

结缔组织病合并血小板减少患者PLT与SII、PLR、PDW的相关性研究

宋冬雪^{1,2}, 李一鸣^{1,2}, 常凯月^{1,2}, 徐小凡^{1,2}, 徐小虎^{1,2}, 金呈强^{2*}

¹济宁医学院临床医学院临床医学系, 山东 济宁

²济宁医学院附属医院检验科, 山东 济宁

收稿日期: 2023年3月17日; 录用日期: 2023年4月13日; 发布日期: 2023年4月20日

摘要

目的: 探索系统性免疫炎症指数、血小板与淋巴细胞的比值、血小板体积分布宽度在结缔组织病合并血小板减少患者中的相关性。方法: 选取2015年1月至2022年8月在我院就诊的结缔组织病合并血小板减少患者作为研究对象, 将血小板计数作为筛查条件, 选取 $50 \leq$ 血小板计数 $< 100 \times 10^9/L$ 的患者分为轻度血小板减少组, 选取 $20 \leq$ 血小板计数 $< 50 \times 10^9/L$ 的患者分为中度血小板减少组, 选取血小板计数 $< 20 \times 10^9/L$ 的患者分为重度血小板减少组, 将三组间的临床数据进行比较, 描述样本人群。通过斯皮尔曼分析法分析三组患者系统性免疫炎症指数、血小板与淋巴细胞的比值、血小板体积分布宽度与血小板的相关性。结果: 三组系统性免疫炎症指数、血小板与淋巴细胞的比值、血小板体积分布宽度比较, 差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$), 患者血小板数值与血小板与淋巴细胞的比值、系统性免疫炎症指数均呈正相关, 与血小板体积分布宽度呈负相关。结论: 结缔组织病合并血小板减少患者的血小板减少程度与系统性免疫炎症指数、血小板与淋巴细胞的比值、血小板体积分布宽度存在一定的变化规律, 为评估结缔组织病患者血小板情况提供了可供参考的实验室指标。

关键词

结缔组织病, 血小板减少, 中性粒细胞/淋巴细胞, 系统性免疫炎症指数, 血小板体积分布宽度

Correlation between PLT and SII, PLR and PDW in Patients with Connective Tissue Disease Complicated with Thrombocytopenia

Dongxue Song^{1,2}, Yiming Li^{1,2}, Kaiyue Chang^{1,2}, Xiaofan Xu^{1,2}, Xiaohu Xu^{1,2}, Chengqiang Jin^{2*}

*通讯作者。

文章引用: 宋冬雪, 李一鸣, 常凯月, 徐小凡, 徐小虎, 金呈强. 结缔组织病合并血小板减少患者 PLT 与 SII、PLR、PDW 的相关性研究[J]. 临床医学进展, 2023, 13(4): 5972-5978. DOI: 10.12677/acm.2023.134844

¹Department of Clinical Medicine, School of Clinical Medicine, Jining Medical University, Jining Shandong

²Department of Clinical Laboratory, Affiliated Hospital of Jining Medical College, Jining Shandong

Received: Mar. 17th, 2023; accepted: Apr. 13th, 2023; published: Apr. 20th, 2023

Abstract

Objective: To explore the correlation of systemic immune inflammatory index, platelet-to-lymphocyte ratio and platelet volume distribution width in patients with connective tissue disease and thrombocytopenia. **Methods:** The patients with connective tissue disease and thrombocytopenia who were treated in our hospital from January 2015 to August 2022 were selected as the study object, and the platelet count was selected as the screening condition, and $50 \leq \text{platelet count} < 100 \times 10^9/\text{L}$ patients were divided into mild thrombocytopenia group, and $20 \leq \text{platelet count} < 50 \times 10^9/\text{L}$ patients were divided into moderate thrombocytopenia group, and $\text{platelet count} < 20 \times 10^9/\text{L}$ patients were divided into severe thrombocytopenia group, and the clinical data between the three groups were compared to describe the sample population. The correlation between systemic immune inflammatory index, platelet-to-lymphocyte ratio and platelet volume distribution width and platelet was analyzed by spearman analysis. **Results:** There were significant differences in systemic immune inflammatory index, platelet-to-lymphocyte ratio and platelet volume distribution width among the three groups (all $P < 0.05$). **Conclusion:** The degree of thrombocytopenia in patients with connective tissue disease and thrombocytopenia has a certain change rule with platelet-to-lymphocyte ratio, systemic immune inflammatory index and platelet volume distribution width, which provides a reference laboratory index for evaluating the platelet condition in patients with connective tissue disease.

