·指南与共识·

卵圆孔未闭规范化诊疗中国专家共识

中华医学会心血管病学分会　中华心血管病杂志编辑委员会
通信作者：陈绍良，南京医科大学附属南京医院（南京市第一医院）心血管内科，南京 210012，Email：chmengx@126.com；陈茂，四川大学华西医院心脏内科，成都 610044，Email：hmaochen@vip.sina.com；韩雅玲，解放军北部战区总医院心血管内科，沈阳 110016，Email：hanyaling@263.net

【摘要】 卵圆孔未闭（PFO）与缺血性卒中、先兆偏头痛等疾病相关，循证医学证据提示PFO封堵术可降低卒中复发风险。国内外神经科、心脏科及相关专业的专家学者们对PFO相关疾病的防治日益重视，但临床实践中仍存在一些不足。为规范临床诊疗行为，中华医学会心血管病学分会、中华心血管病杂志编辑委员会组织国内心血管病学专家、神经病学专家、影像诊断学专家撰写了该共识，明确PFO相关综合征的诊断标准、筛查和诊断流程、治疗目标和疗效评价体系。

【关键词】 卵圆孔未闭；　诊断；　治疗
基金项目：中华医学会心血管病学分会临床研究专项基金（CSCF2020B02）

Chinese expert consensus on the standardized diagnosis and treatment of patent foramen ovale

Chinese Society of Cardiology, Chinese Medical Association; Editorial Board of Chinese Journal of Cardiology
Corresponding authors: Chen Shaoliang, Department of Cardiology, Nanjing First Hospital, Nanjing Medical University, Nanjing 210012, China, Email: chmengx@126.com; Chen Mao, Department of Cardiology, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China, Email: hmaochen@vip.sina.com; Han Yaling, Department of Cardiology, General Hospital of Northern Theater Command, Shenyang 110016, China, Email: hanyaling@263.net

卵圆孔是心脏胚胎时期房间隔的一个生理性通道，位于胚胎期原发隔与继发隔的交界处，通常由原发隔的薄片样结构覆盖形成裂隙样异常通道，类似一功能性瓣膜。大多数人出生后1年达到解剖学闭合，3岁之后仍未闭合者称为卵圆孔未闭（patent foramen ovale，PFO），人群患病率20%~34%[1-2]。自1564年意大利外科医生Leonardo Botallo首次发现卵圆孔以来，越来越多的临床研究提示PFO可能与某些疾病相关，如不明原因缺血性卒中、先兆性偏头痛等[2]。随着循证医学证据的不断积累，尤其是近10年先后公布了一些大规模随机对照试验（randomized controlled trial，RCT）结果，更多的临床专家倾向于关闭有适应证的PFO，使具有反常栓塞（paradoxical embolism，PE）风险的患者获益。自2017年9月《新英格兰医学杂志》同期发表RESPECT、CLOSE和REDUCE等3项RCT后[3-5]，国内外众多专业学术团体纷纷更新各自的指南/专家建议，并逐渐达成共识：对于诊断为PFO并经过详细评估后未发现其他病因的缺血性卒中患者，经导管PFO封堵术可降低卒中复发风险。此后，国内外神经科、心脏科及相关专业的专家学者们对PFO相关疾病的防治日益重视。但是，临床积极关注

DOI：10.3760/cma.j.cn112148-20231030-00393
收稿日期　2023-10-30　　**本文编辑**　白洋
引用本文：中华医学会心血管病学分会，中华心血管病杂志编辑委员会. 卵圆孔未闭规范化诊疗中国专家共识[J]. 中华心血管病杂志，2024，52(4)：369-383. DOI：10.3760/cma.j.cn112148-20231030-00393.

PFO 相关疾病防治的同时，也存在一些不足，如 PFO 介入治疗适应证把握不严、操作及术后随访不规范等。基于上述问题，中华医学会心血管病学分会临床研究学组与结构性心脏病学组首次组织国内心血管病学专家、神经病学专家、影像诊断学专家撰写本共识，明确 PFO 相关综合征的诊断标准、筛查和诊断流程、治疗目标和疗效评价体系，旨在进一步规范整体的临床诊疗行为。

一、PFO 相关研究的发展简史

1877 年德国病理学家 Cohnheim 在尸检中发现 PE，首次提出 PFO 与卒中相关[6]。1985 年 Nellessen 等[7]首次应用超声心动图发现 PFO 处有骑跨血栓，1994 年 Brogno 等[8]在 PFO 左、右心房两侧检测到血凝块，这些发现为 PE 提供了直接证据，奠定了针对 PFO 治疗的理论基础。

随着对 PFO 研究的不断深入，越来越多的证据表明不明原因卒中、短暂性脑缺血发作、偏头痛、斜卧呼吸-直立性低氧血症综合征（platypnea-orthodeoxia syndrome，POS）、睡眠呼吸暂停综合征、冠状动脉正常的心肌梗死及神经减压病等临床综合征与 PFO 相关[1-2]。目前已有越来越多的大型 RCT 支持经导管封堵 PFO 在降低卒中复发风险方面优于单纯药物治疗[3-5, 9]。欧美及我国神经病学会和（或）心血管病学会相继更新了有关 PFO 治疗的专家共识或指南[10-16]，明确了特定人群接受经导管 PFO 封堵治疗将获益。

二、PFO 的解剖学特征

PFO 为心脏房间隔中部裂隙，房间隔原发隔和继发隔不融合的距离为 PFO 大小，重叠部分为 PFO 长度。研究发现 PFO 大小随年龄增大而增加，大小范围为 1~19 mm，平均 4.9 mm，PFO 长度范围为 3~18 mm，平均 8 mm[1-2]。正常人左心房压力比右心房压力高 3~5 mmHg（1 mmHg=0.133 kPa），PFO 处于关闭状态。PFO 原发隔为纤维样组织，薄且易摆动，继发隔为肌性组织，较厚。当长期或短暂右心房压力升高超过左心房压力时，左侧薄弱的原发隔被推开，PFO 开放，出现右向左分流（right-to-left shunt，RLS）。

PFO 合并房间隔膨出瘤（atrial septal aneurysm，ASA）与胚胎残余结构，如 Eustachian 瓣（下腔静脉瓣）和 Chiari 网（希阿里网）等，将增加卒中风险[1-2]。ASA 是房间隔冗余组织，在中线位置摆动幅度较大，合并 ASA 的 PFO 患者存在左心房功能障碍，促进血栓的发生发展并继发栓塞[1-2]。过长的 Eustachian 瓣和 Chiari 网可阻碍下腔静脉血流，加重心房内分流，促进 PE 的发展[1-2]。

为指导经导管 PFO 封堵治疗，根据 PFO 解剖学特征，将 PFO 分为简单型和复杂型（表 1）[17]，复杂型 PFO 与脑血管事件的发生和复发密切相关，更具临床意义。

表 1　卵圆孔未闭的分类

分类	解剖学特征
简单型	解剖形态正常，且无任何一项复杂型的特征
复杂型	长隧道型（≥8 mm）
	左心房侧多处出口
	合并房间隔膨出瘤
	复合病变，如合并房间隔缺损
	继发隔过厚（≥10 mm）
	Eustachian 脊（欧式脊）
	合并过长的 Eustachian 瓣（下腔静脉瓣）或 Chiari 网（希阿里网）
	主动脉根部扩张引起解剖异常

三、建立 PFO 诊疗团队的重要性

鉴于 PFO 症状的多样性和介入治疗的专业性，为明确 PFO 与症状的关联、制定并开展个性化治疗方案、评估预后并指导随访，临床中心有必要建立 PFO 诊疗多学科团队。团队成员应包括具有丰富经验的神经病学、心血管病学、影像诊断学专家，根据具体情况还可邀请血液科、风湿科等多学科专家加入。神经病学专家基于不明原因的卒中、偏头痛和其他可能涉及的神经系统症状，评估其与 PFO 的相关性。心血管病学专家主要负责评估 PFO 的致病性，与其他心原性病因相鉴别，实施介入封堵手术，以及指导保守治疗、介入术后卒中预防的药物选择。影像诊断学专家不仅能帮助确诊 PFO，对于其结构复杂性给予评估，同时结合声学造影结果，进一步明确 PFO 致病作用，为介入治疗提供技术支持。血液科、风湿科专家等对易栓症和高凝状态等给予准确有效的诊疗建议。尽管对于 PFO 术后康复尚缺乏研究，但部分卒中后患者同样需要康复科评估病情并给予康复指导，改善预后。

四、PFO 的影像学诊断

PFO 的影像学诊断包括心脏解剖学和功能学评估两方面，常用检查方法包括对比增强经颅多普勒超声（contrast-enhanced transcranial Doppler，cTCD）、经胸超声心动图（transthoracic echocardiography，TTE）、经食管超声心动图（transesophageal echocardiography，TEE）和右心声学造影，临床可根据患者具体情况选择。在特殊病

例的介入诊疗中，选择性心血管造影、心腔内超声心动图（intracardiac echocardiography，ICE）等可提供更清晰的影像学资料。

（一）cTCD

cTCD即经颅多普勒超声（transcranial Doppler，TCD）-声学造影，又名TCD发泡试验，主要用于检测RLS。其原理是静息状态及Valsalva动作下注射激活生理盐水，使用TCD设备监测脑血流时，若存在RLS，经颞窗监测双侧大脑中动脉或单侧大脑中动脉可观察到微气泡，临床常用于筛查PFO及判断RLS等级[18-20]。

1.检查流程及操作方法：患者取仰卧位，操作者于大脑中动脉处固定好检查探头。采用18~20 G套管针留置通路，接上三通阀，三通分别接2支10 ml注射器，其中1支吸取0.9%氯化钠溶液9 ml及1滴患者血液，另1支吸取1 ml空气（建议从0.9%氯化钠溶液瓶内直接抽取洁净的空气），来回推注20次均匀混合，制成激活生理盐水。安静状态下，打开微泡监测软件，一名操作者快速推注激活生理盐水，同时另一名操作者监测并记录25 s内微泡检出情况。间隔2 min，嘱患者行Valsalva动作并再次重复上述操作，cCTD监测频谱见图1。

对于无法执行标准Valsalva动作且高度怀疑存在RLS的患者可选择压力表[21]或Valsalva动作辅助器/呼吸训练器[22]（图2）等辅助完成检查，使压力计显示压力达到40 mmHg，持续10 s。压力表或呼吸训练器可直观显示动作是否达标、提供及时反馈，使Valsalva动作更容易掌握和执行。

2.RLS评估方法：静息状态下即存在RLS为固有型。静息状态下无分流，Valsalva动作下激发出RLS为潜在型。按微泡数量将RLS分为4级，具体如下。0级：无微泡信号，无RLS；Ⅰ级：1~10个微泡信号（双侧1~20个），为少量RLS；Ⅱ级：>10个微泡信号（双侧>20个）、非雨帘状，为中量RLS；Ⅲ级：栓子信号呈雨帘状或淋浴型，为大量RLS。

（二）超声心动图

超声心动图诊断PFO的方法主要包括TTE、TEE和右心声学造影等[23-25]。

1.TTE：TTE在大动脉短轴、心尖四腔心及剑下两房3个切面观察房间隔，检测是否存在原发隔与继发隔分离及分流。但成年人声窗质量有时欠佳，且PFO位于图像远场，对PFO诊断准确率较低，容易误诊或漏诊，因此TTE主要应用于心脏结构方面的排除性筛查，判断是否合并房间隔缺损（atrial septal defect，ASD）或其他结构性异常等。

