

卵圆孔未闭与偏头痛的研究进展

陈佳莹, 袁忠明*

重庆医科大学附属第二医院老年医学科, 重庆

收稿日期: 2023年12月27日; 录用日期: 2024年1月21日; 发布日期: 2024年1月31日

摘要

卵圆孔是连接心脏右心房和左心房的正常生理性通道,可引导血流绕过肺循环直接从右心房流向左心房。卵圆孔未闭是卵圆孔闭合失败的结果,是最常见的先天性心脏病,在大约20%至30%的成年人中,卵圆孔仍然是开放的。近年来,大量研究表明偏头痛与卵圆孔未闭存在相关性,但PFO致偏头痛的发病机制至今尚不明确。随着医学技术的发展,PFO可以在临床实践中常规检测诊断。目前经皮卵圆孔封堵术成为治疗卵圆孔未闭合并偏头痛的有效治疗手段。该文围绕PFO的解剖、流行病学、与偏头痛的相关性及其发病机制、诊断、治疗展开综述。

关键词

卵圆孔未闭, 偏头痛, 超声心动图, 介入封堵术

Advances on the Relationship between Patent Foramen Ovale and Migraine

Jiaying Chen, Zhongming Yuan*

Department of Geriatrics, The Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing

Received: Dec. 27th, 2023; accepted: Jan. 21st, 2024; published: Jan. 31st, 2024

Abstract

The foramen ovale is a normal physiological channel that connects the right atrium and left atrium of the heart, guiding blood flow directly from the right atrium to the left atrium, bypassing the pulmonary circulation. Patent foramen ovale is the result of failure of the foramen ovale to close and is the most common congenital heart disease. In about 20% to 30% of adults, the foramen ovale remains open. In recent years, a large number of studies have shown that migraine is related to patent foramen ovale, but the pathogenesis of migraine caused by PFO is still unclear. With the

*通讯作者。

development of medical technology, PFO can be routinely detected and diagnosed in clinical practice. At present, percutaneous foramen ovale closure has become an effective treatment method for the treatment of unclosed foramen ovale and migraine. This article reviews the anatomy, epidemiology, correlation with migraine, and its pathogenesis, diagnosis, and treatment of PFO.

Keywords

Patent Foramen Ovale, Migraine, Echocardiogram, Interventional Closure

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

偏头痛(migraine)在临床上是一种常见的慢性神经血管疾病, 临床表现为复发性、一侧或两侧搏动性的头痛, 可伴有或不伴有先兆。迄今, 偏头痛的发病机制尚不清楚, 目前的研究发现, 偏头痛患者中卵圆孔未闭(patent foramen ovale, PFO)发生率高于普通人群, 因此, 偏头痛的发生与 PFO 在临床上密切相关性。本文旨在探讨 PFO 的解剖结构、流行病学、与偏头痛的相关性及其发病机制、诊断与治疗, 以期今后两者的关系及临床治疗提供新的方向。

2. PFO 概述

卵圆孔是胚胎时期心脏原发隔与继发隔之间一个裂隙样的生理性通道, 连接心脏右心房和左心房, 并允许来自母体含氧量高的脐静脉血从下腔静脉穿过房间隔进入动脉循环, 导致血流由右心房进入左心房。出生之后, 由于肺循环的建立, 肺小动脉因肺泡充满氧气而开放, 右心压力和肺血管阻力下降, 左房压力随着从肺部返回的血液量的增加而升高, 使得原发和继发的房间隔逐渐形成永久性房间隔, 从而卵圆孔实现功能性闭合[1]。如果在 3 岁后仍未闭合, 就导致形成先天性心脏异常——卵圆孔未闭[2]。一般成年人中大约 20%至 30%的人卵圆孔仍然是开放的[3]。

PFO 的长度范围为(3~18) mm, 平均为 8 mm; 大小范围从(1~19) mm 不等, 平均 4.9 mm, 且随年龄增加而增大[4]。通常根据 PFO 的解剖结构和房间隔特征, 将其分为简单型 PFO 和复杂型 PFO 两种类型。简单型 PFO 的特征为: 长度短(<8 mm)、无房间隔膨出瘤(atrial septal aneurysm, 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)及不合并房间隔缺损(atrial septal defect, ASD)。不能满足上述条件者为复杂型 PFO [5]。

