

脑血管疾病综述

DOI: 10.13406/j.cnki.cyx.003050

醒后卒中的影像学研究进展

胡梦婷, 杨化兰, 李 超, 涂志兰, 张增雨, 金芃芃, 侯双兴

(复旦大学附属浦东医院神经内科, 上海 201399)

【摘要】我国最新居民致残和致死调查报告显示,卒中发病率高居首位,虽然近几年卒中致死率较前下降,但是因为疾病的致残性及后续康复带来的巨大社会支出,对卒中的探索及相关研究依然刻不容缓。急性缺血性卒中(acute ischemic stroke, AIS)占有卒中的 85%,醒后卒中(wake-up stroke, WUS)又占其中的 20%左右。因在睡眠中发病,故具体发病时间不详。事实上,很多患者疾病发生在醒来前的很短时间,但治疗上却错失了溶栓或血管内治疗的机会,最终导致预后不良。目前针对 WUS 发病时间的研究越来越多,其中通过影像学手段推测 WUS 的发病时间指导其治疗尤为热门。本文对 WUS 的近期影像学研究进展作一综述。

【关键词】醒后卒中;影像学;电子计算机断层扫描;核磁共振

【中图分类号】R743.3

【文献标志码】A

【收稿日期】2022-05-11

Advances in iconography of wake-up stroke

Hu Mengting, Yang Hualan, Li Chao, Tu Zhilan, Zhang Zengyu, Jin Pengpeng, Hou Shuangxing

(Department of Neurology, Pudong Hospital Affiliated to Fudan University)

【Abstract】According to the latest survey report on disability and death of residents in our country, the incidence of stroke ranks first. Although the probability of death from stroke has decreased in recent years, the disability of the disease and the huge social expenditures caused by subsequent rehabilitation make the exploration and related research of the stroke still urgent. Acute ischemic stroke (AIS) accounts for 85% of all strokes, and wake-up (WUS) strokes account for about 20% of them. Because of the onset during sleep, the specific time of onset is unknown. In fact, many patients have the onset within a short period of time before waking up, and they have missed opportunities for thrombolysis or endovascular treatment, which ultimately leads to a poor prognosis. At present, there are more and more researches on the onset time of WUS, among which, imaging methods to predict the onset time of stroke after waking up to guide the treatment of WUS are particularly popular. This article is a review of recent advances in iconography of WUS.

【Key words】wake-up stroke; iconography; computed tomography; nuclear magnetic resonance

醒后卒中(wake-up stroke, WUS)是指患者入睡时无症状,醒后被本人或他人发现有卒中相关症状的急性缺血性卒中(acute ischemic stroke, AIS)。WUS 占 AIS 的 20% 左右^[1]。目前为止,人们对其知之甚少。有研究表明超重[体质指数

(body mass index, BMI)≥24 kg/m²]、房颤和高血压为 WUS 的独立危险因素^[2]。因 WUS 发病时间不明,常将“患者最后看起来正常”的时间作为卒中的起病时间,那么发病到溶栓时间(onset-to-needle time, ONT)一般超过目前国际公认的血管再通治疗(溶栓/取栓)时间窗——4.5 h。临床与影像学相关研究以及一些多模式影像学技术相关的临床试验提示,很多 WUS 患者发病时间在清晨觉醒时,且在溶栓治疗的时间窗内^[3]。这表明 WUS 的溶栓治疗是有效且可行的,是否进一步溶栓治疗应根据血管情况和生理信息来决定,而不是严格的时间窗^[4]。

作者简介:胡梦婷, Email: 20211330014@fudan.edu.cn,

研究方向:全科医学。

通信作者:侯双兴, Email: housx021@163.com。

基金项目:国家卫生委员会卒中防治工程委员会资助项目(编号:GN-2018R0008);上海市浦东医院重点学科资助项目(编号:Zdxk2020-09);北京新兴健康产业发展基金资助项目(编号:XXCY2018-011)。

