

The Relationship and Possible Mechanism between Patent Foramen Ovale and Migraine with Aura

Cai Liu¹, Gesheng Chen², Fenling Fan^{2*}, Yushun Zhang^{2*}, Lu He², Xingye Wang², Yuliang Zou³, Xiao Zhao¹, Mingzhen Zhu¹

¹Medical School, Xi'an Jiaotong University, Xi'an Shaanxi

²Department of Cardiology, The First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an Shaanxi

³Department of Gynaecology and Obstetrics, The First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an Shaanxi

Email: *finny1115@126.com, *zys2889@sina.com

Received: Jun. 4th, 2016; accepted: Jun. 24th, 2016; published: Jun. 27th, 2016

Copyright © 2016 by authors and Hans Publishers Inc.

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

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



Open Access

Abstract

The incidence of patent foramen ovalen is 1/4 among normal people; more and more data show that patent foramen ovale is correlated with stroke, migraine and other clinical disease in recent years. At present, some studies have found that patent foramen ovale is closely related with migraine with aura, mainly considered that some chemicals went into the brain circulation by the open way of patent foramen ovale which induced migraine attack. Due to the serious damage of physical and mental health of the migraine, bad quality of life and work productivity, and serious economic burden to families and society, exploring the mechanism of migraine to better treat the disease is meaningful. In this paper, through explaining the relationship and its possible mechanism between patent foramen ovale and migraine with aura, the aim is to provide more adequate theories for better clinical prevention and treatment of patients of the migraine with aura.

Keywords

Patent Foramen Ovale, Migraine with Aura

*通讯作者。

文章引用: 刘彩, 成革胜, 范粉灵, 张玉顺, 何璐, 王星叶, 邹余粮, 赵潇, 朱明珍. 卵圆孔未闭与先兆性偏头痛的关系及其可能机制研究进展[J]. 亚洲兽医病例研究, 2016, 4(2): 7-13. <http://dx.doi.org/10.12677/acrv.2016.42002>

卵圆孔未闭与先兆性偏头痛的关系及其可能机制研究进展

刘彩¹, 成革胜², 范粉灵^{2*}, 张玉顺^{2*}, 何璐², 王星叶², 邹余粮³, 赵潇¹, 朱明珍¹

¹西安交通大学医学院, 陕西 西安

²西安交通大学第一附属医院心内科, 陕西 西安

³西安交通大学第一附属医院妇产科学, 陕西 西安

Email: *finny1115@126.com, *zys2889@sina.com

收稿日期: 2016年6月4日; 录用日期: 2016年6月24日; 发布日期: 2016年6月27日

摘要

卵圆孔未闭(Patent foramen ovale, PFO)在正常人中的发生率大约为1/4, 近年来越来越多的数据表明卵圆孔未闭与脑卒中、偏头痛等临床疾病相关。而目前一些研究发现卵圆孔未闭与先兆性偏头痛(Migraine with aura, MA)之间的关系更为密切, 主要认为是一些化学物质通过未闭的卵圆孔进入脑部循环而诱发偏头痛。由于偏头痛对患者的身心健康造成严重影响和损害, 降低了患者的生活质量和工作效率, 并且给家庭和社会带来严重的经济负担, 因而深入了解偏头痛的发生机制对于预防和治疗偏头痛起着至关重要的作用。本文通过对卵圆孔未闭与先兆性偏头痛的可能关系及其可能机制进行阐述, 为临床中预防和治疗先兆性偏头痛患者提供更充分的理论依据。

