

文章编号:1003-2754(2019)12-1074-05

对比增强经颅多普勒评价偏头痛与心脏右向左分流关系的研究

冯 菁, 陈 波, 张云东

摘要: **目的** 观察中国偏头痛患者右向左分流(right-to-left shunt, RLS)的阳性率、分流类型以及分流量大小,分析偏头痛与RLS分流量的相关性。**方法** 本研究共纳入204例偏头痛患者及122例健康志愿者,应用对比增强经颅多普勒造影(contrast-enhanced transcranial Doppler, c-TCD)诊断RLS并对阳性率、分流量进行统计分析。**结果** 先兆偏头痛组RLS阳性率和大分流显著高于无先兆偏头痛组(65.5% vs 32.2%, $P < 0.001$; 32.8% vs 11.6%, $P < 0.001$),而中量及小量分流无差异($P = 0.767$; $P = 0.095$);先兆偏头痛组RLS阳性率和大分流均显著高于正常组(65.5% vs 20.5%, $P < 0.001$; 32.8% vs 4.1%, $P < 0.001$);无先兆偏头痛组RLS阳性率和大分流显著高于正常组(32.2% vs 20.5%, $P = 0.038$; 11.6% vs 4.1%, $P = 0.027$)。**结论** 偏头痛患者(包括有先兆和无先兆偏头痛患者),右向左分流阳性率高于正常对照组,且以大量右向左分流为主,中至小量右向左分流及分流的类型与正常组相比无差异。提示右向左分流,特别是大量的右向左分流,可能与偏头痛有关。

关键词: 偏头痛; 右向左分流; 对比增强经颅多普勒

中图分类号:R747.2

文献标识码:A

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



Contrast-enhanced transcranial Doppler for to evaluating the relationship between migraine and right-to-left shunt in the heart FENG Jing, CHEN Bo, ZHANG Yundong. (Department of Neurology, The Third Affiliated Hospital, Chongqing Medicine University, Chongqing 401120, China)

Abstract: **Objective** The aim of this study was to analyze the prevalence, grade and volume of RLS (right-to-left shunt, RLS) in Chinese migraine patients, and to analyze the correlation between migraine and RLS flow. **Methods** A total of 204 migraine patients and 122 healthy volunteers were enrolled in this study. Contrast-enhanced transcranial Doppler angiography (contrast-enhanced transcranial Doppler, c-TCD) was used to diagnose RLS and the positive rate and fractional flow were analyzed statistically. **Results** The positive rate of RLS and large shunt in patients with symptomatic migraine pain were significantly higher than those in patients without symptomatic migraine pain (65.5% vs 32.2%, $P < 0.001$; 32.8% vs 11.6%, $P < 0.001$), but there was no difference between middle and small volume shunt ($P = 0.767$, $P = 0.095$). The positive rate of RLS and large shunt were significantly higher in patients with symptomatic migraine pain than those in normal controls (65.5% vs 20.5%, $P < 0.001$; 32.8% vs 4.1%, $P < 0.001$), the positive rate of RLS and large shunt were significantly higher in the group without premonitory pain than those in the normal group (32.2% vs 20.5%, $P = 0.038$; 11.6% vs 4.1%, $P = 0.027$). **Conclusion** The positive rate of right-to-left shunt in migraine patients (including those with and without aura migraine) is higher than that in the normal group, and a large number of right-to-left shunts are dominant. There is no difference in the types of right-to-left shunts and shunt between the middle and small amounts of migraine patients as compared with the normal group. It is suggested that right-to-left shunt, especially a large number of right-to-left shunt, may be related to migraine.

Key words: Migraine; Right-to-left shunt; Contrast-enhanced transcranial Doppler

偏头痛是临床常见的一种神经血管性疾病,呈一侧或双侧疼痛,具有慢性反复发作、疼痛程度较重等特点,被世界卫生组织列为世界第7大致残性疾病,严重影响患者的生活及工作质量,为社会和个人带来沉重的负担。神经流行病学研究显示^[1],全球偏头痛患病率为11.6%;非洲为10.4%,亚洲为10.1%,欧洲为11.4%,北美为9.7%,中美洲和南美洲为16.4%。根据巴西头痛流行病学研究表明,

在非传染性疾病中,偏头痛位居第二,可能是巴西成年人中的残疾程度较高的影响因素^[2]。在美国偏头痛流行与预防(AMPP)和慢性偏头痛流行病学及

收稿日期:2019-10-11;修订日期:2019-11-29

作者单位:(重庆市渝北区重庆医科大学附属第三医院(捷尔医院)神经疾病中心,重庆401120)

