

觉醒型脑卒中的相关研究

曹来伟 张兆辉

【中图分类号】 R743 【文献标识码】 A 【文章编号】 1007-0478(2018)02-0221-04

【DOI】 10.3969/j.issn.1007-0478.2018.02.028

觉醒型脑卒中是指患者睡觉前是无症状的,醒来后出现神经系统缺失症状的急性脑梗死患者。此类患者由于确切发病时间不知道,常常被排除在溶栓治疗之外。这使得本适合溶栓治疗的患者得不到溶栓治疗而预后较差,而且这类人群数量庞大。但觉醒型脑卒中的确切危险因素、发病机制、时间窗、治疗等都存在分歧。近些年对于觉醒型脑卒中研究较多,本研究综合归纳了觉醒型脑卒中可能的危险因素、时间窗的判定、治疗及预后,希望对指导疾病的预防、治疗及后期发展方向有所帮助。

1 流行病学

觉醒型脑卒中患者大约占有所有新发缺血性脑卒中患者的 25%^[1]。Koton 等^[2]分析缺血性脑卒中患者 4 408 例,其中觉醒型脑卒中患者 820 例,占 18.6%。Moradiya 等^[3]分析了来自国际卒中试验 17 398 例缺血性脑卒中患者,结果觉醒型脑卒中患者占 29.6% 的缺血性脑卒中。不同国家、不同地区觉醒型脑卒中占缺血性脑卒中的比例有所不同,目前我国缺乏相关大数据的流行病学调查。

2 觉醒型脑卒中患者的危险因素

觉醒型脑卒中是缺血性脑卒中的一种亚型,因此缺血性脑卒中的传统危险因素也是觉醒型脑卒中的危险因素,比如年龄、肥胖、高血压病、糖尿病、高脂血症、高同型半胱氨酸血症、房颤、冠心病、冠状动脉粥样硬化以及吸烟、饮酒史等都是觉醒型脑卒中的危险因素,但两者在不同危险因素的程度上有少许差异。

夜间氧饱和度降低,最常见的就是睡眠呼吸暂停及频繁打鼾。多种机制可能把夜间氧饱和度下降和觉醒型脑卒中联系起来,比如脑血流量的减少、心输出量的减少、交感神经张力的增加、内皮功能的障碍、血压的波动以及凝血功能的变化^[5-7]。Šiarnik 等^[6]收集了 88 例缺血性脑卒中患者,其中 16 例觉醒型脑卒中患者(18.2%),非觉醒型脑卒中患者 72 例(81.8%)。比较觉醒型脑卒中患者与非觉醒型脑卒中患者的血管危险因素、血液生化检查指标、标准的多导睡眠监测数据,结果呼吸障碍指数[(AHI) 24.8 vs. 7.6, $P=0.007$],稀化指数[(DI) 26.9 vs. 8.8, $P=0.005$],微觉醒指数[(AI) 22.6 vs. 13.1, $P=0.035$],中重度睡眠呼吸暂停综合征的发生频率(AHI>15)(68.8% VS 29.2%, $P=0.003$)。这表明夜间氧饱和度下降可能是造成觉醒型脑卒中发生的

可变危险因素,因此这类患者应该积极进行正压通气治疗。

新诊断房颤。Riccio 等^[10]采用向前逐步多因素 logistic 回归分析,评估新诊断的心房颤动和觉醒型脑卒中患者和 TIA 患者之间的关系,结果发现新诊断的房颤和觉醒型脑卒中独立相关(比值比 3.6, 95% 置信区间 1.2~7.7, $P=0.019$)。

血压的波动。血压突然升高会增加血管张力,然后导致动脉壁硬度的增加,脉搏通过时间的缩短^[6,9]。Lundholm 等^[9]观察 369 例缺血性脑卒中患者,其中 78 例非觉醒型脑卒中,对比两者临床特点发现觉醒型脑卒中患者有更大的血压波动(10.50 VS 8.95, $P=0.030$),然而白天血压波动是相似的(10.96 比 10.47, $P=0.459$);入院后觉醒型脑卒中比非觉醒型脑卒中患者的第 1 个 24 h 夜间血压有更多的波动性。

当然还有研究发现高胆固醇、高舒张压、2 型糖尿病、喜欢久坐生活方式、过多吸烟患者等次要的危险因素^[4,6,8]。但也有研究报道觉醒型脑卒与非觉醒型脑卒中的各种危险因素无明显差别^[11-12]。

