

•短篇论著•

血小板参数与克罗恩病疾病活动度相关性的研究

王婷婷 谢荃沁 张 娜

【摘要】 目的 回顾性研究血小板参数与克罗恩病 (CD) 疾病活动度的关系, 并分析血小板参数对 CD 疾病活动度的评估价值。**方法** 选择 2019 年 5 月至 2021 年 3 月于常州市第一人民医院住院治疗并接受小肠镜检查的 68 例 CD 患者作为研究对象 (设为 CD 组), 另选择同期该院体检中心的 50 名健康体检者设为健康对照组。检测所有受试者的血小板计数 (PLT)、血小板分布宽度 (PDW) 并进行比较。采用 Pearson 相关系数法分析 PLT、PDW 与克罗恩病活动指数 (CDAI)、CD 简化内镜评分 (SES-CD)、C 反应蛋白 (CRP) 之间的相关性。采用 ROC 曲线分析 PLT、PDW 和 CRP 对 CD 患者临床及内镜下活动度的评估价值。根据 CDAI 将 CD 患者分为活动期组和缓解期组, 从活动期组中随机选择 22 例患者, 观察患者治疗前后的 PLT、PDW 水平变化。**结果** 与健康对照组相比, 活动期组和缓解期组的 PLT 水平均升高, 且活动期组高于缓解期组; 与健康对照组相比, 活动期组和缓解期组的 PDW 水平均降低, 且活动期组低于缓解期组, 差异均有统计学意义 (P 均 < 0.05)。CD 患者的 PLT 与 CDAI、SES-CD、CRP 均呈正相关 (P 均 < 0.05), 而 PDW 与 CDAI、SES-CD、CRP 均呈负相关 (P 均 < 0.05)。ROC 曲线分析结果显示, PLT、PDW 和 CRP 评估 CD 临床活动度的曲线下面积 (AUC) 分别为 0.720、0.702 和 0.836, 评估 CD 内镜下活动度的 AUC 分别为 0.737、0.747 和 0.610。22 例经药物治疗达到临床缓解后的 CD 活动期患者, 其治疗后的 PLT 水平显著低于治疗前 ($P < 0.05$)。**结论** CD 患者的 PLT、PDW 与 CDAI、SES-CD、CRP 均密切相关。CD 患者的 CRP 对 CD 临床活动度的评估价值较高, 而 PDW 对 CD 内镜下活动度的评估价值较高。

【关键词】 克罗恩病; 疾病活动度; 血小板分布宽度

DOI: 10.3969/j.issn.1673-534X.2024.06.013

克罗恩病 (CD) 属于炎症性肠病 (IBD), 是一种与遗传、免疫、环境等多种因素有关的慢性非特异性炎症性疾病。IBD 的病因和发病机制均尚未明确。研究表明, IBD 患者由于肠道长期存在慢性炎症, 使得肠黏膜屏障受损和凝血功能异常, 进而启动凝血系统、拮抗天然抗凝机制、减少纤维蛋白溶解、增加血小板计数 (PLT) 和诱发血管内皮功能紊乱, 导致 IBD 患者体内处于高凝状态并出现肠道微血栓^[1]。血小板在这一病理变化过程中不仅参与了血液凝固过程的各个环节, 还与炎

症反应的发生密切相关。研究表明, IBD 患者由于长期受到炎症刺激, 导致反应性血小板增多^[2]。基于此, 本研究检测了 68 例 CD 患者的 PLT 和血小板分布宽度 (PDW), 并探究其与 CD 疾病活动度的关系, 以期对 CD 的诊治提供参考依据。

1 研究对象与方法

1.1 研究对象

选择 2019 年 5 月至 2021 年 3 月于常州市第一人民医院住院治疗并接受小肠镜检查的 68 例 CD 患者作为研究对象 (设为 CD 组), 其中男性 38 例, 女性 30 例, 年龄 13~62 岁, 平均年龄为 (33.90 ± 11.20) 岁。另选择同期该院体检中心的 50 位健康体检者设为健康对照组, 其中男性 28 人, 女性 22 人, 年龄 18~60 岁, 平均年龄为

