

缺血性脑卒中患者外周血 D-二聚体、hs-CRP 及血小板参数在不同 TOAST 分型中的差异研究*

赵雅^{1a,2}, 陈会生^{1b}, 郑伟^{1a}

(1. 北部战区总医院 a. 检验科; b. 神经内科, 沈阳 110016; 2. 大连医科大学, 辽宁大连 116000)

摘要:目的 探讨 D-二聚体(D-D)、超敏 C 反应蛋白(high sensitivity C-reactive protein, hs-CRP)及血小板相关参数在缺血性脑卒中不同 TOAST 分型中的差异。**方法** 收集北部战区总医院 2017 年 10 月~2018 年 9 月期间确诊的 259 例缺血性脑卒中患者作为病例组,按 TOAST 病因分型进行分类,同时收集同期健康体检者 100 例作为对照组,测定两组受试者的 D-二聚体、超敏 C 反应蛋白、血小板计数(platelet count, PLT)、血小板比积(thrombocytocrit, PCT)、血小板平均体积(mean platelet volume, MPV)以及血小板分布宽度(platelet distribution width, PDW)等指标,进行统计学分析。**结果** 病例组按 TOAST 分型分为五类:大动脉粥样硬化(large-artery atherosclerosis, LAA)型 81 例,心源性栓塞(cardioembolism, CE)型 17 例,小动脉闭塞(small-artery occlusion, SAO)型 103 例,其他原因(stroke of determined etiology, SOE)型 4 例及不明原因(stroke of undetermined etiology, SUE)型 54 例。病例组患者 D-D, hs-CRP, PLT, MPV, PDW 水平与对照组相比,差异均具有统计学意义($|Z| = 2.656 \sim 5.554$, 均 $P < 0.05$)。不同 TOAST 亚型与对照组相比,四组的 D-D, hs-CRP, PDW 水平、SAO 型与 CE 型的 PLT 水平以及 CE 型的 PCT, MPV 水平差异均具有统计学意义($|Z| = 2.208 \sim 5.216$, 均 $P < 0.05$)。不同 TOAST 亚型之间比较,CE 型的 D-D, PLT, PCT 与其余三型之间差异具有统计学意义($|Z| = 3.078 \sim 4.186$, 均 $P < 0.05$);LAA 型与 SAO 型的 D-D 和 hs-CRP 差异具有统计学意义($|Z| = 2.286$, $P = 0.022$; $|Z| = 2.946$, $P = 0.003$)。**结论** 缺血性脑卒中不同 TOAST 亚型 D-D, hs-CRP 和血小板参数水平存在显著差异。D-D, PLT 和 PCT 指标可用于临床上早期预测 CE 亚型, D-D 和 hs-CRP 可用于 LAA 与 SAO 亚型的早期鉴别。

关键词:脑卒中; TOAST 分型; D-二聚体; 超敏 C 反应蛋白; 血小板参数

中图分类号: R743; R446.11 文献标志码: A 文章编号: 1671-7414(2019)02-060-04

doi: 10.3969/j.issn.1671-7414.2019.02.016

Study on the Differences of D-dimer, hs-CRP and Platelet Parameters in Peripheral Blood of Patients with Ischemic Stroke in Different TOAST Classifications

ZHAO Ya^{1a,2}, CHEN Hui-sheng^{1b}, ZHENG Wei^{1a} (1a. Department of Clinical Laboratory; 1b. Department of Neurology, Northern Theater General Hospital, Shenyang 110016, China; 2. Dalian Medical University, Liaoning Dalian 116000, China)

Abstract: Objective To investigate the differences of D-dimer (D-D), high sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) and platelet parameters in different TOAST classifications of ischemic stroke. **Methods** A total of 259 patients with ischemic stroke diagnosed during the period from October 2017 to September 2018 in the General Hospital of Northern Theater were collected as case groups and classified according to TOAST etiology classification. 100 healthy subjects in the same period were also collected as the control group. The measurement and statistical analysis of D-D, hs-CRP, platelet count (PLT), thrombocytocrit (PCT), mean platelet volume (MPV) and platelet distribution width (PDW) in the two groups were compared. **Results**

