

• 慢病专题:心脑血管疾病 •

卵圆孔未闭相关脑卒中临床病理机制及诊疗研究进展

成嘉翔,张义和[△]

(延安大学附属医院心脏血管医学中心,陕西 延安 716000)

[摘要] 卵圆孔未闭(PFO)作为成年人中常见的心脏解剖异常之一,与隐源性脑卒中存在的潜在关联,已成为近年来心脑血管领域的研究焦点。PFO 相关脑卒中中被明确定义为与 PFO 存在高度病理关联且缺乏明确病因的缺血性脑卒中类型。目前普遍认为反常栓塞是 PFO 相关脑卒中的核心发病机制,同时研究还提示原位血栓形成、房性心律失常及房间隔瘤等也可能是潜在致病因素。该文系统阐述了 PFO 引发隐源性卒中的病理机制、诊断技术进展,并探讨了治疗策略的制定标准。

[关键词] 卵圆孔未闭; 隐源性卒中; 机制; 综述

DOI:10.3969/j.issn.1009-5519.2025.12.017 中图法分类号:R65

文章编号:1009-5519(2025)12-2812-05 文献标识码:A

Research progress on clinical pathological mechanisms and diagnosis and
treatment of patent foramen ovale-associated stroke

CHENG Jiaxiang, ZHANG Yihe[△]

(Cardiovascular Medicine Center, the Affiliated Hospital of Yan'an University,
Yan'an, Shaanxi 716000, China)

[Abstract] As one of the common anatomical abnormalities of the heart in adults, patent foramen ovale (PFO) has become a research focus in the field of cardiovascular and cerebrovascular diseases in recent years due to its potential association with cryptogenic stroke. PFO-associated stroke is clearly defined as a type of ischemic stroke that is highly pathologically associated with PFO and lacks a clear etiology. At present, it is widely believed that abnormal embolism is the core pathogenesis of PFO-associated stroke, and research also suggests that in situ thrombosis, atrial arrhythmia, and atrial septal aneurysm may also be potential pathogenic factors. The article systematically elaborates on the pathological mechanism and diagnostic technology progress of PFO induced cryptogenic stroke, and explores the criteria for developing treatment strategies.

[Key words] Patent foramen ovale; Cryptogenic stroke; Mechanism; Review

卵圆孔未闭(PFO)是胚胎期心脏房间隔形成的生理性通道未能正常闭合所致的心脏结构异常。正常发育过程中,该解剖通道通常在出生后 1 年内完成功能性闭合,但流行病学数据显示 24.3%~27.5% 的成年人仍存在持续性 PFO^[1-2]。这种解剖异常可能导致右向左分流(RLS),使未经肺部气体交换的静脉血直接汇入动脉系统,增加血栓异位栓塞的风险。隐源性脑卒中(CS)是指经过神经影像学评估、血管造影检查及实验室监测仍无法明确病因的缺血性脑卒中亚型,占缺血性脑卒中的 15%~40%^[3],且伴随较高的致残率、复发率和死亡率。近年来的临床研究表明,PFO 与 CS 之间存在显著关联^[4]。因此,探索二者之间的关系对于优化此类脑卒中患者的管理具有重要临床意义。本文系统梳理了 PFO 与 CS 的关联机制研究突破、影像诊断技术创新及封堵治疗策略优化三大核心议题,以期临床决策提供理论依据。

1 PFO 相关脑卒中的机制研究进展

目前,学术共识普遍将反常栓塞机制确立为 PFO 导致 CS 的核心病理机制^[5]。然而,随着对原位血栓形成、心房颤动(房颤)、房性心脏病、PFO 解剖特征(如 PFO 大小、是否伴随心房间隔瘤等)的深入研究,以及与 PFO 相关的生物标志物(如凝血因子和炎症因子)的发现,使得 PFO 引发 CS 的具体机制更加复杂化,学界也出现了新的争议。

