

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2023.10.009
文章编号: 1005-8982 (2023) 10-0048-07

综述

偏头痛与卵圆孔未闭的研究进展*

万林珊¹, 宋秀娟¹, 刘燕燕¹, 付宝生¹, 马杰², 张彤¹, 张晗³, 王岳恒³

(河北医科大学第二医院 1. 神经内科, 2. 心脏外科, 3. 心脏超声科, 河北 石家庄 050000)

摘要: 偏头痛是临床常见的慢性致残性的神经系统疾病, 超过半数的患者会因为偏头痛的发作而影响正常生活。近年来, 大量研究表明偏头痛与卵圆孔未闭之间存在着一定的联系, 但因为卵圆孔未闭发病率较高且引发偏头痛发作的病理机制不明, 两者之间的因果关系尚存争议, 经皮卵圆孔封堵术是否为治疗卵圆孔未闭合并偏头痛的有效治疗手段亦成为研究热点。该文将围绕卵圆孔未闭与偏头痛的相关性、两者间可能存在的发病机制以及封堵术治疗偏头痛的疗效展开综述。

关键词: 偏头痛; 卵圆孔未闭; 反常栓塞; 右向左分流; 经皮介入

中图分类号: R747.2

文献标识码: A

Advances on the relationship between migraine and patent foramen ovale*

Wan Lin-shan¹, Song Xiu-juan¹, Liu Yan-yan¹, Fu Bao-sheng¹, Ma Jie²,
Zhang Tong¹, Zhang Han³, Wang Yue-heng³

(1. Department of Neurology; 2. Department of Cardiac Surgery; 3. Department of Cardiac Ultrasound,
The Second Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang, Hebei 050000, China)

Abstract: Migraine is a clinically common, chronic and disabling neurological disorder, and more than half of sufferers have migraine attacks that interfere with their normal lives. In recent years, a large number of studies have shown that there is a certain association between migraine and patent foramen ovale (PFO), but the causal relationship between the two is still controversial due to the high incidence of PFO and the unknown pathophysiological mechanisms that triggers migraine attacks via PFO. Moreover, whether PFO closure is an effective treatment for migraine has become a hot topic. This review focuses on the correlation between PFO and migraine, the possible pathogenesis and the efficacy of PFO closure in the treatment of migraine.

Keywords: migraine; patent foramen ovale; paradoxical embolism; right-to-left shunt; percutaneous intervention

偏头痛的患病率很高, 全球发病率高达12%, 且女性多见^[1]。目前国际头痛分类第3版^[2]对偏头痛进行了详细的分类并制订了相应的诊断标准, 以先兆偏头痛和无先兆偏头痛两大类型为主, 两种头痛均会反复发作, 无先兆性偏头痛的发作时间持续4~72 h, 日常体力活动可能加剧的搏动性头痛, 且

伴有自主神经系统功能障碍, 如恶心呕吐或畏光、畏声。25%~30%偏头痛患者在发作前1 h内或头痛时会出现可逆的视觉、感觉或其他中枢神经系统症状, 即所谓的先兆性偏头痛, 其中最易出现的先兆是视觉症状^[3]。卵圆孔未闭(patent foramen ovale, PFO)是最常见的先天性心脏结构异常, 近年来越来越

收稿日期: 2022-05-08

* 基金项目: 河北省医学科学研究课题(No: 20211276)

[通信作者] 宋秀娟, E-mail: songxiujuan1@126.com

越多的研究提示,偏头痛(尤其是先兆性偏头痛)与PFO有关。本文旨在从PFO的解剖结构、偏头痛与PFO的相关性、PFO引起偏头痛的可能机制,以及PFO封堵术治疗偏头痛的疗效展开论述,为深入了解两者间关系及临床治疗现状提供参考依据。

