

• 综 述 •

经皮卵圆孔未闭封堵术治疗偏头痛的临床现状

张 源 综述,陈运清[△]审校

(重庆医科大学附属第二医院心血管内科,重庆 400010)

[摘 要] 卵圆孔未闭(PFO)是一种心脏解剖异常,通常胎儿在出生时未能正常关闭,导致左心室和右心室之间的血流通道仍然存在。近年来,越来越多的研究表明,PFO 与偏头痛之间存在关联性,尤其是在伴有先兆的偏头痛患者之中。随着心内科介入技术的不断发展,介入封堵术已成为治疗 PFO 的有效方法。研究显示,通过采用封堵装置对 PFO 进行封堵,可以减少 PFO 相关的危险,如脑卒中。有研究发现,PFO 封堵可能有助于减轻偏头痛发作的频率和严重程度。焦虑和抑郁是偏头痛患者常见的精神合并症。经皮 PFO 封堵术在减轻偏头痛症状和改善心理状况及生活质量方面也显示出良好的效果。该文还将讨论 PFO 封堵术的安全性和效果,以及与偏头痛相关的机制,以深入探讨这一领域的临床进展。最后,该文强调了对患者精神健康状况进行筛查和管理的必要性,并期望未来的研究能够为 PFO 封堵术在治疗偏头痛方面提供更为明确的指导。

[关键词] 卵圆孔未闭介入封堵术; 卵圆孔未闭; 偏头痛; 临床现状; 综述

DOI:10.3969/j.issn.1009-5519.2024.07.027

中图法分类号:R747.2

文章编号:1009-5519(2024)07-1209-05

文献标识码:A

Clinical status of percutaneous closure of patent foramen ovale in the treatment of migraine

ZHANG Yuan, CHEN Yunqing[△]

(Department of Cardiology, The Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400010, China)

[Abstract] A patent foramen ovale(PFO) is a cardiac anatomical abnormality that usually fails to close normally at birth, resulting in the blood flow channel between the left ventricle and the right ventricle still existing. In recent years, a growing number of studies have shown that there is a correlation between PFO and migraine, especially in migraine patients with aura. With the continuous development of interventional techniques in cardiology, interventional closure has become an effective method for the treatment of PFO. Studies have shown that the closure of PFO by using a closure device can reduce the risks associated with patent foramen ovale, such as stroke. More encouragingly, some studies have found that PFO closure may help reduce the frequency and severity of migraine attacks. Anxiety and depression are common mental complications in migraine patients. Percutaneous PFO closure has shown favorable results in alleviating migraine symptoms and improving psychological status and quality of life. This review will also discuss the safety and efficacy of PFO closure, as well as the mechanisms associated with migraine, in order to further explore the clinical advances in this field. Finally, this paper emphasize the necessity of screening and managing the mental health status of patients, and expects that future research can provide more clear guidance for PFO closure in the treatment of migraine.

[Key words] Percutaneous patent foramen ovale closure; Patent foramen ovale; Migraine; Clinical status; Review

偏头痛是一种以剧烈头痛为特征的慢性神经系统疾病,通常伴随恶心、呕吐及对光和声音的敏感,这一病症影响着全球数亿人。已有研究发现,与没有偏头痛的个体相比,偏头痛患者的抑郁、焦虑和疼痛程度更高^[1],焦虑和抑郁与偏头痛及其负担(包括频率、严重程度、残疾、头痛影响、生活质量和睡眠质量)的风险增加显著相关^[2]。而患有焦虑和抑郁的患者往往出现更严重的偏头痛症状,例如气味恐惧症、腹泻、异常性疼痛和听觉过敏^[3],对其生活质量造成了显著影

