DOI: 10.14188/j.1671-8852.2023.0692
文章编号 1671-8852(2025)03-0392-05

经颅多普勒超声声学造影联合Hcy、NLR对卵圆孔未闭合并隐源性脑卒中患者的预测价值

余江月[1,2] 邹永光[1] 李鹏飞[1] 黄嘉伟[1]
[1]武汉科技大学附属孝感医院心血管内科 湖北 孝感 432000；
[2]武汉科技大学医学部医学院 湖北 武汉 430065

摘要 目的：探讨经颅多普勒超声声学造影（cTCD）联合同型半胱氨酸（Hcy）、中性粒细胞/淋巴细胞比值（NLR）在卵圆孔未闭（PFO）患者合并隐源性卒中的评估价值。方法：选取武汉科技大学附属孝感医院2021年6月—2023年6月收治的卵圆孔未闭患者108例，其中合并隐源性卒中37例。所有患者均接受cTCD、Hcy检测，根据淋巴细胞、中性粒细胞计数计算NLR比值，根据cTCD将患者心脏右向左分流（RLS）水平分为：无分流（0级）、小量分流（1级）、中量分流组（2级）、大量分流组（3级），比较PFO合并隐源性卒中和未合并隐源性卒中之间RLS水平、Hcy、NLR的差异性，采用ROC曲线分析RLS水平、Hcy、NLR检测评估卵圆孔未闭合并隐源性卒中的价值。结果：PFO患者合并隐源性卒中的RLS水平、Hcy、NLR比值高于未合并隐源性卒中患者（$P<0.05$）；ROC曲线显示，RLS级数、Hcy、NLR单独及联合诊断PFO患者合并隐源性卒中的曲线下面积分别为0.759、0.698、0.720、0.851，联合诊断的约登指数明显高于各单项指标。结论：cTCD结合Hcy、NLR检测有助于评估PFO合并隐源性卒中的发生风险。

关键词 卵圆孔未闭；隐源性卒中；经颅多普勒超声声学造影；同型半胱氨酸；中性粒细胞/淋巴细胞比值；预测
中图分类号 R541.1
文献标识码 A
开放科学（资源服务）标识码（OSID）：

Predictive value of transcranial Doppler bubble test combined with Hcy and NLR in patients with patent foramen ovale complicated with cryptogenic stroke

YU Jiangyue[1,2], ZOU Yongguang[1], LI Pengfei[1], HUANG Jiawei[1]
[1]Dept. of Cardiovascular Medicine, Xiaogan Hospital of Wuhan University of Science and Technology, Xiaogan 432000, Hubei, China;
[2]School of Medicine, Wuhan University of Science and Technology, Wuhan 430065, Hubei, China

Abstract

Objective: To evaluate the value of contrast transcranial Doppler (cTCD) combined with homocysteine (Hcy) and neutrophil/lymphocyte ratio (NLR) in the evaluation of cryptogenic stroke in patients with patent foramen ovale (PFO). **Methods:** A total of 108 patients with PFO admitted to Xiaogan Hospital of Wuhan University of Science and Technology from June 2021 to June 2023 were se-

课题来源：孝感市自然科学计划项目（编号：XGK2022010014）
作者简介：余江月，男，1998—，医学硕士生，主要从事先天性心脏病的研究，E-mail：3085738613@qq.com
通信作者：邹永光，男，1964—，医学硕士，主任医师，硕士生导师，主要从事心衰、心血管介入、先天性心脏病、高血压病研究，E-mail：13871883238@139.com

