

论 著

FLAIR-DWI不匹配在引导发病时间未知的急性缺血性脑卒中患者静脉溶栓中的应用价值

丁 杰 郭 群* 陆小妍
吴 含

南京医科大学附属南京医院(南京市第一医院)医学影像科(江苏 南京 210006)

【摘要】目的 探讨MR液体衰减反转恢复序列(fluid-attenuated inversion-recovery, FLAIR)-扩散加权成像序列(diffusion-weighted imaging, DWI)不匹配指导发病时间未知的急性缺血性脑卒中患者静脉溶栓治疗的应用价值。**方法** 回顾性分析2021年1月至2023年12月就诊的发病时间未知的急性缺血性脑卒中患者73例。在进行溶栓前,每个患者都进行头颅MR检查,FLAIR-DWI不匹配者进入溶栓组,无FLAIR-DWI不匹配者进入未溶栓组进行对照研究,并分析预后转归的影响因素。**结果** 溶栓组的神经功能好转(NIHSS $\geq$ 4分, 54.83% vs 28.57%, $\chi^2=7.432$, $P=0.016$)以及3个月后的mRS评分,较未溶栓组有显著差异(2.39 ± 1.74 vs 4.43 ± 1.81 , $\chi^2=-5.382$, $P=0.031$)。多因素回归分析的结果发现静脉溶栓(OR=1.271, 95% CI: 1.026~1.451, $P=0.005$)和神经功能好转(NIHSS $\geq$ 4分, OR=1.131, 95% CI: 0.548~2.113, $P=0.019$)为预测发病时间未知的急性缺血性脑卒中患者预后的预测因子。**结论** 对于发病时间未知的急性缺血性脑卒中患者,FLAIR-DWI不匹配可指导静脉溶栓,且具有重要的临床意义。

【关键词】 缺血性卒中; 液体衰减反转恢复序列; 扩散加权成像; 静脉溶栓; 磁共振成像
【中图分类号】 R445.2; R743.32
【文献标识码】 A
DOI:10.3969/j.issn.1672-5131.2024.12.004

The Application Value of FLAIR-DWI Mismatch in Guiding Intravenous Thrombolysis in Patients with Acute Ischemic Stroke with Unknown Onset Time

DING Jie, GUO Qun*, LU Xiao-yan, WU Han.

Department of Radiology, Nanjing First Hospital, Nanjing Medical University, Nanjing 210006, Jiangsu Province, China

ABSTRACT

Objective To explore the fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR) and diffusion-weighted imaging (DWI) of MR Imaging mismatch in guiding intravenous thrombolytic therapy in patients with acute ischemic stroke with unknown onset time. **Methods** A total of 73 patients with acute ischemic stroke with unknown onset time were retrospectively analyzed from January 2021 to December 2023. Before thrombolytic therapy, each patient underwent MR Examination, patients with FLAIR-DWI mismatch were divided into the thrombolysis group for intravenous thrombolysis, and patients without FLAIR-DWI mismatch were divided into the non-thrombolysis group for control study, and the influencing factors of prognosis were analyzed. **Results** There were significant differences in neurological improvement (NIHSS $\geq$ 4, 54.83% vs 28.57%, $\chi^2=7.432$, $P=0.016$) and mRS Score at 3 months (2.39 ± 1.74 vs 4.43 ± 1.81 , $\chi^2=-5.382$, $P=0.031$) between the thrombolysis group and the non-thrombolysis group. $P=0.031$. The results of multiple logistic regression analysis showed that intravenous thrombolysis (OR=1.271, 95%CI: 1.026-1.451, $P=0.005$) and neurological improvement (NIHSS $\geq$ 4, OR=1.131, 95%CI: 0.548-2.113, $P=0.019$) were independent predictors of prognosis in patients with acute ischemic stroke with unknown onset time. **Conclusion** It is of great significance to use FLAIR-DWI mismatch to guide intravenous thrombolysis in patients with acute ischemic stroke with unknown onset time.

