

醒后卒中的研究进展

崔鑫 陈丹 张蓓 李亚军

710077 西安医学院第一附属医院神经内科

通信作者: 李亚军, Email: liyajun922@sina.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2020.04.012

【摘要】 醒后卒中(WUS)是指入睡时无神经系统症状,觉醒后患者本人或目击者发现有卒中症状,占急性缺血性脑卒中的14.3%~29.6%。由于发病时间的不确定,通常不适用于急性缺血性卒中时间窗内特殊治疗。近年来,随着多模式CT及磁共振成像对缺血性卒中梗死灶及缺血半暗带识别的技术发展,越来越多的证据表明静脉溶栓、机械取栓等治疗方案使WUS患者更好地获益。现对WUS的病理生理机制、危险因素、临床及影像学特征、治疗方案的最新进展作一综述。

【关键词】 醒后卒中; 昼夜节律; 多模式CT; 静脉溶栓; 机械取栓; 综述

Research progress in wake-up stroke Cui Xin, Chen Dan, Zhang Bei, Li Yajun

Department of Neurology, the First Affiliated Hospital of Xi'an Medical University, Xi'an 710077, China

Corresponding author: Li Yajun, Email: liyajun922@sina.com

【Abstract】 Wake-up stroke (WUS) refers to the stroke which do not have neurological system symptoms during sleep, but is found after waking up, by patients or witnesses. It takes 14.3%~29.6% proportion of acute ischemic stroke. Because of the uncertainty of the onset time, it is usually not suitable for the specific treatment of acute ischemic stroke in time window. In recent years, with the development of multimodality CT (MCT) and magnetic resonance imaging (MRI) in the recognition of ischemic stroke infarct and ischemic penumbra, there is increasing evidence that intravenous thrombolysis, mechanical thrombolysis and other treatment regimens benefit WUS patients better. A review of the pathophysiological mechanism, risk factors, clinical and imaging characteristics, and the latest development of treatment plan of WUS is presented in this paper.

【Key words】 Wake-up stroke; Circadian rhythm; Multimodality CT; intravenous thrombolysis; Mechanical thrombectomy; Review

脑卒中是指急性脑循环障碍所致的局限性或全面性脑功能缺损综合征,其中急性缺血性脑卒中(acute ischemic stroke, AIS)约占所有脑卒中的85%,很大部分幸存者无法恢复功能独立性^[1]。醒后卒中(wake-up stroke, WUS)是AIS的一种,通常指入睡时无神经系统症状,觉醒后患者本人或目击者发现有卒中症状,占AIS的14.3%~29.6%^[2]。患者最后被发现症状的时间可用作卒中发病的时间参考,发作的确切时间尚不清楚,而根据2018年美国心脏病协会(American Heart Association, AHA)发布的卒中指南推荐,唯一被批准治疗AIS的药物(阿替普酶静脉溶栓)仍然仅限于发病4.5 h内的患者^[3]。近年来,随着影像学技术的发展,逐渐强调借助神经影像学的指导,多模式磁共振成像(MRI)和计算机断层扫描(CT)灌注的应用为时间窗口延长或未知的患者提供了有效和安全的治疗选择^[4-5]。本文回顾了

目前提出的WUS的病理生理学和临床特征,以及神经影像学在治疗中的指导应用等内容,对此做一系统综述。

一、WUS病理生理学机制及相关危险因素

1. 缺血性卒中发病的昼夜节律变化: 多个研究表明,卒中的发生具有昼夜节律性,与一天中的其他时间相比,无论性别、年龄,缺血性卒中或出血性卒中,在上午6:00~12:00卒中发生率明显增加,深夜18:00~24:00卒中发生率最低^[6-7]。一项荟萃分析纳入了31篇有关卒中患者(11 816例)昼夜节律特点文献,所有卒中亚型的发病时间都显示出这种显著的昼夜变化^[8]。卒中发生的时间模式已被认识到,但其发生的时间性质背后的原因还不清楚。有数据表明,缺血性卒中的几个危险因素也表现出了时间上的变化规律,导致清晨发生卒中的风险增加。如血压的昼夜节律是上午10点左右高

