

首都医科大学医学检验优秀论文·论著

出血性和缺血性脑卒中患者凝血、
炎症指标水平变化及诊断价值分析^{*}朱晓雯¹,徐嘉蔚²,王玉飞¹,司学众¹,张国军^{1△}1. 首都医科大学附属北京天坛医院检验科/国家药监局体外诊断试剂质量控制重点实验室/
北京市免疫试剂临床工程技术研究中心,北京 100070;2. 首都医科大学临床检验诊断学系,北京 100070**摘要:目的** 探讨凝血及炎症相关指标在出血性和缺血性脑卒中患者中的水平变化及辅助诊断价值。

方法 选取 2019 年 9 月至 2020 年 9 月于首都医科大学附属北京天坛医院就诊的 494 例脑卒中患者为研究对象,其中出血性脑卒中患者 195 例,缺血性脑卒中患者 299 例。分别测定并比较两组凝血指标[活化部分凝血活酶时间(APTT)、凝血酶原时间(PT)、纤维蛋白原(Fib)、D 二聚体(D-D)、纤维蛋白原降解产物(FDP)]和炎症指标[超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)、白细胞计数(WBC)、中性粒细胞与淋巴细胞比值(NLR)]水平变化,并采用受试者工作特征曲线(ROC 曲线)分析各类指标对不同类型脑卒中的诊断价值。**结果** 凝血指标分析结果显示,出血性脑卒中患者 PT 较缺血性脑卒中患者延长, Fib 水平低于缺血性脑卒中患者($P < 0.05$)。炎症指标分析结果显示,出血性脑卒中患者 WBC、NLR 均高于缺血性脑卒中患者, hs-CRP 水平低于缺血性脑卒中患者($P < 0.05$);两组其余指标之间差异无统计学意义($P > 0.05$)。ROC 曲线分析可知,各指标对鉴别出血性脑卒中和缺血性脑卒中具有一定诊断价值($P < 0.05$),其中 NLR 的诊断效能较其他指标高,曲线下面积(AUC)为 0.589,灵敏度为 62.6%,特异度为 55.5%。**结论** 不同类型脑卒中患者 PT、Fib、WBC、NLR、hs-CRP 水平差异显著,检测上述凝血和炎症指标水平可作为鉴别诊断不同类型脑卒中的参考。

关键词:出血性脑卒中; 缺血性脑卒中; 凝血指标; 炎症指标**DOI:**10.3969/j.issn.1673-4130.2021.19.004**中图法分类号:**R743.3**文章编号:**1673-4130(2021)19-2317-04**文献标志码:**AStudy on the changes and diagnosis value of coagulation and inflammation
indexes in hemorrhagic and ischemic stroke^{*}ZHU Xiaowen¹, XU Jiawei², WANG Yufei¹, SI Xuezhong¹, ZHANG Guojun^{1△}

1. Department of Clinical Laboratory, Beijing Tiantan Hospital, Capital Medical University/NMPA Key Laboratory for Quality Control of In Vitro Diagnostics/Beijing Engineering Research Center of Immunological Reagents Clinical Research, Beijing 100070, China;

4. Department of Clinical Laboratory Diagnosis, Capital Medical University, Beijing 100070, China

Abstract: Objective To explore the level changes and auxiliary diagnostic value of coagulation and inflammation related indexes in patients with hemorrhagic and ischemic stroke. **Methods** A total of 494 stroke patients treated in Beijing Tiantan Hospital, Capital Medical University from September 2019 to September 2020 were selected as the research objects, including 195 patients with hemorrhagic stroke and 299 patients with ischemic stroke. The levels of coagulation indexes [activated partial thromboplastin time (APTT), prothrombin time (PT), fibrinogen (FIB), D-Dimer (D-D), fibrinogen degradation product (FDP)] and inflammatory indexes [high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP), leukocyte count (WBC), neutrophil lymphocyte ratio (NLR)] were measured and compared between the two groups. Receiver operating characteristic curve (ROC curve) was used to analyze the diagnostic value of various indexes for different types of stroke. **Results** The results of coagulation index analysis showed that PT in patients with hemorrhagic stroke was longer than that in patients with ischemic stroke, and the level of FIB was lower than that in patients with ischemic stroke ($P < 0.05$). The results of inflammatory index analysis showed that WBC and NLR in patients with hemor-

