·神经专栏·

非致残性急性缺血性脑血管病合并右向左分流患者脑小血管病影像学特征分析

刘读天，卜 宁*，翟妮娜，李晓会，李 苗
（西安交通大学第二附属医院神经内科，陕西 西安 710004）

［摘要］ **目的** 探讨非致残性急性缺血性脑血管病患者合并右向左分流（right-to-left shunt，RLS）与脑小血管病（cerebral small vessel disease，CSVD）影像学特征的相关性。**方法** 回顾性纳入2018年7月—2020年7月于西安交通大学第二附属医院神经内科住院的短暂性脑缺血发作（transient ischemic attack，TIA）及轻型脑卒中（美国国立卫生研究院卒中量表评分≤5分）患者，所有患者均完成头颅磁共振成像及经颅多普勒发泡试验。采用SPM12软件评估脑灰质体积、脑白质体积、脑总体积及脑实质与脑总体积比值（brain parenchymal fraction，BPF）。通过视觉评估腔隙、脑白质高信号（white matter hyperintensities，WMH）、血管周围间隙（perivascular spaces，PVS），并计算改良版CSVD总负荷评分（未纳入脑微出血，评分范围0～3分）。采用多变量有序Logistic回归分析RLS与改良版CSVD总负荷评分是否相关。**结果** 最终纳入非致残性急性缺血性脑血管病患者376例，其中RLS阳性组116例（30.9%），RLS阴性组260例（69.1%）。RLS阳性组TIA比例低于RLS阴性组，轻型卒中和吸烟史比例高于RLS阴性组，差异有统计学意义（$P<0.05$）。随着RLS分级升高，轻型卒中比例呈上升趋势，差异有统计学意义（$P<0.05$）。与阴性组相比，轻—中度分流组的腔隙发生率、基底节区PVS、半卵圆中心PVS、脑深部WMH评分及改良版CSVD总负荷评分均显著升高；与轻—中度分流组相比，重度分流组的改良版CSVD总负荷评分显著升高，差异有统计学意义（$P<0.05$）。各组间脑灰质体积、脑白质体积、脑总体积及BPF比较差异无统计学意义（$P>0.05$）。随着改良版CSVD总负荷评分升高，年龄、高血压比例、糖尿病比例、轻型卒中比例、RLS阳性率及血清胱抑素C水平均呈递增趋势，估算肾小球滤过率（estimated glomerular filtration rate，eGFR）呈递减趋势（$P<0.05$）。校正潜在混杂因素后，多变量有序Logistic回归分析显示，RLS阳性（OR=2.08，95%*CI*：1.35～3.23，$P=0.001$）、年龄（OR=1.09，95%*CI*：1.07～1.12，$P<0.001$）、高血压（OR=2.70，95%*CI*：1.82～4.00，$P<0.001$）及轻型卒中（OR=3.29，95%*CI*：2.17～5.00，$P<0.001$）是更高的改良版CSVD总负荷评分的影响因素。**结论** 在非致残性急性缺血性脑血管病患者中，RLS与更高的改良版CSVD总负荷评分独立相关，可能影响全脑健康。

［关键词］ 脑血管障碍；右向左分流；磁共振成像 doi：10.3969/j.issn.1007-3205.2026.09.010
［中图分类号］ R743.9 ［文献标志码］ A ［文章编号］ 1007-3205（2026）09-1067-10

Imaging features of cerebral small vessel disease in patients with non-disabling acute ischemic cerebrovascular disease and right-to-left shunt

LIU Du-tian, BU Ning*, ZHAI Ni-na, LI Xiao-hui, LI Miao
(*Department of Neurology, the Second Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Shaanxi Province, Xi'an* 710004, *China*)

［**Abstract**］ **Objective** To investigate the association of right-to-left shunt (RLS) with cerebral small vessel disease (CSVD) imaging features in patients with non-disabling acute ischemic stroke (AIS). **Methods** Patients with transient ischemic attack (TIA) and minor ischemic stroke (National Institutes of Health Stroke Scale [NIHSS] score ≤5) admitted to the Department of Neurology, the Second Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University between July 2018 and July 2020 were retrospectively enrolled. All patients underwent cranial magnetic resonance imaging (MRI) and contrast-enhanced transcranial Doppler (c-TCD). Gray matter volume, white matter volume,

［收稿日期］2026－04－19
［基金项目］陕西省自然科学基金项目（2022JM-478）
［作者简介］刘读天（1994—），女，陕西渭南人，西安交通大学第二附属医院医学硕士研究生，从事神经系统疾病诊治研究。
*通信作者。E-mail：bnbu@163.com

total brain volume, and brain parenchymal fraction (BPF) were quantified using SPM12 software. Lacunes, white matter hyperintensities (WMH), and perivascular spaces (PVS) were visually rated, and the modified total CSVD burden score (ranging 0—3, excluding cerebral microbleeds) was calculated. Multivariable ordinal logistic regression was performed to examine the association between RLS and the modified total CSVD burden score. **Results** A total of 376 patients with non-disabling AIS were enrolled, including 116 (30.9%) in the RLS-positive group and 260 (69.1%) in the RLS-negative group. Compared with the RLS-negative group, the RLS-positive group had a lower proportion of TIA, and higher proportions of minor ischemic stroke and smoking history, with significant differences ($P<0.05$). The proportion of minor stroke increased with increasing RLS grade ($P<0.05$). Compared with the negative group, the mild-to-moderate shunt group showed significantly higher rates of lacunes, basal ganglia PVS, centrum semiovale PVS, deep WMH (DWMH) score, and modified total CSVD burden score; additionally, the severe shunt group had a significantly higher modified total CSVD burden score than the mild-to-moderate shunt group ($P<0.05$). No significant differences were observed in gray matter volume, white matter volume, total brain volume, or BPF among groups ($P>0.05$). With an increase in modified total CSVD burden score, age, proportion of hypertension, proportion of diabetes, proportion of minor stroke, RLS positivity rate, and serum cystatin C level showed an increasing trend, while estimated glomerular filtration rate (eGFR) showed a decreasing trend ($P<0.05$). After adjusting for potential confounders, multivariable ordinal logistic regression showed that RLS positivity (OR=2.08, 95%*CI*: 1.35—3.23, $P=0.001$), age (OR=1.09, 95% *CI*:1.07—1.12, $P<0.001$), hypertension (OR=2.70, 95%*CI*: 1.82—4.00, $P<0.001$), and minor ischemic stroke (OR=3.29, 95%*CI*: 2.17—5.00, $P<0.001$) were factors associated with a higher modified total CSVD burden score. **Conclusion** In patients with non-disabling AIS, RLS is independently associated with a higher modified total CSVD burden score and may affect global brain health.

