

以急性脑梗死为首表现的隐匿性恶性肿瘤患者 13 例临床特点总结

张艳召¹, 汪凯¹, 张辉², 汪敬业¹

1. 安徽医科大学第一附属医院神经内科, 安徽省合肥市 230022

2. 安徽医科大学第一附属医院影像科, 安徽省合肥市 230022

摘要: **目的** 研究并总结以急性脑梗死为首表现的隐匿性恶性肿瘤患者的临床及影像学特点。 **方法** 搜集安徽医科大学第一附属医院 2012 年 1 月~2016 年 5 月以急性脑梗死为首表现, 之后查出恶性肿瘤患者的病史、生化检查及影像学检查结果。 **结果** 共纳入 13 例患者, 消化系统或肺部肿瘤 11 例(84.6%), 转移 11 例(84.6%), 肿瘤指标阳性率 66.7%。D-二聚体值增高 11 例(91.7%), FDP 值增高 10 例(100%)。11 例(84.6%) 为多发性脑梗死, 脑梗死病灶累及循环个数 ≥ 2 占 76.9%, 前后循环同时累及占 61.5%, 小病灶占 74.7%。 **结论** 该组患者肿瘤多来源于消化系统或肺部, 转移比例高。D-二聚体和 FDP 值明显增高, 阳性率高于肿瘤指标。梗死病灶容易出现在多个循环尤其是前后循环且以小病灶为主。

关键词: 脑梗死; 隐匿性恶性肿瘤; 急性多发性脑梗死; 高凝状态

DOI: 10.16636/j.cnki.jinn.2017.01.013

Clinical features of occult malignant tumors with acute cerebral infarction as the initial manifestation: an analysis of 13 cases

ZHANG Yan-Zhao, WANG Kai, ZHANG Hui, WANG Jing-Ye. Department of Neurology, First Affiliated Hospital, Anhui Medical University, Hefei 230022, China

Corresponding author: WANG Jing-Ye, Email: jyewang@163.com

Abstract: Objective To investigate the clinical and imaging features of occult malignant tumors with acute cerebral infarction as the initial manifestation. **Methods** The patients who had acute cerebral infarction as the initial manifestation and were later diagnosed with malignant tumors in The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University from January 2012 to May 2016 were enrolled. Their medical history, biochemical examination results, and imaging findings were analyzed. **Results** A total of 13 patients were enrolled, and there were 11 cases (84.6%) of digestive system or lung neoplasms and 11 cases (84.6%) of metastasis. The positive rate of tumor markers was 66.7%. Elevated D-dimer and fibrinogen degradation product (FDP) values were observed in 11 patients (91.7%) and 10 patients (100%), respectively. Of all patients, 11 (84.6%) had multiple brain infarctions, 76.9% had two or more circulations involved in cerebral infarction lesions, 61.5% had involvement of both anterior and posterior circulations, and 74.7% had small lesions. **Conclusions** In these patients, the primary tumor is mainly located in the digestive system or the lung with a high metastasis rate. There are significant increases in D-dimer and FDP values, which have a higher positive rate than tumor markers. Infarction lesions are more likely to occur in several circulations, especially the anterior and posterior circulations, and are mainly small lesions.

Key words: cerebral infarction; occult malignant tumor; acute multiple cerebral infarctions; hypercoagulability

基金项目: 国家自然科学基金(81100877)

