

血浆 D-二聚体水平对急性缺血性脑卒中颅内动脉粥样硬化性大血管闭塞的预测价值

潘晓虎, 朱发勇, 邱凯, 施海彬, 刘圣

【摘要】目的 评价血浆 D-二聚体水平对接受脑动脉再通治疗的急性缺血性脑卒中(AIS)患者血管闭塞类型的预测价值。**方法** 回顾性分析 2019 年 1 月至 2020 年 8 月于南京医科大学第一附属医院接受脑动脉再通治疗的 AIS 患者临床资料。根据术中血管造影结果,将患者分为急性颅内动脉粥样硬化性狭窄(ICAS)所致大血管闭塞(LVO)(ICAS-LVO 组)和非 ICAS 所致 LVO(非 ICAS-LVO 组)。所有患者均在到达急诊时接受血样采集,检测 D-二聚体(D-D)水平。采用单因素和多因素 logistic 回归分析确定 ICAS-LVO 相关预测因子,与 D-D 相关性;受试者工作特征曲线(ROC)评价 D-D 水平预测 ICAS-LVO 的价值。**结果** 共纳入 273 例患者。其中 79 例(28.9%)患者诊断为 ICAS-LVO。与非 ICAS-LVO 组患者相比,ICAS-LVO 组患者更年轻,男性比例更高,有吸烟史者更多,伴心房颤动更少,美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分基线值更低(均 $P < 0.05$)。ICAS-LVO 组患者血浆 D-D 水平显著低于非 ICAS-LVO 组患者(0.39 mg/L 比 1.20 mg/L, $P < 0.01$)。多因素 logistic 回归分析显示,较低 D-D 与 ICAS-LVO 呈显著正相关($OR = 0.30, 95\%CI = 0.18 \sim 0.47, P < 0.01$)。基于 ROC,血浆 D-D 预测 ICAS-LVO 的最佳临界值为 0.84 mg/L,灵敏度为 84.8%,特异度为 67.5%,阴性预测值为 91.6%,曲线下面积(AUC)为 0.830。**结论** 基线低 D-D 水平是 ICAS-LVO 的独立预测因子,有助于神经介入医师预先制定血管再通治疗策略。

【关键词】 D-二聚体;急性缺血性脑卒中;大血管闭塞;动脉粥样硬化;脑卒中分型;机械取栓
中图分类号:R743.3 文献标志码:A 文章编号:1008-794X(2023)-01-0009-05

The predictive value of plasma D-dimer level for acute intracranial atherosclerotic large vessel occlusion in acute ischemic stroke PAN Xiaohu, ZHU Fayong, QIU Kai, SHI Haibin, LIU Sheng. Department of Neurology, Xuyi County People's Hospital, Huai'an, Jiangsu Province 211700, China

Corresponding author: ZHU Fayong, E-mail: zfy20182022@163.com

【Abstract】 Objective To evaluate the plasma D-dimer (D-D) levels in predicting the type of vascular occlusion in patients with acute ischemic stroke (AIS) after receiving cerebral artery recanalization treatment. **Methods** The clinical data of patients with AIS, who were admitted to the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University of China between January 2019 and August 2020, were retrospectively analyzed. Based on intraoperative angiographic findings, the patients were classified into large vessel occlusion (LVO) due to acute intracranial atherosclerotic stenosis (ICAS) group (ICAS-LVO group) and large vessel occlusion (LVO) not due to acute intracranial atherosclerotic stenosis (ICAS) group (non-ICAS-LVO group). Blood sampling at emergency room was conducted in all patients to determine the D-D levels. Univariate analysis and multivariate logistic regression analysis were used to identify the ICAS-LVO-associated predictor and to evaluate its relationship to the D-D level. Receiver operating curve (ROC) was used to assess the value of D-D level in predicting ICAS-LVO. **Results** A total of 273 patients were enrolled in this study. Among them, 79 patients (28.9%) was diagnosed as ICAS-LVO. Compared with non-ICAS-LVO group, in ICAS-LVO group the patients were younger, the proportion of males was higher, more patients had a history of smoking, less patients had atrial fibrillation, and the National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) baseline score was even lower (all $P < 0.05$). The plasma D-D level in the

DOI: 10.3969/j.issn.1008-794X.2023.01.002

作者单位: 211700 江苏淮安 盱眙县人民医院神经内科(潘晓虎、朱发勇);南京医科大学第一附属医院介入放射科(邱凯、施海彬、刘圣)

通信作者: 朱发勇 E-mail: zfy20182022@163.com

ICAS-LVO group was 0.39 mg/L, which was significantly lower than 1.20 mg/L in the non-ICAS-LVO group ($P < 0.01$). Multivariate logistic regression analysis showed that lower D-D level was positively correlated with ICAS-LVO ($OR = 0.30$, $95\% CI = 0.18-0.47$, $P < 0.01$). Based on ROC curve, the optimal cut-off value of D-D level for predicting ICAS-LVO was 0.84 mg/L, the sensitivity was 84.8%, the specificity was 67.5%, the negative predictive value was 91.6%, and the area under the curve (AUC) was 0.830. **Conclusion** Low baseline D-D level is an independent predictor for ICAS-LVO, which is helpful for neurointerventional physician to formulate strategies for recanalization therapy in advance.

