

论 著

颅内动脉斑块并存脑小血管疾病与不明原因栓塞性卒中的相关性研究*

廖 翰 陈心怡 刘丁琦
卢文俐 李雯漪 祝胜男
强 静 李 澄 周 丹*南京医科大学附属明基医院放射科
(江苏 南京 210019)

【摘要】目的 脑小血管病(CSVD)与不明原因栓塞性卒中(ESUS)的关系并未得到充分研究, 颅内动脉粥样硬化病(ICAD)和CSVD并存与ESUS的关系同样尚不清楚。本研究旨在探讨CSVD、ICAD与ESUS的关联。**方法** 从一项多中心研究中招募有症状的ICAD患者。所有患者均接受了3.0T颅内磁共振血管壁成像(VW-MRI)和脑磁共振成像(MR)检查。评估了颅内动脉粥样硬化斑块的T1信号、斑块强化和斑块表面不规则的特征。此外, 还分析了CSVD的影像特征, 包括扩大血管周围间隙(EPVS)、脑白质高信号(WMHs)和腔隙(Lacune)。采用逻辑回归评估同时存在ICAD、CSVD与ESUS的相关性。**结果** 在招募的211名患者(平均年龄: 57.77±10.71岁; 121名男性)中, 92人(43.60%)患有ESUS。ESUS组患者管腔狭窄程度更低($P<0.001$), 表现出更多的WMHs和斑块强化。在ICAD和CSVD同时存在的情况下, ESUS组患者同时存在的斑块表面不规则和WMHs并存($P<0.001$)、斑块强化和WMHs并存($P<0.001$)、斑块强化和Lacune并存($P=0.006$)、斑块强化和EPVS并存($P=0.008$)更为显著。完全调整后收缩压(systolic blood pressure, SBP)(比值比[OR], 1.022; 95%置信区间[CI], 1.005-1.040; $P=0.013$), 管腔狭窄(OR, 0.000; 95%CI, 0.000-0.001; $P<0.001$), 斑块强化(OR, 2.609; 95%CI, 1.361-4.999; $P=0.004$), 斑块表面不规则和WMHs并存(OR, 93.506; 95%CI, 11.718-746.119; $P<0.001$)与ESUS独立相关。**结论** CSVD与ICAD均与ESUS密切相关, CSVD并存ICAD也与ESUS密切相关。同时考虑ICAD和CSVD的情况有助于识别ESUS风险较高的患者。

【关键词】 脑小血管病; 颅内动脉粥样硬化;
不明原因栓塞性卒中; 病因学研究;
磁共振血管壁成像

【中图分类号】 R445.2; R743

【文献标识码】 A

【基金项目】 江苏省卫健委医学科科研项目
(M2020041);
南京医科大学科技发展基金
(NMUB20230148)

DOI:10.3969/j.issn.1672-5131.2025.05.004

Coexisting Intracranial Atherosclerotic Disease and Cerebral Small Vessel Disease are Associated with Embolic Stroke of Undetermined Source*

LIAO Han, CHEN Xin-yi, LIU Ding-qi, LU Wen-li, LI Wen-yi, ZHU Sheng-nan, QIANG Jing, LI Cheng, ZHOU Dan*

Department of Radiology, BenQ Medical Center, Nanjing Medical University, Nanjing 210019, Jiangsu Province, China

