

中国脑血管超声临床应用指南

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

中华医学会神经病学分会神经影像学协作组

超声技术因其实时、便携、无创、可反复检查,甚至可长程监测的优点,临床应用价值正不断增加。即使是在广泛应用计算机断层扫描、核磁共振成像、血管造影等先进技术的同时,超声也可为其提供许多互补的信息,因而在神经系统疾病诊断中占有重要地位。目前,脑血管超声已经从传统的经颅多普勒超声(transcranial Doppler, TCD),扩展到检测微栓子、检测心脏或者肺动静脉异常右向左分流(right to left shunt, RLS)、脑血流血管自动调节,以及可对中枢神经系统变性病和周围神经病等进行临床诊断甚至治疗的应用领域。

中国脑血管超声临床应用指南(下简称为“指南”)由国内长期从事神经科和超声领域工作的专家学者参考了大量国外相关指南和检查规范,经反复磋商讨论,最后落笔成文。本指南围绕实用性这个核心,尽量简化和规范化,以期达到指导临床操作和诊治的目的。

与此同时,脑血管超声检查的敏感度和特异度很大程度上取决于操作者的技术和知识背景,要成为一个好的脑血管超声检查者,首先要做好一个神经科医生。需要强调的是,超声结果仅仅提供的是临床参数,想要做出正确诊断还必须结合受试者的临床资料和其他影像学检查结果。做脑血管超声检查时,除了要有一台好的机器,操作者还应该配备听诊器、叩诊锤、血压计和读片灯。

TCD 临床适用范围

一、颅内动脉狭窄或闭塞的诊断

(一)血管狭窄诊断的敏感度和特异度

TCD 或者经颅彩色多普勒血流成像(transcranial color coded Doppler, TCCD)检查可以

诊断颅内动脉狭窄或闭塞。

TCD 诊断血管狭窄主要依据:(1)血流速度:以收缩期血流速度最为重要,直观,容易检测。平均血流速度反映的信息更多,诊断血管狭窄的特异度较高,但是需要很好的信噪比,部分患者声窗不好时,将影响检查结果的准确性。50 岁以上受试者有 5%~10% 没有理想颞窗,需要采用其他声窗辅助判断颅内血管,如眼窗、枕窗^[1-3]。(2)频谱分布:正常脑血流为层流频谱,当出现紊乱的频谱时,是血管狭窄重要依据,但是血管的迂曲等因素会导致血流速度的升高,出现异常血流频谱,单独依靠频谱分布紊乱诊断血管狭窄存在不准确性。(3)声频改变:正常脑血流(层流)的多普勒声频信号是柔和悦耳的,当出现粗糙、鸥鸣样杂音则提示血管狭窄。

TCD 单纯分析多普勒频谱提供的血流动力学参数,而 TCCD 可将二维灰阶实时显像、彩色多普勒血流显像和多普勒频谱分析技术结合在一起,使得操作者易于根据颅内解剖学标志识别所观察的血管,跟踪血管走向,根据血流方向与超声束所成的角度校正血流速度,得出的结果更加准确,容易区分血管,辨别是否有迂曲等因素。彩色血流显像在血管狭窄处血流束变细,色彩明亮或发生彩色翻转,典型者呈束腰征,频谱多普勒显示狭窄处血流速度异常增高,狭窄前后血流速度较狭窄处低,频谱形态呈湍流^[4]。血管狭窄节段较长或狭窄严重时,血流速度可以不增快,此时不能单凭血流速度未加快而做出无狭窄的诊断,TCCD 结合彩色多普勒血流成像(color Doppler flow imaging, CDFI)可以做出综合判断。

有大量关于 TCD/TCCD 诊断颅内动脉狭窄的准确性研究,但尚无统一的标准,准确性也不相同。

颅内动脉粥样硬化的卒中预后及神经影像学研究(Stroke Outcomes and Neuroimaging of Intracranial Atherosclerosis, SONIA)评估了 TCD 与磁共振血管造影(MRA)诊断颅内动脉狭窄的准确性^[5]。对于

DOI:10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2016.07.002

通信作者:黄一宁,100034 北京大学第一医院神经内科,Email: yn Huang@sina.com

狭窄程度 50% ~ 99% 的病例,与飞行时间 MRA 类似, TCD 的阴性预测值 (NPV) 较高, 为 86% (95% CI 81% ~ 89%), 而阳性预测值 (PPV) 较低, 为 36% (95% CI 27% ~ 46%)。其 PPV 较低的原因可能为: (1) 样本量有限: 该研究在美国的 46 个中心进行, TCD 检查的血管数仅为 451, 且同时包括大脑中动脉 (middle cerebral artery, MCA)、颈内动脉、椎动脉、基底动脉; (2) 颅内动脉狭窄实际患病率较初步研究的中心的患病率低; (3) 标准化不严格: 由于参与研究的中心较多, 且研究者认为不严格的标准化更接近于实际状态, 所以并未进行严格的标准化; (4) 闭塞被视为没有狭窄病变: 由于血管闭塞无法进行支架治疗, 所以研究分析中将造影结果闭塞者视为假阳性。上述原因综合导致了 SONIA 结果中 PPV 的下降。

2011 年 Zhao 等^[6]的一项多中心、前瞻性研究进一步评估了 SONIA 研究制定的诊断标准。该研究在 4 个中心进行试验, 均采用 2007 年版的美国经颅多普勒操作标准^[7], 采用了更严格、标准化的操作程序。连续入组了 102 例 TCD 提示可能存在颅内动脉狭窄的缺血性卒中患者。数字减影血管造影 (DSA) 证实有 97 处 $\geq 50\%$ 的颅内动脉狭窄, 其中 50% 位于 MCA M1 段、34% 位于椎动脉/基底动脉, 其中共有 62 处病变狭窄 $\geq 70\%$ 。SONIA 研究 $\geq 50\%$ 狭窄的诊断标准为: 平均血流速度 (MFV) MCA > 100 cm/s 的敏感度 78%、特异度 93%、PPV 73%、NPV 94%; MFV 椎动脉/基底动脉 > 80 cm/s 的敏感度 69%、特异度 98%、PPV 88%、NPV 93%、准确性 92%; 结论是 $\geq 50\%$ 狭窄可沿用 SONIA 研究标准。该研究利用 ROC 曲线进一步确定 $\geq 70\%$ 狭窄的最佳 MFV 临界值, MCA、椎动脉/基底动脉分别为 120、110 cm/s, MCA 敏感度 71%、特异度 91%、PPV 56%、NPV 95%; 椎动脉/基底动脉敏感度 55%、特异度 98%、PPV 79%、NPV 94%。同时引入了狭窄与狭窄前流速比值 (stenotic-to-prestenotic, SPR) 与极重度狭窄或闭塞的低流速 (与对侧相应深度同名动脉相比 MFV 降低 $\geq 30\%$ 、伴有频谱形态改变), MCA MFV > 120 cm/s 或 SPR ≥ 3 或低流速的敏感度 91%、特异度 80%; 椎动脉/基底动脉 > 110 cm/s 或 SPR ≥ 3 的敏感度 60%、特异度 95%; 新的流速比值标准增加了敏感度, 与有创检查一致性较好。

一项系统综述^[8]复习了以血管造影为标准, 评估 TCD 诊断 MCA 狭窄准确的 30 篇文章, 选出了 6

篇满足标准的研究, 分析了其中 3 项前瞻性研究。研究者发现, 采用 MFV ≥ 80 cm/s 的标准, 与 DSA 比较, TCD 诊断 MCA $\geq 50\%$ 狭窄的敏感度为 92%、特异度 92%、PPV 88%、NPV 98%; 其中一项研究采用了 MFV ≥ 100 cm/s 的标准, 敏感度为 100%、特异度 97%、PPV 88%、NPV 100%。

TCD/TCCD 诊断 MCA M1 段病变的准确性较高, 但是 MCA 更远段分支病变被诊断的准确性相对较低^[9]。TCD 诊断 ICA 末端及大脑后动脉 (PCA) 狭窄的敏感度、特异度较 MCA 低^[10-11]。

总之, TCD/TCCD 检查可作为颅内动脉狭窄的筛查工具, 并能较可靠地诊断 $\geq 50\%$ 的颅内动脉狭窄。

推荐意见: (1) TCD 诊断颅内血管狭窄需要参考多普勒检查的血流速度、血流频谱分布、声频改变和流速比值 (I 级推荐, A 级证据)。(2) 峰值血流速度最容易检测, 可以作为血管狭窄主要依据 (I 级推荐, A 级证据, 表 1)。(3) TCD 诊断血管狭窄的特异度和敏感度, 按高低顺序依次是 MCA M1 段、颈内动脉末端、PCA P₁ 和 P₂ 段。对椎基底动脉颅内段狭窄的特异度和敏感度都很低 (II 级推荐, B 级证据)。(4) TCD 不能直接观察到颈内动脉水平段、MCA M2 段及其远端血流 (I 级推荐, A 级证据)。(5) 50 岁以上受试者有 5% ~ 10% 没有理想颞窗, 需要采用其他声窗辅助判断颅内血管, 如眼窗、枕窗 (A 级证据)。

