

卵圆孔未闭伴房间隔膨出瘤与先兆偏头痛关系的超声心动图研究

杨娟 赵娜 齐清华

郑州大学第一附属医院,河南 郑州 450052

【摘要】 目的 应用经食管超声心动图(transesophageal echocardiography, TEE)联合右心声学造影评估卵圆孔未闭(patent foramen ovale, PFO)伴房间隔膨出瘤(atrial septal aneurysm, ASA)与先兆偏头痛(migraine with aura, MA)的关系。**方法** 回顾性分析郑州大学第一附属医院 2018-01—2021-05 接受经食道超声心动图联合右心声学造影的 988 例患者的检查图像及临床资料。超声检查前,采用经过验证的头痛问卷,由两位神经科医生根据国际头痛标准诊断是否有先兆偏头痛,由超声医生在不知患者是否有偏头痛的前提下进行超声心动图检查,进行 RLS 分级,对无 PFO 和 ASA 组、PFO 组、ASA 组和 PFO 伴 ASA 组进行偏头痛及先兆偏头痛的单因素分析,并对有无先兆偏头痛患者的 RLS 分级进行比较。**结果** 孤立的 PFO 占 15.38%,孤立的 ASA 占 3.04%,PFO 合并 ASA 占 7.29%。偏头痛发生率 19.03%,MA 发生率 8.20%。与无 PFO 和 ASA 组比较,PFO 伴 ASA 组无先兆偏头痛($OR=2.324, 95\% CI: 1.225\sim 4.41, P=0.008$)及有先兆偏头痛($OR=5.533, 95\% CI: 3.031\sim 10.1, P<0.001$)患病率显著增高。偏头痛患者中,PFO 伴 ASA 组有先兆发生的患病率显著增高($OR=2.381, 95\% CI: 1.095\sim 5.176$)。在 RLS 分级中,2 级和 3 级分流在 MA 及 MA⁻患者之间差异有统计学意义($\chi^2=7.912, P=0.005$);PFO 伴 ASA 组 2 级和 3 级分流显著高于 PFO 组($\chi^2=7.023, P=0.008$)。**结论** PFO 合并 ASA 与 MA 显著相关,且出现右向左分流的程度增高,PFO 引起的偏头痛研究应集中于这种特殊的心房异常。

【关键词】 偏头痛;右心声学造影;经食管;卵圆孔未闭;房间隔膨出瘤

【中图分类号】 R747.2;R445.1 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1673-5110(2021)24-2160-08

An echocardiographic study of the relationship between patent foramen ovale with atrial septal bulging tumor and migraine aura

YANG Juan, ZHAO Na, QI Qinghua

The First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, China

【Abstract】 Objective To evaluate the relationship between patent foramen ovale (PFO) with atrial septal aneurysm (ASA) and migraine with aura (MA) by transesophageal echocardiography (TEE) combined with contrast echocardiography. **Methods** The examination images and clinical data of 988 patients who underwent transesophageal echocardiography combined with right heart sonography in the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University from January 2018 to May 2021 were analyzed retrospectively. Before the ultrasonic examination, the patients were treated with a validated headache questionnaire, and diagnosed by two neurologists to determine whether there was migraine aura according to the international headache standards. The ultrasonic doctor examined the patient by echocardiography without knowing whether the patient had migraine and RLS classification was conducted. Single factor analysis of migraine with aura and migraine without aura was performed in non PFO and ASA group,

