



(OSID码)

## · 疗效比较研究 ·

# 卵圆孔未闭封堵术与药物治疗在中青年隐源性脑梗死伴卵圆孔未闭患者二级预防中应用效果的对比研究

张广绒<sup>1</sup>, 邹兴菊<sup>2</sup>, 刘道申<sup>1</sup>, 刘之荣<sup>1</sup>

**【摘要】** 目的 比较卵圆孔未闭(PFO)封堵术与药物治疗在中青年隐源性脑梗死(CCI)伴PFO患者二级预防中的应用效果。方法 选取2010年1月—2018年5月在空军军医大学西京医院神经内科住院的CCI伴PFO患者163例,根据治疗方法不同分为手术组67例和药物组96例。手术组患者采取PFO封堵术治疗,药物组患者口服抗血小板聚集药物或抗凝药。比较两组患者美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分、卵圆孔特征、随访时间及缺血性脑血管事件发生率,比较有无缺血性脑血管事件患者临床特征、NIHSS评分、卵圆孔特征及治疗方法;中青年CCI伴PFO患者缺血性脑血管事件影响因素分析采用多元Cox比例风险回归分析,绘制Kaplan-Meier生存曲线以评价手术组和药物组患者无缺血性脑血管事件生存状况。结果 (1)两组患者NIHSS评分、安静状态下卵圆孔分流方向、随访时间、病死率及短暂性脑缺血发作(TIA)发生率比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ );手术组患者PFO直径大于药物组,安静状态下卵圆孔分流分级2级者所占比例高于药物组,脑梗死再发率及缺血性脑血管事件总发生率低于药物组( $P<0.05$ )。(2)有无缺血性脑血管事件患者性别、糖尿病病史、冠心病病史、偏头痛病史、高同型半胱氨酸血症发生率、动脉炎发生率、深静脉血栓形成发生率、NIHSS评分、PFO直径及安静状态下卵圆孔分流方向、分流分级比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ );有无缺血性脑血管事件患者年龄、高血压病史、吸烟史、饮酒史、高脂血症发生率、房间隔瘤发生率及治疗方法比较,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。(3)多元Cox比例风险回归分析结果显示,行药物治疗的中青年CCI伴PFO患者缺血性脑血管事件发生风险是行PFO封堵术患者的6.120倍[95%CI(1.450, 17.420)], $P<0.05$ 。(4)Kaplan-Meier生存曲线显示,手术组患者无缺血性脑血管事件生存状况优于药物组( $P<0.05$ )。结论 行药物治疗的中青年CCI伴PFO患者缺血性脑血管事件发生风险是行PFO封堵术患者的6.120倍,因此PFO封堵术在中青年CCI伴PFO患者二级预防中的应用效果更优。

**【关键词】** 隐源性脑梗死;卵圆孔未闭;封堵术;抗凝药;抗血小板聚集剂;二级预防;疗效比较研究

**【中图分类号】** R 743.33 R 541.1 **【文献标识码】** A DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2019.11.013

张广绒, 邹兴菊, 刘道申, 等. 卵圆孔未闭封堵术与药物治疗在中青年隐源性脑梗死伴卵圆孔未闭患者二级预防中应用效果的对比研究[J]. 实用心脑血管病杂志, 2019, 27(11): 59-63, 68. [[www.syxnf.net](http://www.syxnf.net)]

ZHANG G R, ZOU X J, LIU D S, et al. Application effect of patent foramen ovale closure and drug therapy on secondary prevention in young and middle-aged cryptogenic cerebral infarction patients accompanied with patent foramen ovale: a comparative study [J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2019, 27(11): 59-63, 68.

## Application Effect of Patent Foramen Ovale Closure and Drug Therapy on Secondary Prevention in Young and Middle-aged Cryptogenic Cerebral Infarction Patients Accompanied with Patent Foramen Ovale: a Comparative Study

ZHANG Guangrong<sup>1</sup>, ZOU Xingju<sup>2</sup>, LIU Daoshen<sup>1</sup>, LIU Zhirong<sup>1</sup>

1. Department of Neurology, Xijing Hospital of Air Force Military Medical University, Xi'an 710032, China

2. Department of Neurology, Ankang Central Hospital, Ankang 725000, China

Corresponding author: LIU Zhirong, E-mail: liuzhir@fmmu.edu.cn

**【Abstract】 Objective** To compare the application effect of patent foramen ovale (PFO) closure and drug therapy on secondary prevention in young and middle-aged cryptogenic cerebral infarction (CCI) patients accompanied with PFO. **Methods**

