



# MR 测定颈动脉易损斑块特征与急性缺血性脑卒中的关系

李 晓,赵辉林,孙贝贝,葛晓乾,孙 祎,所世腾,许建荣,刘晓晨

(上海交通大学医学院附属仁济医院放射科,上海 200127)

**摘要:**目的 分析急性缺血性脑卒中患者症状侧颈动脉粥样硬化病变特征与扩散加权成像(DWI)证实的急性脑梗死(ACI)发生及严重程度的关联性。方法 入组发生单侧肢体症状(颈内动脉供血区)的 ACI 患者 103 例,均在发病后 1 周内行颈动脉磁共振黑血成像(MR-BBI)及头颅常规 MRI,测得症状侧颈动脉粥样硬化病变参数(管腔狭窄率、斑块负荷和成分)和相应供血区 ACI 病灶分布及大小,借此分析症状侧颈动脉斑块特征与 ACI 发生、大小的关联程度。结果 研究发现,症状侧颈动脉管壁体积标准化指数(PWV)及富脂质核(LRNC)含量是同侧供血区 ACI 病灶发生及大小的独立危险因素(校正管腔狭窄和临床因素前后,  $P < 0.05$ )。结论 ACI 发生及大小与同侧供血颈动脉的斑块易损特征(高斑块负荷和大 LRNC)相关联。MR-BBI 能细致化评估斑块易损特征,有利于临床分层急性缺血性脑卒中的风险性及严重程度。

**关键词:**颈动脉;动脉粥样硬化;易损斑块;脑卒中;磁共振成像 DOI:10.3969/j.issn.1002-1671.2017.03.013

**中图分类号:**R543.4;R743;R445.2   **文献标志码:**A   **文章编号:**1002-1671(2017)03-0373-05

## Association of carotid vulnerable atherosclerotic plaque features by MR with acute ischemic stroke

LI Xiao, ZHAO Huilin, SUN Beibei, GE Xiaoqian, SUN Yi, SUO Shiteng, XU Jianrong, LIU Xiaosheng

(Department of Radiology, Renji Hospital, Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai 200127, China)

**Abstract: Objective** To determine the association of symptomatic side carotid atherosclerotic plaque characteristics with the presence and severity of acute cerebral infarct (ACI) lesions which analyzed by diffusion weighted imaging (DWI). **Methods** 103 patients suffered from unilateral limb symptoms (internal carotid artery territorial) with acute ischemic stroke were enrolled in our study. Each patient received carotid magnetic resonance black blood imaging (MR-BBI) and brain MRI within 1 week after onset of the symptoms. The carotid atherosclerotic lesion variables (luminal stenosis, plaque burden and components) and corresponding ACI lesion size were analyzed to evaluate the correlation between carotid plaque characteristics and ACI presence and size. **Results** Our research found that percent wall volume (PWV) and the lipid rich necrotic core (LRNC) size were significantly associated with ipsilateral ACI presence and size before and after adjustment for stenosis or clinical factors in patients with carotid plaque ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Carotid plaque vulnerable characteristics (large plaque burden and large LRNC) are associated with the incidence and size of ACI. Our findings indicated that characterizing atherosclerotic plaque with MR-BBI might be useful for stratification of plaque risk and prediction of ACI severity.

**Key words:** carotid artery; atherosclerosis; vulnerable plaque; stroke; magnetic resonance imaging

目前大量临床研究表明,颈动脉易损斑块与缺血性脑卒中密切相关<sup>[1-4]</sup>,但少有研究报道颈动脉斑块易损特征与急性脑梗死(acute cerebral infarct, ACI)严重程度的关联性。本研究运用颈动脉高分辨磁共振黑血成像(magnetic resonance black blood imaging,

MR-BBI)技术和专用的血管分析平台,对急性缺血性脑卒中患者症状侧颈动脉粥样斑块易损性进行细致化分析,运用影像学方法评价急性缺血性脑卒中的严重程度,分析颈动脉斑块易损特征与急性缺血性脑卒中严重程度的关联性。

