

DOI: 10.3969/j.issn.2096-6113.2023.03.008

引用格式:徐亮,周畅,王亚,等.高风险卵圆孔未闭的识别及预测评分系统的建立[J].巴楚医学,2023,6(3):33-38.

# 高风险卵圆孔未闭的识别及预测评分系统的建立

徐亮<sup>1</sup> 周畅<sup>1</sup> 王亚<sup>2</sup> 潘雪梅<sup>3</sup> 孙恒<sup>1</sup>

(1. 三峡大学第一临床医学院[宜昌市中心人民医院]超声科,湖北宜昌 443003; 2. 枝江市人民医院超声科,湖北宜昌 443299; 3. 宜昌市第三人民医院超声科,湖北宜昌 443000)

**摘要:** **目的:**卵圆孔未闭(PFO)与隐源性卒中(CS)有关。本研究的目的是阐明与CS相关的危险因素并构建识别高风险PFO的评分系统。**方法:**回顾性分析2016年12月—2022年1月PFO患者的卵圆孔形态和功能特征。采用单因素和多因素分析确定与CS相关的危险因素并建立预测模型和评分系统。采用受试者工作特征曲线(ROC)评价模型和评分系统的性能,并确定高风险和低风险PFO的最佳截断值。**结果:**共纳入116例PFO患者,包括47例CS患者和69例非卒中患者。多因素Logistic回归分析显示,高血脂、大尺寸PFO、高移动性房间隔、房间隔瘤和静息状态中-大量右向左分流与CS相关(均 $P < 0.05$ )。构建的评分系统分值范围为0~7分。ROC曲线下面积为0.776(95%CI: 0.687, 0.865),得分 $\geq 2$ 分的PFO被识别为高风险。**结论:**由高血脂、大尺寸PFO、高移动性房间隔、房间隔瘤和静息状态中-大量右向左分流构建的评分系统有助于识别可能发生缺血性卒中的高风险PFO患者。

**关键词:**卵圆孔未闭; 隐源性卒中; 经食道超声心动图; 经胸超声心动图造影

中图分类号: R743.33

文献标志码: A

文章编号: 2096-6113(2023)03-0033-06

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



## Risk Factors and Scoring System for Identifying High-Risk Patent Foramen Ovale

Xu Liang<sup>1</sup> Zhou Chang<sup>1</sup> Wang Ya<sup>2</sup> Pan Xuemei<sup>3</sup> Sun Heng<sup>1</sup>

(1. Department of Ultrasound, Yichang Central People's Hospital, The First College of Clinical Medical Science, China Three Gorges University, Yichang 443003, China; 2. Department of Ultrasound, Zhijiang People's Hospital, Zhijiang 443299, China; 3. Department of Ultrasound, The Third People's Hospital of Yichang City, Yichang 443000, China)

**Abstract Objective:** Patent foramen ovale (PFO) is associated with cryptogenic stroke (CS). The aim of this study was to clarify the risk factors related to CS and develop a scoring system for identifying high-risk PFO. **Methods:** We retrospectively analyzed the morphological and functional characteristics of PFO patients between December 2016 and January 2022. Univariate and multivariate analysis were used to identify independent risk factors related to CS. The prediction model and scoring system were created based on the identified factors. Receiver operating characteristic curves (ROC) were used to evaluate the scoring system and determine the optimal cutoff point of high-risk and low-risk PFO. **Results:** A total of 116 inpatients with PFO were enrolled, including 47 cases of CS and 69 cases of non-stroke. Multivariate logistic regression analysis indicated that hyperlipidemia, large-size PFO, hypermobile interatrial septum, atrial septal aneurysm

基金项目:湖北省卫生计生委面上项目(No: WJ2017M225)

作者简介:徐亮,男,硕士,主治医师,研究方向为心血管超声。E-mail: xl129129@163.com

通信作者:周畅,女,硕士,主任医师,研究方向为心血管超声。E-mail: zhouch2004@126.com

and moderate-large right-to-left shunt at rest were independently related to CS. The range of the scoring system was 0 to 7 points. The ROC suggested that the area under the curve was 0.776 (95% CI: 0.687, 0.865). PFO with scores  $\geq 2$  were identified as the high-risk. **Conclusion:** The scoring system conducted by hyperlipidemia, large-size PFO, hypermobile interatrial septum, atrial septal aneurysm and moderate-large right-to-left shunt at rest, could be helpful to identify high-risk PFO patients who may have ischemic stroke.

