

· 综 述 ·

平均血小板体积与心房颤动相关性研究进展

郑美芳^{1,2}, 顾翔^{2*}, 鲍正宇², 王震², 陈维娜^{1,2}, 姜江^{1,2}

(¹ 大连医科大学第二临床学院内科学, 大连 116000; ² 苏北人民医院心血管内科, 扬州 225000)

【摘 要】 心房颤动(AF)的主要严重危害是局部血栓形成后脱落,并随血液循环到达全身各处血管,引发脑卒中和其他血栓栓塞事件。血小板活化是血栓形成机制中的重要组成部分,其中平均血小板体积(MPV)为血小板活性标志物之一,其检测手段较其他血小板活性标志物更简单、经济,且临床获取更广泛、便捷。国内外多项研究显示 MPV 与 AF、AF 的发生及 AF 相关卒中风险有关,本文拟对该领域相关研究进行综述,旨在为预防 AF 及其相关卒中提供理论依据。

【关键词】 心房颤动;卒中;平均血小板体积;血栓形成;复发

【中图分类号】 R558

【文献标志码】 A

【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2020.02.037

Research progress on relationship between mean platelet volume and atrial fibrillation

ZHENG Mei-Fang^{1,2}, GU Xiang^{2*}, BAO Zheng-Yu², WANG Zhen², CHEN Wei-Na^{1,2}, JIANG Jiang^{1,2}

(¹Department of Internal Medicine, Second Clinical College, Dalian Medical University, Dalian 116000, China; ²Department of Cardiology, Northern Jiangsu People's Hospital, Yangzhou 225000, China)

【Abstract】 The serious risk of atrial fibrillation (AF) is stroke and other thromboembolic events caused by local thrombosis that sheds off and travels in blood circulation to blood vessels throughout the body. Platelet activation is an important part of the mechanism of thrombosis, where mean platelet volume (MPV) serves as one of the markers of platelet activity. Its testing is simpler, more economical, more widely available, and more convenient than others. A number of studies at home and abroad have shown that MPV is related to AF itself, the occurrence of AF, and the risk of AF-related stroke. This review aimed to provide a more complete theoretical basis for the prevention of AF-related stroke.

【Key words】 atrial fibrillation; stroke; mean platelet volume; thrombosis; recurrence

This work was supported by the Major Clinical Projects of Department of Science and Technology of Jiangsu Province (BL2013022).

Corresponding author: GU Xiang, E-mail: guxiang@yzu.edu.cn

在心房颤动(atrial fibrillation, AF)引起的血栓栓塞事件中,脑卒中的年发生率是其他栓塞事件发生的8倍(1.92%和0.24%)^[1],且AF与脑卒中的发生独立相关^[2]。研究认为,血小板活化是血栓形成机制中的重要组成部分^[3]。血小板活化的标志物包括平均血小板体积(mean platelet volume, MPV)、可溶性P选择素、血小板因子4和糖蛋白Ⅱb/Ⅲa等。其中MPV是衡量血小板大小的精确指标,是全血细胞计数分析中的常规项目,其检测方法较其他血小板活性标志物更便捷、廉价。已有研究表明,

高MPV是发生血栓栓塞性疾病的危险因素,MPV与血栓形成独立相关^[4,5]。另有研究表明,MPV增高与并发AF有关,MPV可用于预测并发AF的风险^[6,7]。同时,MPV还可预测AF患者的卒中风险^[8-10],尤其适用于血栓危险度评分(CHADS2) < 2分的AF患者,这在AF患者脑卒中的预防管理中具有补充作用^[11]。另有学者认为,可将血小板活化作为AF电复律后复发的标志,尤其适用于无症状性AF患者^[12]。本文对该领域相关研究进行综述,旨在为预防AF相关卒中提供理论依据。

收稿日期: 2019-06-09; 接受日期: 2019-08-12

基金项目: 江苏省科技厅重大临床专项(BL2013022)

