

## · 脑卒中专题 ·

## 青年隐源性卒中的病因学研究进展

原梦 杨林肖 闫文慈 李倩倩 王建秀

150001 哈尔滨医科大学附属第一医院神经内科

通信作者: 王建秀, Email: ytb19711231@163.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2021.03.007

**【摘要】** 青年脑卒中多不具备脑血管病常见的危险因素, 病因以非常见类型或病因不明确为主。由于青年脑卒中的总体发病率逐年增加, 且脑卒中复发率亦与病因防控相关, 故而对青年隐源性缺血性卒中的病因学进行深入研究, 并针对病因进行防治显得尤为重要。现对近年来报道的青年隐源性缺血性卒中的病因学研究进展进行综述。

**【关键词】** 青年; 缺血性卒中; 隐源性; 综述

**基金项目:** 黑龙江省博士后科研启动金 (LBH-Q14132)

**Research progress of the etiology of cryptogenic stroke in youth** Yuan Meng, Yang Linxiao, Yan Wenci, Li Qianqian, Wang Jianxiu

Department of Neurology, the First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150001, China

Corresponding author: Wang Jianxiu, Email: ytb19711231@163.com

**【Abstract】** Most young people with stroke do not have the common risk factors of cerebrovascular disease, and the etiology is mainly uncommon or unclear. As the overall incidence of stroke in young people is increasing year by year, and the recurrence rate of stroke is also related to the prevention and control of the etiology. Therefore, it is particularly important to conduct in-depth research on the etiology of cryptogenic ischemic stroke (CIS) in young people and to prevent and treat it. This paper reviews the research progress of the etiology of CIS in young people reported in recent years.

**【Key words】** Youth; Ischemic Stroke; Cryptogenic; Review

**Fund program:** Heilongjiang Postdoctoral Scientific Research Development Fund (LBH-Q14132)

据世界卫生组织2019年公布的数据, 脑卒中在全球人口死亡原因中居第二位, 残疾原因中居第三位<sup>[1]</sup>。其中隐源性卒中(cryptogenic stroke, CS)指目前未确定病因的或由于评估不完全所致病因不明确的症状性脑卒中<sup>[1-2]</sup>。隐源性缺血性卒中(cryptogenic ischemic strokes, CIS)占有缺血性脑卒中(ischemic strokes, IS)的10%~40%, 且CIS患者多以青年人为主<sup>[2]</sup>。在发达国家45岁以下人群中, 脑卒中的发生率为5%~10%, 在发展中国家卒中发生率为30%。1980—2010年, 青年卒中的发生率逐年增加, 发病率上升了约40%<sup>[3]</sup>, 其中以IS为主<sup>[1, 4]</sup>, IS占青年卒中的10%~15%<sup>[3]</sup>。2019《中国脑卒中防治报告》显示, 我国卒中发病及患病者正在明显地逐年年轻化<sup>[5]</sup>。综上, 对青年CS的研究十分重要。

### 一、青年CIS的定义与分类

目前国际上尚未明确定义“青年卒中”。在众多研究中, “青年”的年龄范围多在45~65岁<sup>[1-7]</sup>, 其中多数研究将受试者年龄界定于18~45岁。因

40~55岁的IS的患者患有常见危险因素的比例急剧增加<sup>[6-7]</sup>, 故有学者建议为18~40岁。

与老年人相比, 青年卒中患者大多不具备常见的脑血管病危险因素, 而非常见病因更多见<sup>[3]</sup>。目前, 类肝素药物治疗急性缺血性脑卒中分类试验(Trial of Org10172 in Acute Stroke Treatment, TOAST)是在临床试验及临床实践中应用最普遍的基于病因的卒中分型系统。TOAST分型中将IS分为大动脉粥样硬化型、小动脉闭塞型、心源性栓塞型、有其他明确病因型及不明原因型<sup>[8]</sup>。但在临床应用时应应对TOAST分型进行仔细解释, 并确保在“心源性栓塞”分类下既包括众所周知的心源性栓子来源, 例如心房颤动; 又包括少见的心源性栓子来源, 如卵圆孔未闭(patent foramen ovale, PFO)<sup>[9]</sup>。此外, TOAST分类中的“不明原因型”中并未将目前未查明病因的类型与具有争议性的病因类型进行深层次区分<sup>[7]</sup>。未来, 可能需要针对青年卒中建立更为细化的分型系统。

## 二、常见青年 CIS 的病因学

### (一) 心脏结构或功能异常

1. 阵发性心房颤动(paroxysmal atrial fibrillation, PAF): 持续性心房颤动是 IS 的常见病因<sup>[10]</sup>, 而 PAF 或称为隐性心房颤动是 CIS 的可能原因<sup>[11]</sup>。PAF 在常规心电图检查时可能漏诊。Sanak 等<sup>[12]</sup>的研究中对 652 例 CIS、且 24 h 心电图(electrocardiogram, ECG)动态监测均为阴性的患者进行了为期 3 周的心电图动态监测, 结果显示青年卒中患者随着 ECG 动态心电图监测时间的延长, PAF 检出率呈明显上升趋势。1/3 CIS 患者和 1/4 不明原因栓塞患者的长时程监测结果首次检测到了心房颤动<sup>[13]</sup>。另有研究表明, 合并 PAF 的青年 CS 患者可能已经存在隐匿性左心房重塑, PAF 导致左心房功能受损和左心房的结构改变导致 PAF 进一步恶化, 最终都可能成为卒中事件的导火索<sup>[14]</sup>。

