

# DWI - FLAIR 部分匹配的醒后缺血性脑卒中 静脉溶栓治疗的安全性与有效性

崔亚鹏 刘媛媛 曲 芸 康 海

**摘要** **目的** 探讨扩散加权像(diffusion-weighted imaging, DWI)-液体衰减反转恢复序列(fluid-attenuated inversion recovery imaging, FLAIR)部分匹配时指导醒后缺血性脑卒中(wake-up ischemic stroke, WUIS)患者静脉溶栓治疗的安全性与有效性。**方法** 收集2019年1月~2021年12月青岛大学医学院附属烟台毓璜顶医院收治的通过DWI-FLAIR评估后应用重组组织型纤溶酶原激活剂(recombinant tissue plasminogen activator, rt-PA)静脉溶栓的106例WUIS患者作为研究对象,根据头颅磁共振结果分为DWI-FLAIR部分匹配组( $n=56$ )和DWI-FLAIR不匹配组( $n=50$ ),比较两组静脉溶栓治疗后颅内出血转化情况及溶栓后效果。**结果** DWI-FLAIR部分匹配组与DWI-FLAIR不匹配组颅内出血转化风险比较,差异无统计学意义( $0$  vs  $4\%$ ,  $P=0.220$ );DWI-FLAIR部分匹配组在短期神经功能改善方面(NIHSS评分下降 $\geq 2$ 分)略逊于DWI-FLAIR不匹配组,差异有统计学意义( $64.3\%$  vs  $82.0\%$ ,  $\chi^2=4.171$ ,  $P=0.041$ );两组在短期预后良好方面(出院时mRS评分 $0\sim 2$ 分),差异无统计学意义( $85.7\%$  vs  $80.0\%$ ,  $\chi^2=0.612$ ,  $P=0.434$ )。**结论** DWI-FLAIR部分匹配的WUIS患者行静脉溶栓治疗,其安全性较高,有效性略低于DWI-FLAIR不匹配的患者。

**关键词** 醒后缺血性脑卒中 DWI-FLAIR部分匹配 阿替普酶 静脉溶栓治疗

**中图分类号** R743

**文献标识码** A

**DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2023.03.026

**Safety and Efficacy of DWI - FLAIR Partially Matched Intravenous Thrombolytic Therapy for Wake - up Ischemic Stroke.** CUI Yapeng, LIU Yuanyuan, QU Yun, et al. The Fourth Clinical College of Qingdao University Medical Department, Shandong 266000, China

**Abstract** **Objective** To explore the safety and efficacy of intravenous thrombolytic therapy in patients with wake-up ischemic stroke (WUIS) when partially matched with diffusion-weighted MR imaging (DWI)-fluid-attenuated inversion recovery imaging (FLAIR). **Methods** A total of 106 WUIS patients who were admitted to Yantai Yuhuangding Hospital Affiliated to Qingdao University School of Medicine from January 2019 to December 2021 were selected as the research subjects. After DWI-FLAIR assessment, all patients received intravenous thrombolytic therapy with recombinant tissue plasminogen activator (rtPA). According to the results of brain MRI, they were divided into DWI-FLAIR partially matched group ( $n=56$ ) and DWI-FLAIR mismatched group ( $n=50$ ). The transformation of intracranial hemorrhage and the effect after thrombolysis were compared between the two groups. **Results** There was no significant difference in the risk of intracranial hemorrhage transformation between DWI-FLAIR partially matched group and DWI-FLAIR mismatched group ( $0$  vs  $4\%$ ,  $P=0.220$ ); the DWI-FLAIR partially matched group showed improvement in short-term neurological function (NIHSS score decreased by  $\geq 2$  points) was slightly inferior to the DWI-FLAIR mismatch group, and the difference was statistically significant ( $64.3\%$  vs  $82.0\%$ ,  $\chi^2=4.171$ ,  $P=0.041$ ); the short-term prognosis of the two groups was good (MRS score  $0\sim 2$  at discharge), the difference was not statistically significant ( $85.7\%$  vs  $80.0\%$ ,  $\chi^2=0.612$ ,  $P=0.434$ ). **Conclusion** Intravenous thrombolysis in WUIS patients with DWI-FLAIR partial matching has higher safety and slightly less effective than that in patients with DWI-FLAIR mismatch.

