

平均血小板体积与精索静脉曲张炎症病理相关性的研究进展

余志威¹, 陈国俊^{2*}, 袁明雪¹

¹青海大学研究生院, 青海 西宁

²青海大学附属医院泌尿外科, 青海 西宁

收稿日期: 2022年8月15日; 录用日期: 2022年9月9日; 发布日期: 2022年9月19日

摘要

精索静脉曲张是男性常见疾病之一,严重影响着患者的生育功能。目前,其病理生理机制尚不完全明确。近年来,平均血小板体积在精索静脉曲张炎症病理过程中的变化引起了诸多关注。平均血小板体积近年来被广泛视为血小板功能及活化程度的指标,而血小板与炎症存在复杂的双向关系,血小板可诱导并维持炎症反应,炎症反应亦可调节血小板的活化及数量变化。炎症作为精索静脉曲张重要的病理生理机制之一,对平均血小板体积会产生巨大影响。深入了解平均血小板体积与精索静脉曲张的相关性及其内在作用原理,对研究精索静脉曲张病理生理机制以及潜在治疗靶点等具有积极意义。本文就平均血小板体积与精索静脉曲张炎症病理相关性的最新研究进展进行综述。

关键词

精索静脉曲张, 平均血小板体积, 炎症, 血小板

Research Progress on the Relationship between Mean Platelet Volume and Inflammatory Pathology of Varicocele

Zhiwei Yu¹, Guojun Chen^{2*}, Mingxue Yuan¹

¹Graduate School of Qinghai University, Xining Qinghai

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

Received: Aug. 15th, 2022; accepted: Sep. 9th, 2022; published: Sep. 19th, 2022

*通讯作者。

文章引用: 余志威, 陈国俊, 袁明雪. 平均血小板体积与精索静脉曲张炎症病理相关性的研究进展[J]. 临床医学进展, 2022, 12(9): 8515-8520. DOI: 10.12677/acm.2022.1291229

Abstract

Varicocele is one of the most common diseases in men, which severely affects the reproductive function of its patients. Its pathophysiological mechanism remains a mystery at present. In recent years, much attention has been paid to the changes of mean platelet volume in the pathological process of varicocele inflammation. Mean platelet volume has been widely regarded as an indicator of platelet function and activation. There is a complex two-way relationship between platelets and inflammation. Platelets can induce and maintain inflammation, and inflammation can also regulate platelet activation and quantitative changes. As one of the important pathophysiological mechanisms of varicocele, inflammation has a great impact on the mean platelet volume. An in-depth understanding of the correlation and internal mechanism between mean platelet volume and varicocele is of positive significance to the study of pathophysiological mechanism and potential therapeutic targets of varicocele. This article reviews the latest research progress on the relationship between mean platelet volume and inflammatory pathology of varicocele.

Keywords

Varicocele, Mean Platelet Volume, Inflammation, Platelet

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

精索静脉曲张(varicocele, VC), 是一种病理生理机制尚不完全明确的男性常见病, 其影响着高达15%~20%的正常男性人群[1], 在男性不育患者的病因中占比高达35%~40% [2]。在关于VC的病理生理机制的诸多理论中, 氧化应激与炎症始终占据重要地位[3] [4], 且氧化应激可诱导炎症, 炎症亦可导致氧化应激。近年来, VC是一种以内皮细胞损伤为特点的慢性血管炎症这一观点已被诸多研究所证实, 炎症与VC密不可分。平均血小板体积(mean platelet volume, MPV)是炎症反应的重要指标之一, 诸多研究显示MPV值在VC中扮演着重要角色, 与VC的病情严重程度以及不良预后等密切相关[5] [6]。目前虽然相关研究取得了颇多成果, 但仍存在一定争议。现就MPV值与VC炎症病理相关性的研究进展进行综述, 为临床诊治提供一定参考。

