

血小板参数与 2 型糖尿病患者微量白蛋白尿及外周血管病变的关系

杨俊¹, 肖文金², 胡吉², 董吉祥², 黄韵², 张笑燕²

(¹江苏省省机关医院内分泌科, 江苏 南京 210024; ²苏州大学附属第二医院内分泌科, 江苏 苏州 215004)

[摘要] 目的:探讨血小板参数与 2 型糖尿病微血管和外周血管病变的关系。方法:收集 650 例 2 型糖尿病患者,检测血小板计数(PLT)、平均血小板体积(MPV)、血小板分布宽度(PDW)、生化资料、尿微量白蛋白(MAU)以及踝肱比值(ABI)等指标。按 MAU 值分为 MAU 组和正常组,按 ABI 值分为外周血管病变组(PAD 组)和非 PAD 组,分别进行两组间血小板参数和临床资料的比较,并进行影响因素分析。结果:MAU 组收缩压(SBP)、总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、MPV 和 PDW 明显高于正常组($P < 0.05$),而高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)显著低于正常组($P < 0.05$)。PAD 组腰臀比(WHR)、SBP 和 TC 较正常组升高,HDL-C 水平显著降低($P < 0.05$),而血小板相关参数均未见统计学差异。Logistic 多元回归分析结果显示 SBP、TC、TG 和 PDW 为影响微量白蛋白尿发生的危险因素(回归系数 $B > 0, P < 0.05$)。SBP、WHR 及 HDL-C 为影响外周血管病变的独立影响因素($P < 0.05$)。结论:动态监测血小板参数的变化,尤其是 MPV 和 PDW,有助于早期预测糖尿病患者微血管病变的发生。

[关键词] 2 型糖尿病;血小板参数;微量白蛋白尿;外周血管病变

[中图分类号] R587.1

[文献标识码] A

[文章编号] 1007-4368(2012)10-1401-04

Relationship between platelet parameters and albuminuria and peripheral vascular complications of type 2 diabetes patients

YANG Jun¹, XIAO Wen-jin², HU Ji², DONG Ji-xiang², HUANG Yun², ZHANG Xiao-yan²

(¹Department of Endocrinology, Jiangsu Province Official Hospital, Nanjing 210024; ²Department of Endocrinology, The Second Hospital Affiliated to Soochou University, Suzhou 215004, China)

[Abstract] **Objective:** To explore the relationship between platelet parameters and microangiopathy and peripheral arterial disease (PAD) in type 2 diabetes. **Methods:** Total 650 patients with type 2 diabetes were collected. The levels of platelet count (PLT), mean platelet volume (MPV), platelet distribution width (PDW), clinical and biochemical characteristics, microalbuminuria (MAU) and ankle brachial index (ABI) were measured. The patients were divided into MAU group and normal albuminuria group according to presence or absence of MAU. The patients were also divided into PAD group and non-PAD group according to the ABI value. The comparison of platelet parameters and biochemical indices between groups was performed. The correlation of the risk factors for MAU and PAD were analyzed. **Results:** The level of SBP, TC, TG, MPV and PDW in MAU group were significantly higher than those in normal albuminuria group, and the level of HDL in MAU group were lower than that in normal albuminuria group ($P < 0.05$). The differences in WHR, SBP and TC between PAD and non-PAD group were statistically significant ($P < 0.05$). However, there was no significant difference in platelet parameters between two groups ($P > 0.05$). Logistic multiple regression analysis shown that SBP, TC, TG and PDW were the independent risk factors of the progress of MAU. SBP, WHR and HDL were significant factors for PAD ($P > 0.05$). **Conclusion:** Monitoring the platelet parameters, especially MPV and PDW, has very important prognostic value in the early diagnosis of microangiopathy in type 2 diabetes.