【Key words】 D-dimer; acute ischemic stroke; large vessel occlusion; atherosclerosis; stroke classification; mechanical thrombectomy

急性颅内动脉粥样硬化性狭窄所致大血管闭塞 (intracranial atherosclerotic stenosis induced large vessel occlusion, ICAS-LVO) 是急性缺血性脑卒中 (acute ischemic stroke, AIS) 最常见的病因分型之一, 尤其在亚洲人群中更为常见^[1]。ICAS-LVO 再通治疗通常面临较高的血管再闭塞率和需要挽救治疗 (如球囊成形术、支架成形术、糖蛋白 II b/III a 受体拮抗剂) 比例较高, 颇具挑战^[2-3]。闭塞血管的早期成功再通仍是 AIS 治疗的主要目标, 也是良好临床预后的重要保证^[4]。因此, 早期预测 ICAS-LVO 有助于术前制定再通治疗策略。D-二聚体 (D-dimer, D-D) 是血液循环中交联纤维蛋白降解产物, 其血浆中含量在血栓形成/纤维蛋白溶解亢进条件下显著增加^[5]。D-D 与多种疾病如深静脉血栓形成、肺血栓栓塞、急性心肌梗死和活性恶性肿瘤等相关^[6-7]。既往研究报道 AIS 患者 D-D 水平明显升高, 尤其是伴发大血管闭塞 (LVO) 患者^[8]。然而目前鲜见关于接受脑动脉再通治疗 AIS 患者早期血浆 D-D 水平与血管闭塞类型相关性研究。本研究探讨接受脑动脉再通治疗 AIS 患者入院时血浆 D-D 水平对血管闭塞类型的预测价值。

1 材料与方法

1.1 研究对象

收集 2019 年 1 月至 2020 年 8 月南京医科大学第一附属医院收治的接受脑动脉再通治疗的 AIS 患者临床资料, 273 例患者纳入本研究。纳入标准: ①术前 CTA 证实颅内急性 LVO (包括颈内动脉、大脑中动脉 M1/M2 段、椎基底动脉); ②年龄 ≥ 18 岁; ③美国国立卫生研究院卒中量表 (NIHSS) 评分 ≥ 6 分; ④发病在 6 h 内, 或 6 ~ 24 h 且符合 DAWN/DEFUSE-3 研究标准^[4]。排除标准: ①入院时未行血浆 D-D 检测; ②伴有影响 D-D 水平的系统性血栓栓塞性疾病 (下肢深静脉血栓形成、肺栓塞、急性心肌梗死和

活动性恶性肿瘤); ③入院前已接受静脉溶栓治疗; ④术中血管造影不能确定血管闭塞类型 (主要是未能通过闭塞段)。

1.2 临床和实验室资料收集

通过电子病历系统收集并记录患者人口统计学数据、流行病学资料、伴发疾病、脑卒中严重程度、手术信息和血管闭塞类型等。急诊抢救室即刻采集患者 4 mL 外周肘静脉血, 柠檬酸钠抗凝, 3 000 r/min 离心 10 min, 分离血清; 采用试剂盒和自动生化检测仪检测包含血浆 D-D 水平在内的凝血功能, 30 min 内出具检测结果。

1.3 观察指标

脑卒中严重程度: 采用 NIHSS 评分评估。血管闭塞类型: 由 2 名对患者其他临床资料不知情的神经介入医师根据术中动脉造影结果独立评估确定, 意见分歧时通过协商一致达成共识。ICAS-LVO 定义为显著固定的局灶性狭窄 $> 70\%$, 或狭窄程度较低但有再闭塞/血流减慢倾向^[9]。

1.4 统计学分析

采用 SPSS 26.0 软件进行统计学分析。数值变量显示为平均值 \pm 标准差或以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示, 对正态分布的连续变量采用 t 检验, 非正态分布的连续数据采用 Mann-Whitney U 检验进行两组间比较; 分类变量以例 (%) 表示, 两组间比较用 χ^2 检验或 Fisher 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。采用单因素与多因素 logistic 回归分析确定与 ICAS-LVO 相关的预测因素。受试者工作特征曲线 (ROC) 用于评估 D-D 水平预测 ICAS-LVO 的准确性。

