

中国偏头痛患者右向左分流阳性率及分流类型——一项全国多中心研究

■ 王思博¹, 刘亢丁¹, 杨弋¹, 李雅杰², 胡鸣一³, 林攀⁴, 郭蓉⁵, 田茜⁶, 游咏⁷, 崔英花⁸, 张观玲⁹, 董钊¹⁰, 高永生¹¹, 邢英琦¹

【摘要】

背景 偏头痛与右向左分流 (right-to-left shunt, RLS) 的关系尚有争议。本研究旨在明确中国偏头痛患者右向左分流的阳性率、分流类型以及分流流量大小, 分析偏头痛与右向左分流的关系。

方法 该研究为多中心-病例对照研究 (北美临床研究注册号NCT0242569)。由中国9家分中心共同完成, 连续纳入2015年6月—2016年8月就诊于分中心且符合第三版国际头痛疾病分类-β测试版 (The International Classification of Headache Disorders 3rd Edition Beta Version, ICHD-3β) 诊断偏头痛的患者 (18~65周岁), 为偏头痛组。偏头痛组共纳入931例 (女性695例), 其中先兆偏头痛240例 (女性174例), 无先兆偏头痛691例 (女性521例)。健康对照组共282例。

结果 先兆偏头痛组RLS阳性率和大量分流比例高于无先兆偏头痛组 (63.7% vs 39.9%, $P<0.001$; 32.1% vs 16.5%, $P<0.001$), 两组中量和小量分流比例无差异 ($P=0.141$; $P=0.061$)。无先兆偏头痛组RLS阳性率和大量分流比例高于对照组 (39.9% vs 29.4%, $P<0.001$; 16.5% vs 6.4%, $P<0.001$), 两组间中量和小量分流的比例无差异。

结论 偏头痛患者 (包括有先兆和无先兆偏头痛患者), 右向左分流阳性率高于正常对照组, 且以大量右向左分流为主, 中至小量右向左分流及分流的类型与对照组相比无差异。右向左分流, 特别是大量的右向左分流, 可能与偏头痛有关。

【关键词】 右向左分流; 经颅多普勒超声; 卵圆孔未闭; 偏头痛

【DOI】 10.3969/j.issn.1673-5765.2018.03.011

Prevalence and Extent of Right-to-left Shunt in Chinese Patients with Migraine in a National Multicenter Study

WANG Si-Bo¹, LIU Kang-Ding¹, YANG Yi¹, LI Ya-Jie², HU Ming-Yi³, LIN Pan⁴, GUO Rong⁵, TIAN Qian⁶, YOU Yong⁷, CUI Ying-Hua⁸, ZHANG Guan-Ling⁹, DONG Zhao¹⁰, GAO Yong-Sheng¹¹, XING Ying-Qi¹.

¹Neuroscience Centre, Department of Neurology, the First Hospital of Jilin University, Changchun 130021, China; ²Diagnostic Ultrasound Centre, the Centre Hospital of Jilin City, Changchun 132000, China; ³Department of Neurology, Weifang People's Hospital, Weifang 261000, China; ⁴Department of Neurology, the Second Hospital of Longyan City, Longyan 364000, China; ⁵Department of Neurology Function, the People's Hospital of Liaoning Province, Shenyang 110000, China; ⁶Department of Neurology, People's Hospital of Linyi City, Linyi 276000, China; ⁷Department of Neurology, the First Hospital of University of South China, Hengyang 421000, China; ⁸Centre of Head and Neck Vascular Ultrasound, Department of Neurology, the Hospital of Yanbian University, Yanji 133000, China; ⁹Department of Ultrasound, the Centre Hospital of Changsha City, Changsha 410000, China; ¹⁰Department of Neurology, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100039, China; ¹¹Department of Cardiac Surgery, the First Hospital of Jilin University, Changchun 130021, China

Corresponding Author: XING Ying-Qi, E-mail: xingyq2009@sina.com

LIU Kang-Ding, E-mail: kangdingliu@163.com

【Abstract】

Background The association between Right-to-left shunt (RLS) and migraine was still controversial. The aim of this study was to investigate the prevalence, grade and volume of RLS in Chinese patients with migraine and to evaluate the relationship between RLS and migraine.

