

# 肺动脉高压是伴右至左分流的隐源性脑卒中患者的危险因素

张 扬, 赵洪芹\*

青岛大学附属医院神经内科, 山东 青岛

收稿日期: 2024年3月19日; 录用日期: 2024年4月13日; 发布日期: 2024年4月22日

## 摘 要

目的: 本研究旨在探讨CS患者RLS与PH之间的关联, 并进一步探究PH对CS患者卒中发生的潜在贡献。方法: PH通过右心导管检查确诊, 并经胸超声心动图采集心脏参数, 通过发泡实验明确RLS的存在及分流程度。此外, 采用logistic回归分析脑血管病危险因素和心脏参数指征。结果: 本研究共纳入383例患者。PH在CS患者中的患病率明显高于无CS患者( $P < 0.001$ )。此外, CS在PH组中的发病率高于无PH组( $P < 0.001$ )。PH的发生率RLS+组高于RLS-组( $P = 0.042$ ), 且在大分流组高于小分流组( $P < 0.001$ )。PH组比无PH组更常观察到大分流的发生( $P < 0.001$ )。经过多因素分析, PH是CS患者卒中发生的危险因素(OR: 4.151, 95% CI: 1.317~13.086,  $P = 0.015$ )。结论: 与无CS患者相比, CS患者合并PH, 且PH的发生可能与RLS相关, 并受分流程度的影响。此外, PH可能是CS患者卒中发生的危险因素, 且可能成为预测RLS患者缺血性卒中发生的重要因素。

## 关键词

肺动脉高压, 右向左分流, 隐源性卒中, 缺氧状态

# Pulmonary Hypertension as a Risk Factor in Cryptogenic Stroke Patients with Right-to-Left Shunt

Yang Zhang, Hongqin Zhao\*

Department of Neurology, Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong

Received: Mar. 19<sup>th</sup>, 2024; accepted: Apr. 13<sup>th</sup>, 2024; published: Apr. 22<sup>nd</sup>, 2024

\*通讯作者。

文章引用: 张扬, 赵洪芹. 肺动脉高压是伴右至左分流的隐源性脑卒中患者的危险因素[J]. 临床医学进展, 2024, 14(4): 1429-1439. DOI: 10.12677/acm.2024.1441178

## Abstract

**Aim:** The aim of this study was to investigate the association between RLS and PH in CS patients, and to further explore the potential contribution of PH to stroke occurrence in CS patients. **Method:** PH was confirmed by right cardiac catheterization, cardiac parameters were collected by transthoracic echocardiography, and the presence and degree of RLS were determined by foaming test. In addition, logistic regression was used to analyze the risk factors of cerebrovascular disease and the indications of cardiac parameters. **Results:** A total of 383 patients were included in this study. PH exhibited a significantly higher prevalence in patients with CS than those without CS ( $P < 0.001$ ). Moreover, CS manifested significantly more frequently in the PH group than in the non-PH group ( $P < 0.001$ ). The incidence of PH in RLS+ group was higher than that in RLS- group ( $P = 0.042$ ), and the incidence of PH in large shunt group was higher than that in small shunt group ( $P < 0.001$ ). A large shunt was observed more commonly in the PH group than in the no-pH group ( $P < 0.001$ ). After multivariate analysis, PH was a risk factor for stroke in CS patients (OR: 4.151, 95% CI: 1.317~13.086,  $P = 0.015$ ). **Conclusions:** Compared with patients without CS, patients with CS have combined PH, and the occurrence of PH may be related to RLS and influenced by the degree of shunt. In addition, PH may be a risk factor for stroke in patients with CS and may be an important predictor of ischemic stroke in patients with RLS.

## Keywords

Pulmonary Hypertension, Right-to-Left Shunt, Cryptogenic Stroke, Hypoxia

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

肺动脉高压(Pulmonary Hypertension, PH)是一组由多种病因导致肺血管阻力和肺动脉压异常升高的病理生理疾病[1], 其常见病因包括左心疾病、肺疾病或血栓栓塞性疾病。研究发现无论病因如何, PH最终会损害心脏结构并增加中风风险, 与缺血性卒中相关。既往病例曾报导过 PH 患者因矛盾栓子导致缺血性脑卒中的发生[2]。还有研究发现 PH 与矛盾栓塞(Paradoxical Embolism, PE)和心房颤动(Atrial Fibrillation, AF)相关, 而这些都是脑血管病发生的危险因素[3] [4]。最新数据统计, 15%~30%的病因不明的缺血性卒中被归类为隐源性卒中(Cryptogenic Stroke, CS) [5]。研究发现, 近 40%的 CS 患者出现右至左分流(Right-to-Left Shunt, RLS) [6] [7], 两者具有相关性[8]。RLS 引起卒中的发病机制复杂多样, 其中反常栓塞(Paradoxical Embolism, PE)机制被广泛研究并得到越来越多的认可[9]。PE 是指来自静脉系统或右心的栓子脱落, “躲避”肺循环的过滤, 而通过 RLS 的异常通道到达左心系统, 进入体循环导致脑动脉栓塞。CS 与 RLS 密切相关, 然而 PH 与 CS 和 RLS 之间的关系尚不清楚。因此, 本研究旨在探讨 CS 患者 RLS 与 PH 之间的关联, 并进一步探究 PH 对 CS 患者卒中发生的潜在贡献。

