

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2023.08.003  
文章编号: 1005-8982 (2023) 08-0013-05

动脉粥样硬化专题·论著

## 血小板微粒对大动脉粥样硬化型脑梗死 近期预后的预测价值分析\*

吴暖<sup>1</sup>, 夏娜<sup>1</sup>, 胡心荷<sup>2</sup>, 李林林<sup>1</sup>

[青岛市中医医院(青岛市海慈医院) 1. 干部保健科(老年病科), 2. 心血管一科,  
山东 青岛 266033]

**摘要:** **目的** 探讨血小板微粒与大动脉粥样硬化型脑梗死患者近期预后的关系及其预测价值。**方法** 选取2015年7月—2020年11月在青岛市中医医院诊断为大动脉粥样硬化型脑梗死患者152例, 均经治疗后好转出院。根据患者出院后30 d的预后情况, 分为预后不良组(37例)和预后良好组(115例)。比较两组患者的临床资料、血小板微粒、NIHSS及mRS评分; 采用多因素Logistic回归分析预后的影响因素; 采用受试者工作特征(ROC)曲线评估血小板微粒对预后的预测效能; 绘制Kaplan-Meier曲线, 分析血小板微粒与生存时间的关系。**结果** 预后不良组患者的血小板微粒水平、NIHSS评分及mRS评分高于预后良好组; 多因素Logistic回归分析结果显示, 血小板微粒[OR=2.204(95% CI: 1.547, 3.128)]、NIHSS评分[OR=1.784(95% CI: 1.295, 2.436)]及mRS评分[OR=1.133(95% CI: 1.057, 1.206)]与预后不良有关( $P < 0.05$ ); ROC曲线分析结果显示, 血小板微粒预测预后不良的曲线下面积为0.854(95% CI: 0.792, 0.906), 敏感性为0.89(95% CI: 0.71, 0.95), 特异性为0.77(95% CI: 0.63, 0.84); Kaplan-Meier生存曲线显示, 血小板微粒 $\geq$ 中位数组无不良事件生存时间短于血小板微粒 $<$ 中位数组。**结论** 血小板微粒是潜在的判断大动脉粥样硬化型脑梗死患者预后不良的指标, 也是该类患者预后不佳的危险因素。

**关键词:** 大动脉粥样硬化型脑梗死; 血小板微粒; 预后; 危险因素

**中图分类号:** R543.5

**文献标识码:** A

## The value of platelet microparticles in predicting short-term prognosis of patients with cerebral infarction due to large artery atherosclerosis\*

Wu Nuan<sup>1</sup>, Xia Na<sup>1</sup>, Hu Xin-he<sup>2</sup>, Li Lin-lin<sup>1</sup>

[1. Department of Cadre Health Care; 2. Department of Cardiovascular Medicine; Qingdao Traditional Chinese Medicine Hospital (Haici Hospital), Qingdao, Shandong 266033, China]

**Abstract: Objective** To investigate the value of platelet microparticles in predicting short-term prognosis of patients with cerebral infarction due to large artery atherosclerosis. **Methods** 152 patients with cerebral infarction due to large artery atherosclerosis in Qingdao Traditional Chinese Medicine Hospital from July 2015 to November 2020 were enrolled in this study, and all of them were discharged with improved conditions after treatment. According to the prognosis of patients 30 days after discharge, they were divided into the poor prognosis group ( $n = 37$ ) and the good prognosis group ( $n = 115$ ). Clinical characteristics, platelet microparticles, and National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) and Modified Rankin Scale (mRS) scores were compared between the two groups.

收稿日期: 2022-07-22

\* 基金项目: 山东省自然科学基金面上项目(No: ZR202103030420)