2. PFO: 正常情况下, 卵圆孔在出生后因肺循环的建立, 左侧心腔内的压力增加而闭合, 如果 1 岁以后卵圆孔持续不闭合, 则称为 PFO<sup>[15]</sup>。据统计, 20%~30% 的“健康”成年人中发现了 PFO<sup>[16]</sup>。未闭的卵圆孔可能永久性开放或仅在右心腔压力增加时(例如做 Valsalva 动作时)打开, 是静脉和动脉循环之间非正常联通的主要途径, 也是反常性栓塞的主要途径。目前认为 PFO 可能通过孔内“原位”血栓形成、来自静脉或右心房的栓子通过未闭合的卵圆孔直接进入动脉循环和由于 PFO 可能改变左心房的电活动而造成心律失常三种机制引发 IS<sup>[17]</sup>。

有研究发现 PFO 相关卒中比率高达 46%, 且年轻人发生的概率显著高于老年人, 当合并了房间隔动脉瘤或未闭合孔径大于 10 mm 或从右向左分流较大的患者中, 这一比例更高<sup>[17-18]</sup>。存在 PFO 并不代表一定是导致 CS 的原因, 临床上多用反常性栓塞风险评估(The Risk of Paradoxical Embolism, RoPE)区分致病性 PFO 与非致病性 PFO, 以及 PFO 致卒中的可能性, 在无影像学确诊辅助下, 增加了临床特征评分的 RoPE 在评估 PFO 时更敏感<sup>[19]</sup>。

经食道超声心动图(transesophageal echocardiography, TEE)是诊断 PFO 的可靠手段, 经胸超声心动图(transthoracic echocardiography, TTE)常作为初步筛查<sup>[20]</sup>。临床上也常应用经食道超声心动图发泡实验(contrast TEE, c-TEE)、经胸超声心动图发泡实验(contrast TTE, c-TTE)或经颅多普勒超声发泡实验(contrast TCD, c-TCD)三种检查, 它们均是在原有检查手段基础上增加微气泡与生理盐水混合物作为对比剂提高准确性<sup>[21]</sup>。由于 TEE 和 c-TEE 属于侵入性检查, 在急性脑卒中患者中的应用常受到限制,

而 c-TTE 灵敏度不及 c-TEE<sup>[22]</sup>。c-TCD 技术拥有与 TEE 和 c-TEE 相似的特异性和敏感性, 缺点是无法观察到心脏解剖结构是否异常<sup>[23]</sup>, 因而可将 c-TCD 作为首选的筛查手段<sup>[24]</sup>。

PFO 是否一定导致 CS 仍然存在争议, 2018 年的一项研究提出, 封闭 PFO 可有效降低卒中复发, 对于高风险致病性 PFO(中度至严重程度右向左分流或合并房间隔动脉瘤)封闭卵圆孔更为有效<sup>[25]</sup>。

3. 左侧房间隔囊袋(left-sided septal pouch, LSSP): 2010 年, 首次提出房间隔袋的概念, 被定义为位于人房间隔上类似于小型袋鼠袋状的结构<sup>[26]</sup>。LSSP 容积仅占左心耳容积的约 15%; 几乎 LSSP 的所有形态特征都易导致囊袋内局部血液瘀滞和血栓形成<sup>[27]</sup>, LSSP 顶点始终朝下可能更容易形成血栓<sup>[28]</sup>。LSSP 被报道后立即与心源性栓塞事件相关联, LSSP 类似于左心耳, 并被认为是卒中的重要血栓形成部位<sup>[26]</sup>。但 LSSP 的存在与 CS 风险增加之间的关联尚存争议<sup>[29]</sup>。有研究结果证明在年轻人中, CIS 组的 LSSP 的患病率增加<sup>[30]</sup>。Holda 等<sup>[31]</sup>的研究表明存在 LSSP 患者出现 CS 的风险是没有 LSSP 的患者 1.5 倍。

4. 其他心源性栓子来源: 除心房颤动外, 其他心律失常也可能造成 IS。在一项针对脑栓塞患者的长期随访研究中, 最终确诊病态窦房结综合征、室上性心动过速、室性心动过速各 1 例<sup>[32]</sup>。另外年轻人亚临床心脏舒张功能障碍可能造成 CIS<sup>[33]</sup>。

某些心脏肿瘤也是青年卒中的病因, 心脏黏液瘤易发生栓塞, 但比例小于 1%<sup>[34]</sup>; 乳头状纤维弹性瘤也可引起青年卒中<sup>[35-36]</sup>。

卒中是感染性心内膜炎(infective endocarditis, IE)的常见并发症, 其中 IS 约占 35%<sup>[37-38]</sup>, 出血性占 20%, 其中 15% 为脑梗死出血转化<sup>[39]</sup>。青年 IE 患者约 11.7% 发生 IS<sup>[40]</sup>。

心脏瓣膜病患者也存在卒中风险<sup>[41]</sup>, 且瓣膜置换术后风险仍然存在, 有研究显示在 18~50 岁的患者中约 9.7% 的患者在术后 15 年内发生了卒中<sup>[42]</sup>。另外风湿性心瓣膜病及换瓣后的心内膜炎也是青年 IS 的病因<sup>[40, 43]</sup>。

