

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2021.05.034

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2021.05.034>

卵圆孔未闭与隐源性卒中及其危险因素之间关系的研究进展

李艳 综述 廖晓阳 审校

(四川大学华西医院特需医疗中心/全科医学病房, 成都 610041)

[摘要] 隐源性卒中占有缺血性卒中的30%~40%，随着影像学技术的发展，其发病率仍居高不下。虽然多种危险因素(既往卒中、高血压、静脉血栓病史、高脂血症、高同型半胱氨酸血症等)被提出，高风险的卵圆孔未闭却是近年来才被认识的隐源性卒中的危险因素。越来越多的研究表明卵圆孔未闭和隐源性卒中密切相关。对于合适的患者而言，卵圆孔未闭封堵术可明显降低隐源性卒中患者的卒中复发风险。

[关键词] 隐源性卒中；卵圆孔未闭；危险因素

Research progress in the relationship between patent foramen ovale and cryptogenic stroke and its risk factors

LI Yan, LIAO Xiaoyang

(Department of General Practice and National Clinical Research Center for Geriatrics, International Medical Center, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China)

Abstract Cryptogenic stroke accounts for about 30%–40% of all ischemic strokes. With the development of imaging technology, its incidence remains high. Although several risk factors (previous stroke, hypertension, history of venous thrombosis, hyperlipidemia, hyperhomocysteinemia, etc.) have been proposed, the high-risk patent foramen ovalis has been recognized as a risk factor for cryptogenic stroke in recent years. More and more studies have shown that the patent foramen ovale is closely related to cryptogenic stroke. With an appropriate patient selection, the patent foramen ovale closure can significantly reduce the risk of stroke recurrence in patients with cryptic stroke.

Keywords cryptogenic stroke; patent foramen ovale; risk factors

缺血性脑卒中是致残最常见的神经系统病因^[1]。对缺血性卒中患者进行全面检查，仍无法确定致病机制，Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST)分型中称之为隐源性卒中^[2]。

根据流行病学调查^[3]，隐源性卒中占缺血性卒中的30%~40%。与动脉粥样硬化型等其他缺血性卒中相比，隐源性卒中的发病更趋向年轻化^[4]。近年来，大量研究^[5]表明：隐源性卒中与卵圆孔未闭

收稿日期 (Date of reception): 2020-09-18

通信作者 (Corresponding author): 廖晓阳, Email: 605327704@qq.com

基金项目 (Foundation item): 四川大学华西医院临床研究孵化项目 (2018HXFH005); 四川省科技计划项目 (2019JDR0277, 2019YFS0013)。

This work was supported by Clinical Research Incubation Program at Hwaseo Hospital, Sichuan University (2018HXFH005), and Sichuan Science and Technology Program (2019JDR0277, 2019YFS0013), China.

(patent foramen ovale, PFO)密切相关, 40%~50%的隐源性卒中患者合并PFO, 此类患者的最佳治疗一直是最近研究的热点^[6]。在普通人群中, PFO的存在并不一定会增加卒中的发生风险^[7-8], 但是在隐源性卒中患者中, PFO主要通过反常栓塞导致卒中的发生^[9-10]。虽然多种危险因素被提出, 高风险的PFO却是近年来才被认识的隐源性卒中的危险因素。越来越多的研究^[9,11-15]表明: PFO和隐源性卒中密切相关, 对于适合的患者而言, PFO封堵术可显著减少缺血性卒中的复发风险。本文旨在对PFO与隐源性卒中及其危险因素之间关系的研究进行综述, 以提高基层医生对PFO的认识, 为隐源性卒中的二级预防提供参考。

1 PFO 与隐源性卒中发生风险

1.1 PFO 的诊断

PFO是指在出生后没有按正常方式闭合的心脏孔。目前, PFO在普通人群中的检出率约为25%^[16], 而其在隐源性缺血性脑卒中患者中的检出率约为普通人群的2倍^[17]。有研究^[18]表明: 超声心动图对PFO的识别存在不足, 故右心声学造影可作为识别PFO的补充手段。在伴有PFO的隐源性卒中患者中进行右心声学造影的研究^[19-20]提出: PFO的存在是通过在3个心动周期内右向左的分流来确定的(小分流3~10个气泡, 中等分流10~20个气泡, 大量分流>20个气泡), 常在Valsalva动作时有所增强, 则可作为诊断PFO的特征。

