

卵圆孔未闭的研究进展

刘扬 陈伟红 李睿 贾砚秋 何莎莎 吕佩源

【摘要】 卵圆孔未闭与脑卒中、偏头痛、减压病、低氧血症等多种疾病密切相关。该文介绍卵圆孔未闭的诊断、相关疾病和治疗等方面的研究进展。

【关键词】 卵圆孔未闭; 诊断; 封堵术

doi:10.3969/j.issn.1673-6583.2018.03.002

卵圆孔是胎儿心房间的通道,即母体氧合血在胎儿肺循环部分的旁路。新生儿出生时,随着第一声啼哭,左心房压力升高,使左侧的原发隔部分紧贴于右侧的继发隔,卵圆孔发生功能性闭合,1 年内达到解剖性闭合。 >3 岁卵圆孔仍不闭合称为卵圆孔未闭(patent foramen ovale, PFO)^[1],约 25% 的成人有 PFO。PFO 与多种疾病相关,在进行 Valsalva 动作、尖叫、咳嗽、排便等导致胸腔压力增加的动作时,PFO 可致明显的右向左分流,从而引起一系列症状。

1 PFO 的诊断

1.1 超声心动图

经食管超声心动图(TEE)是诊断 PFO 的金标准,其不受胸廓和肺的干扰,可以清晰显示 PFO 及房间隔结构,评估分流程度,并能对 PFO 与其他右向左分流进行鉴别。实时三维 TEE 可观察到更接近实际形态的卵圆孔截面形态,能更准确地测量最大径线,对 PFO 封堵术有重要的指导意义。TEE 的准备相对繁琐,尽管操作仅需 10 min,但检查前患者须禁食禁水 4~6 h,局麻 20 min,检查后仍须禁食禁水 2 h。TEE 属于半有创检查,要求患者须具备吞咽功能,插管会造成患者恶心、呕吐等不适,耐受性差;而麻醉则可能使患者 Valsalva 动作受限,产生假阴性结果,这些均限制了 TEE 的应用。Yamashita 等^[2]发现,在镇静状态下,可通过下腔静脉加压法替代 Valsalva 动作完成 TEE 诊断,其机

制为镇静状态下收缩压可降低 30 mmHg,左房后负荷减低,压迫下腔静脉时回心血量减少,左房前负荷降低,解除压迫时右房压力增加,右向左分流增加,从而提高 PFO 的检出率。

经胸超声心动图(TTE)是性价比高、操作简便、特异度高的检查方法,但敏感度较低(46%)。对比增强 TTE(cTTE)可改善这一缺点。He 等^[3]以维生素 B6+NaHCO₃ 作为对比剂,经肘静脉注射后,利用 TTE 检测 125 名隐源性卒中和偏头痛患者,PFO 检出率为 39.2%,结果可与 TEE 结果相媲美。维生素 B6+NaHCO₃ 优于其他对比剂,产生的 CO₂ 气泡均匀且持续时间长,便于观察。

心内超声心动图可直观观察 PFO,但价格昂贵,操作风险高,不作为临床诊断的常规方法。

1.2 对比增强经颅多普勒超声

尽管对比增强经颅多普勒超声(TCD)不能区分右向左分流是心内分流还是肺内分流,但灵敏度较高。有研究表明,在 TCD 检测的右向左分流阳性者中,15% 的患者 TEE 检测却是阴性^[4]。TCD 评估分流等级可以更准确地预测卒中,但 TCD 的应用常受颞窗的限制,Komatsu 等^[5]发现,老年人枕骨大孔窗比颞窗更易穿透(100% 对 71%),经颅彩色多普勒超声椎动脉微栓子监测判断右向左分流的灵敏度高达 91%,特异度为 40%。此外,滴血发泡试验可将灵敏度提高到 100%^[6]。TCD 作为 PFO 筛查的首选方法,可与 TEE 互为补充。

