

封堵治疗与药物治疗卵圆孔未闭隐源性卒中的疗效Meta分析

李岩,郭大彩,李洪艳,车峰远,孟真,张园

摘要 目的:系统评价卵圆孔封堵治疗与药物治疗隐源性卒中(CS)的疗效与安全性。**方法:**计算机检索各数据库,纳入关于卵圆孔封堵治疗与药物治疗CS的随机对照研究,进行Meta分析。**结果:**共纳入10篇文献,包括4 584例患者。与药物治疗相比,PFO封堵治疗后复发性卒中发生率降低($OR\ 0.47, 95\%\ CI\ 0.33\sim 0.65$;异质性 $P=0.18, I^2=29\%$);两种治疗方案发生TIA风险($OR\ 1.02, 95\%\ CI\ 0.54\sim 1.94$;异质性 $P=0.03, I^2=57\%$)、出血风险($OR\ 0.95, 95\%\ CI\ 0.57\sim 1.58$;异质性 $P=0.32, I^2=14\%$)和死亡风险($OR\ 1.35, 95\%\ CI\ 0.40\sim 4.55$;异质性 $P=0.03, I^2=59\%$)差异均无统计学意义,封堵治疗组新发房颤或房扑的发生率增高($OR\ 5.73, 95\%\ CI\ 3.08\sim 10.67$;异质性 $P=0.28, I^2=20\%$)。 **结论:**PFO封堵治疗在预防复发性卒中方面优于药物治疗,但封堵治疗可能会增加新发房颤或房扑的发生率。

关键词 卵圆孔未闭;隐源性卒中;间隔封堵器;Meta分析

中图分类号 R741;R741.05;R743.3 **文献标识码** A **DOI** 10.16780/j.cnki.sjssgncj.2019.11.008

李岩,郭大彩,李洪艳,等.封堵治疗与药物治疗卵圆孔未闭隐源性卒中的疗效Meta分析[J].神经损伤与功能重建,2019,14(11):565-567,594.

作者单位

临沂市人民医院神经内科

山东 临沂 276000

收稿日期

2018-09-17

通讯作者

李岩

1741854818@qq.

com

缺血性卒中是全世界重大公共卫生问题。大约30%~40%的缺血性卒中的病因仍然未知,被归类为隐源性卒中(cryptogenic stroke,CS)^[1]。CS目前仍是临床工作所面临的一个挑战。卵圆孔是出生之前血液从右心房流向左心房的沟通左右心房的“门户”。出生后随着左心房压力的升高,通常在1年内闭合。然而约24%的健康成年人 and 38%的CS患者存在卵圆孔未闭(patent foramen ovale,PFO)^[2]。目前普遍认为静脉血栓可通过卵圆孔进入左心房^[3]。因此反常栓塞原理被认为是PFO相关CS的最可能机制,特别是在年轻患者中。栓子可能通过PFO从右心房进入全身循环并引起脑动脉阻塞^[4]。因此,二级预防的目的是预防血栓形成或切断反常栓塞的路径。目前,预防复发性卒中或TIA包括抗血小板药物或抗凝剂的药物治疗,经导管PFO闭合和开放手术修复^[5]。随着介入技术的发展,经导管装置闭合已成为一种可行且相对安全的治疗方法。几项观察性研究报道了成功率高、并发症少的植入器械相关并发症,且很少提倡初级手术修复。目前,PFO主要的治疗方法包括PFO封堵和药物治疗。但对于PFO伴发的CS或TIA治疗的最佳策略存在较大的争议。本研究对合并CS的PFO的封堵与药物治疗的疗效和安全性的研究进行Meta分析。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

纳入标准:随机对照试验或队列研究;比较经导管装置闭合和药物治疗以预防PFO相关CS或TIA患者的复发性卒中或TIA;报告复发性卒中或TIA,死亡和不良事件的数据;随访至少12月。排除标准:非随机对照研究或队列研究;仅报道一项

