

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2022.10.023
网络首发 https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20200324.1522.004.html(2022-03-25)

65 例卵圆孔未闭介入治疗的临床观察*

张长海,刘晓桥[△],张 萍,谭洪文,梁 勤,卜 捷,刘兴会,杜发旺,王纪人,刘 会,李天纵,王咏梅,赵昌莉
(贵州省人民医院心血管内科,贵阳 550002)

〔摘要〕 目的 评估卵圆孔未闭(PFO)介入封堵术的临床疗效、安全性及对偏头痛患者的影响。
方法 选择 2020 年 5—11 月在该院行介入封堵术的 65 例 PFO 患者,包括偏头痛 36 例,脑梗死 11 例,房间隔膨出瘤(ASA) 5 例,不明原因晕厥 10 例,根据卵圆窝的大小及是否合并 ASA 等选用不同大小的 PFO 封堵器行介入治疗。偏头痛患者术前、术后及术后 1 个月行头痛影响测定-6(HIT-6)评分。结果 64 例 PFO 患者成功进行了介入封堵治疗,成功率 98.5%,1 例患者导丝未能成功通过卵圆孔放弃封堵。术中及术后无严重并发症发生。36 例偏头痛患者封堵术后偏头痛症状均有不同程度缓解,未出现新发脑梗死。结论 介入封堵治疗 PFO 安全有效,封堵术后偏头痛患者头痛症状明显缓解或消失,远期效果尚需进一步随访研究。

〔关键词〕 卵圆孔未闭;右心声学造影;右向左分流;介入封堵术;偏头痛
〔中图法分类号〕 R541.1 〔文献标识码〕 A 〔文章编号〕 1671-8348(2022)10-1726-05

Clinical observation of interventional treatment of 65 cases
of patent foramen ovale*

ZHANG Changhai,LIU Xiaoqiao[△],ZHANG Ping,TAN Hongwen,LIANG Qin,BU Jie,
LIU Xinghui,DU Fawang,WANG Jiren,LIU Hui,LI Tianzong,WANG Yongmei,ZHAO Changli
(Department of Cardiovascular Medicine,Guizhou Provincial People's
Hospital,Guiyang,Guizhou 550002,China)

〔Abstract〕 Objective To evaluate the clinical efficacy and safety of interventional occlusion of patent foramen ovale (PFO) and effect in migraine patients. Methods Sixty-five patients with PFO undergoing interventional occlusion in this hospital from May 2020 to November 2020 were selected,including 36 cases of migraine,11 cases of cerebral infarction,5 cases of atrial septal aneurysm (ASA),and 10 cases of unexplained syncope. The interventional therapy was performed with different sizes of occluders according to the size of fossa ovalis and whether complicating ASA. The patients with migraine received the headache impact test (HIT)-6 scoring before and after operation and in postoperative 1 month. Results All 64 cases of PFO were successfully treated with interventional occlusion. The success rate was about 98.5%. One case gave up interventional occlusion due to the guidewire failed to pass the foramen ovalis. No serious complications occurred during and after the operation. All the 36 migraine patients had different degrees of migraine relief after occlusion,and no new cerebral stroke was found. Conclusion Interventional occlusion of PFO is safe and effective, and the headache symptoms of migraine patients after closure can be significantly relieved or disappeared,but the long-term effect still needs further follow-up study.

〔Key words〕 patent foramen ovale;right heart angiography;right to left shunt;interventional occlusion;migraine

先天性心脏病卵圆孔未闭(patent foramen ovale,PFO)为目前成年人中最常见的先天性心脏结构异常,大约 25%的成年人中可发现 PFO^[1-3]。PFO 在正常情况下无血流动力学意义,但当右心房压力突然增高(如咳嗽、打喷嚏、大笑)时,可导致一过性右向左分流。近年来越来越多的证据表明 PFO 可能与偏头痛、不明原因的卒中(cryptogenic stroke,CS)或短暂性缺血发作(transient ischemic attack,TIA)、低氧血症、减压病、冠状动脉正常的心肌梗死、呼吸睡眠暂停综合征等的风险增高有关^[3-5]。介入封堵 PFO 是

