

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2022.23.008

网络首发 [http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20220823.1612.002.html\(2022-08-23\)](http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20220823.1612.002.html(2022-08-23))

红细胞分布宽度与血小板比值、D-二聚体与纤维蛋白原比值评估急性缺血性脑卒中短期预后的临床价值*

马新,鲜晓莉,柴树红[△]

(新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市友谊医院检验科 830049)

[摘要] 目的 探究红细胞分布宽度与血小板比值(RPR)、D-二聚体与纤维蛋白原(Fib)比值(DFR)评估急性缺血性脑卒中(AIS)患者行阿替普酶静脉溶栓治疗短期(3个月)预后的临床价值。方法 选取2020年5月至2021年8月该院卒中中心(神经内科)住院接受静脉溶栓治疗的AIS患者63例,收集相关临床数据。采用改良Rankin量表(mRS)评分标准评估患者短期(3个月)预后,分为预后良好组(0~<3分,40例)和预后不良组(3~6分,23例)。通过检测其血常规参数、凝血功能指标计算RPR、DFR等指标;运用单因素及多因素logistic回归模型分析3个月预后的影响因素;采用受试者工作特征(ROC)曲线确定RPR、DFR对接受阿替普酶静脉溶栓治疗AIS患者预后的预测能力。结果 预后不良组患者吞咽功能评分、凝血酶原时间(PT)、国际标准化比值(INR)、DFR、淋巴细胞计数(LY)、RPR均高于预后良好组,差异均有统计学意义($P<0.05$);PT、RPR、DFR是AIS患者3个月预后不良的独立影响因素($P<0.05$);RPR、DFR及两指标联合检查预测AIS患者3个月预后的ROC曲线下面积(AUC)分别为0.844、0.806、0.911,两指标联合检查的AUC最大,且灵敏度(1.000)和特异度(0.941)均较高。结论 高RPR、DFR是AIS患者短期预后的独立危险因素;相较于单一RPR或DFR检查,RPR和DFR联合检测预测AIS患者短期预后的价值更大,可能作为AIS患者辅助评估预后标志物。

[关键词] 急性缺血性脑卒中;红细胞分布宽度与血小板比值;D-二聚体与纤维蛋白原比值;阿替普酶静脉溶栓;短期预后

[中图分类号] R743.3

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2022)23-3997-07

Clinical value of red blood cell distribution width/platelet ratio and D-dimer/fibrinogen ratio in evaluating short-term prognosis of acute ischemic stroke*

MA Xin, XIAN Xiaoli, CHAI Shuhong[△]

(Department of Clinical Laboratory, Urumqi Municipal Friendship Hospital, Urumqi, Xinjiang 830049, China)

[Abstract] **Objective** To explore the clinical value of red cell distribution width to platelet ratio (RPR) and D-dimer/fibrinogen ratio (DFR) in evaluating the short-term (3 months) prognosis after alteplase (rt-PA) intravenous thrombolytic therapy in the patients with acute ischemic stroke (AIS). **Methods** Sixty-three patients with AIS receiving intravenous thrombolytic therapy (rt-PA) in the Stroke Center (neurological department) of this hospital from May 2020 to August 2021 were selected to and the relevant clinical data were collected. The short-term (3 months) prognosis of the patients was assessed by the modified Rankin Scale (mRS) score, and the patients were divided into the good prognosis group (0—<3 points, 40 cases) and poor prognosis group (3—6 points, 23 cases). RPR and DFR were calculated by detecting the blood routine parameters and coagulation function indexes. The single-factor and multi-factor logistic regression models were used to analyze the risk factors for 3-month prognosis. The receiver operating characteristic (ROC) curve was used to determine the predictive ability of RPR and DFR indicators for the good prognosis of AIS patients receiving rt-PA intravenous thrombolysis. **Results** The scores of swallowing function, PT, INR, Fg, DFR, lymphocyte count (LY) and RPR in the poor prognosis group were significantly higher than those in the good prognosis group, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). PT, RPR and DFR were the independent risk factors for 3-month poor prognosis of AIS patients, and the differences were statistically significant ($P<$

* 基金项目:新疆维吾尔自治区卫生健康青年医学科技人才专项科研项目(WJWY-202112)。 作者简介:马新(1987—),主管技师,硕士,主要从事临床检验和生化检验的研究。 [△] 通信作者, E-mail:18997994493@126.com。

0.05). The areas under the ROC curves of RPR, DFR and the combination detection of the two indexes for predicting the 3-month prognosis in the patients with AIS were 0.844, 0.806 and 0.911 respectively. AUC of the 2-index combined detection was the largest, moreover the sensitivity (1.000) and specificity (0.941) were high. **Conclusion** The high levels of RPR and DFR are the independent risk factors for the short-term prognosis of the patients with AIS. Compared with single RPR or DFR detection, the combination detection of RPR and DFR has the larger value in predicting the short-term prognosis of AIS patients, and could be used as an independent predictive factor for assisting evaluation of the prognosis of the patients with AIS.

