

术前营养状况及衰弱与老年非心脏手术患者术后谵妄的相关性

马学东¹, 张洁¹, 段凤梅²

(1. 河北省承德市中医院 麻醉科, 河北 承德, 067000;

2. 承德医学院附属医院 麻醉科, 河北 承德, 067020)

摘要: **目的** 探讨术前营养状况及衰弱对行非心脏手术老年患者术后谵妄(POD)的预测价值。**方法** 通过电子病历系统回顾性收集2020年1月—2022年12月376例行非心脏手术的老年患者的临床资料,根据术后5 d内是否出现POD分为POD组80例和非POD组296例。采用多因素Logistic回归法分析POD的危险因素,并采用受试者工作特征(ROC)曲线对营养不良与衰弱预测POD的价值进行定量评估。**结果** 单因素分析显示,POD组年龄>70岁、糖尿病、初中及以下文化程度、术前衰弱、术前中重度营养不良的患者占比较非POD组升高,白蛋白水平较非POD组降低,差异有统计学意义($P < 0.05$)。多因素Logistic回归分析显示,年龄>70岁($OR = 1.398, 95\% CI: 1.044 \sim 1.872$)、术前衰弱($OR = 1.706, 95\% CI: 1.238 \sim 2.349$)、术前中重度营养不良($OR = 1.632, 95\% CI: 1.282 \sim 2.079$)是非心脏手术老年患者出现POD的独立危险因素。ROC曲线显示,术前衰弱联合中重度营养不良预测非心脏手术老年患者出现POD的曲线下面积(AUC)为0.801(95% CI: 0.754 ~ 0.847),预测性能优于单一指标。**结论** 术前营养不良及衰弱与非心脏外科手术老年患者POD具有相关性,联合应用可预测POD的发生风险,早期识别高危人群,并实施有针对性的干预措施,以优化围术期管理。

关键词: 术后谵妄; 衰弱; 营养不良; 高危人群; 危险因素

中图分类号: R 619; R 543 文献标志码: A 文章编号: 1672-2353(2023)21-120-05 DOI: 10.7619/jcmp.20231542

Correlation of preoperative nutritional status and frailty with postoperative delirium in elderly patients undergoing non-cardiac surgery

MA Xuedong¹, ZHANG Jie¹, DUAN Fengmei²

(1. Department of Anesthesia, Chengde Hospital of Traditional Chinese Medicine,

Chengde, Hebei, 067000; 2. Department of Anesthesia, the Affiliated Hospital

of Chengde Medical College, Chengde, Hebei, 067020)

Abstract: **Objective** To investigate the predictive value of preoperative nutritional status and frailty on postoperative delirium (POD) in elderly patients undergoing non-cardiac surgery. **Methods** Clinical data of 376 elderly patients undergoing non-cardiac surgery in our hospital from January 2020 to December 2022 were retrospectively collected via electronic medical record system, and were divided into POD group (80 cases) and non-POD group (296 cases) according to whether they developed POD within 5 d after surgery or not. Risk factors for POD were analyzed using multi-factor Logistic regression, and the value of malnutrition and debilitation in predicting POD was quantitatively assessed using receiver operating characteristic (ROC) curves. **Results** Univariate analysis showed that the proportions of patients aged over 70 years old, with diabetes, junior high school education or below, preoperative frailty and moderate to severe malnutrition in the POD group were higher than that in non-POD group ($P < 0.05$). Multifactor Logistic regression analysis showed that age > 70 years ($OR = 1.398; 95\% CI, 1.044$ to 1.872), preoperative frailty ($OR = 1.706; 95\% CI, 1.238$ to 2.349) and preoperative moderate to severe malnutrition ($OR = 1.632; 95\% CI, 1.282$ to 2.079) were independent risk factors for POD in elderly patients with non-cardiac surgery. ROC curve showed that the

area under the curve (*AUC*) of preoperative debilitation combined with moderate to severe malnutrition was 0.801 (95% *CI*, 0.754 to 0.847) for predicting POD in elderly patients undergoing non-cardiac surgery, which had better predictive efficacy than a single indicator. **Conclusion** Preoperative malnutrition and frailty are correlated with POD in elderly patients undergoing non-cardiac surgery, and the combined application can predict the risk of developing POD, identify high-risk population in early stage and implement targeted interventions to optimize perioperative management.