**Keywords** patent foramen ovale; cryptogenic stroke; transesophageal echocardiography; contrast-transthoracic echocardiography

流行病学研究表明,近年来缺血性卒中的发病率呈上升趋势<sup>[1]</sup>。约25%的缺血性卒中病因不明,这类卒中被归类为隐源性卒中(cryptogenic stroke, CS)<sup>[2]</sup>。近年研究表明,卵圆孔未闭(patent foramen ovale, PFO)是CS的致病原因<sup>[3-4]</sup>。然而,PFO在一般人群中发病率约25%<sup>[5]</sup>,如何识别致病风险的PFO是一项挑战。本研究旨在阐明与CS相关的危险因素,并构建基于预测模型的评分系统,以识别PFO并发CS的高风险人群。

## 1 材料与方法

### 1.1 研究对象

本研究回顾性分析了宜昌市中心人民医院2016年12月—2022年1月采用经食管超声心动图(transesophageal echocardiography, TEE)诊断为PFO的所有住院患者(年龄 $\geq 18$ 岁)。入选数据来源于医院电子病历系统。从2016年12月我院TEE诊断为PFO的第1例患者开始,截至2022年1月,所有符合纳入和排除标准的PFO患者都参与了研究。收集所有PFO患者的临床、TEE和经胸超声心动图造影(contrast-transthoracic echocardiography, c-TTE)资料。PFO患者中诊断CS的为病例组,缺血性卒中通过CT和/或MRI证实,所有可识别的原因根据TOAST标准排除<sup>[6]</sup>。对照组是TEE检出的PFO,且排除卒中相关事件的患者。所有纳入的患者具有完整的临床和影像学数据,包括TEE、c-TTE、头颅CT和/或MRI。本研究排除标准为:①房颤和严重心律失常;②除PFO以外的其它先天性心脏病患者。本研究获宜昌市中心人民医院医学伦理委员会批准(No: HEC-KYJJ-2020-035-01)。在不了解患者神经系统状况的情况下,TEE和c-TTE图像由两位心脏超声专家独立分析。任何分歧都通过讨论或转交给第三位专家解决。

### 1.2 研究方法

采用Philips EPIQ 7C超声诊断仪进行TEE(探头x7-2t,频率2.0~7.0 MHz)和c-TTE(探头x5-1,

频率1.0~5.0 MHz)检查。TEE观察PFO并评价形态参数。记录以下TEE参数:①PFO高度为舒张末期原发隔与继发隔的最大间距, $\geq 2$  mm为大尺寸PFO;②PFO隧道长度为原发隔与继发隔的最大重叠, $\geq 10$  mm为长隧道;③在下腔静脉和房间隔超声切面上观察下腔静脉(inferior vena cava, IVC)与PFO的夹角;④房间隔瘤(atrial septal aneurysm, ASA)被定义为房间隔偏移 $\geq 10$  mm的囊状结构;⑤高移动性房间隔被定义为每次心跳偏移 $\geq 5$  mm的柔软房间隔;⑥Eustachian瓣为下腔静脉瓣与右心房交界处的残瓣<sup>[7]</sup>(图1)。

c-TTE是在经胸超声心动图的基础上,通过肘静脉注射微泡造影剂观察静息时和Valsalva动作后右向左分流(right-to-left shunt, RLS)情况。依据左心腔的微泡数量在单帧图像上计数,中-大量RLS定义为每帧图像微泡数 $\geq 11$ 个<sup>[8]</sup>(图2)。

