

急性缺血性脑卒中患者合并脑白质疏松症的 RDW 变化

彭想想¹, 费世早², 陈向宇³, 黄显军¹, 丁贤慧¹, 葛良¹, 杨倩¹, 周志明¹

(1.皖南医学院第一附属医院 弋矶山医院 神经内科,安徽 芜湖 241001; 2.芜湖市第二人民医院 神经内科,安徽 芜湖 241000; 3.铜陵市人民医院 神经内科,安徽 铜陵 244000)

【摘要】目的: 探讨红细胞分布宽度(RDW) 与急性缺血性脑卒中患者合并脑白质疏松症(LA) 的相关性。方法: 连续选取 2015 年 8 月~2016 年 2 月入住皖南医学院弋矶山医院神经内科 228 例急性缺血性脑卒中患者, 分为 LA 组和非 LA 组, 记录两组患者一般临床资料, 分析 LA 的相关危险因素, 探讨 RDW 与 LA 的相关性; 采用改良的 Fazekas 分级标准评价 LA 病变的严重程度, 分析其与 RDW 的关系, 并利用 ROC 曲线分析 RDW 对 LA 的预测价值。结果: ①228 例急性缺血性脑卒中患者中, 125 例合并有 LA, 发病率为 54.82%。②单因素分析示, 两组间年龄、高血压病和 RDW 差异有统计学意义($P < 0.05$)。③多因素 Logistic 回归分析示, 年龄($OR = 1.136$, $95\%CI$ 1.093~1.181, $P < 0.001$)、高血压病($OR = 3.970$, $95\%CI$ 1.923~8.198, $P < 0.001$) 和 RDW($OR = 3.469$, $95\%CI$ 1.739~6.922, $P < 0.001$) 是急性缺血性脑卒中合并 LA 的独立危险因素。④Spearman 等级相关分析显示 RDW 与 LA 不同分级呈正相关。⑤ROC 曲线示, RDW 曲线下面积(AUC) 为 0.780, 最佳阈值为 12.95%, 灵敏度为 0.778, 特异度为 0.860。结论: 高水平 RDW 是急性缺血性脑卒中患者合并 LA 的独立危险因素, 与其严重程度密切相关。

【关键词】缺血性脑卒中; 红细胞分布宽度; 脑白质疏松症

【中图分类号】R 743.3 **【文献标志码】**A

【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2017.01.005

Red blood cell distribution width and leukoaraiosis in patients with ischemic stroke

PENG Xiangxiang, FEI Shizao, CHEN Xiangyu, HUANG Xianjun, DING Xianhui, GE Liang, YANG Qian, ZHOU Zhiming
Department of Neurology, The First Affiliated Hospital of Wannan Medical College, Wuhu 241001, China

【Abstract】Objective: To investigate the relationship between red blood cell distribution width(RDW) and leukoaraiosis(LA) in patients with acute ischemic stroke.**Methods:** 228 cases of acute ischemic stroke admitted to the neurological department of Yijishan Hospital were included between August 2015 and February 2016 and divided into LA group and non-LA group. The general clinical data were recorded and the risk factors were analyzed for LA. The correlation between RDW and LA was assessed with modified Fazekas scale for white matter lesions. The predictive value was verified on the risk factors by receiver operating characteristic(ROC) curve.**Results:** ①LA occurred in 125 of 228(54.82%) acute ischemic stroke patients; ②Univariate analysis showed that age, history of hypertension and the level of RDW were associated with LA; ③Multiple Logistic regression identified age($OR = 1.136$, $95\%CI$ 1.093~1.181, $P < 0.001$), history of hypertension($OR = 3.970$, $95\%CI$ 1.923~8.198, $P < 0.001$) and RDW($OR = 3.469$, $95\%CI$ 1.739~6.922, $P < 0.001$) as being significantly independently associated with the presence of LA; ④Spearman rank correlation analysis indicated that RDW was positively correlated with different classification of LA; ⑤ROC curve analysis revealed that the optimal cutoff of RDW to predict LA was 12.95% ($AUC = 0.780$, sensitivity 0.778; specificity 0.860). **Conclusion:** Advanced RDW is an independent risk factor for LA in acute ischemic stroke and positively correlated with the severity of LA.