Key words: postoperative delirium; debilitation; malnutrition; high-risk groups; risk factor

术后谵妄(POD)是以意识混乱和认知障碍为主要特征的脑功能异常,常于术后5 d内发生,是外科术后最常见的并发症之一,尤其是心脏外科手术,由于血流循环改变,更易发生POD,但对于非心脏外科手术患者而言,POD也并不多见^[1-3]。POD不仅能导致住院时间延长,而且可影响手术效果甚至增高患者病死率^[4-5]。因此,早期预测及识别POD发生风险,并予以个体化干预策略,对于降低POD发生率有重要意义。既往POD相关研究^[6-7]主要针对心脏外科手术患者或非心脏手术的单病种患者,得到的结果异质性较强,难以获得具有广泛应用价值的预测指标。衰弱是一种机体综合状态,主要表现为与衰老无关的多器官功能减退,既往研究^[8-9]已证实,其与腹部外科手术、骨科手术患者POD的发生具有相关性。营养不良可损伤免疫系统,诱发炎症并影响神经营养因子合成,单病种已被证实是POD的诱发因素,但是否具有推广价值尚需验证^[10]。本研究探讨术前营养状况及衰弱对行非心脏手术老年患者POD的预测价值,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

本研究为回顾性队列研究,选取2020年1月—2022年12月河北省承德市中医院376例行非心脏手术的老年患者为研究对象。纳入标准:①年龄>60岁者;②美国麻醉医师协会(ASA)分级为Ⅱ级或Ⅲ级,采用全身麻醉(吸入麻醉/静脉麻醉)者;③术前24 h内行营养风险评估及衰弱评定者。排除标准:①术前存在认知功能障碍或精神异常者;②急诊手术患者;③住院时间不足5 d的患者;④研究相关资料存在明显缺失者。

1.2 方法

通过电子病历系统收集所有患者的临床资料,主要包括一般资料(性别、年龄、体质量、文化

程度、糖尿病、高血压、ASA分级、衰弱状况、营养状况等)、血液学指标(白蛋白、血红蛋白、肌酐)、手术相关情况(手术类型、手术时间、麻醉时间、麻醉方式、术中出血量)。其中衰弱的评定采用Fried衰弱评估量表,主要从体质量下降程度、体质量指数范围、疲惫感、行走速度、活动量5个方面进行评定,每项满足条件者计1分,≥3分判定为衰弱^[11]。营养状况的评估采用营养风险指数(NSI),计算公式为: $NSI = 1.489 \times \text{血清白蛋白浓度}(\text{g/L}) + 41.7 \times (\text{目前体质量} / \text{既往体质量})$, <97.5为中重度营养不良^[12]。

术后5 d内采用意识紊乱测试法^[13]进行POD评定,主要涉及4个方面:①思维混乱;②意识改变;③起病急骤且具有波动性;④注意力异常、无法集中。POD诊断标准为满足①或②中的任意1项且同时满足③、④。本研究以术后5 d内是否出现POD为主要结局指标,并据此将376例患者分为POD组80例和非POD组296例。

1.3 统计学分析

采用SPSS 23.0软件进行数据整理和统计学比较。计量资料采用均数±标准差的形式描述,组间比较采用 t 检验;计数资料以例数和百分比的形式描述,组间比较采用卡方检验。采用多因素Logistic回归法分析POD的危险因素,并采用受试者工作特征(ROC)曲线对营养不良与衰弱预测POD的价值进行定量评估,结果以曲线下面积(*AUC*)表示,并分为预测价值良好($AUC > 0.8$)、一般($AUC 0.6 \sim 0.8$)、较低($AUC < 0.6$)。本研究采用双侧检验,检验水准为 $\alpha = 0.05$,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 POD发生危险因素的单因素分析