3 临床特点

觉醒型脑卒与非觉醒型脑卒中的一般资料特征基本相似,都基本偏老年患者,且男性较女性稍多,既往史比如冠心病史、房颤史、抽烟、饮酒史等基本无差别,但在年龄方面觉醒型脑卒中患者比非觉醒型脑卒中患者的年龄稍偏大,发病时觉醒型脑卒中患者 NIHSS 评分更高。Mackey 等^[11]收集 1 854 例缺血性脑卒中患者,其中 273 例觉醒型脑卒中,觉醒型脑卒与非觉醒型脑卒中患者对比年龄(72.3 ± 0.83 VS 70.0 ± 0.48 , $P=0.01$),rNIHSS(中位)4[2,8] VS [2,7], $P=0.04$ 。在性别、危险因素、既往史等两者无统计学差异。

有研究显示觉醒型脑卒中开始发病时症状较重^[11],但也有证据显示开始发病时症状较非觉醒型脑卒中症状轻^[3]。考虑到这都是单中心、回顾性分析等局限性,其结论尚需进一步研究确认。但觉醒型脑卒中比大部分非觉醒型脑卒中病情进展更快,觉醒型脑卒中患者短期预后功能更差。Kim 等^[13]回顾性分析了 2002 年 11 月 - 2009 年 12 月收治的 2 289 例急性缺血性脑卒中患者,分析觉醒型脑卒中患者与非觉醒型脑卒中患者的预后显示 WUS 患者可能有更不利的后果($OR=1.33$, 95% $CI=1.02-1.72$)。那么为什么觉醒型脑卒中病情进展更快、预后更差些了? 这可能是我们以后需要继续进一步研究的问题。

我们都知道,觉醒型脑卒中是患者睡觉前无症状,醒来后出现神经系统缺失症状。但是一些研究表明,这些大多数觉醒型脑卒中起病时间接近与醒来的时间^[14-16]。因此,或许更

合适的时间定义觉醒型脑卒中的发病时间和治疗时间窗或许是症状被发现的时间而不是最后知道是正常的时间来算起。

觉醒型脑卒中患者脑梗死部位跟非觉醒型脑卒中患者的梗死部位大致相同。梗死部位最多的是幕上梗死,大约75%;其次是脑梗死,大约12.5%;小脑梗死区大约6.3%;最后就是幕下梗死^[6]。脑梗死的临床牛津社区卒中研究分型(OCSP):完全前循环梗死最多,占觉醒型脑卒中患者的34.5%;接下来是部分前循环梗死约25.7%;后循环梗死约25.7%;最少的是腔隙性脑梗死14.2%。然而,觉醒型脑卒中患者跟非觉醒型脑卒中患者相比有更频繁的后循环梗死($P < 0.005$)^[17]。

觉醒型脑卒中患者 TOAST 病因分型跟非觉醒型患者病因学相比所占占比也基本相似。其中觉醒型脑卒中中心源性脑梗死型最多,占觉醒型脑卒中患者总数大约36.2%,不明原因型占28.5%,大动脉粥样硬化型16.2%,小动脉闭塞型13.8%,其他原因的5.4%。觉醒型脑卒中与非觉醒型脑卒中行 CTA 检查示缺血性病变体积、CBF/CBV 不匹配无明显差异^[17]。

对觉醒型脑卒中与非觉醒型脑卒中患者行早期 CT 检查,根据阿尔伯塔计划早期 CT (ASPECT) 评分,8~10 分(89.3VS 93.8)、<7 分(10.7VS 6.3),即两者 CT 检查不存在明显差异^[18]。

对觉醒型脑卒中和非觉醒型脑卒中患者行 DWI 和 PWI 检查发现,两者在 DWI 和 PWI 上病灶体积大小以及 DWI-PWI 失配率都具有相似性^[19]。

觉醒型脑卒中患者与非觉醒型脑卒中患者的临床特点、影像学特点具有相似性。

4 时间窗的确定

就目前影像学判定觉醒型脑卒中患者的溶栓时间窗的方法有两种。一是通过影像学方法(多模式 CT 或者 MRI)判定缺血半暗带,然后推测脑梗死的发病时间。常用的是 MRI perfusion-diffusion mismatch 即磁共振灌注成像与磁共振弥散加权成像的不匹配的方法。当我们在弥散加权成像(DWI)上看到小区域的高信号代表核心梗死病灶,而在磁共振灌注成像(PWI)上显示更大的异常信号区域代表严重缺血组织但仍可挽救。这两者不匹配的组织适合再灌注治疗^[20]。也有研究用 MRA 来获得不同部位的脑灌注信息,在觉醒型脑卒中患者中具有很高的灵敏度和阴性预测值^[12]。