响。目前,偏头痛的发病机制仍不完全清楚,但其与多种因素,包括遗传、环境、激素和心血管因素有关。卵圆孔未闭(PFO)是一种先天性心脏缺陷,可能引起心房水平右向左分流。有研究人员认为,这种分流可能在偏头痛的发展或加重中起作用。多项研究表明,经导管 PFO 与减轻偏头痛负担显著相关,包括减少偏头痛复发的风险、频率和每月偏头痛时间,以及改善生活质量。本文就介入封堵术治疗 PFO 与偏头痛合并焦虑抑郁相关性进展进行综述,以期临床工作

[△] 通信作者, E-mail: chenyunqing.88@163.com。

中介入封堵术在 PFO 患者中的应用提供帮助予指导。

1 PFO 概述

1.1 PFO 卵圆孔是位于心房隔膜前部和后部之间的一个瓣状开口,有助于胎儿的含氧血液从下腔静脉流出。胎儿血液从下腔静脉流经右心房,穿过心房隔膜进入全身循环。胎儿出生后,由于呼吸和氧合作用,肺血管阻力逐渐下降,导致右心压力减小。同时,肺静脉回流的增加使左心房压力上升。这 2 个因素共同推动房间隔向右心室方向移动,最终导致卵圆孔的关闭。PFO 是一种先天性心脏异常,即在出生后未能关闭的胎儿正常结构卵圆孔,其允许血液从右心室流向左心房。PFO 在全球人群中发病率约为 25%^[4]。尽管大多数成年 PFO 患者无症状,但其可以导致低氧血液的右向左分流及可能引发静脉血栓栓塞^[5]。PFO 的长度在 3~18 mm,平均 8 mm;大小约 1~19 mm,平均 4.9 mm,根据 PFO 直径大小,通常可分为大 PFO (≥ 4 mm)、中 PFO (2.0~3.9 mm)、小 PFO (≤ 1.9 mm)^[6]。PFO 通常根据解剖结构可分为 2 种主要类型,即简单型 PFO 和复杂型 PFO^[7],简单型 PFO 的特征包括长度小于 8 mm、无房间隔膨出瘤(ASA)、无过长的下腔静脉瓣或希阿里氏网、无肥厚的继发间隔(≤ 10 mm)及不合并有房间隔缺损(ASD);不符合上述条件或伴有左房侧多发出出口、主动脉根部扩张引起解剖异常者为复杂型 PFO。

研究表明,PFO 与多种疾病存在关联,如隐源性中风、减压病、偏头痛、斜卧-直立性低氧综合征以及由栓塞引发的急性肢体缺血^[8]。2014 年,LIP 等^[9]在一项系统回顾研究发现,在病例系列和队列研究中,偏头痛患者中 PFO 的患病率为 14.6%~66.5%。病例对照研究报道,对照组的患病率为 16.0%~25.7%,而先兆偏头痛的患病率为 26.8%~96.0%,这表明 PFO 与先兆性偏头痛密切相关。不同解剖结构的 PFO 与相关疾病的发病率存在关联,存在静息性右向左分流(RLS)和高水平房间隔膨出瘤或 PFO 分流量大的患者更有可能出现先兆性偏头痛^[10]。

1.2 PFO 的诊断 目前,临床上多采用超声技术作为诊断 PFO 的主要手段,其中声学造影对于 PFO-RLS 有着很高的敏感性,即使对微量造影剂微泡也能进行有效识别。超声技术包括对比增强经颅多普勒超声(cTCD)、经胸超声心动图声学造影(cTTE)、经食管超声心动图声学造影(cTEE)和心腔内超声心动图声学造影(cICE)等^[11],目前,有研究认为 TEE 是 PFO 识别的“金标准”,能够评估 PFO 的大小、右向左分流(RLS)的严重程度及区分心内和肺内 RLS。

