

# 血液系统疾病与缺血性脑卒中的关系的研究进展

马涛 范祯祯 葛朝明

【中图分类号】 R743.3    【文献标识码】 A    【文章编号】 1007-0478(2020)03-0399-04  
【DOI】 10.3969/j.issn.1007-0478.2020.03.029

缺血性脑卒中是中老年人的常见病和多发病。以往研究认为,该病多由高血压病、糖尿病等传统危险因素致病。随着医疗水平和诊疗技术的进步,包括白血病、真性红细胞增多症在内的多种血液系统疾病被证实参与脑梗死的形成和发展。这些血液系统疾病可以通过多种生理机制促进颅内血栓形成,最终影响患者预后。血常规作为入院常规检查可以对这些疾病的诊断提供重要价值。本研究通过复习相关文献,对血液系统疾病与缺血性脑卒中关系的研究进展做一简单综述,以期帮助神经内科医师加深对此类疾病的认识。

缺血性脑卒中依据 TOAST 分型,可以分为大动脉粥样硬化型、小血管闭塞型、心源性栓塞型、其他原因型和不明原因型。随着诊疗技术的进步,越来越多隐匿性脑卒中的具体病因被发现。研究表明,白血病、慢性骨髓增殖性疾病等多种血液系统疾病具有血栓形成倾向,脑梗死是其常见血液系统疾病的表现之一。血液系统疾病相关脑梗死的致病机制复杂,其可以通过多种途径导致颅内血栓形成。目前,有关血液系统疾病与脑梗死关系的研究多见于个案报道,缺乏大规模的系统研究,加之相关疾病发病率较低,临床医师多对此认识不足,常忽视对原发病的诊治,造成疾病的延误治疗。值得注意的是,血液常规检查可以对部分血液系统疾病提供重要诊断依据,因此神经内科医师不应忽视血常规的重要性,进一步认识血液系统疾病与缺血性脑卒中的关系有助于神经内科医师早期针对原发病进行治疗,从而减少患者复发,优化患者预后。

## 1 白血病是缺血性脑卒中的重要致病原因

白血病是一类造血干细胞恶性克隆性肿瘤,异常增殖的白血病细胞可广泛浸润全身各个组织和器官,中枢神经系统是受累器官之一<sup>[1]</sup>。临床实践发现,白血病中枢神经系统受累表现形式多种多样,脑梗死是其常见病变形式。目前认为,白血病相关脑梗死的发生由多种因素共同造成,其机制可能包括(1)肿瘤细胞直接浸润颅内血管;(2)白血病细胞胞体较大,可塑性差,易在小血管处滞留造成机械性闭塞;(3)白血病细胞可以分泌肿瘤促凝因子,促进血栓形成<sup>[2]</sup>。现有研究表明,不同类型白血病的缺血性脑卒中发病风险不尽一

致,其中以急性早幼粒细胞白血病(acute promyelocytic leukemia, APL)最为常见,APL 中又以 CD2、CD15 表达增加者血栓形成风险最高<sup>[3-4]</sup>。APL 早期多表现为凝血功能障碍,患者常因 DIC 致严重的出血并发症,但是随着全反式维甲酸(ATRA)的应用,脑梗死等缺血并发症也并非罕见。研究认为,ATRA 虽然可以快速纠正患者出血倾向,但同样可致血栓前状态<sup>[4]</sup>。此外,瘤变细胞可以分泌组织因子、癌性促凝因子,上述因子不仅可以诱导机体出现高凝状态,而且促进内皮细胞凋亡,将进一步增加患者脑缺血风险<sup>[5]</sup>。一般情况下 APL 所致脑梗死多于治疗过程中出现,但也可以首发症状出现。另外,患者常合并多器官受累,脑血栓形成只是表现形式之一。因此,对于病程中出现脑梗死的 APL 患者,相对较易诊断<sup>[6]</sup>。除 APL 外,Zhang 和 Assem 等<sup>[7-8]</sup>分别报道 1 例以脑梗死为首发表现的 M<sub>4</sub> 型患者,提示其他类型急性髓性白血病亦可致缺血性脑卒中中发生。此外,急性淋巴细胞白血病同样增加血栓形成风险,且与 APL 相当<sup>[3]</sup>。