## 1 资料与方法

**1.1 病例资料** 本研究选择 2013-06—2015-06 本院神经内科因颈内动脉(internal carotid artery, ICA)供血区急性缺血性脑卒中入院患者为研究对象。入选

**作者简介:**李 晓(1990-),女,浙江省温州市人,在读硕士。研究方向:神经血管影像学研究及诊断。

通信作者:刘晓晨,E-mail:miaxiaosheng@gmail.com

**基金项目:**国家自然科学基金项目(81271575, 81401374, 81571630)。万方数据

标准:(1)近期发作的缺血性卒中(症状发生≤7 d)且只出现一侧肢体症状;(2)年龄在18周岁及以上的缺血性卒中患者;(3)签署知情同意书。研究排除标准(满足以下任意1条):(1)有MR检查禁忌证的患者;(2)可疑心源性卒中的患者;(3)颅内出血、烟雾病、肿瘤、感染或者任何与现在神经功能缺损症状不符合的表现;(4)症状侧颅内ICA或大脑中动脉>50%狭窄或闭塞。

**1.2 相关定义** 本研究中将具有以下任意1种成分(富脂质核[lipid rich necrotic core, LRNC]、斑块内出血[intraplaque hemorrhage, IPH]、钙化[calcification, CA])的斑块定义为颈动脉斑块。脂质体积占斑块总体积>40%的斑块定义为LRNC斑块。结合脑MR常规序列,将扩散加权成像(diffusion weighted imaging, DWI)上阳性病灶[ $b=1\,000\text{ s/mm}^2$ 图像上呈高信号、表观扩散系数(ADC)值减低的特征]定义为ACI。

### 1.3 MR检查技术

**1.3.1 头颅MR扫描** 在3.0T MR扫描仪(Philips Intera Achieva 3.0T TX)上,使用标准8通道头线圈,行T<sub>1</sub>WI、T<sub>2</sub>WI、T<sub>2</sub>FLAIR、DWI、3D-TOF扫描。主要参数为:(1)T<sub>1</sub>WI, TR 2 000 ms, TE 12 ms;(2)T<sub>2</sub>WI, TR 280 ms, TE 105 ms;(3)T<sub>2</sub>FLAIR, TR 8 000 ms, TE 105 ms;(4)DWI, TR 6 000 ms, TE 72 ms;(5)3D-TOF, TR 25 ms, TE 3.4 ms。矩阵128×128,层厚6 mm,层间距1 mm,FOV 24 cm×24 cm。

**1.3.2 颈动脉MR-BBI检查** 在3.0T MR扫描仪(Philips Intera Achieva 3.0T TX)上,使用8通道颈部相控阵表面线圈(上海辰光),对患者双侧颈动脉先行3D-TOF扫描,MIP法重建MRA图像以获得颈动脉分叉的准确位置。以分叉为中心,行T<sub>1</sub>WI、T<sub>2</sub>WI和MP-RAGE扫描,主要参数为:(1)3D-TOF, TR 20 ms, TE 4 ms;(2)T<sub>1</sub>WI, 四反转恢复(QIR), TR 800 ms, TE 10 ms;(3)T<sub>2</sub>WI, 多平面双反转(MDIR), TR 4 800 ms, TE 50 ms;(4)MP-RAGE, TR 8.8 ms, TE 5.3 ms。各序列FOV 14 cm×14 cm;矩阵256×256,平面重建最小分辨率0.55 mm×0.55 mm。T<sub>1</sub>WI和T<sub>2</sub>WI为16层图像,层厚2 mm,层间距0 mm;3D-TOF扫描48层图像和MP-RAGE扫描32层图像,层厚1 mm,层间距0 mm。

