

# Advance in Research on Gastric Cancer-Related Ischemic Stroke

Haiyin Long, Zhijian Liang\*

Department of Neurology, the First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning Guangxi  
Email: long15177788002@163.com, lzj200415@126.com

Received: Jan. 30<sup>th</sup>, 2018; accepted: Feb. 16<sup>th</sup>, 2018; published: Feb. 23<sup>rd</sup>, 2018

---

## Abstract

The risk of ischemic stroke in patients with gastric cancer is increased, while the cancer-related ischemic stroke is different from common cerebral infarction, the pathogenesis is considered to be different too. Research on cancer-related ischemic stroke increased year by year. In this paper, the clinical characteristics of gastric cancer-related ischemic stroke and potential mechanism of cerebral infarction as well as biomarkers were reviewed, aimed at raising the awareness of gastric cancer-related ischemic stroke.

## Keywords

Gastric Cancer, Ischemic Stroke, Pathogenesis, Biomarkers

---

## 胃癌相关脑梗死的研究进展

隆海银, 梁志坚\*

广西医科大学第一附属医院神经内科, 广西 南宁  
Email: long15177788002@163.com, lzj200415@126.com

收稿日期: 2018年1月30日; 录用日期: 2018年2月16日; 发布日期: 2018年2月23日

---

## 摘要

胃癌患者罹患脑梗死的风险增加, 癌症相关脑梗死具有有别于常见脑梗死的临床特点, 其发病机制可能与脑梗死的常见发病机制不同。近年来关于癌症相关脑梗死的研究逐年增加, 本文从胃癌相关脑梗死的临床特点、胃癌相关脑梗死的潜在机制及血浆生物标记物方面对国内外研究现状进行综述, 旨在提高对胃癌相关脑梗死的进一步认识。

\*通讯作者。

## 关键词

胃癌, 脑梗死, 发病机制, 生物标记物

Copyright © 2018 by authors and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

目前, 癌症和脑血管病已分别成为我国居民第一位及第二位死亡原因[1]。研究发现癌症患者脑梗死的风险较正常人群明显升高, 可高达 15% [2], 提示恶性肿瘤可能会直接或间接地导致脑梗死的发生。在恶性肿瘤合并脑梗死的患者中大约有 20%~40% 的患者缺少传统的高血压、高血脂等脑卒中传统危险因素, 其脑梗死的发生可能与恶性肿瘤有关, 即恶性肿瘤相关脑梗死[3] [4] [5]。恶性肿瘤相关脑梗死具有外周血 D 二聚体水平升高、一次发病出现分布于不同动脉供血区的多个梗死灶等临床特点[6] [7], 其发生机制可能与肿瘤细胞直接侵犯临近血管、导致非感染性血栓性心内膜炎以及形成血管内微小血栓等因素有关[8] [9] [10]。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。

胃癌是消化系统最常见的恶性肿瘤之一, 发病率在我国居于第 2 位, 在全球位列第 5 位, 全球每年有接近一百万的新发胃癌患者[11]。有学者发现, 胃癌患者罹患脑梗死的风险可高达正常人群的 1.61 倍, 提示胃癌可能直接或者间接地导致了脑梗死的发生, 即胃癌相关脑梗死[12]。目前, 癌症和脑梗死已成为不断加重社会负担的两大类疾病, 而脑梗死多被认为是恶性肿瘤常见神经系统并发症[2], 随着胃癌治疗方式的进展, 胃癌患者的生存期逐渐延长, 同时并发脑梗死的风险也逐步增加, 本文对胃癌相关脑梗死的研究进展作一综述, 探讨胃癌相关脑梗死的临床特点及可能发病机制。

