房的压力远大于右心房,右心系统的血栓等物质仍不易进入左心,而PFO患者出现如Valsalva动作、咳嗽、用力排便等增加右心压力的动作时,出现压力梯度变化的时候,右心房压力超过左心房压力,从而导致短暂的血流逆转。造影剂注射后,气泡在此瞬时RLS期间进入体循环,导致TCD检测到的大脑动脉中的微栓塞信号。但当合并右心压力升高的基础疾病时,PFO持续开放,可表现为持续大量分流。而PAVF与之不同,其供血动脉和引流静脉之间无明显的压力梯度,Valsalva动作后和平静呼吸时相比分流特点无明显变化,即受肺动静脉直接交通压力驱动的、相对不受Valsalva动作影响的中量至大量持续分流。有少数的PAVM患者在Valsalva后TCD等级增加,这些患者可能伴有PFO来解释Valsalva后分流的增加。并且PAVM会产生持续的右向左分流,造成一定比例全身静脉血绕过肺血管床,导致肺滤过功能受损,进而造成反常性栓塞<sup>[31]</sup>,并且来自静脉及右心系统的血栓及其他物质畅通无阻地进入左心系统和体循环。因此,我们认为PAVM可能不仅提供从右向左分流的解剖通道,而且还提供栓子的来源,这两者都是栓塞性梗死的原因。

因此,单纯根据MES的出现时间并不能区分心内及心外分流,但是综合分析各指标具有临床指导

意义,使得CTCD可作为PAVM的筛查工具。如果同时具备快速出现的中量至大量分流(尤其是大量分流)、Valsalva动作和平静呼吸相比各分流指标无明显变化,提示可能存在肺CT和CTA可显示的PAVM,建议行肺部增强CT和CTA检查。

### 3 总结

目前PFO作为一种反常栓塞的心内途径已得到神经内科医生的广泛关注,此前PAVM因其发病率低,缺乏特异性,是一种易被临床所忽视的青年卒中的重要病因<sup>[32]</sup>,但目前越来越多的证据表明PAVM并不少见,其所致的缺血性卒中患者年龄相对较小,且多非大血管闭塞<sup>[8]</sup>,以前可能存在意识不够,漏诊的情况,这需要提高临床意识和警惕性<sup>[33]</sup>。对隐源性卒中的患者首选TCD进行筛查,如存在中-大量分流,且Valsalva动作后栓子出现的时间及强度无明显变化时需高度怀疑PAVM可能。对于影像学检查可见的PAVM,即使无任何临床症状,都倾向于发现即干预,最大程度降低出现反常性栓塞等并发症的可能<sup>[34]</sup>。

**利益冲突声明:**所有作者均声明不存在利益冲突。

**作者贡献声明:**雷淇松、张医芝负责起草论文、实验操作、研究过程的实施、数据收集、统计学分析;韩梦岩、贾革负责设计绘制图表、论文修改、设计论文框架、拟定写作思路、指导撰写文章并最后定稿。

### [参考文献]

- [1] Yaghi S, Bernstein RA, Passman R, et al. Cryptogenic stroke [J]. *Circ Res*, 2017, 120(3): 527-540.
- [2] Nikolaou I, Rafailidis V, Kartas A, et al. A case of pulmonary arteriovenous malformation in the setting of Rendu Osler Weber syndrome [J]. *Radiol Case Rep*, 2021, 16(3): 483-486.
- [3] Moussouttas M, Fayad P, Rosenblatt M, et al. Pulmonary arteriovenous malformations: cerebral ischemia and neurologic manifestations [J]. *Neurology*, 2000, 55(7): 959-964.
- [4] Shovlin CL. Pulmonary arteriovenous malformations [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2014, 190(11): 1217-1228.
- [5] Cottin V, Dupuis-Girod S, Lesca G, et al. Pulmonary vascular manifestations of hereditary hemorrhagic telangiectasia (rendu-osler disease) [J]. *Respiration*, 2007, 74(4): 361-378.
- [6] 张玉顺,何璐.反常栓塞与不明原因脑卒中研究的当前问题 [J]. *心脏杂志*, 2013, 25(1): 1-5.
- [7] Jeun JH, Kang EJ, Jo JH, et al. Levotriocardinal vein combined with pulmonary venous varix mimicking arteriovenous malformation: a case report [J]. *Taichan Yongsang Uihakhone Chi*, 2021, 82(2): 440-446.
- [8] Topiwala KK, Patel SD, Pervez M, et al. Ischemic stroke in patients

