

# 阿替普酶溶栓后纤维蛋白降解产物、D-二聚体、血小板与中性粒细胞比值水平对急性脑梗死预后预测价值

王宝伟<sup>1,2</sup> 刘传敏<sup>3</sup> 李卓坤<sup>2</sup> 杨海燕<sup>4</sup>

<sup>1</sup> 山东第二医科大学, 山东潍坊 261053; <sup>2</sup> 同济大学附属东方医院胶州医院急诊科, 山东青岛 266300; <sup>3</sup> 青岛市胶州中心医院重症医学科, 山东青岛 266300; <sup>4</sup> 烟台市烟台山医院急诊科, 山东烟台 264003



**摘要** 目的:分析急性脑梗死(ACI)阿替普酶溶栓后纤维蛋白降解产物(FDP)、D-二聚体(D-D)、血小板与中性粒细胞比值(PNR)变化,探讨其对病情转归的预测价值。方法:选取收治的 100 例 ACI 患者,根据阿替普酶溶栓后 30 d 病情转归情况分为不良组(33 例)和良好组(67 例)。比较 2 组基线资料及溶栓前、溶栓 24 h 后 FDP、D-D 及 PNR 变化。分析 FDP、D-D、PNR 与改良 Rankin 量表(mRS)评分的相关性。评价溶栓后 24 h FDP、D-D、PNR 对溶栓后 30 d 病情转归的预测效能。结果:与本组溶栓前比较,溶栓 24 h 后不良组 FDP、D-D 升高,PNR 降低( $P$  均  $< 0.05$ );不良组溶栓前和溶栓 24 h 后 FDP、D-D 高于良好组,PNR 低于良好组( $P$  均  $< 0.05$ )。溶栓前、溶栓后 24 h FDP、D-D 与 mRS 评分呈正相关( $r_{\text{溶栓前}} = 0.720, 0.853, P$  均  $< 0.001$ ;  $r_{\text{溶栓后 24 h}} = 0.808, 0.911, P$  均  $< 0.001$ ),PNR 与 mRS 评分呈负相关( $r_{\text{溶栓前}} = -0.784, P < 0.001$ ;  $r_{\text{溶栓后 24 h}} = -0.855, P < 0.001$ ),且溶栓后 24 h 相关性更高( $P < 0.05$ );偏相关性分析显示,排除其他混杂变量后,溶栓后 24 h FDP、D-D、PNR 与 mRS 评分的相关性仍存在(偏相关性系数  $= 0.800, 0.897, -0.836, P$  均  $< 0.001$ );多因素 Logistic 回归分析显示,校正了年龄、发病至就诊时间后,FDP、D-D、PNR 仍是 ACI 病情转归的独立相关影响因素( $P$  均  $< 0.05$ );溶栓后 24 h FDP、D-D、PNR 单项及三项联合预测溶栓后 30 d 病情转归不良的 AUC 分别为 0.744、0.809、0.835、0.902。结论:ACI 患者阿替普酶溶栓后联合 FDP、D-D、PNR 水平对病情转归判断有指导意义。

**关键词** 急性脑梗死;阿替普酶;纤维蛋白降解产物;D-二聚体;血小板;中性粒细胞;病情转归;预测  
**中图分类号** R743.33 **文献标识码** A **DOI** 10.11768/nkjwzzzz20250305

**The predictive value of fibrin degradation products, D-dimer, and platelet-to-neutrophil ratio levels after alteplase thrombolysis for the prognosis of acute cerebral infarction** WANG Bao-wei<sup>1,2</sup>, LIU Chuan-min<sup>3</sup>, LI Zhuo-kun<sup>2</sup>, YANG Hai-yan<sup>4</sup>. <sup>1</sup>Shandong Second Medical University, Shandong Weifang 261053, China; <sup>2</sup>Department of Emergency, Jiaozhou Hospital, Dongfang Hospital Affiliated to Tongji University, Shandong Qingdao 266300, China; <sup>3</sup>Department of Critical Care Medicine, Qindao Jiaozhou Central Hospital, Shandong Qingdao 266300, China; <sup>4</sup>Department of Emergency, Yantai Mountain Hospital, Shandong Yantai 264003, China

