



电子、语音版

·论著·

血栓弹力图与脑白质病变相关性及其诊断价值研究

夏敏¹, 王建力¹, 吴岱宗¹, 高雪飞¹, 龚伟¹, 余能伟², 黄国祥¹

1. 成都中医药大学附属第三医院(西区)脑病科, 四川 成都 611730

2. 四川省医学科学院·四川省人民医院(电子科技大学附属医院)神经内科, 四川 成都 610072

摘要:目的 探讨血栓弹力图(TEG)测得的凝血功能与脑白质病变的相关性。方法 横断面研究连续纳入2022年8月至2023年12月在成都中医药大学附属第三医院(西区)脑病科就诊的急性缺血性脑卒中患者(109例)。按照改良Fazekas量表评分将患者分为4组(0级、1级、2级、3级)。分析比较患者的一般临床资料和TEG指标的组间差异。单因素有序回归分析探讨各因素与高白质信号的相关性,并分别对一般临床资料和一般临床资料联合TEG指标进行逐步双向有序回归分析,筛选不同模型特征量,建立Logistic回归模型。采用受试者操作特征(ROC)曲线、校准曲线和临床决策曲线评估一般临床资料联合TEG指标诊断缺血性脑卒中患者脑白质高信号(改良Fazekas等级 ≥ 2 级)的价值。结果 4组患者年龄、高血压、卒中史,以及TEG指标最大幅度(MA)、夹角(Angle)和凝血综合指数(CI)的组间比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。单因素有序回归分析结果显示年龄、高血压、卒中史,以及TEG指标MA、Angle和CI是改良Fazekas等级增高的危险因素($P < 0.05$)。一般临床资料联合TEG指标模型诊断脑白质高信号的ROC曲线下面积和约登指数高于一般临床资料模型。结论 TEG指标MA、Angle和CI与反映缺血性卒中患者的脑白质病变的改良Fazekas等级相关。这对快速评估缺血性脑卒中患者脑白质病变程度有重要指导意义。

[国际神经病学神经外科学杂志, 2024, 51(4): 16-22]

关键词:缺血性脑卒中;血栓弹力图;脑白质高信号;诊断模型

中图分类号:R743.33

DOI:10.16636/j.cnki.jinn.1673-2642.2024.04.003

Association between thromboelastography and white matter lesions and its diagnostic value

XIA Min¹, WANG Jianli¹, WU Daizong¹, GAO Xuefei¹, GONG Wei¹, YU Nengwei², HUANG Guoxiang¹

1. Department of Encephalopathy, The Third Affiliated Hospital of Chengdu University of Traditional Chinese Medicine (West Campus), Chengdu, Sichuan 611730, China

2. Department of Neurology, Sichuan Academy of Medical Sciences & Sichuan Provincial People's Hospital (Affiliated Hospital of University of Electronic Science and Technology of China), Chengdu, Sichuan 610072, China

Corresponding author: HUANG Guoxiang, Email: 2759552554@qq.com

Abstract: **Objective** To investigate the association of coagulation function measured by thromboelastography (TEG) with white matter lesions. **Methods** A cross-sectional study was conducted among 109 patients with acute ischemic stroke who were consecutively admitted to Department of Encephalopathy, The Third Affiliated Hospital of Chengdu University of Traditional Chinese Medicine (West Campus), from August 2022 to December 2023. According to the modified Fazekas scale, the patients were divided into grade 0, 1, 2, and 3 groups, and general clinical data and TEG parameters were compared between groups. A univariate ordinal regression analysis was used to investigate the correlation between various factors and white matter hyperintensity, and a stepwise bidirectional ordinal regression analysis was conducted separately on

