

卵圆孔封堵术对老年人群卒中风险的保护作用

夏成^{1,2}, 周持恒², 向世强^{1*}

1. 武汉科技大学医学部公共卫生学院, 武汉 430062

2. 武汉亚洲心脏病医院心血管病科, 武汉 430022

摘要 隐源性卒中(CS)是缺血性脑卒中的特殊类型,与卵圆孔未闭(PFO)之间的关系密切。以存在卒中风险的老年PFO群体为研究对象,通过长期随访研究,旨在明确PFO封堵术对脑血管不良事件的保护作用及临床优势,终点指标包括复发性脑卒中/复发性短暂性脑缺血,其余指标包括一般情况资料与基线临床指标。随访结果显示治疗后3 a,保守治疗组的脑血管不良事件发病率(5/21, $P=0.03$)显著高于PFO封堵组(1/39),Logistic分析结果显示,是否接受PFO封堵术是预测有卒中风险老年患者预后发生脑血管不良事件的唯一独立危险因素($OR=11.562$, $P=0.003$),提示PFO封堵术可使有卒中风险的老年人群获益,与接受PFO封堵术相比,药物保守治疗组未来3 a内发生脑血管不良事件的危险是前者的11.562倍。

关键词 老年群体;缺血性卒中;隐源性卒中;卵圆孔未闭封堵术;多因素分析;预后分析;独立性影响因素

脑卒中在导致个体死亡或残疾的疾病中排名第1^[1]。现阶段,中国脑卒中的患病人数已居世界首位^[2],随着中国社会老龄化程度的加深,脑卒中相关疾病负担将日益加重,严重威胁着人民健康,制约着社会发展。预计到2030年,中国的脑卒中发病率将比2010年增加约50%^[3]。2023年10月,国家卫生健康委员会等14部门联合制定了《健康中国行动——心脑血管疾病防治行动实施方案(2023

—2030年)》,指出“加强脑卒中高危人群的健康管理,开展脑卒中预防及脑卒中患者的康复管理”^[4]。脑卒中的医学研究及防治工作是现阶段亟待解决的重点问题。

缺血性脑卒中是中国居民卒中的最常见类型,约占72%^[5]。其中隐源性卒中(cryptogenic stroke, CS)是缺血性脑卒中的一种特殊类型,指经广泛的血管、血清学和心脏评估后,未归因于动脉硬化、小

收稿日期:2024-05-30;修回日期:2024-07-13

作者简介:夏成,主治医师,研究方向为老年心内科疾病与心脏介入手术,电子信箱:xiacheng_01@163.com;向世强(通信作者),副教授、副研究员,研究方向为临床疾病与形态学基础医学,电子信箱:xiangshiqiang@wust.edu.cn

引用格式:夏成,周持恒,向世强. 卵圆孔封堵术对老年人群卒中风险的保护作用[J]. 科技导报, 2024, 42(22): 43-48;

doi: 10.3981/j.issn.1000-7857.2024.08.01004

血管疾病或心脏栓塞的缺血性脑卒中^[6]。CS 占所有缺血性脑卒中的 30%~40%^[7],其病因不明、干预困难,发病隐匿,是脑卒中防治工作中的重点环节。最近的研究发现,卵圆孔未闭(patent foramen ovale, PFO)与 CS 之间的关系密切,约 40%~50% 的 CS 患者同时合并了 PFO^[8],远超普通人群发病率(25%),通过 PFO 封堵术研究发现可显著减少已发生隐源性卒中的患者未来发生脑卒中的风险^[9-11]。近年来,医学界已逐渐认识到高风险 PFO 是 CS 的危险因素之一。