PFO group, ASA group and PFO with ASA group. RLS classification of migraine with aura group and migraine without aura group were compared. **Results** Isolated PFO accounted for 15.38%, isolated ASA accounted for 3.04%, and PFO combined ASA accounted, for 7.29%. The incidence of migraine was 19.03%, and the incidence of MA was 8.20%. Compared with the without PFO and ASA, the prevalence of migraine without aura ($OR=2.324$, 95% $CI: 1.225-4.41$, $P=0.008$) and migraine with aura ($OR=5.533$, 95% $CI: 3.031-10.1$, $P<0.001$) in PFO with ASA group were significantly higher. Among migraine patients, the prevalence of aura in PFO with ASA group was significantly higher ($OR=2.381$, 95% $CI: 1.095-5.176$). In RLS grading, grade 2 and grade 3 shunts were statistically different between MA and non-MA patients ($\chi^2=7.912$, $P=0.005$). The grade 2 and 3 shunts of PFO with ASA were significantly higher than those of patients with PFO alone ($\chi^2=7.023$, $P=0.008$). **Conclusion** PFO combined with ASA is significantly correlated with MA, and the degree of right to left shunt is increased. The study of migraine caused by PFO should focus on this special atrial abnormality.

【Key words】 Migraine; Right heart contrast echocardiography; Transesophageal; Patent foramen ovale; Atrial septal aneurysm

偏头痛是一种临床常见的慢性神经血管性疾病^[1],是造成残疾的重要原因之一,多表现为单侧、搏动性、中重度头痛发作,常伴恶心呕吐、畏光畏声,中年女性高发。偏头痛患病率为 18.5%,其中 36%在偏头痛发作前会有先兆体验^[1],即先兆偏头痛(migraine with aura, MA)。MA被认为是一种特殊的偏头痛亚型,患病率为 4.4%。进行 MA 引发原因和机制的探究,对于防治脑卒中具有重要意义。已有研究表明,卵圆孔未闭(patent foramen ovale, PFO)可能与 MA 有一定的关系^[2-3],PFO 是一种裂隙状的心房间开口,约 27%的人群存在这种开口,是引起心脏右-左分流(right-to-left shunt, RLS)的主要原因之一。由于 PFO 严重影响患者生活质量且发病机制不明,关于其致病作用越来越受到临床重视,并提出了许多假说,包括反常栓塞(paradoxical embolism, PE)学说、5-羟色胺学说、低氧学说、基因学说等,各学说间并非完全独立,但目前倾向于 PE 学说^[4]。目前,已明确 PFO 在不明原因性卒中的发病过程中扮演了重要角色^[5],但 PFO 与偏头痛的关系却始终存在争议^[6]。

此外,也有研究显示房间隔膨出瘤(atrial septal aneurysm, ASA)与 PFO 的共同存在,会增加伴 MA 患者的脑卒中风险^[3],提示 ASA 可能也与 MA 有关系。ASA 是一种先天性房间隔膨出,累及卵圆窝区。在大型尸检研究和超声心动图的检查中,普通人群 ASA 的发生率为 1%~2.5%。目前,关于 MA 和 PFO 伴 ASA 之间的关系报道尚少,本研究旨在应用 TEE 联合右心声学造影探讨 PFO 伴 ASA 与 MA 发生的相关性。

1 资料与方法

1.1 研究对象 回顾性分析 2018-01—2021-05 在郑州大学第一附属医院接受经食道超声心动图联合右心声学造影的 988 例患者的检查图像及临床资料,其中男 417 例,女 571 例,年龄 18~65(42.1±17.8)岁。超声检查前,所有患者接受有效的头痛问卷,由两位神经内科医师根据国际头痛标准诊断偏头痛是否伴有先兆。纳入标准:年龄>18 岁,独立完成头痛调查问卷,超声图像清晰、完整。排除标准:未进行右心声学造影检查的患者,未完成头痛

问卷的患者,房间隔缺损(atrial septal defect, ASD)患者。

1.2 仪器与方法

1.2.1 仪器:应用 Philips iE33 或 Epiq 7C 彩色多普勒超声诊断仪,配备 X7-2 经食管探头,频率 2~7 MHz。患者取平卧位,全麻后经食管放置探头至食管中断距齿门深度 30~40 cm 处。右心声学造影通过在 TEE 期间向外周静脉注射一团振荡生理盐水加入 1 mL 空气混合溶液进行。在右侧心房混浊后 3 个周期内,无论进行或不进行 Valsalva 动作均发现左心房出现微泡,诊断为 RLS。由超声医生在不知患者有偏头痛的前提下进行超声心动图检查。