Keywords

Connective Tissue Disease, Thrombocytopenia, Neutrophils/Lymphocytes, Systemic Immune Inflammation Index, Platelet Volume Distribution Width

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

结缔组织病(Connective tissue disease, CTD)是一种自身免疫性疾病, 主要侵犯全身结缔组织病和血管。常见的结缔组织病包括系统性红斑狼疮(Systemic Lupus Erythematosus, SLE)、硬皮病(Systemic Sclerosis, SSc)、多发性肌炎/皮炎(Polymyositis/Dermatitis, PM/DM)、类风湿性关节炎(Rheumatoid Arthritis, RA)和干燥综合征(Sjogren's Syndrome, SS)、混合性结缔组织病(Mixed Connective Tissue Disease, MCTD)和未分化结缔组织病(Undifferentiated Connective Tissue Disease, UCTD)等[1]。目前本病病因尚未完全明确, 一般认为是一种多因性疾病, 与免疫异常、遗传以及感染等有一定关系[2]。CTD 的患病人数近年来呈逐年上升趋势。CTD 可累及全身各个器官和系统, 其中血液系统的异常较为多见[3]。血小板减少症广义上是指血小板计数低于 $100 \times 10^9/\text{L}$ 的疾病, CTD 是引起继发性血小板减少症的常见原因之一[4]。严重的血小板减少症(外周血血小板计数低于 $20 \times 10^9/\text{L}$)甚至可以导致胃肠道和(或)颅内出血, 危及患者的生命。因此, 血小板减少程度在一定程度上可以被列为 CTD 患者累及损伤和死亡的独立危险因素[5]。系统性免疫

炎症指数(systemic immune inflammation index, SII)是一种综合性的新型炎症生物标志物, SII = (中性粒细胞 × 血小板)/淋巴细胞。作为新生代亚临床炎症标记物, SII 不仅被证明与各种类型的癌症预后不良有关, 同时也被认为是自身免疫性疾病活动性和预后的指标[6]。PLR (Platelet-to-Lymphocyte Ratio)是血小板与淋巴细胞的比值, 可以有效反映机体的免疫状态, 对评估自身免疫性疾病具有一定的应用价值[7]。血小板分布宽度(Platelet Distribution Width, PDW)和血小板平均体积(Mean Platelet Volume, MPV)是提示血小板活性和功能的炎症指标的常用血小板指数, 且采血时间对 PDW 的影响要小于 MPV, PDW 能更好的反应血小板激活程度[8], PDW 增大表明血小板互相之间个体大小差异大。本研究拟初步探讨 CTD 合并血小板减少患者中血小板减少的相关因素, 为将来诊治该类疾病提供参考依据。

2. 资料与方法

2.1. 基本资料

本研究选取 2015 年 1 月至 2022 年 8 月在我院就诊的结缔组织病合并血小板减少患者作为研究对象, 并根据其入院时检查的血小板计数, 将其分为轻度血小板减少组($50 \leq$ 血小板计数 $< 100 \times 10^9$)、中度血小板减少组($20 \leq$ 血小板计数 $< 50 \times 10^9/L$)与重度血小板减少组(血小板计数 $< 20 \times 10^9/L$)。纳入标准: CTD 患者的诊断标准参考中华医学会风湿病学分会制定的各类结缔组织病诊治指南[9] [10] [11] [12], 同时合并单纯血小板减少(PLT $< 100 \times 10^9/L$)。排除标准: 1) 合并心、肝、肾等重要器官功能障碍; 2) 合并其他疾病致血小板减少者(如血液疾病、肝硬化、药物诱导、脓毒症); 3) 有其他原发感染灶; 4) 有血液病等恶性肿瘤; 5) 孕产妇。