Methods It was a multi-center case-control study with North America Clinical Study Registration No. NCT02425696, and underwent jointly by 9 sub-centers in China. The patients, aged between

作者单位

¹130021 长春

吉林大学第一医院神经内科和神经科学中心

²吉林市中心医院超声诊断中心

³潍坊市中心医院脑科医院神经内科

⁴福建省龙岩市第二医院神经内科

⁵辽宁省人民医院神经内科

⁶临沂市人民医院神经内科

⁷南华大学附属第一医院

⁸延边大学附属医院神经内科头颈血管超声中心

⁹长沙市中心医院超声科

¹⁰解放军总医院神经内科

¹¹吉林大学第一医院心血管外科

通信作者

邢英琦

xingyq2009@sina.com

刘亢丁

kangdingliu@163.com

18 years old to 65 years old, who received consultation services in sub-centers and were diagnosed as migraine according to The International Classification of Headache Disorders 3rd Edition Beta Version (ICHD-3 β) during June 2015 to August 2016, were consecutively enrolled into migraine group. There were 931 patients in migraine group, among which, there were 695 cases of female. There were 240 cases of migraine with aura and 691 cases of migraine without aura. There were 282 healthy adults in control group.

Results The prevalence of RLS were 63.7% and 39.9% in the migraine with aura group (MA+) and migraine without aura group (MA-), respectively, which were significantly higher than that of healthy group (29.4%, $P<0.001$; $P<0.001$). The positive rate of large RLS in the MA+ group and MA- group were 32.1% and 16.5%, respectively, which were significantly higher than healthy group (6.4%, $P<0.001$; $P<0.001$). There was no difference among groups in terms of mid-size volume ratio and small size volume ratio of RLS.

Conclusion That the positive rate of RLS in migraine patients with and without aura is higher than that of normal control group, which mainly have large RLS. There are no difference in mid-size volume, small size volume and types of RLS between migraine group and the control group. There is an association between RLS and migraine, especially when the shunt is large.

【Key Words】 Right-to-left shunt; Transcranial Doppler; Patent foramen ovale; Migraine

右向左分流 (right-to-left shunt, RLS) 是动脉与静脉系统之间的异常通道, 分为心内型和心外型^[1], 心内型分流包括心脏卵圆孔未闭 (patent foramen ovale, PFO)、房间隔缺损、室间隔缺损等, 心外型分流包括肺动静脉畸形、动脉导管未闭等^[2]。对比增强多普勒超声 (contrast-enhanced transcranial Doppler ultrasonography, c-TCD) 以其高敏感性、安全无创、易于重复操作的特点, 被广泛应用于临床右向左分流的筛查诊断。

偏头痛是神经内科常见的一种神经血管性疾病, 以其高发病率 (西方人群中发病率为 7.9~14%^[3-4], 中国人群中发病率为 9.3%^[5]) 为社会和个人带来沉重负担^[6]。目前, 偏头痛的发病机制尚不明确, 随着研究进展, 国外的相关研究表明, 卵圆孔未闭在偏头痛患者中更为多见, 而另有研究报道, 右向左分流在偏头痛和非偏头痛患者中的发病率并没有差异^[7-8]。

本研究旨在通过应用对比增强多普勒超声, 明确我国偏头痛患者右向左分流的阳性率、分流的类型以及分流量的大小, 并进一步分析偏头痛与右向左分流的关系。

1 对象与方法

1.1 研究设计 该研究为多中心病例对照研究。

来自全国多中心发泡研究小组的9家分中心, 连续纳入从2015年6月—2016年8月符合偏头痛诊断标准的患者。

1.2 研究对象 该多中心研究纳入18~65岁的偏头痛患者。根据第三版国际头痛疾病分类- β 测试版 (The International Classification of Headache Disorders 3rd Edition Beta Version, ICHD-3 β) 诊断标准^[9], 共纳入偏头痛患者931例, 将每位偏头痛患者的症状记录在登记表中。根据有无先兆, 将偏头痛患者分为无先兆偏头痛组 (migraine without aura, MA+) 和先兆偏头痛组 (migraine with aura, MA-)。对照组为282例性别匹配的无偏头痛病史的健康志愿者。排除颞窗穿透不良、严重颅内外血管狭窄、不能建立静脉通路、因严重心肺疾病不能配合Valsalva动作者。该研究通过伦理委员会批准, 并在北美临床研究注册 (clinical trial no.NCT02425696; <https://clinicaltrials.gov/ct2/archive/NCT02425696>)。所有入组患者均签署知情同意书。

