

卵圆孔封堵术治疗偏头痛合并右向左分流的临床研究

田大臣^{1,2a}, 陈旺^{1,2a}, 田茜^{2a}, 孟凡华^{2b}, 王贤军^{2a}

摘要 目的:评价卵圆孔封堵术治疗偏头痛合并右向左分流(RLS)的临床疗效及安全性。**方法:**偏头痛合并RLS患者114例随机分为手术组及对照组,各57例;手术组采用卵圆孔封堵术治疗,对照组采用常规药物治疗。观察治疗后1年2组HIT-6评分与评分差值;术后1月内与1年后并发症发生率;术后24 h与1年后残余分流及新发梗死灶情况。**结果:**治疗1年后,手术组HIT-6评分为(49.57±4.58)分,差值为(14.38±3.57)分;对照组HIT-6评分为(56.85±5.69)分,差值为(8.64±2.24)分,2组差异均有统计学意义($P<0.05$)。术后1月内发生并发症11例(19.30%),1年后并发症均消失。术后24 h大量残余分流患者8例(14.04%),1年后仅1例(1.92%)存在大量残余分流。治疗1年后,手术组患者7例出现新发梗死灶,对照组17例,2组差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论:**卵圆孔封堵术可有效改善患者偏头疼症状,安全性高,并可降低脑卒中发病风险。

关键词 卵圆孔未闭;偏头痛;右向左分流;临床研究;封堵术

中图分类号 R741;R741.05;R743 文献标识码 A DOI 10.16780/j.cnki.sjssgncj.2019.04.004

田大臣, 陈旺, 田茜, 等. 卵圆孔封堵术治疗偏头痛合并右向左分流的临床研究[J]. 神经损伤与功能重建, 2019, 14(4): 173-175, 198.

作者单位

1. 青岛大学医学院
山东 青岛 266071
2. 山东省临沂市人民医院 a. 神经内科, b. 脑彩超科
山东 临沂 276000

收稿日期

2018-05-17

通讯作者

王贤军

wangxianjun008@

163.com

Clinical Study of Patent Foramen Ovale Transcatheter Closure on Migraine Patients Combined with Right-to-left Shunt TIAN Da-chen^{1,2a}, CHEN Wang^{1,2a}, TIAN Qian^{2a}, MENG Fan-hua^{2b}, WANG Xian-jun^{2a}. 1. The Medical College of Qingdao University, Shandong Qingdao 266071, China; 2. a. Department of Neurology, b. Department of Ultrasound, People's Hospital of Shandong Linyi, Shandong Linyi 276000, China

Abstract Objective: To evaluate the clinical efficacy and safety of patent foramen ovale (PFO) transcatheter closure treatment on patients who have migraine with right-to-left shunt (RLS). **Methods:** One hundred and fourteen patients with migraine combined with RLS were randomized into operation group (to undergo PFO transcatheter closure, n=57) or control group (to receive conventional medical therapy, n=57). The headache-impact-test score (HIT-6) and the reduction to baseline in HIT-6 at one year after treatment were compared between 2 groups. The incidence rates of complications at one month and one year after treatment, the residual RLS at 24 h and one year after treatment, and the new onset of cerebral infarction at one year after treatment were compared. **Results:** One year after treatment, the HIT-6 grade was (49.57 ± 4.58) and the difference value was (14.38 ± 3.57) in the operated group, and the values were (56.85 ± 5.69) and (8.64 ± 2.24) in the control group respectively ($P<0.05$). There were 11 (19.30%) patients with complications which disappeared after one year of operation. There were 8 (14.04%) patients with large residual shunt at 24 h while only 1 (1.92%) patient with large residual shunt after one year of operation. Seven in operation group and 17 in control group developed new cerebral infarction after one year ($P<0.05$). **Conclusion:** PFO closure is a safe and effective way to treat patients who have migraine with RLS. It can also reduce the risk of stroke.