收稿日期: 2016-12-19; 修回日期: 2017-02-06

作者简介: 张艳召(1989-), 男, 神经病学硕士, 主要从事脑血管病临床研究。

通信作者: 汪敬业(1982-), 男, 副教授、副主任医师, 博士学位, 主要从事脑血管病的基础及临床研究。E-mail: jyewang@163.com。

WHO 报告世界上排名前两位的死因分别是心脑血管疾病和肿瘤,在美国住院的脑梗死患者中十分之一合并有肿瘤^[1]。在我国脑梗死和肿瘤发病率均呈上升趋势,同时肿瘤患者生存率提高,导致肿瘤合并脑梗死的患者基数不断增加。调查显示肿瘤患者脑梗死风险较普通人群增加约 2.5~4.3 倍^[2];脑梗死患者肿瘤发生率也较普通人群明显增加,不明原因型脑卒中患者中肿瘤发生率甚至高达 23.3%^[3,4]。由此可见,脑梗死和肿瘤之间存在密切的关系,值得我们予以足够的关注。除肺栓塞、静脉血栓外,隐匿性恶性肿瘤也可能以脑梗死作为首发临床表现^[5],但目前,以急性脑梗死为首发表现的隐匿性恶性肿瘤患者的临床及影像学特点报道较少。本研究通过回顾分析近 5 年安徽医科大学第一附属医院以急性脑梗死为首发症状的隐匿性恶性肿瘤患者,总结其临床及影像学特点,尤其详细分析每位患者的肿瘤诊断经过,以便提高大家对此类患者的认识和早期识别,避免漏诊。

1 对象及方法

1.1 研究对象

搜集 2012 年 1 月~2016 年 5 月在安徽医科大学第一附属医院住院的急性缺血性脑卒中合并恶性肿瘤患者。纳入标准:①急性缺血性脑卒中,诊断符合《中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2014》^[6];②隐匿性恶性肿瘤:在脑卒中发病后诊断的非中枢神经系统恶性肿瘤。排除标准:①脑卒中前有明确肿瘤病史;②虽然脑卒中发生在肿瘤明确诊断前,但因其他症状怀疑肿瘤而入院,住院期间发生脑卒中的患者;③无头颅磁共振弥散图像。

1.2 脑梗死诊断指标

急性多发性脑梗死 (acute multiple brain infarction, AMBI) 指非连续的弥散高信号在 1 个以上血管分布区域出现。左、右前循环包括大脑前动脉、大脑中动脉(上干、下干及穿支动脉)、脉络膜前动脉以及分水岭区;后循环包括大脑后动脉主支、大脑后动脉穿支、基底动脉、小脑上动脉、小脑前下动脉和小脑后下动脉,共 23 支血管,3 个循环^[7-10]。

脑梗死病灶按直径划分为大、中、小 3 种类型:小病灶为最大轴位直径 ≤ 10 mm;中病灶为 > 10 mm,且 ≤ 30 mm;大病灶为 > 30 mm^[11]。

卒中复发指卒中症状达到高峰后原有症状再

次突发加重或出现新的卒中症状^[12]。

1.3 研究方法

收集所有入组患者的临床资料,包括患者的性别、年龄、现病史、既往史、脑卒中危险因素(包括高血压、糖尿病、高脂血症、房颤、吸烟和脑卒中史)。实验室常规检查包括血糖、糖化血红蛋白、血脂、凝血功能(主要包括纤维蛋白原及其降解产物 FDP、D-二聚体)、肿瘤指标和血常规等。脑卒中影像学检查包括头颅磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)、磁共振血管成像(magnetic resonance angiography, MRA)和 CT 血管成像(CT angiography, CTA)。其他还包括颈部血管彩超、心脏彩超和 12 导联心电图或动态心电图等。

2 结果

2.1 一般资料

收集符合上述纳入标准及排除标准的患者共 13 例,男性 9 例,女性 4 例,平均年龄(67.8 ± 11.8)岁(44~85 岁)。

2.2 临床特点

11 例伴有肢体活动障碍,6 例伴有语言障碍,其它少见症状包括偏盲、头晕、眩晕、肢体抽搐等。脑血管危险因素个数 ≤ 1 患者 8 例(61.5%),无 5 个及以上危险因素者,房颤患者 1 例(例 13)。8 例(61.5%)患者脑梗死有复发,其中 6 例发生在 1 月内,2 例住院期间死亡(例 1 和例 9)。6 例行心脏彩超检查均未见心脏内血栓,其中 3 例完全正常,余下 3 例有心肌节段性运动异常。轻度贫血患者 3 例(23%),中度贫血 1 例(7.7%),其余 9 例(69.2%)正常,血红蛋白均数(117 ± 21)g/L($65 \sim 149$ g/L)。