通讯作者:张云东, E-mail: zhangghx68@sina.com

预后(CAMEO)研究两项研究中表明,慢性偏头痛患者与间歇性偏头痛患者的头痛相关残疾严重,且女性比男性更多地遭遇中度或严重残疾^[3]。偏头痛的发病机制尚不十分明确。有研究表明,右向左分流(right-to-left shunt, RLS)与偏头痛密切相关,可能是引起偏头痛发病的危险因素之一,但这一结论目前仍存在争议^[4]。目前,RLS 的检测方法主要有 3 种^[5~8]:经食管超声造影、经胸超声造影和经颅多普勒造影(contrast-enhanced transcranial Doppler, c-TCD)。经食管超声造影被认为是金标准方法,但其费用昂贵、耗时和侵入性强,而限制了它的广泛应用。经胸超声造影和 c-TCD 是相互相成的方法。但 c-TCD 可能更敏感,具有较高的特异性、操作简便、无创、耐受性良好、廉价等优点。

本研究以中国人群为研究对象,通过应用对比增强经颅多普勒造影检测偏头痛患者和正常人的 RLS 阳性发生率、分流量大小,并分析 RLS 与偏头痛的关系,为探讨偏头痛的病因、发病机制及临床个体化治疗提供依据。

1 对象与方法

1.1 研究对象 收集 2011 年 9 月-2012 年 1 月在重庆市三峡中心医院神经内科门诊及住院就诊的偏头痛患者。偏头痛的诊断根据国际头痛协会国际头痛疾病分类第二版(The International Classification of Headache Disorders, ICHD-II)诊断标准,共纳入偏头痛患者 204 例,用登记表记录每位偏头痛患者的症状。根据有无先兆偏头痛,将偏头痛患者分为先兆性偏头痛组(migraine with Aura, MA)和无先兆偏头痛组(migraine without aura, MOA)。对照组为 122 例按年龄性别匹配方法选择本院工作人员和其他无偏头痛病史的健康志愿者。入组患者均经颅多普勒超声(transcranial Doppler, TCD)、颈部血管彩超、头部 CT 或磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)排除颞窗穿透不良、严重颅内血管狭窄、不能建立静脉通路及严重心肺疾病患者不能配合 Valsalva 动作者。本研究通过重庆市三峡中心医院伦理委员会批准。全部入组患者均签署知情同意书。

1.2 对比增强多普勒超声操作 所有入组患者行对比增强经颅多普勒超声(Doppler box, DWL)。患者取仰卧位,18G 套管针置于其(左侧)肘静脉,用 2 Hz 探头检测右侧大脑中动脉。注射造影剂由 9 ml 生理盐水+1 ml 空气+1 滴患者肘静脉血液组成,使用一个三通开关将两支 10 ml 注射器与 18G 套管针连接,通过两支注射器 30 次的抽吸将造影剂混匀产生稳定的微泡(microbubble, MB),

5 s 内自肘静脉推入^[9,10]。第一次在患者平静呼吸状态下应用经颅多普勒超声(transcranial Doppler, TCD)监测患者单侧大脑中动脉,观察微气泡,判断患者平静呼吸状态下是否存在 RLS;休息 2 min,第二次操作步骤如上,造影剂推入后平静呼吸改为推注后 5 s 开始做 Valsalva 动作 10 s,观察微气泡。Valsalva 动作的执行效力通过 TCD 机器上大脑中动脉血流趋势曲线收缩期流速降低评判^[11,12]。记录平静呼吸或 Valsalva 动作 20 s 内所检测到的最大分流量的 MB。RLS 分流如果只在 Valsalva 动作后才能检测到,则为潜在型,在平静呼吸状态下就能检测到为固有型。RLS 分流量的分级采用国际四级评分标准:0 级(无分流):0 MBs(阴性);I 级(小分流):1~10 MBs;II 级(中分流):10<MBs≤25;III 级(大分流):>25 MBs(见图 1)。

1.3 统计学分析 所有数据均经 SPSS 软件分析。计量资料应用 *t* 检验,计数资料采用卡方检验。所有数据均为双侧检验, $P<0.05$ 认为有统计学意义。

