

封堵卵圆孔未闭预防卒中的国外发展及中国现状

何 璐, 张玉顺

西安交通大学第一附属医院结构性心脏病科, 西安 710061

通信作者: 张玉顺 电话: 029-85324028, E-mail: zys2889@sina.com

【摘要】 经过近 20 年的争议和大量研究, 封堵卵圆孔未闭 (patent foramen ovale, PFO) 在卒中二级预防中的作用已经明确。本文从循证医学证据入手, 回顾近年来国内外经导管封堵 PFO 预防卒中的研究成果, 旨在明确能从封堵治疗中获益的 PFO 人群。

【关键词】 卵圆孔未闭; 封堵; 卒中; 随机对照研究

【中图分类号】 R541; R654.2

【文献标志码】 A

【文章编号】 1674-9081(2021)03-0318-04

DOI: 10.12290/xhyxzz.2021-0136

The Role of Patent Foramen Ovale Closure in the Prevention of Stroke: Development in Foreign Countries and Status in China

HE Lu, ZHANG Yushun

Department of Structural Heart Disease, the First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710061, China

Corresponding author: ZHANG Yushun Tel: 86-29-85324028, E-mail: zys2889@sina.com

【Abstract】 After nearly 20 years of intense debate and a large number of studies, the role of patent foramen ovale (PFO) closure in the secondary prevention of stroke has been determined. This article starts with evidence-based medicine and elaborates the research results of transcatheter closure of PFO to prevent stroke in recent years domestically and abroad, aiming to clarify which types of PFO population can benefit from closure treatment.

【Key words】 patent foramen ovale; closure; stroke; randomized controlled trial

Med J PUMCH, 2021,12(3):318-321

卵圆孔是胎儿发育必需的生命通道, 来自母体的脐静脉血不经过肺血管, 而是经此通道进入胎儿的左心系统, 然后分布至全身各个器官, 以提供胎儿发育所需的氧气和营养物质。孩子出生时, 随着右心压力降低, 左心房压力高于右心房, 卵圆孔发生功能性闭合, 一年后达到解剖闭合。若幼儿>3岁卵圆孔仍未闭合则称为卵圆孔未闭 (patent foramen ovale, PFO)。PFO是目前成人中最为常见的先天性心脏病, 发病

率高达 20%~25%。

近年来, 随着对 PFO 研究的不断深入, 人们逐渐认识到, 原本“无关紧要”的 PFO, 也可引起各种各样的临床综合征, 包括隐源性卒中、短暂性脑缺血发作 (transient ischemic attack, TIA)、偏头痛、斜卧呼吸-直立型低氧血症、睡眠呼吸暂停综合征、冠状动脉正常的心肌梗死及神经减压病等。尤其是隐源性卒中, 不仅给患者造成巨大的身体痛苦和精神折磨,

同时也给家庭和社会带来了沉重负担。本文回顾封堵 PFO 预防卒中的国内外研究和发展历程, 以期为临床诊治提供借鉴。

1 封堵卵圆孔未闭国外发展历程

1.1 理论基础

PFO 相关综合征的提出源于对反常栓塞的认识和证实。反常栓塞概念最早于 1877 年由德国病理学家 Cohnheim^[1] 提出, 随后不断被尸检证实。1985 年, Nellessen 等^[2] 首次用超声证实了 PFO 处骑跨血栓。1994 年, Brogno 等^[3] 不仅在 PFO 处发现骑跨血栓, 且在左、右心房检测到血凝块, 为反常栓塞提供了直接证据。因此, PFO 有“脑的后门”之称, 甚至有人提出了“洞在心, 病在脑”的理论。

