

引用本文: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.DOI:10.3969/j.issn.1009-6469.2021.12.039.

◇临床医学◇



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

叶楠,柴旭兵,闫俊,权莹星,高亚亚,杨莹

作者单位:西安市第五医院神经内分泌科,陕西 西安 710000

通信作者:柴旭兵,男,副主任医师,研究方向为糖尿病及脑血管疾病,Email: bhx76e@163.com

摘要: **目的** 探讨经颅多普勒发泡试验(c-TCD)结合反常性栓塞风险量表(RoPE)评分在卵圆孔未闭合并不明原因卒中筛选的价值。**方法** 回顾性分析2013年9月至2019年10月西安市第五医院收治的脑卒中病人217例为研究对象,根据卵圆孔未闭诊断“金标准”食管超声心动图(TEE)分为卵圆孔未闭组(62例)和非卵圆孔未闭组(155例),收集两组一般资料,分析两组c-TCD[c-TCD阳性率、右向左分流(RLS)分流量]、RoPE评分情况;Spearman相关分析法评估卵圆孔未闭合并不明原因卒中病人RoPE评分与c-TCD阳性率、RLS分流量的相关性。**结果** 两组性别、年龄、高血压史、糖尿病史、高脂血症史、吸烟史、偏头痛史、发病至核磁共振检查时间均差异无统计学意义($P>0.05$)。非卵圆孔未闭组c-TCD微泡数量阳性例数(4例)与卵圆孔未闭组c-TCD微泡数量阳性例数(48例)比较差异有统计学意义($P<0.05$)。非卵圆孔未闭组RoPE评分(6、7、8、9、10分)分别有49、48、34、18、6例与卵圆孔未闭组RoPE评分(6、7、8、9、10分)分别有8、7、8、15、24例比较差异有统计学意义($P<0.05$)。Spearman相关分析显示,卵圆孔未闭合并不明原因卒中病人RoPE评分与c-TCD阳性率、RLS分流量呈正相关($r_s=0.896, 0.876, P<0.001$)。**结论** c-TCD结合RoPE量表可用于卵圆孔未闭合并不明原因卒中的筛选,具有一定价值。

关键词: 卒中; 卵圆孔,未闭; 超声心动描记术,经食管; 经颅多普勒发泡试验; 反常性栓塞风险量表; 应用价值

The application value of contrast-enhanced transcranial Doppler combined with risk of paradoxical embolism scale in the screening of patent oval foramen with unexplained stroke

YE Nan, CHAI Xubing, YAN Jun, QUAN Yingxing, GAO Yaya, YANG Ying

Author Affiliation: Department of Neuroendocrinology, Xi'an Fifth Hospital, Xi'an, Shaanxi 710000, China

Abstract: **Objective** To explore the value of contrast-enhanced transcranial Doppler (c-TCD) combined with risk of paradoxical embolism (RoPE) score in the screening of patent oval foramen with unexplained stroke. **Methods** A retrospective analysis was conducted of 217 stroke patients treated in Xi'an Fifth Hospital from September 2013 to October 2019, and according to the "gold standard" transesophageal echocardiography (TEE) for the diagnosis of patent oval foramen, they were assigned into patent oval foramen group ($n=62$) and non-patent oval foramen group ($n=155$). The general information of patients in both groups were collected, and the c-TCD [c-TCD positive rate, right to left shunt (RLS) flow] and RoPE score of the two groups were analyzed; Spearman correlation analysis was used to evaluate the correlation between RoPE score and c-TCD positive rate, RLS flow in patients with patent oval foramen and unexplained stroke. **Results** There were no significant differences in gender, age, history of hypertension, diabetes, hyperlipidemia, smoking, and migraine, and the time from onset to MRI examination between the two groups ($P>0.05$). There was a significant difference in the number of positive c-TCD microbubbles between the non-patent oval foramen group and the patent oval foramen group ((4 cases vs. 48 cases; $P<0.05$). The RoPE scores (6, 7, 8, 9, 10 points) of the non-patent oval foramen group were found in 49, 48, 34, 18, 6 cases, respectively, while the RoPE scores (6, 7, 8, 9, 10 points) of the patent oval foramen group were found in 8, 7, 8, 15, 24 cases respectively, which indicated statistically significant difference ($P<0.05$). Spearman correlation analysis results showed that RoPE score of patients with patent oval foramen with unexplained stroke was positively correlated with c-TCD positive rate and RLS flow ($r_s=0.896, 0.876, P<0.001$). **Conclusion** C-TCD combined with RoPE scale can be used for the screening of patent oval foramen with unexplained stroke, which is of certain value.