lected, and 37 of them were complicated with cryptogenic. All patients underwent cTCD, blood routine, and homocysteine tests. NLR ratios were calculated according to lymphocyte and neutrophil count. According to the results of cTCD, the patients were divided into three groups: no shunt (grade 0), small shunt (grade 1), moderate shunt (grade 2), and large shunt (grade 3) groups. The differences in RLS level, Hcy, and NLR ratios between PFO patients with and without cryptogenic stroke were compared. The value of PFO right to left shunt levels, Hcy, and NLR detection in evaluating PFO with cryptogenic stroke was analyzed by receiver operating characteristic (ROC) curve. **Results:** The RLS level, Hcy, and NLR ratio were higher than those in patients without cryptogenic stroke ($P<0.05$). The ROC showed that the area under the curve (*AUC*) of RLS level, Hcy, NLR, and combined diagnosis for PFO patients with cryptogenic stroke was 0.759, 0.698, 0.720, and 0.851, respectively. The Youden index of combined diagnosis was higher than that of each single index **Conclusion:** CTCD combined with Hcy and NLR helps evaluate the risk of PFO complicated with cryptogenic stroke.

Key Words　Patent Foramen Ovale; Cryptogenic Stroke; Contrast Transcranial Doppler; Homocysteine; Neutrophils to Lymphocytes; Prediction

卵圆孔是左右心房隔膜上的一个裂隙样通道，出生前卵圆孔一直处于开放状态，是因为胎儿时期肺部尚未发育完全，肺循环压力较大，大部分血液通过卵圆孔进入左心房，而在出生后，婴儿因呼吸运动，肺部张开，肺循环阻力减小，心房压力增大，致使房间隔的薄片将卵圆孔关闭。大部分人群1岁内即达到卵圆孔解剖结构上的闭合，儿童在3岁前未成功闭合则形成卵圆孔未闭(patent foramen ovale, PFO)[1]。

目前有研究[2]表明PFO与隐源性卒中存在密切的关系，卒中患者合并卵圆孔未闭比例高达36%～44%。隐源性卒中发病的主要病理机制包括PFO引起的反常血栓、动脉粥样硬化及血管内皮损伤等[3]。相关研究[4]认为PFO患者右向左分流量越大越易导致脑梗死。近年来研究[5]发现，炎症因子在卒中的病程发展中有重要作用。脑组织缺血缺氧状态下释放相关细胞因子吸引外周血中的白细胞，而中性粒细胞是脑卒中期间损伤脑组织的主要炎症物质[6]，而作为控制炎症进一步发展加重的淋巴细胞在脑卒中患者的外周血中减少[7]。有研究[8]表明同型半胱氨酸(homocysteine，Hcy)进入血浆后发生氧化反应引起血管内皮损伤及削弱高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol，HDL-C)的保护作用，使血管壁增厚，导致闭塞性血管病发生，亦有相关研究[9]提示Hcy可作为PFO患者并发卒中的独立相关危险因素。目前临床对卵圆孔未闭患者合并隐源性卒中风险评估往往局限于单一病理机制。而本研究通过分析经颅多普勒超声声学造影(contrast transcranial Doppler，cTCD)检测PFO分流情况，联合Hcy、中性粒细胞/淋巴细胞比值(neutrophil to lymphocyte ratio，NLR)比值结果来预测PFO患者发生隐源性卒中的风险，现报道如下。

1　资料与方法

1.1　一般资料　选取2021年6月—2023年6月武汉科技大学附属孝感医院收治入院的PFO患者108例。根据其是否发生隐源性卒中分为卒中组与非卒中组，其中卒中组患者37例，男性16例，女性21例，年龄35～70(46.32±9.25)岁。非卒中组患者71例，男性25例，女性46例，年龄31～69(44.85±8.37)岁。

纳入标准：符合PFO的诊断标准，经食管超声心动图确诊为PFO[10]；年龄大于18岁；可完成标准的Valsalva动作；合并卒中患者经颅脑CT或MRI检测发现梗死灶；沟通交流正常；符合隐源性卒中的诊断[11]。

排除标准：抗凝药物使用史；肺动脉畸形病史；伴有恶性肿瘤；认知功能障碍；急性感染期患者；合并重要脏器严重功能不全，无法完成cTCD检查者。本研究经本院伦理委员会审批通过。