### (二) 血管解剖结构异常

1. 非狭窄性颈动脉斑块(non-stenotic carotid plaques, NOCA): 颈部动脉粥样硬化狭窄性斑块是 IS 常见的病因<sup>[44]</sup>。研究发现, NOCA 是不明原因栓塞性卒中(ESUS)发生的独立病因, 且在年轻人中更常见<sup>[45]</sup>。Bulwa 等<sup>[46]</sup>对已有的相关研究积累的数据进行分析得出, 高危 NOCA 可能是 CS 的独立危险因素。目前临床试验和指南大多以颈动脉狭窄程度来评估未来可能患有脑卒中的危险程度, 但计算机断层扫描血

管造影(CTA)、磁共振血管造影(MRA)、微栓子信号检测等检查手段的进步使对患者进行危险分层的标准不仅仅局限于颈动脉狭窄的程度,而且还包括斑块的大小、组成和代谢活性等特征,并且可以进一步详细检查评估斑块内出血、斑块溃疡、斑块新血管形成、纤维帽厚度,存在富含脂质的坏死核心以及斑块炎症活动等高风险斑块的特征<sup>[47]</sup>。脱氧葡萄糖正电子发射断层扫描(<sup>18</sup>F-FDG PET)和磁共振成像合作可对CIS患者的NOCA致病性进行更准确的评估<sup>[48]</sup>。故检测NOCA是青年CS的病因评估有重要意义。

2. 颈动脉夹层(carotid artery dissection, CAD): CAD是罕见的但可致死的脑卒中病因之一,在所有IS中,只有1%~2%是由CAD引起的,但在青年患者中CAD占卒中的10%~25%<sup>[49]</sup>。CAD由多因素形成,可能与遗传易感性和创伤史等潜在的危险因素有关。需要通过MRA、CTA、数字减影血管造影(DSA)等检查发现动脉成像中至少存在以下一种征象才能诊断为CAD:血管双腔结构(假内腔或浮动内膜的存在),非分支部位的假性动脉瘤,壁内血肿,典型的串珠样狭窄或“火焰征”,管腔狭窄表现出的“鼠尾征”或“线样征”<sup>[50]</sup>。CAD造成IS的发病机制以动脉到动脉的栓塞为主,约占54.5%。由CAD引起局部闭塞而造成IS仅在椎动脉的部分分支常见,但对比前后循环,椎动脉系统夹层(48.4%)的比率明显高于颈内动脉系统夹层(18.2%)<sup>[51]</sup>。

3. 颈动脉网(carotid web, CaW): CaW是存在于颈动脉球部管腔内的网架样突起, CaW的CTA典型表现是沿颈动脉球后壁的局灶性轻度腔内充盈缺损,其中还可能在与局部充盈缺陷产生的血流缓慢/湍流有关的叠加血栓<sup>[52]</sup>。有报告CaW病例中有一大部分存在反复发作的IS,且在缺乏其他已知危险因素年轻患者中常见<sup>[53]</sup>。Sajedi等<sup>[54]</sup>的研究表明,在CS人群中CaW的患病率高达21.2%, CaW与IS之间存在统计学上的显著相关性,且CaW和其相关的同侧颈动脉区域卒中患者的平均年龄为38.9岁。由于CaW形态细微以及影像科医生和临床医生对该病灶的不熟悉,其可能是一个未被广泛认识的问题,尤其是在年轻人群中<sup>[54]</sup>, CaW可能是IS的独立危险因素。

4. 烟雾病(Moyamoya disease, MMD): MMD是一种罕见的以双侧颈内动脉远端狭窄和颅底异常血管网络形成为主要特征的脑血管病,随着影像学技术的发展, MMD的检出率逐渐提高。MMD存在2个发病高峰,大约在5岁和40岁<sup>[55]</sup>。MMD在东亚的发病率高于西方国家,根据目前数据,中国的发病率

略低于韩国和日本<sup>[56]</sup>。MMD是青年卒中的重要原因,在儿童及年轻人中发作以缺血性症状尤其是短暂性脑缺血发作为主<sup>[56-57]</sup>。

### (三) 偏头痛

研究表明45岁以下的女性中,先兆型偏头痛与IS之间存在关联性<sup>[58]</sup>。但偏头痛与脑卒中的发病机制之间的确切原因尚未确定。目前认为偏头痛主要发病机制是由于皮层扩散抑制引起的神经元兴奋性,与机体其他细胞相比,去极化的扩散会导致神经元离子稳态几乎完全破坏,并极大地促进了神经元在面对缺血性应激时表现出更高的脆弱性,同时皮层扩散抑制与某些已知会造成缺血性神经元损伤的氨基酸释放有关<sup>[59]</sup>。有先兆型偏头痛可能通过影响某些维持内皮完整性的重要因子而导致内皮功能障碍和内皮修复减少,从而成为自发性颈动脉夹层的诱发因素<sup>[60]</sup>。

也可能存在某些其他因素既是偏头痛的病因,同时又是脑卒中的病因。例如口服避孕药导致雌二醇水平异常升高、血小板增多、血管性血友病因子抗原和纤维蛋白原升高等都可以造成血液高凝状态,血液系统高凝状态引起的微栓塞可以导致偏头痛同时发生短暂性脑缺血发作<sup>[60-61]</sup>。其他因素还包括PFO、吸烟、服用特殊药物和遗传因素等<sup>[61]</sup>。

