

微栓子监测及其在缺血性脑血管病中的应用研究进展

叶 斌 李文娟

(蚌埠市第三人民医院急诊内科 安徽 蚌埠 233000)

摘要 微栓子监测技术(Microemboli monitoring technology, MMT)是 20 世纪 90 年代发展起来的一项新技术。1990 年 Spencer 等定义了微栓子信号(Micro embolus signal, MES)。1992 年 Russell 等明确提出了微栓子监测的概念,并结合实验数据,对微栓子的监测进行了初步总结。1995 年,第九届国际脑血流动力学会议确定了 MES 的判断标准。近年来,微栓子监测技术已经广泛应用于心脏、血管外科和神经科领域,并取得了一些进展。目前,不仅在理论上证实了应用 TCD 技术监测微栓子的可行性,而且大量的临床观察表明这项技术可以为研究缺血性脑血管病的发生机制、治疗效果、预后判断及疾病预防提供客观的依据。本文将对下述问题进行综述:微栓子监测在缺血性脑血管病研究中的应用(颈源性、颅内动脉源性、心源性、其他病因所导致的缺血性脑血管病);微栓子监测对缺血性脑血管病药物治疗疗效的评估;微栓子监测对卒中复发的预计;以及微栓子监测对临床缺血性脑血管病溶栓治疗的监测。综述近年来微栓子监测在临床缺血性脑血管病诊治预防中取得的新进展、面临的问题以及新的发展。

关键词 超声检查;多普勒;经颅;微栓子;缺血性

中图分类号:R743.32 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2012)16-3191-03

Monitoring and Microemboli in Ischemic Cerebrovascular Disease in the Application of Research

YE Bin, LI Wen-juan

(1 Emergency medical, Third People's Hospital of Bengbu City, 233000, Anhui Province, China;

2 Emergency medical, Third People's Hospital of Bengbu City, 233000, Anhui Province, China)

ABSTRACT: Microemboli monitoring technology (MMT) in the 1990s developed a new technology. In 1990, Spencer and others gave the definition of micro-embolic signals (Micro embolus signal, MES). In 1992, Russell and others clearly put forward the concept of micro-emboli monitoring, and conducted a preliminary summary of the MMT on the basis of the experimental data. In 1995, the Ninth International Cerebral Hemodynamics meeting identified criteria of MES. In recent years, micro-emboli monitoring technology (MMT) has been widely used in cardiac, vascular surgery and neurology field, and has made some progress. Currently, not only application of TCD technology to monitor the feasibility of micro-emboli were confirmed in theory, but also a large of clinical observations show that MMT can provide an objective basis in order to study the occurrence, treatment, prognosis and prevention of ischemic cerebrovascular disease. This paper will review the following issues: MMT in ischemic cerebrovascular disease research applications (cervical, intracranial arterial origin, cardiac, and other causes resulting from ischemic cerebrovascular disease); MMT assessment ischemic cerebrovascular disease therapy; MMT used to predict the recurrence of stroke; and MMT for monitoring clinical thrombolytic therapy of ischemic cerebrovascular disease. This article will review the new progress, the new problems and new developments of MMT in the clinical diagnosis, treatment and prevention of ischemic cerebrovascular disease in recent years.

Key words: Ultrasonography; Doppler; Transcranial; Microemboli; Ischemic

Chinese Library Classification(CLC): R743.32 **Document code**: A

Article ID:1673-6273(2012)16-3191-03

前言

经颅多普勒(Transcranial Doppler Ultrasonography, TCD)微栓子监测技术是 20 世纪 90 年代发展起来的一项新技术,目前在理论上不仅证实了应用 TCD 技术监测微栓子的可行性,而且大量的临床观察表明这项技术可为研究缺血性脑血管病发生机制、治疗效果及预后判断提供客观的依据。另外,结合 TCD 微栓子监测及动脉彩色超声多普勒,可对无症状的缺血

