



[DOI]10.3969/j.issn.1001-9057.2024.08.010

http://www.lcnkz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2024.08.010

· 论著 ·

急性缺血性脑卒中患者血清 D-二聚体、中性粒细胞与淋巴细胞比值、C 反应蛋白/白蛋白与静脉溶栓预后的相关性分析

杨光 陈奎

【摘要】 目的 探讨急性缺血性脑卒中(AIS)患者血清 D-二聚体、中性粒细胞与淋巴细胞比值(NLR)、C 反应蛋白/白蛋白(CRP/Alb)与静脉溶栓预后的相关性。方法 根据预后情况将 98 例急诊行静脉溶栓治疗的 AIS 患者分成预后良好组(71 例)和预后不良组(27 例)。比较两组患者一般临床资料、实验室检查指标、NLR 及 CRP/Alb。采用多因素 logistic 回归分析评估 AIS 患者静脉溶栓预后的影响因素;采用受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 D-二聚体、NLR、CRP/Alb 对 AIS 患者静脉溶栓预后的预测价值。结果 预后不良组发病至静脉溶栓时间(ONT)、基线美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分、D-二聚体、NLR、CRP/Alb 及大动脉粥样硬化型患者比例均高于预后良好组,小动脉闭塞型患者比例低于预后良好组($P < 0.05$)。多因素 logistic 回归分析结果显示,ONT、基线 NIHSS 评分、短暂性脑缺血发作的病因分型(TOAST 分型)、小动脉闭塞型、D-二聚体、NLR、CRP/Alb 均为 AIS 患者静脉溶栓预后的影响因素($P < 0.05$)。ROC 曲线分析结果显示,D-二聚体、NLR、CRP/Alb 对 AIS 患者静脉溶栓预后均具有一定预测价值,且三者联合预测价值最高($P < 0.01$)。结论 高血清 D-二聚体、NLR、CRP/Alb 均为 AIS 患者静脉溶栓预后不良的独立危险因素,三者联合检测对患者预后具有较高预测价值。

【关键词】 急性缺血性脑卒中; D-二聚体; 中性粒细胞与淋巴细胞比值; C 反应蛋白/白蛋白; 静脉溶栓; 预后

[中图分类号] R572

[文献标识码] A

急性缺血性脑卒中(AIS)系临床常见脑卒中类型,具有起病急、进展快、预后差等特点。时间窗内静脉溶栓治疗是目前治疗 AIS 最为有效的方法,但仍有部分患者溶栓治疗后预后欠佳^[1]。因此,寻找能早期预测 AIS 患者静脉溶栓预后的指标成为临床研究热点^[2]。研究表明,AIS 患者凝血-纤溶系统功能水平对病情进展和预后具有较大影响,D-二聚体为机体凝血、纤溶状态的标志物之一^[3],其在 AIS 患者中水平变化可能对患者预后具有提示作用^[4]。此外,有研究表明,炎症反应对 AIS 发生、发展具有重要影响。中性粒细胞与淋巴细胞比值(NLR)及 C 反应蛋白/白蛋白(CRP/Alb)均为反映炎症反应程度的生物标志物^[5-6],已有研究表明两者可能与 AIS 患者预后有关^[7-8]。本研究探讨血清 D-二聚体、NLR、CRP/Alb 对 AIS 患者静脉溶栓预后的相关性及其预测价值。

对象与方法

1. 对象:回顾性分析 2020 年 1 月~2022 年 1 月我院急诊行静脉溶栓治疗的 AIS 患者 98 例,其中男 57 例、女 41 例,年龄 46~82 岁,平均年龄(64.07 ± 7.06)岁。纳入标准:(1)均符合《中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018》^[9]中 AIS 的诊断标准;(2)溶栓时间窗 ≤ 4.5 h;(3)临床资料完整。排除标准:(1)已证实存在脑出血或出血倾向;(2)既往有卒中史;(3)合并恶性肿瘤或严重心脏、肝脏、肾脏功能障碍;(4)静脉溶栓禁忌。本研究经我院医学伦理委员会审核批准。

