

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2019.11.018

文章编号: 1005-8982 (2019) 11-0094-05

红细胞分布宽度对急性脑梗死患者 预后的临床意义

潘晓帆¹, 秦琳², 周其达², 郭强³, 董万里¹

(1. 苏州大学附属第一医院 神经内科, 江苏 苏州 215006; 2. 东南大学附属中大医院
无锡分院 神经内科, 江苏 无锡 214105; 3. 苏州大学附属第一医院 重症医学科,
江苏 苏州 215006)

摘要: 目的 通过美国国立卫生研究院卒中量表 (NIHSS) 和日常生活活动 (ADL) 评估, 比较分析基质金属蛋白酶-9 (MMP-9)、同型半胱氨酸 (Hcy) 水平及出血转化 (HT)、多器官功能障碍综合征 (MODS) 发生率, 探讨红细胞分布宽度 (RDW) 对急性脑梗死 (ACI) 患者预后水平以及并发症发生的影响。**方法** 回顾性分析 2015 年 2 月—2018 年 3 月初次就诊于东南大学附属中大医院无锡分院 ACI 患者 267 例, 根据 RDW 区分为较高组 78 例 (RDW>15%), 较低组 189 例 (RDW ≤ 15%), 同时设立对照组, 即健康人群 30 例。检测血清中 MMP-9、Hcy 及高敏 C 反应蛋白 (hs-CRP) 水平, 同时评估出院时患者 NIHSS、ADL 评分, 再统计患者当中 HT 以及 MODS 的发生率, 将 RDW 不同水平与上述事件进行对比分析。**结果** 相比健康人群, ACI 患者血清中 RDW、Hcy、MMP-9 及 hs-CRP 水平较高 ($P < 0.05$); 将 RDW 不同水平组进行比较, 发现 RDW 水平较高组的 MMP-9、Hcy 及 hs-CRP 水平均较高 ($P < 0.05$), 与此同时, HT 发生率也高于 RDW 水平较低组 ($P < 0.05$); 出院时将两组患者 NIHSS 和 ADL 进行评估, 发现 RDW 水平较低组患者预后更好 ($P < 0.05$)。**结论** ACI 患者血清 RDW 水平较高; ACI 患者中, RDW 水平越高, MMP-9、Hcy 及 hs-CRP 水平也越高, 同时 HT 的发生率也越高, 预后更差。

关键词: 急性脑梗死 / 脑梗塞; 多器官功能障碍综合征; 红细胞分布宽度; 出血转化; 预后

中图分类号: R743.3

文献标识码: A

Clinical significance of red blood cell distribution width in patients with acute cerebral infarction

Xiao-fan Pan¹, Lin Qin², Qi-da Zhou², Qiang Guo³, Wan-li Dong¹

(1. Department of Neurology, The First Affiliated Hospital of Soochow University, Suzhou, Jiangsu 215006, China; 2. Department of Neurology, Wuxi Branch, Zhongda Hospital, Southeast University, Wuxi, Jiangsu 214105, China; 3. ICU, The First Affiliated Hospital of Soochow University, Suzhou 215006, China)

Abstract: Objective To investigate clinical significance of red blood cell distribution width (RDW) in patients with acute cerebral infarction. **Methods** A retrospective analysis of 267 patients with acute cerebral infarction who were admitted into our hospital from February 2015 to March 2018 were involved in this study. Patients were divided into high RDW group (RDW > 15%, $n = 78$), and low RDW group ($\leq 15%$, $n = 189$). A total of 30 cases of healthy people were recruited as control group. Serum levels of Hcy, MMP-9 and hs-CRP were measured. NIHSS score, ADL

收稿日期: 2018-12-06

[通信作者] 董万里, E-mail: dwlsz8@163.com; Tel: 18936083558

[作者简介] 潘晓帆, 现工作单位为东南大学附属中大医院无锡分院

scores, incidence of HT and MODS were evaluated. **Results** ACI patients experienced increased levels of RDW ($P < 0.05$), Hcy, MMP-9, HT and hs-CRP ($P < 0.05$) compared with healthy individuals, all of which was further increased when compared with those in low level of RDW group ($P < 0.05$). NIHSS and ADL score suggested that patients with low level of RDW had better prognosis ($P < 0.05$) when compared with patients in high RDW group.