3. 偏头痛与 PFO 的相关性

偏头痛是一种常见的慢性神经血管疾病, 常发生在 20~64 岁的人群中, 其特征为复发性和致残性, 可伴有或不伴有先兆[6]。根据世界卫生组织(WHO)的 2013 年全球疾病负担调查, 偏头痛是第三大最常见疾病, 在导致人类重大残疾方面排名第六[7]。Del 于 1998 年首次通过病例对照研究提出偏头痛与 PFO 的关系, 揭示了 PFO 是偏头痛的独立危险因素, 并发现偏头痛患者中 PFO 的患病率显著高于健康对照组 [8]。近年来, 越来越多的研究显示, 在偏头痛患者中, 尤其是在有先兆偏头痛(migraine with aura, MA)患者中卵圆孔未闭患病率高于一般人群[9]。一项荟萃分析显示, 偏头痛患者 PFO 发生率是健康对照者的 3.19 倍, MA 患者 PFO 发生率是无先兆偏头痛(migraine without aura, MwoA)患者的 2.32 倍[10]。另有学

者表明在偏头痛患者中, MA 患者的 PFO 发生率为 46.3%~88%, 而 MwoA 患者的 PFO 发生率为 16.2%~34.9% [11]。

还有研究表明偏头痛与右向左分流(right-to-left shunt, RLS)的存在以及 PFO 的解剖结构相关。一项观察性、单中心、病例对照研究指出卵圆孔未闭(PFO)与偏头痛之间的临床相关性, 结果表明 PFO 偏头痛患者中较大 PFO 尺寸和先兆偏头痛有关[12]。另外一项前瞻性研究中, 赵等人通过调查偏头痛(包括有先兆和无先兆偏头痛)中卵圆孔未闭(PFO)的患病率和 RLS 分级来评估 PFO 与偏头痛之间的关系, 指出当 PFO 为永久性 RLS、大 RLS 和大尺寸 PFO (≥ 2.0 mm)时, PFO 与偏头痛(尤其是有 MA)相关[13]。

最近一项研究采用了脑电图(EEG)的频谱和功能连接性分析方法, 表明 PFO 与偏头痛患者的频谱功率和功能连接性之间存在显著差异, 特别是在枕叶区, 揭示了 PFO 可能会改变偏头痛患者的脑活动, 为进一步研究 PFO 对偏头痛脑活动的长期影响提供了初步证据[14]。

4. PFO 致偏头痛的相关机制

PFO 致偏头痛的发病机制至今尚不明确, 目前公认的主要机制有以下几种: (1) 血管活性物质。正常情况下血管活性物质在肺中被分解而失活[15], 在 PFO 患者中, 引起偏头痛的血管活性物质如 5 羟色胺和缓激肽等绕过肺循环, 直接通过 RLS, 从而引起偏头痛[16]。(2) 反常栓塞。体循环中的微栓子可以穿过卵圆孔, 直接进入动脉系统, 引发低灌注或皮质扩散性抑制, 可能导致偏头痛发作[17]这一机制可以解释使用抗血小板或抗凝剂能缓解偏头痛患者症状。(3) 遗传因素。有研究通过追踪调查 20 名有明显房缺或卵圆孔未闭患者的 71 名亲属后, 表明 PFO 与先兆性偏头痛具有共同的常染色体显性遗传特征, PFO 合并先兆性偏头痛患者其一级亲属患病概率为 70% [18]。(4) 脑血流自动调节功能受损。GUO 等人的研究表明 RLS 患者的脑血流自动调节功能受损, 导致栓子和代谢物清除率降低, 最终导致临床症状[19]。

PFO 致偏头痛的病理生理机制很复杂, 偏头痛可能是这些途径协同作用的结果。

5. PFO 超声诊断

超声心动图在检测 PFO 的解剖和功能方面发挥着重要作用。常用于诊断 PFO 的检查方法包括经食管超声心动图(Transesophageal echocardiography, TEE)及经食管超声心动图声学造影(Contrast transesophageal echocardiography, cTEE)、经胸超声心动图(Transthoracic echocardiography, TTE)及经胸超声心动图声学造影(Contrast transthoracic echocar, cTTE)、对比增强经颅多普勒超声声学造影(Contrast transcranial Doppler ultrasonography, cTCD)和心内超声心动图(intracardiac echocardiography, ICE)。目前多个国家的临床指南建议结合多种诊断筛查工具对 PFO 进行筛查和诊断[20] [21]。