1.2.2 RLS 及 ASA 的评估标准:RLS 评估标准:0 级(无 RLS),左心房未见微泡;1 级(少量 RLS),左心房内可见 1~10 个微泡/帧;2 级(中量 RLS),左心房内可见 11~30 个微泡/帧;3 级(大量 RLS),左心房内可见 >30 个微泡/帧,或左心房几乎充满微泡并致透声窗明显见底。房间隔膨出瘤的定义是房间隔向右心房或左心房突起,超出房间隔平面至少 10 mm。

1.3 统计学分析 应用 SPSS 20.0 软件进行数据整理、筛选与统计分析,计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,计数资料以率(%)表示。采用 Logistic 回归分析进行房间隔解剖对无先兆偏头痛及有先兆偏头痛发生的相关风险评估,计算风险系数 OR 及 P 值。采用双侧 0.05 检验水准, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基线资料 孤立的 PFO 152 例(15.38%),孤立的 ASA 30 例(3.04%),PFO 伴 ASA 72 例(7.29%)。偏头痛发生率为 19.03%,MA 的发生率为 8.20%(表 1、图 1~2)。

表 1 998 例患者基线资料

Table 1 Baseline data of 998 patients

基线资料	指标数值
年龄/(岁, $\bar{x}\pm s$)	42.1±17.8
女性[n(%)]	517(52.33)
BMI/(kg/m ² , $\bar{x}\pm s$)	27.8±4.3
病史	
卒中/TIA[n(%)]	376(38.06)
冠心病[n(%)]	151(15.28)
糖尿病[n(%)]	73(7.39)
高血压[n(%)]	343(34.72)
高血脂[n(%)]	467(47.27)
吸烟[n(%)]	322(32.59)
房颤[n(%)]	315(31.88)
房间隔解剖	
无 PFO 和 ASA[n(%)]	734(74.29)
PFO[n(%)]	152(15.38)
ASA[n(%)]	30(3.04)
PFO 伴 ASA[n(%)]	72(7.29)
症状	
无偏头痛[n(%)]	800(80.97)
无先兆偏头痛[n(%)]	107(10.83)
有先兆偏头痛[n(%)]	81(8.20)

注: BMI: 体重指数

2.2 偏头痛单因素分析 与无 PFO 和 ASA 组比较, PFO 伴 ASA 组无先兆偏头痛($OR=2.324, 95\% CI: 1.225\sim 4.41, P=0.008$)及有先兆偏头痛($OR=5.533, 95\% CI: 3.031\sim 10.1, P < 0.001$)患病率显著增高,其余组别两种偏头痛患病率未见显著升高,可见 PFO 伴 ASA 与偏头痛显著相关(表 2)。

2.3 先兆偏头痛发生单因素分析 PFO 伴 ASA 组有先兆患病率较无 PFO 和 ASA 组显著增高($OR=2.381, 95\% CI: 1.095\sim 5.176$),其余组别有先兆偏头痛发生率未见显著升高(表 3)。

2.4 有无先兆偏头痛的 RLS 分级比较 RLS 分级中, MA 患者的 2 级和 3 级分流率分别为 14.81% 和 12.35%, MA⁻ 患者的 2 级和 3 级分流率分别为 6.54% 和 4.67%, MA 与 MA⁻ 患者的 2

级和 3 级分流比较差异有统计学意义 ($\chi^2=7.912, P=0.005$); PFO 伴 ASA 组 2 级和 3 级分流率分别为 33.33%、36.11%, 显著高于单纯 PFO 患者组 ($\chi^2=7.023, P=0.008$)。见表 4。

