

# 静脉溶栓后急性脑梗死患者DWI阴性的临床特征及预后意义

李佳易, 牟君\*

重庆医科大学附属第一医院神经内科, 重庆

收稿日期: 2026年5月2日; 录用日期: 2026年5月26日; 发布日期: 2026年6月4日

## 摘要

目的: 磁共振弥散加权成像(DWI)是诊断急性脑梗死的重要工具, 但部分患者在接受静脉溶栓(IVT)后表现为DWI阴性。这种现象是否代表未发生脑梗死, 还是提示血管已再通或影像学敏感性不足, 尚存争议。本研究旨在探讨静脉溶栓后急性脑梗死患者DWI阴性的临床特征、预测因素及二级预防意义。方法: 回顾性分析2017年1月到2023年6月在重庆医科大学附属第一医院卒中中心接受静脉溶栓治疗的急性脑梗死患者的临床资料, 根据溶栓后1周内MRI结果分为DWI阳性组和阴性组。采用单因素分析、二分类Logistic回归及机器学习模型分析临床特征的预测价值。对DWI阴性患者进行电话随访, 记录其服药依从性、卒中复发及死亡情况, 并采用Fine-Gray竞争风险模型分析复发危险因素。结果: 溶栓后DWI阴性患者占22.74%。发病至溶栓时长(ONT)、发病至首次MRI时长(OMT)、住院1周时NIHSS评分(NIHSS-1w)、高脂血症及心房颤动与DWI阳性显著相关( $p < 0.05$ ,  $OR > 1$ )。既往脑梗死病史和血小板数量与DWI阳性呈负相关( $p < 0.05$ ,  $OR < 1$ )。TOAST分型对DWI表现有显著影响( $p = 0.01$ )。机器学习模型提示心房颤动和高脂血症预测价值最高。随访结果显示, DWI阴性患者短期内复发风险高, 半年的复发率达6.35%, TOAST分型可能与复发风险相关。结论: 临床上, DWI阴性并不代表无急性脑梗死事件。小卒中、早期MRI检查、早期溶栓治疗、无高脂血症及心房颤动与DWI阴性相关。合并心房颤动和高脂血症患者更易有DWI阳性表现。DWI阴性患者在短期内卒中复发风险高, 需避免因影像学阴性而中断二级预防治疗。

## 关键词

急性脑梗死, 弥散加权成像, 临床特征, DWI阴性, 复发风险

## Clinical Characteristics and Prognostic Significance of Diffusion-Weighted Imaging Negativity in Acute Ischemic Stroke following Intravenous Thrombolysis

Jiayi Li, Jun Mu\*

\*通讯作者。

## Abstract

**Objectives:** Diffusion-weighted imaging (DWI) is a cornerstone in the diagnosis of acute ischemic stroke. However, a subset of patients demonstrates DWI negativity following intravenous thrombolysis (IVT). Whether this phenomenon represents the absence of cerebral infarction, successful vascular recanalization, or the limited sensitivity of imaging remains controversial. This study aimed to investigate the clinical characteristics, predictors, and implications for secondary prevention of DWI negativity in acute ischemic stroke patients after IVT. **Methods:** In this retrospective study, we analyzed clinical data from patients thrombolysed for acute ischemic stroke at the Stroke Center of The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University (January 2017~June 2023). Patients were stratified by one-week post-procedural MRI findings into DWI-positive and DWI-negative cohorts. Predictors were evaluated using univariate analysis, binary Logistic regression, and machine learning algorithms. DWI-negative patients underwent telephone follow-up for medication adherence, stroke recurrence, and mortality; recurrence risk factors were assessed with a Fine-Gray competing risk model. **Results:** Among patients thrombolysed for acute ischemic stroke, 22.74% were DWI-negative. Positive predictors of DWI lesions ( $p < 0.05$ ,  $OR > 1$ ) included longer onset to needle time (ONT) and onset to first MRI time (OMT), higher NIHSS score at one week (NIHSS-1w), hyperlipidemia, and atrial fibrillation, while prior stroke recurrence and platelet count were negative predictors. TOAST classification significantly affected DWI outcomes ( $p = 0.01$ ). Machine learning models ranked atrial fibrillation and hyperlipidemia as the top predictors. The follow-up results showed that patients with negative DWI had a high risk of recurrence in the short term, with a recurrence rate of 6.35% within six months. The TOAST classification might be related to the risk of recurrence. **Conclusions:** Clinically, DWI negativity must be interpreted with caution, as it does not rule out an acute ischemic event. It is linked to minor stroke severity, early MRI examination, early thrombolytic therapy, and the absence of hyperlipidemia or atrial fibrillation conditions that themselves promote DWI-positivity. Patients with atrial fibrillation and hyperlipidemia are more likely to have positive DWI manifestations. Importantly, DWI-negative status carries a high short-term recurrence risk, underscoring the imperative to maintain secondary prevention regardless of the initial imaging phenotype.

## Keywords

Acute Ischemic Stroke, Diffusion-Weighted Imaging, Clinical Features, DWI Negativity, Recurrence Risk

Copyright © 2026 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. 前言

根据《2019年全球疾病负担研究》，中风是全球第二大死亡原因及第三大死亡联合残疾的原因，缺血性卒中占中风事件的62.4% [1]，其早期诊断和治疗对预后至关重要。急性缺血性卒中主要表现为急性起病的神经功能局灶性损伤，美国神经病学学会早在2010年就提出磁共振弥散加权成像(DWI)可作为早期准确诊断急性缺血性卒中的有效工具[2]。美国心脏学会/美国卒中学会在2019年更新的诊疗指南中明确建议临床医师可用DWI序列作为支持诊断的影像学工具[3]。但越来越多的研究发现，少部分临床诊断

为急性脑梗死的患者在 DWI 序列上并无高信号表现, 我们称之为 DWI 阴性脑梗死[4] [5], 发生率约为 6.8%~12.36% [6]-[8]。DWI 阴性可能会导致急性脑梗死患者的漏诊和延误治疗, 尤其是对临床经验不足的医师, 我们需要为这一特殊临床现象提供预警信息, 增加我们诊断急性脑梗死的信心。静脉溶栓治疗是急性脑梗死患者的重要治疗手段, 临床医师常在 DWI 扫描前完成静脉溶栓治疗, 目前较多研究者探索 DWI 阴性脑梗死患者的特征[9], 但目前关于溶栓对 DWI 表现影响的研究较少。本研究的主要目的是分析静脉溶栓后急性脑梗死患者的影像学差异和临床特征, 为 DWI 阴性脑梗死的诊断和预后提供参考资料。