**1.4 图像分析** 在未告知临床症状的情况下,由2名具有5年以上神经血管影像学诊断经验的医生采用盲法,分别独立完成对头颅ACI病灶及颈动脉目标血管的MR分析。观察者根据ACI病灶特征,使用已经发

表的公认的脑供血区划分图像<sup>[5]</sup>,在图像后处理工作站(GE AW 4.4)手动勾勒出缺血灶的面积,并计算每例患者症状侧ICA供血区DWI上ACI病灶的体积。另外,在颈动脉3D-TOF图像上按照北美症状性颈动脉内膜剥离术临床试验的方法计算管腔狭窄率。按照经MRI修正的美国心脏协会颈动脉粥样硬化斑块分型标准,对患者症状侧斑块进行分型:I~II型,管壁厚度接近正常,管壁无钙化;III型,无钙化的弥漫性或偏心性内膜增厚;IV~V型,含有脂核或坏死脂核并被覆纤维帽的斑块,可伴有钙化;VI型,合并斑块表面破溃,或斑块内出血,或血栓形成;VII型,钙化斑块;VIII型,无脂核的纤维斑块,可伴少量钙化。此外,颈动脉图像参照重要文献报道<sup>[6~8]</sup>,在颈动脉斑块分析软件(CASCADE, Seattle, USA)上进行独立分析,测得最大管壁厚度(maximum wall thickness, max WT),管壁体积标准化指数(percent wall volume, PWV;管壁体积与血管总体积的比值);分析斑块内主要成分LRNC、IPH及CA存在与否及体积,纤维帽破裂(fibrous cap rupture, FCR)与否。

**1.5 统计学分析** 使用SPSS 22.0 for Windows(SPSS Inc., Chicago, IL)统计软件,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,分类变量以计数(%)表示。连续计量资料采用单因素方差分析或秩和检验分析。计算优势比(odds ratio, OR)以及95%可信区间(confidence interval, CI),采用Logistic回归模型分析颈动脉病变及临床因素与ACI病灶的相关性,采用广义线性回归模型分析混杂因素控制的颈动脉病变与ACI病灶大小的相关性。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义, $P<0.001$ 为差异有显著统计学意义。

## 2 结果

**2.1 患者基本情况** 103例患者中,除2例因颈动脉图像质量≤2级被剔除外,其余101例图像均符合研究要求。根据症状侧有无斑块及管腔狭窄程度分为3组,3组的临床因素方差分析无统计学差异( $P>0.05$ ),ACI病灶大小存在显著统计学差异( $P<0.001$ )(表1)。

**2.2 颈动脉斑块分型与ACI发生的关系** 对各型斑块在症状侧和非症状侧ACI危险度进行评估发现,IV~V型、VI型斑块在症状侧颈动脉的发病率较高,且具有较强的统计显著性趋势( $P<0.05$ ),提示IV~V型和VI型斑块发生脑卒中的相对危险度高于其他类型,尤其是VI型斑块(OR值=20.00)(表2)。

**2.3 颈动脉斑块易损特征与ACI发生及大小的关联分析**

表 1 患者基本特征与颈动脉斑块及狭窄分级情况 (n=101)

	颈动脉			P 值
	无斑块(n=32)	有斑块且<50%狭窄(n=53)	有斑块且≥50%狭窄(n=16)	
男	19(60.5)	40 (74.6)	14(88.2)	0.245
年龄(岁)	59.5±9.2	61.6±11.8	65.5±7.6	0.063
BMI(kg/m <sup>2</sup> )	24.1±3.2	24.5±1.9	24.9±2.3	0.724
吸烟史	11(34.4)	27(50.9)	9(56.3)	0.073
高血压	24(75.0)	38(71.7)	11(68.8)	0.094
糖尿病	8(25.0)	17(32.1)	5(31.3)	0.698
总胆固醇(mmol/L)	4.8±0.9	4.9±1.0	5.2±1.1	0.655
甘油三酯(mmol/L)	1.8±1.1	1.6±0.9	2.3±0.9	0.315
低密度脂蛋白(mmol/L)	3.1±0.6	3.1±0.8	3.3±0.6	0.623
高密度脂蛋白(mmol/L)	1.3±0.4	1.2±0.5	1.1±0.5	0.556
ACI(mL)	2.5±4.2	4.3±6.9	14.7±13.3	<0.001

