

# 尿激酶超时间窗静脉治疗急性脑梗死的研究进展

郭晶晶<sup>1</sup>, 王爱华<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>山东第一医科大学研究生院, 山东 济南

<sup>2</sup>山东第一医科大学第一附属医院神经病学科, 山东 济南

收稿日期: 2023年3月7日; 录用日期: 2023年4月1日; 发布日期: 2023年4月14日

## 摘要

急性脑梗死是脑血管病变引起的疾病, 具有较高的致死致残率, 且发病人数逐年增多, 造成了沉重的负担, 静脉溶栓是经循证医学认证的有效实现再灌注的措施, 但传统的治疗时间窗较窄, 只有少数患者符合标准。多模式磁共振可帮助筛选存在缺血半暗带的超时间窗患者, 使其从静脉溶栓中获益, 本文针对国内外对尿激酶治疗超时间窗急性脑梗死的研究进展进行综述。

## 关键词

急性脑梗死, 尿激酶, 缺血半暗带, 多模式磁共振

# Research Progress of Intravenous Urokinase in the Treatment of Acute Cerebral Infarction beyond the Time Window of Thrombolysis

Jingjing Guo<sup>1</sup>, Aihua Wang<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>Graduate School of Shandong First Medical University, Jinan Shandong

<sup>2</sup>Neurology Department of the First Affiliated Hospital of Shandong First Medical University, Jinan Shandong

Received: Mar. 7<sup>th</sup>, 2023; accepted: Apr. 1<sup>st</sup>, 2023; published: Apr. 14<sup>th</sup>, 2023

\*通讯作者。

## Abstract

Acute cerebral infarction is a disease which is caused by cerebrovascular disturbs. It has a high rate of death and disability. The number of patients is increasing year by year and causing a heavy load. Intravenous thrombolysis is an effective reperfusion measure that is certified by evidence based medicine, but the traditional treatment time window is narrow, and only a few patients meet the standards. Multimode MRI can help to select patient who is beyond therapeutic window but has ischemic penumbra, and make them get benefit from intravenous thrombolysis. This article reviews the research progress of Urokinase in the treatment of acute cerebral infarction in the ultra-time window.

## Keywords

Acute Cerebral Infarction, Urokinase, Ischemic Penumbra, Multimode MRI

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

急性脑梗死,是因脑组织供血障碍造成脑细胞坏死继而出现神经功能缺损的一类临床综合征。全球疾病负担研究数据显示,2019年中国急性脑梗死的发病率及患病率分别为145/10万、1700/10万,在成人致死致残病因中排名第一,而且整体呈上升趋势,给患者、家庭及社会带来巨大的负担[1]。当前被广泛认可的恢复脑血流的方法是静脉溶栓,我国主要应用阿替普酶和尿激酶作为溶栓药物,公认的有效治疗时间窗为4.5 h内或6 h内[2]。但由于医疗资源的限制,加之患者对疾病认识的不足,在上诉时间内到达医院并进行溶栓治疗存在困难,若严格按照时间窗,会使大多数患者丧失有效的治疗机会[3]。随着影像学技术的进步,多模式磁共振被认为是较可行的扩展时间窗的方法,可为患者制定个性化的诊治方案,提高患病人群的整体治疗率。本研究现就尿激酶超时间窗静脉治疗急性脑梗死的研究进展综述如下。

