

卵圆孔未闭与偏头痛相关性研究进展

郭银吉¹ 孙永红²

(1. 甘肃中医药大学第一临床医学院, 甘肃 兰州 730000; 2. 甘肃省人民医院儿科, 甘肃 兰州 730000)

【摘要】 偏头痛是一种复杂的神经系统疾病, 因其高患病率、严重致残和相当大的经济成本而给个人和社会带来巨大负担。大量研究报告称, 卵圆孔未闭在有偏头痛的患者中更为普遍, 而有先兆偏头痛患者的卵圆孔未闭发病率更高, 但具体病理生理机制尚不明确。经导管卵圆孔未闭封堵术虽然已经在临床大量应用, 但其改善偏头痛症状的作用仍存争议。现主要围绕卵圆孔未闭与偏头痛相关关系的研究进展进行综述。

【关键词】 卵圆孔未闭; 偏头痛; 右向左分流; 卵圆孔未闭封堵术

【DOI】 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2025.02.007

Research Progress of Patent Foramen Ovale and Migraine

GUO Yinji¹, SUN Yonghong²

(1. First Clinical Medical School, Gansu University of Chinese, Lanzhou 730000, Gansu, China; 2. Department of Pediatrics, Gansu Provincial People's Hospital, Lanzhou 730000, Gansu, China)

【Abstract】 Migraine is a complex neurological disease with high prevalence, severe disability and considerable economic cost, which imposes a huge burden on individuals and society. A number of studies have reported that patent foramen ovale is more common in patients with migraine, and the incidence of patent foramen ovale is higher in patients with migraine with aura, but the specific pathophysiological mechanism is not clear. Although the transcatheter closure of patent foramen ovale has been widely used in clinical practice, it is still controversial to improve the symptoms of migraine. This article will focus on the research progress on the relationship between patent foramen ovale and migraine.

【Keywords】 Patent foramen ovale; Migraine; Right to left shunt; Closure of patent foramen ovale

偏头痛目前被列为全球第六大致残性疾病, 全球患病率为 12%, 且女性多于男性^[1]。偏头痛是一种持续的、具有遗传倾向的原发性头痛, 根据神经症状主要分为有先兆偏头痛和无先兆偏头痛, 后者是最常见的类型^[2]。30% 的偏头痛患者在发作时会以可逆的视觉、感觉、语言、运动系统或短暂的神经系统症状为主的临床症状, 即为有先兆偏头痛, 其中以视觉症状表现为主^[3]。偏头痛可分为 4 个阶段: 前驱期、先兆期、发作期和后期, 发作持续时间为 6~72 h, 压力、焦虑、女性的内分泌波动等多种因素均可触发偏头痛^[4]。卵圆孔未闭 (patent foramen ovale, PFO) 是正常胎儿解剖结构的残余物, 可促进两个心房之间的右向左分流 (right to left shunt, RLS), 约占所有 RLS 的 95%^[5]。迄今为止许多非盲、非随机试验表明, PFO 可能是偏头痛的潜在病因或危险因素。

1 PFO 及其解剖结构

卵圆孔是位于房间隔中部的生理学通道, 房间隔

主要由原发性隔膜、继发性隔膜和房室管隔膜三部分组成。在妊娠 28 d 时, 原发性隔膜从心房顶部向心内膜垫生长, 迁移期间原发性隔膜与心内膜垫之间的空间便称为“原发孔”^[5]。这些穿孔融合形成继发孔, 当继发孔与隔膜融合, 形成了卵圆孔^[6]。出生后由于肺血管阻力减小, 右心房压力降低, 肺静脉回流增加, 从而引起左心房压力增高, 推动原发性隔膜与继发性隔膜相互贴近、融合, 使卵圆孔关闭^[7]。若在 3 岁以前原发性隔膜与继发性隔膜未发生完全融合即为 PFO。从尸检报告中可发现 PFO 的发生率约为 27%, 大缺损 (0.6~1.0 cm) 的发生率为 6%^[8]。根据 PFO 的解剖结构, 可分为简单型 PFO 和复杂型 PFO 两种类型^[9]。简单型 PFO 是一种标准的 PFO, 隧道长度 < 8 mm, 无房间隔膨出瘤, 无过长的下腔静脉瓣或希阿里氏网, 无卵圆窝的其他缺陷及不合并房间隔缺损, 不符合上述条件者则为复杂型 PFO^[10]。PFO 的诊断可依靠经食管超声心动图声学造影、经胸超声心动图声学造