1.3 对比增强多普勒超声 所有入组患者行对比增强经颅多普勒超声 (EMS-9A, 德利凯, 中国)。患者取仰卧位, 18G套管针置于其 (右侧) 肘静脉, 用2 Hz探头监测左侧大脑中动脉。对

比剂由9 ml生理盐水+1 ml空气+1滴患者的肘静脉血液组成^[10]。两支10 ml注射器通过三通与18G套管针相连,在两支注射器间剧烈交换混血的空气-生理盐水混合液30次后,将混合均匀的对比剂迅速经肘静脉“弹丸式”团注。第一次在患者平静呼吸状态(静息状态)下进行,监测微泡信号,判断平静呼吸下是否存在RLS;第二和第三次在患者做Valsalva动作状态下进行,每遍检查监测20 s,每遍间隔至少5 min。Valsalva动作:受检者在检查者指导下做Valsalva动作,于开始注射对比剂5 s后,嘱患者快速深吸气后屏气,Valsalva动作维持10 s后呼气^[11](即注射对比剂15 s后)。Valsalva动作的执行效力通过TCD机器上大脑中动脉血流趋势曲线收缩期流速降低评判^[12]。分别对静息状态和Valsalva动作的结果进行评估,20 s内检测到最多的微泡信号(microbubble, MB)数量为RLS分流量的大小^[13]。MB为在血流频谱及M模上呈短暂明亮的高信号,并伴有尖锐的哨音。静息状态下出现微泡信号为固有型分流;如静息状态为阴性,需在Valsalva动作激发后出现微泡信号,则为潜在型分流。根据监测到MB数量[单侧大脑中动脉(middle cerebral artery, MCA)监测到的MB计数],将RLS分为5级:0级:阴性;I级:1≤MBs≤10;II级:10<MBs≤25;III级:MBs>25;IV级:雨帘型(不能分辨出单个微泡信号)。统计中I级记为小量RLS,II级为中量RLS,III级和IV级记为大量RLS^[14-16](图1)。

1.4 统计 统计分析使用SPSS 15.0统计软件(SPSS, Chicago, IL, USA)。计量资料采用 t 检验,计数资料采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 认为差异有统计学意义。

2 结果

本研究共纳入1213例患者,偏头痛组共931例,女性695例,平均年龄(40.89±10.98)岁,其中先兆偏头痛组240例,女性174例,平

均年龄(40.63±11.25)岁,无先兆偏头痛组691例,女性521例,平均年龄(40.98±10.90)岁;正常组共282例,女性199例,平均年龄(37.64±11.50)岁。

偏头痛患者(包括有先兆和无先兆)RLS阳性率为46.1%(429/931),在429例伴有RLS的患者中,61.1%为固有型RLS,38.9%为潜在型RLS。先兆偏头痛组RLS阳性率为63.8%(153/240),60.1%为固有型RLS,39.9%为潜在型RLS。无先兆偏头痛组RLS阳性率为39.9%(276/691),62.0%为固有型RLS,38.0%为潜在型RLS。正常组RLS阳性率为29.4%(83/282),67.5%为固有型RLS,32.5%为潜在型RLS(表1)。各组间固有型和潜在型RLS阳性率无差异($\chi^2=1.41$, $P=0.70$)。