## 2. 缺血半暗带

急性脑梗死超时间窗治疗的理论基础是存在缺血半暗带,这个概念最初于1981年由Astrup等提出[4]。急性缺血期的脑组织由中心坏死区及周围缺血半暗带组成,前者处于“膜泵衰竭”,局部脑血流 $< 10 \text{ ml}/(100 \text{ g}\cdot\text{min})$ ;后者处于“突触传递衰竭”,局部脑血流 $< 20 \text{ ml}/(100 \text{ g}\cdot\text{min})$ 。基础研究表明,缺血半暗带转变为梗死不是固定时间内的“全或无”,而是一动态的病理生理过程[5],因此要积极识别并挽救缺血半暗带。Kawano等研究发现,相比于发病至治疗时间,基线梗死核心和缺血半暗带的体积,能更好地预测接受再灌注治疗患者的无残疾寿命[6]。一项荟萃分析显示,卒中发作后4.5~9 h或觉醒性卒中患者,经灌注-弥散MRI或灌注CT筛选出存在可挽救脑组织的病例入组,分别予以溶栓和安慰剂治疗,以3个月后mRS评分作为主要观测指标,结果显示,溶栓组功能结局(36%)明显优于安慰剂组(29%),尽管溶栓组症状性脑出血发生率(5%)高于对照组(1%),但并未抵消溶栓的总体净获益[7]。而江天丽等人的研究发现,扩大时间窗(发病时间4.5~8 h)与常规时间窗(发病时间 $< 4.5 \text{ h}$ )溶栓治疗急性脑梗死的临床疗效相当,且并未增加出血风险[8]。

缺血半暗带的转归受很多要素影响, 其中最重要的是侧支循环, 主要包括 Willis 环、眼动脉和软脑膜动脉、新生血管等, 它直接影响了急性脑梗死的最终梗死体积及临床预后, 为临床决策的选择起到了指导作用[9]。Vagal 等通过多中心队列研究发现, 发病至成像的间隔时间与缺血半暗带体积和梗死灶增长速度间均不存在相关性( $r = 0.06, P = 0.56; r = -0.05; P = 0.61$ ); 侧支循环较差的患者比侧支循环良好的患者具有更多的梗死增长体积( $52.3 \text{ vs } 0.9 \text{ cm}^3; P < 0.01$ )和较少的可挽救半暗带体积( $0 \text{ vs } 5.9 \text{ cm}^3; P < 0.01$ ), 认为良好的侧支循环可以降低梗死灶的增长速度, 拯救更多的缺血半暗带, 关注侧支生物钟可能比时间钟更为重要[10]。

### 3. 尿激酶作用机制及研究进展

尿激酶是一种从人血浆和尿液中提取的由 411 个氨基酸组成的丝氨酸蛋白水解酶, 通过与血栓中的纤溶酶原直接结合, 降解精氨酸和缬氨酸中的化学键使其转化为纤溶酶, 继而作用于纤维蛋白, 在溶栓中发挥作用[11]。但作为一种内源性纤溶酶原激活剂, 尿激酶不具备选择特异性, 其同时也结合血液中的纤溶酶原, 因此存在出血风险[12]。近年来的研究表明, 除了溶解血栓, 尿激酶还可以促进缺血后神经再生, 这可能是通过修复肌动蛋白细胞骨架和突触后区室, 以及促进轴突再生等途径实现的[13]。

经循证医学认证的急性脑梗死患者的标准治疗是机械取栓和静脉溶栓[14]。研究表明机械取栓可以提高堵塞血管的再通率、扩大时间窗, 但其对设备、技术要求高, 价格昂贵, 只有少数患者能获益[15] [16]。静脉溶栓常见的药物为阿替普酶、尿激酶, 尽管前者是 FDA 唯一认可的可治疗急性脑梗死的溶栓药物, 但由于成本高、治疗时间窗短, 发展中国家广泛使用尿激酶进行溶栓[13]。Fan Sun 等研究指出, 在急性脑梗死时间窗内使用尿激酶和阿替普酶静脉溶栓可达到相似的治疗效果, 但后者可降低脑出血风险, 较尿激酶相对安全[11]。另一项针对阿替普酶及尿激酶疗效及安全性比较的荟萃分析显示, 尿激酶组( $n = 2062$ ) 73.79% 的患者在末次随访时报告了良好的功能结局, 而阿替普酶组( $n = 4061$ )为 80.57% ( $P = 0.18$ ); 尿激酶组 2.83% 的患者和阿替普酶组 1.77% 的患者发生症状性脑出血( $P = 0.41$ ); 尿激酶组 5.42% 和阿替普酶组 5.03% 的患者发生死亡( $P = 0.30$ ), 结论认为静脉使用尿激酶在安全性和疗效方面不劣于阿替普酶[17]。