## 2. 材料与方法

### 2.1. 研究人群

选取 2019 年 6 月至 2022 年 6 月期间在青岛大学附属医院神经内科住院治疗, 依据 TOAST 分型诊

断为 CS 的 272 名患者为 CS 组, 并随机选取同期于我院住院的非缺血性脑卒中患者为无 CS 组。所有入组患者均完善了脑磁共振成像(Magnetic Resonance Imaging, MRI)及颅脑磁共振血管造影(Magnetic Resonance Angiography, MRA)或头颈部 CT 血管造影(Computed Tomography Angiography, CTA)、颈部血管超声, 并行右心导管检查(Right Heart Catheterization, RHC)、经胸超声心动图(Transthoracic Echocardiography, TTE)、心电图(Electrocardiogram, ECG)、对比增强经颅多普勒(Contrast Enhancement Transcranial Doppler, c-TCD)发泡实验等检查。

排除标准如下: 1) 依据 TOAST 分型考虑卒中类型为大动脉粥样硬化型、小动脉闭塞型、心源性脑栓塞或其他明确病因型[10]; 2) 严重的并发症, 如恶性肿瘤、心脏病(扩张型心肌病、病态窦房结综合征、严重心瓣膜病等), 或严重的肝、肺、肾功能不全; 3) 住院期间或过去受药物、毒物等影响继发导致的 PH [11]; 4) 颞窗发育不良, 且无法完成标准的 valsalva 动作(Valsalva Maneuver, VM); 5) 病历不完整者。

## 2.2. 研究方法

### 2.2.1. 临床资料的收集

收集所有受试者的临床信息, 包括一般资料如年龄、性别、体重指数(Body Mass Index, BMI), 既往病史如高血压、糖尿病、高脂血症、既往卒中/短暂性脑缺血发作(Transient Ischemic Attack, TIA) (至少有一次明确临床诊断)和个人史如吸烟(连续吸烟 6 个月以上, 每天至少 1 根)、饮酒(连续 6 个月以上, 每周饮酒量超 50 mg)。

### 2.2.2. c-TCD 发泡实验和 RLS 检测

c-TCD 发泡实验检查采用超声多普勒检测器(Chioy, 北京, 中国)。使用 2MHz-TCD 探头检测大脑中动脉。对比剂由 9 ml 等渗生理盐水、1 ml 空气和 1 滴患者血液混合而成。该混合物在两个连接有三通管的注射器之间搅拌至少 20 次, 随后注射到患者肘部前静脉。第一次注射在平静呼吸时进行, 接下来的两次注射在 VM 前 5 秒进行, 两次注射间隔至少 5 分钟。对比剂输注后 20 秒内 TCD 频谱上出现 1 个及以上微栓子信号(Microembolic, MB)即诊断 RLS 的存在。小分流的定义为 1~25 MBs; 大分流的定义为大于 25 MBs, 形成或未形成“雨帘” [12]。上述操作由经验丰富的神经科医生执行, 且医生不知道参与者的临床病史。

### 2.2.3. PH 的诊断和心脏结构参数

TTE 由不知道 c-TCD 发泡实验结果的经验丰富的超声医师执行, 以初步诊断 PH 和评估心脏结构参数[13] [14]。对于既往有 PH 诊断史的患者或首次通过 TTE 诊断为 PH 的患者, 再次行 RHC 以明确 PH 诊断。根据目前美国超声心动学会指南, PH 定义为在海平面、静息时通过 RHC 测量的平均肺动脉压高于 20 mmHg [15]。通过 TTE 测量肺动脉收缩压(Pulmonary Artery Systolic Pressure, PASP)、三尖瓣反流(Tricuspid Regurgitation, TR)、下腔静脉内径(Inferior Vena Cava diameter, IVCd)、右心室直径(Right Ventricular diameter, RVd)、舒张早期传导血流速度/二尖瓣环组织速度之比 E/e' (E, 早期左室充盈速度; e', 早期左心室充盈时的组织速度)、三尖瓣环面收缩偏移(Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion, TAPSE)、左心室射血分数(Left Ventricular Ejection Fraction, LVEF)、左房直径(Left Atrial diameter, LAd)、左心室舒张末期内径(Left Ventricular end-Diastolic dimension, LVDd)、左心室收缩末期内径(Left Ventricular end-Systolic dimension, LVSD)等心脏参数。

### 2.2.4. 影像学检查

所有受试者在卒中发病 7 天内完善颅脑 MRI 及脑动脉 MRA 或头颈部 CTA、颈部血管超声等检查。

颅脑 MRI 包括弥散加权成像、T1 和 T2 加权成像序列、FLAIR 序列等。

### 2.2.5. 统计学分析

本研究使用 SPSS 28.0 (IBM Corp, Armonk, NY, United States) 进行统计分析。连续变量以均数 ± 标准差表示, 采用独立样本 t 检验或非参数 Wilcoxon 检验比较组间差异。名义变量以百分比表示, 组内和组间差异检验采用 Pearson  $\chi^2$  检验。此外, 采用 logistic 回归分析(单变量和多变量)明确缺血性脑卒中预测因子。显著性水平设为  $P < 0.05$ 。

## 3. 结果

本研究共纳入了 411 名研究对象。依据排除标准, 13 例患有严重疾病, 1 例药源性 PH 患者, 6 例颞窗发育不良, 6 例无法完成 VM, 2 例病历资料不完整。最终本研究共纳入了 383 名患者。

