

D-二聚体可反映近期皮层下小梗死患者脑小血管病总磁共振负担的严重程度

郝中楠*, 邱蕊, 曲红梅

青岛大学附属医院, 山东 青岛

收稿日期: 2022年1月14日; 录用日期: 2022年2月8日; 发布日期: 2022年2月16日

摘要

背景: 大量研究表明D-二聚体参与脑梗死的病理过程, 我们此次研究目的是探索D-二聚体与脑小血管病的关系。方法: 我们纳入了294名近期皮层下小梗死患者, 收集了新发小梗死患者的临床资料, 分析了纳入患者的颅脑磁共振影像, 并且探索了D-二聚体与脑小血管病总磁共振负担及其各种影像学分型的相关性。结果: 更高的D-二聚体反映了更严重的脑小血管病总磁共振负担, 在脑小血管病总磁共振负担的影像学特征中, D-二聚体主要与脑白质高信号以及血管周围间隙有关, 与微出血及腔隙无关。讨论: D-二聚体可反映白质高信号及血管周围间隙的严重程度, 进而反映了脑小血管病总磁共振负担的大小。

关键词

D-二聚体, 脑小血管病, 近期皮层下小梗死, 脑白质高信号, 血管周围间隙

D-Dimer Reflects the Severity of Total MRI Burden of Cerebral Small Vessel Disease in Patients with Recent Small Subcortical Infarct

Zhongnan Hao*, Rui Qiu, Hongmei Qu

The Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong

Received: Jan. 14th, 2022; accepted: Feb. 8th, 2022; published: Feb. 16th, 2022

Abstract

Background: A large number of studies have shown that D-dimer is involved in the pathological

*通讯作者 Email: 2838944042@qq.com

文章引用: 郝中楠, 邱蕊, 曲红梅. D-二聚体可反映近期皮层下小梗死患者脑小血管病总磁共振负担的严重程度[J]. 临床医学进展, 2022, 12(2): 959-968. DOI: 10.12677/acm.2022.122140

process of cerebral infarction. The purpose of our study is to explore the relationship between D-dimer and cerebral small vessel disease. Methods: 294 patients with recent small subcortical infarcts were included in our study. We collected clinical data and brain magnetic resonance images of patients, and explored the relationship between D-dimer and total MRI burden of cerebral small vessel disease with its imaging characters. Results: D-dimer showed a positive correlation with total MRI burden of cerebral small vessel disease. Among the imaging characters of total MRI burden of cerebral small vessel disease, D-dimer is mainly associated with white matter hyperintensity and enlarged perivascular space, not related to microbleeds and lacunae. Discussion: D-dimer reflects the severity of white matter hyperintensity and perivascular space, which in turn reflects the total MRI burden of cerebral small vessel disease.

Keywords

D-Dimer, Cerebral Small Vessel Disease, Recent Small Subcortical Infarct, White Matter Hyperintensity, Enlarged Perivascular Space

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 背景

近期皮层下小梗死(Recent small subcortical infarct, RSSI), 以往也被称为新发腔梗, 占有新发脑梗死的 25%。目前的研究认为近期皮层下小梗死主要由于供应深层白质、基底节、丘脑或脑干的单支皮层下小动脉血供动脉狭窄或闭塞, 进而引起局部脑组织缺血造成的[1] [2]。近期皮层下小梗死是脑小血管病的核心磁共振特征之一, 其它脑小血管病影像学特征还包括腔隙(lacune)、白质高信号(WMH)、血管周围间隙(EPVS)和微出血(CMB) [3]。脑小血管病的发病机制是复杂的, 不同的脑小血管病磁共振征象有不同的机制, 脑内不同位置的脑小血管病磁共振征象也有不同的发病机制[2] [4] [5]。通常认为深部微出血与高血压有关, 而脑叶微出血通常认为是由脑血管淀粉样变引起[2] [6] [7]。大量研究表明, 白质高信号与脑内炎症反应是相互促进的过程, 并且与大量炎症标志物的升高有关[5]。EPVS 与脑脊液循环紊乱或星形胶质细胞水通道蛋白失调相关, 此外, 有组织病理学研究显示 PVS 与炎症浸润的位置相一致[8]。通常认为腔隙是由各种脑组织损伤演化而来。