针对尿激酶静脉溶栓的研究相对较少, 有关治疗剂量、时间窗、疗效及安全性等问题仍在进一步的研究中。中国急性缺血性脑卒中诊治指南(2018)认为急性脑梗死发病 6 小时内静脉应用 100 万~150 万 IU 尿激酶相对安全有效[2]。有研究针对发病时间在 6 h 内的患者依据尿激酶剂量进行分组: 25/45/75/150 万 IU 组, 并与仅接受基础治疗的患者对照, 发现尿激酶组临床疗效均比对照组好, 但使用大剂量尿激酶组疗效更显著, 各组患者出血并发症的比较统计学无意义[18]。回顾性研究发现, 应用 120 万~150 万 IU 尿激酶溶栓的患者, 其结局与使用 100 万 IU 尿激酶的患者相似, 但颅内出血风险更高[19]。祝胜利、张宁等的报道也展示了相似的结论[20] [21]。研究表明发病时间在 6~24 h 的急性轻型脑梗死患者(美国国立卫生研究院卒中量表评分小于等于 3 分)应用小剂量尿激酶(20 万 IU)可以降低早期神经功能恶化发生率, 改善患者的神经功能预后[22]。此外, 有研究者依据 TOAST 分型的不同分析了尿激酶静脉溶栓的疗效, 急性脑梗死按病因可分为大动脉粥样硬化型、心源型、小动脉闭塞型、其它明确原因型、原因不明型五种, 溶栓治疗前及治疗 3 周后分别行 NIHSS 评分, 以评分的变化评估治疗效果, 总有效率分别为 93.65%、34.21%、92.85%、76.92%、80.00%, 将心源型脑梗死总有效性与另外四型分别进行比较, 差异均有统计学意义( $P < 0.01$ ), 建议治疗方案的选择应个体化[23]。

### 4. 多模式磁共振成像的应用

磁共振成像技术自上世纪 80 年代初在临床应用以来, 因其分辨率高、显像清晰且无电离辐射, 成为研究热点得到了快速的发展, 在疾病诊断、治疗及预测预后等方面发挥了巨大作用。近年来许多研究应

用磁共振成像多序列相结合的方式, 筛选存在缺血半暗带的患者, 力图扩大传统的溶栓时间窗使更多患者得到治疗, 取得了一定的进展, 常涉及的序列有: 弥散加权像(diffusion weighted imaging, DWI)、灌注加权像(perfusion weighted imaging, PWI)、T2 液体衰减翻转恢复像(T2 fluid attenuated inversion recovery, T2-FLAIR)等。

#### 4.1. 弥散加权像(Diffusion Weighted Imaging, DWI)

DWI 为生物微观水分子运动敏感序列, 其宏观表现用表观弥散系数(apparent diffusion coefficient, ADC)表示, 急性脑血流中断时, 细胞缺血缺氧导致膜泵功能衰竭, 细胞内外离子失衡, 大量水分子进入细胞内造成细胞的水肿, 水分子运动功能降低, 继而在 DWI 上显示高信号, ADC 值下降[24]。有研究发现这种信号变化最早可在发病数分钟内出现[25], 因此 DWI 常用于诊断超早期急性脑梗死。一项 Meta 分析显示, 在诊断急性脑梗死时, DWI 的敏感性及特异性均明显优于 T2WI (94% vs 33%; 100% vs 73%) [26]。此外, 依据 DWI 图像上不同的病灶位置可协助评估卒中的发病机制, 病灶体积的大小则被认为是出血性转化及疾病进展速度的预测因素[27]。有研究利用 ADC 值筛选缺血半暗带, 定义 rADC = 患侧病灶 ADC 值/健侧镜像区 ADC 值, 认为梗死核心区及缺血半暗带可能的 rADC 阈值分别为 0.65、0.85 [28]。张茹等则报告了在评估缺血半暗带时结合 ADC 图的良好效果[29]。

