

扩大的血管周围间隙与非心源性脑梗死患者缺血性卒中复发的相关性

杨晓雨, 苏宸, 王瑶, 赵仁亮*

青岛大学附属医院神经内科, 山东 青岛

收稿日期: 2023年2月15日; 录用日期: 2023年3月9日; 发布日期: 2023年3月16日

摘要

目的: 探讨不同部位的扩大的血管周围间隙(EPVS)与非心源性脑梗死患者缺血性卒中复发的关系。方法: 收集2019年6月~2020年12月期间住院的临床资料完整的704例急性非心源性脑梗死患者, 评估患者EPVS的部位及严重程度并分组。随访1年, 根据有无缺血性卒中复发分为复发组和未复发组, 比较两组患者临床资料及影像学资料之间的差异, 通过Logistic回归分析复发缺血性卒中的危险因素。结果: 随访1年时, 复发组100例(14.20%), 未复发组604例(85.80%), 两组在年龄、高血压、糖尿病、空腹血糖、服用抗血小板药物情况、服用他汀药物、脑动脉狭窄、基底节EPVS方面均有统计学差异($P < 0.05$), Logistic回归分析显示年龄、高血压、糖尿病、脑动脉狭窄、中重度基底节EPVS是卒中复发的独立危险因素, 规律服用抗血小板药物是其独立保护因素。结论: 中重度基底节EPVS与复发缺血性卒中存在相关性, 中重度基底节EPVS是复发性缺血性卒中的独立危险因素, 可作为未来缺血性卒中复发的预测指标。

关键词

扩大的血管周围间隙, 脑小血管病, 复发性卒中

Correlation of Enlarged Perivascular Spaces with Recurrent Ischemic Stroke in Patients with Noncardiogenic Cerebral Infarction

Xiaoyu Yang, Chen Su, Yao Wang, Renliang Zhao*

Department of Neurology, Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong

Received: Feb. 15th, 2023; accepted: Mar. 9th, 2023; published: Mar. 16th, 2023

*通讯作者 Email: zhrenliang@163.com

文章引用: 杨晓雨, 苏宸, 王瑶, 赵仁亮. 扩大的血管周围间隙与非心源性脑梗死患者缺血性卒中复发的相关性[J]. 临床医学进展, 2023, 13(3): 3723-3730. DOI: 10.12677/acm.2023.133534

Abstract

Objective: To investigate the relationship between enlarged perivascular spaces (EPVS) and recurrent ischemic stroke in patients with noncardiogenic cerebral infarction. **Methods:** A total of 704 patients with acute ischemic stroke admitted to our hospital from June 2019 to December 2020 were chosen in our study. Patients were evaluated by the site and severity of EPVS and followed up for 1 year. According to the recurrence of ischemic stroke, they were divided into a recurrence group and a non-recurrence group, comparing the clinical data and imaging data of the two groups. The independent influencing factors of recurrent ischemic stroke were determined by multivariate Logistic regression analysis. **Results:** At the one-year follow-up, 100 cases (14.20%) were in the recurrence group and 604 cases (85.80%) in the non-recurrence group. There were statistically significant differences between the two groups in age, hypertension, diabetes, fasting blood glucose, antiplatelet drugs, lipid regulating drugs, cerebral artery stenosis, and BG-EPVS. Multivariate logistic regression analysis showed that age, hypertension, diabetes, cerebral artery stenosis, and BG-EPVS were independent risk factors for recurrent ischemic stroke, taking antiplatelet drugs was an independent protective factor for recurrent ischemic stroke. **Conclusion:** Moderate-severe BG-EPVS is associated with recurrent ischemic stroke. The moderate-severe BG-EPVS is an independent risk factor for recurrent ischemic stroke.