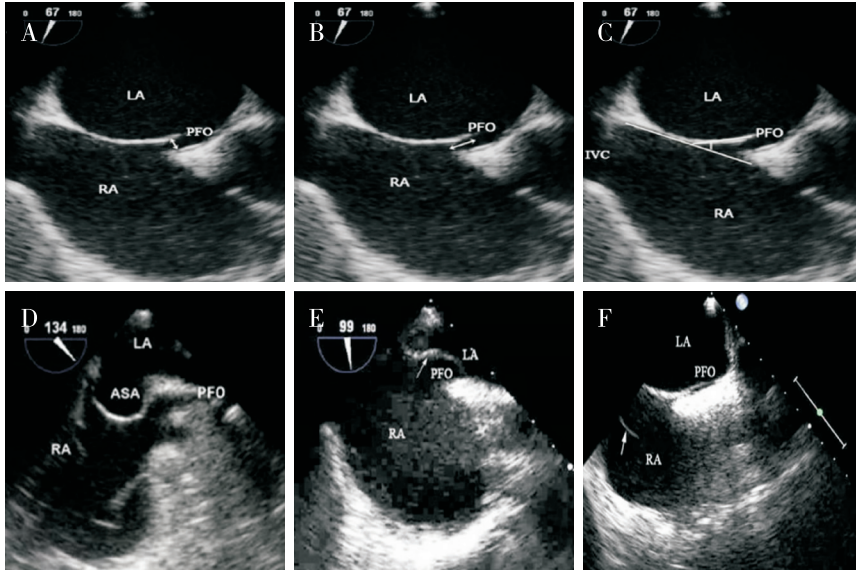
### 1.3 统计学方法

采用SPSS 22.0软件进行分析。分类变量用例数和百分比表示,连续变量用均数 $\pm$ 标准差表示。采用独立样本 $t$ 检验对连续变量进行比较,使用 $\chi^2$ 检验和Fisher精确检验比较分类变量。共线性诊断用于评估纳入Logistic回归分析的变量之间的共线性。方差膨胀因子 $< 5$ 和容忍值 $> 0.2$ 表明变量间共线性不显著。采用Hosmer-Lemeshow拟合优度检验对预测概率与实际概率进行比较。将回归模型中的各回归系数除以最小回归系数,按舍入法取整数,对危险因素进行评分<sup>[9]</sup>。采用受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic curve, ROC)评价模型和评分系统的预测效果。根据Jorden指数的最大化原则,在评分系统的ROC曲线上选取高风险PFO和低风险PFO的最佳截断值。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

