

综述

外周血液指标与卵圆孔未闭相关性疾病的关系

鲍 炜, 吕云波*, 王辉波, 胡 婷

(三峡大学第一临床医院, 宜昌市中心人民医院心血管内科, 宜昌 443000)

摘要: 卵圆孔未闭是常见的先天性心脏疾病, 且与多种疾病有关, 包括隐源性脑卒中、偏头痛、减压病、低氧血症等。其中, PFO导致的隐源性卒中和偏头痛最为常见, 也是目前研究最多的。近年来, 外周血液指标在多种疾病的发生发展、病情严重程度及预后方面均具有潜在应用价值。PFO相关性疾病因特殊的解剖关系, 其发生发展的分子机制和严重程度与血液指标的变化密切相关。本文系统地探讨了外周血液指标与PFO相关疾病的关系。本文总结发现: 血小板作为血栓形成的基石可以在PFO相关性CS和偏头痛中有重要作用; MPV和MCHC的变化可能与PFO相关性偏头痛有关; NLR、PLR、TG/HDL-C、LDL-C/HDL-C与PFO相关性CS呈正相关。本文旨在为PFO相关性疾病的预防与治疗提供参考。

关键词: 卵圆孔未闭; 偏头痛; 隐源性卒中; 血液指标

Relationship between peripheral blood parameters and diseases related to patent oval foramen

BAO Wei, LYU Yunbo*, WANG Huibo, HU Ting

(The First College of Clinical Medical Science, China Three Gorges University, Cardiology Department, Yichang Central People's Hospital, Yichang 443000, China)

Abstract: Patent foramen ovale (PFO) is a common congenital heart disease associated with a variety of diseases, including cryptogenic stroke, migraine, decompression sickness and hypoxemia. Cryptogenic stroke and migraine caused by PFO are the most common and well researched. Currently, clinical diagnosis of PFO is mainly based on ultrasound imaging, but the equipment and technicians are highly required. In recent years, peripheral blood indexes have potential application value in the occurrence, development, severity and prognosis of many diseases. In this paper, we reviewed the studies on the relationship between blood related indexes and PFO related diseases in order to provide reference for clinical treatment.

Key Words: patent foramen ovale; migraine; cryptogenic stroke; blood parameters

卵圆孔未闭(patent foramen ovale, PFO)是较常见的先天性心脏异常, 病理改变是先天性左右心房之间形成残存通道。过去PFO被认为无危害作用, 随着检测技术的进步, 近年来越来越多报道

指出, PFO与隐源性卒中(cryptogenic stroke, CS)和偏头痛有关。研究发现, 普通人群中PFO的患病率为15%~35%^[1]。而PFO相关CS占55岁以下不明原因卒中的50%^[2]。一项多中心的临床研究发现,

收稿日期: 2023-05-17

基金项目: 湖北省自然科学基金项目(2021CFB202)

第一作者: E-mail: 641134615@qq.com

*通信作者: E-mail: lyb8300417@sina.com

中国人群PFO相关偏头痛的发病率为46.08%^[3]。目前,临床上诊断PFO主要通过超声影像学排除和确诊,包括经胸超声心动图、经颅多普勒超声、经食管超声心动图等^[4]。但此方法需要专业技术人员、专业设备和患者的配合,而且费用也较贵。血液指标作为临床检验的客观性指标,在预测疾病发生、发展中有重要的价值。因此,本综述将阐述血液指标与PFO相关性脑卒中和偏头痛的关系。

1 卵圆孔未闭

卵圆孔在胎儿发育时期至关重要,因胎儿时期肺发育不成熟,此时未关闭的卵圆孔主要是将血液直接从右心房泵到左心房,维持胎儿正常血液循环。随着胎儿的发育成熟,左右两侧膈膜逐渐重叠、黏连、融合,最终形成房间隔。一般在出生后数月,由于左心房压力增加,导致两隔膜靠近得更加紧密,使得卵圆孔功能性关闭,若3岁以后仍未关闭者称为PFO^[5]。PFO的发生率为25%~30%,而且PFO缺损的程度和大小根据胎儿成熟发育不同有很大不同。PFO主要与隐源性卒中和偏头痛有关。