* 基金项目:贵州省科技厅-贵州省人民医院联合基金资助项目[黔科合 LH 字(2016)7180 号]。 作者简介:张长海(1973—),主任医师,博士,主要从事结构性心脏病的研究。 △ 通信作者,E-mail:Liuxq6400@sina.com。

一种安全有效的微创治疗方法,可缓解上述症状并减少卒中的再发^[3]。2020 年 5—11 月本院行 PFO 介入封堵术 65 例,临床疗效满意,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择 2020 年 5—11 月就诊于贵州省人民医院心内科明确诊断为 PFO,右心声学造影阳性并行介入封堵治疗且资料收集齐全的 65 例 PFO 患者,其中男 19 例,女 46 例,年龄 12~67 岁,平均 (34.3 ± 16.7) 岁,平均体重 (52.9 ± 10.5) kg。其中偏头痛 36 例,脑梗死 11 例,不明原因晕厥 10 例,合并房间隔膨出瘤(ASA)5 例。偏头痛患者封堵术前后行头痛影响测评量表(headache impact test, HIT)-6 测评^[6]。右心声学造影检查存在右向左分流(right to left shunt, RLS)^[3],其中大量 RLS 55 例(图 1A),中量 RLS 9 例,1 例患者为少量 RLS 但存在顽固性偏头痛,长期口服“头痛粉”治疗。所有患者术前经体格检查、询问病史、胸超声心动图(transthoracic echocardiography, TTE)、右心声学造影、心电图等检查明确诊断为 PFO,必要时行经食管超声心动图(transesophageal echocardiography, TEE)检查。术前签署医患沟通及手术知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 经胸超声心动图右心声学造影及分级标准^[3]

应用 GE vivid E9 超声多普勒检查仪,选择心尖四腔心切面。静脉注射激活加血生理盐水,有效 Valsalva 动作下观察左心系统出现的微气泡信号。RLS 分级标准,0 级:左心房内没有微泡,无 RLS;I 级:左心房内 1~10 个微泡/帧,为少量 RLS;II 级:左心房内 11~30 个微泡/帧,为中量 RLS;III 级:左心房内可见>30 个微泡/帧,或左心房几乎充满微泡,心腔浑浊,为大量 RLS。

1.2.2 PFO 介入封堵适应证及相对适应证

PFO 介入封堵适应证^[3]:(1)CS 或 TIA 合并 PFO,有中-大量 RLS,或使用抗血小板、抗凝治疗仍有复发,或有明确深静脉血栓形成(deep vein thrombosis, DVT);(2)顽固性或慢性偏头痛合并 PFO,有中-大量 RLS;(3)PFO 合并静脉血栓或下肢静脉曲张/瓣膜功能不全,有中-大量 RLS;(4)斜卧呼吸-直立型低氧血症伴 PFO,有中-大量 RLS;(5)高危 PFO,表现为 PFO 合并 ASA 或间隔活动度过大、大的 PFO、PFO 合并静息 RLS;(6)年龄 18~60 岁(合并明确不明原因卒中,年龄可适当放宽)。相对适应证^[3]:(1)偏头痛合并 PFO,有中量 RLS;(2)PFO 伴静脉血栓形成高危因素(长期坐位或卧床等),有中量 RLS;(3)PFO 伴颅外动脉栓塞;(4)合并 PFO 的特殊职业(如潜水员、飞行员等);(5)临床难以解释的缺氧合并 PFO。2009 年国家卫生部心血管疾病介入诊疗技术培训教材推荐 PFO 介入治疗的适应证:(1)具有不明

原因卒中史、PFO 伴 RLS;(2)具有先兆症状的偏头痛,PFO 伴 RLS;(3)PFO 合并体静脉血栓引起脑梗死者;(4)PFO 伴反复发生肺栓塞伴深静脉血栓形成;(5)PFO 合并房间隔瘤形成;(6)直径 10 mm 以上的 PFO。2021 年中国专家指南^[7]推荐年龄在 16~60 岁,未发现其他机制的血栓栓塞性脑梗死 PFO 患者,PFO 伴 ASA 或中-大量 RLS 或直径 ≥ 2 mm,建议经导管封堵(I 类,A 级)。