白血病相关脑梗死通常由肿瘤细胞直接参与发病,但治疗过程中的神经系统毒性反应也可能是脑梗死致病原因之一。此前,Daniel 等<sup>[9]</sup>报道 1 例因鞘内注射阿糖胞苷致颅内多发性血管痉挛,最终并发脑梗死的急性淋巴细胞白血病患者。同样的,Kentaro 等<sup>[10]</sup>研究认为,鞘内注射甲氨蝶呤也可引起神经系统毒性,且部分患者可有脑卒中样表现。在慢性粒细胞白血病患者中酪氨酸激酶抑制剂被认为可以加速患者动脉粥样硬化,且部分研究表明随剂量及疗程延长,患者血栓形成风险将随之增加<sup>[11]</sup>。近年来,经异基因造血干细胞移植的患者也被发现可以出现颅内血管狭窄甚至脑梗死等血栓并发症,其机制可能为移植损伤血管内皮致血栓形成<sup>[12]</sup>。综合来看,白血病相关脑梗死的致病机制复杂,一旦发生将增加患者不良预后,临床医师在治疗过程中应警惕缺血性脑卒中的发生,及时予以预防和治疗。

## 2 慢性骨髓增殖性疾病与脑梗死关系的研究

### 2.1 真性红细胞增多症

真性红细胞增多症(Polycythemia vera, PV)是慢性骨髓增殖性疾病的一种常见类型,其主要特征表现为外周血红细胞显著增多,临床症状则以血栓形成为特点。有研究显示,超过 49% 的 PV 患者可能发生血栓事件,且 20% 的血栓事件可在诊断前 2 年发生<sup>[13]</sup>。在这些血栓事件中脑血栓形成是重要组成部分。研究表明,15% 的 PV 患者以脑梗死为首发症状。值得注意的是,部分以脑梗死为首发表现的 PV 患者红细胞数目并未达到 PV 诊断标准,而是可能位于临界

基金项目:甘肃省科技计划项目(18JR3RA329);甘肃省脑卒中区域化及个体化防控数据库(MISOS)的建立(编号为 2015-3-123)

作者单位:730030 兰州大学第二医院神经内科[马涛 范祯祯 葛朝明(通信作者)]

值。所以,对于隐源性脑卒中和不明原因的颅内动脉粥样硬化,特别是伴有脾大、紫色皮肤改变的患者,应想到PV可能<sup>[14]</sup>。以往研究发现,PV所致脑梗死多发生于基底节、放射冠、小脑等部位,且PV相关脑梗死较少发生大面积脑梗死,与其他病因比较,具有相对良好的功能预后。因此,PV可能更易累及脑小血管。目前,PV引起脑梗死的发病机制仍未完全阐明。多数学者认为PV患者血液粘度增加,可致局部脑血流量减少,进而使远端脑组织缺血;其次,增多的红细胞可侵蚀血管壁,促进白细胞迁移和血小板活化,最终可导致脑血管闭塞。另外,有研究者通过心脏彩超发现部分PV患者心房内存在微栓子,提示栓子移位也可能是致病机制之一<sup>[13]</sup>。

在治疗方面减少细胞负荷是防止病变进展、复发的重要措施。目前,羟基脲通常作为一线治疗。对于伴随脑梗死的患者抗栓治疗同样必不可少,良好的抗栓策略可降低67%的复发概率<sup>[15]</sup>。一般来说,单抗即可达到较好的抗栓效果。但是PV患者血栓形成倾向存在不同差异,研究发现白细胞增多、年龄>60岁、伴随JAK2 V617F基因突变是血栓形成或复发的高危因素<sup>[14]</sup>。因此,对于血栓形成风险增加特别是伴随血小板周转加快的患者,双联抗血小板聚集治疗可能是合理选择<sup>[16]</sup>。总的来说,PV是脑梗死的重要病因之一,对于隐源性脑卒中患者,完善血液学、骨髓学检查以及JAK2基因筛查有助于早期诊断和治疗PV,改善患者预后。此外,定期的血液学随访可以了解患者血栓复发风险,协助调整抗栓策略,减少患者复发。