注: BMI, 体质量指数

表 2 症状侧颈动脉各型斑块对 ACI 发生危险度评估

斑块 MRI 分型	症状侧	无症状侧	症状侧发病率(%)	OR 值	P 值	95% CI
I~II型	3	18	14.3	1.00		
III型	29	35	45.3	4.97	0.037	1.15, 14.31
IV~V型	53	41	56.4	9.26	0.002	1.78, 26.26
VI型	13	3	81.3	20.00	0.001	2.91, 64.32
VII型	6	4	60.0	7.50	0.069	1.21, 37.34

**2.3.1 颈动脉斑块易损特征与 ACI 发生** 单因素 Logistic 回归危险度分析发现, 颈动脉管腔狭窄率、maxWT、PWV、斑块 LRNC 的大小、IPH 的发生率及其大小、CA 的发生率与同侧 ICA 供血区 ACI 病灶的发生存在关联且具有统计学意义( $P < 0.05$ )。进一步地为排除血管重构时管腔狭窄程度对斑块负荷的影响, 将管腔狭窄率作为校正因素后发现上述指标除

IPH 发生外仍具有统计学意义, 进而提示颈动脉斑块高负荷(PWV, OR 值=1.4,  $P=0.001$ )、斑块内 LRNC 的大小(OR 值=1.1,  $P < 0.05$ )、IPH 的大小(OR 值=1.5,  $P < 0.05$ )及 CA 的发生率(OR 值=2.7,  $P < 0.001$ )是 ICA 供血区 ACI 病灶发生的独立危险因素(表 3)。

**2.3.2 颈动脉斑块易损特征与 ACI 大小** 对症状侧颈动脉斑块特征与同侧 ACI 大小进一步定量关联分析(表 4), 分别进行单因素 Logistic 和校正管腔狭窄率多因素 Logistic 定量分析, 发现斑块 PWV 和 LRNC 大小与 ACI 病灶大小关联且具有统计学意义, 散点图也显示两者存在相关性(图 1), 提示高 PWV 负荷斑块和大 LRNC 是 ICA 供血区 ACI 病灶大小的独立危险因素, 且这种定量关系具有统计学意义( $P < 0.05$ )。图 2 所示为含大 LRNC 斑块及该侧颈动脉供血区发生 ACI 病灶的患者。

表 3 颈动脉斑块易损特征与 ACI 发生的关联分析(n=69)

颈动脉斑块特征	ICA 供血区存在 ACI 病灶			
	单因素分析		多因素分析	
	OR 值(95% CI)	P 值	OR 值(95% CI)	P 值
管腔狭窄率 <sup>a</sup>	1.13(1.04, 1.23)	0.013		
Max WT <sup>a</sup>	1.3(1.1, 1.5)	<0.001	1.3(1.1, 1.4)	<0.001
PWV <sup>b</sup>	1.2(1.1, 1.3)	<0.001	1.4(1.1, 1.6)	0.001
IPH 发生	3.1(1.2, 5.5)	0.046	2.1(0.7, 5.2)	0.250
CA 发生	2.2(1.3, 3.5)	0.004	2.7(1.5, 5.1)	<0.001
FCR 发生	6.3(0.9, 66.9)	0.081	6.6(0.7, 87.9)	0.105
LRNC 大小 <sup>a</sup>	1.1(1.0, 1.2)	0.003	1.1(1.0, 1.2)	0.002
IPH 大小 <sup>a</sup>	1.5(1.2, 1.8)	0.004	1.5(1.2, 1.8)	0.005
CA 大小 <sup>a</sup>	1.1(0.9, 1.2)	0.451	1.0(0.9, 1.2)	0.513

注: 表中数据表示每提高 25%, 该参数对 ACI 危险度的变化; b, 表示参数值每提高 5%, 该参数对 ACI 危险度的变化

表4 颈动脉斑块易损特征与ACI大小的危险度关联分析(n=69)

