doi:10.11659/jjssx.07E020023

·临床研究·

c-TCD 在隐源性卒中和偏头痛患者右向左分流筛查中的临床应用

徐永美[1],胡 俊[1],周振华[1],陈康宁[1],张 丰[2],杨龙江[3],张 良[4],令狐春洪[1],汪 萃[1] (1.陆军军医大学第一附属医院神经内科,重庆 400038;2.陆军军医大学第一附属医院超声科,重庆 400038;3.陆军军医大学第一附属医院心内科,重庆 400038;4.陆军军医大学特色医学中心军事交通伤防治研究室,重庆 400042)

[摘 要] **目的** 探讨对比增强经颅多普勒超声(c-TCD)在隐源性卒中和偏头痛患者右向左分流(R-LS)筛查中的应用价值。**方法** 纳入行 R-LS 筛查的隐源性卒中和偏头痛患者 538 例(隐源性卒中 430 例,偏头痛 108 例),其中仅行 c-TCD 检查的患者 456 例(隐源性卒中 368 例,偏头痛 88 例),同时行经胸超声心动图声学造影(c-TTE)和 c-TCD 检查的患者 82 例(隐源性卒中62 例,偏头痛 20 例)。评估 R-LS 阳性检出率、c-TTE 和 c-TCD 的分级结果及 c-TTE 和 c-TCD 最大分流量的一致性。**结果** 仅行c-TCD的 456 例患者中,R-LS 阳性检出率为 10.75%,其中隐源性卒中 34 例,偏头痛 15 例。同时行 c-TCD 与 c-TTE 检查的 82 例患者中:①c-TCD 的 R-LS 阳性检出率显著高于c-TTE($P<0.01$);②c-TCD 对于偏头痛的 R-LS 阳性检出率显著高于隐源性卒中($P<0.01$);③c-TTE 对于偏头痛的 R-LS 阳性检出率显著高于隐源性卒中($P<0.05$);④对于偏头痛患者,c-TCD 的 R-LS 阳性检出率高于 c-TTE($P<0.05$);⑤对于隐源性卒中患者,c-TCD 的 R-LS 阳性检出率高于 c-TTE($P<0.05$)。行 2 种检查方法 R-LS 均为阳性的 29 例患者中,行 c-TCD 检查时,静息状态下与动态下 R-LS 分级差异有统计学意义($P<0.01$);行 c-TTE 检查时,静息状态下与动态下 R-LS 分级差异有统计学意义($P<0.01$);患者静息状态下,2 种检查 R-LS 分级差异无统计学意义($P>0.05$);患者动态下,2 种检查 R-LS 分级差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** c-TCD 在隐源性卒中和偏头痛等高危人群中筛查 R-LS 具有较高的诊断价值,可作为 c-TTE的替代或补充检查方法。

[关键词] R-LS;对比增强经颅多普勒超声;经胸超声心动图声学造影;隐源性卒中;偏头痛

[中图分类号] R743 [文献标识码] A [收稿日期] 2020-07-05

Clinical application of contrast-enhanced transcranial Doppler on screening right-to-left shunt in patients with cryptogenic stroke and migraine

XU Yong-mei[1], HU Jun[1], ZHEN Zhen-hua[1], CHEN Kang-ning[1], ZHANG Feng[2], YANG Long-jiang[3], ZHANG Liang[4], LINGHU Chun-hong[1], WANG Cui[1] (1. Department of Neurology, First Affiliated Hospital of Army Medical University, Chongqing 400038, China; 2. Department of Ultrasound, First Affiliated Hospital of Army Medical University, Chongqing 400038, China; 3. Department of Cardiology, First Affiliated Hospital of Army Medical University, Chongqing 400038, China; 4. Military Traffic Injury Prevention and Control Laboratory, Special Medical Center of Army Medical University, Chongqing 400042, China)