## 2. 胃癌与脑梗死的关系

早在 1865 年 Trousseau 首次报道, 胃癌患者易形成静脉血栓, 之后人们将癌症患者并发游走性的静脉炎称为 Trousseau 综合征。1989 年 NakaneH 等[13]首次报告了 1 例缺乏传统脑卒中危险因素, 全身多发转移的老年胃癌患者, 发现其脑内梗死病灶呈多发性分布特点, 推测脑梗死的发生可能与胃癌有关。日本学者 Terasawa [14]于 2007 年报道了 1 例无传统脑梗死危险因素的分水岭脑梗死, TCD 检测到了低阻力的迟钝波形, 其脑梗死考虑与胃癌继发的血流动力学改变有关。2013 年 Ukai [15]报道了 1 例无传统脑梗死危险因素的胃癌患者, 1 个月内发生了两次多发性脑梗死, 其 D-二聚体、FDP 显著升高, 考虑为凝血异常引起的胃癌相关脑梗死。2014 年 Kawasaki 等[16]报道了 1 例以多发性脑梗死为首要表现的隐匿性胃癌患者, 考虑与恶性肿瘤脑膜癌的高凝状态有关。虽然胃癌相关脑梗死的研究多处于病例报道的阶段, 癌症相关脑梗死的研究早已引起高度重视。Zöller 等[17]从 1987 年至 2008 年以瑞典全国的人口作为观察对象的癌症登记研究发现, 从恶性肿瘤被诊断的时间开始, 半年内脑梗死的发生率为 1.6%, 半年至 12 个月的发生率为 1.1%, 1 年至 5 年的发病率为 1.1%, 其中随访的 471 名胃癌患者半年内脑梗死的发生率为 1.8%, 显示恶性肿瘤导致脑梗死风险增高的趋势长期存在, 并且胃癌半年内脑梗死的发生率较高。Kuan 等[12]首次开展了台湾地区大样本前瞻性登记研究, 自 2003 年开始随访 22,530 名胃癌患者 9 年发现, 胃癌患者罹患脑梗死的风险可高达对照组的 1.61 倍, 上述研究提示, 胃癌患者发生脑梗死的风险

较正常人群增高, 无传统脑梗死危险因素的胃癌患者可能发生脑梗死, 脑梗死的发生与胃癌本身有关。

### 3. 胃癌相关性脑梗死的临床特点

从 1989 年至今, 不断有学者报道, 无传统脑梗死危险因素的胃癌患者可发生脑梗死, 甚至以脑梗死为首发症状入院查出患有胃癌, 脑内出现多发脑梗死灶[13] [15] [17]。2007 年 Kwon [6]等分析了以脑梗死为首表现的躯体恶性肿瘤患者, 纳入的 10 例患者均无传统脑梗死危险因素, 6 例患者血浆 D-二聚体水平升高, 7 例患者 DWI 出现两侧及前后循环均受累的多发脑梗死灶, 提示脑梗死可以作为恶性肿瘤的首发甚至唯一症状, 恶性肿瘤相关脑梗死可能具有 D-二聚体升高、脑内出现累及多个脑血管供血区的多发梗死灶等特点。为了更好地探讨恶性肿瘤相关性脑梗死的临床特点, Hong [7]于 2009 年回顾性分析了活动性恶性肿瘤合并脑梗死患者 70 例, 2/3 的患者经 DWI 证实为多发性脑梗死, 其中 22 例消化道肿瘤合并脑梗死患者中 17 (77%)例脑内出现多个部位的多发梗死灶。至今, 已有较多研究证实癌症相关脑梗死患者常常具有无常见卒中危险因素、外周血 D 二聚体水平明显升高以及脑内出现累及多个动脉供血区的多发梗死灶等特点[17] [18]。那么, 胃癌作为一种常见却又具有自身特色的癌症类型其临床表现又有何特点呢? Kuan 等[12]首次通过大样本的前瞻性登记研究发现, 胃癌患者继发脑梗死的风险可高达对照组的 1.61 倍, 年龄小于 65 岁者尤为明显, 年龄、高血压、心房纤颤、血脂异常、胃癌手术治疗均可能为胃癌患者罹患脑梗死的危险因素, 认为传统脑梗死危险因素在胃癌患者中仍占有重要地位, 这与前述研究存在争议。目前, 针对胃癌相关脑梗死的临床特点研究尚处于进展阶段, 相信随着更进一步的研究, 胃癌相关脑梗死的临床特点会逐渐被认识。

