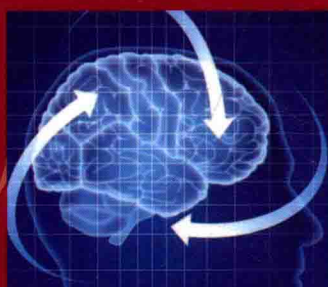
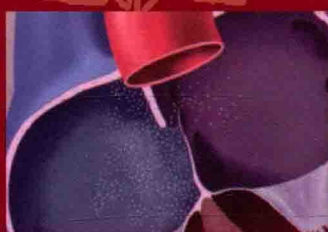


心血管病学
◀ 文库 ▶

卵圆孔未闭与 心脑血管疾病

主编 张玉顺 宋治远
朱鲜阳 吴海琴



 科学出版社

心血管病学文库

卵圆孔未闭与心脑血管疾病

主 编 张玉顺 宋治远 朱鲜阳 吴海琴

科学出版社

北 京

内 容 简 介

全书共五篇,第一篇介绍卵圆孔未闭(PFO)的解剖、病理生理、常用的检测诊断方法以及PFO与反常栓塞的证据和争议;第二篇系统介绍PFO与不明原因脑卒中、偏头痛、斜卧呼吸-直立性低氧血症、呼吸睡眠暂停综合征、冠脉正常心肌梗死、外周动脉栓塞及减压病等相关综合征的致病观点;第三篇主要阐述PFO的处理策略、药物治疗及介入治疗方法;第四篇对PFO相关的随机对照研究及其指南进行了解读;第五篇精选了部分介入治疗病例。本书由在结构性心脏病及其相关领域造诣较深、临床经验丰富的一线专家撰写,为国内首部介绍PFO-反常栓塞与心脑血管疾病的书籍,具有权威性、指导性和实用性。

本书适宜心血管科、脑血管科、周围血管科、呼吸科、超声科、介入放射科临床医生及相关科研人员阅读。

图书在版编目(CIP)数据

卵圆孔未闭与心脑血管疾病 / 张玉顺等主编. —北京: 科学出版社, 2016.01
(心血管病学文库)

ISBN 978-7-03-046686-0

I. 卵… II. 张… III. ①. 心脏血管疾病 - 诊疗 ②. 脑血管疾病 - 诊疗 IV.
① R54 ② R743

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2015) 第 304246 号

责任编辑: 杨小玲 董 林 / 责任校对: 李 影 张小霞

责任印制: 肖 兴 / 封面设计: 黄华斌

版权所有, 违者必究。未经本社许可, 数字图书馆不得使用

科学出版社 出版

北京东黄城根北街 16 号

邮政编码: 100717

<http://www.sciencep.com>

中国科学院印刷厂 印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2016 年 01 月第 一 版 开本: 787 × 1092 1/16

2016 年 01 月第一次印刷 印张: 39 1/2

字数: 950 000

定价: 248.00 元

(如有印装质量问题, 我社负责调换)

《卵圆孔未闭与心脑血管疾病》

编写人员

主 编 张玉顺 宋治远 朱鲜阳 吴海琴
副主编 秦永文 王广义 罗国刚 韩军良 田红燕
助 理 何 璐 兰贝蒂
编 委 (按姓氏汉语拼音排序)

白 元	第二军医大学长海医院
陈 峰	第二军医大学长海医院
陈康宁	第三军医大学西南医院
陈梦燊	西安交通大学第二附属医院
成革胜	西安交通大学第一附属医院
崔春生	沈阳军区总医院
杜亚娟	西安交通大学第一附属医院
范粉灵	西安交通大学第一附属医院
冯 沅	四川大学华西医院
高 震	西安交通大学第二附属医院
顾 虹	首都医科大学附属北京安贞医院
郭雨竹	吉林大学第一医院
韩建峰	西安交通大学第一附属医院
韩军良	第四军医大学西京医院
何 璐	西安交通大学第一附属医院
和旭梅	西安交通大学第一附属医院
胡 志	西安交通大学第一附属医院
黄奕高	广东省人民医院
黄园媛	第三军医大学西南医院
贾 蕊	西安交通大学第一附属医院
兰贝蒂	西安交通大学第一附属医院
李华康	第三军医大学西南医院
李 寰	第四军医大学西京医院
李 晓	四川大学华西医院
刘 彩	西安交通大学第一附属医院