Abstract: Objective To explore the application value of contrast-enhanced transcranial Doppler (c-TCD) in screening right-to-left shunt (R-LS) in patients with cryptogenic stroke (CS) and migraine. **Methods** A total of 538 patients with CS and migraine(430 cases of CS, 108 cases of migraine) were retrospectively analyzed. Among them, 456 patients underwent only c-TCD examination (368 cases of CS, 88 cases of migraine), and 82 cases (62 cases of CS, 20 cases of migraine) were examined by transthoracic echocardiography (c-TTE) and c-TCD. The detection rate of R-LS and the consistency of the maximum shunt of c-TTE and c-TCD were evaluated. **Results** Among the 456 patients who received c-TCD only, the positive detection rate of R-LS was 10.75%, including 34 cases of CS and 15 cases of migraine. Among the 82 patients who received c-TCD and c-TTE at the same time: ①the positive rate of R-LS with c-TCD was significantly higher than that with c-TTE ($P<0.01$). ②The positive rate of R-LS for migraine with c-TCD was significantly higher than that for CS ($P<0.01$). ③The positive rate of R-LS for migraine with c-TTE was significantly higher than that for CS ($P<0.05$). ④ For migraine patients, the positive rate of R-LS with c-TCD was higher than that with c-TTE ($P<0.05$). ⑤ For CS patients, the positive detection rate of R-LS with c-TCD was higher than that with c-TTE ($P<0.05$). Among the 29 patients with postive R-LS tested by both methods, there was a difference in

[基金项目] 国家重点研发计划重点专项子项目(2018YFC1311404);国家自然基金面上项目 (81873755)

[通信作者] 汪 萃,E-mail:8188615@qq.com

R-LS grading tested by c-TCD between the resting state and dynamic state ($P<0.01$); there was a difference in R-LS grading tested by c-TTE between resting state and dynamic state ($P<0.01$). In the resting state of patients, there was no difference in R-LS grading between the two examinations ($P>0.05$). In patients with dynamic state (Valsalva action or cough), there was a difference in R-LS grading between the two methods ($P<0.05$). **Conclusion** c-TCD has high diagnostic value in screening R-LS in high-risk groups such as cryptogenic stroke and migraine, and can be used as an alternative or supplementary examination method for c-TTE.

Keywords: right-to-left shunt; contrast-enhanced transcranial Doppler; transthoracic echocardiography; cryptogenic stroke; migraine

经颅多普勒超声(transcranial Doppler,TCD)可用于评估血流动力学,是研究缺血性脑血管病病因、发病机制、疗效和预后的重要手段之一。随着TCD设备的改进,其应用领域不断拓宽。右向左分流(right-to-left shunt,R-LS)是由于左右心房存在异常开放的通道而出现的反常血流,在未经肺部过滤的情况下,神经递质、静脉血栓或空气、脂肪等可直接进入动脉系统,导致反常栓塞,栓子经动脉流入颅内导致偏头痛或脑梗死的发生,35%~40%脑梗死无明确病因,被称为隐源性卒中[1]。因此,R-LS可能是隐源性卒中和偏头痛的致病机制之一。目前,R-LS筛查越来越受到重视,主要方式有对比增强经颅多普勒超声(contrast enhanced transcranial Doppler,c-TCD)、经胸超声心动图声学造影(contrast transthoracic echocardiograph,c-TTE)和经食道超声心动图(transesophageal echocardiography,TEE)。TEE患者依从性差,易出现假阴性等,影响其在临床中的广泛使用。c-TTE检测则易受到胸廓运动的影响,或因肺部病变引起的气体信号干扰,无法准确判断栓子情况,且无法提示栓子的最终去向,因而应用受限。c-TCD对颅内动脉血流中的栓子信号较为敏感,可以判定栓子的数量等级,是近年来新发展的一项用于筛查R-LS的检测技术,同时具有低成本、易操作等特点。本研究通过探讨c-TCD在隐源性卒中与偏头痛患者R-LS筛查中的有效性和准确性,以及c-TCD与c-TEE最大分流量的一致性,为隐源性卒中与偏头痛的影像学诊断提供临床依据。