[**Key words**] cerebrovascular disorders; right-to-left shunt; magnetic resonance imaging

脑小血管病（cerebral small vessel disease, CSVD）是导致血管性认知障碍和缺血性卒中的重要病因[1]，其颅脑磁共振（magnetic resonance imaging, MRI）特征性改变包括腔隙、脑白质高信号（white matter hyperintensities, WMH）、血管周围间隙（perivascular spaces, PVS）、脑微出血和脑萎缩等[2]。这些影像学标志物常同时存在、相互关联，采用CSVD总负荷评分可准确评估脑小血管的整体损害程度[3]。右向左分流（right-to-left shunt, RLS）可通过反常栓塞机制引发缺血性卒中[4-5]，经颅多普勒发泡试验（contrast-enhanced transcranial Doppler, c-TCD）是检测RLS及其分流程度的重要方法。既往研究多聚焦于RLS与急性卒中事件的关联，而RLS是否参与更广泛的“全脑健康”损害过程，即与CSVD影像学标志物及脑萎缩的长期累积关系，尚缺乏充分的临床证据。本研究旨在探讨短暂性脑缺血发作（transient ischemic attack, TIA）和轻型脑卒中患者中RLS与改良版CSVD总负荷评分的关联，并提出以下假设：①RLS与腔隙、WMH、PVS及改良版CSVD总体评分呈正相关；②RLS与全脑体积及脑实质体积比值（brain parenchymal fraction, BPF）呈负相关。现报告如下。

1　资料与方法

1.1　一般资料　本研究为回顾性横断面研究，纳入2018年7月—2020年7月于西安交通大学第二附属医院神经内科收治的非致残性急性缺血性脑血管病患者376例。所有患者均先行颅脑MRI检查，随后完成c-TCD检查，两项检查均在1周内完成。

纳入标准：①符合《2019年中国各类主要脑血管病诊断要点》中TIA或急性缺血性脑卒中的诊断标准[6]；②轻型脑卒中：依据既往研究[7-9]将轻型脑卒中定义为入院时美国国立卫生研究院卒中量表评分≤5分；③年龄18～80岁，性别不限；④发病2周内完成血液生化、c-TCD及颅脑MRI检查。排除标准：①临床资料不全；②合并颅内占位性病变、大面积脑梗死、颅脑外伤或癫痫；③有脑出血、蛛网膜下腔出血或神经外科手术史；④合并严重心、肝、肾疾病，血液系统疾病，免疫功能障碍，甲状腺疾病或意识障碍。

本研究方案经医院伦理委员会审批通过（批准文号：2021028），所有患者均知情同意并签署知情同意书。

1.2　临床资料收集　收集患者的基本人口学信息、脑血管危险因素（高血压、糖尿病、吸烟史）及实验室指标：空腹血糖、总胆固醇（total cholesterol, TC）、三酰甘油（triglyceride, TG）、

低密度脂蛋白胆固醇（low-density lipoprotein cholesterol，LDL-C）、同型半胱氨酸（homocysteine，HCY）、估算肾小球滤过率（estimated glomerular filtration rate，eGFR）以及血清胱抑素C水平。

1.3 经颅多普勒发泡试验及RLS分组　采用美国Natus SONARA TEK型c-TCD仪器，监测单侧大脑中动脉血流信号；对于无合适颞窗者改用枕窗监测。将1 mL空气与9 mL生理盐水混合后经肘静脉快速注射，分别在平静呼吸及Valsalva动作后40 s内记录微栓子信号数量。

Valsalva动作实施及有效性判定：患者深吸气后关闭声门，持续用力呼气至少10 s后迅速释放[10]。若屏气期间大脑中动脉平均血流速度较基线下降≥25%视为动作有效；下降＜25%或无明显变化则为无效[10]。无法配合者采用替代方法：①腓肠肌泵加压法（双下肢伸直状态下瞬时踝背屈并维持3～5 s）[11]；②咳嗽动作。所有替代动作的有效性均通过血流速度动态监测确认。

操作均由具备独立完成c-TCD检查经验超过100例的TCD医师执行。检查前对受试者进行标准化Valsalva动作训练。每例患者至少在静息和有效Valsalva状态下各进行2次注射，结果不一致时追加第3次。由2名医师双盲独立判读，采用加权Kappa检验评估判读一致性。

RLS分级与分组：依据国际共识标准（International Consensus Criteria，ICC）[12]：0级为未检出微气泡；Ⅰ级为1～10个微气泡；Ⅱ级为11～25个微气泡；Ⅲ级为＞25个微气泡或呈“帘状、淋雨状”。RLS阳性组定义为平静呼吸或Valsalva动作后检测到至少1个微气泡（即分级≥Ⅰ级）的患者；RLS阴性组为2种状态下均未检出微气泡（即0级）的患者。

1.4 颅脑MRI扫描　采用GE3.0T磁共振扫描仪，配备8通道头部线圈进行成像。扫描序列包括横轴位及矢状位T_1WI、横轴位T_2WI、FLAIR和DWI。具体参数如下：T_2加权（TSE序列）：重复时间（repetition time，TR）/回波时间（echo time，TE）=4 480/117 ms，矩阵384×256；T1 FLAIR序列：TR/TE=2 042/25 ms，矩阵320×160；T_2 FLAIR序列：TR/TE=8 000/175 ms，矩阵288×192。本研究采用三维T1加权成像（3DT1WI）用于脑组织体积分割，序列为磁化准备快速梯度回波（MPRAGE/SPGR），扫描参数：体素尺寸1.0 mm×1.0 mm×1.0 mm（各向同性），层厚=0.5 mm，层间距=0 mm。原始图像未经重建处理。

1.5 CSVD影像学表现及评价标准　依据2023年国际脑小血管病影像学标准STRIVE-2[2]及中国专家共识[13]定义各项影像学标志物。

腔隙：位于皮层下的圆形或椭圆形充满液体的空腔，直径3～15 mm，边界清晰，T_1WI和FLAIR呈低信号，T_2WI高信号，FLAIR图像上病灶周围常见高信号环；脑白质高信号（white matter hyperintensity，WMH）：采用Fazekas视觉评分量表[14]进行评估。脑室旁WMH（periventricular white matter hyperintensity，PWMH）包括侧脑室前后角的帽状结构及体部的线状或晕圈样病变：0分=无，1分=帽状或铅笔样薄层，2分=光滑晕圈样，3分=不规则并向深部白质延伸；脑深部WMH（deep white matter hyperintensities，DWMH）指远离侧脑室的点状或融合性病变：0分=无，1分=点状，2分=早期融合，3分=广泛融合。

