

· 专家论坛 ·

卵圆孔未闭相关卒中预防中国专家指南

张玉顺, 蒋世良, 朱鲜阳

(国家先心病介入专业质控中心, 中国人体健康科技促进会结构性心脏病专业委员会, 北京 100037)

摘要: 卵圆孔未闭(PFO)发生率高, 约 1/4 的成年人均存在 PFO。随着 4 项经导管封堵 PFO 和药物治疗相对比的随机对照研究结果的相继发表, 各国相继更新了 PFO 相关指南或共识。我国关于 PFO 治疗的推荐仍停留在 2017 年的“卵圆孔未闭预防性封堵术中国专家共识”上, 鉴于 PFO 人群基数庞大, 为规范 PFO 封堵术的临床应用, 在借鉴国内外最新研究的基础上, 结合我国具体情况, 国内本领域专家形成了卵圆孔未闭相关卒中预防中国专家指南, 以供参考。

关键词: 卵圆孔未闭; 封堵; 卒中

中图分类号: R364.1

文献标识码: A

文章编号: 1009-7236(2021)01-0001-10

DOI: 10.12125/j.chj.202101022

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



网络出版地址: <http://www.heartj.cn/article/doi/10.12125/j.chj.202101022>

Chinese Expert Guidelines for the Prevention of Patent Foramen Ovale-Associated Stroke

ZHANG Yu-shun, JIANG Shi-liang, ZHU Xian-yang

(National Quality Control Center for Congenital Heart Disease Interventions, Structural Heart Disease Professional Committee of China Association for Promotion of Health Science and Technology, Beijing 100037, China)

Abstract: The incidence of patent foramen ovale (PFO) is high, and PFO is present in approximately one-quarter of adults. As the results of randomized controlled trials comparing transcatheter PFO closure and drug therapy have been updated, countries have successively updated PFO guidelines or consensus. China's recommendation for PFO treatment only stays on the 2017 "Chinese expert consensus on preventive closure of patent foramen ovale". In view of the large population of PFO, in order to standardize the clinical application of PFO closure, we learnt from the latest research at domestic and abroad, combined with the specific situation of China, experts in this field have developed a Chinese expert guidelines for the prevention of patent foramen ovale-associated stroke for reference.

Key words: patent foramen ovale; closure; stroke

自 2015 年中国医师协会心血管内科医师分会发布“卵圆孔未闭处理策略中国专家建议”^[1]及 2017 年中华医学会心血管内科分会、中国医师协会心血管内科分会联合发布“卵圆孔未闭预防性封堵术中国专家共识”^[2]以来, 国内外卵圆孔未闭(patent foramen ovale, PFO)与不明原因卒中(cryptogenic

stroke, CS)领域研究进展迅速。国际上有 4 项随机对照实验(randomized controlled trial, RCT)相继发表, 2017 年 9 月, 新英格兰医学杂志(NEJM)同期连续刊登了 CLOSE^[3]、REDUCE^[4]和 RESPECT^[5]研究的远期随访结果, 2018 年美国心脏病学会杂志(JACC)上发表了一项关于亚洲人高危 PFO 的 DEFENSE^[6]研究, 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。这与之前 RCT 阴性的研究结果大相径庭^[7-9], 具体如表 1 所示。此后, 世界

通讯作者: 张玉顺, 主要从事结构性心脏病介入诊断与治疗

Email: zys2889@sina.com

多国的神经病学学会和/或心血管病学会等相继更新了有关 PFO 治疗的专家共识或指南。

2017 年,加拿大卒中最佳实践建议首先更新了其卒中的二级预防指南^[10],将经导管封堵 PFO 提高到 A 级证据水平。随后,2018 年德国神经病学学会等更新了其 PFO 合并 CS 的处理指南^[11],其中对年龄介于 16~60 岁的 CS 患者(经心内科和神经内科专科评估),如果 PFO 合并有中~大量右向左分流(right-to-left shunt, RLS)者,建议经导管封堵 PFO(推荐级别 I 类,证据水平 A);对于不接受经导管封堵 PFO 的患者,抗凝药并不优于抗血小板药物治疗,推荐阿司匹林或氯吡格雷进行二级预防(推荐级别 II 类,证据水平 B);经导管封堵 PFO 并发症如房颤、心脏压塞和肺栓塞等少见,不影响对封堵器植入的建议水平(推荐级别 I a 类,证据水平 A)。同年,英国医学杂志(BMJ)专家临床指南意见指出^[12],对于年龄<60 岁,伴有 CS 的 PFO 患者,在降低卒中复发风险方面,经导管封堵 PFO 加抗血小板治疗优于单纯抗血小板治疗(强推荐)。2019 年,来自欧洲 8 个科学学会的专家,撰写了 PFO 管理的欧洲共识^[13],将年龄上限放宽至 65 岁,认为年龄 18~65 岁的

CS、短暂性脑缺血发作(transient ischemic attack, TIA)或系统性栓塞患者,经评估后若认为 PFO 与临床事件为因果关系,建议经导管封堵 PFO。同年,法国、希腊和意大利等国^[14~16]均更新了相关指南或共识,提高了 PFO 封堵的级别。2020 年 4 月底,美国神经病学学会组织了神经内科、心脏内科和影像科等学科的专家制定了 PFO 与卒中的二级预防指南^[17],提出:①拟行 PFO 封堵术的患者,应对其进行适当而全面的评估,以排除卒中的其他发病机制(证据水平 B);②确定存在其他高风险卒中机制的患者,不应按常规建议行 PFO 封堵术(证据水平 B);③<60 岁的 PFO 患者,栓塞性脑梗死未确定其他卒中机制,建议行 PFO 封堵术(证据水平 C);④选择药物治疗而不接受 PFO 封堵术的患者,推荐抗栓治疗,如阿司匹林或抗凝药(证据水平 C)等。相比国外专家共识或指南的日新月异,显然,国内发布的专家建议和共识已远不能支撑我国当前 PFO 领域的临床和研究工作。因此,我们组织国内结构性心脏病领域的专家,联合神经内科、影像科等相关学科专家,全面总结国内外最新进展,制定了 PFO 相关卒中预防的中国指南。

表 1 经导管封堵 PFO vs. 药物治疗的 RCT 研究

研究	患者数	随访时间 (月)	主要终点	跟踪样本量 计算(年)	平均随访 时间(年)	观测事件率 (封堵vs.药物)	预期事件 (封堵vs.药物)
CLOSURE I 2012 ^[7]	909	48	卒中/TIA和神经源性死亡	2	2	5.5% vs. 6.8%	3.0% vs. 6.0%
PC 2013 ^[8]	414	48	死亡,卒中,TIA,外周栓塞	4.5	4.1	3.4% vs. 5.2%	4.5% vs. 13.5%
RESPECT 2012 ^[9] , 2017 ^[5]	980	84	卒中, TIA, 死亡	2	5.9	1.9% vs. 3.3%	1.05% vs. 4.3%
REDUCE 2017 ^[4]	664	38	随机化后24个月发生卒中或影像学证实的TIA	2	3.2	1.4% vs. 5.4%	3.6% vs. 8%
CLOSE 2017 ^[3]	473	64	致命性或非致命性卒中	3	5.4	0% vs. 6.2%	5.3% vs. 10.5%
DEFENSE 2018 ^[6]	120	24	卒中,血管源性死亡和TIA	2	2.8	0% vs. 12.9%	4% vs. 15%

