

·论著·

卵圆孔未闭与偏头痛发病相关性的Meta分析

田大臣^{1,2},王浩²,陈旺^{1,2},田茜²,张利军^{1,2},惠鑫^{2,3},王贤军²

作者单位

1. 青岛大学医学部
 山东 青岛 266071
 2. 临沂市人民医院
 神经内科
 山东 临沂 276000
 3. 泰山医学院临床
 医学院
 山东 泰安 271016
 收稿日期
 2018-08-11
 通讯作者
 王贤军
 wangxianjun008@
 163.com

摘要 目的:采用Meta分析探讨卵圆孔未闭(PFO)与偏头痛发病的相关性。**方法:**计算机检索PubMed、EMbase、The Cochrane Library、Web of Science、CNKI、VIP、WanFang Data及CBM数据库,收集观察PFO与偏头痛发病相关性的病例对照研究或横断面研究或队列研究,检索时限从建库至2018年8月1日。由两名评价者按照纳入与排除标准筛选文献、提取资料,并进行NOS文献质量评价,采用RevMan 5.3软件进行Meta分析。**结果:**共纳入30篇文献,样本量为9 177例。Meta分析结果显示偏头痛组与健康对照组PFO发生率差异有统计学意义($OR=3.19$,95%CI为2.20~4.63, $P<0.01$),先兆偏头痛组与健康对照组PFO发生率差异有统计学意义($OR=3.71$,95%CI为2.13~6.46, $P<0.01$),无先兆偏头痛组PFO发生率高于健康对照组($OR=1.48$,95%CI为1.09~2.00, $P=0.01$),先兆性偏头痛组PFO发生率高于无先兆性偏头痛组($OR=2.32$,95%CI为1.96~2.76, $P<0.01$)。PFO组的偏头痛率高于健康对照组($OR=2.58$,95%CI为1.57~4.25, $P<0.01$)。**结论:**PFO与偏头痛存在明显相关性。

关键词 卵圆孔未闭;偏头痛;相关性;Meta分析

中图分类号 R741;R741.02;R747.2 **文献标识码** A **DOI** 10.16780/j.cnki.sjssgncj.2019.05.006

田大臣,王浩,陈旺,等.卵圆孔未闭与偏头痛发病相关性的Meta分析[J].神经损伤与功能重建,2019,14(5):236-240,252.

Meta-analysis of Relationship between Patent Foramen Ovale and Migraine TIAN Da-chen^{1,2}, WANG Hao², CHEN Wang^{1,2}, TIAN Qian², ZHANG Li-jun^{1,2}, HUI Xin^{2,3}, WANG Xian-jun². 1. Medical College, Qingdao University, Shandong 266071, China; 2. Department of Neurology, Linyi Renmin Hospital, Shandong 276000, China; 3. Clinical College, Taishan Medical University, Shandong 271016, China

Abstract Objective: To investigate the correlation between patent foramen ovale (PFO) and migraine using meta-analysis. **Methods:** The databases of PubMed, EMbase, The Cochrane Library, Web of Science, CNKI, VIP, WanFang Data, and CBM databases were searched to collect case-control studies, cross-sectional studies, or cohort studies that investigated the association between patent foramen ovale and migraine headaches. The retrieval time span was from inception to August 1, 2018. Studies were screened according to inclusion and exclusion criteria, data were extracted, and quality was evaluated by the NOS by 2 reviewers independently. Meta-analysis was conducted using RevMan 5.3 software. **Results:** A total of 30 articles were included. The sample size was 9177 cases. Meta-analysis showed that there was a statistically significant difference in the incidence of PFO between the migraine group and the healthy control group [$OR=3.19$, 95% CI (2.20~4.63), $P<0.01$]. There was statistically significant difference in the incidence of PFO between the migraine with aura group and the healthy control group [$OR=3.71$, 95% CI (2.13~6.46), $P<0.01$]. The incidence of PFO in the migraine without aura group was higher than that in the control group [$OR=1.48$, 95% CI (1.09~2.00), $P=0.01$]. The incidence of PFO in the migraine with aura group was higher than that in the migraine without aura group [$OR=2.32$, 95% CI (1.96~2.76), $P<0.01$]. The PFO group had a higher incidence of migraine headaches compared to the healthy control group [$OR=2.58$, 95% CI (1.57~4.25), $P<0.01$]. **Conclusion:** There is a clear correlation between PFO and migraine.