1 PFO及其解剖结构

卵圆孔是胎儿时期心房间的一种正常结构,自妊娠第4周起,原发隔和继发隔从心房顶部开始生长,将胎儿心房分成左右两半,随着原发隔的生长,隔膜上出现穿孔,这些穿孔融合形成继发孔。在原发隔的右侧,另一层膜从房间隔壁生长形成镰状继发隔,并与继发孔重叠,继发隔上的椭圆形窗口叫作卵圆窝。在卵圆窝的前上边缘,原发隔与继发隔未融合的部分,形成了一个片状瓣膜,构成卵圆孔^[4]。母体含氧量高的脐静脉血液可以经过卵圆孔由右心房直接流向左心房,由于出生后左心房压力较右心房高,使原发隔与继发隔紧密相贴,卵圆孔发生功能性闭合,12个月内瓣膜将融合达到解剖上的闭合。若原发性隔与继发隔在幼儿3岁以前未成功融合即为PFO,其发生的具体原因尚不清楚。有回顾性研究指出,经尸检及超声检查发现一般人群PFO的患病率为14.7%~31.3%^[5]。尸检报告显示女性的PFO直径大于男性,PFO长度和直径随年龄增长而增加^[6],但该结论是通过对比不同年龄段的人群所得,并不是监测同一人群不同年龄的PFO变化,故PFO的长度与大小是否会随年龄增长而改变其实并不明确。依据解剖结构,可将PFO分为简单型PFO和复杂型PFO^[7]。简单型PFO即不伴有特殊结构的PFO,其特征为:长度<8 mm、无房间隔膨出瘤(atrial septal aneurysm, ASA)、无过长的下腔静脉瓣或希阿里氏网、无肥厚的继发间隔(≤ 10 mm)及不合并房间隔缺损。不能满足上述条件或伴有左房侧多发出口、主动脉根部扩张引起解剖异常者为复杂型PFO。

有研究显示,PFO与多种疾病相关,但证据的力度各不相同,如隐源性卒中、直立性低氧血症、减压病、睡眠呼吸暂停综合征及先兆性偏头痛等^[8-13]。还有研究发现患有新型冠状病毒感染的PFO患者卒中风险可能会有所增加^[14]。PFO的解剖结构与相关疾病的发生率具有相关性,PFO较大、ASA、欧式瓣与

初发性脑卒中、全身性栓塞史相关;ASA、长隧道PFO、静息右向左分流(right-to-left shunt, RLS)者复发性脑卒中的风险更高^[7,15]。存在ASA的患者也更容易发生先兆性偏头痛^[16]。

2 偏头痛与PFO的关系

del SETTE等^[13]在1998年最先描述了偏头痛和PFO之间的关系,经颅多普勒超声造影发现先兆偏头痛患者和正常对照组的RLS率分别为41%和16%,两组比较差异有统计学意义。近年来,偏头痛与PFO的关系成为研究热点,但PFO合并偏头痛患者不同亚群的临床、解剖和影像学特征尚未得到充分评估,仍无高质量证据支持PFO与偏头痛之间存在因果关系。

先兆偏头痛和PFO之间似乎有着更密切的联系,有先兆的偏头痛患者PFO发生率为46.3%~88.0%,而无先兆的偏头痛患者发生率为16.2%~34.9%,与普通人群相似^[17]。2016年1项系统评价共纳入5 572例受试者,结果显示偏头痛患者PFO发生率是健康对照者的3.36倍,其中先兆性偏头痛患者PFO发生率是健康对照者的2.46倍,而无先兆性偏头痛患者与健康对照者的PFO率比较无差异^[18]。2018年1项针对中国人群的多中心大样本病例对照研究^[19],共纳入了931例偏头痛患者(先兆性偏头痛240例,无先兆性偏头痛691例)和282例健康对照者,结果显示有先兆偏头痛组和无先兆偏头痛组RLS率分别为63.8%和39.9%,均高于健康对照组(29.4%),两组与对照组比较有差异。相反,也有研究结果显示偏头痛患者与健康对照者的PFO发生率比较无差异^[20]。有意思的是,有调查研究^[21]显示,伴视觉先兆的偏头痛患者、存在视觉先兆但在时间上先兆与偏头痛不相关的患者及仅有视觉先兆的非偏头痛患者的PFO发生率分别为96%、72%和67%,与对照组比较均有差异,且经PFO封堵术治疗后,分别有52%、75%和80%患者的先兆症状得到改善,这表明RLS或许也是视觉先兆的形成机制之一。