[Key words] type 2 diabetes; platelet parameters; microalbuminuria; peripheral arterial disease

[Acta Univ Med Nanjing, 2012, 32(10): 1401-1404]

循环中血小板大小、密度及活性具有异质性,相对体积较小的血小板,大血小板因含有致密颗粒较多,能够分泌更多的 5-羟色胺和血栓素 A₂,更容易被活化,聚集功能更强^[1]。血小板平均体积(MPV)是

近年来备受关注的用于评估血小板活化的重要指标之一,与其他血小板活化指标(如 CD62P、CD63、PAC-1 等)密切相关^[2-3]。研究表明,MPV 增高是急性心肌缺血、冠心病、脑梗塞以及外周血管病变的独

立危险因素^[2-5]。最近,血小板分布宽度(PDW)被认为是血小板激活的另一个特异性指标,由于活化过程中体积肿胀和伪足形成而发生变化,是反映血小板体积异质性的参数^[6]。

糖尿病可通过多种机制增加血小板聚集和黏附能力^[7]。研究表明在糖尿病和空腹血糖受损患者中MPV和PDW均增大^[8],目前关于血小板参数与糖尿病血管并发症的研究多集中于微血管病变^[9-10],而对大血管病变的研究非常少。本研究通过对650例2型糖尿病患者的血小板参数进行分析,旨在探讨其在糖尿病血管病变早期诊断中的价值。

1 对象和方法

1.1 对象

选择2010年3月~2011年12月收住苏州大学附属第二医院的650例2型糖尿病患者作为研究对象,诊断均符合1999年WHO制订的糖尿病诊断标准。其中男378例,女272例,平均年龄(60.68 ± 3.22)岁。排除急性冠脉综合征、急性心衰、感染、妊娠、血液系统疾病和脑梗塞患者。住院前2周内曾服用过影响血小板的药物如阿司匹林、潘生丁、肝素等的患者均未纳入本研究。所有患者均详细询问既往病史,测量身高、体重、腰围、臀围及血压。腰臀比(WHR)=腰围(cm)/臀围(cm),体重指数(BMI)=体重(kg)/身高的平方(m²)。

根据患者24h尿微量白蛋白(MAU)水平分为正常组(24h尿微量白蛋白<30mg, n=286)和微量白蛋白尿组(MAU组,24h尿微量白蛋白30~300mg, n=322),另有42例患者24h尿微量白蛋白>300mg被剔除。根据患者踝肱比值(ABI)分为外周血管病变组(PAD组,ABI<0.9, n=164)和非外周血管病变组(非PAD组,ABI≥0.9, n=486)。

1.2 方法

1.2.1 血液学指标

所有研究对象均抽空腹静脉血,注入装有EDTA的抗凝硅化管内,混匀后在30min内采用Sysmex XE 2100型全自动血细胞分析仪检测血小板3项参数(PLT、MPV和PDW)。总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、尿酸(UA)的测定,采用Olympus AU400全自动生化分析仪。糖化血红蛋白(HbA1c)采用离子交换高效液相色谱法(Bio-Rad公司,美国)测定。

1.2.2 尿微量白蛋白测定

所有患者入院后留取24h尿,记录尿量,混匀后留取标本5ml,用放射免疫法测定尿微量白蛋白浓度,计算24h尿微量白蛋白总量。

1.2.3 ABI测量

采用Multi/Super Dopplex II血管多普勒诊断仪(北京东方名龙科技有限公司提供)测定ABI。患者取仰卧位,测双侧前臂血压,并取高值作肱动脉压(2次血压差值小于10mmHg),双侧胫后动脉和足背动脉的收缩压为踝动脉压,取其高值。踝动脉压除以肱动脉压,其值即为ABI。以ABI=0.9为切割点,双侧ABI中有一项<0.9为外周血管病变(PAD)组,ABI≥0.9选入非PAD组。

1.3 统计学方法

采取SPSS13.0软件进行统计分析,各测量值采用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示。计量资料两样本均数比较采用t检验。当资料不满足方差分析要求时,采用秩和检验。采用两分类Logistic回归分析方法分析影响微量白蛋白尿及外周血管病变发生的危险因素。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 MAU组与正常组患者资料比较