Keywords

Enlarged Perivascular Spaces, Cerebral Small Vessel Diseases, Recurrent Stroke

Copyright © 2023 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. 引言

扩大的血管周围间隙(enlarged perivascular spaces, EPVS)是脑类淋巴系统重要的组成部分,在脑内代谢废物的清除过程中起重要作用,可以提示脑小血管病的早期改变[1]。EPVS 是指环绕在脑小血管壁周围的组织间隙,直径通常小于 3 mm,主要分布在半卵圆中心、基底节、中脑和海马[2]。众所周知,缺血性卒中具有高复发率的特点,中国国家卒中登记处研究表明虽然自 2007 年以来卒中复发情况较前好转,但是卒中 1 年复发率仍有 12.5% [3]。与首次卒中相比,复发性卒中的致残率和病死率较高,严重影响患者的预后和生活质量[4]。中国国家卒中登记处报告了急性脑梗死患者的高死亡率,住院期间和 3 个月死亡率分别为 1.4%和 5.6% [3] [5]。因此全面探究复发缺血性卒中的影响因素及预测方法具有重要意义。关于 EPVS 与复发性缺血性卒中的相关性研究较少报道。本研究旨在探讨 EPVS 与非心源性复发性缺血性卒中相关性,为卒中二级预防提供新的思路。

2. 资料与方法

2.1. 研究对象

收集 2019 年 6 月~2020 年 12 月期间在青岛大学附属医院神经内科住院的首次发生急性脑梗死患者,共 704 例,首发脑梗死定义为: 1、首次出现神经系统缺损症状和体征; 2、颅脑 MRI 显示责任病灶为新发且唯一的病灶。纳入标准: 1) 所有患者均符合《中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018》中关于脑梗死的

诊断标准,且 TOAST 分型除外心源性栓塞型[6]; 2) 年龄 ≥ 18 岁; 3) 发病 7 天内就诊; 4) 患者知情同意,排除标准: 1) 合并其他中枢神经系统疾病(如脑出血、蛛网膜下腔出血、脑肿瘤等)的患者; 2) 合并严重心肺功能不全、严重心律失常、肝肾功能不全的患者; 3) 因心脏起搏器、支架置入、严重肾功能不全、造影剂过敏等不能行颅脑 MR 和头颈部 CTA 检查者; 4) 急性脑梗死接受过溶栓治疗或血管内介入治疗患者; 5) 既往发生脑梗死、脑内出血、蛛网膜下腔出血者。6) 病史资料不完整; 失访。

2.2. 临床资料收集

入院当天收集患者的基本资料,包括年龄、性别、吸烟史、饮酒史; 既往史包括高血压、糖尿病、冠心病、高脂血症等病史,实验室指标包括甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、空腹血糖(FBG)、同型半胱氨酸(HCY)。分别收集患者随访 1 年期间服用抗血小板、调脂药物情况。

2.3. 影像学检查方法

所有入组患者在入院 1 周内完善颅脑 MRI 和头颈部 CTA 检查。颅脑 MRI 使用 Signa HD3.0T (美国 GE 公司)强超导磁共振扫描仪; 采用头颈部 CTA 检测脑动脉狭窄情况,颅外动脉狭窄程度按照北美症状性颈动脉内膜切除试验研究测量标准。颅内动脉狭窄采用华法林阿司匹林治疗症状性颅内动脉狭窄的随机对照研究中所公布的 WASID 法[7]。本研究根据颅内或颅外动脉狭窄程度将入组患者分为: 脑动脉狭窄 $< 50\%$ 组, 脑动脉狭窄 $50\% \sim 70\%$ 组, 脑动脉狭窄 $> 70\%$ 组。

EPVS 诊断标准参考中国脑小血管病诊治专家共识[8]。目前常采用视觉量化评分评估扩大的血管周围间隙(EPVS) [9]。本研究采用 Potter 评分将半卵圆中心 EPVS 和基底节 EPVS 分为 0~4 级, 0~1 级为轻度, 2~4 级为中重度[10]。