### (四) 风湿免疫性疾病

抗磷脂综合征(antiphospholipid syndrom, APS)主要特征是复发性血栓形成、抗磷脂抗体(antiphospholipid antibodies, APA)阳性和习惯性流产,以年轻患者为主。APS是动脉血栓形成风险相关的因素之一<sup>[62]</sup>。一项大规模的前瞻性研究表明, APS以卒中为临床表现者约占2.4%<sup>[63]</sup>。

Sneddon综合征是一种罕见的神经皮肤综合征,其特征是广泛性的网状皮肤青斑和反复发作的脑血管事件。目前诊断病例年龄中位数为40岁,其中80%是女性,主要致病机制可能是自身免疫性炎症和涉及中小和小型真皮动脉及脑动脉的血栓形成。其中APA阳性型Sneddon综合征同时也伴有APS的表现<sup>[64]</sup>。

系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)是一种自身免疫性炎症性结缔组织病,慢性炎症加速动脉粥样硬化进程,使患者在年轻时就发展为动脉粥样硬化。SLE是使心脑血管疾病的风险增加的独立危险因素<sup>[65]</sup>。

其他风湿免疫性相关疾病也容易造成颅内血管损伤,其中原发性中枢神经系统血管炎可在各年龄段发病,据报道年发病率仅有2.4/100万,40%~80%出现神经功能缺损症状<sup>[66]</sup>。特发性主动脉炎多累及大型动脉,好发人群为15~25岁女性,所有患者

中仅有10%表现为卒中<sup>[67]</sup>。结节性多动脉炎以累及全身中型动脉为主,发病年龄多在40~65岁,中枢神经受累占2%~10%<sup>[68]</sup>。川崎病多具有自限性,多在婴幼儿时期发病,仅有少数报道表现为脑卒中<sup>[69]</sup>。白塞病常反复发作,主要累及血管,白塞病患者发生卒中的风险是健康人群的2.77倍<sup>[70]</sup>。

除此之外,还有部分特异性感染性动脉炎也表现为卒中。人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)感染本身可能造成动脉炎,表现为卒中,也可以通过获得性免疫缺陷综合征(acquired immune deficiency syndrome, AIDS)造成的凝血异常、内皮功能障碍或其他系统疾病而并发卒中<sup>[71]</sup>。水痘带状疱疹病毒感染后卒中风险增加了30%,确诊患者中约35%未发生皮疹<sup>[72]</sup>。梅毒的神经系统症状多种多样,卒中多由梅毒闭塞性血管内膜炎引起<sup>[73]</sup>。疟疾、钩端螺旋体病、寄生虫等感染引起的卒中在热带地区更常见,占6%~12%<sup>[74]</sup>。

上述风湿免疫性疾病相关卒中值得神经科医生重视,也为青年CS的深入探究提供思路。

#### (五) 遗传因素

遗传因素作为青年卒中的少见病因之一,其引起的IS尚缺乏流行病学数据,仅发现单基因相关遗传疾病约占青年卒中的7%<sup>[3]</sup>。其中以伴有皮质下梗死和白质脑病的常染色体显性遗传性脑动脉病最常见,占0.02%<sup>[75]</sup>。其次,伴有皮质下梗死和白质脑病的常染色体隐性遗传性脑动脉病、Fabry病、线粒体脑肌病伴高乳酸血症和卒中样发作等遗传疾病均可表现为脑卒中<sup>[4]</sup>。遗传因素与青年CS的具体关系值得深入研究。

#### (六) 其他因素

易栓症被广泛定义为存在血栓形成倾向的遗传性或获得性凝血障碍,主要与静脉血栓形成的风险增加相关,与动脉血栓形成间的关系尚不明确<sup>[63]</sup>。易栓症的实验室筛查手段主要包括:APA,抗凝血酶缺乏症,蛋白C和S缺乏以及凝血酶原G202010A基因突变和LeidenV因子突变,同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)和亚甲基四氢叶酸还原酶基因突变筛查<sup>[76]</sup>。

其中高Hcy血症是血栓形成疾病的危险因素<sup>[77]</sup>。Hcy水平升高可引起内皮层损伤,促进炎症和增加氧化应激,从而使动脉粥样硬化的风险增加<sup>[78]</sup>。另外镰状红细胞贫血、原发性血小板增多症和其他影响凝血功能的特殊血液系统疾病都可能是年轻人发生CIS的原因<sup>[79]</sup>。

综上所述,目前心源性栓塞为青年CIS的主要病因,对青年卒中患者应开展常规心脏疾病检查,

特别是对PFO的筛查。CAD造成的青年卒中比例仅次于PFO,有必要对患者的病史进行仔细询问并进一步检查。偏头痛与风湿免疫性疾病常以女性居多,对女性青年卒中患者进行病因学筛查时有必要进行相关检查。遗传相关疾病及其他少见因素引起的青年卒中患病率较低,应在常规筛查未能确定病因情况下再安排检查。IS的病因诊断是卒中中的一级、二级预防的关键。虽然随着检查手段的不断发展提高,对CIS的病因研究获得了很大进展,但CIS在青年群体中仍然常见,在临床工作中需要对青年CIS保持高度警惕性,积极查明病因。本文通过对目前已确定或可能的青年CIS病因进行综述,希望对临床工作中寻找青年CIS病因提供帮助。

