

· 2023 年度盘点 ·

卵圆孔未闭相关疾病研究 2023 年度进展

邱林¹ 朱航² 马为^{1,3} 张玉顺⁴

【摘要】 卵圆孔未闭 (PFO) 是一种在人群中患病率较高的先天性心脏病, 既往研究已明确其与脑卒中之间的关联, 并认可封堵治疗对于 PFO 相关脑卒中的意义。近年来, 关于 PFO 相关疾病的研究逐渐增多, 认识进一步加深, 同时国内 PFO 封堵治疗的例数也增长明显。本文盘点了 2023 年度 PFO 领域最新研究进展, 主要包括 PFO 相关疾病谱的扩展 (癫痫、不明原因晕厥等), 发病机制的探究以及风险评估的手段; 针对 PFO 封堵治疗, 本文介绍了关于封堵效果与预后的最新研究结果, 以及封堵治疗与心房颤动之间关系。国内在 PFO 封堵新器械的研发上一直处于领先地位, 本文也对该方面的最新成果进行了介绍。

【关键词】 卵圆孔未闭; 卵圆孔未闭相关疾病; 发病机制; 封堵; 预后

【中图分类号】 R54

Progress in research on diseases related to patent foramen ovale in 2023 QIU Lin¹, ZHU Hang², MA Wei^{1,3}, ZHANG Yu-shun⁴. (1. Department of Cardiology, Peking University First Hospital, Beijing 100034, China; 2. Senior Department of Cardiology, the Sixth Medical Center of PLA General Hospital, Beijing 100853, China; 3. Echocardiogram Center Laboratory, Cardiovascular Disease Research Institute, Peking University First Hospital, Beijing 100034, China; 4. Department of Structural Cardiology, First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710061, China)

Corresponding author: MA Wei, Email: kmmawei@sina.com

【Abstract】 Patent foramen ovale (PFO) is a congenital heart disease with a relatively high prevalence in the population. Past studies have clarified its association with strokes and recognized the significance of PFO closure for PFO-related strokes. In recent years, research on diseases related to PFO has gradually increased and deepened our understanding. Meanwhile, the number of closure treatments for PFO in China has also significantly increased. This article reviews the latest research progress in the PFO field for the year 2023, mainly including the expansion of the spectrum of PFO-related diseases (such as epilepsy, unexplained syncope, etc.), exploration of the mechanisms of disease, and means of risk assessment. Regarding PFO closure treatment, this article introduces the latest research results concerning the effects of closure and prognosis, as well as the relationship between closure treatment and atrial fibrillation. China has always been in a leading position in the development of new devices for PFO closure, and this article also introduces the latest achievements in this area.

【Key words】 Patent foramen ovale; Patent foramen ovale-related diseases; Mechanisms of disease; Closure; Prognosis

DOI: 10.3969/j.issn.1004-8812.2024.01.003

基金项目: 国家重点研发计划项目 (2021YFC2501106)

作者单位: 1. 北京大学第一医院心内科, 北京 100034; 2. 中国人民解放军总医院第六医学中心心血管病医学部结构性心脏病科, 北京 100048; 3. 北京大学第一医院心血管疾病研究所超声心动图中心实验室, 北京 100034; 4. 西安交通大学第一附属医院结构性心脏病科, 陕西西安 710061

通信作者: 马为, Email: kmmawei@sina.com

卵圆孔未闭 (patent foramen ovale, PFO) 在人群中患病率较高, 大概 20%~30%^[1]。既往认为是一个良性改变而缺乏关注, 事实上早在 1877 年德国病理学家 Cohnheim^[2] 就提出 PFO 与脑卒中相关联。近年来随着一系列大型随机对照临床试验的公布, PFO 封堵治疗 PFO 相关脑卒中已被认可。伴随临床研究的进展, 对 PFO 相关疾病的认识无论