影、经颅多普勒超声声学造影,其中经食管超声心动图声学造影被认为是诊断 PFO 的金标准,可评估 PFO 的大小、RLS 的严重程度以及鉴别心内和肺内 RLS^[11]。

2 PFO 与偏头痛的关系和临床特征

偏头痛是全球第二大非致命性疾病负担,通过全球疾病、伤害和风险因素负担 2016 研究^[12]发现,偏头痛全球年龄标准化患病率为 14.4% (其中女性为 18.9%,男性为 8.9%)。同时,通过对比 1990—2019 年 204 个国家和地区的偏头痛负担发现,不同国家和地区间存在很大差异,但在测量期间全球年龄标准化点患病率和年发病率显著增加,其中年轻人和中年女性的负担最高^[13]。偏头痛与 PFO 之间具有相关性,特别是有先兆偏头痛。del Sette 等^[14]在 1998 年首次通过评估 44 例有先兆偏头痛患者与 70 例正常对照组,发现有先兆偏头痛患者的 RLS 患病率(42%)明显高于正常对照组(16%)。根据在多个国家进行的多中心流行病学研究^[15]发现,在有先兆偏头痛患者中,PFO 的患病率为 19.0%~77.9%;无先兆偏头痛患者中,PFO 的患病率为 11.0%~34.1%。但在中国进行的一项横断面研究^[16]中,无先兆偏头痛患者中,PFO 的发生率明显高于无 PFO 患者。虽然研究结果有所

差异,但都表明 PFO 与偏头痛相关。伴 PFO 偏头痛患者的临床特征与原发性偏头痛患者并无显著差异。但一些临床研究表明,PFO 相关偏头痛临床特征和症状可能与 RLS 量有关。中度和重度 RLS 的偏头痛患者头痛的频率、强度和持续时间显著高于轻度 RLS 患者和非 RLS 患者^[17]。最近一项研究^[18]显示,390 例无先兆偏头痛患者中 PFO 的患病率为 44.4%,与无 PFO 的患者相比,PFO 患者的头痛频率、白质病变发生率、视觉模拟评分法 (visual analogue scale, VAS) 评分、头痛影响测试量表 (headache impact test, HIT)-6 评分显著更高 ($P<0.05$)。中至重度 RLS 患者的 VAS 评分显著高于轻度 RLS 患者 ($P=0.002$)。卵圆孔闭合后偏头痛可能会减轻,39 例无先兆偏头痛患者接受了经导管 PFO 封堵术,结果显示其头痛频率、发作持续时间、VAS 评分和 HIT-6 评分显著降低,其欧洲健康访谈调查-生活质量 8 项指数评分有提高。

3 PFO 与偏头痛的潜在机制

PFO 与偏头痛相关的观点只存在了几十年,许多潜在的病理生理机制仍然基于假设。目前对 PFO 和偏头痛的发病机制的解释有以下几种,图 1 显示了 PFO 相关神经系统疾病发病机制的研究进展和假设。

