

• 慢病专题:心脑血管疾病 •

脑白质高信号负荷与脉络膜前动脉供血区梗死
早期神经功能恶化的关联研究*朱仁敬¹, 王丽雪¹, 王明洋¹, 陈星宇^{2,3}, 高玮玮^{2,3△}

(1. 吉木萨尔县人民医院神经医学科, 新疆 昌吉 831700; 2. 厦门大学附属中山医院神经内科, 福建 厦门 361004; 3. 厦门大学医学院, 福建 厦门 361004)

[摘要] **目的** 探讨脑白质高信号(WMH)负荷与脉络膜前动脉(AChA)供血区梗死早期神经功能恶化(END)的关联。**方法** 连续纳入 2019 年 1 月至 2024 年 9 月 2 家医院收治的 AChA 供血区急性梗死患者。采用标准化自动分割算法对 WMH 进行定量体积测量,同时应用 Fazekas 量表进行视觉评估。采用多因素 logistic 回归分析评估 WMH 负荷与 END 风险的关联,通过限制性三次样条(RCS)回归探讨潜在的非线性关系,并利用受试者工作特征(ROC)曲线评估其预测价值。同时开展亚组分析,通过交互项检验评估该关联在不同人群中的一致性。**结果** 共纳入 211 例 AChA 供血区急性梗死患者,其中 79 例(37.44%)发生 END。与非 END 组相比,END 组 WMH 总体积显著增大($P < 0.001$)。多因素 logistic 回归分析显示,WMH 体积每增加 1 mL 与 END 风险增加 2% 相关[校正比值比(OR)=1.02,95%可信区间(95%CI)1.01~1.03, $P=0.004$]。与第一分位数相比,WMH 负荷最重患者(Q_4)发生 END 的风险显著升高(校正 OR=6.12,95%CI 1.90~19.66, $P=0.002$)。WMH 总体积预测 END 的 ROC 曲线下面积为 0.710。RCS 回归分析证实 WMH 负荷与 END 风险呈现显著的剂量-反应关系,且未观察到明显的非线性关联(P -overall=0.005, P -nonlinear>0.05)。该关联在各亚组间未见显著交互效应($P > 0.05$)。**结论** WMH 负荷是 AChA 供血区梗死患者发生 END 的独立预测因素。WMH 定量评估可用于 END 风险预测,有助于早期识别高危患者并优化治疗策略。

[关键词] 急性脑梗死; 脑白质高信号; 脉络膜前动脉; 早期神经功能恶化; 预后; 关联

DOI:10.3969/j.issn.1009-5519.2026.04.004

中图法分类号:R743.32

文章编号:1009-5519(2026)04-0737-10

文献标识码:A

Association study between white matter hyperintensity burden and early neurological
deterioration in anterior choroidal artery territory infarction*ZHU Renjing¹, WANG Lixue¹, WANG Mingyang¹, CHEN Xingyu^{2,3}, GAO Weiwei^{2,3△}

(1. Department of Neurology, Jimusaer County People's Hospital, Changji, Xinjiang 831700, China; 2. Department of Neurology, Zhongshan Hospital of Xiamen University, Xiamen, Fujian 361004, China; 3. School of Medicine, Xiamen University, Xiamen, Fujian 361004, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the association between white matter hyperintensity(WMH) burden and early neurological deterioration(END) in patients with anterior choroidal artery(AChA) territory infarction. **Methods** Patients with acute AChA territory infarction from two hospitals between January 2019 and September 2024 were consecutively enrolled. WMH volume was quantitatively measured using a standardized automated segmentation algorithm, while visual assessment was performed using the Fazekas scale. Multivariable logistic regression analysis was employed to evaluate the association between WMH burden and END risk. Restricted cubic spline(RCS) regression was used to explore potential nonlinear relationships, and receiver operating characteristic(ROC) curve analysis was performed to assess predictive value. Subgroup analyses with interaction tests were conducted to evaluate the consistency of associations across different populations.

* 基金项目:新疆维吾尔自治区自然科学基金项目(2022D01F71);厦门市自然科学基金项目(3502Z20227270);福建省临床重点专科建设项目(050172)。

△ 通信作者, E-mail: gaoww2323@126.com。

Results A total of 211 patients with acute AChA territory infarction were included of whom 79(37.44%) developed END. Compared with the non-END group, the END group had significantly larger total WMH volume ($P < 0.001$). Multivariable logistic regression analysis revealed that each 1 mL increase in WMH volume was associated with a 2% increased risk of END [adjusted odds ratio(OR) = 1.02, 95% confidence interval(95% CI) 1.01~1.03, $P = 0.004$]. Compared with the first quartile, patients in the highest WMH burden quartile (Q_4) had significantly increased END risk (adjusted OR = 6.12, 95% CI 1.90 - 19.66, $P = 0.002$). The area under the ROC curve for total WMH volume in predicting END was 0.710. RCS regression analysis confirmed a significant dose-response relationship between WMH burden and END risk, with no significant nonlinear association observed (P -overall = 0.005, P -nonlinear > 0.05). No significant interaction effects were observed across subgroups ($P > 0.05$). **Conclusion** WMH burden serves as an independent predictor of END in patients with AChA territory infarction. Quantitative WMH assessment may facilitate END risk prediction, enabling early identification of high-risk patients and optimization of treatment strategies.

[Key words] Acute cerebral infarction; White matter hyperintensity; Anterior choroidal artery; Early neurological deterioration; Prognosis; Association

卒中是全球第二大致死原因和第三大致残因素,对公共卫生构成重大挑战^[1]。在各类急性缺血性卒中(AIS)亚型中,脉络膜前动脉(AChA)供血区梗死占 AIS 的 3.9%~8.3%^[2-4]。尽管发病率相对较低,但 AChA 供血区涉及多个关键的皮质下结构,包括内囊后肢、大脑脚、丘脑外侧、外侧膝状体等运动、感觉传导的重要通路^[5-6]。因此,AChA 梗死常导致严重的运动、感觉及视觉功能障碍。有研究发现,近半数的 AChA 梗死患者会出现早期神经功能恶化(END),显著影响患者预后^[2-3,7]。因此,识别 END 的影像学预测因素对早期筛查高危患者、优化治疗策略和改善临床预后具有重要意义。

脑白质高信号(WMH)是脑小血管病的特征性影像学表现,在中老年人群中普遍存在。流行病学数据表明,40 岁以上人群 WMH 的患病率高达 36.5%~100.0%^[8]。近年来,大量研究证实,WMH 负荷与多种类型 AIS(如孤立性脑桥梗死、隐源性卒中)的 END 风险密切相关^[9-12]。然而,也有研究持相反观点,认为 WMH 负荷与 AIS 患者的神经功能恶化无关^[13-14]。此外,既往研究主要采用视觉评分量表对 WMH 负荷进行半定量评估。这种具有较强主观性的评估方法难以准确反映 WMH 的空间分布特征,可能低估了 WMH 负荷与临床结局之间的实际关联强度。虽然 WMH 与 AIS 预后的关系已受到广泛关注,但目前尚缺乏关于 WMH 与 AChA 区域梗死 END 关联的系统研究。

