

文章编号:1003-2754(2020)04-0337-04

doi:10.19845/j.cnki.zfysjbbz.2020.0334

红细胞分布宽度与血小板计数比值对急性缺血性脑卒中短期预后的影响

王春慧, 李友凤, 胡睿瑶, 田梦柯, 王 踬, 王 鑫,
李玉生, 吴 军, 孙石磊, 许予明, 宋 波

摘要: 目的 探讨红细胞分布宽度与血小板计数比值与急性缺血性脑卒中患者短期预后的相关性。方法 本研究前瞻性纳入 2015 年-2017 年郑州大学第一附属医院发病 24 h 内缺血性脑卒中住院患者。记录研究对象红细胞分布宽度及血小板计数水平并计算两者比值(red cell distribution width to platelet ratio, RPR)及临床信息。90 d 预后以改良 Rankin 量表(modified Rankin Scale, mRS)评分为标准。结果 共纳入 1106 例患者。卒中后 90 d 预后不良者 187 例(16.9%), 预后良好者 919 例(83.1%), 与预后良好组相比, 预后不良组的年龄更高($P < 0.001$); 高血压($P = 0.015$)、糖尿病($P = 0.001$)、房颤($P < 0.001$)、冠心病($P = 0.041$)、卒中史($P < 0.001$)比例更高, 入院时美国国立卫生研究院卒中量表评分($P < 0.001$)、白细胞计数($P < 0.001$)、红细胞分布宽度($P < 0.001$)、RPR 水平($P = 0.034$)均较高, 且高水平 RPR 是 90 d 预后不良的预测因子[比值比(odds ratio, OR)1.09, 95% 可信区间(confidence interval, CI)1.03 ~ 1.16, $P = 0.005$]。结论 高水平 RPR 是急性缺血性脑卒中 90 d 预后不良的预测因子。

关键词: 缺血性脑卒中; 红细胞分布宽度与血小板计数比值; 预后

中图分类号:R743.3

文献标识码:A

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



Red cell distribution width to platelet ratio as a predictor of short-term prognosis in acute ischemic stroke WANG Chunhui, LI Youfeng, HU Ruiyao, et al. (Department of Neurology, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, China)

Abstract: **Objective** To investigate the correlation between red cell distribution width to platelet ratio and short-term prognosis in acute ischemic stroke. **Methods** The patients with ischemic stroke admitted in the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University during the initial 24 hours after the onset of disease between 2015-2017 were recruited prospectively. Red cell distribution width (RDW), platelet and clinical characteristics were recorded. Functional outcome at 90 days after ischemic stroke was evaluated by the modified Rankin Scale (mRS). **Results** Totally 1106 patients were included. Patients with poor functional outcome were older ($P < 0.001$) and had more frequent histories of hypertension ($P = 0.015$), diabetes ($P = 0.001$), atrial fibrillation ($P < 0.001$), coronary heart disease ($P = 0.041$), stroke ($P < 0.001$) and higher National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) ($P < 0.001$), white blood cell count ($P < 0.001$), RDW ($P < 0.001$) and RDW to platelet ratio (RPR) ($P = 0.034$). Higher RPR levels were associated with poor functional outcome at 90 days after ischemic stroke [(odds ratio, OR) 1.09, (confidence interval, CI) 1.03 ~ 1.16, $P = 0.005$].

Conclusion Higher RPR levels were associated with poor short-term outcome after acute ischemic stroke.

Key words: Ischemic stroke; RPR; Prognosis

缺血性脑卒中是一种高致残率及高致死率性疾病^[1]。研究表明缺血性脑卒中后炎症反应可加剧脑损伤^[2]。红细胞分布宽度(red cell distribution width, RDW)是反映红细胞体积变异程度的一项指标。多项研究表明红细胞分布宽度与急性缺血性脑卒中的发病风险、严重程度及预后相关^[3-6]。血小板在脑卒中的发病过程中发挥着重要作用。血小板激活后可黏附在斑块破裂的血管壁上,进而引发缺血或梗死^[7]。红细胞分布宽度与血小板计数的比值(RDW to platelet ratio, RPR)可在一定程度上反映炎症^[8]。有研究表明, RPR 对急性 ST 段抬高型心肌梗死长期主要不良事件发生及心血管事件死亡有预测价值^[9]。但是,目前 RPR 与缺血性脑卒中预后的关系尚不明确。本研究旨