通信作者: 顾翔, E-mail: guxiang@yzu.edu.cn

1 MPV 和血栓形成的关系

血小板是一种直径为 $2\sim 3\ \mu\text{m}$ 具有生物活性的去核细胞,平均寿命约 $7\sim 8\ \text{d}$,在止血、炎症反应和血栓形成等生理和病理过程中扮演重要角色。MPV 是一项临床检测指标,正常范围为 $7\sim 11\ \text{fl}$,可以反映血小板活化水平或血小板产生率的变化,与血栓形成密切相关。事实上,与较小的血小板相比,较大的血小板含有更多的致密颗粒,能释放更多的血栓素 A₂ 和 β -血栓蛋白,表达更多的糖蛋白 IIb/IIIa 受体。也就是说,MPV 水平与血小板活性呈正相关,而血小板活性增强与血栓形成密切相关^[13]。其它血小板活性标志物(如可溶性 P 选择素、血小板因子 4 和糖蛋白 IIb/IIIa 等^[6])的检测手段复杂、耗时长且费用昂贵,不能常规应用于实际临床工作;而 MPV 作为血细胞分析中的常规指标,临床获取便利(在门诊和住院期间均可获得),且价格低廉,可广泛应用于临床工作。已有报道显示,高 MPV 水平与多种心脑血管相关栓塞性疾病有关^[13-17]。Koupenova 等^[18]研究指出,MPV 升高与下肢深静脉血栓及急性心肌梗死的发生风险增加有关,且 MPV 增高被认为是静脉血栓栓塞症的预测因子。不过,Noris 等^[19]认为 MPV 的巨大变异性(血小板计数、性别、年龄和种族,以及用于 MPV 测量的方法的标准化程度均可影响 MPV 值)使得研究结论不能判断临床中单个患者的 MPV 值是否异常,且 MPV 与血栓栓塞的因果关系不明。与此同时,Farah 等^[20]在一项回顾性研究中发现,中性粒细胞与淋巴细胞比值(ratio of neutrophils to lymphocytes, NLR)是卒中及预后的良好预测因子,但 MPV 水平与卒中及其预后无关,且 MPV 和 NLR 无交互作用。因此需进一步的前瞻性研究来证明 MPV 与卒中的关系。

2 MPV 与 AF 的相关性

2.1 MPV 与 AF 本身的相关性

研究发现,AF 患者具有较高的 MPV 水平,其中部分学者认为 MPV 增高与 AF 患者的伴随疾病(如糖尿病、高血压、心力衰竭等)有关^[21],而另一部分学者则证实 AF 本身可以导致血小板活化和 MPV 增高^[22]。为排除伴随疾病对 MPV 的影响,研究人员选取了 36 例不伴随任何疾病的男性持续性 AF 患者,所有患者均进行了电复律治疗,在 1 个月后观察并比较维持窦性心律的患者与期间曾有 AF 复发患者电复律治疗前后血小板活性指标 CD62、CD42

和 MPV 的变化。结果显示,电复律后所有患者的血小板活性指标均较电复律前下降,且维持窦性心律患者下降更明显。因此研究者认为 AF 本身会导致血小板活性的增加和 MPV 的增高,而与伴随疾病无关^[22]。然而随后有学者指出上述研究未排除抗栓药物对 MPV 的影响。Tekin 等^[23]对 107 例非瓣膜型 AF 患者和 112 例资料配对的窦性心律患者进行回顾性分析,结果发现前者的 MPV 值和白细胞计数较后者均明显增高,而 2 组间血小板计数、血细胞比容比较差异无统计学意义;经 logistic 回归分析显示,MPV 水平和白细胞计数与 AF 疾病本身独立相关。不仅如此,国内研究也进行了相关分析。郑祥等^[24]将 134 例不同类型的非瓣膜型 AF 患者与 55 例非 AF 患者的 MPV 值进行对比分析,并根据 CHA₂DS₂-VASc 评分(CHADS₂ 的拓展版本)和出血风险评分(HAS-BLED)进行危险分层,研究各亚组间 MPV 的变化和意义。结果显示,AF 组患者 MPV 值比非 AF 组高,尤其表现在持续性 AF 和永久性 AF 患者中;研究还发现 MPV 水平与 CHA₂DS₂-VASc 评分高低有关,与 HAS-BLED 评分无关,因此认为 MPV 水平对栓塞风险和出血风险均高的 AF 患者的抗凝策略选择具有补充作用。

