

文章编号: 1003-2754 (2016) 09-0808-04

卵圆孔未闭并隐源性卒中的临床及影像学分析

李 艳, 段智慧, 杨致远, 宋彬彬, 马聪敏, 韩月珍, 商丹丹

摘要: 目的 探讨卵圆孔未闭(patent foramen ovale, PFO)并隐源性卒中(cryptogenic stroke, CS)的临床及影像学特征。方法 连续性纳入2015年3月~2015年12月入住郑州大学附属洛阳中心医院神经内科的年龄 ≤ 65 岁的急性缺血性脑卒中患者,对其进行脑血管病危险因素筛查,并行TOAST分型。对所有入组患者通过经胸超声心动图声学造影(cTTE)联合经颅多普勒声学造影(cTCD)(即发泡试验)行PFO筛查,两者均为阳性视为存在PFO。分析PFO在急性缺血性卒中中检出率,及PFO并CS的分流量、影像学分布特征及部分封堵术后疗效观察。结果 共纳入141例符合标准的急性缺血性卒中患者。隐源性卒中48例(34.0%),非隐源性卒中93例(66.0%)。PFO阳性率在缺血性卒中组、CS组、非CS组中分别为31.2% (44/141)、47.9% (23/48)、22.6% (21/93)。PFO阳性组中,隐源性卒中较非隐源性卒中存在较大的分流量,且差异有统计学意义($P=0.007$)。而PFO相关性隐源性卒中与非PFO相关性隐源性卒中患者在其病灶分布的部位、数量之间的差异无统计学意义。PFO封堵术后6月随访未见复发,但尚缺乏对照性研究。结论 PFO及其分流量与CS密切相关,但PFO并CS患者无特异性影像学表现,应加强对此类患者的筛查与管理。

关键词: 急性缺血性卒中; 隐源性卒中; 卵圆孔未闭; 经胸超声心动图声学造影; 经颅多普勒声学造影

中图分类号: R743.3

文献标识码: A

Clinical and imaging analysis of cryptogenic stroke with patent foramen ovale LI Yan, DUAN Zhihui, YANG Zhiyuan, et al. (Department of Neurology, Luoyang Central Hospital Affiliated to Zhengzhou University, Luoyang 471000, China)

Abstract: **Objective** To investigate the clinical and imaging features of cryptogenic stroke (CS) with patent foramen ovale (PFO). **Methods** The patients with acute ischemic stroke (AIS) of age ≤ 65 years were recruited at Department of Neurology, Luoyang Central Hospital Affiliated to Zhengzhou University from March 2015 to December 2015. All the patients were performed cerebrovascular disease risk factor screening and were divided into five subtypes based on TOAST classification. Contrast transthoracic echocardiography (cTTE) and contrast transcranial doppler (cTCD) were used to detect the presence of PFO. The prevalence of PFO in AIS were analyzed as well as the shunt volume and imaging features of CS with PFO. Meanwhile, we observed the effect of transcatheter closure on some PFO patients. **Results** A total of 141 AIS patients were enrolled, which contained 48 CS subjects (34%) and 93 non-CS subjects. The frequency of PFO in AIS group, CS group, non-CS group was respectively 31.2% (44/141), 47.9% (23/48), 22.6% (21/93) respectively. In the PFO group, larger shunt was observed in CS subgroup than non-CS subgroup ($P=0.007$). There were no significant differences in this two subgroups. The cerebral ischemic event recurrence among patients with device closure was not observed in the six-month follow-up. **Conclusion** PFO and shunt volume were closely related with CS. But, CS with PFO patients have no special imaging features. More efforts should employed in PFO detection in CS and the management of CS with PFO.

Key words: Acute ischemic stroke; Cryptogenic stroke; Patent foramen ovale; Contrast transthoracic echocardiography; Contrast transcranial doppler

卒中是目前致残和致死的主要病因,其为多种危险因素共同作用的复杂性疾病,其中缺血性卒中为最常见的卒中类型,约占全部卒中类型的60%~80%^[1]。按其发病原因可分为大动脉粥样硬化型、心源性栓塞型、小血管闭塞型、其他原因型和原因不明型。其危险因素及病因包括,动脉粥样硬化、高血压病、糖尿病、房颤、血管炎、镰状细胞贫血、真性红

