

RoPE 量表结合 cTCD 对隐源性脑卒中的应用价值

袁树华 李艾帆 李永芳 李兆妍 张杰

【摘要】 目的 探讨反常性栓塞风险量表(Risk of Paradoxical Embolism, RoPE)结合经颅多普勒超声发泡试验(contrast-enhanced transcranial Doppler, cTCD)对隐源性脑卒中(Cryptogenic stroke, CS)的应用价值。**方法** 收集 2017 年 1 月-2018 年 12 月在郑州市第一人民医院神经内科住院的诊断明确为隐源性脑卒中且已完善 cTCD 检查 23 例患者;根据 cTCD 表现分为阳性组、阴性组,比较 2 组患者的一般资料和影像学特点;应用 RoPE 量表对 cTCD 阳性患者进行评估,分析其与 cTCD 阳性率、分流量的相关性。**结果** cTCD 阳性组 70%CS 患者累及后循环、10.0%累及前循环、10%前后循环均受累;cTCD 阴性组 15.4%CS 患者累及后循环、53.8%累及前循环、30.7%累及前后循环,其中累及后循环与 cTCD 阳性呈正相关($r = 0.555, P < 0.05$)。cTCD 阳性组 80.0%CS 患者累及皮层、10.0%累及深部、10.0%为混合性;cTCD 阴性组 23.1%CS 患者累及皮层、30.75%累及深部、46.2%患者为混合性,其中累及皮层与 cTCD 阳性呈正相关($r = 0.565, P < 0.05$)。cTCD 阳性组吸烟 10%,cTCD 阴性组吸烟 76.9%,吸烟与 cTCD 阳性呈负相关($r = -0.664, P < 0.05$)。cTCD 阳性组男性患者占 50%,cTCD 阴性组男性患者占 92.3%,性别与 cTCD 阳性呈负相关($r = -0.478, P < 0.05$)。其它因素高血压病、糖尿病、高脂血症及既往脑卒中病史与 cTCD 阳性之间未发现明确相关性($P > 0.05$)。RoPE 评分与 cTCD 阳性率的相关性分析显示二者呈显著正相关($r = 0.918, P = 0.01$)。cTCD 阳性患者 RLS 分流流量与 RoPE 评分的相关性分析显示二者呈显著正相关($r = 0.894, P = 0.000$)。**结论** 发泡试验(cTCD)阳性患者临床易累及皮层和后循环供血区;RoPE 量表联合 cTCD 可用于国内 CS 病因的筛查。

【关键词】 隐源性脑卒中 反常性栓塞 右向左分流

【中图分类号】 R743 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1007-0478(2019)03-0286-04

【DOI】 10.3969/j.issn.1007-0478.2019.03.007

The application value of RoPE scale combined with cTCD in cryptogenic stroke Yuan Shuhua, Li Aifan, Li Yongfang, et al. Department of Neurology, Zhengzhou First People's Hospital, Zhengzhou 450000

【Abstract】 Objective To explore the application value of RoPE scale combined with cTCD in cryptogenic stroke. **Methods** 23 patients who were diagnosed as cryptogenic stroke and examined by cTCD were admitted to the department of neurology in Zhengzhou first people's hospital from January 2017 to December 2018. According to the results of cTCD, the patients were divided into two groups, such as positive group and negative group. The general information and imaging characteristics were compared in the two groups. RoPE scale was used to evaluate cTCD positive patients and the correlation between cTCD positive rate, shunt volume and RoPE scale were analyzed. **Results** 70% of CS patients in the positive group were involved in the posterior circulation, 10.0% involved in the anterior circulation, and 10% involved in the anterior circulation. 15.4% of CS patients in the negative group were involved in the posterior circulation, 53.8% involved in the anterior circulation, and 30.7% involved in the anterior circulation, and the involved posterior circulation was positively correlated with cTCD positive ($r = 0.555, P < 0.05$). In the positive group 80.0% of CS patients involved cortex, 10.0% involved deep part, and 10.0% were mixed, in the negative group 23.1% of CS patients involved cortex, 30.75% involved deep part, and 46.2% were mixed, and the involved cortex was positively correlated with cTCD positive ($r = 0.565, P < 0.05$). The smoking was 10% in the positive group and 76.9% in the negative group, the smoking was negatively correlated with cTCD positive ($r = -0.664, P < 0.05$).

