

经胸右心声学造影联合对比增强经颅多普勒 对卵圆孔未闭右向左分流的诊断价值

王锐,张伟,初竹秀,郭琳琳,王倩,葛丽丽,石配,王永梅

(山东大学第二医院心血管特检科,山东 济南 250033)

摘要:目的 探讨经胸右心声学造影(contrast-transthoracic echocardiography, c-TTE)联合对比增强经颅多普勒(contrast-enhanced transcranial Doppler, c-TCd)对卵圆孔未闭(patent foramen ovale, PFO)右向左分流(right to left shunt, RLS)的诊断价值。方法 回顾性选取218例PFO患者为研究对象,在平静状态及Valsalva状态下分别行经食管超声心动图(transesophageal echocardiography, TEE)及c-TTE联合c-TCd检查,探讨c-TTE联合c-TCd检查对PFO-RLS的诊断价值。结果 Valsalva动作后PFO-RLS检出率高于平静呼吸状态时($P<0.05$);无论平静呼吸状态还是Valsalva动作后,联合检查的PFO-RLS检出率均高于单独c-TTE检查或c-TCd检查($P<0.05$);诊断分级为I级时,c-TCd的检出率高于c-TTE($P<0.05$),而在II级及III级中两种检查方法的检出率无明显差异($P>0.05$);在分级为I级和II级的范围中,联合检查的PFO-RLS检出率均高于单独c-TTE检查或c-TCd检查($P<0.05$),而在III级中单独c-TTE检查或c-TCd检查或联合检查的PFO-RLS检出率无明显差异($P>0.05$)。结论 Valsalva作为可提高右心房压力的辅助动作可提高PFO-RLS检出率。与常规单独c-TTE检查或单独c-TCd检查相比,联合检查对PFO-RLS具有较高的诊断价值。

关键词:经胸右心声学造影;经颅多普勒发泡试验;卵圆孔未闭;右向左分流;联合检查

中图分类号:R540.4+5

文献标志码:A

Diagnostic value of contrast-transthoracic echocardiography plus contrast-enhanced transcranial Doppler for patent foramen ovale-right to left shunt

WANG Rui, ZHANG Wei, CHU Zhuxiu, GUO Linlin, WANG Qian, GE Lili, SHI Pei, WANG Yongmei
(Department of Cardiovascular Ultrasound, The Second Hospital of Shandong University, Jinan 250033, Shandong, China)

Abstract: Objective To investigate the diagnostic value of contrast transthoracic echocardiography (c-TTE) plus contrast-enhanced transcranial Doppler (c-TCd) for patent foramen ovale right to left shunt (PFO-RLS). **Methods** The data of 218 PFO patients were examined with transesophageal echocardiography (TEE), and c-TTE plus C-TCd in the resting state and Valsalva state, to assess its diagnostic value for PFO-RLS. **Results** The detection rate of PFO-RLS was significantly higher in Valsalva state than in resting state ($P<0.05$). In both state, the c-TTE plus c-TCd examination showed a higher detection rate than c-TTE ($P<0.05$) or c-TCd alone ($P<0.05$). When patients had grade I disease, c-TCd had a higher detection rate than c-TTE ($P<0.05$), but there was no significant difference in the detection rate when the disease was Grade II or Grade III ($P>0.05$). In grade I and II cases, c-TTE plus c-TCd showed a higher detection rate than c-TTE ($P<0.05$) or c-TCd alone ($P<0.05$), but there was no significant difference in the detection rate between c-TTE or c-TCd alone, or combined examination in grade III cases ($P>0.05$). **Conclusion** The Valsalva maneuver which increases the right atrial pressure can significantly improve the detection rate of PFO-RLS. The sensitivity and accuracy of c-TTE plus C-TCd are significantly improved in the diagnosis of PFO-RLS compared with those of c-TTE and C-TCd alone ($P<0.05$).

