

MPV、PDW及FIB与糖尿病微血管病变的研究进展

双丹丹¹, 张惠莉²

¹青海大学, 青海 西宁

²青海大学附属医院内分泌科, 青海 西宁

收稿日期: 2022年3月18日; 录用日期: 2022年4月12日; 发布日期: 2022年4月20日

摘要

糖尿病(diabetes mellitus, DM)患者的平均血小板体积(mean platelet volume, MPV)、血小板体积分布宽度(platelet volume distribution width, PDW)及纤维蛋白原(fibrinogen, FIB)与正常人相比会发生变化, 近年来, 多项研究显示这些变化与糖尿病微血管病变的发生发展有关, 可能是糖尿病微血管病变的危险因素。大多指南中明确指出了糖尿病微血管病变发生的主要危险因素, 包括DM病程较长、血糖控制不达标、高血压、血脂紊乱、吸烟以及胰岛素抵抗等, 这些危险因素在DM的治疗中都会被注意到, 而患者的MPV、PDW及FIB却很少被关注, 也不会给予相应的干预措施。若临床医生能意识到MPV、PDW及FIB与糖尿病微血管病变的关系, 或许能有效地降低这一危险因素的作用。现就MPV、PDW及FIB与糖尿病微血管病变相关性的研究现状作一综述。

关键词

平均血小板体积, 血小板体积分布宽度, 纤维蛋白原, 糖尿病微血管病变, 糖尿病视网膜病变, 糖尿病肾病

Research Progress of MPV, PDW and FIB in Diabetic Microangiopathy

Dandan Shuang¹, Huili Zhang²

¹Qinghai University, Xining Qinghai

²Department of Endocrinology, Affiliated Hospital of Qinghai University, Xining Qinghai

Received: Mar. 18th, 2022; accepted: Apr. 12th, 2022; published: Apr. 20th, 2022

Abstract

The mean platelet volume (MPV), platelet volume distribution width (PDW) and fibrinogen (FIB)

文章引用: 双丹丹, 张惠莉. MPV、PDW 及 FIB 与糖尿病微血管病变的研究进展[J]. 临床医学进展, 2022, 12(4): 2961-2965. DOI: 10.12677/acm.2022.124427

in patients with diabetes mellitus (DM) are changed compared with normal persons. In recent years, many studies have shown that these changes are related to the occurrence and development of diabetic microangiopathy. It may be a risk factor for diabetic microangiopathy. Most of the guidelines clearly point out the main risk factors of diabetic microangiopathy, including long course of DM, non-standard blood glucose control, hypertension, dyslipidemia, smoking and insulin resistance. These risk factors will be noticed in the treatment of DM, while MPV, PDW and FIB of patients are rarely concerned, nor will they be given corresponding intervention measures. If clinicians can be aware of the relationship between MPV, PDW and FIB and diabetic microangiopathy, it may be effective in reducing this risk factor. This article reviews the current research status of MPV, PDW and FIB in relation to diabetic microangiopathy.

Keywords

Mean Platelet Volume, Platelet Volume Distribution Width, Fibrinogen, Diabetic Microangiopathy, Diabetic Retinopathy, Diabetic Nephropathy

Copyright © 2022 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

DM 发病率呈现出逐年上升的趋势, 对人类健康和生命产生了严重的危害。国际糖尿病联盟发布的最新版本显示, 2021 年全球 20~79 岁人群的 DM 患病率为 10.5% (5.366 亿人), 发展到 2045 年 DM 患病率将上升至 12.2% (7.832 亿人) [1]。DM 慢性并发症可累及全身多个器官系统, 在我国, DM 是导致成人致盲、终末期肾病的最主要原因。糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)和糖尿病肾病(diabetic nephropathy, DN)均属于糖尿病微血管病变, 对患者的生活质量和生存期限造成了巨大影响。若早期积极地控制糖尿病微血管病变的危险因素, 将有助于延缓糖尿病微血管病变的发生发展。除了目前已知的危险因素外, 近年来大量研究发现 MPV、PDW 及 FIB 与糖尿病微血管病变的发生发展有着密切的关系。