From January 2010 to May 2018, a total of 163 young and middle-aged CCI inpatients accompanied with PFO were selected in the Department of Neurology, Xijing Hospital of Air Force Military Medical University, and they were divided into operation group ( $n=67$ ) and drug group ( $n=96$ ) according to different therapeutic methods. Patients in operation group received PFO closure, while patients in drug group received oral anti-platelet drugs or anticoagulants. NIHSS score, characteristics of foramen ovale, duration of follow-up and incidence of ischemic cerebrovascular events were compared between the two groups;

基金项目: 国家自然科学基金面上项目(81471197)

1.710032 陕西省西安市, 空军军医大学西京医院神经内科 2.725000 陕西省安康市中心医院神经内科

通信作者: 刘之荣, E-mail: liuzhir@fmmu.edu.cn

clinical features, NIHSS score, characteristics of foramen ovale and therapeutic method were compared between patients with and without ischemic cerebrovascular events; multivariate Cox proportional hazard regression analysis was used to analyze the influencing factors of ischemic cerebrovascular events in young and middle-aged CCI patients accompanied with PFO, and Kaplan-Meier survival curve was drawn to evaluate the survival status in patients without ischemic cerebrovascular events between operation group and drug group. **Results** (1) There was no statistically significant difference in NIHSS score, the shunt direction of foramen ovale in quirt state, duration of follow-up, fatality rate or incidence of TIA between the two groups ( $P>0.05$ ); diameter of PFO in operation group was statistically significantly larger than that in drug group, proportion of patients with 2-grade shunt of foramen ovale in quirt state in operation group was statistically significantly higher than that in drug group, while recurrence rate of cerebral infarction and incidence of ischemic cerebrovascular events in operation group were statistically significantly lower than those in drug group ( $P>0.05$ ). (2) There was no statistically significant difference in gender, history of diabetes, CHD or migraine, incidence of hyperhomocysteinemia, arteritis or deep vein thrombosis, NIHSS score, diameter of PFO, shunt direction of foramen ovale at static condition or shunt grade of foramen ovale between patients with and without ischemic cerebrovascular events ( $P>0.05$ ), while there was statistically significant difference in history of hypertension, smoking and drinking, incidence of hyperlipidemia, atrial septal tumor and therapeutic methods between patients with and without ischemic cerebrovascular events, respectively ( $P<0.05$ ). (3) Multivariate Cox proportional hazard regression analysis results showed that, risk of ischemic cerebrovascular events in patients received drug therapy was 6.120 times [95%CI (1.450, 17.420)] than that in patients received PFO closure. (4) Kaplan-Meier survival curve showed that, survival status in patients without ischemic cerebrovascular events in operation group was statistically significantly better than that in patients without ischemic cerebrovascular events in drug group ( $P<0.05$ ). **Conclusion** Risk of ischemic cerebrovascular events in patients received drug therapy is 6.120 times than that in patients received PFO closure, therefore, application effect of PFO closure is more better than drug therapy on secondary prevention in young and middle-aged CCI patients accompanied with PFO.

**【Key words】** Cryptogenic cerebral infarction; Patent oval foramen; Closure; Anticoagulants; Platelet antiaggregants; Secondary prevention; Comparative effectiveness research

目前,脑梗死仍是世界范围内的主要公共卫生问题之一,也是导致患者残疾及死亡的主要原因<sup>[1]</sup>,其主要发病基础为动脉粥样硬化,但有30%~40%的脑梗死患者病因不明,被称为隐源性脑梗死(cryptogenic cerebral infarction, CCI)<sup>[2-3]</sup>。据流行病学调查显示,CCI患者卵圆孔未闭(atent foramen ovale, PFO)患病率为37%<sup>[4]</sup>~43.9%<sup>[5]</sup>,较其他类型脑梗死患者PFO患病率(14.3%<sup>[5]</sup>~15.9%<sup>[4]</sup>)升高,提示PFO可能与CCI发生有关。既往研究表明,PFO可促使静脉血栓直接进入动脉循环,进而导致心、脑、肾等重要脏器发生栓塞事件,故其又被称为反常栓塞<sup>[6]</sup>。因此,CCI伴PFO患者的二级预防应包括预防全身静脉血栓形成(包括抗血小板聚集和抗凝治疗)和关闭静脉血栓直接进入动脉循环的通道(闭合卵圆孔)。既往研究表明,PFO封堵术可有效降低CCI伴PFO患者脑梗死再发风险<sup>[7-9]</sup>。但有随机对照试验结果显示,关闭卵圆孔并未降低CCI伴PFO患者卒中复发风险<sup>[10-12]</sup>;且相关指南亦未推荐将PFO封堵术作为CCI伴PFO患者二级预防的最优选择<sup>[13]</sup>。本研究通过回顾性分析163例中青年CCI伴PFO患者,旨在比较PFO封堵术与药物治疗在中青年CCI伴PFO患者二级预防中的应用效果,现报道如下。