[通信作者] 李林林, E-mail: 15965965679@163.com; Tel: 15965965679

The multivariable Logistic regression analysis was performed to determine prognostic indicators. The receiver operating characteristic (ROC) curve was used to assess the value of platelet microparticles for predicting the prognosis, while Kaplan-Meier survival analysis was performed to investigate the relationship between platelet microparticles and the prognosis. **Results** The levels of platelet microparticles, NIHSS scores and mRS scores of patients with poor prognosis were significantly higher than those of patients with good prognosis. Multivariable Logistic regression analysis found that platelet microparticles [ $\hat{OR} = 2.204$  (95% CI: 1.547, 3.128)], NIHSS scores [ $\hat{OR} = 1.784$  (95% CI: 1.295, 2.436)] and mRS scores [ $\hat{OR} = 1.133$  (95% CI: 1.057, 1.206)] were associated with poor prognosis ( $P < 0.05$ ). As demonstrated by ROC curve analysis, the area under the ROC curve (AUC) of platelet microparticles for predicting the poor prognosis was 0.854 (95% CI: 0.792, 0.906), with the sensitivity being 0.89 (95% CI: 0.71, 0.95) and the specificity being 0.77 (95% CI: 0.63, 0.84). Kaplan-Meier survival analysis showed that event-free survival time was shorter in patients with the level of platelet microparticles above the median. **Conclusions** Platelet microparticles are a potential clinical indicator, as well as a risk factor, of poor prognosis in patients with cerebral infarction due to large artery atherosclerosis.

**Keywords:** cerebral infarction due to large artery atherosclerosis; platelet microparticles; prognosis; risk factor

大动脉粥样硬化型脑梗死是目前临床研究焦点, 具备高致残率和致死率, 对患者临床预后极为不利, 识别和预测高危大动脉粥样硬化型脑梗死, 及早干预, 对预防卒中中再发及临床预后至关重要<sup>[1]</sup>。大动脉粥样硬化型脑梗死是由于多种原因所致大脑血液供应障碍, 引起脑组织持续缺血缺氧坏死, 主要病理基础是动脉粥样硬化基础上形成血栓<sup>[2]</sup>。在动脉粥样硬化(Atherosclerosis, AS)的发生发展中, 血小板及血小板微粒发挥重要作用, 被激活后的血小板和血小板微粒通过调节免疫细胞上调炎性介质生成及释放, 促进血管内皮细胞增生、活化释放产生细胞间黏附分子-1及炎症因子(IL-1、IL-6等), 加速AS进展<sup>[3]</sup>, 同时血小板微粒磷脂表面阴离子和组织因子参与血栓形成<sup>[2]</sup>。以上均说明, 血小板微粒通过AS及血栓形成, 参与心脑血管疾病, 如心房颤动血栓事件<sup>[4]</sup>及卒中<sup>[2]</sup>。但目前关于血小板微粒对大动脉粥样硬化型脑梗死患者临床预后影响的研究较少。本研究拟通过探讨两者的关系, 为临床尽早识别高危脑梗死提供理论依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取2015年7月—2020年11月青岛市中医医院老年病科明确诊断为大动脉粥样硬化型脑梗死患者152例。其中, 男性83例, 女性69例; 年龄51~82岁, 平均(53.74±6.33)岁。脑梗死诊断标准依据《中国急性缺血性脑卒中诊治指南2018》<sup>[5]</sup>。纳

入标准<sup>[6]</sup>: ①根据TOAST分型, 明确为大动脉粥样硬化型脑梗死; ②起病48 h以内; ③存在神经功能缺损表现, 如感觉缺失、肢体功能障碍等; ④有明确病灶的影像学证据; ⑤首次发病。排除标准: ①近期存在脑外伤病史; ②无法耐受药物治疗; ③合并如肿瘤、肝肾功能终末期等疾病; ④拒绝入组。根据患者在院期间电子病历系统收集临床基线资料, 根据患者出院30 d的预后分为预后不良组和预后良好组, 分别为37和115例。两组患者的年龄、高血压、高血脂、糖尿病及吸烟等比较, 差异无统计学意义( $P > 0.05$ ), 具有可比性。

### 1.2 方法

**1.2.1 检测实验室指标** 所有患者入院后抽取静脉血, 检测低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、血小板计数(PLT)、血小板体积分布宽度(PDW)及平均血小板体积(MPV)。