3 PFO致偏头痛的相关机制

偏头痛与PFO之间的关系并不意味着确切的因果关系,PFO致偏头痛的发病机制至今尚不明确,目前公认的可能机制及假说有以下几种。

3.1 RLS假说

心内血液经PFO由右心房流向左心房,导致未经肺毛细血管氧合代谢的静脉血直接进入动脉系统,发生短暂性低氧血症可导致脑微梗塞,引起偏头痛发作^[22]。有关PFO封堵术后残余分流的研究也表明,术后残余分流的患者偏头痛改善不明显^[23],这进一步印证了RLS或反常栓塞可能是PFO致偏头痛发作的病理机制。

3.2 反常栓塞假说

反常栓塞假说是PFO致偏头痛发作最可能的病理、生理机制。当PFO存在时,静脉血液中的微小栓子(静脉血栓、空气栓子及脂肪栓子等)可能会绕过肺循环的过滤作用直接进入动脉,发生“反常栓塞”事件,导致颅脑动脉供血区的低灌注或皮质扩散性抑制,引发疼痛性神经源性炎症,触发偏头痛^[24],而皮质扩散性抑制也是引起偏头痛先兆的机制之一。反常栓塞更易发生在后循环,引起先兆视觉障碍^[25],这也与先兆性偏头痛患者中视觉先兆最为多见相符。该假说或许可以解释应用抗血小板药物或抗凝药物后,以及房颤射频消融术后偏头痛较前缓解的现象^[26]。

3.3 血管活性物质假说

5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)、降钙素基因相关肽等血管活性物质,可以介导中枢痛觉信号的传递,也可能通过损害脑血管舒缩反应性和自动调节能力,引起血管收缩,导致偏头痛^[27]。心内分流可使血管活性物质绕过肺循环进入动脉血,不被肺毛细血管中的酶所灭活,直接透过血脑屏障刺激三叉神经系统引起偏头痛^[28-29]。在发生短暂性低氧血症或反常栓塞时,血管内大量血小板聚集可导致5-HT释放增加,引起局部血管收缩,同时影响微栓子的清除速率,导致脑血管舒缩反应性进一步下降,促使偏头痛发作^[27]。但目前5-HT在PFO相关性偏头痛发作时的具体病理、生理机制尚不明确,仍需要更多研究探索PFO相关偏头痛急性期、缓解期及先兆期的5-HT水平变化。

3.4 遗传因素

有研究发现,在某些家族性先兆性偏头痛患者中,PFO与先兆性偏头痛具有共同的常染色体显性遗传特征^[30]。偏瘫型偏头痛是一种罕见的先兆性偏头痛亚型,由编码离子通道和转运蛋白的主要基因

CACNA1A、ATP1A2和SCN1A突变引起。在偏瘫型偏头痛中,不完全外显率、环境触发因素和表型表达之间的关系尚不明确,而PFO可能是影响偏瘫型偏头痛表型表达的因素之一^[31]。伴有皮质下梗死和白质脑病的常染色体显性遗传性脑动脉病(cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy, CADASIL)是由NOTCH3基因突变导致的一种遗传性小血管疾病,主要临床表现为反复发作的卒中、痴呆和先兆偏头痛。有研究发现CADASIL患者PFO发病率明显更高^[32],提示两者之间可能具有相同的遗传起源。事实上,NOTCH3基因在胚胎期间也在心脏前体中表达,并且调控心脏瓣膜和房室间隔等结构的形态发育^[33]。

此外,GUO等^[34]也提出了脑血流自动调节功能受损也可能是偏头痛的潜在机制之一。总之,PFO导致偏头痛的病理生理机制十分复杂,各种假说之间并不独立,偏头痛可能是多种途径共同导致的结果^[35]。