基金项目:成都市卫健委2022年医学研究课题(2022231);成都中医药大学“杏林学者”学科人才科研提升计划医院专项(YYZX2022088)。

收稿日期:2024-01-14;修回日期:2024-05-09

作者简介:夏敏(1988—),女,主治医师,硕士研究生,主要从事脑血管病及神经变性病的临床和研究工作。Email:396362929@qq.com。

通信作者:黄国祥(1965—),男,主任医师,本科,主要从事脑病科的临床和研究工作。Email:2759552554@qq.com。

general clinical data or general clinical data combined with TEG parameters to identify different model features and establish a logistic regression model. The receiver operating characteristic (ROC) curve, calibration curve, and clinical decision curve were used to evaluate the value of general clinical data combined with TEG parameters in the diagnosis of white matter hyperintensity (Fazekas grade ≥ 2) in patients with ischemic stroke. **Results** There were significant differences among the four groups in age, hypertension, history of stroke, and the TEG parameters of maximum amplitude (MA), Angle, and coagulation index (CI) ($P < 0.05$). The univariate ordinal regression analysis showed that age, hypertension, history of stroke, and the TEG parameters of MA, Angle, and CI were risk factors for the increase in modified Fazekas grade ($P < 0.05$). Compared with the model based on general clinical data, the model based on general clinical data and TEG parameters had a larger area under the ROC curve and a higher Youden index. **Conclusions** The TEG parameters of MA, Angle, and CI are correlated with the modified Fazekas grade that reflects white matter lesions in patients with ischemic stroke, which has important guiding significance for the rapid diagnosis and evaluation of the extent of white matter lesions. [Journal of International Neurology and Neurosurgery, 2024, 51(4): 16–22]

Keywords: ischemic stroke; thromboelastography; white matter hyperintensity; diagnostic model

目前,对于脑白质高信号(white matter hyperintensity, WMH)的认识正在逐渐改变,WMH不再是衰老的正常现象,而是预示着脑卒中、颅内动脉粥样硬化加重、认知功能下降、抑郁和死亡的风险增加。WMH与认知功能相关,WMH会造成认知障碍^[1]。脑小血管病是WMH的主要病因之一。研究表明,高龄、高血压、糖尿病、动脉粥样硬化等脑血管病危险因素与WMH相关^[2-4]。WMH同样是脑卒中的危险因素。研究表明,WMH与急性缺血性脑卒中(acute ischemic stroke, AIS)的严重程度和预后结局相关^[5-6],并与大动脉粥样硬化型脑卒中相关^[7]。

随着对脑小血管病和WMH的危险因素研究不断深入,多项研究表明,与血管内皮损伤和功能紊乱相关生物标志物,如C反应蛋白、白细胞介素-6等炎症因子、纤维蛋白原与WMH相关^[8-10]。Kuipers等^[11]在心血管疾病患者人群中发现,凝血相关蛋白生物标志物与WMH相关。这表明血管的炎症和凝血反应可能是脑血管损伤及WMH的危险因素,因此凝血功能异常可能与WMH有关。

血栓弹力图(thromboelastography, TEG)用于监测静脉血凝血全过程,从内外凝血系统的启动和纤维蛋白的形成,到血凝块的溶解。综合各种参数有助于凝血功能的定性和定量诊断^[12]。

本研究旨在探究TEG所测得凝血功能与脑白质病变改良Fazekas等级的相关性,并为脑血管疾病的评估及预防寻找客观的指标。

1 对象和方法

1.1 研究对象

本研究是横断面研究,连续纳入2022年8月至2023年12月在成都中医药大学附属第三医院(西区)脑病科就诊的AIS患者109例。

纳入标准如下:①符合《中国急性缺血性脑卒中诊治指南2018》诊断标准^[13];②患者年龄大于18周岁;③在患

者入院后8 h内完成TEG血液采集和检测;④患者入院后7 d内完成MRI检查。

排除标准:①患者入院后接受静脉溶栓或血管内介入治疗;②患者入院前7 d内服用抗凝和抗血小板药物;③患者有心源性和其他非血管性病变形卒中;④患者有血液疾病和凝血功能障碍。

本研究方案经成都中医药大学附属第三医院医学伦理委员会审核批准(伦理批准号:K-2023-018)。患者签署了知情同意书。

1.2 研究方法

1.2.1 一般资料的收集 收集患者的基线资料,包括年龄、性别、高血压病、糖尿病、吸烟史、高血脂、高尿酸血症、血栓弹力图各项指标等。

1.2.2 血栓弹力图检查 患者入院后在进行抗血小板或抗凝治疗前,提取3 mL静脉全血样本制备为柠檬酸钠抗凝血,并上下颠倒混匀。将20 μ L的凝血触发剂(氯化钙)放入反应杯底,然后向Kaolin试剂容器中加入1 mL柠檬酸钠抗凝血,上下颠倒混匀5次。移取340 μ L混合后的溶液(血液和Kaolin)加入反应杯,立刻启动测试。TEG检测采用Haema T4血栓弹力图测试仪(麦科田)。