2 结果

本研究共纳入 326 例患者,偏头痛组共 204 例,女性 140 例,平均年龄(35.2 ± 11.7)岁;其中先兆性偏头痛组 58 例,女性 32 例,平均年龄(32.4 ± 12.6)岁;无先兆性偏头痛组 146 例,女性 108 例,平均年龄(36.8 ± 11.5)岁;正常组 122 例,女性 77 例,平均年龄(33.6 ± 10.1)岁(见表 1)。先兆性偏头痛组 RLS 阳性率为 65.5% (38/58),60.5% (23/38) 为固有型 RLS,39.5% (15/38) 为潜在型 RLS,其中 0 级、I 级、II 级、III 级的阳性率分别为 34.5%、24.1%、8.6%、32.8%;无先兆偏头痛组 RLS 阳性率为 32.2% (47/146),61.7% (29/47) 为固有型 RLS,38.3% (18/47) 为潜在型 RLS,其中 0 级、I 级、II 级、III 级的阳性率分别为 67.8%、15.9%、6.8%、11.6%;对照组 RLS 阳性率为 20.5% (25/122),68.0% (17/25) 为固有型 RLS,32.0% (8/25) 为潜在型 RLS,其中 0 级、I 级、II 级、III 级的阳性率分别为 79.5%、13.9%、2.5%、4.1% (见表 2、图 2)。

2.1 先兆性偏头痛组与无先兆偏头痛组的比较 先兆偏头痛组患者的年龄较无先兆偏头痛组稍小($t=2.27, P=0.04$)。两组性别无差异($\chi^2=0.960, P=0.356$)。先兆偏头痛组 RLS 阳性率和大量 RLS 阳性率显著高于无先兆偏头痛组(65.5% vs 32.2%, $\chi^2=18.967, P<0.001$; 32.8% vs 11.6%, $\chi^2=12.734, P<0.001$),而中量及小量分流无差异(8.6% vs 6.8%, $\chi^2=0.191, P=0.767$;

24.1% vs 15.9%, $\chi^2 = 3.257, P = 0.095$) (见图3)。

2.2 先兆偏头痛组与正常组的比较 正常组比先兆偏头痛组稍年轻($t = 0.17, P = 0.91$), 性别比例无差异($\chi^2 = 0.189, P = 0.725$)。先兆偏头痛组 RLS 阳性率和大量分流均显著高于正常组(65.5% vs 20.5%, $\chi^2 = 35.031, P < 0.001$; 32.8% vs 4.1%, $\chi^2 = 27.944, P < 0.001$); 而中量及小量分流无差异(8.6% vs 2.5%, $\chi^2 = 3.514, P = 0.114$; 24.1% vs 15.9%, $\chi^2 = 1.926, P = 0.216$) (见图3)。

2.3 无先兆偏头痛组与正常组的比较 正常组比无先兆偏头痛组稍年轻($t = 3.56, P < 0.01$), 性别比例无差异($\chi^2 = 3.665, P = 0.064$)。无先兆偏头痛组 RLS 阳性率显著高于正常组(32.2% vs 20.5%, $\chi^2 = 4.631, P = 0.038$), 无先兆偏头痛组大量 RLS 分流显著高于正常组(11.6% vs 4.1%, $\chi^2 = 5.022, P = 0.027$), 而两组中量及小量分流无差异(6.8% vs 2.5%, $\chi^2 = 2.776, P = 0.152$; 15.9% vs 13.9%, $\chi^2 = 0.003, P = 1.000$) (见图3)。

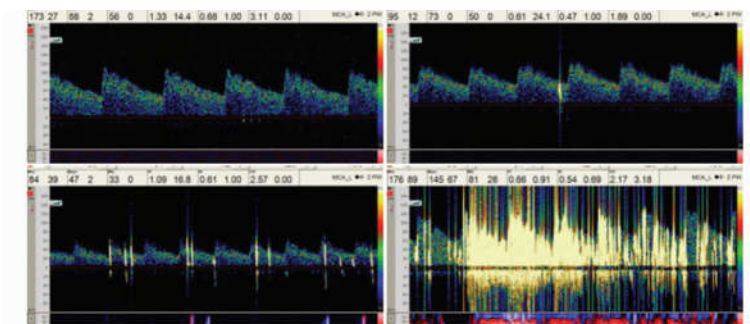
表1 各组基本资料

	偏头痛组 (<i>n</i> = 204)	先兆性偏头痛组 (<i>n</i> = 58)	无先兆偏头痛组 (<i>n</i> = 146)	正常组 (<i>n</i> = 122)
年龄(岁)	35.2 ± 11.7	32.4 ± 12.6	36.8 ± 11.5	33.6 ± 10.1
女性(%)	140(68.6)	32(66.7)	108(74.0)	77(63.1)

