

D-二聚体值 >5 mg/mL 的急性缺血性脑卒中患者临床特点分析

汪敬业, 陈露露, 汪凯

安徽医科大学第一附属医院神经内科, 安徽省合肥市 230022

摘要: **目的** 分析并总结 D-二聚体 (DD) 值 >5 mg/mL 的急性缺血性脑卒中患者临床特点。 **方法** 纳入我院 2016 年 1 月至 2018 年 9 月因急性缺血性脑卒中住院, D-二聚体检查次数 ≥ 2 次, 且至少有一次 DD 值 >5 mg/mL 的患者, 同时采集患者的临床资料。入组患者分为如下亚组比较: 一次 DD 值 >5 mg/mL (DD1 组, 26 例) 和两次及以上 DD 值 >5 mg/mL (DD2 组, 39 例); 明确肿瘤组 (14 例) 和未明确肿瘤组 (51 例)。 **结果** 共入选 65 例患者, 男性 30 例 (46.2%), 年龄 46~87 岁, 平均年龄 68.7 岁。低蛋白血症 35 例 (53.8%), 贫血 30 例 (46.2%), 明确肿瘤 14 例 (21.5%), 预后不良 13 例 (20.0%)。除肿瘤外, 导致 DD 升高的明确原因还包括感染性心内膜炎、肺栓塞、下肢静脉血栓、酸中毒、大面积烫伤、股骨颈骨折等。DD1 组与 DD2 组比较, 在 DD 值、白蛋白量、低蛋白血症、肿瘤标志物怀疑肿瘤的比例等差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。明确肿瘤组中血红蛋白量、性别、贫血、危险因素个数、肿瘤标志物怀疑肿瘤、预后不良比例与未明确肿瘤组比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。 **结论** 恶性肿瘤是导致脑梗死患者 DD 增高的首位明确病因, 肿瘤与非肿瘤原因导致的高凝状态间存在明显差异。

关键词: 急性缺血性脑卒中; D-二聚体; 高凝状态; 恶性肿瘤; 贫血

DOI: 10.16636/j.cnki.jinn.2020.01.010

Clinical features of acute ischemic stroke patients with a D-dimer level of >5 mg/mL

WANG Jing-Ye, CHEN Lu-Lu, WANG Kai. Department of Neurology, First Affiliated Hospital, Anhui Medical University, Hefei 230022, China

Corresponding author: WANG Kai, E-mail: wangkai1964@126.com

Abstract: **Objective** To investigate the clinical features of acute ischemic stroke patients with a D-dimer (DD) level of >5 mg/mL. **Methods** The patients who were hospitalized in our hospital due to acute ischemic stroke from January 2016 to September 2018 were enrolled, and all patients underwent at least two times of DD measurement and had a DD level of >5 mg/mL in at least one measurement. Related clinical data were also collected. The patients were divided into the following subgroups for comparison: one-time DD >5 mg/mL group (DD1 group with 26 patients) and two or more times of DD >5 mg/mL group (DD2 group with 39 patients); tumor group (14 patients) and undefined tumor group (51 patients). **Results** A total of 65 patients were enrolled, among whom 30 (46.2%) were male patients; the patients' age ranged from 46–87 years, with a mean age of 68.7 years. Among these patients, 35 (53.8%) had hypoproteinemia, 30 (46.2%) had anemia, 14 (21.5%) were diagnosed with tumor, and 13 (20%) had poor prognosis. Besides cancer, the definite causes of DD elevation included infective endocarditis, pulmonary embolism, lower extremity venous thrombosis, acidosis, extensive scalds, and femoral neck fracture. There were significant differences between the DD1 group and the DD2 group in DD level, albumin level, hypoproteinemia, and the proportion of patients with suspected tumor markers ($P < 0.05$). There were also significant differences between the tumor group and the undefined tumor group in hemoglobin, sex, anemia, number of risk factors, suspected tumor markers, and the proportion of patients with poor prognosis ($P < 0.05$). **Conclusions** Malignant tumor is still the most important cause of DD elevation in patients with acute cerebral infarction, and there is a significant difference between hypercoagulable state due to tumor and non-tumor causes.