**Key words** Wake-up ischemic stroke; DWI-FLAIR partial match; Alteplase; Intravenous thrombolytic therapy

醒后缺血性脑卒中(wake-up ischemic stroke, WUIS)是急性缺血性脑卒中(acute ischemic stroke,

AIS)常见的一种临床类型,是指患者在入睡时无任何神经系统症状,醒来时本人或被他人发现有包括言语不清、失语、肢体活动障碍、精神意识障碍、感觉异常等在内的新发神经系统功能缺失的症状或体征,占AIS的 $14.3\%\sim 29.6\%$ <sup>[1]</sup>。其主要特点是无法确定患者发病的准确时间,发病时间多以看到患者最后正常的时间或入睡时间来计算,为“溶栓时间窗”的确

基金项目:山东省烟台市科技计划项目(2021YD004, 2021YD011)

作者单位:266000 青岛大学医学部第四临床学院(崔亚鹏); 264001 青岛大学医学院附属烟台毓璜顶医院(刘媛媛、曲芸、康海)

通信作者:康海,电子邮箱:khyt058@163.com

定带来困难,受限于严格的溶栓时间窗限制,因此未被纳入溶栓筛查,从而错失了再灌注的时机,这也是 WUIS 患者致残率高的主要原因之一。

近年来,随着多模影像的应用,评估缺血半暗带的技术愈发成熟,AIS 再灌注治疗正是基于此。多模式磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)由于其扫描时间短且不需要造影剂的优点,扩散加权像(diffusion-weighted imaging, DWI)-液体衰减反转恢复序列(fluid-attenuated inversion recovery imaging, FLAIR)不匹配目前在临床上广泛应用于评估核心梗死灶和缺血半暗带。既往研究表明,DWI-FLAIR 不匹配识别实际发生在 4.5h 以内的缺血性脑卒中的特异性和阳性预测值较高,分别为 78% 和 83%,可使静脉溶栓治疗以“组织窗”为溶栓指征,而不再单纯依赖“时间窗”<sup>[2]</sup>。目前 WUIS 患者基于 MRI 行静脉溶栓治疗多要求 DWI 阳性而 FLAIR 阴性,即 DWI 序列存在高信号缺血病变区,而 FLAIR 序列所对应位置无高信号改变。临床上发现部分患者 FLAIR 序列所对应位置信号改变面积明显小于 DWI 序列,或信号改变强度较弱,此部分患者能否从静脉溶栓中获益有待研究。本研究通过应用 DWI-FLAIR 错配回顾性分析探讨 FLAIR 部分阳性的 WUIS 患者行静脉溶栓治疗的安全性及短期有效性。

**对象与方法**

1. 研究对象:回顾性纳入 2019 年 1 月~2021 年 12 月在青岛大学医学院附属烟台毓璜顶医院就诊的 WUIS 患者。纳入标准:①符合《中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018》诊断标准,均完善头颅 MRI 检查证实为脑梗死的患者,且符合除时间窗外其余静脉溶栓适应证<sup>[3]</sup>;②首次发生 AIS,或以前发生过脑卒中但没有遗留影响神经评分的后遗症;③患者在睡眠醒来第一时间发现脑卒中症状;④最后正常或入睡时间到入院时间 > 4.5h,醒后到静脉溶栓开始时间 < 4.5h。排除标准:①短暂性脑缺血发作者;②CT 扫描显示出血性脑卒中患者;③患者依从性差,患者或患者家属不愿合作者;④脑卒中样发病的其他疾病(如线粒体脑肌病、颅内感染等);⑤需行动脉取栓治疗的大动脉闭塞患者。共纳入符合标准的患者 106 例,其中 50 例患者 DWI-FLAIR 不匹配,即 DWI 阳性,FLAIR 阴性,为 DWI-FLAIR 不匹配组;56 例患者 DWI-FLAIR 部分匹配,即 DWI 阳性,FLAIR 部分阳性,为 DWI-FLAIR 部分匹配组。收集患者的性别、年龄、体重指数(body mass index, BMI)、饮酒史、吸烟

史、心房颤动史、糖尿病史、高血压史、脑血管病史。本研究经青岛大学医学院附属烟台毓璜顶医院医学伦理学委员会批准(伦理学审批号:2021-057),患者及其家属签署知情同意书。