作为纤维蛋白的降解产物, D-二聚体是凝血系统与纤溶系统激活最基础、最重要的生物标记物之一[9]。因其具有相对稳定、测量简便经济、可通过检验仪器标准化获得等特点而被广泛应用与临床诊断中, 可用于下肢深静脉血栓、肺栓塞、动脉夹层等疾众多疾病的诊断和评估[10] [11] [12]。大量研究表明, D-二聚体表达水平在脑梗死患者中表达升高, 尤其在心源性卒中及大动脉闭塞型脑梗死中表达明显升高。此外, 溶栓治疗也可使体内 D-二聚体水平明显升高[13] [14] [15]。越来越多的证据表明, 凝血系统与炎症系统存在强烈的互相作用、相互促进的关系, 故而包括 D-二聚体在内的纤维蛋白原及其降解产物与众多炎症因子, 在颅内众多病理反应中共同作用、互相影响, 并且体现在其血浆表达量上。

D-二聚体的表达水平与脑梗死及其分型, 甚至于脑梗死体积密切相关, 但关于 D-二聚体与脑小血管病的相关性尚不明朗。我们的研究目的是明确 D-二聚体是否与脑小血管病磁共振总负担相关, 并且进一步分析 D-二聚体与脑小血管病磁共振总负担的各个影像学特征的关系。

2. 实验方法

2.1. 纳入患者

在 2018 年 5 月到 2020 年 7 月之间, 我们连续在所有入住青岛大学附属医院的所有新发脑梗死患者中筛选近期皮层下小梗死的患者。RSSI 定义为单一的穿通动脉闭塞导致其供血区域发生的近期深部小梗死, 发病在 48 小时之内, 并表现出典型且一致的影像和临床表现, 其梗死体积通常小于 20 mm。排除标准: 梗死后接受溶栓治疗, 合并大血管狭窄及闭塞、心源性卒中、既往有心脑血管疾病, 既往有严重的肝、肾功能损伤, 以及患有风湿免疫系统疾病、恶性肿瘤等可能影响凝血系统的疾病。

2.2. 临床数据的收集

所有纳入患者均收集了如下临床基本信息, 包括基线资料包括年龄, 性别, 生命体征(血压、心率、呼吸频率), 既往病史(高血压、糖尿病), 近期吸烟史。所有入组患者均已完善颅脑磁共振检查用于影像学分析, 并且完善心电图检查、心脏超声检查、脑血管及颈动脉检查(MRA 或 CTA)以明确梗死类型, 其中 128 名患者接受了颅脑磁敏感检查。所有入组患者均已完善相关化学检验包括: D-二聚体, 纤维蛋白原, 白细胞计数, 空腹血糖, 糖化血红蛋白, 总胆固醇, 甘油三酯, 低密度脂蛋白, 高密度脂蛋白, C 反应蛋白, 尿酸, 同型半胱氨酸。

2.3. 影像学分析

所有入组患者均接受 3.0T 核磁共振检查, 患者的影像学结果均由 2 名经验丰富的神经科医生判断, 遇到分歧者交予第 3 名神经科医生, 并共同讨论得出结果。我们使用 ABC/2 法计算脑梗死体积[16]。我们分别独立地评估了脑小血管病总磁共振负担的四种影像学特征。我们将腔隙被定义为磁共振显示直径在 3 毫米至约 15 毫米之间的圆形或卵形、皮层下、充满液体的腔(信号类似于脑脊液)。血管周围间隙被定义为沿典型血管穿行灰质或白质时路线分布的充满液体的空间, 该腔隙在磁共振各个序列与脑脊液信号强度相似。我们根据 Potter 评分, 血管周围间隙的数量按照 0, 1~10, 11~20, 21~40, ≥ 41 分别分为 0, 1, 2, 3 和 4 级[17]。白质高信号被定义为白质中大小不等的信号异常, 表现为: T2 加权像、T2Flair 像高信号、无空洞(信号不同于脑脊液), 并且按照 Fazekas 分级分为 0~3 级[3]我们仅对已完善了磁敏感的 128 名患者评估了微出血, CMB 定义为直径小于 10 mm 的局灶性圆形病变, SWI 图像上为低信号。此外, 我们计算了所有患者的脑梗死体积以及总负担评分, 评分方法: 腔隙 ≥ 1 个、微出血数量 ≥ 1 个、白质高信号 Fazekas 评分 ≥ 2 分、血管周围间隙扩大数量 ≥ 11 个; 上述病变各记 1 分, 共计 4 分。