治疗方法的患者结果数据的研究,无其他治疗方法对照;数据不完整或无法获得全文文献;动物研究。

1.2 检索策略

采用主题词与自由词相结合的方式以“PFO closure”、“patent foramen ovale”、“PFO”、“PFO and stroke prevention”、“cryptogenic stroke”、“卵圆孔未闭”、“隐源性卒中”、“封堵治疗”、“药物或保守治疗”为关键词或自由词检索PubMed、Cochrane Library、Embase、Web of Science等数据库。检索时间2010年3月1日至2018年3月1日。

1.3 文献筛选和数据提取

两位研究者独立检索并完成研究选择,共检索到相关文献312篇,根据纳入与排除标准,共纳入10篇。两位研究者独立完成文献方法学质量评估和数据分析,并由独立的第三位评估者解决分歧。

1.4 统计学处理

提取、确认数据,记录信息:总患者、平均随访年数、闭合装置类型、手术成功率、有效闭合率、年龄、性别、药物治疗类型、中度或大量分流比率、房间隔动脉瘤(atrial septal aneurysm,ASA)比率、病史和相关并发症。观察的两个主要结局是复发性卒中和TIA的发生率。次要结局包括死亡率、新发房颤或房扑、大出血和其他不良事件。安全结果的定义是根据纳入研究的判定标准。由于不同临床试验之间的复合终点有所不同,因此上述个人成果都集中在本研究中。随访期间发生的所有事件均通过ITT方法进行分析。使用RevMan 5.3程序进行统计分析。使用Mantel-Haenszel方法计算加权疗效,计算95%置信区间和P值。通过Chi²检验和I²检验评估异质性假设。当 $P>0.1$ 或 $I^2<50\%$ 时,异质性被认为不显著,并通过固定效应模型计算每个研究的疗

效,否则使用随机效应模型。潜在发表偏倚运用RevMan5.23软件的漏斗图进行分析。

2 结果

2.1 文献检索结果

最终纳入10项研究^[6-14]。实验组采用封堵治疗,对照组采用抗血小板和/或抗凝治疗。2组基本情况差异无统计学意义。

2.2 Meta分析结果

2.2.1 卒中 入组5474例患者随机分配至PFO封堵组(2723例)或药物治疗组(2751例)(OR 0.47,95%CI 0.33~0.65;异质性: $P=0.18$, $I^2=29\%$),复发性卒中发生率分别为2.0%、3.7%。各研究之间异质性 $<50\%$,固定效应模型Meta分析结果显示介入封堵治疗与药物治疗后复发性卒中呈负相关。因此与药物治疗相比,封堵治疗有明显的优点,见图1A。

2.2.2 TIA 入组3357例患者,随机分配至PFO封堵组(1545例)或药物治疗组(1812例),复发性TIA发生率分别为3.4%、3.7%。各组之间异质性为57%,随机效应模型Meta分析结果显示介入封堵治疗与药物治疗后复发性TIA之间无相关性(OR 1.02,95%CI 0.54~1.94;异质性: $P=0.03$, $I^2=57\%$),见图1B。

2.2.3 房颤及房扑 入组4371例患者,随机分配到PFO封堵组(2283例)或药物治疗组(2088例),房颤及房扑发生率分别为3.3%、0.5%。各组之间异质性 $<50\%$,固定效应模型进行Meta分析结果显示介入封堵治疗与药物治疗后发生房颤房扑之间呈正相关(OR 5.73,95%CI 3.08~10.67;异质性 $P=0.28$, $I^2=20\%$),见图1C。

2.2.4 出血风险 入组4263例患者,随机分配到PFO封堵组(2259例)或药物治疗组(2004例),出血发生率分别为1.4%(32/2259)、1.5%(29/2004)。各研究之间存在轻度异质性,固定效应模型进行Meta分析结果显示介入封堵治疗与药物治疗后发生出血风险之间无相关性(OR 0.95,95%CI 0.57~1.58;异质性 $P=0.32$, $I^2=14\%$),见图1D。