Key words patent foramen ovale; migraine; correlation; meta-analysis

偏头痛是一种常见疾病,困扰超过12%的人口,在女性中更为常见,男女比例约为1:3,中年发病率最高,青春期和60岁以后受影响较少^[1]。偏头痛经常显著影响患者的生活。症状通常包括跳动性的单侧头痛,以及其他一些并发症,如畏光、恶心、恐音等。1/4~1/3的患者在他们发作偏头痛之前

或之中有先兆^[2]。传统假设认为偏头痛发生是由血管舒张和收缩引起脑血流量的变化导致,然而近年来原发性神经元功能障碍已作为偏头痛发生的潜在病理机制被很多专家学者认可^[3]。关于卵圆孔未闭(patent foramen ovale, PFO)与偏头痛的关系存在很多争议。自1998年PFO与偏头痛之间的关

系被首次发表,相关研究增多,而结果各异。本研究全面收集观察PFO与偏头痛发病相关性的病例对照研究或横断面研究或队列研究,采用Meta分析的方法探讨PFO与偏头痛发病的相关性,以期为偏头痛患者的临床治疗提供依据。

1 资料与方法

1.1 文献检索策略

依据Cochrane协作组检索手册,检索自建库至2018年8月1日关于PFO与偏头痛发病相关性的病例对照研究或横断面研究或队列研究。选用PubMed、EMbase、The Cochrane Library、Web of Science、CNKI、VIP、WanFang Data和CBM数据库。中文检索词为“卵圆孔未闭,偏头痛,相关性”,英文检索词为“migraine”或“migraine headache”,“patent foramen ovale”或“PFO”或“right-to-left shunt”或“RLS”。此外,对纳入文献及相关综述进行二次检索,以免遗漏相关文献。

1.2 文献纳入和排除标准

文献纳入标准:①研究类型为病例对照研究或横断面研究或队列研究,限中、英文;②研究对象为偏头痛患者和健康组人群或PFO患者和健康组人群;③观察指标包含PFO或偏头痛的患病率。排除标准:研究对象对照组设置为中风患者或其他类型头痛患者或无对照组;只比较PFO合并偏头痛封堵卵圆孔后治疗效果;会议记录、摘要、综述;研究有明显缺陷或偏倚太大的文献;重复发表的研究;无全文。

1.3 资料提取和纳入研究的偏倚风险评价

由2名评价员根据纳入和排除标准独立筛选文献,而后交叉核对,对难以判断的文献在获取全文后进一步筛查,如遇分歧,通过讨论或咨询第三方裁决。由2位研究者采用纽卡斯尔-渥太华量表(Newcastle-Ottawa Scale, NOS)对纳入研究的偏倚风险进行评价。

1.4 统计学处理

采用Cochrane协作网提供的RevMan 5.3软件对筛选出的30篇文献进行Meta分析。计数资料采用比值比(OR)及其95%CI,计量资料采用均数差(MD)及其95%CI为疗效分析统计量。对研究文献所得的OR值进行异质性检验,当结果存在异质性时,即 $I^2 \geq 50\%$,采用随机效应模型计算合并后的综合效应,反之用固定效应模型分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 文献筛选流程及结果

初步检索获得592篇文献,剔除综述、重复文献、描述性研究及其他不符合纳入标准的文献,最终纳入30篇研究,见图1、表1。

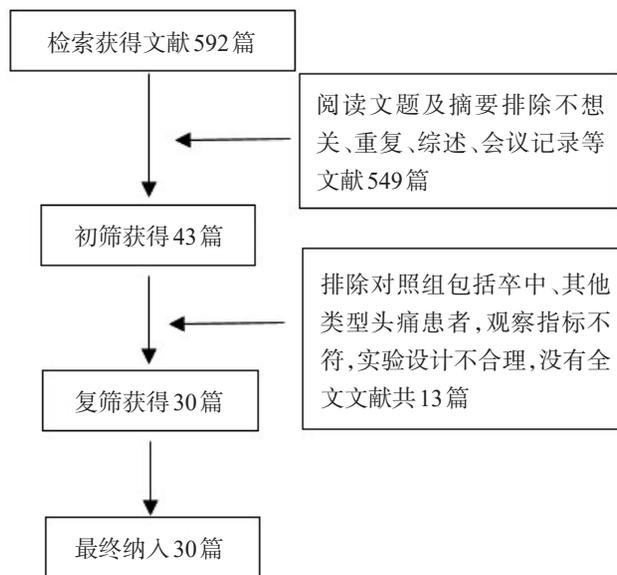


图1 文献检索流程

2.2 观察指标的Meta分析结果

2.2.1 偏头痛组与健康对照组PFO发生率比较 27篇文献对其给予描述,各研究结果之间存在异质性($P=0.00, I^2 > 50\%$);各文献间异质性较高,分析原因可能为以下几点:各研究医院的医疗水平,PFO诊断方式有细微差别;部分研究样本量偏小;纳入文献的地区差异较大。经分析具有临床一致性,采用随机效应模型分析结果显示,偏头痛组PFO发生率明显高于健康对照组($OR=3.19, 95\%CI$ 为2.20~4.63, $P < 0.01$),见图2。

