DOI:10.16016/j.1000-5404.202105100

卵圆孔未闭合并隐源性卒中介入封堵与药物的疗效对比

康 雪[1],李海洋[2],孙阳阳[1],侯莉微[1],陈桂生[3,4] 750004 银川,宁夏医科大学:研究生院[1],总医院神经内科[3],颅脑实验室[4];712000 陕西 咸阳,咸阳市中心医院神经内科[2]

[摘要] **目的** 比较介入封堵与药物治疗两种方式对卵圆孔未闭(patent foramen ovale, PFO)合并隐源性卒中(cryptogenic stroke, CS)的疗效。**方法** 回顾性收集2015年1月至2019年8月于宁夏医科大学总医院神经内科住院的脑梗死或短暂性脑缺血发作(transient ischemic attack,TIA)合并PFO患者病例资料167例,其中PFO介入封堵+抗栓药物治疗80例,仅药物治疗(口服抗血小板聚集或抗凝药物)87例,平均随访31.6(12~67)个月。根据是否发生终点事件(复发脑梗死、复发TIA和死亡)分为有终点事件组(n=24)和无终点事件组(n=143)。用单因素分析比较两组患者的一般资料,多因素分析筛选患者终点事件复发的独立危险因素;结合受试者工作特征(ROC)曲线分析模型,评估其预测价值。**结果** 手术组终点事件的复发率明显低于药物组(χ^2=10.959,P=0.001),且PFO为中、大量分流的患者获益较多(χ^2=10.26,P=0.001)。单因素结果显示,治疗方法、随访时间及阻塞性睡眠呼吸暂停(obstructive sleep apnea, OSA)病史对有无终点事件发生方面差异有统计学意义(P<0.05)。Logistic回归分析显示,影响预后的独立危险因素包括药物治疗(OR=8.958,P=0.001,95%CI:2.475~32.422)、随访时间(OR=1.041,P=0.013,95%CI:1.009~1.075)及OSA病史(OR=8.117,P=0.001,95%CI:2.247~29.324)。ROC曲线分析显示:以药物治疗、随访时间及OSA病史为变量的模型的曲线下面积为0.813(95%CI:0.737~0.889,P<0.001);以药物治疗和OSA病史为变量的模型的曲线下面积为0.767(95%CI:0.677~0.856,P<0.001);以药物治疗和随访时间为变量的模型的曲线下面积为0.764(95%CI:0.674~0.853,P<0.001)。**结论** 对于PFO合并CS的患者,PFO介入封堵可降低终点事件的复发风险,且PFO为中、大量分流的患者受益较大。积极干预OSA对终点事件的复发有一定的预防作用。

[关键词] 隐源性卒中;卵圆孔未闭;封堵术;预后

[中图法分类号] R541.1; R654.2; R743.3 [文献标志码] A

Efficacy of interventional closure versus drug therapy for patent foramen ovale with cryptogenic stroke

KANG Xue[1], LI Haiyang[2], SUN Yangyang[1], HOU Liwei[1], CHEN Guisheng[3,4] [1]Graduate School, [3]Department of Neurology of General Hospital, [4]Craniocerebral Laboratory, Ningxia Medical University, Yinchuan, Ningxia Hui Autonomous Region, 750004; [2]Department of Neurology, Xianyang Central Hospital, Xianyang, Shaanxi Province, 712000, China

[**Abstract**] **Objective** To compare the efficacy of interventional closure versus drug therapy in treatment of patent foramen ovale (PFO) complicated with cryptogenic stroke (CS). **Methods** Clinical data of 167 patients with cerebral infarction or transient ischemic attack (TIA) complicated with PFO admitted in