1.2 随机对照试验阴性结果

近 20 年来, 国际多个临床观察性研究证实封堵 PFO 可降低脑血管事件发生率^[4-7], 但 2012 至 2013 年发布的系列随机对照试验 (randomized controlled trial, RCT) 并未显示封堵 PFO 在预防隐源性卒中方面优于药物治疗^[8-10]。CLOSURE I 是首个采用单纯药物治疗与经导管 PFO 封堵预防缺血性卒中或 TIA 的前瞻性、多中心 RCT^[8], 旨在评价在预防缺血性卒中或 TIA 复发方面, 使用 STARFlex 封堵器行经导管 PFO 封堵是否优于单纯药物治疗。该研究共入选 909 例患者, 随机分为接受经导管 PFO 封堵联合双联抗血小板治疗组和单纯药物治疗组, 2 年随访结束时两组卒中发生率 (3.2% 比 3.5%, $P=0.80$) 和 TIA 发生率 (3.2% 比 4.6%, $P=0.31$) 均无统计学差异。RESPECT 试验是一项前瞻性、多中心 RCT 及事件驱动性试验^[9], 共纳入 980 例患者, 比较采用 Amplatzer PFO 封堵器经导管 PFO 封堵是否优于药物治疗 (抗血小板或华法林抗凝治疗)。中位随访 2.1 年结果显示, 两组再发缺血性卒中或早期死亡的发生率分别为 1.8% 和 3.3% ($HR=0.49$, 95% CI: 0.22~1.10, $P=0.08$)。PC 研究是 RESPECT 的姊妹试验, 比较采用 Amplatzer PFO 封堵器进行经导管 PFO 封堵和药物治疗 PFO 合并反常栓塞患者的疗效^[10]。该研究共纳入 414 例患者, 按照是否合并房间隔瘤 (atrial septal aneurysm, ASA) 及之前栓塞事件的数目进行随机化, 平均随访 4.1 年, 两组主要终点事件 (栓塞复发或死亡) 发生率差异无统计学意义 (3.5% 比 5.2%, $P=0.34$)。

由于这几项 RCT 研究与早前观察性研究结果大

相径庭, PFO 究竟是隐源性卒中发病机制中的“无辜旁观者”还是“参与者”一时间成为争论的焦点。当然, 这几项 RCT 研究也遭到诸多批判, 其之所以未显示出 PFO 封堵获益, 可能与封堵器存在缺陷 (STARFlex 残余分流概率高)、研究时间过长 (PC 研究跨度超过 10 年)、纳入标准及终点事件设计不严谨 (TIA 患者过多)、两组失访率计算不同、随访时间短等不无关系。尽管进一步分析表明, 预防卒中复发与器械有关, 应用 Amplatzer PFO 封堵器预防卒中复发优于药物^[11-12], 然而反对者仍强调研究并未显示出手术获益, 因此期待设计更多更为严谨的 RCT 及远期随访结果的发布。但无论如何, CLOSURE I、RESPECT 和 PC 研究还是给人们带来一定启示, 即 PFO 合并大量右向左分流 (right-to-left shunting, RLS) 和/或 ASA 患者可能是最能从封堵治疗中获益的群体。