2. 炎症中的血小板

众所周知, 血小板是由成熟的巨核细胞脱落而来的小块胞质, 具有多种生物学活性, 参与机体多种病理生理过程, 其在止血过程中发挥着核心作用。近年来, 血小板功能的多样性吸引了众多研究者的目光。活化的血小板可分泌三百余种活性物质, 其在血管损伤、炎症反应以及肿瘤转移等过程中的凸出价值已被诸多研究证实, 并在上述过程中充当着重要标志[7] [8]。

炎症反应过程中, 血小板是其重要介质之一, 血小板可通过多种途径介导并维持炎症反应, 炎症也可促进血小板的生成以及活化, 存在复杂的双向关系[9]。研究发现, 在炎症条件下, 炎症趋化因子参与对血小板的活性以及数量的调节, 使其活性以及数量发生显著改变[10]。在机体炎症状态下, 白介素1(interleukin-1, IL-1)、白介素6(interleukin-6, IL-6)、肿瘤坏死因子 α (tumor necrotic factor, TNF- α)等可通过

刺激肝脏中血小板生成素(Thrombopoietin, TPO)的生成或膜受体等途径直接作用于巨核细胞,或刺激血小板前体,从而使炎症过程中血小板释放增加,并导致血小板相关参数发生相应变化[11],如血小板计数、平均血小板体积等。在血管炎性疾病中(如精索静脉曲张),活化后的血小板还可与血管内皮细胞相互作用,从而加重血管炎症。

血小板含有三种主要颗粒,致密颗粒、溶酶体以及含量最多的 α 颗粒,其中血小板上的 α 颗粒是多种蛋白质的储存场所,在血小板活化后这些蛋白质大量释放或者表达于血小板表面,以应对血栓形成、炎症以及宿主防御等情况[12]。相较于体积较小的血小板,大血小板可含有更多 α 颗粒[13]。 α 颗粒介导炎症反应主要通过两种途径:一是通过分泌大量趋化因子,如血小板因子4(platelet factor 4, PF4)、白介素-8(interleukin-8, IL-8)以及巨噬细胞炎性蛋白1 α (macrophage inflammatory protein-1 α , MIP-1 α)等,主要调节白细胞向炎症区域的运动;二是表达促进白细胞与内皮细胞相互作用的黏附受体。另外,当 α 颗粒上的p-选择素表达于血小板表面后,可通过募集中性粒细胞、单核细胞、淋巴细胞等炎性细胞诱导炎症反应[12][14]。在人和小鼠的炎症模型中,当 α 颗粒缺陷(如灰色血小板综合征)时,其炎症反应程度均显著下降[15]。

3. 炎症中 MPV 值的变化

如上述,血小板在炎症反应中发挥着重要作用,而MPV值作为血小板的重要参数之一,常用于反映血小板功能状态以及活化程度,已逐渐成为评价炎症反应程度、疾病活动以及抗炎治疗疗效的有效指标[16][17]。

MPV值与血小板活化程度呈正相关,但却与炎症反应程度呈显著负相关。在高级别炎症或者急性炎症状态下,炎症促进血小板的生成使得血小板数目增加,但MPV值却是下降的,主要由于体积相对较大的血小板向炎症反应区域聚集并被消耗殆尽,导致MPV值下降;相反,在低级别或慢性炎症状态下,MPV升高主要是由于骨髓中反应性未成熟血小板提前释放,导致体积相对较大的未成熟血小板增多所致[18]。Ball [19]等研究者利用美国NHANES(国家健康与营养调查)数据,对16,302名研究参与者的外周血中MPV与CRP的关系进行分析,结果显示MPV值与CRP值呈显著负相关,即CRP值越高,MPV值越低。综上,MPV值的大小依赖于炎症反应的强度,在高级别炎症以及低级别炎症中,MPV值的表现不同。

4. MPV 与精索静脉曲张

精索静脉曲张被定义为一种以内皮细胞损伤为特点的血管炎性疾病已被国内外学者广泛接受,并可导致局部或全身炎症[18][20]。目前,MPV值已被证实与社区获得性肺炎、病毒性肠炎以及脓毒血症等炎性疾病的疾病严重程度以及预后密切相关[21][22][23]。MPV值与VC的相关性研究虽已取得一定成果,但仍有一定争议。