本研究创新性地同时采用定量体积测量和视觉半定量评分 2 种方法,分别从定量和半定量角度评估 WMH 负荷与 AChA 供血区梗死患者 END 风险的关联,旨在为该类患者的早期风险分层和个体化治疗方案的制定提供更为可靠的影像学依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象 本研究为双中心回顾性队列研究,

连续纳入 2019 年 1 月至 2024 年 9 月于吉木萨尔县人民医院和厦门大学附属中山医院神经内科就诊的 AChA 供血区梗死患者。纳入标准:(1)年龄 ≥ 18 岁;(2)发病至入院时间 < 7 d;(3)弥散加权成像(DWI)证实的 AChA 供血区 AIS;(4)发病前改良 Rankin 量表(mRS)评分 ≤ 2 分。排除标准:(1)DWI 显示其他动脉供血区存在急性梗死病灶;(2)既往存在可能影响脑白质评估的神经系统疾病,如颅脑外伤、脑肿瘤、感染性脑病、免疫性神经系统疾病、中毒性脑病或代谢性脑病等;(3)既往卒中史伴明显后遗症,或轻度后遗症与本次临床表现相似而影响评估;(4)临床资料不完整。本研究获吉木萨尔县人民医院、厦门大学附属中山医院伦理委员会批准(2022D01F71、xmzsyky2022-196)。基于研究的回顾性特点,伦理委员会豁免知情同意要求。

根据 END 的发生情况将患者分为 END 组和非 END 组。主要结局为住院期间发生的 END,定义为美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)总分较基线增加 2 分及以上或运动相关评分增加 1 分及以上^[15]。

1.2 方法

1.2.1 临床资料收集 系统收集患者的基线临床资料,包括人口学特征(年龄、性别)、血管危险因素(吸烟、饮酒、高血压、糖尿病、高脂血症及既往脑卒中或短暂性脑缺血发作史)、入院时生命体征(收缩压、舒张压)、神经功能评估(基线 NIHSS 评分和 mRS 评分)。入院次日清晨空腹采集静脉血标本,由医院中心实验室按标准化流程完成检测。检测指标包括白细胞计数(白细胞、中性粒细胞、淋巴细胞、单核细胞、红细胞、血红蛋白浓度、血小板)、生化指标(总蛋白、白蛋白、甘油三酯、总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇、尿素氮、肌酐、血清钾及空腹血糖)、凝血功能(纤维蛋白原)。同时详细记录治疗方案,包括静脉溶栓治疗情况及抗血小板治疗策略。抗血小板治疗方案分为无抗血小板治疗、单药抗血小板治疗、双联抗血小板

治疗。

1.2.2 磁共振扫描及图像处理 所有患者在入院后 48 h 内接受 1.5T 或 3.0T 头颅磁共振扫描(Siemens Healthcare, Erlangen, Germany)。标准扫描序列包括 T1 加权像、T2 加权像、液体衰减反转恢复序列(FLAIR)及 DWI。双中心均采用统一扫描参数:FLAIR 序列(TR 7 800 ms, TE 89 ms, IR 2 500 ms, FOV 256 mm × 256 mm, 矩阵 256 × 256, 层厚 5.0 mm, 层间距 1.5 mm, 扫描层数 40 层);DWI 序列(TR 3 400 ms, TE 105 ms, FOV 160 mm × 160 mm, 矩阵 160 × 160, 层厚 5.0 mm, 层间隔 1.5 mm, 扫描层数 40 层)。

1.2.3 影像学评估 由 2 名具有 10 年以上神经影像诊断经验的放射科主任医师独立完成,对判读结果存在分歧时通过讨论达成共识。AChA 供血区梗死的诊断主要依据病灶主体(≥2/3 体积)位于 AChA 供血区概率图范围内(<https://stroke-maps.github.io/anterior-choroidal>)^[5-6,16]。梗死病灶累及范围可包括内囊后肢后 2/3、放射冠(侧脑室旁中后部)、丘脑外侧、外侧膝状体、苍白球内侧、尾状核尾部、颞叶内侧、海马区及大脑脚基底部分 1/3 等区域中的 1 个或多个结构。同时排除以下情况:合并大脑半球梗死波及内囊后肢或侧脑室旁区域;脑室旁梗死超出后部范围(如长段脑室旁梗死或累及近皮质区);内囊后肢梗死同时伴有不限于内后部的广泛基底节区梗死。

1.2.4 WMH 评估策略 采用 2 种独立的 WMH 评估方法:WMH 体积定量分析采用标准化自动分割流程(图 1),具体步骤如下。(1)图像预处理:应用 dcm2nii 工具将 DICOM 格式图像转换为 NIFTI 格式;(2)病灶分割:基于 MATLAB 平台,利用 lesion segmentation toolbox 中的 lesion prediction algorithm 对 FLAIR 序列中 WMH 病灶进行自动分割;(3)空间标准化与体积测量:首先使用 FMRIB Software Library 的 FLIRT 工具实现 FLAIR 图像与同一患者 T1 加权像的刚性配准,继而采用非线性配准算法将个体 T1 加权像映射至 MNI152_T1_2 mm 标准模板空间,最后将配准转换矩阵应用于 WMH 分割结果,完成标准空间配准和体积计算。

同时采用 Fazekas 视觉量表对 WMH 进行半定量评估,根据病灶与侧脑室的解剖关系将其分为脑室周围型 WMH 和深部型 WMH。周围型 WMH 评分标准:0 分(无明显异常信号)、1 分(帽状或铅笔样薄层病变)、2 分(光滑环状病变)、3 分(不规则病变延伸至深部白质)。深部型 WMH 评分标准:0 分(无明显异常信号)、1 分(点状病变)、2 分(具有融合趋势的病变)、3 分(大片融合性病变)。基于周围型 WMH 和深部型 WMH 评分总和(0~6 分)将 WMH 严重程度分为无病变(0 分)、轻度(1~2 分)、中度(3~4 分)和重度(5~6 分)。急性梗死灶体积评估采用 DWI 序列

轴位最大层面直径法,以 20 mm 为界值将梗死灶分为小梗死灶(<20 mm)和大梗死灶(≥20 mm)。

1.3 统计学处理 统计分析采用 R 软件(Version 4.2.2)进行。所有连续变量经 Shapiro-Wilk 检验评估其分布正态性。符合正态分布的连续变量以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用独立样本 *t* 检验进行组间比较;非正态分布的连续变量以 $M(Q_1, Q_3)$ 表示。分类变量以例数(构成比)表示,根据理论频数采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法进行组间比较。等级变量采用 Wilcoxon 秩和检验进行组间比较。

构建 3 个逐步调整的多因素 logistic 回归模型以评估 WMH 负荷与 END 的关联:模型 1 为未经调整的原始模型;模型 2 调整了人口学特征和临床因素(年龄、糖尿病史、基线 NIHSS 评分、基线 mRS 评分及梗死灶大小);模型 3 在模型 2 基础上进一步调整实验室指标(中性粒细胞计数、低密度脂蛋白胆固醇、尿酸、纤维蛋白原和空腹血糖水平)。