1 资料与方法

1.1 临床资料

纳入2014年3月至2020年2月在陆军军医大学第一附属医院门诊就诊或住院期间进行了R-LS筛查的538例隐源性卒中和偏头痛患者。仅行c-TCD检查的患者456例,其中男262例,女194例;平均年龄(46.39±16.78)岁;入院诊断为隐源性卒中368例,偏头痛88例;456例患者卵圆孔均无封堵。同时行c-TCD和c-TTE的患者82例,其中男53例,女29例;平均年龄(42.18±15.96)岁;入院诊断为隐源性卒中62例,偏头痛20例;10例患者进行卵圆孔封堵。纳入标准:隐源性卒中和偏头痛的诊断均符合美国卒中协会制定的诊断标准[2]。排除标准:Valsalva动作不能完成;咳嗽动作不能完成;认知功能障碍;多器官功能衰竭;凝血功能障碍等。本研究已通过陆军军医大学第一附属医院医学伦理委员会批准。

1.2 方法

1.2.1 c-TCD检查 采用德国DWLSN-DB-1158型经颅多普勒超声诊断仪,2 MHz探头,将探头置于颞窗,监测大脑中动脉血流信号。检查前评估患者病情,向患者介绍此检查方法需要的操作,特别是Valsalva动作的配合,缓解患者的心理压力;检查时患者取仰卧位,用9 mL生理盐水、1 mL空气及1滴自体静脉血制备造影剂。通过三通旋塞将造影剂在2个10 mL注射器中充分混匀。大于20次混合循环后,于肘正中静脉迅速注入造影剂。第一次注射在静息状态(正常呼吸)进行,第二次注射在Valsalva动作开始前5 s进行。分别在2次注射后,持续观察大脑中动脉血流频谱信号变化,推注后10 s内,大脑中动脉记录到下列任意1种典型气栓信号即为阳性,表明存在R-LS:①短时程小于300 ms;②高信号,背景信号强度不小于3 dB;③频谱中发现单向信号;④同时有尖锐哨音。其中以最大数量气栓信号作为最大分流程度。分级诊断方法(监测单侧大脑中动脉深度为45~65 mm):1级(未见R-LS),无气体栓子;2级(小量R-LS),1~10个气体栓子;3级(中量R-LS),11~25个气体栓子;4级(大量R-LS),>25个气体栓子[3]。检查结束后应嘱阳性结果患者避免做增加胸腔压力的动作。

1.2.2 c-TTE检查 采用PHILIPS彩色多普勒诊断仪器,c-TTE造影探头频率为二次谐波1.7 MHz/3.4 MHz。检查前对患者进行病情评估和健康宣教,向患者介绍此检查方法及操作,咳嗽动作的配合,缓解患者的心理压力。然后用9 mL生理盐水、1 mL空气制

成含有细小微泡的乳白色混悬液。检查时患者取仰卧位,通过三通旋塞将造影剂在2个10 mL注射器中充分混匀。大于20次混合循环后,于右肘正中静脉迅速注入造影剂。第一次注射在静息状态(正常呼吸)进行,第二次注射在咳嗽动作开始前5 s进行。在2次注射后,取心尖四腔心切面进行观察,静息状态及咳嗽动作时右心房充分显影后3~5个心动周期内出现进入左心房的微泡显影定义为阳性。记录右心房充分显影后前3个心动周期每帧图像上进入左心房的最多微泡数量,作为最大分流程度的估计。左心房微泡显影的数量分级标准[4]:1级(未见R-LS),无微泡进入左心房;2级(小量R-LS),左心房内可见1~10个微泡/帧;3级(中量R-LS),左心房内可见11~30个微泡/帧;4级(大量R-LS),左心房内可见>30个微泡/帧,或左心房内被微泡填满并导致透声情况降低,心腔浑浊。

1.3 观察指标

评估指标:①R-LS阳性检出率;②c-TCD与c-TTE的分级结果;③c-TCD与c-TTE最大分流量;④卵圆孔封堵结果。

1.4 统计学方法

采用SPSS 21.0统计软件进行分析。计数资料以率(%)表示,组间无序资料比较采用χ^2检验,有序计数资料比较采用秩和检验,检验标准设置为$\alpha=0.05$,以$P<0.05$为差异有统计学意义,$P<0.01$为差异具有极显著性统计学意义。