2.4. 统计学分析

应用 SPSS 26.0 软件进行统计学处理。定性资料以频数表示,组间比较采用卡方检验; 符合正态分布的定量资料以均数 \pm 标准差表示,组间比较采用独立样本 t 检验。不符合正态分布的定量资料以中位数(Q_{25} , Q_{75})表示,组间比较采用 Mann-Whitney U 检验; 采用多因素 logistic 回归分析复发缺血性卒中的影响因素, $P < 0.05$ 有统计学意义。

3. 结果

3.1. 复发组与未复发组患者一般临床资料比较

研究期间共纳入 704 例患者,1 年随访分析示复发组 100 例,未复发组 604 例,两组在年龄、高血压、糖尿病、空腹血糖(FBG)、服用抗血小板药物、服用他汀药物、脑动脉狭窄、基底节 EPVS 方面差异有统计学意义($P < 0.05$) (见表 1, 表 2)。

Table 1. Recurrence group and non-recurrence group clinical data comparison

表 1. 复发组与未复发组一般临床资料分析

变量	未复发组	复发组	T/Z 或 χ^2	P
年龄[岁, M (Q1, Q3)]	64 (56, 70)	67 (64, 73)	-3.885	<0.001
性别(男/女)	409/195	67/33	0.020	0.887
高血压 n (%)	376 (62.3)	85 (85.0)	19.643	<0.001
糖尿病 n (%)	190 (31.5)	50 (50.0)	13.129	<0.001

Continued

冠心病 n (%)	93 (15.4)	21 (21.0)	1.984	0.159
高脂血症 n (%)	67 (11.1)	15 (15.0)	1.273	0.259
吸烟史 n (%)	241 (39.9)	42 (42.0)	0.157	0.692
饮酒史 n (%)	192 (31.8)	30 (30.0)	0.127	0.722
服用抗血小板药 n (%)	399 (66.1)	49 (49.0)	10.790	0.001
服用他汀 n (%)	410 (67.9)	56 (56.0)	5.412	0.020
实验室指标[mmol/L, M (Q1, Q3)]				
LDL-C	2.41 (1.90, 2.99)	2.38 (1.79, 3.29)	-0.901	0.367
TG	1.19 (0.84, 1.67)	1.19 (0.93, 1.61)	-0.757	0.449
TC	4.16 (3.44, 4.83)	4.06 (3.35, 5.11)	-0.044	0.965
FBG	5.29 (4.74, 6.68)	6.05 (5.01, 8.01)	-3.116	0.002
HDL-C	1.13 (0.97, 1.30)	1.06 (0.96, 1.22)	-1.750	0.080
HCY	11.79 (9.65, 14.20)	11.84 (9.90, 13.84)	-0.337	0.736
NIHSS [分, M (Q1, Q3)]	3 (1, 6)	3 (2, 6)	-1.502	0.133

注: TG: 甘油三酯; TC: 总胆固醇; LDL-C: 低密度脂蛋白胆固醇; HDL-C: 高密度脂蛋白胆固醇; FBG: 空腹血糖; HCY: 同型半胱氨酸; M (Q1, Q3): 中位数(四分位数); n: 例数; NIHSS 美国国立卫生研究院卒中量表; $P < 0.05$ 有统计学意义。

Table 2. Recurrence group and non-recurrence group clinical imaging data comparison

表 2. 复发组与未复发组影像学资料比较

变量	未复发组	复发组	χ^2	P
脑动脉狭窄 n (%)			7.297	0.026
<50%	333 (55.1)	41 (41.0)		
50%~70%	216 (35.8)	45 (45.0)		
>70%	55 (9.1)	14 (14.0)		
基底节 EPVSn (%)			44.744	< 0.001
轻度	410 (67.9)	33 (33.0)		
中重度	194 (32.1)	67 (67.0)		
半卵圆中心 EPVSn (%)			3.849	0.050
轻度	388 (64.2)	54 (54.0)		
中重度	216 (35.8)	46 (46.0)		

