

经皮卵圆孔未闭介入封堵术在偏头痛患者中的疗效研究

吐吾尼克·吐克达尔¹ 阿斯木古丽·沙依浪¹ 帕尔哈提·吐尔逊^{2*}

(1 新疆医科大学第四临床医学院 乌鲁木齐 830000 2 新疆医科大学第二临床医学院 乌鲁木齐 830000)

摘要: 偏头痛是一种广泛的神经系统疾病。卵圆孔未闭(PFO)是一种原发隔与继发隔未完全融合所致。多项研究表明,偏头痛在PFO患者中更为普遍,反之亦然。目前尚不清楚这者是否存在因果关系或只是共存。此外,经皮介入封堵治疗PFO合并偏头痛仍有争议。这篇综述通过回顾PFO与偏头痛之间的研究以及PFO介入封堵治疗对偏头痛的最新研究,寻找最适宜的偏头痛人群提供帮助。

关键词: 卵圆孔未闭;偏头痛;经皮PFO介入封堵术

卵圆孔(PFO)是胚胎期心脏左心房和右心房之间的通是一种生理性的胚胎缺陷,在胎儿期卵圆孔是一个极其重要的结构,因为胎盘中的含氧血液通过PFO从胎儿的右心房进入左心房,随后进入左心室供胎儿心脏及大脑供血。在出生后75%的人群中,随着肺的扩张及左心房压力的增加至超过右心房压力时,PFO逐渐自发闭合。在正常生理条件下,卵圆孔将在出生后的第一年闭合。然而,3岁后仍未闭合,则称为卵圆孔未闭(PFO)^[1]。PFO存在于高达35%的成年人中,通常临床上无症状。多项研究表明,PFO与隐源性中风、先兆偏头痛、全身性栓塞、减压病和斜卧式-直立性低氧综合征有关。大量右向左分流(RLS)、房间隔动脉瘤、欧氏瓣膜或Chiari网络的人出现PFO的风险更高^[2]。

偏头痛(migraine)是一种常见的神经系统慢性疾病。偏头痛的诊断标准主要基于第三版《头痛病国际分类》(ICHD-3),其典型特征是单侧、中度至重度、复发性和搏动性头痛,持续4-72小时,并伴有恶心、呕吐、畏光、恐音和其他症状。偏头痛仍是全球50岁以下人群(尤其是女性)残疾的主要原因。2019年的一项全球疾病负担(GBD)研究表明,偏头痛是25-49岁人群中残疾调整寿命(DALY)的第五大原因,不仅影响个人健康和生命,还对全球经济和社会生产力产生负面影响^[3]。PFO合并偏头痛会增加心肌梗死、静脉血栓性栓塞和房颤的风险,除了脑血管系统疾病原因引起的中风原因可能与PFO合并偏头痛有关^[4]。这篇综述回顾了PFO与偏头痛之间的关系以及进一步探讨经皮PFO介入封堵治疗对PFO合并偏头痛的疗效。

1 PFO与偏头痛的联系

PFO和偏头痛之间的因果关系仍处于矛盾状态。经皮封堵PFO在偏头痛患者中的疗效研究结果不一致。最初,1998年,Del等人首次提出偏头痛与PFO之间的关系,他发现偏头痛患者的PFO发病率明显高于健康对照组^[5]。随后,越来越多的研究人员探索了PFO与偏头痛之间到底存在何种联系。2016年Snijder等人的大型观察性研究中,MA(先兆偏头痛)患者存在PFO的患病率明显高于无偏头痛患者^[6]。RLS的存在增加了头痛先兆的发作。偏头痛发作的频率也与PFO的右向左分流流量相关,而不是其临床特征。这似乎表明RLS可能触发偏头痛发作,而不会直接影响偏头痛症状。此外,PFO的类型和大小也与偏头痛有关。持续及较大的PFO和复杂的组织结构(房间隔膨出瘤)可能会导致血液中更多的物质经过PFO进入右心房,从而增加偏头痛的发作。总之,这些研究支持RLS和偏头痛之间的“剂量反应”关系^[7]。此外,Zhao q等人发现在偏头痛中永久性RLS、总RLS和大RLS的患病率分别为11.16%、39.04%和17.13%,明显高于对照组。MA中永久性RLS和大RLS

的阳性率显著高于MO(无先兆偏头痛)^[8]。这些研究结果确实提供了更多证据支持PFO与偏头痛的关系。但以上研究均为观察性研究,未来需要前瞻性RCT研究来证实这些发现。