刘 亚	西安交通大学第一附属医院
刘亚民	西安交通大学第一附属医院
罗国刚	西安交通大学第一附属医院
马 强	西安交通大学第一附属医院
孟 燕	西安交通大学第一附属医院
秦永文	第二军医大学长海医院
宋治远	第三军医大学西南医院
田红燕	西安交通大学第一附属医院
田建伟	空军总医院
王广义	中国人民解放军总医院
王 军	西安交通大学第一附属医院
王乃栋	美国盐湖城落基山脉中部医学中心
王琦光	沈阳军区总医院
王星烨	西安交通大学第一附属医院
王 震	河北医科大学第一医院
魏 峰	西安交通大学第一附属医院
吴海琴	西安交通大学第二附属医院
肖家旺	沈阳军区总医院
谢学刚	西安交通大学第一附属医院
邢英琦	吉林大学第一医院
徐仲英	中国医学科学院阜外医院
姚 青	第三军医大学西南医院
曾 智	四川大学华西医院
张曹进	广东省人民医院
张刚成	武汉亚洲心脏病医院
张戈军	中国医学科学院阜外医院
张 军	第四军医大学西京医院
张 萌	西安交通大学第二附属医院
张婷婷	西安交通大学第一附属医院
张玉蓉	西安交通大学第一附属医院
张玉顺	西安交通大学第一附属医院
赵嘉欣	西安交通大学第二附属医院
赵仙先	第二军医大学长海医院
朱 航	中国人民解放军总医院
朱鲜阳	沈阳军区总医院
左 梅	延安大学咸阳医院

张玉顺简介



主任医师、教授、博士生导师，1984~2005年在第四军医大学西京医院心内科工作，历任住院医师、主治医师、副主任医师和主任医师，现任西安交通大学医学院第一附属医院心内二科和周围血管科主任、教授，心血管病医院副院长。

从事心血管病的诊断和治疗30余年，擅长心脏病的介入诊断和治疗。近年来集中研究结构性心脏病，特别是心脏与卒中、疑难先天性心脏病及肺动脉高压等的介入诊断与治疗。

现任中国老年保健医学研究会心脏学会副主任委员、中国医药信息学会心功能学会副主任委员、中国医师协会心血管分会委员，先天性心脏病工作委员会副主任委员，中华预防医学会循证预防医学专业委员会委员、西安结构性心脏病分会主任委员，《心脏杂志》副主编，《中国医师进修杂志》、《临床军医杂志》和《中国循证心血管医学》等杂志的编委。完成国家和省市课题5项，主编专著7部，发表论文200余篇。获国家和陕西省科技进步奖二等奖各1项。

宋治远简介



主任医师、教授、博士生导师，现任第三军医大学西南医院心内科主任、全军心血管疾病介入诊疗中心主任、重庆市介入心脏病学研究所所长。

学术任职：亚太心脏联盟结构性心脏病分会副主任委员、中华医学会心血管内科分会委员、中国医师协会心血管内科分会常务委员及结构性心脏病专委会副主任委员、中国医师协会介入医师分会常务委员、中国生物医学工程学会心律分会常务委员、中华预防医学会循证预防医学专业委员会常务委员、全军心血管内科专委会委员及结构性心脏病学组副组长、重庆市心血管病专业委员会副主任委员、重庆市老年学学会心脑血管专委会主任委员等；并担任《中国循证心血管病杂志》、《第三军医大学学报》、《局解手术学杂志》、《中国心脏起搏与电生理杂志》、《中华健康管理学杂志》、《重庆医学》等多家杂志常务编委及编委。

主要学术贡献：长期从事心律失常、结构性心脏病的基础与临床研究。先后承担国家及省部级科研课题20多项，共发表学术论文200余篇，其中SCI收录论文30篇。主编专著3部。以第一完成人先后获国家科技进步奖二等奖1项、重庆市科技进步奖一等奖2项、重庆市科技进步奖二等奖2项。