注: $P < 0.05$ 有统计学意义。

3.2. 复发性缺血性卒中的多因素分析

利用 Logistic 回归模型, 以表 1, 表 2 中影响复发性缺血性卒中单因素分析中有统计学意义的因素为自变量, 以复发组/未复发组为因变量进行统计分析, 结果: 年龄、高血压、糖尿病、脑动脉狭窄、基底节 EPVS 是 1 年卒中复发的独立危险因素, 而服用抗血小板药物是其保护性因素($P < 0.05$) (详见表 3)。

Table 3. Analysis of risk factors for recurrent stroke
表 3. 缺血性卒中复发的危险因素分析

变量	回归系数	标准误	Wald	OR 值	95%可信区间	<i>P</i>
年龄	0.043	0.014	9.631	1.044	[1.016~1.074]	0.002
空腹血糖	0.043	0.060	0.505	1.044	[0.928~1.174]	0.477
高血压	0.946	0.309	9.355	2.575	[1.405~4.720]	0.002
糖尿病	0.598	0.285	4.406	1.818	[1.040~3.176]	0.036
服用抗血小板药	-1.075	0.379	8.033	0.341	[0.162~0.718]	0.005
服用他汀	0.316	0.385	0.672	1.372	[0.644~2.919]	0.412
脑动脉狭窄			8.306			0.016
<50%	.	-		-	-	
50%~70%	0.580	0.253	5.242	1.785	[1.087~2.932]	0.022
>70%	0.934	0.387	5.814	2.545	[1.191~5.438]	0.016
中重度基底节 EPVS	0.708	0.121	34.107	2.030	[1.601~2.575]	<0.001

注： $P < 0.05$ 有统计学意义。

4. 讨论

缺血性卒中是许多国家死亡和长期残疾的主要原因之一，约 25% 的卒中患者会经历卒中复发[11]。一项关于卒中复发风险及二级预防的人群基础队列研究提出：首次卒中患者的卒中复发率从 1995 年至 2005 年间有所下降，但此后没有明显变化[12]，这表明目前的二级预防策略还需进一步改进和完善。卒中复发风险较高，可能与传统风险因素的控制不佳或对潜在的新风险因素缺乏认识和管理有关[13] [14]。因此明确复发性缺血性卒中的危险因素对指导卒中的二级预防从而减少卒中复发率具有重要意义，明确复发性卒中的危险因素有助于改进二级预防策略，明确 EPVS 与复发性卒中的相关性有助于平衡患者抗血栓治疗的获益与风险。

4.1. 复发缺血性卒中危险因素分析

复发性缺血性卒中有多种危险因素：高血压、糖尿病、脑动脉粥样硬化性狭窄、是否规律服用抗血栓药物等[15]。本研究显示年龄、高血压、糖尿病是卒中后 1 年复发缺血性卒中的独立危险因素。年龄越大，卒中复发风险越高。与非高血压患者相比，高血压患者缺血半暗带面积更小，而缺血核心区面积更大，更容易导致卒中的进展和复发[16] [17] [18]。最新卒中二级预防策略提出，对于合并有高血压的卒中/TIA 患者，推荐血压控制在 130/80 mmHg 以下，可降低卒中复发率[15]。一项荟萃分析表明急性卒中患者糖尿病的患病率为 28%，其中缺血性中风患者糖尿病患病率为 33% [19]。而在本研究中合并 2 型糖尿病的患者比例更高。本研究显示脑动脉狭窄(颅内动脉和颅外动脉)是非心源性卒中后 1 年复发性缺血性卒中的独立危险因素。研究表明颅内动脉狭窄的严重程度是卒中复发风险的有力预测因子，狭窄 $\geq 70\%$ 的患者 1 年复发率可达 18% [20]。本研究显示服用抗血小板药物情况与复发性缺血性卒中存在相关性，规律服用抗血小板药物的患者卒中复发率较低，表明抗血栓治疗可有效预防卒中复发。二级预防策略建议非心源性卒中患者长期服用单一抗血小板药物预防卒中复发[15]。研究表明首次卒中后约 70% 患者坚持服用抗血栓药，60% 左右的患者坚持抗高血压药和他汀类药物，这表明卒中后患者可能存在药物依从性问题[12]。最新二级预防指南首次提出患者行为干预策略 - 卒中/TIA 患者可以通过加强对卒中知晓程度、