Conclusions The serum levels of RDW is upregulated In ACI patients, and high levels of RDW may indicate poor prognosis.

Keyword: acute cerebral infarction/cerebral infarction; multiple organ dysfunction syndrome; red blood cell distribution width; hemorrhagic transformation; prognosis

卒中是一种急性脑血管疾病, 其特点为致残率、病死率及复发率均高^[1]。以急性脑梗死 (acute cerebral infarction, ACI) 为代表的缺血性脑卒中发病率逐年升高^[2]。随着生活习惯的改变及生活水平的提高, ACI 的发病率逐年升高^[3]。其发病的病理学基础为脑血管的急性阻断造成下游脑组织发生缺血、缺氧, 进一步软化甚至坏死^[4]。而动脉粥样硬化的形成导致管腔狭窄及栓子脱落造成梗死, 更是首要因素^[5]。由 ACI 导致的猝死、致残率始终居高不下, 但迄今没有一个准确的评价指标^[6-7]。

越来越多的研究发现红细胞分布宽度 (red blood cell distribution width, RDW) 与一些炎症因子的表达存在一定的相关性^[8], 如红细胞沉降率、高敏 C 反应蛋白 (high sensitive C reactive protein, hs-CRP) 及白细胞介素-10 等炎症因子, 被认为是炎症反应的评价指标^[9]。RDW 反映了红细胞的变异性, 以往观点认为, RDW 的增高表现为机体炎症水平的升高、氧化应激增强。炎症因子的过表达以及氧化水平的升高使得在铁蛋白形成过程中受到干预, 从而干预红细胞生成, 使得大量未成熟红细胞被释放^[10]。

血流的再通恢复缺血部位的血液、氧供应, 从而终止局部脑细胞的死亡以及组织的损伤。但即使血流恢复, 仍有可能造成患者的神经功能缺失, 甚至生活不能完全自理。与此同时出现的并发症, 如出血性转化 (hemorrhagic transformation, HT) 及多器官功能障碍综合征 (multiple organ dysfunction syndr, MODS), 严重威胁人类的生命健康。如何精准治疗, 对不同患者实施更有效的治疗方案, 从而提高患者预后水平, 减少并发症的发生正是目前研究的难题。现急需一种评价机制, 用来评估患者病情严重程度及预后风险。

1 资料与方法

1.1 研究对象

回顾性分析 2015 年 2 月—2018 年 3 月初次就诊

于东南大学附属中大医院无锡分院神经内科患者共 267 例。所有患者根据急性脑梗死诊断标准确诊, 经由 CT 或 MRI 证实, 所有患者未合并其他严重疾病, 发病前 8 周内均无外科手术或重大创伤史, 期间未服用华法林或低分子肝素等抗凝药物, 未服用抗氧化剂、抗生素药物、免疫抑制剂等。所用患者入院后常规给予吸氧、扩容、降颅压、改善脑部循环等支持治疗。根据患者血清中 RDW 的水平分为较高组 78 例 (RDW>15%), 较低组 189 例 (RDW ≤ 15%), 合称为观察组 (267 例)。同时设立对照组, 即健康人群 30 例。

1.2 一般资料

根据患者入院记录收集一般信息, 如年龄、性别、身高、体重指 (BMI) 数、血压水平等。BMI= 体重 (kg) / 身高² (m²) (正常值 18.5 ~ 24.99); 测量静息血压水平, 取右侧上肢血压, 于早起后安静状态下用水银血压计测量, 取 3 次测量的平均数进行统计 (正常收缩压 >90 ~ <140 mmHg, 正常舒张压 >60 ~ <90 mmHg)。