2. 方法:收集所有急诊患者入院后一般临床资料[性别、年龄、BMI、发病至静脉溶栓时间(ONT)、基线美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分、短暂性脑缺血发作的病因分型(TOAST 分型)、梗死部位、吸烟史、饮酒史、既往病史(高血压、糖尿病、冠心病、房颤)、收缩压(SBP)、舒张压(DBP)]及实验室检查指标[空腹血糖(FPG)、总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、高

密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C) 及血清 D-二聚体、中性粒细胞计数、淋巴细胞计数、CRP、Alb], 并计算 NLR 和 CRP/Alb。静脉溶栓治疗 90 d 后, 采用改良 Rankin 量表 (mRS) 对患者预后情况进行评估, 根据预后情况将所有患者分为预后良好组 (mRS 评分 ≤ 2 分, 71 例) 和预后不良组 (2 分 $< mRS$ 评分 ≤ 6 分, 27 例)。

3. 统计学处理: 应用 SPSS 22.0 软件进行统计分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用独立样本 t 检验; 计数资料以例数和百分比表示, 组间比较采用 χ^2 检验。采用多因素 logistic 回归分析评估 AIS 患者静脉溶栓预后的影响因素; 采用受试者工作特征 (ROC) 曲线分析血清 D-二聚体、NLR、CRP/Alb 对 AIS 患者静脉溶栓预后的预测价值。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 两组 AIS 患者一般临床资料和实验室检查指标比较: 预后不良组 ONT、基线 NIHSS 评分、D-二聚体、NLR、CRP/Alb 及大动脉粥样硬化型患者比例均高于预后良好组, 小动脉闭塞型患者比例低于预后良好组 ($P < 0.05$), 两组患者其余资料比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 1。

2. AIS 患者静脉溶栓预后的影响因素分析: 多因素 logistic 回归分析结果显示, ONT、基线 NIHSS 评分、TOAST 分型、小动脉闭塞型、D-二聚体、NLR、CRP/Alb 均为 AIS 患者静脉溶栓预后的影响因素 ($P < 0.05$)。见表 2。

3. 血清 D-二聚体、NLR、CRP/Alb 对 AIS 患者静脉溶栓预后的预测价值: ROC 曲线分析结果显示, 血清 D-二聚体、NLR、CRP/Alb 预测 AIS 患者静脉溶栓预后

表 2 AIS 患者静脉溶栓预后的多因素 logistic 回归分析

因素	β 值	S. E.	Wald 值	P 值	OR 值	95% CI
ONT	4.817	1.074	13.559	< 0.001	5.718	1.178 ~ 5.594
基线 NIHSS 评分	1.144	0.376	11.557	< 0.001	2.813	1.631 ~ 3.775
TOAST 分型	-	-	5.317	0.043	-	-
心源性栓塞型	-1.003	0.689	1.504	0.369	0.496	0.104 ~ 1.869
小动脉闭塞型	-1.671	0.671	8.559	0.003	1.718	0.960 ~ 3.076
D-二聚体	6.305	1.317	15.493	< 0.001	5.489	2.903 ~ 4.852
NLR	2.113	0.503	13.841	< 0.001	4.378	1.489 ~ 7.637
CRP/Alb	1.780	2.195	16.559	< 0.001	7.884	2.784 ~ 6.771
常量	-16.267	3.521	21.347	< 0.001	< 0.001	-

的 AUC 均较高 (> 0.7), 对应敏感度分别为 85.2%、55.6%、63.0%, 特异度分别为 57.7%、90.8%、90.1%。将三项指标纳入 logistic 回归分析模型, 根据公式三项联合参数 = $6.305 \times D\text{-二聚体 (mg/L)} + 2.113 \times NLR + 1.780 \times CRP/Alb$, 发现三者联合预测的 AUC、敏感度及特异度均高于各指标单一预测 ($P < 0.01$)。见表 3。