1.3 其他检查方法

对比分析双源 CT 冠状动脉成像能清晰显示 PFO 结构,可在患者屏气 1 次的时间内(4~5 s)完成冠状动脉及心腔结构的显示,已逐渐成为 PFO 的重要筛查方法^[7]。心脏 MRI 可显示孔径很小的

基金项目:河北省科技计划(14277787D);河北省重大医学科研课题(zd2013005)

作者单位:050017 石家庄,河北医科大学研究生学院(刘扬);050051 石家庄,河北省人民医院神经内科(陈伟红,李睿,贾砚秋,何莎莎,吕佩源)

通信作者:吕佩源,Email:peiyuanlu@163.com

PFO,且不受 PFO 的直径及右向左分流量及分流速度的影响,漏检率低。这两项检查的费用较高,敏感性相对较差,临床应用较少^[8]。

2 FPO 相关疾病

2.1 脑卒中

尽管脑血流仅占心输出量的 20%,但 95% 的症状性反常性栓塞为脑动脉栓塞。PFO 的平均直径为 4.9 mm(1~19 mm),从中通过的栓子足以阻塞大脑中动脉主干(3 mm)及脑动脉皮层支(1 mm)。一项前瞻性研究显示,PFO 是肺栓塞患者新发缺血性脑卒中的独立预测因子。随访 1 年后,PFO 患者新发脑卒中的比例远大于非 PFO 患者(33.3% 对 5.4%),即使给予有效的抗凝治疗,该风险仍较高^[9]。PFO 患者的脑卒中严重程度也大于非 PFO 患者^[10]。PFO 相关性脑卒中,后循环卒中较前循环卒中更常见(31.1% 对 25.4%)^[11]。一项对比 PFO 和心房颤动(房颤)相关性脑卒中的研究发现,PFO 相关卒中多位于皮质区或为多发散在小病灶,而房颤相关性卒中病灶多位于皮质下,由此可根据神经影像学初步鉴别栓塞性脑卒中的病原学^[12]。

隐源性卒中(cryptogenic stroke, CS)属于排除性诊断,约占 25%^[13]。PFO 相关性 CS(PFO-CS)的可能机制包括:合并房间隔膨出瘤(ASA)、反常性栓塞、心房功能障碍等。Mahfouz 等^[14]发现,左房僵硬、心房运动不协调等可增加 PFO 患者发生 CS 和心律失常的风险。德国的一项单中心研究指出,不论有无 ASA,PFO-CS 风险无明显变化,提示 ASA 对 PFO-CS 无明显影响^[10]。但也有研究发现,ASA 可增加 PFO-CS 的复发率。因此,ASA 与 PFO-CS 的相关性尚需进一步大样本临床研究确认。RoPE 评分可供临床医生判断反常性栓塞与 PFO-CS 的相关性,评分越高,相关的可能性越大。然而,Melkumova 等^[15]发现,RoPE 评分越高,CS 复发风险反而降低,此结果提示 CS 是具有多种不同机制的异质性疾病。与非 PFO-CS 患者相比,PFO-CS 患者卒中复发并不常见。

2.2 偏头痛

一项临床荟萃分析显示,PFO 患者发生偏头痛的风险增加 2.5 倍,而发生先兆偏头痛的风险可增加 3.4 倍^[16]。既往多项研究提示,PFO 相关性偏头痛与特殊代谢产物如血清素、内皮缩血管肽等,或亚临床栓子通过 PFO 刺激三叉神经或进入脑循环系统等相关。Iwasaki 等^[17]研究发现,与无先兆偏

头痛患者相比,先兆偏头痛患者伴 PFO 的比例显著增高(54.8% 对 30.0%)。日本的一项单中心研究显示,右向左分流 FPO 是偏头痛患者发生脑白质损害的独立预测因子,发生脑白质损害的概率是对照组的 2 倍,但脑白质损害与偏头痛程度、持续时间均无关^[18]。PFO 是青年 CS 的危险因素,脑白质损害是老年人卒中的危险因素,而偏头痛也与卒中相关,提示这几种疾病可能存在病理学联系。