#### 4.2. 灌注加权像(Perfusion Weighted Imaging, PWI)

PWI 是通过静脉快速团注对比剂后扫描获得组织的对比剂浓度—信号强度曲线, 并计算出残余功能达峰时间(time to maximum of the residual function, Tmax)、脑血流量、脑血容量、平均通过时间等灌注参数, 继而反映受检者的血流动力学情况[30]。在急性脑梗死患者中, 通常把 PWI 异常看作缺血低灌注区, DWI 异常则为梗死核心区, PWI 大于 DWI 的异常区域考虑为缺血半暗带, 经积极的再灌注治疗后有可能恢复正常[31]。但也有研究指出, 由于良性低血供区及可逆性弥散区的存在, 依靠 PWI/DWI 筛选的缺血半暗带可能与实际情况不符, 需要进一步完善成像技术提高评估的精准度[32]。为了减少结果判读的视觉误差, 临床研究多采用自动灌注软件对磁共振进行定量评估, 常见的有 RAPID、MISar、Olea、GE 等, 通常定义梗死核心区脑血流量小于镜像区 30%; 低灌注区 Tmax > 6 s [33]。张艳波等人则运用 PWI/DWI 融合图像评估失匹配情况, 认为其诊断效能高且相对省时、简单[34]。有研究者以 PWI/DWI 不匹配区  $\geq$  20% 且 PWI 异常灌注区最大直径大于 2 cm 等作为纳入标准, 分析了发病时间在 6 h~24 h 的急性前循环脑梗死患者接受溶栓治疗的效果, 认为效果较好且比较安全[35]。EXTEND 试验定义不匹配为灌注损伤 - 缺血核心体积比值大于 1.2, 绝对差值大于 10 ml 且核心梗死体积小于 70 ml, 对发病时间在 4.5 h~9 h 或醒后卒中患者行多模式 MR 指导下溶栓治疗, 发现患者的神经功能缺损症状得以改善[36]。但由于 PWI 操作复杂、成像耗时及价格等原因, 其在临床科室推广存在限制[37]。

#### 4.3. T2 液体衰减翻转恢复像(T2 Fluid Attenuated Inversion Recovery, T2-FLAIR)

T2-FLAIR 是抑制了脑脊液信号的 T2 加权像, 在缺血组织内结合水含量增多时呈高信号, 提示血管源性水肿及血脑屏障的破坏[38]。研究发现, FLAIR 信号强度的演变与卒中发作后的时间相关, 呈连续线性增加[39]。有文章报告 DWI+/FLAIR-可预测疾病发病时间在 3~6 小时内, 其灵敏度为 83% vs 69%, 特异度为 71% vs 91% [40], 这对觉醒型卒中及其他发病时间不明的急性脑梗死患者的诊治有重要指导意义。尹刘杰统计了 210 例发病时间在 4.5 h~9 h 的急性脑梗死患者的临床信息, 发现 48.75% 的患者存在 DWI/FLAIR 失匹配, 对这 102 例患者依据是否溶栓进行分组, 发现溶栓组治疗 7 天后 NIHSS、BI 评分及 90 天后 BI、mRS 评分均优于对照组, 认为多模式 MRI 可以辅助扩大溶栓时间窗。但该研究未比较影



像学匹配患者是否接受溶栓治疗对临床结局的影响, 且未报告失匹配患者不同治疗下出血及死亡率的情况[38]。涉及多中心的 MR WITNESS 试验及 WAKE-UP 试验均依据 DWI/FLAIR 失匹配的方法对超时间窗卒中患者进行筛选溶栓治疗, 证实了其疗效及安全性[41] [42]。有学者在部分急性脑梗死患者的 FLAIR 序列中发现沿脑表面呈点状或条状的血管高信号征(FLAIR vascular hyperintensity, FVH), Legrand 认为 FVH-DWI 可有效识别能从血运重建中获益的患者, 或可成为 PWI-DWI 筛选模式的替代方案[43]。此外, FVH 征也被认为与血管闭塞、侧枝循环、临床预后等方面存在相关性[44]。

