

醒后卒中的昼夜节律及再灌注治疗的研究进展

李娇蓉, 徐云瑀, 赵智艳, 张颖, 尚正福, 缪薇*

昆明医科大学第二附属医院神经内科, 云南 昆明

收稿日期: 2023年4月11日; 录用日期: 2023年5月6日; 发布日期: 2023年5月15日

摘要

醒后卒中(Wake up stroke, WUS)指患者入睡前没有新的中风症状, 但清醒后表现出某些神经功能缺损的症状。由于无法确定WUS具体的发病时间, 通常被排除在特定时间窗的再灌注治疗之外。近年来, 利用先进的神经影像成像技术筛选患者, 发现对WUS患者进行静脉溶栓是安全且有效的。本文将对WUS的发生机制、治疗进展进行综述。

关键词

醒后卒中, 昼夜节律, 静脉溶栓, 综述

Research Progress of Circadian Rhythm and Reperfusion Therapy in Wake up Stroke

Jiaorong Li, Yunyu Xu, Zhiyan Zhao, Ying Zhang, Zhengfu Shang, Wei Miao*

Department of Neurology, The Second Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming Yunnan

Received: Apr. 11th, 2023; accepted: May 6th, 2023; published: May 15th, 2023

Abstract

Wake up stroke (WUS) refers to a patient who has no new stroke symptoms before falling asleep, but wakes up with some symptoms of neurological deficit. Because the specific onset time of WUS cannot be determined, it is usually excluded from reperfusion therapy in a specific time windows. In recent years, using advanced neuroimaging imaging techniques to screen patients, intravenous thrombolysis in WUS patients has been found to be safe and effective. This article will review the mechanism and treatment progress of WUS.

*通讯作者。

Keywords

Wake up Stroke, Circadian Rhythm, Intravenous Thrombolysis, Review

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

脑血管意外是全球第二大死因，死亡率约为 550 万/年，是全球残疾的主要原因，50% 的患者遗留永久的残疾[1]。而中国是世界上卒中负担最重的国家，患病率为 1596/10 万，其中 77.8% 为缺血性中风[2]。醒后卒中(Wake up stroke, WUS)指患者入睡前没有新的中风症状，但清醒后表现出某些神经功能缺损的症状[3]。由于无法确定具体的发病时间，通常被排除在静脉溶栓的时间窗外，因此，往往错过最佳的治疗影响临床预后。急性缺血性脑卒中(Acute ischemic stroke, AIS)是多种致病因素共同作用的结果，很多研究表明昼夜节律紊乱与 AIS 的发病及危险因素密切相关，可直接或间接导致 AIS 的发生，其发病高峰为早上 6:00~10:00 [4]。WUS 发病机制目前仍然不清楚，有研究认为 65% 的 WUS 患者的中风的发作时间为睡眠的中点，即入睡和有症状醒来之间的时间点，因此可能与昼夜节律紊乱有关[5]。影响昼夜节律的因素有很多，如夜间交感神经活性增加、盐敏感性增加和钠排泄减少、凝血功能异常、睡眠相关呼吸障碍等[6]。本文对 WUS 的发生机制、影像学特征和治疗进展进行综述。

2. 醒后卒中的昼夜节律分析

2.1. 时钟基因与昼夜节律

昼夜节律受生物钟系统的调节，由视网膜、下丘脑视交叉上核及松果体构成，相互作用调控生理和行为节律，中央时钟为下丘脑的视交叉上核，是昼夜节律的起搏器，松果体是机体神经内分泌的转换器，节律性合成褪黑素，外周时钟几乎存在于所有的细胞和组织中，分子生物钟系统中存在特定昼夜不同步的特征[7] [8]。