优先出版: <https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20220628.1631.008.html>

(2022-06-30)

1 WUS 的影像学评估研究现状

当前 WUS 的相关影像学研究主要在头颅电子计算机断层扫描 (computed tomography, CT) 和磁共振成像 (magnetic resonance imaging, MRI) 2 大领域, 其中包括平扫成像、多参数成像、多模式影像学技术等^[5]。最新临床数据显示, 头颅 CT 平扫、CT 灌注扫描 (CT perfusion, CTP)、CT 血管成像 (CT angiography, CTA)、磁共振成像中的灌注加权成像 (perfusion weighted imaging, PWI)、弥散加权成像 (diffusion weighted imaging, DWI)、以及磁共振成像中的液体衰减反转恢复 (fluid attenuated inversion recovery, FLAIR) 序列、磁共振血管造影 (MR angiography, MRA)、PWI-DWI 不匹配、DWI-FLAIR 不匹配等多模式影像学技术能够及时发现 WUS 患者的颅内病变情况, 提供了更多组织缺血评估客观数据, 识别早期 WUS 的梗死核心区以及周边的缺血半暗带 (ischemic penumbra) 情况, 使得一部分 WUS 患者能够得到溶栓治疗, 因此获得最佳的治疗方案及良好预后。2021 年发布在《中国神经精神疾病杂志》的中国首份《急性脑梗死缺血半暗带临床评估和治疗中国专家共识》^[6]提到, 人工智能辅助分析软件 (RAPID、F-STROKE、E-STROKE 等) 能够早期准确计算梗死核心和缺血半暗带体积, 其快速、自动化和定量的判定, 弥补了主观判定的缺陷, 尤其 F-STROKE 软件与 RAPID 分析工具在核心梗死区和缺血半暗带测量中具有良好的一致性^[7]。RAPID、F-STROKE、E-STROKE 等高效智能软件可以快速分析评估, 为临床进一步迅速、科学地做出指导, 为诊疗方案提供更多依据和信息。

2 CT 及相关技术在 WUS 中的应用

过去研究 AIS 是通过 CT 发现脑缺血性损害征象和动脉闭塞征象, 以及根据征象出现时间早晚来判断缺血程度, 并进一步判断是否能行溶栓治疗。目前的文献中, 许多比较 WUS 患者和已知发作时间的卒中患者的临床和放射学特征的研究没有发现卒中严重程度或早期缺血性改变 (early ischemic changes, EIC) 的重大差异^[8], 因此进一步推断 WUS 可能发生在醒来之时或者醒来之前很短暂的时间内。如果这些患者能在发病时及时就医, 仍有可能具有溶栓治疗的资格。欧洲急性卒中协作试验首先提出 CT 表现出的 EIC 在溶栓病例的选择中有非常重要的作用, 认为 EIC 范围小于 1/3 大脑中动脉 (middle cerebral artery, MCA) 供血区的患者溶栓治疗中获益最大且出血风险最低; 当 EIC > 1/3 MCA 供血区时, 溶栓治疗不仅不能改善症状, 反而会增高颅内出血的风

险^[9]。针对 EIC 的判断, 2000 年出现了 Alberta 早期 CT 评分 (ASPECTS 评分), 这是一种半定量评价 MCA 供血区 EIC 的方法。对于早期缺血, 更加敏感的检查手段可以提高敏感性、可靠性及特异性。有研究发现, 发病 4 h 内就诊的中风患者 ASPECTS 评分与觉醒中风患者的 ASPECTS 评分没有明显差异^[10]。目前 ASPECTS 评分不局限于 CT, 也可应用于 MRI, 但是实际应用中两者并无统计学差异。因此 ASPECTS 评分对于 WUS 中大脑中动脉供血区病变的早期评估也有重要意义。

