

D-二聚体最佳切点与急性缺血性脑卒中病人 危险因素关系及预后价值评估

邵从军, 卜文君, 赵 威, 秦淑国

[摘要] **目的:**探讨 D-二聚体(D-D)最佳切点值与急性缺血性脑卒中(acute ischemic stroke, AIS)病人危险因素关系,并对其预后价值评估。**方法:**选择 48 例 AIS 病人作为观察组,同时选择 35 名健康体检者为对照组,检测其 D-D、同型半胱氨酸(Hcy)、脂蛋白 A[Lp(a)]、总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、超敏 C 反应蛋白(hs-CRP);采用 SPSS 21.0 软件分析获得其受试者工作特征(ROC)曲线和预测 AIS 危险因素切点值;此外对 AIS 采用非条件 logistic 回归模型进行分析。**结果:**AIS 组病人与健康对照组 D-D、Hcy、Lp(a)、hs-CRP 和 TG 水平差异具有统计学意义($P < 0.05 \sim P < 0.01$)。D-D 的曲线下面积最高,为 0.966;AIS 病人危险因素切点临界值为 1.04 mg/L,诊断灵敏度和特异性,分别为 87.5% 和 97.1%。多元 logistic 回归分析显示 D-D、Lp(a)、Hcy 是 AIS 病人的独立危险因素,其相对危险系数分别为 15.000、13.800、11.825。D-D 水平与高血压、TG 无相关性($P > 0.05$),与 Hcy、Lp(a) 和 hs-CRP 呈正相关性($P < 0.05$)。随着 D-D 水平的增高,AIS 预后不良病人的比率增高。**结论:**在预测 AIS 病人危险因素时,D-D 是较好的预测指标,最佳预测界值是 1.04 mg/L,D-D 水平升高是 AIS 的独立危险因素之一,可增加其发病风险。

[关键词] 急性缺血性卒中;D-二聚体;危险因素;预后价值

[中图法分类号] R 743.3 **[文献标志码]** A **DOI:**10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2019.05.029

Relationship between the optimal cut point of D-dimer and risk factors in patients with acute ischemic stroke, and its value in evaluating prognosis

SHAO Cong-jun, BU Wen-jun, ZHAO Wei, QIN Shu-guo

(Department of Clinical Laboratory, General Hospital of Wanbei Coal-electric Group, Suzhou Anhui 234011, China)

[Abstract] **Objective:**To explore the relationship between the optimal cut point of D-dimer(D-D) and risk factors in patients with acute ischemic stroke(AIS), and its value in evaluating prognosis. **Methods:**A total of 48 AIS patients and 35 healthy people were divided into the observation group and control group, respectively. The levels of D-D, homocysteine(Hcy), lipoprotein A[Lp(a)], total cholesterol(TC), triglycerol(TG) and hypersensitive C reactive protein(hs-CRP) were detected in two groups. SPSS software 21.0 was used to analyze the receiver operating characteristic(ROC) curve, and predict the risk factors of AIS. The AIS was analyzed using non-conditional logistic regression model. **Results:**The differences of the levels of D-D, Hcy, Lp(a), hs-CRP and TG between two groups were statistically significant($P < 0.05 \sim P < 0.01$). The area under the ROC curve of D-D was the highest, which was 0.966. The critical cut-off value of risk factors in AIS patients was 1.04 mg/L, and the diagnostic sensitivity and specificity were 87.5% and 97.1%, respectively. Multiple logistic regression analysis showed that D-D, Lp(a) and Hcy were the independent risk factors of AIS patients, and their relative risk coefficients were 15.000, 13.800 and 11.825, respectively. There was not correlation between D-D level and hypertension, TG($P > 0.05$), and the D-D level was positively correlated with the levels of Hcy, Lp(a) and hs-CRP($P < 0.05$). With the increasing of D-D level, the proportion of AIS patients with poor prognosis increased. **Conclusions:**D-D is a better predictor in the prediction of risk factors of AIS patients, the optimal predicted threshold is 1.04 mg/L. The increasing of D-D level is one of the independent risk factors of AIS, which can increase the risk of AIS.

[Key words] acute ischemic stroke; D-dimer; risk factor; prognostic value

[收稿日期] 2018-10-15 [修回日期] 2019-03-20

[作者单位] 皖北煤电集团总医院 检验科, 安徽 宿州 234011

[作者简介] 邵从军(1981-),男,主管技师。

随着中国老龄化社会的到来,急性缺血性脑卒中(AIS)患病率呈现上升趋势^[1]。AIS病情急、重,

[13] 谭晓丽. 喜炎平治疗小儿 HFMD 对免疫球蛋白及超敏 C 反应蛋白表达的影响[J]. 国际医药卫生导报, 2015, 21(21): 3199.

