

不同部位脑白质病变对急性缺血性脑卒中 rt-PA 静脉溶栓患者临床预后的影响

陈 彤 陈国芳 陈政宇 马冬娇 刘薇薇 平 蕾 刘雷婧 徐 辉 王 磊

摘 要 **目的** 探讨不同部位脑白质病变(white matter lesions, WMLs)对急性缺血性脑卒中(acute ischemic stroke, AIS)静脉溶栓患者临床预后的影响。**方法** 收集笔者医院 2014 年 7 月~2021 年 2 月发病 4.5h 以内接受 rt-PA 静脉溶栓治疗的合并有脑室旁白质病变(periventricular white matter lesions, PWMLs)或深部白质病变(deep white matter lesions, DWMLs)的前循环 AIS 患者 129 例。根据 Fazekas 评分量表评分分为 PWMLs 组(2~3 分)和 DWMLs 组(2~3 分)。根据 90 天改良 Rankin 量表(mRS)评分分为预后良好组(0~2 分)和预后不良组(3~6 分)。收集患者的基线资料和临床资料,分析不同部位 WMLs 对临床预后的影响。**结果** PWMLs 组与 DWMLs 组在年龄、总胆固醇、甘油三酯、高密度脂蛋白胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇、高血压病方面比较,差异均有统计学意义(P 均 <0.05);PWMLs 组卒中复发比例、预后不良发生比例均明显高于 DWMLs 组(P 均 <0.05)。预后良好组与预后不良组溶栓前血糖($P=0.028$),血同型半胱氨酸($P=0.001$)、溶栓前 NIHSS 评分($P<0.001$)、TOAST 分型($P=0.038$)、WMLs 部位($P=0.025$)、脑卒中复发比例($P<0.001$)方面比较,差异有统计学意义。多因素回归分析后发现,PWMLs 较 DWMLs($OR=8.92, P=0.037$)溶栓前 NIHSS 评分($OR=1.67, P<0.001$)、脑卒中复发($OR=19.97, P=0.003$)是前循环 AIS 静脉溶栓 90 天预后不良的危险因素。**结论** 合并有 PWMLs 的前循环 AIS 静脉溶栓患者卒中复发率更高,发病后 90 天神经功能恢复更差。与 DWMLs 比较,PWMLs 能够更好地预测前循环 AIS 静脉溶栓患者的临床预后。

关键词 脑室旁白质病变 深部脑白质病变 静脉溶栓 预后

中图分类号 R743.3

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2022.11.011

Influence of Different White Matter Lesions Sites on Clinical Prognosis of Acute Ischemic Stroke Patients Treated with rt-PA Intravenous Thrombolysis. CHEN Tong, CHEN Guofang, CHEN Zhengyu, et al. Xuzhou Central Hospital, Jiangsu 221009, China

Abstract Objective To investigate the influence of different white matter lesions sites on clinical prognosis of acute ischemic stroke (AIS) patients treated with intravenous thrombolysis. **Methods** A total of 129 patients who combined with periventricular white matter lesions (PWMLs) or deep white matter lesions (DWMLs) with AIS on anterior circulation treated with intravenous thrombolysis within the 4.5 hour time window in our hospital were collected between July 2014 to February 2021. According to Fazekas scale score, the patients were divided into PWMLs group (2-3 points) and DWMLs group (2-3 points). According to the 90 days modified Rankin Scale score, the patients were divided into good prognosis group (0-2 points) and poor prognosis group (3-6 points). The baseline data and clinical data of the AIS patients with intravenous thrombolysis were collected, and were used to analyze the influence of WMLs sites on the clinical prognosis of patients. **Results** There was significant difference between PWMLs group and DWMLs group in age, total cholesterol, triglyceride, high-density lipoprotein cholesterol, low-density lipoprotein cholesterol and hypertension(all $P<0.05$); The proportion of stroke recurrence and poor prognosis in the PWMLs group was significantly higher than that in the DWMLs group (all $P<0.05$). There was no statistically significant difference in the remaining baseline data and clinical data between the two groups (all $P>0.05$). There was significant difference in pre-thrombolytic blood glucose ($P=0.028$), homocysteine ($P=0.001$), baseline NIHSS score ($P<0.001$), TOAST classification distribution ($P=0.038$), area of WMLs ($P=0.025$), proportion of early neurological deterioration ($P=0.001$) and proportion of stroke recurrence ($P<0.001$) between the good prognosis group and the poor prognosis group. Multivariate regression analysis revealed that PWMLs compared with DWMLs ($OR=8.92, P=0.037$), baseline NIHSS score ($OR=1.67, P<0.001$), and stroke recurrence ($OR=19.97, P=0.003$) were independent risk factors for poor prognosis in patients with anterior circulation acute ischemic stroke patients after intravenous thrombolysis at 90 days. **Conclusion** The recurrence rate of stroke in patients

