



## 偏头痛合并卵圆孔未闭的研究进展

赵 博<sup>1</sup> 禹爱梅<sup>2</sup> 邹玉安<sup>2</sup>

1 河北北方学院研究生学院, 张家口, 075000, 中国

2 河北北方学院附属第一医院神经内科, 张家口, 075000, 中国

**【摘要】** 偏头痛是致残性的一种慢性神经血管疾病, 其以严重的偏侧搏动样头痛发作为特征。偏头痛发作时疼痛剧烈, 其发作时会导致绝大部分日常生活活动及工作不能继续正常进行, 生产力显著下降, 医疗相关成本大幅增加。偏头痛在世界上最常见的疾病中排名第三位(排在龋齿和紧张性头痛之后), 疾病所致伤残排第八位, 发病率高, 疾病负担重, 影响范围广, 给患者的生活质量产生显著的不利影响。

**【关键词】** 偏头痛; 卵圆孔未闭; 右向左分流; 降钙素原相关基因肽; P 物质; 血小板

**【中图分类号】** R964 **【文献标识码】** A **DOI:** 10.3969/j.issn.2095-1396.2022.02.009

## Research Progress in Migraine Combined with Patent Oval Foramen

ZHAO Bo<sup>1</sup>, YU Ai-mei<sup>2</sup>, ZOU Yu-an<sup>2</sup>

1. Graduate School of Hebei North University, Zhangjiakou, 075000, China

2. Department of Neurology, The First Affiliated Hospital of Hebei North University, Zhangjiakou, 075000, China

**【ABSTRACT】** Migraine is a disabling chronic neurovascular disease characterized by severe hemiplegic headache attacks. Migraine attacks are intensely painful, and when they occur, most activities of daily living and work can no longer be carried out normally, productivity is significantly reduced, and healthcare-related costs are significantly increased. Migraine ranks third among the most common diseases in the world (after dental caries and tension headaches), and ranks eighth in disability due to disease, with high morbidity, high disease burden, and wide impact. Significant adverse effects on the patient's quality of life.

**【KEY WORDS】** migraine; patent oval foramen; right to left shunt; calcitonin gene related peptid; substance-P; platelet

偏头痛是常见的一种原发性头痛, 在世界上最常见的疾病中排名第三(排在龋齿和紧张性头痛之后)<sup>[1]</sup>。偏头痛是一种慢性神经血管性疾病, 不但发病率“名列前茅”, 而且其致残率也不容忽视。该疾病会对生活质量产生显著的不利影响, 尤其对一般人群的工作、社会活动及家庭生活产生严重影响。《国际头痛分类》第三版(The International Classification of Headache

Disorders 3 edition, IHD-3) 依据偏头痛发作的类型将其分为无先兆偏头痛(migraine without aura, MWOA)、先兆偏头痛(migraine with aura, MA)、慢性偏头痛(chronic migraine)、伴偏头痛的并发症(complications of migraine)、很可能的偏头痛(probable migraine)、伴偏头痛的发作性综合征(episodic syndromes that may be associated with migraine)六大类<sup>[2]</sup>。

作者简介: 赵博, 在读研究生; 研究方向: 神经病学; E-mail: 18131374605@163.com

通讯作者: 邹玉安, 主任医师, 硕士研究生导师; E-mail: baiyitiansho@163.com

卵圆孔是两个心房之间的“走廊”。在正常情况下,婴儿出生后会随着生长发育而渐渐闭合,而卵圆孔未闭(patent oval foramen, PFO)是指到达 3 岁时,卵圆孔瓣的原发中隔与继发中隔仍不能黏连及融合,从而卵圆孔不能充分闭合<sup>[3]</sup>。一般认为成年人 PFO 的大小为 1~19 mm,平均 4.9 mm,长度为 3~18 mm,平均为 8 mm, PFO 可依据直径大小分为大、中、小三型,其直径分别为  $\geq 4$  mm、2.0~3.9 mm、 $\leq 1.9$  mm, PFO 可随着心脏的发育逐渐增加。PFO 原发隔类似于心脏瓣膜:薄且容易摆动,因为其主要由纤维组织构成。PFO 类似于“活瓣”,一般处于关闭状态,因为正常情况下左心房的压力较高。而在一定特殊情况下(腹压瞬间增高,如 Valsalva 动作)出现右心压力突然超过左心时,血流冲开纤维隔,便可以出现心脏右向左分流(right-to-left shunt, RLS)。PFO 在 30 岁以前的发生率约为 30%,而在 30 到 80 岁之间发病率约为 25%,目前认为成年人发病率约为 25%<sup>[4]</sup>。

