

觉醒型脑卒中研究进展

魏晓勇 关景霞

【中图分类号】 R743.3 【文献标识码】 A 【文章编号】 1007-0478(2018)03-0332-03
【DOI】 10.3969/j.issn.1007-0478.2018.03.026

觉醒型脑卒中(wake-up stroke, WUS)是一类在睡眠醒来时发现症状的急性缺血性脑卒中。因无法获知准确发病时间,常被排除在再灌注治疗之外。近年研究表明 WUS 临床表现及影像学特征与非 WUS 相似,经影像学筛查后给予静脉溶栓及血管内治疗,可能使该类患者临床获益。本研究就 WUS 临床特征、影像学研究、治疗进展进行综述。

觉醒型脑卒中(wake-up stroke, WUS)是指入睡时无新发脑卒中症状,醒来时由本人或目击者发现症状的急性缺血性脑卒中。研究表明 WUS 占急性缺血性脑卒中 14%~28%^[1]。急性缺血性脑卒中治疗的关键是在时间窗内有效恢复再灌注。WUS 由于无法获知准确发病时间,常被排除在基于时间窗的再灌注治疗之外。根据临床表现和影像学数据,大部分觉醒型脑卒中可能在临近觉醒,甚至是觉醒时发病。如果能够通过影像学方法筛选合适的 WUS 患者进行静脉内溶栓或血管内治疗,大量此类患者预后将可能改善。

1 觉醒型脑卒中的危险因素及临床特征

1.1 危险因素 由于多在晨醒时发现症状,WUS被认为与心血管自主神经功能的节律波动有关。1份纳入11816例患者的meta分析发现,早上6点至正午时间段相较1d中其它时间段发生缺血性脑卒中风险增加55%^[2]。推测其可能与交感神经活动、肾素-血管紧张素-醛固酮轴、血浆皮质醇浓度、血压和心率变化有关。Riccio等^[3]研究发现WUS患者较非WUS患者房颤患病率增加超过3倍,认为房颤是WUS强烈相关危险因素。窦性心律转复与房颤患者源性脑卒中关系密切,而房颤最常在6AM左右转复为窦性心律,这可能是房颤与WUS相关的原因^[4]。研究表明阻塞型睡眠呼吸暂停也可能与WUS相关。Kim等^[5]发现在卒中单元内的WUS患者睡眠呼吸暂停相关低血氧事件发生率较非WUS高3倍。睡眠呼吸暂停所致低血氧和二氧化碳蓄积,不仅使心血管危险因素恶化,还直接影响脑血流灌注。磁共振动脉自旋标记灌注(arterial spin labeling, ASL)研究也证实,阻塞型睡眠呼吸暂停患者局部脑血流异常减少^[6]。此外,糖尿病、久坐生活方式、卵圆孔未闭、不宁腿综合征也可能与WUS的发生相关^[7-8]。目前认为WUS是生理节律与各种血管并存病和危险因素共同作用的结果,这些危险因素可能增加了睡眠期间血液凝聚性而降低了血凝块清除能

力。

1.2 临床特征 Tsai等^[1]回顾以往研究发现,WUS可能具有高龄、女性易感、冬季易发、发病更严重等特点,腔隙性脑梗死可能在WUS中所占比例稍高,而严重前循环梗死亚型所占比例可能稍低,但这些临床特征均来自小样本研究,未获得广泛证实。与之相反,1份纳入676例患者的研究比较WUS与非WUS发现,2组发病年龄、性别、基线NIHSS评分、TOAST分型及OCSP分型无显著差异^[9]。

1份加拿大单中心研究在2014年回顾性分析了3890例脑卒中患者,其中包括816例WUS,结果发现无论是发病时严重程度、住院病死率,还是6个月功能状态,WUS与非WUS比较均无显著差异^[10]。Moradiya等^[11]通过一项国际多中心卒中研究也发现,WUS和非WUS14d病死率及6个月不良结局(死亡或功能依赖)比例无显著性差异。根据目前所能获得的资料,虽然不同研究所得到的WUS临床特征多有矛盾之处,但无论是临床发病严重程度,还是脑卒中发展和预后,WUS与非WUS都趋于相似。由于临床实践中更少的WUS患者接受急性脑卒中治疗,因而如果能够接受再灌注治疗,WUS可能具有相对更好的预后。

