

·论 著·

# 血浆D-二聚体及血小板/淋巴细胞比值对急性缺血性脑卒中青年患者预后的预测作用

王丽之 胡灵芝 吕美艳 方杭 徐国强

**[摘要]** 目的 探讨血浆D-二聚体(D-D)及血小板/淋巴细胞比值(PLR)对急性缺血性脑卒中(AIS)青年患者预后的预测作用。方法 选取接受静脉注射重组组织纤溶酶原激活剂治疗的动脉硬化性AIS患者90例,根据术后3个月的改良Rankin量表(MRS)评分将患者分为预后良好组和预后不良组,计算PLR和测定D-D的水平,分析二者与AIS青年患者临床病理参数间的关系,进行多因素logistic回归分析探讨AIS患者预后影响,应用受试者工作特征曲线(ROC)评估PLR和D-D对AIS的预后的预测价值。结果 90例动脉硬化性AIS患者中73例预后良好,17例预后不良;预后不良组患者的心房颤动患病率、美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分、PLR和D-D均高于预后良好组患者,差异均有统计学意义( $\chi^2=7.20$ ,  $t$ 分别=5.18、9.48、3.53,  $P$ 均 $<0.05$ )。logistic回归分析显示,PLR和D-D是AIS青年患者不良预后的危险因素( $OR$ 分别=1.23、1.71,  $P$ 均 $<0.05$ )。PLR和D-D诊断AIS青年患者预后的ROC曲线下面积分别为0.81和0.84;采用PLR和D-D联合诊断的灵敏度和特异度分别为89.21%、80.49%,均高于D-D、PLR单独检测比较,差异均有统计学意义( $\chi^2$ 分别=7.23、5.12、6.85、4.79,  $P$ 均 $<0.05$ )。结论 PLR和D-D可作为预测AIS青年患者预后的预测因子,二者联合使用可以提高预测AIS青年患者预后价值。

**[关键词]** D-二聚体; 血小板/淋巴细胞比值; 急性缺血性脑卒中; 青年患者; 预后

**Predictive effect of plasma D-dimer and platelet/lymphocyte ratio on prognosis in young patients with acute ischemic stroke** WANG Lizhi, HU Lingzhi, LYV Meiyang, et al. Department of Laboratory, Yongkang First People's Hospital, Yongkang 321300, China.

**[Abstract]** **Objective** To investigate the predictive effect of plasma D-dimer (D-D) and platelet/lymphocyte ratio (PLR) on prognosis in young patients with acute ischemic stroke (AIS). **Methods** Ninety patients with arteriosclerotic AIS who received intravenous injection of recombinant tissue plasminogen activator were selected and divided into a good prognosis group and a poor prognosis group according to the MRS score 3 months after surgery. PLR and D-D levels were calculated, and the relationship between the two parameters and clinicopathological parameters of AIS young patients was analyzed. Multivariate logistic regression analysis was used to explore the prognostic effect factors of AIS patients, and receiver operating characteristic curve (ROC curve) was used to evaluate the predictive value of PLR and D-D for the prognosis of AIS. **Results** Of 90 AIS patients, 73 cases had a good prognosis and 17 cases had a poor prognosis. The atrial fibrillation prevalence, NIHSS score, PLR, and D-D in the poor prognosis group were higher than those in the good prognosis group ( $\chi^2=7.20$ ,  $t=5.18, 9.48, 3.53$ ,  $P<0.05$ ). PLR and D-D were independent risk factors for poor prognosis in young patients with AIS ( $OR=1.23, 1.71$ ,  $P<0.05$ ). The area under the ROC curve of PLR and D-D for diagnosing the prognosis of young patients with AIS were 0.81 and 0.84, respectively. The sensitivity and specificity of PLR combined with D-D for diagnosing the prognosis of young patients with AIS were 89.21% and 80.49%, which were higher than those of PLR or D-D single detection ( $\chi^2=7.23, 5.12, 6.85, 4.79$ ,  $P<0.05$ ). **Conclusion** PLR and D-D can be used as predictors for the prognosis of young patients with AIS, and the combined detection of the two indicators can improve the

prognostic value.