改变生活方式、提高药物依从性来预防卒中复发[15]。

4.2. 不同部位 EPVS 与复发缺血性卒中的相关性

血管周围间隙扩大是脑小血管病的一种 MR 影像表现，多分布于基底神经节(BG)和半卵圆中心(CS) [10]。基底节 EPVS 的形成可能由高血压介导的脑小血管病所致，半卵圆中心 EPVS 可能与脑淀粉样物质沉积有关[21]。EPVS 在缺血性卒中患者中普遍存在，尤其是 CS-EPVS [22]。迄今研究表明 EPVS 与卒中后功能残疾、认知减退、卒中复发有关[23] [24]。Yang 等[25]研究，发现 BG-PVS 严重程度越大，缺血性卒中的预后越差，提示 BG-PVS 是卒中后不良结局、卒中进展的危险因素。Lau 等[26]进行了两项前瞻性研究以探讨 BG-EPVS、CS-EPVS 二者的临床和影像学相关性、种族差异以及对卒中和死亡的预后影响，研究根据 EPVS 数目将 EPVS 分为三组：<11 组、11~20 组和>20 组，结果发现当 BG-EPVS 大于 20 时，其卒中复发风险比 < 11，BG-EPVS 增加 1.8 倍，提出 BG-EPVS 与复发缺血性卒中存在相关性。虽然 BG-PVS 与 CS-PVS 危险因素相似，但是 CS-PVS 与复发性缺血性卒中无显著相关性。近期国内一项回顾性研究表明 BG-PVS 与复发性缺血性卒中之间存在相关性，中 - 重度 BG-PVS 是复发缺血性卒中的独立危险因素[27]。但是这些研究未考虑脑动脉狭窄、抗血小板药物等因素的影响。本研究分别探究了基底节 EPVS 和半卵圆中心 EPVS 与非心源性复发缺血性卒中的相关性，结果显示基底节 EPVS 与非心源性缺血性卒中存在相关性，中重度 EPVS 1 年卒中复发的风险是轻度 EPVS 患者的 2.03 倍，本研究未显示半卵圆中心 EPVS 与心源性缺血性卒中复发存在相关性。

4.3. 基底节 EPVS 与复发缺血性卒中相关机制

EPVS 主要表现为血管内膜透明质增厚，内皮细胞功能受损、管腔狭窄及淋巴清除率下降，年龄增长，血管弹性降低，脑脊液产生减少，使淋巴清除率下降及有毒物质积累，细胞间液引流障碍；另外内皮细胞功能受损、血脑屏障通透性增加导致 EPVS 的发生及进展[28] [29]。基底节 EPVS 如何影响卒中复发的机制尚不明确，基底节 EPVS 与半卵圆中心 EPVS 相比较，穿支血管更容易受高血压的影响，尤其是中重度基底节 EPVS，血管内皮细胞损伤慢性累积，血管平滑肌细胞增生，在这种状态下，脑组织易受到缺血损伤，脑循环自动调节功能受损，代偿侧枝的血流减少，侧枝循环变差，导致复发脑梗死的风险增加[8] [27]。另外，动物实验表明 CSVD 可能影响梗死部位的缺血半暗带程度及缺血核心区大小，相比较轻度基底节 EPVS，中重度 EPVS 卒中患者的脑组织缺血半暗带程度可能更小，缺血核心区面积更大[30]。因此，中重度基底节 EPVS 是非心源性脑梗死患者卒中复发的危险因素。

5. 结论

综上所述，中重度基底节 EPVS 是复发性缺血性卒中的独立危险因素，中重度基底节 EPVS 有望成为复发性缺血性卒中的预测指标，这对临床医师早期评估缺血性卒中患者复发风险及改进卒中二级预防策略具有重要指导意义。

