

# 右向左分流相关认知障碍的潜在机制与临床研究进展

李佳钰<sup>1</sup>, 李小凤<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>重庆医科大学附属第二医院, 神经内科, 重庆

<sup>2</sup>重庆医科大学附属第二医院, 老年医学科, 重庆

收稿日期: 2026年4月9日; 录用日期: 2026年5月2日; 发布日期: 2026年5月12日

## 摘要

右向左分流(Right-to-Left Shunt, RLS)是一种常见的解剖结构异常, 以卵圆孔未闭(Patent Foramen Ovale, PFO)最为多见。近年研究发现, RLS不仅与隐源性卒中、偏头痛等疾病的发生密切相关, 还可能作为独立危险因素造成认知功能损害。然而, 目前关于RLS与认知障碍的研究尚处于探索阶段, 具体机制有待进一步阐明。本文系统综述了RLS导致认知障碍的潜在机制及临床研究进展。RLS可能通过慢性微栓塞、代谢过滤功能受损、低氧血症、脑血流调节能力下降等途径影响认知功能。在此基础上, 本文提出经皮封堵术是目前消除RLS的有效手段, 有望通过阻断微栓塞路径、恢复肺循环代谢功能来减轻认知损害。

## 关键词

右向左分流, 卵圆孔未闭, 认知障碍, 机制

# Mechanisms and Clinical Advances in Cognitive Impairment Associated with Right-to-Left Shunt

Jiayu Li<sup>1</sup>, Xiaofeng Li<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>Department of Neurology, The Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing

<sup>2</sup>Department of Geriatrics, The Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing

Received: April 9, 2026; accepted: May 2, 2026; published: May 12, 2026

## Abstract

Right-to-left shunt (RLS) is a common anatomical abnormality, with patent foramen ovale (PFO) as

\*通讯作者。

文章引用: 李佳钰, 李小凤. 右向左分流相关认知障碍的潜在机制与临床研究进展[J]. 临床医学进展, 2026, 16(5): 688-694. DOI: 10.12677/acm.2026.1651862

the most frequent cause. Recent studies have shown that RLS is not only closely associated with conditions such as cryptogenic stroke and migraine, but may also act as an independent risk factor for cognitive impairment. However, research on the relationship between RLS and cognitive impairment is still in its early stages, and the underlying mechanisms remain to be elucidated. This review systematically summarizes the potential mechanisms and clinical research progress on RLS-related cognitive impairment. RLS may affect cognitive function through chronic microembolism, impaired metabolic filtration, hypoxemia, and impaired cerebral blood flow regulation. Based on these insights, percutaneous closure has been proposed as the most effective intervention for eliminating RLS, which may alleviate cognitive deficits by blocking microembolic pathways and restoring pulmonary circulatory metabolic function.

## Keywords

Right-to-Left Shunt, Patent Foramen Ovale, Cognitive Impairment, Mechanism

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. 引言

右向左分流(Right-to-Left Shunt, RLS)是一种常见的解剖结构异常,指静脉血避开肺循环直接通过心脏或肺血管系统的异常通道进入体循环。其中,卵圆孔未闭(Patent Foramen Ovale, PFO)最为常见,人群总体患病率约为27% [1]。此外,在房间隔缺损、肺动-静脉瘘等患者中也存在RLS。学术界已公认RLS与隐源性卒中,尤其是中青年隐源性卒中的发生密切相关,其核心机制是“反常栓塞”。ESO建议对于年龄在18~60岁的PFO相关性卒中患者,应联合采用封堵术和抗血小板药物治疗[2]。卵圆孔未闭相关卒中预防中国专家指南也指出对于16~60岁排除其余原因的血栓性脑梗死,如果伴有高危PFO特征,应积极考虑介入封堵治疗[3]。Ji、Wang、Messe等人的研究也明确证实封堵术可有效降低卒中复发率[4]-[6]。近年来,研究视野逐渐从急性致残性事件扩展至慢性、亚临床损伤,如RLS与先兆性偏头痛[7]、脑白质高信号[8]等的关系。同时,也开始关注一个更加隐匿的方向,RLS是否作为一种独立的危险因素导致认知功能损害。已有部分研究提及RLS与认知损害存在相关性,王云立[9]研究中表明较大的RLS分流量有较高的认知功能障碍发生率,黄辉[10]用简易精神状态检查量表(Mini-Mental State Examination, MMSE)对认知功能进行评估,发现RLS分流量大小与认知功能呈负相关。RLS相关认知障碍潜在的病理机制可能是:微栓塞介导的弥漫性脑白质损伤;静脉血中的血管活性物质未经肺部灭活直接入脑诱发慢性神经炎症或血管舒缩障碍;低氧血症;脑血流调节障碍。本文主要综述右向左分流导致认知损害的可能机制,为临床风险分层及干预提供理论依据。

