

卵圆孔未闭合并隐源性卒中与偏头痛的经食管超声心动图表现对比分析

禹杭远 杨静 李永佳 张惠琴 付强 龚浠平 杜丽娟

摘要 **目的** 分析卵圆孔未闭(PFO)合并隐源性卒中与PFO合并偏头痛患者的经食管超声心动图(TEE)和右心声学造影(cTEE)的声像图表现,探讨与隐源性卒中相关的危险因素。**方法** 回顾性分析于我院就诊的隐源性卒中患者163例(隐源性卒中组)和偏头痛患者328例(偏头痛组),均经TEE及cTEE检查明确PFO诊断。收集两组患者一般资料及声像图资料,包括性别、年龄、抽烟史、饮酒史,以及静息状态和Valsalva动作下右房面开口径、左房面开口径、卵圆孔通道长度、原发隔摆动度、继发隔厚度、PFO来源的右向左分流(PFO-RLS)程度。采用倾向性评分匹配对两组患者进行相关变量的匹配,匹配比例为1:1。比较匹配后两组患者声像图表现的差异,采用多因素Logistic回归分析隐源性卒中发生的危险因素。**结果** 匹配后两组患者年龄、性别、抽烟史、饮酒史比较差异均无统计学意义。TEE检查结果显示,隐源性卒中组静息状态及Valsalva动作下右房面开口径、左房面开口径均大于偏头痛组,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$);两组卵圆孔通道长度、继发隔厚度及原发隔摆动度比较差异均无统计学意义。cTEE检查结果显示,两组Valsalva动作下PFO-RLS程度比较差异无统计学意义。多因素Logistic回归分析显示,Valsalva动作下右房面开口径、左房面开口径均为隐源性卒中发生的独立危险因素($OR=1.461, 2.186, P=0.020, 0.004$)。**结论** PFO合并隐源性卒中患者静息状态及Valsalva动作下右房面开口径、左房面开口径均大于PFO合并偏头痛患者,且Valsalva动作下右房面开口径、左房面开口径均是隐源性卒中发生的独立危险因素。

关键词 超声心动描记术,经食管;右心声学造影;卵圆孔未闭;偏头痛;隐源性卒中

[中图法分类号]R540.45;R747.2

[文献标识码]A

Comparison of transesophageal echocardiographic features in oval foramen nonisolation combined with cryptogenic stroke and migraine

YU Hangyuan, YANG Jing, LI Yongjia, ZHANG Huiqin, FU Qiang, GONG Xiping, DU Lijuan

Department of Ultrasound, Beijing Tiantan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100070, China

ABSTRACT **Objective** To analyze the sonographic features of transesophageal echocardiography(TEE) and contrast echocardiography of right heart(cTEE) in patients with patent foramen ovale(PFO) combined with cryptogenic stroke and PFO combined with migraine(MA), and to explore the risk factors associated with cryptogenic stroke.**Methods** Totally 163 patients with cryptogenic stroke(cryptogenic stroke group) and 328 patients with migraine(migraine group) diagnosed as PFO by TEE and cTEE were retrospectively analyzed. General and sonographic data were collected from both groups, including gender, age, smoking history, drinking history, and right atrial height and left atrial height of the PFO, oval valve length, primary septal oscillation, secondary septal thickness, and the degree of right-to-left shunt(PFO-RLS) of the PFO source at rest and during Valsalva maneuver. Propensity score matching analysis was performed to match the relevant variables between the two groups of patients with a matching ratio of 1:1. The differences in sonographic features between the two groups after matching were compared, and multi-factor Logistic regression was used to analyze the risk factors for the occurrence of cryptogenic stroke.**Results** There were no significant differences in age, gender, smoking history, and drinking history between the two groups after propensity score matching. The TEE results showed that the right atrial height and left atrial height of the PFO were higher