2.2. 方法

采用回顾性横断面研究, 收集患者入院时的临床资料, 包括年龄、性别、结缔组织疾病类型、PLR、SII、PDW 并进行统计学分析。

2.3. 观察指标

1) 比较在不同人群中年龄、性别、结缔组织疾病类型的区别。2) 比较轻、中、重度血小板减少组 SII、PLR 和 PDW 的水平。

2.4. 统计处理

分析处理用易侬统计软件, 计数资料用[n(%)]表示, 采用 X² 检验; 计量资料采取正态性检验, 服从正态分布用均数 ± 标准差表示, 采用 t 检验, 非正态分布用中位数、四分位数表示, 采用 Mann-Whitney U 检验; 双变量相关性采用 Spearman 相关分析。

3. 结果

3.1. CTD 合并血小板减少患者和 SII、PLR、PDW 的相关性分析

3.1.1. 研究人群描述

样本人群共计 154 例, 均为女性。轻度血小板减少组 84 人, 平均年龄(48.42 ± 18.44)岁; 中度血小板减少组 40 人, 平均年龄(42.02 ± 21.95)岁; 重度血小板减少组 30 人, 平均年龄(45.33 ± 14.03)岁。血小板减少程度与年龄无明显统计学意义($P > 0.05$)。在轻度血小板减少组中以系统性红斑狼疮为主, 其次是未分化结缔组织病和干燥综合征; 在中度血小板减少组中, 以未分化结缔组织病为主, 其次是系统性红斑狼疮; 在重度血小板减少组中以系统性红斑狼疮为主, 其次是未分化结缔组织病。SII、PLR 与血小板减少程度具有统计学意义(均 $P < 0.05$), 具体情况见表 1。变量描述以均数, 标准差、中位数、四分位数为顺序。

Table 1. SII, PLR, and PDW study population description
表 1. SII、PLR、PDW 研究人群描述

PLT 分类	重度血小板减少组	中度血小板减少组	轻度血小板减少组	P-value	P-value*
样本数量(N)	30	40	84		
年龄(AGE)	45.33 (14.03) 41.00 (38.00~54.00)	42.02 (21.95) 38.00 (26.75~63.25)	48.42 (18.44) 50.50 (34.00~67.00)	0.201	0.197
血小板(PLT)	9.83 (5.95) 9.50 (4.25~14.75)	30.60 (9.08) 27.50 (24.00~34.00)	83.98 (21.57) 83.50 (64.00~102.25)	<0.001	<0.001
血小板/淋巴细胞(PLR)	9.73 (6.58) 7.67 (4.52~13.90)	24.47 (11.73) 22.12 (15.43~29.08)	87.67 (61.16) 67.95 (46.26~119.34)	<0.001	<0.001
系统性炎症指数(SII)	43.95 (56.41) 30.83 (17.29~46.68)	95.43 (62.52) 89.06 (54.09~122.33)	308.15 (282.40) 211.43 (135.10~376.67)	<0.001	<0.001
血小板体积分布宽度(PDW)	27.07 (17.95) 21.95 (17.65~25.95)	19.04 (2.65) 18.60 (17.45~21.25)	17.54 (10.39) 15.55 (13.17~17.75)	0.084	<0.001
疾病类型(TYPE)				0.060	-
未分化结缔组织病	5 (16.67%)	17 (42.50%)	18 (21.43%)		
混合性结缔组织病	1 (3.33%)	4 (10.00%)	7 (8.33%)		
系统性红斑狼疮	21 (70.00%)	15 (37.50%)	40 (47.62%)		
干燥综合征	3 (10.00%)	4 (10.00%)	17 (20.24%)		
系统性硬化症	0 (0.00%)	0 (0.00%)	2 (2.38%)		