[通信作者] 陈桂生,E-mail:chenguisheng1967@163.com

1000-5404/Copyright © 2021, 陆军军医大学(第三军医大学)。这篇开放获取文章遵循CC BY许可协议(https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/)

the Department of Neurology, General Hospital of Ningxia Medical University from January 2015 to August 2019 were collected and analyzed retrospectively. Among them, 80 (the surgery group) underwent PFO interventional closure and antithrombotic drug administration, and the other 87 (the drug group) only received drug therapy (oral antiplatelet aggregation or anticoagulant drugs). All the patients were followed up for an average of 31.6 (12~67) months. According to occurrence of endpoint events (recurrent cerebral infarction, recurrent TIA and death), the patients were divided into endpoint event group (n = 24) and non-endpoint event group (n = 143). Univariate analysis was used to compare the general data between the 2 groups of patients, and multivariate analysis was used to screen independent risk factors for the recurrence of the endpoint events. Receiver operating characteristic (ROC) curve analysis was combined to evaluate the predictive values of obtained risk factors. **Results** The recurrence rate of the endpoint events was significantly lower in the surgery group than the drug group (*Chi*-square = 10.959, P = 0.001), and the patients with moderate and large shunts of PFO benefited more (*Chi*-square = 10.26, P = 0.001). Univariate analysis showed that the treatment method, follow-up time and history of obstructive sleep apnea (OSA) had statistical significances in the occurrence of endpoint events (P < 0.05); Multivariate logistic regression analysis showed that the independent risk factors affecting the prognosis of patients were drug therapy (OR = 8.958, P = 0.001, 95%CI: 2.475~32.422), follow-up time (OR = 1.041, P = 0.013, 95%CI: 1.009~1.075) and a history of OSA (OR = 8.117, P = 0.001, 95%CI: 2.247~29.324). ROC curve analysis showed that the area under the curve was 0.813 (95%CI: 0.737 to 0.889, P<0.001) for the model with drug therapy, follow-up time, and OSA history as variables. The area under the curve was 0.767 (95%CI: 0.677~0.856, P<0.001) for the model with drug therapy and OSA history as variables, and 0.764 (95%CI: 0.674~0.853, P<0.001) for the model with drug therapy and follow-up time as variables. **Conclusion** For patients with PFO complicated with CS, interventional closure can reduce the risk of recurrence of the end point events, and the patients with moderate or large number of shunts of PFO benefit more. Active OSA intervention have a certain preventive effect on the recurrence of the endpoint events.

[**Key words**] cryptogenic stroke; patent foramen ovale; closure; prognosis

Corresponding author: CHEN Guisheng, E-mail: chenguisheng1967@163.com

中国承担着世界上最大的卒中负担。2017 年的一项研究显示,卒中年龄标准化患病率为每年 1 114.8/10 万,发病率为每年 246.8/10 万,死亡率为每年 114.8/10 万[1]。卒中包括出血性卒中和缺血性卒中,缺血性卒中的病因多种多样,约 30%的缺血性卒中为隐源性卒中(cryptogenic stroke, CS),其中 50%合并卵圆孔未闭(patent foramen ovale, PFO)[2]。后者在普通人群中占比为 27%,常见原因为病理性右向左分流,一般无临床表现[3-4]。据报道,15%的复发性缺血性脑卒中与 PFO 相关[5]。PFO 的治疗主要包括 PFO 介入封堵治疗和药物治疗,PFO 介入封堵治疗终点事件[复发脑梗死、复发短暂性脑缺血发作(transient ischemic attack,TIA)和死亡]的发生率低于药物治疗[6-9]。PFO 合并 CS 成年患者终点事件发生的影响因素尚不确切。本研究试图分析其终点事件的独立危险因素,并对手术治疗和药物治疗的疗效进行对比分析,为临床治疗 PFO 积累资料。

1 材料与方法

1.1 研究对象

回顾性收集 2015 年 1 月至 2019 年 8 月于宁夏医科大学总医院神经内科住院的 TIA 合并 PFO 患者病例资料。纳入标准:①首次合并 TIA 或急性脑梗死的 PFO 患者;②由于老年患者(≥60 岁)合并基础疾病较多(如高血压、糖尿病、高脂血症等),而后者也可引起脑梗死和 TIA 的发生,故本组纳入年龄为 18~59 岁;③诊断为 PFO 的患者(以经胸超声心动图声学造影结果为准)。排除标准:①存在严重的大血管狭窄及陈旧性脑梗死者;②心源性栓塞、房颤、血液病等引起缺血性卒中者;③失访者(存活者至少随访 12 个月)。

本研究符合《赫尔辛基宣言》原则,所有患者或其家属知情同意。

1.2 资料收集

收集患者人口学特征(年龄、性别)、脑血管病危险因素[吸烟、饮酒、高血压、糖尿病、冠心病、高脂血症、高同型半胱氨酸血症、偏头痛、深静脉血栓形成、阻塞性睡眠呼吸暂停(obstructive sleep apnea, OSA)]、PFO 大小及抗栓药物等资料。