2 结果

2.1 基线资料

273 例纳入本研究患者基线资料 (见表 1)。79 例 (28.9%) 患者诊断为 ICAS-LVO (ICAS-LVO 组), 194 例 (71.1%) 患者为非 ICAS 所致 LVO (非 ICAS-LVO 组)。

表 1 273 例患者基线资料

变量参数	数值
年龄(岁)	69.1±12.5
男性[n(%)]	147(53.8)
基础疾病[n(%)]	
高血压	178(65.2)
糖尿病	59(21.6)
冠心病	43(15.8)
心房颤动	107(39.2)
高血脂	53(19.4)
既往卒中史[n(%)]	56(20.5)
吸烟史[n(%)]	40(14.7)
抗血小板治疗[n(%)]	52(19.0)
抗凝治疗[n(%)]	20(7.3)
基线 NIHSS 评分	15(12, 21)
发病至采血时间(min)	221(159, 337)
D-D(mg/L)	0.90(0.44, 1.96)
闭塞部位[n(%)]	
串联病变	22(8.1)
颈内动脉	87(31.9)
大脑中动脉 M1 段	125(45.8)
大脑中动脉 M2 段	8(2.9)
椎基底动脉	31(11.4)

2.2 两组患者特征比较

ICAS-LVO 组和非 ICAS-LVO 患者基线资料对比(见表 2)。与非 ICAS-LVO 组相比, ICAS-LVO 患者更年轻, 男性比例更高, 有吸烟史者更多, 伴心房颤动比例更低, 基线 NIHSS 评分更低, 串联闭塞比例更高(均 $P < 0.05$)。两组间发病至采血时间差异, 无统计学意义差异($P = 0.444$)。ICAS-LVO 组患者血浆 D-D 水平显著低于非 ICAS-LVO 组($P < 0.01$)。

2.3 血浆 D-D 水平与闭塞类型相关性分析

调整其他变量干扰后, 多因素 logistic 回归分析显示, 低 D-D 水平与 ICAS-LVO 显著正相关($P < 0.01$); 男性、伴心房颤动、较低的基线 NIHSS 评分与 ICAS-LVO 显著正相关(均 $P < 0.05$)(见表 3)。基于 ROC 曲线, 血浆 D-D 水平作为预测 ICAS-LVO 的最佳临界值为 0.84 mg/L, 其灵敏度为 84.8%, 特异度为 67.5%, 阴性预测值为 91.6%, 曲线下面积(AUC)为 0.830。

表 2 两组患者基线资料对比

变量参数	ICAS-LVO 组(n=79)	非 ICAS-LVO 组(n=194)	P 值
年龄(岁)	63.0±13.1	71.6±11.4	<0.01
性别(男/女, 例)	66/13	81/113	<0.01
基础疾病[n(%)]			
高血压	57(72.2)	121(62.4)	0.161
糖尿病	20(25.3)	39(20.1)	0.337
冠心病	17(21.5)	26(13.4)	0.102
心房颤动	10(12.7)	97(50.0)	<0.01
高血脂	17(21.5)	36(18.6)	0.614
既往卒中史[n(%)]	13(16.5)	43(22.2)	0.325
吸烟史[n(%)]	23(29.1)	17(8.8)	<0.01
抗血小板治疗[n(%)]	18(22.8)	34(17.5)	0.313
抗凝治疗[n(%)]	2(2.5)	18(9.3)	0.071
基线 NIHSS 评分	11(9, 15)	17(13-24)	<0.01
发病至采血时间(min)	227(164, 355)	217(158-332)	0.444
D-D(mg/L)	0.39(0.19, 0.61)	1.20(0.63-2.60)	<0.01
闭塞部位[n(%)]			<0.01
串联病变	22(27.8)	0	
颈内动脉	10(12.7)	77(39.7)	
大脑中动脉 M1 段	35(44.3)	90(46.4)	
大脑中动脉 M2 段	1(1.3)	7(3.6)	
椎基底动脉	11(13.9)	20(10.3)	