峰,夜间睡眠逐渐下降至最低水平^[9],自主神经系统活动(醒来后交感神经系统激活)和止血平衡(凌晨血小板聚集增加和血栓前水平升高,凝血因子、纤溶活性、血液黏度以及红细胞压积增加等),可以影响卒中的易感性,甚至可以起到触发作用^[10]。这种生理昼夜节律以及节律的改变是导致卒中的最重要因素,甚至比触发因素本身还要大^[7,11]。

2. 睡眠相关生理学变化:有关睡眠的研究显示,睡眠中的一些生理学变化对卒中的发生有重要影响。快速动眼睡眠(rapid eye movement sleep, REM)是一种由副交感和交感神经之间显著波动导致的自主神经不稳定的状态,特点是肌肉张力一过性增加,眼球运动迅速,桥脑胆碱能释放点伴随交感神经活动的爆发,导致血压增加和心率改变,因此构成了血管易损期,而夜晚的最后一个睡眠周期包含更多的REM睡眠,这可能与血管事件发生的早晨高峰有关^[12]。此外,在一项随机、双盲、安慰剂的对照试验中发现,起病时间不明的卒中患者中,近一半患者的影像学上存在弥散加权成像与液体衰减反转恢复不匹配,有可能在安全有效的时间窗内溶栓^[13]。这可能因为卒中发生时间较近,或者是患者有良好的侧支循环,也有可能是睡眠中脑组织对缺血性损伤具有保护作用。在卒中动物模型中观察到缺血前的睡眠剥夺可导致总睡眠时间的急剧增加,并减小梗死体积^[14]。

3. 睡眠呼吸障碍与WUS相关:睡眠呼吸障碍(sleep-disordered breathing, SDB)是WUS患者常见的共病。它通过干扰呼吸变化和睡眠质量来影响疾病的发生。有研究发现^[15],WUS组和非醒后卒中(non-WUS, NWUS)组在人口学资料、睡眠等级、血管危险因素和卒中特征方面差异没有统计学意义;WUS组的快速眼动潜伏期和低通气分数显著降低,呼吸紊乱指数显著升高,呼吸暂停低通气指数(apnea-hypopnea index, AHI) ≥ 5 次/h的比例在WUS组明显高于NWUS组,中至重度睡眠呼吸暂停(obstructive sleep apnea, OSA)的AHI ≥ 15 次/h的频率在WUS组明显高于NWUS组;Logistic回归分析显示中至重度OSA与WUS显著相关。另外OSA是睡眠中缺血性卒中的重要危险因素这一观点在Mohammad等^[16]的研究中也得到了证明。OSA患者在睡眠中会出现周期性低氧、胸内压变化及交感神经兴奋,还会引起血液纤维蛋白原含量增多及血小板聚集活性增高。睡眠中的无效呼吸及胸内压变化可能会影响患者心脏舒缩功能,进一步引起心脏输出量和脑供血量降低,最终诱发脑缺血事

件。一项前瞻性纵向研究指出,WUS患者的AHI和氧减饱和指数(oxygen desaturation index, ODI)明显高于NWUS患者,WUS重度OSA发生率明显增高,长呼吸暂停(呼吸暂停持续时间 > 20 s)在WUS和NWUS患者中的发生率相近,患有OSA(AHI ≥ 20 次/h)的患者在1年后功能表现更差^[17]。付强和郭彩霞^[18]提出卵圆孔未闭合并OSA更容易发生WUS,OSA时右心压力升高,促进卵圆孔开放,而心房之间的右向左分流导致伴有卵圆孔未闭者血氧饱和度明显下降,使OSA患者脑卒中危险增加。这与加拿大研究者发现的卵圆孔未闭合并OSA的结果相一致^[19]。

4. 心房颤动与WUS相关:一项前瞻性研究显示^[20],WUS合并新诊断的心房颤动是NWUS的3倍。在WUS患者中,调整年龄、性别、高血压、入院时神经功能缺损的严重程度、左心室率、心房面积和糖尿病因素后,有17.1%的新诊断心房颤动(与NWUS患者的6.3%相比, $P=0.015$)。这可能与交感神经和副交感神经系统活动导致心律和心电的突然变化有关,睡眠期间副交感神经和交感神经张力的交替优势可导致心输出量的短暂减少,从而引起血流量和血流速度的波动。这些短暂的、阵发性心房颤动引起短暂的血流淤滞,促使心脏栓塞的形成。除此之外,心房颤动和WUS其他危险因素之间也有相关性,有数据表明患有OSA的心房颤动患者发生首次卒中的可能性比没有OSA的心房颤动患者高3.6倍^[21]。Zhao等^[22]提出心房颤动患者更易患SDB,两者关系密切。Riccio等^[20]的研究显示,WUS患者的REM与心房颤动有关。