### 3.1. CS 和无 CS 患者的 PH、脑血管病危险因素和心脏参数的比较

本研究将最终纳入的 383 名患者依据颅脑 MRI 结果和 TOAST 分型标准分为 CS 组( $n = 272, 71.0%$ ) 和无 CS 组( $n = 111, 29.0%$ )。患者平均年龄为  $48.8 \pm 12.5$  岁, 以男性为主( $n = 228$ , 占  $59.5%$ )。CS 组与无 CS 组在性别上有显著差异( $P < 0.001$ )。CS 组 PH 的患病率高于无 CS 组( $31.6\%$  vs.  $12.6\%$ ,  $P < 0.001$ ,  $\chi^2 = 14.758$ )。两组心脏结构参数如 PASP、TR、RVd、E/e'、LA 长轴、LAd、LVDd、LVSD 差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。然而, 脑血管病危险因素: 高血压、糖尿病、吸烟、饮酒、高脂血症等及其他心脏参数包括 TAPSE、IVCd、LA 短轴和 LVEF 等无统计学差异( $P > 0.05$ ) (见表 1)。

**Table 1.** Comparison of PH, cerebrovascular disease risk factors and cardiac parameters in CS and non-CS patients

**表 1.** CS 组和无 CS 组 PH、脑血管病危险因素和心脏参数的比较

变量	CS 组( $n = 272$ )	无 CS 组( $n = 111$ )	P-值
年龄(岁)	$48.65 \pm 11.90$	$49.24 \pm 13.99$	0.677
性别, 男, n (%)	194 (71.3)	34 (30.6)	<0.001
高血压, n (%)	139 (51.1)	48 (43.2)	0.163
糖尿病, n (%)	40 (14.7)	11 (9.9)	0.210
吸烟, n (%)	80 (29.4)	25 (22.5)	0.170
饮酒, n (%)	71 (26.1)	22 (19.8)	0.193
既往卒中/TIA, n (%)	38 (14.0)	0 (0)	<0.001
高脂血症, n (%)	60 (22.1)	18 (16.2)	0.198
BMI ( $\text{kg}/\text{m}^2$ )	$25.31 \pm 3.06$	$25.36 \pm 3.55$	0.891
PH, n (%)	86 (31.6)	14 (12.6)	<0.001
PASP (mmHg)	$29.90 \pm 6.72$	$27.81 \pm 4.66$	0.003
TR, n (%)	174 (64.0)	44 (39.6)	<0.001
IVCd (cm)	$1.55 \pm 0.11$	$1.55 \pm 0.13$	0.830
RVd (cm)	$2.73 \pm 0.25$	$2.63 \pm 0.23$	<0.001
E/e'	$11.10 \pm 2.74$	$9.42 \pm 3.74$	<0.001
TAPSE (cm)	$2.37 \pm 0.38$	$2.45 \pm 0.50$	0.071
LA major axis (cm)	$4.62 \pm 2.49$	$4.22 \pm 0.45$	0.012

续表

LA minor axis (cm)	3.55 ± 2.01	3.32 ± 0.36	0.070
LVEF (%)	63.84 ± 4.90	64.65 ± 4.84	0.138
LAd (cm)	3.79 ± 0.42	3.38 ± 0.39	<0.001
LVDd (cm)	4.68 ± 0.29	4.42 ± 0.42	<0.001
LVSD (cm)	3.00 ± 0.28	2.82 ± 0.29	<0.001

缩写: CS: 隐源性卒中; PH: 肺动脉高压; TIA: 短暂性脑缺血发作; BMI: 体重指数; PASP: 肺动脉收缩压; TR: 三尖瓣反流; IVCd: 下腔静脉内径; RVd: 右心室直径; E/e': 舒张早期传导血流速度/二尖瓣环组织速度之比(E: 早期左室充盈速度; e': 早期左室充盈时的组织速度); TAPSE: 三尖瓣环面收缩偏移; LA major axis: 左房长径; LA minor axis: 左房短径; LVEF: 左心室射血分数; LAd: 左房直径; LVDd: 左心室舒张末期内径; LVSD: 左心室收缩末期内径。\*P 值为 CS 组与无 CS 组的比较。数值以平均值 ± 均值或 n (%)表示。

### 3.2. 伴或不伴 RLS 的 CS 患者 PH、脑血管病危险因素和心脏参数的比较

将 272 名 CS 患者依据 RLS 的存在分为 RLS+组(n = 169, 62.1%)和 RLS-组(n = 103, 37.9%)。结果发现 RLS+组比 RLS-组的年龄小(46.09 ± 10.67 vs. 52.86 ± 12.63, P < 0.001)。与 RLS-组相比, RLS+组 PH 的发生率更高(36.1% vs. 24.3%, P = 0.042,  $\chi^2 = 4.137$ ), 且 PASP (30.78 ± 7.26 vs. 28.45 ± 5.46, P<sub>PASP</sub> = 0.005) 及 LAd (3.85 ± 0.43 vs. 3.68 ± 0.38, P<sub>LAd</sub> = 0.001)指标更大。但两组之间其他的心脏参数如 TR、IVCd、E/e'、TAPSE、LVEF、LA 长轴、LA 短轴、LVDd 及 LVSD 和性别、脑血管病危险因素无统计学意义(P > 0.05) (见表 2)。