2 PFO 导致偏头痛发病机制

目前,对于 PFO 导致偏头痛的病理生理机制尚未统一,本文就目前对 PFO 导致偏头痛的主要几种假说进行总结。

2.1 反常栓塞学说 在 PFO 情况下,静脉中的一些微小栓子(如空气、微小血栓等)会在经过肺循环时被过滤掉,当存在 PFO 时,静脉中的微小栓子会从右心房经由卵圆孔直接进入左心房,从而绕过肺循环直接汇入体循环,进而导致动脉栓塞,相应动脉供血区域供血量下降。研究认为,微栓子可能会触发皮层扩散抑制(CSD),这是关于偏头痛与 PFO 相关的病理生理机制的最有可能的假说。CSD 被认为是偏头痛先兆的病理机制,其可以激活三叉神经血管系统并导致头痛^[12]。以往的研究已发现局灶性脑缺血患者存在多发 CSD^[13],因此脑缺血引起的脑损伤可能诱发 CSD。但值得注意的是,动物实验也证实了这一现象,NOZARI 等^[14]建立了 CSD 的动物模型,通过微栓塞术诱导 CSD,以探讨 PFO 引起偏头痛的机制,研究发现,空气微栓塞术会导致一过性低血流灌注,从而引发 CSD。CSD 的扩散可以打开神经元膜联蛋白-1 通道,导致前列腺素、NO 等炎症因子的释放,从而触发三叉神经血管系统产生有先兆的偏头痛^[15]。因此可以认为 PFO 的存在会导致静脉系统的异常微栓子直接进入动脉循环,并暂时影响动脉微循环,导致低灌注量和脑损伤,从而触发 CSD,导致偏头痛。这也可能解释了在有先兆的偏头痛患者中,PFO 更为常见。

2.2 血管活性物质学说 另一种潜在机制是血管活性物质假说。2006 年,WILMSHURST 等^[16]首次提出心肺病变可能在偏头痛发病机制中发挥作用的假说,认为由于心脏存在 RLS,包括 5-羟色胺(5-HT)在内的一些静脉因子绕过肺代谢,进入动脉血参与偏头痛发病机制。目前的假说是,来自静脉系统的血管活性物质,如 5-HT、一氧化氮(NO)、激肽和内皮素,绕过肺循环的新陈代谢,直接进入动脉系统。一方面,PFO 造成的大量分流可激活血小板并释放 5-HT^[17];另一方面,PFO 的存在会导致 5-HT 绕过肺单胺氧化酶的降解作用。最终,大量 5-HT 通过血液循环到达并激活脑膜血管周围的痛觉纤维,与此同时,5-HT 的疼痛效应还伴随着 NO、前列腺素(PGI₂)和降钙素基因相关肽(CGRP)等疼痛介质的释放,这些介质会导致血管扩张,进一步激活三叉神经感觉神经元并使其敏感化^[18]。这一假设得到了临床试验的支持,王会丽^[19]报道的研究结果评估了偏头痛患者经皮闭塞 PFO 前后血管活性物质 CGRP、5-HT、NO 和 P 物质的变化,提示介入封堵术后患者偏头痛症状明显缓解,外周血中 4 种血管活性物质含量降低。

2.3 脑血流自动调节受损学说 一些研究也提示,脑血流自动调节(CA)受损也可能参与了 PFO 相关性偏头痛的病理生理过程。CA 指在面对大范围的血压波动时,通过自动调节血管的收缩和扩张,脑血流可以保持在一个相对稳定的水平。此外,如果 CA 正常,PFO 引起的血流变化是在稳定状态下调节的,而不是低灌注。但有趣的是,GUO 等^[20]证实,与没有