是从疾病谱还是从发病机制、风险评估等方面都有了长足的进步。PFO封堵治疗PFO相关脑卒中的病例数也在国内迅速增长,因此需要积极推动包括PFO相关疾病谱、发病机制、临床预后以及器械研发的研究,使得PFO相关疾病的诊断和治疗可以健康有序规范发展,国内在这一方面处于领先地位。岁末年初,本文盘点了2023年PFO相关领域的一些可圈可点的研究,以飨读者。

1 PFO相关疾病研究进展

除了脑卒中、偏头痛等研究热点外,近期研究还发现PFO与癫痫、不明原因晕厥等有关。

来自四川大学华西医院的一项研究表明,大约39%的癫痫患者患有PFO,患病率明显高于无癫痫者,患有PFO的癫痫患者患偏头痛和耐药性癫痫的风险更高^[3]。不明原因晕厥是临幊上常见而又棘手的问题,病因不明确,处理困难。中南大学湘雅医院陈晓彬等^[4]研究发现,对于111例不明原因晕厥合并PFO的患者进行封堵治疗,平均随访31个月,与非封堵组相比可以减少晕厥发作。并且证明高血压、晕厥次数、无晕厥促发机制和残余分流是晕厥复发的危险因素。有研究报道认为PFO可能与变异性心绞痛有关,机制或许是由于某些缩血管物质或者致栓因子等未能在肺循环清除导致^[5]。

PFO相关疾病的疾病谱在不断增加,既要防止相关研究的泛化,但也应关注到既往认为不明原因的疾病,可能还存在潜在病因需要明确,因此应积极审慎地开展相关研究。

2 PFO相关疾病的发病机制研究

关于PFO导致脑卒中的机制,主流的观点是反常栓塞,但近年的研究显示多种机制可能参与到PFO相关疾病的发病中。

北京阜外医院闫朝武等^[6]研究显示PFO原位血栓形成可能是PFO相关疾病的一个重要机制。研究针对117例无已知心血管危险因素患者,平均年龄为(34.33±11.30)岁,使用光学相干断层成像(optical coherence tomography, OCT)检查,发现在脑卒中、偏头痛和无症状三组患者中,原位血栓的检出率分别为36例(83.7%)、28例(57.1%)和0($P<0.001$),其中原位血栓组脑卒中风险增加($OR\ 4.59, 95\%CI\ 1.26\sim16.69$)。

PFO内心内膜异常发生在71.9%的原位血栓患者中,但不发生在无原位血栓的患者中。在OCT检查中,2例原位血栓患者出现偏头痛。这是国内研究者对PFO相关疾病发病机制的重要贡献。

PFO还可以对心房功能产生影响。Rigatelli等^[7]研究采用血液滞留时间来反应心房功能,发现PFO患者高于正常对照组,头颅磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)提示有病变PFO患者血液滞留时间大于无病变者。

尽管PFO与偏头痛的相关研究较多,但其确切发病机制不清。研究表明PFO可改变偏头痛患者枕叶的皮质兴奋性,无论是否有前兆。与此同时,光刺激期间枕叶的β带功率谱密度可能是PFO偏头痛严重程度的客观衡量标准^[8],为PFO相关偏头痛提出新的发病机制。

3 PFO相关疾病的诊断和风险评估

既往认为PFO的诊断比较容易,诊断的金标准是经食管超声心动图(transesophageal echocardiography, TEE),后发现TEE不能发现细小的PFO,因此认为TEE加上右心声学造影是诊断PFO的金标准,但由于口含食管探头患者不能做充分的激发试验而降低敏感性,因此认为TEE以及经胸超声心动图(transthoracic echocardiography, TTE)加右心声学造影均阴性,加上充分的激发试验,才可以排除PFO。最近心腔内超声(intracardiac echocardiography, ICE)越来越多地应用于PFO诊断以及封堵治疗术中,一项研究显示ICE更容易显示大量的右向左分流,从而使得部分患者被重新分类为PFO相关脑卒中的可能性增加(TTE比TEE比ICE: 10.4%比14.6%比25%, $P=0.03$)^[9]。