老年人群的脑卒中风险高,是卒中防治的关键环节。中国有近 3 亿的老年群体,按 PFO 25% 的发病率计算^[12],约 7500 万老年人存在 PFO。现阶段,中国 PFO 封堵术与卒中风险之间的临床研究极为有限。对于同时存在卒中风险和 PFO 的老年群体而言,PFO 封堵术是否可能降低其术后再次发生卒中的风险度,是否具有相较于药物保守治疗的优势性尚未可知。本研究以存在卒中风险的老年群体为研究对象,筛选符合 PFO 封堵术的临床适应症,通过长期随访结果,旨在明确 PFO 封堵术相比于药物保守治疗对具有卒中风险的老年群体的保护性作用。

1 研究方法

1.1 研究对象

本研究为回顾性队列研究,将 2019 年 1 月—2021 年 6 月期间于武汉亚洲心脏病医院心血管病科收治的有卒中高危风险的老年受试者作为研究对象。纳入标准:(1) 60 岁以上,发生过 CS 或尚未发生但有临床症状者,包括晕厥、头痛、胸闷、胸痛、头晕、肌力下降、心慌;(2) 有卒中风险,反常栓塞风险(risk of paradoxical embolism, RoPE)量表提示评分>3 分^[12];(3) 存在 PFO 及其手术指征,经颅多普勒超声发泡试验和右心声学造影均提示中至大量右向左分流;(4) 治疗后随访时间不短于 3 a。排除标准:(1) 存在严重的大血管狭窄、大动脉粥样硬化、心源性血栓、小血管病变,动脉夹层等可能引起卒中的原因;(2) 合并房间隔膨出瘤;(3) 合

并血液系统疾病、结缔组织疾病、恶性肿瘤等;(4) 存在 PFO 手术或抗凝药物使用禁忌症。

纳入受试者根据其实际接受的治疗情况分为 PFO 封堵组及保守治疗组,2 组患者均在术后或保守治疗中长期规律服用口服阿司匹林肠溶片(批准文号:国药准字 J20171021,厂家:拜耳医药保健有限公司,规格:100 mg/片,剂量:3~5 mg/(kg·d))联合氯吡格雷片(批准文号:国药准字 J20180029,厂家:赛诺菲(杭州)制药有限公司,规格:75 mg/片,剂量:75 mg/d)。本团队承诺在回顾性研究开展期间,所有流程和操作均符合《赫尔辛基宣言》中关于保护受试者人权的伦理要求。

1.2 随访

随访方式为电话或门诊随访,随访终点事件为复发性卒中/复发性短暂性脑缺血(TIA)发作(特征性临床表现为突然出现的身体一侧麻木、无力、视力下降、视野缺损、偏盲、言语障碍、眩晕、晕厥)。记录 2 组受试者在随访终点出现过的脑血管不良事件。

1.3 临床指标

收集 2 组患者的一般情况资料与脑血管病危险因素情况(吸烟、饮酒、高血压、糖尿病、深静脉血栓形成等)基线资料。

RoPE 量表用于预测和筛选出未来可能发生 PFO 相关性 CS 的患者,具体项目包括性别、年龄、卒中家族史、吸烟史、服药史、高血压、糖尿病及高脂血症病史^[13]。RoPE 量表评分标准为:(1) 年龄 18~29 岁为 5 分,30~39 岁为 4 分,以此类推,每 10 岁年龄组递减 1 分,70 岁及以上为 0 分;(2) 是否合并糖尿病、高血压、吸烟史,以及 CS/TIA 病史和影像学显示的皮质梗死,上述每项各占 1 分,不存在该项为 0 分。RoPE 量表得分越高,提示未来发生 PFO 相关性 CS 的可能性越大,RoPE 评分≤3,几乎可排除 PFO 相关性 CS^[12]。

1.4 统计学方法

本研究数据均用 SPSS 26.0 统计软件处理,计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,计数资料以率(%)或例数(n)表示。计量资料组间比较采用 t 检验,计数资料组间比较采用 χ^2 检验或连续性修正。采用多因素

Logistic 分析筛选影响随访终点脑血管事件的独立性影响因素。定义双侧 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况