2.TEE：TEE探头位于食管内（心脏后方），避免了肥胖、肺气肿、胸廓畸形等影响，能清晰观察房间隔解剖结构，是诊断PFO的“金标准”。主要观察：（1）食管中段主动脉短轴切面（50°~70°），可测量PFO右心房分流口至主动脉根部距离；（2）食管中段双腔静脉切面（90°~120°），可测量从PFO右心房面分流口至上腔静脉口的距离；（3）三维TEE可更为清晰地探查房间隔的解剖结构，直观地显示PFO及其周围结构。

通常根据TEE测得的PFO的大小，将PFO分为大PFO（≥4.0 mm）、中PFO（2.0~3.9 mm）和小PFO（<

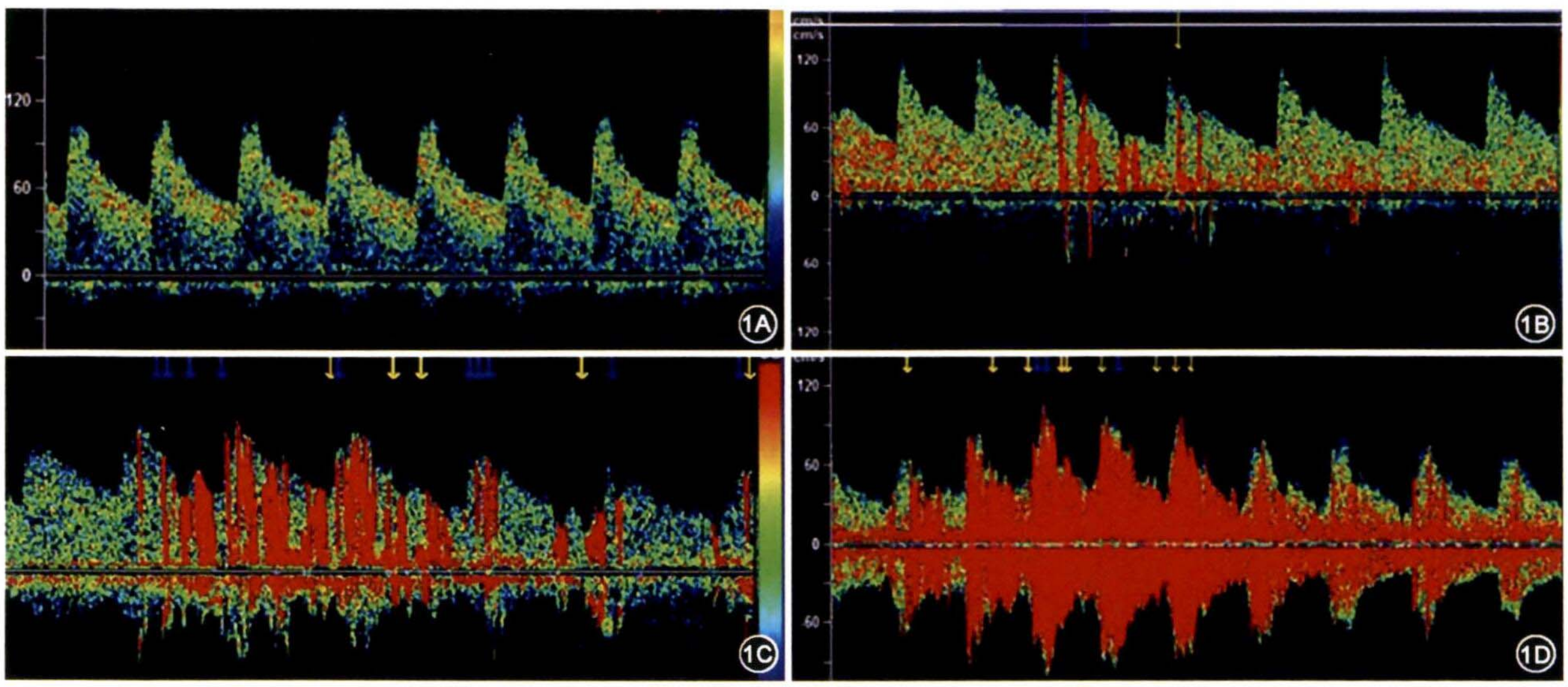


图1　对比增强经颅多普勒超声（cTCD）检测时频谱图（1A：阴性，无微泡信号；1B：出现少量微泡；1C：出现中等量微泡；1D：出现大量微泡）

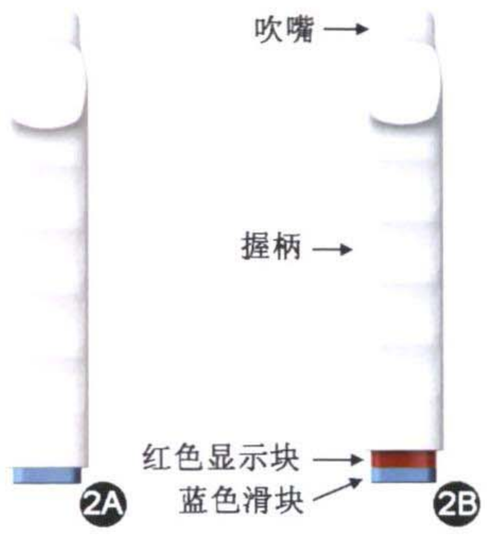


图2　呼吸训练器示意图(2A：呼吸训练器原始状态；2B：呼吸训练器弹出状态)

2.0 mm)3 种类型。有效 Valsalva 动作后测量的最大 PFO 开放直径接近其真实大小。

3. 右心声学造影：右心声学造影包括经胸超声心动图右心声学造影(contrast transthoracic echocardiography，cTTE)和经食管超声心动图右心声学造影(contrast transesophageal echocardiography，cTEE)。将振荡生理盐水(1 ml 空气+1 ml 回收血液+8 ml 生理盐水)产生的微气泡作为造影剂，因振荡微气泡不能通过肺毛细血管网，只能显示右心腔，可清晰显示 PFO 处分流的大小及方向，故可借此判断是否存在心内分流及肺内分流。

cTTE 在心尖四腔心切面先后观察静息及 Valsalva 动作 2 种状态的造影结果。Valsalva 动作时，合格的造影图像必须同时满足以下 2 个条件：(1)激发动作诱发右心房压力高于左心房压力，使房间隔向左心房膨出；(2)右心房内完全充盈微气泡，尤其是邻近房间隔区域(卵圆窝旁)。

根据 cTTE 观察到的微气泡的来源位置、出现的时间节点(3~6 个心动周期)、时间长度(一过性/持续性)的显影特征判断是否存在心内分流和(或)肺内分流，诊断流程见图 3。

目前 cTTE 常用的评估标准如下，按照静止的单帧图像上左心腔内出现的微泡数量将 RLS 分为 4 级：0 级，左心腔内无微泡，无 RLS；Ⅰ级，左心腔内可见<10 个微泡/帧，为少量 RLS；Ⅱ级：左心腔内可见 10~30 个微泡/帧，为中量 RLS；Ⅲ级：左心腔内可见>30 个微泡/帧，或左心腔几乎充满微泡/心腔浑浊，为大量 RLS(图 4)。

受患者配合度等因素影响，与 cTTE 相比较，cTEE 诊断 PFO 敏感度高，但检出 PFO 效率低，有学者建议将静止单帧图像上左心房内出现的最大微泡数量>20 个定义为大量 RLS[26]。

受患者个体化的血流动力学影响，cTCD、cTTE 和 cTEE 均有可能出现假阳性或假阴性结果。cTCD 只重点关注 RLS，只要观察到微泡即为阳性，如微泡浓度不达标或者患者激发动作不充分均会出现假阴性结果，这也是导致 cTTE 和 cTEE 发生假阴性的常见原因。肺内分流、前次造影剂微泡残余干扰常导致 cTTE 和 cTEE 出现假阳性结果。

(三)其他影像学检查

1. CT 血管造影术：CT 肺动脉造影(CT pulmonary angiography，CTPA)旨在明确有无其他伴发疾患。对于术前 cTTE 或 cTEE 检查提示有肺静脉来源的微泡进入左心房的患者，可以通过 CTPA 排除或确诊需要介入干预的肺动静脉瘘(pulmonary arteriovenous fistula，PAF)，即直径 1 mm 以上的囊状

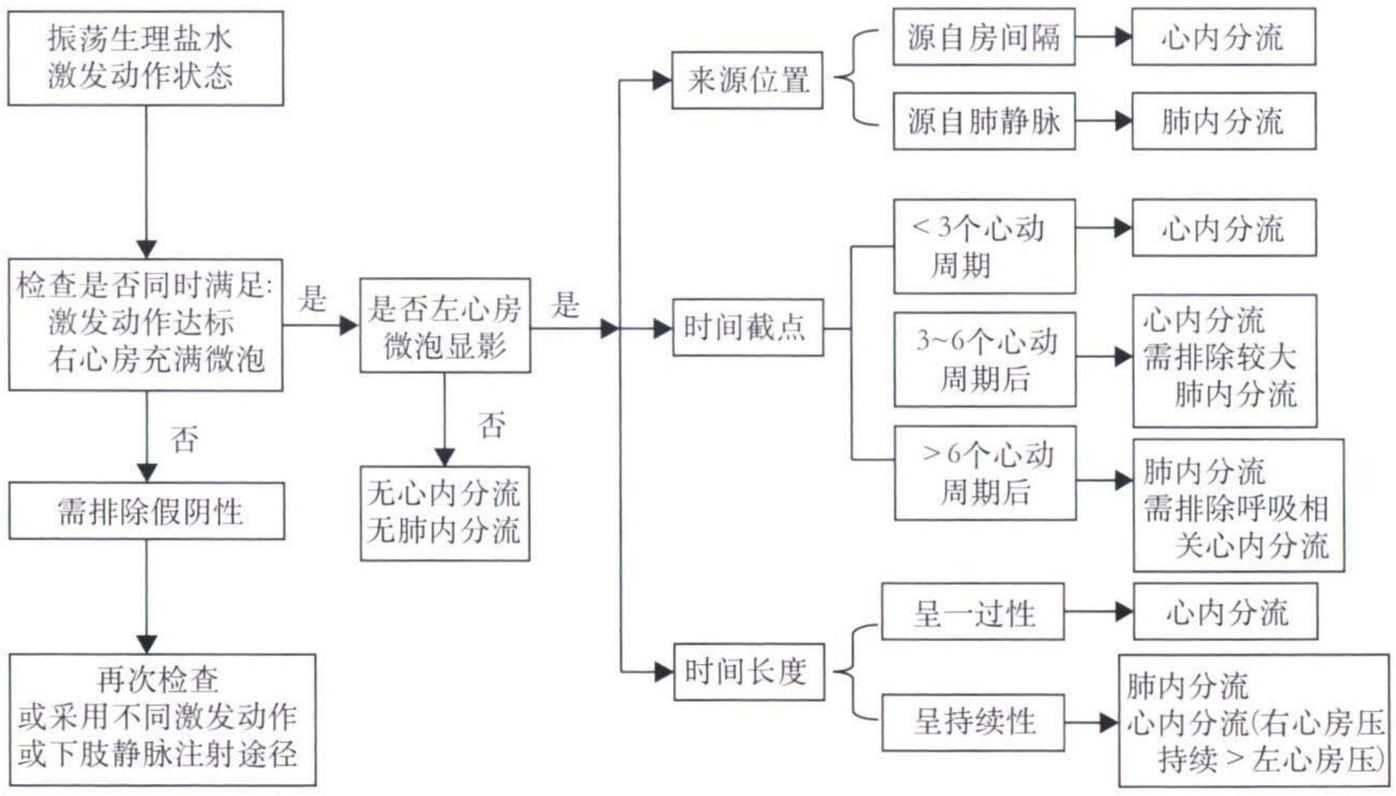


图3　经胸超声心动图右心声学造影诊断流程图(心内分流：在排除房间隔结构异常如房间隔缺损或房间隔膨出瘤合并小缺损，可考虑心内分流由卵圆孔未闭导致；如需明确房间隔结构，可行经食管超声心动图检查。肺内分流：包括生理性肺内分流及肺动静脉瘘，可行胸部/肺动脉增强 CT 确诊。右心声学造影检查：结果容易受血流动力学个体化影响，如无法确诊，需结合多种其他影像学检查结果综合判断)

