

• 临床基础 •

血小板参数与脑梗死 CISS 分型的相关性研究

郝新宇, 马丽峰, 白晓清

天津市北辰医院 神经内科, 天津 300400

摘要: **目的** 探讨血小板参数与脑梗死、脑梗死 CISS 分型的相关性。**方法** 选择天津市北辰医院神经内科 2018 年 1 月至 2019 年 6 月住院治疗的脑梗死住院患者 200 例作为脑梗死组, 选择同期在医院进行体格检查的健康者 200 例作为对照组, 测量血小板参数, 将脑梗死患者进行 CISS 分型, 并进行血小板参数与脑梗死、脑梗死 CISS 分型的相关性分析。**结果** 与对照组相比, 脑梗死组血小板计数 (PLT)、血小板体积分布宽度 (PDW)、血小板压积 (PCT) 数值较高, 但差异无统计学意义。脑梗死患者大型血小板比例 (P-LCR)、大血小板数目 (P-LCC) 数值高于对照组, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 平均血小板体积 (MPV) 高于对照组, 但差异无统计学意义。病例中大动脉粥样硬化 (LAA) 116 例、心源性卒中 (CS) 28 例、穿支动脉疾病 (PAD) 56 例。PLT、PDW、MPV 与 CISS 分型呈正相关, 并且 PDW、MPV 的相关性显著。PCT、P-LCR、P-LCC 与 CISS 分型呈负相关, 相关性不显著。P-LCR、P-LCC 需要综合更多的临床和患者因素来考虑。**结论** 血小板参数作为一种简单的、临床易获得的血栓形成的血液标记物, 具有广泛的应用前景, 可初步作为脑梗死病情预估和预后判断的重要指标。

关键词: 脑梗死; 血小板参数; CISS 分型; 相关性

中图分类号: R971 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2021)06-1144-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2021.06.008

Correlation of platelet parameters with CISS staging of cerebral infarction

HAO Xin-yu, MA Li-feng, BAI Xiao-qing

Department of Neurology, Tianjin Beichen Hospital, Tianjin 300400, China

Abstract: **Objective** To investigate the correlation between platelet parameters and CISS classification of ischemic stroke and ischemic stroke. **Methods** A total of 200 inpatients with ischemic stroke and 200 healthy volunteers (as control) in Department of Neurology, Tianjin Beichen Hospital from January 2018 to June 2019 were selected. Platelet parameters were measured, patients with cerebral infarction were classified into CISS classification, and the correlation between platelet parameters and cerebral infarction and CISS classification of cerebral infarction were analyzed. **Results** Compared with the control group, the platelet count (PLT), platelet volume distribution width (PDW), and platelet packed volume (PCT) in the cerebral infarction group were higher, but the difference was not statistically significant. The proportion of large platelets (P-LCR) and the number of large platelets (P-LCC) in patients with cerebral infarction were higher than those in the control group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). MPV was higher than the control group, but the difference was not statistically significant. Among the patients, 116 cases were large atherosclerosis (LAA), 28 cases were cardiac stroke (CS), and 56 cases were perforator artery disease (PAD). PLT, PDW, and MPV were positively correlated with CISS classification, and the correlation between PDW and MPV was significant. PCT, P-LCR, P-LCC, and CISS classification were negatively correlated, and the correlation was not significant. P-LCR and P-LCC needed to consider more clinical use and patient. **Conclusion** As a simple, clinically accessible blood marker for thrombosis, platelet parameters have broad application prospects, and can be used as an important indicator for the estimation of cerebral infarction and the prognosis.