Key words: Contrast-transthoracic echocardiography; Contrast-enhanced transcranial Doppler; Patent foramen ovale; Right to left shunt; Combined examination

卵圆孔是胚胎时期心脏房间隔上的一个生理性通道。胎儿出生后肺部发育逐渐完善,肺循环阻力逐步下降,肺循环的血流量增大,进而左心腔内压力增加,原发隔与继发隔相互贴近、融合,大多数人的卵圆孔在出生后一年内自行闭合^[1]。据统计,约1/4的成年人会出现原发隔及继发隔间空隙未能完全闭合^[2-5],形成一个潜在的通道,即卵圆孔未闭(patent foramen ovale, PFO)^[6]。PFO患者右心压力增加时,右心栓子可随心脏内右向左分流(right-left shunt, RLS)进入左心,继而进入体循环,引起一系列的临床症状,如缺血性脑卒中、偏头痛、心肌梗死、外周血管栓塞等,严重影响了患者的生活质量及生命安全^[7-8],故对PFO右向左分流进行诊断及治疗至关重要。目前诊断PFO-RLS的常用检查方法包括^[9]:经食管超声心动图(transesophageal echocardiography, TEE)、经胸超声心动图声学造影(contrast transthoracic echocardiography, c-TTE)、(contrast-enhanced transcranial Doppler, c-TCd)、经食管超声心动图联合右心声学造影(contrast-enhanced transesophageal echocardiography, c-TEE),以上检查方式各有优缺点^[10-12]。其中c-TTE与c-TCd两者检查方法均具备安全无创的特点,更适宜在临床推广,但目前二者同时联合检查在各级医院中开展相对较少,本研究探讨联合应用c-TTE与c-TCd对诊断PFO-RLS的价值。

1 资料与方法

1.1 资料

选取2021年3月至2023年11月在山东大学第二医院心血管特检科完善检查的218例PFO患者。其中男97例,女121例;15~62岁,平均(41.3±5.4)岁;临床症状:不明原因脑卒中21例,短暂性脑缺血发作44例,偏头痛153例。纳入标准:①经TEE检查显示房间隔未见连续中断,彩色多普勒成像显示卵圆窝部位存在左向右的或右向左的分流束,或经食管超声心动图联合右心声学造影(c-TEE)及充分的激发试验发现阳性的,或CT图像显示原发隔与继发隔分离形成的通道间隙及心房血液经过该裂隙而导致的心房间分流的患者;②大脑中动脉血流信号正常者。排除标准:①合并室间隔缺损等其他结构性心脏病者;②伴有先天性疾病、肝肾等重要器官功能障碍或严重心脑血管疾病者;③合并肺动静脉畸形等其他肺部疾病者;④存在精神障碍或无法配合完成Valsalva动作者;⑤临床资

料缺失不能满足研究需求患者。本研究已通过山东大学第二医院科研伦理审查委员会审查批准(审批号:KYLL2024013)。

1.2 方法

1.2.1 Valsalva动作激发试验

嘱患者通过清洁的管路向压力计内吹气,确认压力达到40 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)及以上,维持时间10 s以上,然后迅速推注混合好的造影剂,在发现微泡充满右心时让患者迅速停止吹气并放松,此时胸腔内压力突然下降,右房压力瞬时增加,高于左房侧压力,可看到微泡经过未闭合的卵圆孔进入左房侧,从而明确PFO-RLS诊断。

1.2.2 右心声学造影

c-TTE检查仪器:Philips EPIQ 7C或CVX超声诊断仪(飞利浦公司生产),S5-1探头,频率为1.0 MHz~5.0 MHz。

检查过程:①嘱患者左侧卧位,在患者平静呼吸状态下,通过大动脉短轴、四腔心及剑突下双心房切面观察房间隔状况,以彩色多普勒超声观察有无分流^[13]。②制备造影剂:准备两支20 mL注射器,其中一支抽取8 mL生理盐水和1 mL空气,连接于三通管,用其中一支注射器抽取1 mL血液,在两个注射器中快速反复抽推20次,使内容物振荡充分,为充满细小微泡的混合液。③分别在患者平静呼吸状态下及Valsalva动作后,经右侧肘正中静脉快速推注混合液,在心尖四腔心切面观察在右心显影后3~6个心动周期内左心腔内微泡显影数量及持续时间^[14-17]。

1.2.3 经颅多普勒发泡试验

TCD检查仪器:Delica EMS-9PB超声经颅多普勒血流分析仪(德力凯公司生产),探头频率2.0 MHz,该仪器自动识别栓子信号,可辨别栓子真伪。音频信号出现“鞘笛音”“噼啪声”与“鸟鸣音”^[18]。检查过程:嘱患者左侧卧位,选择右侧大脑中动脉行栓子监测,深度约50~80 mm,依据气体栓子信号强度来调节增益。注射操作步骤同c-TTE。上述所有操作均由专业人员在严格质控下进行。