本指南对推荐类别的表述沿用国际通用的方式。

I 类: 已证实和/或一致公认有益、有用和有效的操作或治疗。

II 类: 有用和/或有效的证据尚有矛盾或存在不同观点的操作或治疗。

II a 类: 有关证据/观点倾向于有用和/或有效,应用这些操作或治疗合理。

II b 类: 有关证据/观点尚不能被充分证明有用和/或有效,可考虑应用。

III 类: 已证实和/或一致公认无用和/或无效,并对一些病例可能有害的操作或治疗,不推荐使用。

证据来源水平表达如下。

证据水平 A: 资料来源于多项随机临床试验或荟萃分析。

证据水平 B: 资料来源于单项随机临床试验或多项非随机对照研究。

证据水平 C: 仅为专家共识意见和/或小型临床试验、回顾性研究或注册登记。

一 专用术语、定义与流行病学

卵圆孔是胎儿发育所必需的一个生命通道,出生后大多数人原发隔和继发隔相互贴近、粘连、融合,逐渐形成永久性房间隔,若 3 岁以上未完全融合,则将遗留的裂隙样通道称为 PFO。研究发现 1~29 岁 PFO 发生率为 30%,30~79 岁为 25%,>80 岁

以上为 20.2%^[18]。一般认为成年人 PFO 的发生率约为 25%^[19, 20]。

CS 指经现代化的各种检查手段广泛评估仍找不到病因的卒中, 是一项排除性诊断。分型方法不同, CS 发生率有明显差异, 一般认为 CS 发病率约占缺血性卒中总数的 25%^[21]。不明原因栓塞性卒中(embolic strokes of undetermined source, ESUS)^[22]的概念于 2014 年提出, 是指排除了颅内血管狭窄及主要的心源性栓子来源的非腔隙性缺血性卒中, 其血栓多来源于隐蔽的栓塞源。与 TOAST 分型中的 CS 相比, ESUS 的范围更小。ESUS 占缺血性卒中的 17%, 其人群中 PFO 发现率高达 40%。2020 年美国学者提出了 PFO 相关卒中(patent foramen ovale-associated stroke, PFO-AS)的概念^[23], 此类患者符合经导管封堵 PFO 手术指征者, 封堵后可获益, 而其余患者受益于抗凝治疗。本版指南参考 2020 年 ESUS 患者关闭 PFO 的亚太专家共识的建议^[24], 除引用研究明确提出的 CS 作为纳入标准外, 应用 ESUS 及 PFO 相关卒中的概念。2018 年 Tirschwell 等^[25]报道, 美国每年有 1.8 万中青年 CS 与 PFO 有关, 而全球则高达 34.5 万患者。文献报道, 西方世界(西欧和北美)卒中中年发病率达 160 万人, 其中约 1% 为复发性卒中, 而复发性卒中约 15% 是由 PFO 引起^[26]。如果经导管封堵 PFO 进行二级预防, 闭合 240000 例 PFO, 那么理论上每年可预防 1150 例卒中(假设与药物治疗相比, PFO 封闭的疗效为 80%, 相对风险降低了 60%)。若参考来自 RCT 的数据时^[9], 经导管封堵 PFO 的获益可能更大: 封堵 25 例 PFO 就可避免 5 年内发生 1 次卒中。在平均年龄为 60 岁的人群中, 封堵 5 例 PFO 可预防 1 次卒中, 在年轻患者中, 封堵 PFO 会有更多的获益。

反常栓塞是指源于静脉系统的血栓通过心脏或肺脏水平的分流, 进入左心系统导致体循环栓塞的临床现象, 除引起缺血性卒中外, 可以导致心肌梗死、胃肠道缺血、肾梗死及外周动脉栓塞等。早期反常栓塞主要通过尸检证实。随着超声技术的发展, 直到 1985 年 Nellessen 等^[27]才在世界上首次用心脏超声证实了 PFO 处有骑跨血栓。大多数反常栓塞的诊断仍是一种排他性诊断。反常栓塞的诊断应符合^[28]: ①无左侧心脏栓子源的全身性或脑动脉栓塞; ②存在 RLS(心腔内缺损或肺动静脉瘘, 主要为 PFO); ③有静脉血栓和/或肺动脉栓塞。目前尚无对反常栓塞发生率的准确研究。奥地利学者 Stöllberger 等^[29]曾估计其临床发生率占动脉栓塞疾病的 2%~16%。1998 年, Meacham 等^[30]估计, 美国

每年至少有 47000 例卒中是反常栓塞。2008 年, Windecker 等^[31]报道, 美国每年至少有 50000 例卒中是通过 PFO 所致的反常栓塞。我国尚缺乏反常栓塞的流行病学研究资料, 据估计我国反常栓塞发生率约占全部动脉栓塞类疾病的 2% 左右^[32]。

二 卵圆孔未闭的解剖特征

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^[18]。PFO 在功能上与心脏瓣膜相类似, 正常人左心房压力比右心房高 3~5 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa), PFO 应处于关闭状态。PFO 的原发隔为纤维样组织, 具有薄、容易摆动的特性, 当慢性或短暂右心房压力升高超过左心房压力时, 就会推开原发隔, PFO 开放出现 RLS。

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^[33]。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, 如表 2 所示。对 PFO 进行分类, 有助于指导 PFO 封堵治疗。

表 2 复杂型 PFO 的解剖特征

长隧道型(≥8 mm)
合并 ASA
复合病变型
继发间隔过厚(>10 mm)
过长的下腔静脉瓣或希阿里氏网
左房侧多发出口
主动脉根部扩张引起解剖异常

三 卵圆孔未闭的超声诊断

临床上 PFO 主要通过超声心动图和声学造影来诊断, 包括经胸超声心动图(transsthoracic echocardiography, TTE)和经胸超声心动图声学造影(contrast transthoracic echocardiography, cTTE)、经食管超声心动图(transesophageal echocardiography, TEE)和经食管超声心动图声学造影(contrast transeophageal echocardiography, cTEE)、对比增强经颅多普勒超声声学造影(contrast-enhanced transcranial doppler, cTCD)等来检查和诊断。

1 TTE 和 TEE 常规 TTE 虽可清楚显示心脏结构, 但由于成人受各种因素如肥胖、肺气过多等的影

响,对 PFO 检出率较低,易漏诊。TEE 检查不受肺气干扰,对 PFO 的检测具有不可替代的优越性,可清晰显示房间隔的结构、大小和分型,是目前诊断 PFO 的“金标准”和首选方法^[34],其灵敏度为 90%,但仍有 10% 的误诊率。