表 2 偏头痛单因素分析

Table 2 Univariate analysis of no migraine and related factors of migraine

组别	n	无偏头痛	无先兆偏头痛	有先兆偏头痛	OR(95% CI) MA vs 无偏头痛	P 值	OR(95% CI) MA ⁻ vs 无偏头痛	P 值
无PFO和ASA组	734	610(76.25)	75(70.09)	45(55.56)				
PFO组	152	124(15.5)	13(12.15)	15(18.52)	0.853(0.459~1.585)	0.614	1.64(0.886~3.034)	0.112
ASA组	30	17(2.13)	5(4.67)	1(1.23)	2.392(0.858~6.671)	0.086	0.797(0.104~6.129)	0.827
PFO伴ASA组	72	49(6.13)	14(13.08)	20(24.69)	2.324(1.225~4.41)	0.008	5.533(3.031~10.1)	< 0.001

表 3 先兆偏头痛发生单因素分析

Table 3 Single factor analysis of migraine with aura

组别	n	无先兆偏头痛	有先兆偏头痛	OR(95% CI)	P 值
无PFO和ASA组	734	75(70.09)	45(55.56)		
PFO组	152	13(12.15)	15(18.52)	1.923(0.839~4.408)	0.119
ASA组	30	5(4.67)	1(1.23)	0.333(0.038~2.945)	0.301
PFO伴ASA组	72	14(13.08)	20(24.69)	2.381(1.095~5.176)	0.026

表 4 有无先兆偏头痛的RLS分级比较

Table 4 Comparison of RLS classifications of migraine with aura and migraine without aura

组别	n	0级	1级	2级	3级	χ^2 值	P 值
MA ⁻ 组	107	90(84.11)	5(4.67)	7(6.54)	5(4.67)	7.912	0.005
MA组	81	48(59.26)	11(13.58)	12(14.81)	10(12.35)		
PFO组	152	0	75(49.34)	55(36.18)	22(14.47)	7.023	0.008
PFO伴ASA组	72	0	22(30.56)	24(33.33)	26(36.11)		

注:MA⁻:无先兆偏头痛



图1 食管超声造影见右向左分流微泡声像图
Figure 1 Contrast-enhanced esophagus, see the right to left shunt microbubble sonogram

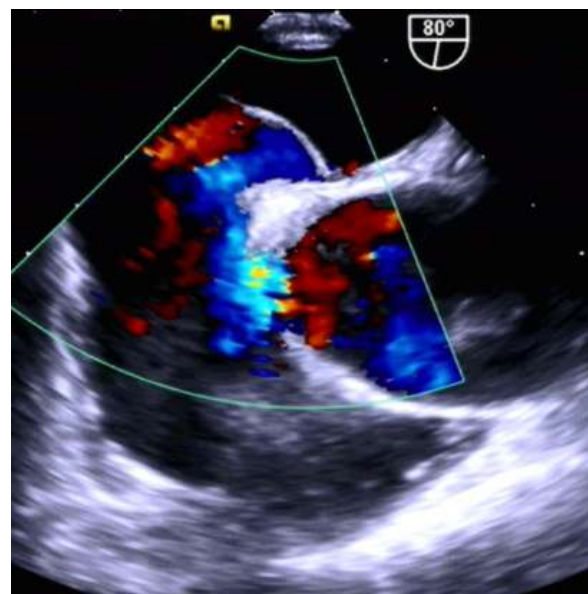


图2 食管超声心动图见左向右彩色分流束
Figure 2 Esophageal echocardiogram, see left to right color shunt beam

