

基于经食管超声心动图及经胸右心声学造影的模型 预测卵圆孔未闭相关脑卒中风险的临床价值

许敏 廖依依 左浩 李春 荣亚妮 管雪 余璞 高云华 徐亚丽

摘要 **目的** 应用经食管超声心动图(TEE)观察卵圆孔未闭(PFO)的解剖特征,联合经胸右心声学造影(cTTE)评估 PFO 所致右向左分流(RLS),构建 PFO 相关脑卒中风险预测模型并探讨其预测效能。**方法** 选取我院经 TEE 联合 cTTE 确诊为 PFO 合并 RLS 的中青年患者 105 例,根据是否合并缺血性脑卒中分为卒中组 47 例和非卒中组 58 例。应用 TEE 观察是否合并希阿里氏网或下腔静脉瓣、房间隔瘤,测量房间隔活动度、PFO 通道长度、PFO 与下腔静脉角度,于 Valsalva 动作下测量 PFO 左房侧开口径、右房侧开口径;cTTE 检查时依据静止的单帧图像上左心腔内最大微泡数量对静息状态及 Valsalva 动作下 RLS 进行分级,比较两组上述检查结果和临床资料的差异。采用二元 Logistic 回归分析预测中青年 PFO 相关脑卒中发生的独立影响因素,并建立风险预测模型;采用 Hosmer-Lemeshow 检验评价该模型的拟合度;绘制受试者工作特征(ROC)曲线评价该模型的区分度。**结果** 两组年龄、男性占比、合并房间隔瘤占比、PFO 左房侧开口径及右房侧开口径比较,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$);两组合并希阿里氏网或下腔静脉瓣占比、房间隔活动度、PFO 通道长度、PFO 与下腔静脉角度,以及静息状态和 Valsalva 动作下 RLS 分级、中大量分流(RLS II、III 级)占比及静息状态下存在 RLS 占比比较,差异均无统计学意义。二元 Logistic 回归分析显示,性别、PFO 左房侧开口径均为预测 PFO 相关脑卒中发生的独立影响因素(均 $P < 0.05$)。由此构建的风险预测模型经 Hosmer-Lemeshow 检验显示其拟合度好($\chi^2=1.295$, $P=0.972$);ROC 曲线显示其具有较高的区分度(曲线下面积=0.728, $P < 0.001$)。**结论** TEE 联合 cTTE 可准确识别 PFO 的解剖及分流特征,基于二者构建的风险预测模型在中青年 PFO 相关脑卒中发生风险中有一定的预测价值。

关键词 超声心动描记术,经食管;经胸右心声学造影;卵圆孔未闭;脑卒中

[中图分类号]R540.45;R541.1

[文献标识码]A

Clinical value of the model based on transesophageal echocardiography and contrast transthoracic echocardiography in predicting the risk of patent foramen ovale-associated stroke

XU Min, LIAO Yiyi, ZUO Hao, LI Chun, RONG Yani, GUAN Xue, YU Pu, GAO Yunhua, XU Yali

Department of Ultrasound, the Second Affiliated Hospital of Army Medical University, Chongqing 400037, China

ABSTRACT **Objective** To observe the anatomical characteristics of patent foramen ovale (PFO) by transesophageal echocardiography (TEE), and to assess the right-to-left shunt (RLS) caused by PFO by contrast transthoracic echocardiography (cTTE). To construct a risk prediction model for PFO and PFO-associated stroke, and to explore its predictive performance. **Methods** A total of 105 young and middle-aged patients with PFO complicated with RLS confirmed by TEE combined with cTTE in our hospital were selected. They were divided into a stroke group ($n=47$) and a non-stroke group ($n=58$) according to the presence or absence of ischemic stroke. A presence of Chiari network (CN) or eustachian valve (EV), atrial septal aneurysm (ASA) were observed by TEE. The atrial septum mobility, PFO tunnel length, PFO-to-inferior vena cava angle and the left atrial and right atrial orifice diameters during Valsalva state were measured. The RLS was graded based on the maximum number of

基金项目:陆军军医大学优秀人才项目(2019R038)

作者单位:400037 重庆市,陆军军医大学第二附属医院超声科(许敏、廖依依、左浩、李春、荣亚妮、管雪、高云华、徐亚丽);重庆市长寿区人民医院超声科(余璞)