The male patients was 50% in the positive group and 92.3% in the negative group, the male patients was negatively correlated with cTCD positive ($r = -0.478$, $P < 0.05$). There were no clear correlation between hypertension, diabetes, hyperlipidemia, previous stroke history and cTCD positive ($P > 0.05$). There was a significantly positive correlation between RoPE score and cTCD positive rate ($r = 0.918$, $P = 0.01$). There was a significantly positive correlation between RLS shunt volume and RoPE score in cTCD positive patients ($r = 0.894$, $P = 0.000$). **Conclusion** The cortical infarction and posterior circulation blood supply area infarction were involved in cTCD positive patients, and RoPE scale combined with cTCD could be used in etiology screening of cryptogenic stroke.

【Key words】 Cryptogenic stroke Paradoxical embolism Right to left shunt

隐源性脑卒中 (Cryptogenic stroke) 是指经过常规的检查方法尚未明确病因的缺血性脑卒中, 此类占所有缺血性脑卒中约 35%^[1]。有研究证实反常性栓塞 (paradoxical embolism, PE) 是常见的 CS 的病因^[1], 而卵圆孔未闭 (patent foramen ovale, PFO) 可能是 PE 的主要病因^[2-3]。目前, 与经食管超声心动图 (transesophageal echocardiography, TEE) 相比, cTCD 筛查 PE 具有较高敏感性、量化右向左分流量 (right-to-left shunt, RLS) 及安全无创、易于重复操作的特点^[4]。另外, 反常栓塞性风险量表 (the Risk of Paradoxical Embolism, RoPE) 是由国外学者基于临床脑血管病危险因素进行分层, 根据评分进行预测 CS 可能的病因^[5]。该量表能否适用于国内人群, 尚缺少多中心的研究数据。本研究通过收集 CS 且已行 cTCD 检查患者的临床资料, 分析一般资料、影像学特点, 评估 RoPE 评分与 cTCD 阳性率及与 RLS 分流量的关系, 为临床医师筛查 CS 病因提供一定的参考价值。

1 对象与方法

1.1 研究对象 收集 2017 年 1 月 - 2018 年 12 月在郑州市第一人民医院神经内科住院诊断 CS 且已经完善 cTCD 检查患者 23 例。所有患者均有心电图、胸部 X 线片、心脏彩超、颈动脉彩超、TCD、下肢深静脉超声、头颅 CT、头颅 MRI 及 cTCD 检查。结合检查表现, 根据急性缺血性脑卒中的诊断标准和 TOAST 分型^[6], 排除大动脉粥样硬化、小动脉闭塞、心源性栓塞及其它病因的缺血性脑卒中, 确定是 CS。急性脑梗死 23 例, 男:女 = 17:6, 年龄 15~58 岁, 平均年龄 (35 ± 11.10) 岁。累及前循环 9 例 (39.1%), 后循环 9 例 (39.1%), 前后循环均受累 5 例 (21.7%)。皮层梗死 11 例 (47.8%), 深部梗死 5 例 (21.7%), 混合性脑梗死 7 例 (30.4%)。既往病史: 高血压病史 4 例 (17.4%), 糖尿病病史 3 例

(13.0%), 高脂血症史 10 例 (43.5%), 脑卒中或 TIA 病史 2 例 (8.7%), 吸烟史 11 例 (47.9%)。

1.2 方法

1.2.1 影像学判断 有 2 名影像科主治医师阅读患者头颅核磁共振成像 (magnetic resonance imaging, MRI), 分为皮层、深部、混合性梗死 (皮层 + 深部) 3 类。有 2 名神经内科主治医师根据症状、体征对患者累及血管进行归类, 分为前循环、后循环、前后循环 3 类。

