

# 卵圆孔未闭相关偏头痛介入封堵治疗进展

汤佛生, 谭贵飞, 温佩珊, 蔡九妹\*

赣南医科大学第一附属医院心血管内科, 江西 赣州

收稿日期: 2026年1月12日; 录用日期: 2026年2月6日; 发布日期: 2026年2月24日

## 摘要

卵圆孔未闭是一种常见的先天性心脏结构异常, 在普通成年人群中的发病率达20%~30%。偏头痛是一种常见的慢性致残性神经系统疾病。近年研究发现, 卵圆孔未闭患者偏头痛的概率较高, 提示两者存在关联。随着介入技术的进步, PFO封堵术在偏头痛治疗中的应用逐渐受到关注, 但卵圆孔未闭患者偏头痛高发病率的具体机制尚不明确, 卵圆孔未闭封堵治疗偏头痛的临床效果存在争议。本研究将综述卵圆孔未闭与偏头痛之间的关系, 探讨两者之间潜在的发病机制, 分析介入封堵治疗偏头痛的临床效果, 包括回顾性研究和随机对照试验的最新证据, 对当前治疗现状进行综述。

## 关键词

卵圆孔未闭, 偏头痛, 介入封堵, 反常栓塞, 血管活性物质

# Progress in Interventional Closure of Patent Foramen Ovale for the Treatment of Related Migraine

Fosheng Tang, Guifei Tan, Peishan Wen, Jiumei Cai\*

Department of Cardiology, First Affiliated Hospital of Gannan Medical University, Ganzhou Jiangxi

Received: January 12, 2026; accepted: February 6, 2026; published: February 24, 2026

## Abstract

Patent foramen ovale is a common congenital structural abnormality of the heart, with an incidence of 20%~30% in the general adult population. Migraine is a common chronic disabling nervous system disease. Recent studies have found that patients with patent foramen ovale have a higher probability of migraine, suggesting that there is a correlation between them. With the progress of interventional technology, the application of PFO occlusion in migraine treatment has gradually attracted attention,

\*通讯作者。

but the specific mechanism of high incidence of migraine in patients with patent foramen ovale is not clear, and the clinical effect of PFO occlusion in migraine treatment is controversial. This study will summarize the relationship between patent foramen ovale and migraine, explore the potential pathogenesis between them, analyze the clinical effect of interventional closure for migraine, including the latest evidence of retrospective studies and randomized controlled trials, and review the current treatment status.

## Keywords

Patent Foramen Ovale, Migraine, Interventional Closure, Abnormal Embolism, Vasoactive Substances

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 前言

卵圆孔是胎儿心脏中维持血液循环的正常生理通道,通常在出生后1年内功能性闭合,若3岁以后仍未闭合,称为卵圆孔未闭(Patent Foramen Ovale, PFO),PFO在成年人中的发生率约为25% [1] [2]。偏头痛是一种神经血管调节功能异常性疾病,其主要表现为反复发作和搏动性头痛[3],偏头痛每年患病率约为14.4%,女性的占比约为18.9%,而男性则为9.8%,是人类致残的第二大原因,是50岁以下女性的首要致残原因[4] [5]。大多数卵圆孔未闭的人终生无症状,但越来越多的临床证据提示这一解剖变异与多种隐源性卒中、偏头痛等神经系统疾病存在关联[6] [7]。研究表明,PFO患者中偏头痛的患病率比普通人群显著升高。尤其是先兆型偏头痛(MA),MA患者中PFO的检出率远高于无先兆偏头痛(MO)患者及健康对照人群[8] [9]。目前研究结果表明,其病理生理机制可能与反常栓塞、血管活性物质绕过肺循环直接进入体循环、性别以及遗传易感性等多重因素相关,但没有直接证据证明相关机制,具体病理生理机制有待进一步研究,PFO与偏头痛的因果关系尚不明确。

卵圆孔未闭介入封堵治疗目前是PFO合并隐源性卒中的标准疗法,旨在通过闭合心房间异常通道,预防反常栓塞导致的卒中复发。多项大型随机对照试验已证实,对于经过严格筛选的年轻隐源性卒中患者,PFO介入封堵治疗患者比单纯抗血小板药物治疗患者卒中复发率低。随着PFO与偏头痛相关性的研究逐步加深,PFO介入封堵被用于偏头痛的治疗,但临床效果目前仍存在较大争议,未达成统一意见,这表明PFO与偏头痛之间的因果关系复杂,并非所有偏头痛患者都能从封堵术中获益,需要更精准的患者筛选策略。