Corresponding author: YANG Hai-yan, E-mail: haixing\_ok@163.com

**Abstract** Objective: To analyze the changes of fibrin degradation products (FDP), D-Dimer (D-D) and platelet neutrophil ratio (PNR) after alteplase thrombolysis in patients with acute cerebral infarction (ACI), and to explore its predictive value for the disease outcome. Methods: A total of 100 patients with ACI treated in our hospital were selected and assigned to a poor prognosis group (33 cases) and a good prognosis group (67 cases) according to the disease outcome after alteplase thrombolytic therapy. The baseline data and the changes of FDP, D-D and PNR before and 24 h after thrombolysis were compared between the two groups. The correlation between FDP, D-D, PNR and mRS scores was analyzed. The predictive efficacy of FDP, D-D and PNR at 24 h after thrombolysis on the disease outcome at 30 d after thrombolysis was evaluated. Results: Compared with those before thrombolysis, FDP and D-D increased and PNR decreased in the poor prognosis group at 24 h after thrombolysis (both  $P < 0.05$ ); the FDP and D-D in the poor prognosis group were higher than those in the good prognosis group before and 24 h after thrombolysis, and the PNR was lower than that of the good prognosis group (both  $P < 0.05$ ). Before and 24 h after thrombolysis, FDP, D-D, and mRS scores were positively correlated ( $r_{\text{before thrombolysis}} = 0.720, 0.853$ , all  $P < 0.001$ ;  $r_{24 \text{ h after thrombolysis}} = 0.808, 0.911$ , all  $P < 0.001$ ), PNR was negatively correlated with mRS score ( $r_{\text{before thrombolysis}} = -0.784, P < 0.001$ ;  $r_{24 \text{ h after thrombolysis}} = -0.855, P < 0.001$ ), and the correlation was even higher at 24 h after thrombolysis ( $P < 0.05$ ). Partial correlation analysis showed that after excluding other

confounding variables, the correlation between FDP, D-D, PNR at 24 h after thrombolysis and mRS scores still existed (partial correlation coefficients = 0.800, 0.897, -0.836, all  $P < 0.001$ ). Multivariate Logistic regression analysis showed that after adjusting for age and the time from onset to treatment, FDP, D-D, and PNR were still independent factors associated with the prognosis of ACI (all  $P < 0.05$ ); the AUC of FDP, D-D, PNR, and their combination for predicting poor disease outcome at 30 th day after thrombolysis were 0.744, 0.809, 0.835, and 0.902, respectively. Conclusion: FDP, D-D and PNR after alteplase thrombolysis in ACI patients are closely related to the disease outcome, and they have certain predictive value for the disease outcome, and the combined detection of their levels has guiding significance for the disease outcome judgment and treatment decision.

**Key words** Acute cerebral infarction; Alteplase; Fibrin degradation products; D-dimer; Platelets; Neutrophils; Disease outcome; Prediction

急性脑梗死(acute cerebral infarction, ACI)发病率约占急性脑血管疾病的 70%,致残率、病死率较高<sup>[1]</sup>。临床常采用阿替普酶溶栓治疗,可恢复局部缺氧组织供血,但治疗具有时间依赖性,部分患者病情转归不良<sup>[2-3]</sup>。纤维蛋白原、纤维蛋白单体、不稳定交联纤维蛋白等降解产物称为纤维蛋白降解产物(fibrin degradation products, FDP),可用于预测脑梗死患者预后<sup>[4]</sup>。D-二聚体(D-Dimer, D-D)反映凝血纤溶状态,可评价 ACI 患者溶栓疗效<sup>[5]</sup>。血小板与中性粒细胞比值(platelet-to-neutrophil ratio, PNR)可综合反映血栓形成和炎症反应<sup>[6]</sup>。本研究探讨 ACI 患者阿替普酶溶栓后 FDP、D-D、PNR 水平对 ACI 病情转归的预测价值。

## 资料与方法

1. 一般资料:选取 2021 年 3 月-2023 年 2 月同济大学附属东方医院胶州医院收治的 100 例 ACI 患者,根据阿替普酶溶栓后 30 d 病情转归情况分为不良组(33 例)与良好组(67 例)。纳入标准:①根据中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018<sup>[7]</sup>确诊为 ACI,且经头颅 CT 或 MRI 等确诊;②首次确诊;③符合阿替普酶溶栓治疗指征;④局部神经功能缺失;⑤无血液性疾病;⑥既往无脑出血病史者。排除标准:①复发性脑梗死或心源性脑梗死者;②出血性脑卒中或具有出血倾向者;③伴有严重心、肾等重要器官功能障碍者;④近 1 个月内有急慢性感染病史或手术史者;⑤合并内分泌疾病者;⑥出血、外伤等原因所致 ACI;⑦长期使用抗炎药物或免疫抑制剂等药物。本研究经医院伦理委员会批准(批号:2022-02-029),患者或家属均知情并签署同意书。

### 2. 方法:

(1)治疗方案与病情转归:研究对象予以注射阿替普酶(德国勃林格殷格翰公司,国药准字 S20110052,规格:50 mg)进行溶栓治疗,剂量按照

0.9 mg/kg,最大剂量为 90 mg,先静脉推注总剂量的 10%,剩余剂量在 60 min 内采用静脉滴注,同时予以调脂、稳定动脉硬化斑块、神经保护剂、维持水电解质平衡等治疗,静脉溶栓治疗 24 h 后复查头颅 CT。病情转归<sup>[8]</sup>:依据改良 Rankin 量表(modified rankin scale, mRS)评分将 mRS > 2 分为转归不良, mRS ≤ 2 分为转归良好。