1.2.2 cTCD 检查 安装栓子监测设备, 采用单通道双深度模式, 监测单侧大脑中动脉或双侧大脑中动脉, 深度设置在 60 mm~64 mm/48~52 mm, 取样容积 10 mm, 双侧深度差 12 mm; 双侧颞窗透声不良或颈动脉存在严重狭窄影响 MCA 监测的患者可监测左侧 VA, 深度 50~75 mm; 根据背景信号强弱, 调整增益; 患者仰卧位, 在患者的肘静脉留置通路, 连接三通管, 在三通管分别连接 2 支 10 mL 注射器; 取两只 10 mL 注射器, 第 1 支装有 9 mL 的生理盐水, 吸 1 mL 空气 (从生理盐水瓶内直接抽取洁净的空气), 并回抽一滴患者的血液, 在 2 个注射器间来回推注 20 次, 使盐水、空气、血液混合均匀, 成为激活的生理盐水; 将充分混合后的激活盐水进行弹丸式 (2~3 s) 注射; 监测并记录 TCD 之后 20 s 内的栓子检出情况。对于阴性者需要再次将激活盐水弹丸式注射后 5 s 行 Valsalva 动作, 并严密地监测微气泡信号。

1.2.3 cTCD 分级诊断 依据 cTCD 阳性提示右向左分流 (right-to-left shunt, RLS), 分为无分流 (0) 个微泡、小量分流 (1~10 个微泡)、中量分流 (11~25 微泡)、大量分流 (>25 微泡)^[7]。

1.2.4 RoPE 量表 RoPE 评分共 10 分, 无高血压病史 1 分, 无糖尿病病史 1 分, 有皮层梗死 1 分, 既往无 TIA 或脑卒中病史 1 分, 无吸烟史 1 分, 年龄 18~29 岁 5 分, 30~39 岁 4 分, 40~49 岁 3 分, 50

~59 岁 2 分,60~69 岁 1 分,≥70 岁 0 分^[5]。

1.2.5 分组 根据 cTCD 表现分为 2 组,分为阳性组(10 例)、阴性组(13 例)。

1.2.6 统计学处理

采用 SPSS 16.0;对 2 组患者可能累及血管供血区、头颅 MRI 表现采用描述性分析,用百分比(%)及均数±标准差($\bar{x} \pm s$)描述,以体现本组病例的特点;采用 spearman 相关分析法评估 cTCD 阳性率、RoPE 评分、RLS 分流量与相关临床危险因素的相关性,以 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 CS 患者 PE 相关性指标筛选见表 1。

表 1 CS 患者 PE 相关性指标筛选

指标	CTCD 阳性 (<i>n</i> = 10)	CTCD 阴性 (<i>n</i> = 13)	<i>P</i>
平均年龄($\bar{x} \pm s$,岁)	34.5 ± 12.90	35.3 ± 10.01	0.066
性别(男)[例(%)]	5(50)	12(92.3)	0.021 (<i>r</i> = -0.478)
高血压病[例(%)]	0(0)	4(30.7)	0.060
糖尿病[例(%)]	0(0)	3(23.1)	0.385
高脂血症[例(%)]	3(30)	7(53.8)	0.408
吸烟[例(%)]	1(10)	10(76.9)	0.001 (<i>r</i> = -0.664)
既往脑卒中[例(%)]	2(20)	0(0)	0.100
前循环供血区梗死 [例(%)]	2(20)	7(53.8)	0.108
后循环供血区梗死 [例(%)]	7(70)	2(15.4)	0.006 (<i>r</i> = 0.555)
前后循环供血区梗死 [例(%)]	1(10)	4(30.7)	0.162
皮层梗死[例(%)]	8(80)	3(23.1)	0.005 (<i>r</i> = 0.565)
深部梗死[例(%)]	1(10)	4(30.75)	0.135
混合脑梗死[例(%)]	1(10)	6(46.2)	0.066

注:混合脑梗死为皮层和深部梗死

2.2 RoPE 评分与 cTCD 阳性率的相关性分析见表 2。

表 2 RoPE 评分与 cTCD 阳性率的相关性分析

RoPE 评分(分)	cTCD(%)	<i>r</i>	<i>P</i>
5	0	0.928	0.008
6	33		
7	25		
8	50		
9	50		
10	100		

注:RoPE 评分与 cTCD 的阳性率有明显的相关性($r = 0.928, P < 0.05$)

2.3 cTCD 阳性组 RLS 分流量与 RoPE 评分的相关性分析见表 3。

表 3 cTCD 阳性组 RLS 分流量与 RoPE 评分的相关性分析

例数 (<i>n</i> = 10)	RLS 分流量	ROPE 评分 (均值,分)	<i>r</i>	<i>P</i>
3	1	6.67	0.894	0.00
5	2	8.80		
2	3	10.0		