### 4. 胃癌相关性脑梗死的潜在机制及血浆生物标记物

胃癌合并脑梗死存在两类患者, 其中一类患者存在传统的脑卒中危险因素、脑内出现单一梗死灶。这类患者脑梗死的发生可能与传统脑梗死的发病机制相同或者相似。本文讨论的胃癌相关脑梗死, 即另一类患者, 无传统的脑卒中危险因素、一次发病出现分布在不同动脉供血区的多发性病灶, 这些患者脑梗死的发生与胃癌有关。至今为止, 癌症相关脑梗死已被证实与肿瘤浸润或压迫血管、肿瘤导致非细菌性血栓性心内膜炎、肿瘤致血液凝固性升高等有关[8] [10] [16]。显然, 上述临床特点并非癌症相关脑梗死特有, 而胃癌作为恶性肿瘤常见的一种特定类型, 其发病机制的研究值得探索。经过不懈努力, 胃癌相关脑梗死潜在发病机制及血浆生物标记物研究取得了进一步进展。

#### 4.1. 凝血相关标记物

癌症的发生发展常常伴随着出凝血系统激活, 癌症相关脑梗死作为神经系统常见并发症已被证实可能与癌症相关高凝状态有关。明显升高的血浆 D 二聚体水平作为癌症相关脑梗死的一个显著特点一直得到持续关注, 研究发现, 隐性脑梗死患者血 D 二聚体水平明显升高合并隐匿性恶性肿瘤的可能性增加, 另外, 活动性癌症患者血 D 二聚体水平明显升高应警惕继发性脑梗死的发生[18] [19] [20]。但 D 二聚体作为癌症相关脑梗死血浆生物标记物的研究并未发现存在可以区分传统脑梗死和癌症相关脑梗死的临界值。直至 2016 年, Ito [21]同时以脑内出现多发性梗死灶的癌症患者和心房纤维颤动的患者为研究对象, 发现脑梗死急性期癌症合并脑梗死者较单纯房颤组 D 二聚体明显升高, 血浆 D 二聚体浓度  $\geq 2.0 \text{ ug/ml}$  是区分房颤性脑梗死与癌症相关脑梗死的临界值, 此研究让癌症相关脑梗死的血浆生物标志物的研究取得了阶段性进展。2017 年 Nam [22]首次探讨了 D 二聚体水平与早期神经功能恶化的关系, 前瞻性纳入的隐性脑梗死合并活动性癌症患者 109 例中, 有 34 例在入组后 3 天内出现了神经功能恶化(NIHSS 评分运动功能评分增加  $> 1$  分或 NIHSS 评分增加超过 2 分), 其 D 二聚体水平较未发生神经功能恶化组显著

升高, 随访 MRI 发现神经功能恶化组再次出现新发病灶风险增加并且多伴随明显的 D 二聚体水平升高, 提示 D 二聚体可以作为隐源性脑梗死神经功能恶化的血清标志物, 其神经功能恶化与癌症相关高凝状态有关。另外, Nam [23] 另一研究发现活动性癌症合并脑梗死患者中 30 天内死亡者 D 二聚体水平显著升高 (OR = 2.19; 95% CI, 1.46~3.28,  $P < 0.001$ ), 提示 D 二聚体或可作为活动性癌症合并脑梗死患者预后评估的血清标志物。此外, D 二聚体作为血清标志物评价预后在晚期胃癌中也有报道, D-D 治疗前水平  $< 1.5 \text{ ug/ml}$  者总生存期长于  $> 1.5 \text{ ug/ml}$  者, 化疗后第一次疗效评价, D-D 平均下降至  $2.11 \text{ ug/ml}$ , 进展性癌症者平均上升至  $2.46 \text{ ug/ml}$  [24]。可以推测, 癌细胞可以通过导致患者血液凝固性升高, 间接导致脑梗死的发生, 而血 D 二聚体水平可以作为癌症相关脑梗死的血清生物标记物, 发挥评价预后、进展等作用, 隐源性脑梗死患者血 D 二聚体水平显著升高应警惕合并隐匿性癌症, 活动性癌症患者血 D 二聚体明显升高时应注意预防脑梗死的发生。