2 PFO致偏头痛的发病机制

PFO在偏头痛患者中的患病率达到50%,与普通人群相比,PFO患者更容易出现先兆偏头痛。PFO和偏头痛之间的相关机制是由一些假设来提出。(1)血管活性物质假说即5-羟色胺(5-HT)、NO、P物质、内皮素或其他未知的血管活性物质经PFO进入左心房,从而避免肺部的代谢转化,并以更高的浓度进入全身循环,进入大脑系统,诱发偏头痛发作^[9]。(2)微栓子触发的皮层扩散性抑制(CSD)这理论认为静脉循环中的微栓子可以通过PFO,进入大脑系统引起大脑缺血、皮质过敏,继而触发偏头痛。相关研究机制认为CSD是一种缓慢传播的去极化波,涉及神经和血管功能的巨大变化。来自动物模型的大量证据为这一假设提供了间接支持^[10]。有项研究推测偏头痛发病机制涉及到血小板的活化或聚集形成的产物的右向左分流,其中微小的栓塞引起偏头痛^[11],但缺乏明确的证据。CSD还激活了外周和中枢三叉神经疼痛通路,持续的神经血管解耦可能通过释放伤害性信使如ATP和降钙素基因相关肽(CGRP),在偏头痛的发病机制中发挥作用^[10]。(3)大脑自动调节受损(CA),与无RLS的偏头痛患者相比,有RLS(尤其是大量RLS)患者的脑血流速度和大脑自动调节指数显著降低。这表明,CA可能是偏头痛发病的另一种机制^[12]。(4)共同的遗传基础,有一项PFO病因学研究发现,PFO与编码结构蛋白的基因突变相关,如心肌肌球蛋白重链(MYH6)。Szczyglo等人进一步揭示了具有MTHFR纯合隐性基因型的先兆偏头痛患者PFO的患病率显著增加,这可能提示PFO和偏头痛有共同的遗传基础^[13]。

3 经皮PFO介入封堵术在偏头痛中的疗效

经皮卵圆孔介入封堵术治疗PFO合并偏头痛于2000年Wilmshurst等人首次报道。该学者表明,有一组患有严重偏头痛并伴RLS的患者,可以从介入封堵术中获益^[14]。从那时起,更多的学者研究经皮介入封堵治疗PFO合并偏头痛的疗效。2008年进行的前瞻性、多中心、随机、双盲、假手术对照试验的MIST研究,评估使用STARFFlex封堵器进行PFO治疗难治性偏头痛的疗效。该试验虽然未达到主要及次要终点的显著疗效重点,但证实了RLS在先兆偏头痛患者中的高患病率^[15]。其次是PRIMA试验,研究了107名有先兆的偏头痛患者,随机选择双盘Amplatzer PFO封堵器加预防性药物治疗与单独药物治疗进行比较。随访1年时与药物治疗相比,减少了先兆天数($p=0.01$)和发作次数,但在伴有先兆和PFO的难治性偏头痛患者中,并没有减少每月偏头痛的总天数^[16]。

PREMIUM 研究结果显示, PFO 闭合组(117 例中的 45 例)与对照组(103 例中的 33 例)的应答率无差异。虽然未达到主要疗效终点,但 PFO 封闭组的受试者头痛天数明显减少(-3.4 天/月 vs.-2.0 天/月, $p=0.025$)。治疗组 10 名患者(8.5%)出现 1 年的偏头痛完全缓解,对照组 1 名患者(1%)出现了 1 年的头痛完全缓解($p=0.01$)^[17]。这些随机对照试验结果,虽然未达到主要疗效重点,但在次要疗效重点上可以为未来的临床试验提供依据。Kheiri B 等人的荟萃分析结果显示,无论是在随机对照试验还是观察研究的亚组分析中,经皮介入封堵术后偏头痛的缓解率均高于对照组^[18]。中至大 RLS 显著影响偏头痛的临床特征,经皮 PFO 介入封堵术可显著缓解伴 PFO 合并偏头痛患者的头痛症状^[19]。未来需要进行高质量的多中心的随机对照研究来进一步验证经皮 PFO 介入封堵术治疗 PFO 很偏头痛的疗效,以确定正确的患者亚群并评估其效果。

4 小结

根据目前的研究结果, PFO 介入封堵术治疗偏头痛的疗效仍不满意。一些回顾性研究显示,在频繁先兆偏头痛伴大量 RLS 与 PFO 之间的关联性较密切,这部分患者从 PFO 介入封堵术中获益,如偏头痛频率以及症状程度上有所改善,但有效性尚存争议。但也有一部分患者未从 PFO 介入封堵术中获益,原因牵涉到很多方面,需要客观地去评估。另外,过去 3 项随机对照研究,虽然报道偏头痛症状有不同程度的缓解,但未达到主要疗效终点。因此 PFO 介入封堵术作为偏头痛的治疗手段的研究证据仍不足。部分研究证据显示,中至大 RLS 显著影响偏头痛的临床特征,经皮 PFO 介入封堵术可显著缓解伴 PFO 合并偏头痛患者的头痛症状。未来尚待需要进行多中心、前瞻性、双盲、随机对照临床试验来评估经皮介入治疗 PFO 合并偏头痛的疗效及其预测因素,如偏头痛类型、抗血小板药物、右向左分流、是否合并肺动静脉瘘、易栓倾向、脑卒中风险等因素,为临床合理选择经皮介入封堵治疗 PFO 合并偏头痛的适宜患者人群提供依据。