2 影像学研究

近年来许多研究对WUS与非WUS早期影像学表现进行了对比。Huisa等^[12]比较了WUS和非WUS早期CT影像学表现,认为在发现症状4h内2组ASPECTS评分绝对值相差不到1(9.0 ± 1.9 vs 9.8 ± 1.8),ASPECTS>7分比例无显著性差异($P=0.35$)。Silva等^[9]比较了WUS和非WUS患者CTP影像学表现,在发现症状12h内2组灌注不匹配(CBF:CBV $\geq 125\%$)比例无显著性差异。

磁共振弥散加权成像(diffusion weighted imaging, DWD)在脑卒中发生数分钟后即可探测缺血脑组织,具有高度灵敏性和特异性。将磁共振灌注加权成像(perfusion-weighted imaging, PWD)与DWI比较可以估计缺血半暗带。Fink等^[13]回顾性研究了100例WUS和264例非WUS患者的MRI影像学表现,在发现症状3h内2组PWD-DWI不匹配(PWI:DWI $>120\%$)比例无显著性差异($P=0.4$)。

PWI检查需要静脉注射造影剂,成像及后处理时间较长,临床应用受到限制。液体衰减反转恢复(fluid attenuated inversion recovery, FLAIR)影像学表现6h内净水吸收量呈连续线性下降,在脑卒中最初几小时内DWI-FLAIR不匹配可以估测梗死时间。DWI-FLAIR不匹配的定义是梗死核心弥散受限,而无FLAIR高信号出现^[1]。Thomalla等^[14]发现

DWI-FLAIR 不匹配对发病 4.5 h 内脑卒中时间估测的特异性是 78%，敏感性是 62%。需要注意的是，DWI-FLAIR 不匹配表现不仅与脑卒中发病时间相关，还与脑缺血容积、年龄及磁化强度有关^[1]。大面积脑梗死时（超过血管供血区 50% DWI 高信号）可能在发病 3 h 超急性期即出现 FLAIR 信号改变，可表现为皮层浅表区域较弱 T₂ flair 信号改变。此外，运动伪影及邻近梗死区域的慢性血管病高 FLAIR 也可能影响影像学表现的判读。

3 治疗进展

WUS 与非 WUS 相似的多模影像不匹配表现，提示其可能同样存在适合再灌注治疗的缺血半暗带。有调查显示全球多个中心 70% 脑卒中专家推荐对觉醒型脑卒中患者实施再灌注治疗^[15]。

3.1 静脉溶栓治疗 Barreto 等人^[16]在 2009 年发布了使用非增强 CT (<1/3 MCA 低密度) 筛选 WUS，进行静脉标准剂量 r-tPA (0.9 mg/kg) 溶栓治疗的回顾性研究，校正基线 NIHSS 评分后 WUS 治疗组 3 个月 mRS 0~2 分比例明显优于 WUS 非治疗组 (OR = 9.2; 95% CI = 1.9~45; P = 0.006)，而与非 WUS 发病 3 h 内标准剂量静脉 r-tPA 治疗组无显著性差异，他们随后进行的多中心、前瞻性研究也证实，对发现症状 ≤3 h，CT 低密度 <1/3 MCA 的 WUS 患者使用静脉标准剂量 r-tPA 溶栓治疗的安全性和有效性 (3 个月 mRS 0~1 分, 52.6%)^[17]。Bal 等^[18]在 2014 年回顾性研究了 WUS 静脉溶栓治疗，对 ASPECTS > 7 分 WUS 患者给予标准剂量 r-tPA 静脉溶栓治疗，结果没有症状性颅内出血发生，3 个月良好结局 (mRS 0~2 分) 比例与保守治疗组比较无显著差异 (P = 0.806)。ASPECTS 评分大于 7 分意味着可能存在较大范围的缺血半暗带，尽管这些患者无论是否接受 r-tPA 治疗，都可能会有相对更好的临床结局，但这些患者接受 r-tPA 静脉溶栓治疗没有增加症状性颅内出血风险。一项韩国研究证实，对满足 PWI-DWI 不匹配，无明显 FLAIR 高信号的未知发病时间脑卒中患者进行静脉内溶栓是安全的，与已知发病时间溶栓治疗组相比，3 个月良好结局 (mRS 0~2 分) 比例无显著性差异^[19]。

