

前列腺癌相关脑梗死的发病特点

阙娴婷 秦超 梁志坚 李重霖 陈莉 程道宾 颜海标 邓添薪

【摘要】 目的 探讨前列腺癌相关脑梗死的发病特点。**方法** 收集 2003 年 1 月 - 2015 年 12 月在广西医科大学第一附属医院住院治疗的前列腺癌合并脑梗死患者的临床表现、实验室及器械检查等资料。**结果** 本研究共筛查前列腺癌患者 2 584 例,其中符合前列腺癌合并脑梗死的患者共有 34 例(1.31%),平均年龄(61.60 ± 6.28)岁。入选的患者中无脑卒中危险因素 21 例(61.76%)。血液学检查发现 D-二聚体水平升高 22 例(64.71%),总前列腺特异性抗原(Total prostate specific antigen,T-PSA)水平异常升高(>100 ng/mL) 19 例(55.88%),头颅 MRI 显示脑内单一梗死灶 8 例(23.52%),出现累及多个动脉供血区的 2 个或 2 个以上梗死灶 26 例(76.47%),脑梗死发生 30 d 多数患者预后不良,其中 4 例(11.77%)死亡。**结论** 前列腺癌相关脑梗死患者以缺少常见的脑卒中危险因素、血清 D-二聚体水平升高以及 T-PSA 异常升高、一次发病出现累及多血管分布区的多发性梗死灶以及预后不良等为特点,其发生机制可能与患者血液的凝固性升高有关。

【关键词】 前列腺癌 脑梗死 临床特点 发病机制

【中图分类号】 R743.3 R737.25 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1007-0478(2018)02-0155-05

【DOI】 10.3969/j.issn.1007-0478.2018.02.009

Clinical features of ischemic stroke in patients with prostate cancer Que Xianting, Qin Chao, Liang Zhi-jian, et al. Department of Neurology, The First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nan-ning 530021

【Abstract】 Objective To investigate the clinical features of ischemic stroke in patients with prostate cancer. **Methods** The clinical data of prostate cancer patients with acute ischemic stroke in first affiliated hospital of Guangxi medical university from January, 2003 and December 2015 were retrospectively analyzed. **Results** Out of 2 584 cases of prostate cancer patients, 34 patients were suffered from acute ischemic stroke (1.31%), with an average age of (61.60 ± 6.28) years. Among the 34 patients, 21 patients (61.76%) lacked of the conventional risk factors for ischemic stroke. Blood biochemistry tests showed that there was an elevated plasma D-dimer levels in 22 patients (64.71%) and there was a significantly elevated levels of the total prostate specific antigen in 19 patients (55.88%) (>100 ng/mL). And the magnetic resonance imaging examination showed that there was the single lesions in 8 patients (23.52%) and there were two or more lesions distributed to multiple cerebral arterial regions in the other 26 patients (76.47%). At the 30th day, most of the prostate cancer patients with acute ischemic stroke were found with poor prognosis, and 4 patients died. **Conclusion** It was suggested that the ischemic stroke associate to prostate cancer had distinct clinical features such as without the conventional risk factors, with an elevated plasma D-dimer levels and a significantly elevated levels of T-PSA, and with multiple lesions distributed to multiple cerebral arterial regions. And its pathogenesis might be related to blood hypercoagulability.

【Key words】 Prostate cancer Ischemic stroke Clinical feature Pathogenesis

基金项目:国家自然科学基金(30860088、81260186);广西自然科学基金(0832134、0991149、2015GXNSFAA139228);广西教育厅科研项目(200710LX060);广西医科大学博士启动基金(304214)

作者单位:530021 南宁,广西医科大学第一附属医院神经内科[阙娴婷 秦超 梁志坚(通信作者) 李重霖 陈莉 程道宾],泌尿外科(颜海标),病案管理科(邓添薪)

癌症致脑梗死的发病率较正常人群明显升高^[1-2],提示部分患者脑梗死的发生与癌症本身有关,即癌症相关脑梗死。癌症相关脑梗死被观察到存在周围血 D-二聚体水平升高、一次发病出现累及多血管分布区的多发脑梗死灶等临床特点^[3-5],其机制可能与癌症细胞直接侵犯左心房、侵犯临近血管、