【Key words】ischemic stroke; red blood cell distribution width; leukoaraiosis

脑白质疏松症(leukoaraiosis, LA) 是由加拿大大学者 Hachinski 于 1987 年提出的一种影像学诊断术语, 是用于描述脑室周围及半卵圆中心脑白质区域斑片状或弥漫性融合改变, 多无明显临床症状, 但研究认为脑白质疏松症可能是认知功能障碍的一个危

险因素。因此早期诊断和预防 LA 显得尤为重要。

红细胞分布宽度(red blood cell distribution width, RDW) 是一个反映红细胞体积异质性的参数, 由全自动细胞分析仪快速对约 10 万个红细胞体积大小进行定量测定获得, 用所测红细胞体积大小的

基金项目: 国家自然科学基金项目(81171110)

收稿日期: 2016-08-04

作者简介: 彭想想(1988-), 女, 2014 级硕士研究生, (电话) 15555336391, (电子信箱) perfectpxx@hotmail.com;

周志明, 男, 主任医师, 副教授, 硕士生导师, (电子信箱) neuro_depar@hotmail.com, 通信作者。

变异系数来表示,其正常参考范围为 11%~14%^[1]。既往主要作为贫血的诊断指标,但有研究显示 RDW 参与心脑血管疾病、外周血管疾病、慢性阻塞性肺病及肺栓塞等多种疾病的发生发展及预后^[2-4]。而且,有报道认为 RDW 可能是 LA 的一个重要生物标记物。因此,本研究以急性缺血性脑卒中患者为研究对象,旨在探讨 RDW 与急性缺血性脑卒中合并 LA 的相关性。

1 资料与方法

1.1 对象 选取 2015 年 8 月~2016 年 2 月在皖南医学院弋矶山医院神经内科住院的 228 名首次发病的急性缺血性脑卒中患者,纳入标准:①均行头颅 MRI 检查确诊为急性缺血性脑卒中患者;②有完整的病例资料;③所有患者或其家属签署知情同意书。排除标准:年龄≤18 岁、脑外伤、脑出血、蛛网膜下腔出血、多发性硬化、帕金森病、中枢神经系统感染、临床可疑的伴有皮质下梗死和白质脑病的常染色体显性遗传性脑动脉病所致脑白质病变、恶性肿瘤、心力衰竭、心肌梗死、慢性阻塞性肺病、外周血管病、贫血及其他血液系统疾病等。本研究经医院伦理委员会批准。

1.2 方法 记录患者一般临床资料,包括年龄、性别、既往史(高血压病、高脂血症、糖尿病、缺血性心脏病史等)、吸烟、饮酒情况和影像学资料等。影像学方法及分析:所有患者均完成头颅 MRI 常规 SE(自旋回波)序列 T1WI、T2WI、FLAIR、DWI 扫描,并由一名经验丰富的影像科医师和一名神经内科医师共同阅片,根据 LA 的诊断标准可分为 LA 组和非 LA 组。神经影像学诊断标准:LA 在 MRI 上呈脑室周围及半卵圆中心脑白质区域斑片状或弥漫性融合的 T2 加权像高信号,T1 加权像等信号或低信号,FLAIR 序列上为高信号,边缘模糊呈月晕状。Fazekas 分级标准^[5]为 0 级:无病变;1 级:侧脑室前后脚信号呈帽状或铅笔线样,深部脑白质高信号点状;2 级:侧脑室周围高信号连接成圆环状,脑深部白质高信号开始融合;3 级:侧脑室周围高信号不规则,延伸入深部白质,脑深部白质开始大片状融合。

1.3 血常规及生化指标测定 患者在入院后次日晨或急诊采肘正中静脉血 3 mL 行血常规及生化指标检测,如 RDW、血红蛋白(Hb)及红细胞平均体积(MCV)、空腹血糖及肝功能等,以上指标由我院检验科 Sysmex-1000i 全自动血细胞分析仪及日本日立 7600 型全自动生化分析仪进行检测,试剂均由利德