^{*} 基金项目:北京市医院管理中心重点医学专业发展计划(ZYLX202108)。

作者简介:朱晓雯,女,住院医师,主要从事神经系统疾病的凝血及生物化学检验研究。△ 通信作者, E-mail:tiantanzj@163.com。

本文引用格式:朱晓雯,徐嘉蔚,王玉飞,等.出血性和缺血性脑卒中患者凝血、炎症指标水平变化及诊断价值分析[J].国际检验医学杂志,2021,42(19):2317-2320.

rhagic stroke were higher than those in patients with ischemic stroke, and the level of hs-CRP was lower than that in patients with ischemic stroke ($P < 0.05$), while there was no significant difference in other indexes between the two groups ($P > 0.05$). ROC curve analysis shows that each index had a certain diagnostic value in differentiating hemorrhagic stroke from ischemic stroke. The diagnostic efficacy of NLR was higher than that of other indexes. The area under the curve (AUC) was 0.589, the sensitivity was 62.6%, and the specificity was 55.5%. **Conclusion** The levels of PT, FIB, WBC, NLR and hs-CRP in patients with different types of stroke are significantly different. The detection of the above coagulation and inflammation indexes could be used as a reference for the differential diagnosis of different types of stroke.

Key words: hemorrhagic stroke; ischemic stroke; coagulation index; inflammation index

脑卒中是由于脑血管破裂或血栓阻塞引起脑组织损伤的一类急性脑血管疾病,根据发病机制不同可分为缺血性脑卒中和出血性脑卒中^[1]。流行病学调查显示,脑卒中的发病率呈现出不断上升且年轻化发展的趋势,其高致死、致残率的特点,给患者带来沉重的精神、经济负担^[2]。不同类型脑卒中治疗及预后差异较大,目前临幊上仍以临幊症状及影像学检查结果作为诊断脑卒中的主要依据,寻找单一或多种生物标志物来加快脑卒中的诊断及分型,以期在最短时间内对患者进行个体化治疗对改善预后具有重要意义。脑血管病变是脑卒中发病的重要原因,近年来研究发现,炎性和凝血指标在脑血管病变过程中发挥重要作用^[3-4]。文献研究指出,脑卒中患者发病后不同凝血指标改变或早于影像学改变,除此之外还可引起炎症指标改变,这些指标的改变可进一步使凝血系统被激活,引起抗凝、凝血、纤溶水平变化^[5]。本文旨在探讨几种常见的凝血和炎症指标在出血性脑卒中和缺血性脑卒中患者中的变化及鉴别诊断价值,为脑卒中的诊断提供重要依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2019年9月至2020年9月于首都医科大学附属北京天坛医院就诊的494例脑卒中患者为研究对象。494例脑卒中患者中出血性脑卒中患者195例,其中男154例,女41例,平均年龄(54.41±12.79)岁;缺血性脑卒中患者299例,其中男232例,女67例,平均年龄(62.41±12.83)岁。所有入组患者均经《中国脑血管病疾病分类2015》^[6]制定的诊断标准确诊。排除标准:(1)凝血功能异常者;(2)合并重要脏器器质性损伤的患者;(3)临床资料不完整者;(4)依从性较差的患者;(5)精神疾病患者;(6)合并全身严重感染者。

1.2 方法 入组对象静脉血采集:(1)受试者空腹12 h后采血3.0 mL,3 000 r/min,离心10 min,取上层血清使用日立(LABOSPECT008AS)全自动生化分析仪进行超敏C反应蛋白(hs-CRP)水平检测;(2)空腹静脉血以枸橼酸钠抗凝,3 000 r/min,离心10 min,取血浆使用沃芬(ACL TOP700)全自动凝血分析仪进行凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间

(APTT)、D二聚体(D-D)、纤维蛋白原(Fib)、纤维蛋白原降解产物(FDP)水平检测;(3)空腹静脉血以EDTA抗凝,使用迈瑞(BC-6900)全自动血液细胞分析仪进行白细胞计数(WBC)、中性粒细胞、淋巴细胞计数检测。临床操作严格按照试剂盒中使用说明步骤进行。

1.3 观察指标 记录出血性脑卒中和缺血性脑卒中患者凝血指标(APTT、PT、Fib、D-D、FDP)和炎症指标[hs-CRP、WBC、中性粒细胞与淋巴细胞比值(NLR)]水平,分别进行组间比较,观察其相关性并评估各个指标在鉴别不同类型脑卒中的诊断价值。