血管周围间隙（perivascular space，PVS）：T_1WI和FLAIR低信号，T_2WI高信号，直径＜3 mm，形态呈圆形或短线状，主要分布基底节区、半卵圆中心和中脑。每个部位按左右侧中较重的一侧计数：0分=无，1分=≤10个，2分=10～20个，3分=21～40个，4分=≥40个[15]。

所有MRI序列图像均由2名经过神经影像学规范化培训的神经科医师采用盲法独立评估。评估前，2名医师均接受针对STRIV-2标准及CSVD影像学标志物判读的专项培训和一致性测试。改良版CSVD总负荷评分（0～3分）：由于部分患者缺乏SWI序列，未纳入脑微出血。评分标准如下[3, 16]：①存在腔隙计1分；②基底节区PVS≥2分计1分；③DWMH≥2分和（或）PWMH≥3分计1分。具体评分示例见图1。

1.6 脑体积测量　基于MATLAB R2017b（The MathWorks，Inc.，Natick，MA）平台上运行的SPM12软件（http：//www. fil. ion. ucl. ac. uk/spm/software/spm12/）对T_1WI图像进行全自动脑组织分割，获得脑白质体积、脑灰质体积及脑总体积[17]。脑萎缩程度以脑实质体积比值（brain parenchymal fraction，BPF）表示，计算公式为：BPF=（脑白质体积＋脑灰质体积）/脑总体积。

质量控制：2名医师独立对分割结果进行视觉核查。对于急性大梗死灶（直径＞3 cm）或显著水肿导致分割严重偏差且无法手动修正的病例予以

剔除。本研究共剔除5例（1.3%）。

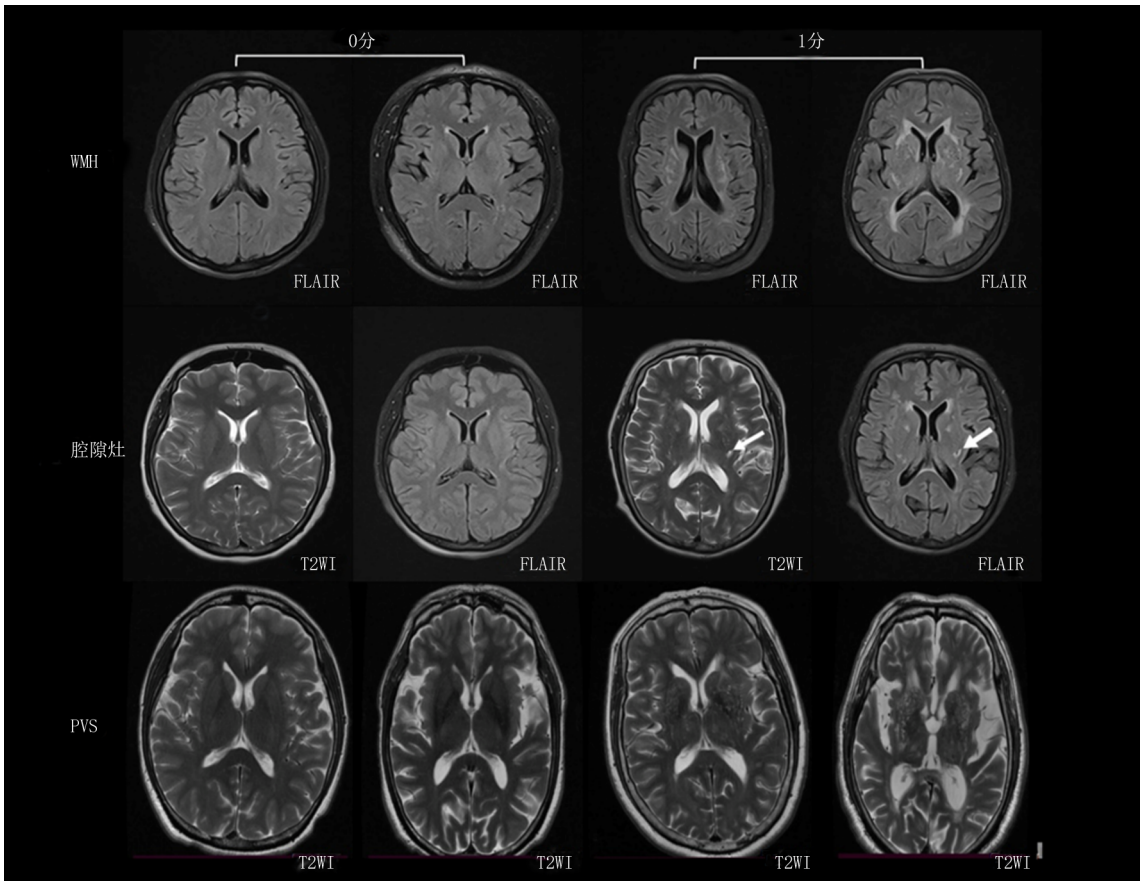


图1　改良版CSVD总负荷评分的典型示例图（箭头指示腔隙灶）

Figure 1　Typical example of the modified total CSVD burden score (Arrows indicate lacunes)

1.7　统计学方法　应用SPSS 25.0统计软件分析数据。正态性检验采用Shapiro-Wilk检验。符合正态分布的计量资料以$\bar{x}\pm s$表示，比较采用独立样本t检验、单因素方差分析和SNK-q检验，非正态分布的计量资料以M（QR）表示，比较采用Mann-Whitney U检验、Kruskal-Wallis H检验。计数资料以例数（%）表示，比较采用χ^2检验。为评估事件类型（TIA *vs.* 轻型卒中）对RLS与改良版CSVD总负荷评分关系的潜在效应修饰作用，在多因素线性回归模型中纳入RLS分组与事件类型的乘积项进行交互作用检验，并分别在TIA和轻型卒中亚组中进行分层分析。为探索剂量—反应关系，将RLS分级（0、Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ级）作为有序变量纳入多因素线性回归模型。此外，以改良版CSVD总负荷评分（0～3分）为有序因变量，采用多因素有序Logistic回归分析RLS与CSVD严重程度的关联，通过平行线检验验证比例优势假设。所有模型均校正年龄、性别、高血压、糖尿病、吸烟史及事件类型。各协变量的方差膨胀因子均＜5，提示无多重共线性。P＜0.05为差异有统计学意义。

