

穿支动脉粥样硬化病早期神经功能恶化的相关研究进展

赵建军, 尤志珺*

湖北医药学院附属人民医院(十堰市人民医院)神经内科, 湖北 十堰

收稿日期: 2025年5月27日; 录用日期: 2025年6月19日; 发布日期: 2025年6月30日

摘要

在中国, 脑血管疾病已然成为致死致残的主要病因, 其中尤以缺血性卒中占比最高, 约占80%。作为急性缺血性卒中的重要亚型, 穿支动脉粥样硬化病(Branch Atheromatous Disease, BAD)在临床上常表现出易发生早期神经功能恶化(early neurological deterioration, END)的特征。鉴于目前尚缺乏针对该疾病明确有效的临床干预措施, 患者在发病后长期遗留神经功能障碍甚至死亡的风险显著增高, 这不仅构成了临床诊疗的挑战, 同时也加重了社会及家庭的负担。本文就急性BAD患者早期神经功能恶化的病理机制、预测指标及临床治疗的最新研究进行综述, 以期提高临床医生的认识及为改善患者不良预后提供一定证据。

关键词

缺血性卒中, 穿支动脉粥样硬化病, 早期神经功能恶化

Advances in Early Neurological Deterioration Research within Branch Atheromatous Disease

Jianjun Zhao, Zhijun You*

Department of Neurology, Affiliated People's Hospital of Hubei University of Medicine (Shiyan People's Hospital), Shiyan Hubei

Received: May 27th, 2025; accepted: Jun. 19th, 2025; published: Jun. 30th, 2025

*通讯作者。

文章引用: 赵建军, 尤志珺. 穿支动脉粥样硬化病早期神经功能恶化的相关研究进展[J]. 临床医学进展, 2025, 15(6): 1795-1802. DOI: 10.12677/acm.2025.1561916

Abstract

In China, cerebrovascular disease has become a major cause of death and disability, with ischemic stroke accounting for 80% of the cases. As an important subtype of acute ischemic stroke, Branch Atheromatous Disease (BAD) is clinically susceptible to early neurological deterioration (END). In view of the lack of clear and effective clinical interventions for this disease, the risk of long-term neurological dysfunction and even death is significantly higher, which not only constitutes a challenge for clinical diagnosis and treatment, but also aggravates the burden on the society and the family. In this article, we review the latest research on the pathological mechanisms, predictive indicators and clinical treatments of early neurological deterioration in patients with acute BAD with the aim of raising clinicians' awareness and providing evidence to improve patients' prognosis.

Keywords

Ischemic Stroke, Branch Atheromatous Disease, Early Neurologic Deterioration

Copyright © 2025 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

穿支动脉粥样硬化病(Branch Atheromatous Disease, BAD)是穿支动脉起始部粥样硬化斑块引起的闭塞性病变,常导致内囊或脑桥小梗死。BAD 容易发生早期神经功能恶化(early neurological deterioration, END)。研究显示,17%~75%的 BAD 患者会发生 END,表明 END 是其病程的核心特征[1]。早期神经功能恶化是指在卒中发病后数小时至数天内,患者的神经功能出现进行性恶化,表现为美国国立卫生研究院卒中量表(National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS)评分增加。对于 BAD 患者而言,END 的发生显著加剧了患者的神经功能损伤,导致残疾和死亡风险显著升高[2]。然而,目前针对 BAD 及其 END 的发病机制尚未完全阐明,临床上缺乏明确有效的干预措施。因此,深入探讨 BAD 早期神经功能恶化的相关研究进展,对于提高临床医生对 BAD 的认识,寻找预测 END 的生物标志物和影像学指标,以及探索改善患者预后的治疗策略至关重要。本文旨在对近年来关于 BAD 早期神经功能恶化的病理机制、预测指标及临床治疗的最新研究进行综述,以期临床实践提供参考,并为未来的研究方向提供思路。

2. BAD 的概念与流行病学

BAD 这一概念最早由 Louis Caplan 教授于 1989 年提出[3]。Caplan 认为, BAD 是指发生在脑深穿支动脉起始部位的动脉粥样硬化性疾病,病变常位于穿支动脉开口处,表现为微动脉瘤或交界处斑块,导致供血区域,如内囊或脑桥等部位发生小梗死。流行病学研究[4]显示, BAD 占有缺血性卒中的 10%~15%,在亚洲人群中尤为突出,东亚地区(如中国、日本)研究显示其占急性缺血性卒中的 14%~15%。黑人、西班牙裔及亚裔人群发病率较高,可能与遗传或血管结构差异相关,但全球流行病学数据仍有限。BAD 好发于中老年人群(54~75 岁),男性发病率略高于女性(男女比例约 1.5:1)。