## 2. 方法

### 2.1. 研究设计和人群

本研究中, 我们纳入了从 2017 年 1 月到 2023 年 6 月在重庆医科大学附属第一医院卒中中心接受静脉溶栓治疗的急性脑梗死患者。我们在病历系统中查找病历资料, 收集确诊为急性脑梗死且拥有 DWI 影像学资料的患者信息。本研究中, 急性脑梗死的诊断依据是突然发生的局灶性神经功能缺损, 症状持续时间超过 24 小时, 患者住院期间的头颅 MRI 或 CT 影像提示急性脑梗死或无明显异常[3]。最后, 两位经验丰富的临床医师独立查看患者的影像学图像和报告, 分别作出 DWI 阳性和阴性脑梗死的诊断, 最后纳入两位医师意见统一的患者。对所有 DWI 阴性脑梗死患者, 在他们出院后半年时, 我们进行了电话随访, 记录其服药依从性、卒中复发和死亡情况, 并在 2023 年 11 月统一电话回访了他们。为减少误诊可能, 我们同时记录了 DWI 阴性脑梗死患者每次发生急性脑梗死的临床表现, 并由一名脑血管疾病专家进行诊断和鉴别诊断, 最后保留诊断为急性脑梗死的患者(见图 1)。

本研究的纳入标准如下: (1) 在急诊室接受阿替普酶或尿激酶溶栓治疗; (2) 静脉溶栓治疗后立即住院治疗; (3) 溶栓治疗后 1 周内完成头颅 MRI 检查(包含 DWI 序列); (4) 头颅 MRI 图像被保存完整且可被查看; (5) 患者医疗病例记录和专家意见均明确急性脑梗死的诊断。本研究排除标准如下: (1) 静脉溶栓治疗后未住院治疗; (2) 未完善头颅 DWI 检查; (3) 影像学或病历资料缺失; (4) 神经功能缺损症状持续时间不超过 24 小时。

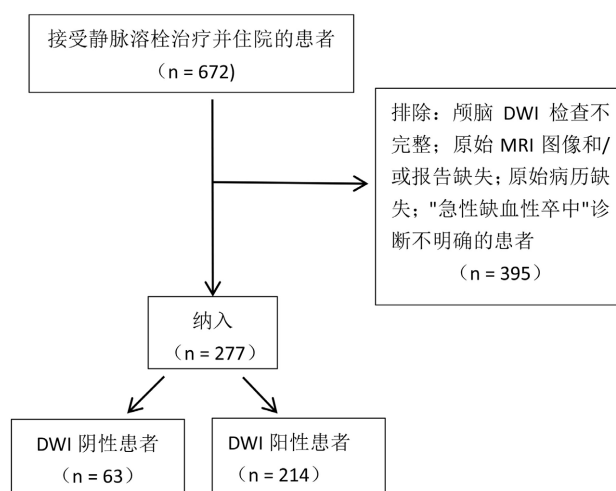


Figure 1. Flowchart of the study population selection

图 1. 研究纳入患者流程图

### 2.2. 数据采集

我们记录患者的 DWI 表现, 并收集入组患者的人口统计学信息和基线数据, 包括实验室指标、心脑

血管疾病危险因素、四个重要时长以及四个重要时间节点的 NIHSS 评分。心脑血管疾病危险因素包括吸烟史、饮酒史、高血压病、糖尿病、心房颤动、高脂血症。四个重要时长分别指发病距到院的时长(ODT)、发病至溶栓的时长(ONT)、发病至首次 MRI 的时长(OMT)、发病至出院的时长(OHDT)。四个重要时间节点的 NIHSS 评分分别指溶栓后即刻的 NIHSS (NIHSS-iAT)、溶栓后 24 小时的 NIHSS (NIHSS-24hAT)、住院一周时的 NIHSS (NIHSS-1w)、出院时的 NIHSS(NIHSS-HD)。

同时, 我们参照 1993 年 Adams 等提出的卒中病因分类方法对每个患者进行 TOAST 分型[10]。除此之外, 我们于 2023 年 11 月通过电话访谈的形式采集 DWI 阴性脑梗死患者的出院后情况, 包括是否复发及复发时间、死亡情况及死亡原因、停药情况及服药时间。

### 2.3. 统计分析

在描述性统计学分析中, 我们使用均值  $\pm$  标准差或具有四分位距(IQR)的中位数描述计量资料, 使用频数和百分比描述计数资料。由于部分病例资料不完整, 导致少部分数据完全随机缺失, 我们进行缺失值分析后使用平均值、中位数和众数进行简单插补处理。使用 IBM SPSS Statistics 25、R 4.5.2, 我们采取 t 检验、卡方检验和 Mann-Whitney U 检验方法对 DWI 阴性组和 DWI 阳性组的各个社会学信息、实验室指标等临床特征进行组间差异性分析, 显著性水平设定为 0.05。然后, 我们选择具有统计学差异的临床特征作为自变量, 以 DWI 表现为因变量, 将 TOAST 分型转换为哑变量后进行二分类 Logistic 分析。

我们使用 Python 3.10.7 运行代码, 利用支持向量分类(SVC)模型的正则化处理技术对收集的 NIHSS 评分、既往病史、实验室指标等临床信息进行优化和筛选, 得到可进行预测的临床特征, 然后使用库 scikit-learn 1.2.1 构建 6 种预测 DWI 结果的机器学习模型, 分别是 eXtreme Gradient Boosting、Support Vector Machine、Logistic Regression、Random Forest、Gradient Boosting Decision Tree、Light Gradient Boosting Machine 模型, 比较各个预测模型 ROC 曲线的 AUC 值判断预测模型的预测效果, 选择预测结果最优的模型。最后, 我们借助 shap 0.42.1 和 matplotlib 3.7.0 对最优模型进行解释和结果可视化处理。

根据电话访谈知晓的卒中复发情况, 我们将 DWI 阴性患者分为复发组和非复发组, 电话随访前已有部分患者因重症脑梗死、癌症、心肌梗死等死亡, 涉及存在竞争风险的多个终点事件, 所以我们借助 R 软件建立 Fine-Gray 竞争风险模型作为生存分析方法, 来分析 DWI 阴性脑梗死复发的风险。在模型分析中, 截止电话访谈时未发生卒中复发事件的患者和失访患者作为删失数据, 失访时间或研究起止时间作为终点时间, 将因重症脑梗死而死亡的患者的死亡事件也视为复发事件, 将因癌症等非脑梗死原因而死亡的患者的死亡事件视为竞争风险事件。

## 3. 结果

### 3.1. 多层次的统计分析

2017 年 1 月到 2023 年 6 月在医院卒中中心进行静脉溶栓治疗的患者有 672 名, 277 名住院患者的磁共振影像学资料可完整查阅, 其中, DWI 阳性表现的急性脑梗死患者有 214 名, DWI 阴性急性脑梗死患者有 63 名, DWI 阴性急性脑梗死的患病率为 22.74% (63/277)。有趣的是, DWI 阴性中风患者的病例资料有 65 份, 因为一名患者发生了三次急性脑梗死, 并进行了三次静脉溶栓治疗, 三次 DWI 扫描结果都为阴性。63 名 DWI 阴性中风患者中, 有 8 人因联系方式错误而失访, 9 人死亡, 其中, 3 人死于重症脑梗死, 6 人出院后死于癌症、心肌梗死、心力衰竭、肺炎。查阅病史和电话随访发现 63 名 DWI 阴性中风患者均没有偏头痛、颈椎病、外周神经卡压。