[Key words] acute ischemic stroke; red blood cell distribution width/platelet ratio; D-dimer/fibrinogen ratio; rt-PA intravenous thrombolysis; short-term prognosis

急性缺血性脑卒中(AIS)是最常见的卒中类型,发病率高且预后较差,约占我国卒中的70%^[1-2]。2018版《中国急性缺血性脑卒中诊治指南》和2019年美国心脏协会/美国卒中协会更新指南推荐AIS患者发病4.5h内首选静脉溶栓^[3-4]。不同溶栓时机治疗的患者预后结局不同,所以,早期预测患者预后是管理脑卒中溶栓治疗的关键。红细胞分布宽度(RDW)是反映红细胞体积异质程度的指标。多项研究表明,RDW升高与AIS患者静脉溶栓预后不良结局相关^[5-8]。血小板在脑卒中的发病过程中发挥着重要作用。血小板激活后黏附在斑块破裂的血管壁上,进而引发缺血或梗死^[9]。RDW与血小板比值(RPR)可在一定程度上反映机体炎症反应^[10]。炎症越来越被认为是AIS病理生理学的关键因素。近年来有文献报道,血浆D-二聚体与纤维蛋白原(Fib)比值(DFR)可作为支持脑梗死诊断的指标之一^[11],并且,与胃肠道间质瘤患者的预后、急性早幼粒细胞白血病相关血栓形成、脑损伤均具有良好的相关性^[12-14]。如何通过实验室检查采用个性化干预从而改善AIS患者预后并提高其生活质量是一个急需解决的问题。目前,很少有研究将RPR、DFR作为AIS溶栓患者短期预后的预测指标。本研究通过检测AIS患者RPR、DFR等指标,评估其与AIS患者短期预后的关系,以期为临床提供有助于改善AIS患者短期预后的新型生物学标志物。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2020年5月30日至2021年8月30日在本院卒中中心(神经内科)住院接受阿替普酶静脉溶栓治疗的AIS患者63例(AIS组)和同期在本院进行健康体检者40例(对照组)作为研究对象。纳入标准:(1)年龄大于18岁;(2)符合《中国急性缺血性脑卒中诊治指南》中的相关诊断标准^[3];(3)从发病到开始溶栓治疗的时间(OTT)在4.5h内;(4)签署本研究书面知情同意书。排除标准:(1)多次发生脑血管意外;(2)合并恶性肿瘤、脑出血等;(3)发病近期内使用免疫抑制剂或近期感染者;(4)合并心、肝、肾功能不全;(5)随访期间死亡。本研究取得患者知情同意,并经本院伦理委员会审批。

1.2 方法

1.2.1 资料收集

收集两组研究对象人口学信息、卒中风险影响因素、OTT等基线资料。

1.2.2 实验室检测

(1)溶栓前、阿替普酶溶栓后24h用乙二胺四乙酸二钾抗凝真空管采集静脉血2mL,颠倒均匀后30min内,使用全自动Mindray CAL 8000血细胞分析仪进行检测,使用配套原装试剂。(2)溶栓前、阿替普酶溶栓后24h用促凝管采集静脉血3~5mL,3500r/min离心10min,采用罗氏Cobas 8000全自动生化分析仪检测肝、肾功能和血糖等指标,使用罗氏诊断配套试剂,4h内完成检测。(3)溶栓前、阿替普酶溶栓后24h用枸橼酸钠抗凝真空管采集静脉血3mL,3500r/min离心15min,分离血浆,采用STAGO Compact Max全自动凝血分析仪检测凝血功能指标,使用STAGO配套试剂,2h内完成检测。计算RPR和DFR。

1.2.3 短期预后评估

卒中后短期预后是指发病3个月对患者进行电话随访或门诊随访,采用改良Rankin量表(mRS)评分标准评估患者的短期预后结局。mRS分值为0~6,0~2分为预后良好,3~6分为预后不良^[15]。AIS组患者中预后良好40例(预后良好组),预后不良23例(预后不良组)。

1.3 统计学处理

采用SPSS22.0统计软件进行数据分析,满足正态分布计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,不满足正态分布计量资料以中位数(四分位间距) $[M(P_{25}, P_{75})]$ 表示,计数资料以率表示,采用 t 检验、非参数检验、 χ^2 检验等。采用二分类logistic回归分析模型进行多因素分析。绘制受试者工作特征(ROC)曲线计算RPR、DFR不同临床结局的曲线下面积(AUC),综合评价其是否具有短期预后预测能力。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