## 2.2 原发性血小板增多症

原发性血小板增多症(essential thrombocythemia, ET)是慢性骨髓增殖性疾病的另一种常见类型,该病好发于50~70岁,临床上以出血倾向及血栓形成为主要表现。有研究表明,ET患者血清内蛋白C、蛋白S水平降低,而Sp-选择素、sCD40L水平则呈升高态势,因此凝血功能紊乱是患者脑血栓形成的重要因素<sup>[17]</sup>。此外,慢性内皮损伤、血小板异常活化同样参与血栓形成,促进ET患者缺血性脑卒中的发生、发展<sup>[18]</sup>。临床实践发现,ET可以导致多系统血栓形成,其中以脑血栓形成最为常见。据报道ET相关脑卒中占0.54%~1%<sup>[17]</sup>,考虑到部分ET患者可能在确诊前发生脑卒中,这一比例可能被低估。目前研究多表明,ET相关脑梗死以腔隙性脑梗死、分水岭梗死最为常见<sup>[19]</sup>。患者除局灶性神经功能缺损体征外,常可合并轻中度脾脏肿大。另外,ET缺血性脑卒中患者可以伴发其他系统血栓形成。因此,对于缺乏传统危险因素,且伴随多处血栓形成的隐源性脑卒中患者,神经内科医师应想到原发性血小板增多症可能。

虽然ET血栓形成以小血管受累为主,但缺血性脑卒中的发生将显著增加患者的不良预后。另外,该病血栓复发风险高,特别是合并JAK2突变的患者,患者血栓风险将进一步增加<sup>[20]</sup>。因此,早期确诊、合理的个体化治疗尤为重要。目前,对于ET相关脑梗死急性期患者,静脉溶栓是否可以使患者获益缺乏高质量证据,无明显禁忌症患者可以尝试溶栓治疗<sup>[17]</sup>。原发性血小板增多症的其他治疗同样以预防血栓并发症为主要目标,与PV相似,羟基脲可以达到减少细

胞负荷,降低血栓复发风险的目的。在抗血小板治疗方面鉴于ET患者血栓形成风险存在差异,且部分患者具有较高的出血风险,如何抗栓治疗应评估患者的血栓危险程度。以往研究表明,ET患者中若存在高龄、基因突变、既往血栓病史、心血管传统危险因素提示血栓复发概率较大<sup>[19]</sup>,临床医师可以依据原发性血小板增多症诊疗指南或IPSET-thrombosis血栓评分指导抗栓治疗,制定最佳的抗血小板聚集治疗方案。

## 3 嗜酸性粒细胞增多症

嗜酸性粒细胞增多症(Hypereosinophilic syndrome, HES)表现为外周血嗜酸性粒细胞持续性的异常增高,依据是否具有明确病因,可以分为原发性和继发性。该病通常起病隐匿,病程中可出现多器官损害,常见受累器官包括皮肤、心脏、肺、消化道等,中枢神经系统亦是受累器官之一<sup>[21]</sup>。HES中枢神经受累表现形式多样,包括血管炎、脑膜炎、脑卒中等多种表现形式。流行病学调查发现,HES患者常有血栓形成倾向,大约有25%的患者可能出现血栓并发症,其中缺血性脑卒中是较为常见的受累表现<sup>[22]</sup>。目前研究多表明,HES相关脑卒中病变部位一般无嗜酸性粒细胞直接浸润<sup>[23]</sup>。另外,该病脑卒中形式相对具有特异性,其最常表现为单侧或双侧的皮质下分水岭梗死,其中以内边缘区最为常见。基于以上原因,研究者认为嗜酸性粒细胞增多症相关脑卒中可能的致病机制包括心源性栓塞、灌注不足、凝血功能异常等,且很有可能是以上因素共同导致脑卒中的发生<sup>[24]</sup>。近年来研究发现,嗜酸性粒细胞增多症相关脑卒中患者较少合并传统心脑血管病危险因素。另外,患者单纯中枢神经受累较为少见,通常情况下患者常伴随皮肤红斑、结节、淋巴结肿大等其他系统受累表现<sup>[21]</sup>。因此,对于典型的嗜酸性粒细胞增多症患者,结合血液学检查,一般诊断不难。当前,嗜酸性粒细胞增多症治疗以糖皮质激素为基础,糖皮质激素可抑制嗜酸性粒细胞的产生,同时促进细胞凋亡,从而达到减少嗜酸性粒细胞的治疗目的。若激素治疗无反应,可以选择羟基脲、干扰素作为替代或联合治疗方案。对于缺血性脑卒中患者,同时配合抗凝、抗血小板聚集治疗可进一步减少脑卒中复发概率,虽然抗凝是否优于抗血小板聚集治疗尚未得到明确证实,但对于心脏内存在微栓子的患者抗凝治疗可能是更佳选择<sup>[25]</sup>。