## 1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准 纳入标准:(1)年龄14~60岁,男女不限;(2)符合TOAST卒中分型<sup>[2]</sup>中的CCI标准;(3)电话随访时能详细描述病情变化者。排除标准:(1)病例资料不完整者;(2)合并其他类型心脏病者,如心律失常、心

肌梗死、心脏瓣膜病等;(3)微血管病变引起腔隙性脑梗死者。

1.2 一般资料 选取2010年1月—2018年5月在空军军医大学西京医院神经内科住院的CCI伴PFO患者163例,根据治疗方法不同分为手术组67例和药物组96例。两组患者性别、年龄、高血压病史、糖尿病病史、冠心病病史、偏头痛病史、吸烟史、饮酒史及高脂血症、高同型半胱氨酸血症、动脉炎、深静脉血栓形成、房间隔瘤发生率比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ,见表1),具有可比性。本研究经空军军医大学西京医院医学伦理委员会审核批准,所有患者对本研究知情并自愿参加。

1.3 PFO判定标准 采用经食管超声心动图(transoesophageal echocardiography, TEE)判断患者是否存在PFO,具体操作如下:受检者服用盐酸利多卡因胶浆数分钟后侧卧于检查床,将3~7 MHz多平面经食管探头从受试者口中缓慢插入食管,通过肘静脉推注生理盐水微泡造影剂10 ml,分别于安静状态、激发状态(Valsalva动作或咳嗽)下检测受试者是否存在PFO,当左心房监测到 $\geq 3$ 个微泡栓子信号时不论患者处于以上何种状态均可考虑PFO<sup>[14]</sup>。

1.4 治疗方法 手术组患者采取PFO封堵术治疗,药物组患者口服抗血小板聚集药物或抗凝药物(因抗血小板聚集药物或抗凝药物种类及用法用量不同而无法统计具体数据)。

## 1.5 观察指标

1.5.1 临床特征 记录两组患者临床特征,包括性别、年龄、高血压病史、糖尿病病史、冠心病病史、偏头痛病史、吸烟

表1 两组患者临床特征比较  
Table 1 Comparison of clinical features between the two groups

组别	例数	性别 (男/女)	年龄 ( $\bar{x} \pm s$ , 岁)	高血压病史 [n (%)]	糖尿病病史 [n (%)]	冠心病病史 [n (%)]	偏头痛病史 [n (%)]	吸烟史 [n (%)]
手术组	67	52/15	41.8 ± 12.0	21 (31.3)	8 (11.9)	1 (1.5)	5 (7.5)	29 (43.3)
药物组	96	80/16	44.9 ± 10.5	37 (38.5)	10 (10.4)	4 (4.2)	7 (7.3)	52 (54.2)
$\chi^2 (t)$ 值		0.839	1.760 <sup>a</sup>	0.892	0.093	0.196	0.002	1.870
P 值		0.360	0.080	0.345	0.760	0.649	0.967	0.172

组别	饮酒史 [n (%)]	高脂血症 [n (%)]	高同型半胱氨酸血症 [n (%)]	动脉炎 [n (%)]	深静脉血栓形成 [n (%)]	房间隔瘤 [n (%)]
手术组	18 (26.9)	18 (26.9)	30 (44.8)	0	2 (3.0)	5 (7.5)
药物组	29 (30.2)	37 (38.5)	39 (40.6)	2 (2.1)	2 (2.1)	5 (5.2)
$\chi^2 (t)$ 值	0.215	2.406	0.279	1.413	0.134	0.348
P 值	0.643	0.121	0.598	0.235	1.000	0.555

注: <sup>a</sup> 为  $t$  值

史、饮酒史及高脂血症、高同型半胱氨酸血症、动脉炎、深静脉血栓形成、房间隔瘤发生情况。以吸烟  $\geq 10$  支/d 并持续  $\geq 6$  个月定义为吸烟; 以饮酒量  $\geq 210$  g/周并持续  $\geq 6$  个月定义为饮酒; 以三酰甘油  $\geq 1.7$  mmol/L 或总胆固醇  $\geq 5.7$  mmol/L 或低密度脂蛋白胆固醇  $\geq 3.2$  mmol/L 定义为高脂血症; 以同型半胱氨酸  $>15$   $\mu$ mol/L 定义为高同型半胱氨酸血症; 以 TEE 检查显示心房间隔向右心房或左心房或左右心房同时膨出  $\geq 10$  mm 定义为房间隔瘤<sup>[15]</sup>。

