

血小板分布宽度及纤维蛋白原与 DR 严重程度的关系

王欣荣¹, 于敬妮¹, 李 辉²

基金项目: 国家青年科学基金资助项目 (No. 81100208)

作者单位:¹(710001) 中国陕西省西安市第四医院眼科 西安交通大学附属广仁医院眼科;²(710001) 中国陕西省西安市, 西安交通大学第三附属医院内分泌科

作者简介: 王欣荣, 毕业于中南大学湘雅三医院, 硕士, 主治医师, 研究方向: 糖尿病视网膜病变发病机制及防治。

通讯作者: 李辉, 毕业于中南大学湘雅二医院, 博士, 副主任医师, 研究方向: 糖尿病血管病变的发病机制及防治。sxfylh@163.com

收稿日期: 2015-01-27 修回日期: 2015-03-20

Relationship between platelet distribution width, fibrinogen and severity of diabetic retinopathy

Xin-Rong Wang¹, Jing-Ni Yu¹, Hui Li²

Foundation item: National Youth Science Foundation of China (No. 81100208)

¹Department of Ophthalmology, the Fourth Hospital of Xi'an City, Guangren Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710001, Shaanxi Province, China; ²Department of Endocrinology, the Third Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710001, Shaanxi Province, China

Correspondence to: Hui Li. Department of Endocrinology, the Third Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710001, Shaanxi Province, China. sxfylh@163.com

Received: 2015-01-27 Accepted: 2015-03-20

Abstract

• AIM: To define the relationship between platelet distribution width (PDW), fibrinogen (FIB) and severity of diabetic retinopathy (DR).

• METHODS: The survey included 99 patients with DR (48 with non-proliferative and 51 with proliferative DR) in our hospital during June 2012 and May 2014. Another 50 diabetic patients without DR and 50 healthy volunteers were matched as controls. Demographic data and disease history were gained. Fasting blood sample were collected to measure PDW, FIB, platelet count, fasting blood glucose and HbA1c.

• RESULTS: Compared with healthy controls (16.6% ± 1.2%), a significant difference was found in PDW values among diabetic patients (all $P < 0.05$). The higher development of DR corresponded with a significantly higher level of PDW 17.6% ± 1.8%, 19.1% ± 2.1%, and 20% ± 1.9% for patients without DR, non-proliferative DR and proliferative DR, respectively, the difference had statistical significance ($P < 0.05$). A significant difference was also found in FIB values among diabetic patients and healthy controls ($P < 0.05$). After correction for age,

gender, disease duration and HbA1c, multi factor Logistic analysis showed that there were significant increased risks in the prevalence of non-proliferative (OR: 1.464, PDW) (OR: 2.199, FIB) and proliferative DR (OR: 1.652, PDW) (OR: 2.691, FIB) with the increased PDW and FIB value (all $P < 0.05$).

• CONCLUSION: The PDW and FIB value are parallel with the severity of DR, and there is increased risk of non-proliferative and proliferative DR with the PDW and FIB value increases.

• KEYWORDS: diabetic retinopathy; platelet distribution width; fibrinogen

Citation: Wang XR, Yu JN, Li H. Relationship between platelet distribution width, fibrinogen and severity of diabetic retinopathy. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2015;15(4):643-645

摘要

目的: 明确血小板分布宽度 (platelet distribution width, PDW) 及纤维蛋白原 (fibrinogen, FIB) 与糖尿病视网膜病变 (diabetic retinopathy, DR) 严重程度之间的关系。

方法: 选取 2012-06/2014-05 在我院眼科及内分泌科住院的 DR 患者 99 例 (非增殖期 48 例, 增殖期 51 例), 同时选取 50 例无 DR 糖尿病患者和 50 例无糖尿病健康人进行对照。采集基本资料, 抽空腹血行 PDW、FIB、血小板计数、空腹血糖及糖化血红蛋白 (HbA1c) 等检查。