表 1 颅内血管狭窄血流速度诊断标准 (>40 岁年龄组)^[12]

颅内血管	临界值 (cm/s)		诊断值 (cm/s)	
	收缩期峰值流速	平均血流速度	收缩期峰值流速	平均血流速度
大脑中动脉	140 ~ 160	80 ~ 100	>160	>100
大脑前动脉	100 ~ 120	60 ~ 80	>120	>80
大脑后动脉	80 ~ 100	50 ~ 70	>100	>70
颈内动脉虹吸部	100 ~ 120	60 ~ 80	>120	>80
椎动脉和基底动脉	80 ~ 100	50 ~ 70	>100	>70

(二) 急性缺血性卒中诊断和治疗中的应用

在脑缺血急性期, 尽快完善颅内外大血管检查对明确脑缺血发病机制很有帮助。TCD 是无创、有效的颅内大血管检查方法, 可以检测颅内血管狭窄/闭塞部位, 了解侧支循环建立情况, 同时操作方便, 易于床旁、反复多次实时操作, 以监测治疗期间血管再通情况。因此, 其对急性卒中的诊断和治疗都具有重要指导作用。

我国急性缺血性卒中患者中颅内动脉狭窄发生率高达 46.6%,并以 MCA 狭窄最常见^[13],短暂性脑缺血发作(TIA)患者血管狭窄频率更高。部分或完全性 MCA 梗死患者占幕上缺血性卒中的 10% 左右^[14],是导致高致残率和致死率的主要原因。恶性 MCA 梗死患者常在最初的 24~48 h 出现病情的恶化,80% 患者预后不良。因此急性期早期识别 MCA 大面积梗死及其恶性病程的预测因素十分重要。当 CT 扫描出现 MCA 早期梗死征象,如 MCA 供血区低密度影、病侧外侧裂及脑沟变窄、侧脑室前角受压、MCA 水平段密度增高等,常提示 MCA 主干闭塞。当 CT 扫描出现侧脑室前角或后角楔形低密度灶、侧脑室旁串珠样低密度灶提示分水岭梗死时,或者早期弥散加权成像呈皮质或皮质下多发点状高信号时,往往提示 MCA 狭窄血流动力学异常或动脉-动脉源性栓塞。TCD 对大脑中动脉狭窄/闭塞的诊断准确性较高,对于具有上述影像学特点的患者急性期应尽早进行 TCD 检查并多次复查,能早期发现血管病变、实时监测病程发展、指导临床治疗,减少急性神经功能恶化。但快速、准确的 TCD 检查依赖于操作者的技术,故溶栓治疗前不适于进行 TCD 常规评估。

TCD 对急性卒中的诊断、预后判断及治疗都很有价值:(1)目前根据急性脑梗死溶栓前 TCD 检测到的残留血流,研究者建立了溶栓的脑缺血(thrombolysis in brain ischemia, TIBI)分级,记录血管为怀疑闭塞血管的远端^[15]。残留血流分为 6 级:0 级无血流信号;1 级微小血流信号;2 级圆钝血流信号;3 级衰减血流信号;4 级狭窄血流信号;5 级正常血流信号。(2)判断预后:TCD 可以判断 MCA 远端闭塞患者远期预后良好的概率是近端闭塞患者的 2 倍。TIBI 血流分级与卒中严重程度、临床转归以及静脉溶栓治疗患者的病死率等都有关^[16-17]。(3)颅内动脉闭塞部位不同,溶栓治疗效果可能也不同。颈动脉系统越是远端的血管闭塞,血管再通率越高。静脉溶栓对远端血栓更有效,而动脉内溶栓或机械取栓可能对近端大血管闭塞治疗更有效。因此,急性期 TCD 检查可能对急性治疗选择起着重要的作用。

此外,TCD 还可以监测脑血流再灌注情况、判断治疗效果。急性期颅内动脉狭窄/闭塞是一个动态过程,血栓溶解的速度是影响预后的最强预测因子。相对于突然和逐步再通模式来说,缓慢再通者短期和长期预后都更差。静脉溶栓无早期血管再通

时继续进行动脉内治疗可能有临床获益。因此,在这种情况下溶栓后早期 TCD 表现可能有助于溶栓模式选择^[18-19]。

推荐意见:(1)对于急性缺血性卒中患者,尤其影像学提示有早期 MCA 支配区域梗死征象、分水岭梗死或动脉-动脉源性栓塞时,尽早进行 TCD 检查可以帮助发现颅内动脉狭窄(Ⅱ级推荐,B 级证据)。(2)急性缺血性卒中静脉溶栓治疗时,建议床旁持续实时 TCD 监测,帮助判断血管再通或闭塞(Ⅱ级推荐,B 级证据)。

(三)血管事件高危患者颅内动脉狭窄筛查

使用 TCD/TCCD 可以发现无症状、有血管事件高危患者或者社区人群的颅内血管狭窄。多项随访研究显示,无症状颅内动脉狭窄的卒中风险较低(最高为 2 年 5.9%)。Takahashi 等^[20]对一组无症状颅内动脉狭窄者进行 63 个月的随访,发现颅内动脉狭窄者缺血性卒中发病率 1.1%,其不伴颈外动脉斑块组的缺血性卒中发病率仅为 0.6%,而伴斑块组的缺血性卒中发病率 3.6% ($P=0.02$)。2009 年国内一项基于社区人群无症状颅内动脉狭窄的研究^[21]显示,随访 16.7 个月,75 例颅内动脉狭窄患者中 3 例首次发生脑梗死(0.4%),吸烟史是脑梗死发病的独立危险因素。2011 年一项国内纳入 200 例无症状 MCA 狭窄患者的研究^[22]显示,第一年、第二年的卒中发生率分别为 0.5%、1.6%,糖尿病、颈动脉斑块与卒中高风险相关。2014 年 Gouveia 等^[23]对 141 例无症状颅内动脉狭窄患者进行随访发现,其卒中发生率是 0.88/100 人年。以上研究提示,无症状颅内动脉狭窄的卒中风险较低,其卒中风险可能与是否伴有颈动脉斑块、糖尿病、吸烟相关。

Ryu 等^[24]纳入了 65 例无症状颅内动脉狭窄患者,应用 MRA 平均随访 5.7 年,8% 的无症状颅内动脉狭窄有进展。TOSS-2 研究^[25]中的研究者进行事后分析发现,250 例无症状颅内动脉狭窄患者,15% 的患者病变消退,6% 进展。

综上所述,无症状颅内动脉狭窄预后相对良性,其卒中发生风险与是否伴有颈动脉斑块、糖尿病、吸烟等相关。

推荐意见:(1)有卒中危险因素的患者,可以用 TCD/TCCD 筛查颅内血管狭窄(Ⅱ级推荐,B 级证据)。(2)对无症状颅内动脉狭窄患者,应定期进行 TCD/TCCD 随访。特别是具有密切相关的卒中危险因素者,如颈动脉斑块、糖尿病及吸烟史者,间隔检

查时间建议为 6 个月(Ⅱ级推荐, B 级证据)。

(四)对脑侧支循环的评价及意义

脑侧支循环是指当大脑的供血动脉严重狭窄或闭塞时,血流通过其他血管达到缺血区,从而使缺血组织得到不同程度的灌注代偿^[26]。它是决定急性缺血性卒中后最终梗死体积和缺血半暗带的主要因素。

人类脑侧支循环代偿一般通过三级侧支循环途径来建立:一级侧支循环指通过 Willis 环的血流代偿。它作为最重要的代偿途径,可迅速使左右侧大脑半球及前后循环的血流互相沟通。二级侧支循环指通过眼动脉、软脑膜吻合支以及其他相对较小的侧支与侧支吻合支之间实现的血流代偿。三级侧支循环属于新生血管,部分病例在缺血后一段时间才可以形成。重度脑血管狭窄/闭塞发生后,侧支循环代偿随之开始建立或开放,以尽可能满足脑的血液供应,但不同个体、不同病变,侧支循环建立与代偿能力存在较大差异。一般情况下,一级侧支循环代偿起主要作用,如果依然不能满足灌注需求,二级侧支循环随即开放,而三级侧支循环代偿因为需要血管新生,所以需在缺血数天后才能完全建立血流代偿。

TCD 可以提供血流速度、血流方向、频谱形态等血流动力学信息,配合颈总动脉压迫试验对侧支循环进行评估,具有较高的敏感度和特异度。TCCD 可以避免压迫试验,判断 Willis 环侧支开放情况,基于能量的成像方式,可以增加前交通动脉(AcoA)和后交通动脉(PcoA)的探测阳性率。此外,还可以结合二氧化碳、血管扩张剂等药物的刺激观察脑血流的变化,间接判断侧支循环功能状态。但是,TCD 的应用在颞窗透声不良时受到限制,并受到操作人员的主观分析能力和技术水平的影响。