1.3 PFO 判定标准

经胸超声心动图声学造影提示左心腔的微气泡数量,右向左分流可以划分为以下等级,0 级:0 个微气泡;1 级(少量分流):<10 个微气泡/帧图像;2 级(中量分流):11~30 个微气泡/帧图像;3 级(大量分流):>30 个微气泡/帧图像,或者微气泡几乎充满心腔。本研究对静息状态或 Valsalva 动作后出现右向左分流都判定为 PFO。其他右向左分流(如肺动静脉畸形)也可在超声下观察到左心腔内微气泡,但微气泡进入左心房的时间较晚,多为第 5~6 个心动周期,根据此特点与 PFO 鉴别[10]。虽然经食管超声心动图是诊断 PFO 的首选方法,但是操作复杂、患者配合较难。此外,当患者不能进行 Valsalva 动作时,其结果可发生假阴性[11-12],经胸超声心动图声学造影的诊断价值优于经食管超声心动图,且其检出率高、并发症发生率低[13]。故本研究中所有病例采用经胸超声心动图声学造影为 PFO 的判定标准。

1.4 治疗方法

手术组有 3 例长期服用抗凝药物(均为利伐沙班片 15 mg/d),其余患者采取抗血小板聚集药物,即阿司匹林肠溶片 100 mg/d 联合硫酸氢氯吡格雷片 75 mg/d,双抗治疗 6 个月(部分患者因评估出血风险较大,未用双抗),此后选用阿司匹林肠溶片 100 mg/d 长期治疗;药物组 1 例患者长期服用抗凝药物(利伐沙班片 15 mg/d),符合条件的患者双抗 21 d[美国国立卫生研究院卒中量表(National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS 评分)≤ 3 分的脑卒中和($ABCD_2$ score, $ABCD_2$ 评分) ≥ 4 分的 TIA 患者]后,长期口服阿司匹林肠溶片 100 mg/d,其余患者长期口服阿司匹林肠溶片 100 mg/d[5]。

1.5 随访

随访方式为电话或门诊随访,随访 12~67 个月(平均 31.6 个月)。评估随访期间终点事件(死亡、复发脑梗死、复发 TIA)的发生情况。复发脑梗死的判定标准:急性起病,有新出现的神经功能缺损(如一侧肢体无力、感觉障碍等),颅脑 MRI 或 CT 示明确脑梗死灶;颅脑 CT 排除脑出血;相关症状、体征持续的时间超过 24 h 并排除非血管性病因。复发 TIA 判定标准:本次发病有新出现的短暂性神经功能缺损(一侧肢体无力、感觉障碍等),临床症状一般在 1 h 内消失,最长持续时间≤24 h,恢复后无遗留的后遗症状,且无责任病灶的证据[14]。

1.6 统计学分析

应用 SPSS 26.0 对数据进行统计分析,采用 Graphpad Prism 8 绘图。符合正态分布的计量资料用 $\bar{x}\pm s$ 表示,用 t 检验分析;计数资料以例数(构成比)表示,采用 χ^2 检验或 Fisher 精确概率法。将单因素分析中 $P<0.05$ 的因素纳入多因素 Logistic 分析中,筛选出影响终点事件发生的独立危险因素,绘制受试者工作特征曲线(ROC),计算各指标的曲线下面积(AUC)值。采用 Hosmer-Lemeshow 试验对模型进行评估校准,以 $P>0.10$ 为校正良好。$P<0.05$ 即差异有统计学意义。

2 结果

2.1 影响终点事件发生的单因素分析

研究共纳入 167 例病例资料,其中接受手术治疗(PFO 介入封堵+抗栓药物治疗)80 例,仅接受药物治疗(口服抗血小板聚集或抗凝药物)87 例,平均随访 31.6(12~67)个月。

根据是否发生终点事件(复发脑梗死、复发 TIA 和死亡)分为有终点事件组($n=24$)和无终点事件组($n=143$)。两组患者的人口学特征、脑血管病的危险因素及抗栓药物比较差异无统计学意义($P>0.05$);两组患者的随访时间、OSA 病史及治疗方法等差异有统计学意义($P<0.05$,表 1)。接受手术治疗患者终点事件的复发率明显低于仅接受药物治疗的患者($\chi^2=10.959$,$P=0.001$,表 1)。