基金项目:国家重点研发计划精准医学研究项目(2016YFC0901004)

作者单位:221009 徐州市中心医院、徐州医科大学徐州临床学院神经内科(陈彤、陈国芳、刘薇薇、平蕾、刘雷婧、徐辉、王磊);224001 盐城市中医院(陈政宇);221004 徐州医科大学研究生院(马冬娇)

通信作者:陈国芳,主任医师,电子信箱:cgfxdd@126.com

with anterior circulation acute ischemic stroke combined with PWMLs undergoing intravenous thrombolysis is higher, and the clinical prognosis is poorer at 90 days after onset. Compared with DWMLs, PWMLs can better predict the clinical prognosis of patients undergoing intravenous thrombolysis in anterior circulation acute ischemic stroke.

Key words Periventricular white matter lesions; Deep white matter lesions; Intravenous thrombolysis; Prognosis

《中国脑卒中防治报告 2019》中指出,我国脑卒中发生率为 39.9%,这意味着我国国民中约有 2/5 的人会发生脑卒中^[1]。神经影像的进步使得越来越多的急性缺血性脑卒中 (acute ischemic stroke, AIS) 患者检测出合并有脑白质病变 (white matter lesions, WMLs)。WMLs 是脑小血管病影像学标志物之一。根据部位将 WMLs 分为脑室旁脑白质病变 (periventricular white matter lesions, PWMLs) 和深部脑白质病变 (deep white matter lesions, DWMLs)。相关研究表明, WMLs 与 AIS 静脉溶栓出血转化和预后不良有关^[2-4]。但既往文献报道多围绕 WMLs 严重程度进行探讨,关于不同部位 WMLs 对临床预后的影响研究很少。本研究收集了 129 例前循环 AIS 静脉溶栓患者的病例资料,旨在分析 WMLs 部位对临床预后的影响。

对象与方法

1. 研究对象:回顾性纳入 2014 年 7 月 ~ 2021 年 2 月就诊于徐州市中心医院 129 例 AIS 患者,其中男性 93 例,女性 36 例;患者年龄为 40 ~ 92 岁,平均年龄为 64.1 ± 12.1 岁。纳入标准:①发病时间 < 4.5h 并经头颅影像证实为 AIS;②符合 rt-PA 静脉溶栓适应证并接受 rt-PA 治疗;③溶栓后 72h 内完善头颅 MRI 检查且 MRI 弥散加权成像证实为前循环新发缺血灶;④溶栓前 NHISS 评分:4 ~ 16 分;⑤PWMLs 或 DWMLs 的 Fazekas 评分为 2 ~ 3 分;⑥患者或家属签署知情同意书。排除标准:①有静脉溶栓禁忌证或拒绝静脉溶栓者;②同时合并 PWMLs 和 DWMLs 者;③MRI 弥散加权成像提示前后循环均有新发缺血灶者;④缺乏完整影像学资料者;⑤静脉溶栓后行血管内介入治疗者;⑥发病前 mRS 评分 ≥ 2 分者;⑦未按要求完成随访者。本研究通过了徐州市中心医院医学伦理学委员会的批准 (伦理审批号:JS-1280)。

2. 资料收集:收集患者的病例资料,包括年龄、性别、吸烟史、既往病史 (脑卒中、抗血小板史、抗凝史、高血压病、糖尿病、冠状动脉粥样硬化性心脏病、心房颤动、高脂血症)、溶栓前收缩压、溶栓前舒张压、溶栓前血糖、溶栓前 NHISS 评分、入院至溶栓开始时间 (door to needle time, DNT) 及相关实验室数据 [包括