通讯作者:徐亚丽, Email: xuyali1976@163.com

microbubbles in a single frame of the left heart cavity in resting and Valsalva states during cTTE examination. The differences of the above parameters and clinical data between the two groups were compared. Binary Logistic regression analysis was used to screen the influencing factors of PFO-associated stroke in young and middle-aged patients, and a risk prediction model was established. The Hosmer-Lemeshow test was used to evaluate the goodness of fit of the model. Receiver operating characteristic (ROC) curve was drawn to evaluate the discriminatory ability of the model. **Results** There were significant differences in age, proportion of male, proportion of concurrent ASA, PFO left atrial and right atrial orifice diameters between the two groups (all $P < 0.05$). However, there were no significant differences in the proportion of CN or EV, atrial septum mobility, PFO tunnel length, PFO-to-inferior vena cava angle, RLS grade in resting and Valsalva states, proportion of moderate-to-large shunts (grades II and III), and the proportion of RLS in resting state. Binary Logistic regression analysis showed that gender and PFO left atrial orifice diameter were the independent influencing factors for predicting PFO-associated stroke (both $P < 0.05$). The constructed risk prediction model showed good goodness of fit by Hosmer-Lemeshow test ($\chi^2 = 1.295$, $P = 0.972$), ROC curve analysis showed that the model had a high discriminatory ability (area under the curve was 0.728, $P < 0.001$). **Conclusion** TEE combined with cTTE can accurately identify anatomical and shunt characteristics of PFO. The risk prediction model constructed based on these two modalities has certain diagnostic value in predicting the risk of PFO-associated stroke in young and middle-aged individuals.

KEY WORDS Echocardiography; transesophageal; Contrast transthoracic echocardiography; Patent foramen ovale; Stroke

卵圆孔未闭 (patent foramen ovale, PFO) 指位于房间隔前上部的原发隔与继发隔在出生后未粘连融合^[1]。成人中约 25% 存在 PFO^[2]。PFO 所致右向左分流 (right-to-left shunt, RLS) 可成为反常栓塞的通路, 进而引发脑卒中^[3]。既往研究^[4-5]表明 PFO 与不明原因脑卒中存在相关性, 尤其在 55 岁以下的患者中, PFO 与缺血性脑卒中显著相关。反常性栓塞风险 (risk of paradoxical embolism, RoPE) 评分可以评估缺血性脑卒中与 PFO 相关的可能性^[6-7], RoPE 评分 > 6 分可定义为 PFO 相关脑卒中^[8-9]。经食管超声心动图 (transesophageal echocardiography, TEE) 能详尽地评估 PFO 相关解剖, 但在评估 PFO 的潜在分流方面仍有局限^[10]; 经胸右心声学造影 (contrast transthoracic echocardiography, cTTE) 能敏感地识别 PFO 有无 RLS 并进行分级^[1]。本研究应用 TEE 和 cTTE 全面规范化评估 PFO 的解剖及分流特征, 基于二者构建 PFO 相关脑卒中风险预测模型并探讨其预测效能, 旨在为临床决策提供可靠的影像学依据。

资料与方法

一、研究对象

选取 2020 年 12 月至 2022 年 8 月我院经 TEE 联合 cTTE 确诊为 PFO 合并 RLS 的中青年患者 105 例, 男 50 例, 女 55 例, 年龄 18 ~ 55 岁, 中位年龄 41 (31, 48) 岁。根据是否合并缺血性脑卒中分为卒中组 47 例 (包含 4 例腔隙性脑梗死) 和非卒中组 58 例。卒中组纳入标准: ①临床经颅脑 MRI 或 CT 诊断为缺血性脑卒中; ②本次缺血性脑卒中不能用其他原因解释; ③RoPE 评

分 > 6 分。卒中组排除标准: ①超声心动图、CT 或 MRI 检查发现主动脉及颈部大动脉出现高危粥样硬化斑块; ②心电图、TTE 或 TEE 提示心源性栓塞高风险, 如心房颤动、冠心病、心内血栓、瓣膜赘生物等; ③其他引起缺血性脑卒中的原因, 如动脉夹层、血管炎、烟雾病等。非卒中组纳入标准: ①临床经 MRI 或 CT 检查脑实质未见缺血性脑卒中改变; ②未合并严重心、肺疾病及其他重大疾病。本研究经我院医学伦理委员会批准 (批准号: 2020-研第 143-01), 所有研究对象均签署知情同意书。