导致非感染性血栓性心内膜炎以及导致血液高凝状态等有关^[6-9]。然而,由于癌症的细胞类型、转移与否、所在部位及所处生长阶段等情况复杂多样,可能导致癌症相关脑梗死临床特点的多样性。因此,选择一种特定的癌症进行精准的研究,将更有利于癌症相关脑梗死的临床特点及其机制的阐明。

前列腺癌是男性人群中第二常见的癌症^[10],前列腺癌患者发生脑梗死的风险也明显高于正常人群^[11-12],同样提示部分脑梗死患者的发生与前列腺癌有关。然而,关于前列腺癌相关脑梗死的研究尚未见报道。本研究回顾性分析 2003 年 1 月 - 2015 年 12 月广西医科大学一附院前列腺癌合并脑梗死患者的临床资料,分析其临床特点及发生可能的机制,旨在提高临床对本病的认识。

1 资料与方法

1.1 入组标准 病例的选取按照国际疾病分类 ICD-10 标准,应用广西医科大学第一附属医院电子病历系统,先以编码 C61 查询前列腺癌患者的资料,然后以编码 C61、I63 查询前列腺癌合并脑梗死患者的病例资料。同时参考欧洲泌尿外科协会修订的前列腺癌诊断标准^[13]和美国心脏病学会最新修订的脑梗死诊断标准^[14]制订入组标准。纳入经细胞学或组织病理学确诊为前列腺癌、尚未临床治愈或者被证实存在复发、转移,而且在住院接受前列腺癌相关治疗期间突发肢体无力、麻木和言语不清等局灶神经功能缺损的表现,在症状出现的 24 h 内经头颅 CT 或 MRI 平扫及弥散成像(diffusion weighted imaging, DWI)证实颅内可以有解释新发症状的新发病灶、30d 后再次行颅脑 MRI 平扫、增强扫描及 DWI 证实上述病灶为脑梗死,且无脑内原发肿瘤或者转移瘤征象的患者;因新发脑梗死住院治疗期间首次确诊前列腺癌的患者。同时排除前列腺癌发生颅内转移;合并其他部位的恶性肿瘤;合并血液系统疾病或其他中枢神经系统疾病以及病历资料不全的患者。病例的入选分别由 3 名对本研究不知情的肿瘤学、神经病学和神经影像学专家共同审核确定。

1.2 临床资料的采集 收集患者年龄、脑卒中危险因素包括高血压病、糖尿病、高脂血症、心脏病史、吸烟、饮酒嗜好、脑卒中史、血栓事件史等一般资料;收集前列腺癌的症状、体征、前列腺癌的 Gleason 评分、是否转移、血清中总前列腺特异性抗原(Total

prostate specific antigen, T-PSA)、前列腺细胞学或组织病理学检查、超声及前列腺 CT/MRI、全身核素骨显像检查(emission computed tomography, ECT)、PET/CT 及相关的治疗等资料;收集脑梗死相关的起病情况、神经功能缺损的严重程度、血常规、凝血功能、D-二聚体定量、心脏超声、双下肢静脉超声、24h 动态心电图、颈部血管多普勒超声检查(Transcranial Doppler, TCD)、颅脑 CT、颅脑磁共振成像等资料。用美国国立卫生研究院卒中量表(National Institute of Health Stroke Scale, NIHSS)评价脑梗死发生时的神经功能缺损的严重程度,为了减少由于前列腺癌本身进展对患者活动能力的影响,用改良 Rankin 评分量表(modified Rankin scale, mRS)评价脑梗死发生 30 d 后的预后。