AIS组患者尿酸(UA)、凝血酶原时间(PT)、国际标准化比值(INR)、纤维蛋白原(Fib)、清蛋白(ALB)、D-二聚体、DFR、淋巴细胞计数(LY)、红细胞(RBC)、

红细胞分布宽度(RDW)、C-反应蛋白(CRP)与对照组比较,差异有统计学意义($P < 0.05$);性别、年龄、民族、NIHSS 评分、吞咽功能、尿素氮(Bun)、肌酐(CREA)、总胆固醇(CHOL)、甘油三酯(TG)、血清葡萄糖(GLU)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、凝血酶时间(TT)、白细胞(WBC)、中性粒细胞计数(NEUL)、单核细胞(MO)、血小板(Plt)、同型半胱氨酸(HCY)与对照组比较差异均无统计学意义($P >$

0.05)。见表 1。预后不良组患者吞咽功能评分、UA、PT、INR、Fib、ALB、D-二聚体、DFR、LY、RPR、RBC、RDW、CRP 与预后良好组比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$);性别、民族、入院时美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分、日常生活能力评分(ADL)评分、急性脑卒中发作到入院接受溶栓治疗时间(DNT)、CHOL、TG、WBC、Plt、同型半胱氨酸(HCY)与预后良好组比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 2。

表 1 AIS 组与对照组一般资料比较

项目	对照组($n=40$)	AIS 组($n=63$)	$t/Z/\chi^2$	P
性别[$n(\%)$]			-1.36	0.170
男	18(45.0)	22(34.9)		
女	22(55.0)	41(65.1)		
年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	65.3 ± 10.7	65.3 ± 13.0	-0.34	0.950
民族[$n(\%)$]			-2.02	0.150
维吾尔族	22(55.0)	38(60.3)		
汉族	14(35.0)	19(30.2)		
其他	4(10.0)	6(9.5)		
入院时 NIHSS 评分($\bar{x} \pm s$, 分)	9.5 ± 5.6	11.8 ± 5.5	0.01	0.140
ADL 评分[$M(P_{25}, P_{75})$, 分]	55.0(30.0, 70.0)	65.0(20.0, 100.0)	-0.51	0.610
吞咽功能评分[$M(P_{25}, P_{75})$, 分]	2.0(2.0, 3.0)	3.5(2.0, 4.0)	-2.84	0.004
DNT[$M(P_{25}, P_{75})$, min]	76.0(49.0, 105.0)	62.5(60.0, 124.0)	-1.03	0.300
BUN[$M(P_{25}, P_{75})$, mmol/L]	5.1(3.8, 8.6)	6.2(4.5, 8.1)	-0.13	0.890
CREA[$M(P_{25}, P_{75})$, μ mol/L]	77.1(62.9, 111.2)	79.0(62.6, 95.6)	-0.55	0.540
UA[$M(P_{25}, P_{75})$, μ mol/L]	327.5(287.0, 437.0)	271.0(232.0, 384.0)	-4.59	0.001
CHOL[$M(P_{25}, P_{75})$, mmol/L]	4.91(4.66, 5.33)	4.55(4.25, 4.67)	-0.91	0.360
TG[$M(P_{25}, P_{75})$, mmol/L]	1.63(0.97, 2.79)	1.71(0.80, 2.54)	-0.61	0.550
GLU[$M(P_{25}, P_{75})$, mmol/L]	6.41(5.80, 11.05)	6.25(6.05, 13.40)	-0.96	0.340
PT[$M(P_{25}, P_{75})$, s]	12.5(12.3, 13.1)	13.7(13.3, 13.8)	-3.77	0.001
INR[$M(P_{25}, P_{75})$]	0.98(0.93, 1.01)	1.04(1.00, 1.07)	-3.09	0.002
APTT[$M(P_{25}, P_{75})$, s]	33.9(31.7, 35.5)	35.4(32.8, 36.1)	-1.09	0.270
TT[$M(P_{25}, P_{75})$, s]	16.8(16.1, 17.6)	16.5(16.2, 18.2)	-0.07	0.950
Fib[$M(P_{25}, P_{75})$, g/L]	3.20(2.84, 3.81)	3.98(3.81, 4.16)	-3.77	0.001
ALB[$M(P_{25}, P_{75})$, g/L]	40.3(38.7, 42.7)	38.6(36.6, 40.3)	-2.13	0.030
D-二聚体[$M(P_{25}, P_{75})$, mg/L]	0.48(0.29, 1.01)	0.43(0.39, 1.60)	-3.63	0.001
DFR[$M(P_{25}, P_{75})$, $\times 10^{-5}$]	14.08(8.82, 31.91)	41.49(11.28, 47.63)	-2.74	0.010
WBC[$M(P_{25}, P_{75})$, $\times 10^9/L$]	7.19(5.98, 9.70)	7.50(7.10, 10.07)	-0.41	0.680
NEUT($\bar{x} \pm s$, $\times 10^9/L$)	5.07 ± 1.86	5.63 ± 1.12	0.49	0.930
LY[$M(P_{25}, P_{75})$, $\times 10^9/L$]	1.63(1.45, 2.43)	1.89(1.23, 2.42)	-2.81	0.010
MO[$M(P_{25}, P_{75})$, $\times 10^9/L$]	0.40(0.32, 0.43)	0.58(0.37, 1.55)	-0.48	0.630
RPR[$M(P_{25}, P_{75})$, %]	17.23(13.11, 22.54)	24.37(23.51, 41.23)	-4.25	0.001
RBC[$M(P_{25}, P_{75})$, $\times 10^{12}/L$]	5.03(4.59, 5.44)	4.88(3.18, 5.06)	-2.74	0.006
RDW[$M(P_{25}, P_{75})$, fL]	45.2(40.2, 46.9)	43.4(43.1, 69.7)	-3.15	0.002
Plt[$M(P_{25}, P_{75})$, $\times 10^9/L$]	192.0(159.0, 292.0)	236.0(175.0, 289.0)	-1.51	0.130
CRP[$M(P_{25}, P_{75})$, mg/L]	0.90(0.39, 4.06)	6.16(0.26, 59.80)	-2.47	0.010