2. 检查方法:使用 MRI 扫描设备于治疗前行头颅 MRI 检查。MRI 扫描序列包括 T<sub>1</sub>、T<sub>2</sub>、FLAIR、DWI、MRA。

3. 静脉溶栓治疗:本研究中入组患者在知情同意后使用 rt-PA 行静脉溶栓治疗,总剂量按 0.9mg/kg 给药,最高剂量不超过 90mg,首先将 rt-PA 总剂量的 10% 在 1min 内静脉注射,然后将剩余的 90% 重组组织型纤溶酶原激活剂(recombinant tissue plasminogen activator, rt-PA)使用输液泵持续静脉注射 1h。

4. 影像分析:由两名神经影像学诊断经验丰富的医生对 WUIS 患者的影像资料采用双盲法进行分析,对 DWI-FLAIR 是否匹配达成一致意见。定义 DWI-FLAIR 不匹配为 DWI 阳性,FLAIR 阴性,即 DWI 序列存在高信号缺血病变区,而 FLAIR 序列所对应位置无高信号改变。DWI-FLAIR 部分匹配为 DWI 阳性,FLAIR 部分阳性,即 DWI 序列存在高信号缺血病变区,而 FLAIR 序列所对应位置信号改变面积明显小于 DWI 序列,或信号改变强度较弱,且对侧相应位置 FLAIR 序列无明显信号改变(图 1)。

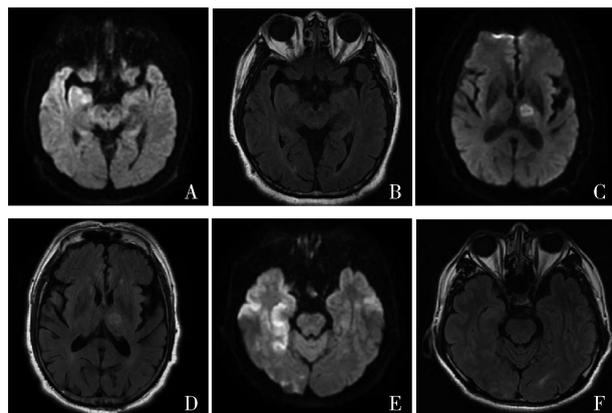


图 1 DWI-FLAIR 显像比较图

A、B. DWI-FLAIR 不匹配;A. DWI 示右侧海马高信号梗死区; B. FLAIR 对应位置未见明显高信号;C、D. DWI-FLAIR 匹配; C. DWI 示左侧侧脑高信号梗死区;D. FLAIR 对应位置见明显高信号,范围与 DWI 图相同;E、F. DWI-FLAIR 部分匹配;E. DWI 示右侧枕叶、颞叶高信号梗死区;F. FLAIR 对应位置可见高信号,但面积小于对应 DWI 高信号区

5. 观察指标和评价标准:主要观察指标:①患者入院及出院时的美国国立卫生研究院脑卒中量表(National Institute of Health Stroke Scale, NIHSS)评

分;②入院 24h 内发生颅内出血转化的情况;③出院时的改良 Rankin 评分量表(modified rankin scale, mRS)评分;其他观察指标:①一般资料包括年龄、性别、BMI、吸烟史、饮酒史、高血压史、糖尿病史及心房颤动史;②实验室检查结果包括空腹血糖、糖化血红蛋白、总胆固醇、甘油三酯、高密度脂蛋白胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇、血同型半胱氨酸。评价标准:①颅内出血转化为治疗后 24h 内行影像学检查发现脑实质出血或蛛网膜下腔出血;②出院时 NIHSS 评分降低 $\geq 2$ 分时则认为卒中患者短期神经功能有改善;③出院时 mRS 评分为 0~2 分认为短期预后良好。

6. 统计学方法:应用 SPSS 21.0 统计学软件对数据进行统计分析。计量资料以均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,组间比较采用独立样本  $t$  检验;计数资料以例数(百分比)[ $n(\%)$ ]表示,组间比较采用 $\chi^2$ 检验。WUIS 患者预后影响因素分析采用二元 Logistic 回归分析,以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