2.2.2 先兆偏头痛组与健康对照组PFO发生率比较 15篇文献对其进行报告,各研究结果之间存在异质性($P=0.00, I^2 > 50\%$);经分析具有临床一致性,随机效应模型分析结果显示,先兆偏头痛组PFO发生率明显高于健康对照组($OR=3.71, 95\%CI$ 为2.13~6.46, $P < 0.01$),见图3。考察单个研究对总合并效应量的影响,各研究对总合并效应量影响不大或可以接受,结果较稳健。

2.2.3 无先兆偏头痛组与健康对照组PFO发生率比较 15篇文献对其进行报告,各研究结果之间存在异质性($P=0.00, I^2 > 50\%$);随机效应模型分析结果显示,无先兆偏头痛组PFO发生率略高于健康对照组($OR=1.48, 95\%CI$ 为1.09~2.00, $P=0.01$),见图4。

2.2.4 先兆偏头痛组与无先兆偏头痛组PFO发生率比较 15篇文献对其进行报告,各研究结果间具有同质性($P=0.04, I^2=44\%$)。固定效应模型分析结果显示,

表1 纳入文献的基本特征及偏倚风险评价结果

作者	时间	国家	试验类型	PFO 检测方法	病例组人数	对照组人数	各组性别年龄	NOS 评分
Wang 等 ^[4]	2017	中国	病例对照	c-TCD	931	282	无差异	7
李转会等 ^[5]	2017	中国	病例对照	TTE	133	245	无差异	8
马利等 ^[6]	2017	中国	病例对照	c-TCD	80	30	无差异	8
孟凤珠等 ^[7]	2017	中国	病例对照	c-TCD	62	43	无差异	7
汪婧等 ^[8]	2017	中国	病例对照	c-TCD	75	71	无差异	8
王天霞 ^[9]	2017	中国	病例对照	c-TCD	70	35	无差异	9
张莉 ^[10]	2016	中国	病例对照	TEE	158	158	无差异	8
Roel 等 ^[11]	2016	荷兰	横断面研究	TEE	168	721	无差异	9
沈亚梅等 ^[12]	2015	中国	病例对照	TTE	131	52	无差异	8
Eren 等 ^[13]	2015	土耳其	病例对照	TEE	203	212	无差异	8
杨利杰等 ^[14]	2014	中国	病例对照	TEE	392	390	无差异	7
Domitrz 等 ^[15]	2014	波兰	病例对照	TEE	158	53	无差异	7
Calviere 等 ^[16]	2013	法国	病例对照	TEE	50	50	无差异	7
Kuper 等 ^[17]	2013	德国	病例对照	c-TCD	86	41	无差异	8
黄焰等 ^[18]	2013	中国	病例对照	c-TCD	60	26	无差异	9
Khessali 等 ^[19]	2012	美国	病例对照	c-TCD	204	200	无差异	7
Yang 等 ^[20]	2012	中国	病例对照	c-TCD	217	100	无差异	7
郭珍妮等 ^[21]	2011	中国	病例对照	c-TCD	217	75	无差异	6
Garg 等 ^[22]	2010	美国	病例对照	TTE、c-TCD	144	144	无差异	9
Rundek 等 ^[23]	2008	美国	横断面研究	c-TCD	178	923	无差异	8
周志彬等 ^[24]	2008	中国	病例对照	c-TCD	82	24	无差异	6
Domitrz 等 ^[25]	2007	波兰	病例对照	TEE	121	65	无差异	8
Kimmelstiel 等 ^[26]	2007	美国	病例对照	TEE	63	65	无差异	7
Tatlidede 等 ^[27]	2007	土耳其	病例对照	TTE	53	27	无差异	7
Wilmshurst 等 ^[28]	2006	英国	病例对照	c-TCD	370	123	无差异	7
Ferrarini 等 ^[29]	2005	意大利	病例对照	c-TCD、TEE	25	46	无差异	8
Schwerzmann 等 ^[30]	2005	瑞士	病例对照	TEE	93	93	无差异	9
Sztajzel 等 ^[31]	2002	瑞士	病例对照	TEE	44	30	无差异	7
Anzola 等 ^[32]	1999	意大利	病例对照	c-TCD	166	25	无差异	9
Del Sette 等 ^[33]	1998	意大利	病例对照	TEE	44	50	无差异	7

注：TEE 为食道超声心动图 (transesophageal echocardiography)，c-TCD 为经颅多普勒超声发泡试验 (contrast-enhanced transcranial Doppler)，TTE 为经胸壁超声心动图 (transthoracic echocardiography)。NOS 评分：①病例确定恰当；②病例的代表性；③对照的选择；④对照的确定；⑤无应答率；⑥暴露因素的确定；⑦采用相同方法确定病例和对照暴露因素；⑧基于设计和分析所得的病例和对照的可比性。满足①~⑦评分项各得1分，满足⑧评分项得2分，否则得0分