表 3 血清 D-二聚体、NLR、CRP/Alb 及三者联合对 AIS 患者静脉溶栓预后的预测价值

指标	AUC	95% CI	P 值	最佳截断值	敏感度	特异度	约登指数
D-二聚体	0.810	0.715 ~ 0.905	< 0.001	0.325 mg/L	0.852	0.577	0.503
NLR	0.820	0.723 ~ 0.916	< 0.001	3.400	0.556	0.908	0.556
CRP/Alb	0.845	0.754 ~ 0.935	< 0.001	0.325	0.630	0.901	0.531
三者联合	0.906	0.829 ~ 0.982	< 0.001	1.263	0.926	0.917	0.739

讨 论

国内外众多指南均推荐时间窗内静脉溶栓作为 AIS 首选治疗方式, 其可恢复血流灌注, 促进血管再

表 1 两组 AIS 患者一般临床资料和实验室检查指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	性别 (男/女)	年龄 (岁)	BMI (kg/m ²)	SBP (mmHg)	DBP (mmHg)	ONT (h)	基线 NIHSS 评分 (分)	TOAST 分型 [例, (%)]		
									大动脉粥样硬化型	心源性栓塞型	小动脉闭塞型
预后良好组	71	41/30	64.14 \pm 7.01	22.10 \pm 2.08	132.1 \pm 10.0	84.6 \pm 7.0	2.16 \pm 0.35	9.06 \pm 1.96	19(26.76)	9(12.68)	43(60.56)
预后不良组	27	16/11	63.89 \pm 7.33	22.35 \pm 2.35	129.0 \pm 12.1	85.1 \pm 8.1	3.10 \pm 0.58	14.04 \pm 3.03	16(59.26)	3(11.11)	8(29.63)
χ^2/t 值		0.018	0.157	0.509	1.276	0.301	9.776	9.588	8.999	0.045	7.500
P 值		0.892	0.876	0.612	0.205	0.764	< 0.001	< 0.001	0.003	0.833	0.006
组别	例数	梗死部位 [例, (%)]		吸烟史 [例, (%)]	饮酒史 [例, (%)]	既往病史 [例, (%)]					
		前循环	后循环			高血压	糖尿病	冠心病	房颤		
预后良好组	71	47(66.20)	24(33.80)	31(43.66)	37(52.11)	42(59.15)	20(28.17)	22(30.99)	14(19.72)		
预后不良组	27	19(70.37)	8(29.63)	12(44.44)	14(51.85)	15(55.56)	8(29.63)	8(29.63)	5(18.52)		
χ^2/t 值		0.155		0.005	0.001	0.104	0.020	0.017	0.018		
P 值		0.694		0.944	0.982	0.747	0.886	0.896	0.893		
组别	例数	FPG (mmol/L)	TC (mmol/L)	TG (mmol/L)	HDL-C (mmol/L)	LDL-C (mmol/L)	D-二聚体 (mg/L)	NLR	CRP/Alb		
预后良好组	71	5.44 \pm 0.81	4.45 \pm 1.07	1.78 \pm 0.45	1.20 \pm 0.27	3.49 \pm 0.53	0.31 \pm 0.07	2.39 \pm 0.69	0.27 \pm 0.05		
预后不良组	27	5.64 \pm 1.04	4.59 \pm 1.11	1.88 \pm 0.44	1.11 \pm 0.20	3.59 \pm 0.49	0.45 \pm 0.12	3.72 \pm 0.96	0.38 \pm 0.09		
χ^2/t 值		1.009	0.573	0.988	1.575	0.851	7.171	7.612	7.651		
P 值		0.315	0.568	0.326	0.119	0.397	< 0.001	< 0.001	< 0.001		

