

- ation. *Seizure*, 2012, 21(9): 679-684.
- [23] Mattes JA. Oxcarbazepine in patients with impulsive aggression: a double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychopharmacol*, 2005, 25(6): 575-579.
- [24] Lee DO, Steingard RJ, Cesena M, et al. Behavioral side effects of gabapentin in children. *Epilepsia*, 1996, 37(1): 87-90.
- [25] Dodrill CB, Arnett JL, Shu V, et al. Effects of tiagabine monotherapy on abilities, adjustment, and mood. *Epilepsia*, 1998, 39(1): 33-42.
- [26] White JR, Walczak TS, Marino SE, et al. Zonisamide discontinuation due to psychiatric and cognitive adverse events A case-control study. *Neurology*, 2010, 75(6): 513-518.
- [27] Kanner AM. The treatment of depressive disorders in epilepsy: What all neurologists should know. *Epilepsia*, 2013, 54(s1): 3-12.
- [28] Macrodimitris S, Wershler J, Hatfield M, et al. Group cognitive-behavioral therapy for patients with epilepsy and comorbid depression and anxiety. *Epilepsy Behav*, 2011, 20(1): 83-88.
- [29] Rodenburg R, Wagner JL, Austin JK, et al. Psychosocial issues for children with epilepsy. *Epilepsy Behav*, 2011, 22(1): 47-54.

## 醒后缺血性卒中的研究和治疗进展

唐艳 综述 王健 审校

重庆医科大学附属第二医院神经内科,重庆市 400010

**摘要:**醒后缺血性卒中(WUIS)由于其发病时间难以确定的特点,在治疗策略的选择以及溶栓时间窗的判断上均具有一定的特殊性,逐渐成为临床上卒中治疗的重点和难点。随着相关临床研究的深入及相关影像学技术的进步,目前对于这类患者而言,在治疗策略的制定和选择方面均有了一些新的进展,本文将就目前关于WUIS的研究和治疗现状做一综述。

**关键词:**醒后缺血性卒中;诊断;治疗;影像学;溶栓

醒后缺血性卒中(wake-up ischemic strokes, WUIS),又称觉醒型卒中,是临床上较多见的卒中类型,按不同人群划分,其发病率约占新发缺血性卒中患者的8%~28%<sup>[1-3]</sup>。WUIS的定义为患者睡眠时无新发卒中症状,但在醒后患者本人或目击者发现其出现卒中表现的急性脑梗死患者。

### 1 WUIS的发病特点

WUIS的发病高峰大多在觉醒后的清晨<sup>[4]</sup>,18.6%的卒中发生于睡眠时,且症状比清醒时发生卒中的患者要重<sup>[5]</sup>,其机制可能在于睡眠结构与缺血性卒中存在一定的关系。Levin等<sup>[6]</sup>的研究表明,入睡延长、睡眠中清醒次数增多、心率和血压的显著波动可能是缺血性卒中的诱因;而睡眠期间的血压周期性变化,与脑卒中存在显著地相关性,老年人夜间血压下降较为明显,更易造成脑缺血致

使卒中的发生。

近期研究表明未被识别的心房颤动(atrial fibrillation, AF)可能是部分WUIS的病因<sup>[7]</sup>。Luciano等<sup>[7]</sup>发现,WUIS的患者与其他卒中的患者相比,新发房颤的机率增加3.6倍。这种相关性与年龄、高血压、卒中严重程度、左室射血分数,和糖尿病等因素无关。在患者WUIS发作之前,新诊断的AF可能是夜间不被重视的阵发性AF发作的表现,并且阵发性AF频率的昼夜变化在夜间和清晨是发生的高峰期。然而,也有研究人员指出,这其中可能还有一些相反的因果关系,WUIS患者严重程度越重可能引起新的房颤,因为梗死组织可能与引发心律失常的潜在中枢自主神经网状结构有直接相关。

