



(OSID 码)

· 前沿进展 ·

非神经系统恶性肿瘤患者围术期缺血性脑卒中的研究进展

白海威, 祝琳, 刘畅, 韩颖

【摘要】 非神经系统恶性肿瘤患者围术期缺血性脑卒中死亡率高, 其病因和发病机制复杂。由于恶性肿瘤患者围术期高凝状态、麻醉、血流动力学改变等因素, 缺血性脑卒中成为最常见、最严重的并发症之一, 特别是老年患者。而且由于麻醉效应阻碍了临床医生对脑卒中症状的识别, 常导致诊断和治疗的延迟, 进而导致不良结果。本文主要综述了非神经系统恶性肿瘤患者围术期缺血性脑卒中流行病学、病理生理机制、危险因素方面的研究进展, 为临床工作中预防和及时诊治该病提供依据。

【关键词】 肿瘤; 卒中; 脑梗死; 围术期; 手术中并发症; 综述

【中图分类号】 R 739.9 R 743.33 **【文献标识码】** A DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2020.07.002

白海威, 祝琳, 刘畅, 等. 非神经系统恶性肿瘤患者围术期缺血性脑卒中的研究进展[J]. 实用心脑血管病杂志, 2020, 28(7): 6-11. [www.syxnf.net]

BAI H W, ZHU L, LIU C, et al. Research progress of perioperative ischemic stroke in patients with non-nervous system malignant tumor [J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2020, 28(7): 6-11.

Research Progress of Perioperative Ischemic Stroke in Patients with Non-nervous System Malignant Tumor BAI Haiwei, ZHU Lin, LIU Chang, HAN Ying

Department of Neurology, the Fourth Affiliated Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 053000, China

Corresponding author: HAN Ying, E-mail: hanying9@139.com

【Abstract】 The mortality rate of ischemic stroke is high in patients with non-nervous system malignant tumor during perioperative period, and its etiology and pathogenesis are very complicated. Due to the perioperative hypercoagulability, anesthesia, hemodynamic changes and other factors in patients with malignant tumors, ischemic stroke has become one of the most common and serious complication, especially in elderly patients. Moreover, the anesthetic effect hinders clinicians' recognition of stroke symptoms, the diagnosis and treatment are often delayed, leading to adverse results. Therefore, this paper mainly reviews the research progress in epidemiology, pathophysiology and risk factors of perioperative ischemic stroke in patients with non-nervous system malignant tumor, which is helpful for prevention and timely diagnosis and treatment in clinical work.

【Key words】 Neoplasms; Stroke; Brain infarction; Perioperative period; Intraoperative complications; Review

目前我国恶性肿瘤发病率逐年升高, 尤其肺癌已成为我国第三大死因^[1]。随着人口老龄化、恶性肿瘤发病率的升高以及医疗水平的提高, 越来越多具有糖尿病、高血压等脑血管病危险因素的高龄患者得到了手术治疗的机会。根据恶性肿瘤分型、分期不同, 部分患者会采用先放疗、化疗然后手术的方案。综合因素增加了恶性肿瘤患者围术期脑卒中发生风险, 其是围术期严重的手术并发症, 一旦发生, 常降低患者生活质量, 增加卫生资源的利用及医疗纠纷。有研究显示, 围术期脑卒中会直接增加患者的病死率^[2]。目前麻醉学神经科学学会共识声明将围术期脑卒中定义为: 术中或术后 30 d 内出现的缺血性或出血性脑卒中^[3]。根据相关研究, 围术期缺血性脑卒中发生率远高于出血性脑卒中, 大约仅有 1% 为出血性脑卒中^[4]。因此, 围术期脑卒中的研究主要以缺血性脑卒中为主。

目前肿瘤相关的缺血性脑卒中及围术期脑卒中受到了越来越多学者的关注, 但针对非神经系统恶性肿瘤患者围术期缺血性脑卒中的研究仍相对匮乏。曾有国内研究发现, 采用手术治疗的肿瘤患者较未采用手术治疗的肿瘤患者发生缺血性脑卒中的风险明显增加^[5]。本文就非神经系统恶性肿瘤患者围术期缺血性脑卒中流行病学、病理生理机制、危险因素进行梳理总结, 以期临床工作提供帮助。

1 流行病学

BATEMAN 等^[6]研究了 2000—2004 年 131 067 例结肠部分切除术、39 339 例肺叶或肺段切除术以及 201 235 例髋关节置换手术患者, 结果显示, 住院期间缺血性脑卒中发病率分别为 0.7%、0.6% 及 0.2%, 表明手术越复杂缺血性脑卒中发病率越高。SELIM^[7]认为心脏大血管手术围术期脑卒中发病率为 1.4%~9.7%。MASHOUR 等^[8]发现非心脏、神经和非大血管外科手术的围术期缺血性脑卒中的发生率为 0.1%~1.9%。NG 等^[9]研究发现, 围术期脑卒中发病率为 0.5%~7.4%, 差别很大。上述研究均围绕围术期脑卒中中进行, 因各项研究中