1.1 卵圆孔未闭相关性隐源卒中的机制

PFO导致隐源性卒中,其机制可能是在右心房压力高于左心房的情况下(Valsalva动作),右心房或腔静脉系统的栓子可以通过未闭合的卵圆孔随血液直接进入动脉循环系统中,堵塞颅内前后血管系统的小动脉,从而引发缺血性脑血管病^[6]。房间隔瘤的发生是因为血液通过未闭合的卵圆孔,在房间隔瘤样膨出内形成血栓,从而导致缺血性脑病的发生^[7]。

1.2 卵圆孔未闭相关性偏头痛的机制

PFO导致偏头痛的机制可能是血液通过未关闭的卵圆孔,其代谢产物通过右向左分流直接进入体循环,这个过程中由于剪切应力的作用,使血小板被激活,从而释放P物质、5-羟色胺、内皮素等血管活性物质,导致脑血管异常收缩和舒张以及三叉神经受损,从而引起偏头痛症状^[8]。反常栓塞学说认为,形成于右心房或静脉系统的微血栓经过未闭合卵圆孔进入体循环,最终到达脑部形成血栓,使局部血流灌注下降,导致一过性缺

氧,并通过激活皮质扩散性抑制而引起偏头痛^[9]。遗传学说认为,PFO或房间隔缺损与显性基因遗传有关,*NOTCH3*可以调控房室间隔和心脏瓣膜等结构的形态发育,该基因突变可导致脑常染色体显性动脉病伴皮质下梗死和白质脑病,而CADASIL患者PFO相关性偏头痛发病率明显更高^[10,11]。

2 血液指标与PFO

PFO是先天性疾病,但是隐源性卒中和偏头痛的发生发展主要是经过体循环的血液通过未关闭的卵圆孔直接流入大脑所致,这部分血液中含有大量杂质,而这些物质可以使血小板活性增加、加速血小板聚集,导致血液处于高凝状态,增加血栓形成的风险。当形成的微血栓经过体循环,可以导致栓塞部位出现局部缺氧,而MCHC水平可以反映短暂性低氧血症。PFO患者往往伴有慢性炎症。炎症反应可以通过中性粒细胞释放炎症介质促进纤维蛋白原聚集,导致机体处于凝血前状态。因此,可以使用获取方便、费用低廉且简单易行的外周血液指标来预测PFO。

2.1 血小板与PFO相关性疾病

血小板为血液中最基本的血细胞之一,主要由巨核细胞产生,其功能与动脉硬化、脑卒中等相关^[12]。缺血卒中中大约三分之一为CS,而其中又有40%~50%与PFO有关。这表明血小板与PFO存在一定的相关性。一项荟萃分析纳入1 858例接受双抗或单抗药物治疗的PFO患者,结果表明,脑卒中的复发率较低^[13]。同时,与药物治疗组患者相比,PFO封堵术后TIA事件的发生率较低,但无统计学意义,而且房颤发生率增加。另一项荟萃分析纳入3 953例患者,其中1 527例接受抗凝治疗,其余接受抗血小板治疗,结果表明,与抗血小板治疗相比,抗凝治疗可以降低PFO相关性CS患者的卒中复发风险,绝对风险降低2.0%^[14]。因此,PFO相关性CS患者,若不考虑封堵术,应选择抗凝治疗而非抗血小板治疗预防卒中复发。

此外,当静脉循环产生的血小板聚集或血小板活化产物直接通过关闭不全的卵圆孔到达大脑,使其浓度超过生理水平时,可以引发偏头痛。Trabattoni等^[15]使用流式细胞术对PFO偏头痛患者的血小板功能进行分析,与健康对照组相比,PFO