表2 各组 RLS 阳性率、固有型、潜在型发生率比较

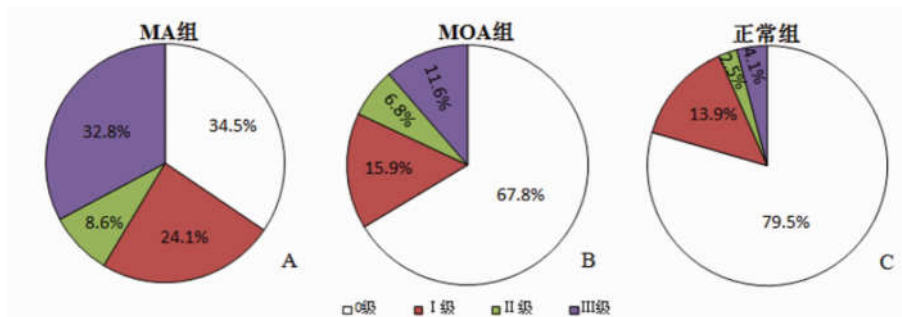
分组	RLS 阳性率% (<i>n</i>)	固有型 RLS% (<i>n</i>)	潜在型 RLS% (<i>n</i>)
MA 组	65.5% *** (38/58)	60.5% (23/38)	39.5% (15/38)
MOA 组	32.2% * (47/146)	61.7% (29/47)	38.3% (18/47)
正常组	20.5% (25/122)	68.0% (17/25)	32.0% (8/25)

与正常组相比 * $P < 0.05$, * * * $P < 0.001$



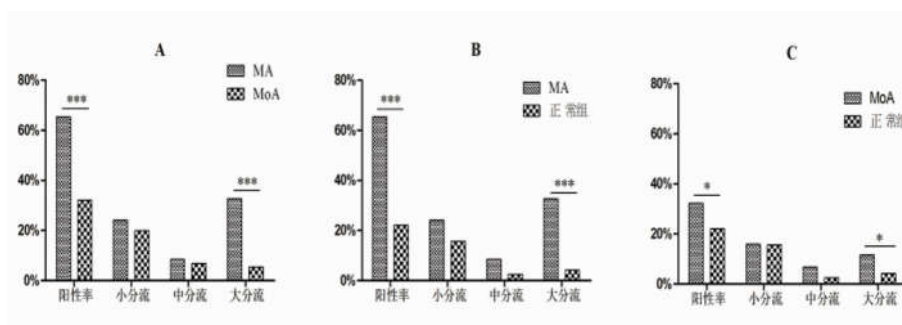
注:0 级(无分流):0 MBs; I 级(小分流):1 ~ 10 MBs; II 级(中分流):10 < MBs ≤ 25; III 级(大分流):> 25 MBs

图1 右向左分流4级分级标准



注:各级右向左分流在(A)先兆偏头痛(MOA)、(B)无先兆偏头痛(MOA)和(C)正常组的百分比

图2 各组右向左分流情况比较



注:A:先兆偏头痛组(MA)右向左分流阳性率及大分流阳性率显著高于无先兆偏头痛组(MOA);B:先兆偏头痛组(MA)右向左分流阳性率及大分流阳性率显著高于正常组;C:无先兆偏头痛组(MOA)右向左分流阳性率及大分流阳性率显著高于正常组。* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$

图3 各组右向左分流阳性率及小分流、中分流、大分流阳性率的比较

3 讨论

右向左分流是指左右心房、心室,或体循环与肺循环之间存在的潜在的异常通道。当右心系统压力升高的时候,如等容收缩期或心室舒张早期、Valsalva 动作或其他任何使胸腔压力增加的动作,导致右心-左心系统之间的压力梯度增大,血液通过异常的通道,即可出现 RLS。RLS 在人群中的发病率约为四分之一左右。根据 RLS 来源位置可分为心内型分流和心外型分流,心内型分流包括卵圆孔未闭(patent foramen ovale, PFO)、房间隔缺损、室间隔缺损等;心外型分流主要包括动脉导管未闭、肺动静脉畸形等。其中 PFO 是最为常见的 RLS, 约占所有 RLS 的 95%。目前,经食道心脏超声检查仍是诊断心内型 RLS 的金标准,但患者对这种半侵入性检查方法的耐受性及依从性较差,因而该检查并非临床实践的常规筛查 RLS 的手段。对比增强经颅多普勒超声(contrast-enhanced transcranial Doppler, c-TCD)则安全无创、耐受性好、易于重复操作,诊断 RLS 灵敏度更高,并可以更好地量化 RLS 分级^[13,14]。因此,c-TCD 被广泛应用于诊断 RLS。基于上述理论依据,本研究采用 c-TCD 作为 RLS 的诊断工具和评估指标,具有很好的可靠性。