Key words patent foramen ovale; migraine; right-to-left shunt; clinical study; transcatheter closure

偏头痛是临床常见的慢性神经血管性疾病,其患病率为5%~10%^[1],在WHO致残疾病排行中高居第7位^[2]。偏头痛的发病机制尚不明确,常见的有神经学说、三叉神经血管学说、视网膜-丘脑-皮质机制及酸敏感离子通道学说^[3]。最近研究显示,偏头痛可能与卵圆孔未闭(patent foramen ovale, PFO)所致的右向左分流(right-to-left shunt, RLS)有关,分流大时尤为明显^[4,5]。当患者存在RLS时,正常情况下应经由肺部滤过灭活的神经递质、微血栓等物质,在人体咳嗽、潜水

时有可能随RLS通过PFO进入颅内循环,导致三叉神经、脑循环及脑组织紊乱,引发偏头痛或降低偏头痛发作的阈值^[6,7]。RLS引起的短暂性局部动脉供血区域低灌注所导致的皮质传播抑制,也可导致系统功能紊乱而引发偏头痛^[8,9]。因此,有学者提出PFO封堵治疗偏头痛的方案,并于1992年报道了第1例PFO封堵术^[10],此后关于封堵术临床疗效、安全性及其与偏头痛、缺血性脑卒中等疾病相关性的研究不断涌现,争议也不断发生^[11,12]。杨弋等^[13]开展的一项基于217例偏

头痛患者的前瞻性试验结果显示,RLS与偏头痛的发生密切相关,尤以先兆偏头痛为著。但也有研究认为,RLS和偏头痛是否存在因果关系并没有被证明^[14]。关于封堵术与脑卒中,有研究认为会降低脑卒中发生率^[15],也有研究认为会增加脑卒中风险^[16]。本研究创新性地采用多学科合作的研究方式、全方位的观察指标(包括近期和远期疗效、主观症状和客观检查)、随机对照的试验设计,拟评价PFO封堵术治疗偏头痛伴RLS的效果和安全性。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择2016年1月至2017年3月我院神经科内科收治的偏头痛合并RLS患者114例,采用随机数字表法将患者随机分为手术组及对照组,每组57例。手术组男17例,女40例;年龄34~65岁;病程1~24年。对照组男20例,女37例;年龄36~67岁;病程1~23年。2组年龄、性别、病程、合并疾病差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,见表1。入选标准:①符合国际头痛分类ICHD III- β 中^[17]偏头痛的诊断标准;②年龄18~70岁,男女不限;③由经验丰富的超声科医师进行影像学检查,采用经颅多普勒发泡试验(contrast-enhanced transcranial Doppler, c-TCD),经食管超声心动图(transesophageal echocardiography, TEE)或经胸心脏超声(transthoracic echocardiography, TTE)确诊为RLS,且分流量属于中~大分流量;④符合PFO封堵术适应症;⑤HIT-6(Headache impact test-6)评分 >55 分;⑥知情同意并且签署知情同意书;⑦无MRI检查禁忌症。排除标准:①由外伤等导致的头痛;②有药物滥用史及酗酒;③合并有其他中枢神经系统疾病或病史;④合并有不稳定型心绞痛、急性心肌梗死、房颤等心脏疾病及相关病史;⑤研究者认为不利于随访因素;⑥入组前1个月内参加过其他临床研究;⑦妊娠或哺乳期女性,或有妊娠计划;⑧对阿司匹林过敏;⑨无法完成Valsalva动作。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 对照组由神经内科的研究者给予偏头痛常规药物治疗。手术组由心脏外科的研究者给予PFO封堵术治疗。对患者进行局麻后,将携带封堵器的长鞘,通过右侧股静脉送入左心房后在透视下释放封堵器(北京华医圣杰公司生产)。术中按80~100 U/kg剂量给予肝素,最后确认有无残余分流情况及封堵器是否有移位。术后24 h行X线胸片、12导联心电图、TTE及c-TCD检查,再次确认手术操作效果。患者在术后6个月内口服阿司匹林肠溶片,100 mg/次,1次/日。