1.2　研究方法　指导患者Valsalva动作：用力深吸气后进行憋气，在屏息状态下作用力呼气动作持续约10～15 s。

cTCD方法：患者取平卧位，备好2支10 mL医

用注射器,在患者右肘正中静脉留取通路,连接三通管,一只抽取1 mL空气,另一支医用注射器抽取8 mL生理盐水+1 mL自体静脉血,通过三通管将两支注射器相连,调节三通阀门,将两支注射器快速来回推注,使空气与盐水充分混合,嘱患者做Valsalva动作,将气水混合物由患者的静脉通路迅速推入。cTCD检测仪监测颅内微气泡信号。以10 s内大脑中动脉出现微气泡信号作为阳性诊断,根据微气泡数量对心脏RLS进行分级:0级(无分流),0个微泡;Ⅰ级,1~10个微泡/帧;Ⅱ级,11~30个微泡/帧;Ⅲ级,>30个微泡/帧(或形成雨帘)。

NLR、Hcy检测:患者入院后第二日空腹抽取静脉血液,通过血细胞分析仪行血常规检查,记录中性粒细胞、淋巴细胞计数,计算NLR比值,应用化学发光法测定血Hcy。

1.3 统计学处理 采用SPSS 26.0软件进行统计学处理。定量资料用均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较采用独立样本t检验和方差分析。应用二元Logistic回归分析评估NLR比值、Hcy指标及PFO分流水平与卵圆孔未闭合并隐源性脑卒中的相关性,绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析各项指标及联合检测的预测效能,以$P<0.05$为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 PFO合并卒中与未合并卒中患者的Hcy、NLR比值及RLS水平对比 PFO合并隐源性卒中患者Hcy、NLR比值及RLS分级明显高于未合并隐源性卒中患者,差异具有统计学意义($P<0.05$,见表1)。

表1 Hcy水平、NLR、RLS分级比较

组别	Hcy/μmol·L^{-1}	NLR	RLS分级
合并隐源性卒中	11.06±5.40	2.86±1.61	2.08±0.95
未合并隐源性卒中	7.58±2.79	1.98±0.83	1.37±0.78
t	4.427	3.745	4.185
P	<0.01	<0.01	<0.01

2.2 Logistic回归分析影响PFO合并脑卒中的危险因素 Logistic回归分析显示,入院患者Hcy水平、NLR比值及RLS级数是PFO合并隐源性卒中的独立危险因素(见表2)。

2.3 cTCD联合Hcy、NLR评估PFO合并隐源性卒中的风险价值 经ROC曲线分析可知,Hcy预测卵圆孔未闭发生隐源性卒中的曲线下面积(AUC)为0.759,对应的敏感度和特异度分别为89.2%和54.9%。NLR比值的AUC为0.698,对应的敏感度和特异度分别为86.5%和46.5%。PFO分流级数的AUC为0.720,对应的敏感度和特异度分别为75.7%和59.2%。cTCD联合Hcy、NLR比值AUC为0.851,对应的敏感度和特异度分别为78.4%和83.1%(见图1及表3)。

表2 Logistic回归分析影响PFO合并脑卒中的危险因素

因素	回归系数	标准误差	Wald χ^2	OR(95%CI)	P
Hcy	0.301	0.091	10.926	1.351(1.130~1.615)	<0.01
NLR	0.616	0.261	5.567	1.851(1.110~3.087)	<0.05
分流级数	0.857	0.299	8.189	2.356(1.310~4.237)	<0.01
常量	−6.194	1.233	25.257		