作者单位: 213000 常州市第一人民医院消化内科 (王婷婷、谢荃沁); 213000 常州市武进人民医院普外科 (张娜)

通信作者: 张娜, Email: 13218360595@163.com

(32.50±13.05) 岁。纳入标准:(1) CD 患者的诊断均符合《炎症性肠病诊断与治疗的共识意见(2018 年,北京)》^[3] 中的 CD 诊断标准;(2) 自愿参与研究,并签署知情同意书。排除标准:(1) CD 患者在留取血样前 8 周,曾应用过可引起血小板或凝血功能异常的药物(如口服抗凝药、非甾体抗炎药和避孕药等);(2) 有肝、肾功能异常;(3) 合并骨髓增生性疾病或恶性肿瘤;(4) 合并严重认知障碍、痴呆等精神疾病。2 组在性别和年龄方面的差异均无统计学意义(P 均 >0.05),具有可比性。

根据克罗恩病活动指数(CDAI)将 CD 患者分为活动期组($n=42$)和缓解期组($n=26$);采用 CD 简化内镜评分(SES-CD)评估 CD 患者的内镜下活动度^[3]。

1.2 PLT、PDW 和 C 反应蛋白水平检测

采集 CD 组入院次日及健康对照组体检当日的空腹肘静脉血 8 mL,于 2 h 内使用 CELL-DYNL700 血细胞自动分析仪(购自美国雅培公司)检测 PLT、PDW 水平。使用 AU5831 型全自动生物化学分析仪(购自美国贝克曼库尔特公司)检测 CD 组的 C 反应蛋白(CRP)水平。

1.3 随访

从 CD 活动期组中随机选择 22 例患者,采用电话和门诊复查的方式对出院后患者进行为期 3 个月的随访,记录其经药物治疗(包括糖皮质激素、免疫抑制剂、生物制剂)达到临床缓解(即 CDAI 评分 <149 分)后的 PLT、PDW 水平,观察患者治疗前后的 PLT、PDW 水平变化。

1.4 统计学方法

应用 SPSS 19.0 软件对数据进行统计学分析。计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,2 组间比较采用 t 检验;多组间比较采用单因素方差分析,其中两两比较采用 LSD- t 检验。采用 Pearson 相关系数法分析 PLT、PDW 与 CDAI、SES-CD、CRP 之间的相关性。采用 ROC 曲线分析 PLT、PDW 和 CRP 对 CD 患者临床及内镜下活动度的评估价值。 $P<0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 各组的 PLT 和 PDW 水平比较

与健康对照组相比,活动期组和缓解期组的 PLT 水平均升高,且活动期组高于缓解期组,差异均有统计学意义(P 均 <0.05)。与健康对照组相比,

活动期组和缓解期组的 PDW 水平均降低,且活动期组低于缓解期组,差异均有统计学意义(P 均 <0.05)。见表 1。

表 1 各组的 PLT 和 PDW 水平比较

组别	PLT/ $\times 10^9\cdot L^{-1}$	PDW/%
健康对照组($n=50$)	220.03±37.88	13.19±2.11
缓解期组($n=26$)	285.73±89.58 ^a	12.84±3.07 ^a
活动期组($n=42$)	358.76±98.91 ^{ab}	10.67±2.22 ^{ab}

注:与健康对照组相比,^a $P<0.05$;与缓解期组相比,^b $P<0.05$

2.2 CD 患者的 PLT、PDW 与 CDAI、SES-CD、CRP 的相关性

结果显示,CD 患者的 PLT 与 CDAI、SES-CD、CRP 均呈正相关(P 均 <0.05),而 PDW 与 CDAI、SES-CD、CRP 均呈负相关(P 均 <0.05)。见表 2、表 3。