5. 高血压是WUS的危险因素:高血压病患者因长期血压较高使脑内大动脉弹性减弱、顺应性下降,导致血管内膜增厚、动脉粥样硬化、管腔狭窄等病理变化,致使心、脑等靶器官长时间处于病损状态,血压的波动则会进一步导致和加重靶器官的血流灌注减少,引起AIS。王凯^[23]研究发现,反勺型高血压与WUS密切相关,反勺型高血压患者的昼夜节律性改变,在夜间血压持续增高,使脑血管长期处于过度负荷状态,特别是凌晨血压迅速上升到接近峰值,血压的剧烈波动会造成血流动力学不稳定,引起与心房颤动相关的血栓脱落事件的发生,增加了WUS发生的风险。Lundholm等^[24]发现WUS患者比NWUS患者在入院后24 h内出现更多的夜间血压变异性,而两者的临床特征和病史无明显差异,证明夜间增加的血压变异性可能会在睡眠期间引发卒中发作。这在Turin等^[25]的研究中也得到了证明。因此,

有效控制血压可以减少卒中甚至WUS的发生。

二、WUS的临床特征

目前关于WUS和NWUS之间的临床差异、预后的研究仍存在争议。有观察发现,睡眠中发生的卒中更严重^[26],而一项来自国际卒中试验涉及17 398例患者临床特征的分析表明,两种类型的卒中在年龄、性别、平均血压方面没有显著差异,WUS的初始严重程度较小,恶化程度、死亡率和发病率相当^[27]。也有研究提出,糖尿病和久坐的生活方式在WUS患者中更常见,而严重程度和日间过度嗜睡在两者中无明显差异^[28]。与NWUS相比,不能接受溶栓治疗可能是WUS患者的预后差的原因之一。但最近的研究中,结合影像学的指导,发现仍有很大部分WUS患者的发病时间可能在4.5 h内^[4]。这项包含253例AIS患者的研究中,其中NWUS 177例,WUS 76例,在快速MRI引导下,发病时间窗为4.5 h内的AIS患者的基线数据与发病时间窗未定的WUS患者的基线数据相比,差异无统计学意义,美国国立卫生研究院卒中评分、Rankin量表评分、症状性出血、死亡、病情加重在入院后24 h、3 d、7 d时两组间差异无统计学意义,这意味着将有更多的WUS患者可以接受静脉溶栓治疗而获益。

三、WUS的影像学进展

1. 多模式CT: 影像学技术的发展在卒中发作后以及对发病时间未知卒中的识别起到了很重要的作用。其中,多模式CT(multimodality computed tomography, MCT)及MRI对AIS梗死灶及缺血半暗带识别技术发展得越来越成熟。CT血管成像(CT subtraction angiography, CTA)可以对梗死区域脑组织的侧支循环进行生理、功能性的评估,明确梗死的责任血管,具有较高的敏感性和特异性。CT灌注成像(CT perfusion, CTP)已经被证明可以提供可靠的灌注测量,能够较快地区分梗死区和缺血半暗带,CTA/CTP的检查结果在几分钟后即可立即应用^[29]。荷兰一项大型前瞻性队列研究中,对比WUS患者与可接受静脉溶栓或血管内治疗患者入院时的临床和MCT的影像学特征发现,两者之间差别很小^[30]。也有研究证明在症状识别的3 h内,WUS患者CT表现与接受重组人组织型纤溶酶原激活物(rt-PA)溶栓的超急性期缺血性脑卒中患者相似^[31]。

2. 磁共振成像: 与CT相比,MRI对脑实质及灌注成像有更好的呈现效果。弥散加权成像(diffusion weighted imaging, DWI)能在卒中发作的几分钟内发现梗死核心区,磁灌注成像(perfusion-weighted imaging, PWI)能显示脑血流量的低灌注区,PWI病