1.2 高危 PFO 的临床特征

对多项随机对照试验的荟萃分析^[21]表明: 与不具有这些特征的患者[风险比(risk ratio, RR) 0.80, 95%置信区间(confidence interval, CI): 0.43~1.47]相比, PFO伴有房间隔动脉瘤(atrial septal aneurysm, ASA)或较大PFO(无ASA)的患者从PFO封堵术中获益更多(RR 0.27, 95%CI: 0.11~0.70)。另一项回顾性研究^[22]表明: 与没有隐源性卒中的患者相比, 隐源性卒中患者中大尺寸PFO(高2 mm)、长隧道PFO(长10 mm)、ASA、腔静脉瓣或Chiari网络突出、静息时及Valsalva时的右向左分流、低角度PFO等的发生率更高。多因素分析^[22]显示: 长隧道PFO、房间隔高移动性、腔静脉瓣或Chiari网络突出、Valsalva期间左向分流及低角度血流与隐源性卒中呈相关。有研究^[23]表示: PFO可独立存在, 也可合并房间隔动脉瘤存在, 合并房间隔动脉瘤的患者发生脑血管事件

的风险是不合并房间隔动脉瘤患者的4倍。因此, PFO的卒中风险可以通过基于高风险特征的评分来评估, 2个或2个以上高风险PFO特征的存在与隐源性卒中有关。最近, 有研究^[24]通过荟萃分析的方法比较了经食管超声心动图(transesophageal echocardiography, TEE)评估的隐源性脑卒中(第1组)和对照组(第2组)中PFO的形态测量参数, 最终显示TEE有助于识别高危的PFO; 在Valsalva操作中, 较高的房间隔高度, 较大的房间隔偏移距离, 伴随的ASA和较大的右向左分流与卒中相关性PFO相关。在PFO中, 高危特征(Valsalva操作中, 较高的房间隔高度, 较大的房间隔偏移距离, 伴随的ASA和较大的右向左分流)可以识别卒中相关PFO, 而这部分患者脑血管意外风险高, 可以通过PFO封堵术获益。

1.3 PFO 并隐源性卒中患者的影像学特点

国内外研究^[25-27]表明: PFO相关隐源性卒中患者影像学特点以多血管分布区域的多发梗死灶为特征^[28], 且以小病灶为主(<1 cm), 常累及后循环^[25]。换言之, 椎基底动脉系统支配区缺血性脑卒中, 尤其是大脑后动脉支配区缺血性脑卒中、无症状性缺血性脑卒中以及小梗死灶等为隐源性卒中相关PFO的危险因素^[27]。

2 PFO 与隐源性卒中危险因素

2.1 不可干预的危险因素

2.1.1 性别

多项研究^[29-31]发现: PFO并隐源性卒中患者中男性患病率较高, 并且雌激素可能会降低女性隐源性卒中的发生风险, 同时调节雄激素和雌激素的比例可能是PFO并隐源性卒中的潜在治疗方向。雌激素可通过扩张脑动脉, 抑制钙离子内流以及抗氧化自由基的作用增加脑组织供血, 减轻缺氧对脑组织的损害, 同时保护神经, 提示雌激素治疗可能是PFO并隐源性卒中的潜在治疗方向^[26]。特殊生理时期(妊娠期及产褥期等)为血栓形成的重要时期。在怀孕后期及产后可出现2次中风高峰, 与非孕期相比, 孕期存在高凝状态等情况, 致静脉血栓风险增加4~5倍, 产后静脉血栓风险将会进一步增加, 均可显著增加PFO相关卒中的风险^[32]。

2.1.2 年龄

研究^[4]显示: PFO并隐源性卒中患者平均年龄为(40±9)岁。在隐源性卒中患者中, 随着年龄的降

低, 传统血管危险因素如高血压、动脉硬化、糖尿病、高脂血症等缺失, PFO阳性率明显增加^[33]。研究^[34]显示: 在147名符合隐源性卒中的患者中, 28.8%的患者预后不良, 年龄>60岁[优势比(odds ratio, OR) 2.4, 95%CI: 1.14~5.22]为隐源性卒中患者的不良预测因子之一。同时, 在隐源性卒中患者中, 静脉血栓形成(如深静脉血栓栓塞、肺栓塞病史、发病前的长时间旅行等), 及在局灶神经症状出现前的Valsalva动作(举重、大便困难、呕吐、性交、长时间飞行“经济舱综合征”以及乘坐火车、汽车≥4 h等)使PFO出现一过性右向左分流^[35], 从而导致缺血性脑卒中的发生。