**利益冲突** 文章所有作者共同认可文章无相关利益冲突

**作者贡献声明** 论文总设计、论文撰写为原梦,文献整理为杨林肖,论文修订为原梦、王建秀,提供分析为闫文慈、李倩倩

#### 参 考 文 献

- [1] Mac Grory B, Flood SP, Apostolidou E, et al. Cryptogenic Stroke: Diagnostic Workup and Management [J]. *Curr Treat Options Cardiovasc Med*, 2019, 21(11): 77. DOI: 10.1007/s11936-019-0786-4.
- [2] Li L, Yiin GS, Geraghty OC, et al. Incidence, outcome, risk factors, and long-term prognosis of cryptogenic transient ischaemic attack and ischaemic stroke: a population-based study [J]. *Lancet Neurol*, 2015, 14(9): 903-913. DOI: 10.1016/S1474-4422(15)00132-5.
- [3] Ekker MS, Boot EM, Singhal AB, et al. Epidemiology, aetiology, and management of ischaemic stroke in young adults [J]. *Lancet Neurol*, 2018, 17(9): 790-801. DOI: 10.1016/S1474-4422(18)30233-3.
- [4] Hathidara MY, Saini V, Malik AM. Stroke in the Young: a Global Update [J]. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2019, 19(11): 91. DOI: 10.1007/s11910-019-1004-1.
- [5] 王陇德, 刘建民, 杨弋, 等. 我国脑卒中防治仍面临巨大挑战: 《中国脑卒中防治报告2018》概要 [J]. *中国循环杂志*, 2019, 34(2): 105-119. DOI: 10.3969/j.issn.1000-3614.2019.02.001.
- [6] Siriratnam P, Godfrey A, O'Connor E, et al. Prevalence and risk factors of ischemic stroke in the young; a regional Australian perspective [J]. *Intern Med J*, 2020, 50(6): 698-704. DOI: 10.1111/imj.14407.
- [7] Schöberl F, Ringleb PA, Wakili R, et al. Juvenile Stroke [J]. *Dtsch Arztebl Int*, 2017, 114(31/32): 527-534. DOI: 10.3238/arztebl.2017.0527.
- [8] Adams HP Jr, Bendixen BH, Kappelle LJ, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment [J]. *Stroke*, 1993, 24(1): 35-41. DOI: 10.1161/01.str.24.1.35.
- [9] Ioannidis SG, Mitsias PD. Patent Foramen Ovale in Cryptogenic Ischemic Stroke: Direct Cause, Risk Factor, or Incidental Finding [J]. *Front Neurol*, 2020, 11: 567. DOI: 10.3389/fneur.2020.00567.
- [10] Pistoia F, Sacco S, Tiseo C, et al. The Epidemiology of Atrial Fibrillation and Stroke [J]. *Cardiol Clin*, 2016, 34(2): 255-268. DOI: 10.1016/j.ccl.2015.12.002.