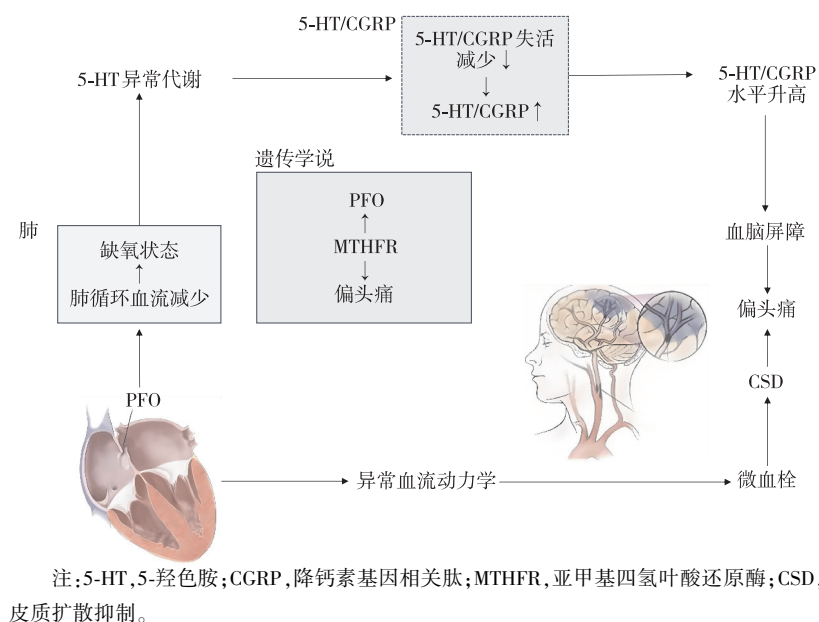


图 1 PFO 与偏头痛相关机制

3.1 反常栓塞假说

当通过 PFO 时,微血栓从静脉进入体循环,其可引起低灌注或触发皮质扩散抑制 (cortical spread depression, CSD)。有先兆偏头痛时 CSD 通过激活三叉神经血管通路起点处的脑膜伤害性感受器引起头痛^[19]。CSD 也称为弥散去极化,是神经元和神经胶质细胞自我传播的去极化波,在大脑表面的灰质中缓慢

扩散,导致功能神经元和星形胶质细胞的扩散丧失,继发于血流和灌注的变化导致大脑的三叉神经和血管受到刺激,引起有先兆偏头痛发作^[20]。CSD 以 2~6 mm/min 的速度在灰质中缓慢扩散,持续的去极化会导致神经元、神经胶质细胞或血管细胞局部释放腺苷三磷酸、谷氨酸、 K^+ 、 H^+ ,以及激活血管周围神经释放降钙素基因相关肽 (calcitonin gene-related peptide,

CGRP)和 NO。这些分子扩散到皮层表面,在那里接触并激活软脑膜伤害性感受器,引发神经源性炎症(血管舒张、血浆蛋白外渗和肥大细胞脱颗粒)和硬脑膜伤害性感受器的持续激活^[21]。Nozari 等^[22]建立了动物模型来模拟微栓塞诱发 CSD,结果显示,CSD 的发生可能是微栓塞引起的脑血流量减少、脑低灌注所致。因此,可理解为 PFO 的存在导致静脉系统异常微栓塞直接进入动脉循环,暂时影响动脉微循环,导致灌注不足和脑损伤,可引发 CSD,导致偏头痛。

3.2 血管活性物质假说

血管活性物质通常通过肺循环排泄或代谢,而 PFO 的心房分流增加,导致肺循环减少,活性物质失活减少。化学物质和激素,如 5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)或 CGRP,可绕过肺循环,直接穿过血脑屏障并刺激三叉神经,引起偏头痛^[23]。血清素是一种血管活性促血栓形成物质,可诱导心脏氧化应激。值得注意的是,5-HT 受体系统在控制 5-HT 能神经传递中起着核心作用。研究^[24]发现,5-HT 受体分为 5-HT₁~5-HT₇ 7 种类型,其中 5-HT₁、5-HT₂ 和 5-HT₃ 受体(尤其是 5-HT₁ 受体)已被确定为大部分偏头痛活动的原因。其中舒马普坦作为 5-HT 受体激动剂,可有效治疗偏头痛和相关症状。因此在临床上开发对缓解偏头痛有效的 5-HT 受体激动剂进一步表明,5-HT 是偏头痛的关键分子^[25]。CGRP 在三叉神经血管系统中起着相关作用,作为血管反应和血管张力变化疼痛刺激的感知之间的中介。研究^[26]表明,与健康人群相比,偏头痛患者的 CGRP 水平显著升高。此外,血清素的消耗会使血管扩张剂 NO 不受抵抗,因此感觉到疼痛。NO 可能在伤害感受通路的中枢敏感化发展中发挥作用,抑制一氧化氮合酶可能导致中枢敏感化降低^[27]。

