

癌症相关缺血性卒中临床研究

姜季委 高洁 王继蕊 商秀丽

【摘要】 目的 探讨肿瘤患者发生缺血性卒中的影响因素、生化指标、病因,以及影像学特点,以提高临床认识。方法 收集2018年4月至2019年1月收治的693例缺血性卒中患者临床资料,比较缺血性卒中伴活动性癌症组(癌症组,31例)与传统急性缺血性卒中不伴癌症组(对照组,662例)入院时社会学数据、脑卒中危险因素、入院时美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分,血小板计数、D-二聚体、纤维蛋白原、C-反应蛋白水平,扩散加权成像(DWI)显示的梗死灶特点[急性多发性缺血病变(AMIMCT)],记录癌症组患者肿瘤类型及组织学分型差异。采用单因素和多因素后退法Logistic回归分析癌症相关缺血性卒中的影响因素。结果 与对照组相比,癌症组患者年龄偏高($\chi^2 = 2.148, P = 0.032$),高血压($\chi^2 = 5.425, P = 0.020$)和高脂血症(Fisher确切概率法: $P = 0.000$)比例低;血清D-二聚体($Z = 2687.500, P = 0.001$)、纤维蛋白原($t = 2.402, P = 0.022$)和C-反应蛋白($Z = 3669.000, P = 0.001$)水平升高。两组TOAST分型差异具有统计学意义(Fisher确切概率法: $P = 0.000$),与对照组相比,癌症组大动脉粥样硬化(LAA)型比例较低(Fisher确切概率法: $P = 0.000$),不明病因(SUE)型比例较高($\chi^2 = 175.418, P = 0.000$);而AMIMCT比例较高($\chi^2 = 22.560, P = 0.000$)。多因素后退法Logistic回归分析显示,癌症组患者缺乏高脂血症病史($OR = 0.188, 95\%CI: 0.048 \sim 0.730; P = 0.016$),而SUE型($OR = 29.854, 95\%CI: 10.310 \sim 86.449; P = 0.000$)以及高水平的血清D-二聚体($OR = 1.663, 95\%CI: 1.294 \sim 2.137; P = 0.000$)和纤维蛋白原($OR = 1.785, 95\%CI: 1.294 \sim 2.137; P = 0.000$)是其危险因素。结论 癌症相关缺血性卒中患者常缺乏大动脉粥样硬化证据,血清D-二聚体和纤维蛋白原水平升高,以及SUE型提示此类患者可能存在高凝状态和栓塞机制。

【关键词】 卒中; 脑缺血; 癌; 回归分析

Clinical study of cancer-associated ischemic stroke

JIANG Ji-wei¹, GAO Jie², WANG Ji-rui¹, SHANG Xiu-li¹

¹Department of Neurology, the First Affiliated Hospital of China Medical University, Shenyang 110001, Liaoning, China

²Department of Neurology, the First Affiliated Hospital of Dalian Medical University, Dalian 116011, Liaoning, China

Corresponding author: SHANG Xiu-li (Email: wdns1012@163.com)

【Abstract】 Objective To explore the influencing factors, biomarkers, etiology and imaging features of cancer-associated ischemic stroke. **Methods** The clinical data of 693 patients with ischemic stroke from April 2018 to January 2019 were retrospectively collected. The patients were divided into ischemic stroke with active cancer (cancer group, N = 31) and traditional ischemic stroke (control group, N = 662). The sociodemographic data, risk factors for stroke, National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) scores on admission, platelet count, D-dimer, fibrinogen and C-reactive protein (CRP) level, features of infarcts on diffusion-weighted imaging [DWI, which was acute multiple ischemic lesions located in more than one vascular territories (AMIMCT)], and the tumor type and histological classification in cancer group were

doi:10.3969/j.issn.1672-6731.2019.05.010

基金项目:国家自然科学基金青年科学基金资助项目(项目编号:81100243);国家自然科学基金青年科学基金资助项目(项目编号:81502181);辽宁省重点研发计划指导计划项目(项目编号:2017225027);辽宁省沈阳市科技计划项目(项目编号:17-230-9-17)

作者单位:110001 沈阳,中国医科大学附属第一医院神经内科(姜季委,王继蕊,商秀丽);116011 大连医科大学附属第一医院神经内科(高洁)