2.2 MPV 与并发 AF 的相关性

有研究表明,MPV 是一些其他疾病的患者并发 AF 的危险因素。Turgut 等^[6]在研究糖尿病患者并发 AF 的危险因素中发现,相比于糖尿病窦性心律患者,糖尿病合并 AF 患者的 MPV 值明显增高,且差异具有统计学意义;二分类 logistic 回归分析显示,MPV、微量白蛋白尿、糖化血红蛋白是糖尿病患者并发 AF 的危险因素,多元 logistic 回归分析显示,MPV 是唯一与 AF 独立相关的变量($OR = 2.659$; $95\%CI\ 1.286\sim 5.498$; $P = 0.008$)。在另一项研究中^[7],研究人员将 90 例患有阻塞性呼吸睡眠暂停综合征(obstructive sleep apnea syndrome, OSAS)的患者分为 OSAS 伴 AF 组(40 例)和 OSAS 伴窦性心律组(50 例),2 组患者基线资料等比较具有均衡性,且血液标本的测量均在 30 min 内完成。研究发现,OSAS 伴 AF 组患者 MPV 值较另一组高,多元 logistic 回归分析显示 MPV、呼吸暂停低通气指数与 AF 密切相关,且呼吸暂停低通气指数和 MPV 呈正相关。受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线分析得出 MPV 为 $9.4\ \text{fl}$ 时,其预测 OSAS 患者并发 AF 的灵敏度为 70%,特异性为 63%。类似的,国内一项关于住院高血压患者并发 AF 的危险因素分析指出,左室内径、MPV、脉压增大、年