RLS 的偏头痛患者相比,RLS 患者的脑血流速度和自动调节指数显著降低,这表明有 RLS 的偏头痛患者的 CA 受损。

2.4 遗传学说 遗传也可能在 PFO 并存偏头痛的病理生理学中发挥重要作用。像先天性心脏病一样,PFO 的发病原因与环境与遗传因素密切相关。编码结构蛋白和参与调控心脏发育的转录因子的基因突变可能在某些 PFO 的遗传过程中发挥作用。2004 年,WILMSHURST 等^[21]首次提出 PFO 和偏头痛可能具有共同的遗传基础。随后,2010 年的一项荟萃分析^[22]研究了 MTHFR 基因 C677T 多态和 ACE 基因 I/D 多态性是否与偏头痛相关,结果显示 MTHFR 677TT 基因与偏头痛先兆风险增加相关。但值得注意的是,SZCZYGIOL 等^[23]进一步揭示了 MTHFR 纯合子隐性基因的先兆偏头痛患者中 PFO 的患病率显著增加,这表明 PFO 和偏头痛可能具有共同的遗传基础。

3 PFO 合并偏头痛的治疗

3.1 药物治疗 临床上通常应用抗血小板药物作为首选治疗方案。抗血小板药物和华法林通常用于降低 PFO 患者脑卒中的风险,然而,药物的治疗效果常因受患者的依从性、出血、凝血功能异常的影响难以达到预期疗效。此外,对于部分偏头痛症状严重患者,也可口服相关药物,分别用于急性发作和预防,急性口服药物选择包括 5-HT 受体激动剂,如麦角胺类、曲普坦类、地坦类;CGRP 受体拮抗剂(吉泮类);非甾体类抗炎药,如布洛芬、萘普洛芬。预防性口服药物选择包括抗癫痫药,如托吡酯、丙戊酸钠;抗抑郁药,如阿米替林、文拉法辛等; β 受体阻滞剂,如普萘洛尔、美托洛尔;钙通道阻滞剂,如维拉帕米及氟伐他嗪等。但口服药物治疗效果无效或难以耐受药物不良反应的患者不在少数。因此,积极探寻其他高效的个性化治疗方案有重要的临床意义。

3.2 手术治疗 最初采取外科手术进行修补,创伤较大,术后并发症多,如今主要采用导管介入方法进行经皮 PFO 封堵术,其安全性高,术后并发症如心脏积液、心脏压塞、封堵器移位发生少^[11]。已有研究证实,这种介入方式已有多项研究证明其在减少偏头痛发作频率和持续时间方面是有效且安全的。MOJA-DIDI 等^[24]对使用 Amplatzer PFO Occluder 封堵器进行的 2 项随机偏头痛试验—PRIMA 试验与 PREMIUM 试验的汇总分析显示,与药物治疗组相比,PFO 封堵组每月偏头痛时间平均减少 1.2 d $[-3.1 \pm 4.5) \text{d}$ vs. $(-1.9 \pm 4.2) \text{d}]$,PFO 闭合组偏头痛发作的平均减少幅度显著更大 $[-2.0 \pm 2.0) \text{d}$ vs. $(-1.4 \pm 1.9) \text{d}]$,并导致更多受试者完全停止发作偏头痛(封堵组 157 例中有 14 例(9%),对照组 146 例中有 1 例(0.7%))。一项观察性研究也显示,PFO 闭合术后偏头痛发作有所改善或缓解^[25]。本研究中,受试者进行了头痛影响测试(HIT-6)问卷调查,以评估