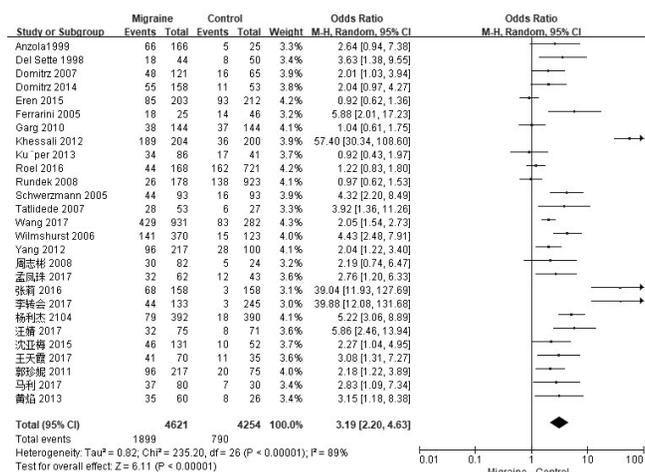


图2 偏头痛组与健康对照组PFO发生率比较

无先兆偏头痛组的PFO发生率低 (OR=2.32, 95%CI为1.96 ~ 2.76, P<0.01), 见图5。

2.2.5 PFO组患者与健康对照组偏头痛的发生率比较 仅有3篇文献对其给予统计, 结果显示, PFO组患者偏头痛率更高, 有显著性差异 (OR=2.58, 95%CI为1.57 ~ 4.25, P<0.01), 见图6。

2.3 发表偏倚分析

以偏头痛组与健康对照组PFO发生率为指标进行漏斗图分析, 两边大致对称, 提示发表偏倚小, 见图7。用漏斗图分别分析其他组的发表偏倚检验, 结果显示发表偏倚较小。

