bone turnover markers to three oral bisphosphonate therapies in postmenopausal osteoporosis: The TRIO study[J]. Osteoporos Int, 2016, 27(1): 21-31.
[12] SUN L L, CAO R R, WANG J D, et al. Establishment of reference intervals for bone turnover markers in healthy Chinese older adults[J]. Ann Hum Biol, 2023, 50(1): 172-186.
[13] WANG Y X J, BLAKE G M, XIAO B H, et al. East Asians' T-scores for the diagnosis of osteoporosis should be calculated using ethnicity- and gender-specific BMD reference ranges: Justifications[J]. Skeletal Radiol, 2024, 53(3): 409-417.

收稿日期：2025-06-09
（本文编辑：钟美春）

多模态影像在醒后卒中溶栓治疗中的应用

徐华燕，余小玲，矫亮红，王思晓，苏立静

【关键词】 阿替普酶；醒后卒中；溶栓；多模态影像
doi:10.3969/j.issn.1671-0800.2025.11.017
【中图分类号】 R445 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1671-0800(2025)11-1165-04

醒后卒中（wake-up stroke，WUS）指入睡时正常、睡醒后发现神经功能缺损的急性脑梗死，占所有急性缺血性脑卒中（acute ischemic stroke，AIS）的25.0%～33.0%[1-2]。因为发病时间不确切，这些患者常常不被考虑静脉溶栓。而事实上，大多数患者卒中可能发生在接近觉醒时[3]，因症状的发生被唤醒，处于静脉溶栓的时间窗内。通过多模式影像学筛选缺血半暗带，对WUS进行溶栓治疗，是近几年研究的热点[4-6]。本研究采用多模式影像指导WUS患者的溶栓治疗，探讨其应用效果，现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集宁波市鄞州区第二医院神经内科2022年12月至2025年4月经多模态影像筛选的WUS溶栓患者25例，作为观察组，其中男18例，女7例；平均年龄（66.8±16.0）岁。另收集2024年1—6月发病4.5 h内标准溶栓患者28例，作为标准溶栓组，其中男22例，女6例；平均年龄（62.5±13.0）岁。本研究获得宁波市鄞州区第二医院医学伦理委员会批准，豁免知情同意。

1.2 纳入及排除标准 纳入标准：（1）WUS组：①醒后出现神经功能缺损症状，具体发病时间不详；②年龄＞18岁；③CT灌注成像（CTP）或头颅MRI提示存在缺血半暗带。（2）标准溶栓组：①符合《中国缺血性脑卒中诊治指南2018》溶栓适应证[7]；②发病时间＜4.5 h。排除标准：（1）符合《中国缺血性脑卒中诊治指南2018》溶栓禁忌证[7]，（2）桥接取栓患者。

1.3 影像学检查 所有患者溶栓前均行头颅CT平扫，排除颅内出血及明显低密度的早期脑梗改变。WUS组头颅CT检查后立即行CTP或头颅MRI检查。

CTP（5例）：在GE 64排CT机行CTP检查，使用GEAW Service 4.0处理工作站灌注软件，得到CTP图像。记录局部脑血容量（regional cerebral blood volume，rCBV）、局部脑血流量（regional cerebral blood flow，rCBF）、最大时间（time to maximum，Tmax）、达峰时间（the peak time，TTP）、平均通过时间（mean transit time，MTT）等。利用uAI Research Portal（URP）人工智能灌注分析软件进行AI联影分析，计算核心梗死区和低灌注区的相应体积估计值，标出梗死区及缺血半暗带区。MRI（20例）：DWI高信号，ADC低信号，FLAIR无明显信号改变定义为DWI-FLAIR不匹配，判定为有缺血半暗带。所有患者溶栓24 h后复查头颅CT，若临床症状恶化则立刻复查头颅CT。