053000 河北省石家庄市, 河北医科大学第四医院神经内科

通信作者: 韩颖, E-mail: hanying9@139.com

研究人群、试验设计、诊断标准及随访时间不同等多种因素的影响,得出的结论有一定差异。

研究表明,随着年龄的增加,围术期脑卒中发病率相应增加。BATEMAN等^[6]研究发现,65岁以上患者结肠部分切除术后、肺叶或肺段切除术后、髋关节置换手术后缺血性脑卒中发病率由0.7%、0.6%、0.2%分别升至1.0%、0.8%、0.3%。由于术中镇静剂和麻醉剂阻碍神经系统的评估,患者表现为轻微而短暂的异常甚至可能会掩盖急性神经系统功能缺损症状,因此可能存在围术期脑卒中发病率被低估的可能^[10]。有队列研究显示,接受手术的患者认知功能评分较未接受手术的患者下降幅度更大^[11],可能与围术期更隐蔽的隐性脑卒中导致的认知功能下降有关^[12]。一项纳入1 114例65岁以上患者的国际前瞻性队列研究发现,择期非心脏手术患者术后3 d谵妄发生率较低(5%),但同期内出现隐性脑卒中的患者谵妄发生率高于未出现隐性脑卒中的患者,这表明,隐性脑卒中中可能是术后谵妄的一个潜在病因^[13],提示应注意术后谵妄的患者存在隐性脑卒中的可能。

恶性肿瘤发病率高,侵袭性强,扩散快,被认为是一种全身性疾病,其中脑血管病是最常见的并发症之一^[14],二者独立又互相影响,大约15%的癌症患者伴有脑血管病,其出血性脑卒中和缺血性脑卒中的发生率基本相同^[15]。缺血性脑卒中患者的潜在癌症患病率高于一般人群,有6%~12%被发现合并恶性肿瘤^[16]。近期研究显示,恶性肿瘤合并缺血性脑卒中患者发病年龄较早,隐性脑卒中占比较高^[17],有20%~40%者无传统的脑卒中危险因素^[18],提示缺血性脑卒中中发生可能与恶性肿瘤有关。

陈雅娟等^[5]研究发现,采用手术治疗的肿瘤患者发生缺血性脑卒中的危险性是未采用手术治疗的肿瘤患者的3.663倍,提示手术治疗可能导致恶性肿瘤患者围术期缺血性脑卒中的发生风险增加。程道宾等^[19]通过回顾性分析发现,4 437例肝癌切除患者发生7例围术期缺血性脑卒中,占0.16%,部分患者存在术中低血压及血清D-二聚体、CA125、CA199水平明显升高,上述因素很有可能参与了肝癌切除围术期缺血性脑卒中的发生,且其中1例患者死于缺血性脑卒中。KIKURA等^[10]研究发现,围术期缺血性脑卒中30 d内死亡率明显增加,高达18%~26%,而单纯缺血性脑卒中死亡率约为10%^[3],提示围术期缺血性脑卒中具有高死亡率。一项纳入了2003—2014年4 894例接受乳腺癌手术患者的研究发现,乳腺癌手术围术期缺血性脑卒中患者有13例,占有住院接受乳腺癌手术患者的0.27%,其中9例无传统脑卒中危险因素,且发生在术后前3 d,考虑与血液高凝状态及手术等因素有关^[20]。

恶性肿瘤患者行手术治疗,因手术涉及范围较大、手术相对复杂、患者基线身体状况较差、术前采取放化疗等因素,可能导致相对更高的围术期缺血性脑卒中发生率。而且,术中镇静剂、麻醉剂的应用或者梗死部位位于脑的相对静区未引起明显的临床症状,导致流行病学数据可能被低估。由于非神经系统恶性肿瘤围术期缺血性脑卒中的相关研究较少,且其围术期的相关状态包含良性疾病围术期,故本文分析时

采用了部分非恶性肿瘤手术的文献研究。

2 病理生理机制

脑血管血栓形成是多种因素综合作用的结果,从病理生理角度看,其既与凝血系统异常、血流缓慢及血液黏滞性改变有关,又与组织损伤、血管内皮受损有关^[21]。非神经系统恶性肿瘤围术期缺血性脑卒中患者由于体内恶性肿瘤的存在、围术期特殊的体内状态、临床治疗的复杂性,更易出现各种病理生理机制的紊乱。