性脑血管病高危人群及缺血性脑血管病患者进行检测,以了解患者动脉粥样斑块的血管狭窄程度及微栓子的阳性与否,从而针对性地进行防治措施,以减少或预防缺血性脑血管病及再发脑缺血事件的发生。

1 微栓子的监测

1990 年 Spencer 等^[1]在颈动脉内膜切除术(Carotid endarterectomy, CEA)中应用经颅多普勒(TCD)监测到大脑中动脉(Middle cerebral artery, MCA)血流中有血小板或血栓碎片等固体微栓子,并称其为微栓子信号(Micro embolus signal, MES)。1992 年 Russell 等^[2]明确提出了微栓子监测的概念,并结合实验数据,对微栓子的监测进行了初步总结。

作者简介:叶斌(1971-),男,医学学士,主治医师,主要研究方向:脑血管病、癫痫、神经电生理。电话:0552-2070187, E-mail:ye7157@139.com
(收稿日期:2011-11-23 接受日期:2011-12-20)

1.1 微栓子监测机制

超声界面反射的特点是:对回声反射特别敏感,两种介质之间的声阻抗只要相差 0.1% 就会产生明显的反射回波。在正常情况下,血液是无回声的,当血流中有血栓栓子通过时,固体栓子与血液之间形成声阻差。若 TCD 探测到这一不同介质的回声界面时,频谱上即可显示出高强度、短暂的 MES。

1.2 微栓子的判断

1995 年,第九届国际脑血流动力学会议确定了 MES 的判断标准^[3]:①MES 为一过性的,持续时程 300 ms;②信号强度比背景血流强度 3dB;③单方向出现在频谱中;④在出现视觉信号的同时,可听到“噤、噤”等声响,听觉信号与所用仪器及栓子的速度有关。微栓子来源于与监测血管有一定距离的栓子源,如心源性栓塞疾病和动脉-动脉栓塞源性疾病,可通过双通道及不同距离的监测,区分栓子的来源。最常用的监测血管为 MCA,若在双侧 MCA 均可监测到微栓子,则该栓子可能来源于心脏;若只监测到一侧有微栓子信号,则该信号可能来源于同侧颈动脉系统。对微栓子的准确识别存在一定的难度,尤其是来自颈动脉斑块的微小栓子,因为监测过程中会出现人工伪差。迄今为止,对微栓子识别的“金标准”仍是有经验的微栓子鉴定专家。然而新监测软件的开发及应用,有望解决这一难题,使微栓子监测技术得以广泛开展。

2 微栓子监测的影响因素

近年来,有关缺血性脑血管患者,微栓子检测的报道愈来愈多,但文献报道结果差异较大。主要与以下因素有关:(1)首次监测距发病时间的影响,MES 的阳性率于发病后最初数小时内最高,微栓子发生率与症状发生的间隔成反比,从发病时的 100% 随时间的推移逐渐下降至 70%,且仅在症状出现后 80 天内可被监测到^[4]。(2)监测时间与次数的影响,长时间、多次监测可提高 MES 阳性率。(3)颅内、外动脉狭窄程度越高,则 MES 的阳性率也越高。(4)检测仪器的参数设定,MES 的相对强度阈值越高,干扰越少,但 MES 的阳性率也越低。(5)监测前应用抗血栓药物可以抑制 MES 的出现^[5]。

3 微栓子监测在缺血性脑血管病研究中的应用

缺血性脑血管病是临床上常见疾病,栓塞机制是其病因之一,以往认为心源性栓塞多见,近年来 TCD 对 MES 的监测,证实动脉-动脉的栓塞也是其常见原因。

3.1 颈源性缺血性脑血管病微栓子监测

Abbott 等^[6,7]在 CEA 后 1 小时内,监测到出现 0-10 个 MES 的 119 例患者中有 3 例出现了神经系统损害,而 22 例监测到 11-115 个 MES 的患者中则高达 8 例。另外在 202 例无症状性颈动脉狭窄患者中,发现 60 条 EMS 监测阳性的狭窄血管中有 6 例出现缺血性脑血管病,而 171 条 MES 阴性狭窄血管及另外 41 条经连续监测均无 MES 的血管,分别出现了 12 例和 2 例缺血性脑血管事件,同侧颈动脉源性缺血性脑血管病年发生率为 31%。Matas 等^[8]在 35 例进行颈动脉血管成形术的患者中,发现 2 例 MES 阳性,其中 1 例术后出现大脑前动脉 TIA,另 1 例出现偏瘫性缺血性脑血管病。

