

卵圆孔未闭相关性脑卒中机制及治疗的研究进展

邵薪诺 曲连卉 李光辉 涂应锋

【摘要】 隐源性脑卒中占缺血性脑卒中的25%，且病情更严重，死亡率、致残率及复发率均较高，造成沉重的临床负担。卵圆孔未闭与隐源性脑卒中的关系已被证实，并于2020年正式确立“卵圆孔未闭相关性脑卒中”这一概念。卵圆孔未闭作为隐源性脑卒中的主要致病原因，因具有隐蔽性、反复性特征，现已成为心血管内科与神经内科亟需解决的临床问题。矛盾栓塞被认为是卵圆孔未闭相关性脑卒中的主要发病机制，但原位血栓、房性心脏病及循环物质蓄积证据的出现颠覆了传统认知。此外，目前对卵圆孔未闭相关性脑卒中的防治尚缺乏统一的认识，因此，本文将对卵圆孔未闭相关性脑卒中的发病机制及治疗的最新研究进展进行综述，为明确卵圆孔未闭相关性脑卒中的发病机制及寻找潜在治疗靶点提供新思路，以更好指导临床做好卵圆孔未闭相关性脑卒中的防治工作。

【关键词】 卵圆孔未闭； 原位血栓； 房性心脏病； 隐源性脑卒中

【中图分类号】 R541

Research progress in the mechanism of patent foramen ovale related stroke SHAO Xin-nuo, QU Lian-hui, LI Guang-hui, TU Ying-feng. Department of Cardiology, the First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150001, China

Corresponding author: TU Ying-feng, Email: tyfdoctor@163.com

【Abstract】 Symptoms of cryptogenic stroke are more serious and the mortality, disability and recurrence rates of it are also higher. This disease accounts for 25% of ischemic stroke, which has resulted in a heavy clinical burden. The relationship between patent foramen ovale and cryptogenic stroke has been proven and the term “patent foramen ovale-associated stroke” was formally established in 2020. Patent foramen ovale, as the main pathogenic cause of cryptogenic apoplexy, has become an urgent clinical problem in cardiovascular and neurology departments due to its hidden and repetitive characteristics. Paradoxical embolism was considered to be the main pathogenesis of patent foramen ovale-associated stroke, but the emergence of in situ thrombus, atrial heart disease, and circulating material accumulation of evidence has overturned the conventional understanding. In addition, there is still a lack of unified understanding of the prevention and treatment of patent foramen ovale-associated stroke. Therefore, this paper will review the latest research progress in the pathogenesis and treatment of patent foramen ovale-associated stroke, so as to provide new ideas for clarifying the pathogenesis of patent foramen ovale-associated stroke and seeking potential therapeutic targets, which will better guide the clinical prevention and treatment of patent foramen ovale-associated stroke.

【Key words】 Patent foramen ovale; In situ thrombus; Atrial cardiopathy; Cryptogenic strokes

DOI: 10.3969/j.issn.1004-8812.2023.08.010

基金项目：国家自然科学基金项目（81671746、81871402）；黑龙江省博士后科学基金项目（LBH-Q19037）

作者单位：150001 黑龙江哈尔滨，哈尔滨医科大学附属第一医院心血管内科

通信作者：涂应锋，Email: tyfdoctor@163.com

卵圆孔未闭 (patent foramen ovale, PFO) 是一种常见的先天性心脏病, 在健康人群中的发病率约为25%, 并且PFO直径随着年龄的增长而增大^[1]。PFO被认为是隐源性脑卒中发生的常见原因, 在隐源性脑卒中患者中的患病率约为25%~60%, 高于健康人群或非隐源性脑卒中患者^[2]。因此明确PFO相关性脑卒中发病机制, 进而指导临床做好规范化治疗是当务之急。现有的研究认为, 矛盾栓塞是PFO相关性脑卒中的主要发病机制, 但随着原位血栓、房性心脏病及循环生物标志物等机制研究的突破发现, 颠覆了原有观点。虽已有大型随机对照试验证实, 在隐源性脑卒中患者中, PFO封堵术优于药物治疗, 并与降低PFO相关性脑卒中的复发密切相关^[3], 但仍有不少学者就治疗方案提出质疑。因此, 本文将对PFO相关性脑卒中机制及治疗的最新研究进展进行系统性总结, 旨在明确PFO相关性脑卒中的发病机制, 并为PFO相关性脑卒中的防治提供有效参考。