1.5.2 美国国立卫生研究院卒中量表 (NIHSS) 评分 记录两组患者入院时 NIHSS 评分, 该量表包括意识水平、凝视、视野、面瘫、上肢运动、下肢运动、肢体共济失调、感觉、语言、构音障碍及忽视共 11 项内容, 总分 42 分, 评分越高提示患者神经功能损伤越严重。

1.5.3 卵圆孔特征 记录两组患者卵圆孔特征, 包括 PFO 直径及患者安静状态下卵圆孔分流方向、分流分级, 采用 TEE 检测 PFO 直径, 采用经颅彩色多普勒 (TCD) 发泡试验确定患者安静状态下卵圆孔分流方向及分流分级, 其中栓子数目  $<10$  个为小量分流、10~25 个为中度分流、 $>25$  个为重度分流、栓子雨为极重度分流<sup>[16]</sup>, 以小量分流和中度分流定义为 1 级分流, 重度分流和极重度分流定义为 2 级分流。

1.6 随访 所有患者进行电话随访, 终点事件为发生缺血性脑血管事件, 主要包括死亡、脑梗死复发及短暂性脑缺血发作 (TIA); 随访截至 2018 年 8 月。

1.7 统计学方法 应用 SPSS 19.0 统计学软件进行数据分析,

符合正态分布的计量资料以 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 采用两独立样本  $t$  检验, 不符合正态分布的计量资料以  $M(QR)$  表示, 采用非参数检验; 计数资料分析采用  $\chi^2$  检验; 中青年 CCI 伴 PFO 患者缺血性脑血管事件影响因素分析采用多元 Cox 比例风险回归分析; 绘制 Kaplan-Meier 生存曲线以评价手术组和药物组患者无缺血性脑血管事件生存状况, 并进行 log-rank 检验。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 两组患者 NIHSS 评分和卵圆孔特征比较 两组患者 NIHSS 评分和安静状态下卵圆孔分流方向比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ); 手术组患者 PFO 直径大于药物组, 安静状态下卵圆孔分流分级 2 级者所占比例高于药物组, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ , 见表 2)。

2.2 两组患者随访时间及缺血性脑血管事件发生率比较 两组患者随访时间、病死率及 TIA 发生率比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ); 手术组患者脑梗死再发率及缺血性脑血管事件总发生率低于药物组, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ , 见表 3)。

2.3 有无缺血性脑血管事件患者临床特征、NIHSS 评分、卵圆孔特征及治疗方法比较 有无缺血性脑血管事件患者性别、糖尿病病史、冠心病病史、偏头痛病史、高同型半胱氨酸血症发生率、动脉炎发生率、深静脉血栓形成发生率、NIHSS 评分及 PFO 直径及安静状态下卵圆孔分流方向、分流分级比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ); 有无缺血性脑血管事件患者年龄、高血压病史、吸烟史、饮酒史、高脂血症发生率、

表2 两组患者 NIHSS 评分和卵圆孔特征比较  
Table 2 Comparison of NIHSS score and characteristics of foramen ovale between the two groups

组别	例数	NIHSS 评分 [M(QR), 分]	PFO 直径 ( $\bar{x} \pm s$ , mm)	安静状态下卵圆孔分流方向 [n (%)]			安静状态下卵圆孔分流分级 [n (%)]	
				左向右	右向左	双向	1 级	2 级
手术组	67	2 (3)	1.54 ± 0.96	56 (83.6)	10 (14.9)	1 (1.5)	38 (56.7)	29 (43.3)
药物组	96	2 (3)	0.99 ± 0.60	82 (85.4)	12 (12.5)	2 (2.1)	78 (81.2)	18 (18.8)
检验统计量值		0.093 <sup>a</sup>	-4.449 <sup>b</sup>		0.263			11.570
P 值		0.803	<0.01		0.877			0.001

注: NIHSS=美国国立卫生研究院卒中量表, PFO=卵圆孔未闭; <sup>a</sup> 为  $Z$  值, <sup>b</sup> 为  $t$  值, 余检验统计量值为  $\chi^2$  值

房间隔瘤发生率及治疗方法比较, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ , 见表 4)。

2.4 多元 Cox 比例风险回归分析 将表 4 中有统计学差异的指标及糖尿病病史、高同型半胱氨酸血症作为自变量, 将缺血性脑血管事件作为因变量 (变量赋值见表 5) 进行多元 Cox 比例风险回归分析, 结果显示, 行药物治疗的中青年 CCI 伴 PFO 患者缺血性脑血管事件发生风险是行 PFO 封堵术患者的 6.120 倍 [95%CI (1.450, 17.420)],  $P < 0.05$ , 见表 6)。