各患者发现肿瘤及其详细诊断过程见表 1,脑梗死发生后第二次住院才发现肿瘤的患者有 3 例,11 例(84.6%)患者诊断时即有肿瘤转移。12 例行 D-二聚体检查,11 例增高(91.7%),均数(19.54 ± 14.13) μ g/ml。10 例患者行 FDP 检查均增高(100%),均数(64.02 ± 37.04) μ g/ml;12 例行纤维蛋白原检查,2 例增高(16.7%),均数(2.83 ± 1.67)g/L(1.04~5.77 g/L)。13 例患者中,12 例行肿瘤指标检查,其中 8 例(66.7%)增高有肿瘤提示价值,余 4 例阴性;4 例阴性患者中有 3 例 D-二聚体值或 FDP 值明显增高。

表 1 13 例患者的临床资料

| 病例 编号 | 性 别 | 年龄 (岁) | 肿瘤 类型 | 病理 诊断 | 肿瘤诊断 过程 | 肿瘤 指标 | D-二聚体 值(0~ 0.5 μg/ml) | FDP 值(0~ 5 μg/ml) | 血管 检查 | AMBI | 梗死累 及循环 |
|----------|--------|-----------|----------|----------------|---|-----------|-----------------------------|-------------------------|---------------------|------|------------|
| 1 | 女 | 44 | 肝癌 | 无 | 常规腹部 CT 检查发现,PET 示肝癌伴淋巴结多发转移 | 肿瘤十二项 (-) | 48.23 | 90.15 | CTA:右侧大脑中动脉 M1 段闭塞 | 是 | 前后循环 |
| 2 | 男 | 73 | 影像学考虑淋巴瘤 | 无 | 脑梗死时胸部 CT 示两下肺坠积性肺炎。20 天后因“纳差”再次入院,上腹部 CT 示腹膜后多发肿大淋巴结。后查胸腹部增强 CT:纵膈、两肺门、腹腔、腹膜后多发肿大淋巴结 | 肿瘤四项 (-) | 39.33 | 115.7 | 未查 | 是 | 双侧前循环 |
| 3 | 男 | 85 | 肝癌 | 无 | 常规胸部 CT 检查发现双肺结节,考虑转移瘤,后查腹部 CT;肝内多发占位 | 肿瘤十二项 (+) | 27.7 | 71.6 | 未查 | 是 | 前后循环 |
| 4 | 女 | 80 | 肺癌 | 淋巴结穿刺:转移性腺癌 | 因伴有“胸闷、咳嗽”行胸部 CT 检查发现 | 肿瘤十二项 (+) | 23.96 | 未查 | 未查 | 是 | 前后循环 |
| 5 | 男 | 64 | 淋巴结转移性腺癌 | 淋巴结穿刺:转移性腺癌 | 常规肺部 CT 发现:两肺散在小结节及多处肿大淋巴结,考虑肺部来源 | 肿瘤十二项 (+) | 21.35 | 54.71 | CTA(-) | 是 | 前后循环 |
| 6 | 男 | 64 | 肺癌 | 无 | 因肿瘤标志物高行胸部 CT:多发肿大淋巴结,后 PET 检查示多处淋巴结及肝左叶转移 | 肿瘤十二项 (+) | 20 | 104.76 | CTA(-) | 是 | 前后循环 |
| 7 | 男 | 62 | 胃癌考虑 | 无 | 因肿瘤标志物高行胸部 CT;腹腔及腹膜后多发肿大淋巴结 | 肿瘤四项 (+) | 20 | 98.13 | CTA(-) | 是 | 前后循环 |
| 8 | 男 | 74 | 结肠癌 | 无 | 因“腹胀、腹痛”行彩超检查:肝内占位;后腹部增强 CT:肝内占位,腹腔多处转移。再行 PET:考虑肠癌伴肝脏、淋巴结多发转移 | 肿瘤四项 (+) | 10.86 | 28.49 | 颈椎动脉 B 超(-) | 是 | 单侧前循环 |
| 9 | 女 | 51 | 胆囊癌 | 无 | 因病情重先行床边 B 超未发现肿瘤,因肿瘤指标异常高,后外出行上腹部 CT 检查发现 | 肿瘤十二项 (+) | 10.78 | 35.11 | MRA(-) | 是 | 前后循环 |
| 10 | 女 | 78 | 肺癌 | 无 | 因“胸闷”行胸部 CT 检查发现 | 未查 | 7.3 | 11 | MRA(-) | 是 | 前后循环 |
| 11 | 男 | 66 | 前列腺癌 | 手术病理:前列腺癌 IV 期 | 脑梗死 2 周后拟行“支架治疗”再次入院,因患者“纳差、精神状态欠佳”、血沉、CRP、D-二聚体及 FDP 值均高,高度怀疑肿瘤,遂行 PET 检查发现前列腺癌伴多发转移 | 肿瘤十二项 (-) | 4.57 | 30.59 | CTA 示右侧 ICA 起始处重度狭窄 | 否 | 单侧前循环 |
| 12 | 男 | 62 | 胃癌 | 胃镜活检:中分化腺癌 | 首次以脑梗死入院,当时未发现肿瘤,4 个月后因“呕血、柏油样大便”入院,胃镜检查发现 | 肿瘤三项 (-) | 0.4 | 未查 | CTA 示双侧大脑前动脉狭窄或闭塞 | 是 | 双侧前循环 |
| 13 | 男 | 78 | 胰腺癌 | 无 | 因肿瘤指标高行胸腹部 CT 发现胰腺癌伴肝内转移 | 肿瘤十二项 (+) | 未查 | 未查 | MRA(-) | 否 | 单侧后循环 |

