

痛风患者血液学参数与疾病活动性的关系

卢岚¹, 庞雨冰², 张育^{1,3}, 薛小萍¹

(1. 扬州大学附属苏北人民医院, 江苏 扬州, 225001;

2. 扬州大学附属医院, 江苏 扬州, 225009; 3. 扬州大学医学院, 江苏 扬州, 225009)

摘要: **目的** 分析平均血小板体积与血小板计数的比值(MPR)、平均血小板分布宽度与血小板计数的比值(PPR)与痛风疾病活动性的关系。**方法** 选取痛风患者155例,其中急性发作性痛风患者82例,间歇期痛风患者73例。另选取健康体检者108例作为对照组。所有患者进行血常规检测,记录平均血小板体积(MPV)、血小板分布宽度(PDW)、血小板(PLT)、红细胞沉降率(ESR)、C反应蛋白(CRP)和尿酸(SUA)等指标水平。**结果** 急性期痛风组MPR、PPR低于对照组和间歇期痛风组,差异均有统计学意义($P < 0.05$);间歇期痛风组MPR高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);75例接受了6个月正规治疗的患者治疗前后MPR、PPR差异有统计学意义($P < 0.05$);急性期痛风患者MPV、PDW、MPV/PDW、MPR、PPR与ESR均呈显著负相关($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),MPR、PPR与CRP呈显著负相关($P < 0.05$),MPV、PDW、MPV/PDW、MPR、PPR与SUA均无相关性($P > 0.05$)。以急性期痛风患者的MPR和PPR绘制受试者工作特征曲线(ROC曲线),MPR和PPR的曲线下面积(AUC)分别为0.720(95%CI为0.641~0.798, $P = 0.001$)和0.699(95%CI为0.617~0.780, $P = 0.001$)。MPR评估疾病活动性的约登指数为0.365时,敏感性为87.7%,特异性为51.2%;PPR评估疾病活动性的约登指数为0.317时,敏感性为89.0%,特异性为57.3%。**结论** MPR、PPR在评估痛风患者疾病活动性及治疗情况方面有一定的临床应用价值。

关键词: 痛风; 血小板体积; 血小板计数; 血小板分布宽度; 红细胞沉降率; 疾病活动性

中图分类号: R 593.2 文献标志码: A 文章编号: 1672-2353(2020)16-035-04 DOI: 10.7619/jcmp.202016010

Correlation between hematological parameters and disease activity in patients with gout

LU Lan¹, PANG Yubing², ZHANG Yu^{1,3}, XUE Xiaoping¹

(1. Subei People's Hospital Affiliated to Yangzhou University, Yangzhou, Jiangsu, 225001;

2. Affiliated Hospital of Yangzhou University, Yangzhou, Jiangsu, 225009;

3. Medical College of Yangzhou University, Yangzhou, Jiangsu, 225009)

Abstract: Objective To analyze the correlations between the ratio of mean platelet volume to platelet count (MPR), the ratio of mean platelet distribution width to platelet count (PPR) and disease activity in patients with gout. **Methods** Totally 155 patients with gout were selected, including 82 gout patients in acute phase and 73 gout patients in intermittent phase. Another 108 healthy people were selected as control group. Routine blood test was performed in all patients. The mean platelet volume (MPV), platelet distribution width (PDW), platelet (PLT), erythrocyte sedimentation rate (ESR), C reactive protein (CRP) and serum uric acid (SUA) were recorded. **Results** MPR and PPR levels of the acute gout group were significantly lower than those of the control group and the intermittent gout group ($P < 0.05$), and MPR level of the intermittent gout group was significantly higher than that of control group ($P < 0.05$). There were significant differences in MPR and PPR before and after treatment in 75 cases with 6 months of formal treatment ($P < 0.05$). MPV, PDW, MPV/PDW, MPR, PPR were negatively correlated with ESR in patients with acute phase of gout ($P < 0.05$ or $P < 0.01$), MPR and PPR were significantly negatively correlated with CRP ($P < 0.05$), and there were no correlations between MPV, PDW, MPV/PDW, MPR, PPR and SUA ($P > 0.05$). Receiver operating characteristic (ROC) curve was drawn on the basis of MPR and PPR in gout patients in acute phase, the values of area under the curve (AUC) of MPR and PPR were