2.1 肿瘤相关 目前研究认为,肿瘤引起的高凝状态可能是恶性肿瘤人群发生缺血性脑卒中的主要原因^[22]。既往多项研究表明,合并恶性肿瘤的缺血性脑卒中患者的凝血及炎症相关指标如D-二聚体、血小板计数、纤维蛋白原、同型半胱氨酸和C反应蛋白,明显高于单纯缺血性脑卒中患者^[23-25]。其中D-二聚体作为继发性纤溶代谢产物,其水平升高提示机体处于高凝状态,是恶性肿瘤患者发生缺血性脑卒中的独立危险因素^[26]。分析高凝状态可能与下列因素有关:恶性肿瘤细胞可直接刺激血栓形成,又可通过促凝活性的增高及抗凝活性的降低导致血液凝固性增强^[23]。

肿瘤细胞表达组织因子(与因子Ⅶ结合)和肿瘤促凝剂通过释放炎症细胞因子和血管内皮生长因子等增强促凝活性和增加血管生成的递质^[27-28],其还过度表达吸引白细胞的细胞因子,可能引发炎症反应,产生血栓前期效应^[29]。JOVIN等^[30]研究CA125与缺血性脑卒中的关系发现,恶性肿瘤合并缺血性脑卒中患者CA125水平明显升高,同时伴有血液凝固性升高,提示具有黏蛋白特性的CA125会导致患者血液凝固性升高,并可能与恶性肿瘤相关缺血性脑卒中的发病有关。**2.2 手术相关** 手术创伤及相关的组织受损可激活凝血系统,降低纤溶系统的活性而导致高凝状态,有利于血栓形成。一项流行病学研究显示,恶性肿瘤细胞释放大量的组织因子,引起血小板的活化以及血管内皮细胞的损伤,从而增加了恶性肿瘤患者发生血栓的风险,术后这种风险可由10%~30%升高至50%^[21]。SELIM^[7]研究发现,患者术后纤溶蛋白酶原激活物抑制物的活性增加,组织纤溶酶激活物减少,血栓前体蛋白、D-二聚体水平及纤维蛋白原降解产物迅速增加,并可持续至术后14~21 d。手术继发的急性全身炎症反应也会诱发或加重脑的缺血性损伤。

RAJEEV-KUMAR等^[31]研究发现,在结直肠癌患者中,开腹手术与腹腔镜手术相比,1年内缺血性脑卒中的发生风险增加了70%,即使在调整了心脑血管危险因素、估计的死亡风险和整体严重程度之后也是如此,对此有几种可能的机制解释,包括更强烈的炎症和高凝反应,以及开腹手术后更大剂量的阿片类药物的应用,其中全身炎症反应升高与血管内皮细胞损伤加重有关,从而导致缺血性脑卒中^[32]。虽然此项研究定义时间为1年,但也从侧面反映了手术创伤对缺血性脑卒中的影响。有研究表明,急诊手术患者较择期手术患者更易发生围术期脑卒中^[33]。

总体上看,局部麻醉患者围术期缺血性脑卒中的发病率低于全身麻醉患者。术中麻醉时,全身麻醉药物除本身具备中枢神经系统毒性外,还会使外周血管扩张,而麻醉过深会

出现低血压或血压剧烈波动导致脑灌注不足从而容易诱发脑分水岭梗死。

2.3 其他 部分恶性肿瘤患者术前会进行不同频次的放疗、化疗,其会对血管内皮细胞造成损伤^[34]。化疗药物可使蛋白质C、S缺乏,抗凝血酶Ⅱ减少及反应性血小板增多,从而导致高凝状态^[35]。化疗还会因引起食欲下降、严重呕吐等导致患者血液浓缩,易出现高凝状态。化疗期间的支持治疗中如促红细胞生成素、粒细胞集落刺激因子的使用也可增加血栓形成风险^[36]。

因此,在临床工作中,对于恶性肿瘤患者,应常规筛查凝血及炎性相关指标,综合分析患者是否存在高凝状态,必要时应结合患者病情启动抗凝治疗;对于手术医师而言,建议充分了解患者自发现肿瘤至手术治疗期间的其他治疗方案及其不良反应,充分做好术前评估,尤其注重恶性肿瘤患者术中及术后血流动力学的管理。

3 危险因素

非神经系统恶性肿瘤围术期缺血性脑卒中患者除了受传统缺血性脑卒中危险因素如年龄、性别、高血压、糖尿病、高脂血症、既往缺血性脑卒中病史等影响外,还受恶性肿瘤及手术相关的危险因素影响。