也有用多模式 CT 不匹配(Multimodal CT mismatch),CT 灌注成像识别严重缺血但仍可以挽救的脑组织^[21]。多模式 CT 不匹配:即在患者脑血容量图(CBV),低对比度的暗区被认为是脑梗死的核心区域,而在脑血流速图(CBF)或者峰值时间图(TTP)或者平均通过时间图(MTT)这些都是反映脑血流速图的,它们比脑血流量图(CBV)有更大范围的异常信号。这些不匹配的区域代表严重缺血组织但仍可挽救。这两者不匹配的组织适合再灌注治疗^[19]。

计算机断层扫描(CT)和磁共振成像(MRI)方法已被证明预测早发性脑卒中发病(或<3 或<4.5 h)具有一定的准确性^[22-25]。

二是通过脑卒中患者在 MRI 上的表现特点来识别出 4.5 h 适合溶栓治疗的患者。我们通过 DWI-FLAIR-mismatch 即弥散加权成像上可以看到清晰的急性缺血病灶,而在磁共振成像液体衰减反转恢复序列(FLAIR)没有明显的实质高信号。由于缺血型脑卒中患者脑组织随着时间的变化在 MRI 上可以表现出来。当脑血流量缺乏时,细胞能量代谢减少导致细胞毒性增加。在脑卒中后几分钟在 DWI 的弥散系数(ADC)下降会被检测出来,组织渗透压升高,含水量增加的这些变化可以在 T_2 加权的 MRI 上显示,但在 DWI 上不会变化,由于脑脊液及部分溶剂效应的影响。FLAIR 则更具有优势。但在最初的 2~3 hFLAIR 上不能显影^[20]。弥散加权成像失配概念已被证实能识别症状发作 4.5 h 内出现高阳性预测值的患者(83%~87%)^[26-27]。

觉醒型脑卒中患者可以通过弥散加权成像(DWI)上可见的急性缺血性病变与液体衰减反转恢复(FLAIR)成像不可见的不匹配来确定溶栓时间窗内(发病时间≤4.5 h 症状发作),这是一项研究者发起的、欧洲、多中心、随机、双盲、安慰剂对照的临床试验。DWI 失配的磁共振结果的觉醒型脑卒中患者将被随机分配到治疗组或安慰剂组与治疗,实验结果发现如果积极治疗的话,将有望改变临床实践,为目前排除在特定急性治疗范围内的一大批急性脑卒中患者提供有效和安全的治疗^[28]。但是 Odland 等^[29]研究发现在临床试验中用 DWI-FLAIR mismatch 选取觉醒型脑卒中患者溶栓可能排除了大量可溶栓受益的患者。

就目前研究影像学相关检查来推测觉醒型脑卒中患者的发病时间,未来可以研究其他新的实验室指标来协同推测觉醒型脑卒中患者的发病时间。

5 治疗

觉醒型脑卒中与非觉醒型脑卒中最大的区别就是不知道具体发病时间。因此,适合非觉醒型脑卒中患者的一般治疗,比如抗血小板聚集、抗凝、调脂、稳定斑块、活血化瘀、保护脑神经、血压、血糖处理等治疗同样适合觉醒型脑卒中。除了一般治疗外还有其他特殊治疗。

阿昔单抗。Adams 等^[30]实验中有 801 例研究对象,其中有 43 例觉醒型脑卒中患者,22 例觉醒型脑卒中患者进行了阿昔单抗治疗,21 例给予安慰剂。所有的患者都有相似的基线特点,但觉醒型脑卒中患者预后更差。觉醒型脑卒中患者可能不适合再灌注治疗即使是觉醒型脑卒中发病时间不长。然而通过系统评价分析,目前关于觉醒型脑卒中患者的再灌注治疗益处和风险的相关研究数据有限。尽管一些有限的随机对照试验数据不支持糖蛋白 IIb/IIIa 拮抗剂(阿昔单抗)的安全或利益,但还是没有足够的证据证明觉醒型脑卒中患者不适合阿昔单抗治疗,这仍然需要随机对照试验的结果^[31]。

rt-PA 治疗。最关键的治疗就是再灌注治疗,但再灌注治疗要求在一定安全的时间窗内,才能避免症状性出血等再灌注损伤。一直认为其症状在 4.5 h 以内,静脉注射纤维蛋白溶酶原激活剂(rt-PA)静脉溶栓是唯一安全有效的治疗方法^[32]。由于觉醒型脑卒中患者特殊的发病特点,基于影像