4 卵圆孔封堵术治疗偏头痛

目前,临床上将可预防或控制急性发作的口服药物作为偏头痛的首选治疗手段,包括5-HT受体激动剂(如曲坦类、麦角碱类药物)、非甾体类抗炎药(如布洛芬、扑热息痛)、抗癫痫药(如托吡酯、丙戊酸钠)、抗抑郁药(如阿米替林、文拉法辛)、 β 受体阻滞剂(如普萘洛尔、美托洛尔)和钙通道阻滞剂(如氟伐他嗪)等。但口服药物治疗无效或难以耐受药物副反应的患者不在少数,也有部分患者对同一药物治疗的反应时好时坏,稳定有效的个体化治疗方案已成为患者的迫切需求。PFO合并偏头痛的多种机制假说中,核心机制是由于PFO使心腔内发生了RLS,导致含氧量低的静脉血液、微栓子或血管活性物质等,通过未闭合的卵圆孔由静脉血液进入动脉系统,从而引发偏头痛。因此,对于合并PFO的偏头痛,经皮卵圆孔封堵术或许可作为治疗手段之一,该手术并发症较少,安全性也较高。

2000年来已有大量观察性研究发现PFO封堵术治疗后偏头痛的改善具有统计学意义,一项针对2016年之前发表的21项病例对照研究的系统回顾分析显示,经封堵术治疗后有14%~85%的患者头痛症状得到了明显改善,其中25%~85%为先兆性

偏头痛患者, 14% ~ 50% 为无先兆偏头痛患者, 先兆性偏头痛和无先兆偏头痛患者的头痛改善率分别为 4% ~ 58% 和 20% ~ 68%, 而 6% ~ 43% 的患者头痛症状没有变化, 38% 的患者头痛较前加重^[17]。术后中长期随访结果也显示患者预后良好^[36-38]。观察性研究多为单中心、小样本的非随机试验, 难以去除 PFO 封堵术引起的安慰剂效应及术后口服抗血小板聚集药物对偏头痛症状的影响, 其证据等级低于随机对照临床试验 (randomized controlled trial, RCT)。迄今为止, 已有 4 项 RCT 评估了封堵术治疗 PFO 合并偏头痛患者的有效性, 但均未达到主要研究终点。

4.1 MIST 试验

MIST 试验^[39]是第 1 项评估 PFO 封堵器治疗难治性先兆性偏头痛效果的前瞻性、多中心、随机、双盲对照试验, 研究纳入伴有中至重度 RLS 的难治性先兆性偏头痛患者 147 例, 随机分配到使用 Starflex PFO 封堵器的手术组及假手术组, 主要研究终点是偏头痛完全消失, 次要终点为偏头痛发作天数减少 50%, 随访 6 个月后, 两组在主要研究终点与次要研究终点方面没有观察到差异。

4.2 PRIMA 试验

PRIMA 试验^[40]是 1 项多中心、前瞻性、随机、开放标签的国际试验, 共纳入 107 例 21 ~ 61 岁的 PFO 合并先兆性偏头痛患者 (首次偏头痛发作年龄 < 50 岁、每月发作 3 ~ 5 d, 持续时间 ≤ 14 d, 且对 ≥ 2 种不同类别的预防偏头痛发作药物无反应), 随机分为封堵组与药物治疗组, 两组于试验开始前均口服氯吡格雷 3 个月 (75 mg/d)、阿司匹林 6 个月 (75 ~ 100 mg/d), 封堵组另外接受 Amplatzer PFO 封堵器手术治疗。主要研究终点是随机分组后 9 ~ 12 个月每月偏头痛天数较随机分组前 3 个月减少, 共 83 例患者 (封堵组 40 例、药物治疗组 43 例) 完成了 12 个月的随访, 结果显示药物治疗组发作天数减少 1.7 d, 封堵组减少 2.9 d, 组间比较无差异, 未达到主要研究终点。

4.3 PREMIUM 试验

PREMIUM 试验^[41]是 1 项前瞻性、随机、双盲、假对照临床试验, 共纳入 220 例 18 ~ 65 岁的 PFO 合并偏头痛患者 (有或无先兆性偏头痛、每月头痛发作 6 ~ 14 d、经颅多普勒发泡试验检测 RLS 分级为 4 ~