因此,本文旨在系统梳理PFO与偏头痛的流行病学关联及潜在机制,分析介入封堵治疗偏头痛的现有临床证据,以期在临床实践中为针对PFO相关偏头痛的个体化治疗决策提供参考。

## 2. 卵圆孔未闭与偏头痛之间存在显著关联

### PFO与偏头痛具有高共病率

研究显示,PFO与多种疾病相关,如隐源性卒中、减压病、偏头痛和直立性低氧血症等。1998年,Del Sette等[10]在一项病例对照试验中发现先兆偏头痛患者的PFO发生率(41%)显著高于健康对照组(16%),首次提出PFO与偏头痛存在直接相关性。此后,更多研究者参与到PFO与偏头痛的相关性的研究当中。Zhao等[11]对偏头痛患者和健康人群进行右向左分流检查,发现偏头痛组的PFO发生率是39.04%,

而健康对照组是 23.64%，两组差异显著( $P < 0.001$ )。在 2002 年，Sztajzel 等[12]对 74 例不明原因卒中患者进行 PFO 确诊试验和偏头痛问卷，结果显示 PFO 患者和无 PFO 患者发生先兆性偏头痛的患病率分别为 36% (16/44)和 13% (4/30)，两组对比有显著差异。另有一项系统评价显示[13]，PFO 患者中先兆性偏头痛的发生率是无 PFO 患者的 3.36 倍，总体偏头痛发生率是无 PFO 患者的 2.46 倍，而无先兆偏头痛患者与健康对照者之间，PFO 的存在率比较未发现显著不同。上述研究表明 PFO 与偏头痛具有相关性，需要注意的是，这种相关性在不同偏头痛亚型中存在显著差异，PFO 与伴先兆的偏头痛相关性似乎更为更显著。一项涉及 8875 名受试者的荟萃分析提示，伴先兆偏头痛组的 PFO 检出率显著高于非先兆组，PFO 与伴先兆偏头痛的相关性强于不伴先兆的偏头痛[14]。还有一项 Meta 分析结果显示，PFO 患者发生偏头痛的发生率均比健康对照组高，同时偏头痛患者(尤其是先兆偏头痛患者) PFO 检出率也较健康组显著增高[15]。2018 年的 1 项针对中国人群的多中心大样本病例对照研究[16]结果表明，有先兆偏头痛组( $n = 240$ )、无先兆偏头痛组( $n = 691$ )和健康对照组( $n = 282$ ) RLS 率分别为 63.8%、39.9%和 29.4%，两个偏头痛组 RLS 率均显著高于对照组( $P < 0.01$ )。上述研究表明 PFO 与偏头痛之间存在双向关联，这一关系在先兆性偏头痛中更为显著，但两者因果关系尚不明确，有待进一步研究。

### 3. 卵圆孔未闭导致偏头痛的潜在生理机制

PFO 是胎儿时期的一个生理性开放通道，在出生后逐渐闭合，在某些特殊情况下(腹压瞬间增高例如咳嗽、Valsalva 动作)会使得右心房压超过左心房，未闭合的卵圆孔可以使血液从右心房分流到左心房，这一现象称为右向左分流(RLS)，这也是卵圆孔合并偏头痛的重要解剖因素。然而，卵圆孔未闭相关偏头痛的病理生理机制是否与 RLS 相关尚不确定，关于 PFO 与偏头痛之间是否存在因果关系，需更多研究验证，目前普遍认为 PFO 相关偏头痛的潜在机制如下：

