

醒后缺血性卒中高齡患者静脉溶栓后 临床结局的影响因素分析

翟丽萍^{1,2}, 陈智才¹, 严慎强¹, 钟根龙¹, 张 圣¹, 徐梦骏¹, 楼 敏¹

1. 浙江大学医学院附属第二医院神经内科, 浙江 杭州 310009

2. 嘉兴市第二医院神经内科, 浙江 嘉兴 314000

[摘要] 目的:分析接受静脉溶栓治疗的醒后缺血性卒中(WUIS)患者的临床特征及预后,并着重探讨高龄对WUIS静脉溶栓患者临床结局和出血转化的影响。方法:回顾性分析2009年5月至2015年5月期间浙江大学医学院附属第二医院神经内科在多模式影像学检查指导下的重组组织型纤溶酶原激活剂静脉溶栓治疗的WUIS病例资料。出血转化参照ECASS II标准,临床结局评估采用3个月时改良Rankin量表(mRS)评分,mRS≤3分定义为神经功能结局良好。采用单因素及二元logistic回归分析年龄对溶栓后出血转化风险以及神经功能结局的影响。结果:2009年5月至2015年5月共有600例缺血性卒中患者接受静脉溶栓治疗,其中68例为WUIS。单因素分析结果显示:相较于年龄<80岁的WUIS患者,年龄≥80岁的WUIS患者中男性(41.2%与76.5%, $P=0.007$)及吸烟者(11.8%与43.1%, $P=0.019$)比例低,心源性卒中(64.7%与35.3%, $P=0.034$)比例高,溶栓后出血转化差异无统计学意义,但神经功能良好的比例低(52.9%与78.4%, $P=0.043$)。以临床结局良好为因变量行二元logistic回归分析发现,高龄不是溶栓后3个月神经功能良好的独立影响因素($OR=0.524, 95\% CI:0.141\sim1.953, P=0.336$)。以出血转化为因变量行二元logistic回归分析发现,合并心房颤动是WUIS患者溶栓后发生出血转化的独立影响因素($OR=4.947, 95\% CI:1.194\sim20.506, P=0.028$),而年龄则不是WUIS患者溶栓后发生出血转化的独立影响因素($OR=1.039, 95\% CI:0.972\sim1.111, P=0.262$)。结论:高龄不增加WUIS患者
在多模式影像检查指导下的溶栓后出血转化风险,也不独立影响其神经功能转归。



[关键词] 卒中/药物治疗;脑缺血;体层摄影术;X线计算机;数字减影血管造影;组织型纤溶酶原激活物/治疗应用;血栓溶解疗法;出血;Logistic模型;治疗结果

[中图分类号] R743 **[文献标志码]** A

Older age is not related to hemorrhagic transformation and

收稿日期:2015-09-08 接受日期:2015-10-20

基金项目:浙江省重大科技专项计划(2013C03043-3);国家自然科学基金(81171095, 81471170)

第一作者:翟丽萍(1981-),女,硕士研究生,主治医师,主要从事神经病学研究;E-mail:xixiyizhu@163.com;http://orcid.org/0000-0002-1075-0871

通讯作者:楼 敏(1976-),女,博士,教授,主任医师,博士生导师,从事神经病学研究;E-mail:loumingxc@vip.sina.com;http://orcid.org/0000-0002-6627-064X

favorable outcomes in patients with wake-up ischemic stroke undergoing intravenous thrombolytic therapy

ZHAI Li-ping^{1,2}, CHEN Zhi-cai¹, YAN Shen-qiang¹, ZHONG Gen-long¹, ZHANG Sheng¹, XU Meng-jun¹, LOU Min¹ (1. Department of Neurology, the Second Affiliated Hospital, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310009, China; 2. Department of Neurology, the Second Hospital of Jiaying, Jiaying 314000, China) Corresponding author: LOU Min, E-mail: loumingxc@vip.sina.com