在探讨 RPR 与急性缺血性脑卒中预后的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本研究前瞻性连续性纳入 2015 年 1 月-2017 年 12 月郑州大学第一附属医院神经内科发病 24 h 内缺血性脑卒中住院患者,诊断标准参考世界卫生组织缺血性卒中诊断标准^[10]。纳入标准:根据世界卫生组织缺血性卒中诊断标准,

收稿日期:2019-12-10;修订日期:2020-01-30

基金项目:国家自然科学基金面上项目(81571158)

作者单位:(郑州大学第一附属医院神经内科,河南 郑州 450052)

通讯作者:许予明, E-mail: xuyuming@zzu.edu.cn; 宋波, E-mail: fccsongh@zzu.edu.cn

发病 24 h 内的缺血性脑卒中患者。排除标准:发病前急性或慢性炎症史、恶性肿瘤、血液系统疾病史、自身免疫性疾病史、严重肝、肾功能不全、3 m 内重大外伤或行大手术患者,缺失血液学指标者。

1.2 本登记研究通过了郑州大学第一附属医院伦理委员会审批,所有入组研究者或监护人均签署知情同意书。

1.3 方法 将患者年龄、性别、个人史、既往史包括高血压、糖尿病史等;吸烟史、入院时的美国国立卫生研究院卒中量表(National Institutes of Health Stroke Scale,NIHSS)评分、血液检验信息及影像学等信息记录至病例报告册中。所有纳入患者均于入院 24 h 内采集肘静脉静脉血标本,检验血常规。出院 90 d 后通过面对面复诊或打电话方式获取随访信息,并评估改良 Rankin 量表(modified Rankin Scale, mRS)。根据 mRS 评分将患者分为预后良好组(mRS 评分 0~2 分)及预后不良组(mRS 评分 3~6 分)。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 22.0 软件分析数据。计数资料用百分率表示,采用 χ^2 检验。符合正态分布的计量资料用均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用 *t* 检验,不符合正态分布的计量资料包括入院时 NIHSS 评分、白细胞计数、红细胞分布宽度、血小板计数及 RPR 用中位数及四分位数表示,采用 Mann-Whitney U 检验。关于 RPR 水平对急性缺血性脑卒中预后的关联研究,首先采用单因素 Logistic 回归筛选年龄、性别、传统危险因素及 RPR 水平等与预后相关的危险因素;然后再采用多因素 Logistic 回归分析并校正其他因素的影响,计算优势比(odds ratio,OR)及 95% 置信区间(confidence interval,CI)。

$P < 0.05$ (双侧)认为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 纳入样本情况 本研究共纳入发病 24 h 内患者 1293 例,排除 138 例不符合入组标准者(见图 1),其中急性或慢性炎症疾病者 36 例,恶性肿瘤者 7 例,严重肝肾功能不全者 12 例,自身免疫性疾病者 5 例,血液系统疾病者 2 例,近 3 m 内外伤、手术者 16 例,血液学指标缺失者 60 例,失访 49 例(4.2%),最终共 1106 例患者完成统计。年龄为(60.03 \pm 12.57)岁,其中男性 755 例(68.3%)。

2.2 不同预后患者基线资料及 RPR 水平 90 d 随访结果显示,预后良好者 919 例(83.1%),预后不良者 187 例(16.9%)。与预后良好者相比,预后不良组的年龄、高血压、糖尿病、房颤、冠心病、卒中史比例、入院时 NIHSS 评分、白细胞计数、红细胞分布宽度、RPR 水平均较高(见表 1),其差异具有统计学意义($P < 0.05$)。

2.3 影响 90 d 预后的单因素及多因素分析 90 d 随访中,行单因素 Logistic 回归分析示,患者入院时 RPR 水平与不良功能预后相关(OR:1.12;95% CI:1.06~1.19; $P < 0.001$),年龄、高血压病、糖尿病、房颤、冠心病、卒中史、入院时 NIHSS 评分也与不良预后相关,其差异具有统计学意义($P < 0.05$)。行多因素 Logistic 回归分析校正年龄、高血压病、糖尿病、房颤、冠心病、卒中史、入院时 NIHSS 评分后,发现 RPR 水平仍与不良功能预后相关(OR:1.09;95% CI:1.03~1.16; $P = 0.005$)。此外,多因素分析结果显示,年龄、既往糖尿病史、入院时 NIHSS 评分也是 90 d 预后不良的预测因子(见表 2)。

