·论著·

DWI-FLAIR不匹配指导醒后缺血性脑卒中静脉溶栓疗效及安全性评价

费容，文治成，贺传沙，盘毓敏
重庆市长寿区人民医院神经内科，重庆 401220

摘　要：目的　探究扩散加权成像—液体衰减反转恢复序列(DWI-FLAIR)不匹配指导醒后缺血性脑卒中(WUIS)静脉溶栓疗效及安全性。**方法**　收集2017年1月至2020年10月在该院行静脉溶栓治疗DWI-FLAIR不匹配的82例WUIS患者临床资料（WUIS组），同时收集78例发病4.5 h内行静脉溶栓治疗的急性缺血性脑卒中(AIS)患者临床资料（AIS组）。记录两组基线资料、临床疗效及安全性。在治疗后90 d采用改良Rankin量表(mRS)评估两组预后情况。采用多因素Logistics回归分析评估影响WUIS患者不良预后的危险因素。**结果**　两组性别、年龄等基线资料比较，差异均无统计学意义(P>0.05)。两组溶栓后24 h临床疗效及溶栓后7 d颅内出血发生率、溶栓后90 d预后比较，差异均无统计学意义(P>0.05)。经多因素Logistics回归分析，发现高血压、糖尿病、高脂血症及后循环梗死均为影响WUIS患者不良预后的危险因素(P<0.05)。**结论**　DWI-FLAIR不匹配指导WUIS静脉溶栓治疗安全且有效，患者预后与病史及梗死部位相关，临床应对高危患者加强管理。

[国际神经病学神经外科学杂志, 2021, 48(4): 339–342.]

关键词：缺血性脑卒中；醒后缺血性脑卒中；静脉溶栓；扩散加权成像；液体衰减反转恢复序列；时间窗

中图分类号：R743. 33　　**DOI:**10. 16636/j. cnki. jinn. 1673-2642. 2021. 04. 004

Efficacy and safety of intravenous thrombolysis for wake-up ischemic stroke under the guidance of diffusion-weighted imaging and fluid-attenuated inversion recovery mismatch

FEI Rong, WEN Zhi-Cheng, HE Chuan-Sha, PAN Yu-Min
Department of Neurology, People's Hospital Changshou Chongqing, Chongqing 401220, *China*
Corresponding author: FEI Rong, Email: m17114514856@163.com

Abstract:　**Objective**　To investigate the efficacy and safety of intravenous thrombolysis for wake-up ischemic stroke (WUIS) under the guidance of diffusion-weighted imaging and fluid-attenuated inversion recovery (DWI-FLAIR) mismatch. **Methods**　A retrospective analysis was performed for the clinical data of 82 WUIS patients with DWI-FLAIR mismatch (WUIS group) who received intravenous thrombolysis in our hospital from January 2017 to October 2020 and 78 patients with acute ischemic stroke (AIS)(AIS group) who received intravenous thrombolysis within 4.5 hours after onset. Baseline data, clinical outcome, and safety were recorded for the two groups. Modified Rankin Scale (mRS) was used to evaluate prognosis at 90 days after treatment, and a multivariate logistic regression analysis was used to evaluate the risk factors for poor prognosis in patients with WUIS. **Results**　There were no significant differences in the baseline data such as sex and age between the two groups (P>0.05), and there were also no significant differences between the two groups in clinical outcome at 24 hours after thrombolysis, incidence rate of intracranial hemorrhage at 7 days after thrombolysis, and prognosis at 90 days after thrombolysis (P>0.05). The multivariate logistic regression analysis showed that hypertension, diabetes mellitus, hyperlipidemia, and posterior circulation infarct were risk factors for poor prognosis in patients with WUIS (P<0.05).

收稿日期：2021-01-12；**修回日期：**2021-04-20
通信作者：费容(1977—)，女，副主任医师，大学本科，主要从事脑血管疾病方向的研究。Email：changshoufr@163.com。

Conclusions Intravenous thrombolysis is safe and effective for patients with WUIS under the guidance of DWI-FLAIR mismatch. The prognosis of patients is associated with medical history and infarct site，and it is necessary to strengthen the management of high-risk patients in clinical practice.