表 3 预测 ICAS-LVO 的单因素及多因素逻辑回归分析

变量参数	单因素分析		多因素分析	
	OR 值(95% CI)	P 值	OR 值(95% CI)	P 值
D-D	0.22(0.14 ~ 0.33)	<0.01	0.30(0.18 ~ 0.47)	<0.01
年龄	0.04(0.01 ~ 0.14)	<0.01	0.64(0.09 ~ 5.06)	0.674
性别	0.14(0.07 ~ 0.27)	<0.01	0.33(0.14 ~ 0.75)	0.008
基线 NIHSS 评分	0.13(0.06 ~ 0.25)	<0.01	0.19(0.08 ~ 0.42)	<0.01
伴心房颤动	0.15(0.07 ~ 0.30)	<0.01	0.18(0.07 ~ 0.42)	<0.01
吸烟史	4.28(2.13 ~ 8.57)	<0.01	2.01(0.71 ~ 5.70)	0.187

3 讨论

关于早期血浆 D-D 水平预测接受血管内再通治疗 AIS 患者血管闭塞类型的相关研究鲜见。本研究结果表明,较低的 D-D 水平与 ICAS-LVO 显著相关。D-D 水平低于 0.84 mg/L,对预测 ICAS-LVO 具有良好的灵敏度(84.8%)、特异度(67.5%)、阴性预测值(91.6%),预测总体准确度为 83.0%。

闭塞血管早期成功再通是 AIS 患者获得良好临床预后的关键因素^[4,10]。血管内再通治疗策略和再通结果可能因血管闭塞类型不一有所不同^[11]。针对 ICAS 基础上形成的原位闭塞,血管内治疗成功后通常出现血管再闭塞现象,导致再通治疗失败^[2-3]。相较于非 ICAS-LVO,对 ICAS-LVO 患者行再通治疗时,除了一线标准血管内治疗方式外,通常还需要其他补救治疗,如球囊成形术、支架成形术或动脉内输注糖蛋白 II b/III a 受体拮抗剂。如果能够在血管内再通治疗前即予预测 AIS 患者是否存在 ICAS-LVO,则可更早准备补救治疗设备/药物,缩短手术时间,提高成功再通率,从而更有助于获得良好的临床预后。

D-D 是血栓形成过程中交联纤维蛋白降解产物,高 D-D 水平反映纤维蛋白形成,往往代表全身性血栓形成倾向或纤维蛋白溶解亢进^[5]。高 D-D 水平作为深静脉血栓形成、肺血栓栓塞、活动性恶性肿瘤和缺血性脑卒中等疾病的生物标志物,在临床上广泛应用^[6-7,12]。既往研究提出 3 种 AIS 相关病理生理机制:循环中血栓形成、血管内皮炎症和非特异性改变^[13]。血栓形成的病理生理改变是纤维蛋白原、D-D 升高,这一现象在栓塞性脑卒中,尤其是心源性脑卒中患者中更常见,而在动脉粥样硬化性脑卒中患者中发现炎症参数(C 反应蛋白和红细胞沉降率)水平升高。本研究中 ICAS-LVO 组患者 D-D 水平显著低于非 ICAS-LVO 组患者,ICAS-LVO 患者低水平 D-D 可能与全身炎症有关。多因素 logistic 回归分析证实,通过调整其他潜在混杂因素后 D-D 与血管闭塞类型的关联仍呈独立相关。

ICAS-LVO 和非 ICAS-LVO 另一显著差异是血栓形成至血管闭塞时间不同,表现为后者时间间隔更长^[14]。然而随着时间推移,血栓患者 D-D 水平逐渐升高^[15]。本研究中,两组患者脑卒中症状出现至急诊采血时间间隔无显著差异。推测非 ICAS-LVO 患者 D-D 水平较高的一合理解释是:ICAS-LVO 患者需要先循环中形成血栓,然后再栓塞至靶血管引发脑卒中,因而血栓形成至采血时间间隔比动脉

粥样硬化斑块部位原位形成血栓的闭塞至采血时间间隔更长^[16]。此外,组织学研究提示血栓起源和成分演变呈明确的时间轴变化^[17]。血小板黏附在损伤部位血管内皮上并吸引纤维蛋白在血小板中定植,然后血栓被全身血压的水锤效应压扁和夯实^[17]。随着它变得更加固缩,形成富含纤维蛋白的成熟血栓^[8-9]。因此,血栓纤维蛋白比例代表了血栓年龄。与动脉粥样硬化性卒中相比,非动脉粥样硬化性卒中血栓纤维蛋白比例更高^[18]。既往研究及临床实践证实,ICAS 基础上原位血栓形成所致血管闭塞与栓塞性血管闭塞相比,闭塞节段较短、血栓体积较小^[15]。较小的血栓负荷可能是 ICAS-LVO 患者 D-D 水平较低的另一重要影响因素。本研究结果证实先前假设,即 ICAS-LVO 患者 D-D 水平显著降低,通过早期测量 D-D 水平可将其与非 ICAS-LVO 区分开来。血浆 D-D 水平可在患者入院后急诊快速、客观和简便地获得,有助于神经介入医师在脑动脉再通治疗前根据闭塞类型个体化选择再通技术,确定再通策略。