The case group was divided into five categories according to the TOAST classification: 81 cases of large-artery atherosclerosis (LAA) type, 17 cases of cardioembolism (CE) type, 103 cases of small-artery occlusion (SAO) type, 4 cases of stroke of other determined etiology (SOE) type and 54 cases of stroke of undetermined etiology (SUE) type. The D-D, hs-CRP, PLT, MPV and PDW levels in the case group had statistically significant differences compared with the control group ($|Z| = 2.656 \sim 5.554$, $P < 0.05$). Different TOAST subtypes compared with the control group, the differences of D-D, hs-CRP, PDW in four subtypes, PLT in SAO type, PLT, PCT and MPV in CE type were all significant ($|Z| = 2.208 \sim 5.216$, $P < 0.05$). Compared in different TOAST subtypes, the D-D, PLT and PCT levels in CE and the other three subtypes were significant ($|Z| = 3.078 \sim 4.186$, $P < 0.05$), and the differences of D-D, hs-CRP were also significant between LAA and SAO ($|Z| = 2.286$, $P = 0.022$; $|Z| = 2.946$, $P = 0.003$). **Conclusion** There were significant differences in the levels of D-D, hs-

* 基金项目: 中国博士后科学基金课题(项目批准号: 2016M603066)。

作者简介: 赵雅(1993—), 女, 硕士研究生, 研究方向: 脑血管病的基础与临床诊断, E-mail: 327704366@qq.com。

通讯作者: 郑伟, E-mail: zhengweidr@163.com。

CRP and platelet parameters in different TOAST subtype in ischemic stroke. The D-D, PLT and PCT can be used for clinical early prediction of CE subtypes, and the D-D, hs-CRP can be used for early identification of LAA and SAO subtypes.

Keywords: stroke; TOAST somatotype; D-dimer; high sensitivity C-reactive protein(hs-CRP); platelet parameters

脑卒中是临床常见的疾病之一,目前中国每年每10万人中约有73.7~751例脑卒中患者,其中,缺血性脑卒中占全部脑卒中的87%^[1]。有研究显示,血栓、炎症和血小板异常活化是导致其发病的重要病理基础^[2-5]。然而,三者在不同TOAST亚型缺血性脑卒中发病中的作用机制和地位尚未充分阐明。

TOAST分型是一种广泛使用的基于病因分类缺血性脑卒中的方法,根据患者临床特征和影像学、实验室检查,将缺血性脑卒中分为不同的亚型。然而,大多数检查在脑卒中发病初期难以显现出特征性病灶,无法进行及时准确地分类。血清标志物的实验室检查操作简便,结果易获取,可提供缺血性脑卒中患者病因分类的早期依据。因此,本研究回顾性分析了北部战区总医院收治的缺血性脑卒中患者,比较不同TOAST分型下血栓的标志物D-二聚体,炎症标志物hs-CRP以及血小板参数,旨在对缺血性脑卒中的分型诊断提供指导。

1 材料与方法

1.1 研究对象 选取2017年10月~2018年9月在北部战区总医院神经内科治疗并确诊的259例缺血性脑卒中患者作为病例组,男性185例,女性74例,平均年龄 64.0 ± 11.4 岁。所有病例符合2005年中国脑血管病缺血性卒中预防和治疗指南的诊断标准,且经磁共振成像或头颅CT检查诊断为缺血性脑卒中。排除出血性脑卒中或短暂性脑缺血发作、全身感染、自身免疫性疾病、恶性肿瘤、严重的心、肝、肾、血液疾病或其他全身性血栓病变以及长期应用抗血栓药物等。所有病例组患者按照TOAST分型分为:LAA型(81例,31.3%),

SAO型(103例,39.8%),CE型(17例,6.6%),SUE型(54例,20.8%)以及SOE型(4例,1.5%)。收集同期健康体检者100例作为对照组,男性65例,女性35例,平均年龄 61.6 ± 9.6 岁。病例组与对照组年龄、性别差异无统计学意义,具有可比性($t/\chi^2=4.314, 1.410, P=0.064, 0.251$)。

1.2 试剂和仪器 D-二聚体检测采用SYSMEX CS5100全自动血凝分析仪,试剂使用SIEMENS配套试剂;hs-CRP检测采用Beckman Coulter AU5821生化分析仪,试剂由四川迈克生物有限公司提供;血小板参数PLT, PCT, MPV及PDW检测采用LH780血细胞分析仪。