细胞增多症、烟雾病等。随着医疗技术的发展,越来越多的导致卒中的病因被发现,但据统计,仍有

收稿日期: 2016-05-20; 修订日期: 2016-08-17

作者单位: (郑州大学附属洛阳中心医院神经内科, 河南 洛阳 471000)

通讯作者: 商丹丹, E-mail: shangdanyan@126.com

25%~39%的患者未找到明确病因,称之为隐源性卒中(cryptogenic stroke, CS)^[2]。

卵圆孔一般在出生后5~7 m 闭合,超过三岁仍未能闭合,称之为卵圆孔未闭(patent foramen ovale, PFO)。正常人群中约25%个体存在PFO^[3],多数无临床症状,仅2%患者会出现临床症状。由于左房压力高于右房,在休息安静状态下可能心房之间无血流通过,但是在咳嗽、打喷嚏、肺动脉高压、瓦氏动作下等致使右房压力明显增高的情况下可能出现右向左分流^[4]。其中,约15%PFO合并房间隔瘤,并且PFO直径越大,ASA发生率越高^[5]。既往大量实验证实缺血性卒中患者中PFO的患病率明显高于普通人群,尤其在隐源性卒中中,可高达40%~50%^[6],但其是否为卒中的独立危险因素仍存在争议,尚需进一步实验证实。本文前瞻性的纳入≤65岁的急性缺血性卒中患者,对其行卵圆孔未闭筛查,回顾性分析CS并PFO的临床特征及预后等,提高对其认识。

1 对象和方法

1.1 研究对象 连续性纳入2015年3月~2015年12月入住郑州大学附属洛阳中心医院神经内科的年龄≤65岁的急性缺血性脑卒中患者。纳入标准:(1)符合中华医学会第四届脑血管会议修订的关于缺血性脑血管病的诊断标准^[7];(2)发病时间≤2 w;(3)头部MRI显示新近梗死病灶;(4)年龄≤65岁;(5)排除拒绝参与研究者。其中隐源性卒中需同时排除通过各项检查存在明确病因及危险因素者。

1.2 研究方法

1.2.1 临床资料收集 对所有入组患者均进行详细的病史询问,记录其年龄、性别、高血压病、糖尿病、冠心病、卒中家族史、吸烟史及实验室检查、检验结果。对所有入组患者均行常规肝肾功、血脂、血糖、血凝、甲状腺功能、同型半胱氨酸、血常规等常规检验,并行颈部血管彩超、心电图、心脏彩超、头部MRI及MRA检查。通过以上检查未找到明确病因的患者再进行血管炎、风湿免疫类、肿瘤标记物及24 h动态心电图筛查。同时对所有入组患者均行经胸超声心动图声学造影(contrast transthoracic echocardiography, cTTE)联合经颅多普勒声学造影(contrast transcranial doppler, cTCD)(即发泡试验)检查,两者同为阳性,考虑存在PFO。对部分PFO阳性患者行双下肢血管彩超检查。对考虑手术封堵治疗的患者行经食道超声进一步确诊并评估未闭卵圆孔的解剖学特征。其中大PFO:PFO宽≥4 mm,

中PFO:2~3.9 mm,小PFO:<2 mm。

1.2.2 经颅多普勒声学造影(contrast transcranial doppler, cTCD,即发泡试验) 采用深圳市德力凯电子有限公司EMS-9E型经颅多普勒超声检测仪,探头频率为2 MHz,监测双侧大脑中动脉,监测深度为50~60 mm,于患者左侧肘静脉连接静脉通路,并接三通管。制备激活盐水:取2支10 ml注射器,一支装有8 ml 0.9%生理盐水,另外一支抽取1 ml空气,在装有8 ml生理盐水的注射器内抽取自体血液1 ml,然后将空气、血液及生理盐水在2支注射器中来回推注>20次,使其充分混匀后存于一支注射器内。将这种激活的生理盐水弹丸式推注,观察10 s内有无微栓子信号并分级。先于静息状态下观察,若无分流则在Valsalva动作下重复上述操作。分级标准为:0级(无栓子信号,无PFO);1级(1~10个栓子信号);2级(11~30个);3级(31~100个);4级(101~300个);5级(>300个,栓子雨)。视1级、2级为少量分流,3级为中量分流,4级、5级为大量分流。

1.2.3 经胸超声心动图声学造影(contrast transthoracic echocardiography, cTTE) 使用Philips IE 33彩色多普勒超声诊断仪,S5-I心脏探头,探头频率1~5 MHz,将探头置于心尖部,取标准心尖四腔心切面。后续方法同cTCD,观察静息状态及Valsalva动作右心显影后3个心动周期内,左心腔内是否有微气泡的显影,以评估是否存在右向左分流(right-to-left shunt, RLS)。