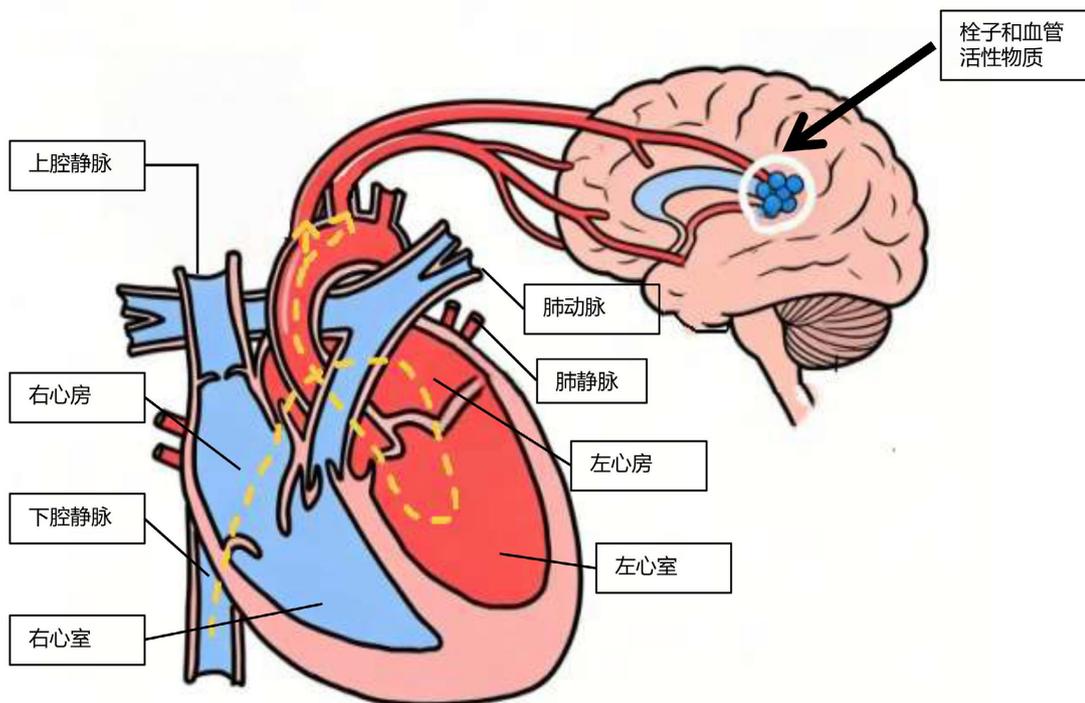
反常栓塞学说[17]认为，当微栓子(包括气体、脂肪颗粒、血栓或血小板聚集物)来自静脉或右心房时，可通过心房之间异常通道进入体循环并最终堵塞脑部血管，这一栓塞过程会引起脑局部灌注下降，造成短暂性缺血，继而通过皮质扩散性抑制机制引发偏头痛。血管活性物质假说[18]认为，因在右向左分流通道的存在，一些血管活性物质(如 P 物质、5-羟色胺、内皮素等)绕过肺循环而避免了被灭活，直接进入体循环最终在颅内蓄积，进而可导致颅内血管收缩、舒张功能障碍，从而诱发偏头痛，如图 1 所示。还有部分人认为，当心房内右向左分流量较大时，还可能导致血氧饱和度下降进而引起亚临床脑梗死，这有可能使得偏头痛阈值下降，从而诱发偏头痛。部分研究还发现，PFO 引起偏头痛存在一定的性别和遗传因素，PFO 合并偏头痛的流行病学表现出明显的性别差异，女性患病率更高，女性激素(如雌激素和孕激素)的周期性波动被认为可能增加 PFO 右向左分流的程度或频率[19]，2010 年的一项 Meta 分析提示，*MTHFR 677TT* 基因型增加先兆性偏头痛发病风险，*ACE II* 基因型则相反[20]。PFO 相关偏头痛机制复杂，可能由多种因素综合作用而成，右向左分流或许只是影响因素之一，各假说之间并非对立。

## 4. 卵圆孔未闭相关偏头痛的临床干预效果

### 4.1. 观察性研究的阳性结果

PFO 的核心机制是右向左分流，基于卵圆孔未闭与偏头痛尤其是伴先兆偏头痛的相关性，PFO 介入封堵手术逐渐用于治疗偏头痛。其临床证据主要来源于观察性研究和随机对照试验，但其临床疗效存在争议。有大量早期、非随机的观察性研究报告了积极的临床效果，为 RCT 的开展奠定了基础。早在 2000 年，Wilmshurst 等[21]首次对 21 例接受封堵治疗的 PFO 合并偏头痛患者进行病例对照研究，有 10 例患者的偏头痛症状完全停止(47.6%)，8 例患者偏头痛的发作程度及频率有不同程度的缓解(38.1%)，3 例无效(14.3%)，表明右向左分流与先兆性偏头痛可能存在因果关系，且关闭 PFO 能改善或消除大量分流所致