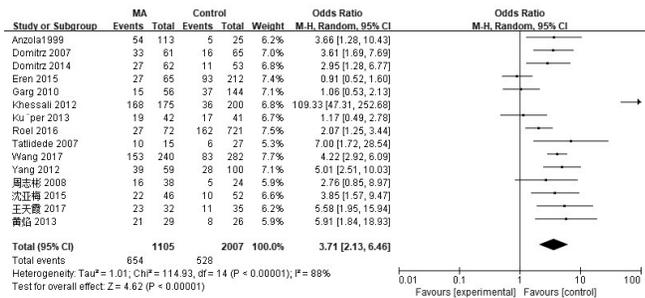


图3 先兆偏头痛组与健康对照组PFO发生率比较

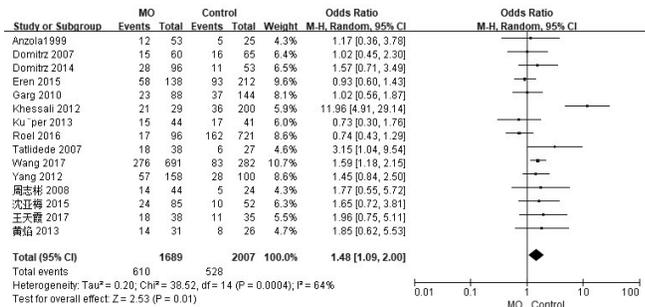


图4 无先兆偏头痛组与健康对照组PFO发生率比较

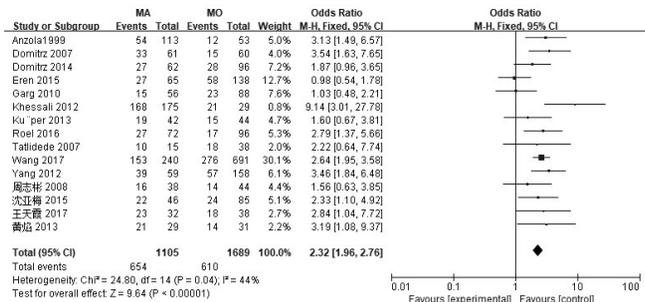


图5 先兆偏头痛组与无先兆偏头痛组PFO发生率比较

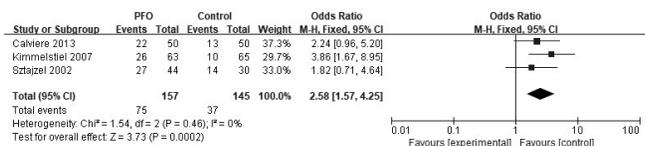


图6 PFO组与健康对照组偏头痛发生率比较

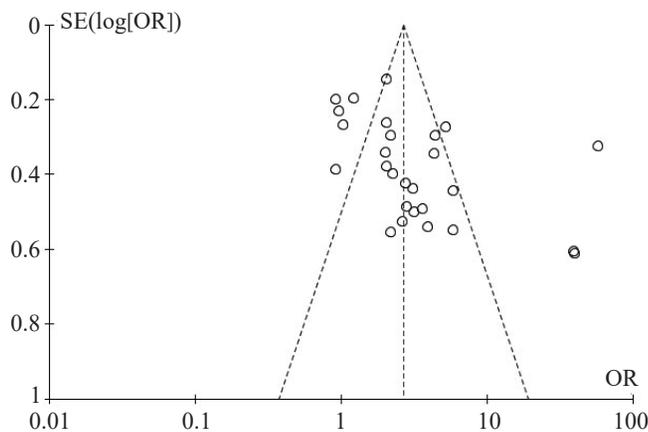


图7 偏头痛组与健康对照组PFO发生率漏斗图

3 讨论

偏头痛是一种极常见的慢性神经血管性疾病,青

壮年多发,反复发作,迁延难愈。其发病机制复杂,目前尚未完全清楚。现阶段临床上偏头痛的治疗多以药物为主,且疗效欠佳^[34]。因此,探索偏头痛的发病机制显得尤为重要。近年一些研究认为偏头痛患者有更高的PFO发生率,其引起偏头痛的机制可能与其导致的心脏右向左分流有关^[35]。卵圆孔是位于房间隔中部的一条裂隙,胚胎时期是血液从右心房到左心房的通道。出生后随着左房压力升高,肺循环压力下降,卵圆孔逐渐闭合。但有超过27.3%的人群卵圆孔未完全闭合,持续或右心房压力升高(Valsalva动作)时出现右向左分流^[36]。一般情况下,PFO患者并无明显症状,拥有正常的心电图、胸部X线及心脏听诊结果。随着TEE、c-TCD和TTE的开展,被诊断为PFO的患者越来越多^[37]。

根据偏头痛发作时有无先兆症状,偏头痛分为有先兆偏头痛和无先兆偏头痛,其中前者的发病率更高。近年来许多专家学者对偏头痛患者PFO发生率是否高于普通人群做过很多研究。

本Meta分析共纳入30篇研究,样本量共计9177例。1998年Sette等^[33]首次报道PFO与偏头痛的关系,41%的偏头痛患者合并PFO,而健康人群的这一比例为16%。1999年Anzola等^[32]的研究发现,偏头痛患者的PFO率为40%,其中48%的先兆性偏头痛患者合并PFO,无先兆偏头痛组为23%,健康对照组为20%。该研究结果中有先兆偏头痛患者的PFO患病率与健康对照组相比差距较大,这被多项研究所证实,且与本研究结果一致。Garg等^[22]等的研究却表明,先兆偏头痛患者仅27%合并PFO,而这一比例在无先兆偏头痛患者中为26%,这与普通健康人群无显著差异,这可能源于该研究过程使用TEE方法及未做瓦氏动作,其检查方法的低敏感性降低PFO检出率。部分研究结果不同,可能源于其样本量较小。关于中国人群,2017年有一项样本量为1213例的多中心病例对照研究,发现偏头痛组、先兆偏头痛组、无先兆偏头痛组、健康人群组的PFO率分别为46%、64%、40%、29%,且差异有统计学意义(P<0.05)^[4]。虽然各研究间存在异质性,可能源于地区差异、医疗水平差异、检测方法差异、样本量差异等,但均具有临床一致性。综合来看,本研究结果显示,偏头痛患者拥有超过普通人群3倍多的PFO发病率,而这一差距在先兆性偏头痛患者中更显著;无先兆偏头痛患者的PFO率低于先兆偏头痛患者,却高于普通健康人群,且结果均有统计学意义(P<0.05);PFO阳性人群的偏头痛发生率也更高,即偏头痛与PFO可能

相关。

关于PFO与偏头痛之间关系的机制目前主要有两个假说。一种观点认为,PFO使得静脉血中的微栓子和代谢物经左心房绕过肺循环直接进入体循环,引起脑部刺激。血栓、空气栓子或脂肪栓子等存在于静脉系统的微栓子经卵圆孔进入动脉系统发生堵塞,诱发皮质扩散性抑制(cortical spreading depression, CSD)。反常栓塞更易出现于后循环,这些部位的低灌注易引起视觉先兆。在先兆性偏头痛患者中,使用光谱脑电图可检测到气体微栓子通过未闭卵圆孔时的生物电干扰,这也可能是先兆性偏头痛PFO的发生率更高的原因之一^[38]。有研究发现抗血小板药和抗凝血药可在一定程度上减轻偏头痛的发作频率和程度,本研究也验证了这一观点。代谢物如5-羟色胺是一种可造成组织氧化损伤的血管活性凝血物质,可被肺的单胺氧化酶降解。PFO使得动脉血中的5-羟色胺增加,其能直接或通过聚集和活化血小板间接引起偏头痛^[39]。另一种观点认为血液中的低氧可能是导致患者偏头痛发作的另一个原因。缺氧导致大脑亚临床梗死,即通过增加纤溶酶原激活物-1的表达,继而总体上抑制纤维蛋白溶解,增加微栓塞形成的可能性^[40]。

近年来,卵圆孔封闭术被用来治疗偏头痛合并PFO的患者。但由于其可能的并发症以及循证医学证据的缺乏仍很受争议。但相当一部分研究表明,卵圆孔封闭术可改善偏头痛合并PFO患者的症状^[41,42]。这也在一定程度上支持本研究的结论。