2.2. 睡眠的昼夜节律

AIS 患者的基本生物节律以 24 小时型为主，其白天稳定性差，昼夜变异性大，呈现白天睡眠增加和晚上睡眠减少、睡眠质量下降为主要类型的睡眠 - 觉醒周期障碍[9]。有研究显示 AIS 患者保留大部分的睡眠 - 觉醒周期的昼夜节律模式，清晨 7 点血浆皮质醇浓度较高、褪黑激素浓度较低，时钟基因(*ARNTL* (*BMAL1*)、*NR1D1* (*Rev-erba/b*)、*PER1* 和 *PER3*)均有显著的昼夜节律，但在 AIS 患者中早上 7 点 *NR1D1* (*Reverba/b*)和中午 *PER1* 的表达降低，且清晨血浆皮质醇浓度较高、褪黑激素浓度较低[10] [11]。Peter-Derex 等指出[12] AIS 的早高峰不仅与昼夜节律变化有关，还与快速眼动睡眠的清晨优势有关。MEKKY 等[13]纳入 WUS 患者和白天卒中患者(Daytime stroke, DTS)并进行横断面多导睡眠图研究，结果显示，WUS 患者 REM 期明显缩短(WUS 为 $11.76\% \pm 5.48\%$ ，DTS 为 $16.59\% \pm 5.33\%$ ， $P = 0.008$)、清晨 REM 时间较长(WUS 为 25.70 ± 13.13 min，DTS 为 4.15 ± 4.69 min， $P < 0.001$)，REM 呼吸暂停低通气指数(Apnea-hypopnea index, AHI)较高(WUS 为 6.29 ± 10.18 ，DTS 为 1.10 ± 4.57 ， $P = 0.009$)，REM 期平均氧饱和度较低(WUS 为 $92.70\% \pm 3.63\%$ ，DTS 为 $95.45\% \pm 1.35\%$ ， $P = 0.012$)，表明在睡眠期间的短 REM

时间、高 AHI 和低平均 SO_2 ，可能会增加 WUS 的发生风险。

2.3. 凝血系统的昼夜节律

目前的研究发现凝血系统存在昼夜节律变化，有研究通过对健康人群进行分析，结果表明，凝血系统中具有昼夜节律因子，它主要参与血小板激活和聚集、血小板止血、纤维蛋白凝块级联反应的形成，其大部分在白天升高、夜间下降，动脉粥样硬化相关凝血因子也是从夜间到白天过渡的时间段内表达上调，这与心脑血管事件的发病高峰时间存在交叉，被认为可能是通过对凝血功能的影响而增强动脉粥样硬化疾病的进展[14]。另外，证据表明，纤溶系统也具有昼夜节律，其基因表达受 Bmal、Clock、Cry 时钟基因，以及 Rev-Erb 和 Ror 辅助时钟基因的调控[15]。另外，一项对健康志愿者凝血功能的研究发现 APTT 和 PT、纤维蛋白原和 PLT 也存在昼夜节律，APTT 在 8:00 最长、14:00 最短，纤维蛋白原浓度在上午 8:00 最高、20:00 最低，PLT 计数 14:00 最高，8:00 最低，提示上午止凝血系统活性增加，表现为 APTT 延长、血小板聚集、纤维蛋白原浓度增加[11]。在人体生物钟的调控下，AIS 发病的节律可能与早晨血小板聚集能力增加、纤溶活性减弱及促凝因子增加有关[15] [16]。有学者分析了 WUS 的凝血功能，发现 WUS 患者的 APTT 比非 WUS 患者延长，说明 WUS 患者内源性凝血活性可能更差[17]。

2.4. 心房颤动的昼夜节律

心房颤动(Atrial fibrillation, Af)的发生存在昼夜节律，可能与生物钟基因表达有关，有研究发现持续性房颤患者的生物钟基因 BMAL1、CRY2、NR1D1、NR1D2、PER2、RORA、RORC 和 TIM 表达水平较低[18]。Mitchell 等[19]对 15 名植入心房除颤器的患者进行前瞻性研究，持续约两年的随访，发现阵发性和持续性心房颤动患者发作存在以夜间为主的昼夜节律变化，其中 74% 的发作时间在 20:00~8:00 之间，终止和转换为窦性节律常发生在上午 6:00 左右。Riccio 等[20]一项前瞻性研究发现新诊断的心房颤动在 WUS 中是非 WUS 的 3 倍，新诊断的心房颤动与 WUS 独立相关。