2　结　　果

2.1　纳入流程　本研究连续纳入2018年7月—2020年7月收住院的急性脑梗死患者750例及TIA患者645例，依次排除合并颅内肿瘤（6例）、既往大面积脑梗死（12例）、颅脑外伤史（8例）、严重心肾功能不全（3例）、颅脑手术史（5例）、未完成c-TCD检查（515例）、未完成MRI（96例）及临床资料不全（171例），最终纳入患者376例，其中TIA 226例，轻型卒中150例。纳入流程图见图2。

2.2　基线资料比较　376例患者中，RLS阳性组116例（30.9%），RLS阴性组260例（69.1%）。RLS阳性组TIA比例低于RLS阴性组，轻型卒中和吸烟史比例高于RLS阴性组，差异有统计学意义（P＜0.05）。2组性别、年龄、高血压病史、糖尿病病史及TC、TG、LDL-C、HCY、空腹血糖、血清胱抑素C、eGFR差异均无统计学意义（P＞0.05），见表1。

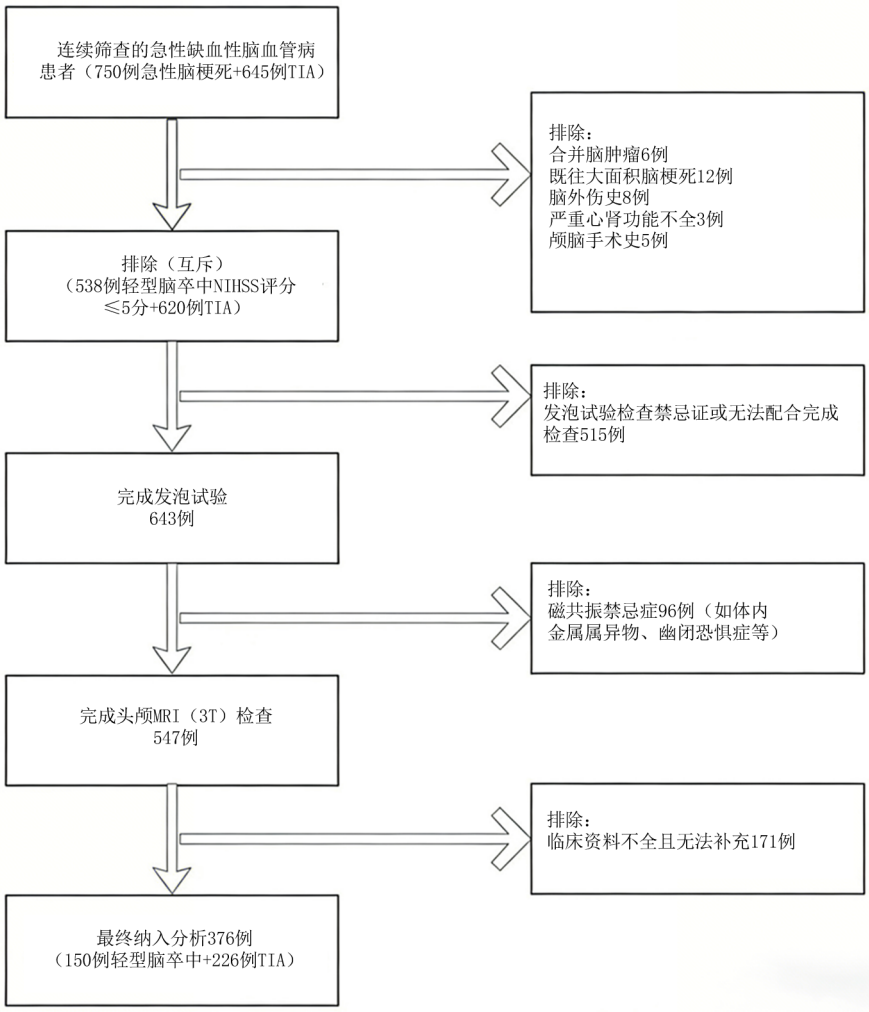


图2　纳入流程图

Figure 2　Flowchart of patient enrollment

表1　RLS阳性组与RLS阴性组临床资料比较

Table 1　Comparison of clinical characteristics between RLS-positive group and RLS-negative groups

组别	例数	男性（例数，%）	年龄[*M*（*QR*），岁]	TIA（例数，%）	轻型脑卒中（例数，%）	吸烟史（例数，%）	高血压（例数，%）	糖尿病（例数，%）
RLS阳性组	116	84(72.4)	58(14)	56(48.3)	60(51.7)	63(54.3)	50(43.1)	23(19.8)
RLS阴性组	260	162(62.3)	57(17)	170(65.4)	90(34.6)	104(40.0)	132(50.8)	43(16.5)
χ^2/Z值		3.622	0.357	9.792	9.792	6.654	1.887	0.600
*P*值		0.057	0.721	0.002	0.002	0.010	0.169	0.439

组别	例数	TC[*M*(*QR*)，mmol/L]	TG[*M*(*QR*)，mmol/L]	LDL-C[*M*(*QR*)，mmol/L]	HCY[*M*(*QR*)，μmol/L]	空腹血糖[*M*(*QR*)，mmol/L]	血清胱抑素C[*M*(*QR*)，mg/L]	eGFR[*M*(*QR*)，$mL\cdot min^{-1}\cdot(1.73\ m^2)^{-1}$]
RLS阳性组	116	4.08(1.14)	1.33(0.95)	2.56(1.00)	16.40(8.31)	4.86(1.26)	0.91(0.23)	103.80(22.23)
RLS阴性组	260	4.22(1.42)	1.34(0.86)	2.65(1.10)	16.05(9.38)	4.87(1.01)	0.90(0.25)	103.87(22.65)
χ^2/Z值		1.724	1.038	1.383	0.393	0.288	0.509	0.077
*P*值		0.085	0.299	0.167	0.694	0.774	0.611	0.939

2.3　不同RLS分级患者的临床事件类型分布　随着RLS分级升高，轻型卒中比例呈上升趋势，差异有统计学意义（$P<0.05$），见表2。

2.4　不同RLS分级组CSVD影像学标志物比较　不同RLS严重程度分组间腔隙、基底节区及半卵圆中心区PVS、DWMH、PWMH以及改良版CSVD总负荷评分方面差异有统计学意义（$P<0.05$），经Bonferroni校正后，与阴性组比较，