本文将对卵圆孔未闭导致的偏头痛的相关性、相关机制,血管活性物质在其中的作用以及治疗进展等进行概述。

## 1 卵圆孔未闭与偏头痛的关系

偏头痛患者(尤其 MA)中 PFO 的患病率较高,故有学者猜想二者之间存在一定的联系。Del 等 1998 年首次描述了右向左分流与先兆偏头痛之间存在关联,先兆型偏头痛患者右向左分流患病率为 41%,而正常对照者为 16%<sup>[5]</sup>,差异显著。近年来有文献报道偏头痛患者常常合并有 PFO,比例可达 39.8%~72%<sup>[6]</sup>。Anzola 等分析了 420 例 PFO 患者得到了一个结论:在 PFO 患者人群中,合并有偏头痛与无偏头痛的患者之间进行比较,RLS 的流量的大小具有统计学意义,偏头痛患者(尤其是偏头痛合并有卒中的患者)的 RLS 的流量明显高于无偏头痛的 PFO 患者,可以认为 RLS 与偏头痛的风险增加有因果关系<sup>[7]</sup>。有研究表明经颅多普勒彩超造影发泡实验(transcranial dopplerbubble test, cTCD)显示的 PFO 分流的大小与 MA 的患病率相关, PFO 少量分流的 MA 患病率与普通人群的患病率类似,约为 4%,中到大量分流的 MA 患病率约为 25%,而大量分流的 MA 患病率约为 53%<sup>[8]</sup>,进一步证实了 RLS 分流量大小与偏头痛之间存在一定的相关性。且近年来较多的研究表明, PFO 的封堵治疗可有效改善偏头痛患者的发作次数及持续时间<sup>[9]</sup>。在临床上,该方法一般作为治疗 PFO 合并偏头痛的首选方案,因为其不但可以减低偏头痛的发生率,而且可以降低 PFO 相关性卒中的风险。但有部分研究报道表示对于 MA 患

者, PFO 封堵后偏头痛发作频率及持续时间均可有显著下降,而 MWOA 患者从中获益甚微<sup>[10]</sup>,且该方法存在较多的术后并发症,故目前此方法仍饱受争议。