变体积减去DWI病变体积可用来估计缺血半暗带,称PWI-DWI不匹配。在美国国立卫生研究院的研究中^[32],PWI-DWI不匹配达到了2.6的错配率,提供了最高的敏感性(90%)和特异性(83%)。除了灌注失配,液体衰减反转序列(fluid attenuated inversion recovery, FLAIR)反映脑组织血管源性水肿,通常在脑灌注减低4.5 h后出现异常信号,因此FLAIR-DWI不匹配被认为是脑缺血发作的超早期表现,并且这种不匹配模式用于识别症状发作在4.5 h以内的患者,在一项多中心观察研究中得到了证实,其阳性预测值达到83%^[33]。FLAIR-DWI不匹配可以被定义为一个潜在的成像生物标志物,用于预测有WUS患者醒来的时间^[34]。法国神经科学实验室的研究者提出MRI结合PWI、DWI和FLAIR可能是确定WUS患者符合静脉溶栓治疗的最全面的方法^[35],在这项包含1 362例患者的多中心、随机、双盲、安慰剂对照的临床试验中,研究者通过FLAIR-DWI和(或)PWI-DWI不匹配模式确定了高达61%的缺血性患者符合静脉溶栓的影像学标准。并且发现在未知的时间内选择符合溶栓条件的患者时,FLAIR-DWI不匹配的产率是PWI-DWI不匹配模式的两倍,约13%的患者在没有FLAIR-DWI不匹配的情况下出现PWI-DWI不匹配,这可能与侧支循环和闭塞血管的程度有关系。参考以上影像学数据可以发现,WUS患者MCT或MRI成像不匹配与清醒时诊断的卒中患者并无不同,因此应该建议WUS患者接受多模式成像检查,以评估可挽救的脑组织而选择最佳的治疗方案。

四、WUS治疗进展

1. rt-PA静脉溶栓: 缺血性脑卒中是一种神经急症,rt-PA是一种很有效的治疗措施,目前指南推荐只能在发病4.5 h以内进行,因此WUS患者常被排除在外。随着神经影像学技术的发展,有部分WUS患者有机会接受再灌注治疗。Ma等^[36]研究发现,借助影像学成像上显示有缺血但尚未梗死的脑组织的患者,使用rt-PA的静脉溶栓获益的时间窗可延长到4.5~9 h。意大利一项研究^[37]回顾性分析了149例WUS患者的临床和影像学资料,发现经CT或CTP选择的患者经rt-PA溶栓后随访时CT显示梗死体积减小,功能恢复良好,且不增加颅内出血和住院病死率。一项纳入33项有关WUS患者溶栓治疗试验数据的系统综述发现,静脉溶栓可能使WUS患者获益^[38]。最近的一项随机、双盲、安慰剂对照的多中心的研究中^[39],通过DWI-FLAIR不匹配来确定患者的发病时间大致在4.5 h以内,共有503例患

者参与了这项研究,接受rt-PA治疗254例,安慰剂治疗249例,rt-PA组治疗效果良好的比率(90 d时改良Rankin评分为0或1)为53.3%,显著高于安慰剂组(41.8%, $P=0.02$)。然而,与安慰剂组相比,rt-PA组的死亡率(4.1%比1.2%, $P=0.07$)和症状性颅内出血发生率(2.0%比0.4%, $P=0.15$)更高。以上证据表明,静脉溶栓能使更多的WUS患者获益,因此WUS不应该被列为溶栓治疗的禁忌证,但是不同研究之间选择的影像学标准尚不完全一致,如何更好地降低出血及死亡率,其治疗方案应该根据患者的临床特征和影像学标准制定个体化调整。

2. 机械取栓:近年来,血管内取栓的治疗在AIS的应用使卒中治疗发生了革命性变化,大大降低了致残率。一些大血管闭塞在症状出现的6 h内应用血管内血栓取术能够有效降低死亡风险。最近的临床试验Dawn和DEFUSE3已经将AIS患者的血管内治疗窗口扩大到症状出现后的24 h内^[40]。一项前瞻性研究纳入1 073例接受机械血栓清除术的前循环卒中患者,发现WUS患者机械取栓可以获得和症状出现6 h内治疗的患者相当的良好功能结果^[41]。Snelling等^[42]对使用灌注成像进行血管内治疗的多中心随机临床试验进行了系统综述,随机荟萃分析90 d功能独立率(改良Rankin评分 ≤ 2)、90 d死亡率和症状性颅内出血发生率,结果发现按卒中起病类型(即觉醒、无症状和时间已知卒中)分层后,血管内治疗患者在WUS和时间已知卒中的90 d功能独立率、90 d死亡率或症状性颅内出血发生率无差异。对于WUS和时间已知的卒中亚组,都没有观察到显著的研究异质性。机械取栓治疗WUS的有效性和安全性在最近的几项研究中得到了证实^[43-44]。这些数据代表了WUS治疗方式的转变,更多的患者将从更积极的治疗方案中受益,不再简单地依靠时间窗来确定患者是否会从再灌注治疗中获益,而是基于高级成像的影像学方法,依靠组织窗来确定脑组织可挽救的范围。