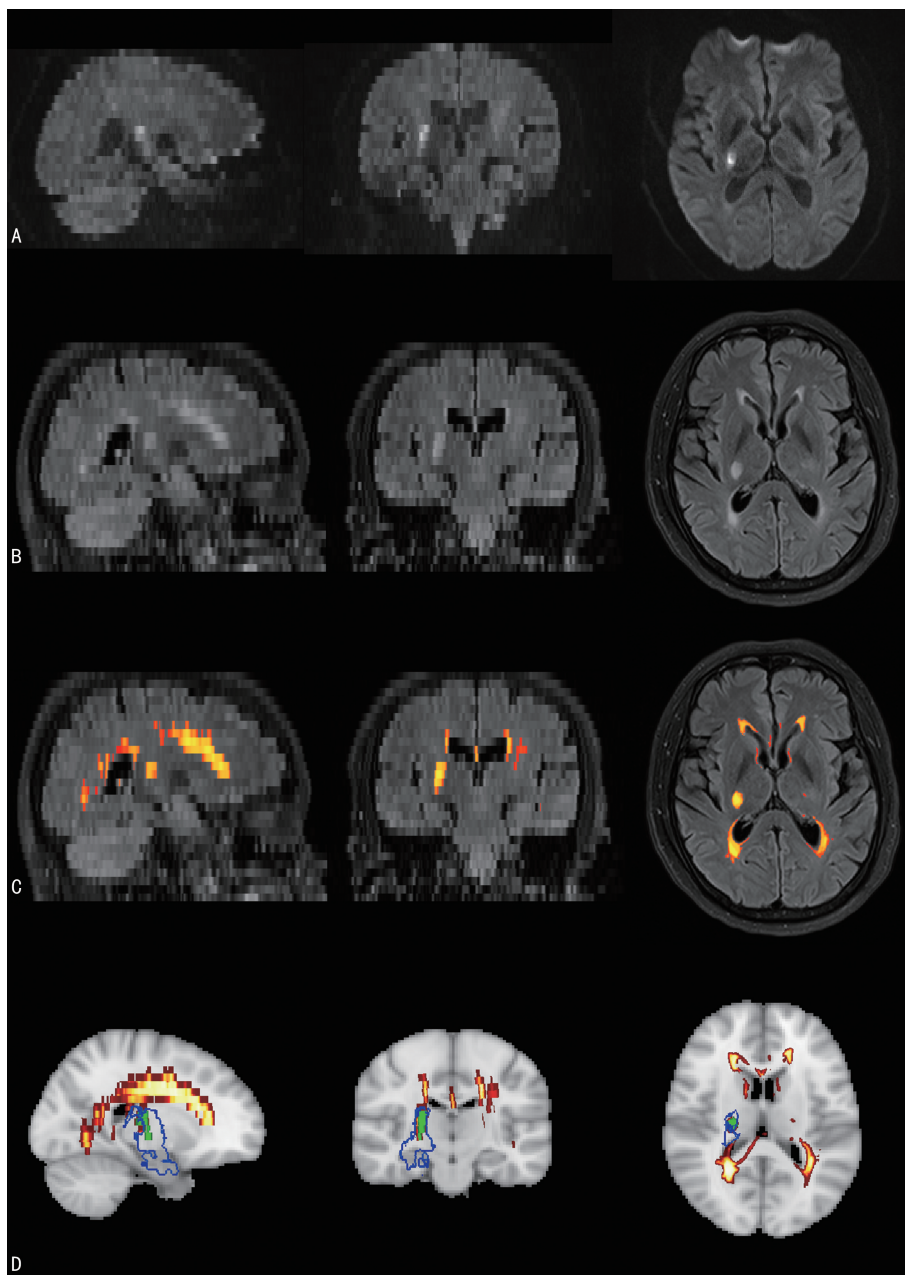
绘制受试者工作特征曲线(ROC 曲线)以评估 WMH 与 END 的关联,并计算曲线下面积(AUC)、灵敏度和特异度。采用限制性三次样条(RCS)回归模型评估两者间潜在的非线性关联,在第 5、35、65、95 百分位数设置节点。基于既往研究证据和生物学合理性,本研究按照性别、年龄(<60 岁 vs. ≥60 岁)和血管危险因素进行亚组分析,通过交互项检验评估亚组间效应异质性。所有多变量分析均纳入单因素分析中, $P < 0.05$ 的变量作为协变量。统计检验均采用双侧检验, $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结 果

2.1 临床特征 共纳入 211 例 AChA 供血区梗死患者,其中 79 例(37.44%)患者发生 END。与非 END 组比较,END 组患者年龄更大($P = 0.004$),且基线神经功能缺损程度更重[NIHSS 评分:4.00(2.00, 7.00)分 vs. 3.00(2.00, 5.00)分, $P = 0.012$; mRS 评分:3.00(1.50, 4.00)分 vs. 2.00(1.00, 4.00)分, $P < 0.001$]。见表 1。

影像学资料分析显示,END 组患者大梗死灶(≥20 mm)比例显著高于非 END 组(30.38% vs. 12.88%, $P = 0.002$)。病灶主要累及内囊后肢(78.20%)和侧脑室旁放射冠(72.51%),其次为丘脑外侧(11.85%)和尾状核尾部(10.43%),2 组在病灶累及解剖部位方面比较,差异均无明显统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

治疗策略方面,37 例(17.54%)患者接受静脉溶栓治疗,END 组与非 END 组比例相近($P = 0.149$)。多数患者均接受了抗血小板治疗,其中 132 例(62.56%)给予双联抗血小板药物,73 例(34.60%)给予单一抗血小板治疗,2 组患者在抗血小板治疗策略的选择方面比较,差异无明显统计学意义($P = 0.286$)。见表 1。



注：A. DWI 序列，即矢状位、冠状位和轴位图像显示 AChA 供血区急性梗死病灶（白色高信号区域），确认患者符合纳入标准；B. FLAIR 序列，即相应层面显示 WMH 病变分布，可见脑室周围和深部白质区域的高信号改变；C. WMH 自动分割结果，即基于 FLAIR 序列应用 lesion segmentation toolbox 中的 lesion prediction algorithm 进行自动分割，橙色/黄色区域代表算法识别的 WMH 病变区域；D. 标准空间配准结果，即经过空间标准化处理后的 WMH 分布图，采用 MNI152_T1_2 mm 标准模板空间，不同颜色编码显示 WMH 病变的空间分布模式，用于最终的体积定量计算。

图 1 WMH 自动分割算法处理流程示例

表 1 AChA 供血区梗死 END 组和非 END 组患者的临床资料比较

项目	所有患者(n=211)	非 END 组(n=132)	END 组(n=79)	t/χ ²	P
年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	63.10 ± 13.19	61.11 ± 13.61	66.42 ± 11.83	-2.87	0.004
男性[n(%)]	152(72.04)	98(74.24)	54(68.35)	0.85	0.356
血管危险因素[n(%)]					
吸烟	74(35.07)	50(37.88)	24(30.38)	1.22	0.269
饮酒	41(19.43)	22(16.67)	19(24.05)	1.72	0.190
高血压	160(75.83)	96(72.73)	64(81.01)	1.85	0.174
糖尿病	54(25.59)	27(20.45)	27(34.18)	4.89	0.027
高脂血症	77(36.49)	47(35.61)	30(37.97)	0.12	0.729
既往卒中史	37(17.54)	24(18.18)	13(16.46)	0.10	0.750
基线血压[M(Q ₁ , Q ₃), mmHg]					
入院收缩压	150.00(138.00, 166.00)	150.00(139.75, 165.25)	150.00(138.00, 169.00)	-0.38	0.704