CT可否用来准确诊断PFO,也是临床关注的问题。一项研究表明在年轻脑卒中患者中,使用门控心脏CT与右心声学造影相比,诊断PFO的敏感度仅为25%,提示如果心脏CT被用作心原性栓塞的一线筛查方法,那么对于年轻的隐源性脑卒中患者,仍然需要额外的超声心动图检查^[10]。

除了影像学方法,也有研究探讨了通过心电图来诊断PFO的可能性。Crochetage R波主要指下壁导联R波出现切迹,通常出现在QRS波起始80 ms以内。国内的一项研究表明45.3%的PFO患者可出现Crochetage R波,尤其合并右束支传导阻滞患

者更加提示可能存在PFO^[11]。

分流量大小通常是PFO相关脑卒中的危险评估指标之一。新加坡的一项研究表明,对于药物治疗的PFO相关隐源性脑卒中患者,大量分流者再发脑卒中风险高于小量分流者(8.1%比2.2%, $P=0.036$)^[12],提示PFO相关疾病的早期干预指征。

一项韩国的研究表明在潜水员中,有PFO者减压病发生率较高,高危PFO解剖包括合并房间隔膨出瘤、房间隔高移动性、PFO ≥ 2 mm以及静息情况下的右向左分流患者是PFO相关减压病的独立危险因素($OR\ 9.34$, 95%CI 1.95~44.88)^[13]。

生物标记物是否可以预测PFO相关脑卒中也是未来的研究方向。Park等^[14]研究表明在PFO患者中,D-二聚体水平 >1.0 mg/L的患者脑卒中复发风险明显高于 <0.5 mg/L的患者($HR\ 4.04$, 95%CI 1.63~10.02)。而且观察到随着D-二聚体水平的增加,脑卒中风险增加。然而,在没有PFO的患者中,D-二聚体水平与脑卒中复发的风险没有相关性。

4 PFO封堵治疗效果与预后

PFO封堵治疗是否可在60岁以上人群中进行尚有争议。实际上老年患者静脉血栓风险增加,有研究发现老年隐源性脑卒中合并PFO可能更多,有一些小规模的观察性研究证实PFO封堵在60岁以上人群中的安全性和有效性。但是依然需要考虑到手术风险以及PFO相关心房颤动(房颤)在老年人中发生风险可能高等因素,因此需要针对每个老年PFO病例进行个体化分析,是否应该进行封堵治疗^[15]。

PFO封堵治疗效果是否存在性别差异也值得探讨。一项来自于加拿大的研究表明,与男性相比,接受PFO封堵治疗隐源性脑卒中的女性更年轻,ROPE评分更高。在中位数随访3年后,不同性别间脑卒中事件发生率,差异无统计学意义,但女性脑血管事件和出血并发症的复合终点发生率较高。提示应进一步关注女性PFO封堵患者的综合预后^[16]。

既往对易栓症合并PFO患者是否应该进行封堵治疗存在争议。Abrahamyan等^[17]针对669例平均年龄为56.4岁的PFO患者,其中26.0%的患者存在易栓症,平均11.6年的随访显示,是否合并易栓

症不影响PFO封堵患者的长期预后,也就是对PFO合并易栓症患者可以考虑行封堵治疗。

进行PFO封堵治疗患者再发脑卒中风险是一个值得关注的话题。一项奥地利的平均11年的随访研究表明,PFO封堵术后再发脑卒中为6%,而且主要与大血管以及小血管病变有关。年龄、高脂血症和吸烟是脑卒中复发的危险因素,提示心血管危险因素控制对PFO封堵术后患者预防脑卒中复发相当重要^[18],也提示再发脑卒中类型不以栓塞性脑卒中为主。

再发脑卒中的另外一个重要因素是封堵术后残余分流导致的反常栓塞。封堵术后残余分流的发生与远期不良事件有关,目前已经有很多危险因素可能与PFO封堵术后残余分流发生有关。Gaspardone等^[19]研究显示,PFO缝合术前PFO最大宽度与术后残余分流 ≥ 2 级正相关,PFO原发隔与继发隔最小重叠距离与术后残余分流 ≥ 2 级负相关,并开发参数PFO最大宽度/PFO原发隔与继发隔最小重叠距离用于预测缝合术后残余分流。一项荟萃分析也表明封堵术后残余分流是术后再发脑卒中的危险因素($OR\ 3.484$, 95%CI 2.169~5.596)^[20]。

