

# 基于 TCD 发泡试验建立偏头痛致隐源性卒中的预测模型

舒惠蓉

(远安县人民医院 湖北远安 444200)

**【摘要】**目的 研究经颅多普勒超声(TCD)发泡试验与偏头痛后隐源性卒中(CS)的关系,并以TCD发泡试验结果为基础建立偏头痛致CS的预测模型。方法 收集2019年12月至2022年12月在本院就诊的158例偏头痛患者临床资料,患者均接受TCD发泡试验。记录出院后半年CS发生率,分析CS相关因素,并建立预测模型。结果 158例患者中发生CS者36例,发生率为22.78%。TCD发泡试验结果显示CS患者RLS分级较非CS患者更高( $P < 0.05$ )。Logistic多因素分析结果显示RLS分级(95%CI=1.248-6.809, OR=2.915,  $P=0.013$ )、血浆Hcy(95%CI=1.202-2.542, OR=1.748,  $P=0.003$ )、MPV(95%CI=1.595-5.711, OR=3.018,  $P=0.001$ )及D-D(95%CI=1.061-1.933, OR=1.432,  $P=0.019$ )是偏头痛致CS的高危因素。根据多因素分析结果建立风险系数(R)预测模型= $1.070 \times \text{RLS分级} + 0.558 \times \text{血浆Hcy} + 1.105 \times \text{MPV} + 0.359 \times \text{D-D}$ 。ROC分析R判断偏头痛致CS的AUC为0.837(SE=0.056, 95%CI=0.726-0.947,  $P=0.000$ ),敏感度为0.833,特异度为0.787。结论 基于TCD发泡试验结果建立的偏头痛致CS的预测模型具有较高准确性。

**【关键词】**TCD发泡试验;偏头痛;隐源性卒中;预测模型

**A predictive model of cryptogenic stroke caused by migraine based on TCD foam test**

Shu Huirong

(Yuan'an County People's Hospital, Hubei Yuan'an 444200)

**[Abstract]**Objective To study the relationship between transcranial Doppler ultrasound (TCD) foam test and cryptogenic stroke (CS) after migraine, the prediction model of migraine induced CS was established, which based on TCD foam test results. Methods The clinical data of 158 migraine patients who visited our hospital from March 2019 to March 2022 were collected, all patients received TCD foam test. The incidence of CS in the half year after discharge was recorded, the related factors of CS were analyzed, and a prediction model was established. Results There were 36 cases of CS occurred in the 158 patients, the incidence was 22.78%. The results of TCD foam test showed that the RLS grade of CS patients was higher than that of non CS patients ( $P < 0.05$ ). Logistic multivariate analysis showed that RLS classification (95%CI=1.248-6.809, OR=2.915,  $P=0.013$ ), plasma Hcy (95%CI=1.202-2.542, OR=1.748,  $P=0.003$ ), MPV (95%CI=1.595-5.711, OR=3.018,  $P=0.001$ ) and D-D (95%CI=1.061-1.933, OR=1.432,  $P=0.019$ ) were the high risk factors for migraine induced CS. The risk coefficient (R) prediction model was established, which accorded to the results of multi factor analysis= $1.070 \times \text{RLS Grading} + 0.558 \times \text{plasma Hcy} + 1.105 \times \text{MPV} + 0.359 \times \text{D-D}$ . ROC analysis showed that the AUC of migraine induced CS of R was 0.837 (SE=0.056, 95%CI=0.726-0.947,  $P=0.000$ ), sensitivity was 0.833, and specificity was 0.787. Conclusion The prediction model of migraine induced CS based on TCD foam test results has high accuracy.