相关性偏头痛人群中组织因子和磷脂酰丝氨酸的表达是正常血小板的2倍, 继而能快速产生较多的凝血酶。而在服用阿司匹林或行卵圆孔封堵术后, PFO偏头痛患者的血小板指标可以恢复到对照水平, 同时偏头痛患者有70%或28%得到缓解或减轻。但是该研究没有用健康组单独与PFO组和偏头痛组进行比较。回顾性研究发现, 使用血小板P2Y₁₂受体抑制剂治疗可显著减少或消除三分之二的患者的偏头痛症状^[16]。同时, 他们也发现, PFO封堵后停用氯吡格雷, 在为期6年的随访中有94%的患者偏头痛没有复发。基于以上观点, 血小板P2Y₁₂抑制剂药物实验的反应可以用于筛选PFO。但是这种方法具有显著的局限性^[17]。对于患有每日头痛或高频发作性偏头痛的患者, 可以在短时间内有效识别对P2Y₁₂抑制的临床反应。然而, 对于偏头痛频率每月变化很大的患者, 以及那些症状严重但不太频繁的患者, 就不能有效准确识别P2Y₁₂抑制的临床反应。尽管这些药物安全性很高, 但还是存在一定风险。

2.2 MPV与PFO相关性疾病

血小板体积(mean platelet volume, MPV)作为计量血小板体积大小的指标, 可以间接反映血小板的功能活性, 通常用于预测心肌梗死、CS、高血压和冠心病等。当血流直接通过缺损卵圆孔时, 血流缓慢处于湍流状态, 刺激血管收缩, 同时血小板被挤压变形, 剪切力发生变化, 激活血小板, MPV也增大, 血小板活性也随之增强, 血栓形成风险增加。血小板活化增强, 释放5-羟色胺等血管活性物质, 诱导血小板聚集, 增加斑块的形成和破裂风险。有研究表明, PFO患者MPV增大^[18,19]。当使用抗血小板药物治疗PFO偏头痛患者后, 与其相关的视觉先兆症状较用药前有好转, 并且MPV也有下调^[20]。研究也发现, PFO相关性偏头痛患者介入封堵术1个月后MPV水平较术前明显下降^[21]。但是术后使用了双抗药物通过花生四烯酸和腺苷酸途径抑制血小板聚集及黏附, 因此药物对PFO患者MPV的影响需要进一步探讨。

2.3 NLR与PFO相关性疾病

中性粒细胞/淋巴细胞(neutrophil/lymphocyte ratio, NLR)作为反映炎症的复合指标, 与单一白细胞亚型相比, 受其他因素影响较小。研究发

现, NLR与CS的严重程度呈正比^[22,23]。因此, NLR被认为是卒中的新型炎症标志^[24]。Caglar等^[25]发现, PFO相关性CS患者NLR水平明显高于未卒中患者, 且NLR值1.62是CS相关的临界值, 敏感性为73.4%, 特异性为45.05%。孟森等^[26]也发现, PFO相关性CS组NLR水平明显高于对照组, 说明NLR在预测PFO相关性CS中具有一定价值。

2.4 PLR与PFO相关性疾病

血小板与淋巴细胞比值(platelet to lymphocyte ratio, PLR)作为一种潜在炎症指标, 与单一的指标相比, 能更好地预测一些疾病, 如高血压、冠状动脉粥样心脏病、CS等。研究发现, PFO相关性CS患者组PLR水平明显高于对照组, 其原因可能是PFO患者往往伴有炎症反应的发生, 可以刺激血小板活性, 使血小板产生增加, 同时炎症反应抑制抗炎细胞淋巴细胞的增加, 从而导致PLR值升高^[26,27]。另一项关于PFO相关性的CS研究也证明了上述观点, 其PLR的截止值为96.21, 敏感性为70.21%, 特异性为39.29%^[25]。因此, PLR可以作为一种预测PFO相关性CS的指标。