3 讨论

偏头痛是临床最常见的原发性头痛类型,其在 2010 年全球疾病负担研究中的疾病排名为第七^[7],在普通人群中的发生率为 10%~13%^[8]。36% 的偏头痛患者在偏头痛发作前会有前驱视觉体验,即先兆。PFO 作为一种先天性心脏异常,其特征是出生后卵圆孔未能正常闭合,与偏头痛发作的病因有关^[3]。WILMSHURST 等^[9]最初报道卵圆孔闭合可改善减压人员的偏头痛。此外,几项回顾性观察研究显示,约 80% 的患者报告卵圆孔闭合后偏头痛发作有所改善^[4]。偏头痛发作的大部分患者(>50%)有先兆,文献报道 PFO 与 MA 之间存在一种特殊的关联^[10]。研究表明偏头痛尤其是有先兆患者,PFO 的发生率增加^[11-13]。进一步研究表明,PFO 闭合对偏头痛患者有积极影响,MA 患者在 PFO 关闭后偏头痛发作的频率显著降低^[14],这也提示 PFO 可能与偏头痛和 RLS 存在因果联系^[15-17]。

本研究单因素分析显示,与无 PFO 和 ASA 组比较,PFO 伴 ASA 组无先兆偏头痛($OR=2.324$, 95% CI : 1.225~4.41, $P=0.008$)及有先兆偏头痛($OR=5.533$, 95% CI : 3.031~10.1, $P<0.001$)患病率显著增高,可见 PFO 伴 ASA 与偏头痛显著相关。单因素分析显示,与无 PFO 和 ASA 组比较,PFO 伴 ASA 组有先兆患病率显著增高($OR=2.381$, 95% CI : 1.095~5.176)。本文发现,PFO 伴 ASA 这种特殊类型的解剖结构^[18]在偏头痛发作尤其是伴先兆偏头痛发作方面有显著相关性。PFO 与偏头痛之间存在多种病理生理机制,因此,合理的 PFO 闭合在预防偏头痛中具有重要作用。

在 PFO 与偏头痛的病理生理机制研究中,皮质扩散抑制被认为是先兆偏头痛发病的关键因素。皮质扩散抑制是由微栓子引起

的,微栓子可以经 RLS 通过 PFO 分流至静脉系统^[19]。在 PFO 处,起源于静脉循环的微血栓或栓子可能进入体循环和脑循环并引发偏头痛发作^[20]。通过卵圆孔的右向左分流,这些微血栓可能绕过肺循环。原位微血栓的形成继发于 PFO 隧道的血流淤滞,可能是偏头痛触发物质的另一个来源。此外,纤维蛋白和血小板微栓子也被认为是继发于与 PFO 相关的左心房血流淤滞^[21]。另一项支持微血栓假说是 MOHANTY 等^[22]描述的房颤消融对偏头痛症状具有积极作用的研究,报告了新偏头痛患者的凝血酶原国际标准化比值(international normalized ratio, INR)低于治疗水平,这也支持了微血栓可能与偏头痛相关的理论。另一种机制是 PFO 允许血管活性胺绕过肺循环,直接逃逸到体循环^[23]。如血清素通常被单胺氧化酶在肺毛细血管中破坏,逃逸到体循环的血清素可引起大脑微循环中的血小板激活,从而促进微血栓形成,或直接刺激三叉神经并引发偏头痛^[24]。

关于 PFO 和 MA 之间是否存在联系,目前文献报道结论仍然不一致。有研究显示,PFO 和 MA 的发生存在关联^[25],在排除使用华法林或有房颤病史的患者后,本研究发现与无房间隔异常组相比,无 ASA 的 PFO 与 MA 无显著相关性,孤立的 ASA 与 MA 也无显著相关性,伴 ASA 的 PFO 与 MA 具有显著相关性。PFO 伴 ASA 同时存在是发生隐源性脑缺血事件最密切相关的因素之一。MA 患者存在卒中风险,因此,假设 PFO 和 MA 之间的联系可能是 ASA,本研究也证实 PFO 伴 ASA 与 MA 显著相关。联合右心声学造影,本文得出高级别的右向左分流在 MA 与 MA⁻患者之间有显著性差异,同时高级别的右向左分流在 PFO 伴 ASA 的患者中更加显著。

