

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2020.04.36

◆ 论著 ◆

介入封堵术治疗缺血性脑卒中合并卵圆孔未闭患者的短期疗效

孟宪云, 谢文婷, 韩丽军

(首都医科大学附属北京天坛医院心脏及大血管2病区, 北京 100070)

【摘要】目的: 探讨介入封堵术治疗缺血性脑卒中合并卵圆孔未闭(PFO)患者的短期疗效。**方法:** 126例缺血性脑卒中合并PFO患者,均具备PFO介入封堵术指征,根据患者意愿分为手术组($n=57$)和药物组($n=69$)。手术组行介入封堵术治疗,术后接受心脏彩超、心电图等检查;药物组给予阿司匹林+氯吡格雷抗血小板聚集治疗。所有患者通过电话、微信或门诊复查等途径保持随访6个月,观察两组患者复发性缺血性脑卒中发生率,比较两组患者合并偏头痛患者头痛影响测试(HIT-6)评分情况,采用汉密尔顿焦虑量表(HAMA)、汉密尔顿抑郁量表(HAMD)和中文版简明生活质量评价量表(SF-36)评估两组患者生活质量变化情况。**结果:** 手术组54例成功完成介入封堵术治疗,术中cTCD增强发泡试验,CTTE检查未见残余分流或仅残存少量分流。两组均成功随访6个月,手术组缺血性脑卒中复发率为1.85%,明显低于药物组的13.85%,差异有统计学意义($\chi^2=4.065, P<0.05$)。治疗6个月后,两组合并偏头痛患者HIT-6评分均较治疗前明显下降($t=26.197, 8.774, P<0.05$),且手术组低于药物组,差异有统计学意义($t=17.877, P<0.05$)。治疗6个月后,两组HAMA、HAMD评分较治疗前明显下降,SF-36量表评分明显提高,差异有统计学意义($P<0.05$),且手术组HAMA、HAMD评分低于药物组,SF-36评分高于药物组,差异有统计学意义($t=3.286, 2.966, 5.941, P<0.05$)。**结论:** 介入封堵术治疗缺血性脑卒中合并PFO短期疗效显著,有效预防复发性卒中发生和缓解偏头痛症状,显著提高患者生活质量。

【关键词】 卵圆孔未闭;缺血性脑卒中;介入封堵术;抗血小板药物;短期疗效;生活质量

【中图分类号】 R743.3 **【文献标志码】** A

Short-term efficacy of transcatheter closure for ischemic stroke patients with patent foramen ovale

MENG Xian-yun, XIE Wen-ting, HAN Li-jun

(2 Ward of Heart and Large Blood Vessels, Beijing Tiantan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100070, China)

【Abstract】 Objective: To investigate the short-term efficacy of transcatheter closure for ischemic stroke patients with patent foramen ovale (PFO). **Methods:** 126 patients with ischemic stroke and PFO were divided into operation group ($n=57$) and drug group ($n=69$) according to the patients' wishes. The operation group was treated by interventional occlusion, and the patients were examined by color Doppler echocardiography and electrocardiography. The drug group was given aspirin + clopidogrel to prevent platelet aggregation therapy. All patients were followed up for at least 6 months by telephone, wechat or outpatient reexamination. The incidence of recurrent ischemic stroke was observed in the two groups, and the score of headache influence test (HIT-6) was compared between the two groups. The health of the two groups was assessed by Hamilton Anxiety Scale (HAMA), Hamilton Depression Scale (HAMD) and simplified quality of life assessment scale (SF-36) changes in living quality. **Results:** 54 patients in the operation group successfully completed the transcatheter closure, and no residual shunt or a small residual shunt was found in the CTTE and the Ctd enhanced foaming test. Both groups were successfully followed up for 6 months. The recurrence rate of ischemic stroke in the operation group was 1.85%, which was lower than that in the drug group (13.85%), the difference was statistically significant ($\chi^2=4.065, P<0.05$). The HIT-6 scores of the patients with migraine in the two groups were significantly lower than those before treatment ($t=26.197, 8.774, P<0.05$), the score of HIT-6 in operation group was significantly lower than that in drug group ($t=17.877, P<0.05$). After 6 months of treatment, the scores of HAMA and HAMD in the two groups were significantly lower than those before treatment, and the scores of SF-36 were significantly higher ($P<0.05$). The scores of HAMA and HAMD in the operation group were lower than those in the drug group, and the scores of SF-36 were higher than those in the drug group, the differences were statistically significant ($t=3.286, 2.966, 5.941, P<0.05$). **Conclusion:** The short-term curative effect of interventional closure is significant in the treatment of ischemic stroke

combined with PFO. It can effectively prevent recurrent stroke and relieve migraine symptoms, and significantly improve the quality of life of patients.