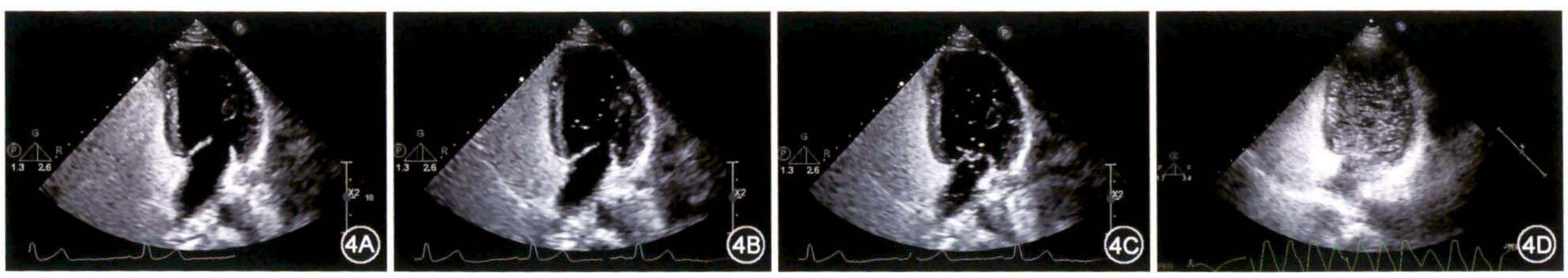


图4　右向左分流(RLS)的右心声学造影图像(4A：0 级，无 RLS；4B：Ⅰ级，少量 RLS；4C：Ⅱ级，中量 RLS；4D：Ⅲ级，大量 RLS)

PAF;此外,CTPA 可以帮助诊断可能合并的肺动脉血栓栓塞。50 岁以上的 PFO 患者,应在术前行冠状动脉 CT 血管成像检查,明确有无冠心病,如需要处理冠状动脉病变,则需考虑是否同期封堵 PFO。

2.心血管造影:对于怀疑合并 PAF 的患者,如术前未做 CTPA 检查,可在 PFO 封堵术中同期进行肺动脉造影检查[推荐数字减影血管造影(DSA)模式下显像]以排除或明确诊断,如果证实存在可介入处理的 PAF,建议同期行介入栓塞。对于简单型 PFO 的封堵,如导丝很容易通过 PFO,不需要进行右心房造影;但对复杂型 PFO(如合并 ASA、房间隔囊袋、长隧道、左心房多处开口等)进行封堵,导丝导管不易通过时,可在卵圆窝处实施选择性造影(血管造影多功能导管 MPA 手推对比剂)以显示 PFO 的位置、大小、开口、局部解剖特征等,指导导丝导管通过 PFO,并为合理选择封堵器提供参考依据。有研究显示,右心房非选择性造影也可安全有效地显示 PFO[27],对中、大量 RLS 患者术中评估 PFO 大小、形态及术后疗效有一定临床价值。由于左心房压力一般高于右心房,原发隔与继发隔常贴合紧密,采用猪尾导管行右心房造影对复杂型 PFO 分流及局部解剖形态显示不足,不作为常规推荐。

3.ICE:通常情况下无需实施 ICE。与 TEE 相比,ICE 具有更高的图像分辨率,依靠其探头的灵活性,可从多个切面对房间隔成像,有助于精确测量卵圆窝的直径、房间隔的长度、PFO 隧道长或宽、隧道入口及出口直径。同时可以观察 PFO 患者心房水平的分流情况,明确有无过长的 Eustachian 瓣或 Chiari 网、ASA、双层隔等特殊的复杂结构。介入术中,ICE 能实时监测并指导手术过程,帮助术者精准确定 PFO 的位置,全程直视下释放封堵器,评价封堵器的形状、位置和稳定性。同时,可通过注射生理盐水和(或)彩色多普勒检查来确认有无残余分流。在 TTE 声窗差、不耐受 TEE、解剖特征复杂型 PFO、PFO 封堵术后残余漏二次介入的患者中,ICE 引导或辅助下进行 PFO 封堵术能明显提高手术成功率。ICE 的另一优势是可减少术中 X 线暴露时间,有效降低对患者(特别是肥胖者)和术者的辐射危害;也规避了 TEE 的主要缺点,如有造成食管穿孔的风险、需要全麻和气管插管可能带来相关并发症等。但 ICE 需经血管介入途径进行有创操作,不适用于术后随访及动态观察;由于导管探头在右心房内操作,增加了心律失常等并发症;费用问题也是制约其在临床广泛应用的重要原因之一[28]。

五、PFO 相关疾病

(一)PFO 相关卒中(PFO-associated stroke,PFO-AS)

卒中是致残和致死的主要疾病之一,急性缺血性卒中约占全部卒中的 80%[29]。虽然影像学诊断技术不断进步,但目前仍有 15%~30% 缺血性卒中患者的病因不明确,即不明原因缺血性卒中,常见于动脉粥样硬化等传统心血管病危险因素较少的年轻和中老年患者(≤60 岁)[30-31],表现为非腔隙性梗死[32]。不明原因缺血性卒中常见以下 3 种情况:尽管进行了详细检查仍未能发现卒中的明确病因;有 2 种以上病因,但难以确定本次卒中相关的病因;有可疑病因但证据不足[33]。近年的大规模流行病学研究表明,PFO 是一种既往被低估的卒中机制,PFO 导致的 PE 作为心原性卒中的一种发病机制逐渐被认识和理解[33-34]。PE 是指血栓通过 RLS 从静脉系统直接进入动脉循环而导致卒中、心肌梗死或外周动脉栓塞。近年的 RCT 结果证明,与单独抗血小板治疗等非特异性卒中预防策略相比,经皮 PFO 封堵术在预防缺血性卒中复发方面具有优势[3-5,9]。这些研究结果提示 PFO 与脑梗死有因果关系,表明通过 PFO 的 PE 是卒中的发病机制之一。在 PFO 存在的情况下,将此类缺血性卒中归类为不确定原因,则会阻碍临床诊断和管理策略的应用。因此,2020 年美国医学会神经病学杂志上提出了 PFO-AS 的概念,即存在中高危风险的 PFO 患者在无其他确定的卒中因素时,出现各种浅表、大的深部梗死或视网膜梗死[34]。PFO-AS 是缺血性卒中的一个新的分类,约占缺血性卒中的 5%,18~60 岁患者患病率不低于 10%[26,35],临床可基于卵圆孔骑跨血栓、ASA、大量 RLS、肺栓塞或深静脉血栓形成等危险因素判断 PFO 是病因的概率(很可能、可能或不太可能)[26,34]。

1.临床筛查流程:现代流行病学和临床研究进一步确定了 PFO 患者的人口统计学、病史、影像学和实验室检验结果特征,如下特征增加了 PFO 与缺血性卒中具有因果关系的可能性[34]:ASA;持续或瞬间增加的 RLS;有静脉血栓病史或高危因素;发生典型的脑动脉或区域栓塞;无动脉粥样硬化的危险因素。

(1)PFO 的临床线索。对于年龄在 55 岁以下、缺乏卒中易患因素、突然出现缺血性卒中患者应怀疑 PE 可能。常见的临床线索有:①长时间的空中

旅行或驾驶；②长期制动；③脑梗死前有类似Valsalva动作，如剧烈咳嗽、搬重物等；④中心静脉置管后出现脑栓塞症状；⑤同时出现体循环和肺循环栓塞；⑥有偏头痛、睡眠呼吸暂停综合征等病史。

（2）PFO的影像学特征。PFO-AS患者常发生单一皮质梗死或多发小的散在病变，且多发生于椎基底动脉区域，无闭塞的血管；梗死灶位于多个血管分布的区域，同一血管区域有多个不同时间的脑梗死灶[36]。

（3）PFO的解剖学危险因素。高危PFO解剖学特征主要包括[9, 26, 37]：ASA、PFO较大（≥2 mm）、长隧道PFO（≥10 mm）、原发隔活动度≥6.5 mm、Eustachian瓣>10 mm或Chiari网、静息状态或Valsalva动作时大量RLS、低角度PFO（下腔静脉与PFO的夹角≤10°）。其中，后5项特征是PFO-AS的独立危险因素，每个危险因素计1分，得分总和即为高危PFO评分，该评分≥2者发生不明原因缺血性卒中的可能性达80%以上[37]。

2. 危险分层：为确定PFO与卒中的相关性，研究者提出RoPE（risk of paradoxical embolism）评分[26, 38]（表2），用于个体化量化PFO与卒中因果关系的可能性，RoPE评分≥7可提示PFO具有致病性[26]。该评分可用于临床评估卒中患者存在PFO的可能性[39]，但其未包含反映PFO解剖特征或是否存在静脉血栓栓塞这些提示PFO致病性的临床信息。基于RoPE评分，结合PFO解剖高危因素、提示PFO-AS因果关系的PASCAL分类系统（不太可能：RoPE评分<7、不存在PFO高危解剖学特征。可能：RoPE评分<7、存在PFO高危解剖学特征；RoPE评分≥7、不存在PFO高危解剖学特征。很可能：RoPE评分≥7、存在PFO高危解剖学特征）有助于个体化决策[26, 34]，临床筛查流程见图5。

3. 防治原则：2017年后相继公布的RCT均显示在降低卒中复发风险方面，经导管封堵PFO优于单纯药物治疗。此后，国内外相继更新了有关PFO治疗的专家共识或指南[10-16]，对经神经病学专家会诊后诊断为PFO-AS患者的临床处理策略建议如下。