- [ 11 ] Haeusler KG, Tütüncü S, Schnabel RB. Detection of Atrial Fibrillation in Cryptogenic Stroke[ J ]. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2018, 8, 18(10): 66. DOI: 10.1007/s11910-018-0871-1.
- [ 12 ] Sanak D, Hutyra M, Kral M, et al. Paroxysmal atrial fibrillation in young cryptogenic ischemic stroke: A 3-week ECG Holter monitoring study[ J ]. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*, 2015, 159(2): 283-287. DOI: 10.5507/bp.2015.019.
- [ 13 ] Haeusler KG, Tütüncü S, Schnabel RB. Detection of Atrial Fibrillation in Cryptogenic Stroke[ J ]. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2018, 18(10): 66. DOI: 10.1007/s11910-018-0871-1.
- [ 14 ] Bhat A, Khanna S, Chen HH, et al. Impairment of left atrial function and cryptogenic stroke: Potential insights in the pathophysiology of stroke in the young[ J ]. *Int J Cardiol Heart Vasc*, 2019, 26: 100454. DOI: 10.1016/j.ijcha.2019.100454.
- [ 15 ] Melkumova E, Thaler DE. Cryptogenic Stroke and Patent Foramen Ovale Risk Assessment[ J ]. *Interv Cardiol Clin*, 2017, 6(4): 487-493. DOI: 10.1016/j.iccl.2017.05.005.
- [ 16 ] Kumar P, Kijima Y, West BH, et al. The Connection Between Patent Foramen Ovale and Migraine[ J ]. *Neuroimaging Clin N Am*, 2019, 29(2): 261-270. DOI: 10.1016/j.nic.2019.01.006.
- [ 17 ] Miranda B, Fonseca AC, Ferro JM. Patent foramen ovale and stroke[ J ]. *J Neurol*, 2018, 265(8): 1943-1949. DOI: 10.1253/circj.CJ-16-0534.
- [ 18 ] Böjti P, Bartha NE, May Z, et al. Relationship between patent foramen ovale and cryptogenic stroke in a retrospective hospital-based study[ J ]. *Ideggyogy Sz*, 2018, 71(5-06): 169-177. DOI: 10.18071/isz.71.0169.
- [ 19 ] Giannandrea D, Padiglioni C, Eusebi P, et al. Clinical RoPE (cRoPE) score predicts patent foramen ovale detection among stroke patients: a multicenter observational study[ J ]. *Neurol Sci*, 2020, 41(11): 3227-3233. DOI: 10.1007/s10072-020-04386-6.
- [ 20 ] Lee M, Oh JH. Echocardiographic diagnosis of right-to-left shunt using transoesophageal and transthoracic echocardiography[ J ]. *Open Heart*, 2020, 7(2): e001150. DOI: 10.1136/openhrt-2019-001150.
- [ 21 ] Zhao H, Yue Q, Wang T, et al. Sensitivity of contrast-enhanced transthoracic echocardiography for the detection of residual shunts after percutaneous patent foramen ovale closure[ J ]. *Medicine (Baltimore)*, 2019, 98(4): e14276. DOI: 10.1097/MD.00000000000014276.
- [ 22 ] Yang X, Wang H, Wei Y, et al. Diagnosis of Patent Foramen Ovale: The Combination of Contrast Transcranial Doppler, Contrast Transthoracic Echocardiography, and Contrast Transesophageal Echocardiography[ J ]. *Biomed Res Int*, 2020: 8701759. DOI: 10.1155/2020/8701759.
- [ 23 ] Palazzo P, Ingrand P, Agius P, et al. Transcranial Doppler to detect right-to-left shunt in cryptogenic acute ischemic stroke[ J ]. *Brain Behav*, 2019, 9(1): e01091. DOI: 10.1002/brb3.1091.
- [ 24 ] Yang J, Zhang H, Wang Y, et al. The Efficacy of Contrast Transthoracic Echocardiography and Contrast Transcranial Doppler for the Detection of Patent Foramen Ovale Related to Cryptogenic Stroke[ J ]. *Biomed Res Int*, 2020: 1513409. DOI: 10.1155/2020/1513409.
- [ 25 ] Niu X, Ou-Yang G, Yan PF, et al. Closure of patent foramen ovale for cryptogenic stroke patients: an updated systematic review and meta-analysis of randomized trials[ J ]. *J Neurol*, 2018, 265(6): 1259-1268. DOI: 10.1007/s00415-018-8766-2.
- [ 26 ] Krishnan SC, Salazar M. Septal pouch in the left atrium: a new anatomical entity with potential for embolic complications[ J ]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2010, 3(1): 98-104. DOI: 10.1016/j.jcin.2009.07.017.
- [ 27 ] Kabirdas D, Nekkanti R. Webbed left atrial septal pouch-A new anatomical variant[ J ]. *Echocardiography*, 2018, 35(6): 889-892. DOI: 10.1111/echo.13904.
- [ 28 ] Hořda MK, Koziej M, Hořda J, et al. Atrial septal pouch- Morphological features and clinical considerations[ J ]. *Int J Cardiol*, 2016, 220: 337-342. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.06.141.
- [ 29 ] Strachinaru M, Castro-Rodriguez J, Verbeet T, et al. The left atrial septal pouch as a risk factor for stroke: A systematic review[ J ]. *Arch Cardiovasc Dis*, 2017, 110(4): 250-258. DOI: 10.1016/j.acvd.2017.01.001.
- [ 30 ] Wong JM, Lombardo DM, Barseghian A, et al. Left atrial septal pouch in cryptogenic stroke[ J ]. *Front Neurol*, 2015, 6: 57. DOI: 10.3389/fneur.2015.00057.
- [ 31 ] Hořda MK, Koziej M. Left-Sided Atrial Septal Pouch as a Risk Factor of Cryptogenic Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis[ J ]. *Cerebrovasc Dis*, 2018, 46(5/6): 223-229. DOI: 10.1159/000495573.
- [ 32 ] Nikolaeva OA, Sapelnikov OV, Grishin IR, et al. [ Implantable loop recorders for prolonged heart-rhythm monitoring in patients with cryptogenic stroke ] [ J ]. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova*, 2020, 120(8. Vyp. 2): 5-9. DOI: 10.17116/jnevro20201200825.
- [ 33 ] Pirinen J, Kuusisto J, Järvinen V, et al. Diastolic function in young patients with cryptogenic stroke: A case-control pilot study[ J ]. *Clin Physiol Funct Imaging*, 2020, 40(5): 336-342. DOI: 10.1111/cpf.12640.
- [ 34 ] Sohal RS, Shergill KK, Nagi GS, et al. Atrial Myxoma - An unusual cause of ischemic stroke in young[ J ]. *Autops Case Rep*, 2020, 10(4): e2020178. DOI: 10.4322/acr.2020.178.
- [ 35 ] Grolla E, Dalla Vestra M, Zoffoli G, et al. Papillary fibroelastoma, unusual cause of stroke in a young man: a case report[ J ]. *J Cardiothorac Surg*, 2017, 12(1): 33. DOI: 10.1186/s13019-017-0592-6.
- [ 36 ] Smajlović D. Strokes in young adults: epidemiology and prevention [ J ]. *Vasc Health Risk Manag*, 2015, 11: 157-164. DOI: 10.2147/VHRM.S53203.
- [ 37 ] Jiad E, Gill SK, Krutikov M, et al. When the heart rules the head: ischaemic stroke and intracerebral haemorrhage complicating infective endocarditis [ J ]. *Pract Neurol*, 2017, 17(1): 28-34. DOI: 10.1136/practneurol-2016-001469.
- [ 38 ] Sotero FD, Rosário M, Fonseca AC, et al. Neurological Complications of Infective Endocarditis [ J ]. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2019, 19(5): 23. DOI: 10.1007/s11910-019-0935-x.
- [ 39 ] García-Cabrera E, Fernández-Hidalgo N, Almirante B, et al. Neurological complications of infective endocarditis: risk factors, outcome, and impact of cardiac surgery: a multicenter observational study[ J ]. *Circulation*, 2013, 127(23): 2272-2284. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.000813.
- [ 40 ] 曹贵方, 毕齐, 曹莉. 青年感染性心内膜炎患者合并卒中临床分析[ J ]. *中华内科杂志*, 2015, 54(9): 753-757. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2015.09.004.
- [ 41 ] Vasconcelos M, Vasconcelos L, Ribeiro V, et al. Incidence and predictors of stroke in patients with rheumatic heart disease[ J ]. *Heart*, 2021. DOI: 10.1136/heartjnl-2020-318054.
- [ 42 ] Schnittman SR, Itagaki S, Toyoda N, et al. Survival and long-term outcomes after mitral valve replacement in patients aged 18 to 50 years [ J ]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2018, 155(1): 96-102. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2017.08.018.