[**Abstract**] **Objective:** To investigate factors related to hemorrhagic transformation and favorable outcomes in wake-up ischemic stroke (WUIS) patients undergoing intravenous thrombolytic therapy. **Methods:** Clinical data of 600 patients undergoing multimodal image-guided intravenous recombinant tissue plasminogen activator (rt-PA) therapy in Department of Neurology, the Second Affiliated Hospital, Zhejiang University School of Medicine center from May 2009 to May 2015 were retrospectively analyzed. Among 600 patients, 68 were diagnosed as WUIS including 17 cases aged 80 or older. Hemorrhagic transformation within the first 24 h after thrombolysis was assessed according to ECASS II criteria. Favorable outcome was defined as three-month modified Rankin Scale (mRS) 0-3. Univariate and binary logistic regression were used to analyze the risk factors of hemorrhagic transformation and poor clinical outcomes in WUIS patients. **Results:** Univariate analysis showed that WUIS patients aged ≥ 80 years had a lower rate in males (41.2% vs 76.5%, $P=0.007$), smokers (11.8% vs 43.1%, $P=0.019$) and favorable outcome (52.9% vs 78.4%, $P=0.043$); and a higher rate of cardiac embolism (64.7% vs 35.3%, $P=0.034$) compared with those aged <80 years. Binary logistic regression showed that age was not an independent risk factor for favorable outcome ($OR=0.524$, 95% $CI: 0.141-1.953$, $P=0.336$) or hemorrhagic transformation ($OR=1.039$, 95% $CI: 0.972-1.111$, $P=0.262$). **Conclusion:** Older age is not related to the favorable outcome or hemorrhagic transformation in WUIS patients undergoing multimodal image-guided intravenous thrombolytic therapy.

[**Key words**] Stroke/drug therapy; Brain ischemia; Tomography, X-ray computed; Angiography, digital subtraction; Tissue plasminogen activator/therapeutic use; Thrombolytic therapy; Hemorrhage; Logistic models; Treatment outcome

[J Zhejiang Univ (Medical Sci), 2015,44(6):638-644.]

醒后缺血性卒中(wake-up ischemic stroke, WUIS),又称醒后卒中或觉醒卒中,指患者入睡未发生,而在醒来时发现存在新发神经功能缺损症状的急性缺血性卒中。国外有研究报道,WUIS 占有急性缺血性卒中的 14.0%~29.6%^[1-3]。由于确切的起病时间无法确定,根据惯例以“最后正常”的时间计算时间窗,故 WUIS 患者就诊时往往超过常规溶栓治疗的时间窗。另外,各国对高龄卒中患者的静脉溶栓治疗一直存在争议,目前

国内外静脉溶栓的主要目标人群仍是 80 岁以下^[4-5]。本研究旨在回顾性分析本中心静脉溶栓患者的临床资料,探讨 WUIS 患者尤其是高龄患者进行静脉溶栓治疗的安全性和有效性,以期为临床实践提供依据。

1 对象与方法

1.1 对象

收集 2009 年 5 月至 2015 年 5 月期间在浙江

大学医学院附属第二医院进行静脉溶栓治疗的 WUIS 且高龄(年龄 ≥ 80 岁)患者的基本资料,包括年龄、性别、溶栓前美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分、既往病史(包括高血压病、糖尿病、心房颤动、卒中或短暂性脑缺血发作史等)、吸烟史、溶栓前收缩压、溶栓前舒张压、溶栓前血糖水平等;溶栓后 24 h 复查 NIHSS 评分;溶栓后 3 个月随访评估改良 Rankin 量表(mRS)评分。溶栓治疗适宜人群均未设置年龄上限,超过溶栓时间窗者(发病 4.5~9.0 h)以及 WUIS 患者均利用 CT 灌注扫描或多模式 MRI 指导溶栓治疗,其他适应证和禁忌证参考相关指南^[4-5]。本研究经浙江大学医学院附属第二医院伦理委员会批准,所有患者均签署知情同意书。