先兆偏头痛组RLS阳性率为63.8%(153/240),其中0级、I级、II级、III级、IV级的阳性率分别为36.3%、23.3%、8.3%、17.1%和

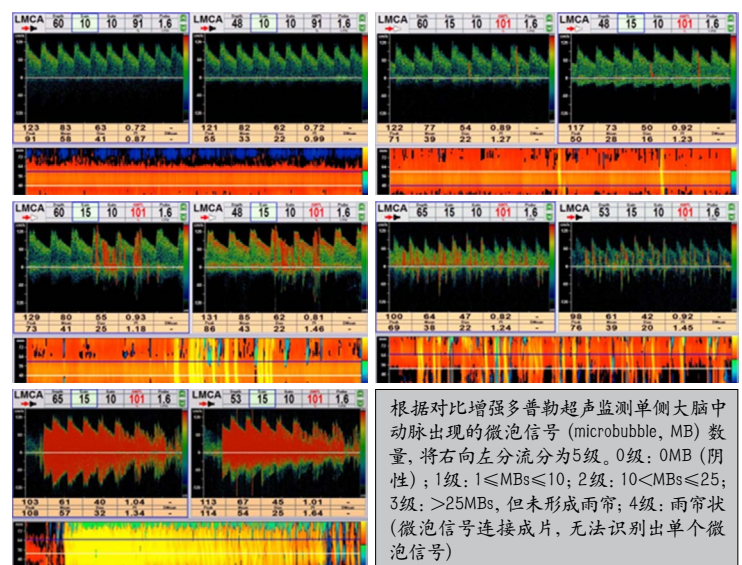


图1 右向左分流超声分级

表1 各组右向左分流情况比较

分组	右向左分流阳性率 %(n)	固有型右向左分流 %(n)	潜在型右向左分流 %(n)
先兆性偏头痛组	63.8% (153/240)	60.1% (92/153)	39.9% (61/153)
无先兆偏头痛组	39.9% (276/691)	62.0% (171/276)	38.0% (105/276)
正常组	29.4% (83/282)	67.5% (56/83)	32.5% (27/83)

15.0%；无先兆偏头痛组RLS阳性率为39.9%，其中0级、I级、II级、III级、IV级的阳性率分别为60.1%、17.8%、5.6%、4.8%和11.7%；对照组RLS阳性率为29.4%，其中0级、I级、II级、III级、IV级的阳性率分别为70.6%、17.4%、5.7%、2.8%和3.5%（图2）。

2.1 先兆偏头痛组与无先兆偏头痛组的比较

先兆偏头痛组和无先兆偏头痛组两组的年龄($t=-0.43$, $P=0.67$)和性别无差异($\chi^2=0.79$, $P=0.37$)。先兆偏头痛组RLS阳性率和大量RLS阳性率显著高于无先兆偏头痛组(63.8% vs 39.9%, $\chi^2=40.64$, $P<0.001$; 32.1% vs 16.5%, $\chi^2=26.54$, $P<0.001$)，而中量及小量分流无差异(8.3% vs 5.6%, $\chi^2=2.17$, $P=0.14$; 23.3% vs 17.8%, $\chi^2=3.51$, $P=0.06$)（图3）。

2.2 先兆偏头痛组与正常组的比较

正常组比先兆偏头痛组稍年轻($t=2.99$, $P=0.003$)，性别比例无差异($\chi^2=0.24$, $P=0.63$)。

先兆偏头痛组RLS阳性率和大量分流均显著高于正常组(63.8% vs 29.4%, $\chi^2=61.64$, $P<0.001$; 32.1% vs 6.4%, $\chi^2=57.53$, $P<0.001$)（图3）。

2.3 无先兆偏头痛组与正常组的比较

正常组比无先兆偏头痛组稍年轻($t=4.27$, $P<0.001$)，性别比例无差异($\chi^2=2.43$, $P=0.12$)。

无先兆偏头痛组RLS阳性率显著高于正常组(39.9% vs 29.4%, $P=0.002$)，且无先兆偏头痛组大量RLS分流显著高于正常组(16.5% vs 6.4%, $\chi^2=17.47$, $P<0.001$)，而两组中量及小量分流无差异(5.6% vs 5.7%, $P=0.99$; 17.8% vs 17.4%, $P=0.88$)（图3）。

3 讨论

本研究发现，中国偏头痛患者（包括有先兆和无先兆偏头痛患者）RLS阳性率显著高于正常组，并且偏头痛患者中大量RLS阳性率显著高于正常人。结果提示RLS，特别是大量分流可能与偏头痛有关。