与非POD组比较,POD组年龄>70岁、糖尿病、初中及以下文化程度、术前衰弱、术前中重度营养不良患者的占比升高,白蛋白水平降低,差异

有统计学意义($P < 0.05$)。2 组性别、手术类型、手术时间、麻醉时间比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 1。

2.2 POD 发生危险因素的多因素 Logistic 回归分析

由于单因素分析可能受到混杂因素的影响,为了排除干扰,将本研究上述单因素分析中 $P < 0.05$ 的指标为自变量,以是否发生 POD 为因变

量,采用多因素 Logistic 回归分析进一步筛选 POD 的危险因素。在筛选自变量时,由于白蛋白与营养状况具有共线性,暂时不将白蛋白纳入分析。由于自变量均为二分类变量,分别赋值 0 或 1 (见表 2)。多因素 Logistic 回归分析显示,年龄 > 70 岁、术前衰弱、术前中重度营养不良是非心脏手术老年患者出现 POD 的独立危险因素,见表 3。

表 1 POD 组与非 POD 组临床资料单因素分析[$n(\%)$]

变量	分类	POD 组($n=80$)	非 POD 组($n=296$)	t/χ^2	P
性别	男	49 (61.25)	163 (55.07)	0.979	0.323
	女	31 (38.75)	133 (44.93)		
年龄	>70 岁	46 (57.50)	118 (39.86)	7.964	0.005
	≤ 70 岁	34 (42.50)	178 (60.14)		
文化程度	初中及以下	50 (62.50)	146 (49.32)	4.381	0.036
	高中及以上	30 (37.50)	150 (50.68)		
糖尿病		21 (26.25)	36 (12.16)	9.718	0.002
高血压病		45 (56.25)	177 (59.80)	0.328	0.567
ASA 分级	Ⅱ级	33 (41.25)	103 (34.80)	1.136	0.287
	Ⅲ级	47 (58.75)	193 (65.20)		
术前衰弱	是	56 (70.00)	107 (36.15)	29.837	<0.001
	否	24 (30.00)	189 (60.47)		
术前营养状况	无或轻度营养不良	48 (60.00)	231 (78.04)	10.708	0.001
	中重度营养不良	32 (40.00)	65 (21.96)		
白蛋白/(g/L)		28.89 ± 5.73	31.16 ± 5.20	3.389	0.001
血红蛋白/(g/L)		125.64 ± 25.49	130.88 ± 29.25	1.459	0.145
血肌酐/($\mu\text{mol/L}$)		105.36 ± 30.81	98.64 ± 27.27	1.901	0.058
手术类型	腹部手术	27 (33.75)	82 (27.70)	1.822	0.610
	骨科手术	24 (30.00)	84 (28.38)		
	肺部手术	16 (20.00)	76 (25.68)		
	其他	13 (16.25)	54 (18.24)		
手术时间/min		163.32 ± 23.17	155.67 ± 25.82	1.721	0.086
麻醉时间/min		206.53 ± 51.64	195.72 ± 48.36	1.748	0.081
麻醉方式	吸入麻醉	30 (37.50)	127 (42.91)	0.757	0.384
	静脉麻醉	50 (62.50)	169 (57.09)		
术中出血量/mL		212.08 ± 30.45	205.53 ± 34.76	1.534	0.126

表 2 变量赋值

变量	赋值说明
因变量	发生 POD 为 1, 未发生 POD 为 0
自变量	
年龄	>70 岁为 1, ≤ 70 岁为 0
糖尿病	有糖尿病为 1, 无糖尿病为 0
文化程度	初中及以下为 1, 高中及以上为 0
术前衰弱	衰弱为 1, 无衰弱为 0
术前营养状况	中重度营养不良为 1, 无营养不良或轻度营养不良为 0