### 2 WUIS的治疗策略

溶栓治疗是急性缺血性卒中治疗的首选方式,

收稿日期:2014-02-10;修回日期:2014-05-25

作者简介:唐艳(1986-),女,硕士研究生在读,医师,主要从事脑血管疾病的诊断和治疗的研究。E-mail:312499631@qq.com。

是有效改善患者预后的重要手段,但颅内出血是其严重的并发症,因此对缺血性卒中溶栓时间窗的判断尤为重要。由于 WUIS 往往不能明确患者的发病时间,即溶栓时间窗的评估存在困难,因此在治疗策略的选择上往往处于两难的境地:一方面,“盲目”地溶栓治疗可能导致部分已超过时间窗的病例并发颅内出血;另一方面,由于患者发病时间不确切,如按国际惯例将“最后看上去正常”的时间(通常是其开始睡觉的时间)作为卒中的发病时间,则部分尚处于溶栓时间窗之内的患者可能被排除于溶栓或早期再通治疗之外,而丧失血运重建的机会。

研究发现,清晨是缺血性卒中发病高峰时间。一项纳入 11816 例卒中患者(其中缺血性卒中患者为 8250 例)的荟萃分析表明<sup>[8]</sup>,55% 缺血性卒中患者的症状发生在早上 6~12 点,故推测,WUIS 患者中可能有近半数的卒中症状发生在接近觉醒时,这部分患者如果能够及时得到溶栓治疗,其远期获益的可能性较大。另一项关于美国 WUIS 患者群体性的研究,共纳入 1854 例急诊就诊的缺血性卒中患者<sup>[1]</sup>,其中 273 例为 WUIS 患者,结果发现,除年龄和基线回顾性 NIHSS 评分稍有差别之外,WUIS 患者与其他类型卒中患者在临床特征和转归上均无显著性差异,如果发病时间不是一个影响因素的话,WUIS 患者中至少应有 35.9% 应进行溶栓治疗。同时,还有研究发现<sup>[9]</sup>,WUIS 患者的临床和影像学特点均与发病时间明确的急性脑梗死患者相似,提示其可能同样适合早期再通治疗,以尽早恢复或改善脑循环。Natarajan 等<sup>[10]</sup>的研究表明,包括 WUIS 患者在内的 30 例急性脑梗死患者,在发病超过 8 h 之后进行药物溶栓、机械取栓等血管再通治疗后,神经功能得到显著地改善,进一步提示常规的血管再通疗法可能也可以使 WUIS 患者从中获益。

然而,上述研究均是在 WUIS 患者发病时间未知的情况下进行的经验性溶栓治疗,虽然其结果初步表明了部分 WUIS 患者可从溶栓治疗中获益,但是在时间窗尚不明确的条件下进行溶栓,需要注意治疗带来严重出血并发症的风险。故多项临床研究对此进行了评估和权衡。如 Barreto 等<sup>[11]</sup>的研究纳入 80 例 WUIS 患者,对比重组组织型纤溶酶原激活剂(recombinant tissue plasminogen activator, rt-PA)溶栓治疗(46 例)和保守治疗(非溶栓,34

例),结果表明,虽然在溶栓治疗组中有 2 例因发生颅内出血而死亡,但治疗组的总体临床预后较保守治疗组得到显著地改善;同时,WUIS 溶栓组与另外 174 例发病时间确切的 3 h 内静脉溶栓脑梗死相比,两组安全性和临床结局无明显差异,初步表明 WUIS 溶栓可能对于这些患者是相对安全的。AbESTT-II 大样本临床研究发现<sup>[12]</sup>,与安慰剂相比,WUIS 患者经阿昔单抗治疗后颅内出血发生率虽然略有增加,超过预期安全警戒线,但总体看来接受阿昔单抗治疗的患者 3 个月内死亡率较小,这可能是早期溶栓治疗可以改善总体患者的远期神经功能和预后,抵消了部分因溶栓造成的出血负面效应。除此之外,迄今所发表的最大规模的有关 WUIS 患者溶栓治疗的数据证明<sup>[13]</sup>,大量 WUIS 患者可从溶栓治疗中获益,大出血和死亡发生率较对照组相比并没有增加;同时,溶栓治疗可独立预测早期神经系统的显著改善。因此可以认为,目前对于 WUIS 患者的治疗策略过于保守,至少是不全面的,相当部分的患者可能因为相对保守的治疗而丧失血运重建的机会,影响其预后的改善。