2.4. 统计学分析

使用社会科学统计软件包(SPSS 25.0)进行数据分析。我们通过 K-S 检验对定量资料进行正态性检验, 正态分布的按照平均值 \pm 标准差($\bar{X} \pm SD$)表示, 通过 spearman 相关性分析进行检验, 非正态分布的按照平均值中位数(四分位数) (M(Q1, Q3))进行表示, 通过秩和检验进行分析, 定性资料通过数量(占比) (N (100%))表示, 并通过 T 检验进行分析。为验证脑小血管病磁共振总负担中各影像学特征与 D-二聚体的关系, 我们先通过单因素 logistic 分析确定混杂因素, P 值小于 0.1 者被纳入多因素 logistic 分析。由于 EPVS 及 WMH 发生率很高, 我们将血管周围间隙和白质高信号按照 potter 评分和 Fazekas 评分分为不同等级, 通过 ordinal 回归进行分析, 腔隙及微出血的数量较少, 仅按有和无分类, 通过 logistic 回归分析进行分析。P < 0.05 的值被认为具有统计学意义。

3. 结果

3.1. 患者的纳入与基线资料

最终，我们从 1240 名脑梗死患者中选择了 290 名近期皮层下小梗死的患者纳入本次研究(图 1)。我们共对在 2018 年 5 月到 2020 年 7 月之间入院的 1240 名新发脑梗死患者进行了筛选，其中排除了有大动脉闭塞或狭窄的患者 591 名，合并有房颤、心瓣膜病等严重心脏疾病患者 126 名，合并有严重肝肾功能不全、风湿性疾病等特殊疾病及不明原因的患者 188 名，最终筛选得到 335 名脑小血管病患者。我们排除了接受溶栓治疗的患者 45 名，最终纳入的近期皮层下小梗死患者共计 290 名。

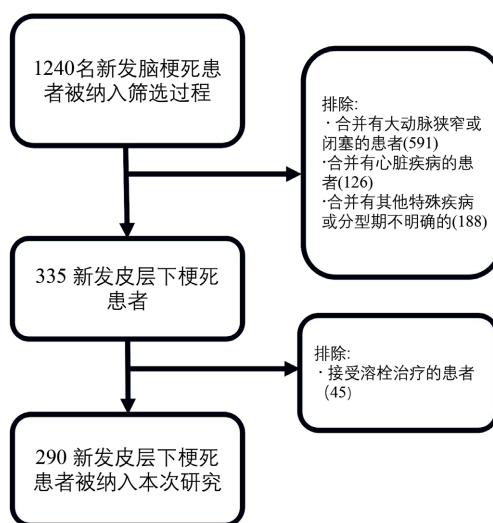


Figure 1. Include flow chart
图 1. 纳入流程

3.2. D-二聚体与临床资料

在纳入的 290 名近期皮层下小梗死患者中，平均年龄 62.575 岁，其中男性 183 人(63.103%)，高血压 184 人(63.448%)，糖尿病 84 人(28.966%)，有近期吸烟史患者 102 人(35.172%)(表 1)。我们的结果显示，D-二聚体的表达水平是 0.293 ± 0.513 mg/L，并且随着年龄的增加而增加($P < 0.001$)，而与性别、高血压、糖尿病、吸烟史、心率、血压、皮层下新发梗死体积无关。

3.3. D-二聚体与总脑小血管病负担及其影像学特征

我们初步的相干性分析结果显示，D-二聚体水平与脑小血管病总磁共振负担呈正相关($P < 0.001$)(表 1)。并且统计了 D-二聚体在不同脑小血管病影像学分型中的表达量，D-二聚体在无、有腔隙性梗死中分别是： 0.255 ± 0.194 、 0.313 ± 0.616 ；在无、有微出血中分别是： 0.246 ± 0.175 、 0.435 ± 0.697 mg/L；在 Fazekas 评分 0、1、2、3 分中分别是： 0.090 ± 0.035 、 0.188 ± 0.131 、 0.341 ± 0.417 、 0.738 ± 1.335 mg/L；在 potter 评分 1、2、3、4 分中分别是： 0.210 ± 0.185 、 0.236 ± 0.182 、 0.445 ± 0.606 、 0.582 ± 1.489 mg/L(图 2)。为了探索 D-二聚体与脑小血管病总磁共振负担的关系，我们通过多变量回归分析取出混杂因素，分别探索 D-二聚体与 WMH、EPV、CMB、腔隙之间的关系。纳入筛选的混杂因素：年龄、性别、高血压、糖尿病、吸烟史、心率、收缩压、舒张压、近期皮层下小梗死体积、D-二聚体，纤维蛋白原，白细胞计数，空腹血糖，糖化血红蛋白，总胆固醇，甘油三酯，低密度脂蛋白，高密度脂蛋白，C 反应蛋白，尿酸，同型半胱氨酸。