Keywords: Ischemic Stroke; Liquid Attenuated Inversion Recovery Sequence; Diffusion Weighted Imaging; Intravenous Thrombolysis. Magnetic Resonance Imaging.

目前,对于急性缺血性脑卒中患者,若发病时间在4.5 h的时间窗内,静脉溶栓是急性缺血性脑卒中治疗指南的推荐方法,对于这类患者的预后极大改善^[1]。然而,急性缺血性卒中的患者中有高达27%的其症状发生时间是未知的^[2]。这些患者由于真实发病时间未知而无法进行静脉溶栓,从而增加了患者致残致死率。因此,评估患者的发病时间,对于判断是否进行溶栓至关重要。MRI在评估急性缺血性卒中发病时间方面有重要作用,有国外研究^[2-3]表明,DWI中出现弥散受限的区域,而在液体反转恢复成像(FLAIR)中没有高信号病变,被称为FLAIR-DWI不匹配,表明发病到进行MRI检查的时间较短(≤ 4.5 小时),具有较高的特异性和阳性预测值。如果发病时间未知且最后一次发现患者正常的时间超过4.5小时,则特定的影像学检查方式有助于确定溶栓治疗的资格。本研究旨在探讨FLAIR-DWI不匹配在指导发病时间未知的急性脑卒中患者溶栓治疗的应用价值。

1 资料与方法

1.1 临床资料 回顾性分析2021年1月至2023年12月南京市第一医院临床诊断为急性脑卒中而发病时间未知的患者73例。其中男性患者48例,女性患者25例,平均年龄(71.27 ± 12.75)岁。

纳入标准:首次发生的急性脑梗死;既往发生过轻度脑梗死,但神经系统的评分未受影响;患者发现卒中症状但不能确定发病时间;进行MR扫描,包括FLAIR和DWI序列;3个月后使用mRS评分进行临床随访。排除标准如下:患者发现颅内出血,肿瘤或创伤等;患者颅内大动脉栓塞,需行急诊动脉取栓。患者需要采集的临床资料如下:性别;年龄;是否患有糖尿病,空腹血糖 ≥ 126 mg/dL;糖化血红蛋白(glycated hemoglobin, HbA1c)水平;是否高血压;是否患有高脂血症,血清总胆固醇 > 150 mg/dL (1.70 mmol/L)/甘油三酯 > 220 mg/dL (5.72 mmol/L)/低密度脂蛋白胆固醇 > 140 mg/dL (3.64 mmol/L);同型半胱氨酸水平,血液检查水平 $> 15\mu\text{mol/L}$;是否存在房颤;入院时NIHSS评分中位数;入院至接受MR检查时间;腔隙性脑梗死的比例;发生颅内出血的比例;72 h内NIHSS评分减低超过4分的比例;3个月后的mRS评分,0~2为良好,3~6分为不良。颅内出血为静脉溶栓后的24h内,脑部CT发现脑实质蛛网膜下腔的高密度影。若患者三天内的NIHSS评分减低超过4分,可认为患者短期内的神经功能好转。对于存在FLAIR-DWI不匹配或部分不匹配且由经验丰富的神经内科医生确定符合溶栓适应症的患者行静脉溶栓治疗。无FLAIR-DWI不匹配的患者作为对照组,行抗凝治疗。当患者三天内的NIHSS评分减低超过4分被认为短期内神经功能有好转,3个月后mRS评分0~2为预后良好。