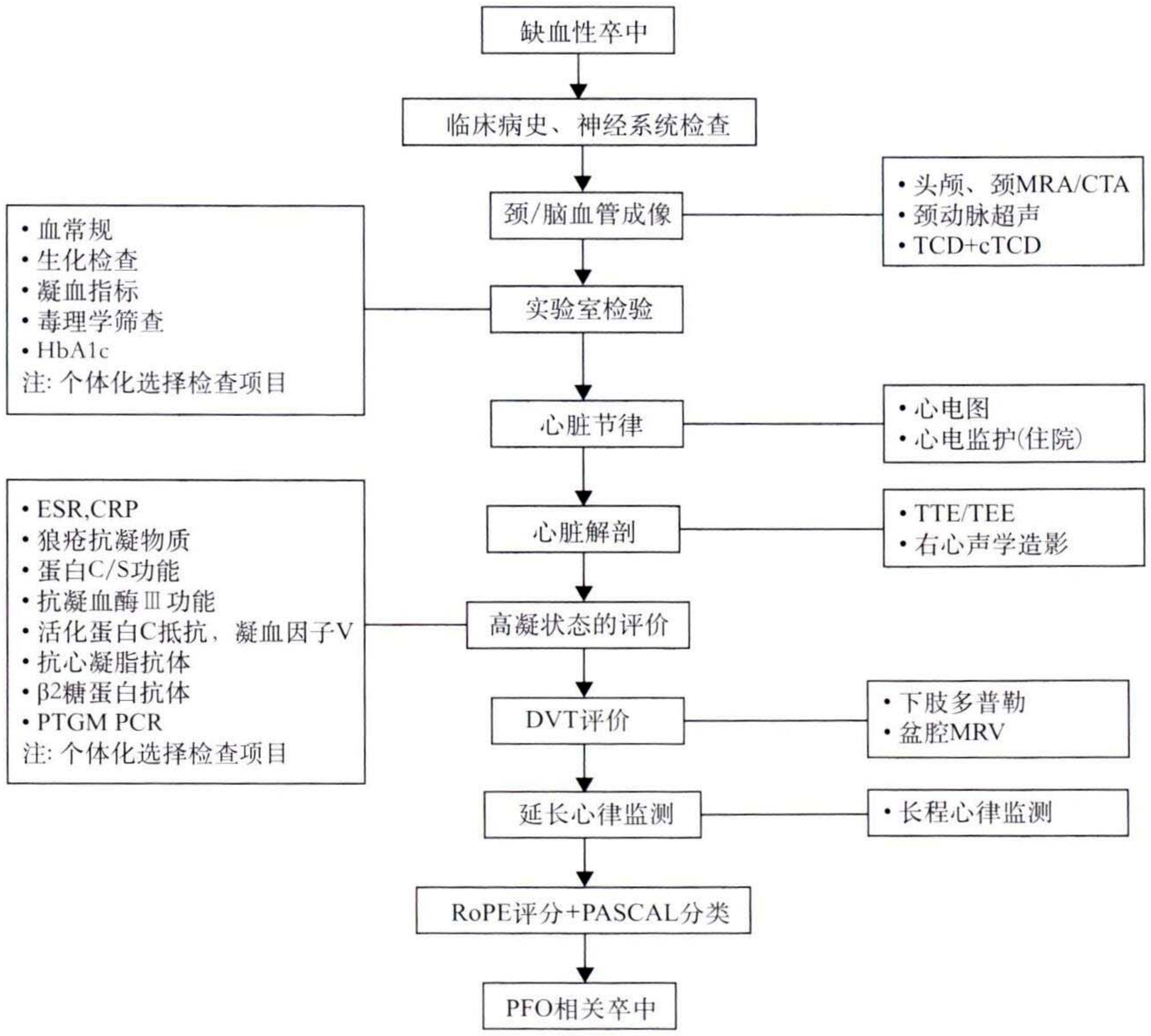
表2　RoPE评分细则

特征	分数（分）
无高血压病史	1
无糖尿病病史	1
无卒中或短暂性脑缺血发作病史	1
非吸烟者	1
影像学上的皮质梗死	1
年龄（岁）	
18~29	5
30~39	4
40~49	3
50~59	2
60~69	1
≥70	0

（1）16~60岁PFO-AS患者，建议行PFO封堵，而不是仅单纯使用抗血小板或抗凝治疗。

（2）60岁以上PFO-AS患者，建议行PFO封堵，而不是仅使用抗血小板或抗凝治疗，但需要术前评估PFO封堵术的获益与介入相关操作的风险。

（3）16岁以下PFO-AS患者，术前必须由包括神经病学专家在内的多学科协作团队讨论，详细评



PFO：卵圆孔未闭，MRA：磁共振血管成像，CTA：CT血管成像，TCD：经颅多普勒超声，cTCD：对比增强经颅多普勒超声，HbA1c：糖化血红蛋白，TTE：经胸超声心动图，TEE：经食管超声心动图，ESR：红细胞沉降率，CRP：C反应蛋白，PTGM PCR：凝血酶原基因突变聚合酶链式反应，DVT：深静脉血栓，MRV：磁共振静脉成像

图5　PFO相关卒中的临床筛查流程

估PFO封堵术的获益与介入相关操作的风险，鉴于生理性原因等复杂情况，原则上不建议（或不要）对婴幼儿和儿童患者实施封堵。

（4）具有以下合并症的PFO-AS患者，需要术前评估PFO封堵术的获益与介入相关操作的风险：①合并易栓症的PFO-AS患者，建议在终生抗凝/抗血小板治疗的基础上行PFO封堵，而不是单独抗凝/抗血小板治疗；②有深静脉血栓病史需要终生抗凝治疗的PFO-AS患者，建议行PFO封堵及终生抗凝治疗，而不是仅终生抗凝治疗；③有肺栓塞病史且需要终生抗凝治疗的PFO-AS患者，建议行PFO封堵及终生抗凝治疗，而不是仅终生抗凝治疗。

（二）PFO相关偏头痛

偏头痛是一种常见的神经系统疾病，表现为反复发作、多为单侧的中重度搏动性头痛，常伴恶心、呕吐、畏光恐声等症状。偏头痛的年患病率为14.4%，其中女性为18.9%，男性为9.8%，是第二大常见的神经系统失能性疾病[40]。偏头痛在青少年及老年人中的年患病率偏低，有研究显示青少年及50岁以上人群年患病率约为5%，我国18~65岁人群偏头痛年患病率为9.3%，男女之比1∶2.2，年患病率峰值在40~49岁[41]。1998年Del Sette等[42]率先发现偏头痛与PFO可能存在关联，后续研究提示PFO人群偏头痛发生率是正常人群的5.13倍，偏头痛患者PFO发生率是正常人群的2.54倍，不明原因卒中合并偏头痛患者PFO发生率高达79%[43]。PFO人群中偏头痛的高发病率提示RLS具有致病作用，即PFO相关偏头痛[44]。PFO导致偏头痛的发病机制目前尚不明确，有2种学说被认可[45]：一种学说是血管活性物质（如5-羟色胺等，通常由肺循环代谢或清除）通过PFO直接进入左心系统及颈总动脉循环而触发偏头痛；另一种学说是PE引起短暂性脑动脉闭塞或脑动脉供血区低灌注，导致大脑亚临床梗死，引起偏头痛等局部神经系统症状。一些回顾性研究和病例对照研究提示PFO与偏头痛可能存在某种病理生理学上的联系，尤其是与先兆性偏头痛密切相关，而且关闭PFO能终止或缓解偏头痛症状[45-47]。虽然目前已公布的3项RCT（MIST，PRIMA和PREMIUM研究）未达到预期的阳性结果，但亚组分析发现，与药物治疗相比较，PFO封堵能更好地改善有先兆症状和合并脑血管病患者的偏头痛症状[48]，说明研究对象中纳入了没有致病性PFO的患者，从而提示真正的PFO相关偏头痛患者将从PFO封堵术中获益。

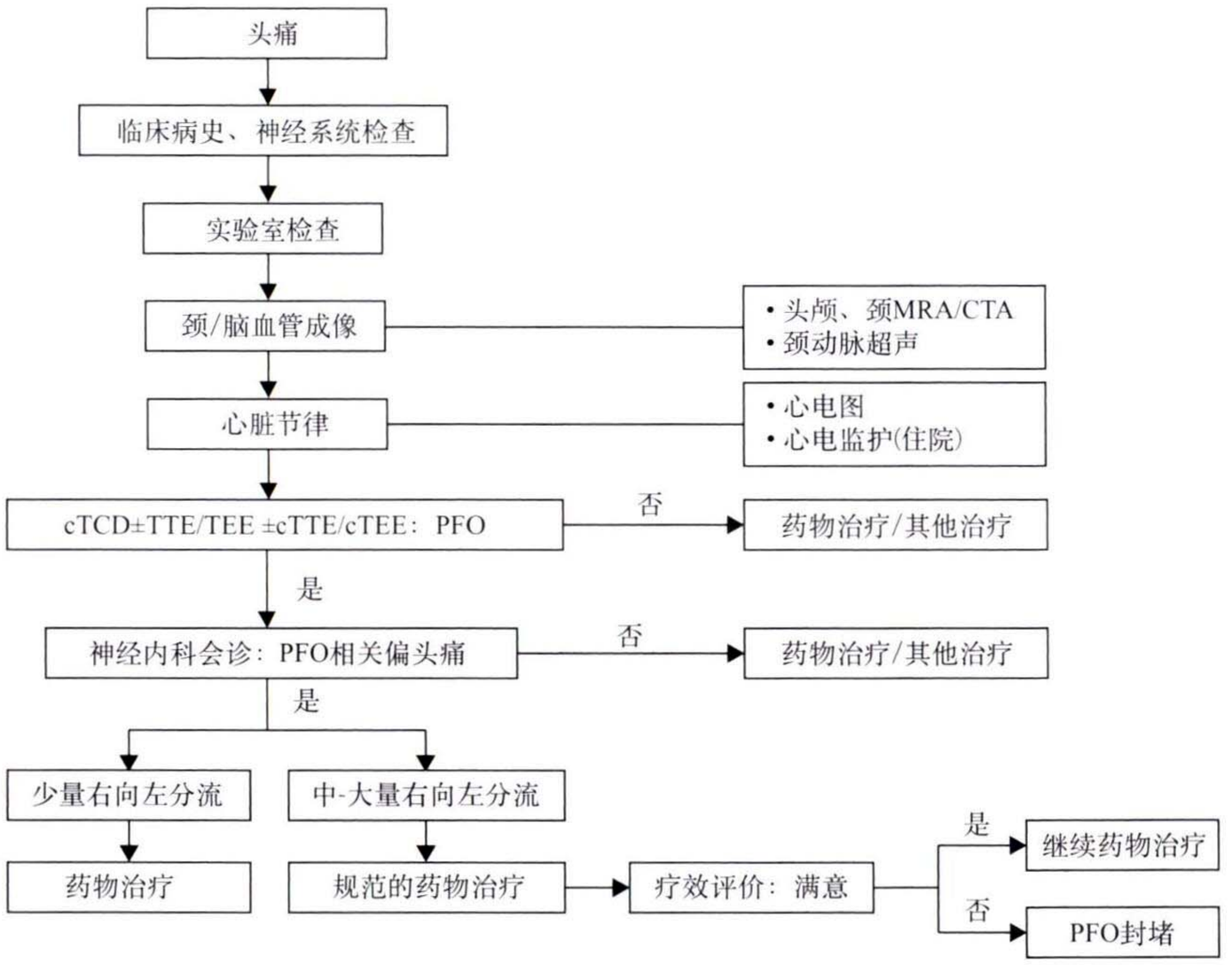
1.临床筛查流程：目前对偏头痛无特异性的诊断试验，其诊断主要基于病史及相关标准。根据第3版国际头痛分类标准（ICHD-3）[48]，无先兆偏头痛的诊断需满足以下条件[41, 49]：（1）符合标准（2）~（4）的头痛至少发作5次；（2）头痛持续4~72 h；（3）头痛特征至少符合下述4项中的2项：单侧、搏动性、中重度疼痛、日常体力活动加重头痛或因头痛而避免日常活动（如行走或上楼梯）；（4）至少符合下述2项中的1项：恶心和（或）呕吐、畏光和畏声；（5）不满足ICHD-3的其他诊断。先兆偏头痛的诊断标准如下[41, 49]：（1）至少2次发作符合标准（2）和（3）；（2）至少有1个可完全恢复的先兆症状：视觉、感觉、言语和（或）语言、运动、脑干、视网膜；（3）至少符合下述6项中的3项：至少有1个先兆症状持续超过5 min、2个及以上的症状连续发生、每个独立先兆症状持续5~60 min、至少有1个先兆是单侧的、至少有1个先兆是阳性的、与先兆伴发或在先兆出现60 min内出现头痛；（4）不满足ICHD-3的其他诊断。PFO相关偏头痛指有明显RLS的PFO患者除满足偏头痛的诊断标准外，同时排除其他导致临床头痛的病因。临床筛查流程如图6。

2.防治原则：药物及生活方式的改善是预防及治疗偏头痛的主要策略[15, 41, 44, 49]。药物治疗分为预防性治疗和急性发作期治疗。预防性治疗包括β受体阻滞剂、抗癫痫药、钙通道阻滞剂、抗抑郁药、血管紧张素转换酶抑制剂/血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂和降钙素基因相关肽受体拮抗剂等，急性发作期治疗包括对乙酰氨基酚、非甾体类抗炎药、曲普坦类药物等[41, 49]。