的难治性偏头痛。此后不少研究者表明 PFO 封堵术对偏头痛有不同程度的缓解，王云立等[22]的研究表明，PFO 患者行封堵术后半年头痛发作次数、每次头痛时长以及 HIT-6 评分均较封堵治疗前减少。唐仕海等[23]的回顾性研究表明，PFO 并偏头痛患者术后发作频率、持续时间、HIT-6 评分等均小于术前，封堵前后差异显著。然而，此类研究普遍存在设计局限，它们多为回顾性、缺乏盲法与对照，存在人群选择偏倚，无法排除偏头痛自然病程波动及安慰剂效应，需通过更严谨的 RCT 进行验证。



注：如黄色虚线路径标注，来源于体循环的栓子和血管活性物质，直接由右心房经未闭合的卵圆孔到达左心房(这一过程体循环的栓子和血管活性物质为经过肺过滤和灭活)，再到达左心室随主动脉射出到达体循环，最终在颅内血管积聚引发偏头痛。

Figure 1. Mechanism diagram of paradoxical embolism and vasoactive substances

图 1. 反常栓塞与血管活性物质机制图

#### 4.2. 随机对照试验未达到主要研究终点

较多的观察性研究得出 PFO 封堵治疗偏头痛的阳性结果，现有几项多中心、随机双盲对照研究，虽未达到主要临床终点，但也证实了 PFO 封堵手术能缓解偏头痛症状。

MIST [24]试验(2008 年)是全球首个验证“经导管 PFO 封堵术治疗偏头痛”的双盲、多中心、假手术对照随机试验(RCT)，共有 147 例中或重度右向左分流的难治性偏头痛患者，随机分到封堵组和假手术组，随访 6 个月，他们预设主要疗效终点为术后 90~180 天偏头痛症状完全终止，次要疗效终点为偏头痛发作频率(天数、次数减少 50%)、先兆症状消除比率和生活质量与残疾程度的改善，但该试验的主要研究终点和次要研究均为达到。进一步探索分析，在剔除封堵组的 2 个异常值后(封堵组中 2 例患者占所在组所有头痛天数的 20%，与其余人群有显著差异)，封堵组每月偏头痛日较对照组显著减少(中位数减少 2.2 天 vs 1.3 天， $P = 0.027$ )。

PRIMA [25]试验(2015 年)：他们将纳入的 83 例患者随机分配至 PFO 封堵组和单纯药物治疗组，所有受试者在试验开始前均口服氯吡格雷 75 mg/d，为期 3 个月，口服阿司匹林 75~100 mg/d，为期 6 个月，

并进行 9~12 个月的偏头痛随访，将每月偏头痛天数减少定为主要研究终点，次要研究终点是应答率(每月偏头痛天数减少  $\geq 50\%$ )、先兆偏头痛天数和频率和完全缓解率。结果显示，封堵组每月偏头痛减少天数与单纯药物组无统计学差异(-2.9 d/月 vs -1.7 d/月,  $P = 0.17$ )，未达到主要研究终点。但介入封堵治疗组中每月偏头痛天数下降超过 50%的患者占比达 38%，而药物治疗组仅占 15% ( $P = 0.0189$ )；封堵组每月有先兆偏头痛天数较基线减少 2.4 天，显著优于药物治疗对照组的 0.6 天( $P = 0.0141$ )；封堵组和单纯药物治疗组先兆偏头痛发作次数减少次数分别为(-2.0 次/月 vs -0.5 次/月)，组间差异具有统计学意义( $P = 0.0003$ )；在完全缓解情况方面，封堵组 10% (4/40)的患者实现全程无偏头痛发作，对照组无此类病例，两组有显著差异( $P = 0.055$ )。