## 2. RLS 分流类型、检查方法与分级

**RLS 分流类型:** RLS 分为心内分流和心外分流。心内分流主要包括卵圆孔未闭、房间隔缺损、室间隔缺损以及复杂先天性心脏病。心外分流主要包括肺动静脉瘘、肝肺综合征,以及某些手术造成的术后分流。

**RLS 的检查方法及分级标准:** RLS 主要依赖对比增强经颅多普勒超声(Contrasted Transcranial Doppler Sonography, c-TCD)、对比经胸超声心动图(Contrast Transthoracic Echocardiography, c-TTE)、对比经食道超声心动图(Contrasted Transesophageal Echocardiography, c-TEE)等检查来识别。c-TCD、c-TTE、c-TEE 在诊断中各有侧重,互为补充。c-TCD 具有良好的灵敏度和特异度,且 c-TCD 因其无创、便捷、低成本、

高可行性成为筛查的首选[11]。c-TCD对微栓子信号的分级通常采用Spencer分级法,这是目前国际通用的分级方法。通过监测大脑中动脉的微栓子信号数量,对RLS进行半定量分析:0级(阴性)表示无微栓子信号,提示无分流;I级(少量)出现1~10个微栓子信号;II级(中量)出现11~30个微栓子信号;III级(大量)出现31~100个微栓子信号;IV级(雨帘状)出现>100个微栓子信号,微栓子信号密集,无法计数。然而,c-TCD仅能反应分流负荷,无法明确RLS的解剖来源,也不能直观了解心内解剖结构。在使用c-TCD筛查后,应进一步进行c-TTE以量化分流的严重程度。此外,c-TEE作为RLS诊断“金标准”能精准定位分流来源,清晰显示形态结构,对识别高危RLS有不可替代的价值[12]。

### 3. RLS与认知障碍相关研究

目前,关于RLS与认知功能损害关联性的研究尚处于初步探索阶段,现有证据较为有限,且结论存在一定分歧。

一项在终末期肾病患者中的前瞻性研究发现虽该人群有高达83%的患者在1年内单项或多项认知功能测试中出现下降,但有RLS的血液透析患者和无RLS的患者仅在单项认知测试中表现出差异,提示在尿毒症等强致病因素背景下,RLS对认知损害的独立贡献可能并不突出[13]。王云立的研究中详细分析了PFO患者发生认知功能障碍的危险因素,发现除年龄、性别、教育程度等传统因素外,PFO自身解剖特征和分流负荷亦发挥重要作用——PFO孔径增大及RLS分流增多均显著增加PFO患者发生认知功能障碍的风险[9]。这一分流负荷与认知损害的关联性在黄辉[10]的研究中得到了佐证,黄在研究中揭示RLS分流流量大小与MMSE得分呈负相关,提示分流流量越大,MMSE得分越低,整体认知表现越差。此外,在自身免疫性疾病人群中,RLS与认知功能的关系亦有所体现。Laura等人在抗磷脂综合征患者中发现,与学龄超过10年的无RLS组患者相比,有RLS组患者在五点测试中的表现更差[14]。

现有研究虽样本量较小、人群异质性较大,但各研究初步提示分流负荷是决定认知受损程度的关键变量。然而,目前尚缺乏覆盖多认知域、采用标准化评估工具的前瞻性研究,RLS影响认知的具体机制及其在人群中的异质性效应仍有待进一步阐明。