TTE 很难准确测量 PFO 的大小,TEE 可以测量 PFO 的静息直径和开放直径(有效 Valsalva 动作后测量的最大 PFO 直径)。依据其开放直径,可将 PFO 分为大 PFO(≥ 4.0 mm)、中 PFO(2.0~3.9 mm)和小 PFO(<2.0 mm)三种类型,但 TEE 测量开放直径受影响因素较多,精准测量有赖于球囊测量。

2 cTTE 和 cTEE cTTE/cTEE 检查可了解有无 RLS。通常用加血激活生理盐水作为对比剂^[35,36],经肘正中/贵要静脉,以弹丸式(2~3 s 内)推注激活生理盐水。观察静息状态下及有效 Valsalva 动作后右心显影后 3~5 个心动周期内左心内微泡显影的数量,来判断 RLS 量。有效 Valsalva 动作的标志为:使用压力表吹气测压,将胸腔压提升 ≥ 40 mmHg (1 mmHg=0.133 kPa)^[37]。

cTTE 通常选择心尖四腔心切面。RLS 量多少的判定按“卵圆孔未闭预防性封堵术中国专家共识”^[2]的标准,以静止单帧图像上左心腔内出现的微泡数量进行分级:0 级:左心腔内没有微泡,无 RLS; I 级:左心腔内 <10 个微泡/帧,为少量 RLS; II 级:左心腔内 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。cTTE 检查受影响因素较多,重复检查 RLS 有一定差异,但其诊断 RLS 的特异性为 97%~100%^[38]。

cTTE 检查根据左心腔微泡显影的时间,可判断 RLS 来源于心脏内或肺动静脉畸形通道。显影时间在 3~5 个心动周期内,RLS 多来源于 PFO,超过 5 个心动周期多考虑为肺动静脉畸形通道^[39]。肺动静脉畸形所致 RLS 进入左心房的微泡量存在延迟出现和延迟消失的“迟滞”现象,而 PFO-RLS 往往呈一过性短促的分流^[40]。

cTEE 判断 RLS 的分级标准同 cTTE。由于 cTEE 为半创伤性检查,操作过程患者比较痛苦,难以配合 Valsalva 动作,其 RLS 检出率和分流量大小均低于 cTTE^[41],并不作为常规检测 RLS 的方法。cTEE 的主要优点在于能准确判断 RLS 的来源,能清楚显示 RLS 是来源于 PFO 或肺静脉,鉴别肺动静脉瘘或肺动静脉异常通路。

3 cTCD cTCD 是通过在静息状态及 Valsalva 动作后注射激活生理盐水,观察颅脑循环出现气泡的

多少判断 RLS。cTCD 微泡数量分级双侧标准为^[27]: 0 级:没有微栓子信号,无 RLS; I 级:1~20 个微泡信号(单侧 1~10 个),为少量 RLS; II 级: >20 个微泡信号(单侧 >10 个)、非帘状,为中量 RLS; III 级:栓子信号呈帘状(curtain)或淋浴型(shower),为大量 RLS。cTCD 诊断 RLS 敏感性为 68%~100%,特异性为 65%~100%,而 cTTE 特异性为 97%~100%^[38]。cTCD 的缺点在于难以区分 RLS 的来源。

临床应用,一般先做 cTCD 或 cTTE 检查,如为阴性则可除外 PFO,为阳性可进一步 cTEE 检查,确定分流来源,明确是否为 PFO。

推荐意见:

拟行经导管封堵 PFO 的患者,应常规行 TTE,必要时行 TEE 检查,以除外其他心源性卒中,评估 PFO 的解剖特点(I 类, C 级)。

拟行经导管封堵 PFO 的患者,应采用 cTCD 或/和 cTTE 检查作为对 RLS 的筛选评估,评估静息及 Valsalva 动作后的 RLS 多少(I 类, A 级)。

拟行经导管封堵 PFO 的患者,如果不能除外肺动静脉畸形通道来源的 RLS,应进行 cTEE 检查以评估微气泡来源(II a 类, A 级)。

四 PFO 相关卒中的临床筛查

1 ESUS 的病因筛查 ESUS 为排他性诊断,可通过 MRI、MRA 或 CT/CTA 以及超声、心电监测等来确诊,其诊断标准见表 3。ESUS 病因隐匿,有效检出潜在的病因是分类治疗的前提。由于 PFO 相对容易发现,因此临床医生容易将 ESUS 与 PFO 相关联,但 PFO 与 ESUS 是否有因果关系,尚需全面分析和判断。

表 3 ESUS 的诊断标准

经头颅 CT 和(或)MRI 检测排除腔隙性缺血性卒中 ^a
经 MRA 和(或)CTA 排除供应缺血脑组织的动脉存在 $\geq 50\%$ 管腔狭窄程度的颅内/外动脉粥样硬化
无心源性栓塞的高危风险 ^b
对 18~45 岁青年卒中患者及伴其他系统特征的卒中患者需排除其他少见病因,如血管炎、动脉夹层、偏头痛/血管痉挛、药物滥用等

注: ^a腔隙性梗死定义为皮质下梗死灶 MRI 中最大直径 ≤ 2 cm (CT ≤ 1.5 cm),位于深部小血管供血区。 ^b包括持续性和阵发性房颤、持续性房扑、心脏内血栓、人工心脏瓣膜、心房黏液瘤或其他心脏肿瘤、二尖瓣狭窄、4 周内的心肌梗死、左室射血分数 $<30\%$ 的心力衰竭、瓣膜赘生物或感染性心内膜炎等。

亚临床房颤是 ESUS 最主要的潜在病因,ASSERT^[42] 研究结果显示,在无症状患者中,房颤累积时间超过 6 min 卒中风险就会增加。同时多项临

床试验结果表明,在CS患者中延长心电监测时间可有效提高房颤的检出率。中重度左心房扩大是ESUS患者房颤检出的独立预测因素^[43]。一项回顾性研究结果显示,PFO合并左心房增大比单纯PFO患者栓塞性卒中发生率更高^[44]。亚临床房颤多发生在 ≥ 55 岁的人群, <50 岁很少发生房颤。高血压、肥胖、睡眠呼吸暂停、左心房增大、甲状腺功能亢进、糖尿病、酗酒、吸烟、NT-proBNP升高、频繁的房性早搏,以及心电图上P波离散度增加等均为房颤的危险因素^[45,46]。

推荐意见:

拟行经导管封堵PFO的患者,应常规做动态心电图检查,以评估是否存在房颤。有房颤风险的患者,需长程心电监测除外房颤(I类,B级)。

2 PFO相关卒中的评估

(1) 患者特征 1988年Lechat^[47]首先报道了PFO与CS的病例对照研究, <55 岁卒中患者中,CS患者PFO的发生率高达54%,对照组为10%。一组对23项病例对照研究的荟萃分析发现^[48],CS患者与已知原因卒中对照组相比PFO的患病率更高,OR值在 <55 岁和 ≥ 55 岁患者中分别为5.1(3.3~7.8)和2.0(>1.0 ~3.7)。文献报道,老年患者尽管存在共患病,还是可以观察到这种关联,可能是由于静脉血栓的患病率增加,或随着年龄的增长PFO的大小增加^[49]。临床上对于年轻人(<55 岁)、缺乏易患因素突然出现的卒中应怀疑PFO为其病因。

(2) 卒中影像 卒中发作时神经影像学特征有助于判断PFO与ESUS的关联。一项对比房颤或PFO导致卒中的研究发现^[50],PFO所致卒中更常发生单一皮质梗死(34.2% vs. 3.1%)或多发小的(<15 mm)散在病变(23.1% vs. 5.9%),且椎基底动脉区域为44.4%(44.4% vs. 22.9%);相比之下,房颤所致卒中更常发生大的皮质-皮质下梗死或在多循环区域存在额外的融合性病变(>15 mm)。大数据库中资料亦证实浅表分布的卒中与PFO的存在相关(OR=1.54; $P<0.001$)^[51]。另一项研究^[52]通过分析ESUS患者头颅MRI病灶特点,建立了准确度较高的ESUS病因推测模型,可推断潜在病因是主动脉弓硬化(aortic arch atheroma, AAA)、PFO还是阵发性房颤。在病灶大小上,AAA的病灶明显小于房颤和PFO;在病灶数量上,AAA多为多病灶,而房颤和PFO多为单病灶;在病灶分布上,PFO病灶多累及后循环,而AAA病灶呈现多血管供血区分布。

(3) PFO特征 高危PFO特征为:PFO合并ASA、PFO较大、PFO有静息RLS或大量RLS、长隧道

PFO、PFO合并过长的下腔静脉瓣(>10 mm)或希阿里氏网^[1,2]。

合并ASA的PFO,其通道开放频率增加、开口直径更大,下腔静脉的血流可直接流向PFO,促进RLS,从而更易发生脑缺血事件^[53]。Mas等^[54]的前瞻性队列研究发现,复发卒中或TIA的风险在有ASA无PFO的患者为0,单纯PFO患者为6.0%,合并ASA的PFO患者则高达15.6%。大量RLS、静息状态RLS或更大PFO开口的患者,更易发生ESUS^[53,55~57]。在RESPECT、REDUCE和CLOSE三项RCT研究^[3~5]中,入选病例PFO合并ASA分别为36%、20%和34%,大量分流分别为50%、40%和91%,其中CLOSE研究^[3]仅纳入ASA或大量分流患者;DEFENSE研究^[6]入选了大PFO、PFO合并ASA或原发间隔活动度大的患者,均显示与药物治疗相比,经导管封堵PFO可显著降低卒中复发率。但亦有研究发现小PFO同样有致病性。

长隧道型PFO(≥ 8 mm),封堵术后残余分流几率高,其脑血管事件复发的风险增高。静息RLS者复发性卒中的风险更高。希阿里氏网合并ASA^[58],初发性卒中、全身性栓塞史主要与ASA和过长的下腔静脉瓣相关,下腔静脉瓣过长不仅阻碍血流,还可加重心房内分流。对于原发间隔摆动大但未达到ASA诊断标准的PFO人群,研究发现活动度 >6.5 mm为发生和再发卒中的高危人群^[59]。

(4) 临床线索 PFO相关卒中的血栓来源主要为静脉血栓,如下肢静脉、盆腔静脉等。CS患者下肢静脉血栓发生率为0~57%,盆腔静脉、肾盂静脉血栓发生率20%。有明确的下肢深静脉血栓形成(deep vein thrombosis, DVT)病史,或DVT后肺栓塞(pulmonary embolism, PE),若同时或DVT/PE后发生卒中,则可能与PFO相关。

静脉血栓栓塞的高危因素均为反常栓塞的高危因素。受伤/手术后制动、乘坐长途汽车或飞机后易患DVT;高凝状态,特别是遗传性高凝状态也是血栓来源的重要因素。

排便、负重及卒中前即刻Valsalva动作,甚至睡眠呼吸暂停可促进反常栓塞的发生^[60]。另外,雌激素、妊娠、右心或置入器械表面血栓者,其反常栓塞的风险同样增加。

(5) 临床风险评分 临床上常用RoPE(Risk of Paradoxical Embolism)评分^[61]预测CS与PFO相关的可能性。其评分标准为:无血管疾病危险因素(糖尿病、高血压、吸烟)、无卒中/TIA病史和有皮质梗死各占1分;年龄18~29岁5分、30~39岁4分、

40~49岁3分、50~59岁2分、60~69岁1分、≥70岁0分。RoPE评分越高,卒中与PFO相关的可能性越大;RoPE评分0~3分,几乎不考虑PFO为其病因。PFO在缺血性卒中病因中的作用,5分为34%,6分为62%,而9~10分则为88%(95%CI 83%~91%)。目前将RoPE评分>6分定义为PFO相关性卒中^[62]。但RoPE评分对于预后及复发的判断不能“个体化”,不能仅仅依靠该评分用于PFO患者治疗的选择。PFO相关卒中筛查关键点见表4。

表4 PFO相关卒中筛查关键点

年龄<55岁
CT/MRI显示多发缺血性病灶高危PFO
临床栓塞事件复发者
DVT/PE病史或易栓症者
Valsalva动作相关血栓栓塞事件
呼吸睡眠暂停
长途旅行/静止状态下相关临床事件
同时发生体循环/肺循环栓塞
RoPE评分>6分者

(6) 复发风险评估 临床评估为PFO相关卒中后,尚需判断其复发风险。遗憾的是很难发现PFO相关卒中复发的具体预测因子。合并ASA或间隔摆动度大的PFO,易卒中复发。RoPE研究显示,原发间隔活动度大是卒中复发的重要预测指标^[62]。在PFO-ASA研究中,CS合并PFO和ASA者比CS不合并PFO者更有可能再发卒中,其风险是无PFO者的4倍^[54]。DEFENSE研究^[6]亦发现PFO合并ASA,其卒中复发风险大。RESPECT研究^[9]的亚组分析支持RLS量大者卒中复发风险更高。

此外,尚需要综合考虑患者年龄、使用抗凝/抗血小板药物、凝血障碍等情况。随着年龄的增加,复发的原因可能会随着时间而改变;对于抗栓治疗过程中仍出现CS的患者,其卒中复发风险亦高^[63,64]。

推荐意见:

拟行经导管封堵PFO的患者,应对其进行适当而全面的评估,以排除其他机制导致的卒中(I类,C级)。

在接受经导管封堵PFO术前,至少应由一位神经内科医师对患者进行评估,以确保PFO是最合理的卒中发病机制。如果确定了卒中的其他高风险机制,不应按常规建议行PFO封堵术(II类,B级)。