**Table 2.** Comparison of PH, cerebrovascular disease risk factors and cardiac parameters in CS patients with or without RLS  
**表 2.** 伴或不伴 RLS 的 CS 患者 PH、脑血管病危险因素和心脏参数的比较

变量	RLS 组(n = 169)	无 RLS 组(n = 103)	P-值
年龄(岁)	46.09 ± 10.67	52.86 ± 12.63	<0.001
性别, 男, n (%)	123 (72.8)	71 (68.9)	0.496
高血压, n (%)	85 (50.3)	54 (52.4)	0.733
糖尿病, n (%)	20 (11.8)	20 (19.4)	0.087
吸烟, n (%)	50 (29.6)	30 (29.1)	0.936
饮酒, n (%)	44 (26.0)	27 (26.2)	0.974
既往卒中/TIA, n (%)	21 (12.4)	17 (16.5)	0.347
高脂血症, n (%)	30 (17.8)	30 (29.1)	0.028
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	25.38 ± 3.33	25.19 ± 2.59	0.622
PH, n (%)	61 (36.1)	25 (24.3)	<b>0.042</b>
PASP (mmHg)	30.78 ± 7.26	28.45 ± 5.46	<b>0.005</b>
TR, n (%)	107 (63.3)	67 (65.0)	0.773
IVCd (cm)	1.55 ± 0.11	1.55 ± 0.11	0.904
RVd (cm)	2.73 ± 0.26	2.73 ± 0.25	0.860
E/e'	11.19 ± 2.93	10.93 ± 2.41	0.424
TAPSE (cm)	2.35 ± 0.38	2.39 ± 0.38	0.317
LA major axis (cm)	4.50 ± 0.41	4.82 ± 4.01	0.424

续表

LA minor axis (cm)	3.64 ± 2.53	3.41 ± 0.34	0.246
LVEF (%)	63.65 ± 5.14	64.15 ± 4.47	0.399
LAd (cm)	3.85 ± 0.43	3.68 ± 0.38	<b>0.001</b>
LVDd (cm)	4.69 ± 0.27	4.67 ± 0.32	0.702
LVSd (cm)	3.00 ± 0.25	3.00 ± 0.33	0.729

缩写: RLS: 右向左分流; CS: 隐源性卒中; PH: 肺动脉高压; TIA: 短暂性脑缺血发作; BMI: 体重指数; PH: 肺动脉高压; PASP: 肺动脉收缩压; TR: 三尖瓣反流; IVCd: 下腔静脉内径; RVd: 右心室直径; E/e': 舒张早期传导血流速度/二尖瓣环组织速度之比(E: 早期左室充盈速度; e': 早期左心室充盈时的组织速度); TAPSE: 三尖瓣环面收缩偏移; LA major axis: 左房长径; LA minor axis: 左房短径; LVEF: 左心室射血分数; LAd: 左房直径; LVDd: 左心室舒张末期内径; LVSd: 左心室收缩末期内径。\*P 值为 RLS 组与无 RLS 组的比较。数值以平均值 ± 均值或 n (%)表示。

### 3.3. 大分流和小分流患者 PH、脑血管病危险因素和心脏参数的比较

将 169 名 RLS+患者依据分流严重程度分为大分流组(n = 71, 40.0%)和小分流组(n = 98, 60.0%)。结果发现与小分流组比较, 大分流组的 CS 患者更容易发生 PH (52.1% vs. 25.5%,  $P < 0.001$ ,  $\chi^2 = 13.619$ ), 且 PASP (33.69 ± 9.12 vs. 28.67 ± 4.55,  $P_{\text{PASP}} < 0.001$ )及 LAd (3.93 ± 0.48 vs. 3.79 ± 0.38,  $P_{\text{LAd}} = 0.036$ )水平更高。而其他心脏指标差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。此外, 相比小分流患者, 大分流患者的年龄更小(40.89 ± 8.92 vs. 49.86 ± 10.28,  $P < 0.001$ )、高血压的发生率更低(39.4% vs. 58.2%,  $P = 0.016$ ), 但其他脑血管病危险因素及性别等无明显统计学差异( $P > 0.05$ ) (见表 3)。

**Table 3.** Comparison of PH, cerebrovascular disease risk factors and cardiac parameters in CS patients with small and large shunts

**表 3.** 伴小分流和大分流的 CS 患者 PH、脑血管病危险因素和心脏参数的比较

变量	小分流组(n = 98)	大分流组(n = 71)	P-值
年龄(岁)	49.86 ± 10.28	40.89 ± 8.92	<b>&lt;0.001</b>
性别, 男, n (%)	71 (72.4)	52 (73.2)	0.909
高血压, n (%)	57 (58.2)	28 (39.4)	<b>0.016</b>
糖尿病, n (%)	12 (12.2)	8 (11.3)	0.846
吸烟, n (%)	30 (30.6)	20 (28.2)	0.731
饮酒, n (%)	25 (25.5)	19 (26.8)	0.855
既往卒中/TIA, n (%)	11 (11.2)	10 (14.1)	0.349
高脂血症, n (%)	20 (20.4)	10 (14.1)	0.288
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	25.23 ± 3.48	25.60 ± 3.12	0.465
PH, n (%)	24 (24.4)	37 (52.1)	<b>&lt;0.001</b>
PASP (mmHg)	28.67 ± 4.55	33.69 ± 9.12	<b>&lt;0.001</b>
TR, n (%)	66 (67.3)	41 (57.7)	0.201
IVCd (cm)	1.55 ± 0.09	1.55 ± 0.14	0.936
RVd (cm)	2.76 ± 0.24	2.70 ± 0.27	0.141
E/e'	11.44 ± 3.16	10.85 ± 2.56	0.180
TAPSE (cm)	2.33 ± 0.39	2.37 ± 0.36	0.536