综上所述,WUS约占所有AIS的五分之一,其病理生理机制与昼夜节律和睡眠等相关因素增加了清晨血管风险有关。在WUS患者当中,SDB以及心房颤动、高血压等均是其危险因素,因此应当加强对合并这些疾病患者的一级、二级预防。越来越多来自临床和影像的证据表明,WUS的影像学特征与NWUS并无差异,通过对缺血半暗带成像的识别以及DWI-FLAIR不匹配等方法,选择出接受再灌注治疗的患者能明显获益。借助先进的神经影像学的发展,或许能给WUS患者的治疗带来曙光。

利益冲突 文章所有作者共同认可文章无任何利益冲突

作者贡献声明 论文构思与设计及撰写为崔鑫、资料收集为崔鑫、陈丹、论文修订为张蓓、审校为李亚军

参 考 文 献

- [1] Danielle B, Michael ES, Frank C, 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. DOI: 10.1016/j.ajem.2019.02.010.
- [2] 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-e292. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2012.07.016.
- [3] Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, et al. 2018 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association [J]. Stroke, 2018, 49(3): e46-e110. DOI: 10.1161/STR.000000000000158.
- [4] Guo C, Bai Q, Zhao Z, et al. Recombinant Tissue-Type Plasminogen Activator Study of Wake-Up Ischemic Strokes Guided by Rapid MRI[J]. Cerebrovasc Dis, 2019, 48: 85-90. DOI: 10.1159/000503379.
- [5] Cheng B, Boutitie F, Nickel A, et al. Quantitative Signal Intensity in Fluid-Attenuated Inversion Recovery and Treatment Effect in the WAKE-UP Trial [J]. Stroke, 2020, 51(1): 209-215. DOI: 10.1161/STROKEAHA.119.027390.
- [6] Raj K, Bhatia R, Prasad K, et al. Seasonal differences and circadian variation in stroke occurrence and stroke subtypes[J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2015, 24(1): 10-16. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2014.07.051.
- [7] Manfredini R, Boari B, Smolensky MH, et al. Circadian variation in stroke onset: identical temporal pattern in ischemic and hemorrhagic events[J]. Chronobiol Int, 2005, 22(3): 417-453. DOI: 10.1081/CBI-200062927.
- [8] Elliott WJ. Circadian variation in the timing of stroke onset: a meta-analysis[J]. Stroke, 1998, 29(5): 992-996. DOI: 10.1161/01.str.29.5.992.
- [9] Millar-Craig MW, Bishop CN, Raftery EB. Circadian variation of blood-pressure[J]. Lancet, 1978, 1(8068): 795-797. DOI: 10.1016/s0140-6736(78)92998-7.
- [10] Chrusciel P, Goch A, Banach M, et al. Circadian changes in the hemostatic system in healthy men and patients with cardiovascular diseases[J]. Med Sci Monit, 2009, 15(10): A203-A208. DOI: 10.12659/msm.878203.
- [11] Ali K, Kmwl, Houlder S, et al. The relationship between dipping profile in blood pressure and neurologic deficit in early acute ischemic stroke [J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2011, 20(1): 10-15. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2009.09.012.
- [12] Cabiddu R, Cerutti S, Viardot G, et al. Modulation of the Sympatho-Vagal Balance during Sleep: Frequency Domain Study of Heart Rate Variability and Respiration[J]. Front Physiol, 2012, 3: 45. DOI: 10.3389/fphys.2012.00045.
- [13] Thomalla G, Boutitie F, Fiebach JB, et al. Stroke With Unknown Time of Symptom Onset: Baseline Clinical and Magnetic Resonance Imaging Data of the First Thousand Patients in WAKE-UP (Efficacy and Safety of MRI-Based Thrombolysis in Wake-Up Stroke: A Randomized, Doubleblind, Placebo-Controlled Trial) [J]. Stroke, 2017, 48(3): 770-773. DOI: 10.1161/STROKEAHA.116.015233.