表2 不同RLS分级患者的临床事件类型分布

Table 2 Distribution of clinical event types by RLS grade

（例数,%）

RLS分级	例数	TIA	轻型卒中
RLS阴性	260	170(65.4)	90(34.6)
RLS Ⅰ级	24	11(45.8)*	13(54.2)*
RLS Ⅱ级	26	12(46.2)*	14(53.8)*
RLS Ⅲ级	66	33(50.0)*	33(50.0)*
χ^2值		9.982	
P值		0.019	

*P值<0.05与RLS阴性比较（χ^2检验）

轻—中度分流组的腔隙发生率、基底节区PVS、半卵圆中心PVS、DWMH评分及改良版CSVD总负荷评分均显著升高；与轻-中度分流组比较，重度分流组的改良版CSVD总负荷评分显著升高，差异有统计学意义（P<0.05）。3组间BPF、脑灰质体积、脑白质体积、脑脊液体积、脑总体积差异均无统计学意义（P>0.05）。见表3。

2.5 TIA亚组中不同RLS分级组脑萎缩的比较 TIA亚组敏感性分析显示，3组间BPF、脑灰质体积、脑白质体积、脑脊液体积、脑总体积比较差异均无统计学意义（P>0.05），但脑灰质体积与脑总体积呈线性递增趋势。与预期方向相反，RLS阳性患者脑灰质体积及脑总体积数值上高于阴性组，可能未校正潜在混杂因素及样本量有限有关，见表4。

表3 不同RLS分级组CSVD影像学标志物比较

Table 3 CSVD imaging markers among different RLS grade groups

组别	例数	腔隙(例数,%)	基底节区PVS[M(QR)]	中脑PVS[M(QR)]	半卵圆中心PVS[M(QR)]	PWMH[M(QR)]	DWMH[M(QR)]
阴性组	260	136(52.3)	1(1)	0(1)	2(1)	1.0(2)	0(1)
轻—中度分流组（Ⅰ+Ⅱ级）	50	35(70.0)*	2(1)*	0(0)	3(1)*	1.5(2)	1(2)*
重度分流组（Ⅲ级）	66	42(63.6)	1(1)	0(1)	2(1)	1.0(2)	0(2)
$\chi^2/H/F$值		6.937	6.741	0.398	7.391	6.277	12.988
P值		0.031	0.034	0.819	0.025	0.043	0.002

组别	例数	改良版CSVD总负荷评分[M(QR),分]	BPF（$\bar{x}\pm s$,%）	脑白质体积（$\bar{x}\pm s$,mL）	脑灰质体积（$\bar{x}\pm s$,mL）	脑脊液体积（$\bar{x}\pm s$,mL）	脑总体积（$\bar{x}\pm s$,mL）
阴性组	260	1(2)	74.6±4.8	564.1±82.3	497.1±85.8	363.7±85.5	1 424.9±151.4
轻—中度分流组（Ⅰ+Ⅱ级）	50	2(2)*	73.7±4.7	560.8±79.4	494.9±75.1	375.9±70.4	1 431.5±110.8
重度分流组（Ⅲ级）	66	1(3)#	75.1±4.0	578.1±68.7	525.1±94.4	365.8±70.8	1 468.9±127.0
$\chi^2/H/F$值		12.545	1.360	0.941	2.958	0.468	2.515
P值		0.002	0.258	0.391	0.053	0.626	0.082

*P值<0.05与阴性组比较　#P值<0.05与轻—中度分流组比较（χ^2检验或秩和检验）

表4 TIA亚组中RLS分级与脑萎缩的敏感性分析

Table 4 Sensitivity analysis of RLS grade and brain atrophy in the TIA subgroup

（$\bar{x}\pm s$）

组别	例数	BPF(%)	脑白质体积(mL)	脑灰质体积(mL)	脑脊液体积(mL)	脑总体积(mL)
阴性组	170	74.8±4.8	566.9±88.1	484.6±83.9	358.3±81.3	1 409.8±152.3
轻—中度分流组（Ⅰ+Ⅱ级）	23	73.2±5.0	567.7±82.2	486.7±76.7	386.6±77.1	1 441.0±98.7
重度分流组（Ⅲ级）	33	75.3±3.8	578.0±76.9	517.3±102.1	362.5±66.8	1 467.8±122.1
F值		1.513	0.232	3.425	1.300	2.477
P值		0.222	0.793	0.054	0.275	0.086

2.6 RLS分组与改良版CSVD总负荷评分关系的分层分析及交互作用检验 在总人群中，RLS阳性与更高的改良版CSVD总负荷评分独立相关（B=0.333，95%CI：0.128～0.539，P<0.05）。该关联在TIA亚组（B=0.281，95%CI：0.006～0.557，P<0.05）和轻型卒中亚组（B=0.416，95%CI：0.089～0.743，P<0.05）中均保持一致。交互作用检验差异无统计学意义（P=0.353），提示事件类型对该关联无显著效应修饰作用，见表5。

2.7 RLS分级与改良版CSVD总负荷评分关系的多因素线性回归分析（剂量—反应关系） 以改良版CSVD总负荷评分为因变量，RLS分级、年龄、高血压、糖尿病、事件类型、性别、吸烟史为自

表5　RLS分组与改良版CSVD总负荷评分关系的分层分析及交互作用检验

Table 5　Stratified analysis and interaction test of the association between RLS group and modified total CSVD burden score

变量/亚组	例数	B值	95%*CI*	*P*值	$P_{interaction}$
总人群	376	0.333	0.128～0.539	0.002	—
按事件类型分层					
TIA亚组	226	0.281	0.006～0.557	0.045	0.353
轻型脑卒中亚组	150	0.416	0.089～0.743	0.013	

变量赋值见表6，纳入多因素线性回归，模型以评估剂量—反应关系。结果显示，RLS分级与改良版CSVD总负荷评分呈正相关，但未达统计学显著性（*P*＞0.05），见表7。

2.8　不同改良版CSVD总负荷评分组的一般资料及临床生化指标比较　根据改良版CSVD总负荷评分分为四组：CSVD=0分111例（29.5%），CSVD=1分119例（31.6%），CSVD=2分67例（17.8%），CSVD=3分79例（21.0%）。随着改良版CSVD总负荷评分升高，年龄、高血压比例、糖尿病比例、轻型卒中比例、RLS阳性率及血清胱抑素C水平均呈递增趋势，eGFR呈递减趋势（*P*＜0.05）。各组间血脂、同型半胱氨酸及空腹血糖差异无统计学意义（*P*＞0.05）。见表8。