2.1.3 遗传

缺血性卒中是由遗传、血管因素、环境等多因素共同导致。研究^[36]显示: 有卒中家族史的患者卒中风险增加近30%(OR 1.3, 95%CI: 1.2~1.5; $P<0.00001$), 在询问病史过程中, 阳性家族史的提出也有助于早期识别出高危人群。

2.1.4 既往卒中

在PFO患者并隐源性卒中患者中, 既往存在卒中史被认为是重要的复发性因素^[37]。有研究^[38]通过调查635例首次中风患者和53例有卒中病史的患者发现: 年龄、体重指数(body mass index, BMI)、高血压、高胆固醇血症、糖尿病、冠状动脉疾病和静止时的右向左分流与先前的卒中显著相关。多变量logistic回归分析^[38]显示: 年龄(OR 1.06)、BMI(OR 1.06)、高胆固醇血症(OR 1.90)和静止时睡眠脚动指数(OR 1.88)与既往卒中密切相关。既往卒中既可以直接影响卒中的复发, 也可以通过影响血脂、BMI等指标影响卒中的复发。

2.2 可干预的危险因素

2.2.1 吸烟史

吸烟是缺血性卒中患者中的一项重要可干预危险因素, 主动吸烟会明显增加患者的中风风险, 且吸烟量越大、时间越长, 卒中患病率及病死率越高^[39]。调查^[40]显示: 被动吸烟同样明显增加患者的卒中风险。在隐源性卒中患者中, 传统危险因素占比较低, 而吸烟占比较高。长期吸烟可导致PFO并隐源性卒中患者发病时间提前, 卒中复发及不良预后的发生率显著升高。一项荟萃分析^[41]表明: 每天只吸1支烟的卒中发生风险是每天吸20支烟的一半左右, 因此, 对于有PFO并隐源性卒中的吸烟者来说, 目前没有一个安全的吸烟水平, 这类人群为减少卒中复发风险应该以戒烟为

目标, 而不只是减少吸烟数量。

2.2.2 高血压

长期血压升高主要通过脑细小动脉壁的纤维变性和脂肪变性同时加速卒中患者血管病变, 从而导致粥样斑块的产生。在此基础上, PFO患者血流动力学不稳定, 更容易导致斑块脱落致缺血性卒中可能^[8]。高钠饮食、低钾饮食以及超重和肥胖状态的年轻化均是导致我国高血压患者增加的重要因素^[42], 并且有逐年上升的趋势, 然而我国高血压患者的知晓率、依从性仍较低。有研究^[43]显示: 血压升高与中风风险升高成正相关。根据《中国高血压防治指南》, 收缩压及舒张压每升高10 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa), 卒中发生的相对风险上升49%^[44]。有研究^[45]显示: 卒中后复发率显著升高与血压控制不良密切相关。

2.2.3 糖尿病

糖尿病患者免疫功能受损, 表现为肿瘤坏死因子、白介素等促炎症细胞因子水平升高, 导致慢性炎症反应的发生, 加速大动脉内皮细胞损伤; 同时, 糖尿病患者伴随长期高血糖状态, 糖基化终末产物导致糖尿病患者大血管病变等并发症的发生和发展, 从而加速卒中发生^[46]。Wessler等^[20]的研究显示: 对于PFO并隐源性卒中患者, 糖尿病的出现还可通过损伤免疫系统加速大血管损伤, 使卒中风险增加10倍。国外一项关于糖尿病患者的荟萃分析^[47]显示: 在男性(RR 1.83, 95%CI: 1.60~2.08)和女性(RR 2.28, 95%CI: 1.93~2.69)患者中, 糖尿病的存在均可增加卒中复发风险。亚组分析显示: 与男性相比, 女性患者的缺血性卒中发生风险更高(RR 1.27, 95%CI: 1.10~1.46)。

