

偏头痛与卵圆孔未闭研究进展

罗国刚

【摘要】 偏头痛是临床常见的神经系统疾病,全球患病率约 15%,疾病负担沉重。卵圆孔未闭是最常见的先天性心脏异常,也是导致右向左分流的最主要原因。卵圆孔未闭与偏头痛尤其是有先兆偏头痛之间存在双向关系,二者共病率显著高于普通人群。其病理生理学机制尚不明确,目前认为反常栓塞和血管活性物质可能是二者共病的基础。经导管卵圆孔未闭封堵术可以减少头痛发作频率和持续时间,但其有效性尚存争议。有先兆偏头痛、应用抗血小板药物、大量右向左分流、共病缺血性卒中或短暂性脑缺血发作的患者可能更易从经导管卵圆孔未闭封堵术中获益。未来尚待更多多中心、前瞻性、双盲、随机、对照临床试验明确经导管卵圆孔未闭封堵术对偏头痛预防治疗的远期疗效和预测因素,为临床选择行经导管卵圆孔未闭封堵术的适宜患者提供依据。

【关键词】 偏头痛; 卵圆孔,未闭; 心脏导管插入术; 综述

Update advance in migraine and patent foramen ovale

LUO Guo-gang

Department of Neurology, The First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710061, Shaanxi, China

Corresponding author: LUO Guo-gang (Email: lguogang@163.com)

【Abstract】 Migraine is a common neuro-vascular disease with a global prevalence of about 15% and a heavy burden. Patent foramen ovale (PFO) is the most common congenital cardiac abnormality consisting of the main cause of right-to-left shunt (RLS). There is a correlation between PFO and migraine, especially migraine with aura (MA). The comorbidity rate of PFO and migraine is significantly higher than that of the general population. The exact pathophysiological mechanism of comorbidity between PFO and migraine is unclear. At present, it is considered that paradoxical embolism and vasoactive peptides may underlie this comorbidity. Some studies suggest that percutaneous closure of PFO can reduce the frequency and duration of migraine, but the effectiveness of closure of PFO is still controversial. At present, limited evidence suggests that migraine with aura, antiplatelet drugs, large amount of RLS, and comorbid with ischemic stroke and transient ischemic attack (TIA) may benefit more from closure of PFO. In the future, more multicenter, prospective, double-blind, randomized controlled large-scale clinical studies are needed to clarify the long-term efficacy and predictive factors of closure of PFO on migraine prophylactic treatment, so as to provide criteria for screening the eligible patients treated with closure of PFO.

【Key words】 Migraine; Foramen ovale, patent; Cardiac catheterization; Review

This study was supported by the National Science and Technology Support Program of China (No. 2014BAI04B05).

Conflicts of interest: none declared

偏头痛是临床常见的神经血管调节功能异常性疾病,年患病率约 15%,目前全球约有 10 亿例患者^[1]。好发于女性,女性与男性比例为 3:1,高峰发

病年龄 35~39 岁^[2]。根据 2016 全球疾病负担 (GBD2016) 调查数据,偏头痛是导致失能的第 2 位病因,仅次于腰背痛^[3]。偏头痛导致的残疾所致的健康寿命损失年 (YLD) 高达 4510 万人年,占全球疾病负担的 5.6%,超过其他神经系统疾病导致失能的总和^[3]。近年随着偏头痛发病机制研究的深入,越来越多证据显示偏头痛与卵圆孔未闭 (PFO) 的共病率显著高于普通人群,部分偏头痛患者行经导管卵

doi: 10.3969/j.issn.1672-6731.2022.02.006

基金项目: 国家科技支撑计划课题 (项目编号: 2014BAI04B05)

作者单位: 710061 西安交通大学第一附属医院神经内科,

Email: lguogang@163.com

卵圆孔未闭封堵术后头痛症状显著缓解,而部分患者术后则无明显改善甚至恶化。本文拟就偏头痛与卵圆孔未闭之间的关系以及经导管卵圆孔未闭封堵术对偏头痛的影响进行简要综述。

一、卵圆孔及卵圆孔未闭

卵圆孔(foramen ovale)位于心脏房间隔,是存在于胎儿期的正常结构。卵圆孔作为连通左心房与右心房的开放性生理通道,胎儿期脐静脉血不经过肺循环自右心房直接流入左心房;出生后随着脐带血循环的中断以及自主呼吸肺循环的建立,卵圆孔逐渐闭合。在正常情况下,卵圆孔一般于出生后 5~7 个月完全闭合;如果 3 岁后卵圆孔仍未闭合则诊断为卵圆孔未闭^[4]。卵圆孔未闭是最常见的先天性心脏异常,据不同检查方法普通人群的患病率为 14.7%~31.3%^[5]。未闭的卵圆孔长度为 3~18 mm、平均 8 mm,宽度为 1~19 mm、平均 4.9 mm,二者均随年龄的增长而增大^[6]。卵圆孔未闭是导致心脏右向左分流(RLS)的最常见原因。右向左分流致反常栓塞(paradoxical embolism)是隐源性卒中(CS)的常见原因,指源于静脉系统的血栓通过心脏或肺脏自右向左分流进入左心系统,导致体循环栓塞,除脑梗死外,还可以导致心肌梗死、胃肠道缺血、肾脏梗死和外周动脉栓塞等^[7]。有文献报道,约 5% 的缺血性卒中系卵圆孔未闭所致^[8],有 40%~56% 的隐源性卒中存在卵圆孔未闭^[9]。2020 年,Elgendy 等^[8]新提出“卵圆孔未闭相关卒中”概念,提示卵圆孔未闭可能是导致隐源性卒中的重要病理生理学机制。临床检查和诊断卵圆孔未闭主要依靠超声,包括经食管超声心动图(TEE)和经食管对比增强超声心动图(cTEE)、经胸超声心动图(TTE)和经胸对比增强超声心动图(cTTE)、对比增强经颅多普勒超声(cTCD,又称经颅多普勒超声发泡试验)^[10-11]。其中,TEE/cTEE 可以清晰显示房间隔结构,观察卵圆孔未闭的形态、大小、开口部位等,区分右向左分流的不同来源,是目前的诊断“金标准”,但该方法需将探头置入食管,属半侵入性操作,技术难度较高,且操作过程中需患者保持镇静,不利于 Valsalva 试验,易造成假阴性结果。与尸体解剖、心脏手术和心导管检查相比,cTEE 的加权灵敏度为 89.2%、特异度为 91.4%^[12]。TTE/cTTE 和 cTCD 均属无创性操作,操作简便,费用较低,且患者耐受性更佳,可用于卵圆孔未闭的初步筛查。与 cTEE 相比,cTCD 的灵敏度为 94%、特异度为 92%,cTTE 的灵敏度仅