1.2.2 观察指标 ①HIT-6评分: HIT-6^[18]包括疼痛及疼痛对社会功能、角色功能、活力、认知功能和心理困扰6项评价内容,总分36~49分为“几无影响”,50~55分为“中度影响”,56~59分为“较大影响”,60~78分为“严重影响”^[19]。治疗前后最小变化值至少6分为疗效相对可信^[20]。比较2组1年后的HIT-6评分,以及1年后与基线比较的值。②残余分流情况:手术组患者术后24 h、1年通过c-TCD检查残余分流情况。③并发症发生情况:手术组患者术后1个月内、术后1年并发症发生情况。④梗死灶数量:1年后随访2组患者脑部MRI检查的结果,比较2组出现新发梗死灶的例数。

1.3 统计学处理

采用SPSS 19.0软件处理数据。计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示,方差齐时采用 t 检验,方差不齐时采用 t' 检验;计数资料以率表示,组间比较采用 χ^2 检验或Fisher's检验; $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 HIT-6评分比较

与对照组相比,手术组术后1年HIT-6评分及与基线比较的差值均明显降低($P<0.05$),见表2。

2.2 残余分流情况

术后24 h的c-TCD探查结果显示,8例(14.04%)手术患者存在大量残余分流,与手术前比较显著减少($\chi^2=34.790, P=0.000$)。术后1年手术组52例患者(包括8例术后24 h大量残余分流的患者)复查c-TCD,9例(17.31%)存在残余分流:大量残余分流1例

表1 2组一般资料比较

组别	例数	年龄/(岁, $\bar{x}\pm s$)	男/[例(%)]	病程/(年, $\bar{x}\pm s$)	先兆患者/[例(%)]	大流量/[例(%)]	合并疾病/[例(%)]		
							高脂血症	高血压病	糖尿病
对照组	57	36.49 \pm 13.90	20(35.09)	7.31 \pm 6.04	21(36.84)	36(63.16)	16(28.07)	22(38.60)	16(28.07)
手术组	57	38.51 \pm 14.21	17(29.82)	6.61 \pm 5.24	19(33.33)	39(68.42)	18(31.58)	24(42.11)	20(35.09)
t/χ^2 值		0.767	0.360	0.661	0.154	0.351	0.168	0.146	0.650
P 值		0.445	0.548	0.510	0.695	0.554	0.682	0.702	0.420

表2 2组HIT-6评分比较(分, $\bar{x}\pm s$)

组别	例数	治疗前	治疗后1年	差值
对照组	57	63.57±5.96	56.85±5.69	8.64±2.24
手术组	57	65.24±6.38	49.57±4.58	14.38±3.57
χ^2 值		1.444	7.525	10.283
P值		0.152	0.000	0.000

(1.92%),中量残余分流3例(5.77%),小量残余分流5例(9.62%)。

2.3 并发症发生情况

PFO封堵术后1个月电话随访所有手术组患者,发生并发症11例(19.30%),有心悸症状5例(17.54%),出现胸闷症状3例(5.26%),感觉四肢乏力2例(3.51%),有自觉呼吸困难症状1例(1.75%),症状均轻微,未行任何治疗。对心悸患者行12导联心电图检查,未见明显异常。所有并发症在术后1年随访时全部自行消失。

2.4 梗死灶情况

1年后手术组中52例患者、对照组有50例患者复查脑部MRI。MRI检查结果显示手术组7例(13.46%)脑部出现新发梗死灶,对照组17例(34.00%)脑部出现新发梗死灶,差异具有统计学意义($\chi^2=5.976, P=0.015$)。

3 讨论

流行病学研究结果显示,偏头痛患者多有家族遗传史^[21],提示偏头痛的发病可能与先天遗传缺陷相关。卵圆孔是胚胎期位于原发房间隔与继发房间隔间的一个开放区域,出生前,血流通过卵圆孔从右到左,卵圆孔是开放的。出生后,由于建立了肺循环,心房内压力的增加迫使原发房间隔的薄片压在卵圆孔的表面即原发房间隔与继发房间隔融合,使卵圆孔闭合。临床上约1/4的人群原发PFO^[22]。由于PFO,左右心房、心室、体循环与肺循环之间存在潜在异常通道,在等容收缩期或心室舒张早期及在做使右心系统压力升高的动作(如Valsalva动作或任何使胸腔压力增加的动作)时,会使右心与左心系统之间的压力梯度增大,此时血液会通过异常通道出现RLS^[23]。微血栓或其他血管活性物质避开肺部滤泡的滤过作用而通过PFO直接进入体循环,导致相应部位出现反常性栓塞或功能障碍而使偏头痛发作^[24]。