血栓弹力图测试的主要指标有:①凝血因子反应时间(R),反映凝血因子的活性水平,为凝血开始至纤维蛋白开始形成时间,参考值4~8 min;②纤维蛋白反应时间K,反映纤维蛋白原和血小板在血凝块开始形成时共同/协同作用,即血凝块形成的速率,参考值1~3 min;③最大幅度(maximum amplitude, MA),血块凝固的最大尺寸,主要反映的是血小板的聚集功能,参考值50~70 mm;④夹角(Angle),因纤维蛋白原缺乏而减少,反映血块形成的速度;⑤纤溶率(LY30),反映纤溶活性,参考值0%~8%;⑥凝血综合指数(coagulation index, CI),综合判断凝血状态,参考值-3~+3。

1.2.3 大脑MRI扫描及脑白质病变改良Fazekas量表评级 为评估AIS患者的脑白质病变的严重程度,患者入院后7 d内进行头部MRI(3.0 T,西门子公司,德国)检查,包括T1加权成像、T2加权成像、液体衰减反转恢复、弥散加权成像。

白质病变程度采用改良Fazekas量表进行评级^[14-15],分为0~3级:①0级,无病变;②1级,斑点样病变;③2级,斑块样病变(斑点部分聚集);④3级,斑片样病变(病变整合成片)。

上述MRI的影像学评级由2名神经科医师独立完成,若出现意见分歧,则与1名神经影像学专家商议后达成最终决定。

1.2.4 Logistic回归模型 模型特征分析采用双向逐步有序回归法。纳入调整分析的特征根据模型类型分为:一般临床资料(模型1),包括性别、年龄、美国国立卫生研究院卒中量表(National Institute of Health Stroke Scale, NIHSS)评分、吸烟史、高血压、高脂血症、高血糖、高尿酸血症、TOAST分型和卒中史;一般临床资料联合TEG指标(模型2),在模型1的基础上,增加TEG指标MA、Angle、R和CI。双向逐步有序回归选出不同模型的特征组合,并分别训练建立相应的Logistic回归诊断模型,然后评估不同模型诊断缺血性脑卒中患者中重度白质病变(改良Fazekas量表评级≥2级)的价值。

1.3 统计学方法

采用R语言(版本4.2.1)和SPSS(版本25.0)进行统计学分析。正态分布和方差齐的连续变量和分级数据,以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用单因素方差分析;非正态分布和方差不齐时,以中位数和四分位间距 $[M(P_{25}, P_{75})]$ 表示,组间比较采用Kruskal-Wallis检验。计数变量以例数和百分率 $[n(\%)]$ 表示,组间比较采用Fisher精确检验或卡方检验。

WMH的危险因素采用单因素和逐步双向有序回归分析,采用Delong检验和Bootstrap抽样方法计算模型受试者操作特征(receiver operator characteristic, ROC)曲线下面积(area under the curve, AUC),采用Hosmer-Lemeshow拟合优度检验分析模型校准度。 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 各组患者一般临床资料比较

本研究共纳入109个病例,其中男性患者71例(65.14%);中位数年龄为66(57.0, 73.0)岁。0级组患者17例(15.60%),1级组患者45例(41.28%),2级组患者36例(33.03%),3级组患者11例(10.09%)。各组患者年龄、高血压、卒中史、MA、Angle及CI比较,差异具有统计学意义($P<0.05$)。见表1。