1.1 反常栓塞 生理稳态条件下,静脉系统内形成的微血栓通常经腔静脉回流至右心房,继而通过肺毛细血管床滤过完成清除^[6]。然而,当存在 PFO 这一特殊病理状态时,其血流动力学特征呈显著改变:静息状态下,左心房平均压高于右心房,但在剧烈运动、打喷嚏、咳嗽或执行 Valsalva 动作(如屏气用力)等特定条件下,右心房压力瞬间升高超过左心房,导致 PFO 暂时性开放。该病理状态会产生 RLS,使静脉

血栓未经过肺循环过滤,直接经左心系统进入体循环。这可能会引发脏器栓塞事件^[7],其中脑循环因接受约 15% 心输出量而成为栓塞高发靶器官,即栓子随动脉血流进入脑动脉系统并造成局部堵塞,阻断部分脑组织的血液供应引发脑卒中^[8]。该过程可以导致患者出现偏瘫、失语、意识障碍等脑卒中典型症状,严重时可能致命。GAJO 等^[9]研究为此提供了分子病理学证据:1 例 54 岁的 PFO 患者在经超声下静脉曲张硬化治疗后突发意识障碍,通过头颅血管造影,发现患者大脑中动脉发生闭塞,取栓标本经质谱分析确认,导致闭塞的血栓与治疗过程中所使用的硬化剂相同。这一发现为反常栓塞理论提供了直接的病理学证据。

1.2 原位血栓形成 根据反常栓塞的机制分析,静脉栓子迁移是构成栓塞事件的必要条件。但在临床中仅有 20%~30% 的 PFO 相关脑卒中患者经系统检查发现存在深静脉血栓,其他患者脑卒中的具体原因仍不明确。有假说认为血栓可能直接在 PFO 区域形成,而非来自深静脉血栓通过 RLS 进入体循环^[10]。该机制主要强调了 PFO 局部血流异常和生物学改变,可能直接诱导血栓形成并引发脑卒中。有研究表明,患有 PFO 的脑卒中患者更易引发局部血流紊乱,从而出现血液高凝状态,同时患有 PFO 的个体更易发生凝血酶原基因 G20210A 的突变^[11]。这可能会进一步加剧患者卵圆孔处原位血栓形成的风险,导致脑卒中复发或其他血栓并发症。因此,对于合并 PFO 的脑卒中患者,临床医生需要更加关注凝血状态及凝血酶原基因的变化,及时采取有效的预防措施和治疗策略,降低脑卒中事件发生率。DENG 等^[12]研究表明,经导管封堵术后,患者血浆同型半胱氨酸水平降低,提示卵圆孔不仅作为异常解剖通道促进血栓迁移,更可能通过调节凝血-抗凝分子通路,使机体处于血栓前状态。原位血栓形成是 1 个多因素共同作用的过程,其中凝血酶原基因突变可能只是其中 1 个因素。明确原位血栓在 PFO 相关 CS 中的确切作用,将成为未来医学研究的重要方向。

1.3 房颤和房性心脏病 循证医学证据表明,房颤与脑卒中之间关系紧密,且房颤作为脑卒中的独立危险因素^[13],其血栓形成机制与心房血流动力学异常及心肌电重构密切相关。房颤时,心房不能有效收缩引发血液淤滞,增加血栓形成的风险。此外,房颤还引起心房壁的电生理改变,进一步促进血栓的形成,二者共同构成 Virchow 血栓形成三要素中的血流异常和内皮功能障碍。RIGATELLI 等^[14]通过对照研究证实,PFO 患者左心房血液滞留时间(>35 ms)较窦性心律对照组显著延长($P<0.01$),表明 PFO 患者存在与房颤相似的心房血流动力学紊乱。这种异常涡流可能通过机械-电反馈机制诱发心电活动不稳定,进