5 级, 且对至少 3 种不同类别的预防偏头痛发作药物无反应或不能耐受), 随机分为封堵组 (117 例) 及假手术组 (103 例), 封堵组应用 Amplatzer PFO 封堵器手术治疗, 两组均口服口服氯吡格雷 1 个月 (75 mg/d)、阿司匹林 6 个月 (325 mg/d)。主要研究终点是应答率, 即每月偏头痛发作次数减少 50%, 经随访 1 年后, 结果显示, 两组患者术后第 10 ~ 12 个月的每月偏头痛发作次数减少 50% 人数占比分别为 38.46% 和 32.04%, 两组比较无差异。

4.4 CLOSE-MIG 试验

2021 年一项随机临床试验的子研究 CLOSE-MIG^[42]共纳入 145 例 (平均年龄 41.9 岁, 女性 58.6%) PFO 合并隐源性卒中及偏头痛的患者, 其中 67 例患者经随机分配接受 PFO 封堵术治疗, 78 例患者接受抗血小板聚集药物治疗, 在平均 5 年的随访期内, 无论是有先兆还是无先兆的偏头痛患者与单用抗血小板治疗相比, PFO 封堵术并没有明显减少年均偏头痛发作次数。

PRIMA 与 PREMIUM 两项前瞻性随机临床试验, 可能由于研究规模小和统计分析能力有限, 结果均未达到其主要研究终点, 但两者都达到了其次要研究终点, 且两项研究的次要研究终点互为对方的主要研究终点。PRIMA 试验结果显示, 在封堵组中约 38% 的患者每月偏头痛天数相对于基线减少了 50% 以上, 而药物治疗组中仅 15% 的患者达到应答率, 两组比较有差异; PREMIUM 试验结果显示, 封堵组每月偏头痛发作平均减少 (3.4 ± 4.4) d, 假手术组为 (2.0 ± 5.0) d, 两组比较有差异。由于 MIST 试验使用的 PFO 封堵器不同, 2021 年 1 项汇集分析^[43]仅纳入了 PRIMA 与 PREMIUM 研究, 合并分析了两研究纳入的 337 例受试者的数据 (其中封堵组 176 例, 药物对照组 161 例), 并重新定义了研究终点: 将每月偏头痛天数的减少作为主要终点, 目前这一终点已成为偏头痛医学研究的常见终点。此外, 研究人员还评估了应答率、每月偏头痛发作减少次数及偏头痛完全消失率。结果显示, 封堵组偏头痛发作平均减少 (3.1 ± 4.5) d、月均偏头痛发作平均减少 (2.0 ± 2.0) 次, 药物对照组分别为 (1.9 ± 4.2) d、(1.4 ± 1.9) 次, 两组比较有差异, 而封堵组 9.0% 的患者偏头痛完全消失, 药物对照组为 0.7%, 两组比较有差异, 而两组应答率比较无差异。研究人员还评

估了先兆性偏头痛和无先兆性偏头痛亚组中 PFO 封堵术的有效性,结果显示,先兆性(尤其是伴有频繁先兆的)偏头痛患者选择封堵术治疗可以得到更好的改善。此研究结果第 1 次证明了 PFO 封堵术治疗偏头痛具有优势性,并且明确了伴有频繁先兆的偏头痛患者可能从 PFO 封堵术中获益最大,与此同时,还将 PRIMA 和 PREMIUM 研究的结果置于更实际且在当前临床试验中更常评估的终点环境中^[44]。近期 1 项 Meta 分析^[45]纳入了 2020 年 10 月前的 3 项 RCT 和 4 项观察性研究,结果显示 PFO 封堵术治疗偏头痛的有效率(头痛完全消失率)在 RCT 组和观察组中均明显高于对照组;在 RCT 亚组分析中,PFO 封堵组偏头痛发作频率较对照组下降更多;RCT 亚组分析中 PFO 封堵组较对照组偏头痛天数减少得更多。纳入了 3 项 RCTs 和 22 项观察性研究的荟萃分析结果显示,PFO 封堵术相较于药物治疗在改善偏头痛方面有优势^[46]。然而,由于 RCT 仅达到了次要研究终点,荟萃分析的阳性结果多是由观察性研究所推动的,这一证据的确切性仍然很低。