在接受PFO封堵术前,应对PFO解剖结构、分流程度进行评估,以确定PFO在解剖学上是否适合

封堵,评估术后管理(I类,A级)。

拟行经导管封堵PFO的患者,应进行高凝状态评估。高凝状态是高卒中的风险因素,需要终身抗凝(IIb类,B级)。

五 药物治疗预防PFO相关卒中

完成PFO相关卒中的诊断评估后,对于选择药物治疗而不接受经导管封堵PFO的患者,可以选择单纯药物治疗。可抗凝(维生素K拮抗剂,直接凝血酶抑制剂或Xa抑制剂)或抗血小板治疗。现有的抗凝与抗血小板治疗相对比的RCT研究并没有证明哪种治疗方案更优(HR=0.73,95%CI 0.45~1.17)^[65,66]。NAVIGATE ESUS研究是一项比较利伐沙班和阿司匹林对ESUS二级预防的有效性和安全性的多中心RCT。共入组7213例,分为利伐沙班(15 mg/d)与阿司匹林(100 mg/d)两组。该研究因利伐沙班组出血风险明显高于阿司匹林组而提前终止。结果表明:在预防卒中复发方面,利伐沙班组并不优于阿司匹林组(5.1%/年 vs. 4.8%/年, P=0.52),且有较高出血风险(1.8%/年 vs. 0.7%/年)^[67]。亚组分析在PFO合并ESUS患者中,没有足够的证据支持利伐沙班和阿司匹林对于复发性缺血性卒中的风险差异(HR=0.54,95%CI 0.22~1.36)^[68]。RE-SPECT ESUS研究^[69]则是一项主要比较达比加群酯(110 mg或150 mg 2/d)与阿司匹林(100 mg/d)对ESUS二级预防的双盲多中心RCT。达比加群酯在预防复发性卒中方面不优于阿司匹林,达比加群酯组大出血发生率不高于阿司匹林组,但达比加群酯有更多与临床相关的非重大出血事件。

推荐意见:

对于选择单纯药物治疗而不接受PFO封堵术的患者,抗凝药并不优于抗血小板药物治疗,推荐抗凝或抗血小板二级预防(IIa类,B级)。

六 经导管封堵PFO预防PFO相关卒中

PFO异质性大,哪些PFO人群可从封堵治疗获益需要综合分析和判断。新近4项RCT研究及荟萃分析显示:①经过全面诊断评估后未发现其他病因的60岁以下患者,经导管封堵PFO可能降低复发性卒中风险(合并年率差为-0.67%,95%CI -0.39%~0.94%),5年需要治疗的卒中由29例降至1例。②经导管封堵PFO并发症发生风险低(合并风险率3.9%,95%CI 2.3%~5.7%)、非围术期房颤发生率低(合并年率差0.33%,95%CI 0.04%~0.65%)。③封

堵 PFO 临床获益与 RLS 量有关,中~大量 RLS 获益多,RLS 量较少及深部小梗塞患者,效果较差。④ASA 合并中~大量 RLS 量有较高的卒中复发风险^[9,60],封堵 PFO 临床获益多,但亚组分析也没有证明 PFO 合并 ASA 是否获益。⑤年龄介于 45~60 岁和年龄<45 岁的患者,PFO 封堵术的效果没有差异。经导管封堵 PFO 可对一些>60 岁的 ESUS 人群起到一定作用(DEFENSE 研究就入组了>60 岁患者)。

推荐意见:

年龄介于 16~60 岁,血栓栓塞性脑梗死伴 PFO 患者,未发现其他卒中发病机制,PFO 伴 ASA 或中~大量 RLS 或直径 ≥ 2 mm,建议行经导管封堵 PFO 术(I类,A级)。

传统血管风险因素(如高血压、糖尿病、高脂血症或吸烟等)少,全面评估(包括长程心电监测除外房颤)后没有发现其他卒中机制,PFO 伴 ASA 或中~大量 RLS 或直径 ≥ 2 mm,年龄>60 岁、 ≤ 65 岁者(特殊情况年龄可以适当放宽),建议行经导管 PFO 封堵术(IIa类,C级)。

年轻、单一深部小梗死(<1.5 cm),PFO 伴 ASA 或中~大量 RLS 或直径 ≥ 2 mm,无小血管疾病的危险因素如高血压、糖尿病或高脂血症等,建议行经导管 PFO 封堵术,且年龄可以适当放宽(IIa类,C级)。

PFO 相关卒中,合并有明确的 DVT 或 PE 患者,不具备长期抗凝条件,建议行经导管封堵 PFO 术(IIa类,B级)。

七 经导管封堵 PFO 术

1 术前准备 完善各项术前检查,如心电图及监测、X 线胸片、超声心动图、声学造影检查及相关实验室检查。详细的临床检查及评估后,签署知情同意书。

2 心导管检查术 成人一般采用局麻,穿刺股静脉。静脉推注肝素 80~100 u/kg,经股静脉行右心导管检查。

3 封堵器的选择及植入操作 PFO 封堵过程与 ASD 封堵过程基本相似,但有其特殊性。PFO 封堵难点之一就是导管如何通过 PFO 通道。使用的封堵器为:PFO 专用封堵器或 ASD 封堵器。我国主要应用 Amplatzer PFO 封堵器或国产 Cardi-O-Fix PFO 专用封堵器^[70],其型号主要有 18/18 mm、18/25 mm、25/25 mm、30/30 mm 和 25/35 mm 等。临床上多用 PFO 专用封堵器,ASD 封堵器对于 PFO 合并 ASA 及巨大 PFO 者有优势。大多数 PFO,可先

常规尝试选择 18/25 mm 中等大小封堵器。对于 PFO 合并 ASA、长管形 PFO、继发隔特别厚或粗大的主动脉根部凸出并紧靠卵圆窝,担心封堵器的盘片对主动脉造成磨蚀,则可直接选择 25/35 mm 或 30/30 mm 的 PFO 封堵器或 ASD 封堵器。目前不主张房间隔穿刺通过卵圆孔^[71]。另有国产 Pansy[®]可降解 PFO 封堵器,已完成全部人体植入的临床实验,尚在随访中。

4 术后用药与随访 术后局部压迫 4~6 h。常规肝素抗凝 48 h,口服阿司匹林 100 mg/d 加氯吡格雷 50~75 mg/d,6 个月。6 个月内,若有侵入性操作或手术,则预防感染性心内膜炎治疗。6 个月后,继续口服阿司匹林 100 mg/d,至术后 1 年。若合并有高凝状态等其它需要口服抗凝药的情况,则长期抗凝治疗。