通,改善患者预后。但目前能在时间窗内接受静脉溶栓治疗患者占比较低,且部分患者溶栓效果不佳^[10]。因此,如何早期准确预测 AIS 患者静脉溶栓预后是目前亟需解决的问题。D-二聚体是一种具有高度非降解性及稳定性的纤维蛋白降解产物,其水平不受其他血液组成影响,是维持血液系统平衡的重要指标。已有研究表明,D-二聚体水平和 AIS 患者短期预后相关。Abbas 等^[11]发现,D-二聚体不但与 AIS 患者梗死面积、NIHSS 评分有关,且与患者预后密切相关。Liu 等^[12]指出,D-二聚体是预测 AIS 患者预后重要因子。但沈焯琪等^[13]研究显示 D-二聚体对 AIS 患者远期预后没有实际预测价值。本研究表明,预后不良组血清 D-二聚体水平较预后良好组更高,且与 AIS 患者静脉溶栓预后相关。原因可能为高 D-二聚体水平提示机体存在内源性纤维蛋白溶解系统抵抗,静脉溶栓无法实现 AIS 患者缺血半暗带再灌注;此外高 D-二聚体水平可能会引发严重炎症反应,增大症状性颅内出血风险。

国外研究显示,中性粒细胞水平越高,AIS 患者梗死体积越大,而淋巴细胞能通过分泌抗炎因子及组织修复因子保护梗死脑组织,两者比值即 NLR 可反映 AIS 患者病情程度。Kocaturk 等^[14]表示,NLR 与 AIS 患者梗死体积显著相关,且为 AIS 患者 3 个月死亡率的独立预测因子。Petroni 等^[15]亦证实,NLR 升高是 AIS 预后不良的预测因子。本研究结果显示,预后不良组 NLR 水平较预后良好组更高,且与 AIS 患者静脉溶栓预后相关。分析原因可能为中性粒细胞是炎症反应中的重要细胞之一,发生 AIS 时,会首先抵达缺血病灶,破坏血脑屏障,使得大量炎症因子进入缺血病灶,加剧脑水肿程度。淋巴细胞为反映机体细胞免疫指标,当 NLR 升高时提示中性粒细胞水平升高,而淋巴细胞水平降低,机体全身炎症反应严重且免疫功能受抑,从而导致患者静脉溶栓预后不佳。

CRP/Alb 为一种能同时反映机体炎症反应程度和营养状况的综合性指标,被广泛应用于危重症及各种恶性肿瘤患者病情、预后评估^[16]。Kocaturk 等^[17]研究显示,高 CRP/Alb 水平是 AIS 患者 90 天死亡率的独立预测因子。而 Peng 等^[18]研究显示,高水平的 hs-CRP/Alb 可预测 AIS 患者血管内治疗后的症状性颅内出血。本研究表明,预后不良组 CRP/Alb 水平较预后良好组更高,且与 AIS 患者静脉溶栓预后相关,考虑可能与 CRP/Alb 水平越高提示患者炎症反应越严重,营养状况越差,从而导致溶栓效果不佳有关。此外,本研究表明,血清 D-二聚体、NLR、CRP/Alb 对 AIS 患者静脉溶栓预后具有一定预测价值,且三者联合检测预测价值最高。

综上所述,血清 D-二聚体、NLR、CRP/Alb 均为 AIS 患者静脉溶栓预后不良的独立危险因素,三者联合检测对患者预后具有较高预测价值,可为临床治疗提供指导。本研究局限在于本文属单中心回顾性研究,样本量不足,对研究结果造成较大偏倚,且未进一步深入研究 D-二聚体、NLR、CRP/Alb 对 AIS 患者静脉溶栓预后的具体作用机制。以上局限有待多中心、大样本、前瞻性随机对照试验进一步予以完善。