**1.2.2 定量分析血小板微粒** 采集所有患者的外周静脉血5 mL至抗凝管中, 110 r/min离心15 min, 抽取上清液分装至EP管中, 获得富血小板血浆(PRP)。将PRP以710 r/min离心15 min后提取血小板沉淀, 应用CGS缓冲液冲洗血小板沉淀, 采用Tyrode's缓冲液将血小板浓度调整为 $3 \times 10^9/L$ 备用。调整至规定浓度的血小板中加入腺苷二磷酸放置在37℃环境中孵育10 min, 激活血小板生成血小板微粒后以710 r/min离心15 min收集富含血小板微粒的上清液, 滤过去除残留血小板。同时, 将标本以25 000 r/min离心60 min, 取上清液作为阴性对照组, 通过Annexin V-APC荧光抗体用流式细胞

仪检测血小板微粒<sup>[7]</sup>。

### 1.2.3 美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分

包括语言、运动功能、感觉功能、意识、视野及眼外肌运动等15项内容,总分0~42分,NIHSS评分越高,病情越重<sup>[8]</sup>。

### 1.2.4 预后评价 应用改良 Rankin 量表(mRS)评价

患者出院30d的预后。该量表0~5分<sup>[9]</sup>:0分,无症状;1分,存在症状但无残障,对所从事工作及生活无影响;2分,轻度残障,无法完全处理既往从事活动,日常生活不需帮助;3分,中度残障,除行走活动外需要他人协助;4分,重度残障,日常生活均需他人协助;5分,严重残障,持续卧床,需他人全程护理照顾。其中,预后不良定义为5分 $\leq$ mRS $\leq$ 3分及死亡<sup>[10]</sup>。预后良好组患者115例,预后不良组患者37例,无死亡。

### 1.3 统计学方法

数据分析采用SPSS 13.0统计软件,计量资料以均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,比较采用 $t$ 检验;计数资料以构成比或率(%)表示,比较用 $\chi^2$ 检验;绘制受试者工作特征(ROC)曲线;Kaplan-Meier法绘

制生存曲线,比较用Log rank  $\chi^2$ 检验;影响因素的分析用多因素Logistic回归模型。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组患者临床资料比较

两组患者的NIHSS评分、mRS评分、MPV、LDL-C、PLT、血小板微粒比较,经 $t$ 检验,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),预后不良组高于预后良好组。见表1。

### 2.2 大动脉粥样硬化型脑梗死预后影响因素的多因素 Logistic 回归分析

以预后作为因变量(预后良好=0,预后不良=1),以血小板微粒、NIHSS评分、mRS评分、MPV及PLT作为自变量(取实测值),进行多因素Logistic回归分析,结果显示:血小板微粒[OR=2.204(95% CI: 1.547, 3.128)]、NIHSS评分[OR=1.784(95% CI: 1.295, 2.436)]及mRS评分[OR=1.133(95% CI: 1.057, 1.206)]是大动脉粥样硬化型脑梗死预后不良的危险因素( $P < 0.05$ )。见表2。

表1 两组患者的临床资料比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	<i>n</i>	NIHSS评分	mRS评分	MPV/fL	LDL-C/(mmol/L)	PLT/( $\times 10^9/L$ )	血小板微粒/( $\times 10^9/L$ )
预后不良组	37	14.51 $\pm$ 3.62	3.52 $\pm$ 1.02	12.53 $\pm$ 3.81	3.26 $\pm$ 0.57	151.15 $\pm$ 20.16	9.98 $\pm$ 3.17
预后良好组	115	10.77 $\pm$ 4.52	1.28 $\pm$ 0.55	10.74 $\pm$ 2.62	2.51 $\pm$ 0.28	137.29 $\pm$ 32.52	8.47 $\pm$ 2.64
<i>t</i> 值		4.579	17.114	3.211	10.699	2.256	2.878
<i>P</i> 值		0.000	0.000	0.000	0.000	0.026	0.005

表2 大动脉粥样硬化型脑梗死预后影响因素的多因素 Logistic 回归分析参数

自变量	<i>b</i>	<i>S<sub>b</sub></i>	Wald $\chi^2$	OR	95% CI		<i>P</i> 值
					下限	上限	
血小板微粒	0.793	0.182	19.424	2.204	1.547	3.128	0.000
NIHSS评分	0.572	0.159	13.081	1.784	1.295	2.436	0.000
mRS评分	0.124	0.027	14.696	1.133	1.057	1.206	0.000
MPV	0.019	0.011	1.254	1.184	1.092	1.443	0.065
PLT	0.013	0.012	0.353	1.012	0.986	1.017	0.557