国内外相关研究显示,行卵圆孔封堵术治疗偏头痛合并RLS的患者,不仅偏头痛症状得到改善^[25],而且先兆得到消除^[26,27]。本研究结果显示,与对照组比较,

手术组1年后HIT-6评分及与基线比较的差值均显著降低($P<0.05$)。卵圆孔封堵术可明显减轻疼痛程度及疼痛对生活质量的影。本研究结果显示,57例行卵圆孔封堵术的偏头痛患者均被成功植入了封堵器,术后24h仅8例存在大量残余分流,与治疗前比较明显降低($P<0.05$),手术效果理想。本研究入选的患者为中到大分流量者,利于术中准确定位卵圆孔的位置,是手术成功率高的关键因素。对于部分患者术后仍有残余分流情况,有学者认为应用目前的器械及方法,残余分流不可避免^[28],但术后残余分流会随时间而缓解甚至消失。本结果显示,术后1年随访时大量残余分流仅剩1例(1.92%),与国外一项长期随访研究^[29]术后1年(大量残余分流低于3%)的结果吻合。卵圆孔封堵术可有效阻断RLS途径。

目前,关于卵圆孔封堵术治疗偏头痛机制的研究比较少,本研究考虑可能与降低发生反常性栓塞的风险有关。微血栓通过心脏内的交通从右心系统进入左心系统^[30],滞留在脑动脉时会导致脑动脉的反常性栓塞,临床表现以偏头痛及不明原因的脑卒中为主^[31]。本研究结果显示,采用卵圆孔封堵术治疗的患者,术后1年随访时,新发梗死灶的患者例数显著低于对照组,一方面说明卵圆孔封堵术可通过降低发生反常性栓塞的风险而改善偏头痛的症状,从影像学的角度再次证实卵圆孔封堵术的有效性;另一方面也反驳了卵圆孔封堵术增加脑卒中风险的观点^[32],证明卵圆孔封堵术是安全的。有研究表明卵圆孔封堵术存在风险,在相关病例中高达8%患者存在心悸、栓塞、血栓形成等并发症^[12]。本研究结果显示,术后并发症轻微,且随访时已自行消失。提示卵圆孔封堵术是安全的。

综上所述,PFO封堵术安全性高,并发症发生率较低;可有效改善患者偏头疼症状,降低脑卒中发病风险。

参考文献

- [1] 贾建平, 陈生弟. 神经病学[M]. 第7版. 北京:人民卫生出版社, 2013: 158-158.
- [2] 郭雨竹. 对比增强TCD方法优化及在PFO封堵治疗右向左分流相关偏头痛中的应用[D]. 沈阳: 吉林大学, 2016: 52-52.
- [3] 康玉琪, 陈康, 何小华, 等. 酸敏感离子通道阻断剂对酸诱导偏头痛模型小鼠的影响[J]. 神经损伤与功能重建, 2016, 11: 5-8.
- [4] Wang SB, Liu KD, Yang Y, et al. Prevalence and extent of right-to-left shunt on contrast-enhanced transcranial Doppler in Chinese patients with migraine in a multicenter case-control study[J]. Cephalalgia, 2018, 38: 690-696.
- [5] Iwasaki A, Suzuki K, Takekawa H, et al. Prevalence of Right to Left Shunts in Japanese Patients with Migraine: A Single-center Study[J]. Intern Med, 2017, 56: 1491-1495.
- [6] Ning MM, Navaratna D, Demirjian Z, et al. How the heart whispers to the brain: Serotonin as neurovascular mediator in patent foramen ovale related stroke[J]. Stroke, 2011, 42: E108-E109.