某些患者在 PFO 封堵术后 3 个月内出现了头痛较前加重或新发偏头痛,一些接受经皮房间隔缺损封堵术的患者也在术后出现了偏头痛,并在植入的房间隔缺损封堵器上观察到由聚集血小板组成的微血栓,提示该情况可能与封堵器引起的微血栓形成有关^[47]。而上述头痛症状多可在术后 3~6 个月内缓解,这也与封堵器内皮化的时间相吻合。PFO 封堵术安全性较高,相应的手术并发症包括穿刺部位血肿、心房颤动、心肌损伤及心包积液等发生率较低,预后较好^[7]。

5 总结

综上所述,PFO 与偏头痛存在一定相关性,尤其是先兆性偏头痛与 PFO 关联密切,但具体病理、生理机制尚不十分清楚。虽然部分研究显示 PFO 封堵术治疗偏头痛有一定的效果,但 PFO 和偏头痛在人群中发病率较高,评估 PFO 封堵术疗效的研究可能囊括了 PFO 与偏头痛单纯共病的患者。鉴于目前尚无高质量证据支持 PFO 封堵术治疗偏头痛有确切的疗效,药物治疗仍是偏头痛的首选方法。2021 年欧洲 PFO 管理的多学科立场声明^[46]建议将 PFO 封堵术作为难治性先兆性偏头痛患者的同情性治疗,而非

常规治疗手段。对于此类患者,在临床诊治中应注意严格遵循专家建议及手术适应证,避免过度检查和过度治疗。虽然这些 RCT 结果大多不明确,但仍可为未来的临床试验提供方向,先兆发作频繁的偏头痛患者和 RLS 较大的 PFO 患者可作为研究重点,术后残余分流与头痛的关系也可进一步探索。

参 考 文 献 :

- [1] GBD 2016 Neurology Collaborators. Global, regional, and national burden of neurological disorders, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016[J]. *Lancet Neurol*, 2019, 18(5): 459-480.
- [2] ARNOLD M. Headache classification committee of the international headache society (IHS) the international classification of headache disorders[J]. *Cephalalgia*, 2018, 38(1): 1-211.
- [3] YEMISCI M, EIKERMANN-HAERTER K. Aura and stroke: relationship and what we have learnt from preclinical models[J]. *J Headache Pain*, 2019, 20(1): 63.
- [4] HOMMA S, MESSÉ S R, RUNDEK T, et al. Patent foramen ovale[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2016, 2: 15086.
- [5] KOUTROULOU I, TSIVGOULIS G, TSALIKAKIS D, et al. Epidemiology of patent foramen ovale in general population and in stroke patients: a narrative review[J]. *Front Neurol*, 2020, 11: 281.
- [6] MCKENZIE J A, EDWARDS W D, HAGLER D J. Anatomy of the patent foramen ovale for the interventionalist[J]. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2009, 73(6): 821-826.
- [7] 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.
- [8] IOANNIDIS S G, MITSIAS P D. Patent foramen ovale in cryptogenic ischemic stroke: direct cause, risk factor, or incidental finding[J]. *Front Neurol*, 2020, 11: 567.
- [9] HAYEK A, RIOUFOL G, BOCHATON T, et al. Prognosis after percutaneous foramen ovale closure among patients with platypnea-orthodeoxia syndrome[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2021, 78(18): 1844-1846.
- [10] BILLINGER M, ZBINDEN R, MORDASINI R, et al. Patent foramen ovale closure in recreational divers: effect on decompression illness and ischaemic brain lesions during long-term follow-up[J]. *Heart*, 2011, 97(23): 1932-1937.
- [11] LAU E M T, YEE B J, GRUNSTEIN R R, et al. Patent foramen ovale and obstructive sleep apnea: a new association[J]. *Sleep Med Rev*, 2010, 14(6): 391-395.
- [12] TURC G, LEE J-Y, BROCHET E, et al. Atrial septal aneurysm, shunt size, and recurrent stroke risk in patients with patent foramen ovale[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2020, 75(18): 2312-2320.
- [13] del SETTE M, ANGELI S, LEANDRI M, et al. Migraine with aura and right-to-left shunt on transcranial doppler: a case-