偏头痛是一种慢性发作的进行性神经疾病,头痛患者在临床上就诊的主要原因之一。流行病学研究表明^[15,16],偏头痛在女性中的发病率是男性的 2 到 3 倍,女性报告的发作时间更长,头痛复发的风险更大,残疾程度更大,康复所需的时间也 longer。有研究显示^[17],福建省汉族人群的偏头痛发病率较高,为 9.12%;其中女性(12.6%)高于男性(5.3%)。近年来国内外研究发现^[18~20],偏头痛与 RLS 存在相关性。本研究的对象是重庆三峡中心医院神经内科

门诊及住院就诊的偏头痛患者,偏头痛组共纳入 204 例偏头痛患者,男女性别比例为 1: 2.1,与流行病学资料相符合。研究结果发现,先兆性偏头痛组 RLS 阳性率为 65.5%,无先兆偏头痛组 RLS 阳性率为 32.2%,均高于对照组 RLS 阳性率(20.5%),提示偏头痛与 RLS 两者存在联系。RLS 引发偏头痛的发病机制尚有争议。从病理生理学角度出发,已提出过“血管源学说、三叉神经血管学说、皮质扩散性抑制”等假说。但均不能对偏头痛做出全面合理的解释。国内外研究提示,偏头痛的发生可能与右向左分流(right-to-left shunt, RLS)有关,以卵圆孔未闭(patent foramen ovale, PFO)为主,并指出 RLS 与先兆偏头痛的发生密切相关。偏头痛与 RLS 之间的机制是否存在因果关系或合并关系不明确。其发病机制最可能是由于 RLS 所致的反常性栓塞(paradoxical embolism, PE),即微栓子或作用于血管的化学物质通过 PFO 避过肺部滤过作用直接进入体循环,导致相应动脉栓塞或触发头痛。

本研究入组的 204 例偏头痛患者,122 例健康患者,两组患者均以女性多见。偏头痛组平均年龄为(35.2 ± 11.7)岁,正常组平均年龄(33.6 ± 10.1)岁。先兆偏头痛组与无先兆偏头痛组在年龄、性别比较均无统计学意义($P > 0.05$)。经 c-TCD 检查发现,先兆偏头痛组 RLS 阳性率显著高于无先兆偏头痛组($P < 0.01$);说明先兆偏头痛患者合并 RLS 的机率高于无先兆偏头痛患者,提示先兆偏头痛与 RLS 存在一定的关系。进一步比较两组患者 RLS 分流流量发现,先兆性偏头痛组大分流比例较无先兆偏头痛组明显升高($P < 0.01$)。先兆偏头痛组中、小分流的比例较高于无先兆偏头痛组,但差异无统计学意义。上述结果进一步提示先兆偏头痛与 RLS 存在一定的

关系,RLS 可能是诱发头痛发作的一个因素。

综上,本研究通过 c-TCD 检测偏头痛患者 RLS 的阳性率及分流量大小,对比先兆偏头痛与无先兆偏头痛后表明,偏头痛与 RLS 存在一定的关系,尤其是先兆偏头痛,RLS 大分流可能是触发先兆头痛发作的一个因素,为探索偏头痛的病因及发病机制提供了依据。

本研究存在几点不足之处:(1)本研究入组所有患者均未进行经食道超声及肺 CT 检查以明确是否存在 PFO 或肺动静脉畸形,故未能准确定位 RLS 发生的具体部位;(2)本研究为单中心研究,其样本量较小,特别是中量分流患者例数较少。因此,尚需更加全面、细致的多中心大样本研究,进一步区分 RLS 阳性患者中 PFO 所占比例,可更加深入地明确 RLS 与偏头痛的相关性。

该研究分析了正常人群与偏头痛人群右向左分流的发生率及特点,显示偏头痛人群右向左分流发生率高于正常人群,以大分流为主。

[参考文献]