ABSTRACT

Objective Whether the cerebral small vessel disease (CSVD) and the coexistence of intracranial atherosclerotic disease (ICAD) and cerebral small vessel disease (CSVD) are effective indicators for embolic stroke of undetermined source (ESUS) is unclear. This study aimed to investigate the association of CSVD and coexistence of ICAD and CSVD with ESUS. **Methods** Patients with symptomatic ICAD were recruited from a multicenter study. All patients underwent intracranial artery vessel wall and brain magnetic resonance (MR) imaging at 3.0T. The characteristics of T1 hyperintensity, plaque enhancement, and surface irregularity of the ICAD were assessed. The types of CSVD including enlarged perivascular space (EPVS), white matter hyperintensity (WMH) and lacune were also analyzed. Logistic regressions were used to evaluate the associations of coexistence of ICAD and CSVD with ESUS. **Results** Of 211 recruited patients (mean age: 57.77 ± 10.71 years; 121 males), 92 (43.60%) had ESUS. The ESUS group had a lower Luminal stenosis ($P<0.001$), exhibited more WMHs and plaque enhancement. As to the coexistence of ICAD and CSVD, the coexisting surface irregularity and WMHs ($P<0.001$), enhancement and WMHs ($P<0.001$), enhancement and lacune ($P=0.006$), enhancement and EPVS ($P=0.008$) were more remarkable in the ESUS group. After full adjustment, SBP (odds ratio [OR], 1.022; 95% confidence interval [CI], 1.005-1.040; $P=0.013$), Luminal stenosis (OR, 0.000; 95% CI, 0.000-0.001; $P<0.001$), enhancement (OR, 2.609; 95% CI, 1.361-4.999; $P=0.004$) and the coexisting of surface irregularity and WMHs (OR, 93.506; 95% CI, 11.718-746.119; $P<0.001$) were independently associated with the ESUS. **Conclusion** Coexistence of ICAD and CSVD were independently associated with ESUS. Considering both situation of ICAD and CSVD may help identify patients with a higher risk of ESUS.

Keywords: Cerebral Small Vessel Disease; Intracranial Atherosclerotic Disease; Embolic Stroke Of Undetermined Source; Etiological Study; Vessel Wall Magnetic Resonance Imaging

隐性缺血性脑卒中约占缺血性脑卒中的25%^[1], 尽管其发病率高, 但在过去的二十年里, 其在二级预防方面进展甚微^[2-3]。2014年, 隐源性卒中国际工作组提出了不明原因栓塞性卒中(embolic stroke of undetermined source, ESUS)这一临床概念用于识别无近端症状性动脉狭窄或主要心脏栓塞来源的非腔隙性卒中患者^[1]。在此前病因学研究不足、检查方法不完善的情况下, 研究显示ESUS约占所有缺血性脑卒中的20%, 年复发率为4.5%-5%, 因此有效的诊断方法、进一步明确高风险人群和二级预防措施对ESUS至关重要^[4-6]。

近年来, 高分辨率磁共振血管壁成像(vessel wall magnetic resonance imaging, VW-MRI)作为一种新型成像方法在临床中得以应用, 其可以直接描述颅内动脉斑块的形态、组成和重塑模式^[7], 是描述颅内动脉粥样硬化性疾病(intracranial atherosclerotic disease, ICAD)特征的理想成像模式^[8]。最近的研究表明, 基于VW-MRI识别的斑块T1高信号、正性重构、强化程度和表面不规则均与缺血性卒中的风险密切相关^[9-12]。研究表明, 心上型动脉斑块, 即颈动脉、椎-基底动脉、颅内动脉或主动脉弓上的非狭窄性斑块, 在ESUS患者中的发生率非常高^[13-14]。尤其是ICAD是导致ESUS的一个重要潜在原因^[15]。其中, 主动脉弓斑块约占29%(络合物占8%), 颈动脉斑块约占40%, 椎-基底斑块约占4%, 颅内斑块约占13%^[16-18]。

脑小血管病(cerebral small vessel disease, CSVD)是衰老过程中的常见病, 可表现为中风、认知能力下降及神经功能障碍^[19-20]。此前研究表明, 脑磁共振(magnetic Resonance, MR)成像上CSVD的特征, 如脑白质高信号(white matter hyperintensities, WMHs)和扩大血管周围间隙(enlarged perivascular space, EPVS), 是缺血性卒中风险的有效指标^[21-22]。但是, CSVD患者发生ESUS的风险是否更高尚不清楚。另有研究表明, 在脑卒中患者中, ICAD常与CSVD同时存在^[23-24], 这是因为ICAD与CSVD有共同的心血管风险因素, 如高血压和糖尿病^[25]。但ICAD并存CSVD与ESUS之间的关系未得到充分研究。

综上所述, 本研究旨在探讨CSVD与ESUS的关联, 以及ICAD并存CSVD与ESUS的关联, 以此进一步补充ESUS的病因学, 有助于临床早期诊疗及二级预防。

【第一作者】廖 翰, 男, 住院医师, 主要研究方向: 放射影像学。E-mail: liaohan130043583@icloud.com

【通讯作者】周 丹, 女, 主任医师, 主要研究方向: 放射影像学。E-mail: daniezhou@163.com

1 资料与方法

1.1 研究对象 本研究回顾性分析了ICASMAP(颅内动脉狭窄MR成像病因和进展)(NCT03417063)研究中2017年3月至2021年3月期间确诊急性脑梗死的患者^[26]。