通讯作者:商秀丽,Email:wdns1012@163.com

recorded. Univariate and multivariate backward Logistic regression analysis were used to analyze the influencing factors of cancer-associated ischemic stroke. **Results** Compared with control group, patients in cancer group had older age ($\chi^2 = 2.148, P = 0.032$), lower proportion of hypertension ($\chi^2 = 5.425, P = 0.020$) and hyperlipidemia (Fisher exact probability: $P = 0.000$), and elevated levels of serum D-dimer ($Z = 2687.500, P = 0.001$), fibrinogen ($t = 2.402, P = 0.022$) and CRP ($Z = 3669.000, P = 0.001$). There was significant difference between 2 groups on TOAST (Fisher exact probability: $P = 0.000$). Patients in cancer group had lower proportion of large artery atherosclerosis (LAA; Fisher exact probability: $P = 0.000$), but higher proportion of stroke of undetermined etiology (SUE; $\chi^2 = 175.418, P = 0.000$) and AMIMCT ($\chi^2 = 22.560, P = 0.000$). Multivariate backward Logistic regression analysis showed having no history of hyperlipidemia ($OR = 0.188, 95\% CI: 0.048-0.730; P = 0.016$), SUE ($OR = 29.854, 95\% CI: 10.310-86.449; P = 0.000$), elevated levels of D-dimer ($OR = 1.663, 95\% CI: 1.294-2.137; P = 0.000$) and fibrinogen ($OR = 1.785, 95\% CI: 1.294-2.137; P = 0.000$) were risk factors for cancer-associated ischemic stroke. **Conclusions** It is usually lack of evidence of LAA for cancer-associated ischemic stroke. Elevated D-dimer and fibrinogen, and SUE demonstrated that hypercoagulability and microembolus embolism may be the possible mechanism of cancer-associated ischemic stroke.

【Key words】 Stroke; Brain ischemia; Carcinoma; Regression analysis

This study was supported by the National Natural Science Foundation for Young Scientists of China (No. 81100243, 81502181), Guidance Fund of Key Research and Development Plan of Liaoning Province, China (No. 2017225027), and Science and Technology Fund of Shenyang, Liaoning Province, China (No. 17-230-9-17).

Conflicts of interest: none declared

根据华盛顿大学 2013 年发布的全球疾病负担 (GBD) 统计报告, 肿瘤死亡约占全部死因构成的 15%^[1], 而我国肿瘤死亡已占全部死因构成的 26.44%, 位居所有疾病首位^[2]。众所周知, 肿瘤的高病死率很大程度上归因于其高复发和易转移的特点。然而, 部分肿瘤患者所表现出的神经系统症状并短期内反复发作的原因, 是急性缺血性卒中而非肿瘤细胞颅内转移。近年来, 国外相继有肺癌、肾细胞癌、胰腺癌等患者发生缺血性卒中的个案报道^[3-5], 但癌症相关缺血性卒中 (CAIS) 的系统性临床研究国内尚未见报道。本文拟对 2018 年 4 月至 2019 年 1 月中国医科大学附属第一医院神经内科诊断与治疗的 693 例急性缺血性卒中患者的临床资料进行回顾分析, 以比较癌症相关缺血性卒中与传统缺血性卒中的差异, 进一步分析其影响因素、生物学标志物和影像学特点, 探讨其可能病因与发病机制, 以为临床诊断与治疗该病提供理论依据。

资料与方法

一、纳入与排除标准

1. 纳入标准 (1) 急性缺血性卒中诊断符合《中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018》^[6]。(2) 活动性癌症定义为, 诊断急性缺血性卒中时或诊断前 6 个月内明确诊断或正在治疗, 或者已知复发或转移的

系统性肿瘤^[7-8]。(3) 年龄 > 18 岁。(4) 急性发病, 主要表现为局灶性神经功能缺损症状与体征 (单侧面面部或肢体无力或麻木、言语障碍等), 少数为全面性神经功能缺损。(5) 影像学可见责任病灶或症状与体征持续 > 24 h。(6) 发病至入院时间 < 7 d。(7) 所观察项目经中国医科大学附属第一医院道德伦理委员会审核批准, 患者或家属对各项检查知情同意并签署知情同意书。

2. 排除标准 (1) 缺乏脑卒中病因学检查, 如 24 h 动态心电图、经胸或经食管超声心动图、血管成像 [经颅多普勒超声 (TCD)、双侧颈动脉和椎动脉超声、MRA、CTA 或数字减影血管造影术 (DSA)]。(2) 短暂性脑缺血发作 (TIA) 或脑出血。(3) CT 检查未能明确显示新发梗死灶位置, 或缺乏扩散加权成像 (DWI) 资料者。(4) 伴有原发性或继发性中枢神经系统肿瘤或颅脑创伤 (TBI) 者。(5) 存在非活动性癌症或血液恶性肿瘤者。

3. 试验分组 选择 2018 年 4 月至 2019 年 1 月我院神经内科收治的 693 例急性缺血性卒中患者临床资料, 并分为缺血性卒中伴活动性癌症组 (癌症组, 31 例) 和传统急性缺血性卒中中不伴癌症组 (对照组, 662 例)。

二、研究方法

1. 资料收集 记录所有入组患者社会人口学数

据,包括性别、年龄、体重指数(BMI)、脑卒中危险因素(吸烟、血压、血糖、血脂、房颤、冠心病、既往短暂性脑缺血发作或脑卒中等);并以美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评价入院<24 h缺血性卒中严重程度;癌症组患者需同时记录原发灶位置和病理类型。