续表 1 AChA 供血区梗死 END 组和非 END 组患者的临床资料比较

项目	所有患者(n=211)	非 END 组(n=132)	END 组(n=79)	t/χ ²	P
入院舒张压	90.00(80.50,99.00)	91.00(80.00,99.00)	90.00(81.00,99.50)	-0.57	0.568
基线 NIHSS 评分[M(Q ₁ ,Q ₃),分]	3.00(2.00,6.00)	3.00(2.00,5.00)	4.00(2.00,7.00)	-2.50	0.012
基线 mRS 评分[M(Q ₁ ,Q ₃),分]	2.00(1.00,4.00)	2.00(1.00,4.00)	3.00(1.50,4.00)	-3.88	<0.001
病灶侧别[n(%)]				1.78	0.182
左侧	105(49.76)	61(46.21)	44(55.70)		
右侧	106(50.24)	71(53.79)	35(44.30)		
梗死灶最大径[n(%)]				9.67	0.002
小病灶(<20 mm)	170(80.57)	115(87.12)	55(69.62)		
大病灶(≥20 mm)	41(19.43)	17(12.88)	24(30.38)		
累及解剖部位[n(%)]					
内囊后肢	165(78.20)	98(74.24)	67(84.81)	3.24	0.072
侧脑室旁放射冠	153(72.51)	93(70.45)	60(75.95)	0.75	0.387
苍白球内侧	14(6.64)	8(6.06)	6(7.59)	0.19	0.665
尾状核尾部	22(10.43)	11(8.33)	11(13.92)	1.65	0.198
丘脑外侧	25(11.85)	20(15.15)	5(6.33)	3.68	0.055
外侧膝状体	3(1.42)	0	3(3.80)	2.74	0.098
颞叶内侧/海马区	9(4.27)	3(2.27)	6(7.59)	2.25	0.134
大脑脚	3(1.42)	2(1.52)	1(1.27)	0.00	>0.999
静脉溶栓[n(%)]	37(17.54)	27(20.45)	10(12.66)	2.08	0.149
抗血小板策略[n(%)]				-	0.286
未抗血小板	6(2.84)	5(3.79)	1(1.27)		
单药抗血小板	73(34.60)	41(31.06)	32(40.51)		
双联抗血小板	132(62.56)	86(65.15)	46(58.23)		

注:1 mmHg=0.133 kPa。

与非 END 组相比,END 组患者的中性粒细胞计数($P = 0.021$)、低密度脂蛋白胆固醇水平($P = 0.007$)、尿酸水平($P = 0.009$)、纤维蛋白原水平($P =$

0.010)及空腹血糖水平($P = 0.028$)均显著升高。2 组间其他实验室指标比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 2。

表 2 AChA 供血区梗死 END 组和非 END 组患者的实验室结果比较

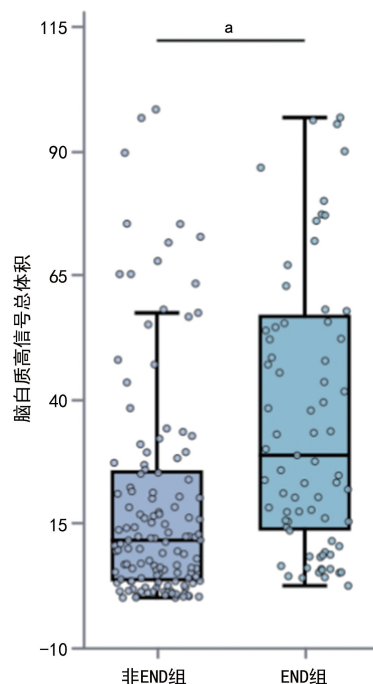
指标	所有患者(n=211)	非 END 组(n=132)	END 组(n=79)	t/χ ²	P
白细胞计数[M(Q ₁ ,Q ₃),×10 ⁹ L ⁻¹]	6.97(5.88,8.75)	6.87(5.71,8.67)	7.30(6.30,8.98)	-1.89	0.059
中性粒细胞计数[M(Q ₁ ,Q ₃),×10 ⁹ L ⁻¹]	4.71(3.46,6.02)	4.59(3.34,5.88)	4.86(3.90,6.46)	-2.32	0.021
淋巴细胞计数[M(Q ₁ ,Q ₃),×10 ⁹ L ⁻¹]	1.71(1.35,2.13)	1.71(1.42,2.08)	1.67(1.23,2.24)	-0.77	0.439
单核细胞计数[M(Q ₁ ,Q ₃),×10 ⁹ L ⁻¹]	0.42(0.34,0.56)	0.42(0.34,0.53)	0.44(0.34,0.56)	-0.77	0.440
红细胞计数[M(Q ₁ ,Q ₃),×10 ⁹ L ⁻¹]	4.63(4.32,4.94)	4.63(4.31,4.92)	4.62(4.41,4.96)	-0.35	0.726
血红蛋白[M(Q ₁ ,Q ₃),g/L]	143.00(131.00,151.00)	144.00(133.75,151.00)	141.00(130.50,150.00)	-0.91	0.364
血小板计数[M(Q ₁ ,Q ₃),×10 ⁹ L ⁻¹]	230.00(189.50,267.50)	229.50(189.75,260.50)	230.00(189.00,268.50)	-0.25	0.806
总蛋白[M(Q ₁ ,Q ₃),g/L]	69.60(66.25,74.37)	69.10(66.43,72.63)	71.70(65.90,76.50)	-1.75	0.080
白蛋白($\bar{x} \pm s$,g/L)	41.03±3.30	41.29±3.07	40.60±3.64	1.46	0.145
甘油三酯[M(Q ₁ ,Q ₃),mmol/L]	1.36(0.98,2.04)	1.35(1.01,2.15)	1.38(0.97,1.98)	-0.44	0.661
总胆固醇($\bar{x} \pm s$,mmol/L)	5.11±1.21	5.04±1.11	5.22±1.37	-1.02	0.309
低密度脂蛋白[M(Q ₁ ,Q ₃),mmol/L]	3.21(2.70,3.78)	3.07(2.64,3.62)	3.38(2.90,3.98)	-2.70	0.007
尿素氮[M(Q ₁ ,Q ₃),mmol/L]	5.20(4.30,6.39)	5.22(4.42,6.33)	4.92(4.10,6.39)	-0.95	0.341
肌酐[M(Q ₁ ,Q ₃),μmol/L]	71.80(62.35,82.05)	71.59(61.55,82.00)	73.70(62.95,84.35)	-0.91	0.363
尿酸[M(Q ₁ ,Q ₃),μmol/L]	328.00(283.50,381.00)	314.15(266.50,362.50)	342.00(300.55,414.50)	-2.60	0.009
血清钾离子[M(Q ₁ ,Q ₃),mmol/L]	3.85±0.36	3.87±0.36	3.81±0.36	1.04	0.299
空腹血糖[M(Q ₁ ,Q ₃),mmol/L]	5.79(5.11,7.10)	5.56(5.08,6.90)	6.28(5.31,7.59)	-2.20	0.028
纤维蛋白原[M(Q ₁ ,Q ₃),g/L]	3.07(2.58,3.60)	2.97(2.47,3.48)	3.24(2.75,3.75)	-2.57	0.010