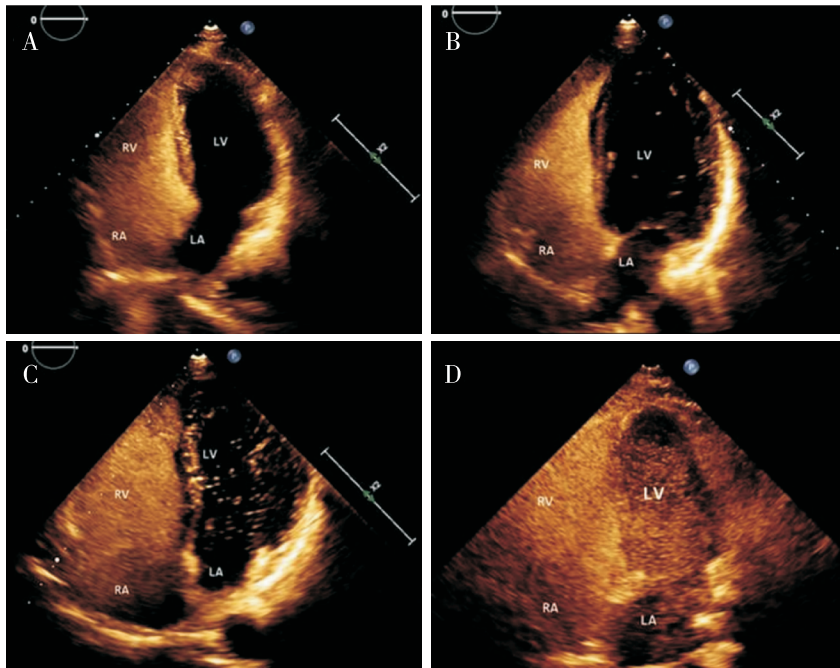
### 2.1 患者特征和主要事件

116例PFO患者最终被纳入研究,包括47例CS



注:A:PFO高度; B:PFO隧道长度; C:PFO与IVC间的角度; D:ASA; E:房间隔高移动性; F: Eustachian瓣; PFO:卵圆孔未闭; LA:左心房; RA:右心房; ASA:房间隔瘤; IVC:下腔静脉

图1 PFO的形态学参数



注:A:无RLS; B:少量RLS; C:中量RLS; D:大量RLS; LA:左心房; RA:右心房; LV:左心室; RV:右心室; RLS:右向左分流

图2 PFO的功能学参数

患者和 69 例非卒中患者。所有患者的平均年龄为  $45 \pm 11$  岁(范围 20~71 岁)。

### 2.2 单因素分析

两组一般临床资料比较:CS 组高血脂的发生率 (34.04% vs 17.39%,  $P=0.040$ ) 高于非卒中组,而两组在性别、年龄、高血压、吸烟、糖尿病等方面差异无统计学意义(均  $P>0.05$ )。两组 TEE 参数比较发现,CS 组大尺寸 PFO 发生率高于非卒中组 (48.94% vs 26.09%,  $P=0.011$ );此外,CS 组 ASA (17.02%

vs 2.90%,  $P=0.014$ ) 和高移动性房间隔 (25.53% vs 8.70%,  $P=0.014$ ) 的发生率较高,然而 PFO 与 IVC 之间的角度以及不同类型的角度、长隧道 PFO 和 Eustachian 瓣的发生率两组差异无统计学意义(均  $P>0.05$ )。两组间 c-TTE 参数比较显示,CS 组静息时中-大量 RLS 发生率高于非卒中组 (29.79% vs 7.25%,  $P=0.001$ ),而 Valsalva 动作后中-大量 RLS 发生率差异无统计学意义 ( $P>0.05$ )。CS 组与非卒中组的一般临床资料、TEE、c-TTE 比较见表 1。

**表 1 CS 组与非卒中组一般临床资料、TEE 和 c-TTE 比较**[( $\bar{x} \pm s$ ),  $n(\%)$ ]

变量	CS 组 ( $n=47$ )	非卒中组 ( $n=69$ )	$P$
男性	17(36.17)	22(31.88)	0.631
年龄(岁)	46.13±11.20	43.64±10.63	0.118
高血脂	16(34.04)	12(17.39)	0.040
高血压	15(31.91)	12(17.39)	0.069
糖尿病	4(8.51)	3(4.35)	0.439 <sup>a</sup>
吸烟	10(21.28)	7(10.14)	0.096
大尺寸 PFO	23(48.94)	18(26.09)	0.011
长隧道 PFO	26(55.32)	38(55.07)	0.979
ASA	8(17.02)	2(2.90)	0.014 <sup>a</sup>
高移动性房间隔	12(25.53)	6(8.70)	0.014
IVC 与 PFO 间角度(°)	37.74±11.10	37.39±9.95	0.862
≤20	5(10.64)	6(8.70)	
20~40	23(48.94)	39(56.52)	0.722
≥40	19(40.43)	24(34.78)	
Eustachian 瓣	2(4.26)	3(4.35)	>0.999 <sup>a</sup>
静息状态下中-大量 RLS	14(29.79)	5(7.25)	0.001
Valsalva 动作后 RLS	43(91.49)	54(78.26)	0.059