血同型半胱氨酸 (homocysteine, Hcy)、尿酸 (uric acid, UA)、肌酐 (creatinine, Cr)、总胆固醇 (total cholesterol, TC)、甘油三酯 (triglyceride, TG)、高密度脂蛋白胆固醇 (high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇 (low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、TOAST 分型、相关影像等^[5]。高血压病、糖尿病、冠状动脉粥样硬化性心脏病、心房颤动、高脂血症诊断标准参照相关文献^[6-10]。

3. 评判标准:(1) TOAST 分型:根据 TOAST 标准对患者进行病因分型,包括大动脉粥样硬化型 (large artery atherosclerosis, LAA) 38 例,心源性栓塞型 (cardiac embolism, CE) 4 例,小动脉闭塞型 (small artery occlusion, SAO) 71 例,其他原因型 (stroke of other determined etiology, SOE) 和不明原因型 (stroke of undetermined etiology, SUE) 16 例^[5]。(2) 出血转化评定:依据欧洲协作急性脑卒中研究标准 (ECASS) 对患者溶栓 24h 后复查的头颅 CT 进行出血转化评定^[11]。(3) 脑卒中复发评定:神经功能缺损体征稳定或改善持续时间 > 24h 后再次出现新的神经功能缺损体征,且不是由其他全身性或神经性疾病引发^[12]。(4) WMLs 评分及分组:由两位神经内科医生采用 Fazekas 评分量表对患者入院后 MRI 影像进行评定。PWMLs 评分标准为:0 分:无病变;1 分:帽状或铅笔细线样病变;2 分:病变呈平滑晕圈;3 分:不规则脑室旁病变,延伸至深部白质。DWMLs 评分标准为:0 分:无病变;1 分:点状病变;2 分:点状病变开始融合;3 分:病变大面积融合^[13]。将同时合并有 PWMLs 和 DWMLs 者排除, PWMLs 评分 2 ~ 3 分 ($n = 76$) 或 DWMLs 评分 2 ~ 3 分 ($n = 53$) 纳入研究。(5) 随访:均采用电话随访的方式,随访截止时间为 2021 年 5 月。(6) 临床预后评定:根据 90 天 mRS 评分分为预后良好组为 0 ~ 2 分 ($n = 105$),预后为不良组 3 ~ 6 分 ($n = 24$)。

4. 统计学方法:应用 SPSS 23.0 统计学软件对数据进行统计分析。正态分布的计量资料以均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,组间比较采用独立样本 t 检验;不符合正态分布的计量资料以中位数 (四分位数间距) [$M(Q1, Q3)$] 表示,组间比较采用 Mann-Whitney U

秩和检验;计数资料以例数(百分比)[$n(\%)$]表示,组间比较采用 χ^2 检验或Fisher精确概率法。将对90天预后的单因素分析中组间比较 $P<0.05$ 的变量作为自变量纳入多因素Logistic回归分析,使用Graphpad Prims 8.0 软件绘制森林图,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 一般资料比较:129 例前循环 AIS 静脉溶栓患者中 DWMLs 组 53 例,PWMLs 组 76 例。两组患者年

龄、高血压病、TC、TG、HDL - C、LDL - C 比较,差异均有统计学意义(P 均 <0.05);DWMLs 组的脑卒中复发和预后不良比例明显低于 PWMLs 组(P 均 <0.05)。两组患者男性、吸烟史、糖尿病、高脂血症、心房颤动、冠状动脉粥样硬化性心脏病、脑卒中史、血同型半胱氨酸、尿酸、肌酐、溶栓前 NIHSS 评分、TOAST 分型、出血转化方面比较,差异均无统计学意义(P 均 >0.05),详见表 1。

表 1 DWMLs 组与 PWMLs 组静脉溶栓患者基线资料及临床资料比较 [$n(\%)$, $\bar{x} \pm s$, $M(Q1, Q3)$]