## 2 卵圆孔未闭引起偏头痛的相关机制

目前卵圆孔未闭引起的偏头痛的发病机制尚存在争议,但有两种学说最为学者认可:反常栓塞假说与血管活性物质假说。反常栓塞假说认为:正常情况下,肺及肺中的单胺氧化酶(monoamine oxidase, MAO)可作为机体的“网筛”,过滤一些物质。而 PFO 患者由于卵圆孔未闭,在一定特殊情况下(可导致腹压增加的各种动作或活动,如 Valsalva 动作)可导致 RLS 的情况出现,进而导致静脉血管内的栓子(如血栓、空气栓子、脂肪栓等)绕过肺循环直接进入大脑动脉产生栓塞,引起脑部动脉的短暂闭塞,导致大脑动脉供血区的低灌注,诱发大脑皮质产生一个刺激,随后大脑皮质为抑制该刺激,产生皮质扩散性抑制(cortical spreading depression, CSD)。CSD 是指大脑皮质受刺激后产生电活动抑制带, CSD 可沿着大脑皮质进行扩散。CSD 可使血管发生舒缩性改变,使血管先扩张然后缩窄,改变血流动力学,最后可能导致部分区域缺血,从而引起相应的症状。随着 CSD 移动,缺血区域也随之扩散,当其扩散至感觉支配区时便可能出现相应区域的感觉异常,这可能与偏头痛发作前的先兆有关。当 CSD 扩散至颅底三叉神经支配区时,便可能引起疼痛的产生。同时 CSD 可导致三叉神经末梢释放一些介质及炎症因子,触发神经源性炎症,从而维持脑膜伤害性感受器的敏化及活化,进一步导致疼痛的产生。血管活性物质假说认为:肺脏内部的 MAO 可以降解血液中的 P 物质(substance P, SP)、降钙素源基因相关肽(calcitonin gene-related peptide, CGRP)等血管活性物质<sup>[11]</sup>,而对于 PFO 患者,因存在 RLS,导致部分静脉血液不流经肺,不会被过滤及降解而直接进入动脉中,引起动脉中 CGRP、SP 的含量增加。CGRP、SP 含量增加引起偏头痛的机制:①CGRP、SP 可直接刺激颅内痛敏结构:大血管及脑膜血管周围的三叉神经伤害性感受器,使其活化以及敏化,产生头痛并且作用于三叉神经颈复合体(trigeminocervic complex, TCC),可导致头面部异常疼痛和肌肉紧张,此外 TCC 可投射至丘脑,丘脑继而投射至初级、次级躯体感觉皮质、岛叶,还投射至听觉皮质、视觉皮质、嗅觉皮质、顶叶联合皮质、压后皮质等多处皮质区,从而导致偏头痛诸多先兆;②CGRP、SP 可导致血管扩张、血浆蛋白外渗、脑膜肥大细胞活化,进而导致神经源性炎症,而神经源性炎症又进一步促进三叉神经伤害性感受器的活化及敏化,导致 TCC 被不

断地刺激及头痛的产生;③三叉神经伤害性感受器的激活及敏化可促使三叉神经末梢释放出 CGRP、SP,结合上述的两个机制,可以认为 CGRP、SP 随着头痛的发展,可以源源不断的被释放,进一步加剧了头痛的发生及发展。

### 3 血管活性物质在其中的作用

与 PFO 导致的偏头痛相关常见的血管活性物质有 CGRP、SP 等。

CGRP 属于肽类物质,由数十个氨基酸组成。其在人体中存在  $\alpha$  和  $\beta$  两种亚型, $\alpha$  亚型主要存在于周围和中枢神经系统, $\beta$  亚型主要存在于肠道和垂体的神经系统<sup>[12]</sup>。CGRP 在三叉神经节神经元中表达较高,且 CGRP 受体在三叉神经血管系统中的分布与偏头痛病理生理学作用相一致<sup>[13-14]</sup>。在偏头痛的发生发展过程中 CGRP 起重要作用,具有扩张血管、促进炎症、调节神经元敏化和增强体感疼痛的功能,其受体位于几乎所有可能涉及偏头痛发病的部位<sup>[15]</sup>。当偏头痛发作时,三叉神经节受到刺激,其神经末梢会释放 CGRP、P 物质等神经肽<sup>[16]</sup>。这些神经肽可使硬脑膜中的血管扩张并刺激扩张血管中的痛觉感受器,这一刺激信号由三叉神经传递到三叉神经节,然后到达脑干、丘脑、基底节和感觉皮质,使三叉神经末梢进一步释放降钙素、CGRP 等神经肽,这一过程导致神经源性炎症和神经血管敏化,从而引起一系列偏头痛症状<sup>[17-18]</sup>。在偏头痛发作时,血浆中 CGRP 水平升高,炎症反应启动,三叉神经末梢 CGRP 释放增加<sup>[19]</sup>,故 CGRP 含量不断升高,加剧了偏头痛的发生及发展。此外,偏头痛患者静脉注射 CGRP 也可引发类似偏头痛<sup>[20]</sup>。

SP 是最早被发现的神经营物质之一,该物质广泛存在于神经系统,是一种神经递质。SP 几乎存在于整个神经元中。偏头痛发生过程中,三叉神经末梢受刺激时,引起神经元的活化,导致 SP 释放,之后 SP 作用于神经激肽受体,引起神经源性炎症。在偏头痛发作时,SP 大量释放,血浆 SP 浓度升高,且 SP 可以与 CGRP 相互作用,CGRP 增加 SP 的分泌,SP 进一步增强了痛觉信号的传导,导致痛觉传递越来越强烈。最终,随着机体的代谢,血浆中 SP 减少,血中 SP 浓度降低,头痛症状缓解。