3.3 遗传因素

PFO 同时也与周围环境和遗传因素有关。有研究^[28]发现,PFO 与编码结构蛋白和与心脏发育相关的转录因子的基因突变有关。随后,2012 年的一项 meta 分析^[29]研究了亚甲基四氢叶酸还原酶(methylenetetrahydrofolate reductase, MTHFR)基因中的 C677T 多态性和血管紧张素转换酶(angiotensin-converting enzyme, ACE)基因中的 I/D 多态性是否与偏头痛相关,在有先兆偏头痛患者中,MTHFR 隐性纯合子基因型的 PFO 患病率更高,可能表明它们有共同的遗传基础。一些研究^[20]还表明,受损的大脑自动调节也可能参与 PFO 相关偏头痛的病理生理过程。动态大脑自动调节是调节脑血流动力学的关键,在 RLS 较重的 PFO 患者中伴有动态大脑自动调节受损^[30]。综上所述,大量证据表明,PFO

在微栓子、血管活性物质、大脑自动调节受损和遗传特征方面与偏头痛密切相关。

4 卵圆孔闭合治疗偏头痛

目前,PFO 合并偏头痛主要有药物治疗和经导管 PFO 封堵术。药物治疗主要是经验性抗血小板聚集及抗凝治疗,然而药物治疗常受患者的依从性和出血功能异常的影响而难以达到预期疗效。因此,相较于药物治疗,经导管 PFO 封堵术在临床上应用也越来越广泛。此外,PFO 药物治疗卒中或短暂性脑缺血发作的年复发率为 3.8%~12.0%,经导管闭合后为 0%~4.9%^[31]。一项观察研究^[32]表明,经导管 PFO 封堵术是降低偏头痛频率和减少持续时间的安全方法,并且是有先兆偏头痛的有效治疗方案。在有反常栓塞的患者接受经导管 PFO 封堵术的 215 例患者中,封堵术前 1 年,有 48 例(22%)患者患有偏头痛,是欧洲普通人群 10%~12%的预期患病率的两倍。但经导管 PFO 封堵术后,在有先兆偏头痛患者中,经导管 PFO 封堵术可使偏头痛发作频率降低 54%,无先兆偏头痛患者减少 62%^[33]。经导管 PFO 封堵术也可改善 PFO 合并偏头痛患者的动态大脑自动调节并使动脉血血小板衍生生长因子-BB 水平升高,二者在卒中的预防中可能起到作用^[30]。截至目前,有 4 项随机对照试验评估经导管 PFO 封堵术在缓解偏头痛方面的疗效,但遗憾的是 4 项研究均未达到预先设定的主要事件终点。

4.1 MIST 试验

MIST 试验^[34]是使用 STARFlex 封堵器进行偏头痛干预的第一个前瞻性、多中心、随机、双盲对照研究,旨在评估 STARFlex 封堵器对 PFO 合并难治性偏头痛的疗效。研究共纳入 147 例有先兆偏头痛且发作频繁(每月偏头痛发作时间 ≥ 5 d,每月至少有 7 d 无发作)的患者,至少 2 种预防性药物治疗无效,有中或重度 RLS 的 18~60 岁患者。随机分配到手术组(使用 STARFlex 封堵器行经导管 PFO 封堵术 74 例)和假手术组(仅做腹股沟皮肤切开 73 例),所有患者均在术前 24 h 至术后 90 d 服用阿司匹林和氯吡格雷,术后对患者进行 6 个月随访。结果显示,未观察到两组间有显著差异(每组只有 3 例患者无进一步的偏头痛)。MIST 试验的不足之处:(1)入组人群包括慢性头痛患者,常规疗法可能无效,因为过度用药和药物戒断性头痛掩盖了头痛的病因;(2)手术并发症发生率为 6.8%,高于多项观察性研究报告;(3)随访期可能太短,PFO 的分流还未完全消除^[35]。