项目	DWMLs 组($n=53$)	PWMLs 组($n=76$)	$t/\chi^2/z$	P
男性	43(81.1)	50(65.8)	3.653	0.056
年龄(岁)	60.5 $\pm$ 11.3	66.6 $\pm$ 12.0	-2.931	0.004
吸烟史	14(26.4)	23(30.3)	0.226	0.634
既往病史				
心房颤动	3(5.7)	2(2.6)	0.171	0.679
高血压病	46(86.8)	49(64.5)	8.013	0.005
糖尿病	13(24.5)	15(19.7)	0.422	0.516
高脂血症	17(32.1)	14(18.4)	3.189	0.074
冠状动脉粥样硬化性心脏病	6(11.3)	4(5.3)	0.867	0.352
脑卒中史	8(15.1)	18(23.7)	1.432	0.231
溶栓前 NIHSS(分)	5(4,10)	7(5,10)	-1.682	0.093
TOAST 分型			5.542	0.136
SAO	32(60.4)	39(51.3)		
LAA	10(18.9)	28(36.8)		
CE	2(3.8)	2(2.6)		
SOE 和 SUE	9(17.0)	7(9.2)		
Hcy(μ mol/L)	11.0(7.2,13.5)	11.9(8.5,16.7)	-1.680	0.093
UA(μ mol/L)	297.0 $\pm$ 89.1	287.2 $\pm$ 117.8	0.514	0.608
Cr(μ mol/L)	64.8 $\pm$ 16.0	63.2 $\pm$ 16.6	0.572	0.569
TC(mmol/L)	5.0 $\pm$ 1.1	4.4 $\pm$ 1.0	2.843	0.005
TG(mmol/L)	1.5 $\pm$ 0.7	1.3 $\pm$ 0.6	2.188	0.030
HDL - C(mmol/L)	1.2 $\pm$ 0.3	1.0 $\pm$ 0.2	2.641	0.009
LDL - C(mmol/L)	3.3 $\pm$ 1.0	2.9 $\pm$ 0.8	2.751	0.007
出血转化	0(0)	5(6.6)	2.077	0.150
脑卒中复发	2(3.8)	13(17.1)	5.401	0.020
预后分组			4.996	0.025
预后不良	5(9.4)	19(25.0)		
预后良好	48(90.6)	57(75.0)		

2. 影响患者 90 天临床预后的单因素分析:129 例患者中预后良好者 105 例(81.4%),预后不良者 24 例(18.6%)。两组患者溶栓前血糖、Hcy、溶栓前 NIHSS 评分、TOAST 分型的分布、WMLs 部位、脑卒中复发比例比较,差异均有统计学意义(P 均 <0.05)。两组患者在男性、年龄、吸烟史、抗血小板史、抗凝史、高血压病、糖尿病、高脂血症、心房颤动、冠状动脉粥样硬化性心脏病、脑卒中史、溶栓前收缩压、溶栓前舒张压、DNT 时间、UA、Cr、TC、TG、HDL - C、LDL - C、

出血转化方面比较,差异均无统计学意义(P 均 >0.05),详见表 2。

3. 影响患者 90 天临床预后的多因素回归分析:对于上述对预后的单因素分析中差异有统计学意义的因素(溶栓前血糖、Hcy、溶栓前 NIHSS 评分、TOAST 分型的分布、WMLs 部位、脑卒中复发)纳入二元多因素 Logistic 回归分析。结果显示,PWMLs 较 DWMLs,溶栓前 NIHSS 评分和脑卒中复发是前循环 AIS 静脉溶栓患者预后不良的独立危险因素,详见图 1。

表 2 前循环 AIS 静脉溶栓患者 90 天预后比较[*n*(%), $\bar{x} \pm s$,*M*(*Q*1, *Q*3)]