结 果

1. 一般资料比较:DWI - FLAIR 不匹配组有饮酒史及心房颤动史人数所占比例高于 DWI - FLAIR 部分匹配组,差异均有统计学意义( $P$  均  $< 0.05$ )。两组

患者年龄、性别、BMI、吸烟史、高血压史、糖尿病史比较,差异均无统计学意义( $P$  均  $> 0.05$ ,表 1)。

表 1 两组患者的一般资料比较 [ $n(\%)$ ,  $\bar{x} \pm s$ ]

项目	DWI - FLAIR 部分匹配组 ( $n = 56$ )		DWI - FLAIR 不匹配组 ( $n = 50$ )	
	$\bar{x} \pm s$	$n(\%)$	$\bar{x} \pm s$	$n(\%)$
年龄(岁)	65.93 $\pm$ 9.77		67.80 $\pm$ 11.13	
男性	38(67.9)		32(64.0)	
BMI(kg/m <sup>2</sup> )	25.53 $\pm$ 3.40		27.01 $\pm$ 11.92	
吸烟史	26(46.4)		20(40.0)	
饮酒史	11(19.6)		21(42.0)	
高血压史	39(69.6)		31(62.0)	
糖尿病史	20(35.7)		20(40.0)	
心房颤动史	3(5.4)		9(18.0)	

2. 实验室检查结果比较:两组患者空腹血糖、糖化血红蛋白、总胆固醇、甘油三酯、高密度脂蛋白胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇、血同型半胱氨酸比较,差异均无统计学意义( $P$  均  $> 0.05$ ,表 2)。

3. 相关评分及预后结果比较:DWI - FLAIR 不匹配组入院时 NIHSS 评分、出院时 NIHSS 评分、入院时 mRS 评分均高于 DWI - FLAIR 部分匹配组,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。两组溶栓后颅内出血转化、出院时 mRS 评分 0~2 分比较,差异均无统计学意义( $P$  均  $> 0.05$ ,表 3)。

表 2 两组患者的实验室检查结果比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

项目	DWI - FLAIR 部分匹配组 ( $n = 56$ )		DWI - FLAIR 不匹配组 ( $n = 50$ )	
	$\bar{x} \pm s$	$n(\%)$	$\bar{x} \pm s$	$n(\%)$
空腹血糖(mmol/L)	6.96 $\pm$ 2.53		7.69 $\pm$ 3.07	
糖化血红蛋白(%)	6.95 $\pm$ 1.74		7.22 $\pm$ 1.70	
总胆固醇(mmol/L)	4.82 $\pm$ 1.17		4.73 $\pm$ 1.23	
甘油三酯(mmol/L)	1.45 $\pm$ 0.90		1.27 $\pm$ 0.83	
高密度脂蛋白胆固醇(mmol/L)	1.26 $\pm$ 0.23		1.27 $\pm$ 0.30	
低密度脂蛋白胆固醇(mmol/L)	3.04 $\pm$ 1.00		2.90 $\pm$ 1.00	
血同型半胱氨酸( $\mu$ mol/L)	13.19 $\pm$ 3.75		14.32 $\pm$ 7.29	

表 3 两组相关评分及预后结果比较 [ $n(\%)$ ,  $\bar{x} \pm s$ ]

项目	DWI - FLAIR 部分匹配组 ( $n = 56$ )		DWI - FLAIR 不匹配组 ( $n = 50$ )	
	$\bar{x} \pm s$	$n(\%)$	$\bar{x} \pm s$	$n(\%)$
入院时 NIHSS 评分	6.11 $\pm$ 6.25		9.56 $\pm$ 7.00	
出院时 NIHSS 评分	3.70 $\pm$ 5.18		5.86 $\pm$ 6.00	
入院时 mRS 评分	1.71 $\pm$ 1.11		2.40 $\pm$ 1.26	
颅内出血转化	0(0)		2(4.0)	
出院时 mRS 评分 0~2 分	48(85.7)		40(80.0)	
NIHSS 评分下降 $\geq 2$ 分	36(64.3)		41(82.0)	

