

## 急性缺血性卒中患者血浆D-二聚体水平与溶栓预后的关系研究

庄一夫<sup>1</sup>,张广慧<sup>2\*</sup>

(1.徐州医科大学,江苏 徐州 221004;

2.徐州医科大学附属连云港医院 神经内科,江苏 连云港 222000)

**【摘要】目的** 探讨血浆D-二聚体水平与急性缺血性卒中患者溶栓预后结局之间的关系。**方法** 选取2020年9月至2022年9月在我院接受静脉溶栓治疗的急性缺血性卒中患者150例为研究对象,根据发病90 d后的改良Rankin量表(mRS)评分将患者分为预后良好组(mRS 0~2分)和预后不良组(mRS 3~6分)。比较两组的基线资料及血浆D-二聚体水平等实验室检查指标,并采用多因素Logistic回归分析血浆D-二聚体水平与急性缺血性卒中患者溶栓预后结局之间的关系。**结果** 96例患者被归为预后良好组,54例患者被归为预后不良组,两组合并糖尿病比例、心房颤动比例、入院美国国立卫生研究院脑卒中量表(NIHSS)评分、血浆同型半胱氨酸(Hcy)水平差异有统计学意义( $P<0.05$ ),预后不良组血浆D-二聚体水平明显高于预后良好组( $P<0.001$ ),多因素Logistic回归分析显示高水平血浆D-二聚体是急性缺血性卒中溶栓后预后不良的独立危险因素( $OR=1.968,95\%CI 1.277-3.281, P<0.001$ )。**结论** 血浆D-二聚体水平可以作为急性缺血性卒中患者溶栓预后结局的重要参考指标,检测血浆D-二聚体水平有利于临床筛查预后不良患者。

**【关键词】**血浆D-二聚体水平;急性缺血性卒中;溶栓;预后

中图分类号: R744.1

文献标识码: B

文章编号: 2095-512X(2023)03-0297-04

急性缺血性卒中(acute ischemic stroke, AIS)是一种高病死率、高致残率的常见脑血管疾病,严重危害全球人类健康<sup>[1-3]</sup>。静脉溶栓是治疗AIS的主要手段<sup>[4]</sup>,通过溶解血栓、恢复缺血部位血液循环,达到恢复缺血脑神经细胞功能的目的。然而,仍有许多AIS患者在接受溶栓治疗后预后并不理想<sup>[5,6]</sup>,因此如何有效预测并改善这些患者的预后成为备受关注的课题<sup>[7]</sup>。

D-二聚体是一种纤维蛋白降解产物,是活化凝血-纤溶系统的生物标志物。在健康个体中,血浆D-二聚体的含量可以忽略不计,在高凝状态下其水平会显著增加。研究表明血浆D-二聚体水平在多种血栓性疾病预后判断中有重要意义<sup>[8]</sup>。基于此,本文探讨AIS患者血浆D-二聚体水平与其溶栓预后结局之间的关系。现报道如下。

## 1 研究对象与方法

### 1.1 研究对象

选取2020年9月至2022年9月在我院接受静脉

溶栓治疗的150例AIS患者为研究对象。

**纳入标准:**(1)年龄 $\geq 18$ 周岁;(2)符合《中国各类主要脑血管病诊断要点2019》中缺血性卒中的诊断标准<sup>[9]</sup>;(3)既往无脑血管疾病史;(4)发病4.5 h内接受rt-PA静脉溶栓治疗;(5)临床及随访资料完整。

**排除标准:**(1)有严重出血倾向;(2)既往有缺血性/出血性卒中病史;(3)存在精神障碍;(4)患其他血栓性疾病;(5)重要临床资料缺失或失访。本研究经医院医学伦理委员会批准,患者及家属签署知情同意书。

### 1.2 资料收集

收集所有患者的人口统计学特征(年龄、性别、身体质量指数)、血管危险因素(吸烟、饮酒、高血压、糖尿病、高脂血症、心房颤动等)及入院时血压、美国国立卫生研究院脑卒中量表(NIHSS)评分等资料,并在溶栓治疗前完成常规实验室检查,包括血脂、同型半胱氨酸(Hcy)、D-二聚体浓度等。

