

抗栓前后血小板参数对非心源性脑梗死预后预测价值研究

孙淑君, 王茹莹, 钟真真, 文俊, 徐平
常德市第一人民医院, 湖南 常德 415003

摘要:目的 探讨抗栓前及抗栓7 d后血小板计数(PC)、平均血小板体积(MPV)、血小板分布宽度(PDW)及MPV/PC比值和PDW/PC比值在急性非心源性脑梗死(NCCI)中是否具有预测预后的价值。方法 纳入2018年12月—2019年7月入住常德市第一人民医院神经内科142例NCCI患者,均在入院第1天抗栓前行PC、MPV、PDW检测。抗栓后第7天,有94例患者完善了PC、MPV、PDW复查。采用改良Rankin量表(MRS)评估患者6个月时神经功能恢复状态,并将其分为预后良好组(MRS≤2分)及预后不良组(MRS>2分),比较上述血小板参数在两组之间的差异。结果 不良预后组抗栓前的PC低于预后良好组($P<0.05$),而抗栓前MPV/PC、抗栓后MPV、MPV/PC、PDW、PDW/PC高于预后良好组($P<0.05$)。多因素Logistics回归分析发现抗栓治疗7 d后的MPV为NCCI不良预后的危险因素($OR=7.669$, 95%CI=1.527~38.528)。ROC曲线提示抗栓后MPV具有预测价值,最佳临界值是10.13 fL,曲线下面积(AUC)0.787($P<0.05$),灵敏度83.33%,特异度69.50%。结论 抗栓治疗7 d后的MPV值为NCCI预后不良的危险因素,对其有预测价值。 [国际神经病学神经外科学杂志, 2021, 48(1): 55-58]

关键词:非心源性脑梗死;血小板计数;平均血小板体积;血小板分布宽度

中图分类号:R743.33

DOI:10.16636/j.cnki.jinn.1673-2642.2021.01.013

Predictive value of platelet parameters before and after antithrombotic treatment for outcome of non-cardiogenic cerebral infarction

SUN Shu-Jun, WANG Ru-Ying, ZHONG Zhen-Zhen, WEN Jun, XU Ping

Department of Neurology, Changde First People's Hospital, Changde, Hunan 415003, China

Corresponding author: XU Ping, Email: 1301154724@qq.com

Abstract: **Objective** To investigate the predictive value for acute non-cardiogenic cerebral infarction (NCCI) outcome of platelet count (PC), mean platelet volume (MPV), platelet distribution width (PDW), MPV/PC ratio, and PDW/PC ratio before and 7 days after antithrombotic treatment. **Methods** We enrolled 142 patients with NCCI who were hospitalized in the Department of Neurology of the First People's Hospital of Changde City from December 2018 to July 2019. PC, MPV, and PDW were measured for all the patients on the first day of hospitalization before antithrombotic treatment, and were re-measured in 94 patients on the seventh day of antithrombotic treatment. The Modified Rankin Scale (MRS) was used to evaluate neurological recovery 6 months after disease onset. The patients were divided into good-outcome group (MRS≤2) and poor-outcome group (MRS>2). The platelet parameters were compared between the two groups. **Results** Compared with the good-outcome group, the poor-outcome group had significantly lower PC before antithrombotic treatment, significantly higher MPV/PC before antithrombotic treatment, and significantly higher MPV, MPV/PC, PDW, and PDW/PC after antithrombotic treatment. Multivariate logistic regression analysis showed that MPV on day 7 of antithrombotic treatment was a risk factor for a poor outcome of NCCI (odds ratio=7.669, 95% confidence interval: 1.527-38.528, $P<0.05$). According to the receiver operating characteristic curve, MPV had predictive value; the cut-off value was 10.13 fL, and the area under the curve was 0.787 ($P<0.05$), with a sensitivity of 83.33% and a specificity of 69.50%. **Conclusions** MPV on day 7 of antithrombotic treatment is a predictive risk factor for a poor outcome of NCCI.