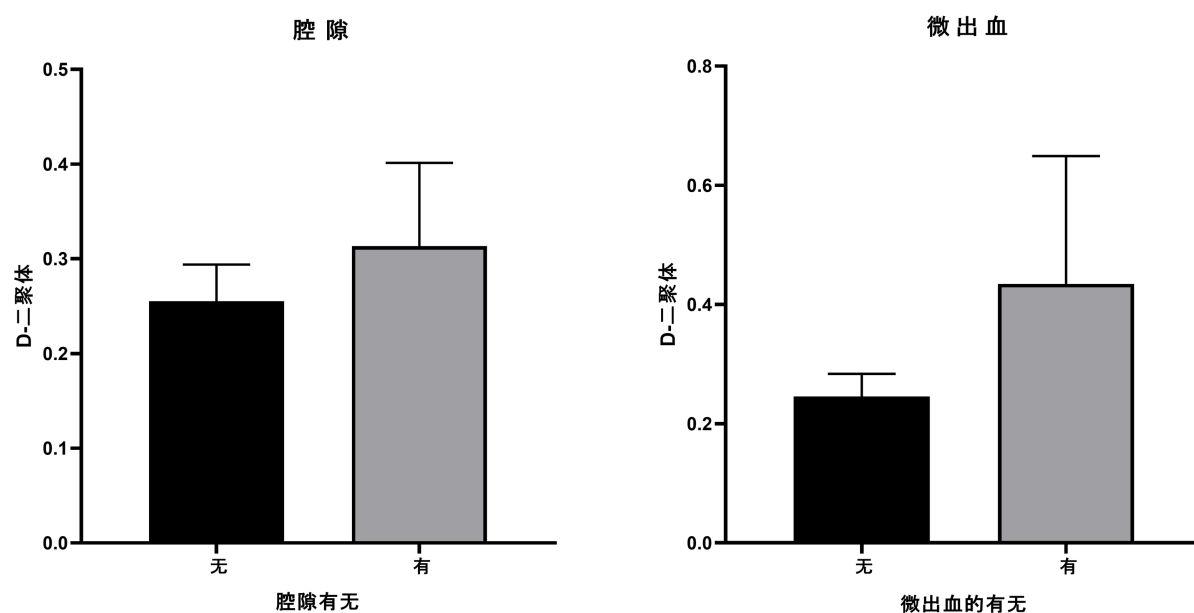
调整混杂因素年龄、高血压、总胆固醇、低密度脂蛋白、C 反应蛋白、同型半胱氨酸后，多因素 ordinal 分析结果提示 D-二聚体与白质高信号 Fazekas 分级呈正相关(回归系数(B) (95%置信区间(95% CI)) = 1.849 (0.115~3.584), P = 0.037) (表 2)。调整混杂因素年龄、性别、C 反应蛋白、纤维蛋白原后，多因素 ordinal 分析结果提示 D-二聚体与白质高信号 Fazekas 分级呈正相关 B (95% CI) = 0.644 (0.016, 1.271) (P = 0.044) (表 3)。我们进一步的结果提示，但 D-二聚体水平与腔隙(P = 0.948)以及微出血(P = 0.119)无相关性。

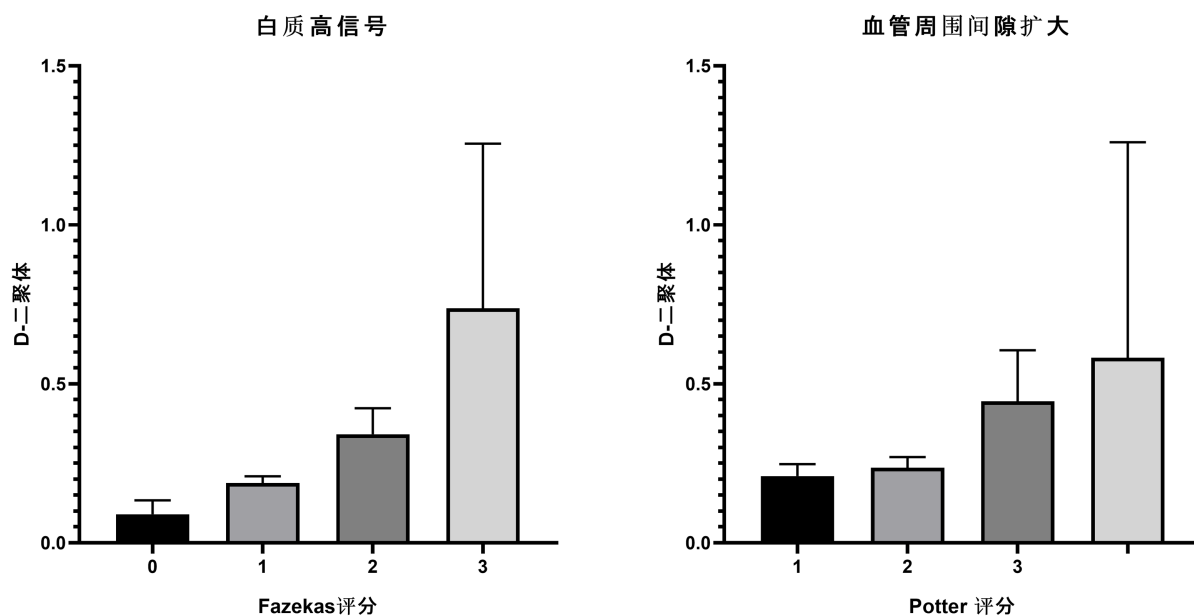
Table 1. The relationship between D-dimer and clinical data