根据目前研究结果,在以炎症为基础的与血管内皮功能障碍相关的疾病(如精索静脉曲张)中,其MPV值较正常升高。Coban [24]等推测MPV值的升高可能与VC患者血管内血栓形成的内功能障碍有关,但其具体分子机制尚未有研究阐述。也有研究者推测是血小板分泌的诸多细胞因子影响了VC的进程[5],但大部分研究者认为VC中MPV值的升高主要与VC的低级别炎症有关。在VC的病理生理过程中,氧化应激与炎症均参与其中。氧化应激时可致组织损伤,而组织损伤是无菌性炎症的主要原因之一[1][12]。故而大多数研究者认为VC患者MPV值的升高主要是由于低级别炎症导致未成熟的体积较大的血小板增多所致。

Demirer [18]等研究者回顾性分析了131名VC患者与82名健康对照者的外周血相关参数,结果显示精索静脉曲张组MPV值显著高于对照组[(9.73 ± 0.86) VS (9.03 ± 0.70 fl), $P < 0.001$],使用受试者工作特

征曲线(receiver operating characteristic curve, ROC)分析得出: MPV 值最佳界值为 9.05 fl, 预测精索静脉曲张的灵敏度为 71.7%, 特异度为 53.5%。运用 Spearman 等级相关检验分析发现 MPV 值与精索静脉曲张的严重程度并无明显关系。王坤[6]等一项回顾性研究选取了 83 例精索静脉曲张患者作为 VC 组, 101 名健康成年男性作为对照组, 结果显示 VC 组 MPV 值显著高于对照组[(10.25 ± 0.90) VS (9.81 ± 0.81), $P = 0.0003$], 采用 ROC 曲线分析得出: MPV 值 ≥ 9.75 fl 预测精索静脉曲张的灵敏度为 71.7%, 特异度为 53.5%。运用 Spearman 等级相关检验分析得出: MPV 值与曲张静脉的直径($r_s = 0.456, P < 0.001$)以及病情严重程度($r_s = 0.608, P < 0.001$)呈正相关关系。但该研究存在一些遗憾之处, 便是其并未对精索静脉曲张患者术前与术后 MPV 值进行分析, 无法明确手术对 MPV 值的影响。

Zhang [5]等的研究则较为完善, 选取了 317 例左侧精索静脉曲张患者作为 VC 组, 273 名健康成年男性作为对照组, 结果与王坤等研究者的结果类似, VC 组 MPV 值显著高于对照组[8.59 (7.76~9.25) VS 8.29 (7.70~8.76), $P = 0.003$]。运用 Spearman 等级相关检验分析得出: MPV 值与 VC 严重程度呈正相关($r_s = 0.183, P = 0.001$), 与精索静脉内径呈正相关($r_s = 0.218, P < 0.001$)。不仅如此, 该研究首次从治愈以及术后复发的角度对 MPV 的变化进行了分析, 其中手术治愈患者(96 例)术后 6 个月复查时 MPV 值显著低于术前[8.39 (7.84~8.84) VS 8.65 (7.86~9.23)], 而 32 例术后复发的 VC 患者的 MPV 值与术前无显著差异。并且 Zhang [25]等进行的一项 Meta 分析结果亦与上述结果不谋而合。

VC 患者的 MPV 值较正常人更高, 这与 VC 病理过程中的低级别炎症密不可分。手术治愈患者术后半年内 MPV 值存在显著下降, Zhang 等认为是手术发挥着关键作用, 解除了 VC 的炎症病理对 MPV 值的影响[5]。但手术方式的不同是否会对 MPV 值产生不同的影响, 尚缺乏相关研究的支持。