作者单位:100070 北京市,首都医科大学附属北京天坛医院超声科(禹杭远、杨静、李永佳、张惠琴、杜丽娟),心脏及大血管病中心(付强),神经病学中心血管神经病学(龚浠平)

通讯作者:杜丽娟,Email:dulijuantt@163.com

in the cryptogenic stroke group than those in the migraine group at rest and during Valsalva maneuver, the differences were statistically significant (all $P < 0.05$). The differences in the oval valve length, secondary septal thickness and primary septal oscillation between the two groups were not statistically significant. The results of cTEE showed that there was no statistically significant difference in the degree of PFO-RLS during Valsalva maneuver between the two groups. Multi-factor Logistic regression analysis showed that the right atrial height and left atrial height of the PFO during the Valsalva maneuver were independent risk factors for the occurrence of cryptogenic stroke. **Conclusion** The right atrial height and left atrial height of the PFO at rest and during the Valsalva maneuver in patients with PFO combined with cryptogenic stroke are higher than those in patients with PFO combined with migraine, and the right atrial height and left atrial height of the PFO during the Valsalva maneuver are independent risk factors for the occurrence of cryptogenic stroke.

KEY WORDS Echocardiography, transesophageal; Contrast echocardiography of right heart; Patent foramen ovale; Migraine; Cryptogenic stroke

卵圆孔未闭(patent foramen ovale, PFO)在成年人中的发生率约 15%~35%^[1], 其与各种病理状态相关, 包括隐源性卒中、偏头痛、减压病、睡眠暂停等^[2]。经食管超声心动图(transesophageal echocardiography, TEE)及经食管右心声学造影(contrast transesophageal echocardiography, cTEE)可以清晰显示卵圆孔的结构特征, 对 PFO 的诊断具有较高的特异度(92%)和灵敏度(89%)^[3]。本研究将合并 PFO 的隐源性卒中患者与偏头痛患者的声像图表现进行对比, 分析二者间的差异, 旨在从解剖上为其病因学诊断提供依据, 辅助临床早期精准治疗。

资料与方法

一、研究对象

选取 2018 年 1 月至 2021 年 4 月于我院就诊的隐源性卒中患者 163 例(隐源性卒中组)和偏头痛患者 328 例(偏头痛组)。纳入标准:①临床及超声检查资料完整;②隐源性卒中组患者为首次或反复出现的急性缺血性卒中, 头颅 CT 或 MRI 有明确的阳性表现, 并经 TOAST 分型标准^[4]判断为隐源性卒中;③偏头痛组患者均为顽固性或慢性偏头痛, 根据国际头痛指南^[5]确诊, 病程 > 1 年, 既往超过 2 种药物治疗无效, 头颅 CT 或 MRI 无明确的阳性表现;④均经 TEE、cTEE 检查证实存在 PFO;⑤年龄 < 60 岁。排除标准:①临床资料不完整或超声检查数据缺失, Valsalva 动作配合差;②合并存在房间隔缺损等心脏结构性疾病;③偏头痛与隐源性卒中共患病者;④存在潜在的栓子来源(心房颤动、二尖瓣狭窄和心内血栓);⑤合并其他类型头痛患者。本研究经我院医学伦理委员会批准, 入选者均知情同意。

二、仪器与方法

1. TEE 检查: 使用西门子 Acuson S 2000 彩色多普勒超声诊断仪, Z6-MS 经食管超声探头, 频率 3.0~7.0 MHz。术前排除检查禁忌症, 检查时患者取左侧卧位, 连接胸导联心电图, 在肘静脉留置静脉通路, 经食管插入探头, 调整探头角度直至清晰显示卵圆孔瓣形态。嘱患者行 Valsalva 动作, 效果欠佳时可通过检查医师按压患者腹部以增加 Valsalva 动作释放时右房与左房的压力阶差, 以声像图观察到原发隔凸入左房则认为是 Valsalva 动作有效。于静息状态及 Valsalva 动作下分别观察卵圆窝处原发隔的摆动、原发隔与继发隔之间是否存在裂隙, 应用彩色多普勒观察是否有过隔血流信号。