参考文献

- [1] Hladky, S.B. and Barrand, M.A. (2018) Elimination of Substances from the Brain Parenchyma: Efflux via Perivascular Pathways and via the Blood-Brain Barrier. *Fluids and Barriers of the CNS*, **15**, Article No. 30. <https://doi.org/10.1186/s12987-018-0113-6>
- [2] MacLulich, A.M., Wardlaw, J.M., Ferguson, K.J., et al. (2004) Enlarged Perivascular Spaces Are Associated with Cognitive Function in Healthy Elderly Men. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, **75**, 1519-1523. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2003.030858>
- [3] Xu, J., Zhang, X., Jin, A., et al. (2022) Trends and Risk Factors Associated with Stroke Recurrence in China,

- 2007-2018. *JAMA Network Open*, **5**, e2216341. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2022.16341>
- [4] Francis, F., Ballerini, L. and Wardlaw, J.M. (2019) Perivascular Spaces and Their Associations with Risk Factors, Clinical Disorders and Neuroimaging Features: A Systematic Review and Meta-Analysis. *International Journal of Stroke*, **14**, 359-371. <https://doi.org/10.1177/1747493019830321>
- [5] Sun, S., Pan, Y., Bai, L., et al. (2019) GWTG Risk Model for All Stroke Types Predicts In-Hospital and 3-Month Mortality in Chinese Patients with Acute Stroke. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, **28**, 800-806. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2018.11.024>
- [6] 彭斌, 吴波. 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.
- [7] Samuels, O.B., Joseph, G.J., Lynn, M.J., et al. (2000) A Standardized Method for Measuring Intracranial Arterial Stenosis. *AJNR American Journal of Neuroradiology*, **21**, 643-646.
- [8] 中国研究型医院学会脑小血管病专业委员会. 中国脑小血管病诊治专家共识 2021[J]. 中国卒中杂志, 2021, 16(7): 1673-5765.
- [9] Adams, H.H., Cavalieri, M., Verhaaren, B.F., et al. (2013) Rating Method for Dilated Virchow-Robin Spaces on Magnetic Resonance Imaging. *Stroke*, **44**, 1732-1735. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.111.000620>
- [10] Potter, G.M., Chappell, F.M., Morris, Z., et al. (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>
- [11] Writing Group M, Mozaffarian, D., Benjamin, E.J., et al. (2016) Executive Summary: Heart Disease and Stroke Statistics—2016 Update: A Report from the American Heart Association. *Circulation*, **133**, 447-454. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000366>
- [12] Flach, C., Muruet, W., Wolfe, C.D.A., et al. (2020) Risk and Secondary Prevention of Stroke Recurrence: A Population-Based Cohort Study. *Stroke*, **51**, 2435-2444. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.120.028992>
- [13] Wang, Y. (2021) Residual Recurrence Risk of Ischaemic Cerebrovascular Events: Concept, Classification and Implications. *Stroke and Vascular Neurology*, **6**, 155-157. <https://doi.org/10.1136/svn-2021-000885>
- [14] Bohula, E.A., Giugliano, R.P., Cannon, C.P., et al. (2015) Achievement of Dual Low-Density Lipoprotein Cholesterol and High-Sensitivity C-Reactive Protein Targets More Frequent with the Addition of Ezetimibe to Simvastatin and Associated with Better Outcomes in IMPROVE-IT. *Circulation*, **132**, 1224-1233. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018381>
- [15] Kleindorfer, D.O., Towfighi, A., Chaturvedi, S., et al. (2021) 2021 Guideline for the Prevention of Stroke in Patients with Stroke and Transient Ischemic Attack: A Guideline from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*, **52**, e364-e467. <https://doi.org/10.1161/STR.0000000000000375>
- [16] Lima, F.O., Furie, K.L., Silva, G.S., et al. (2010) The Pattern of Leptomeningeal Collaterals on CT Angiography Is a Strong Predictor of Long-Term Functional Outcome in Stroke Patients with Large Vessel Intracranial Occlusion. *Stroke*, **41**, 2316-2322. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.110.592303>
- [17] Leonardi-Bee, J., Bath, P.M., Phillips, S.J., et al. (2002) Blood Pressure and Clinical Outcomes in the International Stroke Trial. *Stroke*, **33**, 1315-1320. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000014509.11540.66>
- [18] Menon, B.K., Smith, E.E., Coutts, S.B., et al. (2013) Leptomeningeal Collaterals Are Associated with Modifiable Metabolic Risk Factors. *Annals of Neurology*, **74**, 241-248. <https://doi.org/10.1002/ana.23906>
- [19] Lau, L.H., Lew, J., Borschmann, K., et al. (2019) Prevalence of Diabetes and Its Effects on Stroke Outcomes—A Meta-Analysis and Literature Review. *Journal of Diabetes Investigation*, **10**, 780-792. <https://doi.org/10.1111/jdi.12932>
- [20] Kasner, S.E., Chimowitz, M.I., Lynn, M.J., et al. (2006) Predictors of Ischemic Stroke in the Territory of a Symptomatic Intracranial Arterial Stenosis. *Circulation*, **113**, 555-563. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.578229>
- [21] Brown, R., Benveniste, H., Black, S.E., et al. (2018) Understanding the Role of the Perivascular Space in Cerebral Small Vessel Disease. *Cardiovascular Research*, **114**, 1462-1473. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvy113>
- [22] Song, Q., Cheng, Y., Wang, Y., et al. (2021) Enlarged Perivascular Spaces and Hemorrhagic Transformation after Acute Ischemic Stroke. *Annals of Translational Medicine*, **9**, 1126. <https://doi.org/10.21037/atm-21-1276>
- [23] Arba, F., Quinn, T.J., Hankey, G.J., et al. (2018) Enlarged Perivascular Spaces and Cognitive Impairment after Stroke and Transient Ischemic Attack. *International Journal of Stroke*, **13**, 47-56. <https://doi.org/10.1177/1747493016666091>
- [24] Arba, F., Inzitari, D., Ali, M., et al. (2017) Small Vessel Disease and Clinical Outcomes after IV rt-PA Treatment. *Acta Neurologica Scandinavica*, **136**, 72-77. <https://doi.org/10.1111/ane.12745>
- [25] Yang, H., Shen, R., Jin, Z., et al. (2016) Dilated Virchow-Robin Spaces in First-Ever Lacunar Stroke Patients: Topography and Clinical Correlations. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, **25**, 306-311.