目前, 已发表的关于 MPV 值与 VC 相关性研究的关注点大多数位于 MPV 与病情严重程度、VC 患者与正常男性、术前与术后的差异方面, 而对于 MPV 值与 VC 不良预后相关性的研究却鲜有报道。Mazen [26]等的一项前瞻性研究随机选取了 64 名 VC 伴不育患者作为患者组以及 45 名 VC 不伴有不育的男性作为对照组, 分别测定两组血液学指标、血清总睾酮以及卵泡刺激素等。研究发现, VC 伴不育患者的 MPV 值显著高于对照组[(9.6 ± 1.8) VS (8.7 ± 1.7), $P = 0.0001$], 且术前 MPV 值与血清总睾酮呈显著负相关($r = -0.267, P < 0.05$)。其实, MPV 值与血清睾酮之间存在着内在联系早已被证实[27], 但在 VC 患者中此相关性鲜有研究报道。Mazen 等认为此相关性表明血清睾酮对于血小板激活发挥着巨大影响, 所以他们推测 VC 所致不育与较高的 MPV 值以及较低的血清睾酮水平密切相关, MPV 值升高与血清睾酮下降是精索静脉曲张伴不育患者的特征之一, 且高的 MPV 值可作为评估 VC 患者生育能力的不良预后因素。

5. 相关的争议来源

针对上述结果, Beyan [28]等则持怀疑态度, Beyan 等认为 MPV 值反应的并非是血小板的功能状态, 而仅仅反应其生成。单就 Zhang [25]等研究者的 Meta 分析而言, 其结果也尚待考究。静脉采血后, 血小板容易与采血管中的抗凝剂发生反应, 致使血小板膨胀, 影响其 MPV 值, 且采血管中抗凝剂的不同, 反应剧烈程度亦不同, 有研究显示测量设备的不同, 对 MPV 的测量值也会导致高达 40% 的偏差[29], 故而 Beyan 等认为 MPV 值与精索静脉曲张可能并无关联。

来自土耳其阿德亚曼大学的一项前瞻性研究结果亦与 Zhang 等的结果并不一致。Polat [30]等的研究中, 共有 69 名 VC 患者与 56 名非 VC 患者参与研究, 结果显示 MPV 值在 VC 患者于非 VC 患者中的差异无统计学意义[8.9 (5.6~19.6) VS 8.6 (6.1~20.6), $P > 0.05$]。导致这种差异的原因可能与样本量较小、抽样误差较大有关, 从而得出与大多数研究结果相悖的结论。

6. 小结与展望

综上所述, 根据血小板在炎症中发挥的作用以及 MPV 值在炎症中的变化, 可以得出以下结论: 1) MPV

值在 VC 患者中显著升高主要与精索静脉曲张病理过程中的低级别炎症密切相关; 2) 手术可以有效消除 VC 病理过程中的炎症对血小板的影响从而降低 MPV 值; 3) 较高的 MPV 值与 VC 患者的不育密切相关, 可作为评估 VC 患者生育能力的不良预后因素。同时, 不同手术方式是否会对 MPV 值产生影响以及 MPV 值与 VC 伴不育之间具体的病理生理机制成为了研究 MPV 值与 VC 相关性的新的方向。相关研究证实了 MPV 在 VC 的发生发展过程中的重要地位, 为深入研究 VC 病程中的炎症机制、预后以及其潜在的治疗靶点提供了新的思路。目前, 相关研究虽取得较多成果, 但仍存在争议, 需要更多基础研究的支持, 且上述研究大多为回顾性、单中心研究, 在数据的选择以及数据分析方面不可避免地产生误差。因此, 我们期待未来更多大样本、多中心、前瞻性研究的出现, 以进一步阐明 MPV 与 VC 的联系以及内在作用机制。