学技术严格选取适合溶栓治疗的患者进行溶栓治疗。根据觉醒型脑卒中患者发病时间、大脑中动脉缺血量、缺血半暗带大小、NIHSS 评分、阿尔伯塔计划早期 CT 评分、病前改良 Rankin 评分等制定标准来选取觉醒型脑卒中患者进行溶栓治疗,通过筛选的觉醒型脑卒中患者溶栓治疗后效果及安全性与非觉醒型脑卒中患者具有可比性^[18,21,33-35]。为了其安全性考虑,且基于觉醒型脑卒中的特殊性,有研究发现觉醒型脑卒中患者的溶栓与高龄没有明显关系^[36]。非觉醒型脑卒中 t-PA 溶栓剂量是 0.9 mg/kg,基于对觉醒型脑卒中患者溶栓治疗安全性考虑,Koga 等^[37]设计的多中心、前瞻性、随机、开放治疗、盲终点的临床试验,选取从最后知道是无症状的时候算起到发现有症状时间在 >4.5 h 但 <12 h 和发现症状出现在 4.5 h 内但不知道具体发病时间的脑卒中患者。把这两组随机进行低剂量 0.6 mg/kg 阿普替酶治疗和标准剂量 0.9 mg/kg 阿普替酶治疗进行对比,这项实验显示低剂量阿普替酶在 0.6 mg/kg 应被推荐作为不知道具体发病时间的脑卒中患者的常规临床策略。

对于缺血性脑卒中发病 6~8 h 以内,患者再灌注治疗的方案就是血管内取栓或血栓抽吸。那么觉醒型脑卒中是否也可进行取栓或抽吸治疗了? Kuntze Söderqvist 等^[38]通过观察性研究 192 例急性缺血性脑卒中机械取栓患者发现,在血管造影和灌注成像的基础上选择脑卒中老年患者或者是觉醒型脑卒中患者通过机械取栓治疗后可以较好治疗效果。Mokin 等^[39]进行多中心回顾性分析了猎犬支架取栓的觉醒型脑卒中患者和进行原始的血栓抽吸术的觉醒型脑卒中患者,总共 52 例患者进入研究中,其中 46(88%)例支架取栓,6(12%)例血栓抽吸,最后研究表明,支架猎犬和血栓抽吸的觉醒型脑卒中患者的血管内治疗是安全和有效的。

对于时间窗内的觉醒型脑卒中患者及时给予再灌注治疗的良好临床效果是显而易见的,然而由于不明确发病时间的局限性导致对觉醒型脑卒中患者再灌注治疗少之又少,未来一些能够延长再灌注治疗时间窗的药物可能改变这一困惑。

6 判断临床预后的决定因素及预后

研究发现觉醒型脑卒中的预后跟患者的年龄、发现症状到医院治疗的时间、能否及时进行再灌注治疗、再灌注前的 NIHSS 评分及高血压病有关,这些是最关键的因素,它们决定患者的预后。入院前 NIHSS 评分越高、发现症状到医院治疗时间越长,觉醒型脑卒中患者的预后就越差。其中最重要的就是症状发现到医院治疗的时间,越早进行再灌注治疗,对预后就越有好处。因此,应该减少 SRDT 的时间拖延,应该劝导患者定期对患者进行短暂性脑缺血发作和脑卒中的症状的宣讲,并建议他们在出现脑卒中症状时寻求紧急医疗护理是很重要的^[40]。

多数研究发现觉醒型脑卒中患者病情进展快,预后更差,可能有两方面的原因。一、觉醒型脑卒中本人的病理变化特点,具体机制目前尚不太明确;二、其发病都在睡眠之中,不能及时发现,错过最佳治疗时间窗,再加上本身起病在夜间,就诊不便,患者意识性不强而耽误到医院时间;就目前

缺乏统一的选取适合再灌注治疗的觉醒型脑卒中患者的标准。导致觉醒型脑卒中患者溶栓比例极低,有研究统计大约只有 3.5%^[17],有研究发现比例更低,273 例觉醒型脑卒中患者溶栓人数为 0^[11]。