表 2 CD 患者的 PLT 与 CDAI、SES-CD、CRP 的相关性

项目	PLT	
	r 值	P 值
CDAI	0.345	0.004
SES-CD	0.446	<0.001
CRP	0.373	0.002

表 3 CD 患者的 PDW 与 CDAI、SES-CD、CRP 的相关性

项目	PDW	
	r 值	P 值
CDAI	-0.368	0.002
SES-CD	-0.504	<0.001
CRP	-0.359	0.003

2.3 PLT、PDW 和 CRP 对 CD 临床活动度的评估价值

ROC 曲线分析结果显示,CRP 评估 CD 临床活动度的曲线下面积(AUC)、敏感度和特异度均分别高于 PLT 和 PDW,提示其具有较高的评估价值。见表 4、图 1。

2.4 PLT、PDW 和 CRP 对 CD 内镜下活动度的评估价值

ROC 曲线分析结果显示,PDW 评估 CD 内镜下活动度的 AUC、特异度均分别高于 PLT 和 CRP。此 3 项指标评估 CD 内镜下活动度的敏感度均不高。见图 2、表 5。

表 4 PLT、PDW 和 CRP 对 CD 临床活动度的评估价值

项目	最佳截断值	敏感度 /%	特异度 /%	AUC	95%CI
PLT	$268.50 \times 10^9/L$	53.85	85.71	0.720	0.5939~0.8457
PDW	12.25%	65.38	78.57	0.702	0.5681~0.8367
CRP	7.35 mg/L	69.23	95.24	0.836	0.7277~0.9445

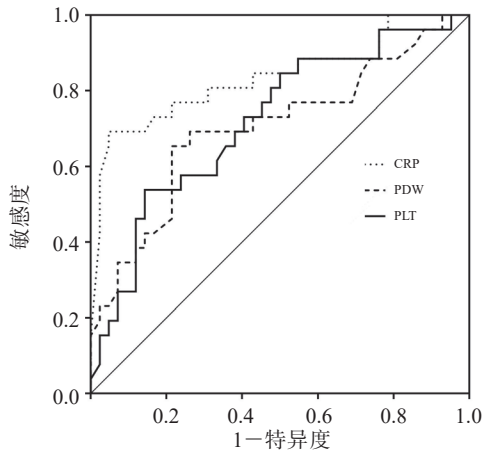


图 1 PLT、PDW 和 CRP 评估 CD 临床活动度的 ROC 曲线

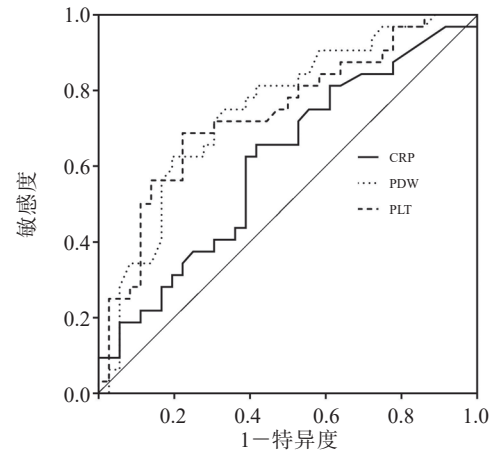


图 2 PLT、PDW 和 CRP 评估 CD 内镜下活动度的 ROC 曲线

表 5 PLT、PDW 和 CRP 对 CD 内镜下活动度的评估价值

项目	最佳截断值	敏感度 /%	特异度 /%	AUC	95%CI
PLT	$345.50 \times 10^9/L$	68.75	77.78	0.737	0.6172~0.8576
PDW	10.30%	62.50	80.56	0.747	0.6287~0.8644
CRP	19.05 mg/L	65.63	58.33	0.610	0.4751~0.7445

2.5 CD 活动期患者治疗前后的 PLT、PDW 水平变化

22 例经药物治疗达到临床缓解后的 CD 活动

期患者,其治疗后的 PLT 水平显著低于治疗前 ($P < 0.05$), 但治疗前后的 PDW 水平差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 6。