## 5. 小结与展望

总之, 在多模式 MRI 指导下筛选存在缺血半暗带的超时间窗急性脑梗死患者行尿激酶治疗存在可行性, 但研究相对较少, 未来可进一步开展高质量 RCT 研究, 同时制定相对统一的影像学评估方案, 减少 MRI 采集及处理时间, 使更多的患者获益。

## 参考文献

- [1] GBD 2019 Stroke Collaborators (2021) Global, Regional, and National Burden of Stroke and Its Risk Factors, 1990-2019: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *The Lancet Neurology*, **20**, 795-820. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(21\)00252-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(21)00252-0)
- [2] 彭斌, 吴波. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018 [J]. 中华神经科杂志, 2018, 51(9): 666-682.
- [3] Aguiar de Sousa D., von Martial, R., Abilleira, S., et al. (2019) Access to and Delivery of Acute Ischaemic Stroke Treatments: A Survey of National Scientific Societies and Stroke Experts in 44 European Countries. *European Stroke Journal*, **4**, 13-28. <https://doi.org/10.1177/2396987318786023>
- [4] Astrup, J., Siesjö, B.K. and Symon, L. (1981) Thresholds in Cerebral Ischemia—The Ischemic Penumbra. *Stroke*, **12**, 723-725. <https://doi.org/10.1161/01.STR.12.6.723>
- [5] Baron, J.C., von Kummer, R. and del Zoppo, G.J. (1995) Treatment of Acute Ischemic Stroke. Challenging the Concept of a Rigid and Universal Time Window. *Stroke*, **26**, 2219-2221. <https://doi.org/10.1161/01.STR.26.12.2219>
- [6] Kawano, H., Bivard, A., Lin, L., et al. (2017) Perfusion Computed Tomography in Patients with Stroke Thrombolysis. *Brain*, **140**, 684-691.
- [7] Campbell, B.C.V., Ma, H., Ringleb, P.A., et al. (2019) Extending Thrombolysis to 4-5-9 h and Wake-Up Stroke Using Perfusion Imaging: A Systematic Review and Meta-Analysis of Individual Patient Data. *The Lancet*, **394**, 139-147. (Published Correction Appears in The Lancet, 2020 Jun 20, 395(10241): 1906) [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31053-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31053-0)
- [8] 江天丽, 马烈, 傅新民, 等. 常规时间窗与扩大时间窗动、静脉联合溶栓治疗急性脑梗死临床疗效的对比研究[J]. 实用心脑血管病杂志, 2017, 25(3): 65-68.
- [9] 张书婷, 周俊山. 急性缺血性卒中患者侧支循环的评估及临床意义[J]. 中华神经科杂志, 2018, 51(1): 62-66.
- [10] Vagal, A., Aviv, R., Sucharew, H., et al. (2018) Collateral Clock Is More Important Than Time Clock for Tissue Fate. *Stroke*, **49**, 2102-2107. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.118.021484>
- [11] Sun, F., Liu, H., Fu, H.X., et al. (2020) Comparative Study of Intravenous Thrombolysis with rt-PA and Urokinase for Patients with Acute Cerebral Infarction. *Journal of International Medical Research*, **48**. <https://doi.org/10.1177/0300060519895352>
- [12] 荣华, 王根辈, 李剑, 等. 单链尿激酶型纤溶酶原激活剂作用机制与临床应用的研究现状[J]. 中国临床药理学杂志, 2021, 37(18): 2527-2529, 2534.
- [13] Kadir, R.R.A. and Bayraktutan, U. (2020) Urokinase Plasminogen Activator: A Potential Thrombolytic Agent for Ischaemic Stroke. *Cellular and Molecular Neurobiology*, **40**, 347-355. <https://doi.org/10.1007/s10571-019-00737-w>
- [14] Powers, W.J. (2020) Acute Ischemic Stroke. *The New England Journal of Medicine*, **383**, 252-260. <https://doi.org/10.1056/NEJMc1917030>
- [15] Albers, G.W., Marks, M.P., Kemp, S., et al. (2018) Thrombectomy for Stroke at 6 to 16 Hours with Selection by Perfusion Imaging. *The New England Journal of Medicine*, **378**, 708-718. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1713973>
- [16] Nogueira, R.G., Jadhav, A.P., Haussen, D.C., et al. (2018) Thrombectomy 6 to 24 Hours after Stroke with a Mismatch between Deficit and Infarct. *The New England Journal of Medicine*, **378**, 11-21.