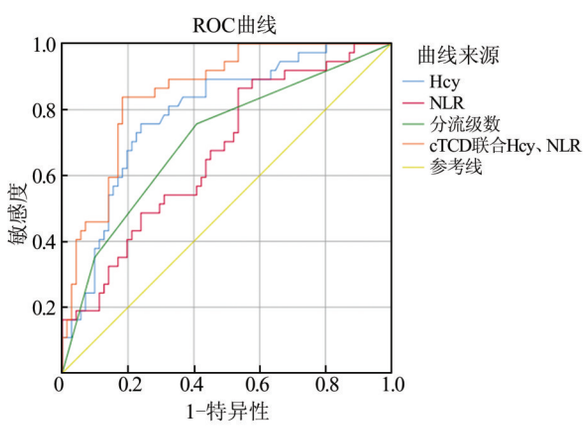


图1 同型半胱氨酸(Hcy)、NLR、右向左分流级数及cTCD联合Hcy、NLR对PFO患者隐源性卒中发生风险预测ROC曲线图

表3 cTCD联合Hcy、NLR评估PFO合并隐源性卒中风险的价值

指标	AUC	截断值	敏感度	特异性	约登指数	95%CI
Hcy	0.759	7.22	0.892	0.549	0.441	0.668~0.851
NLR比值	0.698	1.67	0.865	0.465	0.330	0.595~0.800
分流级数	0.720	1.50	0.757	0.592	0.349	0.612~0.828
联合	0.851		0.784	0.831	0.615	0.777~0.925

3 讨论

我国流行病学相关研究数据[12]显示,我国成人致死、致残的首位慢性非传染性疾病病因即为卒中,其中经过全面检查仍不能明确相关病因的脑卒中患者约占30%,在临床上称之为隐源性卒中。隐源性卒中有许多的潜在病因,目前关于隐源性卒中病因的研究进展[13]认为反常栓塞、高同型半胱氨酸

血症、小动脉病变、血管炎、动脉粥样硬化、动脉夹层、偏头痛、遗传性单基因病等诸多因素均与隐源性卒中的发生密切相关。既往有研究[14]表明44%隐源性卒中患者合并PFO，PFO可能为脑卒中的一个危险因素。而本研究所收集的PFO患者脑梗死患病率为34.26%，说明PFO与隐源性卒中的发生确有密切相关性。亦有学者研究[15]发现反常栓塞是PFO患者发生卒中的主要原因之一，卵圆孔右向左分流量越大，微小血栓数量越多的患者发生卒中的风险也越高。我们此次收集的研究对象中PFO合并隐源性卒中患者RLS水平多在2级以上，明显高于未合并卒中患者，提示隐源性卒中发生风险确与RLS分流水平相关。临床上常用的PFO检查手段包括经食管超声心动图（TEE）、cTCD、经右心声学造影等，其中TEE通过将探头置于食管内从而更进一步地观察心脏，既避免了胸腔气体的干扰，又可提高图像分辨率，能够更好地观察卵圆孔的解剖形态和闭合情况，是目前检测卵圆孔未闭的首选方法。然而，TEE属于有创检查手段，需行食管插管，可能刺激患者出现恶心呕吐、食管血肿、出血、气道痉挛窒息及心律失常等风险，加重患者痛苦，致使患者依从性较差。而cTCD为非侵入性操作，患者配合度高，且可直接监测患者颅内血管微栓子数量，并据此判断右向左分流程度，故而其对于PFO患者预测卒中发生风险更优于TEE[16]。关于卵圆孔未闭持续性右向左分流与隐源性脑卒中的相关性分析[17]中发现在少量、中量及一过性的右向左分流的PFO患者中，其脑卒中风险并未增加。该研究认为隐源性卒中的发生不仅与右向左分流的分流量相关，亦与分流时间有密切联系，故仅单一从RLS水平评估患者卒中风险往往有所欠缺，其特异性及敏感度均不太理想。有学者认为PFO患者动静脉混合引起静脉系统内相关血管损伤因子不经过肺循环代谢直接进入体循环，并在循环内积累也可增加卒中的发生风险，因此我们还需纳入相关血液标志物用于评估PFO合并脑卒中的发生可能。