少量临床数据完全随机缺失, 缺失值分析提示 81%缺失数据的缺失量小于 10%, 68%缺失数据的缺失量不超过 5%。缺失值简单插补后, 对 DWI 阴性组和 DWI 阳性组各个特征进行组间差异性分析(表 1), 发现两组间患者的年龄( $p = 0.540$ )、性别( $p = 0.077$ )均无统计学差异, 但四个重要时长( $p < 0.01$ )以及四个

重要时间节点的 NIHSS 评分( $p < 0.01$ )均具有显著统计学差异, 合并高脂血症、心房颤动以及复发性卒中也具有显著统计学差异( $p < 0.05$ )。除此之外, 两组间还在血小板数量、超敏 C 反应蛋白、D 二聚体、TOAST 分型上表现出显著的统计学差异( $p < 0.01$ )。为了保证临床预测指标的实际指导意义, 我们设置了一个新指标“NIHSS-d(0-24h)PT”, 是静脉溶栓后即刻 NIHSS 与溶栓后 24 小时 NIHSS 的差值, 代表患者的溶栓效果, 粗略认为该值越大, 溶栓效果越好。进行非参数检验时, 我们发现“NIHSS-d(0-24h)PT”在 DWI 阳性和阴性组间没有统计学差异( $p > 0.05$ )。为调整混杂因素, 我们进一步进行二分类 Logistic 分析, 将组间差异性分析时表现出统计学差异的临床特征作为自变量, 最终发现 OMT、ONT、NIHSS-1w、高脂血症、心房颤动与 DWI 阳性病变几率呈正性相关( $p < 0.05, OR > 1$ ), 既往脑梗死病史、血小板数量与 DWI 阳性病变几率呈负性相关( $p < 0.05, OR < 1$ ), TOAST 分型对 DWI 病变表现有显著影响( $p < 0.05$ ), 但具体类别与大动脉粥样硬化型相比无显著差异(表 2)。本研究入组患者均确诊为急性脑梗死, 在 Logistic 回归分析中因变量(DWI 阳性和阴性)是互补的, 故可推测既往脑梗死病史、血小板数量与 DWI 阴性病变几率呈正性相关。总之, Logistic 分析结果提示 NIHSS-1w、OMT、ONT、血小板、高脂血症、心房颤动、既往脑梗死病史和 TOAST 分型均是 DWI 阳性病变的独立预测因素, 而结果显示其余 TOAST 亚型与大动脉粥样硬化型的两两比较均无统计学显著性( $p > 0.05$ ), 故卒中病因的具体类型对 DWI 表现的影响有待进一步研究。

**Table 1.** Demographic and clinical characteristics of the study participants

**表 1.** 研究参与者的人口学及临床特征

	DWI 阳性(n = 214)	DWI 阴性(n = 65)	p 值
人口学特征			
性别, 男, n (%)	138 (64.5%)	34 (52.3%)	0.077
年龄, 岁	68.00 (61.00~75.25)	66.00 (59.50~75.50)	0.540
重要时长			
ODT, 分钟	120.00 (60.00~180.00)	85.00 (60.00~135.00)	0.001
DNT, 分钟	42.00 (31.75~53.00)	35.00 (28.00~45.00)	0.003
ONT, 分钟	166.00 (122.50~229.00)	128.00 (90.50~189.00)	<0.001
OMT, 小时	110.50 (81.33~153.20)	89.34 (48.25~123.50)	<0.001
OHDT, 天	13.00 (10.00~16.25)	8.00 (6.50~12.00)	<0.001
临床 NIHSS 评分			
NIHSS-iPT	4.00 (2.00~8.00)	1.00 (1.00~3.00)	<0.001
NIHSS-24hPT	3.00 (1.00~7.00)	1.00 (0.00~1.50)	<0.001
NIHSS-1w	2.00 (1.00~6.00)	0.00 (0.00~1.00)	<0.001
NIHSS-HD	2.00 (0.00~4.25)	0.00 (0.00~1.00)	<0.001
NIHSS-d (0-24h) PT	0.00 (0.00~2.00)	1.00 (0.00~2.00)	0.134
病史, 有, n (%)			
高血压病史	147 (68.7%)	47 (72.3%)	0.579
糖尿病病史	82 (38.3%)	18 (27.7%)	0.118
饮酒史	66 (30.8%)	18 (27.7%)	0.628
吸烟史	95 (44.4%)	24 (36.9%)	0.286
高脂血症病史	99 (46.3%)	15 (23.1%)	0.001
短暂性脑缺血发作	1 (0.5%)	2 (3.1%)	0.271

续表

既往脑梗死病史	19 (8.9%)	12 (18.5%)	0.031
冠心病病史	31 (14.5%)	7 (10.8%)	0.444
心房颤动史	55 (25.7%)	1 (1.5%)	<0.001
实验室检查			
超敏 C 反应蛋白, mg/L	2.23 (0.97~4.54)	1.47 (0.91~1.88)	0.002
血红蛋白, g/L	138.00 (127.00~149.25)	134.00 (128.00~146.00)	0.355
血小板数, $\times 10^9/L$	184.00 (145.50~225.25)	208.00 (173.50~248.50)	0.004
D 二聚体, mg/L	1.48 (0.67~3.96)	0.94 (0.47~1.98)	0.009
总胆固醇, mmol/L	4.52 $\pm$ 1.09	4.42 $\pm$ 1.10	0.491
低密度脂蛋白, mmol/L	2.90 $\pm$ 0.95	2.67 $\pm$ 0.89	0.089
糖化血红蛋白, %	6.00 (5.70~6.90)	5.90 (5.60~6.30)	0.079
尿酸, $\mu\text{mol/L}$	336.82 $\pm$ 88.35	321.25 $\pm$ 108.47	0.240
TOAST 分型, n (%)			<0.001
大动脉粥样硬化型	85 (39.7%)	11 (16.9%)	
小动脉闭塞型	56 (26.2%)	44 (67.7%)	
心源性	57 (26.6%)	3 (4.6%)	
其他病因型	2 (0.9%)	1 (1.5%)	
不明原因型	14 (6.5%)	6 (9.2%)	

缩略语: ODT, 发病至到院时间; DNT, 到院至溶栓时间; ONT, 发病至溶栓时间; OMT, 发病至首次 MRI 时间; OHDT, 发病至出院时间; NIHSS-iPT, 溶栓后即刻 NIHSS 评分; NIHSS-24hPT, 溶栓后 24 小时 NIHSS 评分; NIHSS-1w, 住院第 1 周 NIHSS 评分; NIHSS-HD, 出院时 NIHSS 评分; NIHSS-d(0-24h)PT, 溶栓后 24 小时内 NIHSS 评分变化值。