偏头痛的严重程度,HIT-6 分数范围 36~78 分,较高的 HIT-6 分数代表更严重的头痛。HIT-6 分数范围 36~78 分;较高的 HIT-6 分数代表更严重的头痛,而 HIT-6 分数为 36 分表示根本没有头痛,1 年随访时,PFO 封堵组 HIT-6 得分显著低于非 PFO 封堵组 $[44(38,56) \text{ vs. } 59(53,64)]$ 。且从长远来看,PFO 闭合术在缓解偏头痛方面是有效的,尤其是对于年龄小于 45 岁、右至左分流较大的患者。此外,2021 年,ZHANG 等^[26]纳入了 2020 年 10 月前的 7 项研究(3 项随机对照试验和 4 项观察性研究)进行了荟萃分析,包含 887 例偏头痛患者,主要结果是缓解率—偏头痛完全停止,每月偏头痛发作频率降低和每月偏头痛天数减少,结果显示,在 RCT 亚组和观察研究亚组中,PFO 封闭治疗偏头痛的有效率显著高于对照组,且在 RCT 亚组分析中,与对照组比较,PFO 封闭组偏头痛发作频率降低更高,PFO 封堵术组偏头痛发作时间的减少也较高。最近的一项综合性荟萃分析,其纳入了 3 项随机对照试验(PRIMA、PREMIUM、MIST)和 19 项观察性研究,结果显示尽管研究之间存在明显的不一致,但观察性研究在偏头痛的改善方面差异有统计学意义($P < 0.05$),而个体随机临床试验(RCT)及其荟萃分析未能证明在主要结果、缓解率或偏头痛完全缓解方面比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),这主要是因为 3 项随机对照试验未达到主要研究终点。另一方面,对次要终点的荟萃分析显示,偏头痛发作频率和持续时间显著降低^[27]。

在现代医学中,治疗方案的选择不仅取决于疾病控制的有效性,还取决于其改善患者功能的能力。在考虑手术时,PFO 关闭术对生活质量及心理状况的影响应该是一个关键因素。FEENEY-HEINZEL-MANN 等^[28]调查了 PFO 关闭术前 3 个月和术后 3~6 个月患者的抑郁和焦虑率。结果表明,通过有效的定量焦虑和抑郁量表测量,PFO 关闭组的生活质量更高。此外,患者的应激激素水平在关闭术后也有所降低。MIRZADA 等^[29]对 208 例隐源性中风后接受 PFO 关闭术的患者的生活质量进行了前瞻性调查,平均随访 5.5 年。得出结论,未进行 PFO 关闭术的患者生活质量和社会功能往往较低。COHEN 等^[30]比较了 89 例接受 PFO 封堵术的患者与健康匹配对照组的生活质量,结果显示两组患者的生活质量相当,但与对照组比较,接受闭合术的患者“乐观”程度更高。

经皮 PFO 封堵术在治疗偏头痛和预防偏头痛方面是一个富有前景的疗法,未来的研究应更关注手术对患者的生活质量和焦虑、抑郁等心理健康方面的综合影响,以更全面地评估其长期效果。考虑 PFO 封堵术的潜在风险和益处时,需要根据个体情况进行评估,是非常重要的。随着研究的深入,期望未来能够为 PFO 封堵术在治疗偏头痛合并焦虑抑郁方面提供更为明确的指导和突破。

4 小 结

PFO 作为一种十分常见的引起心房水平异常血液分流的先天性心脏疾病,在一般人群中的发病率约为 1/4,其发病率较高。PFO 可以改变心脏血液流动的特征,继而可以引发多种疾病,目前的研究已经揭示了许多疾病与 PFO 存在关联,特别是在偏头痛患者中。这种关联可能通过多种途径产生,但具体病理生理机制仍尚不明确。虽然近年来的临床试验和荟萃分析支持经皮 PFO 封堵术相对于药物治疗的优势,特别是在缓解偏头痛发作频率及时间方面。此外,研究还表明,PFO 封堵术对患者的生活质量和心理状况可能产生积极影响,包括降低焦虑和抑郁水平,但仍需要更多的研究来确认这一关联性。在未来的研究中,重点应在深入了解偏头痛与 PFO 的关系机制上,以及经皮 PFO 封堵术在治疗这一患者群体中的长期效果和安全性。临床试验的设计应更加注重随访时间的延长,以全面评估治疗效果。此外,加强对患者心理健康状况的定期与定量测量,可以更全面地了解治疗对合并心理状况问题的偏头痛患者影响,对于手术对患者生活质量和心理健康的评估需要更全面的数据支持。最后,通过多学科团队的合作,更好地理解 PFO 与偏头痛的关系,为临床实践提供更精准的干预策略,为患者提供更为个体化的治疗选择。

参考文献

[1] İNCI H, İNCI F. Depression, anxiety, and pain catastrophizing in migraine patients [J]. *Acta Med Alanya*, 2023, 7(1): 22-29.