有研究[18]认为炎症反应、动脉硬化及血管内皮损伤是造成卒中发生的重要病理机制，故而尝试通过检测分析相关血液标志物提高预测的准确性。有相关研究发现Hcy可通过诱导氧化应激反应的发生损伤内皮细胞，刺激细胞因子的生成造成血管炎症反应的发生等多种机制诱发脑梗死并影响预后，是其独立预测因子[19]。本次研究所纳入的研究对象中合并隐源性卒中的患者Hcy水平显著高于未合并卒中患者，说明Hcy确可作为PFO患者隐源性卒中（CS）发生的诊断性标志物。既往有学者[20]认为NLR比值是评估血栓性疾病发生发展的有效血液标记物，且有研究证明在不明原因急性深静脉血栓患者中，NLR比值明显高于无血栓人群，NLR的升高对评估静脉系统中的血栓形成有帮助，而PFO患者发生隐源性卒中的病因中亦包括静脉血栓的形成，结合本次研究中PFO卒中组与非卒中组NLR指标的对比，表明NLR可作为预测卵圆孔未闭患者卒中发生风险的辅助指标。既往有不同的研究[21]分别分析了Hcy、红细胞分布宽度与PFO合并隐源性卒中的关系，及PLR、NLR与PFO合并隐源性卒中的关系，发现其具有一定敏感性，然而由于无法判断其血液指标的变化与PFO是否相关，导致特异性偏低[22]。为了进一步提高PFO合并隐源性卒中的评估价值，本研究将cTCD检测与Hcy、NLR指标联合应用后发现，联合诊断的特异性明显高于cTCD、Hcy、NLR单项指标，敏感度与各单项指标无显著差异。联合诊断的*AUC*高于cTCD、Hcy、NLR单项指标，说明联合检测具有更高的评估价值。

综上所述，RLS分级及NLR、Hcy指标与PFO患者发生隐源性卒中的风险呈正相关，联合检测上述指标有助于PFO发生隐源性卒中的筛查，为卵圆孔未闭患者早期临床干预、减少卒中发生风险提供思路。

参考文献

[1] 万林姗，宋秀娟，刘燕燕，等 . 偏头痛与卵圆孔未闭的研究进展[J]. 中国现代医学杂志，2023，33(10)：48-54.
WAN L S，SONG X J，LIU Y Y，et al. Advances on the relationship between migraine and patent foramen ovale[J]. China J Mod Med，2023，33(10)：48-54.

[2] ARSLAN A，YıLMAZ D Ç，ADıYAMAN M，et al. Study of transesophageal echocardiography in young patients with cryptogenic stroke：Prevalence of patent foramen ovale and interpretation of the RoPE score[J]. Turk Kardiyol Dern Ars，2022，50(5)：314-319.

[3] SHIMIZU T，UENO Y，TATEISHI Y，et al. Evaluating the potential pathology and short-term outcomes of cryptogenic stroke using the etiological classification system[J]. J Atheroscler Thromb，2023，30(4)：377-389.

[4] VITARELLI A. Patent foramen ovale：Pivotal role of transesophageal echocardiography in the indications for

closure, assessment of varying anatomies and post-procedure follow-up[J]. Ultrasound Med Biol, 2019, 45(8): 1882-1895.

[5] HANNA RYDER C, GIDRON Y, RYDER D, et al. The relationship between immune and inflammatory markers and short-term clinical outcomes after stroke: Side matters[J]. Isr Med Assoc J, 2023, 25(4): 298-302.

[6] LI C Q, XING Y, ZHANG Y Q, et al. Neutrophil extracellular traps exacerbate ischemic brain damage[J]. Mol Neurobiol, 2022, 59(1): 643-656.

[7] AL HAMEED ALTAWEEL Y A, NAGEEB R S, METWALLY P M, et al. Role of some inflammatory biomarkers in prediction of short-term outcome in acute ischemic stroke[J]. Egypt J Neurol Psychiatry Neurosurg, 2021, 57(1): 41.

[8] ZHANG D, LIU Z, GUO W, et al. Serum homocysteine level is an independent risk factor for 1-year stroke recurrence in patients with acute ischemic stroke and H-type hypertension: results from the Xi′an stroke registry study of China[J]. Front Neurol, 2023, 14: 1161318.

[9] ZHANG C, ZHENG L, ZHANG Y, et al. Comparison of stroke recurrence between antiplatelet and closure therapy in cryptogenic stroke patients with patent foramen ovale and its influencing factors[J]. Eur J Intern Med, 2020, 78: 149-151.