2.3 预测效能分析

基于多因素分析结果,采用 ROC 曲线评估术前衰弱、营养状况预测非心脏手术老年患者出现 POD 的临床效能, AUC 分别为 0.669、0.584,提示具有一定预测价值。两者联合预测的 AUC 为 0.801,预测性能最优,见图 1 和表 4。

表 3 多因素 Logistic 回归分析结果

指标	β	$S.E.$	Wald	$OR(95\%CI)$	P
年龄	0.335	0.149	5.054	1.398(1.044 ~ 1.872)	0.025
糖尿病	0.278	0.169	2.718	1.320(0.949 ~ 1.838)	0.099
文化程度	0.216	0.179	1.459	1.241(0.874 ~ 1.762)	0.227
术前衰弱	0.534	0.163	10.690	1.706(1.238 ~ 2.349)	0.001
术前中重度营养不良	0.490	0.123	15.782	1.632(1.282 ~ 2.079)	<0.001

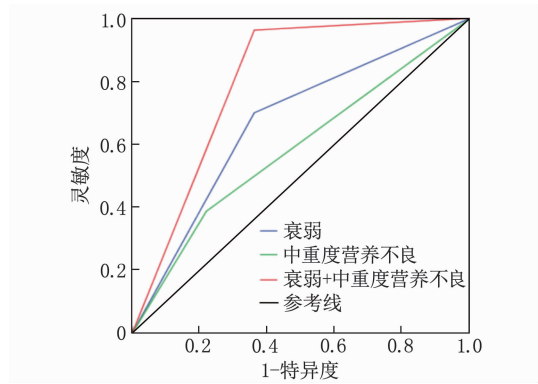


图1 术前衰弱及营养状况预测 POD 的 ROC 曲线分析

表 4 ROC 曲线分析结果

指标	AUC(95% CI)	灵敏度/%	特异度/%
衰弱	0.669(0.603 ~ 0.736)	70.00	63.85
中重度营养不良	0.584(0.511 ~ 0.657)	37.85	78.04
衰弱联合中重度营养不良	0.801(0.754 ~ 0.847)	96.25	63.85

3 讨论

POD 是外科手术的常见并发症,主要为非特异性脑电活动异常,不仅可导致短期预后不良,如住院时间延长、医疗花费增加、致死、致残,而且可导致永久性神经损伤,影响患者远期预后^[4-5]。老年人神经调节能力下降,是 POD 的高发人群。研究^[14]证实,高龄是 POD 的诱发因素,行外科手术的老年人群中高达 50% 的患者出现不同程度的 POD,因此降低老年人 POD 发生率具有重要意义。既往针对非心脏手术单病种的研究^[3]显示,POD 发生率为 5% ~ 70%。本研究结果显示,376 例老年患者中,POD 发生率为 21.28%。

研究认为,POD 是外界环境-生理特征-病理改变综合作用的结果,但详细的作用机制尚不明确,由于临床尚缺乏特效的干预措施,因此及时预测 POD 发生风险具有重要意义。衰弱是一种全身功能异常综合征,患者多器官储备功能低下,导致对炎症损伤、应激损伤等的应对能力减低,患者表现为对疾病的易感性增加,易发生多种不良事件。炎症损伤及创伤应激被认为是衰弱的始动因素,而 POD 同样与炎症反应、应激反应相关,因此推测衰弱对于 POD 的发生具有预测作用,有助于早期识别 POD。衰老诱发的炎症状态可释放白细胞介素-6、肿瘤坏死因子-α 等炎症介质并损伤血脑屏障,诱发神经功能、认知异常,进而促进 POD 的发生。一项针对老年骨科手术患者的单中心回顾性横断面研究^[15]显示,Frail 衰弱评分每增加 1 分,POD 风险增加 33% ($OR = 1.33, 95\% CI: 1.02 \sim 1.72, P = 0.03$)。一项纳入 178 例 65 岁以