(2)检测血浆 FDP、D-D、PNR 水平:2 组分别于溶栓前、溶栓 24 h 后采集空腹外周静脉血 5 mL,置于含有枸橼酸钠抗凝试管内,以 3 000 转/min 离心 15 min,离心半径 8 cm 分离血浆,采用胶乳免疫比浊法检测 D-D、FDP 水平(购自上海博研生物公司),采用 sysmex/XN2800 全自动血细胞分析仪(日本希森美康公司)检测血小板、中性粒细胞计数,并计算 PNR。

(3)临床资料收集:通过病历收集患者临床资料,包括年龄、性别、体质量指数、糖尿病、高血压、冠心病、高脂血症、吸烟、饮酒、发病前用药、病因分型、入院时美国国立卫生研究院卒中量表(national institutes of health stroke scale, NIHSS)评分,其中 NIHSS 评分总分 42 分,得分与神经功能缺损程度呈正相关<sup>[9]</sup>。

3. 观察指标:①比较 2 组溶栓前、溶栓 24 h 后 FDP、D-D、PNR 变化,并分析其与 mRS 评分相关性。②偏相关性分析溶栓后 24 h FDP、D-D、PNR 与 mRS 评分相关性。③溶栓后 24 h FDP、D-D、PNR 单项及三项联合检测对溶栓后 30 d 病情转归的预测价值。

4. 统计学分析:采用 SPSS 26.0 统计学软件,计量资料经 K-S 进行拟合优度检验,levene 法进行方差齐性检验,均符合正态分布、方差齐性以( $\bar{x} \pm s$ )表示,采用独立样本  $t$  检验;计数资料以百分数(%)表示,采用  $\chi^2$  检验;Pearson 分析 FDP、D-D、PNR 与 mRS 评分相关性;偏相关性分析溶栓后 24 h FDP、D-D、PNR 与 mRS 评分相关性;多因素 Logistic 回归分析 ACI 病情转归的影响因素;采用 MedCalc 18.2 软件绘制受试者工作特征(receiver operating characteristic,

ROC)曲线,不同方案曲线下面积( area under the curve,AUC)比较采用 DeLong 检验。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

结 果

1. 2 组基线资料:不良组年龄大于良好组,发病至就诊时间晚于良好组( $P < 0.05$ ),见表 1。其余

基线资料比较,差异无统计学意义( $P$  均  $> 0.05$ ,见附表 1,扫描文前二维码查看全文及附件)。

2. 2 组溶栓前后 FDP、D-D、PNR 变化:与本组溶栓前比较,溶栓 24 h 后不良组 FDP、D-D 升高,PNR 降低( $P$  均  $< 0.05$ );不良组溶栓前和溶栓 24 h 后 FDP、D-D 高于良好组,PNR 低于良好组( $P$  均  $< 0.05$ ),见表 2。

表 1 2 组基线资料比较( $\bar{x} \pm s$ )

| 项目         | 不良组( $n=33$ )    | 良好组( $n=67$ )    | $t/\chi^2$ 值 | $P$ 值 |
|------------|------------------|------------------|--------------|-------|
| 年龄(岁)      | $68.51 \pm 4.18$ | $64.25 \pm 6.00$ | 3.660        | 0.000 |
| 发病至就诊时间(h) | $4.01 \pm 0.15$  | $3.53 \pm 0.30$  | 8.658        | 0.000 |

表 2 2 组溶栓前后 FDP、D-D、PNR 变化比较( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别    | 例  | FDP(mg/L)          |                    | D-D( $\mu\text{g/L}$ ) |                        | PNR                 |                     |
|-------|----|--------------------|--------------------|------------------------|------------------------|---------------------|---------------------|
|       |    | 溶栓前                | 溶栓 24h 后           | 溶栓前                    | 溶栓 24h 后               | 溶栓前                 | 溶栓 24h 后            |
| 不良组   | 33 | $8.27 \pm 0.55$    | $10.33 \pm 2.39^*$ | $1057.28 \pm 266.71$   | $1193.57 \pm 240.25^*$ | $36.22 \pm 7.58$    | $32.50 \pm 9.34^*$  |
| 良好组   | 67 | $7.15 \pm 1.09^\#$ | $7.48 \pm 1.73^\#$ | $805.81 \pm 239.52^\#$ | $801.03 \pm 212.63^\#$ | $43.00 \pm 5.69^\#$ | $42.57 \pm 6.05^\#$ |
| $t$ 值 |    | 5.555              | 6.803              | 4.754                  | 8.313                  | 5.005               | 6.496               |
| $P$ 值 |    | 0.000              | 0.000              | 0.000                  | 0.000                  | 0.000               | 0.000               |