### 1.3 分组

电话随访或门诊面对面询问获得入选患者发

收稿日期:2022-07-27;修回日期:2023-03-04

基金项目:2022年度江苏省老年健康科研项目(LKM2022016)

第一作者:庄一夫(1995—),男,2020级在读硕士研究生。E-mail: zyf12341212@163.com

\*通信作者:张广慧,男,博士,副主任医师,硕士研究生导师。研究方向:癫痫以及溶栓预后相关。E-mail: lemtr@126.com

病90 d后的改良Rankin量表(mRS)评分,根据功能障碍程度由轻到重分别计1~5分,无症状计0分,死亡计6分。mRS 0~2分者为预后良好组,mRS 3~6分者为预后不良组。

1.4 统计学方法

采用SPSS 25.0统计学软件进行统计分析。符合正态分布的计量资料采用均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,组间比较使用独立样本t检验;计数资料以[n(%)]表示,组间比较使用 $\chi^2$ 检验或Fisher确切概率法。通过多变量Logistic回归分析探索D-二聚体作为AIS溶栓后结局的独立预测因子的潜在价值,检验水准为 $\alpha = 0.05, P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组基线资料比较

本研究共纳入150例患者,其中96例患者被归为预后良好组、54例患者被归为预后不良组。预后不良组合并糖尿病比例、心房颤动比例及入院NIHSS评分、血浆Hcy水平均明显高于预后良好组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),年龄、性别、身体质量指数、吸烟史、饮酒史、合并高血压或高脂血症比例、入院时收缩压、入院时舒张压、总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )(见表1)。

表1 两组基线资料比较 [ $\bar{x} \pm s, n (%)$ ]

项目	预后良好组(n=96)	预后不良组(n=54)	t/ $\chi^2$	P
年龄(岁)	65.39 ± 9.47	63.83 ± 10.44	0.933	0.352
男性(例)	58 (60.42)	34 (62.96)	0.094	0.759
身体质量指数(kg/m <sup>2</sup> )	24.93 ± 4.48	23.67 ± 5.26	1.552	0.123
吸烟(例)	24 (25.00)	11 (20.37)	0.414	0.520
饮酒(例)	17 (17.71)	13 (24.07)	0.875	0.349
高血压(例)	43 (44.79)	28 (51.85)	0.691	0.405
糖尿病(例)	38 (39.58)	35 (64.81)	8.807	0.003
高脂血症(例)	19 (19.79)	11 (20.37)	0.007	0.932
心房颤动(例)	13 (13.54)	19 (35.19)	9.647	0.002
入院NIHSS(分)	7.36 ± 2.66	15.39 ± 5.39	-12.211	< 0.001
入院收缩压(mmHg)	152.24 ± 28.34	155.66 ± 29.73	-0.697	0.487
入院舒张压(mmHg)	85.26 ± 16.63	88.08 ± 17.33	-0.982	0.328
TC(mmol/L)	5.36 ± 1.35	5.04 ± 1.34	1.397	0.164
LDL-C(mmol/L)	3.27 ± 1.37	3.59 ± 1.14	-1.456	0.148
HDL-C(mmol/L)	1.40 ± 0.22	1.34 ± 0.28	1.450	0.149
Hcy(μmol/L)	24.31 ± 5.10	36.81 ± 7.41	-12.187	< 0.001

注:TC:总胆固醇, LDL-C:低密度脂蛋白-胆固醇, HDL-C:高密度脂蛋白-胆固醇,Hcy:同型半胱氨酸。

2.2 两组血浆D-二聚体水平比较

预后不良组血浆D-二聚体水平明显高于预

后良好组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )(见表2)。

表2 两组血浆D-二聚体水平比较

组别	n	D-二聚体(mg/L, $\bar{x} \pm s$ )
预后良好组	96	1.35 ± 0.34
预后不良组	54	1.86 ± 0.48
t		-7.574
P		< 0.001