1. 一级侧支:TCD 在评估颈总动脉和(或)颈内动脉狭窄或闭塞患者的侧支循环时是一个可靠的工具,其评估 AcoA 的敏感度和特异度高于 PcoA^[27]。TCCD 能够显示脑实质和颅内动脉的血流充盈状态,通过色彩变化,观察前交通或后交通动脉的开放。(1)AcoA 开放的判断:一侧颅外段颈内动脉严重狭窄或闭塞时,Willis 环两侧压力平衡被打破,AcoA 开放,血流从对侧颈内动脉经对侧大脑前动脉(ACA)和 AcoA 反向流入狭窄侧 ACA 再供应到狭窄侧 MCA。此时 TCD 检查会出现以下特征:同侧 ACA 反向,对侧 ACA 血流速度代偿性增高,压迫对侧颈总动脉后狭窄同侧 MCA 和反向 ACA 血流速度

下降。TCCD 检查会出现以下特征:CDFI 病变同侧 ACA 血流反向;如果没有探测到 ACA,压迫对侧颈总动脉同侧则 MCA 流速下降。(2)PcoA 开放的判断:一侧颅外段颈内动脉严重狭窄或闭塞时,Willis 环的前后循环的压力平衡被打破,PcoA 开放,血流从后循环经 PCA-P₁段和 PcoA 向同侧 MCA 供血。此时,TCD 检测会出现以下特征:PCA-P₁段血流速度增快,PcoA 开放,方向朝向探头,频谱与 PCA-P₁段相似,血流速度增快,基底动脉及椎动脉血流速度相对升高,频谱可以正常。TCCD 检查会出现以下特征:CDFI 探测到 PcoA 的侧支血流,方向由 PCA 朝向 MCA;P₁段的收缩峰流速升高(高于健康人均值+2 倍标准差)。

2. 二级侧支的评估方法:(1)眼动脉侧支开放的判断:当颈内动脉在眼动脉发出之前严重狭窄或闭塞,颈外动脉血流经眼动脉反向供应颈内动脉,TCD 经眼窗可检测到眼动脉改变:眼动脉反向,血流背离探头,搏动指数降低呈颅内血流频谱。(2)枕动脉侧支开放的判断:颈总动脉闭塞时,椎动脉血流经枕动脉供应颈外动脉而至颈内动脉,枕动脉血流反向,频谱颅内化改变。

3. 三级侧支的评估方法:当大血管狭窄或闭塞时,病变远端的血流灌注压力下降,脑灌注直接取决于侧支循环和阻力小动脉的扩张。当侧支循环不充分时,阻力小动脉需要尽量扩张提高局部脑血容量来维持灌注(自主调节期),这种扩张有一定限度,当达到极度扩张时将出现氧摄取分数提高,当达到最大氧摄取分数后仍不能维持代谢需要,则可能发生脑梗死。TCD 可以通过 CO₂ 吸入试验、呼吸抑制试验、直立倾斜试验等评估脑血管舒缩反应性,间接判断侧支循环功能状态。

脑卒中治疗指南中均将改善脑血流灌注作为脑梗死治疗的主要策略。侧支循环的建立对于改善缺血脑组织血流灌注与脑卒中的预后均有积极的影响。

在接受溶栓治疗的缺血性卒中患者中,Willis 环结构完整者更容易获得早期神经功能的改善,是脑梗死后 3 个月神经功能良好的独立危险因素(OR=2.32, P=0.01)^[28],而软脑膜侧支代偿较好的患者接受溶栓后有更好的疗效。对于颅内或颈部动脉严重狭窄或闭塞的急性缺血性卒中患者,DSA 显示有侧支循环者的预后明显优于无侧支循环者^[29]。在急性前循环闭塞的患者中,侧支循环越好,临床结局越好。在评估血管内治疗的疗效方面,

评价侧支循环功能状态可帮助进行血管内治疗决策。已有研究者发现,在 222 例接受血管内治疗的急性缺血性卒中患者中,治疗前侧支循环非常好、较好、较差的患者血管再通率分别为 41.5%、25.2% 和 14.1%^[30]。在评估出血转化风险方面,侧支循环的程度是血管内治疗血管再通后出血转化的较强的影响因素($OR = 2.67, P = 0.02$)^[31]。

推荐意见:(1) TCD/TCCD 是目前评估颅内血管狭窄或者闭塞后颅内血管建立侧支循环程度的有效工具之一(A 级证据)。(2) TCD/TCCD 可以直接检测 AcoA 和 PcoA,评估 Willis 环功能和侧支循环是否建立;TCD/TCCD 可以直接检测眼动脉和枕动脉(II 级推荐,A 级证据)。(3) 通过观察比邻动脉的血流改变,或改变血液 CO₂ 浓度方法,可以间接评估软脑膜动脉吻合支侧支循环建立情况(II 级推荐,B 级证据)。

二、微栓子监测

微栓子信号(microembolic signals, MES)是由于微栓子与循环血流的声阻抗不同,产生不同于循环血流的声频特征,表现为血流频谱中与血流方向一致、短时程的高强度音频信号(high intensity transient signals, HITS)。

第九届国际脑血流动力学会议调查委员会对微栓子的特征作了如下规定:(1) 短时程,持续时间取决于微栓子通过多普勒取样容积的时间,通常短于 300 ms。(2) 高强度,信号强度通常高出背景血流信号 3 dB 或以上,取决于单个微栓子的特性。(3) 单方向,与血流方向一致出现于血流频谱中。(4) MES 伴有尖锐“鸟鸣”或“哨音”或“呻吟”的高音频信号,这取决于仪器和微栓子的速度。采用双深度或多深度探头监测时,MES 在不同深度之间有时间差也是识别 MES 的重要特征。气体微栓子常常表现为双向、高强度信号。而来源于电干扰、探头和患者的移动而导致运动的伪差,常常为双向、低频信号,如用双深度探头监测在双深度之间没有时间差。

以下将分几个方面阐述微栓子监测的临床应用。

(一) 判断栓子来源

通过探头在不同的部位监测、改变被检血管和深度设置,可对栓子来源进行筛选,如心源性、颈动脉源性和 MCA 源性栓子^[12]。通过双通道多深度探头监测,研究者发现随机发生在双侧、前后循环的栓子可能来源于主动脉弓、心脏或者肺动静脉瘘,而始终发生于一侧前循环的栓子信号,可能来源于该侧

的颈动脉系统;应用多深度监测同一根 MCA,始终发生在远端深度的栓子信号,可能来源于该 MCA 的局限性狭窄。

(二) 鉴别固体或者气体性质的栓子

已经证实,血流中的 MES 可以是固体或气体颗粒。微栓子监测对于气体或固体栓子的鉴别具有重要的临床价值。由于固体与气体栓子的组成不同,栓子的声波散射特性存在明显的差异性。利用双频多普勒探头有可能鉴别固体和气体栓子^[32]。但人体内的情况远较实验模型复杂,该技术尚需要进一步验证其有效性。

(三) MES 监测在存在潜在栓子来源的心脏疾病中的应用

既往研究观察了 MES 在多种心脏疾病中的发生率^[33]。其中人工心脏瓣膜(主要是机械瓣)置换术后患者,其 MES 主要是气体,但 MES 的存在和多少不能作为人工心脏瓣膜患者瓣膜血栓栓塞活动性或患者卒中风险的指征,不能指导临床的抗凝治疗。既往研究提示慢性心源性栓塞疾病中的 MES 发生率和 MES 数目具有高度变异性,反映了不同心脏病理状态的异质性。但潜在心源性栓塞患者中 MES 的探测是否有助于预测临床栓塞事件尚有待于进一步研究^[34]。

(四) MES 监测在颅内大动脉疾病中的应用

2008 年一项针对 1 600 多例症状性与无症状性颅内动脉狭窄的系统性综述^[35]表明,颈动脉狭窄中,症状性狭窄的 MES 阳性率(14 项研究)高于无症状性狭窄的 MES 阳性率(11 项研究),随狭窄程度加重 MES 阳性率升高。症状性颈动脉狭窄和无症状性颈动脉狭窄的 MES 可以预测再发缺血性事件的 OR 值分别为 7.5(95% CI 3.6 ~ 15.4, $P < 0.01$)、13.4(95% CI 6.5 ~ 27.4, $P < 0.01$)。颅内动脉狭窄 MES 的研究较少,症状性狭窄的 MES 阳性率(25%, 54/220)高于无症状性 MES 阳性率(0%, 0/88, $P < 0.01$)。

无症状性颈动脉栓子研究(Asymptomatic Carotid Emboli Study, ACES)^[36]是一项国际多中心前瞻性观察性研究,26 个中心 1999—2007 年纳入了 482 例患者,有 77 例在初次即监测到 MES,2 年间年度发生同侧卒中和 TIA 的风险在监测到 MES 的患者中占 7.13%,而在未监测到栓子的患者中为 3.04%,而监测到 MES 的患者同侧卒中的发病率为 3.62%,研究结论 MES 可以预测无症状性颈动脉狭窄的未来卒中风险。

总之,对于大动脉狭窄或闭塞性病变所致缺血性卒中, MES 监测可以评价栓子来源的活动性,对无症状患者进行临床前识别(临床前的卒中高危患者),对有症状患者评价卒中复发的危险性。