### 2.3 血小板微粒对大动脉粥样硬化型脑梗死患者预后不良的预测效能

ROC曲线分析结果显示,血小板微粒预测大动脉粥样硬化型脑梗死患者预后不良的曲线下面积(AUC)为0.854(95% CI: 0.792, 0.906),敏

感性为0.893(95% CI: 0.706, 0.954),特异性为0.778(95% CI: 0.629, 0.833)。见图1。

### 2.4 血小板微粒与大动脉粥样硬化型脑梗死患者预后的关系

以血小板微粒中位数为界(血小板微粒中位数=

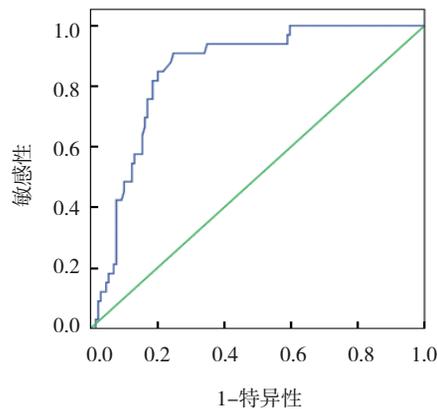


图1 血小板微粒预测大动脉粥样硬化型脑梗死预后不良的ROC曲线

9.64 × 10<sup>9</sup>/L), 将大动脉粥样硬化型脑梗死患者分为血小板微粒≥中位数组及血小板微粒<中位数组, Kaplan-Meier生存曲线结果显示, 血小板微粒≥中位数组患者无不良事件生存时间短于血小板微粒<中位数组, 差异有统计学意义( $\chi^2=3.423, P=0.029$ )。见图2。

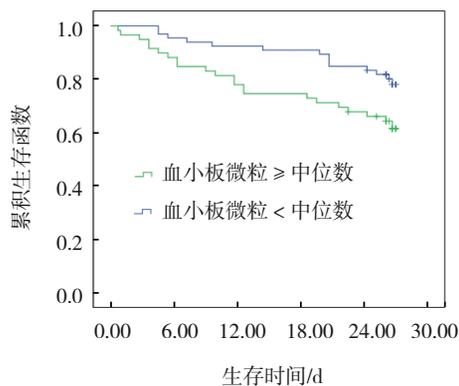


图2 不同血小板微粒大动脉粥样硬化型脑梗死患者的Kaplan-Meier生存曲线

### 3 讨论

真核细胞在活化或凋亡过程中释放细胞微粒至外周循环, 参与机体各种病理生理过程, 根据细胞来源分为血小板源性、白细胞源性及红细胞源性等多个类型<sup>[11]</sup>, 参与了动脉粥样硬化斑块的形成、发展、破裂及血栓形成等。已有研究证实, 多种微粒成分参与组织缺血过程: 如动物实验<sup>[12]</sup>发现, 红细胞微粒(RMP)表达上调导致血管闭塞病变, 同时RMP持续升高状态下血管闭塞持续时间延长, 脑缺血损伤加重, RMP是潜在的加重组织缺血如脑卒中的因素, RMP水平越高, 脑梗死病

情越重, 临床预后越差。血液循环中血小板微粒表达增加是脑梗死发生的重要独立危险因素, 一方面血小板微粒启动凝血, 促进血栓形成, 另一方面血小板微粒上调炎性介质表达, 促进白细胞、中性粒细胞对血管内皮细胞的黏附, 加重动脉粥样硬化, 两方面协同作用参与脑梗死<sup>[13]</sup>, 增加脑梗死风险, 但针对血小板微粒与大动脉粥样硬化性脑梗死患者近期预后的关系尚不明了。