2.3 影像学特点

11例(84.6%)患者表现为 AMBI, 8例(61.5%)为前后循环同时累及, 2例(15.4%)为双侧前循环累及, 大脑中动脉区域 AMBI 1例(例8); 单发性梗死2例(7.7%)分别为前循环(例11)和后循环(例13)累及。所有患者中梗死病灶总数75个, 小病灶56个(74.7%)、中病灶16个(21.3%)、大病灶3个(4.0%)。9例患者行颅内血管检查(6例CTA, 3例MRA), 其中6例未见异常, 3例异常; 3例异常者中2例(例11及例12)考虑大动脉粥样硬化型脑梗死。

3 讨论

研究表明, 并发脑梗死的肿瘤类型以腺癌最多, 其中又以肺癌、结直肠癌和胰腺癌患者风险最高^[2,13]。国内报道12例以 AMBI 为首表现的隐匿性恶性肿瘤患者中10例(83%)发生在肺部或消化系统^[14]。本组患者中, 11例(84.6%)考虑来源于肺部和消化系统。11例(84.6%)患者诊断时即有肿瘤转移, 61.5%患者卒中复发, 其中75%发生在30d之内, 脑血管危险因素个数 ≤ 1 的占61.5%。上述结果提示脑梗死患者如怀疑合并有隐匿性肿瘤首先应考虑行胸腹部影像学检查, 且肿瘤转移比例极高, 脑血管危险因素较少, 短期内尤其是1月内卒中复发风险高。