2. MPV、PDW 及 FIB 的临床意义

MPV 是指平均血小板体积大小, 血小板是由骨髓中巨核细胞产生的, 因而 MPV 可以间接反映骨髓中巨核细胞增生、代谢和血小板生成情况, MPV 越大, 表示骨髓造血越活跃; PDW 是指血小板体积分布宽度, 是一个反映血小板体积变异的参数, PDW 越大, 表示血小板体积变异程度越大。当血小板被破坏或活化而消耗增加时, 血小板数目减少, 骨髓造血功能代偿性增加, MPV、PDW 随之增大[2]。因此, MPV、PDW 也可以作为反映血小板活化和功能的参数[3]。目前临床上测定血小板活化和功能的方法有很多, 其原理包括测定血小板聚集率、检测标志血小板活化的分子标记物, 但这些方法存在操作复杂、费用较贵等缺点, 临床上不便大规模开展。而 MPV、PDW 作为血常规中的指标, 获取较容易, 可以作为测定血小板活化和功能的另一种选择。

FIB 是指纤维蛋白原, 由肝细胞合成, 参与凝血和止血过程, 是浓度最高的凝血因子[4] [5], 可以反映体内的凝血状态。

3. DM 患者 MPV、PDW 及 FIB 的变化

多项研究表明 DM 患者 MPV、PDW 较正常人升高, 一些研究认为 MPV、PDW 升高与 DM 患者的

高血糖状态有关, 高血糖使血小板活性增强的可能机制有以下几点: 高血糖产生的渗透作用、血小板膜蛋白被糖基化、蛋白激酶 C 激活以及增加巨核细胞糖蛋白的产生等[6]。血小板活性增强, 也就是血小板的黏附、聚集和释放功能被活化, 在血管内迅速形成微血栓, 导致了血小板的大量消耗。随着血小板的消耗, 骨髓巨核细胞代偿性增生, 加速产生血小板, 从而导致了新生血小板的体积大小不等, MPV、PDW 增大[7]。因此, 糖尿病患者 MPV、PDW 明显增加。而也有一些学者的观点与之相反, 认为 MPV、PDW 升高与空腹血糖水平无关。但相同的结论是与正常人相比糖尿病患者 MPV、PDW 升高。

4. MPV、PDW 及 FIB 与 DR

多项研究发现 MPV、PDW 及 FIB 更高的 DM 患者并发 DR 的风险增加。Ayhan Tuzcu, E. 等人通过回顾性分析研究了 MPV 值对 DR 发展的影响, 结果发现随着 MPV 值的增加, DR 发生的风险增加 1.40 倍 (OR: 1.404; $P = 0.002$), 增殖性 DR 的风险增加 1.46 倍 (OR: 1.466; $P = 0.002$) [3]。Archana Buch 等人对 300 名 2 型糖尿病患者 (type 2 diabetes mellitus, T2DM) 和 200 名非 DM 患者进行了病例对照研究, 结果发现 MPV 与 DR ($P = 0.000$) 之间相关, 具有统计学意义。同时还发现 PDW 在 DR ($P = 0.035$) 中有统计学意义上的显著增加[8]。N. Papanas 等人研究了 MPV 与 DM 并发症之间的关系, 发现并发 DR 和 DN 的患者 MPV 显著高于那些未发生微血管病变的患者[9]。Zhong ZL 等人发现 MPV 是 T2DM 患者增殖性 DR 视网膜新生血管独立相关的重要危险因素, 认为 MPV 升高可能是增殖性 DR 患者高凝状态和组织缺血的标志[10]。我国一项研究, 统计分析了 DM 患者的血小板参数和凝血因子, 结果发现 DR 组和 DM 组的患者 FIB 高于对照组, 并且 DR 组的患者 FIB 高于 DM 组; DR 组和 DM 组的患者 MPV、PDW 均高于对照组, DR 组的患者 MPV、PDW 均高于 DM 组。说明 DR 患者的凝血因子和血小板发生了改变[4] [5]。一项 Meta 分析共纳入 48 项研究, 研究了 MPV 和 PDW 与 DR 之间的关系, 结果显示 MPV 和 PDW 对 DR 的发生有很大的影响, 而且 MPV 与 DR 的病变严重程度也有关[11]。