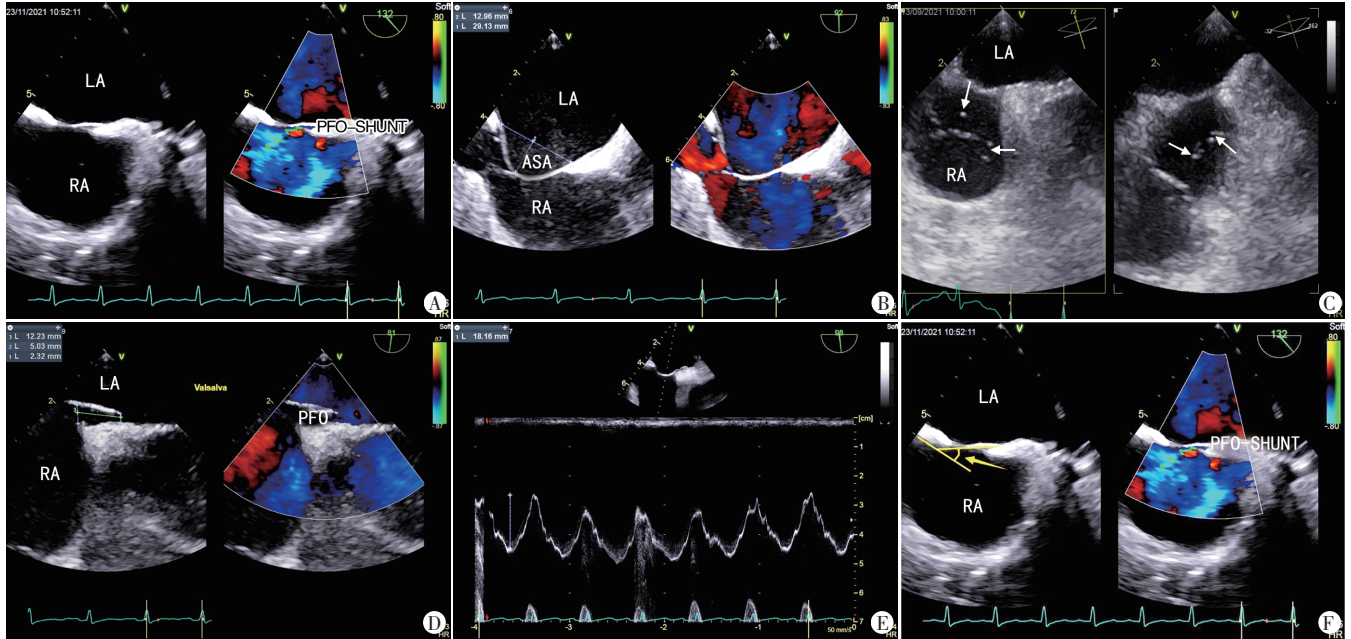
二、仪器与方法

1. TEE 检查: 使用 GE Vivid E95 彩色多普勒超声诊断仪, 6VT-D 经食管探头, 频率 4 ~ 8 MHz。患者取左侧卧位, 采用盐酸利多卡因胶浆对咽喉部进行局部麻醉, 连接心电图, 嘱患者口含牙垫, 经牙垫将探头轻柔插至食管中段 (深度 30 ~ 40 cm), 常规扫查大动脉短轴切面 ($50^\circ \sim 70^\circ$)、腔静脉双房切面 ($90^\circ \sim 120^\circ$), 连续全面观察房间隔处有无 PFO 及其解剖特征; CDFI 观察 PFO 的分流情况, 并分别于静息状态及 Valsalva 动作下采集各切面动态图像并储存于仪器中。实施 Valsalva 动作时, 检查者按压患者腹部, 同时嘱其吸气鼓腹对抗, 维持 10 s 后快速收腹吐气^[11]; 若释放瞬间观察到原发隔向左房侧移动, 表明 Valsalva 动作实施有效^[1]。通过回放图像, 观察是否合并希阿里氏网 (Chiari network, CN) 或下腔静脉瓣 (eustachian valve, EV)、房间隔瘤 (atrial septal aneurysm, ASA), 测量房间隔活动度、PFO 通道长度、PFO 与下腔静脉角度, 以及 Valsalva 动作下 PFO 左房侧开口径、右房侧开口

径^[10,12]。见图 1。ASA 定义为原发隔从房间隔平面向左或右房偏移>10 mm,或左右偏移之和>15 mm^[11]。以上操作均由 2 名具有 5 年以上 TEE 操作经验的超声医师共同完成,所有图像均严格按照相关指南及

共识规范采集,所有参数均重复测量 3 次取平均值。

2.cTTE 检查:使用 GE Vivid E95 彩色多普勒超声诊断仪,M5Sc 经胸探头,频率 1.7~3.3 MHz。检查前取 1 支 5 ml 注射器抽取 50% 高渗葡萄糖溶液 4.5 ml 和



A: PFO 所致分流;B: ASA;C: CN(箭头示);D: 测量 Valsalva 下 PFO 左房侧开口径、右房侧开口径及通道长度;E: M 型超声测量房间隔活动度;F: 测量 PFO 与下腔静脉角度(箭头示)。LA: 左房;RA: 右房;PFO: 卵圆孔未闭;PFO-SHUNT: PFO 所致分流