1.2.4 判定方法

1.2.4.1 c-TTE阳性判定^[10,14]

根据右心腔显影后左心腔内单帧静止图像中最多微泡个数确定PFO-RLS分级:左心腔内无分流,微泡个数为0(个/帧)为0级,微泡个数<10(个/帧)为I级,微泡个数10~30(个/帧)为II级,微泡个数>30(个/帧)为III级,左室腔内浑浊为大量或“雨帘状”。

1.2.4.2 c-TCD 阳性判定

参照既往研究^[19-20]中阳性判定与分级评估方法,10 s内出现微气泡栓子信号,即为阳性。由神经专科与超声科医师在不知情的情况下共同判定,并依据检查过程中微气泡栓子信号数量进行分级:未检测到栓子信号为0级;1~10个栓子信号为I级;大于10个栓子信号但未形成雨帘为II级;大量栓子

信号,呈雨帘征为III级。

1.2.4.3 联合检查(c-TTE+c-TCD)阳性判定

有一种检查方法或同时检查结果都为发泡试验阳性的均认定该研究对象为阳性数据;联合检查后的发泡阳性级别以检查结果中等级高的为最终结果记录。诊断结果图示见图1。

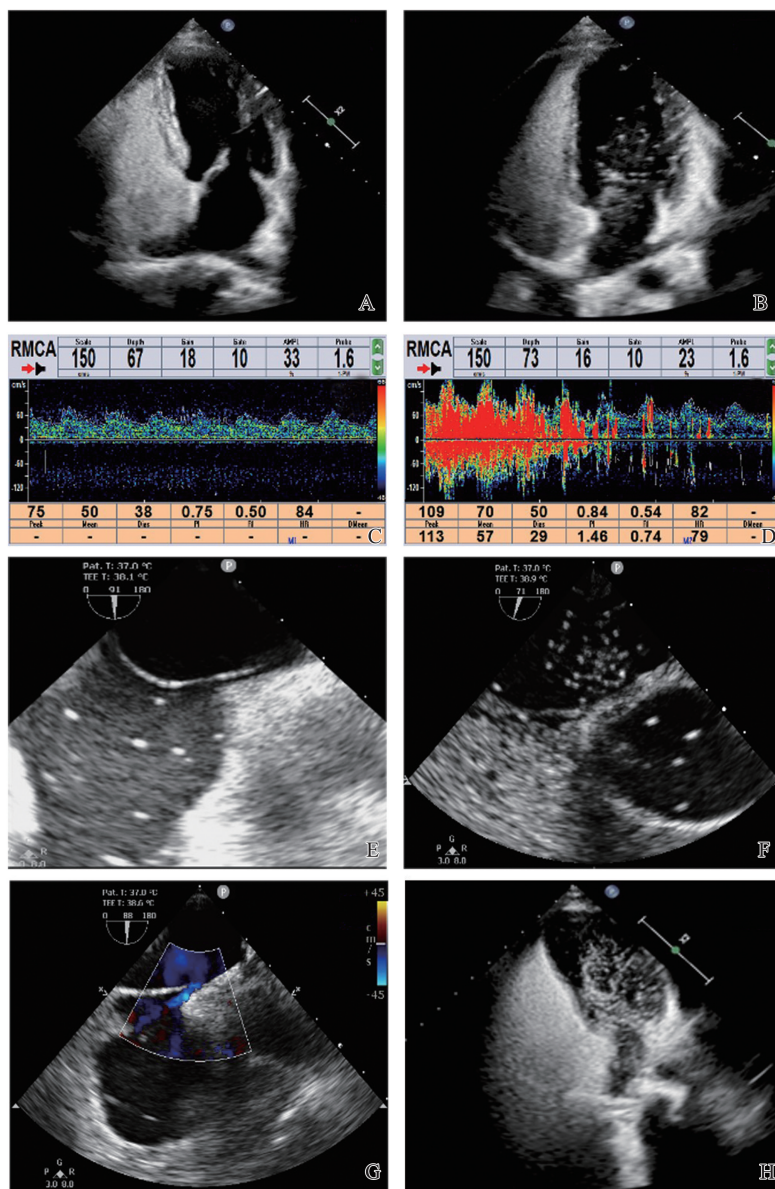


图1 c-TTE、c-TCD、TEE及c-TEE对PFO检查图示

A: c-TTE检查显示无RLS;B: c-TTE检查显示PFO-RLS,微泡数量>30个/帧;C: c-TCD检查未见明显栓子信号;D: c-TCD检查显示大量栓子信号;E: TEE在二维图像下显示原发隔与继发隔之间的隧道;F: c-TEE检查显示PFO-RLS,可见大量微泡;G: TEE彩色多普勒图像显示卵圆孔处斜行的左向右分流束;H: c-TTE检查显示PFO-RLS,左心腔内可见大量微泡,呈“雨帘状”。