**[Key words]**TCD foam test; migraine; Cryptogenic stroke; prediction model

偏头痛是以前额部剧烈搏动性疼痛为主要表现的神经系统疾病,部分患者还可伴发语言或运动功能障碍,严重影响患者生活质量。隐源性卒中(CS)是指非动脉硬化、小血管疾病及心脏栓塞病因素的缺血性卒中,近年来随着研究深入,偏头痛与CS的关系备受临床关注<sup>[1]</sup>。既往还有报道发现偏头痛患者CS风险增加1倍<sup>[2]</sup>。但目前临床对偏头痛患者发生CS高危因素的专项研究还较少。经颅多普勒超声(TCD)发泡试验(c-TCD)具有无创便捷特点,避免受体位等因素影响,观察卵圆孔未闭状况,为卒中病因分析提供依据<sup>[3]</sup>。本研究通过回顾性分析,探讨TCD发泡试验与CS的关系,并分析偏头痛致CS的相关因素,阐述CS机制,以建立CS的预测模型,为临床早期干预提供提供参考。现将结果介绍如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取2019年3月至2022年3月本院收治的158例偏头

痛患者作为研究对象,纳入标准:①均符合国际头痛疾患分类标准有关偏头痛诊断标准<sup>[4]</sup>;②患者均参照指南进行规范治疗<sup>[5]</sup>;③患者临床资料完整。排除标准:①合并有心脏器质性病变者;②患者年龄 $< 18$ 岁;③合并恶性肿瘤者;④继发性头痛患者;⑤有血液系统疾病病史者或存在夹层动脉瘤、血管炎等明确的卒中病因者。158例中男111例,女47例;年龄26~62岁,平均(51.49±10.63)岁;RLS分级:I级92例,II级29例,III级15例,IV级22例。

### 1.2 TCD发泡试验

采用超声(北京悦琦创通科技有限公司 TCD-2000S)进行检查,患者取仰卧位,连接三通管,采用2MHz探头,先行颅内血管检查,记录颅内血管血流状态和血管形态。将栓子检测设备固定于可在双侧颞颥探测大脑中动脉的头架上,设置监测深度50~60mm,将两支注射器(一支9.0ml生理盐水、一支1.0ml空气)与三通管连接,反复推注混匀,形成汽水混合物,经肘静脉进行弹丸式(2~3s)注射,监测10s内的微气泡信号(MB)。以10s内出现MB为结果阳性,并记录右向左分流(RLS)分级水平。I级:无MB,阴性;II级:1~10个MB;III级:>10个MB,无雨帘;IV级:

形成雨帘。

### 1.3 观察指标

出院后以电话和入院复诊形式进行随访,参照急性缺血性卒中试验(TOAST)分型标准<sup>[6]</sup>,根据磁共振和CT检查结果记录CS发生率。记录CS与非CS患者性别、年龄、合并症发生率。空腹下经肘静脉采血3.0ml,采用离心机[上海寰熙医疗器械有限公司,苏常食药监械(准)字2013第1410252号,型号:LCS-408-C]以2000 r/min离心15min,取血浆,采用荧光免疫分析法检测血浆同型半胱氨酸(Hcy)水平,采用全自动凝血分析仪(上海沫锦医疗器械有限公司,国械注进20192221841,型号:ACL TOP700)检测血清D二聚体(D-D)和纤维蛋白原(Fib)水平,采用全自动血细胞分析仪(武汉医捷迅安商贸有限公司,桂械注准20182400013,型号URIT-3081)检测平均血小板体积(MPV)水平。

### 1.4 统计学方法

选用SPSS 20.0软件包对数据进行统计学分析,以 $(\bar{x} \pm s)$ 描述计量资料,组间行独立样本t检验,计数资料以[n(%)]描述,组间行卡方检验,等级资料采用秩和检验,影响因素采用Logistic分析,预测价值采用受试者工作曲线(ROC)分析,结果以曲线下面积(AUC)表示, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 随访和TCD发泡试验结果

158例患者中发生CS者36例,发生率为22.78%。TCD发泡试验结果显示,CS患者RLS分级较非CS患者分级更高,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表1。