【Key words】 Patent foramen ovale; Ischemic stroke; Transcatheter closure; Antiplatelet drugs; Short-term efficacy; Quality of life

卵圆孔是房间隔中部的一个开放区,位于胚胎期原发间隔与继发间隔的交界处,一般新生儿出生1年肺循环建成后会闭合,若出生3年后卵圆孔仍未闭合,即称为卵圆孔未闭(patent foramen ovale, PFO)。健康成人PFO发病率约25%,且多合并偏头痛,随年龄增长,PFO发病率逐渐降低^[1]。临床中PFO合并缺血性脑卒中者比较常见,以不明病因的隐源性卒中(CS)或短暂性脑缺血发作(TIA)为典型,但具体机制尚未完全明确,已有报道^[2-3]认为其与PFO所致的反常性栓塞作用机制有关,PFO与脑卒中危险度有紧密关联。介入封堵术是目前治疗PFO的有效手段,临床证实PFO封堵术对降低患者脑卒中复发风险有益,可作为CS的二级预防手段,同时可有效缓解偏头痛症状。目前,临床上对缺血性脑卒中合并PFO的最佳方法尚存在争议,与抗血小板聚集或抗凝等药物治疗法比较,PFO封堵术的临床价值尚需深入探讨^[4]。据此,本研究选取126例缺血性脑卒中合并PFO患者为研究对象,重点分析PFO封堵术的短期疗效及对患者生活质量的影响。

1 资料和方法

1.1 一般资料

本研究选取2018年1月至2018年12月于首都医科大学附属北京天坛医院神经内科诊治的126例缺血性脑卒中合并PFO患者。纳入标准:(1)经食道超声心动图(TEE)和胸超声心动图声学造影(CTTE)明确存在分流,经颅多普勒超声(cTCD)增强发泡试验提示双侧大脑中动脉频谱微小栓子信号(MES)≥1个;(2)不明病因的隐源性卒中(CS)或短暂性脑缺血发作(TIA);(3)患者年龄≤70岁,性别不限,具备基本的沟通交流能力和≥6个月随访条件,自愿参与并积极配合本研究,签署研究知情同意书;(4)具备介入封堵术指征。排除标准:(1)大动脉粥样硬化、心源性肺栓塞、动脉夹层等明确病因所致的卒中者;(2)合并血液系统疾病、脑肿瘤、严重肝肾功能不全、恶性肿瘤、妊娠、全身急慢性感染、出血倾向、精神神经性疾病者;(3)对本研究相关药物严重过敏禁忌,或不能耐受TEE等检查者。剔除/脱落标准:(1)中途主动退出或失访者;(2)消极配合研究者;(3)手术组介入封堵术失败者;(4)药物组中途行PFO封堵术者。根据患者意愿将126例患者分为手术组($n=57$)和药物组($n=69$)。手术组中,男性33例,女性24例;年龄17~68岁,平

均(45.37 ± 10.54)岁;合并偏头痛35例,吸烟史24例,饮酒史19例,卒中史6例;合并高血压11例,糖尿病5例,冠心病2例。药物组中,男性42例,女性27例;年龄18~67岁,平均(45.40 ± 10.39)岁;合并偏头痛40例,吸烟史27例,饮酒史23例,卒中史9例;合并高血压13例,糖尿病7例,冠心病4例。两组基线资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究已获得医学伦理委员会审批。