1.2.3 PFO 封堵方法及封堵器选择

右心导管检查及介入封堵方法与先天性心脏病房间隔缺损相似。选用北京华医圣杰科技有限公司生产的 PFO 封堵器及配套的输送鞘管。局部浸润麻醉后常规穿刺右股静脉并建鞘,经鞘管注入普通肝素钠注射液(100 U/kg)。常规行右心导管检查测定肺动脉压力及右心室压力。应用 6F 多孔右心导管及 260 cm 的 0.035 英寸加硬“泥鳅”导丝建立股静脉-右心房-PFO-左心房-左上(或下)肺静脉导丝轨道。沿轨道传送合适大小输送长鞘至左心房,经输送鞘送 PFO 封堵器至左心房,分别于左、右心房释放 PFO 封堵器前后伞完成封堵。牵拉试验封堵器固定良好,超声心动图确认封堵器位置好,瓣膜及大血管不受影响,释放封堵器,撤出鞘管后局部加压包扎。通常根据卵圆孔及卵圆窝的大小结合心房伸展径选用合适大小的封堵器,参考卵圆孔距离上腔静脉口及主动脉根部后壁的距离,见图 1。大部分 PFO 患者选用中等大小封堵器如 25/25 mm(图 1D)或者 18/25 mm 封堵器(图 1F)。如合并巨大 ASA 或长管状等复杂 PFO 则优先选择 30/30 mm(图 1G)或 25/35 mm PFO 封堵器(图 1H)。

1.2.4 PFO 封堵术后处理

常规术后心电监测。穿刺股静脉侧肢体制动 6 h,卧床 12 h。术后 24 h 复查心脏超声,了解封堵器情况及有无心包积液等并发症。术后常规肝素抗凝 48 h,口服阿司匹林肠溶片 $3 \sim 5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$,连续服用 6 个月;口服氯吡格雷 75 mg/d,持续 3 个月^[3]。介入治疗术后 1、3、6、12 个月先天性心脏病门诊随访行心脏超声检查。术后 6 个月避免剧烈活动。偏头痛患者封堵术后行 HIT-6 测评。

1.3 统计学处理

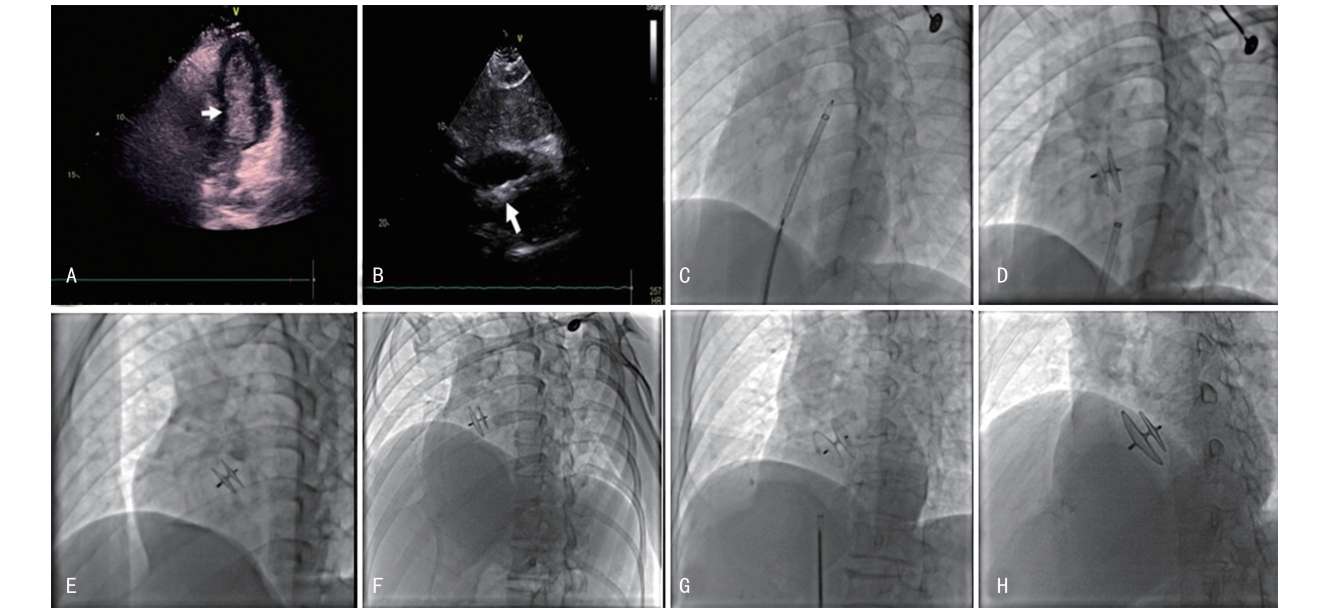
应用 SPSS 19.0 统计软件进行统计学处理。计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,各组间的比较采用方差分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