表1 不同Fazekas等级分组的急性缺血卒中患者临床资料比较

项目	总体(n=109)	脑白质病变Fazekas评级				$\chi^2/H/F$ 值	P值
		0级组(n=17)	1级组(n=45)	2级组(n=36)	3级组(n=11)		
性别[n(%)]						1.840	0.610
男	71(65.14)	13(76.47)	30(66.67)	22(61.11)	6(54.55)		
女	38(34.86)	4(23.53)	15(33.33)	14(38.89)	5(45.45)		
年龄/岁;[M(P_{25}, P_{75})]	66.0(57.0, 73.0)	59.0(39.0, 64.0)	63.0(55.0, 70.0)	67.5(59.8, 76.5)	79.0(73.5, 83.0)	22.992	<0.001
吸烟史[n(%)]	52(48.15)	10(58.82)	19(42.22)	18(50.00)	5(45.45)	1.483	0.685
NIHSS评分/分;[M(P_{25}, P_{75})]	2.0(1.0, 4.0)	2.0(1.0, 4.0)	2.0(1.0, 3.0)	2.0(1.0, 3.5)	4.0(0.5, 4.5)	0.286	0.963
高血压[n(%)]	71(65.14)	5(29.41)	30(66.67)	27(75.00)	9(81.82)	11.580	0.008
高尿酸血症[n(%)]	27(24.77)	3(17.65)	10(22.22)	10(27.78)	4(36.36)	1.662	0.664
糖尿病[n(%)]	36(33.03)	5(29.41)	14(31.11)	13(36.11)	4(36.36)	0.488	0.923
高血脂[n(%)]	54(49.54)	10(58.82)	19(42.22)	18(50.00)	7(63.64)	2.428	0.496
卒中史[n(%)]	12(11.01)	0(0)	3(6.67)	4(11.11)	5(45.45)	11.529	0.004
TOAST分型[n(%)]						0.815	0.878
大动脉粥样硬化	42(38.53)	7(41.18)	19(42.22)	12(33.33)	4(36.36)		
小动脉栓塞	67(61.47)	10(58.82)	26(57.78)	24(66.67)	7(63.64)		
血栓弹力图参数							
MA/mm;($\bar{x} \pm s$)	61.13±4.83	57.36±3.87	60.61±4.88	62.57±4.03	64.40±4.65	7.515	<0.001
Angle/deg;[M(P_{25}, P_{75})]	66.2(62.8, 69.8)	64.2(61.8, 66.7)	66.1(61.6, 68.7)	67.0(62.8, 70.4)	70.2(68.6, 72.8)	12.829	0.005
R/min;($\bar{x} \pm s$)	5.20±1.43	5.14±1.34	5.3±1.50	5.37±1.32	4.24±1.37	2.039	0.113
LY30[M(P_{25}, P_{75})]	0(0, 0.90)	0.10(0, 1.5)	0(0, 0.90)	0.05(0, 0.85)	0.20(0, 0.65)	1.112	0.774
CI[M(P_{25}, P_{75})]	0.80(-0.20, 1.70)	-0.30(-0.60, 1.40)	0.70(-0.20, 1.50)	1.00(-0.10, 2.13)	2.30(1.20, 3.30)	14.442	0.002

注:NIHSS=美国国立卫生研究院卒中量表;TOAST=缺血性脑卒中亚型分类系统;MA=最大幅度;Angle=夹角;R=凝血因子反应时间;LY30=纤溶率;CI=凝血综合指数。

2.2 有序回归分析脑白质病变危险因素

单因素有序回归分析结果表明,WMH的危险因素有年龄、高血压、卒中史,以及TEG指标MA、Angle和CI($P<0.05$)。见表2。

采用双向逐步有序回归进行模型特征选择,模型1选择的特征有年龄、高血压、卒中史、高尿酸血症;模型2选择的特征有年龄、高血压、卒中史、高尿酸血症和TEG指标MA。见表2。

2.3 Logistic回归模型诊断性能分析

在诊断中重度白质病变(改良Fazekas量表评级 ≥ 2 级)时,模型2的AUC值优于模型1,见表3。

模型2约登指数高于模型1,Hosmer-Lemeshow拟合度检验模型1和模型2的 P 值分别为0.726和0.571,均大于0.05,表明两个模型诊断概率与实际发生概率拟合度良好。见表4。

两个模型的ROC曲线、校准曲线(通过Bootstrap采样校正)和临床决策曲线如图1所示。

临床决策曲线表明,两个模型判别概率阈值在0.1~0.9之间临床净收益高于极端曲线,模型2在绝大部分的判别阈值范围内临床净收益要大于模型1。模型2的列线图如图2所示。