[Journal of International Neurology and Neurosurgery, 2021, 48(4): 339-342.]

Keywords：ischemic stroke；wake-up ischemic stroke；intravenous thrombolysis；diffusion-weighted imaging；fluid-attenuated inversion recovery；time window

醒后缺血性脑卒中（wake-up ischemic stroke，WUIS）是一种睡前无症状，但醒后出现新发神经功能缺损症状的急性缺血性脑卒中（acute ischemic stroke，AIS）。外国报道称[1]，WUIS占所有AIS的25%，但我国对WUIS相关报道不多。目前，AIS静脉溶栓时间窗为4.5 h，而WUIS患者发病时间难以明确，以患者最后看上去正常的时间计算发病时间也远超过4.5 h，使WUIS常被排除在静脉溶栓治疗外[2]。近年研究发现[3]，磁共振扩散加权成像—液体衰减反转恢复序列（diffusion-weighted imaging and fluid-attenuated inversion recovery，DWI-FLAIR）不匹配这一特征识别发病4.5 h内的AIS，其特异度高达78%。Elfil等[4]也提出，可将DWI-FLAIR不匹配作为指导WUIS静脉溶栓的指征，改善WUIS治疗现状。基于此，本研究就DWI-FLAIR不匹配的WUIS患者及发病4.5 h内的AIS患者静脉溶栓疗效及安全性展开分析，以评估DWI-FLAIR不匹配对WUIS静脉溶栓的指导意义。

1 对象与方法

1.1 研究对象

回顾性分析2017年1月至2020年10月在我院行DWI-FLAIR不匹配静脉溶栓治疗的82例WUIS患者（WUIS组）临床资料，并收集78例发病4.5 h内行静脉溶栓治疗的AIS患者（AIS组）临床资料。

纳入标准：①符合《中国急性缺血性脑卒中诊治指南2014》[5]中缺血性脑卒中诊断标准；②WUIS患者不能明确症状出现的具体时间；③AIS患者发病时间明确，且≤4.5 h。

排除标准：①伴大动脉闭塞且需行动脉取栓治疗；②伴动脉瘤、动静脉畸形；③近3个月内有卒中或心肌梗死史、外科大手术史；④既往脑出血史；⑤发病前48 h使用抗凝血药物治疗。

本研究获得患者及其家属的知情同意，且经医院医学伦理委员会批准通过（伦理批准号：CSRY20160218）。

1.2 研究方法

WUIS患者入院后采用1.5 T MRI扫描仪（荷兰飞利浦）检查。轴位FLAIR序列为TR 8502 ms，TE 140 ms，矩阵256×192，视野240 mm×240 mm；轴位DWI序列为TR 6200 ms，TE 126 ms，矩阵96×128，视野240 mm×240 mm，b=1 000 s/mm^2；层厚5.0 mm，层间距1.5 mm，以同部位DWI高信号而FLAIR不伴高信号为DWI-FLAIR不匹配[6]。

WUIS及AIS患者均行阿替普酶静脉溶栓治疗：阿替普酶（批准文号：S20160055，规格：50 mg，生产企业：德国Boehringer Ingelheim PharmaGmb H&Co.KG）0.9 mg/kg，静脉注射，总剂量≤90 mg，10%剂量在1 min内静脉推注完毕，剩余90%剂量在60 min静脉滴注完毕。

1.3 观察指标

1.3.1 *临床疗效* 在入院时及溶栓24 h后，采用美国国立卫生研究院卒中量表（the National Institutes of Health Stroke Scale，NIHSS）[7]评估临床症状，以溶栓24 h后NIHSS评分降低≥4分或降低至0分为有效，其他为无效。

1.3.2 *安全性* 以是否出现症状性颅内出血及死亡判断安全性，参考欧洲协作急性卒中研究Ⅱ（European Cooperative Acute Stroke StudyⅡ，ECASSⅡ）标准[8]，溶栓后72 h内，影像学检查显示颅内出血导致临床症状恶化，并统计溶栓7 d内死亡率。

1.3.3 *预后* 溶栓后90 d，采用改良Rankin量表（Modified Rankin Scale，mRS）[9]评估，0~2分为预后良好，3~6分为预后不良。