3. END 的定义

END 是指在急性缺血性卒中发病后早期(通常为 72 小时或 7 天内)出现的神经功能进行性恶化现象。

目前, END 的定义尚不统一, 但最常用的定义是基于 NIHSS 评分的变化。通常认为, 在基线 NIHSS 评分基础上, 总分增加 ≥ 2 分, 或 NIHSS 运动评分项增加 ≥ 1 分, 即可定义为 END [5] [6]。BAD 患者 END 发生率差异显著(17%~75%), 高于腔隙性梗死(OR 4.21~5.32), 且多发生于起病 48~72 小时内, 导致致残率和死亡率显著升高[7]。

4. BAD 易发生 END 的可能机制

4.1. 动脉粥样硬化病变的进展性加重

BAD 的病理基础是穿支动脉起始部的动脉粥样硬化斑块。这些斑块可能是不稳定的, 容易发生破裂、血栓形成, 导致血管进一步闭塞或狭窄, 引起梗死灶扩大或新的梗死灶出现, 从而导致神经功能恶化[7]。此外, 动脉粥样硬化是一个慢性进展性过程, 即使初始的血管闭塞相对稳定, 但随着时间的推移, 斑块可能会继续进展, 导致血管狭窄程度加重, 血流动力学改变, 最终诱发 END [8]。

4.2. 血流动力学不稳定和低灌注

穿支动脉直径细小, 血流量相对较低, 对血压波动和血流动力学变化更为敏感。BAD 患者的穿支动脉起始部存在粥样硬化病变, 可能导致血管顺应性下降, 对血压变化的调节能力减弱。在急性期, 患者的血压可能不稳定, 容易出现低血压或血压过度波动, 导致梗死灶周围缺血半暗带进一步缺血, 甚至坏死, 最终表现为 END [9]。

4.3. 炎症反应的参与

动脉粥样硬化本身就是一个慢性炎症过程。在急性卒中发病后, 炎症反应被进一步激活, 加剧血管内皮损伤, 促进血栓形成, 并可能导致血管再闭塞。

4.4. 梗死灶周围水肿和占位效应

BAD 导致的梗死灶虽然较小, 但如果梗死灶位于关键部位, 如内囊、脑桥等, 周围的水肿也可能引起严重的神经功能障碍。此外, 梗死灶周围的水肿可能压迫邻近的穿支动脉, 影响局部血供, 加剧缺血, 导致梗死灶扩大和 END 的发生。

5. 穿支动脉粥样硬化病早期神经功能恶化的预测指标

5.1. 入院 NIHSS 评分

入院时 NIHSS 评分是评估卒中患者神经功能缺损程度的重要指标, 也是预测 END 的重要临床特征。多项研究表明, 入院 NIHSS 评分越高, BAD 患者发生 END 的风险越高[10] [11]。干德彪等人[12]的回顾性研究发现, 入院 NIHSS 评分是 BAD 患者发生 END 的独立危险因素。Shan 等人[13]的研究也表明, 入院 NIHSS 评分是孤立性脑桥梗死(Isolated Pontine Infarction, IPI)患者发生 END 的独立预测因子。IPI 很多时候也是 BAD 的一种表现形式, 这项研究结果也支持了入院 NIHSS 评分在 BAD 相关 END 预测中的价值。

5.2. 梗死灶体积与部位

梗死灶体积是反映脑组织损伤程度的重要指标, 与 END 的发生密切相关。多项研究表明, 梗死灶体积越大, BAD 患者发生 END 的风险越高[14]-[16]。Shinohara Y 等人[17]的研究发现, 梗死灶体积是 IPI 患者发生 END 的独立预测因子。Huang 等人[18]的研究也表明, 梗死灶直径在 15~20 mm 之间的 SSI 患

者, 比直径在 10~15 mm 之间的患者, 发生 END 的风险更高。梗死灶的部位也可能影响 END 的发生。BAD 好发于脑深部穿支动脉供血区域, 如豆纹动脉供血区和脑桥旁正中动脉供血区。豆纹动脉主要供应内囊、基底节等重要结构, 脑桥旁正中动脉则供应脑桥腹侧重要结构。梗死灶位于这些关键部位, 更容易引起严重的神经功能障碍和 END。