2.5. 自主神经功能的昼夜节律

昼夜节律紊乱可导致自主神经系统失衡。既往研究发现 AIS 患者中大多数存在不同程度的自主神经功能失衡，研究证实 WUS 发病时间接近清晨觉醒时，此时机体快速眼动睡眠占主导地位时，交感神经活性增加，刺激肾素-血管紧张素-醛固酮系统，使血压升高和心率增快，进而脑血流动力学障碍引起脑组织缺血缺氧，极易诱发缺血性脑卒中[21] [22]。血压变异性(Blood pressure variability, BPV)反映血压在某一时间段内波动的情况，研究发现 WUS 患者的夜间 BPV 升高，当 WUS 发生后大脑自动调节功能受损，BPV 通过改变血流动力学状态加重脑灌注不足，通过自身调节的侧支循环减少，使脑梗死面积增加，导致神经功能恶化进展[23] [24]。心率变异性(Heart rate variability, HRV)是窦性心律在一定时间内发生周期性改变的现象，反映自主神经系统的活性，还可以对心脏交感神经及迷走神经的张力和平衡性进行量化评估，当 AIS 合并心脏自主神经功能紊乱时 HRV 降低[25] [26]。

2.6. 其他影响昼夜节律的因素

有学者证实高血压为发生 WUS 的独立危险因素[27]。血压波动具有昼夜节律，通常在白天较高、晚上较低，夜间血压水平与心脑血管疾病风险显著相关[28]。急性缺血性卒中血压昼夜节律紊乱普遍存在，反杓型血压节律与卒中和心血管事件发作独立相关[29]。另外，阻塞性睡眠呼吸暂停综合征(Obstructive sleep apnea syndrome, OSAS)是 WUS 的高危因素，可能是由于 OSAS 导致异常的昼夜节律所致[30]。以往的多项研究发现 OSAS 与 AIS 发病有关，且和 WUS 的发生相关，OSAS 在 WUS 患者中的发病率明显高于非 WUS 患者，OSAS 患者出现 WUS 的几率较没有 OSAS 的患者高 3.25 倍[31] [32]。NREM 期相关

OSAS 会对脑梗死患者的睡眠结构产生影响,使其浅睡眠 1 期延长,深睡眠(NREM 3 期和 4 期)缩短,导致睡眠片段化,使脑梗死患者预后更差[33]。此外,OSAS 患者的间歇性缺氧使血液黏度和血小板聚集增加,而纤溶活性降低,导致血液高凝[34],从而间接性导致 WUS 的发生风险增加。

3. 醒后卒中的再灌注治疗

根据目前的指南,AIS 静脉溶栓时间一般在发病后 4.5~6 小时内,既往认为 WUS 患者由于具体发病时间未知,从而不适合接受溶栓治疗。近年来,利用先进的神经影像成像技术筛选患者,对 WUS 或起病时间不明的患者进行静脉溶栓已被证明是安全有效的。

3.1. WUS 基于 CT 的溶栓治疗

3.1.1. 非对比计算机断层扫描(Non-Contrast Computed Tomography, NCCT)

Cheng 等[35]用自动化阿尔伯特塔脑卒中计划早期 CT 评分(ASPECTS)和净水摄取(NWU)值,来估计发病时间在 4.5~6 小时内的 AIS 患者,结果显示对发病时间在 4.5 小时内患者的敏感性、特异性分别为 87.10% 和 62.36%,发病时间在 6 小时内的敏感性、特异性分别为 72.73% 和 81.16%,因此 ASPECTS-NWU 值可用于判断无症状或 WUS 患者的发病时间。2018 年 Urrutia 等[36]的前瞻性研究、2020 年国际多中心基于 TRUST-CT 的研究[37],两项研究都利用 NCCT 筛查的 WUS 患者,并给予 0.9 mg/kg 重组组织型纤溶酶原激活剂(rt-PA)静脉溶栓治疗,结果均显示 NCCT 正常或接近正常的 WUS 中,静脉溶栓治疗后症状性脑出血(Symptomatic intracerebral hemorrhage, sICH)风险没有增加,且 24 小时症状改善程度及 3 个月的功能预后更好,因此 WUS 患者基于 NCCT 的溶栓治疗是可行、安全且有效的。

3.1.2. CT 灌注成像(CT Perfusion Imaging, CTP)

CTP 或磁共振灌注加权成像可显示中风发作后 4.5 小时以上潜在的存活脑组织[38]。CTP 至再灌注时间与脑血流量和 Tmax 参数的最佳阈值有关,与后续梗死相关的最佳 CTP 阈值取决于从成像到再灌注的时间[39]。2019 年一项 EXTEND 试验[5]利用 CTP/PWI 检查评估灌注损伤 - 缺血核心失配(即低灌注体积/缺血核心体积 > 1.2、体积绝对差 > 10 ml、缺血核心体积 < 70 ml),发现发病时间在 4.5~9.0 小时内或 WUS 患者中给予 rt-PA 静脉溶栓治疗预后更好,但溶栓患者 sICH 发生率更高。而国内学者袁小娜等[40]根据 CTP 图像中局部脑血流量、平均通过时间(MTT)显著下降或延长,而局部脑血流量正常或轻度增加,判定为缺血半暗带,以此来指导 rt-PA 静脉溶栓治疗,溶栓组和对照组 sICH 发生率分别为 3.84% 和 12.82%、表明 WUS 患者应用 CTP 指导静脉溶栓并不增加 sICH 的发生风险。