- control study[J]. *Cerebrovasc Dis*, 1998, 8(6): 327-330.
- [14] ASHRAF M, SAJED S. Acute stroke in a young patient with coronavirus disease 2019 in the presence of patent foramen ovale[J]. *Cureus*, 2020, 12(9): e10233.
- [15] TURC G, LEE J Y, BROCHET E, et al. Atrial septal aneurysm, shunt size, and recurrent stroke risk in patients with patent foramen ovale[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2020, 75(18): 2312-2320.
- [16] HE L, CHENG G S, DU Y J, et al. Clinical relevance of atrial septal aneurysm and patent foramen ovale with migraine[J]. *World J Clin Cases*, 2018, 6(15): 916-921.
- [17] LIU K M, WANG B Z, HAO Y S, et al. The correlation between migraine and patent foramen ovale[J]. *Front Neurol*, 2020, 11: 543485.
- [18] TAKAGI H, UMEMOTO T, ALICE (All-Literature Investigation of Cardiovascular Evidence) Group. A meta-analysis of case-control studies of the association of migraine and patent foramen ovale[J]. *J Cardiol*, 2016, 67(6): 493-503.
- [19] 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.
- [20] KAHYA EREN N, BÜLBÜL N G, YAKAR TÛLÜCE S, et al. To be or not to be patent: the relationship between migraine and patent foramen ovale[J]. *Headache*, 2015, 55(7): 934-942.
- [21] KHESSALI H, MOJADIDI M K, GEVORGYAN R, et al. The effect of patent foramen ovale closure on visual aura without headache or typical aura with migraine headache[J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2012, 5(6): 682-687.
- [22] PRICE M J. Transcatheter closure of patent foramen ovale: devices and technique[J]. *Interv Cardiol Clin*, 2017, 6(4): 555-567.
- [23] 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.
- [24] TAKIZAWA T, AYATA C, CHEN S P. Therapeutic implications of cortical spreading depression models in migraine[J]. *Prog Brain Res*, 2020, 255: 29-67.
- [25] HE D, LI Q, XU G J, et al. Clinical and imaging characteristics of PFO-related stroke with different amounts of right-to-left shunt[J]. *Brain Behav*, 2018, 8(11): e01122.
- [26] MOHANTY S, MOHANTY P, RUTLEDGE J N, et al. Effect of catheter ablation and periprocedural anticoagulation regimen on the clinical course of migraine in atrial fibrillation patients with or without pre-existent migraine: results from a prospective study[J]. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2015, 8(2): 279-287.
- [27] KHASIYEV F, ARSAVA E M, TOPCUOGLU M A. Cerebral vasomotor reactivity in migraine: effect of patent foramen ovale and aerogenic microembolism[J]. *Neurol Res*, 2020, 42(9): 795-804.
- [28] LOPEZ M F, SARRACINO D A, VOGELSANG M, et al. Heart-brain signaling in patent foramen ovale - related stroke: differential plasma proteomic expression patterns revealed with a 2-pass liquid chromatography - tandem mass spectrometry discovery workflow[J]. *J Investig Med*, 2012, 60(8): 1122-1130.
- [29] WILMSHURST P, NIGHTINGALE S. The role of cardiac and pulmonary pathology in migraine: a hypothesis[J]. *Headache*, 2006, 46(3): 429-434.
- [30] WILMSHURST P T, PEARSON M J, NIGHTINGALE S, et al. Inheritance of persistent foramen ovale and atrial septal defects and the relation to familial migraine with aura[J]. *Heart*, 2004, 90(11): 1315-1320.
- [31] PERROTTA A, GAMBARDELLA S, AMBROSINI 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.
- [32] ZICARI E, TASSI R, STROMILLO M L, et al. Right-to-left shunt in CADASIL patients: prevalence and correlation with clinical and MRI findings[J]. *Stroke*, 2008, 39(7): 2155-2157.
- [33] DULAMEA A O, LUPESCU I C, LUPESCU I G. First report of a pCys194Arg notch 3 mutation in a romanian CADASIL patient with transient ischemic attacks and patent foramen ovale - case report and brief review[J]. *Maedica (Bucur)*, 2019, 14(3): 305-309.
- [34] GUO Z N, XING Y Q, LIU J, et al. Compromised dynamic cerebral autoregulation in patients with a right-to-left shunt: a potential mechanism of migraine and cryptogenic stroke[J]. *PLoS One*, 2014, 9(8): e104849.
- [35] ROMANO V, GALLINORO C M, MOTTOLA R, et al. Patent foramen ovale-a not so innocuous septal atrial defect in adults[J]. *J Cardiovasc Dev Dis*, 2021, 8(6): 60.
- [36] HE Y D, YAN X L, QIN C, et al. Transcatheter patent foramen ovale closure is effective in alleviating migraine in a 5-year follow-up[J]. *Front Neurol*, 2019, 10: 1224.
- [37] MEIER B, NIETLISPACH F. Device closure of the patent foramen: the longer you look, the more you like it[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2019, 73(3): 288-290.
- [38] QI Y, ZHANG Y S, LUO X H, et al. Efficacy of patent foramen ovale closure for treating migraine: a prospective follow-up study[J]. *J Investig Med*, 2021, 69(1): 7-12.
- [39] DOWSON A, MULLEN M J, PEATFIELD R, et al. Migraine intervention with starflex technology (MIST) trial: a prospective, multicenter, double-blind, sham-controlled trial to evaluate the effectiveness of patent foramen ovale closure with STARFlex septal repair implant to resolve refractory migraine headache[J]. *Circulation*, 2008, 117(11): 1397-1404.
- [40] MATTLE H P, EVERS S, HILDICK-SMITH D, et al. Percutaneous closure of patent foramen ovale in migraine with aura, a randomized controlled trial[J]. *Eur Heart J*, 2016, 37(26): 2029-2036.
- [41] TOBIS J M, CHARLES A, SILBERSTEIN S D, et al. Percutaneous closure of patent foramen ovale in patients with