表 2 预后不良组与预后良好组患者一般资料比较

项目	预后良好组(n=40)	预后不良组(n=23)	t/Z/ χ^2	P
HCY[M(P ₂₅ ,P ₇₅), $\mu\text{mol/L}$]	16.8(15.9,20.7)	17.6(9.4,18.0)	-0.47	0.640
性别[n(%)]			-1.36	0.170
男	18(45.0)	8(34.8)		
女	22(55.0)	15(65.2)		
年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	65.3 \pm 10.7	65.3 \pm 13.0	-0.34	0.950
民族[n(%)]				
维吾尔族	22(55.0)	14(60.9)	-2.02	0.150
汉族	14(35.0)	7(30.4)		
其他	4(10.0)	2(8.7)		
入院时 NIHSS 评分($\bar{x}\pm s$,分)	9.5 \pm 5.6	11.8 \pm 5.5	0.01	0.140
ADL 评分[M(P ₂₅ ,P ₇₅),分]	55.0(30.0,70.0)	65.0(20.0,100.0)	-0.51	0.610
吞咽功能评分[M(P ₂₅ ,P ₇₅),分]	2.0(2.0,3.0)	3.5(2.0,4.0)	-2.84	0.004
DNT[M(P ₂₅ ,P ₇₅),min]	76.0(49.0,105.0)	62.5(60.0,124.0)	-1.03	0.300
BUN[M(P ₂₅ ,P ₇₅),mmol/L]	5.1(3.8,8.6)	6.2(4.5,8.1)	-0.13	0.890
CREA[M(P ₂₅ ,P ₇₅), $\mu\text{mol/L}$]	77.1(62.9,111.2)	79.0(62.6,95.6)	-0.55	0.540
UA[M(P ₂₅ ,P ₇₅), $\mu\text{mol/L}$]	327.5(287.0,437.0)	271.0(232.0,384.0)	-4.59	0.001
CHOL[M(P ₂₅ ,P ₇₅),mmol/L]	4.91(4.66,5.33)	4.55(4.25,4.67)	-0.91	0.360
TG[M(P ₂₅ ,P ₇₅),mmol/L]	1.63(0.97,2.79)	1.71(0.80,2.54)	-0.61	0.550
GLU[M(P ₂₅ ,P ₇₅),mmol/L]	6.41(5.80,11.05)	6.25(6.05,13.40)	-0.96	0.340
PT[M(P ₂₅ ,P ₇₅),s]	12.5(12.3,13.1)	13.7(13.3,13.8)	-3.77	0.001
INR[M(P ₂₅ ,P ₇₅)]	0.98(0.93,1.01)	1.04(1.00,1.07)	-3.09	0.002
APTT[M(P ₂₅ ,P ₇₅),s]	33.9(31.7,35.5)	35.4(32.8,36.1)	-1.09	0.270
TT[M(P ₂₅ ,P ₇₅),s]	16.8(16.1,17.6)	16.5(16.2,18.2)	-0.07	0.950
Fib[M(P ₂₅ ,P ₇₅),g/L]	3.20(2.84,3.81)	3.98(3.81,4.16)	-3.77	0.001
ALB [M(P ₂₅ ,P ₇₅),g/L]	40.3(38.7,42.7)	38.6(36.6,40.3)	-2.13	0.030
D-二聚体[M(P ₂₅ ,P ₇₅),mg/L]	0.48(0.29,1.01)	0.43(0.39,1.60)	-3.63	0.001
DFR[M(P ₂₅ ,P ₇₅), $\times 10^{-5}$]	14.08(8.82,31.91)	41.49(11.28,47.63)	-2.74	0.010
WBC[M(P ₂₅ ,P ₇₅), $\times 10^9/L$]	7.19(5.98,9.70)	7.50(7.10,10.07)	-0.41	0.680
NEUT($\bar{x}\pm s$, $\times 10^9/L$)	5.07 \pm 1.86	5.63 \pm 1.12	0.49	0.930
LY[M(P ₂₅ ,P ₇₅), $\times 10^9/L$]	1.63(1.45,2.43)	1.89(1.23,2.42)	-2.81	0.010
MO [M(P ₂₅ ,P ₇₅), $\times 10^9/L$]	0.40(0.32,0.43)	0.58(0.37,1.55)	-0.48	0.630
RPR[M(P ₂₅ ,P ₇₅),%]	17.23(13.11,22.54)	24.37(23.51,41.23)	-4.25	0.001
RBC[M(P ₂₅ ,P ₇₅), $\times 10^{12}/L$]	5.03(4.59,5.44)	4.88(3.18,5.06)	-2.74	0.006
RDW [M(P ₂₅ ,P ₇₅),fL]	45.2(40.2,46.9)	43.4(43.1,69.7)	-3.15	0.002
Plt [M(P ₂₅ ,P ₇₅), $\times 10^9/L$]	192.0(159.0,292.0)	236.0(175.0,289.0)	-1.51	0.130
CRP[M(P ₂₅ ,P ₇₅),mg/L]	0.90(0.39,4.06)	6.16(0.26,59.80)	-2.47	0.010
HCY[M(P ₂₅ ,P ₇₅), $\mu\text{mol/L}$]	16.8(15.9,20.7)	17.6(9.4,18.0)	-0.47	0.640