偏头痛和正常人RLS的阳性率报道各不相同。国外一项基于尸体解剖研究发现，约27.3%存在心脏卵圆孔未闭^[17-18]。本研究中，我们应用对比增强经颅多普勒超声检测到正常人中29.4%存在RLS。

目前，偏头痛与右向左分流的关系尚存在争议。有研究报道，先兆偏头痛患者RLS的发生率是健康人的2.5倍^[19]，另有研究报道，偏头痛与无偏头痛患者，其RLS发生率无差异^[8-20]。

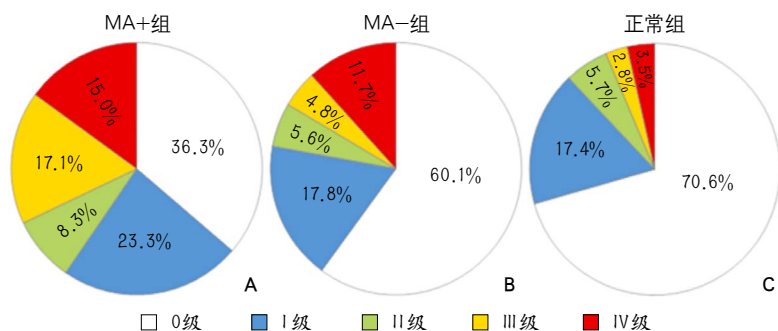


图2 各组右向左分流情况比较

注：各级右向左分流在(A)先兆偏头痛(MA+)、(B)无先兆偏头痛(MA-)和(C)正常组的百分比

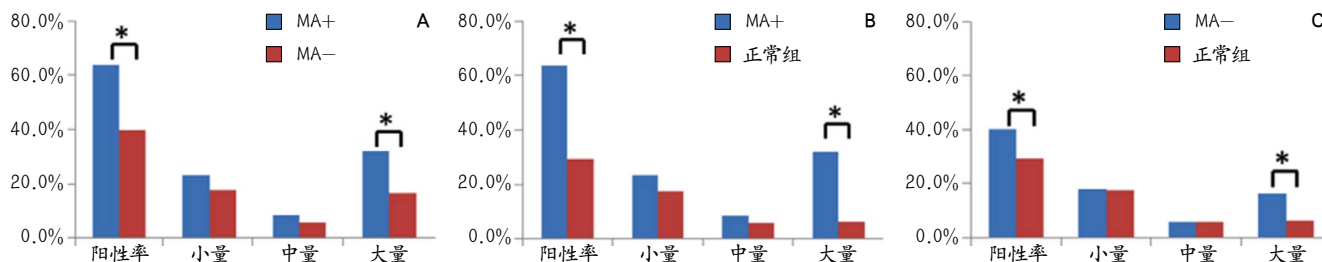


图3 各组右向左分流阳性率及小量、中量、大量分流阳性率的比较

注：A：先兆偏头痛组(MA+)右向左分流阳性率及大量分流阳性率显著高于无先兆偏头痛组(MA-)；B：先兆偏头痛组(MA+)右向左分流阳性率及大量分流阳性率显著高于正常组；C：无先兆偏头痛组(MA-)右向左分流阳性率及大量分流阳性率显著高于正常组。* $P<0.05$

1999年, G. P. Anzola等^[7]研究了113例先兆偏头痛患者、53例无先兆偏头痛患者及25例非偏头痛对照组患者, 发现卵圆孔未闭阳性率分别为48%、23%和20%, 研究发现卵圆孔未闭与先兆偏头痛有关(先兆偏头痛 vs 无先兆偏头痛, $P=0.002$; 先兆偏头痛 vs 非偏头痛, $P=0.001$)^[7]。2005年G. Dalla Volta等^[21]研究了334例偏头痛患者, 结果发现先兆偏头痛患者中PFO阳性率为61.9% (161/260), 无先兆偏头痛患者中PFO阳性率为16.2%, 同样得出先兆偏头痛与RLS相关的结论^[21]。本研究中, 我们纳入了240例先兆偏头痛患者, 通过与无先兆偏头痛和正常人RLS阳性率的比较, 得到与前人研究一致的结论: 先兆偏头痛与RLS相关, 并发现大量RLS与先兆偏头痛相关。