朱鲜阳简介



主任医师、教授、博士生导师。现任沈阳军区总医院全军心血管病研究所副所长、先天性心脏病内科主任。兼任中国心血管内科医师分会结构性心脏病工作委员会副主任委员，中国心血管内科医师分会、老年保健医学研究会心脏学会、中华医学会辽宁省心血管内科分会、沈阳市医师协会心血管内科分会常委,全军先心与瓣膜病介入组组长等。《心脏杂志》、《临床儿科杂志》、《中国心血管病研究杂志》、《介入放射学杂志》、《中国介入心脏病杂志》、《实用内科学杂志》等编委。享受国务院政府特殊津贴和军队优秀专业技术人才一类岗位津贴。主要从事先天性心脏病和瓣膜性心脏病的诊断和治疗,已开展先心病介入治疗8000余例,成功率达到98.5%。发表学术论文116篇,主编专著6本,参编专著25部。获国家、军队和辽宁省科技成果二等奖以上奖7项,完成国家、军队和省科研课题5项。荣立三等功2次。

吴海琴简介



主任医师、教授,现任西安交通大学第二附属医院神经病学教研室及神经内科主任,中国医师协会神经内科分会委员、西部神经内科分会常委,陕西省医学会神经病学分会副主任委员、神经介入学组组长、科普分会副主任委员、陕西省脑心同治专委会副主任委员、西安市神经病学分会副主任委员。主要从事脑血管病和老年相关疾病的基础与临床研究,主持国家自然科学基金面上项目及省、部级课题6项,发表论文100余篇。以第一完成人获陕西省教育厅科技成果二等奖及陕西省科技成果三等奖。带领神经内科一班人开展的“脑血管疾病的介入诊治”取得了显著成绩。获西安交通大学教师授课竞赛多媒体教学一等奖。

序

几个世纪前，人们就有关于卵圆孔未闭（patent foramen ovale, PFO）的描述，且报道四分之一的成人有PFO，但无人认为PFO会导致临床疾病，因为人们普遍认为PFO的分流量太小，不会造成血流动力学的改变。

PFO相关综合症的提出源于对反常栓塞的认识和证实。早在1887年，德国病理学家Cohnheim就提出反常栓塞的概念，之后不断被尸检证实。1985年Nellessen等在世界上首次用心脏超声证实了PFO处有骑跨血栓，特别是1994年Brogno不仅在PFO处发现骑跨血栓，并且在左、右心房内检测到血凝块。此后近20年来，PFO-反常栓塞被广泛研究，目前已发现不明原因卒中、偏头痛、斜卧呼吸-直立型低氧血症及神经减压病等均与PFO有关。PFO有“脑的后门”之称，甚至有人提出“洞在心，病在脑”的理论。

虽然在PFO处发现骑跨血栓为PFO-反常栓塞提供了直接证据，且多个临床观察证明封堵PFO可降低脑血管事件，但最近发布的三个随机对照研究并未显示封堵PFO在预防脑卒中方面优于药物治疗。PFO究竟是“无辜的旁观者”还是“参与者”成为争论的焦点。

由于我国有庞大的PFO人群，因此正确认识PFO-反常栓塞的关系尤为重要。令人遗憾的是，近30余年来，我国心血管医学领域对PFO的研究者极少，导致这方面的认识与世界差距较大，部分医师对其认识仍停留在数十年前的水平，认为PFO无临床意义；而部分医师又矫枉过正，见PFO就“堵”，存在“PFO滥堵”的现象。各级医师应提高认识，心内科医师和神经内科、影像科、超声科医师可相互协作，创建以患者为中心的研究团队和医疗服务模式，筛查出真正需要治疗的高危PFO患者，并为其选择最合理的治疗方案，以此合理利用医疗资源，造福PFO患者。