## 4 非镰状细胞贫血与脑梗死存在的相关关系

贫血是中老年人群的常见病、多发病。流行病学调查显示,17%~29%的急性缺血性脑卒中患者可能合并贫血<sup>[26]</sup>。近年来研究认为,贫血时血红蛋白携氧能力整体降低,为保证神经组织足够的血液供应,心输出量常代偿性增加,此时加快的血流速度可使血管内皮细胞受损,进而导致血小板聚集和血栓形成。此外,血流速度加快或者湍流形成可能致已经形成的血栓向远端迁移,造成动脉至动脉栓塞<sup>[27]</sup>。因此,贫血被认为是缺血性脑卒中的重要危险因素。另外,有研究表明贫血患者常合并多种生理功能紊乱,长期贫血可致脑血

流自动调节功能受损,影响患者循环代偿能力,不利于缺血半暗带的生理性保护<sup>[28]</sup>。所以,贫血与脑卒中的严重程度同样存在相关性,特别是合并中重度贫血的患者,往往具有更差的功能预后<sup>[29]</sup>。Bellwald 等<sup>[30]</sup>研究发现血红蛋白水平下降可能促进梗死面积的增长,增加患者不良预后的发生率。Barlas 等<sup>[31]</sup>进一步发现,不同的贫血亚型可能对患者的预后具有不同程度的影响,该研究认为小细胞低色素性贫血及正常细胞性贫血更易造成不良预后。2015 年一项纳入 13 项队列研究的 Meta 分析显示,与没有合并贫血的脑卒中患者比较,合并贫血者病死率增加 39%<sup>[28]</sup>。另外,伴随贫血的缺血性脑卒中患者可能具有更高的脑卒中后肺炎、消化道出血发生风险<sup>[32]</sup>。因此,对于伴有中重度贫血的缺血性脑卒中患者,临床医师应采取积极措施纠正患者贫血状态。值得注意的是,输血是否可以改善患者预后,尚无明确结论,未来需要更多试验证实缺血性脑卒中患者的输血阈值。

## 5 总结与展望

缺血性脑卒中病因多样,血液系统疾病是隐源性脑卒中的常见致病原因。血常规简便、廉价,对部分血液系统疾病具有重要提示作用。对于不明原因的脑梗死患者,神经内科医师应留意患者血常规变化,必要时可进一步行基因筛查,可协助发现早期血液系统疾病。除以上疾病外,临床上同样观察到其他血液系统改变与缺血性脑卒中存在相关关系,但目前多缺乏系统研究,实用价值相对较弱,未来需要进一步研究证实。总之,对于缺血性脑卒中患者,临床医师应想到血液系统疾病致病可能,依据血液系统改变,有效合理地评价患者功能预后和复发风险,有助于制定最佳治疗策略,提高患者病后的生存质量。