TRACTOR研究表明，合并偏头痛的PFO患者，替格瑞洛可减轻难治性偏头痛症状，但与噻吩吡啶类药物相比，副作用更频繁，最常见的是胸闷[50]。LEARNER研究显示，与健康人相比，PFO先兆偏头痛患者具有更高的促血栓表型和氧化应激改变，阿司匹林对血小板血栓前表型的影响较小，而$P2Y_{12}$受体拮抗剂的缓解头痛效果更好[51]。CANOA研究提示，在ASD封堵术后患者中，与单用阿司匹林比，氯吡格雷联合阿司匹林在3个月内可减少偏头痛发作，而且大多数患者的偏头痛可在1年内自行改善或缓解[52]。

由于PFO封堵术对偏头痛的疗效仍存在争议，利用GRADE评分系统对现有研究进行评估后发

现，PFO封堵术治疗偏头痛的证据级别为中低水平。对于既往无PFO-AS的偏头痛患者，PFO封堵术不建议作为偏头痛的常规治疗手段[15]。对于严重影响患者生活、规范的药物治疗效果差、PFO封堵的潜在获益高于潜在风险时，可考虑PFO封堵治疗。推荐的防治流程见图6。



PFO：卵圆孔未闭，MRA：磁共振血管成像，CTA：CT血管成像，cTCD：对比增强经颅多普勒超声，TTE：经胸超声心动图，TEE：经食管超声心动图，cTTE：经胸超声心动图右心声学造影，cTEE：经食管超声心动图右心声学造影

图6　PFO相关偏头痛的临床筛查及治疗流程

（三）PFO相关POS

POS是一类临床较少见，以体位性低氧血症为特征，临床表现为呼吸困难、立位或坐姿时明显、卧位时缓解的综合征。确切的发病率未知，发病机制复杂，主要由3种原因引起：心内分流、肺动静脉分流或肺部通气/灌注不匹配，其中约80%患者由心内分流所致[53]。与POS相关的心内分流有ASD、PFO或破裂的ASA，而PFO最为常见。PFO相关POS的特点是直立时呼吸困难和低氧血症（动脉血氧分压下降>4 mmHg或动脉血氧饱和度下降>5%）[53-55]，发病机制为心脏或胸廓结构变化导致直立位时右心房压力升高或RLS增加[56]。主动脉根部扩张相关的心房间隔解剖扭曲或主动脉根部与心房后壁之间距离缩短也可能导致该综合征[56]。PFO相关POS的诊断必须通过脉搏血氧仪或血气分析证实血氧饱和度降低，同时cTTE和（或）cTEE须显示存在RLS。右心导管检查是诊断PFO相关POS的“金标准”，在排除肺动脉高压的同时可直接在左心房和肺静脉中进行血氧饱和度测量。肺静脉和左心房之间氧饱和度的逐步下降可证实心房RLS的存在，同时可排除合并肺内分流的混合型POS，对诊断心脏起源的POS是必要的[57]。PFO封堵术是治疗PFO相关POS的首选治疗方法，可使95%以上的患者症状改善，直立位动脉血氧饱和度增加10%~20%[54-55, 57-58]。因此，多学科会诊诊断为PFO相关POS的患者，如无严重肺动脉高压，即使无PFO-AS，排除其他缺氧原因后，建议行PFO封堵术[44]。有学者报道继发于PFO的反向POS病例[59]，与传统POS中的直立低氧血症相反，其表现为仰卧时呼吸困难和低氧血症，直立活动时氧饱和度正常，病理生理机制尚不清楚。临床上对氧疗难以奏效的仰卧位低氧血症患者应排查反向POS并明确RLS的原因，合并PFO者可通过PFO封堵纠正低氧血症。

（四）PFO与减压病

减压病是潜水员、高空飞行员或航天员等从高压环境迅速过渡到低压环境时，压力的突然变化导致组织内形成氮气泡，积聚在静脉循环中，影响组织或抑制血液流动，导致的一系列临床症状，包括肌肉和关节疼痛、头痛、头晕、疲劳、皮疹、感觉异常、呼吸困难、意识模糊、运动不协调和瘫痪等。减压病的发生率为0.01%~0.095%[60]，发病机制较复杂，主要是局部气泡形成和栓塞。根据临床症状分为肌肉骨骼、肺部、神经或皮肤4种类型：肌肉骨骼型表现为严重关节疼痛，源于无血管关节软骨中的局部气泡形成；肺型是由肺血管系统中的大量空气栓塞所致；神经系统症状是由大脑或脊髓损伤引起；皮肤型表现为局部皮疹，其确切的病理生理学机制尚不清楚。研究表明，因RLS导致的PE可能在皮肤和神经型减压病中发挥重要作用，并与RLS程度相关，反复的亚临床栓塞也可能是RLS导致多发性脑损伤的原因[61]。发生RLS介导的减压病有3个必备条件：明显的RLS（无论是自发的还是由于Valsalva动作或呼吸等刺激因素）、静脉气体栓子、目标组织的惰性气体过饱和[62-63]。PFO是最常见的RLS和PE的主要来源，使减压病风险增加2.5~5.6倍[44, 64]，尤其是复杂型PFO与减压病风险增加

有关[65]。大型队列研究提示，PFO筛查和风险分层策略可降低减压病发生率[66]，当减压病发生在潜水后或反复发生减压病事件时，建议进行PFO筛查[67]。也有文献不建议对以前没有减压病发作的潜水员进行常规PFO筛查[44, 68]。因此，目前不建议对健康个体进行PFO常规筛查，但对既往有神经系统减压病或PFO家族史等高危人群可以考虑进行筛查。临床诊断依据包括评估既往病史、症状、体征和临床检查结果。临床症状出现的时间也有助于鉴别诊断：减压病通常在压力环境改变后2 h左右开始，很少超过2 d；PFO介导的大量分流或开放性分流与即时症状相关，而小量分流者多在30 min后出现症状[69]。需要注意的是，有些患者临床表现可能非常轻微且能自愈，从而易导致临床漏诊，增加胸腔内压力的运动或类似Valsalva动作可能会诱发症状，有助于明确诊断[69]。减压病的最佳治疗方法是尽快进行100%的氧气治疗，结合静脉输液和高压氧治疗[70]。临床研究及长期随访结果提示，关闭PFO可有效降低PFO相关减压病的风险，尤其是复杂型PFO、有自发性减压病病史或潜水爱好者[71-74]。PFO术后减压病复发一般与残余分流有关[75]，也可能是合并其他机制，如组织水平的氮气泡过度膨胀引起的减压病或通过肺循环的气体栓塞等[61]。因此，复杂型PFO是自发性减压病的高危因素，超声筛查和风险分层策略可降低减压病发生率，PFO封堵可降低潜水员等相关职业人员罹患减压病和PFO-AS的风险，但需权衡利弊，如果是非职业人员，以临床随访为主[66]。

（五）PFO与其他临床综合征

PFO相关症状主要由其介导的PE引起。除脑梗死外，心肌梗死最为常见，患者可表现为典型ST段抬高型心肌梗死、非斑块栓塞、气栓性心肌梗死[76-78]。其他脏器梗死也有报道，包括PFO相关肾动脉栓塞[79]、视网膜动脉栓塞[80]。远端肢体动脉栓塞也可由PFO相关的PE引起，包括头臂动脉、手臂和手指动脉栓塞[81-83]。尽管缺乏直接证据，不明原因晕厥、癫痫、神经性听力丧失、一过性黑矇和精神异常也有可能与PFO介导的PE相关[84-86]，微量血栓经由PFO进入动脉，造成短暂性脑缺血发作所致。作为心内异常分流的通道，PFO亦可介导三尖瓣赘生物进入左心系统造成感染性心内膜炎[87]。尽管目前认为PFO主要作为心内通道介导PE的发生，但其特殊结构也可能成为血栓原发地，造成严重肺动脉栓塞[88]。鉴于PFO相关症状表现多样，累及器官多，在临床工作中需谨慎评估鉴别，确有体循环栓塞且既往无PFO-AS的患者中，在排除其他栓塞病因后，可考虑PFO封堵。

经皮导管PFO封堵术能有效降低PE的风险，但具有以下情况的患者，即使存在PFO相关疾病，目前也暂不推荐行PFO封堵术：(1)肺动脉高压或PFO作为特殊通道；(2)近期有严重出血病史；(3)全身或局部感染；(4)导管操作径路或心腔内明显血栓形成；(5)有其他明确病因的缺血性卒中；(6)合并其他需要心脏外科手术的心脏畸形。

六、经皮导管PFO封堵术

（一）术前准备

1. 设备器材准备：数字减影血管造影机（传统X线引导所需）、超声心动图诊断仪（TTE引导为主流，也可采用TEE或ICE引导）、5 F或6 F MPA导管、0.035″直头或J头导丝（150 cm或260 cm）、0.035″加硬交换导丝（200 cm或260 cm）、PFO封堵器及配套输送系统等。

2. 术前常规准备：体格检查、实验室检验、心电图、胸部X线片、头颅MRI和（或）CT检查、颈动脉超声、cTCD、TTE和（或）TEE及右心声学造影等，必要时可行肺动脉增强CT（排除PAF）以及下肢多普勒超声检查（排除下肢静脉血栓）。

（二）操作流程及注意事项

按引导方式不同，目前PFO封堵术可分为：X线引导下PFO封堵术、单纯超声引导下PFO封堵术等，以X线引导下PFO封堵术为例，其具体操作流程及注意事项如下。(1)患者上手术台后，术者再次核对患者姓名及术前检查资料，建议床旁复查TTE。常规右心导管检查排除肺动脉高压，必要时行肺动脉造影排除明显PAF。(2)X线透视下导丝配合导管探查通过PFO，调整导丝导管将导丝送入左上肺静脉。(3)装载选择好的封堵器（注意排气），沿输送鞘管送入封堵器封堵PFO，牵拉推送输送钢缆进行推拉试验。必要时可经输送鞘管造影证实封堵器的位置及即刻残余分流情况。(4)TTE监测观察封堵器形态、位置良好，且不影响房室瓣活动、不接触房顶组织、无残余分流、无新增心包积液后，X线透视下（或TTE监测下）释放封堵器后再次采用TTE评估。(5)撤出输送鞘管，压迫止血。(6)鉴于循证医学证据不充分，常规方法导管或导丝不能顺利通过PFO的病例，不建议房间隔穿刺行PFO封堵术。(7)既往有封堵手术失败的病例，建议转至有经验的心血管病中心进一步明确诊断和治疗。

（三）术后处理

1. 术后卧床 12 h 左右。

2. 药物治疗：术后 24 h 内酌情给予低分子肝素预防血栓。术后第 1 个月口服阿司匹林 100 mg/d、氯吡格雷 75 mg/d，之后口服阿司匹林或氯吡格雷 5 个月[15]。具有高栓塞或高出血风险的患者，可个体化延长或缩短药物治疗的时间及调整药物剂量；合并心房颤动者推荐使用非维生素 K 拮抗剂口服抗凝药或华法林抗凝；不能耐受或不适合抗血小板治疗的患者可选择个体化的抗凝方案。

（四）封堵器的选择原则

可选用国家已批准上市使用的 4 种封堵器（Amplatzer PFO 封堵器、Cardi-O-Fix PFO 封堵器、D-shufo PFO 封堵器和 MemoSorb 生物可降解 PFO 封堵器）。为了尽可能减少术后残余分流的发生，需要根据 TTE/TEE 提供的 PFO 解剖形态特征选择合适的封堵器类型及型号。封堵器需与房间隔卵圆窝贴合紧密、形态自然，尽量避免选择过大封堵器影响毗邻组织（封堵器边缘不能接触房室瓣及心房顶部）。如果封堵器的位置或形态不满意，则需要回收和调整封堵器，必要时选择其他型号或类型的封堵器或建议患者选择其他治疗措施。