[14] 杨喜顺, 陈金强, 刘启乐, 等. 免疫功能与超敏 C 反应蛋白检验对小儿肺炎支原体肺炎的临床意义[J]. 中国实用医药, 2017, 12(12): 12.

[15] 况凡. HFMD 患儿免疫球蛋白 IgG 亚类和补体 C3、C4 及 C 反应蛋白水平分析[J]. 蚌埠医学院学报, 2016, 41(1): 102.

预后差,死亡率高,对病人的生命造成极大的威胁^[2]。D-二聚体(D-D)在 AIS 病人血液中含量明显升高,且随梗死灶面积增大呈上升趋势^[3]。高同型半胱氨酸(Hcy)水平是动脉粥样硬化发病的诱因脂蛋白 A[Lp(a)]作为 AIS 发病的独立危险因素,与 AIS 的发病密切相关^[4]。王冰等^[5]认为超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)与动脉粥样硬化发生的重要环节密切相关。既往临床多采用影像学或脑血管造影进行诊断,费用高昂,且不利于动态监测病人病情。因此,寻求早期预测 AIS 的检测指标,缩短治疗时间对降低 AIS 后遗症扮演非常重要作用。

本研究旨在探讨血浆 D-D 预测 AIS 危险因素的切点值,以及探讨 AIS 发病是否与 D-D、Hcy、Lp(a)和 hs-CRP 水平存在相关性及预后价值评估,以期为 AIS 病人危险因素预测提供理论基础,为有效干预高危人群提供理论依据,为临床预防、治疗提供诊疗依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象 2016 年 1 月至 2018 年 8 月我院神经内科住院检查确诊 48 例 AIS 病人作为观察组,符合 2014 年《中国急性缺血性脑卒中诊治指南》制定的 AIS 诊断标准^[6]。所有病人入院后进行常规检查包括心电图、血常规、血生化检查等。排除标准:(1)伴有严重肝、肾、血液疾病者;(2)近一段时间内使用过维生素 B₁₂、叶酸等影响血清 Hcy 水平者。(3)感染、免疫性疾病等。另选择 35 名同期来我院

进行健康体检者作为对照组。根据改良 Rankin 量表(mRS)评分,评价 AIS 病人出院 3 个月后神经功能,即 mRS 评分 ≤ 2 分,表示预后良好;mRS 评分 > 2 分表示预后不良。

1.2 方法 AIS 组病人于入院后,次日清晨空腹采血两管(1:9 枸橼酸钠抗凝全血 2 mL;无添加剂试管 3 mL)。其中 1:9 枸橼酸钠抗凝全血 2 mL 离心(3 500 r/min,10 min),分离血浆,Sysmex CA7000 型全自动凝血检测仪检测 D-D;无添加剂试管,离心(3 000 r/min,10 min),分离血清,日立 7600-120 型全自动生化分析仪检测 Hcy、Lp(a)、总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)和 hs-CRP,试剂由北京万泰德瑞生化技术有限公司提供,配校准品。室内质控品由美国伯乐(BIO-RAD)公司提供。

1.3 结果阳性判断标准 D-D > 1.0 mg/L,Hcy > 15.0 μ mol/L,Lp(a) > 300 mg/L,TC > 5.2 mmol/L,TG > 1.7 mmol/L,hs-CRP > 5.0 mg/L。

1.4 统计学方法 采用 χ^2 检验;制作受试者工作特征(ROC)曲线,并计算曲线下面积(AUC),进行非条件 logistic 多元回归分析。

2 结果

2.1 2 组一般情况比较 2 组年龄、性别、糖尿病史、吸烟史、TC 以及体质量指数(BMI)相比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),而有高血压史、D-D、Hcy、Lp(a)、hs-CRP 和 TG 水平 AIS 组的病人高于对照组($P < 0.05 \sim P < 0.01$)(见表 1)。

表 1 2 组病人一般资料比较 ($\bar{x} \pm s$)