ICASMAP研究的纳入标准如下：18至80岁；最近两周内发生过缺血性卒中或短暂性脑缺血发作；经计算机断层扫描血管造影术或MR血管造影术(magnetic resonance angiography, MRA)确定，颅内动脉至少有一个血管床存在动脉狭窄(狭窄程度在30%至99%之间)。符合以下标准之一的患者被排除在外：严重颈动脉粥样硬化疾病(狭窄≥70%)；基于超声心动图、24小时心电图等明确的，高风险的心源性栓塞来源；心力衰竭或呼吸衰竭；肾功能障碍(血清肌酐>133μmol/L)；严重意识障碍；脑肿瘤；颅内出血；MRI检查禁忌证；妊娠；图像不完整。

ESUS组的额外纳入标准如下：单侧前循环区域的急性缺血性卒中：弥散加权成像(diffusion weighed imaging, DWI)病变和相应的急性神经功能缺损持续时间>24小时；通过DWI检测到的非腔隙性卒中(定义为在DWI上最大尺寸为2厘米的皮层下梗死)；缺血区域供血动脉无导致管腔狭窄大于50%的颅内/外动脉粥样硬化^[1]。

非ESUS组的额外纳入标准如下：单侧前循环区域的急性缺血性卒中：弥散加权成像(diffusion weighed imaging, DWI)病变和相应的急性神经功能缺损持续时间>24小时；通过DWI检测到的腔隙性卒中(定义为在DWI上最大尺寸为2厘米的皮层下梗死)；

缺血区域供血动脉存在导致管腔狭窄大于50%的颅内/外动脉粥样硬化。

2017年3月至2021年3月期间，共有来自18家医院的312名患者参与了这项研究。在这312名患者中，有101名患者因以下原因被排除在外：没有CSVD信息(患者n=96)；图像存在运动伪影(n=5)。最终纳入研究的患者人数为211人。本研究方案已通过机构伦理委员会审查。在纳入研究之前，所有受试者都签署了知情同意书。

1.2 临床数据收集 临床特征包括年龄、体重指数(body mass index, BMI)、性别、吸烟史、既往病史(高血压、高血脂、糖尿病、既往中风、冠心病、降压治疗和降脂治疗)、体格检查(身高、体重和血压)和实验室检查(高密度脂蛋白胆固醇[high-density lipoprotein, HDL]、低密度脂蛋白胆固醇[low-density lipoprotein, LDL]、总胆固醇[Total Cholesterol, TC]和甘油三酯[Triglyceride, TG])。

1.3 脑MR成像协议 所有患者均在Philips或Siemens 3.0T MR扫描仪上接受了脑部MR成像和VW-MRI，扫描仪配有8道相控阵头部线圈或16通道神经血管线圈。在脑部MR成像中，利用临床常规成像参数采集了T1加权、T2加权和DWI序列。VW-MRI成像参数如表1所示。

表1 颅内动脉MR管壁成像参数

	3D TOF	T1-VISTA/SPACE
采集序列	TFE/FLASH	TSE
重复时间(ms)	25/21	800/900
回波时间(ms)	3.5/3.6	19/24
回波链长度	-	30/27
视野(mm ³)	180×180×90/173×199×90	200×181×45/158×158×158
空间分辨率(mm ³)	0.6×0.6×1.2	0.6×0.6×0.6
扫描时间	5' 39" /6'	7' 01" /8' 06"

注：TFE：Turbo Field Echo，快速梯度回波序列；FLASH：Fast Low Angle Shot，快速小角度激发序列；TSE：Fast Spin Echo，快速自旋回波序列。