Key words: ischemic stroke; platelet parameter; CISS classification; correlation

收稿日期: 2021-01-13

基金项目: 天津市北辰区科技发展计划项目 (2018-SHGY-138)

作者简介: 郝新宇 (1976—), 女, 副主任医师, 硕士, 从事脑血管病、痴呆、癫痫、周围神经病及各类头痛、头晕、睡眠障碍等疾病的研究和诊治。E-mail: lily-hxy@163.com

我国脑卒中发病率已达到 0.4%~0.7%，每年死亡病例超过 150 万，因此脑卒中已经超过恶性肿瘤成为第一致死病因。67.3%~80.5%的脑卒中病例归因于脑梗死^[1]。脑梗死又称缺血性脑卒中，指由于大脑供血动脉（如大脑中动脉、颈内动脉和椎动脉系）狭窄、闭塞引起脑供血不足而导致的脑组织不同程度的受损。脑梗死的发病率高、致残率高、死亡率高，寻求更有效的治疗方案一直是相关研究努力的方向。包括脑梗死在内的任何病理类型的血栓的形成过程均从血小板黏附开始。因此抗血小板治疗一直是脑梗死治疗的基石。血小板参数包括平均血小板体积、血小板计数、血小板压积、血小板分布宽度。平均血小板体积反映巨核细胞增生和血小板生成，血小板压积反映血小板增多，血小板分布宽度反映血小板体积差异程度。平均血小板体积作为一个新的独立心血管危险因素，引起越来越多的关注，但在脑血管方面的研究少^[2-4]。此外，大型血小板比例、大血小板数目与脑梗死的关系目前尚未见报道。血小板聚集率的检测目前作为血栓形成的关键因素，其功能检测有助于医师针对患者具体情况做出针对性治疗，理论上可以改善患者的临床转归。然而目前临床上对于血小板功能检测的认识并不统一，而且检查手段敏感性、特异性差，结果变异大，目前国际上的指南对血小板功能检测均不作为常规推荐，因此寻找简单有效、敏感性强、特异性强的检测方法来指导临床治疗是非常值得研究和期待的。血小板参数的检查是血常规检查中的项目，而血常规检查有费用低、精度高、速度快、易操作、功能强、人为干扰因素少的特点，但目前对于血小板参数与脑梗死关系的报道并不多见，对于血小板参数中大型血小板比例、大血小板数目与脑梗死的关系尚未见报道^[5-7]。明确血小板参数与脑梗死的关系可为脑梗死更有针对性的治疗寻找临床依据。

病因学分型与患者的治疗方案选择关系密切，一直是研究热点，王拥军教授根据影像、病理、临床经验于 2011 年提出的中国缺血性卒中亚型（Chinese Ischemic Stroke Subclassification, CISS）分型得到越来越多的接受^[8]。CISS 分型不仅有病因诊断，还有发病机制诊断。不同的病因、发病机制治疗的侧重点不同。研究血小板参数与 CISS 分型的关系，寻找两者的相关性，遵循血小板在脑梗死中不同病因、发病机制中的变化规律，有选择性地

针对血小板进行治疗，将有助于预防和治疗脑梗死的发生，减少发病率、致残率^[9]。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择天津市北辰医院神经内科 2018 年 1 月至 2019 年 6 月住院治疗的脑梗死住院患者 200 例作为脑梗死组，其中男性 136 例，女性 64 例；年龄 23~79 岁；发病至住院 1~48 h，平均 (13.22 ± 3.68) h。选择同期在医院进行体格检查的健康者 200 例作为对照组，其中男性 113 例，女性 87 例；年龄 21~79 岁；发病至住院 1~48 h，平均 (14.22 ± 2.58) h。

纳入标准：（1）急性脑梗死的诊断符合《中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2010》^[10]：急性起病（发病时间 ≤ 24 h）；存在局灶性或全面性神经功能缺损；临床症状和体征持续数小时以上；头部 CT 和（或）MRI 可见责任梗死灶；（2）首次发病；（3）年龄 ≥ 18 岁或 < 80 岁；（4）发病前无服用阿司匹林等抗血小板聚集药物；（5）本研究经天津市北辰区医院道德伦理委员会审核批准，所有受试者均知情同意并签订知情同意书。