- <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1706442>
- [17] Kharel, S., Nepal, G., Joshi, P.R., Yadav, J.K. and Shrestha, T.M. (2022) Safety and Efficacy of Low-Cost Alternative Urokinase in Acute Ischemic Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Clinical Neuroscience*, **106**, 103-109. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2022.09.015>
- [18] 张戎青. 不同剂量尿激酶溶栓超早期治疗对急性脑梗死患者临床疗效及影响因素分析[D]: [硕士学位论文]. 天津: 天津医科大学, 2014.
- [19] Zhang, R., Wei, H., Ren, Y., *et al.* (2021) Outcomes and Treatment Complications of Intravenous Urokinase Thrombolysis in Acute Ischemic Stroke in China. *Frontiers in Neurology*, **12**, Article 685454. <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.685454>
- [20] 祝胜利. 不同剂量尿激酶静脉溶栓治疗脑梗死临床疗效比较[J]. 基层医学论坛, 2018, 22(20): 2809-2810.
- [21] 张宁, 王振华, 王宽红. 不同剂量尿激酶静脉溶栓治疗对急性脑梗死的效果及安全性观察[J]. 中国实用医刊, 2015, 42(23): 25-26.
- [22] 张永顺, 温倩茹, 陈文勇. 小剂量尿激酶与双联抗血小板聚集治疗超溶栓时间窗急性轻型脑梗死患者疗效观察[J]. 云南医药, 2022, 43(1): 43-46.
- [23] 李文武. 急性脑梗死 TOAST 分型尿激酶静脉溶栓治疗 198 例临床疗效分析[J]. 大理大学学报, 2017, 2(4): 41-45.
- [24] 凌佳龙, 骆少明. 磁共振 DWI 和 FLAIR 序列在早期诊断急性脑梗塞中的应用价值研究[J]. 中国 CT 和 MRI 杂志, 2018, 16(1): 19-21.
- [25] Madai, V.I., Galinovic, I., Grittner, U., *et al.* (2014) DWI Intensity Values Predict FLAIR Lesions in Acute Ischemic Stroke. *PLOS ONE*, **9**, e92295. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0092295>
- [26] 冯莉莉, 麻增林, 田晔, 等. 磁共振弥散加权成像对超急性期脑梗死诊断价值的 Meta 分析[J]. 医学综述, 2014, 20(17): 3209-3212.
- [27] Nagaraja, N. (2021) Diffusion Weighted Imaging in Acute Ischemic Stroke: A Review of Its Interpretation Pitfalls and Advanced Diffusion Imaging Application. *Journal of the Neurological Sciences*, **425**, Article ID: 117435. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2021.117435>
- [28] Ma, L., Gao, P.Y., Hu, Q.M., *et al.* (2010) Prediction of Infarct Core and Salvageable Ischemic Tissue Volumes by Analyzing Apparent Diffusion Coefficient without Intravenous Contrast Material. *Academic Radiology*, **17**, 1506-1517. <https://doi.org/10.1016/j.acra.2010.07.010>
- [29] 张茹, 朱政铨, 朱丽, 等. 基于 ADC 图的影像组学模型在判断急性缺血性脑卒中缺血半暗带的价值[J]. 中华放射学杂志, 2021, 55(4): 383-389.
- [30] 秦元林, 于昊, 陈月芹. 多模态 MRI 对急性缺血性脑卒中诊断及预后评估的研究进展[J]. 磁共振成像, 2022, 13(8): 112-116.
- [31] 温阿明, 王培军, 杨学东, 等. 多模式磁共振在指导小范围急性脑卒中静脉溶栓治疗中的应用价值[J]. 海军医学杂志, 2016, 37(1): 36-39.
- [32] Cheung, J., Doerr, M., Hu, R. and Sun, P.Z. (2021) Refined Ischemic Penumbra Imaging with Tissue pH and Diffusion Kurtosis Magnetic Resonance Imaging. *Translational Stroke Research*, **12**, 742-753. <https://doi.org/10.1007/s12975-020-00868-z>
- [33] 王泽堃, 朱瑛华, 方琪. 超时间窗急性缺血性脑卒中再灌注治疗的研究进展[J]. 中华神经科杂志, 2022, 55(9): 1045-1054.
- [34] 张艳波, 宋志成, 史丽杰. 多模态 MR 在急性缺血性脑卒中的应用研究[J]. 中国 CT 和 MRI 杂志, 2020, 18(5): 66-68, 78.
- [35] 韩小辉, 姜广亚, 黄玮, 等. 多模式 MRI 辅助静脉溶栓治疗急性前循环缺血性脑卒中疗效及对 hs-CRP 的影响[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2017, 15(18): 2321-2325.
- [36] Ma, H., Campbell, B.C.V., Parsons, M.W., *et al.* (2019) Thrombolysis Guided by Perfusion Imaging up to 9 Hours after Onset of Stroke. *The New England Journal of Medicine*, **380**, 1795-1803. (Published Correction Appears in The New England Journal of Medicine, 2021 Apr 1, 384(13): 1278) <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1813046>
- [37] Zhang, J., Ta, N., Fu, M., *et al.* (2022) Use of DWI-FLAIR Mismatch to Estimate the Onset Time in Wake-Up Strokes. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, **18**, 355-361. <https://doi.org/10.2147/NDT.S351943>
- [38] 尹刘杰, 赵松耀, 王洪科, 等. 多模 MRI 在急性缺血性脑卒中患者诊治中的应用[J]. 中国 CT 和 MRI 杂志, 2019, 17(3): 50-52. <https://doi.org/10.3969/j.issn.1672-5131.2019.03.016>
- [39] Cheng, B., Pinnschmidt, H., Königsberg, A., *et al.* (2022) Estimating Nocturnal Stroke Onset Times by Magnetic Resonance Imaging in the WAKE-UP Trial. *International Journal of Stroke*, **17**, 323-330.