1.4 图像分析 VW-MRI图像由两位具有3年以上神经影像判读分析经验的放射科医生独立判读，对判读结果采取观点一致性原则。医生对患者的临床信息不知情。当斑块是血管区域内唯一的病变时，或当卒中上游的同一血管区域内存在多个斑块时，导致狭窄程度最高的斑块被视为责任斑块^[27]。在解读VW-MRI图像时，对责任斑块的以下特征进行评估：(1)位置；(2)斑块长度；(3)最大管壁厚度(MaxWT)；(4)管腔狭窄：根据WASID (Warfarin-Aspirin symptomatic intracranial disease)的测量方法^[28]。一般情况下，应首先考虑狭窄近端的直径作为参考值，如果存在狭窄，则考虑狭窄远端的直径作为参考值^[27]；(5)斑块T1高信号：斑块内异常的T1信号与出血相符，其定义为等于或高于相邻脑实质或肌肉T1信号的150%^[29]；(6)斑块表面不规则是指斑块表面连续性中断^[30]；(7)斑块强化：在对比后T1-VISTA/SPACE图像上，斑块强化分为三个等级^[31]：0级，无增强，斑块的信号强度与正常血管壁的信号强度相似或更低；1级，轻度至中度增强，斑块的信号强度低于垂体柄的信号强度，但高于正常血管壁的信号强度；2级，显著增强，斑块的信号强度与垂体柄的信号强度相似或更高^[30,32]。

CSVD图像分析方法同第一部分。前后判读者之间互盲。确定了EPVS和Lacune的存在和数量、WMHs的存在和Fazekas评分。EPVS是指在液体增强反转恢复(FLAIR)图像上出现的圆形、椭圆形或线形低密度病变，且无高信号边缘。Lacune定义为T2加权图像上直径3~15毫米的高信号病变，但液体增强反转恢复图像上有高信号边缘的低信号病变^[33]。WMHs的定义是液体增强反转恢复图像上深部或脑室周围白质中的高信号^[33]。WMHs采用Fazekas评分进行分级，Fazekas总分由脑室周围WMHs分值和深部WMHs分值相加计算得出^[34]。ICAD和CSVD并存的定义是：至少存在一种ICAD特征(斑块T1高信号、斑块表面不规则或斑块强化)和至少一种CSVD类型(EPVS、Lacune或WMHs)^[33]。

1.5 统计学方法 使用SPSS 26.0软件对数据进行统计分析。计量资料满足正态性的，两组计量资料比较用独立样本t检验方法，用($\bar{x} \pm s$)的形式表示。分类变量比较采用卡方检验方法，用n(%)的形式表示。在0.10显著性水平下，对ESUS单因素分析中有显著差异变量纳入多因素分析，建立二元Logistic回归模型，分析ESUS的独立影响因素。P<0.05表明差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 临床特征 研究共纳入211例患者，其中非ESUS组119例，ESUS组92例。患者最小年龄为30岁，最大年龄为80岁，平均年龄为(57.77±10.71)岁。两组患者的年龄差异有统计学意义(P<0.05)，非ESUS组患者明显比ESUS组患者年轻。两组患者在性别、体重指数等方面差异无统计学意义(P>0.05)。详见表2。

2.2 有ESUS和无ESUS患者ICAD和CSVD比较 与无ESUS患者相比，ESUS患者的管腔狭窄率显著降低，斑块强化率显著升高，WMHs发生率显著升高。两组患者在ACA、MCA、ICA、斑块长度等方面的差异无统计学意义(P>0.05)。参见表3。

2.3 有ESUS和无ESUS患者同时患有ICAD和CSVD的比较 与无ESUS患者相比，ESUS患者同时更多斑块强化和EPVS、斑块强化和Lacune、斑块表面不规则和WMHs、斑块强化和WMHs。两组患者在EPVS与斑块T1高信号等方面的差异无统计学意义(P>0.05)。参见表4。

2.4 ESUS的多因素分析 在影响ESUS的单因素分析中，将显著性水平为<0.10的变量(包括性别、年龄、收缩压等)纳入采用二元逻辑回归分析和逐步回归法进行的多因素分析。

结果显示，收缩压是ESUS的独立危险因素；管腔狭窄率是ESUS的独立保护因素，斑块强化是ESUS的独立危险因素，同时存在WMHs和斑块表面不规则是ESUS的独立危险因素。性别、年龄、WMHs、长度等不是ESUS的独立影响因素。详见表5。