1.4 治疗方案 所有患者给予0.9 mg/kg阿替普酶静脉溶栓治疗，最大量为90 mg，其中10%剂量在1 min内静脉推注，剩余剂量持续静脉微泵注射60 min。急性期排除出血后常规抗血小板降脂等治疗，待病

基金项目： 宁波市鄞州区科技项目（2021AS0062）
作者单位： 315100 宁波，宁波市鄞州区第二医院
通信作者： 苏立静，Email：sulijing1980@163.com

Modern Practical Medicine, November 2025, Vol.37, No.11

情稳定后于 24 ～ 48 h 内进行床边康复治疗。

1.5 观察指标 (1)临床资料收集：包括一般资料、既往病史、个人史、发病/发现时间、脑梗死部位（前循环、后循环）及溶栓前血压、血糖、糖化血红蛋白、血脂四项、国际标准化比值（international normalized ratio，INR）、D 二聚体、纤维蛋白原、改良 Rankin 量表（modified rankin scale，mRS）评分、美国国立卫生研究院卒中量表（national institutes of health stroke ccale，NIHSS）评分。(2)溶栓疗效及安全性：包括溶栓后 24 h 和 7 d 的 NIHSS 评分、症状性颅内出血发生率、消化道出血发生率、总出血率、90 d mRS 评分、3 个月时死亡率及 3 个月时预后良好率。其中症状性脑出血定义为 24 h 内 NIHSS 评分升高≥4 分的溶栓后出血；总出血率为症状性颅内出血发生率和消化道出血率的总和；3 个月时预后良好率采用 90 d mRS 评分判定，0 ～ 2 分判定为预后良好，3 分及以上判定为预后不良。

1.6 统计方法 采用 SPSS 27.0 统计软件进行分析。计量资料以均数±标准差表示，采用 t 检验；计数资料以百分比表示，采用 χ^2 检验或 Fisher 精确概率法。$P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组基线资料比较 两组患者年龄、性别、体质量指数、既往病史、个人史及溶栓前收缩压、舒张压、血糖、糖化血红蛋白、血脂四项、INR、D-二聚体、纤维蛋白原、NIHSS 评分差异均无统计学意义（均 $P > 0.05$）；WUS 溶栓组发现至就诊时间明显长于标准溶栓组，后循环占比高于标准溶栓组（均 $P < 0.05$），见表 1。

2.2 两组疗效及安全性比较 两组溶栓后 24 h 及 7 d 的 NIHSS 评分均差异无统计学意义（均 $P > 0.05$）。WUS 组发生 1 例症状性脑出血，1 例因合并心肌梗死死亡，两组患者各有 1 例发生溶栓后消化道出血，但两组患者症状性脑出血发生率、消化道出血发生率及 3 个月时死亡率差异均无统计学意义（均 $P > 0.05$），两组患者 3 个月时预后良好率差异无统计学