2019年1月至2021年6月, PFO封堵组共纳入39例受试者($n=39$), 保守治疗组共纳入21例受试者($n=21$)。2组患者在入组时的年龄、性别、身体质量指数(I_{BM})未见组间差异(表1), 2组患者的基

表1 PFO封堵组和保守治疗组的一般情况比较

分组	年龄/岁	性别/(男/女)	$I_{BM}/(kg \cdot m^{-2})$
PFO封堵组($n=39$)	64.8±3.2	12/27	23.78±2.59
保守治疗组($n=21$)	64.0±7.5	6/15	24.84±1.79
统计值	$t=0.503$	$\chi^2=0.031$	$t=-1.682$
P 值	0.619	0.859	0.098

础疾病、吸烟史, RoPE评分等临床基线指标的组间比较也未见组间差异, 保守治疗组受试者曾经的卒中发生率(卒中史)显著高于PFO封堵组(表2)。无论是否出现组间差异, 上述一般情况及基线临床指标均被纳入下一步的多因素分析。

表2 PFO封堵组和保守治疗组的基线临床指标比较

分组	吸烟史/例	卒中史/例	高血压/例	糖尿病/例	房性心律失常/例	高血脂/例	RoPE评分/分
PFO封堵组($n=39$)	无 36 有 3	无 32 有 7	无 28 有 11	无 36 有 3	无 30 有 9	无 27 有 12	4.92±0.70
保守治疗组($n=21$)	无 15 有 6	无 10 有 11	无 12 有 9	无 16 有 5	无 18 有 3	无 13 有 8	4.67±0.91
统计值	$\chi^2=3.173$	$\chi^2=7.706$	$\chi^2=1.319$	$\chi^2=1.832$	$\chi^2=0.224$	$\chi^2=0.330$	$t=1.121$
P 值	0.075	0.006**	0.251	0.176	0.636	0.566	0.270

注:**为 $P < 0.01$ 。

2.2 随访结果及多因素分析

组间比较显示, 随访满3 a时, 保守治疗组的脑血管不良事件发病率(5/21, $\chi^2=4.689$, $P=0.03$)显著高于PFO封堵组(1/39)。

对随访结局是否发生脑血管不良事件与受试者分组、年龄、性别、 I_{BM} 、吸烟史、卒中史、是否合并高血压、糖尿病、高血脂、房性心律失常, 以及基线

RoPE评分之间进行二元Logistic回归分析, 模型系数Omnibus检验的 $P=0.011$, 说明模型总体有意义。二元Logistic分析结果显示, 只有分组(是否接受PFO封堵术)是预测高危老年患者预后3 a内发生脑血管不良事件的独立危险因素, 与接受PFO封堵术相比, 药物保守治疗组未来3 a内发生脑血管不良事件的危险是前者的11.562倍(表3)。

表3 随访3 a是否发生脑血管不良事件的二元Logistic回归分析

	B 值	标准误	P 值	OR值	OR值95%置信区间
是否接受PFO封堵术	2.448	1.136	0.031**	11.562	1.249~107.066
常数	-6.059	2.091	0.004**	0.002	—

注:**为 $P < 0.01$ 。

3 讨论

3.1 PFO与老年人群CS的关系密切

本研究发现, 保守治疗组在随访3 a时的脑血管不良事件发病率(5/21)显著高于PFO封堵组(1/

39), 说明PFO封堵术的远期预后优于单纯的抗凝药物保守治疗。与本研究结果类似, Lee等^[14]的前瞻性、多中心、开放、盲法的随机临床试验研究发现PFO封堵术对合并PFO的CS患者的临床获益高于单纯药物治疗。康雪等^[15]的回顾性临床研究发现,