目前不推荐对不能通过的PFO行房间隔穿刺的方法进行PFO封堵。因此对于不能通过的PFO患者其再发脑卒中以及短暂性脑缺血发作(transient ischemic attack, TIA)等事件如何处理,也是一个值得研究的问题。Shin等^[21]对245例PFO患者的小规模研究显示对于未通过的PFO与成功进行的PFO封堵患者相比,再发脑卒中以及TIA的风险一致。

5 PFO封堵治疗与房颤的关系

PFO封堵术后房颤的发生是临床关注的话题。一项荟萃分析表明PFO封堵术后房颤发生率为5.1%,而对照组为1.6%,使用动态心电图或者事件记录器等能发现更多的房颤,而某些封堵器如CardioSEAL和Starflex发生房颤的概率可能更高^[22]。一项来自丹麦的国家注册研究^[23],纳入2008~2020年三组人群,PFO封堵队列,PFO诊断队列以及匹配队列。在PFO封堵队列中,房颤的5年风险为7.8%(95%CI 5.5~10.0),在PFO诊断队列中为3.1%(95%CI 2.0~4.2),在匹配队列中为1.2%(95%CI 0.8~1.6)。将PFO封堵与PFO诊断

队列进行比较,房颤在前3个月内HR 2.3 (95%CI 1.3~4.0),此后HR 0.7 (95%CI 0.3~1.7)。将PFO封堵与匹配队列进行比较,房颤在前3个月内HR 51 (95%CI 21~125),之后HR 2.5 (95%CI 1.2~5.0)。提示PFO封堵并未增加房颤长期的发生风险,但是封堵术后3个月内房颤风险是增加的,因此封堵术后3个月内的患者应该注意房颤的筛查以及及时调整抗栓策略。但是PFO本身可能增加长期房颤的发生风险。

对于接受PFO封堵治疗的患者合并房颤是否影响预后尚不清楚。一项来源于国外的注册研究显示,13.4%的PFO封堵患者合并房颤,相比于不合并房颤者,有更高的机械辅助以及心原性猝死的发生率。但是在死亡率和再入院率方面两组人群差异无统计学意义^[24]。今年发表的关于AFLOAT研究^[25]的研究设计,拟评估PFO封堵术后患者短期口服氟卡尼(3~6个月)是否可以减少术后房颤和房性心律失常的发作。

6 新器械研发

目前使用的PFO封堵器械主要是经典的双盘状封堵器。国内外均在进行新型封堵器,包括PFO隧道内封堵器、新型生物可降解封堵器、PFO介入缝合装置等的研发。值得一提的是,国内在这一方面居于领先地位。2023年上海形状记忆合金材料有限公司自主研发的全球首款MemoSorb[®]生物可降解PFO封堵器系统正式获国家药品监督管理局批准,已经开展临床应用,并且可能结合新的术式,如在超声指导下(TTE、ICE和TEE)临床推广。由于PFO患者相对年轻,今后需要房间隔穿刺的可能性增加。因此国内也在研发可穿刺的PFO封堵器,如广东脉搏医疗科技有限公司研发的全球首款可穿间隔PFO封堵器TAIQING[®]也于2023年在北京大学第一医院首次置入成功。

7 国内相关专家共识

专家共识和指南是临床有序开展PFO相关工作的依据。国内2023年主要发布了2项关于PFO的专家共识。PFO的规范诊断是进行后续治疗和研究基础,超声是重要的诊断手段,因此2023年中国医师协会心血管内科医师分会结构性心脏病学组,心源性脑卒中人群的高危预测模型及治疗策略的临床研究课题组组织专家编写了《卵圆孔未