上非心脏大手术患者的前瞻性队列研究^[16]显示,术前衰弱者发生 POD 的风险是健康人群的 2.7 倍。一项纳入 3 250 例接受外科手术的成年患者的 Meta 分析^[17]显示,不管是前瞻性研究还是队列研究,术前衰弱均是 POD 的独立危险因素,在前瞻性研究中其相关性更显著 ($OR = 3.64, 95\% CI: 2.95 \sim 4.49, P < 0.001$),且不受患者年龄、择期/急诊手术、心脏/非心脏手术以及 POD 诊断方法的影响。本研究结果表明,术前衰弱是 POD 的独立危险因素,进一步验证了两者的相关性。本研究进一步通过 ROC 曲线评定术前衰弱对 POD 的预测价值,发现衰弱预测老年非心脏手术患者出现 POD 的 AUC 为 0.669,提示预测价值有待提高,可能与 POD 发生机制较复杂、多个维度受多种因素的影响相关。

营养状况与 POD 的发生具有密切关系,营养不良一方面会导致蛋白质过量分解,影响神经递质的合成;另一方面可损伤免疫功能并导致感染,而炎症损伤已被证实是 POD 的重要影响因素。此外,作为营养评价指标之一的白蛋白水平降低可影响 POD 的发生。NRI 评分综合考虑了白蛋白和体质量变化的影响,可全面、客观地反映机体影响状况。张莹等^[18-19]针对老年髋部手术患者的研究表明,术前营养不良是老年髋部骨折患者发生 POD 的独立危险因素,此结论在其他非心脏外科手术中得到了进一步验证。近年来,一项针对非心脏外科手术的前瞻性队列研究^[20]验证了此种相关性的普适性,即在不考虑病种的情况下,与无营养风险的患者相比,严重/中度营养风险的非心脏外科手术患者更有可能出现 POD ($OR = 2.56, 95\% CI: 1.11 \sim 5.89$)。本研究多因素 Logistic 回归分析校正混杂因素后发现,术前中重度营养不良是非心脏手术老年患者发生 POD 的独立危险因素。ROC 曲线表明,中重度营养不良预测 POD 发生的 AUC 为 0.584,提示预测价值仍有改善空间,而衰弱联合中重度营养不良预测 POD 的 AUC 最高,预测效能较为优良,可能与两者可从多个方面对 POD 发生风险进行评定有关。

本研究首次探究了术前营养不良联合衰弱在非心脏手术老年患者中 POD 的预测价值,但也存在一定局限性:本研究为单中心回顾性研究,可能受混杂因素的干扰;缺乏详细机制的研究。综上所述,术前营养不良及衰弱与非心脏外科手术老年患者 POD 具有相关性,联合应用可预测 POD 发生风险,从而辅助临床早期识别出高危

人群,以便进行针对性干预,降低 POD 发生率。

参考文献

- [1]

SWARBRICK C J, PARTRIDGE J S L. Evidence-based strategies to reduce the incidence of postoperative delirium: a narrative review[J]. *Anaesthesia*, 2022, 77(Suppl 1): 92 – 101.
- [2]

TRIPP B A, DILLON S T, YUAN M, *et al.* Targeted metabolomics analysis of postoperative delirium[J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 1521.
- [3]

OH E S, FONG T G, HSHIEH T T, *et al.* Delirium in older persons: advances in diagnosis and treatment[J]. *JAMA*, 2017, 318(12): 1161 – 1174.
- [4]

KO F C. Preoperative frailty evaluation: a promising risk-stratification tool in older adults undergoing general surgery[J]. *Clin Ther*, 2019, 41(3): 387 – 399.
- [5]