2.2.4 偏头痛

偏头痛的存在可能是隐源性卒中的一个新型危险因素^[48]。如今被广泛认可的机制是: 来自静脉系统的代谢产物和栓子通过右向左分流(如PFO、肺动静脉瘘等)直接进入动脉系统, 引起偏头痛和卒中; 此外, 由偏头痛造成的脑血管痉挛、血小板功能异常等因素与隐源性卒中的发生密切相关^[49]。有研究^[50-51]显示: 在PFO并隐源性卒中合并偏头痛患者中进行PFO封堵术不仅能减少卒中的复发风险, 更能减少偏头痛的发作。

2.2.5 睡眠呼吸暂停低通气综合征

睡眠呼吸暂停低通气综合征(obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome, OSAHS)是指睡眠中以呼吸时咽喉部肌肉的塌陷为特征, 以缺

氧为主要表现的呼吸紊乱。研究^[52-53]显示:夜间呼吸暂停期间检测到的微栓塞信号数量与Valsalva时检测到的数量呈正相关。故在夜间睡眠期间,伴有PFO的OSAHS患者在单次阻塞性呼吸暂停期间可能发生从右向左分流^[54],且其右向左分流随着患者的呼吸障碍指数增加而增加,这可能是导致脑卒中的重要原因之一。PFO与OSHAS共存是隐源性卒中复发的重要危险因素^[53]。

2.2.6 深静脉血栓

PFO并隐源性卒中患者通常没有明显的深静脉症状或体格检查结果,在一项对伴PFO的隐源性卒中患者的研究^[55]中,只有14%的患者有临床明显的静脉血栓,而对比静脉造影显示约有57%的患者有静脉血栓。除下肢静脉血栓外,盆腔静脉的筛查也尤为重要^[56],静脉或静脉-动脉混合高凝状态的存在可能通过促进静脉血栓栓子的形成而增加PFO患者的卒中风险。

2.2.7 高同型半胱氨酸血症

研究^[57]表明:高同型半胱氨酸血症可以促进血栓形成,同时加速颅内中小动脉硬化,从而发生脑梗死。有研究^[58]将244名患者分为对照组和PFO封堵组,经统计分析结果显示:封堵组患者血清同型半胱氨酸水平明显高于对照组(28.5 ± 8.5 vs 10.2 ± 6.6 ; $P < 0.0001$),同时,血清同型半胱氨酸水平与反常栓塞风险量表(risk of paradoxical embolism, RoPE)评分存在显著的直接相关性。通过受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic curve, ROC)确定同型半胱氨酸最佳确定值 $>19.5 \mu\text{g/mL}$,且RoPE >7 分可预测PFO患者存在持续性右向左分流或预测ASA的存在。在PFO并隐源性卒中患者中,高同型半胱氨酸血症被作为一种新型危险因素提出。近期研究^[58]显示:高同型半胱氨酸血症明显增加了PFO并隐源性卒中的复发风险。

3 结语

目前,隐源性卒中发生率高,且患病人群趋于年轻化,导致医疗负担日渐增加。在PFO并隐源性卒中患者中,经导管封堵术将被认为是一种治疗选择,因此,确定隐源性卒中相关的PFO至关重要。明确PFO并隐源性卒中的危险因素并积极进行干预对有效降低卒中复发具有重要意义。针对可干预的危险因素,临床应做到有目的、有针对性地对PFO并隐源性卒中的人群进行生活方式的调整及药物治疗的干预,同时对复发风险高的患

者进行个性化的PFO封堵,以有效降低PFO并隐源性卒中患者的卒中复发风险,并且对于基层医生来说,发现高危PFO,并进行个体化的建议,对预防PFO相关卒中的发生具有重要意义。目前,针对PFO危险因素的研究相对较少,并且尚有很多潜在的危险因素未被发现或证实。因此,今后的研究还需进一步探索,从而为更好地预防及控制PFO相关的隐源性卒中提供参考依据。