2. cTEE 检查: 在 TEE 检查基础上, 于静息状态下推注造影剂(由 8 ml 生理盐水、1 ml 空气和 1 ml 自体血液均匀混合 30 次以上制备而成), 声像图显示右房显影后, 观察左房内是否有微气泡显影、微气泡来源及数量, 评估是否存在肺动、静脉畸形。间隔 5~10 min 待造影剂消退后, 嘱患者行 Valsalva 动作, 效果欠佳时可通过检查医师配合完成, 同时推注造影剂, 观察到右心系统显影时, 嘱患者迅速放松, 观察左房内是否有微气泡显影及其数量, 记录显影时间。测量参数主要包括: 静息状态和 Valsalva 动作下右房面开口径、左房面开口径, 以及卵圆孔通道长度、原发隔摆动度、继发隔厚度、PFO 来源的右向左分流(right-to-left shunt, RLS)程度等。右房面开口径、左房面开口径分别为收缩末期测得原发隔与继发隔间入口及出口距离; 卵圆孔通道长度为测量原发隔与继发隔的最大重叠; 原发隔摆动度为原发隔随心动周期从中线进入右房或左房的距离总和。PFO-RLS 程度即对微气泡数量进行半定量分级^[6]: ①少量, 即每帧图像上左房可见 3~10 个微泡(1 级); ②中等量, 即每帧图像上左房可见 11~

30个微泡/帧(2级);③大量,即每帧图像上左房可见>30个微泡/帧(3级),或左房内充满微泡。

3.一般资料收集:查阅病历,收集入组患者的年龄、性别、吸烟史、饮酒史等。借助倾向性评分匹配(propensity score matching, PSM)消除观察性研究中的选择偏倚及对预后具有重要影响的因素在组间分布的不均衡性,完成患者1:1匹配,然后进行统计学分析。

4.随访及预后:对部分进行PFO介入封堵治疗的偏头痛患者,随访记录是否有新发心律失常、封堵器位置和形态、近期头痛发作频率和持续时间,并进行疼痛程度(NRS)评分、头痛影响测定(HIT-6)评分。

三、统计学处理

应用SPSS 22.0统计软件,服从正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用独立样本 t 检验;非正态分布的计量资料以 $M(Q_1, Q_3)$ 表示,采用非参数检验。计数资料以例或率表示,采用 χ^2 检验。采用多因素Logistic回归

分析发生隐源性卒中的危险因素。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

一、一般资料比较

PSM前,两组性别、年龄、抽烟史、饮酒史比较差异均有统计学意义(均 $P<0.05$)。将性别、年龄、抽烟史、饮酒史作为匹配变量进行1:1匹配操作,共有93对患者匹配成功。PSM后,两组性别、年龄、抽烟史、饮酒史比较差异均无统计学意义。见表1。

二、PSM后两组超声心动图参数比较

隐源性卒中组静息状态和Valsalva动作下右房面开口径、左房面开口径均大于偏头痛组,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$);两组原发隔摆动度、卵圆孔通道长度、继发隔厚度、PFO-RLS程度比较,差异均无统计学意义。见图1,2和表2。

表1 PSM前后两组一般资料比较

变量	PSM前				PSM后			
	隐源性卒中组(163)	偏头痛组(328)	t/χ^2 值	P 值	隐源性卒中组(93)	偏头痛组(93)	Z/χ^2 值	P 值
年龄(岁)	45.75±10.45	38.80±11.76	6.83	<0.001	48(43,53)	47(39,54)	1.212	0.226
男/女(例)	120/43	106/222	74.71	<0.001	58/35	55/38	0.203	0.652
吸烟史(例)	38	27	21.56	<0.001	17	27	2.977	0.120
饮酒史(例)	53	39	30.42	<0.001	18	35	7.620	0.090