**[Key words]** D-dimer; platelet/lymphocyte ratio; acute ischemic stroke; young patients; prognosis

DOI: 10.13558/j.cnki.issn1672-3686.2021.001.004

作者单位: 321300 浙江永康, 永康市第一人民医院检验科(王丽之、吕美艳、方杭); 永康市第一人民医院神经内科(胡灵芝、徐国强)

急性缺血性脑卒中(acute ischemic stroke, AIS)患者中,青年患者占10%~14%,而青年AIS患者的预后并非均优于老年人,对可能出现不良预后的AIS青年患者尽早进行预测和干预,对改善预后具有重要意义<sup>[1]</sup>。临床研究表明,D-二聚体(D-dimer, D-D)水平与脑卒中后预后之间存在相关性<sup>[2]</sup>。血小板/淋巴细胞比值(platelet/lymphocyte ratio, PLR)被认为是一种AIS预后预测的潜在标志物<sup>[3]</sup>。但目前关于D-D和PLR在AIS预后中的意义尚不明确。因此,本次研究通过检测D-D和PLR在青年AIS患者中的水平,探讨其是否可以作为评价青年AIS患者预后的指标。现报道如下。

## 1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2016年5月至2019年12月在永康市第一人民医院接受静脉注射重组组织型纤溶酶原激活剂(recombinant tissue plasminogen activator, rtPA)的动脉硬化性AIS患者90例,其中男性72例、女性18例;年龄18~45岁,平均年龄(38.15±6.73)岁。入选标准为:①所有患者均符合AIS诊断标准<sup>[4]</sup>;②首次发病,在发病24 h内到院就诊;③临床资料及血常规检查结果完整。排除标准为:①入院前2周内感染史及入院期间感染的患者;②排除脑出血、血液病或肿瘤引起的出血患者;③溶栓后接受血管内血栓切除术的患者;④患有严重肝、肾、心疾病及近期做过大手术患者。本次研究获得本院医学伦理学委员会批准。

1.2 神经功能缺损程度及预后评价 由2名神经内科医师(在神经内科工作时间大于5年)在入院24 h内采用美国国立卫生研究院卒中量表(national institute of health stroke scale, NIHSS)对所有患者神经功能缺损程度进行评分。在发病3个月后采用改良Rankin量表(modified Rankin scale, MRS)对所有患者进行生活依赖评分,并进行死亡登记,已出院患者进行电话随访。预后良好定义为MRS评分<3分;预后不良定义为死亡(由脑梗死疾病本身或其并发症引起)或MRS评分≥3分。根据MRS评分将患者分为预后良好组和预后不良组。比较两组患者基线人口学资料、血管危险因素(包括高血压、糖尿病、心房颤动、冠状动脉疾病史、吸烟习惯、是否血脂异常)及实验室资料。计算两组PLR和测定D-D的水平,分析二者与AIS青年患者临床病理参数间的关系,进行多因素logistic回归分析探讨AIS患者预后

影响。

1.3 统计学方法 采用SPSS 23.0统计学软件进行数据分析。计量资料以均数±标准差( $\bar{x}\pm s$ )表示。计量资料比较采用 $t$ 检验;计数资料比较采用 $\chi^2$ 检验。采用多因素logistic回归分析AIS青年患者预后影响因素。绘制出研究对象受试者工作特征(ROC曲线),确定PLR和D-D对诊断AIS预后的最佳截点,计算灵敏度和特异度。设 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 术后随访3个月后,90例动脉硬化性AIS患者中预后良好73例,列为预后良好组;预后不良17例列为预后不良组。两组患者的基本资料及PLR和D-D的比较见表1。

表1 两组患者的一般资料及PLR和D-D的比较

指标	预后不良组 (n=17)	预后良好组 (n=73)
年龄/岁	38.73 ± 5.84	40.46 ± 5.62
性别(男/女)	14/3	58/15
体重指数/kg/m <sup>2</sup>	24.90 ± 3.75	24.82 ± 3.43
发生脑卒中至抽血时间/h	12.97 ± 1.25	14.35 ± 3.46
NIHSS评分/分	16.74 ± 2.06*	8.52 ± 0.95
高血压/例(%)	13(76.47)	26(35.61)
吸烟/例(%)	3(17.65)	17(23.29)
糖尿病/例(%)	7(41.18)	19(26.03)
血脂异常/例(%)	7(41.18)	22(30.17)
心房颤动/例(%)	9(52.94)*	30(41.10)
冠心病/例(%)	4(23.53)	12(16.44)
PLR	145.42 ± 26.80*	133.39 ± 23.17
D-D/μg/ml	1.45 ± 0.54*	0.79 ± 0.09

注: \*:与预后良好组比较,  $P<0.05$ 。

由表1可见,预后不良组患者心房颤动患病率、NIHSS评分、PLR和D-D水平高于预后良好组患者,差异均有统计学意义( $\chi^2=7.20$ ,  $t$ 分别=5.18、9.48、3.53,  $P$ 均<0.05)。预后良好组患者的年龄、体重指数、发生脑卒中至抽血时间、性别、高血压比例、吸烟比例、糖尿病比例、血脂异常比例、冠心病发生率与预后不良组比较,差异均无统计学意义( $t$ 分别=1.08、1.53、0.87,  $\chi^2$ 分别=0.43、1.91、1.48、1.04、0.67、0.38,  $P$ 均>0.05)。