1.2 检查方法 MR检查使用3.0T磁共振扫描仪(Ingenia, Philips Medical Systems,

【第一作者】丁 杰,男,技师,主要研究方向:神经系统MR。E-mail: 15195573356@139.com

【通讯作者】郭 群,女,主管技师,主要研究方向:神经系统MR。E-mail: 1254741872@qq.com

Netherlands)。序列参数：FLAIR(反转恢复序列，TR 7000ms，TE 120ms，矩阵 356×151；FOV 230mm×230mm，翻转角 90°，层数18，层厚6mm，层间距1.3mm)；DWI(TR 2500 ms，TE 100ms,矩阵 156×124;3个方向；FOV 230mm×230mm，翻转角 90°；层数 18；层厚6 mm；层间距1.3mm，b值取0和1000 s/mm²)；3D MRA(TR 4.9 ms,TE 1.82 ms，矩阵528×531；FOV 330mm×330mm；层厚1.2 mm)。

1.3 影像分析 由两名高年资放射科医师独立评估MR图像，如评估不一致，则再次分析并达成共识。FLAIR-DWI不匹配定义为DWI显示高信号缺血病变区而FLAIR相同部分无高信号改变，FLAIR-DWI部分不匹配定义为小于DWI高信号的相应FLAIR信号变化。

1.4 统计分析 统计分析采用SPSS 21.0，计量资料采用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)，并使用独立样本t检验进行统计分析。计数资料采用例(%)表示，并采用卡方检验进行分析。以3个月的mRS为结局变量进行多因素logistic回归分析， $P<0.05$ 为具有显著差异。

2 结果

共有73例患者被纳入统计，其中男48名，女25名。根据是否进行了溶栓治疗分为溶栓组和未溶栓组，溶栓组31例患者，占42.5%，未溶栓组42例患者，占57.5%。两组患者的资料见表1。溶栓组(31/73; 42.5%)和未溶栓组(42/73;57.5%)间患者的年龄、性别、高脂血症、糖尿病、房颤、高血压、同型半胱氨酸血症比例、腔隙性脑梗死的比例、发生颅内出血的比例、入院至接受MR检查时间以及入院时NIHSS评分无明显差异($P>0.05$)。溶栓组较未溶栓组的72 h内NIHSS评分降低 ≥ 4 分的比例(54.69% vs 30.56%； $\chi^2=5.402$ ， $P=0.023$)和3个月后的mRS评分(2.39 ± 1.74 vs 4.43 ± 1.81 ， $t=-5.382$ ， $P<0.001$)差异有统计学意义。多因素logistic回归分析发现，FLAIR-DWI不匹配与短期神经功能好转[OR (95% CI)：1.097(0.740~2.114)， $P=0.031$]为患者3个月后功能结局的独立预测因子。