（五）并发症的识别与防治

PFO 封堵术并发症发生率为 1%~3%[89]，规范化操作可以减少并发症发生。

1. 心脏穿孔/心脏压塞/心包积液：术中心脏穿孔主要由导丝导管损伤心房壁或进入心包所致，发生率为 0.5%~1.0%，术中最常见的穿孔位置是左心耳，其他穿孔位置较少见，包括右心室、右心房、肺静脉[90]；术后心脏穿孔一般与封堵器过大磨蚀心房壁或主动脉壁有关[91]。为避免心脏穿孔后导致急性心脏压塞，建议在导管置于左上肺静脉之后再给肝素，封堵器不宜选择过大，封堵器释放前需超声心动图评估封堵器边缘是否触碰到房室瓣或者心房顶，以减少晚期心脏磨蚀穿孔风险。术中患者一旦出现胸闷、心慌、头晕等症状，怀疑发生穿孔时，应立即行超声心动图检查。如心包积液量少可以观察生命体征变化、定期复查超声心动图监测心包积液量变化，停用各种抗凝及抗血小板药物；一旦出现中-大量心包积液引起心脏压塞，应立即在超声心动图及透视下行心包穿刺引流处理，心包引流术后心包积液无明显减少或生命体征不稳定者须急诊行开胸探查及心脏修补手术。

2. 残余分流：PFO 封堵术后 1 年残余分流发生率可达 4%~14%[12]。其主要原因是封堵器贴壁不良、内皮化不全、封堵器未能完全覆盖 PFO 左、右心房开口。PFO 合并复杂解剖特征患者术后容易产生残余分流，且选择封堵器越大，发生残余分流发生率越高[12]。PFO 封堵术后 6 个月以上症状复发或不缓解的患者，建议复查 cTCD 和（或）右心声学造影、TEE，鉴别残余分流或肺内分流。残余分流可考虑二次介入封堵，如介入不成功，必要时可考虑外科修补手术。肺内分流可根据分流量大小选择介入封堵或临床观察。

3. 心律失常：PFO 封堵术后一过性房性心律失常并不少见，其中心房颤动多见，发生率 4.6%~6.6%[6,8]，一般与术后封堵器牵张刺激局部心肌有关。绝大多数心房颤动为一过性或阵发性，发生在术后 45 d 内，药物治疗后大部分可维持窦性心律[92-93]。

4. 空气栓塞：如果术中排气不充分，空气可经导管或输送鞘管进入右心房或左心房，导致空气栓塞发生。空气栓塞可引起急性心肌梗死、卒中或体循环栓塞等严重后果。平卧时右冠状动脉开口较左冠状动脉开口高，因而右冠状动脉空气栓塞最为常见，表现为术中一过性 ST 段抬高或窦性心动过缓、房室传导阻滞等。最主要的预防措施是术中操作时充分排气[93]，如封堵器体外装载时充分冲洗排气，封堵器送入输送鞘时应在装满水的盘子中进行。对于高度怀疑空气栓塞的患者，应立即停止介入操作，快速评估心率、血压等生命体征和气道稳定性，并进行对症支持治疗，包括高流量吸氧、提高心率、机械通气、输液、血管加压药，甚至高级生命辅助支持。

5. 封堵器过敏或异物感：部分敏感体质的 PFO 患者封堵术后出现不明原因的头痛（或加剧）、胸闷胸痛、胸前区异物感、皮肤瘙痒等症状，常规复查及血化验指标均正常，可考虑为金属封堵器（镍钛合金材料）过敏。大部分发生在术后 1 个月内，且随时间逐渐缓解，极少数术后 6 个月以上仍不缓解。一旦发生可进行对症及药物处理，包括止痛药、抗组胺药、抗焦虑药物（需对患者进行病情解释和心理干预），症状严重时可短期口服激素（泼尼松等）治疗。如术后 6 个月以上症状仍不缓解，可考虑外科手术取出封堵器并修复 PFO。

6. 其他相关并发症：包括血管并发症、封堵器移位/脱落、感染性心内膜炎等，发生率比较低，一旦出现，可根据具体情况选择常规药物、介入或外

科处理。

七、随访流程及药物治疗

PFO患者临床随访流程建议如下。

1. 无症状的PFO患者，可暂不予专科随访。

2. 对PFO相关疾病患者无论选择药物还是介入封堵治疗，均须进行长期随访。

（1）对于药物治疗患者，随访的关键在于动态监测出、凝血风险，根据服药情况选择血小板聚集率、活化部分凝血活酶时间、凝血酶原时间-国际标准化比值监测抗血小板/抗凝效果。根据患者情况，行头部CT或MRI评估其卒中复发情况。

（2）对于接受介入封堵治疗的患者，术后早期在关注临床症状复发的同时也应监测其口服抗血小板/抗凝药物相关的不良反应。出院前、封堵术后1、3、6、12个月复查TTE和心电图，评估封堵器形态和位置，关注术后心律失常情况[93]，并根据患者情况可选择复查cTCD、cTTE或cTEE[94-96]。

（3）目前尚无针对PFO术后最优抗栓药物治疗方案的推荐。PFO-AS患者选择药物治疗时，根据其是否合并心律失常及其他疾病，可选用抗血小板或抗凝药物治疗[11, 97]，两者在预防卒中复发方面无明显差异，但抗凝治疗出血风险略大[97]。

PFO发生率高，已有研究表明，PFO可导致卒中、偏头痛、POS等相关疾病。TTE、TEE及cTTE等无创检查有助于临床明确诊断，但是必须重视其功能学评估。PFO封堵术是最常用的有效治疗PFO相关疾病的临床措施，建议术前由包括神经病学、影像诊断学、心脏病学专家在内的多学科协作团队讨论，严格遵循介入治疗适应证，避免过度治疗，规范临床操作及术后规律随访，推动和促进PFO相关疾病规范化诊断和治疗。

执笔专家组成员：张曹进（广东省人民医院），张刚成（武汉大学中南医院），王琦光（解放军北部战区总医院），胡海波（中国医学科学院阜外医院），陈晓彬（中南大学湘雅医院）

指导专家组成员：韩雅玲（解放军北部战区总医院），陈绍良（南京医科大学附属南京医院/南京市第一医院），陈茂（四川大学华西医院），蒋世良（中国医学科学院阜外医院），朱鲜阳（解放军北部战区总医院），王广义（解放军总医院），黄奕高（广东省人民医院），曾智（四川大学华西医院），秦永文（海军军医大学第一附属医院），宋治远（陆军军医大学西南医院），张玉顺（西安交通大学附属第一医院）

核心专家组成员（按姓名汉语拼音排序）：曹丰（解放军总医院），陈会生（解放军北部战区总医院），陈良龙（福建医科大学附属协和医院），程应樟（南昌大学附属第二医院心内科），杜昕（首都医科大学附属北京安贞医院），冯沅（四川大学华西医院），付强（首都医科大学附属天坛医院），何奔（上海市胸科医院），何璐（西安交通大学附属第一医院），洪明（江西省人民医院心内科），黄凯（广西医科大学附属第一医院），李元十（浙江大学医学院附属第二医院），梁春（海军军医大学附属长征医院），刘煜昊（中国科学院阜外华中医院），刘文辉（厦门大学附属心血管病医院），荆志成（广东省人民医院），马杰（河北医科大学附属第一医院），沈群山（武汉亚洲心脏病医院），王诚（徐州医科大学附属医院），王展航（广东三九脑科医院），王仲朝（山西省心血管病医院），伍伟锋（广西医科大学附属第一医院），邢英琦（首都医科大学附属宣武医院），徐吉喆（兰州大学附属第一医院），徐仲英（中国医学科学院阜外医院），姚青（陆军军医大学西南医院），于生元（解放军解放军总医院），袁杰（深圳市人民医院），张戈军（中国医学科学院阜外医院），张文琪（吉林大学中日联谊医院），赵世华（中国医学科学院阜外医院），赵仙先（海军军医大学第一附属医院），周达新（复旦大学附属中山医院），周强（华中科技大学同济医学院同济医院）

专家组成员（按姓名汉语拼音排序）：白元（海军军医大学第一附属医院），陈东骊（广东省人民医院），陈丽娟（吉林大学第二医院），陈建英（广东医科大学附属医院），陈伟斌（厦门大学附属心血管病医院），范玉华（中山大学附属第一医院），管丽华（复旦大学附属中山医院），郭涛（广州医科大学附属第一医院），胡孜阳（中山市中医院），何晋（湖南省人民医院），赖浚兴（江门市中心医院），李贺智（广东省人民医院），李淑娟（中国医学科学院阜外医院），梁毅仪（广东省人民医院），刘凡（河北医科大学第二附属医院），刘伟（商丘市第一人民医院），刘煜敏（武汉大学中南医院），刘湘玮（中南大学湘雅医院），龙莉莉（中南大学湘雅医院），姜小飞（珠海市人民医院），马为（北京大学第一医院），潘文志（复旦大学附属中山医院），彭丹涛（北京中日友好医院），宋海庆（首都医科大学附属宣武医院），谭洪文（贵州省人民医院），魏文斌（中山大学附属第八医院），王建铭（解放军北部战区总医院），王震（河北医科大学附属第一医院），王晓冬（南宁市第一医院），汪宇鹏（北京大学第三医院），伍广伟（广西壮族自治区人民医院），吴文辉（首都医科大学附属北京安贞医院），夏健（中南大学湘雅医院），谢渡江（南京医科大学附属南京医院/南京市第一医院），熊肇军（中山大学附属第三医院），徐昶（华中科技大学同济医学院附属同济医院），徐忠信（吉林大学中日联谊医院），许宏伟（中南大学湘雅医院），许友榜（福建医科大学附属泉州第一医院），严研（首都医科大学附属北京安贞医院），曾杰（四川省人民医院），张宏伟（湖北慧宜医疗集团心血管病中心），张娟（南京医科大学附属南京医院/南京市第一医院），张坡（中国医科大学附属盛京医院），张然（解放军总医院），张炜（天津市胸科医院），张伟华（昆明医科大学附属延安医院），张玉虎（广东省人民医院），赵振刚（四川大学华西医院），郑璐璐（中南大学湘雅医院），郑璇（武汉大学中南医院），周陵（南京医科大学附属南

京医院/南京市第一医院），周裔忠（江西省人民医院），周瑛华（中国医学科学院阜外医院），朱航（解放军总医院），朱振辉（中国医学科学院阜外医院），邹良玉（深圳市人民医院）

利益冲突　所有作者声明无利益冲突

参 考 文 献

[1] Kerut EK, Norfleet WT, Plotnick GD, et al. Patent foramen ovale: a review of associated conditions and the impact of physiological size[J]. J Am Coll Cardiol, 2001, 38(3): 613-623. DOI: 10.1016/s0735-1097(01)01427-9.

[2] Calvert PA, Rana BS, Kydd AC, et al. Patent foramen ovale: anatomy, outcomes, and closure[J]. Nat Rev Cardiol, 2011, 8(3):148-160. DOI: 10.1038/nrcardio.2010.224.

[3] Mas JL, Derumeaux G, Guillon B, et al. Patent foramen ovale closure or anticoagulation vs. antiplatelets after stroke[J]. N Engl J Med, 2017, 377(11): 1011-1021. DOI: 10.1056/NEJMoa1705915.

[4] 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.

[5] Søndergaard 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.

[6] Lippmann H, Rafferty T. Patent foramen ovale and paradoxical embolization: a historical perspective[J]. Yale J Biol Med, 1993, 66(1):11-17.