本研究存在局限性:①作为单中心回顾性分析,虽然是目前样本量较大的关于基线 D-D 水平对 AIS 血管闭塞类型的研究,但病例数仍有限,故研究结论尚需多中心大样本量研究证实。②未记录随访期血浆 D-D 水平连续测量数据,血管闭塞后何时开始 D-D 升高或在血浆中多久达到最大值仍然未知。

[参考文献]

- [1] Wang W, Jiang B, Sun H, et al. Prevalence, incidence, and mortality of stroke in China: results from a nationwide population-based survey of 480687 adults[J]. *Circulation*, 2017, 135: 759-771.
- [2] 周腾飞,朱良付,李天晓,等. 动脉粥样硬化性和心源性颅内大血管闭塞对血管内治疗反应性差异研究[J]. *中国卒中杂志*, 2017, 12: 579-583.
- [3] 邓小文,李斌,韩婷,等. 不同卒中分型急性基底动脉闭塞机械取栓临床研究[J]. *介入放射学杂志*, 2020, 29: 541-545.
- [4] 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,中华医学会神经病学分会神经血管介入协作组. 中国急性缺血性脑卒中早期血管内介入诊疗指南 2018[J]. *中华神经科杂志*, 2018, 51: 683-691.
- [5] Weitz JI, Fredenburgh JC, Eikelboom JW. A test in context: D-dimer[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2017, 70: 2411-2420.
- [6] 张琪,樊凌华. D-二聚体与临床疾病相关性的研究进展[J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2017, 24: 666-668.
- [7] Lee MJ, Chung JW, Ahn MJ, et al. Hypercoagulability and mortality of patients with stroke and active cancer: the OASIS-CANCER

- study[J]. J Stroke, 2017, 19: 77-87.
- [8] Ramos-Pachon A, Lopez-Cancio E, Bustamante A, et al. D-dimer as predictor of large vessel occlusion in acute ischemic stroke[J]. Stroke, 2021, 52: 852-858.
- [9] Tsang A, Orru E, Klostranec JM, et al. Thrombectomy outcomes of intracranial atherosclerosis-related occlusions a systematic review and meta-analysis[J]. Stroke, 2019, 50: 1460-1466.
- [10] Zhou TF, Zhu LF, Li TX, et al. Application of retrievable Solitaire AB stents in the endovascular treatment of acute ischemic stroke [J]. J Interv Med, 2018, 1: 77-81.
- [11] Yang D, Lin M, Wang S, et al. Primary angioplasty and stenting may be superior to thrombectomy for acute atherosclerotic large-artery occlusion[J]. Interv Neuroradiol, 2018, 24: 412-420.
- [12] 蒋珂, 潘瑞华. D-二聚体值水平与缺血性脑卒中患者短期预后的相关性[J]. 中国老年学杂志, 2022, 42: 540-543.
- [13] Yoon W, Kim SK, Park MS, et al. Endovascular treatment and the outcomes of atherosclerotic intracranial stenosis in patients with hyperacute stroke[J]. Neurosurgery, 2015, 76: 680-686.
- [14] Fassbender K, Bertsch T, Mielke O, et al. Adhesion molecules in cerebrovascular diseases. Evidence for an inflammatory endothelial activation in cerebral large- and small-vessel disease [J]. Stroke, 1999, 30: 1647-1650.
- [15] Siegbahn A, Oldgren J, Andersson U, et al. D-dimer and factor VIIa in atrial fibrillation - prognostic values for cardiovascular events and effects of anticoagulation therapy. A RE-LY substudy [J]. Thromb Haemost, 2016, 115: 921-930.
- [16] Boeckh-Behrens T, Schubert M, Forschler A, et al. The impact of histological clot composition in embolic stroke [J]. Clin Neuroradiol, 2016, 26: 189-197.
- [17] Pikiija S, Magdic J, Trkulja V, et al. Intracranial thrombus morphology and composition undergoes time-dependent changes in acute ischemic stroke: a CT densitometry study [J]. Int J Mol Sci, 2016, 17: 1959.
- [18] Sgreccia A, Duchmann Z, Desilles JP, et al. Association between acute ischemic stroke etiology and macroscopic aspect of retrieved clots: is a clot's color a warning light for underlying pathologies? [J]. J Neurointerv Surg, 2019, 11: 1197-1200.

(收稿日期: 2022-05-28)

(本文编辑: 边 佶)

欢迎投稿 欢迎订阅 欢迎刊登广告