1.2 方法

手术组接受介入封堵术治疗,患者局麻下股静脉穿刺后送入右心导管和导丝,固定右心导管,将导丝送至左心房及左上肺静脉,沿导丝将右心导管送至左上肺静脉,术中静脉注射肝素100 U/kg。更换加硬导丝后,沿导丝将输送长鞘管经卵圆孔送至左心房,撤出导丝,选择合适型号的PFO封堵器(北京华医圣杰科技有限公司 Cardio-Q-Fix)经输送长鞘管进行封堵治疗。术中借助cTCD增强发泡试验和CTTE观察残余分流情况,若提示封堵后残余分流较大,可更换封PFO堵器型号再次封堵,并于术后24 h均接受床旁心脏彩超和心电图检查,术后每12 h皮下注射低分子肝素0.4~0.6 mL,持续口服阿司匹林(拜耳医药保健有限公司,100 mg/d)6个月,口服氯吡格雷(深圳信立泰药业股份有限公司,75 mg/d)3个月。药物组给予阿司匹林(同手术组)长期口服100 mg/d,氯吡格雷(同手术组)75 mg/d,持续口服3周,根据患者服药情况酌情调整用药剂量。两组入院后均记录完整的临床资料,均给予健康教育、饮食护理、用药指导等护理,由专门医护人员通过电话、微信或门诊复查等形式随访,随访时间至少6个月。

1.3 研究指标

观察手术组PFO介入封堵术及术后24 h心脏彩超检查情况,比较两组随访期间缺血性卒中复发情况。采用头痛影响测试(HIT-6)比较两组合并偏头痛患者治疗前后评分情况,HIT-6评分反映头痛症状对日常生活工作的影响程度。评分范围36~78分:36~49分表示无头痛或影响较小,50~55分表示中度影响,56~59分表示重度影响,60~78分表示严重影响,HIT-6评分越低,表示头痛症状愈轻,对日常生活工作的影响愈小。采用汉密尔顿焦虑量表(HAMA)、汉密尔顿抑郁量表(HAMD)和中文版简明生活质量评价量表(SF-36)评估两组患者治疗前后生活质量,其中HAMA量表包括14个评

价项目,每个项目采用0~4分依次表示无症状、轻度、中等、重度和极其严重,得分范围0~56分,<7分表示无焦虑,得分越高表示焦虑程度愈高。HAMD量表包括17个评价项目,其中7个项目采用0、1、2分依次表示无症状、轻度和中等症状;10个项目采用0、1、2、3、4分表示无症状、轻度、中等、重度和极其严重;得分范围0~54分,<8分表示无抑郁,得分越高表示抑郁程度愈高。SF-36量表包括8个评价维度,共100分,评分≥90分表示生活质量为优,得分越高表示生活质量愈好。

1.4 统计学分析

采用SPSS 22.0软件,计数资料用[n(%)]表示,组间行 χ^2 检验;计量资料用($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较行LSD-t检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 手术组患者PFO介入封堵术情况

本组57例PFO患者有54例成功完成介入封堵治疗,其中51例选用PFO封堵器(18/18 mm 23例,25/25 mm 10例,30/30 mm 16例),3例选用房间隔缺损封堵器(8 mm),余下3例未能成功通过PFO,予以剔除。54例成功封堵PFO患者术中经cTCD增强发泡试验和CTTE检查,47例均未见残余分流,7例释放封堵器前后残存少量分流,院后均叮嘱定期门诊复查,配合研究随访。

2.2 两组患者随访疗效比较

由于本研究不具备远期随访的条件,因此仅统计两组患者随访6个月结果,随访率为100%。术后1个月、3个月、6个月,手术组cTCD增强发泡试

验提示残余分流分别为6例、4例和2例,仅有1例于术后5个月出现TIA复发,复发率为1.85%(1/54),术后随访无死亡或再住院发生,无封堵器移/移位或血栓形成,颅脑CT检查无新发梗死病灶。药物组有4例入组后改行PFO封堵术,予以剔除,余下65例随访6个月出现9例卒中复发,卒中复发率为13.85%(9/65)。两组缺血性脑卒中复发率比较,差异有统计学意义($\chi^2 = 4.065, P < 0.05$)。手术组和药物组剔除病例中包括合并偏头痛患者分别2例、3例,分别余下33例、37例合并偏头痛患者,分别于治疗前和治疗6个月后接受HIT-6评分调查,两组HIT-6评分均明显低于治疗前,且手术组HIT-6评分显著低于药物组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表1。

2.3 两组患者生活质量相关指标比较

治疗6个月后,两组HAMA、HAMD评分均低于治疗前,SF-36量表评分显著提高,差异有统计学意义($P < 0.05$);治疗6个月后,手术组HAMA、HAMD和SF-36量表评分均显著优于药物组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表2。

表1 两组患者合并偏头痛患者治疗前后HIT-6评分比较($\bar{x} \pm s$,分)