5.1. 经食管超声心动图(TEE)及经食管超声心动图声学造影(cTEE)

经食管超声心动图(TEE)以其相对较高的分辨率, 可以准确地检测 PFO、观察解剖结构, 判断分流的方向, 观察有无房间隔膨出瘤[22], 被认为是诊断 PFO 的金标准[23]。一项荟萃分析表明, TTE 是一种检测 PFO 的敏感性和特异性较高的检测方法, 据报道其敏感性约为 89% [24], 但它可能不适合所有患者的 PFO 筛查, 尤其是左右分流较小的患者 [25]。

结合 Valsalva 动作的经食管超声心动图声学造影(cTEE)可以更好地可视化和评估某些高风险 PFO 特征, 准确确定 RLS 来源, 明显提高 PFO 的检出率, 但 cTEE 为有创性检查, 操作过程中病人很难成功完成 Valsalva 动作, 会影响检测 RLS 的敏感性, 其 PFO-RLS 检出率低于 cTTE [26]。考虑到检查时患者处于镇静状态不能行 Valsalva 动作, 或虽处于清醒状态, 但食管探头的置入导致患者不能进行有效的 Valsalva 动作, 它也可能会漏诊或误诊 PFO, 造成假阴性结果[27]。

5.2. 经胸超声心动图(TTE)及经胸超声心动图声学造影(cTTE)

经胸超声心动图(TTE)检查可准确观察心房结构、大小、瓣膜及动静脉血流状况,成人因受各种因素如肥胖、肺气过多等对图像的干扰,图像质量不如 TEE 清晰,因此 TTE 对 PFO 的检出率不高,且难以准确测量 PFO 的大小[26]。由于大部分患者不能耐受按压力,即使调低血流速度,调高彩色增益,对于一些流速低、内径小的 PFO 容易出现假阴性的结果,席等人的研究中表明 TTE 检查对 PFO 的灵敏度及准确度仅为 23.6% [28]。另一项研究表明单独行 TTE 检查明确存在卵圆孔未闭的仅 30%,且卵圆孔越小,假阴性率越高[29]。由于 TTE 准确性、敏感性较差,不适合所有患者的 PFO 筛查,尤其是左右分流较小的患者。

同样,经胸超声心动图声学造影(cTTE)检查也是非侵入性的,是指在肘静脉快速推注生理盐水,利用生理盐水与患者血液充分混合后产生的微气泡,配合患者的 Valsalva 动作,通过观察左心腔微泡显影的多少,来判断 RLS 量。按静止的单帧图像上左心腔内出现的微泡数量将 RLS 分级为 0、I、II、III 级,分别可见 0、1~10、10~30 和 ≥ 30 个或左心腔几乎充满微泡,依次代表无、少量、中量以及大量右向左分流[26]。根据左心腔微泡显影的时间来大致判断分流的来源。若在右心显影后的 3~5 个心动周期以内,RLS 多来源于 PFO。若超过 5 个心动周期则考虑来自肺动静脉分流[30]。研究表明,cTTE 对 PFO 的灵敏度及准确度达 92.1%,与 TTE 检查相比,cTTE 检查对于成人 PFO-RLS 检出率更高并可定量分流程度,诊断准确度更高[28]。由于 cTTE 检查操作简便、安全性高、可重复性高,价格低廉,敏感性较高,是 PFO 最常用的首选筛查方法。

5.3. 对比增强经颅多普勒超声声学造影(cTCD)

对比增强经颅多普勒超声声学造影(cTCD)是通过在静息状态及 Valsalva 动作后注射生理盐水微泡造影剂后气泡进入体循环并在大脑动脉中产生微栓塞信号,可检测颅脑循环出现的微气泡来判断 RLS,根据双侧栓子数量可分为 0、I、II、III 级,依次为没有微栓子信号,无 RLS; 1~20 个微气泡(单侧 1~10 个),为少量 RLS; >20 个微泡信号(单侧>10 个)且非帘状,为中量 RLS; 出现帘状或淋浴型的微气泡,为大量 RLS [26]。

cTCD 是一种非侵入性超声方法,具有操作简单、创伤小、可重复性、价格相对较低的优点,其对 RLS 的敏感性和特异性分别为 68%~100%和 65%~100% [11],但其缺点不能显示解剖结构特征且无法判断分流的来源,故仅作为筛查。如果发现 RLS,需要进一步行 TEE [31]。值得注意的是,如果 TCD 呈阴性,则无需进一步研究。

c-TTE、c-TCD 具有敏感度、特异度、准确度高,无创、安全、可反复等优点,可作为 PFO-RLS 检查的首选并应同步检查[32]。

5.4. 心内超声心动图(ICE)