参考文献

- [1] Jensen, C., Ostergren, P., Dupree, J.M., *et al.* (2017) Varicocele and Male Infertility. *Nature Reviews Urology*, **14**, 523-533. <https://doi.org/10.1038/nrurol.2017.98>
- [2] Fang, Y., Su, Y., Xu, J., *et al.* (2021) Varicocele-Mediated Male Infertility: From the Perspective of Testicular Immunity and Inflammation. *Frontiers in Immunology*, **12**, Article ID: 729539. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.729539>
- [3] Su, J.S., Farber, N.J. and Vij, S.C. (2021) Pathophysiology and Treatment Options of Varicocele: An Overview. *Andrologia*, **53**, e13576. <https://doi.org/10.1111/and.13576>
- [4] Mazhari, S., Razi, M. and Sadrkhanlou, R. (2018) Silymarin and Celecoxib Ameliorate Experimental Varicocele-Induced Pathogenesis: Evidences for Oxidative Stress and Inflammation Inhibition. *International Urology and Nephrology*, **50**, 1039-1052. <https://doi.org/10.1007/s11255-018-1862-5>
- [5] Zhang, Q.F., Liang, J.H., He, T.H., *et al.* (2019) Relationship between Varicocele and Platelet Indices: Changes of Mean Platelet Volume before and after Operation. *Andrology*, **7**, 846-851. <https://doi.org/10.1111/andr.12605>
- [6] 王坤, 蔡晶, 卢应酬, 等. 平均血小板体积与精索静脉曲张中炎症病理过程的相关性[J]. 中国性科学, 2020, 29(4): 24-26.
- [7] Xu, X.R., Yousef, G.M. and Ni, H. (2018) Cancer and Platelet Crosstalk: Opportunities and Challenges for Aspirin and Other Antiplatelet Agents. *Blood*, **131**, 1777-1789. <https://doi.org/10.1182/blood-2017-05-743187>
- [8] Ghoshal, K. and Bhattacharyya, M. (2014) Overview of Platelet Physiology: Its Hemostatic and Nonhemostatic Role in Disease Pathogenesis. *Scientific World Journal*, **2014**, Article ID: 781857. <https://doi.org/10.1155/2014/781857>
- [9] Chatterjee, M. and Geisler, T. (2016) Inflammatory Contribution of Platelets Revisited: New Players in the Arena of Inflammation. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*, **42**, 205-214. <https://doi.org/10.1055/s-0035-1570081>
- [10] Tunjungputri, R.N., Li, Y., de Groot, P.G., Dinarello, C.A., *et al.* (2018) The Inter-Relationship of Platelets with Interleukin-1beta-Mediated Inflammation in Humans. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, **118**, 2112-2125. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1675603>
- [11] Korniluk, A., Koper-Lenkiewicz, O.M., Kaminska, J., *et al.* (2019) Mean Platelet Volume (MPV): New Perspectives for an Old Marker in the Course and Prognosis of Inflammatory Conditions. *Mediators of Inflammation*, **2019**, Article ID: 9213074. <https://doi.org/10.1155/2019/9213074>
- [12] Thomas, M.R. and Storey, R.F. (2015) The Role of Platelets in Inflammation. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, **114**, 449-458. <https://doi.org/10.1160/TH14-12-1067>
- [13] Koupenova, M., Kehrel, B.E., Corkrey, H.A., *et al.* (2017) Thrombosis and Platelets: An Update. *European Heart Journal*, **38**, 785-791.
- [14] Golebiewska, E.M. and Poole, A.W. (2015) Platelet Secretion: From Haemostasis to Wound Healing and Beyond. *Blood Reviews*, **29**, 153-162. <https://doi.org/10.1016/j.blre.2014.10.003>
- [15] van der Meijden, P. and Heemskerk, J. (2019) Platelet Biology and Functions: New Concepts and Clinical Perspectives. *Nature Reviews Cardiology*, **16**, 166-179. <https://doi.org/10.1038/s41569-018-0110-0>
- [16] 李明, 周志刚. 血小板相关参数在脓毒症中临床意义的研究进展[J]. 疑难病杂志, 2021, 20(4): 423-427.
- [17] 王林, 周锋, 闫昌盛, 等. 平均血小板体积、红细胞分布宽度与急性胰腺炎相关性的研究进展[J]. 临床与病理杂志, 2020, 40(6): 1579-1583.
- [18] Demirer, Z., Karademir, I., Uslu, A.U., *et al.* (2018) The Relationship between Inflammation and Mean Platelet Volume in Varicocele Pathophysiology. *Revista Internacional de Andrología*, **16**, 137-142. <https://doi.org/10.1016/j.androl.2017.06.005>