1.3 统计学分析 采用SPSS 19.0统计学分析软件进行分析,对符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用独立样本 t 检验;计数资料采用例(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验或Fisher确切概率法。双侧检验 $P < 0.05$ 被认为差异有统计学意义。

2 结果

共纳入141例≤65岁的急性缺血性卒中患者,年龄29~65岁,隐源性卒中48例(34.0%),非隐源性卒中93例(66.0%)。PFO阳性率在缺血性卒中组、CS组、非CS组中分别为31.2%(44/141)、47.9%(23/48)、22.6%(21/93)(见表1)。PFO阳性患者中cTCD分级如表2、表3所示,其分流量在隐源性卒中组中大于非隐源性卒中组,差异有统计学意义($\chi^2 = 7.326, P = 0.007$)。隐源性卒中患者梗死灶分布特点见表4。隐源性卒中患者中,PFO阳性患者与阴性患者在病灶分布的部位、数量之间的差异无统计学意义。PFO阳性患者中28例行双下肢动静脉血管彩超检查,其中存在深静脉血栓者

8例,CS占5例。

共7例患者行封堵术,2例合并房间隔瘤,4例合并下肢深静脉血栓,其中大PFO占4例,中PFO占3例,封堵术后6月随访,复查发泡试验,2例无分流,4例存在少量分流,均无新发症状,且复查头部CT均无新发病灶。

表1 纳入患者急性缺血性卒中病因构成

分组	PFO +	PFO -
CS	23	25
non-CS	21	72

表2 PFO患者经颅多普勒发泡试验结果

分组	1级	2级	3级	4级	5级	总计
CS+并PFO+	2	3	3	5	10	23
CS-并PFO+	8	5	2	2	4	21

表3 PFO患者经颅多普勒发泡试验分流量

分组	少量分流	中大量分流
CS+并PFO+	5	18
CS-并PFO+	13	8

注: $\chi^2 = 7.326, P = 0.007$

表4 隐源性卒中患者影像学特征

分组	循环			部位		病灶个数	
	前	后	前+后	皮质、皮质下	深部	单发	多发
CS+并PFO+	13	7	3	8	15	9	14
CS+并PFO-	19	4	2	7	18	9	16
χ^2 值	2.063			0.257		0.5	
P 值	0.356			0.613		0.823	

3 讨论

约35%的缺血性卒中原因不明,称之为隐源性卒中^[8]。既往多项回顾性研究证实,和健康人群相比,青年CS患者PFO患病率更高^[4,9]。且多项病例对照研究已证实PFO是缺血性卒中的危险因素。PFO的患病率在≤55岁的卒中患者中,为同年龄段无卒中对照组的4倍,在老年卒中中,为对照组的2倍。然而,最近大量前瞻性研究提示PFO并非卒中,和无症状性脑血管事件的独立的危险因素。这些研究仅发现CS患者PFO患病率较高,但并未发现其能增加普通人群卒中风险^[10]。因此PFO、隐源性卒中的关系仍不明确。鉴别出合并PFO的隐源性卒中这一类人群并加以研究显得至关重要。

流行病学及大量研究发现,正常人群中PFO达20%~25%,而在卒中患者中可达40%~45%,在隐源性卒中中高达40%~50%^[6]。本研究中,隐源性卒中占急性缺血性卒中的34%,其中存在PFO者占缺血性卒中的32.2%,占隐源性卒中的47.8%,明显高于非隐源性卒中中PFO阳性率(22.6%)。本研究数据与既往报道相似,更进一步证实PFO与缺血性卒中,尤其是隐源性卒中关系密切。

PFO引起卒中的发病机制目前尚不明确^[11],包括:(1)反常栓塞;(2)血栓脱落导致心源性栓塞。后者可能原因为:(1)心脏卵圆孔未闭引起的心房心律失常,从而导致心房栓子形成;(2)通过未闭的卵