2 结果

本研究共筛查前列腺癌患者 2 584 例,其中符合前列腺癌合并脑梗死的患者 34 例(1.31%),年龄 55~71 岁,平均年龄(61.60 ± 6.28)岁。本组患者的前列腺癌细胞类型均为腺癌,正在接受前列腺癌治疗的患者均有不同程度尿频、小便困难等不适,其中 11 例(32.35%)已发生转移,除 1 例放弃前列腺癌相关治疗外,其余患者均接受手术或者保守治疗(表 1)。本组患者中存在 1 种及以上的脑卒中常见危险因素 13 例(38.24%),无脑卒中危险因素 21 例(61.76%)。脑梗死发生在前列腺癌诊断后 1 个月内 8 例(23.53%),2~6 个月内有 9 例(26.47%),7~12 个月内 4 例(11.76%),13~24 个月内 2 例(5.88%),1 例(2.94%)发生在前列腺癌诊断后第 28 个月。此外,10 例(29.41%)患者因脑梗死的表现而就诊,在住院期间发现血清 T-PSA 水平异常升高,病理活检确诊前列腺癌。所有患者均为急性起病,起病时 NIHSS 为 1~22 分,平均(7.43 ± 6.14)分,其中 5 例(14.71%)患者出现意识水平下降。血液学检查发现 D-二聚体水平升高 22 例(64.71%),T-PSA 水平异常升高(> 100 ng/mL) 19 例(55.88%),头颅 MRI 显示脑内出现单一病灶 8 例(23.52%),出现累及多个动脉供血区的 2 个或 2 个以上病灶 26 例(76.47%)(图 1)。脑梗死发生后均根据病情需要给予抗血小板聚集、脱水降颅压、脑保护等治疗,在脑梗死发生后的 30 d 半数以上患者预后不良,其中 4 例死亡,包括因脑疝死亡 1 例(4.76%),死于多器官衰竭 3 例(8.82%)。

表 1 前列腺癌合并脑梗死患者的临床资料

项目	
脑梗死相关情况	
年龄(岁)	61.60±6.28
有脑卒中危险因素[例数(%)]	13(38.24)
无脑卒中危险因素[例数(%)]	21(61.76)
多动脉供血区多发脑梗死灶[例数(%)]	26(76.47)
单一脑梗死灶[例数(%)]	8(23.53)
NIHSS(分)	9.37±3.12
脑梗死 30 d 预后[例数(%)]	
无明显功能障碍(mRS=0~1 分)	5(14.71)
轻度残障(mRS=2 分)	11(32.35)
中度以上残障(mRS=3~5 分)	15(44.12)
死亡(mRS=6 分)	3(8.82)
前列腺癌相关情况	
病理类型[例数(%)]	腺癌(100.00)
远处转移[例数(%)]	11(32.35)
无转移[例数(%)]	23(67.65)
治疗方式[例数(%)]	
手术+/-放疗和(或)药物去势治疗	18(52.94)
放疗+药物去势治疗	9(26.47)
单纯药物去势治疗	6(17.65)
放弃相关治疗	1(2.94)
Gleason 评分	
≤6 分	5(14.71)
=7 分	9(26.47)
=8~10 分	20(58.82)
血液检查[例数(%)]	
T-PSA≥100 ng/mL	19(55.88)
D-二聚体升高	22(64.71)

注:mRS 为改良 Rankin 评分量表。Gleason 评分为前列腺癌的危险性评分(≤6 分为低危,=7 分为中危,8~10 分为高危。T-PSA 为总前列腺特异性抗原,正常参考值范围 0~4 ng/ml。手术治疗为根治性前列腺切除术、盆腔淋巴结切除术