续表

<b>LA major axis (cm)</b>	4.55 ± 0.36	4.43 ± 0.47	0.075
<b>LA minor axis (cm)</b>	3.78 ± 3.30	3.43 ± 0.43	0.303
<b>LVEF (%)</b>	63.93 ± 2.83	63.25 ± 7.21	0.457
<b>LAd (cm)</b>	3.79 ± 0.38	3.93 ± 0.48	<b>0.036</b>
<b>LVDd (cm)</b>	4.72 ± 0.23	4.64 ± 0.31	0.105
<b>LVSd (cm)</b>	3.00 ± 0.23	2.98 ± 0.28	0.584

缩写: PH: 肺动脉高压; TIA: 短暂性脑缺血发作; BMI: 体重指数; PASP: 肺动脉收缩压; TR: 三尖瓣反流; IVCd: 下腔静脉内径; RVd: 右心室直径; E/e': 舒张早期传导血流速度/二尖瓣环组织速度之比(E: 早期左室充盈速度; e': 早期左心室充盈时的组织速度); TAPSE: 三尖瓣环面收缩偏移; LA major axis: 左房长径; LA minor axis: 左房短径; LVEF: 左心室射血分数; LAd: 左房直径; LVDd: 左心室舒张末期径; LVSd: 左心室收缩末期径。\*P 值为小分流组和大分流组的比较。数值以平均值 ± 均值或 n (%)表示。

### 3.4. PH 患者与无 PH 患者心脏参数及脑血管病危险因素的比较

本研究根据 RHC 检查结果分为 PH 组(n = 100, 26.1%)和无 PH 组(n = 283, 73.9%)。与无 PH 组相比, PH 组 CS 的发病率较高(86.0% vs. 65.7%,  $P < 0.001$ ,  $\chi^2 = 14.758$ ), 既往卒中/TIA、大分流和 TR 的发生率更高( $P < 0.05$ ), 且 PASP、LAd 和 E/e'等心脏参数指标更大( $P < 0.05$ )。此外, 两组之间存在性别差异( $P = 0.001$ )。然而, 两组之间在年龄、脑血管病危险因素及其他心脏参数指标无统计学意义( $P > 0.05$ ) (见表 4)。

**Table 4.** Comparison of cardiac parameters and cerebrovascular disease risk factors in PH and non-PH patients  
**表 4.** PH 患者与非 PH 患者心脏参数及脑血管病危险因素的比较

变量	PH 组(n = 100)	无 PH 组(n = 283)	P-值
年龄(岁)	47.34 ± 13.39	49.35 ± 12.18	0.189
性别, 男, n (%)	73 (73.0)	155 (54.8)	<b>0.001</b>
高血压, n (%)	48 (48.0)	139 (49.1)	0.848
糖尿病, n (%)	9 (9.0)	42 (14.8)	0.139
吸烟, n (%)	28 (28.0)	77 (27.2)	0.879
饮酒, n (%)	21 (21.0)	72 (25.4)	0.373
既往卒中/TIA, n (%)	16 (16.0)	22 (7.8)	<b>0.018</b>
高脂血症, n (%)	11 (11.0)	67 (23.7)	0.07
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	25.29 ± 2.96	25.34 ± 3.29	0.901
CS, n (%)	86 (86.0)	186 (65.7)	<b>&lt;0.001</b>
RLS+, n (%)	71 (71.0)	174 (61.5)	0.088
大分流, n (%)	43 (43.0)	68 (24.0)	<b>&lt;0.001</b>
PASP (mmHg)	37.50 ± 5.80	26.39 ± 3.00	<b>&lt;0.001</b>
TR, n (%)	69 (69.0)	149 (52.7)	<b>0.005</b>
IVCd (cm)	1.57 ± 0.12	1.54 ± 0.12	<b>0.080</b>
RVd (cm)	2.70 ± 0.24	2.70 ± 0.25	0.851
E/e'	11.21 ± 3.31	10.39 ± 3.07	<b>0.032</b>

续表

<b>TAPSE (cm)</b>	2.44 ± 0.50	2.37 ± 0.38	0.193
<b>LA major axis (cm)</b>	4.83 ± 4.09	4.39 ± 0.39	0.075
<b>LA minor axis (cm)</b>	3.52 ± 0.43	3.47 ± 1.97	0.689
<b>LVEF (%)</b>	63.49 ± 7.24	64.28 ± 3.72	0.301
<b>LAd (cm)</b>	3.83 ± 0.54	3.61 ± 0.40	<0.001
<b>LVDd (cm)</b>	4.66 ± 0.36	4.58 ± 0.35	0.073
<b>LVSD (cm)</b>	3.00 ± 0.37	2.93 ± 0.27	0.076