## 4. RLS导致认知障碍的潜在机制

### 4.1. 慢性微栓塞

RLS的存在可使得未经肺部过滤静脉血直接进入体循环系统,异常分流中可能携带了微血栓、气体、脂肪等微小栓子,这些微栓子通过异常通道进入体循环,进一步抵达脑部,形成慢性、反复微栓塞效应,这可能是RLS导致认知损害的主要机制之一。影像学的发展为慢性微栓塞导致认知损伤提供了可视化依据。脑白质高信号是这种损伤的主要影像学表现。研究表明RLS患者中脑白质高信号负担增加,且白质负荷与PFO直径呈正相关[15],Mojadidi研究也证实封堵术后RLS负荷较重的患者白质损伤改善明显[16]。这些白质损伤会切断白质纤维束,破坏大脑各区域间的有效连接,构成认知减退的结构基础。功能磁共振成像显示,RLS患者的多脑区间功能连接效率显著降低,这些网络变化可影响注意力、执行力、信息整合能力等[17]。这些隐匿性损伤的累积,被认为是慢性认知损害的重要病理基础。Clark研究中表明对于冠脉搭桥术患者,术中微栓子出现与发生术后认知功能损害相关,术中微栓子数量越多,术后认知损害越明显[18],该研究也为微栓塞是认知损害的机制提供了证据。RLS相关的微栓塞大多数位于额叶皮层下白质,可能导致执行功能、注意力、决策力等方面的认知功能损害。

### 4.2. 代谢过滤功能受损

正常情况下肺血管内皮细胞富含多种代谢酶系统,是5-羟色胺、去甲肾上腺素、缓激肽、血管紧张

素 I 等多种血管活性物质的“处理站”，RLS 存在使静脉中的血管活动物质不经过肺循环，直接逃逸进入体循环，对中枢神经系统产生影响。其中，5-羟色胺、缓激肽是关键物质。5-羟色胺是一种血管调节物质，几乎所有的 5-羟色胺经过肺循环时被肺血管内皮细胞内的单胺氧化酶灭活防止再循环。5-羟色胺通过 RLS 逃逸入脑，血中 5-羟色胺浓度升高可影响脑血管舒缩、皮层扩散抑制、三叉血管系统激活、炎性物质释放及内皮功能等[19][20]。肺血管内皮细胞的血管紧张素转换酶是缓激肽降解的关键酶。RLS 的存在使缓激肽的生理性降解受阻，使其在外周血中的半衰期显著延长，缓激肽是一种强效的促炎物质，缓激肽的累积可增强炎性介质释放，也可通过诱导脑血管内皮细胞收缩和增强血管通透性等造成血脑屏障的破坏[21]。Singh 的研究中表明与正常认知组相比，阿尔茨海默病的患者血浆中缓激肽水平更高，血浆缓激肽水平的变化在患有严重认知障碍的注意力缺失症患者中更为明显，提示外周较高的缓激肽水平可能通过炎症机制参与认知损害[22]。大脑长期暴露于高浓度、正常情况下应被灭活的血管活性物质，这种不适宜的微环境可引起血管内皮受损、脑血管舒缩异常、神经炎症、血脑屏障破坏等，从而导致认知损害。这种损伤是弥散的，不仅仅是单一认知领域的损害，而是表现为多认知领域同时受损、复杂的信息整合能力下降等。

### 4.3. 低氧血症

正常情况下，静脉血经过肺循环进行气体交换后，动脉血氧分压将维持在正常水平。然而当 RLS 存在时，部分未经氧合的血直接通过异常通道进入体循环，导致血氧饱和度下降，可发生 RLS 相关的低氧血症[23]。当 RLS 开放时，动脉血氧饱和度快速降低；分流关闭时，血氧水平逐渐回升至正常。因此，RLS 所致的低氧呈慢性间歇性的特征，形成反复“缺氧-复氧”交替模式。这种模式对人体损伤比持续性缺氧更显著，具有变化幅度大、低氧程度高、与缺血再灌注损伤类似的特点[24]。大脑是一个专性有氧器官，代谢高、没有储氧能力、对缺氧高度敏感[25]。慢性间歇性低氧可通过多种机制导致认知损害，如氧化应激、神经炎症、神经元凋亡或兴奋性改变、神经元自噬、胶质细胞损伤与应激、血管内皮细胞损伤等[24]。Zhang 在小鼠中观察到，慢性间歇性低氧组与对照组小鼠间基因存在大量差异表达，差异基因主要集中在炎症和氧化应激信号通路上，影响海马神经元完整性和数量，影响认知功能，且慢性间歇性低氧与所致认知损害具有剂量-效应关系，低氧程度越重，对认知功能影响越明显[26]。海马作为大脑中对氧气最敏感的组织，最易受到低氧影响，导致记忆、学习等能力受损。