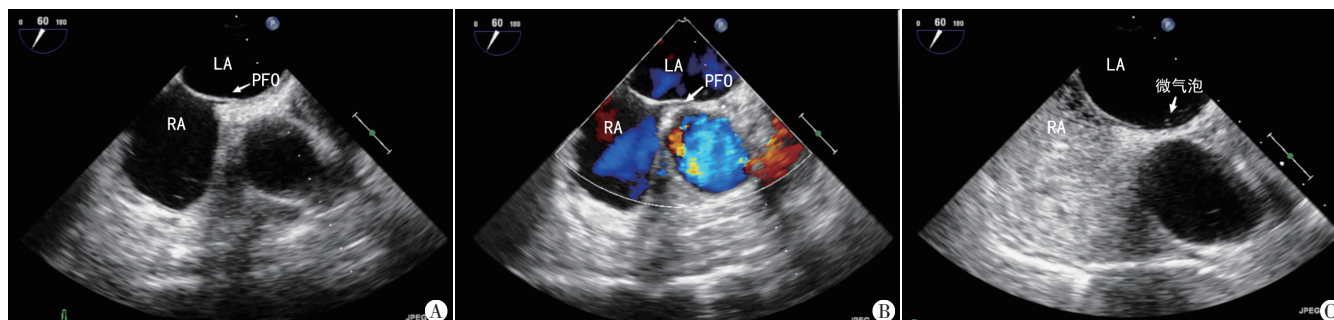


图1 偏头痛组患者(男,23岁)TEE和cTEE图
A:TEE示原发隔与继发隔间可见窄细的通道(箭头示);B:彩色多普勒示未见明显的过隔血流信号(箭头示);C:cTEE示左房内可见少量微气泡(箭头示)。LA:左房;RA:右房;PFO:卵圆孔未闭

图1 偏头痛组患者(男,23岁)TEE和cTEE图

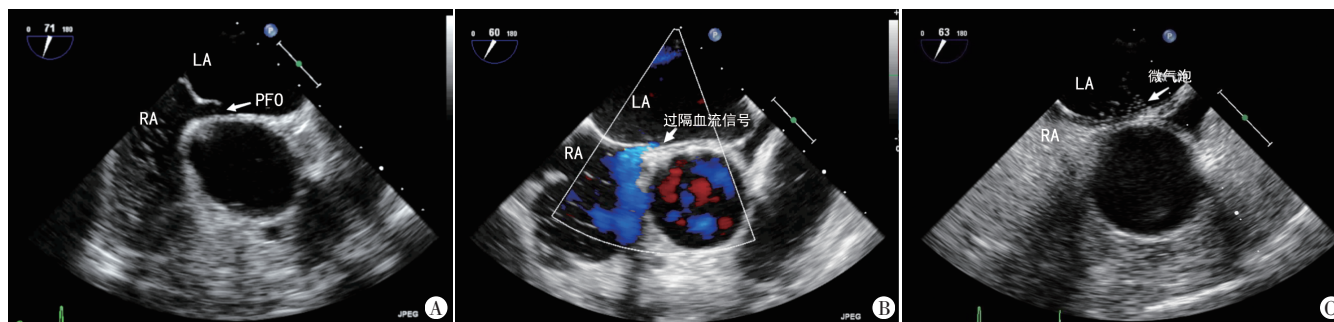


图2 隐源性卒中组患者(男,45岁)TEE和cTEE图
A:TEE示原发隔与继发隔间可见较宽的通道(箭头示);B:彩色多普勒示明显左房流向右房的血流信号(箭头示);C:cTEE示左房内可见大量微气泡(箭头示)。LA:左房;RA:右房;PFO:卵圆孔未闭