闭超声诊断中国专家共识》^[26],介绍了各种超声技术在PFO诊疗中的应用。尽管目前PFO相关疾病的热点是缺血性脑卒中,但是PFO还可能和其他多种疾病相关,因此国内张玉顺、于生元等在国际上首先制定了《卵圆孔未闭相关非脑卒中性疾病防治中国专家共识》用于规范相关疾病的诊治并于2023年年底发布,将于2024年在国内专业杂志上发表。

回顾过去的一年,PFO相关疾病在疾病谱、发病机制、诊断和PFO风险评估、封堵效果与预后、封堵与房颤的关系、新器械研发以及相关专家共识等方面取得了长足的进步,伴随认识的深入以及相关机制研究和临床研究的进展,未来一定会对PFO相关疾病有更深入的认识。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Hoffman JI, Kaplan S. The incidence of congenital heart disease [J]. J Am Coll Cardiol, 2002, 39 (12): 1890-1900. DOI: 10.1016/s0735-1097(02)01886-7.
- [2] Cohnheim J. Thrombose und Embolie. In: Vorlesungen über Allgemeine pathologie [J]. Berlin: Hirschwald, 1877, 1: 134.
- [3] Tang Y, Ji S, Li H, et al. Association of patent foramen ovale with epilepsy: a hospital-based case-control study [J]. Epilepsia Open, 2023, 8 (3): 1075-1083. DOI: 10.1002/epi4.12787.
- [4] Wang X, Liu X, Zheng L, et al. Correlation between percutaneous patent foramen ovale closure and recurrence of unexplained syncope [J]. Front Neurol, 2023, 14: 1104621. DOI: 10.3389/fneur.2023.1104621.
- [5] Ravi D, Parikh RV, Aboulhosn J, et al. A new syndrome of patent foramen ovale inducing vasospastic angina and migraine [J]. JACC Case Rep, 2023, 28: 102132. DOI: 10.1016/j.jaccas.2023.102132.
- [6] Yan C, Li H, Wang C, et al. Frequency and size of in situ thrombus within patent foramen ovale [J]. Stroke, 2023, 54 (5): 1205-1213. DOI: 10.1161/STROKEAHA.122.041524.
- [7] Rigatelli G, Zuin M, Roncon L. Increased blood residence time as markers of high-risk patent foramen ovale [J]. Transl Stroke Res, 2023, 14 (3): 304-310. DOI: 10.1007/s12975-022-01045-0.
- [8] Lei X, Wei M, Qi Y, et al. The patent foramen ovale may alter migraine brain activity: a pilot study of electroencephalography spectrum and functional connectivity analysis [J]. Front Mol Neurosci, 2023, 16: 1133303. DOI: 10.3389/fnmol.2023.1133303.
- [9] Chaturvedi A, Moroni F, Axline M, et al. Comparative evaluation of intracardiac, transesophageal, and transthoracic echocardiography in the assessment of patent foramen ovale: a retrospective single-center study [J]. Catheter Cardiovasc Interv, 2023, 102 (7): 1348-1356. DOI: 10.1002/ccd.30825.
- [10] Rinkel LA, Bouma BJ, Bockholdt SM, et al. Detection