注：<sup>a</sup>Fisher 确切概率法；CS：隐性卒中；TEE：经食道超声心动图；c-TTE：经胸超声心动图造影；PFO：卵圆孔未闭；ASA：房间隔瘤；IVC：下腔静脉；RLS：右向左分流

**2.3 多因素分析**

选取单因素分析中  $P < 0.05$  的变量进行多因素 Logistic 回归分析。共线性诊断表明方差膨胀因子均小于 5, 说明变量之间不存在共线性关系。多因素 Logistic 回归分析显示大尺寸 PFO、高移动性房间隔、ASA、静息状态下中大量 RLS 和高血脂与 CS 独立相关(表 2)。

**表 2 多因素 Logistic 回归分析**

变量	$B$	$SE$	$P$	$OR(95\%CI)$
大尺寸 PFO	1.019	0.452	0.024	2.770(1.142~6.718)
ASA	2.143	0.884	0.015	8.528(1.509~48.206)
高移动性房间隔	1.297	0.607	0.033	3.657(1.112~12.027)
静息状态下中-大量 RLS	1.677	0.627	0.007	5.351(1.567~18.273)
高血脂	1.048	0.509	0.040	2.853(1.051~7.743)

注：PFO：卵圆孔未闭；ASA：房间隔瘤；RLS：右向左分流

**2.4 预测模型和评分系统的建立**

根据多因素 Logistic 回归的结果, 建立预测模型:  $Logit(P) = -1.685 + 1.019 \times (\text{大尺寸 PFO}) + 2.143 \times (\text{ASA}) + 1.297 \times (\text{高移动性房间隔}) + 1.677 \times$

(静止状态下中-大量 RLS) + 1.048 × (高血脂)。模型中具体变量如下: 大尺寸(0=PFO 高度 < 2 mm, 1=PFO 高度 ≥ 2 mm); ASA(0=否, 1=是); 高移动性房间隔(0=否, 1=是); 静止状态下中-大量 RLS(0=PFO 每帧右向左分流微泡个数 ≤ 10 个, 1=PFO 每帧右向左分流微泡个数 ≥ 11 个)和高血脂(0=否, 1=是)。Hosmer-Lemeshow 检验显示  $P = 0.941$ , 表明预测概率与实际概率之间具有较好的拟合优度。模型 ROC 曲线下面积为 0.781(95%CI: 0.693, 0.870)(图 3A), 表明模型具有较好的区分度。依据 Sullivan 等<sup>[9]</sup>的逻辑评分方法, 把回归模型中的各回归系数除以最小回归系数, 按四舍五入法取整数, 即为相应危险因素的评分, 总危险分数等于各危险评分之和。因此, 我们创建了一个评估系统, 该评分系统分值范围从 0 分到 7 分(表 3)。评分系统 ROC 曲线下面积为 0.776(95%CI: 0.687, 0.865)(图 3B), 说明评分系统具有较好的区分度(图 4)。当截断值为 2 分时, Jordan 指数最大。因此, 危险评分 ≥ 2 分的 PFO 患者被识别为 CS 的高风险人群。

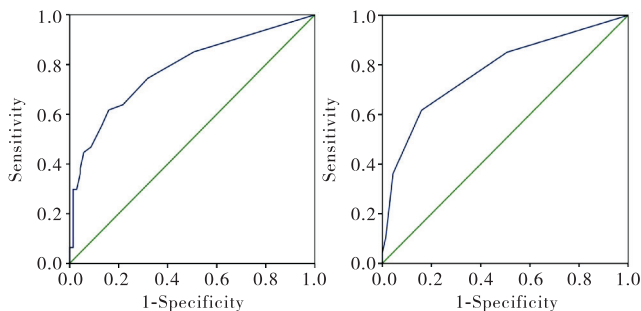


图 3 预测模型(A)和评分系统(B)ROC 曲线

**表 3 危险因素评分表**

危险因素	分值
大尺寸 PFO	1
ASA	2
高移动性房间隔	1
静息状态下中-大量 RLS	2
高血脂	1
总分(危险因素分值之和)	最大分值 7 最小分值 0