3.2 颅内动脉源性缺血性脑血管病微栓子监测

传统的观点认为脑梗死的形成是由于血管内原位性动脉粥样硬化性斑块血栓形成并导致血管狭窄,最终引起脑缺血、脑梗死。高山等^[9,10]对 114 例大脑中动脉(MCA)狭窄的急性缺血性脑血管病患者进行研究发现,22% 有 MES,重度狭窄患者较轻度患者更易出现 MES,MES 是再发性缺血性脑血管病独立的预测因子。因此 MES 在颅内动脉狭窄发病机制中起重要作用,MCA 狭窄患者检测到 MES 能预测脑缺血性事件的再发。

随着近年尸检和颈动脉外科技术的发展,证实了动脉-动脉栓塞的存在,从而为脑梗死的病因学探讨引入了新的观念。而相关研究进一步表明^[11],单发性梗死灶 MES 监测阳性率与多发梗死者有显著差异,且皮层梗死者 MES 阳性者并不多见,而交界区梗死者的 MES 阳性率却正相反,提示皮层侧枝循环丰富清除 MES 较为有效,而交界区梗死的脑梗死形成因素可能与脑血流清除 MES 能力差有关。关于动脉粥样硬化斑块与 MES 的关系,国内学者李燕等^[12]进行了相关研究。结果表明,在 100 例 MES 阳性患者中,颈动脉斑块 87 例,不稳定性斑块 58 例,稳定斑块 29 例,无斑块 13 例。可见 MES 的发生与不稳定性斑块显著相关,不稳定性斑块是产生微栓子的主要原因。对于存在动脉粥样硬化斑块并狭窄的患者,如果微栓子阳性,可预示脑缺血事件的再发生率将会明显地增加。

3.3 心源性缺血性脑血管病微栓子监测

房颤(AF)是导致心源性缺血性脑血管病的主要病因。房颤患者由于心房内附壁血栓结构相对松散,容易脱落而导致脑循环远端栓塞。有报道显示,孤立性房颤和其他非瓣膜病性房颤患者 MES 监测阳性率达到 29%,且与无卒中组对照有显著差异性^[13],顾承忠等^[14]将随机抽取的 178 例患者分成 AF 组(30 例)、有心脏病的非 AF 组(32 例)和无心脏病的非 AF 组(28 例),应用 TCD 进行双侧 MCA 微栓子自动监测,结果显示,AF 是微栓子的主要来源,对 AF 患者应进行积极的抗凝治疗可以减少缺血性脑血管事件的发生和再发风险,微栓子监测可作为客观指标之一。

50% 以上的人工心脏瓣膜植入术后患者可以监测到 MES,此类 MES 信号强,不能被抗凝药物抑制,有报道显示^[15,16]其与临床缺血性卒中事件无关。提示可能此类 MES 信号为气体信号,与高速血流与机械瓣膜的摩擦导致溶解于血液中的氮气释放形成 MES 有关,但随着血流氮气再次溶解于血液。

3.4 其他病因所致的缺血性脑血管病微栓子监测

有相关研究报道了 Bechet 病患者和系统性红斑狼疮患者的神经系统损害的 MES 监测结果显示,有神经系统侵犯者的 MES 阳性率要高于无侵犯组,且 MES 的阳性率和抗磷脂抗体滴度呈正相关,因此认为 MES 可能是该类疾病导致并发缺血性脑梗死的致病因子^[17,18]。