3. WUIS 患者预后影响因素分析:二元 Logistic 回归分析结果显示,患者的年龄、性别、BMI、吸烟史、饮酒史、高血压史、糖尿病史、心房颤动史、空腹血糖、糖化血红蛋白、总胆固醇、甘油三酯、高密度脂蛋白胆固

醇、低密度脂蛋白胆固醇、血同型半胱氨酸、入院时 mRS 评分、NIHSS 评分下降 $\geq 2$ 分、颅内出血转化均不会对出院时 mRS 评分 0~2 分产生影响(表 4)。

表 4 WUIS 患者预后影响因素分析

项目	$\beta$	SE	Wald	P	OR (95% CI)
性别	-5.999	6.209	0.933	0.334	0.002 (0 ~ 478.747)
年龄	0.115	0.176	0.424	0.515	1.122 (0.794 ~ 1.585)
溶栓	-2.264	3.979	0.324	0.569	0.104 (0 ~ 253.778)
BMI	2.153	2.683	0.644	0.422	8.611 (0.045 ~ 1654.430)
吸烟史	10.233	6.699	2.333	0.127	27810.669 (0.055 ~ 14020193166.000)
饮酒史	11.935	7.607	2.462	0.117	152547.792 (0.051 ~ 4.55523)
高血压史	-8.110	4.827	2.824	0.093	0 (0 ~ 3.856)
糖尿病史	10.798	6.857	2.480	0.115	48934.368 (0.071 ~ 33576299647.000)
冠心病史	-0.140	3.406	0.002	0.967	0.869 (0.001 ~ 688.839)
心房颤动史	8.934	5.259	2.886	0.089	7585.550 (0.253 ~ 227013175.900)
脑梗死史	9.748	7.318	1.775	0.183	17127.822 (0.010 ~ 29031724150.000)
NIHSS 评分下降 $\geq 2$ 分	2.624	1.382	3.606	0.058	13.788 (0.919 ~ 206.809)
入院时 mRS 评分	-10.401	5.449	3.643	0.056	0 (0 ~ 1.322)
空腹血糖	1.134	1.049	1.170	0.279	3.109 (0.398 ~ 24.281)
糖化血红蛋白	-2.822	1.926	2.146	0.143	0.060 (0.001 ~ 2.595)
总胆固醇	9.410	5.478	2.951	0.086	12212.258 (0.265 ~ 561760827.200)
甘油三酯	-2.043	1.711	1.426	0.232	0.130 (0.005 ~ 3.707)
高密度脂蛋白胆固醇	-14.484	11.004	1.733	0.188	0 (0 ~ 1191.733)
低密度脂蛋白胆固醇	-9.975	5.894	2.865	0.091	0 (0 ~ 4.836)
血同型半胱氨酸	0.199	0.499	0.159	0.690	1.220 (0.459 ~ 3.243)
颅内出血转化	-4.155	4.539	0.838	0.360	0.016 (0 ~ 114.519)

### 讨 论

由于 WUIS 患者无法明确准确发病时间,溶栓时间窗难以确定,因此多数患者被认为超出静脉溶栓时间窗而无法接受静脉溶栓治疗。随着神经影像学技术的快速发展,多模式磁共振可对超急性期急性缺血性脑卒中中进行更加准确和全面的评估,对治疗决策起决定性作用。

DWI 为生物微观水分子布朗运动敏感序列,可显示细胞毒性水肿阶段。急性脑缺血时首先发生细胞毒性水肿,在 DWI 上表现为高信号,能更早地发现梗死区异常。症状出现后数分钟内即可有 DWI 高信号表现<sup>[4]</sup>。FLAIR 在缺血组织内结合水含量增多时可呈现高信号,可以反映脑组织缺血缺氧后数小时内出现的血管源性水肿,提示血-脑脊液屏障完整性破坏。有研究表明,以 DWI-FLAIR 不匹配来识别发病 3.0 ~ 4.5h 以内的脑卒中,其特异性和敏感度均较高<sup>[5,6]</sup>。

有研究发现,WUIS 患者与清晨发病时间明确的脑卒中患者在临床表现与早期影像学特征方面相似<sup>[7]</sup>。因此指出,WUIS 患者发病的时间多数是在将从睡眠中觉醒的时刻,并不是在睡眠开始时或均匀分布在睡眠过程中,Park 等<sup>[8]</sup>研究提出,脑组织在睡眠中对缺血性损伤的应答较清醒时高,所以部分 WUIS 患者仍有接受静脉溶栓治疗的机会并从中获