表2 Fazekas等级增高危险因素分析和模型特征选择

项目	单因素有序回归			双向逐步有序回归(模型1)			双向逐步有序回归(模型2)		
	OR值	95%CI	P值	OR值	95%CI	P值	OR值	95%CI	P值
性别(女)	1.622	0.786~3.379	0.191	—	—	—	—	—	—
年龄	1.077	1.048~1.109	<0.001	1.077	1.046~1.111	<0.001	1.072	1.041~1.107	<0.001
吸烟史	0.911	0.455~1.820	0.791	—	—	—	—	—	—
NIHSS评分	1.023	0.930~1.127	0.633	—	—	—	—	—	—
小动脉栓塞	1.287	0.633~2.631	0.486	—	—	—	—	—	—
高血压	3.375	1.572~7.484	0.002	2.858	1.285~6.578	0.010	2.217	0.971~5.200	0.059
高尿酸血症	1.652	0.740~3.730	0.220	2.957	1.258~7.150	0.013	2.780	1.160~6.851	0.022
糖尿病	1.252	0.601~2.619	0.548	—	—	—	—	—	—
高脂血症	1.139	0.570~2.281	0.712	—	—	—	—	—	—
卒中史	7.580	2.291~7.129	0.001	5.915	1.620~23.440	0.007	6.233	1.672~25.466	0.006
血栓弹力图									
MA	1.184	1.097~1.283	<0.001				1.145	1.054~1.247	0.001
Angle	1.108	1.039~1.186	0.002				—	—	—
R	0.892	0.690~1.147	0.373				—	—	—
CI	1.427	1.167~1.766	<0.001				—	—	—

注:“—”表示对应模型纳入调整分析但被筛选排除的特征因素;空白部分表示对应模型未纳入调整分析的特征因素。模型1纳入调整分析的因素包括性别、年龄、吸烟史、NIHSS评分、TOAST分型、高血压、高尿酸血症、糖尿病、高脂血症和卒中史;模型2纳入调整分析的因素在模型1的基础上增加了TEG指标MA(最大幅度)、Angle(夹角)、R(凝血因子反应时间)和CI(凝血综合指数)。

表3 两个模型ROC曲线AUC值比较

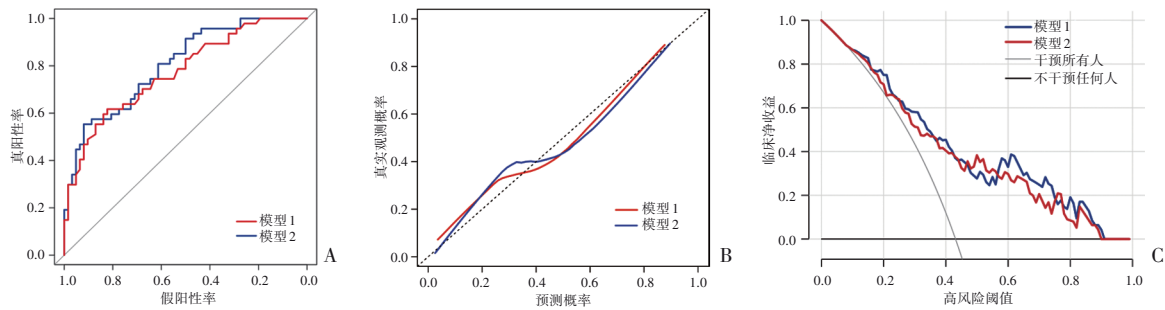
项目	模型1		模型2	
	ROC分析	Bootstrap抽样	ROC分析	Bootstrap抽样
AUC值	0.773	0.774	0.804	0.804
95%CI	0.685~0.861	0.671~0.854	0.723~0.885	0.710~0.881