1 PFO相关性脑卒中的机制

1.1 原位血栓

卵圆孔是血栓的来源还是血栓的通道? Yan等^[4]在一项关于脑卒中与非脑卒中患者的PFO原位血栓的初步研究中, 首次使用光学相干断层成像评估卵圆孔的微结构, 并于11例脑卒中和1例非脑卒中但有偏头痛的患者中均检测到PFO内存在原位血栓, 12例发现血栓的患者中有9例心内膜表面呈不规则, 3例发现心内膜不连续。尽管该研究样本量相对较少, 但原位血栓的检出率却高达100%, 且伴随心内膜的异常改变, 心内膜异常可以导致原位血栓的形成^[5]。2023年阜外医院发表的一项横断面研究^[6], 纳入131例未知危险因素的患者, 根据PFO相关的症状, 分为脑卒中组、偏头痛组及无症状组, 行光学相干断层成像评估PFO患者中原位血栓的频率及大小。研究结果显示, PFO合并脑卒中或偏头痛患者中PFO原位血栓检出率高, 无症状PFO患者无原位血栓, 提示PFO原位血栓可能在PFO相关性脑卒中发病机制中发挥重要作用并具有治疗意义。卵圆孔处异常的心内膜(心内膜表面不光滑, 表面不连续)在原位血栓患者中很常见, 而且异常的心内膜处附着血栓可能与原位血栓形成有关。此外, 关于原位血栓易发生在左心房面还是右心房面, 目前尚未有明确报道, 但是上述研究发现, 在PFO内, 原位血栓存在移位到左心房的潜在风险, 特别是在右向左分流的情况下。Deng等^[7]研究发现, 封堵卵圆孔可能会降低心房和静脉内升高的同型半胱氨酸 (total homocysteine, tHcy) 水平, 这与血栓形成相关, 表明卵圆孔除了作为血栓的潜在通道, 还可能使凝血级联反应向血栓形成的方向倾斜。

这些证据的发现, 颠覆了矛盾栓塞这一传统认知。对于PFO患者, 原位血栓与脑卒中风险显著相关, 可能成为抗血栓治疗或者预防性PFO封堵的潜在治疗靶点。原位血栓形成是多因素的, 心内膜的异常改变可能是一个促成因素,

仍需要进一步研究原位血栓形成的机制, 并确定其在PFO风险分层中的作用。

1.2 矛盾栓塞

自1877年Cohnheim报道第一个病例以来, 作为左、右心房之间残留未闭合的缺损, 卵圆孔一直被认为是静脉血栓进入动脉循环的通道^[8]。在正常生理条件下, 微血栓在静脉系统中形成, 经过下腔静脉或上腔静脉进入右心房, 可以通过肺部血液循环过滤清除^[9]。若心房内血流存在右向左分流的情况, 则血栓可能从右心房直接进入左心房并汇入动脉系统, 从而导致脑卒中。矛盾栓塞与静脉血栓栓塞的高危因素相近, 手术、外伤以及高凝状态(蛋白C、蛋白S缺乏, 高同型半胱氨酸血症等)会增加血栓形成的风险, 而血栓的形成与脑卒中复发密切相关^[10]。此外, PFO合并其他解剖畸形也可能导致矛盾栓塞, 进而增加隐源性脑卒中的发生及复发的风险, 尤其是长隧道型PFO、大PFO、合并房间隔瘤、大量右向左分流、小夹角PFO、下腔静脉瓣>10 mm、希阿里氏网等解剖高危因素更易致神经系统并发症^[11-12]。