88%、特异度仅 82%^[12];与 cTCD 相比,cTTE 在量化的分程度方面更准确,特异性更佳,但 TTE/cTTE 易受肥胖、肺部气体过多等因素的干扰;而 cTCD 主要用于评估右向左分流,无法区分右向左分流的来源,不能直接诊断卵圆孔未闭。Meta 分析显示,与 cTTE 相比,cTCD 的灵敏度更高(96.1% 对 45.1%),但特异度较低(92.4% 对 99.6%),总体诊断率更准确(曲线下面积 0.98 对 0.86, $P < 0.001$)^[13]。

二、卵圆孔未闭与偏头痛高度共病

卵圆孔未闭与多种疾病相关,除隐源性卒中,还包括斜卧呼吸-直立性低氧血症综合征(POS)、减压病、冠状动脉栓塞、睡眠呼吸暂停综合征(SAHS)等。卵圆孔未闭与偏头痛之间的关系以及经导管卵圆孔未闭封堵术对偏头痛的影响一直是近 20 余年争论的焦点^[4]。1998 年,Del Sette 等^[14]首次提出偏头痛与卵圆孔未闭具有相关性,他们纳入 44 例有先兆偏头痛(MA)患者、73 例无偏头痛的局灶性缺血性卒中患者以及 50 例无脑血管病和偏头痛病史的健康对照者,均行 cTCD 检查,发现 40.91%(18/44)有先兆偏头痛患者和 16%(8/50)健康对照者存在右向左分流,有先兆偏头痛患者右向左分流发生率高于健康对照者($P < 0.005$)。随后,多项观察研究^[15-16]和至少两项基于人群的研究^[17-18]进一步验证卵圆孔未闭与偏头痛之间的双向关系。病例对照研究或病例系列研究显示,卵圆孔未闭患者偏头痛患病率为 16%~64%,高于普通人群,其中有先兆偏头痛患病率为 13%~80%、无先兆偏头痛(MO)为 11%~39%;偏头痛患者卵圆孔未闭患病率为 15%~90%,亦显著高于普通人群^[15]。然而两项基于人群的研究并未发现偏头痛与非偏头痛患者、有先兆与无先兆偏头痛患者卵圆孔未闭患病率存在显著差异^[17-18]。上述研究提示,一方面卵圆孔未闭患者偏头痛患病率增加,尤其是有先兆偏头痛患者;另一方面无论有先兆偏头痛还是无先兆偏头痛患者卵圆孔未闭患病率均增加,二者存在高度共病性。然而各项研究之间存在较高的异质性,结论尚有不一致之处,二者的相关性有待进一步验证。

三、卵圆孔未闭合并偏头痛的潜在机制

卵圆孔未闭合并偏头痛的潜在病理生理学机制主要有以下两种假说,一是静脉微血栓反常栓塞假说,一是血管活性物质假说^[19],两种学说均认为卵圆孔未闭相关事件可导致三叉神经-脑血管系统激活,从而引发偏头痛。(1)静脉微血栓反常栓塞假

说:该假说认为卵圆孔未闭引起的右向左分流可以导致静脉系统微血栓经未闭合的卵圆孔自右心房直接进入左心房,进入体循环和脑循环,诱发或加重皮质扩散性抑制(CSD)的扩散,触发有先兆偏头痛发作。皮质扩散性抑制是一种发生于神经元和神经胶质细胞缓慢传播的去极化波,其传播速度为 2~6 mm/min,导致长达 30 分钟的皮质活动抑制,与先兆的发生发展过程相吻合。目前认为,皮质扩散性抑制是偏头痛先兆的始动机制^[20]。Nozari 等^[21]采用动物模型成功模拟微栓塞诱发皮质扩散性抑制,进而验证微栓塞与偏头痛先兆的关联机制,他们分别将空气微栓子或微粒(聚苯乙烯微球或胆固醇晶体)注入小鼠颈动脉循环,模拟短暂性颈动脉微栓塞,结果显示,空气微栓子可以完全成功诱发皮质扩散性抑制(6/6 只),聚苯乙烯微球的诱发率为 8/16 只,胆固醇晶体为 8/12 只;进一步脑血流量(CBF)激光散斑血流成像技术(LSF)显示,皮质扩散性抑制的发生可能是微栓塞引起的脑血流量减少、脑低灌注所致。Wilmshurst 等^[22]的临床研究针对 200 例接受减压病治疗的潜水员,发现右向左分流较严重的患者潜水过程中释放静脉气泡时,其潜水后有先兆偏头痛患病率增加,表明右向左分流可能在有先兆偏头痛的病因学中发挥作用,其机制与反常气体栓塞有关。(2)血管活性物质假说:该假说认为血管活性物质如 5-羟色胺(5-HT)等通常在肺部经由单胺氧化酶(MAO)清除,卵圆孔未闭引起的右向左分流可导致血管活性物质不经肺循环代谢,而直接经未闭合的卵圆孔进入体循环,从而引发偏头痛^[23]。目前尚缺乏可信的证据,主要基于临床推论。例如,某些导致脑组织 5-羟色胺水平升高的疾病与偏头痛的高患病率相关,如遗传性出血性毛细血管扩张症(HHT)^[24]、二尖瓣脱垂^[25]等;偏头痛以女性多见,月经期更易发作,推测可能与卵巢、子宫或肝脏合成前列腺素或糖皮质激素触发偏头痛有关,绝经期或卵巢切除术后偏头痛发病率降低也支持这一假说。

四、经导管卵圆孔未闭封堵术对卵圆孔未闭合并偏头痛的作用

经导管卵圆孔未闭封堵术以导管技术为基础,将封堵器植入病变部位以完成卵圆孔的封堵,是目前临床治疗卵圆孔未闭的主要方法。1992 年, Bridges 等^[26]首次报告经导管卵圆孔未闭封堵术的有效性和安全性,共 35 例存在右向左分流和反常栓