2. 血清学检测 于入院次日清晨采集肘静脉血2 ml,分别检测血小板计数、纤维蛋白原、D-二聚体和C-反应蛋白(CRP)水平。

3. 影像学检查 所有患者入院后均接受头部MRI检查,包括T₁WI、T₂WI、FLAIR成像、DWI和表现扩散系数(ADC),癌症组患者同时行MRI增强扫描以排除原发性或继发性中枢神经系统肿瘤。采用德国Siemens公司生产的Trio 3.0T MRI扫描仪进行矢状位和横断面平扫(T₁WI、T₂WI和FLAIR成像)DWI和ADC,以及钆-二乙三胺五醋酸(Gd-DTPA)对比增强扫描,所有序列扫描均覆盖颅底至颅顶全部脑组织。(1)T₁WI:重复时间(TR)400 ms、回波时间(TE)2.72 ms、反转时间(TI)7.60 ms,扫描视野(FOV)240 mm×180 mm、矩阵320×320、扫描层厚5 mm,共扫描20层,Gd-DTPA剂量0.10 mmol/kg。(2)T₂WI:重复时间6000 ms、回波时间93 ms,扫描视野240 mm×180 mm、矩阵320×320、扫描层厚为5 mm,共扫描20层。(3)FLAIR成像:重复时间为8000 ms、回波时间110 ms,扫描视野为240 mm×180 mm、矩阵320×320、扫描层厚为5 mm,共扫描20层。(4)DWI:重复时间3300 ms、回波时间91 ms,扫描视野240 mm×240 mm、矩阵192×192、扫描层厚5 mm,共扫描20层。(5)ADC:重复时间3300 ms、回波时间91 ms,扫描视野240 mm×240 mm、矩阵192×192、扫描层厚5 mm,共扫描20层。根据DWI所见评价急性缺血性卒中病灶特点,将位于双侧血管末端或同时位于一侧前循环和后循环的梗死灶定义为急性多发性缺血病变(AMIMCT),凡呈AMIMCT表现者可能提示栓塞机制。

4. 急性缺血性卒中的病因学检查 (1)缺血性卒中分型:根据颈动脉超声、CTA、MRA或DSA,以及经胸或经食管超声心动图、24 h动态心电图等检查结果,TOAST分型对两组患者进行缺血性卒中分型,共分为5型即大动脉粥样硬化(LAA)型、心源性栓塞(CE)型、小动脉闭塞(SAO)型、其他明确病因(SOE)型,以及不明病因(SUE)型。(2)肿瘤分型:于超声引导下进行穿刺或术中组织病理学检查,制备

组织切片,并经至少2名病理学专家阅片分析并做出诊断,再以免疫组织化学染色确定组织学分类。

5. 统计分析方法 采用SPSS 22.0统计软件进行数据处理与分析。呈正态分布的计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,行两独立样本的*t*检验;呈非正态分布的计量资料以中位数和四分位数[$M(P_{25}, P_{75})$]表示,采用Mann-Whitney *U*检验;计数资料以相对数构成比(%)或率(%)表示,行 χ^2 检验或Fisher确切概率法;影响因素分析采用单因素和多因素后退法Logistic回归分析,选入与剔除变量的标准为 $\alpha_{\text{入}} = 0.05, \alpha_{\text{出}} = 0.10$ 。以 $P \leq 0.05$ 为差异具有统计学意义。

结 果

一、一般资料

社会人口学资料比较,癌症组患者年龄($P = 0.032$)、入院时NIHSS评分($P = 0.044$)高于对照组;脑卒中危险因素,癌症组高血压($P = 0.020$)和高脂血症($P = 0.000$)患者比例低于对照组;血清学指标,癌症组患者纤维蛋白原($P = 0.022$)、D-二聚体($P = 0.001$)和CRP($P = 0.001$)水平均高于对照组;影像学检查,DWI显示AMIMCT者癌症组占54.83%(17/31)、对照组占19.34%(128/663),两组差异具有统计学意义($P = 0.000$);TOAST分型两组差异有统计学意义($P = 0.000$),其中,癌症组LAA型(Fisher确切概率法: $P = 0.000$)低于,而SUE型($\chi^2 = 175.418, P = 0.000$)比例高于对照组;其余各项指标组间差异无统计学差异(均 $P > 0.05$,表1)。

根据组织病理学检查结果,癌症组确诊为肺癌者占41.94%(13/31,腺癌12例、小细胞癌1例),肝癌16.13%(5/31,均为肝细胞癌),乳腺癌6.45%(2/31,均为浸润性导管癌),胃癌16.13%(5/31,均为腺癌),其余为肾透明细胞癌、乙状结肠腺癌、直肠腺癌、鼻咽癌、膀胱尿路上皮细胞癌、胆管上皮癌各占3.22%(1/31)。在上述肿瘤组织分型中以腺癌者居多,约占61.29%(19/31)。

二、影响因素分析

1. 单因素Logistic回归分析 两组患者年龄($P = 0.032$)、高血压($P = 0.023$)和高脂血症($P = 0.000$),LAA型($P = 0.000$)、SOE型($P = 0.045$)和SUE型($P = 0.000$),血清纤维蛋白原、D-二聚体和CRP水平(均 $P = 0.000$),以及AMIMCT($P = 0.000$)等因素比较,差异有统计学意义(均 $P < 0.05$;表2,3)。