**Table 2.** Association between clinical manifestations and DWI lesions

**表 2.** 临床表现与 DWI 病变的相关性

	OR (95% CI)	p 值
临床 NIHSS 评分		
NIHSS-1w	1.322 (1.115, 1.568)	0.001
重要时长		
OMT, 小时	1.009 (1.001, 1.016)	0.020
ONT, 分钟	1.008 (1.002, 1.013)	0.004
实验室检查		
血小板数, $\times 10^9/L$	0.993 (0.987, 0.999)	0.016
病史		
高脂血症病史	4.323 (1.955, 9.561)	<0.001
既往脑梗死病史	0.296 (0.094, 0.928)	0.037
心房颤动史	35.940 (1.960, 659.062)	0.016
TOAST 分型		0.011
小动脉闭塞型 vs 大动脉粥样硬化型	1.958 (0.495, 7.746)	0.338
心源性 vs 大动脉粥样硬化型	0.405 (0.113, 1.456)	0.166

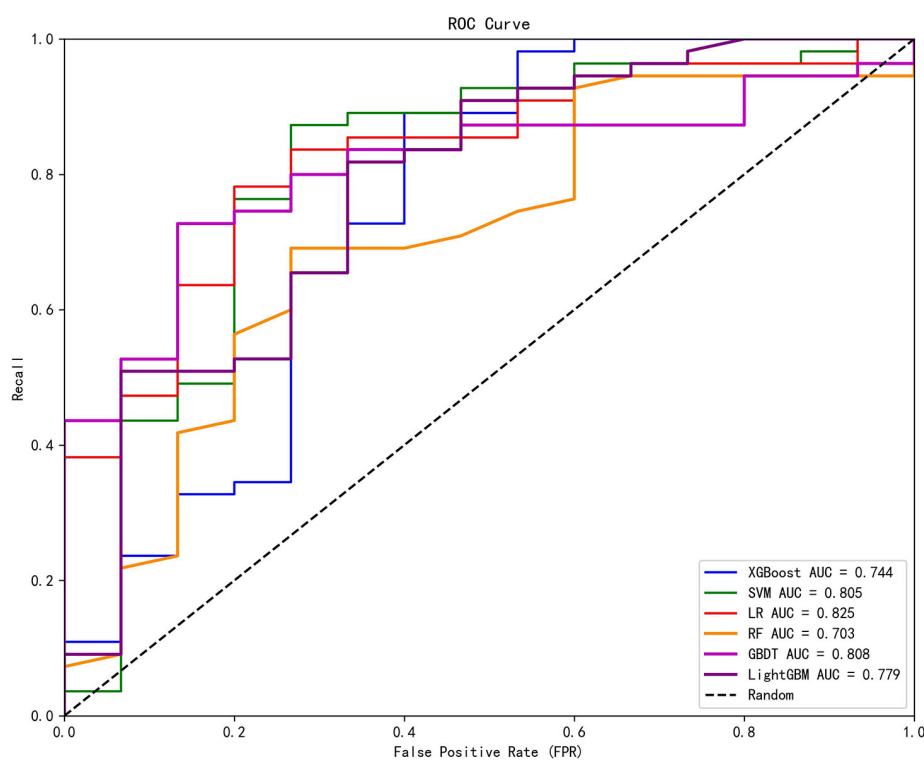
续表

其他病因型 vs 大动脉粥样硬化型	0.684 (0.064, 7.330)	0.753
不明原因型 vs 大动脉粥样硬化型	0.510 (0.022, 11.956)	0.676

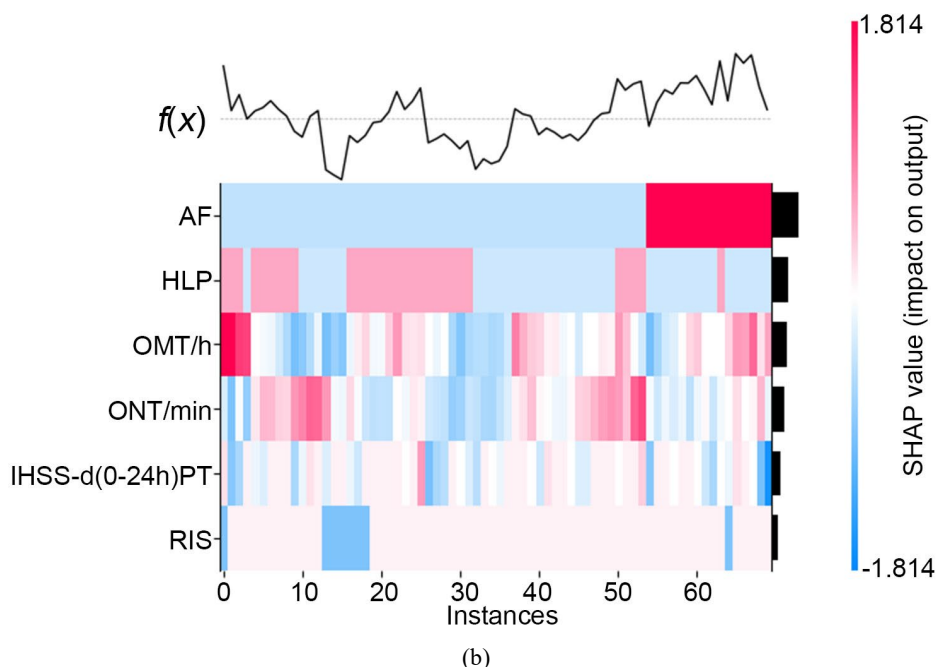
缩略语: CI, 置信区间; OR, 比值比; 其余缩略语见表 1。注: OR 及其 95% CI 来源于二元 Logistic 分析; 对于 TOAST 分型, 以大动脉粥样硬化(LAA)亚型作为参照组。

### 3.2. 机器学习模型

支持向量分类(SVC)模型正则化处理后得到 6 项可进行预测的临床特征, 分别是心房颤动、高脂血症病史、既往脑梗死病史、ONT、OMT 以及 NIHSS-d(0-24h) PT, 以上临床特征的方差膨胀因子(VIF)均小于 10, 可以认为上述特征之间具有较弱共线性。我们通过比较 6 个预测模型 ROC 曲线的 AUC 值判断预测模型的预测效果(见图 2(a)), 结果显示 Logistic Regression 模型结果最优, 其 AUC 值为 0.825, 测试集的精确率为 0.930, 召回率为 0.727, 说明该模型具有良好的预测效果, 同时在避免假阳性上有较高的价值。在该模型中, 临床特征 SHAP 值的绝对值均值越大, 可认为对预测概率的影响越大。心房颤动病史为 DWI 阳性表现的最重要预测指标, 具有正向预测作用, 说明合并心房颤动的脑梗死患者的 DWI 表现为阳性的几率将高于 DWI 阴性, 但需注意这并不等于心源性栓塞相关的脑梗死患者表现 DWI 阳性的几率大。高脂血症病史是 DWI 阳性的第二重要的正向预测因素。OMT 和 ONT 分别作为第三、第四重要的临床特征, 随着 ONT、OMT 延长, DWI 阳性可能性越大, 反之, 随着 ONT、OMT 缩短, DWI 阴性的可能性增加。在 LR 模型中, 我们设置的新指标“NIHSS-d(0-24h) PT”也与 DWI 表现有关, 是 DWI 阴性表现的正向预测因子, 溶栓后 24 小时内的 NIHSS 差值越大, 代表溶栓效果越好或者病情恢复越快, DWI 阴性的可能性大。我们发现既往脑梗死病史的患者的 DWI 结果更可能表现为阴性, 但既往脑梗死病史的 SHAP 值的绝对值为 0.19, 其对 LR 模型的贡献较弱, 提示统计显著性不强(见图 2(b); 表 3)。