3.1 术前危险因素

3.1.1 恶性肿瘤相关 恶性肿瘤栓塞是导致缺血性脑卒中的常见原因之一。SACK等^[37]将恶性肿瘤患者常见的因凝血和纤溶异常造成的血栓栓塞事件统称为Trousseau综合征,其中无菌性血栓性心内膜炎(non-bacterial thrombotic endocarditis, NBTE)是恶性肿瘤患者发生缺血性脑卒中的最常见原因之一^[38]。NBTE是由于高凝状态下无菌性的纤维蛋白原、血小板等物质沉积在心脏瓣膜上,形成无菌性血小板和纤维蛋白性血栓,当其脱落进入动脉系统便会导致脑栓塞的发生,最常见于乳腺癌、胰腺癌或肺癌患者^[38]。有报道显示,在影像学多血管供血区出现的多发散在性梗死且梗死主要位于多个动脉末端区域是肿瘤相关缺血性脑卒中的主要表现形式^[18, 24]。另外,颈部恶性肿瘤可因直接压迫或浸润头颈部动脉血管壁而导致缺血性脑卒中发生^[39]。

3.1.2 其他 除了恶性肿瘤相关的危险因素,MORALES-VIDAL等^[40]总结了围术期脑卒中的其他危险因素,包括:高龄、周围血管疾病、慢性阻塞性肺疾病、中断抗血栓治疗等。MASHOUR等^[8]研究发现,年龄>62岁是脑卒中的危险因素,而年龄越大,则相应的恶性肿瘤发病率越高,推测恶性肿瘤患者围术期缺血性脑卒中发生率高与高龄患者比例偏高有关。MCKHANN等^[41]用多因素Logistic回归法分析证实:高血压、糖尿病、脑卒中病史是围术期缺血性脑卒中发生的术前高危因素;术前脑卒中病史与术后缺血性脑卒中的易感性独立相关。KIKURA等^[10]认为,术前长时间低血压、脱水、缺氧及较低的通气量是术后缺血性脑卒中的相关危险因素。对于择期手术,术前一般会建议提前停用抗血小板聚集或抗凝药以减少术中出血风险,但停用上述药物常会使患者面临缺血性脑卒中的风险^[10, 42]。此外还有研究表明,血红蛋白水平低于9 g/dl的贫血状态会增加围术期脑卒中发生风险^[43],而恶

性肿瘤患者常因疾病消耗或进食差或原发肿瘤导致的溃疡出血而存在贫血现象。另有文献报道, β -受体阻滞剂的应用也可作为一般手术围术期发生脑卒中的危险因素^[44],然而另一项队列研究发现,高选择性的 β_1 -受体阻滞剂的应用与较低的术后脑卒中发生率相关^[45]。

3.2 术中危险因素 相比良性病手术而言,恶性肿瘤手术治疗者,因术中对肿瘤组织的牵拉、挤压导致血管内血栓脱落、疏松的瘤体断裂,进而导致细小的瘤细胞进入血流形成血栓,从而导致围术期缺血性脑卒中的发生。YAMAMOTO等^[46]报道左肺上叶切除术患者,恶性肿瘤栓子沿动脉血流进入血液循环,闭塞脑动脉导致缺血性脑卒中的发生,经多因素分析发现,左肺上叶切除术是缺血性脑卒中发生的独立危险因素。李柏成等^[47]报道1例肾癌根治术后发生大面积缺血性脑卒中的患者发现,术中牵拉、挤压肿瘤可能导致血栓脱落出现脑栓塞。

缺血性脑卒中发生后,脑血管自动调节功能受损可以持续2~6个月,因此BLACKER等^[48]推荐推迟择期手术至脑卒中发病1~3个月以后,而在某些高危情况下,与早期手术相比,延迟择期手术可能对患者的危害更大^[49]。对于限期手术患者,如恶性肿瘤手术,推迟时更需要谨慎。恶性肿瘤本身导致的机体特殊状态术前即会导致缺血性脑卒中的发生,甚至有些恶性肿瘤会以缺血性脑卒中为首发表现形式^[24],对于Trousseau综合征,早期行手术根除原发肿瘤是其治疗的基础,而距缺血性脑卒中发病时间较近又增加了围术期缺血性脑卒中的发生风险。

3.3 术后危险因素 术后电解质紊乱和血容量变化增加了心房的异位活动,是心律失常的一个诱因,尤其是心房纤颤能够增加围术期缺血性脑卒中的发生风险。因此,术后应给予患者心电监测,同时纠正电解质紊乱及血容量变化。美国胸科医师学会建议,对既往有脑卒中或短暂性脑缺血发作病史的患者,术后出现心房纤颤,应给予肝素治疗至术后30 d,直至其转为窦性心律^[50]。