3.2. WUS 基于多模式 MRI 的溶栓治疗

多模式的 MRI 主要包括灌注加权成像(Perfusion weighted imaging, PWI)、磁共振血管成像(Magnetic resonance angiography, MRA)、磁共振成像散加权成像(Diffusion weighted imaging mode, DWI)模式等。与常规 MRI 序列相比,多模式可在短时间内发现患者梗死位置的信号异常,是临床上认可的早期诊断脑组织核心梗死区影像学检查方法。

3.2.1. DWI-FLAIR 不匹配

目前对 WUS 的影像学研究主要是 DWI-FLAIR 序列,DWI-FLAIR 不匹配是指 DWI 上出现高信号,而 FLAIR 上表现为正常信号。Wei, XE 等[41]发现 DWI 阳性和 FLAIR 阴性能识别出发病时间在 4.5 h 内的 AIS 患者,其敏感度和特异度分别为 40.9%、76.9%,阳性预测值和阴性预测值分别为 75%、43.5%,且 0~4.5 h 和 4.5~6 h FLAIR 阴性组溶栓治疗的再通率及预后均优于 FLAIR 阳性组。另外一项研究也发现,FLAIR 阴性组中 83% 的患者发病时间在 6 小时内,特异性为 94%,且 FLAIR 阴性判断 WUS 发病时间的

特异性和阳性预测值随着 DWI 梗死灶体积的增加而增加,尤其是 DWI 上大于 15 ml 的病灶体积,特异度接近 100% [42]。Zhang J 等[43]纳入 78 例 WUS 患者和 122 例发病时间明确的 AIS 患者,比较两组不同时间段 DWI-FLAIR 不匹配的特征,发现随着时间的增加,WUS 组的 DWI-FLAIR 不匹配显著减少,从症状出现到行 MRI 检查的 2~3 小时、3~4 小时和 4~5 小时期间,WUS 组的 DWI-FLAIR 不匹配率显著低于发病时间明确的 AIS 患者,但两组在首次发现症状后 2 小时内的 DWI-FLAIR 不匹配无显著差异,认为 WUS 患者可能适合静脉溶栓治疗。Thomalla 等[44]利用 DWI-FLAIR 不匹配估计发病 4.5 h 内的发病时间不明确 AIS 患者,给予 rt-PA 静脉溶栓治疗,溶栓组 90 天的 mRS 评分更低,但溶栓组死亡率及症状性颅内出血率更高,但该研究后期资助中断研究提前中止。

有的研究则显示,DWI-FLAIR 不匹配指导 WUS 溶栓治疗与发病时间明确的 AIS 患者溶栓治疗的预后及 sICH 发生率无显著差异。2019 年一项来自奥地利 36 个卒中中心的研究[45]对 107,895 例 AIS 患者进行分析,大多数中心采用 DWI-FLAIR 不匹配,研究发现接受静脉溶栓治疗的 WUS 患者的初始严重程度更重,两组在 3 个月时的功能结局及 sICH 发生率无差异。另外有学者对 DWI-FLAIR 不匹配 > 20% 的 WUS 患者进行分析,同样发现 DWI-FLAIR 不匹配指导下对 WUS 患者行 rt-PA 静脉溶栓治疗是安全有效,有利于改善预后[46]。此外,国内的一项研究发现 DWI-FLAIR 不匹配指导 WUS 患者低剂量静脉 rt-PA (0.6 mg/kg)溶栓治疗也是安全且有效的[47]。因此,DWI-FLAIR 可以预测 WUS 患者的发病时间,DWI-FLAIR 不匹配可指导发病时间在 4.5~6 小时内的患者静脉溶栓治疗。