Figure 1 PFO detection using c-TTE, c-TCD, TEE and c-TEE

A: Negative imaging of c-TTE; B: PFO-RLS image on c-TTE, more than 30 microbubbles in the left cardiac cavities; C: No microembolic signal was observed in c-TCD; D: A significant amount of microembolic signal was observed in c-TCD; E: The tunnel between the primary septum and the secondary septum under TEE two-dimensional image; F: PFO-RLS image on c-TEE, significant amount of microembolic signals could be observed; G: The oblique figure of PFO-RLS in TEE color Doppler ultrasonography image; H: PFO-RLS image on c-TTE, there were a large number of microbubbles in the left cardiac cavities, showing a "curtain of rain".

1.2.5 观察指标

以临床诊断的 PFO 为依据,观察指标如下:

① c-TTE、c-TCD 与联合检查在平静呼吸状态和 Valsalva 动作后 PFO-RLS 的检出结果;② c-TTE、c-TCD 与联合检查对 PFO-RLS 检出的分级情况。

1.3 统计学处理

采用 SPSS 23.0 软件。计数资料采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法;计量资料采用两独立样本 t 检验。检查诊断结果的一致性用 Kappa 一致性分析检验。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 c-TTE、c-TCD 与联合检查对平静呼吸状态下及 Valsalva 动作后 PFO-RLS 检出结果对比

根据表 1 进行统计分析,可得知:①平静呼吸状态下单独 c-TTE 检出率与单独 c-TCD 检出率差异无统计学意义 ($P=0.068$);②平静呼吸状态下联合检查检出率均高于单独 c-TTE 检出率或单独 c-TCD 检出率,差异有统计学意义 ($P=0.043$ 及 $P<0.01$);③Valsalva 动作后单独 c-TTE 检出率与单独 c-TCD 检出率差异无统计学意义 ($P=0.186$);

表 1 不同检查方法对不同状态下 PFO-RLS 检出结果比较/ n (%)

Table 1 The different detection results of PFO-RLS in different states using various methods/ n (%)

检查方法	平静状态		Valsalva 后	
	阳性(+)	阴性(-)	阳性(+)	阴性(-)
c-TTE	112(51.4)	106(48.6)	157(72.0)	61(28.0)
c-TCD	93(42.7)	125(57.3)	169(77.5)	49(22.5)
联合检查	133(61.0)	85(39.0)	202(92.7)	16(7.3)

表 2 不同检查方法对 PFO-RLS 检出的分级情况比较/ n (%)

Table 2 The difference of detection rates in PFO-RLS predicting grades using various methods/ n (%)

检查方法	0 级	I 级	II 级	III 级
c-TTE	61(28.0)	73(33.5)	37(17.0)	47(21.6)
c-TCD	49(22.5)	93(42.7)	31(14.2)	45(20.6)
联合检查	16(7.3)	128(58.7)	54(24.8)	61(28.0)

2.3 c-TTE 与 c-TCD 对 PFO-RLS 检出的分级结果一致性检验

根据表 3 进行各个分级诊断的一致性分析,

④Valsalva 动作后联合检查检出率均高于单独 c-TTE 检出率或单独 c-TCD 检出率,差异有统计学意义 ($P<0.01$);⑤Valsalva 动作后单独 c-TTE 检出率、单独 c-TCD 检出率及联合检查检出率均高于平静呼吸状态下单独 c-TTE 检出率、单独 c-TCD 检出率或联合检查检出率,差异有统计学意义 ($P<0.01$)。