注:与本组溶栓前比较,\* $P < 0.05$ ;与不良组比较,# $P < 0.05$

3. FDP、D-D、PNR 与 mRS 评分关系的相关性分析:Pearson 相关性分析,溶栓前、溶栓后 24 h FDP、D-D 与 mRS 评分呈正相关,而 PNR 与 mRS 评分呈负相关( $P$  均  $< 0.05$ );且溶栓后 24 h 各因子的相关性更明显,见表 3。

表 3 FDP、D-D、PNR 与 mRS 评分关系的相关性分析

| 指标  | 溶栓前    |           | 溶栓后 24h |           |
|-----|--------|-----------|---------|-----------|
|     | $r$ 值  | $P$ 值     | $r$ 值   | $P$ 值     |
| FDP | 0.720  | $< 0.001$ | 0.808   | $< 0.001$ |
| D-D | 0.853  | $< 0.001$ | 0.911   | $< 0.001$ |
| PNR | -0.784 | $< 0.001$ | -0.855  | $< 0.001$ |

4. 溶栓后 24 h FDP、D-D、PNR 与 mRS 评分关系的偏相关性分析:排除混杂变量[年龄、发病至就诊时间( $P < 0.05$ )]后,行偏相关性分析发现,溶栓后 24 h FDP、D-D 与 mRS 评分呈正相关,PNR 与 mRS 呈负相关( $P$  均  $< 0.05$ ),见表 4。

表 4 溶栓后 24 h FDP、D-D、PNR 与 mRS 评分的偏相关性分析

| 变量  | 偏相关性系数 | 95% $CI$      | $P$ 值     |
|-----|--------|---------------|-----------|
| FDP | 0.800  | 0.684 ~ 0.902 | $< 0.001$ |
| D-D | 0.897  | 0.755 ~ 0.928 | $< 0.001$ |
| PNR | -0.836 | 0.763 ~ 0.885 | $< 0.001$ |

5. 溶栓后 30 d 病情转归情况的多因素分析:以 ACI 病情转归为因变量(良好 = 0,不良 = 1),FDP、D-D、PNR 为自变量(按实测值赋值),溶栓后 30 d

病情转归情况的多因素 Logistic 回归分析显示,校正了年龄、发病至就诊时间后,FDP、D-D、PNR 仍是 ACI 病情转归的独立相关影响因素( $P$  均  $< 0.05$ ),见表 5。

6. 溶栓后 24 h FDP、D-D、PNR 单独及三项联合检测对溶栓后 30 d 病情转归的预测作用:溶栓后 24 h FDP、D-D、PNR 预测溶栓后 30 d 病情转归不良的 AUC 分别为 0.744、0.809、0.835,其中 PNR 的敏感度最高,D-D 的特异性最高,见图 1、表 6。绘制三项联合检测溶栓后 24 h FDP、D-D、PNR 的拟合曲线显示,其 AUC 为 0.902(95%  $CI$ :0.826 ~ 0.952),敏感度为 81.82%,特异性为 89.55% ( $P < 0.05$ ),见图 2。

讨 论

ACI 发病机制可能与血液动力学紊乱、炎症反应、氧化损伤、神经细胞凋亡、动脉粥样硬化等有关,血小板可粘附于血管损伤部位,增加凝血酶生成量,促进凝血发生,活化的血小板与炎症部位的内皮细胞相互作用,引发血管炎症反应,促使动脉粥样硬化形成<sup>[10,11]</sup>。本研究中转归不良者 33 例(33.00%),高于既往研究报道 22.17%<sup>[12]</sup>,阿替普酶溶栓治疗期间需采用相关指标预判其病情转归情况,有利于调整治疗方案,促进病情转归良好。

表 5 ACI 病情转归的多因素分析

| 影响因素 | $\beta$ 值 | SE 值  | Wald $\chi^2$ 值 | OR    | 95% CI |       | P 值    |
|------|-----------|-------|-----------------|-------|--------|-------|--------|
|      |           |       |                 |       | 下限     | 上限    |        |
| FDP  | 0.165     | 0.059 | 7.796           | 1.179 | 1.026  | 1.355 | 0.019  |
| D-D  | 0.297     | 0.078 | 14.519          | 1.346 | 1.113  | 1.628 | <0.001 |
| PNR  | -0.584    | 0.155 | 14.216          | 0.557 | 0.366  | 0.849 | <0.001 |
| 常数项  | -1.153    | 0.258 | 19.959          | 0.316 | -      | -     | <0.001 |