1.4 统计学处理 采用SPSS22.0软件进行统计分析。正态分布的计量资料数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用独立样本t检验;非正态分布的计量资料数据以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,组间比较采用Mann-Whitney U检验;计数资料采用例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 出血性脑卒中和缺血性脑卒中患者一般资料比较 两组患者的一般资料比较显示,缺血性脑卒中、出血性脑卒中患者的性别、高血压、吸烟、饮酒史构成情况差异无统计学意义($P > 0.05$),缺血性脑卒中组年龄显著高于出血性脑卒中组,且高脂血症史和糖尿病患者比例更高($P < 0.05$),见表1。

2.2 出血性脑卒中和缺血性脑卒中患者凝血与炎症指标水平比较 相较于缺血性脑卒中患者,出血性脑卒中患者WBC、NLR明显升高,PT明显延长($P < 0.05$);同时,出血性脑卒中患者Fib、hs-CRP水平均明显低于缺血性脑卒中患者($P < 0.05$),两组在其余指标之间差异无统计学意义($P > 0.05$),见表2。

2.3 凝血和炎症指标鉴别出血性脑卒中和缺血性脑卒中的效能分析 以PT、Fib、WBC、NLR、hs-CRP为变量分别评价各个指标对鉴别出血性脑卒中和缺血性脑卒中的诊断价值。ROC曲线分析可知,上述指标对鉴别出血和缺血性脑卒中展现出一定的诊断价值($P < 0.05$),其中PT、WBC和NLR对于鉴别出血性脑卒中和缺血性脑卒中的曲线下面积(AUC)分别为0.564、0.554、0.589,灵敏度分别为77.9%、

54.4%、62.6%，特异度分别为 32.4%、54.8%、55.5%，截断值分别为 11.15 s、 $8.44 \times 10^9 / L$ 、3.77；hs-CRP 和 Fib 对于鉴别出血性脑卒中和缺血性脑卒

中的 AUC 分别为 0.560、0.555，灵敏度分别为 52.8%、58.2%，特异度分别为 54.4%、54.9%，截断值分别为 6.07 mg/L、3.44 g/L。见表 3。

表 1 不同类型脑卒中患者一般资料比较

组别	性别 (男/女, n/n)	年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	吸烟史 [n(%)]	饮酒史 [n(%)]	高血压史 [n(%)]	高脂血症史 [n(%)]	糖尿病史 [n(%)]
出血性脑卒中组	154/41	54.41 \pm 12.79 ^a	98(49.7)	106(54.3)	150(76.9)	108(55.4) ^a	65(33.3) ^a
缺血性脑卒中组	232/67	62.41 \pm 12.83	168(56.2)	153(51.2)	233(77.9)	201(67.2)	140(46.8)

注：与缺血性脑卒中组比较，^aP < 0.05。

表 2 不同类型脑卒中患者各检测指标比较 [$M(P_{25}, P_{75})$]

组别	WBC($\times 10^9 / L$)	NLR	APTT(s)	PT(s)
出血性脑卒中组	8.60(7.12, 10.84) ^a	4.45(3.01, 7.20) ^a	28.00(26.60, 30.00)	11.87(11.20, 12.40) ^a
缺血性脑卒中组	8.17(6.65, 10.24)	3.56(2.50, 5.92)	28.70(26.90, 30.50)	11.62(11.00, 12.20)
组别	D-D($\mu g / mL$)	FDP($\mu g / mL$)	Fib(g / L)	hs-CRP(mg / L)
出血性脑卒中	0.75(0.49, 1.17)	1.83(1.15, 3.02)	3.37(2.87, 4.08) ^a	5.17(1.81, 10.97) ^a
缺血性脑卒中	0.76(0.51, 1.40)	1.78(1.19, 3.47)	3.55(3.06, 4.14)	6.70(2.47, 12.32)

注：与缺血性脑卒中组比较，^aP < 0.05。

表 3 凝血和炎症指标在鉴别不同类型脑卒中的诊断价值

变量	P	AUC	灵敏度 (%)	特异度 (%)	95%CI	截断值
PT	<0.05	0.564	77.9	32.4	0.504~0.607	11.15 s
Fib	<0.05	0.555	58.2	54.9	0.502~0.608	3.44 g/L
WBC	<0.05	0.554	54.4	54.8	0.502~0.606	$8.44 \times 10^9 / L$
NLR	<0.05	0.589	62.6	55.5	0.539~0.640	3.77
hs-CRP	<0.05	0.560	52.8	54.4	0.508~0.611	6.07 mg/L