表1 两组RLS分级水平比较 [n(%)]

| 组别   | 例数  | I级         | II级        | III级      | IV级        |
|------|-----|------------|------------|-----------|------------|
| CS组  | 36  | 17 (47.22) | 5 (13.89)  | 4 (11.11) | 10 (27.78) |
| 非CS组 | 122 | 75 (61.48) | 24 (19.67) | 11 (9.02) | 12 (9.84)  |
| Z值   |     |            | -2.062     |           |            |
| P值   |     |            | 0.039      |           |            |

### 2.2 两组临床资料比较

CS组患者高血压和吸烟发生率高于非CS患者,差异有

统计学意义( $P < 0.05$ )。两组性别、年龄、糖尿病及酗酒发生率比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表2。

表2 两组临床资料比较

| 组别            | 例数  | 性别         |            | 年龄(岁)         | 合并症        |            |            |           |
|---------------|-----|------------|------------|---------------|------------|------------|------------|-----------|
|               |     | 男          | 女          |               | 高血压        | 糖尿病        | 吸烟         | 酗酒        |
| CS组           | 36  | 27 (75.00) | 9 (25.00)  | 48.96 ± 14.38 | 17 (47.22) | 8 (22.22)  | 20 (55.56) | 7 (19.44) |
| 非CS组          | 122 | 84 (68.85) | 38 (31.15) | 50.12 ± 13.92 | 28 (22.95) | 26 (21.31) | 34 (27.87) | 12 (9.84) |
| t/ $\chi^2$ 值 |     |            | 0.503      | 0.436         | 7.398      | 0.014      | 9.472      | 2.426     |
| P值            |     |            | 0.478      | 0.663         | 0.007      | 0.907      | 0.002      | 0.119     |

### 2.3 两组生化指标比较

CS组患者血浆Hcy、MPV及D-D水平显著高于非CS

组,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ),两组Fib水平差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),见表3。

表3 两组生化指标比较

| 组别   | 例数  | 血浆Hcy ( $\mu\text{mol/L}$ ) | MPV (fL)     | Fib (g/L)   | D-D (mg/L)  |
|------|-----|-----------------------------|--------------|-------------|-------------|
| CS组  | 36  | 26.79 ± 6.84                | 12.08 ± 2.26 | 2.66 ± 0.71 | 6.26 ± 1.42 |
| 非CS组 | 122 | 19.95 ± 5.35                | 10.39 ± 3.13 | 2.72 ± 0.59 | 4.95 ± 1.59 |
| t值   |     | 6.307                       | 3.013        | 0.511       | 4.446       |
| P值   |     | <0.001                      | 0.003        | 0.610       | <0.001      |

### 2.4 偏头痛致CS相关因素分析

将可能造成CS的相关因素赋值(RLS分级:I级=0, II级=1, III级=2, IV级=3;高血压:无=0,有=1;吸烟:无=0,有=1;血浆Hcy、MPV及D-D以原值带入),带入

Logistic多因素风险模型,分析结果显示RLS分级、血浆Hcy、MPV及D-D是偏头痛患者致隐性性卒中的相关因素( $P < 0.05$ )。见表4。

表4 偏头痛致CS相关因素分析

| 指标    | $\beta$ | SE    | Wald $\chi^2$ 值 | P     | OR    | 95%CI       |
|-------|---------|-------|-----------------|-------|-------|-------------|
| RLS分级 | 1.070   | 0.433 | 6.110           | 0.013 | 2.915 | 1.248-6.809 |
| 高血压   | 0.822   | 0.659 | 1.554           | 0.212 | 2.274 | 0.625-8.274 |
| 吸烟    | 0.260   | 0.302 | 0.739           | 0.390 | 1.297 | 0.717-2.346 |
| 血浆Hcy | 0.558   | 0.191 | 8.544           | 0.003 | 1.748 | 1.202-2.542 |
| MPV   | 1.105   | 0.325 | 11.525          | 0.001 | 3.018 | 1.595-5.711 |
| D-D   | 0.359   | 0.153 | 5.509           | 0.019 | 1.432 | 1.061-1.933 |