(a)



注: (a) 通过构建 eXtreme Gradient Boosting 模型、Support Vector Machine 模型、Logistic Regression 模型、Random Forest 模型、Gradient Boosting Decision Tree 模型、Light Gradient Boosting Machine 模型等六种机器学习模型预测 DWI 结果, 结果显示 Logistic Regression 模型预测结果最优, 其 AUC 值为 0.825, 测试集的精确率为 0.930, 召回率为 0.727。(b) 利用 SHAP 对 LR 模型进行解释, 筛选出的特征按重要程度分别为心房颤动病史(AF)、高脂血症病史(HLP)、ONT、OMT、NIHSS-d (IAT\_24hAT)、既往脑梗死病史(RIS)。

**Figure 2.** Machine learning-based prediction of DWI-positive findings in thrombolysis-treated stroke patients  
**图 2.** 基于机器学习预测接受溶栓治疗的卒中患者 DWI 阳性表现

**Table 3.** Importance and effects of clinical features based on SHAP values  
**表 3.** 基于 SHAP 值的临床特征的重要性及影响

临床特征	平均绝对 SHAP 值	绝对 SHAP 值的标准差	平均 SHAP 值	最大 SHAP 值	最小 SHAP 值
心房颤动史	0.765	0.576	0.065	1.815	-0.454
高脂血症病史	0.472	0.127	0.057	0.618	-0.363
OMT, 小时	0.454	0.489	0.053	3.005	-0.981
ONT, 分钟	0.381	0.303	0.043	1.296	-0.908
NIHSS-d(0-24 h) PT	0.241	0.291	-0.090	0.698	-1.669
既往脑梗死病史	0.193	0.258	-0.014	0.101	-0.907

注: 临床特征按平均绝对 SHAP 值排序, 该值表示特征对模型预测的影响平均幅度。平均 SHAP 值则反映这一影响的方向, 正值将预测推向阳性类别(存在 DWI 病变), 负值将预测推向阴性类别。

### 3.3. 生存分析

有趣的是, 我们电话随访时发现, DWI 阴性脑梗死患者的药物依从性较好, 出院后半年 69.6% 患者遵医嘱服药, 但他们的半年复发率高达 6.35% (4/63)。出院后半年, 9.4% 遵医嘱服药的 DWI 阴性患者复发脑梗死, 但擅自停药的 DWI 阴性患者 0 人复发脑梗死。截止 2023 年 11 月, 所有自行停药的 DWI 阴性卒中患者从未复发。这项荒诞的发现令人疑惑, DWI 阴性脑梗死患者卒中复发的危险因素有哪些呢? 将因癌症、心肌梗死、心力衰竭、肺炎死亡作为竞争事件, 我们进一步完善了 Fine-Gray 竞争风险模型,

最终发现相较于大动脉粥样硬化型, 小动脉闭塞型和心源性脑梗死对卒中复发风险的影响在统计学上不显著( $p > 0.05$ )。由于复发患者中不存在其他病因型和不明原因型脑梗死, 导致竞争风险模型中此两类患者与大动脉粥样硬化型相比, 估计值无效(见表 4)。考虑到本研究中 DWI 阴性脑梗死患者较少, 统计显著性结果将受到较大影响, 仍需更大样本量、更长随访时间的前瞻性研究进一步验证以上结果, 并探究 DWI 阴性患者卒中复发的危险因素。

**Table 4.** Factors associated with recurrence risk in the competing risk Fine-Gray model  
**表 4.** 竞争风险 Fine-Gray 模型中与复发风险相关的因素

因素	HR (95% CI)	p 值
人口学特征		
年龄	1.01 (0.14, 7.40)	0.63
性别(男性 vs 女性)	1.43 (0.09, 23.56)	0.61
TOAST 分型		
小动脉闭塞型 vs 大动脉粥样硬化型	0.49 (0.19, 1.29)	0.33
心源性 vs 大动脉粥样硬化型	2.08 (0.04, 122.66)	0.38
其他病因型 vs 大动脉粥样硬化型*	-	-
不明原因型 vs 大动脉粥样硬化型*	-	-

缩略语: CI, 置信区间; HR, 亚分布风险比。注: 采用 Fine-Gray 竞争风险模型, 将非卒中原因所致的死亡作为竞争风险。\*因模型收敛问题(可能由这些亚组中事件数较少引起), 未报告 SOE 和 SUE 的估计值。

### 3.4. 分层分析

**Table 5.** Results of Spearman correlation analysis  
**表 5.** Spearman 相关性分析结果

时长	1 组(n = 65)		2 组(n = 110)		3 组(n = 104)	
	r 值	p 值	r 值	p 值	r 值	p 值
OMT vs ODT	-	-	-0.059	0.542	-	-
OMT vs DNT	-	-	0.175	0.067	-	-
OMT vs ONT	-	-	-0.014	0.882	-	-
OMT vs OHDT	-	-	0.043	0.658	-	-
NIHSS-1w vs NIHSS-iPT	0.721	<0.001	0.599	<0.001	0.66	<0.001
NIHSS-1w vs NIHSS-24h PT	0.91	<0.001	0.839	<0.001	0.866	<0.001
NIHSS-1w vs NIHSS-d(0-24h) PT	-0.143	0.256	-0.271	0.004	-0.177	0.072
NIHSS-1w vs NIHSS-HD	0.915	<0.001	0.951	<0.001	0.942	<0.001

基于磁共振序列 DWI 和表观弥散系数(ADC)信号在脑梗死病灶发展过程的演变[11] [12], 根据发病到完善 MRI 时间窗, 我们将急性脑梗死患者分为三个组: 1 组为超急性和急性期(发病 72 小时内), 2 组为亚急性期(发病 3~5 天内), 3 组为慢性期(发病超过 5 天)。然后, 我们采取 t 检验、卡方检验和 Mann-Whitney U 检验方法, 在 R 4.5.2 中对组内分别进行组间差异性分析, 可以发现在 1 组内 OHDT、NIHSS-iPT、NIHSS-24h PT、NIHSS-1w、NIHSS-HD、糖化血红蛋白、糖尿病病史有显著组间统计学差异, 在 2