参考文献:

- [1]Liu K, Wang BZ, Hao Y, et al. The Correlation Between Migraine and Patent Foramen Ovale. *Front Neurol.* 2020 Dec 1;11:543485.
- [2]Alakbarzade V, Ketepe-Arachi T, Karsan N, et al. Patent foramen ovale. *Pract Neurol.* 2020 May;20(3):225-233.
- [3]Safiri S, Pourfathi H, Eagan A, et al. Global, regional, and national burden of migraine in 204 countries and territories, 1990 to 2019. *Pain.* 2022 Feb 1;163(2):e293-e309.
- [4]Yemisci M, Eikermann-Haerter K. Aura and Stroke: relationship and what we have learnt from preclinical models. *J Headache Pain.* 2019 May 29;20(1):63.
- [5]Del Sette M, Angeli S, Leandri M, et al. Migraine with aura and right-to-left shunt on transcranial Doppler: a case-control study. *Cerebrovasc Dis.* 1998 Nov-Dec;8(6):327-30.
- [6]Snijder RJ, Luermans JG, de Heij AH, et al. Patent Foramen Ovale With Atrial Septal Aneurysm Is Strongly Associated With Migraine With Aura: A Large Observational Study. *J Am Heart Assoc.* 2016 Dec 1;5(12):e003771.
- [7]Liu K, Wang BZ, Hao Y, et al. The Correlation Between Migraine

and Patent Foramen Ovale. *Front Neurol.* 2020 Dec 1;11:543485.

- [8]Zhao Q, Liu R, Zhou J, et al. Prevalence and grade of RLS in migraine: A prospective study of 251 migraineurs by synchronous test of c-TTE and c-TCD. *Medicine (Baltimore).* 2021 Jan 29;100(4):e24175.
 - [9]Romano V, Gallinoro CM, Mottola R, et al. Patent Foramen Ovale-A Not So Innocuous Septal Atrial Defect in Adults. *J Cardiovasc Dev Dis.* 2021 May 25;8(6):60.
 - [10]Yemisci M, Eikermann-Haerter K. Aura and Stroke: relationship and what we have learnt from preclinical models. *J Headache Pain.* 2019 May 29;20(1):63.
 - [11]Charles AC, Baca SM. Cortical spreading depression and migraine. *Nat Rev Neurol.* 2013 Nov;9(11):637-44.11
 - [12]Guo ZN, Xing Y, Liu J, et al. Compromised dynamic cerebral autoregulation in patients with a right-to-left shunt: a potential mechanism of migraine and cryptogenic stroke. *PLoS One.* 2014 Aug 14;9(8):e104849.
 - [13]Szczyglo D, Motta E, Goba A, et al. Frequency of the C677T variant of the methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) gene in patients with migraine with or without aura - a preliminary report. *Neurol Neurochir Pol.* 2012 Sep-Oct;46(5):443-9
 - [14]Wilmshurst PT, Nightingale S, Walsh KP, Morrison WL. Effect on migraine of closure of cardiac right-to-left shunts to prevent recurrence of decompression illness or stroke or for haemodynamic reasons. *Lancet.* 2000 Nov 11;356(9242):1648-51.
 - [15]Dowson A, Mullen MJ, Peatfield R, Muir K, et al. Migraine Intervention With STARFlex Technology (MIST) trial: a prospective, multicenter, double-blind, sham-controlled trial to evaluate the effectiveness of patent foramen ovale closure with STARFlex septal repair implant to resolve refractory migraine headache. *Circulation.* 2008 Mar 18;117(11):1397-404.
 - [16]Mattle HP, Evers S, Hildick-Smith D, et al. Percutaneous closure of patent foramen ovale in migraine with aura, a randomized controlled trial. *Eur Heart J.* 2016 Jul 7;37(26):2029-36. doi: 10.1093/eurheartj/ehw027. Epub 2016 Feb 22. PMID: 26908949.
 - [17]Tobis JM, Charles A, Silberstein SD, et al. Percutaneous Closure of Patent Foramen Ovale in Patients With Migraine: The PREMIUM Trial. *J Am Coll Cardiol.* 2017 Dec 5;70(22):2766-2774.
 - [18]Kheiri B, Abdalla A, Osman M, et al. Percutaneous Closure of Patent Foramen Ovale in Migraine: A Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *JACC Cardiovasc Interv.* 2018 Apr 23;11(8):816-818.
 - [19]He Q, Zhang Y, Wang F, et al. Impact of right-to-left shunt and transcatheter closure on the clinical features of migraine. *Int J Neurosci.* 2020 Mar;130(3):270-275. PMID: 31549584.
- 通信作者:帕尔哈提·吐尔逊,1968年,职务:心血管科主任,学位:学士,研究方向:心血管疾病
- 基金项目:先天性卵圆孔未闭致偏头痛机制代谢组学研究(2021D01C220)