



专家简介:张兴文,主任医师,副教授;中国人民解放军总医院第一医学中心神经内科学部脑血管病病区主任医师;全军神经内科专业委员会脑小血管病学组秘书及委员,北京医学会神经病学分会脑小血管病学组委员,《中国疼痛医学杂志》通信编委。Email:zxw301@126.com

新型冠状病毒感染对缺血性卒中影响的单中心小样本研究

兰晓阳,张芳芳,徐瑞,李婉君,冉晔,侯磊,田成林,张兴文,于生元

中国人民解放军总医院第一医学中心神经内科,北京 100853

【摘要】 目的 探讨新型冠状病毒感染对缺血性卒中的影响。**方法** 连续收集 2022 年 12 月 12 日至 2023 年 1 月 12 日中国人民解放军总医院第一医学中心神经内科病房收住的急性缺血性卒中患者的病历资料。研究项目包括基线资料(年龄、性别),危险因素(高血压、糖尿病、冠心病/心肌梗死、高脂血症、脑血管病史、吸烟史、饮酒史、家族史),脑梗死的 TOAST 分型,起病时的炎症指标、凝血指标,与既往我国急性缺血性卒中数据进行比较差异。**结果** 合并新型冠状病毒感染组患者的糖尿病比例显著增高。近半数的患者白细胞介素-6、C 反应蛋白、D-二聚体、血浆纤维蛋白原异常。病因分型方面,大动脉粥样硬化型及小动脉闭塞型患者比例较我国既往流调数据增多。心源性栓塞的发生比例并未见增多。**结论** 新型冠状病毒感染伴发急性缺血性卒中并不常见,其更容易发生于存在常见危险因素的患者人群中,尤其是合并糖尿病的患者中。新型冠状病毒感染伴发急性缺血性卒中患者的炎症指标异常增高。

【关键词】 缺血性卒中;新型冠状病毒感染;炎症;血液凝固;危险因素

DOI:10.3969/J.issn.1672-6790.2023.02.004

The effect of COVID-19 infection on ischemic cerebrovascular disease: a single center small sample study

Lan Xiaoyang, Zhang Fangfang, Xu Rui, Li Wanjun, Ran Ye, Hou Lei, Tian Chenglin, Zhang Xingwen, Yu Shengyuan

Department of Neurology, the First Medical Center of Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China

Corresponding author: Zhang Xinwen, Email: zxw301@126.com

【Abstract】 Objective To explore the effect of novel coronavirus infection on ischemic cerebrovascular disease.

Methods The data of patients with acute ischemic cerebral infarction in the Department of Neurology of the First Medical Center of Chinese PLA General Hospital from December 12, 2022 to January 12, 2023 were collected continuously. The research items included baseline data (age, gender), risk factors (hypertension, diabetes, coronary heart disease/myocardial infarction, hyperlipidemia, cerebrovascular disease history, smoking history, drinking history, family history), TOAST classification of cerebral infarction, and coagulation indicators at the onset of the disease. Compared with the previous acute ischemic cerebrovascular disease in China. **Results** The proportion of diabetes in patients with COVID-19 was higher. Nearly half of the patients had abnormalities in interleukin-6, C-reaction protein, D-dimer and plasma fibrino-

作者简介:兰晓阳,主治医师,Email:406177518@qq.com

通信作者:张兴文,主任医师,副教授,Email:zxw301@126.com

gen. In terms of etiology classification, the proportion of patients with large atherosclerotic type and small artery occlusive type increased significantly compared with the previous epidemiological data in China. The incidence of cardiogenic embolism did not increase significantly. **Conclusions** COVID-19 with acute ischemic stroke is not common, and COVID-19 is more likely to occur in patients with classic risk factors, especially in patients with diabetes. Inflammatory markers in COVID-19 patients with acute ischemic stroke are abnormally high.