0.720 (95% CI was 0.641 to 0.798, $P=0.001$) and 0.699(95% CI was 0.617 to 0.780, $P=0.001$) respectively. When the Youden index of MPR was 0.365, the sensitivity was 87.7% and the specificity was 51.2%. When the Youden index of PPR was 0.317, the sensitivity was 89.0% and the specificity was 57.3%. **Conclusion** MPR and PPR have certain clinical application value in evaluating disease activity and treatment condition of gout patients.

Key words: gout; platelet volume; platelet count; platelet distribution width; erythrocyte sedimentation rate; disease activity

研究^[1-2]发现痛风发作与炎症反应关系密切。痛风患者血液中尿酸水平升高,尿酸盐结晶从血液中析出,沉积在关节和关节周围组织,通过激活 NLRP3 炎性小体、释放白细胞介素-1 (IL-1)、激活内皮细胞、募集并活化中性粒细胞以及释放其他炎症因子等引发急性炎症反应^[3]。研究^[4-5]显示,痛风急性发作期患者血小板可溶性糖蛋白 VI 水平增高,提示血小板(PLT)参与了炎症反应。本课题组前期研究^[6]发现,中性粒细胞与淋巴细胞的比值(NLR)、血小板与淋巴细胞比值(PLR)与痛风的疾病活动性有关。本研究分析平均血小板体积与血小板计数的比值(MPR)、平均血小板分布宽度与血小板计数的比值(PPR)与痛风疾病活动性的关系,现将结果报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2017 年 3 月—2019 年 2 月就诊于扬州大学附属苏北人民医院的痛风患者 155 例,年龄 18~86 岁,其中男 144 例,女 11 例;急性发作期痛风患者 82 例,间歇期痛风患者 73 例,所有患者符合 2010 年美国风湿病学会(ACR)的痛风分类标准^[7]。排除标准:①合并有其他免疫性疾病的患者;②合并有恶性肿瘤的患者;③合并有血液系统疾病或近 3 个月有输血史者;④存在急性或慢性感染者;⑤严重肝、肾功能异常者。另选取性别、年龄相匹配的健康体检者 108 例作为

对照组。

1.2 研究方法

所有患者进行血常规检测,仪器为迈瑞全自动血液分析仪,记录平均血小板体积(MPV)、血小板分布宽度(PDW)、PLT、红细胞沉降率(ESR)、C 反应蛋白(CRP)和尿酸酸(SUA)等指标水平。ESR 采用 ALIFAX 全自动快速血沉分析仪(Roller 20)检测,CRP 和 SUA 采用罗氏 cobasc701/702 全自动生化分析仪检测。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 19.0 统计学软件进行统计学分析,采用 Kolmogorov-Smirnov 检验评估所有连续变量的正态分布。计量资料以均数±标准差表示,组间比较采用独立样本 t 检验、 χ^2 检验及配对 t 检验,多样本组间比较采用 F 检验或 H 检验,连续变量使用相关性分析法。采用受试者工作特征曲线(ROC 曲线)分析 MPR、PPR 与痛风活动性的关系。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组血液学参数比较

3 组 MPV、PDW、MPV/PDW 比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);急性期痛风组 MPR、PPR 低于对照组和间歇期痛风组,差异均有统计学意义($P < 0.05$);间歇期痛风组 MPR 高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 3 组血液学参数比较($\bar{x} \pm s$)

指标	对照组($n=108$)	急性期痛风组($n=82$)	间歇期痛风组($n=73$)
MPV/fL	10.960 ± 1.129	10.712 ± 1.356	10.874 ± 1.400
PDW/fL	13.574 ± 2.720	13.123 ± 3.124	13.656 ± 3.541
MPV/PDW	0.822 ± 0.081	0.835 ± 0.086	0.821 ± 0.102
MPR	0.059 ± 0.019	0.049 ± 0.017*#	0.067 ± 0.025*
PPR	0.073 ± 0.029	0.060 ± 0.028*#	0.086 ± 0.043*