表 3 两组患者随访时间及缺血性脑血管事件发生率比较

Table 3 Comparison of duration of follow-up and incidence of ischemic cerebrovascular events between the two groups

组别	例数	随访时间 ( $\bar{x} \pm s$ , 月)	缺血性脑血管事件 [n (%)]			
			死亡	脑梗死再发	TIA	合计
手术组	67	39.7 ± 19.8	0	2 (3.0)	0	2 (3.0)
药物组	96	37.7 ± 19.3	4 (4.2)	16 (16.7)	1 (1.0)	21 (21.9)
$\chi^2 (t)$ 值		-0.652 <sup>a</sup>	1.386	7.519	0.000	11.618
P 值		0.515	0.144	0.006	1.000	0.001

注: <sup>a</sup> 为  $t$  值; TIA= 短暂性脑缺血发作

表 5 变量赋值

Table 5 Variable assignment

变量	赋值
年龄	实测值
高血压病史	无 =0, 有 =1
糖尿病病史	无 =0, 有 =1
吸烟史	无 =0, 有 =1
饮酒史	无 =0, 有 =1
高脂血症	无 =0, 有 =1
高同型半胱氨酸血症	无 =0, 有 =1
房间隔瘤	无 =0, 有 =1
治疗方法	PFO 封堵术 =0, 药物治疗 =1
缺血性脑血管事件	无 =0, 有 =1

表 4 有无缺血性脑血管事件患者临床特征、NIHSS 评分、卵圆孔特征及治疗方法比较

Table 4 Comparison of clinical features, NIHSS score, characteristics of foramen ovale and therapeutic methods between patients with and without ischemic cerebrovascular events

缺血性脑血管事件	例数	性别 (男/女)	年龄 ( $\bar{x} \pm s$ , 岁)	高血压病史 [n (%)]	糖尿病病史 [n (%)]	冠心病史 [n (%)]	偏头痛病史 [n (%)]	吸烟史 [n (%)]	饮酒史 [n (%)]	高脂血症 [n (%)]	高同型半胱氨酸血症 [n (%)]	动脉炎 [n (%)]
有	23	19/4	49.3 ± 8.3	13 (56.5)	5 (21.7)	1 (4.3)	2 (8.7)	16 (69.6)	11 (47.8)	12 (52.2)	14 (60.9)	0
无	140	113/27	44.3 ± 11.6	45 (32.1)	13 (9.3)	4 (2.9)	10 (7.1)	65 (46.4)	36 (25.7)	43 (30.7)	55 (39.3)	2 (1.4)
$\chi^2 (t)$ 值		0.046	1.983 <sup>a</sup>	5.122	3.119	0.148	0.070	4.230	4.707	4.069	3.770	0.333
P 值		0.830	0.049	0.024	0.077	0.701	0.792	0.040	0.030	0.044	0.050	0.564

缺血性脑血管事件	深静脉血栓形成 [n (%)]	房间隔瘤 [n (%)]	NIHSS 评分 ( $\bar{x} \pm s$ , 分)	PFO 直径 ( $\bar{x} \pm s$ , mm)	安静状态下卵圆孔分流方向 [n (%)]			安静状态下卵圆孔分流分级 [n (%)]		治疗方法 [n (%)]	
					左向右	右向左	双向	1 级	2 级	药物治疗	PFO 封堵术
有	0	4 (17.4)	2.87 ± 1.98	1.12 ± 0.72	18 (78.3)	5 (21.7)	0	19 (82.6)	4 (17.4)	21 (91.3)	2 (8.7)
无	4 (2.9)	6 (4.3)	2.56 ± 2.09	1.24 ± 0.83	120 (85.7)	17 (12.1)	3 (2.1)	97 (69.3)	43 (30.7)	75 (53.6)	65 (46.4)
$\chi^2 (t)$ 值	0.674	5.892	0.669 <sup>a</sup>	-0.667 <sup>a</sup>		1.970		1.709		11.618	
P 值	0.412	0.015	0.504	0.506		0.373		0.191		0.001	

注: <sup>a</sup> 为  $t$  值

表 6 中青年 CCI 伴 PFO 患者缺血性脑血管事件影响因素的多元 Cox 比例风险回归分析

Table 6 Multivariate Cox proportional hazard regression analysis on influencing factors of ischemic cerebrovascular events in young and middle-aged CCI patients accompanied with PFO