近年来, PFO 导致的偏头痛发作引起国内外专家的广泛关注^[26], PFO 封堵术也被广泛应用于临床, 有助于脑卒中的防治^[27]。与无先兆偏头痛患者相比, 有先兆偏头痛患者 PFO 闭合与头痛改善之间的相关性更强。PFO 闭合可能对多重药物治疗难治性偏头痛患者有益, 可以减少偏头痛发作次数和偏头痛发作时间, 这一益处也在大多数先兆偏头痛患者身上得到证明。一项 Meta 分析显示, PFO 关闭与偏头痛症状的显著改善有关, 有先兆的偏头痛患者比无先兆的偏头痛患者获益更明显, PFO 闭合与偏头痛的高治愈率显著相关^[28]。在大多数先兆偏头痛患者和小部分无先兆偏头痛患者中, PFO 关闭和偏头痛的缓解存在显著相关性。PFO 促进偏头痛是因静脉血通过肺循环的运输不完全, 因此, 血清素和微栓塞信号因子在肺循环中不全代谢, 进入脑血管。当血清素和微栓塞信号因子在动脉循环中达到阈值浓度时, 某些血管活性物质会引发皮层扩张性抑制, 从而引发先兆^[29]。另外, 血管活性药物的长期分流可能降低自发性偏头痛起始阈值^[30]。在 PFO 成功闭合后, 动脉侧血清素和微栓塞信号因子浓度降低可改善 CSD 介导的偏头痛发作, 这特别适合解释 PFO 关闭后 MA 的攻击大幅减少, 手术后 MA 的发生率消失或严重程度显著改善。因此, PFO 封堵术应集中于合并 ASA 的特殊心房内异常, 对于临床症状的改善更具意义。未来的大规模研究将更有力地揭示 PFO 关闭对偏头痛预防的真正影响, 并明确哪些患者会从 PFO 关闭中获益更多。本研究的局限性在于缺少中远期随访资料, 需要继续收集相关资料进一步研究。

本研究未发现无 ASA 的 PFO 与 MA 之间的显著相关性, 而 PFO 伴 ASA 与 MA 具有显著

相关性, 且出现右向左分流的程度增高, 与 MA⁻无相关性。因此, 对于 MA 患者, PFO 的研究应集中于 ASA 这种特殊的心房结构异常, 从而有助于脑卒中的防治。

4 参考文献

- [1] OLESEN J. The international Classification of Headache Disorders[J]. *Headache*, 2008, 5: 691-693. DOI: 10.1111/j.1526-4610.2008.01121.x.
- [2] GUO Y, SHI Y J, ZHU D, et al. Clopidogrel can be an effective complementary prophylactic for drug-refractory migraine with patent foramen ovale [J]. *J Investig Med*, 2020, 68 (7) : 1-6. DOI: 10.1136/jim-2020-001342.
- [3] PREETHAM K, YASUFUMI K, BRIAN H W, et al. The Connection Between Patent Foramen Ovale and Migraine [J]. *Neuroimaging Clin N Am*, 2019, 29 (2) : 261-270. DOI: 10.1016/j.nic.2019.01.006.
- [4] PRESSMAN A, JACOBSON A, EGUILOS R, et al. Prevalence of migraine in a diverse community-electronic methods for migraine ascertainment in a large integrated health plan [J]. *Cephalalgia*, 2016, 36: 325-334. DOI: 10.1177/0333102415590242.
- [5] ETMINAN M, TAKKOUCHE B, ISORNA F C, et al. Risk of ischaemic stroke in people with migraine: systematic review and meta-analysis of observational studies [J]. *BMJ*, 2005, 330: 63-66. DOI: 10.1136/bmj.38302.504063.8F.
- [6] SAEED S S, RAJAN R G, RASADUL K, et al. Patent Foramen Ovale in Cryptogenic Stroke and Migraine with Aura: Does Size Matter? [J]. *Cureus*, 2018, 10(8) : e3213. DOI: 10.7759/cureus.3213.
- [7] VOS T, FLAXMAN A D, NAGHAVI M, et al. Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990-2010:

- a systematic analysis for the global burden of disease study 2010[J]. *Lancet*, 2012, 380: 2163–2196. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)61729-2.
- [8] ZHANG Y, KONG Q, CHEN J, et al. International classification of headache disorders 3rd edition beta-based field testing of vestibular migraine in China: demographic, clinical characteristics, audiometric findings and diagnosis statuses [J]. *Cephalalgia*, 2016, 36: 240–248. DOI: 10.1177/0333102415587704.
- [9] WILMSHURST P, BRYSON P. Relationship between the clinical features of neurological decompression illness and its causes [J]. *Clin Sci*, 2000, 99(1): 65–75. DOI: 10.1042/cs0990065.
- [10] CHOI D Y, SHIN D H, CHO K H, et al. Migraine with aura: a predictor of patent foramen ovale in children and adolescents [J]. *Cephalalgia*, 2013, 33(7): 463–468. DOI: 10.1177/0333102413477740.
- [11] JIE C, LUYUN C, WANGWANG H, et al. A comparison of contrast transthoracic echocardiography and contrast transcranial Doppler in cryptogenic stroke patients with patent foramen ovale [J]. *Brain Behav*, 2019, 9(5): e01283. DOI: 10.1002/brb3.1283.
- [12] WANG S B, LIU K D, YANG Y, et al. Prevalence and extent of right-to-left shunt on contrast-enhanced transcranial Doppler in Chinese patients with migraine in a multicentre case-control study [J]. *Cephalalgia*, 2018, 38(4): 690–696. DOI: 10.1177/0333102417708203.
- [13] MERRILL H S, YVONNE G. Role of Transesophageal Echocardiography in Patients with Ischemic Stroke [J]. *Prog Cardiovasc Dis*, 2018, 61(5/6): 456–467. DOI: 10.1016/j.pcad.2018.11.007.
- [14] BABIKIR K, AHMED A, MOHAMMED O, et al. Percutaneous Closure of Patent Foramen Ovale in Migraine A Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials [J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2018, 11(8): 816–818. DOI: 10.1016/j.jcin.2018.01.232.
- [15] MERON K T, KHALID N, CHIOMA C N, et al. Patent Foramen Ovale: A Comprehensive Review [J]. *Curr Probl Cardiol*, 2020, 45(2): 100392. DOI: 10.1016/j.cpcardiol.2018.08.004.
- [16] BRAIN H W, NABIL N, YAKOV M, et al. Frequency of Patent Foramen Ovale and Migraine in Patients With Cryptogenic Stroke [J]. *Stroke*, 2018, 49(5): 1123–1128. DOI: 10.1161/STROKEAHA.117.020160.
- [17] CHENG F, KUN H, CHANG X, et al. Contrast-enhanced transthoracic echocardiography applied in evaluation of pulmonary right-to-left shunt: A preliminary study [J]. *Comput Med Imaging Graph*, 2018, 68: 55–60. DOI: 10.1016/j.compmedimag.2018.04.007.
- [18] ANTONIO V. Patent Foramen Ovale: Pivotal Role of Transesophageal Echocardiography in the Indications for Closure, Assessment of Varying Anatomies and Post-Procedure Follow-up [J]. *Ultrasound Med Biol*, 2019, 45(8): 1882–1895. DOI: 10.1016/j.ultrasmedbio.2019.04.015.
- [19] ARMANDO P STEFANO G, ANNA A, et al. A Novel ATP1A2 Gene Variant Associated With Pure Sporadic Hemiplegic Migraine Improved After Patent Foramen Ovale Closure: A Case Report [J]. *Front Neurol*, 2018, 9: 332. DOI: 10.3389/fneur.2018.00332.
- [20] CLAUDIA A, MATTEO P, NICOLETTA B, et al. Right-to-left shunts and hormonal therapy influence cerebral vasomotor reactivity in patients with migraine with aura [J]. *PLoS One*, 2019, 14(8): e0220637. DOI: 10.1371/journal.