本研究发现, 预后不良的大动脉粥样硬化型脑梗死患者的血小板微粒显著高于预后良好患者, 这说明, 血小板微粒增加与大动脉粥样硬化型脑梗死预后不良有关; 既往有研究<sup>[13]</sup>指出, 血小板减少性紫癜合并脑梗死的患者循环血小板微粒明显升高, 这与血小板破坏有关, 同时, 经激素及抗血小板等治疗后, 随着脑梗死症状的好转, 血小板微粒下降, 而减药后, 血小板微粒出现反跳, 患者症状恶化, 说明血小板微粒是潜在地反映病情的指标。本研究同样发现, 血小板微粒是大动脉粥样硬化型脑梗死患者预后不良的影响因素, 但本研究未进一步分析血小板微粒与客观反映大动脉粥样硬化型脑梗死患者预后的指标如NIHSS、mRS评分的相关性; 本研究ROC曲线分析结果显示, 血小板微粒预测预后不良的AUC为0.854(95% CI: 0.792, 0.906); Kaplan-Meier生存曲线结果显示, 血小板微粒≥中位数组无不良事件生存时间显著短于血小板微粒<中位数组; 以上结果均提示血小板微粒可以作为预测大动脉粥样硬化型脑梗死患者预后不良的临床指标。

综上所述, 血小板微粒是潜在的评估大动脉粥样硬化型脑梗死患者病情及临床近期预后的指标。

### 参考文献:

- [1] 李桃艳, 李力, 刘雅, 等. 大动脉粥样硬化性脑梗死发病特点及病情恶化的影响因素[J]. 脑与神经疾病杂志, 2022, 30(5): 307-313.
- [2] 陈灵芝, 王庆广, 杜春艳, 等. 替格瑞洛改善大动脉粥样硬化性脑梗死患者氯吡格雷抵抗的研究[J]. 中国医刊, 2021, 56(7): 761-764.
- [3] 李超, 戴敏. 不同细胞来源的外泌体在动脉粥样硬化中的研究进展[J]. 中国药理学通报, 2017, 33(1): 27-32.
- [4] LENART-MIGDALSKA A, DRABIK L, KAŻNICA-WIATR M, et al. Flow cytometric assessment of endothelial and platelet

- microparticles in patients with atrial fibrillation treated with dabigatran[J]. Clin Appl Thromb Hemost, 2020, 26: 1076029620972467.
- [5] 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. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018[J]. 中华神经科杂志, 2018, 51(9): 666-682.
- [6] 武晓玲, 郝智军, 杨金水, 等. 同型半胱氨酸水平与急性脑梗死 TOAST 分型及颈动脉斑块稳定性的相关性分析[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2019, 21(12): 1249-1252.
- [7] 贝俊杰, 雷灵亮, 赵芬, 等. 血小板微粒通过激活单核细胞 HIF-1 $\alpha$  促进血管生成的作用[J]. 中国病理生理杂志, 2019, 35(10): 1769-1775.
- [8] 车静, 蔡耘, 刘娜, 等. 急性脑梗死患者血糖波动与 NIHSS 评分、mRS 评分及血清炎症因子水平的相关性研究[J]. 老年医学与保健, 2022, 28(1): 92-97.
- [9] van SWIETEN J C, KOUDSTAAL P J, VISSER M C, et al. Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients[J]. Stroke, 1988, 19(5): 604-607.
- [10] 丁帅, 周霞, 孙中武. 脑白质病变与急性脑梗死患者近期预后的关系[J]. 山东医药, 2016, 56(37): 47-49.
- [11] 张喆婷, 徐新, 张社兵. 红细胞微粒与深静脉血栓形成关系的研究进展[J]. 中国心血管病研究, 2018, 16(2): 104-108.
- [12] CAMUS S M, de MORAES J A, BONNIN P, et al. Circulating cell membrane microparticles transfer heme to endothelial cells and trigger vasoocclusions in sickle cell disease[J]. Blood, 2015, 125(24): 3805-3814.
- [13] 刘文静, 张惠敏, 姜文娟, 等. 1 例原发性血小板减少性紫癜合并急性脑梗死病例的回顾分析[J]. 中国医科大学学报, 2016, 45(10): 942-944.

(张蕾 编辑)

**本文引用格式:** 吴暖, 夏娜, 胡心荷, 等. 血小板微粒对大动脉粥样硬化型脑梗死近期预后的预测价值分析[J]. 中国现代医学杂志, 2023, 33(8): 13-17.

**Cite this article as:** WU N, XIA N, HU X H, et al. The value of platelet microparticles in predicting short-term prognosis of patients with cerebral infarction due to large artery atherosclerosis[J]. China Journal of Modern Medicine, 2023, 33(8): 13-17.