结果: 糖尿病各组人群 PDW 水平显著高于健康对照组 (16.6% ± 1.2%) ($P < 0.05$), 且随 DR 病变分级的增加, PDW 水平显著增加, 分别为 17.6% ± 1.8%, 19.1% ± 2.1%, 20% ± 1.9%, 差异有统计学意义 (均为 $P < 0.05$)。糖尿病各组 FIB 水平也显著高于健康对照组 ($P < 0.05$)。多因素 Logistic 回归分析显示, 在校正年龄、性别、病程及糖化血红蛋白等因素后, 随着 PDW 及 FIB 水平升高, 非增殖期 (OR: 1.464, PDW) (OR: 2.199, FIB) 和增殖期 DR (OR: 1.652, PDW) (OR: 2.691, FIB) 的患病风险显著增加 (均为 $P < 0.05$)。

结论: PDW 和 FIB 水平随 DR 严重程度升高而增加, 非增殖期和增殖期 DR 患病风险随 PDW 及 FIB 水平升高而增加。

关键词: 糖尿病视网膜病变; 血小板分布宽度; 纤维蛋白原

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2015.4.19

引用: 王欣荣, 于敬妮, 李辉. 血小板分布宽度及纤维蛋白原与 DR 严重程度的关系. 国际眼科杂志 2015; 15(4): 643-645

0 引言

随着经济水平的提高和生活方式的改变, 我国的糖尿病患病率逐年攀升, 2013 年的调查数据表明, 我国 18

表1 糖尿病各组与健康对照组基本资料比较

基本资料	健康对照组	无 DR 糖尿病组	非增殖期 DR 组	增殖期 DR
年龄(岁)	57.3±7.7	58.8±8.6	57.8±8.2	59.1±6.0
性别(男/女)	26/24	27/23	25/23	27/24
病程(a)	-	6.3±2.4	8.9±2.8 ^b	10±1.9 ^b

^bP<0.01 vs 无 DR 糖尿病组。

表2 糖尿病各组与健康对照组各项实验指标比较

实验指标	健康对照组	无 DR 糖尿病组	非增殖期 DR	增殖期 DR
HbA1c(%)	5.6±0.6	7.7±1.2 ^a	8.3±1.6 ^a	8.8±1.5 ^a
血小板计数(×10 ⁹ /L)	205.8±43	210.9±43.2	219.8±39.1	216.2±44.5
PDW(%)	16.6±1.2	17.6±1.8 ^a	19.1±2.1 ^{a,c}	20±1.9 ^{a,c,e}
FIB(g/L)	3.7±0.6	4.2±0.7 ^a	4.6±0.7 ^{a,c}	4.9±0.6 ^{a,c,e}

^aP<0.05 vs 健康对照组; ^cP<0.05 vs 无 DR 糖尿病组; ^eP<0.05 vs 非增殖期 DR。

岁以上人群 2 型糖尿病的患病率已经达到惊人的 11.7%^[1],我国已成为世界上糖尿病患者最多的国家。糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)作为糖尿病的特异性慢性并发症,在 2 型糖尿病患者中的发病率约为 20%~40%,其中 8% 患者致盲,其发病率之高,已成为严重危害视功能的原因之一^[2]。DR 的具体发病机制目前尚不明确。虽然有多种学说,可能单独或共同导致 DR 发病。然而,血小板的活化和聚集功能改变,导致血液流变学的异常,引起视网膜血管微血栓形成、血流量减少却是 DR 发生发展的重要原因。这一过程与血小板活化和聚集的相关标志物如血小板平均体积(Mean platelet volume, MPV)、血小板分布宽度(platelet distribution width, PDW)以及纤维蛋白原(fibrinogen, FIB)等之间的关系尤为密切,对其关系的研究逐渐被关注^[3-5]。PDW 被认为是反映血小板活化的特异性标志物^[6],FIB 是在促进血小板聚集方面起着重要的作用。既往关于这些标志物与不同 DR 严重程度之间关系的研究极少,因此,本研究选取非糖尿病者、无 DR 的糖尿病患者以及不同 DR 程度的患者作为研究对象,观察 PDW 及 FIB 在不同组间的表达情况,并系统地评估这些标志物与 DR 程度之间的关系,为临床干预 DR 提供理论支持。