1.2 影像学检查及参数

CT 灌注扫描采用双源 CT(德国西门子公司)成像系统,检查序列包括 CT 平扫、全脑容积灌注 CT 扫描。以 6 mL/s 的速度经外周静脉推注 60 mL 对比剂碘帕醇注射液(上海博莱科信谊药业有限公司),后续以 6 mL/s 的速度推注 20 mL 生理盐水。扫描参数为:z 轴 100 mm,80 kV,120 mAs,延迟 4 s 开始,扫描总时间为 67.98 s,共采集 26 个时间点,层厚 = 10 mm,准直 = 32 mm \times 1.2 mm。多模式 MRI 在 3.0 T 磁共振仪器(Signa Excite HD,美国通用电气公司)上完成,所用线圈为 8 通道头颅线圈。检查序列包括弥散加权成像(DWI)、磁敏感加权成像、灌注加权成像(PWI)、磁共振血管成像以及液体衰减反转恢复序列。其中部分扫描序列和所用参数如下:DWI:TR/TE = 4000/69.3 ms,矩阵大小 = 160 \times 160, b 值 = 1000 s/mm²,沿着 3 个正交方向,单次激发,扫描时间 32 s;PWI:TR/TE = 1500/30 ms,矩阵大小 = 128 \times 128,单次激发,重复扫描次数 50 次,扫描时间 75 s。扫描开始后 5 s 注射造影剂,造影剂流速 4~5 mL/s,造影剂剂量 15 mL,等剂量生理盐水推注。

后期图像由 MISTar 软件(澳大利亚 Apollo 医学影像技术)计算重建,应用校正动脉延迟、分散效应的单值去卷积算法自动去卷积化计算,生成脑血流量(cerebral blood flow, CBF)图、脑血容量(cerebral blood volume, CBV)图、平均通过时间(mean transit time, MTT)图、延迟时间图;选择不校正延迟的 SVD 算法,得到脑血流达峰时间

(Tmax)图。定义 Tmax ≥ 6 s 的脑区为低灌注区, DWI 上高信号或者 CT 灌注上相对脑血流量少于 30% 的区域为梗死核心区,对于存在低灌注体积和核心梗死体积不匹配,即低灌注体积/核心梗死体积 $\geq 120\%$,且低灌注体积-核心梗死体积 ≥ 10 mL 的缺血性卒中患者,给予静脉溶栓治疗^[6-7]。

1.3 溶栓治疗方法

溶栓治疗均选用德国勃林格英格翰国际公司生产的重组组织型纤溶酶原激活剂(recombinant tissue plasminogen activator, rt-PA, 商品名爱通立),规格有 50 mg/支和 20 mg/支两种干粉制剂。溶栓剂量按照指南规定的 0.9 mg/kg 体质量,最大剂量不超过 90 mg,首剂 10% 剂量静脉推注,剩余 90% 剂量 60 min 静脉微泵注射^[5]。

1.4 溶栓后 24 h 出血转化评价

颅内出血转化参照 ECASS II 标准^[8]分为两型:①出血性脑梗死(hemorrhagic infarction, HI):梗死灶边缘少量渗血或梗死范围内片状出血灶,但无占位效应;②脑实质血肿(parenchymal hemorrhage, PH):有血肿,伴明显占位效应。症状性出血定义为 24 h 内引起神经系统功能恶化(NIHSS 增加 ≥ 4 分)的出血。

1.5 病因判断和临床结局评定

病因分型参照 TOAST(Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment)标准^[9]。3 个月 mRS ≤ 3 分定义为神经功能良好。