[10] Chinese Consensus Expert Group on the Clinical Application of Transesophageal Echocardiography. Expert consensus on agitated saline contrast echocardiography in the diagnosis of patent foramen ovale[J]. Chin Circ J, 2022, 37(5): 449-458.

[11] 中华医学会神经病学分会, 中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南2018[J]. 中华神经科杂志, 2018, 51(9): 666-682.
Chinese Society of Neurology, Chinese Stroke Society. Chinese guidelines for diagnosis and treatment of acute ischemic stroke 2018[J]. Chin J Neurol, 2018, 51(9): 666-682.

[12] 张传经, 池菊芳, 郑良荣, 等. 隐源性卒中合并卵圆孔未闭的治疗进展[J]. 中华内科杂志, 2019, 58(9): 701-704.
ZHANG C J, CHI J F, ZHENG L R, et al. Research progress on the treatment of cryptogenic stroke with patent foramen ovale[J]. Chin J Intern Med, 2019, 58(9): 701-704.

[13] EKKER M S, VERHOEVEN J I, SCHELLEKENS M M I, et al. Risk factors and causes of ischemic stroke in 1322 young adults[J]. Stroke, 2023, 54(2): 439-447.

[14] SAVER J L, CARROLL J D, THALER D E, et al. Long-term outcomes of patent foramen ovale closure or medical therapy after stroke[J]. N Engl J Med, 2017, 377(11): 1022-1032.

[15] YAO Q, XIONG H, ZHANG D, et al. Synchronous multimode ultrasound for assessing right-to-left shunt: A prospective clinical study[J]. Front Neurol, 2023, 14: 1148846.

[16] FOURCAND F, GADALLAH N, GHORI A, et al. Abstract 117: Contrast-enhanced transcranial Doppler ultrasonography versus transesophageal echocardiography as screening tool in embolic stroke[J]. Stroke, 2022, 53(Suppl_1): 117.

[17] 徐亮, 周畅, 李洁, 等. 中青年卵圆孔未闭持续性右向左分流与隐源性脑卒中的相关性分析[J]. 中国循环杂志, 2020, 35(2): 171-175.
XU L, ZHOU C, LI J, et al. Correlation analysis between persistent right-to-left shunt of patent foramen ovale and cryptogenic stroke in young and middle-aged adults[J]. Chin Circ J, 2020, 35(2): 171-175.

[18] RAMAZANOV G R, MAGOMEDOV T A, KHAMIDOVA L T, et al. Etiology of cryptogenic stroke[J]. Neotložnaâ Med Pomoš′, 2019, 8(3): 302-314.

[19] 周丹, 李秀丽, 胡浩, 等. 卵圆孔未闭相关卒中的诊断性生物标志物的临床价值[J]. 实用临床医药杂志, 2023, 27(2): 134-138.
ZHOU D, LI X L, HU H, et al. Clinical value of diagnostic biomarkers for patent foramen ovale-associated stroke[J]. J Clin Med Pract, 2023, 27(2): 134-138.

[20] HU C, ZHAO B, YE Q, et al. The diagnostic value of the neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio for deep venous thrombosis: A systematic review and meta-analysis[J]. Clin Appl Thromb Hemost, 2023, 29: 10760296231187392.

[21] 何苗, 毕虻, 高生伟, 等. 卵圆孔未闭患者同型半胱氨酸和红细胞分布宽度与隐源性卒中的相关性[J]. 中国临床研究, 2023, 36(3): 347-350.
HE M, BI M, GAO S W, et al. Correlation of Hcy level and RDW value with cryptogenic stroke in patients with patent foramen ovale[J]. Chin J Clin Res, 2023, 36(3): 347-350.

[22] CAGLAR F N T, ALP M, KARABULUT D, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio and platelet to lymphocyte ratio are associated with cryptogenic stroke in patients with patent foramen ovale[J]. Arch Med Sci Atheroscler Dis, 2020, 5(1): 112-117.

(2023-12-22收稿)
编辑 沈建国