排除标准：（1）明显凝血功能异常和严重心肝肾肾功能不良；（2）恶性肿瘤恶病质患者；（3）既往有口服抗血小板聚集药物史。

1.2 血小板参数的测量

使用德国西门子公司 ADVIA2120 型全自动血细胞分析仪完成，于患者入院后即刻常规抽取其空腹肘前静脉血 3 mL 置入乙二胺四乙酸二钠抗凝真空试管内，1:9 抗凝后稀释样本，置入全自动血细胞分析仪，记录血小板计数（PLT）、血小板分布宽度（PDW）、平均血小板体积（MPV）、血小板压积（PCT）、大型血小板比例（P-LCR）和大血小板数目（P-LCC）。

1.3 CISS 分型的分类

将入组脑梗死患者根据血液检查结果（凝血功能、肝肾功能、血黏度、血脂、免疫）及其他功能检查项目（心电图、心脏超声、颈动脉超声、头颅 MRI、CTA/MRA/DSA）等检查结果进行 CISS 分型的分类为：大动脉粥样硬化（LAA）、心源性卒中（CS）、穿支动脉疾病（PAD）、其他病因（OE）和病因不确定（UE）。

1.4 统计学处理

数据采用 SPSS 16.0 统计软件进行处理分析。定量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示，正态分布的资料比较采用 t

检验, 非正态分布资料采用非参数检验。两组定性资料的比较采用 χ^2 检验。血小板参数与 CISS 分型相关性采用 Spearman 简单相关分析和偏相关分析。

2 结果

2.1 患者的一般资料

两组患者的一般资料见表 1。可见脑梗死组中的性别、年龄、高血压、糖尿病、冠心病、心房纤颤、肺纤维化、吸烟、喝酒与对照组比较差异无统计学意义。脑梗死组中心律失常与对照组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。

2.2 脑梗死患者的血小板参数

对脑梗死患者的血小板参数进行统计, 结果见表 2。与对照组相比, 脑梗死组 PLT、PDW、PCT 数值较高, 但差异无统计学意义。脑梗死患者 P-LCR、P-LCC 数值高于对照组, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); MPV 低于对照组, 但差异无统计学意义。

2.3 不同脑梗死 CISS 分型的血小板参数

对脑梗死患者的血小板参数进行 CISS 分型统计, 结果见表 3。病例中 LAA 116 例、CS 28 例、PAD 56 例。在 LAA 病例中发现 PLT、PDW、MPV、PCT、P-LCR 和 P-LCC 的数值高于对照组。在 CS 病例中, PLT、PDW、MPV、PCT、P-LCR 和 P-LCC

高于对照组。在 PAD 病例中, PLT、PDW、MPV、PCT 和 P-LCC 的数值高于对照组, 而 P-LCR 的数值低于对照组。

表 1 受试者的一般资料

Table 1 General information of the subject

项目	对照组 (n=200)	脑梗死组 (n=200)	χ^2 or t 值	P 值
性别			1.510	0.210
女性/例	113	136		
男性/例	87	64		
年龄/岁	58.10±9.45	57.05±9.35	0.261	0.051
高血压/例	80	144	0.333	0.085
糖尿病/例	33	56	0.211	0.152
冠心病/例	1	8	0.158	0.422
心房纤颤/例	2	4	0.051	0.317
心律失常/例	1	4	0.166	0.010
肺纤维化/例	1	4	0.159	0.244
吸烟/例	3	28	0.301	0.158
酗酒/例	20	28	0.261	0.109

年龄比较采用双独立样本 t 检验, 其他比较采用 χ^2 检验

two independent sample t test was used for age, χ^2 test was used for other items

表 2 脑梗死患者的血小板参数 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Platelet parameters in patients with ischemic stroke ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	PLT/($\times 10^9 \cdot L^{-1}$)	PDW/%	MPV/fL	PCT/%	P-LCR/%	P-LCC/($\times 10^9 \cdot L^{-1}$)
对照	200	195.00±25.00	12.95±2.41	8.39±1.32	0.19±0.04	21.54±6.68	37.39±15.99
脑梗死	200	217.18±39.07	16.14±0.31	9.44±1.00	0.20±0.04	22.54±6.68	48.79±16.64
χ^2 or t 值		3.56	5.21	7.96	1.84	8.79	2.80
P 值		0.98	0.64	0.08	0.38	0.04	0.00