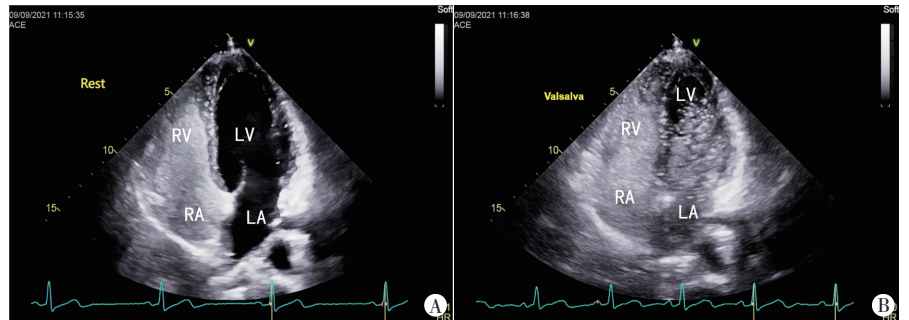
图 1 TEE 评估 PFO 解剖特征

0.5 ml 空气,通过三通管与另 1 支 5 ml 注射器连通并快速来回抽吸注射器 30 次,制备成微泡混悬液。患者取左侧卧位,连接心电图,取心尖四腔心或胸骨旁四腔心切面,于患者左肘前静脉团注微泡混悬液,分别于静息状态和 Valsalva 动作下观察有无 RLS、RLS 出现时间,并依据静止的单帧图像上左心腔内最大微泡数量进行 RLS 分级。具体为:0 级,左心腔内未见微泡,无 RLS;Ⅰ级,左心腔内单帧图像可见 1~9 个微泡;Ⅱ级,左心腔内单帧图像可见 10~30 个微泡;Ⅲ级,左心腔内单帧图像可见>30 个微泡,或左心腔几乎充满微泡,心腔浑浊^[1]。见图 2。两次注射至少间隔 5 min 以保证心腔内上一次注射后的微泡完全消失。于静息状态估算臂心循环时间,以保证 Valsalva 动作的释放时间与右房微泡初始显影时间一致。Valsalva 动作时采用改良压力表装置,嘱患者深大吸气后向压力表内吹气,使压力表读数>40 mmHg (1 mmHg=0.133 kPa)并保持 10 s 后释放。以上操作均由 2 名具有 5 年以上工作经验的心脏超声医师和

1 名具有 5 年以上工作经验的护理人员配合完成,图像分析由心脏超声医师完成,意见不一致时复查 cTTE,并计数微泡 3 次取平均值作为分级依据。

3.TEE 测值重复性检验:采用随机数字表法于两组中各随机抽取 10 例患者的 TEE 动态图像资料,由经验丰富的心脏超声医师 A 和 B(具有 5 年、15 年以上工作经验)分别测量 PFO 左房侧开口径、右房侧开口径,间隔 2 周后由超声医师 A 重复进行测量,评价 TEE 测值在观察者内及观察者间的一致性。

4.临床资料收集:通过查阅病历或询问病史,记录患者性别、年龄、高血压史、糖尿病史、吸烟史,以及心



A: 静息状态下未见 RLS;B: Valsalva 动作下见大量 RLS。RA: 左房;LA: 右房;RV: 右室;LV: 左室

图 2 cTTE 检查静息状态及 Valsalva 动作下 RLS 变化

电图、MRI或CT检查结果,对卒中组患者进行RoPE评分^[6]。

三、统计学处理

应用SPSS 26.0统计软件,计量资料均行Shapiro-Wilk检验其正态性,符合正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用两独立样本 t 检验;不符合正态分布的计量资料以 $M(Q_1, Q_3)$ 表示,组间比较采用Mann-Whitney U 检验。计数资料以例或率表示,组间比较采用 χ^2 检验或Fisher确切概率法;等级资料以例或率表示,组间比较采用秩和检验。TEE测值在观察者内及观察者间的一致性评价采用组内相关系数(intraclass correlation coefficient, ICC)。采用二元Logistic回归分析预测中青年PFO相关脑卒中发生的独立影响因素,并建立风险预测模型;采用Hosmer-Lemeshow检验评价该模型的拟合度;绘制受试者工作特征(ROC)曲线

并根据其曲线下面积(AUC)评价该模型的区分度。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

一、两组临床资料比较

卒中组年龄大于非卒中组,男性占比高于非卒中组,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$);两组高血压、糖尿病、吸烟史占比比较,差异均无统计学意义。见表1。

二、两组TEE检查结果比较

卒中组合并ASA者5例,非卒中组未发现合并ASA,差异有统计学意义($P<0.05$);卒中组PFO左房侧开口径、右房侧开口径均大于非卒中组,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$);两组合并CN或EV占比、房间隔活动度、PFO通道长度、PFO与下腔静脉角度比较,差异均无统计学意义。见表2。

表1 两组临床资料比较

组别	男性(例)	年龄(岁)	高血压(例)	糖尿病(例)	吸烟史(例)
非卒中组(58)	20	34.5(27.5, 47.0)	2	1	4
卒中组(47)	30	46.0(37.0, 50.0)	4	3	5
Z/χ^2 值	8.964	-2.948	0.474	0.529	0.109
P 值	0.003	0.003	0.491	0.467	0.741

表2 两组TEE检查结果比较

组别	ASA (例)	CN或EV (例)	房间隔活动度 (mm)	PFO右房侧开口径 (mm)	PFO左房侧开口径 (mm)	PFO通道长度 (mm)	PFO与下腔静脉 角度($^{\circ}$)
非卒中组(58)	0	4	10.7(9.9, 11.4)	2.3(1.7, 3.2)	1.40(1.2, 1.7)	8.4 $\pm$ 0.4	39.3 $\pm$ 1.1
卒中组(47)	5	8	10.4(9.1, 12.9)	3.1(2.1, 4.0)	1.85(1.3, 2.4)	8.8 $\pm$ 0.6	39.5 $\pm$ 1.7
$t/Z/\chi^2$ 值	4.345	2.629	-0.15	-2.257	-2.741	-0.504	-0.107
P 值	0.037	0.105	0.881	0.025	0.006	0.616	0.915