2.3 血浆D-二聚体水平与AIS患者静脉溶栓预后结局的相关性

以患者的预后结局为因变量,以糖尿病、心房颤动及入院时NIHSS评分、Hcy水平、D二聚体水平

为自变量进行多因素Logistic回归分析。结果显示,血浆高D-二聚体浓度是AIS患者静脉溶栓后发生不良预后的独立危险因素( $OR=1.968, 95\% CI 1.277\sim 3.281, P < 0.001$ )(见表3)。

表3 Logistic 回归分析AIS患者静脉溶栓预后的影响因素

项目	$\beta$	SE	Wald	<i>P</i>	OR	95%CI
糖尿病	0.154	0.163	1.665	0.188	1.144	0.974~1.488
心房颤动	0.533	0.259	7.239	0.009	1.838	1.176~2.833
入院NIHSS	0.648	0.236	8.044	0.005	1.836	1.242~2.947
Hey	0.748	0.225	10.819	< 0.001	2.168	1.335~3.426
D-二聚体	0.654	0.233	9.230	< 0.001	1.968	1.277~3.281

### 3 讨论

卒中是脑血管疾病常见的严重表现,尽管近年来卒中的发病率有所下降,但由于人口老龄化的加剧,卒中的终生风险有所增加。此外,总体卒中负担正在向年轻群体转移,这一趋势在中低收入国家尤为突出。目前卒中是居于全球第二位,我国第三位的死亡原因,也是导致长期残疾的头号原因。据统计,在卒中幸存者中,有50%~85%的患者残留不同程度的后遗症<sup>[10]</sup>。缺血性卒中是全球最常见的卒中类型,由血管阻塞导致大脑某一区域供血不足而引起,可导致脑细胞受损,并引起一系列生物学事件。缺血性卒中的主要治疗方式包括静脉溶栓和血管内治疗。静脉溶栓是目前治疗AIS的最主要手段,但不同患者静脉溶栓疗效存在差异。因此,寻找有效的指标以判断接受溶栓治疗的患者的临床预后,进而及时完善治疗方案,对于改善患者病情具有重要的现实意义<sup>[11]</sup>。

本研究发现,AIS患者血浆D-二聚体水平与其溶栓预后存在关联,入院时血浆D-二聚体水平较高的患者在接受溶栓治疗后预后不良的风险更高。D-二聚体作为一项广泛开展于各级医疗机构中的检查项目,诊断多种疾病时有较高的便利性<sup>[21]</sup>,特别是应用于急性脑血管疾病等由初级医疗机构首诊的病症时,具有较高的实用价值。值得注意的是,AIS的预后并不是由单一因素决定的,其发生、发展及结局是多种危险因素通过复杂的机制共同作用的结果<sup>[12-14]</sup>。本研究采用多因素Logistic回归分析校正了糖尿病、心房颤动及入院时NIHSS评分、Hey水平等混杂因素后发现,在消除了混杂因素对结果的影响后,上述关联仍然存在,且高D-二聚体水平与预后不良反应呈正相关。

D-二聚体水平可作为溶栓预后的生物标志物已被一些研究报道。Li等<sup>[15]</sup>研究表明48h低D-二聚体水平是rt-PA溶栓治疗功能良好结局的独立预测因子。林先萍等<sup>[16]</sup>报道在接受rt-PA静脉溶栓治

疗的老年缺血性卒中患者中,血清D-二聚体水平与基于30d mRS的预后结局显著相关。我们的研究进一步表明,在溶栓前测量D-二聚体水平可能有助于识别出预后不良的患者,并使这些患者受益于更谨慎的溶栓策略或替代治疗(如机械取栓术等)。