MAU组收缩压(SBP)、TC、TG、MPV和PDW明显高于正常组,差异具有统计学意义($P < 0.05$ 或 0.01),而HDL-C显著低于正常组($P < 0.05$)。两组患者的BMI、WHR、HbA1c、UA以及PLT等方面比较差异无统计学意义($P > 0.05$,表1)。

2.2 PAD组与非PAD组资料比较

PAD组WHR、SBP和TC较正常组升高,HDL-C

表1 MAU组与正常组各项指标比较

Table 1 Comparison of indicators between MAU group and the normal abuminuria group

	正常组(n=286)	MAU组(n=322)	P值
女性(%)	46.58	39.28	0.133
BMI	24.02 ± 3.56	24.37 ± 3.64	0.425
WHR	0.92 ± 0.05	0.93 ± 0.06	0.818
SBP(mmHg)	130.15 ± 21.55	139.64 ± 19.78	0.000
HbA1c(%)	9.51 ± 2.82	9.44 ± 2.56	0.620
TC(mmol/L)	4.18 ± 0.86	4.57 ± 1.07	0.032
TG(mmol/L)	1.43 ± 0.97	1.92 ± 1.08	0.002
LDL-C(mmol/L)	2.57 ± 0.74	2.65 ± 0.90	0.450
HDL-C(mmol/L)	1.21 ± 0.35	1.04 ± 0.31	0.028
UA(μmol/L)	291.36 ± 81.39	296.42 ± 95.64	0.664
PLT(10 ⁹ 个/L)	198.56 ± 67.23	207.24 ± 146.37	0.768
MPV(fl)	10.99 ± 1.03	11.65 ± 1.02	0.041
PDW(%)	10.71 ± 2.26	11.82 ± 2.75	0.033

水平显著降低, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$ 或 0.01)。两组间血小板相关参数(MPV、PDW 和 PLT) 均未见统计学差异(表 2)。

表 2 PAD 组与非 PAD 组各项资料比较

Table 2 Comparison of indicators between PAD group and non-PAD group

	非 PAD 组(n=486)	PAD 组(n=164)	P 值
女性(%)	42.71	39.81	0.640
BMI(kg/m ²)	24.33 ± 3.71	23.86 ± 3.34	0.184
WHR	0.92 ± 0.05	0.94 ± 0.14	0.009
SBP(mmHg)	136.66 ± 22.57	141.73 ± 24.92	0.031
HbA1c (%)	9.36 ± 2.64	9.55 ± 2.55	0.473
TC(mmol/L)	4.15 ± 1.11	4.60 ± 1.84	0.042
TG(mmol/L)	1.59 ± 1.13	1.69 ± 1.25	0.416
LDL-C(mmol/L)	2.66 ± 0.81	2.71 ± 0.94	0.581
HDL-C(mmol/L)	1.11 ± 0.36	1.01 ± 0.28	0.009
UA(μmol/L)	311.68 ± 119.27	294.08 ± 99.94	0.118
PLT(10 ⁹ 个/L)	202.96 ± 121.50	205.57 ± 74.56	0.813
MPV(fl)	10.97 ± 1.27	11.56 ± 1.93	0.158
PDW (%)	13.67 ± 2.53	13.59 ± 2.48	0.658

2.3 Logistic 回归分析

分别以是否存在 MAU 和 PAD 为因变量, 其余各检测指标为自变量, 进行 Logistic 多元回归分析, 结果显示, SBP、TC、TG 和 PDW 为影响尿微量蛋白发生的危险因素 (回归系数 $B > 0$, $P < 0.05$)。而 SBP、WHR 及 HDL 为影响外周血管病变的独立影响因素 ($P < 0.05$), 与血小板参数无明显独立相关性 ($P > 0.05$, 表 3)。

表 3 2 型糖尿病 MAU 和 PAD 的影响因素

Table 3 Risk factors of MAU and PAD in type 2 diabetes

MAU	B	P 值	PAD	B	P 值
SBP	0.452	0.000	SBP	0.311	0.001
TC	0.210	0.001	WHR	0.268	0.003
TG	0.134	0.007	HDL	-0.165	0.022
PDW	0.113	0.041	-	-	-