5.3. 高分辨率磁共振成像(HRMRI)与动脉粥样硬化斑块

HRMRI 能够直接显示血管壁的结构和病变, 为识别穿支动脉起始部的动脉粥样硬化斑块提供了可能。Men 等人[19]研究显示造成 BAD 患者 END 的独立危险因素为载体动脉斑块($OR = 32.258$, 95% CI: 4.140~251.346, $P < 0.01$), Huang 等人[8]利用 HRMRI 技术, 对 BAD 患者的动脉粥样硬化斑块进行了研究。他们发现, 在接受高强度他汀治疗的 BAD 患者中, HRMRI 显示对比增强斑块的患者, END 发生率更高, 预后更差。他汀治疗后复查 HRMRI 显示, 斑块体积减小。这项研究直接证实了动脉粥样硬化斑块在 BAD 相关 END 中的作用, 也提示 HRMRI 有助于识别高危人群。

5.4. 灌注成像与交叉性小脑神经功能联系不能(CCD)

灌注成像可以评估脑组织的血流灌注情况。Shinohara Y 等人[17]研究应用三维脉冲连续动脉自旋标记(3D-pCASL)灌注成像技术评估豆纹动脉供血区 BAD 患者神经功能严重程度发现, BAD 病灶区域脑血流量(Cerebral Blood Flow, CBF)的不对称指数与 NIHSS 评分无相关性, 而对侧小脑半球的 CBF 不对称指数(交叉性小脑神经功能联系不能, Crossed Cerebellar Diaschisis, CCD)以及 DWI 梗死体积与 NIHSS 评分显著相关($r = 0.515$, $P = 0.012$; $r = 0.664$, $P = 0.001$)。这项研究提示, CCD 可能反映了 BAD 患者神经功能的严重程度, 灌注成像技术可能有助于评估 BAD 的病情。

5.5. 易感磁化率加权成像(SWI)特征

易感磁化率加权成像(Susceptibility-Weighted Imaging, SWI)对检测微出血和静脉血管的脱氧血红蛋白敏感。Yoshimura S 等人[20]的研究发现, SWI 上丘脑纹状体静脉(Thalamostriate Vein, TSV)异常显影或“刷状征”(brush sign)的出现, 可以预测豆纹动脉供血区 BAD 患者的梗死灶扩大。这项研究提示, SWI 特征可能反映了 BAD 病理生理过程的某些方面, 有助于预测 END。

5.6. 炎症标志物

炎症反应在 BAD 和 END 的发生发展中可能发挥重要作用。朱利利等人[5]的前瞻性研究, 探讨了血清高敏 C 反应蛋白(hs-CRP)、小而密低密度脂蛋白胆固醇(sdLDL-C)、脂蛋白磷脂酶 A2 (Lp-PLA2)、胱抑素 C (Cys C) 和尿酸/肌酐(UA/Cr)比值与 BAD 患者 END 的关系。研究发现, hs-CRP、sdLDL-C、Lp-PLA2 和 Cys C 水平升高, 以及 UA/Cr 比值降低, 均与 BAD 患者 END 的发生独立相关。这表明这些生物标志物可能反映了 BAD 患者的炎症状态、脂质代谢紊乱和肾功能受损情况, 并可能参与了 END 的病理生理过程。车慧英等人[21]的研究也证实, 高敏 C 反应蛋白(hs-CRP)是 BAD 患者发生 END 的独立危险因素。干德彪等人[12]发现全身炎症指数(Systemic Immune Inflammation Index, SII)也与 END 独立相关, 且 SII 预测 END 的曲线下面积($AUC = 0.66$, 敏感性 59.8%, 特异性 75.1%)优于入院 NIHSS 评分和 hs-CRP。这些研究一致表明, 炎症标志物在 BAD 患者 END 预测中具有重要意义。

5.7. 血管功能和凝血相关标志物

Ninomiya I 等人[22]研究发现, 血清戊聚蛋白 3 (Pentraxin 3, PTX3)水平在 BAD 患者中升高, 可能有助于早期识别 BAD。PTX3 是一种与动脉粥样硬化发生发展密切相关的分子, 其水平升高可能反映了 BAD