关键词

卵圆孔未闭, 先兆性偏头痛

1. 引言

在 20 年前, 人们几乎没有认识到 PFO 对全身性系统疾病的潜在影响。近年来, 大量数据提示通过卵圆孔未闭的右向左分流(Right-to-left shunt, RLS)可能作为血栓、体液因子、血小板聚集物的通路, 从而诱发各种疾病。其中一个更意想不到的发现是卵圆孔未闭和偏头痛之间的关系。偏头痛可能是偶发的或者说它是一种慢性致残疾病。1998 年, Del Sette 等第一次描述了 RLS 和 MA 之间的联系[1], RLS 的患病率在先兆性偏头痛的患者中为 35%, 相比于正常对照组的患病率 16%, 差异具有统计学意义($P < 0.005$)。由此提出假说, 即右向左分流可能是先兆性偏头痛患者发生脑卒中的罪魁祸首机制。但也有研究[2]报道偏头痛与卵圆孔未闭之间的关系是偶然的, 在有无先兆之间卵圆孔未闭的发生率也是相似的。由于偏头痛对患者的身心健康造成严重影响和损害, 降低了患者的生活质量和工作效率, 并且给家庭和社会带来严重的经济负担, 因而深入了解偏头痛的发生机制对于预防和治疗偏头痛至关重要。本文旨在通过对卵圆孔未闭与先兆性偏头痛的可能关系及可能机制进行系统阐述, 为临床中进一步预防和治疗先兆性偏头痛患者提供更充分的理论依据。

2. 卵圆孔未闭的概念

卵圆孔是胎儿心脏生长过程中的必须组成部分, 是右侧的继发隔与左侧的卵圆窝瓣(原发隔)之间的开

放通道。正常人出生后 5~7 月，卵圆孔出现功能性关闭，大多数婴幼儿在 2 岁之前卵圆孔均发生功能性关闭，若大于 3 岁仍未关闭，则称为卵圆孔未闭。但研究结果显示仍有约 20%~30% 的正常成人发生卵圆孔未闭或不完全闭合[3]。PFO 是一种常见的先天性心血管疾病，此类患者的左右心房因未闭的卵圆孔在进行 Valsalva 动作后出现心房水平的 RLS，可能成为通向脑部的后门通道，从而使静脉系统的血栓和其他栓塞物如空气、脂肪等感染物质或某些化学物质及神经因子等未经过肺的滤过而直接随着血流进入脑部动脉循环引起脑卒中或偏头痛的发作。目前研究提示卵圆孔未闭是不明原因脑卒中(cryptogenic stroke, CS)和 MA 的独立危险因素[3]。在美国，在所有 MA 患者中，约有 60% 的患者并存 PFO，而 PFO 相关的脑卒中每年有 150,000 人以上，在所有 CS 患者中，约 40% 也并存 PFO [3]。在我国，郭珍妮[4]等的研究发现 56.7% 的 PFO 并存 MA，而约 23.3% 并存 CS。因此 PFO 已引起国内和国外越来越多学者的高度重视。

3. 卵圆孔未闭的诊断

目前对卵圆孔未闭的诊断主要有经食道超声心动图声学造影(contrast transesophageal echocardiography, c-TEE)、经胸部超声心动图声学造影(contrast transthoracic echocardiography, c-TTE)，经颅多普勒超声声学造影(contrast transcranial doppler ultrasonography, c-TCD)。c-TEE 可进入食道近距离观察检测心脏，避免了胸壁、肺气等对超声图像的干扰而具有良好的敏感性，目前认为是诊断 PFO 的金标准，但由于 c-TEE 的半创伤性，操作的过程中病人可能会出现不同程度的痛苦，存在操作过程中完成 Valsalva 动作配合欠佳，导致它的敏感性降低。据 Teresa [3]等的研究报道：c-TEE 对 PFO 的诊断敏感性为 86%，而 c-TTE 和 c-TCD 对 PFO 的诊断敏感性分别为 100% 和 97%，与 c-TEE 相比，c-TTE 和 c-TCD 对 PFO 的诊断敏感性较高，差异具有统计学意义[3]。因此临床中通常首选 c-TTE 或 c-TCD 检查方法，然而 c-TCD 并不能判断分流的来源，不管是 PFO 引起的 RLS，或是肺动静脉漏来源，均可在超声图像上显示大量的微气泡，故不能被用作 PFO 的唯一诊断方法。而 c-TTE 可通过微泡在左心房显影的时间来判断分流的来源，它是在病人休息和行标准 Valsalva 动作时，使用注射手振生理盐水作为增强剂，可查出心脏右房向左房的分流和肺动静脉分流，又称为右心声学造影(right heart contrast echocardiography)检查。若左心房在右心房显影后的 3-5 个心动周期后出现微泡显影，则考虑是 PFO 引起的 RLS。若超过 5 个心动周期则考虑为来自肺动静脉分流。另外，根据左心微泡显影的多少，RLS 半定量分级标准根据单帧图像将其分为 4 个等级：0 级(无 RLS)，即未见微泡进入左心房；I 级(少量 RLS)，即左心房内可见 1~10 个微泡/帧；II 级(中量 RLS)，即左心房内可见 11~30 个微泡/帧；III 级(大量 RLS)，即左心房内可见 >30 个微泡/帧，或左心房内几乎充满微泡并导致透声情况明显减低[5]。