收稿日期:2020-07-14;修回日期:2021-01-01

作者简介:孙淑君(1987-),女,主治医师,硕士,主要从事脑血管意外的研究。

通信作者:徐平(1963-),男,主任医师,学士,主要从事脑血管意外方面的研究。Email:1301154724@qq.com。

Keywords: non-cardiac cerebral infarction; platelet count; mean platelet volume; platelet distribution width

血小板在血管疾病的发病机制及附壁血栓形成中占据重要作用,血小板计数(platelet count, PC)、平均血小板体积(mean platelet volume, MPV)及血小板分布宽度(platelet distribution width, PDW)均能反应血小板活性。已有研究表明MPV值越高,PC值越低,患脑梗死风险越高^[1];高MPV值与脑梗死预后相关^[2];MPV与PC比值与脑梗死90 d预后相关^[3]。但PDW与脑梗死预后之间的关系研究相对较少,且PDW与PC比值与脑梗死预后是否相关,尚无相关文献报道。

抗栓治疗是非心源性脑梗(non-cardiac cerebral infarction, NCCI)的重要治疗方法,抗栓治疗前后MPV、PDW、PLT、MPV/PLT、PDW/PLT是否均与脑梗死预后相关,尚不十分清楚。本研究将通过分析抗栓药物使用前后上述血小板激活指标与脑梗死预后之间的关系,明确其评估脑梗死预后的价值。

1 对象与方法

1.1 研究对象

纳入2018年12月—2019年7月在常德市第一人民医院神经内科住院的急性NCCI患者142例,参照Wei Jin等^[4]文献,急性NCCI患者包括TOAST分型的大动脉粥样硬化型及小动脉闭塞性,排除心源性、不明原因或其他原因型。

纳入标准:①急性起病;局灶性神经功能缺损,少数为全面神经功能缺损;②排除非血管病因;③脑CT或MRI排除脑出血;④既往3个月内未服用抗栓药物。

排除标准:①严重血液系统疾病、肝肾疾病、严重感染、肿瘤、自身免疫疾病、心血管疾病和严重认知、非脑血管神经疾病患者;②各种原因不能服用抗栓药物治疗患者;③不能坚持随访患者;④妊娠。

该研究经常德市第一人民医院医学伦理委员会批准通过(批准号:2018-036-02)。所有检验及检查项目患者或家属均知情。

1.2 研究方法

1.2.1 一般资料的收集 包括年龄、性别、高血压病、糖尿病、冠状动脉粥样硬化性心脏病(冠心病)、吸烟、饮酒。

1.2.2 检查项目 所有入组病人均行常规、生化、心电图、肺部CT、头颅CT/MRI等检查,同时所有患者入院当日抗栓药物使用前收集外周静脉血3~5 mL,行血小板参数检测(PL-12,江苏英诺华):包括MPV、PDW、PC。所有患者入院后均按照相关指南给予抗栓(单抗:阿司匹林,每次100 mg,1次/d;或氯吡格雷,每次75 mg,1次/d。双抗:阿司匹林,每次100 mg,1次/d+氯吡格雷,每次75 mg,1次/d)、调脂治疗,抗栓治疗后第7天收集外周静脉血3~5 mL,复查MPV、PDW、PC。其中94例患者第7天

完善了MVP、PDW、PC复查,分别用MVP7、PDW7、PC7表示。

1.2.3 随访 于发病后6个月±1周,追踪随访患者情况,尽量嘱咐患者门诊复查,不能门诊复查者行电话随访,采用改良Rankin量表(MRS)评估患者预后情况。按MRS评分将患者分为预后良好组(MRS≤2分)及预后不良组(MRS>2分)。病情记录均由2名以上经过培训的专科医师进行。

1.3 统计学方法

采用SPSS 23.0进行统计分析。计量资料用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用 t 检验;计数资料用例(%)表示,比较采用 χ^2 检验。对所有潜在影响因素行多因素Logistics回归分析;通过绘制ROC曲线评估阳性指标预测价值。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料及血化验结果比较

预后良好组及预后不良组之间年龄、性别、高血压病、糖尿病、冠心病、吸烟、饮酒、总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、高密度脂蛋白(HDL)、低密度脂蛋白(LDL)、同型半胱氨酸(HCY)、肌酐(CR)、尿素氮(BUN)、尿酸(UA)、白细胞计数(WBC)、PDW、MPV、PC7、PDW/PLT比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。两组PC、MPV/PLC、PDW7、MPV7、MPV7/PC7、PDW7/PC7比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表1。

表1 预后良好组与预后不良组一般资料比较

| 项目 | 预后良好组 | 预后不良组 | t/χ^2 值 | P 值 |
|-----------|-------------|------------|--------------|-------|
| 性别 例(%) | | | 0.311 | 0.577 |
| 男 | 81(57) | 12(8) | | |
| 女 | 41(29) | 8(6) | | |
| 年龄/岁 | 63.19±10.39 | 64.80±9.06 | -0.654 | 0.514 |
| 高血压病 例(%) | | | 0.016 | 0.900 |
| 无 | 47(33) | 8(6) | | |
| 有 | 75(53) | 12(8) | | |
| 糖尿病 例(%) | | | 1.775 | 0.183 |
| 无 | 110(78) | 16(11) | | |
| 有 | 12(8) | 4(3) | | |
| 冠心病 例(%) | | | 2.847 | 0.092 |
| 无 | 118(83) | 17(12) | | |
| 有 | 4(3) | 3(2) | | |
| 吸烟 例(%) | | | 0.481 | 0.488 |
| 无 | 82(58) | 15(11) | | |
| 有 | 40(28) | 5(3) | | |
| 饮酒 例(%) | | | 0.086 | 0.770 |
| 无 | 94(66) | 16(11) | | |
| 有 | 28(20) | 4(3) | | |