1.3 房性心律失常和房性心脏病

心房颤动(房颤)与脑卒中关系密切, 是脑卒中发生的独立危险因素^[13]。国外学者通过特异性3D计算流体力学分析比较PFO患者与窦性心律和房颤患者的左心房血液停留时间的差异, 评估左心房血液瘀滞的情况, 结果表明在PFO患者中, 左心房内存在与房颤患者相似的血流模式及结构功能障碍, 容易导致心房电生理异常进而增加脑卒中的发生风险。与健康受试者相比, 右向左分流使PFO患者出现了更长的左心房血液停留时间, 这与房颤患者的情况非常相似: 心房血液停留时间越长, 磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)表现为脑损伤的可能性越大^[14]。

房性心脏病是指心房的结构、收缩功能或电生理特征发生改变, 并导致心房重构、传导异常等相关临床表现的一种疾病, 常被怀疑是一种独立于房颤的不明原因栓塞性脑卒中的病因^[15]。各种心电图、超声心动图表现和生化指标与房性心脏病有关, 包括心电图V₁导联P波终末电势增高、PR间期延长、阵发性室上性心动过速、左心房前后直径增大、N末端B型脑钠肽前体升高等。近期, PFO相关的左心房异常在导致PFO相关性脑卒中方面具有潜在的作用, 引起了研究者的关注^[16]。在PFO患者中, 大量右向左分流引起左心房增大, 进而引起慢性左心室充盈压升高和左心室舒张功能不全, 最终导致包括脑卒中的不良心血管事件的发生^[17-18]。此外, 已有学者证实左心房去同步和僵硬是PFO相关性脑卒中的危险标志, 存在右向左分流的PFO患者的左心房功能参数, 包括储备期应变、通道期应变、排空分数和主动排空分数发生了改变^[18-19]。正在进行的ARCADIA试验^[5](隐源性脑卒中后房性心脏病和预防抗血栓药物), 通过测试抗凝治疗对来源不明的栓塞性脑卒中患者是否优于抗血小板治疗, 旨在筛选患有房性心脏病风险较高的患者并指导临床决策。

房性心律失常和房性心脏病都是脑卒中发生的潜在机制,房性心脏病能否作为脑卒中复发的危险分层指标,仍需要大量的研究证明,以便于开发出更加有效的脑卒中预防措施。

1.4 房间隔膨出瘤 (atrial septal aneurysm, ASA)

ASA是一种十分罕见的先天性疾病,发病多位于房间隔卵圆窝区,极少数侵入全部房间隔,为房间隔中部或全部变薄,突向右心房或左心房。超声心动图对于ASA的诊断至关重要,将其定义为向右心房或左心房偏移10 mm,或向两个心房的总偏移之和>15 mm^[20]。研究表明,ASA本身就是隐源性脑卒中的潜在罪魁祸首,当心房内血流进入瘤体时,流速减慢呈现涡流,血液瘀滞易形成血栓,已有学者在ASA的瘤体内直接检测到血栓,证实了ASA与隐源性脑卒中的病理相关性^[21]。ASA与房性心律失常患病率增加密切相关,可能导致血栓形成,即使没有房性心律失常,ASA也能引起左心房功能障碍,表现为左心房排空功能下降、左心房射血分数降低等,增加矛盾栓塞的风险^[22-23]。并发ASA的PFO患者,其通道开放频率增加、开口直径更大,下腔静脉的血流可以直接流向PFO,促进右向左分流,增加脑卒中复发事件的发生^[24]。ASA的存在与永久性右向左分流相关,在确定左心房扩大和继发性功能障碍方面发挥关键作用^[25]。