5. MPV、PDW 及 FIB 与 DN

Archana Buch 等人的一项病例对照研究, 结果发现 MPV ($P = 0.005$)、PDW ($P = 0.007$) 与 DN 之间显著相关, 具有统计学意义[8]。N. Papanas 等人研究了 MPV 与 DM 并发症之间的关系, 发现 DN 与 MPV 相关[9]。Mustafa Ünübol 等人通过回顾性研究分析了 MPV 与微量白蛋白尿的关系, 发现了在 MPV 和微量白蛋白尿之间存在显著的正相关[12], 微量白蛋白尿是 DN 早期的诊断标准, 说明 MPV 与 DN 之间存在正相关。刘倩倩等发现 FIB 水平升高的 T2DM 患者发生肾功能损伤的风险是 FIB 正常患者的 3.76 (95% CI 1.42~9.96, $P = 0.008$) 倍, 差异具有统计学意义 ($P < 0.01$), 因此 FIB 水平升高是肾损伤的危险因素[13]。

6. MPV、PDW 及 FIB 对糖尿病微血管病变的作用机制

DM 患者的血小板被活化, 引起 MPV、PDW 增大, 可以导致血管并发症的发生[6]。MPV 较大的血小板因为体积更大而含有更多的致密体, 且活性也较高, 因此能产生、释放更多的炎症因子, 比如, 5-羟色胺、血栓素-2、血小板颗粒膜蛋白等, 这些因子一经释放便迅速地在血小板膜表面表达, 通过使单核细胞黏附在血管内皮细胞表面而引起内皮损伤, 更易促进微血栓的形成, 使 DM 患者并发微血管病变的危险性增加, 最终导致了微血管病变的产生[2]。国外的一项研究也认为, 与体积较小的血小板相比, 体积较大的血小板具有更强的功能, 它们的聚集性、反应性变得更强, 细胞内含有大量密集的颗粒, 这些颗粒可以分泌更多的血清素、 β -血栓球蛋白以及血栓素-2。与这些发现一致的是, 在 DM 患者的研究中也报道了血小板聚集增加与血管并发症之间的关系[3]。薛耀明等研究了 DM 患者血小板的超微结构, 发现体积较大的血小板内含有的线粒体较丰富, 因而代谢更活跃、活性更强, 细胞内所含的 α 颗粒也较

大, 这些特征使得血小板促进微血栓形成的作用更强[14]。

FIB 在凝血途径中经凝血酶的催化作用转变为纤维蛋白单体, 接着在凝血因子 XIIa 和钙离子的作用下, 通过非共价键聚合, 形成交联纤维蛋白, 构成血栓的主要结构。同时, FIB 也是一种急性时相的反应蛋白, 它的增加提示血管壁发生了炎症现象[15] [16]。DM 是一种代谢性疾病, 患者体内发生了多方面的代谢紊乱, 微环境的改变易造成血管内皮细胞的损伤, 激活体内的凝血途径, 使机体处于高凝状态[17]。FIB 水平升高, 在血管内皮受损的基础上, 加速微血栓的形成, 引起血管堵塞。

DM 患者 MPV、PDW 及 FIB 升高, 表明 DM 患者体内血小板被活化, 机体处于高凝状态, 易形成微血栓。微血栓形成导致 DR 发生的机制可能为: 微血栓堵塞血管, 引起视网膜病变局部缺血缺氧, 血管内皮生长因子上调, 促进脉络膜新生血管不断地增生; 视网膜局部组织缺血缺氧本身也会加速 DR 的发生[18]。