Key words: Stroke; Foramen ovale, patent; Echocardiography, transesophageal; Contrast-enhanced transcranial Doppler; Risk of paradoxical embolism; Application value

不明原因卒中是经过检查尚未明确病因的缺血性卒中,脑卒中中此类占35%左右^[1],危害生命健

康。卵圆孔未闭是不明原因卒中的主要原因,反常性栓塞可能是其主要机制之一,反常性栓塞可能影

响左心房功能从而影响健康,且在<55岁中青年中发病率较高^[2-3]。临床上经颅多普勒发泡试验(contrast-enhanced transcranial Doppler, c-TCD)特异性发现卵圆孔未闭,但其他原因亦可能导致不明原因卒中,尚存在争论^[4]。反常性栓塞风险量表(risk of paradoxical embolism, RoPE)作为卵圆孔未闭合并不明原因卒中的分析预测量表,为诊断不明原因卒中提供一定依据,但却有待验证^[5]。c-TCD结合RoPE在卵圆孔未闭合并不明原因卒中中是否具有一致性,目前尚未发现相关报道。因此,本研究以卒中病人为研究对象,分析c-TCD、RoPE在卵圆孔未闭合并不明原因卒中中的意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2013年9月至2019年10月西安市第五医院收治的脑卒中病人中筛查217例为研究对象,经食管超声心动图(trans-esophageal echocardiography, TEE)检查,且以其作为目前卵圆孔未闭诊断“金标准”^[6],分为卵圆孔未闭组(全面检查除存在卵圆孔未闭外未找到明确病因卒中病人)62例,男41例、女21例,年龄(48.78 ± 5.73)岁,范围为21~79岁;非卵圆孔未闭组(全面检查未找到明确病因且不存在卵圆孔未闭卒中病人)155例,男104例、女51例,年龄(49.18 ± 6.42)岁,范围为20~80岁。两组年龄、性别差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

卵圆孔未闭诊断标准:参照全国第四届脑血管病学术会议制订的脑血管疾病诊断标准^[7]。纳入标准:(1)所有病人均符合脑血管疾病诊断标准;(2)首次诊断脑卒中病人;(3)核磁共振检查存在新鲜梗死病灶。排除标准:(1)反复发生脑卒中病人;(2)除卵圆孔未闭外存在其他明显脑卒中病因者;(3)药物过敏史病人。本研究经病人近亲属知情同意,经西安市第五医院伦理协会审核并通过(20130302)。

收集两组病人一般资料,包括:性别、年龄、高血压史、糖尿病史、高血脂史、吸烟史、偏头痛史、发病至核磁共振检查时间。

1.2 “金标准”TEE检测方法 超声诊断仪(江苏大为医疗有限公司,型号DW-PE522)检查所有研究对象,病人禁食、禁水8 h,给予10 mL利多卡因凝胶(北京紫竹药业有限公司,批号H11022396,批次20160607)咽部局部麻醉,病人左侧卧位,口含张口器,探头送入食管中段,显示出心脏后,取双房心及大动脉短轴切面,显示出房间隔,旋转晶片 $0^\circ \sim 180^\circ$ 多切面观察卵圆孔处有无房间隔膨出瘤,有无回声中断,结合彩色多普勒(深圳迈瑞生物医疗电子股份有限公司,型号DC-N3S)血流显像,观察房间隔卵

圆窝处有无穿隔血流术,血流术有无加速,确定是否存在卵圆孔未闭现象。

1.3 c-TCD检测 所有研究对象均进行c-TCD,检查前指导所有研究对象练习Valsalva动作,病人仰卧检查床上,在肘静脉留置三通管,连接三通管。准备两支10 mL注射器,将其中一只注射8 mL生理盐水后安装在三通管一端,回抽病人1 mL血液;另一只注射器注入1 mL空气后至于三通管另一端。生理盐水在两支注射器间快速来回反复推注,使生理盐水、血液、空气充分混合成为激活的生理盐水。病人平静呼吸时,病人做Valsalva动作第2次时,将激活的生理盐水快速注入病人体内,检测病人的单侧大脑中动脉,记录微泡情况。以微气泡10 s内出现数量进行右向左分流(right-to-left-shunt, RLS)流量分级,分为无分流(0个微泡)、小量分流(1~10个微泡)、中量分流(11~25个微泡)、大量分流(>25个微泡)^[8]。出现微泡为阳性,即诊断为卵圆孔未闭;无微泡为阴性,即诊断为非卵圆孔未闭。