1.4 统计学方法

数据分析用SPSS 21.0软件处理。计量资料以均数±标准差（$\bar{x}\pm s$）表示，组间比较采用t检验；计数资料以例和百分比[n（%）]表示，组间比较采用χ^2检验；等级资料使用Wilcoxon秩和检验；危险因素分析采用Logistic回归分析。P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组基线资料比较

两组性别、年龄、高血压、糖尿病、高脂血症、吸烟史、饮酒史、梗死部位及入院NIHSS评分比较，差异均无统计学意义（P>0.05）。见表1。

2.2 两组临床疗效比较

溶栓24 h后，WUIS组NIHSS评分降低（5.85±1.56）分，AIS组降低（6.12±1.69）分，两组比较差异无统计学意义（t=1.054，P=0.294）。WUIS组治疗有效45例（54.88%），AIS组治疗有效47例（59.49%），两组临床疗效比较差异无统计学意义（Z=0.588，P=0.557）。

2.3 两组安全性比较

两组溶栓7 d内均未出现死亡病例。溶栓后72 h，WUIS组出现2例颅内出血，AIS组出现1例颅内出血，两

表1　两组基线资料比较

指标	WUIS组 (n=82)	AIS组 (n=79)	t/χ^2值	P值
性别			0.007	0.931
男[n(%)]	42(51.22)	41(51.90)		
女[n(%)]	40(48.78)	38(48.10)		
年龄			1.411	0.235
≤65岁[n(%)]	21(25.61)	27(30.68)		
>65岁[n(%)]	61(74.39)	61(69.32)		
高血压			0.113	0.736
有[n(%)]	55(67.07)	51(64.56)		
无[n(%)]	27(32.93)	28(35.44)		
糖尿病			0.690	0.406
有[n(%)]	20(24.39)	15(18.99)		
无[n(%)]	62(75.61)	64(81.01)		
高脂血症			0.350	0.554
有[n(%)]	45(54.88)	47(59.49)		
无[n(%)]	37(45.12)	32(40.51)		
吸烟史			0.019	0.891
有[n(%)]	32(39.02)	30(37.97)		
无[n(%)]	50(60.98)	49(62.03)		
饮酒史			0.111	0.739
有[n(%)]	26(31.71)	27(34.18)		
无[n(%)]	56(68.29)	52(65.82)		
梗死部位			0.286	0.593
前循环[n(%)]	36(43.90)	38(48.10)		
后循环[n(%)]	46(56.10)	41(51.90)		
入院NIHSS评分/分;($\bar{x}\pm s$)	14.96±3.25	14.28±3.14	1.349	0.179

组颅内出血发生率比较,差异无统计学意义(χ^2=0.001, P=0.974)。

2.4　两组预后比较

溶栓后90 d,WUIS组mRS评分(2.15±0.45)分,AIS组mRS评分(2.04±0.42)分,两组预后比较差异无统计学意义(t=1.602, P=0.111)。WUIS组预后良好56例(68.29%),AIS组预后良好62例(78.48%),两组预后比较差异无统计学意义(Z=1.454, P=0.146)。

2.5　影响WUIS患者预后的单因素分析

由于本研究纳入样本量有限,为保证Logistics回归分析的有效性,仅选取与WUIS预后相关性较大的因素(经查阅国内外文献选出6个主要因素)。WUIS预后良好与预后不良患者之间高血压、糖尿病、高脂血症患病情况及梗死部位比较,差异有统计学意义(P<0.05)。见表2。

2.6　影响WUIS患者不良预后的多因素分析

以预后不良作为因变量,高血压、糖尿病、高脂血症患病情况及梗死部位作为自变量并赋值(高血压=1,无高血压=0;有糖尿病=1,无糖尿病=0;有高脂血症=1,无高脂血症=0;后循环梗死=1,前循环梗死=0)。经多因素Logistics回归分析显示,高血压、糖尿病、高脂血症及后循环梗死均为影响WUIS患者不良预后的危险因素(P<0.05)。见表3。

表2　影响WUIS患者预后的单因素分析　n(%)