LI T, LI J, YUAN L Y, *et al.* Effect of regional vs general anesthesia on incidence of postoperative delirium in older patients undergoing hip fracture surgery: the RAGA randomized trial[J]. *JAMA*, 2022, 327(1): 50 – 58.
- [6]

KOTFIS K, MARRA A, ELY E W. ICU delirium - a diagnostic and therapeutic challenge in the intensive care unit[J]. *Anaesthesiol Intensive Ther*, 2018, 50(2): 160 – 167.
- [7]

WILDES T S, MICKLE A M, BEN ABDALLAH A, *et al.* Effect of electroencephalography-guided anesthetic administration on postoperative delirium among older adults undergoing major surgery: the ENGAGES randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2019, 321(5): 473 – 483.
- [8]

VERMILLION S A, HSU F C, DORRELL R D, *et al.* Modified frailty index predicts postoperative outcomes in older gastrointestinal cancer patients[J]. *J Surg Oncol*, 2017, 115(8): 997 – 1003.
- [9]

BEGGS T, SEPEHRI A, SZWAJZER A, *et al.* Frailty and perioperative outcomes: a narrative review[J]. *J Can D'anesthesie*, 2015, 62(2): 143 – 157.
- [10]

MAZZOLA P, WARD L, ZAZZETTA S, *et al.* Association between preoperative malnutrition and postoperative delirium after hip fracture surgery in older adults[J]. *J Am Geriatr Soc*, 2017, 65(6): 1222 – 1228.
- [11]

DENT E, KOWAL P, HOOGENDIJK E O. Frailty measurement in research and clinical practice: a review[J]. *Eur J Intern Med*, 2016, 31: 3 – 10.
- [12]

BUZBY G P, KNOX L S, CROSBY L O, *et al.* Study protocol: a randomized clinical trial of total parenteral nutrition in malnourished surgical patients[J]. *Am J Clin Nutr*, 1988, 47(2 Suppl): 366 – 381.
- [13]

ALDECOA C, BETTELLI G, BILOTTA F, *et al.* European Society of Anaesthesiology evidence-based and consensus-based guideline on postoperative delirium[J]. *Eur J Anaesthesiol*, 2017, 34(4): 192 – 214.
- [14]

VLISIDES P, AVIDAN M. Recent advances in preventing and managing postoperative delirium[J]. *F1000Res*, 2019, 8: F1000FacultyRev-F1000Faculty607.
- [15]

ESMAEELI S, FRANCO-GARCIA E, AKEJU O, *et al.* Association of preoperative frailty with postoperative delirium in elderly orthopedic trauma patients[J]. *Aging Clin Exp Res*, 2022, 34(3): 625 – 631.
- [16]

MAHANNA-GABRIELLI E, ZHANG K, SIEBER F E, *et al.* Frailty is associated with postoperative delirium but not with postoperative cognitive decline in older noncardiac surgery patients[J]. *Anesth Analg*, 2020, 130(6): 1516 – 1523.
- [17]

FU D L, TAN X Y, ZHANG M, *et al.* Association between frailty and postoperative delirium: a meta-analysis of cohort study[J]. *Aging Clin Exp Res*, 2022, 34(1): 25 – 37.
- [18]

张莹, 胡玉萍, 郭宪, 等. 术前营养不良的老年病人全麻下膝关节置换术后谵妄的危险因素[J]. *实用老年医学*, 2022, 36(12): 1203 – 1206.
- [19]

孙珣, 胡小义, 周健, 等. 营养控制状况评分与老年非心脏手术患者术后谵妄的相关性研究[J]. *医学研究杂志*, 2021, 50(4): 37 – 42.
- [20]

ZHAO Y L, XIA X, XIE D M, *et al.* Geriatric Nutritional Risk Index can predict postoperative delirium and hospital length of stay in elderly patients undergoing non-cardiac surgery[J]. *Geriatr Gerontol Int*, 2020, 20(8): 759 – 764.