2.5 MCHC与PFO相关性疾病

平均血红蛋白浓度(mean corpuscular hemoglobin concentration, MCHC)的定义是每升血液中红细胞所含血红蛋白的浓度, 可以反映短暂性低氧血症。研究发现, PFO相关性偏头痛患者少量右向左分流组中MCHC水平显著高于中大量右向左分流组^[28]。因此, PFO相关性偏头痛患者右向左分流越严重, 通过未闭合卵圆孔的低含氧量静脉血流量就越多, 更容易导致短暂性低氧血症, 其MCHC水平也就越低, 偏头痛的发作频率也越频繁。

2.6 D-二聚体与PFO相关性疾病

D-二聚体通常被认为是血栓形成的标志物, 是纤维蛋白在凝血酶及凝血因子XII作用下产生的。高D-二聚体水平可作为缺血性脑卒中和冠心病早期冠状动脉斑块不稳定性及狭窄程度的标志物^[29,30]。研究发现, PFO相关性CS患者组D-二聚体明显高于对照组^[31]。有研究证明, D-二聚体水平与PFO相关性CS患者卒中复发风险有关, 并且D-二聚体水平越高的患者卒中复发风险更高^[32]。CS的发生主要是血管损伤、纤溶-凝血机制失衡, 导

致血液处于高凝状态,从而触发机体纤溶系统将纤维蛋白原降解,导致D-二聚体水平升高。因此,PFO患者中D-二聚体越高,发生CS的可能性越大。偏头痛发生时血液呈高凝状态,吴磊^[33]发现,偏头痛患者血浆D-二聚体、纤维蛋白原水平高于对照组。但近期一项回顾性研究发现,偏头痛患者D-二聚体水平反而较低^[34]。一项小样本研究也表明,PFO偏头痛患者组D-二聚体水平与对照组相比无显著差异^[35]。这与偏头痛发生前存在血栓前状态的观点有异。因此,还需要更大样本量、更全面、更前瞻的研究探讨D-二聚体与PFO偏头痛的相关性。

2.7 血脂与PFO相关性疾病

三酰甘油(triglyceride, TG)、低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)和高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDL-C)是反应血脂的主要指标,与冠心病、脑卒中和心肌梗死等密切相关。TG和LDL-C是动脉粥样硬化斑块的病理基础,而HDL-C可以通过抗炎、抗氧化和保护血管内皮功能发挥其抗动脉粥样硬化作用。高TG和低HDL-C可以下调抗炎物质一氧化氮和前列环素,激活血小板传导通路,使血小板的合成增加,导致血液处于高凝状态,进而促进血栓的形成。当静脉血栓通过未闭的卵圆孔时,可以直接进入体循环,从而引起脑卒中的发生^[36]。高LDL和低HDL提示,机体内不稳定斑块破裂和血栓形成风险高,同时也反映机体内可能存在慢性炎症反应,进而导致CS^[37,38]。一项回顾性研究证明,PFO相关性CS患者TC/HDL-C和LDL-C/HDL-C较对照组升高,其敏感性为69.4%,特异性为80.8%,提示血脂异常可以预测PFO患者发生CS的可能性^[39]。

3 小结与展望

外周血中常见的生化指标与PFO相关性疾病的发生发展有很大关系。用单一的血液指标评估PFO相关性疾病并非最佳选择,因此可以将不同血液指标相结合,从不同方面综合评估其致病性。目前,PFO相关性疾病的分子机制仍然不清楚,需要大量研究来探索和证实,寻找特异性和灵敏度高的血液预测指标和治疗靶点,从而及时评估病