[2] DUAN S, REN Z, XIA H, et al. Associations between anxiety, depression with migraine, and migraine-related burdens [J]. *Front Neurol*, 2023, 14: 1090878.

[3] MACHADO A C O, LOHSE E C, TEODORO G R, et al. Anxiety and depression associated with migraine features [J]. *Headache Med*, 2022: 15.

[4] HOMMA S, MESSÉ S R, RUNDEK T, et al. Patent foramen ovale [J]. *Nature Revi Dis*, 2016, 2: 15086.

[5] HEXDALL E J, COOPER J S. Patent foramen ovale in diving [M]. *Treasure Island (FL): Stat-Pearls Publishing*, 2023: 35-42.

[6] FUKUOKA T, DEMBO T, NAGOYA H, et al. Factors related to recurrence of paradoxical cerebral embolism due to patent foramen ovale [J]. *J Neurol*, 2012, 259(6): 1051-1055.

[7] RANA B S, SHAPIRO L M, MCCARTHY K P, et al. Three-dimensional imaging of the atrial septum and patent foramen ovale anatomy: de-

fining the morphological phenotypes of patent foramen ovale [J]. *Eur J Echocardiograph*, 2010, 11(10): i19-25.

[8] ALIZADEHASL A, SADEGHPOUR A. Patent foramen ovale (PFO) [M]. *London: Springer London*, 2014: 349-351.

[9] LIP P Z Y, LIP G Y H. Patent foramen ovale and migraine attacks: a systematic review [J]. *Am J Med*, 2014, 127(5): 411-420.

[10] BADEA R Ş, RIBIGAN A C, GRECU N, et al. Differences in clinical and biological factors between patients with PFO-related stroke and patients with PFO and no cerebral vascular events [J]. *Front Neurol*, 2023, 14: 1104674.

[11] 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): 1-10.

[12] ASHINA M, HANSEN J M, DO T P, et al. Migraine and the trigeminovascular system-40 years and counting [J]. *Lancet*, 2019, 18(8): 795-804.

[13] WOITZIK J, HECHT N, PINCZOLITS A, et al. Propagation of cortical spreading depolarization in the human cortex after malignant stroke [J]. *Neurology*, 2013, 80(12): 1095-1102.

[14] NOZARI A, DILEKOZ E, SUKHOTINSKY I, et al. Microemboli may link spreading depression, migraine aura, and patent foramen ovale [J]. *Ann Neurol*, 2010, 67(2): 221-229.

[15] ASHINA M. Migraine [J]. *New England J Med*, 2020, 383(19): 1866-1876.

[16] WILMSHURST P, NIGHTINGALE S. The role of cardiac and pulmonary pathology in migraine: a hypothesis [J]. *Headache*, 2006, 46(3): 429-434.

[17] BORGDORFF P, TANGELDER G J. Migraine: possible role of shear-induced platelet aggregation with serotonin release [J]. *Headache*, 2012, 52(8): 1298-1318.

[18] VILLALÓN C M, VANDENBRINK A M. The role of 5-hydroxytryptamine in the pathophysiology of migraine and its relevance to the design of novel treatments [J]. *Mini Rev Med Chem*, 2017, 17(11): 928-938.

[19] 王会丽. 卵圆孔未闭封堵术对偏头痛患者外周血中血管活性物质的影响 [D]. 长春: 吉林大学, 2016.

[20] GUO Z N, 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 [J].

PloS One,2014,9(8):e104849.

[21] WILMSHURST P T, PEARSON M J, NIGHTINGALE S, et al. Inheritance of persistent foramen ovale and atrial septal defects and the relation to familial migraine with aura[J]. Heart(British Cardiac Society), 2004, 90(11): 1315-1320.