ASA:房间隔瘤;CN:希阿里氏网;EV:永存下腔静脉瓣;PFO:卵圆孔未闭

三、两组cTTE检查结果比较

非卒中组与卒中组静息状态和Valsalva动作下RLS分级、中大量分流(RLS II、III级)占比(12.1% vs. 25.5%, 93.1% vs. 87.2%),以及静息状态下存在RLS占比(27.6% vs. 40.4%)比较,差异均无统计学意义。见表3。

四、TEE测值的重复性检验结果

重复性检验显示,PFO左房侧开口径、右房侧开口径在观察者间和观察者内的一致性均高(均 $ICC>0.75$),具有很好的可重复性。见表4。

表3 两组cTTE检查结果比较

组别	静息状态下RLS分级				Valsalva动作下RLS分级		
	0级	I级	II级	III级	I级	II级	III级
非卒中组(58)	42	9	3	4	4	17	37
卒中组(47)	28	7	5	7	6	10	31
Z/χ^2 值	-1.581				-0.011		
P 值	0.114				0.991		

RLS:右向左分流

五、二元Logistic回归分析及风险预测模型的构建和验证

表4 TEE测值的重复性检验

参数	观察者间		观察者内	
	ICC及其95%可信区间	P 值	ICC及其95%可信区间	P 值
PFO右房侧开口径	0.918(0.803 ~ 0.967)	<0.05	0.871(0.708 ~ 0.947)	<0.05
PFO左房侧开口径	0.942(0.806 ~ 0.980)	<0.05	0.938(0.837 ~ 0.976)	<0.05

ICC:组内相关系数

以是否合并缺血性脑卒中为因变量,将上述组间比较中 $P<0.2$ 的变量纳入自变量。参照 RoPE 评分中年龄分级将年龄这一连续变量分为 4 段,即 18~30 岁、 $\geq 30\sim 40$ 岁、 $\geq 40\sim 50$ 岁、 $\geq 50\sim 55$ 岁;按照四分位数间距将 PFO 右房侧开口径、左房侧开口径这两个连续变量分为 4 个等级,分别为右房侧开口径 Q1 级(≤ 1.9 mm)、Q2 级(1.9~2.6 mm)、Q3 级($\geq 2.6\sim 3.9$ mm)、Q4 级(≥ 3.9 mm),左房侧开口径 Q1 级(≤ 1.3 mm)、Q2 级(1.3~1.6 mm)、Q3 级($\geq 1.6\sim 2.3$ mm)、Q4 级(≥ 2.3 mm)。将上述转换后的自变量逐个与因变量进行单因素 Logistic 回归分析,并将 $P<0.2$ 的自变量排除多重共线性后纳入多因素 Logistic 回归分析,结果显示性别、PFO 左房侧开口径均为预测中青年 PFO 相关脑卒中发生的独立影响因素(均 $P<0.05$)。见表 5。由此构建预测中青年 PFO 相关脑卒中发生的风险预测模型,

表 5 影响中青年 PFO 相关脑卒中发生的二元 Logistic 回归分析

变量	单因素 Logistic 回归分析		多因素 Logistic 回归分析	
	OR 值及其 95% 可信区间	P 值	OR 值及其 95% 可信区间	P 值
PFO 左房侧开口径				
Q1 级(参考)		0.015		0.040
Q2 级	1.095(0.321~3.740)	0.885	0.911(0.254~3.269)	0.887*
Q3 级	3.485(1.166~10.418)	0.025	3.178(1.021~9.891)	0.046
Q4 级	4.543(1.478~13.964)	0.008	3.569(1.109~11.479)	0.033
PFO 右房侧开口径				
Q1 级(参考)		0.089	-	0.828
Q2 级	0.711(0.225~2.25)	0.562	-	0.462
Q3 级	1.860(0.645~5.363)	0.251	-	0.896
Q4 级	2.879(0.211~1.979)	0.062	-	0.837
合并 CN 或 EV	2.769(0.948~8.744)	0.116	-	0.172
合并 ASA	/	0.999	未纳入	未纳入
静息状态下 RLS				
0 级(参考)		0.372	-	0.700
I 级	1.167(0.389~3.496)	0.783	-	0.788
II 级	2.500(0.553~11.307)	0.234	-	0.267
III 级	2.625(0.702~9.809)	0.151	-	0.800
男性	3.353(1.500~7.496)	0.003	3.134(1.325~7.412)	0.009
年龄				
18~30 岁(参考)		0.033	-	0.174
$\geq 30\sim 40$ 岁	2.036(0.588~7.052)	0.262	-	0.768
$\geq 40\sim 50$ 岁	3.167(1.037~9.672)	0.043	-	0.776
$\geq 50\sim 55$ 岁	6.861(1.808~26.033)	0.005	-	0.080

“/”示单因素 Logistic 回归分析中该项数值异常;“-”示该项对应的自变量虽被纳入多因素 Logistic 回归分析,但因 $P>0.05$ 故未纳入最终的 Logistic 回归方程;“*”示 $P>0.05$,但依据哑变量的同进同出原则,依然被纳入最终的 Logistic 回归方程