表2 ESUS组和非ESUS组基本信息的比较结果

		总计(n=211)	非ESUS(n=119)	ESUS(n=92)	t/Z/ χ^2	P
年龄		57.77±10.71	56.09±11.55	59.93±9.12	-2.621	0.009
性别	女性	90(42.65)	44(36.97)	46(50.00)	3.599	0.058
	男性	121(57.35)	75(63.03)	46(50.00)		
BMI		24.91(22.99,26.78)	25.04(23.51,26.99)	24.49(22.49,26.72)	-1.491	0.136
吸烟		73(34.60)	37(31.09)	36(39.13)	1.482	0.224
饮酒		41(19.43)	19(15.97)	22(23.91)	2.093	0.148
糖尿病		66(31.28)	40(33.61)	26(28.26)	0.692	0.406
高血压		138(65.40)	79(66.39)	59(64.13)	0.117	0.733
高脂血症		44(21.05)	25(21.19)	19(20.88)	0.003	0.957
中风病史		56(26.54)	33(27.73)	23(25.00)	0.199	0.656
降压		98(46.45)	54(45.38)	44(47.83)	0.125	0.724
降脂		33(15.64)	21(17.65)	12(13.04)	0.833	0.361
冠心病史						
心脏病史		53(25.12)	33(27.73)	20(21.74)	0.990	0.320
收缩压		150(136,166)	145(134,160)	152(140,169)	-1.771	0.077
舒张压		90(80,97)	88(80,96)	90(80,98)	-1.618	0.106
HDL		1.05(0.89,1.27)	1.03(0.89,1.27)	1.05(0.89,1.28)	-0.116	0.908
LDL		2.54(2.09,3.30)	2.52(2.02,3.33)	2.62(2.13,3.30)	-0.749	0.454
TC		4.03(3.32,4.90)	3.97(3.20,4.88)	4.14(3.46,4.97)	-1.439	0.150
TG		1.50(1.15,2.14)	1.48(1.20,2.20)	1.50(1.10,2.03)	-0.325	0.745

表3 有ESUS和无ESUS患者的ICAD和CSVD比较结果

		总计(n=211)	非ESUS(n=119)	ESUS(n=92)	Z/ χ^2	P
ACA		20(9.48)	10(8.40)	10(10.87)	0.368	0.544
MCA		148(70.14)	85(71.43)	63(68.48)	0.216	0.642
ICA		99(46.92)	55(46.22)	44(47.83)	0.054	0.817
管腔狭窄率		0.50(0.37,0.63)	0.59(0.50,0.73)	0.38(0.31,0.45)	-8.238	<0.001
斑块长度		6.60(5.00,8.74)	7.00(5.18,9.42)	6.18(4.66,7.79)	-1.879	0.060
MaxWT		1.95(1.43,2.57)	1.93(1.40,2.66)	1.96(1.50,2.40)	-0.023	0.982
EPVS		98(46.45)	51(42.86)	47(51.09)	1.413	0.235
Lacune		108(51.18)	57(47.90)	51(55.43)	1.179	0.278
WMHs		47(22.27)	11(9.24)	36(39.13)	26.769	<0.001
FAZEKAS	0	92(43.60)	54(45.38)	38(41.30)	1.403	0.496
	1	99(46.92)	52(43.70)	47(51.09)		
	2	20(9.48)	13(10.92)	7(7.61)		
斑块T1高信号		44(20.85)	28(23.53)	16(17.39)	1.184	0.276
斑块表面不规则		115(54.50)	58(48.74)	57(61.96)	3.655	0.056
斑块强化	0	55(26.07)	43(36.13)	12(13.04)	21.885	<0.001
	1	114(54.03)	48(40.34)	66(71.74)		
	2	42(19.91)	28(23.53)	14(15.22)		

表4 ESUS患者与非ESUS患者并存ICAD和CSVD的比较结果

	总计(n=211)	非ESUS(n=119)	ESUS(n=92)	χ^2	P
EPVS和斑块T1高信号	20(9.48)	12(10.08)	8(8.70)	0.117	0.733
EPVS和斑块表面不规则	53(25.12)	25(21.01)	28(30.43)	2.451	0.117
EPVS和斑块强化	69(32.70)	30(25.21)	39(42.39)	6.96	0.008
Lacune和斑块T1高信号	19(9.00)	10(8.40)	9(9.78)	0.12	0.729
Lacune和斑块表面不规则	57(27.01)	26(21.85)	31(33.70)	3.693	0.055
Lacune和斑块强化	79(37.44)	35(29.41)	44(47.83)	7.512	0.006
WMHs和斑块T1高信号	8(3.79)	2(1.68)	6(6.52)	3.334	0.068
WMHs和斑块表面不规则	24(11.37)	3(2.52)	21(22.83)	21.221	<0.001
WMHs和斑块强化	35(16.59)	6(5.04)	29(31.52)	26.294	<0.001