1.5 循环生物标志物

研究表明,小分子代谢物在心脑血管疾病的病理生理过程中起着重要作用。Deng等^[7]纳入254例符合入组条件的PFO相关性脑卒中患者,其中193例患者接受PFO封堵术,61例仅接受药物治疗。用质谱分析方法直接比较封堵前和封堵后的前12例患者的左心房和右心房血液,其余181例患者的样本用于验证。发现tHcy是PFO封堵后心内血浆中降低最显著的因子,其升高与PFO导致的分流密切相关。PFO封堵后,左心房tHcy减少较右心房更为显著,表明存在通过肺循环的潜在tHcy清除机制。比较PFO封堵与单独药物治疗的效果并进行了长达4年的随访,结果显示封堵PFO可使患者长时间维持较低的静脉血tHcy水平,而药物治疗对tHcy没有显著影响。研究初步证实PFO可能会导致循环中tHcy升高,而封堵卵圆孔会使其正常化。卵圆孔不仅是血栓的大门,而且本身为血栓形成提供结构基础,进一步损伤神经血管系统^[26]。C反应蛋白是一种研究较充分的炎症标志物,其升高已被证明是缺血性脑卒中事件的独立危险因素^[27]。肿瘤坏死因子 α 、白细胞介素-6作为促炎细胞因子也参与了缺血性脑卒中的炎症反应过程,这类细胞因子可以将内皮细胞表达的正常抗凝和纤溶特性转变为促进血栓形成的激活状态,从而诱导静脉血栓的形成,进而诱发脑卒中,但仍需要大样本研究加以验证^[28-31]。嗜酸性粒细胞具有激活、促进血栓形成及介导血管损伤的潜在风险,已有回顾性研究分析发现,伴有右向左分流组患者全血中检测的嗜酸性粒细胞比例高于不伴有右向左分流组,且嗜酸性粒细胞比例与分流呈正相关^[32-33]。嗜酸性粒细

胞可能通过多种途径诱发血栓形成,继而静脉微血栓经过卵圆孔进入左心房,参与脑卒中的发生。tHcy等生物标志物可能是PFO相关性脑卒中未来机制和危险因素研究的方向,可作为右向左分流生理的生物标志物和PFO相关神经血管疾病的风险监测的经济有效指标。

2 治疗

自1992年Bridges等^[34]首次使用双伞装置成功对36例发生矛盾栓塞的患者进行PFO经皮封堵以来,PFO患者的治疗一直备受关注。药物治疗和封堵术的选择,说法各有千秋。PFO相关性脑卒中药物治疗通常包括抗血小板和抗凝治疗,两者相比,抗凝治疗更占优势,因此常推测PFO相关性脑卒中是由静脉血液供应的血栓引起的,然而,这一观点还没有在与抗血小板治疗的直接比较中得到确凿的验证^[9]。经皮PFO封堵术的基本原理,是防止血栓通过未闭的卵圆孔传播从而降低脑卒中的风险,并且治疗的巨大益处将克服并发症的发生或装置置入的长期负面影响。自30年前经皮封堵术首次提出后,其一直处于争议之中。无论是否进行封堵术,PFO相关性脑卒中患者的复发风险都很低,再加上治疗预期中相对较小的绝对收益,使得进行明确的临床试验变得困难。然而,最近的6项大型随机对照试验提供了令人信服的证据,结果表明经皮封堵PFO与降低脑卒中复发事件的风险有关,并且具有成本效益^[35-40]。这一结论得到了一项研究水平的Meta分析的支持,其中个体参与者数据Meta分析正在进行^[41]。6项试验都是随机对照、开放标签、盲法终点的临床研究,其中5项试验仅限于60岁以下的患者,1项纳入了80岁以下的患者。值得注意的是,这项试验是唯一一项包括60~80岁患者的试验,然而,经皮封堵组的平均年龄为49岁,内科治疗组的平均年龄为52岁,这意味着无法对60~80岁的患者得出明确的结论。经皮封堵PFO已被证实是在年轻人中的安全性和有效性,但仍需大量随机试验验证老年患者经皮封堵术的安全性及预后情况,以预防脑卒中的复发。

此外,根据个体患者的生物标志物,还需要进一步的研究来确定哪些患者最有可能从PFO封堵中受益。例如,对现有试验数据的探索性分析表明,对于分流非常少的患者,PFO封堵可能无效,咽鼓管瓣膜的特征是否可以作为临床决策提供信息尚不清楚^[42]。正在进行的个体参与者数据Meta分析,旨在检验PFO解剖结构标志物(包括分流大小和ASA)与治疗益处之间的关系。由于PFO封堵是一种相对现代的治疗方法,PFO封堵装置的长期稳定性尚不清楚,多个注册中心正在积极招募患者,以确定装置的稳定性。