变量	$\beta$	SE	Wald $\chi^2$ 值	P 值	HR (95%CI)
年龄	-0.012	0.026	0.215	0.643	0.988 (0.939, 1.040)
高血压病史	-0.385	0.480	0.642	0.423	0.681 (0.266, 1.745)
糖尿病病史	-0.912	0.596	2.340	0.126	0.402 (0.125, 1.293)
吸烟史	-0.160	0.609	0.069	0.792	0.852 (0.258, 2.812)
饮酒史	-0.370	0.576	0.412	0.521	0.691 (0.223, 2.137)
高脂血症	-0.456	0.428	1.138	0.286	0.634 (0.274, 1.465)
高同型半胱氨酸血症	-0.569	0.462	1.516	0.218	0.566 (0.229, 1.400)
房间隔瘤	0.958	0.604	2.512	0.113	2.607 (0.797, 8.523)
治疗方法	2.078	0.740	6.048	0.001	6.120 (1.450, 17.420)

2.5 Kaplan-Meier 生存曲线 Kaplan-Meier 生存曲线显示, 手术组患者无缺血性脑血管事件生存状况优于药物组, 差异有统计学意义 ( $\chi^2=11.500$ ,  $P=0.001$ , 见图 1)。

### 3 讨论

近年来 CCI 伴 PFO 患者的二级预防成为临床研究热点。2014 年美国心脏协会 / 美国卒中协会发布的《卒中和短暂性脑缺血发作患者的卒中预防指南》<sup>[17]</sup> 中指出, 缺血性卒中伴 PFO 患者若存在深静脉血栓形成则可考虑将卵圆孔闭合, CCI 或 TIA 伴 PFO 患者若无深静脉血栓形成证据则尚不能肯定卵圆孔闭合会使患者获益。2016 年美国神经病学学会也提出了类似观点: PFO 在一般人群中较常见, 因此不建议临床医生对 CCI 伴 PFO 患者常规行 PFO 封堵术治疗, 对于少数经药物治疗仍再发缺血性脑卒中并排除其他原因患者可考虑进行 PFO 封堵术<sup>[13]</sup>。

本研究结果显示, 手术组患者 PFO 直径大于药物组, 安静状态下卵圆孔分流分级 2 级者所占比例高于药物组, 提示 PFO 直径较大、卵圆孔分流程度较严重的 CCI 伴 PFO 患者可

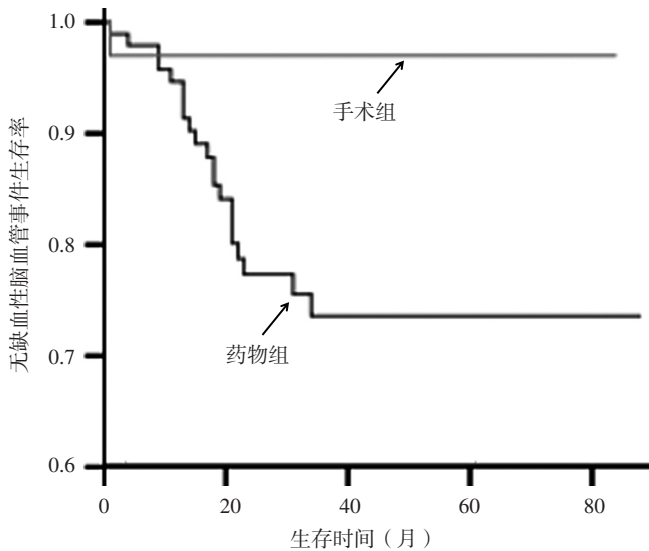


图1 两组患者无缺血性脑血管事件生存状况的Kaplan-Meier生存曲线  
Figure 1 Kaplan-Meier survival curve of without ischemic cerebrovascular events between the two groups

能更适合行PFO封堵术,与既往研究报道的PFO封堵术多针对PFO直径较大者相一致<sup>[18-19]</sup>。VUKADINOVIC等<sup>[20]</sup>进行的Meta分析结果显示,卵圆孔分流程度较严重的CCI伴PFO患者更适合进行PFO封堵术,但并未提出以PFO直径及卵圆孔分流严重程度作为该类患者行PFO封堵术的参考指标,因此行PFO封堵术是否应参考PFO直径及卵圆孔分流严重程度仍需进一步研究。