65 例行 PFO 介入封堵治疗的患者中,1 例患者导丝未能成功通过 PFO,行肺动脉造影显示右肺动-静脉瘘,应用弹簧圈介入治疗成功,术后随访头痛症状明显缓解。余 64 例均 1 次性成功封堵(成功率 98.5%)。术前心脏超声测量心脏各腔室大小分别为左心房 (24.47 ± 2.79) mm,左心室 (42.22 ± 4.15)

mm,右心房(34.22 ± 3.98)mm,右心室(16.43 ± 1.97)mm,心脏射血分数(65.42 ± 4.71)%,各房室大小及射血分数均在正常范围。术中右心导管测量肺动脉收缩压(26.86 ± 7.52)mm Hg,肺动脉舒张压(11.05 ± 4.58)mm Hg,肺动脉平均压(15.86 ± 4.71)mm Hg;右心室收缩压(32.66 ± 9.59)mm Hg,右心室舒张压(3.23 ± 4.27)mm Hg,右心室平均压(13.06 ± 4.96)mm Hg,肺动脉压及右心室压力较健康人均无明显变化(见图 2)。术中及术后未出现心包填塞等严重并发症,患者住院期间无栓塞及手术相关

性死亡事件。36 例偏头痛患者 PFO 介入封堵术后头痛症状明显减轻,其中 4 例患者术后偏头痛症状完全消失,1 例患者术后 1 个月偏头痛症状减轻但未消失,复查右心声学造影显示仍存在有少量右向左分流。封堵术前、术后及术后 1 个月头痛 HIT-6 评分分别为(71.72 ± 4.76)、(53.72 ± 3.07)及(48.11 ± 3.17)分。封堵术后 HIT-6 评分较术前、封堵术后 1 个月 HIT-6 评分较术前及术后均明显下降,差异有统计学意义($P<0.01$)。术后随访未发现新发脑梗死事件,目前患者仍在随访中。



A:右心声学造影检查左心房内检测到大量微气泡,心腔变浑浊(箭头所指);B:PFO 介入封堵术后心脏超声检查,箭头所指为 PFO 封堵器;C:沿传送鞘将 PFO 封堵器送至左心房;D:释放后的对称型 25/25 mm PFO 封堵器;E~H:释放后的 18/18 mm、18/25 mm、30/30 mm、25/35 mm PFO 封堵器。