#### 4.2. 炎症反应相关标记物

多个研究表明, 癌症合并脑梗死患者中存在慢性炎症反应及高凝状态, 多个炎症反应相关标志物可作为癌症相关脑梗死的血清生物标记物。Lee [25] 和 Kim [26] 研究发现, CRP、ESR、BNP、Fib、DD 水平在活动性癌症合并隐源性脑梗死患者中均显著升高, 提示癌症相关脑梗死的发生与慢性炎症及凝血系统激活有关。多项研究表明血小板、中性粒细胞升高的胃癌患者总体生存率明显下降, 一项 meta 分析也得出同样的结论 [27] [28] [29], 并且其中不乏并发脑血管病者, 提示癌细胞血流内分泌物可影响血小板的功能进而促进癌症相关脑梗死的发生, 但其中的机制尚不完全明确。已有研究发现中性粒细胞被激活后, 会进行程序性死亡进而释放核内的核苷酸和杀菌酶, 在胞外形成一张网络—NETs, 将入侵的细菌和真菌捕杀, 由游离 DNA、组织蛋白、蛋白颗粒组成的 NETs 各组分均被发现具有促凝血作用。Yang [30] 前瞻性纳入 48 例初治胃癌患者, 36 例健康志愿者作为对照, 留取静脉血标本建立体外 NET 模型, 检测 NET 促凝血活动度。结果显示病例组 D-二聚体均高于对照组, 病例组 NET 释放较对照组明显增多, 发现胃癌患者中性粒细胞自发的释放较多的 NETs, 可促进凝血酶的生成及纤维蛋白原的转换, 从而促进血栓性微血管病及血栓形成, 为胃癌患者发生胃癌相关脑梗死奠定基础。综上, 胃癌患者存在慢性炎症及高凝状态, CRP、DD、ESR、PLT 等在癌症相关脑梗死发病机制中的作用已初见端倪, 有望成为隐源性脑梗死患者筛查是否合并隐匿性癌症的生物标记物。目前胃癌的诊断是以病理学检查为金标准, 以彩超、CT 与 MRI 等检查为辅, 而较以上方法来说, 外周血常规检查更简便、更具推广性。如可发掘上述相关标记物作为胃癌相关脑梗死发生与否的临界值, 使外周血检查结果为胃癌相关脑梗死的诊治提供参考, 将具有重要的临床意义。

#### 4.3. 肿瘤相关标记物

肿瘤细胞本身及其相关内分泌物与癌症的生长和转移及血栓相关并发症密切相关, 具有促凝血作用的肿瘤胞外囊泡、癌粘蛋白、组织因子及癌抗原等受到重视并初步显现其意义。既往 Jovin [31] 等研究发现, 癌症患者血浆中具有黏蛋白特性的癌抗原 CA125 水平显著升高, 癌症相关脑梗死的发生可能与 CA125 升高所致血液凝固性升高有关。近期动物实验研究发现, 癌粘蛋白可诱发血小板和中性粒细胞的相互作用, 激活血小板, 形成富含血小板的微小血栓 [32]。同时多普勒超声检测显示双侧颈动脉的血栓信号明显增多, 进一步揭示血液凝固性升高导致血管内微小栓子形成是部分恶性肿瘤患者合并脑梗死的发生机制 [9]。肿瘤的胞外囊泡 (EVs) 是胞间通讯的重要介质, 协调着凝血、血管渗漏等多个病理生理进程。Bang [33] 通过流式细胞仪检测癌症合并脑梗死患者的 D 二聚体、EVs 相关标记物、组织因子等, 结果发现癌症相关脑梗死组 EVs 水平显著升高且与 DD 有关, 路径分析发现, EVs 继发的凝血障碍与癌症相关脑梗死有

关, 提示癌症细胞衍生的 EVs 可能通过继发凝血障碍引起缺血性中风, EVs 可联合 DD 作为癌症相关脑梗死血清生物标记物。

#### 4.4. 其他

目前, 高浓度同型半胱氨酸血症可通过氧化产物引起血管内皮损伤而被视为心脑血管病独立危险因素[34], Zusen 等[35]通过对 625 名脑梗死患者随访 1 年研究发现, 高同型半胱氨酸血症与脑梗死再发有关。Ziegler [36]等研究表明, 血浆同型半胱氨酸水平最高的 3/4 患者与血浆同型半胱氨酸水平最低的 1/4 患者相比, 宫颈癌发生的危险性增加 2~3 倍。在胃癌活动期, 患者食欲、消化、吸收功能的减退导致营养物质摄入不足, 使叶酸和维生素 B 的绝对含量下降, 造成 Hcy 在血液中堆积, 水平升高。因此胃癌所致的高同型半胱氨酸血症也就是联系胃癌与脑梗死的又一个桥梁。Hp 感染与胃癌存在相关性已达成共识, 有研究发现 Hp 感染亦具有促凝血作用, 与脑血管病发病相关。早在 1997 年就有学者发现 Hp 感染可能通过影响凝血系统而促进缺血性心脏病的发生[37], 近年研究发现幽门螺杆菌感染可能会引起单核细胞异常表达及凝血功能异常从而促进血栓形成[38] [39], 猜想胃癌相关脑梗死可能与幽门螺杆菌感染继发的炎症状态及凝血功能改变有关。