1.3 方法 所有患者在入院时采集肘部静脉血,2h内送检。含有3.2 g/dl枸橼酸钠抗凝剂全血用于D-二聚体检测;含有惰性分离胶和促凝剂的血样经3 000 r/min离心10 min后得到的血浆用于hs-CRP检测;EDTA抗凝全血用于PLT, PCT, MPV及PDW检测。

1.4 统计学分析 采用SPSS 22.0统计学软件进行数据分析,计数资料以绝对数(n)表示,并使用 χ^2 检验进行分析;具有正态分布的计量资料用均值 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用独立样本 t 检验;具有偏态分布的计量资料用中位数 \pm 四分位数($M \pm Q$)表示,组间比较采用Wilcoxon ranksum秩和检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 病例组与对照组D-二聚体,hs-CRP,PLT,MPV及PDW检测结果 见表1。病例组D-二聚体,hs-CRP,PLT,MPV及PDW的检测值与对照组相比,差异均具有统计学意义($P < 0.05$)。

表1 病例组与对照组D-二聚体,hs-CRP,PLT,PCT,MPV及PDW检测结果($\bar{x} \pm s$)

检测项目	病例组	对照组	Z 值	P值
D-二聚体(mmol/L)	0.33 ± 0.18	0.19 ± 0.13	5.554	0.000
hs-CRP(mmol/L)	2.6 ± 1.0	1.2 ± 0.5	5.177	0.000
PLT($\times 10^9/L$)	216 ± 184	229 ± 120	2.742	0.000
PCT(%)	0.18 ± 0.15	0.19 ± 0.16	1.398	0.162
MPV(fl)	8.0 ± 7.6	7.9 ± 7.6	2.656	0.008
PDW(%)	16.7 ± 16.4	16.4 ± 16.2	4.750	0.000

2.2 病例组不同TOAST亚型各项指标检测结果

见表2。不同TOAST亚型D-二聚体,hs-CRP,PLT,PCT,MPV及PDW检测结果。TOAST亚型之间比较、各亚型与对照组比较结果见表3。由于本研究SOE亚型例数过少,在此未做分析。不

同TOAST分型的缺血性脑卒中患者之间,CE型与其余三种亚型的D-二聚体,PLT,PCT检测值比较,差异均具有统计学意义($P < 0.05$)。LAA型与SAO型D-二聚体,hs-CRP的结果差异具有统计学意义($P < 0.05$),SAO型与SUE型的hs-CRP

检测结果比较,差异也具有统计学意义($P < 0.05$)。与对照组比较,各亚型的D-二聚体,hs-CRP和PDW水平差异均具有统计学意义($P <$

0.05);SAO型PLT水平,CE型PLT,PCT及MPV水平与对照组比较,差异也均具有统计学意义($P < 0.05$)。

表2 不同TOAST分型D-二聚体,hs-CRP,PLT,PCT,MPV及PDW检测结果

检测项目	LAA($n=81$)	SAO($n=103$)	CE($n=17$)	SUE($n=54$)	SOE($n=4$)
D-二聚体(mmol/L)	0.39 ± 0.20	0.27 ± 0.16	0.99 ± 0.63	0.29 ± 0.18	0.16 ± 0.12
hs-CRP(mmol/L)	3.4 ± 1.6	1.9 ± 0.8	3.5 ± 1.1	2.9 ± 1.3	2.6 ± 1.9
PLT($\times 10^9/L$)	225 ± 190	215 ± 186	173 ± 155	222 ± 196	162 ± 154
PCT(%)	0.19 ± 0.16	0.18 ± 0.16	0.14 ± 0.13	0.18 ± 0.16	0.14 ± 0.13
MPV(fl)	8.0 ± 7.5	7.9 ± 7.6	8.4 ± 7.9	8.1 ± 7.4	8.7 ± 8.6
PDW(%)	16.6 ± 16.4	16.7 ± 16.4	16.7 ± 16.4	16.8 ± 16.4	16.8 ± 16.5

表3 TOAST亚型之间、各亚型与对照组各项检测指标结果比较[|Z|值(P值)]