项目	预后良好(<i>n</i> = 105)	预后不良(<i>n</i> = 24)	<i>t</i> / χ^2 / <i>z</i>	<i>P</i>
男性	77(73.3)	16(66.7)	0.432	0.511
年龄(岁)	63.2 ± 12.1	68.0 ± 11.0	-1.787	0.076
吸烟史	30(28.6)	7(29.2)	0.003	0.954
既往病史				
抗血小板史	13(12.4)	7(29.2)	3.018	0.082
抗凝史	2(1.9)	1(4.2)	-	0.464
心房颤动	4(3.8)	1(4.2)	-	1.000
高血压病	77(73.3)	18(75.0)	0.028	0.867
糖尿病	21(20.0)	7(29.2)	0.966	0.326
高脂血症	27(25.7)	4(16.7)	0.876	0.349
冠状动脉硬化性心脏病	7(6.7)	3(12.5)	0.293	0.588
脑卒中史	18(17.1)	8(33.3)	2.255	0.133
溶栓前收缩压(mmHg)	156.9 ± 19.4	159.3 ± 16.6	-0.549	0.584
溶栓前舒张压(mmHg)	88.8 ± 11.7	86.3 ± 12.4	0.950	0.344
溶栓前 NIHSS(分)	6.0(4.0,9.5)	10.0(8.0,13.8)	-3.507	<0.001
溶栓前血糖(mmol/L)	6.1(5.2,7.8)	7.0(6.1,9.4)	-2.203	0.028
DNT(min)	65.0(45.0,85.5)	62.5(44.0,78.8)	-0.772	0.440
TOAST 分型			8.443	0.038
SAO	60(57.1)	11(45.8)		
LAA	26(24.8)	12(50.0)		
CE	3(2.9)	1(4.2)		
SOE 和 SUE	16(15.2)	0(0)		
Hcy(μmol/L)	11.0(7.7,13.8)	17.1(10.2,24.3)	-3.317	0.001
UA(μmol/L)	293.4 ± 101.9	281.6 ± 127.5	0.491	0.624
Cr(μmol/L)	64.7 ± 16.2	60.1 ± 16.6	1.241	0.217
TC(mmol/L)	4.7 ± 1.1	4.3 ± 1.0	1.662	0.099
TG(mmol/L)	1.4 ± 0.6	1.5 ± 0.7	-1.123	0.264
HDL-C(mmol/L)	1.1 ± 0.3	1.0 ± 0.2	1.214	0.227
LDL-C(mmol/L)	3.1 ± 1.0	2.8 ± 0.8	1.581	0.116
WMLs 分组			4.996	0.025
DWMLs	48(45.7)	5(20.8)		
PWMLs	57(54.3)	19(79.2)		
出血转化	3(2.9)	2(8.3)	-	0.232
脑卒中复发	5(4.8)	10(41.7)	22.425	<0.001