(本文编辑:周冬梅 钱锋)

(上接第 119 面)

- [3]

李慧珠, 周树虎. 卵圆孔未闭患者的隐匿性卒中: 潜在机制和预防策略[J]. *国际脑血管病杂志*, 2021, 29(6): 448 – 451.
- [4]

LIN T Y, FU Y C, JAN S L, *et al.* Detecting patent foramen ovale after cryptogenic stroke - A single center experience in Taiwan[J]. *Acta Cardiol Sin*, 2022, 38(3): 373 – 380.
- [5]

何权瀛. 卵圆孔未闭在阻塞性睡眠呼吸暂停引发的多种脑血管疾病中的作用[J]. *中华医学杂志*, 2020, 100(36): 2808 – 2812.
- [6]

LU J P, LI J G, HUANG H P, *et al.* Diagnostic value of microbubble transcranial Doppler combined with contrast transthoracic echocardiography in cryptogenic stroke patients with patent foramen ovale[J]. *Neurol India*, 2022, 70(4): 1403 – 1406.
- [7]

曹月诚, 蒗海英, 石秋林, 等. 卵圆孔未闭合并隐匿性卒中患者临床特点和危险因素分析[J]. *上海医学*, 2020, 43(11): 670 – 674.
- [8]

WINTZER-WEHEKIND J, ALPERI A, HOUDE C, *et al.* Long-term follow-up after closure of patent foramen ovale in patients with cryptogenic embolism[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2019, 73(3): 278 – 287.
- [9]

王豪, 孙园园, 邓雅琴, 等. 隐匿性缺血性脑卒中合并卵圆孔未闭的临床及影像学检查分析[J]. *中国现代医学杂志*, 2019, 29(1): 67 – 70.
- [10]

HVID C V B, SIMONSEN C Z, HVAS A M. Recurrence risk in patients with cryptogenic stroke, patent foramen ovale, and thrombophilia: a systematic review and meta-analysis[J]. *Thromb Haemost*, 2019, 119(11): 1839 – 1848.
- [11]

简鹿豹, 黄珊珊, 王芙蓉, 等. 伴卵圆孔未闭的隐匿性脑卒中的临床表现及影像学特征[J]. *卒中与神经疾病*, 2020, 27(2): 156 – 160.
- [12]

郭俊, 许强宏. 脓毒症患者血栓调节蛋白和纤溶酶原激活物抑制剂-1 及内皮细胞损伤程度的研究初探[J]. *中华内科杂志*, 2021, 60(2): 143 – 146.
- [13]

张伯玮, 任静, 张珠博, 等. 创伤性脑损伤患者凝血酶-抗凝血酶复合物持续增高预示不良临床结局[J]. *中华检验医学杂志*, 2021, 44(5): 402 – 407.
- [14]

GONZALEZ J B, TESTAI F D. Advances and ongoing controversies in patent foramen ovale closure and cryptogenic stroke[J]. *Neurol Clin*, 2021, 39(1): 51 – 69.
- [15]

D'ANDREA A, DWECK M R, HOLTE E, *et al.* EACVI survey on the management of patients with patent foramen ovale and cryptogenic stroke[J]. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2021, 22(2): 135 – 141.
- [16]

孟森, 李玉方, 康宪政. 血液标志物在卵圆孔未闭相关隐匿性卒中中的表达特点和临床价值[J]. *中国实验诊断学*, 2022, 26(3): 349 – 352.
- [17]

付阳, 刘玉梅, 金亚雄, 等. 凝血与纤溶标志物在肺癌血栓栓塞患者中的临床应用价值研究[J]. *中国肺癌杂志*, 2018, 21(8): 583 – 587.
- [18]

ZHU Y, ZHANG J, HUANG B, *et al.* Impact of patent foramen ovale anatomic features on right-to-left shunt in patients with cryptogenic stroke[J]. *Ultrasound Med Biol*, 2021, 47(5): 1289 – 1298.

(本文编辑:梁琥 钱锋)