表 1 不同预后患者基线资料及 RPR 水平比较

变量	预后良好组 $n = 919$	预后不良组 $n = 187$	<i>P</i> 值
年龄(岁)	59.28 \pm 12.40	63.73 \pm 12.76	<0.001***
男性, n (%)	636(69.2)	119(63.6)	0.136
既往史, n (%)			
高血压	536(58.3)	127(67.9)	0.015*
糖尿病	176(19.2)	57(30.5)	0.001**
高血脂	92(10.0)	18(9.6)	0.873
房颤	45(4.9)	25(13.4)	<0.001***
冠心病	99(10.8)	30(16.0)	0.041*
卒中史	200(21.8)	65(34.8)	<0.001***
吸烟史, n (%)	424(46.1)	79(42.2)	0.33
入院 NIHSS 评分	3(1~5)	8(4~12)	<0.001***
白细胞计数($10^9/L$)	7.30(6.10~8.80)	8.30(7.00~9.90)	<0.001***
红细胞分布宽度(%)	13.30(12.90~13.80)	13.60(12.90~14.20)	<0.001***
血小板计数($10^9/L$)	209.00(175.00~251.00)	207.00(164.00~248.00)	0.136
RPR	6.44(5.32~7.65)	6.57(5.44~8.42)	0.034*

注:RPR:红细胞分布宽度与血小板计数比值;mRS:改良 Rankin 量表;NIHSS:美国国立卫生研究院卒中量表;预后不良组与预后良好组比较 * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$

表2 90 d 预后的单因素及多因素分析

	未校正的 OR 值(95% CI)	P 值	校正后的 OR 值(95% CI)	P 值
年龄(岁)	1.03 (1.02 ~ 1.04)	<0.001***	1.03 (1.02 ~ 1.05)	<0.001***
男性, n(%)	1.28 (0.92 ~ 1.79)	0.136	0.76(0.46 ~ 1.25)	0.28
既往史, n(%)				
高血压	1.51 (1.08 ~ 2.11)	0.015*	0.84 (0.57 ~ 1.26)	0.404
糖尿病	1.85 (1.30 ~ 2.63)	0.001**	2.03 (1.35 ~ 3.04)	0.001**
高血脂	0.96(0.56 ~ 1.63)	0.873	1.01(0.55 ~ 1.85)	0.974
房颤	3.00(1.79 ~ 5.03)	<0.001***	1.35 (0.67 ~ 2.75)	0.401
冠心病	1.58(1.02 ~ 2.46)	0.042*	0.86 (0.50 ~ 1.46)	0.572
卒中史	1.92(1.36 ~ 2.69)	<0.001***	0.72 (0.48 ~ 1.08)	0.111
吸烟史 n(%)	0.85(0.62 ~ 1.17)	0.33	0.10(0.62 ~ 1.60)	0.995
入院 NIHSS 评分	1.29(1.24 ~ 1.35)	<0.001***	1.34(1.25 ~ 1.37)	<0.001***
RPR	1.12(1.06 ~ 1.19)	<0.001***	1.09(1.03 ~ 1.16)	0.005**

注:RPR:红细胞分布宽度与血小板计数比值;NIHSS:美国国立卫生研究院卒中量表;OR:优势比;CI:可信区间;* P < 0.05, ** P < 0.01, *** P < 0.001

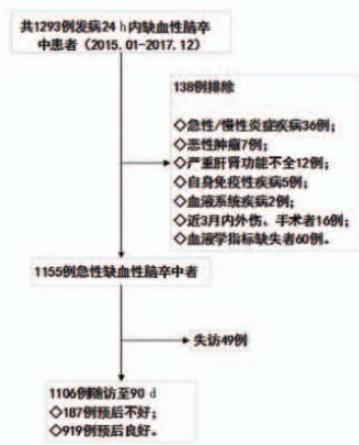


图1 入组流程图

3 讨论

本研究通过前瞻性队列研究发现。外周血中的RPR在急性缺血性脑卒中患者不同短期预后组间存在差异,急性脑卒中短期预后不良患者有更高的RPR水平。高RPR水平是急性缺血性脑卒中短期预后不良的预测因子。