1 对象和方法

1.1 对象 选取 2012-06/2014-05 在我院内分泌科及眼科住院的无 DR 的 2 型糖尿病患者 50 例、DR 患者 99 例(其中非增殖期 DR 48 例,增殖期 DR 51 例)。健康对照组(非糖尿病者)选取与 DR 组性别、年龄、体型相匹配的健康体检者 50 例。以上三组患者中,均将既往有高血压病、冠心病、脑血管病及患有贫血、白血病、巨大血小板综合征、血栓性疾病等多种血液系统疾病的患者、入院前 15d 正在接受口服阿司匹林、氯吡格雷或双嘧达莫等抗血小板聚集药物治疗者排除在外。DR 分期参考 2002 年国际临床分级标准^[7],非增殖期 DR:微动脉瘤、视网膜内出血、静脉串珠样改变或视网膜内微血管异常;增殖期 DR:新生血管形成、玻璃体积血或视网膜前出血。

1.2 方法 所有受检者均进行常规体格检查(身高、体重、血压等)。禁食 8~12h 后抽取空腹血进行实验室检查。血常规通过自动血液分析仪(CELL-DYN 3700, Abbott Diagnostics, Abbott Park, IL, USA)进行检测。所有受试者均检查视力、眼压及眼底。

统计学分析:使用 SPSS 13.0 进行统计学处理。数据用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较用方差分析。行

Logistic 回归分析明确 PDW 及 FIB 可否预测非增殖期和增殖期 DR 患病风险。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基本资料 各组年龄、性别比无明显差异。非增殖期和增殖期 DR 患者的糖尿病病程显著高于无 DR 糖尿病组,差异均有统计学意义(均为 $P<0.01$),见表 1。空腹血糖及糖化血红蛋白(HbA1c)在非增殖期和增殖期 DR 患者中的水平也较无 DR 糖尿病患者显著升高($P<0.05$),见表 2。

2.2 血小板参数及 FIB 组间比较 各组血小板计数无明显差异($P>0.05$)。健康对照组 PDW 水平显著低于糖尿病各组(均为 $P<0.05$),且随 DR 病变分级的增加,PDW 水平显著增加,差异有统计学意义(均为 $P<0.05$),见表 2。各糖尿病组 FIB 水平均较健康对照组为高(均为 $P<0.05$),随 DR 病变分级的增加,FIB 水平也显著增加,差异有统计学意义(均为 $P<0.05$),见表 2。

2.3 Logistic 回归分析 经过校正年龄、性别、糖尿病病程和 HbA1c 等因素后,以无 DR 糖尿病组患者作为参考,随着 PDW 水平升高,非增殖期 DR($OR:1.464, P<0.05$)和增殖期 DR($OR:1.652, P<0.05$)的患病风险显著增加。而随着 FIB 水平升高,非增殖期 DR($OR:2.199, P<0.05$)和增殖期 DR($OR:2.691, P<0.05$)患病风险也显著增加。

3 讨论

糖尿病患者慢性并发症主要包括大血管及微血管病变,DR 是微血管病变之一,也是糖尿病特异性的慢性并发症。由于糖尿病健康教育的不足、患者对慢性并发症知识的匮乏及 DR 早期症状不明显等原因,大多数糖尿病患者未能定期检查眼底,导致很多患者就诊时已发展至 DR 中晚期,治疗效果不理想,致盲率高。如何能通过一些患者易于接受的常规检查,明确 DR 发生的危险程度,从而做到早期发现、早期诊断、早期治疗,最终保护患者的视功能、减少患者的痛苦,成为摆在内分泌及眼科医生面前的一道难题。

DR 的发病机制不明确^[8],多数学者认为视网膜微血管内血栓形成是造成视网膜病变的本质。糖尿病患者血小板活化增强,聚集黏附作用增强,血小板黏附于血管内皮细胞促使血栓素 A2 的生成,使血管收缩;微血管内皮损害,血管通透性增加,血浆外渗,血液浓缩,血流速度缓慢,造成视网膜组织缺血缺氧,是 DR 发生的重要因素^[9]。在这一过程中,血小板的功能至关重要。Jindal 等^[10]比较了合并或不合并 DR 的糖尿病患者及正常对照者之间的