本文的4例患者与既往报告的PCI术后常见的出血人群特点不符,且有2例患者仅行冠状动脉造影即出现急性出血性脑血管病,4例均未使用糖蛋白IIb/IIIa抑制剂及华法林,但均行双联抗血小板或双联抗血小板加抗凝治疗。双联抗血小板或双联抗血小板加抗凝治疗是急性出血性脑血管病的最可能的因素之一,此外脑动脉瘤、血压波动、术后血小板生理和凝血通路的改变等也可能导致脑出血。在冠状动脉造影及行PCI术时,对使用抗血小板药物有出血的患者,一旦发现有牙龈出血或鼻出血等,根据情况及时调整抗凝或抗血小板治疗。术前评估患者出血性脑血管病风险时,应重点询问既往服用抗血小板药物或抗凝药物有无出血等,有条件的医院可根据情况在术前完善头磁敏感检查。综合患者的年龄、性别、血压等因素,给予客观的评估,且在术中术后维持患者血压,防止休克的发生。如患者术后出现头晕、头痛、烦躁、意识障碍、言语不利、肢体活动不利应即刻完善头颅CT,如出现急性出血性脑血管病,应联合神经外科积极治疗。对于脑出血破入脑室的治疗文献报道建议采用个体化方案^[9]。

综上所述,本文报道了PCI术后出血性脑血管病4例,PCI术后出血性脑血管病的可能病因,供临床医师借鉴。

参考文献

(本文编辑:唐颖馨)

(上接第175页)

[7] Rohrhoff N, Vavalle JP, Halim S, et al. Current Status of Percutaneous PFO Closure[J]. *Curr Cardiol Rep*, 2014, 16: 1-9.

[8] Christian Seiler. Patent foramen ovale(PFO): is there life before death in the presence of PFO[J]? *Eur J Clin Invest*, 2015, 45: 875-882.

[9] Kahya Eren N, Bülbül NG, Yakar Tülüce S, et al. To Be or Not to Be Patent: The Relationship Between Migraine and Patent Foramen Oval[J]. *Headache*, 2015, 55: 934-942.

[10] Bridges ND, Hellenbrand W, Latson L, et al. Transcatheter closure of patent foramen oval after presumed paradoxical embolism[J]. *Circulation*, 1992, 86: 1902-1908.

[11] Xing YQ, Guo YZ, Gao YS, et al. Effectiveness and Safety of Transcatheter Patent Foramen Ovale Closure for Migraine (EASTFORM) Trial[J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 39081.

[12] Sathasivam S, Sathasivam S. Patent foramen ovale and migraine: What is the relationship between the two[J]? *J Cardiol*, 2013, 61: 256-259.

[13] 杨弋, 郭珍妮, 吴江, 等. 偏头痛患者向右左分流发生率及分流量的研究--一项基于217例中国偏头痛患者的研究[J]. *中国卒中杂志*, 2014, 9: 235-240.

[14] Finocchi C, Del Sette M. Migraine with aura and patent foramen ovale: myth or reality[J]? *Neurol Sci*, 2015, 36(suppl 1): 61-66.

[15] Davis D, Gregson J, Willeit P, et al. Patent foramen ovale, ischemic stroke and migraine: systematic review and stratified meta-analysis of association studies[J]. *Neuroepidemiology*, 2012, 40: 56-67.

[16] Sathasivam S, Sathasivam S. Patent foramen ovale and migraine: What is the relationship between the two[J]? *J Cardiol*, 2013, 61(3-4): 256-259

[17] Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The international classification of headache disorders, 3rd edition (beta version)[J]. *Cephalalgia*, 2013, 33: 629-808.

[18] Kosinski M, Bayliss MS, Bjorner JB, et al. A six-item short-form survey for measuring headache impact: The hit-6[J]. *Qual Life Res*, 2003, 12: 963-974.

[19] Shin HE, Park JW, Kim YI, et al. Headache impact test-6 (hit-6) scores for migraine patients: Their relation to disability as measured from a

[1] James S. Stroke: a rare but devastating procedural complication of PCI [J]. *Eur Heart J*, 2015, 36: 1571-1572.

[2] Zhang H, Feng LQ, Bi Q, et al. Characteristics and risk factors of cerebrovascular accidents after percutaneous coronary interventions in patients with history of stroke[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2010, 123: 1515-1519.

[3] Guptill JT, Mehta RH, Armstrong PW, et al. Stroke after primary percutaneous coronary intervention in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: timing, characteristics, and clinical outcomes[J]. *Circ Cardiovasc Interv*, 2013, 6: 176-183.