注：变量描述均以均数，标准差、中位数、四分位数为顺序。

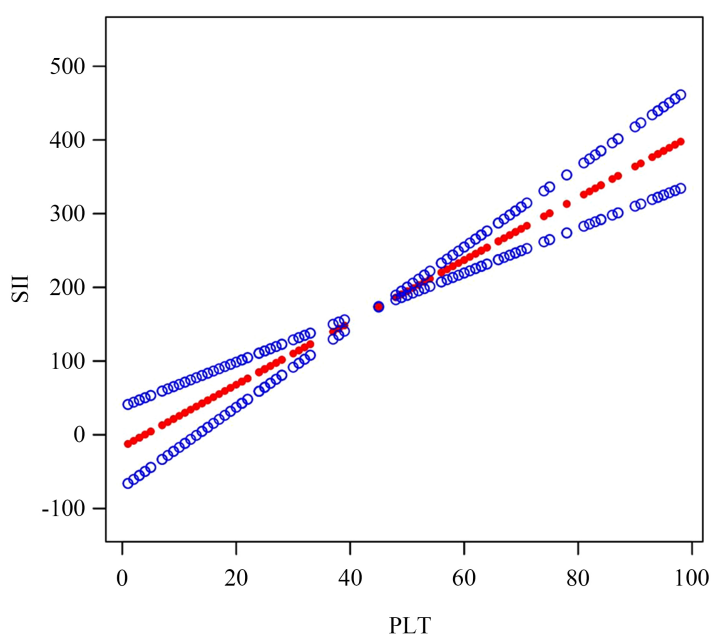


Figure 1. Smooth curve fitting of SII and platelets
图 1. SII 与血小板的平滑曲线拟合图

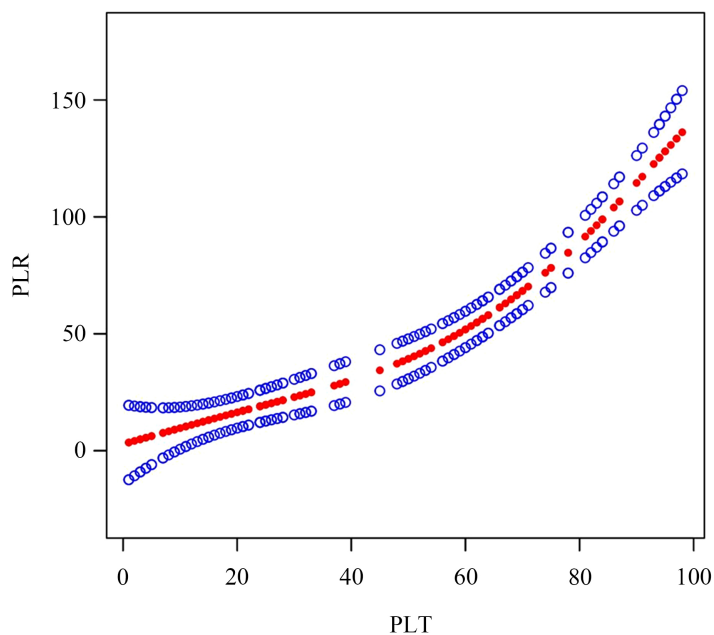


Figure 2. Smooth curve fitting of PLR and platelets

图 2. PLR 与血小板的平滑曲线拟合图

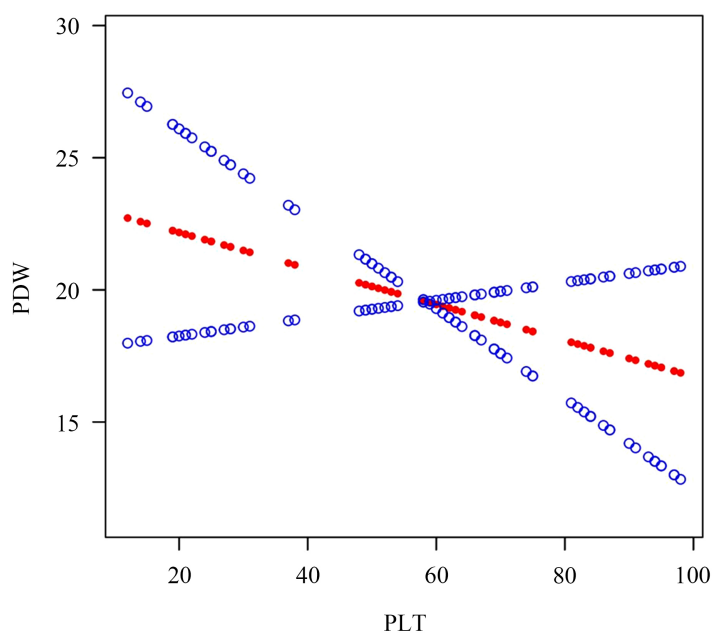


Figure 3. Smooth curve fitting of PDW and platelets

图 3. PDW 与血小板的平滑曲线拟合图

3.1.2. SII、PLR、PDW 与 CTD 合并血小板减少患者血小板减少程度的相关性分析

经 Spearman 相关分析, 患者的 SII 水平与 CTD 合并血小板减少患者的减少程度呈正相关($r = 0.7371$, $P < 0.05$), 见图 1。经 Spearman 相关分析, 患者的 PLR 水平与 CTD 合并血小板减少患者的减少程度呈正相关($r = 0.8088$, $P < 0.05$), 见图 2。