[22] SCHÜRKS M, RIST P M, KURTH T. MTHFR 677C>T and ACE D/I polymorphisms in migraine: a systematic review and meta-analysis[J]. Headache, 2010, 50(4): 588-599.

[23] SZCZYGIOŁ D, MOTTA E, GOŁBA 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[J]. Neurologia I Neurochirurgia Polska, 2012, 46(5): 443-449.

[24] MOJADIDI M K, KUMAR P, MAHMOUD A N, et al. Pooled analysis of PFO occluder device trials in patients with PFO and migraine[J]. J Am College of Cardiology, 2021, 77(6): 667-676.

[25] HE Y D, YAN X L, QIN C, et al. Transcatheter patent foramen ovale closure is effective in alleviating migraine in a 5-year follow-up[J]. Front Neurol, 2019, 10: 1224.

[26] ZHANG Q Q, LU J J, YAN M Y, et al. The efficacy of percutaneous patent foramen ovale closure on migraine: a meta-analysis of randomized controlled trials and observational studies[J]. Bio Med Res Int, 2021, 2021: 1-9.

[27] 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[J]. Eur Interv, 2021, 17(5): e367-e375.

[28] FEENEY-HEINZELMANN K, MINGMING NING, W DENG, et al. Effect of patent foramen ovale (PFO) endovascular closure on stroke quality of life(P4. 229)[J]. Neurology, 2014, 82(Suppl 10): S4-22.

[29] MIRZADA N, LADENVALL P, HANSSON P O, et al. Quality of life after percutaneous closure of patent foramen ovale in patients after cryptogenic stroke compared to a normative sample[J]. Int J Cardiol, 2018, 257: 46-49.

[30] COHEN M, DANIELA M, LORBER A. Patent foramen ovale closure in post-CVA/TIA patients: psychological distress, quality of life and optimism: patent foramen ovale closure and distress[J]. Int J Clin Pract, 2009, 64(2): 182-187.

(收稿日期: 2023-09-16 修回日期: 2024-01-22)

(上接第 1208 页)

[34] GUO J, SHI C X, DENG W, et al. Changes of serum lactate and MDH1 levels in liver failure patients and their relationship with infection[J]. Shandong Med J, 2021, 61(24): 29-33.

[35] ZHANG I W, CURTO A, LÓPEZ-VICARIO C, et al. Mitochondrial dysfunction governs immunometabolism in leukocytes of patients with acute-on-chronic liver failure[J]. J Hepatol, 2022, 76(1): 93-106.

[36] FERRIERO R, NUSCO E, DE CEGLI R, et al. Pyruvate dehydrogenase complex and lactate dehydrogenase are targets for therapy of acute liver failure[J]. J Hepatol, 2018, 69(2): 325-335.

[37] MAIWALL R, BAJPAI M, SINGH A, et al. Standard-Volume plasma exchange improves outcomes in patients with acute liver failure: a randomized controlled trial[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2022, 20(4): e831-e854.

[38] STRAVITZ R T, FONTANA R J, KARVELLAS C, et al. Future directions in acute liver failure[J]. Hepatology, 2023, 78(4): 1266-1289.

[39] 王艳红, 朱翔, 冯定云, 等. 人工肝支持慢加急性肝衰竭合并Ⅲ-Ⅳ期肝性脑病患者成功完成肝移植 14 例分析[J]. 中华肝脏病杂志, 2018, 26(9): 1007-1018.

[40] CHAVARRIA L, ORIA M, ROMERO-GIMENEZ J, et al. Diffusion tensor imaging supports the cytotoxic origin of brain edema in a rat model of acute liver failure[J]. Gastroenterology, 2010, 138(4): 1566-1573.

[41] ORIA M, JALAN R. Brain lactate in hepatic encephalopathy: friend or foe? [J]. J Hepatol, 2014, 60(3): 476-477.

(收稿日期: 2023-09-16 修回日期: 2024-01-05)