参 考 文 献

- [1] Olavarria VV, Hoffmeister L, Vidal C, et al. Temporal Trends of Intravenous Thrombolysis Utilization in Acute Ischemic Stroke in a Prospective Cohort From 1998 to 2019; Modeling Based on Joinpoint Regression [J]. *Front Neurol*, 2022, 13(8): 851498-851506.
- [2] 许超, 王鹏, 李冬辉, 等. 急性缺血性卒中患者静脉溶栓治疗的临床预后及相关影响因素分析[J]. *浙江医学*, 2020, 42(5): 469-472, 476.
- [3] 杨志鹏, 邓爱华, 王长远, 等. 血清 D-二聚体及中性粒细胞/淋巴细胞比值对老年非瓣膜性心房颤动患者合并急性心源性缺血性脑卒中的预测价值[J]. *中国医药*, 2022, 17(8): 1140-1144.
- [4] Kim Y, Khose S, Abdelhaleq R, et al. Predicting In-hospital Mortality Using D-Dimer in COVID-19 Patients With Acute Ischemic Stroke [J]. *Front Neurol*, 2021, 12(16): 702927-702932.
- [5] 罗铎, 英嵩崧, 魏荣芳, 等. 未成熟粒细胞百分率联合中性粒细胞/淋巴细胞比值、C 反应蛋白/白蛋白比值在老年重症急性胰腺炎早期评估中的应用价值[J]. *临床内科杂志*, 2023, 40(9): 619-621.
- [6] 徐锡涛, 吴碧玉, 戴张哈, 等. 他克莫司治疗难治性克罗恩病的短期疗效分析[J]. *中华炎症肠病杂志*, 2022, 6(2): 115-121.
- [7] 张洁, 黄云苑, 宋凤卿, 等. 血小板参数和中性粒细胞与淋巴细胞比值对急性缺血性卒中患者早期诊断及溶栓患者短期预后的评估[J]. *中国急救医学*, 2021, 41(11): 949-953.
- [8] 唐强, 张伟兰. C 反应蛋白与白蛋白比值对缺血性脑卒中溶栓患者预后的预测作用[J]. *中国实验诊断学*, 2020, 24(12): 1985-1986.
- [9] 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.
- [10] 李茂新, 乐灵丹, 赵宏宇. 中性粒细胞与淋巴细胞比值和血小板与淋巴细胞比值对急性脑梗死患者预后的预测价值研究[J]. *中国实用内科杂志*, 2021, 41(6): 531-535.
- [11] Abbas NI, Sayed O, Samir S, et al. D-dimer Level is Correlated with Prognosis, Infarct Size, and NIHSS in Acute Ischemic Stroke Patients [J]. *Indian J Crit Care Med*, 2021, 25(2): 193-198.
- [12] Liu Y, Li F, Sun HW, et al. Combined prognostic significance of D-dimer level and platelet count in acute ischemic stroke [J]. *Thromb Res*, 2020, 194(17): 142-149.
- [13] 沈焯琪, 徐良颖, 张圣, 等. 血清 D-二聚体在急性缺血性脑卒中静脉溶栓出血转化及预后预测中的价值研究[J]. *浙江医学*, 2020, 42(10): 1038-1042, 1047.
- [14] Kocaturk O, Besli F, Gungoren F, et al. The relationship among neutrophil to lymphocyte ratio, stroke territory, and 3-month mortality in patients with acute ischemic stroke [J]. *Neurol Sci*, 2019, 40(1): 139-146.
- [15] Petroni AB, Eisenman RD, Steele KN, et al. Temporal dynamics of peripheral neutrophil and lymphocytes following acute ischemic stroke [J]. *Neurol Sci*, 2019, 40(9): 1877-1885.
- [16] 陈锦霞, 唐开雄, 陈世文. C-反应蛋白/白蛋白比值与缺血性脑卒中预后的关系[J]. *标记免疫分析与临床*, 2020, 27(4): 665-669.
- [17] Kocaturk M, Kocaturk Ö. Assessment of relationship between C-reactive protein to albumin ratio and 90-day mortality in patients with acute ischemic stroke [J]. *Neurol Neurochir Pol*, 2019, 53(3): 205-211.
- [18] Peng Q, Hou JK, Wang SY, et al. Hypersensitive C-reactive protein-albumin ratio predicts symptomatic intracranial hemorrhage after endovascular therapy in acute ischemic stroke patients [J]. *BMC Neurol*, 2021, 21(1): 47-55.

(收稿日期: 2023-09-26)

(本文编辑: 高婷)