塞(主要为脑卒中)的卵圆孔未闭患者经导管卵圆孔未闭封堵术治疗后均无并发症,安全性良好,且术后随访 8.4 个月无脑卒中复发,疗效较好,该项研究随即引起学术界的广泛关注。随着心脏介入技术的发展,经导管卵圆孔未闭封堵术也得到快速发展,成为安全、高效的卵圆孔未闭治疗方法。目前,包括中国^[4]在内的多个国家指南均推荐经导管卵圆孔未闭封堵术作为中等至大量右向左分流、有缺血性卒中病史的成年卵圆孔未闭患者的一线治疗方法。鉴于偏头痛与卵圆孔未闭的高度关联性,多数学者尝试采用经导管卵圆孔未闭封堵术预防与治疗卵圆孔未闭合并偏头痛。Wilmshurst 等^[27]于 2000 年首次报告经导管卵圆孔未闭封堵术对偏头痛的影响,共纳入 32 例卵圆孔未闭患者和 5 例房间隔缺损患者,其中 21 例(56.76%)存在偏头痛,术后长期随访,21 例偏头痛患者中 10 例未再发作,8 例发作频率减少、程度减轻,3 例无明显变化,表明经导管卵圆孔未闭封堵术可减少头痛发作频率和严重程度,甚至终止发作。虽然所有患者术后 6 个月均常规服用阿司匹林,不能排除药物作用的影响,但该项研究仍为偏头痛的治疗提出了新的思路。此后 20 余年,国内外发表了大量临床研究探讨经导管卵圆孔未闭封堵术对偏头痛的疗效,但尚未取得一致性结论。

迄今为止,国外已发表超过 20 项病例系列研究,所纳入病例数超过 900 例,有 14%~85% 的偏头痛患者行经导管卵圆孔未闭封堵术后发作终止,其中有先兆偏头痛患者发作终止比例高于无先兆偏头痛患者(25%~85%对 14%~50%)^[28]。我国学者也进行了病例系列研究,西安交通大学第一附属医院进行的前瞻性病例随访研究共纳入 134 例偏头痛合并卵圆孔未闭且存在大量右向左分流的患者,头痛发作 ≥ 2 次/月、至少 2 种预防性药物治疗失败,均行经导管卵圆孔未闭封堵术,终点事件为术后 3、6 和 12 个月临床结局,包括头痛发作频率和持续时间、头痛影响测验-6(HIT-6)评分和视觉模拟评分(VAS),其结果显示,术后头痛症状逐渐改善,44 例(32.84%)术后 3 个月头痛症状完全缓解,54 例(40.30%)术后 12 个月头痛症状完全缓解;术后 3、6 和 12 个月头痛发作频率和持续时间、HIT-6 和 VAS 评分均较术前显著降低($P < 0.001$)^[29]。

多项非随机对照临床试验也得出类似结论,与不治疗或仅药物治疗的对照组相比,经导管卵圆孔

未闭封堵术组头痛缓解和发作终止比例更高^[28]。EASTFORM (Effectiveness and Safety of Transcatheter Patent Foramen Ovale Closure for Migraine) 试验是在中国人群中进行的评估经导管卵圆孔未闭封堵术治疗偏头痛有效性和安全性的非随机对照临床试验, 纳入 241 例存在中等至大量右向左分流的卵圆孔未闭合并偏头痛患者, 根据患者意愿选择接受 (125 例) 或拒绝 (116 例) 经导管卵圆孔未闭封堵术, 术后 1 个月 18% 患者出现轻度心悸、4.9% 出现胸部不适感、3.3% 出现无力、1.6% 出现呼吸困难, 心电图检查无异常, 至术后 6 个月大部分不良反应消失; 术后随访 12 个月, 经导管卵圆孔未闭封堵术组 HIT-6 评分较对照组显著降低 (-16.35 对 -5.59, $P < 0.001$), 表明经导管卵圆孔未闭封堵术可以安全、有效地改善头痛症状^[30]。He 等^[31]的非随机对照临床试验探讨经导管卵圆孔未闭封堵术治疗偏头痛的长期疗效, 共纳入 192 例存在中等至大量右向左分流的卵圆孔未闭合并偏头痛患者, 接受 (91 例) 或未接受 (101 例) 经导管卵圆孔未闭封堵术, 随访 5 年, 结果显示, 经导管卵圆孔未闭封堵术组 HIT-6 评分低于对照组 ($P < 0.001$), 尤以 < 45 岁患者长期疗效更显著。Meier 等^[32]对 201 例行经导管卵圆孔未闭封堵术的隐源性卒中患者进行长达 10 年的随访, 术前有 46 例 (22.89%) 存在偏头痛, 术后随访期间仅 5 例 (2.49%) 仍存在偏头痛; 约 89.13% (41/46) 术后头痛症状明显改善并持续至随访结束。

虽然已有多项研究表明经导管卵圆孔未闭封堵术治疗偏头痛安全、有效, 但多为单中心、小样本、非随机对照试验, 未设置盲法、未随机分组或未设置对照组。迄今完成的 3 项经导管卵圆孔未闭封堵术治疗偏头痛的随机对照临床试验, 分别为 MIST (Migraine Intervention with STARFlex® Technology) 试验^[33]、PRIMA (Percutaneous Closure of Patent Foramen Ovale in Migraine with Aura) 研究^[34]和 PREMIUM (Prospective, Randomized Investigation to Evaluate Incidence of Headache Reduction in Subjects with Migraine and Patent Foramen Ovale Using the AMPLATZER PFO Occluder to Medical Management) 研究^[35], 以及一项经导管卵圆孔未闭封堵术预防脑卒中复发的 CLOSE-MIG 试验 (the Patent Foramen Ovale Closure or Anticoagulants versus Antiplatelet Therapy to Prevent Stroke Recurrence trial)^[36]。然而遗憾的是, 这 4 项随机对