1.6 统计学方法

应用 SPSS 22.0 统计学软件进行分析。符合正态分布的连续变量以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组间比较使用独立样本 *t* 检验;非正态分布的连续变量以中位数和四分位距 [$M(Q_1 \sim Q_3)$] 表示,两组间比较采用非参数检验;分类变量以 $n(\%)$ 表示,两组间比较采用卡方检验。单因素分析中 $P \leq 0.10$ 的变量作为自变量进入多因素 logistic 回归分析模型。采用二元 logistic 回归分别以出血转化和 3 个月结局良好为因变量分析溶栓后出血转化及 3 个月神经功能结局的独立影响因素,以优势比(odds ratio, OR)及其 95% 可信区间(confidential interval, CI)表示。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者一般情况

2009年5月至2015年5月共有600例急性缺血性卒中患者接受静脉溶栓治疗,其中68例为WUIS,其中男性46例(67.6%),女性22例(32.4%),年龄(68.7 ± 14.24)岁,基线NIHSS为10(5~15)分。溶栓24h后发生出血转化20例(29.4%),其中脑实质出血5例(7.4%)、症状性出血3例(4.4%),3个月神经功能良好者49例(72.1%)。

2.2 WUIS患者的临床特征及静脉溶栓后出血转化、预后分析

年龄 ≥ 80 岁的WUIS患者17例,其中男性7例(41.2%),基线NIHSS为8.5(7~13)分,3个月神经功能良好者9例(52.9%),无一例出现脑

实质出血及症状性出血。单因素分析显示:相较于年龄 < 80 岁的WUIS患者,年龄 ≥ 80 岁的WUIS患者男性(41.2%与76.5%, $P=0.007$)及吸烟者(11.8%与43.1%, $P=0.019$)比例低,心源性卒中(64.7%与35.3%, $P=0.034$)比例高,而溶栓后发生出血转化差异无统计学意义,神经功能良好的比例较低(52.9%与78.4%, $P=0.043$),详见表1。

以临床结局良好为因变量行二元logistic回归分析发现,高龄不是WUIS患者溶栓后3个月神经功能良好的独立影响因素。以出血转化为因变量行二元logistic回归分析发现,心房颤动史是WUIS患者溶栓后发生出血转化的独立影响因

表1 WUIS及高龄患者的基线特征和临床结局分析

Table 1 Comparison of baseline characteristics and clinical outcomes among WUIS and older patients

[$n(\%)$ 或($\bar{x} \pm s$)或 $M(Q_1 \sim Q_3)$]

变量	WUIS				年龄 ≥ 80 岁			
	年龄 < 80 岁 ($n=51$)	年龄 ≥ 80 岁 ($n=17$)	检验值	P 值	WUIS ($n=17$)	非WUIS ($n=90$)	检验值	P 值
基线特征								
男性	39(76.5)	7(41.2)	7.257	0.007	7(41.2)	40(44.4)	0.062	0.803
高血压病史	36(70.6)	14(82.4)	0.907	0.341	14(82.4)	68(75.6)	0.369	0.544
糖尿病病史	8(15.7)	5(29.4)	1.553	0.213	5(29.4)	20(22.2)	2.723	0.099
心房颤动史	19(37.3)	10(58.8)	2.425	0.119	10(58.8)	51(56.7)	0.027	0.869
短暂性脑缺血 发作或卒中史	9(17.6)	6(35.2)	2.309	0.129	6(35.2)	12(13.3)	4.928	0.026
吸烟	22(43.1)	2(11.8)	5.495	0.019	2(11.8)	18(20.0)	0.638	0.424
溶栓前收缩压 (mm Hg)	147.5 ± 21.03	152.8 ± 22.16	0.074	0.786	152.8 ± 22.16	154.7 ± 21.37	0.276	0.921
溶栓前舒张压 (mm Hg)	84.1 ± 12.76	79.7 ± 12.04	0.001	0.977	79.7 ± 12.04	81.0 ± 15.01	0.988	0.323
溶栓前血糖水平 (mmol/L)	7.2 ± 2.64	8.8 ± 3.79	2.878	0.095	8.8 ± 3.79	8.1 ± 3.23	1.327	0.252
基线NIHSS	10(5~16)	8.5(7~13)	-0.192	0.848	8.5(7~13)	13(7.75~17.00)	-1.667	0.096
TOAST病因分型								
大动脉粥样硬化性	14(27.5)	4(23.5)	0.101	0.751	4(23.5)	16(17.8)	0.287	0.592
心源性	18(35.3)	11(64.7)	4.509	0.034	11(64.7)	52(57.8)	0.283	0.594
小动脉闭塞性	6(11.8)	1(5.9)	0.478	0.489	1(5.9)	1(1.1)	1.746	0.186
其他原因	0(0.0)	0(0.0)			0(0.0)	1(1.1)	0.193	0.661
不明原因	13(25.5)	1(5.9)	2.998	0.083	1(5.9)	16(17.8)	1.588	0.208
临床结局								
溶栓后24h NIHSS	7(3~13)	6(3.25~11.5)	-0.038	0.970	6(3.25~11.5)	10(2~15)	-0.839	0.401
溶栓后出血转化	14(27.5)	6(35.3)	0.378	0.539	6(35.3)	34(37.8)	0.038	0.846
脑实质出血	5(9.8)	0(0.0)	1.799	0.180	0(0.0)	9(10.0)	1.856	0.173
症状性出血	3(5.9)	0(0.0)	1.046	0.306	0(0.0)	4(4.4)	0.785	0.376
3个月时mRS 0~3	40(78.4)	9(52.9)	4.115	0.043	9(52.9)	43(47.8)	0.153	0.696