2.2 WMH 病变特征 与非 END 组相比,END 组 WMH 总体积显著增大,差异有统计学意义($P < 0.001$),见图 2。将 WMH 总体积按四分位数分组后,END 组 WMH 总体积主要集中于 Q_3 和 Q_4 区间(29.11%和 40.51%),而非 END 组则集中于 Q_1 和 Q_2 区间(33.33%和 28.03%),组间分布比较,差异有统计学意义($P < 0.001$)。见表 3。

2 组间脑室旁 WMH 分级和深部 WMH 分级比较,差异均有统计学意义($P < 0.001$)。相较非 END 组,END 组 2~3 分的比例明显升高(侧脑室旁 WMH:39.24% vs. 18.18%,31.65% vs. 12.88%;深部 WMH:20.25% vs. 9.85%,24.05% vs. 6.06%)。END 组 Fazekas 总分显著高于非 END 组,差异有统计学意义($P < 0.001$),尤其表现为 2 级和 3 级 WMH 患者比例的增加(35.44% vs. 21.21%,34.18% vs. 11.36%)。

2.3 WMH 总体积与 END 风险的关系 在多因素 logistic 回归分析中,WMH 体积每增加 1 mL,END 的风险增加 2%[模型 1:比值比(OR)=1.02,95%可信区间(95% CI)1.01~1.02, $P < 0.001$]。这种关联在调整了混杂因素后仍然存在(模型 3:校正 $OR = 1.02$,95% CI 1.01~1.03, $P = 0.004$)。按四分位数分析显示,与第一分位数相比,WMH 负荷最重的患者(Q_4)发生 END 的风险显著增加[模型 1:未校正 $OR = 7.45$,95% CI 3.02~18.40, $P < 0.001$;模型 3:

校正 $OR = 6.12$,95% CI 1.90~19.66, $P = 0.002$]。见表 4。趋势分析显示,WMH 负荷与进展风险呈现显著的剂量-效应关系(校正趋势检验 $P < 0.001$),见图 3。



注:与非 END 组比较,^a $P < 0.001$ 。散点显示个体分布,箱体表示四分位数范围,中线为中位数。

图 2 END 组与非 END 组 WMH 体积比较

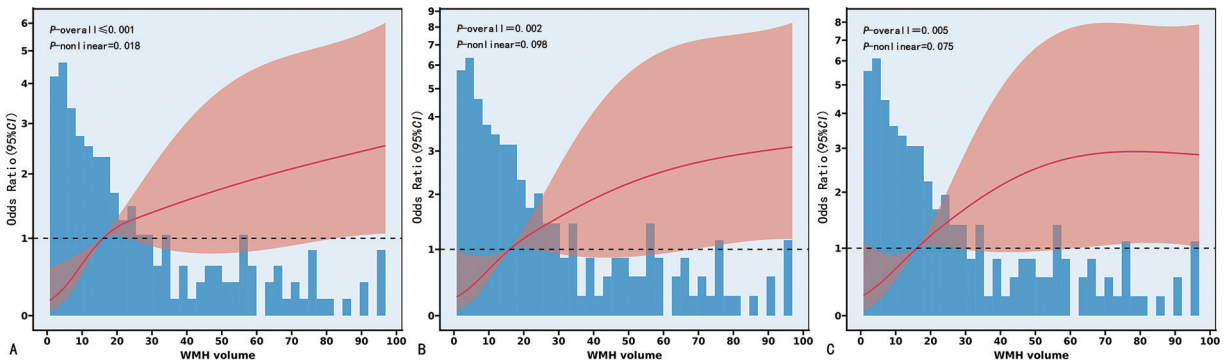
表 3 AChA 供血区梗死 END 组和非 END 组患者的 WMH 特征分析

项目	所有患者($n=211$)	非 END 组($n=132$)	END 组($n=79$)	t/χ^2	P
WMH 总体积[$M(Q_1, Q_3)$, mL]	16.01(5.77, 40.48)	11.58(3.63, 25.35)	28.70(13.87, 56.70)	-5.11	<0.001
WMH 总体积分组[$n(\%)$]				23.82	<0.001
$Q_1(0 \sim <5.77$ 分)	53(25.12)	44(33.33)	9(11.39)		
$Q_2(5.77 \sim <16.00$ 分)	52(24.64)	37(28.03)	15(18.99)		
$Q_3(16.00 \sim <40.50$ 分)	53(25.12)	30(22.73)	23(29.11)		
$Q_4(40.50 \sim 181.00$ 分)	53(25.12)	21(15.91)	32(40.51)		
侧脑室旁 WMH 分级[$n(\%)$]				33.69	<0.001
0 分	25(11.85)	23(17.42)	2(2.53)		
1 分	89(42.18)	68(51.52)	21(26.58)		
2 分	55(26.07)	24(18.18)	31(39.24)		
3 分	42(19.91)	17(12.88)	25(31.65)		
深部 WMH 分级[$n(\%)$]				28.41	<0.001
0 分	73(34.60)	60(45.45)	13(16.46)		
1 分	82(38.86)	51(38.64)	31(39.24)		
2 分	29(13.74)	13(9.85)	16(20.25)		
3 分	27(12.80)	8(6.06)	19(24.05)		
Fazekas 总分[$n(\%)$]				29.63	<0.001
0 级	24(11.37)	20(15.15)	4(5.06)		
1 级	89(42.18)	69(52.27)	20(25.32)		
2 级	56(26.54)	28(21.21)	28(35.44)		
3 级	42(19.91)	15(11.36)	27(34.18)		

表 4 WMH 负荷与 END 的多变量 logistic 回归分析

变量	模型 1		模型 2		模型 3	
	OR(95%CI)	P	OR(95%CI)	P	OR(95%CI)	P
WMH 总体积	1.02(1.01~1.02)	<0.001	1.02(1.01~1.03)	0.001	1.02(1.01~1.03)	0.004
WMH 总体积分组						
Q ₁ (0~<5.77 分)	1.00(Reference)		1.00(Reference)		1.00(Reference)	
Q ₂ (5.77~<16.00 分)	1.98(0.78~5.05)	0.152	1.82(0.66~5.01)	0.244	1.47(0.52~4.21)	0.469
Q ₃ (16.00~<40.50 分)	3.75(1.52~9.21)	0.004	1.75(0.98~7.70)	0.054	2.72(0.94~7.85)	0.064
Q ₄ (40.50~181.00 分)	7.45(3.02~18.40)	<0.001	6.87(2.23~21.22)	<0.001	6.12(1.90~19.66)	0.002
趋势检验 P 值	—	<0.001	—	<0.001	—	<0.001

注：—表示无此项。



注：ROS 回归模型显示 WMH 体积与 END 风险的关系。A. 未校正模型；B. 校正人口学和临床因素；C. 进一步校正实验室指标。红线表示 OR，红色区域为 95%CI，蓝色直方图显示 WMH 体积分布。所有模型均呈现显著的整体关联 ($P_{\text{overall}} < 0.01$)。