圆孔内的血液停滞,形成原位血栓;(3)和心脏卵圆孔未闭相关的血液高凝状态。尽管并未得到临床证实,但目前最为大家接受的为反常栓塞机制。即当右心房压力高于左房时,下肢、盆腔深静脉血栓通过右向左分流通路而进入体循环,导致脑血管栓塞。支持此观点的最主要的证据为青年隐源性卒中患者同时合并PFO和盆腔静脉血栓的比例高于已知病因的缺血性卒中患者^[12]。随着磁共振技术的进步,人们试图从影像学上解释反常性栓塞机制。Jauss分析隐源性卒中伴PFO及隐源性卒中无PFO两组患者DWI上病灶形式特点,发现栓塞性梗死大于1个血管供血区域的多发急性梗死病灶在两组间分布无差异^[13]。随后,在2009年,一项更大样本的回顾性研究提示,比较伴PFO和不伴PFO组缺血性卒中患者DWI相病灶特点发现,两组无论在大脑中动脉供血区、大脑中动脉供血区还是椎基底动脉系统供血区梗死分布情况均无显著差异,两组患者多发梗死灶的分布亦无显著差异,当排除了已知原因卒中患者,比较伴PFO组和不伴PFO组不明原因卒中病灶分布特点,亦未发现显著差异^[14]。本研究发现伴与不伴PFO的隐源性卒中两组间在梗死病灶数量、前后循环及分布部位均无差异,与此观点相符。但也有研究有不同的结果。Kim等研究认为PFO相关的隐源性卒中多为单发性皮质梗死或弥散分布的多发性小缺血(<15 mm),且较多发生于椎基底动脉供

血區^[15]。Thaler、Boutet 等研究提示 PFO 相關隱源性卒中患者多為皮質下、單發、直徑 > 15 mm 的梗死^[16,17]。因此,尚不能在影像學上鑑別出 PFO 相關性隱源性卒中的特异性表現,需進一步大樣本的研究。

本研究提示 PFO 患者中,隱源性卒中較非隱源性卒中存在較大量的右向左分流,且差異具有統計學意義($P=0.007$)。與既往一項前瞻性 PICSS 研究所觀察到的直徑較大的 PFO 在隱源性卒中患者中更常見(20% vs 9.7%, $P<0.001$)一致^[18]。進一步提示我們 PFO 的分流量與隱源性卒中的發生密切相關。

對出現缺血性卒中的 PFO 患者的治療包括藥物治療及封堵術治療。目前尚未有證據支持對 PFO 患者行一級預防,臨床主要對 PFO 相關的隱源性卒中中性二級預防^[19],其包括:(1)藥物治療:抗血小板聚集及抗凝治療;(2)經皮 PFO 封堵治療。既往研究認為介入封堵治療卵圓孔未閉可明顯減少卵圓孔未閉相關性卒中再發^[20-22]。然而最近的三項 RCT 研究並未發現卵圓孔未閉介入封堵治療在預防卒中再發方面優於藥物治療^[23-25]。本研究中,共對 7 例患者行封堵治療,且其均為大中 PFO 患者,雖然術後仍有部分患者存在分流,但較前分流量明顯減少,且复查頭 CT 無新發病灶,但病例較少,其遠期預後尚需進一步觀察。

總之,本研究進一步證實 PFO 與缺血性卒中及隱源性卒中關係密切,在隱源性卒中中 PFO 陽性率較高,但其影像學特徵無特异性,可能與本研究納入樣本相對較少有關。隱源性卒中中存在較大的 PFO 右向左分流,右向左分流量大小與 PFO 關係密切。應該注重在隱源性卒中中加強對 PFO 的篩查及加強對這一部分患者的管理。

[參考文獻]