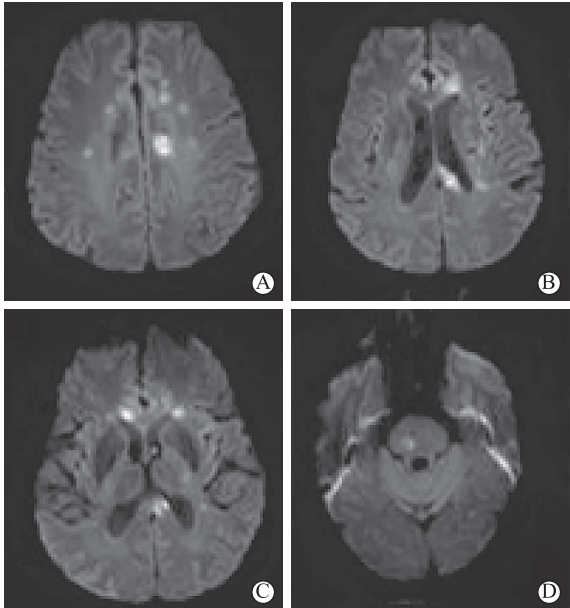


图 1 MRI 可见分布于不同脑动脉供血区的多发性梗死(高信号)灶

3 讨论

3.1 临床特点 恶性肿瘤患者脑梗死的发生率较正常人群明显升高,提示恶性肿瘤可能会直接或间接地导致脑梗死的发生^[1-2]。在恶性肿瘤合并脑梗死的患者中有 20%~40% 缺乏常见的脑卒中危险因素,其脑梗死的发生就很可能与恶性肿瘤有关,即癌症相关脑梗死^[3-5]。前列腺癌患者发生脑梗死的风险也明显高于正常人群^[11-12],提示前列腺癌相关脑梗死的可能。然而,前列腺癌相关脑梗死是否具有自身临床特点,这值得关注。

本研究收集前列腺癌住院治疗的同时合并急性脑梗死的患者发现,多数患者无常见的脑卒中危险因素,提示这部分患者脑梗死的发生可能与前列腺癌有关,即前列腺癌相关脑梗死。多数脑梗死患者的发生在前列腺癌诊断后的 6 个月内,这与 Zöller 等^[1]研究相似,提示前列腺癌相关脑梗死的发生具有时间上的特点。本组患者中多数患者具有无脑卒中危险因素,外周血 D 二聚体水平升高、一次发病脑内出现累及多个动脉供血区的多发性病灶的特点,这种特点与前期以普通癌症患者(包括多种细胞类型)作为研究对象的癌症相关脑梗死的常见特点相似^[3-5]。此外,本组患者中多数前列腺癌已经发生转移、血清 T-PSA 水平异常升高,这可能是前列腺癌相关脑梗死的显著临床特点,将有助于临床上对其识别。

本研究中部分患者因脑梗死的表现而就诊,之前并无明显泌尿系症状,在住院治疗期间首次被诊断前列腺癌。癌症患者以脑梗为首发表现的现象已经备受关注,已经报道的癌症类型有胰腺癌、肺腺癌、卵巢腺癌、胆管腺以及癌直肠癌等^[15-17]。本研究结果则提示前列腺癌也有可能以脑梗死为首发临床表现,当脑梗死患者出现一次发病累及多个动脉供血区的多发性脑梗死灶、D-二聚体升高以及血清 T-PSA 异常升高时,临床医生应注意筛查是否合并隐匿性前列腺癌的可能,而且患者血清 T-PSA 水平异常升高有可能作为进一步查找潜伏在患者体内的前列腺癌的重要线索。

3.2 发病机制 最新的研究显示,肺癌细胞会直接侵犯临近的左心房形成癌细胞栓;肾癌细胞侵犯右下肺静脉进入心脏形成癌细胞栓;多种细胞类型的癌症致非感染性、血栓性心内膜炎而导致心腔内出

现栓子等是癌症直接导致脑梗死发生的原因^[6-9]。然而,更多癌症患者并无癌细胞直接侵犯心血管的证据,这些患者脑梗死是如何发生的,这个问题更值得注意。多个研究显示,癌症相关脑梗死患者血浆D-二聚体水平显著增高,提示癌症可能通过改变患者血液的凝固水平而导致脑梗死的发生^[3-5]。为了更清楚地证明这一点,Seok等^[18]在研究癌症合并脑梗死的研究中同时应用经颅多普勒(transcranial doppler, TCD)检测患者双侧颈动脉的微小血栓信号,结果发现在癌症合并脑梗死的患者中无传统脑梗死危险因素、血清D-二聚体水平明显增高、脑内出现多发性梗死灶的患者,其双侧颈动脉的微小血栓信号明显增多,这更直接地提示癌症可能通过改变患者的凝血状态,导致颈动脉内微小血栓形成,最终导致脑梗死的发生。