图 3 WMH 体积与 END 风险的剂量-反应关系

RCS 回归分析显示，WMH 总体积 (校正 $P_{\text{overall}} = 0.005$) 与 END 风险呈现整体上升的剂量-反应关系，且未观察到显著的非线性关联 (校正 $P_{\text{nonlinear}} > 0.05$)。见图 3。ROC 曲线分析显示，WMH 体积 (连续变量) 预测 END 的 AUC 为 0.710 (95%CI 0.640~0.780)，最佳截断值为 17.258 mL (灵敏度为 0.66；特异度为 0.68)。WMH 体积四分位数分组的 AUC 为 0.693 (95%CI 0.230~0.764)，灵敏度为 0.61，特异度为 0.70。见图 4。亚组分析结果显示，WMH 体积与 END 的关联在不同人群中未观察到显著的交互效应 ($P > 0.05$)，见图 5。

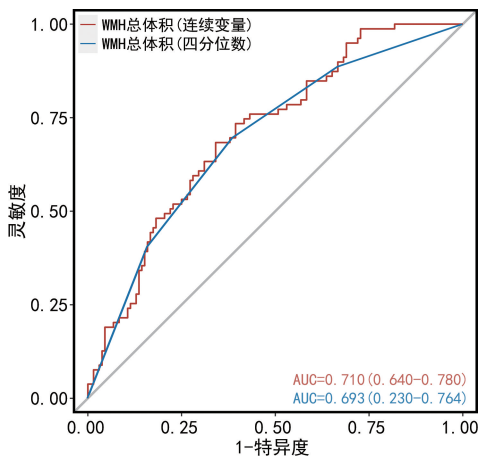


图 4 WMH 体积预测 END 的 ROC 曲线

亚组	样本量 (n)	调整后 OR(95%CI) ^a	P	趋势检验 P
总体人群	211	1.02 (1.01, 1.03)	<0.001	
年龄 (岁)				0.287
< 60	91	1.03 (1.00, 1.05)	0.016	
≥ 60	120	1.01 (1.00, 1.03)	0.056	
性别				0.447
女	59	1.03 (1.01, 1.06)	0.021	
男	152	1.02 (1.00, 1.03)	0.014	
抽烟				0.641
否	137	1.02 (1.00, 1.03)	0.011	
是	74	1.02 (1.01, 1.04)	0.012	
饮酒				0.419
否	170	1.02 (1.01, 1.03)	0.001	
是	41	1.03 (0.98, 1.08)	0.284	
高血压				0.193
否	51	0.99 (0.95, 1.03)	0.729	
是	160	1.02 (1.01, 1.04)	<0.001	
糖尿病				0.674
否	157	1.02 (1.01, 1.03)	0.004	
是	54	1.02 (1.00, 1.05)	0.096	
高脂血症				0.299
否	134	1.01 (1.00, 1.03)	0.049	
是	77	1.03 (1.01, 1.05)	0.002	
既往卒中史				0.179
否	174	1.02 (1.01, 1.04)	<0.001	
是	37	1.01 (0.98, 1.05)	0.399	

注：^a 表示调整了基线 NIHSS 评分、基线 mRS 评分、病灶大小、中性粒细胞计数、低密度脂蛋白胆固醇、尿酸、纤维蛋白原、空腹血糖。

图 5 不同亚组中 WMH 体积与 END 风险的关联

3 讨论

WMH 作为脑小血管病的标志性影像学表现，在全球中老年人群中具有较高患病率^[8]。其发病机制涉及复杂的病理生理过程，主要包括弥漫性脑组织低灌注、脑血管反应性受损、血脑屏障功能障碍、氧化应激损伤及神经炎症反应等多个环节^[17]。大量临床研

究表明, WMH 负荷与 AIS 患者的临床转归密切相关, 不仅影响患者 3 个月功能预后和 1 年病死率, 还可能增加远期卒中复发风险^[7,18-23]。近年来, 关于 WMH 负荷与 END 风险的关联研究结果存在显著争议。NAM 等^[9]学者采用 Fazekas 量表评估了 82 例孤立性脑桥梗死患者, 发现脑室周围($OR = 6.17$)和深部($OR = 3.19$) WMH 负荷均可独立预测 END 的发生。另一项基于 Fazekas 量表的研究同样证实, 中重度 WMH 负荷是隐源性栓塞性卒中患者发生 END 的独立危险因素($OR = 4.012$)^[11]。此外, 在一项纳入 736 例缺血性卒中患者的研究中, WANG 等^[10]应用 Van Swieten 量表评估发现, WMH 负荷与 END 呈显著相关性($OR = 1.570$)。然而, 部分研究则得出相反的结论。CHEN 等^[13]学者对 687 例轻中度 AIS 患者的研究显示, 脑室周围和半卵圆中心 WMH 与 END 均无显著相关性($P > 0.05$)。同样, SONG 等^[14]评估 107 例孤立性脑桥梗死患者后发现, 包括 WMH 在内的多个脑小血管病影像标志与 END 之间均未呈现明显相关($P > 0.05$)。造成研究结果差异的原因可能涉及多个方面。首先, 既往研究纳入的缺血性卒中亚型存在显著异质性, 提示 WMH 与 END 的关联可能因卒中的病因学分型和解剖定位而异。其次, 传统视觉评分量表(如 Fazekas 量表和 Van Swieten 量表)在评估 WMH 程度时存在主观性, 评分结果往往依赖于评估者的经验水平和判断标准, 这可能影响了不同研究结果的可比性。更重要的是, 视觉评分难以准确量化 WMH 的空间分布特征, 可能低估了 WMH 负荷与 END 之间的实际关联强度。

本研究采用标准化的自动分割方法对 WMH 进行体积定量分析, 深入探讨了其与 AChA 供血区梗死患者 END 的关联。结果发现, WMH 总体积每增加 1 mL, END 风险增加 2%, 且两者呈现显著的剂量-效应关系。WMH 体积预测 END 的 ROC 的 AUC 达 0.710, 提示其具有良好的预测价值。这些发现不仅验证了 WMH 负荷与 AChA 供血区梗死 END 的独立关联, 更重要的是首次提供了基于定量评估的客观证据。

WMH 可能通过多重病理生理机制增加 AChA 供血区梗死患者的 END 风险。首先, 慢性弥漫性脑灌注不足可能是关键机制之一。有研究表明, WMH 体积与局部脑血流量呈显著负相关^[24]。这种关联可能源于 WMH 区域穿支动脉的病理改变, 包括血管壁增厚、透明变性、管腔狭窄及血管走行延长扭曲等, 进而导致局部脑血流量减少^[25-26]。此外, 多项研究发现, WMH 负荷与侧支循环功能之间存在剂量依赖关系, WMH 负荷越重, 侧支循环功能不全的风险越高^[27-28]。这提示 WMH 高负荷不仅反映弥漫性脑灌