### 3 影像学技术在 WUIS 治疗中的应用

基于 WUIS 患者发病的特点,如何在溶栓与保守治疗之间寻求“平衡点”是目前治疗的难点,而传统卒中发病时间窗的确定方式,对于 WUIS 患者往往无法适用。随着影像学技术的发展,近年来开始逐渐强调建立神经影像学指导的、基于脑组织缺血后病理生理改变的组织时间窗代替旧的时间窗概念,以评估缺血事件发生后缺血半暗带存在与否及其大小和持续时间,从而指导溶栓治疗。

研究表明,磁共振弥散加权成像(DWI)和液体衰减反转恢复成像(FLAIR)在一定程度上可以预测急性脑梗死发病时间并指导溶栓治疗。对发病时间已知的患者行 DWI 和 FLAIR 成像,分别统计分析其阳性结果与发病时间的关系,并寻找一个切点,如果这个切点以内的患者绝大多数处于发病 6 h 以内,则对这部分患者进行溶栓治疗,从而推测,无法获得发病时间时,若 DWI 为阳性,FLAIR 为阴性的患者,大多处于发病 6 h 内(溶栓时间窗内),对这部分患者可进行溶栓治疗<sup>[14]</sup>。Junya 等<sup>[15]</sup>的研究连续纳入 336 例发病时间已知的患者,行 DWI 和 FLAIR 成像检查,结果发现,若 FLAIR 为阴性(不论 DWI 阳性或阴性),46% 的患者发病时间是在 3 h 内,73% 在 6 h 内,其中大面积梗死(直径 >

15 mm)患者中,59%的患者发病时间在3 h内,94%在6 h内。这一研究提示,在无法获得准确的发病时间时,FLAIR为阴性的患者大多处于发病6 h内。Bai等<sup>[16]</sup>的研究证实,依靠MRI对12 h内的超急性期(DWI存在高信号,但Flair/T2上并未发现明显高信号)发病时间明确的卒中患者及WUIS患者进行的静脉溶栓是安全有效的。

脑梗死溶栓治疗的目的是尽早恢复脑血流,挽救“缺血半暗带”,进而改善远期神经功能<sup>[17]</sup>。而“缺血半暗带”存在个体化差异,不仅取决于缺血持续时间,还受机体代谢、缺血耐受性及梗死部位、类型和侧支循环等影响<sup>[18-20]</sup>。对于WUIS患者而言,先进的医学影像学手段不仅能够对其发病时间作出大体的评估,还能够对其病灶部位、尤其是尚有存活希望的脑组织进行识别和定位,对溶栓起到进一步的指导作用。目前可用于临床早期诊断脑“缺血半暗带”的检查手段包括:正电子发射断层摄影(PET)、单光子发射计算机断层显像(SPECT)、磁共振成像(MRI)、弥散加权(DWI)、灌注加权成像(PWI)及CT灌注成像(CTP)<sup>[21]</sup>。

随着MRI技术的发展,利用PWI/DWI不匹配引导的rtPA溶栓已取得相当广泛的共识。PWI/DWI不匹配代表即使MRA未见动脉堵塞,可抢救的缺血脑组织应做溶栓治疗。新近的一项24 h动态研究指出将治疗窗扩大到发病后9 h为界,将不匹配定为PWI病灶容积为DWI病灶容积的160%,观察结果是近端动脉梗死组病人<9 h,溶栓合格率为69%,>9 h溶栓合格率为68%,两者无明显差异。动脉远端梗死组<9 h,溶栓合格率为45%,>9 h溶栓合格率为8%。从这一结果看出,起病后24 h内MRI确定有不匹配存在且达到160%,就可以溶栓<sup>[22]</sup>。

此外,WUIS患者在治疗前行头颅CT血流灌注筛查,通过局部脑血流量(rCBF)、局部相对脑血容量(rCBV)和平均通过时间(MTT)进行评价,符合拟定的溶栓标准的病例再进行静脉溶栓治疗,增加了WUIS溶栓治疗机会。有无缺血半暗带对正确评估溶栓后颅内出血等并发症尤为重要,以往的溶栓治疗大多是根据时间窗和临床症状来决定,没有考虑颅内血液动力学变化,这是不够全面的,目前CT和MRI在最初6~12 h并不能可靠描述缺血性损害的进展,需要特殊的图像描述系统。在急性脑缺血形态学改变之前,CTP是脑梗死超早期明确缺