4.2 PRIMA 试验

PRIMA 试验^[36]是国际的一项多中心、前瞻性、开

放标签的随机对照试验。所有患者被随机分配到使用 Amplatzer PFO 封堵器治疗组 ($n=53$) 和药物治疗组 ($n=54$), 两组患者在术前给予服用阿司匹林 6 个月 ($75\sim 100\text{ mg/d}$) 和氯吡格雷 3 个月 (75 mg/d), 治疗后随访 12 个月, 评价经导管 PFO 封堵术对药物治疗难治性偏头痛患者的影响。但由于入组缓慢, 该试验被提前终止, 最终 83 例患者 (40 例封堵器治疗组, 43 例药物治疗组) 完成了 12 个月的随访。结果显示封堵器治疗组偏头痛减少 2.9 d, 药物治疗组减少 1.7 d, 差别无统计学意义。在有先兆合并 PFO 的难治性偏头痛患者中, 经导管 PFO 封堵术并未减少每月偏头痛总天数, 未达到主要研究终点, 然而在封堵器治疗组中, 38% 的患者偏头痛天数相较于基线减少了 50% 或更多, 药物治疗组为 15%, 差异有统计学意义。

4.3 PREMIUM 试验

PREMIUM 试验^[37]是一项前瞻性、双盲、随机、假手术对照调查试验。纳入对象: 每月有 6~14 d 偏头痛发作, 经颅多普勒超声发泡试验提示 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效或不能耐受。随机分为假手术组与使用 Amplatzer PFO 封堵器治疗组, 术后随访 12 个月, 封堵器治疗组中 38.5% 和假手术组中 32.0% 的患者偏头痛发作减少了 50.0%, 差异无统计学意义, 但封堵器治疗组平均每月偏头痛发作天数比假手术组显著减少 (-3.4 d vs -2.0 d , $P=0.025$), 封堵器治疗组偏头痛终止比率高于假手术组 (8.55% vs 0.97%, $P=0.010$)。

4.4 CLOSE-MIG 试验

CLOSE-MIG 试验^[38]旨在评估经导管 PFO 封堵术联合抗血小板药治疗优于单独使用药物治疗来预防 60 岁以下与经导管 PFO 相关的隐源性卒中患者的卒中复发。研究共纳入 145 例偏头痛患者, 所有患者被随机分配到经导管 PFO 封堵术联合抗血小板药治疗组 (67 例) 和仅使用抗血小板药治疗组 (78 例), 在平均随访 5 年后, 在有先兆和无先兆偏头痛患者中, 仅使用抗血小板药治疗组和经导管 PFO 封堵术联合抗血小板药治疗组在偏头痛的年均发作次数上无差异。结果显示, 经导管 PFO 封堵术联合抗血小板药治疗在患有 PFO 相关隐源性卒中和偏头痛的年轻和中年人中, 与单独抗血小板治疗相比, 并未减少有先兆和无先兆偏头痛患者的偏头痛年均发作次数。一项针对 2018 年 3 月前随机对照试验 (CLOSURE I 试验、PC 试验和 RESPECT 试验) 的 meta 分析^[39]发现, 在隐源性卒中患者中, 在卒中复发风险方面, 经导管 PFO 封堵术优于抗血小板治疗。其中伴有房间隔动脉瘤或大分流的患者可能更受益于经导管 PFO 封堵术。一

项 meta 分析^[40]纳入了上述 3 项随机对照试验 (MIST 试验、PRIMA 试验和 PREMIUM 试验) 和 4 项观察性研究, 结果显示在随机对照试验或观察性研究的亚组分析中, 与对照组相比, 经导管 PFO 封堵术后偏头痛的消失率要高得多。

5 总结

综上所述, 偏头痛的发病机制是复杂的、多因素的, PFO 与偏头痛之间可能的机制仍是推测性的。在患有大量 RLS 的人群中, 偏头痛的患病率可能更高, 反常栓塞和血管活性物质可能是二者的共病基础, 然而确切的病理生理机制仍存在不确定性。偏头痛的经导管 PFO 封堵术目前是一种创新且有前途的治疗方法, 但想要让患者与临床医生做出精准选择及获取有效指导, 仍需大量的数据作为支撑。