本组患者中多数患者无脑卒中危险因素,其脑梗死的发生很可能与前列腺癌有关,即前列腺癌相关脑梗死,而且这部分患者血清D-二聚体水平升高、脑内出现多发分布于不同动脉供血区的梗死灶,这同样提示前列腺癌通过导致患者血液凝固水平升高、血管内微小血栓形成,从而导致脑梗死的发生。另外,由于血清糖链抗原125(cancer antigen 125, CA125)水平的异常升高与癌症患者脑梗死的发生有关^[19],本组前列腺癌相关脑梗死患者中血清T-PSA水平异常升高的现象,除了提示患者癌症处于进展期,是否提示T-PSA有改变患者血液凝固水平的特性,从而在患者发生脑梗死的过程中扮演某种角色,这非常值得今后进一步的观察。

3.3 防治措施 本组半数以上脑梗死患者发生30d后预后不良,显示临床上迫切需要有效的前列腺癌相关脑梗死的防治措施。有研究显示,血栓事件是包括前列腺癌在内的癌症患者的常见并发症^[20-21],预防性应用抗血小板聚集药物以及抗凝药物可以有效减少癌症患者血栓事件的发生率^[22-23]。Suenaga等^[24]应用多普勒超声检测微小血栓的研究发现,华法林可以显著减少癌症患者深静脉血栓的信号出现;Seok等^[18]应用多普勒超声检测颈动脉微小栓信号的研究则观察到,在应用抗凝药后癌症患者颈动脉血栓信号明显减少。上述研究提示,预防性使用抗血小板聚集药物以及抗凝药物也有可能降低癌症患者脑梗死的发生率,尽管这还需要更多的研究进一步证实,仍然给前列腺癌相关脑梗死的防治提供新的方向。另外,新近完成的回顾性研

究发现,恶性肿瘤相关脑梗死患者接受重组组织型纤维蛋白酶原激活物(recombinant tissue plasminogen activator, rt-PA)溶栓治疗不仅安全、而且有效^[25-27],提示部分超早期前列腺癌相关脑梗死患者有可能采用rt-PA溶栓治疗而改善预后。

本研究仅仅是回顾性研究,入选患者例数少,而且患者住院时的信息仅仅是满足临床诊断的需要,这是本研究的主要不足。要阐明前列腺癌相关脑梗死的临床特点及发生机制尚有待于将来的以社区人口为观察对象的前瞻性、多中心的研究。

参 考 文 献

- [1] Zöller B, Ji J, Sundquist J, et al. Risk of haemorrhagic and ischaemic stroke in patients with cancer: a nationwide follow-up study from Sweden[J]. *Eur J Cancer*, 2012, 48(12): 1875-1883.
- [2] Chu CN, Chen PC, Bai LY, et al. Young nasopharyngeal cancer patients with radiotherapy and chemotherapy are most prone to ischaemic risk of stroke: a National database, controlled cohort study[J]. *Clin Otolaryngol*, 2013, 38(1): 39-47.
- [3] Guo YJ, Chang MH, Chen PL, et al. Predictive value of plasma (D)-dimer levels for cancer-related stroke: a 3-year retrospective study[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2014, 23(4): e249-e254.
- [4] Kim JM, Jung KH, Park KH, et al. Clinical manifestation of cancer related stroke: retrospective case-control study[J]. *J Neurooncol*, 2013, 111(3): 295-301.
- [5] Schwarzbach CJ, Fatar M, Eisele P, et al. DWI lesion patterns in Cancer-Related Stroke—Specifying the phenotype[J]. *Cerebrovasc Dis Extra*, 2015, 5(3): 139-145.
- [6] Stergiopoulos K, Vasu S, Bilfinger T, et al. Embolic stroke in a patient with metastatic renal cell cancer[J]. *Hellenic journal of cardiology*, HJC, 2011, 52(3): 256-258.
- [7] Devulapalli S, Pinto N, Gandotra C, et al. A rare case of occipital stroke as a consequence of nonbacterial thrombotic endocarditis in ovarian clear cell carcinoma: a case report[J]. *Case Rep Neurol*, 2012, 4(1): 84-91.
- [8] Kim K, Lee JH. Risk factors and biomarkers of ischemic stroke in cancer patients[J]. *Journal of stroke*, 2014, 16(2): 91-96.
- [9] Dimitrović A, Breitenfeld T, Supanc V, et al. Stroke caused by lung cancer invading the left atrium[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2016, 25(5): e66-e68.
- [10] Torre LA, Bray F, Siegel RL, et al. Global cancer statistics, 2012[J]. *CA Cancer J Clin*, 2015, 65(2): 87-108.
- [11] Teoh JY, Chiu PK, Chan SY, et al. Risk of ischemic stroke after androgen deprivation therapy for prostate cancer in the Chinese population living in Hong Kong[J]. *Jpn J Clin Oncol*, 2015, 45(5): 483-487.
- [12] Lee CW, Muo CH, Liang JA, et al. Association of intensive morphine treatment and increased stroke incidence in prostate cancer patients: a population-based nested case-control study[J]. *Jpn J Clin Oncol*, 2013, 43(8): 776-781.