图2 隐源性卒中组患者(男,45岁)TEE和cTEE图

表 2 PSM 后两组超声心动图参数比较

组别	右房面开口径(mm)		左房面开口径(mm)		原发隔摆动度 (mm)	卵圆孔通道 长度(mm)	继发隔厚度 (mm)	PFO-RLS 程度(例)		
	静息状态下	Valsalva 动作下	静息状态下	Valsalva 动作下				少量	中等量	大量
隐源性卒中组(93)	0.94±0.56	2.55±1.24	0.89±0.45	1.82±0.76	6.01±2.85	8.98±4.07	4.44±0.95	36	36	21
偏头痛组(93)	0.78±0.37	1.67±1.25	0.77±0.29	1.32±0.69	5.92±2.58	8.62±3.69	4.13±1.13	34	40	19
t/χ^2 值	2.24	4.80	2.09	4.69	0.22	0.64	1.97	0.37		
<i>P</i> 值	0.026	<0.001	0.038	<0.001	0.824	0.522	0.050	0.832		

PFO:卵圆孔未闭;RLS:右向左分流

三、多因素 Logistic 回归分析

将单因素分析中差异有统计学意义的变量及 PFO-RLS 设为自变量,将是否发生隐源性卒中设为因变量,进行多因素 Logistic 回归分析,结果显示 Valsalva 动作下右房面开口径($OR=1.461$, 95% 可信区间: 1.061~2.013, $P=0.020$)、左房面开口径($OR=2.186$, 95% 可信区间: 1.275~3.748, $P=0.004$)均是隐源性卒中发生的独立危险因素。见表 3。

表 3 多因素 Logistic 回归分析

变量	回归系数	标准误	Wald χ^2 值	<i>P</i> 值	OR 值(95% 可信区间)
右房面开口径					
静息状态下	-0.471	0.615	0.587	0.442	0.624(0.187~2.084)
Valsalva 动作下	0.379	0.194	3.342	0.020	1.461(1.061~2.013)
左房面开口径					
静息状态下	-0.808	0.862	0.879	0.348	0.446(0.082~2.414)
Valsalva 动作下	0.782	0.427	12.753	0.004	2.186(1.275~3.748)
PFO-RLS 程度					
中等量	-0.218	0.455	0.230	0.632	0.804(0.330~1.961)
大量	-0.778	0.656	1.406	0.236	0.459(0.127~1.662)
常数项	-1.737	0.610	8.117	0.004	0.176(-)

PFO:卵圆孔未闭;PFO-RLS:PFO 来源的右向左分流

四、随访及预后

本研究偏头痛组中有 104 例患者完成了 PFO 介入封堵治疗,术后均未发现封堵器移位、嵌顿,卵圆窝处未见明显过隔微气泡,其中 67 例患者头痛发作频率、持续时间、NRS 评分、HIT-6 评分均较术前下降;37 例患者头痛发作频率、持续时间无明显变化,但 NRS 评分、HIT-6 评分较术前下降。

讨 论

目前偏头痛的病因尚未明确,可能与遗传、内分泌和代谢、精神及饮食等多种因素相关,其发病机制尚不清楚。研究^[7]证实偏头痛与 PFO 存在相关性。PFO 引起偏头痛发生的机制多倾向于反常栓塞学说^[8],即右心系统的微栓子通过未闭合的卵圆孔绕过肺组织的滤过作用直接进入左房到达脑循环,造成短

暂的脑动脉供血区低灌注^[9];或 PFO 作为心房间的异常通道使高浓度代谢物质绕过肺部单胺氧化酶的氧化直接进入体循环,激活脑血管和三叉神经系统,使神经递质 5-羟色胺、降钙素基因相关肽等物质释放,从而诱发偏头痛^[10]。在其致病机制中短暂低灌注和神经递质之间又可以通过正反馈调节相互促进^[11]。另外,当来自静脉(尤其是下肢深静脉)的较大栓子通过 PFO 异常通道进入大脑动脉后可堵塞小动脉引起缺血性脑卒中^[12]。目前有研究^[13]认为具有特定解剖特征的 PFO 患者更容易发生缺血性脑卒中,故临床早期准确识别具有高风险特征的 PFO 对隐源性卒中的预防及治疗至关重要。