PREMIUM [26] (2017 年)试验采用双盲、假手术对照的研究探讨 PFO 封堵术对伴或不伴先兆的偏头痛患者的疗效。该试验将纳入的 123 名患者随机分组，封堵组行介入封堵手术，假手术组则仅行股静脉穿刺和右心导管检查，两组均维持稳定的预防性药物治疗，并进行为期 1 年的随访，预定主要研究终点为应答率(偏头痛发作减少 50%)。结果显示，试验组应答率 38.5% (45/117)，对照组 32.0% (33/103)，组间无显著差异( $P = 0.32$ )，未达到主要终点。然而在次要终点上表现出显著获益，封堵组每月偏头痛减少天数较假手术组显著减少(-3.4 d/月 vs -2.0 d/月,  $P = 0.025$ )；封堵组和假手术组 1 年内偏头痛完全缓解率分别为 8.5%和 1.0% ( $p = 0.01$ )；研究进一步对大部分偏头痛伴先兆的患者事后分析发现，封堵组应答率(每月偏头痛发作次数减少 50%)显著高于假手术组(49% vs 23%,  $P = 0.015$ )。同时两组完全缓解率分别为 15.4%和 2.5% ( $P = 0.04$ )，这一结果提示 PFO 封堵术对“频繁先兆型偏头痛”患者可能更为有效。

**Table 1.** Comparison of the three major randomized controlled trials

**表 1.** 三大随机对照试验对比

对比维度	MIST 试验	PRIMA 试验	PREMIUM 试验
入组标准	18~60 岁，符合国际头痛协会标准的有先兆偏头痛；每月偏头痛发作 $\geq 5$ 天，且每月至少 7 天无头痛；至少 2 类预防性药物治疗失败；经胸超声心动图证实中-大量向右左分流(RLS)，提示 PFO 存在	50 岁前起病，符合国际头痛协会标准的有先兆偏头痛；3 个月基线期内每月偏头痛发作 $\geq 3$ 次或偏头痛日 $\geq 5$ 天且 $<15$ 天；对 2 种常用预防性药物无应答；经颅多普勒或超声造影证实 RLS，经食管超声心动图确认 PFO	每月偏头痛日 6~14 天；至少 3 种偏头痛预防性药物治疗失败(因无效或不耐受)；经颅多普勒证实重度 RLS(静息或 Valsalva 动作后分级 4~5 级)；心脏导管检查确认 PFO 存在
主要疗效终点	术后 91~180 天(分析期)偏头痛完全停止发作	随机化后 9~12 个月，每月偏头痛日较 3 个月基线期减少的程度	治疗期 10~12 个月，每月偏头痛发作次数较 60 天基线期减少 $\geq 50\%$ 的应答率
次要疗效终点	术后 0~90 天(愈合期)偏头痛发生率；MIDAS、HIT-6 评分的变化；偏头痛发作频率变化；偏头痛特征(有无先兆)变化；基于 SF-36v2 问卷的生活质量变化	偏头痛发作次数变化；急性偏头痛药物使用天数变化；BDI、MIDAS、SF12v2 评分变化；无偏头痛发作及无先兆偏头痛发作的患者比例	基线期至治疗期每月偏头痛日变化；偏头痛发作减少 75%、95%及以上的患者比例；12 个月时 PFO 闭合成功率(TCD 分级 $\leq 2$ 级)；有无先兆偏头痛患者的疗效差异
结论	有先兆偏头痛患者中 RLS 发生率高；主要终点和次要终点均未达到，但进一步排除 2 例异常值后，封堵组偏头痛总天数减少显著，支持进一步研究	未达到主要终点，PFO 封堵未显著减少总体每月偏头痛日；封堵组应答率更高(38% vs 15%)，有统计学意义；事后分析显示，封堵组先兆偏头痛日和发作次数减少 1%；亚组分析显示，频繁出现先兆( $\geq 50\%$ 发作含先兆)的患者应答率更高，提示该人群可能获益	未达到主要终点，两组应答率无显著差异；次要终点达标；封堵组每月偏头痛日减少更显著(-3.4 vs -2.0 天)，完全缓解率更高(8.5% vs 1%)；亚组分析显示，频繁出现先兆( $\geq 50\%$ 发作含先兆)的患者应答率更高，提示该人群可能获益