照试验均未达到预先设定的主要终点事件 (发作终止或显著减少), 无法支持经导管卵圆孔未闭封堵术对偏头痛治疗的有效性。其中, PRIMA 和 PREMIUM 研究在次要终点事件上显示出经导管卵圆孔未闭封堵术可能获益。(1) MIST 试验: 是首项评估经导管卵圆孔未闭封堵术对偏头痛疗效的随机对照试验, 采用随机、双盲、假手术对照设计, 共纳入 147 例发作频繁 (≥ 5 天/月)、至少 2 种预防性药物治疗失败且存在中等至大量右向左分流的卵圆孔未闭合并有先兆偏头痛患者, 随机接受经导管卵圆孔未闭封堵术 (STARFlex® 封堵器, 74 例) 或假手术治疗 (73 例), 所有患者术前至术后 90 天均予阿司匹林联合氯吡格雷抗血小板治疗, 并随访至术后 6 个月, 主要终点事件为术后 91 ~ 180 天头痛发作终止, 次要终点事件包括安全性指标及其他疗效指标, 如发作频率、严重程度、性质变化、生活质量等, 结果显示, 两组主要终点事件差异无统计学意义 [4.05% (3/74) 对 4.11% (3/73), $P = 0.510$], 次要终点事件亦无统计学意义; 经导管卵圆孔未闭封堵术组发生更多的手术相关严重不良事件, 均为短暂性^[33]。研究者认为终点事件设置为头痛发作终止过于严格和理想化, 与临床实践不符, 可能是该项研究失败的原因之一, 因此建议设置为头痛发作频率减少可能更贴近临床实践。(2) PRIMA 研究: 是一项国际多中心、前瞻性、开放标签的随机对照试验, 评估经导管卵圆孔未闭封堵术治疗难治性偏头痛的疗效, 共纳入 107 例 2 种或以上预防性药物治疗失败且存在右向左分流的卵圆孔未闭合并有先兆偏头痛患者, 随机接受经导管卵圆孔未闭封堵术 (Amplatzer 封堵器, 53 例) 和单纯药物治疗 (54 例), 两组均接受阿司匹林 75 ~ 100 mg/d 口服 6 个月和氯吡格雷 75 mg/d 口服 3 个月, 以治疗后 9 ~ 12 个月每月头痛发作时间较基线的减少作为主要终点事件, 最终有 83 例患者 (包括经导管卵圆孔未闭封堵术组 40 例和药物治疗组 43 例) 完成 12 个月随访, 两组每月头痛发作时间减少差异无统计学意义 (-2.9 天对 -1.7 天, $P = 0.170$), 次要终点事件如头痛发作频率减少 ($P = 0.097$) 和偏头痛残疾程度评价问卷 (MIDAS) 评分 ($P = 0.530$) 差异亦无统计学意义, 而经导管卵圆孔未闭封堵术组头痛发作时间减少 $\geq 50\%$ 比例高于药物治疗组 [37.50% (15/40) 对 14.63% (6/41), $P = 0.019$]^[34]。(3) PREMIUM 研究: 是一项多中心、前瞻性、随机、双盲、假手术对照临床试验, 评估经导管

卵圆孔未闭封堵术治疗难治性偏头痛合并卵圆孔未闭的疗效,共纳入 230 例每月头痛发作 6~14 天、有或无先兆且至少 3 种预防性药物治疗失败的存在大量右向左分流的药物难治性偏头痛合并卵圆孔未闭患者,随机接受经导管卵圆孔未闭封堵术(Amplatzer 封堵器,117 例完成 12 个月随访)或假手术(103 例完成 12 个月随访),主要终点事件为有效率(治疗后 10~12 个月头痛发作减少 $\geq 50\%$ 比例)和不良事件,次要终点事件为头痛发作频率减少以及对有或无先兆偏头痛的疗效,结果显示,两组有效率差异无统计学意义[38.46%(45/117)对 32.04%(33/103), $P=0.320$];次要终点事件方面,经导管卵圆孔未闭封堵术组头痛发作时间较假手术组减少得更显著(-3.4 天/月对 -2.0 天/月, $P=0.025$),头痛发作终止比例较对照组更高[8.55%(10/117)对 0.97%(1/103), $P=0.010$]^[35]。该项研究虽未达到主要终点事件,无法支持经导管卵圆孔未闭封堵术可以作为偏头痛的常规预防方法,但仍有 8.55%(10/117)的患者术后头痛发作完全终止,且这一比例在有频繁先兆偏头痛的患者中更高(15.38%,6/39),提示经导管卵圆孔未闭封堵术可能对部分特定的偏头痛有效,未来研究重点应致力于探寻这部分特定的偏头痛患者^[35]。(4)CLOSE-MIG 试验:是 CLOSE 试验(the Patent Foramen Ovale Closure or Anticoagulants versus Antiplatelet Therapy to Prevent Stroke Recurrence trial)的子项目。CLOSE 试验旨在评估经导管卵圆孔未闭封堵术联合抗血小板治疗较单独抗血小板治疗预防 <60 岁的卵圆孔未闭相关隐源性缺血性卒中患者脑卒中复发的优越性。CLOSE-MIG 试验纳入 473 例患者,其中 145 例(30.66%)伴发偏头痛(包括有先兆偏头痛 75 例和无先兆偏头痛 70 例),随机接受经导管卵圆孔未闭封堵术联合抗血小板治疗(67 例)或单独抗血小板治疗(78 例),平均随访 5 年,主要终点事件为有和无先兆偏头痛患者年平均头痛发作频率,其结果显示,无论是有先兆偏头痛患者(9.2 次对 12.0 次, $P=0.810$)还是无先兆偏头痛患者(12.1 次对 11.8 次, $P>0.999$)经导管卵圆孔未闭封堵术联合抗血小板治疗组与单纯抗血小板治疗组差异均无统计学意义,头痛发作终止($P=0.600,0.290$)、头痛相关失能($P>0.999$ 和 $P=0.340$)和应用预防性药物($P=0.300,0.820$)等组间差异亦无统计学意义,表明对于中青年卵圆孔未闭相关隐源性卒中合并偏头痛

患者,无论是有先兆偏头痛还是无先兆偏头痛,与单独抗血小板治疗相比,经导管卵圆孔未闭封堵术联合抗血小板治疗均无法减少年平均头痛发作频率^[36]。3 项随机对照临床试验的基本信息和主要结果参见表 1 和 2。

最近一项 Meta 分析纳入上述 3 项随机对照临床试验(MIST 试验、PRIMA 研究和 PREMIUM 研究)以及 4 项临床观察研究计 887 例卵圆孔未闭合并偏头痛患者(包括随机对照试验 448 例和临床观察研究 439 例),结果显示,经导管卵圆孔未闭封堵术对偏头痛疗效显著($P=0.001$);进一步亚组分析显示,经导管卵圆孔未闭封堵术组头痛发作终止率均高于对照组[随机对照试验:7.36%(17/231)对 1.84%(4/217), $OR=3.860,95\%CI:1.350\sim 11.040,P=0.010$;临床观察研究:42.58%(89/209)对 14.35%(33/230), $OR=8.280,95\%CI:2.310\sim 29.670,P=0.010$]^[38]。