3.2.2. DWI-T2WI 不匹配

DWI-T2WI 不匹配,即 DWI 信号高、T2WI 阴性。在 AIS 发病后的最初几个小时内细胞能量代谢破坏导致细胞毒性水肿,由于 DWI 上的表观扩散系数降低,可在几分钟内观察到细胞毒性水肿,在随后的数小时内,细胞液化和坏死导致组织渗透压升高,T2WI 呈高信号,由于 T2WI 序列的成像时间比 FLAIR 短,且 T2WI 数据的获取比 FLAIR 图像的获取快约 100 秒,因此可以进一步缩短溶栓前 DNT [48]。Lu 等[49]对来自两个卒中中心发病 4.5 小时以内的 316 例 AIS 和 114 例 WUS 患者进行研究,使用 DWI-T2WI 失配来筛查发病时间不明的 WUS 患者,并对这些患者进行 rt-PA 静脉溶栓治疗,两组之间在基线 NIHSS 或 90 天 mRS 评分方面没有显著差异,表明 DWI-T2WI 不匹配是指导 WUS 静脉溶栓治疗的安全且有效方法。

3.2.3. DWI-PWI 不匹配

国内学者将 PWI 异常容积与 DWI 异常容积之差大于 DWI 容积的 20% 判定为 WUS,两项研究分别给予 100~150 万 U 的尿激酶[50]和 rt-PA 静脉溶栓治疗[51],结果显示溶栓组的短期、长期预后更好,而 sICH 发生率较对照组更低,因此 DWI-PWI 不匹配指导 WUS 患者进行静脉溶栓治疗有效。

3.3. WUS 的机械取栓治疗

多中心的 DEFUSE3 试验[52],将大脑中动脉近端或颈内动脉闭塞、初始梗死面积小于 70 ml、灌注成像显示缺血组织体积与梗死体积之比 ≥ 1.8 的患者随机分配至血管内治疗组,血管内治疗组较药物治疗组相比 90 天预后更好,而 90 天死亡率及严重不良事件发生率更低,但 sISH 发生率稍高。一项非 DEFUSE-Non-DAWN 试验[53]显示与最佳药物单独治疗组相比,机械血栓切除术(mechanical thrombectomy, MT)组患者预后更好,90 天内的全因死亡率更低,sISH 发生率并未增加。国内学者吴雅雅等[54]对直接取栓与桥接治疗的 WUS 患者行回顾性研究,纳入 CTP 核心梗死体积在 70 ml 以下,同时 Mismatch 体积比为 1.8 及以上的 WUS 患者,结果发现直接取栓和桥接治疗对急性前循环大血管闭塞的 WUS 临床疗效相似。

4. 总结

综上所述,昼夜节律紊乱与 WUS 的发病密切相关,睡眠-觉醒障碍、心房颤动、凝血功能异常、自主神经功能紊乱及高血压和 OSAS 等可直接或间接导致 WUS 的发生。多模式 MRI 包括 DWI-FLAIR、DWI-T2WI、DWI-PWI 不匹配等对 WUS 患者静脉溶栓治疗具有重要指导意义,可提高缺血性脑卒中的救治率,改善患者的预后,降低致残率及死亡率,是安全且有效的,对指导 WUS 治疗有很高的参考价值。

基金项目

中国醒后卒中多中心登记研究(GN-2018R0008),云南省科技厅重点研发项目(202203AC100007-2),昆明医科大学研究生创新基金(2022S291)。