为了加强国内各级医师对PFO及其相关综合症的认识和理解，张玉顺、宋治远、朱鲜阳和吴海琴四位教授组织国内心血管内科、呼吸内科、心血管外科、神经内科及影像诊断学专家，以自己丰富的实践经验为基础，结合国内外最新进展，编写了《卵圆孔未闭与心脑血管疾病》一书。以不同类型的专题，从不同的视角，介绍PFO及反常栓塞相关综合症的新理论、新技术、新经验及新进展。该书内容丰富，图文并茂，密切结合临床实际，实用性强，可作为心血管内科、心血管外科、神经内科、呼吸内科、超声科及介入放射学科等专业医师的参考书。

相信该书的出版，对广大从事心血管病、脑血管病及呼吸系统疾病等临床防治工作的医务人员具有重要的指导价值，也必将为我国介入心脏病学发展和心脑血管疾病的防治工作起到积极的推进作用。


2015年10月

前 言

脑血管病目前已成为我国第一大致残和第二大致死性疾病。根据国家卫生部统计资料显示,我国近70%的脑血管病患者为缺血性脑卒中,每年脑血管病新发病例有250万人,死于脑血管病的人多达150余万,其中脑栓塞患者占60%~80%,缺血性脑卒中年复发率高达17.7%。尽管进行了彻底的检查和评估,临床上仍有30%~40%的年轻脑卒中幸存者未找到确切的病因。

卵圆孔未闭(PFO)是胚胎期心房间遗留的未闭合通道,对血流动力学影响小,一般认为其无重要的临床意义。但静脉与右心系统的栓子、血管活性物质等容易通过PFO到达左心系统,引起反常栓塞。1877年,德国病理学家Cohnheim在一位35岁女性患者尸检中发现,脑膜中动脉存在大量栓子,同时股静脉内有长段的撕裂性血栓,患者未闭的卵圆孔可容得下三个手指通过,但患者心腔、心瓣膜和主动脉弓却均无异常。他提出“不能再忽略下腔静脉的脱落血栓,其有穿过房间隔进入额叶的风险”,这是第一次将PFO与脑梗死(反常栓塞)联系到一起的理论研究。近年来,随着PFO研究的不断深入,人们已认识到不明原因脑卒中、偏头痛、斜卧呼吸-直立型低氧血症、睡眠呼吸暂停综合征、冠脉正常的心肌梗死及神经减压病等都可能与PFO有一定的关系,并提出了PFO相关综合征的概念。

虽然在PFO处发现骑跨血栓为PFO-反常栓塞提供了直接证据,但临床上找到血栓的概率很低,PFO-反常栓塞的理论多为推测性。近20年来,多个临床观察证明封堵PFO可降低脑血管事件,但2012~2013年发布的CLOSURE I、RESPECT和PC三个随机对照研究并未显示在预防不明原因脑卒中方面封堵PFO优于药物治疗。PFO究竟是不明原因脑卒中的“无辜旁观者”还是“参与者”一时成为争论的焦点。尽管进一步分析表明,预防脑卒中复发概率与器械有关,应用Amplatzer PFO封堵器预防脑卒中复发优于药物,但部分学者仍持一定怀疑态度。

我国是人口大国,按1/4的发病率计算,我国过亿人群有PFO,因此正确认识PFO-反常栓塞的关系尤为重要。令人遗憾的是,我国对PFO的研究者极少,部分医师对其认识仍停留在数十年前的水平,认为PFO无临床意义;而部分医师又矫枉过正,见PFO就“堵”,存在“PFO滥堵”的现象。虽然我国对PFO的认识与世界差距较大,但亦不乏探索者。2001年西京医院张玉顺、贾国良教授首先在国内介绍了PFO与反常栓塞的研究进展,此后,中国人民解放军总医院王广义、广东省人民医院黄奕高教授等开展了封堵PFO防治反常栓塞的研究,特别是中国人民解放军总医院和吉林大学第一医院等单位对心脏超声和经颅多普勒超声学造影的研究,规范了我国PFO右向左分流的诊断标准。2012年10月美国TCT会议公布了RESPECT研究结果,同期在西安召开的长安国际心血管病论坛上

介绍了这一研究成果,引起了我国学者的广泛关注与重视。此后,在西安连续召开了三届“心脏与卒中”论坛,心内科、神经内科、影像诊断科医师相互交流PFO-反常栓塞的进展、争议及防治经验等。并于2015年形成了《卵圆孔未闭处理策略中国专家建议》这一共识。