3.2 血管内治疗 根据 2015 AHA/ASA 急性缺血性脑卒中早期血管内治疗指南，符合静脉溶栓指征的急性缺血性脑卒中患者应在发病 4.5 h 内接受 r-tPA 静脉溶栓 (I 级推荐, A 级证据)；由颈内动脉或大脑中动脉 M1 段闭塞引起，满足 NIHSS 评分 ≥6 分，且 ASPECTS 评分 ≥6 分者，应在发病后 6 h 内开始血管内治疗 (股动脉穿刺) (I 级推荐, A 级证据)。HERMES 实验 (Multiple Endovascular Stroke Trials) 认为当再灌注恢复时间 > 7.3 h，血管内治疗无明显获益。由于不同患者血管基础病变、侧支循环、血流储备及缺血耐受性不同，单纯依靠时间无法准确判断患者缺血部位的病理生理状况。大血管闭塞后缺血半暗带中不可逆性梗死范围的扩大速度具有个体差异。良好侧支循环可以使更多可逆性损害脑组织存活更长时间。

Stampfl 等^[20]回顾性分析了 19 例使用可回收支架进行

血管内治疗的前循环动脉闭塞型 WUS，血管良好再通率 (TICI ≥ 2b) 为 52.6%，7 例 (36.8%) 住院期间因梗死面积扩大死亡。该研究患者高病死率可能与血管再通成功率较低有关，提示大血管闭塞型 WUS 治疗仍然强调高质量再灌注。目前主要使用可回收支架或抽吸导管进行血管内取栓治疗，通过多种血管再通方法快速高质量恢复血流灌注是治疗的关键。进一步扩展介入时间窗将使受限静脉溶栓治疗时间窗的 WUS 患者受益。Jovin 等^[21]使用 Solitaire 支架治疗发病 8 h 内的前循环大动脉闭塞患者，发现与对照组相比，血管内治疗组 90 d 功能恢复更好 (mRS 0~2 分, 43.7% vs 28.2%)。Mokin 等^[22]使用 CTP 筛选 WUS 实施可回收支架治疗，取得较高血管再通率 (69%，TICI 2B-3)，3 个月良好结局 (mRS 0~2 分) 比例达 48%。有研究认为使用 ASPECTS ≥ 6 分筛选前循环大血管闭塞型 (ICA, M1 or M2) WUS 进行血管内治疗，具有较低临床恶化风险，不增加围手术期病死率，相对于低 ASPECTS (6~8 分) 评分患者，高 ASPECTS (9~10 分) 评分患者 NIHSS 评分下降更明显^[23]。

3.3 高龄患者的治疗 Pieroni 等^[24]报道了 1 例 92 岁高龄患者服用达比加群酯，有房颤病史的 WUS 接受静脉 r-tPA 溶栓并取得成功。认为高 NIHSS 评分对应小梗死灶可能意味着大的缺血半暗带，是该例高龄患者治疗成功的关键。Kuntze Soderqvist 等^[25]回顾性研究了 192 例前循环闭塞的脑卒中患者血管内治疗，其中包括高龄患者及 WUS 患者，认为发病年龄与功能结局显著相关，高龄患者血管内治疗获益相对较少。相对于低龄患者，应筛选核心梗死面积更小的高龄患者接受血管内治疗。

3.4 超时间窗再灌注治疗 为了明确对发病时间 > 6 h 的急性缺血性脑卒中患者，实施静脉溶栓及血管内治疗的风险和获益，国际上开展了一些设计良好的前瞻性随机对照临床研究。DEFFUSE 3 研究选择距最后确定正常时间 (Time interval from last seen well, TLSW) 6~16 h，影像证实 ICA 或 MCA-M1 闭塞的脑卒中患者进行血管内治疗。DWAN 实验使用自动软件 (RAPID) 评估缺血核心体积，并根据年龄、基线 NIHSS 评分，筛选 TLSW 6~24 h 的前循环大动脉闭塞患者，进行血管内机械取栓^[26]。两份研究均纳入了觉醒型脑卒中患者并获得阳性结果。WAKE-UP 实验将评估，使用 DWI-FLAIR 不匹配筛选 WUS 患者，进行静脉溶栓及血管内治疗的安全性和疗效。这些实验结果可以为 WUS 治疗提供更多依据，从而指导 WUS 的影像筛选及再灌注治疗。

4 小结

WUS 是常见的急性缺血性脑卒中，其临床和影像学表现与非 WUS 相似，多数 WUS 患者可能是临近觉醒甚至是觉醒时发病。一些小样本、回顾性研究已经证实，运用影像学技术筛查存在大缺血半暗带的 WUS 患者进行高质量再灌注治疗是安全和有效的，但目前尚无统一公认的影像学筛选标准或规范。随着更多大样本、前瞻性、随机对照实验结果出炉，WUS 的筛选及再灌注治疗将可能实现标准化和规