当然,本研究也有其局限性。病例纳入病例对照研究和横断面研究,但队列研究,特别是前瞻性队列研究是最好的方法,但目前这方面的研究缺乏。尽管严格匹配2组患者。但由于样本选择及样本量的限制,结果偏倚不可避免,虽然本研究认为结果偏倚较小,但仍期待大型的前瞻性队列研究,为探讨偏头痛与PFO之间的关系提供更有力的依据,为偏头痛的治疗提供临床策略。

参考文献

[1] Lipton RB, Bigal ME, Diamond M, et al. Migraine prevalence, disease burden, and the need for preventive therapy [J]. *Neurology*, 2007, 68: 343-349.

[2] Launer LJ, Terwindt GM, Ferrari MD. The prevalence and characteristics of migraine in a population-based cohort The GEM Study [J]. *Neurology*, 1999, 53: 537-542.

[3] Charles A. Advances in the basic and clinical science of migraine [J]. *Ann Neurol*, 2009, 65: 491-498.

[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 multicentre case-control study [J]. *Cephalalgia*, 2018, 38:

690-696.

[5] 李转会, 崔长富, 王丽, 等. 偏头痛与卵圆孔未闭相关性分析及介入封堵术的疗效评价[J]. *中国现代医生*, 2017, 55: 88-90.

[6] 马利, 王娟娟, 刘莹莹. 经颅多普勒发泡试验在卵圆孔未闭合并偏头痛患者筛查及封堵术疗效评估中的应用价值[J]. *中国医药导报*, 2017, 14: 127-130.

[7] 孟凤珠, 罗国刚, 刘蕊, 等. 偏头痛患者伴发心脏卵圆孔未闭脑血管反应性研究[J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2016, 19: 1-2.

[8] 汪婧, 谢靖, 张云霞. 偏头痛与心脏右向左分流、D-二聚体关系研究[J]. *现代临床医学*, 2017, 43: 410-412.

[9] 王天霞. 卵圆孔未闭与偏头痛的相关性分析[J]. *当代医学*, 2017, 23: 89-91.

[10] 张莉. 卵圆孔未闭对偏头痛的发病以及经导管封堵卵圆孔未闭(PFO)治疗对偏头痛的影响研究[J]. *中国医药指南*, 2016, 14: 147-148.

[11] Snijder RJ, Luermans JG, de Heij AH, et al. Patent Foramen Ovale With Atrial Septal Aneurysm Is Strongly Associated With Migraine With Aura: A Large Observational Study [J]. *J Am Heart Assoc*, 2016, 5: pii: e003771.

[12] 沈亚梅, 贾玄慧, 韩磊, 等. 应用经胸超声心动图声学造影技术评价偏头痛与卵圆孔未闭的关系[J]. *陕西医学杂志*, 2015, 44: 1026-1028.

[13] Kahya EN, Bülbül NG, Yakar TS, et al. To Be or Not to Be Patent: The Relationship Between Migraine and Patent Foramen Ovale.[J]. *Headache*, 2015, 55: 934-942.

[14] 杨利杰, 范丹, 曾玲莉. 卵圆孔未闭与偏头痛的相关性分析[J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2014, 17: 115-116.

[15] Domitrz I, Styczynski G, Wilczko J, et al. An Association Between Migraines and Heart Anomalies—True or False? A Heart Ultrasound Study Using cTTE in Migraine Patients and Control Participants [J]. *Pain Medicine*, 2014, 15: 2156-2160.

[16] Calviere L, Tall P, Massabau P, et al. Migraine with aura and silent brain infarcts lack of mediation of patent foramen ovale [J]. *Eur J Neurol*, 2013, 20: 1560-1565.

[17] Küper M, Rabe K, Holle D, et al. Prevalence of cardiac right left shunts in migraine: a population-based case - control study [J]. *Neurol Sci*, 2013, 34: 205-208.

[18] 黄焰, 朱凯云, 闵珊, 等. 偏头痛与卵圆孔未闭关系的研究[J]. *新医学*, 2013, 44: 752-755.

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

[20] Yang Y, Guo ZN, 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: 1367-1372.

[21] 郭珍妮, 杜微, 黄妍, 等. 应用M-模经颅多普勒超声技术评价头痛与卵圆孔未闭的关系[J]. *中风与神经疾病杂志*, 2011, 28: 594-596.

[22] Garg P, Servoss SJ, Wu JC, et al. Lack of association between migraine headache and patent foramen ovale: results of a case-control study [J]. *Circulation*, 2010, 122: e581; author reply e583.

[23] Rundek T, Elkind MS, Di TM, et al. Patent foramen ovale and migraine: a cross-sectional study from the Northern Manhattan Study (NOMAS).[J]. *Circulation*, 2008, 118: 1419-1424.