### 2.5 偏头痛致CS预测模型

根据多因素分析结果建立风险系数(R)模型= $1.070 \times$  RLS分级+ $0.558 \times$ 血浆Hcy+ $1.105 \times$  MPV+ $0.359 \times$  D-D。采用

ROC分析R判断CS的AUC为0.837( $SE=0.056$ ,  $95\%CI=0.726-0.947$ ,  $P=0.000$ ),敏感度为0.833,特异度为0.787,见图1。

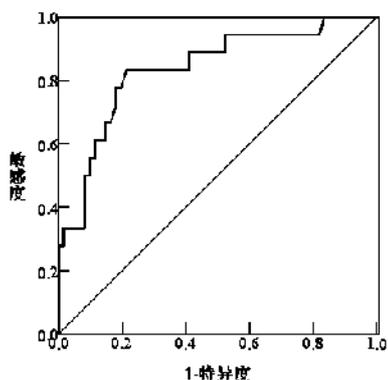


图 1 风险系数模型判断偏头痛致 CS 的 ROC 分析

### 3 讨论

卒中致死和致残率均较高,对卒中的预防长期以来一直是临床关注重点。既往报道显示卒中的发生与动脉硬化、动脉炎、心房颤动等相关<sup>[7]</sup>,但仍有部分卒中患者无明确病因,即 CS,这成为不良预后潜在威胁。偏头痛与 CS 关系密切,近年来临床调查也证实此结论<sup>[8]</sup>。因而,通过分析偏头痛发病机制可能有助于 CS 的病机阐释和早期防治。卵圆孔未闭在成人中具有较高发病率<sup>[9]</sup>,偏头痛患者卵圆孔未闭时,右心房压力超过左房,使血流处于右向左分流状况,导致右心栓子进入脑动脉的风险增加,成为 CS 的诱因。临床有学者将卵圆孔封堵术用于偏头痛患者,不仅显著改善疼痛症状,

且降低了卒中机率<sup>[10]</sup>。RLS 可客观评价心房、心室与肺循环间的通道的异常程度,RLS 分级越高,通过该通道的栓子可能越大,进而形成反常栓塞,最终引起 CS。本研究采用 TCD 发泡试验对 RLS 进行半定量评估,用于 CS 的预测,结果显示 RLS 分级是偏头痛致 CS 的独立高危因素。陈静婉等<sup>[11]</sup>也认为 TCD 发泡试验较经胸超声心动图对卵圆孔未闭的敏感性更高,Della Pepa G M 等<sup>[12]</sup>还发现 TCD 发泡试验阳性患者 CS 多发于皮层和皮层下区域,而阴性患者则多见灰质区,这提示 TCD 发泡试验可能有助于揭示偏头痛伴 CS 发病特点,为早期防治提供依据。

本研究还显示,MPV 与 D-D 也是偏头痛患者发生 CS 的高危因素,这与既往报道相符<sup>[13]</sup>。另外,对于 RLS 阳性患者,血流经未闭合卵圆孔形成的剪切力可活化血小板,激发凝血机制。而 D-D 则可实时反映机体凝血状态,D-D 异常升高多与凝血因子的过度消耗相关,其水平异常提示深静脉血栓形成风险增加<sup>[14-15]</sup>。此外,Hcy 与卒中的关系临床已多次报道,Hcy 异常程度与主动脉斑块病变和形成具有显著相关性<sup>[16]</sup>,主动脉由心脏直接发出,是 Hcy 升高后最易累及的动脉血管,临床部分 CS 患者头颈动脉无明显狭窄,但可见主动脉斑块形成,可能与此有关<sup>[17]</sup>。本研究根据多因素分析结果建立风险系数模型,ROC 也进一步证实该模型对判断 CS 具有较高准确性,说明 TCD 发泡试验可为偏头痛患者所引起的 CS 进行病因阐述,以此试验结果为基础的模型有助于判断 CS 风险。