龄是高血压患者并发 AF 的独立危险因素^[25]。

2.3 MPV 与 AF 患者卒中风险的相关性

Hong 等^[8]通过 Cox 比例风险回归模型对 265 例接受心室率或者节律控制的 AF 患者发生脑卒中的因素进行分析,结果发现高 MPV 水平(≥ 7.85 fl)、高 CHADS2 评分(≥ 2 分)和对心室率控制的缺乏是缺血性脑卒中发生的独立危险因素,且与性别及是否抗凝治疗无关。这项研究同时也提示在高 MPV 水平和高 CHADS2 评分的 AF 患者中,心室率的控制十分必要。Bayar 等^[9]根据脑卒中或短暂性脑缺血发作(transient ischemic attack, TIA)病史的有无将 90 例阵发性房颤(paroxysmal atrial fibrillation, PAF)患者分为有症状组和无症状组,统计分析显示 2 组患者间的基本特征(如年龄、性别、吸烟、伴随疾病等)无统计学差异,有症状组的 MPV 值较无症状组 MPV 值高[(11.1 ± 1.3)和(9.1 ± 1.0)fl, $P < 0.001$],通过 ROC 曲线分析得出 MPV 预测脑卒中或 TIA 的最佳截断点为 9.85 fl,此时灵敏度为 87%,特异度为 78%。该研究结果提示 MPV 可作为 PAF 脑卒中发生风险的预测因子。另一项来自韩国的研究^[10]也得出类似结论。研究人员对 200 例 AF 患者的 MPV、N 末端脑钠肽前体、高敏 C-反应蛋白进行统计分析,主要终点事件是缺血性脑卒中的发生,根据 MPV 水平将患者分为高、中、低 3 组,结果表明高 MPV 组(≥ 8.9 fl)卒中发生率较低 MPV 组(≤ 8.0 fl)明显增高,利用 Cox 比例风险回归模型校正年龄、性别、伴随疾病、CHADS2 等因素后发现,高 MPV 水平是 AF 患者发生脑卒中的独立危险因素。该研究继续通过 ROC 曲线得出,MPV 达到 8.85 fl 时,其预测脑卒中或 TIA 发生的灵敏度为 71%,特异度为 69%。该研究提示 MPV 对 AF 患者脑卒中的发生具有预测价值,且在低或中等血栓栓塞风险(CHADS2 < 2 分)的患者中其预测价值更高,认为 MPV > 8.85 fl 的 AF 患者在未接受抗凝治疗的情况下具有很高的卒中风险。2017 年发表的一篇关于抗凝血酶 III 和 MPV 与 AF 患者脑卒中或左房血栓的关系研究指出,高 MPV、缺乏抗凝血酶 III 是 AF 患者脑卒中或左房血栓的危险因素,且与抗血小板治疗、抗凝治疗、高 CHA2DS2-VASc 评分无关^[26]。除此之外, Gul 等^[27]将 297 例急性缺血性脑卒中患者依据是否合并非瓣膜型 AF 分为 2 组,经统计分析发现,合并 AF 的卒中患者 MPV 值显著高于不合并 AF 的卒中患者,提示 MPV 可作为非瓣膜型 AF 患者卒中发生的危险因素。然而,一项荟萃分析提示纤溶酶原激活物抑制剂-1、抗凝血酶复合物与 AF 卒中密切相关,

但 MPV 与 AF 卒中的相关性证据不足,仍需进行更多的研究^[28]。

2016 年欧洲心脏病学会指出,所有 AF 患者均应进行 CHA2DS2-VASc 评分,并评估血栓栓塞风险(证据级别 A);CHA2DS2-VASc 评分 ≥ 2 分的男性或 ≥ 3 分的女性 AF 患者应接受长期抗凝治疗(证据级别 A)^[2]。但 CHA2DS2-VASc 评分 < 2 分的 AF 患者是否无需抗凝治疗呢?在实际的临床工作中,CHA2DS2-VASc 评分 < 2 分的患者发生脑卒中的情况并不罕见。结合以上研究成果,笔者认为 MPV 可作为 AF 患者发生卒中的危险因素,监测 MPV 水平对 CHA2DS2-VASc < 2 分的 AF 患者抗凝治疗策略的选择具有补充作用。

3 小结与展望

关于 MPV 与 AF 的探索是目前一个较新颖的领域。总结当前的研究成果,MPV 是血小板活化的指标之一,在血栓形成中起重要作用,与多种心脑血管疾病相关。MPV 与 AF 本身独立相关,是患者并发 AF 的危险因素;并且高 MPV 水平是 AF 患者发生卒中风险的独立危险因素,且对低或中等风险(CHADS2 < 2 分)的 AF 患者卒中风险的预测价值更大。因此,监测 MPV 水平有助于临床医师对低或中等卒中风险的 AF 患者抗凝治疗策略作出选择。另外,MPV 作为全血细胞计数中的常规项目,检测便捷,临床获取更加便利,可被广泛地应用于临床。但目前仍有部分证据否认 MPV 在疾病诊断和栓塞风险预测方面的价值,提示我们需进行更大量、更可靠的研究。