表5 ESUS的多因素分析结果

	B	SE	Wald χ^2	P	OR	95%CI
收缩压	0.022	0.009	6.127	0.013	1.022	1.005~1.040
管腔狭窄	-10.715	1.648	42.295	<0.001	0.000	0.000~0.001
斑块强化	0.959	0.332	8.346	0.004	2.609	1.361~4.999
WMHs和斑块表面不规则性并存	4.538	1.060	18.341	<0.001	93.506	11.718~746.119

3 讨论

在这项回顾性研究中,我们分析探讨了ICAD和CSVD的MR成像特征与ESUS的关系。

在影响ESUS的单因素分析中,WMHs和斑块强化与ESUS密切相关,斑块强化与EPVS并存、斑块强化与裂隙、斑块表面不规则与WMHs、斑块强化与WMHs并存也与ESUS密切相关。在ESUS的多变量分析中,斑块强化($P<0.05$, OR: 2.609>1, 95%CI: 1.361-4.999)、WMHs与斑块表面不规则并存($P<0.05$, OR: 93.506>1, 95%CI: 11.718-746.119)是ESUS的独立危险因素。这两类疾病(CSVD、ICAD)的病理生理机制不同,对ESUS风险的影响角度也不同。颅内大动脉中脆弱的斑块受到破坏会导致血栓形成和血流受阻,而CSVD则会影响自我调节能力、自主神经系统和脑网络结构的完整性,所有这些机制在ESUS的发生中都发挥着重要作用^[35-37],这就强调了考虑脑卒中发病机制中大血管和微血管变化共同影响的重要性。以往的研究通常侧重于颅内易损斑块在ESUS中的作用^[15,38-39],本研究强调CSVD患者发生ESUS的风险更高,且ICAD并存CSVD的患者发生ESUS的风险也更高,这进一步扩展了ESUS的病因学研究。

斑块强化与ESUS的独立关联凸显了先进成像技术VW-MRI在识别高危人群方面的潜力。Qiao等人的研究报告指出,颅内斑块的2级强化与责任斑块相关^[27]。在本研究中,ESUS患者中有66例(71.74%)出现1级强化,14例(15.22%)出现2级强化。斑块强化的机制可能是斑块进展过程中新生血管的形成和内皮通透性的增加,这可能与斑块炎症有关,增加了斑块的脆弱性^[40],进而导致ESUS的发生。

本研究存在局限性。首先,研究为横断面研究,需进一步纵向研究以了解这些成像标志物随时间的变化情况。其次,多中心研究因各中心成像的差异会带来偏差,从而影响结果的可重复性。

4 结论

这项研究揭示了ICAD、CSVD和ESUS之间的联系。它强调了大血管和微血管病变对卒中风险的综合影响,补充了我们对ESUS病因学的认识。研究结果进一步明确了ESUS的潜在危险人群,对临床早期诊疗和二级预防提供了帮助。