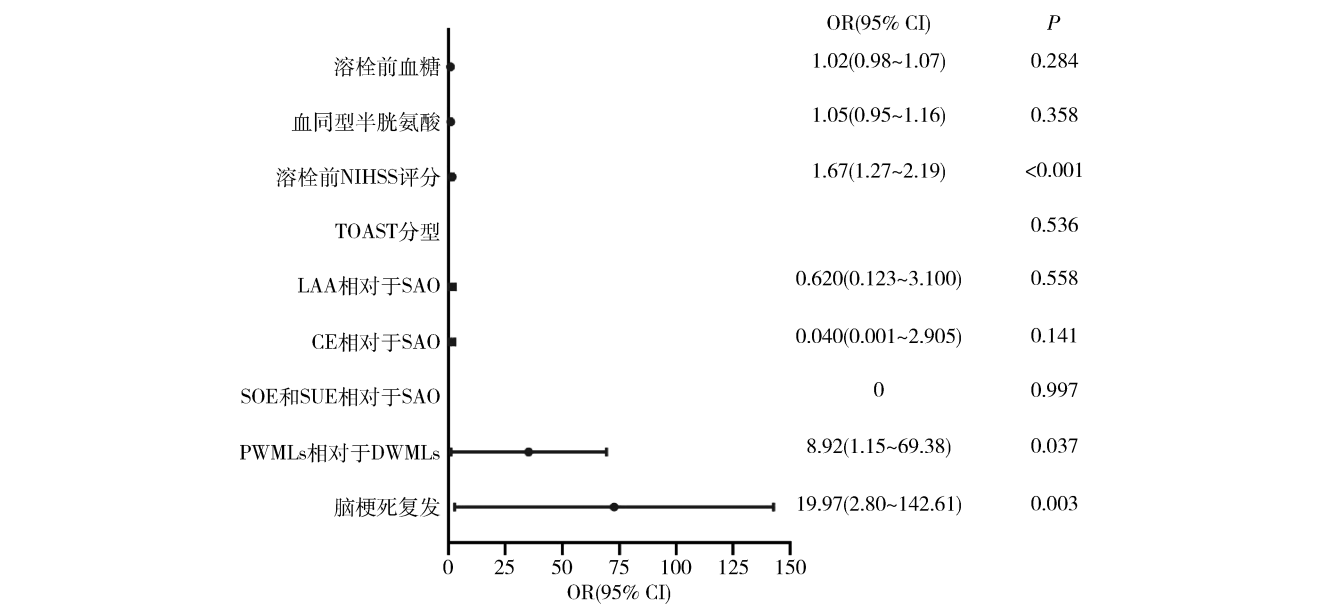


图 1 前循环 AIS 静脉溶栓患者 90 天预后不良的多因素回归分析

讨 论

相关研究结果显示, WMLs 患病率与年龄具有显著相关性, 年龄 ≥ 65 岁人群中约 90% 存在 WMLs^[14]。随着 WMLs 严重程度逐步增加, 患者可伴随多种临床表现, 主要包括认知功能和运动能力下降、情感障碍、尿失禁等^[15-17]。一项前瞻性研究在对 AIS 患者为期 1 年随访后发现, PWMLs 与 AIS 预后不良呈显著相关性, 而 DWMLs 与预后不良无关^[18]。另一项研究采用 mRS 评分和 Barthel 指数评分两种量表对患者发病后 30 天神经功能结局进行评价, 结果显示, PWMLs 与 mRS 评分 ($P = 0.002$) 和 Barthel 指数评分 ($P = 0.001$) 评定的不良神经功能结局显著相关, 而 DWMLs 与预后无关^[19]。上述研究均提示 WMLs 部位会对患者的临床预后产生影响。

本研究结果进一步支持上述文献报道, PWMLs 是前循环 AIS 静脉溶栓 90 天预后不良的独立危险因素。PWMLs 在显微镜下呈脱髓鞘改变, 存在小胶质细胞和星形胶质细胞增殖和活化, 两者产生的促炎性细胞因子和毒性介质会引起神经细胞受损, 延缓脑功能的恢复; 而 DWMLs 主要表现为缺血性病灶^[20-22]。其次, PWMLs 会破坏皮质胆碱能通路, 影响大脑局部血流的调控, 导致内皮细胞功能发生障碍, 组织血流低灌注, 影响神经功能的恢复^[23,24]。此外, 脑室周围白质区域会有不同部位的联络纤维和投射纤维经过此处, PWMLs 会损害神经纤维传导, 导致运动感觉功能发生障碍, 而 DWMLs 则主要影响脑内短联络纤维^[25,26]。

本研究结果显示, 与 DWMLs 组患者比较, 合并有 PWMLs 的 AIS 静脉溶栓患者有着更高的脑卒中复发比例。Brown 等^[27]对 WMLs 患者尸检后发现其多合并有静脉胶原性疾病, 这会导致脑室周围静脉结构发生改变, 引起静脉压增高和静脉回流受阻, 加重血管源性水肿及血-脑脊液屏障破坏, 长此以往脑组织灌注减少, 缺血缺氧会进一步加重^[28]。其次两者血供来源不同, PWMLs 主要是由室管膜下动脉的脉络膜动脉或纹状体动脉终末支供应, 该部位属于脑室动脉与离室动脉交界区, 侧支循环差, 因此当血流动力学发生改变时, 该区域最易发生缺血。而 DWMLs 供血主要来源于大脑中动脉的滋养动脉, 属于小动脉供血。

本研究结果显示, 溶栓前 NIHSS 评分是前循环 AIS 静脉溶栓患者 90 天转归不良的独立危险因素。NIHSS 评分较高的患者常提示伴有血管闭塞, 这一

类型患者静脉溶栓后血管再通比例不高, 更易发生再灌注损伤和症状性颅内出血, 神经功能往往恢复较差。Abdul 等^[29]研究发现, 对于发病时间 $< 3h$ 的 AIS 静脉溶栓患者, 溶栓前 NIHSS 与发病后 90 天死亡和预后不良有关。Adams 等^[30]研究结果也提示, NIHSS 评分 ≥ 16 分的患者, 其发生死亡或预后不良的可能性更高。