2 结果

2.1 R-LS阳性检出率比较

仅行c-TCD的456例患者中,R-LS阳性检出率为10.75%(49/456),其中隐源性卒中34例,偏头痛15例。同时行c-TCD与c-TTE的82例患者中,c-TCD的R-LS阳性检出率显著高于c-TTE($\chi^2=9.756$,$P=0.002$);c-TCD对于偏头痛的R-LS阳性检出率显著高于隐源性卒中($P<0.01$);c-TTE对于偏头痛的R-LS阳性检出率显著高于隐源性卒中($P<0.05$);对于偏头痛患者,c-TCD的R-LS阳性检出率显著高于c-TTE($P<0.05$);对于隐源性卒中患者,c-TCD的R-LS阳性检出率显著高于c-TTE($P<0.05$),见表1。

2.2 R-LS分级结果

两种检查R-LS结果均阳性的患者29例,其中隐源性卒中17例,偏头痛12例。R-LS分级结果显示:行c-TCD检查时,静息状态下与动态下R-LS分级差异有极显著性统计学意义($P<0.01$);行c-TTE检查时,静息状态下与动态下R-LS分级差异有极显著性统计学意义($P<0.01$);患者静息状态下,2种检查R-LS分级差异无统计学意义($Z=0.422$,$P=0.673$);患者动态下,2种检查方法R-LS分级有差异性($Z=2.251$,$P=0.024$),见表2。

表1 82例患者c-TCD与c-TTE的R-LS检出率比较[例(%)]

疾病类别	n	c-TCD阳性	c-TTE阳性	χ^2	P
隐源性卒中	62	33(53.23)	19(30.65)	6.491	0.011
偏头痛	20	18(90.00)	12(60.00)	4.800	0.028
χ^2		8.697	5.542		
P		0.002	0.019		

表2 2种检查方法的R-LS分级结果[例(%)]

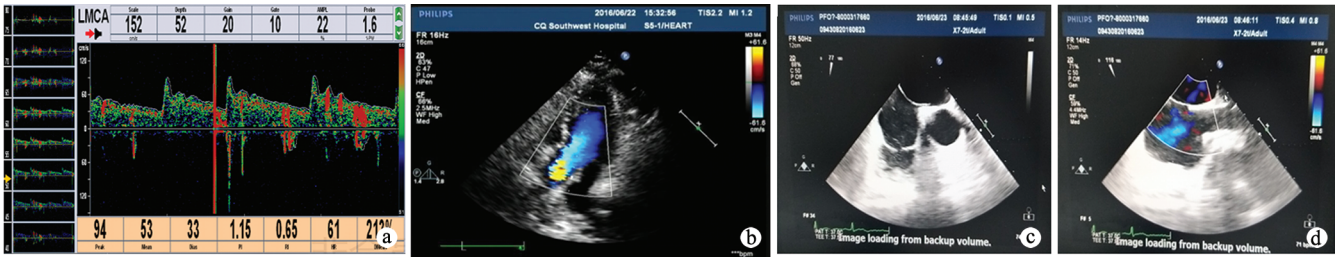
检查方法		1级	2级	3级	4级
c-TCD	静息	10(34.48)	17(58.62)	1(3.45)	1(3.45)
	动态	0(0)	7(24.14)	11(37.93)	11(37.93)
Z			5.308		
P			0.000		
c-TTE	静息	11(30.30)	17(51.52)	1(9.09)	0(0)
	动态	0(0)	16(55.17)	7(24.14)	6(20.69)
Z			4.592		
P			0.000		

2.3 卵圆孔封堵结果

共10例患者(隐源性卒中6例,偏头痛4例)经右心导管检查证实为卵圆孔未闭,手术封堵并行超声检查显示封堵器周边未见残余分流。术后随访6个月,患者未再发生隐源性卒中或偏头痛。