续表 1

| 项目 | 预后良好组 | 预后不良组 | t/χ^2 值 | P值 |
|-----------------------------------|--------------|--------------|--------------|-------|
| PC/(10 ⁹ /L) | 195.13±55.55 | 167.84±46.48 | 2.029 | 0.044 |
| MPV/(fl) | 10.15±1.84 | 10.32±1.99 | -0.378 | 0.706 |
| MPV/PC/(10 ⁻¹⁰ fl/L) | 0.57±0.22 | 0.68±0.29 | -2.010 | 0.046 |
| PDW/(fl) | 12.10±3.19 | 12.07±3.50 | 0.046 | 0.963 |
| PDW/PC/(10 ⁻¹⁰ fl/L) | 0.68±0.30 | 0.79±0.35 | -1.515 | 0.132 |
| TC/(mmol/L) | 4.80±0.99 | 4.90±1.53 | -0.394 | 0.775 |
| TG/(mmol/L) | 2.00±1.19 | 1.80±1.05 | 0.712 | 0.477 |
| HDL/(mmol/L) | 1.10±0.25 | 1.12±0.26 | -0.322 | 0.748 |
| LDL/(mmol/L) | 2.76±0.80 | 2.99±1.32 | -0.738 | 0.468 |
| HCY/(μmol/L) | 14.31±7.62 | 13.71±7.78 | 0.325 | 0.746 |
| CR/(μmol/L) | 78.75±25.77 | 71.58±22.95 | 1.144 | 0.255 |
| BUN/(mmol/L) | 5.64±1.54 | 5.02±1.29 | 1.669 | 0.097 |
| UA/(μmol/L) | 339.66±93.64 | 313.05±93.30 | 1.152 | 0.251 |
| WBC/(10 ⁹ /L) | 6.76±2.09 | 7.03±2.24 | -0.519 | 0.605 |
| PC7/(10 ⁹ /L) | 196.05±53.82 | 178.62±53.52 | 1.082 | 0.293 |
| MPV7/(fl) | 12.34±3.25 | 14.44±4.12 | -3.602 | 0.001 |
| MPV7/PC7/(10 ⁻¹⁰ fl/L) | 0.54±0.20 | 0.7±0.22 | -2.906 | 0.005 |
| PDW7/(fl) | 9.75±1.63 | 11.55±1.50 | -2.020 | 0.046 |
| PDW7/PC7(10 ⁻¹⁰ fl/L) | 0.68±0.27 | 0.9±0.43 | -2.760 | 0.007 |

2.2 多因素Logistics回归分析

将单因素分析中显示差异有统计学意义($P<0.05$)的因素纳入多因素Logistics回归,发现MPV7是NCCI预后不良的危险因素。见表2。

表2 NCCI预后不良危险因素分析

| 变量 | b | S_b | Wald χ^2 |
|----------|----------|---------|---------------|
| MPV7 | 2.037 | 0.824 | 6.119 |
| PC | -0.031 | 0.018 | 2.903 |
| PDW7 | -0.918 | 0.592 | 2.404 |
| MPV/PC | -67.620 | 35.542 | 3.620 |
| PDW7/PC7 | 165.696 | 104.054 | 2.536 |
| MPV7/PC7 | -193.214 | 133.568 | 2.093 |

| 变量 | P值 | OR | 95%CI |
|----------|-------|------------------------|-------------------------------|
| MPV7 | 0.013 | 7.669 | 1.527~38.528 |
| PC | 0.088 | 0.969 | 0.935~1.005 |
| PDW7 | 0.121 | 0.399 | 0.125~1.275 |
| MPV/PC | 0.057 | 0.000 | 0.000~7.695 |
| PDW7/PC7 | 0.111 | 9.139×10 ⁻¹ | 0.000~3.400×10 ¹⁶⁰ |
| MPV7/PC7 | 0.148 | 0.000 | 0.000~6.039×10 ²⁹ |