患者血管内皮功能障碍和动脉粥样硬化病变的严重程度。汪效松[23]的研究显示, D-二聚体水平升高与 BAD 患者 END 的发生有关, 提示凝血功能亢进可能在 END 的病理过程中发挥作用。另有研究探讨了胱抑素 C 对穿支动脉粥样硬化病早期神经功能恶化的影响, 结果显示胱抑素 C 为 BAD 患者发生 END 的危险因素[24]。

5.8. 其他生物标志物

Liu 等[25]的研究还发现, 血清尿酸/肌酐(UA/Cr)比值降低是 BAD 患者 END 的保护性因素(OR = 0.716, 95% CI: 0.538~0.952, P = 0.022)。UA/Cr 比值可能反映了机体的抗氧化能力和肾脏功能状态, 其降低可能提示机体抗氧化能力下降和肾功能受损, 增加了 END 的风险。

6. 穿支动脉粥样硬化病早期神经功能恶化的治疗策略

6.1. 抗板治疗

抗血小板治疗是预防和治疗缺血性卒中的基石。对于 BAD 患者, 抗血小板治疗也是重要的治疗策略之一。单抗治疗效果有限, 但可作为基础治疗, 一些观察性研究提示, 双重抗板治疗, 可能对 BAD 患者更有益[26][27]。阿司匹林联合氯吡格雷通过不可逆抑制环氧化酶-1 (COX-1) 和 P2Y₁₂ 受体, 分别阻断血小板 A₂ 介导的血小板聚集及 ADP 途径, 形成双重抗栓通路, 可显著降低 END 风险, 尤其适用于豆纹动脉区域, 抑制血栓进展。CHANCE 研究显示卒中患者接受阿司匹林联合氯吡格雷治疗 21 天, 卒中复发率较单药组降低 32% (OR = 0.68, 95% CI: 0.57~0.81) [28]。日本于 2018 年批准了 300 mg 氯吡格雷负荷 (Clopidogrel Loading, CL) 的初始剂量, 用于预防急性非心源性脑梗死的复发。几项研究阐明了首次 CL 给药对 BAD 的疗效。Ikeda-Sakai 等人[29]比较了 CL 组(第 1 天 300 毫克, 随后每天 50~75 毫克, 每天一次)与非负荷(NL)组(50~75 毫克, 每天一次)治疗急性脑梗死。结果显示, CL 组入院后 48 h 内 END 患者比例高于 NL 组, 且 CL 对 BAD 无效。然而, 两组联合使用其他抗血栓药物(口服/静脉注射抗血栓药)均未标准化, 不能排除 CL 以外的药物影响结果的可能性。然而, 这些研究是回顾性的, 需要一项包括大量患者的前瞻性研究来阐明 CL 对 BAD 的影响。

西洛他唑作为选择性磷酸二酯酶 III 抑制剂, 通过升高 cAMP 水平抑制血小板聚集, 同时具有血管舒张作用, 可能更适用于颅内动脉粥样硬化狭窄的微循环改善。Kimura 等人[30]进行了一项多中心前瞻性研究, 阐明了西洛他唑加阿司匹林或西洛他唑加氯吡格雷和抗血小板单药治疗对 BAD 患者的影响, 并报告了包括西洛他唑在内的双联抗栓策略对急性进行性运动障碍的有效预防作用。此外, Yamamoto 等人[31]报道, 西洛他唑和氯吡格雷的联合治疗改善了 BAD 患者的功能预后, 尤其是在 LSA 区域。

阿司匹林和替格瑞洛(一种直接且可逆的 P2Y₁₂ 受体拮抗剂)的联合治疗在轻度至中度急性非心源性栓塞性缺血性卒中患者中, 与单独使用阿司匹林相比, 30 天内中风和死亡复合风险较低。然而, 替格瑞洛增加了严重出血[32]。普拉格雷是第三代高选择性血小板 P2Y₁₂ 受体拮抗剂, 已显示出与氯吡格雷相当的疗效和安全性, 也是双重抗栓的潜在候选药物。有人认为, 普拉格雷的疗效可能因中风的类型而异。未来研究可通过系统评估不同抗血小板药物联合方案在 BAD 患者中的疗效异质性及作用机制差异, 进一步阐明特定药物组合的临床优势, 为优化抗血小板策略提供循证依据, 最终确立兼顾安全性及远期预后的个体化治疗。