参考文献

1. Zhou M, Wang H, Zeng X, et al. Mortality, morbidity, and risk factors in China and its provinces, 1990-2017: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017[J]. *Lancet*, 2019, 394(10204): 1145-1158.
2. Adams HP Jr, Bendixen BH, Kappelle LJ, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment[J]. *Stroke*, 1993, 24(1): 35-41.
3. Molina CA, Santamarina E, Alvarez-Sabín J. Cryptogenic stroke, aortic arch atheroma and patent foramen ovale[J]. *Cerebrovasc Dis*, 2007, 24 Suppl 1: 84-88.
4. Perera KS, Swaminathan B, Veltkamp R, et al. Frequency and features of embolic stroke of undetermined source in young adults[J]. *Eur Stroke J*, 2018, 3(2): 110-116.
5. Lechat P, Mas JL, Lascault G, et al. Prevalence of patent foramen ovale in patients with stroke[J]. *N Engl J Med*, 1988, 318(18): 1148-1152.
6. Stone DK, Buchwald N, Wilson CA. Updates in the management of cryptogenic stroke and patent foramen ovale[J]. *J Neuroophthalmol*, 2020, 40(1): 60-66.
7. 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.
8. Yuan K, Kasner SE. Patent foramen ovale and cryptogenic stroke: Diagnosis and updates in secondary stroke prevention[J]. *Stroke Vasc Neurol*, 2018, 3(2): 84-91.
9. Coughlan JJ, Daly A, Arnous S, et al. Patent foramen ovale and cryptogenic stroke: contemporary evidence and treatment[J]. *Expert Rev Cardiovasc Ther*, 2018, 16(1): 27-37.
10. Mariucci E, Donti A, Salomone L, et al. Recurrent stroke after transcatheter PFO closure in cryptogenic stroke or tia: Long-term follow-up[J]. *Cardiol Res Pract*, 2017, 2017: 9849425.
11. Alvarez C, Siddiqui WJ, Aggarwal S, et al. Reduced stroke after transcatheter patent foramen ovale closure: A systematic review and meta-analysis[J]. *Am J Med Sci*, 2018, 356(2): 103-113.

12. Mir H, Siemieniuk RAC, 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): e023761.
13. 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.
14. 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.
15. 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.
16. Sun YP, Homma S. Patent foramen ovale and stroke[J]. *Circ J*, 2016, 80(8): 1665-1673.
17. Kent DM, Thaler DE. Is patent foramen ovale a modifiable risk factor for stroke recurrence?[J]. *Stroke*, 2010, 41(10 Suppl): S26-S30.
18. Mojadidi MK, Winoker JS, Roberts SC, et al. Accuracy of conventional transthoracic echocardiography for the diagnosis of intracardiac right-to-left shunt: a meta-analysis of prospective studies[J]. *Echocardiography*, 2014, 31(9): 1036-1048.
19. Tobe J, Bogiatzi C, Munoz C, et al. Transcranial Doppler is complementary to echocardiography for detection and risk stratification of patent foramen ovale[J]. *Can J Cardiol*, 2016, 32(8): 986.e9-986.e16.
20. Wessler BS, Thaler DE, Ruthazer R, et al. Transesophageal echocardiography in cryptogenic stroke and patent foramen ovale: Analysis of putative high-risk features from the risk of paradoxical embolism database[J]. *Circ Cardiovasc Imaging*, 2014, 7(1): 125-131.