基金项目: 国家自然科学基金 (81870918)

收稿日期: 2019-06-11; 修回日期: 2019-11-05

作者简介: 汪敬业 (1982-), 男, 博士, 副主任医师, 副教授, 硕士生导师, 研究方向: 脑血管病基础和临床、神经影像学。

通信作者: 汪凯 (1964-), 男, 博士, 主任医师, 教授, 博士生导师, 研究方向: 神经心理学与神经认知。E-mail: wangkai1964@126.com。

Key words: acute ischemic stroke; D-dimer; hypercoagulable state; malignant tumor; anemia

高凝状态是导致栓塞性脑梗死的一个重要病因, D-二聚体(D-dimer, DD)增高是高凝状态的主要实验室标志物。前期研究我们在分析急性缺血性脑卒中合并恶性肿瘤的临床特点时发现, DD 大于 $>2.785 \text{ mg/mL}$ 是识别肿瘤相关性脑梗死的一个重要指标, 且 88.9% 的肿瘤相关性脑梗死患者 DD $>5 \text{ mg/mL}$, 提示肿瘤引起的高凝状态与脑梗死密切相关^[1,2]。临床上导致高凝状态的原因除了恶性肿瘤外, 尚有弥漫性血管内凝血、深静脉血栓、肺栓塞、感染、血液系统疾病等等。非肿瘤原因导致的高凝状态与脑梗死之间是否也存在关系、以及与肿瘤导致的高凝状态是否存在差异尚不明了。本研究通过回顾性收集近 3 年在安徽医科大学第一附属医院住院的急性脑梗死伴 DD $>5 \text{ mg/mL}$ 患者的临床资料, 分析脑梗死合并高凝状态患者的临床特点, 寻找高凝状态的肿瘤及非肿瘤病因, 以及不同病因导致高凝状态之间的差异。

1 对象及方法

1.1 研究对象

纳入 2016 年 1 月至 2018 年 9 月在安徽医科大学第一附属医院神经内科住院的急性缺血性脑卒中合并 D-二聚体值增高患者。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》; ②住院期间 DD 检查次数 ≥ 2 次, 且至少一次检查结果 $>5 \text{ mg/mL}$ 。排除标准: ①因非急性缺血性脑卒中入院; ②静脉溶栓病例。

1.2 研究方法

收集所有入组患者的临床资料, 包括患者的年龄、性别、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、脑卒中史等)。实验室检查包括血常规、血糖、血脂、白蛋白、肿瘤标志物等, 高凝状态指标包括入院 2 d 内的 DD 值(DD 首值)、住院期间 DD 最小值及 DD 最

大值。预后不良: 包括住院期间死亡、因意识障碍或病情重家属要求自动出院的患者。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 22.0 统计软件进行分析。连续变量用均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示, 连续变量的组间比较用 t 检验; 分类变量用频数(百分比)[$n(\%)$]表示, 分类变量的组间比较采用卡方检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

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 65 例, 男性 30 例(46.2%), 女性 35 例(53.8%), 年龄 46 ~ 87 岁, 平均年龄 68.7 岁。低蛋白血症患者 35 例(53.8%), 贫血 30 例(46.2%), DD 首值 $>5 \text{ mg/mL}$ 的患者 47 例(72.3%)。明确肿瘤 14 例(21.5%), 肿瘤标志物增高(怀疑肿瘤) 15 例(23.1%), 其中 8 例明确肿瘤, 余 7 例检查不完善。预后不良患者 13 例(20%)。

入选病例按照 DD 大于 5 的次数分为一次 $>5 \text{ mg/mL}$ (DD1 组, 26 例) 和两次及以上 $>5 \text{ mg/mL}$ (DD2 组, 39 例) 两个亚组。按照是否明确合并肿瘤分为明确肿瘤组(14 例) 和未明确肿瘤组(51 例, 包括无肿瘤 22 例、怀疑但未确定肿瘤 7 例、检查不完善患者 22 例)。

2.2 DD1 组和 DD2 组比较

DD2 组白蛋白量低于 DD1 组, 低蛋白血症患者比例高于 DD1 组, 肿瘤标志物怀疑肿瘤的比例 DD2 组明显增高。DD2 组的 DD 最小值、DD 最大值均大于 DD1 组, 两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。两组在年龄、性别、血红蛋白、贫血比例、CRP、感染比例、明确肿瘤比例、脑梗后肿瘤、转移比例、预后不良、危险因素个数以及 6 个卒中危险因素等方面比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