2.4 典型病例

患者,男,31岁,因左侧肢体无力6个月,再发并加重2个月入院,2015年12月出现左侧肢体无力于当地医院就诊,行头颅MRI提示急性脑梗死,经治疗后好转,无明显后遗症;2016年4月再次出现左侧肢体无力,可站立、行走,但持物不稳,行头颅MRI提示急性大面积脑梗死,经治疗后左侧肢体功能基本恢复。2016年6月在我院门诊经c-TCD检查R-LS为阳性(最大分级为2级,图1a),考虑:先天性心脏病,卵圆孔未闭可能性大;c-TTE检测(最大分级为1级,图1b)以及TEE检测(图1c)均为阴性。后经右心导管检查证实存在卵圆孔未闭(术中提示房间隔中段回声失落,间距较大,约2 mm),并予封堵术治疗。术后复查封堵器周边无穿隔血流信号(图1d),提示卵圆孔完全封闭,且随访6个月未再发生心脑血管意外事件。



a:术前 c-TCD(Valsalva 动作后);b:术前 c-TTE 检测;c:术前 TEE 检测;d:术后超声心动图

图 1 典型病例图片

3 讨论

3.1 隐源性卒中、偏头痛中 R-LS 筛查的意义

R-LS 常见于急性肺动脉栓塞[5]、肺动脉高压[6]、先天性心脏病[7]以及偏头痛[8]、卒中[9]等。R-LS 在偏头痛和隐源性卒中患者中的发病机制涉及多个方面,包括动态脑血流自动调节受损[10]和反常栓塞[11]、遗传[12]、利钠肽增多[13]等。随着诊疗技术的发展,多项研究表明 R-LS 是隐源性卒中和偏头痛的危险因素,且 R-LS 分级越高,其病情危险程度越高[14-15]。有研究显示,卵圆孔未闭行封堵治疗可有效改善偏头痛症状[16]。因此,需明确是否存在 R-LS 及栓子经动脉系统入颅内动脉的定量分级,为评估是否需要封堵提供参考。虽然有关卵圆孔未闭进行封堵治疗对卒中的二级预防有争议,但 2017 年版的《卵圆孔未闭预防性封堵术中国专家共识》指出:隐源性卒中合并 1 个或多个临床高危因素是卵圆孔未闭封堵的适应证,而 Valsalva动作相关血栓栓塞事件是其中的临床高危因素。因此,对患者 R-LS 分流量大小的准确判断在偏头痛和隐源性卒中的诊疗、预后中依然起着重要的作用[17-19]。

3.2 c-TEE 和 c-TCD 筛查 R-LS 的差异性

目前,对于偏头痛和隐源性卒中患者 R-LS 的检查,TEE 被认为是金标准,但检查成本高,且属于半侵入性检查,患者的依从性差,漏诊率高,不适合作为常规筛选检查方式[20]。c-TTE 相对于 TEE,操作更简单,患者依从性较好,安全性和有效性更高[21-22]。而与 c-TTE 相比,c-TCD 可准确地查出反常性栓子入脑情况,且更经济,因此本研究中 538 例隐源性卒中与偏头痛患者,均将 c-TCD 作为 R-LS 的首选检查方法。为提高诊断的准确性,部分患者(82 例)同时做了 c-TTE和 c-TCD 检查,结果显示行 c-TCD 检查的 R-LS 阳性检出率显著高于 c-TTE,表明c-TCD的敏感性显著高于 c-TTE,与相关文献具有一致性[23]。分析可能有以下原因:①由于房间隔的左侧原发隔相对薄弱,右侧继发隔相对厚实,并且在 1 个心动周期的大多数时间左心房压力高于右心房,因此,即使存在卵圆孔未闭,也可能是处于功能性的关闭状态,或者出现一些左向右分流,而 Valsalva 的动作加大了右心房压力[24],卵圆孔未闭通道打开,增加了 R-LS 的检出率;而 c-TTE 中咳嗽对右心房的压力相对于 Valsalva 动作更低[25],因此,R-LS的检出率低。②c-TTE 具有断层成像的特点,在分流量较小时,很可能被单一成像平面漏诊。③Valsalva动作时胸腔的压力保持一致,R-LS 的异常通道也持续开放,可以检测到气体栓子,而咳嗽动作时胸腔压力反复变化,导致异常通道间断开放,因此有可能未检测到气体栓子;同时咳嗽动作时,在反复变化的胸腔压力下,易将较大形态的气泡变成较小形态的气泡,造影剂从肘静脉到右心房时,微小气栓可能已融入血液中,超声探头无法探及,导致假阴性出现。c-TCD 与 c-TTE 在动态呼吸状态下显著提高了最大分流量的级别,原因是动态呼吸下增大了心房压力,打开或增大了静息状态下暂闭或开口较小的卵圆孔。在均为动态下,c-TCD 的最大分流级别显著高于 c-TTE,其主要原因是 Valsalva 动作状态下右心房的压力大于咳嗽时,从而加大了血液分流量。而 c-TTE 检查时也可以进行 Valsalva 动作,但基于 Valsalva 动作释放瞬间,右心房回心血流加速,高速血流冲击卵圆瓣使 R-LS 明显增加的优势[26],建议 c-TTE 检查时,如果患者可以很好理解 Valsalva 动作则选择 Valsalva 动作,否则选用咳嗽。