18~59岁 TIA 合并 PFO 患者平均随访 31 个月后, PFO 封堵组终点事件的脑血管不良事件的复发率明显显著低于药物组对照组, 且 PFO 的类型为中至大量右向左分流的患者获益更多。于恺等^[16]的前瞻性研究发生, PFO 封堵术可显著降低 PFO 合并偏头痛的青年卒中患者的血清纤维蛋白原、D-二聚体、同型半胱氨酸(Hcy)水平, 降低 2 a 随访时的脑卒中复发率, 改善临床预后。梁永梅等^[17]也发现, 在合并 PFO 的中青年 CS 患者中, PFO 封堵成功者预后的脑卒中再发生显著低于未封堵成功者。区别于上述研究, 本研究纳入的是具有卒中风险的老年 PFO 人群, 比较了是否进行 PFO 封堵术对患者预后的影响, 结果提示在具有卒中风险的老年 PFO 人群中行 PFO 封堵术的临床预后显著高于单纯药物治疗。

PFO 是成年人人群中最常见的先天性心脏病, 发病率约为 25%^[12]。卵圆孔在胎儿发育时期有重要的生理意义, 出生后, 随着右心房压力的降低与左心房压力的升高, 卵圆孔顺压力差将发生功能性闭合, 若 3 岁后卵圆孔仍未能闭合则为 PFO。PFO 是引发 CS 的主要原因, PFO 引发的反常栓塞(paradoxical embolic, PE)或矛盾性栓塞是其发生机制^[9], 指静脉系统和右心房的血栓, 通过心脏内的异常交通从右心系统进入左心系统, 造成脑血管等大循环动脉栓塞的情况。研究发现, 在普通人群中, PFO 可能并不会增加卒中的发生风险^[18], 但在包括已发生 CS 的卒中高风险人群中, 高风险 PFO 可能是脑血管不良事件的危险因素之一。本研究筛选了 60 岁以上、RoPE 量表评分 >3 分, PFO 为中至大量右向左分流的老年群体。既往研究发现, RoPE 量表能评估 PFO 在缺血性脑卒中病因的权重大小, RoPE 量表评分在 0~3 分, 几乎可排除 PFO 相关性 CS^[19]。本研究针对的是具有卒中风险且符合 PFO 手术指征的老年群体, 研究结果说明是否进行 PFO 封堵术与老年人群预后 CS 发生率之间可能存在密切的关联。

3.2 PFO 封堵是卒中风险老年人群发生 CS 的独立性因素

本研究进一步的 Logistic 回归分析发现, 在矫

正了分组情况(是否进行 PFO 封堵术)、年龄、性别、 I_{BM} 、吸烟史、卒中史、是否合并高血压、糖尿病、高血脂、房性心律失常, 以及基线 RoPE 评分对预后是否发生脑血管不良事件的影响后, 只有分组情况是影响预后是否发生脑血管不良事件的独立性危险因素, 接收 PFO 手术者可显著降低预后心血管不良事件的发生率, 对于具有卒中风险且符合 PFO 手术指征的老年群体而言, 其 3 a 内脑血管不良事件的发生率是选择 PFO 封堵术的 11.562 倍。Mir 等^[20]的荟萃分析显示, PFO 和 CS 的密切相关, 在符合适应症的患者中行 PFO 封堵术可显著减少预后 CS 的复发风险。与本研究结果类似, 康雪等^[15]利用 Logistic 回归分析, 回顾性研究了 18~59 岁 TIA 合并 PFO 患者平均随访 31 个月后的预后, 结果显示 PFO 治疗方式是影响预后的独立危险因素, 选择药物保守治疗者未来发生脑血管不良事件(脑卒中/TIA)是选择 PFO 封堵术者的 8.958 倍。区别于前者的研究, 本研究纳入的是 60 岁以上老年群体, 老年人血液的抗凝功能降低、血液黏稠, 且多合并高血脂、糖尿病血管病变等卒中危险因素, 这可能是本研究中药物保守治疗组预后发生心血管不良事件 OR 值较高的原因之一, 更加说明了在具有卒中风险且符合 PFO 手术指征的老年群体中行 PFO 封堵术具有重要的临床价值。