PFO 在隐源性卒中患者中的比例明显高于普通人群,研究^[14]认为在无其他明确原因的 PFO 合并隐源性卒中患者中,PFO 在大多数情况下起直接作用,但无法确定 PFO 是否在任何特定患者中均存在因果关系。研究^[15]报道 PFO 的形态学特征与隐源性卒中风险增加有很大的关联,PFO 通道大小、房间隔摆动度和 RLS 均是发生隐源性卒中的危险因素。本研究中隐源性卒中组右房面开口径、左房面开口径均大于偏头痛组,尤其在 Valsalva 动作下更加明显(均 $P<0.05$)。通过对隐源性卒中的 PFO 声像图表现进行多因素 Logistic 回归分析,结果发现 Valsalva 动作下右房面开口径、左房面开口径均是其独立危险因素。因此,应用 TEE 对缺血性脑卒中或偏头痛患者进行 PFO 筛查时,应准确评估 PFO 的结构^[16],尤其是 Valsalva 动作下可将 PFO 通道大小结合反常栓塞风险评分^[17]进行综合分析,有助于选择更佳、更具有针对性的治疗措施。

偏头痛与 PFO 间存在一定联系早已得到认可^[18],本研究中偏头痛组右房面开口径、左房面开口径虽小于隐源性卒中组(均 $P<0.05$),但相关影像学检查(CT、MRI 等)均为阴性,表明引起偏头痛发作的多为微小栓子或静脉血中的化学因子。本研究偏头痛组中有 104 例患者进行了 PFO 介入封堵治疗,术后随访发现 67 例症状明显改善,进一步说明了 PFO 与偏头痛之间存在密

切联系,临床对同时合并PFO通道较大的偏头痛患者,建议应尽早行PFO介入封堵治疗,从而缓解偏头痛症状并预防脑卒中的发生。

研究^[19]认为RLS在疾病发生过程中具有重要作用,不同疾病的RLS程度不同,隐源性卒中RSL程度多为2~3级,而偏头痛则多为1~2级。本研究中隐源性卒中组PFO-RLS程度与偏头痛组比较差异无统计学意义,且其并非隐源性卒中发生的危险因素。分析原因可能是TEE检查具有半侵入性,部分患者在检查时Valsalva动作配合欠佳,导致检测结果不准确。既往研究^[20]也证明经胸右心声学造影检查在评估大量RLS时明显优于cTEE。

本研究的局限性:①作为回顾性、单中心研究,样本量相对较小;②缺少无症状对照组;③部分PFO患者的首发症状虽为偏头痛,但常在出现脑卒中症状后就诊,忽略了早期偏头痛症状;④由于TEE为半侵入性检查,部分患者行Valsalva动作配合欠佳,可能导致对PFO-RSL程度的评估存在一定误差。有待后续进行多中心、大样本的深入研究。

综上所述,TEE和cTEE可以观察PFO合并隐源性卒中患者静息状态及Valsalva动作下右房面开口径、左房面开口径均大于PFO合并偏头痛患者,且Valsalva动作下右房面开口径、左房面开口径均是隐源性卒中发生的独立危险因素。