注:ROC分析采用Delong检验计算AUC值置信区间;Bootstrap抽样通过对模型的诊断值和观测值进行重复抽样。

表4 两个模型性能指标比较

项目	特异度	灵敏度	约登指数	P值
模型1	0.823	0.617	0.440	0.726
模型2	0.919	0.553	0.473	0.571

注:P值为Hosmer-Lemeshow检验。



A: 模型ROC曲线比较; B: 模型校准曲线(通过Bootstrap采样校正)比较; C: 模型决策曲线比较

图1 模型1和模型2性能对比

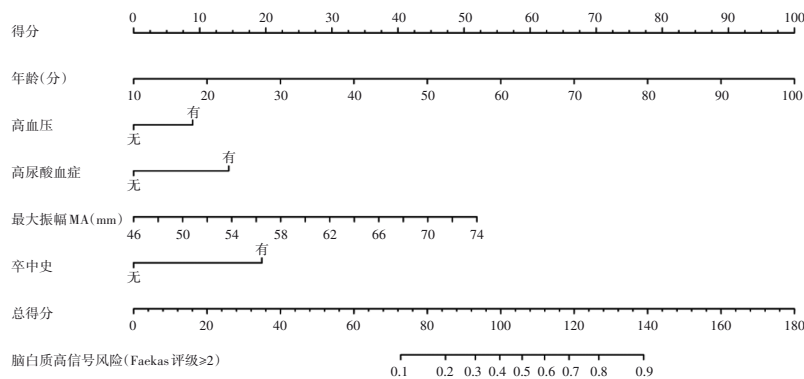


图2 模型2的列线图:评估AIS患者出现WMH(改良Fazekas量表评级≥2级)的风险

3 讨论

传统的WMH评测量表是基于CT、MRI图像的视觉评测量表。目前公认、通用性较高的是基于MRI图像的Fazekas量表^[14]。而在临床上多使用简单、目测易判断的改良Fazekas量表^[15]。

WMH是由多种血管危险因素引起脑小血管损伤的病理过程^[2]。脑小血管病病理机制尚未完全阐明。多项研究表明,其是慢性脑缺血与低灌注、内皮功能障碍、血脑屏障破坏、组织间液回流障碍、炎症反应和遗传等多种因素交互作用的结果。内皮功能障碍在脑小血管病的病因学中起着重要作用^[16],在脑血管内皮细胞功能障碍和受损的过程中凝血和炎症交互作用推动病情的发展,炎症标志物、凝血和纤溶标志物、内皮功能障碍相关标志物等都与脑白质病变发展具有一定的相关性^[17-19],内皮细胞损伤暴露胶原纤维,激活血小板和凝血因子XII,启动内源性凝血系统,损伤的内皮细胞释放组织因子,激活凝血因子VII,启动外源性凝血系统。在凝血系统启动之后纤溶系统就会启动而表现出继发性纤溶亢进。在凝血级联反应中发挥重要作用的纤维蛋白原水平与脑小血管病总负荷相关^[20],其可通过破坏的血脑屏障引起神经细胞炎症反应并造成脱髓鞘改变^[21]。血小板活性与WMH同样存在联系,血小板的激活和聚集参与了与炎症相关动脉粥样硬化的所有阶段,从内皮功能障碍和斑块形成的初

步阶段,到斑块破裂和动脉血栓事件^[22]。粥样硬化形成初期伴随血小板黏附聚集于血管内皮^[19],促进血小板活化的FcγRIIa受体水平与颅内动脉粥样硬化相关,粥样硬化造成狭窄的动脉结构产生壁剪切应力会进一步促使血小板聚集^[23],动脉粥样硬化进一步发展成斑块,其破裂造成血小板附着暴露胶原,血小板活性增加聚集成血栓造成脑梗死^[19]。TEG测得AIS患者的凝血功能和血小板活性与粥样硬化斑块形成和不稳定斑块相关^[24]。而颈部及颅内动脉粥样硬化是WMH的危险因素^[25-26],其可通过阻塞穿支动脉的起端^[27]或可能作为微栓子来源^[28]减少皮下白质的血供,从而加重白质病变。

Kuipers等^[11]研究表明,在心脑血管疾病患者中,反映血小板附着于暴露胶原、脱粒激活和血管再生过程的蛋白标志物与WMH相关。既往研究发现,脑小血管病患者反映血小板活性的CD40L和CD62P表达水平显著高于正常对照组^[29]。非心源性AIS患者的纤维蛋白原水平与WMH相关^[30]。脑白质病变患者的凝血标志物血栓调节蛋白、组织型纤溶酶原激活剂-纤溶酶原激活剂抑制剂-1复合物与WMH相关^[31]。一项队列研究表明,年龄、高血压、卒中史是AIS患者WMH的独立危险因素^[32]。研究表明,小血管卒中患者尿酸值是WMH的独立危险因素,老年男性高尿酸血症与WMH相关^[33-34]。