注不足状态, 还预示更为严重的侧支循环功能障碍, 从而增加 END 风险。这一推测得到了 HUANG 等^[29]研究的支持, 其应用灌注磁共振成像技术评估急性皮层下梗死患者, 证实侧支循环功能不全和局灶性低灌注与 END 的风险显著相关。

其次, WMH 负荷反映了脑小血管病变的慢性累积效应, 这种长期病理改变可能导致神经网络重构能力受损, 增加了脑组织对缺血打击的易感性^[30-31]。有研究发现, 重度 WMH 患者表现出显著降低的静息脑血流量和脑组织氧气利用率, 这可能削弱了脑组织对新发缺血的耐受能力。一项基于尸检的病理学研究进一步证实, 老年人 WMH 区域存在显著的缺氧性改变, 表现为多种缺氧相关分子标志物(包括缺氧诱导因子-1 α 、2 α 和基质金属蛋白酶-7)表达上调^[32]。在慢性缺氧损害和神经可塑性下降的基础上, 急性缺血打击是否会诱发更强烈的氧化应激反应, 进而导致 END, 这一潜在机制值得深入探索。

此外, 大量荟萃分析揭示了颅内动脉粥样硬化与 WMH 之间的密切关联^[33-34]。SOHN 等^[35]研究表明, AChA 梗死的进展组患者中, 同侧颈内动脉重度狭窄或闭塞的比例显著高于非进展组, 提示进展性 AChA 梗死可能与大动脉病变密切相关。其作用机制可能是大动脉狭窄导致远端灌注压降低, 降低了微栓子的清除效率, 继而引起微栓子滞留, 最终加重神经功能缺损。然而, 由于本研究未能获得完整的颈动脉影像学资料, 无法进一步探讨颈动脉狭窄、WMH 及 END 之间可能存在的中介效应, 这一重要机制有待后续研究明确。

本研究结果为 AChA 供血区梗死患者的临床管理提供了重要启示。首先, WMH 定量评估可用于早期风险分层, 对于 WMH 负荷较重的患者, 应加强早期监测力度, 建议在发病早期维持更频繁的神经营养评估。其次, 鉴于 WMH 体积与 END 风险呈现明确的剂量依赖关系, 高负荷患者可能获益于更积极的治疗策略, 包括强化抗血小板治疗、积极降脂治疗及必要时的重症监护干预。最后, 考虑 WMH 是慢性脑小血管病的影像学标志, 患者远期管理应着重于血管危险因素的综合控制、认知功能的动态监测及二级预防策略的个体化调整。这种基于 WMH 负荷的分层管理模式有望优化患者预后, 但其临床应用价值仍需大规模前瞻性研究验证。

本研究存在若干局限性。首先, 回顾性研究设计可能引入选择偏倚和信息偏倚, 尤其是入院前症状进展的判定主要依赖病史记录, 可能影响 END 的识别准确度。其次, 虽然采用了标准化的影像分析流程, 但自动分割算法在处理不同中心、不同设备获取的磁共振图像时的稳定性有待验证, 这可能影响 WMH 定

量评估的准确性。此外,本研究样本量有限且仅来自 2 家医疗中心,研究结果的外部效度需要进一步验证。基于上述局限性,未来研究方向可以开展大规模前瞻性队列研究,统一 END 定义标准和评估流程;优化影像组学分析方法,深入研究 WMH 空间分布特征;探索基于 WMH 评估的个体化预防策略。开展多中心验证性研究将有助于提高研究结果的推广价值。

综上所述,本研究首次系统阐明了 WMH 负荷与 AChA 供血区梗死 END 风险的关联。证实了 WMH 总体积是预测 END 发生的独立危险因素,两者呈现显著的剂量-效应关系。基于定量评估的 WMH 体积具有良好的预测价值,为临床风险分层和个体化干预提供了可靠的影像学依据。后续大规模前瞻性研究将进一步验证这一发现的临床应用价值。

参考文献

- [1] VIRANI S S, ALONSO A, BENJAMIN E J, et al. Heart disease and stroke statistics-2020 update: a report from the american heart association[J]. *Circulation*, 2020, 141(9):e139-e596.
- [2] ZHAO N, LI J, ZHANG Q X, et al. Elevated neutrophil-related immune-inflammatory biomarkers in acute anterior choroidal artery territory infarction with early progression[J]. *Clin Neurol Neurosurg*, 2023, 229:107720.
- [3] OIS A, CUADRADO-GODIA E, SOLANO A, et al. Acute ischemic stroke in anterior choroidal artery territory[J]. *J Neurol Sci*, 2009, 281(1/2):80-84.
- [4] CHAUSSON N, JOUX J, SAINT-VIL M, et al. Infarction in the anterior choroidal artery territory: clinical progression and prognosis factors[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2014, 23(8):2012-2017.
- [5] HUPPERTS R M, LODDER J, HEUTS-VAN RAAK E P, et al. Infarcts in the anterior choroidal artery territory. Anatomical distribution, clinical syndromes, presumed pathogenesis and early outcome[J]. *Brain*, 1994, 117(4):825-834.
- [6] ANTONIELLO D, PATEL N R, LADSARIA S S. Three-dimensional maps of the anterior choroidal artery territory[J]. *Stroke*, 2023, 54(3):e73-e74.
- [7] DERFLINGER S, FIEBACH J B, BÖTTGER S, et al. The progressive course of neurological symptoms in anterior choroidal artery infarcts[J]. *Int J Stroke*, 2015, 10(1):134-137.
- [8] HUANG W Q, LIN Q, TZENG C M. Leukoaraiosis: epidemiology, imaging, risk factors, and management of age-related cerebral white matter hyperintensities[J]. *J Stroke*, 2024, 26(2):131-163.
- [9] NAM K W, LIM J S, KANG D W, et al. Severe white matter hyperintensity is associated with early neurological deterioration in patients with isolated pontine infarction[J]. *Eur Neurol*, 2016, 76(3/4):117-122.
- [10] WANG D, YAN D, YAN M, et al. Leukoaraiosis severity is related to increased risk of early neurological deterioration in acute ischemic stroke: a retrospective observational study[J]. *Acta Neurol Belg*, 2023, 123(4):1413-1420.
- [11] ZHANG L, SU Y, WANG Q, et al. Predictive value of white matter hyperintensities for early neurological deterioration in patients with embolic stroke of undetermined source[J]. *Neuropsych Dis Treat*, 2024, 20:2049-2055.
- [12] ZHOU Z, MALAVERA A, YOSHIMURA S, et al. Clinical prognosis of FLAIR hyperintense arteries in ischaemic stroke patients: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Neurol Neuro Surg Psych*, 2020, 91(5):475-482.
- [13] CHEN Z, LI W, SUN W, et al. Correlation study between small vessel disease and early neurological deterioration in patients with mild/moderate acute ischemic stroke[J]. *Int J Neurosci*, 2017, 127(7):579-585.
- [14] SONG X, HE F, HOU D, et al. Imaging biomarker associated with early neurological deterioration in isolated pontine infarction[J]. *Front Neurol*, 2024, 15:1492166.
- [15] LIU H, LIU K, ZHANG K, et al. Early neurological deterioration in patients with acute ischemic stroke: a prospective multicenter cohort study[J]. *Ther Adv Neurol Disord*, 2023, 16:17562864221147743.
- [16] HERMAN L H, FERNANDO O U, GURDJIAN E S. The anterior choroidal artery: an anatomical study of its area of distribution[J]. *Anat Rec*, 1966, 154(1):95-101.
- [17] WU X, YA J, ZHOU D, et al. Pathogenesis and imaging features of cerebral white matter lesions of vascular origins[J]. *Aging Dis*, 2021, 12(8):2031-2051.
- [18] RYU W S, SCHELLINGERHOUT D, HONG K S, et al. White matter hyperintensity load on stroke recurrence and mortality at 1 year after ischemic stroke[J]. *Neurology*, 2019, 93(6):e578-e589.
- [19] RYU W S, WOO S H, SCHELLINGERHOUT D, et al. Stroke outcomes are worse with larger leukoaraiosis volumes[J]. *Brain*, 2017, 140(1):158-170.
- [20] GWAK D S, RYU W S, SCHELLINGERHOUT D, et al. Effects of white matter hyperintensity burden on functional outcome after mild versus moderate-to-severe ischemic stroke[J]. *Sci Rep*, 2024, 14(1):22567.
- [21] BONKHOFF A K, 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.
- [22] HONG S, GIESE A K, SCHIRMER M D, et al. Excessive white matter hyperintensity increases susceptibility to poor functional outcomes after acute ischemic stroke[J]. *Front Neurol*, 2021, 12:700616.
- [23] DIMARAS T, MERKOURIS E, TSIPTSIOS D, et al. Leukoaraiosis as a promising biomarker of stroke recurrence among stroke survivors: a systematic review[J].