[7] Nellessen U, Daniel WG, Matheis G, et al. Impending paradoxical embolism from atrial thrombus: correct diagnosis by transesophageal echocardiography and prevention by surgery[J]. J Am Coll Cardiol, 1985, 5(4): 1002-1004. DOI: 10.1016/s0735-1097(85)80449-6.

[8] Brogno D, Lancaster G, Rosenbaum M. Embolism interruptus[J]. N Engl J Med, 1994, 330(24): 1761-1762. DOI: 10.1056/NEJM199406163302419.

[9] 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.

[10] Wein T, Lindsay MP, Côté R, et al. Canadian stroke best practice recommendations: secondary prevention of stroke, sixth edition practice guidelines, update 2017[J]. Int J Stroke, 2018, 13(4): 420-443. DOI: 10.1177/1747493017743062.

[11] Kuijpers T, Spencer FA, Siemieniuk R, et al. Patent foramen ovale closure, antiplatelet therapy or anticoagulation therapy alone for management of cryptogenic stroke? A clinical practice guideline[J]. BMJ, 2018, 362:k2515. DOI: 10.1136/bmj.k2515.

[12] Pristipino C, Sievert H, D'Ascenzo F, et al. European position paper on the management of patients with patent foramen ovale. General approach and left circulation thromboembolism[J]. EuroIntervention, 2019, 14(13):1389-1402. DOI: 10.4244/EIJ-D-18-00622.

[13] Messé SR, Gronseth GS, Kent DM, et al. Practice advisory update summary: patent foramen ovale and secondary stroke prevention: report of the Guideline Subcommittee of the American Academy of Neurology[J]. Neurology, 2020, 94(20): 876-885. DOI: 10.1212/WNL.0000000000009443.

[14] Kleindorfer DO, Towfighi A, Chaturvedi S, et al. 2021 guideline for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association[J]. Stroke, 2021, 52(7): e364-e467. DOI: 10.1161/STR.0000000000000375.

[15] Kavinsky CJ, Szerlip M, Goldsweig AM, et al. SCAI Guidelines for the management of patent foramen ovale [J]. Journal of the Society for Cardiovascular Angiography & Interventions, 2022, 1(4):100039. DOI: https://doi.org/10.1016/j.jscai.2022.100039.

[16] 中华医学会神经病学分会，中华医学会神经病学分会脑血管病学组．中国缺血性卒中和短暂性脑缺血发作二级预防指南 2022[J]. 中华神经科杂志, 2022, 55(10):1071-1110. DOI: 10.3760/cma.j.cn113694-20220714-00548.

[17] Rana BS, Shapiro LM, McCarthy KP, et al. Three-dimensional imaging of the atrial septum and patent foramen ovale anatomy: defining the morphological phenotypes of patent foramen ovale[J]. Eur J Echocardiogr, 2010, 11(10): i19-25. DOI: 10.1093/ejechocard/jeq122.

[18] 中国医师协会神经内科医师分会神经超声专业委员会，中华医学会神经病学分会神经影像协作组．中国神经超声的操作规范（一）[J]. 中华医学杂志, 2017, 97(39):3043-3050. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2017.39.002.

[19] 黎枫，梁毅仪，王琦光，等．对比增强经颅多普勒超声操作规范 [J]. 岭南心血管病杂志, 2022, 28(5):479-485. DOI: 10.3969/j.issn.1007-9688.2022.05.20.

[20] Jauss M, Zanette E. Detection of right-to-left shunt with ultrasound contrast agent and transcranial Doppler sonography[J]. Cerebrovasc Dis, 2000, 10(6): 490-496. DOI: 10.1159/000016119.

[21] Guo YZ, Gao YS, Guo ZN, et al. Comparison of different methods of valsalva maneuver for right-to-left shunt detection by contrast-enhanced transcranial Doppler[J]. Ultrasound Med Biol, 2016, 42(5): 1124-1129. DOI: 10.1016/j.ultrasmedbio.2015.12.020.

[22] 黎枫，徐吉喆，张宏伟，等．新型呼吸训练器在对比增强经颅多普勒超声声学造影中的应用[J]. 中国介入心脏病学杂志, 2021, 29(8): 433-436. DOI: 10.3969/j.issn.1004-8812.2021.08.002.

[23] 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.

[24] Bernard S, Churchill TW, Namasivayam M, et al. Agitated saline contrast echocardiography in the identification of intra-and extracardiac shunts: connecting the dots[J]. J Am Soc Echocardiogr, 2020, S0894-7317(20)30615-5. DOI: 10.1016/j.echo.2020.09.013.

[25] 李贺智，何亚峰，王琦光，等．卵圆孔未闭超声心动图及右心声学造影临床操作规范[J]. 中国实用内科杂志, 2022, 42(5):376-380. DOI: 10.19538/j.nk2022050106.

[26] Kent DM, Saver JL, Kasner SE, et al. Heterogeneity of treatment effects in an analysis of pooled individual patient data from randomized trials of device closure of

patent foramen ovale after stroke[J]. JAMA, 2021, 326(22):2277-2286. DOI: 10.1001/jama.2021.20956.
[27] 许美珍, 肖紫荆, 沈文, 等. 卵圆孔未闭介入封堵术中右心房造影临床评价[J]. 临床心血管病杂志, 2022, 38(5): 365-368. DOI: 10.13201/j.issn.1001-1439.2022.05.006.
[28] 钟敬泉, 龙德勇, 马长生, 等. 心腔内超声心动图中国专家共识[J]. 中国心脏起搏与心电生理杂志, 2022, 36(5): 377-403. DOI: 10.13333/j.cnki.cjcpe.2022.05.001.
[29] 中国卒中学会, 中国卒中学会神经介入分会, 中华预防医学会卒中预防与控制专业委员会介入学组. 急性缺血性卒中血管内治疗中国指南 2023[J]. 中国卒中杂志, 2023, 18(6): 684-711. DOI: 10.3969/j.issn.1673-5765.2023.06.010.
[30] Saver JL. Cryptogenic stroke[J]. N Engl J Med, 2016, 374(21):2065-2074. DOI: 10.1056/NEJMcp1503946.
[31] Hart RG, Diener HC, Coutts SB, et al. Embolic strokes of undetermined source: the case for a new clinical construct [J]. Lancet Neurol, 2014, 13(4): 429-438. DOI: 10.1016/S1474-4422(13)70310-7.
[32] Kizer JR, Silvestry FE, Kimmel SE, et al. Racial differences in the prevalence of cardiac sources of embolism in subjects with unexplained stroke or transient ischemic attack evaluated by transesophageal echocardiography[J]. Am J Cardiol, 2002, 90(4): 395-400. DOI: 10.1016/s0002-9149(02)02496-7.
[33] 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.
[34] Elgendy AY, Saver JL, Amin Z, et al. Proposal for updated nomenclature and classification of potential causative mechanism in patent foramen ovale-associated stroke[J]. JAMA Neurol, 2020, 77(7): 878-886. DOI: 10.1001/jamaneurol.2020.0458.
[35] Saver JL, Mattle HP, Thaler D. Patent foramen ovale closure versus medical therapy for cryptogenic ischemic stroke: a topical review[J]. Stroke, 2018, 49(6): 1541-1548. DOI: 10.1161/STROKEAHA.117.018153.
[36] Kim BJ, Sohn H, Sun BJ, et al. Imaging characteristics of ischemic strokes related to patent foramen ovale[J]. Stroke, 2013, 44(12): 3350-3356. DOI: 10.1161/STROKEAHA.113.002459.
[37] Nakayama R, Takaya Y, Akagi T, et al. Identification of high-risk patent foramen ovale associated with cryptogenic stroke: development of a scoring system[J]. J Am Soc Echocardiogr, 2019, 32(7): 811-816. DOI: 10.1016/j.echo.2019.03.021.
[38] Kent DM, Ruthazer R, Weimar C, et al. An index to identify stroke-related vs incidental patent foramen ovale in cryptogenic stroke[J]. Neurology, 2013, 81(7): 619-625. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3182a08d59.
[39] Giannandrea D, Padiglioni C, Eusebi P, et al. Clinical RoPE (cRoPE) score predicts patent foramen ovale detection among stroke patients: a multicenter observational study [J]. Neurol Sci, 2020, 41(11): 3227-3233. DOI: 10.1007/s10072-020-04386-6.
[40] GBD 2016 Neurology Collaborators. Global, regional, and national burden of neurological disorders, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016[J]. Lancet Neurol, 2019, 18(5): 459-480. DOI: 10.1016/S1474-4422(18)30499-X.
[41] 中国医师协会神经内科医师分会, 中国研究型医院学会头痛与感觉障碍专业委员会. 中国偏头痛诊治指南(2022 版)[J]. 中国疼痛医学杂志, 2022, 28(12): 881-898. DOI: 10.3969/j.issn.1006-9852.2022.12.001.
[42] 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]. Cerebrovasc Dis, 1998, 8(6): 327-330. DOI: 10.1159/000015875.
[43] West BH, Noureddin N, Mamzhi Y, et al. Frequency of patent foramen ovale and migraine in patients with cryptogenic stroke[J]. Stroke, 2018, 49(5): 1123-1128. DOI: 10.1161/STROKEAHA.117.020160.
[44] 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 Heart J, 2021, 42(16): 1545-1553. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa1070.
[45] Kumar P, Kijima Y, West BH, et al. The connection between patent foramen ovale and migraine[J]. Neuroimaging Clin N Am, 2019, 29(2): 261-270. DOI: 10.1016/j.nic.2019.01.006.
[46] Takagi H, Umemoto T. A meta-analysis of case-control studies of the association of migraine and patent foramen ovale[J]. J Cardiol, 2016, 67(6): 493-503. DOI: 10.1016/j.jjcc.2015.09.016.
[47] Mojadidi MK, Kumar P, Mahmoud AN, et al. Pooled analysis of PFO occluder device trials in patients with PFO and migraine[J]. J Am Coll Cardiol, 2021, 77(6): 667-676. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.11.068.
[48] Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The international classification of headache disorders, 3rd edition[J]. Cephalalgia, 2018, 38(1):1-211. DOI: 10.1177/0333102417738202.
[49] 中华医学会神经病学分会, 中华医学会神经病学分会头痛协作组. 中国偏头痛诊断与治疗指南(中华医学会神经病学分会第一版)[J]. 中华神经科杂志, 2023, 56(6):591-613. DOI: 10.3760/cma.j.cn113694-20230222-00118.
[50] Reisman AM, Robbins BT, Chou DE, et al. Ticagrelor for refractory migraine/patent foramen ovale (TRACTOR): an open-label pilot study[J]. Neurology, 2018, 91(22): 1010-1017. DOI: 10.1212/WNL.0000000000006573.
[51] Trabattoni D, Brambilla M, Canzano P, et al. Migraine in patients undergoing PFO closure: characterization of a platelet-associated pathophysiological mechanism: the LEARNER study[J]. JACC Basic Transl Sci, 2022, 7(6): 525-540. DOI: 10.1016/j.jacbts.2022.02.002.
[52] Wintzer-Wehekind J, Horlick E, Ibrahim R, et al. Effect of clopidogrel and aspirin vs aspirin alone on migraine headaches after transcatheter atrial septal defect closure: one-year results of the CANOA randomized clinical trial [J]. JAMA Cardiol, 2021, 6(2): 209-213. DOI: 10.1001/jamacardio.2020.4297.
[53] Salas-Pacheco JL. Mechanisms of platypnea-orthodeoxia syndrome[J]. Arch Cardiol Mex, 2022, 92(2): 274-282. DOI: 10.24875/ACM.21000171.
[54] Godart F, Rey C, Prat A, et al. Atrial right-to-left shunting causing severe hypoxaemia despite normal right-sided pressures. Report of 11 consecutive cases corrected by percutaneous closure[J]. Eur Heart J, 2000, 21(6): 483-489. DOI: 10.1053/euhj.1999.1944.
[55] Shah AH, Osten M, Leventhal A, et al. Percutaneous

intervention to treat platypnea-orthodeoxia syndrome: the toronto experience[J]. JACC Cardiovasc Interv, 2016, 9(18):1928-1938. DOI: 10.1016/j.jcin.2016.07.003.