为使我国广大从事心脑血管病临床防治工作的医务人员(特别是基层医院医务人员)系统地学习与掌握该领域的最新进展,我们组织国内部分心血管内科、呼吸内科、心血管外科、神经内科及影像诊断学专家,编写了《卵圆孔未闭与心脑血管疾病》一书。本书共分五篇四十七章,内容涵盖了PFO的解剖、病理生理、PFO与反常栓塞的证据和争议、PFO与不明原因脑卒中、偏头痛、斜卧呼吸-直立型低氧血症、睡眠呼吸暂停综合征、冠脉正常的心肌梗死及神经减压病等相关综合征的现代观点和PFO的处理策略、介入治疗等。本书的最后部分对有关PFO的随机对照研究和最新相关指南进行了解读,并精选了部分介入治疗病例,便于加强对PFO及其相关综合征的认识和理解。

本书撰写过程时达1年之久,期间虽有许多心血管内科和神经内科老前辈、同道们的热情支持、鼓励和帮助,但我们还是怀有忐忑不安的心情,原因在于对PFO-反常栓塞的争议。今年国外由Zahim Amin教授等主编的世界第一部有关PFO反常栓塞专著《Patent Foramen Ovale》的出版,激发了我们的热情。更巧合的是,在本书完稿之际,正值美国2015年TCT会议召开之时,RESPECT研究的远期5年随访结果公布,得出了预防复发性不明原因脑卒中患者,应用Amplatzer PFO封堵器封堵PFO优于药物治疗的最终结论。

在此特别感谢著名心脏病学家、北京大学人民医院胡大一教授,在他繁忙工作之余,审阅全稿,并为本书作序。此外,为使得本书能早日与读者见面,许多同志放弃休假,夜以继日地工作,在此一并表示感谢!

由于本书编写时间仓促,加上我们的学识有限和经验不足,疏漏和不足之处在所难免,恳请广大同行不吝赐教。

愿《卵圆孔未闭与心脑血管疾病》一书能成为广大从事心血管、脑血管、周围血管及呼吸系统疾病等临床防治工作医务人员的实用参考书。

编 者

2015年10月

目 录

绪论 RESPECT远期随访结果能否结束卵圆孔未闭封堵疗效的争论	(1)
--	-----

第一篇 总论

第一章 医学发展对卵圆孔未闭认知的变迁	(7)
第二章 卵圆孔未闭相关应用解剖	(14)
第三章 卵圆孔的形成与自然闭合	(30)
第四章 卵圆孔未闭的解剖分型与介入治疗	(39)
第五章 卵圆孔未闭的病理生理与相关综合征	(57)
第六章 卵圆孔未闭的超声诊断及介入治疗	(63)
第七章 对比增强经颅多普勒超声对右向左分流的检测	(102)
第八章 右心造影在卵圆孔未闭介入诊疗中的应用	(113)
第九章 卵圆孔骑跨血栓	(127)
第十章 卵圆孔未闭与反常栓塞	(139)

第二篇 卵圆孔未闭与心脑血管疾病

第十一章 脑卒中的分类与流行病学	(157)
第十二章 心源性脑栓塞与不明原因脑卒中	(168)
第十三章 心源性脑栓塞与不明原因脑卒中的影像学诊断	(180)
第十四章 卵圆孔未闭与不明原因脑卒中的现代观点	(194)
第十五章 老年人卵圆孔未闭与不明原因脑卒中	(204)
第十六章 肺栓塞与反常栓塞	(213)
第十七章 卵圆孔未闭与减压病	(225)
第十八章 头痛的分类与流行病学	(234)
第十九章 先兆偏头痛与无先兆偏头痛的诊断与治疗	(243)
第二十章 偏头痛的临床评价	(251)
第二十一章 偏头痛与缺血性脑卒中	(258)
第二十二章 卵圆孔未闭与偏头痛的现代观点	(270)
第二十三章 卵圆孔未闭与其他脑血管疾病	(275)
第二十四章 卵圆孔未闭与心肌梗死	(281)