7 总 结

觉醒型脑卒中和非觉醒型脑卒中的早期临床特点及影像学基本相似,但由于觉醒型脑卒中发病的特殊性,而且觉醒型脑卒中发病占脑卒中患者的五分之一左右,中国人口基数大,因此这是相当大的群体。在这五分之一觉醒型脑卒中患者中又大约有三分之一的患者适合溶栓治疗。但很多潜在合适的患者被排除在溶栓治疗之外。对于觉醒型脑卒中患者的病因及发病机制研究很有必要,做好觉醒型脑卒中患者的二级预防。对于发病的患者通过多种影像学联合选出适合溶栓治疗,在影像学的指导下溶栓和取栓治疗能取得较好的效果。当然觉醒型脑卒中的危险因素及时间窗的判定还需要进一步研究,制定出统一规范的标准。

参 考 文 献

- [1] Huisa BN, Raman R, Ernstrom K, et al. Alberta stroke program early CT score (ASPECTS) in patients with wake-up stroke[J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2010, 19(6): 475-479.
- [2] Koton S TD, Nasis I. Ischemic stroke on awakening: patients' characteristics, outcomes and potential for reperfusion therapy [J]. Neuroepidemiology, 2012, 39(3/4): 149-153.
- [3] Moradiya Y JN, Outcomes O. Wake-up strokes [J]. in a large randomized stroke trial; analysis of data from the International Stroke Trial. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2013, 22(8): e286-e292.
- [4] Diniz DL, Barreto PR, Bruin PF, et al. Wake-up stroke; Clinical characteristics, sedentary lifestyle, and daytime sleepiness [J]. Rev Assoc Med Bras, 2016, 62(7): 628-634.
- [5] Kim TJ, Ko SB, Jeong HG, et al. Nocturnal desaturation in the stroke unit is associated with Wake-Up ischemic stroke [J]. Stroke, 2016, 47(7): 1748-1753.
- [6] Šiarnik P, Kollár B, Šiarnická Z, et al. Association of sleep disordered breathing with Wake-Up acute ischemic stroke; a full polysomnographic study [J]. J Clin Sleep Med, 2016, 12(4): 549-554.
- [7] Tanimoto A, Mehndiratta P, Koo BB. Characteristics of wake-up stroke [J]. Journal of Stroke & Cerebrovascular Diseases, 2014, 23(6): 1296-1299.
- [8] Turin T, Kita Y, Rumana N, et al. 1988-2003 Eur Neurol. Wake-up stroke; incidence, risk factors and outcome of acute stroke during sleep in a Japanese population [S], 2013: 354-359.
- [9] 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.
- [10] Riccio PM, Klein FR, Pagani Cassará F, et al. Newly diagnosed atrial fibrillation linked to wake-up stroke and TIA: hypothetical implications [J]. Neurology, 2013, 80(20): 1834-1840.
- [11] Mackey J, Kleindorfer D, Sucharew H, et al. Population-based