情,有助于对疾病的早期预防、早期诊断、治疗和预后做评估。

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 Cardiovasc Dev Dis*, 2021, 8(6): 60
- [2] Liu TT, Jiao RH, Chen T, et al. A systematic review and meta-analysis of the association between residual shunts after patent foramen ovale closure and long-term cerebrovascular events. *Cerebrovasc Dis*, 2023, 52(4): 387-392
- [3] 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. *Cephalalgia*, 2018, 38(4): 690-696
- [4] 马为, 杨颖, 吴永健, 等. 卵圆孔未闭超声诊断中国专家共识. *中国介入心脏病学杂志*, 2023, 31(1): 4-11
- [5] Shi F, Sha L, Li H, et al. Recent progress in patent foramen ovale and related neurological diseases: a narrative review. *Front Neurol*, 2023, 14: 1129062
- [6] 陈媛, 吕江州, 刘洋. 右心声学造影对成人卵圆孔未闭诊断效能及卵圆孔未闭与隐性缺血性脑卒中的关系. *黑龙江医药科学*, 2023, 46(1): 72-75
- [7] Mas JL, Saver JL, Kasner SE, et al. Association of atrial septal aneurysm and shunt size with stroke recurrence and benefit from patent foramen ovale closure. *JAMA Neurol*, 2022, 79(11): 1175-1179
- [8] 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. *Eur Heart J*, 2021, 42(16): 1545-1553
- [9] 高建朝, 李利利, 王登峰. 偏头痛与卵圆孔未闭的关系及介入封堵术治疗效果分析. *临床心身疾病杂志*, 2022, 28(1): 53-56
- [10] Sacco S, Harriott AM, Ayata C, et al. Microembolism and other links between migraine and stroke. *Neurology*, 2023, 100(15): 716-726
- [11] Dulamea AO, Lupescu IC, Lupescu IG. First report of a pCys194Arg Notch 3 mutation in a romanian CADASIL patient with transient ischemic attacks and patent foramen ovale-case report and brief review. *Maedica*, 2019, 14(1): 305-309
- [12] Vizioli L, Muscari S, Muscari A. The relationship of mean platelet volume with the risk and prognosis of cardiovascular diseases. *Int J Clin Pract*, 2009, 63(10): 1509-1515
- [13] Goel S, Patel S, Zakin E, et al. Patent foramen ovale closure versus medical therapy for cryptogenic stroke: An