表6　变量赋值情况

Table 6　Variable assignment

变量类别	变量赋值
因变量	
改良版CSVD总负荷评分	连续变量
自变量	
RLS分级	阴性=0，Ⅰ级=1，Ⅱ级=2，Ⅲ级=3
年龄	连续变量
高血压	无=0，有=1
糖尿病	无=0，有=1
事件类型	TIA=0，轻型卒中=1
性别	女性=0，男性=1
吸烟史	无=0，有=1

表7　RLS分级与改良版CSVD总负荷评分关系的多因素线性回归分析（剂量—反应关系）

Table 7　Multivariate linear regression analysis of the relationship between RLS grade and modified total CSVD burden score（dose-response relationship）

变量	回归系数	标准回归系数	回归系数标准误	*t*值	*P*值
RLS分级（每增加一级）	0.078	0.083	0.041	1.885	0.060
年龄	0.041	0.427	0.004	9.757	＜0.001
高血压	0.457	0.207	0.098	4.689	＜0.001
事件类型（卒中/TIA）	0.609	0.270	0.101	6.008	＜0.001
性别	−0.098	−0.042	0.128	−0.767	0.444
糖尿病	0.152	0.052	0.127	1.192	0.234
吸烟史	−0.010	−0.004	0.124	−0.079	0.937

2.9　影响改良版CSVD总负荷评分的因素　以改良版CSVD总负荷评分为因变量，RLS分组、年龄、高血压、糖尿病、事件类型、吸烟史、血清胱抑素C及eGFR为自变量赋值见表9，纳入有序Logistic回归分析。平行线检验显示比例优势假设成立（χ^2=15.635，*df*=16，*P*=0.479）。校正混杂因素后，RLS阳性（OR=2.08，95%*CI*：1.35～3.23，*P*=0.001）、年龄（OR=1.09，95%*CI*：1.07～1.12，*P*＜0.001）、高血压（OR=2.70，95%*CI*：1.82～4.00，*P*＜0.001）及轻型卒中（OR=3.29，95%*CI*：2.17～5.00，*P*＜0.001）是更高的改良版CSVD总负荷评分的影响因素。其他独立因素包括：血清胱抑素C、eGFR、糖尿病史及吸烟史与改良版CSVD总负荷评分无显著关联（*P*＞0.05），见表10。

3　讨　论

本研究在TIA及轻型卒中人群中系统评估了RLS与改良版CSVD总负荷评分的关联性。RLS的病因主要包括卵圆孔未闭（patent foramen ovale，PFO）、房间隔缺损、室间隔缺损以及肺动静脉瘘等，其中PFO是导致反常性栓塞最常见的原因，约占RLS病因的95%[18]。本研究采用c-TCD检测RLS，该技术的敏感度为97%，特异度为93%[19]，可对分流程度进行分级，但无法确定具体的解剖来源。本研究中，TIA及轻型脑卒中患者的RLS检出率为30.9%，与尸检中PFO的发现率（25%～30%）基本一致[20-21]。

研究发现，RLS阳性与更高的CSVD影像学负荷独立相关。具体而言，轻—中度RLS分流患者的腔隙发生率、基底节区及半卵圆中心区PVS

表8　不同改良版CSVD总负荷评分一般资料及临床生化指标比较

Table 8　Comparison of general data and clinical biochemical indicators among different modified total CSVD burden score groups

组别	例数	男性(例数,%)	年龄[$M(QR)$,岁]	TIA(例数,%)	轻型卒中(例数,%)	吸烟史(例数,%)	高血压(例数,%)	糖尿病(例数,%)	RLS(例数,%)
CSVD=0分组	111	65(58.6)	50(17)	85(76.6)	26(23.4)	44(39.6)	36(32.4)	12(10.8)	28(25.2)
CSVD=1分组	119	79(66.4)	58(10)*	75(63.0)	44(37.0)	51(42.9)	52(43.7)	19(16.0)	32(26.9)
CSVD=2分组	67	47(70.1)	58(13)*	38(56.7)*	29(43.3)*	34(50.7)	42(62.7)*	17(25.4)	16(23.9)
CSVD=3分组	79	55(69.6)	65(12)*#△	28(35.4)*	51(64.6)*	38(48.1)	52(65.8)*#	18(22.8)	40(50.6)*#△
$\chi^2/H/F$值		3.638	64.315	26.558		2.665	27.463	8.019	18.539
P值		0.303	<0.001	<0.001		0.446	<0.001	0.046	<0.001

组别	例数	TC($\bar{x}\pm s$,mmol/L)	TG[$M(QR)$,mmol/L]	LDL-C($\bar{x}\pm s$,mmol/L)	HCY[$M(QR)$,μmol/L]	空腹血糖[$M(QR)$,mmol/L]	血清胱抑素C[$M(QR)$,mg/L]	eGFR[$M(QR)$,$mL\cdot min^{-1}\cdot(1.73\ m^2)^{-1}$]
CSVD=0分组	111	4.24±0.94	1.33(0.76)	2.72±0.79	15.6(7.6)	4.80(0.83)	0.86(0.2)	110.48(22.35)
CSVD=1分组	119	4.19±1.05	1.28(0.84)	2.63±0.86	16.3(10.2)	4.83(1.1)	0.9(0.23)	101.99(18.9)
CSVD=2分组	67	4.19±0.91	1.28(0.94)	2.65±0.78	15.6(9.2)	4.87(1.14)	0.9(0.25)	102.36(27.19)
CSVD=3分组	79	4.13±1.08	1.53(1.03)	2.57±0.90	16.8(9.0)	4.96(1.1)	1.0(0.25)*#△	97.35(22.29)*
$\chi^2/H/F$值		0.198	2.209	0.475	1.721	3.309	30.183	17.722
P值		0.898	0.530	0.700	0.632	0.346	<0.001	0.001

*P值与CSVD=0分组比较　#P值<0.05与CSVD=1分组比较　△P值<0.05与CSVD=2分组比较(秩和检验或χ^2检验)

表9　变量赋值情况

Table 9　Variable assignment

变量类型	赋值方式
因变量	
改良版CSVD总负荷评分	0分=0,1分=1,2分=2,3分=3
自变量	
RLS分组	阴性=0,阳性=1
年龄	连续变量
糖尿病	无=0,有=1
高血压	无=0,有=1
吸烟史	无=0,有=1
事件类型	TIA=0,轻型卒中=1
血清胱抑素C	连续变量
eGFR	连续变量