指标	预后良好 (n=56)	预后不良 (n=26)	χ^2值	P值
高血压			10.977	0.001
有	31(55.36)	24(92.31)		
无	25(44.64)	2(7.69)		
糖尿病			9.778	0.002
有	8(14.29)	12(46.15)		
无	48(85.71)	14(53.85)		
高脂血症			10.307	0.001
有	24(42.86)	21(80.77)		
无	32(57.14)	5(19.23)		
吸烟史			3.515	0.061
有	18(32.14)	14(53.85)		
无	38(67.86)	12(46.15)		
饮酒史			3.669	0.055
有	14(25.00)	12(46.15)		
无	42(75.00)	14(53.85)		
梗死部位			8.535	0.003
前循环	29(53.70)	5(19.23)		
后循环	25(46.30)	21(80.77)		

表3　影响WUIS患者不良预后的多因素分析

因素	b	S_b	$Wald\chi^2$	P	$\hat{OR}$	95%CI
高血压	0.931	0.279	11.135	0.001	2.537	1.396~4.610
糖尿病	0.905	0.294	9.476	0.002	2.472	1.294~4.722
高脂血症	0.922	0.288	10.249	0.001	2.514	1.350~4.683
后循环梗死	0.715	0.296	5.835	0.016	2.044	1.158~4.369

3　讨论

研究发现[10],AIS的发生发展过程为细胞毒性水肿、血管源性脑水肿、血脑屏障破坏等一系列变化,而磁共振影像学指标则能观察这一动态演变过程。AIS细胞毒性水肿期DWI呈高信号,随着细胞逐渐液化坏死,发展至血管源性脑水肿期,T2WI呈高信号,FLAIR还能在T2WI基础上抑制脑脊液部分容积效应,使成像更为清晰[11]。因此,DWI-FLAIR不匹配在辅助临床评估WUIS、不明发病时间卒中患者时间窗中发挥重要作用[12]。本研究以DWI-FLAIR不匹配作为WUIS静脉溶栓指征,发现WUIS与发病时间明确在4.5 h内的AIS患者溶栓疗效相当。说明,以DWI-FLAIR不匹配为指导,WUIS患者获得了与时间窗内的AIS患者相近的临床疗效,DWI-FLAIR不匹配对指导WUIS溶栓治疗有利。

另外,两组安全性分析显示,两组均未出现死亡病例,WUIS组与AIS组颅内出血发生率比较,差异亦无统计学意义,提示DWI-FLAIR不匹配的WUIS患者行溶栓治疗安全性良好。且两组预后比较,差异无统计学意义,表明在DWI-FLAIR不匹配的指导下,及时行溶栓治疗,WUIS患者也能获得与发病早期行溶栓治疗的AIS患者

相近的预后状况。因此，对于WUIS的诊疗，临床应积极完善DWI、FLAIR等相关影像学检查，评估脑组织客观病理变化，选择合适的治疗方案。

然而，DWI-FLAIR不匹配的WUIS患者静脉溶栓治疗后，仍有31.71患者出现预后不良，略高于AIS患者的21.52%。对此，本研究就DWI-FLAIR不匹配的WUIS患者静脉溶栓不良预后的危险因素展开分析，发现高血压、糖尿病、高脂血症病史均为其危险因素。推测由以下3个因素引起：①在卒中发病后，高血压可加剧破坏血脑屏障，使脑水肿程度加深，而影响预后[13]；②糖尿病患者不仅受长期高血糖的影响，血管内皮细胞受损，加速血栓形成，且糖化血红蛋白与受体结合可激活凝血因子，引起血管收缩、血栓形成，使病情快速进展，甚至出现溶栓后再闭塞[14-15]；③高脂血症则引起代谢紊乱，血小板黏附、聚集及舒张血管激素释放等异常，导致卒中后血栓形成加快，溶栓更为困难[16-17]。因此，对于存在上述疾病史的WUIS患者，静脉溶栓后应注意监测溶栓疗效及安全性，并及时予以干预措施，以改善患者预后。此外，后循环梗死也是影响WUIS患者不良预后的危险因素。考虑可能与后循环梗死常累及脑干、小脑、丘脑、枕叶等组织，病情重且进展快，病情较为凶险，预后不良有关[18]。故WUIS患者静脉溶栓治疗后，临床还应注意梗死部位对预后的影响。