3 MRI 及相关技术在 WUS 中的应用

WUS 的头颅磁共振检查比头颅 CT 能提供更多大脑梗死区域相关的病理生理信息。一个基于 DWI、PWI 和 FLAIR 序列的研究发现 WUS 和清醒时中风 (awake onset stroke, AOS) 溶栓后有相似的效果^[11]。

3.1 PWI-DWI 不匹配

定义了缺血半暗带, 即血管再通 (溶栓/取栓) 的有效治疗区域独立于时间窗之外。在 MRI 中, DWI 代表梗死核心; PWI 代表严重低灌注区域; FLAIR 代表数小时后才能显示的急性缺血病灶。缺血半暗带被定义为脑卒中超急性期, 脑组织的低灌注程度低于缺血核心, PWI 范围大于 DWI, 即 PWI-DWI 不匹配, 如果采取及时有效的治疗, 可以逆转受损的神经元功能障碍^[12]。既往有关 AOS 的影像研究中 PWI-DWI 不匹配程度是预测再灌注治疗反应的重要因素, 不匹配程度越大, 从再灌注治疗中的获益也越大。最近也有研究证实, PWI-DWI 不匹配在 AOS 患者中的评估价值同样可应用于 WUS 患者时间窗的评估^[13]。

3.2 DWI-FLAIR 不匹配

评估病灶形成的时间, 即推测大致发病时间窗。脑卒中超急性期, DWI 表现为缺血区域高信号, 而 FLAIR 尚未出现异常信号影, 即 DWI-FLAIR 不匹配。Huisa BN 等^[14]的研究结果提示, 很大比例的 WUS 患者有 DWI-FLAIR 不匹配, 表明最近发生了卒中。与 PWI 检查相较而言, FLAIR 的优势在于无需静脉注射造影剂, 可以在一定程度上为患者溶栓治疗赢得时间。2020 年发表在柳叶刀上的 1 篇荟萃分析表明, 对于 DWI-FLAIR 不匹配的 WUS 患者, 与安慰剂或标准治疗相比, 行静脉重组组织纤溶酶原激活剂 (intravenous recombinant tissue plasminogen activator, IV rt-PA) 治疗在 90 d 时可产生更好的功能结果。尽管症状性颅内出血风险增加, 但所有功能结果均观察到净获益。尽管应用阿替普酶 (rt-PA) 治疗的死亡人数多于安慰剂, 但严重残疾或死亡的病例较少^[15]。然而, 按 DWI-FLAIR 不匹配来选择 WUS 溶栓患者具

有一定的局限性,如 MRI 检查急性脑梗死患者敏感性较低^[16]及缺乏严格客观的标准来评判“不匹配”的定义等。

根据 2021 年 2 月 19 日发布于 *European Stroke Journal* 的最新指南——《欧洲卒中组织(ESO)急性缺血性卒中静脉溶栓指南》^[17],对于 WUS 患者,如果发现发病到最后正常的时间超过 4.5 h,磁共振提示 DWI-FLAIR 不匹配,强推荐使用 rt-PA 静脉溶栓;WUS 患者如果从睡眠中点开始计算的 9 h 内出现头颅 CT 或磁共振的核心/灌注不匹配,亦建议使用 rt-PA 静脉溶栓。

3.3 磁共振新兴相关技术

近年来,还有对磁共振相关技术如临床表现-DWI 不匹配^[18-19]及 MRA-DWI 不匹配^[20-22]的相关研究。MRA-DWI 不匹配是 DEFUSE 2 的 PWI-DWI 不匹配的有希望替代方案,用于血管内卒中试验中的患者选择^[23]。上述 2 种方法虽尚未被用于 WUS 临床试验,但已打破了传统时间窗的限制,有希望在未来应用于筛选出发病超过 4.5~6 h 却仍有溶栓治疗机会的 WUS 患者。