(五)作为评估抗栓药物疗效的指标

有 2 项关于动脉粥样硬化性卒中的早期氯吡格雷加阿司匹林双联抗血小板治疗的两项较大的国际多中心前瞻性随机研究,即 CARESS^[37]和 CLAIR^[38]研究。两项研究均将受试者随机分组接受氯吡格雷与阿司匹林联用和单用阿司匹林,治疗 7 d,治疗前后进行微栓子监测,均发现联合治疗组较单药治疗 MES 发生频率下降更明显,有减少卒中的趋势,但是由于受样本量的限制,临床终点事件差异并没有统计学意义。如果将 2 个研究放在一起分析,则卒中复发在两组之间差异有统计学意义($P=0.03$)。以上两项研究说明,在大动脉狭窄出现症状的早期,如能尽快中止微栓子的继续发生,将有效降低再发卒中的风险。

推荐意见:(1)HITS 是血液中栓子的证据(B 级证据)。(2)出现栓子信号提示相关动脉的粥样硬化斑块的易损性或者急性卒中进展的可能性(Ⅱ级推荐, B 级证据)。(3)微栓子监测可以帮助判断卒中栓子来源,随机发生在双侧 MCA 的栓子可能来源于主动脉弓、心脏或者肺动静脉瘘,而始终发生于侧 MCA 的栓子信号,可能来源于该侧的颈动脉系统(Ⅱ级推荐, B 级证据)。(4)微栓子检测可帮助评估抗栓治疗效果(Ⅱ级推荐, B 级推荐)。

三、评价 RLS

经颅多普勒超声发泡试验(transcranial Doppler bubble test),又称对比增强经颅多普勒超声(contrast-enhanced transcranial Doppler ultrasound,或 contrast transcranial Doppler ultrasound),为通过肘静脉团注对比剂入右心房,如果存在 RLS,则微泡通过分流进入左心和体循环动脉系统,通过 TCD 可以监测到进入脑动脉的 MES。增强经食道超声心动图(contrast transesophageal echocardiography, cTEE)一直被认为是诊断 RLS 的“金标准”。Baguet 等^[39]回顾了关于 TCD 发泡试验的 9 项研究,认为相对 cTEE, cTCD 敏感度为 68%~100%,特异度为 70%~100%。近期研究认为 cTCD 较 cTEE 敏感度更高;Caputi 等^[40]比较了 TCD 发泡试验和 cTEE,其中有 8 例(8%)患者反复行 TCD 发泡试验均为阳性而 cTEE 检查为阴性。TCD 发泡试验阳性而 cTEE 阴性的发生率为 7%~29%,Lange 等^[41]发现 TCD

发泡试验中栓子出现时间 <9 s 而栓子数量 >9 MB 的被检者, cTEE 均为阳性;但作者同时指出, cTCD 中栓子出现时间 >9 s 而分流量 <9 MB 的被检者中,有 69% 其 cTEE 检出也为卵圆孔未闭。综上所述,尽管 cTEE 至今被认为是探查 RLS 的“金标准”,但近期的研究均提示 TCD 发泡试验有着更高的敏感度。

2000 年 Overell 等^[42]进行 meta 分析认为,卵圆孔未闭为 <55 岁的隐源性卒中患者的危险因素($OR=6.00, 95\% CI 3.72 \sim 9.68$)。2007 年 Handke 等^[43]对 372 例 ≥55 岁的患者行 cTEE 检查,隐源性卒中和原因明确缺血性卒中患者的卵圆孔未闭发生率分别为 28.3% 和 11.9%,差异有统计学意义。2009 年, Alsheikh-Ali 等^[44]对 1998—2008 年的 23 项病例对照研究进行荟萃分析,包括 1 154 例 CS 患者和 1 852 例对照患者,隐源性卒中组中卵圆孔未闭的发生率为 12%~78%,而在已知原因组中为 6%~33%,认为卵圆孔未闭为隐源性卒中的危险因素($OR=2.9, 95\% CI 2.1 \sim 4.0$)。2014 年一项来自中国人群的多中心对照研究^[45]共纳入 4 个医学中心 153 例隐源性卒中患者(平均年龄 42 岁)及 135 名健康志愿者(平均年龄 34 岁),与健康志愿者相比,隐源性卒中患者 RLS(分别为 39% 和 28%)、大 RLS(45% 和 18%)以及永久性 RLS(72% 和 64%)更常见,而小 RLS 以及潜在的 RLS 在两组研究对象中差异并无统计学意义(分别为 21% 和 22% 以及 10% 和 11%)。

推荐意见:(1)对于隐源性卒中患者(尤其年龄 <55 岁者),建议进行 TCD 发泡试验以发现 RLS(Ⅱ级推荐, B 级证据)。(2)TCD 发泡试验提示 RLS 时,可以考虑进行 TEE、cTEE 或胸部 CT 血管造影(CTA)进一步探查(Ⅱ级推荐, B 级证据)。

四、评价脑血管舒缩反应性(vasomotor reactivity, VMR)

TCD-VMR 检测技术已用于评价有症状或无症状颈内动脉颅外段狭窄或闭塞、脑内小动脉病变、脑外伤和动脉瘤性蛛网膜下腔出血。在一项对颈内动脉颅外段狭窄 ≥70% 的无症状患者进行的研究中,呼吸抑制指数(breath-holding index, BHI)正常者年同侧缺血性事件发生率为 4.1%,而 BHI 受损者为 13.9%^[46]。在颈内动脉颅外段重度狭窄(>70%)的有症状患者中,同侧 MCA-VMR 显著降低^[47]。侧支血流受损者 VMR 下降可能最为显著^[48]。研究表明,同侧 MCA-VMR 下降是同侧 TIA 或卒中的独

立预测因素 ($OR = 14.4$, $95\% CI 2.63 \sim 78.74$)^[49]。在无症状颈内动脉颅外段闭塞患者中, $BHI < 0.69$ 能明确鉴别脑 VMR 正常和病理性下降, 并可确定卒中和 TIA 高危患者^[50]。

推荐意见: TCD-VMR 试验可以反映血管狭窄后脑内小动脉和毛细血管床血管容积代偿潜力, 可帮助临床诊断和评估治疗效果, 脑血管舒缩反应能力的下降是血管狭窄性病变患者临床预后差的证据 (II 级证据, B 级推荐)。

五、评估卧立位血压变化与脑血流动态调节

直立性低血压是增加脑卒中病死率的独立危险因素^[51]。脑血流速度随体位改变的变化是评价脑血流自动调节功能的重要指标。最简便易行的方法是卧立位血压监测, 让患者平卧至少 5 min 后主动站立至少 3 min, 监测卧位和立位的血压、心率和脑血流速度。也有简化为蹲立体位改变评估血管自动调节的。

直立倾斜试验最早于 20 世纪 80 年代被应用于心血管内科反射性晕厥的诊断, 观察卧位和倾斜体位改变时的心率、血压改变, 并逐步成为诊断直立不耐受性疾病包括反射性晕厥、直立性低血压及直立性心动过速综合征的主要辅助检查^[52]。

无创性每搏动脉血压连续监测可以提供体位变化过程的血压变化过程, 实时的精确显示血压连续变化的过程。同时观察心率、心输出量变化提供更多信息。

随着 TCD 技术的发展和对于脑血流自动调节功能评价手段的进步, 将 TCD 和传统的倾斜试验相结合, 可以作为评价脑血流动态调节的方法之一^[53]。

因为倾斜试验对于器质性心脏病和严重颅内外大血管狭窄患者存在一定程度上引起低灌注事件的风险, 因此对于脑血管病患者特别是卒中急性期患者的相关临床研究较少。国外曾有针对 MCA 供血区脑梗死康复期患者与健康人 TCD 直立倾斜试验进行比较的小样本研究, 发现伴有直立性低血压的患者在梗死侧大脑半球 MCA 的 MFV 下降较对侧明显^[54]。对于血流下降的幅度, 目前缺乏相关诊断标准, 有待进一步研究。

目前没有统一的检查标准, 但是比较统一的要求如下: (1) 在进行直立倾斜试验前, 应该充分排除可引起心源性晕厥的器质性心脏病如左室流出道梗阻、心律失常等。(2) 对于开放静脉通路的患者, 倾斜试验前至少需要平卧 5 min; 对于未开放静脉通路

的患者, 至少需要平卧 20 min。(3) 倾斜床的角度为 $60^\circ \sim 70^\circ$ 。(4) 倾斜的时间至少需要 20 min, 最多 45 min。

推荐意见: (1) 观察蹲立体位改变或者倾斜床体位改变过程中血压改变和脑血流速度改变及其两者之间的关系, 可以评估脑血流自动调节潜力 (II 级证据, B 级推荐)。(2) 主动直立或倾斜试验过程中出现无症状或者头晕、晕厥前兆的血压下降, 且血压下降幅度 $> 20/10$ mmHg ($1 \text{ mmHg} = 0.133 \text{ kPa}$) 的标准, 或收缩压 < 90 mmHg, 即可诊断直立性低血压。结合 TCD 监测, 可以提前预警短暂脑缺血发生, 提高检查的安全性 (II 级证据, A 级推荐)。