有研究显示,Takayasu 动脉炎导致并发卒中的患者中的 MES 在炎症活动期、及未接受免疫治疗期,活动强度明显增加^[19]。

3.5 微栓子监测对药物疗效的评估

阿司匹林是治疗缺血性脑血管意外的主要药物,但只有 20% 的患者有效。阿司匹林与其他抗血小板药联合应用是否更加有效,一直只能根据临床症状进行评价,缺乏客观评价标准。2005 年,Markus 等^[20]采用 TCD 检测微栓子技术对氯吡格雷联

合阿司匹林抗血小板治疗有症状颈动脉狭窄患者的效果进行了一项多中心前瞻性随机双盲研究。该试验纳入症状性颈动脉狭窄 $\geq 50\%$ 患者 230 例, MES 监测阳性患者被随机分入氯吡格雷和阿司匹林联合治疗组及阿司匹林单独治疗组。药物干预后第 2d 和第 7d 分别进行 MES 监测。结果发现联合用药组 MES 数量较单独用药组明显减少, 提示对于由不稳定颈内动脉病变导致的动脉-动脉栓塞的缺血性脑血管意外患者, 应联合抗血小板药物治疗。Marco 等^[21]对接受阿司匹林或华法林治疗后的患者, 平均间隔 (55 ± 19) d 进行 MES 监测, 结果均为阴性, 没有出血或神经缺损症状。Poppert 等^[22]认为 MES 在接受抗凝治疗的患者中出现的频率要高于抗血小板治疗组, 血管源性和心源性脑血管 MES 检出的特异性较高, 但敏感度较低。Esaqunde 等^[23]的研究也表明, 颈动脉系统狭窄(包括颅内及颅外段大动脉)患者, 联合使用氯吡格雷和阿司匹林后, 微栓子的数量明显低于单一用药的患者, 并且没有复发缺血性脑血管意外及出血。

3.6 微栓子监测对卒中复发的预计

MES 和缺血性卒中远期复发的研究^[24]表明, 114 名伴有大脑中动脉狭窄的机型卒中患者进行了 13.6 个月的跟踪随访, 在控制了年龄、血压、血糖等因素后, MES 的出现对于卒中的复发有提示作用。

3.7 微栓子监测对溶栓的监测

Alexandrov 等^[25]在急性缺血性脑梗死溶栓病人的 TCD 监测中发现, 闭塞的动脉血管远端再通前出现 MES 表明血栓溶解, 提示血管再通成功。Chrislou 等^[26]认为静脉溶栓同时进行 MES 监测可以了解静脉血管的再通情况, 以便及时做出评估, 为做介入支架等进一步治疗提供有力的参考。

4 结语

MES 监测作为一种新的手段, 具有无创、经济、安全和可重复性强等优点, 可以对不同类型的缺血性脑血管疾病的发病机制、鉴别诊断和药物疗效做出比较客观的评价。相信随着技术的进步和知识的完善, MES 监测将会更多地应用于脑血管病的研究, 并为缺血性脑血管病的临床诊断、治疗和预防提供更多的实用依据。

参考文献(References)