1.3 血生化指标及预后评估

患者入院后, 于第 2 天清晨空腹采取静脉血, 检测患者同型半胱氨酸 (Homocysteine, Hcy)、基质金属蛋白酶-9 (matrix metalloproteinase-9, MMP-9)、hs-CRP、RDW 等指标。所有标本采用罗氏 Cobas 8000c701 全自动生化分析仪 (瑞士罗氏诊断公司)。患者入院及出院时均进行神经功能缺损量表 (National Institute of Health stroke scale, NIHSS) 评分和日常生活活动 (activities of daily living, ADL) 评分, ≤ 20 分为完全残疾, 21 ~ 40 分为需要很大帮助, 41 ~ 60 分为需要少量帮助, >60 分为基本自理。

1.4 统计学方法

数据分析采用 SPSS 19.0 统计软件。计量资料以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 比较采用 *t* 检验, 计数资料以例 (%) 表示, 比较采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组一般资料的比较

两组患者基本资料的比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。观察组 RDW 水平较对照组高, 同时 Hcy、MMP-9 及 hs-CRP 水平亦较对照组也升高, 见表 1。

2.2 RDW 不同水平组并发症发生率的比较

通过 CT 或者 MRI 对患者进行检查, 结果发现, 267 例 ACI 患者中, 发生 HT 36 例 (13.5%), 而发生 MODS 11 例 (4.12%)。不同 RDW 水平组比较发现, RDW 较高组 HT 的发生率 (20.5%) 与 RDW 较低组 (10.6%) 比较, 差异有统计学意义 ($\chi^2 = 2.291$, $P = 0.001$), RDW 较高组高于 RDW 较低组; 但 RDW 较高组发生 MODS 的发生率 (3.85%) 与 RDW 较低组 (4.23%) 比较, 差异无统计学意义 ($\chi^2 = 1.355$, $P = 0.537$)。

2.3 RDW 不同水平组治疗前后 NIHSS、ADL、MMP-9、Hcy 及 hs-CRP 水平的比较

利用 NIHSS 及 ADL 对所有患者进行评估。同时检测 MMP-9、Hcy 及 hs-CRP 的变化, 结果发现, 治疗前的 RDW 较高组 MMP-9、Hcy 及 hs-CRP 指标与 RDW 较低组比较, RDW 较高组更高 ($t = 6.558$ 、 5.922 和 12.766 , 均 $P = 0.000$), 而 NIHSS 与 ADL 评分差异无统计学意义 ($t = -0.445$ 和 -0.394 , $P = 0.657$ 和 0.694); 相比治疗前, 治疗后无论 RDW 较高组还是较低组, 患者 MMP-9、Hcy 及 hs-CRP 水平均降低, NIHSS 评分降低, ADL 评分增加, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后 RDW 较低组 MMP-9、Hcy 及 hs-CRP 水平较 RDW 较高组更低, RDW 较低组患者预后更好 ($P < 0.05$)。见表 2。

表 1 两组一般资料的比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	Hcy/($\mu\text{mol/L}$)	BMI/(kg/m^2)	MMP-9/($\mu\text{g/L}$)	TG/(mmol/L)	hs-CRP/(mg/L)	RDW/%	LDL-C/(mmol/L)
观察组	267	22.71 \pm 5.62	26.12 \pm 7.14	251.72 \pm 51.23	1.77 \pm 0.92	14.01 \pm 3.21	19.57 \pm 4.19	3.43 \pm 1.91
对照组	30	8.77 \pm 2.93	23.01 \pm 4.12	65.33 \pm 17.16	1.11 \pm 0.56	0.57 \pm 0.13	13.14 \pm 1.72	1.27 \pm 1.27
t 值		9.124	11.819	12.186	0.445	1.374	2.722	0.675
P 值		0.001	0.012	0.001	0.017	0.001	0.001	0.001