表 1 癌症组与对照组患者流行病学和临床特点的比较
Table 1. Comparison of epidemiology and clinical characteristics between 2 groups

项目	对照组 (N = 662)	癌症组 (N = 31)	统计量值	P 值
性别[例(%)]			1.046	0.306
男	463(69.94)	19(61.29)		
女	199(30.66)	12(38.71)		
年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	62.13 \pm 12.00	66.84 \pm 10.07	2.148	0.032
BMI \geq 28 kg/m ² [例(%)]	107(16.16)	2(6.45)	1.438*	0.230
入院时 NIHSS 评分 ($\bar{x} \pm s$, 评分)	4.24 \pm 4.39	5.87 \pm 4.47	2.021	0.044
脑卒中危险因素[例(%)]				
吸烟	315 (47.58)	12(38.71)	0.936	0.333
高血压	453(68.43)	15(48.39)	5.425	0.020
糖尿病	254(38.37)	9(29.03)	1.096	0.295
高脂血症	329(49.70)	4(12.90)	—	0.000
房颤	39(5.89)	3(9.67)	—	0.426
冠心病	96(14.50)	4(12.90)	—	1.000
既往 TIA/脑卒中病史	117(17.67)	4(12.90)	—	0.632
血清学指标				
血小板计数 ($\bar{x} \pm s$, $\times 10^9/L$)	221.19 \pm 65.64	236.29 \pm 111.07	0.751	0.458
纤维蛋白原 ($\bar{x} \pm s$, g/L)	3.52 \pm 1.00	4.25 \pm 1.66	2.402	0.022
D-二聚体 [M(<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅), μ g/ml]	0.35 (0.27, 0.47)	1.84 (0.79, 9.86)	2687.500	0.001
CRP [M(<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅), mg/L]	3.60 (2.60, 5.50)	17.40 (5.60, 44.50)	3669.000	0.001
TOAST 分型[例(%)]			—	0.000
LAA 型	408(61.63)	4(12.90)		
CE 型	30(4.53)	1(3.23)		
SAO 型	189(28.55)	4(12.90)		
SOE 型	9(1.36)	2(6.45)		
SUE 型	26(3.93)	20(64.52)		
AMIMCT[例(%)]	128(19.34)	17(54.83)	22.560	0.000

*adjusted χ^2 value, 校正 χ^2 值; —, Fisher exact probability, Fisher 确切概率法。 χ^2 test for comparison of sex, smoking, hypertension, diabetes and AMIMCT, two-independent-sample *t* test for comparison of age, NIHSS scores on admission, platelet count and fibrinogen, and Mann-Whitney *U* test for comparison of others。性别、吸烟、高血压、糖尿病和 AMIMCT 的比较采用 χ^2 检验, 年龄、入院时 NIHSS 评分、血小板计数、纤维蛋白原的比较采用两独立样本的 *t* 检验, 其余比较采用 Mann-Whitney *U* 检验。BMI, body mass index, 体重指数; NIHSS, National Institutes of Health Stroke Scale, 美国国立卫生研究院卒中量表; TIA, transient ischemic attack, 短暂性脑缺血发作; CRP, C-reactive protein, C-反应蛋白; LAA, large artery atherosclerosis, 大动脉粥样硬化; CE, cardioembolism, 心源性栓塞; SAO, small artery occlusion, 小动脉闭塞; SOE, stroke of other determined etiology, 其他明确病因; SUE, stroke of undetermined etiology, 不明病因; AMIMCT, acute multiple ischemic lesions located in more than one vascular territories, 急性多发性缺血病变

2. 多因素 Logistic 回归分析 虽然单因素分析显示年龄增长和血清 CRP 升高是活动性癌症发生

缺血性卒中的危险因素, 但二者统计学 OR 值接近 1, 并无实际临床意义, 故剔除。将单因素 Logistic 分析结果中 $P \leq 0.05$ 的影响因素纳入多因素 Logistic 回归分析, 结果显示, 癌症相关缺血性卒中高脂血症病史为其保护因素 ($P = 0.016$), 而 SUE 型, 以及高水平的血清 D-二聚体和纤维蛋白原是活动性癌症发生缺血性卒中的危险因素 (均 $P = 0.000$, 表 4)。