表 1. D-二聚体与临床资料的关系

	N (100%)/ $\bar{X} \pm SD/M (Q1-Q3)$	P 值
年龄(岁)	62.575 \pm 11.713	<0.001
性别(男)	183 (63.103)	0.400
高血压	184 (63.448)	0.282
糖尿病	84 (28.966)	0.762
吸烟史	102 (35.172)	0.164
心率(次/分)	68 (60, 76)	0.106
收缩压(mmHg)	149 (135~165)	0.810
舒张压(mmHg)	83.5 (74~94)	0.318
脉压差(mmHg)	64 (53.25~76)	0.848
梗死体积(cm ³)	0.326 (0.144~0.728)	0.706
总脑小血管病负担	1.888 \pm 1.225	<0.001
D-二聚体(mg/L)	0.293 \pm 0.513	-

NIHSS: 美国国立卫生研究院卒中量表;
加粗 P 值表示有统计学意义(P < 0.05)。





D-二聚体表达量：无、有腔隙性梗死中分别是： 0.255 ± 0.194 、 0.313 ± 0.616 ；；无、有微出血中分别是： 0.246 ± 0.175 、 0.435 ± 0.697 ；在 Fazekas 评分 0、1、2、3 分中分别是： 0.090 ± 0.035 、 0.188 ± 0.131 、 0.341 ± 0.417 、 0.738 ± 1.335 ；在 potter 评分 1、2、3、4 分中的表达量分别是： 0.210 ± 0.185 、 0.236 ± 0.182 、 0.445 ± 0.606 、 0.582 ± 1.489 。单位：mg/L。

Figure 2. D-dimer levels in imaging characteristics of total MRI burden of cerebral small vessel disease

图 2. D-二聚体在脑小血管病总磁共振负担影像学特征中的表达

Table 2. Logistic regression analysis of D-dimer and WMH

表 2. D-二聚体与 WMH 的 logistic 回归分析

	单变量		多变量	
	B (95% CI)	P 值	B (95% CI)	P 值
年龄	0.043 (0.023~0.063)	<0.001	0.043 (0.016~0.070)	0.002
性别	0.168 (-0.291~0.628)	0.472	-	-
高血压	0.571 (0.102~1.041)	0.017	0.714 (0.092~1.336)	0.024
糖尿病	0.063 (-0.372~0.499)	0.775	-	-
吸烟	-0.068 (-0.532~0.397)	0.775	-	-
心率	0.015 (-0.004~0.034)	0.126	-	-
收缩压	-0.001 (-0.011~0.009)	0.784	-	-
舒张压	-0.006 (-0.022~0.010)	0.440	-	-
梗死体积	-0.075 (-0.364~0.215)	0.612	-	-
白细胞计数	0.015 (-0.062~0.092)	0.698	-	-
血糖	0.013 (-0.072~0.098)	0.768	-	-
糖化血红蛋白	0.053 (-0.160~0.266)	0.626	-	-
甘油三酯	-0.167 (-0.444~0.109)	0.236	-	-

Continued

总胆固醇	-0.263 (-0.492~0.035)	0.024	-0.199 (-1.285~0.817)	0.685
低密度脂蛋白	-0.318 (-0.597~0.040)	0.025	-0.234 (-1.285~0.817)	0.662
高密度脂蛋白	0.051 (-0.516~0.619)	0.860	-	-
C 反应蛋白	0.027 (0.005~0.049)	0.018	-0.003 (-0.035~0.029)	0.859
尿酸	0.001 (-0.002~0.003)	0.525	-	-
同型半胱氨酸	0.065 (0.021~0.110)	0.004	0.039 (-0.0177~0.095)	0.175
酸味蛋白原	0.540 (0.196~0.884)	0.002	-	-
D-二聚体	2.751 (1.567~3.936)	<0.001	1.849 (0.115~3.584)	0.037