多发性脑梗死, 尤其是前后循环同时累及的 AMBI 常被认为是栓塞因素, 往往来源于心脏或血液系统^[15,16]。文献报道肿瘤相关性脑梗死患者往往表现为累及多个循环的 AMBI^[9,15,17,18]。本研究中, 76.9%患者累及循环个数 ≥ 2 , 前后循环同时累及的 AMBI 占61.5%。脑梗死病灶中小病灶占74.7%, 大病灶仅有4.0%。提示多个循环尤其是前后循环累及的 AMBI 是脑梗死为首表现的隐匿性恶性肿瘤患者的影像学特点, 且多表现为小梗死灶。

肿瘤导致脑卒中的原因包括肿瘤的直接或间接影响, 直接影响如肿瘤栓塞、血管浸润或压迫, 间接影响如肿瘤相关性凝血功能障碍、手术、感染性栓塞、化疗或放疗的影响^[19]。其中, 肿瘤相关的高凝状态是导致栓塞型脑卒中的一个主要病理生理机制^[18]。恶性肿瘤可通过多种机制促进凝血系统的激活导致高凝状态, 表现为 D-二聚体及 FDP 值增高, 引发各种动脉或静脉的血栓栓塞事件, 包括血栓性静脉炎、非细菌性血栓性心内膜炎、肺动

脉栓塞等。近年来恶性肿瘤并发的脑梗死越来越引起重视, 急性脑梗死合并恶性肿瘤患者中可见 D-二聚体和 FDP 值的异常升高, 且可能是肿瘤相关性卒中患者的独立危险因素^[20]。脑梗死也可以作为恶性肿瘤的首表现, 据报道 0.4% 的脑梗死患者隐含有潜在肿瘤, 83.3% 的患者在第二次住院时才得以诊断^[5]。另有研究表明, D-二聚体值越高, 隐匿性肿瘤比例也越高^[21]。孙葳等^[14]采用 TCD 行微栓子监测, 发现 7 例以 AMBI 为首表现的隐匿性恶性肿瘤患者中 5 例监测阳性。另有研究发现肿瘤合并脑梗死患者中 D-二聚体值越高微栓子出现率越高, 两者之间呈线性关系^[16]。本研究中, 肿瘤指标检查仅显示 66.7% 患者有阳性价值, 而 FDP 值增高患者达 100%, D-二聚体值增高患者达 91.7%, 另一例 D-二聚体正常的患者考虑为大动脉粥样硬化型脑梗死, 与肿瘤关系并不密切, 且未见肿瘤转移。该结果提示 D-二聚体和 FDP 值增高的脑梗死患者需要高度怀疑存在隐匿性肿瘤的可能性, 其阳性率甚至高于肿瘤指标。因此, 临床脑梗死患者中我们需要检测并关注 D-二聚体和 FDP 指标有无异常。

本研究的不足为单中心回顾性分析, 符合入组标准和排除标准的病例较少, 且脑血管及心脏彩超检查患者比例较低, 缺乏患者预后随访数据。但我们的研究结果提示以急性脑梗死为首表现的隐匿性恶性肿瘤患者具有如下临床特点: 脑卒中危险因素较少, 肿瘤原发部位多为消化系统或肺部, 诊断时肿瘤转移比例高, 脑卒中短期内容易复发; 化验多表现为高凝状态, 且 D-二聚体、FDP 值增高阳性率较肿瘤指标阳性率更高; 影像学上脑梗死病灶以多循环累及、小病灶为主。脑梗死患者建议常规行凝血指标的检查, 如有 D-二聚体、FDP 值增高需高度怀疑隐匿性肿瘤的可能, 尤其是多循环累及的 AMBI 患者。

参 考 文 献

- [1] Sanossian N, Djibiras C, Mack WJ, et al. Trends in cancer diagnoses among inpatients hospitalized with stroke [J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2013, 22(7): 1146-1150.
- [2] Navi BB, Reiner AS, Kamel H, et al. Association between incident cancer and subsequent stroke [J]. *Ann Neurol*, 2015, 77(2): 291-300.
- [3] Kim SJ, Park JH, Lee MJ, et al. Clues to occult cancer in patients with ischemic stroke [J]. *PLoS One*, 2012, 7