21. Turc G, Calvet D, Guérin P, et al. Closure, anticoagulation, or antiplatelet therapy for cryptogenic stroke with patent foramen ovale: Systematic review of randomized trials, sequential meta-analysis, and new insights from the CLOSE study[J]. *J Am Heart Assoc*, 2018, 7(12): e008356.
22. 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.
23. 张春丽, 高红红, 孟胜君. 青年隐源性卒中危险因素分析[J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2017, 20(8): 121-123.
ZHANG Chunli, GAO Honghong, MENG Shengjun. Analysis of risk factors for cryptic stroke in young adults[J]. *Chinese Journal of Practical Nervous Diseases*, 2017, 20(8): 121-123.
24. Holda MK, Koziej M. Morphometric features of patent foramen ovale as a risk factor of cerebrovascular accidents: A systematic review and meta-analysis[J]. *Cerebrovasc Dis*, 2020, 49(1): 1-9.
25. He D, Shi Q, Xu G, et al. Clinical and infarction patterns of PFO-related cryptogenic strokes and a prediction model[J]. *Ann Clin Transl Neurol*, 2018, 5(11): 1323-1337.
26. 任北大, 程发峰, 王雪茜, 等. 雌激素对缺血性脑卒中的保护作用及相关机制研究进展[J]. *医学综述*, 2019, 25(2): 215-221.
REN Beida, CHENG Fafeng, WANG Xueqian, et al. Study on protective effect and related mechanisms of estrogen on ischemic stroke[J]. *Medical Recapitulate* 2019, 25(2): 215-221.
27. 梅文丽. 伴发卵圆孔未闭的隐源性卒中的神经影像学特征分析[D]. 郑州: 郑州大学, 2017.
MEI Wenli. Neuroimaging characteristics of cryptic stroke associated with patent foramen ovale[D]. Zhengzhou: Zhengzhou University, 2017.
28. 刘慧勤, 刘琳, 梅文丽, 等. 伴与不伴卵圆孔未闭的隐源性卒中的神经影像学特征分析[J]. *中华医学杂志*, 2018, 98(33): 2636-2640.
LIU Huiqin, LIU Lin, MEI Wenli, et al. Neuroimaging characteristics of cryptogenic stroke with and without patent foramen ovale[J]. *National Medical Journal of China*, 2018, 98(33): 2636-2640.
29. Sohrabji F, Okoreeh A, Panta A. Sex hormones and stroke: Beyond estrogens[J]. *Horm Behav*, 2019, 111: 87-95.
30. Selvaraj UM, Zuurbier KR, Whoolery CW, et al. Selective nonnuclear estrogen receptor activation decreases stroke severity and promotes functional recovery in female mice[J]. *Endocrinology*, 2018, 159(11): 3848-3859.
31. Shao B, Cheng Y, Jin K. Estrogen, neuroprotection and neurogenesis after ischemic stroke[J]. *Curr Drug Targets*, 2012, 13(2): 188-198.
32. Fonseca JE, Mendez F, Catano C, et al. Dexamethasone treatment does not improve the outcome of women with HELLP syndrome: A double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2005, 193(5): 1591-1598.
33. 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.
34. Al Khathaami AM, Al Bdah B, Alnosair A, et al. Predictors of poor outcome in embolic stroke of undetermined source[J]. *Neurosciences (Riyadh)*, 2019, 24(3): 164-167.
35. Ozdemir AO, Tamayo A, Munoz C, et al. Cryptogenic stroke and patent foramen ovale: Clinical clues to paradoxical embolism[J]. *J Neurol Sci*, 2008, 275(1/2): 121-127.
36. Flossmann E, Schulz UG, Rothwell PM. Systematic review of methods and results of studies of the genetic epidemiology of ischemic stroke[J]. *Stroke*, 2004, 35(1): 212-227.
37. Nedeltchev K, Arnold M, Wahl A, et al. Outcome of patients with cryptogenic stroke and patent foramen ovale[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2002, 72(3): 347-350.
38. Kahles T, Michel P, Hapfelmeier A, et al. Prior stroke in PFO patients