MPV: 平均血小板体积; PDW: 血小板分布宽度; MPV/PDW: 平均血小板体积与血小板分布宽度比值;

MPR: 平均血小板体积与血小板计数的比值; PPR: 平均血小板分布宽度与血小板计数的比值。

与对照组比较, * $P < 0.05$; 与间歇期痛风组比较, # $P < 0.05$ 。

2.2 痛风患者治疗前后血液学参数比较

本研究共有 75 例患者接受了 6 个月的正规治疗,结果显示,患者治疗前后的 MPV、PDW、MPV/PDW 差异无统计学意义($P > 0.05$),而治疗前后的 MPR、PPR 差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 急性期痛风患者血液学参数与 ESR、CRP、SUA 的相关性

结果显示,急性期痛风患者 MPV、PDW、MPV/PDW、MPR、PPR 与 ESR 均呈显著负相关($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),MPR、PPR 与 CRP 呈显著负相关($P < 0.05$),MPV、PDW、MPV/PDW、

MPR、PPR 与尿酸均无相关性,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 3。

表 2 接受正规治疗患者血液学参数的变化($\bar{x} \pm s$)($n = 75$)

指标	治疗前	治疗后
MPV/μL	10.623 ± 1.227	10.660 ± 1.253
PDW/μL	12.965 ± 2.850	13.264 ± 3.116
MPV/PDW	0.836 ± 0.082	0.826 ± 0.101
MPR	0.052 ± 0.020	0.056 ± 0.024*
PPR	0.064 ± 0.031	0.071 ± 0.036*

MPV: 平均血小板体积; PDW: 血小板分布宽度;
MPV/PDW: 平均血小板体积与血小板分布宽度比值;
MPR: 平均血小板体积与血小板计数的比值;
PPR: 平均血小板分布宽度与血小板计数的比值。
与治疗前比较, * $P < 0.05$ 。

表 3 急性期痛风患者血液学参数与 ESR、CRP、SUA 的相关性

指标	ESR		CRP		SUA	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
MPV	-0.208	0.015	-0.095	0.267	0.135	0.117
PDW	-0.216	0.011	-0.118	0.168	0.113	0.187
MPV/PDW	-0.199	0.020	0.117	0.173	-0.094	0.275
MPR	-0.374	0.001	-0.178	0.038	0.020	0.818
PPR	-0.337	0.001	-0.175	0.041	0.032	0.709

MPV: 平均血小板体积; PDW: 血小板分布宽度; MPV/PDW: 平均血小板体积与血小板分布宽度比值;

MPR: 平均血小板体积与血小板计数的比值; PPR: 平均血小板分布宽度与血小板计数的比值;

ESR: 红细胞沉降率; CRP: C 反应蛋白; SUA: 尿酸。

2.4 急性期痛风患者 MPR 和 PPR 评估疾病活动性的 ROC 曲线分析

以急性期痛风患者的 MPR 和 PPR 绘制 ROC 曲线,MPR 和 PPR 的曲线下面积(AUC)分别为 0.720(95% CI 为 0.641 ~ 0.798, $P = 0.001$)和 0.699(95% CI 为 0.617 ~ 0.780, $P = 0.001$),见图 1。MPR 评估疾病活动性的约登指数为 0.365 时,敏感性为 87.7%,特异性为 51.2%;PPR 评估疾病活动性的约登指数为 0.317 时,敏感性为 89.0%,特异性为 57.3%。