- Neurol Int, 2023, 15(3):994-1013.
- [24] SHI Y, THRIPPLETON M J, MAKIN S D, et al. Cerebral blood flow in small vessel disease: a systematic review and meta-analysis[J]. J Cereb Blood Flow Metab, 2016, 36(10):1653-1667.
- [25] O'SULLIVAN M, LYTHGOE D J, PEREIRA A C, et al. Patterns of cerebral blood flow reduction in patients with ischemic leukoaraiosis[J]. Neurology, 2002, 59(3):321-326.
- [26] JUTTUKONDA M R, STEPHENS K A, YEN Y F, et al. Oxygen extraction efficiency and white matter lesion burden in older adults exhibiting radiological evidence of capillary shunting[J]. J Cereb Blood Flow Metab, 2022, 42(10):1933-1943.
- [27] LIN M P, BROTT T G, LIEBESKIND D S, et al. Collateral recruitment is impaired by cerebral small vessel disease[J]. Stroke, 2020, 51(5):1404-1410.
- [28] XU M, GUO W, RASCLE L, et al. Leukoaraiosis distribution and cerebral collaterals: a systematic review and meta-analysis[J]. Front Neurol, 2022, 13:869329.
- [29] HUANG Y C, LEE J D, PAN Y T, et al. Perfusion defects and collateral flow patterns in acute small subcortical infarction: a 4D dynamic MRI study[J]. Transl Stroke Res, 2022, 13(3):399-409.
- [30] HUO Y C, LI Q, ZHANG W Y, et al. Total small vessel disease burden predicts functional outcome in patients with acute ischemic stroke[J]. Front Neurol, 2019, 10:808.
- [31] KIM B J, LEE S H. Prognostic impact of cerebral small vessel disease on stroke outcome[J]. J Stroke, 2015, 17(2):101-110.
- [32] FERNANDO M S, SIMPSON J E, MATTHEWS F, et al. White matter lesions in an unselected cohort of the elderly: molecular pathology suggests origin from chronic hypoperfusion injury[J]. Stroke, 2006, 37(6):1391-1398.
- [33] ZHANG W, FU F, ZHAN Z. Association between intracranial and extracranial atherosclerosis and white matter hyperintensities: a systematic review and meta-analysis[J]. Front Aging Neurosci, 2024, 15:1240509.
- [34] LIU X, WU N, LI J, et al. Risk factors and clinical characteristics of first-ever ischemic stroke caused by ICAS with leukoaraiosis[J]. Int J Med Sci, 2024, 21(8):1500-1510.
- [35] SOHN H, KANG DW, KWON S U, et al. Anterior choroidal artery territory infarction: lesions confined to versus beyond the internal capsule[J]. Cerebrovasc Dis, 2013, 35(3):228-234.

(收稿日期:2025-06-09 修回日期:2025-12-22)

(上接第 736 页)

- [44] ZHENG Y F, WANG N, WANG S Q, et al. Chronic psychological stress promotes breast cancer pre-metastatic niche formation by mobilizing splenic MDSCs via TAM/CXCL1 signaling[J]. J Exp Clin Cancer Res, 2023, 42(1):129.
- [45] SCHMIDT D, PETERLIK D, REBER S O, et al. Induction of suppressor cells and increased tumor growth following chronic psychosocial stress in male mice[J]. PLoS One, 2016, 11(7):e0159059.
- [46] CAO M Y, HUANG W, CHEN Y Z, et al. Chronic restraint stress promotes the mobilization and recruitment of myeloid-derived suppressor cells through β -adrenergic-activated CXCL5-CXCR2-Erk signaling cascades[J]. Int J Cancer, 2021, 149(2):460-472.
- [47] JIANG W, LI Y, WEI W, et al. Spleen contributes to restraint stress induced hepatocellular carcinoma progression[J]. Int Immunopharmacol, 2020, 83:106420.
- [48] MARCISCANO A E, ANANDASABAPATHY N. The role of dendritic cells in cancer and anti-tumor immunity[J]. Semin Immunol, 2021, 52:101481.
- [49] POWELL N D, BAILEY M T, MAYS J W, et al. Repeated social defeat activates dendritic cells and enhances Toll-like receptor dependent cytokine secretion[J]. Brain Behav Immun, 2009, 23(2):225-231.
- [50] WU K Y, LIN K J, LI X Y, et al. Redefining tumor-associated macrophage subpopulations and functions in the tumor microenvironment[J]. Front Immunol, 2020, 11:1731.
- [51] WANG X, ZHANG L, ZHOU Y, et al. Chronic stress exacerbates the immunosuppressive microenvironment and progression of gliomas by reducing secretion of CCL3[J]. Cancer Immunol Res, 2024, 12(5):516-529.
- [52] 钟悦, 王志宇, 郑轶枫, 等. 基于“肝-脾”代谢免疫对话探究慢性心理应激调控肿瘤微环境的科学内涵[J]. 中华中医药学刊, 2024, 42(10):99-103.
- [53] 张兆洲, 王炎. 聚焦中医情志致病理论: 中医药调节情志应激防治恶性肿瘤复发转移的优势与展望[J]. 上海中医药杂志, 2023, 57(6):1-5.
- [54] 王浩, 王少贤. 慢性心理应激肝郁脾虚证与微生物-脑-肠轴相关性及其逍遥散干预机制研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26(24):193-200.
- [55] 郑轶枫, 詹丹丹, 洪时萃, 等. 四逆散调节糖酵解抑制慢性心理应激介导乳腺癌进展的作用机制研究[J]. 中医肿瘤学杂志, 2022, 4(5):50-59.

(收稿日期:2025-06-04 修回日期:2025-10-22)