2.2 c-TTE、c-TCD 与联合检查对 PFO-RLS 检出的分级情况比较

根据表 2 进行统计学分析,可得知:①发泡试验结果为 I 级中单独 c-TCD 检出率高于单独 c-TTE 检出率,差异有统计学意义 ($P=0.049$);联合检查检出率高于单独 c-TTE 检出率及单独 c-TCD 检出率,差异均有统计学意义 ($P<0.01$);②发泡试验结果为 II 级中单独 c-TTE 检出率与单独 c-TCD 检出率的差异无统计学意义 ($P=0.428$);联合检查检出率高于单独 c-TTE 检出率及单独 c-TCD 检出率,差异均有统计学意义 ($P=0.045$ 及 $P=0.005$);③发泡试验结果为 III 级中单独 c-TTE 检出率、单独 c-TCD 检出率及联合检查检出率的差异均无统计学意义 ($P=0.814$ 、 $P=0.120$ 及 $P=0.740$)。

c-TTE 检查的分级结果与 c-TCD 检查的分级结果 Kappa = 0.463,表示两种检查方法的一致性强度中等。

表 3 c-TTE 与 c-TCD 对 PFO-RLS 检出的分级结果一致性检验/ n (%)

Table 3 Consistency test between predicting grades of c-TTE and c-TCD in PFO-RLS/ n (%)

c-TTE	c-TCD				合计
	0 级	I 级	II 级	III 级	
0 级	16(7.3)	38(17.4)	4(1.8)	3(1.4)	61(28.0)
I 级	20(9.2)	53(24.3)	0(0)	0(0)	73(33.5)
II 级	11(5.0)	0(0)	24(11.0)	2(0.9)	37(17.0)
III 级	2(0.9)	2(0.9)	3(1.4)	40(18.3)	47(21.6)
合计	49(22.5)	93(42.7)	31(14.2)	45(20.6)	218(100)

3 讨论

PFO-RLS 引起各种相关疾病^[21-22],危及患者生命健康。目前,临床多采用 TEE、单独 c-TTE 或单独 c-TCD 诊断 PFO。其中 TEE 可清晰显示 PFO 大小及其解剖特征,具有诊断准确性高等优点^[14],但为侵入性操作,即使在检查过程中虽已经使用了局麻药物,但部分患者仍存在较强烈的不适感,难以耐受整个检查过程,使得该检查方法的可重复性降低,而且全麻下的 TEE 患者无法做主动 Valsalva 动作,降低了 PFO-RLS 的检出率^[23]。单独 c-TTE 大多无法清晰显示 PFO 的大小及解剖特征,单独 c-TCD 是间接检查 PFO 的手段,并非直观的判断颅内微泡的来源,因为在肺动静脉瘘患者中也会出现右向左分流,而且 TCD 检查对颞窗有较高要求,因此单独 c-TCD 检查 PFO 特异性不高^[18]。虽然 c-TTE 与 c-TCD 两者检查方法均具备安全无创的特点,更适宜在临床推广,但是单独 c-TTE 或单独 c-TCD 对 PFO 的检出率不高,且增加了患者的就诊复杂程度。联合检查是心脑一体化检查,本研究探讨联合应用 c-TTE 与 c-TCD 对诊断 PFO-RLS 的价值。

多数患者因平静状态下左房压略高于右房压而不存在右向左分流,但在 Valsalva 动作等应急情况下,右房压升高,大于左房压,左房侧薄弱的原发隔被推开,而导致 RLS 现象的出现^[3]。相关研究指出 Valsalva 动作后 PFO-RLS 检出率显著高于平静状态下^[24-25]。故本研究分析了两种独立检查方法及联合检查在 Valsalva 动作状态下 PFO-RLS 的检出情况,结果显示 Valsalva 动作状态下无论是单独 c-TTE 检查或单独 c-TCD 检查或二者联合检查 PFO-RLS 的检出率均高于平静呼吸状态,与既往研究结果相符^[24],表明 Valsalva 动作有利于 PFO-RLS 的检出,可提高检出的准确性。而本研究进一步证实无论是平静呼吸状态还是 Valsalva 动作后联合检查的检出率均高于单独 c-TTE 检查或单独 c-TCD 检查,提示心脑一体化的联合检查能更准确诊断 PFO-RLS。

本研究在对比分析中可发现检查结果分级为 I 级的患者,c-TCD 对 PFO-RLS 的检出率高于 c-TTE,与既往研究结果相一致^[26],而 II 级及 III 级中二者无明显差异,可认为 c-TCD 在检测结果分级较低的阳性患者中有优势,本研究认为是由于 c-TCD 中监测软件辅助更容易检出少量不易发现的微气泡栓子,有较高的敏感性。另外可以发现心脑一体化