- [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: 415-423
- [2] Russell D. The detection of cerebral emboli using Doppler ultrasound. In: Newell DW, Aaslid R, eds. Transcranial Doppler [M]. New York: Raven Press, 1992: 207-213
- [3] Consensus Committee of the Ninth International Cerebral Hemodynamic Symposium. Basic identification criteria of Doppler microemboli signals[J]. Stroke, 1995, 26: 1123
- [4] Markus HS, Mackinnon A. Asymptomatic embolization detected by Doppler ultrasound predicts stroke risk in symptomatic carotid artery stenosis[J]. Stroke, 2005, 36(5): 971-975
- [5] 祁凤, 徐恩, 陆雪芬, 等. 微栓子监测对抗血栓药物疗效的评价[J]. 中国临床医学影像杂志, 2004, 15(6): 306-308
- [6] 倪俊, 高山. 急性缺血性卒中患者大脑中动脉狭窄微栓子信号预测再发脑缺血事件[J]. 中国卒中杂志, 2006, 1: 235-237
- [7] Ni Jun, Gao Shan. Acute ischemic stroke of middle cerebral artery stenosis in patients with microembolic signals predict recurrence of ischemic events[J]. Chinese Journal of Stroke, 2006, 1: 235-237 (In Chinese)
- [8] 高山, 黄家星, 汪波, 等. 颅内动脉狭窄栓子起源部分微栓子信号的特性研究[J]. 中国卒中杂志, 2006, 1: 4-7
- [9] Gao Shan, Huang Jia-xing, Wang Po, et al. The origin of some of intracranial arterial stenosis embolic signal characteristics of microemboli[J]. Chinese Journal of Stroke, 2006, 1: 4-7 (In Chinese)
- [10] Wang GS, Gao S, Chan YL, et al. Mechanisms of acute cerebral infarctions in patients with middle cerebral artery stenosis: a diffusion-weighted imaging and microemboli monitoring study[J]. Annual Neurology, 2002, 52: 74-81
- [11] 李燕, 黄怀宇, 顾承志, 等. 100 例微栓子阳性脑梗死患者的多因素分析[J]. 中国神经精神疾病杂志, 2007, 12(3): 749-751
- [12] Li Yan, Huang Huai-yu, Gu Cheng-zhi, et al. 100 cases of cerebral microemboli-positive patients with multi-factor analysis[J]. Chinese Journal of Nervous and Mental Diseases, 2007, 12 (3): 749-751 (In Chinese)
- [13] Kumral E, Balkir K, Uzuner N, et al. Microembolic signal detection in patients with symptomatic and asymptomatic lone atrial fibrillation[J]. Cerebrovascular Disease, 2001, 12: 192-196
- [14] 顾承志, 赵晓晖, 黄怀宇, 等. 房颤患者脑动脉微栓子自动监测研究[J]. 卒中与神经疾病, 2004, 11: 154-155
- [15] Gu Cheng-zhi, Zhao Xiao-hui, Huang Huai-zi, et al. Cerebral microemboli in patients with atrial fibrillation automatic monitoring of arterial[J]. Stroke and Nervous Diseases, 2004, 11: 154-155 (In Chinese)
- [16] Kofidis T, Fischer S, Leyh R, et al. Clinical relevance of intracranial high intensity transient signals in patients following prosthetic aortic valve replacement[J]. European Journal of Cardio Thoracic Surgery, 2002, 22: 490
- [17] Georgiadis D, Braun S, Uhlmann F, et al. Doppler microembolic signals in patients with two different types of bileaflet valves[J]. Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery, 2001, 121: 1101-1106
- [18] Kumral E, Evyapan D, Keser G, et al. Detection of microembolic signals in patients with Neuropsychiatric Lupus erythematosus[J]. European Neurology, 2002, 47: 131-135
- [19] Kumral E, Evyapan D, Aksuk, et al. Microembolus detection in patients with Takayasu's arteritis[J]. Stroke, 2002, 33: 712-716

(下转第 3197 页)