3 讨论

毛细血管基底膜增厚和微血栓形成是糖尿病微血管特异性病变, 与血管内皮细胞损伤、血小板黏附、凝集和释放等活化功能增强及血液流变学等因素密切相关。机体在微血栓形成后纤溶系统亢进, 血小板破坏加速, 血小板数量减少, 从而刺激骨髓巨核细胞再生增强, 新生的血小板体积较成熟血小板体积偏大, 含更多致密小体, 能更多释放 5-羟色胺、血栓素 A2 和血小板颗粒膜蛋白, 外形表现为刺激型增多, 有伪足形成, 从而导致 MPV 增大, PDW 增

大。因此, MPV 和 PDW 较大的血小板对诱导剂的聚集反应性增强, 具有更高的功能活性, 因而更易促进血栓形成, 使糖尿病患者发生微血管病变的危险性增加。本研究显示与正常组比较, 合并微量白蛋白尿的 2 型糖尿病组 MPV 和 PDW 显著增高, 与 Unübol 等^[10]研究结果基本一致。多元回归分析显示 PDW 是微量白蛋白尿发生的独立危险因素, 提示血小板参数变化与糖尿病微量蛋白尿的形成关系密切。尿微量白蛋白是早期发现糖尿病肾病最敏感、最可靠的诊断指标, 也是终末期肾病和心血管病变患病率和病死率独立危险因素^[11]。同时, 已有多项研究证实 MPV 和 PDW 与糖尿病视网膜病变密切相关^[10,12]。综上所述, 作为血小板活化的分子标志物, MPV 和 PDW 有助于预测糖尿病微血管并发症的发生。

近年来随着研究的深入, 活化血小板除了参与止血和血栓形成, 作为一种“炎症细胞”还可能全程参与动脉粥样硬化的发生发展。血小板活化后自身可以合成和释放大量生物活性物质^[2,13]。同时, 血小板还可以诱导内皮细胞活化和分泌细胞因子, 如单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)、白介素-8(IL-8)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、细胞间黏附分子-1(ICAM-1)和血管细胞黏附分子-1(VCAM-1)等, 为单核细胞在血管损伤部位聚集和渗入提供了关键性的信号转导因子。此外, 脂肪细胞和受损的内皮细胞可分泌炎症因子(IL-1、IL-6 和 NO)进一步刺激骨髓生成体积较大的血小板, 后者可加剧动脉粥样硬化的发展^[14-15]。众多研究表明, 血小板参数, 尤其是 MPV 和 PDW 与心脑血管事件, 如急性心肌缺血、冠心病、脑梗死以及外周血管病变密切相关^[2-5]。然而, 关于血小板参数与糖尿病大血管并发症相关性的研究较少, 且结果存在不一致性。最近 Tavil 等^[16]对 2 型糖尿病患者进行研究, 相对于冠脉造影正常对照组, 有冠心病的患者 MPV 水平显著增高。国内谢丽莉等^[17]研究也得到类似结果。而 De Luca 等^[18]研究未发现 MPV 与冠心病和颈动脉中层厚度的相关性。本研究进一步探讨血小板参数与 2 型糖尿病患者外周血管病变的关系, 结果显示有外周血管病变组与对照组比较血小板参数差异未见统计学差异。ABI 是诊断外周血管病变及估计预后的基本方法, 研究表明, $ABI \leq 0.9$ 可以较准确地预测人群心血管疾病发病率和冠心病患者病死率。研究结果不一致性可能与糖尿病大血管病变机制复杂, 涉及遗传、高血压、血脂紊乱及高血糖等多种因素有关, 本研究多元回归分析结果证实 SBP、WHR 及 HDL-C 均是外周血管

病变的独立影响因素,与传统危险因素基本相似,而血小板活化可能不是糖尿病大血管病变主要的危险因素,期待更多的研究证实。

综上所述,MPV和PDW增高与糖尿病微量蛋白尿密切相关,作为一项相对简单、廉价的临床常规项目,动态监测血小板参数的变化,尤其是MPV和PDW,有助于为早期发现糖尿病微血管病变提供线索。