- [1] Woldeamanuel YW, Cowan RP. Migraine affects 1 in 10 people worldwide featuring recent rise: A systematic review and meta-analysis of community-based studies involving 6 million participants[J]. J Neurol Sci, 2017, 372: 307-315.
- [2] Peres M, Queiroz LP, Rocha-Filho PS, et al. Migraine: a major debilitating chronic non-communicable disease in Brazil, evidence from two national surveys[J]. J Headache Pain, 2019, 20(1): 85.
- [3] Lipton RB, Manack AA, Buse DC, et al. A Comparison of the chronic migraine epidemiology and outcomes (CaMEO) study and American migraine prevalence and prevention (AMPP) study: Demographics and headache-related disability[J]. Headache, 2016, 56(8): 1280-1289.
- [4] Anzola GP, Meneghetti G, Zanferrari C, et al. Is migraine associated with right-to-left shunt a separate disease? Results of the SAM study[J]. Cephalalgia, 2008, 28(4): 360-366.
- [5] Guo S, Shalchian S, Gerard P, et al. Prevalence of right-to-left shunts on transcranial Doppler in chronic migraine and medication-overuse headache[J]. Cephalalgia, 2014, 34(1): 37-41.
- [6] Tsvigoulis G, Stamboulis E, Sharma VK, et al. Safety of transcranial Doppler 'bubble study' for identification of right to left shunts: an international multicentre study[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2011, 82(11): 1206-1208.
- [7] 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]. J Cardiovasc Med (Hagerstown), 2009, 10(2): 143-148.
- [8] Lucreziotti S, Debenedetti C, Massironi L, et al. Postural effect in patients with patent foramen ovale: evaluation of right-to-left shunt with transcranial Doppler and transthoracic echocardiography and correlation with arterial oxygen saturation[J]. G Ital Cardiol (Rome), 2017, 18(6): 519-524.
- [9] Xu WH, Xing YQ, Yan ZR, et al. Cardiac right-to-left shunt subtypes in Chinese patients with cryptogenic strokes: a multicenter case-control study[J]. Eur J Neurol, 2014, 21(3): 525-528.
- [10] Hao N, Liu K, Guo ZN, et al. Comparison of two contrast agents for right-to-left shunt diagnosis with contrast-enhanced transcranial Doppler[J]. Ultrasound Med Biol, 2014, 40(9): 2317-2320.
- [11] Palazzo P, Ingrand P, Agius P, et al. Transcranial Doppler to detect right-to-left shunt in cryptogenic acute ischemic stroke[J]. Brain Behav, 2019, 9(1): e1091.
- [12] Paliwal PR, Sharma VK. Valsalva maneuver in detection of right-to-left shunt by transcranial Doppler[J]. Arq Neuropsiquiatr, 2010, 68(6): 979.
- [13] Wang SB, Wang XC, Ma Y, et al. Right-to-left shunt detection using contrast-enhanced transcranial Doppler: A comparison of provocation maneuvers between coughing and a modified Valsalva maneuver[J]. PLoS One, 2017, 12(4): e175049.
- [14] Guo YZ, Gao YS, Guo Z N, et al. Comparison of different methods of valsalva maneuver for right-to-left shunt detection by contrast-enhanced transcranial Doppler[J]. Ultrasound Med Biol, 2016, 42(5): 1124-1129.
- [15] Rosciszewska-Zukowska I, Zajac-Mnich M, Janik P. Characteristics and clinical correlates of white matter changes in brain magnetic resonance of migraine females[J]. Neurol Neurochir Pol, 2018, 52(6): 695-703.
- [16] Buse DC, Loder EW, Gorman JA, et al. Sex differences in the prevalence, symptoms, and associated features of migraine, probable migraine and other severe headache: results of the American Migraine Prevalence and Prevention (AMPP) Study[J]. Headache, 2013, 53(8): 1278-1299.
- [17] Lin QF, Xia QQ, Zeng YL, et al. Prevalence of migraine in Han Chinese of Fujian province: an epidemiological study[J]. Medicine (Baltimore), 2018, 97(52): e13500.
- [18] Wang SB, Liu KD, Yang Y, et al. Prevalence and extent of right-to-left shunt on contrast-enhanced transcranial Doppler in Chinese patients with migraine in a multicentre case-control study[J]. Cephalalgia, 2018, 38(4): 690-696.
- [19] Iwasaki A, Suzuki K, Takekawa H, et al. Prevalence of right to left shunts in Japanese patients with migraine: a single-center study[J]. Intern Med, 2017, 56(12): 1491-1495.
- [20] Yang Y, Guo ZN, Wu J, et al. Prevalence and extent of right-to-left shunt in migraine: a survey of 217 Chinese patients[J]. Eur J Neurol, 2012, 19(10): 1367-1372.