3 讨 论

脑卒中是目前常见的心脑血管疾病之一，具有高发病率、发病急骤、高致死率、高致残率等特点。其包括缺血性和出血性脑卒中两种类型，缺血性脑卒中的发病率占全部脑卒中的 60%~70%，出血性脑卒中占 20%~30%^[7]。据统计我国脑卒中的发病率有所增高，且越来越年轻化，因此对脑卒中患者做出快速准确的诊断显得尤为迫切^[2]。

调查研究表明，年龄、性别、吸烟、酗酒及缺乏运动等都可作为脑卒中的危险因素，此外，糖尿病、高脂血症、高血压等疾病也与脑卒中的发生、发展密切相关^[8-9]。课题组前期研究发现在脑卒中患者中有吸烟、酗酒及缺乏运动等不良生活方式的例数比例明显高于健康者，且在脑卒中患者中合并糖尿病、高脂血症、高血压等疾病的例数比例较健康者明显升高^[10]。本文对缺血性脑卒中和出血性脑卒中患者一般情况比较发现，缺血性脑卒中组患者的年龄明显高于出血性脑卒中患者，与 SHAMS 等^[11]的研究类似。在一项关于我国华东地区脑卒中患者的研究中也发现了

相同结果，该研究还发现 55 岁以上男性或 65 岁以上女性缺血性脑卒中的发病率是出血性脑卒中的 2.122 倍^[12]，这些研究表明年龄增长与缺血性脑卒中的发病率显著相关，是影响缺血性脑卒中的危险因素。此外，笔者还发现缺血性脑卒中患者有较高的高脂血症和糖尿病患病率，既往有研究报道缺血性脑卒中与高血糖和高血脂水平密切相关^[12-13]，提示及时对存在上述不良生活方式者进行干预，对降低脑卒中的发生率及改善患者预后具有积极意义。

脑卒中是一种复杂的脑血管疾病，其发生、发展涉及多种病理生理过程。多篇研究表明，与健康受检者相比，脑卒中患者的凝血和炎症指标明显升高，积极的抗凝和抗炎治疗可改善患者预后^[14-15]。

研究发现，脑卒中与不同程度的凝血功能障碍有关，越来越多的学者认识到凝血指标在脑血管疾病诊断及治疗中显示出积极的应用价值^[3]。本文分析了缺血性脑卒中和出血性脑卒中患者的凝血指标，结果显示与缺血性脑卒中患者相比，出血性脑卒中患者 Fib 水平降低，PT 延长($P < 0.05$)。正常情况下，机体的抗凝和促凝处于动态平衡，若此机制失衡可引发机体出血或血栓形成^[16]。缺血性脑卒中发生的主要原因是脑血管栓塞或血栓形成，导致血管内皮损伤无法发挥清除作用，进一步使凝血因子激活并聚集，凝血系统亢进，机体呈现高凝状态^[17]。而 Fib 作为体内参与凝血过程的重要因子，当血液处于高凝状态时其水平会明显升高。不同于缺血性脑卒中，出血性脑卒中多由于脑内血管破裂引起，脑出血发生后释放组织因子和凝血活酶导致血脑屏障通透性增高，同时大脑

血管内皮系统受损,凝血系统被激活,随出血量增多,APTT 和 PT 会相应延长,此时的机体处于低凝状态^[18]。ROC 曲线分析显示,PT、Fib 对鉴别出血和缺血性脑卒中展现出一定的诊断价值(P 均 <0.05),其中 PT 的诊断效能较好,AUC 为 0.564,灵敏度为 77.9%,特异度为 32.4%。

除凝血功能紊乱之外,缺血性脑卒中患者全身或者局部会出现不同程度的炎性反应,可进一步导致炎性因子水平的变化,炎性因子可直接或间接参与炎性细胞的活化和浸润,使脑代谢异常进而加速病程进展^[19]。hs-CRP 是一个反映炎症存在的生物标志物,有文献报道,hs-CRP 是缺血性脑卒中的独立危险因素^[20]。本研究显示,缺血性脑卒中患者 hs-CRP 水平明显高于出血性脑卒中患者。这是由于缺血性脑卒中患者体内血液流速较慢,容易形成血栓,进而损伤血管内皮细胞,使体内出现较严重的炎性反应。此外,本研究还发现,WBC、NLR 在缺血性脑卒中患者中明显低于出血性脑卒中患者,可能是由于相较于缺血性脑卒中患者,出血性脑卒中患者在发病早期会出现颅内压增高,在此应激状态下血浆儿茶酚胺和皮质醇增高,加之脑组织受压,引起交感神经兴奋,进一步刺激骨髓储存池释放中性粒细胞,使白细胞和中性粒细胞增多^[21]。ROC 曲线分析显示,WBC、NLR、hs-CRP 对鉴别出血和缺血性脑卒中也具有一定的诊断价值(P 均 <0.05),其中 NLR 的诊断效能较其他指标高,AUC 为 0.589,灵敏度为 62.6%,特异度为 55.5%。