本研究结果还显示, 脑卒中复发是前循环 AIS 静脉溶栓患者 90 天转归不良的独立危险因素。Karolina 等^[31]研究发现, 脑卒中复发是导致 AIS 患者死亡最重要的因素。目前, 国内外相关指南和研究均认为对 AIS 患者进行规范的二级预防药物治疗能够显著减少脑卒中的复发, 改善患者的临床结局^[32,33]。

本研究为回顾性研究, 研究结论在未来需要通过扩大样本量, 采用多中心的方法去进一步证实。另外, 本研究结果提示 PWMLs 组出血转化比例高于 DWMLs 组, 但差异无统计学意义, 因此在今后的研究中可以进一步去证实 WMLs 部位是否会对静脉溶栓出血转化产生影响。

参考文献

- 1 《中国脑卒中防治报告》编写组. 《中国脑卒中防治报告 2019》概要[J]. 中国脑血管病杂志, 2020, 17(5): 272-281
- 2 Nam KW, Kwon HM, Park SW, *et al.* Distal hyperintense vessel sign is associated with neurological deterioration in acute ischaemic stroke [J]. *Eur J Neurol*, 2017, 24(4): 617-623
- 3 Ntaios G, Lip GY, Lambrou D, *et al.* Leukoaraiosis and stroke recurrence risk in patients with and without atrial fibrillation[J]. *Neurology*, 2015, 84(12): 1213-1219
- 4 Kongbunkiat K, Wilson D, Kasemsap N, *et al.* Leukoaraiosis, intracerebral hemorrhage, and functional outcome after acute stroke thrombolysis[J]. *Neurology*, 2017, 88(7): 638-645
- 5 Adams HP, Bendixen BH, Kappelle LJ, *et al.* Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of org 10172 in acute stroke treatment[J]. *Stroke*, 1993, 24(1): 35-41
- 6 国家卫生健康委员会疾病预防控制局, 国家心血管病中心, 中国医学科学院阜外医院, 等. 中国高血压健康管理规范(2019) [J]. 中华心血管病杂志, 2020, 48(1): 10-46
- 7 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2017 年版)[J]. 中华糖尿病杂志, 2018, 10(1): 4-67
- 8 中华医学会心血管病学分会介入心脏病学组, 中华医学会心血管病学分会动脉粥样硬化与冠心病学组, 中国医师协会心血管内科医师分会血栓防治专业委员会, 等. 稳定性冠心病诊断与治疗指南[J]. 中华心血管病杂志, 2018, 46(9): 680-694
- 9 张筑欣, 马长生. 心房颤动的综合管理[J]. 中国实用内科杂志, 2020, 40(3): 177-181
- 10 中国成人血脂异常防治指南修订联合委员会. 中国成人血脂异