表1 DD1 组和 DD2 组比较 [n(%); $\bar{x}\pm s$]

| 分组 | DD1 组(n=26) | DD2 组(n=39) | t/ χ^2 值 | P 值 |
|------------------|------------------|------------------|---------------|-------|
| 年龄(岁) | 71.9 \pm 11.0 | 68.8 \pm 10.7 | 1.092 | 0.279 |
| 性别(男/女) | 13/13(50.0/50.0) | 17/22(43.6/56.4) | 0.258 | 0.612 |
| 血红蛋白(g/L) | 113.9 \pm 25.8 | 120.9 \pm 26.7 | 1.060 | 0.293 |
| 贫血 | 13(50.0) | 17(43.6) | 0.258 | 0.612 |
| 白蛋白(g/L) | 38.8 \pm 4.2 | 36.2 \pm 4.7 | 2.336 | 0.023 |
| 低蛋白血症 | 10(38.5) | 25(64.1) | 4.127 | 0.042 |
| CRP(mg/L) | 30.2 \pm 45.7 | 38.0 \pm 34.7 | 0.738 | 0.464 |
| 感染 | 8(30.8) | 21(53.8) | 3.362 | 0.067 |
| DD 首值中位数(mg/mL) | 7.9 | 18.8 | 1.565 | 0.118 |
| DD 最小值中位数(mg/mL) | 0.8 | 5.2 | 5.561 | 0.000 |
| DD 最大值中位数(mg/mL) | 10.1 | 21.0 | 3.282 | 0.001 |
| 怀疑肿瘤/肿瘤标志物检查人数 | 2/24(8.3) | 13/33(39.4) | 6.913 | 0.009 |
| 明确肿瘤 | 3(11.5) | 11(28.2) | 2.564 | 0.109 |
| 脑梗死后发现肿瘤 | 1/3(33.3) | 6/11(54.5) | 2.161 | 0.142 |
| 肿瘤转移 | 3/3(100.0) | 10/11(90.9) | 1.939 | 0.164 |
| 预后不良 | 3(11.5) | 10(25.6) | 1.939 | 0.164 |
| 危险因素个数 | 1.7 \pm 1.0 | 1.9 \pm 1.1 | 0.655 | 0.515 |

2.3 明确肿瘤组和未明确肿瘤组比较

明确肿瘤组 14 例患者肿瘤原发部位分布如下:胃癌 3 例、肺癌 2 例、宫颈癌 2 例,食管癌、结肠癌、肝癌、胆囊癌、胰腺癌、子宫内膜癌以及部位不明各 1 例。14 例患者中 50% 为脑梗死后发现肿瘤,92.9% 患者脑梗死时肿瘤已发生转移。明确肿瘤组的血红蛋白含量低于未明确肿瘤组($P < 0.05$),而女性、贫血、肿瘤标志物怀疑肿瘤以及预

后不良比例高于未明确肿瘤组($P < 0.05$)。明确肿瘤组危险因素个数明显少于未明确肿瘤组,尤其是房颤比例更低($P < 0.05$)。两组在高血压、糖尿病、高脂血症、吸烟、脑卒中史的比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。两组在年龄、白蛋白量,低蛋白血症比例、CRP、感染比例、DD 首值/最小值/最大值等方面差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 2。

表2 肿瘤组和未明确肿瘤组比较 [n(%); $\bar{x}\pm s$]

| 分组 | 明确肿瘤组(n=14) | 未明确肿瘤组(n=51) | t/ χ^2 值 | P 值 |
|------------------|-----------------|------------------|---------------|-------|
| 年龄(岁) | 66.4 \pm 10.2 | 71.1 \pm 10.9 | 1.471 | 0.146 |
| 性别(男/女) | 3/11(21.4/78.6) | 27/24(52.9/47.1) | 4.389 | 0.036 |
| 血红蛋白(g/L) | 97.8 \pm 23.3 | 123.7 \pm 24.5 | 3.541 | 0.001 |
| 贫血 | 12(85.7) | 18(35.3) | 11.236 | 0.001 |
| 白蛋白(g/L) | 35.8 \pm 5.8 | 37.6 \pm 4.3 | 1.286 | 0.203 |
| 低蛋白血症 | 10(71.4) | 25(49.0) | 2.220 | 0.136 |
| CRP(mg/L) | 49.3 \pm 45.7 | 31.8 \pm 36.5 | 1.441 | 0.155 |
| 感染 | 5(35.7) | 24(47.1) | 0.572 | 0.449 |
| DD 首值中位数(mg/mL) | 20.6 | 10.1 | 1.779 | 0.075 |
| DD 最小值中位数(mg/mL) | 3.9 | 2.7 | 1.820 | 0.069 |
| DD 最大值中位数(mg/mL) | 21.0 | 18.9 | 1.834 | 0.067 |
| 怀疑肿瘤/肿瘤标志物检查人数 | 8/10(80.0) | 7/47(14.9) | 18.025 | 0.000 |
| 预后不良 | 6(42.9) | 7(13.7) | 5.826 | 0.016 |
| 危险因素个数 | 1.1 \pm 0.9 | 2.0 \pm 1.0 | 3.032 | 0.004 |
| 房颤 | 0(0.0) | 14(27.5) | 4.898 | 0.027 |