- pone.0220637.
- [21] AARON J S, AGUSTIN M C, JENNIFER S, et al. CSD-Induced Arterial Dilatation and Plasma Protein Extravasation Are Unaffected by Fremanezumab: Implications for CGRP's Role in Migraine with Aura[J]. *J Neurosci*, 2019, 39 (30): 6001–6011. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.0232-19.2019.
- [22] MOHANTY S, MOHANTY P, RUTLEDGE J N, et al. Effect of catheter ablation and periprocedural anticoagulation regimen on the clinical course of migraine in atrialfibrillation patients with or without pre-existent migraine: results from a prospective study [J]. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2015, 8 (2): 279–287. DOI: 10.1161/CIRCEP.114.002285.
- [23] ROBERT J S, NAZIF T, L PRIVITERA L, et al. Retrospective review of thienopyridine therapy in migraineurs with patent foramen ovale [J]. *Neurology*, 2018, 91 (22): 1002–1009. DOI: 10.1212/WNL.0000000000006572.
- [24] ADAM M R, BARBARA T R, DENISE E C, et al. Ticagrelor for Refractory Migraine/Patent Foramen Ovale (TRACTOR): An open-label pilot study[J]. *Neurology*, 2018, 91(22): 1010–1017. DOI: 10.1212/WNL.0000000000006573.
- [25] 郑泽华, 郝雨雁, 方玉婷, 等. 偏头痛与紧张型头痛前驱症状比较及预测能力[J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2021, 24 (19): 1657–1667. DOI:10.12083/SYSJ.2021.18.012.
- [26] 张晓蕾, 王运良. 偏头痛的分子机制研究进展 [J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2018, 21(15): 1634–1639. DOI:10.12083/SYSJ.2018.15.377.
- [27] YAODE H, XIULI Y, CHEN Q, et al. Transcatheter Patent Foramen Ovale Closure Is Effective in Alleviating Migraine in a 5-Year Follow-Up [J]. *Front Neurol*, 2019, 10: 1224. DOI: 10.3389/fneur.2019.01224.
- [28] AYMAN E, KIROLOS B, AHMED S A, et al. Meta-analysis of randomized trials on percutaneous patent foramen ovale closure for prevention of migraine [J]. *Acta Cardiol*, 2019, 74 (2):124–129. DOI:10.1080/00015385.2018.1475027.
- [29] MI J L, BOYONG P, SOOHYUN C, et al. Cerebrovascular reactivity as a determinant of deep white matter hyperintensities in migraine [J]. *Neurology*, 2019, 92(4):342–350. DOI:10.1212/WNL.0000000000006822.
- [30] QIU H, YINGBIN Z, FENGZHI W, et al. Impact of right-to-left shunt and transcatheter closure on the clinical features of migraine [J]. *Int J Neurosci*, 2020, 130(3): 270–275. DOI: 10.1080/00207454.2019.1672681.

(收稿 2021–12–01)

本文引用信息: 杨娟, 赵娜, 齐清华. 卵圆孔未闭伴房间隔膨出瘤与先兆偏头痛关系的超声心动图研究[J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2021, 24(24): 2160–2167. DOI: 10.12083/SYSJ.2021.24.007

Reference information: YANG Juan, ZHAO Na, QI Qinghua. An echocardiographic study of the relationship between patent foramen ovale with atrial septal bulging tumor and migraine aura [J]. *Chinese Journal of Practical Nervous Diseases*, 2021, 24 (24): 2160–2167. DOI: 10.12083/SYSJ.2021.24.007