-
- [19] Ball, S., Dennis, J.A., Bedanie, G., *et al.* (2020) Relation between Mean Platelet Volume and C-Reactive Protein. *Proceedings (Baylor University. Medical Center)*, **33**, 163-168. <https://doi.org/10.1080/08998280.2019.1710658>
- [20] Mahdavi-Zafarghandi, R., Shakiba, B., Keramati, M.R., *et al.* (2014) Platelet Volume Indices in Patients with Varicocele. *Clinical and Experimental Reproductive Medicine*, **41**, 92-95. <https://doi.org/10.5653/cerm.2014.41.2.92>
- [21] Omran, A., Abohadid, H., Mohammad, M., *et al.* (2021) Salivary C-Reactive Protein and Mean Platelet Volume in the Diagnosis and Follow-Up of Community-Acquired Pneumonia in Infants. *Pediatric Allergy, Immunology, and Pulmonology*, **34**, 141-146. <https://doi.org/10.1089/ped.2021.0077>
- [22] Engelbrecht, M., Atkinson, B., Goddard, A., *et al.* (2021) Mean Platelet Volume and Platelet Volume Distribution Width in Canine Parvoviral Enteritis. *Frontiers in Veterinary Science*, **8**, Article ID: 722280. <https://doi.org/10.3389/fvets.2021.722280>
- [23] Luo, L., Zhang, L., Jiang, J., *et al.* (2021) Role of Mean Platelet Volume in Differential Diagnosis of Adult-Onset Still's Disease and Sepsis. *Revista da Associacao Medica Brasileira* (1992), **67**, 1443-1447. <https://doi.org/10.1590/1806-9282.20210649>
- [24] Coban, S., Keles, I., Biyik, I., *et al.* (2015) Is There Any Relationship between Mean Platelet Volume and Varicocele? *Andrologia*, **47**, 37-41. <https://doi.org/10.1111/and.12220>
- [25] Zhang, Y., Wu, X., Zhang, W., *et al.* (2021) Platelet Indices and Varicocele: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Andrologia*, **53**, e13939. <https://doi.org/10.1111/and.13939>
- [26] Ghanem, M.A., Adawi, E.A., Hakami, N.A., *et al.* (2020) The Predictive Value of the Platelet Volume Parameters in Evaluation of Varicocelectomy Outcome in Infertile Patients. *Andrologia*, **52**, e13574. <https://doi.org/10.1111/and.13574>
- [27] Dogan, B.A., Arduc, A., Tuna, M.M., *et al.* (2014) Association of Mean Platelet Volume with Androgens and Insulin Resistance in Nonobese Patients with Polycystic Ovary Syndrome. *International Journal of Endocrinology and Metabolism*, **12**, e18642. <https://doi.org/10.5812/ijem.18642>
- [28] Beyan, C. and Beyan, E. (2021) Mean Platelet Volume Values May Not Be Associated with the Presence of Varicocele. *Andrologia*, **53**, e14008. <https://doi.org/10.1111/and.14008>
- [29] Beyan, C. and Beyan, E. (2017) Were the Measurements Standardized Sufficiently in Published Studies about Mean Platelet Volume? *Blood Coagulation & Fibrinolysis*, **28**, 234-236. <https://doi.org/10.1097/MBC.0000000000000586>
- [30] Polat, H., Gulpinar, M.T., Sarica, M.A., *et al.* (2017) Relationship between Mean Platelet Volume, Platelet Distribution Width, Plateletcrit and Varicocele. *Andrologia*, **49**, No. 1. <https://doi.org/10.1111/and.12594>