素,而年龄则不是 WUIS 患者溶栓后发生出血转化的独立影响因素。详见表 2。

2.3 高龄患者的临床特征及静脉溶栓后出血转化、预后分析

年龄 ≥ 80 岁的非 WUIS 患者有 90 例,男性占 44.4% (40/90), 年龄 (83.5 ± 3.29) 岁, 基线 NIHSS 为 13 (7.75 ~ 17) 分。年龄 ≥ 80 岁的患者中,与非 WUIS 患者相比,WUIS 患者具有更高比例的卒中或短暂性脑缺血发作史 (35.2% 与 13.3%, $P = 0.026$), 而溶栓后发生出血转化 (35.3% 与 37.8%, $P = 0.846$) 和 3 个月神经功能良好者比例 (52.9% 与 47.8%, $P = 0.696$) 差异均无统计学意义。见表 1。

3 讨论

溶栓治疗是目前大型随机对照试验证实有效的针对急性缺血性卒中的特异性治疗方法^[4]。按照传统的溶栓时间窗定义,多数 WUIS 患者被排除在溶栓之外,目前越来越多的观点趋向于认为 WUIS 的发病接近于睡醒的时间,因此推测至少有部分患者有望从溶栓中获益。我们的研究发现,高龄不增加 WUIS 患者静脉溶栓后出血转化的风险,也不独立影响 WUIS 患者静脉溶栓后神经功能良好的结局。

出血转化是急性缺血性卒中静脉溶栓治疗最常见的并发症,影响其安全性和有效性,尤其是症状性出血。既往对溶栓治疗是否增加 WUIS 患者

颅内出血的风险尚无定论,一直存在争议^[10-11]。本研究发现,对于年龄 ≥ 80 岁的患者,WUIS 者与非 WUIS 者溶栓后出血转化的发生率类似,且无一例 WUIS 溶栓后出现症状性出血和脑实质出血,两组间溶栓后 3 个月神经功能结局亦无显著差异。这些结果初步提示,对高龄的 WUIS 患者进行溶栓治疗是安全有效的,这可能与本中心利用多模式影像学检查选择 WUIS 溶栓适宜患者有关。依据传统卒中发病时间窗的确定方式,多数 WUIS 患者失去了溶栓的时机,但神经影像学检查指导下的溶栓将脑组织缺血后病理生理改变的组织时间窗代替传统意义的时间窗,从而为很大一部分患者争取到血运重建的机会。随着多模式 MR 的发展,利用 PWI/DWI 不匹配引导的静脉溶栓治疗已取得相对广泛的共识;CT 灌注扫描也因其快速简便等优点在溶栓治疗中具有重要的临床指导价值。既往 Kim 等^[12]研究单纯依据头颅 CT 对 WUIS 患者进行溶栓治疗,结果发现 WUIS 患者较非 WUIS 患者临床预后更差。而本研究结果则提示,以多模式影像学检查为依据选择 WUIS 患者进行溶栓治疗的风险及获益评估是合理的。