广泛的观察性研究对 PFO 封堵治疗偏头痛表现出较积极的临床疗效，几大高质量的临床试验未能完

全复制观察性研究整体阳性的结果,没有一致性地达到 RCT 预设的主要疗效终点,如表 1 所示,把封堵术作为 PFO 合并偏头痛的首选治疗仍然存在较大争议。究其矛盾产生的原因可能有以下几方面:在观察性研究中,患者因其他明确适应症(如隐源性卒中、减压病)接受封堵,偏头痛改善是“意外发现”或次要结局。这部分患者 PFO 的病理意义(如分流大小、解剖特征)可能不同于单纯偏头痛患者,且其偏头痛本身可能对封堵更敏感。另外,观察性研究中没有盲法,存在报告偏倚和安慰剂效应,偏头痛是主观症状,患者被告知治疗内容后可能产生安慰剂效应,医生知晓治疗方案,在偏头痛问卷随访中可能偏向治疗有效,从而高估真实疗效;两类研究纳入标准和疗效评价标准不同也是该矛盾出现的重要原因。观察性研究中的患者就诊时多处于偏头痛急性期,封堵后头痛缓解无法判断是疾病自然病程还是手术后的治疗效果,而和 RCT 专门招募的是难治性偏头痛患者(多用多种偏头痛药物治疗无效,分流程度在中或重度),这部分人群的疾病机制可能更复杂,对单一干预措施(封堵)的反应可能低于观察性研究中更广泛的偏头痛人群;RCT 研究遵循更为严格的临床研究标准,采用量化、客观的硬终点(如偏头痛完全缓解、每月头痛天数减少),并且要求效应量具有统计学显著性和临床意义,比如 MIST 试验选择“完全缓解”作为主要终点,后来被普遍认为过于严苛。虽然主要终点阴性,但几项 RCT 在每月偏头痛天数减少、先兆性发作减少等关键次要终点上,封堵组显示出优于对照组的显著差异,尤其是伴有中-大量分流、且发作以频繁先兆为主的偏头痛患者,可能是封堵术的真正获益者。

## 5. 小结与展望

从现有大量观察性研究和流行病学调研证据来看,卵圆孔未闭(PFO)与偏头痛,特别是先兆型偏头痛之间存在明显相关性,但相关机制和两者之间的因果关系不明确。关于 PFO 导致偏头痛的病理机制,反常栓塞和血管活性物质假说为解释 PFO 与偏头痛的关联提供了重要线索。反常栓塞假说认为,PFO 可能导致微栓子绕过肺循环直接进入体循环,引发脑部微小缺血或炎症反应,从而诱发偏头痛发作。而血管活性物质假说则提出,某些血管活性物质可能通过 PFO 分流,直接作用于脑部血管或神经元,导致偏头痛的发生。另外,可能还与性别及遗传因素相关,各个机制并非独立,可能共同参与了 PFO 相关偏头痛的发病过程。未来研究应着重于明确这些机制的具体作用及其相互关系,为临床干预提供更精准的理论依据。

在治疗方面,研究认为,PFO 封堵术对小部分偏头痛患者,尤其是先兆型、药物难治性患者有效。多项临床研究显示,PFO 封堵术后部分患者的偏头痛发作频率和严重程度显著降低,生活质量得到明显改善。然而,并非所有患者都能从封堵术中获益,既往研究伴先兆偏头痛患者、中大量分流患者、病程较短的患者可能潜在获益可能性更大。需注意的是,现阶段 PFO 封堵治疗偏头痛的证据水平偏低,目前卵圆孔未闭规范化诊疗中国专家共识提到[27],药物及生活方式改善仍然是预防和治理偏头痛的主要策略,不推荐 PFO 封堵术常规用于既往未发生 PFO 相关卒中的患者,对于频繁发作、致残性高、对至少 3~4 类预防性药物反应不佳的难治性偏头痛患者可考虑 PFO 封堵治疗。因此,PFO 封堵治疗偏头痛时需要更为严格的患者选择和个体化评估,比如决策应该由神经内科医生(或头痛专科医生)与心脏科/结构性心脏病介入医生共同完成。在临床实践中,应综合考虑患者的偏头痛类型、发作特点、对药物治疗的反应以及 PFO 的解剖特征等因素,制定个体化的治疗方案。