注:RLS 分流量,1 级为 1~10 个微泡;2 级为 11~25 微泡;3 级为 > 25 个微泡

3 讨 论

CS 的病因包括反常性栓塞(PE)、主动脉弓动脉粥样硬化、脑动脉夹层、阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征等,有研究发现 PE 可能是 CS 的重要病因之一^[8],引起 PE 的疾病包括卵圆孔未闭(PFO)、房间隔缺损、肺动静脉瘘等。PE 与 CS 的关系逐渐被大家所重视,国外以人群为基础的前瞻性研究显示,PE 与 CS 的关系尚不能明确,也就是说合并 PFO 的缺血性脑卒中患者是否为 CS 的主要病因仍需进一步研究,进一步处理 PFO 是否获益目前研究仍不能确定。

国外一项荟萃分析研究证实与 TEE 相比,cTCD 诊断 PE 的敏感性达 97%,特异性达 93%^[4]。cTCD 是个无创、方便、安全的检查,相应克服了 TEE 对体位、吞咽功能的要求。操作者通过颞窗能直接发现 CS 患者大脑中动脉微小气泡,能进一步评估右向左(RLS)分流量。本研究应用 cTCD 从 23 例患者中筛选出发泡试验阳性患者 10 例(43.5%),也就是说近一半的 CS 患者有可能合并 PFO。根据 cTCD 检查表现是否阳性分为 2 组,分析各组的特征。首先从脑动脉循环受累来探讨,10 例阳性患者前循环占 20%,后循环 15.4%,前后循环受累 10%;阴性组患者前循环 53.8%、后循环 38.5%、前后循环 30.7%,其中后循环受累与 cTCD 阳性呈正相关($r = 0.555, P < 0.05$),提示 PE 患者更易发生在后循环供血区,与 Jauss 等^[9]报道一致,Yasaka 等^[10]证实与前循环相比,小栓子更易通过未闭的卵圆孔穿过后循环的细小的椎动脉。本研究未发现患者合并有静脉系统血栓,可能是与更小的不易被目前检查能发现的微小栓子有关。从头颅 MRI 影像学上梗死区进行分析,阳性组皮层梗死占 80%,深部梗死占 10%,混合性梗死 10%,而阴性组

皮层梗死 23.1%，深部梗死 30.75%，混合性梗死 46.2%，其中皮层梗死与 cTCD 阳性呈正相关($r = 0.565, P < 0.05$)，提示皮层梗死在 PE 患者中更常见，与 Santamarina 等^[11]研究结果相一致。从 2 组患者一般基线资料分析，阳性组患者平均年龄(34.5 ± 12.90)岁，男性 50%，高血压病、糖尿病均为 0%，高脂血症 30%，既往脑卒中史 20%，吸烟 10%，阴性组患者平均年龄(35.3 ± 10.01)岁，男性 92.3%，高血压病 30.7%，糖尿病占 23.1%，吸烟占 76.9%，既往脑卒中史 0%，其中男性、吸烟与 cTCD 阳性呈负相关($r = -0.478, -0.664$)($P < 0.05$)，而糖尿病、高血压病、高脂血症、既往脑卒中史与 cTCD 阳性无明显相关性。国外的文献报道这些传统的危险因素及年龄、性别与发泡试验阳性呈非线性相关^[12]，本研究男性和吸烟与 cTCD 阳性呈负相关，考虑与选择性偏倚有关。