[24] 周志彬, 于生元, 王广义, 等. 应用对比经颅多普勒技术评价偏头痛和卵圆孔未闭的关系[J]. *中国临床神经科学*, 2008, 16: 380-383.

[25] Domitrz I, Mieszkowski J, Kamińska A. Relationship between migraine and patent Foramen Ovale: A Study of 121 Patients with Migraine [J]. *Headache*, 2007, 47: 1311-1318.

[26] Kimmelstiel C, Gange C, Thaler D. Is patent foramen ovale closure effective in reducing migraine symptoms? A controlled study.[J]. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2007, 69: 740-746.

[27] Tatlıdede AD, Oflazoğlu B, Celik SE, et al. Prevalence of patent foramen ovale in patients with migraine.[J]. *Agri*, 2007, 19: 39-42.

[28] Wilmshurst P, Nightingale S, Pearson M, et al. Relation of atrial shunts to migraine in patients with ischemic stroke and peripheral emboli [J]. *Am J Cardiol*, 2006, 98: 831-833.

[29] Ferrarini G, Malferrari G, Zucco R, et al. High prevalence of patent foramen ovale in migraine with aura [J]. *J Headache Pain*, 2005, 6: 71-76.

[30] Schwerzmann M, Nedeltchev K, Lagger F, et al. Prevalence and size

精神障碍的发病及病理过程,活化的BDNF和NGF通过调控经典的细胞信号转导通路PI3K/mTOR,参与癫痫所致精神障碍患者脑内的炎症反应、氧化应激、细胞增殖和凋亡等生理病理过程,调节细胞内TNF- α 和IL-1 β 的释放进而加重炎症反应^[12-14]。研究表明,P13K蛋白通过调节神经元TSC1、TSC2、p-mTOR、p-4E-BP1、p-p70S6K和p-S6表达参与难治性癫痫的病理机制。研究发现,二氮嗪(diazoxide,DZ)可通过P13K/Akt信号通路抑制MDA活动,增加SOD水平,降低癫痫诱导的氧化损伤过程。P13K/Akt/mTOR信号通路与癫痫大鼠的抽搐状态和神经细胞过度增殖有关。由此可见,P13K/Akt/mTOR信号通路与癫痫神经元损伤和修复关系密切。

利培酮是临床上常用的一种非典型抗精神病药物,特异选择性地拮抗脑内5-HT/DA的受体,抑制大脑单胺的产生和分泌,可有效缓解精神障碍的阳性和阴性症状^[15]。拉莫三嗪是一种电压性的Na⁺/Ca²⁺通道阻滞剂,能抑制神经突触病理性释放谷氨酸,稳定神经元细胞膜电位,改善患者的反应速度、智力和认知功能^[16]。研究表明,拉莫三嗪可提高不典型抗精神病药治疗的疗效,且与抗精神病药物共同使用具有协同增效作用。本研究表明,利培酮联合拉莫三嗪药物治疗的疗效明显优于利培酮单独用药疗效,且可有效降低癫痫所致精神障碍患者的PANSS、BPRS、SDSS评分,而2组TESS评分差异无统计学意义,说明联合药物治疗可有效缓解患者的临床症状,但并不增加不良反应。因为利培酮能够增加Akt和GSK3的磷酸化作用,Akt蛋白的同源结构域与P13K生成的脂质第二信使磷脂酰肌醇三磷酸(PIP3)相互作用,然后促使Akt募集到细胞膜上;Akt在催化磷酸化位点Thr308被3-磷酸肌醇依赖性蛋白激酶1(3-phosphoinositide-dependent protein kinase-1, PDK1)磷酸化,说明利培酮是通过P13K来调节Akt和GSK3p蛋白磷酸化的,进行下游分子信号的调节。除了P13K依赖的Akt激活外,不同类的酪氨酸和丝氨酸/苏氨酸激酶也直接激活Akt并促使其增强信号功能。

综上所述,利培酮联合拉莫三嗪治疗癫痫所致精神障碍的

效果明显优于拉莫三嗪单独治疗,且患者血清中PI3K/mTOR信号通路在其中具有重要作用。但由于本研究样本例数较小,利培酮联合拉莫三嗪治疗癫痫所致精神障碍的主要机制仍需进一步研究证实。