术后卧床导致的血流瘀滞、术后应激反应、术后止血药物的应用以及术后护理不当导致的脱水同样与围术期缺血性脑卒中发生密切相关^[51]。有学者研究发现隐性脑卒中可能与围术期血流动力学变化有关,而全身血流动力学的变化可能与弥漫性动脉粥样硬化或慢性高血压有关^[13]。脑血流量降低会减弱其对于血管内微栓子物质的冲刷,从而增加缺血性脑卒中的发生风险。恶性肿瘤患者因体内高凝状态易导致血管内微栓子增多,从而更易导致围术期缺血性脑卒中的发生。围术期血压个性化管理患者的意识改变(格拉斯哥昏迷量表评分>15分)低一标准化管理患者^[52],所以推荐术前充分综合评估患者个体情况,建议针对患者具体情况进行个性化管理。

为最大限度降低恶性肿瘤患者围术期缺血性脑卒中的发生率,建议积极控制可控因素,术前积极评估每个个体所具有的危险因素。比如肺功能较差患者可以通过吹气锻炼提高肺活量;对于贫血患者可适当通过调整饮食结构、口服药物等方式来给予纠正,严重者可可通过输血来纠正;既往有缺血性脑卒中病史或高龄患者,完善术前脑血管检查,对于血管基础差者尤其需要注意术中及术后血压的平稳以保障脑血流

灌注; 围术期进行血栓事件分层风险评价以决定是否停用抗血栓药物等。

4 小结

非神经系统恶性肿瘤围术期缺血性脑卒中是一种独特的临床病理生理学过程, 是多种危险因素综合作用的结果, 虽少见但病死率高。对于非神经系统恶性肿瘤围术期缺血性脑卒中应以预防为主, 术前充分评估及准备, 术中、术后积极控制危险因素, 及时对患者进行评估, 早期识别围术期缺血性脑卒中, 并尽早诊断、治疗及进行神经功能康复训练, 以提高患者的生存质量。

作者贡献: 白海威、韩颖进行文章的构思与设计, 论文的修订; 白海威、祝琳、刘畅、韩颖进行研究的实施与可行性分析; 白海威、祝琳、刘畅进行资料收集、整理; 白海威撰写论文; 韩颖负责文章的质量控制及审校, 并对文章整体负责、监督管理。