血病灶部位、范围和程度的重要方法之一,安全可靠<sup>[23-24]</sup>。

多模式CT技术包括CT平扫、CT血管成像(CTA)和CTP<sup>[25-27]</sup>。CT平扫可排除颅内出血,CTA能发现大血管狭窄及闭塞血管周围侧支循环情况,CTP能评价缺血脑组织的部位、范围和严重程度。CTP图像中rCBF下降、MTT延长、rCBV正常或轻度增加的区域被认为是缺血半暗带区,这与MRI中PWI/DWI不匹配显示的半暗带结果高度吻合。三者的联合应用可互相补充,使早期脑缺血诊断更准确,溶栓治疗更安全有效,也为进一步扩大溶栓时间窗提供了影像学依据。多模式CT以其快速、准确、简便、费效比高等优点对指导脑梗死早期溶栓治疗具有重要的临床价值。近年来,国内外将多模式CT应用于WUIS的溶栓治疗中,取得了显著效果,根据其结果对卒中发作时间不明的患者进行个体化溶栓治疗的成功报告日渐增多<sup>[28]</sup>。

#### 4 总结

综上所述,WUIS是溶栓不容忽视的人群,由于其具有难以明确时间窗的发病特点,因此在未进行详细的评估之前,无论是将WUIS纳入或排除于溶栓治疗均是不甚明智地做法。影像学技术的发展对WUIS的溶栓治疗起到越来越重要的指导作用,相信未来将出现更加简单和准确的方法为该患者治疗策略的选择提供更强有力的证据;此外,加强公众卒中知识健康教育,使WUIS尽早到有溶栓条件医院就诊,在神经影像学指导下准确筛选出适合溶栓WUIS,可使更多WUIS从溶栓中获益。

#### 参 考 文 献

- [1] Mackey J, Kleindorfer D, Sucharew H, et al. Population-based study of wake-up strokes. *Neurology*, 2011, 76 (19): 1662-1667.
- [2] Thomalla G, Fiebich JB, Ostergaard L, et al. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial to test efficacy and safety of magnetic resonance imaging-based thrombolysis in wake-up stroke (WAKE-UP). *Int J Stroke*, 2013 [Epub ahead of print].
- [3] Nadeau JO FJ, Kapral MK. Outcome after stroke upon awakening. *Can J Neurol Sci*, 2005, 32: 232-236.
- [4] Clarenbach PWT. Sleep and stroke. *Rev Neurol (Paris)*, 2001, 157: S46-S52.
- [5] Bornstein NM, Gur AY, Fainshtein P, et al. Stroke during sleep: epidemiological and clinical features. *Cerebrovasc Dis*, 1999, 9(6): 320-322.