本研究表明,不同Fazekas评级AIS患者的TEG指标

MA、Angle 和 CI 存在差异,提示患者纤维蛋白原水平和血小板活性与 WMH 相关。单因素有序回归分析结果表明,年龄、高血压、卒中史、MA、Angle 和 CI 是 AIS 患者 WMH 的危险因素,双向逐步有序回归分析提示,患者年龄、卒中史、高尿酸血症及 MA 是 AIS 患者脑白质病变的独立相关因素。本研究结果进一步证实了先前的研究,AIS 患者的凝血功能和血小板活性与动脉粥样硬化的生成和发展相关,而动脉粥样硬化造成了脑白质缺血与低灌注,加重了脑白质病变。本研究表明,TEG 指标可用于评估 AIS 患者脑白质病变程度,一般临床资料联合 TEG 指标后,诊断中重度白质病变(改良 Fazekas 量表评级 ≥ 2 级)的 AUC 值和约登指数均有提升,同时该模型具有良好的拟合度,判别概率阈值在 0.1~0.9 之间的临床净收益为正,并且 TEG 检测具有快速便捷的特点,在快速评估 AIS 患者脑白质病变和预后方面具有良好的实用价值。

本研究局限和不足:一是本研究仅针对 AIS 患者 TEG 凝血功能与脑白质病变相关性进行分析,没有对未发生卒中人群进行 TEG 检测开展相关研究。二是本研究为横断面研究,不能确立 TEG 凝血功能与白质病变的因果关系,需进一步针对患者的认知功能预后和 1 年后的白质病变情况跟踪随访研究。三是本研究为小样本单中心研究,需多中心、大样本研究进一步证实本研究的结果。

参 考 文 献

- [1] FILLEY CM, FIELDS RD. White matter and cognition: making the connection[J]. *J Neurophysiol*, 2016, 116(5): 2093-2104.
- [2] WARDLAW JM, SMITH C, DICHGANS M. Small vessel disease: mechanisms and clinical implications[J]. *Lancet Neurol*, 2019, 18(7): 684-696.
- [3] WANG YC, CAI XL, LI H, et al. Association of intracranial atherosclerosis with cerebral small vessel disease in a community-based population[J]. *Eur J Neurol*, 2023, 30(9): 2700-2712.
- [4] 费容, 盘毓敏, 胡敏. 脑血流动力学与缺血性脑卒中患者脑白质病变严重程度的相关性研究[J]. *国际神经病学神经外科学杂志*, 2020, 47(5): 494-497.
- [5] BONKHOFF AK, HONG S, BRETZNER M, et al. Association of stroke lesion pattern and white matter hyperintensity burden with stroke severity and outcome[J]. *Neurology*, 2022, 99(13): e1364-e1379.
- [6] DE KORT FAS, COENEN M, WEAVER NA, et al. White matter hyperintensity volume and poststroke cognition: an individual patient data pooled analysis of 9 ischemic stroke cohort studies[J]. *Stroke*, 2023, 54(12): 3021-3029.
- [7] NAM KW, KWON HM, LIM JS, et al. The presence and severity of cerebral small vessel disease increases the frequency of stroke in a cohort of patients with large artery occlusive disease[J]. *PLoS One*, 2017, 12(10): e0184944.
- [8] SATIZABAL CL, ZHU YC, MAZOYER B, et al. Circulating IL-6 and CRP are associated with MRI findings in the elderly: the 3C-Dijon study[J]. *Neurology*, 2012, 78(10): 720-727.
- [9] KNOTTNERUS ILH, WINCKERS K, CATE HTEN, et al. Levels of heparin-releasable TFPI are increased in first-ever lacunar stroke patients[J]. *Neurology*, 2012, 78(7): 493-498.
- [10] FENG C, BAI X, XU Y, et al. Hyperhomocysteinemia associates with small vessel disease more closely than large vessel disease[J]. *Int J Med Sci*, 2013, 10(4): 408-412.
- [11] KUIPERS S, OVERMARS LM, VAN ES B, et al. A cluster of blood-based protein biomarkers reflecting coagulation relates to the burden of cerebral small vessel disease[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2022, 42(7): 1282-1293.
- [12] MALLETT SV, COX DJ. Thrombelastography[J]. *Br J Anaesth*, 1992, 69(3): 307-313.
- [13] 钟迪, 张舒婷, 吴波.《中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018》解读[J]. *中国现代神经疾病杂志*, 2019, 19(11): 897-901.
- [14] FAZEKAS F, CHAWLUK JB, ALAVI A, et al. MR signal abnormalities at 1.5 T in Alzheimer's dementia and normal aging[J]. *Am J Roentgenol*, 1987, 149(2): 351-356.
- [15] EVLICE A, SANLI ZS, BOZ PB. The importance of vitamin-D and neutrophil-lymphocyte ratio for Alzheimer's disease[J]. *Pak J Med Sci*, 2023, 39(3): 799-803.
- [16] POGGESI A, PASI M, PESCHINI F, et al. Circulating biologic markers of endothelial dysfunction in cerebral small vessel disease: a review[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2016, 36(1): 72-94.
- [17] KLEINEGRIS MC, CATE - HOEK AJTEN, CATE HTEN. Coagulation and the vessel wall in thrombosis and atherosclerosis[J]. *Pol Arch Med Wewn*, 2012, 122(11): 557-566.
- [18] DAVALOS D, AKASSOGLU K. Fibrinogen as a key regulator of inflammation in disease[J]. *Semin Immunopathol*, 2012, 34(1): 43-62.
- [19] BJÖRKEGREN JLM, LUSIS AJ. Atherosclerosis: recent developments[J]. *Cell*, 2022, 185(10): 1630-1645.
- [20] 杨华, 范雪怡, 梁骊, 等. 纤维蛋白原水平与脑小血管病磁共振总负荷的相关性研究[J]. *中国脑血管病杂志*, 2022, 19(8): 541-547.
- [21] DAVALOS D, RYU JK, MERLINI M, et al. Fibrinogen-induced perivascular microglial clustering is required for the development of axonal damage in neuroinflammation[J]. *Nat Commun*, 2012, 3: 1227.
- [22] LORDAN R, TSOUPRAS A, ZABETAKIS I. Investigation of platelet aggregation in atherosclerosis[J]. *Methods Mol Biol*, 2022, 2419: 333-347.
- [23] LIEBESKIND DS, HINMAN JD, KANEKO N, et al. Endothelial shear stress and platelet Fc γ RIIa expression in intracranial atherosclerotic disease[J]. *Front Neurol*, 2021, 12: 646309.
- [24] LI JQ, WU HQ, HAO Y, et al. Unstable carotid plaque is associated with coagulation function and platelet activity evaluated by thrombelastography[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*,