1.4 RoPE量表评分 RoPE评分共10分:无高血压史1分,无糖尿病史1分,无吸烟史1分,皮层梗死1分,既往无脑卒中史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^[9],RoPE评分为该6项之和。

1.5 统计学方法 运用SPSS 25.0进行统计。计量数据均采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,均符合正态分布,两组比较行两独立样本 t 检验。计数资料用例(%)表示,采用 χ^2 检验,若为等级资料,则采用Mann-Whitney U 检验。Spearman相关分析法评估卵圆孔未闭合并不明原因卒中病人RoPE评分与c-TCD阳性率、RLS流量与RoPE评分的相关性。检验水准 $\alpha = 0.05$ 。

2 结果

2.1 两组病人一般资料情况 两组性别、年龄、高血压史、糖尿病史、高血脂史、吸烟史、偏头痛史、发病至核磁共振检查时间均差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表1。

2.2 两组病人c-TCD情况 非卵圆孔未闭组与卵圆孔未闭组c-TCD微泡数量差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表2。

2.3 两组病人RoPE评分情况 本研究病人RoPE评分结果范围为6~10分,两组RoPE评分情况比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表3。

2.4 卵圆孔未闭合并不明原因卒中病人RoPE评分与c-TCD阳性率关系 卵圆孔未闭合并不明原因卒中病人RoPE评分(6、7、8、9、10分)与c-TCD阳性率(0、33.33%、75.00%、93.33%、100.00%)呈正相关($r_s = 0.896$, $P < 0.001$)。

表1 脑卒中217例一般资料比较

组别	例数	性别(男/女)/例	年龄/(岁, $\bar{x} \pm s$)	高血压(有/无)/例	糖尿病(有/无)/例	高血脂(有/无)/例	吸烟(有/无)/例	偏头痛(有/无)/例	发病至核磁共振检查时间/(h, $\bar{x} \pm s$)
非卵圆孔未闭组	155	104/51	49.18±6.42	64/91	8/147	6/149	43/112	4/151	9.45±2.40
卵圆孔未闭组	62	41/21	48.78±5.73	23/39	3/59	2/60	18/44	3/59	9.38±3.15
$\chi^2(t)$ 值		0.019	(0.425)	0.324	0.010	0.052	0.036	0.723	(0.183)
P值		0.891	0.671	0.569	0.922	0.820	0.849	0.395	0.855

表2 脑卒中217例经颅多普勒发泡试验(c-TCD)结果比较/例

组别	例数	阴性				阳性			
		无分流	小量分流	中量分流	大量分流	无分流	小量分流	中量分流	大量分流
非卵圆孔未闭组	155	138	13	3	1				
卵圆孔未闭组	62	7	7	10	38				

注:两组比较, $U=719.500, P<0.001$ 。

表3 脑卒中217例反常性栓塞风险量表(RoPE)评分情况比较/例

组别	例数	6分	7分	8分	9分	10分
非卵圆孔未闭组	155	49	48	34	18	6
卵圆孔未闭组	62	8	7	8	15	24

注:两组比较, $U=2\,243.000, P<0.001$ 。

2.5 卵圆孔未闭合并不明原因卒中病人RLS分流流量与RoPE评分关系 卵圆孔未闭合并不明原因卒中中RLS分流流量(无分流、小量分流、中量分流、大量分流)与RoPE评分[(6.00±0.00)分、(7.14±0.38)分、(8.00±0.82)分、(9.58±0.55)分]呈正相关($r_s=0.876, P<0.001$)。

3 讨论

脑卒中病人近年来在中国发病率升高,成为中国首位致残病因,其中不明原因脑卒中占35%左右,主要病因包括主动脉弓动脉粥样硬化、脑动脉夹层、反常性栓塞、阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征等,其中反常性栓塞在主要病因中占主要地位^[9-10]。而卵圆孔未闭是胚胎时期发育缺陷所致,是反常性栓塞主要机制,也是不明原因卒中的高危因素,发病率和病死率明显高于正常人群^[11-12]。本研究发现,非卵圆孔未闭组与卵圆孔未闭组性别、年龄、高血压史、糖尿病史、高血脂史、吸烟史、偏头痛史、发病至核磁共振检查时间均差异无统计学意义,提示卵圆孔未闭合并不明原因卒中并不受年龄、性别、发病史等因素影响。

目前卵圆孔未闭诊断“金标准”为TEE,也是诊断卵圆孔未闭合并不明原因卒中的主要手法,但其为侵入操作,病人检查时需要镇静剂介入,且病人不能完成Valsalva动作,导致假阳性高,从而降低诊断的灵敏度。因此寻找更加方便、快捷、安全的操作方法在临床上具有更高价值^[13-14]。c-TCD是在常规经颅多普勒超声检查颅内血管检查基础上,经肘