- <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2015.09.034>
- [26] Lau, K.K., Li, L., Lovelock, C.E., *et al.* (2017) Clinical Correlates, Ethnic Differences, and Prognostic Implications of Perivascular Spaces in Transient Ischemic Attack and Ischemic Stroke. *Stroke*, **48**, 1470-1477. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.117.016694>
- [27] 黄珊, 张敏, 黄宽宽, 等. 血管周围间隙扩大与脑梗死患者中国缺血性脑卒中亚型分型及复发的相关性研究[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2020, 22(9): 1009-0126.
- [28] Li, Y., Li, M., Yang, L., *et al.* (2019) The Relationship between Blood-Brain Barrier Permeability and Enlarged Perivascular Spaces: A Cross-Sectional Study. *Clinical Interventions in Aging*, **14**, 871-878. <https://doi.org/10.2147/CIA.S204269>
- [29] E. Z C, M. W S, J. v d H H, *et al.* (2017) Blood-Brain Barrier Leakage Is More Widespread in Patients with Cerebral Small Vessel Disease. *Neurology*, **88**, 426-432. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000003556>
- [30] McCabe, C., Gallagher, L., Gsell, W., *et al.* (2009) Differences in the Evolution of the Ischemic Penumbra in Stroke-Prone Spontaneously Hypertensive and Wistar-Kyoto Rats. *Stroke*, **40**, 3864-3868. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.109.559021>