既往研究发现,PFO与CCI发生有关<sup>[21-22]</sup>。本研究结果显示,手术组患者脑梗死再发率及缺血性脑血管事件总发生率低于药物组;多元Cox比例风险回归分析结果显示,行药物治疗的中青年CCI伴PFO患者缺血性脑血管事件发生风险是行PFO封堵术患者的6.120倍,与SAVER等<sup>[8]</sup>、VUKADINOVIC等<sup>[20]</sup>、MIR等<sup>[23]</sup>研究结果相一致,分析其原因可能为PFO为反常栓塞来源,因此关闭卵圆孔可有效降低缺血性脑血管事件发生风险。本研究Kaplan-Meier生存曲线显示,手术组患者无缺血性脑血管事件生存状况优于药物组,再次证实行PFO封堵术的中青年CCI伴PFO患者缺血性脑血管事件发生风险低于药物治疗患者。

本研究手术组中2例患者于术后1个月内发生缺血性脑血管事件,分析其原因可能与患者术后1周左右擅自停用抗栓药物有关;药物组中共21例患者发生缺血性脑血管事件,其中5例患者曾间断服用阿司匹林、5例患者停用抗栓药物。LEE等<sup>[9]</sup>、MAS等<sup>[24]</sup>研究均表明,PFO封堵术后行抗栓治疗可有效降低卒中再发风险。因此,笔者认为不规律服用及不合理停用抗栓药物可能会影响中青年CCI伴PFO患者的二级预防效果,但仍需进一步研究证实。

综上所述,行药物治疗的中青年CCI伴PFO患者缺血性脑血管事件发生风险是行PFO封堵术患者的6.120倍,因此PFO封堵术在中青年CCI伴PFO患者二级预防中的应用效果更优;但本研究为回顾性研究,混杂因素较多,且样本量较小,因此结果结论仍有待大样本量、前瞻性研究进一步证实。

## 参考文献

- [1] BENJAMIN E J, BLAHA M J, CHIUVE S E, et al. Heart disease and stroke statistics—2017 update: A report from the American Heart Association [J]. *Circulation*, 2017, 135 (10): e146-603. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000485.
- [2] ADAMS H J Jr, BENDIXEN B H, KAPPELLE L J, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment [J]. *Stroke*, 1993, 24 (1): 35-41.
- [3] LIBERMAN A L, PRABHAKARAN S. Cryptogenic stroke: how to define it? How to treat it? [J]. *Curr Cardiol Rep*, 2013, 15 (12): 423. DOI: 10.1007/s11886-013-0423-x.
- [4] ALSHEIKH-ALI A A, THALER D E, KENT D M. Patent foramen ovale in cryptogenic stroke: incidental or pathogenic? [J]. *Stroke*, 2009, 40 (7): 2349-2355. DOI: 10.1161/STROKEAHA.109.547828.
- [5] HANDKE M, HARLOFF A, OLSCHESKI M, et al. Patent foramen ovale and cryptogenic stroke in older patients [J]. *N Engl J Med*, 2007, 357 (22): 2262-2268. DOI: 10.1056/NEJMoa071422.
- [6] NING M, LO E H, NING P C, et al. The brain's heart—therapeutic opportunities for patent foramen ovale (PFO) and neurovascular disease [J]. *Pharmacol Ther*, 2013, 139 (2): 111-123. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2013.03.007.
- [7] SØNDERGAARD L, KASNER S E, RHODES J F, et al. Patent foramen ovale closure or antiplatelet therapy for cryptogenic stroke [J]. *N Engl J Med*, 2017, 377 (11): 1033-1042. DOI: 10.1056/NEJMoa1707404.
- [8] SAVER J L, CARROLL J D, THALER D E, 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. DOI: 10.1056/NEJMoa1610057.
- [9] 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. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.02.046.
- [10] MEIER B, KALESAN B, MATTLE H P, et al. Percutaneous closure of patent foramen ovale in cryptogenic embolism [J]. *N Engl J Med*, 2013, 368 (12): 1083-1091. DOI: 10.1056/NEJMoa1211716.
- [11] CARROLL J D, SAVER J L, THALER D E, et al. Closure of patent foramen ovale versus medical therapy after cryptogenic stroke [J]. *N Engl J Med*, 2013, 368 (12): 1092-1100. DOI: 10.1056/NEJMoa1301440.
- [12] FURLAN A J, 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. DOI: 10.1056/NEJMoa1009639.