静脉注射激活的生理盐水,并在一定时间内病人做Valsalva或咳嗽动作使右心房压力升高,RLS分流流量增加,提高检测敏感性;且生理盐水价格低廉,操作方便且无创、重复性好,显示出本身优势^[15-16]。但在实际操作中,c-TCD可能受心房间隔形态、探测血管和注射微泡数等多因素影响,导致准确率有待提高^[17]。本研究发现,非卵圆孔未闭组与卵圆孔未闭组c-TCD微泡数量差异有统计学意义,与非卵圆孔未闭组相比,卵圆孔未闭组c-TCD阳性升高,与刘章峰等^[18]研究结果类似,提示卵圆孔未闭合并不明原因卒中病人c-TCD微泡数量较高,根据c-TCD微泡数量有无判定不明原因卒中是否合并卵圆孔未闭具有一定价值。RoPE是根据8个数据库登记研究3 023例不明原因脑卒中病人人群中卵圆孔未闭造成反常性栓塞的预测风险量表,评分高于6分具有较高的临床意义,且已证明与分流流量多少呈正相关^[19]。同时发现,c-TCD结合RoPE对于筛选不明原因卒中具有一定意义^[20],但在卵圆孔未闭合并不明原因卒中尚未发现相关研究。本研究发现,RoPE评分在6~10分之间,非卵圆孔未闭组与卵圆孔未闭组RoPE评分差异有统计学意义,提示卵圆孔未闭合并不明原因卒中与非卵圆孔未闭合并不明原因卒中RoPE评分表现出差异,可能根据RoPE评分不同诊断不明原因卒中是否合并卵圆孔未闭。进一步Spearman相关分析法发现,卵圆孔未闭合并不明原因卒中病人RoPE评分与c-TCD阳性率、RLS分流流量均呈正相关,提示卵圆孔未闭合并不明原因卒中病人中RoPE评分与c-TCD阳性率、RLS分流流量密切相关,推测RoPE评分可能与c-TCD阳性率存在某种关系影响分流流量从而反映疾病状况。

综上所述,c-TCD结合RoPE量表为卵圆孔未闭合并不明原因卒中的筛查提供一定理论依据。但受样本量影响,可能研究结果与实际存在一定偏颇,扩大样本量是进一步研究重点。

参考文献

[1] 侯东哲,高晓刚.青年隐性卒中与卵圆孔未闭关系的研究进展[J].中国实验诊断学,2018,22(8):1461-1464.
[2] 徐亮,周畅.与卵圆孔未闭相关的隐性脑卒中潜在机制及预防策略研究进展[J].山东医药,2019,59(16):107-109.

- [3] 何璐, 张玉顺. 卵圆孔未闭与不明原因脑卒中的最新诊治策略[J]. 中国实用内科杂志, 2019, 39(7): 575-578.
- [4] 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.
- [5] 麻姣姣, 翟妮娜, 杨柳, 等. 隐源性脑梗死患者反常性栓塞量表评分与右向左分流严重程度的关系[J]. 西安交通大学学报(医学版), 2018, 39(2): 271-275.
- [6] KATSANOS AH, PSALTOPOULOU T, SERGENTANIS TN, et al. Transcranial Doppler versus transthoracic echocardiography for the detection of patent foramen ovale inpatients with cryptogenic cerebral ischemia: a systematic review and diagnostic test accuracy metaanalysis[J]. Ann Neurol, 2016, 79(4): 625-635.
- [7] 全国第四届脑血管病学术会议. 各类脑血管疾病的诊断要点[J]. 中华神经科杂志, 1996, 29(6): 370-380.
- [8] 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.
- [9] 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.
- [10] 于长申, 王新平. 隐源性卒中合并卵圆孔未闭治疗进展[J]. 中国城乡企业卫生, 2018, 33(1): 39-41.
- [11] 赵兰, 任梅影, 周婷. 卵圆孔未闭引起脑梗死及心肌梗死1例[J]. 局解手术学杂志, 2018, 27(5): 384-386.
- [12] 姜惠悦, 姚公志, 周璇, 等. 超声检测脑卒中患者颈、椎动脉粥样硬化与血流动力学临床分析[J]. 中国现代医药杂志, 2018, 20(2): 77-79.
- [13] FIGUEROA CORDOBA AV, BERTAZZO BB, GONZALEZ GRIMA J, et al. Effectiveness of transthoracic echocardiogram in patent foramen ovale diagnosis. Systematic review of last ten years[J]. Rev Fac Cien Med Univ Nac Cordoba, 2019, 76(4): 211-216.
- [14] 罗晓惠, 杜亚娟, 张玉顺. 卵圆孔未闭患者标准化右心声学造影与传统方法的比较[J]. 心脏杂志, 2018, 30(5): 571-574.
- [15] 赵秋霞, 刘蓉, 董芝芝, 等. 经胸超声心动图声学造影与经颅多普勒超声声学造影同步试验对卵圆孔未闭的诊断价值[J]. 中国循环杂志, 2020, 35(2): 175-180.
- [16] STASZEWSKI J, TOMCZYKIEWICZ K, PIUSIŃSKA-MACOCH A, et al. Prevalence and extent of right-to-left shunt on contrast-enhanced transcranial Doppler in patients with chronic hyperventilation syndrome: results of a case-control study[J]. Neurol Neurochir Pol, 2019, 53(1): 90-94.
- [17] 王宇星, 宋强, 刘维军, 等. 经颅多普勒超声声学造影与经胸超声心动图造影对卵圆孔未闭右向左分流诊断的比较[J]. 心脏杂志, 2015, 27(4): 390-393.
- [18] 刘章峰, 孟祥宁, 冯文萍. 经颅多普勒超声造影在不明原因偏头痛及脑梗塞患者卵圆孔未闭中的诊断价值[J]. 临床医学研究与实践, 2019, 4(5): 143-144.
- [19] 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]. Cerebrovasc Dis, 2015, 40(2): 52-58.
- [20] 袁树华, 李艾帆, 李永芳, 等. RoPE量表结合cTCD对隐源性脑卒中的应用价值[J]. 卒中与神经疾病, 2019, 26(3): 286-289.