【参考文献】

- [1] 黄从新, 张澍, 黄德嘉, 等. 心房颤动: 目前的认识和治疗的建议——2018[J]. 中国心脏起搏与心电生理杂志, 2018, 22(4): 315-368. DOI: 10.13333/j.cnki.cjpe.2018.04.001. Huang CX, Zhang S, Huang DJ, et al. Current knowledge and management recommendations of atrial fibrillation: 2018[J]. Chin J Cardiac Arrhythm, 2018, 22(4): 315-368. DOI: 10.13333/j.cnki.cjpe.2018.04.001.
- [2] Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS[J]. Eur Heart J, 2016, 37(38): 2893-2962. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw210.
- [3] Lim HS, Willoughby SR, Schultz C, et al. Effect of atrial fibrillation on atrial thrombogenesis in humans: impact of rate and rhythm[J]. J Am Coll Cardiol, 2013, 61(8): 852-860. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.11.046.
- [4] Martin JF, Bath PM, Burr ML. Influence of platelet size on outcome after myocardial infarction[J]. Lancet, 1991, 338(8780):

- 1409-1411.
- [5] Pafili K, Penlioglou T, Mikhailidis DP, *et al.* Mean platelet volume and coronary artery disease[J]. *Curr Opin Cardiol*, 2019, 34(4): 390-398. DOI: 10.1097/hco.0000000000000624.
- [6] Turgut O, Zorlu A, Kilicli F, *et al.* Atrial fibrillation is associated with increased mean platelet volume in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. *Platelets*, 2013, 24(6): 493-497. DOI: 10.3109/09537104.2012.725876.
- [7] Akyuz A, Akkoyun DC, Degirmenci H, *et al.* Atrial fibrillation is associated with increased mean platelet volume and apnea hypopnea index in patients with obstructive sleep apnea[J]. *Angiology*, 2015, 66(6): 525-530. DOI: 10.1177/0003319714548567.
- [8] Hong SP, Choi DH, Kim HW, *et al.* Stroke prevention in patients with non-valvular atrial fibrillation: new insight in selection of rhythm or rate control therapy and impact of mean platelet volume[J]. *Curr Pharm Des*, 2013, 19(32): 5824-5829. DOI: 10.2174/13816128113199990075.
- [9] Bayar N, Arslan S, Cagirci G, *et al.* Usefulness of mean platelet volume for predicting stroke risk in paroxysmal atrial fibrillation patients[J]. *Blood Coagul Fibrinolysis*, 2015, 26(6): 669-672. DOI: 10.1097/mbc.0000000000000334.
- [10] Ha SI, Choi DH, Ki YJ, *et al.* Stroke prediction using mean platelet volume in patients with atrial fibrillation[J]. *Platelets*, 2011, 22(6): 408-414. DOI: 10.3109/09537104.2011.560306.
- [11] Choi DH, Kang SH, Song H. Mean platelet volume: a potential biomarker of the risk and prognosis of heart disease[J]. *Korean J Intern Med*, 2016, 31(6): 1009-1017. DOI: 10.3904/kjim.2016.078.
- [12] Makowski M, Smorag I, Bissinger A, *et al.* Effect of sinus rhythm restoration on platelet function in patients with lone atrial fibrillation[J]. *Int J Cardiol*, 2014, 172(1): e22-23. DOI: 10.1016/j.ijcard.2013.12.093.
- [13] Korniluk A, Koper-Lenkiewicz OM, Kaminska J, *et al.* Mean platelet volume (MPV): new perspectives for an old marker in the course and prognosis of inflammatory conditions[J]. *Mediators Inflamm*, 2019, 2019: 9213074. DOI: 10.1155/2019/9213074.
- [14] 唐伯儒. 平均血小板体积与心脑血管疾病的研究进展[J]. *中国老年学杂志*, 2018, 38(8): 2030-2032. DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2018.08.095.
- Tang BR. Research progress of mean platelet volume and cardiovascular and cerebrovascular diseases[J]. *Chin J Gerontol*, 2018, 38(8): 2030-2032. DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2018.08.095.