4 其他影像序列

另有文献报道了一些先进的影像序列^[24]用于筛选有可能从溶栓治疗中获益的 WUS 患者,例如量化 T2 序列、T1rho 序列以及钠 MRI。Siemonsen 等的 1 项研究建议使用量化 T2 序列来预测中风发作时间;T1rho 序列也在大鼠中风模型中被证明可能有助于 FLAIR 阴性扫描识别早期卒中的特异性;在一些非人类灵长类动物模型中,钠 MRI 提示伴随卒中时间的延长,钠 MRI 序列的成像异常增大,故有人推测,钠成像异常最小的患者可以安全接受再灌注治疗。但对这几种影像序列的研究尚处于动物试验阶段,并未应用于人类大脑缺血性卒中的影像评估中。

5 小结

综上所述,WUS 是 AIS 中占比较大的一类卒中,人们对它的了解及研究均通过与已知的 AOS 相关研究结果相比较而进行,WUS 与 AOS 除了在致病危险因素、临床表现等有相似性外,两者最大的不同在于 WUS 发病时间不明,这也进一步影响了入院患者下一步诊疗方案的选择。目前针对 AIS 患者行 IV rt-PA 治疗的指南是基于症状出现和开始治疗之间的时间。对于出现症状后 4.5 h 内出现 AIS 的患者,建议使用 IV rt-PA^[25]。AOS 患者可以根据明确的发病时间确定是否在静脉溶栓治疗的时间窗内,WUS 患者则常常因为不明确的发病时间点被静脉溶栓指南排除在外。为了打破传

统时间窗的限制,为更多患者带来可能康复的机会,相关脑影像的研究势在必行。当前 WUS 影像学相关研究旨在使用来自神经影像学的信息来预估中风发作时间,从而评估在 WUS 患者中行 IV rt-PA 治疗的安全性和有效性^[26]。通过多模式影像技术,尤其是 DWI-FLAIR 不匹配和 PWI-DWI 不匹配等技术,发现 AIS 患者中的缺血半暗带组织是挽救卒中患者可靠的新证据,有望使用组织时间窗这一概念代替传统时间窗,打破 4.5~6 h 的桎梏,这也为 WUS 患者的诊疗带来新思路。WUS 发病的时间生物学模式表明,在血压、心率等的昼夜节律波动和房颤发作规律的影响下,在早晨即接近清醒的时刻频率较高^[27],这就使得部分 WUS 患者有望从 rt-PA 静脉溶栓治疗中获益。随着影像学不断发展,多模态 MRI 或 CT 扫描可能是延长 WUS 时间窗的最佳方法^[28]。各种新的影像学方法的出现,也为我们提供了更多挽救卒中患者缺血半暗带的时间与机会。飞速发展的影像技术作为必不可少的医疗工具,为 WUS 的诊治提供了一个高效、可扩展的全新选择。人工智能辅助分析软件的兴起,也使人们对梗死核心和缺血半暗带的判定更客观准确,但因其技术的新兴,虽然得到了国内专家们的推荐,目前却并未在我国的卒中中心广泛普及。随着科学技术的发展与成熟,医疗与人工智能的跨域合作产物必将进一步提升人类的医疗水平,为挽救更多生命作出贡献。

参 考 文 献

- [1] 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.
- [2] Zhang WY, Li Q, Zou N, et al. Clinical characteristics and functional outcomes of wake-up stroke in the Chinese population[J]. *Eur Neurol*, 2020, 83(2): 138-146.
- [3] Jung S, Gralla J, Fischer U, et al. Safety of endovascular treatment beyond the 6-h time window in 205 patients[J]. *Eur J Neurol*, 2013, 20(6): 865-871.
- [4] Puig J, Shankar J, Liebeskind D, et al. From “time is brain” to “imaging is brain”: a paradigm shift in the management of acute ischemic stroke[J]. *J Neuroimaging*, 2020, 30(5): 562-571.
- [5] 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.
- [6] 党超, 卢洁, 宋海庆, 等. 急性脑梗死缺血半暗带临床评估和治疗中国专家共识[J]. *中国神经精神疾病杂志*, 2021, 47(6): 324-335.