2.4 DD 增高的非肿瘤原因分析

未明确肿瘤组的 51 例患者中感染性心内膜炎 1 例,酮症酸中毒 1 例,代谢性酸中毒 1 例,肺栓塞 1 例,大面积烫伤 1 例,股骨颈骨折 2 例,下肢静脉

血栓 3 例,心衰 8 例,感染 24 例。

3 讨论

D-二聚体值升高反映体内存在高凝状态或继发性纤溶亢进,常常提示血栓相关性疾

外恶性肿瘤、静脉血栓形成、感染、烧伤、手术、创伤等也可导致 DD 升高。本研究发现恶性肿瘤是导致脑梗死患者 DD 增高的首位明确病因,除肿瘤外其他明确原因还包括感染性心内膜炎、肺栓塞、下肢静脉血栓、酮症酸中毒、代谢性酸中毒、大面积烫伤、股骨颈骨折等,此外 DD 升高的非明确原因中心衰、感染比例较高。

本研究中 DD 首值 $> 5 \text{ mg/mL}$ 的比例为 72.3%,60% 患者两次及以上检查大于 5 mg/mL ,提示大部分患者在脑梗死前就存在高凝状态,且高凝状态持续存在。肿瘤标志物怀疑肿瘤的患者中 86.7%、明确肿瘤患者中 78.6% 分布于 DD2 组,差异具有显著性,提示肿瘤患者多具有持续的高凝状态。因此,临床中脑梗死患者建议常规行凝血指标的检测,如果 DD 增高有必要再次复查,多次增高尤其在无其他 DD 增高的明确病因下要高度怀疑肿瘤^[3]。本组人群 50% 为脑梗死后发现肿瘤,即以脑梗死为首发表现的隐匿性恶性肿瘤,且肿瘤转移比例极高(92.9%)。文献及我们的研究结果均表明以急性脑梗死为首发表现的隐匿性恶性肿瘤比例较高,且诊断后大多为晚期转移性肿瘤^[2,4,5]。

文献报道肿瘤患者较非肿瘤患者脑梗死风险增加,脑梗死患者较普通人群肿瘤发生率也明显增加,不明原因型脑梗死患者中肿瘤发生率甚至高达 23.3%^[6,7]。我们前期研究发现脑梗死合并肿瘤的患者 DD 明显增高,DD 大于 $> 2.785 \text{ mg/mL}$ 是识别肿瘤相关性脑梗死的一个重要指标^[1]。本研究发现 DD $> 5 \text{ mg/mL}$ 的脑梗死患者肿瘤比例同样较高,其中 21.5% 患者明确有肿瘤,实际肿瘤比例应该更高,因为部分患者检查不完善。这些结果提示肿瘤、高凝状态、脑梗死三者间存在因果关系^[3,8]。恶性肿瘤通过多种机制促进凝血系统的激活导致高凝状态,高凝状态是导致栓塞型脑卒中的一个主要病理生理机制^[9,10]。

脑梗死患者梗死后并发症(如感染、静脉血栓等)也会导致 DD 升高,甚至血标本存储、处理不当等偶然因素也可能导致 DD 一过性增高。DD 两次及以上 $> 5 \text{ mg/mL}$ 往往提示高凝状态持续存在或真实的高凝状态,因此本研究我们分成 DD1 和 DD2 组两组比较以分析 DD 值的影响,结果发现 DD2 组患者 DD 指标值更高,但两组在危险因素个数、预后不良方面并无显著性差异。明确肿瘤组与未明确肿瘤组虽然在 DD 统计指标方面无差异,但

明确肿瘤组预后不良比例更高,危险因素个数明显少于未明确肿瘤组,尤其是房颤患者比例为 0,这符合我们之前的研究及文献报道^[1,11]。文献报道脑梗死合并肿瘤患者预后较差,尤其是活动期肿瘤,住院期间死亡率可达到 21.9%^[12]。本组人群 20% 预后不良,尤其是肿瘤组中这一比例达到 42.9%,与非肿瘤组有显著性差异。这些结果提示肿瘤与非肿瘤原因导致的高凝状态存在区别,肿瘤本身与脑梗死发生以及预后不良密切相关,而单纯的 DD 值高低对脑梗死影响较小。这可能因为肿瘤相关性脑梗死的原因除高凝状态导致的栓塞外,尚包含肿瘤栓塞、肿瘤直接侵犯、非细菌性血栓性心内膜炎、微小血管血栓形成、感染、放化疗、侵袭性操作等其他因素^[8]。