注：“-”代表无数值

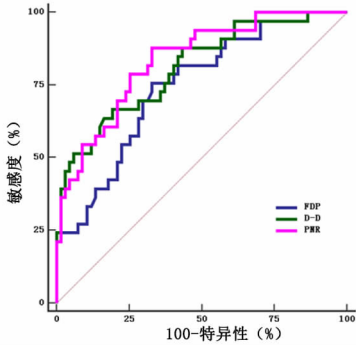


图 1 溶栓后 24 h FDP、D-D、PNR 对溶栓后 30 d 病情转归的预测曲线

凝血过程中凝血酶水解纤维蛋白原,促使纤维蛋白肽 A、B 释放,在凝血因子、钙离子作用下,促使不溶性稳定的 FDP 形成,水平升高表明机体存在纤溶亢进,血液处于高凝状态,引起脑组织缺血或缺氧,与脑梗死严重程度呈正相关,促使巨噬细胞释放炎症因子,参与动脉粥样硬化斑块形成过程<sup>[13,14]</sup>。本研究显示,不良组溶栓前、溶栓 24 h 后 FDP 水平高于良好组,且不良组溶栓 24 h 后 FDP 水平高于溶栓前。可能因为病情转归不良者脑组织缺血缺氧程度较为严重,纤溶酶原激活物抑制剂-1 生成量较多,血液黏稠度升高,导致 FDP 水平升高。Sun 等<sup>[15]</sup>研究表明溶栓治疗前后 FDP 水平升高,与血凝状态有关。Ezaki 等<sup>[16]</sup>发现 FDP 与血栓性疾病患者预后相关。本研究中溶栓前、溶栓后 24 h FDP 与 mRS 评分呈正相关,且排除了混杂变量后,溶栓后 24 h FDP 与 mRS 评分仍存在相关性,提示溶栓治疗中 FDP 水平与病情转归有关。推测可能是 FDP 包含多个蛋白小体,可介导血小板粘附、聚集,促进血栓形成,可诱导平滑肌细胞增殖并向内膜迁移,促进动脉粥样硬化形成,加重动脉粥样硬化程度,影响疾病转归。

D-D 可反映纤维酶蛋白溶解功能,不受其他血液成分的影响,ACI 发生后凝血酶作用于纤维蛋白,激活纤溶系统,降解纤维蛋白,促使 D-D 水平升高,但溶栓 24 h 后 D-D 水平可降低至溶栓前水平,若 D-D 水平持续升高,表明血栓未完全溶解或存在继发

性血栓形成,同时 D-D 水平升高可激活炎症反应,诱导血肿扩大,与神经功能缺损程度呈正相关<sup>[17,18]</sup>。本研究发现溶栓前、溶栓后 24 h D-D 与 mRS 评分呈正相关,且溶栓后 24 h 相关性更高,排除混杂变量后,溶栓后 24 h D-D 仍与 mRS 评分显著相关。Xie 等<sup>[19]</sup>研究表明常规静脉溶栓难以完全解除患者高凝状态,病情转归不良者 D-D 水平升高。可能是病情转归不良者高凝状态尚未完全恢复正常,溶栓治疗可激活血液循环中纤溶酶原、凝血标志物,促使纤溶酶原转化为纤溶酶,增强对纤维蛋白原的水解作用,促使局部脑组织小血管栓塞,导致 D-D 水平升高;D-D 水平升高可促使炎症介质释放,促使血栓纤维帽破裂,损伤血管内膜,加速动脉粥样硬化、血栓形成,增加血管通透性,扩大动脉硬化斑块,加重神经功能损伤程度。

ACI 发生发展与炎症反应密切相关,血小板可粘附于血管损伤部位,形成血小板血栓;中性粒细胞可促使单核细胞聚集,损伤血管内皮细胞,增加斑块易损性,参与动脉粥样硬化形成过程,PNR 综合中性粒细胞、血小板的预测信息,PNR 水平主要取决于中性粒细胞计数,中性粒细胞计数越高则 PNR 越小,ACI 发生后中性粒细胞、血小板相互作用,可促使中性粒细胞向脑实质外渗,引起神经炎症反应,导致脑微血管功能障碍<sup>[20]</sup>。研究表明 PNR 水平越高 ACI 患者预后越好,PNR 可能为 ACI 患者预后的保护因素<sup>[21]</sup>。中性粒细胞-血小板复合物形成可增加自由基、炎症介质生成量,破坏血脑屏障,引起缺血再灌注损伤<sup>[22]</sup>。本研究显示,不良组溶栓 24 h 后 PNR 低于溶栓前,且不良组溶栓前、溶栓 24 h 后 PNR 低于良好组,溶栓后 24 h PNR 与 mRS 评分呈负相关。Liu 等<sup>[23]</sup>研究表明 PNR 与 ACI 患者出血转化有关。Jin 等<sup>[24]</sup>、Pan 等<sup>[25]</sup>表明 PNR 降低可增加 ACI 患者预后不良发生风险。分析其原因可能为 ACI 患者炎症反应加剧,血小板可促使中性粒细胞浸润至脑组织,中性粒细胞分泌炎症介质可促进动脉粥样硬化形成,引起脑微血管功能障碍,加重脑组织损伤,病情转归不良者血栓形成可引起血小板