1.3 随机对照试验阳性结果

随着 2015 年 RESPECT 研究阳性长期随访结果的公布, 2016 年 11 月, 美国食品药品监督管理局最终批准了 Amplatzer PFO 封堵器应用于临床, PFO 介入治疗终于迎来了春天。2017 年 9 月, *N Engl J Med* 同期连续刊登了 CLOSE、REDUCE 和 RESPECT 研究的远期随访结果^[13-15], 均显示在降低卒中复发风险方面, 经导管封堵 PFO 优于单纯药物治疗。CLOSE 研究^[13] 纳入 663 例 PFO 合并 ASA 或大量 RLS 的卒中患者, 随访 (5.3±2.0) 年发现, 封堵组卒中复发率明显低于单纯抗血小板组 (0 比 4.9%, $HR=0.03$, 95% CI: 0~0.26, $P<0.001$)。RESPECT 研究^[14] 的长期随访结果 (中位随访时间 5.9 年) 显示, 与药物治疗组相比, 经导管 PFO 封堵术后缺血性卒中复发率较低 ($HR=0.55$, 95% CI: 0.30~1.00, $P=0.046$); 进一步分析显示, PFO 封堵在合并 ASA 和大量 RLS 者中具有显著优势。REDUCE 研究^[15] 共招募了 664 例患者, 其中 81% 存在中至大量 RLS, 中位随访 3.2 年发现, PFO 封堵组缺血性卒中发生率明显低于单纯抗血小板组 (1.4% 比 5.4%, $HR=0.23$, 95% CI: 0.09~0.62, $P=0.002$)。2018 年 *J Am Coll Cardiol* 发表了一项南韩学者关于亚洲高危 PFO (PFO 合并 ASA、房间隔活动度大或 PFO 直径>2 mm) 的 DEFENSE 研究结果^[16], 120 例患者按 1:1 的比例随机分为封堵组和药物治疗组, 2 年随访结束时的主要终点事件 (卒中、血管性死亡或大出血) 仅发生于药物治疗组 (0 比 12.9%, $P=0.013$)。此后, 世界多国如加拿大、德国、法国和美国等的神经病学学会和/或心血管病学会相继更新了有关 PFO 治疗的专家

共识或指南^[17-21]，将 PFO 封堵这一手术又提高至前沿地位，指出对于严格筛选的 PFO 合并隐性卒中中青年患者，如果合并大量 RLS 或属于解剖学上的高危 PFO，经导管 PFO 封堵将获益明显。

2 封堵卵圆孔未闭中国发展现状

我国是人口大国，按 25% 的发病率计算，超一亿人存在 PFO，正确认识 PFO-反常栓塞的关系尤为重要。令人遗憾的是，我国 PFO 相关研究极少，部分临床医生的认识仍停留在数十年前的水平，认为 PFO 无临床意义；而部分临床医生又矫枉过正，见 PFO 就“堵”，存在“PFO 滥堵”的现象。

2001 年，张玉顺教授团队率先在国内介绍了 PFO 与反常栓塞研究进展^[22]。自 2010 年起，中国人民解放军总医院和吉林大学第一医院共同开展了心脏超声和经颅多普勒超声学造影研究^[23-24]，规范了我国 PFO-RLS 的诊断标准。2012 年 10 月，长安国际心血管病论坛介绍了 RESPECT 研究成果，引起我国学者的广泛关注与重视。此后，在西安连续召开了 3 届“心脏与卒中”论坛，心内科、神经内科、影像诊断科医生共同交流 PFO-反常栓塞的进展、争议及防治经验，并于 2015 年形成了《卵圆孔未闭处理策略中国专家建议》^[25]，在参考国外 RCT 研究结果的基础上，建议合并大量 RLS 和高危解剖因素的 PFO，根据临床症状，可行经导管 PFO 封堵术。随后，由张玉顺教授牵头，联合国内多位结构性心脏病介入治疗专家以及呼吸内科、心血管外科、神经内科及影像诊断学专家，编写了《卵圆孔未闭与心脑血管疾病》一书，此书为国际上第 2 部、国内首部关于 PFO 方面的专著。

自此，我国 PFO 介入治疗取得突飞猛进的发展。2017 年，我国制定了首部《卵圆孔未闭预防性封堵术中国专家共识》^[26]，对于：（1）隐性卒中/TIA 合并 PFO，有 1 个或多个 PFO 解剖学高危因素；（2）隐性卒中/TIA 合并 PFO，有中至大量 RLS，合并 1 个或多个临床高危因素；（3）PFO 相关脑梗死/TIA，有明确深静脉血栓（deep vein thrombosis, DVT）或肺栓塞，不适宜抗凝治疗者；（4）PFO 相关脑梗死/TIA，使用抗血小板或抗凝治疗仍有复发；（5）隐性卒中或外周栓塞合并 PFO，有右心或植入器械表面血栓；（6）年龄>16 岁的 PFO（有明确反常栓塞证据者，年龄可适当放宽），建议行经导管 PFO 封堵术。2020 年，继美国神经病学学会确定 PFO 封堵在隐性卒中二级预防中的作用