[**Keywords**] Ischemic stroke; COVID-19; Inflammation; Blood coagulation; Risk factors

新型冠状病毒感染(简称新冠)患者可能会发生急性缺血性卒中,虽然新冠伴发急性缺血性卒中并不常见,与既往缺血性卒中临床数据相比,新冠合并急性缺血性卒中的人群基线资料、危险因素和病因分型等均存在显著差异。由于国内的积极防控,目前我国尚无在这方面系统性的研究报道。本研究通过小样本的研究,在新冠感染的前提下,探讨急性缺血性卒中人群的基线特征、危险因素、凝血指标、炎症指标、病因学的变化,期望能够根据相应特征采用更有针对性的脑血管病综合防治措施。

1 资料与方法

1.1 一般资料 连续收集 2022 年 12 月 12 日至 2023 年 1 月 12 日中国人民解放军总医院第一医学中心神经内科收住的全部新冠确诊合并脑梗死患者 35 例。(1)医院特征:三级甲等综合性医院,患者多久居本地,以中国北方人群为主。急诊设有 24 h 神经科专科医师值班,并可以随时提供动静脉溶栓、取栓、支架手术等各种治疗手段。(2)入组标准:急性缺血性脑血管病(包括短暂性脑缺血发作、脑梗死),根据临床症状的时限来分类,若症状时限少于 24 h 为短暂性脑缺血发作,超过 24 h 为脑梗死,符合世界卫生组织(WHO)制定的脑梗死的诊断标准(急性起病、局灶性神经功能障碍、症状持续 24 h 以上)^[1],采用 CT 或 MRI 检查来除外出血性及其他病因诊断。患者新冠确诊与脑梗死发病间隔天数为 ≤30 d。本研究方案经中国人民解放军第一医学中心伦理委员会批准。

1.2 资料收集

1.2.1 临床特征 包括一般特征(年龄、性别)、危

险因素(高血压、糖尿病、冠心病/心肌梗死、高脂血症、脑血管病史、吸烟史、饮酒史、家族史),脑梗死的 TOAST 分型。

1.2.2 检查及检验指标 检验项目包括同型半胱氨酸、总胆固醇、三酰甘油、低密度脂蛋白胆固醇、高密度脂蛋白胆固醇、载脂蛋白 A₁、载脂蛋白 B、糖化血清蛋白、尿酸、炎症指标、凝血指标。检查项目包括头磁共振成像(MRI)、头 CT、头磁共振血管成像(MRA)、头颈 CT 血管造影(CTA)、颈动脉及椎动脉超声、心脏超声、心电图、脑血管造影等。

1.2.3 质量控制 防止选择性偏倚,保证病例采集的连续性。严格按照诊断标准选择连续研究期限内中国人民解放军总医院神经内科的急性缺血性脑血管病病例。

1.3 统计学方法 采用 SPSS 统计学软件分析数据。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,符合正态分布,2 组间比较使用 *t* 检验;非正态分布计量资料的统计描述为 *M*(*P*₂₅, *P*₇₅)。计数资料采用例数及百分比表示,2 组比较采用 χ^2 检验。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

用本研究单中心的小样本临床数据和我国脑卒中大规模流行病学数据^[2]进行比较。

2.1 合并新冠组和流行病学数据组进行整体比较

2.1.1 基线资料和危险因素比较 合并新冠组患者中,新冠与卒中发病间隔天数为 7(4~12)d。合并新冠组男性比例增高;年龄、吸烟及饮酒与我国既往缺血性卒中的流行病学数据差异无统计学意义;合并高血压的患者比例减低;合并糖尿病的患者比例增高。见表 1。

表 1 合并新冠组与流行病学数据组的基线资料和危险因素整体比较

组别	例数	男性 [例(%)]	年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	当前吸烟 [例(%)]	当前饮酒 [例(%)]	高血压 [例(%)]	糖尿病 [例(%)]
合并新冠组	35	31(88.6)	65.6 ± 14.7	17(48.6)	18(51.4)	23(65.7)	16(45.7)
流行病学数据组	7 672	4 217(55.0)	66.4 ± 10.6	3 654(47.6)	3 371(43.9)	6 463(84.2)	1 088(14.2)
<i>P</i> 值		<0.001	—	0.991	0.373	0.003	<0.001