另外, 与以往研究结果有所不同的是^[5, 7], 本研究发现, 无先兆偏头痛患者RLS阳性率高于正常人, 差异有统计学意义。G. P. Anzola等^[7]的研究发现, PFO与先兆偏头痛有关而与无先兆偏头痛无关。本团队2015年对217例偏头痛患者进行的一项单中心研究中^[5], 发现无先兆偏头痛患者RLS阳性率高于正常人 (36.1% vs 28.0%), 但差异无统计学意义 ($P>0.05$), 得出阴性结论可能与受样本数量限制有关。该多中心研究纳入了更多偏头痛患者, 发现无先兆偏头痛患者的RLS阳性率显著高于正常人, 结果提示RLS可能与无先兆偏头痛和先兆偏头痛均有关。

关于偏头痛与右向左分流量大小的关系, M. Schwerzmann等发现^[19], 大量RLS在先兆偏头痛患者中更为多见。另有研究报道, 无先兆偏头痛和先兆偏头痛患者的RLS阳性率显著高于无偏头痛者^[22]。本研究中发现先兆偏头痛和无先兆偏头痛患者的大量分流阳性率均显著高于正常人, 而小量及中量RLS阳性率无差异。此外还发现固有型和潜在型RLS的阳性率在偏头痛组和正常组中均无差异。这些结果提示,

RLS的类型与偏头痛无关, 而RLS分流量的大小与偏头痛相关。

这些结果提示, RLS可能参与偏头痛的发病机制。然而, RLS与偏头痛之间的机制尚不明确。一种可能的机制是, 一些血管活性物质(如5-羟色胺或静脉微栓子)通过RLS绕过肺的过滤灭活, 引起皮质扩散抑制进而引起偏头痛发作^[23]。另有研究发现, 偏头痛患者的脑血流自动调节功能受损, 这可能是连接偏头痛和RLS的潜在机制^[24]。

该多中心研究共纳入1100例以上受试者, 是目前已知的偏头痛与RLS方面纳入受试者最多的研究, 并以正常人作对照组, 分析RLS与偏头痛的关系。

本研究同样有一定的局限性。尽管研究尽量选择了年龄和性别与偏头痛组匹配的健康志愿者, 但由于采取连续入组的方式, 且健康志愿者主要来自医院的员工和研究生, 最终健康组的平均年龄较偏头痛组年轻。由于各组的平均年龄均在30~40岁, 目前为止, 尚无研究证明偏头痛与性别和年龄相关, 所以年龄造成的偏倚尚在可接受的范围内。c-TCD是非侵入式的、较为安全舒适的检查, 因此我们采用c-TCD检测RLS。未来需要更加深入、细致的研究, 详细区分RLS阳性的受试者中PFO和肺动静脉瘘各占多大比例, 进一步探讨PFO封堵术治疗偏头痛发作、预防卒中复发的可能性。

附注

本文由作者翻译。原文发表于*Cephalalgia*: Si-Bo Wang, Kang-Ding Liu, Yi Yang, 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/OL]. *Cephalalgia*, 2017; 333102417708203. <https://doi.org/10.1177/0333102417708203>