第二十五章	卵圆孔未闭与外周动脉栓塞·····	(293)
第二十六章	卵圆孔未闭与肾动脉栓塞·····	(302)
第二十七章	低氧血症的原因与鉴别·····	(310)
第二十八章	卵圆孔未闭与慢性呼吸疾病缺氧·····	(317)
第二十九章	卵圆孔未闭与斜卧呼吸-直立性低氧血症·····	(326)
第三十章	卵圆孔未闭与呼吸睡眠暂停综合征·····	(334)
第三十一章	外科手术与卵圆孔未闭相关综合征·····	(341)
第三十二章	偶尔发现卵圆孔未闭的处理策略·····	(351)

第三篇 卵圆孔未闭的治疗

第三十三章	卵圆孔未闭药物治疗进展·····	(363)
第三十四章	心导管术在卵圆孔未闭介入治疗中的应用·····	(373)
第三十五章	卵圆孔未闭封堵器研究现状与展望·····	(390)
第三十六章	卵圆孔未闭的介入治疗·····	(400)
第三十七章	经导管封堵卵圆孔未闭的并发症·····	(425)
第三十八章	卵圆孔未闭相关脑卒中的评估及处理策略·····	(438)
第三十九章	儿童卵圆孔未闭相关综合征与处理策略·····	(455)
第四十章	肺动静脉瘘的介入治疗·····	(463)

第四篇 卵圆孔未闭与不明原因脑卒中随机对照研究解读

第四十一章	卵圆孔未闭与不明原因脑卒中临床试验解读与评价·····	(473)
第四十二章	卵圆孔未闭与偏头痛临床试验解读与评价·····	(488)
第四十三章	不同卵圆孔未闭封堵器随机对照研究解读·····	(497)
第四十四章	欧洲卵圆孔未闭相关指南·····	(511)
第四十五章	卵圆孔未闭处理策略中国专家建议·····	(521)
第四十六章	2014AHA/ASA卒中和短暂性脑缺血发作二级预防指南解读·····	(530)
第四十七章	组建跨学科团队,做好卵圆孔未闭相关综合征的防治·····	(540)

第五篇 卵圆孔未闭介入治疗经典病例

病例一	卵圆孔未闭并发反复脑梗死·····	(559)
病例二	卵圆孔未闭合并腔隙性脑梗死·····	(561)
病例三	隐源性卒中合并卵圆孔未闭患者的介入治疗·····	(564)
病例四	卵圆孔未闭与反复短暂性意识丧失·····	(566)
病例五	隐源性脑栓塞伴卵圆孔未闭介入治疗·····	(571)
病例六	青年卵圆孔未闭合并急性脑梗死·····	(574)

病例七 肺栓塞后脑梗死	(578)
病例八 房间隔穿刺法介入封堵卵圆孔未闭	(580)
病例九 肺动静脉瘘合并反复脑梗死	(583)
病例十 卵圆孔未闭合并偏头痛	(587)
病例十一 卵圆孔未闭合并筛孔状房间隔缺损	(589)
病例十二 细小卵圆孔未闭的介入治疗	(591)
病例十三 介入治疗体位性低氧血症	(593)
病例十四 房间隔发育不良、下腔静脉梗阻伴卵圆孔未闭致反常栓塞	(598)
病例十五 介入治疗卵圆孔未闭合并反复发作性癫痫	(601)
病例十六 卵圆孔未闭介导反常栓塞致急性下壁心肌梗死	(605)
病例十七 活动性血栓通过卵圆孔未闭引起多发性栓塞	(613)
索引	(616)

绪论 RESPECT 远期随访结果能否结束卵圆孔未闭封堵疗效的争论

尽管进行了彻底的检查和评估,临床上仍有30%~40%的年轻脑卒中幸存者未找到确切的病因^[1]。与卵圆孔未闭(patent foramen ovale,PFO)在普通人群中25%的发生率相比,这些患者中,近一半的人在进行超声心动图检查时可发现PFO。在一些患者中,PFO可能为偶然事件,与脑卒中无确切关系^[2],但临床医生经常做出假设,认为PFO-反常栓塞是这些脑卒中的病因。