- [ 6 ] Levin Ia I, Vein AM, Gasanov RL, et al. Disorders of sleep structure and autonomic regulation in sleep of patients with stroke. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova*, 1998, 98 (4) : 25-28.
- [ 7 ] Riccio PM, Klein FR, Pagani Cassara F, et al. Newly diagnosed atrial fibrillation linked to wake-up stroke and TIA: hypothetical implications. *Neurology*, 2013, 80 (20) : 1834-1840.
- [ 8 ] Elliott WJ. Circadian variation in the timing of stroke onset: a meta-analysis. *Stroke*, 1998, 29(5) : 992-996.
- [ 9 ] Breuer L, Huttner HB, Dorfler A, et al Wake up stroke: Overview on diagnostic and therapeutic options for ischemic stroke on awakening. *Fortschr Neurol Psychiatr*, 2010, 78 (2) :101-106.
- [ 10 ] Natarajan SK, Snyder KV, Siddiqui AH, et al. Safety and effectiveness of endovascular therapy after 8 hours of acute ischemic stroke onset and wake-up strokes. *Stroke*, 2009, 40(10) : 3269-3274.
- [ 11 ] Barreto AD, Martin-Schild S, Hallevi H, et al. Thrombolytic therapy for patients who wake-up with stroke. *Stroke*, 2009, 40(3) : 827-832
- [ 12 ] Adams HP Jr, Leira EC, Torner JC, et al. Treating patients with 'wake-up' stroke: the experience of the AbESTT-II trial. *Stroke*, 2008, 39(12) : 3277-3282
- [ 13 ] Ma H, Parsons MW, Christensen S, et al. A multicentre, randomized, double-blinded, placebo-controlled phase III study to investigate extending the time for thrombolysis in Emergency Neurological Deficits (EXTEND). *Int J Stroke*, 2012, 7(1) : 74-80.
- [ 14 ] Thomalla G, Cheng B, Ebinger M, et al. DWI-FLAIR mismatch for the identification of patients with acute ischaemic stroke within 4.5 h of symptom onset (PRE-FLAIR): a multicentre observational study. *Lancet Neurol*, 2011, 10 (11) : 978-986.
- [ 15 ] Yun Y. MRI reported to show duration of ischemic stroke symptoms. *Neurology Today*, 2009, 9 : 13-14.
- [ 16 ] Bai Q, Zhao Z, Fu P, et al. Clinical outcomes of fast MRI-based trombolysis in wake-up strokes compared to superacute ischemic strokes within 12 hours. *Neurol Res*, 2013, 35 (5) : 492-497.
- [ 17 ] Hirano T. Searching for Salvageable Brain: The Detection of Ischemic Penumbra Using Various Imaging Modalities? *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2014,23(5) :795 - 798.
- [ 18 ] Zhu G, Michel P, Aghaebrahim A, et al. Prediction of recanalization trumps prediction of tissue fate: the penumbra: a dual-edged sword. *Stroke*, 2013, 44(4) : 1014-1019.
- [ 19 ] Wu HM, Huang SC, Vespa P, et al Redefining the pericontinuous penumbra following traumatic brain injury: evidence of deteriorating metabolic derangements based on positron emission tomography. *J Neurotrauma*, 2013, 30(5) : 352-360.
- [ 20 ] Menon BK, Hill MD, Eesa M, et al. Initial experience with the Penumbra Stroke System for recanalization of large vessel occlusions in acute ischemic stroke. *Neuroradiology*, 2011, 53(4) : 261-266.
- [ 21 ] Todo K, Moriwaki H, Saito K, et al. Early CT findings in unknown-onset and wake-up strokes. *Cerebrovasc Dis*, 2006, 21(5-6) : 367-371.
- [ 22 ] Copen WA, Rezai Gharai L, Barak ER, et al. Existence of the DiffusionPerfusion Mismatch within 24 Hours after Onset of Acute Stroke: Dependence on Proximal Arterial Occlusion. *Radiology*, 2009, 250(3) : 878-886.
- [ 23 ] 张元媛,柯开富. CT灌注成像指导下动脉内溶栓治疗急性缺血性脑卒中的研究. *南通大学学报(医学版)*, 2010, 30 : 239-241.
- [ 24 ] Bivard A, Levi C, Spratt N, et al. Perfusion CT in acute stroke: a comprehensive analysis of infarct and penumbra. *Radiology*, 2013, 267(2) : 543-550.
- [ 25 ] Paciaroni M, Caso V, Agnelli G. The concept of ischemic penumbra in acute stroke and therapeutic opportunities. *Eur Neurol*, 2009, 61(6) : 321-330.
- [ 26 ] Kloska SP, Dittrich R, Fischer T, et al. Perfusion CT in acute stroke: prediction of vessel recanalization and clinical outcome in intravenous thrombolytic therapy. *Eur Radiol*, 2007, 17(10) : 2491-2498.
- [ 27 ] Gasparotti R, Grassi M, Mardighian D, et al. Perfusion CT in patients with acute ischemic stroke treated with intra-arterial thrombolysis: predictive value of infarct core size on clinical outcome. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2009, 30(4) : 722-727.
- [ 28 ] Silva GS, Lima FO, Camargo EC, et al. Wake-up stroke: clinical and neuroimaging characteristics. *Cerebrovasc Dis*, 2010, 29(4) : 336-342.