表 3 不同脑梗死 CISS 分型的血小板参数 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Platelet parameters for different CISS staging of cerebral infarctions ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	PLT/($\times 10^9 \cdot L^{-1}$)	PDW/%	MPV/fL	PCT/%	P-LCR/%	P-LCC/($\times 10^9 \cdot L^{-1}$)
对照	200	195.00±25.00	12.95±2.41	8.39±1.32	0.19±0.04	21.54±6.68	37.39±15.99
LAA 脑梗死	116	214.14±42.38	16.20±0.29	9.57±1.02	0.20±0.04	23.37±6.89	49.10±14.89
LAA vs 对照(P 值)		0.03	0.22	0.66	0.01	0.07	0.54
CS 脑梗死	28	226.00±37.98	16.27±0.31	10.12±0.80	0.23±0.05	26.93±5.42	61.83±19.49
CS vs 对照(P 值)		0.23	0.51	0.09	0.81	0.11	0.41
PAD 脑梗死	56	219.71±30.74	15.96±0.26	8.90±0.73	0.20±0.04	18.95±4.75	42.57±15.35
PAD vs 对照(P 值)		0.36	0.04	0.62	0.42	0.09	0.03

2.4 不同脑梗死患者 CISS 分型的小血小板参数相关性分析

对脑梗死患者的血小板参数进行 CISS 分型, 并对血小板参数进行相关性分析, 见表 4。结果表明, PLT、PDW、MPV 与 CISS 分型呈正相关, 并且 PDW、MPV 的相关性显著。PCT、P-LCR、P-LCC 与 CISS 分型呈负相关, 相关性不显著。

表 4 血小板参数与 CISS 分型相关性 Spearman 分析
Table 4 Spearman analysis of correlation between platelet parameters and CISS typing

血小板参数	CISS	
	相关系数	双测显著性
PLT/($\times 10^9 \cdot L^{-1}$)	0.020	0.847
PDW/%	0.594**	0.000
MPV/fL	0.320**	0.001
PCT/%	-0.042	0.677
P-LCR/%	-0.051	0.616
P-LCC/($\times 10^9 \cdot L^{-1}$)	-0.053	0.602

**在置信度 (双测) 为 0.01 时, 相关性是显著的

**when the confidence (bitemporal) is 0.01, the correlation is significant

3 讨论

常规血小板参数包括 MPV、PLT、PCT、PDW。MPV 能够反映血小板生成与巨核细胞增生情况以及血小板的功能与超微结构状态。PLT 能够对血小板生成、衰亡进行有效显示。PCT 是 MPV 与 PLT 的乘积, 能够反映血小板增多。PDW 反映血小板容积、血小板体积的一致性, 其增大说明血小板体积一致性降低。MPV 是生物学功能指标之一, 参考范围为 7.5~11.5 fL, 其大小与其聚集性、反应性有关, 且较大体积的血小板具有更好的生物学活性。

MPV 作为一个新的独立心血管危险因素, 引起越来越多的关注, 但在脑血管方面的研究较少^[3-7]。此外 P-LCR、P-LCC 存在不同程度的数量变化。大型血小板是直径一般超过 10 μm 的血小板, 其发育成熟度普遍较低。此外, 大型血小板的比率增高, 说明血小板形成小血小板的机制发生障碍, 成熟度明显降低; 反之, 说明血小板的成熟度较高。本研究中发现, 脑梗死患者与对照组人群的血小板参数 P-LCR、P-LCC 具有统计学意义, 说明脑梗死患者的样本中可能存在不同程度的血小板形成机制的异常。而且通常单独的大型血小板比例和数量的变化并无重要的临床意义, 通常需要结合其他检测指