- migraine: the PREMIUM trial[J]. J Am Coll Cardiol, 2017, 70(22): 2766-2774.
- [42] MAS J L, GUILLON B, CHARLES-NELSON A, et al. Patent foramen ovale closure in stroke patients with migraine in the CLOSE trial. The CLOSE-MIG study[J]. Eur J Neurol, 2021, 28(8): 2700-2707.
- [43] MOJADIDI M K, KUMAR P, MAHMOUD A N, et al. Pooled analysis of PFO occluder device trials in patients with PFO and migraine[J]. J Am Coll Cardiol, 2021, 77(6): 667-676.
- [44] AHMED Z, SOMMER R J. Reassessing the PFO-migraine trials: are we closer to closure? [J]. J Am Coll Cardiol, 2021, 77(6): 677-679.
- [45] ZHANG Q Q, LU J J, YAN M Y, et al. The efficacy of percutaneous patent foramen ovale closure on migraine: a meta-analysis of randomized controlled trials and observational studies[J]. Biomed Res Int, 2021, 2021: 6643266.
- [46] PRISTIPINO C, GERMONPRÉ P, TONI D, et al. European position paper on the management of patients with patent foramen ovale. Part II - decompression sickness, migraine, arterial deoxygenation syndromes and select high-risk clinical conditions[J]. Eur Heart J, 2021, 42(16): 1545-1553.
- [47] ALPERT J S. Strange bedfellows: migraine headache and patent foramen ovale[J]. Am J Med, 2021, 134(11): 1307-1308.

(李科 编辑)

本文引用格式: 万林姗, 宋秀娟, 刘燕燕, 等. 偏头痛与卵圆孔未闭的研究进展[J]. 中国现代医学杂志, 2023, 33(10): 48-54.

Cite this article as: WAN L S, SONG X J, LIU Y Y, et al. Advances on the relationship between migraine and patent foramen ovale[J]. China Journal of Modern Medicine, 2023, 33(10): 48-54.