(下转第68页)

- Characteristics of premature ventricular complexes as correlates of reduced left ventricular systolic function: study of the burden, duration, coupling interval, morphology and site of origin of PVCs [J]. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2011, 22 (7): 791-798. DOI: 10.1111/j.1540-8167.2011.02021.x.
- [15] 苏广玉. 频发室性期前收缩所致心脏病患者心功能变化及治疗分析 [J]. *实用心脑血管病杂志*, 2015, 23 (4): 82-84. DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2015.04.026.
- [16] LATCHAMSETTY R, BOGUN F. Premature Ventricular Complex-induced Cardiomyopathy [J]. *Revista Española De Cardiol Engl Ed*, 2016, 69 (4): 365-369. DOI: 10.1016/j.rec.2015.12.015.
- [17] AMASYALI B, KÖSE S, KURSAKLIOGLU H, et al. Clinical and electrocardiographic features of premature ventricular contractions responsive to  $\beta$ -blockers [J]. *J Electrocardiol*, 2007, 40 (4): S19. DOI: 10.1016/j.jelectrocard.2007.03.172.
- [18] 曲春艳, 曲秀芬. 焦虑和抑郁与心律失常关系的研究进展 [J]. *实用心脑血管病杂志*, 2017, 25 (4): 109-112. DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2017.04.027.
- [19] AKKAYA M, ROUKOZ H, ADABAG S, et al. Improvement of left ventricular diastolic function and left atrial reverse remodeling after catheter ablation of premature ventricular complexes [J]. *J Interv Card Electrophysiol*, 2013, 38 (3): 179-185. DOI: 10.1007/s10840-013-9836-0.  
(收稿日期: 2019-07-30; 修回日期: 2019-10-29)  
(本文编辑: 刘新蒙)
- 
- (上接第 63 页)
- [13] MESSÉ S R, GRONSETH G, KENT D M, et al. Practice advisory: Recurrent stroke with patent foramen ovale (update of practice parameter): Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology [J]. *Neurology*, 2016, 87 (8): 815-821. DOI: 10.1212/WNL.0000000000002961.
- [14] MAS J L, ARQUIZAN C, LAMY C, et al. Recurrent cerebrovascular events associated with patent foramen ovale, atrial septal aneurysm, or both [J]. *N Engl J Med*, 2001, 345 (24): 1740-1746. DOI: 10.1056/NEJMoa011503.
- [15] KURAMOTO J, KAWAMURA A, DEMBO T, et al. Prevalence of patent foramen ovale in the Japanese population—autopsy study [J]. *Circ J*, 2015, 79 (9): 2038-2042. DOI: 10.1253/circj.CJ-15-0197.
- [16] YANG Y, GUO Z N, WU J, et al. Prevalence and extent of right-to-left shunt in migraine: a survey of 217 Chinese patients [J]. *Eur J Neurol*, 2012, 19 (10): 1367-1372. DOI: 10.1111/j.1468-1331.2012.03793.x.
- [17] KERNAN W N, OVBIAGELE B, BLACK H R, et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association [J]. *Stroke*, 2014, 45 (7): 2160-2236. DOI: 10.1161/STR.0000000000000024.
- [18] SIEVERT H, FISCHER E, HEINISCH C, et al. Transcatheter closure of patent foramen ovale without an implant: initial clinical experience [J]. *Circulation*, 2007, 116 (15): 1701-1706. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.696310.
- [19] MESSÉ S R, SILVERMAN I E, KIZER J R, et al. Practice parameter: recurrent stroke with patent foramen ovale and atrial septal aneurysm: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology [J]. *Neurology*, 2004, 62 (7): 1042-1050. DOI: 10.1212/01.wnl.0000119173.15878.f3.
- [20] VUKADINOVIC D, SCHIRMER S H, VUKADINOVIC A N, et al. Interventional closure vs. medical therapy of patent foramen ovale for secondary prevention of stroke: updated meta-analysis [J]. *Clin Res Cardiol*, 2019, 108 (2): 157-166. DOI: 10.1007/s00392-018-1334-z.
- [21] STORTECKY S, DA COSTA B R, MATTLE H P, et al. Percutaneous closure of patent foramen ovale in patients with cryptogenic embolism: a network meta-analysis [J]. *Eur Heart J*, 2015, 36 (2): 120-128. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu292.
- [22] 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. DOI: 10.1159/000376613.
- [23] MIR H, SIEMIENIUK R A C, GE L, et al. Patent foramen ovale closure, antiplatelet therapy or anticoagulation in patients with patent foramen ovale and cryptogenic stroke: a systematic review and network meta-analysis incorporating complementary external evidence [J]. *BMJ Open*, 2018, 8 (7): e023761. DOI: 10.1136/bmjopen-2018-023761.
- [24] MAS J L, 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. DOI: 10.1056/NEJMoa1705915.  
(收稿日期: 2019-07-12; 修回日期: 2019-11-05)  
(本文编辑: 谢武英)