- [14] Moldovan M, Constantinescu AO, Balseanu A, et al. Sleep deprivation attenuates experimental stroke severity in rats[J]. *Exp Neurol*, 2010, 222(1): 135-143. DOI: 10.1016/j.expneurol.2009.12.023.
- [15] Fu X, Li J, Wu JJ, et al. Reduced cortical arousability to nocturnal apneic episodes in patients with wake-up ischemic stroke[J]. *Sleep Med*, 2020, 66: 252-258. DOI: 10.1016/j.sleep.2019.09.007.
- [16] Mohammad Y, Almutlaq A, Al-Ruwaita A, et al. Stroke during sleep and obstructive sleep apnea: there is a link[J]. *Neurol Sci*, 2019, 40(5): 1001-1005. DOI: 10.1007/s10072-019-03753-2.
- [17] Barreto PR, Diniz DLO, Lopes JP, et al. Obstructive Sleep Apnea and Wake-up Stroke - A 12 Months Prospective Longitudinal Study[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2019: 104564. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2019.104564.
- [18] 付强, 郭彩霞. 卵圆孔未闭与阻塞性睡眠呼吸暂停关系的研究进展[J]. *中国医药*, 2019, 14(4): 621-624
- [19] Ozdemir O, Beletsky V, Hachinski V, et al. Cerebrovascular events on awakening, patent foramen ovale and obstructive sleep apnea syndrome[J]. *J Neurol Sci*, 2008, 268: 193-194. DOI: 10.1016/j.jns.2007.11.010.
- [20] Riccio PM, Klein FR, Pagani-Cassarà F, et al. Newly diagnosed atrial fibrillation linked to wake-up stroke and TIA: hypothetical implications[J]. *Neurology*, 2013, 80(20): 1834-1840. DOI: 10.1212/WNL.0b013e318292a330.
- [21] Chen CY, Ho CH, Chen CL, et al. Nocturnal Desaturation is Associated With Atrial Fibrillation in Patients With Ischemic Stroke and Obstructive Sleep Apnea[J]. *J Clin Sleep Med*, 2017, 13(5): 729-735. DOI: 10.5664/jcs.m.6594.
- [22] Zhao J, Xu W, Yun F, et al. Chronic obstructive sleep apnea causes atrial remodeling in canines: mechanisms and implications[J]. *Basic Res Cardiol*, 2014, 109(5): 427. DOI: 10.1007/s00395-014-0427-8.
- [23] 王凯. 醒后卒中的发病机制及预后不良的危险因素研究: 中国介入神经病学大会 2019- 第 15 届国际脑血管病高峰论坛 [C]. 南京, 2019.
- [24] Lundholm MD, Rooney M, Maas MB, et al. Wake-Up Stroke Is Associated With Greater Nocturnal Mean Arterial Pressure Variability[J]. *Stroke*, 2017, 48(6): 1668-1670. DOI: 10.1161/STROKEAHA.116.016202.
- [25] Turin TC, Kita Y, Rumana N, et al. Wake-up stroke: incidence, risk factors and outcome of acute stroke during sleep in a Japanese population. Takashima Stroke Registry 1988-2003 [J]. *Eur Neurol*, 2013, 69(6): 354-359. DOI: 10.1159/000346124.
- [26] Jiménez-Conde J, Ois A, Rodríguez-Campello A, et al. Does sleep protect against ischemic stroke? Less frequent ischemic strokes but more severe ones[J]. *J Neurol*, 2007, 254(6): 782-788. DOI: 10.1007/s00415-006-0438-y.
- [27] 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-e292. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2012.07.016.
- [28] Diniz DL, Barreto PR, Bruin PF, et al. Wake-up stroke: Clinical characteristics, sedentary lifestyle, and daytime sleepiness[J]. *Rev Assoc Med Bras (1992)*, 2016, 62(7): 628-634. DOI: 10.1590/1806-9282.62.07.628.
- [29] Cullen SP, Symons SP, Hunter G, et al. Dynamic contrast-enhanced computed tomography of acute ischemic stroke: CTA and CTP[J]. *Semin Roentgenol*, 2002, 37(3): 192-205. DOI: 10.1016/s0037-198x(02)80019-0.