图 1 PFO 超声检查及介入封堵术部分影像

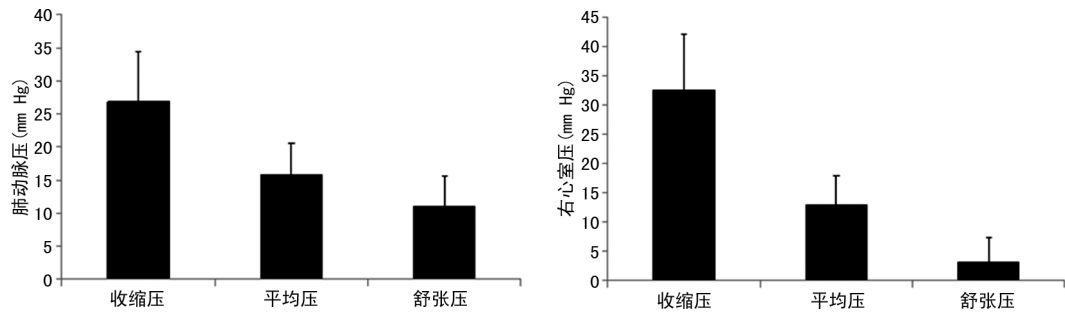


图 2 PFO 右心导管检查测量肺动脉压及右心室压力

3 讨论

PFO 是成年人中常见却未被重视的一种先天性心脏病,为出生后原发隔与继发隔未能自然融合,存在裂隙样的异常通道。卵圆孔是维持胎儿血液循环的重要生命通道,母体的脐静脉血经卵圆孔进入到胎儿的左心系统,提供胎儿生长发育所需的氧气和营养物质。胎儿出生后左心房的压力高于右心房,卵圆孔功能性闭合。通常 1 年后卵圆孔解剖上闭合,如 3 岁以上仍未闭合则称之为卵圆孔未闭(PFO)。1985 年

NELLESSEN 等^[8]首次用心脏超声证实了骑跨血栓存在于 PFO 处。PFO 发病率高,大约 25%的成年人可发现 PFO^[1-3],但检出率相对较低。正常情况下左心房压力高于右心房,PFO 无明显的血流动力学意义。但当右心房压力增高时(如大笑、打喷嚏、咳嗽或 Valsalva 动作等),可引发一过性的右向左分流^[3],如果右心房内有血栓通过 PFO 进入左心系统,可造成体循环的栓塞,称之为“矛盾性栓塞”或“反常性栓塞”,较常见且严重的是脑栓塞。

2021 年中国专家指南^[7]将 PFO 合并 ASA、较大 PFO、静息 RLS 或大量 RLS、长隧道 PFO、合并过长下腔静脉瓣($>10\text{ mm}$)或希阿里网的 PFO 归类为高危 PFO,推荐年龄在 16~60 岁,未发现其他机制的血栓栓塞性脑梗死 PFO 患者,PFO 伴 ASA 或中-大量 RLS 或直径 $\geq 2\text{ mm}$,建议经导管封堵(I 类,A 级)。

偏头痛严重影响患者的生活质量,但具体的发病机制不明。有学者认为可能是 5-羟色胺等血管活性物质避开了肺循环的滤过功能,经过未闭的卵圆孔进入左心系统,在脑动脉中达到一定浓度后引发偏头痛^[9-11]。PFO 的介入封堵治疗可以治愈或明显改善 PFO 相关的偏头痛症状,减少反常栓塞的发生。国外有研究显示介入封堵治疗可使 89% 的 PFO 偏头痛患者发作明显减少,使 46% 的患者偏头痛完全消失^[12]。本研究显示 36 例 PFO 伴发偏头痛患者介入封堵术后头痛症状均有不同程度的减轻,其中 4 例患者术后偏头痛症状完全消失。PFO 伴发偏头痛患者介入封堵术后头痛 HIT-6 评分较术前明显下降,有统计学差异,与国外研究结果一致。虽然 PFO 介入封堵术可作为 PFO 相关偏头痛的一种治疗方法,但并非所有的偏头痛患者介入封堵术后头痛症状均能缓解,因此临床疗效尚存在争议。是否可作为偏头痛患者一线的治疗方法,目前尚无定论。

PFO 患者发生脑梗死的概率及复发率均明显高于健康人群^[13]。静脉系统血栓、PFO 及一过性右心房压力增高引起的脑血管意外被称为“PFO 三要素”^[14]。随访时间长达 10 年的研究结果显示,PFO 介入封堵术对脑血管事件复发的预防效果优于药物治疗^[15]。一项对 3 819 例患者行 PFO 介入封堵术后的 meta 分析发现,卒中中年复发率仅为 0.47%,TIA 为 0.85%^[16]。AGARWAL 等^[17]对 8 185 例经导管介入封堵 PFO 和 2 142 例药物治疗的观察性研究 meta 分析得出结论,预防反常血栓栓塞性脑血管事件的复发介入封堵治疗优于药物治疗。2018 年一项关于亚洲人群高危 PFO 的研究显示,经导管封堵 PFO 在降低卒中复发方面优于药物治疗^[18]。