参考文献

- [1] Donkor, E.S. (2018) Stroke in the 21(st) Century: A Snapshot of the Burden, Epidemiology, and Quality of Life. *Stroke Research and Treatment*, **2018**, Article ID: 3238165.
- [2] Wang, W., *et al.* (2017) Prevalence, Incidence, and Mortality of Stroke in China: Results from a Nationwide Population-Based Survey of 480 687 Adults. *Circulation*, **135**, 759-771. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.025250>
- [3] Thomalla, G., Boutitie, F., Fiebach, J.B., *et al.* (2017) Stroke with Unknown Time of Symptom Onset: Baseline Clinical and Magnetic Resonance Imaging Data of the First Thousand Patients in WAKE-UP (Efficacy and Safety of MRI-Based Thrombolysis in Wake-Up Stroke: A Randomized, Doubleblind, Placebo-Controlled Trial). *Stroke*, **48**, 770-773. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.116.015233>
- [4] Elliott, W.J. (1998) Circadian Variation in the Timing of Stroke Onset: A Meta-Analysis. *Stroke*, **29**, 992-996. <https://doi.org/10.1161/01.STR.29.5.992>
- [5] (2021) Thrombolysis Guided by Perfusion Imaging Up to 9 Hours after Onset of Stroke. *The New England Journal of Medicine*, **384**, 1278. <https://doi.org/10.1056/NEJMx200014>
- [6] Parati, G., Ochoa, J.E., Lombardi, C., *et al.* (2013) Assessment and Management of Blood-Pressure Variability. *Nature Reviews Cardiology*, **10**, 143-155. <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2013.1>
- [7] Panda, S. (2016) Circadian Physiology of Metabolism. *Science*, **354**, 1008-1015. <https://doi.org/10.1126/science.aah4967>
- [8] 文世全, 段劲峰, 冯由军. 脑卒中病人睡眠-觉醒昼夜节律紊乱的影像学[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2016, 19(2): 21-22.
- [9] 张萍淑, 赵营, 李鑫, 等. 急性脑卒中患者睡眠觉醒昼夜生物节律特征[J]. 中国健康心理学杂志, 2021, 29(11): 1641-1645.
- [10] Pajediene, E., Paulekas, E., Salteniene, V., *et al.* (2022) Diurnal Variation of Clock Genes Expression and Other Sleep-Wake Rhythm Biomarkers among Acute Ischemic Stroke Patients. *Sleep Medicine*, **99**, 1-10. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2022.06.023>
- [11] Budkowska, M., Lebiecka, A., Marcinowska, Z., *et al.* (2019) The Circadian Rhythm of Selected Parameters of the Hemostasis System in Healthy People. *Thrombosis Research*, **182**, 79-88. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2019.08.015>
- [12] Peter-Derex, L. and Derex, L. (2019) Wake-Up Stroke: From Pathophysiology to Management. *Sleep Medicine Reviews*, **48**, Article ID: 101212. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2019.101212>
- [13] Mekky, J., El-Kholy, O., Hamdy, E., *et al.* (2021) Rapid Eye Movement (REM) Sleep Microarchitecture Is Altered in Patients with Wake-Up Ischemic Stroke: A Polysomnographic Study. *Neurobiology of Sleep and Circadian Rhythms*, **11**, Article ID: 100069. <https://doi.org/10.1016/j.nbscr.2021.100069>
- [14] 李晶津, 王佳玉, 曹晓菁, 等. 昼夜节律对动脉粥样硬化凝血系统的影响[J]. 中国分子心脏病学杂志, 2020, 20(4): 3469-3472.
- [15] Carmona, P., Mendez, N., Ili, C.G., *et al.* (2020) The Role of Clock Genes in Fibrinolysis Regulation: Circadian Disturbance and Its Effect on Fibrinolytic Activity. *Frontiers in Physiology*, **11**, Article No. 129. <https://doi.org/10.3389/fphys.2020.00129>