已有研究显示,无论是否接受溶栓,高龄卒中患者比低龄卒中患者增加两倍左右的病死率及病残率^[13]。Knoflach 等^[14]也指出,年龄超过 80 岁的卒中患者往往有更复杂的基础疾病和更多的既往残障,所以本身就有更高的病死率和致残率。本文资料单因素分析结果也提示,与年龄 < 80 岁

表 2 WUIS 患者溶栓后发生出血转化及 3 个月神经功能良好的单因素和多因素分析

Table 2 Univariate and multivariate analyses of risk factors for hemorrhagic transformation and favorable neurological outcomes of WUIS patients after thrombolysis treatment

因素	单因素分析		多因素分析	
	χ^2 值或 F 值	P 值	OR 值(95% CI)	P 值
溶栓后出血转化				
年龄(岁)	3.189	0.079	1.039(0.972 ~ 1.111)	0.262
男性	0.757	0.384	0.441(0.157 ~ 2.160)	0.418
心房颤动史	8.667	0.003	4.947(1.194 ~ 20.506)	0.028
溶栓前血糖水平(mmol/L)	3.313	0.073	1.031(0.861 ~ 1.235)	0.737
心源性栓塞	3.488	0.062	0.836(0.195 ~ 3.593)	0.810
神经功能良好				
年龄 ≥ 80 岁	4.115	0.043	0.524(0.141 ~ 1.953)	0.336
男性	2.716	0.099	1.982(0.576 ~ 6.815)	0.278
心房颤动史	1.075	0.300	0.662(0.209 ~ 2.100)	0.484
糖尿病病史	3.352	0.067	0.624(0.108 ~ 3.615)	0.599
溶栓前血糖水平(mmol/L)	6.329	0.014	0.899(0.698 ~ 1.158)	0.410

的 WUIS 患者比较,年龄 ≥ 80 岁 WUIS 患者的神经功能良好者相对较少(52.9% 与 78.4%, $P = 0.043$)。但进行校正基线因素的多因素分析后发现,高龄并不独立影响患者溶栓后 3 个月的神经功能,可见高龄本身并非溶栓后预后不良的因素,临床需要同时分析高龄患者的合并疾病等。

Manawadu 等^[15]曾研究不同年龄段 WUIS 患者溶栓与不溶栓临床预后的差异,发现 ≤ 80 岁的 WUIS 患者溶栓与未溶栓的预后差异无统计学意义,而超过 80 岁的 WUIS 患者接受溶栓可获益,因为如果不积极治疗,其可能面临更差的临床结局。未来需要前瞻性收集 WUIS 患者的资料,比较溶栓与未溶栓的预后,判断年龄因素是否对 WUIS 患者溶栓治疗后的获益产生上述影响。

从本研究的基线资料可见,年龄 < 80 岁的 WUIS 患者男性、吸烟者较多;年龄 ≥ 80 岁患者则以女性居多,心源性栓塞发生率高。回顾以往基于中国人群的研究^[16-17],急性缺血性卒中发病率在男女之间有差异,低龄患者男性高于女性,但 80 岁以上女性患者比例远高于男性;年龄 ≥ 80 岁患者心脏病、心房颤动发生率更高,心源性栓塞比例也随之升高,本研究人群基本与此一致。另外,与年龄 ≥ 80 岁的非 WUIS 患者比较,年龄 ≥ 80 岁的 WUIS 患者既往有更高比例的卒中或短暂性脑缺血发作史。我们推测,这可能是与更多额外的危险因素如呼吸睡眠暂停综合征、血液黏滞度、自主神经功能的昼夜节律等参与了 WUIS 的形成有关^[18-19]。因病例数有限,尚待更多临床资料证实。