六、诊断和监测自发性蛛网膜下腔出血 (SAH) 血管痉挛

很多研究都证明了 TCD 在 SAH 后诊断脑血管痉挛的有效性, 包括前循环及后循环^[55-62]。Sloan 等^[62]发现在椎动脉 $MFV \geq 80$ cm/s 和基底动脉 $MFV \geq 95$ cm/s 时, TCD 诊断椎基底动脉血管痉挛的特异度可达 100%。TCD 可以在出现临床症状前几天探测到血管痉挛的发生 (SAH 发作 2 ~ 5 d)^[63]。而且, TCD 可以监测迟发性缺血性脑损伤时血管痉挛的严重程度, 为进一步选择治疗方法提供依据。

诊断标准: (1) 前循环以 MCA (M1 段主干、深度 50 ~ 65 mm) 为准, $MFV > 120 \sim 140$ cm/s 时可以诊断血管痉挛; 或血流速度迅速增加 (在没有全脑充血的情况下, 每天 MCA 平均血流速度 $> 25 \sim 50$ cm/s 可视为异常); 后循环以椎基底动脉为准, 诊断速度下限分别是平均血流速度 80 cm/s 和 95 cm/s; (2) Lindegaard 指数 (即血管痉挛指数, 为颅内 MCA 平均血流速度与颅外段颈内动脉平均血流速度比值): 健康人为 1.7 ± 0.4 , 当 Lindegaard 指数 > 3 时, 常提示发生血管痉挛, 而 ≤ 3 则认为是全脑充血状态血流动力学改变。

推荐意见: (1) SAH 患者常规进行 TCD/TCCD 检查, 动态观察双侧半球动脉和颅外段颈内动脉血流速度、搏动指数及 Lindegaard 指数的变化。有条件的医院可行 TCD 检查 1 ~ 2 次/d, 特别在发病 3、8、12 d 时进行 TCD 检查 (II 级推荐, B 级证据)。(2) 当 MCA 或者大脑前动脉 $MFV > 120$ cm/s, 或者血流速度迅速增加、每天 MFV 增加 > 25 cm/s, 椎基底动脉 $MFV > 80$ cm/s, 都提示血管痉挛的可能 (II 级推荐, B 级证据)。

七、判断脑血流循环停止

多个研究已证实, TCD 可通过探测到脑血流循环停止来帮助诊断脑死亡。最近的一篇系统综述表明 TCD 对脑死亡诊断的敏感度为 88%, 特异度 98%^[64]。另一个荟萃分析将所有收集的 TCD 诊断脑死亡的 10 项研究分为高质量组和低质量组, 高质量研究的敏感度为 95%、特异度为 99%; 全部 10 项研究敏感度为 89%、特异度为 99%^[65]。

诊断标准:应对双侧 MCA、颈内动脉虹吸部、椎动脉和基底动脉均进行检测, 仅 1 条动脉血流信号改变不能诊断脑死亡, 应在任意 2 条或 2 条以上动脉均出现脑血流停止的 TCD 频谱(振荡波/钉子波/无血流信号); 同时在双侧 CCA、颅外段颈内动脉和椎动脉也记录到“振荡型”样血流频谱; TCD 重复检测(间隔时间不少于 30 min)均应记录到上述典型频谱改变。

推荐意见:TCD 检查昏迷患者颅外血流存在, 颅内动脉收缩期血流正向, 舒张期血流反向或血流信号消失, 提示脑循环血流停止(Ⅱ级推荐, B 级证据)。

八、功能经颅多普勒超声(functional transcranial Doppler, fTCD)

fTCD 是使大脑神经元处于活动状态时, 用 TCD 记录双侧大脑血流速度变化, 是基于神经元活动与局部脑血流变化之间的密切联系(也称为神经血管偶联)。目前大多数 fTCD 的应用尚处于实验阶段, 其在临床工作中的适用范围及临床价值有待进一步研究。

推荐适用范围:(1)帮助确定大脑的优势半球。(2)研究在不同的生理、病理状态下, 大脑执行不同功能时(感觉刺激、运动功能及认知功能等)微血管的反应性。(3)由于神经血管偶联取决于脑血管自主调节的完整性, 刺激反应对于耗竭的脑血管储备能力异常敏感; 且由于多普勒超声血流速度评估血流量是基于稳定的血液黏度、层流及血管内径保持不变等假设, 因而如果被监测的血管发生狭窄等病变, 进而引起血流动力学改变时, 则不适合进行此检查。

九、缺血性卒中超声助溶

研究证实诊断用低频率超声波可增加急性缺血性卒中患者组织型纤溶酶原激活剂注射后的血管再通率, 且不会增加出血风险^[66-67], 但部分研究发现可能会增加颅内出血发生率^[68-69]。一项荟萃分析汇总 6 项随机试验($n = 224$)和 3 项非随机试验($n = 192$)发现, 使用高频超声(TCD/TCCD, 1.8 ~

2.0 MHz)辅助组织型纤溶酶原激活剂溶栓是安全的, 但低频超声的安全性未得到确认^[70]。以前的临床研究都是小样本预试验, 在患者选择、超声参数确定以及干预方法上还有很大的问题需要解决。

推荐意见:TCD 功能试验和超声助溶只用于研究, 目前需要对其临床价值进一步研究(Ⅱ级推荐, B 级证据)。

颈部血管彩色多普勒超声的临床适用范围

目前不同的试验室、不同检查人员所采用的诊断标准不同, 颈部血管彩色多普勒超声诊断颈内动脉狭窄的准确性不同, 并没有大型的试验比较不同诊断标准的准确性。有 2 项关于颈动脉超声检查颈内动脉狭窄准确性的荟萃分析^[71-72]。2003 年 Nederkoorn 等^[72]通过荟萃分析发现, 与 DSA 比较, 对于诊断颈动脉狭窄 70% ~ 99%, 颈动脉超声的敏感度为 86% (95% CI 84% ~ 89%)、特异度为 87% (95% CI 84% ~ 90%)。另一项荟萃分析结果与之类似, 敏感度和特异度分别为 90% (95% CI 84% ~ 94%)、94% (95% CI 88% ~ 97%)^[71]。超声检查可能无法区分血管的不全闭塞和完全闭塞。因此由经过合理培训的、经验丰富的操作者进行的颈动脉超声检查是评估颈动脉狭窄的准确、价廉的手段, 但其阳性结果通常要靠其他手段如 CTA、MRA、DSA 来确定。

与颈内动脉狭窄相比, 椎动脉起始部狭窄超声检查的相关研究相对较少, 主要原因是椎动脉起始部探测困难。一项系统综述发现彩色超声诊断椎动脉起始部狭窄的敏感度为 70.2% (95% CI 54.2% ~ 83.3%)、特异度为 97.7% (95% CI 95.2% ~ 99.1%), 且各研究之间具有很强的异质性^[73]。国内一项研究发现超声是评估椎动脉起始部的可靠手段, 根据收缩期峰流速诊断 < 50%、50% ~ 69% 和 70% ~ 99% 狭窄的准确率分别为 94.5%、96.2%、88.7%^[74]。

识别斑块的形态学特点在一些患者是可行的^[75], 对于临床治疗可能也有一定的价值。一项系统综述纳入了 23 项研究、6 706 个颈动脉斑块发现, 以下斑块特征在症状性颈动脉狭窄患者中较无症状性者更高: 斑块内新生血管 ($OR = 19.68$, 95% CI 3.14 ~ 123.16)、复杂斑块 ($OR = 5.12$, 95% CI 3.42 ~ 7.67)、斑块溃疡 ($OR = 3.58$, 95% CI 1.66 ~ 7.71)、低回声 ($OR = 3.99$, 95% CI 3.06 ~ 5.19) 及斑块内运动 ($OR = 1.57$, 95% CI 1.02 ~ 2.41), 而

不均质回声及不伴溃疡的表面不规则与症状无明显相关^[76]。斑块的易损性是通过斑块形态学、内部回声、表面纤维帽的完整性及斑块内运动等信息进行综合分析判断,应将超声检查所见与患者临床情况结合综合评估治疗与随访。

尚没有证据表明,识别无症状颈动脉狭窄患者和对无症状颈动脉狭窄患者进行干预可以减少卒中风险。因此没有关于在无症状成年人中进行颈动脉狭窄超声筛查是否能够获益的直接证据。关于无症状颈动脉狭窄患者是否能从颈动脉内膜切除术(CEA)中获益,有 2 项大规模的、高质量的随机对照研究:无症状颈动脉外科手术试验(Asymptomatic Carotid Surgery Trail, ACST)^[77]和无症状颈动脉粥样硬化研究(Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study, ACAS)^[78]。综合两项研究结果发现 CEA 可使无症状的严重颈动脉狭窄患者 5 年的卒中或围手术期死亡的危险性降低接近 5%。然而,这些获益在整体人群中可能很小,而且对于普通一级治疗的患者,获益可能不会高于风险,患者选择的不正确和手术质量差可能会消除手术可能带来的好处。