4. 先兆性偏头痛的概念

偏头痛(Migraine)是一种常见的慢性神经血管性疾病，是一个高发且逐渐恶化的疾病，临床中以反复发作的一侧或双侧搏动性头痛为主要表现，可伴有恶心、呕吐等胃肠道反应，少数典型病例发作前伴视觉、感觉和运动障碍等先兆。偏头痛主要分为 2 种类型，约 15% 为先兆性偏头痛(MA)。MA 指在头痛之前或头痛发生时，常以可逆的局灶性神经系统症状为先兆，表现出视觉、感觉、言语或运动的缺损或刺激症状，最常见的是视觉先兆，典型的表现为闪光性暗点，如注视点附近出现“Z”字形闪光，并逐渐向周边扩展，随后出现“锯齿形”暗点。有些则仅有暗点而无闪光。感觉先兆表现为以面部和上肢为主的针刺感、麻木感或蚁行感，并沿手指、前臂向近端移行。先兆也可表现为言语障碍，但较少发生。其余 85% 为无先兆性偏头痛(Migraine without aura, MO)。偏头痛在男女患者中的发生比例为 12%~25%:59% [3]。在美国，约 13% 以上的人患有偏头痛[3]；在我国，2010 年的流行病学调查显示，偏头痛的发病率为 9.3% [6]，因偏头痛常伴神经、精神障碍等疾病，严重影响着人们的日常生活。在 2013 年 M. Leonardi 报道的

文献中显示偏头痛与焦虑、脑卒中、癫痫、心血管疾病、呼吸系统、胃肠道等疾病相关，在偏头痛发作时可引起大约 43% 的患者出现不同程度的残疾，已使得偏头痛成为第七位致残疾病[7]。

5. 卵圆孔未闭与先兆性偏头痛的关系

据研究报道 PFO 与偏头痛有着密切的联系，特别是先兆性偏头痛(MA)。如在 Anzola [8]等人报道的文献中显示在 113 名 MA 患者、53 名 MO 患者和 25 名正常人的对照组中，伴发 PFO 的几率分别为 48%、23% 和 20% ($P < 0.002$)，差异具有统计学意义。而近期 2014 年的一项系统综述中报道，PFO 患者伴发 MA 的比率可高达 46.3%~88.0%，伴发 MO 的比率为 16.2%~34.9% [9]，这些数据均表明与正常人组或者 MO 组相比，MA 患者与 PFO 的共病率更高。因此目前一些学者认为 PFO 与 MA 的发病相关。

但也有研究报道与上述相反，如在 2010 年 Garg [2]等的一个大型对照研究显示 PFO 在偏头痛组($n = 288$)与对照正常人组($n = 288$)的发生比例相似，为 26.4%:25.7%，差异无统计学意义($P = 0.9$)，在先兆性偏头痛组与无先兆性偏头痛组 PFO 的发生比例为 26.8%:26.1%，差异仍无统计学意义($P = 0.93$)。而在 2008 年的 NOMAS [10]的研究中显示 PFO 在偏头痛与无偏头痛的发生率分别为(26/178) 14.6%和(138/923) 15%，差异无统计学意义($P = 0.9$)。在这项研究中的偏头痛中的 178 例偏头痛患者中 140 例为先兆性偏头痛患者。故部分学者认为 PFO 与 MA 之间的关系是偶然发生的。