另外,本研究发现,偏头痛患者 R-LS 阳性检出率显著高于隐源性卒中,与相关文献一致[27],具体原因可能是部分隐源性卒中患者存在认知障碍或长期卧床导致肺部功能受损,因此在检查时动态配合没有偏头痛患者配合度高。

综上所述,与 c-TTE 相比,c-TCD 在隐源性卒中和偏头痛患者 R-LS 的筛查中,检出率更高。因此,c-TCD

可作为 R-LS 的重要筛查手段,用于补充或替代 c-TTE,对于高度怀疑 R-LS 人群的诊治具有重大意义。

[参考文献]

[1] 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. doi:10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2014.02.020.

[2] Saver JL,Goldstein LB. The new standing guideline committee policy of the American Stroke Association Stroke Council[J]. Stroke,2006,37(3):753. doi:10.1161/01.STR.0000206139.72100.f3.

[3] 郭雨竹,邢英琦. 对比增强经颅多普勒超声诊断右向左分流相关问题探讨[J]. 中国卒中杂志,2016,11(7):515-529. doi:10.3969/j.issn.1673-5765.2016.07.002.

[4] Ning M,Lo EH,Ning PC,et al. The brain's heart therapeutic opportunities for patent for a menovale (pfo) and neurovascular disease[J]. Pharmacol Ther,2013,139:111-123. doi:10.1016/j.pharmthera.2013.03.007.

[5] 刘 玥,李江艳,陈 丽,等. 前庭性偏头痛与心脏右向左分流的相关性[J]. 第二军医大学学报,2017,38(11):1374-1378. doi:10.16781/j.0258-879x.2017.11.1374.

[6] 和雪改,谢万木,万 钧,等. 右心声学造影检测肺动脉高压患者右向左分流的价值[J]. 中华医学杂志,2020,100(22):1715-1719. doi:10.3760/cma.j.cn112137-20191220-02781.

[7] 王晓玲,罗焕华,赵华巍,等. 先天性心脏病患儿肺部感染超声心动图的研究[J]. 中华医院感染学杂志,2018,28(2):284-286. doi:10.3969/j.issn.1004-8812.2015.01.008.

[8] 费 菲. 国际最大样本量多中心研究"坐实"右向左分流为偏头痛发病机制——访吉林大学第一医院神经内科副主任,神经超声主任邢英琦[J]. 中国医药科学,2018,8(14):1-2. doi:10.3969/j.issn.2095-0616.2018.14.002.

[9] 段智慧,杨致远,宋彬彬,等. 卵圆孔未闭右向左分流与隐源性卒中的相关性研究[J]. 中国实用神经疾病杂志,2019,22(7):764-769. doi:10.12083/SYSJ.2019.07.092.

[10] 郭珍妮,邢英琦,刘 嘉,等. 右向左分流患者的脑血流自动调节受损:偏头痛和隐源性卒中的潜在机制[J]. 中国卒中杂志,2016,11(4):288-295. doi:10.3969/j.issn.1673-5765.2016.04.009.

[11] 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. doi:10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2014.02.020.

[12] 姜晓晗,胡 洋,陈丽敏,等. 右向左分流与偏头痛及卒中研究新进展[J]. 中风与神经疾病,2017,34(3):280-282. doi:10.19845/j.cnki.zfysjjbzz.2017.03.021.