替罗非班是一种静脉应用的糖蛋白 IIb/IIIa 受体拮抗剂, 具有强效抗血小板聚集作用。Liu 等人[33]的研究发现, 在尿激酶静脉溶栓基础上早期应用替罗非班, 可以降低 BAD 患者的 END 发生率, 并改善长期预后。梁炳松等人[34]的研究表明尽早应用替罗非班是影响疗效重要相关因素。目前关于替罗非班治疗 BAD 患者 END 的疗效研究多为单中心、样本量较小, 仍需多中心、高质量研究进一步证实。

6.2. 溶栓治疗

静脉溶栓是急性缺血性卒中的重要治疗手段,但对于 BAD 患者,静脉溶栓的有效性和安全性尚存在争议。陈娜等人[35]的回顾性病例对照研究发现,发病 4.5 小时内静脉阿替普酶溶栓治疗 BAD 患者,可以降低 END 的发生率,并改善 3 个月功能预后。肖婷婷等人[36]的研究则发现,接受阿替普酶静脉溶栓治疗的 BAD 患者,END 发生率高达 43%。刘玉月等人[37]的研究探讨了尿激酶静脉溶栓联合替罗非班治疗 BAD 患者的疗效,该研究提示,尿激酶联合替罗非班可能改善 BAD 患者的预后,但对 END 的早期影响可能有限。2025 年一项纳入 5 项研究的系统评价表明,BAD 患者静脉溶栓治疗后,有 30% 的患者仍发生 END,3 个月功能独立(mRS 0-1)的比例为 65%,溶栓后症状性脑出血的发生率为 2%。与对照组相比,静脉溶栓导致良好结局率显著升高(RR 1.31, 95% CI: 1.03~1.67; P = 0.03),但 END 率的差异无统计学意义(RR 0.64, 95% CI: 0.39~1.04; P = 0.07) [38]。这些研究提示,溶栓治疗对于 BAD 患者的获益可能有限,甚至可能增加 END 的风险,需要谨慎评估。

6.3. 他汀治疗

他汀类药物具有调脂、抗炎、稳定斑块等多种作用,在动脉粥样硬化性疾病的二级预防中发挥重要作用。多项研究[8] [39] [40]探讨了早期高强度他汀治疗 BAD 患者的有效性和安全性。研究结果显示,高强度他汀治疗可以显著减小 BAD 患者动脉粥样硬化斑块的体积,且 HRMRI 显示对比增强斑块的患者,接受高强度他汀治疗后斑块体积减小更明显[41]。这提示早期高强度他汀治疗可能对 BAD 患者有益,但其对 END 的直接影响尚需进一步研究。

6.4. PCSK9 抑制剂

前蛋白转化酶枯草溶菌素/Kexin 9 型是一种新型强化降脂药,能使 LDL-C 水平较基线降低 50%~70%,还能降低 TNF- α 水平,增加 IL-10 的产生,从而降低炎症反应。国外研究已经证实 PCSK9 抑制剂可降低心血管病方面的风险,朱利利等人[42]的研究表明,BAD 患者早期接受 PCSK9 抑制剂与他汀药物联合治疗能够显著降低 END 的发生率,但目前研究较少,仍需更多的研究证实。

除以上外,溶栓后血压控制对 BAD 患者 END 的发生有影响。维持溶栓后血压稳定,避免低血压,可能有助于预防 END。而神经保护治疗旨在减少卒中后脑组织的继发性损伤,改善患者预后。多项研究显示依达拉奉可改善 BAD 患者神经功能,提高生活质量[43] [44]。未来的研究可以探索新的神经保护策略,例如针对炎症反应、氧化应激等病理机制的药物,以期改善 BAD 患者的预后。

7. 总结与展望

BAD 患者 END 是临床上一个重要的挑战。近年来,关于 BAD 和 END 的研究取得了显著进展,我们对 BAD 的概念、END 的定义、BAD 易发生 END 的机制、END 的预测指标以及治疗策略的认识不断深入。然而,END 的研究仍面临诸多挑战。未来需开展多中心随机对照试验验证新型生物标志物与治疗策略的临床价值,深入探讨 BAD 与 END 的病理机制,优化预测模型,探索新型生物标志物,制定个体化治疗策略,并开展高质量的临床试验,以期最终提高 BAD 患者的预后,减轻疾病负担。

参考文献

- [1] 王璐,王健. 穿支动脉粥样硬化病患者早期神经功能恶化的研究进展[J]. 中国卒中杂志, 2023, 18(10): 1191-1195.
- [2] Li, S., Wang, L., Liu, B., Zhang, P., Zhang, J., Chen, G., et al. (2024) Clinical and Prognostic Characteristics of Acute Bad-Related Stroke: A Multicenter MRI-Based Prospective Study. *Stroke*, 55, 2431-2438.