颈动脉斑块特征	ICA供血区ACI病灶的大小			
	单因素分析		多因素分析	
	%△(95% CI)	P值	%△(95% CI)	P值
管腔狭窄率*	4.6(1.8,7.4)	0.003		
max WT*	12.1(4.4,19.7)	0.005	4.6(-4.1,16.3)	0.232
PWV*	31.3(12.1,54.2)	0.002	26.9(0.4,58.4)	0.045
CA发生	351.2(119.0,732.5)	<0.001	167.0(37.3,543.4)	0.010
LRNC发生	-22.4(-72.9,115.5)	0.543	-38.9(-81.1,67.5)	0.326
IPH发生	127.8(-15.5,440.0)	0.078	-0.8(-56.0,232.2)	0.970
FCR发生	44.0(-63.9,432.8)	0.545	-21.1(-87.2,232.4)	0.732
CA大小*	-0.8(-3.2,1.9)	0.576	-1.1(-3.5,1.7)	0.521
LRNC大小*	4.7(2.3,6.9)	<0.001	3.0(0.4,6.5)	0.043
IPH大小*	0.5(-6.2,8.4)	0.942	0.3(-6.7,7.3)	0.741

注: %△, 表示随参数值的变化 ACI 体积变化的百分比; \*, 表示参数值增加 10%

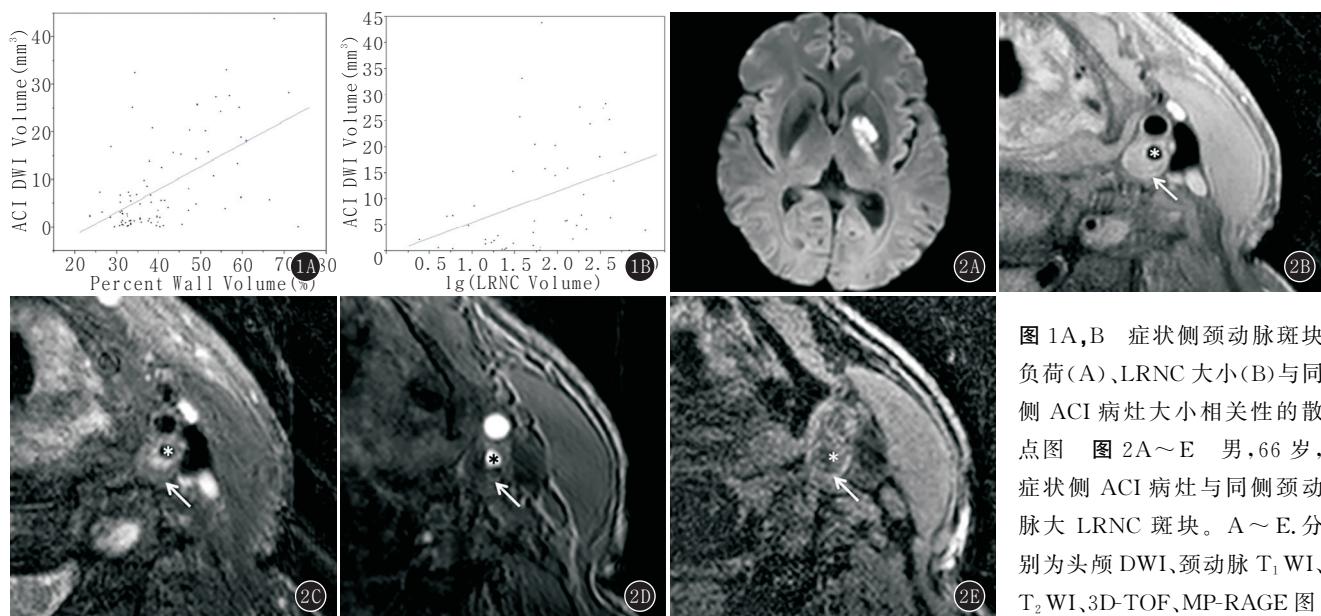


图1A,B 症状侧颈动脉斑块负荷(A)、LRNC大小(B)与同侧ACI病灶大小相关性的散点图 图2A~E 男,66岁,症状侧ACI病灶与同侧颈动脉大LRNC斑块。A~E. 分别为头颅DWI、颈动脉T<sub>1</sub>WI、T<sub>2</sub>WI、3D-TOF、MP-RAGE图