而增加脑卒中的风险。

房性心脏病中解剖重构与电重构的交互作用值得关注。这类疾病以心房结构重塑、机械功能减退及传导异常为特征,其病理过程可能通过多重机制导致心源性栓塞事件^[15]。PFO 相关左心房重构现象在引发 PFO 相关脑卒中方面可能起重要作用,这一现象已经引起广泛关注^[16]。在 PFO 患者中,持续 RLS 引发的容量超负荷可导致左心房扩张指数增加,继而通过 Starling 机制影响左心室舒张功能,最终形成栓塞事件的多米诺骨牌效应^[17]。

1.4 房间隔膨出瘤(ASA) ASA 作为先天性心脏结构异常,表现为房间隔局部组织发生病理性膨隆或移位现象,通常由房间隔的结构薄弱或弹性变化引起。依据国际诊断标准,当房间隔膨出幅度单侧大于或等于 10 mm 或双向总位移大于或等于 15 mm 时可确诊^[18]。值得注意的是,ASA 与 PFO 存在显著解剖关联性,临床数据显示 CS 患者中二者共存的概率高达 60%,这种协同作用可使脑卒中风险较单纯 PFO 患者提升 3~5 倍。ASA 在健康人中的检出率为 0.2%~10.2%,而在脑卒中患者中的检出率升高至 12.0%~24.0%^[19]。研究表明,当血液流动进入瘤体时,流速减缓并产生涡流,导致血液淤积形成血栓。一些学者已经在 ASA 瘤体内检测到血栓,证实了 ASA 与 CS 的致病关联性^[20]。RIGATELLI 等^[21]研究发现,合并 ASA 的 PFO 相关脑卒中患者存在特异性的左心房收缩功能障碍,其主动排空率和射血分数显著降低,与慢性房颤患者的病理特征存在显著相似性。在封堵术后,上述血流动力学参数改善至正常范围,据此提出“类房颤性心房功能障碍”假说,为 ASA 引起 PFO 相关脑卒中机制提供了新的理论框架。

2 PFO 相关脑卒中的诊断技术进展

2.1 PFO 相关脑卒中影像学特征 研究表明,存在 PFO 的 CS 患者颅脑磁共振成像常表现出以下特征:(1)缺血多位于皮层下区域,集中在基底节、内囊和丘脑等大脑半球白质区域。栓子通过 PFO 从 RLS 进入左心房,经体循环栓塞至脑部小血管。(2)病灶多为孤立性小梗死灶(直径 <1 cm),在磁共振成像上为高信号区,尤其是在 T2 加权图像中。(3)缺血性损伤常见于脑动脉的远端分支,而非大动脉的主干区域^[22-23]。

2.2 PFO 常用检查方法及进展 目前,PFO 的诊断以超声检查为主,包括经颅多普勒声学造影(cTCD)、经胸超声心动图声学造影(cTTE)及经食管超声心动图声学造影(cTEE)。

2.2.1 cTCD cTCD 的原理是在 PFO 存在的情况下,于肘静脉注射震荡生理盐水,通过观察产生的空气微泡是否绕过肺循环直接进入颅内并产生微栓子

信号,从而证实 PFO 的存在。多项研究表明,cTCD 对 RLS 的敏感度在 70%~100%之间,特异度可达 95%以上^[24]。cTCD 相较于其他检查方法具有显著优势^[25]:(1)cTCD 是非侵入性检查,具有较高的安全性;(2)cTCD 能够重复检查,便于动态监测和随访,利于评估治疗效果和疾病进展;(3)cTCD 操作简便且成本低,可快速获得结果;(4)特别是在进行瓦氏动作时,其灵敏度更为显著。但是肺动静脉畸形或房间隔缺损等解剖学异常同样可能引发 RLS,这导致 cTCD 在鉴别诊断中的特异性相对不足^[26]。鉴于此,建议在确认存在 RLS 后配合 cTEE 检查以明确分流原因。综上,cTCD 目前是初步筛查和评估 PFO 大小的首选技术之一。然而,其固有的局限性要求在临床应用中需结合其他检查手段进行结果验证或补充完善。