## 参 考 文 献

- [1] Heidari N, Saki N, De Filippis L, et al. Central nervous system niche involvement in the leukemia[J]. Clin Transl Oncol, 2016, 18(3): 240-250.
- [2] Guzmán-Urbe P, Vargas-Ruiz Á. Thrombosis in leukemia: incidence, causes, and practical management[J]. Curr Oncol Rep, 2015, 17(5): 444.
- [3] Carella AM, Antonucci G, Conte M, et al. A case of ischemic stroke in acute promyelocytic leukemia at initial presentation. Relevance of all-trans retinoic acid treatment[J]. Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets, 2010, 10(1): 1-6.
- [4] Kapoor R, Pati HP, Gupta SK, et al. Acute promyelocytic leukemia presenting as ischemic stroke in young[J]. Indian Journal of Hematology and Blood Transfusion, 2013, 29(2): 93-95.
- [5] Choudhry A, Deloughery TG. Bleeding and thrombosis in acute promyelocytic leukemia[J]. Am J Hematol, 2012, 87(6): 596-603.
- [6] Li Y, Suo S, Mao L, et al. Acute myocardial/cerebral infarction as first/relapse manifestation in one acute promyelocytic leukemia patient[J]. Int J Clin Exp Med, 2015, 8(8): 14210-14213.
- [7] Elghazaly AA, Ibrahim MH, Algaiz LA. Brain infarction and blasts with bilobed nuclei in a patient with monocytic acute myeloid leukemia mimicking acute promyelocytic leukemia[J]. Hematol Oncol Stem Cell Ther, 2016, 9(3): 116-117.
- [8] 张琪,李亚玲,谭慧月,等.以脑梗死为首发症状的急性白血病(M4/M5)1例报道[J]. 养生保健指南, 2018, DOI: 10.3969/j.issn.1006-6845.2018.19.113.
- [9] Tibussek D, Natesirinkul R, Sun LR, et al. Severe cerebral vasospasm and childhood arterial ischemic stroke after intrathecal cytarabine[J]. Pediatrics, 2016, 137(2): e20152143.
- [10] Watanabe K, Arakawa Y, Oguma E, et al. Characteristics of methotrexate-induced stroke-like neurotoxicity[J]. Int J Hematol, 2018, 108(6): 630-636.
- [11] Fujioka I, Takaku T, Iriyama N, et al. Features of vascular adverse events in Japanese patients with chronic myeloid leukemia treated with tyrosine kinase inhibitors: a retrospective study of the CML Cooperative Study Group database[J]. Ann Hematol, 2018, 97(11): 2081-2088.
- [12] Bowen T, Silver SA, Sila C. Rapidly progressive intracranial vasculopathy in graft versus host disease[J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2019, 28(6): e73-e74.
- [13] Abdel-Rahman I, Murphy C. Recurrent ischaemic stroke unveils polycythaemia vera[J]. BMJ Case Rep, 2015, 9: 2015.
- [14] Ren S, Gao F, Chen ZG, et al. A case report of cerebral infarction caused by polycythemia vera[J]. Medicine (Baltimore), 2018, 97(52): e13880.
- [15] De Stefano V, Za T, Rossi E, et al. Recurrent thrombosis in patients with polycythemia vera and essential thrombocythemia: incidence, risk factors, and effect of treatments[J]. Haematologica-The Hematology Journal, 2008, 93(3): 372-380.
- [16] Pedersen OH, Larsen ML, Kristensen SD, et al. Recurrent cardiovascular events despite antiplatelet therapy in a patient with polycythemia vera and accelerated platelet turnover[J]. Am J Case Rep, 2017, 18: 945-948.
- [17] Chen L, Li JH, Tai HF. Essential Thrombocythemia-Related stroke and improvement with tissue plasminogen activator[J]. American Journal of the Medical Sciences, 2015, 350(2): 152.
- [18] Vianello F, Cella G, Osto E, et al. Coronary microvascular dysfunction due to essential thrombocythemia and polycythemia vera: The missing piece in the puzzle of their increased cardiovascular risk? [J]. Am J Hematol, 2015, 90(2): 109-113.
- [19] Yuan JL, Wu YH, Hao JY, et al. The comorbidity of acute ischemic stroke and splenic infarction resulting from essential thrombocythemia[J]. Neurological Sciences, 2018, 39(10): 1787-1790.
- [20] Zhao L, Wu S, Huang EY, et al. Integrated micro/messenger RNA regulatory networks in essential thrombocytosis[J]. PLoS One, 2018, 13(2): e0191932.
- [21] Chen H, Raza HK, Jing J, et al. Hypereosinophilic syndrome with central nervous system involvement: Two case reports and literature review[J]. Brain Injury, 2017, 31(12): 1695-1700.
- [22] Gao SJ, Wei W, Chen JT, et al. Hypereosinophilic syndrome presenting with multiple organ infiltration and deep venous thrombosis: A case report and literature review[J]. Medicine (Baltimore), 2016, 95(35): e4658.
- [23] Akuthota P, Weller PF. Spectrum of eosinophilic End-Organ manifestations[J]. Immunol Allergy Clin North Am, 2015, 35(3): 403.