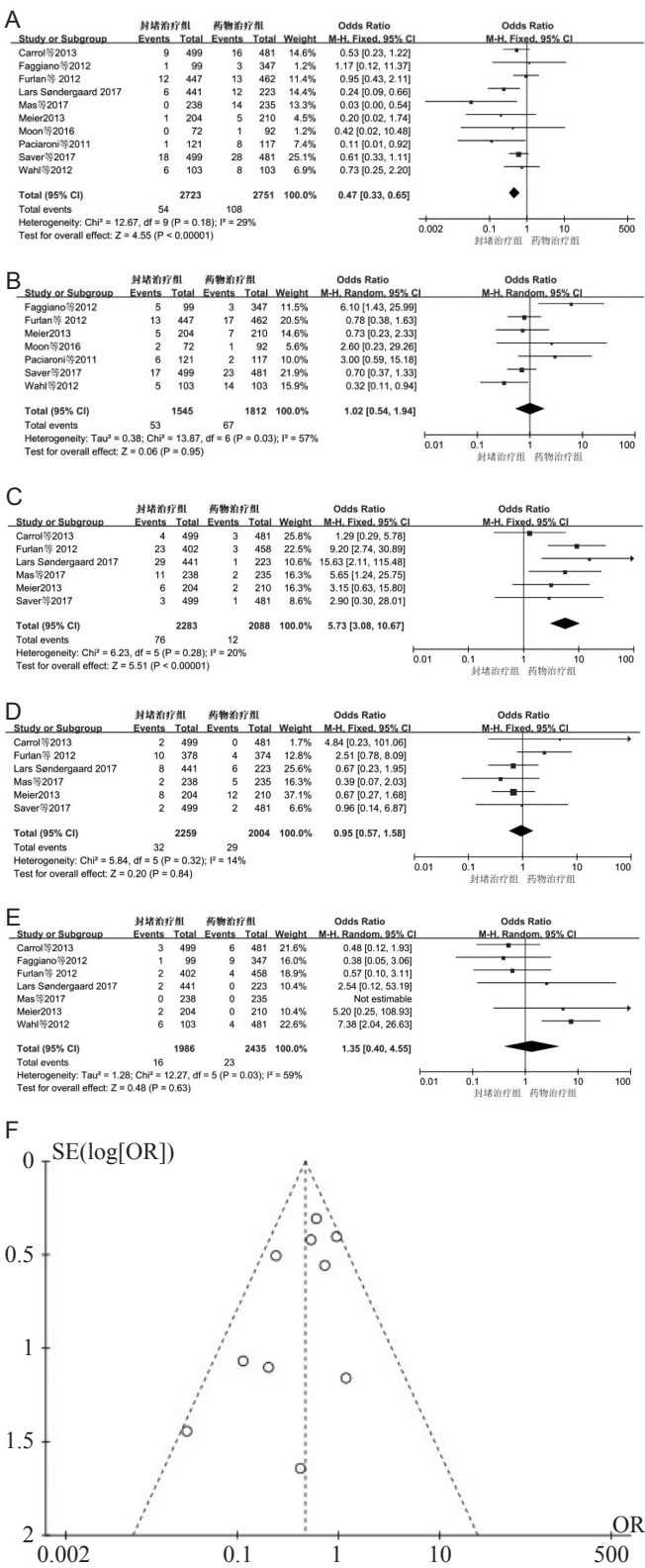
2.2.5 死亡 入组1986例患者,随机分配到PFO封堵组(1986例)或药物治疗组(2435例),死亡发生率分别为0.6%、0.9%。各研究之间异质性为59%,随机效应模型进行Meta分析结果显示介入封堵治疗与药物治疗后发生出血风险之间无相关性(OR 1.35,95%CI 0.40~4.55;异质性 $P=0.03$, $I^2=59\%$),见图1E。