2.2 RPR、DFR 与预后的关系

预后不良组患者 RPR、DFR 均明显高于预后良好组,两组差值中位数分别为 8.71(5.81~12.04)%、19.11(2.67~32.780) $\times 10^{-5}$,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见图 1。

2.3 预后因素

UA、PT、INR、DFR、D-二聚体、LY、RPR、RBC 与 AIS 患者预后相关,PT、RPR、DFR 是 AIS 患者独

立预后因素。见表 3。

2.4 RPR、DFR 预测短期预后的价值

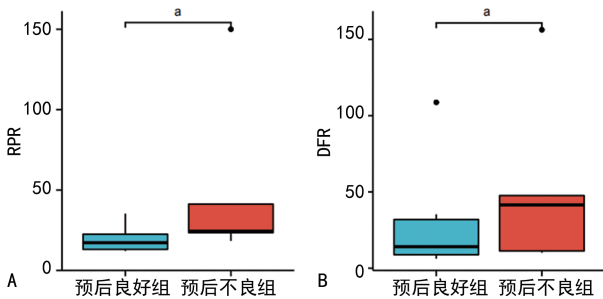
RPR、DFR 单项预测 AIS 患者 3 个月预后的临界值分别为 18.320%、35.720 $\times 10^{-5}$,AUC 分别为 0.844、0.806,95% 可信区间分别为 0.749%~0.940%、(0.697~0.914) $\times 10^{-5}$,灵敏度分别为 1.000、0.667,特异度分别为 0.667、0.933,差异均有统计学意义($P<0.05$)。RPR 联合 DFR 预测 AIS 患

者 3 个月预后 AUC 为 0.911, 95% 可信区间为 0.840~0.983, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。RPR

联合 DFR 预测的 AUC 最大, 且灵敏度和特异度均较高。见图 2。

表 3 单因素和多因素分析

影响因素	单因素分析			多因素分析		
	优势比	95% 可信区间	P	优势比	95% 可信区间	P
UA($\mu\text{mol/L}$)	0.980	0.970~0.991	0.001	0.985	0.969~1.001	0.064
PT(s)	4.927	1.807~13.434	0.002	2.374	1.822~3.092	0.044
INR	3.865	3.422~4.367	0.007	7.653	0.002~1.119	0.193
DFR	1.021	1.004~1.038	0.018	1.612	1.107~2.347	0.044
D-二聚体(mg/L)	8.660	2.515~29.832	0.001	2.444	0.628~9.517	0.197
LY($\times 10^9/L$)	0.211	0.062~0.714	0.012	0.400	0.120~1.332	0.135
RPR	1.139	1.044~1.243	0.003	1.131	0.951~1.346	0.029
RBC ($\times 10^{12}/L$)	0.196	0.063~0.613	0.005	0.907	0.102~4.101	0.202