血小板参数,结果表明与未合并 DR 的糖尿病患者相比,MPV 及 PDW 在合并 DR 的糖尿病患者中水平显著升高,而 PDW 的变化尤为显著。Jabeen 等^[11]分别检测了 51 例糖尿病患者及 55 例正常对照组人群的血小板指数及 C 反应蛋白,结果表明糖尿病合并微血管并发症患者的 MPV、PDW 较对照组显著升高,提示这些指标可作为糖尿病微血管并发症的预测因子。与之相类似,FIB 在 DR 患者中的表达较正常人也显著升高^[12]。退伍军人糖尿病事件研究(VADT)的后续研究结果证实在强化血糖控制组中,FIB<296mg/dL 可降低 DR 的发生^[13]。

我们的研究也发现,DR 患者血清 PDW 及 FIB 水平与无 DR 糖尿病组及健康对照组相比,均显著升高,差异有统计学意义($P<0.05$)。此外,我们还发现随着 DR 病情的不断加重,PDW 和 FIB 水平也相应升高,二者之间具有相关性,提示 PDW 和 FIB 不仅可以作为预测 DR 发病的危险因子,也可以作为反映 DR 严重程度的指标。

糖尿病患者体内血小板过度活化和聚集增强,是引起糖尿病血管并发症的一个重要原因。血小板是血液中最小的一种细胞,它具有黏附、聚集、释放等生理特性,参与人体的止血和凝血过程,并维持血管壁的完整性。在 DR 患者中,血小板计数变化不明显,而主要表现为血小板的体积和功能异常,大体积血小板的数量增加^[14],5-羟色胺和血栓蛋白释放增多,使血管内皮受损,血液处于高凝、高粘状态,进而诱发血栓形成,促进 DR 的发生和发展。我们的研究也证实,无论是否合并 DR,以及不同 DR 分级之间,血小板数量并无差异,而反映其体积和功能变化的 PDW 水平则随 DR 的程度加重而逐渐升高,也支持这一机制。反映血小板活性最准确的标志物是 CD62、CD63,但本研究选取 PDW 这一指标,是因为测定 CD62、CD63 需要特殊设备,费时且昂贵^[15],在大量患者中应用不现实。而 PDW 属于常规检测项目,测定简便易行,被认为是能反映血小板活化特异性的标志物^[6]。本研究的结果提示,在临床工作中,PDW 既可作为 DR 发生的预测因子,有助于早期发现和诊断 DR,也可以作为反映病情严重程度的指标,作为疾病治疗过程中疗效判定的指标。研究证实,另一个反映血小板活性的标志物 MPV 的升高使得非增殖期和增殖期 DR 发病风险显著增加^[16],且这个指标也可通过血常规检测获得。鉴于以上 2 个指标检测易行,能方便地应用于临床,提示在临床上可用之来早期预测 DR 的发生、初步评估治疗的效果。

FIB 是一种由肝脏合成的具有凝血功能的蛋白质,在凝血酶的作用下转变为纤维蛋白,参与止血、血栓形成,是反映凝血亢进和纤溶活力下降的指标。DR 患者由于氧化应激增强,纤溶系统受损,血浆 FIB 升高,促凝血物质增加,同时增强红细胞和血小板聚集性,提高血黏度,使血液处于高凝和高黏状态,影响组织血液灌注,促使血栓形成。FIB 与 PLT 结合组成的聚合体是血栓的核心。本研究结果表明 FIB 是 DR 的重要危险因素,提示血浆 FIB 水平的升高与糖尿病微血管病变密切相关。

糖尿病肾病与 DR 同属糖尿病微血管并发症,二者的发病机制有许多共同之处。一些国内外的研究也证实,血小板参数包括 MPV 及 PDW,对糖尿病肾病的早期诊断和治疗具有一定临床参考意义^[17,18]。FIB 的改变在糖尿病肾病早期就已出现,参与了糖尿病肾病的发生发展^[19]。结合本研究结果,可预测 PDW 及 FIB 可作为糖尿病微血管病变发生发展的重要观察指标。