### 4.4. 脑血流调节能力下降

通常脑血管通过复杂的自身调节机制维持相对稳定脑血流量，保障神经元代谢的稳定。RLS 的存在可能打破这一调节系统的平衡。RLS 的出现及分流负荷取决于两侧压力差，这种“压力差触发”的分流使脑血管反复暴露在血流冲击之下，导致血管内皮受损。与此同时，部分血管活性物质不经过肺代谢进入脑循环，这些血管活性物质可使脑血管对血压变化及代谢需求反应性减弱，导致血管舒缩功能异常，干扰脑血流自我调节[27]。而且脑血管调节能力受损程度下降与脑白质高信号的严重程度直接相关[28]，影像上也证实了 RLS 患者局部脑血流对血压、代谢需求的调节能力下降，RLS 的存在可能影响大脑皮层结构和白质的完整性，尤其是皮层下、深部白质和后循环[29]。长期的血流调节受损可能影响神经网络及认知。

### 4.5. 各机制间的协同与交互作用

RLS 导致认知损害的四大机制并非互不干预的平行路径，而是存在复杂的交互与协同效应。首先，慢性微栓塞不仅造成局灶性缺血，微栓子还会导致血管内皮细胞受损。这种内皮功能障碍可导致一氧化氮的生物利用度降低，促进血小板聚集与粘附、炎症细胞形成和血管收缩，从而加剧了原本就存在的脑

血流调节障碍。此外,慢性微栓塞可形成局部炎症反应,RLS 导致的慢性间歇性低氧也会激活炎症信号通路,这些都与未经肺循环灭活的缓激肽等促炎物质具有强烈的协同效应。同时高水平的缓激肽会增加血脑屏障的通透性,使炎症因子更容易入脑,产生更强的神经毒性作用。

## 5. 干预治疗

### 5.1. 经皮封堵术

经皮封堵术是目前最直接有效的消除 RLS 的方法,具有创伤小、恢复快等特点。目前对于 RLS 相关的隐源性卒中或偏头痛患者,经皮封堵术已被证实能够明显减少卒中复发及改善偏头痛症状。除此以外,对于卒中的患者,封堵术能改善患者生活质量、活动表现、心理状态[30][31]。封堵术不仅能物理阻断微栓子路径,还能恢复正常肺循环,纠正低氧血症、降低血液中血管活性物质水平,是一种潜在的减轻 RLS 相关认知损害的治疗方式。

### 5.2. 生活方式干预

针对 RLS 患者,生活干预的核心在于避免诱发或增加分流负荷以及减少反常栓塞风险。应尽量避免剧烈咳嗽、举重、用力排便、憋气等快速升高胸腔压力的动作。同时,避免长时间久坐等,减少深静脉血栓形成风险,必要时可穿戴弹力袜预防血栓形成。

## 6. 总结与展望

RLS 对认知的损害是隐匿、长期、多维度的。RLS 对认知的损害不仅涉及机械栓塞,还包括血流动力学改变、微环境失衡。RLS 可能是可干预的独立认知障碍危险因素。目前经皮封堵术在卒中、偏头痛患者中的疗效已明确。但在认知损害方面的作用仍需大规模、多中心、前瞻性、针对认知终点的研究来支持。未来研究可关注封堵术对认知功能的影响,并利用功能成像评估封堵术对脑网络连接及效率的影响,这可能成为新的研究热点。

## 参考文献

- [1] Hagen, P.T., Scholz, D.G. and Edwards, W.D. (1984) Incidence and Size of Patent Foramen Ovale during the First 10 Decades of Life: An Autopsy Study of 965 Normal Hearts. *Mayo Clinic Proceedings*, **59**, 17-20. [https://doi.org/10.1016/s0025-6196\(12\)60336-x](https://doi.org/10.1016/s0025-6196(12)60336-x)
- [2] 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>
- [3] 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.
- [4] Saver, J.L., Carroll, J.D., Thaler, D.E., Smalling, R.W., MacDonald, L.A., Marks, D.S., et al. (2017) Long-Term Outcomes of Patent Foramen Ovale Closure or Medical Therapy after Stroke: Patient Selection for Trial Feasibility. *New England Journal of Medicine*, **377**, 1022-1032. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1610057>
- [5] Wang, A.Y., Rothwell, P.M., Nelson, J., Saver, J.L., Kasner, S.E., Carroll, J., et al. (2024) Patent Foramen Ovale Closure in Older Patients with Stroke. *Neurology*, **102**, e209388. <https://doi.org/10.1212/wnl.0000000000209388>
- [6] Messé, S.R., Erus, G., Bilello, M., Davatzikos, C., Andersen, G., Iversen, H.K., et al. (2021) Patent Foramen Ovale Closure Decreases the Incidence but Not the Size of New Brain Infarction on Magnetic Resonance Imaging: An Analysis of the REDUCE Trial. *Stroke*, **52**, 3419-3426. <https://doi.org/10.1161/strokeaha.121.034451>
- [7] Wammes-van der Heijden, E., Tijssen, C. and Egberts, A. (2006) Right-To-Left Shunt and Migraine: The Strength of the Relationship. *Cephalalgia*, **26**, 208-213. <https://doi.org/10.1111/j.1468-2982.2005.01024.x>
- [8] Iwasaki, A., Suzuki, K., Takekawa, H., Takashima, R., Suzuki, A., Suzuki, S., et al. (2017) The Relationship between Right-To-Left Shunt and Brain White Matter Lesions in Japanese Patients with Migraine: A Single Center Study. *The Journal of Headache and Pain*, **18**, Article No. 3. <https://doi.org/10.1186/s10194-016-0714-x>