- [16] Elfil, M., Eldokmak, M., Baratloo, A., *et al.* (2020) Pathophysiologic Mechanisms, Neuroimaging and Treatment in Wake-Up Stroke. *CNS Spectrums*, **25**, 460-467. <https://doi.org/10.1017/S1092852919001354>
- [17] 党美娟, 赵莉莉, 李涛, 等. 醒后卒中患者的凝血特征分析[J]. 中国卒中杂志, 2022, 17(8): 840-844.
- [18] Chen, Y.L., Chuang, J.H., Wang, H.T., *et al.* (2021) Altered Expression of Circadian Clock Genes in Patients with Atrial Fibrillation Is Associated with Atrial High-Rate Episodes and Left Atrial Remodeling. *Diagnostics (Basel)*, **11**, Article No. 90. <https://doi.org/10.3390/diagnostics11010090>
- [19] Mitchell, A.R., Spurrell, P.A. and Sulke, N. (2003) Circadian Variation of Arrhythmia Onset Patterns in Patients with Persistent Atrial Fibrillation. *American Heart Journal*, **146**, 902-907. [https://doi.org/10.1016/S0002-8703\(03\)00405-8](https://doi.org/10.1016/S0002-8703(03)00405-8)
- [20] Riccio, P.M., Klein, F.R., Pagani Cassara, F., *et al.* (2013) Newly Diagnosed Atrial Fibrillation Linked to Wake-Up Stroke and TIA: Hypothetical Implications. *Neurology*, **80**, 1834-1840. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e318292a330>
- [21] Constantinescu, V., Matei, D., Cuciureanu, D., *et al.* (2016) Cortical Modulation of Cardiac Autonomic Activity in Ischemic Stroke Patients. *Acta Neurologica Belgica*, **116**, 473-480. <https://doi.org/10.1007/s13760-016-0640-3>
- [22] Zhang, Z., Zhang, L., Ding, Y., *et al.* (2018) Effects of Therapeutic Hypothermia Combined with Other Neuroprotective Strategies on Ischemic Stroke: Review of Evidence. *Aging and Disease*, **9**, 507-522. <https://doi.org/10.14336/AD.2017.0628>
- [23] Duan, Z., Tao, L., Yang, M., *et al.* (2020) Acute In-Hospital Blood Pressure Variability Predicts Early Neurological Deterioration in Acute Minor Stroke or Transient Ischemic Attack with Steno-Occlusive Arterial Disease. *The Journal of Clinical Hypertension (Greenwich)*, **22**, 205-211. <https://doi.org/10.1111/jch.13809>
- [24] Lundholm, M.D., Rooney, M., Maas, M.B., *et al.* (2017) Wake-Up Stroke Is Associated with Greater Nocturnal Mean Arterial Pressure Variability. *Stroke*, **48**, 1668-1670. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.116.016202>
- [25] 聂鹏庆, 刘旨浩, 矫鹏莹, 等. 昼夜节律紊乱对心肌缺血再灌注后心电生理指标的影响[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2023, 25(1): 71-74.
- [26] 杨法, 苏明兰, 李小珠, 等. 动态心电图心率变异性指标对急性脑卒中患者心脏自主神经功能的评估价值[J]. 广西医科大学学报, 2016, 33(3): 490-492.
- [27] 叶龙彪. 醒后缺血性卒中的危险因素分析[J]. 中国实用医药, 2020, 15(21): 4-6.
- [28] Setyopranoto, I., Bayuangga, H.F., Panggabean, A.S., *et al.* (2019) Prevalence of Stroke and Associated Risk Factors in Sleman District of Yogyakarta Special Region, Indonesia. *Stroke Research and Treatment*, **2019**, Article ID: 2642458. <https://doi.org/10.1155/2019/2642458>
- [29] 葛建, 何明利, 刘雨朦, 等. 卒中后血压节律紊乱及其与卒中预后的关系[J]. 第三军医大学学报, 2021, 43(15): 1477-1485.
- [30] Zhao, X. and Guan, J. (2018) Autonomic Nervous System Might Be Related with Circadian Rhythms and Have the Intricate Effects in Obstructive Sleep Apnea with Metabolic Syndrome. *The Journal of Clinical Hypertension*, **20**, 1553. <https://doi.org/10.1111/jch.13378>
- [31] Xiao, Z., Xie, M., You, Y., *et al.* (2018) Wake-Up Stroke and Sleep-Disordered Breathing: A Meta-Analysis of Current Studies. *Journal of Neurology*, **265**, 1288-1294. <https://doi.org/10.1007/s00415-018-8810-2>
- [32] Mohammad, Y., Almutlaq, A., Al-Ruwaita, A., *et al.* (2019) Stroke during Sleep and Obstructive Sleep Apnea: There Is a Link. *Neurological Sciences*, **40**, 1001-1005. <https://doi.org/10.1007/s10072-019-03753-2>
- [33] 陈沁, 李洁, 毛成洁, 等. 睡眠时相相关阻塞性睡眠呼吸暂停对急性脑梗死患者睡眠结构及预后的影响[J]. 中国卒中杂志, 2019, 14(4): 317-326.
- [34] Bradley, T.D. and Floras, J.S. (2009) Obstructive Sleep Apnoea and Its Cardiovascular Consequences. *The Lancet*, **373**, 82-93. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)61622-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)61622-0)
- [35] Cheng, X., Wu, H., Shi, J., *et al.* (2021) ASPECTS-Based Net Water Uptake as an Imaging Biomarker for Lesion Age in Acute Ischemic Stroke. *Journal of Neurology*, **268**, 4744-4751. <https://doi.org/10.1007/s00415-021-10584-9>
- [36] Urrutia, V.C. (2020) Multimodal Imaging Selection for IV Alteplase in Unknown Time of Onset Stroke: Are We There Yet? *Neurology*, **95**, 989-990. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000011061>
- [37] Sykora, M., Kellert, L., Michel, P., *et al.* (2020) Thrombolysis in Stroke with Unknown Onset Based on Non-Contrast Computerized Tomography (TRUST CT). *Journal of the American Heart Association*, **9**, e014265. <https://doi.org/10.1161/JAHA.119.014265>
- [38] Darby, D.G., Barber, P.A., Gerraty, R.P., *et al.* (1999) Pathophysiological Topography of Acute Ischemia by Combined Diffusion-Weighted and Perfusion MRI. *Stroke*, **30**, 2043-2052. <https://doi.org/10.1161/01.STR.30.10.2043>
- [39] D'esterre, C.D., Boesen, M.E., Ahn, S.H., *et al.* (2015) Time-Dependent Computed Tomographic Perfusion Thresholds