国外部分研究提示 PFO 封堵手术对 CS 患者目前未有明显获益，或经过正规抗凝药物治疗后仍有脑梗死发生，提示在部分 CS 患者中有其它病因可能导致 CS，仅与 PFO 并存，并非真正的病因^[13]，找出合适的方法评出高危易复发的 CS 患者尤为重要。RoPE 量表是 8 个数据库登记研究 3023 例 CS 患者人群中 PFO 造成 PE 的预测风险量表，对合并 PFO 的 CS 患者明确病因提供了一定的帮助^[5]。国外学者 Benjamin 等^[14]已经证实 RoPE 评分与分流的量多少呈正相关，并认为 RoPE ≥ 6 分有临床意义。据文献报道 RoPE 评分能区分 PFO 对缺血性脑卒中贡献率的大小，0~3 分病因贡献率为 0%~4%，5 分时 34%(21%~45%)，9~10 分时约为 88%(83%~91%)^[5]。本研究结果显示 RoPE 量表评分为 6 分时 cTCD 阳性率是 33.3%、7 分 25%、8 分 50%、9 分 50% 及 10 分 100%，提示 8~10 分患者 cTCD 阳性率较 ≤ 8 分患者提升 1 倍以上。通过应用 Spearman 相关分析得出 RoPE 评分与 cTCD 阳性率呈显著正相关($r = 0.928, P < 0.05$)，国内外尚无研究证实通过 TEE 检查 PFO 阳性率与 RoPE 评分具有相关性。cTCD 检查能量化 RLS 分流量，无分流(0 个微泡)、小量分流(1~10 个微泡)、中量分流(11~25 微泡)、大量分流(>25 微泡)。本研究小量分流 3 例(30%)，中量分流 5 例(50%)，大量分流 2 例(20%)，相应 RoPE 评分 6.67、8.80、10 分，Spearman 相关分析得出 RoPE 评分与 RLS 分流量呈显著正相关($r = 0.894, P = 0.00$)。

综上所述，本研究结果显示青年隐源性脑卒中合并 PE 患者的临床表现多为后循环症状，头颅 MRI 新发梗死灶多累及皮层；RoPE 评分与 cTCD 阳性率呈正相关，且与分流量大小呈正相关。因此，本研究 ROPE 评分联合 cTCD 检查为国内人群 CS 患者病因的筛查提供了一定的理论依据，但本研究的样本数不大，有一定的局限性，尚需开展多中心研究进一步验证。

参 考 文 献

- [1] Finsterer J. Management of cryptogenic stroke[J]. Acta Neurologica Belgica, 2010, 110(2):135-147.
- [2] Bronzetti G, Angelo C, Donti A, et al. Role of atrial fibrillation after transcatheter closure of patent foramen ovale in patients with or without cryptogenic stroke[J]. Inter J Cardiol, 2011, 146(1):17-21.
- [3] Windecker S, Meier B. Patent foramen ovale and atrial septal aneurysm: when and how should they be treated[J]. ACC Current Journal Review, 2002, 11(3):97-101.
- [4] Mojadidi 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-Cardiovascular Imaging, 2014, 7(3):236-250.
- [5] Kent DM, Ruthazer R, Weimar C, et al. An index to identify stroke-related vs incidental patent foramen ovale in cryptogenic stroke[J]. Neurology, 2013, 81(7):619-625.
- [6] Adams HP, Bendixen BH, Kappelle LJ, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial[J]. Stroke, 1993, 24(1):35-41.
- [7] 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.
- [8] Amin H, Greer DM. Cryptogenic stroke-the appropriate diagnostic evaluation [J]. Curr Treat Options Cardiovasc Med, 2014, 16(1):280.
- [9] Jauss M, Wessels T, Trittmacher S, et al. Embolic lesion pattern in stroke patients with patent Foramen ovale compared with patients lacking an embolic source[J]. Stroke, 2006, 37(8):2159-2161.
- [10] Yasaka M. Is stroke a paradoxical embolism in patients with patent foramen ovale? [J]. Intern Med, 2005, 44(5):434-438.
- [11] Santamarina E, Gonzalez-Alujas MT, Munoz V, et al. Stroke patients with cardiac atrial septal abnormalities: Differential infarct patterns on DWI[J]. Journal of Neuroimaging, 2006, 16(4):334-340.
- [12] Lasko T, Bhagwat JG, Zou K-h, et al. The use of receiveroperating characteristic curves in biomedical informatics [J]. Journal of Biomedical Informatics, 2005(38):404-415.
- [13] Davis D, Gregson J, Willeit P, et al. Patent foramen ovale, ischemic stroke and migraine: systematic review and stratified meta-analysis of association studies[J]. Neuroepidemiology, 2013, 40(1):56-67.
- [14] Wessler BS, Kent DM, Thaler DE, et al. The RoPE score and Right-to-Left shunt severity by transcranial doppler in the CODICIA study[J]. Cerebrovascular Diseases, 2015, 40(1/2):52-58.