2.3 减压病

减压病是由于在高压环境作业后减压不当,体内原已溶解的气体超过了过饱和界限,在血管内外及组织中形成气泡所致的全身性疾病。研究表明,PFO 是减压病重要的危险因素,PFO 潜水员患减压病的风险是正常者的 5 倍,PFO 越大,减压病风险越大^[19]。一项包括 209 例大脑减压病潜水员的回顾性研究显示,发生 2~3 次减压病者均患有 PFO,而发生 1 次减压病者中 66.4% 患有 PFO^[20]。由高压环境转向正常气压过程中,多余的氮由组织中释放进入血液,经肺泡过滤排出体外,由于 PFO 患者存在右向左分流,使小气泡扩散至动脉系统,导致小动脉空气栓塞,引起大脑、骨骼等组织缺血性损害^[19]。

2.4 低氧血症

Agrawal 等^[21]提出估算动脉氧含量的公式,可估算分流量增大时,动脉氧含量相应降低的程度。

斜卧呼吸-直立性低氧血症(POS)是一种罕见的以直立时呼吸困难、动脉去饱和和作用为特征的疾病。PFO-右向左分流是 POS 最常见的心内分流,导致部分静脉血未经肺循环的气体交换直接与动脉血混合,血氧饱和度降低。患者由卧位变为直立位时,右向左分流量较卧位时增大,PaO₂ 下降 > 4 mmHg 或 SaO₂ 下降 > 5%,低氧血症及气短症状加重,恢复卧位时症状可改善。肺不张、肺叶切除术等肺疾病若合并 PFO,体位改变时心脏逆时针旋转、纵隔移位等因素可使房间隔覆盖在下腔静脉入口平面,部分回心血液直接流向 PFO,加重 POS^[22]。

慢性阻塞性肺疾病、肺动脉高压等慢性肺疾病患者通气血流比例失调,如果合并 PFO,低氧恶化的程度远远超出预判。低肺静脉血氧饱和度是肺疾病的主要病因,而正常肺静脉血氧饱和度则提示心内右向左分流是低氧血症的原因,通过吸氧可明显改善这种低氧血症的肺动脉压和动脉氧含量^[23]。

2.5 其他疾病

2017 年, Ciorba 等^[24]报道了 1 例 54 岁男性突发感觉神经性听力损失(SSNHL), PFO 和反常性栓塞可能是其血管性病因。特发性 SSNHL 病因尚不明确, 血管性、感染性因素等可能与其有关。Kleber 等^[25]发现, <1% 的急性心肌梗死是由 PFO 反常栓塞冠状动脉所致, 其冠状动脉血管壁往往正常。尽管占比很低, 但仍应引起重视。

3 PFO 的治疗

PFO 的治疗一直备受争议, 也是研究的热点。有研究对 664 例 PFO-CS 患者随访 2 年发现, 经单纯抗血小板治疗的患者缺血性事件发生率为 5.4%, 而行卵圆孔封堵术+抗血小板治疗的患者缺血性事件发生率仅为 1.4%^[26]。长期随访结果显示, 对 PFO-CS 患者进行卵圆孔封堵术治疗优于内科保守治疗, 但 PFO 封堵术会增加患者房颤的风险^[27]。Mas 等^[28]将 PFO-CS 患者随机平均分为 3 组, 即 PFO 封堵术+抗血小板组、单纯抗血小板组、口服抗凝药物组, 随访结果发现 PFO 封堵术+抗血小板组脑卒中复发率显著降低, 而另外两组的脑卒中复发率无统计学差异。中国专家共识指出, 与药物治疗相比, 使用 Amplatzer 封堵器封堵 PFO 可使脑卒中复发的相对危险度下降 61%; Amplatzer 封堵器预防卒中复发率为 77.1%, Helex 封堵器为 20.9%, 而 StarFlex 封堵器仅为 1.7%^[29]。如何权衡手术和药物治疗的优缺点, 选择最有益的方式预防脑卒中的复发及治疗相关疾病仍需进一步研究。