本研究为单中心回顾性分析，纳入样本量较小，且样本均来自本院病例，可能存在固有偏倚。因此，还需多中心研究的证实并扩展本文研究结果。

综上所述，在DWI-FLAIR不匹配的指导下，WUIS静脉溶栓治疗可获得与发病时间明确在4.5 h内的AIS患者相当的疗效及安全性，但高血压、糖尿病、高脂血症病史及后循环梗死仍是影响WUIS静脉溶栓预后的危险因素，临床诊疗中应重点关注。

参 考 文 献

[1] 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.

[2] BARRETO PR, DLDODINIZ, LOPES JP, et al. Obstructive sleep apnea and wake-up stroke – a 12 months prospective longitudinal study[J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2020, 29(5): 104564.

[3] DUCHAUSSOY T, BUDZIK JF, NORBERCIAK L, et al. Synthetic T2 mapping is correlated with time from stroke onset: a future tool in wake-up stroke management?[J]. Eur Radiol, 2019, 29(12): 7019-7026.

[4] 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.

[5] 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2014[J]．中华神经科杂志, 2015, 48(4): 246-257.

[6] BIGGS D, SILVERMAN ME, CHEN F, et al. How should we treat patients who wake up with a stroke? A review of recent advances in management of acute ischemic stroke[J]. Am J Emerg Med, 2019, 37(5): 954-959.

[7] 王培，李迪，李深．表现为低美国国立卫生研究院卒中量表评分的前循环大血管闭塞的急性缺血性卒中治疗进展[J]．中华神经科杂志, 2020, 53(9): 727-731.

[8] LEES KR. ECASS-II: intravenous alteplase in acute ischaemic stroke. European co-operative acute stroke study-II[J]. Lancet, 1999, 353(9146): 65-66.

[9] 刘清源，吴俊，姜朋军，等．不同方法测量颅内动静脉畸形与功能区的距离对术后神经功能缺损的预测作用[J]．中华神经外科杂志, 2019, 35(10): 1022-1026.

[10] KREBS S, POSEKANY A, FERRARI J, et al. Intravenous thrombolysis in wake-up stroke: real-world data from the Austrian stroke unit registry[J]. Eur J Neurol, 2019, 26(5): 754-759.

[11] 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.

[12] 吴迎春，王俊梅． DWI/Flair不匹配在醒后卒中和不明发病时间卒中患者再灌注治疗中应用研究[J]．医学综述, 2018, 24(19): 3824-3828.

[13] 张羽乔，周俊山，张颖冬，等．强化降压对急性缺血性卒中静脉溶栓患者早期再灌注及预后的影响[J]．中华神经科杂志, 2017, 50(5): 348-353.

[14] JIANG YH, LIN L, LIU N, et al. FGF21 protects against aggravated blood-brain barrier disruption after ischemic focal stroke in diabetic db/db male mice via cerebrovascular PPARγ activation[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(3): 824.

[15] LIU CH, LEE TH, LIN YS, et al. Pioglitazone and PPAR-γ modulating treatment in hypertensive and type 2 diabetic patients after ischemic stroke: a national cohort study[J]. Cardiovasc Diabetol, 2020, 19(1): 2.

[16] CHANG A, RICCI B, GRORY BM, et al. Cardiac biomarkers predict large vessel occlusion in patients with ischemic stroke[J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2019, 28(6): 1726-1731.

[17] PHAN D, YANG SJ, SHEN AYJ, et al. Effect of warfarin on ischemic stroke, bleeding, and mortality in patients with atrial fibrillation receiving peritoneal dialysis[J]. Am J Cardiovasc Drugs, 2019, 19(5): 509-515.

[18] 瞿琳娣，张辉，汪凯，等．双侧椎动脉/基底动脉重度狭窄或闭塞的急性后循环梗死患者临床特点及预后分析[J]．国际神经病学神经外科学杂志, 2018, 45(2): 110-114.

责任编辑：龚学民