2.3 ROC曲线

通过绘制ROC曲线分析MPV7对预后不良(MRS>2分)预测价值,结果显示MPV7最佳临界值是10.13fl,灵敏度为83.33%,特异度为69.50%;MPV7的曲线下面积0.787(95%CI: 0.677~0.896, $P=0.001$)。见图1。

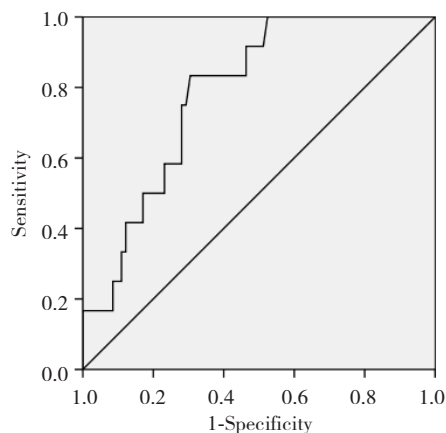


图1 ROC曲线分析MPV7的NCCI不良预后预测价值

3 讨论

PC是反映血小板活性的重要指标之一,有研究报道,在急性脑梗死48 h内,血小板计数减少,发病9 d后PC逐渐恢复正常^[5]。最近Meta分析显示,相对健康对照组,急性脑梗死患者PC水平更低^[1],脑梗死急性期PC值减少可能与血小板聚集参与血栓形成有关。本研究结果提示,对比预后良好组,预后不良组血小板计数(抗栓治疗前)减少,而抗栓药物使用7 d后PC值在两组之间无差异,故笔者推测,可能与脑梗死恢复期PC逐渐恢复正常及抗栓药物使用后抑制血小板聚集,使得此时PC值已不能反应血小板聚集程度及血栓形成风险。有研究报道,低水平PC值与脑梗死不良预后相关^[6]。但本研究的多因素回归分析提示,血小板计数与脑梗死预后无相关性。该结果不排除与样本量少、纳入排除标准差异等相关,故仍需多中心大样本研究支持。

相较于健康对照组,脑梗死患者MPV水平是否增高?最新一篇Meta分析显示,脑梗死患者MPV水平显著增高,且相较于未合并非瓣膜性房颤脑梗死患者,合并非瓣膜性房颤患者中MPV水平更高^[7]。MPV值与急性脑梗死短期神经功能恢复有关^[8],MPV为脑梗死预后独立预测因子^[2]。本研究也证实了MPV水平对脑梗死预后的预测价值。升高的MPV值与脑梗死之间的关联性可能与血小板活性增高,血小板聚集增强有关。因大血小板包含更多细胞颗粒,并高表达黏附因子,更容易被激活,从而导致血小板过度活跃及血栓形成^[9]。上述研究结果可能解释了MPV水平与脑梗死风险之间的关联。有研究表明,MPV升高可持续至脑梗死发生后3~6个月^[6,10]。有研究表明MPV与侧支循环生成不良有关,而侧支循环在脑梗死神经功能恢复中发挥重要作用。上述研究可能解释了MPV水平与脑梗死不良预后之间的关联。

生理条件下,MPV与血小板计数呈负相关,因此血小

板数目增多伴随MPV减少,然而在病理条件下,因血小板生成异常或增多,血小板破坏增多,或血小板活化因子刺激导致MPV与PLT之间平衡被打破^[9]。MPV/PC可作为大动脉粥样硬化型脑梗死的90 d预后及脑梗死后肺炎的30 d病死率预测因子^[3, 11]。本研究结果提示,对比脑梗死预后良好组,脑梗死预后不良组抗栓药物使用前及抗栓药物使用后的MPV/PC比值显著性增高,然而本研究的多因素Logistics回归分析并未证实MPV/PC比值与脑梗死预后之间的关联,故需要大样本多中心队列研究进一步证实。

PDW值反映血小板大小的差异性范围,PDW值越高,反映血小板大小差异性大,PDW值与血小板大小、数量、血小板伪足存在相关^[12]。除了MPV、PC值,PDW值也能反映血小板活性,且相较于MPV和PDW反映血小板活性的价值更大^[13]。相较于对照组,脑梗死患者PDW值显著性升高^[14],且PDW与神经功能缺损程度有关^[15]。有研究报道,PDW升高反映更多的活大血小板生成及新的血栓形成^[13],且PDW与颈动脉狭窄程度正相关^[16]。上述研究结果可能解释了PDW升高与脑梗死发生的关系,然而PDW是否与脑梗死预后相关?相关文献较少。本研究通过分析脑梗死预后不良组及预后良好组之间PDW发现,前者的PDW显著性增高。因PDW受血小板数目影响,遂本研究通过PDW/PC值减少PC的影响,结果表明在脑梗死预后不良组PDW/PC值增高,在但多因素Logistics回归分析未证实PDW和PDW/PC在脑梗死预后中的预测价值。有研究结果显示,在脑梗死3个月后,预后良好组PDW值升高^[17]。该结论与既往研究结论相悖,这可能与不同研究血样本采集时间差异有关,因此PDW与脑梗死预后之间的关系有待进一步研究。