加粗 P 值表示有统计学意义(P < 0.05)。

Table 3. Logistic regression analysis of D-dimer and EPVS
表 3. D-二聚体与 EPVS 的 logistic 回归分析

	单变量		多变量	
	B (95% CI)	P 值	B (95% CI)	P 值
年龄	0.067 (0.047~0.088)	<0.001	0.061 (0.039~0.083)	<0.001
性别	0.599 (0.158~1.041)	0.008	0.499 (0.007~0.991)	0.047
高血压	0.336 (-0.102~0.773)	0.133		
糖尿病	-0.037 (-0.453~0.379)	0.861		
吸烟	0.364 (-0.077~0.804)	0.106		
心率	0.003 (-0.015~0.021)	0.749		
收缩压	0.002 (-0.008~0.011)	0.713		
舒张压	-0.003 (-0.018~0.012)	0.706		
梗死体积	-0.076 (-0.348~0.195)	0.581		
白细胞计数	0.040 (-0.034~0.114)	0.288		
空腹血糖	0.005 (-0.076~0.085)	0.912		
糖化血红蛋白	-0.025 (-0.232~0.183)	0.815		
甘油三酯	-0.217 (-0.476~0.042)	0.101		
总胆固醇	-0.155 (-0.369~0.058)	0.154		
低密度脂蛋白	-0.156 (-0.414~0.102)	0.237		
高密度脂蛋白	-0.048 (-0.592~0.495)	0.862		
C 反应蛋白	0.021 (0.003~0.039)	0.023	0.004 (-0.017~0.024)	0.718
尿酸	0.001 (-0.002~0.003)	0.545		
同型半胱氨酸	0.033 (-0.009~0.075)	0.126		

Continued

纤维蛋白原	0.506 (0.178~0.833)	0.002	0.231 (-0.165~0.627)	0.253
D-二聚体	0.987 (0.315~1.659)	0.004	0.644 (0.016~1.271)	0.044

加粗 P 值表示有统计学意义($P < 0.05$)。

4. 讨论

本研究旨在探索 D-二聚体与脑小血管病总磁共振负担的关系。初步分析显示, D-二聚体水平与脑小血管病总磁共振负担呈正相关($P < 0.01$), 进一步的分析提示该原因可能是由于 D-二聚体反映了脑内白质高信号($P = 0.037$)以及血管周围间隙扩大($P = 0.044$)的严重程度。

越来越多的证据表明人体内凝血系统和炎症系统是相互作用、相互影响的。纤维蛋白的降解产物, 包括 D-二聚体, 在脑梗死的病理过程中与炎症反应相互作用、互为因果[18] [19] [20]。大量证据表明, 白质高信号与血管周围间隙扩大通常由慢性、持续性炎症导致, 并且引起脑内的慢性炎症反应[4] [5] [8]。而腔隙以及微出血与持续性脑内炎症反应无明显相关。因此, 我们对 D-二聚体与脑小血管病总磁共振负担的相关性做出如下推论: D-二聚体作为凝血系统活跃经济可靠的生物标志物, 反映了凝血系统以及炎症系统的严重程度, 进而反映了白质高信号以及血管周围间隙扩大的严重程度。我们的结果显示 D-二聚体与脑叶或者深部微出血之间的相关性无统计学意义, 原因可能是由于脑叶、深部微出血主要由淀粉样变性、高血压引起, 进而导致含铁血黄色的沉积, 该过程与脑内持续性的凝血障碍或者持续性的炎症反应无关[2] [6] [7]。腔隙通常被认为是由梗死、白质变性等众多病理过程转变而来, 脑软化灶的形成来源复杂, 其病理机制的回溯也复杂而且缺乏证据支撑。

大量临床研究表明, 更高的 D-二聚体水平往往预示更差的脑梗死预后, 其原因通常认为是由于 D-二聚体反应更严重的脑梗死程度以及更大的梗死体积所导致的[13] [19] [21] [22]。我们的研究提供了另一个想法: D-二聚体与脑小血管病的严重程度有关, 高 D-二聚体水平反映了高的脑小血管病总磁共振负担, 并且反映了更严重的脑小血管病慢性损伤以及更差的脑功能储备[23]。