组别	HIT-6 评分		t 值	P 值
	治疗前	治疗 6 个月		
手术组(n=33)	64.37 ± 4.25	38.97 ± 3.60	26.197	<0.001
药物组(n=37)	64.40 ± 4.31	55.74 ± 4.18	8.774	<0.001
t 值	0.029	17.877		
P 值	0.977	<0.001		

表2 两组患者生活质量指标HAMA、HAMD、SF-36评分比较($\bar{x} \pm s$,分)

组别	HAMA		HAMD		SF-36	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
手术组(n=54)	13.57 ± 3.62	7.76 ± 1.93*	11.54 ± 2.87	7.26 ± 1.72*	41.87 ± 6.23	65.72 ± 7.06*
药物组(n=65)	13.61 ± 3.69	9.08 ± 2.37*	11.51 ± 2.90	8.27 ± 1.95*	42.04 ± 6.19	58.40 ± 6.37*
t 值	0.059	3.286	0.056	2.966	0.149	5.941
P 值	0.953	0.001	0.955	0.004	0.882	<0.001

* $P < 0.05$,与本组治疗前比较。

3 讨论

CS是根据目前诊疗手段无法明确病因的卒中类型,占有缺血性卒中的25%~40%^[5]。PFO是成人先天性心脏异常的常见类型,以≤55岁的中青年群体多见,已有研究多认为PFO与CS发病有紧密关联,CS患者中PFO发生率为60%~90%。Schulze等^[6]研究指出,PFO是CS的独立危险因素,和健康中青年比较,合并PFO的中青年患者卒中风

险增加了4倍,合并PFO的老年患者卒中风险增加了两倍。推测合并PFO患者年龄越小,尽管传统心血管疾病危险因素相对较少,但发生CS风险反而较高,提示PFO可能是CS的主要病因。PFO引起CS的主要机制可能是静脉系统形成的血栓通过PFO进入动脉系统,造成反常性栓塞。同时PFO管道血栓、房间隔瘤以及心率失常等亦会增加CS发生风险,且患者首次发生CS后,复发性卒中的风险随之增加。崔静稳^[7]研究指出,与不合并PFO的中

青年 CS 患者比较,合并 PFO 的中期年 CS 患者病情程度更加严重,PFO 直径大小与罪犯血管狭窄程度(CVSD)、神经功能缺损(NIHSS)评分呈正相关。虽然介入封堵术已成为 PFO 治疗的常规方法,但与抗栓药物疗法比较是否具有显著优势尚缺乏足够循证医学依据,介入封堵术是否让缺血性脑卒中合并 PFO 患者充分获益需深入探讨。质疑封堵术的观点则认为,抗血小板聚集或抗凝药物同样有助于减少血栓形成,进而降低卒中复发风险,而且 PFO 虽然与 CS 发病密切相关,但 PFO 并不一定致病。介入封堵术需要综合考虑反常性栓塞风险量表(RoPE)评分等诸多因素,以明确 PFO 的致病性,无权威证据表明介入封堵术在未发生卒中 PFO 患者的一级预防和伴有 CS 的二级预防效果更优^[8-9]。

预防卒中复发是缺血性卒中合并 PFO 治疗的关键,对改善患者生活质量意义重大。本研究采用 Cardio-Q-Fix 型号的国产 PFO 封堵器,其结构设计和功能与美国圣犹达医疗用品公司的 Amplatzer PFO 封堵器类似。本研究显示,手术组成功封堵率 94.74%,封堵后有 7 例残余少量分流,这是介入封堵术治疗的常见现象,依据现有器械和技术,术后存在残余少量分流似乎不可避免,PFO 相关的右向左分流(RLS)是 CS 复发的独立危险因素^[10]。术后 6 个月随访显示,未见封堵器移位或脱落,无血栓形成,颅脑 CT 无新发梗死病灶,残余分流现象逐渐少见,仅有 1 例出现 TIA 复发,卒中复发率为 1.85%,明显低于药物组的 13.85%,提示介入封堵术减少卒中复发的短期疗效较好,与文献^[11-12]结论相符。偏头痛是 PFO 的常见症状,其发生机制可能与反常性栓塞或脑血管痉挛作用有关^[13]。偏头痛不仅对 PFO 患者日常生活工作造成影不利影响,而且易产生焦虑和抑郁等负性心理,患者生活质量往往不容乐观,而在以往随机对照试验研究中往往忽视了这点,这也是本研究的创新之处。本研究显示,手术组治疗 6 个月后的 HIT-6 评分明显低于药物组,提示介入封堵术在缓解 PFO 患者偏头痛症状方面优于药物治疗。值得指出的是,本研究中发现少部分手术组患者术后无残余反流,但 HIT-6 评分无明显改善,而部分出现残余反流者在术后 3 个月或 6 个月时 HIT-6 评分却有明显改善,猜测 PFO 可能是偏头痛的主要机制,但并非唯一机制,PFO 患者偏头痛症状可能存在其他影响因素^[14]。生活质量也是本研究的重要指标,本研究结果显示,手术组治疗 6 个月后 HAMA、HAMD 评分较药物组明显降低,SF-36 量表