表 2 预后评分及危险因素水平与 RDW 水平之间的关系 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	NIHSS	ADL	MMP-9/($\mu\text{g/L}$)	Hcy/($\mu\text{mol/L}$)	hs-CRP/(mg/L)
RDW 较低组	189					
治疗前		23.17 \pm 6.12	26.21 \pm 5.17	231.19 \pm 44.21	20.15 \pm 4.61	12.51 \pm 2.28
治疗后		9.27 \pm 2.16	57.51 \pm 9.97	114.72 \pm 41.73	9.31 \pm 2.64	4.33 \pm 1.24
t 值		8.205	6.214	16.309	8.786	4.362
P 值		0.001	0.001	0.001	0.001	0.001
RDW 较高组	78					
治疗前		22.81 \pm 5.76	25.92 \pm 6.12	268.89 \pm 54.13	24.41 \pm 5.32	16.77 \pm 2.91
治疗后		14.62 \pm 3.12 ⁽¹⁾²⁾	41.76 \pm 12.12 ⁽¹⁾²⁾	149.43 \pm 50.63 ⁽¹⁾²⁾	14.39 \pm 3.61 ⁽¹⁾²⁾	7.11 \pm 1.91 ⁽¹⁾²⁾
t 值		5.227	4.204	14.089	6.623	7.208
P 值		0.001	0.001	0.001	0.001	0.001

注: 1) 与 RDW 较低组治疗后比较, $P < 0.05$; 2) 与 RDW 较高组治疗前比较, $P < 0.05$

3 讨论

脑卒中是一种急性脑血管病, 以高致残率、高致死率及高复发率为人们熟知。近些年来, 随着人们生活水平的提高, 以及生活习惯的改变, 脑卒中的发病

率逐年上升, 已超过肿瘤以及心血管疾病^[1]。尤其随着老龄化的逐步进展, 脑卒中对人们的健康、生活质量以及社会经济又是一大挑战。脑卒中患者中, 据调查有接近 70% 的患者出现不同程度的生活能力缺陷,

导致生活无法完全自理。而 ACI 作为脑卒中发病最高的分支, 更是给患者及家庭带来沉重的经济负担, 已成为我国重大的公共卫生问题。如何早识别、早预防、早评估, 是所有研究者的核心问题。

ACI 最主要的病理特征为血管阻塞导致所支配区域出现缺血、缺氧, 而造成脑组织的软化以及损害。动脉粥样硬化的形成更是 ACI 最基础的致病原因之一^[12]。动脉粥样硬化的形成, 往往容易使得血管堵塞, 血流量减少, 造成脑组织的慢性缺血。而血栓的不稳定甚至脱落更为患者带来致命的威胁。目前针对 ACI 患者急性期, 仍以溶栓治疗为首选方案, 抗凝以及溶栓药物使得脑血管中脱落及栓塞的栓子溶解, 从而达到血管再通。血管再通得越早, 那么脑组织的损伤越能得到更早的挽救, 也能恢复更多的神经功能^[13]。目前主要采用的溶栓药物, 经过数 10 年的发展, 第 1 代以链霉素 (Streptokinase, SK) 和尿激酶 (Urokinase, UK) 为代表, 第 2 代则为重组组织型纤溶酶原激活剂 (rtPA)。它们优势各异, 均使用于抢救 ACI 患者的第一线^[13-14]。但即使抢救得再及时, 患者由于梗死面积不同、位置不同往往预后不良。所以, 预防疾病发生以及提高患者预后成为研究之重。