组内 ODT、DNT、OMT、ONT、OHDT、NIHSS-iPT、NIHSS-24h PT、NIHSS-d(0-24h)PT、NIHSS-1w、NIHSS-HD、超敏 C 反应蛋白、高脂血症病史、既往脑梗死病史、心房颤动史有统计学差异, 在 3 组内 OMT、NIHSS-24h PT、NIHSS-1w、NIHSS-HD、血小板数量、吸烟史、高脂血症病史有显著统计学差异。考虑到分层后每组样本量减少, 自变量间共线性对结果影响大, 我们对每组内的四个 NIHSS 评分和第 2 组的五个时长进行 Spearman 相关性分析(见表 5)。排除与 NIHSS-1w 相关的其余 NIHSS 评分变量后, 将组间差异性显著的自变量纳入二元 Logistic 回归分析, 最终发现第 1 组内 OHDT (OR = 1.382, 95% CI: 1.149~1.765,  $p = 0.003$ )是 DWI 表现的预测因素, 第 2 组内 NIHSS-1w (OR = 4.061, 95% CI: 0.578~2.617,  $p = 0.006$ )、高脂血症病史 (OR = 12.664, 95% CI: 0.821~4.755,  $p = 0.009$ )是 DWI 表现的预测因素, 第 3 组内 OMT (OR = 1.02, 95% CI: 1.003~1.042,  $p = 0.039$ )和血小板数量 (OR = 0.987, 95% CI: 0.977~0.996,  $p = 0.006$ )是 DWI 表现的预测因素。DWI 表现的预测因素随着 MRI 检查时间窗不同而发生改变。

#### 4. 讨论

磁共振弥散加权成像被认为是脑梗死的重要诊断工具, 但仍有一部分缺血性卒中患者在影像学上表现为 DWI 阴性。本研究的目的并非否认 DWI 扫描在脑梗死诊断中的价值, 而是为认识 DWI 阴性脑梗死提供材料, 期望有助于精确诊断 DWI 阴性脑梗死并减少脑梗死的漏诊、误诊, 同时为 DWI 阴性脑梗死的预后提供资料。在本研究中, 我们通过分析静脉溶栓后确诊的急性缺血性卒中患者的影像学表现和相关的临床特征, 发现多种因素会影响患者头颅磁共振的影像表现, 包括住院 1 周时 NIHSS 评分、TOAST 分型、OMT、ONT、血小板数量、既往脑梗死病史、心房颤动和高脂血症合并症(表 2)。

不同于既往多数针对所有卒中人群的研究, 本研究为静脉溶栓人群的大样本分析, 我们发现 DWI 阴性卒中的比例达 22.74%, 在临床上需要引起极大重视。本研究中, DWI 阳性和阴性组在年龄、性别上无统计学差异, 这与既往研究结果相同[13][14], 两组在 NIHSS 评分上具有显著差异性, 二分类 Logistic 分析调整混杂因素后, 我们发现住院 1 周时的 NIHSS 评分最为关键( $p = 0.001$ ), 且 DWI 阴性脑梗死患者在 4 个时间节点上的 NIHSS 总是小于 DWI 阳性患者, 可以认为大部分 DWI 阴性脑梗死患者静脉溶栓治疗后神经功能缺损症状极轻微, 住院 1 周时恢复更好, 为轻型卒中, 这与先前的研究结论一致[15]。但两组间在“NIHSS-d(0-24h)PT”上无统计学差异, 一定程度上提示两组卒中患者的溶栓治疗效果几乎一样。TOAST 分型在两组间也具有显著统计学差异( $p = 0.011$ ), DWI 阴性组以小动脉闭塞型卒中为主(67.7%), DWI 阳性组以大动脉粥样硬化型卒中为主(39.7%), 我们认为小卒中更可能出现溶栓后 DWI 阴性表现, 这与既往研究结果相同[16], 这可能与小血管病变溶栓后更易完全再通, 但是大血管病变溶栓后部分再通有关。但是我们并不知晓具体脑梗死的病因类别对 DWI 表现的影响, 这可能与 DWI 阴性组样本量过小有关。两组间在脑梗死病程中的重要时长上也表现出明显统计学差异( $p < 0.05$ ), OMT、ONT 在调整混杂因素后仍具有统计学意义, 且在 LR 模型中仍具有统计学差异, 本研究中 DWI 阴性脑梗死患者完成首次 MRI 的平均时间( $89.33 \pm 49.65$ h)远超过 DWI 序列识别病灶的局限时间[17], 发病到溶栓的中位时长为 2 小时左右, 我们不能以 DWI 序列在急性脑梗死中的检出时间窗作为诊断 DWI 阴性脑梗死的参考指标, 我们认为 DWI 扫描为阴性的原因是静脉溶栓治疗均优先于 DWI 扫描, 能快速拯救缺血半暗带区。既往研究也支持溶栓越早, OMT 越短, 缺血区域及时再灌注, DWI 更可能由高信号逆转为正常信号[18][19]。另外, 我们的研究发现卒中患者的既往病史或合并症也对 DWI 影像表现有预测价值, 即心房颤动、高脂血症病史、既往脑梗死病史在两组间有统计学差异, 其中心房颤动的预测价值最高 (OR = 35.94, 95% CI: 1.96, 659.06)并且提示 DWI 阳性发生率较高, 这与既往部分研究的结论相同[9], 这可能因为心房颤动常提示心源性栓塞型脑梗死, 而此类型脑梗死往往为较大面积的严重脑梗死[20], 但需注意合并心房颤动的脑梗死患者并不一定是心源性脑梗死。房颤因素的置信区间(95% CI)极宽, 这很可能源于 DWI 阴性组中

房颤发生率极低( $n=1$ )——该现象称为稀疏数据偏倚。尽管这表明可能存在强相关性,但必须极其谨慎地解释该点估计值。其次,高脂血症患者更易发生 DWI 阳性卒中( $OR=4.32, 95\% CI: 1.96, 9.56$ ),可能与高脂血症患者易发生前循环、较大面积脑梗死有关[21]。多项基础研究显示,高脂血症容易引发脑微血管炎症反应,造成血管损伤,改变神经血管联结,减少脑静息血流灌注[22]。既往临床研究支持高脂血症是多发急性脑梗死、大体积梗死的危险因素[23][24]。我们猜测高脂血症患者往往存在更不稳定、更大负荷的动脉粥样硬化斑块[25][26],更大程度的脑血管损害,继而易发生脑血流灌注更早期、更严重降低,表现出磁共振 DWI 序列上阳性病灶。最后,有既往脑梗死病史的患者再发卒中更可能是 DWI 阴性卒中,但它在两组间的统计显著性水平可能存在“边缘显著”陷阱,且其预测价值较低(平均绝对 SHAP 值: 0.19)。大量研究表明,大脑对急性损伤有预适应现象,可以诱导代谢、炎症等通路的基因表达谱改变,诱导促生存因子促进血管生成、神经发生,增加脑组织对再次脑损伤的耐受力和代偿力[27][28]。当发生急性脑梗死后,大脑这种“预适应”能力可以促使大脑建立更多的侧支循环,增加受损大脑的血管储备,减缓再发脑梗死时缺血半暗带向梗死区域的进展[29]。既往临床研究也认为既往中风病史是 DWI 阴性卒中的预测因素[9][30]。有研究认为血小板数量较高可能增加大血管血栓形成、凝血功能障碍、血管炎等风险,从而导致多发性缺血病变,表现为 DWI 高信号[31][32],但我们发现血小板数量增加导致 DWI 阴性卒中的机率增加,但关联性较小( $OR=0.993, 95\% CI: 0.987, 0.999$ ),需要扩大样本量进一步验证关联性。我们的研究中总体分析与分层分析呈现截然不同的预测因素谱系,这意味着 DWI 阴性的预测因素有一定时间依赖性。因为 Logistic 回归分析中因变量(DWI 阳性和阴性)是互补的,我们可认为超急性和急性期(发病 72 小时内)内,OHDT 越短,越容易出现 DWI 阴性表现,中间亚急性期(发病 3~5 天内),NIHSS-1w 越小及无高脂血症病史患者更易出现 DWI 阴性表现。临床上,短 OHDT 和小 NIHSS-1w 可反映出患者神经功能缺损轻、恢复快,这些患者往往有梗死组织早期再灌注、脑梗死体积小等特点[8][9]。我们可以推测,在发病早期(发病 5 天内),缺血组织被成功挽救或缺血脑组织体积小是 DWI 阴性的原因。脑梗死发生发展过程中, DWI 高信号在 7~10 天达高峰,后 DWI 信号逐渐衰减,但在小卒中患者中 DWI 信号可以提前恢复正常[33]。在慢性期(发病超过 5 天),OMT 再次成为 DWI 表现的显著预测因素,OMT 越短, DWI 阴性可能性越大。这种“反常”可能是由于病灶体积小,缺血组织被早期再灌注,病灶 DWI 高信号提前转变为等信号。