Omnibus 检验证实该模型有统计学意义($\chi^2=18.046$, $P=0.001$); Hosmer-Lemeshow 检验显示该模型拟合度好($\chi^2=1.295$, $P=0.972$); ROC 曲线分析显示该模型具有较高的区分度($AUC=0.728$, $P<0.001$)。见图 3。应用该模型能够正确分类 66.0% 的研究对象,其预测中青年 PFO 相关脑卒中发生的灵敏度、特异度、阳性预测值、阴性预测值分别为 43.5%、84.2%、69.0%、64.9%。

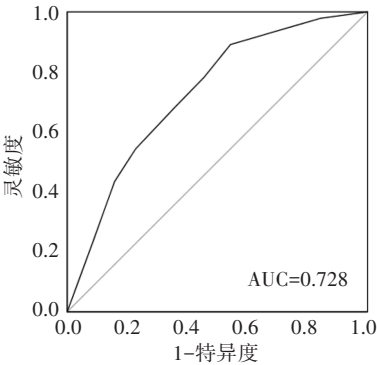


图 3 风险预测模型预测中青年 PFO 相关脑卒中发生的 ROC 曲线图

讨 论

近年来 PFO 相关脑卒中越来越受临床重视,介入封堵 PFO 受到广泛关注,但并非所有脑卒中合并 PFO 患者均能通过闭合 PFO 获益。PFO 的不同解剖特征对脑卒中发生的影响不同。研究^[13]表明 PFO 的解剖特征是隐源性脑卒中患者通过经皮封堵 PFO 获益的重要决定因素。目前临床主要应用超声心动图评估 PFO 的解剖特征,其中常规经胸超声心动图因受多种因素(如肥胖、肺气干扰等)影响,对 PFO 的检出率较低,难以准确测量 PFO 大小;TEE 分辨力高,不受胸壁、肋骨等遮挡,可以获得 PFO 相关的全部解剖细节,但其对 PFO 所致 RLS 的诊断不敏感,部分患者 PFO 分流不明显或 Valsalva 动作配合欠佳时存在一定的假阴性;而 cTTE 对 RLS 的检出率高达 95% 左右^[1,14]。本研究应用 TEE 联合 cTTE 全面评估 PFO 的解剖及分流特征,基于二者构建中青年 PFO 相关脑卒中风险预测模型并探讨其预测效能,旨在为临床决策提供可靠的影像学依据。

目前 PFO 相关脑卒中的诊断标准尚未明确,本质上仍是一种排他性诊断。Kent 等^[6]研究认为 RoPE 评分越高,PFO 与脑卒中相关的可能性越大,当 RoPE 评分为 0~3 分时,几乎不考虑 PFO 为其病因;PFO 合并缺血性卒中时 PFO 的归因率在 RoPE 评分 5 分时为 34%(95% 可信区间:21%~45%)、6 分时为 62%(95% 可信区间:54%~68%),而在 9~10 分时则为 88%(95% 可信区间:83%~91%)。故本研究中卒中组的纳入标准要求 RoPE 评分 >6 分,保证了卒中组患者脑卒中与

PFO 的高度相关性,使研究结果更可靠。

既往研究^[14-15]认为 PFO 的高危特征主要包括大量分流、大口径 PFO、静息状态下存在 RLS、合并 ASA、长通道 PFO、合并 EV 或 CN 等。有效 Valsalva 动作下所测最大 PFO 开放直径接近其真实大小^[1]。反常栓塞的通路之一为 PFO 所致 RLS,较大口径 PFO 常与较严重的分流有关^[15-16]。本研究中卒中组 Valsalva 动作下 PFO 左房侧开口径、右房侧开口径及合并 ASA 占比均大于非卒中组,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$),表明较大口径 PFO 或合并 ASA 的患者更易发生 PFO 相关脑卒中,与既往研究^[13,17-18]结果一致。存在 ASA 时房间隔较软且活动度大,常导致 PFO 开口较大,特别是在 Valsalva 动作下,右房压力瞬时超过左房后,合并 ASA 的房间隔将更容易被推向左房侧,使 PFO 开口径更大,继而更大程度地增加经 PFO 通道的 RLS 量;另外,ASA 的存在会干扰局部血流动力学,增加局部血栓形成风险,这些均可能进一步提高 PFO 相关反常栓塞的发生率^[11],从而增加 PFO 相关脑卒中的发生风险。