a: $P < 0.05$ 。

图 1 预后良好组与预后不良组患者 RPR、DFR 比较

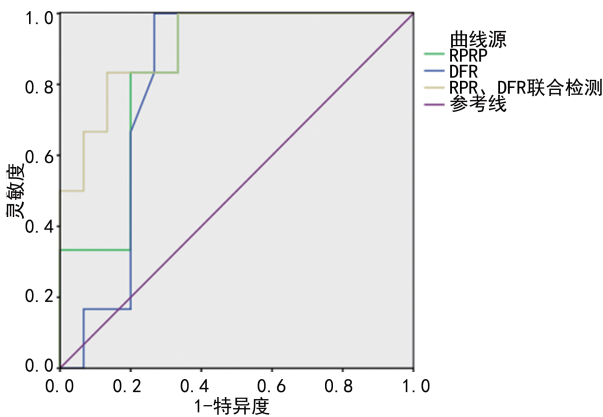


图 2 RPR、DFR 及其联合检测预测 AIS 患者短期预后的 ROC 曲线

3 讨论

AIS 是对人类健康危害很大的脑血管病变, 其严重后果是由于大脑血液的急性中断供应, 相应供血的脑组织因缺血、缺氧而导致坏死, 从而造成身体发生持久且剧烈的功能破坏。通过实验室检查为临床提供能准确评估静脉溶栓 AIS 患者短期预后结局的生物学标志物在卒中管理中尤为重要。本研究发现, RPR、DFR 预测 AIS 患者短期预后具有一定价值, 可作为 AIS 患者评估短期预后结局的新指标。

近年来, 相关研究表明, RDW 与心血管病的发生

及机体促凝状态有关^[16]。有研究表明, 高水平 RDW 可独立预测心血管疾病死亡的风险, 也是脑血管疾病的独立危险因素^[17]。机体的炎症和氧化应激反应可能在 AIS 时造成 RDW 的改变^[18]。RDW 升高反映红细胞稳态下降, 主要包括正常红细胞生成减少和异常红细胞的增多, 可能是因为机体各种基础代谢的异常变化, 如氧化反应、炎症反应、正常红细胞破坏增加、端粒长度的减少、不良的营养条件、血脂异常等^[19]。

血小板是由骨髓造血组织中的巨核细胞产生, 具有维持细血管内皮完整性和黏附、聚集、释放、促凝、血块收缩等作用。Plt 是反映机体血小板生成数量和衰亡程度的动态平衡指标, 与循环池中血小板寿命、功能等密切相关^[20]。在 AIS 发生、发展过程中, 由于脑血栓形成导致大量血小板在患者体内黏附、聚集引起血小板数量减少; 血小板减少程度与梗死面积有关^[21]。新生血小板体积较大, 代谢更活跃, 其含有较多的致密颗粒, 并且在血液循环中大血小板释放更多的活性物质, 使血小板之间的聚集和黏附能力增强, 诱发血液高凝状态, 易于形成血栓。血小板可同时释放炎症标志物, 如可溶性 CD40 配体和 β 血小板球蛋白, 还可直接刺激其他细胞(包括 WBC、淋巴细胞、单核细胞)进一步释放炎症标志物^[22-23]。这些炎症标志物可刺激 RBC 聚集, 异质性变化, 最终导致 RDW 升高。

RPR 是 RDW 和血小板的复合标志物, 在一定程度上体现了人体免疫监视能力和凝血功能, 且不易受外界因素影响并能兼顾二者功能。本研究通过比较对照组与 AIS 组患者的基线临床指标发现, AIS 组患者 RPR 高于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。RPR 是一种常规、廉价且容易计算的指标, 在临床中具有预测不同疾病的价值。查阅文献发现, 目前有关 RPR 与 AIS 的研究较少见, 也是本研究的创新点。通过进一步研究 RPR 发现, 预后不良组患者 RPR 高

于预后良好组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。运用单因素及多因素 logistic 回归模型分析 3 个月预后的预测因素发现,较高的 RPR 是 AIS 患者行阿替普酶静脉溶栓后 3 个月预后不良的独立影响因素。本研究通过 ROC 曲线分析发现,RPR 预测 AIS 患者 3 个月预后的 AUC 为 0.844,具有一定的预测价值。临床医师可通过检测 RPR 对患者进行早期干预,实施个体化精准治疗,从而达到改善患者预后的目的。