曼公司提供。

1.4 统计学方法 应用 SPSS 18.0 软件包进行统计学处理,正态分布的计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,两组间比较采用独立样本 *t* 检验或 *t'* 检验;计数资料以频数和百分率表示,组间比较用 χ^2 检验或 Fisher 精确检验。采用多变量 Logistic 回归分析确定 LA 的独立危险因素,并计算优势比(odds ratio, OR)和 95% 可信区间(confidence interval, CI)。等级相关分析采用 Spearman 相关分析;利用 ROC 曲线评价相关指标的预测价值。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 LA 的发病率 228 例急性缺血性脑卒中患者,男性 128 例,女性 100 例,平均(62±12.73)岁,其中非 LA 组 103 例,LA 组 125 例,急性缺血性脑卒中患者 LA 的发病率为 54.82%。

2.2 LA 危险因素的单因素分析 LA 组与非 LA 组两组间比较年龄、高血压病、RDW 差异有统计学意义($P<0.05$),而性别、高脂血症、糖尿病、冠心病、饮酒史、吸烟史、Hb、MCV 差异无统计学意义($P>0.05$),详见表 1。

表 1 LA 组与非 LA 组基线资料分析

变量	非 LA 组 (n=103)	LA 组 (n=125)	χ^2/t	P
男性/%	63(61.17)	65(52.00)	1.926	0.165
年龄/岁	53.65±10.72	68.89±9.82	8.273*	<0.001
吸烟	24(23.30)	20(16.00)	1.933	0.164
饮酒	15(14.56)	16(12.80)	0.149	0.699
高血压病	35(33.98)	95(76.00)	40.683	<0.001
高脂血症	10(9.70)	13(10.40)	0.030	0.863
糖尿病	27(26.21)	38(30.40)	2.338	0.126
冠心病	10(9.71)	16(12.80)	0.534	0.465
Hb/(g/L)	135.25±7.76	133.88±9.41	1.185*	0.237
MCV/fL	91.26±3.57	91.09±3.76	0.334*	0.739
RDW/%	9.88±0.57	13.25±1.52	5.113*	<0.001

注: Hb 为血红蛋白; MCV 为红细胞平均体积; RDW 为红细胞分布宽度; * 为 *t* 值 $P<0.05$ 有统计学意义。

2.3 LA 危险因素多因素 Logistic 回归分析 以急性缺血性脑卒中患者有无合并 LA 为应变量(有=1,无=0),以单因素分析有意义($P<0.05$)的变量为自变量进行逐步 Logistic 回归分析显示,年龄(实际值)、RDW(实际值)、高血压病(有=1,无=0)是 LA 的独立危险因素,详见表 2。

表2 急性缺血性脑卒中患者合并 LA 的多因素 Logistic 回归分析

变量	β	S.E	Wald χ^2	P	OR	95%CI
年龄	0.128	0.020	41.075	<0.001	1.136	1.093~1.181
高血压病	1.379	0.370	13.892	<0.001	3.970	1.923~8.198
RDW	1.244	0.352	12.461	<0.001	3.469	1.739~6.922

2.4 RDW 与 LA 分级的相关性分析 采用 Spearman 等级相关分析,结果 $r_s = 0.520, P = 0.000$, 故认为 RDW 与 LA 不同分级之间存在正相关,详见表 3。

表3 RDW 与 LA 分级的相关分析

LA 分级	例数	Q1(< 12.7%)	Q2(12.7% ~ 13.15%)	Q3(13.15% ~ 13.50%)	Q4(> 13.50%)
轻度	80	18	21	31	10
中度	29	1	6	13	9
重度	16	0	1	1	14