表 1 两组患者基线资料比较

指标	标准溶栓组（n=28）	WUS 溶栓组（n=25）	t（χ^2）值	P 值
年龄（岁）	62.5±13.0	66.8±16.0	1.07	＞0.05
男性[例（%）]	22（78.6）	18（72.0）	（0.31）	＞0.05
BMI（kg/m²）	24.44±3.59	24.18±4.05	0.22	＞0.05
高血压病史[例（%）]	19（67.9）	22（88.0）	（3.06）	＞0.05
糖尿病病史[例（%）]	9（32.1）	10（40.0）	（0.36）	＞0.05
卒中或 TIA 病史[例（%）]	6（22.2）	3（12.0）	（0.95）	＞0.05
心房颤动病史[例（%）]	3（10.7）	6（24.0）	（1.65）	＞0.05
吸烟史[例（%）]	10（37.0）	7（28.0）	（0.48）	＞0.05
饮酒史[例（%）]	5（18.5）	5（20.0）	（0.02）	＞0.05
发病/发现时间（h）	1.50±0.71	3.40±1.90	4.72	＜0.05
溶栓前收缩压（mmHg）	146.15±17.65	150.96±21.90	0.88	＞0.05
溶栓前舒张压（mmHg）	84.56±13.28	88.52±15.19	1.00	＞0.05
溶栓前血糖（mmol/L）	8.19±3.58	7.68±3.34	0.54	＞0.05
溶栓前 NIHSS 评分（分）	5.96±4.78	5.76±6.10	0.14	＞0.05
溶栓前 mRS 评分（分）	2.68±1.16	2.92±1.12	0.75	＞0.05
总胆固醇（mmol/L）	4.54±0.96	4.66±1.06	0.41	＞0.05
低密度脂蛋白（mmol/L）	2.89±0.78	2.85±0.87	0.15	＞0.05
三酰甘油（mmol/L）	1.89±0.85	1.67±0.91	0.91	＞0.05
高密度脂蛋白（mmol/L）	1.09±0.34	1.13±0.30	0.49	＞0.05
糖化血红蛋白（%）	7.19±1.93	6.60±2.35	0.98	＞0.05
INR	1.04±0.91	1.05±0.08	0.33	＞0.05
D-二聚体（ng/ml）	222.43±274.35	232.72±246.19	0.14	＞0.05
纤维蛋白原（mg/dL）	344.32±70.70	332.16±94.00	0.54	＞0.05
后循环占比[例（%）]	5（17.9）	12（48.0）	（5.51）	＜0.05

注：BMI 为体质量指数，mRS 为改良 Rankin 量表，NIHSS 为美国国立卫生研究院卒中量表，INR 为国际标准化比值，TIA 为短暂性脑缺血发作，WUS 为醒后卒中。1 mmHg≈0.133 kPa

意义（$P > 0.05$），见表 2。

3　讨论

目前，我国脑血管疾病发病率（20 ～ 180）/10 万，年死亡率（60 ～ 120）/10 万，残障率 75.0%，而缺血性脑卒中占脑血管疾病的比例已超过 80.0% [8]。急性脑梗死患者发病 4.5 h 内静脉溶栓可显著改善其临床预后。WAKE-UP、EXTEND 等大型多中心临床随机对照研究的发表为多模式影像学指导下对不明发病时间脑梗死溶栓治疗提供了强有力的循证医学证据 [9-10]。脑梗死的溶栓治疗逐渐从时间窗模式向组织窗模式发展。2021 年 2 月，《欧洲卒中组织（European stroke organization，ESO）急性缺血性脑卒中静脉溶栓指南》更新[11]，对于超时间窗、症状发作时间不明确或 WUS 患者，推荐应用多模态影像进行筛选，符合者推荐阿替普酶溶栓治疗。《中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2023》认为，对发病时间未明或超过静脉溶栓时间窗的急性缺血性脑卒中患者，如果不能实施血管内取栓治疗，可结合多模式影像学评估是否进行静脉溶栓治疗[12]。

本研究发现，WUS 溶栓组的发现至就诊时间较标准溶栓组明显延长（$P < 0.05$），提示 WUS 患者除了本身发现延迟外，还普遍存在就诊的延误。2025 年一个中国多中心前瞻性病例登记研究发现，WUS 是急性缺血性脑卒中院前延误的重要影响因素 [13]；浙江省中医院一项横断面研究发现“WUS”与院前延误独立相关[14]。WUS 就诊延误可能与症状不重、等待子女送医、误认为“睡觉压麻了”、“落枕”等有关。提高公众对卒中症状的认识和对卒中就诊急迫性的宣教，WUS 也有再灌注治疗可能。