除此之外,我们发现对于 DWI 阴性脑梗死患者而言,短期内患者复发风险远大于死亡风险,而且 TOAST 分型可能与患者的卒中复发风险有关,但由于样本量限制,相关证据仍不充分。总之,既往研究认为造成脑梗死患者 DWI 阴性的原因有 4 种,分别是误诊、后循环梗死、小体积梗死,以及在溶栓治疗前快速完成 DWI 扫描[2][6]。而我们的研究提示轻型卒中、小体积梗死、快速静脉溶栓治疗、既往脑梗死病史的脑梗死患者均趋向于表现为 DWI 阴性。

尽管我们的研究具有一定的临床意义,但存在一定的局限性。第一,本研究为单中心回顾性研究,存在选择偏倚,且 DWI 阴性卒中的样本量较少。第二,本研究缺少 OMT 统一的 DWI 阴性卒中人群样本。第三,本研究对 DWI 阴性卒中患者进行随访,但患者随访时长不固定,无法做良好的生存分析,未来应该加强对 DWI 阴性患者的随访,进一步探究其不良预后的危险因素以及 DWI 阴性患者长期行二级预防的意义。且本研究的患者随访依赖电话,可能低估复发事件。

## 5. 结论

综上所述,静脉溶栓后 DWI 阴性卒中并不少见,但并不意味着患者无梗死。轻型卒中、早期血管再通、早期完善 MRI 的患者发生 DWI 阴性脑梗死可能性大,轻型小卒中可能是 DWI 阴性的主要原因。同时,临床应警惕 DWI 阴性卒中患者发病后半年内复发风险较大,需坚持规范的脑梗死二级预防治疗。

## 致 谢

感谢牟君导师提供本研究的设计思路和修改手稿。

## 声 明

本研究获得重庆医科大学附属第一医院伦理委员会批准(审批号: K2024-188-01), 且由于本次研究对参与者的风险最小, 伦理委员会批准免除研究参与者的知情同意。

## 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.
- [2] Schellinger, P.D., Bryan, R.N., Caplan, L.R., Detre, J.A., Edelman, R.R., Jaigobin, C., *et al.* (2010) Evidence-Based Guideline: The Role of Diffusion and Perfusion MRI for the Diagnosis of Acute Ischemic Stroke [RETIRED]. *Neurology*, **75**, 177-185. <https://doi.org/10.1212/wnl.0b013e3181e7c9dd>
- [3] Powers, W.J. and Rabinstein, A.A. (2019) Response by Powers and Rabinstein to Letter Regarding Article, "2018 Guidelines for the Early Management of Patients with Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals from the American Heart Association/American Stroke Association". *Stroke*, **50**, e344-418. <https://doi.org/10.1161/strokeaha.119.026917>
- [4] Oppenheim, C., Stanescu, R., Dormont, D., *et al.* (2000) False-Negative Diffusion-Weighted MR Findings in Acute Ischemic Stroke. *American Journal of Neuroradiology*, **21**, 1434-1440.
- [5] Tarnutzer, A.A., Gold, D., Wang, Z., Robinson, K.A., Kattah, J.C., Mantokoudis, G., *et al.* (2023) Impact of Clinician Training Background and Stroke Location on Bedside Diagnostic Test Accuracy in the Acute Vestibular Syndrome—A Meta-Analysis. *Annals of Neurology*, **94**, 295-308. <https://doi.org/10.1002/ana.26661>
- [6] Edlow, B.L., Hurwitz, S. and Edlow, J.A. (2017) Diagnosis of Dwi-Negative Acute Ischemic Stroke. *Neurology*, **89**, 256-262. <https://doi.org/10.1212/wnl.00000000000004120>
- [7] Li, G., Feng, X., Wang, C., *et al.* (2022) In-Hospital Clinical Outcomes in Diffusion Weighted Imaging-Negative Stroke Treated with Intravenous Thrombolysis. *BMC Neurology*, **22**, Article No. 349. <https://doi.org/10.1186/s12883-022-02878-w>
- [8] Wang, Y., Jing, J., Pan, Y., Wang, M., Meng, X. and Wang, Y. (2022) Distribution and Prognosis of Acute Ischaemic Stroke with Negative Diffusion-Weighted Imaging. *Stroke and Vascular Neurology*, **7**, 493-499. <https://doi.org/10.1136/svn-2021-001459>
- [9] Alkhiri, A., Alturki, F., Alansari, N.M., Almaghribi, A.A., Alghamdi, B.A., Alamri, A.F., *et al.* (2024) Prognosis and Distribution of Ischemic Stroke with Negative Diffusion-Weighted Imaging: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in Neurology*, **15**, Article 1376439. <https://doi.org/10.3389/fneur.2024.1376439>
- [10] Adams, H.P., Bendixen, B.H., Kappelle, L.J., Biller, J., Love, B.B., Gordon, D.L., *et al.* (1993) Classification of Subtype of Acute Ischemic Stroke. Definitions for Use in a Multicenter Clinical Trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke*, **24**, 35-41. <https://doi.org/10.1161/01.str.24.1.35>
- [11] Burdette, J.H., Ricci, P.E., Petitti, N. and Elster, A.D. (1998) Cerebral Infarction: Time Course of Signal Intensity Changes on Diffusion-Weighted MR Images. *American Journal of Roentgenology*, **171**, 791-795. <https://doi.org/10.2214/ajr.171.3.9725318>
- [12] Srivastava, A., Mehrotra, G., Bhargava, S., Agarwal, S. and Tripathi, R. (2008) Studies on the Time Course of Apparent Diffusion Coefficient and Signal Intensities on T2- and Diffusion-Weighted MR Imaging in Acute Cerebral Ischemic Stroke. *Journal of Medical Physics*, **33**, 162-170. <https://doi.org/10.4103/0971-6203.44479>
- [13] Brunser, A.M., Cavada, G., Venturelli, P.M., Olavarría, V., Rojo, A., Almeida, J., *et al.* (2018) Diffusion-Weighted Imaging Determinants for Acute Ischemic Stroke Diagnosis in the Emergency Room. *Neuroradiology*, **60**, 687-692. <https://doi.org/10.1007/s00234-018-2029-x>
- [14] Lima, J., Mehta, T., Datta, N., Bakradze, E., Staff, I., Beland, D., *et al.* (2019) Migraine History: A Predictor of Negative Diffusion-Weighted Imaging in IV-tPA-Treated Stroke Mimics. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, **28**, Article ID: 104282. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2019.06.040>
- [15] Mekue Fotso, V., Leibinger, F., Rivas Lamelo, S., Azaïs, B., Plantard, C., Farouil, G., *et al.* (2024) Management of Patients with Diffusion-Weighted Imaging-Negative Acute Ischemic Stroke: Retrospective Analysis of 47 Consecutive Patients. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, **33**, Article ID: 107924. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2024.107924>