展望未来,PFO 合并偏头痛的病理机制及封堵治疗效果并不确切,需要更多高质量、大样本的随机对照研究来明确 PFO 封堵术在偏头痛治疗中的确切疗效,现有的大型随机对照试验较少且随访周期较短,需要更多的随访周期更长、病例数更多的随机对照试验明确封堵治疗效果,尤其是远期预后。其次,应深入探索 PFO 与偏头痛关联的分子机制,寻找可靠的生物标志物,以帮助识别最可能从封堵术中获益的患者群体。

## 参考文献

- [1] Miranda, B., Fonseca, A.C. and Ferro, J.M. (2018) Patent Foramen Ovale and Stroke. *Journal of Neurology*, **265**, 1943-1949. <https://doi.org/10.1007/s00415-018-8865-0>
- [2] Koutroulou, I., Tsvigoulis, G., Tsalikakis, D., Karacostas, D., Grigoriadis, N. and Karapanayiotides, T. (2020) Epidemiology of Patent Foramen Ovale in General Population and in Stroke Patients: A Narrative Review. *Frontiers in Neurology*, **11**, Article 281. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.00281>
- [3] Ailani, J., Burch, R.C. and Robbins, M.S. (2021) The American Headache Society Consensus Statement: Update on Integrating New Migraine Treatments into Clinical Practice. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, **61**, 1021-1039. <https://doi.org/10.1111/head.14153>
- [4] Stovner, L.J., Nichols, E., Steiner, T.J., Abd-Allah, F., Abdelalim, A., Al-Raddadi, R.M., et al. (2018) Global, Regional, and National Burden of Migraine and Tension-Type Headache, 1990-2016: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet Neurology*, **17**, 954-976. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(18\)30322-3](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(18)30322-3)
- [5] Stovner, L.J., Hagen, K., Linde, M. and Steiner, T.J. (2022) The Global Prevalence of Headache: An Update, with Analysis of the Influences of Methodological Factors on Prevalence Estimates. *The Journal of Headache and Pain*, **23**, Article 34. <https://doi.org/10.1186/s10194-022-01402-2>
- [6] Cho, K.K., Khanna, S., Lo, P., Cheng, D. and Roy, D. (2021) Persistent Pathology of the Patent Foramen Ovale: A Review of the Literature. *Medical Journal of Australia*, **215**, 89-93. <https://doi.org/10.5694/mja2.51141>
- [7] Caso, V., Turc, G., Abdul-Rahim, A.H., Castro, P., Hussain, S., Lal, A., et al. (2024) European Stroke Organisation (ESO) Guidelines on the Diagnosis and Management of Patent Foramen Ovale (PFO) after Stroke. *European Stroke Journal*, **9**, 800-834. <https://doi.org/10.1177/23969873241247978>
- [8] Küper, M., Rabe, K., Holle, D., Savidou, I., Dommès, P., Frings, M., et al. (2013) Prevalence of Cardiac Right Left Shunts in Migraine: A Population-Based Case-Control Study. *Neurological Sciences*, **34**, 205-208. <https://doi.org/10.1007/s10072-012-0986-0>
- [9] Rundek, T., Elkind, M.S.V., Di Tullio, M.R., et al. (2008) Patent Foramen Ovale and Migraine: A Cross-Sectional Study from the Northern Manhattan Study (NOMAS). *Circulation*, **118**, 1419-1424.
- [10] Del Sette, M., Angeli, S., Leandri, M., Ferriero, G., Bruzzzone, G.L., Finocchi, C., et al. (1998) Migraine with Aura and Right-to-Left Shunt on Transcranial Doppler: A Case-Control Study. *Cerebrovascular Diseases*, **8**, 327-330. <https://doi.org/10.1159/000015875>
- [11] Zhao, Q., Liu, R., Zhou, J., et al. (2021) Prevalence and Grade of RLS in Migraine: A Prospective Study of 251 Migraineurs by Synchronous Test of c-TTE and c-TCD. *Medicine*, **100**, e24175.
- [12] Sztajzel, R., Genoud, D., Roth, S., Mermillod, B. and Le Floch-Rohr, J. (2003) Patent Foramen Ovale, a Possible Cause of Symptomatic Migraine: A Study of 74 Patients with Acute Ischemic Stroke. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, **43**, 305-306. <https://doi.org/10.1046/j.1526-4610.2003.03062.16.x>
- [13] Takagi, H., Umemoto, T. and ALICE (All-Literature Investigation of Cardiovascular Evidence) Group (2016) A Meta-Analysis of Case-Control Studies of the Association of Migraine and Patent Foramen Ovale. *Journal of Cardiology*, **67**, 493-503.
- [14] Zhou, G., Liu, A., Zhang, Y., et al. (2024) Study on the Correlation between Patent Foramen Ovale and Migraine Based on Meta Analysis. *Alternative Therapies in Health and Medicine*, **2024**, AT10801.
- [15] 田大臣, 王浩, 陈旺, 等. 卵圆孔未闭与偏头痛发病相关性的 Meta 分析[J]. 神经损伤功能重建, 2019, 14(5): 236-240.
- [16] Wang, S.B., Liu, K.D., Yang, Y.I., et al. (2018) Prevalence and Extent of Right-to-Left Shunt on Contrast-Enhanced Transcranial Doppler in Chinese Patients with Migraine in a Multicentre Case-Control Study. *Cephalalgia*, **38**, 690-696. <https://doi.org/10.1177/0333102417708203>
- [17] Beneki, E., Dimitriadis, K., Campens, L., Skalidis, I., Pырpyris, N., Kostakis, P., et al. (2024) The Modern Clinician as an “Argonaut” Guiding through the “Symplegades” of Evidence for PFO Closure in Patients with Migraine. *Cardiology in Review*. <https://doi.org/10.1097/crd.0000000000000754>
- [18] Khasiyev, F., Arsava, E.M. and Topcuoglu, M.A. (2020) Cerebral Vasomotor Reactivity in Migraine: Effect of Patent Foramen Ovale and Aerogenic Microembolism. *Neurological Research*, **42**, 795-804. <https://doi.org/10.1080/01616412.2020.1775015>
- [19] Liu, K., Wang, B.Z., Hao, Y., Song, S. and Pan, M. (2020) The Correlation between Migraine and Patent Foramen Ovale. *Frontiers in Neurology*, **11**, Article 543485. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.543485>
- [20] Schürks, M., Rist, P.M. and Kurth, T. (2010) *MTHFR* 677C>T and *ACE* D/I Polymorphisms in Migraine: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, **50**, 588-599.