早在1887年,德国病理学家Cohnheim^[3]就提出反常栓塞的概念,之后不断被尸检证实。1985年Nellessen等^[4]在世界上首次用心脏超声证实了PFO处有骑跨血栓,特别是1994年Brogno^[5]不仅在PFO处发现骑跨血栓,并且应左、右心房内检测到血凝块,为反常栓塞提供了直接证据。PFO有“脑的后门”之称,甚至有人提出“洞在心,病在脑”的理论。遗憾的是,临床上找到血栓的概率极低,大多数反常栓塞的诊断仍为推测性。一些专家建议关闭PFO,以预防以后血栓栓塞事件的发生,虽然多个临床观察证明封堵PFO可降低脑血管事件,但缺乏高水平的循证医学结果支持。一时PFO究竟是作为“无辜的旁观者”还是“参与者”成为争论的焦点。

RESPECT研究是目前公布的、设计最为严格的一项前瞻性、多中心随机对照临床试验,旨在证明降低脑卒中复发事件封堵PFO(Amplatzer PFO封堵器)优于药物治疗(使用抗血小板药物或抗凝药物治疗)。研究在美国62个、加拿大7个研究中心进行,历时8年,共纳入980名伴有PFO的不明原因脑卒中患者。主要终点是缺血性脑卒中的复发或死亡。RESPECT试验在2012年1月初试验结束,并于2012年10月25日由TCT发布其试验结果,最后发表在2013年《新英格兰医学杂志》上^[6]。RESPECT试验平均随访时间为2.6年,共有25个主要终点事件发生,全部为非致命性脑卒中。在意向性治疗人群中,封堵器组有9例、药物治疗组有16例出现脑卒中复发,脑卒中风险降低50.8%,但未达统计学差异(95%CI 0.22~1.11, $P=0.08$)。在符合方案集分析两组的复发率有明显的不同,封堵器组脑卒中风险降低63.4%(95%CI 0.14~0.96, $P=0.03$);接受治疗群体,封堵器组疗效更佳,脑卒中风险降低72.7%(95%CI 0.1~0.75, $P=0.007$)。亚组分析显示,PFO伴有房间隔瘤或具有大量右向左分流患者,获益更为明显。研究的另一个重要结果就是使用Amplatzer PFO封堵器封堵PFO,器械相关或手术相关并发症的风险极低。RESPECT试验结果使那些相信PFO封堵治疗能解决一般临床问题的人受到鼓舞。

鉴于当时发布的其他两个临床随机试验(CLOSURE I 和PC)结果并未显示PFO封堵的优势,尽管进一步分析表明,预防脑卒中复发与器械有关,应用Amplatzer PFO封堵器预防脑卒中复发优于药物,但人们仍持一定怀疑态度。期待已久的3个随机对照研究结果并

未能解决有关PFO封堵术的争议^[7]。封堵术的支持者强调RESPECT研究的符合方案集分析和完成治疗分析的阳性结果，而青睐药物治疗的医生则会强调迄今3项随机临床试验均未显示出该手术的优势。由于PFO在一般人群中非常普遍，因此很容易出现PFO封堵术被过度使用的情况，“封堵应慎重，要确定是否获益”，人们期待着随机对照研究的远期效果。

RESPECT研究者对所有患者进行了持续随访，3年后美国科罗拉多大学的Carroll教授在2015年10月15日美国TCT会议上公布了RESPECT试验的长期随访结果，得出了预防不明原因脑卒中复发，封堵PFO优于药物治疗的最终结论。在意向治疗的人群中，封堵治疗较药物治疗对于降低不明原因脑卒中复发风险达54% ($P=0.042$)；在实际植入封堵器组，可降低70% ($P=0.004$)。亚组分析，对于小于60岁患者，可降低缺血性脑卒中复发风险达52% ($P=0.035$)；对于房间隔瘤和大量右向左分流患者，封堵PFO后不明原因脑卒中发生率相对风险下降75% ($P=0.007$)。长期应用Amplatzer PFO封堵器，无1例发生封堵器血栓、移位及侵蚀。主要血管并发症为0.9%、封堵器植入并发症为0.4%。封堵器及其手术安全性高；心房颤动发生率封堵组为0.25%，药物组为0.17%。具体如下表所示。