[参考文献]

- [1] Bath PM, Butterworth RJ. Platelet size; measurement, physiology and vascular disease [J]. *Blood Coagul Fibrinolysis*, 1996, 7(2): 157-161
- [2] Vizioli L, Muscari S, Muscari A. The relationship of mean platelet volume with the risk and prognosis of cardiovascular diseases [J]. *Int J Clin Pract*, 2009, 63(10): 1509-1515
- [3] Chu SG, Becker RC, Berger PB, et al. Mean platelet volume as a predictor of cardiovascular risk; a systematic review and meta-analysis [J]. *J Thromb Haemost*, 2010, 8(1): 148-156
- [4] Pikija S, Cvetko D, Hajduk M, et al. Higher mean platelet volume determined shortly after the symptom onset in acute ischemic stroke patients is associated with a larger infarct volume on CT brain scans and with worse clinical outcome [J]. *Clin Neurol Neurosurg*, 2009, 111(7): 568-573
- [5] Berger JS, Eraso LH, Xie D, et al. Mean platelet volume and prevalence of peripheral artery disease, the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999-2004 [J]. *Atherosclerosis*, 2010, 213(2): 586-591
- [6] Vagdatli E, Gounari E, Lazaridou E, et al. Platelet distribution width; a simple, practical and specific marker of activation of coagulation [J]. *Hippokratia*, 2010, 14(1): 28-32
- [7] Colwell JA, Nesto RW. The platelet in diabetes; focus on prevention of ischemic events [J]. *Diabetes Care*, 2003, 26(7): 2181-2188
- [8] Demirtunc R, Duman D, Basar M, et al. The relationship between glycemic control and platelet activity in type 2 diabetes mellitus [J]. *J Diabetes Complications*, 2009, 23(2): 89-94
- [9] Jindal S, Gupta S, Gupta R, et al. Platelet indices in diabetes mellitus; indicators of diabetic microvascular complications [J]. *Hematology*, 2011, 16(2): 86-89
- [10] Unübol M, Ayhan M, Güney E. The relationship between mean platelet volume with microalbuminuria and glycemic control in patients with type II diabetes mellitus [J]. *Platelets*, 2011, [Epub ahead of print]
- [11] Gerstein HC, Mann JF, Yi Q, et al. Albuminuria and risk of cardiovascular events, death, and heart failure in diabetic and nondiabetic individuals [J]. *JAMA*, 2001, 286(4): 421-426
- [12] 李德奎, 刘跃, 朱名安, 等. 糖尿病患者血小板参数、血液流变学和凝血功能指标检测的临床意义 [J]. *中华实用诊断与治疗杂志*, 2008, 22(11): 801-803
- [13] Nagy B Jr, Miszti-Blasius K, Kerenyi A, et al. Potential therapeutic targeting of platelet-mediated cellular interactions in atherosclerosis and inflammation [J]. *Curr Med Chem*, 2012, 19(4): 518-531
- [14] Aukrust P, Halvorsen B, Ueland T, et al. Activated platelets and atherosclerosis [J]. *Expert Rev Cardiovasc Ther*, 2010, 8(9): 1297-1307
- [15] Huo Y, Ley KF. Role of platelets in the development of atherosclerosis [J]. *Trends Cardiovasc Med*, 2004, 14(1): 18-22
- [16] Tavil Y, Sen N, Yazici H, et al. Coronary heart disease is associated with mean platelet volume in type 2 diabetic patients [J]. *Platelets*, 2010, 21(5): 368-372
- [17] 谢丽莉, 丁婷. 2型糖尿病及并发症患者血小板参数测定的临床价值 [J]. *中国血液流变学杂志*, 2000, 3(10): 153-155
- [18] De Luca G, Santagostino M, Secco GG, et al. Mean platelet volume and the extent of coronary artery disease; results from a large prospective study [J]. *Atherosclerosis*, 2009, 206(1): 292-297

[收稿日期] 2012-03-27