有研究已经证明 D-二聚体再脑梗死中表达升高, 尤其与大动脉闭塞型脑梗死以及心源性卒中密切相关, 并且可以反应脑梗死体积的大小, 然而 D-二聚体与近期皮层下小梗死的相关性尚存在争议[13] [24] [25] [26]。为了避免脑梗死对脑小血管病磁共振负担的影响, 我们从新发梗死患者中筛选了近期皮层下小梗死患者, 并且将脑梗死体积纳入了混杂因素的调整中。我们的研究结果提示 D-二聚体与脑梗死体积无关, 我们认为这是由于 RSSI 患者梗死体积小, 容易被各种混杂因素影响所导致的。

我们的工作仍存在一些不足。首先, 因为严格的筛选, 病例数受限制, 由于不同治疗组之间的治疗方案存在差异, 磁敏感检查数量不足, 对与微出血的评估受到局限, 在未来研究中可以更多地收集完善磁敏感的病例。其次, 我们的纳入患者多是北方汉族, 具有较高同质性。最后, 由于横断面研究的局限性, 因果的明确受限, 可以通过队列研究和动态观察解决该问题。

总的来说, 我们的研究探明了 D-二聚体与脑小血管病总磁共振负担及其影像学特征的关系。可能在脑小血管病的诊断、评估以及治疗中起指导性作用。

参考文献

- [1] Gattringer, T., Eppinger, S., Pinter, D., Pirpamer, L., Berghold, A., Wunsch, G., *et al.* (2015) Morphological MRI Characteristics of Recent Small Subcortical Infarcts. *International Journal of Stroke*, **10**, 1037-1043. <https://doi.org/10.1111/ijis.12499>
- [2] Wardlaw, J.M., Smith, C. and Dichgans, M. (2013) Mechanisms of Sporadic Cerebral Small Vessel Disease: Insights