本研究设计相对严密,选取了我院近 2a 内符合条件的 DR 住院患者,并排除了含有可能影响 PDW 及 FIB 因素的人群,如高血压病、心脑血管病患者及患有贫血、白血病、巨大血小板综合征、血栓性疾病等多种血液系统疾病的患者,尽可能地减少了其他因素对 PDW 及 FIB 的影响。

综上所述,本研究通过检测不同 DR 分期患者、无 DR 患者及健康人群中 PDW 及 FIB 水平,结果显示 PDW 和 FIB 随 DR 严重程度增加而升高;与无 DR 糖尿病患者相比,非增殖期和增殖期 DR 患病风险随着 PDW 及 FIB 水平升高而明显增加。加之取材、检测方便易行,提示可将 PDW 和 FIB 作为 DR 早期诊断、病情严重程度及观察治疗疗效判定的指标。

参考文献

- Xu Y, Wang L, He J, et al. Prevalence and control of diabetes in Chinese adults. *JAMA* 2013;310(9):948-959
- 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2013 年版). *中华糖尿病杂志* 2014;6(7):447-498
- Tomic M, Ljubic S, Kastelan S. The role of inflammation and endothelial dysfunction in the pathogenesis of diabetic retinopathy. *Coll Antropol* 2013;37 Suppl 1:51-57
- Del Cañizo Gómez FJ, Fernández Pérez C, Moreno Ruiz I, et al. Microvascular complications and risk factors in patients with type 2 diabetes. *Endocrinol Nutr* 2011;58(4):163-168
- Streja D, Cressey P, Rabkin SW. Associations between inflammatory markers, traditional risk factors, and complications in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Complications* 2003;17(3):120-127
- 李月,代震宇,张德纯,等. 血小板分布宽度作为新型血小板活化特异性标志物的评价. *重庆医科大学学报* 2011;36(2):200-202
- Wilkinson CP, Klein RE, Lee PP, et al. Proposed international clinical diabetic retinopathy and diabetic macular edema disease severity scales. *Ophthalmology* 2003;110(9):1677-1682
- 王小琴,谢青. 细胞因子在糖尿病视网膜病变中的研究进展. *国际眼科杂志* 2012;12(12):2312-2314
- 张益群,张丽敏. 葛根素对糖尿病视网膜病变血流动力学及流变学的影响. *国际眼科杂志* 2013;13(10):2057-2059
- Jindal S, Gupta S, Gupta R, et al. Platelet indices in diabetes mellitus: indicators of diabetic microvascular complications. *Hematology* 2011;16(2):86-89
- Jabeen F, Fawwad A, Rizvi HA, et al. Role of platelet indices, glycemic control and hs-CRP in pathogenesis of vascular complications in type-2 diabetic patients. *Pak J Med Sci* 2013;29(1):152-156
- Tomic M, Ljubic S, Kastelan S, et al. Inflammation, haemostatic disturbance, and obesity: possible link to pathogenesis of diabetic retinopathy in type 2 diabetes. *Mediators Inflamm* 2013;2013:1-10
- Azad N, Agrawal L, Emanuele NV, et al. Association of PAI-1 and fibrinogen with diabetic retinopathy in the veterans affairs diabetes trial (VADT). *Diabetes Care* 2014;37(2):501-506
- Vinik AI, Erbas T, Park TS, et al. Platelet dysfunction in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2001;24(8):1476-1485
- Tsiara S, Elisaf M, Jagroop IA, et al. Platelets as predictors of vascular risk: is there a practical index of platelet activity? *Clin Appl Thromb Hemost* 2003;9(3):177-190
- Ayhan Tuzcu E, Arica S, Ilhan N, et al. Relationship between mean platelet volume and retinopathy in patients with type 2 diabetes mellitus. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2014;252(2):237-240
- Turgutalp K, Özhan O, Akbay E, et al. Mean platelet volume and related factors in patients at different stages of diabetic nephropathy: a preliminary study. *Clin Appl Thromb Hemost* 2014;20(2):190-195
- 卢银红,曹守锋. 糖尿病肾病患者脂代谢及血小板指标的检测. *宁夏医学杂志* 2010;32(4):361-362
- 谢燕,唐巧云,郑海建,等. 2 型糖尿病肾病凝血异常相关因素分析. *中国综合临床* 2012;28(10):1009-1012