4 临床意义与展望

2020 年美国神经病学学会的临床指南确定了 PFO 封堵术在 CS 二级预防中的作用, 称其可将 5 a 内的脑卒中复发风险降低至 3.4%^[21]。2021 年中国制定了《卵圆孔未闭相关卒中预防中国专家指南》, 建议对年龄 16~60 岁的血栓栓塞性脑梗死伴 PFO、且未发现其他卒中发病机制的患者 PFO 伴房间隔膨出瘤/中至大量右向左分流/PFO 直径 ≥ 2 mm 者, 行 PFO 封堵术^[22]。本研究针对具有卒中风险年龄超过 60 岁, 且符合 PFO 手术指征的老年群体研究发现, 与抗凝药物保守治疗相比, 接受 PFO 手术者可显著降低预后心血管不良事件的发生率, 是否接收 PFO 手术是受试者预后是否发生脑血管不良事

件的唯一独立性危险因素,选择PFO封堵术可将3 a内脑血管不良事件的发生率显著降低至未进行PFO封堵术者的8.64%(1/11.562)。

脑卒中的医学研究及防治工作是现阶段国家密切关注的重点问题。为贯彻党中央关于实施健康中国战略的决策部署,落实《国务院关于实施健康中国行动的意见》和《健康中国行动(2019—2030年)》要求,深入开展心脑血管疾病防治专项行动,切实维护广大人民群众健康,2023年10月,国家卫生健康委员会等14部门联合制定了《健康中国行动——心脑血管疾病防治行动实施方案(2023—2030年)》^[4]。本研究发现,PFO封堵术同样可使有卒中风险的老年人群获益,相比于既往研究中的中青年人群,老年人群的获益可能更大。既往临床研究和临床指南所针对的患者多为60岁以下群体,缺乏关于老年人群的循证医学证据,本研究提示中国指南中PFO封堵术预防CS的年龄适应症可能需相应扩大。利用PFO封堵术预防老年CS具有良好的临床推广价值,本研究可为其临床应用提供理论基础。

参考文献(References)

- [1] Zhou M G, Wang H D, Zeng X Y, et al. Mortality, morbidity, and risk factors in China and its provinces, 1990–2017: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017[J]. *The Lancet*, 2019, 394(10204): 1145–1158.
- [2] Feigin V L, Forouzanfar M H, Krishnamurthi R, et al. Global and regional burden of stroke during 1990–2010: Findings from the Global Burden of Disease Study 2010 [J]. *The Lancet*, 2014, 383(9913): 245–255.
- [3] Moran A, Gu D F, Zhao D, et al. Future cardiovascular disease in China: Markov model and risk factor scenario projections from the coronary heart disease policy model-China[J]. *Circulation Cardiovascular Quality and Outcomes*, 2010, 3(3): 243–252.
- [4] 关于印发健康中国行动——心脑血管疾病防治行动实施方案(2023—2030年)的通知[J]. 中华人民共和国国家卫生健康委员会公报, 2023(11): 30–33.
- [5] 吴琼, 王晨冉, 赵燕, 等. 中国卒中及其亚型疾病负担和趋势研究[J]. *现代预防医学*, 2021, 48(12): 2113–2119.
- [6] Adams H P, 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.
- [7] Molina C A, Santamarina E, Alvarez-Sabín J. Cryptogenic stroke, aortic arch atheroma and patent foramen ovale[J]. *Cerebrovascular Diseases*, 2007, 24(Suppl 1): 84–88.
- [8] Lechat P, Mas J L, Lascault G, et al. Prevalence of patent foramen ovale in patients with stroke[J]. *The New England Journal of Medicine*, 1988, 318(18): 1148–1152.
- [9] Coughlan J J, Daly A, Arnous S, et al. Patent foramen ovale and cryptogenic stroke: Contemporary evidence and treatment[J]. *Expert Review of Cardiovascular Therapy*, 2018, 16(1): 27–37.
- [10] Alvarez C, Siddiqui W J, Aggarwal S, et al. Reduced stroke after transcatheter patent foramen ovale closure: A systematic review and meta-analysis[J]. *The American Journal of the Medical Sciences*, 2018, 356(2): 103–113.
- [11] Stone D K, Buchwald N, Wilson C A. Updates in the management of cryptogenic stroke and patent foramen ovale[J]. *Journal of Neuro-Ophthalmology*, 2020, 40(1): 60–66.
- [12] 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]. *中国循环杂志*, 2017, 32(3): 209–214.
- [13] 郭蓉, 殷丽丽, 张思艺, 等. 对比增强经颅多普勒对隐源性缺血性卒中和先兆性偏头痛患者与右向左分流不同分流量相关性的研究[J]. *中风与神经疾病杂志*, 2022, 39(2): 111–114.
- [14] Lee P H, Song J K, Kim J S, et al. Cryptogenic stroke and high-risk patent foramen ovale: The DEFENSE-PFO trial[J]. *Journal of the American College of Cardiology*, 2018, 71(20): 2335–2342.
- [15] 康雪, 李海洋, 孙阳阳, 等. 卵圆孔未闭合并隐源性卒中介入封堵与药物的疗效对比[J]. *第三军医大学学报*, 2021, 43(22): 2468–2473.
- [16] 于恺, 刘静, 陈超, 等. 介入封堵术治疗卵圆孔未闭合并偏头痛青年卒中临床疗效[J]. *临床军医杂志*, 2024, 52(6): 585–588.
- [17] 梁永梅, 王霄芳, 叶文倩, 等. 卵圆孔未闭封堵术对合并隐匿性脑卒中或偏头痛患者的近中期疗效观察[J]. *中国医药*, 2022, 17(9): 1335–1337.
- [18] Yuan K, Kasner S E. Patent foramen ovale and cryptogenic stroke: Diagnosis and updates in secondary stroke