- of patent foramen ovale in patients with ischemic stroke on prospective ECG-gated cardiac CT compared to transthoracic echocardiography [J]. J Neurol, 2023, 270 (7) : 3537-3542. DOI: 10.1007/s00415-023-11688-0.
- [11] Jin P, Jiao P, Feng J, et al. The predictive value of abnormal electrocardiogram for patent foramen ovale: a retrospective study [J]. Clin Cardiol, 2023, 46 (12) : 1504-1510. DOI: 10.1002/clc.24133.
- [12] Lim ICZY, Teo YH, Fang JT, et al. Association of shunt size and long-term clinical outcomes in patients with cryptogenic ischemic stroke and patent foramen ovale on medical management [J]. J Clin Med, 2023, 12 (3) : 941. DOI: 10.3390/jem12030941.
- [13] Lee HJ, Lim DS, Lee J, et al. Decompression illness in divers with or without patent foramen ovale: a cohort study [J]. Ann Intern Med, 2023, 176 (7) : 934-939. DOI: 10.7326/M23-0260.
- [14] Park S, Kwon B, Oh JK, et al. Risk of recurrent ischemic stroke in patients with patent foramen ovale: the role of D-dimer [J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2023, 32 (9) : 107246. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2023.107246.
- [15] Farjat-Pasos JI, Chamorro A, Lanthier S, et al. Cerebrovascular events in older patients with patent foramen ovale: current status and future perspectives [J]. J Stroke, 2023, 25 (3) : 338-349. DOI: 10.5853/jos.2023.01599.
- [16] Farjat-Pasos JI, Guedeney P, Houde C, et al. Sex differences in patients with cryptogenic cerebrovascular events undergoing transcatheter closure of patent foramen ovale [J]. J Am Heart Assoc, 2023, 12 (19) : e030359. DOI: 10.1161/JAHA.123.030359.
- [17] Abrahamyan L, Stefanescu Schmidt AC, Dharma C, et al. Short- and long-term outcomes in patients with thrombophilia undergoing transcatheter closure of patent foramen ovale [J]. JACC Cardiovasc Interv, 2023, 16 (11) : 1360-1366. DOI: 10.1016/j.jcin.2023.04.027.
- [18] Kneihsl M, Horner S, Hatab I, et al. Long-term risk of recurrent cerebrovascular events after patent foramen ovale closure: results from a real-world stroke cohort [J]. Eur Stroke J, 2023, 8 (4) : 1021-1029. DOI: 10.1177/23969873231197564.
- [19] Gaspardone A, Sgueglia GA, Gaspardone C, et al. A new echocardiographic index to select patients for PFO suture-mediated percutaneous closure [J]. Catheter Cardiovasc Interv, 2023, 101 (5) : 837-846. DOI: 10.1002/ccd.30604.
- [20] Liu TT, Jiao RH, Chen T, et al. A systematic review and meta-analysis of the association between residual shunts after patent foramen ovale closure and long-term cerebrovascular events [J]. Cerebrovasc Dis, 2023, 52 (4) : 387-392. DOI: 10.1159/000527457.
- [21] Shin Y, Jang AY, Won Y, et al. Long-term clinical outcomes for patients with uncrossable patent foramen ovale [J]. Front Cardiovasc Med, 2023, 10: 1249259. DOI: 10.3389/fcvm.2023.1249259.
- [22] Jurczyk D, Macherey-Meyer S, Rawish E, et al. New-onset atrial fibrillation after percutaneous patent foramen ovale closure: a meta-analysis [J]. Clin Res Cardiol, 2023, 112 (12) : 1824-1834. DOI: 10.1007/s00392-023-02263-8.
- [23] Skibsted CV, Korsholm K, Pedersen L, et al. Long-term risk of atrial fibrillation or flutter after transcatheter patent foramen ovale closure: a nationwide Danish study [J]. Eur Heart J, 2023, 44 (36) : 3469-3477. DOI: 10.1093/eurheartj/ehad305.
- [24] Taha A, Ali S, Atti L, et al. Cardiovascular outcomes and readmissions of atrial fibrillation among patent foramen ovale occluder device recipients: a propensity matched national readmission study [J]. Curr Probl Cardiol, 2024, 49 (1 Pt C) : 102115. DOI: 10.1016/j.cpcardiol.2023.102115.
- [25] Hauguel-Moreau M, Guedeney P, Dauphin C, et al. Flecainide to prevent atrial arrhythmia after patent foramen ovale closure Rationale and design of the randomized AFLOAT study [J]. Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother, 2024: pval100. DOI: 10.1093/ehjcvp/pval100.
- [26] 中国医师协会心血管内科医师分会结构性心脏病学组, 心源性脑卒中人群的高危预测模型及治疗策略的临床研究课题组. 卵圆孔未闭超声诊断中国专家共识 [J]. 中国介入心脏病学杂志, 2023, 31 (1) : 4-11. DOI: 10.3969/j.issn.1004-8812.2023.01.002.

(收稿日期: 2023-12-12 录用日期: 2024-01-10)

(编辑: 齐彤)