参考文献

- [1] HART R G, DIENER H C, COUTTS S B, et al. Embolic strokes of undetermined source: the case for a new clinical construct [J/OL]. *The Lancet Neurology*, 2014, 13 (4): 429-438.
- [2] HILKENS N A, CASOLLA B, LEUNG T W, et al. Stroke [J/OL]. *Lancet* (London, England), 2024, 403 (10446): 2820-2836.
- [3] HANKEY G J. Secondary stroke prevention [J/OL]. *The Lancet Neurology*, 2014, 13 (2): 178-194.
- [4] HART R G, CATANESE L, PERERA K S, et al. Embolic stroke of undetermined source: a systematic review and clinical update [J/OL]. *Stroke*, 2017, 48 (4): 867-872.
- [5] NTAIOS G, PAPAVALILEIOU V, MILIONIS H, et al. Embolic strokes of undetermined source in the Athens stroke registry: a descriptive analysis [J/OL]. *Stroke*, 2015, 46 (1): 176-181.
- [6] NTAIOS G, PAPAVALILEIOU V, MILIONIS H, et al. Embolic strokes of undetermined source in the Athens stroke registry: an outcome analysis [J/OL]. *Stroke*, 2015, 46 (8): 2087-2093.
- [7] MANDELL D M, MOSSA-BASHA M, QIAO Y, et al. Intracranial vessel wall MRI: principles and expert consensus recommendations of the American Society of Neuroradiology [J/OL]. *AJNR. American Journal of Neuroradiology*, 2017, 38 (2): 218-229.
- [8] QURESHI A I, CAPLAN L R. Intracranial atherosclerosis [J/OL]. *The Lancet*, 2014, 383 (9921): 984-998.
- [9] SCHINDLER A, SCHINNER R, ALTA F N, et al. Prediction of stroke risk by detection of hemorrhage in carotid plaques: meta-analysis of individual patient data [J/OL]. *JACC. Cardiovascular Imaging*, 2020, 13 (2Pt1): 395-406.
- [10] ZHAO J J, LU Y, CUI J Y, et al. Characteristics of symptomatic plaque on high-resolution magnetic resonance imaging and its relationship with the occurrence and recurrence of ischemic stroke [J/OL]. *Neurological Sciences: Official Journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*, 2021, 42 (9): 3605-3613.
- [11] SONG X, ZHAO X, LIEBESKIND D S, et al. Incremental value of plaque enhancement in predicting stroke recurrence in symptomatic intracranial atherosclerosis [J/OL]. *Neuroradiology*, 2020, 62 (9): 1123-1131.
- [12] SONG J W, PAVLOU A, XIAO J, et al. Vessel wall magnetic resonance imaging biomarkers of symptomatic intracranial atherosclerosis: a meta-analysis [J/OL]. *Stroke*, 2021, 52 (1): 193-202.