评分、DWMH评分及改良版CSVD总负荷评分均显著高于RLS阴性患者；而重度分流组的改良版CSVD总负荷评分进一步高于轻—中度分流组，提示RLS与CSVD负荷之间存在剂量—反应关系。值得注意的是，重度分流组与阴性组之间部分指标差异无统计学意义，可能与重度分流组样本量较小、组内异质性较高有关。DWMH评分随RLS分级升高呈递增趋势，而PWMH未呈现类似趋势，提示DWMH对RLS相关的慢性脑损伤更为敏感。既往基于1 125例的Meta分析研究[22]表明，偏头痛患者合并RLS与脑白质高信号显著相关；在阿尔茨海默病患者中，RLS与DWMH评分亦存在显著关联[23]；在合并房间隔瘤的PFO相关卒中患者中，RLS还与WMH、隐源性脑梗死及近皮层缺血灶相关[24-25]。从机制上看，RLS可能通过反常性栓塞引发反复、短暂的脑缺血事件，进而导致白质脱髓鞘。Xie等[26]发现RLS患者脑血管反应性降低，且与WMH的发生显著相关。Cai等[27]提出PWMH与DWMH可能存在不同的病理生理

表10　校正混杂因素后RLS与改良版CSVD总负荷评分的回归分析

Table 10　Regression analysis of RLS and modified total CSVD burden score after adjusting for confounding factors

危险因素	回归系数	标准误	Wald χ^2值	P值	OR值	95%CI
RLS分组	0.727	0.219	10.966	0.001	2.08	1.35～3.23
年龄	0.089	0.011	66.616	<0.001	1.09	1.07～1.12
糖尿病	0.248	0.261	0.904	0.342	1.28	0.77～2.13
高血压	0.986	0.203	23.557	<0.001	2.70	1.82～4.00
吸烟史	0.056	0.204	0.076	0.783	1.06	0.71～1.58
事件类型	1.191	0.216	30.354	<0.001	3.29	2.17～5.00
血清胱抑素C	-0.046	0.065	0.500	0.479	0.96	0.84～1.09
eGFR	0.002	0.005	0.226	0.634	1.00	0.99～1.01

机制，其中DWMH更多与缺血—低灌注及反常性栓塞相关。

RLS分级与基底节区及半卵圆中心区PVS评分均呈显著正相关，且半卵圆中心区的差异更为明显。Liu等[28]纳入108例PFO患者与110例健康对照者，结果显示PFO组半卵圆中心区PVS评分显著高于对照组，且PFO直径与半卵圆中心区PVS评分呈正相关。扩大的PVS是类淋巴系统功能障碍的重要影像学标志[29]，RLS阳性患者半卵圆中心区PVS显著升高可能提示类淋巴清除功能受损。

本研究结果显示，不同RLS分级组间脑体积指标差异无统计学意义，TIA亚组的敏感性分析亦未显示RLS与脑萎缩之间的预期负相关关系（反而呈现数值上的增加趋势）。既往报道RLS阳性的偏头痛患者存在局部灰质体积减少[30]，体素形态学Meta分析[31]显示，偏头痛患者存在灰质萎缩，但亦有研究[32]认为，慢性疼痛可能导致灰质体积增加。TIA亚组中出现的反向趋势可能与样本量较小（轻—中度分流仅23例）、未充分校正年龄等混杂因素（如RLS阳性TIA患者可能年龄较轻、基线脑体积较大）以及脑萎缩为长期累积过程、TIA患者病情较轻等因素有关。

经典的CSVD总负荷评分（0～4分）可综合反映全脑小血管健康状况[16]。无脑小血管病影像学表现及较大的脑容积视为脑健康的标志。研究[33]发现，年龄、高血压、轻型卒中及RLS与更高的改良版CSVD总负荷评分独立相关，其中年龄为最强影响因素。高血压可通过小动脉玻璃样变及血脑屏障损伤加速CSVD进展[34]。RLS影响CSVD的潜在机制包括：①反常性栓塞导致反复微栓塞，累积引发慢性缺血，促进腔隙灶及WMH形成；②当分流量较大时，长期“盗血”效应可致脑组织慢性低灌注，而低灌注/缺氧是CSVD的重要机制之一[35]；③血氧饱和度下降可诱发氧化应激及内皮功能损伤，破坏血脑屏障完整性[36]。RLS与CSVD之间的独立关联为反常性栓塞参与脑小血管损伤提供了新的证据，提示识别RLS及其严重程度对于全面评估脑小血管健康具有潜在临床意义。

本研究存在一定局限性：①单中心、回顾性横断面设计，研究对象限于轻型卒中和TIA患者，存在选择偏倚，无法推断因果关系；②CSVD总负荷评分未纳入脑微出血、脑表面铁沉积、皮层微梗死，可能低估总体疾病负担；③急性期梗死灶及脑水肿可能对脑组织分割产生轻微影响；④仅依赖c-TCD检测RLS，缺乏心脏CT血管成像或经食管超声心动图等解剖学检查手段，无法明确分流的具体来源。未来仍需开展前瞻性、多中心、大样本研究以进一步验证上述发现。

综上所述，在非致残性急性缺血性脑血管病患者中，右向左分流与更高的改良版CSVD总负荷评分独立相关，且呈现分流级越高、疾病负荷越重的趋势，提示RLS可能通过反常性栓塞机制参与脑小血管损伤，识别RLS及其严重程度对全面评估脑小血管健康具有潜在临床价值。

[参考文献]

[1] Pantoni L. Cerebral small vessel disease: From pathogenesis and clinical characteristics to therapeutic challenges[J]. Lancet Neurol,2010,9(7):689-701.

[2] Duering M, Biessels GJ, Brodtmann A, et al. Neuroimaging standards for research into small vessel disease-advances since 2013[J]. Lancet Neurol,2023,22(7):602-618.

[3] Staals J, Makin SD, Doubal FN, et al. Stroke subtype, vascular risk factors, and total MRI brain small-vessel disease burden[J]. Neurol,2014,83(14):1228-1234.

[4] Kim SJ, Shin HY, Ha YS, et al. Paradoxical embolism as a cause of silent brain infarctions in healthy subjects: The ICONS study (Identification of the cause of silent cerebral infarction in healthy subjects)[J]. Eur J Neurol,2013,20(2):353-360.

[5] Lee CH, Kang HG, Lee JS, et al. Microbubble signal and trial of org in acute stroke treatment (TOAST) classification in ischemic stroke[J]. J Neurol Sci,2018,390:150-155.

[6] 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.中国各类主要脑血管病诊断要点2019[J].中华神经科杂志,2019,52(9):710-715.