最近,有文献报道,DFR 是肺血栓栓塞症、缺血性脑卒中、胃肠道间质瘤等疾病新的预后预测指标^[12]。D-二聚体的生成首先是凝血系统中的凝血酶将 Fib 转化为纤维蛋白单体,之后聚合形成纤维蛋白,被活化的 XIII 因子转化为交联的纤维蛋白聚合物,在纤溶酶的作用下降解产生^[24]。D-二聚体水平升高是一个敏感的血栓形成标志物^[25]。Fib 是血液凝固参数和急性期由肝脏合成的蛋白质,可反映血栓形成和炎症的发生,Fib 升高可导致平滑肌细胞迁移和增殖、血小板聚集和血管内皮功能障碍。有研究表明,Fib 与冠状动脉疾病患者的预后密切相关^[26]。D-二聚体可作为纤溶的一个标志物,而 Fib 是凝血的一个标志物,DFR 稳定性较好且能反映纤溶/凝血过程的动态平衡,比单一指标更能反映机体的凝血功能^[27]。本研究通过对照组与 AIS 组比较发现,AIS 组患者 DFR 水平明显高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。近年已有文献报道,DFR 与冠心病患者的冠状动脉粥样硬化有关^[28],而有关 DFR 与脑卒中关系的研究较少见。本研究进一步分析 AIS 患者的 DFR 发现,预后不良组患者 DFR 明显高于预后良好组,差异有统计学意义($P < 0.01$)。单因素及多因素 logistic 回归模型分析 3 个月预后的预测因素发现,较高 DFR 是 AIS 患者行阿替普酶静脉溶栓后 3 个月预后不良的独立影响因素。本研究 ROC 曲线分析发现,DFR 预测 AIS 患者行阿替普酶静脉溶栓 3 个月预后的 AUC 为 0.806,具有一定的预测价值。因此,可根据 DFR 检测结果了解患者机体纤溶和凝血状态,从而及时给予干预,提高患者预后。

根据 AIS 患者 RPR、DFR 联合评估分析,采取及时、有效治疗方案改善 AIS 患者机体炎症因子的释放,有助于保持机体氧化与抗氧化的平衡及血液纤溶和凝血的平衡,从而改善 AIS 患者的预后。RPR、DFR 均使用客观的实验室检测数据计算所得,且具有较好的稳定性、重复性等优势,使得 RPR、DFR 很容易转化为日常监测指标。本研究通过 RPR 联合 DFR 预测 AIS 患者 3 个月预后的 ROC 曲线分析发现,AUC 为 0.911,相比较单个指标,RPR 联合 DFR 预测的 AUC 最大,且灵敏度和特异度均较高。RPR、DFR 联合检测对患者短期预后具有较高的预测价值,为评估 AIS 患者行阿替普酶静脉溶栓短期预后提供了新的实验室检测指标。

本研究属于前瞻性设计,在研究中具有一定的局限性。由于临床实践条件的局限未采集和收录 AIS 患者血清叶酸、维生素 B₁₂ 及血清抗氧化剂等可能影响 RDW 的指标进行分析。研究中的患者均来自一个卒中中心,且受疫情影响样本量有限,不具有普遍性,不能完全排除可能的混杂因素。后期尚需进行大样本、多中心、不同时间点动态研究。

综上所述,高 RPR、DFR 是 AIS 患者短期预后的独立危险因素;RPR 联合 DFR 预测 AIS 患者短期预后具有一定价值,可作为 AIS 患者辅助评估预后的独立预测因子。

参考文献

- [1] WANG D, LIU J, LIU M, et al. Patterns of stroke between university hospitals and nonuniversity hospitals in mainland china: prospective multi-center hospital-based registry study[J]. World Neurosur, 2017, 98: 258-265.
- [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 480 687 adults[J]. Circulation, 2017, 135(8): 759-771.
- [3] 彭斌, 吴波. 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.
- [4] POWERS W J, RABINSTEIN A A, ACKERSON T, et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: 2019 update to the 2018 guidelines for the early management of acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association[J]. Stroke, 2019, 50(12): e344-418.
- [5] 李治璋, 孔玉明, 王佳辉, 等. 红细胞分布宽度与急性缺血性卒中静脉溶栓患者发病严重程度及预后的关系研究[J]. 中国卒中杂志, 2020, 15(7): 747-752.
- [6] 梁安心, 汤颖. 红细胞分布宽度对急性缺血性卒中患者静脉溶栓预后的预测作用[J]. 中国脑血管病杂志, 2018, 15(2): 68-72.
- [7] 薛娟娟, 路蔚, 夏晓爽, 等. 红细胞分布宽度对急性缺血性卒中患者静脉溶栓转归的预测价值[J]. 天津医药, 2020, 48(4): 284-288.
- [8] CONG L, GAO H, MA W. Prognostic relationship between peripheral red cell distribution width and acute cerebral infarction in patients with rtPA thrombolysis [J]. Neurotox Res,