参考文献

- [1] 邹显巍,刘爱东,余建萍.自发性癫痫大鼠皮质和海马中GLT-1、EAAC-1表达[J].神经损伤与功能重建,2016,11:293-295.
- [2] 杨倩,杨峰,刘文春,等.恩施地区儿童癫痫与共患病现状及管理策略(附238例回顾分析)[J].神经损伤与功能重建,2016,11:569-571.
- [3] 田怀平,宗云龙,张金莲,等.拉莫三嗪添加治疗儿童癫痫的疗效与安全性Meta分析[J].西北药学杂志,2015,30:429-432.
- [4] 舒忙巧,罗利玲,张婷.百乐眠胶囊联合氟西汀和利培酮治疗抑郁症的疗效观察[J].现代药物与临床,2016,9:1473-1476.
- [5] 舒怡,张洪,章军建.PI3K/Akt信号通路在神经系统疾病中的研究进展[J].医学综述,2011,17:2732-2735.
- [6] 杨帆,昂文平,沈德凯,等.针刺对戊四唑诱发癫痫大鼠海马PI3K、Akt蛋白表达的影响[J].中华中医药学刊,2012,30:1465-1467.
- [7] Haitin Y, Carlson AE, Zagotta WN. The structural mechanism of KCNH-channel regulation by the eag domain[J]. Nature, 2013, 19: 441-442.
- [8] 方阅,朱蓓琳,张渊.隐丹参酮对脂多糖诱导肝硬化的大鼠肝性脑病的改善作用研究[J].现代药物与临床,2016,9:11-16.
- [9] 张海荣,鄢高亮,孔文杰,等.冠心病合并2型糖尿病患者血清BDNF的浓度变化及临床意义[J].东南大学学报(医学版),2016,3:360-364.
- [10] 詹传华,汪宏良,李艳.乳腺癌患者血浆神经生长因子和神经生长因子受体检测的临床意义[J].检验医学与临床,2016,4:485-486,489.
- [11] 邱毅,吴波,白昌睿,等.脑卒中患者血清Hcy、NSE、PAF水平变化及临床意义[J].疑难病杂志,2016,15:347-350.
- [12] 马欣,王蕊.胰岛素通过PI3K/AKT/GSK3通路促多囊卵巢综合征患者子宫内膜病变机制的研究[J].标记免疫分析与临床,2015,4:330-334.
- [13] 吴学敏,唐新征,刘学耀.益气化痰法对糖尿病肾病大鼠PI3K/Akt通路影响的实验研究[J].四川中医,2016,1:48-51.
- [14] 章显宝,汪瑛,王震,等.项丛刺针法对缺血性脑卒中后遗症大鼠BDNF、NGF以及神经行为学的影响[J].上海针灸杂志,2014,33:181-184.
- [15] 张子平,谢元元.利培酮合并拉莫三嗪治疗难治性精神分裂症疗效观察[J].中国误诊学杂志,2010,10:6133-6133.
- [16] 施万平,李生苹,刘素梅,等.拉莫三嗪对精神分裂症阴性症状的辅助治疗作用[J].临床精神医学杂志,2010,20:117-118.

(本文编辑:王晶)

(上接第240页)

- of directly detected patent foramen ovale in migraine with aura [J]. Neurology, 2005, 65: 1415-1418.
- [31] Sztajzel R, Genoud D, Roth S, et al. Patent foramen ovale, a possible cause of symptomatic migraine: a study of 74 patients with acute ischemic stroke [J]. Cerebrovasc Dis, 2003, 13: 102-106.
 - [32] Anzola GP, Magoni M, Guindani M, et al. Potential source of cerebral embolism in migraine with aura: a transcranial Doppler study [J]. Neurology, 1999, 52: 1622-1625.
 - [33] Sette MD, Angeli S, Leandri M, et al. Migraine with aura and right-to-left shunt on transcranial Doppler: a case-control study [J]. Cerebrovasc Dis, 1998, 8: 327-330.
 - [34] Shi YJ, Lv J, Han XT, et al. Migraine and percutaneous patent foramen ovale closure: a systematic review and meta-analysis [J]. BMC Cardiovasc Disord, 2017, 17: 203.
 - [35] Tobis JM, Charles A, Silberstein SD, et al. Percutaneous Closure of Patent Foramen Ovale in Patients With Migraine: The PREMIUM Trial [J]. J Am Coll Cardiol, 2017, 70: 2766-2774.

- [36] Hildick-Smith D, Williams TM. Patent Foramen Ovale and Migraine Headache.[J]. Interv Cardiol Clin, 2017, 6: 539-545.
- [37] Lip PZ, Lip GY. Patent foramen ovale and migraine attacks: a systematic review [J]. Am J Med, 2014, 127: 411-420.
- [38] Olsen TS. Pathophysiology of the migraine aura: the spreading depression theory.[J]. Brain, 1995, 118: 307-308.
- [39] 王水平,马文林.卵圆孔未闭与偏头痛研究进展[J].检验医学与临床,2016,13:3421-3423.
- [40] Naqvi TZ, Rafie R, Daneshvar S. Original Investigations. Potential faces of patent foramen ovale (PFO PFO).[J]. Echocardiography, 2010, 27: 897-907.
- [41] Butera G, Biondizoccai GG, Carminati M, et al. Systematic review and meta-analysis of currently available clinical evidence on migraine and patent foramen ovale percutaneous closure: much ado about nothing?[J]. Catheter Cardiovasc Interv, 2010, 75: 494-504.
- [42] 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,2019,14:173-175.

(本文编辑:王晶)