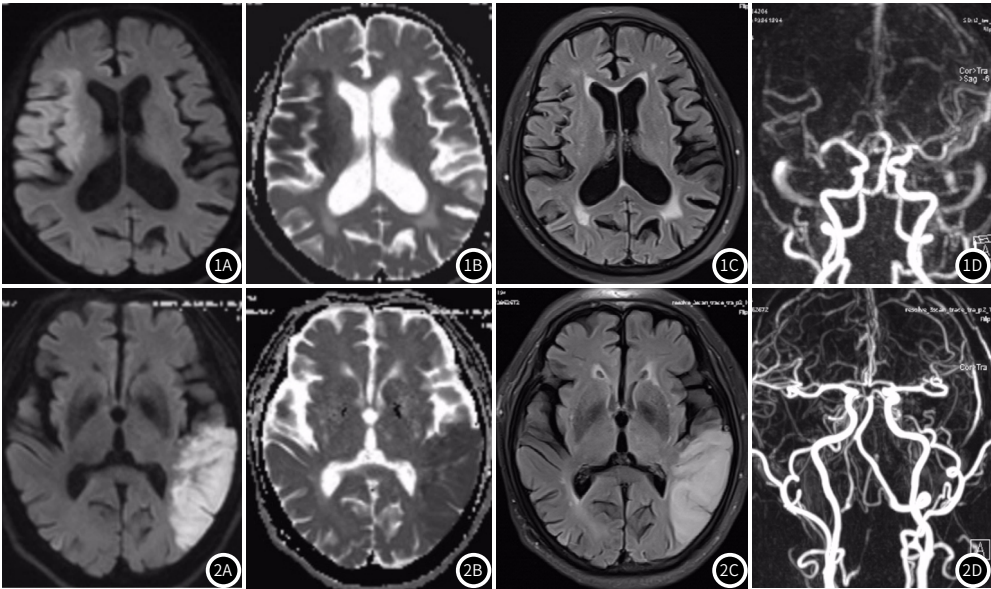


图1A-图1D 患者，男，71岁，3个月mRS评分3分。1A: DWI示右侧额颞岛叶大片高信号。1B: ADC图病灶ADC值减低。1C: FLAIR见病灶信号未见明显增高，1D: MRA示右侧大脑中动脉显影浅淡，远端狭窄、供血区分支稀疏。
图2A-图2D 患者，男，77岁，3个月mRS评分5分。2A: DWI示左侧额叶大片高信号。2B: ADC图病灶ADC值减低。2C: FLAIR见病灶信号呈高信号。2D: MRA显示患者左侧大脑中动脉供血区分支较对侧略稀疏。

表1 急性脑梗死患者溶栓组和未溶栓组间各参数比较

	溶栓组	未溶栓组	t / χ^2 值	P值
性别 男[例(%)]	19 (61.29%)	19 (69.05%)	-0.195	0.831
年龄 (岁)	66.21±14.82	69.34±16.42	-0.837	0.268
高血压[例(%)]	27 (87.10%)	38 (90.48%)	-0.197	0.833
心房颤动[例(%)]	6 (19.35 %)	8 (19.05%)	0.172	0.976
高脂血症[例(%)]	18 (58.06%)	26 (61.90%)	-0.354	0.318
同型半胱氨酸[例(%)]	4 (12.90%)	5 (11.50%)	0.117	0.962
空腹血糖(mg/L)	10.82±1.93	11.79±2.85	-0.723	0.239
HbA1c (%)	5.78±0.51	5.84±0.54	-0.133	0.954
入院至MR时间(min)	0.53±0.12	0.55±0.15	-0.185	0.821
入院NIHSS评分(分)	13.36±5.19	14.12±5.38	-1.989	0.192
腔隙性脑梗死[例(%)]	6(19.35%)	18(42.86%)	-9.385	0.009
颅内出血[例(%)]	3(9.68%)	4(9.52)	-0.125	0.914
NIHSS ≥ 4 分比例	17/54.83%	12/28.57%	7.432	0.016
3个月mRS评分(分)	2.39±1.74	4.43±1.81	-5.382	0.031

注：HbA1c：糖化血红蛋白；NIHSS：美国国立卫生研究院中风量表；mRS：改良Rankin 量表。

3 讨论

随着人口老龄化日益严重以及生活方式的改变，高血压、高血脂、糖尿病、动脉硬化等疾病的发病率越来越高，血管卒中的发病率也不断增高，急性脑梗死的发病率也逐年升高。急性脑梗死包含了不可逆的核心梗死区和可挽救的缺血半暗带，核心梗死区以及发生坏死，不可挽救，而缺血半暗带仅仅处于缺血状态，细胞由于缺血而水肿，尚未坏死，及时恢复血供，细胞尚能存活。因此，急性脑梗死的治疗是在4.5 h内进行静脉溶栓来尽可能恢复缺血半暗带的功能。所以，确定急性缺血性卒中患者症状发作的确切时间非常重要，但常常又是非常困难的。约14%-27%的脑卒中患者因症状发作时间未知而到急诊科就诊^[1]。临床上常见的情况是无法确定真实发病时间的醒后卒中，导致许多患者未能进行静脉溶栓，从而增加了患者致残致死的风险。此外，焦虑或失语及其他神经认知功能缺陷的患者也可能无法判断其症状的开始时间，这使得治疗决策具有挑战性。目前，指南推荐在症状发作后4.5小时内进行全身溶栓^[2-3]。如果发病时间未知且最后一次发现患者正常的时间超过4.5小时，则特定的影像学检查方式有助于确定患者是否需要溶栓治疗。多模态MRI可用来判断这类患者的大致发病时间。有文献发现，FLAIR-DWI不匹配可用来识别卒中是否发生于4.5h内，并且具有较高的特异性，可以用来指导这类患者的能否静脉溶栓^[4]。DWI是目前头颅MR的常规序列，可