血压管理以及血脂的调控往往被认定是预防疾病发作以及复发的重要手段。越来越多的研究发现, 血脂水平的调控往往能够稳定粥样斑块的进展, 并且避免栓子的脱落^[15]。血压的稳定管理更是能够有效降低疾病的发生率, 但本研究仍缺乏一种能够评估疾病严重程度的指标。ACI 发作时, CT 与 MRI 的表现均有一定程度的局限性, 需要长时间才得以反应出来, 往往拖延诊治的实施, 与此同时, 也无法做到精准评估以及个体化治疗。hs-CRP 作为一种非特异性的炎症指标, 作为动脉粥样硬化的危险因素, 其持续性增高往往意味动脉粥样硬化在发展, 并且也预示着与 ACI 的发生、发展有促进作用^[16]。据研究发现, MODS 的发生、发展也与 hs-CRP 的持续升高也有密切的关系, MODS 往往发生在急性疾病中, 意味着同时或者相继并发多个器官或系统的功能障碍, MODS 作为危重患者的重要死因, 已引起临床的高度重视^[17]。因此, 有效防治 MODS 正是 ACI 患者早期救治的重要环节, 可惜迄今尚未找到能够准确评价其发生率以及危险因素的评价指标。HT 作为脑梗死患者急性期最常见的并发症之一, 大多数为继发性出血, 但倘若出现大面积的梗死以及多灶性的出血, 即可威胁到患者的生命安全。大

面积的脑梗死正是导致 HT 发生最危险因素之一, 迄今也没有一种客观的评价指标, 可以列为 HT 发生的独立危险因素^[18]。

RDW 作为外周红细胞体积异质性反应的重要参数, 往往代表红细胞因不同原因诱导而成的变异程度。现在越来越多的研究证实, RDW 与某些疾病息息相关, 如急性冠状动脉综合征、脑卒中、血栓形成等, 但是详细机制尚未明确^[19-20]。血常规作为医学检查中最起初的一项, 大多数反映红细胞、白细胞、血小板数量变化以及形态功能的改变, 其中也包含 RDW 的水平。有研究证实, 红细胞的细胞膜上的胆固醇酯, 是 AS 发生、发展的重要参与者, 红细胞的浸润以及渗透, 使得炎症反应加重以及氧化应激水平升高, 从而促使粥样斑块稳定性遭到破坏, 可以诱使斑块破裂, 引发事件的发生^[19]。本研究尝试将 RDW 的不同水平与 ACI 发生后的预后水平以及并发症的发生率进行比较, 结果发现, 相比正常人群, ACI 患者的血清 RDW 水平与其余相关危险因素, 如 Hcy、MMP-9 及 hs-CRP 均更高; 与此同时, 以 HT 为代表的并发症, RDW 水平较高组相比较低组发生率更高; 再将 NIHSS 及 ADL 与 RDW 进行对比分析, 发现随着 RDW 水平的增高, 预后更差。

综上所述, 通过 RDW 水平与 ACI 患者并发症发生率以及预后水平关系的研究, 为临床评价 ACI 作为评估预后的重要指标以及防止并发症发生提供了新的思路。发现 RDW 的水平升高, 能够提高 ACI 患者并发症 HT 的发生率, 与此同时, 影响患者的预后水平。但本研究仍存在许多不足之处, 譬如对患者随访不够, 可以将患者再入院以及病死率作为重要评价, 同时扩大样本量, 采用多中心研究, 在分组时利用双盲, 避免选择性偏倚。与此同时应该设立基础实验, 用以探索详细机制。

参 考 文 献:

- [1] HB B, CHEN S, ZOU M, et al. Effect of extracellular vesicles on neural functional recovery and immunologic suppression after rat cerebral apoplexy[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2016, 40(1/2): 155-162.
- [2] CHEN Y, ZENG J, XIE X, et al. Clinical features of systemic cancer patients with acute cerebral infarction and its underlying pathogenesis[J]. *Int J Clin Exp Med*, 2015, 8(3): 4455-4463.
- [3] ZHANG X, JI W, LI L, et al. The predictive value of motor-evoked potentials and the silent period on patient outcome after acute cerebral infarction[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2016, 25(7):