根据治疗方法及 PFO 分级分为手术组(中、大量)、药物组(中、大量)、手术组(少量)和药物组(少量)。为进一步探究各亚组之间是否存在差异,应用 R×C 的 χ^2 检验进行分析,发现不同 PFO 分级治疗的预后存在差异性($P=0.010$)。对组间进行两两比较,经 Bonferroni 法调整后($P<0.008$),发现 PFO 中、大量分流患者,手术治疗与药物治疗差异有统计学意义($\chi^2=10.260$,$P=0.001$);PFO 中、大量分流患者手术治疗和 PFO 少量分流患者药物治疗差异有统计学意义($\chi^2=8.917$,$P=0.003$),但差异无临床意义,见表 1。

表 1 影响终点事件发生的单因素分析结果[$\bar{x}\pm s$,例(%)]

变量	有终点事件(n=24)	无终点事件(n=143)	统计值	P
年龄(岁)	46.54±7.33	44.51±10.05	t=-0.948	0.345
性别			χ^2=0.741	0.389
男	19(79.2)	101(70.6)		
女	5(20.8)	42(29.4)		
吸烟	7(29.2)	50(35.0)	χ^2=0.307	0.579
饮酒	7(29.2)	21(14.7)	χ^2=2.138	0.144
高血压	9(37.5)	43(30.1)	χ^2=0.529	0.467
糖尿病	5(20.8)	19(13.3)	χ^2=0.437	0.509
冠心病	0	3(2.1)	Fisher	1.000
高脂血症	7(29.2)	36(25.2)	χ^2=0.171	0.679
高同型半胱氨酸血症	10(41.7)	60(42.0)	χ^2=0.001	0.979
偏头痛	1(4.2)	10(7.0)	χ^2=0.005	0.943
深静脉血栓	1(4.2)	4(2.8)	Fisher	0.544
OSA 病史	7(29.2)	10(7.0)	χ^2=8.759	0.003
随访时间/月	38.88±15.52	31.29±13.78	t=-2.448	0.015
不同 PFO 分流的治疗			χ^2=11.319	0.010
手术组(中、大量)	4(16.7)	72(50.3)	Referent	1.000
药物组(中、大量)	13(54.2)	47(32.9)	χ^2=10.26	0.001
手术组(少量)	0	4(2.8)	-	1
药物组(少量)	7(29.2)	20(14.0)	χ^2=8.917	0.003
治疗方法			χ^2=10.959	0.001
药物治疗	20(83.3)	67(46.9)		
手术治疗	4(16.7)	76(53.1)		
抗栓药物			χ^2=5.322	0.070
单抗	16(66.7)	60(42.0)		
双抗	8(33.3)	79(55.2)		
抗凝	0	4(2.8)		

药物组共有 20 例患者复发终点事件(18 例复发脑梗死,1 例复发 TIA,1 例发生基底动脉尖综合征死亡);手术组共 4 例患者复发终点事件(3 例复发脑梗死,1 例复发 TIA)

2.2 多因素 Logistic 回归分析

将不同 PFO 分流的药物治疗、OSA 病史、随访时间作为自变量,将有终点事件作为因变量进行二元 Logistic 回归分析。结果显示:影响终点事件发生的独立危险因素为药物治疗、OSA 病史及随访时间,见表 2。

表 2 影响终点事件发生的多因素 Logistic 回归分析

变量	B	BE	$Wald$	P	OR(95%CI)
药物治疗	2.193	0.656	11.160	0.001	8.958(2.475~32.422)
OSA 病史	2.094	0.655	10.208	0.001	8.117(2.247~29.324)
随访时间/月	0.040	0.016	6.234	0.013	1.041(1.009~1.075)