表 6 CD 活动期患者治疗前后的 PLT、PDW 水平变化

项目	治疗前	治疗后	t 值	P 值
PLT/ $\times 10^9 \cdot L^{-1}$	343.14 ± 124.47	272.41 ± 89.93	3.439	0.002
PDW/%	12.19 ± 3.05	13.20 ± 2.89	-1.246	0.226

3 讨论

近年来中国 CD 的发病率逐年升高,其已成为消化系统的常见病之一。有效评估 CD 疾病活动度,及时干预以维持疾病长期缓解十分重要。内镜检查是一种评估 CD 疾病活动度及预测复发的重要手段,但其为侵入性检查,患者接受度较低。多数 CD 患者需要长期随访复查,因此亟需寻求客观、简便、非侵入性的临床监测指标。CRP 是一种常用的血清学标志物,临床上可通过检测患者外周血 CRP 水平以评估 IBD 疾病活动度^[4]。本研究结果显示,与健康对照组相比,活动期组和缓解期

组的 PLT 水平均升高,且活动期组高于缓解期组;相关性分析结果显示,CD 患者的 PLT 与 CDAI、SES-CD、CRP 均呈正相关,这与以往研究结果相符^[4-6]。苏仁玉等^[7]的研究表明,CD 患者经输注英夫利西单抗并联合手术治疗后,其 PLT 水平降低。本研究结果显示,22 例经药物治疗达到临床缓解后的 CD 活动期患者,其治疗后的 PLT 水平显著低于治疗前,这提示 PLT 与 CD 临床活动度相关。

PDW 可反映血小板体积上的分布差异程度。本研究结果显示,与健康对照组相比,活动期组和缓解期组的 PDW 水平均降低,且活动期组低于

缓解期组,这与程成全等^[8]的研究结果相符。分析其原因,可能是 CD 活动期患者的血小板在外周血循环中代谢较快,其平均体积趋于一致,导致 PDW 水平较低。相关性分析结果显示,CD 患者的 PDW 与 CDAI、SES-CD、CRP 均呈负相关,这提示 PDW 与 CD 疾病活动度相关。此外,22 例经药物治疗达到临床缓解后的 CD 活动期患者,其治疗后的 PDW 水平虽高于治疗前,但差异无统计学意义,这可能与本研究的样本量较小有关。

基于上述结果,本研究进一步比较了 PLT、PDW 和 CRP 对 CD 患者临床及内镜下活动度的评估价值。ROC 曲线分析结果显示,PLT、PDW 和 CRP 评估 CD 临床活动度的 AUC 分别为 0.720、0.702 和 0.836,提示 CRP 对 CD 临床活动度的评估价值较高。虽然 CRP 不是 IBD 的特异性监测指标,但有研究表明其可以反映 IBD 患者的炎症反应严重程度,有助于监测患者的临床状态^[9-10]。本研究结果还显示,PLT、PDW 和 CRP 评估 CD 内镜下活动度的 AUC 分别为 0.737、0.747 和 0.610,提示 PDW 对 CD 内镜下活动度的评估价值较高。

综上所述,CD 患者的 PLT、PDW 与 CDAI、SES-CD、CRP 均密切相关。CD 患者的 CRP 对 CD 临床活动度的评估价值较高,而 PDW 对 CD 内镜下活动度的评估价值较高。鉴于本研究为单中心、小样本量的回顾性研究,本研究结论仍需大样本量、多中心的前瞻性研究予以支持。研究表明,CD40/CD40L 血小板复合物参与了 IBD 的进展过程,今后可进一步探究基于该途径的治疗手段,并阐明驱动肠道炎症反应的免疫机制^[11]。目前,生物制剂的应用在 CD 的治疗中发挥着重要作用,通过对血小板活化机制的探究,今后有望觅得新的治疗靶点。