术后常规行 TTE 和心电图检查。除了解封堵器位置、有无封堵器血栓及心脏结构外,术后 6 个月应作 cTTE 或 cTCD 检查,判断有无 RLS。若发现中~大量 RLS,继续随访观察,1 年时再次复查 cTTE 或 cTCD,若仍为中~大量 RLS,常规行 TEE 检查^[72]。当有临床症状时,行心电图或动态心电图检查。

5 并发症 封堵 PFO 安全性高,并发症少见^[73]。58 项观察性研究的 meta 分析发现,心包积液或心脏压塞的发生率为 0.3%,封堵器栓塞或移位 0.4%^[74]。Amplatzer 封堵器术后新发房颤为 3.1%,封堵器触发房颤约 1%,主动脉磨蚀很罕见,有封堵器过敏的报道。此外,虽经导管封堵 PFO 术后感染性心内膜炎发生率极低,但已有 2 例报道,均行外科手术^[75]。为了避免这种并发症,建议封堵器植入后 6 个月内不进行牙科或其它侵入性手术。

推荐建议:

经导管封堵 PFO 并发症(心脏压塞、房颤、肺栓塞)等很少见,不影响对封堵器植入的建议水平(I类,A级)。

八 预防 PFO 相关卒中事件复发的诊疗流程

对于临床上怀疑 ESUS 患者,需进行 PFO 和卒中的可能性评估和卒中复发风险的评估,同时需结合患者的年龄、出血风险、PFO 的解剖特点、卒中的危险因素、影像学特点、临床线索等进行综合评估,并由心内科、神经内科、影像科等进行多学科诊疗(multiple disciplinary team, MDT)后,按图 1 流程选择治疗方案。

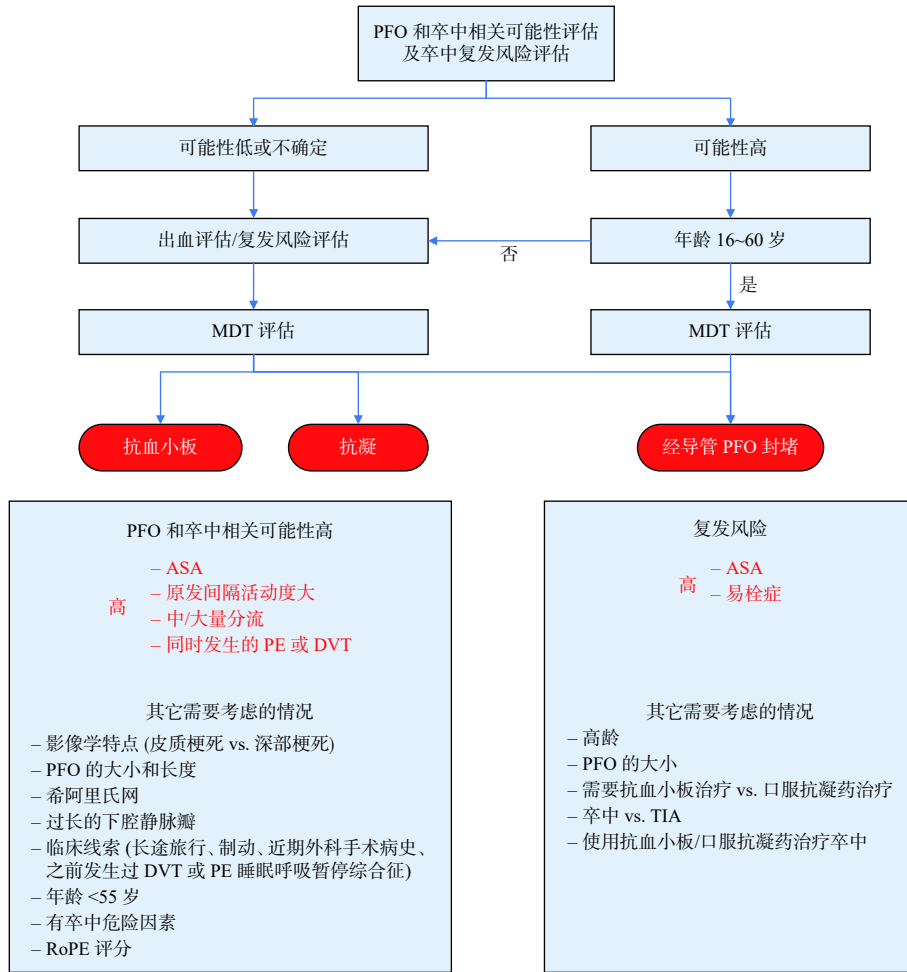


图 1 PFO 相关卒中二级预防评估

指南制定写作组专家成员及其单位: 张玉顺(西安交通大学第一附属医院)、蒋世良(中国医学科学院阜外医院)、朱鲜阳(中国人民解放军北部战区总医院)、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)、曾智(四川大学华西医院)、赵钢(空军军医大学西京医院)

指南制定核心组专家成员及其单位: 陈维(同济大学附属第十人民医院)、陈晓彬(中南大学湘雅医院)、程忻(复旦大学附属华山医院)、段瑞生(山东第一医科大学第一附属医院)、付强(首都医科大学附属北京天坛医院)、高永生(吉林大学白求恩第一医院)、顾虹(首都医科大学附属北京安贞医院)、黄凯(广西医科大学第一附属医院)、黄奕高(广东省人民医院)、胡浩(兰州大学第二医院)、蒋世良(中国医学科学院阜外医院)、姜小飞(珠海市人民医院)、孔祥清(江苏省人民医院)、李奋(上海儿童医学中心)、李寰(深圳大学总医院)、李子孝(首都医科大学附属北京天坛医院)、罗国刚(西安交通大学第一附属医院)、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)、王广义(中国人民解放军总医院)、王琦光(中国人民解放军北部战区总医院)、王震(河北医科大学第一附属医院)、伍伟峰(广西医科大学第一附属医院)、邢英琦(首都医科大学宣武医院)、徐仲英(中国医学科学院阜外医院)、袁杰(深圳市人民医院)、曾智(四川大学华西医院)、张曹进(广东省人民医院)、张刚成(武汉亚洲心脏病医院)、张戈军(中国医学科学院阜外医院)、张伟华(昆明市延安医院)、张玉顺(西安交通大学第一附属医院)、张军(空军军医大学西京医院)、张智伟(广东省人民医院)、赵钢(空军军医大学西京医院)、郑晓舟(山东第一医科大学第一附属医院)、周达新(复旦大学附属中山医院)、朱航(中国人民解放军总医院)、朱鲜阳(中国人民解放军北部战区总医院)

指南制定讨论组专家成员及其单位: 白元(海军军医大学第一附属医院)、常杰(复旦大学附属华东医院)、程应樟(南昌大学附属第二医院)、杜亚娟(西安交通大学第一附属医院)、管丽华(复旦大学附