- [9] 王云立. 卵圆孔未闭合并认知功能障碍的相关性分析及危险因素评估的研究[D]: [硕士学位论文]. 兰州: 兰州大学, 2024.
- [10] 黄辉, 李艳萍, 唐震宇. 心脏右向左分流与认知障碍关系的研究[J]. 中文科技期刊数据库(全文版)医药卫生, 2024(9): 114-120.
- [11] Komar, M., Olszowska, M., Przewłocki, T., Podolec, J., Stepniewski, J., Sobieć, B., *et al.* (2014) Transcranial Doppler Ultrasonography Should It Be the First Choice for Persistent Foramen Ovale Screening? *Cardiovascular Ultrasound*, **12**, Article No. 16. <https://doi.org/10.1186/1476-7120-12-16>
- [12] Yang, X., Wang, H., Wei, Y., Zhai, N., Liu, B. and Li, X. (2020) Diagnosis of Patent Foramen Ovale: The Combination of Contrast Transcranial Doppler, Contrast Transthoracic Echocardiography, and Contrast Transesophageal Echocardiography. *BioMed Research International*, **2020**, Article ID: 8701759. <https://doi.org/10.1155/2020/8701759>
- [13] George, S., Holt, S., Medford, N. and Hildick-Smith, D. (2013) Does a Patent Foramen Ovale Influence Cognitive Function in Dialysis Patients? *Nephron Clinical Practice*, **123**, 1-6. <https://doi.org/10.1159/000351191>
- [14] Zamproni, L.N., Rubert, M.C.S., Zétola, V.F., Mader-Joaquim, M.J. and Lange, M.C. (2013) Cognitive Impairment and Antiphospholipid Syndrome: Is Paradoxical Embolism the Rule? *Neurological Research*, **35**, 890-894. <https://doi.org/10.1179/1743132813y.0000000237>
- [15] Li, Y., Liu, Y., Cao, J., Shang, Q., Zheng, W., Li, J., *et al.* (2026) White Matter Hyperintensity Burden in Young Patent Foramen Ovale Patients and Its Correlation with Migraine. *Frontiers in Neurology*, **16**, Article 1737566. <https://doi.org/10.3389/fneur.2025.1737566>
- [16] Mojadidi, M.K., Kumar, P., Mahmoud, A.N., Elgendy, I.Y., Shapiro, H., West, B., *et al.* (2021) Pooled Analysis of PFO Occluder Device Trials in Patients with PFO and Migraine. *Journal of the American College of Cardiology*, **77**, 667-676. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.11.068>
- [17] Cao, W., Jiao, L., Zhou, H., Zhong, J., Wang, N. and Yang, J. (2024) Right-To-Left Shunt-Associated Brain Functional Changes in Migraine: Evidences from a Resting-State fMRI Study. *Frontiers in Human Neuroscience*, **18**, Article 1432525. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2024.1432525>
- [18] Clark, R.E., Brillman, J., Davis, D.A., Lovell, M.R., Price, T.R.P. and Magovern, G.J. (1995) Microemboli during Coronary Artery Bypass Grafting: Genesis and Effect on Outcome. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, **109**, 249-258. [https://doi.org/10.1016/s0022-5223\(95\)70386-1](https://doi.org/10.1016/s0022-5223(95)70386-1)
- [19] Wilmshurst, P. and Nightingale, S. (2006) The Role of Cardiac and Pulmonary Pathology in Migraine: A Hypothesis. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, **46**, 429-434. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.2006.00374.x>
- [20] Tworek, M., Włoczyk, W., Łukomska, A., Bielecka, K., Sachajko, Z., Szczepara, S., *et al.* (2025) Serotonin as a Potential Marker of Endothelial Dysfunction for Cerebral Embolism in Patients with Persistent Foramen Ovale. *Advances in Interventional Cardiology*, **21**, 387-393. <https://doi.org/10.5114/aic.2025.154135>
- [21] de Maat, S., de Mast, Q., Danser, A.H.J., van de Veerndonk, F.L. and Maas, C. (2020) Impaired Breakdown of Bradykinin and Its Metabolites as a Possible Cause for Pulmonary Edema in COVID-19 Infection. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*, **46**, 835-837. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1712960>
- [22] Singh, P.K., Chen, Z., Ghosh, D., Strickland, S. and Norris, E.H. (2020) Increased Plasma Bradykinin Level Is Associated with Cognitive Impairment in Alzheimer's Patients. *Neurobiology of Disease*, **139**, Article ID: 104833. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2020.104833>
- [23] Mojadidi, M.K., Ruiz, J.C., Chertoff, J., Zaman, M.O., Elgendy, I.Y., Mahmoud, A.N., *et al.* (2019) Patent Foramen Ovale and Hypoxemia. *Cardiology in Review*, **27**, 34-40. <https://doi.org/10.1097/crd.0000000000000205>
- [24] 黄惠嫦, 文依宁, 梁新, 赵明明. 慢性间歇性低氧导致认知障碍的细胞机制研究进展[J]. 中国呼吸与危重监护杂志, 2025, 24(3): 218-224.
- [25] Rae, C., Bartlett, D.J., Yang, Q., Walton, D., Denotti, A., Sachinwalla, T., *et al.* (2009) Dynamic Changes in Brain Bioenergetics during Obstructive Sleep Apnea. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, **29**, 1421-1428. <https://doi.org/10.1038/jcbfm.2009.57>
- [26] Zhang, K., Ma, D., Wu, Y. and Xu, Z. (2024) Impact of Chronic Intermittent Hypoxia on Cognitive Function and Hippocampal Neurons in Mice: A Study of Inflammatory and Oxidative Stress Pathways. *Nature and Science of Sleep*, **16**, 2029-2043. <https://doi.org/10.2147/nss.s489232>
- [27] 汪傲雪, 唐艺菡, 桑睿琪, 吴智勇, 阮永乐. 卵圆孔未闭相关神经系统并发症发病机制及治疗研究进展[J]. 中华神经医学杂志, 2023, 22(12): 1282-1286.
- [28] Song, H., Zhang, S., Xie, Q., Zhu, Z., Li, L. and Zhao, H. (2025) Compromised Cerebrovascular Reactivity Related to Presence of White Matter Hyperintensities in Cryptogenic Stroke with Right-To-Left Shunts. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, **34**, Article ID: 108223. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2025.108223>