的联合检查对 I 级及 II 级 PFO-RLS 患者的检出率均高于单独 c-TTE 检查或单独 c-TCD 检查,本研究分析是由于部分 I 级及 II 级 PFO-RLS 患者仅能在一种检测方法中检出 RLS,如单纯 c-TTE 中检出 RLS 而 c-TCD 中未检出的可能是由于微泡进入左心后直接经主动脉进入体循环中,并未经主动脉弓的分支颈动脉进入脑部循环,因此部分患者仅在 c-TTE 中检出 RLS 而未在 c-TCD 中检出;另一部分仅在 c-TCD 中检出 RLS 而未在 c-TTE 中检出的可能是由于左心中微泡显影数目较少,二维图像中无法清晰显示 PFO 的解剖特征及微泡数量,而 c-TCD 是通过仪器辅助检测颅脑血流中的微泡信号,敏感性更高^[13];联合检查是心脑一体化检查,可合并二者的优势,弥补单独检查的不足,使得分级较低的患者检出率更高。在 III 级 PFO-RLS 患者中联合检查对 RLS 的检出率与单独 c-TTE 检查或单独 c-TCD 检查无明显差异,可本研究分析是由于大量微泡通过 PFO 进入左心,在 c-TTE 二维图像中可清晰辨别,以及大量的微泡进入左心也增加了经颈动脉进入颅内血管循环的数量,在 c-TCD 中也可清晰识别大量的微泡信号。在本研究的一致性检验分析中可得出 c-TTE 与 c-TCD 两种诊断方式对 PFO-RLS 检出结果的分级诊断一致性尚可,与既往研究结果相符^[13],结合本研究的其他结果我们认为,联合两个一致性较统一的检查可提高 PFO-RLS 患者的检出率。

综上所述,在给患者诊断 PFO-RLS 时应辅以标准 Valsalva 动作,以提高右心房压力,提高检出率。与常规的单独 c-TTE 检查或单独 c-TCD 检查相比,心脑一体化的联合检查可在无创无痛苦状态下提高 PFO 检出率及更好的对其程度分级,并且可降低患者就诊复杂程度和医疗成本,对 PFO-RLS 具有较高的诊断价值及应用潜力,值得进一步研究并推广。但目前未制定联合检查的综合分级方式,在未来的研究中可进一步探讨制定一种联合检查的分级方式,以更好的协助临床医生评估患者病情。

参考文献:

- [1] Teshome MK, Najib K, Nwagbara CC, et al. Patent foramen ovale: a comprehensive review[J]. *Curr Probl Cardiol*, 2020, 45(2): 100392. doi: 10.1016/j.cpcardiol.2018.08.004.
- [2] Messe SR, Gronseth GS, Kent DM, et al. Practice advi-