表 6 溶栓后 24 h FDP、D-D、PNR 对溶栓后 30 d 病情转归的预测作用

| 指标  | AUC   | 95% CI        | 截断值     | 敏感度(%) | 特异性(%) | P 值    |
|-----|-------|---------------|---------|--------|--------|--------|
| FDP | 0.744 | 0.647 ~ 0.826 | 9.98    | 75.76  | 67.16  | <0.001 |
| D-D | 0.809 | 0.718 ~ 0.881 | 1165.21 | 66.67  | 80.60  | <0.001 |
| PNR | 0.835 | 0.747 ~ 0.902 | 40.46   | 87.88  | 67.16  | <0.001 |

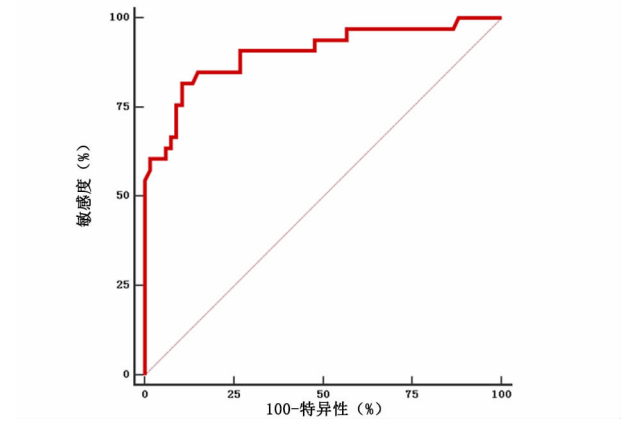


图 2 溶栓后 24 h FDP、D-D、PNR 联合检测对溶栓后 30 d 病情转归的预测曲线

减少,炎症反应加剧可引起中性粒细胞增多,导致 PNR 降低。本研究多因素 Logistic 回归分析显示,校正了年龄、发病至就诊时间后,FDP、D-D、PNR 仍是 ACI 病情转归的独立相关影响因素。推测其原因可能为 FDP、D-D、PNR 可能通过炎症、凝血和细胞相互作用影响血脑屏障功能及疾病转归,其中 FDP 可激活小胶质细胞 Toll 样受体,促进促炎因子释放,诱导氧化应激、线粒体功能障碍,增加血脑屏障通透性;D-D 可沉积于脑微血管,阻塞血流,导致血脑屏障缺氧性损伤,并可上调黏附分子表达,促进白细胞粘附,加重微血管血栓形成;PNR 可通过形成微聚物堵塞脑毛细血管,减少灌注,引起血脑屏障缺血性损伤,PNR 中的中性粒细胞释放可降解基底膜,破坏血脑屏障结构,FDP、D-D 可促进血栓形成、炎症反应,而 PNR 可加剧这一过程,形成“血栓-炎症-屏障破坏”正反馈循环,影响疾病转归。潘小高等<sup>[26]</sup>研究表明 D-D 联合 FDP 对急性主动脉夹层患者预后具有预测价值。金丽英等<sup>[27]</sup>研究表明 FDP 可能作为预测脓毒症患者预后的潜在指标。秦霜等<sup>[28]</sup>研究表明 D-D 对 ACI 患者溶栓后出血转化具有预测价值。蒋陈晓等<sup>[29]</sup>研究表明溶栓后 24 h D-D 水平升高为 ACI 患者溶栓后病情恶化的危险因素,其水平升高预示病情恶化。庞伟平等<sup>[30]</sup>研究表明 PNR 对进展性缺血性脑卒中具有预测价值。田玉蓉等<sup>[31]</sup>研究表明 PNR 与急性缺血性卒中患者静脉溶栓后转归不良呈负相关,其预测溶栓后转归的

AUC 为 0.770。本研究发现溶栓后 24 h FDP、D-D、PNR 预测溶栓后 30 d 病情转归不良的 AUC 分别为 0.744、0.809、0.835,其联合预测的 AUC 为 0.902,表明 FDP、D-D、PNR 可能作为预测 ACI 患者阿替普酶溶栓后病情转归的潜在指标,临床可通过检测其水平变化判定阿替普酶溶栓后病情转归情况,有助于指导临床早期制定干预方案,以促进病情转归良好。

ACI 患者阿替普酶溶栓后病情转归不良者 FDP、D-D 水平升高,PNR 降低,FDP、D-D 与 mRS 评分呈正相关,PNR 与 mRS 评分呈负相关,其对病情转归具有一定预测价值,联合检测其水平可提高预测价值,临床可动态监测 FDP、D-D、PNR 水平变化,有助于进行个体化治疗。但本研究样本量相对较小,可能影响结果的普遍性和可靠性,需扩大样本量进行验证,同时本研究未在动物模型中探讨 FDP、D-D、PNR 影响血脑屏障的潜在机制。

参考文献

1 Wang ZQ,Che JS. Effectiveness of alteplase intravenous thrombolysis combined with butylphthalide in patients with acute severe cerebral infarction[J]. Folia Neuropathol,2022,60(4):421-426.