2.5 RDW 预测 LA 的受试者工作特征(ROC)曲线

RDW 曲线下的面积为 0.780, RDW 的最佳阈值为 12.95%时,其预测 LA 的灵敏度为 0.778,特异度为 0.860,详见图 1。

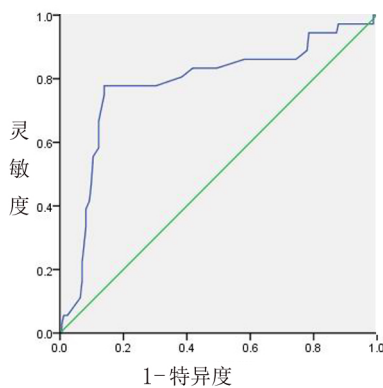


图1 RDW 预测 LA 的受试者 ROC 曲线

3 讨论

随着 MRI 等影像学检查技术的普及,目前 LA 在老年人中普遍被发现,尤其在缺血性脑卒中患者中相当多见。本研究以急性缺血性脑卒中患者为研究对象,发现 54.82% 的患者合并有 LA,与相关文献报道关于老年人人群中 LA 的发病率为 50%~100%^[6] 基本一致。

本研究对 LA 相关危险因素进行多因素 Logistic 回归分析显示,年龄、高血压病是 LA 的独立危险因素。其可能机制是:①随着年龄的增长,脑白质神经纤维出现脱髓鞘改变;而老年患者血管易形成动脉

粥样硬化,脑血流供应受阻而形成慢性缺血改变等,以上因素均可导致 LA。②长期高血压病可致颅内细小动脉及深穿动脉管壁玻璃样变性,形成管腔局限性狭窄,一旦血压下降造成脑白质区低灌注,脑组织缺血缺氧性脱髓鞘,从而引起 LA^[7]。本研究中 LA 组高血压病 76%(95/125) 高于对照组 33.98%(35/103) 这与 Scott 等^[8] 研究结果一致。性别、吸烟、高脂血症及糖尿病等通常被认为是心脑血管疾病的危险因素,而本研究未发现其与 LA 相关。但 Rosand 等^[9] 研究表明糖尿病与脑白质病变进展有关,且合并有糖尿病患者 LA 发病率明显较无糖尿病患者高,这仍需要大样本研究去证实。

本研究结果亦显示高水平 RDW 是 LA 的独立危险因素,且 RDW 与 LA 的严重程度呈正相关,这与既往研究基本一致。Lee 等^[10] 通过对 1006 例非卒中 LA 患者进行研究,亦发现 RDW 与 LA 的严重程度密切相关。目前关于上述结果的病理机制尚不清楚,有以下假设对此做出解释:首先 RDW 作为一个潜在的慢性炎症指标,可反映机体炎症反应水平,有研究发现 RDW 与高敏 C 反应蛋白等炎症标记物有相关性^[11],而炎症因子可抑制红细胞成熟、影响铁代谢,导致血液循环中红细胞大小不均^[12]。Wright 等^[13] 对 3298 例非卒中 LA 患者进行研究,发现免疫炎症因子髓过氧化物酶和脂蛋白相关磷脂 A2 与 LA 相关,也有文献报道免疫炎症反应可能是 LA 的发病机制^[6]。其次,高水平 RDW 可干扰微循环。红细胞的正常可塑变形性下降和 RDW 的升高相关,前者使红细胞通过毛细血管时导致微循环血流障碍,甚至堵塞小血管。LA 被广泛认为是一种脑小血管病,长期低灌注导致的慢性缺血是 LA 的重要发病机制^[14]。Sullivan 等^[15] 对 21 例 LA 患者进行研究,也发现低灌注可能为脑室周围 LA 发生的早期征象。故可以理解为红细胞的正常可塑变形性下降改变了脑的微循环导致慢性缺血进而出现 LA,合并较高水平的 RDW。综上所述,可以将 RDW 作为预测 LA 的指标之一。故通过 RDW 对于预测 LA 的 ROC 曲线分析发现,当 RDW 为 12.95%时,其预测 LA 的灵敏度为 0.778,特异度为 0.860。

综上所述,在急性缺血性脑卒中患者中,高水平 RDW 是 LA 的独立危险因素,且与 LA 的严重程度呈正相关,对 LA 具有一定的预测价值。但本研究亦存在不足之处:①本研究属回顾性分析,样本选择可能存在偏倚,且样本量偏小;②该研究中 LA 严重程度分级采用 Fazekas 视觉半定量法,虽简单易行,但不同观察者中可能存在误差;③所选样本均来自