- study of wake-up strokes[J]. *Neurology*, 2011, 76(19): 1662-1667.
- [12] Breuer L, Huttner HB, Dörfler A, et al. Wake up stroke: Overview on diagnostic and therapeutic options for ischemic stroke on awakening [J]. *Fortschr Neurol Psychiatr*, 2010, 78(2): 101-106.
- [13] Kim BJ, Lee SH, Shin CW, et al. Ischemic stroke during sleep: its association with worse early functional outcome[J]. *Stroke*, 2011, 42(7): 1901-1906.
- [14] Fink JN, Kumar S, Horkan C, et al. The stroke patient who woke up: clinical and radiological features, including diffusion and perfusion MRI[J]. *Stroke*, 2002, 33(4): 988-993.
- [15] Todo K, Moriwaki H, Saito K, et al. Early CT findings in unknown-onset and wake-up strokes[J]. *Cerebrovascular Diseases*, 2006, 21(5/6): 367-371.
- [16] Silva GS, Lima FO, Camargo EC, et al. Wake-up stroke: clinical and neuroimaging characteristics[J]. *Cerebrovasc Dis*, 2010, 29(4): 336-342.
- [17] Costa R, Pinho J, Alves JN, et al. Wake-up stroke and stroke within the therapeutic window for thrombolysis have similar clinical severity, imaging characteristics, and outcome [J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2016, 25(3): 511-514.
- [18] Huisa BN, Raman R, Ernstrom K, et al. Alberta stroke program early CT score (ASPECTS) in patients with Wake-Up stroke[J]. *Journal of Stroke & Cerebrovascular Diseases*, 2010, 19(6): 475-479.
- [19] Rubin MN, Barrett KM. What to do With Wake-Up Stroke [J]. *Neurohospitalist*, 2015, 5(3): 161-172.
- [20] Rimmele DL, Thomalla G. Wake-up stroke: clinical characteristics, imaging findings, and treatment option - an update[J]. *Front Neurol*, 2014, 35(5): 4-5.
- [21] Morelli N, Rota E, Immovilli P, et al. Computed tomography perfusion-based thrombolysis in wake-up stroke [J]. *Intern Emerg Med*, 2015, 10(8): 977-984.
- [22] Adams HP Jr, del Zoppo G, Alberts MJ, et al. Guidelines for the early management of adults with ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council, Clinical Cardiology Council, Cardiovascular Radiology and Intervention Council, and the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease and Quality of Care Outcomes in Research Interdisciplinary Working Groups; the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline as an educational tool for neurologists[J]. *Stroke*, 2007, 38(5): 1655-1711.
- [23] 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.
- [24] 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.
- [25] Thomalla G, Rossbach P, Rosenkranz M, et al. Negative fluid-attenuated inversion recovery imaging identifies acute ischemic stroke at 3 hours or less[J]. *Ann Neurol*, 2009, 65(6): 724-732.
- [26] Thomalla G, Cheng B, Ebinger M, et al. DWI-FLAIR mismatch for the identification of patients with acute ischaemic stroke within 5 h of symptom onset (PRE-FLAIR): a multicentre observational study[J]. *Lancet Neurol*, 2011, 10(11): 978-986.
- [27] Aoki J, Kimura K, Iguchi Y, et al. FLAIR can estimate the onset time in acute ischemic stroke patients[J]. *J Neurol Sci*, 2010, 293(1/2): 39-44.
- [28] Thomalla G, Fiebach JB, Østergaard 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) [J]. *Int J Stroke*, 2014, 9(6): 829-836.
- [29] Odland A, Særvoll P, Advani R, et al. Are the current MRI criteria using the DWI-FLAIR mismatch concept for selection of patients with wake-up stroke to thrombolysis excluding too many patients? [J]. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*, 2015, 23(1): 22.
- [30] Adams HJ, Leira EC, Torner JC, et al. Treating patients with wake-up[J]. stroke: the experience of the AbESTT-II trial. *Stroke*, 2008, 39(12): 3277-3282.
- [31] Buck D, Shaw LC, Price CI, et al. Reperfusion therapies for Wake-Up stroke systematic review[J]. *Stroke*, 2014, 45(6): U526-1869.
- [32] Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, et al. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke[J]. *N Engl J Med*, 2018, 359(13): 1317-1329.
- [33] Manawadu D, Bodla S, Keep J, et al. An observational study of thrombolysis outcomes in Wake-Up ischemic stroke patients [J]. *Stroke*, 2013, 44(2): 427-431.
- [34] Bal S, Bhatia R, Shobha N, et al. Stroke- on- awakening: safety of CT-CTA based selection for reperfusion therapy[J]. *Canadian Journal of Neurological Sciences*, 2014, 41(2): 182-186.
- [35] 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[J]. *Stroke*, 2009, 40(10): 3269-3274.
- [36] Zhai LP, Zc C, Yan S2, et al. Older age is not related to hemorrhagic transformation and favorable outcomes in patients with wake-up ischemic stroke undergoing intravenous thrombolytic therap[J]. *Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*, 2015, 44(6): 638-644.
- [37] Koga M, Toyoda K, Kimura K, et al. THrombolysis for acute wake-up and unclear-onset strokes with alteplase at 0.6 mg/kg (THAWS) trial[J]. *International Journal of Stroke*, 2014, 9(8): 1117-1124.
- [38] Kuntze SÅ, Andersson T, Wahlgren N, et al. Mechanical thrombectomy in acute ischemic Stroke-Patients with Wake-Up stroke and the elderly May benefit as well[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2016, 25(9): 2276-2283.
- [39] Mokin M, Kan P, Sivakanthan S, et al. Endovascular therapy of wake-up strokes in the modern era of stent retriever thrombectomy[J]. *J Neurointerv Surg*, 2016, 8(3): 240-243.
- [40] Sung SM, Lee TH, Cho HJ, et al. Clinical predictors for favorable outcomes from endovascular recanalization in wake-up stroke[J]. *Journal of Clinical Neuroscience*, 2017, 41(7): 66-70.