检测项目	TOAST亚型之间比较						各亚型与对照组比较			
	LAA vs	LAA vs	LAA vs	SAO vs	SAO vs	CE vs	LAA vs	SAO vs	CE vs	SUE vs
	SAO	CE	SUE	CE	SUE	SUE	对照组	对照组	对照组	对照组
D-二聚体(mmol/L)	2.286(0.022)	3.388(0.001)	1.280(0.200)	4.186(0.000)	0.516(0.606)	3.444(0.001)	5.403(0.000)	3.570(0.000)	5.166(0.000)	3.420(0.001)
hs-CRP(mmol/L)	2.945(0.003)	0.375(0.707)	0.416(0.678)	1.205(0.228)	2.176(0.030)	0.263(0.793)	5.216(0.000)	2.901(0.004)	2.601(0.009)	4.281(0.000)
PLT($\times 10^9/L$)	1.088(0.277)	4.035(0.000)	0.404(0.686)	3.406(0.001)	0.636(0.525)	4.023(0.000)	0.989(0.323)	2.237(0.025)	4.757(0.000)	1.494(0.135)
PCT(%)	1.132(0.258)	3.603(0.000)	0.777(0.437)	3.078(0.002)	0.113(0.910)	3.268(0.001)	0.047(0.962)	1.070(0.282)	3.740(0.000)	0.721(0.471)
MPV(fl)	0.092(0.927)	1.784(0.074)	0.182(0.856)	1.906(0.057)	0.080(0.937)	1.740(0.082)	1.726(0.084)	1.820(0.068)	3.012(0.003)	1.628(0.104)
PDW(%)	0.227(0.821)	0.099(0.921)	0.110(0.912)	0.268(0.789)	0.337(0.736)	0.027(0.978)	3.802(0.000)	3.702(0.000)	2.208(0.027)	3.511(0.000)

3 讨论 缺血性脑卒中患者血液处于高凝状态和进展的纤溶亢进状态,易引发血栓、栓塞等不良事件;炎症是脑卒中病理生理学的关键因素,机体免疫系统参与脑损伤并在损伤部位产生免疫抑制效应,导致机体抵抗力下降而造成细菌感染;此外,活化的血小板释放或表达炎性介质及多种细胞因子,参与调节血栓形成、炎症发生和血管重构,此过程中血小板消耗增多,骨髓巨核细胞代偿性增生,产生体积更大的血小板,更易释放血小板活性物质,加速血栓形成^[2-5]。本研究结果显示,缺血性脑卒中患者D-二聚体,hs-CRP,MPV和PDW水平明显高于正常对照组,进一步证实血栓、炎症和血小板异常活化是导致缺血性脑卒中发病的关键因素。而不同TOAST亚型D-二聚体,hs-CRP和血小板参数水平存在显著差异。

LAA型的D-二聚体,hs-CRP水平相比SAO型显著增加,说明血栓或炎症在SAO中程度较LAA型低。可能的机制是LAA型患者临床症状的发生是由动脉粥样硬化所致^[5],SAO型主要由高血压或糖尿病引起的穿支动脉的脂质玻璃样变引起,而继发性纤维蛋白溶解通常低于动脉的动脉粥样硬化血栓性闭塞^[6]。此外,SAO型患者脑梗死面积相对LAA型较小,产生的炎症也较少,这与之前的研究结果一致^[7-9]。因此,D-二聚体,hs-CRP联合可用于分类诊断LAA与SAO亚型。

本研究发现,SUE型各项指标的变化趋势与LAA型一致,即与对照组相比,D-二聚体,hs-CRP和PDW均升高,其余指标未见显著变化,且两种亚型之间各项指标均未检测到显著性差异,提示血栓、炎症和血小板异常活化三种致病因素在两种亚型发病机制中发挥相似的作用。SUE型脑卒中定义为经多方检查未能发现其病因,但最近BÖTTGER等^[10]人阐述了几种该型脑卒中的可能机制,包括隐匿性阵发性心房颤动、先天性心脏病、降主动脉动脉粥样硬化导致的反常栓塞、遗传因素、恶性肿瘤相关的高凝状态等。这些机制可能导致血栓形成,引起炎症反应及血小板活化,从而使D-二聚体,hs-CRP和PDW等指标升高。本研究属于回顾性分析,易出现选择偏移和回忆偏移,因此需要大样本量的前瞻性研究进一步分析SUE型缺血性脑卒中的发病过程。

CE型的D-二聚体水平在所有亚型中最高,而PLT和PCT水平最低,说明CE型血栓及血小板消耗程度最高。可能是因为此亚型是由心脏疾病产生的心源性栓子导致脑栓塞,心房或心室血栓的形成主要是由于局部血液的滞留,凝血因子水平增加激活凝血过程,形成富含纤维蛋白的凝块,因此CE型血栓的降解产生更多的D-二聚体。同时,血栓形成消耗大量血小板,这一结论与既往研究结论一致^[7,11]。值得注意的是,本研究发现D-二聚体,