范化,从而使此类患者更多获益。

参 考 文 献

- [1] Tsai JP, Albers GW. Wake-Up stroke: current understanding [J]. *Top Magn Reson Imaging*, 2017, 26(3): 97-102.
- [2] Elliott WJ. Circadian variation in the timing of stroke onset-A meta-analysis[J]. *Stroke*, 1998, 29(5): 992-996.
- [3] Riccio PM, Klein FR, Pagani Cassar F, et al. Newly diagnosed atrial fibrillation linked to wake-up stroke and TIA: hypothetical implications[J]. *Neurology*, 2013, 80(20): 1834-1840.
- [4] Corino VD, Platonov PG, Enger SA, et al. Circadian variation of variability and irregularity of heart rate in patients with permanent atrial fibrillation: relation to symptoms and rate control drugs[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2015, 309(12): H2152-H2157.
- [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] Innes CR, Kelly PT, Hlavac M, et al. Decreased regional cerebral perfusion in Moderate-Severe obstructive sleep apnoea during wakefulness[J]. *Sleep*, 2015, 38(5): 699-706.
- [7] Kang DW, Jy K, Kwon S, et al. Wake-up or unclear-onset strokes: are they waking up to the world of thrombolysis therapy[J]. *Int J Stroke*, 2012, 7(4): 311-320.
- [8] 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.
- [9] Silva GS, Lima FO, Camargo EC, et al. Wake-up stroke: clinical and neuroimaging characteristics [J]. *Cerebrovasc Dis*, 2010, 29(4): 336-342.
- [10] Reid JM, Dai DW, Cheripelli B, et al. Differences in wake-up and unknown onset stroke examined in a stroke registry[J]. *International Journal of Stroke*, 2015, 10(3): 331-335.
- [11] Moradiya Y JN, Outcomes O. 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.
- [12] 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.
- [13] 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.
- [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 if symptom onset (PRE-FLAIR): a multicentre observational study[J]. *Lancet Neurol*, 2011, 10(11): 978-986.
- [15] Castro-Afonso CL, Nakiri GS, Pontes-Neto OM, et al. International survey on the management of Wake-Up stroke[J]. *Cerebrovasc Dis Extra*, 2016, 6(1): 22-26.
- [16] Barreto AD, Martin-Schild S, Hallevi H, et al. Thrombolytic therapy for patients who wake-up with stroke[J]. *Stroke*, 2009, 40(3): 827-832.
- [17] Barreto AD, Fanale CV, Alexandrov AV, et al. Prospective, Open-Label safety study of intravenous recombinant tissue plasminogen activator in Wake-Up stroke[J]. *Ann Neurol*, 2016, 80(2): 211-218.
- [18] 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.
- [19] Cho AH, Sohn S, Han MK, et al. Safety and efficacy of MRI-based thrombolysis in unclear-onset stroke[J]. A preliminary report. *Cerebrovasc Dis*, 2008, 25(6): 572-579.
- [20] Stampfl S, Ringleb PA, Haehnel S, et al. Recanalization with Stent-Retriever Devices in Patients with Wake-Up Stroke[J]. *American Journal of Neuroradiology*, 2013, 34(5): 1040-1043.
- [21] Jovin TG, Chamorro A, Cobo E, et al. Thrombectomy within 8 hours after symptom onset in ischemic stroke[J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(24): 2296-2306.
- [22] 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.
- [23] Konstas AA, Minaeian A, Ross IB. Mechanical thrombectomy in Wake-Up strokes: a case series using Alberta stroke program early CT score (ASPECTS) for patient selection[J]. *Journal of Stroke & Cerebrovascular Diseases*, 2017, 26(7): 1609-1614.
- [24] Pieroni A, Capuana ML, Falcou A, et al. Intravenous thrombolysis in wake-up stroke in a 92-year-old patient under dabigatran[J]. *International Journal of Stroke*, 2015, 10(7): E78-E79.
- [25] Soderqvist AK, Andersson T, Wahlgren NA. Mechanical thrombectomy in acute ischemic Stroke-Patients with Wake-Up stroke and the elderly May benefit as well [J]. *Journal of Stroke & Cerebrovascular Diseases*, 2016, 25(9): 2276-2283.
- [26] Jovin TG, Saver JL, Ribo M, et al. Diffusion-weighted imaging or computerized tomography perfusion assessment with clinical mismatch in the triage of wake up and late presenting strokes undergoing neurointervention with Trevo (DAWN) trial methods[J]. *Int J Stroke*, 2017, 12(6): 641-652.

(2017-12-10 收稿)