- [27] 陈礼莉, 廖文川, 李雯佳. 血液、尿液中氯胺酮及其代谢物去甲氯胺酮的 HPLC 分析[M]. 法医学杂志, 2008, 24(1): 38-42
Chen Li-li, Liao Wen-chuan, Li Wen-jia. Blood, urine ketamine and its metabolites to amnor ketamine by HPLC analysis [M]. Forensic Science International, 2008, 24(1): 38-42
- [28] 张月琴, 叶能胜, 谷学新. 生物检材中氯胺酮及其代谢物的分析方法研究进展[J]. 化学通报, 2008, 71(10): 739-744
Zhang Yue-qin, Ye Neng-sheng, Gu Xue-xin. Biological material for ketamine and its metabolites analysis method for progress [J]. Chemistry Bulletin, 2008, 71(10): 739-744
- [29] 文云波. 尿液中氯胺酮及其代谢物的气相 - 质谱分析 [J]. 中国药物滥用防治杂志, 2006, 12(6): 30-34
Wen Yun-bo. Urine ketamine and its metabolites gas phase-mass spectrometry analysis [J]. China's drug abuse prevention magazine, 2006, 12(6): 30-34
- [30] Hijazi Y, Bolon M, Boulieu R. Stability of ketamine and its metabolites norketamine nd dehydronorketamine in human biological samples[J]. Clin Chem, 2001, 47(2):1713-1715
- [31] 陈礼莉, 廖林川, 王周丽. 尿中氯胺酮及其代谢物盘鉴和 GC/MS/SIM 测定[M]. 法医学杂志, 2005, 21(2): S5-S7
Chen Li-li, Liao Lin-chuan, Wang Zhou-li. Urine-determination of ketamine and its metabolites bronze plate and GC/MS/SIM determination[M]. Forensic Science International, 2005, 21(2): S5-S7
- [32] 卓先义, 沈保华, 马栋, 等. 尿中氯胺酮及其代谢物检测的研究[J]. 中国司法鉴定, 2005, 1(5): 18-20
Zhuo Xian-yi, Shen Bao-hua, Ma Dong, et al. Urine-determination of ketamine and its metabolites of detection[J]. China's judicial authentication, 2005,1(5): 18-20
- [33] 常崇佐. 气相色谱 - 质谱联用检测唾液中氯胺酮 [J]. 分析仪器, 2010, 12(6): 26-29
Chang Chong-zuo. Determination of ketamine in saliva by GC-MS[J]. Analysis instrument, 2010, 12(6): 26-29
- [34] 扈金萍, 张金兰, 盛欣, 等. S (+)- 盐酸氯胺酮在大鼠体内药理学研究[J]. 中国医药杂志, 2009, 44(7): 532-537
Hu Jin-ping, Zhang Jin-lan, Sheng Xin, et al. S (+)-ketamine hydrochloride in rats pharmacokinetic study in the body[J]. China medical magazine, 2009, 44(7): 532-537

(上接第 3193 页)

- [19] Ritter M, Ditttrich R, Droste DW. Microembolus detection in four patients with Fabry's disease: further support for a primarily microangiopathic origin of early cerebrovascular symptoms [J]. European Neurology, 2003, 50: 141-145
- [20] Markus HS, Droste DW, Kaps M, et al. Dual antiplatelet therapy with clopidogrel and aspirin in symptomatic carotid stenosis evaluated using Doppler embolic signal detection: the clopidogrel and aspirin for reduction of emboli in symptomatic carotid stenosis (CARESS) trial [J]. Circulation, 2005, 111: 2233-2240
- [21] Marco F, Grendene S, Feltrin G, et al. Antiplatelet therapy in patients receiving aortic bioprostheses: a report of clinical and instrumental safety [J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 2007, 133: 1597-1603
- [22] Poppert H, Sadikovic S, Sander K, et al. Embolic signals in unselected stroke patients prevalence and diagnostic benefit [J]. Stroke, 2006, 37: 2039-2043
- [23] Esagunde RU, Wong KS, Lee MP. Efficacy of dual antiplatelet therapy in cerebrovascular disease as demonstrated by a decline in microembolic signals. A report of eight cases [J]. Cerebrovasc Dis, 2006, 21: 242-246
- [24] Shan Gao, Ka Sing Wong, Tjark H, et al. Microembolic signal predicts recurrent cerebral ischemic events in acute stroke patients with middle cerebral artery stenosis[J]. 2004, 35: 2332-2336
- [25] Alexandrv AV, Demchuk AM, Felberg RA, et al. Intracranial clot dissolution is associated with embolic signals on transcranial Doppler [J]. J Neuroimag, 2000, 10: 27-32
- [26] Christon I, Burgin WS, Alexandrov AV, et al. Arterial status after intravenous TPA therapy for ischaemic stroke. A need for further interventions [J]. Intern Angiol, 2001, 20: 203-213