- Dang C, Lu J, Song HQ, et al. Chinese expert consensus on clinical evaluation and treatment of ischemic penumbra in acute cerebral infarction[J]. Chin J Nerv Ment Dis, 2021, 47(6): 324–335.
- [7] Shi Z, Li J, Zhao M, et al. Baseline cerebral ischemic core quantified by different automatic software and its predictive value for clinical outcome[J]. Front Neurosci, 2021, 15: 608799.
- [8] 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.
- [9] Hacke W, Kaste M, Fieschi C, et al. Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute hemispheric stroke. The European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS) [J]. JAMA, 1995, 274(13): 1017–1025.
- [10] 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.
- [11] 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.
- [12] Reid E, Graham D, Lopez-Gonzalez MR, et al. Penumbra detection using PWI/DWI mismatch MRI in a rat stroke model with and without comorbidity: comparison of methods[J]. J Cereb Blood Flow Metab, 2012, 32(9): 1765–1777.
- [13] 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.
- [14] Huisa BN, Liebeskind DS, Raman R, et al. Diffusion-weighted imaging–fluid attenuated inversion recovery mismatch in nocturnal stroke patients with unknown time of onset[J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2013, 22(7): 972–977.
- [15] Thomalla G, Boutitie F, Ma H, et al. Intravenous alteplase for stroke with unknown time of onset guided by advanced imaging: systematic review and meta-analysis of individual patient data[J]. Lancet, 2020, 396(10262): 1574–1584.
- [16] 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.
- [17] Berge E, Whiteley W, Audebert H, et al. European Stroke Organisation (ESO) guidelines on intravenous thrombolysis for acute ischaemic stroke[J]. Eur Stroke J, 2021, 6(1): I–LXII.
- [18] Deguchi I, Takeda H, Furuya D, et al. Significance of clinical–diffusion mismatch in hyperacute cerebral infarction[J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2011, 20(1): 62–67.
- [19] Nogueira RG, Kemmling A, Souza LM, et al. Clinical diffusion mismatch better discriminates infarct growth than mean transit time–diffusion weighted imaging mismatch in patients with middle cerebral artery–M1 occlusion and limited infarct core[J]. J Neurointerv Surg, 2017, 9(2): 127–130.
- [20] Lansberg MG, Thijs VN, Bammer R, et al. The MRA–DWI mismatch identifies patients with stroke who are likely to benefit from reperfusion[J]. Stroke, 2008, 39(9): 2491–2496.
- [21] Deguchi I, Takeda H, Furuya D, et al. Significance of magnetic resonance angiography–diffusion weighted imaging mismatch in hyperacute cerebral infarction[J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2012, 21(2): 108–113.
- [22] Deguchi I, Dembo T, Yoshimura S, et al. Relationship between magnetic resonance angiography–diffusion-weighted imaging mismatch and clinical outcome in endovascular treatment for acute ischemic stroke: subgroup analysis of the Recovery by Endovascular Salvage for Cerebral Ultra-acute Embolism: Japan Registry[J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2014, 23(6): 1471–1476.
- [23] Mishra NK, Albers GW, Christensen S, et al. Comparison of magnetic resonance imaging mismatch criteria to select patients for endovascular stroke therapy[J]. Stroke, 2014, 45(5): 1369–1374.
- [24] Wu O, Schwamm LH, Sorensen AG. Imaging stroke patients with unclear onset times[J]. Neuroimaging Clin N Am, 2011, 21(2): 327–344, xi.
- [25] 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, 2008, 359(13): 1317–1329.
- [26] 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.
- [27] Peter-Derex L, Derex L. Wake-up stroke: from pathophysiology to management[J]. Sleep Med Rev, 2019, 48: 101212.
- [28] Zhang YL, Zhang JF, Wang XX, et al. Wake-up stroke: imaging-based diagnosis and recanalization therapy[J]. J Neurol, 2021, 268(11): 4002–4012.

(责任编辑:冉明会)