- [15] Wan ZF, Zhou D, Xue JH, *et al.* Combination of mean platelet volume and the GRACE risk score better predicts future cardiovascular events in patients with acute coronary syndrome[J]. *Platelets*, 2014, 25(6): 447-451. DOI: 10.3109/09537104.2013.830708.
- [16] Li B, Liu X, Cao ZG, *et al.* Elevated mean platelet volume is associated with silent cerebral infarction[J]. *Intern Med J*, 2014, 44(7): 653-657. DOI: 10.1111/imj.12454.
- [17] Chu SG, Becker RC, Berger PB, *et al.* Mean platelet volume as a predictor of cardiovascular risk: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Thromb Haemost*, 2010, 8(1): 148-156. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2009.03584.x.
- [18] Koupenova M, Kehrel BE, Corkrey HA, *et al.* Thrombosis and platelets: an update[J]. *Eur Heart J*, 2017, 38(11): 785-791. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw550.
- [19] Noris P, Melazzini F, Balduini CL. New roles for mean platelet volume measurement in the clinical practice? [J]. *Platelets*, 2016, 27(7): 607-612. DOI: 10.1080/09537104.2016.1224828.
- [20] Farah R, Samra N. Mean platelets volume and neutrophil to lymphocyte ratio as predictors of stroke[J]. *J Clin Lab Anal*, 2018, 32(1): 210-215. DOI: 10.1002/jcla.22189.
- [21] Choudhury A, Chung I, Blann AD, *et al.* Elevated platelet micro-particle levels in nonvalvular atrial fibrillation: relationship to p-selectin and antithrombotic therapy[J]. *Chest*, 2007, 131(3): 809-815. DOI: 10.1378/chest.06-2039.
- [22] Makowski M, Smorag I, Makowska J, *et al.* Platelet reactivity and mean platelet volume as risk markers of thrombogenesis in atrial fibrillation[J]. *Int J Cardiol*, 2017, 235: 1-5. DOI: 10.1016/j.ijcard.2017.03.023.
- [23] Tekin G, Tekin YK, Sivri N, *et al.* Mean platelet volume in patients with nonvalvular atrial fibrillation[J]. *Blood Coagul Fibrinolysis*, 2013, 24(5): 537-539. DOI: 10.1097/MBC.0b013e32835facb3.
- [24] 郑祥, 陈达开, 杨晓明. 非瓣膜病心房颤动患者平均血小板体积的变化和意义[J]. *心电与循环*, 2018, 37(2): 99-102.
- Zheng X, Chen DK, Yang XM. The changes of mean platelet volume and its significance in non-valvular atrial fibrillation patients[J]. *J Electrocardiol Circ*, 2018, 37(2): 99-102.
- [25] 刘倩, 张鹏强, 丁彦春, 等. 住院高血压患者心房颤动的患病率及其危险因素分析[J]. *中国循环杂志*, 2019, 34(2): 154-158. DOI: 10.3969/j.issn.1000-3614.2019.02.009.
- Liu Q, Zhang PQ, Ding YC, *et al.* The prevalence and the risk factors of atrial fibrillation in in-hospital hypertensive patients[J]. *Chin Circ J*, 2019, 34(2): 154-158. DOI: 10.3969/j.issn.1000-3614.2019.02.009.
- [26] Choi SW, Kim BB, Choi DH, *et al.* Stroke or left atrial thrombus prediction using antithrombin III and mean platelet volume in patients with nonvalvular atrial fibrillation[J]. *Clin Cardiol*, 2017, 40(11): 1013-1019. DOI: 10.1002/clc.22759.
- [27] Gul SS, Gozke E. Mean platelet volume in patients with acute ischemic stroke with nonvalvular atrial fibrillation[J]. *Clin Lab*, 2018, 64(11): 537-539. DOI: 10.7754/Clin. Lab.2018.180543.
- [28] Wu N, Chen X, Cai T, *et al.* Association of inflammatory and hemostatic markers with stroke and thromboembolic events in atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis[J]. *Can J Cardiol*, 2015, 31(3): 278-286. DOI: 10.1016/j.cjca.2014.12.002.

(编辑: 张美)