- sory update summary: patent foramen ovale and secondary stroke prevention: report of the guideline subcommittee of the American academy of neurology [J]. *Neurology*, 2020, 94(20): 876-885.
- [3] 张玉顺, 蒋世良, 朱鲜阳, 等. 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. ZHANG Yushun, JIANG Shiliang, ZHU Xianyang. Chinese expert guidelines for the prevention of patent foramen ovale-associated stroke[J]. *Chin Heart J*, 2021, 33(1): 1-10.
- [4] Elgendy AY, Saver JL, Amin Z, et al. Proposal for updated nomenclature and classification of potential causative mechanism in patent foramen ovale-associated stroke[J]. *JAMA Neurol*, 2020, 77(7): 878-886.
- [5] Strambo D, Sirimarco G, Nannoni S, et al. Embolic stroke of undetermined source and patent foramen ovale: risk of paradoxical embolism score validation and atrial fibrillation prediction[J]. *Stroke*, 2021, 52(5): 1643-1652.
- [6] 中国医师协会心血管内科分会. 卵圆孔未闭预防性封堵术中国专家共识[J]. *中国循环杂志*, 2017, 32(3): 209-214.
- [7] Das BB. Patent foramen ovale in fetal life, infancy and childhood[J]. *Med Sci (Basel)*, 2020, 8(3): 154-167.
- [8] Liu K, Wang BZ, Hao Y, et al. The correlation between migraine and patent foramen ovale [J]. *Front Neurol*, 2020, 11(5): 543-565.
- [9] Yang X, Wang H, Wei Y, et al. Diagnosis of patent foramen ovale: the combination of contrast transcranial doppler, contrast transthoracic echocardiography, and contrast transesophageal echocardiography [J]. *Biomed Res Int*, 2020, 50(12): 301-306.
- [10] Bernard S, Churchill TW, Namasivayam M, et al. Agitated saline contrast echocardiography in the identification of intra- and extracardiac shunts: connecting the dots [J]. *J Am Soc Echocardiogr*, 2021, 34(1): 1-12.
- [11] 席芬, 杨毓雯, 杜微云, 等. 经胸超声心动图及右心声学造影对成人卵圆孔未闭诊断效能的比较[J]. *中国超声医学杂志*, 2020, 36(7): 617-620. XI Fen, YANG Yuwen, DU Weiyun, et al. Diagnostic efficacy comparison of adult patent foramen ovale by transthoracic echocardiography and transthoracic contrast echocardiography[J]. *Chinese Journal of Ultrasound in Medicine*, 2020, 36(7): 617-620.
- [12] Takaya Y, Nakayama R, Akagi T, et al. Importance of saline contrast transthoracic echocardiography for evaluating large right-to-left shunt in patent foramen ovale associated with cryptogenic stroke[J]. *Int J Cardiovasc Imaging*, 2022, 38(3): 515-520.
- [13] Tian L, Zhang M, Nie H, et al. Contrast-enhanced transcranial doppler versus contrast transthoracic echocardiography for right-to-left shunt diagnosis[J]. *J Clin Monit Comput*, 2023, 37(5): 1145-1151.
- [14] Zhao E, Du Y, Xie H, et al. Modified method of contrast transthoracic echocardiography for the diagnosis of patent foramen ovale[J]. *Biomed Res Int*, 2019, 2019: 9828539. doi: 10.1155/2019/9828539.
- [15] Li F, Shen Q, Deng X, et al. Agitated saline with 10% blood increases number and stability of microbubbles in detection right-to-left shunt by contrast-enhanced transcranial doppler: an in vitro and in vivo observational study[J]. *J Thorac Dis*, 2023, 15(4): 1970-1977.
- [16] 经食道超声心动图临床应用的中国专家共识专家组. 卵圆孔未闭右心声学造影中国专家共识[J]. *中国循环杂志*, 2020, 37(5): 449-458. Chinese consensus expert group on the clinical application of transesophageal echocardiography. Expert consensus on agitated saline contrast echocardiography in the diagnosis of patent foramen ovale[J]. *Chinese Circulation Journal*, 2020, 37(5): 449-458.
- [17] 吴爵非, 朱靳, 张唐, 等. 心脏超声增强剂临床应用规范专家共识[J]. *中华医学超声杂志*, 2019, 16(10): 731-734.
- [18] 付举一, 惠品晶, 丁亚芳, 等. 对比增强经颅多普勒超声评估右向左分流的可行性[J]. *中华医学超声杂志*, 2020, 17(3): 255-261. FU Juyi, HUI Pinjing, DING Yafang, et al. Feasibility of evaluating right-to-left shunt by contrast-enhanced transcranial doppler[J]. *Chinese Journal of Medical Ultrasound*, 2020, 17(3): 255-261.
- [19] Khan R, Karim MN, Hosseini F, et al. Diagnostic accuracy of transthoracic echocardiography with contrast for detection of right-to-left shunt: a systematic review and meta-analysis[J]. *Can J Cardiol*, 2022, 38(12): 1948-1958.
- [20] Zetola VF, Lange MC, Scavasine VC, et al. Latin American consensus statement for the use of contrast-enhanced transcranial ultrasound as a diagnostic test for detection of right-to-left shunt[J]. *Cerebrovascular Diseases*, 2019, 48(3/4/5/6): 99-108.
- [21] Gonzalez JB, Testai FD. Advances and ongoing controversies in patent foramen ovale closure and cryptogenic stroke[J]. *Neurol Clin*, 2021, 39(1): 51-69.
- [22] Pristipino C, Germonpre P, Toni D, et al. European position paper on the management of patients with patent foramen ovale. Part II- Decompression sickness, migraine, arterial deoxygenation syndromes and select high-risk clinical conditions[J]. *Eur Heart J*, 2021, 42(16): 1545-1553.