本研究二元 Logistic 回归分析显示,PFO 男性患者较女性患者发生 PFO 相关脑卒中的风险更高 [$OR = 3.134$ (95% 可信区间: 1.325 ~ 7.412), $P = 0.009$]。分析原因可能为男性吸烟、饮酒等不良生活习惯发生率常较女性高,致使其发生血管性疾病的风险更大,提示 PFO 相关脑卒中并非由 PFO 本身单独作用所致,还有其他危险因素参与。本研究中 PFO 左房侧开口径 Q2 级发生 PFO 相关脑卒中的风险与 Q1 级比较差异无统计学意义 ($P = 0.887$),Q3 级、Q4 级发生 PFO 相关脑卒中的风险较 Q1 级均增加 [OR 分别为 3.178 (95% 可信区间: 1.021 ~ 9.891)、3.569 (95% 可信区间: 1.109 ~ 11.479),均 $P < 0.05$]。提示排除性别因素后,PFO 左房侧开口径为预测 PFO 相关脑卒中发生的独立危险因素,当其达到高危阈值 (≥ 1.6 mm),PFO 相关脑卒中的发生风险将显著增加,与既往研究^[4,19]结果基本一致。理论上更大口径的 PFO 常使更大的栓子有机会通过 PFO,致使脑血管堵塞并引发脑缺血,引发脑卒中的栓子通常需要达到一定大的体积,一些细微栓子并不会引发脑卒中甚至可能在流动过程中被主动脉的高速血流冲刷而溶解,故 PFO 口径需达到一定阈值后才会显著增加脑卒中发生风险。

虽然本研究中卒中组合并 ASA 占比与非卒中组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$),但在单因素 Logistic 回归分析时发现合并 ASA 占比这一自变量并无统计学意义 (OR 值异常, $P = 0.999$)。分析其原因为本研究 ASA 发生率较低,在非卒中组中合并 ASA 的频数为 0 所致,

故未将其纳入风险预测模型,有待后续扩大样本量,进一步探讨合并 ASA 与 PFO 相关脑卒中的关系。本研究中 PFO 右房侧开口径在单因素 Logistic 回归分析中差异有统计学意义,但未被纳入多因素 Logistic 回归方程,分析原因可能为:①更大的右房侧开口径易导致更大的左房侧开口径,二者一定程度上呈正相关,根据因果有向无环图原理,Logistic 回归分析时 PFO 左房侧开口径作为中介变量阻断了右房侧开口径的效应;② PFO 右房侧开口径受原发隔移动影响较大,且不同患者完成 Valsalva 动作的有效程度不同,导致右房瞬时增压程度不同,进而引起原发隔向左房面的移动度不同,故 PFO 右房侧开口径测值的稳定性低于 PFO 左房侧开口径;③ PFO 左房侧开口径作为反常栓塞通路的出口,更能反映反常栓塞的栓子大小及概率。

本研究结果显示,虽然两组合并 CN 或 EV 占比、静息状态及 Valsalva 动作下 RLS 分级比较差异均无统计学意义;但与非卒中组比较,卒中组合并 CN 或 EV 占比 (17.0% vs. 6.9%)、静息状态下存在 RLS 分级占比 (40.4% vs. 27.6%)、静息状态下中大量分流占比 (25.5% vs. 12.1%) 均更大,且单因素 Logistic 回归分析显示静息状态下 RLS 分级越高, OR 值越大,由此推测 PFO 静息状态下存在 RLS 可能与脑卒中的发生相关,即静息状态下 RLS 分级越高则 PFO 相关脑卒中发生风险越大。两组 Valsalva 动作下 RLS 分级比较差异无统计学意义的原因可能为卒中组患者完成 Valsalva 动作时所需肌肉肌力下降或神经支配欠灵活,导致部分患者完成 Valsalva 动作的有效程度较非卒中组低,其潜在的大量分流可能未被充分激发。

本研究构建了中青年 PFO 相关脑卒中发生的风险预测模型,ROC 曲线分析显示该模型的 AUC 为 0.728,提示该模型具有较高的区分度,能够较为准确地区分研究对象是否发生 PFO 相关脑卒中。Hosmer-Lemeshow 检验显示该模型的拟合度较好,能够较为真实地预测 PFO 相关脑卒中的发生风险。应用该模型能够正确分类 66.0% 的研究对象,其预测中青年 PFO 相关脑卒中发生的灵敏度、特异度、阳性预测值、阴性预测值分别为 43.5%、84.2%、69.0%、64.9%。cTTE 和 TEE 检查具有相对简便、安全、实时、可动态成像等优势,临床普及度较高,基于二者构建的风险预测模型在预测中青年 PFO 相关脑卒中发生方面具有潜在的临床适用价值,有助于临床针对不同患者进行个性化决策分析,为减少非必要封堵提供参考依据,在一定程度上可避免 PFO 的过度治疗。但本研究样本量较小,有部分影响 PFO 相关脑卒中发生的因素未能被纳入该模型,导

致其灵敏度较低。有待今后扩大样本量,对模型进行深入优化及验证,并将改进后的模型应用于前瞻性随机对照试验以进一步证实其可信度和有效性。

此外,根据二元 Logistic 回归分析结果,可依据 PFO 左房侧开口径对 PFO 进行初步危险分层,即 PFO 左房侧开口径 ≥ 1.6 mm 为高危 PFO。但本研究中因考虑 PFO 左、右房侧开口径为数值变量,以 mm 为单位,又精确到小数点后一位,包含的信息丰富,不利于对因变量进行预测和解释,故构建模型时未直接将其以原始数值变量形式纳入,而是依据四分位数间距将其转换为等级变量后再纳入回归分析,以适度放大这两个数值变量及其对应的 OR 值,使结果具有更大的实际意义。但这在一定程度上导致该数值变量信息的部分丢失,故上述危险分层方法是否能精确适用于临床超声诊断工作中,需要更大样本量的研究进一步证实。且本研究为单中心、回顾性研究,仅纳入年龄 ≤ 55 岁的 PFO 合并 RLS 患者,研究结果是否适用于 55 岁以上患者仍未明确,有待今后扩大样本量,进行多中心、前瞻性研究进一步探讨。