益。既往研究证明,磁共振 DWI-FLAIR 不匹配的患者预计发病时间在 3 ~ 6h,超过 90% 的症状出现在发病 3h 内<sup>[9,10]</sup>。既往研究发现,WUIS 患者使用 rt-PA 行静脉溶栓治疗后发生脑出血的比例并不会增加<sup>[11]</sup>。Ahmed 等<sup>[12]</sup>研究表明,大多数 WUIS 患者基于 DWI-FLAIR 不匹配使用 rt-PA 静脉溶栓治疗,在溶栓 90 天后功能结果良好。Kim 等<sup>[13]</sup>通过多变量逻辑回归分析发现,静脉溶栓治疗是患者预后良好的独立危险因素。研究显示,利用 DWI-FLAIR 不匹配指导发病时间不明确的 WUIS 患者行静脉溶栓治疗可使这部分患者获益<sup>[14]</sup>。最新的 Meta 分析筛选并纳入 Wake-up、EXTEND、THAWS 及 ECASS-4 研究中的 WUIS 患者得出结论,溶栓组较非溶栓组的 90 天预后明显获益为 WUIS 的溶栓获益提供了 I 级证据<sup>[15]</sup>。既往研究排除了梗死区内 FLAIR 部分阳性的患者。有研究显示,挽救越多的缺血半暗带,患者预后越好,致残率越低<sup>[16]</sup>。

本研究结果表明,对 DWI-FLAIR 部分匹配的 WUIS 行静脉溶栓是安全的,两组患者颅内出血转化、出院时 mRS 评分 0 ~ 2 分患者占比差异无统计学意义。虽然 DWI-FLAIR 部分匹配组的患者在短期神经功能改善方面 (NIHSS 下降  $\geq 2$  分) 略逊于 DWI-FLAIR 不匹配组的患者,但是这部分患者中仍有超过 64% 的患者短期神经功能改善。Jakubicek

等<sup>[17]</sup>开展的一项单中心小样本量研究发现,允许部分 FLAIR 阳性的 DWI - FLAIR 不完全匹配患者进行溶栓治疗,出血风险并没有增加,本研究与其结果是一致的。国内的一项研究发现,应用允许 FLAIR 部分阳性的改良 DWI - FLAIR 不匹配方法对 WUIS 患者行静脉溶栓治疗,神经功能改善与 DWI - FLAIR 不匹配患者无明显差异<sup>[18]</sup>。

本研究存在一定的局限性:(1)本研究是基于单中心结果的非随机回顾性分析,且样本量小。(2)本研究中 DWI - FLAIR 不匹配组较 DWI - FLAIR 部分匹配组入院时 NIHSS 评分高,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。有研究认为,睡眠时的大脑能感知脑组织缺血及神经功能的损伤,并起到唤醒作用<sup>[19]</sup>。受到缺血损伤的病灶可能会释放细胞因子或神经递质,起到促醒作用<sup>[20]</sup>。DWI - FLAIR 不匹配患者 NIHSS 评分较高,临床症状较重,可能脑组织对缺血感知明显,遂觉醒较早,FLAIR 为阴性,这可能是导致短期神经功能改善较好的原因之一,但出血风险较高,神经功能症状较重的患者是否更易早期觉醒,有待于进一步研究。(3)本研究虽然证实了 DWI - FLAIR 部分匹配患者行静脉溶栓治疗颅内出血转化风险与 DWI - FLAIR 不匹配患者无差异,但该研究结果还需更多研究中心的大样本量数据进一步证实。(4)本研究为回顾性研究,因未纳入 WUIS 患者中 DWI - FLAIR 不匹配未选择静脉溶栓的患者,故在样本量选择上可能存在偏倚。

综上所述,对超静脉溶栓时间窗的 WUIS 患者,行头颅 MRI 检查,对 DWI - FLAIR 部分匹配的患者进行静脉溶栓治疗,安全性较高,有效性略低于 DWI - FLAIR 不匹配的 WUIS 患者。