经 Spearman 相关分析, 患者的 PDW 水平与 CTD 合并血小板减少患者的减少程度呈负相关($r = -0.4137$, $P < 0.05$), 见图 3。

4. 讨论

CTD 是以结缔组织慢性炎症病理改变为基础, 可累及多系统、多器官, 最终可能导致患者生活质量下降、寿命缩短的一类自身免疫性疾病[13]。目前国内 CTD 的患病率逐年上升, 以系统性红斑狼疮为例, 患病率高达为 70/10 万, 在育龄期女性中更是高达 1/1000 [14]。血小板减少是 CTD 最严重的血液学受累形式之一, 从 PLT 计数的轻微下降到重要脏器出血危险程度逐渐递增。CTD 合并顽固性血小板减少复发率是非常高的, 且死亡率极高。血小板减少程度被认为是 CTD 患者预后不良因素, 与高死亡率相关[15]。因此, 通过实验室相关检查及时评估此类患者血小板减少程度并采取积极措施干预治疗能够有效地改善患者的预后生活质量。考虑到 CTD 合并血小板减少患者多细胞参与疾病的发生发展过程, 临床上诊治此类患者不应仅局限于 PLT 数值。本研究 SII、PLR、PDW 这三个血常规参数与 CTD 合并血小板减少患者的相关性进行研究, 旨在能够多方面判断此类患者血小板减少程度提供依据。