五、经导管卵圆孔未闭封堵术治疗偏头痛有效的潜在预测因素

目前,经导管卵圆孔未闭封堵术减少头痛发作频率和持续时间的安全性较为肯定,但有效性尚存争议。多项临床观察研究和非随机对照试验表明经导管卵圆孔未闭封堵术治疗偏头痛有效,但迄今完成的 4 项随机对照试验并未达到主要疗效终点,仅部分有效性指标存在差异^[33-36]。2021 年,Mojadidi 等^[39]对 PRIMA 和 PREMIUM 研究的汇总分析显示,12 个月的随访期间经导管卵圆孔未闭封堵术组达到 4 项疗效终点中的 3 项,即平均每月头痛发作时间减少(-3.1 天对 -1.9 天, $P=0.020$)、平均每月头痛发作频率减少(-2.0 次对 -1.4 次, $P=0.010$)和头痛发作终止比例增加[8.92%(14/157)对 0.68%(1/146), $P<0.001$],提示经导管卵圆孔未闭封堵术可能仅对部分特定的偏头痛患者有效。Zhao 等^[40]首次采用列线图分析发现,有先兆偏头痛、应用抗血小板药物和静息态存在右向左分流可能是经导管卵圆孔未闭封堵术后头痛发作终止的重要预测因素。经导管卵圆孔未闭封堵术可能对有先兆偏头痛的疗效更显著,一项回顾性研究显示,经导管卵圆孔未闭封堵术治疗后,有先兆偏头痛患者头痛发作终止率显著高于无先兆偏头痛患者[55.29%(47/85)对 24%(6/25), $P=0.006$]^[41]。针对 PRIMA 研究的后续分析结果显示,行经导管卵圆孔未闭封堵术的患者平均每月有先兆偏头痛发作时间减少(-2.4 天对 -0.6 天, $P=0.0141$)、平均每月有先兆偏

表 1 3项经导管卵圆孔未闭封堵术治疗卵圆孔未闭合并偏头痛的随机对照临床试验基本信息

Table 1. Basic information of 3 randomized controlled clinical trails of percutaneous closure of PFO for treatment of PFO combined with migraine

研究名称	发表时间	例数	年龄(岁)	偏头痛特征	诊断技术	分流量	封堵器	对照组治疗方法	盲法	抗血小板治疗	随访时间(月)	主要终点事件
MIST 试验 ^[33]	2008年	147	18~60	有先兆,每月发作≥5天且≥7天无头痛,≥2种预防性药物治疗失败	TTE和TEE	中等至大量	STARFlex®封堵器	假手术	双盲	术前阿司匹林300 mg和氯吡格雷300 mg,术后阿司匹林75 mg/d和氯吡格雷75 mg/d 90天	6	至术后90~180天发作终止
PRIMA 研究 ^[34]	2016年	107	18~65	有先兆,每月发作5~14天,≥2种预防性药物治疗失败	TCD或TTE和TEE	—	Amplatzer封堵器	常规药物治疗	开放标签	阿司匹林75~100 mg/d 6个月,氯吡格雷75 mg/d 3个月	12	随机分组后9~12个月每月发作时间较基线减少
PREMIUM 研究 ^[35]	2017年	230	18~65	有或无先兆,每月发作6~14天,≥3种预防性药物治疗失败	TCD和术中确诊	大量(>100个气泡)	Amplatzer封堵器	假手术	双盲	术前阿司匹林325 mg和氯吡格雷600 mg	12	随访12个月时有效率(术后10~12个月发作频率减少≥50%比例)

—, not reported, 未报道。TTE, transthoracic echocardiography, 经胸超声心动图; TEE, transesophageal echocardiography, 经食管超声心动图; TCD, transcranial Doppler, 经颅多普勒超声

表 2 3项经导管卵圆孔未闭封堵术治疗卵圆孔未闭合并偏头痛的随机对照临床试验主要结果

Table 2. Main results of 3 randomized controlled clinical trails of percutaneous closure of PFO for treatment of PFO combined with migraine

研究名称	组别	例数	发作终止比例*	每月发作时间减少(天)**	每月发作频率减少(次)	有效率(头痛发作时间减少≥50%***)
MIST 试验 ^[33,37]	手术组	74	4.05%	—	-1.59	42.00%
	假手术组	73	4.11%	—	-0.98	23.00%
PRIMA 研究 ^[34]	手术组	53	10.00%	-2.90	-2.10	37.50%
	药物组	54	0.00%	-1.70	-1.30	14.63%
PREMIUM 研究 ^[35]	手术组	123	8.55%	-3.40	-1.90	38.46%
	假手术组	107	0.97%	-2.00	-1.40	32.04%
PRIMA 亚组分析——有先兆偏头痛亚组分析 ^[34]	手术组	40	40.00%	-2.40	-2.00	—
	药物组	40	10.00%	-0.60	-0.50	—
PREMIUM 亚组分析——有高频先兆(≥50%头痛发作伴先兆)亚组分析 ^[35]	手术组	39	15.38%	-4.40	-2.50	48.72%
	假手术组	40	2.50%	-1.00	-1.50	22.50%

—, not reported, 未报道。*the primary end-point of MIST, MIST 试验主要终点事件; **the primary end-point of PRIMA, PRIMA 试验主要终点事件; ***the primary end-point of PREMIUM, PREMIUM 试验主要终点事件

头痛发作频率减少(-2.0次对-0.5次, $P = 0.0003$)、有先兆偏头痛发作终止率[40%(16/40)对10%(4/40), $P = 0.004$]均高于单纯药物治疗者;此外,高频先兆(基线时≥50%的偏头痛伴先兆)患者行经导管卵圆孔未闭封堵术后平均每月有先兆偏头痛发作频率减少更显著(-3.2次对-0.8次, $P = 0.0001$)^[34]。PREMIUM 研究进一步对高频先兆偏头痛患者进行亚组分析,结果显示此类患者采用两种治疗方法的主要终点事件($P = 0.015$)和头痛发作终止率($P = 0.040$)差异有统计学意义,经导管卵圆孔未闭封堵术组有效率为48.72%(19/39)、假手术组为22.50%(9/40),经导管卵圆孔未闭封堵术组头痛发作终止率为15.38%(6/39)、假手术组仅2.50%(1/40)^[35]。

Shi 等^[42]的系统综述和 Meta 分析比较经导管卵圆孔未闭封堵术对有和无先兆偏头痛的疗效差异,共纳入8项临床研究计546例偏头痛患者(包括379例有先兆偏头痛和167例无先兆偏头痛),主要终点事件为术后头痛症状消失或显著改善,结果显示约80.74%(306/379)有先兆偏头痛患者症状消失或显著改善,高于无先兆偏头痛患者(62.87%, 105/167)。

经导管卵圆孔未闭封堵术后常规应用抗血小板药物,可能对偏头痛也有一定缓解预防作用。Guo 等^[43]评估氯吡格雷对卵圆孔未闭合并难治性偏头痛患者的潜在预防作用,共纳入30例至少2种预防性药物治疗失败的卵圆孔未闭合并偏头痛患者,将氯吡格雷75 mg/d加入现有预防方案中,至少治疗