本文无利益冲突。

参考文献

- [1] ZHOU M G, WANG H D, ZENG X Y, et al. Mortality, morbidity, and risk factors in China and its Provinces, 1990—2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017 [J]. *Lancet*, 2019, 394 (10204): 1145–1158. DOI: 10.1016/S0140-6736 (19) 30427-1.
- [2] BROOKS D C, SCHINDLER J L. Perioperative stroke: risk assessment, prevention and treatment [J]. *Curr Treat Options Cardiovasc Med*, 2014, 16 (2): 282. DOI: 10.1007/s11936-013-0282-1.
- [3] MASHOUR G A, MOORE L E, LELE A V, et al. Perioperative care of patients at high risk for stroke during or after non-cardiac, non-neurologic surgery [J]. *J Neurosurg Anesthesiol*, 2014, 26 (4): 273–285. DOI: 10.1097/ana.0000000000000087.
- [4] SANDERS R D, JØRGENSEN M E, MASHOUR G A. Perioperative stroke: a question of timing? [J]. *Br J Anaesth*, 2015, 115 (1): 11–13. DOI: 10.1093/bja/aeu031.
- [5] 陈雅娟, 秦超, 梁志坚, 等. 躯体恶性肿瘤合并脑梗死的临床特点 [J]. *中华神经科杂志*, 2013, 46 (7): 465–469. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2013.07.008.
- [6] BATEMAN B T, SCHUMACHER H C, WANG S, et al. Perioperative acute ischemic stroke in noncardiac and nonvascular surgery: incidence, risk factors, and outcomes [J]. *Anesthesiology*, 2009, 110 (2): 231–238. DOI: 10.1097/ALN.0b013e318194b5ff.
- [7] SELIM M. Perioperative stroke [J]. *N Engl J Med*, 2007, 356 (7): 706–713. DOI: 10.1056/NEJMr062668.
- [8] MASHOUR G A, SHANKS A M, KHETERPAL S. Perioperative stroke and associated mortality after noncardiac, nonneurologic surgery [J]. *Anesthesiology*, 2011, 114 (6): 1289–1296. DOI: 10.1097/ALN.0b013e318216e7f4.
- [9] NG J L, CHAN M T, GELB A W. Perioperative stroke in noncardiac, nonneurosurgical surgery [J]. *Anesthesiology*, 2011, 115 (4): 879–890. DOI: 10.1097/ALN.0b013e31822e9499.
- [10] KIKURA M, BATEMAN B T, TANAKA K A. Perioperative ischemic stroke in non-cardiovascular surgery patients [J]. *J Anesth*, 2010, 24 (5): 733–738. DOI: 10.1007/s00540-010-0969-3.
- [11] SCHULTE P J, ROBERTS R O, KNOPMAN D S, et al. Association between exposure to anaesthesia and surgery and long-term cognitive trajectories in older adults: report from the Mayo Clinic Study of Aging [J]. *Br J Anaesth*, 2018, 121 (2): 398–405. DOI: 10.1016/j.bja.2018.05.060.
- [12] LUKASZEWICZ A C, BOUCHIER B, BRUCKERT V. Perioperative covert stroke: an overlooked but sneaky event [J]. *Anaesth Crit Care Pain Med*, 2020, 39 (1): 19–20. DOI: 10.1016/j.accpm.2019.12.003.
- [13] Neurovision Investigators. Perioperative covert stroke in patients undergoing non-cardiac surgery (NeuroVISION): a prospective cohort study [J]. *Lancet*, 2019, 394 (10203): 1022–1029. DOI: 10.1016/S0140-6736 (19) 31795-7.
- [14] ROGERS L. Cerebrovascular complications in patients with cancer [J]. *Semin Neurol*, 2010, 30 (3): 311–319. DOI: 10.1055/s-0030-1255224.
- [15] GRAZIOLI S, PACIARONI M, AGNELLI G, et al. Cancer-associated ischemic stroke: a retrospective multicentre cohort study [J]. *Thromb Res*, 2018, 165: 33–37. DOI: 10.1016/j.thromres.2018.03.011.
- [16] ALVAREZ-PÉREZ F J, VERDE I, USÓN-MARTÍN M, et al. Frequency and mechanism of ischemic stroke associated with malignancy: a retrospective series [J]. *Eur Neurol*, 2012, 68 (4): 209–213. DOI: 10.1159/000341343.
- [17] KNEIHSL M, ENZINGER C, WÜNSCH G, et al. Poor short-term outcome in patients with ischaemic stroke and active cancer [J]. *J Neurol*, 2016, 263 (1): 150–156. DOI: 10.1007/s00415-015-7954-6.
- [18] KIM J M, JUNG K H, PARK K H, et al. Clinical manifestation of cancer related stroke: retrospective case-control study [J]. *J Neurooncol*, 2013, 111 (3): 295–301. DOI: 10.1007/s11060-012-1011-4.
- [19] 程道宾, 秦超, 梁志坚, 等. 肝癌切除术围术期脑梗死患者的临床特点分析 [J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2015, 17 (2): 154–157. DOI: 10.3969/j.issn.1009-0126.2015.02.012.
- [20] 曾素丹, 秦超, 梁志坚, 等. 乳腺癌手术围术期脑梗死患者的临床特点分析 [J]. *广西医科大学学报*, 2015, 32 (6): 917–920. DOI: 10.16190/j.cnki.45-1211/r.2015.06.016.
- [21] 王春艳, 唐显玲. 围术期血栓性事件的流行病学研究 [J]. *临床麻醉学杂志*, 2004, 20 (11): 697–698.
- [22] DARDIOTIS E, ALOIZOU A M, MARKOULA S, et al. Cancer-associated stroke: pathophysiology, detection and management (review) [J]. *Int J Oncol*, 2019, 54 (3): 779–796. DOI: 10.3892/ijo.2019.4669.