参考文献

- 1 Zitomersky NL, Verhave M, Trenor CC 3rd. Thrombosis and inflammatory bowel disease: a call for improved awareness and prevention[J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2011, 17(1): 458-470.
- 2 Matowicka-Karna J. Markers of inflammation, activation of blood platelets and coagulation disorders in inflammatory bowel diseases[J]. *Postepy Hig Med Dosw (Online)*, 2016, 70: 305-312.
- 3 中华医学会消化病学分会炎症性肠病学组. 炎症性肠病诊断与治疗的共识意见(2018 年,北京)[J]. *中华消化杂志*, 2018, 38(5): 292-311.
- 4 姚萍,陈玲,孙健,等. 外周血内 PCT、CRP、ESR、PLT 水平对炎症性肠病的预判价值分析[J]. *国际检验医学杂志*, 2019, 40(22): 2762-2766.
- 5 张怡,王培学,马晶晶,等. 血清降钙素原评估炎症性肠病活动度 107 例初探[J]. *中华消化杂志*, 2017, 37(4): 232-237.
- 6 倪向飞. 儿童炎症性肠病血小板和凝血指标变化及其与疾病活动度的关系[J]. *养生保健指南*, 2021(7): 28.
- 7 苏仁玉,黄蓓. 静脉输注英夫利昔单抗联合手术治疗克罗恩病肛瘘的疗效及对血小板计数等指标的影响[J]. *血栓与止血学*, 2021, 27(6): 1007-1008.
- 8 程成全,胡志坚. 血小板相关参数对评估炎症性肠病活动性的临床意义[J]. *实验与检验医学*, 2020, 38(2): 248-252.
- 9 Menees SB, Powell C, Kurlander J, et al. A meta-analysis of the utility of C-reactive protein, erythrocyte sedimentation rate, fecal calprotectin, and fecal lactoferrin to exclude inflammatory bowel disease in adults with IBS[J]. *Am J Gastroenterol*, 2015, 110(3): 444-454.
- 10 Norouzinia M, Chaleshi V, Alizadeh AHM, et al. Biomarkers in inflammatory bowel diseases: insight into diagnosis, prognosis and treatment[J]. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench*, 2017, 10(3): 155-167.
- 11 Anka Idrissi D, Senhaji N, Aouiss A, et al. IL-1 and CD40/CD40L platelet complex: elements of induction of Crohn's disease and new therapeutic targets[J]. *Arch Pharm Res*, 2021, 44(1): 117-132.
- 23 Bülow Anderberg S, Luther T, Berglund M, et al. Increased levels of plasma cytokines and correlations to organ failure and 30-day mortality in critically ill Covid-19 patients[J]. *Cytokine*, 2021, 138(1): 155389.
- 24 Vasseur P, Devaure I, Sellier J, et al. High plasma levels of the pro-inflammatory cytokine IL-22 and the anti-inflammatory cytokines IL-10 and IL-1ra in acute pancreatitis[J]. *Pancreatol*, 2014, 14(6): 465-469.

(收稿日期: 2024-02-26)

(本文编辑: 周骏)

(上接第 402 页)

- 20 Mi J, Liu Z, Pei S, et al. Mendelian randomization study for the roles of IL-18 and IL-1 receptor antagonist in the development of inflammatory bowel disease[J]. *Int Immunopharmacol*, 2022, 110: 109020.
- 21 Tahtinen S, Tong AJ, Himmels P, et al. IL-1 and IL-1ra are key regulators of the inflammatory response to RNA vaccines[J]. *Nat Immunol*, 2022, 23(4): 532-542.
- 22 Hendrikx T, Walenbergh SM, Jeurissen ML, et al. Plasma IL-1 receptor antagonist levels correlate with the development of non-alcoholic steatohepatitis[J]. *Biomark Med*, 2015, 9(12): 1301-1309.

(收稿日期: 2023-12-15)

(本文编辑: 周骏)