缩写: PH: 肺动脉高压; TIA: 短暂性脑缺血发作; BMI: 体重指数; CS: 隐源性卒中; RLS: 右向左分流; PASP: 肺动脉收缩压; TR: 三尖瓣反流; IVCd: 下腔静脉内径; RVd: 右心室直径; E/e': 舒张早期传导血流速度/二尖瓣环组织速度之比(E: 早期左室充盈速度; e': 早期左心室充盈时的组织速度); TAPSE: 三尖瓣环面收缩偏移; LA major axis: 左房长径; LA minor axis: 左房短径; LVEF: 左心室射血分数; LAd: 左房直径; LVDd: 左心室舒张末期内径; LVSD: 左心室收缩末期内径。\*P 值为 PH 组和无 PH 组的比较。数值以平均值 ± 均值或 n (%)表示。

### 3.5. 通过 logistics 回归分析确定 CS 患者卒中发生的预测因子

本研究对表 1 中的数据进行了 logistics 回归分析。通过单因素回归分析, 心脏参数如 PH、性别、TR、PASP、E/e'、LAd、LVDd、LVSD、RVd、LA 长轴、LA 短轴等与 CS 显著相关。将结果中有统计学意义的变量纳入多因素分析后, PH [比值比(OR): 4.151, 95%置信区间(CI): 1.317~13.086, P = 0.015]是 CS 患者卒中发生的独立危险因素, 且性别、E/e'和 LAd 同样是独立预测因子(见表 5)。

**Table 5.** Predictors of CS stroke occurrence were determined by logistics regression analysis  
**表 5.** 通过 logistics 回归分析确定 CS 卒中发生的预测因子

变量	单因素分析 OR (95% CI) P-值	多因素分析 OR (95% CI) P-值
性别, 男	5.633 (3.480, 9.117) 0.000	3.267 (1.831, 5.830) 0.000
PH	3.204 (1.730, 5.931) 0.000	4.151 (1.317, 13.086) 0.015
TR	2.704 (1.717, 4.256) 0.000	
PASP	1.064 (1.021, 1.110) 0.004	
RVd	5.750 (2.210, 14.961) 0.000	
E/e'	1.256 (1.144, 1.379) 0.000	1.108 (1.005, 1.222) 0.040
LA major axis	4.635 (2.561, 8.389) 0.000	
LA minor axis	2.422 (1.265, 4.640) 0.008	
LAd	13.167 (6.592, 26.299) 0.000	4.935 (2.159, 11.285) 0.000
LVDd	13.010 (5.698, 29.704) 0.000	
LVSD	11.134 (4.663, 26.584) 0.000	

缩写: OR: 比值比; CI: 置信区间; PH: 肺动脉高压; TR: 三尖瓣反流; PASP: 肺动脉收缩压; RVd: 右心室直径; E/e': 舒张早期传导血流速度/二尖瓣环组织速度之比(E: 早期左室充盈速度; e': 早期左心室充盈时的组织速度); LA major axis: 左房长径; LA minor axis: 左房短径; LAd: 左房直径; LVDd: 左心室舒张末期内径; LVSD: 左心室收缩末期内径。

## 4. 讨论

本研究探讨 CS 患者中 RLS 与 PH 之间的关联, 发现: (1) 与无 CS 患者相比, CS 患者更易合并 PH,



且 PH 的发生可能与 RLS 相关, 并受分流程度的影响; (2) PH 可能是 CS 患者卒中发生的危险因素, 且可能成为预测 RLS 患者缺血性卒中发生的重要因素。

本研究显示, 与无 CS 患者相比, CS 患者 PH 的患病率更高, PASP、RVd、E/e'、LA 长轴、LAd、LVDd 及 LVSd 等心脏参数更大, 并且在 PH 患者中, CS 的患病率高于无 PH 患者, 提示 PH 的存在更容易引起卒中的发生。最近研究发现 PH 与缺血性脑卒中密切相关。2019 年, Shah 等人[4]通过荟萃分析研究 PH 与卒中的关系, 发现大约 8%PH 患者发生脑卒中, 并且 PH 与 1.5 倍的卒中风险独立相关。PH 导致卒中发生的具体机制尚未明确, 可能与以下机制相关。首先, 研究表明, PH 患者可导致新发房颤、房扑等心律失常的发生, 后者是卒中发病的危险因素[3]。PH 引起肺血管阻力增加, 导致右心房、右心室扩大, 牵拉刺激引起交感神经兴奋, 促进心房颤动等心律失常的发生[3] [16]。其次, PH 易导致心功能储备下降[17], 这可能使其更容易因血流动力学障碍而发生急性脑卒中。

在本研究中, 我们发现 PH 更易发生伴有 RLS 的 CS 患者中, 且大分流患者 PH 的患病率更高, 这提示 PH 可能与 RLS 相关, 并受分流程度的影响。我们推测发生此结果的机制: RLS 发生在右心房压大于左心房压时, 右心房的血液经过卵圆孔流入左心房, 导致左心房压力增大, 肺循环血液回流受抑制, 导致 PH。此外, RLS 导致右心房的缺氧静脉血流入左心房的含氧动脉血, 引起低氧血症[18] [19], 刺激了反应性肺血管收缩/重构, 加剧了 PH 的进展。而大分流的发生可导致卵圆孔处的血液量增加, 进一步加剧左心房压力和恶化低氧血症, 从而加重 PH 的发生。一项针对 404 例 PH 患者的前瞻性研究发现, PFO 介导的 RLS 与低氧血症的形成及 PH 的进展有关[20]。事实上, RLS 通过引起血流动力学紊乱, 导致肺血管收缩力和肺血管阻力增加, 影响 PH 的发生。