- [23] KARLINSKA A G, GROMADZKA G, KARLINSKI M A, et al. The activity of malignancy may determine stroke pattern in cancer patients [J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2015, 24 (4): 778–783.DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2014.11.003.
- [24] 国丽茹, 李彦青, 王澜涛, 等. 以多发急性脑梗死为首表现的 Trousseau 综合征 12 例临床分析 [J]. *中华全科医师杂志*, 2019, 18 (5): 479–482.DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-7368.2019.05.017.
- [25] SELVIK H A, THOMASSEN L, BJERKREIM A T, et al. Cancer-associated stroke: the Bergen NORSTROKE study [J]. *Cerebrovasc Dis Extra*, 2015, 5 (3): 107–113.DOI: 10.1159/000440730.
- [26] DI CASTELNUOVO A, AGNOLI C, DE CURTIS A, et al. Elevated levels of D-dimers increase the risk of ischaemic and haemorrhagic stroke. Findings from the EPICOR Study [J]. *Thromb Haemost*, 2014, 112 (5): 941–946.DOI: 10.1160/TH14-04-0297.
- [27] SELVIK H A, THOMASSEN L, LOGALLO N, et al. Prior cancer in patients with ischemic stroke: the Bergen NORSTROKE study [J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2014, 23 (5): 919–925. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2013.07.041.
- [28] DEARBORN J L, URRUTIA V C, ZEILER S R. Stroke and cancer—a complicated relationship [J]. *J Neurol Transl Neurosci*, 2014, 2 (1): 1039.
- [29] ZÖLLER B, JI J G, 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.DOI: 10.1016/j.ejca.2012.01.005.
- [30] JOVIN T G, BOOSUPALLI V, ZIVKOVIC S A, 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.DOI: 10.1212/01.WNL.0000163850.07976.63.
- [31] RAJEEV-KUMAR G, SARPEL U, DHAMON M S. Risk of stroke after colorectal surgery for cancerous versus benign conditions [J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2018, 27 (11): 3311–3319. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2018.07.037.
- [32] WANG Q, TANG X, YENARI M. The inflammatory response in stroke [J]. *J Neuroimmunol*, 2007, 184 (1/2): 53–68.DOI: 10.1016/j.jneuroim.2006.11.014.
- [33] BUCERIUS J, GUMMERT J F, BORGER M A, et al. Stroke after cardiac surgery: a risk factor analysis of 16, 184 consecutive adult patients [J]. *Ann Thorac Surg*, 2003, 75 (2): 472–478.DOI: 10.1016/S0003-4975 (02) 04370-9.
- [34] HUANG Y S, LEE C C, CHANG T S, et al. Increased risk of stroke in young head and neck cancer patients treated with radiotherapy or chemotherapy [J]. *Oral Oncol*, 2011, 47 (11): 1092–1097.DOI: 10.1016/j.oraloncology.2011.07.024.
- [35] NILSSON G, HOLMBERG L, GARMO H, et al. Radiation to supraclavicular and internal mammary lymph nodes in breast cancer increases the risk of stroke [J]. *Br J Cancer*, 2009, 100 (5): 811–816.DOI: 10.1038/sj.bjc.6604902.
- [36] HADDAD T C, GREENO E W. Chemotherapy-induced thrombosis [J]. *Thromb Res*, 2006, 118 (5): 555–568.DOI: 10.1016/j.thromres.2005.10.015.
- [37] SACK G H Jr, LEVIN J, BELL W R. Trousseau's syndrome and other manifestations of chronic disseminated coagulopathy in patients with neoplasms: clinical, pathophysiologic, and therapeutic features [J]. *Medicine (Baltimore)*, 1977, 56 (1): 1–37.
- [38] DETREMERIE C, TIMMERMAN F, DE PAUW M, et al. Stroke due to non-bacterial thrombotic endocarditis as initial presentation of breast invasive ductal carcinoma [J]. *Acta Clin Belg*, 2017, 72 (4): 268–273.DOI: 10.1080/17843286.2016.1219012.
- [39] TACCONE F S, JEANETTE S M, BLECIC S A. First-ever stroke as initial presentation of systemic cancer [J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2008, 17 (4): 169–174.DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2008.01.007.
- [40] MORALES-VIDAL S, SCHNECK M, GOLOMBIESKI E. Commonly asked questions in the management of perioperative stroke [J]. *Expert Rev Neurother*, 2013, 13 (2): 167–175.DOI: 10.1586/ern.13.15.
- [41] MCKHANN G M, GREGA M A, BOROWICZ L M Jr, et al. Encephalopathy and stroke after coronary artery bypass grafting: incidence, consequences, and prediction [J]. *Arch Neurol*, 2002, 59 (9): 1422–1428.DOI: 10.1001/archneur.59.9.1422.
- [42] VASUDEVA P, GOEL A, SENGOTTAYAN V K, et al. Antiplatelet drugs and the perioperative period: what every urologist needs to know [J]. *Indian J Urol*, 2009, 25 (3): 296–301. DOI: 10.4103/0970-1591.56174.
- [43] VLISIDES P, MASHOUR G A. Perioperative stroke [J]. *J Can Danesthesie*, 2016, 63 (2): 193–204.DOI: 10.1007/s12630-015-0494-9.
- [44] BLESSBERGER H, KAMMLER J, DOMANOVITS H, et al. Perioperative beta-blockers for preventing surgery-related mortality and morbidity [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2018, 3: CD004476.DOI: 10.1002/14651858.CD004476.pub3.
- [45] ASHES C, JUDELMAN S, WIJEYSUNDERA D N, et al. Selective β_1 -antagonism with bisoprolol is associated with fewer postoperative strokes than atenolol or metoprolol: a single-center cohort study of 44, 092 consecutive patients [J]. *Anesthesiology*, 2013, 119 (4): 777–787.DOI: 10.1097/ALN.0b013e3182a17f12.
- [46] YAMAMOTO T, SUZUKI H, NAGATO K, et al. Is left upper lobectomy for lung cancer a risk factor for cerebral infarction? [J]. *Surg Today*, 2016, 46 (7): 780–784.DOI: 10.1007/s00595-015-1233-0.
- [47] 李柏成, 张剑锋. 肾癌根治术后发生大面积脑梗死 1 例 [J]. *中华灾害救援医学*, 2018, 6 (9): 533–535.DOI: 10.13919/j.issn.2095-6274.2018.09.015.
- [48] BLACKER D J, FLEMMING K D, LINK M J, et al. The preoperative cerebrovascular consultation: common cerebrovascular questions before general or cardiac surgery [J]. *Mayo Clin Proc*,