从卫生经济学角度,尚缺乏证据支持对普通成年人进行大规模的筛查。美国心脏病学会/美国卒中学会的指南^[79]以及美国神经影像学会的指南^[80]均不支持无选择的筛查,因为缺乏成本效益,而且假阳性的结果进一步检查可能带来一些并发症,目前现有的对颈动脉狭窄的干预措施的绝对获益也较小。因此我们基于专家共识和医疗资源的有限性,推荐对颈动脉狭窄高危患者进行筛查。

推荐意见:(1)对可疑颈动脉狭窄的患者,建议首先进行颈动脉超声,以帮助发现有血流动力学意义的狭窄(I 级推荐, A 级证据)。(2)对有短暂缺血性视网膜病变或者短暂神经系统症状及脑梗死的患者,建议进行颈部动脉超声以发现颈动脉狭窄(II 级推荐, B 级证据)。(3)有卒中危险因素患者应考虑接受颈部动脉超声检查(II 级推荐, B 级证据)。(4)颈部动脉超声可以显示血管内血流速度改变,同时还可以观察血管壁结构变化(I 级推荐, B 级证据)。

执笔 黄一宁 刘鸣 蒲传强

专家委员会名单(按姓氏拼音顺序排列):陈海波(北京医院)、陈生弟(上海交通大学医学院附属瑞金医院)、崔丽英(中国医学科学院北京协和医院)、董强(复旦大学附属华山医院)、樊东升(北京大学第三医院)、付建辉(复旦大学附属华山医院)、高山(中国医学科学院北京协和医院)、

龚涛(北京医院)、郭力(河北医科大学第二医院)、郭毅(暨南大学附属第二医院)、韩钊(温州医科大学附属第二医院)、贺茂林(首都医科大学附属北京世纪坛医院)、何志义(中国医科大学附属第一医院)、洪震(复旦大学附属华山医院)、胡波(华中科技大学同济医学院附属协和医院)、黄家星(香港中文大学威尔斯亲王医院)、黄如训(中山大学附属第一医院)、黄一宁(北京大学第一医院)、吉训明(首都医科大学宣武医院)、金海强(北京大学第一医院)、贾建平(首都医科大学宣武医院)、李继梅(首都医科大学附属友谊医院)、李新(天津医科大学第二医院)、李正仪(西安交通大学第一附属医院)、李凡(北京大学第一医院)、刘春风(苏州大学附属第二医院)、刘冉(北京大学第一医院)、刘俊艳(河北医科大学第三医院神经内科)、刘鸣(四川大学华西医院)、刘新峰(南京军区南京总医院)、刘运海(中南大学湘雅医院)、楼敏(浙江大学医学院附属第二医院)、吕传真(复旦大学附属华山医院)、陆正齐(中山大学附属第三医院)、潘旭东(青岛大学医学院附属医院)、彭斌(中国医学科学院北京协和医院)、彭清(北京大学第一医院)、蒲传强(解放军总医院)、秦超(广西医科大学第一附属医院)、饶明俐(吉林大学第一医院)、施福东(天津医科大学总医院)、宋水江(浙江大学医学院附属第二医院)、宿英英(首都医科大学宣武医院)、孙伟平(北京大学第一医院)、孙葳(北京大学第一医院)、田成林(解放军总医院)、汪谋岳(中华神经科杂志编辑部)、汪昕(复旦大学附属中山医院)、王鲁宁(解放军总医院)、王柠(福建医科大学附属第一医院)、王伟(华中科技大学同济医学院附属同济医院)、王文志(北京市神经外科研究所)、王拥军(首都医科大学附属北京天坛医院)、吴钢(福建医科大学附属第一医院)、武剑(北京清华长庚医院)、吴江(吉林大学第一医院)、吴世政(青海省人民医院)、肖波(中南大学湘雅医院)、邢海英(北京大学第一医院)、薛爽(中日友好医院)、谢鹏(重庆医科大学附属第一医院)、徐安定(暨南大学附属第一医院)、徐恩(广州医科大学附属第二医院)、徐运(南京鼓楼医院)、许予明(郑州大学第一附属医院)、焉传祝(山东大学齐鲁医院)、杨弋(吉林大学第一医院)、曾进胜(中山大学附属第一医院)、张黎明(哈尔滨医科大学附属第一医院)、张苏明(华中科技大学同济医学院附属同济医院)、张通(中国康复研究中心)、张微微(北京军区总医院)、张祥建(河北医科大学第二医院)、赵钢(西京医院)、赵性泉(首都医科大学附属北京天坛医院)、周华东(第三军医大学大坪医院)、周盛年(山东大学齐鲁医院)、朱遂强(华中科技大学同济医学院附属同济医院)、朱以诚(中国医学科学院北京协和医院)、朱榆红(昆明医科大学第二附属医院)、张京芬(包头市中心医院)

参 考 文 献

- [1] Masdeu JC, Irimia P, Asenbaum S, et al. EFNS guideline on neuroimaging in acute stroke. Report of an EFNS task force[J]. Eur J Neurol, 2006, 13(12): 1271-1283.
- [2] Jarquin-Valdivia AA, McCartney J, Palestrant D, et al. The thickness of the temporal squama and its implication for