讨 论

1865 年, Trousseau^[9]首次报告游走性静脉血栓形成可能为隐匿性胃癌的首发临床表现, 其后的临床研究即将这种癌症伴发的血栓事件称为 Trousseau 综合征 (TS)。近年来, 随着对癌症与血栓形成关系认识水平的提高, 相继可见不同类型癌症伴血栓事件的个案报道, 例如: Ishikawa 等^[10]、Ladizinski 和 Federman^[11]以及 Matsunaga 等^[12]分别报告了卵巢癌和子宫内膜癌伴急性缺血性卒中、肺腺癌伴左下肢深静脉血栓形成和继发于胃癌肝转移的急性枕叶梗死病例。然而, 有关癌症与缺血性卒中关系的临床研究国内鲜有文献报道。在本研究中, 经对癌症相关缺血性卒中和传统缺血性卒中患者社会人口学、危险因素、生化指标等临床资料和影像学特点的回顾分析, 表明在缺血性卒中伴活动性癌症患者中鲜有高脂血症病史, 而 SUE 型、血清纤维蛋白原和 D-二聚体水平升高是癌症相关缺血性卒中的危险因素。对两组患者社会人口学资料比较后发现, 癌症组患者平均年龄高于对照组, 而性别、体重指数和入院时 NIHSS 评分则无明显统计学差异, 这一结论与 Quintas 等^[13]和 Selvik 等^[14]的研究结论较为一致。提示随着年龄的增长, 癌症和缺血性卒中的发病率均明显升高, 因此, 对此类人群而言, 准确、迅速地识别癌症相关缺血性卒中尤为重要。

为了探讨传统缺血性卒中危险因素与活动性癌症之间的关系, 我们对本研究中癌症组与对照组患者发生缺血性卒中是否存在吸烟、高血压、糖尿病、高脂血症、冠心病、房颤、既往短暂性脑缺血发作/脑卒中病史进行比较, 结果显示, 癌症相关缺血性卒中患者既往有高脂血症和高血压病史的比例低于传统缺血性卒中组, 这与 Gon 等^[15]在 2016 年报告的结果相近, 即与非癌症组相比, 发生缺血性卒中的癌症患者高血压和高脂血症发病率较低。Lee 等^[16]对缺血性卒中不伴癌症、缺血性卒中伴活动性

表2 癌症相关缺血性卒中影响因素变量赋值表

Table 2. Variable assignment table of risk factors for cancer-associated ischemic stroke

变量	赋值				
	0	1	2	3	4
性别	女	男	—	—	—
BMI	<28 kg/m ²	≥28 kg/m ²	—	—	—
吸烟	否	是	—	—	—
高血压	反之	上肢收缩压 ≥ 140 mm Hg 和(或)舒张压 ≥ 90 mm Hg, 或目前应用降压药	—	—	—
糖尿病	反之	空腹血糖 ≥ 7 mmol/L 或餐后血糖 ≥ 11.10 mmol/L 且复查核实, 或目前应用降糖药	—	—	—
高脂血症	反之	总胆固醇 ≥ 5.18 mmol/L 或甘油三酯 ≥ 1.70 mmol/L 或 LDL-C ≥ 3.50 mmol/L 或目前应用调脂药	—	—	—
房颤	反之	有房颤病史且未经手术治愈或心电图监测发现房颤	—	—	—
冠心病	反之	心绞痛、心肌梗死或冠状动脉血运重建术	—	—	—
既往TIA/ 脑卒中病史	否	是	—	—	—
TOAST分型	LAA型	CE型	SAO型	SOE型	SUE型
AMIMCT	急性梗死灶局限于一侧前循环或后循环	急性梗死灶位于双侧血管末端或同时位于一侧前循环和后循环	—	—	—

—, no data, 无数据。BMI, body mass index, 体重指数; LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol, 低密度脂蛋白胆固醇; TIA, transient ischemic attack, 短暂性脑缺血发作; LAA, large artery atherosclerosis, 大动脉粥样硬化; CE, cardioembolism, 心源性栓塞; SAO, small artery occlusion, 小动脉闭塞; SOE, stroke of other determined etiology, 其他明确病因; SUE, stroke of undetermined etiology, 不明病因; AMIMCT, acute multiple ischemic lesions located in more than one vascular territories, 急性多发性缺血病变

表3 癌症相关缺血性卒中影响因素的单因素 Logistic 回归分析

Table 3. Univariate Logistic regression analysis of influencing factors for cancer-associated ischemic stroke

变量	b	SE	Wald χ^2	P值	OR值	OR 95%CI
年龄	0.035	0.016	4.583	0.032	1.036	1.003 ~ 1.070
高血压	-0.838	0.369	5.159	0.023	0.433	0.210 ~ 0.891
高脂血症	-1.897	0.541	12.285	0.000	0.150	0.052 ~ 0.433
AMIMCT	1.623	0.374	18.813	0.000	5.066	2.434 ~ 10.546
LAA型	-2.383	0.542	19.361	0.000	0.092	0.032 ~ 0.267
SOE型	1.610	0.804	4.007	0.045	5.004	1.034 ~ 24.213
SUE型	3.795	0.425	79.592	0.000	44.476	19.332 ~ 102.376
纤维蛋白原	0.451	0.127	12.611	0.000	1.570	1.224 ~ 2.015
D-二聚体	0.678	0.123	30.105	0.000	1.969	1.546 ~ 2.508
CRP	0.037	0.007	25.871	0.000	1.038	1.023 ~ 1.053