3 个月,其结果显示,与基线相比,治疗后头痛发作频率(6.17 次/月对 3.28 次/月, $P = 0.003$)和持续时间(13.62 小时对 7.36 小时, $P = 0.049$)、VAS 评分(6.32 对 4.71, $P < 0.001$)和 MIDAS 评分(22.14 对 16, $P = 0.001$)均显著降低,其中 12 例(40%)症状改善维持 6 个月,提示对于常规预防性药物治疗欠佳的卵圆孔未闭合并偏头痛患者,氯吡格雷可以作为有效的预防性药物的补充。亦有研究显示氯吡格雷预防性治疗卵圆孔未闭合并偏头痛的有效率(每月头痛发作时间减少 $\geq 50\%$)为 59%^[44],其他抗血小板药物如非噻吩吡啶类 P2Y₁₂ 受体阻断剂替格瑞洛也对卵圆孔未闭合并偏头痛有效(43%)^[45]。

经导管卵圆孔未闭封堵术治疗卵圆孔未闭合并偏头痛的研究多纳入存在中等至大量右向左分流的患者。He 等^[31]认为,存在大量右向左分流的卵圆孔未闭合并偏头痛患者采取经导管卵圆孔未闭封堵术的获益更大,在存在中等量右向左分流的患者中,经导管卵圆孔未闭封堵术组与对照组术后 5 年 HIT-6 评分差异有统计学意义(36 对 61, $P < 0.001$),术后 1 年 HIT-6 评分差异则无统计学意义(50 对 58, $P = 0.068$);而在存在大量右向左分流的患者中,经导管卵圆孔未闭封堵术组与对照组术后 1 年(44 对 59, $P < 0.001$)和 5 年(38 对 52, $P = 0.019$) HIT-6 评分差异均有统计学意义。

共病缺血性卒中或短暂性脑缺血发作可能是卵圆孔未闭合并偏头痛患者采取经导管卵圆孔未闭封堵术潜在获益的临床特征。Przemysław 等^[46]对 62 例伴偏头痛的缺血性卒中或短暂性脑缺血发作患者行经导管卵圆孔未闭封堵术,术后随访 12 个月,发现头痛发作频率、严重程度、持续时间、失能程度均显著改善,约 88.71%(55/62)患者头痛症状显著改善,38.71%(24/62)头痛发作完全终止。

基于现有循证医学证据,2021 年欧洲经皮心血管介入协会(EAPCI)联合 8 个欧洲科学学会和多位国际专家对现有文献进行系统评估后发表了卵圆孔未闭管理的多学科立场声明^[47],建议卵圆孔未闭合并偏头痛的治疗应采取偏头痛常规治疗方法,经导管卵圆孔未闭封堵术不应作为常规治疗策略,仅应在临床研究中采用或作为有先兆偏头痛的补充治疗方法。

综上所述,偏头痛与卵圆孔未闭存在较高的共病率,尤其是有先兆偏头痛,反常栓塞和血管活性物质可能是二者的共病基础,但确切的病理生理学

机制尚待深入的基础研究加以阐明。现有临床研究提示经导管卵圆孔未闭封堵术是减少头痛发作频率和持续时间的安全方法,但有效性尚存争议。初步证据显示有先兆偏头痛、应用抗血小板药物、大量右向左分流、共病缺血性卒中或短暂性脑缺血发作的患者可能更易从经导管卵圆孔未闭封堵术中获益。未来尚待更多的多中心、前瞻性、双盲、随机、对照临床试验明确经导管卵圆孔未闭封堵术的疗效及其预测因素,如偏头痛类型、抗血小板药物、右向左分流量、是否合并肺动静脉瘘、易栓倾向、脑卒中风险等因素,为临床合理选择经导管卵圆孔未闭封堵术的适宜患者提供依据。

利益冲突 无

参 考 文 献

- [1] Ashina M, Katsarava Z, Do TP, Buse DC, Pozo-Rosich P, Özge A, Krymchantowski AV, Lebedeva ER, Ravishankar K, Yu S, Sacco S, Ashina S, Younis S, Steiner TJ, Lipton RB. Migraine: epidemiology and systems of care[J]. *Lancet*, 2021, 397:1485-1495.
- [2] Ashina M. Migraine[J]. *N Engl J Med*, 2020, 383:1866-1876.
- [3] GBD 2016 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016[J]. *Lancet*, 2017, 390:1211-1259.
- [4] Homma S, Messé SR, Rundek T, Sun YP, Franke J, Davidson K, Sievert H, Sacco RL, Di Tullio MR. Patent foramen ovale[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2016, 2:15086.
- [5] Koutroulou I, Tsigoulis G, Tsalikakis D, Karacostas D, Grigoriadis N, Karapanayiotides T. Epidemiology of patent foramen ovale in general population and in stroke patients: a narrative review[J]. *Front Neurol*, 2020, 11:281.
- [6] Zhang YS, Jiang SL, Zhu XY. Chinese expert guidelines for the prevention of patent foramen ovale-associated stroke[J]. *Xin Zang Za Zhi*, 2021, 33:1-10.[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, 33:1-10.]
- [7] Windecker S, Stortecky S, Meier B. Paradoxical embolism[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 64:403-415.
- [8] Elgendy AY, Saver JL, Amin Z, Boudoulas KD, Carroll JD, Elgendy IY, Grunwald IQ, Gertz ZM, Hijazi ZM, Horlick EM, Kasner SE, Kent DM, Kumar P, Kavinsky CJ, Liebeskind DS, Lutsep H, Mojadidi MK, Messé SR, Mas JL, Mattle HP, Meier B, Mahmoud A, Mahmoud AN, Nietlisbach F, Patel NK, Rhodes JF, Reisman M, Sommer RJ, Sievert H, Søndergaard L, Zaman MO, Thaler D, Tobis JM. Proposal for updated nomenclature and classification of potential causative mechanism in patent foramen ovale-associated stroke[J]. *JAMA Neurol*, 2020, 77:878-886.
- [9] He D, Li Q, Xu G, Hu Z, Li X, Guo Y, Xu S, Wang W, Luo X. Clinical and imaging characteristics of PFO-related stroke with different amounts of right-to-left shunt[J]. *Brain Behav*, 2018, 8: e01122.
- [10] Liu F, Kong Q, Zhang X, Li Y, Liang S, Han S, Li G.