注:—为无法得出 *P* 值。

表 2 合并新冠组患者脑梗死代谢、炎症和凝血指标

生化项目	合并新冠组(35 例)	凝血与炎症指标	合并新冠组(35 例)
同型半胱氨酸(μmol/L)	23.16 ± 24.25	白细胞计数	
总胆固醇(mmol/L)	3.45 ± 4.96	高于正常[例(%)]	3(8.6)
三酰甘油(mmol/L)	1.40 ± 0.56	正常范围[例(%)]	29(82.9)
载脂蛋白 A ₁ (g/L)	1.13 ± 0.28	低于正常[例(%)]	3(8.6)
载脂蛋白 B(g/L)	0.77 ± 0.20	红细胞沉降率异常[例(%)]	5(14.3)
高密度脂蛋白胆固醇(mmol/L)	0.97 ± 0.26	IL-6 异常[例(%)]	17(48.6)
低密度脂蛋白胆固醇(mmol/L)	2.50 ± 0.70	CRP 异常[例(%)]	15(42.9)
糖化血清蛋白(μmol/L)	181.08 ± 53.17	D-dimer 异常[例(%)]	17(48.6)
尿酸(μmol/L)	322.61 ± 132.18	血浆纤维蛋白原异常[例(%)]	19(54.3)

注:IL-6 为白细胞介素-6;CRP 为 C 反应蛋白;D-dimer 为 D-二聚体。

表 3 合并新冠组患者 TOAST 分型与既往流调数据比较

组别	例数	大动脉粥样硬化型	小动脉闭塞型	心源性栓塞型	其他类型
合并新冠组	35	15 例(42.9%)	14 例(40.0%)	2 例(5.7%)	4 例(11.4%)
成都流调数据 ^[3]	2 070	236 例(11.4%)	693 例(33.5%)	410 例(19.8%)	731 例(35.3%)
北京大学第三医院 10 年流调数据 ^[4]		17.0%→30.8%	15.5%→39.6%	7.7%→13.6%	52.7%→26.0%

2.1.2 生化指标、炎症和凝血指标 合并新冠组患者中,同型半胱氨酸水平显著增高,胆固醇水平差异无统计学意义(与既往脑梗死或冠心病长期服用他汀相关)。近半数的患者白细胞介素-6(IL-6)、C 反应蛋白(CRP)、D-二聚体(D-dimer)、血浆纤维蛋白原异常。见表 2。

2.1.3 病因分型 合并新冠组患者中,大动脉粥样硬化型及小动脉闭塞型患者比例较我国既往流行病学调查数据增多。心源性栓塞型的发生比例并未见增多。见表 3。

2.2 合并疾病情况 合并新冠组患者中,34.3%(12/35)的患者既往患有脑梗死;14.3%(5/35)的患者既往患有冠心病;11.4%(4/35)的患者既往患有慢性肾功能不全或尿毒症;11.4%(4/35)的患者既往患有恶性肿瘤。

3 讨论

根据目前所报道的国外数据,并没有证据显示新冠肺炎导致缺血性脑卒中发生率的明显增高^[5]。危险因素及合并疾病的存在可能仍是影响缺血性卒中发生和结局的关键因素。

危险因素方面,本研究临床数据显示,合并新冠组患者的糖尿病比例显著增高(45.7%比 14.7%, $P<0.001$),这和 Qureshi 等研究^[5]相类似。糖尿病

作为脑血管病的常见危险因素,新冠感染诱发血糖波动增大,代谢紊乱,诱发卒中的发生,与新冠肺炎的不良预后密切相关,需要进行严格的血糖监管,严控住院患者胰岛素的使用^[6]。新冠会诱发血压波动的机制是错综复杂的^[7],它可以与人呼吸道和肺组织的血管紧张素转换酶 2 相结合,诱发血压增高;新冠也可以通过感染诱发心力衰竭、肺功能衰竭,降低血压,但并未显示在卒中的患者人群中明显的高血压人群的特异选择性。