（可将卒中 5 年复发风险降至 3.4%）后^[21]，我国随即制定了《卵圆孔未闭相关卒中预防中国专家指南》^[27]，有效指导了国内临床实践^[28]。该指南建议：（1）年龄 16~60 岁，血栓栓塞性脑梗死伴 PFO 患者，未发现其他卒中发病机制，PFO 伴 ASA 或中至大量 RLS 或直径 ≥ 2 mm，建议行经导管封堵 PFO 术（I 类，A 级）；（2）传统血管风险因素（如高血压、糖尿病、高脂血症或吸烟等）少，全面评估（包括长程心电监测除外房颤）后未发现其他卒中机制，PFO 伴 ASA、中至大量 RLS 或直径 ≥ 2 mm，年龄>60~65 岁者（特殊情况年龄可以适当放宽），建议行经导管 PFO 封堵术（IIa 类，C 级）；（3）年轻、单一深部小梗死（直径<1.5 cm），PFO 伴 ASA、中至大量 RLS 或直径 ≥ 2 mm，无小血管疾病的危险因素如高血压、糖尿病或高脂血症等，建议行经导管 PFO 封堵术，且年龄可适当放宽（IIa 类，C 级）；（4）PFO 相关卒中，合并明确 DVT 或肺栓塞，不具备长期抗凝条件，建议行经导管封堵 PFO 术（IIa 类，B 级）。

3 小结与展望

纵观历史长河，无论国外还是国内，经导管封堵 PFO 预防卒中都经历了一波三折的发展过程。直至近期国内外循证医学证据的不断推陈出新，尤其是《卵圆孔未闭相关卒中预防中国专家指南》的推出，为我国 PFO 的规范化治疗提出了明确建议。当然，我们应该清楚地认识到，若 PFO 介入治疗适应证掌握不当，易发生严重术后并发症，尤其低龄儿童更应慎重。心内科医生应遵循相关指南及专家共识，严格掌握适应证的选择，并加强与神经内科、影像/超声医学科的相互协作，创建以患者为中心的团队研究和医疗服务模式，筛查出真正需要治疗的高危 PFO 患者，并为其选择最合理的治疗方案，以促进 PFO 介入封堵技术更加规范、持续、健康发展。

作者贡献：何璐负责资料收集、论文撰写；张玉顺负责论文修订、审校。

利益冲突：无

参 考 文 献

- [1] Cohnheim J. Thrombose und Embolie [M] //Cohnheim J. Vorlesungen über Allgemeine Pathologie. Berlin: Hirschwald, 1877: 134.
- [2] Nellesen U, Daniel WG, Matheis G, et al. Impending par-