2.3 模型构建及预测价值分析

根据多因素 Logistics 回归分析得出以药物治疗、OSA 病史、随访时间为金标准的 Logistics 回归公式为:L(联合预测 1)= 药物治疗+OSA ×0.955 +随访时间(月)×0.018;以药物治疗、OSA 病史为金标准得出 Logistics 回归公式为:L(联合预测 2)= 药物治疗+1.046×OSA 病史。以药物治疗、随访时间为金标准得出 Logistics 回归公式为:L(联合预测 3)= 药物治疗+随访时间×0.02。分别将联合预测 1、联合预测 2、联合预测 3 作为预测指标,绘制 ROC 曲线,各独立危险因素的 ROC 曲线分析结果显示:联合预测 1 的 AUC 值为 0.813(95%CI:0.737~0.889,P<0.001),联合预测 2 的 AUC 值为 0.767(95%CI:0.677~0.856,P<0.001),联合预测 3 的 AUC 值为 0.764(95%CI:0.674~0.853,P<0.001),Hosmer-Lemeshow 试验评估校准发现,模型 1、模型 2、模型 3 具有良好的校准性(χ^2=9.451,P=0.306;χ^2=0.778,P=0.378;χ^2=5.808,P=0.669),显示出良好的预测可靠性和拟合优度,见表 3、4,图 1。

表 4 各独立危险因素的 ROC 曲线分析

预测变量	AUC	标准误	P	95%CI
药物治疗	0.682	0.054	0.004	0.577~0.788
OSA 病史	0.611	0.069	0.083	0.477~0.745
随访时间/月	0.650	0.062	0.019	0.528~0.772
联合预测 1	0.813	0.039	<0.001	0.737~0.889
联合预测 2	0.767	0.046	<0.001	0.677~0.856
联合预测 3	0.764	0.046	<0.001	0.674~0.853

表 3 预测终点事件复发患者的模型

预测因子		药物治疗	OSA 病史	随访时间
模型 1	B	2.193	2.094	0.04
	P	0.001	0.001	0.013
	OR(95%CI)	8.958(2.475~32.422)	8.117(2.247~29.324)	1.041(1.009~1.075)
模型 2	B	1.985	2.076	-
	P	0.001	0.001	-
	OR(95%CI)	0.137(0.041~0.463)	0.125(0.036~0.439)	-
模型 3	B	1.852	-	0.04
	P	0.002	-	0.011
	OR(95%CI)	6.371(2.023~20.060)	-	1.041(1.009~1.073)

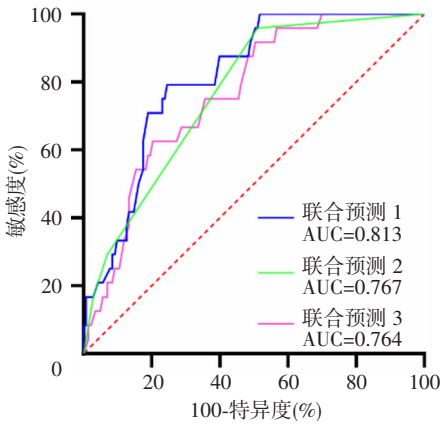


图 1 预测患者终点事件复发的受试者工作特征曲线图

3 讨论

据国内外相关报道,有 20% ~ 27% 的人患有 PFO[3-5],伴有卒中者仅占千分之一。在缺血性卒中患者中,PFO 约占 5%,在 60 岁以下人群中,占比为 10%[15]。PFO 作为 CS 的重要危险因素,在 CS 的发病过程中起着关键作用[16]。目前,常将 PFO 合并缺血性卒中定义为 CS,其发病机制未知。CS 复发率约为 1%,年轻患者的复发率可高达 50%[15]。除药物和手术治疗外,对于治疗 CS 应全面考虑,明确其病因也是治疗的关键。

近期研究表明 PFO 大小与卒中复发、治疗方式密切相关[17]。本研究结果显示,中、大量分流患者经手术治疗获益较明显,这与相关指南指导意见一致[5]。虽然手术治疗组少量分流的 PFO 患者获益较药物治疗组高,但两者的终点事件的发生并无差别。据报道,封堵治疗少量分流的 PFO 患者也可获益[18],但与本组相似,均仅基于少量样本得出的结论,缺乏可信度。此外,KASNER 等[19]认为 PFO 源性反常栓塞是终点事件发生的原因,而封堵后可消除反常栓塞发生的条件,进而降低了终点事件发生的风险。近年来,OSA 与终点事件(复发脑梗死、复发 TIA)发生密切相关也相继报道。这可能与 OSA 可增大 PFO 的开放程度相关,后者可使右向左的血流增大,导致反常栓塞的发生概率增加[20-24],但其单独导致终点事件发生的能力较低(AUC=0.611)。此外,本研究结果表明,终点事件的发生与随访时间长短呈正比关系,即每增加 1 个月的随访时间,发生终点事件的危险性约增加 0.04 倍。