CTD 合并血小板减少患者比单纯 CTD 患者病程长且生活质量差[16]。在 CTD 的发生和发展过程中, 中性粒细胞、淋巴细胞和血小板是一个强大的效应细胞, 三者之间的相互作用在调节炎症和免疫反应方面起着至关重要的作用[17]。在疾病的发生过程中, 中性粒细胞出现功能障碍, 包括吞噬能力的下降和溶酶体活性降低, 活性氧(ROS)的产生, 粘附分子和细胞聚集, 这些都加速了疾病的进展[18]。淋巴细胞的异常激活, 线粒体超极化异常, 细胞内抗氧化性物质的供应耗尽, 合成的 ATP 减少, 异常抗体的产生, 这些都参与了机体内复杂炎症和免疫反应调节[19]。血小板通过特定的受体和颗粒释放、不仅可以调控血管内凝血、感染、同时也参与各种免疫反应的调节过程[20]。SII 和 PLR 综合考虑了三类细胞的协同作用, 可以更好的反应机体各项的生理病理过程。SII 和 PLR 是亚临床炎症的标记物, 可以与其他炎症标记物联合使用, 以确定自身和非自身免疫性疾病的炎症[21]。SII 和 PLR 是基于血常规检查的实验室指标, 相对于单个白细胞参数较为稳定, 比自身抗体等血清学标志物价格低廉, 是相对敏感的实验室参数。研究表明, SII 和 PLR 在 CTD 合并重度血小板患者中表达水平更低, 因此, 对于 CTD 合并血小板减少患者来说, 在血小板数值处于相似水平的时候, SII、PLR 数值小的患者, 血小板减少程度在某种意义上更重, 危险性更高。PDW 在一定程度上与超微结构、酶活性和整体功能状态密切相关, 能有效地反映出血小板的体积异质性[22]。研究表明, PDW 在 CTD 合并重度血小板患者中表达水平更高, 因此, PDW 水平越高, 患者的血小板减少程度越重, 这与经 Spearman 相关分析后得到的相关系数($r = -0.4137, P < 0.05$)和平滑曲线拟合图相符合。介于血小板减少是 CTD 患者独立伤害因素之一, 所以在 CTD 合并重度血小板减少患者其预后结果为不良的可能性就越高。同时, 这一研究也有一定的局限性, 一是样本量比较小, 被试对象全部来自同一中心, 研究对象仅限女性。第二个是回顾性的研究, 纵向的观察不足, 相关的结论将来可以通过前瞻性的研究得到进一步的确认。

5. 结论

综上所述, SII、PLR、PDW 对 CTD 合并血小板减少患者的血小板减少程度具有预测价值, 联合评估要比单独评估价值高, 能够为临床诊治提供理论依据。

基金项目

山东省中医药科技发展计划项目(2015-244); 山东省高等学校科技计划项目(J15LL11); 济宁医学院教师科研扶持基金(JYFC2018FKJ096); 济宁医学院附属医院知行课题(ZX-MS-2022-006)。

参考文献

- [1] Mulhearn, B., Tansley, S.L. and Mchugh, N.J. (2020) Autoantibodies in Connective Tissue Disease. *Best Practice &*