- [16] Daneshvari, N.O. and Johansen, M.C. (2021) Associations between Cerebral Magnetic Resonance Imaging Infarct Volume and Acute Ischemic Stroke Etiology. *PLOS ONE*, **16**, e0256458. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0256458>
- [17] van Everdingen, K.J., van der Grond, J., Kappelle, L.J., Ramos, L.M.P. and Mali, W.P.T.M. (1998) Diffusion-Weighted Magnetic Resonance Imaging in Acute Stroke. *Stroke*, **29**, 1783-1790. <https://doi.org/10.1161/01.str.29.9.1783>
- [18] Asdaghi, N., Campbell, B.C.V., Butcher, K.S., Coulter, J.I., Modi, J., Qazi, A., et al. (2013) DWI Reversal Is Associated with Small Infarct Volume in Patients with TIA and Minor Stroke. *American Journal of Neuroradiology*, **35**, 660-666. <https://doi.org/10.3174/ajnr.a3733>
- [19] Yoo, J., Choi, J.W., Lee, S., Hong, J.M., Hong, J., Kim, C., et al. (2019) Ischemic Diffusion Lesion Reversal after Endovascular Treatment. *Stroke*, **50**, 1504-1509. <https://doi.org/10.1161/strokeaha.118.024263>
- [20] Arboix, A. and Alioc, J. (2010) Cardioembolic Stroke: Clinical Features, Specific Cardiac Disorders and Prognosis. *Current Cardiology Reviews*, **6**, 150-161. <https://doi.org/10.2174/157340310791658730>
- [21] Cao, M., Xu, Q., Zhang, Q.R., et al. (2023) [Exploration of the Effect of Blood Lipids on the Lesion Distribution Pattern in Acute Ischemic Stroke Based on MRI Study with Population Standard Spatial Analysis]. *Chinese Medical Journal*, **103**, 1739-45.
- [22] Menet, R., Bernard, M. and ElAli, A. (2018) Hyperlipidemia in Stroke Pathobiology and Therapy: Insights and Perspectives. *Frontiers in Physiology*, **9**, Article 488. <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.00488>
- [23] Cheng-Ching, E., Frontera, J.A., Man, S., Aoki, J., Tateishi, Y., Hui, F.K., et al. (2015) Degree of Collaterals and Not Time Is the Determining Factor of Core Infarct Volume within 6 Hours of Stroke Onset. *American Journal of Neuroradiology*, **36**, 1272-1276. <https://doi.org/10.3174/ajnr.a4274>
- [24] Sener, U., Ocek, L., Ilgezdi, I., Sahin, H., Ozcelik, M. and Zorlu, Y. (2018) Significance of Multiple Acute Ischemic Lesions on Initial Diffusion-Weighted Imaging in Stroke Patients and Relation of Toast Classification. *Annals of Indian Academy of Neurology*, **21**, 197-202. [https://doi.org/10.4103/aian.aian\\_487\\_17](https://doi.org/10.4103/aian.aian_487_17)
- [25] Reddy, S., Rao K, R., Kashyap, J.R., Kadiyala, V., Kumar, S., Dash, D., et al. (2024) Association of Non-HDL Cholesterol with Plaque Burden and Composition of Culprit Lesion in Acute Coronary Syndrome. An Intravascular Ultrasound-Virtual Histology Study. *Indian Heart Journal*, **76**, 342-348. <https://doi.org/10.1016/j.ihj.2024.10.004>
- [26] Scalamera, R., Covani, M., Andreaggi, S., Kim, S., Lee, H., McNulty, I., et al. (2026) Non-Modifiable Cardiovascular Risk Factors and Coronary Plaque Characteristics in Patients with Acute Coronary Syndromes. *European Heart Journal—Cardiovascular Imaging*, **27**, 733-742. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jeag023>
- [27] Dirnagl, U., Becker, K. and Meisel, A. (2009) Preconditioning and Tolerance against Cerebral Ischaemia: From Experimental Strategies to Clinical Use. *The Lancet Neurology*, **8**, 398-412. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(09\)70054-7](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(09)70054-7)
- [28] Stetler, R.A., Leak, R.K., Gan, Y., Li, P., Zhang, F., Hu, X., et al. (2014) Preconditioning Provides Neuroprotection in Models of CNS Disease: Paradigms and Clinical Significance. *Progress in Neurobiology*, **114**, 58-83. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2013.11.005>
- [29] Liu, L., Ding, J., Leng, X., Pu, Y., Huang, L., Xu, A., et al. (2018) Guidelines for Evaluation and Management of Cerebral Collateral Circulation in Ischaemic Stroke 2017. *Stroke and Vascular Neurology*, **3**, 117-130. <https://doi.org/10.1136/svn-2017-000135>
- [30] Makin, S.D.J., Doubal, F.N., Dennis, M.S. and Wardlaw, J.M. (2015) Clinically Confirmed Stroke with Negative Diffusion-Weighted Imaging Magnetic Resonance Imaging: Longitudinal Study of Clinical Outcomes, Stroke Recurrence, and Systematic Review. *Stroke*, **46**, 3142-3148. <https://doi.org/10.1161/strokeaha.115.010665>
- [31] Fukunaga, D., Ohara, T., Fujinami, J., Tanaka, E., Nagakane, Y. and Mizuno, T. (2024) Magnetic Resonance Imaging Features and Stroke Etiology of Ischemic Stroke in Essential Thrombocythemia. *Journal of the Neurological Sciences*, **466**, Article ID: 123230. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2024.123230>
- [32] Kato, Y., Hayashi, T., Sehara, Y., Deguchi, I., Fukuoka, T., Maruyama, H., et al. (2015) Ischemic Stroke with Essential Thrombocythemia: A Case Series. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, **24**, 890-893. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2014.12.012>
- [33] Taoka, T., Fujioka, M., Sakamoto, M., Miyasaka, T., Akashi, T., Ochi, T., et al. (2014) Time Course of Axial and Radial Diffusion Kurtosis of White Matter Infarctions: Period of Pseudonormalization. *American Journal of Neuroradiology*, **35**, 1509-1514. <https://doi.org/10.3174/ajnr.a3908>