(收稿日期: 2020-05-29, 修回日期: 2020-08-07)

引用本文: 马文贤, 黄琼, 董振耀. 微小RNA-218-5p靶向Jagged 1调控人牙周膜干细胞的活性和骨向分化[J]. 安徽医药, 2021, 25(12): 2503-2508. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6469.2021.12.040.

◇临床医学◇



微小RNA-218-5p靶向Jagged 1调控人牙周膜干细胞的活性和骨向分化

马文贤^{1a}, 黄琼^{1b}, 董振耀²

作者单位:¹西宁市口腔医院,^a口腔外科,^b牙周科,青海 西宁810000;

²青海省第五人民医院口腔科,青海 西宁810007

摘要: **目的** 研究微小RNA-218-5p(miR-218-5p)对人牙周膜干细胞(hPDLSCs)活性和骨向分化的影响并探讨其机制,为牙周炎的治疗提供研究基础。**方法** 将anti-miR-218-5p组(转染anti-miR-218-5p)、anti-miR-NC组(转染anti-miR-NC)、pcDNA组(转染pcDNA)、pcDNA-JAG1组(转染pcDNA-JAG1)、anti-miR-218-5p+si-NC组(共转染anti-miR-218-5p和si-NC)、anti-miR-218-5p+si-JAG1组(共转染anti-miR-218-5p和si-JAG1),用脂质体法转染至hPDLSCs细胞;运用实时荧光定量逆转录聚合酶链反应(qRT-PCR)法检测细胞中miR-218-5p、I型胶原蛋白(Col-1)、骨钙素、Runt相关转录因子2(Runx2)的表达;蛋白质印迹法(Western blotting)检测细胞中Jagged 1(JAG1)的蛋白表达;MTT法检测细胞活性;茜素红染色实验检测细胞的矿化结节;双荧光素酶报告基因检测实验检测细胞的荧光活性。**结果** 与anti-miR-NC组相比,anti-miR-218-5p组hPDLSCs细胞培养48、72 h时,细胞活性升高[48 h: (0.44±0.04)比(0.62±0.06); 72 h: (0.53±0.05)比(0.83±0.08); $P<0.001$],细胞的矿化结节明显升高,Col-1[(0.26±0.03)比(0.74±0.07)]、骨钙素[(0.21±0.02)比(0.54±0.05)]、Runx-2[(0.29±0.03)比(0.61±0.06)]蛋白相对表达量均显著升高(均 $P<0.001$)。与pcDNA组相比,pcDNA-JAG1组hPDLSCs细胞培养48、72 h时,细胞活性显著升高[48 h: (0.42±0.04)比(0.59±0.05); 72 h: (0.55±0.05)比(0.81±0.08); $P<0.001$],Col-1[(0.34±0.03)比(0.71±0.07)]、骨钙素[(0.23±0.02)比