3 展望

既往PFO相关性脑卒中的发病机制常聚焦于矛盾栓塞假说,但原位血栓、房性心脏病以及循环生物标志物等机制研究方面均已取得阶段性进展,并发现与PFO相关性脑卒中的治疗和易复发高危人群的确立密不可分,颠覆了原

有认知。更有学者提出PFO相关性脑卒中的发病机制可能并不是单一的,而是多种发病机制共同作用的结果。随着多项大型随机试验的开展,大部分学者认为封堵术优于药物治疗。随着对机制的深入探索,PFO相关性脑卒中的治疗重点也会发生转移,更倾向于寻求可靠的预测指标和治疗靶点,以进行更好的危险分层和有效的规范治疗。未来需要大规模的研究来探索并明确相关指标,以助于疾病的早期诊断、指导治疗和预后评估。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Maloku A, Hamadanchi A, Franz M, et al. Patent foramen ovale—when to close and how? [J]. Herz, 2021, 46 (5) : 445-451. DOI: 10.1007/s00059-021-05061-y.
- [2] Baik M, Shim CY, Gwak SY, et al. Patent foramen ovale and risk of recurrence in stroke of determined etiology [J]. Ann Neurol, 2022, 92 (4) : 596-606. DOI: 10.1002/ana.26449.
- [3] Ahmad Y, Howard JP, Arnold A, et al. Patent foramen ovale closure vs. medical therapy for cryptogenic stroke: a meta-analysis of randomized controlled trials [J]. Eur Heart J, 2018, 39 (18) : 1638-1649. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy121.
- [4] Yan C, Li H. Preliminary investigation of in situ thrombus within patent foramen ovale in patients with and without stroke [J]. JAMA, 2021, 325 (20) : 2116-2118. DOI: 10.1001/jama.2021.4359.
- [5] Kasner SE, Lattanzi S, Fonseca AC, et al. Uncertainties and controversies in the management of ischemic stroke and transient ischemic attack patients with patent foramen ovale [J]. Stroke, 2021, 52 (12) : e806-e819. DOI: 10.1161/STROKEAHA.121.034778.
- [6] Yan C, Li H, Wang C, et al. Frequency and size of in situ thrombus within patent foramen ovale [J]. Stroke, 2023, 54 (5) : 1205-1213. DOI: 10.1161/STROKEAHA.122.041524.
- [7] Deng W, McMullin D, Inglessis-Azuaje I, et al. Effect of patent foramen ovale closure after stroke on circulatory biomarkers [J]. Neurology, 2021, 97 (2) : e203-e214. DOI: 10.1212/WNL.0000000000012188.
- [8] Huber C, Wachter R, Pelz J, et al. Current challenges and future directions in handling stroke patients with patent foramen ovale—a brief review [J]. Front Neurol, 2022, 13 : 855656. DOI: 10.3389/fneur.2022.855656.
- [9] Mac Grory B, Ohman EM, Feng W, et al. Advances in the management of cardioembolic stroke associated with patent foramen ovale [J]. BMJ, 2022, 376: e063161. DOI: 10.1136/bmj-2020-063161.
- [10] Liu K, Song B, Palacios IF, et al. Patent foramen ovale attributable cryptogenic embolism with thrombophilia has higher risk for recurrence and responds to closure [J]. JACC Cardiovasc Interv, 2020, 13 (23) : 2745-2752. DOI: 10.1016/j.jcin.2020.09.059.
- [11] Liu X, Zhang Y, Xie H, et al. Change in patent foramen ovale height is associated with cryptogenic stroke and the construction of a morphology-based scoring system [J]. Front Cardiovasc Med, 2022, 9: 1010947. DOI: 10.3389/fcvm.2022.1010947.
- [12] Chino S, Mochizuki Y, Mizuma K, et al. Transcranial doppler for stratification of high-risk morphology of patent foramen ovale in patients with cryptogenic stroke [J]. Heart Vessels, 2022, 37 (12) : 2119-2127. DOI: 10.1007/s00380-022-02117-9.