- 2019, 28(11): 104336.
- [25] MORONI F, AMMIRATI E, MAGNONI M, et al. Carotid atherosclerosis, silent ischemic brain damage and brain atrophy: a systematic review and meta-analysis[J]. *Int J Cardiol*, 2016, 223: 681-687.
- [26] LEE SJ, KIM JS, CHUNG SW, et al. White matter hyperintensities (WMH) are associated with intracranial atherosclerosis rather than extracranial atherosclerosis[J]. *Arch Gerontol Geriatr*, 2011, 53(2): e129-e132.
- [27] LEE DK, KIM JS, KWON SU, et al. Lesion patterns and stroke mechanism in atherosclerotic middle cerebral artery disease: early diffusion-weighted imaging study[J]. *Stroke*, 2005, 36(12): 2583-2588.
- [28] MADANI A, BELETSKY V, TAMAYO A, et al. High-risk asymptomatic carotid stenosis: ulceration on 3D ultrasound vs TCD microemboli[J]. *Neurology*, 2011, 77(8): 744-750.
- [29] OBERHEIDEN T, BLAHAK C, NGUYEN XD, et al. Activation of platelets and cellular coagulation in cerebral small-vessel disease[J]. *Blood Coagul Fibrinolysis*, 2010, 21(8): 729-735.
- [30] YOU CJ, LIU D, LIU LL, et al. Correlation between fibrinogen and white matter hyperintensities among nondiabetic individuals with noncardiogenic ischemic stroke[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2018, 27(9): 2360-2366.
- [31] 孟江涛,杨思宇,赵晓霞. 新型血栓标志物与脑白质病变程度的相关性分析[J]. *中风与神经疾病杂志*, 2023, 40(8): 730-734.
- [32] GIESE AK, SCHIRMER MD, DALCA AV, et al. White matter hyperintensity burden in acute stroke patients differs by ischemic stroke subtype[J]. *Neurology*, 2020, 95(1): e79-e88.
- [33] HAN SW, SONG TJ, BUSHNELL CD, et al. Serum uric acid is associated with cerebral white matter hyperintensities in patients with acute lacunar infarction[J]. *J Neuroimaging*, 2016, 26(3): 351-354.
- [34] GUO Q, HE Y, LIU X, et al. Features of hyperintense white matter lesions and clinical relevance in systemic lupus erythematosus[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2022, 135(8): 962-970.

责任编辑:龚学民