炎症反应在缺血性脑卒中的疾病过程中扮演者重要角色。有研究表明,RDW升高可作为严重炎症反应的标志^[11]。另一项研究表明,高RDW水平与全身炎症反应相关,且RDW与高敏C反应蛋白及血沉相关^[12]。此外,炎症可通过抑制红细胞生成素诱导的红细胞成熟促使RDW升高^[13]。同时,高RDW也可反映高的氧化应激及低的抗氧化水平,氧化应激可能会导致红细胞膜损伤,增加红细胞脆性^[14]。在脑缺血/再灌注发生过程中,氧化应激与抗氧化水平与神经元的损伤/修复密切相关,这些可能会影响脑卒中的预后^[15]。高RDW也可能反映了红细胞的

促凝状态,尽管具体机制尚不清楚,但是红细胞在血栓形成及纤溶过程中发挥着重要作用^[16]。脑卒中发生后可观察到红细胞聚集增加及变形能力降低^[17]。高水平的RDW与急性缺血性脑卒中后长期预后不良相关^[18,19]。

血小板在缺血性脑卒中的发病过程中有着不可或缺的作用。血小板可释放可溶性CD40配体及β-球蛋白^[20,21],且可直接刺激淋巴细胞、单核细胞等释放炎症因子^[22]。血小板计数降低与梗死体积及范围相关^[23,24],与健康对照组相比,心肌梗死患者血小板计数降低。

近来,RPR被认为是一个反映炎症严重程度新指标。RPR可作为慢性肝炎、肝硬化及纤维化程度的预测因子^[8]。在急性胰腺炎及心肌梗死疾病中,RPR被认为是可预测其预后的因子^[9,25]。RPR可作为严重烧伤患者死亡率的独立预测因子^[26]。研究表明,RPR可对动脉导管未闭的诊断及药物治疗效果起辅助作用^[27]。在系统性红斑狼疮疾病中,RPR可作为判断其活动性与否的一项因子^[28]。梗死发生后血小板计数降低^[23],而高水平的RDW与缺血性脑卒中不良预后相关^[19],因此,我们猜测两者比值可放大其与缺血性脑卒中之间的关联,对预后有更好的预测价值。

作为一个观察性研究,本研究不可避免的存在一定局限性。首先,本研究是单中心研究,必然存在一定的选择性偏倚;此外,尽管我们收集了绝大多数临床信息,但是仍不可能将所有影响预后的因素进行校正;其次,尽管我们进行了校正,但是作为队列研究不能保证两组人群基线资料的平衡。

总之,高RPR水平可以预测急性缺血性脑卒中后短期预后不良,但仍需大样本多中心研究进一步确定其预测价值。

[参考文献]