### 4 血小板在其中的作用

有报道表示,血小板的活化异常也与 PFO 导致偏头痛的发作相关。血液流经 PFO 可能改变血流动力学,产生涡流,激活血小板,形成血栓,而该过程可以导致血小板活化的指标升高。血小板活化的指标通常包括平均血小板体积(mean platelet volume,MPV)、血小板

分布宽度(platelet distribution width,PDW)、大血小板比率(platelet large cell ratio,P-LCR)。Chambers 等<sup>[21]</sup>采用抗血小板聚集的方法治疗偏头痛患者,发现实验组偏头痛的发作频率及发作程度与对照组存在统计学差异,抗血小板聚集治疗可以使偏头痛患者的疼痛强度及发作频率明显降低,故认为血小板与偏头痛的发生发展过程存在相关性。PFO 患者血小板活化指标升高的机制:当出现 RLS 时,通过卵圆孔的血流速度减慢甚至停止,在卵圆孔处形成涡流,使血小板聚集并激活。同时血小板在心脏搏动过程中受到挤压,也可以促进血小板的活化。在上述两个机制的作用下,增强了血小板的聚集和黏附能力,促进了血栓形成,最终导致原位血栓的形成。同时由于 RLS 的存在,原位血栓形成可直接进入大脑动脉,导致偏头痛和(或)缺血性卒中的发生<sup>[22]</sup>。一般认为 P-LCR 受个体差异影响较大,故不用该指标表示血小板的活化,而 PDW、MPV 敏感性 & 特异性均较高。但有研究表明 MPV 随着时间的增加可以继续升高,且受他汀类药物影响较大,而 PDW 在随机外周血液样本中的测量值则会随着时间增加而减小<sup>[23-25]</sup>,且不受他汀等药物影响<sup>[26]</sup>。因此,采用 PDW 来表示血小板的活化。血小板活化引起 PDW 升高的原因是由于血小板被激活后由原来的双凹圆盘状变为圆球状,且在此过程中伸出伪足,体积变大;此外随着血栓形成,血小板被不断消耗,部分新生的血小板未完全转化为双凹圆盘状,体积较大,血小板之间的变异系数增大,故 PDW 升高。

### 5 卵圆孔未闭的检测方法

PFO 常用的检测方法有:cTCD、右心声学造影(right echocardiography,cTTE)、经食管超声心动图(transesophageal echocardiography,TEE)。cTCD 的主要原理是:PFO 患者在特殊动作下(Valsalva 动作)出现 RLS,予肘静脉快速注入含空气的活化盐水,盐水中的空气微泡不经过肺循环而直接进入大脑动脉。此时通过 TCD 的探头可以在大脑中动脉中检测到微泡。cTCD 操作简单,创伤小,但由于不能确定分流来源(心脏或肺)<sup>[27]</sup>,故仅作为筛查,需行 cTTE 及 TEE 进一步明确。cTTE 是一种无创检查,容易被患者接受,cTTE 敏感性 & 特异性均较高,具有无创、安全等优势,可有效显示右心系统的灌注顺序、RLS 的情况,对微泡还可以进行量化评估,cTTE 的诊断依据及分级标准为右心腔显影后 5 个心动周期内左心腔显影情况,但由于不能直接观察到卵圆孔,可能与 TEE 在分级上存在一定误差。TEE 是诊断 PFO 的金标准和首选方法<sup>[28]</sup>。TEE 可直接显示卵圆孔的形态、血流动力学变化以及明确



分流的来源。但由于 TEE 为侵入性检查,部分患者无法耐受<sup>[29]</sup>。由于部分患者不能耐受 TEE,为了保持检查结果的一致性,故本课题采用 cTTE 作为判断 RLS 分级的标准。