2 Li XX,Liu SH,Zhuang SJ,et al. Effects of intravenous thrombolysis with alteplase combined with edaravone on cerebral hemodynamics and T lymphocyte level in patients with acute cerebral infarction[J]. Medicine (Baltimore),2020,99(50):e23414-e23424.

3 Zhang L,Wang S,Ren NN. Efficacy of urokinase and alteplase intravenous thrombolysis in the treatment of acute phase cerebral infarction and impact on serum S-100β and nerve growth factor levels[J]. Int J Neurosci,2024,28(1):1-8.

4 徐佳,张鹏,黄辉,等. 凝血和纤溶指标在急性脑梗死和非急性脑梗死鉴别诊断中的应用价值[J]. 标记免疫分析与临床,2022,29(7):1106-1111.

5 Xu YF,Wang JJ,Mao LL,et al. Expression of p53,bax and bcl-2 and predictive value of fibrinogen D-Dimer, and mean platelet volume in patients with acute cerebral infarction after intravenous thrombolysis [J]. Cell Mol Biol (Noisy-le-grand),2022,68(10):171-177.

6 杨静,史兆春,戚志强,等. 血小板-中性粒细胞比值与急性脑梗死患者神经功能损害及预后的相关性研究[J]. 南京医科大学学报(自然科学版),2021,41(3):376-380.

7 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.

8
袁俊亮,张晓丹,李海英,等. smRSq 量表在部分中国脑卒中人群中信度和效度的初步研究[J]. 临床神经病学杂志,2016,29(3):161-163.

9
刘文灿,叶斌,汪敬业,等. 血清 D-二聚体水平和溶栓前 NIHSS 评分对急性缺血性脑卒中患者 rt-PA 静脉溶栓后早期神经功能恢复的预测价值[J]. 淮海医药,2023,41(4):365-369.

10
周林甫,史婷,贾秀丽,等. 急性脑梗死患者血清微小 RNA-124 和半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-9 水平与预后相关[J]. 内科急危重症杂志,2024,30(1):59-63.

11
梁栋,田学芝,张晶梅,等. 血清 1-磷酸鞘氨醇水平对老年急性脑梗死患者颈动脉粥样硬化斑块形成有一定预测价值[J]. 内科急危重症杂志,2024,30(3):239-242,277.

12
王刚,巩博,余治国,等. VILIP-1 Annexin A2 sEPCR 与急诊科脑梗死患者静脉溶栓后病情转归相关性[J]. 河北医学,2023,29(5):819-826.

13
Wu KL, Liang QH, Ding N, et al. Sphingosine-1-phosphate in anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: coagulation-related clinical indicators and complications[J]. Biosci Rep,2020,40(10):157-165.

14
丁宁,张卫峰,陈小勇,等. 平均血小板体积、D-二聚体和纤维蛋白原降解产物与脑梗死及其病变程度的相关性研究[J]. 检验医学,2021,36(4):384-387.

15
Sun XH, Berthiller JL, Derex L, et al. Post-thrombolysis haemostasis changes after rt-PA treatment in acute cerebral infarct. Correlations with cardioembolic aetiology and outcome[J]. J Neurol Sci,2015,349(1):77-83.

16
Ezaki M, Wada H, Ichikawa Y, et al. Plasma soluble fibrin is useful for the diagnosis of thrombotic diseases[J]. J Clin Med,2023,12(7):25972605.

17
Xu M, He XY, Huang P. The value of combined detection of D-dimer and CD62p in Judging the severity of acute cerebral infarction and short-term prognosis[J]. Biomed Res Int,2021,14(1):6620311-6620321.

18
Wen HJ, Wang N, Hou RH. Correlation analysis between D-dimer-to-fibrinogen-ratio and carotid plaque in young patients aged 18-45 with acute cerebral infarction[J]. Clin Neurol Neurosurg,2022,222(1):107427-107435.

19
Xie T, Tang WW. Could emergency admission plasma D-dimer level predict first pass effect of stent retriever thrombectomy in acute ischemic stroke[J]. Acta Radiol,2024,65(4):367-373.

20
Geng LY, Zuo L, Li HN, et al. Association of platelet-to-neutrophil ratios with 1-year outcome and mortality in patients with acute ischemic stroke[J]. Neurosci Lett,2023,798(28):137016-137026.

21
Li BH, Wang LR, Huang J, et al. Predictive role of neutrophil-to-platelet ratio in futile recanalization of patients after endovascular therapy[J]. Biomark Med,2024,18(4):137-143.

22
史东伟,赵琪玉,赵宁军,等. 急性脑梗死静脉溶栓患者 NLR 及 PNR 的动态变化与预后的相关性研究[J]. 中国急救复苏与灾害医学杂志,2022,17(3):344-347.

23
Liu F, Jin M, Zhang Z, et al. Platelet-to-neutrophil ratio is related to hemorrhagic transformation in patients with acute cerebral infarction[J]. Neurologist,2022,27(5):230-234.