分组	n	年龄/岁		糖尿病史		高血压史		吸烟史		D-D/ (mg/L)	Hcy/ (μ mol/L)	Lp(a)/ (mg/L)	hs-CRP/ (mg/L)	TG/ (mmol/L)	TC/ (mmol/L)	体质量指数/ (kg/m ²)	
		男	女	有	无	有	无	有	无								
对照组	35	45.2 \pm 4.4	24	11	7	28	5	30	6	29	0.53 \pm 0.27	9.57 \pm 3.60	95.77 \pm 46.70	3.30 \pm 1.40	1.22 \pm 0.48	4.39 \pm 0.56	27.10 \pm 3.31
AIS 组	48	63.8 \pm 11.7	27	21	8	40	21	27	12	36	2.11 \pm 1.09	18.94 \pm 11.54	315.40 \pm 204.52	21.73 \pm 15.28	1.79 \pm 0.94	4.59 \pm 1.09	25.15 \pm 2.49
t	—	1.87	1.30*	0.15*	8.17*	0.74*	54.35	18.51	12.29	48.79	5.94	1.07	0.45				
P	—	> 0.05	> 0.05	> 0.05	< 0.01	> 0.05	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.05	> 0.05	> 0.05	> 0.05	> 0.05	

*示 χ^2 值

2.2 D-D、Hcy、Lp(a)、hs-CRP 和 TG 对预测 AIS 病人危险因素价值及 ROC 曲线分析 综合临床诊断及辅助检查为金标准,以误诊率(1 - 特异度)为横坐标,灵敏度为纵坐标,在 SPSS21.0 软件上对 D-D、Hcy、Lp(a)、hs-CRP 和 TG 绘制 ROC 曲线图(见图 1),并计算 AUC,结果显示,D-D 的 AUC 最高,为 0.966,其次为 hs-CRP(0.962),TG 最低为 0.678,其之间差异有统计学意义($P < 0.05$)(见表 2)。

2.3 D-D 预测 AIS 危险因素切点值确定 对于灵敏度和特异度诊断切点的确定主要是根据 ROC 曲线法,以灵敏度与特异度之和的最高值为诊断最佳切点,表 3 结果表明最大的 Youden 指数为 0.846,对应的为 D-D 最适诊断界点 1.04 mg/L,可获得较高的诊断灵敏度和特异度,分别为 87.5% 和 97.1%。

2.4 多参数 logistic 分析 AIS 的危险因素 应用前进法,因变量为患 AIS,自变量为性别、年龄、高血压

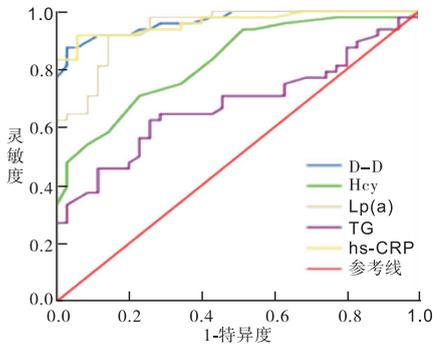


图1 D-D、Hcy、Lp(a)、hs-CRP和TG对AIS危险因素预测价值ROC曲线

表2 D-D、Hcy、Lp(a)、hs-CRP和TG对AIS危险因素预测价值ROC曲线分析结果

项目	AUC	标准误 (SE)	95% CI
D-D	0.966 *	0.017	0.933 ~ 0.999
Hcy	0.825	0.044	0.738 ~ 0.912
Lp(a)	0.943	0.023	0.897 ~ 0.988
hs-CRP	0.962	0.019	0.924 ~ 0.999
TG	0.678	0.058	0.564 ~ 0.792

与Hcy、Lp(a)、hs-CRP、TG比较: * $P < 0.05$

表3 D-D切点值在预测AIS危险因素中的灵敏度和特异度比较

D-D 临界点/(mg/L)	灵敏度	1-特异度	特异度	Youden 指数 Δ
0.88	0.917	0.143	0.857	0.774
0.94	0.917	0.114	0.886	0.802
0.99	0.875	0.057	0.943	0.818
1.04	0.875	0.029	0.971	0.846
1.13	0.854	0.029	0.971	0.826
1.18	0.833	0.029	0.971	0.805
1.19	0.813	0.029	0.971	0.784
1.22	0.771	0.000	1.000	0.771

Δ Youden 指数 = 灵敏度 + 特异度 - 1

史、吸烟史、糖尿病史、D-D、Hcy、Lp(a)、hs-CRP和TG,进行logistic回归分析。结果发现高血压、D-D、Hcy、Lp(a)和hs-CRP进入方程,经校正其他危险因素后,D-D、Lp(a)和Hcy水平升高与AIS复发危险因素密切相关,其危险系数(OR)分别为15.000、13.800和11.825。其中D-D水平升高,发生AIS的危险性为正常人的15.000倍(见表4)。