2.3 偏倚风险

敏感性分析发现研究的异质性及主要研究结果无显著差异,目测研究效果偏倚风险较小,见图1F。

3 讨论

本研究表明PFO封堵治疗较药物治疗有一定的优势。然而考虑在研究人群中复发性脑血管事件的发生率较低,可能很难根据单个研究结果得出明确的结论,对多项研究数据的汇总分析可能有助于解决这些不确定性。本研究纳入的10篇文章中,6项研究的Meta分析结果显示,介入封堵治疗比药物治疗在预防复发性卒中方面更有效。鉴于复发性卒中的发病率在该研



注:A:复发性卒中;B:TIA;C:新发房颤房扑;D:出血;E:死亡;F:发表偏倚

图1 2组Meta分析

究人群中发病率相对较低,可能需更长的随访时间才有统计学意义^[15]。介入封堵治疗组包括ASA或大分流者。在CS患者中复发性卒中与PFO之间的关系仍存在争议^[16]。PFO在复发性卒中的发病机制中可能是必然的或偶然的。因此用严格的标准来判断与PFO有关的CS患者非常重要,这样最有可能在理论上

使患者从介入封堵治疗中获益。神经病学与心脏学专家应一起挑选符合条件的CS患者。此外,先前的研究表明伴PFO的CS患者的复发性卒中或TIA可能与反常栓塞机制无关^[17],介入封堵治疗只是单纯闭合卵圆孔。这意味抗栓或抗凝治疗在PFO患者二级卒中预防中发挥重要作用,然而对于PFO患者的最佳医疗管理仍不清楚,需进一步研究^[18]。本研究分析不同的终点时间,如卒中、TIA、出血、房颤房扑、死亡等。TIA是一个不如卒中明确的终点事件。TIA的诊断有一定的主观性,并且缺乏客观的神经影像学表现,易与其他神经疾病表现混淆。PFO封堵治疗直接导致的死亡比较罕见,并且不是死亡的主要病因。因此综合研究事件结果可增加研究的事件发生率和统计效力。

封堵治疗与一些风险有关,例如出血、血管损伤、血栓形成等。本研究进行安全性分析,发现PFO封堵治疗与药物治疗组之间发生死亡及出血事件的风险无显著差异。然而封闭治疗组发生房颤或房扑的发生率明显高于药物治疗组。多数房颤或房扑是阵发性或短暂的。在GORE REDUCE试验中,83%的房颤或房扑的事件发生在术后45 d,59%在发病后2周内可治愈^[19]。在使用各种封堵装置的PFO患者中,5%~20%的患者发生房颤^[20,21]。大多房颤事件在围手术期发生,这表明封堵手术本身可能诱发房颤,提示封堵治疗后对患者进行心脏监测的重要性。此外,其他一些并发症如肺栓塞、装置脱位和装置相关血栓形成也应引起注意。据报道,封堵治疗相关性不良事件在老年患者和既往有卒中病史的患者中更常见,但这些人群在随机试验中没有很好的代表性^[22]。总之,需要长期的定期随访来探究封堵治疗装置相关并发症及不良反应。

本研究存在一定的局限性。敏感性分析发现复发性卒中组存在中度异质性,这可能说明纳入的研究存在潜在的临床异质性。首先,6项研究中患者选择的纳入标准不同。一些患有复发性卒中或TIA的患者被纳入这些研究。然而,这些患者之前的脑血管事件的发病机制尚不清楚。这可能会在一定程度上增加所研究的复发性卒中患者的病因因素的异质性,并影响PFO封堵的效果评价。此外,研究之间PFO分流大小的判断标准不同,使用的封闭装置也不同,这可能导致结果的差异。第三,在这些研究中,药物治疗方案没有标准化,不同的药物、疗程或两者兼有。封堵组的抗血小板治疗方案在6项研究中存在差异,使得数据解析相对困难。另外,鉴于PFO相关卒中的最可能机制是静脉凝块的反常栓塞,抗血小板药物不是预防这种情况的最佳药物^[23]。但在这些试验中大多数患者接受抗血小板治疗。并且在没有其他抗凝指征的情况下,临床医生可能常规为CS和PFO患者提供抗血小板药物而不是抗凝治疗。对于CS和PFO患者的最佳抗血栓治疗方法存在相当大的争议,需进一步研究来解决这个问题。最后,主要终点和不良事件定义的不同造成的随访期差异也应考虑在内。