(上接第 158 页)

- [13] Heidenreich A, Bastian PJ, Bellmunt JA, et al. EAU guidelines on prostate cancer. part 1: screening, diagnosis, and local treatment with curative Intent-Update 2013[J]. Eur Urol, 2014, 65 (1): 124-137.
- [14] Jauch EC, Saver JL, Adams HP, et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association[J]. Stroke, 2013, 44 (3): 870-947.
- [15] Kwon HM, Kang BS, Yoon BW. Stroke as the first manifestation of concealed cancer[J]. J Neurol Sci, 2007, 258 (1/2): 80-83.
- [16] Park HY, Lee HS, Chang H, et al. Multifocal strokes as the initial manifestation of metastatic tumors[J]. Neurologist, 2010, 16 (5): 322-324.
- [17] Kim SJ, Park JH, Lee MJ, et al. Clues to occult cancer in patients with ischemic stroke[J]. PLoS One, 2012, 7 (9): e44959.
- [18] 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.
- [19] Jovin TG, Boosupalli V, Zivkovic SA, et al. High titers of CA-125 May be associated with recurrent ischemic strokes in patients with cancer[J]. Neurology, 2005, 64 (11): 1944-1945.
- [20] Piazza G. Venous thromboembolism and cancer[J]. Circulation, 2013, 128 (24): 2614-2618.
- [21] Ay C, Posch F, Kaider A, et al. Estimating risk of venous thromboembolism in patients with cancer in the presence of competing mortality[J]. J Thromb Haemost, 2015, 13 (3): 390-397.
- [22] Wharin C, Tagalakakis V. Management of venous thromboembolism in cancer patients and the role of the new oral anticoagulants[J]. Blood Rev, 2014, 28 (1): 1-8.
- [23] Den Exter PL, Kooiman J, Van Der Hulle T, et al. New anticoagulants in the treatment of patients with cancer-associated venous thromboembolism[J]. Best Pract Res Clin Haematol, 2013, 26 (2): 163-169.
- [24] Suenaga M, Mizunuma N, Shinozaki E, et al. Anticoagulant therapy for venous thromboembolism detected by Doppler ultrasound in patients with metastatic colorectal cancer receiving bevacizumab[J]. Onco Targets Ther, 2015, 8: 243-249.
- [25] Graber JJ, Nayak L, Deangelis LM. Use of recombinant tissue plasminogen activator in cancer patients with acute stroke[J]. J Neurooncol, 2012, 107 (3): 571-573.
- [26] Murthy SB, Karanth S, Shah S, et al. Thrombolysis for acute ischemic stroke in patients with cancer: a population study[J]. Stroke, 2013, 44 (12): 3573-3576.
- [27] Yoneda Y, Fukuda A, Yamazaki T, et al. Intravenous tissue plasminogen activator for an ischemic stroke with occult double primary cancer[J]. Case Rep Neurol, 2014, 6 (3): 238-242.

(2017-04-05 收稿)