属中山医院)、何璐(西安交通大学第一附属医院)、胡海波(中国医学科学院阜外医院)、李有金(宁夏回族自治区人民医院)、刘保民(西安交通大学第二附属医院)、陆林祥(上海市东方医院)、马杰(河北医科大学第二医院)、彭小祥(湖北省第三人民医院)、夏健(中南大学湘雅医院)、姚青(陆军军医大学西南医院)、周强(华中科技大学同济医学院附属同济医院)、周裔忠(江西省人民医院)

参考文献:

- [1] 中国医师协会心血管内科医师分会. 卵圆孔未闭处理策略中国专家建议[J]. 心脏杂志, 2015, 27(4): 373–379.
- [2] 中华医学会心血管内科分会, 中国医师协会心血管内科分会. 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(2): 209–214.
- [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.
- [4] 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.
- [5] 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.
- [6] 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.
- [7] Furlan AJ, Reisman M, Massaro J, et al. Closure or medical therapy for cryptogenic stroke with patent foramen ovale[J]. *N Engl J Med*, 2012, 366(11): 991–999.
- [8] 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.
- [9] 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.
- [10] Wein T, Lindsay MP, Coote 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.
- [11] Diener HC, Grau AJ, Baldus S, et al. Kryptogener Schlaganfall und offene foramen ovale: S2e-Leitlinie[J]. *Der Nervenarzt*, 2018, 89(10): 1143–1153.
- [12] Kuijpers T, Spencer FA, Siemieniuk RAC, 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.
- [13] 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(3): 1398–1402.
- [14] Mas JL, Derex L, Guérin P, et al. Transcatheter closure of patent foramen ovale to prevent stroke recurrence in patients with otherwise unexplained ischaemic stroke: Expert consensus of the French Neurovascular Society and the French Society of Cardiology[J]. *Arch Cardiovasc Dis*, 2019, 112(8): 532–542.
- [15] Ntaios G, Tzikas A, Vavouranakis E, et al. Expert consensus statement for the management of patients with embolic stroke of undetermined source and patent foramen ovale: A clinical guide by the working group for stroke of the Hellenic Society of Cardiology and the Hellenic Stroke Organization[J]. *Hell J Cardiol*, 2020. doi: 10.1016/j.hjc.2020.02.001.
- [16] Tarantini G, D'Amico G, Baracchini C, et al. Documento di posizione della Società Italiana di Cardiologia Interventistica (SICCI-GISE): Gestione del forame ovale pervio in presenza di tromboembolia cerebrale o sistemica criptogenetica-versione 2020[J]. *Giornale Italiano Di Cardiologia*, 2020, 21(4 Suppl 2): 50S–59S.
- [17] 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.
- [18] McKenzie JA, Edwards W, Hagler DJ. Anatomy of the patent foramen ovale for the interventionalist[J]. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2009, 73(6): 821–826.
- [19] Hoffman JIE, Kaplan S. The incidence of congenital heart disease[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2002, 39(12): 1890–1900.
- [20] Hagen PT, Scholz DG, Edwards WD. Incidence and size of patent foramen ovale during the first 10 decades of life: an autopsy study of 965 normal hearts[J]. *Mayo Clin Proc*, 1984, 59(1): 17–20.
- [21] Liberman AL, Prabhakaran S. Cryptogenic stroke: how to define it? How to treat it?[J]. *Curr Cardiol Rep*, 2013, 15(12): 423.
- [22] 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.
- [23] 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 Neurology*, 2020, 77(7): 878–886.
- [24] Hans-Christoph D, Teiji A, Kritikrom D. Closure of the patent foramen ovale in patients with embolic stroke of undetermined source: A clinical expert opinion and consensus statement for the Asian-Pacific region[J]. *Int J Stroke*, 2020, 15(9): 937–944.
- [25] Tirschwell DL, Turner M, Thaler D, et al. Cost-effectiveness of percutaneous patent foramen ovale closure as secondary stroke prevention[J]. *J Med Econ*, 2018, 21(7): 656–665.
- [26] Handke M, Harloff A, Olschewski M, et al. Patent foramen ovale and cryptogenic stroke in older patients[J]. *N Engl J Med*, 2007, 357(22): 2262–2268.
- [27] 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.
- [28] Meister SG, Grossman W, Dexter L, et al. Paradoxical embolism. Diagnosis during life[J]. *Am J Med*, 1972, 53(3): 292–298.
- [29] Stöbber C, Slany J, Schusterl, et al. The prevalence of deep venous thrombosis in patients with suspected paradoxical embolism[J]. *Ann Intern Med*, 1993, 119(6): 461–465.
- [30] Meacham RR 3rd, Headley AS, Bronze MS, et al. Impending paradoxical embolism[J]. *Arch Intern Med*, 1998, 158(5): 438–448.
- [31] Windecker S, Meier B. Patent foramen ovale and cryptogenic stroke: to close or not to close? Closure: what else! [J]. *Circulation*, 2008, 118(19): 1989–1998.
- [32] Geng J, Tian HY, Zhang YM, et al. Paradoxical embolism: a report of 2 cases[J]. *Medicine*, 2017, 96(26): e7332.
- [33] 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–i25.
- [34] Martín M, Secades S, Campos AG, et al. Patent foramen ovale and stroke: rethinking the need for systematic transesophageal echocardiography[J]. *Minerva Med*, 2012, 103(5): 413–414.
- [35] Yue L, Zhai YN, Wei YQ. Which technique is better for detection of right-to-left shunt in patients with patent foramen ovale: comparing contrast transthoracic echocardiography with contrast transesophageal echocardiography[J]. *Echocardiography*, 2014, 31(9): 1050–1055.
- [36] Hao N, Liu KD, Guo ZN, et al. Comparison of two contrast agents