- updated systematic review and meta-analysis. *Ind Heart J*, 2019, 71(6): 446-453
- [14] Angelini F, Fortuni F, Tsiygoulis G, et al. Comparison of antithrombotic strategies in patients with cryptogenic stroke and patent foramen ovale: an updated meta-analysis. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2021, 35(5): 987-993
- [15] Trabattoni D, Brambilla M, Canzano P, et al. Migraine in patients undergoing PFO closure. *JACC Basic Transl Sci*, 2022, 7(6): 525-540
- [16] Sommer RJ, Nazif T, Privitera L, et al. Retrospective review of thienopyridine therapy in migraineurs with patent foramen ovale. *Neurology*, 2018, 91(22): 1002-1009
- [17] Sommer RJ, Robbins BT. Migraine and patent foramen ovale. *JACC Basic Transl Sci*, 2022, 7(6): 541-543
- [18] Demir B, Caglar IM, Ugan I, et al. Mean platelet volume is elevated in patients with patent foramen ovale. *Arch Med Sci*, 2013, 9(6): 1055-1061
- [19] He D, Li Q, Xu G, et al. Clinical and imaging characteristics of PFO-related stroke with different amounts of right-to-left shunt. *Brain Behav*, 2018, 8(11): e01122
- [20] 叶青, 林百喜, 周婵娟, 等. 平均血小板体积与卵圆孔未闭并偏头痛患者视觉先兆的关系. *实用医学杂志*, 2017, 33(3): 437-439
- [21] 杨小彬, 张晓燕, 高红红, 等. MPV、PLT及PDW水平与卵圆孔未闭相关偏头痛患者的相关性分析. *临床和实验医学杂志*, 2023, 22(13): 1367-1370
- [22] Chang C, Zhou J, Chou OHI, et al. Predictive value of neutrophil-o-lymphocyte ratio for atrial fibrillation and stroke in type 2 diabetes mellitus: The Hong Kong Diabetes Study. *Endocrinol Diabet Metabol*, 2023, 6(1): e397
- [23] Xie J, Pang C, Yu H, et al. Leukocyte indicators and variations predict worse outcomes after intravenous thrombolysis in patients with acute ischemic stroke. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2023, 43(3): 393-403
- [24] Uzun F, Erturk M, Cakmak HA, et al. Usefulness of the platelet-to-lymphocyte ratio in predicting long-term cardiovascular mortality in patients with peripheral arterial occlusive disease. *Postepy Kardiol Interwencyjne*, 2017, 13(1): 32-38
- [25] Caglar FNT, Alp M, Karabulut D, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio and platelet to lymphocyte ratio are associated with cryptogenic stroke in patients with patent foramen ovale. *Arch Med Sci Atheroscler Dis*, 2020, 5(1): 112-117
- [26] 孟森, 李玉方, 康宪政. 血液标志物在卵圆孔未闭相关隐源性卒中中的表达特点和临床价值. *中国实验诊断学*, 2022, 26(3): 349-352
- [27] Juli C, Heryaman H, Nazir A, et al. The lymphocyte depletion in patients with acute ischemic stroke associated with poor neurologic outcome. *Int J Gen Med*, 2021, Volume 14: 1843-1851
- [28] 唐雅敬, 刘海, 张伟卫, 等. 卵圆孔未闭伴偏头痛患者平均红细胞血红蛋白浓度与右向左分流的相关性分析. *河南外科学杂志*, 2022, 28(2): 24-27
- [29] Lopez-Jaramillo P, Barbosa E, Molina DI, et al. Latin American Consensus on the management of hypertension in the patient with diabetes and the metabolic syndrome. *J Hypertens*, 2019, 37(6): 1126-1147
- [30] 蒋珂, 潘瑞华. D-二聚体水平与缺血性脑卒中患者短期预后的相关性. *中国老年学杂志*, 2022, 42(3): 540-543
- [31] 杨可. 卵圆孔未闭患者D-二聚体、右向左分流与隐源性脑卒中的相关性研究[D]. 武汉: 华中科技大学, 2020
- [32] Park S, Kwon B, Oh JK, et al. Risk of recurrent ischemic stroke in patients with patent foramen ovale: the role of D-dimer. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2023, 32(9): 107246
- [33] 吴磊. 血浆D-二聚体、纤维蛋白原、Hcy水平及Willis环不完整性与偏头痛的相关性研究[D]. 合肥: 安徽医科大学, 2022
- [34] Macias-Gomez A, Suárez-Pérez A, Rodríguez-Campello A, et al. Factors associated with migraine aura mimicking stroke in code stroke. *Neurol Sci*, 2023, 44(6): 2113-2120
- [35] 汪婧. 偏头痛与卵圆孔未闭、D-二聚体的相关性研究[D]. 兰州: 石河子大学, 2017
- [36] Shiraishi T, Sakai K, Mitsumura H, et al. Diagnostic yield of early examination for venous thrombosis in patients with cryptogenic stroke and a right-to-left shunt. *Intern Med*, 2020, 59(8): 1023-1028
- [37] Gao P, Wen X, Ou Q, et al. Which one of LDL-C /HDL-C ratio and non-HDL-C can better predict the severity of coronary artery disease in STEMI patients. *BMC Cardiovasc Disord*, 2022, 22(1): 318
- [38] Kelly PJ, Lemmens R, Tsiygoulis G. Inflammation and stroke risk: a new target for prevention. *Stroke*, 2021, 52(8): 2697-2706
- [39] 潘凉泽, 陈浪, 赵海燕, 等. TG、LDL-C、单核细胞与HDL-C的比值预测卵圆孔未闭患者心源性卒中的价值. *疑难病杂志*, 2022, 21(12): 1225-1229