- [29] Cao, W., Shen, Y., Zhong, J., Chen, Z., Wang, N. and Yang, J. (2022) The Patent Foramen Ovale and Migraine: Associated Mechanisms and Perspectives from MRI Evidence. *Brain Sciences*, **12**, Article 941. <https://doi.org/10.3390/brainsci12070941>
- [30] Cohen, M., Telman, G., Mansoor, D. and Lorber, A. (2011) Comparison of Psychological Symptoms in Post-Cryptogenic Cerebral-Vascular Accident (CVA) and/or Transient Ischemic Attack (TIA) Patients Who Have Undergone Foramen Ovale Closure, and in Post-CVA Patients. *Archives of Gerontology and Geriatrics*, **52**, e152-e155. <https://doi.org/10.1016/j.archger.2010.10.002>
- [31] Evola, S., Camarda, E.A., Triolo, O.F., Adorno, D., D'Agostino, A., Novo, G., *et al.* (2023) Clinical Outcomes and Quality of Life after Patent Foramen Ovale (PFO) Closure in Patients with Stroke/Transient Ischemic Attack of Undetermined Cause and Other PFO-Associated Clinical Conditions: A Single-Center Experience. *Journal of Clinical Medicine*, **12**, Article 5788. <https://doi.org/10.3390/jcm12185788>