综上所述,PT、Fib、WBC、NLR 和 hs-CRP 对鉴别不同类型脑卒中具有一定的应用价值,可作为临床脑卒中辅助诊断的参考,在准确、及时诊断脑卒中及患者个体化治疗等方面具有积极意义。

参考文献

- 叶作龙,汪祖强. 缺血性与出血性脑卒中患者危险因素对比分析[J]. 中国实用神经疾病杂志,2016,19(21):76-78.
- LI Z, JIANG Y, LI H, et al. China's response to the rising stroke burden[J]. BMJ, 2019, 364(4):1879.
- 李雪,贾子烨,李静,等. 凝血纤溶标志物在急性脑卒中的临床研究进展[J]. 中国老年学杂志,2020,40(22):4921-4924.
- 关文静,苏志强. 中性粒细胞与淋巴细胞比值、C-反应蛋白与进展性缺血性脑卒中的相关性研究[J]. 哈尔滨医科大学学报,2020,54(4):397-401.
- 潘英武,叶映月. 凝血功能和 D-二聚体在心脑血管病患者预后判断中的价值[J]. 中国现代医学杂志,2014,24(16):88-90.
- 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. 中国脑血管疾病分类 2015[J]. 中华神经科杂志,2017,50(3):168-171.
- TAY S Y, AMPIL E R, CHEN C P, et al. The relationship between homocysteine, cognition and stroke subtypes in acute stroke[J]. J Neurol Sci, 2006, 250(1/2):58-61.
- 王琼,赵伟,王元姣. 脑卒中危险因素分析及预测模型的构建[J]. 浙江临床医学,2021,23(2):162-164.
- KIM M K, HAN K, KIM H S, et al. Cholesterol variability and the risk of mortality, myocardial infarction, and stroke: a nationwide population-based study [J]. Eur Heart J, 2017, 38(48):3560-3566.
- 陈柯霖,王艺,刘竞争,等. Hcy、CRP、sdLDL-C 及血脂相关指标在不同脑卒中患者血清中的表达及诊断价值[J]. 国际检验医学杂志,2020,41(18):2190-2193.
- SHAMS V S, ALA A, MOUSAVI A S, et al. Association between the subtypes of stroke and the various risk factors of cerebrovascular accidents: a cross-sectional study [J]. Eurasian J MED, 2018, 50(2):86-90.
- ZHANG J, WANG Y, WANG G N, et al. Clinical factors in patients with ischemic versus hemorrhagic stroke in East China[J]. World J Emerg Med, 2011, 2(1):18-23.
- DE CRAEN A J, BLAUW G J, WESTENDORP R G. Cholesterol and risk of stroke: cholesterol, stroke, and age [J]. BMJ, 2006, 333(7559):148-152.
- HANKEY G J. Stroke[J]. Lancet, 2017, 389(10069):641-654.
- 卢晓萍. 脑卒中患者凝血指标、炎性因子水平的变化情况及其关系研究[J]. 全科医学临床与教育,2018,16(3):298-300.
- GROVER S P, MACKMAN N. Intrinsic pathway of coagulation and thrombosis[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2019, 39(3):331-338.
- 曾义,王曦,黄忠,等. 凝血指标联合 D-二聚体检测在不同类型脑卒中鉴别诊断中的价值[J]. 临床合理用药杂志,2018,11(4):17-19.
- KEEP R F, ANDJELKOVIC A V, XIANG J, et al. Brain endothelial cell junctions after cerebral hemorrhage: changes, mechanisms and therapeutic targets [J]. J Cereb Blood Flow Metab, 2018, 38(8):1255-1275.
- JAYARAJ R L, AZIMULLAH S, BEIRAM R, et al. Neuroinflammation: friend and foe for ischemic stroke [J]. J Neuroinflammation, 2019, 16(1):142-147.
- ZHOU Y, HAN W, GONG D, et al. Hs-CRP in stroke: a meta-analysis[J]. Clin Chim Acta, 2016, 453(6):21-27.
- 侯多凡,耿怀旺,王艳玲,等. 脑卒中患者超早期白细胞计数及分类的临床分析[J]. 实用神经疾病杂志,2005,8(5):92.

(收稿日期:2021-02-23 修回日期:2021-06-17)