标的结果来进行判断。但是, 对于这两项血小板参数的临床结果与脑梗死的关系目前尚未见报道。

研究结果显示, 脑梗死患者 MPV 高于对照组; 脑梗死患者 MPV 为 9.0 fL 时, 预测急性冠脉综合征的灵敏度为 75%, 特异度为 80%^[11]。本研究中也发现了脑梗死患者 MPV 高于对照组, 但 MPV 在两组间并无统计学差异, 与既往的研究并不完全一致, 可能与患者的样本数量偏少和样本中存在一定的个体性差异有关。PCT 是 MPV 与 PLT 的乘积, 能够反映血小板增多。PLT、MPV 能够作为判断脑梗死的一个有效指标。有研究指出, 血小板的功能与其大小有着较为密切的关系, 血小板平均体积较大时致密体较多, 有较高的活性, 且血小板寿命更长, 黏附力、聚集性也明显增强^[12]。本研究中脑梗死患者 PLT 升高, 提示在脑梗死发生时, 患者的血小板数量升高, 血小板功能变化明显。研究还发现脑梗死患者 PCT 高于对照组。有研究表明, 健康人群 PDW 低于卒中患者, 且轻型卒中患者 PDW 低于重度卒中患者; 脑梗死急性期患者 PDW 高于健康人群, 提示 PDW 可监测脑梗死发生, 且对病情严重程度也有一定判断价值^[13]。通常认为, 大型血小板比率高, 出血或形成血栓的几率升高。本研究中, 脑梗死患者 P-LCR、P-LCC 均高于对照组。结果还表明, 与对照组相比, LAA、CS、PAD 等脑梗死患者的血小板参数基本上呈升高趋势。但 PAD 患者中, P-LCR 出现略有降低的情况, 可能与患者样本采集的时间、测试中仪器的误差和患者样本的个体差异等因素有关。

MPV 越高的血小板, 与肾上腺素、ADP 等激活血小板的物质结合越快, 从而产生更多的血管活性因子、促进凝血的物质, 同时表达更多的黏附分子, 缩短止血时间, 增大栓塞事件的发生率^[14]。MPV 值越大, 血小板产生的血栓素、受体等糖蛋白受体就越多, 趋化、黏附和聚集功能越强。并且血小板体积越大, 血小板因子选择素等活性因子释放越多, 加重血管内皮细胞损伤和炎症反应, 进而促进动脉粥样硬化进展和血栓形成。通常来说, MPV 大的患者常患有高血压、糖尿病、血脂异常等疾病, 将增强血管内皮细胞损伤程度, 导致白细胞介素分泌过多, 刺激骨髓造血细胞产生更多大体积的血小板, 进而加重血栓形成, 提高缺血事件的发生风险。PDW 是反映血小板体积差异性的参数, 反映体积分布范围的指标, 脑梗死患者血小板数量的减少刺

激巨核细胞产生大量新的大血小板,与原先的血小板混合,由于活化血小板体积的变化不同,离散度变大,因此PDW值是升高的^[15]。随着脑梗死进行性加重,患者PLT会被消耗,呈持续降低趋势,进而导致激活PLT的活化程度增加,从而导致MPV、PDW持续升高。

CISS分型有病因诊断,还有发病机制诊断。CISS分型分为LAA(包括主动脉弓和颅内外大动脉粥样硬化)、CS、PAD、OE、UE。在病因诊断中,将主动脉弓粥样硬化归类到大动脉粥样硬化,使其更符合真正的病理改变。将大动脉粥样硬化性梗死的发病机制区分为载体动脉斑块或血栓堵塞穿支、动脉到动脉栓塞或低灌注/栓子除下降及混合型。

在本研究中,采用Spearman简单相关分析和偏相关分析考察血小板参数与CISS分型相关性。结果表明,PLT、PDW、MPV与CISS分型呈正相关,并且PDW、MPV的相关性显著。PCT、P-LCR、P-LCC与CISS分型呈负相关,相关性不显著。此处相关性结果与P-LCR、P-LCC的研究结果有所相悖,可能是由于存在除了P-LCR、P-LCC之外的其他医疗环境或患者差异性因素。这提示P-LCR、P-LCC仍然需要其他参数辅助分型,结合其他临床检查手段和结果来判断急性脑梗死CISS分型。