文献报道伴有肿瘤的脑梗死患者血红蛋白或血细胞比容明显降低,我们分析发现肿瘤组贫血比例更高、血红蛋白含量更低,进一步证实了合并肿瘤的脑梗死患者贫血比例高。本研究中消化系统肿瘤及妇科肿瘤占比高,这两个系统肿瘤容易失血而出现贫血,此外肿瘤本身或肿瘤相关治疗也会影响骨髓造血功能导致贫血^[3,13]。

文献报道 CRP 是肿瘤相关性脑梗死的一个预测指标,肿瘤本身、各种治疗、感染等多种因素均可导致 CRP 升高^[12-14]。脑梗死患者因为昏迷、球麻痹等原因感染比例也较高,相应 CRP 增高,严重感染也会导致 DD 增高。本研究人群感染比例较高,但无论是感染比例还是 CRP 值在 DD1 组与 DD2 组、明确肿瘤组与未明确肿瘤组两两比较中差异均无统计学意义。本研究中明确肿瘤组未像文献报道那样 CRP 高于未明确肿瘤组,可能是因为未明确肿瘤组并非普通脑梗死患者(而是经过筛选的 DD $> 5 \text{ mg/mL}$ 的患者),DD 增高的非肿瘤原因也可能导致 CRP 增高。

脑梗死和肿瘤之间存在上述种种联系,那么脑梗死患者什么时候需要筛查肿瘤呢?综合文献、我们前期及本研究结果,我们认为脑梗死患者如果卒中危险因素少、合并有贫血、DD 增高尤其是持续增高、影像学上表现为多血管分布的多发性脑梗死等特点,高度提示肿瘤^[1-3]。符合这些特点时需要积极寻找肿瘤,尤其是隐匿性恶性肿瘤。

本研究有如下几点不足:①单中心回顾性分析,符合入组标准和排除标准的病例数较少;②检查、化验结果不完善导致未明确肿瘤组中有部分患

者实际可能合并有恶性肿瘤;③凝血功能指标检测时间不统一,部分患者 DD 首值非入院即刻的检查结果。

参 考 文 献

- [1] Wang JY, Zhang GJ, Zhuo SX, et al. D-dimer >2.785 mg/ml and multiple infarcts >/= 3 vascular territories are two characteristics of identifying cancer-associated ischemic stroke patients [J]. *Neurol Res*, 2018, 40(11): 948-954.
- [2] 张艳召,汪凯,张辉,等.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[J].*国际神经病学神经外科学杂志*, 2017, 44(1): 58-62.
- [3] Selvik HA, Bjerkreim AT, Thomassen L, et al. When to Screen Ischaemic Stroke Patients for Cancer [J]. *Cerebrovasc Dis*, 2018, 45(1-2): 42-47.
- [4] Taccone FS, Jeangette SM, Blecic SA. First-ever stroke as initial presentation of systemic cancer [J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2008, 17(4): 169-174.
- [5] Uemura J, Kimura K, Sibazaki K, et al. Acute stroke patients have occult malignancy more often than expected [J]. *Eur Neurol*, 2010, 64(3): 140-144.
- [6] Navi BB, Reiner AS, Kamel H, et al. Association between incident cancer and subsequent stroke [J]. *Ann Neurol*, 2015, 77(2): 291-300.
- [7] 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.
- [8] Dardiotis E, Aloizou AM, Markoula S, et al. Cancer-associated stroke: Pathophysiology, detection and management (Review) [J]. *Int J Oncol*, 2019, 54(3): 779-796.
- [9] 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.
- [10] Rogers LR. Cerebrovascular complications in patients with cancer [J]. *Semin Neurol*, 2010, 30(3): 311-319.
- [11] Kim SJ, Park JH, Lee MJ, et al. Clues to occult cancer in patients with ischemic stroke [J]. *PLoS One*, 2012, 7(9): e44959.
- [12] 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.
- [13] Karlinska AG, Gromadzka G, Karlinski MA, et al. The activity of malignancy may determine stroke pattern in cancer patients [J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2015, 24(4): 778-783.
- [14] Cocho D, Gendre J, Boltes A, et al. Predictors of occult cancer in acute ischemic stroke patients [J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2015, 24(6): 1324-1328.