- 1713-1720.
- [4] XU R, YIN X, XU W, et al. Assessment of carotid plaque neovascularization by contrast-enhanced ultrasound and high sensitivity C-reactive protein test in patients with acute cerebral infarction: a comparative study[J]. *Neurol Sci*, 2016, 37(7): 1107-1112.
- [5] ZUO L, WAN T, XU X, et al. Relationship of early spontaneous type V blood pressure fluctuation after thrombolysis in acute cerebral infarction patients and the prognosis[J]. *Sci Rep*, 2016, 6(20): 27656.
- [6] HAN S, HANG I, KIM S M, et al. Differences in the clinical manifestations and short-term prognosis of acute cerebral infarction after exposure to Agent Orange[J]. *Ann Occup Environ Med*, 2016, 28(1): 66.
- [7] ZHEN X, ZHENG Y, HONG X, et al. Physiological ischemic training promotes brain collateral formation and improves functions in patients with acute cerebral infarction[J]. *Front Neurol*, 2016, 7(6): 235.
- [8] HU G X, ZHANG J, TIAN Y G, et al. Diagnostic value of joint detection of homocysteine and RDW CV on acute myocardial infarction[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2016, 20(19): 4124-4128.
- [9] YE Y L, PANG Z, GU W, et al. Expression of microRNA-155 in inflammatory bowel disease and its clinical significance[J]. *Chinese Journal of Medicine*, 2017, 97(47): 3716-3719.
- [10] AKBOGA M K, CANPOLAT U, SAHINARSLAN A, et al. Association of serum total bilirubin level with severity of coronary atherosclerosis is linked to systemic inflammation[J]. *Atherosclerosis*, 2015, 240(1): 110-114.
- [11] NIEMEYER P, ALBERECHT D, ANDEREYA S, et al. Autologous chondrocyte implantation (ACI) for cartilage defects of the knee: a guideline by the working group "Clinical Tissue Regeneration" of the German Society of Orthopaedics and Trauma (DGOU)[J]. *Knee*, 2016, 23(3): 426-435.
- [12] KANG I, KIM S, ISLAM M R, et al. The first complete genome sequences of the acl lineage, the most abundant freshwater Actinobacteria, obtained by whole-genome-amplification of dilution-to-extinction cultures[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(12): 42252.
- [13] JIA X F, HONG Z, FAN J H, et al. Clinical effect of mechanical fragmentation combined with recombinant tissue plasminogen activator artery thrombolysis on acute cerebral infarction[J]. *J Biol Regul Homeost Agents*, 2016, 30(3): 821-826.
- [14] TIAN Z, LIAO G, LI S, et al. Comparison of multimodal intra-arterial treatment versus intravenous thrombolysis for hypertensive patients with severe large vessel cerebral infarction[J]. *J Investig Med*, 2017, 65(7): 1033-1040.
- [15] SRIVASTAVA A, MCMAHON K D, STEPANAUSKAS R, et al. De novo synthesis and functional analysis of the phosphatase-encoding gene acl-B of uncultured Actinobacteria from Lake Stechlin (NE Germany)[J]. *Int Microbiol*, 2015, 18(4): 39-47.
- [16] NIEMEYER P, ALBERECHT D, ANDEREYA S, et al. Autologous chondrocyte implantation (ACI) for cartilage defects of the knee: A guideline by the working group "Clinical Tissue Regeneration" of the German Society of Orthopaedics and Trauma (DGOU)[J]. *Knee*, 2016, 23(3): 426-435.
- [17] NAPOLI A M, CORL K, GARDINER F, et al. Prognostic value of noninvasive measures of contractility in emergency department patients with severe sepsis and septic shock undergoing early goal-directed therapy[J]. *J Crit Care*, 2011, 26(1): 47-53.
- [18] WANG J, NING R, WANG Y. Plasma D-dimer level, the promising prognostic biomarker for the acute cerebral infarction patients[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2016, 25(8): 2011-2015.
- [19] DA S G M, BERNARDINO M, PENHA-Silva N. Influence of erythrocyte membrane stability in atherosclerosis[J]. *Curr Atheroscler Rep*, 2017, 19(4): 17.
- [20] FURER A, FINKELSTEIN A, HALKIN A, et al. High red blood cell distribution width and preclinical carotid atherosclerosis[J]. *Biomarkers*, 2015, 20(6/7): 376-381.

(张西倩 编辑)