在 Wilmsrust PT 的研究中发现卵圆孔大小与 MA 相关[11]。即分流量越大，与 MA 的相关度越大。Jesurum 等做了一个回顾性研究来评价 RLS 的大小与偏头痛之间的关系，他们发现与对照组相比，RLS 越大，发生偏头痛的风险越高[12]。Schwermann 等对用 c-TEE 来诊断 RLS 的 MA 患者进行了研究，发现与对照组相比，MA 患者之间的小分流是无明显差异的，而大的分流更易发生在 MA 患者中[13]。这也说明 RLS 越大，发生偏头痛的机会更高。据研究显示女性 PFO 直径比男性较大，女性 PFO 的平均直径约 5.6 mm，而男性 PFO 的平均直径约为 4.7 mm [14]。这可能是因为孔径越大，从 RLS 中进入脑部血管的化学物质或者血小板聚集物越多，诱发偏头痛的机会也越多。这也从另一方面解释了偏头痛好发于女性患者的原因。

许多研究报道了行 PFO 封堵术后，偏头痛的发作频率和严重程度可得到明显改善[15]-[17]。首先，有研究证实行 PFO 封堵术后，偏头痛的发作频率明显减少，在 Wilmsrust 等人在研究中给出结论，PFO 患者行 PFO 封堵术后阻断了卵圆孔未闭的 RLS，阻断了 5-羟色胺等化学物质等诱发物进入脑部血管，从而使偏头痛的发作频率明显减少[18]。MIST 是第一个用以评价 PFO 封堵术对偏头痛患者的疗效的随机试验，该研究结果显示行 PFO 封堵术者 42% 的患者的头痛天数较术前减少了一半，而对照组假手术组者约 23% 的患者偏头痛的天数减少一半($P < 0.05$)，差异具有统计学意义[19]。其次，另外一些研究显示行 PFO 封堵术后，MA 的先兆症状可得到缓解或治愈，如在 Giuseppe [20]等人的研究发现在 96 例先兆性偏头痛患者经 PFO 封堵术后，所有的先兆症状均得到治愈。这些与 2012 年的另一非对照回顾性研究结果一致，即 PFO 封堵术后，87.5% 的患者的偏头痛症状得到明显改善，97% 的患者的先兆症状完全消失[21]。因此，目前学者们认为，偏头痛患者行卵圆孔封堵治疗后，大多数患者能够从中受益，尤其是先兆性偏头痛患者。

6. 卵圆孔未闭与先兆性偏头痛之间关系的可能机制

1) 化学物质触发偏头痛的机制：目前对于 PFO 引起偏头痛的机制仍处于推测中，其中以化学物质(如：5-羟色胺、谷氨酸以及其他微粒物质等)通过未闭的卵圆孔(未经过肺的滤过)直接随着血流进入脑部末梢血管而诱发偏头痛这种理论最被认可。在正常情况下，5-羟色胺由肺单胺氧化酶代谢，当因 PFO 而出现 RLS 时，5-羟色胺可绕过肺循环而直接进入脑部动脉血管，从而使脑血管内 5-羟色胺水平升高，进而直

接诱发偏头痛或通过刺激血小板的活化和集聚而间接诱发偏头痛。这些化学物质进入脑部血管后刺激神经感受器,与相应的神经元受体相结合从而诱发偏头痛的发作。在许多观察性研究中发现行 PFO 封堵术后,偏头痛症状可得到治愈或缓解,这也意味着 PFO 封堵术后这些化学物质不能通过 RLS 直接到达脑部血管,从而阻止了偏头痛的发作,这也从反面证实了偏头痛的化学物质机制。