- <https://doi.org/10.1161/strokeaha.124.047688>
- [3] Caplan, L.R. (1989) Intracranial Branch Atheromatous Disease: A Neglected, Understudied, and Underused Concept. *Neurology*, **39**, 1246-1246. <https://doi.org/10.1212/wnl.39.9.1246>
 - [4] 周立新, 倪俊. 穿支动脉粥样硬化性疾病的诊治进展[J]. 中国卒中杂志, 2020, 15(12): 1342-1351.
 - [5] 朱利利, 付胜奇, 胡胜洁, 等. 穿支动脉粥样硬化病患者血清生物标志物水平与早期神经功能恶化的关系[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2024, 26(4): 413-417.
 - [6] Mizuno, S., Deguchi, I., Takahashi, S., Arai, N., Nakagami, T., Kimura, R., *et al.* (2024) Factors Affecting Early Neurological Deterioration after Intravenous Alteplase Treatment for Branch Atheromatous Disease. *Neurology and Clinical Neuroscience*, **13**, 57-62. <https://doi.org/10.1111/ncn3.12848>
 - [7] 门雪娇, 陈玮琪, 许玉园, 等. 穿支动脉粥样硬化病中国专家共识[J]. 中国卒中杂志, 2021, 16(5): 508-514.
 - [8] Huang, Y., Tsai, Y., Lin, L., Weng, H., Lee, J. and Yang, J. (2024) Preliminary Results on Temporal Evolution and Clinical Implications of Atherosclerotic Plaque in Branch Atheromatous Disease after Statin Treatment. *Therapeutic Advances in Neurological Disorders*, **17**, 1-12. <https://doi.org/10.1177/17562864241273902>
 - [9] Ren, B., Tan, L., Song, Y., *et al.* (2022) Cerebral Small Vessel Disease: Neuroimaging Features, Biochemical Markers, Influencing Factors, Pathological Mechanism and Treatment. *Frontiers in Neurology*, **13**, Article 843953. <https://doi.org/10.3389/fneur.2022.843953>
 - [10] Gao, S., Wu, W., Yang, H. and Gou, Y. (2025) Predictive Factors of Early Neurologic Deterioration in Isolated Pontine Infarction. *Annals of Indian Academy of Neurology*, **28**, 38-42. https://doi.org/10.4103/aian.aian_883_24
 - [11] Xu, J., Xu, X., Wang, H., He, L., Liu, Q., Du, Y., *et al.* (2022) Dual Antiplatelet Therapy Plus Argatroban Prevents Early Neurological Deterioration in Branch Atherosclerosis Disease. *Stroke*, **53**, e19-e20. <https://doi.org/10.1161/strokeaha.121.036356>
 - [12] 干德彪, 李军涛, 刘冰, 等. 全身免疫炎症指数与穿支动脉粥样硬化病患者神经功能恶化的相关性[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2025, 27(1): 72-75.
 - [13] Ha, S.H., Ryu, J., Bae, J. and Kim, J.S. (2022) Isolated Pontine Infarction versus Pontine Plus Infarction: Prevalence, Pathogenic Mechanism, and Outcomes. *Journal of Neurology*, **269**, 4375-4382. <https://doi.org/10.1007/s00415-022-11075-1>
 - [14] Nam, K., Kwon, H. and Lee, Y. (2023) Infarct Growth Velocity Predicts Early Neurological Outcomes in Single Subcortical Infarction. *Scientific Reports*, **13**, Article No. 4511. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-31727-0>