[13] Wilmshurst P,Nightingale S,Walsh KP,et al. Effect on migraine of closure of cardiac right-to-left shunts to prevent recurrence of decompression illness or stroke or for heamodynamic reseans[J]. Lancet,2000,356(9242):1648-1651. doi:10.1016/s0140-6736(00)03160-3.

[14] 赵志茹,徐家萍,赵雄飞,等. 经食管与经胸超声心动图造影在检测隐源性脑卒中及偏头痛患者卵圆孔未闭右向左分流的效果比较[J]. 广西医科大学学报,2017,34(3):427-430. doi:10.16190/j.cnki.45-1211/r.2017.03.027.

[15] 王立侠,陈芳芳,朱雪瑞,等. 隐源性脑卒中患者右向左分流的发生率及分流量临床分析[J]. 中国实用神经疾病杂志,2019,22(20):18-23. doi:10.12083/SYSJ.2019.20.365.

[16] 田大臣,陈 旺,田 茜,等. 卵圆孔封堵术治疗偏头痛合并右向左分流的临床研究[J]. 神经损伤与功能重建,2019,14(4):15-17. doi:10.16780/j.cnki.sjssgncj.2019.04.004.

[17] Farb A,Ibrahim NG,Zuckerman BD. Patent foramen ovaleafter cryptogenic stroke-assessing the evidence for closure[J]. N Engl J Med,2017,377(11):1006-1009. doi:10.1056/NEJMp1700218.

[18] 中华医学会心血管内科分会,中国医师协会心血管内科分会. 卵圆孔未闭预防性封堵术中国专家共识[J]. 中国循环杂志,2017,32(3):209-214. doi:10.3969/j.issn.1000-3614.2017.03.001.

[19] D'Andrea A,Conte M,Riegler L,et al. Transcranial doppler ultrasound:incremental diagnostic rolein cryptogenic stroke part II[J]. J Cardiovasc Echogr,2016,26(3):71-77. doi:10.4103/2211-4122.187947.

[20] Benedik MP,Zaletel M,Meglic NP,et al. Patent foramenovale and unexplained is chemic cerebrovascular events in children[J]. Catheter Cardiovasc Interv,2007,70(7):999-1007. doi:10.1002/ccd.21305.

[21] 段智慧,杨致远,宋彬彬,等. c-TCD 联合 c-TTE 在卵圆孔未闭右向左分流诊断中的应用[J]. 中国实用神经疾病杂志,2019,22(2):183-186. doi:10.12083/SYSJ.2019.02.035.

[22] Yue L,Zhai YN,Wei LQ. Which technique is better for detection of right-to-left shunt in patients with patent for a menovale:comparing contras transthoracic echocardiography with contrast transesophageal echocardiography[J]. Echocardiography,2014,31(9):1050-1055. doi:10.1111/echo.12523.

[23] 付举一,惠品晶,丁亚芳,等. 对比增强经颅多普勒超声评估右向左分流的可行性[J]. 中华医学超声杂志(电子版),2020,17(3):255-261. doi:10.3877/cma.j.issn.1672-6448.2020.03.009.

[24] 刘浩浩,马文洁,刘永宏,等. 日常活动致未闭卵圆孔开放的相关性研究[J]. 华西医学,2016,31(2):212-215. doi:10.7507/1002-0179.20160059.

[25] 王思博. 右向左分流与偏头痛相关性多中心研究[D]. 长春:吉林大学,2018:15.

[26] 张晓慧,赵恩法,刘保民. 在 Valsalva 动作释放期高速血流对卵圆孔未闭右向左分流的影响[J]. 中国高原医学与生物学杂志,2019,40(4):243-247. doi:10.13452/j.cnki.jqmc.2019.04.005.

[27] 王一茹,邓玉姣,阳开秀,等. 卵圆孔未闭经胸超声心动图声学造影及经食管超声心动图的单中心诊断数据分析[J]. 中华医学超声杂志(电子版),2020,17(6):546-551. doi:10.3877/cma.j.issn.1672-6448.2020.06.011.

(编辑:刘 艺)