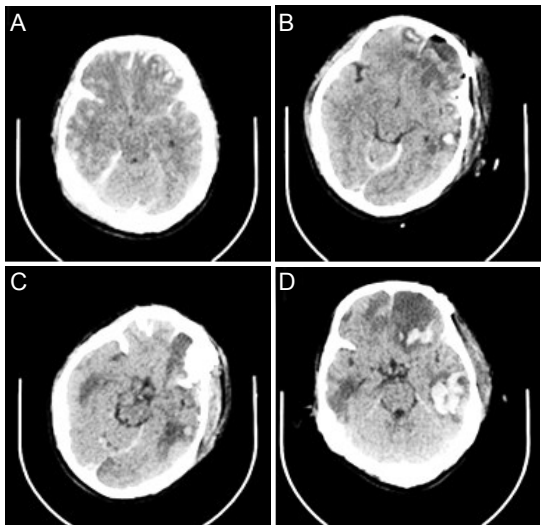
此外,还应注意一些问题。首先,高凝状态已被认为是PFO患者CS的危险因素,至少部分与反常栓塞有关。目前尚不清楚患者的高凝状态是否会影响PFO封堵的效果。其次,PFO分流量的大小被认为是决定个体PFO发生反常栓塞的重要因素。

尽管与PFO分流量较小的患者相比,PFO分流量较大的患者发生复发性卒中事件的风险较高,临床研究者不应忽视非功能性或小PFO在卒中病因学中的可能作用。

总之,基于本研究,经皮PFO封堵治疗在预防复发性卒中方面优于单独药物治疗,可用于PFO患者的二级卒中预防。在采用该治疗方法之前排除其他原因引起的卒中很重要。采用PFO封堵治疗要平衡好其益处与风险之间的关系,并告知患者潜在风险和装置相关并发症,房扑房颤风险的增加突出心律检测的重要性,尤其在植入早期。但仍需要更多关于该问题的研究,以探究患者从哪种治疗最获益。