- transcranial sonography [J]. *J Neuroimaging*, 2004, 14(2): 139-142.
- [3] Suri MF, Georgiadis AI, Tariq N, et al. Estimated prevalence of acoustic cranial windows and intracranial stenosis in the US elderly population; ultrasound screening in adults for intracranial disease study[J]. *Neuroepidemiology*, 2011, 37(1): 64-71. DOI: 10.1159/000327757.
- [4] Baumgartner RW, Mattle HP, Aaslid R. Transcranial color-coded duplex sonography, magnetic resonance angiography, and computed tomography angiography: methods, applications, advantages, and limitations [J]. *J Clin Ultrasound*, 1995, 23(2): 89-111.
- [5] Feldmann E, Wilterdink JL, Kosinski A, et al. The Stroke Outcomes and Neuroimaging of Intracranial Atherosclerosis (SONIA) trial [J]. *Neurology*, 2007, 68(24): 2099-2106.
- [6] Zhao L, Barlinn K, Sharma VK, et al. Velocity Criteria for Intracranial Stenosis Revisited [J]. *Stroke*, 2011, 42(12): 3429-3434. DOI: 10.1161/STROKEAHA.111.621235.
- [7] Alexandrov AV, Sloan MA, Wong LKS, et al. Practice standards for transcranial Doppler ultrasound; part I--test performance [J]. *J Neuroimaging*, 2007, 17(1): 11-18.
- [8] Navarro JC, Lao AY, Sharma VK, et al. The accuracy of transcranial Doppler in the diagnosis of middle cerebral artery stenosis [J]. *Cerebrovasc Dis*, 2007, 23(5-6): 325-330.
- [9] Suwanwela NC, Phanthumchinda K, Suwanwela N. Transcranial Doppler sonography and CT angiography in patients with atherothrombotic middle cerebral artery stroke [J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2002, 23(8): 1352-1355.
- [10] Tsvigoulis G, Sharma VK, Lao AY, et al. Validation of transcranial Doppler with computed tomography angiography in acute cerebral ischemia [J]. *Stroke*, 2007, 38(4): 1245-1249.
- [11] Babikian V, Sloan MA, Tegeler CH, et al. Transcranial Doppler validation pilot study [J]. *J Neuroimaging*, 1993, 3(4): 242-249.
- [12] 高山. 经颅多普勒超声 (TCD) 的诊断技术与临床应用 [M]. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2004.
- [13] Wong KS, Huang YN, Gao S, et al. Intracranial stenosis in Chinese patients with acute stroke [J]. *Neurology*, 1998, 50(3): 812-813.
- [14] Heinsius T, Bogousslavsky J, Van Melle G. Large infarcts in the middle cerebral artery territory. Etiology and outcome patterns [J]. *Neurology*, 1998, 50(2): 341-350.
- [15] Nedelmann M, Stolz E, Gerriets T, et al. Consensus recommendations for transcranial color-coded duplex sonography for the assessment of intracranial arteries in clinical trials on acute stroke [J]. *Stroke*, 2009, 40(10): 3238-3244. DOI: 10.1161/STROKEAHA.109.555169.
- [16] Rha JH, Saver JL. The impact of recanalization on ischemic stroke outcome: a meta-analysis [J]. *Stroke*, 2007, 38(3): 967-973.
- [17] Saqqur M. Site of arterial occlusion identified by transcranial Doppler predicts the response to intravenous thrombolysis for stroke [J]. *Stroke*, 2007, 38(3): 948-954.
- [18] Mikulik R, Ribo M, MD H, et al. Accuracy of Serial National Institutes of Health Stroke Scale Scores to Identify Artery Status in Acute Ischemic Stroke [J]. *Circulation*, 2007, 115(20): 2660-2665.
- [19] Sekoranta L, Loulidi J, Yilmaz H, et al. Intravenous versus combined (intravenous and intra-arterial) thrombolysis in acute ischemic stroke: a transcranial color-coded duplex sonography-guided pilot study [J]. *Stroke*, 2006, 37(7): 1805-1809.
- [20] Takahashi W, Ohnuki T, Ide M, et al. Stroke risk of asymptomatic intra- and extracranial large-artery disease in apparently healthy adults [J]. *Cerebrovasc Dis*, 2006, 22(4): 263-270.
- [21] 邢海英, 高惠珍, 谭秀革, 等. 北京市农村社区人群颅内动脉狭窄发生率及其预后 [J]. *中华流行病学杂志*, 2009, 30(8): 780-783.
- [22] Ni J, Yao M, Gao S, et al. Stroke risk and prognostic factors of asymptomatic middle cerebral artery atherosclerotic stenosis [J]. *J Neurol Sci*, 2011, 301(1-2): 63-65. DOI: 10.1016/j.jns.2010.10.029.
- [23] Couveia A, Sargento-Freitas J, Penetra J, et al. Recurrence in intracranial atherosclerotic disease: a stenosis-based analysis [J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2014, 23(8): 2080-2084. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2014.03.015.
- [24] Ryu WS, Park SS, Kim YS, et al. Long-term natural history of intracranial arterial stenosis; an MRA follow-up study [J]. *Cerebrovasc Dis*, 2014, 38(4): 290-296. DOI: 10.1159/000367587.
- [25] Kim BJ, Hong KS, Cho YJ, et al. Predictors of symptomatic and asymptomatic intracranial atherosclerosis: what is different and why? [J]. *J Atheroscler Thromb*, 2014, 21(6): 605-617.
- [26] Liebeskind DS. Collateral circulation [J]. *Stroke*, 2003, 34(9): 2279-2284.
- [27] Müller M, Hermes M, Brückmann H, et al. Transcranial Doppler ultrasound in the evaluation of collateral blood flow in patients with internal carotid artery occlusion; correlation with cerebral angiography [J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 1995, 16(1): 195-202.
- [28] Chuang YM, Chan L, Lai YJ, et al. Configuration of the circle of Willis is associated with less symptomatic intracerebral hemorrhage in ischemic stroke patients treated with intravenous thrombolysis [J]. *J Crit Care*, 2013, 28(2): 166-172. DOI: 10.1016/j.jcrc.2012.08.018.
- [29] Christoforidis GA, Mohammad Y, Kehagias D, et al. Angiographic assessment of pial collaterals as a prognostic indicator following intra-arterial thrombolysis for acute ischemic stroke [J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2005, 26(7): 1789-1797.
- [30] Bang OY, Saver JL, Kim SJ, et al. Collateral flow predicts response to endovascular therapy for acute ischemic stroke [J]. *Stroke*, 2011, 42(3): 693-699. DOI: 10.1161/STROKEAHA.110.595256.
- [31] Christoforidis GA, Karakasis C, Mohammad Y, et al. Predictors of hemorrhage following intra-arterial thrombolysis for acute ischemic stroke: the role of pial collateral formation [J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2009, 30(1): 165-170. DOI: 10.3174/ajnr.A1276.
- [32] Markus HS, Punter M. Can transcranial Doppler discriminate between solid and gaseous microemboli? Assessment of a dual-frequency transducer system [J]. *Stroke*, 2005, 36(8): 1731-1734.
- [33] Georgiadis D, Lindner A, Manz M, et al. Intracranial microembolic signals in 500 patients with potential cardiac or carotid embolic source and in normal controls [J]. *Stroke*, 1997, 28(6): 1203-1207.
- [34] Dittrich R, Ringelstein EB. Occurrence and clinical impact of microembolic signals (MES) in patients with chronic cardiac diseases and atheroarterial plaques—a systematic review [J]. *Current Vascular Pharmacology*, 2008, 6(4): 329-334.
- [35] Ritter MA, Dittrich R, Thoenissen N, et al. Prevalence and prognostic impact of microembolic signals in arterial sources of embolism [J]. *J Neurol*, 2008, 255(7): 953-961. DOI: 10.1007/s00415-008-0638-8.
- [36] Markus HS, King A, Shipley M, et al. Asymptomatic embolisation for prediction of stroke in the Asymptomatic Carotid Emboli Study (ACES): a prospective observational study [J]. *Lancet Neurol*, 2010, 9(7): 663-671. DOI: 10.1016/S1474-4422(10)70120-4.
- [37] 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 (17) : 2233-2240.
- [38] Wong KS, Chen C, Fu J, et al. Clopidogrel plus aspirin versus aspirin alone for reducing embolisation in patients with acute symptomatic cerebral or carotid artery stenosis (CLAIR study) : a randomised, open-label, blinded-endpoint trial [J]. *Lancet Neurol*, 2010, 9 (5) : 489-497. DOI: 10.1016/S1474-4422(10)70060-0.
- [39] Baguet JP, Besson G, Tremel F, et al. Should one use echocardiography or contrast transcranial Doppler ultrasound for the detection of a patent foramen ovale after an ischemic cerebrovascular accident? [J]. *Cerebrovasc Dis*, 2001, 12(4) : 318-324.
- [40] Caputi L, Carriero MR, Falcone C, et al. Transcranial Doppler and transesophageal echocardiography: comparison of both techniques and prospective clinical relevance of transcranial Doppler in patent foramen ovale detection [J]. *J Stroke and Cerebrovascul Dis*, 2009, 18(5) : 343-348. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2008.12.001.
- [41] Lange MC, Zetola VF, deSouza AM, et al. Intracranial embolism characteristics in PFO patients: a comparison between positive and negative PFO by transesophageal echocardiography: the rule of nine [J]. *J Neurological Sci*, 2010, 293(1-2) : 106-109. DOI: 10.1016/j.jns.2010.02.003.
- [42] Overall JR, Bone I, Lees KR. Interatrial septal abnormalities and stroke: a meta-analysis of case-control studies [J]. *Neurology*, 2000, 55(8) : 1172-1179.
- [43] Handke M, Harloff A, Olschewski M, et al. Patent foramen ovale and cryptogenic stroke in older patients [J]. *N Engl J Med*, 2007, 357(22) : 2262-2268.
- [44] Alsheikh-Ali AA, Thaler DE, Kent DM. Patent foramen ovale in cryptogenic stroke: incidental or pathogenic? [J]. *Stroke*, 2009, 40(7) : 2349-2355.
- [45] Xu WH, Xing YQ, Yan ZR, et al. Cardiac right-to-left shunt subtypes in Chinese patients with cryptogenic strokes: a multicenter case-control study [J]. *Eur J Neurol*, 2014, 21(3) : 525-528. DOI: 10.1111/ene.12351.
- [46] Silvestrini M, Vernieri F, Pasqualetti P, et al. Impaired cerebral vasoreactivity and risk of stroke in patients with asymptomatic carotid artery stenosis [J]. *JAMA*, 2000, 283(16) : 2122-2127.
- [47] Russell D, Dyveold S, Kjartansson O, et al. Cerebral vasoreactivity and blood flow before and 3 months after carotid endarterectomy [J]. *Stroke*, 1990, 21(7) : 1029-1032.
- [48] Müller M, Schimrigk K. Vasomotor reactivity and pattern of collateral blood flow in severe occlusive carotid artery disease [J]. *Stroke*, 1996, 27(2) : 296-299.
- [49] Markus H, Cullinane M. Severely impaired cerebrovascular reactivity predicts stroke and TIA risk in patients with carotid artery stenosis and occlusion [J]. *Brain*, 2001, 124(Pt 3) : 457-467.
- [50] Vernieri F, Pasqualetti P, Passarelli F, et al. Outcome of carotid artery occlusion is predicted by cerebrovascular reactivity [J]. *Stroke*, 1999, 30(3) : 593-598.
- [51] Ricci F, Fedorowski A, Radico F, et al. Cardiovascular morbidity and mortality related to orthostatic hypotension: a meta-analysis of prospective observational studies [J]. *Eur Heart J*, 2015, 36(25) : 1609-1617. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv093.
- [52] Task Force for the Diagnosis and Management of Syncope, European Society of Cardiology (ESC), European Heart Rhythm Association (EHRA), et al. Guidelines for the diagnosis and management of syncope (version 2009) [J]. *Eur Heart J*, 2009, 30(21) : 2631-2671. DOI: 10.1093/eurheartj/ehp298.
- [53] Franco Folino A. Cerebral autoregulation and syncope [J]. *Prog Cardiovasc Dis*, 2007, 50(1) : 49-80.
- [54] Treger I, Shafir O, Keren O, et al. Cerebral blood flow velocity during postural changes on tilt table in stroke patients [J]. *Eura Medicophys*, 2005, 41(4) : 293-296.
- [55] Burch CM, Wozniak MA, Sloan MA, et al. Detection of intracranial internal carotid artery and middle cerebral artery vasospasm following subarachnoid hemorrhage [J]. *J Neuroimaging*, 1996, 6(1) : 8-15.
- [56] Wozniak MA, Sloan MA, Rothman MI, et al. Detection of vasospasm by transcranial Doppler sonography. The challenges of the anterior and posterior cerebral arteries [J]. *J Neuroimaging*, 1996, 6(2) : 87-93.
- [57] Lindegaard KF, Nornes H, Bakke SJ, et al. Cerebral vasospasm after subarachnoid haemorrhage investigated by means of transcranial Doppler ultrasound [J]. *Acta Neurochir Suppl (Wien)*, 1988, 42 : 81-84.
- [58] Lindegaard KF, Bakke SJ, Grolimund P, et al. Assessment of intracranial hemodynamics in carotid artery disease by transcranial Doppler ultrasound [J]. *J Neurosurgery*, 1985, 63(6) : 890-898.
- [59] Sviri GE, Lewis DH, Correa R, et al. Basilar artery vasospasm and delayed posterior circulation ischemia after aneurysmal subarachnoid hemorrhage [J]. *Stroke*, 2004, 35(8) : 1867-1872.
- [60] Sviri GE, Ghodke B, Britz GW, et al. Transcranial Doppler grading criteria for basilar artery vasospasm [J]. *Neurosurgery*, 2006, 59(2) : 360-366.
- [61] Kincaid MS, Souter MJ, Treggiari MM, et al. Accuracy of transcranial Doppler ultrasonography and single-photon emission computed tomography in the diagnosis of angiographically demonstrated cerebral vasospasm [J]. *J Neurosurgery*, 2009, 110(1) : 67-72. DOI: 10.3171/2008.4.17520.
- [62] Sloan MA, Burch CM, Wozniak MA, et al. Transcranial Doppler detection of vertebrobasilar vasospasm following subarachnoid hemorrhage [J]. *Stroke*, 1994, 25(11) : 2187-2197.
- [63] Goodin DS, Frohman EM, Garmany GP Jr, et al. Disease modifying therapies in multiple sclerosis: report of the therapeutics and technology assessment subcommittee of the American Academy of Neurology and the MS Council for Clinical Practice Guidelines [J]. *Neurology*, 2002, 58(2) : 169-178.
- [64] de Freitas GR, André C. Sensitivity of transcranial Doppler for confirming brain death: a prospective study of 270 cases [J]. *Acta Neurol Scand*, 2006, 113(6) : 426-432.
- [65] Monteiro LM, Bollen CW, van Huffelen AC, et al. Transcranial Doppler ultrasonography to confirm brain death: a meta-analysis [J]. *Intensive Care Med*, 2006, 32(12) : 1937-1944.
- [66] Alexandrov AV, Molina CA, Grotta JC, et al. Ultrasound-enhanced systemic thrombolysis for acute ischemic stroke [J]. *N Engl J Med*, 2004, 351(21) : 2170-2178.
- [67] Eggers J, König IR, Koch B, et al. Sonothrombolysis with transcranial color-coded sonography and recombinant tissue-type plasminogen activator in acute middle cerebral artery main stem occlusion [J]. *Stroke*, 2008, 39(5) : 1470-1475. DOI: 10.1161/STROKEAHA.107.503870.
- [68] Daffertshofer M, Gass A, Ringleb P, et al. Transcranial low-frequency ultrasound-mediated thrombolysis in brain ischemia [J]. *Stroke*, 2005, 36(7) : 1441-1446.
- [69] Molina CA, Ribo M, Rubiera M, et al. Microbubble administration accelerates clot lysis during continuous 2-MHz ultrasound monitoring in stroke patients treated with intravenous tissue plasminogen activator [J]. *Stroke*, 2006, 37(2) : 425-429.
- [70] Tsvigoulis G, Eggers J, Ribo M, et al. Safety and efficacy of ultrasound-enhanced thrombolysis: a comprehensive review and meta-analysis of randomized and nonrandomized studies [J].