AMIMCT, acute multiple ischemic lesions located in more than one vascular territories, 急性多发性缺血病变; LAA, large artery atherosclerosis, 大动脉粥样硬化; SOE, stroke of other determined etiology, 其他明确病因; SUE, stroke of undetermined etiology, 不明病因; CRP, C-reactive protein, C-反应蛋白

癌症和伴非活动性癌症患者危险因素的比较提示, 伴活动性癌症组患者高血压($P < 0.001$)和高脂血症($P = 0.003$)均低于其余两组, 与本研究结论一致。众所周知, 高血压和高脂血症是导致大动脉粥样硬

化的重要危险因素, 但上述研究结果均表明, 癌症患者发生缺血性卒中缺乏大动脉粥样硬化的危险因素, 尤其是高脂血症病史。对缺血性卒中的病因分析发现, 癌症患者发生缺血性卒中归因于LAA型的比例较低, 与前文所述结果相似, 癌症患者大动脉粥样硬化危险因素高血压和高脂血症发生率较低。虽然LAA型缺血性卒中是临床常见脑卒中类型, 无论是累及颈动脉还是椎-基底动脉^[17], 但我们的观察结果提示, 大多数活动性癌症患者发生缺血性卒中并非大动脉粥样硬化所致。与此同时, 我们还发现SUE型多见于癌症相关缺血性卒中患者, 且是活动性癌症发生缺血性卒中的危险因素。北欧开展的一项病例对照临床研究显示, 在ASCO分型中, 癌症相关缺血性卒中患者以SUE型更常见^[18]。既往文献报道, 20%的隐源性卒中患者可在随访期间发现罹患肿瘤, 甚至有时缺血性卒中即是癌症的首发临床表现^[19]。上述结果殊途同归, 表明SUE型对缺血性卒中可能存在活动性癌症具有提示诊断意义。

鉴于上述研究结果, 我们采用DWI、TCD、双侧颈动脉和椎动脉超声、MRA和CTA等血管成像技术对急性缺血性卒中患者病灶的分布特点进行评价, 以进一步分析癌症相关缺血性卒中的可能病因机

表 4 癌症相关缺血性卒中影响因素的多因素后退法 Logistic 回归分析**Table 4.** Multivariate backward Logistic regression analysis of influencing factors for cancer - associated ischemic stroke

变量	<i>b</i>	<i>SE</i>	Wald χ^2	<i>P</i> 值	<i>OR</i> 值	<i>OR</i> 95%CI
高脂血症	-1.671	0.692	5.827	0.016	0.188	0.048 ~ 0.730
SUE 型	3.396	0.542	39.198	0.000	29.854	10.310 ~ 86.449
D-二聚体	0.509	0.128	15.823	0.000	1.663	1.294 ~ 2.137
纤维蛋白原	0.579	0.163	12.601	0.000	1.785	1.294 ~ 2.137
常数项	-6.539	0.842	60.316	0.000		

SUE, stroke of undetermined etiology, 不明病因

制。经 DWI 观察,癌症组患者梗死灶多呈 AMIMCT 表现,并不局限在某一血管,甚至某一循环,提示一种栓塞机制。Finelli 等^[20]于 2016 年报告,DWI 显示梗死灶位于 3 个血管末端的癌症患者,对其发生癌症相关高凝性卒中具有诊断价值;Gon 等^[21]亦发现,存在多血管末端病变可能预示隐源性卒中患者存在隐匿性癌症。有研究认为,可能有 2/3 的癌症伴缺血性卒中患者存在栓塞因素,尤其是非细菌性栓塞性心内膜炎(NBTE)通常可见于乳腺癌、肺腺癌和胃腺癌患者^[22]。非细菌性栓塞性心内膜炎是一种位于结构正常心脏瓣膜的非细菌性、非炎症性血小板-纤维蛋白赘生物,这种赘生物很小,即使经食管超声也很难发现^[23]。CE 型缺血性卒中中以房颤患者多见,但本研究两组患者房颤病史并无明显差异,根据 DWI 观察所见,癌症组患者呈 AMIMCT 表现的比例更高,但该组 CE 型患者与对照组之间未见明显差异,推测可能与非细菌性栓塞性心内膜炎检出率极低,需依赖组织病理学检查有关。因此,癌症相关缺血性卒中 SUE 型发病率较高的原因是由于存在房颤以外的心源性栓塞机制。对两组患者血小板计数、D-二聚体和纤维蛋白原等具有促进微栓子形成作用的 3 种常见凝血指标进行分析,发现癌症组患者血清 D-二聚体和纤维蛋白原水平明显升高,提示二者可作为活动性癌症相关缺血性卒中的生物学标志物,尤其是纤维蛋白原升高是启动凝血的重要生化指标,此与 Quintas 等^[13]的研究结果相一致。D-二聚体作为纤维蛋白降解产物与凝血和纤溶直接相关,是高凝状态的重要标志物,其对癌症相关缺血性卒中的诊断价值已经多项临床研究证实^[24-25]。本研究 31 例癌症相关缺血性卒中患者中,以腺癌所占比例最高,约为 61.29% (19/31),我