随着诊断技术的创新,心内超声心动图(ICE)在诊断和 PFO 封堵方面也逐渐得到探索。与 TEE 和 TTE 相比,ICE 具有更高的图像分辨率,可以从不同角度准确评估 PFO 的大小、位置和边缘,从而可以轻松捕获心房粘液瘤、伴有血栓的 Chiari 网络和解剖信息缺陷[33]。该技术的发展为 PFO 的诊断和封堵带来新的前景。

一项单中心观察性研究表明与 TTE 和 TEE 相比,ICE 具有更优越的检测大 RLS 的能力。心内超声(ICE)通常在 PFO 封堵期间术中使用。ICE 已被证明比 TEE 更能被患者耐受,并且可显着减少 PFO 封堵期间的透视和手术时间[27]。

6. 治疗

6.1. 药物治疗

目前无解剖学或临床危险因素 PFO 推荐药物治疗, 目的是预防脑卒中或者短暂性脑缺血发作的发生。主要为长期服用抗血小板药物或抗凝药物, 推荐抗血小板治疗[阿司匹林 3~5 mg/(kg·d)或氯吡格雷 75 mg/d]作为首选治疗, 但是治疗后部分病人脑卒中复发率仍较高, 且治疗周期长、患者依从性差, 存在出血风险 [26]。

6.2. 介入治疗

Wilmshurst 等人首次报道经皮卵圆孔封堵术可改善潜水员偏头痛的发作, 缓解症状[34]。目前已有大量研究表明对于合并 PFO 的偏头痛患者, 经皮卵圆孔封堵术是可明显改善偏头痛患者的症状, 提高生活质量, 使患者获益。HE 等人在一项 5 年随访中, 调查 PFO 封堵术在缓解偏头痛方面的功效, 结果表明 PFO 封堵术可有效缓解偏头痛。当患者年龄小于 45 岁且 RLS 较大时, 这种效应更为明显[35]。在一项对偏头痛患者经导管 PFO 封堵术后进行长期随访的研究中, 结果显示有或无先兆的偏头痛患者接受 PFO 封堵术后偏头痛症状有显著改善。87.0% 的患者偏头痛负担减轻 >50%, 48% 的患者症状完全消失[36]。同样, QI 等人的研究表明 PFO 封堵术可以有效减少偏头痛的发生频率和持续时间。但 PFO 封堵术的明确适应症和长期效果仍需要进一步研究[37]。一项研究探讨对有隐源性卒中病史的 PFO 患者经皮卵圆孔未闭(PFO)封堵或药物治疗后卒中复发的有效性, 指出与药物治疗相比, PFO 封堵术降低了风险评分为 ≥ 2 的患者中复发性卒中的风险, 并降低了严重出血的发生率, 而不会增加新发心房颤动或心房扑动的风险[38]。

尽管观察性研究表明经皮卵圆孔未闭(PFO)封堵术是减少偏头痛频率和持续时间的安全方法, 但国外三项临床随机对照试验, MIST [39]、PRIMA [40]、PREMIUM [41]尚未达到其主要疗效终点。2021 年, Mojadidi 等人分析了 2 项随机临床试验(PRIMA [40]、PREMIUM [41]), 相应的结果表明, 经皮卵圆孔未闭(PFO)封堵术是有益的, 卵圆孔封堵可以显著减少每月偏头痛的平均天数和每月偏头痛的发作频率。而且, 有可能彻底治愈一些偏头痛患者[42]。2022 年, 心血管造影和介入协会(SCAI)指南建议对既往患有 PFO 相关中风的患者进行 PFO 封堵术[43]。