- from Neuroimaging. *The Lancet Neurology*, **12**, 483-497.
- [3] Wardlaw, J.M., Smith, E.E., Biessels, G.J., Cordonnier, C., Fazekas, F., Frayne, R., *et al.* (2013) Neuroimaging Standards for Research into Small Vessel Disease and Its Contribution to Ageing and Neurodegeneration. *The Lancet Neurology*, **12**, 822-838.
- [4] Blanco, P.J., Müller, L.O. and Spence, J.D. (2017) Blood Pressure Gradients in Cerebral Arteries: A Clue to Pathogenesis of Cerebral Small Vessel Disease. *Stroke and Vascular Neurology*, **2**, 108-117. <https://doi.org/10.1136/svn-2017-000087>
- [5] Satizabal, C.L., Zhu, Y.C., Mazoyer, B., Dufouil, C. and Tzourio, C. (2012) Circulating IL-6 and CRP Are Associated with MRI Findings in the Elderly: The 3C-Dijon Study. *Neurology*, **78**, 720-727. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e318248e50f>
- [6] Poels, M.M.F., Vernooij, M.W., Ikram, M.A., Hofman, A., Krestin, G.P., van der Lugt, A., *et al.* (2010) Prevalence and Risk Factors of Cerebral Microbleeds: An Update of the Rotterdam Scan Study. *Stroke*, **41**, S103-S106.
- [7] Ding, J., Sigurdsson, S., Garcia, M., Phillips, C.L., Eiriksdottir, G., Gudnason, V., *et al.* (2015) Risk Factors Associated with Incident Cerebral Microbleeds According to Location in Older People: The Age, Gene/Environment Susceptibility (AGES)-Reykjavik Study. *JAMA Neurology*, **72**, 682-688. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2015.0174>
- [8] Kwee, R.M. and Kwee, T.C. (2007) Virchow-Robin Spaces at MR Imaging. *RadioGraphics*, **27**, 1071-1086.
- [9] Lip, G.Y. and Lowe, G.D. (1995) Fibrin D-Dimer: A Useful Clinical Marker of Thrombogenesis? *Clinical Science*, **89**, 205-214. <https://doi.org/10.1042/cs0890205>
- [10] Haapaniemi, E. and Tatlisumak, T. (2009) Is D-Dimer Helpful in Evaluating Stroke Patients? A Systematic Review. *Acta Neurologica Scandinavica*, **119**, 141-150. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.2008.01081.x>
- [11] Perrier, A., Desmarais, S., Miron, M.J., de Moerloose, P., Lepage, R., Slosman, D., *et al.* (1999) Non-Invasive Diagnosis of Venous Thromboembolism in Outpatients. *Lancet*, **353**, 190-195.
- [12] Dunn, K.L., Wolf, J.P., Dorfman, D.M., Fitzpatrick, P., Baker, J.L. and Goldhaber, S.Z. (2002) Normal D-Dimer Levels in Emergency Department Patients Suspected of Acute Pulmonary Embolism. *Journal of the American College of Cardiology*, **40**, 1475-1478. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(02\)02172-1](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(02)02172-1)
- [13] Yuan, W. and Shi, Z.H. (2014) The Relationship between Plasma D-Dimer Levels and Outcome of Chinese Acute Ischemic Stroke Patients in Different Stroke Subtypes. *Journal of Neural Transmission*, **121**, 409-413. <https://doi.org/10.1007/s00702-013-1113-y>
- [14] Jin, L., Jin, H., Zhang, G. and Xu, G. (2000) Changes in Coagulation and Tissue Plasminogen Activator after the Treatment of Cerebral Infarction with Lumbrokinase. *Clinical Hemorheology and Microcirculation*, **23**, 213-218.
- [15] Skoloudík, D., Bar, M., Sanák, D., Bardon, P., Roubec, M., Langová, K., *et al.* (2010) D-Dimers Increase in Acute Ischemic Stroke Patients with the Large Artery Occlusion, but Do Not Depend on the Time of Artery Recanalization. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*, **29**, 477-482. <https://doi.org/10.1007/s11239-009-0372-9>
- [16] Sims, J.R., Gharai, L.R., Schaefer, P.W., Vangel, M., Rosenthal, E.S., Lev, M.H., *et al.* (2009) ABC/2 for Rapid Clinical Estimate of Infarct, Perfusion, and Mismatch Volumes. *Neurology*, **72**, 2104-2110.
- [17] Potter, G.M., Chappell, F.M., Morris, Z. and Wardlaw, J.M. (2015) Cerebral Perivascular Spaces Visible on Magnetic Resonance Imaging: Development of a Qualitative Rating Scale and Its Observer Reliability. *Cerebrovascular Diseases*, **39**, 224-231. <https://doi.org/10.1159/000375153>
- [18] Piazza, O., Scarpato, G., Cotena, S., Lonardo, M. and Tufano, R. (2010) Thrombin Antithrombin Complex and IL-18 Serum Levels in Stroke Patients. *Neurology International*, **2**, e1. <https://doi.org/10.4081/ni.2010.e1>
- [19] Welsh, P., Barber, M., Langhorne, P., Rumley, A., Lowe, G.D. and Stott, D.J. (2009) Associations of Inflammatory and Haemostatic Biomarkers with Poor Outcome in Acute Ischaemic Stroke. *Cerebrovascular Diseases*, **27**, 247-253. <https://doi.org/10.1159/000196823>
- [20] Lowe, G.D., Rumley, A., McMahon, A.D., Ford, I., O'Reilly, D.S., Packard, C.J., *et al.* (2004) Interleukin-6, Fibrin D-Dimer, and Coagulation Factors VII and XIIIa in Prediction of Coronary Heart Disease. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, **24**, 1529-1534.
- [21] Goldenberg, N.A., Jenkins, S., Jack, J., Armstrong-Wells, J., Fenton, L.Z., Stence, N.V., *et al.* (2013) Arteriopathy, D-Dimer, and Risk of Poor Neurologic Outcome in Childhood-Onset Arterial Ischemic Stroke. *The Journal of Pediatrics*, **162**, 1041-1046.E1.
- [22] Wang, J., Ning, R. and Wang, Y. (2016) Plasma D-Dimer Level, the Promising Prognostic Biomarker for the Acute Cerebral Infarction Patients. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases: The Official Journal of National Stroke Association*, **25**, 2011-2015.
- [23] Kim, B.J. and Lee, S.H. (2015) Prognostic Impact of Cerebral Small Vessel Disease on Stroke Outcome. *Journal of Stroke*, **17**, 101-110. <https://doi.org/10.5853/jos.2015.17.2.101>

- [24] Folsom, A.R., Gottesman, R.F., Appiah, D., Shahar, E. and Mosley, T.H. (2016) Plasma D-Dimer and Incident Ischemic Stroke and Coronary Heart Disease: The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Stroke*, **47**, 18-23. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.115.011035>
- [25] Tombul, T., Atbas, C. and Anlar, O. (2005) Hemostatic Markers and Platelet Aggregation Factors as Predictive Markers for Type of Stroke and Neurological Disability Following Cerebral Infarction. *Journal of Clinical Neuroscience*, **12**, 429-434.
- [26] Zi, W.J. and Shuai, J. (2014) Plasma D-Dimer Levels Are Associated with Stroke Subtypes and Infarction Volume in Patients with Acute Ischemic Stroke. *PLoS ONE*, **9**, e86465. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0086465>