本研究还显示, PH 患者大分流的发生率高于无 PH 患者, 导致 CS 患者的 RLS 程度恶化。PH 可致右心压力负荷增加[21], 当超过左心压力时, 可加剧 RLS 的程度。既往研究已证实, RLS 可随着肺压逐渐升高而增加[18] [20]。随着病情的发展, PH 可进一步加剧 RLS 引起的缺氧, 在 CS 的发生中起特殊作用。研究发现慢性缺氧可刺激红细胞增殖, 增加血液黏度, 引起高凝状态, 进一步增加血栓形成的风险[22]。此外, 最近的一篇综述报道, PH 患者在缺氧状态下, 缺氧诱导因子信号(HIF)通路被激活[23], 激活的 HIF-1 可能参与心房重构和房颤, 进一步增加卒中发生的风险。多项动物模型研究发现, HIF-1 $\alpha$  杂合子缺失的小鼠在缺氧暴露时表现出 PH 和右心室肥大的减弱[24], 而 HIF-2 $\alpha$  整体缺失的小鼠不能在长期缺氧中存活[25]。通过调整脑血管病危险因素、年龄、性别等混杂因素, 多因素回归分析表明 PH 是 CS 患者卒中发生的危险因素, 尽管特异性较低, 但仍不能否认 PH 对 CS 发病的危险性。因此 PH 可能通过加剧 RLS 的严重程度, 增加静脉微血栓进入体循环的机会, 最终导致 CS 等矛盾栓塞性疾病的发生[26]。

我们的研究还发现 PH 与 CS 的关系涉及一些心脏病理生理的改变, 尤其是左房扩大、TR、右室功能的改变, RLS 也可能参与其中。其中具体的机制需要进行更深入的研究。

本研究有几个局限性。首先, 我们的研究是一项回顾性、单中心、横断面调查, 没有进行随访。需要更多的前瞻性、多中心和随访研究来证实我们的结果。其次, Hassoun [11]指出 PH 根据病机病因分为五大类。然而, 本研究未对 PH 病因进行分组分析。虽然我们排除了影响 PAP 的药物, 但究竟哪个具体因素与 RLS 关系更密切还有待进一步深入研究。第三, CS 诊断存在检测偏差。本研究没有进行彻底的检查, 这可能导致错误的分类, 如将隐蔽性心房颤动引起的心源性中风分类为 CS。尽管隐蔽性房颤引起的心源性卒中发生率相对较低[27], 但需要更全面的检测来提高 CS 的诊断准确性。

## 5. 结论

在 CS 患者中, PH 的发生可能与 RLS 相关, 并受分流程度的影响。此外, PH 可能是 CS 患者卒中

发生的危险因素, 且可能成为预测 RLS 患者缺血性卒中发生的重要因素。早期干预可以预防由 RLS 引起的 PH, 切断 PH 与心脏结构损伤之间的负循环, 减少卒中的发生。

## 致 谢

感谢所有参与本研究的工作人员及患者。

## 基金项目

基于人工智能的脑血管病临床诊疗决策研究(CATCH-AI)国家重点研发计划(2019-T2M-5-029); 科技部“十三五”《中国急性缺血性卒中降压治疗试验 II (CATIS-2)国家重点研发计划 2016YFC1307300》。

## 参考文献

- [1] Walter, K. (2021) Pulmonary Hypertension. *JAMA*, **326**, 1116. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.11054>
- [2] Sultan, F.A., Allen, S., Sharif, M. and Mookadam, F. (2017) Paradoxical Thrombus ‘Caught in the Act’: Case Report and Review of the Literature. *The American Journal of Medicine*, **130**, E23-E25. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2016.07.022>
- [3] Olsson, K.M., Nickel, N.P., Tongers, J. and Hoepfer, M.M. (2013) Atrial Flutter and Fibrillation in Patients with Pulmonary Hypertension. *International Journal of Cardiology*, **167**, 2300-2305. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2012.06.024>
- [4] Shah, T.G., Sutaria, J.M., Vyas, M.V. (2019) The Association between Pulmonary Hypertension and Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis. *International Journal of Cardiology*, **295**, 21-24. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2019.07.085>
- [5] Hart, R.G., Diener, H.C., Coutts, S.B., *et al.* (2014) Embolic Strokes of Undetermined Source: The Case for a New Clinical Construct. *The Lancet Neurology*, **13**, 429-438. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(13\)70310-7](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(13)70310-7)
- [6] Homma, S., Messé, S.R., Rundek, T., *et al.* (2016) Patent Foramen Ovale. *Nature Reviews Disease Primers*, **2**, Article No. 15086. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2015.86>
- [7] Xu, W.H., Xing, Y.Q., Yan, Z.R., Jiang, J.D. and Gao, S. (2014) Cardiac Right-to-Left Shunt Subtypes in Chinese Patients with Cryptogenic Strokes: A Multicenter Case-Control Study. *European Journal of Neurology*, **21**, 525-528. <https://doi.org/10.1111/ene.12351>
- [8] West, B.H., Noureddin, N., Mamzhi, Y., *et al.* (2018) Frequency of Patent Foramen Ovale and Migraine in Patients with Cryptogenic Stroke. *Stroke*, **49**, 1123-1128. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.117.020160>
- [9] 邵薪诺, 曲连卉, 李光辉, 涂应锋. 卵圆孔未闭相关性脑卒中机制及治疗的研究进展[J]. 中国介入心脏病学杂志, 2023, 31(8): 619-623.
- [10] Adams Jr., H.P., Bendixen, B.H., Kappelle, L.J., *et al.* (1993) Classification of Subtype of Acute Ischemic Stroke. Definitions for Use in a Multicenter Clinical Trial. *Stroke*, **24**, 35-41. <https://doi.org/10.1161/01.STR.24.1.35>
- [11] Hassoun, P.M. (2021) Pulmonary Arterial Hypertension. *The New England Journal of Medicine*, **385**, 2361-2376. <https://doi.org/10.1056/NEJMra2000348>
- [12] Rigatelli, G., Dell’Avvocata, F., Cardaioli, P., *et al.* (2011) Permanent Right-to-Left Shunt Is the Key Factor in Managing Patent Foramen Ovale. *Journal of the American College of Cardiology*, **58**, 2257-2261. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2011.06.064>
- [13] Lang, R.M., Badano, L.P., Mor-Avi, V., *et al.* (2015) Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *European Heart Journal: Cardiovascular Imaging*, **16**, 233-270. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jev014>
- [14] Picard, M.H., Adams, D., Bierig, S.M., *et al.* (2011) American Society of Echocardiography Recommendations for Quality Echocardiography Laboratory Operations. *Journal of the American Society of Echocardiography*, **24**, 1-10. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2010.11.006>
- [15] (2023) Corrigendum to: 2022 ESC/ERS Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension: Developed by the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS). Endorsed by the International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) and the European Reference Network on Rare Respiratory Diseases (ERN-LUNG). *European Heart Journal*, **44**, 1312. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad005>