2.2 AIS青年患者预后的多因素logistic回归分析见表2

表2 AIS青年患者预后的多因素 logistic 回归分析

因素	$\beta$	SE	Wald $\chi^2$	P	OR	95%CI
NIHSS评分	0.20	0.17	0.76	>0.05	1.23	0.88 ~ 1.72
心房颤动	0.39	0.21	0.52	>0.05	1.47	0.97 ~ 2.24
PLR	0.20	0.10	7.97	<0.05	1.23	1.02 ~ 1.48
D-D	0.53	0.14	4.43	<0.05	1.71	1.31 ~ 2.23

由表2可见, logistic 回归分析结果显示, PLR和D-D是AIS青年患者不良预后的危险因素(OR分别为1.23、1.71,  $P$ 均<0.05)。

2.3 PLR和D-D诊断AIS青年患者预后的ROC曲线见图1

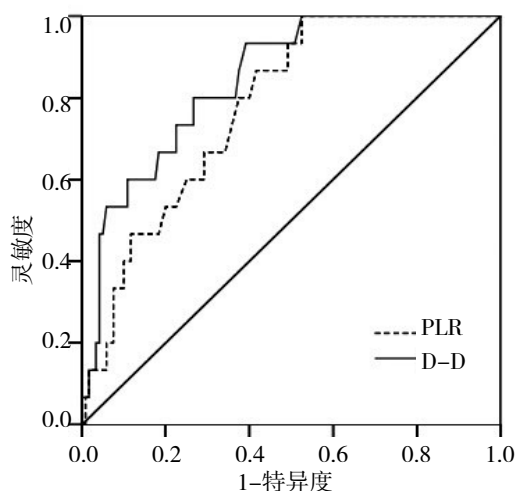


图1 PLR和D-D诊断AIS青年患者预后的ROC曲线

由图1可见, PLR和D-D诊断AIS青年患者预后的ROC曲线下面积分别为0.81和0.84,最佳临界值分别为144.52和1.33  $\mu\text{g/ml}$ ,对AIS青年患者预后有一定的诊断价值。D-D单独诊断AIS青年患者预后的灵敏度和特异度分别为76.50%和73.28%,均高于PLR的72.54%和66.57%,差异均有统计学意义( $\chi^2$ 分别=3.96、4.85,  $P$ 均<0.05);采用联合诊断后灵敏度和特异度分别为89.21%、80.49%,与单独检测比较,差异均有统计学意义( $\chi^2$ 分别=7.23、5.12、6.85、4.79,  $P$ 均<0.05)。

### 3 讨论

静脉注射rt-PA已成为AIS患者公认的标准治疗方法,rt-PA虽然改善了AIS患者的预后,但也有溶栓后出血的危险。AIS后预后不良可能与rt-PA使用后出血和炎症反应相关。D-D是一种纤维蛋白降解产物,它存在于血凝块被纤维蛋白溶解降解后的血液中。体内研究表明,D-D的存在反映了血栓活性<sup>[5]</sup>。然而,关于D-D与接受溶栓治疗的

AIS患者预后之间的关系的数据有限。炎症是由血小板释放许多介质引起,PLR作为一种潜在的标志物来预测炎症的增加。本次研究发现,入院时的高PLR和D-D与3个月时的不良结果高度相关,高PLR(>144.52)和高D-D(>1.33  $\mu\text{g/ml}$ )水平患者在AIS术后3个月出现不良结局的风险较高。

炎症和血凝是缺血性脑卒中病理生理的主要因素。最近的临床试验表明,较高的PLR值对动脉粥样硬化和心血管疾病的预后、严重程度和死亡率具有预测能力<sup>[6]</sup>。淋巴细胞和血小板作为炎细胞的重要组成部分,AIS发病后,迅速进入缺血脑组织,同时可以通过产生炎症介质来加重脑损伤,当炎症介质耗损或被阻止时,缺血性脑损伤后梗死面积减小<sup>[7]</sup>。目前,PLR被认为是一种很好的标志物,高PLR值代表AIS后血小板计数高,淋巴细胞计数低。既往研究表明,血小板的增多会释放高水平的基质金属蛋白9、自由基、细胞因子、趋化因子等炎症反应介质,导致AIS后神经元细胞死亡,血脑屏障破坏<sup>[8]</sup>。脑损伤、脑水肿和AIS后出血转化与不良预后密切相关,并与缺血性脑卒中的发病率和死亡率增加有关。这是PLR值高的患者3个月预后差的原因之一。此外,低淋巴细胞计数表明保护性淋巴细胞如调节性T细胞和调节性B细胞的减少,这是梗死体积减少和神经功能缺损改善的原因<sup>[9]</sup>。近期研究显示,低淋巴细胞计数与急性脑出血患者3个月的预后也有相关性,与本次研究结果一致<sup>[10]</sup>。