血小板活化一方面可以促进微血栓的生成, 另一方面还可以通过促进免疫炎症反应而介导糖尿病微血管病变的发生。血小板内的 α -颗粒中含有一种物质 P-选择素, 当血小板活化时, 这一物质会迅速表达在血小板膜表面[19]。而单核细胞和中性粒细胞都有 P-选择素相应的 PSGL-1 配体[20] [21] [22]。血小板活化后, P-选择素与相应的配体结合, 促进白细胞的趋化、粘附和免疫功能, 并诱导活化的单核细胞分化为巨噬细胞, 参与合成和分泌炎症因子[23]。

7. 小结

综上所述, DM 患者的高血糖状态, 可以通过一系列的机制引起血小板消耗, 随着血小板的消耗, 骨髓巨核细胞代偿性再生, 造成新生的血小板体积大小各不相同, MPV 及 PDW 增大。另外, DM 患者体内的代谢紊乱容易造成血管内皮细胞的损伤, 而引起内皮血管损伤, 激活体内的凝血途径, FIB 水平升高, 使机体处于高凝状态。MPV、PDW 及 FIB 升高共同促进了微血栓的形成, 另一方面, 活化的血小板可以促进免疫炎症反应, 使糖尿病患者并发微血管病变的危险性增加, 并最终导致微血管病变产生。

参考文献

- [1] Ogurtsova, K., Guariguata, L., Barengo, N.C., *et al.* (2021) IDF Diabetes Atlas: Global Estimates of Undiagnosed Diabetes in Adults for 2021. *Diabetes Research and Clinical Practice*, **183**, Article ID: 109118. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2021.109118>
- [2] 吕芳, 胡国平, 马维青, 等. 血小板参数血糖血脂与 2 型糖尿病微血管病变关系的观察[J]. 安徽医学, 2010, 31(4): 329-331.
- [3] Ayhan, T.E., Arica, S., Ilhan, N., *et al.* (2014) Relationship between Mean Platelet Volume and Retinopathy in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*, **252**, 237-240. <https://doi.org/10.1007/s00417-013-2444-y>
- [4] 生侠, 谢青, 刘彩霞, 刘伟仙, 符兰芳. 糖尿病视网膜病变患者血糖及凝血指标的变化[J]. 中国现代医学杂志, 2017, 27(12): 133-136.
- [5] Schlingemann, R.O., Van Noorden, C.J., Diekman, M.J., *et al.* (2013) VEGF Levels in Plasma in Relation to Platelet Activation, Glycemic Control, and Microvascular Complications in Type 1 Diabetes. *Diabetes Care*, **36**, 1629-1634. <https://doi.org/10.2337/dc12-1951>
- [6] 俞海珍, 郭旭昌, 李立峰. 血小板平均体积在 2 型糖尿病患者初级预防保健中的临床价值[J]. 检验医学与临床, 2017, 14(13): 1851-1852+1855.
- [7] 张红艳, 张婷, 张新国. 2 型糖尿病患者血管并发症与血小板参数的关系研究[J]. 现代预防医学, 2012, 39(24): 6455-6457.
- [8] Buch, A., Kaur, S., Nair, R. and Jain, A. (2017) Platelet Volume Indices as Predictive Biomarkers for Diabetic Complications in Type 2 Diabetic Patients. *Journal of Laboratory Physicians*, **9**, 84-88. <https://doi.org/10.4103/0974-2727.199625>
- [9] Papanas, N., Symeonidis, G., Maltezos, E., *et al.* (2004) Mean Platelet Volume in Patients with Type 2 Diabetes Mel-