[7] He XY, He C, Chen HS. Renal function and efficacy of dual antiplatelet vs. alteplase in minor stroke: A post hoc analysis of ARAMIS study[J]. Front Neurol,2025,16:1568711.

[8] Fei ZX, Yin Y, Cui Y, et al. Dual antiplatelet therapy versus alteplase for mild stroke with admission NIHSS score 0-3 versus 4-5: A secondary analysis of the ARAMIS randomized trial[J]. CNS Drugs,2025,39(10):1037-1046.

[9] Yu AYX, Vatanpour S, Ganesh A, et al. Sex differences in outcomes after tenecteplase for minor stroke: A subanalysis of the TEMPO-2 trial[J]. J Am Heart Assoc, 2025, 14(9): e039154.

[10] 刘浩浩,马文洁,刘永宏,等.日常活动致未闭卵圆孔开放的相关性研究[J].华西医学,2016,31(2):212-215.

[11] Zhu J, Chen A, Zhu L, et al. Calf muscle pump tensing as a novel maneuver to improve the diagnostic performance of detecting patent foramen ovale during transesophageal echocardiography[J]. Front Neurol,2023,14:1116764.

[12] Jauss M, Zantte E. Detection of right-to-left shunt with

ultrasound contrast agent and transcranial Doppler sonography [J]. Cerebrovasc Dis, 2000, 10(6): 490-496.

[13] 陈玮琪,徐佳洁,陆瑶,等.中国脑小血管病的神经影像学诊断标准及名词标准化定义——来自中国卒中学会的专家共识[J].中国卒中杂志,2024,19(4):376-404.

[14] Yang Q, Yang Y, Li C, et al. Quantitative assessment and correlation analysis of cerebral microbleed distribution and leukoaraiosis in stroke outpatients [J]. Neurol Res, 2015, 37(5): 403-409.

[15] Charidimou A, Meegahage R, Fox Z, et al. Enlarged perivascular spaces as a marker of underlying arteriopathy in intracerebral haemorrhage: A multicentre MRI cohort study [J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2013, 84(6): 624-629.

[16] Staals J, Booth T, Morris Z, et al. Total MRI load of cerebral small vessel disease and cognitive ability in older people [J]. Neurobiol Aging, 2015, 36(10): 2806-2811.

[17] Ashburner J, Friston KJ. Unified segmentation [J]. Neuroimage, 2005, 26(3): 839-851.

[18] Ailani J. Migraine and patent foramen ovale [J]. Curr Neurol Neurosci Rep, 2014, 14(2): 426.

[19] Mojadidi MK, Roberts SC, Winoker JS, et al. Accuracy of transcranial Doppler for the diagnosis of intracardiac right-to-left shunt: A bivariate Meta-analysis of prospective studies [J]. JACC Cardiovasc Imaging, 2014, 7(3): 236-250.

[20] Nakanishi K, Yoshiyama M, Homma S. Patent foramen ovale and cryptogenic stroke [J]. Trends Cardiovasc Med, 2017, 27(8): 575-581.

[21] Desai AJ, Fuller CJ, Jesurum JT, et al. Patent foramen ovale and cerebrovascular diseases [J]. Nat Clin Pract Cardiovasc Med, 2006, 3(8): 446-455.

[22] Yeo JYP, Goh CXY, Tan YK, et al. Evaluating the relationship between right-to-left shunt and white matter hyperintensities in migraine patients: A systematic review and Meta-analysis[J]. Front Neurol, 2022, 13: 972336.

[23] Purandare N, Oude VRC, Mccollum C, et al. Paradoxical embolisation and cerebral white matter lesions in dementia[J]. Br J Radiol, 2008, 81(961): 30-34.

[24] Ueno Y, Shimada Y, Tanaka R, et al. Patent foramen ovale with atrial septal aneurysm may contribute to white matter lesions in stroke patients [J]. Cerebrovasc Dis, 2010, 30(1): 15-22.

[25] Kim DE, Choi MJ, Kim JT, et al. Juxtacortical spots on fluid-attenuated inversion recovery images in cryptogenic transient ischemic attack[J]. J Clin Neurol, 2013, 9(2): 103-110.

[26] Xie QQ, Chen X, Tian Y, et al. Compromised cerebrovascular reactivity in migraineurs with right-to-left shunts: A potential mechanism of white matter hyperintensities [J]. Neurol Res, 2022, 44(8): 754-760.

[27] Cai J, Sun J, Chen H, et al. Different mechanisms in periventricular and deep white matter hyperintensities in old subjects[J]. Front Aging Neurosci, 2022, 14: 940538.

[28] Liu Y, Li Y, Shang Q, et al. Increased burden of enlarged perivascular spaces in patients with patent foramen ovale [J]. Neuroradiol, 2025, 67(1): 57-64.

[29] Oltmer J, Mattern H, Beck J, et al. Enlarged perivascular spaces in the basal ganglia are associated with arteries not veins [J]. J Cereb Blood Flow Metab, 2024, 44(11): 1362-1377.

[30] Hagen PT, Scholz DG, Edwards WD. Incidence and size of patent foramen ovale during the first 10 decades of life: An autopsy study of 965 normal hearts[J]. Mayo Clin Proc, 1984, 59(1): 17-20.

[31] Dai Z, Zhong J, Xiao P, et al. Gray matter correlates of migraine and gender effect: A Meta-analysis of voxel-based morphometry studies[J]. Neuroscience, 2015, 299: 88-96.

[32] Neeb L, Bastian K, Villinger K, et al. Structural gray matter alterations in chronic migraine: Implications for a progressive disease?[J]. Headache, 2017, 57(3): 400-416.

[33] Chen Y, Yang L, Li M, et al. Exploring cerebral small vessel disease, choroid plexus, demographics and vascular risk factors that affect glymphatic function[J]. Jpn J Radiol, 2025, 43(12): 1942-1952.

[34] Snijders MH, Janssen E, Verburgt E, et al. On the origin of cerebral small vessel disease: MRI markers of cSVD in young adults with hypertension[J]. Cereb Circ Cogn Behav, 2025, 9: 100397.

[35] Inoue Y, Shue F, Bu G, et al. Pathophysiology and probable etiology of cerebral small vessel disease in vascular dementia and Alzheimer's disease [J]. Mol Neurodegener, 2023, 18(1): 46.

[36] Wardlaw JM, Smith C, Dichgans M. Small vessel disease: Mechanisms and clinical implications [J]. Lancet Neurol, 2019, 18(7): 684-696.

(本文编辑:赵丽洁)