PLT 和 PCT 在 CE 型与其他亚型之间存在显著差异,因此这些指标可能用于预测 CE 型缺血性脑卒中。

综上所述,缺血性脑卒中不同 TOAST 亚型 D-二聚体,hs-CRP 和血小板参数水平存在显著差异。D-二聚体,PLT 及 PCT 可用于临床上早期预测心源性栓塞型脑卒中,D-二聚体和 hs-CRP 可用于大动脉粥样硬化型与小动脉闭塞型脑卒中的早期分型。而血小板活化指标 MPV,PDW 在各亚型之间无明显差异,因此只能反映缺血性脑卒中患者体内的小血小板活化状态,并不能分类诊断 TOAST 亚型,应进一步研究更为特异的指标。

参考文献:

- [1] 王丽萍,陈真,李梅,等.我国6省市脑卒中流行病学调查及危险因素分析[J].中国病案,2017,18(3):97-100.
WANG LiPing, CHEN Zhen, LI Mei, et al. Epidemiological investigation and risk factors analysis of cerebral apoplexy in six cities and provinces[J]. Chinese Medical Record, 2017, 18(3): 97-100.
- [2] 王祎明.缺血性脑卒中患者凝血功能变化与病情、预后的关系[J].血栓与止血学,2017,23(2):293-294, 297.
WANG Yuming. Relationship between changes of coagulation function and condition and prognosis of patients with ischemic stroke [J]. Chinese Journal of Thrombosis & Hemostasis, 2017, 23 (2): 293-294, 297.
- [3] 徐士欣,仲爱芹,许颖智,等.活化血小板在缺血性脑卒中病理机制中的作用研究进展[J].中华老年心脑血管病杂志,2014,16(10):1112-1113.
XU Shixin, ZHONG Aiqin, XU Yingzhi, et al. Progress in the role of activated platelets in the pathogenesis of ischemic stroke[J]. Chinese Journal of Geriatric Heart Brain and Vessel Diseases, 2014, 16(10): 1112-1113.
- [4] 何凤娥,刘依霜,段春艳. ACI 患者 TEG 各项参数与 PAgt 和 D-二聚体之间的相关性[J]. 现代检验医学杂志,2017,32(1):134-137.
HE Fenge, LIU Yishuang, DUAN Chunyan. Correlation between TEG parameters and PAgt and D-dimer in patients with ACI[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2017, 32(1): 134-137.
- [5] BAKOGIANNIS C, SACHSE M, STAMATELOPOULOS K, et al. Platelet-derived chemokines in inflammation and atherosclerosis [J]. Cytokine. DOI: 10.1016/j.cyt. 2017.09.013.
- [6] WISEMAN S, MARLBOROUGH F, DOUBAL F, et al. Blood markers of coagulation, fibrinolysis, endothelial dysfunction and inflammation in lacunar stroke versus non-lacunar stroke and non-stroke: systematic review and meta-analysis[J]. Cerebrovascular Diseases, 2014, 37(1): 64-75.
- [7] LIU Libin, LI Mu, ZHUO Wenyan, et al. The role of hs-CRP, D-Dimer and fibrinogen in differentiating etiological subtypes of ischemic stroke [J]. PLoS One, 2015, 10(2): e0118301.
- [8] KARA H, AKINCI M, DEGIRMENCI S, et al. High-sensitivity C-reactive protein, lipoprotein-related phospholipase A2, and acute ischemic stroke [J]. Neuropsychiatr Dis Treat, 2014, 10: 1451-1457.
- [9] HOU Dongzhe, LIU Ji, FENG Ren, et al. The role of high-sensitivity C-reactive protein levels in functional outcomes in patients with large-artery atherosclerosis and small-artery occlusion [J]. Neurological Research, 2017, 39(11): 981-987.
- [10] BÖTTGER P, GROND M, LEMM H et al. Ten key messages regarding embolic stroke of undetermined source and cryptogenic stroke [J]. Med Klin Intensivmed Notfmed, 2018, 113(8): 664-671.
- [11] ZI Wenjie, SHUAI Jie. Plasma D-dimer levels are associated with stroke subtypes and infarction volume in patients with acute ischemic stroke [J]. PLoS One, 2014, 9(1): e86465.