参 考 文 献

- [1] Saver JL. Cryptogenic stroke in patients with patent foramen ovale[J]. Curr Atheroscler Rep, 2007, 9(4):319-325.
- [2] Yamashita E, Murata T, Goto E, et al. Inferior vena cava compression as a novel maneuver to detect patent foramen ovale: a transesophageal echocardiographic study[J]. J Am Soc Echocardiogr, 2017, 30(3):292-299.
- [3] He JC, Zheng JY, Li X, et al. Transthoracic contrast echocardiography using vitamin B6 and Sodium bicarbonate as contrast agents for the diagnosis of patent foramen ovale[J]. Int J Cardiovasc Imaging, 2017, 33(8):1125-1131.
- [4] Tobe J, Bogiatzi C, Munoz C, et al. Transcranial doppler is complementary to echocardiography for detection and risk stratification of patent foramen ovale[J]. Can J Cardiol, 2016, 32(8):986.
- [5] Komatsu T, Terasawa Y, Arai A, et al. Transcranial color-coded sonography of vertebral artery for diagnosis of right-to-left shunts[J]. J Neurol Sci, 2017, 376:97-101.
- [6] Mojadidi MK, Zhang L, Chugh Y, et al. Transcranial doppler: does addition of blood to agitated saline affect sensitivity for detecting cardiac Right-to-Left shunt?[J]. Echocardiography, 2016, 33(8):1219-1227.
- [7] 刘海峰, 张东友, 阳义, 等. 双源 CT 与经胸超声心动图诊断卵圆孔未闭的对比分析[J]. 实用放射学杂志, 2017, 33(3):393-395.
- [8] 殷闯, 王英, 兰春伟, 等. 心脏磁共振在不明原因脑卒中病因筛查中的应用[J]. 蛇志, 2017, 29(2):131-132.
- [9] Vindig D, Hutrya M, Šaňák D, et al. Patent foramen ovale and the risk of cerebral infarcts in acute pulmonary embolism—a prospective observational study[J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2018, 27(2):357-364.
- [10] Schnieder M, Siddiqui T, Karch A, et al. Clinical relevance of patent foramen ovale and atrial septum aneurysm in stroke: findings of a single-center cross-sectional study[J]. Eur Neurol, 2017, 78(5/6):264-269.
- [11] Von Sarnowski B, Schminke U, Grittner U, et al. Posterior versus anterior circulation stroke in young adults: a comparative study of stroke aetiologies and risk factors in stroke among young fabry patients (sifap1)[J]. Cerebrovasc Dis, 2017, 43(3/4):152-160.
- [12] Stecco A, Quagliozzi M, Soligo E, et al. Can neuroimaging differentiate PFO and AF-related cardioembolic stroke from the other embolic sources? Clinical-radiological correlation on a retrospective study [J]. Radiol Med, 2017, 122(6):412-418.
- [13] Hart RG, Diener HC, Coutts SB, et al. Embolic strokes of undetermined source: the case for a new clinical construct [J]. Lancet Neurol, 2014, 13(4):429-438.
- [14] Mahfouz RA, Alawady WS, Salem A, et al. Atrial dyssynchrony and left atrial stiffness are risk markers for cryptogenic stroke in patients with patent foramen ovale[J]. Echocardiography, 2017, 34(12):1888-1894.
- [15] Melkumova E, Thaler DE. Cryptogenic stroke and patent foramen ovale risk assessment[J]. Interv Cardiol Clin, 2017, 6(4):487-493.
- [15] Melkumova E, Thaler DE. Cryptogenic stroke and patent foramen ovale risk assessment[J]. Interventional Cardiology Clinics, 2017, 6(4):487-493.
- [16] Takagi H, Umemoto T, ALICE (All-Literature investigation of cardiovascular evidence) group. A meta-analysis of case-control studies of the association of migraine and patent foramen ovale[J]. J Cardiol, 2016, 67(6):493-503.
- [17] Iwasaki A, Suzuki K, Takekawa H, et al. Prevalence of right to left shunts in Japanese patients with migraine: a single-center study [J]. Intern Med, 2017, 56(12):1491-1495.
- [18] Iwasaki A, Suzuki K, Takekawa H, et al. The relationship between right-to-left shunt and brain white matter lesions in Japanese patients with migraine: a single center study[J]. J Headache Pain, 2017, 18(1):3.