- [ 43 ] Cao GF, Liu W, Cao L, et al. Stroke in patients with prosthetic valve endocarditis : Single-center cohort study in China [ J ]. Herz, 2020, 45 Suppl 1: 72-77. DOI: 10.1007/s00059-019-4809-4.
- [ 44 ] Banerjee C, Chimowitz MI. Stroke Caused by Atherosclerosis of the Major Intracranial Arteries [ J ]. Circ Res, 2017, 120(3): 502-513. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.116.308441.
- [ 45 ] Jaffre A, Guidolin B, Ruidavets JB, et al. Non-obstructive carotid atherosclerosis and patent foramen ovale in young adults with cryptogenic stroke [ J ]. Eur J Neurol, 2017, 24(5): 663-666. DOI: 10.1111/ene.13275.
- [ 46 ] Bulwa Z, Gupta A. Embolic stroke of undetermined source: The role of the nonstenotic carotid plaque [ J ]. J Neurol Sci, 2017, 382: 49-52. DOI: 10.1016/j.jns.2017.09.027.
- [ 47 ] Bayer-Karpinska A, Schindler A, Saam T. Detection of Vulnerable Plaque in Patients with Cryptogenic Stroke [ J ]. Neuroimaging Clin N Am, 2016, 26(1): 97-110. DOI: 10.1016/j.nic.2015.09.008.
- [ 48 ] Hyafil F, Schindler A, Sepp D, et al. High-risk plaque features can be detected in non-stenotic carotid plaques of patients with ischaemic stroke classified as cryptogenic using combined (18) F-FDG PET/MR imaging [ J ]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2016, 43(2): 270-279. DOI: 10.1007/s00259-015-3201-8.
- [ 49 ] B  jot Y, Daubail B, Debette S, et al. Incidence and outcome of cerebrovascular events related to cervical artery dissection: the Dijon Stroke Registry [ J ]. Int J Stroke, 2014, 9(7): 879-882. DOI: 10.1111/ijvs.12154.
- [ 50 ] Hakimi R, Sivakumar S. Imaging of Carotid Dissection [ J ]. Curr Pain Headache Rep, 2019, 23(1): 2. DOI: 10.1007/s11916-019-0741-9.
- [ 51 ] Robertson JJ, Koyfman A. Cervical Artery Dissections: A Review [ J ]. J Emerg Med, 2016, 51(5): 508-518. DOI: 10.1016/j.jemermed.2015.10.044.
- [ 52 ] Kim SJ, Nogueira RG, Haussen DC. Current Understanding and Gaps in Research of Carotid Webs in Ischemic Strokes: A Review [ J ]. JAMA Neurol, 2019, 76(3): 355-361. DOI: 10.1001/jamaneurol.2018.3366.
- [ 53 ] Mac Grory B, Emmer BJ, Roosendaal SD, et al. Carotid web: an occult mechanism of embolic stroke [ J ]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2020, 91(12): 1283-1289. DOI: 10.1136/jnnp-2020-323938.
- [ 54 ] Sajedi PI, Gonzalez JN, Cronin CA, et al. Carotid Bulb Webs as a Cause of "Cryptogenic" Ischemic Stroke [ J ]. AJNR Am J Neuroradiol, 2017, 38(7): 1399-1404. DOI: 10.3174/ajnr.A5208.
- [ 55 ] Duan L, Wei L, Tian Y, et al. Novel Susceptibility Loci for Moyamoya Disease Revealed by a Genome-Wide Association Study [ J ]. Stroke, 2018, 49(1): 11-18. DOI: 10.1161/STROKEAHA.117.017430.
- [ 56 ] Kim JS. Moyamoya Disease: Epidemiology, Clinical Features, and Diagnosis [ J ]. J Stroke, 2016, 18(1): 2-11. DOI: 10.5853/jos.2015.01627.
- [ 57 ] Guey S, Tourmier-Lasserve E, Herv   D, et al. Moyamoya disease and syndromes: from genetics to clinical management [ J ]. Appl Clin Genet, 2015, 8: 49-68. DOI: 10.2147/TACG.S42772.
- [ 58 ]   ie LR, Kurth T, Gulati S, et al. Migraine and risk of stroke [ J ]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2020, 91(6): 593-604. DOI: 10.1136/jnnp-2018-318254.
- [ 59 ] Harriott AM, Takizawa T, Chung DY, et al. Spreading depression as a preclinical model of migraine [ J ]. J Headache Pain, 2019, 20(1): 45. DOI: 10.1186/s10194-019-1001-4.
- [ 60 ] Tietjen GE, Collins SA. Hypercoagulability and Migraine [ J ]. Headache, 2018, 58(1): 173-183. DOI: 10.1111/head.13044.