- Comparative analysis of the diagnostic value of several methods for the diagnosis of patent foramen ovale[J]. *Echocardiography*, 2021, 38:790-797.
- [11] Yang X, Wang H, Wei Y, Zhai N, Liu B, Li X. Diagnosis of patent foramen ovale: the combination of contrast transcranial doppler, contrast transthoracic echocardiography, and contrast transesophageal echocardiography [J]. *Biomed Res Int*, 2020: ID8701759.
- [12] Pristipino C, Sievert H, D'Ascenzo F, Louis Mas J, Meier B, Scacciarella P, Hildick-Smith D, Gaita F, Toni D, Kyrle P, Thomson J, Derumeaux G, Onorato E, Sibbing D, Germonpré P, Berti S, Chessa M, Bedogni F, Dudek D, Hornung M, Zamorano J; Evidence Synthesis Team; Eapci Scientific Documents and Initiatives Committee; International Experts. European position paper on the management of patients with patent foramen ovale: general approach and left circulation thromboembolism [J]. *Eur Heart J*, 2019, 40:3182-3195.
- [13] Katsanos AH, Psaltopoulou T, Sergentanis TN, Frogoudaki A, Vrettou AR, Ikonomidis I, Paraskevaidis I, Parissis J, Bogiatzi C, Zompola C, Ellul J, Triantafyllou N, Voumvourakis K, Kyritsis AP, Giannopoulos S, Alexandrov AW, Alexandrov AV, Tsivgoulis G. Transcranial doppler versus transthoracic echocardiography for the detection of patent foramen ovale in patients with cryptogenic cerebral ischemia: a systematic review and diagnostic test accuracy meta-analysis [J]. *Ann Neurol*, 2016, 79:625-635.
- [14] Del Sette M, Angeli S, Leandri M, Ferriero G, Bruzzone GL, Finocchi C, Gandolfo C. Migraine with aura and right-to-left shunt on transcranial Doppler: a case-control study [J]. *Cerebrovasc Dis*, 1998, 8:327-330.
- [15] Tariq N, Tepper SJ, Kriegler JS. Patent foramen ovale and migraine: closing the debate: a review [J]. *Headache*, 2016, 56: 462-478.
- [16] Kumar P, Kijima Y, West BH, Tobis JM. The connection between patent foramen ovale and migraine [J]. *Neuroimaging Clin N Am*, 2019, 29:261-270.
- [17] Küper M, Rabe K, Holle D, Savidou I, Dommes P, Frings M, Diener HC, Katsarava Z. Prevalence of cardiac right left shunts in migraine: a population-based case-control study [J]. *Neurol Sci*, 2013, 34:205-208.
- [18] Rundek T, Elkind MS, Di Tullio MR, Carrera E, Jin Z, Sacco RL, Homma S. Patent foramen ovale and migraine: a cross-sectional study from the Northern Manhattan Study (NOMAS) [J]. *Circulation*, 2008, 118:1419-1424.
- [19] Alpert JS. Strange bedfellows: migraine headache and patent foramen ovale [J]. *Am J Med*, 2021, 134:1307-1308.
- [20] Takizawa T, Ayata C, Chen SP. Therapeutic implications of cortical spreading depression models in migraine [J]. *Prog Brain Res*, 2020, 255:29-67.
- [21] Nozari A, Dilekoz E, Sukhotinsky I, Stein T, Eikermann-Haerter K, Liu C, Wang Y, Frosch MP, Waeber C, Ayata C, Moskowitz MA. Microemboli may link spreading depression, migraine aura, and patent foramen ovale [J]. *Ann Neurol*, 2010, 67:221-229.
- [22] Wilmshurst P, Nightingale S. Relationship between migraine and cardiac and pulmonary right-to-left shunts [J]. *Clin Sci (Lond)*, 2001, 100:215-220.
- [23] Wilmshurst P, Nightingale S. The role of cardiac and pulmonary pathology in migraine: a hypothesis [J]. *Headache*, 2006, 46:429-434.
- [24] Steele JG, Nath PU, Burn J, Porteous ME. An association between migrainous aura and hereditary haemorrhagic telangiectasia [J]. *Headache*, 1993, 33:145-148.
- [25] Spence JD, Wong DG, Melendez LJ, Nichol PM, Brown JD. Increased prevalence of mitral valve prolapse in patients with migraine [J]. *Can Med Assoc J*, 1984, 131:1457-1460.
- [26] Bridges ND, Hellenbrand W, Latson L, Filiano J, Newburger JW, Lock JE. Transcatheter closure of patent foramen ovale after presumed paradoxical embolism [J]. *Circulation*, 1992, 86: 1902-1908.
- [27] 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 [J]. *Lancet*, 2000, 356:1648-1651.
- [28] Liu K, Wang BZ, Hao Y, Song S, Pan M. The correlation between migraine and patent foramen ovale [J]. *Front Neurol*, 2020, 11:543485.
- [29] Qi Y, Zhang Y, Luo X, Cheng G, Du Y, Liu R, Xie H, Cheng Y, Guo Y, Luo G. Efficacy of patent foramen ovale closure for treating migraine: a prospective follow-up study [J]. *J Investig Med*, 2021, 69:7-12.
- [30] Xing YQ, Guo YZ, Gao YS, Guo ZN, Niu PP, Yang Y. Effectiveness and safety of transcatheter patent foramen ovale closure for migraine (EASTFORM) trial [J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 39081.
- [31] He YD, Yan XL, Qin C, Zhang P, Guo ZN, Yang Y. Transcatheter patent foramen ovale closure is effective in alleviating migraine in a 5-year follow-up [J]. *Front Neurol*, 2019, 10:1224.
- [32] Meier B, Nietlispach F. Device closure of the patent foramen: the longer you look, the more you like it [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2019, 73:288-290.
- [33] Dowson A, Mullen MJ, Peatfield R, Muir K, Khan AA, Wells C, Lipscombe SL, Rees T, De Giovanni JV, Morrison WL, Hildick-Smith D, Elrington G, Hillis WS, Malik IS, Rickards A. 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 [J]. *Circulation*, 2008, 117:1397-1404.
- [34] Mattle HP, Evers S, Hildick-Smith D, Becker WJ, Baumgartner H, Chataway J, Gawel M, Göbel H, Heinze A, Horlick E, Malik I, Ray S, Zermansky A, Findling O, Windecker S, Meier B. Percutaneous closure of patent foramen ovale in migraine with aura, a randomized controlled trial [J]. *Eur Heart J*, 2016, 37: 2029-2036.
- [35] Tobis JM, Charles A, Silberstein SD, Sorensen S, Maini B, Horwitz PA, Gurley JC. Percutaneous closure of patent foramen ovale in patients with migraine: the PREMIUM trial [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2017, 70:2766-2774.
- [36] Mas JL, Guillon B, Charles-Nelson A, Domingo V, Derex L, Massardier E, Arquizan C, Vuillier F, Timsit S, Béjot Y, Detante O, Sablot D, Guidoux C, Sibon I, Dequatre-Ponchelle N, Touzé E, Canaple S, Alamowitch S, Aubry P, Teiger E, Derumeaux G, Chatellier G; CLOSE investigators. Patent foramen ovale closure in stroke patients with migraine in the CLOSE trial: the CLOSE-MIG study [J]. *Eur J Neurol*, 2021, 28: 2700-2707.
- [37] Carroll JD. Migraine Intervention With STARFlex technology trial: a controversial trial of migraine and patent foramen ovale closure [J]. *Circulation*, 2008, 117:1358-1360.
- [38] Zhang QQ, Lu JJ, Yan MY, Hu XW, Qin YR, Wang DP, Jiang JH, Fang Q, Zhao HR. The efficacy of percutaneous patent foramen ovale closure on migraine: a meta-analysis of randomized controlled trials and observational studies [J]. *Biomed Res Int*, 2021:ID6643266.
- [39] Mojadidi MK, Kumar P, Mahmoud AN, Elgendy IY, Shapiro H,