本研究还发现 WUS 溶栓组后循环梗死占比要比标准溶栓组高（$P < 0.05$）。后循环缺血性卒中占所有缺血性卒中的 20.0%，主要影响脑干、小脑、丘脑和枕叶，具有高致残率和死亡率（如基底动脉闭塞死亡率＞ 80.0%）[15]。后循环尤其脑干能经受住较长时间的脑缺血，溶栓后再灌注损伤以及出血等风险较前循环小，故而溶栓时间窗可相对延长。回顾文献，后循环静脉溶栓时间窗可达 12 h[16]，基底动脉闭塞者甚至可达 24 h[17]。最近发表在新英格兰杂志的 EXPECTS 试验 [18] 首次在无灌注影像学指导的情况下，将后循环溶栓时间窗延长至发病后 24 h。本研究也从一个侧面反映出后循环更耐缺血，后循环 WUS 有更多缺血半暗带可能。

虽然 WUS 组患者从发现到入院时间较标准溶栓组长，但经多模式影像筛选静脉溶栓后，两组患者的近期与远期预后差异无明显统计学意义（$P > 0.05$）；WUS 组症状性脑出血发生率高于标准溶栓组，但差异无统计学意义（$P > 0.05$）；两组消化道出血、死亡率、3 个月时预后良好率差异均无统计学意义（均 $P > 0.05$）。这表明在影像学指导下，WUS 患者及时行溶栓治疗，也能获得与发病早期行溶栓治疗的脑梗死患者相近的预后。因此，对于 WUS 的诊疗，临床应积极完善多模态影像，争取进行溶栓治疗。

综上所述，WUS 患者普遍存在就诊的延误，需要在群众中加强宣教，尽可能发现时及时就医。利用多模式影像学，筛出 WUS 患者进行溶栓治疗，其疗效与“时间窗”内静脉溶栓者相近。对于后循环 WUS，有更多缺血半暗带存在可能，临床上需要更加积极应对。本研究为单中心分析，存在一定的选择偏倚，未来期待更多临床研究进一步证实。

利益冲突　所有作者声明无利益冲突

参　考　文　献

[1]　ROALDSEN M B, LINDEKLEIV H, MATHIESEN E B. Intravenous

表 2　两组患者溶栓疗效及安全性比较

指标	标准溶栓组（n=28）	WUS 溶栓组（n=25）	t（χ^2）值	P 值
24 h NIHSS 评分（分）	3.07±2.24	3.67±3.96	0.68	＞ 0.05
7 d NIHSS 评分（分）	2.25±1.18	3.28±3.85	1.22	＞ 0.05
溶栓后症状性脑出血[例（%）]	0	1（4.0）	（1.14）	＞ 0.05
消化道出血[例（%）]	1（3.6）	1（4.0）	（0.07）	＞ 0.05
总出血率[例（%）]	1（3.6）	2（8.0）	（0.49）	＞ 0.05
90 d mRS 评分（分）	1.79±1.29	1.68±1.60	0.54	＞ 0.05
3 个月时死亡[例（%）]	0	1（4.0）	（1.14）	＞ 0.05
3 个月时预后良好[例（%）]	17（60.7）	18（72.0）	（0.75）	＞ 0.05