本研究也发现,心房颤动是 WUIS 患者溶栓后出血转化的独立危险因素,该结果与既往整体人群溶栓的研究一致^[20-22]。同时,心房颤动并不独立影响 WUIS 患者溶栓后 3 个月的神经功能。心房颤动可能通过增加溶栓后严重低灌注区的再灌注而改善患者临床结局,同时通过增加出血转化的可能性而对临床结局造成不良影响^[22]。

总之,WUIS 患者和高龄患者均是溶栓治疗中不容忽视的人群,无论纳入或排除溶栓治疗方案都需要进行详细缜密的评估,而多模式影像学检查有助于这部分患者在溶栓与保守治疗之间找寻到新的“平衡点”。本研究为单中心的回顾性研究,样本量相对小,许多结论需要多中心大样本资料的收集证实,期待未来能有更多的溶栓研究

从单纯的时间窗向精准的“组织窗”转化。

致谢 本研究系国际卒中灌注影像登记(International Stroke Perfusion Imaging Registry,INSPIRE)合作项目,研究对象为 INSPIRE 项目的一部分病例,采用的 MISTar 软件同属于该项目,由澳大利亚 Mark Parsons 教授提供。

参考文献

- [1] TURIN T C, 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.
- [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**, 2013, 22(8):e286-e292.
- [3] MACKEY J, KLEINDORFER D, SUCHAREW H, et al. Population-based study of wake-up strokes [J]. **Neurology**, 2011, 76(19):1662-1667.
- [4] JAUCH E C, SAVER J L, ADAMS H P, et al. Guidelines for the early management of patient with acute ischemic stroke [J]. **Stroke**, 2013, 44: 870-947.
- [5] 中华医学会神经病学分会脑血管病学组急性缺血性脑卒中诊治指南撰写组. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2010 [J]. **中华神经科杂志**, 2010, 43(2): 146-152.
Cerebrovascular Disease Study Group, Chinese Medical Association Branch of Neurology. Chinese guidelines for acute ischemic stroke treatment 2010 [J]. **Chinese Journal of Neurology**, 2010, 43(2): 146-152. (in Chinese)
- [6] CAMPBELL B C V, CHRISTENSEN S, LEVI C R, et al. Comparison of computed tomography perfusion and magnetic resonance imaging perfusion-diffusion mismatch in ischemic stroke [J]. **Stroke**, 2012, 43(10):2648-2653.
- [7] 虞雁南,丁信法,张 圣,等. CT 灌注预测急性缺血性卒中患者缺血半暗带和核心梗死区的最佳灌注参数阈值探讨 [J]. **浙江大学学报(医学版)**, 2014, 43(1):7-13.
YU Yan-nan, DING Xin-fa, ZHANG Sheng, et al. Thresholds of CT perfusion in predicting ischemic penumbra and infarct core in patients with acute ischemic stroke [J]. **Journal of Zhejiang University (Medical Sciences)**, 2014, 43(1): 7-13. (in Chinese)
- [8] LARRUE V, KUMMER R V, MULLER A, et al.