#### 参考文献

- Moradiya Y, Janjua N. Presentation and outcomes of "wake - up strokes" in a large randomized stroke trial: analysis of data from the International Stroke Trial [J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2013, 22(8): e286 - 292
- Thomalla G, Cheng B, Ebinger M, *et al*. DWI - FLAIR mismatch for the identification of patients with acute ischaemic stroke within 4. 5h of symptom onset (PRE - FLAIR): a multicentre observational study [J]. *Lancet Neurol*, 2011, 10(11): 978 - 986
- 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. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018 [J]. *中华神经科杂志*, 2018, 51(9): 666 - 682
- Vert C, Parra - Fariñas C, Rovira ò. MR imaging in hyperacute ischemic stroke [J]. *Eur J Radiol*, 2017, 96: 125 - 132
- Petkova M, Rodrigo S, Lamy C, *et al*. MR imaging helps predict time

- from symptom onset in patients with acute stroke: implications for patients with unknown onset time [J]. *Radiology*, 2010, 257(3): 782 - 792
- Thomalla G, Rossbach P, Rosenkranz M, *et al*. Negative fluidattenuated inversion recovery imaging identifies acute ischemic stroke at 3hours or less [J]. *Ann Neurol*, 2009, 65(6): 724 - 732
- Elfil M, Eldokmak M, Baratloo A, *et al*. Pathophysiologic mechanisms, neuroimaging and treatment in wake - up stroke [J]. *CNS Spectr*, 2020, 25(4): 460 - 467
- Park J, Yeo M, Kim J, *et al*. Sleep - disordered breathing and wake - up stroke: a differential association depending on etiologic subtypes [J]. *Sleep Med*, 2020, 76: 43 - 47
- Tao A, Wang Z, Chen H, *et al*. 合并心房颤动对缺血性脑卒中患者静脉溶栓后颅内出血转化的影响 [J]. *浙江大学学报: 医学版*, 2019, 48(3): 254 - 259
- Geraldo AF, Berner LP, Haesebaert J, *et al*. Does b1000 - b0mismatch challenge diffusion - weighted imaging - fluid attenuated inversion recovery mismatch in stroke [J]. *Stroke*, 2016, 47(3): 877 - 881
- Anaissie JE, Monlezun DJ, Siegler JE, *et al*. Intravenous tissue plasminogen activator for wake - up stroke: a propensity score matched analysis [J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2016, 25(11): 2603 - 2609
- Ahmed HK, Logallo N, Thomassen L, *et al*. Clinical outcomes and safety profile of tenecteplase in wake - up stroke [J]. *Acta Neurol Scand*, 2020, 142(5): 475 - 479
- Kim JT, Park MS, Nam TS, *et al*. Thrombolysis as a factor associated with favorable outcomes in patients with unclear - onset stroke [J]. *Eur J Neurol*, 2011, 18(7): 988 - 994
- Thomalla G, Simonsen CZ, Boutitie F, *et al*. MRI - guided thrombolysis for stroke with unknown time of onset [J]. *New Engl J Med*, 2018, 379(7): 611 - 622
- Thomalla G, Boutitie F, Ma H, *et al*. Evaluation of unknown onset stroke thrombolysis trials (EOS) investigators. Intravenous alteplase for stroke with unknown time of onset guided by advanced imaging: systematic review and Meta - analysis of individual patient data [J]. *Lancet*, 2020, 396(10262): 1574 - 1584
- Kawano H, Bivard A, Lin L, *et al*. Perfusion computed tomography in patients with stroke thrombolysis [J]. *Brain*, 2017, 140(3): 684 - 691
- Jakubicek S, Krebs S, Posekany A, *et al*. Modified DWI - FLAIR mismatch guided thrombolysis in unknown onset stroke [J]. *J Thromb Thrombolysis*, 2019, 47(2): 167 - 173
- 郭群, 李璐, 吴含, 等. 探讨改良 DWI - FLAIR 不匹配指导醒后缺血性卒中静脉溶栓治疗疗效 [J]. *磁共振成像*, 2020, 11(10): 853 - 857
- 白涛, 段正昊, 徐长虹, 等. 综述醒后卒中患者再灌注治疗的最新进展 [J]. *中风与神经疾病杂志*, 2022, 39(2): 175 - 177
- Peter - Derex L, Derex L. Wake - up stroke: from pathophysiology to management [J]. *Sleep Med Rev*, 2019, 48: 101212

(收稿日期: 2022 - 05 - 16)

(修回日期: 2022 - 05 - 26)