## 6 卵圆孔未闭导致的偏头痛的治疗

偏头痛目前尚未有方法可以完全治愈。当前治疗的主要目的是提前终止偏头痛的发作、缓解伴随症状、减少或避免不良反应以及尽快恢复生理功能。对于 PFO 引起的偏头痛,PFO 的封堵治疗可有效改善偏头痛患者(尤其 MA 患者)的发作次数及持续时间,成为目前临床上 PFO 合并偏头痛的首选方案。该方法开始于 1992 年<sup>[30]</sup>,距今接近 30 年历史。2000 年,Wilmschurst 等首次报道 RLS 和 MA 之间存在因果关系,MA 患者可从 PFO 封堵术中获益,对于 RLS 较大的偏头痛患者,关闭心房缺损可以改善或消除偏头痛<sup>[31]</sup>。2007 年,Slavin 等在 252 例 PFO 患者的研究中发现 PFO 封堵术是一种有效治疗方式,可用于预防 RLS 相关的偏头痛<sup>[32]</sup>。2011 年 Trabattoni 等进行 PFO 合并偏头痛患者进行 PFO 封堵术治疗后,进行长期随访,得出了封堵术可以改善偏头痛的发作频率及发作程度的结论<sup>[33]</sup>。近年有研究表明,PFO 封堵治疗可显著减少先兆偏头痛发病天数,约 40% 的偏头痛先兆症状可显著减轻<sup>[34]</sup>。虽近年来越来越多文献报道 PFO 封堵术后偏头痛发作频率、持续时间显著下降,但是 PFO 封堵术后并发症同样不容忽视,如感染、心律失常、心脏穿孔、封堵器血栓等随之出现。最常见的并发症是心房颤动,封堵术后房颤的发生率是常规药物治疗的 2~5 倍<sup>[35]</sup>,封堵器血栓及感染相对少见<sup>[36]</sup>。且有报道称 PFO 封堵术后 1 年的完全封堵率约 80%~90%<sup>[37-38]</sup>,PFO 术后残余分流(residual right to left shunt,rRLS)则影响了封堵术后的中远期结果。因此经皮 PFO 封堵术仍存在争议。PFO 封堵术后通常给予口服抗凝剂和(或)抗血小板药物,但目前并未确立统一的标准,对药物剂量及联合使用尚存在争议。有研究报道术后阿司匹林和氯吡格雷合用 6 个月,但相关证据有限。

## 7 小结

近年来,越来越多的学者认为 PFO 分流的大小与偏头痛的发生有关。PFO 轻度分流的 MA 患者患病率与普通人群的患病率类似,约为 4%,而中度分流患者患病率约为 25%,重度分流患者患病率更是达到了 53%。且 MA 患者可从 PFO 封堵术中获益,进一步证实了 PFO 与偏头痛之间的密切联系。但目前研究大都存在样本量较少的问题,故为更准确地评估 PFO 封堵

术的疗效,需要进一步设计大规模多中心的临床试验研究,此外 PFO 封堵术对患者经济负担较大、并发症较多。目前药物干预和生活方式干预仍为治疗偏头痛的主流方法。在面对 PFO 合并偏头痛的患者时,须较为准确地评估患者状况,权衡利弊,减少患者的痛苦并减轻患者的经济负担。