- [30] Dankbaar JW, Bienfait HP, van den Berg C, et al. Wake-Up Stroke versus Stroke with Known Onset Time: Clinical and Multimodality CT Imaging Characteristics[J]. *Cerebrovasc Dis*, 2018, 45: 236-244. DOI: 10.1159/000489566.
- [31] Roveri L, La Gioia S, Ghidinelli C, et al. Wake-up stroke within 3 hours of symptom awareness: imaging and clinical features compared to standard recombinant tissue plasminogen activator treated stroke[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2013, 22(6): 703-708. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2011.10.003.
- [32] Kakuda W, Lansberg MG, Thijs VN, et al. Optimal definition for PWI/DWI mismatch in acute ischemic stroke patients[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2008, 28(5): 887-891. DOI: 10.1038/sj.jcbfm.9600604.
- [33] 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[J]. *Lancet Neurol*, 2011, 10(11): 978-986. DOI: 10.1016/S1474-4422(11)70192-2.
- [34] Payabvash S, Taleb S, Benson JC, et al. The Effects of DWI-Infarct Lesion Volume on DWI-FLAIR Mismatch: Is There a Need for Size Stratification?[J]. *J Neuroimaging*, 2017, 27(4): 392-396. DOI: 10.1111/jon.12407.
- [35] Scheldeman L, Wouters A, Boutitie F, et al. Different mismatch concepts for MRI-guided thrombolysis in unknown onset stroke[J]. *Ann Neurol*, 2020. DOI: 10.1002/ana.25730.
- [36] Ma H, Campbell BCV, Parsons MW, et al. Thrombolysis Guided by Perfusion Imaging up to 9 Hours after Onset of Stroke[J]. *N Engl J Med*, 2019, 380(19): 1795-1803. DOI: 10.1056/NEJMoa1813046.
- [37] Furlanis G, Ajčević M, Buoite-Stella A, et al. Wake-up stroke: thrombolysis reduces ischemic lesion volume and neurological deficit[J]. *J Neurol*, 2020, 267(3): 666-673. DOI: 10.1007/s00415-019-09603-7.
- [38] Stern GM, Van Hise N, Urben LM, et al. Thrombolytic Therapy in Wake-Up Stroke Patients [J]. *Clin Neuropharmacol*, 2017, 40(3): 140-146. DOI: 10.1097/WNF.0000000000000212.
- [39] Thomalla G, Simonsen CZ, Boutitie F, et al. MRI-Guided Thrombolysis for Stroke with Unknown Time of Onset[J]. *N Engl J Med*, 2018, 379(7): 611-622. DOI: 10.1056/NEJMoa1804355.
- [40] El-Ghanem M, Gomez FE, Koul P, et al. Mandatory Neuroendovascular Evolution: Meeting the New Demands[J]. *Interv Neurol*, 2020, 8(1): 69-81. DOI: 10.1159/000495075.
- [41] Bücke P, Pérez Ma, Hellstern V, et al. Endovascular Thrombectomy in Wake-Up Stroke and Stroke with Unknown Symptom Onset [J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2018, 39(3): 494-499. DOI: 10.3174/ajnr.A5540.
- [42] Snelling B, Mccarthy DJ, Chen S, et al. Extended Window for Stroke Thrombectomy[J]. *J Neurosci Rural Pract*, 2019, 10(2): 294-300. DOI: 10.4103/jnrp.jnrp_365_18.
- [43] Hasan TF, Todnem N, Gopal N, et al. Endovascular Thrombectomy for Acute Ischemic Stroke[J]. *Curr Cardiol Rep*, 2019, 21(10): 112. DOI: 10.1007/s11886-019-1217-6.
- [44] Jadhav AP, Aghaebrahim A, Jankowitz BT, et al. Benefit of Endovascular Thrombectomy by Mode of Onset: Secondary Analysis of the DAWN Trial[J]. *Stroke*, 2019, 50(11): 3141-3146. DOI: 10.1161/STROKEAHA.119.025795.

(收稿日期: 2020-02-12)

(本文编辑: 赵金鑫)