- Risk factors for severe hemorrhagic transformation in ischemic stroke patients treated with recombinant tissue plasminogen activator [J]. **Stroke**, 2001, 32 (2): 438-441.
- [9] ADAMS H P JR, BENDIXEN B H, KAPPELLE L J, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke: definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in acute ischemic stroke treatment[J]. **Stroke**, 1993, 24(1):35-41.
- [10] SILVA G S, LIMA F O, CAMARGO E C, et al. Wake-up stroke: clinical and neuroimaging characteristics [J]. **Cerebrovasc Dis**, 2010, 29 (4):336-342.
- [11] ADAMS H P JR, LEIRA E C, TORNER J C, et al. Treating patients with wake-up stroke: the experience of the AbESTT-II trial[J]. **Stroke**, 2008, 39(12): 3277.
- [12] KIM B J, LEE S H, SHIN C W, et al. Ischemic stroke during sleep: its association with worse early functional outcome [J]. **Stroke**, 2011, 42 (7): 1901-1906.
- [13] WILLEY J Z, ORTEGA-GUTIERREZ S, PETERSEN N, et al. Impact of acute ischemic stroke treatment in patients >80 years of age: the SPOTRIAS consortium experience[J]. **Stroke**, 2012, 43(9):2369-2375.
- [14] KNOFLACH M, MATOSEVIC B, RUCKER M, et al. Functional recovery after ischemic stroke—a matter of age: data from the Austrian stroke unit registry [J]. **Neurology**, 2012, 78(4):279-285.
- [15] MANAWADU D, BODLA S, KEEP J, et al. Influence of age on thrombolysis outcome in wake-up stroke[J]. **Stroke**, 2013, 44(10):2898-2900.
- [16] YAO X Y, LIN Y, GENG J L, et al. Age-and gender-specific prevalence of risk factors in patients with first-ever ischemic stroke in China [J]. **Stroke Res Treat**, 2012, 2012: 136398.
- [17] KONG F Y, TAO W D, HAO Z L, et al. Predictors of one-year disability and death in Chinese hospitalized women after ischemic stroke [J]. **Cerebrovasc Dis**, 2010, 29(3):255-262.
- [18] HSIEH S W, LAI C L, LIU C K. Obstructive sleep apnea linked to wake-up strokes [J]. **J Neurol**, 2012, 259(7):1433-1439.
- [19] AKI T B, PRACHI M M, BRIAN B K. Characteristics of wake-up stroke [J]. **J Stroke**, 2014, 23(6):1296-1299.
- [20] SAPOSNIK G, GLADSTONE D, RAPTIS R, et al. Atrial fibrillation in ischemic stroke: predicting response to thrombolysis and clinical outcomes [J]. **Stroke**, 2013, 44(1):99-104.
- [21] SEET R C, ZHANG Y, WIJEDICKS E F, et al. Relationship between chronic atrial fibrillation and worse outcomes in stroke patients after intravenous thrombolysis [J]. **Arch Neurol**, 2011, 68 (11): 1454-1458.
- [22] 姜一萍, 严慎强, 张圣, 等. 合并心房颤动对急性缺血性卒中患者静脉溶栓治疗后临床结局的影响 [J]. **浙江大学学报(医学版)**, 2014, 43(1):28-35.
- LOU Yi-ping, YAN Shen-qiang, ZHANG Sheng, et al. Impact of atrial fibrillation on clinical outcome in patients with acute ischemic stroke undergoing thrombolytic therapy [J]. **Journal of Zhejiang University (Medical Sciences)**, 2014, 43(1):28-35. (in Chinese)

[本文编辑 沈敏 陈韶华]

(上接第 637 页)

- variability and measurement repeatability of quantitative parameters [J]. **Radiology**, 2015, 274(2): 405-415.
- [24] WU W C, CHEN Y F, TSENG H M, et al. Caveat of measuring perfusion indexes using intravoxel incoherent motion magnetic resonance imaging in the human brain [J]. **Eur Radiol**, 2015, 25 (8): 2485-2492.
- [25] FILLI L, WURNIG M C, LUECHINGER R, et al. Whole-body intravoxel incoherent motion imaging [J]. **Eur Radiol**, 2015, 25(7): 2049-2058.

[本文编辑 沈敏 陈韶华]