像。DWI上左侧ICA供血区ACI病灶;颈动脉MR图像上同侧颈内动脉起始段显著斑块,内含大LRNC(箭头),管腔偏心性狭窄(\*)

### 3 讨论

本研究采用MR-BBI技术和细致化斑块分析方法,分析ICA供血区缺血性脑卒中患者症状侧颈动脉粥样硬化病变的MR特征与ACI严重性的关联程度。研究发现颈动脉斑块负荷、LRNC含量与同侧供血区的ACI病灶的发生及大小相关联。

在斑块分型方面,本研究发现症状侧颈动脉IV~V型和VI型斑块对ACI发生的相对危险度高于其他类型。Grimm等<sup>[6]</sup>运用MR管壁成像技术研究发现,颈动脉斑块IV~V型和VI型病变作为易损斑块,症状侧发生率显著高于非症状侧。Gao等<sup>[9]</sup>通过MRI与病理对照研究证实,IV~V型和VI型病变与卒中症状的发生密切相关。由此可见,颈动脉粥样硬化IV~V型和VI型斑块的主要类型,需临床高度

关注。

在症状侧颈动脉斑块负荷与ACI病灶发生和大小的关联度分析方面,颈动脉斑块负荷(PWV)是独立于管腔狭窄程度的ACI病灶发生的危险因素,这与笔者前期的研究结果相符<sup>[10]</sup>。近期有研究报道颈内动脉轻-中度狭窄的症状性脑卒中患者中,>20%的颈动脉存在易损斑块<sup>[11~12]</sup>;即使在颈动脉无明确狭窄的缺血性脑卒中患者中,仍有6%~8%的患者发生易损斑块<sup>[13]</sup>。可见由于在动脉粥样硬化病变早期存在“正性重构”效应,管腔狭窄并不是评价动脉粥样硬化病变严重性的最有效指标<sup>[14]</sup>。

在症状侧颈动脉斑块成分与ACI病灶发生和大小的关联度分析方面,本研究发现校正狭窄率前后LRNC的大小(OR值=1.1,P<0.05)是ICA供血区

ACI 病灶发生的独立危险因素。Mono 等<sup>[4]</sup>分析症状侧颈动脉斑块的 LRNC 特征与 MRI 显示的脑梗死程度相关。Takaya 等<sup>[15]</sup>前瞻性随访 154 例超声证实的颈动脉狭窄患者,发现大 LRNC 和大斑块负荷与缺血性脑血管事件发生相关。另外,本研究结果提示对于存在相同颈动脉斑块负荷的患者,含较大 LRNC 斑块的患者或会有发生更大面积 ACI 的风险。

斑块负荷、斑块内 LRNC 与 ICA 供血区 ACI 病灶发生与大小的关联程度虽不呈明显的线性关系,但仍提示了颈动脉斑块负荷和斑块内 LRNC 的大小是急性缺血性脑卒中患者 ACI 病灶发生与大小的独立危险因素,或可作为脑卒中风险性分层的一个有参考价值的影像学指标。

本研究的主要不足是横断面研究,故目前研究结果只能提示颈动脉斑块易损特征与急性缺血性脑卒中存在关联,而用这些成像信息判断患者新发脑缺血性事件或缺血性脑卒中预后的临床依据尚不充分,需要进一步前瞻性队列研究验证其作为预测因子的价值。其次,由于约有 30% 的缺血性卒中发病机制为隐源性<sup>[16]</sup>,常规临床和影像学检查方法可能将其遗漏,本研究病例入选时虽然采用心电图除外了房颤等心源性卒中因素,但还需进一步对缺血性脑卒中病因分层细化分析。最后,由于本研究颈动脉 MR 扫描病变范围局限在分叉上下 3 cm,可能遗漏其他部位的责任斑块。

综上所述,在 MR-BBI 显示颈动脉斑块易损特征的技术基础上,采用影像手段分析斑块形态及成分特征,对 ACI 严重程度具有较好的提示作用,有助于临床筛选出近期可能发生缺血性脑卒中的患者,或可对临床缺血性脑卒中风险分层及预后控制提供帮助。