<https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.2009.01570.x>

- [21] Wilmshurst, P., Nightingale, S., Walsh, K. and Morrison, W. (2000) Effect on Migraine of Closure of Cardiac Right-to-Left Shunts to Prevent Recurrence of Decompression Illness or Stroke or for Haemodynamic Reasons. *The Lancet*, **356**, 1648-1651. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(00\)03160-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(00)03160-3)
- [22] 王云立, 魏志梁, 尹月娇, 等. 卵圆孔未闭合并偏头痛的相关性分析及介入封堵术疗效评价[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2023, 15(9): 1119-1123.
- [23] 唐仕海, 周洋, 赵飞, 等. 卵圆孔未闭合并偏头痛患者行经股静脉介入封堵术的临床疗效和安全性分析[J]. 岭南心血管病杂志, 2022, 28(2): 116-121.
- [24] Carroll, J.D. (2008) Migraine Intervention with Star Flex Technology Trial: A Controversial Trial of Migraine and Patent Foramen Ovale Closure. *Circulation*, **117**, 1358-1360.
- [25] Mattle, H.P., Evers, S., Hildick-Smith, D., Becker, W.J., Baumgartner, H., Chataway, J., *et al.* (2015) Percutaneous Closure of Patent Foramen Ovale in Migraine with Aura, a Randomized Controlled Trial. *European Heart Journal*, **37**, 2029-2036. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw027>
- [26] Tobis, J.M., Charles, A., Silberstein, S.D., Sorensen, S., Maini, B., Horwitz, P.A., *et al.* (2017) Percutaneous Closure of Patent Foramen Ovale in Patients with Migraine: The PREMIUM Trial. *Journal of the American College of Cardiology*, **70**, 2766-2774. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.09.1105>
- [27] 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.