注：PFO：卵圆孔未闭；ASA：房间隔瘤；RLS：右向左分流

**3 讨论**

PFO 在 CS 患者中比一般人群更常见<sup>[5,10]</sup>。反常性栓塞被认为是主要的发病机制之一<sup>[11]</sup>。然而, PFO 是一种常见的解剖变异, 对每个 PFO 患者的治疗必然会导致过度医疗。在我们的研究中, TEE 结

合 c-TTE 对致病性 PFO 的形态学和功能学特征进行了综合性的评估。此外,在危险因素识别和建模中也纳入了临床参数,更有利于对 PFO 患者进行整体评估和风险评估。

我们发现大尺寸、ASA 和高移动性房间隔是 CS 的形态学危险因素。PFO 的尺寸越大,来自静脉系统的栓子越有可能通过 PFO,发生反常性栓塞的风险也就越大。Steiner 等<sup>[12]</sup>研究了 39 例缺血性脑卒中患者 MRI 中脑梗死面积与 PFO 大小的关系。他们发现随着 PFO 尺寸的增大,梗死的面积也随之增加。Fukuoka 等<sup>[13]</sup>对 47 例缺血性脑卒中患者进行随访,发现复发组 PFO 尺寸大于非复发组。本研究将伴有 PFO 的 CS 患者与非卒中 PFO 患者进行比较,发现 CS 患者的 PFO 尺寸更大,且大尺寸 PFO 的数量多于对照组。研究结果亦支持 PFO 大小和 CS 之间的潜在联系。本研究中 CS 患者中 PFO-ASA 的发生率高于非卒中患者,与既往研究结果一致<sup>[14-15]</sup>。然而,关于 PFO-ASA 引起缺血性脑卒中的发病机制目前仍存争议。有学者认为可能是由 PFO-ASA 的自身结构特点引起,亦有学者认为 PFO-ASA 所引起的电不稳定和房颤发生率增加是其发病机制<sup>[16]</sup>。然而,这些病因推测尚未得到证实,需要进一步研究。本研究发现在伴有 PFO 的 CS 患者中,高移动性的房间隔更为常见。房间隔移动性的增加可能增加反常性栓塞的风险。在每一个心动周期中,松软和高移动性的房间隔通常会扩大 PFO 的尺寸,促进反常性栓塞的发生。

本研究显示长隧道 PFO 没有差异。Pizzino 等<sup>[17]</sup>报道长隧道 PFO 是 CS 的危险因素,其机制可能是由于长隧道 PFO 处血液湍流和淤滞,有利于该处原位血栓形成。然而,这一推测尚没有得到证实,本研究未发现 IVC-PFO 角度与 CS 之间的联系。Nakayama 等<sup>[7]</sup>报道 IVC 与 PFO 夹角较小与 CS 有关,并认为低角度可能优先引导血液从下腔静脉流向 PFO。然而,我们认为可能具有一定的偶然性。一方面,大多数情况下,来自下腔静脉的栓子可能首先进入右心房,而不是通过 PFO 直接进入左心房;另一方面,倘若下腔静脉的栓子直接流向 PFO,我们认为仍然需要大尺寸或大分流作为反常性栓塞的基础。因此,IVC-PFO 的低角度是否与 CS 有关还有待进一步研究。在本研究中,两组患者的 Eustachian 瓣差异无统计学意义,这与类似研究结果一致<sup>[13,18]</sup>。由于这种解剖结构的发生率较低,我们的研究样本量亦不足以发现差异。Radico 等<sup>[19]</sup>报道 Chiari's 网与 CS 有关。然而,本研究中没有发现 Chiari's 网的病例,