参考文献

- [1] 万林娜, 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.
- [2] Gupta J, Gaurkar SS. Migraine; an underestimated neurological condition affecting billions [J]. Cureus, 2022, 14(8): e28347.
- [3] Eigenbrodt AK, Ashina H, Khan S, et al. Diagnosis and management of migraine in ten steps [J]. Nat Rev Neurol, 2021, 17(8): 501-514.
- [4] Ha H, Gonzalez A. Migraine headache prophylaxis [J]. Am Fam Physician, 2019, 99(1): 17-24.
- [5] Gilet JP, Williams LK, Kyranis S, et al. Patent foramen ovale closure: state of the art [J]. Interv Cardiol, 2020, 15: e15.
- [6] Teshome MK, Najib K, Nwagbara CC, et al. Patent foramen ovale: a comprehensive review [J]. Carr Probl Cardiol, 2020, 45(2): 100392.
- [7] 胡运洁, 于筠琛, 李永兴, 等. 卵圆孔未闭与偏头痛相关性的研究进展 [J]. 心肺血管病杂志, 2021, 40(8): 882-884.
- [8] McKenzie JA, Edwards WD, Hagler DJ. Anatomy of the patent foramen ovale for the interventionalist [J]. Catheter Cardiovasc Interv, 2009, 73(6): 821-826.
- [9] 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.
- [10] Vizzari G, Pizzino F, Zwicke D, et al. Patent foramen ovale: anatomical complexity and long-tunnel morphology related issues [J]. Am J Cardiovasc Dis, 2021, 11(3): 316-329.
- [11] 吴艳, 童飞, 陈小武, 等. 超声心动图联合超声右心声学造影对偏头痛患者卵圆孔未闭诊断价值探讨 [J]. 中华保健医学杂志, 2024, 26(3): 364-366.
- [12] GBD 2016 Headache Collaborators. Global, regional, and national burden of migraine and tension-type headache, 1990—2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016 [J]. Lancet Neurol, 2018, 17(11): 954-976.
- [13] Safiri S, Pourfathi H, Eagan A, et al. Global, regional, and national burden of migraine in 204 countries and territories, 1990 to 2019 [J]. Pain, 2022, 163(2): e293-e309.
- [14] 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.
- [15] Shi F, Sha L, Li H, et al. Recent progress in patent foramen ovale and related neurological diseases: a narrative review [J]. Front Neurol, 2023, 14: 1129062.
- [16] Tang Y, Peng A, Peng B, et al. Association between patent foramen ovale and migraine without aura: a community-based cross-sectional study in China [J]. BMJ Open, 2022, 12(3): e056937.