- prevention[J]. *Stroke and Vascular Neurology*, 2018, 3(2): 84–91.
- [19] Kent D M, Ruthazer R, Weimar C, et al. An index to identify stroke-related vs incidental patent foramen ovale in cryptogenic stroke[J]. *Neurology*, 2013, 81(7): 619–625.
- [20] 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.
- [21] Messé S R, Gronseth G S, Kent D M, 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(20): 876–885.
- [22] 张玉顺, 蒋世良, 朱鲜阳. 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): 1–10.

Protective effect and clinical value of closure of patent foramen ovale on the elderly population with stroke risk

XIA Cheng^{1,2}, ZHOU Chiheng², XIANG Shiqiang^{1*}

1. School of Public Health, Faculty of Medicine, Wuhan University of Science and Technology, Wuhan 430062, China

2. Department of Cardiovascular Disease, Wuhan Asia Heart Hospital, Wuhan 430022, China

Abstract The number of stroke patients in China ranks first in the world. Cryptogenic stroke (CS), a special type of ischemic stroke, is closely related to patent foramen ovale (PFO). This study focuses on the elderly PFO population at risk of stroke. Through long-term follow-up studies, the aim is to clarify the protective effect and clinical advantages of PFO closure on cerebrovascular adverse events. The endpoint indicators include recurrent stroke/recurrent transient cerebral ischemia, while the remaining indicators include general information and baseline clinical indicators. The follow-up results showed that the incidence rate of cerebrovascular adverse events in the conservative treatment group (5/21, $P=0.03$) was significantly higher than that in the PFO closure group (1/39) 3 years after treatment. Logistic analysis showed that whether to accept PFO closure was the only independent risk factor for predicting cerebrovascular adverse events in elderly patients with stroke risk ($OR=11.562$, $P=0.003$), suggesting that PFO closure surgery can benefit elderly individuals at risk of stroke. Compared with the group receiving PFO closure surgery, the conservative drug treatment group had an 11.562 times higher risk of developing cerebrovascular adverse events in the following 3 years.

Keywords elderly population; ischemic stroke; cryptogenic stroke; closure of patent foramen ovale; multi-factor analysis; prognostic analysis; independence influencing factors ●



(责任编辑 傅雪)