## 参 考 文 献

- [1] Theo Vos, Abraham D Flaxman, Mohsen Naghavi, *et al.* Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010 [J]. *The lancet*, 2012, 380 (9859): 2163-2196.
- [2] Arnold M. Headache classification committee of the international headache society (IHS) the international classification of headache disorders [J]. *Cephalalgia*, 2018, 38 (1): 1-211.
- [3] Ning Ming-ming, Eng H Lo, Ning Pei-chen, *et al.* The brain's heart—therapeutic opportunities for patent foramen ovale (PFO) and neurovascular disease [J]. *Pharmacology & Therapeutics*, 2013, 139 (2): 111-123.
- [4] Marcelo Auslender, Michael Artman. Overview of the management of pediatric heart failure [J]. *Progress in Pediatric Cardiology*, 2000, 11 (3): 231-241.
- [5] Del Sette M, Angeli S, Leandri M, *et al.* Migraine with aura and right-to-left shunt on transcranial Doppler: a case-control study [J]. *Cerebrovascular Diseases*, 1998, 8 (6): 327-330.
- [6] Divyansh Bajaj, Dhrubajyoti Bandyopadhyay, Samhati Mondal, *et al.* An interesting correlation between patent foramen ovale and migraine [J]. *Int J Cardiol*, 2018, 256: 14.
- [7] Gian Paolo Anzola, Eva Morandi, Francesco Casilli, *et al.* Different degrees of right-to-left shunting predict migraine and stroke: data from 420 patients [J]. *Neurology*, 2006, 66 (5): 765-767.
- [8] Wilmschurst P T. Migraine with aura and persistent foramen ovale [J]. *Eye*, 2018, 32 (2): 184-188.
- [9] Ayman Elbadawi, Kirolos Barssoum, Ahmed S Abuzaid, *et al.* Meta-analysis of randomized trials on percutaneous patent foramen ovale closure for prevention of migraine [J]. *Acta Cardiologica*, 2019, 74 (2): 124-129.
- [10] Shi Yu-jie, Lv Jun, Han Xing-ting, *et al.* Migraine and percutaneous patent foramen ovale closure: a systematic review and meta-analysis [J]. *BMC Cardiovasc Disord*,