2.5 AIS病人传统危险因素与D-D相关性分析

采用多元线性回归分析AIS病人的传统危险因素[Hcy、Lp(a)、TG和hs-CRP]与D-D的相关性,结果显示病人D-D水平与高血压、TG无相关性($P > 0.05$),与Hcy、Lp(a)和hs-CRP呈正相关性($P <$

0.01),相关系数分别为0.505、0.487、0.498(见表5)。

表4 AIS病人的多参数logistic回归分析

变量	B	SE	Wald χ^2	P	OR
性别	0.323	1.062	0.124	>0.05	0.647
年龄	0.121	0.135	0.907	>0.05	1.136
吸烟史	1.807	1.72	1.251	>0.05	7.126
糖尿病史	0.59	1.681	0.069	>0.05	1.536
高血压史	3.578	1.619	4.235	<0.05	2.690
D-D	2.708	0.596	20.626	<0.01	15.000
Hcy	2.470	0.873	8.013	<0.01	11.825
Lp(a)	1.335	0.355	14.109	<0.01	13.800
TG	1.228	0.908	1.831	>0.05	3.415
hs-CRP	1.609	0.387	17.269	<0.01	5.000

表5 AIS病人血清D-D水平与其他因素的相关性

因素	r	P
高血压	0.280	>0.05
TG	0.048	>0.05
Hcy	0.505	<0.01
Lp(a)	0.487	<0.01
hs-CRP	0.498	<0.01

2.6 不同D-D水平与AIS病人出院预后的关系分析 根据改良Rankin量表(mRS)评分标准,将48例AIS病人分为预后良好组(39例)和预后不良组(9例)。此外,我们将随访AIS病人的结果,把D-D切点值1.04 mg/L分为二等分,比较不同D-D水平与AIS病人预后之间的关系。结果显示,随着D-D水平的增高,预后不良病人的比率增高,组间比较差异有统计学意义($P < 0.05$)(见表6)。

表6 AIS病人D-D水平(mg/L)与出院结局之间的关系分析

分组	n	0.45 < D-D < 1.04	1.04 < D-D < 5.43	χ^2	P
预后良好组	39	34	5	21.43	<0.05
预后不良组	9	1	8		
合计	48	35	13		

3 讨论

AIS是常见的脑血管疾病,可导致局部脑组织血液供应障碍,使脑组织缺血、缺氧病变坏死,进而影响神经功能障碍等临床表现。现已严重威胁着人们身体健康,近年来,AIS有逐渐年轻化的趋势,因此早期诊断并及时治疗,至关重要。

D-D 近期在凝血、纤溶系统与 AIS 的关系备受关注。D-D 激活凝血因子,与纤维蛋白交联后的产物经纤维蛋白酶水解,此机制为血液高凝、纤溶系统活跃的表现^[7]。AIS 病人由于动脉粥样硬化造成的高凝状态、血管痉挛导致小栓塞引发血管内皮损伤,激发纤溶系统,致使部分纤维蛋白降解,进而使血浆 D-D 水平增高^[8]。

高 Hcy 血症也是在 AIS 的发生、发展中起着非常重要作用,其含量与 AIS 的预后相关^[9]。Hcy 是一种非必需氨基酸,与含硫基相关,高 Hcy 血症是 AIS 的重要危险因素^[10]。蒋旭皎^[4]研究认为同型半胱氨酸水平与 AIS 的分型、颅内动脉狭窄和不同斑块类型等密切相关。岳红等^[11]认为,Hcy 水平升高与 AIS 进展有关。

Lp(a)是一种特殊的血浆脂蛋白,其由三酰甘油、磷脂、胆固醇、胆固醇脂等脂质和载脂蛋白 B100 组成,且具有多基因遗传特性。大量临床研究^[12-13]证实 Lp(a)水平异常升高为脑血管病的独立危险因素。hs-CRP 是一种急性时相反应蛋白,其主要在肝脏合成的一种微量蛋白,同时也是全身炎症反应急性期非特异性标志物。目前认为动脉粥样硬化的进展和粥样斑块的分解破裂等均与炎性损伤有关,而其中 hs-CRP 与动脉粥样硬化发生的重要环节密切相关^[14]。