24
Jin PP, Li XM, Chen J, et al. Platelet-to-neutrophil ratio is a prognostic marker for 90-days outcome in acute ischemic stroke[J]. J Clin Neurosci,2019,63(1):110-115.

25
Pan H, Fu M, Ge WQ, et al. The effects of changes in platelet-to-neutrophil ratios 24 hours after intravenous thrombolysis on prognosis in acute ischemic stroke patients[J]. Clin Neurol Neurosurg,2020,190(1):105739-105749.

26
潘小高,柴湘平,杨贵芳,等. D-二聚体联合纤维蛋白降解产物预测急性主动脉夹层院内死亡风险的研究[J]. 中国循环杂志,2020,35(7):660-664.

27
金丽英,戴淑露,孟叶彩,等. 脓毒症血液净化疗法对血清 PCT、FDP 和 HBP 的影响及其预后评估[J]. 中华医院感染学杂志,2023,33(8):1182-1186.

28
秦霜,戴才文,王根强,等. CT 灌注成像联合血清 D-D、MMP-9 对急性脑梗死患者溶栓后出血转化的预测价值研究[J]. 中国 CT 和 MRI 杂志,2023,21(6):24-27.

29
蒋陈晓,杨婷,郝有丽,等. D-二聚体水平对急性脑梗死患者溶栓疗效的预测意义[J]. 内科急危重症杂志,2020,26(1):38-40.

30
庞伟平,王保爱. 中性粒细胞与淋巴细胞比值、血小板与淋巴细胞比值和血小板与中性粒细胞比值对大动脉粥样硬化型进展性缺血性脑卒中的预测价值[J]. 中国医药导报,2023,20(32):93-97.

31
田玉蓉,刘秋皖,黄芳,等. 血小板与中性粒细胞比值预测急性缺血性卒中患者静脉溶栓后转归[J]. 国际脑血管病杂志,2022,30(3):167-173.

(2024-06-06 收稿 2025-03-31 修回)

《内科急危重症杂志》2026 年各期重点号

|       |          |       |           |       |          |
|-------|----------|-------|-----------|-------|----------|
| 第 1 期 | 消化系统疾病   | 第 2 期 | 血液病与风湿免疫病 | 第 3 期 | 神经及感染性疾病 |
| 第 4 期 | 肾脏及内分泌疾病 | 第 5 期 | 呼吸系统疾病    | 第 6 期 | 心血管疾病    |

附表 1 2 组基线资料比较

| 项目                                          | 不良组（n=33）  | 良好组（n=67）  | $t/\chi^2$ 值 | $P$ 值 |
|---------------------------------------------|------------|------------|--------------|-------|
| 年龄（岁， $\bar{x} \pm s$ ）                     | 68.51±4.18 | 64.25±6.00 | 3.660        | 0.000 |
| 男性[例(%)]                                    | 17（51.52）  | 39（58.21）  | 0.402        | 0.526 |
| 体质量指数（kg/m <sup>2</sup> ， $\bar{x} \pm s$ ） | 24.67±0.59 | 24.50±0.71 | 1.187        | 0.238 |
| 糖尿病[例(%)]                                   | 17（51.52）  | 28（41.79）  | 0.845        | 0.358 |
| 高血压[例(%)]                                   | 12（36.36）  | 19（28.36）  | 0.662        | 0.416 |
| 冠心病[例(%)]                                   | 6（18.18）   | 7（10.45）   | 1.169        | 0.280 |
| 高脂血症[例(%)]                                  | 25（75.76）  | 44（65.67）  | 1.052        | 0.305 |
| 吸烟[例(%)]                                    | 10（30.30）  | 24（35.82）  | 0.300        | 0.584 |
| 饮酒[例(%)]                                    | 7（21.21）   | 9（13.43）   | 0.996        | 0.318 |
| 发病前用药[例(%)]                                 |            |            |              |       |
| 双抗                                          | 5（15.15）   | 12（17.91）  | 0.119        | 0.730 |
| 抗凝                                          | 3（9.09）    | 8（11.94）   | 0.183        | 0.668 |
| 他汀类                                         | 4（12.12）   | 11（16.42）  | 0.320        | 0.572 |
| ARB/ACEI                                    | 1（3.03）    | 3（4.48）    | 0.121        | 0.728 |
| 发病至就诊时间（h， $\bar{x} \pm s$ ）                | 4.01±0.15  | 3.53±0.30  | 8.658        | 0.000 |
| 病因分型                                        |            |            | 0.520        | 0.471 |
| 大动脉粥样硬化型                                    | 31（93.94）  | 60（89.55）  |              |       |
| 小动脉闭塞型                                      | 2（6.06）    | 7（10.45）   |              |       |
| 入院时 NIHSS 评分（分， $\bar{x} \pm s$ ）           | 12.23±3.08 | 11.46±2.45 | 1.355        | 0.179 |

注：ARB：血管紧张素 1 型受体阻断剂；ACEI：血管紧张素转换酶抑制剂