实际上,姜源等^[16]对血小板参数与急性脑梗死CISS分型的关系进行过相关研究,发现PLT、MPV、PDW、PCT与LAA、PAD关系密切。本研究通过Spearman分析进一步证实了PLT、PDW、MPV与CISS分型呈合理的正相关性,而PCT、P-LCR、P-LCC与CISS分型则呈负相关性。P-LCR、P-LCC需要综合更多的临床和患者因素来考虑。本研究进一步扩充了脑梗死患者血小板参数与脑梗死具有的相关性的临床治疗和检测方向,也可用于预测急性脑梗死病因和发病机制。

综上所述,进行血小板参数与脑梗死及其病因、发病机制的研究将会为血小板参数在临床工作的应用提供参考。血小板参数作为一种简单的、临床易获得的血栓形成的血液标记物,具有广泛的应用前景,可初步作为脑梗死病情预估和预后判断的重要指标。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 张薇,范宇威,高静,等. 脑卒中流行病学调查相关文献复习[J]. 中国临床神经科学, 2014, 22(6): 699-703.
- [2] 蔡烈凤,汪华,张家琼,等. 急性脑梗死患者血小板参数的研究[J]. 医学新知, 2013, 23(5): 341-343.
- [3] 李昭,周月宏,王俊平,等. 缺血性脑梗死与血小板参数相关性的研究[J]. 中国卫生产业, 2014(3c): 154, 156.
- [4] 张江山,鞠晓华,张金彪,等. 缺血性脑卒中患者血小板功能与缺血性血管事件复发的相关性研究[J]. 中华神经科杂志, 2016, 49(6): 451-457.
- [5] 舒文君,杨继鲜,钟莲梅. 血小板在缺血性脑卒中患者中的研究进展[J]. 实用心脑血管病杂志, 2020, 28(2): 108-111.
- [6] 刘耀,吴佳琳,李晓波. 血小板参数与颈动脉粥样硬化性脑梗死关系的研究进展[J]. 实用临床医药杂志, 2019, 23(8): 81-83.
- [7] 陈丽,唐晓磊. 缺血性脑卒中常规凝血试验与血小板参数水平及临床意义[J]. 中国医药导报, 2020, 17(23): 53-56.
- [8] Gao S, Wang Y J, Xu A D, et al. Chinese ischemic stroke subclassification[J]. *Front Neurol*, 2011, 2: 6.
- [9] 武燕,李敏,蔺洪翔,等. 缺血性脑卒中抗血小板治疗的研究进展[J]. 中国全科医学, 2015, 18(23): 2865-2869.
- [10] 中华医学会神经病学分会脑血管病学组急性缺血性脑卒中诊治指南撰写组. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南2010[J]. 中国临床医生, 2010, 2(3): 50-59.
- [11] CURRENT-OASIS 7 Investigators, Mehta S R, Bassand J, et al. Dose comparisons of clopidogrel and aspirin in acute coronary syndromes[J]. *N Engl J Med*, 2010, 363(10): 930-942.
- [12] 温海勋. 研究血小板平均容积在疾病中的变化[J]. 世界最新医学信息文摘: 电子版, 2017, 17(1): 27-28.
- [13] 舒文君,杨继鲜,钟莲梅. 血小板在缺血性脑卒中患者中的研究进展[J]. 实用心脑血管病杂志, 2020, 28(2): 108-111.
- [14] 徐继扬,马莉,汪中强. 急性脑梗死患者血小板膜糖蛋白变化的临床意义[J]. 临床神经病学杂志, 2007, 20(1): 59-60.
- [15] 石磊. 急性脑梗死病情程度与血小板活化、聚集状态的相关性及临床意义[J]. 中国现代药物应用, 2016, 10(3): 24-25.
- [16] 姜源,董玉霞,刘晓楠,等. 血小板参数、NIHSS评分与中国缺血性卒中亚型分型的关系[J]. 中国临床研究, 2014, 27(12): 14-16.

【责任编辑 解学星】