参考文献

- [1] NEDELTCHEV K, MATTLE H P. Contrast-enhanced transcranial Doppler ultrasound for diagnosis of patent foramen ovale[J/OL]. *Fronti Neuro Neurosci*, 2006, 21: 206-215. <https://doi.org/10.1159/000092432>.
- [2] 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.
- [3] HENRY P, AURAY J P, GAUDIN A F, et al. Prevalence and clinical characteristics of migraine in France[J]. *Neurology*, 2002, 59 (2) : 232-237.
- [4] BURCH R C, LODER S, LODER E, et al. The prevalence and burden of migraine and severe headache in the United States; updated statistics from government health surveillance studies[J]. *Headache*, 2015, 55 (1) : 21-34.
- [5] YU S, LIU R, ZHAO G, et al. The prevalence and burden of primary headaches in China; a population-based door-to-door survey[J]. *Headache*, 2012, 52 (4) : 582-591.
- [6] RASMUSSEN B K. Epidemiology of headache[J]. *Cephalalgia*, 2001, 21 (7) : 774-777.
- [7] ANZOLA G P, MAGONI M, GUINDANI M, et al. Potential source of cerebral embolism in migraine with aura; a transcranial Doppler study[J]. *Neurology*, 1999, 52 (8) : 1622-1625.
- [8] KAHYA EREN N, BULBUL N G, YAKAR TULUCE 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.
- [9] The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version) [J]. *Cephalalgia*, 2013, 33 (9) : 629-808.
- [10] HAO N, LIU K, GUO Z N, et al. Comparison of two contrast agents for right-to-left shunt diagnosis with contrast-enhanced transcranial Doppler[J]. *Ultrasound Med Biol*, 2014, 40 (9) : 2317-2320.
- [11] JAUSS M, ZANETTE E. Detection of right-to-left shunt with ultrasound contrast agent and transcranial Doppler sonography[J]. *Cerebrovasc Dis*, 2000, 10 (6) : 490-496.
- [12] GUO Y Z, GAO Y S, GUO Z N, et al. Comparison of Different Methods of Valsalva Maneuver for Right-to-left Shunt Detection by Contrast-Enhanced Transcranial Doppler[J]. *Ultrasound Med Biol*, 2016, 42 (5) : 1124-1129.
- [13] ZANETTE E M, MANCINI G, DE CASTRO S, et al. Patent foramen ovale and transcranial Doppler. Comparison of different procedures[J]. *Stroke*, 1996, 27 (12) : 2251-2255.
- [14] WESSLER B S, KENT D M, THALER D E, et al. The RoPE Score and Right-to-Left Shunt Severity by Transcranial Doppler in the CODICIA Study[J]. *Cerebrovasc Dis*, 2015, 40 (1-2) : 52-58.
- [15] YANG Y, GUO Z, N, WU J, et al. Prevalence and extent of right-to-left shunt in migraine; a survey of 217 Chinese patients[J]. *Eur J Neurol*, 2012, 19 (10) : 1367-1372.
- [16] XING Y Q, GUO Y Z, GAO Y S, et al. Effectiveness and Safety of Transcatheter Patent Foramen Ovale Closure for Migraine (EASTFORM) Trial[J/OL]. *Sci Rep*, 2016, 6: 39081. <https://doi.org/10.1038/srep39081>.
- [17] HAGEN P T, SCHOLZ D G, EDWARDS W D. Incidence and size of patent foramen ovale during the first 10 decades of life; an autopsy study of 965 normal hearts[J]. *Mayo Clin Proc*, 1984, 59 (1) : 17-20.
- [18] AILANI J. Migraine and patent foramen ovale[J]. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2014, 14 (2) : 426.
- [19] SCHWERZMANN M, NEDELTCHEV K, LAGGER F, et al. Prevalence and size of directly detected patent foramen ovale in migraine with aura[J]. *Neurology*, 2005, 65 (9) : 1415-1418.
- [20] GARG P, SERVOS S J, WU J C, et al. Lack of association between migraine headache and patent foramen ovale; results of a case-control study[J]. *Circulation*, 2010, 121 (12) : 1406-1512.
- [21] DALLA VOLTA G, GUINDANI M, ZAVARISE P, et al. Prevalence of patent foramen ovale in a large series of patients with migraine with aura, migraine without aura and cluster headache, and relationship with clinical phenotype[J]. *J Headache Pain*, 2005, 6 (4) : 328-330.
- [22] ANZOLA G P, MORANDI E, CASILLI F, et al. Different degrees of right-to-left shunting predict migraine and stroke; data from 420 patients[J]. *Neurology*, 2006, 66 (5) : 765-767.
- [23] BEDA R D, GILL E A JR. Patent foramen ovale; does it play a role in the pathophysiology of migraine headache?[J]. *Cardiol Clin*, 2005, 23 (1) : 91-96.
- [24] GUO Z N, XING Y, 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/OL]. *Plos One*, 2014, 9 (8) : e104849. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0104849>.

(收稿日期: 2017-11-27)