2.2.2 cTTE 经胸超声心动图是一种通过超声探头经胸壁探查心脏结构和功能的技术,可有效评估心脏的解剖特征及功能状态,其虽可用于检测 PFO,但敏感性低。通过在静脉注射震荡生理盐水进行对比增强,可显著提高 PFO 诊断灵敏度^[27]。cTTE 具有以下显著优势:(1)操作无创性,安全性较高;(2)技术操作相对简单,且在二级及以上医疗机构中普遍可行;(3)检查成本较低,具有良好的成本效益。然而,cTTE 的图像分辨率较低,这使得精确评估 PFO 变得困难,且常常受到操作者经验的影响。综上所述,cTTE 作为一种简便、安全的筛查工具,在 PFO 的初步诊断中发挥着重要作用,但在具体临床应用中需要根据检查结果考虑其他辅助检查手段。

2.2.3 cTEE 经食管超声心动图是半侵入性检查,其通过将超声探头放置于食管内评估心脏结构和功能,得益于探头放置位置的优势,生成的图像比经胸超声心动图更清晰。cTEE 在经食管超声心动图的基础上,通过静脉注射造影剂来进一步提升成像质量,被认为是诊断 PFO 的“金标准”^[28]。cTEE 具有高分辨率和高准确性优势,适用于经胸超声心动图检查结果不明确或需要更详尽评估心脏结构的情况。然而,cTEE 存在一定的局限性:首先,在检查过程需要患者配合完成标准的 Valsalva 动作;其次,存在食管病变或严重心肺不全患者在检查过程中可能诱发消化道出血、心律失常等不良反应。因此,cTEE 限定应用于 PFO 初步筛查结果呈阳性的病例^[29]。

3 PFO 相关脑卒中的治疗策略研究进展

PFO 相关脑卒中的治疗策略需基于脑卒中急性期治疗与二级预防的分层管理原则。近年来,多项随机对照试验及荟萃分析为不同治疗方案的疗效与安全性评估提供了新的循证依据,但临床决策仍需要个体化权衡。

3.1 脑卒中急性期治疗策略 对于 PFO 相关脑卒中急性期患者,2024 年美国心脏协会/美国麻醉医师

协会公布了最新指南遵循缺血性脑卒中急性期抗栓治疗的规范。对发病时间小于 4.5 h 且无溶栓禁忌者,指南推荐阿替普酶静脉溶栓治疗^[30]。而抗栓策略需要根据脑卒中机制进行选择,若考虑反常栓塞机制(如存在深静脉血栓或血液高凝倾向),可优先选择抗凝治疗。若无明显栓塞证据或出血风险较高,可选用抗血小板药物(阿司匹林或氯吡格雷)。

3.2 二级预防策略

3.2.1 药物治疗 药物治疗作为 PFO 相关脑卒中二级预防的基础策略,包括抗凝与抗血小板 2 种方案。针对 CS 合并 PFO 患者的药物治疗选择,目前仍存在学术争议。

早期 PICSS 研究^[31]纳入了 630 例患者,并将其随机分配至华法林组(312 例)或阿司匹林组(318 例),结果显示,2 组脑卒中复发风险无显著差异($HR=0.52,95\%CI\ 0.16\sim1.67,P=0.28$)。但 CLOSE 试验^[32]提示抗凝可能更具优势。该研究将患者随机分为抗凝组及抗血小板组,5 年随访结果显示,抗凝组脑卒中累积风险显著低于抗血小板组($1.5\%\text{ vs. }3.8\%,HR=0.44,95\%CI\ 0.11\sim1.48$)。值得注意的是,不同荟萃分析结论存在异质性。一项多中心数据的研究^[33]提示抗凝与抗血小板治疗在脑卒中预防方面无显著差异($OR=0.66,95\%CI\ 0.41\sim1.07,P=0.46$)。而另一项大规模荟萃分析^[34]则证实抗凝治疗可显著降低脑卒中复发风险($HR=0.66,95\%CI\ 0.47\sim0.94$),其中华法林($HR=0.31,95\%CI\ 0.12\sim0.68$)与封堵术($HR=0.14,95\%CI\ 0.05\sim0.31$)联用方案表现出更优的预防效果。