(OSID码)

· 前沿进展 ·

非维生素 K 口服抗凝药在瓣膜性心房颤动中的应用研究进展

张晓晴^{1,2}, 李树仁², 牛绍乾¹, 唐子健¹, 李文静¹, 郝潇², 陈佳伦³, 吕晓³

【摘要】 瓣膜性心房颤动 (AF) 的定义一直以来饱受争议, 非维生素 K 口服抗凝药 (NOACs) 在瓣膜性 AF 患者中应用的证据尚不足。本文就瓣膜性 AF 定义的演变及目前 NOACs 治疗瓣膜性 AF 患者的有效性及安全性证据进行综述, 指出 NOACs 在中重度风湿性左房室瓣狭窄、机械性人工心脏瓣膜置换术后的 AF 患者中应用证据尚不足, 而其在除此以外的瓣膜病性 AF 患者中的应用有一定疗效与安全性优势, 但仍需大型随机对照试验进一步验证。

【关键词】 心房颤动; 瓣膜性心房颤动; 非维生素 K 口服抗凝药; 综述

【中图分类号】 R 541.75 【文献标识码】 A DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2020.07.003

张晓晴, 李树仁, 牛绍乾, 等. 非维生素 K 口服抗凝药在瓣膜性心房颤动中的应用研究进展 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2020, 28 (7): 11-15. [www.syxnf.net]

ZHANG X Q, LI S R, NIU S Q, et al. Research progress of application of non-vitamin K oral anticoagulants in valvular atrial fibrillation [J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2020, 28 (7): 11-15.

Research Progress of Application of Non-vitamin K Oral anticoagulants in Valvular Atrial Fibrillation ZHANG Xiaoping^{1,2}, LI Shuren², NIU Shaoqian¹, TANG Zijian¹, LI Wenjing¹, HAO Xiao², CHEN Jialun³, LYU Xiao³

1. Graduate School of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050017, China

2. Department of Cardiology, Hebei General Hospital, Shijiazhuang 050000, China

3. College of Graduate School, North China University of Science and Technology, Tangshan 063210, China

Corresponding author: LI Shuren, E-mail: LSR64@126.com

【Abstract】 The definition of valvular atrial fibrillation (AF) has long been controversial, and the evidence for the application of non-vitamin K oral anticoagulants (NOACs) in patients with valvular AF is still insufficient. This paper reviewed the evolution of the definition of valvular AF and the evidence for the efficacy and safety of NOACs in patients with valvular AF, and pointed out that there were insufficient evidences for the application of NOACs in AF patients with moderate to severe rheumatic mitral stenosis and mechanical heart valves, and its application in patients with other valvular AF had certain efficacy and safety advantages. However, it still needs to be verified in large-scale RCT.

【Key words】 Atrial fibrillation; Valvular atrial fibrillation; Non-vitamin K oral anticoagulants; Review

1.050017 河北省石家庄市, 河北医科大学研究生院 2.050000 河北省石家庄市, 河北省人民医院心内科 3.063210 河北省唐山市, 华北理工大学研究生院

通信作者: 李树仁, E-mail: LSR64@126.com

2004, 79 (2): 223-229. DOI: 10.4065/79.2.223.

[49] MOJA L, PIATTI A, PECORARO V, et al. Timing matters in hip fracture surgery: patients operated within 48 hours have better outcomes. A meta-analysis and meta-regression of over 190,000 patients [J]. PLoS One, 2012, 7 (10): e46175. DOI: 10.1371/journal.pone.0046175.

[50] 孙凡, 牛平. 围手术期卒中的病理生理机制及预防 [J]. 国际老年医学杂志, 2012, 33 (1): 22-26. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7593.2012.01.008.

SUN F, NIU P. Pathophysiology and prevention of perioperative stroke [J]. Int J Geriatr, 2012, 33 (1): 22-26. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7593.2012.01.008.

[51] HINTERHUBER G, BÖHLER K, KITTLER H, et al. Extended monitoring of hemostatic activation after varicose vein surgery under general anesthesia [J]. Dermatol Surg, 2006, 32 (5): 632-639. DOI: 10.1111/j.1524-4725.2006.32134.x.

[52] FUTIER E, LEFRANT J Y, GUINOT P G, et al. Effect of individualized vs standard blood pressure management strategies on postoperative organ dysfunction among high-risk patients undergoing major surgery: a randomized clinical trial [J]. JAMA, 2017, 318 (14): 1346-1357. DOI: 10.1001/jama.2017.14172.

(收稿日期: 2020-04-17; 修回日期: 2020-05-20)

(本文编辑: 陈素芳)