参考文献

- [1] Yaghi S, Elkin MS. Cryptogenic stroke: A diagnostic challenge [J]. *Neurol Clin Pract*, 2014, 4: 386-393.
- [2] Mattle HP, Meier B, Nedeltchev K. Prevention of stroke in patients with patent foramen ovale [J]. *Int J Stroke*, 2010, 5: 92-102.
- [3] 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.
- [4] Almekhlafi MA, Wilton SB, Rabi DM, et al. Recurrent cerebral ischemia in medically treated patent foramen ovale: a meta-analysis [J]. *Neurology*, 2009, 73: 89-97.
- [5] 逯青丽, 韩海燕, 季苏琼, 等. 脑卒中合并卵圆孔未闭临床及文献分析[J]. *神经损伤与功能重建*, 2013, 8: 260-262, 272.
- [6] 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.
- [7] 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.
- [8] Søndergaard 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.
- [9] 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.
- [10] Moon J, Kang WC, Kim S, et al. Comparison of Outcomes after Device Closure and Medication Alone in Patients with Patent Foramen Ovale and Cryptogenic Stroke in Korean Population [J]. *Yonsei Med J*, 2016, 57: 621-625.
- [11] 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.
- [12] 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.
- [13] Faggiano P, Frattini S, Piovesana P, et al. Low cerebrovascular event rate in subjects with patent foramen ovale and different clinical presentations: results from a prospective non randomized study on a population including patients with and without patent foramen ovale closure [J]. *Int J Cardiol*, 2012, 156: 47-52.
- [14] Paciaroni M, Agnelli G, Bertolini A, et al. Risk of recurrent cerebrovascular events in patients with cryptogenic stroke or transient ischemic attack and patent foramen ovale: the FORI (Foramen Ovale Registro Italiano) study [J]. *Cerebrovasc Dis*, 2011, 31: 109-116.
- [15] Almekhlafi MA, Wilton SB, Rabi DM, et al. Recurrent cerebral ischemia in medically treated patent foramen ovale: a meta-analysis [J]. *Neurology*, 2009, 73: 89-97.
- [16] Riaz IB, Dhoble A, Mizyed A, et al. Transcatheter patent foramen ovale closure versus medical therapy for cryptogenic stroke: a meta-analysis of randomized clinical trials [J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2013, 13: 116.
- [17] Elmariah S, Furlan AJ, Reisman M, et al. Predictors of recurrent events in patients with cryptogenic stroke and patent foramen ovale within the CLOSURE I (Evaluation of the STARFlex Septal Closure System in Patients With a Stroke and/or Transient Ischemic Attack Due to Presumed Paradoxical Embolism Through a Patent Foramen Ovale) trial [J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2014, 7: 913-920.



注:A:术前。B:术后第一天复查示左侧颅骨术后改变,术区颅内血肿基本清除,同侧额叶内可见少量出血,额叶未见出血。C:术后1周复查提示术区改变同前,额叶内血肿变淡。D:术后2周复查示手术侧额叶及额叶内新鲜血肿,周围脑组织受压,水肿明显,中线略有偏移

图1 患者病程中头颅CT

向的基础。也有其他的解释,当组织损伤和灌注不足同时存在时,凝血功能障碍更容易发生,其中蛋白C通路可能起重要作用。然而,一些研究报告PT的测量值和HPC的发病率无明显的关系,Tian等^[7]观察到,在CT显示进行性损伤的患者中,只有7.4%的患者PT升高。本文患者的凝血功能在入院后的2周内未见明显变化。

2.2 细胞和分子事件导致迟发性出血观点

最近一种新的观点认为受伤时动能不足以使微血管破坏,但足以诱导一系列不适应的分子事件导致微血管破坏,从而导致延迟性斑点状出血。在脑组织的血管系统中,大血管和微血管的血管平滑肌细胞和内皮细胞对机械力非常敏感。许多涉及整合素、离子通道和转录因子的信号通路形成这种机械力敏感性,其中两个转录因子,特异性蛋白1(Specific protein 1, Sp1)和核因子- κ B(Nuclear factor- κ B, NF- κ B),都极易受机械力影响^[8],两者都在磺酰脲类受体1(Sulfonylurea receptor 1, Sur1)的转录调控中发挥关键作用^[9,10]。Sur1形成NCCa-ATP通道的调节亚基,它与微血管功能障碍有关,包括水肿形成和颅脑损伤后的迟发性出血。此外,直接与Sur1转录相关的Sp1和NF- κ B(p65)在受到颅脑损伤的瞬间被激活并发生核移位。伤后几个小时,同一区域的微血管开始显示新表达的Sur1(该通道的成孔亚基尚

未被研究)。转录上调后, Sur1 调控通道的打开与血管内皮细胞肿胀和神经元、星形胶质细胞和内皮细胞的死亡有关^[10]。内皮细胞的死亡导致毛细血管破裂。半暗带脑组织免疫标记显示出血发生的半暗带区域毛细血管节段缩短、断裂^[12]。毛细血管破裂导致血液外溢,形成瘀点出血。损伤后12 h内,瘀点出血继续形成、增多并合并,导致HPC逐渐积累。由此可见,本例患者的CRP在最初5 d内逐渐升高,一系列分子事件持续存在,2周左右出血位于原发挫伤灶周围。