D-二聚体反映机体纤溶水平的高低,广泛应用于多种血栓性疾病的病情及治疗后疗效的评估<sup>[17]</sup>。高D-二聚体水平与溶栓后预后不良风险增加相关的机制尚不完全清楚。一种可能的解释是,高D-二聚体水平意味着更高的血栓负荷<sup>[18]</sup>,所造成的脑组织缺血缺氧性坏死范围更大<sup>[19, 20]</sup>,而高血栓负荷意味着患者可能较难通过静脉溶栓实现再灌注,对预后的影响也相应增大。另一种可能的解释是,血浆D-二聚体可刺激单核细胞合成和释放白细胞介素-1(IL-1)、白细胞介素-6(IL-6)、白细胞介素-8(IL-8)、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )等促炎性细胞因子,加重缺血灶的病理病变,进而加重患者病情<sup>[21]</sup>。

本研究尚存在一定的局限性。首先,这是一项样本量相对较小的单中心研究,限制了研究结果的外推性。其次,AIS涉及复杂的进展机制,本研究可能存在其他与溶栓结局相关的生物标志物未被纳入,可能对结果造成影响,有待将来纳入更多观察指标进行进一步验证。第三,我们没有评估不同溶栓策略(如剂量或输注时间)对D-二聚体水平和溶栓结局的影响。最后,仅检测了一个时间点的血浆D-二聚体水平及mRS评分,缺乏连续、动态的观察分析。未来需要开展更大样本量、包含更全面观察指标的研究来确认和扩展这些发现。

尽管存在这些局限性,但我们的研究为D-二聚体在预测AIS患者溶栓预后结局中的作用提供了重要的依据。此外,我们研究结果的临床意义值得进一步探索,包括替代治疗或更谨慎的溶栓策略对高D-二聚体水平患者的潜在益处。这些努力的最终目标是提高AIS患者溶栓治疗的安全性和有效性,并减轻患者和医疗保健系统的负担。

(下转第309页)

- calprotectin monitoring in asymptomatic patients with inflammatory bowel disease: a systematic review and practical guide[J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2017, **23**(6): 894-902
- [22]Urushikubo J, Yanai S, Nakamura S, et al. Practical fecal calprotectin cut-off value for Japanese patients with ulcerative colitis [J]. *World Journal of Gastroenterology*, 2018, **24**(38): 4384-4392
- [23]Dai C, Jiang M, Sun MJ, et al. Fecal Lactoferrin for Assessment of Inflammatory Bowel Disease Activity: A Systematic Review and Meta-Analysis [J]. *J Clin Gastroenterol*, 2020, **54**(6): 545-553
- [24]Sorrentino D, Gray JM. Timely monitoring of inflammation by fecal lactoferrin rapidly predicts therapeutic response in inflammatory bowel disease [J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2021, **27**(8): 1237-1247
- [25]Langhorst J, Boone J, Lauche R, et al. Faecal Lactoferrin, Calprotectin, PMN-elastase, CRP, and White Blood Cell Count as Indicators for Mucosal Healing and Clinical Course of Disease in Patients with Mild to Moderate Ulcerative Colitis: Post Hoc Analysis of a Prospective Clinical Trial [J]. *Journal of Crohn's & colitis*, 2016, **10**(7): 786-794

(上接第299页)