#### 5. 小结与展望

本文综述了胃癌相关脑梗死的研究现状, 发现活动性胃癌患者继发脑梗死或以脑梗死为首发症状而发现隐匿性胃癌并不少见, 胃癌相关脑梗死具有癌症相关脑梗死的共同特点, 即一次发病出现多血管供血区的多发性脑梗死灶、血浆 D 二聚体水平明显升高。此外, 血小板、中性粒细胞、C 反应蛋白及近期发现的 NETs、EVs 等在胃癌相关脑梗死发病机制中的作用已初见端倪, 有望成为隐匿性脑梗死患者筛查是否合并隐匿性癌症的生物标记物, 高同型半胱氨酸血症和幽门螺旋杆菌感染目前多被认为与胃癌及脑血管病均存在密切联系, 是联系胃癌与脑梗死的又一个桥梁。关于胃癌相关脑梗死的治疗的研究尚鲜有报道, 抗血小板治疗及溶栓治疗是否安全有效还需要更多的研究进一步证实。我们可以预见, 随着基础医学和临床医学对其进一步证实, 对胃癌相关脑梗死的血清生物标记物及其发病机制将会有更深入的发现。胃癌相关脑梗死血清生物标记物及发病机制的进一步阐明, 将推动胃癌相关脑卒中学术理论与临床治疗向前发展。

#### 参考文献 (References)

- [1] Lian, Z.P., Xie, Y.K., Lu, Y.X. and Shi, H.Z. (2014) Trends in the Major Causes of Death in China, 1982-2010. *Chinese Medical Journal*, **127**, 777-781.
- [2] Rogers, L. (2010) Cerebrovascular Complications in Patients with Cancer. *Seminars in Neurology*, **30**, 311-319. <https://doi.org/10.1055/s-0030-1255224>
- [3] Huang, Y., et al. (2011) Increased Risk of Stroke in Young Head and Neck Cancer Patients Treated with Radiotherapy or Chemotherapy. *Oral Oncology*, **47**, 1092-1097. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2011.07.024>
- [4] Guo, Y., et al. (2014) Predictive Value of Plasma d-Dimer Levels for Cancer-Related Stroke: A 3-Year Retrospective Study. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, **23**, e249-e254. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2013.10.022>
- [5] Kim, J., et al. (2013) Clinical Manifestation of Cancer Related Stroke: Retrospective Case-Control Study. *Journal of Neuro-Oncology*, **111**, 295-301. <https://doi.org/10.1007/s11060-012-1011-4>
- [6] Kwon, H., Kang, B.S. and Yoon, B. (2007) Stroke as the First Manifestation of Concealed Cancer. *Journal of Neurological Sciences*, **258**, 80-83. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2007.02.035>
- [7] Hong, C., Tsai, L. and Jeng, J. (2009) Patterns of Acute Cerebral Infarcts in Patients with Active Malignancy Using Diffusion-Weighted Imaging. *Cerebrovascular Diseases*, **28**, 411-416. <https://doi.org/10.1159/000235629>
- [8] Stergiopoulos, K., Vasu, S., Bilfinger, V.T. and Poon, M. (2011) Embolic Stroke in a Patient with Metastatic Renal

Cell Cancer. *Hellenic Journal of Cardiology*, **52**, 256-258.