- 常防治指南(2016 年修订版)[J]. 中华心血管病杂志, 2016, 44(10): 833-853
- 11 Larrue V, von Kummer RR, Müller A, *et al.* Risk factors for severe hemorrhagic transformation in ischemic stroke patients treated with recombinant tissue plasminogen activator: a secondary analysis of the European – Australasian Acute Stroke Study (ECASS II) [J]. *Stroke*, 2001, 32(2): 438-441
- 12 Erdur H, Scheitz JF, Ebinger M, *et al.* In – hospital stroke recurrence and stroke after transient ischemic attack: frequency and risk factors[J]. *Stroke*, 2015, 46(4): 1031-1037
- 13 Kloppenborg RP, Nederkoorn PJ, Geerlings MI, *et al.* Presence and progression of white matter hyperintensities and cognition: a Meta-analysis[J]. *Neurology*, 2014, 82: 2127-2138
- 14 Alber J, Alladi S, Bae HJ, *et al.* White matter hyperintensities in vascular contributions to cognitive impairment and dementia (VCID): knowledge gaps and opportunities[J]. *Alzheimers Dement (NY)*, 2019, 5: 107-117
- 15 Kloppenborg RP, Nederkoorn PJ, Geerlings MI, *et al.* Presence and progression of white matter hyperintensities and cognition: a Meta-analysis[J]. *Neurology*, 2014, 82: 2127-2138
- 16 Smith EE, O'Donnell M, Dagenais G, *et al.* Early cerebral small vessel disease and brain volume, cognition, and gait[J]. *Ann Neurol*, 2015, 77: 251-261
- 17 Simão F, Ustunkaya T, Clermont AC, *et al.* Plasma kallikrein mediates brain hemorrhage and edema caused by tissue plasminogen activator therapy in mice after stroke[J]. *Blood*, 2017, 129(16): 2280-2290
- 18 Kang HJ, Stewart R, Park MS, *et al.* White matter hyperintensities and functional outcomes at 2 weeks and 1 year after stroke[J]. *Cerebrovasc Dis*, 2013, 35(2): 138-145
- 19 Liou LM, Chen CF, Guo YC, *et al.* Cerebral white matter hyperintensities predict functional stroke outcome [J]. *Cerebrovasc Dis*, 2010, 29(1): 22-27
- 20 Franklin RJ, Ffrench – Constant C. Remyelination in the CNS: from biology to therapy[J]. *Nat Rev Neurosci*, 2008, 9(11): 839-855
- 21 Snyder B, Shell B, Cunningham JT, *et al.* Chronic intermittent hypoxia induces oxidative stress and inflammation in brain regions associated with early – stage neurodegeneration[J]. *Physiol Rep*, 2017, 5(9): e13258
- 22 Gao Z, Wang W, Wang Z, *et al.* Cerebral microbleeds are associated with deep white matter hyperintensities, but only in hypertensive patients[J]. *PLoS One*, 2014, 9(3): e91637
- 23 Duperron MG, Tzourio C, Schilling S, *et al.* High dilated perivascular space burden: a new MRI marker for risk of intracerebral hemorrhage[J]. *Neurobiol Aging*, 2019, 84: 158-165
- 24 Gerdes VE, Kwa VI, ten Cate H, *et al.* Cerebral white matter lesions predict both ischemic strokes and myocardial infarctions in patients with established atherosclerotic disease [J]. *Atherosclerosis*, 2006, 186(1): 166-172
- 25 Bahrani AA, Powell DK, Yu G, *et al.* White matter hyperintensity associations with cerebral blood flow in elderly subjects stratified by cerebrovascular risk[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2017, 26(4): 779-786
- 26 Smith EE, O'Donnell M, Dagenais G, *et al.* Early cerebral small vessel disease and brain volume, cognition, and gait[J]. *Ann Neurol*, 2015, 77(2): 251-261
- 27 Brown WR, Moody DM, Thore CR, *et al.* Cerebrovascular pathology in Alzheimer's disease and leukoaraiosis [J]. *Ann NY Acad Sci*, 2000, 903: 39-45
- 28 Yan S, Wan J, Zhang X, *et al.* Increased visibility of deep medullary veins in leukoaraiosis: a 3 – T MRI study[J]. *Front Aging Neurosci*, 2014, 6: 144
- 29 Abdul – Rahim AH, Fulton RL, Sucharew H, *et al.* National institutes of health stroke scale item profiles as predictor of patient outcome: external validation on safe implementation of thrombolysis in stroke – monitoring study data[J]. *Stroke*, 2015, 46(10): 2779-2785
- 30 Rajajee V, Kidwell C, Starkman S, *et al.* Early MRI and outcomes of untreated patients with mild or improving ischemic stroke[J]. *Neurology*, 2006(6): 980-984
- 31 Karoliina A, Elena H, Susanna M, *et al.* Long – term mortality after first – ever and recurrent stroke in young adults[J]. *Stroke*, 2014, 45(9): 2670-2676
- 32 Pan Y, Elm JJ, Li H, *et al.* Outcomes associated with clopidogrel – aspirin use in minor stroke or transient ischemic attack a pooled analysis of clopidogrel in high – risk patients with acute non – disabling cerebrovascular events (CHANCE) and platelet – oriented inhibition in new tia and minor ischemic stroke (POINT) trials[J]. *JAMA*, 2019, 76(12): 1466-1473
- 33 中华医学会神经病学分会, 中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018[J]. *中华神经科杂志*, 2018, 51(9): 666-682

(收稿日期: 2022-02-25)

(修回日期: 2022-03-07)