综上,TCD 发泡试验结果可阐述偏头痛致 CS 的发病机制,以此为基础的模型对判断 CS 风险具有较高准确性。

### 参考文献:

- [1]徐永美,胡俊,周振华,等. 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[J]. 局解手术学杂志, 2021, 30 (2): 123-127.
- [2]Serlin Y, Alshahrani M, Frauscher B. Provocative hyperventilation in a patient with stroke-like migraine attacks after radiation therapy[J]. JAMA Neurol, 2022, 79 (5): 526-527.
- [3]马利,王娟娟,刘莹莹. 经颅多普勒发泡试验在卵圆孔未闭合并偏头痛患者筛查及封堵术疗效评估中的应用价值[J]. 中国医药导报, 2017, 14 (25): 127-130.
- [4]Rigatelli G, Rigatelli A, Disease C, et al. Closing patent foramen ovale in cryptogenic stroke: The underscored importance of other interatrial shunt variants[J]. World J Cardiol, 2015, 7 (6): 326-330.
- [5]中华医学会疼痛学分会头痛学组,中国医师协会神经内科医师分会疼痛和感觉障碍专委会. 中国偏头痛防治指南[J]. 中国疼痛医学杂志, 2016, 22 (10): 721-727.
- [6]Wang M, Xie Y L, Zhao S Z, et al. Association of alcohol consumption with prognosis of ischemic stroke by subtype in different follow-up periods: a hospital-based study in China[J]. Postgrad Med, 2021, 133 (2): 154-159.
- [7]朱明娜,张丽华. 心房颤动伴高血压患者动态动脉硬化指数与缺血性脑卒中的相关性[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2021, 13 (12): 1460-1463, 1467.
- [8]岳庆雄,刘佳,周瑜,等. 基于经食管超声心动图的卵圆孔未闭形态与隐源性卒中的关系研究[J]. 中国卒中杂志, 2021, 16 (9): 915-920.
- [9]叶楠,柴旭兵,闫俊,等. 经颅多普勒发泡试验结合反常性栓塞风险量表在卵圆孔未闭合并不明原因卒中筛查中的应用价值[J]. 安徽医药, 2021, 25 (12): 2500-2503.
- [10]袁伟腾,张相钦,彭猛,等. 介入封堵治疗卵圆孔未闭合并隐源性脑卒中或偏头痛的临床效果[J]. 河南医学研究, 2019, 28 (22): 4045-4048.
- [11]陈静婉,骆丹越,王戏丹,等. 经颅多普勒发泡试验筛查缺血性卒中合并卵圆孔未闭的应用价值[J]. 中国超声医学杂志, 2021, 37 (1): 46-49.
- [12]Della Pepa G M, Di Bonaventura R, Latour K, et al. Combined use of color doppler ultrasound and contrast-enhanced ultrasound in the intraoperative armamentarium for arteriovenous malformation surgery[J]. World neurosurg, 2021, 147 (4): 150-156.
- [13]吴海波,吕慧慧,张永康,等. 偏头痛与隐源性卒中的相关性研究进展[J]. 临床内科杂志, 2018, 35 (8): 519-521.
- [14]郭琳佳,刘文宏,董健,等. 隐源性卒中合并隐匿性躯体恶性肿瘤患者 D-二聚体的临床意义[J]. 中国神经精神疾病杂志, 2018, 44 (3): 139-143.
- [15]王伟才. 高同型半胱氨酸血症与缺血性卒中患者认知功能关系的临床研究[J]. 中外医疗, 2019, 38 (21): 74-76.
- [16]李征,赵秉清. 血浆同型半胱氨酸水平与伴主动脉弓斑块隐源性脑卒中的相关性[J]. 解放军医学院学报, 2017, 38 (10): 935-938.
- [17]孟森,李玉方,康宪政. 血液标志物在卵圆孔未闭相关隐源性卒中中的表达特点和临床价值[J]. 中国实验诊断学, 2022, 26 (3): 349-352.