7. 总结与展望

综上所述, PFO 与偏头痛存在一定相关性, 在偏头痛患者中, PFO 发病率高于一般人群, 尤其是大 RLS 与先兆性偏头痛的关系密切。但 PFO 致偏头痛的具体发病机制至今尚不明确, 可能是由血管活性物质、反常栓塞、遗传因素及脑血流自动调节功能受损等多种发病机制协同作用的结果。随着医学技术的发展, PFO 可以在临床实践中常规检测诊断, 临床常用 c-TCD 进行初筛检查, 若结果为阳性, 则考虑进一步行 cTTE 或 TEE。在临床工作时, 面对偏头痛患者应积极寻找病因, 注意对其进行 PFO 筛查及 PFO 所致偏头痛的预防及治疗。目前, 大量临床试验表明, 经皮卵圆孔封堵术可以明显改善偏头痛患者的症状, 提高生活质量, 使患者获益, 但仍缺乏大规模的试验结果。在之后的研究中, 应积极寻求大型、前瞻性、多中心、随机、对照临床试验来进一步探索卵圆孔未闭与偏头痛的关系, 评估封堵术的疗效, 以助于疾病的早期诊断、治疗和预后评估。

参考文献

- [1] Teshome, M.K., Najib, K., Nwagbara, C.C., et al. (2020) Patent Foramen Ovale: A Comprehensive Review. *Current Problems in Cardiology*, 45, Article ID: 100392. <https://doi.org/10.1016/j.cpcardiol.2018.08.004>
- [2] Kerut, E.K., Norfleet, W.T., Plotnick, G.D. and Giles, T.D. (2001) Patent Foramen Ovale: A Review of Associated