TEE 可从心脏后方观察房间隔的细微结构,避免了经胸和气体的干扰,声窗条件及成像能力较好,能更准确地判断 PFO 的大小及周围情况,曾被认为是诊断 PFO 的“金标准”和首选方法^[19]。但 TEE 检查具有半侵入性,探头需进入食管,过程较痛苦,操作复杂,患者的配合也不一定理想,少数患者不能耐受,注意事项较多,可能影响检查效果,降低阳性率。且费用较高,不太适合临床广泛开展。TTE 结合右心声学造影检查操作简单、基本无痛苦,可作为筛查或诊断 PFO 的首选方法。如诊断困难时可考虑行 TEE 检查或经颅超声多普勒(contrast transcranial Dopple,cTCD)声学造影检查。

本研究均应用北京华医圣杰科技有限公司生产

的国产 PFO 封堵器及配套的输送长鞘。双伞盘中间腰部直径为 3 mm,设计合理,术中应用安全可靠。但 PFO 封堵器并非越大越好,大的封堵器可能会影响术后封堵器表面内皮化的时间,应根据术前超声心动图检查结果选择合适大小的封堵器。目前不主张房间隔穿刺通过卵圆孔,推荐经导管封堵 PFO 患者应常规行动态心电图检查评估房颤是否存在,对未接受封堵的 PFO 患者指南认为抗凝治疗并不优于抗血小板药物治疗^[7]。本研究中 1 例患者导丝未能成功通过 PFO,行肺动脉造影显示肺动-静脉瘘,应用弹簧圈介入治疗成功后头痛症状明显缓解。

经导管介入封堵 PFO 微创、安全、有效,手术成功率高,并发症少,可明显缓解或治愈患者的偏头痛症状,减少卒中的发生及再发,对有适应证的患者主张进行介入封堵治疗。目前生物可溶解 PFO 封堵器已进入临床试验阶段,相信在不久的将来就会造福于更多的 PFO 患者。

参考文献

- [1] KUTTY S,SENGUPTA P P,KHANDHERIA B K. Patent foramen ovale: the known and the to be known[J]. J Am Coll Cardiol, 2012, 59: 1665-1671.
- [2] CALVET D, MAS J L. Closure of patent foramen ovale in cryptogenic stroke: a never ending story[J]. Cerebrovascu Dis, 2014, 27(1): 13-19.
- [3] 中国医师协会心血管内科医师分会. 卵圆孔未闭处理策略中国专家建议[J]. 心脏杂志, 2015, 27(4): 373-379.
- [4] WAMMES-VAN DER HEIJDEN E A, TIJSSEN C C, EGBERTS A C. Right-to-left shunt and migraine: the strength of the relationship [J]. Cephalalgia, 2006, 26(2): 208-213.
- [5] GONZÁLEZ-ALUJAS T, EVANGELISTA A, SANTAMARINA E, et al. Diagnosis and quantification of patent foramen ovale. Which is the reference technique? Simultaneous study with transcranial Doppler, transthoracic and transesophageal echocardiography [J]. Rev Esp Cardiol, 2011, 64(2): 133-139.
- [6] SAURO K M, ROSE M S, BEKER W J, et al. HIT-6 and MIDAS as measures of headache disability in a headache referral population[J]. Headache, 2010, 50(3): 383-395.
- [7] 张玉顺, 蒋世良, 朱鲜阳. 卵圆孔未闭相关卒中预防中国专家指南 [J]. 心脏杂志, 2021, 32(1): 1-10.
- [8] NELLESSEN U, DANIEL W G, MATHEIS G,