注：mRS 为改良 Rankin 量表，NIHSS 为美国国立卫生研究院卒中量表，WUS 为醒后卒中

thrombolytic treatment and endovascular thrombectomy for ischaemic wake-up stroke[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2021, 12(12): CD010995.
[2] FAWAZ A M, WU S, VISWANATHAN D, et al. Time to wake-up: Extending the window for management of unknown-onset strokes[J]. Cardiol Rev, 2021, 29(1): 26-32.
[3] CHENG B, PINNSCHMIDT H, KONIGSBERG A, et al. Estimating nocturnal stroke onset times by magnetic resonance imaging in the WAKE-UP trial[J]. Int J Stroke, 2022, 17(3): 323-330.
[4] TSIVGOULIS G, KATSANOS A H, SANDSET E C, et al. Thrombolysis for acute ischaemic stroke: Current status and future perspectives[J]. Lancet Neurol, 2023, 22(5): 418-429.
[5] PSYCHOGIOS K, TSIVGOULIS G. Intravenous thrombolysis for acute ischemic stroke: Why not?[J]. Curr Opin Neurol, 2022, 35(1): 10-17.
[6] 赵举,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.
[7] 中华医学会神经病学分会,中华医学会神经病学分会脑血管病学组,彭斌,等.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.
[8] TU W J, WANG L D, YAN F, et al. China stroke surveillance report 2021[J]. Military Med Res, 2023, 10: 33.
[9] THOMALLA G, SIMONSEN C Z, BOUTITIE F, et al. MRI-guided thrombolysis for stroke with unknown time of onset[J]. N Engl J Med, 2018, 379(7): 611-622.
[10] MA H, CAMPBELL B C V, PARSONS M W, 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.
[11] ERGE 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.
[12] 中华医学会神经病学分会, 中华医学会神经病学分会脑血管病学组,彭斌,等.中国急性缺血性卒中诊治指南2023[J].中华神经科杂志,2024,57(6):523-559.
[13] SU Y, QI W W, YU Y N, et al. Analysis of prehospital delay in acute ischaemic stroke and its influencing factors: A multicentre prospective case registry study in China[J]. Stroke Vasc Neurol, 2025: svn-2024-003535.
[14] LIN F, WU G, LIANG J B, et al. Knowledge and attitude towards stroke and prehospital delay among patients and their family members under high prehospital delay in Zhejiang, China: A cross-sectional study[J]. BMJ Open, 2025, 15(6): e094240.
[15] SCHNEIDER A M, NEUHAUS A A, HADLEY G, et al. Posterior circulation ischaemic stroke diagnosis and management[J]. Clin Med, 2023, 23(3): 219-227.
[16] 李丹琪,代英杰.急性后循环缺血性卒中超时间窗静脉溶栓有效性与安全性研究[J].创伤与急危重病医学,2022,10(1):35-39.
[17] STRBIAN D, TSIVGOULIS G, OSPEL J, et al. European Stroke Organisation and European Society for Minimally Invasive Neurological Therapy guideline on acute management of basilar artery occlusion[J]. Eur Stroke J, 2024, 9(4): 835-884.
[18] YAN S Q, ZHOU Y, LANSBERG M G, et al. Alteplase for posterior circulation ischemic stroke at 4.5 to 24 hours[J]. N Engl J Med, 2025, 392(13): 1288-1296.

收稿日期:2025-05-29
(本文编辑:吴迪汉)

Dent病临床表型及基因型31例分析

王思晗,毛建华,宗冬梅,乔晓辉

【关键词】 Dent病;低分子量蛋白尿;高钙尿症;*CLCN5*;*OCRL1*
doi:10.3969/j.issn.1671-0800.2025.11.018
【中图分类号】 R726.9 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1671-0800(2025)11-1168-05

Dent病是一种罕见的X连锁隐性遗传性肾小管疾病，其特征为低分子量蛋白尿（low-molecular-weight proteinuria，LMWP）、高钙尿、肾钙沉积和肾功能不全，最终可能进展为危及生命的肾衰竭[1]。根据致病基因的不同，Dent病可分为I型（OMIM#300009，DD1）和II型（OMIM#300555，DD2）[2]。DD1由*CLCN5*基因突变所致，DD2则由*OCRL1*基因突变引起。*CLCN5*基因编码电压门控氯离子转运蛋白ClC-5，该蛋白在肾单位中广泛表达，包括近端小管上皮细胞、髓袢升支粗段、远端小管及集合管上皮细胞。ClC-5作为内吞复合物的关键组分，其功能缺陷可导致近端小管上皮细胞内吞功能障碍[3]。*OCRL1*基因编码具有磷酸酯酶活性的

基金项目： 浙江省医药卫生科技计划项目(2025KY1415)
作者单位： 315211 宁波，宁波大学医学部(王思晗、乔晓辉)；浙江大学医学院附属儿童医院(毛建华)；宁波大学附属妇女儿童医院(宗冬梅)
通信作者： 乔晓辉，Email：13736003576@163.com