- Conditions and the Impact of Physiological Size. *Journal of the American College of Cardiology*, **38**, 613-623. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(01\)01427-9](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(01)01427-9)
- [3] Kumar, P., Kijima, Y., West, B.H. and Tobis, J.M. (2019) The Connection between Patent Foramen Ovale and Migraine. *Neuroimaging Clinics of North America*, **29**, 261-270. <https://doi.org/10.1016/j.nic.2019.01.006>
- [4] Kim, B.J., Sohn, H., Sun, B.J., et al. (2013) Imaging Characteristics of Ischemic Strokes Related to Patent Foramen Ovale. *Stroke*, **44**, 3350-3356. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.113.002459>
- [5] Rana, B.S., Shapiro, L.M., McCarthy, K.P. and Ho, S.Y. (2010) Three-Dimensional Imaging of the Atrial Septum and Patent Foramen Ovale Anatomy: Defining the Morphological Phenotypes of Patent Foramen Ovale. *European Journal of Echocardiography*, **11**, i19-i25. <https://doi.org/10.1093/ejehocard/jeq122>
- [6] Stewart, W.F., Roy, J. and Lipton, R.B. (2013) Migraine Prevalence, Socioeconomic Status, and Social Causation. *Neurology*, **81**, 948-955. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3182a43b32>
- [7] Global Burden of Disease Study 2013 Collaborators (2015) Global, Regional, and National Incidence, Prevalence, and Years Lived with Disability for 301 Acute and Chronic Diseases and Injuries in 188 Countries, 1990-2013: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*, **386**, 743-800.
- [8] Del Sette, M., Angeli, S., Leandri, M., et al. (1998) Migraine with Aura and Right-to-Left Shunt on Transcranial Doppler: A Case-Control Study. *Cerebrovascular Diseases*, **8**, 327-330. <https://doi.org/10.1159/000015875>
- [9] Lip, P.Z.Y. and Lip, G.Y.H. (2014) Patent Foramen Ovale and Migraine Attacks: A Systematic Review. *The American Journal of Medicine*, **127**, 411-420. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2013.12.006>
- [10] 田大臣, 王浩, 陈旺, 等. 卵圆孔未闭与偏头痛发病相关性的 Meta 分析[J]. 神经损伤与功能重建, 2019, 14(5): 236-240, 252.
- [11] Liu, K., Wang, B.Z., Hao, Y., et al. (2020) The Correlation between Migraine and Patent Foramen Ovale. *Frontiers in Neurology*, **11**, Article 543485. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.543485>
- [12] He, L., Cheng, G.S., Du, Y.J. and Zhang, Y.S. (2018) Clinical Relevance of Atrial Septal Aneurysm and Patent Foramen Ovale with Migraine. *World Journal of Clinical Cases*, **6**, 916-921. <https://doi.org/10.12998/wjcc.v6.i15.916>
- [13] Zhao, Q., Liu, R., Zhou, J., et al. (2021) Prevalence and Grade of RLS in Migraine: A Prospective Study of 251 Migraineurs by Synchronous Test of c-TTE and c-TCD. *Medicine*, **100**, e24175. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000024175>
- [14] Lei, X., Wei, M., Qi, Y., et al. (2023) The Patent Foramen Ovale May Alter Migraine Brain Activity: A Pilot Study of Electroencephalography Spectrum and Functional Connectivity Analysis. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, **16**, Article 1133303. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2023.1133303>
- [15] Sharma, A., Gheewala, N. and Silver, P. (2011) Role of Patent Foramen Ovale in Migraine Etiology and Treatment: A Review. *Echocardiography*, **28**, 913-917. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8175.2011.01460.x>
- [16] Finocchi, C. and Del Sette, M. (2015) Migraine with Aura and Patent Foramen Ovale: Myth or Reality? *Neurological Sciences*, **36**, 61-66. <https://doi.org/10.1007/s10072-015-2163-8>
- [17] Wilmshurst, P. and Nightingale, S. (2001) Relationship between Migraine and Cardiac and Pulmonary Right-to-Left Shunts. *Clinical Science*, **100**, 215-220. <https://doi.org/10.1042/cs1000215>
- [18] Wilmshurst, P.T., Pearson, M.J., Nightingale, S., et al. (2004) Inheritance of Persistent Foramen Ovale and Atrial Septal Defects and the Relation to Familial Migraine with Aura. *Heart*, **90**, 1315-1320. <https://doi.org/10.1136/hrt.2003.025700>
- [19] Guo, Z.N., Xing, Y., Liu, J., et al. (2014) Compromised Dynamic Cerebral Autoregulation in Patients with a Right-to-Left Shunt: A Potential Mechanism of Migraine and Cryptogenic Stroke. *PLOS ONE*, **9**, e104849. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0104849>
- [20] Pristipino, C., Sievert, H., D'Ascenzo, F., et al. (2019) European Position Paper on the Management of Patients with Patent Foramen Ovale. General Approach and Left Circulation Thromboembolism. *European Heart Journal*, **40**, 3182-3195. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy649>
- [21] Messé, S.R., Gronseth, G.S., Kent, D.M., et al. (2020) Practice Advisory Update Summary: Patent Foramen Ovale and Secondary Stroke Prevention: Report of the Guideline Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*, **94**, 876-885. <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000009443>
- [22] Mojadidi, M.K., Mahmoud, A.N., Elgendy, I.Y., et al. (2017) Transesophageal Echocardiography for the Detection of Patent Foramen Ovale. *Journal of the American Society of Echocardiography*, **30**, 933-934. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2017.05.006>
- [23] Silvestry, F.E., Cohen, M.S., Armsby, L.B., et al. (2015) Guidelines for the Echocardiographic Assessment of Atrial Septal Defect and Patent Foramen Ovale: From the American Society of Echocardiography and Society for Cardiac Angiography and Interventions. *Journal of the American Society of Echocardiography*, **28**, 910-958.