### 参考文献

- [1]Saini V, Guada L, Yavagal DR. Global epidemiology of stroke and access to acute ischemic stroke interventions[J]. *Neurology*, 2021, **97**(20):S6-S16
- [2]Duloquin G, Graber M, Baptiste L, et al. Management of ischemic stroke in the acute phase[J]. *Rev Med Interne*, 2022, **43**: 286-292
- [3]Ren A, Mill MN, San RL, et al. Effect of intra-arterial alteplase vs placebo following successful thrombectomy on functional outcomes in patients with large vessel occlusion acute ischemic stroke: the CHOICE randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2022, **327**:826-835
- [4]陈新悦, 陆丽芳, 唐小平. 人工智能 ASPECTS 评分对急性缺血性卒中静脉溶栓中的应用价值[J]. *影像研究与医学应用*, 2023, **7**(1): 107-109
- [5]黄攀攀, 刘学文. 急性缺血性脑卒中患者静脉溶栓治疗后预后不良危险因素的研究[J]. *临床内科杂志*, 2021, **38**(2): 101-104
- [6]朱宣, 张敏敏, 沈红健, 等. 静脉溶栓治疗不同病因急性缺血性脑卒中的疗效比较[J]. *第二军医大学学报*, 2022, **43**(1): 49-54
- [7]Ahmad A, Islam Z, Manzoor AS, et al. The correlation of D-dimer to stroke diagnosis within 24 hours: a meta-analysis[J]. *J Clin Lab Anal*, 2022, **36**(3): e24271
- [8]王婷, 赵连山, 李巧, 等. D-二聚体预测心力衰竭病人预后的价值[J]. *中西医结合脑血管病杂志*, 2022, **20**(24): 4564-4567
- [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. 中国各类主要脑血管病诊断要点 2019[J]. *中华神经科杂志*, 2019, **52**(9): 710-715
- [10]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
- [11]胡卫绵, 高文勇, 姚艺, 等. 老年急诊急性脑梗死患者溶栓治疗后症状波动发生的高危因素[J]. *中国老年学杂志*, 2022, **42**(20): 4937-4939
- [12]Papadopoulos A, Palaiopoulos K, Björkbacka H, et al. Circulating interleukin-6 levels and incident ischemic stroke: a systematic review and meta-analysis of prospective studies[J]. *Neurology*, 2022, **98**(10): e1002-e1012
- [13]Jacob MA, Ekker MS, Allach Y, et al. Global differences in risk factors, etiology, and outcome of ischemic stroke in young adults- a worldwide meta-analysis: the GOAL initiative[J]. *Neurology*, 2022, **98**(6): e573-e588
- [14]Jia JQ, Yang LX, Chen Y, et al. The role of microglial phagocytosis in ischemic stroke[J]. *Front Immunol*, 2021, **12**: 790201
- [15]Li GS, Wang CY, Wang S, et al. Clinical significance and dynamic change of coagulation parameters in ischemic stroke patients treated with intravenous thrombolysis[J]. *Clin Appl Thromb Hemost*, 2022, **28**: 10760296221121287
- [16]林先萍, 林丽霞, 陈耿仟, 等. 血浆内皮素-1、D-二聚体水平与老年急性脑梗死患者 rt-PA 静脉溶栓预后的关系[J]. *中国老年学杂志*, 2022, **42**(5): 1050-1053
- [17]Ramos PA, Ló PCE, Bustamante A, et al. D-Dimer as predictor of large vessel occlusion in acute ischemic stroke[J]. *Stroke*, 2021, **52**(3): 852-858
- [18]Szegedi IA, Orb AKNR, Nagy A, et al. Decreased clot burden is associated with factor XIII Val34Leu polymorphism and better functional outcomes in acute ischemic stroke patients treated with intravenous thrombolysis[J]. *PLoS One*, 2021, **16**(7): e0254253
- [19]马慧, 杜和宝, 苏增锋, 等. 急性脑梗死患者血浆 D-二聚体水平对病情及预后的影响[J]. *神经损伤与功能重建*, 2022, **17**(9): 547-549
- [20]朱来运, 刘静, 肖成华. 全身免疫炎症指数及 D-二聚体与青年急性脑梗死患者的病情严重程度及预后的关系[J]. *神经疾病与精神卫生*, 2022, **22**(5): 363-368
- [21]滕雨明, 韩广淞, 沙宇惠, 等. 血浆 D-二聚体水平与急性缺血性脑卒中病因分型、严重程度及预后的相关性研究[J]. *中风与神经疾病杂志*, 2022, **39**(5): 388-393