## 参考文献:

- [1] ZAVODNI A E, WASSERMAN B A, MCCLELLAND R L, et al. Carotid artery plaque morphology and composition in relation to incident cardiovascular events: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA)[J]. Radiology, 2014, 271(2): 381–389.
- [2] HOWARD D P, VAN LAMMEREN G W, ROTHWELL P M, et al. Symptomatic carotid atherosclerotic disease: correlations between plaque composition and ipsilateral stroke risk[J]. Stroke, 2014, 46(1): 182–189.
- [3] ZHAO H, ZHAO X, LIU X, et al. Association of carotid atherosclerotic plaque features with acute ischemic stroke: a magnetic resonance imaging study[J]. Eur J Radiol, 2013, 82(9): e465–e470.
- [4] MONO M L, KARAMESHEV A, SLOTBOOM J, et al. Plaque characteristics of asymptomatic carotid stenosis and risk of stroke [J]. Cerebrovasc Dis, 2012, 34(5/6): 343–350.
- [5] TATU T, MOULIN T, BOGOUSSLAVSKY J. Arterial territories of the human brain: cerebral hemispheres [J]. Neurology, 1998, 50(6): 1699–1708.
- [6] GRIMM J M, SCHINDLER A, FREILINGER T, et al. Comparison of symptomatic and asymptomatic atherosclerotic carotid plaques using parallel imaging and 3 T black-blood in vivo CMR [J]. J Cardiovasc Magn Reson, 2013, 15: 44.
- [7] LIU X S, ZHAO H L, CAO Y, et al. Comparison of carotid atherosclerotic plaque characteristics by high-resolution black-blood MR imaging between patients with first-time and recurrent acute ischemic stroke[J]. AJNR, 2012, 33(7): 1257–1261.
- [8] CAI J M, HATSUKAMI T S, FERGUSON M S, et al. Classification of human carotid atherosclerotic lesions with in vivo multicontrast magnetic resonance imaging[J]. Circulation, 2002, 106(11): 1368–1373.
- [9] GAO T, ZHANG Z, YU W, et al. Atherosclerotic carotid vulnerable plaque and subsequent stroke: a high-resolution MRI study [J]. Cerebrovasc Dis, 2009, 27(4): 345–352.
- [10] 曹 烨,赵辉林,刘晓晨,等.磁共振测定颈动脉斑块负荷与脑梗死缺血灶体积的关系[J].实用放射学杂志,2011,27(5): 670–673,757.
- [11] ZHAO X, UNDERHILL H R, ZHAO Q, et al. Discriminating carotid atherosclerotic lesion severity by luminal stenosis and plaque burden: a comparison utilizing high-resolution magnetic resonance imaging at 3.0 Tesla[J]. Stroke, 2011, 42(2): 347–353.
- [12] CHEUNG H M, MOODY A R, SINGH N, et al. Late stage complicated atheroma in low-grade stenotic carotid disease: MR imaging depiction—prevalence and risk factors [J]. Radiology, 2011, 260(3): 841–847.
- [13] DONG L, UNDERHILL H R, YU W, et al. Geometric and compositional appearance of atheroma in an angiographically normal carotid artery in patients with atherosclerosis [J]. AJNR, 2010, 31(2): 311–316.
- [14] GLAGOV S, WEISENBERG E, ZARINS C K, et al. Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries [J]. N Engl J Med, 1987, 316(22): 1371–1375.
- [15] TAKAYA N, YUAN C, CHU B, et al. Association between carotid plaque characteristics and subsequent ischemic cerebrovascular events: a prospective assessment with MRI-initial results [J]. Stroke, 2006, 37(3): 818–823.
- [16] SANNA T, DIENER H C, PASSMAN R S, et al. Cryptogenic stroke and underlying atrial fibrillation[J]. N Engl J Med, 2014, 370(26): 2478–2486.

(收稿日期:2016-06-30;修回日期:2016-09-06)