这可能与 Chiari's 网的发生率较低以及本研究的样本量偏小有关。因此,本研究未将 Chiari's 网的形态学参数纳入统计分析。

本研究发现静息状态下中-大量 RLS 是 CS 的重要危险因素,而 Valsalva 动作后中-大量 RLS 与 CS 无关。Kahles 等<sup>[20]</sup>和 Nakayama 等<sup>[7]</sup>的研究显示,静息状态下 RLS 的结果与本研究结果一致。中-大量 RLS 提示右心房和左心房之间存在一定的压力梯度。静息状态下持续的压力梯度比 Valsalva 动作后瞬时的压力梯度更可能增加发生反常性栓塞的风险。

本研究发现,高血脂在 CS 患者中更为常见,这与 Bayar 等<sup>[15]</sup>研究结果一致。一方面,高脂血症患者更易发生深静脉血栓,增加矛盾栓塞的风险。Rosenson 等<sup>[21]</sup>证实高脂血症可以通过改变流变学特征来增加静脉血栓栓塞的风险。另一方面,由于 CS 为排除诊断,CS 组中不可避免地存在动脉硬化介导的卒中<sup>[22]</sup>。因此,对高脂血症进行治疗和调节,有利于 CS 的预防。

一项关于几个大型多中心临床随机对照试验的 Meta 分析显示,针对所有 PFO 患者进行封堵治疗较药物治疗可明显降低脑卒中的发生风险( $OR = 0.34$ ;  $95\%CI: 0.15, 0.78$ ;  $P = 0.01$ ),而针对 PFO 合并 ASA 或大量 RLS 患者亚组进行封堵治疗受益更显著( $OR = 0.16$ ;  $95\%CI: 0.05, 0.51$ ;  $P = 0.002$  及  $OR = 0.22$ ;  $95\%CI: 0.11, 0.47$ ;  $P < 0.0001$ )<sup>[23]</sup>。这表明对每个 PFO 患者进行封堵必然会导致过度治疗。此外,由于不同危险因素对脑卒中的危险程度可能存在差异,单个 PFO 患者亦可能具有多个危险因素,导致不同 PFO 患者致病风险不同。因此,本研究通过建立风险预测评分体系的方法,把不同危险因素通过评分系统进一步量化并确定 PFO 的高风险和低风险人群,合理指导临床决策<sup>[9]</sup>。Nakayama 等<sup>[7]</sup>基于 PFO 的致病特征亦创建了一个评分系统。在该研究中,每个确定的危险因素被评为 1 分,PFO 患者  $\geq 2$  分被确定为与 CS 相关。然而,该研究对各危险因素评分一致,忽略了不同危险因素风险程度存在差异。我们建立的评分体系考虑了不同危险因素危险程度的差异,并取得了良好的预测效果,有助于制定个体化治疗策略。

本研究具有一定的局限性。首先,仅纳入住院患者,可能存在一定的选择偏倚。其次,纳入的 6 个临床常见参数进行分析,我们认为这些参数更有利于临床初步筛查。而其它具体的临床指标是否参与 PFO 的发生发展尚有待进一步研究。第三,由于中量 RLS 和大量 RLS 在静息状态下的发病率相对较低,

为了统计准确性,本研究将中量 RLS 和大量 RLS 归为一类,未来尚需进一步细化研究。

综上所述,本研究显示 PFO 合并大尺寸、ASA、高移动性房间隔、静息状态下中-大量 RLS 和高血脂与 CS 相关。本研究建立的预测评分系统方便实用,有助于对 PFO 进行综合评价,为 PFO 患者的早期干预和个性化预防提供参考。