- 
- [16] Zhao, Q., Deng, H., Jiang, X., *et al.* (2015) Effects of Intrinsic and Extrinsic Cardiac Nerves on Atrial Arrhythmia in Experimental Pulmonary Artery Hypertension. *Hypertension*, **66**, 1042-1049. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.05846>
- [17] Konstam, M.A., Kiernan, M.S., Bernstein, D., *et al.* (2018) Evaluation and Management of Right-Sided Heart Failure: A Scientific Statement from the American Heart Association. *Circulation*, **137**, E578-E622. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000560>
- [18] Mojadidi, M.K., Ruiz, J.C., Chertoff, J., Zaman, M.O., *et al.* (2019) Patent Foramen Ovale and Hypoxemia. *Cardiology in Review*, **27**, 34-40. <https://doi.org/10.1097/CRD.0000000000000205>
- [19] Rees, J.H., Sziklas, J.J., Spencer, R.P. and Chalasani, G. (1994) Induced Right-to-Left Cardiac Shunt During Pulmonary Perfusion Imaging. *Clinical Nuclear Medicine*, **19**, 973-974. <https://doi.org/10.1097/00003072-199411000-00007>
- [20] Sharan, L., Stackhouse, K., Awerbach, J.D., Bashore, T.M. and Krasuski, R.A. (2018) Effect of Patent Foramen Ovale in Patients with Pulmonary Hypertension. *The American Journal of Cardiology*, **122**, 505-510. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2018.04.014>
- [21] Sydykov, A., Mamazhakypov, A., Maripov, A., *et al.* (2021) Pulmonary Hypertension in Acute and Chronic High Altitude Maladaptation Disorders. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, **18**, Article 1692. <https://doi.org/10.3390/ijerph18041692>
- [22] Chen, L., He, W., Liu, F. and Wang, T. (2020) Stroke in Pulmonary Hypertension: Is It Predictable or Preventable? *International Journal of Cardiology*, **303**, 79. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2019.11.108>
- [23] Pullamsetti, S.S., Mamazhakypov, A., Weissmann, N., Seeger, W. and Savai, R. (2020) Hypoxia-Inducible Factor Signaling in Pulmonary Hypertension. *Journal of Clinical Investigation*, **130**, 5638-5651. <https://doi.org/10.1172/JCI137558>
- [24] Yu, A.Y., Shimoda, L.A., Iyer, N.V., *et al.* (1999) Impaired Physiological Responses to Chronic Hypoxia in Mice Partially Deficient for Hypoxia-Inducible Factor 1alpha. *Journal of Clinical Investigation*, **103**, 691-696. <https://doi.org/10.1172/JCI5912>
- [25] Hu, C.J., Poth, J.M., Zhang, H., *et al.* (2019) Suppression of HIF2 Signalling Attenuates the Initiation of Hypoxia-Induced Pulmonary Hypertension. *European Respiratory Journal*, **54**, Article ID: 1900378. <https://doi.org/10.1183/13993003.00378-2019>
- [26] Strambo, D., Sirimarco, G., Nannoni, S., *et al.* (2021) Embolic Stroke of Undetermined Source and Patent Foramen Ovale: Risk of Paradoxical Embolism Score Validation and Atrial Fibrillation Prediction. *Stroke*, **52**, 1643-1652. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.120.032453>
- [27] Sanna, T., Diener, H.C., Passman, R.S., *et al.* (2014) Cryptogenic Stroke and Underlying Atrial Fibrillation. *The New England Journal of Medicine*, **370**, 2478-2486. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1313600>