- <https://doi.org/10.1016/j.echo.2015.05.015>
- [24] Mojadidi, M.K., Bogush, N., Caceres, J.D., *et al.* (2014) Diagnostic Accuracy of Transesophageal Echocardiogram for the Detection of Patent Foramen Ovale: A Meta-Analysis. *Echocardiography*, **31**, 752-758. <https://doi.org/10.1111/echo.12462>
- [25] Ren, P., Li, K., Lu, X. and Xie, M.X. (2013) Diagnostic Value of Transthoracic Echocardiography for Patent Foramen Ovale: A Meta-Analysis. *Ultrasound in Medicine & Biology*, **39**, 1743-1750. <https://doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2013.03.016>
- [26] 张玉顺, 朱鲜阳, 孔祥清, 等. 卵圆孔未闭预防性封堵术中国专家共识[J]. 中国循环杂志, 2017, 32(3): 209-214.
- [27] Chaturvedi, A., Moroni, F., Axline, M., *et al.* (2023) Comparative Evaluation of Intracardiac, Transesophageal, and Transthoracic Echocardiography in the Assessment of Patent Foramen Ovale: A Retrospective Single-Center Study. *Catheterization and Cardiovascular Interventions*, **102**, 1348-1356. <https://doi.org/10.1002/ccd.30825>
- [28] 席芬, 杨毓雯, 杜微云. 经胸超声心动图及右心声学造影对成人卵圆孔未闭诊断效能的比较[J]. 中国超声医学杂志, 2020, 36(7): 617-620.
- [29] 齐红艳, 董菊芳, 周畅, 等. 经胸、经食管超声心动图及右心造影对卵圆孔未闭的诊断价值[J]. 巴楚医学, 2021, 4(1): 15-20.
- [30] Freeman, J.A. and Woods, T.D. (2008) Use of Saline Contrast Echo Timing to Distinguish Intracardiac and Extracardiac Shunts: Failure of the 3- to 5-Beat Rule. *Echocardiography*, **25**, 1127-1130. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8175.2008.00741.x>
- [31] 张邢炜. 中国卵圆孔未闭诊治的探索与展望[J]. 心电与循环, 2023, 42(4): 320-324.
- [32] 崔艳, 张小杉, 施依璐. TTE、c-TTE、c-TCD、TEE 诊断卵圆孔未闭的对比研究[J]. 中国医学影像学杂志, 2023, 31(10): 1024-1028, 1034.
- [33] Han, K.N., Ma, X.T., Yang, S.W., *et al.* (2021) Intracardiac Echocardiography in the Diagnosis and Closure of Patent Foramen Ovale. *Journal of Geriatric Cardiology*, **18**, 697-701.
- [34] Wilmshurst, P.T., Nightingale, S., Walsh, K.P. and Morrison, W.L. (2000) Effect on Migraine of Closure of Cardiac Right-to-Left Shunts to Prevent Recurrence of Decompression Illness or Stroke or for Haemodynamic Reasons. *Lancet*, **356**, 1648-1651. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)03160-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)03160-3)
- [35] He, Y.D., Yan, X.L., Qin, C., *et al.* (2019) Transcatheter Patent Foramen Ovale Closure Is Effective in Alleviating Migraine in a 5-Year Follow-Up. *Frontiers in Neurology*, **10**, Article 494442. <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.01224>
- [36] Ben-Assa, E., Rengifo-Moreno, P., Al-Bawardy, R., *et al.* (2020) Effect of Residual Interatrial Shunt on Migraine Burden after Transcatheter Closure of Patent Foramen Ovale. *JACC: Cardiovascular Interventions*, **13**, 293-302. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2019.09.042>
- [37] Qi, Y., Zhang, Y., Luo, X., *et al.* (2021) Efficacy of Patent Foramen Ovale Closure for Treating Migraine: A Prospective Follow-Up Study. *Journal of Investigative Medicine*, **69**, 7-12. <https://doi.org/10.1136/jim-2020-001323>
- [38] Liu, Y., Wu, Y. and Xiong, L. (2021) Surgical vs. Drug Therapy in Patients with Patent Foramen Ovale and Cryptogenic Stroke. *Herz*, **46**, 250-254. <https://doi.org/10.1007/s00059-020-04921-3>
- [39] Dowson, A., Mullen, M.J., Peatfield, R., *et al.* (2008) 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*, **117**, 1397-1404. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.727271>
- [40] Mattle, H.P., Evers, S., Hildick-Smith, D., *et al.* (2016) Percutaneous Closure of Patent Foramen Ovale in Migraine with Aura, a Randomized Controlled Trial. *European Heart Journal*, **37**, 2029-2036. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw027>
- [41] Tobis, J.M., Charles, A., Silberstein, S.D., *et al.* (2017) Percutaneous Closure of Patent Foramen Ovale in Patients with Migraine: The PREMIUM Trial. *Journal of the American College of Cardiology*, **70**, 2766-2774. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.09.1105>
- [42] Mojadidi, M.K., Kumar, P., Mahmoud, A.N., *et al.* (2021) Pooled Analysis of PFO Occluder Device Trials in Patients with PFO and Migraine. *Journal of the American College of Cardiology*, **77**, 667-676. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.11.068>
- [43] Kavinsky, C.J., Szerlip, M., Goldsweig, A.M., *et al.* (2022) SCAI Guidelines for the Management of Patent Foramen Ovale. *Journal of the Society for Cardiovascular Angiography & Interventions*, **1**, Article ID: 100039. <https://doi.org/10.1016/j.jscai.2022.100039>