- Research Clinical Rheumatology*, **34**, Article ID: 101462. <https://doi.org/10.1016/j.berh.2019.101462>
- [2] Jog, N.R. and James, J.A. (2017) Biomarkers in Connective Tissue Diseases. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, **140**, 1473-1483. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.10.003>
- [3] Klein, A. and Molad, Y. (2021) Hematological Manifestations among Patients with Rheumatic Diseases. *Acta Haematologica*, **144**, 403-412. <https://doi.org/10.1159/000511759>
- [4] Al-Samkari, H. and Kuter, D.J. (2020) Immune Thrombocytopenia in Adults: Modern Approaches to Diagnosis and Treatment. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*, **46**, 275-288. <https://doi.org/10.1055/s-0039-1700512>
- [5] Costa Pires, T., Caparrós-Ruiz, R., Gaspar, P., et al. (2021) Prevalence and Outcome of Thrombocytopenia in Systemic Lupus Erythematosus: Single-Centre Cohort Analysis. *Clinical and Experimental Rheumatology*, **39**, 601-605. <https://doi.org/10.55563/clinexprheumatol/bz64na>
- [6] Kim, J.W., Jung, J.Y., Suh, C.H., et al. (2021) Systemic Immune-Inflammation Index Combined with Ferritin Can Serve as a Reliable Assessment Score for Adult-Onset Still's Disease. *Clinical Rheumatology*, **40**, 661-668. <https://doi.org/10.1007/s10067-020-05266-2>
- [7] 任英, 胡银秀, 李羽, 等. 中性粒细胞/淋巴细胞比值和血小板/淋巴细胞比值与结缔组织病相关间质性肺病疾病活动性的关系[J]. 空军军医大学学报, 2023, 44(1): 82-86.
- [8] Yu, H., Jiang, L., Liu, R., et al. (2020) Platelet Distribution Width as a Marker for Predicting Lupus Nephritis. *International Immunopharmacology*, **85**, Article ID: 106693. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2020.106693>
- [9] 中华医学会风湿病学分会, 国家皮肤与免疫疾病临床医学研究中心, 中国系统性红斑狼疮研究协作组. 2020 中国系统性红斑狼疮诊疗指南[J]. 中华内科杂志, 2020, 59(3): 172-185.
- [10] 莫颖倩, 严青, 叶霜, 等. 未分化结缔组织病和混合性结缔组织病的诊疗规范[J]. 中华内科杂志, 2022, 61(10): 1119-1127.
- [11] 张文, 厉小梅, 徐东, 等. 原发性干燥综合征诊疗规范[J]. 中华内科杂志, 2020, 59(4): 269-276.
- [12] 邹和建, 朱小霞, 戴生明, 等. 系统性硬化病诊疗规范[J]. 中华内科杂志, 2022, 61(8): 874-882.
- [13] Sun, F., Chen, J., Wu, W., et al. (2020) Rituximab or Cyclosporin in Refractory Immune Thrombocytopenia Secondary to Connective Tissue Diseases: A Real-World Observational Retrospective Study. *Clinical Rheumatology*, **39**, 3099-3104. <https://doi.org/10.1007/s10067-020-05152-x>
- [14] 魏向平, 严利君, 李兆勇, 等. 系统性红斑狼疮误诊为急性胃肠炎 1 例[J]. 武警医学, 2022, 33(8): 705-707.
- [15] Zhang, W., Wang, F., Wang, H., et al. (2018) Severe Thrombocytopenia in Connective Tissue Diseases: A Single-Center Review of 131 Cases. *Clinical Rheumatology*, **37**, 3337-3344. <https://doi.org/10.1007/s10067-018-4312-y>
- [16] Li, W., Wang, D., Ma, L., et al. (2023) Eltrombopag in Severe Immune Thrombocytopenia Secondary to Connective Tissue Disease: A Report of 17 Patients and Literature Review. *Clinical Rheumatology*. <https://doi.org/10.1007/s10067-022-06464-w>
- [17] Lu, M., Gong, L., Huang, C., et al. (2022) Analysis of Clinical Characteristics of Connective Tissue Disease-Associated Interstitial Lung Disease in 161 Patients: A Retrospective Study. *International Journal of General Medicine*, **15**, 8617-8625. <https://doi.org/10.2147/IJGM.S391146>
- [18] Fresneda, A.M., McLaren, Z. and Wright, H.L. (2021) Neutrophils in the Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis and Systemic Lupus Erythematosus: Same Foe Different M.O. *Frontiers in Immunology*, **12**, Article ID: 649693. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.649693>
- [19] Wang, D. and Lei, L. (2021) Interleukin-35 Regulates the Balance of Th17 and Treg Responses during the Pathogenesis of Connective Tissue Diseases. *International Journal of Rheumatic Diseases*, **24**, 21-27. <https://doi.org/10.1111/1756-185X.13962>
- [20] Melki, I., Allaey, I., Tessandier, N., et al. (2021) Platelets Release Mitochondrial Antigens in Systemic Lupus Erythematosus. *Science Translational Medicine*, **13**, eaav5928. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aav5928>
- [21] Qin, B., Ma, N., Tang, Q., et al. (2016) Neutrophil to Lymphocyte Ratio (NLR) and Platelet to Lymphocyte Ratio (PLR) Were Useful Markers in Assessment of Inflammatory Response and Disease Activity in SLE Patients. *Modern Rheumatology*, **26**, 372-376. <https://doi.org/10.3109/14397595.2015.1091136>
- [22] Yıldız, F. and Gökmen, O. (2021) Haematologic Indices and Disease Activity Index in Primary Sjogren's Syndrome. *International Journal of Clinical Practice*, **75**, e13992. <https://doi.org/10.1111/ijcp.13992>