- [13] NTAIOS G, WINTERMARK M, MICHEL P. Supracardiac atherosclerosis in embolic stroke of undetermined source: the underestimated source [J/OL]. *European Heart Journal*, 2021, 42 (18): 1789-1796.
- [14] NTAIOS G, WENG S F, PERLEPE K, et al. Data-driven machine-learning analysis of potential embolic sources in embolic stroke of undetermined source [J/OL]. *European Journal of Neurology*, 2021, 28 (1): 192-201.
- [15] TAO L, LI X Q, HOU X W, et al. Intracranial atherosclerotic plaque as a potential cause of embolic stroke of undetermined source [J/OL]. *Journal of the American College of Cardiology*, 2021, 77 (6): 680-691.
- [16] NTAIOS G, PEARCE L A, MESEGUER E, et al. Aortic arch atherosclerosis in patients with embolic stroke of undetermined source: an exploratory analysis of the NAVIGATE ESUS Trial [J/OL]. *Stroke*, 2019, 50 (11): 3184-3190.
- [17] NTAIOS G, WENG S F, PERLEPE K, et al. Data-driven machine-learning analysis of potential embolic sources in embolic stroke of undetermined source [J/OL]. *European Journal of Neurology*, 2021, 28 (1): 192-201.
- [18] NTAIOS G, SWAMINATHAN B, BERKOWITZ S D, et al. Efficacy and safety of rivaroxaban versus aspirin in embolic stroke of undetermined source and carotid atherosclerosis [J/OL]. *Stroke*, 2019, 50 (9): 2477-2485.
- [19] WARDLAW J M, SMITH E E, BIESSELS G J, et al. Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration [J/OL]. *The Lancet. Neurology*, 2013, 12 (8): 822-838.
- [20] DUERING M, BIESSELS G J, BRODTMANN A, et al. Neuroimaging standards for research into small vessel disease—advances since 2013 [J/OL]. *The Lancet Neurology*, 2023, 22 (7): 602-618.
- [21] PARK J H, HEO S H, LEE M H, et al. White matter hyperintensities and recurrent stroke risk in patients with stroke with small-vessel disease [J/OL]. *European Journal of Neurology*, 2019, 26 (6): 911-918.
- [22] LAU K K, LI L, LOVELOCK C E, et al. Clinical correlates, ethnic differences, and prognostic implications of perivascular spaces in transient ischemic attack and ischemic stroke [J/OL]. *Stroke*, 2017, 48 (6): 1470-1477.
- [23] LI Q, YU M, YANG D, et al. Association of the coexistence of intracranial atherosclerotic disease and cerebral small vessel disease with acute ischemic stroke [J/OL]. *European Journal of Radiology*, 2023, 165: 110915.
- [24] WANG Y, CAI X, LI H, et al. Association of intracranial atherosclerosis with cerebral small vessel disease in a community-based population [J/OL]. *European Journal of Neurology*, 2023, 30 (9): 2700-2712.
- [25] HAN F, ZHANG D D, ZHAI F F, et al. Association between large artery stenosis, cerebral small vessel disease and risk of ischemic stroke [J/OL]. *Science China Life Sciences*, 2021, 64 (9): 1473-1480.
- [26] WONG K S, HUANG Y N, GAO S, et al. Intracranial stenosis in Chinese patients with acute stroke [J/OL]. *Neurology*, 1998, 50 (3): 812-813.
- [27] QIAO Y, ZEILER S R, MIRBAGHERI S, et al. Intracranial plaque enhancement in patients with cerebrovascular events on high-spatial-resolution MR images [J/OL]. *Radiology*, 2014, 271 (2): 534-542.
- [28] SAMUELS O B, JOSEPH G J, LYNN M J, et al. A standardized method for measuring intracranial arterial stenosis [J]. *AJNR. American Journal of Neuroradiology*, 2000, 21 (4): 643-646.
- [29] NIU J, RAN Y, CHEN R, et al. Use of PETRA-MRA to assess intracranial arterial stenosis: comparison with TOF-MRA, CTA, and DSA [J/OL]. *Frontiers in Neurology*, 2022, 13: 1068132.
- [30] HAN Y, QIAO H, CHEN S, et al. Intracranial artery stenosis magnetic resonance imaging aetiology and progression study: rationale and design [J/OL]. *Brain and Behavior*, 2018, 8 (12): e01154.
- [31] CHUNG G H, KWAK H S, HWANG S B, et al. High resolution MR imaging in patients with symptomatic middle cerebral artery stenosis [J/OL]. *European Journal of Radiology*, 2012, 81 (12): 4069-4074.
- [32] HARTMAN J B, WATASE H, SUN J, et al. Intracranial aneurysms at higher clinical risk for rupture demonstrate increased wall enhancement and thinning on multicontrast 3D vessel wall MRI [J/OL]. *The British Journal of Radiology*, 2019, 92 (1096): 20180950.
- [33] KLARENBEK P, VAN OOSTENBRUGGE R J, ROUHL R P W, et al. Ambulatory blood pressure in patients with lacunar stroke: association with total MRI burden of cerebral small vessel disease [J/OL]. *Stroke*, 2013, 44 (11): 2995-2999.
- [34] MORONI F, AMMIRATI E, ROCCA M A, et al. Cardiovascular disease and brain health: focus on white matter hyperintensities [J/OL]. *International Journal of Cardiology. Heart & Vasculture*, 2018, 19: 63-69.
- [35] PANTONI L, GARCIA J H. Pathogenesis of leukoaraiosis: a review [J/OL]. *Stroke*, 1997, 28 (3): 652-659.
- [36] REN B, TAN L, SONG Y, et al. Cerebral small vessel disease: neuroimaging features, biochemical markers, influencing factors, pathological mechanism and treatment [J/OL]. *Frontiers in Neurology*, 2022, 13: 843953.
- [37] STASZEWSKI J, PIUSIŃSKA-MACOCH R, BRODACKI B, et al. Risk of vascular events in different manifestations of cerebral small vessel disease: a 2-year follow-up study with a control group [J/OL]. *Heliyon*, 2017, 3 (11): e00455.
- [38] TAO L, WANG Y H, SHANG Z Y, et al. Vulnerable plaque of the petrous internal carotid artery in embolic stroke of undetermined source [J/OL]. *European Journal of Neurology*, 2023, 30 (3): 648-658.
- [39] ZHU K L, SHANG Z Y, LIU B J, et al. The association of intracranial atherosclerosis with cerebral small vessel disease imaging markers: a high-resolution magnetic resonance imaging study [J/OL]. *Scientific Reports*, 2023, 13 (1): 17017.
- [40] PORTANOVA A, HAKAKIAN N, MIKULIS D J, et al. Intracranial vasa vasorum: insights and implications for imaging [J/OL]. *Radiology*, 2013, 267 (3): 667-679.

(收稿日期: 2023-04-25)

(校对编辑: 江丽华)