- 2017, 17(1): 1-6.
- [ 11 ] Ning Ming-ming, Deepti Navaratna, Zareh Demirjian, *et al.* How the heart whispers to the brain: Serotonin as neurovascular mediator in patent foramen ovale related stroke [ J ]. *Stroke*, 2011, 42(3).
- [ 12 ] Lars Edvinsson. CGRP receptor antagonists and antibodies against CGRP and its receptor in migraine treatment [ J ]. *British J Clin Pharmacol*, 2015, 80(2): 193-199.
- [ 13 ] Sajede Eftekhari, Lars Edvinsson. Possible sites of action of the new calcitonin gene-related peptide receptor antagonists [ J ]. *Therapeutic Advances in Neurological Disorders*, 2010, 3(6): 369-378.
- [ 14 ] Sajede Eftekhari, Lars Edvinsson. Calcitonin gene-related peptide (CGRP) and its receptor components in human and rat spinal trigeminal nucleus and spinal cord at C1-level [ J ]. *BMC Neuroscience*, 2011, 12(1): 1-18.
- [ 15 ] Eduardo E Benarroch. CGRP: sensory neuropeptide with multiple neurologic implications [ J ]. *Neurology*, 2011, 77(3): 281-287.
- [ 16 ] Kasra Maasumi, Rebecca L Michael, Alan M Rapoport. CGRP and migraine: the role of blocking calcitonin gene-related peptide ligand and receptor in the management of migraine [ J ]. *Drugs*, 2018, 78(9): 913-928.
- [ 17 ] Agnieszka Piechal, Izabela Domitrz, Iwona Kurkowska-Jastrzebska, *et al.* Are antimigraine drugs that influence CGRP levels justified? [ J ]. *Pharmacological Reports*, 2019, 71(4): 624-635.
- [ 18 ] Smriti Iyengar, Kirk W Johnson, Michael H Ossipov, *et al.* CGRP and the trigeminal system in migraine [ J ]. *Headache*, 2019, 59(5): 659-681.
- [ 19 ] Santos-Lasaosa S, Belvis R, Cuadrado M L, *et al.* Calcitonin gene-related peptide in migraine: from pathophysiology to treatment [ J ]. *Neurología (English Edition)*, 2021, 37(5): 390-402.
- [ 20 ] Jakob Moller Hansen, Anne Werner Hauge, Jes Olesen, *et al.* Calcitonin gene-related peptide triggers migraine-like attacks in patients with migraine with aura [ J ]. *Cephalgia*, 2010, 30(10): 1179-1186.
- [ 21 ] John B Chambers, Paul T Seed, Leone Ridsdale. Clopidogrel as prophylactic treatment for migraine: a pilot randomised, controlled study [ J ]. *Cephalgia*, 2014, 34(14): 1163-1168.
- [ 22 ] Ercan Varol, Akif Arslan, Habil Yucel, *et al.* Increased mean platelet volume in patients with aortic stenosis [ J ]. *Clin Appl Thromb Hemost*, 2011, 17(6): E17-E20.
- [ 23 ] Elizabeth M Van Cott, Suzanne R Fletcher, Alexander Kratz. Effects of the blood-collection tube material and long-term storage on platelet activation parameters on the ADVIA 120/2120 hematology system [ J ]. *Lab Hematol*, 2005, 11(1): 71-75.
- [ 24 ] Tommaso Furlanello, Silvia Tasca, Marco Caldin, *et al.* Artifactual changes in canine blood following storage, detected using the ADVIA 120 hematology analyzer [ J ]. *Vet Clin Pathol*, 2006, 35(1): 42-46.
- [ 25 ] Vagdatli E, Gounari E, Lazaridou E, *et al.* Platelet distribution width: a simple, practical and specific marker of activation of coagulation [ J ]. *Hippokratia*, 2010, 14(1): 28-32.
- [ 26 ] Fatih Akın, Burak Ayça, Nuri Köse, *et al.* Effect of atorvastatin on hematologic parameters in patients with hypercholesterolemia [ J ]. *Angiology*, 2013, 64(8): 621-625.
- [ 27 ] Ahmed N Mahmoud, Islam Y Elgendy, Nayan Agarwal, *et al.* Identification and quantification of patent foramen ovale-mediated shunts: echocardiography and transcranial doppler [ J ]. *Interv Cardiol Clin*, 2017, 6(4): 495-504.
- [ 28 ] Wen Chu, Hua Wang. Transesophageal echocardiography in cardiogenic embolic cerebral infarction [ J ]. *Pak J Med Sci*, 2018, 34(1): 58-61.
- [ 29 ] Sami Nimer Ghazal. Valsalva maneuver in echocardiography [ J ]. *J Echocardiogr*, 2017, 15(1): 1-5.
- [ 30 ] Verna Harms, Mark Reisman, Cindy J Fuller, *et al.* Outcomes after transcatheter closure of patent foramen ovale in patients with paradoxical embolism [ J ]. *Am J Cardiol*, 2007, 99(9): 1312-1315.
- [ 31 ] Wilmschurst P T, Nightingale S, Walsh K P, *et al.* Effect on migraine of closure of cardiac right-to-left shunts to prevent recurrence of decompression illness or stroke or for haemodynamic reasons [ J ]. *The Lancet*, 2000, 356(9242): 1648-1651.
- [ 32 ] Leo Slavin, Jonathan M Tobis, Krishnan Rangarajan, *et al.* Five-year experience with percutaneous closure of patent foramen ovale [ J ]. *The American J Cardiology*, 2007, 99(9): 1316-1320.
- [ 33 ] Daniela Trabattoni, Franco Fabbicchi, Piero Montorsi, *et al.* Sustained long-term benefit of patent foramen ovale closure on migraine [ J ]. *Catheterization and Cardiovascular Interventions*, 2011, 77(4): 570-574.
- [ 34 ] Bulent Demir, Ilker Murat Caglar, Ismail Ungan, *et al.* Mean platelet volume is elevated in patients with patent

- foramen ovale [ J ]. Arch Med Sci, 2013, 9 (6): 1055.
- [ 35 ] John Neill, C Huie Lin. A review of transcatheter closure of patent foramen ovale [ J ]. Methodist Debaquey Cardiovasc J, 2017, 13 (3): 152.
- [ 36 ] Nauman Tariq, Stewart J Tepper, Jennifer S Kriegler. Patent foramen ovale and migraine: closing the debate—a review [ J ]. Headache, 2016, 56 (3): 462-478.
- [ 37 ] Rohrhoff N, Vavalle J P, Halim S, *et al.* Current status of percutaneous PFO closure [ J ]. Curr Cardiol Rep, 2014, 16 (5): 1-9.
- [ 38 ] Pil Hyung Lee, Jae-Kwan Song, Jong S Kim, *et al.* Cryptogenic stroke and high-risk patent foramen ovale: the DEFENSE-PFO trial [ J ]. J Am Coll Cardiol, 2018, 71(20): 2335-2342.