测量组织发生自由衰减强度的前后变化、水分子的扩散受限程度^[5]。已有多项研究表明,FLAIR-DWI不匹配可识别发病时间在大约4.5 h以内的醒后卒中患者^[6-8]。DWI可在数分钟内检测到由于缺血导致的细胞内水的扩散变化,而T₂WI和FLAIR只能检测细胞外水的情况^[9-12]。因此,缺血性卒中至少需要6个小时才能在FLAIR成像上可见。FLAIR-DWI不匹配被定义为MR上没有相应的明显FLAIR高信号的DWI病变,FLAIR高信号和DWI高信号范围相同,则无缺血半暗带,发病时间超过6小时,FLAIR高信号范围超过DWI高信号的范围,则超过的范围为缺血半暗带,这部分脑组织尚未梗死,缺血时间可能在4.5h以内。研究表明,FLAIR-DWI不匹配可在症状发作后4.5小时内识别缺血性病变^[13]。在一项多中心的随机双盲安慰剂对照试验即MRI溶栓治疗醒后卒中的试验中,卒中中发作时间未知的患者,在发现症状前最后发现正常超过4.5小时以上,并且这些患者进行MR检查发现存在FLAIR-DWI不匹配。接受溶栓治疗的患者在3个月后的功能结局明显优于接受安慰剂的患者。核心梗死区内,若FLAIR呈高信号,这类患者往往并未包括的在一些研究中,而本研究则应用了包含FLAIR-DWI不匹配及部分不匹配的患者评估静脉溶栓治疗的有效性。两组患者中,年龄、性别以及高脂血症、糖尿病、房颤、高血压、同型半胱氨酸血症比例、腔隙性脑梗死的比例、入院至接受MR检查的时间相仿,进行静脉溶栓治疗后的颅内出血的发生率相仿。FLAIR-DWI不匹配及部分不匹配患者(图1)与发现FLAIR-DWI匹配的患者(图2)相比,三天内神经功能好转(即NIHSS $\geq$ 4分)及3个月后的预后结局较好,说明该方法指导溶栓有效。也有观点认为神经功能改善可能是由于自发恢复,而不是溶栓的结果。据报道,16-24%的致残性卒中患者在17周或出院时获得良好的功能结局,无需溶栓^[14-15]。在我们的研究中,腔隙性脑梗死的比例存在显著差异,这在非溶栓组中明显更常见。腔隙性脑梗死是由小穿孔动脉脂肪质沉积、分支动脉粥样硬化性疾病或微栓塞引起,其临床表现通常较轻^[16]然而,神经功能改善在溶栓患者中更常见,这支持溶栓治疗相对于自发恢复的短期有效性。此外,溶栓治疗腔隙性脑梗死的疗效已在多项临床研究得到证实^[17-18]。

当然,本研究也存在一定局限性。首先,本研究的样本量还比较不足,且并未结合其他研究中心数据。本研究虽然发现FLAIR-DWI不匹配及部分不匹配指导醒后卒中患者溶栓治疗有效,但还应增大样本量进行更加深入的研究。另外,对于FLAIR-DWI不匹配及部分不匹配但是未溶栓的患者,没有进行研究,这在未来可进一步进行研究。

4 结 论

因此,溶栓组的神经功能好转、3个月mRS评分较未溶栓组有显著差异。静脉溶栓治疗和神经功能好转为预测发病时间未知的急性缺血性卒中患者预后的独立的预测因子。FLAIR-DWI不匹配在指导发病时间未知的急性卒中患者急性静脉溶栓治疗上具有的极其重要的应用价值。

参考文献

- [1] Bruce C V, Campbell. Thrombolysis and thrombectomy for acute ischemic stroke: strengths and synergies[J]. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*, 2017, 43 (2): 185-190.