- et al. Impending paradoxical embolism from atrial thrombus; correct diagnosis by transesophageal echocardiography and prevention by surgery[J]. *J Am Coll Cardiol*, 1985, 5(4): 1002-1004.
- [9] TEMBL J, LAGO A, SERILA T, et al. Migraine, patent foramen ovale and migraine triggers[J]. *J Headache Pain*, 2014, 15(1): 7-12.
- [10] DOMITRZ I, MIESZKOWSKI J, KWIECINSKI H. The prevalence of patent foramen ovale in patients with migraine [J]. *Neurol Neurochir Pol*, 2014, 18(5): 89.
- [11] SCHWERZMANN M, NEDLTCHER K, LAGGER F, et al. Prevalence and size of directly detected patent foramen ovale in migraine with aura[J]. *Neurology*, 2015, 75(3): 1415.
- [12] TRABATTONI D, FABBIOCCHI F, MONTORSI P, et al. Sustained long-term benefit of patent foramen ovale closure on migraine[J]. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2011, 77(4): 570-574.
- [13] MESA D, RUIZ M, DELGADO M, et al. Prevalence of patent foramen ovale determined by transesophageal echocardiography in patients with cryptogenic stroke aged 55 years or older. Same as younger patients[J]. *Rev Esp Cardiol*, 2010, 63(3): 315-322.
- [14] MARRIOTT K, MANINS V, FORSHAW A, et al. Detection of right-to-left atrial communication using agitated saline contrast imaging: experience with 1 162 patients and recommendations for echocardiography [J]. *J Am Soc Echocardiogr*, 2013, 26(1): 96-102.
- [15] WAHL A, JUNI P, MONO M L, et al. Long-term propensity score-matched comparison of percutaneous closure of patent foramen ovale with medical treatment after paradoxical embolism[J]. *Circulation*, 2012, 125(6): 803-812.
- [16] FRANKE J, BOEHM P. Leaving no hole unclosed; left atrial appendage occlusion in patients having closure of patent foramen ovale or atrial septal defect [J]. *J Interv Cardiol*, 2014, 27(4): 414-422.
- [17] AGARWAL S, BAJAJ N S, KUMBHANI D J, et al. Meta-analysis of transcatheter closure versus medical therapy for patent foramen ovale in prevention of recurrent neurological events after presumed paradoxical embolism[J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2012, 5: 777-789.
- [18] LEE P H, SONG J K, KIM J S, et al. Cryptogenic stroke and high-risk patent foramen ovale; the DEFENSE-PFO trial [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2018, 71(20): 2335-2342.
- [19] MARTÍN M, SECADES S, CAMPOS A G, et al. Patent foramen ovale and stroke: rethinking the need for systematic transesophageal echocardiography[J]. *Minerva Med*, 2012, 103: 413-414.
- (收稿日期: 2021-09-22 修回日期: 2022-02-16)
- (上接第 1725 页)
- [24] LIU R G, CHANG Q H, CHEN J. New micro waveforms firstly recorded on electrocardiogram in human[J]. *Med Hypotheses*, 2015, 85(4): 475-479.
- [25] CHEN G, YAO L, ZHAO R, et al. Electro-physiocardiogram; for the first time EPCG has been recorded on human body surface[J]. *Int J Cardiol*, 2016, 222: 499-503.
- [26] 刘力, 赵文姣, 曾建平, 等. 尼沙赫心电图对早期心肌缺血的预先诊断价值探讨[J]. *实用心电学杂志*, 2016, 25(1): 17-23.
- [27] 于红玲. 常规心电图诊断隐匿型冠心病的准确率探讨[J]. *中国医疗器械信息*, 2020, 26(15): 67-68.
- [28] 李建群, 沙露露, 胡燕. 冠心病静息状态心电图与冠状动脉造影的相关性分析及其对康复的指导意义[J]. *双足与保健*, 2019, 28(1): 69-70.
- [29] 刘仁光, 常清华. 体表心电图的新小波[J]. *临床心电学杂志*, 2015, 24(3): 167-169.
- (收稿日期: 2021-09-18 修回日期: 2022-03-08)