- adoxical embolism from atrial thrombus: correct diagnosis by transesophageal echocardiography and prevention by surgery [J]. *J Am Coll Cardiol*, 1985, 5: 1002-1004.
- [3] Brogno DJ, Lancaster G, Rosenbaum M. Embolus Interruptus [J]. *N Engl J Med*, 1994, 330: 1761-1762.
- [4] Bridges ND, Hellenbrand W, Latson L, et al. Transcatheter closure of patent foramen ovale after presumed paradoxical embolism [J]. *Circulation*, 1992, 86: 1902-1908.
- [5] Wahl A, Jüni P, Mono ML, 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: 803-812.
- [6] Agarwal S, Bajaj NS, Kumbhani DJ, 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.
- [7] Gafoor S, Franke J, Boehm P, et al. 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: 414-422.
- [8] 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: 991-999.
- [9] 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: 1092-1100.
- [10] Meier B, Kalesan B, Mattle HP, et al. Percutaneous closure of patent foramen ovale in cryptogenic embolism [J]. *N Engl J Med*, 2013, 368: 1083-1091.
- [11] Taaffe M, Fischer E, Baranowski A, et al. Comparison of three patent foramen ovale closure devices in a randomized trial (Amplatzer versus Cardioseal-StarFlex versus Helexoccluder) [J]. *Am J Cardiol*, 2008, 101: 1353-1358.
- [12] Hornung M, Bertog SC, Franke J, et al. Long-term results of a randomized trial comparing three different devices for percutaneous closure of a patent foramen ovale [J]. *Eur Heart J*, 2013, 34: 3362-3369.
- [13] 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: 1011-1021.
- [14] Söndergaard L, Kasner SE, Rhodes JF, et al. Patent foramen ovale closure or antiplatelet therapy for cryptogenic stroke [J]. *N Engl J Med*, 2017, 377: 1033-1042.
- [15] 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: 1022-1032.
- [16] Lee PH, Song JK, Kim JS, et al. Cryptogenic stroke and high-risk patent foramen ovale: The DEFENSE-PFO trial [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2018, 71: 2335-2342.
- [17] Wein T, Lindsay MP, Côte R, et al. Canadian stroke best practice recommendations: Secondary prevention of stroke, sixth edition practice guidelines, update 2017 [J]. *Int J Stroke*, 2018, 13: 420-443.
- [18] Kuijpers T, Spencer FA, Siemieniuk RAC, et al. Patent foramen ovale closure, antiplatelet therapy or anticoagulation therapy alone for management of cryptogenic stroke? A clinical practice guideline [J]. *BMJ*, 2018, 362: k2515.
- [19] Mas JL, Derex L, Guérin P, et al. Transcatheter closure of patent foramen ovale to prevent stroke recurrence in patients with otherwise unexplained ischaemic stroke: Expert consensus of the French Neurovascular Society and the French Society of Cardiology [J]. *Arch Cardiovasc Dis*, 2019, 112: 532-542.
- [20] Ntaios G, Tzikas A, Vavouranakis E, et al. Expert consensus statement for the management of patients with embolic stroke of undetermined source and patent foramen ovale: A clinical guide by the working group for stroke of the Hellenic Society of Cardiology and the Hellenic Stroke Organization [J]. *Hell J Cardiol*, 2020, 61: 435-441.
- [21] Messé SR, Gronseth GS, Kent DM, et al. Practice advisory update summary: Patent foramen ovale and secondary stroke prevention: Report of the Guideline Subcommittee of the American Academy of Neurology [J]. *Neurology*, 2020, 94: 876-885.
- [22] 张玉顺, 代政学, 贾国良. 卵圆孔未闭与反常栓塞的研究进展 [J]. *心脏杂志*, 2001, 13: 319-321.
- [23] Hao N, Liu KD, Guo ZN, et al. Comparison of two contrast agents for right-to-left shunt diagnosis with contrast-enhanced transcranial doppler [J]. *Ultrasound Med Biol*, 2014, 40: 2317-2320.
- [24] Guo YZ, Gao YS, Guo ZN, et al. Comparison of different methods of Valsalva maneuver for right-to-left shunt detection by contrast-enhanced transcranial doppler [J]. *Ultrasound Med Biol*, 2016, 42: 1124-1129.
- [25] 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: 373-379.
- [26] 中华医学会心血管内科分会, 中国医师协会心血管内科分会. 卵圆孔未闭预防性封堵术中国专家共识 [J]. *心脏杂志*, 2015, 32: 209-214.
- [27] 张玉顺, 蒋世良, 朱鲜阳, 等. 卵圆孔未闭相关卒中预防中国专家指南 [J]. *心脏杂志*, 2021, 33: 1-10.
- [28] 王文婷, 黄海韵, 柳强维, 等. 经胸超声心动图结合右心声学造影在判断卵圆孔未闭右向左分流中的临床价值 [J]. *第三军医大学学报*, 2017, 39: 1648-1653.

(收稿: 2021-02-01 录用: 2021-03-23)

(本文编辑: 李 娜)