- is associated with both PFO-related and -unrelated factors[J]. *Front Neurol*, 2020, 11: 503.
39. 高磊, 王艳芳. 52例青年缺血性卒中的中国缺血性卒中亚型与危险因素研究[J]. *世界最新医学信息文摘*, 2018, 18(2): 62. GAO Lei, WANG Yanfang. Chinese study of ischemic stroke subtypes and risk factors in 52 young adults with ischemic stroke[J]. *World Latest Medicine Information*, 2018, 18(2): 62.
40. 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. 中国脑血管病一级预防指南2019[J]. *中华神经科杂志*, 2019, 52(9): 684-709. Chinese Society of Neurology, Chinese Stroke Society. Guidelines for the primary prevention of cerebrovascular diseases in China 2019[J]. *Chinese Journal of Neurology*, 2019, 52(9): 684-709.
41. Hackshaw A, Morris JK, Boniface S, et al. Low cigarette consumption and risk of coronary heart disease and stroke: meta-analysis of 141 cohort studies in 55 study reports[J]. *BMJ*, 2018, 360: j5855.
42. Wang Z, Chen Z, Zhang L, et al. Status of hypertension in china: Results from the china hypertension survey, 2012-2015[J]. *Circulation*, 2018, 137(22): 2344-2356.
43. Lacey B, Lewington S, Clarke R, et al. Age-specific association between blood pressure and vascular and non-vascular chronic diseases in 0.5 million adults in China: A prospective cohort study[J]. *Lancet Glob Health*, 2018, 6(6): e641-e649.
44. 中国高血压防治指南修订委员会, 高血压联盟(中国), 中华医学会心血管病学分会, 等. 中国高血压防治指南(2018年修订版)[J]. *中国心血管杂志*, 2019, 24(1): 24-56. Writing Group of 2018 Chinese Guidelines for the Management of Hypertension, Chinese Hypertension League, Chinese Society of Cardiology, et al. 2018 Chinese guidelines for the management of hypertension[J]. *Chinese Journal of Cardiovascular Medicine*, 2019, 24(1): 24-56.
45. Arquizan C, Touze E, Moulin T, et al. Blood Pressure, smoking and oral contraceptive control after cryptogenic stroke in young adults in the PFO-ASA Study[J]. *Cerebrovasc Dis*, 2005, 20(1): 41-45.
46. 陆志峰, 朱妍, 张真稳. 糖尿病大血管病变与调节性T细胞研究进展[J]. *医学综述*, 2017, 23(14): 2833-2838. LU Zhifeng, ZHU Yan, ZHANG Zhenwen. Research progress of diabetic macrovascular disease and regulatory T cells[J]. *Medical Recapitulate*, 2017, 23(14): 2833-2838.
47. Peters SA, Huxley RR, Woodward M. Diabetes as a risk factor for stroke in women compared with men: a systematic review and meta-analysis of 64 cohorts, including 775,385 individuals and 12,539 strokes[J]. *Lancet*, 2014, 383(9933): 1973-1980.
48. Allais G, Chiarle G, Sinigaglia S, et al. Estrogen, migraine, and vascular risk[J]. *Neurol Sci*, 2018, 39(Suppl 1): 11-20.
49. Ekker MS, Boot EM, Singhal AB, et al. Epidemiology, aetiology, and management of ischaemic stroke in young adults[J]. *Lancet Neurol*, 2018, 17(9): 790-801.
50. Ben-Assa E, Rengifo-Moreno P, Al-Bawardy R, et al. Effect of residual interatrial shunt on migraine burden after transcatheter closure of patent foramen ovale[J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2020, 13(3): 293-302.
51. Butera G, Agostoni E, Biondi-Zoccai G, et al. Migraine, stroke and patent foramen ovale: A dangerous trio?[J]. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*, 2008, 9(3): 233-238.
52. Mojadidi MK, Ruiz JC, Chertoff J, et al. Patent foramen ovale and hypoxemia[J]. *Cardiol Rev*, 2019, 27(1): 34-40.
53. Man H, Xu Y, Zhao Z, 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.
54. 刘梅歌, 张俊, 刘广志. 阻塞性睡眠呼吸暂停综合征与缺血性脑卒中[J]. *中风与神经疾病杂志*, 2019, 36(11): 1042-1045. LIU Meige, ZHANG Jun, LIU Guangzhi. Obstructive sleep apnea syndrome and ischemic stroke[J]. *Journal of Apoplexy and Nervous Diseases*, 2019, 36(11): 1042-1045.
55. Thaler DE, Saver JL. Cryptogenic stroke and patent foramen ovale[J]. *Curr Opin Cardiol*, 2008, 23(6): 537-544.
56. Osgood M, Budman E, Carandang R, et al. Prevalence of pelvic vein pathology in patients with cryptogenic stroke and patent foramen ovale undergoing MRV pelvis[J]. *Cerebrovasc Dis*, 2015, 39(3/4): 216-223.
57. 李红, 李芳, 刘迪龚. 缺血性脑卒中中发生发展与高同型半胱氨酸血症的关系探究[J]. *西北国防医学杂志*, 2020, 41(2): 99-102. LI Hong, LI Fang, LIU Digong. Relationship between the occurrence and development of cerebral arterial thrombosis and hyperhomocysteinemia[J]. *Medical Journal of National Defending Forces in Northwest China*, 2020, 41(2): 99-102.
58. Zuin M, Rigatelli G, Rigatelli A, et al. Correlations between serum homocysteine levels and RoPE score in patients with patent foramen ovale[J]. *Heart Vessels*, 2020, 35(5): 705-711.

本文引用: 李艳, 廖晓阳. 卵圆孔未闭与隐源性卒中及其危险因素之间关系的研究进展[J]. *临床与病理杂志*, 2021, 41(5): 1196-1201. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2021.05.034

Cite this article as: LI Yan, LIAO Xiaoyang. Research progress in the relationship between patent foramen ovale and cryptogenic stroke and its risk factors[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2021, 41(5): 1196-1201. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2021.05.034