- for right-to-left shunt diagnosis with contrast-enhanced transcranial doppler[J]. *Ultrasound Med Biol*, 2014, 40(9): 2317 – 2320.
- [37] 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.
- [38] 杜亚娟, 张玉顺, 成革胜, 等. TTE结合cTTE在成人PFO诊断及分流方向判定中的应用[J]. *心脏杂志*, 2014, 9: 800 – 803.
- [39] Freeman JA, Woods TD. Use of saline contrast echo timing to distinguish intracardiac and extracardiac shunts: failure of the 3-to-5-beat rule[J]. *Echocardiography*, 2008, 25(10): 1127 – 1130.
- [40] 李越, 翟亚楠, 魏丽群, 等. 经食管与经胸超声心动图造影检出卵圆孔未闭右向左分流效果比较[J]. *中华医学超声杂志*, 2013, 11: 44 – 48.
- [41] Zuber M, Cuculi F, Oechslin E, *et al.* Is transesophageal echocardiography still necessary to exclude patent foramen ovale?[J]. *Scand Cardiovasc J*, 2008, 42(3): 222 – 225.
- [42] Healey JS, Connolly SJ, Gold MR, *et al.* Subclinical atrial fibrillation and the risk of stroke[J]. *N Engl J Med*, 2012, 366(14): 1350 – 1351.
- [43] Ricci B, Chang AD, Hemendinger M, *et al.* A simple score that predicts paroxysmal atrial fibrillation on outpatient cardiac monitoring after embolic stroke of unknown source[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2018, 27(6): 1692 – 1696.
- [44] Lee MJ, Park SJ, Yoon CH, *et al.* Association of left atrial enlargement with cortical infarction in subjects with patent foramen ovale[J]. *J Stroke*, 2016, 18(3): 304 – 311.
- [45] Wilke T, Groth A, Mueller S, *et al.* Incidence and prevalence of atrial fibrillation: An analysis based on 8.3 million patients[J]. *Europace*, 2013, 15(4): 486 – 493.
- [46] Cotter PE, Martin MPJ, Ring L, *et al.* Incidence of atrial fibrillation detected by implantable loop recorders in unexplained stroke[J]. *Neurology*, 2013, 80(17): 1546 – 1550.
- [47] Lechat P, Mas J L, Lascault G, *et al.* Prevalence of patent foramen ovale in patients with stroke[J]. *N Engl J Med*, 1988, 318(18): 1148 – 1152.
- [48] Alsheikh-Ali AA, Thaler DE, Kent DM. Patent foramen ovale in cryptogenic stroke: Incidental or pathogenic?[J]. *Stroke*, 2009, 40(7): 2349 – 2355.
- [49] Germonpre P, Hastir F, Dendale P, *et al.* Evidence for increasing patency of the foramen ovale in divers[J]. *Am J Cardiol*, 2005, 95(7): 912 – 915.
- [50] 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.
- [51] Thaler DE, Ruthazer R, Di Angelantonio E, *et al.* Neuroimaging findings in cryptogenic stroke patients with and without patent foramen ovale[J]. *Stroke*, 2013, 44(3): 675 – 680.
- [52] Ryoo S, Chung JW, Lee MJ, *et al.* An approach to working up cases of embolic stroke of undetermined source[J]. *J Am Heart Assoc*, 2016, 5(3): e002975.
- [53] Homma S, Di Tullio MR, Sacco RL, *et al.* Characteristics of patent foramen ovale associated with cryptogenic stroke: a biplane transesophageal echocardiographic study[J]. *Stroke*, 1994, 25(3): 582 – 586.
- [54] Mas JL, Arquizan C, Lamy C, *et al.* Recurrent cerebrovascular events associated with patent foramen ovale, atrial septal aneurysm, or both[J]. *N Engl J Med*, 2001, 345(24): 1740 – 1746.
- [55] Schucklenz HW, Weihs W, Hoener S, *et al.* The association between the diameter of a patent foramen oval and the risk of cerebrovascular events[J]. *Am J Med*, 2000, 109(6): 456 – 462.
- [56] Hanna JP, Ping Sun J, Furlan AJ, *et al.* Patent foramen ovale and brain infarct: echocardiographic predictors, recurrence and prevent[J]. *Stroke*, 1994, 25(4): 782 – 786.
- [57] Rigatelli G, Dell'Avvocata F, Cardaioli P, *et al.* Permanent right-to-left shunt is the key factor in managing patent foramen ovale[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2011, 58(21): 2257 – 2261.
- [58] Schneider B, Hofmann T, Justen MH, *et al.* Chiari's network: normal anatomic variant or risk factor for arterial embolic events?[J]. *J Am Coll Cardiol*, 1995, 26(1): 203 – 210.
- [59] De Castro S, Cartoni D, Fiorelli M, *et al.* Morphological and functional characteristics of patent foramen ovale and their embolic implications[J]. *Stroke*, 2000, 31(10): 2407 – 2413.
- [60] OzcanOzdemir A, Tamayo A, Munoz C, *et al.* Cryptogenic stroke and patentforamen ovale: Clinical clues to paradoxical embolism[J]. *J Neurol Sci*, 2008, 275(1-2): 121 – 127.
- [61] 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.
- [62] Thaler DE, Ruthazer R, Weimar C. Recurrent stroke predictors differ in medically treated patients with pathogenic vs. other PFOs[J]. *Neurology*, 2014, 83(3): 221 – 226.
- [63] Mono ML, Geister L, Galimanis A, *et al.* Patent foramen ovale may be causal for the firststroke but unrelated to subsequent ischemic events[J]. *Stroke*, 2011, 42(10): 2891 – 2895.
- [64] 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 trial[J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2014, 7(8): 913 – 920.
- [65] Castellucci LA, Cameron C, Le Gal G, *et al.* Efficacy and safety outcomes of oral anticoagulants and antiplatelet drugs in the secondary prevention of venous thromboembolism: systematic review and network meta-analysis[J]. *BMJ*, 2013, 347(7924): f5133.
- [66] Weitz JI, Lensing AWA, Prins MH, *et al.* Rivaroxaban or aspirin for extended treatment of venous thromboembolism[J]. *N Engl J Med*, 2017, 376(13): 1211 – 1222.
- [67] Hart RG, Sharma M, Mundl H, *et al.* Rivaroxaban for stroke prevention after embolic stroke of undetermined source[J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(23): 2191 – 2201.
- [68] Kasner SE, Swaminathan B, Lavados P, *et al.* Rivaroxaban or aspirin for patent foramen ovale and embolic stroke of undetermined source: a prespecified subgroup analysis from the NAVIGATE ESUS trial[J]. *Lancet Neurol*, 2018, 17(12): 1053 – 1060.
- [69] Diener HC, Sacco RL, Easton JD, *et al.* Dabigatran for prevention of stroke after embolic stroke of undetermined source[J]. *N Engl J Med*, 2019, 380(20): 1906 – 1917.
- [70] 刘文娟, 张玉顺, 成革胜, 等. 不同封堵器治疗卵圆孔未闭的有效性和安全性比较[J]. *中国心血管病杂志*, 2017, 45(6): 485 – 490.
- [71] 成革胜, 张玉顺, 何璐, 等. 卵圆孔未闭结构特征对介入治疗封堵器选择的影响[J]. *心脏杂志*, 2015, 27(4): 387 – 389.
- [72] Xing YQ, Guo YZ, Gao YS, *et al.* Effectiveness and safety of transcatheter patent foramen ovale closure for migraine (EASTFORM) trial[J]. *Sci Rep-UK*, 2016, 6: 39081.
- [73] 何璐, 张玉顺. 单中心1336例经导管封堵卵圆孔未闭患者主要并发症回顾性分析[J]. *中国介入心脏病学杂志*, 2019, 27(6): 309 – 314.
- [74] Storteky S, da Costa BR, Mattle HP, *et al.* Percutaneous closure of patent foramen oval in patients with cryptogenic embolism: a network meta-analysis[J]. *Eur Heart J*, 2015, 36(2): 120 – 128.
- [75] Calachanis M, Carrieri L, Grimaldi R, *et al.* Infective endocarditis after transcatheter closure of a patent foramen ovale[J]. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2004, 63(3): 351 – 354.

(收稿日期: 2021-01-09; 接受日期: 2021-01-12)