 - [15] Tokuda, K., Hanada, K., Takebayashi, T., Koyama, T., Fujita, T. and Okita, Y. (2022) Factors Associated with Prognosis of Upper Limb Function in Branch Atheromatous Disease. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, **218**, Article ID: 107267. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2022.107267>
 - [16] Huang, Y.C., Lee, J.D., Pan, Y.T., *et al.* (2022) Perfusion Defects and Collateral Flow Patterns in Acute Small Subcortical Infarction: A 4D Dynamic MRI Study. *Translational Stroke Research*, **13**, 399-409. <https://doi.org/10.1007/s12975-021-00953-x>
 - [17] Shinohara, Y., Kato, A., Kuya, K., Okuda, K., Sakamoto, M., Kowa, H., *et al.* (2017) Perfusion MR Imaging Using a 3D Pulsed Continuous Arterial Spin-Labeling Method for Acute Cerebral Infarction Classified as Branch Atheromatous Disease Involving the Lenticulostriate Artery Territory. *American Journal of Neuroradiology*, **38**, 1550-1554. <https://doi.org/10.3174/ajnr.a5247>
 - [18] Huang, Y., Weng, H., Lin, L., Lee, J., Yang, J., Tsai, Y., *et al.* (2024) Redefining Infarction Size for Small-Vessel Occlusion in Acute Ischemic Stroke: A Retrospective Case-control Study. *Neurology International*, **16**, 1164-1174. <https://doi.org/10.3390/neurolint16050088>
 - [19] Men, X., Hu, M., Guo, Z., Li, Y., Zheng, L., Wu, R., *et al.* (2023) Culprit Plaques of Large Parent Arteries, Rather than Cerebral Small Vessel Disease, Contribute to Early Neurological Deterioration in Stroke Patients with Intracranial Branch Atheromatous Disease. *Cerebrovascular Diseases*, **53**, 88-97. <https://doi.org/10.1159/000530371>
 - [20] Yoshimura, S., Yamaguchi, S. and Matsuo, T. (2025) Abstract WP185: Apparent Thalamostriate Vein and Brush Sign on Susceptibility-Weighted Imaging as Predictors of Infarct Growth at the Lenticulostriate Artery Territory. *Stroke*, **56**. https://doi.org/10.1161/str.56.suppl_1.wp185
 - [21] 车惠英, 曲琳卓, 关宏铜. 大脑中动脉穿支供血区单发脑梗死 CISS 临床分型及 LDL-C、超敏-C 反应蛋白的关系[J]. 中风与神经疾病杂志, 2019, 36(2): 140-142.
 - [22] Ninomiya, I., Kanazawa, M., Uemura, M. and Onodera, O. (2020) Elevated Serum Pentraxin 3 Levels Might Predict the Diagnosis of Branch Atheromatous Disease at a Very Early Stage. *European Journal of Neurology*, **27**, 1279-1284. <https://doi.org/10.1111/ene.14249>
 - [23] 汪效松, 张旭, 雷惠新, 等. 急性脑穿支动脉梗死患者血浆纤维蛋白原及 D-二聚体浓度测定研究[J]. 中西医结合