们认为可能是由于腺癌分泌的黏蛋白易与 P 选择素和 L 选择素相结合,从而诱导富含血小板的微栓子形成^[26]。

此外,我们发现癌症相关缺血性卒中患者血清 CRP 水平明显升高,虽然目前对其机制尚不十分清楚,但有研究显示,癌症相关缺血性卒中患者血清 CRP 升高可能与肿瘤细胞产生的多种具有凝血活性的炎性蛋白有关^[27],且 D-二聚体升高的患者经 TCD 超声检查其栓塞信号检出率亦相应增加^[28]。鉴于此,我们考虑高凝状态导致的微血栓广泛播散可能是癌症相关缺血性卒中的发病机制,结合缺乏大动脉粥样硬化危险因素的研究结果,抗凝治疗较抗血小板治疗可能更为有效并合理。

本研究为回顾性临床研究,难以避免研究过程中的混杂因素和偏倚。因此,我们在收集资料的过程中,尽可能收集各项资料完善的病例,收集过程采用盲法,并通过严格的纳入与排除标准控制信息偏倚,资料分析阶段对各项资料进行了多因素校正和 Logistic 回归分析,以减少混杂偏倚。本研究未对癌症组患者行肿瘤标志物筛查,仅以 AMIMCT 提示栓塞可能,故无法提供其他脏器是否存在栓塞的证据;另外,癌症组样本量较小或单中心研究可能是本研究 AMIMCT 多因素 Logistic 回归分析未达到统计学意义的原因。

综上所述,大多数活动性癌症相关缺血性卒中缺乏大动脉粥样硬化证据(如高脂血症),主要归因于 SUE 型,血清 D-二聚体和纤维蛋白原升高提示存在高凝状态和栓塞机制。期待未来开展更多关于癌症相关缺血性卒中的大样本、多中心临床研究,进一步评价常见肿瘤类型、脑卒中复发和远期预后特点,为更好地指导预防和治疗提供理论基础。

利益冲突 无

参 考 文 献

- [1] GBD 2013 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013 [J]. Lancet, 2015, 385:117-171.
- [2] China Disease Control and Prevention Center of Chronic Non-communicable Diseases. China Death Cause Surveillance Data Set 2015 [M]. Beijing: China Science and Technology Press, 2016: 27. [中国疾病预防控制中心慢性非传染性疾病预防控制中心. 中国死因监测数据集 2015 [M]. 北京: 中国科学技术出版社, 2016: 27.]
- [3] Grazioli S, Paciaroni M, Agnelli G, Acciarresi M, Alberti A, D'Amore C, Caso V, Venti M, Guasti L, Ageno W, Squizzato A.