现有研究数据表明,在脑卒中二级预防中,抗凝治疗可能具有相对优势,然而需要关注各研究在入组标准和随访周期方面存在的异质性。未来研究应扩大样本规模并延长观察周期,重点评估抗凝治疗的临床净获益,同时比较不同抗凝剂的安全性和有效性。

3.2.2 经皮 PFO 封堵治疗 经皮 PFO 封堵术是一种通过介入手段植入封堵装置实现心房间隔闭合的微创治疗技术,具有微创、安全高效等优势。自 20 世纪末首次应用于 PFO 相关脑卒中患者以来,该技术始终是心血管介入领域的研究热点。近年来,多项随机对照试验为 PFO 封堵术的临床应用提供了重要依据。2011-2013 年间发布的 PC-Trail、CLOSURE I、RESPECT 3 项关键性研究显示,相较于药物治疗组,封堵治疗组在降低复发性栓塞事件或死亡风险方面未表现出显著优势^[35-36]。直到 2017 年,CLOSE、REDUCE 和 RESPECT 试验的长期随访数据表明,PFO 封堵术在预防脑卒中复发方面显著优于单纯药物治疗。一项针对 PFO 相关脑卒中患者的 5 年随访研究显示,封堵组脑卒中复发率呈持续下降趋势,第 3 年随访时累计复发 18 例(封堵组 6 例 vs. 抗血小板组 12

例),至第 5 年随访时新增复发病例 2 例(均出现在抗血小板组),证实封堵治疗具有更优的长期预防效果^[37]。

基于循证医学证据的积累,相关临床指南也在不断更新完善。2020 年由美国神经病学学会发布的 PFO 相关脑卒中二级预防指南强调,对于年龄小于 60 周岁、病因明确的 CS 患者,首选 PFO 封堵治疗;对于未行封堵术者,应用抗血小板治疗方案进行复发预防。2021 年,我国发布的《卵圆孔未闭相关脑卒中预防中国专家指南》进一步提出,(1)抗凝治疗未明显优于抗血小板治疗;(2)拟行封堵术者需系统评估脑卒中机制、PFO 解剖特征及 RLS 程度;(3)推荐年龄 16~60 岁、合并房间隔瘤或中-大量 RLS(直径大于或等于 2 mm)的 PFO 相关脑卒中患者接受介入封堵治疗^[38]。2024 年发布的《卵圆孔未闭规范化诊疗中国专家共识》建议,16~60 岁患者建议行 PFO 封堵术;60 岁以上患者建议行 PFO 封堵术,但需要进行术前风险与获益评估;16 岁以下患者原则上不实施封堵术^[39]。以上指南共识表明,对于具有明确高危解剖特征的 PFO 患者,介入封堵已成为一线治疗策略。

4 小结及展望

综合现有研究证据,PFO 导致 CS 的病理机制具有多因素交互作用特征。传统观点主要聚焦于反常栓塞机制,但近年研究逐步揭示原位血栓形成、房性心律失常及循环生物标志物等新型机制的重要作用。在临床评估方面,cTEE 凭借高灵敏度(>95%)与特异性(>98%)成为 PFO 诊断的“金标准”。基于多项高质量随机对照试验的循证支持,目前国内外指南对合并高危解剖特征(如房间隔瘤、中-大量 RLS)的 PFO 相关脑卒中患者,优先推荐介入封堵联合抗血小板治疗作为二级预防策略。

尽管经皮 PFO 封堵术的临床价值已经证实,但其规范化应用仍面临诸多挑战:首先,现有临床研究纳入人群存在年龄偏倚(主要集中于小于 60 岁群体),老年患者介入治疗的获益风险比需要通过前瞻性队列研究进一步验证;其次,封堵术后抗栓方案尚未形成共识,抗凝治疗与抗血小板治疗的疗效差异仍需要临床试验加以证实。未来的 PFO 相关脑卒中研究需要重点关注以下领域:首先,需要设计全年龄段注册研究,重点评估大于 65 岁老年患者介入治疗的预后。其次,通过多中心随机对照试验对比封堵术后不同抗栓方案的有效性与安全性;最后,进行 10 年以上长期随访研究,明确封堵器相关并发症及其对临床结局的影响。