- 合心脑血管病杂志, 2012, 10(9): 1062-1063.
- [24] 刘明月. 胱抑素 C 和纤维蛋白原对穿支动脉粥样硬化病早期神经功能恶化影响的相关分析[D]: [硕士学位论文]. 承德: 承德医学院, 2024.
 - [25] Liu, Y., Wang, H., Xu, R., He, L., Wu, K., Xu, Y., *et al.* (2023) Serum Uric Acid to Serum Creatinine Ratio Predicts Neurological Deterioration in Branch Atheromatous Disease. *Frontiers in Neurology*, **14**, Article 1098141. <https://doi.org/10.3389/fneur.2023.1098141>
 - [26] Deguchi, I. and Takahashi, S. (2023) Pathophysiology and Optimal Treatment of Intracranial Branch Atheromatous Disease. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*, **30**, 701-709. <https://doi.org/10.5551/jat.rv22003>
 - [27] Duan, H., Yun, H.J., Geng, X. and Ding, Y. (2022) Branch Atheromatous Disease and Treatment. *Brain Circulation*, **8**, 169-171. https://doi.org/10.4103/bc.bc_56_22
 - [28] Wang, Y., Wang, Y., Zhao, X., Liu, L., Wang, D., Wang, C., *et al.* (2013) Clopidogrel with Aspirin in Acute Minor Stroke or Transient Ischemic Attack. *New England Journal of Medicine*, **369**, 11-19. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1215340>
 - [29] Ikeda-Sakai, Y., Sasaki, M. and Nakase, T. (2017) Effects with and without Clopidogrel Loading Treatment for Acute Ischemic Cerebrovascular Disease Patients: A Retrospective Cohort Study. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, **26**, 2901-2908. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2017.07.010>
 - [30] Kimura, T., Tucker, A., Sugimura, T., Seki, T., Fukuda, S., Takeuchi, S., *et al.* (2016) Ultra-Early Combination Antiplatelet Therapy with Cilostazol for the Prevention of Branch Atheromatous Disease: A Multicenter Prospective Study. *Cerebrovascular Diseases Extra*, **6**, 84-95. <https://doi.org/10.1159/000450835>
 - [31] Yamamoto, Y., Nagakane, Y., Makino, M., Ohara, T., Koizumi, T., Makita, N., *et al.* (2014) Aggressive Antiplatelet Treatment for Acute Branch Atheromatous Disease Type Infarcts: A 12-Year Prospective Study. *International Journal of Stroke*, **9**, E8. <https://doi.org/10.1111/ijis.12200>
 - [32] Johnston, S.C., Amarenco, P., Denison, H., Evans, S.R., Himmelmann, A., James, S., *et al.* (2020) Ticagrelor and Aspirin or Aspirin Alone in Acute Ischemic Stroke or Tia. *New England Journal of Medicine*, **383**, 207-217. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1916870>
 - [33] Liu, B., Zhang, H., Wang, R., Qu, H., Sun, Y., Zhang, W., *et al.* (2020) Early Administration of Tirofiban after Urokinase-Mediated Intravenous Thrombolysis Reduces Early Neurological Deterioration in Patients with Branch Atheromatous Disease. *Journal of International Medical Research*, **48**, 1-9. <https://doi.org/10.1177/0300060520926298>
 - [34] 梁炳松, 李育英, 张岐平, 等. 替罗非班治疗进展性穿支动脉脑梗死临床疗效的相关因素[J]. 临床荟萃, 2023, 38(12): 1091-1094.
 - [35] 陈娜, 杨海华, 吴海威, 等. 静脉溶栓治疗急性穿支动脉闭塞脑梗死的影响因素[J]. 河北医药, 2023, 45(14): 2100-2105.
 - [36] 肖婷婷. 阿替普酶联合替罗非班治疗穿支动脉闭塞性脑梗死的疗效及安全性分析[J]. 实用妇科内分泌电子杂志, 2020, 7(17): 184-185.
 - [37] 刘玉月, 刘萍. 替罗非班辅助尿激酶溶栓治疗老年急性穿支动脉型脑梗死患者的临床疗效[J]. 实用中西医结合临床, 2021, 21(15): 93-94.
 - [38] Alkhiri, A., Almaghrabi, A., Alamri, A., Alturki, F., Salamatullah, H., Alghamdi, B., *et al.* (2025) Intravenous Thrombolysis in Branch Atheromatous Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis (p7-13.017). *Neurology*, **104**. <https://doi.org/10.1212/wnl.00000000000211959>
 - [39] 杨风刚, 张娜, 张振岭, 等. 不同剂量瑞舒伐他汀对穿支动脉粥样硬化相关卒中患者 sdLDL-C 水平及复发的影响[J]. 中国临床研究, 2022, 35(8): 1046-1050.
 - [40] 刘相玉, 贾晨雨, 梁彦启. 尤瑞克林联合阿托伐他汀、阿司匹林治疗穿支动脉病变型脑梗死患者的回顾性研究[J]. 北方药学, 2021, 18(10): 72-74.
 - [41] Huang, Y., Lee, J., Weng, H., Lin, L., Tsai, Y. and Yang, J. (2021) Statin and Dual Antiplatelet Therapy for the Prevention of Early Neurological Deterioration and Recurrent Stroke in Branch Atheromatous Disease: A Protocol for a Prospective Single-Arm Study Using a Historical Control for Comparison. *BMJ Open*, **11**, e054381. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2021-054381>
 - [42] 朱利利. PCSK9 抑制剂对穿支动脉粥样硬化病患者早期神经功能恶化的影响[J]. 中华医学杂志, 2023, 103(37): 2940-2946.
 - [43] 王年臻, 周治平, 肖成业. 依达拉奉右坎醇联合尤瑞克林治疗穿支动脉病变型进展性脑梗死的效果[J]. 药物生物技术, 2023, 30(6): 609-613.
 - [44] 王鑫丽, 庞萌, 贾帅, 等. 替罗非班联合依达拉奉治疗穿支动脉病变型进展性缺血性脑卒中临床观察[J]. 山东医药, 2021, 61(20): 49-51.