[4] Kwok CS, Kontopantelis E, Myint PK, et al. Stroke following percutaneous coronary intervention: type-specific incidence, outcomes and determinants seen by the British Cardiovascular Intervention Society 2007-12[J]. *Eur Heart J*, 2015, 36: 1618-1628.

[5] Oh MS, Kwon JE, Kim KJ, et al. Subarachnoid hemorrhage mimicking leakage of contrast media after coronary angiography[J]. *Korean Circ J*, 2012, 42: 197-200.

[6] 黄婷婷, 任艺虹. 急性冠脉综合征PCI后脑出血并亚急性支架内血栓1例报告及文献复习[J]. *军医进修学院学报*, 2012, 33: 677-678.

[7] Yip HK, Chang LT, Sun CK, et al. Characteristics and risk factors of cerebrovascular accidents after percutaneous coronary interventions in patients with history of stroke[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2010, 123:1515-1519.

[8] Mamas MA, Anderson SG, Ratib K, et al. Arterial access site utilization in cardiogenic shock in the United Kingdom: is radial access feasible[J]? *Am Heart J*, 2014, 167: 900-908.

[9] 詹燕, 荀雅晶, 王珊珊, 等. 重症丘脑出血破入脑室1例诊治体会[J]. *神经损伤与功能重建*, 2017, 12: 89-90.

headache diary[J]. *J Clin Neurol*, 2008, 4: 158-163.

[20] Smelt AF, Assendelft WJ, Terwee CB, et al. What is a clinically relevant change on the hit-6 questionnaire? An estimation in a primary-care population of migraine patients[J]. *Cephalalgia*, 2014, 34: 29-36.

[21] 中华医学会疼痛学分会头痛学组. 中国医师协会神经内科医师分会疼痛和感觉障碍专委会. 中国偏头痛防治指南[J]. *中国疼痛医学杂志*, 2016, 22: 721-727.

[22] Meier B, Lock JE. Contemporary management of patent foramen oval [J]. *Circulation*, 2003, 107: 5-9.

[23] 郭珍妮. 右向左分流与神经系统疾病相关性的研究[D]. 沈阳: 吉林大学, 2012: 19-20.

[24] 田大臣, 陈旺, 田茜, 等. 偏头痛与卒中关系研究进展[J]. *神经损伤与功能重建*, 2018, 13: 241-243.

[25] Araszkievicz A, Grygier M, Iwańczyk S, et al. Long-term follow-up after percutaneous closure of patent foramen ovale for with Amplatzer PFO Occlude: a single center experience[J]. *Postepy Kardiol Interwencyjnej*, 2016, 12: 49-53.

[26] Khessali H, Mojadidi MK, Gevorgyan R, et al. The effect of patent foramen ovale closure on visual aura without headache of typical aura with migraine headache[J]. *ACC Cardiovasc Interv*, 2012, 5: 682-687.

[27] 程锦浩, 朱鲜阳, 王琦光, 等. 卵圆孔未闭封堵术治疗偏头痛的临床疗效[J]. *心脏杂志*, 2016, 3: 326-329.

[28] 李世军, 岳庆雄, 王苏平, 等. 卵圆孔未闭介入封堵治疗及近期随访研究[J]. *中国循环杂志*, 2014, 29: 448-452.

[29] Caputi L, Butera G, Anzola GP, et al. Residual Shunt after Patent Foramen Ovale Closure: Preliminary Results from Italian Patent Foramen Ovale Survey[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2013, 22: e219-226.

[30] 隋云霞, 李学斌, 张萍, 等. 卵圆孔未闭致反常性栓塞一例[J]. *中华心脏与心律电子杂志*, 2015, 1: 61-61.

[31] 张宏伟, 李丁扬, 尚小珂, 等. 多中心卵圆孔未闭合并反常性栓塞介入封堵近期随访观察[J]. *中国介入心脏病学杂志*, 2015, 23: 555-558.

[32] Harriott AM, Barrett KM. Dissecting the Association Between Migraine and Stroke[J]. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2015, 15: 5.

(本文编辑:唐颖馨)