- [13] Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. Corrigendum to: 2020 ESC guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): the task force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC [J]. Eur Heart J, 2021, 42 (40) : 4194. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab648.
- [14] Rigatelli G, Zuin M, Roncon L. Increased blood residence time as markers of high-risk patent foramen ovale [J]. Transl Stroke Res, 2023, 14 (3) : 304-310. DOI: 10.1007/s12975-022-01045-0.
- [15] Ning Y, Tse G, Luo G, et al. Atrial cardiomyopathy: an emerging cause of the embolic stroke of undetermined source [J]. Front Cardiovasc Med, 2021, 8: 674612. DOI: 10.3389/fcvm.2021.674612.
- [16] Leventis IA, Sagris D, Strambo D, et al. Atrial cardiopathy and likely pathogenic patent foramen ovale in embolic stroke of undetermined source [J]. Thromb Haemost, 2021, 121 (3) : 361-365. DOI: 10.1055/s-0040-1715831.
- [17] Sardana M, Lessard D, Tsao CW, et al. Association of left atrial function index with atrial fibrillation and cardiovascular disease: the framingham offspring study [J]. J Am Heart Assoc, 2018, 7 (7) : e008435. DOI: 10.1161/JAHA.117.008435.
- [18] Rigatelli G, Zuin M, Adami A, et al. Left atrial enlargement as a maker of significant high-risk patent foramen ovale [J]. Int J Cardiovasc Imaging, 2019, 35 (11) : 2049-2056. DOI: 10.1007/s10554-019-01666-x.
- [19] Leifer D, Rundek T. Atrial cardiopathy: a new cause for stroke? [J]. Neurology, 2019, 92 (4) : 155-156. DOI: 10.1212/WNL.0000000000006749.
- [20] Silvestry FE, Cohen MS, Armsby LB, et al. 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 [J]. J Am Soc Echocardiogr, 2015, 28 (8) : 910-958. DOI: 10.1016/j.echo.2015.05.015.
- [21] Ueno Y. Editorial commentary: atrial septal aneurysm as a risk factor for ischemic stroke with patent foramen ovale [J]. Trends Cardiovasc Med, 2023, 33 (6) : 334-335. DOI: 10.1016/j.tcm.2022.05.003.
- [22] Mas JL, Saver JL, Kasner SE, et al. Association of atrial septal aneurysm and shunt size with stroke recurrence and benefit from patent foramen ovale closure [J]. JAMA Neurol, 2022, 79 (11) : 1175-1179. DOI: 10.1001/jamaneurol.2022.3248.
- [23] 汪小君, 蒋桔泉. 房间隔膨出瘤的临床意义及治疗进展 [J]. 中国心血管病研究, 2023, 21 (1) : 78-82. DOI: 10.3969/j.issn.1672-5301.2023.01.015.
- [24] Xu L, Zhou C, Pan X, et al. Effect of ASA on the risk of cerebrovascular ischemic events in patients with PFO [J]. Ann Clin Transl Neurol, 2022, 9 (9) : 1384-1391. DOI: 10.1002/acn3.51638.
- [25] Rigatelli G, Zuin M, Bilato C. Atrial septal aneurysm contribution to the risk of cryptogenic stroke in patients with patent foramen ovale: a brief updated systematic review and Meta-analysis [J]. Trends Cardiovasc Med, 2023, 33 (6) : 329-333. DOI: 10.1016/j.tcm.2022.02.006.
- [26] O' Suilleabhain P. Yet another way to lower homocysteine:

- close the patent foramen ovale [J]. *Neurology*, 2021, 97 (2): 55-56. DOI: 10.1212/WNL.00000000000012194.
- [27] Li Y, Lu J, Wang J, et al. Inflammatory cytokines and risk of ischemic stroke: a mendelian randomization study [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 12: 779899. DOI: 10.3389/fphar.2021.779899.
- [28] Wu Z, Zhang C, Liu N, et al. A nomogram for predicting patent foramen ovale-related stroke recurrence [J]. *Front Neurol*, 2022, 13: 903789. DOI: 10.3389/fneur.2022.903789.
- [29] Li Y, Xia B, Li R, et al. Expression of brain-derived neurotrophic factors, neurotrophin-3, and neurotrophin-4 in the nucleus accumbens during heroin dependency and withdrawal [J]. *Neuroreport*, 2017, 28 (11): 654-660. DOI: 10.1097/WNR.0000000000000810.
- [30] Acampa M, Lazzarini PE, Guideri F, et al. Inflammation and atrial electrical remodelling in patients with embolic strokes of undetermined source [J]. *Heart Lung Circ*, 2019, 28 (6): 917-922. DOI: 10.1016/j.hlc.2018.04.294.
- [31] 郭慧敏, 胡海波. 卵圆孔未闭可能诱发脑卒中相关生化指标的研究进展 [J]. *中国介入心脏病学杂志*, 2023, 31 (2): 138-141. DOI: 10.3969/j.issn.1004-8812.2023.02.009.
- [32] Karakus A, Okutucu S. High eosinophil rates in patients with right-to-left shunts: an expected role, or an unexpected risk? [J]. *Cureus*, 2021, 13 (1): e12849. DOI: 10.7759/cureus.12849.
- [33] 杨璐, 周慧, 沈文, 等. 先天性卵圆孔未闭相关缺血性卒中患者血清生化及全血细胞计数临床研究 [J]. *中国介入心脏病学杂志*, 2022, 30 (10): 770-774. DOI: 10.3969/j.issn.1004-8812.2022.10.008.
- [34] Bridges ND, Hellenbrand W, Latson L, et al. Transcatheter closure of patent foramen ovale after presumed paradoxical embolism [J]. *Circulation*, 1992, 86 (6): 1902-1908. DOI: 10.1161/01.cir.86.6.1902.
- [35] Meier B, Kalesan B, Mattle HP, et al. Percutaneous closure of patent foramen ovale in cryptogenic embolism [J]. *N Engl J Med*, 2013, 368 (12): 1083-1091. DOI: 10.1056/NEJMoa1211716.
- [36] Sondergaard L, Kasner SE, Rhodes JF, et al. Patent foramen ovale closure or antiplatelet therapy for cryptogenic stroke [J]. *N Engl J Med*, 2017, 377 (11): 1033-1042. DOI: 10.1056/NEJMoa1707404.
- [37] Carroll JD, Saver JL, Thaler DE, et al. Closure of patent foramen ovale versus medical therapy after cryptogenic stroke [J]. *N Engl J Med*, 2013, 368 (12): 1092-1100. DOI: 10.1056/NEJMoa1301440.
- [38] Lee PH, Song JK, Kim JS, et al. Cryptogenic stroke and high-risk patent foramen ovale: the DEFENSE-PFO trial [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2018, 71 (20): 2335-2342. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.02.046.
- [39] Saver JL, Carroll JD, Thaler DE, et al. Long-term outcomes of patent foramen ovale closure or medical therapy after stroke [J]. *N Engl J Med*, 2017, 377 (11): 1022-1032. DOI: 10.1056/NEJMoa1610057.
- [40] Kasner SE, Rhodes JF, Andersen G, et al. Five-year outcomes of PFO closure or antiplatelet therapy for cryptogenic stroke [J]. *N Engl J Med*, 2021, 384 (10): 970-971. DOI: 10.1056/NEJMc2033779.
- [41] Mir H, Siemieniuk R, Ge L, et al. Patent foramen ovale closure, antiplatelet therapy or anticoagulation in patients with patent foramen ovale and cryptogenic stroke: a systematic review and network Meta-analysis incorporating complementary external evidence [J]. *BMJ Open*, 2018, 8 (7): e23761. DOI: 10.1136/bmjopen-2018-023761.
- [42] Cai Q, Ahmad M. Eustachian valve, interatrial shunt, and paradoxical embolism [J]. *Echocardiography*, 2020, 37 (6): 939-944. DOI: 10.1111/echo.14682.

(收稿日期: 2023-05-23)

(编辑: 齐彤)