2) 矛盾栓塞机制:另一种可能参与先兆性偏头痛的机制是矛盾栓塞(Paradoxical embolism, PDE)。PDE 是指静脉系统和右心房的血栓通过心脏内的交通从右心房进入左心系统,引起缺血性脑卒中和心、肾以及外周系统的栓塞。而 PDE 在脑部后循环中更常见,可引起局部缺血性灌注不足而出现视觉先兆等症状,即因一过性脑缺氧而诱发偏头痛,如一些人在剧烈运动或紧张时出现偏头痛,推测可能是短暂的右心压力升高而出现 RLS,引起血氧含量不足而诱发偏头痛。目前认为引起偏头痛的栓子,一般是小静脉栓子反向通过 PFO 进入脑部循环,加重了皮质扩散性抑制。一方面,皮质扩散性抑制(Cortical spreading depression, CSD)是一个复杂的相互作用机制,包括神经元、神经胶质和脉管系统的激活。神经胶质膜的去极化可能是引起偏头痛电位变化的首要驱动因素,现推测星形胶质细胞可通过直接诱导 CSD 的主波而引起持续约 1 小时的神经生理学和血管的改变即可能是偏头痛症状发生的基础。因此 CSD 被认为是先兆性偏头痛的始发现象。另一方面,在一个转基因大鼠模型的试验中描述了在多个家庭成员中偏头痛的相关基因,试验中,将这个家庭成员的基因被克隆之后插入大鼠的 DNA 上,从表型上看,这些大鼠发生了短暂的半身偏瘫,对它们的脑部行视觉成像后发现大脑出现 CSD。因此,偏头痛现在被认为是一个大脑血管和中枢性神经元之间的交互作用机制。而卵圆孔未闭在该机制中的潜在作用可能是化学物质通过未闭的卵圆孔到达脑部神经元受体刺激大脑诱发偏头痛。细胞的进一步去极化在大脑皮层之间传播产生的短暂的神经功能的缺失被认为先兆,多表现为眼前出现 Z 字形曲折的白线、亮光或闪烁暗点。其他神经系统症状包括感觉异常、扳机点的减弱、思维的减弱或记忆的缺失。

3) 遗传基因机制:那么卵圆孔未闭与偏头痛之间的联系是否有某些遗传倾向呢? Peter Wilmschurst 第一个证实了 MA 与家族中患室间隔缺损(Ventricular septal defect, VSD)、房间隔缺损(atrial septal defect, ASD)或 PFO 之间有联系[22]。他们应用对比超声心动图(contrast echocardiography, CE)检测到了 20 个患有 PFO 或 VSD 者,其共 71 位后代患 PFO 或 VSD。而用遗传结构图显示 RLS 的发生率是与常染色体显性遗传病的结果相一致的。即若患者有 MA 和 RLS 时,其第一子代中将有 15/21 (71%)的人也出现 MA 和 RLS [23],其机制可能是 RLS 使一些化学物质直接随着血流进入脑部血管,从而诱发易感者出现偏头痛,但是一个家族中的几代人若连续患偏头痛和 VSD 则提示偏头痛和 VSD、ASD 或 PFO 之间存在某些遗传基因因素,考虑可能是在心脏与脑部同时存在的某一种相同的基因,也可能是在一个染色体上存在的密切相关的独立基因。这说明在 PFO 与偏头痛之间存在着某种遗传基因的联系。在一个来自意大利锡耶纳大学的研究发现了心脏结构与偏头痛的遗传易感性之间的某种遗传因素的联系[24]。他们研究了 23 个患有常染色体显性遗传病的脑皮质下梗死动脉病和脑白质病的患者,其主要临床表现为复发的脑卒中、痴呆和 MA。而 TCD 发现 71% (15/21)名患者存在 RLS。遗传性多发梗死痴呆病(CADASIL)是由调节大脑的血管平滑肌的分化,并同时作用于血管系统的 Notch3 基因的突变引起的,腔隙性脑梗和脑白质病变是由血管平滑肌的退化导致管壁增厚、管腔缩小而产生的[25]。而 Notch3 在心脏组织胚胎发生和调节心脏瓣膜和隔膜的形成中表达。虽然 CADASIL 是一种罕见的遗传性疾病,但它演示了偏头痛易感者和 PFO 的发生可能与基因有关。我们期望将来可以检测出具体基因来为该类药物带来福音。