虽然在AIS患者D-D水平升高与不良预后的关系机制尚不明确,但D-D水平升高可能与多种因素有关<sup>[11]</sup>。首先,AIS患者D-D水平与梗死体积呈正相关关系;其次,D-D的增加是全高凝性的一个指标,因此可以在系统或脑血管中重新反映是否存在凝血病或正在形成血栓;第三,D-D可激活炎症,D-D的存在可以刺激单核细胞合成和释放促炎细胞因子,如白细胞介素-6和白细胞介素-1;第四,高D-D水平可能表明血栓对内源性纤溶系统溶栓的耐受性较高。因此,D-D与PLR水平的变化存在一定的关联性。研究显示,D-D水平较高可以预测急性心肌梗死的预后<sup>[12]</sup>。D-D具有体外激活耐受性高、半衰期较长的优点,很少在健康人的血脑屏障中升高<sup>[13]</sup>。同时,D-D与PLR检测简单,在普通实验室中很容易进行。

本次研究也存在一定的局限性,本次研究样本量较少,且为单一医疗机构数据,同时,本次研究未

考虑环境因素等的影响,这些均可能会导致研究结果出现偏倚。因此,本次研究将在后续研究中采用多中心,大样本,多因素研究来验证此结论。

综上所述,PLR和D-D在AIS青年预后不良患者呈高表达,可以作为AIS预后判断的指标,二者联合使用可以提高AIS预后判断价值,可能作为AIS发生发展相关的生物标志物。但为了验证本次研究的发现,还需要进行更大范围的研究,将在后续研究中进行完善。

#### 参考文献

- 1 梁萌,左朦,赵娜娜,等.青年缺血性卒中患者早期不良结局的相关因素分析[J].中国脑血管病杂志,2017,14(8):143-148.
- 2 Yuan W, Shi ZH. The relationship between plasma D-dimer levels and outcome of Chinese acute ischemic stroke patients in different stroke subtypes[J]. J Neural Transm, 2014, 121(4):409-413.
- 3 Altintas O, Altintas MO, Tasal A, et al. The relationship of platelet-to-lymphocyte ratio with clinical outcome and final infarct core in acute ischemic stroke patients who have undergone endovascular therapy[J]. Neurol Res, 2016, 38(9):759-765.
- 4 中华医学会神经病学分会.中国急性缺血性脑卒中诊治指南2014[S].中华神经科杂志,2015,48(4):246-257.
- 5 Decker CG, Levine AJ, Maynard HD, et al. Fibroblast growth factor 2 dimer with superagonist in a vitro activity improves granulation tissue formation during wound healing [J]. Biomaterials, 2016, 81(1):157-168.
- 6 Turkmen K, Erdur FM, Ozcicek F, et al. Platelet-to-lymphocyte ratio better predicts inflammation than neutrophil-to-lymphocyte ratio in end-stage renal disease patients[J]. Hemodial Int, 2013, 17(3):391-396.
- 7 Baek BH, Kim HS, Yoon W, et al. Inflammatory mediator expression within retrieved clots in acute ischemic stroke [J]. Ann Clin Transl Neurol, 2018, 5(3):273-279.
- 8 Nurden AT. The biology of the platelet with special reference to inflammation, wound healing and immunity[J]. Front Biosci, 2018, 23(2):726-751.
- 9 Kristbjörg B, Benkhoucha M, Merkler D, et al. B cell-derived transforming growth factor- $\beta$ 1 expression limits the induction phase of autoimmune neuroinflammation[J]. Sci Rep, 2016, 6(3):34594-34599.
- 10 Lattanzi S, Cagnetti C, Provinciali L, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and neurological deterioration following acute cerebral hemorrhage[J]. Oncotarget, 2017, 8(34):57489-57494.
- 11 Takeuchi D, Inai K, Shinohara T, et al. Blood coagulation abnormalities and the usefulness of D-dimer level for detecting intracardiac thrombosis in adult Fontan patients [J]. Int J Card, 2016, 224(17):139-144.
- 12 Reihani H, Shamloo AS, Keshmiri A. Diagnostic value of D-Dimer in acute myocardial infarction among patients with suspected acute coronary syndrome[J]. Cardiol Res, 2018, 9(1):17-21.
- 13 Soomro AY, Guerchicoff A, Nichols DJ, et al. The current role and future prospects of D-Dimer biomarker[J]. Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother, 2015, 39(5):157-162.

(收稿日期 2020-07-26)

(本文编辑 蔡华波)