综上所述,对于年龄 ≤ 55 岁的 PFO 合并 RLS 患者,在排除性别因素后,Valsalva 动作下所测 PFO 左房侧开口径在预测 PFO 相关脑卒中的发生风险中有一定的临床价值;应用 TEE 联合 cTTE 可识别 PFO 的解剖及分流特征,并对 PFO 进行初步危险分层,有助于临床更加精准地筛选出能通过 PFO 封堵术最大化获益的患者。

参考文献

- [1] 李贺智,何亚峰,王琦光,等.卵圆孔未闭超声心动图及右心声学造影临床操作规范[J].中国实用内科杂志,2022,42(5):376-380.
- [2] Koutroulou I, Tsivgoulis G, Tsalikakis D, et al. Epidemiology of patent foramen ovale in general population and in stroke patients: a narrative review[J]. Front Neurol, 2020, 11(4): 281-295.
- [3] Shang X, Li D, Qiu Q, et al. First direct evidence of a patent foramen ovale (PFO): a large thrombus straddling the foramen ovale[J]. Eur Heart J, 2016, 37(9): 782.
- [4] Niu X, Ou-Yang G, Yan P, et al. Closure of patent foramen ovale for cryptogenic stroke patients: an updated systematic review and Meta-analysis of randomized trials[J]. J Neurol, 2018, 265(6): 1259-1268.
- [5] Nakanishi K, Yoshiyama M, Homma S. Patent foramen ovale and cryptogenic stroke [J]. Trends Cardiovasc Med, 2017, 27(8): 575-581.
- [6] Kent DM, 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.
- [7] Thaler DE, Ruthazer R, Weimar C, et al. Recurrent stroke predictors differ in medically treated patients with pathogenic vs. other PFOs[J]. Neurology, 2014, 83(3): 221-226.
- [8] Giannandrea D, Padiglioni C, Eusebi P, et al. Clinical RoPE (cRoPE) score predicts patent foramen ovale detection among stroke patients: a multicenter observational study [J]. Neurol Sci, 2020, 41(11): 3227-3233.
- [9] 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.
- [10] 中国医师协会心血管内科医师分会结构性心脏病学组,心源性脑卒中人群的高危预测模型及治疗策略的临床研究课题组.卵圆孔未闭超声诊断中国专家共识[J].中国介入心脏病学杂志,2023,31(1):4-11.
- [11] Takaya Y, Watanabe N, Ikeda M, et al. Importance of abdominal compression valsalva maneuver and microbubble grading in contrast transthoracic echocardiography for detecting patent foramen ovale [J]. J Am Soc Echocardiography, 2020, 33(2): 201-206.
- [12] Silvestry FE, Cohen MS, Armsby LB, et al. Guidelines for the Echocardiographic Assessment of Atrial Septal Defect and Patent Foramen Ovale: from the American Society of Echocardiography and Society for Cardiac Angiography and Interventions [J]. J Am Soc Echocardiogr, 2015, 28(8): 910-958.
- [13] Lee PH, Song JK, Kim JS, et al. Cryptogenic stroke and high-risk patent foramen ovale: the DEFENSE-PFO trial[J]. J Am Coll Cardiol, 2018, 71(20): 2335-2342.
- [14] Aggeli C, Verveniots A, Andrikopoulou E, et al. Echocardiographic features of PFOs and paradoxical embolism: a complicated puzzle[J]. Int J Cardiovasc Imaging, 2018, 34(12): 1849-1861.
- [15] Pizzino F, Khandheria B, Carerj S, et al. PFO: Button me up, but wait ... comprehensive evaluation of the patient [J]. J Cardiol, 2016, 67(6): 485-492.
- [16] Chen J, Chen L, Hu W, et al. A comparison of contrast transthoracic echocardiography and contrast transcranial Doppler in cryptogenic stroke patients with patent foramen ovale [J]. Brain Behav, 2019, 9(5): e01283.
- [17] Teshome MK, Najib K, Nwagbara CC, et al. Patent foramen ovale: a comprehensive review [J]. Curr Probl Cardiol, 2020, 45(2): 100392.
- [18] Rigatelli G, Zuin M, Bilato C. Atrial septal aneurysm contribution to the risk of cryptogenic stroke in patients with patent foramen ovale: a brief updated systematic review and Meta-analysis [J]. Trends Cardiovasc Med, 2023, 33(6): 329-333.
- [19] 岳庆雄,刘佳,周瑜,等.基于经食管超声心动图的卵圆孔未闭形态与隐源性卒中的关系研究[J].中国卒中杂志,2021,16(9): 915-920.

(收稿日期:2023-12-24)