- Stroke, 2010, 41(2): 280-287. DOI: 10.1161/STROKEAHA.109.563304.
- [71] Jahromi AS, Cinò CS, Liu Y, et al. Sensitivity and specificity of color duplex ultrasound measurement in the estimation of internal carotid artery stenosis: a systematic review and meta-analysis[J]. J Vasc Surg, 2005, 41(6): 962-972.
- [72] Nederkoom PJ, van der Graaf Y, Hunink MG. Duplex ultrasound and magnetic resonance angiography compared with digital subtraction angiography in carotid artery stenosis [J]. Stroke, 2003, 34(5): 1324-1332.
- [73] Khan S, Cloud GC, Kerry S, et al. Imaging of vertebral artery stenosis: a systematic review[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2007, 78(11): 1218-1225.
- [74] Hua Y, Meng XF, Jia LY, et al. Color Doppler imaging evaluation of proximal vertebral artery stenosis [J]. AJR Am J Roentgenol, 2009, 193(5): 1434-1438. DOI: 10.2214/AJR.09.2624.
- [75] Biasi GM, Froio A, Diethrich EB, et al. Carotid plaque echolucency increases the risk of stroke in carotid stenting: the Imaging in Carotid Angioplasty and Risk of Stroke (ICAROS) study[J]. Circulation, 2004, 110(6): 756-762.
- [76] Brinjikji W, Rabinstein AA, Lanzino G, et al. Ultrasound Characteristics of Symptomatic Carotid Plaques: A Systematic Review and Meta-Analysis[J]. Cerebrovasc Dis, 2015, 40(3-4): 165-174. DOI: 10.1159/000437339.
- [77] Halliday AW, Thomas D, Mansfield A. The Asymptomatic Carotid Surgery Trial (ACST). Rationale and design. Steering Committee[J]. Eur J Vasc Surg, 1994, 8(6): 703-710.
- [78] Young B, Moore WS, Robertson JT, et al. An analysis of perioperative surgical mortality and morbidity in the asymptomatic carotid atherosclerosis study[J]. Stroke, 1996, 27(12): 2216-2224.
- [79] Goldstein LB, Bushnell CD, Adams RJ, et al. Guidelines for the Primary Prevention of Stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association[J]. Stroke, 2011, 42(2): 517-584. DOI: 10.1161/STR.0b013e3181fcb238.
- [80] Qureshi AI, Alexandrov AV, Tegeler CH, et al. Guidelines for screening of extracranial carotid artery disease: a statement for healthcare professionals from the multidisciplinary practice guidelines committee of the American Society of Neuroimaging; cosponsored by the Society of Vascular and Interventional Neurology[J]. J Neuroimaging, 2007, 17(1): 19-47.

(收稿日期:2015-09-06)

(本文编辑:郑晴)

· 启事 ·

本刊有关文稿中法定计量单位的书写要求

本刊发表的学术论文执行 GB 3100~3102—1993《量和单位》中有关量、单位和符号的规定及其书写规则,具体使用参照中华医学会杂志社编写的《法定计量单位在医学上的应用》第 3 版(人民军医出版社 2001 年版)一书。注意单位名称与单位符号不可混合使用,如 $\text{ng} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{天}^{-1}$,应改为 $\text{ng} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$;组合单位符号中表示相除的斜线多于 1 条时,应采用负数幂的形式表示,如 $\text{ng}/\text{kg}/\text{min}$ 应采用 $\text{ng} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ 的形式;组合单位中斜线和负数幂亦不可混用,如前例不宜采用 $\text{ng}/\text{kg} \cdot \text{min}^{-1}$ 的形式。在首次出现不常用

的法定计量单位处用括号加注与旧制单位的换算系数,下文再出现时只列法定计量单位。人体及动物体内的压力单位使用 mmHg 或 cmH_2O ,但文中首次出现时用括号加注 ($1 \text{ mmHg} = 0.133 \text{ kPa}$ 或 $1 \text{ cmH}_2\text{O} = 0.098 \text{ kPa}$)。正文中时间的表达,凡前面带有具体数据者应采用 d、h、min、s,而不用天、小时、分钟、秒。量的符号一律用斜体字母,如吸光度(旧称光密度)的符号为 A,“A”为斜体字。

中华神经科杂志编辑部

本刊对文稿中参考文献书写格式的要求

本刊参考文献按 GB/T 7714—2005《文后参考文献著录规则》采用顺序编码制著录,依照其在文中出现的先后顺序用阿拉伯数字加方括号标出。应尽量避免引用摘要作为参考文献。确需引用个人通讯时,可将通讯者姓名和通讯时间写在括号内插入正文相应处。参考文献中的作者,1~3 名全部列出,3 名以上只列前 3 名,后加“等”或其他与之相应的文字。作者姓名一律姓氏在前,名字在后;外国人的名字采用首字母缩写形式,缩写名后不加缩写点。题名后请标注文献类型标志。文献类型和电子文献载体标志代码参照 GB3469—1983《文献类型与文献载体代码》。外文期刊名称用缩写,以 *Index Medicus* 中的格式为准;中文期刊用全名。每条参考文献均须著录发表的年份、卷号、期号和起止页码。对有 DOI 编码的文章必须著录 DOI,列于该条文献末

尾。参考文献必须由作者与其原文核对无误。将参考文献按引用先后顺序(用阿拉伯数字标出,并将序号置于方括号中)排列于文末。具体举例如下:

[1] 杨璐萌,程忻,凌倚峰,等. 华山医院急性脑梗死患者阿替普酶静脉溶栓治疗依从性分析[J]. 中华神经科杂志, 2015, 48(10): 845-849. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2015.10.005.

专著中析出文献时需列出文献主要责任者,在文献题名和专著主要责任者之间加用“//”,并列出版本项(第 1 版不著录)。

电子文献在题名后必须标注文献类型标志、引用日期以及获取和访问路径。

中华神经科杂志编辑部