急性缺血性脑卒中患者,具有较普遍的心血管疾病危险因素,其间的相互作用可能会影响本研究的结果。因此,确切的病理机制以及RDW对LA的影响尚需要大样本长期的随访研究。

【参考文献】

- [1] MONTAGNANA M ,CERVELLIN G ,MESCHI T *et al.*The role of red blood cell distribution width in cardiovascular and thrombotic disorders[J]. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine* ,2012 , 50(4) : 635-641.
- [2] BUJAK K ,WASILEWSKI J ,OSADNIK T *et al.*The prognostic role of red blood cell distribution width in coronary artery disease: a review of the pathophysiology [J]. *Disease Markers* ,2015 ,2015: 824624.
- [3] SÖDERHOLM M ,BORNÉ Y ,HEDBLAD B *et al.*Red cell distribution width in relation to incidence of stroke and carotid atherosclerosis: a population-based cohort study [J]. *PLoS One* ,2015 ,10 (5) : e0124957.
- [4] SALVAGNO GL ,SANCHIS-GOMAR F ,PICANZA A *et al.*Red blood cell distribution width: A simple parameter with multiple clinical applications [J]. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences* 2014 ,52(2) : 86-105.
- [5] Ladis Study Group.2001~2011: A decade of the Ladis(leukoaraiosis and disability) study: what have we learned about white matter changes and small-vessel disease [J]? *Cerebrovascular diseases* , 2011 ,32(6) : 577-588.
- [6] LIN Q ,HUANG WQ ,TZENG CM.Genetic associations of leukoaraiosis indicate pathophysiological mechanisms in white matter lesions etiology [J]. *Reviews in Neurosciences* ,2015 ,26(3) : 343-358.
- [7] SIERRA C ,COCA A.White matter lesions and cognitive impairment as silent cerebral disease in hypertension [J]. *Scientific World Journal* ,2006 ,21(6) : 494-501.
- [8] SCOTT JA ,BRASKIE MN ,TOSUN D *et al.*Cerebral amyloid and hypertension are independently associated with white matter lesions in elderly [J]. *Frontiers in Aging Neuroscience* 2015 ,7: 221.
- [9] AY H ,ARSAVA EM ,ROSAND J *et al.*Severity of leukoaraiosis and susceptibility to infarct growth in acute stroke [J]. *Stroke* , 2008 ,39(5) : 1409-1413.
- [10] LEE HB ,KIM J ,OH SH *et al.*Red blood cell distribution width Is associated with severity of leukoaraiosis [J]. *PLoS one* ,2016 ,11 (2) : e0150308.
- [11] FORMAL M ,WIZNER B ,CWYNAR M *et al.*Association of red blood cell distribution width ,inflammation markers and morphological as well as rheological erythrocyte parameters with target organ damage in hypertension [J]. *Clinical hemorheology and microcirculation* ,2014 ,56(4) : 325-335.
- [12] ÖZTÜRK ZA ,ÜNAL A ,YIĞİTER R *et al.*Is increased red cell distribution width(RDW) indicating the inflammation in Alzheimer's disease(AD) [J]? *Archives of gerontology and geriatrics* , 2013 ,56(1) : 50-54.
- [13] WRIGHT CB ,MOON Y ,PAIK MC *et al.*Inflammatory biomarkers of vascular risk as correlates of leukoaraiosis [J]. *Stroke* ,2009 ,40 (11) : 3466-3471.
- [14] BERNBAUM M ,MENON BK ,FICK G *et al.*Reduced blood flow in normal white matter predicts development of leukoaraiosis [J]. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism* ,2015 ,35(10) : 1610-1615.
- [15] O'SULLIVAN M ,LYTHGOE DJ ,PEREIRA AC *et al.*Patterns of cerebral blood flow reduction in patients with ischemic leukoaraiosis [J]. *Neurology* 2002 ,59(3) : 321-326.