综上所述,血小板参数(PDW、PC、MPV)在脑梗死发生及预后中是重要生物标记,且抗栓治疗后上述血小板参数的脑梗死预测价值更大,监测上述指标有利于脑梗死一级及二级预防管理,且通过研究PDW、PC、MPV在脑梗死中的作用机制有可能为脑梗死防治提供新的方向。

参 考 文 献

- [1] Sadeghi F, Kovács S, Zsóri KS, et al. Platelet count and mean volume in acute stroke: a systematic review and meta-analysis[J]. *Platelets*, 2020, 31(6): 731-739.
- [2] Mohamed AB, Elnady HM, Alhewaig HK, et al. The mean platelet volume and plateletcrit as predictors of short-term outcome of acute ischemic stroke[J]. *Egypt J Neurol PsychiatrNeurosurg*, 2019, 55(1): 4.
- [3] Quan WW, Chen ZB, Yang XZ, et al. Mean platelet volume/platelet count ratio as a predictor of 90-day outcome in large artery atherosclerosis stroke patients[J]. *Int J Neurosci*, 2017, 127(11): 1019-1027.
- [4] Jin W, Wu WW, Yang K, et al. The single nucleotide polymorphisms of chromosome 9p21 and CD147 were relevant with the carotid plaque risk in acute cerebral infarction patients among Chinese Han population[J]. *J Mol Neurosci*, 2020, 70(8): 1282-1292.
- [5] D'Erasmo E, Aliberti G, Celi FS, et al. Platelet count, mean platelet volume and their relation to prognosis in cerebral infarction[J]. *J Intern Med*, 1990, 227(1): 11-14.
- [6] Butterworth RJ, Bath PM. The relationship between mean platelet volume, stroke subtype and clinical outcome[J]. *Platelets*, 1998, 9(6): 359-364.
- [7] Gul SS, Gozke E. Mean platelet volume in patients with acute ischemic stroke with nonvalvular atrial fibrillation[J]. *Clin Lab*, 2018, 64(11).
- [8] 李辉,夏志伟,许宏伟. 平均血小板体积与急性脑梗死预后的关系[J]. *国际神经病学神经外科学杂志*, 2010, 37(6): 495-497.
- [9] Korniluk A, Koper-Lenkiewicz OM, Kamińska J. Mean platelet volume (MPV): new perspectives for an old marker in the course and prognosis of inflammatory conditions[J]. *Mediators Inflamm*, 2019, 2019: 9213074.
- [10] O'Malley T, Langhorne P, Elton RA, et al. Platelet size in stroke patients[J]. *Stroke*, 1995, 26(6): 995-999.
- [11] Nageeb RS, Abozaid MMN, Nageeb GS, et al. Mean platelet volume to platelet count ratio as a laboratory indicator of mortality in pneumonia following ischemic stroke[J]. *Egypt J Neurol PsychiatrNeurosurg*, 2018, 54(1): 27.
- [12] Ozyurtlu F, Yavuz V, Cetin N, et al. The association between coronary slow flow and platelet distribution width among patients with stable angina pectoris[J]. *PostepyKardiolInterwencyjne*, 2014, 10(3): 161-165.
- [13] Vagdatli E, Gounari E, Lazaridou E, et al. Platelet distribution width: a simple, practical and specific marker of activation of coagulation[J]. *Hippokratia*, 2010, 14(1): 28-32.
- [14] Lyu QS, Liu B, Huang C, et al. The association between platelet distribution width and stroke in atrial fibrillation patients[J]. *Ann Clin Lab Sci*, 2019, 49(1): 143-147.
- [15] Sarkar RN, Das CK, Bhattacharjee U, et al. Platelet indices as a marker of severity in non-diabetic NonHypertensive acute ischemic stroke patients[J]. *J Assoc Physicians India*, 2018, 66(7): 40-42.
- [16] Adam G, Kocak E, Özkan A, et al. Evaluation of platelet distribution width and mean platelet volume in patients with carotid artery stenosis[J]. *Angiology*, 2015, 66(4): 375-378.
- [17] Gao F, Chen C, Lyu J, et al. Association between platelet distribution width and poor outcome of acute ischemic stroke after intravenous thrombolysis[J]. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2018, 14: 2233-2239.

责任编辑:龚学民