#### 参考文献:

- [1] Sun T, Chen S Y, Wu K, et al. Trends in incidence and mortality of stroke in China from 1990 to 2019 [J]. *Front Neurol*, 2021, 12: 759221.
- [2] 罗紫丹, 邢万红. 卵圆孔未闭与隐源性脑卒中关系的临床研究进展[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2022, 20(11): 1998-2001.
- [3] Baik M, Shim C Y, Gwak S Y, et al. Patent foramen ovale and risk of recurrence in stroke of determined etiology[J]. *Ann Neurol*, 2022, 92(4): 596-606.
- [4] Racharla L, Kher A, Patel Z, et al. The hype surrounding patent foramen ovale closure and cryptogenic stroke: a walk through history[J]. *Heart Int*, 2022, 16(1): 59-63.
- [5] Huber C, Wachter R, Pelz J, et al. Current challenges and future directions in handling stroke patients with patent foramen ovale—a brief review[J]. *Front Neurol*, 2022, 13: 855656.
- [6] Simonsen S A, West A S, Heiberg A V, et al. Is the TOAST classification suitable for use in personalized medicine in ischemic stroke? [J]. *J Pers Med*, 2022, 12(3): 496.
- [7] 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.
- [8] 朱玲玲, 戴慧勇, 张天飞, 等. 经胸超声心动图结合经胸右心声学造影对卵圆孔未闭右向左分流的诊断价值[J]. *川北医学院学报*, 2022, 37(7): 871-874.
- [9] Sullivan L M, Massaro J M, D'Agostino R B Sr. Presentation of multivariate data for clinical use: the Framingham Study risk score functions[J]. *Stat Med*, 2004, 23(10): 1631-1660.
- [10] Thaler A, Kvernlund A, Kelly S, et al. Stroke prevention in patients with patent foramen ovale[J]. *Curr Cardiol Rep*, 2021, 23(12): 183.
- [11] 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.
- [12] Steiner M M, Di Tullio M R, Rundek T, et al. Patent foramen ovale size and embolic brain imaging findings among patients with ischemic stroke[J]. *Stroke*, 1998, 29(5): 944-948.
- [13] Fukuoka T, Dembo T, Nagoya H, et al. Factors related to recurrence of paradoxical cerebral embolism due to patent foramen ovale [J]. *J Neurol*, 2012, 259(6): 1051-1055.
- [14] 胡林强, 解东兴, 邓晓蕴, 等. 隐源性缺血性脑卒中与房间隔膨出瘤的相关性研究[J]. *卒中与神经疾病*, 2021, 28(4): 410-414.
- [15] Bayar N, Arslan S, Cagirci G, et al. Assessment of morphology of patent foramen ovale with transesophageal echocardiography in symptomatic and asymptomatic patients[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2015, 24(6): 1282-1286.
- [16] Sun H, Zhou C, Xu L, et al. A meta-analysis of the association of atrial septal abnormalities and atrial vulnerability[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2021, 100(35): e27165.
- [17] Pizzino F, Khandheria B, Carerj S, et al. PFO: Button me up, but wait ... Comprehensive evaluation of the patient[J]. *J Cardiol*, 2016, 67(6): 485-492.
- [18] Hoida M K, Krawczyk-Ozóg A, Koziej M, et al. Patent foramen ovale channel morphometric characteristics associated with cryptogenic stroke: the MorPFO score [J]. *J Am Soc Echocardiogr*, 2021, 34(12): 1285-1293. e3.
- [19] Radico F, Foglietta M, Di Fulvio M, et al. The 'dreaded' PFO: anatomical and functional features of high risk for stroke[J]. *Eur Heart J Suppl*, 2021, 23(Suppl E): E189-E193.
- [20] 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.
- [21] Rosenson R S, Shott S, Tangney C C. Hypertriglyceridemia is associated with an elevated blood viscosity Rosenson; triglycerides and blood viscosity[J]. *Atherosclerosis*, 2002, 161(2): 433-439.
- [22] 徐 亮, 周 畅, 潘雪梅, 等. 中青年隐源性脑卒中患者非阻塞性颈动脉硬化和卵圆孔未闭发生情况分析[J]. *巴楚医学*, 2020, 3(4): 29-33.
- [23] Dahal K, Yousuf A, Watt H, et al. Who benefits from percutaneous closure of patent foramen ovale vs medical therapy for stroke prevention? In-depth and updated meta-analysis of randomized trials[J]. *World J Cardiol*, 2019, 11(4): 126-136.

[收稿日期 2022-11-22]