- 2020,38(1):211-218.
- [9] GAWAZ M. Role of platelets in coronary thrombosis and reperfusion of ischemic myocardium[J]. *Cardiovasc Res*,2008,61(3):498-511
- [10] TAEFI A, HUANG C C, KOLLI K, et al. Red cell distribution width to platelet ratio, a useful indicator of liver fibrosis in chronic hepatitis patients[J]. *Hepatol Int*,2015,9(3):454-460.
- [11] 张小平, 胡豫, 杨焰, 等. 脑梗死与血浆 D-二聚体/纤维蛋白原比值的比值的关系[J]. *临床血液学杂志*,2006,19(4):216-217.
- [12] CAI H X, LI X Q, WANG S F. Prognostic value of fibrinogen and D-dimer-fibrinogen ratio in resectable gastrointestinal stromal tumors[J]. *World J Gastroenterol*, 2018, 24 (44): 5046-5056.
- [13] BAI Y, SHI M, YANG X, et al. The value of FDP/FIB and D-dimer/FIB ratios in predicting high-risk APL-related thrombosis [J]. *Leuk Res*,2019,79(1):34-37.
- [14] XU D X, DU W T, LI X, et al. D-dimer/fibrinogen ratio for the prediction of progressive hemorrhagic injury after traumatic brain injury[J]. *Clin Chim Acta*,2020,507:143-148.
- [15] SULTER G, STEEN C, DE KEYSER J. Use of the Barthel index and modified Rankin scale in acute stroke trials [J]. *Stroke*, 1999, 30 (8): 1538-1541.
- [16] XANTHOPOULOS A, TRYPOSKIADIS K, DIMOS A, et al. Red blood cell distribution width in elderly hospitalized patients with cardiovascular disease[J]. *World J Cardiol*, 2021, 13 (9): 503-513.
- [17] ALLEN L A, FELKER G M, MEHRA M R, et al. Validation and potential mechanisms of red cell distribution width as a prognostic marker in heart failure[J]. *J Card Fail*, 2010, 16 (3): 230-238.
- [18] KARA H, DEGIRMENCI S, BAYIR A, et al. Red cell distribution width and neurological scoring systems in acute stroke patients [J]. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2015, 18 (11): 733-739.
- [19] FU Y, MAO Y, CHEN S, et al. A novel inflammation-and nutrition-based prognostic system for patients with laryngeal squamous cell carcinoma: combination of red blood cell distribution width and body mass index (COR-BMI) [J]. *PLoS One*,2016,11(9):e163282.
- [20] ADAMS K F, MEHRA M R, OREN R M, et al. Prospective evaluation of the association between cardiac troponin T and markers of disturbed erythropoiesis in patients with heart failure[J]. *Am Heart J*, 2010, 160 (6): 1142-1148.
- [21] FAGHER B, SJÖGREN A, SJÖGREN U. Platelet counts in myocardial infarction, angina pectoris and peripheral artery disease [J]. *Acta Med Scand*,1985,217(1):21-26.
- [22] AUKRUST P, WAEHRE T, DAMAÄSJ K, et al. Inflammatory role of platelets in acute coronary syndromes [J]. *Heart*, 2001, 86 (6): 605-606.
- [23] GARLICH S C D, ESKAFI S, RAAZ D, et al. Patients with acute coronary syndromes express enhanced CD40 ligand/CD154 on platelets [J]. *Heart*,2001,86(6):649-655.
- [24] WEITZ J I, FREDENBURGH J C, EIKELBOOM J W. A test in context: D-dimer [J]. *J Am Coll Cardiol*,2017,70(19):2411-2420.
- [25] FALLER N, LIMACHER A, MÉAN M, et al. Predictors and causes of long-term mortality in elderly patients with acute venous thromboembolism: a prospective cohort study [J]. *Am J Med*,2017,130(2):198-206.
- [26] BULJUBASIC N, AKKERHUIS K M, CHENG J M, et al. Fibrinogen in relation to degree and composition of coronary plaque on intravascular ultrasound in patients undergoing coronary angiography [J]. *Coron Artery Dis*, 2017, 28 (1): 23-32.
- [27] 饶甲环, 马煜盛, 龙洁旎, 等. 血浆 D-二聚体/纤维蛋白原比值及超敏 C 反应蛋白在急性冠脉综合征中的临床价值 [J]. *解放军医学杂志*, 2018, 43(11):943-949.
- [28] ALKHALFAN F, KERNEIS M, NAFEE T, et al. D-dimer levels and effect of rivaroxaban on those levels and outcomes in patients with acute coronary syndrome [J]. *Am J Cardiol*, 2018, 122(9):1459-1464.