- West B, Charles AC, Mattle HP, Sorensen S, Meier B, Silberstein SD, Tobis JM. Pooled analysis of PFO occluder device trials in patients with PFO and migraine[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2021, 77:667-676.
- [40] Zhao E, Xie H, Zhang Y. A nomogram for the prediction of cessation of migraine among patients with patent foramen ovale after percutaneous closure[J]. *Front Neurol*, 2020, 11:593074.
- [41] Ben - Assa E, Rengifo - Moreno P, Al - Bawardy R, Kolte D, Cigarroa R, Cruz - Gonzalez I, Sakhuja R, Elmariah S, Pomerantsev E, Vaina LM, Ning M, Buonanno FS, Hung JW, Inglessis I, Palacios IF. Effect of residual interatrial shunt on migraine burden after transcatheter closure of patent foramen ovale[J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2020, 13:293-302.
- [42] Shi YJ, Lv J, Han XT, Luo GG. Migraine and percutaneous patent foramen ovale closure: a systematic review and meta-analysis[J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2017, 17:203.
- [43] Guo Y, Shi Y, Zhu D, Liu R, Qi Y, Luo G. Clopidogrel can be an effective complementary prophylactic for drug - refractory migraine with patent foramen ovale [J]. *J Investig Med*, 2020, 68:1250-1255.
- [44] Sommer RJ, Nazif T, Privitera L, Robbins BT. Retrospective review of thienopyridine therapy in migraineurs with patent foramen ovale[J]. *Neurology*, 2018, 91:1002-1009.
- [45] Reisman AM, Robbins BT, Chou DE, Yurakh MS, Gross GJ, Privitera L, Nazif T, Sommer RJ. Ticagrelor for refractory migraine/patent foramen ovale (TRACTOR): an open-label pilot study[J]. *Neurology*, 2018, 91:1010-1017.
- [46] Przemysław W, Spisak - Borowska K, Bochenek T, Konarska - Kuszewska E, Machowski J, Trusz-Gluza M, Bajor G, Mizia-Steck K, Giblett JP, Calvert PA. Impact of percutaneous patent foramen ovale closure on migraine headaches in patients with history of ischemic neurological events [J]. *Postepy Kardiol Interwencyjne*, 2020, 16:315-320.
- [47] Pristipino C, Germonpré P, Toni D, Sievert H, Meier B, D'Ascenzo F, Berti S, Onorato EM, Bedogni F, Mas JL, Scacciatella P, Hildick-Smith D, Gaita F, Kyrle PA, Thomson J, Derumeaux G, Sibbing D, Chessa M, Hornung M, Zamorano J, Dudek D, D'Ascenzo F, Omedè P, Ballocca F, Barbero U, Giordana F, Gili S, Iannaccone M, Akagi T, Anzola G, Carroll J, Dalvi B, Angelis C, Junbo G, Kasner SE, Michel-Behnke I, Musumeci G, Søndergaard L, Tarantini G, Biondi-Zoccai GGL, Capodanno D, Valgimigli M, Byrne R, Kunadian V; EVIDENCE SYNTHESIS TEAM; INTERNATIONAL EXPERTS; joint task force of European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI), European Stroke Organisation (ESO), European Heart Rhythm Association (EHRA), European Association for Cardiovascular Imaging (EACVI), European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), ESC Working Group on Adult Congenital Heart Disease, ESC Working Group on Thrombosis, European Haematological Society (EHA), European Underwater and Baromedical Society (EUBS); EAPCI SCIENTIFIC DOCUMENTS AND INITIATIVES COMMITTEE. 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]. *Eur Heart J*, 2021, 42:1545-1553.

(收稿日期:2022-01-30)

(本文编辑:彭一帆)

· 小词典 ·

中英文对照名词词汇(五)

- 氧化型谷胱甘肽 oxidized glutathione(GSSG)
- 药物过度使用性头痛 medication-overuse headache(MOH)
- 一氧化氮 nitric oxide(NO)
- 依赖程度量表 Severity of Dependence Scale(SDS)
- 遗传性出血性毛细血管扩张症
hereditary hemorrhagic telangiectasia(HHT)
- Beck 抑郁量表 Beck Depression Inventory(BDI)
- 意向治疗 intention to treat(ITT)
- 隐源性卒中 cryptogenic stroke(CS)
- 应用 AMPLATZER PFO 封堵器对偏头痛合并卵圆孔未闭患者进行医疗管理降低头痛发生率的前瞻性随机研究
Prospective, Randomized Investigation to Evaluate Incidence of Headache Reduction in Subjects with Migraine and Patent Foramen Ovale Using the AMPLATZER PFO Occluder to Medical Management(PREMIUM)
- 有先兆偏头痛 migraine with aura(MA)
- 有先兆偏头痛患者经皮卵圆孔封堵术治疗研究
the Percutaneous Closure of Patent Foramen Ovale in Migraine with Aura (PRIMA) study
- 右向左分流 right-to-left shunt(RLS)
- 原始神经外胚层肿瘤
primitive neuroectodermal tumor(PNET)
- 阵发性偏头痛 episodic migraine(EM)
- 脂钙蛋白型前列腺素 D2 合成酶
lipocalin prostaglandin D2 synthase(L-PGDS)
- 中脑导水管周围灰质 periaqueductal gray(PAG)
- 中脑导水管周围灰质腹外侧部
ventrolateral periaqueductal gray(vIPAG)
- 肿瘤坏死因子- α tumor necrosis factor- α (TNF- α)
- 载脂蛋白 E apolipoprotein E(ApoE)
- 自身对照的病例系列研究
Self Controlled Case Series(SCCS)
- 阻塞性睡眠呼吸暂停 obstructive sleep apnea(OSA)
- 最困扰的症状 most bothersome symptom(MBS)