- [1] Li L, Yiin GS, Geraghty OC, et al. Incidence, outcome, risk factors, and long-term prognosis of cryptogenic transient ischaemic attack and ischaemic stroke; a population-based study [J]. *The Lancet Neurology*, 2015, 14 (9) : 903-913.
- [2] Chamorro A, Meisel A, Planas AM, et al. The immunology of acute stroke [J]. *Nat Rev Neurol*, 2012, 8 (7) : 401-410.
- [3] Demir R, Saritemur M, Atis O, et al. Can we distinguish stroke and stroke mimics via red cell distribution width in young patients [J]. *Arch Med Sci*, 2015, 11 (5) : 958-963.
- [4] Hansen JB, Brkkan SK, Brox J, et al. Red cell distribution width is associated with future risk of incident stroke [J]. *Thrombosis and Haemostasis*, 2017, 115 (1) : 126-134.
- [5] Kara H, Degirmenci S, Bayir A, et al. Red cell distribution width and neurological scoring systems in acute stroke patients [J]. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2015, 11 : 733-739.
- [6] Tureato G, Cappellari M, Follador L, et al. Red blood cell distribution width is an independent predictor of outcome in patients undergoing thrombolysis for ischemic stroke [J]. *Semin Thromb Hemost*, 2017, 43 (1) : 30-35.
- [7] Gawaz M. Role of platelets in coronary thrombosis and reperfusion of ischemic myocardium [J]. *Cardiovasc Res*, 2004, 61 (3) : 498-511.
- [8] Taefi A, Huang CC, Kollu K, et al. Red cell distribution width to platelet ratio, a useful indicator of liver fibrosis in chronic hepatitis patients [J]. *Hepato Int*, 2015, 9 (3) : 454-460.
- [9] Pusuroglu H, Cakmak HA, Akgul O, et al. The prognostic value of admission red cell distribution width-to-platelet ratio in patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention [J]. *Rev Port Cardiol*, 2015, 34 (10) : 597-606.
- [10] Recommendations on stroke prevention, diagnosis, and therapy. Report of the WHO Task Force on Stroke and other Cerebrovascular Disorders [J]. *Stroke*, 1989, 20 (10) : 1407-1431.
- [11] Hansson GK, Robertson AK, Soderberg-Naucler C. Inflammation and atherosclerosis [J]. *Annu Rev Pathol*, 2006, 1 : 297-329.
- [12] Lippi G, Targher G, Montagnana M, et al. Relation between red blood cell distribution width and inflammatory biomarkers in a large cohort of unselected outpatients [J]. *Arch Pathol Lab Med*, 2009, 133 (4) : 628-632.
- [13] Tracey K, Wei H, Manogue KR, et al. Cachectin/tumor necrosis factor induces cachexia, anemia, and inflammation [J]. *The Journal of Immunology*, 1988, 167 (3) : 1211-1227.
- [14] Semba RD, Patel KV, Ferrucci L, et al. Serum antioxidants and inflammation predict red cell distribution width in older women: the Women's Health and Aging Study [J]. *Clin Nutr*, 2010, 29 (5) : 600-604.
- [15] Ullegaddi R, Powers HJ, Gariballa SE. Antioxidant supplementation with or without B-Group vitamins after acute ischemic stroke: A randomized controlled trial [J]. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*, 2017, 30 (2) : 108-114.
- [16] Wohner N, Sotonyi P, Machovich R, et al. Lytic resistance of fibrin containing red blood cells [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2011, 31 (10) : 2306-2313.
- [17] Tikhomirova IA, Oslyakova AO, Mikhailova SG. Microcirculation and blood rheology in patients with cerebrovascular disorders [J]. *Clin Hemorheol Microcirc*, 2011, 49 (1 ~ 4) : 295-305.
- [18] Nam H, Nam C, Lee H, et al. Red blood cell distribution width is associated with poor clinical outcome in acute cerebral infarction [J]. *Thrombosis and Haemostasis*, 2017, 108 (8) : 349-356.
- [19] Fan L, Gui L, Chai EQ, et al. Routine hematological parameters are associated with short-and long-term prognosis of patients with ischemic stroke [J]. *J Clin Lab Anal*, 2018, 32 (2) : e22244.
- [20] Garlichs C, Eskafi S, Raaz D, et al. Patients with acute coronary syndromes express enhanced CD40 ligand/CD154 on platelets [J]. *Heart*, 2001, 86 (6) : 649-655.
- [21] Aukrust P, Waehre T, Damas JK, et al. Inflammatory role of platelets in acute coronary syndromes [J]. *Heart*, 2001, 1 : 605-606.
- [22] Gawaz M, Brand K, Dickfeld T, et al. Platelets induce alterations of chemotactic and adhesive properties of endothelial cells mediated through an interleukin-1-dependent mechanism. Implications for atherogenesis [J]. *Atherosclerosis*, 2000, 148 (1) : 75-85.
- [23] Tokgoz S, Keskin S, Kayrak M, et al. Is neutrophil/lymphocyte ratio predict to short-term mortality in acute cerebral infarct independently from infarct volume [J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2014, 23 (8) : 2163-2168.
- [24] Celikbilek A, Ismailogullari S, Zararsiz G. Neutrophil to lymphocyte ratio predicts poor prognosis in ischemic cerebrovascular disease [J]. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*, 2014, 28 (1) : 27-31.
- [25] Cetinkaya E, Senol K, Saylam B, et al. Red cell distribution width to platelet ratio; new and promising prognostic marker in acute pancreatitis [J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20 (39) : 14450-14454.
- [26] Qiu L, Chen C, Li SJ, et al. Prognostic values of red blood cell distribution width, platelet count, and red cell distribution width-to-platelet ratio for severe burn injury [J]. *Sci Rep*, 2017, 7 (1) : 13720.
- [27] Ozer Bekmez B, Tayman C, Buyuktyraki M, et al. A promising, novel index in the diagnosis and follow-up of patent ductus arteriosus: Red cell distribution width-to-platelet ratio [J]. *J Clin Lab Anal*, 2018, 32 (9) : e22616.
- [28] Xie S, Chen X. Red blood cell distribution width-to-platelet ratio as a disease activity-associated factor in systemic lupus erythematosus [J]. *Medicine*, 2018, 97 (39) : e12342.