本研究结果显示,AIS 组 D-D、Hcy、Lp(a)、hs-CRP 和 TG 水平明显高于对照组,2 组间糖尿病史、性别、年龄及吸烟史比较,差异无统计学意义,运用 SPSS 21.0 软件分析获得 ROC 曲线,D-D 的 AUC 最高,高达 0.966,其次为 hs-CRP(0.962)和 Lp(a)(0.943),说明在预测 AIS 危险因素时,血清 D-D 预测危险因素指标优于 hs-CRP、Lp(a)。根据 ROC 曲线法获得 D-D 最适诊断界点 1.04 mg/L,为早期预防 AIS 提供实验诊断依据。但在实际工作中,应该综合考虑。

本研究运用非条件 logistic 回归模型对 AIS 的危险因素进行处理,经校正其他危险因素后,D-D 和 Lp(a)水平升高与 AIS 危险因素密切相关,其 OR 分别为 15.000 和 13.800,是 AIS 发病的独立危险因素,表明 D-D 水平升高病人发生 AIS 复发的危险性为正常人的 15.000 倍。进一步提示 D-D 作为 AIS 风险评估具有极高的预测价值。根据改良 Rankin 量标准,发现随着 D-D 水平的增高,预后不良病人的比率增高,组间比较差异有统计学意义。本研究不足之处,主要包括:(1)只研究了 D-D、Hcy、Lp

(a)、hs-CRP 与 AIS 危险因素的关系,未涉及其致病的机制研究。(2)样本量收集有限,对其影响危险因素的关系还需临床大样本实验来进一步研究证实。

综上所述,在预测 AIS 危险因素时,D-D 是较好的预测指标,最佳预测危险因素切值是 1.04 mg/L,为 AIS 的早期预测提供有效临床应用依据;Lp(a)、Hcy、hs-CRP 水平升高也是 AIS 的独立发病危险因素之一,可增加 AIS 的发病风险。在临床实际工作中,我们可以联合检测,进行针对性的预防和治疗措施,有效地降低 AIS 的发生率,并控制其病程进展具有一定临床意义。

[参 考 文 献]

- [1] 栗静,田婷,石正洪,等.外周血白细胞与急性缺血性卒中的相关性研究[J].中国实用神经疾病杂志,2017,20(6):1.
- [2] 李海林,贾晓雁,王晋鹏,等.急诊独立模式溶栓缩短急性缺血性脑卒中患者入院-溶栓时间探讨[J].中华急诊医学杂志,2016,25(9):1180.
- [3] 赵联营,高玉芳,罗文强,等.D-二聚体检测对急性缺血性脑卒中临床价值[J].标志免疫分析与临床,2014,21(6):706.
- [4] 蒋旭皎.高同型半胱氨酸水平在缺血性脑血管疾病的诊断价值分析[J].湖南师范大学学报(医学版),2018,15(1):136.
- [5] 王冰,赵渤,翁文采.血清高敏 C 反应蛋白对急性脑梗塞风险的临床价值[J].心血管康复医学杂志,2017,26(4):372.
- [6] 中华医学会神经病学分会.中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2014[J].中华神经科杂志,2015,48(4):246.
- [7] 周景芬,吴婷玉.急性缺血性脑卒中患者神经元特异性烯醇化酶、D-二聚体、同型半胱氨酸的变化规律[J].华南国防医学杂志,2017,31(10):665.
- [8] 郝洪军,金海强,刘冉,等.急性缺血性脑血管病患者 TXB2、6-keto-PGF1 α 、oxLDL 和 Lp(a)水平分析[J].临床检验杂志,2015,33(1):29.
- [9] JEONG SK,SEO JY,CHO YI. Homocysteine and internal carotid artery occlusion in ischemic stroke [J]. J Atherosclerosis Thrombosis,2010,17(9):963.
- [10] 薛有平,雷毅,刘峰,等. Hcy、IMA、MPO、hs-CRP 与脑血管病患者病变程度的相关性分析[J].临床和实验医学杂志,2018,17(4):376.
- [11] 岳红,杨洁,柳宏伟,等.急性进展性缺血性卒中相关危险因素的分析[J].山西医药杂志,2018,47(7):760.
- [12] 贺文,高尚,宋海燕,等. Hcy、D-D、NSE 与急性缺血性脑卒中的相关性研究[J].中国煤炭工业医学杂志,2015,18(12):2017.
- [13] 李晓霞,白洁. D 二聚体及血清脂蛋白(a)在急性缺血性脑卒中患者中的变化[J].血栓与止血学,2016,22(6):683.
- [14] 陈敬林,梁荣鑫,吴涵,等.血清超敏 C 反应蛋白和同型半胱氨酸与缺血性脑卒中的相关性[J].心血管康复医学杂志,2018,27(3):272.