7. 结论

综上所述,MA 与 PFO 之间的关系仍处于探索中,但是较多的观点是 PFO 与 MA 的共病率较高,因此对于临床上的 MA 患者,我们应该提高警惕,可行右心声学造影检测是否伴发 PFO,以使患者得到更

好的诊治。但是我们仍需要对其具体关系及其机制进行进一步的探索和研究，为偏头痛患者的治疗提供更有利的证据。

参考文献 (References)

- [1] Del Sette, M., Angeli, S., Leandri, M., *et al.* (1998) Migraine with Aura and Right-to-Left Shunt on Trans-Cranial Doppler: A Case-Control Study. *Cerebrovascular Diseases*, **8**, 327-330. <http://dx.doi.org/10.1159/000015875>
- [2] Garg, P., Servoss, S.J., Wu, J.C., *et al.* (2010) Lack of Association between Migraine Headache and Patent Foramen Ovale: Results of a Case Control Study. *Circulation*, **112**, 1406-1412. <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.895110>
- [3] Ning, M.M., Lo, E.H., Ning, P.C., *et al.* (2013) The Brain's Heart—Therapeutic Opportunities for Patent Foramen Ovale (PFO) and Neurovascular Disease. *Pharmacology & Therapeutics*, **139**, 111-123. <http://dx.doi.org/10.1016/j.pharmthera.2013.03.007>
- [4] Guo, Z.-N., Xing, Y., Liu, J., *et al.* (2014) Compromised Dynamic Cerebral Autoregulation in Patients with a Right-to-Left Shunt: A Potential Mechanism of Migraine and Cryptogenic Stroke. *PLoS ONE*, **9**, e104849. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0104849>
- [5] González-Alujas, T., Evangelista, A., Santamarina, E., *et al.* (2011) Diagnosis and Quantification of Patent Foramen Ovale. Which Is the Reference Technique? Simultaneous Study with Transcranial Doppler, Transthoracic and Transeophageal Echocardiography. *Revista Española de Cardiología*, **64**, 133-139.
- [6] 于生元. 头痛诊治要点概览[J]. 中国实用内科杂志, 2010(30): 493-494.
- [7] Leonardi, M. and Raggi, A. (2013) Burden of Migraine: International Perspectives. *Neurological Sciences*, **34**, S117-S118. <http://dx.doi.org/10.1007/s10072-013-1387-8>
- [8] Anzola, G.P., Magoni, M., Guindani, M., *et al.* (1999) Potential Source of Cerebral Embolism in Migraine with Aura: A Trans-Cranial Doppler Study. *Neurology*, **52**, 1622-1625.
- [9] Lip, P.Z.Y. and Lip, G.Y.H. (2014) Patent Foramen Oval and Migraine Attacks: A Systematic Review. *American Journal of Medicine*, **127**, 411-420. <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjmed.2013.12.006>
- [10] Rundek, T., Elkin, M.S., 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. <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.771303>
- [11] Wilmschurst, P. and Nightingale, S. (2001) Relationship between Migraine and Cardiac and Pulmonary Right-to-Left Shunts. *Clinical Science*, **100**, 215-220. <http://dx.doi.org/10.1042/cs1000215>
- [12] Jesurum, J.T., Fuller, C.J., Velez, C.A., *et al.* (2007) Migraineurs with Patent Foramen Ovale Have a Larger Right-to-Left Shunt on Transcranial Doppler: A Case Control Study. *Headache Pain*, **8**, 209-216. <http://dx.doi.org/10.1007/s10194-007-0396-5>
- [13] Schwerzmann, M., Nedeltchev, K., Lager, F., *et al.* (2005) Prevalence and Size of Directly Detected Patent Foramen Ovale in Migraine with Aura. *Neurology*, **65**, 1415-1418. <http://dx.doi.org/10.1212/01.wnl.0000179800.73706.20>
- [14] Schuchlenz, H.W., Weihs, W., Horner, S., *et al.* (2000) The Association between the Diameter of a Patent Foramen Ovale and the Risk of Embolic Cerebrovascular Events. *American Journal of Medicine*, **109**, 456-462. [http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9343\(00\)00530-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9343(00)00530-1)
- [15] Post, M.C., Thijs, V., Herroelen, L., *et al.* (2004) Closure of Patent Foramen Ovale Is Associated with a Decrease in Prevalence of Migraine. *Neurology*, **62**, 1439-1440. <http://dx.doi.org/10.1212/01.WNL.0000120756.25236.37>
- [16] Reisman, M., Chistofferson, R.D., Jesurum, J., *et al.* (2005) Migraine Headache Relief after Transcatheter Closure of Patent Foramen Ovale. *Journal of the American College of Cardiology*, **45**, 493-495. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2004.10.055>
- [17] Dubiel, M., Brush, L., Schmehl, I., *et al.* (2008) Migraine Headache Relief after Percutaneous Transcatheter Closure of Interatrial Communications. *Journal of Interventional Cardiology*, **21**, 32-37. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1540-8183.2007.00316.x>
- [18] Wilmschurst, P.T., Nightingale, S., Walsh, K.P. and Morrison, W.L. (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.
- [19] Dowson, A., Mullen, M.J., Peatfield, R., *et al.* (2008) 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. *Circulation*, **117**, 1397-1404. <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.727271>