参考文献

[1] MALOKU A, HAMADANCHI A, FRANZ M, et al. Patent foramen ovale: When to close and how? [J]. Herz,

2021,46(5):445-451.
[2] MESSÉ S R, GRONSETH G S, KENT D M, 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.
[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] SHAH A H, HORLICK E M, KASS M, et al. The pathophysiology of patent foramen ovale and its related complications [J]. Am Heart J, 2024, 277: 76-92.
[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: 147.
[6] MAC GRORY B, OHMAN E M, FENG W W, et al. Advances in the management of cardioembolic stroke associated with patent foramen ovale [J]. BMJ, 2022, 376: e063161.
[7] ELSHEIKH S, LIP G Y H, ABDUL-RAHIM A H. Potential embolic sources in embolic stroke of undetermined source in patients with patent foramen ovale: look harder [J]. Cerebrovasc Dis, 2023, 52(6): 607-608.
[8] WINDECKER S, STORTECKY S, MEIER B. Paradoxical Embolism [J]. J Am Coll Cardiol, 2014, 64(4): 403-415.
[9] GAJO E C, KAVINSKY C J, MURPHY J, et al. The pivotal role of PFO in paradoxical embolism following venous sclerotherapy: A unique case report with pathological correlations [J]. Eur Heart J Case Rep, 2021, 5(8): ytab228.
[10] YAN C W, LI H. Preliminary investigation of in situ thrombus within patent foramen ovale in patients with and without stroke [J]. JAMA, 2021, 325(20): 2116-2118.
[11] LE MOIGNE E, JOBIC Y, TIMSIT S, et al. Patent foramen ovale and ischemic stroke in patients with pulmonary embolism response [J]. Ann Intern Med, 2019, 171(7): 527-528.
[12] DENG W J, MCMULLIN D, INGLESSIS-AZUAJE I, et al. Effect of patent foramen ovale closure after stroke on circulatory biomarkers [J]. Neurology, 2021, 97(2): E203-E214.
[13] HINDRICKS G, POTPARA T, DAGRES N, et al. 2020 ESC guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The task force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC [J]. Eur Heart J, 2021, 42(40): 4194-4194.
[14] RIGATELLI G, ZUIN M, RONCON L. Increased blood