- [9] Seok, J.M., Kim, S.G., Kim, J.W. and Chung, C.-S. (2010) Coagulopathy and Embolic Signal in Cancer Patients with Ischemic Stroke. *Annals of Neurology*, **68**, 213-219. <https://doi.org/10.1002/ana.22050>
- [10] Jp, G. (1993) The Diagnosis and Treatment of Stroke in a Patient with Cancer: Nonbacterial Thrombotic Endocarditis (NBTE): A Case Report and Review. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, **95**, 315-318. [https://doi.org/10.1016/0303-8467\(93\)90108-S](https://doi.org/10.1016/0303-8467(93)90108-S)
- [11] María Blanca Piazuelo, P.C. (2013) Gastric Cancer: Overview. *Colombia Médica*, **44**, 192.
- [12] Kuan, A., et al. (2015) Risk of Ischemic Stroke in Patients with Gastric Cancer. *Medicine*, **94**, e1336. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000001336>
- [13] Nakane, H., Yoshida, F., Okada, Y. and Tsuneyoshi, M. (1989) An Autopsy Case of Gastric Cancer with Disseminated Intravascular Coagulation, Multiple Cerebral Embolism and Fungal Endocarditis. *Nihon Naika Gakkai Zasshi*, **78**, 523.
- [14] Terasawa, Y., Iguchi, Y., Matsumoto, N., Inoue, T. and Kimura, K. (2007) Case of Hemodynamic Brain Infarction Diagnosed by Transcranial Doppler. *Rinsho Shinkeigaku*, **47**, 336.
- [15] Ukai, K., et al. (2013) Total Palliative Care for a Patient with Multiple Cerebral Infarctions That Occurred Repeatedly in Association with Gastric Cancer (Trousseau's syndrome). *Palliative and Supportive Care*, **11**, 169. <https://doi.org/10.1017/S1478951512000624>
- [16] Kawasaki, A., et al. (2014) Co-Occurrence of Multiple Cerebral Infarctions Due to Hypercoagulability Associated with Malignancy and Meningeal Carcinomatosis as the Initial Manifestation of Gastric Cancer. *BMC Neurology*, **160**, 1471. <https://doi.org/10.1186/s12883-014-0160-9>
- [17] Zöller, B., Ji, J., Sundquist, J. and Sundquist, K. (2012) Risk of Haemorrhagic and Ischaemic Stroke in Patients with Cancer: A Nationwide Follow-Up Study from Sweden. *European Journal of Cancer*, **48**, 1875. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2012.01.005>
- [18] Kim, S.J., Park, J.H., Lee, M.-J., Park, Y.G., Ahn, M.-J. and Bang, O.Y. (2012) Clues to Occult Cancer in Patients with Ischemic Stroke. *PLoS ONE*, **7**, e44959.
- [19] Gon, Y., et al. (2017) Plasma D-Dimer Levels and Ischaemic Lesions in Multiple Vascular Regions Can Predict Occult Cancer in Patients with Cryptogenic Stroke. *European Journal of Neurology*, **24**, 503. <https://doi.org/10.1111/ene.13234>
- [20] Kim, S.G., et al. (2010) Ischemic Stroke in Cancer Patients with and without Conventional Mechanisms: A Multicenter Study in Korea. *Stroke*, **41**, 798.
- [21] Ito, S., et al. (2016) Differentiation of Cancer from Atrial Fibrillation in Patients with Acute Multifocal Stroke. *Journal of the Neurological Sciences*, **368**, 344. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2016.07.054>
- [22] Nam, K.-W., Kim, C.K., Kim, T.J., An, S.J., Demchuk, A.M., Kim, Y., Jung, S., Han, M.-K., Ko, S.-B. and Yoo, B.-W. (2017) D-Dimer as a Predictor of Early Neurologic Deterioration in Cryptogenic Stroke with Active Cancer. *European Journal of Neurology*, **24**, 205. <https://doi.org/10.1111/ene.13184>
- [23] Nam, K.W., et al. (2017) Predictors of 30-Day Mortality and the Risk of Recurrent Systemic Thromboembolism in Cancer Patients Suffering Acute Ischemic Stroke. *PLoS ONE*, **12**, e0172793. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0172793>
- [24] Go, S.-I., et al. (2015) D-Dimer Can Serve as a Prognostic and Predictive Biomarker for Metastatic Gastric Cancer Treated by Chemotherapy. *Medicine*, **94** e951.
- [25] Lee, E.-J., Nah, H.-W., Kwon, J.-Y., Kang, D., et al. (2014) Ischemic Stroke in Patients with Cancer: Is It Different from Usual Strokes. *International Journal of Stroke*, **9**, 406. <https://doi.org/10.1111/ijs.12124>
- [26] Kim, K. and Lee, J.-H. (2014) Risk Factors and Biomarkers of Ischemic Stroke in Cancer Patients. *Journal of Stroke*, **16**, 91. <https://doi.org/10.5853/jos.2014.16.2.91>
- [27] Ishizuka, M., Oyama, Y., Abe, A. and Kubota, K. (2014) Combination of Platelet Count and Neutrophil to Lymphocyte Ratio is a Useful Predictor of Postoperative Survival in Patients Undergoing Surgery for Gastric Cancer. *Journal of Surgical Oncology*, **110**, 935.
- [28] Pang, W., et al. (2016) Combination of Preoperative Platelet/Lymphocyte and Neutrophil/Lymphocyte Rates and Tumor-Related Factors to Predict Lymph Node Metastasis in Patients with Gastric Cancer. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*, **28**, 493. <https://doi.org/10.1097/MEG.0000000000000563>
- [29] Zhang, X.-J., Liu, Y.-G., Shi, X.-J., Chen, X.-W., Zhou, D. and Zhu, D.-J., (2015) The Prognostic Role of Neutrophils to Lymphocytes Ratio and Platelet Count in Gastric Cancer: A Meta-Analysis. *International Journal of Surgery*, **21**, 84. <https://doi.org/10.1016/j.ijsu.2015.07.681>
- [30] Yang, C.F., Sun, W.Y. and Cui, W. (2015) Procoagulant Role of Neutrophil Extracellular Traps in Patients with Gastric Cancer. *International Journal of Clinical and Experimental Pathology*, **11**, 14075.