- [ 61 ] Winsvold BS, Marvik A, Zwart JA, et al. Migraine and stroke [ J ]. Migr  ne og hjerneslag. Tidsskr Nor Laegeforen, 2018, 138(4): 10. DOI: 10.4045/tidsskr.17.0347.
- [ 62 ] Linnemann B. Antiphospholipid syndrome - an update [ J ]. Vasa, 2018, 47(6): 451-464. DOI: 10.1024/0301-1526/a000723.
- [ 63 ] Alakbarzade V, Taylor A, Scully M, et al. Utility of current thrombophilia screening in young patients with stroke and TIA [ J ]. Stroke Vasc Neurol, 2018, 3(4): 231-236. DOI: 10.1136/svn-2018-000169.
- [ 64 ] Samanta D, Cobb S, Arya K. Sneddon Syndrome: A Comprehensive Overview [ J ]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2019, 28(8): 2098-2108. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2019.05.013.
- [ 65 ] Dimberg EL. Rheumatology and Neurology [ J ]. Continuum (Minneapolis), 2017, 23(3): 691-721. DOI: 10.1212/CON.0000000000000474.
- [ 66 ] Mandal J, Chung SA. Primary Angiitis of the Central Nervous System [ J ]. Rheum Dis Clin North Am, 2017, 43(4): 503-518. DOI: 10.1016/j.rdc.2017.06.001.
- [ 67 ] Gouda W, Alsaqabi F, Alkadi A, et al. Ischemic stroke as the first presentation of takayasu's arteritis in young male [ J ]. Clin Case Rep, 2019, 8(2): 258-261. DOI: 10.1002/ccr3.2527.
- [ 68 ] de Boysson H, Guillevin L. Polyarteritis Nodosa Neurologic Manifestations [ J ]. Neurol Clin, 2019, 37(2): 345-357. DOI: 10.1016/j.ncl.2019.01.007.
- [ 69 ] Yeom JS, Cho JY, Woo HO. Understanding the importance of cerebrovascular involvement in Kawasaki disease [ J ]. Korean J Pediatr, 2019, 62(9): 334-339. DOI: 10.3345/kjp.2019.00143.
- [ 70 ] Wu CY, Yu HS, Chai CY, et al. Increased ischemic stroke risk in patients with Beh  t's disease: A nationwide population-based cohort study [ J ]. PLoS One, 2019, 14(6): e0218652. DOI: 10.1371/journal.pone.0218652.
- [ 71 ] Benjamin L, Khoo S. HIV infection and stroke [ J ]. Handb Clin Neurol, 2018, 152: 187-200. DOI: 10.1016/B978-0-444-63849-6.00015-3.
- [ 72 ] Bakradze E, Kirchoff KF, Antonello D, et al. Varicella Zoster Virus Vasculitis and Adult Cerebrovascular Disease [ J ]. Neurohospitalist, 2019, 9(4): 203-208. DOI: 10.1177/1941874419845732.
- [ 73 ] Krishnan D, Zaini SS, Latif KA, et al. Neurosyphilis presenting as acute ischemic stroke [ J ]. Clin Med (Lond), 2020, 20(1): 95-97. DOI: 10.7861/clinmed.2019-0368.
- [ 74 ] Moghtaderi A, Alavi-Naini R. Infective causes of stroke in tropical regions [ J ]. Iran J Med Sci, 2012, 37(3): 150-158.
- [ 75 ] Dunphy L, Rani A, Duodu Y, et al. Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leucoencephalopathy (CADASIL) presenting with stroke in a young man [ J ]. BMJ Case Rep, 2019, 12(7): e229609. DOI: 10.1136/bcr-2019-229609.
- [ 76 ] Omran SS, Lerario MP, Gialdini G, et al. Clinical Impact of Thrombophilia Screening in Young Adults with Ischemic Stroke [ J ]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2019, 28(4): 882-889. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2018.12.006.
- [ 77 ] Gungor L, Polat M, Ozberk MB, et al. Which Ischemic Stroke Subtype Is Associated with Hyperhomocysteinemia [ J ]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2018, 27(7): 1921-1929. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2018.02.033.
- [ 78 ] Son P, Lewis L. Hyperhomocysteinemia [ M ] // StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2020.
- [ 79 ] George MG. Risk Factors for Ischemic Stroke in Younger Adults: A Focused Update [ J ]. Stroke, 2020, 51(3): 729-735. DOI: 10.1161/STROKEAHA.119.024156.

(收稿日期: 2020-12-25)

(本文编辑: 戚红丹)