- residence time as markers of high-risk patent foramen ovale[J]. *Transl Stroke Res*, 2023, 14(3): 304-310.
- [15] NING Y Y, TSE G, LUO G G, et al. Atrial cardiomyopathy: An emerging cause of the embolic stroke of undetermined source[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2021, 8: 674612.
- [16] LEVENTIS I A, SAGRIS D, STRAMBO D, et al. Atrial cardiopathy and likely pathogenic patent foramen ovale in embolic stroke of undetermined source[J]. *Thromb Haemost*, 2021, 121(3): 361-365.
- [17] RIGATELLI G, ZUIN M, ADAMI A, et al. Left atrial enlargement as a maker of significant high-risk patent foramen ovale[J]. *Int J Cardiovasc Imaging*, 2019, 35(11): 2049-2056.
- [18] MAS J L, SAVER J L, KASNER S E, et al. Association of atrial septal aneurysm and shunt size with stroke recurrence and benefit from patent foramen ovale closure[J]. *JAMA Neurol*, 2022, 79(11): 1175-1179.
- [19] RIGATELLI G, ZUIN M, BILATO C. Atrial septal aneurysm contribution to the risk of cryptogenic stroke in patients with patent foramen ovale: A brief updated systematic review and meta-analysis [J]. *Trends Cardiovasc Med*, 2023, 33(6): 329-333.
- [20] UENO Y. Editorial commentary: Atrial septal aneurysm as a risk factor for ischemic stroke with patent foramen ovale[J]. *Trends Cardiovasc Med*, 2023, 33(6): 334-335.
- [21] RIGATELLI G, AGGIO S, CARDAIOLI P, et al. Left atrial dysfunction in patients with patent foramen ovale and atrial septal aneurysm: an alternative concurrent mechanism for arterial embolism? [J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2009, 2(7): 655-662.
- [22] BENVENUTI F, MEUCCI F, VUOLO L, et al. Relation between the size of patent foramen ovale and the volume of acute cerebral ischemic lesion in young patients with cryptogenic ischemic stroke[J]. *Neurol Sci*, 2022, 43(1): 453-458.
- [23] KIM B J, SOHN H, SUN B J, et al. Imaging characteristics of ischemic strokes related to patent foramen ovale[J]. *Stroke*, 2013, 44(12): 3350-3356.
- [24] PALAZZO P, INGRAND P, AGIUS P, et al. Transcranial Doppler to detect right-to-left shunt in cryptogenic acute ischemic stroke[J]. *Brain Behav*, 2019, 9(1): e01091.
- [25] GRISOLD A, RINNER W, PAUL A, et al. Estimation of patent foramen ovale size using transcranial Doppler ultrasound in patients with ischemic stroke[J]. *J Neuroimaging*, 2022, 32(1): 97-103.
- [26] CAO L M, HUANG X M, WANG H L. Relevance of small right-to-left shunt in contrast-enhanced transcranial Doppler in young and middle-aged patients with cryptogenic stroke: a report of two cases and literature review[J]. *Int J Neurosci*, 2022, 132(11): 1118-1122.
- [27] CHATURVEDI A, MORONI F, AXLINE M, et al. Comparative evaluation of intracardiac, transesophageal, and transthoracic echocardiography in the assessment of patent foramen ovale: A retrospective single-center study [J]. *Catheter Cardio Inte*, 2023, 102(7): 1348-1356.
- [28] TIAN L, ZHANG M, NIE H J, et al. Contrast-enhanced transcranial doppler versus contrast transthoracic echocardiography for right-to-left shunt diagnosis[J]. *J Clin Monit Comput*, 2023, 37(5): 1145-1151.
- [29] YANG X X, WANG H, WEI Y J, et al. Diagnosis of patent foramen ovale: The combination of contrast transcranial doppler, contrast transthoracic echocardiography, and contrast transesophageal echocardiography [J]. *Biomed Res Int*, 2020, 2020: 255474.
- [30] BUSHNELL C, KERNAN W N, SHARRIEF A Z, et al. 2024 Guideline for the primary prevention of stroke: A guideline from the American Heart Association/American Stroke Association[J]. *Stroke*, 2024, 55(12): E344-E424.
- [31] HOMMA S, SACCO R L, DI TULLIO M R, et al. Effect of medical treatment in stroke patients with patent foramen ovale: Patent foramen ovale in cryptogenic stroke study[J]. *Circulation*, 2002, 105(22): 2625-2631.
- [32] 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.
- [33] ROMOLI M, GIANNANDREA D, EUSEBI P, et al. Aspirin or anticoagulation after cryptogenic stroke with patent foramen ovale: Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Neurol Sci*, 2020, 41(10): 2819-2824.
- [34] KHEIRI B, SIMPSON T F, OSMAN M, et al. Meta-analysis of secondary prevention of cryptogenic stroke[J]. *Cardiovasc Revascula*, 2020, 21(10): 1285-1290.
- [35] FURLAN A J, 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.
- [36] MEIER B, KALESAN B, MATTLE H P, et al. Percutaneous closure of patent foramen ovale in cryptogenic embolism[J]. *N Engl J Med*, 2013, 368(12): 1083-1091.
- [37] KASNER S E, RHODES J F, ANDERSEN G, et al. Five-year outcomes of pfo closure or antiplatelet therapy for cryptogenic stroke[J]. *N Engl J Med*, 2021, 384(10): 970-971.
- [38] 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.
- [39] 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.