RESPECT研究远期			
人群分析(终点)	相关风险降低	P值	分析结论
ITT(所有原因脑卒中)	n/a*	0.16	受已知原因脑卒中的影响
ITT(不明原因脑卒中)	54%	0.042	对不明原因脑卒中有效
植入器械(不明原因脑卒中)	70%	0.004	器械植入增加有效性
ITT: <60岁(所有原因脑卒中)	52%	0.035	支持灵敏度分析
ITT: ASA/大量分流亚组(不明原因脑卒中)	75%	0.007	ASA或大量分流患者更能获益

ITT：意向性治疗分析；ASA：房间隔瘤；n/a*：不成比例的风险(不适合估计)。

RESPECT研究远期结果是第一个在意向治疗的人群中，得出预防不明原因脑卒中复发封堵PFO优于药物治疗的随机对照研究。虽然RESPECT研究得出了阳性的结果，有关经导管PFO封堵疗效的争论可能还将继续，但毋庸置疑的是，Amplatzer PFO封堵器效果优于CLOSURE I 试验所使用的STARFlex封堵器，是目前最为安全有效的封堵器；封堵治疗对高危PFO患者(房间隔瘤和大量右向左分流)获益最大。我们应重视RESPECT研究结果，注重临床上对不明原因脑卒中伴PFO患者的治疗和预防，及时应用介入手段，封堵PFO，降低其缺血性事件再发的风险。但我们必须看到，由于反常栓塞的诊断常为推测性，PFO和反常栓塞的因果关系尚未完全确定。PFO合并不明原因脑卒中或反常栓塞临床研究的主要问题是如何对患者进行危险分层，甄别高危PFO人群，确定标准化治疗方案。

另外，由于纳入速度缓慢和不切实际的终点设定，随机试验可能并不是一种理想的阐述PFO和相关各种疾病的方法。一系列临床观察研究及单中心的病案报道所提供的阳性证据也不容忽视。一个大规模、多种登记的组织，如国际PFO联盟(www.pfoconsortium.org)，可能更适合处理目前的问题。中国有庞大的PFO人群，应做好PFO的注册登记，设计切合临床实际的课题研究。

目前尚在进行的PFO随机对照研究还有关于偏头痛的PREMIUM研究和脑卒中的REDUCE研究，如能证实PFO封堵术能使患者获益，必会导致介入干预PFO的数量显著增

加。通过PFO的右向左分流所致的其他临床事件仍是需要继续研究的内容，未来几年内，这一研究产生的结论必会拓宽PFO的相关研究领域并可能会有里程碑式的进展。

我们相信，随着大量临床试验的研究，在不远的将来，这一“堵与不堵”的临床难题将得到圆满解决。

(张玉顺 朱鲜阳)

参 考 文 献

- [1] Sacco RL, Ellenberg JH, Mohr JP, et al. Infarcts of undetermined cause: the NINCDS Stroke Data Bank. *Ann Neurol*, 1989, 25(4): 382-390.
- [2] Meissner I, Khandheria BK, Heit JA, et al. Patent foramen ovale: innocent or guilty? Evidence from a prospective population-based study. *J Am Coll Cardiol*, 2006, 47(2): 440-445.
- [3] Cohnheim J. Thrombose und Embolie//Vorlesungenüber Allgemeine pathologie. Januš IJ. Vol. 1. Berlin: Hirschwald, 1877, 134.
- [4] Nellessen U, Daniel WG, Matheis G, et al. Impending paradoxical embolism from atrial thrombus: correct diagnosis by transesophageal echocardiography and prevention by surgery. *J Am Coll Cardiol*, 1985, 5(4): 1002-1004.
- [5] Brogno DJ. Embolus Interruptus. *N Engl J Med*, 1994, 33: 330.
- [6] Carroll JD, Saver JL, Thaler DE, et al. Closure of patent foramen ovale versus medical therapy after cryptogenic stroke. *N Engl J Med*, 2013, 368: 1092-1100.
- [7] Messé SR, Kent DM. Still no closure on the question of PFO closure. *N Engl J Med*, 2013, 368: 1152-1153.