本研究结果发现,药物治疗、OSA 病史及随访时间越长均与终点事件发生密切相关,但其独自影响能力低。根据与临床相关性指标建立模型发现,当 3 个独立危险因素共同存在时,其预测准确率为 81.3%。无 OSA 症状者,长时间(平均 31.6 个月)药物治疗时对终点事件发生的贡献率约为 76.4%。目前有研究结果显示,合理干预患者的 OSA 可降低卒中的发生风险[21]。本研究结果表明,伴随 OSA 患者单纯药物治疗导致终点事件发生的概率为 76.7%,建议介入封堵为治疗此类患者的首选方式[25]。由于本研究为单中心回顾性研究,纳入样本量较少,故结果尚需大样本、多中心随机对照试验进一步证实。

总之,与单纯药物治疗相比,介入封堵可降低 PFO 患者终点事件的发生率,且中、大量分流的患者受益明显。建议合并 OSA 的患者更要积极给予手术干预。由于介入封堵的费用较药物治疗的成本高,且存在封堵器脱落的风险,对于 PFO 患者更经济、安全、有效的治疗方法,仍值得进一步研究、探讨。

参考文献:

[1] WANG W Z, JIANG B, SUN H X, *et al*. Prevalence, incidence, and mortality of stroke in China[J]. Circulation, 2017, 135(8): 759-771. DOI: 10.1161/circulationaha.116.025250.

[2] SAVER J L, MATTLE H P, 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.

[3] MIRANDA B, FONSECA A C, FERRO J M. Patent foramen ovale and stroke[J]. J Neurol, 2018, 265(8): 1943-1949. DOI: 10.1007/s00415-018-8865-0.

[4] SAVER J L. Cryptogenic stroke[J]. N Engl J Med, 2016, 375(11): e26. DOI: 10.1056/nejmc1609156.

[5] 张玉顺, 蒋世良, 朱鲜阳. 卵圆孔未闭相关卒中预防中国专家指南[J]. 心脏杂志, 2021, 33(1): 1-10.
ZHANG Y S, JIANG S L, ZHU X Y. Chinese expert guidelines for the prevention of patent foramen ovale-associated stroke[J]. Chin Heart J, 2021, 33(1): 1-10.

[6] GOEL S, PATEL S, ZAKIN E, *et al*. Patent foramen ovale closure versus medical therapy for cryptogenic stroke: an updated systematic review and meta-analysis[J]. Indian Heart J, 2019, 71(6): 446-453. DOI: 10.1016/j.ihj.2019.10.002.

[7] SØNDERGAARD L, KASNER S E, RHODES J F, *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.

[8] SAVER J L, CARROLL J D, THALER D E, *et al*. Long-term outcomes of patent foramen ovale closure or medical ther-

apy after stroke[J]. N Engl J Med, 2017, 377(11): 1022-1032. DOI: 10.1056/nejmoa1610057.

[9] MAS J L, 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.

[10] JASPER R, BLANKENSHIP J C. Patent foramen ovale closure to prevent secondary neurologic events[J]. Eur J Intern Med, 2017, 44: 1-11. DOI: 10.1016/j.ejim.2017.06.015.

[11] SINGH H S, KATCHI F, NAIDU S S. PFO closure for cryptogenic stroke[J]. Cardiol Rev, 2017, 25(4): 147-157. DOI: 10.1097/CRD.0000000000000148.

[12] JOHANSSON M C, HELGASON H, DELLBORG M, *et al*. Sensitivity for detection of patent foramen ovale increased with increasing number of contrast injections: a descriptive study with contrast transesophageal echocardiography[J]. J Am Soc Echocardiogr, 2008, 21(5): 419-424. DOI: 10.1016/j.echo.2007.08.030.