- [20] Tarantini, G., D'Amico, G. and Bettella, N. (2015) Patent Foramen Ovale Closure and MIGRAINE time Course: Clues for Positive Interaction. *International Journal of Cardiology*, **195**, 235-236. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2015.05.157>
- [21] Rigatelli, G., Dell'Avvocata, F., Cardaioli, P., *et al.* (2012) Improving Migraine by Means of Primary Transcatheter Patent Foramen Ovale Closure: Long-Term Follow-Up. *American Journal of Cardiovascular Disease*, **2**, 89-95.
- [22] Wilmshurst, P.T., Pearson, M.J., Nightingale, S., Walsh, K.P. and Morrison, W.L. (2004) Inheritance of Persistent Foramen Ovale and Atrial Septal Defects and the Relation to Familial Migraine with Aura. *Heart*, **90**, 1315-1320. <http://dx.doi.org/10.1136/hrt.2003.025700>
- [23] Brennan, K.C., Beltran-Parrazal, L., Lopez-Valdes, H.E., *et al.* (2007) Distinct Vascular Conduction with Cortical Spreading Depression. *Journal of Neurophysiology*, **97**, 4143-4151. <http://dx.doi.org/10.1152/jn.00028.2007>
- [24] Zicari, E., Tassi, R., Stromillo, M.L., *et al.* (2008) Right-to-Left Shunt in CADASIL Patients: Prevalence and Correlation with Clinical and MRI Findings. *Stroke*, **39**, 2155-2157. <http://dx.doi.org/10.1161/STROKEAHA.107.506311>
- [25] Niessen, K. and Karsan, A. (2007) Notch Signaling in the Developing Cardiovascular System. *American Journal of Physiology—Cell*, **293**, C1-C11. <http://dx.doi.org/10.1152/ajpcell.00415.2006>

再次投稿您将享受以下服务:

1. 投稿前咨询服务 (QQ、微信、邮箱皆可)
2. 为您匹配最合适的期刊
3. 24 小时以内解答您的所有疑问
4. 友好的在线投稿界面
5. 专业的同行评审
6. 知网检索
7. 全网络覆盖式推广您的研究

投稿请点击: <http://www.hanspub.org/Submission.aspx>