- [2] JBenzakoun J, Deslys MA, Legrand L, et al. Synthetic FLAIR as a substitute for FLAIR sequence in acute ischemic stroke[J]. *Radiology*, 2022, 303 (1): 153-159.
- [3] 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 Neurology*, 2011, 10 (11): 978-986.
- [4] Mackey J, Kleindorfer D, Sucharew H, et al. Population-based study of wake-up strokes[J]. *Neurology: Official Journal of the American Academy of Neurology*, 2011, 76 (19): 1662-1667.
- [5] Onder H, Guncu O, Hasgul B, et al. The reliability of the evaluation of diffusion-weighted imaging in suspected stroke by emergency physicians[J]. *Journal of Neurosciences in Rural Practice*, 2020, 11 (1): 151-155.
- [6] 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]. *The American Journal of Emergency Medicine*, 2019, 37 (5): 954-959.
- [7] Scheldeman L, Wouters A, Boutitie F, et al. Different mismatch concepts for magnetic resonance imaging-guided thrombolysis in unknown onset stroke[J]. *Annals of Neurology*, 2020, 87 (6): 931-938.
- [8] 耿文, 姜亮, 陈慧柚, 等. DWI/FLAIR失匹配预测急性缺血性卒中中发作时间的应用价值[J]. *临床放射学杂志*, 2019, 38 (5): 773-777.
- [9] Moseley ME, Kucharczyk J, Mintorovitch J, et al. Diffusion-weighted MR imaging of acute stroke: correlation with T₂-weighted and magnetic susceptibility-enhanced MR imaging in cats[J]. *AJNR. American Journal of Neuroradiology*, 1990, 11 (3): 423-429.
- [10] Venkatesan R, Lin W, Gurleyik K, et al. Absolute measurements of water content using magnetic resonance imaging: preliminary findings in an in vivo focal ischemic rat model[J]. *Magn Reson Med*, 2000, 43 (1): 146-150.
- [11] Watanabe O, West CR, Bremer A. Experimental regional cerebral ischemia in the middle cerebral artery territory in primates. Part 2: Effects on brain water and electrolytes in the early phase of MCA stroke[J]. *Stroke*, 1977, 8 (1): 71-76.
- [12] Reith W, Hasegawa Y, Latour LL, et al. Multislice diffusion mapping for 3-D evolution of cerebral ischemia in a rat stroke model[J]. *Neurology*, 1995, 45 (1): 172-177.
- [13] 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.
- [14] Arboix A, Garcia Eroles L, Comes E, et al. Predicting spontaneous early neurological recovery after acute ischemic stroke[J]. *Eur J Neurol*, 2003, 10 (4): 429-435.
- [15] Rudilosso S, Rodríguez-Vázquez A, Urra X, et al. The potential impact of neuroimaging and translational research on the clinical management of lacunar stroke[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23 (3): 1497.
- [16] Eggers CCJ, Bocksrucker C, Seyfang L, et al. The efficacy of thrombolysis in lacunar stroke - evidence from the Austrian Stroke Unit Registry[J]. *European Journal of Neurology*, 2017, 24 (6): 780-787.
- [17] Matusevicius M, Paciaroni M, Caso V, et al. Outcome after intravenous thrombolysis in patients with acute lacunar stroke: an observational study based on SITS international registry and a meta-analysis[J]. *Int J Stroke*, 2019, 14 (9): 878-886.
- [18] Barow E, Boutitie F, Cheng B, et al. Functional outcome of intravenous thrombolysis in patients with lacunar infarcts in the WAKE-UP trial[J]. *JAMA Neurology*, 2019, 76 (6): 641-649.

(收稿日期: 2024-01-15)

(校对编辑: 韩敏求)