[56] Othman F, Bailey B, Collins N, et al. Platypnea-orthodeoxia syndrome in the setting of patent foramen ovale without pulmonary hypertension or major lung disease[J]. J Am Heart Assoc, 2022, 11(15): e024609. DOI: 10.1161/JAHA.121.024609.

[57] Blanche C, Noble S, Roffi M, et al. Platypnea-orthodeoxia syndrome in the elderly treated by percutaneous patent foramen ovale closure: a case series and literature review [J]. Eur J Intern Med, 2013, 24(8):813-817. DOI: 10.1016/j.ejim.2013.08.698.

[58] Knapper JT, Schultz J, Das G, et al. Cardiac platypnea-orthodeoxia syndrome: an often unrecognized malady[J]. Clin Cardiol, 2014, 37(10): 645-649. DOI: 10.1002/clc.22301.

[59] Mary TS, Maria PG, Brynn KD. Reverse platypnoea-orthodeoxia syndrome: a rare cause of hypoxemia during in lab polysomnography[J]. Sleep, 2020, 43(S1):A476. DOI: 10.1093/sleep/zsaa056.1243.

[60] Vann RD, Butler FK, Mitchell SJ, et al. Decompression illness[J]. Lancet, 2011, 377(9760): 153-164. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)61085-9.

[61] Sramek M, Honek J, Tomek A, et al. Risk stratification of neurological decompression sickness in divers[J]. Bratisl Lek Listy, 2022, 123(2): 77-82. DOI: 10.4149/BLL_2022_022.

[62] Wilmshurst P, Davidson C, O'Connell G, et al. Role of cardiorespiratory abnormalities, smoking and dive characteristics in the manifestations of neurological decompression illness[J]. Clin Sci (Lond), 1994, 86(3): 297-303. DOI: 10.1042/cs0860297.

[63] Mitchell SJ, Doolette DJ. Selective vulnerability of the inner ear to decompression sickness in divers with right-to-left shunt: the role of tissue gas supersaturation [J]. J Appl Physiol (1985), 2009, 106(1): 298-301. DOI: 10.1152/japplphysiol.90915.2008.

[64] Torti SR, Billinger M, Schwerzmann M, et al. Risk of decompression illness among 230 divers in relation to the presence and size of patent foramen ovale[J]. Eur Heart J, 2004, 25(12):1014-1020. DOI: 10.1016/j.ehj.2004.04.028.

[65] Lee HJ, Lim DS, Lee J, et al. Decompression illness in divers with or without patent foramen ovale: a cohort study[J]. Ann Intern Med, 2023, 176(7): 934-939. DOI: 10.7326/M23-0260.

[66] Honěk J, Šrámek M, Honěk T, et al. Screening and risk stratification strategy reduced decompression sickness occurrence in divers with patent foramen ovale[J]. JACC Cardiovasc Imaging, 2022, 15(2):181-189. DOI: 10.1016/j.jcmg.2021.06.019.

[67] Møllerløkken A, Breskovic T, Palada I, et al. Observation of increased venous gas emboli after wet dives compared to dry dives[J]. Diving Hyperb Med, 2011, 41(3):124-128.

[68] Smart D, Mitchell S, Wilmshurst P, et al. Joint position statement on persistent foramen ovale (PFO) and diving. South Pacific Underwater Medicine Society (SPUMS) and the United Kingdom Sports Diving Medical Committee (UKSDMC)[J]. Diving Hyperb Med, 2015, 45(2):129-131.

[69] Apostolos A, Drakopoulou M, Trantalis G, et al. The management of patent foramen ovale in divers: where do we stand? [J]. Ther Adv Neurol Disord, 2022, 15: 17562864221103459. DOI: 10.1177/17562864221103459.

[70] van Hulst RA, Klein J, Lachmann B. Gas embolism: pathophysiology and treatment[J]. Clin Physiol Funct Imaging, 2003, 23(5): 237-246. DOI: 10.1046/j.1475-097x.2003.00505.x.

[71] Anderson G, Ebersole D, Covington D, et al. The effectiveness of risk mitigation interventions in divers with persistent (patent) foramen ovale[J]. Diving Hyperb Med, 2019, 49(2):80-87. DOI: 10.28920/dhm49.2.80–87.

[72] Billinger M, Zbinden R, Mordasini R, et al. Patent foramen ovale closure in recreational divers: effect on decompression illness and ischaemic brain lesions during long-term follow-up[J]. Heart, 2011, 97(23): 1932-1937. DOI: 10.1136/heartjnl-2011-300436.

[73] Lairez O, Cournot M, Minville V, et al. Risk of neurological decompression sickness in the diver with a right-to-left shunt: literature review and meta-analysis[J]. Clin J Sport Med, 2009, 19(3): 231-235. DOI: 10.1097/JSM. 0b013e31819b0fa2.

[74] Honěk J, Šrámek M, Honěk T, et al. Patent foramen ovale closure is effective in divers: long-term results from the DIVE-PFO registry[J]. J Am Coll Cardiol, 2020, 76(9): 1149-1150. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.06.072.

[75] Edvinsson B, Thilén U, Nielsen NE, et al. Does persistent (patent) foramen ovale closure reduce the risk of recurrent decompression sickness in scuba divers? [J]. Diving Hyperb Med, 2021, 51(1): 63-67. DOI: 10.28920/dhm51.1.63-67.

[76] Wąsek WC, Samul W, Ryczek R, et al. Unique case of ST-segment-elevation myocardial infarction related to paradoxical embolization and simultaneous pulmonary embolization: clinical considerations on indications for patent foramen ovale closure in no-guidelines land[J]. Circulation, 2015, 131(13): 1214-1223. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.009846.

[77] Stortecky S, Cook S, Meier B, et al. Patent foramen ovale: a culpable pathway for myocardial infarction[J]. J Am Coll Cardiol, 2011, 58(18): 1923. DOI: 10.1016/j.jacc.2011.01.078.

[78] Lee HY, Yoo SM. A case of paradoxical air embolism in the coronary artery through a patent foramen ovale demonstrated by coronary CT angiography[J]. Clin Imaging, 2013, 37(1): 167-169. DOI: 10.1016/j.clinimag.2012.04.001.

[79] Garachemani A, Eshtehardi P, Meier B. Paradoxical emboli through the patent foramen ovale as the suspected cause of myocardial and renal infarction in a 48-year-old woman[J]. Catheter Cardiovasc Interv, 2007, 70(7): 1010-1012. DOI: 10.1002/ccd.21214.

[80] Chatziralli IP, Parikakis EA, Mitropoulos PG. Undiagnosed patent foramen ovale as a rare cause for branch retinal artery occlusion[J]. Eur J Ophthalmol, 2015, 25(5): e88-90. DOI: 10.5301/ejo.5000608.

[81] Irqsusi M, Waldhans S, Vannucchi A, et al. Paradoxical embolization of brachiocephalic and pulmonary arteries in a case of persistent foramen ovale: a case report[J]. Thorac Cardiovasc Surg, 2011, 59(5): 308-310. DOI: 10.1055/s-0030-1250394.

[82] Houtzager T, Berg I, Urlings T, et al. Concomitant pulmonary embolism and upper limb ischaemia as a first

presentation of a patent foramen ovale[J]. BMJ Case Rep, 2021, 14(10):e242351. DOI: 10.1136/bcr-2021-242351.

[83] Raissuni Z, El Ghannudi S, Doghmi N, et al. Acute ischemia of fingers caused by permeable foramen ovale and an elongated eustachian valve: role of cardiac magnetic resonance[J]. Hellenic J Cardiol, 2014, 55(6):512-513.

[84] Ciorba A, Corazzi V, Cerritelli L, et al. Patent foramen ovale as possible cause of sudden sensorineural hearing loss: a case report[J]. Med Princ Pract, 2017, 26(5): 491-494. DOI: 10.1159/000484247.

[85] Blanco R, Consolini M, Vadnais D, et al. Patent foramen ovale presenting with amaurosis fugax[J]. J Med Assoc Ga, 2012, 101(4):34-35.

[86] 周振东, 李亚平, 刘群会, 等. 卵圆孔未闭致精神异常 1 例[J]. 中国介入心脏病学杂志, 2018, 26(12):719-720. DOI: 10.3969/j.issn.1004-8812.2018.12.013.

[87] Johri AM, Kovacs KA, Kafka H. An unusual case of infective endocarditis: extension of a tricuspid valve vegetation into the left atrium through a patent foramen ovale[J]. Can J Cardiol, 2009, 25(7): 429-431. DOI: 10.1016/s0828-282x(09)70515-x.

[88] Prifti E, Nuellari E, Doko A. Entrapped thrombus in a foramen ovale causing pulmonary emboli treated with emergent surgery. Literature review[J]. Heart Surg Forum, 2014, 17(6): E293-295. DOI: 10.1532/HSF98.2014438.

[89] Zhang XL, Kang LN, Wang L, et al. Percutaneous closure versus medical therapy for stroke with patent foramen ovale: a systematic review and meta-analysis[J]. BMC Cardiovasc Disord, 2018, 18(1): 45. DOI: 10.1186/s12872-018-0780-x.

[90] Amin Z, Hijazi ZM, Bass JL, et al. Erosion of Amplatzer septal occluder device after closure of secundum atrial septal defects: review of registry of complications and recommendations to minimize future risk[J]. Catheter Cardiovasc Interv, 2004, 63(4): 496-502. DOI: 10.1002/ccd.20211.

[91] Amin Z, Hijazi ZM, Bass JL, et al. PFO closure complications from the AGA registry[J]. Catheter Cardiovasc Interv, 2008, 72(1): 74-79. DOI: 10.1002/ccd.21582.

[92] Hornung M, Bertog SC, Franke J, et al. Long-term results of a randomized trial comparing three different devices for percutaneous closure of a patent foramen ovale[J]. Eur Heart J, 2013, 34(43): 3362-3369. DOI: 10.1093/eurheartj/eht283.

[93] Chen JZ, Thijs VN. Atrial fibrillation following patent foramen ovale closure: systematic review and meta-analysis of observational studies and clinical trials [J]. Stroke, 2021, 52(5): 1653-1661. DOI: 10.1161/STROKEAHA.120.030293.

[94] Turc G, Lee JY, Brochet E, et al. Atrial septal aneurysm, shunt size, and recurrent stroke risk in patients with patent foramen ovale[J]. J Am Coll Cardiol, 2020, 75(18): 2312-2320. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.02.068.

[95] Deng W, Yin S, McMullin D, et al. Residual shunt after patent foramen ovale closure and long-term stroke recurrence: a prospective cohort study[J]. Ann Intern Med, 2020, 172(11):717-725. DOI: 10.7326/M19-3583.

[96] Elmariah S, Furlan AJ, Reisman M, et al. Predictors of recurrent events in patients with cryptogenic stroke and patent foramen ovale within the CLOSURE I (evaluation of the STARFlex septal closure system in patients with a stroke and/or transient ischemic attack due to presumed paradoxical embolism through a patent foramen ovale) trial[J]. JACC Cardiovasc Interv, 2014, 7(8):913-920. DOI: 10.1016/j.jcin.2014.01.170.

[97] Sagris D, Georgiopoulos G, Perlepe K, et al. Antithrombotic treatment in cryptogenic stroke patients with patent foramen ovale: systematic review and meta-analysis[J]. Stroke, 2019, 50(11): 3135-3140. DOI: 10.1161/STROKEAHA.119.026512.