- [19] Carlsen AW. Frequency of decompression illness among recent and extinct mammals and 'reptiles': a review [J]. *Naturwissenschaften*, 2017, 104(7/8):56.
- [20] Lafère P, Balestra C, Caers D, et al. Patent foramen ovale (PFO), personality traits, and iterative decompression sickness. Retrospective analysis of 209 cases [J]. *Front Psychol*, 2017, 8:1328.
- [21] Agrawal A, Palkar A, Talwar A. The multiple dimensions of Platypnea-Orthodeoxia syndrome: a review [J]. *Respir Med*, 2017, 129:31-38.
- [22] 张婷婷, 成革胜, 张玉顺. 卵圆孔未闭与斜卧呼吸-直立性低氧血症研究进展[J]. *国际心血管病杂志*, 2015, 42(2): 98-100.
- [23] Layoun ME, Aboulhosn JA, Tobis JM. Potential role of patent foramen ovale in exacerbating hypoxemia in chronic pulmonary disease [J]. *Tex Heart Inst J*, 2017, 44(3): 189-197.
- [24] Ciorba A, Corazzi V, Cerritelli L, et al. Patent foramen ovale as possible cause of sudden sensorineural hearing loss: a case report[J]. *Med Princ Pract*, 2017, 26(5):491-494.
- [25] Kleber FX, Hauschild T, Schulz A, et al. Epidemiology of myocardial infarction caused by presumed paradoxical embolism via a patent foramen ovale[J]. *Circ J*, 2017, 81(10):1484-1489.
- [26] Søndergaard L, Kasner SE, Rhodes JF, et al. Patent foramen ovale closure or antiplatelet therapy for cryptogenic stroke[J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(11):1033-1042.
- [27] Saver JL, Carroll JD, Thaler DE, 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.
- [28] Mas JL, Derumeaux G, Guillon B, et al. Patent foramen ovale closure or anticoagulation vs antiplatelets after stroke [J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(11):1011-1021.
- [29] 张玉顺, 朱鲜阳, 孔祥清, 等. 卵圆孔未闭预防性封堵术中国专家共识[J]. *中国循环杂志*, 2017, 32(3):209-214.

(收稿:2018-01-14 修回:2018-02-19)

(本文编辑:丁媛媛)

(上接第 131 页)

- [23] Rajendran P, Rengarajan T, Thangavel J, et al. The vascular endothelium and human diseases[J]. *Int J Biol Sci*, 2013, 9(10):1057-1069.
- [24] Kornowski R, Hong MK, Tio FO, et al. In-stent restenosis: contributions of inflammatory responses and arterial injury to neointimal hyperplasia[J]. *J Am Coll Cardiol*, 1998, 31(1): 224-230.
- [25] LaPar DJ, Anvari F, Irvine JN, et al. The impact of coronary artery endarterectomy on outcomes during coronary artery bypass grafting [J]. *J Card Surg*, 2011, 26(3): 247-253.
- [26] Schmitto JD, Kolat P, Ortmann P, et al. Early results of coronary artery bypass grafting with coronary endarterectomy for severe coronary artery disease[J]. *J Cardiothorac Surg*, 2009, 4:52.

(收稿:2018-01-30 修回:2018-03-22)

(本文编辑:胡晓静)