新冠后患者的炎症指标明显异常,IL-6、CRP 是新冠严重程度的重要的预测因子^[8]。本研究显示近半数的患者 IL-6、CRP 升高。宿主对新冠病毒的免疫反应可导致异常炎症反应或“细胞因子风暴”,决定了疾病的严重程度^[9]。对既往存在血管慢性病变(如动脉粥样硬化),这些反应性的炎症有可能诱发血管病变的加重;在血管病变的基础上,炎症所诱发的低灌注也容易发生血栓。同时,新冠肺炎感染引起的细胞因子风暴,可导致广泛的微血管和大血管血栓形成和器官衰竭^[9-10]。新冠诱导的凝血病常见表现为 D-dimer 和纤维蛋白裂解产物显著升高,因此抗凝治疗在新冠肺炎的治疗中起着关键作用^[10-11]。本研究患者的 D-dimer、血浆纤维蛋白原升高比例(约半数患者异常)异于经典脑梗死的水

平,但在卒中的分型中并未见到肯定的栓塞患者比例增多迹象,不支持单纯由凝血机制紊乱所诱发的脑梗死。

本研究的样本量偏小,且为单中心研究,发现的相应数据异常需进行多中心大样本的临床研究,进行多因素回归分析予以验证。

总之,新冠伴发急性缺血性卒中并不常见,其更容易发生于存在常见危险因素的患者人群中,尤其是合并糖尿病的患者中。新冠伴发急性缺血性卒中患者的 IL-6、CRP 异常的比例增高。单纯的凝血机制异常并不构成新冠合并缺血性脑卒中发病的主要病因。危险因素及合并疾病的存在可能仍是影响缺血性卒中发生和结局的关键因素。

参 考 文 献

[1] 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 2018[J]. 中华神经科杂志,2018,51(9):666-682.

[2] WANG W, JIANG B, SUN H, et al. Prevalence, incidence, and mortality of stroke in China: results from a nationwide population-based survey of 480687 adults[J]. Circulation, 2017, 135(8): 759-771.

[3] 郝子龙,刘鸣,李伟,等. 成都卒中登记方法及 3123 例患者基本特征和功能结局[J]. 中华神经科杂志,2011,44(12):

826-831.

[4] TIAN D, YANG Q, DONG Q, et al. Trends in stroke subtypes and vascular risk factors in a stroke center in China over 10 years[J]. Sci Rep, 2018, 8(1): 5037.

[5] QURESHI A I, BASKETT W I, HUANG W, et al. Acute ischemic stroke and COVID-19: an analysis of 27 676 patients[J]. Stroke, 2021, 52(3): 905-912.

[6] PRANATA R, HENRINA J, RAFFAELLO W M, et al. Diabetes and COVID-19: the past, the present, and the future[J]. Metabolism, 2021, 121: 154814.

[7] FRIED J A, RAMASUBBU K, BHATT R, et al. The variety of cardiovascular presentations of COVID-19[J]. Circulation, 2020, 141(23): 1930-1936.

[8] BROMAN N, RANTASÄRKKÄ K, FEUTH T, et al. IL-6 and other biomarkers as predictors of severity in COVID-19[J]. Ann Med, 2021, 53(1): 410-412.

[9] NAPOLI C, BENINCASA G, CRISCUOLO C, et al. Immune reactivity during COVID-19: Implications for treatment[J]. Immunol Lett, 2021, 231: 28-34.

[10] HADID T, KAFRI Z, AL-KATIB A. Coagulation and anticoagulation in COVID-19[J]. Blood Rev, 2021, 47: 100761.

[11] ASAKURA H, OGAWA H. COVID-19-associated coagulopathy and disseminated intravascular coagulation[J]. Int J Hematol, 2021, 113(1): 45-57.

(收稿日期:2023-02-01)

《中国临床保健杂志》第二十届编辑委员会通信编委名单

(以姓氏笔画为序)

王 飞	王 炜	王 彬	王长远	王莉莉	王曙霞	尹 明	吕继辉	朱鸣雷	刘卫勇	苏 浩
苏增锋	李 旭	李小明	李长青	李春辉	李雅丽	杨志平	邱 蕾	邹 晓	陆守荣	陈 莉
陈剑华	陈洁霞	范晓云	林 沁	林 垚	欧阳晓俊		郑 智	郑霄云	侯 莉	袁喜红
徐仲卿	徐媛媛	黄 涛	梁 波	葛余浩	赖 蓓	蔡文玮	谭清武	戴维德		