- [1] Zhao D, Liu J, Wang W, et al. Epidemiological transition of stroke in China: twenty-one-year observational study from the Sino-MONICA-Beijing Project [J]. *Stroke*, 2008, 39 (6): 1668-1674.
- [2] Amarencu P, Bogousslavsky J, Caplan LR, et al. Classification of stroke subtypes [J]. *Cerebrovasc Dis*, 2009, 27 (5): 493-501.
- [3] Hara H, Virmani R, Ladich E, et al. Patent foramen ovale: current pathology, pathophysiology, and clinical status [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2005, 46 (9): 1768-1776.
- [4] Lechat P, Mas JL, Lascault G, et al. Prevalence of patent foramen ovale in patients with stroke [J]. *N Engl J Med*, 1988, 318 (18): 1148-1152.
- [5] de Belder MA, Tourikis L, Griffith M, et al. Transesophageal contrast echocardiography and color flow mapping: methods of choice for the detection of shunts at the atrial level [J]. *Am Heart J*, 1992, 124 (6): 1545-1550.
- [6] Adams HP Jr. Patent foramen ovale: paradoxical embolism and paradoxical data [J]. *Mayo Clin Proc*, 2004, 79 (1): 15-20.
- [7] 中華醫學會全國第四屆腦血管病學學術會議組. 各類腦血管病診斷要點 [J]. *中華神經科雜誌*, 1996, 26 (6): 379.
- [8] Jickling GC, Stamova B, Ander BP, et al. Prediction of cardioembolic, arterial, and lacunar causes of cryptogenic stroke by gene expression and infarct location [J]. *Stroke*, 2012, 43 (8): 2036-2041.
- [9] Cabanes L, Mas JL, Cohen A, et al. Atrial septal aneurysm and patent foramen ovale as risk factors for cryptogenic stroke in patients less than 55 years of age. A study using transesophageal echocardiography [J]. *Stroke*, 1993, 24 (12): 1865-1873.
- [10] Di Tullio MR, Jin Z, Russo C, et al. Patent foramen ovale, subclinical cerebrovascular disease, and ischemic stroke in a population-based cohort [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 62 (1): 35-41.
- [11] Drighil A, El Mosalami H, Elbadaoui N, et al. Patent foramen ovale: a new disease [J]. *Int J Cardiol*, 2007, 122 (1): 1-9.
- [12] Osgood M, Budman E, Carandang R, et al. Prevalence of pelvic vein pathology in patients with cryptogenic stroke and patent foramen ovale undergoing MRV pelvis [J]. *Cerebrovasc Dis*, 2015, 39 (3/4): 216-223.
- [13] Jauss M, Wessels T, Trittacher S, et al. Embolic lesion pattern in stroke patients with patent foramen ovale compared with patients lacking an embolic source [J]. *Stroke*, 2006, 37 (8): 2159-2161.
- [14] Feurer R, Sadikovic S, Esposito L, et al. Lesion patterns in patients with cryptogenic stroke with and without right-to-left shunt [J]. *Eur J Neurol*, 2009, 16 (10): 1077-1082.
- [15] Kim BJ, Sohn H, Sun BJ, et al. Imaging characteristics of ischemic strokes related to patent foramen ovale [J]. *Stroke*, 2013, 44 (12): 3350-3356.
- [16] Thaler DE, Ruthazer R, Di Angelantonio E, et al. Neuroimaging findings in cryptogenic stroke patients with and without patent foramen ovale [J]. *Stroke*, 2013, 44 (3): 675-680.
- [17] Boutet C, Rouffange-Leclair L, Garnier P, et al. Brain magnetic resonance imaging findings in cryptogenic stroke patients under 60 years with patent foramen ovale [J]. *Eur J Radiol*, 2014, 83 (5): 824-828.
- [18] Homma S, Sacco RL, Di Tullio MR, et al. Effect of medical treatment in stroke patients with patent foramen ovale: patent foramen ovale in Cryptogenic Stroke Study [J]. *Circulation*, 2002, 105 (22): 2625-2631.
- [19] 解洪榮, 余飛, 高偉明, 等. 卒中及短暫性腦缺血發作二級預防指南(第五部分) [J]. *中國卒中雜誌*, 2014, (12): 1024-1040.
- [20] Trabattini D, Fabbicchi 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.
- [21] Schuchlenz HW, Weihs W, Berghold A, et al. Secondary prevention after cryptogenic cerebrovascular events in patients with patent foramen ovale [J]. *Int J Cardiol*, 2005, 101 (1): 77-82.
- [22] Wahl A, Krumdorf U, Meier B, et al. Transcatheter treatment of atrial septal aneurysm associated with patent foramen ovale for prevention of recurrent paradoxical embolism in high-risk patients [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2005, 45 (3): 377-380.
- [23] Furlan AJ, Reisman M, Massaro J, et al. Closure or medical therapy for cryptogenic stroke with patent foramen ovale [J]. *N Engl J Med*, 2012, 366 (11): 991-999.
- [24] Meier B, Kalesan B, Mattle HP, et al. Percutaneous closure of patent foramen ovale in cryptogenic embolism [J]. *N Engl J Med*, 2013, 368 (12): 1083-1091.
- [25] Carroll JD, Saver JL, Thaler DE, et al. Closure of patent foramen ovale versus medical therapy after cryptogenic stroke [J]. *N Engl J Med*, 2013, 368 (12): 1092-1100.