- (9): e44959.
- [4] Qureshi AI, Malik AA, Saeed O, et al. Incident cancer in a cohort of 3, 247 cancer diagnosis free ischemic stroke patients [J]. *Cerebrovasc Dis*, 2015, 39 (5-6): 262-268.
- [5] Taccone FS, Jeanette SM, Bleic SA. First-ever stroke as initial presentation of systemic cancer [J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2008, 17(4): 169-174.
- [6] 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 2014 [J]. *中华神经科杂志*, 2015, 48(4): 246-257.
- [7] Tatu L, Moulin T, Bogousslavsky J, et al. Arterial territories of the human brain: cerebral hemispheres [J]. *Neurology*, 1998, 50(6): 1699-1708.
- [8] Damasio H. A computed tomographic guide to the identification of cerebral vascular territories [J]. *Arch Neurol*, 1983, 40(3): 138-142.
- [9] Wen HM, Lam WWM, Rainer T, et al. Multiple acute cerebral infarcts on diffusion-weighted imaging and risk of recurrent stroke [J]. *Neurology*, 2004, 63(7): 1317-1319.
- [10] 李支援, 吕风亚, 张英. 大脑中动脉狭窄程度与不同急性脑梗死模式的相关性研究 [J]. *国际神经病学神经外科学杂志*, 2015, 42(3): 233-237.
- [11] Kwon HM, Kang BS, Yoon BW. Stroke as the first manifestation of concealed cancer [J]. *J Neurol Sci*, 2007, 258(1-2): 80-83.
- [12] 汪敬业, 张辉, 卓胜霞, 等. 成人急性脑梗死合并贫血患者的临床及影像学特点分析 [J]. *中国卒中杂志*, 2014, 9(9): 758-761.
- [13] 张云利, 秦超, 梁志坚, 等. 以急性脑梗死为首发表现的恶性肿瘤患者临床特点探讨 [J]. *广西医科大学学报*, 2014, 31(6): 929-931.
- [14] 孙葳, 邢海英, 彭清, 等. 以急性多发性脑梗死为首发表现的隐匿性躯体恶性肿瘤 12 例报告 [J]. *中国神经精神疾病杂志*, 2016, 42(7): 385-389.
- [15] Roh JK, Kang DW, Lee SH, et al. Significance of Acute Multiple Brain Infarction on Diffusion-Weighted Imaging [J]. *Stroke*, 2000, 31(3): 688-694.
- [16] Seok JM, Kim SG, Kim JW, et al. Coagulopathy and embolic signal in cancer patients with ischemic stroke [J]. *Ann Neurol*, 2010, 68(2): 213-219.
- [17] Kneihsl M, Enzinger C, Wunsch G, et al. Poor short-term outcome in patients with ischaemic stroke and active cancer [J]. *J Neurol*, 2016, 263(1): 150-156.
- [18] Kim SG, Hong JM, Kim HY, et al. Ischemic stroke in cancer patients with and without conventional mechanisms: a multicenter study in Korea [J]. *Stroke*, 2010, 41(4): 798-801.
- [19] Schwarzbach CJ, Schaefer A, Ebert A, et al. Stroke and cancer: the importance of cancer-associated hypercoagulation as a possible stroke etiology [J]. *Stroke*, 2012, 43(11): 3029-3034.
- [20] Kono T, Ohtsuki T, Hosomi N, et al. Cancer-associated ischemic stroke is associated with elevated D-dimer and fibrin degradation product levels in acute ischemic stroke with advanced cancer [J]. *Geriatr Gerontol Int*, 2012, 12(3): 468-474.
- [21] Uemura J, Kimura K, Sibasaki K, et al. Acute stroke patients have occult malignancy more often than expected [J]. *Eur Neurol*, 2010, 64(3): 140-144.