- [31] Jovin, T.G., Boosupalli, V., Zivkovic, S.A. and Wechsler, L.R. (2005) High Titers of CA-125 May Be Associated with Recurrent Ischemic Strokes in Patients with Cancer. *Neurology*, **64**, 1944.
- [32] Shao, B.J., *et al.* (2011) Carcinoma Mucins Trigger Reciprocal Activation of Platelets and Neutrophils in a Murine Model of Trousseau Syndrome. *Blood*, **118**, 4015.
- [33] Bang, O.Y., *et al.* (2016) Cancer Cell-Derived Extracellular Vesicles Are Associated with Coagulopathy Causing Ischemic Stroke via Tissue Factor-Independent Way: The OASIS-CANCER Study. *PLoS ONE*, **11**, e159170. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0159170>
- [34] Zhong, C.K., *et al.* (2014) High Homocysteine and Blood Pressure Related to Poor Outcome of Acute Ischemia Stroke in Chinese Population. *PLoS ONE*, **9**, e107498. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0107498>
- [35] Ye, Z.S., Zhang, Z.Z., Zhang, H. and Hao, Y.G. (2017) Prognostic Value of C-Reactive Protein and Homocysteine in Large-Artery Atherosclerotic Stroke: A Prospective Observational Study. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, **26**, 618. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2016.11.016>
- [36] Ziegler, R.G., Weinstein, S.J. and Fears, T.R. (2002) Nutritional and Genetic Inefficiencies in One-Carbon Metabolism and Cervical Cancer Risk. *The Journal of Nutrition*, **132**, 2345. <https://doi.org/10.1093/jn/132.8.2345S>
- [37] Parente, F., *et al.* (1997) *Helicobacter pylori* Infection and Coagulation in Healthy People. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, **314**, 1318.
- [38] Consolazio, A., Borgia, M.C., Ferro, D., *et al.* (2004) Increased Thrombin Generation and Circulating Levels of Tumour Necrosis Factor- $\alpha$  in Patients with Chronic *Helicobacter pylori*-Positive Gastritis. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, **20**, 289. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2004.02074.x>
- [39] Coluccia, M., *et al.* (2005) Changes in Coagulation-Fibrinolysis Balance in Blood Mononuclear Cells and in Gastric Mucosa from Patients with *Helicobacter pylori* Infection. *Thrombosis Research*, **116**, 471. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2005.02.008>

#### 知网检索的两种方式:

1. 打开知网页面 <http://kns.cnki.net/kns/brief/result.aspx?dbPrefix=WWJD>  
下拉列表框选择: [ISSN], 输入期刊 ISSN: 2169-8821, 即可查询
2. 打开知网首页 <http://cnki.net/>  
左侧“国际文献总库”进入, 输入文章标题, 即可查询

投稿请点击: <http://www.hanspub.org/Submission.aspx>

期刊邮箱: [acrpo@hanspub.org](mailto:acrpo@hanspub.org)