- with pulmonary arteriovenous fistulas [J]. *Stroke*, 2021, 52 (7) : e311-e315.
- [9] 管强, 聂志余. 反常栓塞与隐源性卒中[J]. *中华内科杂志*, 2014, 53(2): 149-150.
- [10] Mojajidi MK, Roberts SC, Winoker JS, et al. Accuracy of transcranial Doppler for the diagnosis of intracardiac right-to-left shunt: a bivariate meta-analysis of prospective studies [J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2014, 7(3): 236-250.
- [11] Katsanos AH, Psaltopoulou T, Sergentanis TN, et al. Transcranial Doppler versus transthoracic echocardiography for the detection of patent foramen ovale in patients with cryptogenic cerebral ischemia: a systematic review and diagnostic test accuracy meta-analysis [J]. *Ann Neurol*, 2016, 79(4): 625-635.
- [12] 郭蓉, 殷丽丽, 张思艺, 等. 对比增强经颅多普勒对隐源性缺血性卒中和先兆性偏头痛患者与右向左分流不同分流量相关性的研究[J]. *中风与神经疾病杂志*, 2022, 39(2): 111-114.
- [13] 李婷婷, 魏丽萍, 谷晓林, 等. 肺动静脉瘘致反常脑栓塞一例[J]. *中华神经科杂志*, 2019, 52(7): 562-565.
- [14] 王贤军, 宋小洁, 李伟, 等. 经颅多普勒超声发泡试验联合肺部CT诊断肺动静脉瘘所致反常脑栓塞一例[J]. *中华神经科杂志*, 2015, 48(9): 797-798.
- [15] 孙葳, 周知, 孙丽丽, 等. 反常栓塞导致以隐源性卒中为首发表现的肺动静脉畸形的诊治[J]. *中华神经科杂志*, 2012, 45(6): 409-413.
- [16] Horner S, Ni XS, Weihs W, et al. Simultaneous bilateral contrast transcranial Doppler monitoring in patients with intracardiac and intrapulmonary shunts [J]. *J Neurol Sci*, 1997, 150(1): 49-57.
- [17] Jauss M, Kaps M, Keberle M, et al. A comparison of transesophageal echocardiography and transcranial Doppler sonography with contrast medium for detection of patent foramen ovale [J]. *Stroke*, 1994, 25(6): 1265-1267.
- [18] Lao AY, Sharma VK, Tsvigoulis G, et al. Detection of right-to-left shunts: comparison between the International Consensus and Spencer Logarithmic Scale criteria [J]. *J Neuroimaging*, 2008, 18(4): 402-406.
- [19] Chessa M, Drago M, Krantunkov P, et al. Differential diagnosis between patent foramen ovale and pulmonary arteriovenous fistula in two patients with previous cryptogenic stroke caused by presumed paradoxical embolism [J]. *J Am Soc Echocardiogr*, 2002, 15(8): 845-846.
- [20] Freeman JA, Woods TD. Use of saline contrast echo timing to distinguish intracardiac and extracardiac shunts: failure of the 3- to 5-beat rule [J]. *Echocardiography*, 2008, 25(10): 1127-1130.
- [21] Shub C, Tajik AJ, Seward JB, et al. Detecting intrapulmonary right-to-left shunt with contrast echocardiography. Observations in a patient with diffuse pulmonary arteriovenous fistulas [J]. *Mayo Clin Proc*, 1976, 51(2): 81-84.
- [22] Attaran RR, Atal, Kudithipudi V, et al. Protocol for optimal detection and exclusion of a patent foramen ovale using transthoracic echocardiography with agitated saline microbubbles [J]. *Echocardiography*, 2006, 23(7): 616-622.
- [23] Belvis R, Leta RG, Martí-Fàbregas J, et al. Almost perfect concordance between simultaneous transcranial Doppler and transesophageal echocardiography in the quantification of right-to-left shunts [J]. *J Neuroimaging*, 2006, 16(2): 133-138.
- [24] Kobayashi K, Iguchi Y, Kimura K, et al. Contrast transcranial Doppler can diagnose large patent foramen ovale [J]. *Cerebrovasc Dis*, 2009, 27(3): 230-234.
- [25] Telman G, Yalonetsky S, Kouperberg E, et al. Size of PFO and amount of microembolic signals in patients with ischaemic stroke or TIA [J]. *Eur J Neurol*, 2008, 15(9): 969-972.
- [26] Droste DW, Silling K, Stypmann J, et al. Contrast transcranial Doppler ultrasound in the detection of right-to-left shunts: time window and threshold in microbubble numbers [J]. *Stroke*, 2000, 31(7): 1640-1645.
- [27] Jung JM, Lee JY, Kim HJ, et al. Patent foramen ovale and infarct volume in cryptogenic stroke [J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2013, 22(8): 1399-1404.
- [28] Gossage JR, Kanj G. Pulmonary arteriovenous malformations. A state of the art review [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 1998, 158(2): 643-661. DOI: 10.1164/ajrccm.158.2.9711041.
- [29] Velthuis S, Buscarini E, Gossage JR, et al. Clinical implications of pulmonary shunting on saline contrast echocardiography [J]. *J Am Soc Echocardiogr*, 2015, 28(3): 255-263.
- [30] 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.
- [31] Jiang X, He L, Shen B, et al. Pulmonary multifocal arteriovenous malformation lead to ischemic stroke in young adults: a case report and literature review [J]. *Ann Palliat Med*, 2021, 10(11): 12034-12038.
- [32] Karn KT, Smit DP, Mubashir P, et al. Ischemic stroke in Patients with pulmonary Arterovenous Fistulas [J]. *Stroke*, 2021, 52(7): 311-315.
- [33] Belopasova AV, Dobrynina LA, Kalashnikova LA, et al. Pulmonary arteriovenous shunt-a rare cause of recurrent stroke due to paradoxical embolism [J]. *Z Nevrol Psikhiatr Im SS Korsakova*, 2020, 120(9): 107.
- [34] Liu XH, Yang JM. Management of paradoxical embolism in a patient with coexisting patent foramen ovale and masked pulmonary arteriovenous fistula: a case report [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2020, 99(15): e19507.

---

引证本文: 雷淇松, 张医芝, 韩梦岩, 等. c-TCD在肺动静脉畸形相关脑梗死中的诊断意义 [J]. *中风与神经疾病杂志*, 2024, 41(2): 189-192.