评分显著提高,说明介入封堵术对改善缺血性脑卒中合并 PFO 患者生活质量亦优于药物治疗^[15]。分析认为,原因与介入封堵术显著降低卒中复发风险和缓解偏头痛症状的优势有关。

综上所述,介入封堵术治疗缺血性脑卒中合并 PFO 的短期疗效显著,能有效预防卒中复发和缓解偏头痛症状,改善患者生活质量。

参考文献

- [1] 王增,张健,范小明,等.实时右心声学造影对卵圆孔未闭相关偏头痛的观察[J].心脑血管病防治,2018,18(3):192-195.
- [2] 陈竹林,黄光.卵圆孔未闭与隐源性卒中的研究进展[J].中国卒中杂志,2019,14(5):457-462.
- [3] Sá MPBO, Oliveira Neto LAP, Nascimento GCS, et al. Closure of Patent Foramen Ovale versus Medical Therapy after Cryptogenic Stroke: Meta-Analysis of Five Randomized Controlled Trials with 3440 Patients [J]. Brazilian Journal of Cardiovascular Surgery, 2018, 33(1): 89-98.
- [4] 陈仕东,陈曦,董漪,等.隐源性卒中合并卵圆孔未闭的诊断思路和治疗进展[J].临床内科杂志,2018,35(8):515-519.
- [5] 付琳,陈晓霞,王晓蓉,等.隐源性卒中的研究进展[J].中华神经科杂志,2017,50(12):943-947.
- [6] Schulze V, Lin Y, Karathanos A, et al. Patent foramen ovale closure or medical therapy for cryptogenic ischemic stroke: an updated meta-analysis of randomized controlled trials [J]. Clinical Research in Cardiology Official Journal of the German Cardiac Society, 2018, 107(10): 1-11.
- [7] 崔静稳.心脏卵圆孔未闭对中青年隐源性卒中病人病情程度的影响[J].中西医结合心脑血管病杂志,2018,16(21):136-139.
- [8] 陈步星,付强,王春雪.卵圆孔未闭是否需要及时关闭? [J].中华心血管病杂志,2018,46(11):846-848.
- [9] Dmitriy NF, Weinberger J, Elmariam S. Device Closure of Patent Foramen Ovale in Patients With Cryptogenic Stroke [J]. Journal of the American College of Cardiology, 2018, 71(20): 2343-2345.
- [10] 黄浩佳.经导管卵圆孔未闭封堵术后残余分流影响因素及研究现状分析[J].心血管病学进展,2017,38(3):243-245.
- [11] 褚银平,张羽,雒建卫,等.经皮卵圆孔封堵术预防复发性神经事件的中期随访效果分析[J].中西医结合心脑血管病杂志,2019,17(11):1747-1750.
- [12] 张炜,赵文娟,王昱,等.介入治疗与利伐沙班抗凝治疗对伴卵圆孔未闭的隐源性卒中患者长期疗效的比较[J].天津医药,2019,47(8):848-850.
- [13] 李宏建.卵圆孔未闭封堵装置与药物治疗相比具有卒中预防方面的长期获益[J].国际脑血管病杂志,2017,25(3):274.
- [14] 段智慧,杨致远,宋彬彬,等.卵圆孔未闭右向左分流与隐源性卒中的相关性研究[J].中国实用神经疾病杂志,2019,13(7):764-769.
- [15] 董来宾,刘合玉,许玉霞,等.隐源性卒中合并卵圆孔未闭患者的抑郁和焦虑情况以及封堵术对其的影响[J].国际精神病学杂志,2017,44(4):89-91.

(收稿日期:2020-01-06)

学术编辑:李成国)