- for Patients with Acute Ischemic Stroke. *Stroke*, **46**, 3390-3397. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.115.009250>
- [40] 袁小娜, 李文娜. 多模式 CT 指导的静脉溶栓对醒后卒中患者预后的影响[J]. 宁夏医学杂志, 2022, 44(6): 547-549.
- [41] Wei, X.E., Zhou, J., Li, W.B., *et al.* (2017) MRI Based Thrombolysis for FLAIR-Negative Stroke Patients within 4.5-6 h after Symptom Onset. *J Neurological Sciences*, **372**, 421-427. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2016.11.010>
- [42] Sun, T., Xu, Z., Diao, S.S., *et al.* (2018) Safety and Cost-Effectiveness Thrombolysis by Diffusion-Weighted Imaging and Fluid Attenuated Inversion Recovery Mismatch for Wake-Up Stroke. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, **170**, 47-52. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2018.04.027>
- [43] 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>
- [44] 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>
- [45] Krebs, S., Posekany, A., Ferrari, J., *et al.* (2019) Intravenous Thrombolysis in Wake-Up Stroke: Real-World Data from the Austrian Stroke Unit Registry. *European Journal of Neurology*, **26**, 754-759. <https://doi.org/10.1111/ene.13884>
- [46] 吴龙飞, 何晓琴, 郭起峰, 等. 多模式磁共振成像指导老年醒后缺血性脑卒中静脉溶栓治疗的临床观察[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2022, 24(5): 541-543.
- [47] 赵翠, 谢国民, 张晓玲, 等. 多模磁共振成像 DWI-FLAIR 不匹配指导醒后卒中患者静脉低剂量 rt-PA 溶栓的预后分析[J]. 现代实用医学, 2022, 34(8): 997-999.
- [48] Bai, Q.K., Zhao, Z.G., Lu, L.J., *et al.* (2019) Treating Ischaemic Stroke with Intravenous tPA beyond 4.5 Hours under the Guidance of a MRI DWI/T2WI Mismatch Was Safe and Effective. *Stroke and Vascular Neurology*, **4**, 8-13. <https://doi.org/10.1136/svn-2018-000186>
- [49] Lu, Q., Bai, Q., Ren, H., *et al.* (2022) Effectiveness and Predictors of Poor Prognosis Following Intravenous Thrombolysis in Patients with Wake-Up Ischemic Stroke Guided by Rapid MRI. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, **18**, 317-325. <https://doi.org/10.2147/NDT.S351524>
- [50] 朱春丽, 刘晓玲, 郭灿收, 等. 多模式核磁共振指导下对醒后缺血性脑卒中患者行尿激酶静脉溶栓的效果[J]. 临床医学, 2022, 42(12): 14-17.
- [51] 朱锦奎. 多模式 MRI 指导下醒后缺血性脑卒中静脉溶栓有效性研究[J]. 中国医药科学, 2021, 11(8): 183-185+199.
- [52] 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>
- [53] Dittich, T.D., Sporns, P.B., Kriemler, L.F., *et al.* (2023) Mechanical Thrombectomy versus Best Medical Treatment in the Late Time Window in Non-DEFUSE-Non-DAWN Patients: A Multicenter Cohort Study. *Stroke*, **54**, 722-730. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.122.039793>
- [54] 吴雅雅, 周赞, 张娴娴, 等. 急性前循环大血管闭塞性醒后卒中直接取栓和桥接治疗的对照研究[J]. 临床神经病学杂志, 2021, 34(6): 452-454.