- litus. *Platelets*, **15**, 475-478. <https://doi.org/10.1080/0953710042000267707>
- [10] Zhong, Z.L., Han, M. and Chen, S. (2011) Risk Factors Associated with Retinal Neovascularization of Diabetic Retinopathy in Type 2 Diabetes Mellitus. *International Journal of Ophthalmology*, **4**, 182-185.
- [11] Liu, J., Liu, X., Li, Y., *et al.* (2018) The Association of Neutrophil to Lymphocyte Ratio, Mean Platelet Volume, and Platelet Distribution Width with Diabetic Retinopathy and Nephropathy: A Meta-Analysis. *Bioscience Reports*, **38**, BSR20180172. <https://doi.org/10.1042/BSR20180172>
- [12] Ünübol, M., Ayhan, M. and Güney, E. (2012) The Relationship between Mean Platelet Volume with Microalbuminuria and Glycemic Control in Patients with Type II Diabetes Mellitus. *Platelets*, **23**, 475-480. <https://doi.org/10.3109/09537104.2011.634934>
- [13] 刘倩倩, 鲁作华, 王星, 等. 血浆 D-二聚体在 2 型糖尿病患者早期肾损伤中的应用价值[J]. 现代检验医学杂志, 2020, 35(4): 134-138.
- [14] 薛耀明, 徐爱华. 胰岛素依赖型糖尿病及其并发症患者血小板超微结构的形态计量学研究[J]. 中华内分泌代谢杂志, 1995(1): 16-19+62.
- [15] Medved, L. and Nieuwenhuizen, W. (2003) Molecular Mechanisms of Initiation of Fibrinolysis by Fibrin. *Thrombosis and Haemostasis*, **89**, 409-419. <https://doi.org/10.1055/s-0037-1613368>
- [16] 黄尉国, 王鸿利, 张颖琪, 等. 血浆 D-二聚体检测及其临床应用[J]. 中华医学检验杂志, 1995, 18(2): 71-74.
- [17] 郭家权, 蔡坤, 吴坤芳. 血小板参数、D-二聚体和纤维蛋白原的变化与糖尿病患者血管病变的关系[J]. 广东医学, 2014, 35(15): 2402-2403.
- [18] Murugesan, N., Üstünkaya, T. and Feener, E.P. (2015) Thrombosis and Hemorrhage in Diabetic Retinopathy: A Perspective from an Inflammatory Standpoint. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*, **41**, 659-664. <https://doi.org/10.1055/s-0035-1556731>
- [19] Blann, A.D. (2014) Soluble P-Selectin: The Next Step. *Thrombosis Research*, **133**, 3-4. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2013.10.030>
- [20] Kanabar, V., Tedaldi, L., Jiang, J., *et al.* (2016) Base-Modified UDP-Sugars Reduce Cell Surface Levels of P-Selectin Glycoprotein 1 (PSGL-1) on IL-1 β -Stimulated Human Monocytes. *Glycobiology*, **26**, 1059-1071. <https://doi.org/10.1093/glycob/cww053>
- [21] Yago, T., Liu, Z., Ahamed, J. and McEver, R.P. (2018) Cooperative PSGL-1 and CXCR2 Signaling in Neutrophils Promotes Deep Vein Thrombosis in Mice. *Blood*, **132**, 1426-1437. <https://doi.org/10.1182/blood-2018-05-850859>
- [22] Sultana, D.A., Zhang, S.L., Todd, S.P. and Bhandoola, A. (2012) Expression of Functional P-Selectin Glycoprotein Ligand 1 on Hematopoietic Progenitors Is Developmentally Regulated. *The Journal of Immunology*, **188**, 4385-4393. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1101116>
- [23] Tao, X., Lei, Z., Geng, Z.H., *et al.* (2007) P-Selectin Cross-Links PSGL-1 and Enhances Neutrophil Adhesion to Fibrinogen and ICAM-1 in a Src Kinase-Dependent, but GPCR-Independent Mechanism. *Cell Adhesion & Migration*, **1**, 115-123. <https://doi.org/10.4161/cam.1.3.4984>