- [17] He Q, Zhang Y, Wang F, 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.
- [18] Tong Q, Yao Y, Xia Y, et al. The influence of patent foramen ovale on the clinical features of migraine without aura: a cross-sectional study[J]. *Int J Gen Med*, 2023, 16: 3645-3654.
- [19] Ashina M, Hansen JM, Do TP, et al. Migraine and the trigeminovascular system—40 years and counting[J]. *Lancet Neurol*, 2019, 18(8): 795-804.
- [20] Cao W, Shen Y, Zhong J, et al. The patent foramen ovale and migraine: associated mechanisms and perspectives from MRI evidence[J]. *Brain Sci*, 2022, 12(7): 941.
- [21] Mathew AA, Panonnummal R. Cortical spreading depression: culprits and mechanisms[J]. *Exp Brain Res*, 2022, 240(3): 733-749.
- [22] Nozari A, Dilekoz E, Sukhotinsky I, et al. Microemboli may link spreading depression, migraine aura, and patent foramen ovale[J]. *Ann Neurol*, 2010, 67(2): 221-229.
- [23] Li C, Yu Y, Li N, et al. Calcitonin gene-related peptide: a possible biomarker in migraine patients with patent foramen ovale[J]. *BMC Neurol*, 2024, 24(1): 126.
- [24] Katalinic D, Vcev A, Smolic M, et al. Serotonin receptor agonists in the treatment of migraine: a meta-analysis considering possible connection with paresthesia[J]. *Ann Indian Acad Neurol*, 2022, 25(3): 332-333.
- [25] Tanaka M, Török N, Vécsei L. Are 5-HT₁ receptor agonists effective anti-migraine drugs? [J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2021, 22(10): 1221-1225.
- [26] Belyaeva II, Subbotina AG, Eremenko II, et al. Pharmacogenetics in primary headache disorders[J]. *Front Pharmacol*, 2022, 12: 820214.
- [27] Onan D, Younis S, Wellsgatnik WD, et al. Debate: differences and similarities between tension-type headache and migraine[J]. *J Headache Pain*, 2023, 24(1): 92.
- [28] Romano V, Gallinoro CM, 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.
- [29] Szczygiół D, Motta E, Gołba A, et al. Frequency of the C677T variant of the methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) gene in patients with migraine with or without aura—A preliminary report[J]. *Neurol Neurochir Pol*, 2012, 46(5): 443-449.
- [30] Guo ZN, Qu Y, Gao Y, et al. Changes in cerebral autoregulation, stroke-related blood biomarkers, and autonomic regulation after patent foramen ovale closure in severe migraine patients[J]. *CNS Neurosci Ther*, 2023, 29(10): 3031-3042.
- [31] Kutty S, Sengupta PP, Khandheria BK, et al. Patent foramen ovale: the known and the to be known[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2012, 59(19): 1665-1671.
- [32] Zhang Y, Wang H, Liu L. Patent foramen ovale closure for treating migraine: a meta-analysis[J]. *J Interv Cardiol*, 2022, 2022: 6456272.
- [33] Schwerzmann M, Wiher S, Nedeltchev K, et al. Percutaneous closure of patent foramen ovale reduces the frequency of migraine attacks[J]. *Neurology*, 2004, 62(8): 1399-1401.
- [34] Dowson A, Mullen MJ, 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.
- [35] Tobis J, Shenoda M. Percutaneous treatment of patent foramen ovale and atrial septal defects[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2012, 60(18): 1722-1732.
- [36] Mattle HP, 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.
- [37] Tobis JM, Charles A, Silberstein SD, 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.
- [38] Mas JL, 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.
- [39] Ture G, Calvet D, Guérin P, et al. Closure, anticoagulation, or antiplatelet therapy for cryptogenic stroke with patent foramen ovale: systematic review of randomized trials, sequential meta-analysis, and new insights from the CLOSE study[J]. *J Am Heart Assoc*, 2018, 7(12): e008356.
- [40] Zhang QQ, Lu JJ, Yan MY, 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.

收稿日期: 2024-08-06

(上接第 117 页)

- [32] 郭艳慧. 心脏手术患者围手术期口服营养补充与临床结局的关系[D]. 石家庄: 河北医科大学, 2019.
- [33] Li Q, Wang Y, Jin T, et al. Effect of trimodal pre-rehabilitation on the rehabilitation of patients with gastrointestinal tumors in the perioperative period[J]. *Am J Transl Res*, 2022, 14(2): 967-978.
- [34] Takagi H, Ando T, Unemoto T. Perioperative depression or anxiety and postoperative mortality in cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis[J]. *Heart Vessels*, 2017, 32(12): 1458-1468.
- [35] Marmelo F, Rocha V, Moreira-Gonçalves D. The impact of prehabilitation on post-surgical complications in patients undergoing non-urgent cardiovascular surgical intervention: systematic review and meta-analysis[J]. *Eur J Prev Cardiol*, 2018, 25(4): 404-417.
- [36] 王敏, 连露洁, 童秋琴. 基于运动疗法的预康复护理对风湿性心脏病瓣膜置换术患者术后心功能及护理效果的影响[J]. *心血管病防治知识*, 2023, 13(36): 40-42, 46.
- [37] Shukla A, Granger CL, Wright GM, et al. Attitudes and perceptions to prehabilitation in lung cancer[J]. *Integr Cancer Ther*, 2020, 19: 1534735420924466.
- [38] Naccarella L, Biuso C, Jennings A, et al. Improving access to important recovery information for heart patients with low health literacy: reflections on practice-based initiatives[J]. *Aust Health Rev*, 2019, 43(3): 323-327.

收稿日期: 2024-03-16