- <https://doi.org/10.1177/17474930211059608>
- [40] Aoki, J., Kimura, K., Iguchi, Y., Shibasaki, K., Sakai, K. and Iwanaga, T. (2010) FLAIR Can Estimate the Onset Time in Acute Ischemic Stroke Patients. *Journal of the Neurological Sciences*, **293**, 39-44. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2010.03.011>
- [41] Schwamm, L.H., Wu, O., Song, S.S., *et al.* (2018) Intravenous Thrombolysis in Unwitnessed Stroke Onset: MR WITNESS Trial Results. *Annals of Neurology*, **83**, 980-993. <https://doi.org/10.1002/ana.25235>
- [42] Thomalla, G., Simonsen, C.Z., Boutitie, F., *et al.* (2018) MRI-Guided Thrombolysis for Stroke with Unknown Time of Onset. *The New England Journal of Medicine*, **379**, 611-622. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1804355>
- [43] Legrand, L., Turc, G., Edjlali, M., *et al.* (2019) Benefit from Revascularization after Thrombectomy According to FLAIR Vascular Hyperintensities-DWI Mismatch. *European Radiology*, **29**, 5567-5576. <https://doi.org/10.1007/s00330-019-06094-y>
- [44] Zeng, L., Chen, J., Liao, H., Wang, Q., Xie, M. and Wu, W. (2021) Fluid-Attenuated Inversion Recovery Vascular Hyperintensity in Cerebrovascular Disease: A Review for Radiologists and Clinicians. *Frontiers in Aging Neuroscience*, **13**, Article 790626. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2021.790626>