本文显示脑挫伤后迟发性出血发生之前凝血功能未见明显异常,然而反应炎症剧烈程度的CRP却存在一个明显的峰值。同时回顾相关基础与临床研究,表明挫伤后脑组织一系列分子事件在再次出血中的重要作用。由于经治疗后迟发性出血病例相对较少,有必要扩大临床研究规模来支持该观点。脑挫伤后出血进展的发生是延迟的,通常在患者接受治疗的数小时后,这意味着应该有时间采取行动,防止这种可怕的现象发生。只有在更好地了解潜在分子机制的情况下才能有效防治迟发性出血进展。

参考文献

[1] Alahmadi H, Vachhrajani S, Cusimano MD, et al. The natural history of brain contusion: an analysis of radiological and clinical progression [J]. J Neurosurg, 2010, 112: 1139-1145.
[2] Gregson BA, Rowan EN, Francis R, et al. Surgical Trial In Traumatic intraCerebral Haemorrhage (STITCH): a randomised controlled trial of Early Surgery compared with Initial Conservative Treatment [J]. Health Technol Assess, 2015, 19: 1-138.
[3] Wafaisade A, Lefering R, Tjardes T, et al. Acute coagulopathy in isolated blunt traumatic brain injury [J]. Neurocrit Care, 2010, 12: 211-219.
[4] Lustenberger T, Talving P, Kobayashi L, et al. Early coagulopathy after isolated severe traumatic brain injury: relationship with hypoperfusion [J]. J Trauma, 2010, 69: 1410-1414.
[5] Yokota H. Cerebral endothelial damage after severe head injury[J]. J Nippon Med Sch, 2007, 74: 332-337.
[6] Van Beek JG, Mushkudiani NA, Steyerberg EW, et al. Prognostic value of admission laboratory parameters in traumatic brain injury: results from the IMPACT study [J]. J Neurotrauma, 2007, 24: 315-328.
[7] Tian HL, Chen H, Wu BS, et al. D-dimer as a predictor of progressive hemorrhagic injury in patients with traumatic brain injury: analysis of 194 cases [J]. Neurosurg Rev, 2010, 33: 359-365.
[8] Verstraeten SV, Mackenzie GG, Oteiza PI, et al. The plasma membrane plays a central role in cells response to mechanical stress [J]. Biochim Biophys Acta, 2010, 1798: 1739-1749.
[9] Simard JM, Geng Z, Woo SK, et al. Glibenclamide reduces inflammation, vasogenic edema, and caspase-3 activation after subarachnoid hemorrhage [J]. J Cereb Blood Flow Metab, 2009, 29: 317-330.
[10] Simard JM, Chen M, Tarasov KV, et al. Newly expressed SUR1-regulated NC(Ca-ATP) channel mediates cerebral edema after ischemic stroke [J]. Nat Med, 2006, 12: 433-440.

(本文编辑:王晶)

(上接第567页)

[18] 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.
[19] Burrow A, Schwerzmann M, Wallmann D, et al. Atrial fibrillation following device closure of patent foramen ovale [J]. Cardiology, 2008, 111: 47-50.
[20] Sievert H, Horvath K, Zadan E, et al. Patent foramen ovale closure in patients with transient ischemia attack/stroke [J]. J Interv Cardiol, 2001, 14: 261-266.
[21] Alaeddini J, Feghali G, Jenkins S, et al. Frequency of atrial

tachyarrhythmias following transcatheter closure of patent foramen ovale [J]. J Invasive Cardiol, 2006, 18: 365-368.
[22] Merkler AE, Gialdini G, Yaghi S, et al. Safety Outcomes After Percutaneous Transcatheter Closure of Patent Foramen Ovale [J]. Stroke, 2017, 48: 3073-3077.
[23] Messe SR, Gronseth G, Kent DM, 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: 815-821.

(本文编辑:王晶)