[13] 王华, 刘夏天, 鲁建兴, 等. 经食管超声心动图与经胸超声心动图造影检查对卵圆孔未闭的诊断价值[J]. 中国医刊, 2020, 55(2): 221-223.
WANG H, LIU X T, LU J X, *et al*. The diagnostic value of transesophageal echocardiography and transthoracic echocardiography for patent foramen ovale[J]. Chin J Med, 2020, 55(2): 221-223.

[14] 彭斌,刘鸣,崔丽英.中国急性缺血性脑卒中诊治指南2018[J].中华神经科杂志, 2018, 51(9): 666-682. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2018.09.004.
PENG B, LIU M, CUI L Y. Chinese guidelines for diagnosis and treatment of acute ischemic stroke 2018[J]. Chin J Neurol, 2018, 51(9): 666-682. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2018.09.004.

[15] ELGENDY A Y, SAVER J L, 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.

[16] 邵珲, 杜亚娟, 宋强, 等. 卵圆孔未闭(右向左分流)与隐源性缺血性脑卒中的关系及筛检评价[J]. 心脏杂志, 2020, 32(5): 502-505,512.
SHAO H, DU Y J, SONG Q, *et al*. Relationship and screening evaluation between patent foramen ovale (right-to-left shunt) and cryptogenic ischemic stroke[J]. Chin Heart J, 2020, 32(5): 502-505,512.

[17] THALER D. Patent foramen ovale in older patients with cryptogenic stroke or transient ischaemic attack[J]. Lancet Neurol, 2018, 17(7): 573-574. DOI: 10.1016/S1474-4422(18)30198-4.

[18] 曹月诚, 羡海英, 石秋林, 等. 卵圆孔未闭封堵术在少量右向左分流患者中的临床疗效评价[J]. 心血管病学进展, 2019, 40(7): 1062-1066. DOI: 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2019.07.024.
CAO Y C, XIAN H Y, SHI Q L, *et al*. Clinical evaluation of patent foramen ovale closure in slight right-to-left shunt patients[J]. Adv Cardiovasc Dis, 2019, 40(7): 1062-1066. DOI: 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2019.07.024.

[19] KASNER S E, KASE C S, TURAN T N, *et al*. Characterization of recurrent strokes with and without patent foramen ovale closure[J]. J Am Coll Cardiol, 2018, 72(20): 2542-2544. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.08.2175.

[20] OZDEMIR O, BELETSKY V, HACHINSKI V, *et al*. Cerebrovascular events on awakening, patent foramen ovale and obstructive sleep apnea syndrome[J]. J Neurol Sci, 2008, 268(1/2): 193-194. DOI: 10.1016/j.jns.2007.11.010.

[21] MAN H H, XU Y T, ZHAO Z M, *et al*. The coexistence of a patent foramen ovale and obstructive sleep apnea may increase the risk of wake-up stroke in young adults[J]. Technol Health Care, 2019, 27(S1): 23-30. DOI: 10.3233/THC-199004.

[22] 何权瀛. 卵圆孔未闭在阻塞性睡眠呼吸暂停引发的多种脑血管疾病中的作用[J]. 中华医学杂志, 2020, 100(36): 2808-2812. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20200604-01772.
HE Q Y. The role of patent foramen ovale in various cerebrovascular diseases caused by obstructive sleep apnea[J]. Natl Med J China, 2020, 100(36): 2808-2812. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20200604-01772.

[23] PELLATON C, HEINZER R, MICHEL P, *et al*. Patent foramen ovale and obstructive sleep apnoea: from pathophysiology to diagnosis of a potentially dangerous association[J]. Arch Cardiovasc Dis, 2011, 104(4): 242-251. DOI: 10.1016/j.acvd.2010.12.008.

[24] XIE A L, SKATRUD J B, DEMPSEY J A. Effect of hypoxia on the hypopnoeic and apnoeic threshold for CO_2 in sleeping humans[J]. J Physiol, 2001, 535(1): 269-278. DOI: 10.1111/j.1469-7793.2001.00269.x.

[25] AGNOLETTI G, ISERIN L, LAFONT A, *et al*. Obstructive sleep apnoea and patent foramen ovale: successful treatment of symptoms by percutaneous foramen ovale closure[J]. J Interv Cardiol, 2005, 18(5): 393-395. DOI: 10.1111/j.1540-8183.2005.00072.x.

(**收稿**:2021-05-23;**修回**:2021-06-28)

(编辑 吴培红)