参考文献

- [1] Romano V, Gallinoro CM, Mottola R, et al. Patent foramen ovale—a not so innocuous septal atrial defect in adults [J]. *J Cardiovasc Dev Dis*, 2021, 8(6):60.
- [2] Pristipino C, Germonpré P, Toni D, et al. European position paper on the management of patients with patent foramen ovale. Part II – Decompression sickness, migraine, arterial deoxygenation syndromes and select high-risk clinical conditions [J]. *Euro Intervention*, 2021, 17(5):367–375.
- [3] Nakanishi K, Yoshiyama M, Homma S. Patent foramen ovale and cryptogenic stroke [J]. *Trends Cardiovasc Med*, 2017, 27(8): 575–581.
- [4] Lee OH, Kim JS. Percutaneous patent foramen ovale closure after stroke [J]. *Korean Circ J*, 2022, 52(11):801–807.
- [5] Hobbes B, Akseer S, Pikula A, et al. Risk of perioperative stroke in patients with patent foramen ovale: a systematic review and Meta-analysis [J]. *Can J Cardiol*, 2022, 38(8): 1189–1200.
- [6] Hahn RT, Abraham T, Adams MS, et al. Guidelines for performing a comprehensive transesophageal echocardiographic examination: recommendations from the American Society of Echocardiography and the Society of Cardiovascular Anesthesiologists [J]. *Anesth Analg*, 2014, 118(1):21–68.
- [7] Elbadawi A, Barssoum K, Abuzaïd AS, et al. Meta-analysis of randomized trials on percutaneous patent foramen ovale closure for prevention of migraine [J]. *Acta Cardiol*, 2019, 74(2): 124–129.
- [8] Hildick-Smith D, Williams TM. Patent foramen ovale and migraine headache [J]. *Interv Cardiol Clin*, 2017, 6(4):539–545.
- [9] Hassan M, Belavadi R, Gudigopuram SVR, et al. Migraine and stroke: in search of shared pathways, mechanisms, and risk factors [J]. *Cureus*, 2021, 13(12):e20202.
- [10] Mojadidi MK, Kumar P, Mahmoud AN, et al. Pooled analysis of PFO occluder device trials in patients with PFO and migraine [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2021, 77(6):667–676.
- [11] Gökdeniz T, Kalaycıoğlu E, Altıntaş B. Assessment of cardiac mechanics and biomarkers during headache attack in migraine patients with aura: a prospective study [J]. *Int J Cardiovasc Imaging*, 2020, 36(7):1321–1331.
- [12] Alkhouli M, Sievert H, Holmes DR. Patent foramen ovale closure for secondary stroke prevention [J]. *Eur Heart J*, 2019, 40(28): 2339–2350.
- [13] Vizzari G, Pizzino F, Zwicke D, et al. Patent foramen ovale: anatomical complexity and long-tunnel morphology related issues [J]. *Am J Cardiovasc Dis*, 2021, 11(3):316–329.
- [14] Elgendy AY, Saver JL, Amin Z, et al. Proposal for updated nomenclature and classification of potential causative mechanism in patent foramen ovale-associated stroke [J]. *JAMA Neurol*, 2020, 77(7):878–886.
- [15] Hořda MK, Koziej M. Morphometric features of patent foramen ovale as a risk factor of cerebrovascular accidents: a systematic review and Meta-analysis [J]. *Cerebrovasc Dis*, 2020, 49(1):1–9.
- [16] Nakayama R, Takaya Y, Akagi T, et al. Identification of high-risk patent foramen ovale associated with cryptogenic stroke: development of a scoring system [J]. *J Am Soc Echocardiogr*, 2019, 32(7):811–816.
- [17] Strambo D, Sirimarco G, Nannoni S, et al. Embolic stroke of undetermined source and patent foramen ovale: risk of paradoxical embolism score validation and atrial fibrillation prediction [J]. *Stroke*, 2021, 52(5):1643–1652.
- [18] 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(4):690–696.
- [19] Zhang H, Huang W, Lan T, et al. The value of contrast-enhanced transesophageal echocardiography in the detection of cardiac right-to-left shunt related with cryptogenic stroke and migraine [J]. *Biomed Res Int*, 2020, 2020(1):8845652.
- [20] Takaya Y, Nakayama R, Akagi T, et al. Importance of saline contrast transthoracic echocardiography for evaluating large right-to-left shunt in patent foramen ovale associated with cryptogenic stroke [J]. *Int J Cardiovasc Imaging*, 2022, 38(3):515–520.

(收稿日期:2022-05-17)