- Cancer-associated ischemic stroke: a retrospective multicenter cohort study[J]. *Thromb Res*, 2018, 165:33-37.
- [4] Corse AK, Kurtis H. Ischemic stroke caused by secondary polycythemia and incidentally - found renal cell carcinoma: a case report[J]. *Am J Case Rep*, 2018, 19:638-641.
- [5] Bonnerot M, Humbertjean L, Mione G, Lacour JC, Derelle AL, Sanchez JC, Riou - Comte N, Richard S. Cerebral ischemic events in patients with pancreatic cancer: a retrospective cohort study of 17 patients and a literature review [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2016, 95:E4009.
- [6] Cerebrovascular Disease Study Group, Chinese Society of Neurology, Chinese Medical Association. Chinese guidelines for diagnosis and treatment of acute ischemic stroke 2018 [J]. *Zhonghua Shen Jing Ke Za Zhi*, 2018, 51:666-682.[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. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018[J]. *中华神经科杂志*, 2018, 51:666-682.]
- [7] Kassubek R, Bullinger L, Kassubek J, Dreyhaupt J, Ludolph AC, Althaus K, Lewerenz J. Identifying ischemic stroke associated with cancer: a multiple model derived from a case-control analysis[J]. *J Neurol*, 2017, 264:781-791.
- [8] Naito H, Nezu T, Hosomi N, Aoki S, Ueno H, Ochi K, Maruyama H. Antithrombotic therapy strategy for cancer-associated ischemic stroke: a case series of 26 patients[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2018, 27:E206-211.
- [9] Trousseau A. *Phlegmasia alba dolens*[J]. *Clin Med Hotel-dieu Paris*, 1865, 3:654-712.
- [10] Ishikawa M, Nakayama K, Ishibashi T, Sato E, Nakamura K, Katagiri H, Kyo S. Case series of cerebral infarction with Trousseau's syndrome associated with malignant gynecological tumors[J]. *Mol Clin Oncol*, 2016, 5:138-142.
- [11] Ladizinski B, Federman DG. Trousseau syndrome [J]. *CMAJ*, 2013, 185:1063.
- [12] Matsunaga M, Fukahori M, Ushijima T, Miwa K. Trousseau's syndrome in a patient with gastric cancer[J]. *BMJ Case Rep*, 2015:ID2015213284.
- [13] Quintas S, Rogado J, Gullón P, Pacheco-Barcia V, Dotor García-Soto J, Reig-Roselló G, Mondéjar R, Colomer R, Vivancos J. Predictors of unknown cancer in patients with ischemic stroke [J]. *J Neurooncol*, 2018, 137:551-557.
- [14] Selvik HA, Thomassen L, Bjerkreim AT, Næss H. Cancer-associated stroke: the Bergen NORSTROKE study [J]. *Cerebrovasc Dis Extra*, 2015, 5:107-113.
- [15] Gon Y, Okazaki S, Terasaki Y, Sasaki T, Yoshimine T, Sakaguchi M, Mochizuki H. Characteristics of cryptogenic stroke in cancer patients[J]. *Ann Clin Transl Neurol*, 2016, 3: 280-287.
- [16] Lee EJ, Nah HW, Kwon JY, Kang DW, Kwon SU, Kim JS. Ischemic stroke in patients with cancer: is it different from usual strokes[J]? *Int J Stroke*, 2014, 9:406-412.
- [17] Chung JW, Park SH, Kim N, Kim WJ, Park JH, Ko Y, Yang MH, Jang MS, Han MK, Jung C, Kim JH, Oh CW, Bae HJ. Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST) classification and vascular territory of ischemic stroke lesions diagnosed by diffusion-weighted imaging[J]. *J Am Heart Assoc*, 2014, 3:E001119.
- [18] Schwarzbach CJ, Schaefer A, Ebert A, Held V, Bolognese M, Kablau M, Hennerici MG, Fatar M. Stroke and cancer: the importance of cancer-associated hypercoagulation as a possible stroke etiology[J]. *Stroke*, 2012, 43:3029-3034.
- [19] Kim SJ, Park JH, Lee M, Park YG, Ahn M, Bang OY. Clues to occult cancer in patients with ischemic stroke [J]. *PLoS One*, 2012, 7:E44959.
- [20] Finelli PF, Nouh A. Three - territory DWI acute infarcts: diagnostic value in cancer-associated hypercoagulation stroke (Trousseau syndrome) [J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2016, 37: 2033-2036.
- [21] Gon Y, Sakaguchi M, Takasugi J, Kawano T, Kanki H, Watanabe A, Oyama N, Terasaki Y, Sasaki T, Mochizuki H. Plasma D - dimer levels and ischaemic lesions in multiple vascular regions can predict occult cancer in patients with cryptogenic stroke[J]. *Eur J Neurol*, 2017, 24:503-508.
- [22] Neilson LE, Rogers LR, Sundararajan S. Evaluation and treatment of a patient with recurrent stroke in the setting of active malignancy[J]. *Stroke*, 2018.[Epub ahead of print]
- [23] Liu J, Frishman WH. Nonbacterial thrombotic endocarditis: pathogenesis, diagnosis, and management [J]. *Cardiol Rev*, 2016, 24:244-247.
- [24] Kim K, Lee J. Risk factors and biomarkers of ischemic stroke in cancer patients[J]. *J Stroke*, 2014, 16:91-96.
- [25] Selvik HA, Bjerkreim AT, Thomassen L, Waje-Andreassen U, Naess H, Kvistad CE. When to screen ischaemic stroke patients for cancer[J]. *Cerebrovasc Dis*, 2018, 45(1/2):42-47.
- [26] Wahrenbrock M, Borsig L, Le D, Varki N, Varki A. Selectin-mucin interactions as a probable molecular explanation for the association of Trousseau syndrome with mucinous adenocarcinomas[J]. *J Clin Invest*, 2003, 112:853-862.
- [27] Diakos CI, Charles KA, McMillan DC, Clarke SJ. Cancer-related inflammation and treatment effectiveness [J]. *Lancet Oncol*, 2014, 15:E493-503.
- [28] Seok JM, Kim SG, Kim JW, Chung CS, Kim GM, Lee KH, Bang OY. Coagulopathy and embolic signal in cancer patients with ischemic stroke[J]. *Ann Neurol*, 2010, 68:213-219.

(收稿日期:2019-05-15)

· 小词典 ·

中英文对照名词词汇(四)

荧光梅毒螺旋体抗体吸收试验

fluorescence treponemal antibody absorption(FTA-ABS)

荧光原位杂交 fluorescence in situ hybridization(FISH)

诱导型多能干细胞 induced pluripotent stem cells(iPSCs)

Glasgow 预后分级 Glasgow Outcome Scale(GOS)

原位杂交 in situ hybridization(ISH)

运动单位电位 motor unit potential(MUP)

运动神经元存活 survival motor neuronal(SMN)

肢带型肌营养不良症

limb-girdle muscular dystrophy(LGMD)

脂质沉积性肌病 lipid storage myopathy(LSM)

肿瘤电场治疗 Tumor-Treating Fields(TTFields)

肿瘤干细胞 tumor stem cells(TSCs)

转化生长因子- β transforming growth factor- β (TGF- β)