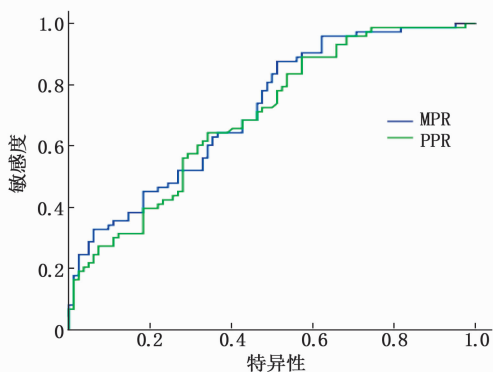


图 1 急性期痛风患者 MPR 和 PPR 评估疾病活动性的 ROC 曲线

3 讨论

痛风急性发作时可表现为关节红、肿、痛、热和功能受限,病情反复发作后可出现关节破坏、肾脏损害和心脑血管病变等并发症^[8-9]。痛风急性期与间歇期治疗的侧重点是不一样的,痛风急性期的治疗以抗炎和止痛为主,而痛风间歇性的治疗则以降低尿酸水平和预防痛风急性发作为主,在急性期一般不主张降尿酸治疗^[10]。传统的痛风急性期和间歇期的鉴别主要依赖于患者的临床表现及 ESR、CRP 水平,但因为患者的耐受程度不同,ESR、CRP 水平易受其他因素影响,导致痛风急性期和间歇期鉴别困难,进而影响痛风的规范化治疗。

痛风是一种炎症性疾病,尿酸盐结晶触发的 NLRP3/IL-1 β 通路的激活在痛风炎症的发生发展中起着关键性的作用^[11-12]。IL-1 拮抗剂在痛风治疗中的应用也提示了 IL-1 参与痛风发作的炎症机制^[13]。IL-1 除了参与炎症反应外,IL-1 α 、IL-1 β 升高可促进促血小板生成素的产生,促进造血祖细胞向生成血小板的巨核细胞分化,同时 IL-1 α 可作用于巨核细胞释放更多的血小板^[14]。

研究^[3]发现痛风患者血浆中可溶性糖蛋白 VI (sGPVI)的水平明显高于正常对照组,尤其在急性发作期最为显著,而 sGPVI 是血小板活化的标志,提示痛风发作的过程中也存在着血小板活化。

近年来研究^[15-19]显示,血液学参数如中性粒细胞与淋巴细胞比值(NLR)、单核细胞与淋巴细胞比值(MLR)、血小板与淋巴细胞比值(PLR)、红细胞分布宽度(RDW)和 MPV 等与炎症有关,在类风湿关节炎、肌炎/皮炎、系统性硬化症、大动脉炎和强直性脊柱炎等疾病中,上述指标与临床表现、疾病活动性、疗效及预后等密切相关。KADIYORAN C 等^[20]研究发现,MLR、RDW 和 NLR 可能是痛风发作的有力预测指标,痛风发作时 MPV 和 PLR 的改变可能与全身炎症反应有关。本研究结果显示,急性期痛风组 MPR、PPR 低于对照组和间歇期痛风组,差异均有统计学意义($P < 0.05$);间歇期痛风组 MPR 高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);治疗前后的 MPR、PPR 差异有统计学意义($P < 0.05$);急性期痛风患者 MPV、PDW、MPV/PDW、MPR、PPR 与 ESR 均呈显著负相关($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),MPR、PPR 与 CRP 呈显著负相关($P < 0.05$),MPV、PDW、MPV/PDW、MPR、PPR 与尿酸均无相关性($P > 0.05$)。以急性期痛风患者的 MPR 和 PPR 绘制 ROC 曲线,MPR 和 PPR 的曲线下面积(AUC)分别为 0.720(95% CI 为 0.641 ~ 0.798, $P = 0.001$)和 0.699(95% CI 为 0.617 ~ 0.780, $P = 0.001$)。MPR 评估疾病活动性的约登指数为 0.365 时,敏感性为 87.7%,特异性为 51.2%;PPR 评估疾病活动性的约登指数为 0.317 时,敏感性为 89.0%,特异性为 57.3%。

综上所述,MPR、PPR 在评估痛风患者疾病活动性及治疗情况方面有一定的临床应用价值。

参考文献

- [1] NEOGI T. Clinical practice of Gout [J]. N Engl J Med, 2011, 364(5): 443-52.
- [2] SO A, BUSSO N. Update on gout 2012 [J]. Joint Bone Spine, 2012, 79(6): 539-543.
- [3] PUNZI L, SCANU A, SPINELLA P, et al. One year in review 2018: gout [J]. Clin Exp Rheumatol, 2019, 37(1): 1-11.
- [4] JENNE C N, KUBES P. Platelets in inflammation and infection [J]. Platelets, 2015, 26(4): 286-292.
- [5] CONWAY R, MURPHY CL, MADIGAN A, et al. Increased platelet reactivity as measured by plasma glycoprotein VI in gout [J]. Platelets, 2018, 29(8): 821-826.
- [6] 庞雨冰,周玮,刘家欢,等.中性粒细胞/淋巴细胞与血小板/淋巴细胞比值对痛风疾病活动及治疗后病情的评估 [J]. 实用医学杂志, 2018, 34(20): 3441-3444.
- [7] ALETAHA D, NEOGI T, SILMAN A J, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative [J]. Arthritis Rheum, 2010, 62(9): 2569-2581.
- [8] ROBINSON P C. Gout - An update of aetiology, genetics, comorbidities and management [J]. Maturitas, 2018, 118: 67-73.
- [9] HUANG W S, LIN C L, TSAI C H, et al. Association of gout with CAD and effect of antigout therapy on CVD risk among gout patients [J]. J Investig Med, 2020, 68(5): 972-979.
- [10] ASLAM F, MICHET C. My treatment approach to gout [J]. Mayo Clin Proc, 2017, 92(8): 1234-1247.
- [11] SZEKANECZ Z, SZAMOSI S, KOVÁCS GE, et al. The NLRP3 inflammasome-interleukin 1 pathway as a therapeutic target in gout [J]. Arch Biochem Biophys, 2019, 670: 82-93.
- [12] SO A K, MARTINON F. Inflammation in gout: mechanisms and therapeutic targets [J]. Nat Rev Rheumatol, 2017, 13(11): 639-647.
- [13] CHENG R, WU Z W, LI M M, et al. Interleukin-1 β is a potential therapeutic target for periodontitis: a narrative review [J]. Int J Oral Sci, 2020, 12(1): 2-10.
- [14] COULDWELL G, MACHLUS K R. Modulation of megakaryopoiesis and platelet production during inflammation [J]. Thromb Res, 2019, 179: 114-120.
- [15] BOULOS D, PROUDMAN S M, METCALF R G, et al. The neutrophil-lymphocyte ratio in early rheumatoid arthritis and its ability to predict subsequent failure of triple therapy [J]. Semin Arthritis Rheum, 2019, 49(3): 373-376.
- [16] HA Y J, HUR J, GO D J, et al. Baseline peripheral blood neutrophil-to-lymphocyte ratio could predict survival in patients with adult polymyositis and dermatomyositis: A retrospective observational study [J]. PLoS One, 2018, 13(1): e0190411.
- [17] YAYLA M E, İLGEN U, OKATAN İE, et al. Association of simple hematological parameters with disease manifestations, activity, and severity in patients with systemic sclerosis [J]. Clin Rheumatol, 2020, 39(1): 77-83.
- [18] PAN L L, DU J, LI T T, et al. Platelet-to-lymphocyte ratio and neutrophil-to-lymphocyte ratio associated with disease activity in patients with Takayasu's arteritis: a case-control study [J]. BMJ Open, 2017, 7(4): e014451.
- [19] SONG G G, LEE Y H. Red cell distribution width, platelet-to-lymphocyte ratio, and mean platelet volume in ankylosing spondylitis and their correlations with inflammation: a meta-analysis [J]. Mod Rheumatol, 2019: 1-6.
- [20] KADIYORAN C, ZENGİN O, CIZMECIOĞLU H A, et al. Monocyte to Lymphocyte Ratio, Neutrophil to Lymphocyte Ratio, and Red Cell Distribution Width are the Associates with Gouty Arthritis [J]. Acta Medica (Hradec Kralove), 2019, 62(3): 99-104.